

第102回日本精神神経学会総会

シンポジウム

アスペルガー症候群と統合失調症の脳画像所見と 認知障害の差異について

加藤 元一郎¹⁾, 野崎 昭子²⁾

1) 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室, 2) 東京武蔵野病院

アスペルガー障害と統合失調症ないしはシゾイドパーソナリティ障害の差異について、生物学的視点から検討し、特に両者における脳血流画像所見と認知障害の違いについて報告した。アスペルガー障害と統合失調症（ないしはシゾイドパーソナリティ障害）は、脳血流低下の分布パターンや認知障害のプロフィールによりに区別できることが示唆された。すなわち、アスペルガー障害では、健常対照群と比較して、右頭頂葉外側部・内側部および右上側頭回（特に女性）に明らかな血流低下が認められたのに対し、統合失調症群では、脳機能異常は両側の前頭葉の背外側部と内側部に限られていた。さらに両者の認知障害のパターンも異なり、アスペルガー症候群では、右半球障害を反映すると考えられる空間認知構成障害を中心とした非言語性学習障害のプロフィールを示した。また、アスペルガー障害で見られた右上側頭回の異常は、この障害における視線処理障害を考える上で重要と思われた。

<索引用語：アスペルガー障害，統合失調症，脳血流所見，右頭頂葉，右上側頭回>

Regional Cerebral Blood Flow Changes of Right Parietal Lobe and Superior Temporal Gyrus in Asperger's Disorder in Comparison with the Patients with Schizophrenia.

Single-photon emission computed tomography (SEPCT) and neuropsychological tests were performed in subjects with Asperger's disorder and schizophrenia with a statistical parametric mapping analysis of ^{99m}ECD-SPECT images. The SPM analysis of SPECT images demonstrated reduced regional cerebral blood flows in right parietal lobe and right superior temporal gyrus in Asperger's disorder. On the other hand, schizophrenic individuals showed mild hypoperfusions in bilateral frontal lobes. These abnormalities on SEPCT images in Asperger's disorder could be related to the cognitive dysfunction observed in the spatial working memory task and the impairment of gaze processing. The SEPCT study could be helpful to discriminate Asperger's disorder from schizophrenia.

<Keywords: Asperger's disorder, schizophrenia, regional cerebral blood flow, right parietal lobe, right superior temporal gyrus>

はじめに

アスペルガー障害ないしはアスペルガー症候群は、人と人の交流における社会的関係の障害に、興味や思考のある種の対象への極端に偏りや柔軟性の欠如した行動、ステレオタイプな行動、ルーチンへの固執などの行動障害（いわゆる、こだわ

り症状）が加わった発達障害である^{5,6,23)}。この症候群は、広汎性発達障害の一つのサブグループとされ、従来からの自閉症、特に高機能自閉症とは、発達における言語能力の遅れ（developmental language delay）が認められないことで区別され（ただし、成人の精神科臨床においては、アスペ

ルガー障害と高機能自閉症とが判別困難なこともある)、また神経心理学的には、右半球機能障害、例えば、WAIS-RのPIQがVIQよりもかなり低下するという所見(非言語性学習障害 nonverbal learning disorder; NLD)を伴うことが多いことも指摘されている^{9,15,22)}。

この障害において、臨床的に、社会的対人関係の障害が重度で、また、いわゆるこだわり症状が強迫的・反復的となり、思考の歪みが極端となり妄想的な様相をおびる時には、統合失調症やシゾイドパーソナリティ障害のケースにおける閉じこもりや妄想と鑑別が困難にみえる場合がある。アスペルガー障害のこだわり症状と本来の強迫・妄想とはおそらく基本的に異なる症状と思われる、またアスペルガー障害と統合失調症の社会的機能障害も、おそらく質的にかなり異なると思われるが、その詳細は未だ明らかではない。この点については、現在多くの研究が進められている社会神経科学(social neuroscience)の知見を基盤とした慎重な議論が必要であろう。

本稿では、上述した議論を踏まえた上で、アスペルガー症候群と統合失調症ないしはシゾイドパーソナリティ障害の差異について、生物学的視点から検討し、特に両者における脳血流画像所見と認知障害の違いについて報告したい。

アスペルガー症候群と統合失調症の SPECT画像の差異について

対象は、男性アスペルガー症候群7例(平均年齢 24.4 ± 4.5 歳)、女性アスペルガー症候群4例(平均年齢 25.5 ± 4.6 歳)、および、統合失調症6例(男性4例・女性2例、平均年齢 25.8 ± 4.6 歳)である。診断は、DSM-IVに基づき、また統合失調症群では、精神病性症状(幻覚・妄想)が少なく、自閉・社会的活動の回避が症状の中心で、抗精神病薬少量服用(ハロペリドール換算1~2mg/日)であるケースを選択した。アスペルガー症候群では、両親からの詳細な情報により、2歳までの言語発達が正常であったことを確認した(高機能自閉症と考えられるケースは除外した)。

全例、右利きで、WAIS-RのFIQは80以上であり、また脳MRIの視察法では、全例明らかな異常を認めなかった。また、ワーキングメモリ課題や前頭葉機能検査から成る神経心理学的バッテリーを施行した。

これらのケースに、Patlak法を用いた^{99m}ECD-SPECTを施行した。SPECT画像の分析には、SPM99(statistical parametric mapping)を用いた標準脳による解析により、健常群との群間比較を行い、脳血流低下部位また脳血流上昇部位を同定した。健常群のデータとしては、別に独立して作成したノーマルデータ・ベースから、年齢および性を一致させた健常例(同数例)を選択したものをを用いた。アスペルガー症候群については性別に従って、コントロールを選択した。

表1に、具体的な神経心理学的データとして、男性アスペルガー症候群7例のWAIS-Rの成績とAQ得点を示す。全例で、Autistic Quotient(AQ)得点⁷⁾が高く、またPIQとVIQの差が10以上あり、非言語性学習障害を有するものと考えられた。また、他の神経心理学的所見と比較検討した結果、この男性アスペルガー症候群で見られたPIQの低下は、空間性ワーキングメモリ障害・視覚構成行為の障害と関連するものと思われた。

SEPCT画像の分析では、男性アスペルガー症候群では、健常対照群に比較して、右頭頂葉外側部、後部帯状回を含む右頭頂葉内側部に明らかかつ有意な血流低下が認められた¹⁸⁾。また、軽度ながら、男性アスペルガー症候群では、左側前頭葉の前運動野と運動野の血流低下が見られた。右頭頂葉外側・内側部は、認知障害として検出された空間性ワーキングメモリ障害・視覚構成行為の障害と関連し、さらに左側前頭葉の前運動野と運動野の血流低下は、コミュニケーション障害・発達性協調運動障害に対応する機能異常と想定された。また、女性アスペルガー症候群では、上記の右頭頂葉外側部に加えて、右上側頭回の有意な血流低下が検出された。この右上側頭回の異常は、他者の視線や意図の認知障害に対応するものと考えら

表1 男性アスペルガー症候群の AQ と WAIS-R の成績

subjects	age	Autistic Quotient	FIQ	VIQ	PIQ
1	19	41	86	92	82
2	20	41	94	106	81
3	22	32	92	112	65
4	24	35	92	100	82
5	26	38	115	115	103
6	30	32	92	115	63
7	30	42	94	100	87

mean age: 24.4±4.47, mean FIQ: 95.0±9.2

れた。一方、統合失調症群では、SEPCT 画像上の機能異常は両側の前頭葉の背外側部と内側部に偏在し、右側の頭頂葉や上側頭回には明らかな血流低下は認められなかった。統合失調症群では、いくつかの前頭葉機能検査で軽度の異常が認められた。

考 察

以上の所見からは、まずアスペルガー症候群と統合失調症（ないしはシゾイドパーソナリティ障害）は、脳血流低下の分布パターンや認知障害のプロフィールにより区別できることが示唆された。すなわち、アスペルガー症候群では、健常対照群に比較して、右頭頂葉外側部・内側部および右上側頭回（特に女性）に明らかな血流低下が認められたのに対し、統合失調症群では、脳機能異常は両側の前頭葉の背外側部と内側部に限られていた。さらに両者の認知障害のパターンも異なり、アスペルガー症候群では、右半球障害を反映すると考えられる空間認知構成障害を中心とした非言語性学習障害のプロフィールをとるのに対して、統合失調症では、前頭葉機能検査の成績低下を示した。

アスペルガー症候群で認められた右側頭頂葉障害を基盤とする空間知覚構成障害は重要である。実際の臨床では、簡単な絵を書かせてみたり、無意味ないしは抽象図形の模写を行わせると、その障害が明らかになることが多い。統合失調症の場合とは異なる、明らかにバランスの崩れた図が表現されることが多い。また、最近、アスペルガー

症候群を、この右半球障害（非言語性学習障害）と反復こだわり行為の有無により、3群に分類しようとする試みが行われている^{16,17)}。すなわち、社会的機能障害に右半球障害（非言語性学習障害）が加わったものを social-emotional processing disorder (SEPD, 社会-情動処理障害) と呼び、一方、右半球障害を示唆する所見がなく反復こだわり行動があるものを（狭義の）アスペルガー障害と呼び、両者の合併を認めるという立場である。今後、このような細分化が可能かどうかを検討する必要がある。

また、女性のアスペルガー症候群で認められた右上側頭回の機能低下は、他者の視線や意図の認知障害に対応するものと考えられる。他者知覚は、社会的信号の認知の最も重要な領域である。他者の顔については、個人の弁別や同定、表情の認知、そして視線方向の検出が重要であり、また他者の動きについては、人は動きから情動的な信号を得るだけでなく、それに対して意図や志向性 (intentionality) があることを推測する。社会的な信号の知覚、認知、判断、推論に關与する脳領域としては、紡錘状回、扁桃体、上側頭回・溝領域、前頭葉外側部および内側部、そして、前頭葉眼窩野が重要である^{1,10,11,13,14)}。紡錘状回と扁桃体の役割とは異なり、上側頭溝領域 (superior temporal sulcus region; STS) は、視線の向きや動き、言語的・非言語的な口の動き、手の動き、手話やジェスチャー、個体の体の動きなどに呼応して活動する。いわゆる、生物学的な動き (bio-

logical motion) の認知に関与している。最近では、機能画像を応用することにより、人における上側頭溝領域の機能が詳細に検討され、視線の向きや動き、言語的・非言語的な口の動き、手の動き、手話やジェスチャー、体の動きなどの生物学的動きの刺激呈示を受けると STS が特異的に活動することが、fMRI, PET, ERP などの様々な脳賦活研究において示されている^{4,12,20,21)}。上側頭溝領域は生物学的な動き、なかでも社会的に価値のある動きに関する情報を処理していると考えられる。生物学的な動きからの情報を基にして、我々はその動きに情動的な意味や意図・志向性を与えるのであろう。社会的認知の面から見ると、対面しているものがどこを見てどんな動作をしているのか（自分に対して攻撃的な姿勢、すなわちにらみつけて牙をむき出しているのか、それとも協調的であるか、つまり横たわって目を閉じて眠っているのか）を把握する情報の分析を可能にしていると考えられる。すなわち、他者の視線を見た時、ヒトは以下の2つの処理を行うと考えられる。一つは、他者はどこを、何を見ているかという処理である。「どこ（何を）を見ている？ 私を見ている？ 別のところ？ 壁の絵を見ている？」という認知であり、自分を含めた場所や物への空間性注意と強い関連をもった処理である。もう一つは、視線の社会的な意味を解釈する、すなわち、他人のこころの状態を推測するという処理である。「なぜ私をみている？」「怒っている？ 好意的？」という認知であり、いわゆるメンタライジング (mentalizing) と関連を持った処理である。この2つの意味で、視線の認知は、他者理解の基礎になっていると考えられる。乳児はすでに他者の目に強く惹きつけられ (Batki, et al., 2000)、追視行動を示す (Hood, et al., 1998)。次第に、他者が視線を向けている先にその人の興味対象があることを理解するようになり、注意の共有 (shared attention) が可能となる。そして、このような基本的な他者認知から、他者の心の推測、共感などのより高次の社会性認知が発展するものと考えられている。実際、乳児期より目に興味を

示さない自閉症児は、それ以降の社会性獲得にも失敗する。近年この疾患群において、上側頭溝領域の形態異常や機能障害が報告されている^{8,19)}。これらの報告は、上側頭溝領域が視線認知に大きく関与している可能性、またその視線認知がより高次の社会性認知の基盤となっている可能性を強く示唆している。

また、我々は、この上側頭溝領域上半部を構成する上側頭回 (右側) に限局した損傷を有す症例を経験した。この症例は損傷後、「視線が合わない」という特徴的な症候を認めた。このケースでは、詳細な神経心理学検討により、半盲や半側空間無視の影響ではないと考えられる、他者の視線方向の判断障害が存在することが示された²⁾。また、この症例では、矢印 (→) からは方向の情報を読み取りそれに応じた行動をとることができるのに対し、視線から方向の情報を読み取ることは障害を示した³⁾。すなわち、右上側頭葉回限局損傷例では、視線方向による判断障害が出現すると同時に、視線の向きが空間性注意に与える影響が見られなかった。これらの結果からは、右上側頭葉回損傷により注意の共有の起源に強く関連している機能が障害されること、言い換えれば、上側頭溝領域が、shared attention という社会的認知の起源ともいえる機能に深く関与していることが示唆された。なお、繰り返しになるが、本例では、単なる矢印 (→) に対する注意転導反応が保たれ、また視線認知検査において眼に似た図形 (四角い眼) における向きの判断は保たれていた。このことは、視線判断はパターン認識ではなく、視線という生物学的な認知カテゴリー (ある種のメタ認知) が存在し、この機能が上側頭溝領域と深い関連を持っていることを示唆している。以上の右上側頭回の機能に関する知見は、アスペルガー障害において臨床上認められるいわゆるアイ・コンタクトの異常や視線処理障害を考える上で重要と思われる。

以上、アスペルガー症候群と統合失調症 (ないしはシゾイドパーソナリティ障害) における脳血流低下の分布パターンの差異について述べ、さら

にアスペルガー症候群で認められた右側頭頂葉障害を基盤とする空間知覚構成障害について考察し、そして、特にアスペルガー症候群で認められた右上側頭回の機能低下の対人関係障害における意義付けについて詳述した。今後も検討を重ねたい。

文 献

- 1) 秋山知子, 加藤元一郎, 鹿島晴雄: 社会的認知の神経基盤について. 脳と精神の医学, 13; 335-340, 2002
- 2) Akiyama, T., Kato, M., Muramatsu, T., et al.: A deficit in discriminating gaze direction in a case with right superior temporal gyrus lesion. *Neuropsychologia*, 44; 161-170, 2006
- 3) Akiyama, T., Kato, M., Muramatsu, T., et al.: Gaze but not arrows—a dissociative impairment after right superior temporal gyrus damage. *Neuropsychologia*, 44 (10); 1804-1810, 2006
- 4) Allison, T., Puce, A., McCarthy, G.: Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci*, 4; 267-278, 2000
- 5) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed (DSM-IV). 1994
- 6) Asperger, H.: Die "autistischen psychopathen" im kindersalter. *Archiv Psychiatr Nervenkr*, 117; 76-136, 1944
- 7) Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., et al.: The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord*, 31; 5-17, 2001
- 8) Boddaert, N., Chabane, N., Gervais, H., et al.: Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage*, 23; 364-369, 2004
- 9) Ellis, H.D., Gunter, H.L.: Asperger syndrome: a simple matter of white matter? *Trends Cogn Sci*, 3; 192-200, 1999
- 10) Frith, U., Frith, C. D.: Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358; 459-473, 2003
- 11) Gallagher, H., Frith, C. D.: Functional imaging of "theory of mind". *Trends in Cogn Sci*, 7; 77-83, 2003
- 12) Hooker, C.I., Paller, K.A., Gitelman, D.R., et al.: Brain networks for analyzing eye gaze. *Brain Res Cogn Brain Res*, 17; 406-418, 2003
- 13) 加藤元一郎: 前頭葉と情動——特に眼窩脳の機能について. *神経心理学*, 17; 110-1200, 2001
- 14) 加藤元一郎, 秋山知子, 鹿島晴雄: 前頭葉機能と社会機能. *精神科治療学*, 18; 1029-1037, 2003
- 15) Klin, A., Volkmar, F.R., Sparrow, S.S., et al.: Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 36; 1127-1140, 1995
- 16) Manoach, D.S., Lindgren, K.A., Barton, J.J.S.: Deficient saccadic inhibition in Asperger's disorder and the social-emotional processing disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75; 1719-1726, 2004
- 17) Manoach, D.S., Sandson, T.A., Weintraub, S.: The developmental social-emotional processing disorder associated with right hemisphere abnormalities. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 8; 99-105, 1995
- 18) Nozaki, S., Kato, M., Muramatsu, T., et al.: Decreased cerebral blood flow in the right parietal lobe in adults with Asperger's disorder. (in revision)
- 19) Pelphrey, K.A., Morris, J.P., McCarthy, G.: Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain*, 128; 1038-1048, 2005
- 20) Pelphrey, K.A., Singerman, J.D., Allison, T., et al.: Brain activation evoked by perception of gaze shifts: the influence of context. *Neuropsychologia*, 41; 156-170, 2003
- 21) Puce, A., Allison, T., Bentin, S., et al.: Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J Neurosci*, 18; 2188-2199, 1998
- 22) Rourke, B.P., Ahmad, S.A., Collins, D.W., et al.: Child clinical/pediatric neuropsychology: some recent advances. *Annu Rev Psychol*, 53; 309-339, 2002
- 23) Wing, L.: Reflections on opening Pandora's box. *J Autism Dev Disord*, 35; 197-203, 2005