

4-4 神経発達症の多様性の基盤となる病態解明と個別性に応じた治療法の開発と普及

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 知的・発達障害研究部
岡田 俊

総括研究報告

1. 研究目的

神経発達症は、人生早期から認められる認知と行動の偏倚により多様な日常生活領域における機能障害が引き起こされる障害であり、注意欠如・多動症(ADHD)、自閉スペクトラム症(ASD)、限局性学習症、運動症、知的能力障害などがある。

しかし、同一の診断を受けていても特性のパターンは多様であるほか、複数の神経発達症診断を持つ者も多く、さらに診断閾値下の特性に留まるケースも多い。また、神経発達症の存在は、養育困難に伴う被虐待やいじめ被害に遭うこととのリスクとも関連する。このような発達過程における体験が、自尊心の傷つきなどの二次的障害や精神疾患の発症リスクの上昇にも関与する。他方、神経発達症と精神疾患の病態上の共通性も指摘されており、一次性的の併存障害も認められる。

神経発達症の病態の多様性を明らかにするためには、視線や表情といった社会認知、実行機能、報酬系、時間知覚といった神経心理学的機能に加え、精神疾患の交絡を考慮して、臨床表現型との関係を明らかにすることが大切になる。また、本課題では脳構造、脳機能画像を合わせてデータ取得し、神経基盤との関連を明確化する。

また、病態の多様性に応じた介入方法の開発も課題である。我々は、行動上の課題のある児童とその養育者を対象にペアレントトレーニングを実施し、その効果と効果に関連した神経基盤を同定するランダム化比較試験を継続するとともに、そ

の実装普及を図る研究を継続している。また、2-7歳の行動上の問題を抱える児童と養育困難を感じる養育者を対象に親子間相互交流療法(PCIT)の実践を提供している。これらの心理社会的治療の適応は経験的に選択されているが、その治療効果を最大化するための治療適応は必ずしも明確ではない。本研究課題では、最終的に病態に応じた介入手法の実装までを目標としていく。

2. 研究組織

主任研究者

岡田 俊 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所知的・発達障害研究部

分担研究者

岡田 俊 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所知的・発達障害研究部

魚野翔太 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所知的・発達障害研究部

石井礼花 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所知的・発達障害研究部

3. 研究成果

1) 認知機能検査

ASDでは、心の理論や表情認識などの障害が認められる。また、このような社会認知障害は、統合失調症やうつ病などの精神疾患でも認められることから、その交絡を考慮する必要がある。また、心の理論や表情認識の発達は他者と対象への注意を共有する共同注意が成立することが前提となる。本研究では、より原初的な形態である他者の視線

方向への反射的注意シフトを用いた。また、実行機能課題では、笑顔を報酬として提示し、その報酬の提示頻度を変えることで、実行課題成績にどのような際が生まれるかを検討した。また、時間知覚課題では、時間長弁別、時間長再生、タイミングなど、多様な時間知覚を測定した。臨床評価では、対人反応性、感覚プロファイル、ADHD 症状、抑うつ、不安などを評価した。

現時点では 376 名の検査を終了しているほか、国立国際医療研究センター国府台病院との連携で小児例を蓄積するなど、サンプリングを継続し、解析を進めている。ADHD の成人では定型発達者 (TD) と比べて、視線手がかり効果が小さいが、不注意症状が強い人ほど視線手がかり効果が大きいこと、実行機能と報酬系機能の組み合わせ課題では、定型発達では、報酬なし条件よりも確実条件の抑制精度が高く、笑顔フィードバックによる抑制精度の向上が確認された。一方で、ADHD 群では、報酬条件による差がなく、笑顔フィードバックによる影響は確認できなかった。時間知覚課題では、時間長再現課題の平均時間長は、併存群の時間長再現時間平均値が定型群に比べて短かった。また、ADHD 群、併存群の両方で定型群よりも再現時間長のばらつきが大きかった。時間長弁別課題の弁別率、音刺激のないタッチング課題のボタン押し間隔平均値、ボタン押し間隔標準偏差に群間差はなかった。ADHD 群と併存群には時間知覚の困難さがあることが示された。両群は定型発達群よりも再現時間長のばらつきが大きかったが、併存群のみで再現時間平均値が短かったことは併存群の基準時間認知の困難さを示唆している。

また、MRI (3T) を用いて、脳構造指標 (灰白質・白質体積、白質繊維走行、定量的磁化率、ミエリン化、neuromelanin-related contrast)、安静時脳賦活の計測を進め、本年度は 6 名のデータを取得し、計 30 名のデータを取得した。定型発達群と各疾患群および疾患群同士の比較に加えて、認知行動特性との関連を調べていく。

ペアレントトレーニングについては、8~12 歳の発達障害児と親 60 組、通常診療のみを受ける群をコントロール群とするランダム化比較試験を実施しており、2024 年 2 月に最終症例を組み入れており、現在、データクリーニング、データ固定を進めている。介入前後と 3 ヶ月後に、児に対し CAI の面接を行い愛着評価、3 テスラ MR 装置を用いて MRI 検査、親のストレス指標、児の行動・情動制御指標、臨床症状も評価できている。加えて、実装の阻害促進要因の特定に関する臨床現場に実装する際の様々なレベルでの阻害・促進要因を評価する研究では、医療機関の小児科、精神神経科のスタッフおよび管理者 28 名の聞き取りを終えており、結果をまとめている。

4. 研究成果刊行一覧

- 1) Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Hamada J, Nakajima N, Kawahara T, Hirose A, Yamaguchi R, Kuwabara H, Okada T, Kano Y: Changes in child behavioral problems and maternal attachment towards children with attention-deficit/hyperactivity disorder following behavioral parent training: A pilot study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 77(7): 412-413, 2023.
- 2) Motomura Y, Hayashi S, Kurose R, Yoshida H, Okada T, Higuchi S: Effects of others' gaze and facial expression on an observer's microsaccades and their association with ADHD tendencies. *Journal of Physiological Anthropology* 42(1): 19, 2023.
- 3) Uono S, Egashira Y, Hayashi S, Takada M, Ukezono M, Okada T: Reduced gaze-cueing effect with neutral and emotional faces in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatric Research* 168: 310-317, 2023.
- 4) 江頭優佳, 林 小百合, 魚野翔太, 高田美希, 請園正敏, 岡田 俊: COVID-19 パンデミック下での神経発達症研究とこれから. *心理学評論* 67(1), 印刷中

神経発達症の認知行動特性と併存精神症状に関連する神経生物学的基盤の解明

分担研究者 岡田 俊

国立精神・神経医療研究センター

精神保健研究所 知的・発達障害研究部

緒言

神経発達症は、発達初期から認められ、認知や行動面の偏倚により日常生活・社会生活・学業・職業における機能障害が引き起こされる障害であり、注意欠如・多動症(ADHD)、自閉スペクトラム症(ASD)などが含まれる。これらは、神経基盤を有する心理学的機能の障害があることが報告されている。たとえば、ASD では、視線や表情、身振り、他者の思考内容の表象化などの対人認知、ADHD では、実行機能、報酬系、時間感覚、デフォルトモードネットワークの障害、限局性学習症では文字認識、語認識、聴覚系のフィードバックの障害などである。しかしながら、個々の神経発達症は異質性が大きく、神経発達症同士の併存も多いことから、当事者に認められる認知神経科学的障害のプロフィールは多様である。

加えて、精神障害を併存することが多いが、この背景には、共通する生物学的基盤によると推定される一次性の併存症と、神経発達症を有することによって生じる様々な心理的課題に伴って生じる二次性の併存症が考えられるが、その関係は必ずしも明確でない。加えて、これらの併存精神症状が、神経発達症特性を修飾することから、臨床表現型と神経心理学的基盤の関係を明らかにするためには、精神症状を共変量とした検討が求められる。

本研究では、ADHD、ASD、もしくは両方の診断をもつ児童・成人の認知行動特性と関連する林相表現型を明らかにし、各群の認知行動特性をもたらし神経心理学的背景と二次障害リスクとなる認知行動特性を明らかにすることを目的とする。

方法

1) 社会認知機能

ASD をはじめとする神経発達症では、心の理論や表情認識などの障害が認められる。心の理論や表情認識の発達は他者と対象への注意を共有する共同注意が成立することが前提となる。本研究では、より原初的な形態である他者の視線方向への反射的注意シフトを用いる。ターゲットの位置を予測しない視線手掛かりが呈示され、ターゲットが視線と同方向もしくは反対方向に呈示された。参加者はできるだけ早く検出することを求められ、視線による反射的注意シフトの大きさは2条件の反応時間差で評価する。

2) 実行機能

ADHD をはじめとする神経発達症では、実行機能の障害が認められる。報酬をフィードバックすることは、ADHD 児の実行機能を向上させ、笑顔などの社会的報酬が効果的であるとされている。しかし、現実場面ではフィードバックの不確実性が常に伴う。本研究では、行動抑制課題を用いて、笑顔によるフィードバックが ADHD のある成人の実行機能を向上させるか、フィードバックの不確実性がどのような影響を与えるか検討した。行動抑制課題は、3つの報酬条件(報酬なし/確実/不確実)下で参加者が go cue と no-go cue に応じてそれぞれ反応を実行、抑制するものであった。

時間知覚 ADHD は時間知覚機能不全を有し、時間長の再現精度や弁別閾値の低さを示す。ADHD との併存が多い自閉スペクトラム症(ASD)においても時間知覚機能不全が検討されているが、ADHD とは異なる不全を有する場合があります、ADHD と ASD を併存する場合の時間知覚機能不全については不明点が多い。本研究では、認知神経基盤が異なる複数の時間知覚課題を同一参加者に実施して検討した。時間長再現課題では、視覚的に提示される先行刺激の提示時間を記憶した後、

ボタン押しの持続により先行刺激の時間長を再現した。時間長弁別課題では2回の基準音と1回の刺激音の3音の中の刺激音の提示位置を答えることで時間長を弁別した。タッピング課題では一定の刺激間隔で提示される音刺激に同期したボタン押しを15秒行った後、音刺激なしで同じペースのボタン押しを15秒間行った。

結果

現在376名の検査を終了している。国立国際医療研究センター国府台病院との連携で小児例を蓄積し、前方視的なフォローにつなげている。

成人ADHD群では定型発達者(TD)と比べて、視線手がかり効果が小さいが、不注意症状が強い人ほど視線手がかり効果が大きかった。実行機能と報酬系機能を組み合わせ行わせたところ、TD群では、報酬なし条件よりも確実条件の抑制精度が高く、笑顔フィードバックによる抑制精度の向上が確認された。一方、ADHD群では、報酬条件による差がなく、笑顔フィードバックによる影響は確認できなかった。各報酬条件での群間差を検討したところ、ADHD群ではTD群と比較して、正答に必ず笑顔フィードバックがある確実条件で、抑制精度が低かった。成人期のADHDでは、フィードバックの不確かさがなくとも、笑顔フィードバックによる行動抑制の改善が示されなかった。

時間知覚課題では、時間長再現課題の平均時間長は、併存群の時間長再現時間平均値が定型群に比べて短かった。また、ADHD群、併存群の両方で定型群よりも再現時間長のばらつきが大きかった。時間長弁別課題の弁別率、音刺激のないタッピング課題のボタン押し間隔平均値、ボタン押し間隔標準偏差に群間差はなかった。ADHD群と併存群には時間知覚の困難さがあることが示された。両群は定型発達群よりも再現時間長のばらつきが大きかったが、併存群のみで再現時間平均値が短かったことは併存群の基準時間認知の困難さを示唆している。

考察

本研究では、従前の研究に比べて多数例において精神症状、発達障害特性の両面からの評価データを伴うデータ集積が得られており、さらなるデータを集積する。

結論

神経心理学的指標を用いた発達障害病態解明を進めていくことは、病態の細分化とその病態の解明、さらに二次障害リスクとの関連を明確することを可能にすると考えられる。

〔参考文献〕

- 1)Okada T: Heterogeneity in ADHD: possible contributions of cognitive neuroscience and their clinical implications. Symposium 33 Elucidating pathology of ADHD: updates from recent neuropsychological studies The 11th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Kyoto, 2023.5.28.
- 2)Egashira Y, Hayashi S, Uono S, Takada M, Ukezono M, Okada T: Investigation of the Characteristics of “Genuine” Time Perception in ADHD. Symposium 33 Elucidating pathology of ADHD: updates from recent neuropsychological studies The 11th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Kyoto, 2023.5.26-27.
- 3)Hayashi S, Uono S, Egashira Y, Ukezono M, Takada M, Okada T: Executive function in attention deficit hyperactivity disorder and its impact on reward feedback. Symposium 33 Elucidating pathology of ADHD: updates from recent neuropsychological studies The 11th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Kyoto, 2023.5.26-27.

認知神経科学に基づく神経発達症の神経生物学的基盤の解明

分担研究者 魚野翔太

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所知的・発達障害研究部

緒言

神経発達症は、発達初期から存在する脳機能の偏りによって日常生活・社会生活・学業・職業における機能障害が引き起こされる障害であり、注意欠如・多動症(ADHD)や自閉スペクトラム症(ASD)が含まれる。神経発達症は、個々の障害内での多様性に加え、知的能力障害の有無、複数の神経発達症の併存などの多様性をもつ。また、社会認知、実行機能、報酬系、時間知覚など、多様な神経心理学機能の障害が指摘されているが、多くの研究では神経発達症群をひとまとめにしており、多様な臨床特性は考慮されていない。本研究課題では、ASDとADHDの臨床特性の背景となる神経心理学的機能とその神経学的基盤を明らかにすることを目的とする。

方法

ASD、ADHD、および両方を持つ成人と知能・年齢・性別をマッチした定型発達者、各群 50 名を目標にデータ取得を行う。取得する指標は以下の認知行動特性と脳画像である。

1) 認知行動特性

実行機能・報酬系機能：Go/NoGo 課題を用いて抑制機能を測定し、笑顔などのフィードバックによる抑制機能の向上を測定する。

時間認知機能：視覚及び聴覚的刺激の時間長の弁別、評価、再現を行う能力を測定する。

社会認知機能：視線方向への反射的な注意シフト、表情認知能力を測定する。

2) 脳画像

MRI(3T)を用いて、脳構造指標（灰白質・白質体積、白質繊維走行、定量的磁化率、ミエリン化、neuromelanin-related contrast）、安静時脳賦活を計測する。定型発達群と各疾患群および疾患群同士の比較に加えて、認知行動特性との関連を調べる。

結果

1) 認知行動特性

国立国際医療研究センター国府台病院との協力のもと、2023 年度末までに定型発達群と臨床群合わせて 376 名からデータを取得した。

2) 脳画像

国立精神神経医療研究センターの脳病態統合イメージングセンター (IBIC) との協力のもと、認知行動特性のデータを取得した参加者の中で体動や精神症状によって MRI 撮像に支障がない参加者から順に撮像を行っている。現在臨床群 30 名のデータを取得し、解析を進めているところである。

考察と結論

認知行動特性を調べた心理実験の結果から、成人 ADHD 群では ADHD に特徴的な実行機能・報酬系機能、時間知覚機能の障害に加えて社会認知機能の障害があることが示唆された。用いた課題では、成人においてこれまでの知見とおおむね一致した結果が得られており、神経発達症の神経心理学的機能を評価する課題としての妥当性が確認された。

脳画像については現時点で解析中であるが、先行研究を総合すると、ASD 群では側頭皮質と扁桃体などの皮質下領域の灰白質体積の低下および前頭皮質の灰白質体積の増加が認められ、それらの発達パターンにも違いがみられる。ADHD 群では、前頭前野の発達遅延や小脳体積の低下がみられる。本研究では精神病理学的症状の影響を統制し、灰白質・白質体積の他に複数の指標を用いて臨床症

状との関係を検討することで頑健な知見を得る。
また、実行機能・報酬系機能（前頭前野、側坐核）、
時間知覚（前頭前野、補足運動野、大脳基底核、小
脳）、社会認知機能（下前頭回、上側頭溝、扁桃体）、
に関わる脳部位との関連が定型発達群および他の
臨床群とで異なるか検討する。この結果からは、
各臨床群で核となる神経心理学的機能が確認でき、
どのような機能が補償的に働いているかについて
の示唆も得られると考えられる。今後は、児童の
臨床群でのサンプリングを行う環境を整えるため、
国府台病院との連携で進めている認知行動特性の
データ取得を加速する。

参考文献

- 1) Hayashi S, Uono S, Egashira Y, Ukezono M, Takada M, Okada T: Executive function in attention deficit hyperactivity disorder and its impact on reward feedback. Symposium 33 Elucidating pathology of ADHD: updates from recent neuropsychological studies The 11th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Kyoto, 2023.5.26-27.
- 2) Egashira Y, Hayashi S, Uono S, Takada M, Ukezono M, Okada T: Investigation of the Characteristics of “Genuine” Time Perception in ADHD. Symposium 33 Elucidating pathology of ADHD: updates from recent neuropsychological studies The 11th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Kyoto, 2023.5.26-27.
- 3) Uono S, Egashira Y, Hayashi S, Takada M, Ukezono M, Okada T: Reflexive attention orienting triggered by gaze cues in adults with ADHD. The 11th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Kyoto, 2023.5.2

神経発達症に対するペアレントトレーニングの普及・実装と有用性の検討

分担研究者 石井礼花

国立精神・神経医療研究センター

精神保健研究所知的・発達障害研究部

緒言

注意欠如・多動症のペアレントトレーニング（親を対象にした心理教育と行動療法を主体としたトレーニング）（Behavioral parent training: BPT）については、児童の問題行動、親の育児ストレスを改善させることが、弱いエフェクトサイズながらもコクランレビューをはじめとして報告され、欧米でのほとんどの治療ガイドラインで推奨されている。本邦においても、海外のプログラムを導入することでエビデンスが蓄積されているが、精研方式、奈良方式、肥前方式などがあり、標準化がなされていなかった。厚生労働科学研究（井上班）において、これらの共通する必須項目（コアエレメント）が抽出されており、その方式に基づく普及・拡大が求められている。しかしながら、診療報酬上の算定がなく、また人間的にも実施可能な施設が限られることから、普及が十分でないという実態がある。そのため、我が国で、客観的指標も含めたエビデンスの構築のためのランダム化比較試験、および、医療機関における実装の阻害促進要因を調べる。

方法

本研究では、BPTの評価法開発とその評価者養成を行う為、以下の研究を行った。

1) 発達障害児を持つ母への BPT ランダム化比較試験

対象と目標症例数は 8～12 歳の発達障害児と親 60 組。通常診療のみを受ける群をコントロール群(CL 群)としたランダム化比較試験(RCT)。介入群は、6 組程度の発達障害児と親で 1 グループと

し、計 30 組 10 週間の BPT に参加。CL 群は、PT に参加せず、通常診療のみを受ける発達障害児とし、介入群と同数を対象とする。介入前後と 3 ヶ月後に、児に対し CAI の面接を行い愛着評価、3 テスラ MR 装置を用いて MRI 検査。親のストレス指標、児の行動・情動制御指標、臨床症状も評価する。

2) 愛着に関連した MRI 信号

東京大学にある 3 テスラ MR 装置を用いてムービー鑑賞時の脳活動及び脳構造の撮像を行い、親子の脳活動の同期の程度の評価、CAI による愛着の質と社会的サポートの量に関連する MRI 信号を検出する。

3) BPT 実装の阻害促進要因の特定に関する研究

現場に実装する際の様々なレベルでの阻害・促進要因を、実装研究のための統合フレームワーク(Consolidated Framework for Implementation Research: CFIR)として評価する。

4) 実施者養成研修

オンラインでの実施者養成研修を確立、施行する。

結果

1) 発達障害児を持つ母への BPT ランダム化比較試験

2024 年 2 月に RCT に目標である計 60 名の組み入れを完了した。現在、データクリーニングを行いデータ固定を行っている。RCT のデザイン決定とサンプルサイズの計算のために行った pilot 研究では、BPT 前後の親の子供への愛着と子供の問題行動の変化が相関することを示した(Ishii-Takahashi 2023)。

2) 愛着に関連した MRI 信号

MRI 撮像を ADHD 母子 60 組、定型発達母子 30 組に対して行なった。線形回帰分析にて、父および母への愛着ネガティブ情動の有意な負の関係性が示された。また、児の脳部位体積に有意な負の関係性が認められた。さらに、児の脳部位体積が

らネガティブ情動の有意な正の関係性が示された。

3) 実装の阻害促進要因の特定に関する研究
医療機関の小児科、精神神経科のスタッフおよび管理者、計 28 名のインタビューを終え、データを取りまとめている。

4) 実施者養成研修

石井は岡田とともに令和 5 年度(7 月)に指導者養成研修をオンラインにて開催した。今後も同様の研修を実施していく方針が決定している。また、学会とも連携して診療報酬化を要望していく。

考察

BPT の効果についてはパイロット研究で、児の行動上の問題(親評価)と親の児への愛着の改善を認め、さらにそれが相関することを示し、今まで指摘されていたながらもエビデンスとして示されていなかった、親から児への愛着の変化が、児の問題行動についての親の認識の変化をもたらすことを示した。

結論

本研究の成果により、バイアスの少ない効果評価法の開発に繋がり、育児への社会サポートの向上、実装の阻害促進要因を明らかにすることにより BPT 実施の質と量の向上により、最も有病率の高い精神疾患である ADHD の予後改善による医療経済的な寄与が期待される。

参考文献

〔論文〕

1. Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Hamada J, Nakajima N, Kawahara T, Hirose A, Yamaguchi R, Kuwabara H, Okada T, Kano Y: Changes in child behavioral problems and maternal attachment towards children with attention-deficit/hyperactivity disorder following behavioral parent training: A pilot study" Psychiatry and Clinical Neurosciences. 77(7):412-413, 2023

〔招待講演〕

1. Ishii-Takahashi A: Behavioral parent training for Attention deficit hyperactivity disorder. Symposium 14 Medical support for Parents of children with neurodevelopmental disorders in healthcare facilities The 11th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Kyoto, 2023.5.26.

2. Ishii-Takahashi A: Longitudinal MRI studies of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Research Topics 24 The 11th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Kyoto, 2023.5.28

〔著書〕

1. 石井礼花:「自閉症スペクトラム症」私の治療 P.56 日本医事新報社 2023.11.18

2. 石井礼花:発達「障害」でなくなる日 p126-129 朝日新聞取材班, 朝日新書 2023.11.30

Elucidation of the pathophysiology underlying the diversity of neurodevelopmental disorders and
development and dissemination of tailor-made interventions

Takashi Okada

Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of
Neurology and Psychiatry

Neurodevelopmental disorders are diverse in phenotype and coexist with a variety of psychiatric disorders. In order to understand the pathogenesis of neurodevelopmental disorders, it is necessary to take into account a variety of confounding factors and examine the relationship between neuropsychological functions and brain functions/structures that underlie developmental characteristics. In addition, it is necessary to individualize therapeutic interventions according to these diverse factors.

In this research project, we aimed to clarify the relationship between the clinical phenotype and cognitive functions such as gaze and facial expression recognition, executive function, reward system, and time perception, as well as the confounding of psychiatric disorders. In addition, this project will also collect data on brain structure and brain function images to clarify the relationship with the neural basis. At present, 376 patients have been examined. Collaboration with Kohnodai Hospital is also underway to accumulate cases of children. This year, we published a paper on the relationship between attentional localization of gaze direction and facial expression recognition in adults with ADHD.

In addition, we are continuing a randomized controlled trial of parent training to identify the neural bases associated with its efficacy and effectiveness, as well as continuing research to disseminate its implementation. We completed recruitment of participants in RCT trial and 60 pairs of evaluations have been conducted and MRI images obtained before and after the intervention.

[