

発達障害の客観的脳機能評価に関する神経生理・
心理学的研究の現状

加戸 陽子・玉木 涼子・眞田 敏

Current Research Findings on Developmental Disorders

YOKO KADO, RYOKO TAMAKI and SATOSHI SANADA

2004

岡山大学教育学部研究集録

第127号別刷

Reprinted from the Bulletin of Faculty of Education
Okayama University, No.127, November 2004

発達障害の客観的脳機能評価に関する神経生理・ 心理学的研究の現状

加戸 陽子 ・ 玉木 涼子* ・ 眞田 敏*

近年の特殊教育をめぐる状況の変化に伴い、通常学級に在籍しながら教育を受ける子どもへの特別な教育的対応が求められるようになってきた。しかし、学習障害、注意欠陥/多動性障害、高機能自閉症など軽度発達障害の実態は未だ十分には把握されていない。そこで、本稿ではこれらの障害の診断上の指標策定や特別支援法の確立に資する目的で、当該領域の最新の研究成果を概説した。その結果、個別支援計画作成の際に役立つと思われる研究成果が多く認められた。また、LDや自閉症では側性化の評価が、AD/HDではDopamine transporterの測定などが診断上の手がかりとして注目され、臨床応用に向けた今後の研究が期待される。

Keywords : Developmental disorder, Autism, AD/HD, Neurophysiology, Neuropsychology

1. はじめに

わが国の特殊教育は、従来、盲・聾・養護学校や特殊学級などを中心に行われてきたが、近年、ノーマライゼーションの進展や障害の重度・重複化および多様化、教育の地方分権など特殊教育をめぐる状況に変化が生じ、個々のニーズに対応した支援や、教育、福祉、医療等の関係者で構成する連携チームによる特別支援が求められている。また、平成5年の学校教育法施行規則に基づき、通級指導が規定され、軽度の障害のある子どもが、通常の学級に在籍しながら特別な指導を受けることができるようになり、それに伴い、小・中学校等の通常の学級に在籍する学習障害 (Learning disabilities: LD) 児や注意欠陥/多動性障害 (Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder: AD/HD) 児、高機能自閉症児などへの対応が求められるようになってきている。

これらの子どもたちへの教育的支援を充実するためには、その実態を把握し、判断基準や指導方法を

確立することが必要であることから、平成14年に文部科学省が調査研究会に委嘱して「通常の学級に在籍する特別な支援を必要とする児童生徒に関する全国実態調査」¹⁾が行われた。その結果、学習面で著しい困難を示す子どもの割合が4.5%、行動面で著しい困難を示す子どもの割合が2.9%、学習面行動面ともに著しい困難を示す子どもの割合が1.2%であり、知的発達に遅れはないものの、学習面や行動面で著しい困難を示す子どもの割合は合計で6.3%であることが明らかにされた¹⁾。しかしこの調査は担任教師による回答に基づくもので、専門家チームによる判断や医師による診断に基づくものではないため、上記結果がLD、AD/HD、高機能自閉症のなど軽度発達障害の割合を示すものではないものの、30人学級では約2名の子どもが特別な教育的支援を必要としている実態には留意しておく必要がある。

さて、LD、AD/HD、自閉症や広汎性発達障害

兵庫教育大学大学院連合学校教育学研究科 博士課程

*岡山大学教育学部障害児教育講座 700-8530 岡山市津島中3-1-1

Current Research Findings on Developmental Disorders

Yoko KADO, Ryoko TAMAKI* and Satoshi SANADA*

The Joint of Graduate School (Ph. D. Program) in Science School Education, Hyogo University of Teacher Education. Department of Special Education, Faculty of Education, Okayama University, 3-1-1 Tsushima, Okayama 700-8530.

*Department of Education for Handicapped Children, Faculty of Education, Okayama University, 3-1-1 Tsushimana, Okayama 700-8530.

(Pervasive Developmental Disorder: PDD) についてすでに数多くの疫学調査が行われているが、これらの障害の有病率は報告により著しい相違がある。例えば、AD/HDの有病率は報告により、2%から7%と大きく異なっており²⁾、自閉症の有病率もまた、0.007%から0.73%と百倍の開きがあることが指摘³⁾されている。ここで、上記各障害と同様に小児期に多く発症するてんかんの有病率は、0.36%から0.6%と調査による変動が少ないことが示されている⁴⁾。てんかんの診断には、臨床症状のみならず、脳波所見も併せて判断しており、これが診断者間誤差を僅少に保つことに役立っていると考えられ、また、脳波所見を手がかりにてんかんを細分類することにより治療成績の著しい向上がえられている。

一方、LD、AD/HDや自閉症などの発達障害では、てんかんにおける脳波のように診断に直接結びつくような有力な指標は未だ得られていない。しかし、近年急速に進歩を遂げつつある神経生理学および神経心理学的検査や画像検査に関する研究は、LD、AD/HD、自閉症などの発達障害の病態解明のみならず、診断、治療および教育的支援法を検討する上で極めて重要であり、その成果が期待されている。そこで、著者らは最近、自閉症およびAD/HD病態解明に関する国内外の研究について概説^{5,6)}したが、各領域の研究を包括的に扱ったものではなく、またその後、これらの領域における数々の注目すべき研究成果が報告されている。そこで本稿では、前述の総説でふれなかった研究や、その後報告された最近の論文を中心に、これらの領域における最新の研究動向をとらえることを目的とした。

II. 自閉症/PDDに関する神経生理・心理および画像研究

自閉症の脳波、誘発電位および事象関連電位については前述の論文⁵⁾のなかで、すでに詳述したが、2003年に稲垣ら⁷⁾も自閉症の神経生理学的研究を概説し、脳波異常を伴う症例が多いこと、前頭部焦点性異常が注目されること、誘発電位の聴性脳幹反応の成績から脳幹機能異常説が再浮上していることを強調している。

2004年にDaoust⁸⁾らは脳波の周波数分析からREM睡眠中の自閉症児・者において β 帯域の絶対値が一次視覚野 (O_1, O_2) およびその連合野 (T_5, T_6) において有意に低値で、覚醒時には θ 帯域の絶対値が左前頭極 (Fp_1) において有意に高値で、自閉症における視知覚異常仮説を支持し、視床-皮質機構の異常を指摘する成績であると考察している。

コンピューター断層撮影法 (computerized

tomography: CT) や磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) といった画像技術は、自閉症児・者を対象として画像を用いた研究の初期段階から使用されてきたが、主に成人自閉症者及び比較的年長の自閉症児において、前頭葉⁹⁾、小脳虫部^{10,11)} や、脳梁¹²⁾、帯状回前部^{13,14)} 左前脳回下部と後頭側頭接合部^{13,15)}、左扁桃体、左前脳回下部と後頭側頭接合部¹⁴⁾ の形成不全、前頭葉¹⁶⁾、左扁桃体、両側小脳前葉および虫部、頭頂視覚皮質外部の増大¹³⁾ というように、大脳皮質、脳室、小脳を含む様々な領域での解剖学的異常がみられることが指摘されていた。この成績の多様性は、自閉症の病態が一様ではないことを示していると思われるが、後頭側頭接合部や帯状回前部は顔認知や心の理論課題の遂行に関係した部位であり、自閉症に特異的な病態を反映した所見と思われる。しかし、それらの局在が自閉症に特有のものではない可能性を指摘した報告¹⁰⁾ もあり、これらの解剖学的部位を自閉症における基盤の病態と直接結びつけて解釈することに慎重でなければならない。

また、2004年にBarnea-Goralyら¹⁷⁾は、MRIによる新たな分析方法を用いて自閉症児の白質を測定し、前頭前野腹内側および前部帯状回の付近の白質体積が小さいことを報告し、大脳の皮質局在のみならずそれらを結ぶ神経線維にも目を向ける必要性があることを明らかにした。

磁気共鳴法には、MRIの他に、磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy; MRS) や後述の機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) があるが、MRSは生体内の代謝物質の分布や脳機能の解析を非侵襲的に行うことができる。MRSによる分析が可能な核種は 31P 、 1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{23}Na などであるが、中でも 1H -MRSは感度が高く測定が比較的容易でN-acetylaspartate (NAA)、creatine (Cr) や choline (Ch)、Lactateなどの脳代謝物質の測定が可能で、NAAは神経細胞と軸索に選択的に存在することが知られ¹⁸⁾ ていることから、NAAは神経細胞や軸索の障害の程度の判定に有用と考え¹⁹⁾ られている。また、Chは神経伝達物質であるacetylcholineの合成成分であり、さらに膜の隣脂質の合成や崩壊にも関与することから髄鞘形成や脱髄を反映すると考え²⁰⁾ られており、Crはエネルギー代謝に関与することが考え²⁰⁾ られている。以上より、 1H -MRSにより中枢神経系の発達過程やその障害に関する情報が得られ、しかも非侵襲的に測定できることから各種脳障害などの小児神経学領域への臨床応用が期待されている。

そこで、2003年にLevittら²¹⁾は22例の自閉症児・者と年齢をマッチさせた20名の健常対照についてIH-MRSを用いた測定を行い、前者では左帯状回前下部のChが低く、右尾状核頭部のChとCrが高く、左尾状核体部と後頭葉皮質でCrが低いことを報告し、これらの部位における神経細胞の膜の代謝またはエネルギー代謝の変化が考えられると考察している。

さて、ポジトロン断層撮影法（positron emission tomography：PET）やシングルフォトン断層撮影法（single photon emission tomography：SPECT）やfMRIのような機能的画像技術の出現は、自閉症児・者の脳を構造面からだけでなく機能的側面からその異常部位を明らかにするという新しい道を開くこととなった。これらの技術はどれも非侵襲的で、PETとSPECTではアイソトープでラベルした薬剤を投与し、fMRIでは薬剤を使用せずに、脳の代謝及び脳血流を厳密に測定することが可能である。また、休息している間、もしくは知覚、運動及び認知の課題遂行の間に測定が可能であることから、脳の高次機能を断層像として把握することができる。これらの技術とは別に、経頭蓋超音波ドプラー法（transcranial Doppler：TCD）は、薬剤は使用せず、測定者がプローブを直接被験者の頭部に当てることで、前大脳動脈や中大脳動脈などの主要脳動脈の血流をリアルタイムに測定することができる方法である。これは、非侵襲的かつ簡便であるため、反復的あるいは連続的な血流速度の変化を瞬時に測定することができるが、超音波の入射角度と血管内径が分からない場合は、血流量そのものを測定できないという欠点²²⁾を持ち合わせている。

これまでに報告された成績を概観すると、安息時における局所的な脳のグルコース代謝もしくは局所脳血流の測定結果についての報告、または何らかの課題を与えられ、それを遂行している時の脳の賦活の変化についての報告に分けることができる。安息時に脳代謝・血流を測定した研究では、対象の多くが自閉症児・者であったのに対し、課題遂行時の賦活を検討する研究では、その対象が、課題についての説明や指示を理解し遂行することが期待できる高機能自閉症児・者やアスペルガー症候群の症例が中心になっていた。

まずSPECTにより安息時に測定した研究では、局所的な異常が明らかでなかった報告²³⁾もあるが、灌流の増加、特に頭頂葉における灌流の増加を報告しているもの²⁴⁾、側頭・頭頂領域での低灌流を報告しているものがある。最近のSPECTを用いた研究では、構造的に異常がみられない自閉症児でも、両

側島や上側頭回、左前頭前皮質で低灌流がみられたという報告²⁵⁾もある。さらに、前頭前部で低灌流を示し^{26,27)}、さらに年齢が上がるにつれて左側頭葉の言語関連領域で低灌流がみられるようになったという報告²⁸⁾、てんかん患者群と比較したところ、両群ともに側頭・頭頂領域で低灌流がみられたという報告^{29,30)}などがある。

PETを用いた安息時の測定では、全般的な代謝の増加がみられたという報告^{31,32,33)}、上側頭回および上側頭溝³⁴⁾、両側側頭³⁵⁾、さらに視床における低灌流が認められたという報告があるが、局所的な異常はみられなかったとの報告^{36,37)}もある。

次に、視覚的あるいは聴覚的な刺激や認知課題を提示し、その課題を遂行している間の脳の賦活について測定した研究について概観する。PETを用いた研究で、Müllerら³⁸⁾は高機能自閉症群と健常群それぞれ5人を対象に、課題①；連続音を聴く、課題②；10の単純な文を聴く、課題③；課題②で聴いた文を繰り返して言う、課題④；課題②で聴いた文と同じ構造で意味も近い文を作る、という4つの課題を課した際の脳の賦活の測定を行った。この結果、高機能自閉症群では、聴覚刺激に対して優位脳が逆転している可能性があることが示された。特に聴覚刺激を与えられた際に、聴覚皮質で賦活が弱まる傾向がみられたとしている。また課題②を除く3つの課題で小脳の賦活が弱かったことも指摘している。Müllerら³⁹⁾はこれとは別の高機能自閉症群4人と健常群5人を対象として、課題②、課題③および課題④を課した測定もおこなっている。この結果、課題②では同じく優位脳の逆転がみられ、さらに残る2つの課題において左視床で賦活が弱かったとしている。この報告を通して、優位脳の逆転と視床の賦活の弱さが、高機能自閉症の言語障害に影響を与えていると考察している。また、Castelliら⁴⁰⁾はアスペルガー症候群を含む高機能自閉症群と健常群それぞれ10人を対象に、コンピューター画面に動く三角形が提示されている際の脳の賦活を測定した。その結果、2つの三角形を擬人化して被験者に自由にストーリーを語らせるといふ、叙述課題において、上側頭溝、側頭基底部、前頭前部皮質内側面での賦活が健常群と比較して弱かったことを報告している。また、この叙述課題では、高機能自閉症群の対象者が、実験者が意図していたストーリーをはるかに超え、極端に暴力的で破壊的なストーリーを語る者が多くみられたとも報告されている。この結果からCastelliらは、高機能自閉症者が、一般的な知的機能が保たれているにもかかわらず、これらの部分の機能不全のために精神状態を顕在化させることにお

いて障害があるのではないかとしている。Boddaertら⁴¹⁾は、自閉症群5人と健常群8人を対象に、ヒトの話し声のようなシンセサイザーの音を聴覚刺激として用いて測定をおこなっている。ここでもMüllerら^{38,39)}と同じように優位脳の逆転がみられ、大脳半球の側性化異常についての指摘がされた。Hallら¹⁴⁾は、高機能自閉症およびアスペルガー症候群の成人8人と健常者8人を対象にした研究をおこなっている。ここで使用された課題は、写真を提示したところでヒトの声を流し、課題①では写真の表情に、課題②では性別に、それぞれ適当な声の流れてきたら目の前のボタンを押すという、表情あるいは性別と声のマッチング課題であった。高機能自閉症およびアスペルガー症候群の対象者は健常者に比較して課題①において成績が低く、視床、帯状回前部、右側頭前部の賦活が強かった。

fMRIはMRI装置を用いて、生体機能を計測する方法で、脳活動に伴って変化する局所脳血流分布を検出する事により、脳神経系の活動を間接的に計測する。fMRIは高速撮影を用いて、一定時間連続的に計測し、測定中に何らかの課題をあたえ、その反応性をとらえることにより脳賦活地図を得ることができる。長所としては、反復測定ができ、再現性がよく、連続的に長時間のデータ収集を繰り返すことが可能であり、放射線被爆が無く、非侵襲的であることが挙げられる。

fMRIを用いたものとしては、Baron-Cohenら⁴²⁾、Critchleyら¹³⁾、Müllerら⁴³⁾の報告がある。Baron-Cohenら⁴²⁾は高機能自閉症およびアスペルガー症候群の成人6人と健常者8人を対象に目の写真から課題①;性別、課題②;感情を判断するという2つ課題を設定し、測定をおこなった。その結果、高機能自閉症およびアスペルガー症候群では、課題②で前頭側頭領域が賦活したものの、扁桃体での賦活がみられなかったとし、このことが高機能自閉症やアスペルガー症候群が相手の感情を理解することに困難を示している要因ではないかと推測している。Critchleyら¹³⁾は高機能自閉症者9人と健常者8人を対象に、ヒトの顔写真からその表情と性別を判断させるという課題を課し、その過程での脳の賦活状態を測定した。高機能自閉症群は表情判断の課題において、健常群が強い賦活を示した左中側頭回で賦活が弱く、性別判断の課題においては、左小脳と左扁桃体海馬接合部で賦活が弱かった。しかし、表情判断の課題における左小脳と左扁桃体海馬接合部の賦活で両群に差はなく、性別判断の課題においては左中側頭回の賦活で両群の差はなかった。このように賦活の部位や強さが健常群とは異なったにもかか

わらず、成績に有意な差がみられなかったことから、高機能自閉症者は、健常者とは異なるプロセスで相手の表情を判断しているのではないかと考察している。Müllerら⁴³⁾は、高機能自閉症者と健常者それぞれ8人を対象に、0.5秒間隔で光るボタンを片手で押すという課題を用い、この課題の間、高機能自閉症群がほほどの部位でも健常群に比較して賦活が強かったことを明らかにし、さらに小脳から視床そして皮質への連絡機能の不全が早期よりみられることが示唆されるとしている。

TCDを用いた研究として代表的なものにBruneauら⁴⁴⁾の研究がある。Bruneauらは、自閉症児12人とコントロール群として健常児12人、精神遅滞児10人の2群、計3群を対象とし、単純音を刺激として、中大脳動脈の血流速度と血管抵抗の測定を行った。結果、自閉症児群はコントロール群とは逆に、刺激を与えられている時の方が、安息時よりも血流速度が減少、血管抵抗が増加したと報告し、これが自閉症における左右大脳半球の側性化の障害説を支持するものであると考察している。

III. AD/HDに関する神経生理・心理および画像研究

AD/HDの神経生理・心理および画像研究について前述の論文⁶⁾ですでに詳述したが、その後報告された注目すべき論文について概観する。

SPECTは¹³³Xe、¹²³I、^{99m}Tcなどのγ線放射性同位元素をトレーサーとし、おもに局所脳血流の断層像を得るために用いられてきた方法であるが、近年 [^{99m}Tc] TRODAT-1などのトレーサーを用いることによりDopamine transporter (DAT)の脳内のイメージが得られるようになった。DATは、シナプス間隙に放出された後、使われなかったdopamineを再利用するため取り込む役割を担っているもので、この働きが亢進すると放出されたdopamineが受容体に結合する前に取り除かれ、dopamine系ニューロンの働きが低下する。AD/HDの病態へのDATの関与が注目されており、すでにAD/HDへの臨床応用が行われている。

2003年にKrauseら⁴⁵⁾は、それらの成果の概説を行い、AD/HD者において線状体のDATのレベルの上昇を認めること、多動性—衝動性優勢型や混合型のみならず、純粋不注意型においてもDATの上昇が認められることを記載している。今後、同法を用いた診断、効果の判定、予後判定、高機能自閉症などの鑑別診断など様々な臨床応用が期待される。

P300を用いた研究で、2003年に稲垣ら⁴⁶⁾は漢字や図形課題による振幅の頭皮上の分布を分析し、既

知漢字や図形課題では健常者と同様の頭頂部優位性を認めたが、未知漢字課題では前頭部優位で対照群と異なるパターンを示したことを報告した。

さらに、2004年にSangal and Sangal は⁴⁷⁾ AD/HD 児における methylphenidate の治療効果と事象関連電位 P300 の関係を調べ、聴覚性 P300 の右前頭・中心部 (FC2) 導出と頭頂部 (P4) 導出の波形の振幅比が 0.5 以上の場合、同薬物が有効と予測できると報告した。この成績は AD/HD に対する薬物療法の新たな指針として注目される。

2002年に Brandeis ら⁴⁸⁾ は、行動抑制課題である Go/No-Go 課題を遂行中の P300 およびそれに先行して出現する N200 を AD/HD 児と対照群において検討した。その結果、AD/HD における最も明瞭な事象関連電位上の所見は P300 振幅の減少であり、この減少の頭皮上分布の検討では後頭部において最大であり、さらに、前頭部 N200 や No-Go P300 の中心部でも振幅低下が認められたと報告している。後者は前頭部障害を反映したものと述べている。

また、同じく 2003年に Durston ら⁴⁹⁾ は Go/No-Go 課題遂行中の脳機能の賦活部位を AD/HD 児と対照群において検討した。その結果、AD/HD 児では健常児において認められる前頭-線状体領域の賦活が認められず、下頭頂葉、帯状回後部や前頭前野を含む広汎な領域が活性化されたと報告している。この成績から AD/HD 児の場合、前頭葉の障害または発達遅滞に基づく機能不全を、異所性の情報処理および実行機能によって代償されていることが推測され、前述の Brandeis ら⁴⁸⁾ の AD/HD における P300 の最大の振幅低下部位が前頭部ではなく後頭部であったことも、このような機序に基づいていることが推測されるが、今後の詳細な検討が必要と思われる。

IV. LD に関する神経生理・心理および画像研究

脳波の分析法のひとつに脳波コヒーレンスがある。これは、左右同部位など 2 つの電極間の脳波について、その相関度を周波数の関数として表す方法で、これにより各部位間の機能的な関連性の強さを客観的に表示することができる。

小枝⁵⁰⁾ は読字障害の症例では α_2 帯域 (9.8 ~ 12.6 Hz) において多くの領域のコヒーレンスが健常者のそれに比し有意に高いことを報告し、高次脳機能の獲得に伴って低下すべき脳局所同士の非機能単位相互の連絡性が、低下しないためと推測している。この非機能単位相互の連絡性が低下しないままだと、脳の中で情報処理に不都合が生じ、症状として認知障害を呈するという仮説を提唱している。

加我ら⁵¹⁾ は特異的発達障害の中心である読字困

難児の視覚認知機能障害を漢字・図形課題における視覚性事象関連電位 P300 によって評価した。その結果、視覚的注意力に問題のあった症例では特に既知漢字 P300 が遅延し、複雑図形としての処理が疑われると考察している。また、視空間認知機能障害例では複雑立体図形課題での P300 に延長がみられ、特異的発達障害児では、症例に応じた課題作成が重要と述べている。

LD の病態として視覚システムの障害説がある。網膜の視覚情報が後頭葉視覚野に伝達されるまでに、外側膝状体で中継されるが、そこには、物体の動きと急速な刺激の変化に対して感受性のある大きな神経細胞 (magnocellular 系) と、色彩と空間的細部に感受性のある小さな細胞 (parvocellular 系) があり、LD は magnocellular 系の障害に基づくとする仮説があるが、この仮説に対して疑問を投げかける研究⁵²⁾ や、parvocellular 系の障害とする報告⁵³⁾ があり一致した見解が得られていない。しかし、これらの研究成果の解析から、読字障害を伴う子どもへ適切に視覚的教材を提示する方法を開発する上での重要な手がかりが得られるものと思われ、この分野の研究の発展が期待される。また、Willows⁵⁴⁾ は読字障害では、視覚性メモリーにも問題があることを指摘しており、この点もこれらの障害をもつ子どもの個別教育プログラムを作成する際、留意すべき問題と思われる。

LD における画像検査としては、すでに CT による研究で、健常者において認められる脳の非対称性が逆転している^{55,56)} か、または、非対称性が乏しい⁵⁷⁾ ことが報告されてきた。その後の Rumsey ら⁵⁸⁾ による MRI を用いた研究でも、10 例の重度発達性読字障害のうち 9 例に側頭葉後部の非典型的な対称性を認めたと報告しており、LD においても非典型的な側性化を基盤にもつことが考えられ、この点については前述の自閉症と共通の病態を有することが推測される。

V. まとめ

文部科学省が調査研究会に委嘱して行った「通常の学級に在籍する特別な支援を必要とする児童生徒に関する全国実態調査」の結果、知的発達に遅れはないものの、学習面や行動面で著しい困難を示す子どもの割合は合計で 6.3% であることが明らかにされた。しかし LD, AD/HD や自閉症などの発達障害に関する種々の疫学調査の結果には大きな相違があり、実態把握は未だ十分ではない。これは、発達障害の病態解明が不十分であり、診断上有用な神経生理・心理および画像上のマーカーが明らかにされ

ていなことが一因と考えられる。そこで、これらの領域の病態解明に関する最新の文献を概説した。その結果、個別支援計画作成の際に役立つと思われる研究成果が多く認められた。また、LDや自閉症では側性化の評価が、AD/HDではDopamine transporter の測定などが診断上の手がかりとして注目され、臨床応用に向けた今後の研究が期待される。

文 献

- 1) 文部科学省 (2004) 小・中学校におけるLD (学習障害), ADHD (注意欠陥/多動性障害), 高機能自閉症の児童生徒への教育支援体制の整備のためのガイドライン (試案). 東京: 東洋館出版社.
- 2) 宮本信也 (2000) 通常学級にいる軽度発達障害児への理解と対応 - 注意欠陥多動性障害・学習障害・知的障害 -, 発達障害研究21, 262-269.
- 3) Fombonne E (2003) Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 33, 365-382.
- 4) 岡 鏡次 (2002) 岡山県における小児てんかんの実態 - 神経疫学的研究 -. 脳と発達34, 95-102.
- 5) 松田真正, 加戸陽子, 眞田 敏 (2003) 自閉症の病態解明に関する研究の現状について. 岡山大学教育学部研究集録122, 95-104.
- 6) 加戸陽子, 松田真正, 眞田 敏 (2003) 注意欠陥/多動性障害の病態解明に関する研究動向について. 岡山大学教育学部研究集録123, 107-115.
- 7) 稲垣真澄, 白根聖子, 羽鳥誉之 (2003) 自閉症の臨床神経生理学的研究 誘発電位と事象関連電位を中心に. 発達障害研究25, 17-23.
- 8) Daoust AM, Limoges É, Bolduc C, et al (2004) EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology* 115, 1368-1373.
- 9) 橋本俊顕 (1996) 自閉症の脳内機序 (最近の話題). 発達障害医学の進歩 8, 10-19.
- 10) Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, et al (1988) Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 318, 1349-1354.
- 11) Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, et al (1995) Developmental of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 25, 1-18.
- 12) Piven J, Bailey J, Ranson BJ, et al (1997) An MRI study of the corpus callosum in autism. *American Journal of Psychiatry* 154, 1051-1056.
- 13) Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, et al (2000) The functional neuroanatomy of social behaviour changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 123, 2203-2212.
- 14) Hall GBC, Szechtman H, Nahmias C (2003) Enhanced salience and emotion recognition in autism: a PET study. *American Journal of Psychiatry* 160, 1439-1441.
- 15) Gordon DW, Williams JHG, Murray AD, et al (2004) A voxel-based investigation of brain structure I male adolescents with autistic spectrum disorder. *Neuroimage* 22, 619-626.
- 16) Carper RA, Courchesne E (2000) Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain* 123, 836-844.
- 17) Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, et al (2004) White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biological Psychiatry* 55, 323-326.
- 18) Koller KJ, Zacker R and Coyle JT (1984) N-acetyl-aspartyl-glutamate: regional levels in rat brain and the effects of brain lesions as determined by a new HPLC method. *J Neurochem* 43, 1136-1142.
- 19) van der Knaap MS, van der Grond J, Luten PR, den Hollander JA, Nauta JJP and Valk J (1992) 1H and 31P magnetic resonance spectroscopy of the brain in degenerative cerebral disorders. *Ann Neurol* 31, 202-211.
- 20) Asakura T and Sasahira M (1994) Magnetic resonance spectroscopy and chemical shift imaging of the brain. *Neuroscience* 20, 83-101.
- 21) Levitt JG, O' Neill J, Blanton RE, et al (2003) Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of the brain in childhood autism. *Biological Psychiatry* 54, 1355-1366.
- 22) 村上暢子 (1988) 超音波Doppler法による小児期の脳血行動態に関する研究. 脳と発達20, 279-287.
- 23) Chiron C, Leboyer M, Leon F, et al (1995) SPECT of the brain in childhood autism: evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37, 849-860.
- 24) Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio N, et al

- (1992) Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study. *American Journal of Psychiatry* 149, 924-930.
- 25) Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, et al (2000) Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 123, 1838-1844.
- 26) Kaya M, Karasalioglu S, Ustun F, et al (2002) The relationship between 99mTc-HMPAO brain SPECT and the scores of real life rating scale in autistic children. *Brain and Development* 24, 77-81.
- 27) Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y, et al (1995) Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *American Journal of Psychiatry* 152, 248-252.
- 28) Wilcox J, Tsuang MT, Ledger E, et al (2002) Brain perfusion in autism varies with age. *Neuropsychobiology* 46, 13-16.
- 29) Gillberg C, Bjure J, Vestergren E, et al (1993) SPECT in 31 children and adolescents with autistic and autistic-like condition. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2, 50-59.
- 30) Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, et al (1995) Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99-HMPAO and SPECT. *The Journal of Nuclear Medicine* 36, 1156-1162.
- 31) Rumsey JM, Duara RD, Grady C, et al (1985) Brain metabolism in autism. *Arch Gen Psychiatry* 42, 448-455.
- 32) De Volder A, Bol A, Michel C, et al (1987) Brain glucose metabolism in children with the autistic syndrome: positron tomography analysis. *Brain and Development* 9, 581-587.
- 33) Horwitz B, Rumsey J, Grady C, et al (1988) The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Gen Psychiatry* 45, 749-755.
- 34) Boddaert N, Chabane N, Barthelemy C, et al (2002) Bitemporal lobe dysfunction in infantile autism: positron emission tomography study. *Journal of Radiology* 83, 1829-1833.
- 35) Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, et al (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *American Journal of Psychiatry* 157, 1988-1993.
- 36) Herlod S, Frackowiak R, LeCouteur A, et al (1988) Cerebral blood flow and metabolism of oxygen and glucose in young autistic adults. *Psychol Med* 18, 823-831.
- 37) Siegel BV Jr, Nuechterlein KH, Abel L, et al (1995) Glucose metabolic correlates of continuous performance test performance in adults with a history of infantile autism, schizophrenics, and controls. *Schizophrenia Research* 17, 85-94.
- 38) Müller RA, Behen ME, Rothermel RD, et al (1999) Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults: a PET study. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 29, 19-31.
- 39) Müller RA, Chungani DC, Behen ME, et al (1998) Impairment of dentato-thalamo-cortical pathway in autistic men: language activation data from positron emission tomography. *Neuroscience* 27, 1-4.
- 40) Castelli F, Frith C, Happé F, et al (2002) Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 125, 1839-1849.
- 41) Boddaert N, Belin P, Chabane N, et al (2003) Perception of complex sounds: abnormal pattern of cortical activation in autism. *American Journal of Psychiatry* 160, 2057-2060.
- 42) Baron-Cohen S, Ring AH, Wheelwright S, et al (1999) Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience* 11, 1891-1898.
- 43) Müller RA, Behen ME, Rothermel RD, et al (2003) Abnormal variability and distribution of functional maps in autism: an fMRI study of visuo-motor learning. *American Journal of Psychiatry* 160, 1847-1862.
- 44) Bruneau N, Dourneau MC, Garreau B, et al (1992) Blood flow response to auditory stimulations in normal, mentally retarded, and autistic children: a preliminary transcranial Doppler ultrasonographic study of the middle cerebral arteries. *Biological Psychiatry* 32, 691-699.
- 45) Krause KH, Dresel SH, Krause J, et al (2003) The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 27, 605-613.
- 46) 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子 (2003) AD/HD 児の高次脳機能評価: 視覚性弁別課題による検討. *臨床脳波* 45, 767-772.
- 47) Sangal JM, Sangal RB (2004) Attention-deficit

- / hyperactivity disorder: cognitive evoked potential (P300) topography predicts treatment response to methylphenidate. *Clinical Neurophysiology* 115, 188-193.
- 48) Brandeis D, van Leeuwen TH, Steger J, et al (2002) Mapping brain functions of ADHD children. *International Congress Series* 1232, 649-654.
- 49) Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, et al (2003) Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biological Psychiatry* 53, 871-878.
- 50) 小枝達也 (1999) 学習障害；治療と教育に向けて。脳と発達31, 257-262.
- 51) 加我牧子, 稲垣真澄, 佐田佳美ら (2001) 特異的発達障害と高次脳機能。臨床脳波43, 695-700.
- 52) Stuart GW, McAnally KI, Castles A (2001) Can contrast sensitivity functions in dyslexia be explained by inattention rather than a magnocellular deficit? *Vision Research* 41, 3205-3211.
- 53) Farrag AF, Khedr EM, Aber-Naser W (2002) Impaired parvocellular pathway in dyslexic children. *European J Neurol* 9, 359-363.
- 54) Willows DW (1991) Visual processes in learning disabilities. In Wong BYL ed.: *Learning about learning disabilities*. Academic Press. San Diego.
- 55) Hier DB, LeMay M, Rosenberger PB, et al (1978) Developmental dyslexia. Evidence for a subgroup with a reversal of cerebral asymmetry. *Arch Neurol* 35, 90-92.
- 56) Leisman G, Ashkenazi M (1980) Aetiological factors in dyslexia: IV. Cerebral hemispheres are functionally equivalent. *Int J Neurosci* 11, 157-164.
- 57) Haslam RH, Dalby JT, Johns RD, et al (1981) Cerebral asymmetry in developmental dyslexia. *Arch Neurol* 38, 679-682.
- 58) Rumsey JM, Dorwart R, Vermess M, et al (1986) Magnetic resonance imaging of brain anatomy in severe developmental dyslexia. *Arch Neurol* 43, 1045-1046.