■会長講演

前頭葉の臨床神経心理学

三 村 将*

要旨：ヒトの脳の1/3を占める前頭葉は、多くの神経科学者の関心を引きながら、いまだに解明されていない「謎」の部分が多い。神経心理学的立場からは、前頭前野の損傷に伴って生じる問題として、注意の持続や分配・転換の障害、ワーキングメモリや展望記憶を含むさまざまな記憶の障害、問題解決・遂行機能の障害、社会的行動障害などが挙げられる。これらの前頭葉損傷に伴う神経心理学的問題に対する認知リハビリテーションの技法としては、注意障害に対する Attention Process Training や、前頭葉性記憶障害に対する外的補助を利用した展望記憶の強化が考案されている。健常者のワーキングメモリを向上しうるツールとして、右頭頂葉に対する磁気刺激実験を紹介し、左右および前頭-頭頂の連絡に関する脳内ネットワーク仮説について述べた。近年、話題に上ることの多い遂行機能障害のリハビリテーションについては、問題解決過程を計画の立案にかかわる側面と、計画の実行にかかわる側面に分けて考えると理解しやすい。

前頭葉損傷においては、これらの神経心理学的障害以上に、感情・気分の障害、強迫症状、作話、脱抑制や情動制御の障害、判断や社会認知の障害といったさまざまな精神症状が問題となる。前頭葉損傷に伴うもっとも対応困難な問題の1つは、パーソナリティ変化を基盤とした社会的認知ないし社会的行動の障害である。このような問題が生じる背景には、大きく情動面の抑制障害の問題と、自分の言動を相手ができるか否かが理解できない問題（心的推測の問題）とがある。これらの社会的行動障害に対して、うつ病や不安障害に対する認知行動療法的アプローチを援用していく試みも最近ようやく広がりを見せている。

(高次脳機能研究 36 (2) : 163 ~ 169, 2016)

Key Words : 注意, 遂行機能, 社会的認知, 衝動性, 脱抑制, 前頭葉眼窩部

attention, executive function, social cognition, impulsivity, disinhibition, orbitofrontal cortex

はじめに

ヒトの脳の1/3を占める前頭葉は、多くの神経科学者の関心を引きながら、いまだに解明されていない「謎」の部分が多い。前頭葉損傷例に関する症候学的立場からは、表1に挙げたようなさまざまな臨床的問題が観察されている。前頭葉のうち、前頭前野はその機能領域として、大きく背外側部、内側部（正中部）、眼窩部（腹内側部）の3つに機能区分することができ、これらのオーバーラップした損傷により、さまざまな脳機能障害が生じると考えられる（三村 2008a）。

前頭葉は基本的に、後方脳領域に様式特異的に入力され、さらに後部連合野で統合されて前方にフローしてくる知覚情報をトップダウンにコントロールしている。複合的な情報に対して、瞬時に判断、処理を加え、時系列に沿って適切な反応を形成するう

えで中核的役割を担っている。

本稿では、我々が日常臨床でよく目にする高次脳機能障害に関する医師の精神障害診断書の項目（表2）に沿って、主に注意障害と遂行機能障害、社会的行動障害に焦点を当てて概論する。なお、前頭葉損傷による記憶障害、すなわち前頭葉性記憶障害と、それに対するリハビリテーションについては、実質的には外的補助を利用して展望記憶の強化を図ることが中心となるが、以前本誌に論をまとめたことがあるので、ここでは割愛する（三村 2008b）。

I. 注意障害

1. 前頭葉損傷と注意障害

注意は一般に、全般性注意と方向性注意とに区分され、前者はさらに持続性注意 sustained attention と選択性注意 selective attention、注意の制御 control of attention などに機能区分される。前頭前野の

表1 前頭葉機能障害の症候学

問題点	認知機能区分
● 邪魔が入ると、すぐに気がそれてしまう	distractibility
● 同時に2つ以上のことをこなせない	divided attention
● 頭の切り替えができない、ワンパターン	cognitive shift
● 変化や不意打ち場面に弱い	flexibility
● 手順よく物事を進められない	executive function
● やる気が出ない	motivation
● 衝動的で抑制が利かない	inhibition
● 適切な判断ができない	decision making
● 対人関係場面で問題が明らかになる	social cognition
● 自分の行動をモニターできない	monitoring
● 自分でもどこが悪いかわからない	awareness
● 目先の利益にとらわれる	future thinking

表2 高次脳機能障害に関する
医師の精神障害診断書

● 注意障害
● 記憶障害
● 遂行機能障害
目的に適った行動の計画障害
目的に適った行動の実行障害
● 社会的行動障害
1. 意欲・発動性の低下
2. 情動コントロールの障害
3. 対人関係の障害
4. 依存的行動
5. 固執
6. その他

局在損傷に伴い、より要素的で単純な注意機能も障害されるが、障害の主体は複雑な注意の問題、すなわち注意の制御である。このような注意の制御に関する問題を検出するために以前からさまざまな神経心理学的検査が考案されてきた (Lezak ら 2012)。本学会では、注意の多様な側面を鋭敏かつ包括的に検査するための標準化されたバッテリーとして、標準注意検査法 Clinical Assessment for Attention (CAT) が作成されている (日本高次脳機能障害 Brain Function Test 委員会 2006)。

このうち、前頭葉に特に負荷の高い課題は、符号問題 Symbol Digit Modalities Test (SDMT)、Memory Updating Test (記憶更新検査)、Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)、Position Stroop Test (上中下検査) であり、これらはいわゆる前頭葉機

能検査としても位置づけられている。注意の制御は通常、注意の転換 alternating attention と注意の配分 divided attention に区分される。字義的には、前者はたとえばトレイルメイキングテスト Trail Making Test (TMT) B のように注意を「継時的に」切り替えていくこと、後者はたとえば我々が運転能力の評価に際して用いている抑制課題付き有効視野検査 Visual Field with Inhibitory Tasks (VFIT) (Negishi ら 2016) のように注意を「同時的に」振り分けていくことを意味している。このような注意の転換と注意の配分とを分けることは臨床的には理解しやすいが、その一方で、注意を完全に「同時的」に振り分けることは不可能であり、両者は不可分ないし連続的な事象であると理解すべきである。

2. 磁気刺激によるワーキングメモリの向上

CAT のなかでも特に Memory Updating Test や PASAT は、高次の注意の制御を要する課題であるが、「ある情報を保持しながら別な情報を処理する」という観点からは、典型的なワーキングメモリ課題であるともいえる (三村ら 2003)。ワーキングメモリは前頭前野の働きを理解するうえで鍵となる概念であるが、ここでは磁気刺激を用いて健常者のワーキングメモリを向上しうるかという筆者らの試みを紹介する。磁気刺激とは、パルス磁場によって生体内に渦電流を誘起させ、これにより神経や筋を刺激する技法である (前田ら 2002)。さらに、反復経頭蓋磁気刺激 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) はもともと大脳皮質に反復刺激を加えることで一過性の空間的仮想病変 virtual lesion、機能的

病変 functional lesion を惹起しうるため、実験的な神経心理学的モデルとして、認知機能の脳内ネットワークの解明に貢献してきた。近年では、rTMSを用いて健常者の認知機能を促進したり、脳損傷患者の認知機能障害を改善しようとする試みが報告されてきている (Luber ら 2007)。

我々は rTMS を用いてワーキングメモリを向上させることを試みた。若年健常者を対象に、左ないし右の頭頂葉に 5Hz の高頻度 rTMS の実刺激ないし模擬 (sham) 刺激を加えると、右頭頂葉に実刺激を当てた場合のみ選択的に空間性ワーキングメモリ課題の成績を向上させることができた。また、この際に、刺激部位である右頭頂葉とは離れた遠隔部位である前頭前野の脳血流量が上昇することを光トポグラフィによって示した。このようなワーキングメモリに対する選択的な右頭頂葉 rTMS 効果は、左右半球間の非対称性と前頭-頭頂神経ネットワークの存在により説明できると考えられた (Yamanaka ら 2010)。

このような rTMS によるワーキングメモリへの正の効果は、現時点では若年健常者において一過性に示されているにすぎない。本来、このような効果は、ワーキングメモリ機能に減退がみられる高齢健常者や、軽度認知障害・軽度認知症、うつ病などの精神神経系疾患、さらに局在性脳損傷患者といった患者群において、同様な介入効果、リハビリテーション効果を生み出していくことが期待される。しかしながら、我々が若年健常者と同様に高齢健常者を対象として行った追実験では、このような効果は確認できなかった (Yamanaka ら 2014)。高齢健常者では若年健常者と比べて、そもそもワーキングメモリ課題施行中には若年健常者と同様のパフォーマンスを得るためにより多くの脳活動や神経資源を導入する必要がある (Reuter-Lorenz ら 2008)、さらに若年健常者でみられる半球間の非対称性が減弱していた

のではないかと推測される。このような加齢に伴う脳内ネットワークの変化を検討していくことは、今後高齢者や脳損傷患者の認知リハビリテーションを考えていくうえで重要と思われる。

Ⅱ. 遂行機能障害

1. 前頭葉損傷と遂行機能障害

遂行機能 (実行機能) executive function という用語をはじめて用いたのはおそらくポートランドの Muriel D. Lezak であろうといわれている (三村 2006)。Lezak は遂行機能を表 3 の 4 つの段階に区分しているが、よりシンプルには、表 2 にあるような「目的に適った行動の計画障害」と「目的に適った行動の実行障害」の 2 段階に分けると理解しやすい。このような遂行機能は、認知的階層構造のなかで、記憶・知覚・言語などの要素的な認知機能より「より上位 (supra-ordinate)」に位置づけられるシステムである。前頭葉機能を包括的に含む概念だが、イコールではない。むしろ脳の後方領域に蓄えられた行動スキーマを前頭前野が時系列に沿って実現していくというイメージであり、このような遂行機能障害ないし遂行機能検査の成績低下は、脳のどの部位の損傷でも生じるといえる。また、遂行機能と関連する他の前頭前野機能、すなわち、短期記憶、ワーキングメモリ、創造的思考・発散性の推論、知能、注意の分配能力などが複合的に関与するものと推測される。

このような遂行機能の障害は、家事・料理・買物・仕事・外出・旅行などの日常生活場面で顕著に障害が露呈する。検査室で行う遂行機能の検査としては、もっとも鋭敏とされるウィスコンシンカード分類検査 Wisconsin Card Sorting Test (WCST) をはじめ、修正ストループテスト、語流暢課題 (特に語頭音による)、TMT (特に B)、ハノイの塔、遂行機能障害症候群の行動評価 Behavioural Assessment of Dys-

表 3 遂行機能 executive function の 4 つのコンポーネント

1. 目標の設定	状況の把握 ゴールの維持
2. 計画の立案	アイデアの発案 適切な知識の想起
3. 目標にむけ計画を実際に行うこと	情報の一過性の保持 干渉の排除、タイミング
4. 効果的に行動を行うこと	エラーの訂正

executive Syndrome (BADS) (Wilson ら 1996), Tinkertoy Test (TTT) (山本ら 1999) などが挙げられる。これらの遂行機能検査の成績低下が遂行機能そのものの障害であることを示すためには、すべての認知機能の基盤にある注意（選択性・持続性）、空間認知、記憶（長期記憶）、いわゆる知識としての知能などが比較的健常に保たれていることが必要である。

2. 遂行機能障害と精神疾患

遂行機能障害は局在性脳損傷のみならず、認知症やうつ病をはじめ、さまざまな精神神経疾患を理解するうえでも有用な概念であるといえる。たとえば、アルツハイマー病については、BADSのなかの遂行機能障害に関する質問紙である Dysexecutive Questionnaire (DEX) を施行し、その3つの因子（アパシー、計画立案とモニタリング、過活動）と関連する脳部位を検討している。その結果、特に計画立案とモニタリングは両側前頭前野の正中～背外側領域の機能と関連することが示されている（Nakaaki ら 2008）。

うつ病に関しては、臨床的にうつ状態が改善した寛解期ないし euthymic な状態においても、さまざまな神経心理学的障害の残存を認めることが明らかとなっている（高野ら 2009）。このなかで特に BADS の下位検査のうち、修正6要素検査は高齢のうつ病群でのみ成績低下を認めている（Baba ら 2010）。

修正6要素検査は複合課題（multi-task）を自らのペース配分で自律的に行っていく問題解決プロセスであり、前頭前野正中領域、特にブロードマン10野との関連が指摘されている（Roca ら 2011）。寛解したうつ病患者でもなお残存しているこのような遂行機能障害は、うつ病の脳内で持続的な神経ネットワークの機能障害がみられることを意味しており、うつ病の発症脆弱性や予後とも関連する要因として興味をもたれている。

Ⅲ. 社会的行動障害

1. 前頭葉損傷と社会的行動障害

社会性を担うヒトの神経基盤（社会脳 social brain）は多様な脳領域に広がっている（図1）（秋山ら 2007, 高畑ら 2009）。このうち、前頭葉損傷患者が示す社会的能力の障害としては、思ったことをそのまま言ったり、行動したりするため、相手を傷つけたり、気分を害したりしてしまうことが挙げられる。結果的に、前頭葉損傷患者は集団のなかで適応的な生活を送ることが難しくなる。前頭葉損傷患者が示すこのような社会的能力の障害には、大きく分けて2つの問題が複合的に関与している。1つは自分の言動を相手はどう思うかを理解できない「心の理論 theory of mind」(心的推測)の問題であり、もう1つは衝動コントロールの問題である（Hornak ら 2003）。前頭葉損傷患者では、他者の意図を汲み取

図1 社会性の神経基盤（社会脳）

ることができず、特にTPOをふまえて「空気を読む」ことができないため、円滑なコミュニケーションが営めなくなる。「心の理論」の問題へのアプローチとしては、同様の社会的行動障害を示す広汎性発達障害に対する心理社会的治療技法がある程度参考になる(三村 2008b, 2009)。

2. 前頭葉眼窩部損傷と“hypermoral syndrome”

プロトタイプともいえる症例 Phineas Gage をはじめ、眼窩部損傷例では、窃盗、暴力・暴言、虚言、借金、薬物依存、行動嗜癖、性的逸脱行動など、さまざまな犯罪行為や反社会的行動を示すとされる(船山ら 2012)。このような顕著な違法行為や逸脱行動ももちろん眼窩部損傷例の1つの典型ではあるが、一方、日常臨床では、「反社会的」とまではいえないものの、自己の信念や願望に固執して画一的行動に至り、その結果、周囲には「自分勝手」と受け取られてしまう場合も少なくない。特に、不正を許せないといった「過度の正義感」「過度の道義心」を背景に、他者のささいな無礼な態度や規則違反、不正を許せず、会社や学校、公共機関などでトラブルとなる、家族や知人に対してもよけいなおせっかいをやくといいタイプである。眼窩部損傷患者では、通常、情動に駆動される出力の抑制が困難になり、モラルジレンマに際しても理性と情動(ないし義理と人情)の葛藤が生じず、功利的判断が増加する(Koenigsら 2007)。このようなむしろ過剰で紋切り型・杓子定規のモラルを示し、場にそぐわない柔軟性の乏しい行動様式を筆者は“hypermoral syndrome”と呼んでいる(三村 2010)。

【症例】 30代男性

父親が経営する飲食店で調理の仕事に従事していた。X年6月、交通事故による頭部外傷を受傷し、左前頭葉眼窩部を中心に脳挫傷が残存した(図2)。その後、人格変化が残存し、父親への暴言と暴力が続いた。自分でもやめなければと思うが、父親が以前浮気をしたり、借金をしたりして母が苦労したことを思い出すと、どうしても衝動行為を抑えることができなかった。考え方が非常に杓子定規で融通が利かないことが目立った。父親のみならず、家の外でも過度に正義感が強く、横断歩道をわたらない人がいると強くなじったり、駐車違反をしている車両を見ると腹を立てて車に傷をつけたりすることがあった。

図2 症例の頭部MRI

3. 衝動コントロールに対する認知行動療法

上述のような症例においては、事態が自分の願望どおりにいかない場合、前頭葉損傷患者ではしばしば強いanger burstを認める。自分でもわかっているが、その場では怒りを抑えられず、後で反省する、ということが少なくない。このような場合に対する心理的アプローチの1つとして認知行動療法 cognitive behavioral therapyが挙げられる。認知行動療法は、もともとうつ病や不安障害など、多くの精神疾患に対しては、今日むしろ主流ともいえる心理療法である。脳損傷患者に対して、認知行動療法を安易に敷衍することは慎むべきだが、症例によっては有用なアプローチとなる。前頭葉損傷患者が示すanger burstに対して、認知行動療法を援用する場合、原則として、患者の機能や気づきのレベルが低いほど行動的アプローチが中心となり、反対に機能や気づきのレベルが高いほど認知的アプローチの導入が可能となる。リハビリテーション場面で脳損傷例に対して認知行動療法を施行していくことには注意が必要であるが(三村 2009, 元木ら 2012)今後ますます重要な取り組みとなると考えている。

おわりに

—残された機能と脳のネットワーク—

以上、前頭葉機能障害の臨床について、高次脳機能障害に関する医師の精神障害診断書の要項に沿って、主に神経心理学的見地から概論を述べてきた。前頭葉に限局的な損傷を受けた患者さんたちは、その損傷部位によって特徴的な臨床像や神経心理学的検査所見を示す。多くの患者さんたちと接するなか

で得た教訓は、患者さんの生活にとって重要なこと、そして高次脳機能障害の研究をするうえで考えるべきことは、損傷部位がいかなる働きをしているかではなく、残った脳領域がどのように働いているか、どのように残存機能を活性化できるかということである。もちろんこれは前頭葉に限ったことではなく、脳損傷全般に共通していえることである（三村 2002）。

変性疾患である前頭側頭型認知症においては、以前より発症後に絵画の腕前が上達した症例が報告されている（Miller ら 1998）。最近、我々も62歳の左前頭葉出血性梗塞後に、遂行機能障害など、種々の神経心理学的機能障害が残存する一方で、絵画能力の向上と、数の表象に関する特殊能力の存在が見出された症例を経験した（Takahata ら 2014）。このような例は、発達障害でしばしば目にする特殊能力や特徴、傾向（Mimura ら 2010）が後天的にも獲得されうること示している（獲得性サバン症候群）。前頭葉の局在損傷例においても、脳全体のネットワークを考え、さらには全人的視点を忘れてはならないと思う。また、常にリハビリテーションの視点を忘れず、失敗経験を治療に活かすことが何よりも重要であると考えている。

謝辞：筆者は慶應義塾大学医学部精神神経科学教室の神経心理学研究室の一員として、日本高次脳機能障害学会の前理事長である鹿島晴雄前教授と故・加藤元一郎先生に約30年にわたり、臨床および研究の指導を受けてきました。そのご指導に対して改めて深謝いたします。亡くなられた加藤元一郎先生は第39回日本高次脳機能障害学会学術総会の会長として、本来この会長講演を行うはずでした。「神経心理学は脳の仮説を考える学問である」という加藤先生の教えを胸に、これからも高次脳機能障害のさらなる解明と治療・支援に向けて、力を尽くしていきたいと思っています。

文 献

- 1) 秋山知子, 三村 将: 統合失調症の社会脳・社会的認知. *Schizophr. Front.*, 8: 97-102, 2007.
- 2) Baba, K., Baba, H., Noguchi, I., et al.: Executive dysfunction in remitted late-life depression: Juntendo University Mood Disorder Projects (JUMP). *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 22: 70-74, 2010.
- 3) 船山道隆, 三村 将: 前頭葉眼窩部とモラル. *BRAIN* and *NERVE*, 64: 1121-1129, 2012.
- 4) Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E. T., et al.: Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbito-frontal and cingulate cortices. *Brain*, 126: 1691-1712, 2003.
- 5) Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., et al.: Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature*, 446: 908-911, 2007.
- 6) Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., et al.: *Neuropsychological Assessment*, 5th. Ed., Oxford Univ. Press, Oxford, 2012.
- 7) Luber, B., Kinnunen, L. H., Rakitin, B. C., et al.: Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: Frequency- and time-dependent effects. *Brain Res.*, 1128: 120-129, 2007.
- 8) 前田典子, 武井茂樹, 三村 将, ほか: 電気けいれん療法 (ECT) および経頭蓋磁気刺激法 (TMS) の現在— [3] TMS の今日的応用—. *精神科治療学*, 17: 477-490, 2002.
- 9) Miller, B. L., Cummings, J., Mishkin, F., et al.: Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology*, 51: 978-982, 1998.
- 10) 三村 将: 脳機能からみた記憶障害のリハビリテーション. *脳の科学*, 24: 553-560, 2002.
- 11) 三村 将: 遂行機能とは. *臨床精神医学*, 35: 1511-1516, 2006.
- 12) 三村 将: すぐにできる前頭葉機能の評価法. *精神科*, 12: 377-382, 2008a.
- 13) 三村 将: 前頭葉と精神症状に対するアプローチ. *高次脳機能研究*, 28: 257-266, 2008b.
- 14) 三村 将: 社会的行動障害への介入法—精神医学的観点からの整理. *高次脳機能研究*, 29: 26-33, 2009.
- 15) 三村 将: 前頭葉眼窩部とモラル. *臨床神経学*, 50: 1007-1009, 2010.
- 16) Mimura, M., Hoeft, F., Kato, M., et al.: A preliminary study of orbitofrontal activation and hypersociability in Williams Syndrome. *J. Neurodevelopment. Disord.*, 2: 93-98, 2010.
- 17) 三村 将, 坂村 雄: ワーキングメモリをめぐる最近の動向. *リハビリテーション医学*, 40: 314-322, 2003.
- 18) 元木順子, 三村 将: 社会的行動障害のみかた. *J. Clin. Rehabil.*, 21: 63-67, 2012.
- 19) Nakaaki, S., Murata, Y., Sato, J., et al.: Association between apathy/depression and executive function in patients with Alzheimer disease. *Int. Psychogeriatr.*, 20: 964-975, 2008.
- 20) Negishi, K., Masui, S., Mimura, M., et al.: Relationship between functional visual acuity and useful field of view in elderly drivers. *PLoS One*, 11: e0147516, 2016.
- 21) 日本高次脳機能障害学会 Brain Function Test 委員会: 標準注意検査法 (CAT: Clinical Assessment for Attention)・標準意欲評価法 (CAS: Clinical Assessment for Spontaneity). 新興医学出版社, 東京, 2006.

- 22) Reuter-Lorenz, P. A. & Cappell, K. A. : Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Psychol. Sci.*, 17 : 177-182, 2008.
- 23) Roca, M., Torralva, T., Gleichgerricht, E., et al. : The role of area 10 (BA10) in human multitasking and in social cognition : A lesion study. *Neuropsychologia*, 49 : 3525-3531, 2011.
- 24) 高畑圭輔, 三村 将: 情動の脳内機構—モラル (道徳) —. *Brain Medical*, 21 : 365-372, 2009.
- 25) Takahata, K., Saito, F., Muramatsu, T., et al. : Emergence of realism : Enhanced visual artistry and high accuracy of visual numerosity representation after left prefrontal damage. *Neuropsychologia*, 57 : 38-49, 2014.
- 26) 高野晴成, 三村 将 : 気分障害の神経心理学. *臨床精神医学*, 38 : 393-400, 2009.
- 27) Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., et al. : BADS : Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Thames Valley Test Company, Thieme, 1996 (鹿島晴雄, 監訳 : 遂行機能障害症候群の行動評価日本版. 新興医学出版社, 東京, 2003).
- 28) 山本吾子, 三村 将, 山本正博 : Tinkertoy Test. *脳と精神の医学*, 10 : 445-449, 1999.
- 29) Yamanaka, K., Tomioka, H., Kawasaki, S., et al. : Effect of parietal transcranial magnetic stimulation on spatial working memory in healthy elderly persons - comparison of near infrared spectroscopy for young and elderly. *PLoS One*, 9 : e102306, 2014.
- 30) Yamanaka, K., Yamagata, B., Tomioka, H., et al. : Transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex facilitates spatial working memory : Near-infrared spectroscopy study. *Cereb. Cortex*, 20 : 1037-1045, 2010.