

## 自閉症の原因解明と予防・治療法の開発(1) —分子遺伝・環境・機能画像からのアプローチ—

分担研究者 松本 英夫 東海大学医学部精神科学部門 助教授

**研究要旨:** 高機能広汎性発達障害5名と、健常者 10 名を対象に、錯視のタスクを用いて fMRI による視覚認知に関する研究を行った。その結果、錯視の正解率では両群間に差を認めなかったが、脳の活性化を示す相関係数では自閉症群で  $p < 0.0001$  で有意に高い結果となった。すなわち、自閉症群では相関係数が 0.5 から 0.7 と非常に高い活性化を示し、視覚連合野と前頭前野を含む広い領域で活性化が認められたが、健常群では相関係数は 0.2 程度であり、領域も一次視覚野と、前頭葉の一部に限局していた。以上より、自閉症群ではかなりのエネルギーと、より脳の広範な領域を使って、健常群と同様の正解率を獲得したと考えられる。

### A. 研究目的

現在までの自閉症に関する fMRI 研究は高機能を対象に theory of mind に基づく表情認知などの研究が中心であった。一方、自閉症者では健常者に比べて錯視(illusion)が生じにくいという報告がなされている(Happé 1996)が、PET や fMRI など脳の機能との関連での報告はない。今までは自閉症で欠陥のある機能と対応する脳内の活動を中心に研究が進められてきたが、図形の認知や記憶など自閉症で突出して優れている機能に焦点を当てることも自閉症の脳機能の解明に寄与すると考えられる。

### B. 研究方法

対象:

- ① 18 歳以上で WAIS-R が 85 以上の高機能広汎性発達障害(高機能自閉症アスペルガー障害、診断は DSM-IV) 5 名
- ② 性別、年齢、WAIS-R、educational level

をマッチングし、精神医学的な障害の存在や既往のない健常者 10 名

- ③ 全員右利きとする
- ④ 研究への参加の同意は文書にて頂く方法:

① 東海大学医学部付属病院 MRI センターの 1.5T Philips 社製 MRI 装置を使用。

② MRI 装置内に横たわった被験者に錯視のタスク(図 1~7)が映し出されるスクリーンを見て頂く。

③ on/off box-car design にてタスクを呈示し、「左右のどちらが大きいか、あるいは同じに見えるか」を判定し手元のボタンを押して頂く(押す回数がそれぞれ 1, 2, 0 回)。

④ off では背景だけがスクリーン上に映し出される。

⑤ Functional MRI Philips 1.5T にて、小脳テントに平行に 1cm 厚で、3スライス撮像。エコープラナー法により、4秒ごとに撮像する。コントロール、タスクはいずれも 8 フレーム ずつとし、

5回繰り返し、全部で88フレームの撮像をした。  
1タスクあたり 32 秒となる。

⑥ 正答率, 相関係数の比較の統計は対応のない Student-t test を用いた。相関係数の有意水準はフレーム数、自由度から設定し、 $p < 0.05$  の危険率で  $r > 0.20$  と設定した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は 2003 年 11 月に開催された東海大学医学部倫理委員会で承認を受けている。またデータは精神科内の鍵のかかる場所に管理し、結果を発表する時にはグループ間の比較の結果として提示されるため個人の同定はできない。

#### C. 研究結果

患者背景を図 8 に示す。VIQ で自閉症群で有意に高いことを除いて両群に有意な差は認められなかった。錯視の正解率では両群間に差を認めなかった(図 9)が、脳の活性化を示す相関係数では自閉症群で  $p < 0.0001$  で有意に高い結果となった。

すなわち、自閉症群では相関係数が 0.5 から 0.7 と非常に高い活性化を示し(図 10)、自閉症患者では前頭葉、後頭葉(視覚領)などが活性化され、正常対照では帯状回や視床が活性化される傾向があり、それに対する  $\chi^2$  検定では  $p < 0.05$  で有意差があった。(図 11~17)。

#### D. 考察

1. 自閉症群では健常対照群に比べて、タスクに対して強い緊張感を持ってターゲットをしつかり見つめて望んでおり、それによって与えられたタスクをより良く遂行しようとしていた、と考

えられる。

2. タスクに対する“慣れ”も自閉症群では生じていなかったと考えられる。

#### E. 結論

以上より、自閉症群ではかなりのエネルギーと、より脳の広範な領域を使うことによって、健常対象群と同程度の正解率を獲得することができたと考えられる。

#### <参考文献>

Happe, F.G.E.: Studying weak central coherence at low levels: Children with autism do not succumb to visual illusions. A research note. J Child Psychol Psychiatry, 37;873-877, 1996.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

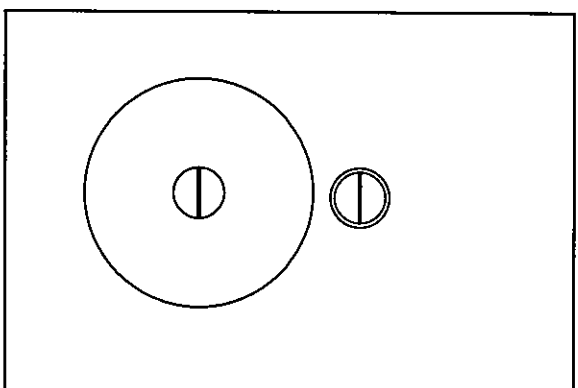
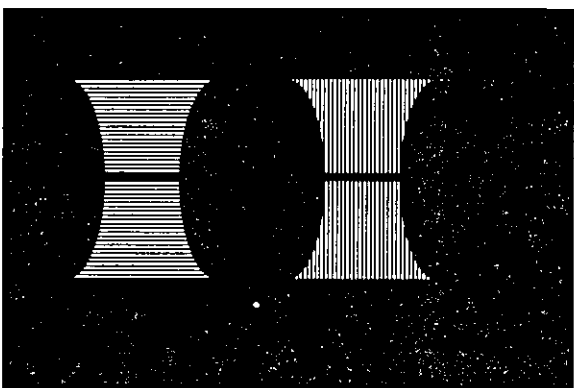
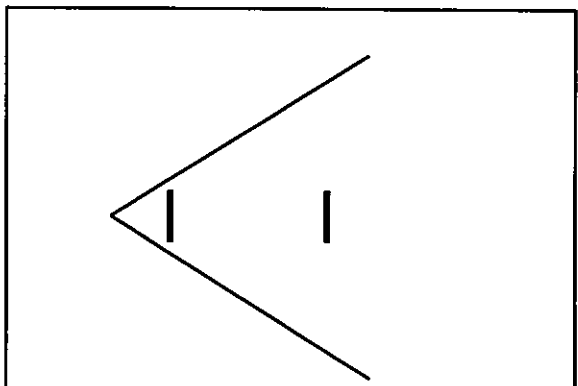
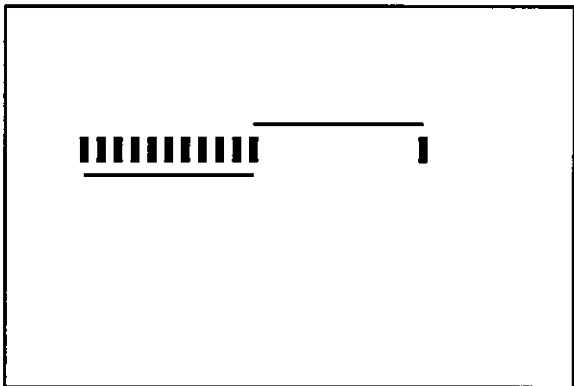
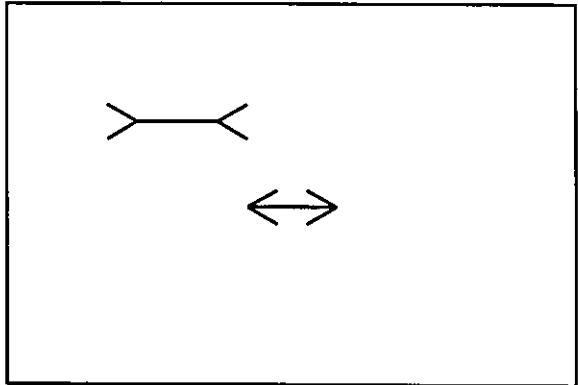
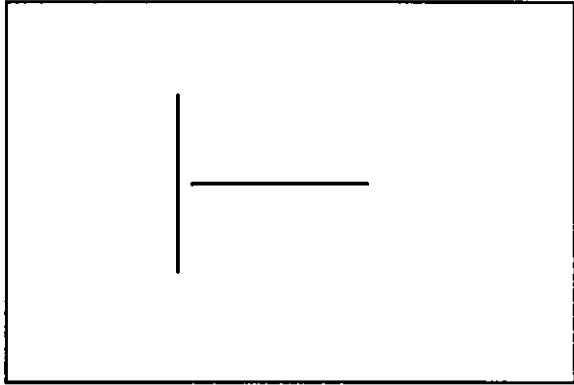
1. 特許取得

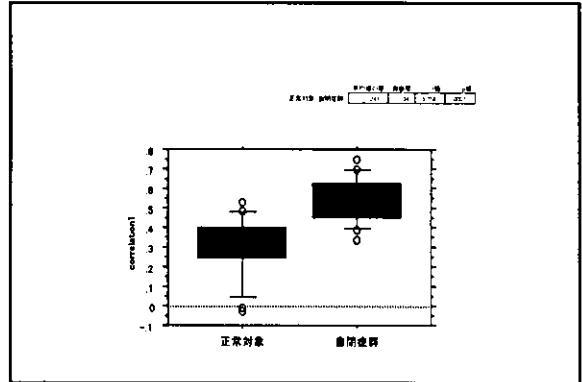
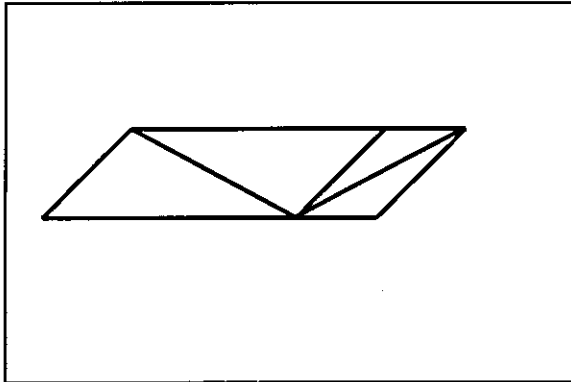
特になし

2. 実用新案登録

特になし

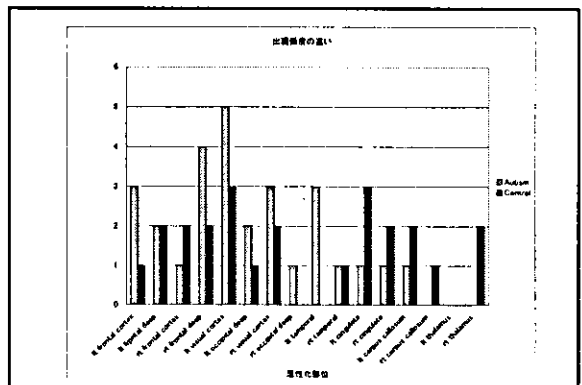
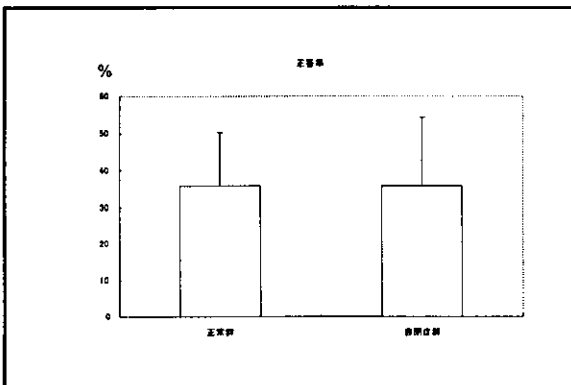
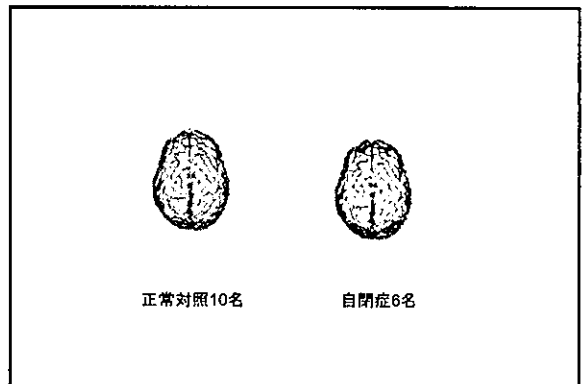
3. その他





**患者背景**

	自閉症群	健常対照群	significance
N	6	10	
Male/female	4/2	5/5	NS
Mean age (SD)	23.7 (5.2)	25.4 (2.9)	NS
Education	14.7 (3.0)	14.1 (1.5)	NS
VIQ	105.5 (14.7)	92.4 (11.7)	P=0.068
PIQ	92.7 (10.7)	101.5 (11.7)	NS
TIQ	100.3 (11.6)	96.0 (10.1)	NS



自閉症患者では前頭葉、後頭葉(視覚領)などが活性化され、正常対照では帯状回や視床が活性化される傾向があり、それに対する $\chi^2$ 検定では $p < 0.05$ で有意差がある。

visual cortex vs cingulate gyrus

セル カイ2乗統計量: 行、列

	列1	列2
行1	800	800
行2	1.333	1.333

分割表分析統計量: 行、列

交差乗数	0
自由度	1
カイ2乗値	4.297
カイ2乗 p値	.0388
G2乗値	4.557
G2乗 p値	.0328
分割表分析係数	.459
ファイ	.518
カイ2乗値 (Yates補正)	2.400
カイ2乗 p値 (Yates補正)	.1212
Fisherの最確法 p値	.1189

自閉症患者では前頭葉、後頭葉(視覚領)などが活性化され、正常対照では帯状回や視床が活性化される傾向があり、それに対する $\chi^2$ 検定では $p < 0.05$ で有意差がある。

visual cortex vs cingulate gyrus

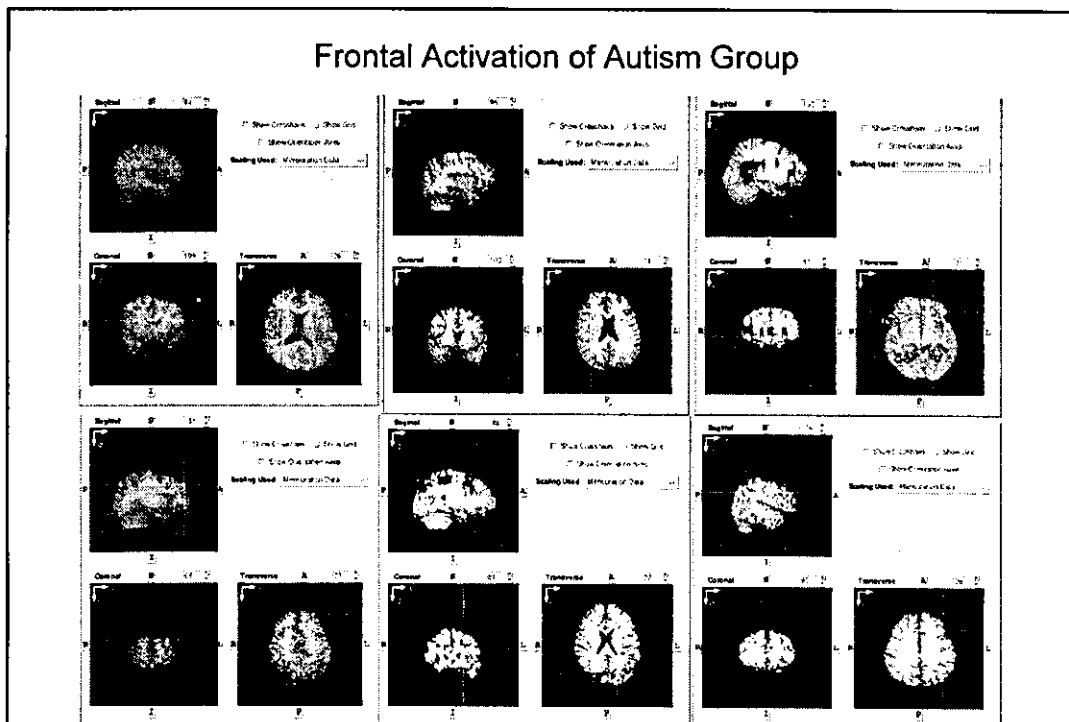
セル カイ2乗統計量: 行、列

	列1	列2
行1	.800	.800
行2	1.333	1.333

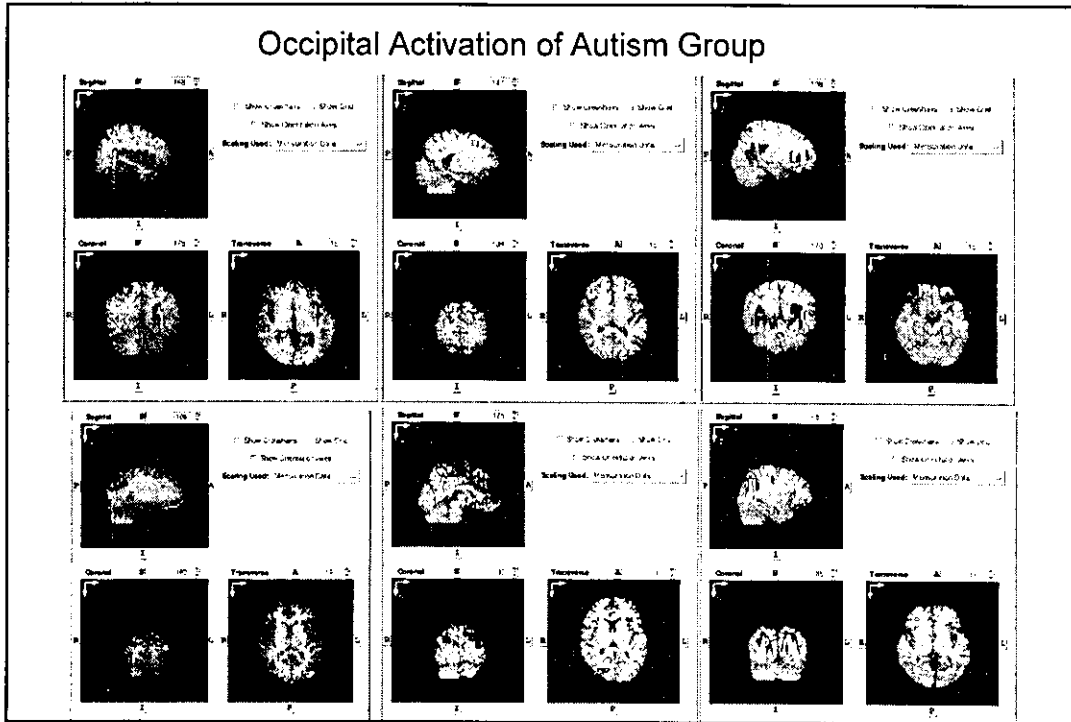
分割表分析統計量: 行、列

欠測値数	0
自由度	1
カイ2乗値	4.267
カイ2乗 p値	.0389
G2乗値	4.557
G2乗 p値	.0328
分割表分析係数	.459
ファイ	.516
カイ2乗値(Yates補正)	2.400
カイ2乗 p値(Yates補正)	.1213
Fisherの直接法 p値	.1189

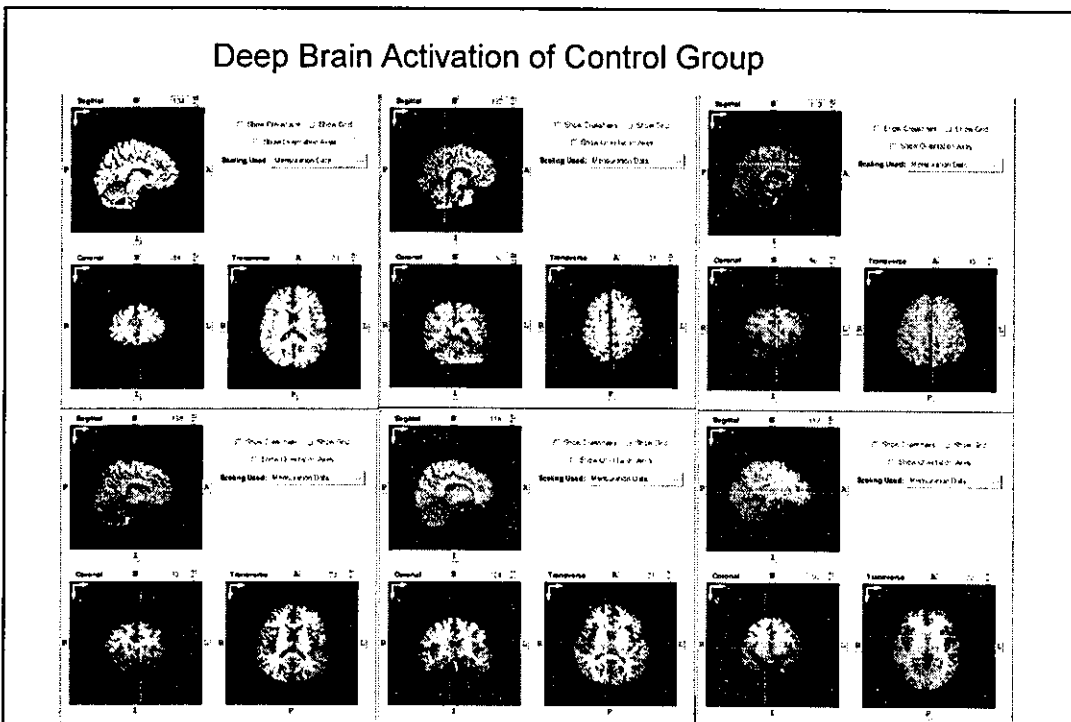
### Frontal Activation of Autism Group



## Occipital Activation of Autism Group



## Deep Brain Activation of Control Group



## 自閉症の原因解明と予防・治療法の開発 (2) —分子遺伝・環境・機能画像からのアプローチ—

分担研究者 松本 英夫 東海大学医学部精神科学部門 助教授

**研究要旨:** prepulse inhibition (PPI) の異常は特に大脳辺縁系を中心とした脳内情報処理回路の障害を反映すると考えられており、特に統合失調症で PPI が減弱することが繰り返し報告されている。しかし自閉症と PPI に関する報告はほとんどなく、機能的脳画像と組み合わせた報告は皆無である。今回は preliminary study として 1 名の高機能自閉症者と 2 名の健常者を対象に聴覚刺激を用いて PPI と交感神経皮膚反応 (galvanic skin response: GSR) を測定し、event-related functional MRI (fMRI) によって脳機能測定した。fMRI 測定中は GSR で驚愕反応を確認した。その結果、PPI が自閉症で減弱する傾向があること、prepulse-pulse 時に自閉症で後頭葉を中心とした特異な脳内活動の賦活があることが示された。以上により自閉症の脳機能の特殊性を調べるために PPI が有効であること、さらに PPI と event-related functional MRI の組み合わせが自閉症の知覚運動関門の測定に有効であることが示唆された。

### A. 研究目的

音などによる突然の強い感覚刺激の提示はヒト、ラットおよびマウスに驚愕反応を引き起こすことが知られている。しかしこの突然の強い感覚刺激によって引き起こされる驚愕反応が、刺激を与える直前に、それ自身では驚愕反応を引き起こさない程度の弱いプレパルス刺激 (prepulse) をあらかじめ負荷することにより低下する現象が確認されており prepulse inhibition (PPI) と呼ばれている (Hoffman & Ison, 1980)。この PPI はほとんどの健常者で認められるものの、特に統合失調統合失調症、強迫性障害、トゥレット障害などで減弱する報告されて症において、数少ない生理学的な異常を示す反応として繰り返し報告されている (Braffら, 2001)。PPI の異常を示す反応として繰り返し報告されている (Braffら, 2001)。PPI の異常は、脳内情報処理回路の障害を反映すると考えられ、近年、統合失調症の動物モデルの評価法としても使用されるようになった。

自閉症と PPI に関しては McAlonanら (2002) がアスペルガー障害で PPI が減弱し、前頭—線条体と小脳の灰白質量の有意な減少が認められることを報告しているのみである。そこで今回は自閉症者の知覚運動関門 (sensorimotor gating) に関する研究の一環として、日本人の高機能広汎性発達障害の患者を対象に PPI を fMRI を施行し脳内の活性部位を比較する。これにより主に大脳辺縁系の活動を測定できると考えられる。

### B. 研究方法

今回の対象は WAIS-R で TIQ=92 (VIQ=96、PIQ=89) で高機能自閉症の右利きの 19 歳男性と、精神医学的な障害の存在や既往のない右利きの健常者 2 名 (26 歳男性: TIQ=99、VIQ=88、PIQ=100、24 歳男性: TIQ=84、VIQ=84、PIQ=90) であった。本研究は東海大学医学部倫理委員会の承認を得ており、研究への参加の同意は文書にて取得した。



実験は以下の2段階で行った。

第1段階:ヘッドホンより聴覚刺激を提示し、驚愕反応を計測するために瞬目反射(blink reflex: BR)と交感神経皮膚反応(galvanic skin response: GSR)を使用する。

第2段階: MRI装置内に横たわった被験者に、ヘッドホンより聴覚刺激を提示する。驚愕反応の計測としてGSRを使用する。MRIは東海大学附属病院MRIセンターの1.5T Philips社製MRI装置を使用する。

#### 第1段階

①聴覚刺激は pulse: 100 dB、2000Hz、40msec prepulse: 70dB、2000Hz、20msecの音を増幅器を介して、MRI室で使用できるヘッドホンから提示した。prepulse と pulse の間隔は 30msec、60msec、120msec、240msec とする(図1)。聴覚刺激の間隔は8秒~60秒間でランダムに提示する。

②瞬目反射(blink reflex: BR)は左眼輪筋に電極を装着し筋電図を測定する。

③交感神経皮膚反応(galvanic skin response: GSR)は左手第三指に装着する。

#### 第2段階

標準脳に写像するために、まず全脳をT1強調画像で3mmスライスで撮像し、続いてevent-related functional MRI (fMRI)を施行した。撮像条件は小脳テントに平行に、スライス厚4mm, gap 1.7 mm, 16 slices, FFE, single shot EPI, TR 3000 msec, TE 50 msec, flip angle 90°, FOV 230, Matrix size 64 x 64, 88回測定した。聴覚刺激はpulse, prepulse- pulse, pulse, prepulse- pulseの順で3, 23, 43, 65スライス目にそれぞれ提示した。prepulse- pulseの間隔は120msで行った。fMRIで得られたデータについては3次元画像解析(statistic parametric mapping: SPM)を用いて標準脳図譜上への写像による解剖学的標準化と各座標ごとの統計学的検討を施した。

(倫理面への配慮)

本研究は2003年11月に開催された東海大学

医学部倫理委員会で承認を受けている。またデータは精神科内の鍵のかかる場所に管理し、結果を発表する時にはグループ間の比較の結果として提示されるため個人の同定はできない。

#### C. 研究結果

対象が高機能自閉症者1名、健常者2名の段階であるため統計的解析は行わなかった。図2で示したようにPPIは健常者では明確に認められたものの、自閉症では減弱する傾向にあった。またBRの結果とGSRの結果は相関していたため、fMRI施行時にはGSRを使用してPPIの有無を確認した。

健常者A(図3)では撮像時にPPIが認められ、single pulse, prepulse- pulse 双方において低賦活であった。健常者B(図4)では撮像時にPPIが認められ、特にsingle pulseにおいて脳内全体の賦活が認められた。

一方、自閉症者(図5)では撮像時にPPIの減弱が認められ、prepulse- pulseにおいて視覚野、視覚連合野を含む後頭葉を中心とした高賦活が認められた。

大脳辺縁系の活動に関しては3例では確認できなかった。

#### D. 考察

高機能自閉症ではPPIの減弱が認められる可能性があることと、自閉症ではprepulse- pulse時に視覚的な活動が惹起される可能性があること、およびそれは自閉症者が視覚優位の知覚をすることと関係がある可能性を示唆している。今後、対象例を増やしながらか検討していきたい。

#### E. 結論

自閉症の脳機能の特殊性を調べるためにPPIが有効であること、さらにPPIとevent-related functional MRIの組み合わせが自閉症の知覚運動関門の測定に有効であることが示唆された。

<参考文献>

Braff, D.L., Geyer, M.A. & Swerdlow, N.R.: Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology* (2001) 156; 234-258.

Hoffman, H.S., & Ison, J.R.: Reflex modification in the domain of startle. 1: Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psycho. Rev.* (1980) 2; 175-189.

McAlonan, G.M., Daly, E., Kumari V., et al.: Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* (2002) 125; 1594-1606.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

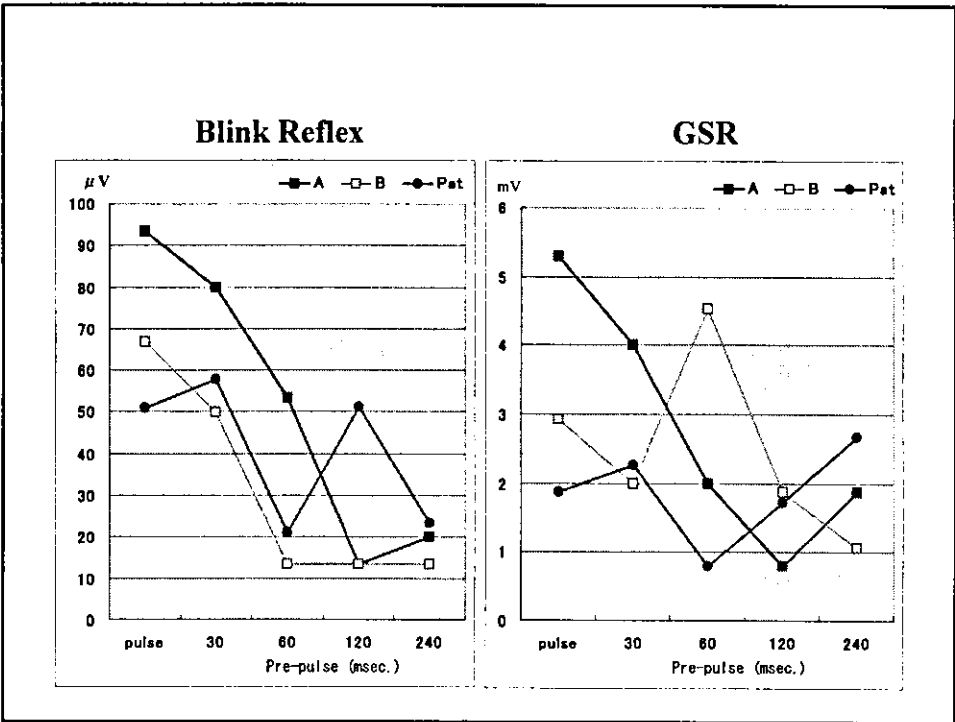
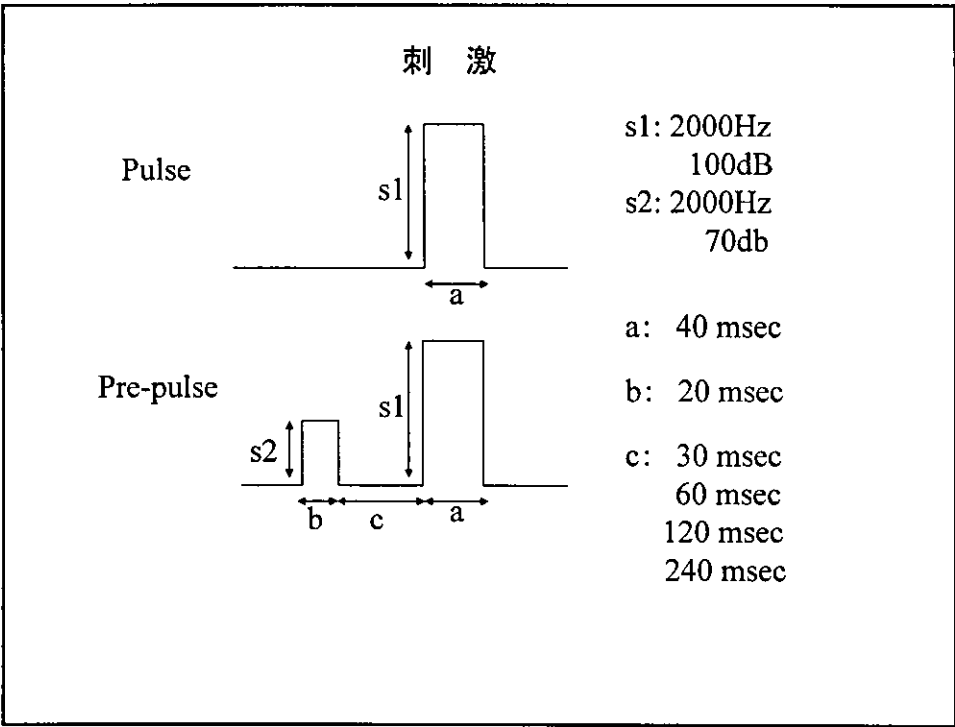
特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

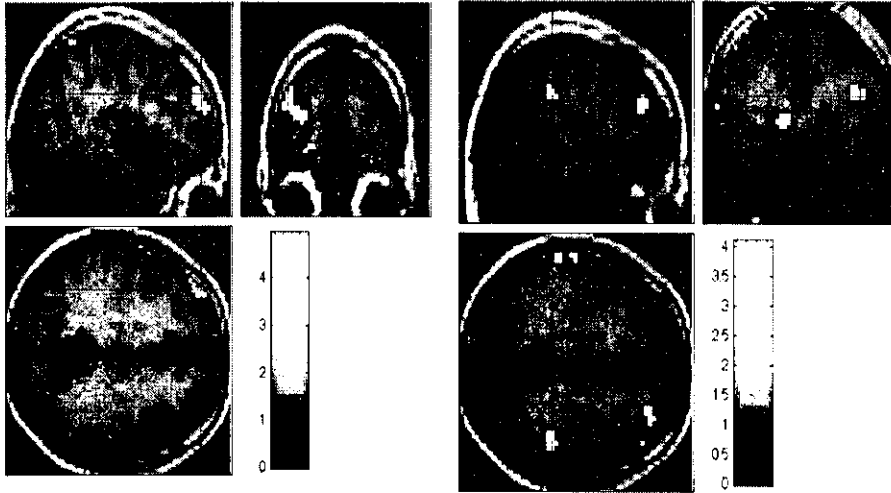
特になし。



Healthy Subject A

Pre-Pulse

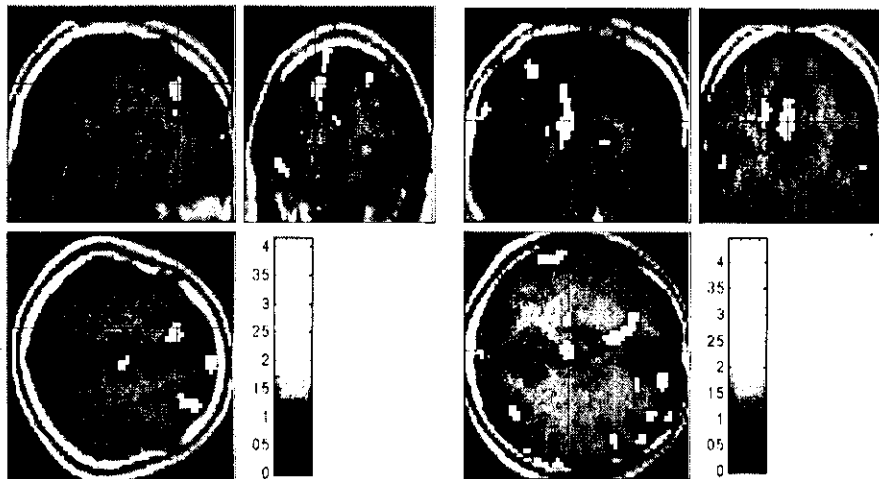
Single Pulse



Healthy Subject B

Pre-Pulse

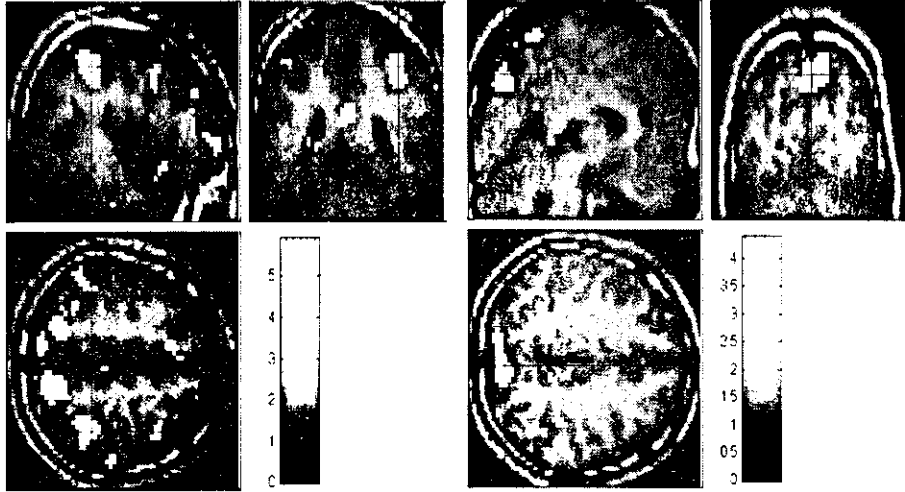
Single Pulse



Patient

Pre-Pulse

Single Pulse



## 自閉症圏障害の診断と評価及び研究への理解の促進に関する検討

分担研究者 金生由紀子 北里大学大学院医療系研究科発達精神医学 助教授

**研究要旨:** 自閉症圏障害 (Autism Spectrum Disorders: ASD) の生物学的研究の発展に向けて、診断と評価に関する文献的検討及び小児行動質問票改訂版 (Child Behavior Questionnaire Revised: CBQ-R) による ASD の行動症状の評価の検討を行うと共に、自閉症シンポジウムを開催して参加者の意見を解析し、研究への理解の促進を目指した。文献的検討から、発達の観点に立ち、ASD 児・者の発達水準を限定せずに、本人及び家族の言語発達の特徴、対人技能、コミュニケーションなどを評価して行動表現型を検討することが重要であった。ASD37名のCBQ-Rのデータ解析から、基本的な関係の概念が確実な段階ではそれ以下の発達水準と自閉症状が大きく異なり、評価には発達の観点が重要であった。シンポジウムでは、胎内環境、認知機能の画像化、遺伝や遺伝子などについて発表や討論を行い、約950名が参加した。アンケートに回答した543名の95%以上がどの研究も重要と回答し、シンポジウムは生物学的研究への理解の促進に有用だった。

### A. 研究目的

自閉症圏障害 (ASD) の範囲や行動表現型の明確化を目指して文献的検討及び小児行動質問票改訂版 (CBQ-R) による ASD の行動症状の評価の検討を行った。また、自閉症シンポジウムを開催して参加者の意見を解析し、研究への理解の促進を目指して検討した。

### B. 研究方法

1. ASDの診断と評価に関連する最近の研究を文献的に検討した。

2. CBQ-Rのデータ解析: ASD37名(平均9.2歳; 男31, 女6)のCBQ-Rのデータを発達水準との関連で検討した。DSM-IVでは37名中34名が自閉性障害であった。CBQ-Rは、32項目からなる行動症状の評価で、親などが「目立たない」から「非常に目立つ」の4段階で評価した。

### 3. シンポジウムの開催と参加者アンケートの解析

シンポジウムでは、自閉症の現状、胎内環境、認知機能の画像化、遺伝や遺伝子に関する発表と討論が行われ約950名が参加した。543名がアンケートに回答した。回答者は、ASD 児・者の親、親以外の家族、医療職、心理職、教師、福祉職、その他であり、親が最多で204名だった。アンケートは、シンポジウム全体に関する3項目、個々のテーマに関する7項目、研究協力に関する1項目については4者択一で回答を求めた。

### C. 研究結果

#### 1. 文献的検討

ASD の概念が広がると同時に、その下位分類間の異同が検討され、発達の経過中で ASD の範囲内での移行があり得るとされる。また、自閉症の素因に関連する広い自閉症表現型について、言語発達の特徴、対人技能、コミュニケ

ションなどの評価が重要と示唆されている。

## 2. CBQ-Rのデータ解析

表象機能の発達水準を測る太田のStage評価では、StageI～V以上の6群に分かれた。CBQ-Rで「少し目立つ」以上の「有り」を1点とすると13/14点が自閉症と非自閉症とのcut-offとされ、37名中28名(75.7%)が自閉症と判定された。Stage評価別に平均点をみると、StageI～IVで16.7～24.5であったが、StageV以上で7.8であり、有意差があった( $p=0.003$ ;  $\chi^2$ -検定)。

## 3. シンポジウムの開催と参加者アンケートの解析

肯定と否定とに2分すると、シンポジウム全体として興味深かった、分かりやすかった、新しい知識を得られたが約90%かそれ以上であった。新しい知識を得られたは各テーマで約80%以上であり、遺伝や遺伝子で最も高く92.4%であった。研究が重要と思うは各テーマで95%以上であり、研究に協力したいは95.3%であった。回答者の属性別に比較すると、11項目中4項目で有意差が認められた。その中で遺伝や遺伝子の研究が重要と思うは4者択一で強い肯定が親で69.3%と最も高かった。自由記載では生物学的研究が治療教育を初めとする治療や支援に繋がることを求める意見などがあつた。

## D. 考察

文献的検討及びCBQ-Rのデータ解析から、発達の観点に立ち、ASD児・者の発達水準を限定せずに、本人及び家族の言語発達の特徴、対人技能、コミュニケーションなどを評価して行動表現型を検討することが重要であった。自閉症シンポジウムはASD関係者に生物学的研究への理解を促すのに有用であった。生物学的研究への理解の促進のためには、治療や支援との関連を示すことも重要と思われた。

## 自閉症モデル動物における甲状腺ホルモンの関与に関する研究

分担研究者 定松美幸 滋賀医科大学精神科神経科 講師

**研究要旨:** 自閉症モデル動物として、出生直後に軽度低甲状腺ホルモン状態においたラットを作成し、行動実験および組織学的検討を行った。低甲状腺ホルモンラットは、思春期までは体重や開眼などの発達に遅れが見られるが、成人期に達する頃には、甲状腺ホルモンは正常レベルに達し外見上は大きな異常を認めない。しかし、行動学的には常同的行動、こだわり、多動などが認められた。組織学的には小脳に注目して検討を行った。低甲状腺ホルモンラットでは、小脳外顆粒細胞層の内層への移動、プルキンエ細胞層の形成が遅れていた。細胞構築の遅れはセロトニン作動性神経系の発現の遅れを伴っていた。

### A. 研究目的

甲状腺ホルモンは胎生期から哺乳類の中樞神経系の発達に必須である。甲状腺ホルモンの著しい異常であるクレチン症は、身体発達の障害とともに精神発達遅滞を伴い、生後すぐに甲状腺ホルモン補充を行わないと不可逆的な結果となることはよく知られている。最近、新生児スクリーニング検査において甲状腺刺激ホルモン濃度がわずかに上昇を示す、すなわち胎生期に軽度の甲状腺ホルモン低下状態にあったと考えられる例が全国的に増えているという。一方で、先進国では自閉症の発症率が増加しているという報告が相次いでおり、この原因は不明である。

内分泌かく乱物質の一部には、甲状腺ホルモン様の働きを持つものがあり、Jackson らの報告ではPCBに胎生期に暴露された子どものIQがそうでない子どもに比べて低下していた。動物実験で、胎生期 PCB 暴露が仔ラットの甲状腺ホルモン低下をもたらすという報告がある。

自閉症の増加と甲状腺ホルモン異常、内分泌かく乱物質との関連を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

甲状腺ホルモン阻害酵素であるプロピルチオウラシル(PTU)を、出生直後から離乳まで、母ラットに飲水を通して投与し、低甲状腺ホルモン状態においた仔ラットを作成した。出生後時系列的に灌流固定した脳の組織学的検討を行った。また、甲状腺ホルモン受容体 $\alpha$ 、 $\beta$ のノックアウトマウスについて行動学的観察を行った。

### C. 研究結果

PTU ラット小脳では、体積減少、葉部形成の遅れ、プルキンエ細胞減少、外顆粒層 migration の遅れなどが観察された。細胞死を示すアポトーシス陽性細胞の出現も migration の遅れに伴い PTU ラットで観察された。特に PTU ラットでは正常ラットでは認められないオリブ核近辺でアポトーシスの出現を認めた。

また、細胞増殖、分化を制御する FGF, Wnt, MBP などの遺伝子発現についても PTU ラットでは発現時期の遅れあるいは発現量の減少を認めた。しかし、正常ラットでこれらの遺伝子発現は時期依存性が高く成長するにつれて発現が減少するため、一過性に PTU ラットの発現が多いように見えることも明らかになった。



FGF, Wnt はセロトニンニューロンの発現、分化を制御するといわれているが、上記結果を反映して、PTU ラットではセロトニンの発現が一過性に正常より増加しているように見えた。以上の変化はいずれも思春期までに顕著に見られた。

#### D. 考察

PTUラットにおいて、小脳でmigrationの異常が明らかになった。Migration の異常に伴い、セロトニンニューロンの成長にも同様の遅れが認められた。PTU ラットが明らかな行動異常を示すのは3ヶ月齢以降の成長後であり、そのころには小脳の migration は終了しているため、光顕的には異常を認めない。セロトニン、ドーパミンニューロンの異常について今後検討が必要である。

#### E. 結論

出生後、軽度低甲状腺ホルモン状態においたラットについて、行動解析と組織学的検討を行った。自閉症に見られる行動の特徴が認められ、組織学的には甲状腺ホルモン欠乏状態における小脳の変化と同様の変化を認めた。今後行動異常と組織の関連について、また社会的相互作用についての検討が必要であるが、軽度低甲状腺ホルモンラットは自閉症モデル動物として有用と思われる。

#### F. 論文発表

定松美幸、尾関祐二 胎生期に発現する遺伝子と精神疾患 臨床精神医学 33(11): 1439-1445, 2004

定松美幸、今井秀樹 環境汚染の影響 現代社会は精神科をどう変えるか 精神科 5(4) 303-307, 2004

定松美幸 自閉症の動物モデル研究の現況 脳と精神の医学 (印刷中)

M. Sadamatsu, N. Kato Behavioral changes induced by hypothyroidism; A new animal model for autism. Congenital Anomalies (in submit)

#### 学会発表

ANIMAL MODEL FOR AUTISM M. Sadamatsu, IACAPAP, Berlin, 2004/8

自閉症モデル動物における甲状腺ホルモンの関与 定松美幸; 金井裕彦 ; 吉村篤; 黒川清; 加藤進昌 第 47 回日本神経学会 大阪 2004/9

ANIMAL MODEL OF AUTISM: POSSIBLE IMPLICATION OF THYROID HORMONE M.Sadamatsu\*; H.Kanai; A.Yoshimura; K.Kurokawa; N.Kato 34<sup>th</sup> Annual meeting for Society for neuroscience, SanDiego, 2004/10

胎児期から新生児期にかけての甲状腺機能と精神発達との関連に関する研究  
先天性甲状腺機能低下症マススクリーニング陽性児の情緒と行動の問題評価  
(平成 14,15 年度)

分担研究者 立花 克彦 神奈川県立こども医療センター  
研究協力者 朝倉 由美 神奈川県立こども医療センター

研究要旨：胎児期から新生児期にかけての甲状腺機能低下が自閉症・ADHD 発症と関連するかを検討する目的で、神奈川県での新生児先天性甲状腺機能低下症マススクリーニング陽性児の情緒と行動の問題を Child Behavior Checklist/4-18 を用いて評価した。今回対象となった甲状腺機能低下症マススクリーニング陽性児の CBCL 各尺度得点は一般群に比べて高いということはなく、内向尺度、外向尺度、総得点の何れをとっても臨床域（含む境界域）となった割合はマススクリーニング陽性者と一般群で差がなかった。マススクリーニング TSH 値および初診時 TSH・FT4 値と CBCL 総得点 SD-score の間にも相関は認められなかった。今回の結果からは、胎児期から新生児期早期にかけての甲状腺機能低下がこれらの精神発達に影響することを確認することはできなかった。

#### A. 研究目的

先天性甲状腺機能低下症では、胎生期あるいは新生児期からの甲状腺ホルモンの不足により、無治療で経過すると神経学的・身体的な発育・発達が障害されることはよく知られている。現在では、新生児マススクリーニングにより早期に発見され治療されることにより、これらの予後が画的に改善した。身体的発育は標準と差がなく、また神経学的発達においても、IQ の評価では知的発達はおおむね良好とされている。

一方、マウスでは胎生期からの甲状腺ホルモンの不足が仔の行動発達異常を引き起こすと報告されている<sup>1)</sup>。また、ヒトでは母体の甲状腺機能低下は軽度であっても児の発達に影響することが報告されており<sup>2)</sup>、胎生期から新生児期にかけての甲状腺機能が精神・神経発達に作用することが考えられる。私達も早期から治療された例、あるいは低下の程度が軽度のため治療が必要とされなかった例でも、後に

学習障害、自閉傾向等を呈する子供を経験することがある。これらの点から、胎生期・新生児期の甲状腺機能低下が自閉症・ADHD の原因となり得るのではないかと危惧される。今回私達は、新生児先天性甲状腺機能低下症マススクリーニング陽性児の情緒と行動の問題を評価することにより、胎児・新生児期の甲状腺機能低下と自閉症・ADHD 発症との関連を検討した。

#### B. 研究方法

胎生期・新生児期の甲状腺機能低下の関与を検討するため、胎生期から新生児期にかけて甲状腺機能の低下があったことが疑われるマススクリーニング陽性児を対象に、情緒と行動の評価を行った。情緒と行動の評価は Child Behavior Checklist/4-18（以下 CBCL/4-18）<sup>3)4)</sup>を用いた。CBCL/4-18 は Achenbach TMらによって開発された子供の情緒と行動の問題を包括的に評価するチェックリ

ストである。現在、58 の言語に訳されて、研究や臨床の場で国際的に広く用いられている。CBCL/4-18 は表 1 に示す 8 つの症状尺度と二つの上位尺度である内向尺度と外向尺度から構成されている。その尺度構成は国や文化の違いを超えて一貫性があり、その信頼性や妥当性はいくつかの国で検討されている。しかし、標準値は国によって異なり、各国のこども達を対象とした標準化が必要と考えられる。日本では、国立精神・神経センターの上林らが中心となって、4 歳から 15 歳の子供を持つ保護者 5,159 人の回答を基にわが国の標準値が作成されており、臨床例との比較も併せ、その信頼性・妥当性が報告されている 5)。

## 1. 対象

神奈川県先天性甲状腺機能低下症マスキング陽性者で、精査のために神奈川県立こども医療センターを受診した児のうち、現在 4 歳から 15 歳に達している児 282 名を対象とした。このうち、1. 2500g 未満の低出生体重児、2. 他に合併する疾患のある児、3. 転居のため現住所のわからない児 を除外した結果、実際の対象は 205 例となった。

甲状腺機能に関しては、初診時に甲状腺機能検査に異常のないものは正常とした。初診時の検査で FT4 低値あるいは TSH 高値が認められる場合は、精密検査と経過観察が行われ、後に甲状腺機能が正常化したことが確認された例を一過性甲状腺機能低下症とした。精査により甲状腺機能低下が恒久的と診断されたものを先天性甲状腺機能低下症とした。

## 2. 方法

CBCL/4-18 の調査表と研究の目的を記した説明文を、回収用の封筒と共に保護者あてに郵送した。調査表には通し番号のみを記載し、名前の記入は行わなかった。研究への参加が任意であることを明記し、保護者が記入するか否かを自由に選択できるようにした。2003 年 12 月初旬から中旬までに郵送し、2004 年 1 月末日までに返信のあったものを今

回の検討の対象とした。上林らの報告に従い標準値を算出し、性別毎に年齢を 4~11 歳と 12~15 歳に分けて検討した。95~97.7 パーセントイルを境界域、97.7 パーセントイル以上を臨床域とした。

今回の研究は神奈川県立こども医療センター倫理委員会での検討を経て承認された。

## C. 研究結果

### ① 回収率

対象となった 205 例に調査票を発送し、住所不明で返送された 53 例を除くと応答数は 82/152 (53.9%)、そのうち調査に協力できるもの 75/82 であった。到着数に占める応答数の割合は、正常者 42.6%、一過性甲状腺機能低下症 53.3%、先天性甲状腺機能低下症 62.4% であった。

### ② 各年齢・性別での尺度得点の平均値

対象の内訳は、男児 33 例(4~11 歳:19 例、12~15 歳:14 例)、女児 42 例で(4~11 歳:26 例、12~15 歳:16 例)で年少の女児がやや多かった。

表に各年齢・性別での CBCL 尺度得点の平均値を示す(表 2~5)。4~11 歳の男児における思考の問題と非行的行動と 12~15 歳の男児における不安/抑うつ項目の尺度得点の平均値が高い傾向がみられたが、何れも統計的に有意差のある項目はなかった。女児では対象群のほうが平均値の低い項目も認められ、対象が一般群に比べて尺度得点が高いという結果はえられなかった。全体の CBCL 尺度得点 SD-score では一般群と比べ身体的訴えが有意に低い意外に有意差のある項目は見られなかった(表 6.)。

### ③ 境界領域の T 得点以上の値をとった子供の割合

境界領域の T 得点以上の値をとった子供の割合も一般群との頻度の差は認められなかった(表 7)。

④ マスクリーニング TSH および初診時 TSH・FT4 値と CBCL 総得点 SD-score の関係

胎児期から新生児期にかけての甲状腺機能を反映していると考えられるマスクリーニングの TSH と総得点 SD-score の関係を検討した。図 1.に見られるように、総得点 SD-score とマスクリーニングの結果の間には相関は認められなかった。初診時の甲状腺機能とも比較したがやはり相関は見られなかった(図 2. 3.)。

以上の結果から、甲状腺機能低下症マスクリーニング陽性児の CBCL 各尺度得点は一般群に比べて高いということはなく、内向尺度、外向尺度、総得点の何れをとっても臨床域(含む境界域)となった割合はマスクリーニング陽性者と一般群で差がなかった。

D. 考察

今回対象となったマスクリーニング陽性児にみられる情緒と行動の問題は、一般人口に認められるものと同頻度・同程度であり、今回の結果からは、胎児期から新生児期早期にかけての甲状腺機能低下がこれらの精神発達に影響することを確認することはできなかった。年齢・性別で分類した際に対象数が少なくなってしまったので、更に症例を増やして統計的な検討を行うことが望まれる。

また、既に ADHD・自閉症等と診断されている例では今回のような調査に回答しない可能性もあり、それらが過小評価の原因となっていることが否定できない。

回収率の検討で、甲状腺機能低下症と診断され治療中と考えられる例で回収率が高くなっていたことは、これらの児が現在も当施設に通院中であることから説明できる。自閉症・ADHD などの情緒や行動の異常を呈する例は、むしろ無治療で経過した一過性甲状腺

機能低下症の群に多いことも考えられ、このような例ではフォローが終了しているために、転居などの情報が得られずに調査票が届き難い。このために情緒や行動の異常を呈する例を発見できなかった可能性もある。

母体が慢性甲状腺炎で無治療の場合などでは母の甲状腺機能低下が明らかで、胎児の甲状腺ホルモンレベルも低いと思われるので、このような症例を増やして CBCL を検討することが可能であれば、胎児期の甲状腺機能低下が情緒と行動の問題を引き起こす原因となりうるかという疑問に対する回答が期待できるであろう。

文献

- 1) Akaike M, Kato N. Abnormal behavior, spatial learning impairment and neuropeptides caused by temporary neonatal hypothyroidism In Recent Research Development in Neuroendocrinology- Thyroid Hormone and Brain Maturation (ed. C.E. Hendrich), pp39-48, Research Signpost, Trivandrum, India, 1997.
- 2) Haddow JH, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999;341:549
- 3) Achenbach TM. Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington VT: University of Vermont, Department of Psychiatry. 1991
- 4) Achenbach TM. The child behavior checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. Pediatrics in review 2001;21:265
- 5) 井濶知美、上林康子 他. Child behavior checklist/4-18 日本語版の開発 小児の精神と神経, 2001;41:243