

Letter to the Editor

Notch4 Gene Polymorphisms Are Not Associated With Autism in Japanese Population

To the Editor:

Autism is a developmental disorder characterized by impairments in reciprocal social interaction and communication, restricted and stereotyped patterns of interests and activities, occurring within the first 3 years of life. Several studies suggested that a disorder in the regulation of the growth of the central nervous system is associated with autism [Bailey et al., 1998]. But basic damages in the brain function in regard to this condition are hitherto unknown.

Autism was formerly accepted as a child onset type of schizophrenia. Although they are now regarded as separate clinical entities, they share many clinical symptoms, such as indifference in human relationships, paucity of emotional expression, and behavioral eccentricity. In addition, among patients with juvenile onset schizophrenia, it has been reported that there were many who had a past history of autistic symptoms [Watkins et al., 1988]. Both diseases are thought to be multi-factorial by etiological studies, moreover, a linkage study suggested that there is a common candidate region between the two diseases [Auranen et al., 2002]. These facts point to the possibility that the two diseases might share some causal factors, thus it is interesting to further examine a comparison between the two diseases in genetic studies.

Recently, genes in the Notch family were reported to be associated with the regulation of the development of

the central nervous system [Uyttendaele et al., 1996; Sestan et al., 1999]. Furthermore, the *Notch4* gene has been reported to be linked with vulnerability toward schizophrenia [Wei and Hemmings, 2000], although some subsequent studies have failed to replicate the results [McGinnis et al., 2001; Sklar et al., 2001; Ujike et al., 2001; Fan et al., 2002]. Based on these observations, we hypothesized that the *Notch4* gene may be associated with autism. We report here the results of a case-control association study between autism and five polymorphisms within the HSMHC3A5 locus involving the *Notch4* gene.

Ninety five autistic patients fulfilled both DSM-IV [American Psychiatric Association, 1994] and ICD-10 DCR [World Health Organization, 1993] criteria (mean age \pm SD, 17.38 ± 10.39) and 95 unrelated healthy volunteers (mean age \pm SD, 27.86 ± 3.9) matched in gender (82 male and 13 female, M:F ratio = 6.3) were genotyped for the five markers. Patients assessed in this study were recruited at the Outpatient Department of Tokai University hospital and two institutions for Autism. The volunteers, none of them had any mental illness defined in DSM-IV, were recruited from the staff and students of the Tokai University. All patients and controls were Japanese and ethnically homogeneous. These polymorphisms were the (TAA)_n repeat, a T \rightarrow C substitution (SNP1), an A \rightarrow G substitution (SNP2) in the 5' flanking region, the (CTG)_n repeat in exon 1 and the (TTAT)_n repeat in intron 17 of the *Notch4* gene. Genotyping and statistical analysis were carried out according to a previous report [Fan et al., 2002].

No significant differences in allele and genotype frequencies were observed between autistic patients and healthy volunteers (see Table I). In addition, there was no statistical significance between these two groups in haplotype analysis (data not shown).

This is the first report to study the genetic association between autism and the *Notch* gene. These preliminary results do not support the role of the *Notch4* gene in autism. However, further investigations of this and other genes (including the Notch family or some proteins

*Correspondence to: Kenji Yamamoto, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokai University School of Medicine; Bohseidai, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan.
E-mail: key@is.icc.u-tokai.ac.jp

Received 19 February 2003; Accepted 16 July 2003

DOI 10.1002/ajmg.b.20113

TABLE I. Distribution of Alleles in Autistic Patients and Healthy Controls

Marker	Distribution of alleles							
	SNP1		SNP2					
	C	T	A	G				
Case (N = 95)	125 (65.8%)	65 (34.2%)	80 (42.1%)	110 (57.9%)				
Control (N = 95)	119 (62.6%)	71 (37.4%)	90 (47.4%)	100 (52.6%)				
P-value	0.602		0.357					
Heterozygosity	0.45		0.49					
	(TAA) ₂	(TAA) ₇	(TAA) ₈	(TAA) ₉	(TAA) ₁₀	(TAA) ₁₂	(TAA) ₁₃	(TAA) ₁₄
Case (N = 92)	5 (2.7%)	29 (15.8%)	94 (51.1%)	5 (2.7%)	11 (5.9%)	18 (9.8%)	19 (10.3%)	3 (1.6%)
Control (N = 94)	1 (0.53%)	32 (17.0%)	95 (50.5%)	5 (2.7%)	9 (4.8%)	29 (15.4%)	14 (7.4%)	3 (1.6%)
P-value					0.520			
Heterozygosity					0.69			
	(CTG) ₈	(CTG) ₉	(CTG) ₁₀	(CTG) ₁₁				
Case (N = 95)	29 (15.2%)	68 (35.8%)	79 (41.6%)	14 (7.4%)				
Control (N = 95)	31 (16.3%)	71 (37.4%)	75 (39.5%)	13 (6.8%)				
P-value	0.969							
Heterozygosity	0.67							
	(TTAT) ₇	(TTAT) ₉	(TTAT) ₁₀	(TTAT) ₁₁	(TTAT) ₁₂			
Case (N = 95)	0 (0%)	1 (0.52%)	109 (57.4%)	73 (38.4%)	7 (3.7%)			
Control (N = 93)	1 (0.53%)	2 (1.08%)	116 (62.4%)	62 (33.3%)	5 (2.7%)			
P-value	0.646							
Heterozygosity	0.52							

which act as Notch effectors) [Ohtsuka et al., 1999] believed to be necessary for the development of the central nervous system, in samples with familial controls (triads), are required to elucidate the biological basis toward the autistic symptoms.

REFERENCES

- American Psychiatry Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatry Association.
- Auranen M, Vanhala R, Varilo T, Ayers K, Kempas E, Ylisaukko-Oja T, Sinsheimer JS, et al. 2002. A genomewide screen for autism-spectrum disorders: Evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. *Am J Hum Genet* 71(4):777-790.
- Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, Rutter M, et al. 1998. A clinicopathological study of autism. *Brain* 121:889-905.
- Fan JB, Tang JX, Gu NF, Feng GY, Zou FG, Xing YL, Shi JG, et al. 2002. A family-based and case-control association study of the *NOTCH4* gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7(1):100-103.
- McGinnis RE, Fox H, Yates P, Cameron LA, Barnes MR, Gray IC, Spurr NK, et al. 2001. Failure to confirm *NOTCH4* association with schizophrenia in a large population-based sample from Scotland. *Nat Genet* 28(2):128-129.
- Ohtsuka T, Ishibashi M, Gradwohl G, Nakanishi S, Guillemot F, Kageyama R. 1999. *Hes1* and *Hes5* as notch effectors in mammalian neuronal differentiation. *EMBO J* 18(8):2196-2207.
- Sestan N, Artavanis-Tsakonas S, Rakic P. 1999. Contact-dependent inhibition of cortical neurite growth mediated by notch signaling. *Science* 286(5440):741-746.
- Sklar P, Schwab SG, Williams NM, Daly M, Schaffner S, Maier W, Albus M, et al. 2001. Association analysis of *NOTCH4* loci in schizophrenia using family and population-based controls. *Nat Genet* 28(2):126-128.
- Ujike H, Takehisa Y, Takaki M, Tanaka Y, Nakata K, Takeda T, Kodama M, et al. 2001. *NOTCH4* gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neurosci Lett* 301(1):41-44.
- Uyttendaele H, Marazzi G, Wu G, Yan Q, Sassoon D, Kitajewski J. 1996. *Notch4/int-3*, a mammary proto-oncogene, is an endothelial cell-specific mammalian *Notch* gene. *Development* 122(7):2251-2259.

Watkins JM, Asarnow RF, Tanguay PE. 1988. Symptom development in childhood onset schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry* 29(6):865-878.

Wei J, Hemmings GP. 2000. The *NOTCH4* locus is associated with susceptibility to schizophrenia. *Nat Genet* 25(4):376-377.

World Health Organization. 1993. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: WHO.

Shinko Koishi
Kosuke Yamazaki
Kenji Yamamoto*
Seiji Koishi
Youichi Enseki
Yuri Nakamura
Akitoshi Oya
Mitsuaki Yasueda
Arata Asakura
Yutaka Aoki
Mariko Atsumi
Jyoji Inomata
 Department of Psychiatry
 and Behavioral Sciences
 Tokai University School of Medicine
 Bouseidai, Isehara, Kanagawa, Japan

Hidetoshi Inoko
 Department of Molecular Life Science
 Tokai University School of Medicine
 Bouseidai, Isehara, Kanagawa, Japan

Hideo Matsumoto
 Department of Psychiatry
 and Behavioral Sciences
 Tokai University School of Medicine
 Bouseidai, Isehara, Kanagawa, Japan

Regular Article

Obsessive-compulsive symptoms in parents of Tourette syndrome probands and autism spectrum disorder probands

YUKIKO KANO, MD,¹ MASATAKA OHTA, MD,² YOKO NAGAI, PhD,³
DAVID L. PAULS, PhD⁴ AND JAMES F. LECKMAN, MD⁵

¹Graduate School of Medical Sciences, Kitasato University, Kanagawa, ²Research Institute of Education for Exceptional Children, Tokyo Gakugei University, Tokyo, ³University of Shizuoka, School of Nursing, Shizuoka, Japan, ⁴Psychiatric and Neurodevelopmental Genetics Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA, and ⁵Yale Child Study Center, New Haven, CT, USA

Abstract

Obsessive-compulsive symptoms (OCS) frequently occur in patients with Tourette syndrome (TS) and autism spectrum disorders (ASD). It has been suggested that genetic factors play a role in the transmission of both TS and ASD and that obsessive-compulsive disorder (OCD) may have some genetic relationship with these disorders. The objective of this study was to explore whether the OCS associated with TS and ASD were found in the parents of TS and ASD probands by comparing them with normal controls. The subjects were parents of 13 TS and 16 ASD probands. All parents underwent an examination for tic symptoms and OCD, and completed the Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI). No significant differences were observed in the MOCI and STAI scores among all three groups. However, the MOCI total score was higher in fathers of ASD probands than in male normal controls with a marginal significance. There was a significant tendency for the mean cleaning score of MOCI in fathers of ASD probands to be higher than that in male normal controls, and the mean checking score in fathers of ASD probands was fourfold higher than that in male normal controls, although there was no significant difference. No significant relationship was observed between OCS in TS or ASD probands and OCS of their parents. Further studies on OCD and OCS including a dimensional approach within ASD families are needed.

Key words

autism spectrum disorders, genetics, obsessive-compulsive symptoms, Tourette syndrome.

INTRODUCTION

Tourette syndrome (TS) is a neuropsychiatric disorder characterized by multiple motor and vocal tics and frequently associated with obsessive-compulsive symptoms (OCS).^{1,2} Autism spectrum disorders (ASD) are developmental disorders, one important feature of which is restricted repetitive and stereotyped patterns of behavior, interests and activities.¹ Many patients

with ASD show behaviors which closely resemble OCS.^{3–5} Obsessive-compulsive spectrum disorders, which are compulsive and impulsive disorders related to serotonergic activity, include both TS and ASD.⁶

Compulsions exhibited by TS patients are preceded by anxiety and obsessions or cognitions less frequently than individuals who have OCD without tic disorders.⁷ Repetitive behaviors associated with ASD classified according to the Y-BOCS symptom checklist revealed some similarity of symptom profile to TS.⁵ OCS associated with TS and ASD are likely to have the common feature of disinhibition compared to those of OCD without these disorders, which suggests that these disorders might have some common mechanism related to OCS.⁸

Correspondence address: Dr Yukiko Kano, Graduate School of Medical Sciences, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa 228-8555, Japan. Email: yukiko-k@kitasato-u.ac.jp

Received 3 February 2003; revised 28 November 2003; accepted 14 December 2003.

Twin and family studies suggest that genetic factors play a role in the transmission of both TS and ASD.⁹⁻¹¹ OCD is hypothesized to represent an alternative phenotypic manifestation of genetic vulnerability of TS.¹⁰ One family history study found that OCD was significantly more common in relatives of autistic probands than relatives of Down syndrome probands.¹² OCS are likely to represent a part of the inherited spectrum in TS and ASD.

A comparison of OCS in TS families and ASD families may give some suggestion for understanding the etiology and pathogenesis of these disorders.

The objective of this study was to explore whether OCS associated with both TS and ASD occurred in the parents of those individuals with TS and ASD. We hypothesized that parents of both TS probands and ASD probands would be at greater risk for OCS compared to normal controls and that the parents of the TS or ASD probands with OCS would exhibit more OCS than the parents of the probands without such symptoms.

METHOD

The subjects were parents of TS probands and parents of ASD probands, and all probands were treated at an outpatient clinic of Tokyo University Hospital.

Parents of consecutive patients seen at a follow-up clinic of TS, ASD, and related developmental disorders were asked to participate in this study. Only those parents who gave their informed consent were enrolled in the study.

Diagnosis of OCS or OC-like symptoms of the probands was reached by consensus of two experienced child psychiatrists. However, the evaluation was not blind, as one of the child psychiatrists was a doctor in charge of each proband.

We defined OC-like symptoms as repetitive behaviors which are not only stereotyped but also ritualistic, and about which the probands show some signs of distress even if they cannot tell their own feeling.

Individuals who were recruited personally and gave their informed consent to this study completed a questionnaire about demographics, history of psychiatric treatment, and personal and family history of mental illness, in addition to the evaluation battery of this study. When they answered no history of psychiatric treatment and no personal and family histories of mental illness including tic symptoms, OCS, autism, and psychosis within second-degree relatives, they were identified with normal controls. In total, 31 individuals (14 males and 17 females; mean age, 52.1 years) were identified with normal controls. Out of these individu-

als, normal controls of each parent group were selected by matching gender and age.

The TS parent sample consisted of 12 fathers and 12 mothers of 13 TS probands. The mean age was 49.5 years (SD, 6.4). All TS probands were male and met the diagnostic criteria for Tourette disorder in DSM-IV.¹ None had ASD and none were moderately or more severely mentally retarded. Their mean age was 19.1 years (SD, 6.3).

The ASD parent sample consisted of 12 fathers and 16 mothers of 16 ASD probands. The mean age in the ASD parent sample was 51.8 years (SD, 8.1). ASD probands met the diagnostic criteria for a range of pervasive developmental disorders in DSM-IV:¹ 14, autistic disorder; 1, Asperger disorder; 1, pervasive developmental disorder not otherwise specified. Of these 16 patients, two had normal intelligence, one had mild mental retardation, three were moderately retarded, and 10 were severely retarded. The mean IQ measured by the Tanaka-Binet Test (Japanese version of the Stanford-Binet Test) or WAIS-R was 34.3 (SD, 25.8; range, 12-86). Of the ASD probands, 14 were male and two were female. The mean age was 23.1 years (SD, 8.3).

The evaluation battery consisted of an assessment instrument that was based on a questionnaire for tic disorders used in a family study of OCD,¹³ the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)^{14,15} and DSM-IV.¹ The Japanese translation of the Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI)^{16,17} and the Japanese version of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)^{18,19} were also completed. MOCI is a 30-item self-rating scale of OCS consisting of 4 subscales: checking, cleaning, slowing, and doubting. A threshold of 13 has been suggested to distinguish between patients with OCD and normal controls in the Japanese population.¹⁷ STAI is a self-rating scale of anxiety, and can estimate both anxiety as trait (A-Trait) and anxiety of state (A-State). In order to examine whether OCS increased in each parent group despite the fact that there was no difference in anxiety between the parent group and the control group, STAI was included to the evaluation battery.

Probands were evaluated for severity of tic symptoms, OCS or obsessive-compulsive-like symptoms, impulsivity, and aggression, mainly in terms of their interference to social functioning. Each symptom was rated on an ordinal scale of 5 ranging from 'none' to 'severe' (substantial impairment in social, occupational functioning). Based on information obtained from direct interview and observation, and medical record, we classified OCS or OC-like symptoms according to the Y-BOCS symptom checklist and 15 categories of strong, repetitive interests.⁴

Table 1. Mean scores of Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

	Parents of TS (<i>n</i> = 24)	Parents of ASD (<i>n</i> = 28)	Normal controls (<i>n</i> = 31)
MOCI			
Total score	4.2 (± 3.7)	5.6 (± 4.1)	4.2 (± 1.7)
Checking score	0.6 (± 0.9)	1.4 (± 1.7)	0.8 (± 1.5)
Cleaning score	1.4 (± 1.3)	1.9 (± 1.6)	1.3 (± 1.1)
Slowness score	0.6 (± 1.3)	0.8 (± 1.0)	0.6 (± 1.1)
Doubt score	1.8 (± 1.6)	1.9 (± 1.2)	1.6 (± 1.0)
STAI			
A-Trait score	42.5 (± 9.5)	39.6 (± 12.8)	39.4 (± 10.5)
A-State score	40.5 (± 8.8)	37.0 (± 10.5)	36.3 (± 8.6)

For statistical analyzes we used Mann-Whitney *U*-test, χ^2 test, or Fisher's exact test, and both significant difference ($P < 0.05$) and trends ($P < 0.1$) were reported.

RESULTS

Evaluation of obsessive-compulsive symptoms or obsessive-compulsive-like symptoms of probands

Four out of 13 TS probands (30.8%) had a lifetime history of OCS. In contrast, 13 out of 16 ASD probands (81.3%) had OCS and/or OC-like symptoms ($P = 0.02$, Fisher's exact test). Nine of them had 'moderate' or 'severe' symptomatology.

Out of the four TS probands with OCS, two had repeating compulsions. Within the 15 categories of strong, repetitive interests, sensory phenomena (e.g. touching, smelling, sights, and sounds) were found in two TS probands.

Out of the 13 ASD probands with OCS and/or OC-like symptoms, only one proband with normal intelligence showed obsessions. Seven had rituals involving other persons and self-damaging behaviors, respectively. Six had repeating compulsions and the need to touch, tap, and rub, respectively. Within the 15 categories of strong, repetitive interests, everyday life was found in 10 ASD probands; people, in 7; folk physics (e.g. machines, vehicles, spinning objects, physical systems, computers, astronomy, other sciences, building and lights), in 4.

Familiarity of tic and obsessive-compulsive symptoms

One mother of a TS proband was found to have tic and OCS while another mother of a TS proband had a history of obsessions. One father and two mothers of ASD probands reported a history of obsessions.

Maudsley obsessional compulsive inventory of parents of Tourette syndrome and autism spectrum disorders probands

MOCI total scores and each subscale score of MOCI were not significantly different between parents of TS and ASD probands and normal controls (Table 1).

While the means of MOCI scores did not differ significantly in the three groups, the distribution of the scores appeared to be different (Fig. 1). The sample size was too small to test for statistical difference, but the distribution of MOCI scores suggests more variability among parents of ASD probands than those of TS probands and normal controls.

Of interest is that one mother of a TS proband and one mother and one father of two different ASD probands had an MOCI total score greater than 13. Furthermore, 42.9% of the parents of ASD probands had a score of 7 or higher on the MOCI total score, which was significantly greater than the rates in parents of TS probands or normal controls ($P = 0.04$, $P = 0.01$, respectively, Fisher's exact test).

In addition, the mean MOCI total score in fathers of ASD probands was higher than that in male normal controls with a marginal significance ($P = 0.06$, Mann-Whitney *U*-test) (Table 2). Of four MOCI subscales, there was a significant tendency for the mean cleaning score in fathers of ASD probands to be higher than that in male normal controls ($P = 0.08$, Mann-Whitney *U*-test). The mean checking score in fathers of ASD probands was fourfold higher than that in male normal controls, although there was no significant difference.

State-Trait anxiety inventory of parents of Tourette syndrome and autism spectrum disorders probands

There were no significant differences in A-Trait and A-State scores among the three groups (Table 1).

Figure 1. Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI) total scores. Frequency histogram of MOCI total scores across three groups: parents of Tourette syndrome (TS) probands; parents of autism spectrum disorders (ASD) probands; and normal controls. No significant differences were observed. However, fathers of ASD probands were found to have higher MOCI total scores than male normal controls.

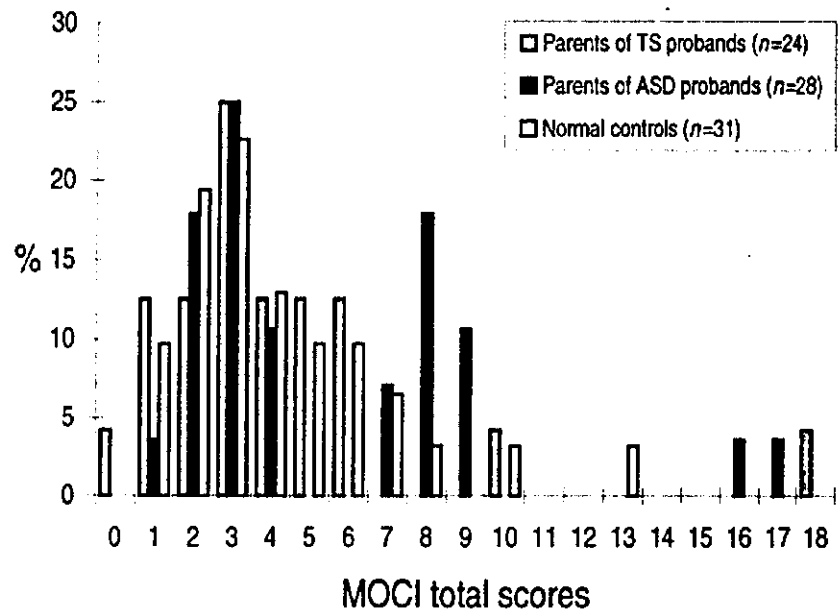


Table 2. Mean scores of Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI) in parents of autism spectrum disorders (ASD) probands

	Fathers of ASD (n = 12)	Male normal controls (n = 12)	Mothers of ASD (n = 16)	Female normal controls (n = 16)
Total score [†]	5.8 (± 4.1)	2.9 (± 1.8)	5.6 (± 4.2)	5.2 (± 2.9)
Checking score	1.6 (± 1.8)	0.4 (± 0.8)	1.3 (± 1.7)	1.3 (± 1.8)
Cleaning score [‡]	1.7 (± 1.7)	0.9 (± 0.8)	2.0 (± 1.7)	1.6 (± 1.2)
Slowness score	0.8 (± 0.6)	0.3 (± 0.6)	0.8 (± 1.3)	0.8 (± 1.3)
Doubt score	1.9 (± 1.2)	1.5 (± 0.9)	1.9 (± 1.3)	1.8 (± 1.0)

[†]Fathers of ASD versus male normal controls: $P = 0.06$, Mann-Whitney U -test. [‡]Fathers of ASD versus male normal controls: $P = 0.08$, Mann-Whitney U -test.

Comparison of parents in terms of obsessive-compulsive symptoms or obsessive-compulsive-like symptoms of probands

We compared the seven parents of four TS probands with a lifetime history of OCS with the 17 parents of nine TS probands without OCS. We found no significant differences in any MOCI and STAI scores between two groups.

In addition, we compared the 16 parents of 9 ASD probands having 'moderate' or 'severe' OCS and/or OC-like symptoms with the 12 parents of six remaining ASD probands. We found no significant differences in any MOCI and STAI scores between the two groups.

DISCUSSION

This study was a pilot study and had its limitations in several respects. First, the number of subjects in this

was too small and consequently the risk of false negative was high. For example, the number of TS probands with OCS was only four. It was difficult to examine whether parents of TS probands with OCS had more frequent OCS than parents of TS probands without OCS. Second, the intelligence level of ASD probands ranged widely from normal to severe mental retardation. Although the familial loading for autism and for the broader phenotype in families of autistic probands with profound/severe mental retardation was found to be similar to that in families of autistic probands with moderate/mild mental retardation or normal intelligence,²⁰ it was almost impossible to deny heterogeneity of our probands. Finally, all data were collected by means of questionnaire or self-rating scales. Although almost all parents had been interviewed and observed directly, no clinician-based detailed and quantitative ratings such as Y-BOCS were used to evaluate the parents in this study.

In light of these limitations, we found neither a higher rate of OCS nor significantly higher MOCI scores in parents of TS and ASD probands than in the normal controls. However, given the size of the groups studied and the possibility of false negative, additional data will be needed to definitely defy this hypothesis.

When we examined fathers and mothers separately, the mean MOCI total score was significantly higher in fathers of ASD probands than in male normal controls. There was a significant tendency for the mean cleaning score of MOCI in fathers of ASD probands to be higher than that in male normal controls, and the mean checking score in fathers of ASD probands was four-fold higher than that in male normal controls, although there was no significant difference. Previous studies^{5,21} by the Y-BOCS indicated that the rates of cleaning were lower in TS + OCD patients and ASD patients than OCD patients without these comorbidities and that the rates of checking were lower in ASD patients than TS + OCD patients and OCD patients without these comorbidities. Our findings about OCS in fathers of ASD probands seemed to be inconsistent with those previous studies.

Recently, it has been suggested that several OCS including checking were associated with increased familiar risk of OCD.²² Further research about OCD and OCS including a dimensional approach within ASD families is needed.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported in part by grant from Ministry of Education of Japan (grant for a research fellow abroad), grant from Ministry of Health and Welfare of Japan (Research on Children and Families), and grant from Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (Research on Psychiatric and Neurological Diseases and Mental Health).

REFERENCES

1. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. American Psychiatry Association, Washington, DC, 1994.
2. Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, Feinberg TE. *Gilles de la Tourette Syndrome*, 2nd edn. Raven Press, New York, 1988.
3. Baron-Cohen S. Do autistic children have obsessions and compulsions? *Br. J. Clin. Psychol.* 1989; **28**: 193–200.
4. Baron-Cohen S, Wheelwright S. 'Obsessions' in children with autism or Asperger syndrome. *Br. J. Psychiatry* 1999; **175**: 484–490.
5. McDougle CJ, Kresch LE, Goodman WK et al. A case-controlled study of repetitive thoughts and behavior in adults with autistic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1995; **152**: 772–777.
6. Hollander E. Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs. *Br. J. Psychiatry* 1998; **35** (Suppl.): 7–12.
7. Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT. The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment complications. *Adv. Neurol.* 2001; **85**: 43–55.
8. Kano Y. Tic and Tourette syndrome. *Kokoro No Rinsyo a la Carte* 1998; **17** (Suppl.): 281–283 (in Japanese).
9. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; **48**: 154–163.
10. Pauls DL, Alsobrook JP II, Gelernter J, Leckman JF. Genetic vulnerability. In: Leckman JF, Cohen DJ (eds). *Tourette's Syndrome: Tics, Obsessions, Compulsions*. John Wiley & Sons, New York, 1999; 194–212.
11. Bailey A, Palferman S, Heavey L, Le Couteur A. Autism: The phenotype in relatives. *J. Autism Dev. Disord.* 1998; **28**: 369–392.
12. Bolton PF, Pickles A, Murphy M, Rutter M. Autism, affective and other psychiatric disorders: Patterns of familial aggregation. *Psychol. Med.* 1998; **28**: 385–395.
13. Black DW, Noyes R Jr, Goldstein RB, Blum N. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch. General Psychiatry* 1992; **49**: 362–368.
14. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Part I. Development, use, and reliability. *Arch. General Psychiatry* 1989; **46**: 1006–1011.
15. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Part II. Validity. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; **46**: 1012–1016.
16. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behav. Res. Ther.* 1977; **15**: 389–395.
17. Yoshida M, Kiriike N, Nagata T, Matsunaga H, Yamagami S. Clinical usefulness of Japanese version of Maudsley Obsessional Compulsive Inventory in obsessive compulsive disorders. *Seishin-Igaku* 1995; **37**: 291–296 (in Japanese).
18. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI Manual*. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, 1970.
19. Mizuguchi K, Shimonaka J, Nakazato K. *The Japanese State-Trait Anxiety Inventory*. Sankyo-shobo, Kyoto, 1991 (in Japanese).
20. Starr E, Berument SK, Pickles A et al. A family genetic study of autism associated with profound mental retardation. *J. Autism Dev. Disord.* 2001; **31**: 89–96.
21. Holzer JC, Goodman WK, McDougle CL et al. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder: a comparison of symptoms in 70 patients. *Br. J. Psychiatry* 1994; **164**: 469–473.
22. Leckman JF, Pauls DL, Zhang H et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2003; **116B**: 60–68.



トゥレット症候群と 自閉症

金生由紀子*

はじめに

筆者は最近、成人の入所施設や養護学校のように自閉症を中心とする発達障害を対象とする場所でトゥレット症候群 (Tourette syndrome: TS) について話すように依頼を受ける機会が出てきた。これは、自閉症の正しい理解を進める上で TS との関連が重要と認識されるようになったためではないかと考えている。

ここでは、チック症である TS の概要¹⁾を説明してから、TS と自閉症との関連について臨床特徴、病因・病態、治療・援助など多側面から検討したい。

1. TS とは

1) チックの定義と概要

チックとは、ピクンとかピクピクッという突如として起こり素早くリズムなく繰り返される運動である。この運動が発声に関わる筋肉群に起こ

れば、同様の特徴を持つ発声となる。チックは意図的な運動ではなくて、出さないようにしようと思っても出てしまうという面がある。同時に、ある程度であれば意志により抑制が可能である。

運動チックと音声チックは、それぞれが素早い典型的な単純チックとややゆっくりで目的性があるように見える複雑チックに分けられる。単純運動チックは最も一般的で、瞬き、顔しかめ、首振りなどがある。複雑運動チックは体のいろいろな部分が一緒に動くチックである。単純音声チックでは、咳払いが最も多い。複雑音声チックでは、状況に合わない単語や句の繰り返しが一般的であり、特異的なものに、コプロラリア (汚言症: 社会に受け入れられない、しばしば卑猥な単語を言うってしまうこと) などがある。

チックは心因性ではないが、心理的な影響で変動することが多い。緊張が増加していく時や強い緊張が解けた時、楽しいことなどで興奮した時にチックは増加し、精神的に安定している時や集中して作業をしている時にチックは減少する。心理的な理由だけでなく、疲労によってチックはしばしば増加する。また、睡眠中にはチックはほとんど見られない。

2) 診断

チックを主症状とする症候群がチック症である。18歳以下で発症して4週間以上持続するチック症は、チックの特徴と持続期間から、一過性チック

Tourette syndrome and autism

*北里大学大学院医療系研究科発達精神医学

[〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1]

Yukiko Kano, M.D., Ph.D.: Department of Developmental Psychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa, 228-8555 Japan.

表1 トウレット症候群の診断基準

307.23 トウレット障害 (DSM-IV)

- A. 多彩な運動性チック、および1つまたはそれ以上の音声チックが、同時に存在するとは限らないが、疾患のある時期に存在したことがある(チックとは、突発的、急速、反復性、非律動性、常同的な運動あるいは発声である)。
- B. チックは1日中頻回に起こり(通常、何回かにまとまって)、それがほとんど毎日、または1年以上の期間中間欠的にみられ、この期間中、3カ月以上連続してチックが認められない期間はなかった。
- C. 発症は18歳以前である。
- D. この障害は物質(例:精神刺激薬)の直接的な生理学的作用、または一般身体疾患(例:ハンチントン病またはウイルス脳炎後)によるものではない。

障害、慢性運動性または音声チック障害及びTSの3つに分けられる。一過性か慢性かは持続期間が1年未満か以上かで分けることになっている。TSとは、慢性のチック症の中でも多様性の運動チック及び音声チックが合併しているものであり、重症なチック症と言える(表1)。かつてはTSの診断にはコプロラリアが必須と考えられていたが、現在はそうではない。

3) 臨床経過

チックの発症は平均すると7歳前後が多い。チックは経過中に、増悪と軽快を繰り返したり、部位、種類、頻度が変動したりすることが多い。部位でいうと、顔から始まり、広がっていく場合には、首や肩に、さらに手や足にという順になることが多い。種類でいうと、単純運動チックが最も早く出現し、複雑運動チックや単純音声チックがそれに次ぐことが多い。10歳過ぎになるとコプロラリアなどの特異的な複雑チックが出現してくることがある。また、10歳頃から、チックが始まる前、あるいは終わる時に、その部位に違和感(urge)を持つと述べられるようになる。

10歳から10歳代半ば過ぎくらいまでが最も重症であり、それ以降は軽快の方向に向かうことが多い。90%が成人期の始まりまでに軽快・消失の方向に転じるとされているが、少数では成人まで重症なチック症状が続いたり、成人後に再発したり

することがある。

4) 併発症状・障害

TSには様々な症状や障害を併発することがあり、強迫性障害(Obsessive-compulsive disorder: OCD)や注意欠陥/多動性障害(Attention-deficit hyperactivity disorder: AD/HD)が特に高率とされている。また、衝動性や攻撃性を伴いやすく、自傷、器物破損、他害を起こしやすいことが報告されており、ごく些細なきっかけから突如として「きれて」しまっただけで止められずに鎮静化してから後悔するという怒り発作(rage attack)が目撃されている。抑うつや不安が高かったり、不登校となることもある。

5) 病因・病態

TSは心因性ではなくて生物学的な基盤のある疾患と考えられている。チックになりやすい素質の遺伝が関与することが強く示唆されており、複数の遺伝子と環境要因とが関与する多因子遺伝が想定されている。

神経伝達物質(神経の接合部であるシナプスで情報を伝える化学物質)であるドパミンの活動が高まっていると考えられており、さらにセロトニンなどの他の神経伝達物質にもアンバランスがあると思われる。また、運動の調節に深く関わる大脳基底核(大脳の基底部分にある神経細胞の集まり)と大脳皮質とを結ぶ回路上に異常があると想定されている。

6) 治療

TSの治療の基本は、心理教育や家族ガイダンス及び環境調整である。本人や家族さらには教師などの身近な人々がTSについて理解をして適切に対応できるように促す。その際には、チックの原因は家族の育て方や本人の性格ではないことを説明する。TSではチックが慢性化していても成人期までに軽快することが多いので、上手につき合っただけで思春期を乗り切っていくことを勧める。不必要な緊張や不安を減らすような環境調整も行う。

表2 自閉症または広汎性発達障害 (PDD) における TS の併発

報告者	Burd et al.	Kano et al.	Baron-Cohen et al.
対象	PDD (DSM-III)	自閉症 (DSM-III)	自閉症圏障害
併発数・頻度	12 59 (20.3%)	2 76 (2.6%)	19 447 (4.3%)
平均年齢	12歳 8 ヶ月	19歳 6 カ月	不明 (全対象は11歳 1 カ月)
平均 IQ	70. 4	39. 5	不明 (全対象は自閉症学校生徒)
TS 平均発症年齢	5 歳 8 カ月	8 歳 7 カ月	不明

(1) チック症状自体, (2) チックによる心理面や生活面への悪影響, (3) 併発症状の軸でみて重症であれば薬物療法を含めて積極的な治療を行う。

薬物療法としては, 抗ドパミン作用の強い神経遮断薬であるハロペリドール (商品名セレネースなど), ピモジド (商品名オーラップ), リスベリドン (商品名リスバダール) などを少量使用することが多い。併発症状が強くて神経遮断薬で十分な効果が得られなければ, 併発症状を考慮した薬物療法が必要になることがある。

2. TS と自閉症との関連

1) 疫学的所見

TS も自閉症も以前に考えられていたよりも頻度が高いと認識されるようになってきている。この変化には, 疾患の概念が広がり軽症であっても含まれるようになったこと, 疾患について広く知られるようになり医療機関を受診しやすくなったことも作用していると思われる。TS も自閉症も報告によって頻度にかなりの幅があるが, それぞれ500~1000名に1名位と考えてよいと思われる。

しかし, アメリカのノースダコタにおける疫学研究では, 広汎性発達障害 (Pervasive developmental disorders: PDD) の小児59名中の12名でTSを併発していた²⁾ (表2)。このうち2名が自閉症とTSの合併, 10名が非定型PDDとTSの併発であった。また, イギリスの自閉症学校における精密な疫学研究では, 自閉症圏障害 (自閉症を中心としてアスペルガー症候群など近縁の疾患を含む) の生徒447名中の19名でTSを併発しており, その他の10名でTSの併発が疑われた³⁾。

日本でも, 精神科における自閉症患者76名中の2名でTSの併発を認めたとの報告⁴⁾, 精神科におけるPDD患者166名中の1名でTSの併発を認めて, この例を含めて9名で何らかのチックを認めたとの報告⁵⁾がある。

従って, 併発の頻度にはかなりの幅があるものの, 自閉症では一般人口よりもTSの頻度が高いと考えてよいと思われる。

2) 常同運動とチック

自閉症では, 手をヒラヒラさせる, 手をかざして指をゆっくり動かす, ピョンピョンはねるなどの常同行動がしばしば認められ, 3つの主症状の1つに含まれている。自閉症の中でも精神遅滞を伴う場合に常同運動はより高率となる。自閉症では運動症状である常同運動とチックとを区別することが重要だが, 実際には必ずしも容易ではない⁶⁾。

両者を比較すると, 常同運動は意図的な運動であり, リズムのある動きである。本人は常同運動に没頭して感覚刺激を楽しんだり情動発散をしているように見えることが多い。これに対して, チックは部分的には抑制ができるものの意図的な運動ではなく, 突発的な動きである。本人はチックを十分に意識しているとは限らないが, 時には苦痛を感じているように見えることがある。また, どちらも不安が高まるなどの心理的な影響で変動することがあるが, チックの方がより変動が大きいと思われる。これらに加えて, 常同運動は手や指, 全身に認められることが多く, チックはほとんどの場合に顔面を巻き込んでいるとの相違点がある。

以上の点に留意すると自閉症での常同運動とチックとの区別がしやすくなると思われる³⁾。

3) 強迫性

自閉症では、物の置き場所や道順の変更を嫌う、日常の活動についての手の込んだ儀式があるなどのこだわりが認められることも多く、常同運動と共に3つの主症状の1つに含まれている。このようなこだわりや反復症状は強迫的と呼ばれるが、典型的な強迫症状とは、ばかばかしいとかやりたくないのにやってしまうという自覚や葛藤が乏しい点が異なっている。

一方、TSでは、OCDの併発が高率であり、さらにOCDの診断基準を満たしていなくても強迫症状を有する場合がかなりある。但し、TSにおける強迫症状は典型的なOCDと少し異なっていることが多い。すなわち、典型的なOCDの強迫症状では、手が汚れたりばい菌がついたりしたのではないかと不安になり繰り返し手を洗わずにはいられないというものが最も特徴的であるが、TSの強迫症状では、物がまさにぴったりの場所に置かれているか何度も触って確かめずにはいられないとか、何か悪いことが起こるのを案じて大丈夫かを繰り返し確認するなどが目立ち、熱い物や尖った物に触ってはいけないと思うのに触ってしまうというものもある。

TSの強迫症状は、やってはいけないと思えば思うほどやってしまうという衝動の抑制の悪さで特徴づけられ、その点では自閉症の強迫的症状と類似していると思われる³⁾。

4) 発達や適応への影響

自閉症にTSを併発した場合にその発達や適応へどのような影響を及ぼすかをみると、先に述べたノースダコタでの疫学研究では、TSを併発したPDD12名は、併発しないPDD47名よりも、IQ、受容性及び表出性言語能力が有意に高く、てんかんの頻度が有意に低かったという²⁾。このことから、TSの併発はPDDの改善の指標であるとの仮説まで立てられた。

しかし、筆者らの経験した自閉症2名は、青年期になっても、シンボル機能が認められるものの比較の概念を獲得していない認知発達段階に留ま

っており、重度の遅滞であった⁴⁾ (表2)。この2名では人や物に繰り返し触る行動、強い変化への抵抗も長期間持続しており、適応面も含めて予後不良であった。また、イギリスにおける疫学研究では、IQの測定は行われなかったが、自閉症でもアスペルガー症候群でもTSの併発の頻度が近似していたことから、TSの併発は発達の遅滞にかかわらず起こると示唆された⁵⁾。

さらに、ひどい自傷や強い他傷などの11項目で評価して環境への著しい不適応を有する強度行動障害であると判定された人の多くは、自閉症にTSを併発していたとの報告もある⁶⁾。但し、この報告では衝動の抑制の悪い強迫的症状もチックに取り込んでいる可能性があり、強度行動障害がすべてTSを併発した自閉症とまでは言えないと思われる。

いずれにしても、自閉症では発達の遅滞の有無や程度にかかわらずTSが併発することがあり、TSが自閉症に併発すると発達が促進されることはなく、適応が悪くなると思われる。

5) 病因・病態の解明への示唆

TSと自閉症とでは運動症状や強迫性に類似点があるが、対人関係やコミュニケーションは大きく異なっていることが普通である。当然ながら両者の基盤にある脳機能の障害にも相違点が多々あると思われる。同時に、運動症状や強迫性に関連する大脳基底核と大脳皮質を結ぶ回路の上の異常という意味では共通点があるかもしれない。目標に向かって行動を進めるように計画・調整する実行機能の障害がTSと自閉症の両方で認められるのもこのためかもしれない。

また、TSも自閉症も、複数の遺伝子と環境要因が関与する多因子遺伝の疾患であると考えられて探索が進んでいるという点が共通している。TSと自閉症との遺伝的な関連についての証左は十分ではないが、TSを併発した自閉症はサブグループを形成するかも含めて検討する価値はあると思われる。

6) 治療・援助への示唆

これまで述べてきたように自閉症にTSを併発すると、チックのみならず衝動の抑制の悪い強迫的症狀が目立ち、適応が悪くなる可能性があるということ念頭に置いておくだけでも自閉症の治療・援助を行う上で役立つと思われる。

1つには、TSの併発に伴う特徴に配慮した対応の工夫である。例えば、ちらっと目にしたまたは耳にしたことに誘発されて突如として行動する傾向があるので、不必要な刺激を減らして安心を得られるように環境を整備するとよいだろう。また、衝動的・強迫的な行動は本人が止めようと思っても止められるものではなく、むしろやっつけたいと思うほどやってしまうことがあるので、それを力づくで抑えようとする本人とかかわる人々との関係が悪化すると思われる。やりたくなくてもやっつけようという本人の気持ちを受け止めて本人との信頼関係を作りつつ、そしてある程度は本人の行動を許容しつつ、より適応的な方向に進めていくことが望まれる。

もう1つには、薬物療法の検討がある。自閉症を伴わないTSと比較すると、薬物療法の切れ味はやや鈍い印象はあるものの一定の効果が期待できる。自閉症の様々な行動上の問題に使用されることもあるハロペリドールやリスペリドンなどの神経遮断薬の使用が考えられる。ごく最近ではリスペリドンが注目されており、眠気や意欲低下、体が硬くなったり震えたりする運動症状などの副作用が少なく、その割には衝動性や攻撃性に効果がある印象がある。但し、食欲増進・体重増加の副作用があり自閉症では十分に注意することが必要だろう。

おわりに

自閉症におけるTSの併発率は高く両者の関連は

深いと思われるが、十分に検討されてきたとは言えない。2003年に日本トゥレット協会が発足してようやくTSが一般にも知られるようになってきたところであり、TSと自閉症に関する研究の今後の発展が期待される。

文 献

- 1) Baron-Cohen, S., Scahill, V.L., Izaguirre, J. et al.: The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: a large scale study. *Psychol. Medicine*, 29; 1151-1159, 1999.
- 2) Burd, L., Fisher, W.W., Kerbeshian, J. et al.: Is development of Tourette disorder a marker for improvement in patients with autism and other developmental disorders? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 26; 162-165, 1987.
- 3) 金生由紀子: 特徴的な常同行為. 発達障害医学の進歩, 6; 22-33, 1994.
- 4) Kano, Y., Ohta, M., Nagai, Y. et al.: Tourette's disorder coupled with infantile autism: A prospective study of two boys. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, 42; 47-57, 1988.
- 5) 金生由紀子: チック, トゥーレット症候群. ころの臨床 à la carte, 17(増) 精神疾患100の仮説, p.281-283, 1998.
- 6) 金生由紀子, 高木道人監修: トゥレット症候群(チック)一脳と心と発達を解くひとつの鍵. 心のライブラリー(7), 星和書店, 東京, 2002.
- 7) 三島卓穂, 飯田雅子: トゥレット障害と自閉症を合併した強度行動障害への分析視点と扱いへの示唆. 発達障害医学の進歩, 6; 34-43, 1994.
- 8) Rapin, I.: Autism spectrum disorders: Relevance to Tourette syndrome. *Advances in Neurology*, 85, 89-101, 2001.

思春期青年期の自閉症圏障害をもつ個人におけるカタトニアの症状 —主として長期経過について—

太田昌孝¹ 金生由紀子² 永井洋子³

¹治療教育部門

² 北里大学大学院医療系研究科

³ 静岡県立大学看護学科

キーワード：自閉症圏障害(ASD) カタトニア 長期経過 併存症 心理教育

近年になりカタトニアの概念が広がって、分裂病のみならず、気分障害や器質的障害についても用いられるようになってきている。自閉症児者の思春期青年期において、動作が遅くなったり、くり返し行動が増えるなどして、動作が止まってしまう現象が時々見られる。このような動作が止まる状態を、Wing(1996)はカタトニア(catatonia)と呼んだ。われわれは東京大学精神神経科の外来に安定的に通院している20歳以上の自閉症圏障害(ASDと訳す)の患者8名についてカタトニアの合併を報告した(太田1999)。それからほぼ6年が経過しており、Mの診療の場もZセンターに移った。これらの多くの患者もこのZセンターで診療をすることになった。この間にまた新しいカタトニアと思われる患者が出現してきた。

自閉症圏障害におけるカタトニアについて、その症状の範囲と経過、本態、治療などについてほとんど明らかにされていない。本研究は、自閉症におけるこの様な“カタトニア”について、状態像および出現と経過を明らかにすることを主な目的とした。加えて、カタトニアについて治療を含めた働きかけの示唆を得ることも目指した。

1. 対象

かつて報告した8例に加えて、2003年6月から12月の間の現在Zセンターに通院中の20歳以上の自閉症圏障害の患者より、ここでのカタトニアの診断基準を満たし、かつその症状が生活上で相当程度の支障を引き起こしている例あるいはそのような既往を持つ例を抽出し対象とした。

かつて報告した8症例中6名がZセンターに通院中であり、2例が不明となり、1名が電話で母親に状態を聞くことができた。症把握された。Zセンター追加された症例は3名であり、いずれも現在通院中である。

この総計11名は、すべてが男性であり、調査時年

齢は平均27.6歳(SD;5.5、範囲;21歳~40歳)であった。田中ビネー知能検査による平均IQは27(範囲13~70)であった。太田ステージ評価はステージIIが3名、III-1が4名、III-2が3名、VIが1名となっていた(表参照)。

2. 方法

経過については、親の陳述とカルテの記載から得るとともに、調査時の現在症もまた参照された。また、家族に対しては症例呈示などの発表について了承を得た。

3. カタトニアの診断基準

カタトニアは統合失調症に限って使われたが、現在は広く他の障害に対して行動症候群として用いられるようになってきている。われわれはカタトニアを精神医学的な状態の基本を自発的意志の表出の喪失ととらえ、DSM-IV-TR(2000)における「[一般身体疾患を示すこと]による緊張病性障害」と「緊張病性の特徴の特定用語」の記載、ICD-10における「器質性緊張病性障害」についてのガイドライン(WHO1992)とDCRの記載(WHO1993)、およびWingら(1996、2000)の記載を参考にして以下のように設定した。

1. 思春期青年期になり、動作が途中で止まったままであったり、奇妙な姿勢を取り続けたりする状態をさし、2. 数分以上続き、一日に何回も出現すること、3. その時期に先行して動作が徐々に遅くなるか否かを問わない、とした。カタトニアは行動的な状態像であり、1日の内での強さの変動が有ったり、生活の場面で変化してりするので、自閉症圏障害を有する個人において、自発的意志の喪失を把握するのは困難がともなう。そこで、それが外来においてあるいは親などが生活の中で明確にとらえうる状態として、ある動作を起こしそれが途中で止まってしまう状態に着目した。最悪時にこの条件を満たすもののみを選択した。

また、カタトニアの重症度判定については、ない、軽度、中程度、重度に分け、Y-BOCSの強迫行為による社会的障害に準じて程度を判定した (Goodman et al 1989a 1989b)。軽度とは社会活動や職業面で僅かに障害があるが、全体の能率は損なわれていない程度とし、中程は社会活動や職業面で明らかな障害がある程度とした。重度とは本人も家族ともにカタトニアへの対処が自分らで相当程度困難であると感じている程度とした。除外診断として、明らかに薬物によるパーキンソン症状である場合やものを見ているなどの没頭と思われる場合は除外した。カタトニアが消失した判定については、奇妙な動作の止まりが無くなり、拒否的な態度や自発性がほぼ発症前の状態に復した場合とした。

4. 症例呈示

1) 症例4 27歳 男子 太田 Stage III-2

Wingの記載に相応する典型的な症例を呈示する。なお、この症例は1997年4月までの経過を既に報告している (太田 1998)。

胎生、周生、乳児期には特別なことはなく、独歩は1歳、1歳6ヵ月ころ、言葉の発達が遅れ、多動が目立ち、呼んでも振り向かず、2歳過ぎ自閉症と診断された。4歳ころから、食卓上の食器の配列が乱れると怒り出すようになった。

小学校は特殊学級に入学するも、多動が続き、きまりや予定が破られたときに物を投げるなど強いかんしゃく発作を示した。ハロペリドールの服用で少し落ち着きがでた。小5の9月てんかん発作を初発する。EEGは異常無し。パルプロ酸の服用を開始した。小6の1月 素早く顔をしかめる動きとしゃっくりの強いような声、全身をピクッと動かし同時にヒューと声をだすことなどを主症状とするトゥレット症候群 (TS) が突然出現した。中2の初めには、明確なチック症は消えていた。

中2の後半になり、理由無く怒り出して、床に頭をゴンゴン打ち付ける自傷行為がはじまった。10月には、洋服をハンガーからとることを繰り返すなどのやり直す行動や「いただきます」を何回も繰り返すなどが、5分から10分以上も続いた。暮れ頃より、動作の遅いのが目立ち始めた。中3の5月には怒りっぽく、“パニック”となりやすいので、ピモジド (PMZ) 4mgに増量すると、それらは減弱した。

養護学校高等部に入学し、高等部時代は小康状態で過ごした。しかし、この頃にいたるも、生活習慣のパターン化を依然として頑固に守りつづけていた。高等部卒業し (18歳) 企業に就職した。職場では、若干集中力にかけけるが、何とか仕事をこなしていた。ひきつづきかんしゃく発作はほとんど無く、家庭生活もほぼ問題なくできていた。

就職1年目の10月頃 (19歳) より、くり返し行動が目立ち始める。翌年1月、動作が全体に遅くなる。就職2年目の4月頃になると奇妙な動作の繰り返しや、「お茶を入れる動作の途中のまま止まってしまう」などいろいろな場面で動作が止まることが現れた。持続時間は数分程度であった。5月頃になると、いつも以上に、食器のならば具合にこだわるようになり、「ただいま」「おやすみなさい」「いただきます」を繰り返すことが激しくなる。また、おうむ返しも激しく見られるようになる。

就職3年目 (20歳) 4月頃から、こだわりはいよいよひどくなり、それは日によって変化した。立ったままで止まってしまう時間は延びて、9月頃になると、1日数時間も占める日が多くなり、ほとんど仕事ができない状態となった。その姿勢を無理に止めさせよう試みても、梃子でも動かなかった。動かしても、もとのところに戻りその姿勢をとり続けた。

プロマゼパム (BZP) 4mgを追加するとこれらの症状は減弱の傾向を見せた。しかし、改善は不十分で、就職3年目の終わりで退社となり、作業所に移った。21歳の4月のことである。作業所の通所中に1年間は、ほぼ毎日、10分から数時間の止まりを起こしていた。22歳の4月頃より一週間に3回程度の頻度となる。25歳になるとまもなく更正施設に入所する。さらに25歳の2月ころよりより固まる時間が数分程度となり、減少の傾向を見せ始める。

同年4月にZセンターに転医する。BZP (5mg) 1Tを減薬する。まもなく、20歳の時に2回目のてんかん発作を起こし5年以上の発作はなかったが、てんかん発作が1月に1、2回の割合で出現し、抗てんかん薬を増量により頻度は減少しつつある。てんかん発作を繰り返すにもかかわらず、カタトニアは消失したわけではなく、頻度と時間は少ないが現在も続いている。頭部MRIには異常はなく、脳波検査では軽度の発作性異常を呈したのみであった。

2) 症例7 27歳の男子 太田 Stage III-1

カタトニア様症状を2回繰り返した症例である。

胎生、周生期異常なし。1歳で独歩、まもなく多動目立ちだし、言葉は遅れ人にも関心がとぼしかった。幼児期より、生活のパターン化は強く、食事の時のきまり、怪獣買い集めなどは現在までも続いている。

中学1年の7月頃より乱暴になり、言われたことと反対のことをやる。怒ると相手の手を叩いたり、つねったりするようになる。15歳、行ったりきたり、手を伸ばしたりする強迫様行動とともに、数分以上も“固まってしまう行動”が出現したが、1年あまり無くなった。固まる行動を止めようとするとうるさくなった。16歳、自傷他害がなお続くので、当科初診する。抗精神病薬の服用により自傷他害は著明に減弱した。16歳後半より21歳後半まで小康状態が続いていた。

21歳半 眼球上転発作を認める。抗パ剤を増量し発作はなくなる。それから2ヵ月過ぎた頃から、片足をあげたまま止まってしまう行動が徐々に増え始める。それと共に、家族に対するつめたてが目立ちだす。そのため、抗精神病薬を増量する。まもなくつめたては少なくなる。止まってしまう行動は徐々に消失していった。

5. 結果 (表 参照)

1) 平均発症年齢と ASD における頻度

平均発症年齢は19歳 (SD 6歳、範囲15歳~23歳)であった。

外来通院中の20歳以上のASDの症例は69例であり、その内8例(11.6%)がカタトニアを有しているかその既往を持つ症例であった。なお、他の3例中2例は所在不明であり、1例は退院中であった。

2) DSM-IV のカタトニアとの比較

DSM-IV では、緊張病は①カタレプシー(蝶屈現象を含む)または昏迷により示される無動症、②過剰な活動性、③極度の拒絶(すべての指示に対する明らかに動機づけのない抵抗または動かそうとする試みに対する硬直した姿勢の保持)または無言症、④姿勢の保持(随意に不適切なまたは奇異な姿勢をとること)、常同性の運動、著明な衝動性または著明なしかめ顔で証明される随意運動の奇妙さ、⑤反響言語または反響動作、5症状のうち少なくとも2つ以上が優勢である場合に緊張病性と判断できるとされている。また、一般身体疾患を示すことによる緊張病性障害の症状も同様な5つの症状を上げている。

M が最悪時の状態についてこの基準であるカタトニアへの適合性を評価した後、11症例のまとめをみてK が独立に評価したところ、全てが5つの症状のうち2つ以上の存在が確認でき、この11症例はカタトニアの合併である評価できた。また、カタトニアの最悪時の重症度は、重度4、中度6、軽度1であった。

3) 先行する状態

ここでの定型的な症状である奇妙な姿勢で動作が止まってしまうカタトニアの症状を満たす前に、徐々に起こる強迫症状様の動作の緩慢さなどの行動障害は7例に見られた。他の4例では、動作の止まってしまうカタトニア症状の先行する行動障害はなく、強迫様症状も含めてほぼ同時に行動障害が出現していた。

4) 精神医学的合併症など

トゥレット症候群の合併が3例にあったが、現在1例が未だトゥレット症候群が続いている。症例9では、家族を巻き込む強迫様の症状の増強が統合失調症の同胞との葛藤を強めた。それにより反応性にカタトニアが生じたものと理解される。また、症例

10では気分障害の家族歴が認められている。

てんかんの合併は3例に見られ、そのうち1例ではカタトニアが軽減するに伴って、てんかん発作が再発し月2回程度に頻発した。また、他の1例では軽減した後に20歳で初発している。

神経遮断薬の服用についてみると、発症前に服用していた例が3例、服用していなかった例が8例であった。その内、2例が2回目のカタトニアの時には神経遮断薬を服用していた。とりわけ症例7では、カタトニアと神経遮断薬の副作用であるパーキンソン症状との慎重な鑑別が問題となった。

5) 経過について

全ての例が一日の中でも状態が変化することである。最悪時期においてすらこの変化が認められるが、症状が弱まったとしても、拒否的な態度や自発性が十分に改善するわけでは無かった。長期的に経過についてみると、カタトニアの症状を2回繰り返している例が2例に見られた。うち症例2ではトゥレット症候群が合併していた。カタトニア持続のまま不明となった症例6を除き、2回起こしている2症例の2回分も計算に入れると、平均持続期間は27ヶ月(SD 31.8、範囲4ヶ月~108ヶ月)となっている。また、通院中あるいは電話で聞き込みのできた9例について、調査時点で消失している例は5例であり、中度で持続1名、軽度で持続が3名となっている。

6. 考察

Wingら(2000)は、自閉症におけるカタトニアを操作的に定義している。その定義によれば、基本症状としては、動作と言葉の緩慢化、活動を起したり完遂したりすることの困難、他者による身体的なあるいは言語的な促しに依存することの増加、受動性の増加と自発性の低下の4項目を上げている。しばしば伴う症状として昼夜の逆転、パーキンソン症状(振戦、目の上転、ジストニア、奇異に硬直する姿勢、凍り付いたような姿勢など)、興奮と焦燥、反復行動や儀式的行動の増加を上げている。

この研究では、Wingらの基準とは異なり、カタトニアの診断を奇妙な状態で止まってしまうことを診断の中核においた。しかしながら、この診断基準でもDSM-IV-TR(APA 2000)の診断基準に十分適応しているということが確認され、この基準の有用性が認められた。しかしながら、このカタトニアには様々な症状が付随しているため、これらの付随症状も含めてわれわれの診断基準とWingらの基準のずれを検討することが残されている。

発症年齢については、カタトニアは10歳頃から発症し、15歳~19歳にピークになり、その後徐々に減少して行く。また、頻度は6%としている。われわれの例でも発症年齢およびASD中における頻度

はおおよそWingのいう範囲に入っていた。

カタトニアは自閉症圏障害の随伴症状と考えられ、場合と自閉症圏障害に他の精神医学的状态が合併した場合および神経遮断薬の合併と関連していると考えられている (Realmuto & August 1991, Leary & Hill 1996, Dhossche 1998, Chaplin 2000)。カタトニアは知的に低い方から高い方までに出現することは知られている (Howlin 2000)。ここでは診療所の機能として、知的な遅れの強い個人たちが対象となっている。それ故に気分障害や統合失調症の合併は診断しにくい。それに変わって、運動障害のとして現れるトゥレット症候群は診断が比較的容易であるのでここでは3例がみられた。トゥレット症候群の合併によるカタトニアの自閉症圏障害例は無いので、治療的に対処との関連で強調しておく。

経過については、Wingら(2000)の指摘するように徐々に動作が緩慢になっていく例はもちろん存在するが、急速に発症する例も存在する。また、カタトニアが短期間で増悪を繰り返す例もあること指摘できる。しかし、カタトニアの持続の平均が2年以上におよぶこと、9年近くも大きく状態が変わらず、運動の自発性が改善しない例もあることに注意を払う必要がある。

7. 働きかけに対する示唆

一番に強調されることは、カタトニア状態にある人は、自発性を待つことは適切であるとは言えない。また、いずれの症例においても、カタトニアの強さは一日のうちに変化する特徴を持っていることである。

以下にWing(1996)の働きかけに対する示唆を紹介する。最盛の時は他者からの働きかけは拒否的であり、全く受け付けないといってよい。このときはいかなる働きかも不可能である。弱まったとしても、言語による指示が不可能であることが多い。かれが、行おうとしていると想定される行動に沿って、体に触れて動かしてやることにより、ゆっくりであるが行動を遂行することが良い場合がある。

カタトニアが発症する前に習得された自動的な動きのパターンは始まりを手伝ってもらえば行うことができる。自転車に乗ったり、トランポリンの上で跳ねたり、サッカーボールを蹴りかえすといったことはできるだろう。また、きちんと示された道に沿って歩くことは、何の印もない地面を歩くより容易である。これらの事実は彼らの援助について示唆を与える。彼らは何もすることなく座らされているのは不適切で、日々のすべての活動について促しが求められる。カタトニアの前に発達した一連の行動を行うよう励まされるべきである。また、始めに動作を開始するのと同じくらい、彼らにはいったん始

めた行動を止めるのは難しいことに注意しなければならない。疲労しないよう、活動は監視されるべきである。

8. 研究の限界

ここで定めた診断基準と比べてWingらの、カタトニアとの一致性を直検討する余地がある。カタトニアについてのスクリーニング用の診断基準を作成するとともに、カタトニアの疑いがあったが、そうでないとされた外来患者について再度検討が必要となろう。

知的障害を合併する自閉症を対象としたので、気分障害など合併症を把握することが困難であった。知的に障害のある例における精神医学的合併症についての検討がされねばならない。また、その本態を明確にする研究も必要となろう。さらには、長期にわたる例も少なからずいるので、治療あるいは心理教育な観点からの働きかけの検討も残されている。

症例の概略一覧（その1）

症例	通院 院転 帰	年 齢	太田 Stag e	IQ	先行 する 動作 緩慢	先行 する 強迫 行動 などの 増強	先行 する 神 経 遮 断 薬	発症 時 の 処 遇	最悪 時 重 度	経過の概略と転帰	現在の 状態	てん かんの 合併	合併する 精神的 状態	向精 薬 服 の 有 無*	神 経 遮 断 薬	抗 パ ー キ ン ソ ン	抗 てん かん 薬	抗 不 安 薬
1	1	31	II	17	15	無 断外出が同時 に起こる	有	作業所 在宅	軽度	突然と始まり、7か月くらいで目 立たなくなる。その後カタトニア は起こっていない。	無	無		1	1	1		
2	1	30	III-2	30	無	不機嫌、拒否、 自傷、他害が目 立った	初回 無	養護学 校	中度	1回目は15歳の時不機嫌など の行動と共に数ヶ月で消失。2 回目は19歳のとき不機嫌を伴 うTSの出現後数ヶ月して現れ る。21歳過ぎにはほとんどなくな る。その後、TSとカトニアの増悪 は見られない。	無	トウレット 症候群 (TS)	1	1	1			
3	0	40	III-1	22	無	無	無	作業所 在宅	中度	動作緩慢や繰り返し行動等が 同時に出現、1年で消失、その 後現在に至るまで再発はない。	無	有	1	1	1	1		
4	1	27	III-2	40	14	興奮、強迫行動 の増強、TSの出 現と消失	有	就労	重度	カトニアは軽度で持続している。カ トニア症状が軽くなるに伴いてん かん頻発して、現在はコント ロールされている。TSは消失し たままである。	軽度で 持続	有	トウレット 症候群 (TS)	1	1	1	1	1
5	1	25	II	13	15	自傷、他害が増 える。まっすぐに 直す。	無	作業所 在宅	中度	現在も、次の仕事に移るとき 立ったまま動作が止まり、動 かなく、自発性が出てきていな い。自傷、他害はほとんど無 い。	中度で 持続	無		1	1	1		
6	9	31	VI	70	無	亜急性性に始まる	無	無職	重度	持続 其の後の転帰不明	不明	無						

(次ページに続く)

症例の概略一覧 (その2)

症例	通院 転帰	年 齢	太田 Stag e	IQ	先行 する 動作 緩慢	先行 する 強迫 行動 などの 増強	先行 する 神 経 遮 断 薬	発症 年 齢 (歳)	発症 時 の 処 遇	最 重 時 の 症 度	経過の概略と転帰	現在の 状態	てん かんの 合 併	合併する 精神的状態	向 精 神 薬 の 有 無*	神 経 遮 断 薬	抗 パ ー キン ソ ン	抗 てん かん 薬	抗 不 安 薬
7	1	27	III-1	19	無	12歳頃より他傷行動が増える。15歳頃いつたり来たりの繰り返しの行動がはじまる。	初回は無	①15 ②21	養護学 校	中度	①15歳の時繰り返しの行動と同時にカトニ7が起り、1年程度持続する。②21歳の時、眼球上転発作が見られ、その2ヶ月後に突然カトニ7が起り、8ヶ月で消失、現在は生活を脅かすがカトニ7症状は認めない。	無	無		1	1	1		
8	9	28	III-1	14	19	靴の裏に触る、戻って物に触る	無	21	作業所 在宅	重度	強いカトニ7は2年間ほど続き、徐々に軽化する。強迫様行動も緩和したので26歳の時薬物中止。その後経過不明。	不明	無		不明				
9	1	23	III-2	32	20	家族の座る位置などの巻き込み型の強迫	無	21	作業所 在宅	中度	巻き込み型の強迫が統合失調症の同胞との葛藤を強め強い興奮を生む。二人を離すことにより興奮は無くなり、カトニ7も10ヶ月程度で消失する。	無	無	同胞に統合失調症	無				
10	1	21	III-1	27	17	不眠、手順に對するこだわり	無	17	作業所 在宅	重度	強迫傾向が出現して間もなく、カトニ7が生じ、徐々に強くなる。1年9ヶ月程度でほとんど認められなくなる。20歳でてんかん発作が初発する。	軽度で 持続	有	不眠、気分障害の家族歴	1	1	1	1	1
11	1	21	II	13	20	接触強迫が出現し、奇声、興奮が強くなる。	有	20	作業所 在宅	中度	20歳の時接触強迫などの強まりとカトニ7がほぼ同時に出現する。21歳カトニ7は弱くなるが、多動、接触強迫などは未だ続いている。	軽度で 持続	無	トウレット症候群(TS)	1	1	1		

*1は服薬有り

0:連絡可能、1:通院中、9:不明

引用文献

- American Psychiatric Association (APA) 2000 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Version (DSM-IV-TR) APA
- Chaplin R 2000 Possible carouses of catatonia in autistic spectrum disorders Br J Psychiat 177 180
- Dhossche D 1989 Brief report: catatonia in autistic disorders. J Autism Dev Disord. 28 329-331
- Goodman et al. 1989a The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Part I: Development, use, and reliability. Arch. Gen. Psychiatry 46 1006-1011
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. 1989b The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Part II: Validity. Arch. Gen. Psychiatry 46 1012-1016
- Howlin P. 2000 Outcome in adult life for more able individuals with autism or Asperger syndrome Autism 463-83
- Leary M and Hill DA 1996 Moving on: Autism and movement Disturbance Mental Retardation 34 39-53
- 太田昌孝、永井洋子、金生由紀子 1999 思春期青年期の自閉症児者における Catatonia 様の症状—主として診断と経過について— 児童青年精神医学とその近接領域 40 57
- 太田昌孝 1998 自閉性障害: 幼児期から強迫様症状がつよく、思春期ごろからてんかん、Tourette 症候群、カタトニア状態が次々と出現した男性例 総編集風祭元、専門編集 栗田広 精神科ケースライブラリー 児童・青年期の精神障害 中山書店、東京 pp62-93
- Realmutto GM, August GJ 1991 Catatonia in autistic disorder: a sign of comorbidity or variable expression? J Autism Dev Disord. 21 517-528
- World Health Organization (WHO) 1992 The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. (融道男, 中根允文, 小宮山実訳: ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン, 1993.) WHO Geneva
- World Health Organization (WHO) The ICD-10 1993 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic criteria for research (中根允文、岡崎祐士、藤原妙子訳 CD-10 精神および行動障害 DCR 研究用診断基準 医学書院 東京 1994) WHO, Geneva
- Wing L. 1996 The Autism Spectrum Constable, London pp174-175
- Wing L and Shah A. 2000 Catatonia in autistic spectrum disorders Br. J Psychiat 176 357-362

Catatonia in Adolescents and Young Adults with Autism Spectrum Disorders: A Long-Term Follow Up

Masataka OHTA¹, Yukiko KANO² and Yoko NAGAI³

- 1: *The research Institute for the education of Exceptional Children, Tokyo Gakugei University, Tokyo, Japan, E-mail: masataka@u-gakugei.ac.jp*
2: *Graduate School of Medical Sciences, Kitasato University, Kitasato, Sagamihara-shi, Kanagawa, Japan*
3: *University of Shizuoka, School of Nursing, Shizuoka-shi, Shizuoka, Japan*

Key words: autism spectrum disorders, catatonia, long-term course, comorbidity, psychoeducation

Few published studies are available on the course of catatonia in patients with autism spectrum disorders over a long period of time. In this study, we diagnosed patients as having catatonia when we found that (1) in adolescence and early adult life they had abruptly stopped their movements and gotten locked into immobility or maintained bizarre posture and that (2) such a cataleptic state had continued for several minutes and appeared many times a day. However, whether or not these conditions had been preceded by the appearance of slowness gradually affecting movements was not taken into account.

The number of patients enrolled in this study was 11, of which eight were the same subjects in our study reported in 1998. When the present study was being made (June to December 2003), two dropped out. All the 11 subjects were male. The mean age at the time of the study was 27.6 years (SD: 5.5, range: 21-40 years). The mean IQ stood at 27 (range: 13-70) on the Tanaka-Binet scale of intelligence. In light of the Ohta Staging, three were evaluated at II; four, III-1; three, III-2; and one, VI. Information about their conditions in the past was garnered from parents and case records. In addition, the current conditions were examined. The parents consented to our publishing the results of the study.

To begin with, we reported two typical catatonia cases of autism spectrum disorders. When assessed in accordance with the diagnostic criteria featuring absence or loss of movement or freezing in adolescence and early adult life, their morbid conditions at worst were more or less congruent with the catatonic features specified by the DSM-IV. Catatonia was manifested in the subjects irrespective of the level of cognitive ability. In some cases, the onset of catatonia was preceded by the appearance of slowness in movements accompanying the exacerbation of obsessive-compulsive disorder. It was found that catatonia manifested itself in association with freezing during an activity, which is thought to be a later complication of OCD-like symptoms concomitant with autism spectrum disorders. The appearance of catatonia was also found to have some connection with Tourette syndrome, adjustment disorders and depressive mood disorders. In some cases, the manifestations of catatonia had to be distinguished from those found in Parkinsonism caused by neuroleptic drugs. When we looked into the natural history of catatonia, there were cases in which the symptoms fluctuated during the day and continued to appear over a long period of time. In some cases, the symptoms disappeared in a relatively short period of time, while in others the manifestations returned after an interval of improvement.

We keenly felt the necessity of developing effective psychotropic agents and psychoeducational methodology including environmental management.