

図1 脳胞の模式図と特異的遺伝子発現パターン

前脳前端と中脳後脳境界部にはFGF8が発現している。間脳中脳境界はPax6とEn1, Pax2との相互作用で決定されるが、FGF8との間で互いに発現を誘導しあうポジティブフィードバックループを形成している。中脳後脳境界は、Otx2とGbx2が互いに抑制しあう相互作用によって決まる。

よる代償作用が働かないことがわかる。例えば、Otx2のノックアウトマウスは胎生9日前後で胚性致死になるが、この時点で、前脳と中脳は全く形成されていない²⁴⁾。転写調節因子Pax-6は前脳の第1分節(prosomere 1: 前視蓋領域)に発現がみられるが、Pax-6の欠損マウスではこの部分が中脳化してしまう²³⁾。En1のノックアウトマウスでは中脳と後脳の第1分節が完全に消失する¹⁾。Wnt-1の遺伝子ノックアウトマウスでもEn1と同様な中脳-後脳領域の欠損がみられる¹⁾。これについては、Wnt-1がEn1, En2の発現を支配しているという報告があり、その結果と考えられる。脳の発生過程に関与する遺伝子のノックアウトマウスと、その結果を表にまとめた。

領域が決定され、次に脳室に面した神経上皮層で莫大な数のニューロンが生み出され、それぞれの最終定着部位へと移動する。この移動に関与する遺伝子に異常があり、その結果、ニューロンの配列が乱れたという突然変異がリーラーマウスである。最近になって、リーラーマウスではreelinという正常マウスの大脳皮質の形成過程では最初

に形成されるプレプレートに、ついでそこから分かれてできる marginal zone に発現する遺伝子が欠損していることが明らかになった。哺乳類の大脳皮質では、あとに移動したニューロンほど表層に定着する inside-out パターンがみられるが、リーラーマウスでは、先に生まれたニューロンがより表層に位置する outside-in の配列になっている³⁴⁾。結果として、大脳皮質、小脳、海馬などの層構造に異常がみられるほか、神経路にも異常のあることがわかってきた³⁶⁾。

ニューロンは移動して層構造を作るほかに、神経核、神経回路を形成する。先に述べた Pax-6 を欠損する突然変異マウスとラットは、ホモ接合体が出生とともに死亡し、ヘテロ接合体では目の形成が未熟であるため、それぞれ小眼球マウス、小眼球ラットと呼ばれている。この Pax-6 欠損マウスでは、視床皮質路の走行に異常があることが報告されている¹⁷⁾。その機序は、腹側の Pax-6 が発現するはずの部分に背側視床からの軸索が進入してしまうため、神経路の異常が生じると考えられている。他の神経路についても報告があり、これは、Pax-6 が胎生期の脳では、嗅球、大脳皮質、腹側視床、前視蓋領域などに広く発現し、おそらく他の遺伝子発現も調整していることからくると思われる。

脳の発生段階における遺伝子の異常について述べたが、上述した Wnt, EGF¹⁹⁾, FGF¹⁹⁾, Shh²⁴⁾ などの分泌因子は成体脳におけるニューロンの新生に関与することが知られている。また、Wnt シグナル経路に含まれる因子の1つである *Dvl1* という遺伝子のノックアウトマウスは、社会性の異常とともにプレパルス抑制の低下が認められる²²⁾。Wnt シグナルは、ドーパミンニューロン、セロトニンニューロンの形成に発生上も関与し、これらが高次脳機能に関与する可能性は高いと考えられる。

今後の研究に期待が高まる場所である。

3 統合失調症と胎生期に発現する遺伝子—統合失調症における胎生期の意味合い—

現在、疫学的研究より、妊娠分娩時合併症、冬季出生、低気温、胎生中期のインフルエンザ流行、

表

形成過程	欠損遺伝子	発現部位	症 状
脳の形成	Otx1	前脳, 中脳	海馬と大脳皮質に軽度の形成不全
	Otx2	前脳, 中脳	前脳と中脳の欠損
	Lim-1	頭部中胚葉	前脳と中脳の欠損
脳の領域化	Emx1	終脳背側部	脳梁などの交差性線維の乱れ
	Emx2	終脳背側部	海馬の形成不全など
	En1	中脳-後脳境界領域	中脳-後脳境界領域の欠損
	En2	中脳-後脳境界領域	小脳形成異常
	Wnt-1	中脳-後脳境界領域	中脳-後脳境界領域の欠損
	Pax-6	前脳第1分節	前脳第1分節の中脳化
	ニューロンの定着	reelin	marginal zone
神経核の形成	Brn-2	室傍核, 視索上核	両核の欠損
神経路の形成	reelin	marginal zone	視床皮質路の皮質原基内での走行異常

低栄養, Rh血液型母子不適合などが統合失調症の発症と関連していると考えられるようになって¹¹⁾。また, 組織学的研究では, 統合失調症の患者の剖検脳では, 海馬ならびに大脳皮質錐体細胞の体積の減少がみられること^{2,30)}, 海馬錐体細胞の配向異常があることが報告されている⁶⁾。こうした研究に対する批判として, 死亡時点までの抗精神病薬の長期服用などによる影響の可能性を指摘する意見もあるが, CTやMRIを用いた報告では, 統合失調症患者の側脳室の拡大が報告され, しかも発症早期より存在すると指摘されており¹²⁾, 画像研究の所見と剖検脳の所見は同じ現象を示している可能性が高い。こうした異常が, 一度, 大脳の基本的構造が完成してから生じたものとする場合, すなわち感染症, 脳梗塞, 自己免疫, 神経変性による直接的な結果であると考えられる場合にはグリオーシスが認められるはずである¹⁸⁾, これまで, グリオーシスは存在しないと報告が圧倒的に多い³⁾。グリオーシスは胎生期中期以前の障害では生じないことから, グリオーシスの欠如は, 統合失調症患者にみられる中枢神経系の形態異常を神経の発達時期に求める根拠の1つとなっている¹²⁾。また, 統合失調症患者は発症以前より認知機能に障害があること⁵⁾, 発症直後より脳室の拡大がみられること, 統合失調症患者の親族はそうでないものと比較して脳室の体積が大きいこと²⁾などの所見は, 中枢神経系の

異常が統合失調症の発症以前から存在していたことを示唆している。疾患の発症が思春期発症であることは, 特定の神経発達障害がそれだけで統合失調症の病因になるのではなく強い脆弱性因子として働くことを示唆しているが, いずれにせよ, 統合失調症の神経発達障害仮説として知られているこの仮説は, 統合失調症発症リスクと胎生期に発現する遺伝子とを結びつけることになる。

4 胎生期に発現する遺伝子

前節で述べたとおり, 統合失調症の神経発達障害仮説を分子レベルで実体化しようと考えた場合, 胎生期に活発に働いている分子機構に焦点を当てる必要がある。これまで, いくつかの統合失調症の発症に関連するとされる候補遺伝子があげられている。これらのいくつかは神経発達段階において何らかの関与を示唆されているが, 具体的な関与に関しては, いまだ未知の部分が多い。

その中でも特に, DISC1は胎生期に発現していること, 神経発達に関与している可能性がある程度具体的に示唆されており²⁹⁾, 胎生期に発現する遺伝子という観点より考えた場合, 重要な遺伝子の1つと考えられるため, 以下にわれわれの得たDISC1に関する所見を述べる。

5 DISC1の発見

disc1 (Disrupted-In-Schizophrenia-1) はスコットランドにおける精神疾患多発単一家系を対象とした遺伝学的研究より発見された。この家系ではt(1;11)(q42.1;q14.3)の転座が、精神疾患の発症と関連があることが見いだされていたが³⁵⁾、その後11番染色体上には直接的に切断されるような遺伝子はないこと²⁵⁾、2000年には1番染色体上にある未知の遺伝子が転座のために切断されることがMillarらによって報告され²⁶⁾、*disc1*と命名された。この後も症例は蓄積され、Blackwoodらの報告ではこの精神疾患多発家系4世代のうち87人を対象として遺伝子調査を行い、37人でt(1;11)(q42.1;q14.3)の転座を発見したとしている。また、この転座を持つ29人中21人で精神疾患(統合失調症7例、双極性障害1例、大うつ病性障害10例など)が発病しているのに対し、転座を持たない38人中には統合失調症や躁うつ病といった精神疾患(major mental illnesses)は1例もなかったことが報告されている⁴⁾。*disc1*の翻訳蛋白は、転座によって全854アミノ酸のうちC末端側257アミノ酸を失っている(以下この切断された蛋白をmutant DISC1と呼ぶ)。

6 DISC1の機能

発見当初未知のものであったDISC1の機能を探るにあたり、われわれは、Yeast two-hybrid法、および神経発達のモデル細胞にDISC1を強制発現させることで、その機能の推測を行った。

1. Yeast two-hybrid methodを用いたDISC1の機能予測

Yeast two-hybrid method systemは、蛋白質同士が、結合するかどうかを調べる方法であるが、この原理を用いて、機能が未知の蛋白質と結合する遺伝子を見つけ出し、未知の機能の推測を行う。DISC1と相互作用をする分子の検索を行った結果、得られた遺伝子の一部を図2に示す。検出された分子のうち、すでに機能がある程度知られているものは、そのほとんどがアクチンやチューブ

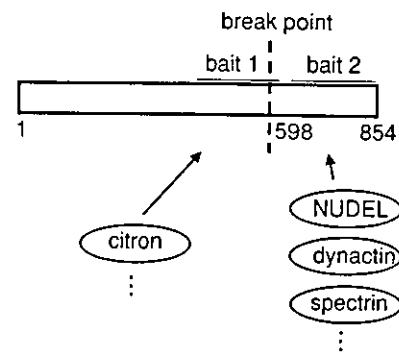


図2 yeast two-hybrid法を行うにあたって用いたbaitおよび得られた遺伝子

C末端側254アミノ酸(bait 2)および、それに隣り合うN側の254アミノ酸(bait 1)の2つをbaitとした。DISC1が発見された家系では(1;11)(q42.1;q14.3)の転座でbreak point以降のアミノ酸が欠失している。yeast two-hybrid法で見いだされた遺伝子はNUDEL, citron, dynactin, spectrinなど細胞骨格に関連するものであった。

リンといった細胞骨格と関連する分子であり、細胞骨格は細胞の移動や形態変化と深く関係していることから、DISC1の機能は、細胞の形態や移動と関係しているのではないかと推測した(図2)。

われわれはこれら数種の分子より、NUDELに注目した。近年NUDELは神経発達に重要な働きをしていることが明らかにされつつある。NUDELはLis1と相互作用を行うことで微小管の動態に影響を及ぼし、神経細胞の移動や神経突起の伸長と関連することが知られている。Lis1のpoint mutationは滑脳症(脳回の欠損)を引き起こすことが知られており、神経の発達に重要な分子の1つである^{14,15,21,27,33)}。また、NUDELは神経発達に重要な役割を示すcdk5によってリン酸化されることが知られている。Cdk5の神経発達への関与としては、KO mouseで、大脳新皮質の層構造の逆転が生じることが知られている⁷⁾。また、NUDELは機能的にはReelinより生じる細胞内シグナル伝達の下流に位置する^{28,32)}。Reelinも神経発達上欠かすことのできない因子である。常染色体劣性遺伝のマウスであるリーラマウスは大脳皮質の発達に異常をきたすことが知られているが³¹⁾、*reelin*はこの異常の原因遺伝子として見いだされた。*reelin*のpoint mutationが小脳の低形成を生じるとの報告もある¹⁶⁾。統合失調症の患者では中枢神経で*reelin*が低下しているとする報告

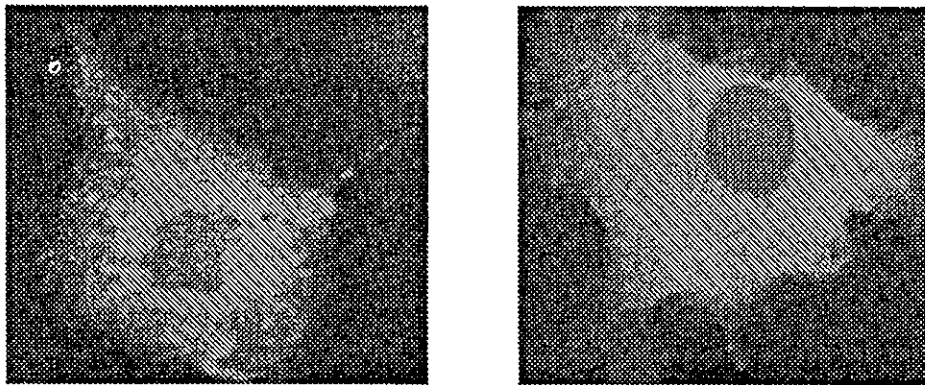


図3 培養細胞(COS細胞)中に強制発現させたwt DISC1とmutant DISC1の分布の違い(赤色が強制発現させた蛋白を示す)

強制発現させたwt DISC1は細胞の核周囲に塊をなして存在するが、mutant DISC1は細胞質全体に一様に分布する。この分布の違いは、正常なDISC1が本来持っている働きをmutant DISC1は発揮できないことを示しているのかもしれない。

もある^{8,10)}。

免疫沈降や*in vitro* bindingの検討により、DISC1とNUDELの相互作用が確認され、DISC1はNUDELと相互作用を行うことで、神経発達に関連していることが予想された。また、実際の患者組織で発現していると予想されるmutant DISC1はNUDELと結合することができないことを確認し、DISC1とNUDELの結合異常が疾患の発生と関連している可能性が示唆された。Reelinも関連した γ -tubulinに至る細胞内伝達経路が、統合失調症の発症に何らかのかたちに関連する可能性が予測された。

2. 培養細胞を用いたDISC1の機能予測

培養細胞にDISC1を発現させる実験では、培養細胞系にPC12を採用した。PC12はラット副腎髄質由来の細胞系であり、NGF(nerve growth factor)刺激によって神経突起類似の突起伸長がみられることから、神経突起伸長のモデルとして用いられる。

PC12細胞は、神経突起類似の突起伸長が生じ始めるとDISC1の発現量も増加することをウエスタンブロッティングで確認し、突起伸長にDISC1が何らかの働きをしていることが予測された。さらに、この細胞中にmutant DISC1を発現させると、突起の伸長を阻害することが明らかとなった。mutant DISC1が細胞死を引き起こすわけではないことも確認された。この結果は、C末端

を失ったDISC1が何らの機構を介して、突起伸長を阻害し、このことが病因と関連していることが予測された。mutant DISC1がNUDELと結合できないことが、この異常と関連しているのかもしれない²⁹⁾。

さらにわれわれはmutant DISC1がwt DISC1の機能を障害する可能性を考えている。培養細胞にwt DISC1を発現させ、その細胞内分布を調べると、強制的に発現されたDISC1は、細胞染色上、集塊を形成し、核周囲に多く分布することが多い。それに対して、mutant DISC1は細胞質内に一様に分布し、wt DISC1とは明らかに違った分布パターンを示す(図3)。また、予報的な結果であるが、mutant DISC1がwt DISC1でみられる特徴的な細胞内分布パターンを妨げる可能性があり、wt DISC1がその機能発現のために必要な場所から遠ざけられた結果として、正しい機能発現に至らない可能性が予測されている。mutant DISC1はdominant negativeとして働いているのかもしれない。

7 今後

こうしたわれわれの得た所見は、DISC1の障害が神経発達に何らかの影響を及ぼす可能性を示唆するものである。さらなるDISC1の解析が、神経発達障害仮説をより具体的なものにし、胎生期

に発現する遺伝子の統合失調症発症に対する意味合いをより明らかにするものと期待している。

文献

- 1) 有賀 純：小脳発生と転写因子. 実験医学 15 : 441-445, 1997
- 2) Arnold SE, Franz BR, Gur RC et al : Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry* 152 : 738-748, 1995
- 3) Arnold SE, Franz BR, Trojanowski JQ et al : Glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocytosis in elderly patients with schizophrenia and dementia. *Acta Neuropathol Berl* 91 : 269-277, 1996
- 4) Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT et al : Schizophrenia and affective disorders-cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 69 : 428-433, 2001
- 5) Breier A : Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. *Br J Psychiatry (Suppl)* 37 : 16-18, 1999
- 6) Conrad AJ, Abebe T, Austin R et al : Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 48 : 413-417, 1991
- 7) Dhavan R, Tsai LH : A decade of CDK5. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2 : 749-759, 2001
- 8) Fatemi SH : Reelin mutations in mouse and man: from reeler mouse to schizophrenia, mood disorders, autism and lissencephaly. *Mol Psychiatry* 6 : 129-133, 2001
- 9) Gilbert S : *Developmental Biology*, 5th edition. Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates, 1997
- 10) Guidotti A, Auta J, Davis JM et al : Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 57 : 1061-1069, 2000
- 11) 原田誠一, 岡崎祐士：精神分裂病ハイリスク児研究と病前特徴の研究, 臨床精神医学講座 精神分裂病 I. 中山書店, 東京, pp97-115, 1999
- 12) Harrison PJ : The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122 (Pt 4) : 593-624, 1999
- 13) 八田公平：脳形成の遺伝子支配. 蛋白質核酸酵素 40 : 709-714, 1995
- 14) Hatten ME : New directions in neuronal migration. *Science* 297 : 1660-1663, 2002
- 15) Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M et al : Miller-Dieker lissencephaly gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase [corrected]. *Nature* 370 : 216-218, 1994
- 16) Hong SE, Shugart YY, Huang DT et al : Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 26 : 93-96, 2000
- 17) Kawano H, Fukuda T, Kubo K et al : Pax-6 is required for thalamocortical pathway formation in fetal rats. *J Comp Neurol* 408 : 147-160, 1999
- 18) Kreutzberg G, Blakemore WF, Graeber MB : Cellular pathology of the central nervous system. In Graham DI (Ed): *Greenfield's neuropathology*. Edward Arnold, London, 1997
- 19) Kuhn H, Winkler J, Kempermann G et al : Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. *J Neurosci* 17 : 5820-5829, 1997
- 20) Lai K, Kaspar BK, Gage FH et al : Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo. *Nat Neurosci* 6 : 21-27, 2003
- 21) Lambert de Rouvroit C, Goffinet AM : Neuronal migration. *Mech Dev* 105 : 47-56, 2001
- 22) Lijam N, Paylor R, McDonald MP et al : Social interaction and sensorimotor gating abnormalities in mice lacking Dvl1. *Cell* 90 : 895-890, 1997
- 23) Mastick G, Davis NM, Andrew GL et al : Pax-6 functions in boundary formation and axon guidance in the embryonic mouse forebrain. *Development* 124 : 1985-1997, 1997
- 24) 松尾 勲, 吉田道生, 須田容子 : Otx, Emx 遺伝子とマウス頭部形態形成機構. 細胞工学 16 : 400-407, 1997
- 25) Millar JK, Brown J, Maule JC et al : A long-range restriction map across 3b of the chromosome 11 breakpoint region of a translocation linked to schizophrenia: localization of the breakpoint and the search for neighbouring genes. *Psychiatr Genet* 8 : 175-181, 1998
- 26) Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S et al : Disruption of two novel genes by a translocation cosegregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 9 : 1415-1423, 2000
- 27) Niethammer M, Smith DS, Ayala R et al : NUDEL is a novel Cdk5 substrate that associates with LIS1 and cytoplasmic dynein. *Neuron* 28 : 697-711, 2000

- 28) Ohshima T, Ogawa M, Takeuchi K et al : Cyclin-dependent kinase 5/p35 contributes synergistically with Reelin/Dab1 to the positioning of facial branchiomotor and inferior olive neurons in the developing mouse hindbrain. *J Neurosci* 22 : 4036–4044, 2002
- 29) Ozeki Y, Tomoda T, Kleiderlein J et al : Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 : 289–294, 2003
- 30) Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS : Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 55 : 215–224, 1998
- 31) Rice DS, Curran T : Role of the reelin signaling pathway in central nervous system development. *Annu Rev Neurosci* 24 : 1005–1039, 2001
- 32) Ross ME, Walsh CA : Human brain malformations and their lessons for neuronal migration. *Annu Rev Neurosci* 24 : 1041–1070, 2001
- 33) Sasaki S, Shionoya A, Ishida M et al : A LIS1/NUDEL/cytoplasmic dynein heavy chain complex in the developing and adult nervous system. *Neuron* 28 : 681–696, 2000
- 34) Schonemann M, Ryan AK, McEvelly RJ et al : Development and survival of the endocrine hypothalamus and posterior pituitary gland requires the neuronal POU domain factor Brn-2. *Genes Dev* 9 : 3122–3135, 1995
- 35) St Clair D, Blackwood D, Huir W et al : Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 336 : 13–16, 1990
- 36) Yuasa S, Kitoh J, Kawamura K : Interactions between growing thalamocortical afferent axons and the neocortical primordium in normal and reeler mutant mice. *Anat Embryol* 190 : 317–329, 1994

* * *

特集

現代社会は精神科をどう変えるか—その2

環境汚染の影響*

● 定松美幸** / 今井秀樹***

Key Words : endocrine disruptor, polychlorinated biphenyls, dichlorodiphenyl dichloroethene

近年、環境中に存在する化学物質がヒトの体内でホルモン様の作用を有することが知られるようになり、内分泌攪乱物質(endocrine disruptor) = 環境ホルモンという言葉がマスメディアを通して一般的に用いられるようになった。内分泌攪乱物質は「生体の恒常性、生殖、発生、あるいは行動に関与する種々の生体内ホルモンの合成、分泌、体内輸送、結合、そして、そのホルモン作用そのもの、あるいはそのクリアランスなどの諸過程を阻害する性質を持つ外来性の物質」と定義されており、通常、ホルモンの作用を模倣、増強または阻害する天然生成物または合成化学物質である。環境ホルモンと疑われている化合物のリストを表1に示した。

1980年代に入り、主としてアメリカで乳がん発症に関与する化学物質、すなわちエストロゲン様作用をもつ環境物質として注目され始めた。その後、淡水魚の雌雄両性の頻度が上昇、ワニの生殖異常や巻貝の性分化異常などが報告され、生殖に影響を与えることから問題とされ始めた経緯がある。環境中に排泄された化学物質は、大気、土壌、河川を汚染し最終的には海洋に入

る。海中で食物連鎖により濃縮され、より上位の生物に高濃度で蓄積されていく。これが早くから水棲生物で環境ホルモンの影響が取りざたされるようになったからくりである。とくに分解されにくいもの、生物濃縮されるものが、ある意味で食物連鎖の頂点にいるヒトに蓄積されるというので、生殖機能や悪性腫瘍発生について環境ホルモンが及ぼす悪影響について危惧され、そちらの方向性で当初から研究がさかに行われてきた。環境ホルモンが中枢神経系に及ぼす影響、ひいては精神疾患にかかわる可能性については、検討が遅れており、ようやくこの数年で始まったに過ぎない。

環境汚染がヒトの健康に及ぼす害については、日本では1968年、福岡県および長崎県を中心とする西日本一帯でクロルアクネ(塩素ぞそう)などの皮膚症状や肝障害を呈する疾患の集団発生、いわゆるカネミ油事件が最初であろう。集団発生の直後から、患者の大部分がカネミ製油社製の米ヌカ油を摂取していたことに注目して、九州大学研究班がこの米ヌカ油になんらかの物質が混入したものとみて分析を行った。当初ヒ素が原因と考えられたこともあったが、同研究班によりPCB(ポリ塩化ビフェニール)類がその疾患の原因であることがつきとめられた。米ヌカ

* The effect of endocrine disruptors on development of central nervous system.

** Miyuki SADAMATSU, M.D.: 滋賀医科大学精神医学講座(〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町); Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga 520-2192, Japan.

*** Hideki IMAI: 独立行政法人国立環境研究所; National Institute for Environmental Studies, Tsukuba, Ibaragi, Japan.

表1 環境ホルモンと疑われている化合物リスト

<ul style="list-style-type: none"> ●殺虫剤(代謝物, 殺ダニ剤含む) <ul style="list-style-type: none"> <i>p,p'</i>-DDD <i>o,p'</i>-DDD <i>p,p'</i>-DDE <i>o,p'</i>-DDE <i>p,p'</i>-DDT <i>o,p'</i>-DDT アルデイカーブ アルドリン エスフェンバレレート エンドスルファン エンドリン オキシクロルデン【例】 カルバリル <i>trans</i>-クロルデン <i>cis</i>-クロルデン ケボン(クロルデコン, キーボン) ケルセン(ジコホル) 1,2-ジプロモ-3-クロロプロパン¹⁾ シベルメトリン ディルドリン トキサフェン(C₁₀H₁₀Cl₈の混合物; 例) ノナクロル【例; <i>trans</i>-体】 フェンバレレート【光学異性体混合物; 例】 ベノミル ヘプタクロル ヘプタクロルエポキシサイド【ヘプタクロルの代謝物】 ベルメトリン ペンタクロロフェノール(PCP) マイレックス マラチオン(マラソン) メソミル メトキシクロル(メトキシクロール) リンダン(リンデン, γ-BHC) ●除草剤 <ul style="list-style-type: none"> 2,4,5-T 2,4-D アラクロール アトラジン アミトロール シマジン(CAT) トリフルラリン ニトロフェン(NIP) メトリブジン ●殺菌剤 <ul style="list-style-type: none"> ビンクロゾリン ヘキサクロロベンゼン(HCB) 	<ul style="list-style-type: none"> ●プラスチック関連 <ul style="list-style-type: none"> スチレンダイマー【例1】 【例2】 スチレントリマー【例1】 【例2】 ビスフェノールA ●可塑剤 <ul style="list-style-type: none"> アジピン酸ジエチルヘキシル フタル酸ジエチル フタル酸ジエチルヘキシル フタル酸ジシクロヘキシル フタル酸ジブチル フタル酸ジプロピル フタル酸ジヘキシル フタル酸ジベンチル フタル酸ブチルベンジル フタル酸ジイソノニル ●防汚塗料 <ul style="list-style-type: none"> TBTC TBTO TPTC 酢酸トリブチルスズ ●界面活性剤関連 <ul style="list-style-type: none"> <i>p</i>-ノニルフェノール【直鎖】 【分岐型の例】 4-オクチルフェノール【直鎖型】 【分岐型の例】 ●その他 <ul style="list-style-type: none"> 2,3,7,8-TCDF 2,4-ジクロロフェノール <i>n</i>-ブチルベンゼン <i>p</i>-ニトロトルエン オクタクロロスチレン <u>ダイオキシン【例; 2,3,7,8-TCDD】</u> ベンゾ【a】ピレン ベンゾフェノン <u>ポリ塩化ビフェニル【例; 3,4,4',5-TCB】</u> <u>ポリ臭化ビフェニル【例; 3,4,4',5-TBB】</u> ●合成ホルモン <ul style="list-style-type: none"> <u>ジエチルスチルベストロール(DES)</u> <p>【補足】性ホルモン</p> <ul style="list-style-type: none"> 17β-エストラジオール【女性ホルモン】 テストステロン【男性ホルモン】
---	---

油の精製過程で加熱媒体に使用していたPCBが漏れ出して混入したのであるが、原因の発見までに9カ月が費やされたためにその間にそれを食べた多くの人々(2,000人以上)が発症することとなった。当初PCBだけが原因物質とされたが、その後ダイオキシンの一種であるポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF:PCBが加熱により変化したもの)との複合汚染であったことが報告され、これ

を受けてようやく今年、カネミ油症診断基準にPCB血中濃度だけでなく、PCDFの血中濃度も加えられることになった。

同様の事故は台湾、アメリカでも報告されている。1978年、台湾でPCBを含んだ熱媒体で汚染された米糠油が販売された。結果、2,000人以上の被害者が皮膚病に悩まされることになった。事件の際に妊娠中であった母親から出生した118

人の子供を対象とした追跡調査が行われている。7歳時までにスタンフォード・ビネー式知能検査および児童用ウェクスラー知能検査によって測定された知能指数が、性、年齢および居住地などをマッチさせた曝露していない母親から生まれた子供のそれと比較して有意に低い値であった²⁾。アメリカの五大湖の湖水は流入する河川が運んできた化学物質による汚染がはなはだしく、たとえば、オンタリオ湖で獲れた魚の魚肉中からは2,3,7,8-TCDD(2,3,7,8-四塩化ジベンゾダイオキシン)などのダイオキシン類, PCB類, DDT(ジクロロフェニルトリクロロエタン), およびDDE(ジクロロフェニルジクロロエタン)などが検出されている³⁾。鮭・鱒は食物連鎖の上位にあるためこれらの化学物質が高濃度に蓄積するものと考えられる。しかし、この地域はフィッシング人気もあり、釣った魚の摂取量がアメリカの平均値よりは多い。1996年に妊娠中の女性に対して行われたアンケート調査によれば、665人の妊婦のうち46%がなんらかの量の五大湖で獲れた魚を食べていた³⁾。Jacobsonらは、ミシガン湖周辺に居住する母親から生まれた二百数十人の子供を対象とし、10年以上にわたってさまざまな発達検査を行い、臍帯血清中および母乳中のPCB類濃度一すなわち、妊娠中と出生後の曝露レベルとの関連を解析した。まず対象が7カ月齢のときに、スクリーニングテストを行い、臍帯血清中のPCB類濃度が高い群ほどテストの成績が低くなるという結果が得られた⁴⁾。同じ対象の子供達が4歳に達した時点で知能発達検査を実施した。結果、やはり臍帯血清中PCB類濃度が高い群ほど成績が低いことが示された⁵⁾。これらの子供達が11歳になった時にIQテストを実施したところ、臍帯血清中PCB類濃度が1.25 $\mu\text{g/g fat}$ 以上の群のIQ平均値がもっとも同濃度が低かった(0.5 $\mu\text{g/g fat}$ 未満)群の平均値と比較して6.2ポイント低い値であった⁶⁾。ここで注目すべきは、これら各種発達検査の成績はいずれも臍帯血清中濃度とで有意差がみられたが、母乳中の濃度との間には有意な関連がみられず、それはとりもなおさず、出生後のPCB類への曝露よりも胎生期曝露の影響のほうが重要な意味を持つ、という示唆である。ただ、この研究は魚摂取量を指

標として用いたのにもかかわらず、PCBと同じく胎児期曝露で奇形を起こすことが知られているメチル水銀についての調査がなされていない。メチル水銀もPCB同様、食物連鎖で魚類に蓄積するが、この研究では測定されなかった。

オランダでは、1989年から“Dutch PCB/Dioxin study”と称する動物実験と疫学調査との両方を含む大規模な研究が展開されている。この一環としてロッテルダムとグロニンゲンとで出生した418人の子供について追跡調査が行われ、母親の血清中および母乳中のPCB類濃度とダイオキシン類濃度とを測定して出生前および出生後の曝露レベルをとっている。対象児が42カ月齢時にカウフマンABC心理・教育アセスメントバッテリーによる検査を実施した⁷⁾。この検査は認知処理能力を継次処理能力と同時処理能力との二つの尺度を用いて測定し、それらの結果から総合認知処理能力尺度を算出する。その結果、継次処理能力尺度、同時処理能力尺度および総合認知処理能力尺度のいずれもが出生前PCB類曝露レベルと負の用量-反応関係を呈した。

Roganらは、ノースカロライナ州の三つの病院とその周辺のクリニックで1978年から1982年の間に生まれた子供930人を出生後から5歳まで追跡調査した⁸⁾。出産前後に母親の血液、胎盤、臍帯血および初乳を含む母乳を採取しPCB類とDDTの代謝産物であるDDEとを定量して子供の曝露レベルを算出している。出生後2年までの間にベリー-新生児発達尺度による検査を実施した。この検査は心理的な尺度と運動能力的な尺度とから成っており、それぞれ心理発達指標(MDI)および心理運動発達指標(PDI)として現される。この検査の結果、6および12カ月齢時において出生前のPCB類への曝露が高いほどMDIが低値であり、一方、6カ月齢時においては出生前のDDEへの曝露が高い子供ほどPDIが低かった。二つの物質への曝露がそれぞれ別の指標と関連していたことは興味深い。この調査においてもJacobsonらの調査同様、母乳中のPCB類あるいはDDE濃度から算出した出生後の曝露レベルと発達指標との間には有意な関連はみられなかった。同じ対象者について5歳から10歳にかけてマッカーシー知能発達検査を実施したが、PCB類あるい

はDDEへの曝露レベルとの関連はみられなかった⁹⁾。

内分泌攪乱物質の子宮内曝露が中枢神経系にどのような影響を及ぼすか、また、その機序については、すでに述べたように研究の端緒についたばかりである。

出生前後の脳・神経系が発達する際にはエストロゲンおよび甲状腺ホルモンがきわめて重要な役割を果たしており、これらのホルモンが外因性の化学物質によって攪乱されればその障害が脳・神経に発現するであろうことは当然の帰結であると思われる。この点について、ヒトでは疫学的研究の結果を待つほかないが、動物実験では有力な手がかりが得られつつある。動物実験で得られた知見で、まず部位を問わず重要と思われるのは、内分泌攪乱物質の用量反応曲線が一般的な用量反応のS字型(sigmoid shape)ではなく、逆U字型(inverted U-shape)であったこと、低用量効果が報告されたことであろう。一般的に薬剤や化学物質の毒性評価は、用量反応曲線から最大無作用量を求め、そこから安全と考えられる許容量を定めている。もし、低用量効果が事実であるとすれば、安全性試験は従来どおりのやり方では不十分であり、低濃度についても細かい投与量の設定、解析が求められることになる。しかしながら、低用量効果は一般的とはいいがたく、この点についてはいまだ論争中といわざるを得ない。

エストロゲン様活性を持つといわれているビスフェノールA(BPA)を飲料水に混ぜて妊娠ラットに投与した場合、生まれてきた仔ラットについては、本来雌雄差がみられる探索行動量あるいは水迷路による空間学習能力の性差が消失したことが報告されている¹⁰⁾。また、同様にBPAに胎生期に曝露した仔ラットが成熟した後に高架式T迷路を用いて不安レベルを解析したところ、本来不安レベルが高い雄性ラットのレベルが下がり、雌性ラットに近づいたと結果もある¹¹⁾。他の報告では、BPAに子宮内曝露された仔ラットの脳では、青斑核の大きさの性差が逆転しており、オープンフィールドの行動の性差が消失していたという¹⁰⁾¹²⁾。

子宮内でPCBに曝露された実験動物では、逃

避学習行動障害、多動などが観察されるという報告¹³⁾があり、また、そのようなラットの海馬や前脳基底核では、ドーパミンレベルとアセチルコリントランスフェラーゼの活性が低下していたという¹⁴⁾。サルを使った実験でも、PCBが次世代サルの学習行動に問題を起こすという結果が示されている¹⁵⁾。

また、3,3',4,4'-テトラクロロビフェニールに子宮内曝露されたマウスの尾状核では、ドーパミンや線条体シナプスのドーパミン受容体の減少が認められた¹⁶⁾。

これら内分泌攪乱物質がどのようにして中枢神経系の発達に影響を及ぼすかについては、仮説の段階を出ないが、BPAはエストロゲン様作用を有することがすでに示唆されており、一方、エストロゲン処置によりドーパミンD₁受容体mRNAのup-regulationがひき起こされるという報告がある。BPA曝露が同じ作用をひき起こす可能性が考えられる。PCBやダイオキシンは数多くの異性体をもつが、その多くが甲状腺ホルモンと類似した化学構造を持っており、とくに水酸化されたPCBはT₄結合性が高い。実際、周生期にPCB曝露した仔ラットにT₄を与えたところ、コリンアセチルトランスフェラーゼの活性低下が正常化したという報告がみられる。少なくとも、PCBのこの作用については甲状腺ホルモンを介したものである可能性が高いと思われる。また、聴神経が発達する時期にPCB類に曝露したラットは難聴を呈することも示されている¹⁷⁾が、これはPCB類が甲状腺ホルモン分泌を攪乱したことが原因であると考えられる。

胎生期から周生期の脳は、血液脳関門が未発達なために、成熟脳ならば侵入できないであろう有害化学物質も通過してしまう。母親にはなんら影響を及ぼさない低用量の化学物質が未熟な脳に微細な発達障害を起こし、それがひいては現代人に指摘されているAD/HDの発症率の上昇やストレス脆弱性に影響を及ぼしている可能性は、考えられなくもない。しかし、何度も述べたようにまだ研究は始まったばかりであり、事はわれわれの食生活のみならず生活全般に及ぶ「環境ホルモン」のことである。慎重な討議と対応がこれから要求されるであろう。

文 献

- 1) Chen Y, Yu ML, Rogan WJ, et al. A 6-year-follow-up of behaviour and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng children. *Am J Public Health* 1994 ; 84 : 415-21.
- 2) Villeneuve D, Valli VE, Norstrom RJ, et al. Toxicological response of rats fed Lake Ontario or Pacific Coho salmon for 28 days. *J Environ Sci Health* 1981 ; 16 : 648-89.
- 3) Lonky E, Reihman J, Darvill T, et al. Neonatal Behavioral Assessment Scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmentally contaminated Lake Ontario fish. *Great Lake Res* 1996 ; 22 : 198-202.
- 4) Jacobson S, Fein GG, Jacobson JL, et al. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev* 1985 ; 56 : 853-60.
- 5) Jacobson J, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 38-45.
- 6) Jacobson J, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 783-9.
- 7) Lanting C, Patandin S, Fidler V, et al. Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1998 ; 50 : 283-92.
- 8) Rogan W, Gladen BC, McKinney JD, et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *Am J Public Health* 1986 ; 76 : 172-7.
- 9) Rogan W, Gladen BC, McKinney JD, et al. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr* 1996 ; 109 : 335-41.
- 10) Kubo K, Arai O, Omura M, et al. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci Res* 2003 ; 45 : 345-56.
- 11) Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgherit F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. *Pharmacol. Biochem Behav* 1999 ; 64 : 687-94.
- 12) Kubo K, Arai O, Ogata R, et al. Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat. *Neurosci Lett* 2001 ; 304 : 73-6.
- 13) Tilson H, Jacobson JL, Rogan WJ. Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross-species comparisons. *Neurotoxicol Teratol* 1990 ; 12 : 239-48.
- 14) Kodavanti P, Shin DS, Tilson HA, et al. Comparative effects of two polychlorinated biphenyl congeners on calcium homeostasis in rat cerebellar granule cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993 ; 123 : 97-106.
- 15) Schantz S, Levin ED, Bowman RE, et al. Effects of perinatal PCB exposure on discrimination-reversal learning in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 1989 ; 11 : 43-250.
- 16) Agrawal A, Tilson HA, Bondy SC. 3,4,3',4'-Tetrachlorobiphenyl given to mice prenatally produces long-term decreases in striatal dopamine and receptor binding sites in the caudate nucleus. *Toxicol Lett*. 1981 ; 7 : 417-24.
- 17) Lasky R, Widholm JJ, Crofton KM, et al. Perinatal exposure to Aroclor 1254 impairs distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) in rats. *Toxicol Sci* 2002 ; 68 : 458-64.

* * *

特集 精神障害の予防

発達障害児の早期療育*

● 原 仁**

Key Words : habilitation, infant, developmental disabilities

はじめに

本来「療育とは何か」¹⁾を定義しなければ早期療育を語ることはできない。しかし本論では、理念を述べるよりも著者が勤務している横浜市中部地域療育センター(以下、療育センター)の早期療育の実態を紹介してみたい。関連領域の専門家の方々に早期療育を具体的にイメージしていただきたいからだ。

われわれの療育センターは横浜市の西区、中区、南区(居住人口40万人、出生数3,200人/年)を担当しており、平成8年10月に開設された。設置は横浜市で、運営は社会福祉法人育い鳥である。横浜市には同様の地域療育センターが他に5カ所あり、担当地域が定められている。平成15年9月に開設予定の東部地域療育センターが稼働することで、横浜市が運営する通園施設は廃止され、7つの療育センターが分担してすべての障害児を受け入れる態勢が完成する。

歴史的には肢体不自由(脳性麻痺、二分脊椎など)児への医療プラス教育が療育の起源という¹⁾。1979年に、いわゆる養護学校義務化の決定を受けて、各地で養護学校の整備が進んでいった。同時に、就学猶予・免除の対象児が通っていた学童期障害児の施設が幼児向けの通園施設に再

編されていった。幼児の通園施設が整備されて始めて、就学の前段階としての療育が注目されるようになったのである。

発達障害児の定義および範囲については拙論など²⁾³⁾を参照いただくことにして改めて解説はしない。早期療育の対象児の年齢であるが、広義には就学前までの乳幼児である。また、通常の療育(措置通園)が3歳以降に開始されるものとする、0~2歳児対象の療育が「早期」療育となる。

乳幼児健診との連携

われわれの療育センターの早期療育を解説する前に触れなければならないのは、母子保健法に基づく乳幼児健診の整備である。第二次世界大戦後、妊産婦および乳幼児死亡率の改善を目指して母子保健法が制定された。その一部として、乳幼児健診が始まり、やがて1961年に3歳児健診がその最終健診と発展していった。当時は、重度の発達障害児であっても、3歳を過ぎて始めて発見されることは稀ではなかった。

療育の観点からは3歳では遅すぎるという指摘に基づいて、1977年に1歳6カ月児健診が開始された。なにより、この月齢で90%以上の乳児が全般的な発達スクリーニングを受けるという制度は、欧米先進諸国においても例をみない。わが国の世界に誇る健診システムとあってよい。特記すべきことは、自閉症幼児の早期発見と有

* Habilitation for infants with developmental disabilities.

** Hitoshi HARA, M.D.: 横浜市中部地域療育センター(〒232-0007 横浜市中区清水ヶ丘49); Yokohama Central Area Habilitation Center for Children, Yokohama, Kanagawa, JAPAN.

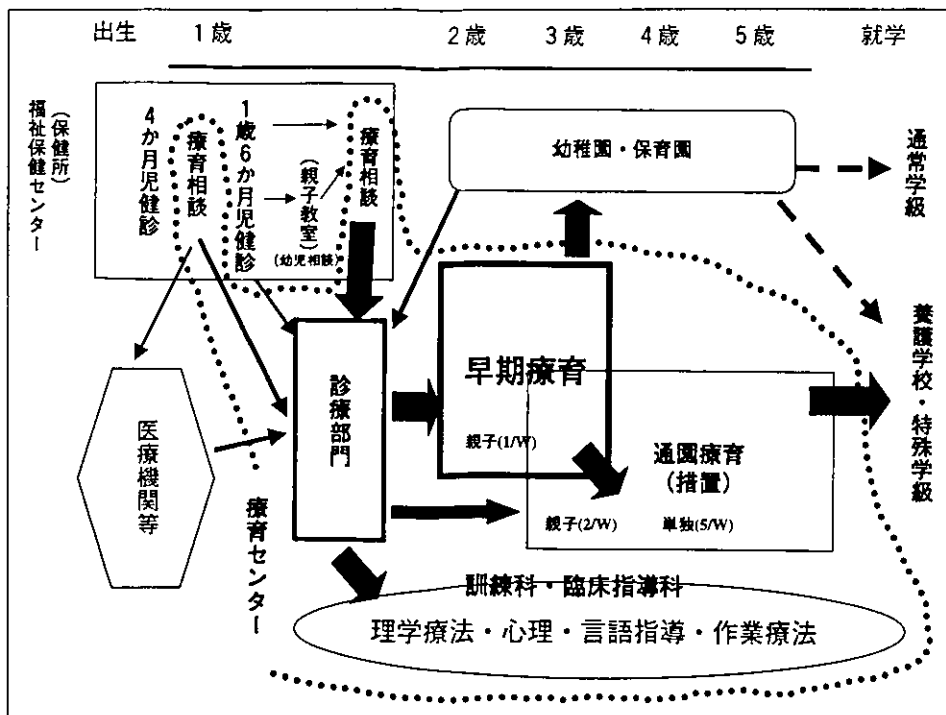


図1 早期療育の流れ

病率調査に関して、1歳6か月児健診の役割は大であった点である⁴⁾。

なお、軽度の知的障害児を発見するという意味では、現在でも3歳児健診が果たす役割は一定程度あると思うが、軽度の知的障害児の場合は、個別の発達の程度より集団での適応が問題になるので、また別な観点からのスクリーニングが必要となる。実際、軽度の知的障害児が療育センターに紹介されるのは、3歳児健診からよりも幼稚園・保育園経由が大部分である⁵⁾。

早期療育の開始(図1)

1. 保健所からの導入

保健所からの紹介が療育センター利用者の過半数を占める。残りが医療機関と幼稚園・保育園からとなる。医療機関からの紹介は、肢体不自由児あるいは重度知的障害児が主となる。一方、前述したように、幼稚園・保育園からは、いわゆる軽度の発達障害(高機能自閉症、注意欠陥多動性障害など)児が多い³⁾。

多くの保健所では、通常の1歳6か月児健診で気になる子どもをスクリーニングしており、対象児を保健師がフォローする。なんらかの発

達の問題が疑われると、保護者の同意を得た上で、臨床心理士が担当する幼児相談に誘う。保護者からの希望があれば問題ないが、その必要性を感じていない、あるいは発達の問題を否認するような段階にある保護者の場合は、保健師の経過観察にとどまることも多い。また、幼児相談は拒否であるが、フォローアップ・グループ(多くは親子で週1回半日、数カ月の単位)への参加は希望する保護者もある。このように、フォローアップ・グループは発達の問題の正確な把握となるばかりか、早期療育の導入にもなっている。

幼児相談担当の臨床心理士の段階で、発達障害の疑いがあるか否かの一応の判断がなされる。また、保護者の相談希望や育児不安が強い場合も幼児相談は継続される。保健所所属の臨床心理士による幼児相談は、療育センターを受診した時点で終結となるのが原則である。

著者が勤務する療育センターでは、フォローアップ・グループの主催者(保健師と臨床心理士)と療育センター所属のソーシャルワーカーが連携して、療育センターの受診を勧める予定の対象児に直接関与している。つまり、早期療育へ

と導入を図るために、幼児相談とは別に、療育相談というさらなるステップを準備している。

療育相談(月1回半日3例程度)は療育センターのスタッフが中心になって担当保健師と共同で行っている。医師、臨床心理士およびソーシャルワーカーが保健所に出向き、担当の保健師から説明を受けた上で保護者の相談に対応し、その間に本人の発達評価も実施する。著者の場合、この療育相談では文字通り、保護者からの「相談」に応じるだけにしており、正式な診断にいたることはない。

この相談は療育センター利用の窓口の役目を果たす。1歳6カ月児健診から療育への導入とは、保護者の障害受容のプロセスの一部という側面があって、十分に時間と手続きを踏む必要がある。その場で直ちに診断して療育へ、とはなかなか行きにくいのが通常である。もちろん、保護者の直接の療育センターへの診療申し込みも受けている。

保健所側では、療育センターでの評価あるいは早期療育が必要と判断して療育相談へ導入するが、家族の拒否と保護者の状況からすると療育センターへの受診もままならず、保健所での療育相談を一定期間継続した上で、保育園などに対応を委ねる場合もある。

ちなみに、われわれの平成13年度の療育相談の実態は1歳6カ月児健診を受けた児童の2.3%(68人)が療育相談の対象となり、そのうち、実際に療育センターを受診となったのは57.3%(39人)であった⁵⁾。

なお、4カ月児健診後の療育相談も同様のシステム(心理士の代わりに理学療法士または作業療法士が参加)で実施している。療育相談は、定期健診で問題が発見された場合示される三つの選択肢のうちのひとつである。つまり、①ひき続いて1~2カ月後の経過健診とする、②直接専門医療機関へ紹介する、あるいは③療育相談に導入する、となる。これらは健診担当医の判断によって選択される。

実際に療育相談を経て療育センター受診(ほぼ通園療育の対象となる)となったのは、平成13年度では7.9%(5人)であった⁵⁾。

2. 早期療育での対応

早期療育科はわれわれの療育センターの特徴のひとつである。ここでは専属の保育士あるいは指導員が中心となって親子のグループ療育を担当している。必要に応じて、看護師、臨床心理士、理学療法士などが参加する。毎週1回、昼食時間(給食はない)までの午前中の時間をつかった設定保育が基礎となる。対象障害児3名に対してスタッフ1名が配置される。通常9名で1クラスを構成している。入会は随時であるが、年間5回の受け入れ時期(4, 6, 9, 11, 1月)を設定している。また、参加児の年齢は1~3歳児としている。療育プログラムとその内容を表に示した(表1)。

小集団での保育に慣れることで、生活習慣能力の向上、問題行動の軽減、育児方法の学びを目標にしている。親への指導カリキュラム(ミニ懇談会)は1年間で一巡するように組まれている。

早期療育科でも肢体不自由児の療育を担う。厳密な区分ではないが、知的障害児とは別に肢体不自由児のクラスを設定している。

通常の通園療育は法的な手続き、すなわち児童福祉法に基づく知的障害児や肢体不自由児通園施設への措置として実施されるが、早期療育は、保険診療の枠内で実施される一種の外来診療である。措置外の通園療育ともいえよう。したがって、早期療育科は診療部門の一部と位置づけられており、対象児は毎回外来受診の手続きをとる。

なお、平成15年4月より改正された知的障害者および身体障害者福祉法に基づく支援費制度が導入されるが、通園療育は措置制度がそのまま継続されることになっている。

われわれの療育センターの平成13年度の早期療育利用者(83人)のうち、おおよそ半数が措置を伴う通園療育に移行し、また、半数が保育園・幼稚園へ就園した⁵⁾。2歳児の場合、そのまま早期療育を継続する例、3歳児で保育園・幼稚園に通いながら、早期療育を一時期継続する例もある。

3. その他の外来療育部門での対応

1~3歳児への療育対応は早期療育科で行うので、臨床心理士、言語療法士および作業療法士

表1 早期療育科のプログラム

時間	内容	目標
10:00	登園 朝のおしごと 自由遊び	整理された環境で、一連の流れを継続 子どものウォーミングアップ、親 が子を観察、スタッフと意思伝達
10:30	おかたづけ	終わり(片付け)の練習
10:40	朝のあつまり クラス活動	着席の習慣と模倣の機会 発達段階に合わせて設定された活動 (親子で楽しめる/家族でできる)
11:50	お弁当 歯磨き	食事の仕方、食べる意欲を育てる 歯ブラシの習慣の確立
12:30	ミニ懇談会	育児の情報提供、親同士の話し合い (短時間の分離を経験する)
13:00	帰りのあつまり	
13:15	降園	
13:30	園バス発車	

の指導は個別指導を原則として、その中心は4～5歳児となる。

0～1歳児(未歩行の場合)への指導は理学療法士が中心となって、通常週1回の頻度で歩行獲得まで継続される。また、月1回の集団指導も実施している。これらには主に未歩行のダウン症候群と精神運動発達遅滞のある乳児が参加している。

特殊外来として月1回の摂食外来がある。摂食機能に問題があると判断される障害児(大部分が重症心身障害児)へ、歯科医師、作業療法士、理学療法士、言語療法士、栄養士が参加して、指導を行っている。

通園療育の開始

3歳児を対象とした母子(父子も可能)通園は、週2回を原則にしている。障害児3名に対して、保育士・指導員1名が基準となるのは早期療育科と同様である。

基本的な生活習慣の確立、障害の特性の理解とそのうえでの育児支援、地域で生活する上での支援を目指している。

母子通園とは、知的障害あるいは肢体不自由児としての措置(児童福祉法)による通園療育である。したがって、一定の評価を受けてその必要が認められた障害児が対象となる。療育を希望しても、定員枠の関係でその通りにならない例もありうる。いわゆる待機児問題がそれに相

当する。地域によっては措置にいたらない乳幼児を保健所のフォローアップ教室や外来療育で対応している場合がある。

われわれの療育センターでは待機児を出さない方針で運営しているが、3歳児では通園の希望があっても、前述の早期療育科の継続という形態で「待機」してもらう場合もある。

4,5歳児は、必要と認められる障害児には週5日の単独通園を保証している。通園療育では知的障害、特に自閉症圏の障害児が中心となっている。われわれの療育センターの場合、平成13年度通園措置児(3～5歳児)78人のうち、知的障害児が62人(79%)となる。このうちほぼ40%が広汎性発達障害(自閉症圏の障害)という診断分類となる⁵⁾。おそらく、多くの地域で同様の傾向であろう。

考察—これからの療育センターの課題

1. 療育効果の評価

療育は福祉制度の中に位置づけられて、行政サービスとしての評価はされてきているが、療育効果そのものの客観的評価法はいまだ未開発といってよい。費用対効果を説明し、療育センター方式の効用を明らかにするには、科学的な評価の視点を導入すべきと考える。

著者は、すでに療育効果の評価を三つの観点から実施していくべきことを提案している。すなわち、適応度の向上、不適応度の軽減、そし

て、保護者の満足度である。この観点からの評価の実際は、別に述べているので参照いただきたい⁶⁾。

2. 地域限定方式の矛盾

横浜市の場合、7つの地域療育センターはそれぞれ担当区をもち、その地域の横浜市民にサービスをするために設置されている。地域療育センターは、いわばクローズドの機関である。当然、横浜市以外、担当区以外の住民には対応しない。横浜市の他区へ転居予定の利用者には、原則担当地区の療育センターを紹介する。なお、通園措置の対象児が転居する場合は、年度内に限って措置を継続し、解除は年度末にするようにしている。年度内の措置の移動は、受け入れ側の療育センターに空きがあれば可能であるが、実際はほとんど不可能であるからだ。

地域療育センター方式は、ある面で不合理な区分けを強いることになる。特に境界地域の住民がより近くてより便利な療育センターを選択したくても、行政区分が優先してしまう。そもそも選択ができない方式は、利用者の不満と療育担当側の惰性を生みやすい。いずれなんらかの基準を設けて、一部オープン化する方向になるだろう。

3. 療育センターの対応の限界

原則、聴覚障害のある幼児には療育センターでは対応していない。外来診療では、非常勤の耳鼻科医が対応可能であるが、療育訓練は他機関(横浜市総合リハビリテーションセンター内の難聴幼児通園施設)に紹介することになる。視覚障害幼児には、眼科を開設していないので無理である。

重度重複障害児(いわゆる重症児)が問題となる。看護師は配置されているが、診療部門と通常の通園療育での業務をこなす以上のことはできない。濃厚な医療的ケアが必要な重症児が療育を求めてきた場合は、看護師を非常勤で雇用しなければ対応できない。今後なんらかの制度上の工夫が必要である。

療育センターのスタッフは障害幼児を中心に対応するように配置されてきた。その文脈の中では保護者への支援も積極的に実施してきており実績もある。しかし、虐待児が増加傾向にある昨今、療育センターの利用者にも、虐待児の親への対応が求められる場合が散見するようになってきた。障害児だけではなく、その保護者への治療的かわりが必要となると、そのような専門性を持ったスタッフは配置されていない。つまり、保護者の治療(特に精神科的治療)を任せられる、外部の治療機関との連携なしには対応はできない。

4. 学童期の障害児

早期療育を始めとして、就学年齢までの療育体制は整いつつある。現在の課題は学童期の障害児へのサービスである。現在、夏期休暇中の療育サービスが試みられつつある。われわれの療育センターでは、サマーフレンド事業(1週間の夏期療育)に昨年度より主体的に取り組んでいるが、保護者のニーズは増加している。学校週5日制が開始されているので、いずれ土日祭日の対応も求められていくであろう。これらは、教育委員会、特殊教育センターなどとの連携の中で検討される課題である。

文 献

- 1) 高松鶴吉. 療育とは何か. 東京:ぶどう社;1990.
- 2) 原 仁・編著. 療育技法マニュアル. 第11集. 療育援助の基礎. 横浜:神奈川県児童医療福祉財団;1997.
- 3) 小枝達也・編. ADHD, LD, HFPDD, 軽度MR児. 保健指導マニュアル—ちよっと気になる子どもたちへの贈りもの—. 東京:診断と治療社;2002.
- 4) Honda H, Shimizu Y, Misumi K, et al. Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. Br J Psychiatry 1996; 169:228-35.
- 5) 平成14年度事業概要. 横浜:社会福祉法人青い鳥横浜市中部地域療育センター;2002.
- 6) 原 仁. 精神遅滞の療育とその評価. 神経精神薬理 1995; 17:107-14.

* * *

特集 注意欠陥多動性障害(AD/HD)

注意欠陥多動性障害(AD/HD)と特別支援教育*

● 原 仁**

Key Words : AD/HD, special support education, Tsukyu class, learning disabilities, high-functioning autism

はじめに
— 特殊教育から特別支援教育へ —

平成13年1月, 文部科学省は「21世紀の特殊教育の在り方について(最終報告)」¹⁾を公表した。その中で, 従来の特殊教育の枠組みでは対応しきれなかった, 通常の学級に在籍する特別な教育的支援を必要とする児童生徒への対応を開始すると宣言した。特殊教育から特別支援教育への移行である。特別支援教育とはなにか? この内容に関する議論が十分に行われた上での移行とは思えない。確かなのは, 文部科学省のひとつの課名が, 特殊教育課から特別支援教育課へ変更されたことであろうか。

さて, 従来の特殊教育の枠組みとは, 特殊教

育諸学校(盲学校, 聾学校, 養護学校)および特殊学級での教育を指す。学籍は通常教育のままであるが, 一部特別な指導を行うのが通級指導教室(言語障害, 難聴, 弱視, 情緒障害, 肢体不自由, 病弱・身体虚弱)であるので, 通級指導も特殊教育の枠組みに入る。おおよそ85%は言語障害通級指導, いわゆることばの教室の指導である。平成13年5月現在の状況を表1に示した。

固定式の特殊学級(学籍は特殊教育)で対応している知的障害児は通級指導の対象ではないこと, 肢体不自由と病弱・身体虚弱は, 通級指導の対象となる障害としてあげられてはいるもののその実態はないこと, 後に触れる学習障害児も, 検討はされたが, 公式に通級指導の対象とならなかったことに留意すべきである。

前述の報告書は, 通常の学級に在籍する特別な教育的支援を必要とする児童生徒の例示として, 学習障害(以下, LD), 注意欠陥多動性障害(以下, AD/HD)および高機能自閉症(以下, HFA)

表1 通級による指導の実施状況

区分	小学校	中学校	計
言語障害	24,725(86.2%)	125(14.1%)	24,850(84.1%)
情緒障害	2,571(9.0%)	515(58.3%)	3,086(10.4%)
弱視	148(0.5%)	12(1.4%)	160(0.5%)
難聴	1,235(4.3%)	231(26.1%)	1,466(5.0%)
肢体不自由	2(0.0%)	1(0.1%)	3(0.0%)
総計	28,681(100.0%)	884(100.0%)	29,565(100.0%)

(平成13年5月1日現在/病弱・身体虚弱は実績なし)

* AD/HD and special support education.

** Hitoshi HARA, M.D., Ph.D.: 横浜市中部地域療育センター(〒232-0007 横浜市南区清水ヶ丘49); Yokohama Central Area Habilitation Center for Children, Yokohama, Kanagawa, JAPAN.

のある児童生徒をあげた。しかし、例示されたAD/HDおよびHFA児の一部へは、平成5年から制度化された情緒障害通級指導教室での対応がすでに始まっていた。

たとえば、国立特殊教育総合研究所情緒障害教育研究部の調査によると、平成9年の時点で情緒障害通級指導教室でのAD/HD児(疑い例含む)への対応は、小学校の場合8.68%、中学校の場合2.09%であったという。さらに平成11年の同様の調査によれば、この数値は小学校で16.8%、中学校で4.7%と、3年間で倍増していることが是枝ら²⁾によって指摘されている。

このように、既存の特殊教育と特別支援教育の実態とは、すでに重なり合っていたともいえる。ただ、本来はAD/HDやHFAは対象外の言語障害通級指導の中でこれらの児童生徒が対応されているか否かは不明であり、また、通級指導教室の普及はほとんどが大都会中心で、都道府県によってはまったく設置されていない地域もあるので、このような状況は全国的に均一ではない。

先行したLD児への対応の検討

LD児への教育的対応の検討は、通級指導に関する調査研究協力者会議が立ち上げられた平成2年から実質的に始まっていた。その最終報告書は全部で7章からなるが、最終章の表題は「学習障害児等への対応」となっていることから分かる³⁾。この検討は、その後のLDの研究協力者会議設置の布石になったとはいえる。しかし、前述したように、障害概念が確立していないことを理由に、LDは通級指導の対象とはならなかった。

平成4年に開始された「学習障害及びこれに類似する学習上の困難を有する児童生徒の指導方法に関する調査研究協力者会議(以下、LDに関する会議)」での検討でも、定義の検討とやらんで通級指導の対象とすべきか否かの議論はかなりの時間を費やしている。しかし、現在でもなおLDを通級指導の対象となる障害と明記するにはいたっていない。

平成11年7月、文部省初等中等教育局長(当時)へ報告された「学習障害児に対する指導について」³⁾は、LDに関する会議の最終報告書に相当する。

LDの(教育的)定義、特殊教育での対応と通常教育での対応を示した。ここでは、AD/HDはLDに合併しやすい発達障害として言及されている。HFAは直接議論の遡上にはのらなかったが、HFAを含む広汎性発達障害(広義の自閉症圏障害)とLDとの合併は定義上は互いに排除しない概念であることを確認している。

LDに関する会議は、学習障害などの実態把握・判断基準を提案している。詳細は報告書にあたっていただきたいが、要約すると、校内委員会を組織して、対象児の実態を把握して、専門家チーム(教育、心理、医療の専門家)がLDの判断(診断ではない)をして、適切な教育的対応を助言するという図式になる(図1)。

図1に示された巡回指導員についても若干の追加説明をしておきたい。

LDに関する会議の検討資料を作成するため、数カ所の研究協力校を指定して研究を委託(研究のための教員の過配を認める形式)していたのであるが、同時に外部から研究を支援するために巡回指導員が委嘱されていた。彼らは直接研究協力校の対象児を指導するのではなくて、担当教員の相談に乗る場合がほとんどであった。主に、心理系の研究者や実践家はその任に当たっていた。

平成12年度から始まった15地域の学習障害等支援事業は、前述の経緯を踏まえて、校内委員会-専門家チームの支援体制の試行と巡回指導員の支援がセットになったものであった。このモデル事業は平成13年度から45地域(ほぼ全国)に拡大されて平成14年度をもって一応の終結をみた。

校内委員会-専門家チームの支援の図式がLD児の指導にどの程度効果を持ったのかの評価が必要である。この方式は、いかにして実態を正確に把握するかに重きがおかれた支援システムである。LDは、合併する行動障害や情緒障害がないと、きわめて見えにくい障害であり、合併障害があればまたその影に隠れて、やはり見えにくい障害であるからだ。もちろん、各地の実践がそれぞれの地域の実情に合わせたものであったので、均一な評価は難しく時間が必要かもしれない。

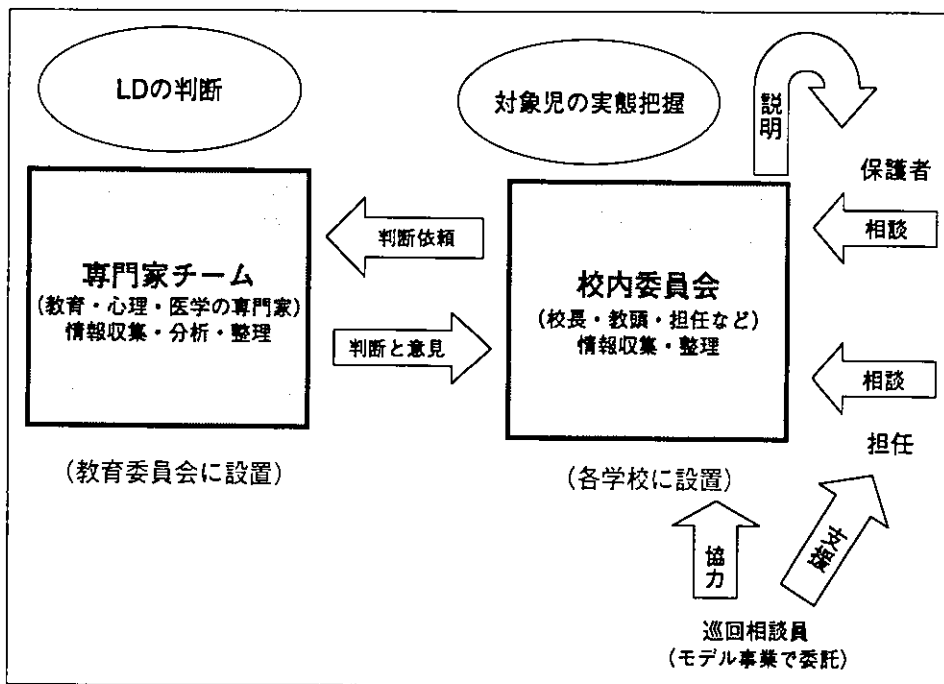


図1 LDのモデル事業

残念なことに、そのことが定まらないうちに、平成15年度から新たな特別支援教育推進体制モデル事業が開始された。つまり、平成15年3月に発表された、今後の特別支援教育の在り方に関する調査研究協力者会議の最終報告書⁴⁾を受けて、LD児への教育的支援事業を拡張したのである。LD児へ試行されつつあった支援体制にHFAとAD/HDも同時に乗せていこうという発想になる。

もし、LDは教育的概念であり、教育的に判断して、教育的に対応しようとするのであれば、医学的診断概念であるHFAとAD/HDとは同一次元で扱うことは困難である。診断は病院、指導は学校というかつての図式に戻る危惧がある。定義上はLDとHFAやAD/HDの合併は否定されていないが、対処の質が異なっているのはいうまでもない。前者は基本的には学習(教育)の問題であるが、後者二つは行動の問題である。さらに、学校経営や学級運営という観点からは、HFAとAD/HDの問題が当然LDよりも優先する。専門家チームで多領域の専門家の協議によってLDであるか否かを判断するシステムが、HFAとAD/HDでも同様に機能するかが問題となろう。なお、平成2年からLDが教育用語として確立していく

過程については、拙論⁵⁾に述べているのでそれらを参照されたい。

特別な教育的支援を必要とする 児童生徒に関する全国実態調査について

特別支援教育の在り方に関する調査研究協力者会議への資料を提供するために、調査研究会が組織された。平成14年2~3月に国立特殊教育総合研究所のスタッフが中心となって、全国調査が実施されている⁴⁾。詳細は報告書に直接当たっていただきたいが、その概略と問題点を以下に要約する。

調査対象は全国5カ所の小中学校の児童生徒で、母数は4万人を超える。LD、AD/HD、HFAの判定基準はそれぞれの研究領域で一定の評価をうけている質問紙に基づいている。ただし、判定者は担任教師であるので、判定基準のガイドはあるものの、障害児に経験のある専門家による判断ではない。さらに、厳密に言えば、LDは「聞く、話す、読む、書く、計算する、推論するに著しい困難を示す(A)」、AD/HDは「不注意、又は多動性-衝動性の問題を著しく示す(B)」、HFAは「対人関係やこだわり等の問題を著しく示す(C)」となっている。担任教師の回答に基づい

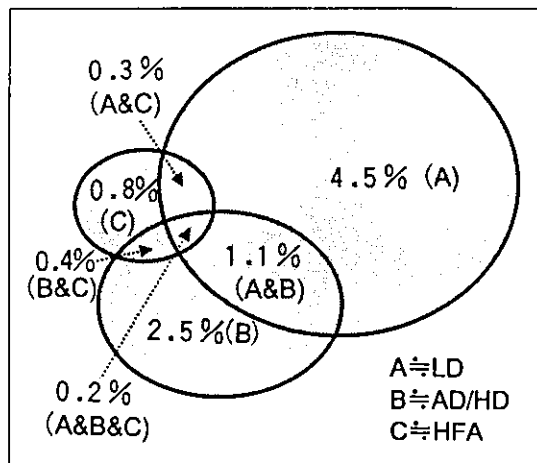


図2 学習面や行動面で著しい困難を示す児童生徒の割合とそれらの関連

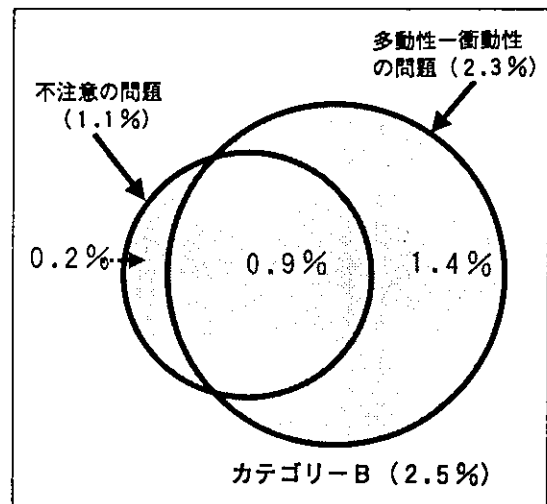


図3 AD/HD(カテゴリ-B)の領域別頻度

て、それぞれの概念に集約した児童生徒の割合である。正確ではないが、疫学調査のいわゆる有病率に相当する。

たとえば、カテゴリ C、すなわちHFAの頻度が0.8%と、欧米の疫学調査と大差ない数値を示していることから、調査はおおむね妥当なものといえよう。図2にそれぞれの頻度と重なり合いを示した。

AD/HD(カテゴリ-B)自体の頻度が2.5%であった。DSM-IV-TR⁶⁾などに記載されている最大で5~7%という割合よりも小さいことを疑問に思われるかもしれない。AD/HDが見逃されているというより、なんらかの教育的支援が必要なAD/HDが2%以上に及ぶことの方が驚きかもしれないのだ。すなわち、4万人の児童生徒の1,000人以上がAD/HDとしてなんらかの特別支援教育の対象となる。平成11年度で情緒障害通級指導の対象となっているAD/HD児がわずか450名程度(是枝らの調査²⁾から推計)である現状を踏まえると、さらなる対応が急務となるだろう。当面は障害種別の枠を超えて、たとえば、固定式的情緒障害および知的障害特殊学級、あるいは言語障害通級指導教室などでの対応となろう。

HFAとAD/HDの重複が0.4%と、HFA側から見るとその半数がAD/HD的である。これは以外に思われるかもしれないが、現在も論争が続いているように、ふたつの状態の鑑別が困難である例が稀ではないことを意味しているのだろう⁷⁾。

AD/HDとLD(カテゴリ-A)の重複についても触れておきたい。1.1%の重複はAD/HDの約半数がなんらかの学習の問題を示していることになり、従来のAD/HDの30%程度が学習の困難を示すとする見解⁸⁾よりも多いことになる。ただ、より軽度のAD/HDは本調査の対象外であるとすれば、特に矛盾はないかもしれない。

LDを思わせる4.5%の内訳(聞く、または話す—1.1%、読む、または書く—2.5%、計算する、または推論する—2.8%)が示されているが、この内訳ごとのAD/HD(カテゴリ-B)との合併率は示されていない。もし、そのことが明らかになると、AD/HDが特異的に算数障害を示しやすいか否かの観点から興味深い資料となろう⁸⁾。

最後に不注意症状と多動性-衝動性症状の割合である。図3に示したごとく、不注意症状のみを示す児童の割合は0.2%にとどまり、調査で明らかになったのはごくわずかであった。欧米でも不注意優勢型の頻度に関する調査は少ないので、わが国のみならず、世界的に見ても貴重な数値である。ただし、これはもともと不注意優勢型が少ないのか、一部で指摘されているように気がつかれないだけなのかは不明である。

おわりに—AD/HDへの対処のノウハウを!

AD/HDという略号の意味を問われることは比較的少なくなった。それだけ一般化したという