

図16 各群の明期及び暗期における行動量最大値の比較

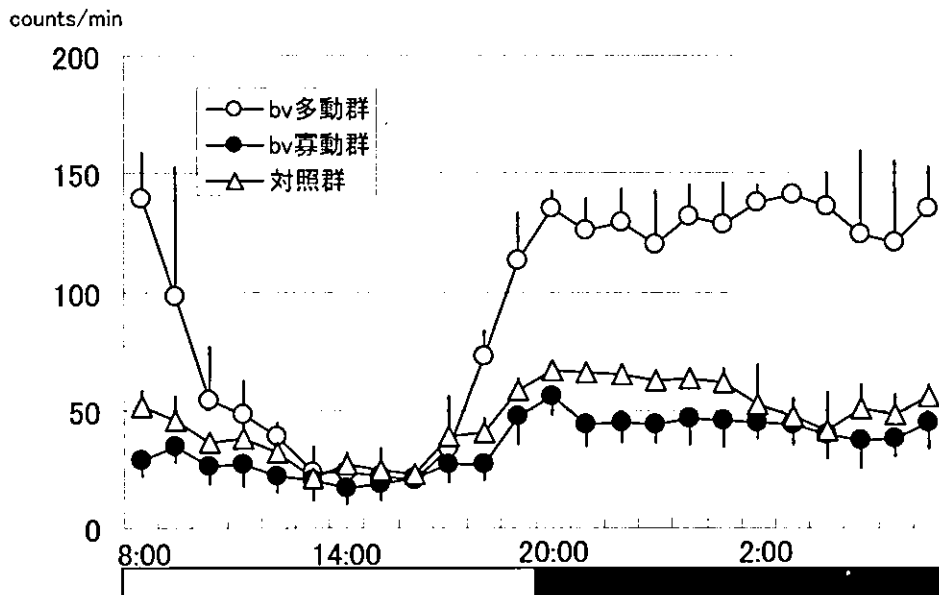


図17 各群における行動量最大値の日内変動

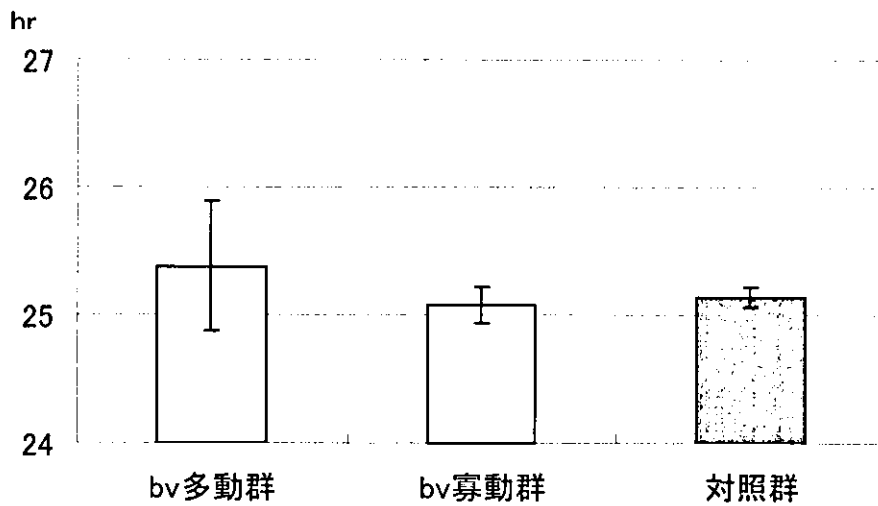


図18 恒明条件下におけるフリーラン周期

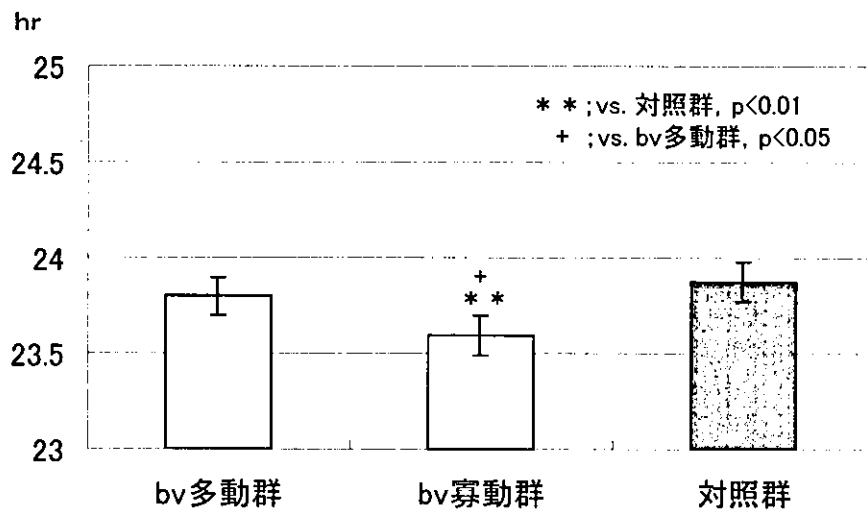


図19 恒暗条件下におけるフリーラン周期

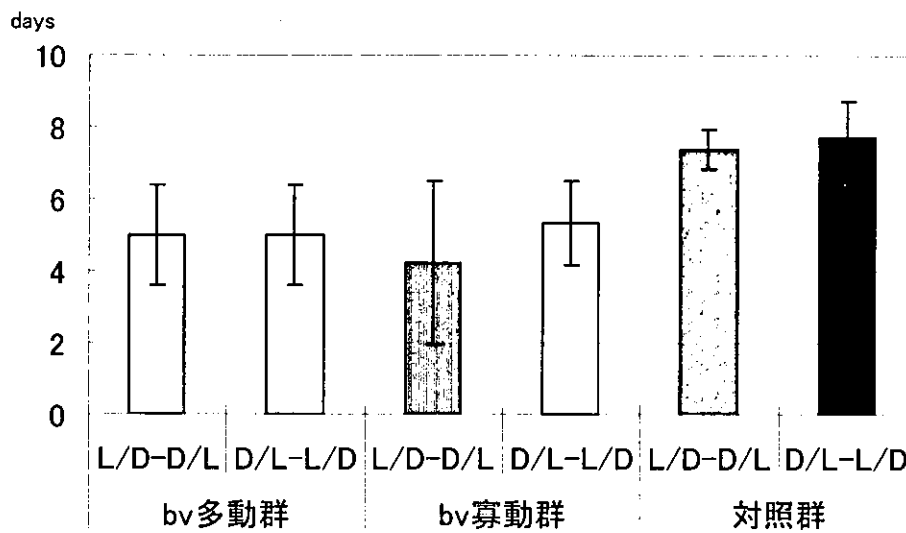


図20 明暗(LD)及び暗明(DL)間の照明条件変更時における再同調に要する日数

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
橋本俊顕	発達障害と画像診断	原仁	発達障害医学の進歩16	診断と治療社	東京	2004	19-25
橋本俊顕	知的な発達の遅れ	五十嵐隆 大藪恵一 高橋孝雄	今日の小児診断指針	医学書院	東京	2004	169-172
大野耕策	神経系疾患	五十嵐隆	小児科学	文光堂	東京	2004	759-799
杉江陽子、 杉江秀夫	発達障害と遺伝—最近の知見—	原仁 相原正男	発達障害医学の進歩16	診断と治療社	東京	2004	37-44

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田中恭子、堀口寿広、稲垣真澄、加我牧子	精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究-第4報 専門外来における精神遅滞児の医学的検査指針について-	脳と発達	36	224-231	2004
羽鳥蒼之、稲垣真澄、白根聖子、加我牧子	言語音および非言語音(tone burst)の認知機能に関する臨床神経生理学的研究 第1報:刺激音別 P300 の健常発達.	脳と発達	36	232-239	2004
加我牧子、堀本れい子、稲垣真澄、鈴木聖子	読み書きの障害を呈する学習障害児の視・聴覚性 P300	臨床脳波	46	261-267	2004
白根聖子、稲垣真澄、佐田佳美、加我牧子	漢字および図形に対する認知機能評価—第3報 注意欠陥/多動性障害児の視覚性単一波形 P300 の特徴	脳と発達	36	296-303	2004
橋本俊顕	アスペルガー症候群の診断—類似疾患との鑑別および治療	小児科	45(6)	1126-1132	2004
橋本俊顕	広汎性発達障害児の診断および治療・療育指導	小児科	45(9)	1621-1630	2004
東田好弘、森健治、橋本俊顕、宮崎雅仁、黒田泰弘	自閉症に対する secretin の有効性に関する研究	脳と発達	36(4)	289-295	2004
北出修子、森健治、永廣信治、橋本俊顕	学習障害児の認知過程に関する神経心理学的および神経生理学的検討	臨床脳波	46(5)	273-280	2004

宮崎雅仁、伊藤弘道、西村美緒、西條隆彦、森健治、橋本俊頭、黒田泰弘	小児自閉症の神経生理学的検討	臨床脳波	46(10)	643-648	2004
大野耕策	プラダー・ウイリー症候群の不応行動の背景	たけのこ	23	10-18	2004
Feng J-H, Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H, Oka A, Ohno K.	Novel TSC2 mutations and decreased expression of tuberlin in cultured tumor cells with an insertion mutation.	HUM MUT. Mutation in Brief	#696		2004
Ohara S, Ukita Y, Ninomiya H, and Ohno K.	Axonal dystrophy of dorsal root ganglion sensory neurons in a mouse model of Niemann-Pick disease type C.	Ohara S, Ukita Exp	187	289-298	2004
Ohsaki Y, Sugimoto Y, Kaidoh T, Shimada Y, Ohno-Iwashita Y, Joanna P. Davies, Yiannis A. Ioannou, Ohno K and Ninomiya H.	Reduced sensitivity of Niemann-Pick C1-deficient cells to $\theta$ -toxin (perfringolysin O): sequestration of toxin to raft-enriched membrane vesicles.	Histochem Cell Biol	121	263-272	2004
Yamamoto T, Feng J-H, Higaki K, Taniguchi M, Nanba E, Ninomiya H, Ohno K.	Increased NPC1 mRNA in skin fibroblasts from Niemann-Pick disease type C patients.	Brain Dev	26	245-250	2004
Ohara S, Ukita Y, Ninomiya H, Ohno K.	Degeneration of cholecystokinin-immunoreactive afferents to the VPL thalamus in a mouse model of Niemann-Pick disease type C	Brain Res	1022	244-246	2004
Lin H, Sugimoto Y, Ohsaki Y, et al.	N-Octyl- $\beta$ -valienamine up-regulates activity of F213I mutant $\beta$ -glucosidase in cultured cells:a potential chemical chaperone therapy for Gaucher disease.	Biochem Biophys Acta	1689	219-228	2004

Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, et al.	Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism.	J Autism Dev Disorder		(in press)	
Maruyama K, Suzuki T, Koizumi T, Sugie H, Fukuda T, Ito M, Hirato J.	Congenital form of glycogen storage disease type IV: a case report and a review of the literature.	Pediatr Int	46	474-7	2004
Tomihira M, Kawasaki E, Nakajima H, Imamura Y, Sato Y, Sata M, Kage M, Sugie H, Nunoi K.	Intermittent and recurrent hepatomegaly due to glycogen storage in a patient with type 1 diabetes: genetic analysis of the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL).	Diabetes Res Clin Pract	65	175-82	2004
杉江秀夫	軽度発達障害児への援助と対応：医療と学校保健の連携のあり方	学校保健研究	6	472-477	2004
小林奈麻子, 稲垣真澄	Bronx waltzer mouse の多動性回転行動に対する D1 アゴニスト投与の影響	日本神経精神薬理学雑誌	24	354	2004

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

## 発達障害と遺伝 —最近の知見—

杉江陽子\*1,\*2, 杉江秀夫\*2

### はじめに

発達障害とは、遺伝要因も含めて発達期、特に早期に多くの因子が作用し脳の機能障害が起こり、それによって発達が損なわれた状態をいう。精神発達遅滞、言語発達障害、学習能力の特異的発達障害、運動機能発達障害、広汎性発達障害など非常に広範囲にわたっているが、ここでは自閉性障害(以下自閉症)を例に説明し、精神遅滞、言語発達障害、学習障害について簡単に述べた。注意欠陥/多動障害(精神医学的には行動障害に分類されるが)についても簡単に触れた。

### 遺伝について

一般に遺伝病とは、一つの遺伝子に異常(疾患原因遺伝子)があるために病気になってしまう単一遺伝子疾患をいうが、生活習慣病や癌などのように複数の遺伝子に変化(疾患感受性遺伝子)がありその上に環境因子が関わって発病する多因子疾患がある(図1)。今回の発達障害はいずれもその多くが多因子疾患と考えられている。多因子疾患では一つの遺伝子の変化だけで発病することなく、疾患感受性遺伝子の中で変化をもった遺伝子の数が多いほど発病の危険が増すと考えられている。病気が家系内に多く

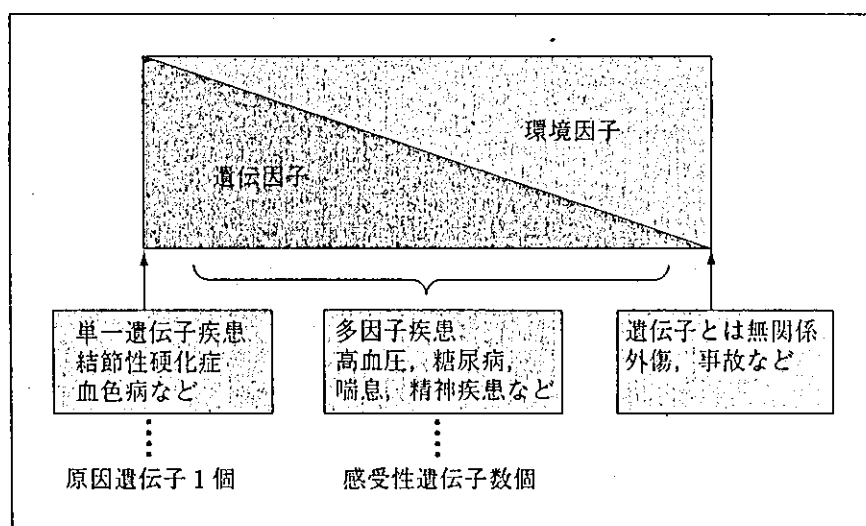


図1 病気にかかわる遺伝因子と環境因子

\*1 葵町こどもクリニック

\*2 浜松市発達医療総合センター小児神経科



みられ、双子研究で一卵性双生児の一致率が二卵性一致率より高く、兄弟の罹患率が一般の罹患率より高いなどの特徴があり、これらが地域を越えて共通して認められると多因子疾患が疑

われる。これら多因子疾患の感受性遺伝子を見つけるためにどのようにして研究が進められているかを簡単に紹介する。なお、文中、図中でてくる略語は表1を参照とする。

表1 略語

VNTR	variable number of tandem repeat
SNP	single nucleotide polymorphism
AUTS1	a susceptibility gene locus for autism on chromosome 15q (7q?)
AUTS2	a susceptibility gene locus for autism on chromosome 7q
AUTS3	a susceptibility gene locus for autism on chromosome 3q
GABA	$\gamma$ aminobutyric acid A
5-HTT	serotonin transporter
MKRN3/ZNF127	makorin ring finger protein 3
SNRPN	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N
UBE3A	ubiquitin protein ligase E3A
GABRB3	$\gamma$ -aminobutyric acid A receptor $\beta$ 3
GABRA5	$\gamma$ -aminobutyric acid A receptor $\alpha$ 5
GABRG3	$\gamma$ -aminobutyric acid A receptor $\gamma$ 3
OCA2	oculo cutaneous albinism
HERC2	hect domain and RLD2
APBA2	amyloid $\beta$ (A4) precursor protein-binding family A member 2
PTPN9	protein-tyrosine phosphatase nonreceptor-type 9
HOXA1	homeo box A1
RELN	reelin
IMMP2L	inner mitochondrial membrane peptidase 2-like
WNT2	wingless-type MMTV integration site family member 2
FOXP2	forkhead box P2
SPCH1	speech and language disorder 1
5-HT2AR	serotonin 2A receptor
MECP2	methyl CpG-binding protein
AGTR2	angiotensin II receptor
ARHGEF6	rho guanine nucleotide exchange factor 6
ARX	aristaless-related homeobox gene
FACL4	fatty acid-CoA ligase 4
FMR2	fragile-X mental retardation 2
GD11	guanine dissociation inhibitor 1
IL1RAP1	interleukin-1 receptor accessory proteinlike 1
OPHN1	oligophrenin 1
PAK3	p21-activated kinase
TM4SF2	transmembrane 3 superfamily member 2
VCX-A	variable charged
DYX2	dyslexia specific 2
DYX3	dyslexia specific 3
DAT1	dopamine transporter
DRD4	dopamine receptor D4

## 遺伝性疾患の研究の方法

大きく分けて2つの方法がある。候補遺伝子法とゲノムスクリーン法である。

候補遺伝子法は従来から行われている方法で、ある仮説のもとに可能性のありそうな遺伝子を選びその遺伝子について直接調べていく方法である。ある仮説とはその疾患の生物学的特徴や染色体異常合併例、単一遺伝子疾患に合併する例などこれまでの多くの報告を参考にして選択される。

最近の遺伝研究には目覚ましいものがあり、ヒトの染色体の地図が完成され、これで得られた情報をもとに研究方法が大規模かつ網羅的になってきている。ヒトには22組の常染色体と1組の性染色体があるが、ゲノムスクリーン法とはまず全部の染色体を見渡して、染色体のどの辺りにその病気を起こす遺伝子がありそうか検討をつける解析方法である。遺伝子は4つの塩基(A, G, T, C)が連なってできているが、その配列のなかで個人差のある部分があり遺伝子多型とよばれている。遺伝子多型には挿入/欠失型, VNTR, マイクロサテライト, SNPがあり、これらが遺伝子上にVNTRで5000個以上, SNPで数百万個ありとても良い指標(マーカー)とされている。マーカーの中からある間隔ごとに250から500個を選んでしらみつぶしに調べ、病気と正常のヒトで比較して病気のヒトである多型に偏って多いマーカーが見つかり、その近くにその病気の感受性遺伝子がある可能性が高いと判断される(連鎖不均衡)。あるいは罹患同胞対を多数のペアでマーカーを調べ、兄弟で一致率の高いマーカーを探す方法などもある。これらの方法は大量の遺伝子を高速で処理する必要があり、それに対処できる専門の施設で行われる。

## 広汎性発達障害

自閉症の特徴的な事柄を表2にまとめた。自閉症が遺伝的疾患であるとされる根拠の一つは双子研究と家族研究の結果からである。一卵性双生児の一致率は70%(36~90%)と高く、二卵性双生児の一致率は10%(0~23.5%)である。ここで一卵性双生児でもけっして100%でないということは、遺伝だけではない、つまり環境因子などが関与する可能性のあることを示唆していると思われる。兄弟の自閉症発病危険率は2~6%とされ、一般における発病率0.02~0.1%より高値であり、一般人口の有病率の約100倍に当たる。関与している遺伝子はおそらく3~15個位なのではないかと考えられている。

自閉症の中には染色体異常を伴うものがある。自閉症の染色体異常の頻度は約5~12%とされ、14と20番を除きほとんどすべての染色体について報告があり、最も頻度が高いのは15番染色体である。脆弱X症候群の6.9~

表2 自閉症の特徴

定義	DSM-IV, ICD-10 3歳以前発症
三主徴	対人関係の障害 コミュニケーションの障害 行動、興味の限定、常同的
遺伝学的特徴	
頻度	2-5人/10000人~1人/1000人
男女比	3~4:1
双子一致率	一卵性 36~90% 二卵性 0~23.5%
兄弟発症率	2~6%
生物学的特徴	
精神遅滞の合併	約75%
てんかんの合併	20~33%
頭が大きい	80%が平均以上 24%が2SD以上
血中セロトニン値	26~66%の症例で増加
薬物	SSRI, SDI有効例あり

25%に自閉症がみられることもよく知られている。染色体異常部位にある遺伝子の異常が自閉症と関係していると推測され候補遺伝子として研究が進められている(後述)。ゲノムスクリーンの報告は1998年より始まりこれまでに約10の報告がある。22の常染色体のうち17の染色体上に候補部位が認められている。それらの報告のうち可能性の高いとされる候補部位について図2に示したが、研究結果は必ずしも一致していない。その理由は、診断基準の差、解析方法の差、マーカーの差、サンプル数の差があげられる。その中で最も注目されているのは、第7染色体長腕、そして15番長腕、3番長腕である。自閉症遺伝子の可能性のある遺伝子としてAUTS 1(15q, 7q?), AUTS 2(7q), AUTS 3(3q)が想定されている。

候補遺伝子の研究はここ5年間急速に増えさらに今後も増えていくと思われる。候補遺伝子の選択には以下のような事柄を参考にしている。①染色体異常を有する自閉症例で異常のある染色体の切断部位や重複部位にある遺伝子、

②症候性自閉症でみつかった異常遺伝子、③自閉症の生物学的特徴、④その遺伝子欠損動物の症状、などである。①の方法の例として図3に15番染色体における自閉症の染色体異常と候補遺伝子の例をあげた。自閉症でみられた15番染色体の異常は逆位、重複、欠失などあるが、どれも長腕の11-13に集中しており、この部位にある遺伝子について調べられている。特に神経伝達物質のGABA関連の受容体遺伝子であるGABRB3では、1998年にあるマーカーで連鎖不均衡がみられたとの報告があり、1999年にはこれを否定するあるいは判断できないとの報告が続き、また2000年にははじめの報告の部位は関係なかったが、それより少し離れた部位で連鎖不均衡がみられたなどと研究者により結果が異なりまだ結論が出ていない状態である。③の方法の例として、自閉症ではセロトニンの血中値の高い症例があり、セロトニン再取り込み阻害剤の効く症例がみられることから、5-HTTを候補遺伝子とする研究がなされた。1997年にはプロモーター部位で44塩基

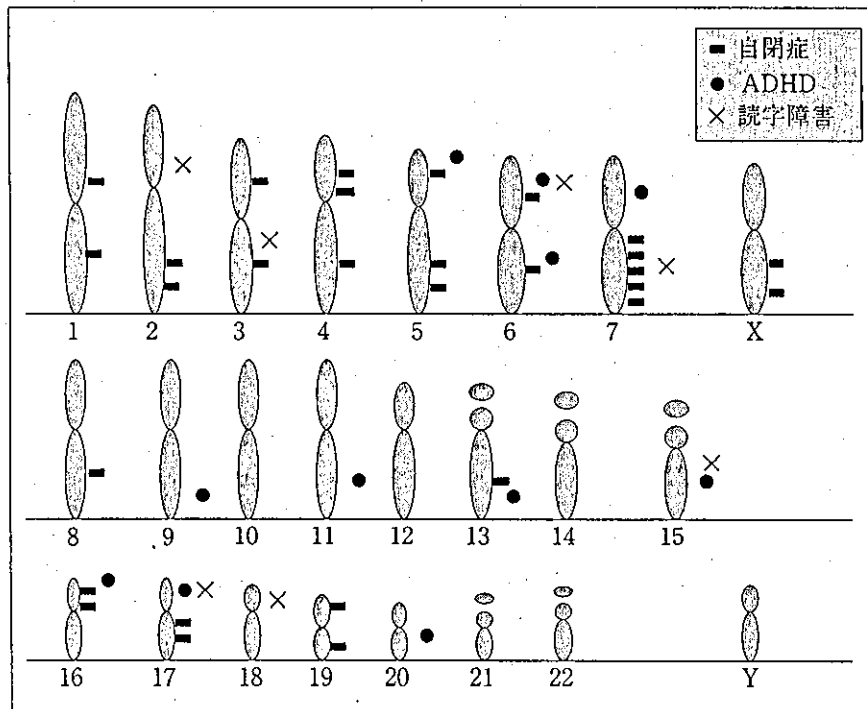


図2 ゲノムスクリーン 候補マーカー部位

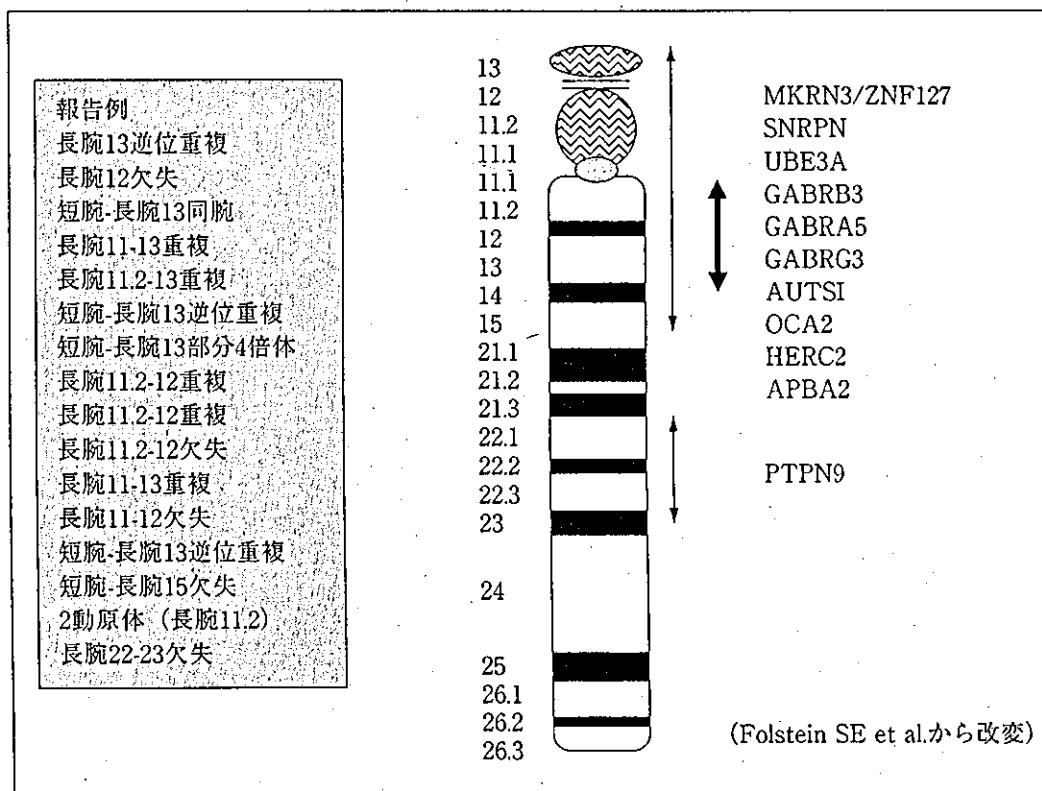


図3 第15番染色体における自閉症の染色体異常と候補部位

分長さが短い方(s)が自閉症と関係あり、とする報告と逆に長い方(l)が関係するという報告が出され、2000年にはどちらも関係しないとの報告がだされ3つに分かれている。この多型は日本人と欧米人で人種差があり、lとsの比が正常欧米人では6対4に対して正常日本人では1対7で長いヒト割合が少ない。われわれが調べたのでは日本人の自閉症は正常と差はなかった。ゲノムスクリーンの結果が報告されたあとからは、候補マーカーの近くにある遺伝子の中で脳発達に機能をもつ遺伝子が候補として選ばれるようになった。図4にゲノムスクリーンで最も報告の多かった7番染色体における自閉症の染色体異常と、候補マーカーあるいは候補遺伝子をあげた。染色体異常部位は15番とは異なり全体にわたっているが、ゲノムスクリーンでは長腕に集中している。この中のWNT2という遺伝子は脳を含む多くの器官の発達に影響を与え、この欠損マウスは社会性行

動に問題がみられることから候補遺伝子として研究された。自閉症ではWNT2遺伝子の翻訳領域で正常ではみられないある変異が2例と別の変異が1例にみられ、非翻訳領域の多型の1つに連鎖不均衡がみられたことから、このWNT2の変異が自閉症の罹患性を増加させる可能性があるとしている。自閉症と関係するとされる環境因子は母親の甲状腺機能低下、先天性甲状腺機能低下、母親のサリドマイド内服、母親の飲酒、先天性サイトメガロ感染症、先天性風疹症候群が知られている。サリドマイドでは受精後20~24日(ちょうど神経管が造られ、中枢神経が複数の菱形部に分かれる時期)の内服の場合にみられているが、これはサリドマイドが直接この時期の脳に作用し発病に関わっているのか、あるいはこのころ発現している感受性遺伝子の一つに作用することにより発病に影響しているのかわかっていない。図5に自閉症の遺伝についての考え方をまとめてみた。自閉

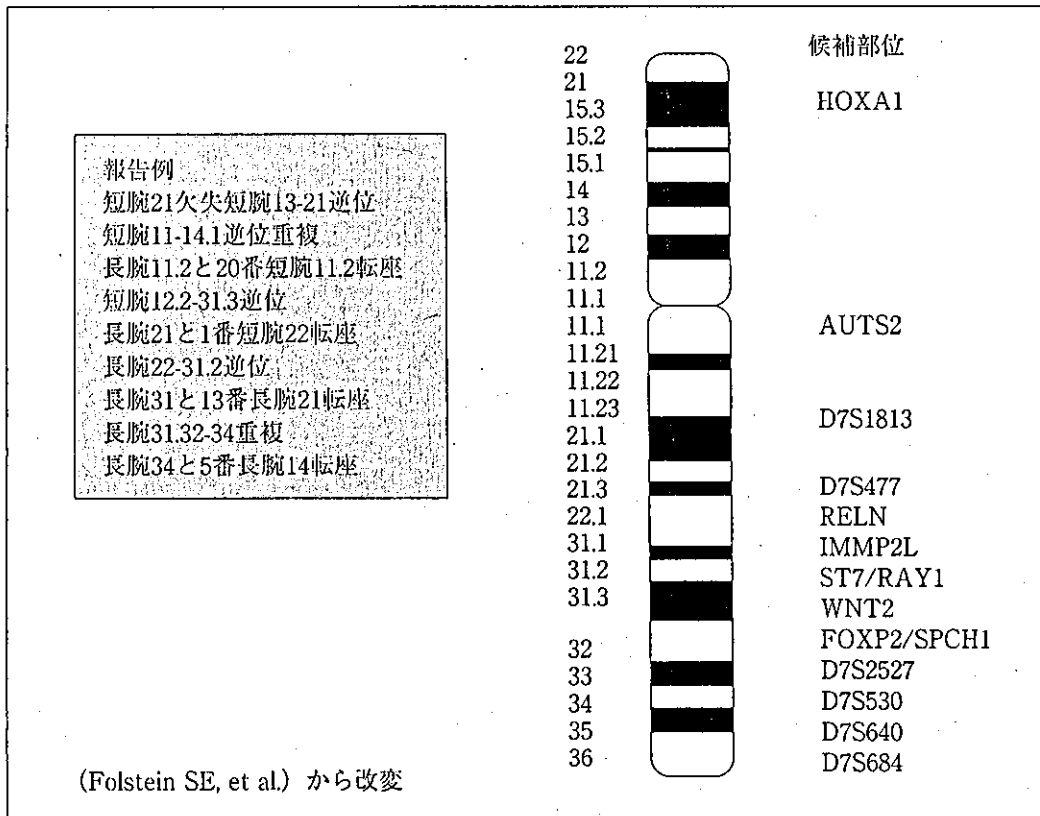


図4 第7番染色体における自閉症の染色体異常と候補部位

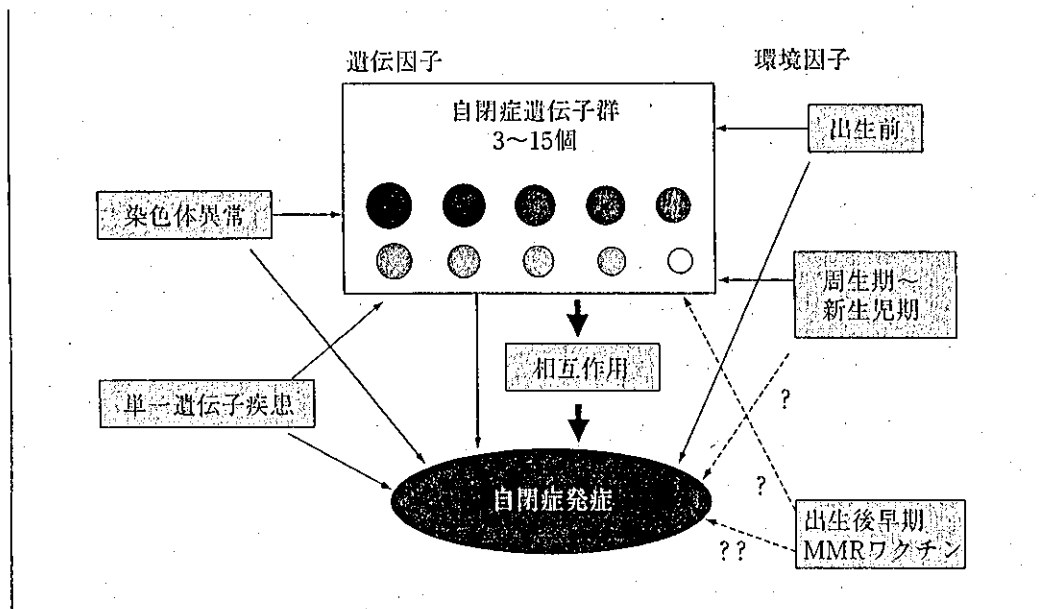


図5 自閉症発症の関与因子

症感受性遺伝子としては3~15個が想定され、それぞれ自閉症の発病に影響を与える程度に強弱があるであろう。なかには自閉症にみられた染色体異常の部位に含まれている遺伝子がある

かもしれないし、自閉症を合併する単一遺伝子疾患と関連する遺伝子があるかもしれない。また環境因子が直接発症に影響するのか遺伝子に働いてそこから影響するのかわかっていない。

われわれは 5-HT<sub>2A</sub>R の多型 102 T/T では他の 2 つの多型 (T/C, C/C) に比べて新生児期早期に軽度でも異常があると自閉症の発病が増加する印象をもっているが推測段階である。おそらくこれら感受性遺伝子が相互作用していると考えられているが、どのような相互作用のもとに発病するのかもわかっていない。以上のように自閉症の遺伝研究は候補遺伝子の絞り込みが盛んに行われ確実に進んでいるのは間違いないが、現状はまだ非常に混沌とした状態にある。

## レット症候群

広汎性発達障害の一項目に分類されており、女兒に特有で乳幼児期より退行がみられ、小頭症、歩行障害、対人関係障害、常同運動の手もみが特徴である。この責任遺伝子は 1999 年に MECP2 という遺伝子であることがつきとめられた。MECP2 は染色体 Xq28 にあり、これはメチル化された DNA に特異的に結合する蛋白をコードする遺伝子で成熟した神経系の正常機能に必要な蛋白質とされている。ただしこの疾患ほとんどが孤発例であり、突然変異で MECP2 に異常が起り発病するが、家族歴をもちいわゆる遺伝するという形はまれである。

## 精神遅滞

精神遅滞の頻度は 1~3% とされている。精神遅滞のみが主症状となる場合 (非症候性) と染色体異常や、さまざまな症候群の症状となっている場合 (症候性) があり、原因が判明しているものは 20~25% とされている。精神遅滞の遺伝は自閉症とは異なり、その原因がさらに広く異質性が強いいためまとめて述べるのは困難である。しかし X 染色体連鎖性精神遅滞 (XLMR) とよばれて注目されている一群がある。精神遅滞は男子が 20~30% 多いのは一部は XLMR によると考えられている。非症候性 XLMR の原因遺伝子は今のところ 11 個 (AGTR2,

ARHGEF6, ARX, FA2H, FMR2, GDI1, IL1RAPL1, OPHN1, PAK3, TM4SF2, VCX-A) みつかっているが、これらはいずれも発達期の脳神経細胞の形成、成長、そして成長後も神経シナプスの機能に深く関わっている遺伝子とされている。

## 言語発達障害

言語発達障害の頻度は 3~6% とされる。家族性の会話言語障害の一家系として三代にわたる大きな家系 (KE) についてはその原因遺伝子が 7q31 にある FOXP2 であることがつきとめられた。そのきっかけとなったのはその家系とはまったく無関係だが同じ症状の言語会話障害をもつ別の一人のヒトに染色体異常があり、その異常の転座断端にある遺伝子を候補として KE 家系のメンバーを調べていき、症状のあるメンバーに認められ、症状のないメンバーに認められない遺伝子異常をみつけ出し、さらにこの異常が他の正常のヒトではみられないことを確認している。この遺伝子は胎児発生に重要な作用をもつとされている。

## LD (学習障害)

LD は 4~14% と高頻度 (ただし日本では 1~2%) にみられ、読字障害、算数障害、書字表出障害に大きく分けられている。読字障害は LD の 80% にみられるが、遺伝的研究は主にこの読字障害についてなされている。家族研究では読字障害の兄弟の 40%、親の 27~49%、子の 23~65% が読字障害と診断されている。連鎖研究では染色体 2p, 3, 6p, 7q, 15, 17p, 18p (図 2) が候補にあげられ、特に 6p は注目されている。候補遺伝子は SPCH1, FOXP2, DYX2, DYX3 があげられている。

## AD/HD (注意欠陥/多動障害)

AD/HD の頻度は 3~10% と多く、学校生活、

社会生活上多くの課題をもっている。AD/HDの家族研究では一卵性一致率55~92%、兄弟一致率25~35%、父親との一致率15~30%、母親との一致率15~20%とされている。ゲノムスクリーンでは5p, 6p, 6q, 7p, 13q, 16p1, 17p11, 20q(図2)が候補部位として報告されている。候補遺伝子としては神経伝達物質に関心が強く、ドーパミン転送拮抗薬であるメチルフェニデートの有効例の多いことからドーパミン関連遺伝子が注目されている。なかでもDAT1は1995年関係ありと報告されてから、毎年数件ずつの報告があるが、関係あるなしが約半々の状態である。DRD4の第3エクソンの48塩基の繰り返し回数の多型で7回が関係ありとする報告があり、その後20を超える報告があるが結果はこれも関係あるなしが半々に分かっている。その他のドーパミン受容体や他の神経伝達物質についての報告も多々あるがいまのところ決定的なものはみつからない。

## おわりに

以上発達障害に関する遺伝について現在まで判明していることの一部について述べた。異なる発達障害においてゲノムスクリーン法の候補部位が共通している部位があり、(自閉症とAD/HDで5p13, 16p13, 17p13, 自閉症と読字障害で7q31, AD/HDと読字障害で6p21, 6q12), これらの発達障害が共有する症状と関連があるのかどうか、今後症状の絞込みとさらに細かいマーカー(SNP)の検索へと研究はすすめられていくと思われる。

## 参考文献

- 1) Folstein SE and Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: Complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews Genetics* 2001; 2: 943-955.
- 2) 中村祐輔. 先端のゲノム医学を知る. 羊土社. 2001.

＝ 原 著 論 文 ＝  
 (ターゲット論文)

## 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究

—第4報 専門外来における精神遅滞児の医学的検査指針について—

田中 恭子<sup>1,2</sup> 堀口 寿広<sup>1</sup> 稲垣 真澄<sup>1</sup> 加我 牧子<sup>1</sup>

**要旨** 196名の精神遅滞(MR)児や広汎性発達障害(PDD)児における医学的検査の実施率と有所見率を検討した。重度なMRほど検査は多く実施されるものの、異常所見が得られやすかったものは頭部MRI検査のみであった。MRを伴わないPDDでは検査異常が得られにくく、MRを伴うPDDでは検査がより厳密に選択されていた。MRの重症度やPDDの有無による検査結果の特徴をふまえ、専門外来におけるMR児の医学的検査指針に含まれるべき項目をあげた。今後は個人の障害特性に応じた検査の選択と、患者・家族にとって有益な情報提供が重要と考えられる。

**見出し語** 精神遅滞, 広汎性発達障害, 医学的検査指針, 診断

### はじめに

言葉の遅れや精神運動発達の遅れを主訴に小児科外来を受診する児の中には、精神遅滞(mental retardation; MR)や広汎性発達障害(pervasive developmental disorder; PDD)などさまざまな疾患や状態が混在する。したがって遅れの程度や内容、合併症の有無について正確に評価し、診断する必要がある。何らかの異常があればその原因や病態を把握することは重要であり、特性に応じた対応が考慮されなければならない。適切な療育を早期より開始することは、児の長期的な社会適応を促すのみならず、養育や教育に関するサポートが提供されることで家族の不安を和らげることにも役立つと思われる<sup>1)</sup>。しかしMRやPDDが疑われる児の診断の際に、どのような医学的検査をどこまで実施すべきか

については、わが国では明確な指針は示されていない。

これまで我々はMRが疑われる児の診断に有益な検査バッテリーを提起するための調査を行ってきた。MRのモデル症例を診断する際、専門医師の多くは血液検査、中枢神経系検査を選択した<sup>2)</sup>。遺伝子検査はあまり選択されず、これには環境や医師の経験など複数の要因が関与していると考えられた<sup>3)</sup>。そして実際の症例から医学的検査選択の実態とその有用性を評価し、実施すべき医学的検査の要素を提示した<sup>4)</sup>。そこで本研究では、MRの程度や疾患の違いによって、医学的検査の実施や結果の得られ方に相違があるかを検討した。そして今までの調査結果を包括し、専門外来でのMR児の医学的検査にあたって指針に加えるべき項目を考察した。

### I 対象・方法

先の報告<sup>4)</sup>と同じく、関東・東海地区の発達障害専門外来を有する医療機関4施設における診療記録をもとに後方視的に調査を行った。主として最近5年間に精神運動発達または言葉の遅れを主訴に初診し、理学的所見が軽微かほとんどなくMRが疑われた196人のうち、最終診断がMR、PDDの両方またはいずれかと

<sup>1</sup> 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部

<sup>2</sup> 国立肥前療養所精神科

連絡先 〒272-0827 市川市国府台1-7-3

国立精神・神経センター精神保健研究所  
 知的障害部(田中恭子)

(受付日: 2003. 7. 2, 受理日: 2003. 10. 10)



された症例を選択した。MRについては既知の症候群を除外し、PDDの合併のない、いわゆる特発性MRと考えられたものが67人(3カ月～16歳、平均5.1歳)であった。PDDは74人で、このうちMRを合併していたものは64人(1～11歳、平均4.7歳)、合併していなかったものは10人(3～9歳、平均6.4歳)であった。

診療には16人の小児神経科専門医があたり、診断に必要な検査の選択は診療にあたった医師各自の判断で行われた。初診時の年齢、知的水準(IQ)、性別に加えて、各群の1症例あたり実施検査数、何らかの異常所見が得られた検査(有所見検査)数の平均を比較した。また、検査を受けた人数に対する何らかの異常所見が得られた人数の割合(所見が得られた検査を受けたのべ人数を、検査を受けたのべ人数で除して百分率で示した値)を有所見者率として求めた。有所見者率が高いほど、異常が得られる検査を受けた人の割合が高いことを示している。比較の対象とした検査項目は、我々の先の調査<sup>9)</sup>により、MR児において実施率と有所見率がともに高いことが示された頭部MRI、脳波、聴性脳幹反応(ABR)、視覚誘発電位(VEP)の4検査に、遺伝学的検査(染色体Gバンド、脆弱X染色体、遺伝子検査を含む)を加えた5検査とした。

統計学的検定は分布の正規性が確認できないためノンパラメトリックとし、数量的なデータについてはKruskal-WallisおよびMann-WhitneyのU検定、カテゴリーデータについては $\chi^2$ 検定を行った。

## II 結 果

### 1. MRの重症度別の検討

MRのみ群でのMRの程度の内訳は、軽度(IQ=50～69)が29人、中等度(IQ=35～49)が24人、重度(IQ=～34)が14人であった。

初診時の平均年齢(±標準偏差、以下同じ)は軽度群が5.4(±3.5)歳、中等度群が4.9(±4.8)歳、重度群が3.7(±2.3)歳と、MRが重度になるほど、低年齢で受診していた。

1症例あたりの実施検査数の平均は軽度7.1(±4.0)、中等度8.4(±4.8)、重度12.4(±4.8)であり、有所見検査数の平均は軽度2.9(±2.1)、中等度3.3(±2.6)、重度4.1(±1.8)であった。一方、有所見者率はMRが重度なほど低かった(図1上段)。

各検査の実施率はMRが重度になるほど高い傾向はあったが、有意な相関を示した検査項目はなかった(図2)。一方、有所見率については、頭部MRIで重度になるほど有意に多く異常所見が認められた(Kruskal-Wallis's  $p < 0.05$ )。

### 2. 疾患別の検討

MRのみの67人、MRを伴うPDD(以下

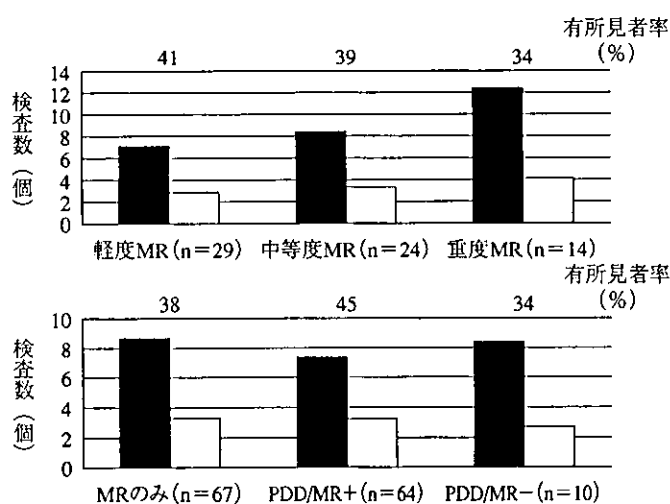


図1 1症例あたりの平均実施検査数と有所見検査数、有所見者率

実施検査数、有所見検査数はMRが重度になるほど増加するが、有所見者率は逆に低下している。PDD/MR+では実施検査数が少なく、PDD/MR-では有所見検査数が少ない。有所見者率はPDD/MR+で高い。

■ 実施検査 □ 有所見検査

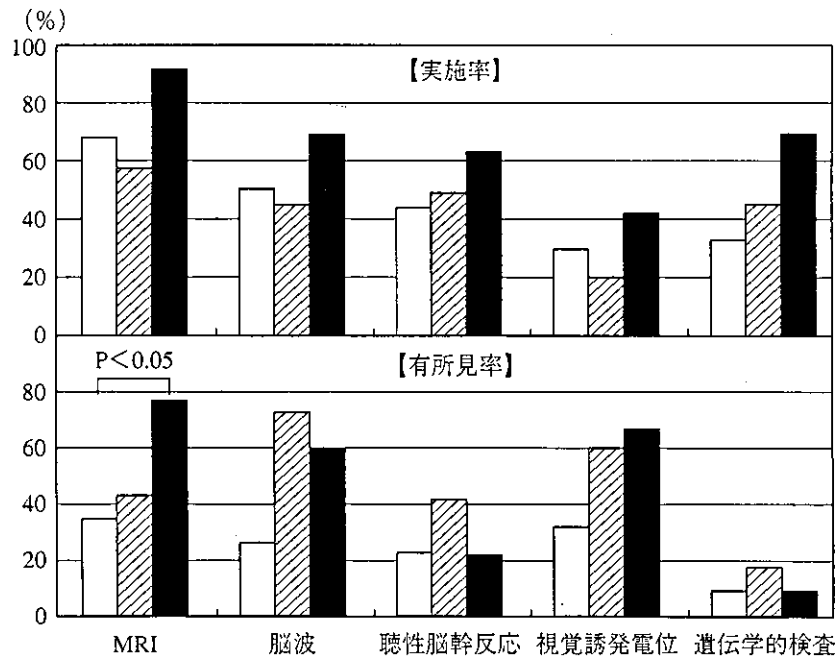


図2 MRの重症度別の主な検査の実施率と有所見率  
MRが重度なほど、実施率は増加する傾向が見られる。有所見率では頭部MRIで有意差を認めた。  
□ 軽度 (n = 29)    ▨ 中等度 (n = 24)    ■ 重度 (n = 14)

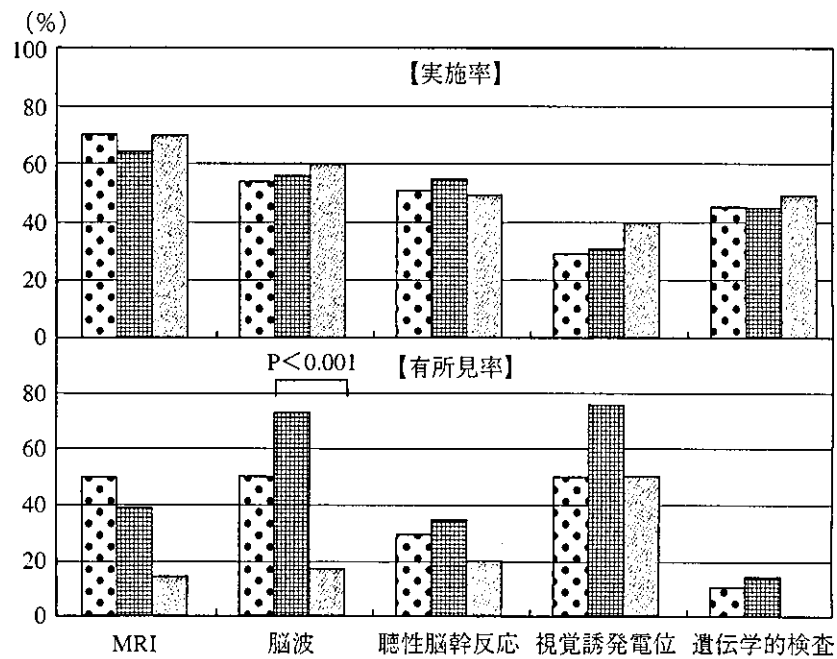


図3 疾患別の主な検査の実施率と有所見率  
実施率は3群で差はない。PDD/MR+は頭部MRIを除く4検査で有所見率が高く、脳波ではPDD/MR-との間で有意差を認めた。  
◻ MRのみ (n = 67)    ▨ PDD/MR+ (n = 64)    ▨ PDD/MR- (n = 10)

PDD/MR+と表記)の64人,MRを伴わないPDD(以下PDD/MR-と表記)の10人の3群を比較した。

初診時の平均年齢はMRのみ4.9(±3.8)歳,PDD/MR+4.6(±2.9)歳,PDD/MR-8.3(±3.4)歳であった。男女比はMRのみ1.3:1,PDD/MR+3.6:1,PDD/MR-8.0:1とPDDとりわけMRのないPDDで男性が多かった( $\chi^2$ (df=2)=7.65,p=0.02)。平均IQはMRのみ49.0,PDD/MR+51.5,PDD/MR-112.0であった。

1症例あたりの実施検査数はいずれも7~8で,有所見検査数はMRのみ3.3(±2.3),PDD/MR+3.2(±2.4),PDD/MR-2.7(±2.1)であり,有所見者率は各々38%,45%,34%といずれもPDD/MR-で低かった(図1下段)。主な検査の実施率は3群間に差はなかった。脳波検査ではPDD/MR+がPDD/MR-に比べ有意に多く異常所見を認めた(Mann-Whitney's p<0.001)(図3)。

### Ⅲ 考 察

#### 1. MRの重症度別の検討

1人あたりの実施検査数,有所見検査数はMRが重度になるほど多くなる傾向がみられた。これはMRが重度になるほど,何らかの基礎疾患が存在する可能性が高く,その検索に多くの検査を必要とするためであると思われる。しかし有所見者率は重度MRほど逆に減少していた。すなわち,実施検査の中に占める異常所見の得られない検査の割合は高くなっていった。異常所見がないことを確認することも検査の目的の一つではあるが,MRが重度なほど有用性の低い検査を実施している可能性もある。①全ての検査についてMRが重度なほど異常所見が得られやすいわけではないこと,②実施検査数に比例して有所見検査数も増加するわけではないことも認識しておく必要がある。

#### 2. 疾患別の検討

MRのある両群においてPDDの有無による相違を検討した結果,有所見率はPDD/MR+で高い検査が多く,Skjeldalらの報告<sup>9)</sup>とは逆であった。またPPD/MR+は所有者率も高く,あらかじめ有用性や必要性の高いと思われる検査が選択されたことも一因と考えられた。次にPDD/MR+とPDD/MR-を比較し,PDDにおけるMRの有無による相違を検討

した。有所見率は従来の報告<sup>9)</sup>と同様にいずれの検査においてもMRのないPDDで低く,有所見者率も同群で低かった。PDD/MR-はPDD/MR+と比べて検査実施上の困難が少なくなるためか,より多くの検査が実施されるものの,実際は異常所見が得られにくいことを示していると思われる。もっとも今回のPDD/MR-は少数であったため,その判断は慎重を要する。

PDDは行動特性と発達経過から診断されるため,熟練した医師の詳細な問診と注意深い観察を必要とする。自閉症における合併疾患の頻度は11~37%とする報告<sup>9)</sup>もある。PDD児においても,MRの有無などをふまえた上で,適切な検査を実施していくことは重要である。

MRやPDDにおける医学的検査の必要性や内容についてはさまざまな議論がある。病歴や身体所見のみによる診断に比べ,医学的検査を組み合わせることで診断率は1.5~3倍高くなるとされる<sup>10)</sup>。また根本的な病態や治療法が明らかでないからこそ,地道な医学的検査結果の集積がなければ,診断や療育に関する医療の質の向上は望めないかもしれない。しかしRapinが述べるように<sup>9)</sup>,全ての障害児に対して理由もなく一律に広範な検査を実施することは推奨できない。したがって各個人の特性や家族の意向に基づいて,検査バッテリーを考慮すべきと思われる。その際,医師の先入観や経験に左右されることなく,実証に基づいた(evidence-based)検査選択をすることが重要である。

#### 3. MR児の医学的検査指針について

そこで,専門外来におけるMR児の医学的検査指針に含むべき項目をあげると表1のようになるであろう。実際には一次医療機関(開業小児科クリニック,健診など)や二次医療機関(病院小児科など)でいくつかの医学的検査を受けた後に専門外来を受診する症例がある。その場合は本人・家族の負担を軽減し,医療経済の効率化を図るためにも,検査の重複を避けるように注意すべきである。

ここでの医学的検査の‘目的’として重要なものは,診断を確定することおよびMRの原因疾患や並存疾患を見逃さないことである。したがってそのための検査は不可欠である。また,治療や教育などその後の対応についての有益な情報が得られる検査は,可能な限り実施すべきである。さらにMRの病態の

表1 専門外来における精神遅滞児の医学的検査指針

○必須項目
・発達・知能検査（遠城寺式，津守・稲毛式，田中・Binet式，Wechsler式など）
・脳波
・頭部CTまたはMRI
・聴力検査（純音聴力検査，語音聴力検査，聴性脳幹反応，耳音響放射など）
○疑う所見があれば実施すべき項目
・代謝・内分泌検査
・心検査（心電図，エコー検査など）
・生検（筋肉，皮膚など）
○可能な限り実施が望ましい項目
・染色体検査（Gバンド，脆弱X染色体，その他）
・誘発電位（視覚誘発電位など）
○その他，実施を考慮すべき項目
・SPECT
・事象関連電位

解明や治療法の研究を主な目的とする検査も，本人・家族の理解と協力が得られれば，実施が望ましいと思われる。

発達の遅れのある児でけいれん性疾患の頻度は12～58%と高く<sup>9)</sup>，脳波検査は診断の確定や医学的状態の把握のため必要である。我々の調査<sup>9)</sup>では，脳波検査を受けた患者の半数以上に異常所見を認め，発作の既往がなくてかんたんに診断されなかった症例でも，その有用性が示された。したがって脳波検査は発作の有無によらず実施すべきである。また今回の調査では，所見の得られやすさにMRの重症度による有意差はなく，疾患別ではPDD/MR+で有意に所見が得られやすかった。MRにおいては重症度によらず，PDDにおいてはMRを伴う症例で脳波検査の実施を考慮すべきと思われる。

画像検査により治療に結びつく所見が得られることは少ないが，我々の調査<sup>9)</sup>では，脳腫瘍や脳梁欠損症と診断された症例もあり，見落としてはならない。また，MRI等で発見される軽微な脳構造異常は，発達の遅れと関連する可能性もある<sup>10)</sup>。さらに対象児の結果を検討し，病態の解明や検査精度の向上を図ることも，専門外来に期待される役割であろう。

遺伝学的検査に関しては，わが国では遺伝子検査の臨床応用に未だ多くの問題があり<sup>3)</sup>，ルーチンの

検査とはいえないのが現状である。しかしながら染色体検査はGバンド検査で13.1%，脆弱X染色体で8.3%と高い有所見率を示し，対象児の6.6%の診断を確定しえたり。したがって症例の家族背景や各機関の実情を慎重に考慮した上で，染色体検査は可能な限り実施が望ましいと思われる。また，今回の調査結果より，MRでは重症度に関係なく，PDDではMRを伴う例でより実施を考慮すべきである。

以上の医学的検査の実施にあたっては，検査内容や結果の意義，実施する利点と欠点について十分に説明し，同意を得て実施することが必要である。検査に要する時間や費用も考慮し，本人・家族の意向を確認しなければならない。そして検査結果を速やかに説明するとともに，今後の対応について必要な情報を提供するなどして本人・家族を支援し，関連機関ときめ細かい連携を図るよう努めることも忘れてはならない。今後これらの検査項目についてさらに検討を加え，本人・家族にとって有益で，MR児の治療や療育，教育との連携に役立つ医学的検査指針の確立を目指したい。

稿を終えるにあたり，本調査にご協力いただいた浜松市発達医療総合センターの杉江秀夫所長をはじめとする先生方，浜松医科大学，東京都立八王子小児病院，国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科の先生方に改めて御礼申し上げます。

なお，本研究の一部は，平成14年度厚生労働科学研究費補助金 ころの健康科学研究事業「知的障害児の医学的診断のあり方と療育・教育連携に関する研究」（主任研究者：加我牧子）によって行った。

## 文 献

- 1) Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Society. *Neurology* 2000; 55: 468-79.
- 2) 加我牧子，堀口寿広，稲垣真澄. 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究. 第1報 精神遅滞の診断に用いられる検査と連携先についての現状調査. *脳と発達* 2002; 34: 235-42.
- 3) 堀口寿広，加我牧子，稲垣真澄. 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究. 第2報 発達障害の診断に用いられる遺伝子検査の現状調査. *脳と発達* 2002; 34: 313-7.
- 4) 田中恭子，堀口寿広，稲垣真澄，加我牧子. 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究. 第3報