

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

高機能自閉症患者における産科合併症および身体発達指標について
母子手帳と脳画像を用いた臨床研究—

分担研究者	武井 教使	浜松医科大学医学部精神神経医学講座講師
	辻井 正次	中京大学社会学部助教授
研究協力者	土屋 賢治	浜松医科大学医学部精神神経医学講座

研究要旨

産科合併症は、高機能自閉症の危険因子である可能性があるが、先行研究の結果は一致しない。さまざまな産科合併症のうち、どれが実際に危険因子となっているかが不明だからである。今回、高機能自閉症患者とその同胞および対照群の母子手帳を収集し、産科合併症、乳幼児期の発達指標、および、患児の症状評価と脳容積（MRI）の測定を行った。産科合併症それ自体では高機能自閉症罹患の危険は高くないことが示唆された。しかし、高機能自閉症患者においては、子宮内発育遅延を反映する身体発達指標に異常がみられ、それが臨床症状（重症度）や脳容積の異常と関連する傾向が認められた。

A. 研究目的

自閉症の発症機序には、遺伝負因の関与が大きいと考えられている。しかし、一卵性双生児不一致例の存在から、遺伝負因以外の危険因子が示唆される。産科合併症は、発達早期の脳への影響という観点から、危険因子の1つと考えられる。自閉症と産科合併症の関連は複数報告されているが、一貫した結果は得られていない。これは、産科合併症のうち、妊娠前期の要因、妊娠後期の要因、周産期の要因、新生児期の要因のうちどれを調査したかが研究ごとに一致しないからである。

一般に、産科合併症、とくに子宮内発育遅延の既往は新生児期、乳幼児期の身体発達を

阻害すると考えられている。自閉症患者においては、学童期にやせ傾向が認められやすいとする報告がある一方、自閉症患者の身体発達は正常またはむしろ良好とする研究も散見される。身体的発達の特性と高機能自閉症の関連の本質は、よくわかっていない。

高機能自閉症は、自閉症のうち、知的障害を合併しないものを指し、通常、知能検査において総IQ値が70以上であることを定義とする。高機能自閉症と、知能障害を有する自閉症を比較すると、産科合併症の既往がより高頻度で見られるのみならず、臨床症状がより重篤であり、発達早期の脳外傷の既往が多いことが知られている（Courchesne, 2003）。したがって、高機能自閉症は、明らかな器質

的要因を見いだしがたい、自閉症の純型とみなすことができる。

今回、高機能自閉症と産科合併症および早期の身体発達、特に子宮内発育遅延が自閉症発症の重要な環境要因であることを仮定している。これを、母子手帳を用いて疫学的に調査するとともに、患児の症状評価、および脳磁気共鳴画像 (MRI) による脳容積測定を行い、臨床的・生物学的な影響を認めうるか否かについて調査する。すなわち、

1. 高機能自閉症患児は、健常児とくらべて、産科合併症、とくに子宮内発育遅延を示唆する指標をより高頻度で有するか？
2. 産科合併症、とくに子宮内発育遅延を示唆する指標を有する高機能自閉症患児は、指標を有さない患児と比べて重症であるか？また、脳画像上の異常が見られやすいか？

について、調査をおこなった。

B. 研究方法

特定非営利法人、アスペ・エルデの会 (名古屋市) の協力のもと、知的障害を有しない自閉症、アスペルガー障害、および特定不能の広汎性発達障害患児 64 名 (男性 50 名、平均年齢 15.6 ± 4.8 歳、以下自閉症スペクトラム障害群【ASD 群】)、患児の非罹患同胞 29 名 (男性 17 名、平均年齢 12.5 ± 5.8 歳、同胞対照群【SC】) が研究に参加した。対照として、精神疾患を持たない、健常発達児 126 名 (男性 85 名、平均年齢 19.9 ± 5.2 歳) が参加した。

診断は、DSM-IV を用いて確定した。64 名

中 20 名に対し、自閉症診断インタビュー改訂版 (ADI-R: Lord, Rutter, Le Couteur (1994)) を、診断確定目的で施行した。全参加者より母子手帳を入手し、Lewis & Murray Scale (Lewis et al. 1989) を用いて産科合併症の既往の有無を判定した。

ASD 群のうち、20 名に対し、脳 MRI 検査を行った。20 名は全員右利き男性であった。画像解析ソフトには Dr. View を用いた。Manual tracing により、全脳容積、灰白質容積、白質容積、左右海馬の容積を求め、頭蓋腔内容積によって補正を行った。

解析には Stata version 8.1 を用いた。平均値の群間比較については t 検定を、カテゴリー変数の群間比較については χ^2 検定を行った。必要に応じて、ロジスティック回帰を用いて、NC 群を対照とした ASD 群、SC 群と比較を行い、種々の指標と群別の関連をオッズ比にて示した。この際、性別、年齢、同胞順位、社会階層を潜在的交絡因子と考え、統制した。

(倫理面への配慮)

参加者の養育者より事前に書面にてインフォームドコンセントを得た。本研究では個人情報管理に十分な配慮が必要と考えられたため、原票から氏名を抹消した。原票、電子データいずれにも、当該研究者以外がアクセスできないよう、情報セキュリティに十分な注意を払った。

C. 研究結果

1.1. Lewis & Murray Scale 産科合併症

Lewis & Murray Scale で 1 点以上 (何らかの産科合併症を有する) の対象者の割合は、

ASD群で42/64(66%), SC群で20/29(69%), NC群で79/126(63%)であり, 有意な頻度の差は認められなかった(表1)。

1.2. 子宮内発育遅延の指標

先行研究をもとに, 「母親の妊娠前BMI(体重/身長²)」「母親の出産直前BMI」「在胎週数」「出生時低体重(2500g未満)」「新生児出生時頭囲」「新生児出生時Kaup指数」「3ヶ月Kaup指数」「18ヶ月Kaup指数」「36ヶ月Kaup指数」を, 各群間で比較した(表1, 一部略)。

「母親のBMI」は, ASD群またはSC群のいずれにも関連しなかった。

「出生時低体重(2500g未満)」があると, 正常体重で生まれた児に比べ, ASD群に属するリスクが2.4倍高まった。しかし, サンプル数が少なく, 95%信頼区間が0.42-13.9と広がった。

「新生児出生時頭囲」が32.5cm未満であると, 33.5cm以上の頭囲があった児と比較して, ASD群に属するリスクが2.5倍(95%CI: 1.1-5.8), またSC群に属するリスクが5.1倍(95%CI: 1.4-19.1)高まった(表2)。

「出生時Kaup指数」は, ASD群またはSC群のいずれにも関連しなかった。しかし, 「3ヶ月Kaup指数」が16.5未満の児は, 18以上の児と比較して, ASD群に属するリスクが4.9倍(95%CI: 2.0-11.9), SC群に属するリスクが2.2倍(95%CI: 0.6-8.4)倍高まった。

「18ヶ月Kaup指数」にも, 同様の傾向が認められた(表2)。

2. 症状と発達指標

発達指標「出生時頭囲」「出生時Kaup指数」「3ヶ月Kaup指数」「18ヶ月Kaup指数」「36ヶ月Kaup指数」を用い, それぞれ

のmedian値から, ASD群を二分する指標を5つ用意した。

「出生時頭囲」が小さい群(33cm未満)は, そうでない群(33cm以上)と比べて, ADI-R domain Aスコア(相互的対人交流)が大きい(すなわち, 相互的対人交流の障害がより強い)傾向が見られた。「出生時Kaup指数」「18ヶ月Kaup指数」「36ヶ月Kaup指数」においても同様の傾向が認められた。しかし, これらの相関は統計学的有意ではなかった(表3, 4, 5)。

3. MRIによる脳画像と発達指標

「出生時頭囲」が小さい群(33cm未満)は, そうでない群(33cm以上)と比べて, 現在の全脳容積, 左海馬が小さい傾向があった。「出生時Kaup指数」が小さい群(13.2未満)は, より大きい群に比べて, 全脳容積が有意に小さかった(1167cc, 1217cc, $p=.02$)。左海馬についても同様の傾向が見られた。

「18ヶ月Kaup指数」「36ヶ月Kaup指数」については, ごく弱い同様の傾向が見られたのみであった(表6, 7, 8)。

D. 考察

妊娠前後期, 周産期の合併症を広く総計するうえで有用なLewis & Murray Scaleを用いて, 周産期合併症を定義した。そのスコアを用いて, 高機能自閉症との相関の有無を調査したが, 有意な相関は認められなかった。一方, 出生時頭囲と新生児期, 乳児期のKaup指数は, 高機能自閉症との有意な相関が認められた。これらの指標が低値であると, 高機能自閉症罹患のリスクが高まると解釈が可能である。

この相関は, 高機能自閉症患児の在胎週数

が短いことに因る交絡の可能性がある。実際、ASD 群は NC 群に比べ、在胎週数が若干短い傾向が見られた。しかし、追加のロジスティック回帰分析で在胎週数を統制しても、出生時頭囲および新生児期の Kaup 指数の低値と高機能自閉症との相関は有意、または有意の傾向を有したままであった。したがって、交絡は一部認められるものの、在胎週数を考慮しても、相関は存在すると考えられる。

出生時頭囲および新生児期の Kaup 指数の低値は、SC 群とも一部相関を有しており、指標ごとにその相関の強さは異なっていた。ASD 群と SC 群間で、遺伝負因を共有していることを前提に考えれば、例えば新生児頭囲と ASD 群、および SC 群との相関の強さが同じであるということは、すなわち、新生児頭囲が遺伝負因そのものを反映している可能性を示唆している。一方、3 ヶ月 Kaup 指数は ASD 群とオッズ比 4.9 で相関し、SC 群と 2.2 で相関していた。これは、3 ヶ月 Kaup 指数と遺伝負因が（疫学的）相互作用を有することを示していると考えられる。すなわち、今回相関の見られた各指標は、遺伝負因との関連がそれぞれに異なっている可能性がある。

出生時頭囲および新生児期の Kaup 指数の低値は、高機能自閉症患児の症状評価において、その重症度、特に対人的相互作用と弱く相関していた。また、脳 MRI において、全脳容積、左海馬容積と、ごく弱い相関の傾向を示していた。しかし、被検者数が極めて少ないため、この結果に妥当な解釈を与えることは困難である。

なお、出生時頭囲および新生児期の Kaup 指数の低値が子宮内発育遅延を反映する指標

であるか否かは、今回の調査で結論を出すことはできない。しかし、子宮内発育遅延が中枢神経系の発達に影響を与えることは周知の事実であり、一方、その結果として頭囲や身体成熟の遅れが見られることもよく知られている。今回の調査から、子宮内発育遅延が、高機能自閉症の危険因子として機能しており、さらにそれが症状の重篤度や脳形態学的異常と直結している可能性が示唆された。

E. 結論

高機能自閉症患児においては、子宮内発育遅延を反映する身体発達指標に異常がみられ、それが臨床症状（重症度）や脳容積の異常と関連する傾向が認められた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表（欧文）

- 1) Tsuchiya KJ, Agerbo E, Mortensen PB. Parental death and bipolar disorder: a robust association was found in early maternal suicide. *J Affect Disord* (in press).
- 2) Tsuchiya KJ, Takagai S, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y, Mori N, Takei N. Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring. *Schizophr Res* (in press).

H. 知的財産権の出願・登録状況出願、登録ともになし

表 1. 各指標の概要：ASD 群，SC 群，NC 群ごとの頻度または平均値（標準偏差）

	ASD	Sibling Control (SC)	Normal Control (NC)	
N	64	29	126	
Lewis-Murray OC Scale				
0	22 (34%)	9 (31%)	47 (37%)	
1 or 2	42 (66%)	20 (69%)	79 (63%)	
在胎週数	38.7 (1.5)	39.8 (1.4)	39.2 (1.6)	*t=1.94, df=135.0, p=.054 **t=2.05, df=46.50, p=.046
新生児頭囲	33.12 (1.76)	33.37 (1.45)	33.39 (1.41) [n=125]	*t=1.07 df=106.6, p=.285 **t=0.04 df=42.2, p=.966
Kaup index				
出生時	12.61 (1.32)	12.60 (0.86)	12.73 (1.17)	*t=0.58, df=112.9, p=.56 **t=0.68, df=56.3, p=.50
3 ヶ月	16.88 (1.64) [n=62]	17.37 (1.15) [n=29]	17.30 (1.40) [n=82]	*t=1.62, df=121.2, p=.11 **t=0.24, df=61.7, p=.81
18 ヶ月	16.61 (1.34) [n=60]	16.42 (1.40) [n=29]	16.27 (1.11) [n=82]	*t=1.61, df=114.3, p=.11 **t=0.55, df=42.1, p=.59
36 ヶ月	16.01 (1.21) [n=60]	15.68 (1.40) [n=26]	16.05 (1.21) [n=70]	*t=0.20, df=127.2, p=.84 **t=1.20, df=40.9, p=.24

* ASD 群対 NC 群の比較統計値。

** SC 群対 NC 群の比較統計値。

表 2. 各指標と ASD 群, SC 群との相関：オッズ比および 95%信頼区間.

	ASD vs NC [N=64 vs 126]		SC vs NC [N=29 vs 126]	
	Adjusted for gender	Adjusted for gender, age, parity, SES	Adjusted for gender	Adjusted for gender, age, parity, SES
Lewis-Murray Scale				
1 or 2	1.28 (0.67, 2.44)	0.92 (0.44, 1.94)	1.20 (0.49, 2.97)	0.93 (0.32, 2.70)
0	1	1	1	1
新生児頭囲				
<32.5cm	2.37 (1.16, 4.82)	2.51 (1.09, 5.78)	1.43 (0.55, 3.72)	5.13 (1.37, 19.1)
32.5 to 33.4cm	0.87 (0.39, 1.95)	0.74 (0.30, 1.83)	0.82 (0.29, 2.32)	0.96 (0.28, 3.28)
33.5+ cm	1	1	1	1
Kaup index (BMI)				
出生時				
<12	1.13 (0.50, 2.54)	1.13 (0.45, 2.87)	1.17 (0.36, 3.79)	2.05 (0.48, 8.74)
12 to 13.4	0.75 (0.35, 1.60)	0.75 (0.32, 1.73)	1.15 (0.41, 3.29)	1.48 (0.44, 5.00)
13.5+	1	1	1	1
3 ヶ月				
<16.5	4.08 (1.87, 8.86)	4.87 (1.99, 11.9)	1.68 (0.58, 4.85)	2.21 (0.58, 8.39)
16.5 to 17.9	3.79 (1.73, 8.30)	4.50 (1.82, 11.1)	3.14 (1.21, 8.14)	5.51 (1.67, 18.2)
18.0+	1	1	1	1
18 ヶ月				
<15.5	1.96 (0.87, 4.39)	2.34 (0.92, 5.92)	2.35 (0.82, 6.73)	2.55 (0.69, 9.42)
15.5 to 16.9	0.99 (0.49, 1.99)	1.00 (0.45, 2.22)	1.29 (0.50, 3.34)	1.82 (0.59, 5.63)
17.0	1	1	1	1
36 ヶ月				
<15.5	2.94 (1.38, 6.28)	3.41 (1.42, 8.20)	2.95 (1.15, 7.56)	7.09 (1.90, 26.4)
15.5 to 16.4	1.68 (0.80, 3.57)	1.20 (0.50, 2.86)	0.95 (0.31, 2.91)	1.85 (0.49, 7.04)
16.5+	1	1	1	1

表 3. ASD 群のみの群内比較：新生児頭囲と臨床症状の関連

Mean and SD	新生児頭囲: <33cm [n=7]	新生児頭囲: 33+ cm [n=10]	
Domain A	23.0 (4.0)	20.6 (5.6)	t=1.03, df=17.0, p=.32
Domain B(V)	15.0 (4.0)	13.5 (4.1)	t=0.75, df=15.1, p=.46
Domain C	4.9 (1.1)	5.0 (1.9)	t=0.19, df=16.0, p=.85
Domain D	3.1 (0.9)	3.3 (1.1)	t=0.33, df=16.4, p=.75

表 4. ASD 群のみの群内比較：出生時 Kaup index と臨床症状の関連

Mean and SD	出生時 Kaup index<12.7 [n=7]	出生時 Kaup index>=12.7 [n=10]	
Domain A	23.1 (4.7)	20.5 (5.2)	t=1.09, df=15.9, p=.29
Domain B(V)	15.4 (3.9)	13.2 (4.0)	t=1.15, df=15.4, p=.27
Domain C	5.0 (1.6)	4.9 (1.7)	t=0.12, df=15.2, p=.90
Domain D	3.3 (1.0)	3.2 (1.0)	t=0.17, df=15.8, p=.86

表 5. ASD 群のみの群内比較：36 ヶ月時 Kaup index と臨床症状の関連

Mean and SD	36 ヶ月 Kaup index<16.0 [n=6]	36 ヶ月 Kaup index>=16.0 [n=11]	
Domain A	24.0 (3.3)	20.3 (5.4)	t=1.75, df=16.8, p=.098
Domain B(V)	15.0 (4.4)	13.6 (3.9)	t=0.63, df=10.8, p=.54
Domain C	4.8 (1.8)	5.0 (1.5)	t=0.19, df=10.4, p=.85
Domain D	3.7 (0.5)	3.0 (1.1)	t=1.70, df=16.5, p=.11

表 6. ASD 群のみの群内比較：新生児頭囲と脳容量の関連

Mean and SD	新生児頭囲		新生児頭囲		
	<33cm	[n=3]	>=33cm	[n=2]	
TBV (全脳容積)	1188	(40)	1210	(8)	t=0.99, df=2.5, p=.41
GM (灰白質容積)	762.4	(26.8)	767.6	(7.3)	t=0.32, df=2.9, p=.77
WM (白質容積)	425.6	(26.4)	442.6	(0.5)	t=1.11, df=2.0, p=.38
Lt Hi (左海馬容積)	2.22	(0.13)	2.76	(0.25)	t=2.81, df=2.0, p=.11
Rt Hi (右海馬容積)	2.43	(0.22)	2.49	(0.38)	t=0.69, df=1.3, p=.60

表 7. ASD 群のみの群内比較：出生時 Kaup index と脳容量の関連

Mean and SD	出生時 Kaup index<13.2		出生時 Kaup index>=13.2		
	[n=2]	[n=2]	[n=3]	[n=3]	
TBV	1167	(15)	1217	(12)	t=3.92, df=3.6, p=.021
GM	754.9	(14.6)	770.9	(7.7)	t=0.67, df=1.2, p=.61
WM	412.3	(18.5)	445.7	(5.5)	t=2.48, df=1.4, p=.19
Lt Hi	2.29	(0.08)	2.54	(0.42)	t=1.00, df=2.5, p=.41
Rt Hi	2.25	(0.01)	2.47	(0.27)	t=1.38, df=2.0, p=.30

表 8. ASD 群のみの群内比較：3ヶ月時 Kaup index と脳容量の関連

Mean and SD	3ヶ月 Kaup index <18.0		3ヶ月 Kaup index >=18.0		
	[n=2]	[n=2]	[n=3]	[n=3]	
TBV	1193	(51)	1199	(20)	t=0.16, df=1.6, p=.89
GM	754.5	(32.4)	771.2	(8.04)	t=0.71, df=1.2, p=.58
WM	438.7	(18.9)	428.1	(25.0)	t=0.54, df=5.0, p=.61
Lt Hi	2.16	(0.09)	2.62	(0.30)	t=2.51, df=3.2, p=.083
Rt Hi	2.34	(0.11)	2.41	(0.30)	t=0.38, df=3.5, p=.73

厚生科学研究補助金（こころの健康科学研究事業研究事業）
分担研究報告書

高機能広汎性発達障害にみられる感情障害に関する臨床的研究

分担研究者 杉山登志郎 あいち小児保健医療総合センター 保健センター長
研究協力者 並木典子 あいち小児保健医療総合センター
明翫光宣 中京大学

研究要旨

広汎性発達障害の特に高機能群において、感情障害は最も生じやすい併存症であることが知られている。われわれは継続的なフォローアップを行っている高機能広汎性発達障害 386 名(男性 297 名、女性 89 名；平均年齢 11.1 ± 7.6 歳)を対象に感情障害の併存に関して調査を行った。その結果、41 名(気分変調障害 17 名、大うつ病 24 名)に感情障害の併存が認められた。感情障害を持たない群の平均年齢は 9.5 ± 4.9 歳であるのに対し、気分変調障害の平均年齢は 17.1 ± 8.2 歳、大うつ病は 28.3 ± 12.9 歳と、年齢が上がるにつれて有意に感情障害の併存が多くなることが示された。広汎性発達障害の下位診断別には、Asperger 障害において有意に感情障害が多いことが示された。高機能者の高ストレスという要因を考慮してもなお、高機能広汎性発達障害の本態に絡む問題である可能性が示唆された。

A.研究目的

広汎性発達障害の特に高機能群において、感情障害は最も生じやすい併存症であることが知られている（杉山、1998; Ghaziuddin et al., 2002）。臨床的にも、特に年長の症例において治療を要するうつ病の症状を呈するものが少なくない(杉山,2003)。

Ghaziuddin ら(1991)らは自閉症の児童、青年を調査し、うつ病がもっとも併存症としては高く、対象の 2% に認められたと報告したが、診断の困難さから過小評価されている可能性が高いことを指摘した。Asperger 障害においては、感情障害が併存はさらに多く、

Wing(1981)の報告においてすでに、うつ病の併存が 30% に認められ、もっとも併存率が高い問題であると指摘された。Tantam (1991) は 60 名の成人の調査を行い、うつ病が 15% に、躁うつ病が 9% に見いだされたと報告した。さらに Ghaziuddin ら(1998)は 35 名の青年期、成人期の Asperger 症候群を調査し 37% にうつ病が見いだされたと報告した。また Kim ら(2000)は 59 名の高機能の児童青年と、1751 名の健常対照群とを比較し、高機能広汎性発達障害群に感情障害と不安障害が有意に多いことを報告した。また双極性障害の併存についても注目をされてきた (Frazier et al., 2002)。

一方、自閉症圏の家族にうつ病の発症が多いことにも注目されるようになった。

Ghaziuddin ら(1998)はうつ病を併発した自閉症の家族に、うつ病の家族歴が存在する傾向を指摘した。Piven ら(1999)は疫学的な立場から、ダウン症に比較して、自閉症圏の発達障害においては、患者の一親等に有意に多くうつ病が存在することを指摘し、うつ病が障害児の育児に基づくストレスからのみ来るものとは考えられないことを指摘した。DeLong ら(1999)は自閉症圏の発達障害の中に、少なからずうつ病の家族歴を持つグループが存在することを指摘し、神経化学的な関連があるという仮説を提示した。また Cook ら(1994)は自閉症の両親において、自身が血中セロトニン値が高いものが存在し、高率にうつ病と不安障害の併発がみとめられると報告した。

このように、うつ病と自閉症圏の発達障害との間に内的な関連があるのではないかという指摘はこれまでもなされてきた。今回、本研究班の調査によって、広汎性発達障害におけるセロトニン系ニューロンに関する、決定的な所見が明らかになりつつある(森ら、in press; 本研究班の報告書参照)。そうしてみると、高機能群に感情障害が高率に併存することは、DeLong(1999)の主張の様に、偶然の併発以上の内的な関連が存在する可能性が高くなり、これまでとは異なった視点で検討を行う必要が生じる。しかし高機能広汎性発達障害における感情障害に関する特に中年年齢の成人までを対象とした臨床的調査はわずかしか見あたらない。高機能広汎性発達障害における感情障害の併存の実態を調査することが本研究の目的である。

B.研究方法

あいち小児保健医療総合センターにおいて継続的なフォローアップを行っている高機能広汎性発達障害 386 名(男性 297 名、女性 89 名; 4-48 歳平均年齢 11.1 ± 7.6 歳)を対象として感情障害の併存に関して調査を行った。診断基準は DSM-IV を用いた。対象の一覧を表 1 に示す。この中で、34 歳以上の 13 人(男性 3 人、女性 10 人)はいずれも子どもが高機能広汎性発達障害であり、その診断と治療の過程で、親も同一の診断になることに気づかれ、カルテを作成し平行治療を行った症例である。

感情障害と診断された症例については、さらに臨床的な検討を行い、治療の状況、服薬内容、その効果について検討を行った。

C.研究結果

感情障害の診断基準を満たしたものは合計 41 名(全体の 10.6%)であった。うちわけは気分変調障害 17 名(男性 11 名女性 6 名)、大うつ病 24 名(男性 10 名女性 14 名)であった。非定型精神病様の気分の激しい上下を示す成人が 2 名存在したが、この 2 名ともに、抑うつ的な症状が継続しながら周期的に攻撃的な傾向が強くなるなど、強いて当てはめれば躁うつ混合状態に属すると考えられ、明確な躁病期は見あたらず、双極性障害の診断基準を満たさなかった。性別では、母集団において圧倒的に男性が多いため、相対的に女性に有意に多い発症の傾向が認められた ($\chi^2(f=1) = 15.37; p < .01$)。

最も特徴的なのは、平均年齢が著しく異なることである。対象が正規分布とならないため、

各群と平均年齢に関してノンパラメトリック検定を採用し、3群の平均年齢差の検定として、Kruskal WallisのH-testを行ったところ、1%水準の有意差が認められた。ついで多重比較として2群ごとにNamm-WhitneyのU-testを行った。多重比較はBoferoneの検定に従った。その結果を表2に示す。気分変調障害の最年少例は9歳の女児、うつ病の最年少例は10歳の男児であった。感情障害は、学童期前半までは認められず、小学校後半の年齢になって、まず気分変調障害という形で現れ、次いで青年期なると大うつ病が増加するという明らかな傾向が認められた。20歳以上の35名中に絞ると、実に19名(54%)と過半数において、感情障害の併存が認められた。

広汎性発達障害の下位群間で比較を行うと、Asperger障害において感情障害の併存が有意に多く($\chi^2(f=2)=22.3$ $p<.01$)特に大うつ病が多いという結果となった。

そこで3つの下位群と、感情障害の有無による計6群と年齢の相関に関する検討を行った。その結果、感情障害を持つ群はいずれも年齢が高いが、感情障害をもつ群の中での有意な差は認められなかった。

不安障害とうつ病の併存はこれまでもしばしば指摘されてきた(Ghaziuddin et al.,2002)。今回の調査においては、パニック障害を含む不安障害が7名(17%)のみであったが、同時に学齢の年齢において不登校の既往を持つあるいは現在不登校である者が14名(全体の34%)も存在し、また家庭内暴力も4名(3%)に認められた。さらに明確な解離性障害の併存を認めた者が2名(5%)、アルコール依存症が1名(2%)存在した。

治療についてみると、気分変調障害の17

症例中10症例は、抗うつ薬による治療を、散発的あるいは継続的に受けていた。その結果、2名の不変であった者をのぞき、いずれも治療による改善が認められた。大うつ病の症例はすべてに抗うつ薬による薬物療法が行われた。治療においては、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)を24症例中19例(79%)に用いた。SSRIの効果は、抑うつのみならず、自閉症スペクトラム独自の病理であるタイムスリップ現象(杉山,1994)によるフラッシュバックや悪夢にも有効であった。非定型精神病様の激しい不安や興奮を生じた2例をのぞくと、17症例では概ね比較的少量の服薬で抑うつ症状の軽快を得ることができた。1例は、薬物に対する過敏性が強かったが、clomipramineの服用が可能となり、継続的な服薬の後に社会的な適応は劇的に改善された。しかし4例はアルコール依存などの他の要因のために継続的な服薬ができなかった。

症例

ここで、これまでの検討を補うために、症例を呈示する。症例報告に際しては本人と家族の同意を得ているが、匿名性を守るため、細部に大幅な変更を加えている。

43歳男性 Asperger 障害

受診のきっかけは患者の息子が多動、集団行動困難にて当院を受診し、多動を伴ったAsperger障害と診断されたことによる。治療の中で、父親(つまり患者)の息子に対する、身体的、心理的虐待と言わざるを得ない誤った育児態度が問題となり、外来にて家族間セラリングを開始したことによる。その中で、患者がしばしばもうろう状態となることが問題

として浮上した。患者は20代からてんかんの診断を受け、継続的な服薬を行っていた。

患者の両親が生存しており、幼児期の状況を確認することが出来た。幼児期から孤立傾向と固執傾向が強く、親から平気で離れたことや、目が合いにくかったことが明らかとなった。また集団教育では集団行動が著しく苦手で、問題児といわれ続け、さらに激しいじめの被害にもあっていた。また患者は、他者の心理状態や気持ちを測ることが著しく苦手であった。専門職についたが、対人的な仕事のストレスは高く、21歳にて最初にてんかん発作が生じ、継続的な服薬を行うようになった。しかし年に数回の発作が生じており、またこれだけ頻回の発作が起きたのにもかかわらず、脳波所見に異常は一度も認められなかった。発作と言われていたものは、もうろうとして自動運動を生じるというもので、数分から数十分続き、後に健忘を残していた。また、子どもの甲高い声や騒がしい声に対し、著しく耐性が無く、かんしゃくを起こして子どもを叱り、時として体罰を加えていた。早朝覚醒や不眠がみられ、大うつ病の診断基準を満たした。

解離性障害およびうつ病と診断し、抗てんかん薬の服薬を中止してもらい、fluvoxamine 50mg および bromazepam 5mg の服薬を開始した。抗うつ薬の服薬は劇的な改善をもたらし、患者の家族からは、患者の笑顔を実に久しぶりにみたと報告された。注目されるのは、抗うつ作用だけでなく、解離性のもうろう状態にも大きな改善が認められたことである。服薬開始後、患者は自らの疲れがたまってきたときに、自分が日常的に行っている仕事について、努力をしなくては「自分の行動の記

憶が、意識からつぎつぎこぼれ落ちる(患者の言葉)」状態となった時に、そのまま疲れの改善を計らないとやがてもうろう状態に突入することを自覚できるようになった。またもうろうとした時には、その前に、以前の不快な出来事のフラッシュバックが先行していることにも気付くようになった。患者の治療は継続的に続けられているが、社会的適応は一段階あがったと患者から語られている。

成人まで、未診断、未治療の Asperger 障害である。頻回に解離性の発作を生じていたが、てんかんという誤診を受けたため、20年近くにわたって抗てんかん薬の服用が行われていた。SSRI を用いた治療によって、抑うつのみならず、フラッシュバックや解離性もうろう状態にも大きな改善が得られた。

D. 考察

1) 高機能広汎性発達障害にみられた感情障害の臨床的特徴

今回の結果は、高機能広汎性発達障害の継続的なフォローアップを行ってきた対象において、1割を超えるものに感情障害の併存が認められ、さらに年齢があがるにつれて、感情失調障害、さらに大うつ病へと展開する傾向が認められた。20歳以上の過半数に感情障害が認められたことはわれわれにとっても大きな驚きであった。病院を受診し、フォローアップを受けている臨床群による調査ではあるが、長期間にわたりフォローアップ受け、就労し、社会的には適応をしている多くの青年期症例が含まれている。さらに先に述べたように、今回の対象のうち、34歳以上の対象はすべてが子どもの受診をきっかけにして受

診することになった二代にわたる高機能広汎性発達障害である。つまり、34歳以上の群は、自らの問題で受診をしたのではなく、これまでの社会的な適応はそれなりになされているグループである。このことを考えると、今回の調査対象が、必ずしも臨床群という限定に当てはまらないのではないかと考えられる。

年齢が上がるにつれうつ病の併存が多くなることは指摘されてきた (Ghaziuddin et al., 1998)。この問題も、これまでは高年に至るに従って多くのストレスに直面するためと説明されていたが、むしろ、神経生化学的な視点からの見直しが必要となる。高機能広汎性発達障害が成人期の自立に際して様々な困難に遭遇することは、繰り返し指摘されてきたが、これだけ一般的な問題を偶発的な併存症とすることは無理があるであろう。むしろ感情障害が高機能広汎性発達障害の本態に関連する問題であることを示唆するのではないだろうか。

男女差について言及したい。これまでも自閉症圏の発達障害にみられるうつ病は女性が多いと指摘されてきた (Lainhart et al., 1994)。今回の調査では男女はほぼ同数であるが、母集団においては圧倒的に男性が多いので、うつ病の併存率に関しては女性に有意に多い傾向という結果となった。うつ病の罹病率は様々な見解があり一致していないが、感情障害全体としては女性に多く生じやすいという報告が多い。その理由として性ホルモンのバランスの影響を指摘する見解がある (Angold et al., 1999)。

2) 治療を巡って

感情障害と診断された41名中、30名は薬物療法を受け、そのうち28名は治療において

何らかの改善が得られた。これまでのうつ病の治療に関する報告でも主としてSSRIを用いた抗うつ薬による治療がもっとも有効であったと報告されている (Martin et al., 1999)。注目されるのは、一部にSSRIの使用によって、自閉症の他の症状にもよい効果が認められたとする報告があることである (DeLong et al., 1998)。しかし一方で、うつ病にしか有効性は示されなかったという報告もある (Ghaziuddin et al., 1991)。提示した症例に示されるように、SSRIは自閉症独自の病理である不快記憶のタイムスリップ現象 (杉山, 1994) にもある程度有効であり、この症例に示されるように、抑うつに絡む問題以外にも、良好な効果を示した症例が認められた。

認知行動療法の併用は、有効と報告されている (Ghaziuddin et al., 2002)。われわれも、当然ではあるが、全ての症例に対して、認知行動療法を平行して用いており、薬物療法との間に相互に良い効果が得られた。比較的少量の薬物療法によって良い効果が得られた一つの理由ではないかと考えられる。

E. 結論

高機能広汎性発達障害 386名(男性 297名、女性 89名; 平均年齢 11.1 ± 7.6 歳)を対象に感情障害の併存に関して調査を行った。その結果、41名(気分変調障害 17名、大うつ病 24名)に感情障害の併存が認められた。感情障害を持たない群の平均年齢は 9.5 ± 4.9 歳であるのに対し、気分変調障害の平均年齢は 17.1 ± 8.2 歳、大うつ病は 28.3 ± 12.9 歳と、年齢が上がるにつれて有意に感情障害の併存が多くなることが示された。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

論文発表

1. 杉山登志郎：自閉症・アスペルガー症候群、精神障害の臨床、131巻12号、pS203-S204、2004
 2. 杉山登志郎：高機能広汎性発達障害に見られるさまざまな精神医学的問題に関する臨床的研究、日本乳幼児医学・心理学研究12(1) 11-25,2004
 3. 杉山登志郎、小石誠二：アスペルガー症候群の併存症と鑑別診断、精神科、5(1)、19-24、2004
 4. 杉山登志郎、河邊眞千子：高機能広汎性発達障害青年の適応を決める要因、精神科治療学、19(9)、1093-1100、2004
 5. 杉山登志郎、海野千畝子：医療機関における再統合に向けた援助、母子保健情報50号、165-168、2005
 6. 浅井朋子、杉山登志郎：強迫性障害、小児内科、36-6、948-952,2004
 7. 浅井朋子、杉山登志郎：不登校、小児科臨床、57増刊号、1501(287)-1507(293),2004
 8. 浅井朋子、杉山登志郎、小石誠二、東 誠、並木典子、海野千畝子：軽度発達障害児が同朋に及ぼす影響の検討、jpn. j .Child Adolesc.Psychiatr 45(4) ,360-371, 2004
 9. 並木典子、杉山登志郎：広汎性発達障害スクリーニング、小児科、45巻11号別冊、1979-1988, 2004
 10. 遠藤太郎、杉山登志郎：自閉症とアスペルガー障害(1)、臨床脳波、vol46(8)、526-531, 2004
 11. 遠藤太郎、杉山登志郎：自閉症とアスペルガー障害(2)、臨床脳波、vol46(9)、590-595, 2004
- ### 著書
1. 杉山登志郎：発達障害・精神遅滞／学習障害／自閉症ほか、矢沢サイエンスオフィス編、脳の病気のすべてがわかる本、学習研究社、p308-323, 2004
 2. 杉山登志郎：アスペルガー症候群および高機能広汎性発達障害のための援助、降旗志郎編著：軽度発達障害児の理解と支援、金剛出版、p130-157, 2004
 3. 杉山登志郎：コミュニケーション障害としての自閉症高木隆郎、パトリシア・ハウリンエリック・フォンボン、自閉症と発達障害研究の進歩 2004Vol.8 星和書店 p3-23, 2004
 4. 杉山登志郎：教師のための高機能広汎性発達障害・教育マニュアル、杉山登志郎、大河内

修,海野千畝子 共著, 少年写真新聞社, 2004

学会発表

1. 杉山登志郎、海野千畝子：子ども虐待への包括的治療、日本児童青年精神医学、2004

2. 杉山登志郎、遠藤太郎：子ども虐待にみられる多動性行動障害の診断材料、日本小児精神神経学会、2004

3. 杉山登志郎：高機能広汎性発達障害と児童虐待、日本子どもの虐待防止学会、2004

4. 杉山登志郎：シンポジウム 21世紀の乳幼児医学・心理学、日本乳幼児医学・心理学会、2004

5. 杉山登志郎：虐待により生じる過覚醒に対する包括的治療、日本トラウマティックストレス学会、2004

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 全対象の一覧

	男性	女性	合計	平均年齢	SD
Autistic dis.	165	31	196	9.8	5.10
Asperger dis.	60	17	77	14.9	9.61
PDDNOS	72	41	113	10.7	8.82
合計	297	89	386	11.1	7.61

表2 感情障害の有無と平均年齢および統計量

	平均年齢	SD	H-test ($\chi^2=68.03^{**}$)
A：非感情障害群	9.54	4.86	A<B** U=1076.50
B：気分変調障害群	17.06	8.21	A<C** U=532.50
C：大うつ病群	28.83	12.87	B<C* U=92.00

(*p<.05 **p<.01)

表3 下位群と感情障害の有無による平均年齢に関する検討

	平均年齢	SD	H-test ($\chi^2=68.03^{**}$)	
A : Autistic d.&非感情障害	9. 4	4. 8 0	A<B*	U=3808.0
B : Asperger d.&非感情障害	12. 0	5. 7 2	B<D**	U=198.0
C : PDDNOS&非感情障害	8. 3	3. 9 2	A<D**	U=285.5
D : Autistic d.&感情障害	16. 7	5. 7 9	B<F**	U=100.0
E : Asperger d.&感情障害	23. 9	13. 1 5	A<E**	U=339.5
F : PDDNOS&感情障害	30. 1	13. 8 5	C<D**	U=109.0
			A<F**	U=199.5
			B>C**	U=1718.5
			C<E**	U=141.5
			C<F**	U=85.0

*p<.05 **p<.01

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

高機能広汎性発達障害児・者における対人交渉方略に関する研究

分担研究者	別府 哲	岐阜大学教育学部助教授
研究協力者	長峰 伸治	金沢大学教育学部助教授
研究協力者	堀田麻登佳	あいち小児保健医療総合センター

研究要旨

Selman ら (1989) の対人交渉方略モデル (Interpersonal Negotiation Strategies ; 以下 INS と記す) を用いて、高機能広汎性発達障害児者の対人関係能力(社会認知能力)について検討した。その結果、同じ年齢において高機能広汎性発達障害児者は健常児者に比べて、低い発達レベルの INS を使用していること、一方、高機能広汎性発達障害児者群内での年齢段階による変化をみると、小学校低学年とその後で INS のレベルが高度に発達すること、しかしその INS の発達に関しての個人差は、その時期以後大きくなることが示唆された。

A. 研究目的

高機能広汎性発達障害児・者(以下、HFPDD とする)における社会性の障害については、感情や表情の認知の困難さ、文脈読解の不得手さなど様々な報告がなされている。また、「心の理論」(theory of mind) 課題を通過すると社会的ルールへの理解が向上するが、他者の信念理解ができる一方で自己不全感や対人関係における被害念慮が増し、結果として問題行動が生じると言われている (辻井ら,1996)。このように HFPDD の社会性の問題は指摘されてきているが、その困難さが日常の対人関係 (過程) にどのように影響しているのかについては未解明な点も多い。

本研究では、Selman ら (1989) の対人交渉方略モデル (Interpersonal Negotiation

Strategies ; 以下 INS と記す) を用いて、HFPDD の対人関係能力(社会認知能力)について検討することを目的とする。INS は、対人葛藤場面に対処する際の対人関係能力の発達レベルとプロセスに関するモデルである。ここでいう「対人葛藤場面」とは「自分の要求・意図 (の実現) が他者 (の要求) によって妨げられるような状況」を意味する。対人葛藤場面に対処するには、その状況や人物の感情に関する理解が必要であり、自分と他者の視点をどのように捉えて調整するかが重要である。

INS については健常児・者を対象に様々な年齢段階にて INS の信頼性、妥当性が確認されてきたが (長峰,1996 など)、HFPDD における調査は行われていない。そこで本研究では、HFPDD における INS について、健常児・者との比較による差異

と、年齢段階による INS の発達レベルの変容に焦点をあてて検討する。

B. 研究方法

＜調査対象者＞HFPDD 群：医学的診断を受け、WISC-III および WAIS-R による Total IQ が 70 以上のもの計 67 名。小学低学年 13 名、小学高学年 17 名、中学生 22 名、高校生 8 名、大学生 7 名。健常群：小学低学年 9 名、小学高学年 9 名、中学生 13 名、大学生 12 名の計 43 名。

＜調査内容および手続き＞INS の面接マニュアルに基づき、個別に半構造化面接を実施した。被験者に対し、対人葛藤の 3 つの場面をパソコンの動画により提示した。課題は、主人公と一人の他者（仲のいいクラスメート）からなる、学校で日常的に生じやすい対人葛藤場面である。INS では 4 つの社会情報処理的 STEP：STEP1【問題の定義】→STEP2【代替方略の産出】→STEP3→【方略の選択と実行】→STEP4【結果の評価】があり、ステップ内に下位項目（「登場人物の感情」「最良の方略」など）が設定されている（計 7 項目）。面接ではそのステップの順に 7 項目について質問した。各項目の発達レベル（0～3）の評価は INS 評価基準をもとに行った。筆者と、HFPDD に臨床的に関わっている心理士による評価の平均一致率は 87.2%であった。

（倫理面への配慮）面接調査実施に際して、対象児・者及びその保護者に調査内容・趣旨を説明して、理解・同意を得た。

C. 研究結果

結果は表 1～3 に示す。各表は、年齢段階（I：小学低学年（1～3 年）、II：小学高学年（4～6 年）、III：中学生、IV：高校生（HFPDD 群のみ）、V：大学生）と、評定した発達レベルが 1.5 以上の項目数（0-1～6-7 個）によるクロス表（人数分布、カッコ内は人数比%）を各群別に示した。

表 1 場面 1 (友達に貸した自分の所有物の損害)

	HFPDD				健常			
	0-1	2-3	4-5	6-7	0-1	2-3	4-5	6-7
I	5 (38.5)	8 (61.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	1 (10.0)
II	0 (0.0)	13 (76.5)	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	4 (44.4)
III	3 (13.6)	11 (50.0)	7 (31.8)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (15.4)	7 (53.8)	4 (30.8)
IV	0 (0.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0.0)				
V	1 (14.3)	4 (57.1)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	9 (81.8)

表 2 場面 2 (公共物使用における欲求阻害)

	HFPDD				健常			
	0-1	2-3	4-5	6-7	0-1	2-3	4-5	6-7
I	10 (76.9)	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	4 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
II	7 (41.2)	8 (47.1)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	6 (66.7)	1 (11.1)
III	8 (36.4)	11 (50.0)	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (7.7)	1 (7.7)	9 (69.2)	2 (15.4)
IV	2 (25.0)	4 (50.0)	0 (0.0)	2 (25.0)				
V	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (18.2)	8 (72.7)

表 3 場面 3 (共同作業における意見の対立)

	HFPDD				健常			
	0-1	2-3	4-5	6-7	0-1	2-3	4-5	6-7
I	2 (15.4)	5 (38.5)	5 (38.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)
II	0 (0.0)	4 (23.5)	10 (58.8)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	8 (88.9)
III	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (31.8)	15 (68.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	11 (84.6)
IV	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (50.0)				
V	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (100.0)

レベル 1.5 以上は、対人葛藤の解決に最低限必要な「自分の視点と他者の視点が分化して、その場面が葛藤状況であると捉えている（さらに高次のレベルでは両方の視点を調整できる）」ことを表している。

D. 考察

まず、健常群との比較では、全場面を通して、同じ年齢段階におけるレベル 1.5 以上の項目数に関して、4 個以上では健常群のほうが人数比が高く、3 個以下で HFPDD 群のほうが人数比が高かった。つまり、同じ年齢において HFPDD 児・者は健常児・者に比べて、低い発達レベルの INS を使用しているといえ、これまで指摘されてきた HFPDD の社会性の障害が INS の発達においても明らかになった。

また、HFPDD 群内での年齢段階による変化をみると、小学校低学年とその後の年齢段階とを比較すると、後者でレベル 1.5

以上の INS を多く使用する人数比が増加するが、個人間のばらつき（人数分布の幅）も広がる傾向がみられた。この傾向は健常群の人数分布と比べても顕著である。このことから HFPDD 群の場合、年齢が上がるについて、INS の発達に関して個人差が大きくなることが示唆された。

E. 結論

結果から、HFPDD 児・者は「自他の視点を分けて捉えること、葛藤状況にあると認識すること」に困難さを抱えていることがわかり、彼らの社会性の発達支援を行う際の一つの視点が得られたといえる。

また、年齢が上がるにつれて高次のレベルの使用が多くなる人と低いレベルの使用のままの人との差が大きくなる可能性が考えられ、この差を生じさせる要因についての更なる検討が求められる。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

高機能広汎性発達障害児におけるあいまいさの理解

分担研究者 別府 哲 岐阜大学教育学部助教授

研究協力者 野村 香代 NPO 法人・アスペ・エルデの会ディレクター

研究要旨：

高機能広汎性発達障害児における、文章のあいまいさの理解について検討した。その結果、文章における指示があいまいかどうかの判断は、高機能広汎性発達障害児において、健常児と同様に可能であること、しかし、文章の指示はあいまいであるが文脈や状況からたぶん指示対象はこれであろうと判断することに、健常児と異なり困難を抱えることが示された。これは、ヒューリスティックな推論に障害を持つこと、それが逆に文章や指示の細部にこだわる姿となってあらわれていることを推察させた。

A. 研究目的

高機能広汎性発達障害児者の認知の障害については、さまざまな研究が行われている。この中には、中枢性統合の弱さ(weak central coherence)として説明される、全体の意味や文脈をとらえる認知の障害も含まれる。

一方、日常生活での言葉やコミュニケーションは、例えば言葉で対象を明示したりするだけでなく、あいまいな表現を文脈によって補って理解する、トップダウン処理を必要とすることは少なくない。しかしこういった、文章の指示のあいまいさ(ambiguity)に関する高機能広汎性発達障害児の認知を扱った研究はあまりみられていない。

本研究では、鈴木・福田(1987)が障害を持たない幼児におこなった、あいまいさの理

解課題を高機能広汎性発達障害児に施行した。あいまいな文章を提示し、高機能広汎性発達障害児がどのように文章のあいまいさに気づき、文章を理解していくのかを検討することとする。

B. 研究方法

調査対象者：

高機能広汎性発達障害児群：アスペ・エルデの会に所属する、高機能広汎性発達障害児と診断された6～15歳の子ども42名。言語発達の遅れの要因を排除するために、WISC-ⅢのVIQ70以上のものを対象とした。

健常児群：障害を持たない、保育園に通う3～6歳の幼児60名と、成人12名。

実験手続き：鈴木・福田(1987)を参考に、①絵カードの理解をみるために、課題で使うすべての絵を提示して、各絵の名前を被