

図2 T5、T6における顔や物画像に対するERPの総加算平均波形

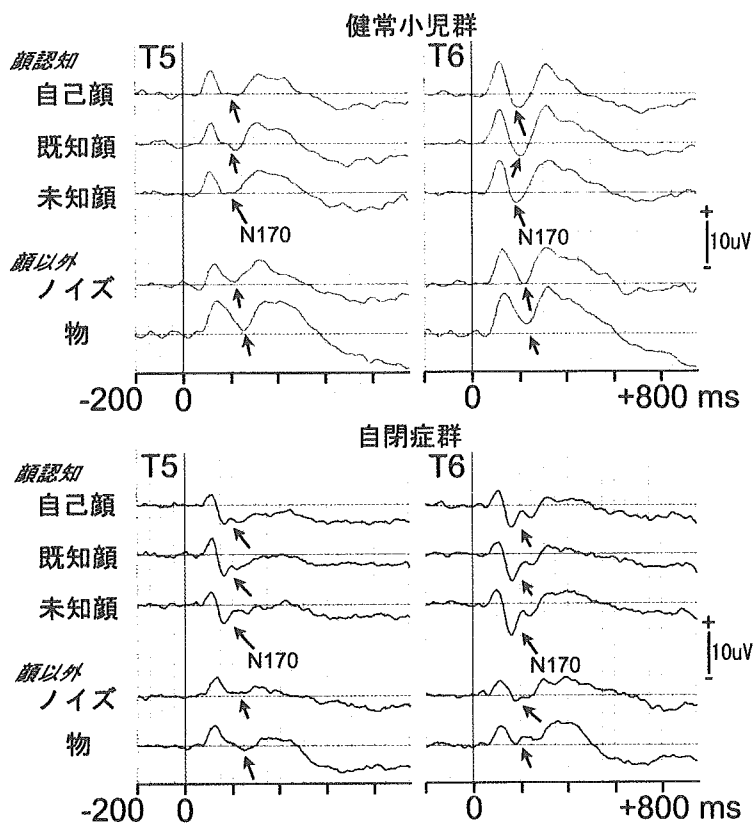


図3 Pzにおける顔や物画像に対するERPの総加算平均波形

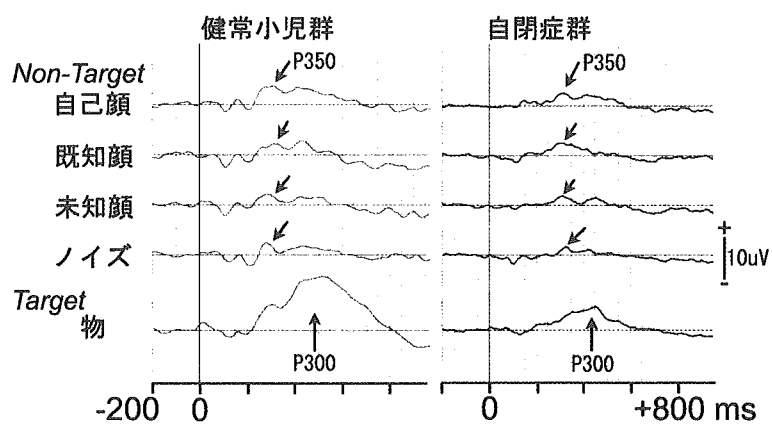
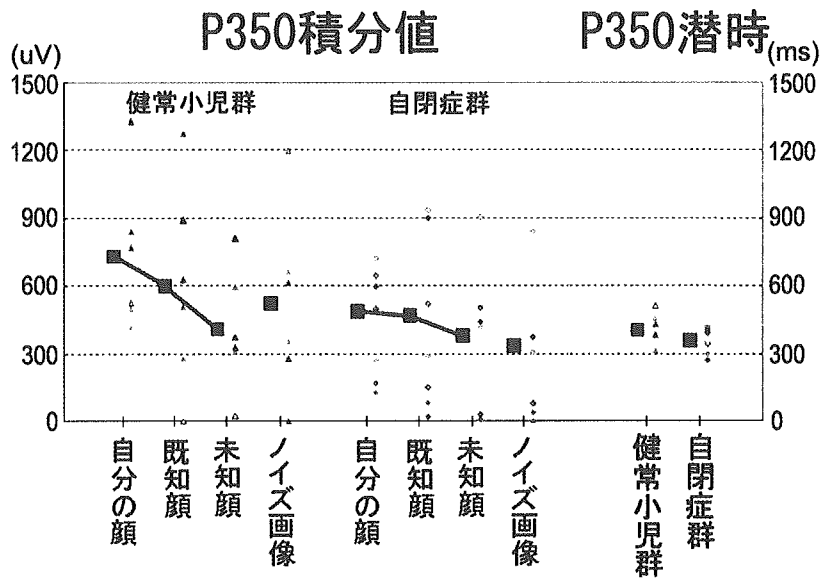


図4 PzにおけるP350成分の積分値と頂点潜時（いずれも平均値）



Ⅱ. 分担研究報告

2. 自閉症の早期診断に関する研究

自閉症児の生後 1 年間ににおける頭囲の変化について

橋本俊顕

自閉症の早期診断に関する研究

自閉症児の生後1年間における頭囲の変化について

分担研究者 橋本俊顕 鳴門教育大学教授

研究要旨：対象は頭囲調査の趣旨を口頭にて説明し、同意を得られた122例の自閉症児から満期、正常分娩で出産していること、出産時、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月の全てに身体計測がなされていることを満たす自閉症児85例である。IQ70以上の高機能自閉症群（以下、高機能群）と70未満の知的障害を伴う自閉症群（以下、非高機能群）に分けた。高機能群は52人（男41人、平均年齢 8.0 ± 3.8 歳、平均IQ100.5、女11人、平均年齢 8.7 ± 4.0 歳、平均IQ92.5）、非高機能群は33人（男23人、平均年齢 6.2 ± 1.6 歳、平均IQ58.0、女10人、平均年齢 8.3 ± 2.1 歳、平均IQ60.3）である。対象者の母子手帳記録値を2000年度の厚生労働省乳幼児身体発育調査の標準値とZ検定を用いて比較した。その結果、自閉症児の頭囲は、出産時には標準と変わらないが、高機能群男児においては、身長が平均よりも有意に大きかった。生後1ヶ月間で、自閉症児の頭囲は、男女ともに標準値に比べて有意に大きくなっていった。生後3ヶ月においては高機能群では男児女児とも身長も有意に伸びていた。このことより、生後3ヶ月時には、体全体が成長していることが伺えた。生後6ヶ月の頭囲は身長の伸びを差し引いても、頭囲はさらに大きくなっていった。生後12ヶ月後には、男児においてはまだ、著明に頭囲が大きくなっていったが女児は有意差が見られなくなった。乳児健診で発達の遅れを示しながら、頭囲の拡大を示す児は自閉症の疑いがあることが示唆され、早期の頭囲の拡大は自閉症の早期診断に有用であると考えられた。

A. 研究目的

1990年代以降、MRI画像から得た脳体積を正確に測定することが可能となり、自閉症児の脳に関する研究が多くなされた。自閉症児の脳体積の増大^{1) -4)}や、脳重量の増大^{5) 6)}に関する報告が出現し、続いて、頭囲の増大を確認した論文も多く発表された^{7) -14)}。なかでも、Couchesneらは2003年に、自閉症児の頭囲が6-14ヶ月で健常児の

1.67SDにも達すると報告し¹⁵⁾、さらに、2004年にはこの脳の異常発達は生後2年で止まることを報告している¹⁶⁾。

今回我々は、母子手帳という、日本で妊娠・出産した子供全てに配布されている記録手帳をもとに、出産時から生後1年間における自閉症児の頭囲の分析を後方視的に行ったので報告する。

B. 研究方法

徳島大学病院または関連病院に通院中の自閉症児の両親に、今回の調査の趣旨を口頭にて説明し、同意を得られた 122 人に母子手帳に記録してある、出産時、生後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月時の身長・体重・頭囲を記入してもらった。①在胎週数 37 週以降 42 週未満であること。②正常分娩で出産していること。③出産時、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の全ての計測値があることの 3 点を満たす自閉症児は 85 例であった。この 85 例の計測値を 2000 年度の厚生労働省乳幼児身体発育調査の標準値と Z 検定を用いて比較した。自閉症児は IQ70 以上の高機能自閉症群（以下高機能群）と 70 未満の知的障害を伴う自閉症群（以下非高機能群）に分けた。高機能群は 52 人（男 41 人、平均年齢 8.0 ± 3.8 歳、平均 IQ100.5、女 11 人、平均年齢 8.7 ± 4.0 歳、平均 IQ92.5）、非高機能群は 33 人（男 23 人、平均年齢 6.2 ± 1.6 歳、平均 IQ58.0、女 10 人、平均年齢 8.3 ± 2.1 歳、平均 IQ60.3）であった。各月数で除外した人数は、1 ヶ月健診 1 人（非高機能群・男 1 人）、6 ヶ月健診 6 人（高機能群・男 1 人、非高機能群・男 4 人女 1 人）、12 ヶ月健診 17 人（高機能群・男 8 人女 1 人、非高機能群・男 6 人女 2 人）であった。尚、それぞれ検診の平均受診日は、1 ヶ月検診では 31 ± 6.3 日目に受診、3 ヶ月検診では 102 ± 24.4 日目に受診、6 ヶ月検診では 198 ± 94.5 日目、12 ヶ月検診では 360 ± 73.1 日目に受診していた。

C. 研究結果

出産時の頭囲は、男児高機能群が $33.5 \pm 1.3\text{cm}$ (2000 年度の厚生労働省乳幼児身体発育調査標準値と比較した。Z 検定、 $P=0.18$)、女児高機能群が $33.0 \pm 1.6\text{cm}$ ($P=0.08$)、男児非高機能群が $33.3 \pm 1.5\text{cm}$ ($P=0.52$)、女児非高機能群が $33.3 \pm 1.1\text{cm}$ ($P=0.54$) と標準値と有意差はなかった。身長を見ても、男児高機能群 $49.7 \pm 1.7\text{cm}$ ($P=0.01$)、女児高機能群 $49.9 \pm 1.8\text{cm}$ ($P=0.69$)、男児非高機能群 $49.3 \pm 1.6\text{cm}$ ($P=0.24$)、女児非高機能群 $48.6 \pm 2.0\text{cm}$ ($P=0.71$) で標準値との有意差は認めなかった。以上より、自閉症児の頭囲は、出産時には標準と変わらないが、男児高機能群においては、身長が平均よりも有意に大きかった。

生後 1 ヶ月時の頭囲は男児高機能群で $37.2 \pm 1.1\text{cm}$ ($P=3.19\text{E-}04$)、女児高機能群で $36.7 \pm 0.8\text{cm}$ ($P=0.01$)、男児非高機能群で $37.7 \pm 1.1\text{cm}$ ($P=2.94\text{E-}05$)、女児非高機能群で $36.7 \pm 1.2\text{cm}$ ($P=0.05$) と標準値よりも有意に大きく、標準偏差値でもそれぞれ 0.53SD 、 0.70SD 、 0.84SD 、 0.52SD と大きくなっていった。身長は男児高機能群で、 $54.7 \pm 2.1\text{cm}$ ($P=0.02$)、女児高機能群で $54.4 \pm 1.4\text{cm}$ ($P=0.26$)、男児非高機能群で $54.3 \pm 1.7\text{cm}$ ($P=0.21$)、女児非高機能群で $53.4 \pm 1.9\text{cm}$ ($P=0.73$) と、男児高機能群のみ標準よりも有意に大きいが、他は標準値と比べ有意差を認めなかった。以上より、生後 1 ヶ月間で、自閉症児の頭囲は、男女ともに標準値に比べて有意に大きくなっていった。

生後 3 ヶ月時にも男児高機能群で $41.5 \pm 1.4\text{cm}$ ($P=6.14\text{E-}06$)、女児高機能群で $40.2 \pm 1.5\text{cm}$ ($P=0.03$)、男児非高機能群は $42.1 \pm 1.3\text{cm}$ ($P=1.52\text{E-}06$)、女児非高機能群 $40.1 \pm 1.4\text{cm}$ ($P=0.05$) で、男児に関しては高機能群・非高機能群ともに著明に頭囲の増大が見られた。また、女児も有意に大きくなっていった。しかし、身長を見てみると、男児高機能群は $63.2 \pm 3.4\text{cm}$ ($P=1.47\text{E-}06$)、女児高機能群 $61.8 \pm 2.2\text{cm}$ ($P=9.47\text{E-}03$)、男児非高機能群は $62.7 \pm 2.5\text{cm}$ ($P=4.92\text{E-}03$)、女児非高機能群 $60.4 \pm 2.1\text{cm}$ ($P=0.38$) となっており、生後 3 ヶ月においては男児・女児高機能群では身長も有意に伸びていた。このことより、生後 3 ヶ月時には、体全体が成長していることが伺えた。

その後、生後 6 ヶ月の頭囲は、男児高機能群 $44.6 \pm 1.4\text{cm}$ ($P=7.65\text{E-}11$)、女児高機能群 $42.7 \pm 1.0\text{cm}$ ($P=0.11$)、男児非高機能群 44.9 ± 1.6 ($P=3.52\text{E-}09$)、女児非高機能群 $43.5 \pm 1.0\text{cm}$ ($P=7.20\text{E-}04$) と特に男児と女児非高機能群においては、著明な頭囲の増大が見られた。身長も男児高機能群で $69.3 \pm 3.1\text{cm}$ ($P=1.03\text{E-}04$)、女児高機能群で $67.5 \pm 2.1\text{cm}$ ($P=0.06$)、男児非高機能群は $68.4 \pm 3.1\text{cm}$ ($P=0.19$)、女児非高機能群 $66.8 \pm 1.7\text{cm}$ ($P=0.25$) で男児高機能群においては、有意な伸びが見られるが、その身長の伸びを差し引いても、頭囲はさらに大きくなっていった。

生後 12 ヶ月後には男児高機能群 $46.9 \pm 1.3\text{cm}$ ($P=6.81\text{E-}05$)、女児高機能群 $45.1 \pm 1.1\text{cm}$ ($P=0.37$)、男児非高機能群 $47.5 \pm$

1.8cm ($P=1.36\text{E-}06$)、女児非高機能群 45.2 ± 1.2 ($P=0.27$) と、男児においてはまだ、著明に頭囲が大きくなっていったが女児は有意差が見られなくなっていた。生後 6 ヶ月時と同様に、身長の伸びにも男児高機能群で $75.7 \pm 2.6\text{cm}$ ($P=0.03$)、女児高機能群で $74.0 \pm 3.0\text{cm}$ ($P=0.15$)、男児非高機能群は $76.5 \pm 4.2\text{cm}$ ($P=2.10\text{E-}03$)、女児非高機能群 $72.9 \pm 2.1\text{cm}$ ($P=0.58$) と、男児においては有意さが認められたが、その伸び以上に頭囲は有意に大きくなっていった (表 1)。

頭囲の増大を標準偏差値で見ると、図 1 のように生後 6 ヶ月でピークとなっていた。また、出産時では、頭囲が 1SD 以上ある高機能自閉症児・非高機能自閉症児の割合はともに 20% 以下であったが、生後 1 ヶ月ではそれぞれ 29.3%、60.9% と、男児非高機能群では、身長の 17.4% に比べ、有意に増加が見られた。その後、増加のピークは高機能群男児では生後 6 ヶ月の 53.7% であったが、非高機能群男児では生後 1 ヶ月をピークに、生後 3 ヶ月で 47.8%、生後 6 ヶ月で 43.5% と身長と比べて有意差が認められたが、生後 1 年後には 39.1% となっており、身長の 34.8% と比べても有意差は認められていない。また、男女ともに、高機能群と非高機能群の間に有意差は認められなかった (表 2)。

D. 考察

新生児の脳皮質神経細胞の密度は、成人よりもはるかに大きく、生後 6 ヶ月までに前頭葉皮質ではその密度が 1/5~1/6 に減

少する。出生後の刺激によって、過剰な神経細胞の中から、必要な神経細胞を選び、不要なものを除去してネットワークの原型を完成させている。過剰に生成された神経細胞や軸索は、脳の成熟過程で、出生前から出生直後にかけて急激に減少し、その後は発育に従って、緩やかに減少する。この重要な時期に、自閉症児には別の機序が働き、正常な神経細胞の選択や、シナプスの形成が出来ていないのだとしたら、その後の異常行動につながることも想像できる。神経線維は1本1本髄鞘に囲まれているが、その髄鞘がないと、神経軸索での活動電位がうまく伝わらない。

髄鞘化は(1)新生児期にすでに出来上がっている原始領域、すなわち一次視覚野、一次聴覚野、一次運動野、海馬(2)生後1ヶ月半までに髄消化が進む中間領域、すなわち側頭連合野、Broca野、補足運動野など言語に重要な部位(3)生後数ヶ月をかけてゆっくりと髄鞘化する週末領域、すなわち中心帯、この3段階に分けられる。聴覚中枢は、同側視床の内側膝状体から直接入力線維を受ける一次聴覚野とその周辺の聴覚連合野からなり、側頭葉上部の上側頭回と中側頭回からなる。Werkerらは、音の違いを認識する音韻認知の発達は、生後6-8ヶ月頃には成立していることを報告している¹⁷⁾。また、Jusczykらも7ヵ月半で言語音の中から、単語を一続きの単位として記憶・認知する能力があることを明らかにしている¹⁸⁾。

今回、非高機能自閉症男児で身長との比

較で生後1ヶ月から6ヶ月までの間で、頭囲のみ有意に増大していた。この時期は音韻認知、すなわち言語発達に強く関係していると推測できるが、自閉症児の聴覚からの入力が増える点や、言語理解の遅れに繋がっているのではないかと推測される。

自閉症児の出産時の頭囲はStevenson¹¹⁾、Lainhart¹⁰⁾、Gillberg¹⁹⁾らのように標準値と有意差がみられないか、またはCourchesneらのようにむしろ出産時は標準値よりも小さいとする論文があり¹⁵⁾、我々の研究は前者と同様の結果を得た。また、今回の研究結果より、生後1ヶ月から頭囲のみ著明に大きくなることが分かり、3ヶ月以降は、頭囲ほどではないが身長もやや大きめの自閉症児が多いということが分かった。これは、頭囲も有意に大きい、身長・体重も大きくなるとするDavidovitchらの論文に合致する⁹⁾。Courchesneらも2001年に、早期に脳の成長が開始することを示唆しているが¹⁾、我々の研究で明らかになった「生後1ヶ月以前に成長が開始する」という結論には至っていない。

日本では、出産時の身長・頭囲・体重・胸囲測定が義務づけられているが、その後の健診でも身体計測は必須であり、1ヶ月健診はほぼ必ず訪れ、またほとんどの母親が、1年間に行われる健診に子供を連れてきている。これは、自閉症児に限らず、全日本人に対して行われている健診で、全国どこでも、受けることが可能である。また、測定方法も、研修を受けた保健師が統一した方法で身体測定を行っている。すなわち、

生後1ヶ月の時点ではどの子供もまだ自閉症スペクトラムの診断がついていないため、完全に何のバイアスもかかっていない状態で測定されている。

今回、自閉症児の頭囲は、出産時には標準的な大きさであるが、生後1ヶ月より急速に頭囲の増大がみられることが判明した。その原因は不明であるが、出生後より生後6ヶ月までの間に脳体積を増大させる何らかの機序が生じていることが推測された。Bartholimeuszらは2-4歳児での10%の脳体積の増加は、約1.5cmの頭囲の増大につながると結論付けており²⁰⁾、逆に、頭囲が大きくなるということは、脳重量も増大しているものと考えられる。Carperらは、自閉症児は正常児よりも6-10年早い3-5歳で最大脳重量に達するとしている²¹⁾。すなわち、頭囲の増大は、正常では出産後早期から起こっている神経細胞や軸索の急激な減少が起こっていない可能性や、神経細胞間のネットワークが異常に形成されていることが考えられる。生後1年間の神経細胞間のネットワークが形成されるプロセスには、初期には感覚・知覚・基礎記憶に関するもの、また後期には、ワーキングメモリー・社会性・言語・自我などに関するものが形成される時期にあたる。それが、自閉症児の感覚の過敏性や社会性の無さ、言語の遅れにつながっているものと想像できるが、今後は言語発達だけでなく、知覚過敏性や社会性と頭囲との関係においても研究をすすめる必要がある。この生後1ヶ月からの頭囲の増大という現象は、侵襲を与える方法で

もなく、簡単に測定可能であり、自閉症診断のチェック項目となる可能性がある。

また、すでに生後1ヶ月の時点で、脳内で自閉症の症状を形成する異常が始まっているとすれば、生後3ヶ月以降に接種されるMMRワクチン原因説や水銀などによる環境原因説は完全に否定されることとなる。

今回の研究では、早産や帝王切開になったケースは対象から除外した。そのため現在、正常分娩で出産された自閉症児では、出産時の頭囲は標準であったことが分かっているが、自閉症児の中に、早産や帝王切開になった原因が、頭囲の増大によるものではなかったかを今後検証する必要がある。

E. 結論

自閉症児の頭囲は、出産時には標準と変わらないが、高機能群男児においては、身長が平均よりも有意に大きかった。生後1ヶ月間で、自閉症児の頭囲は、男女ともに標準値に比べて有意に大きくなっていった。生後3ヶ月においては高機能群では男児女児ともに身長も有意に伸びていた。このことより、生後3ヶ月時には、体全体が成長していることが伺えた。生後6ヶ月の頭囲は身長の伸びを差し引いても、頭囲はさらに大きくなっていった。生後12ヶ月後には、男児においてはまだ、著明に頭囲が大きくなっていったが、女児は有意差がみられなくなった。乳児健診で発達の遅れを示しながら、頭囲の拡大を示す児は自閉症の疑いがあることが示唆され、早期の頭囲の拡大は自閉症の早期診断に有用であると考えられ

た。

参考文献

- 1) Courchesne E, Karns C, Davis H, et al. 2001. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder. *Neurology* 57:245-254
- 2) Piven, J., Arndt, S., Bailey, J. & Andreasen, N. 1996. Regional brain enlargement in autism: A magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 530-536.
- 3) Piven, J., Arndt, S., Bailey, J., Haverkamp, S., Andreasen, N. C. & Palmer, P. 1995. An MRI study of brain size in autism. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1145-1149.
- 4) Sparks BF, Friedman SD, et al 2002. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 59:184-192
- 5) Bailey, A., Luthert, P., Bolton, P., LeCouteur, A., Rutter, M. & Harding, B. 1993. Autism and megalencephaly. *Lancet*, 341, 1225-1226.
- 6) Kemper, T.L. & Bauman, M. 1998. Neuropathology of infantile autism. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57, 645-652.
- 7) Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., Bailey, A. & Rutter, M. 1994. A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 877-900.
- 8) Biley, A., LeCouteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E. & Rutter, M. 1995. Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63-77.
- 9) Davidovitch, M., Patterson, B. & Gartside, P. 1996. Head circumference measurements in children with autism. *Journal of Child Neurology*, 11, 389-393.
- 10) Lainhart, J.E., Piven, J., Wzorek, M., Linda, R., Santangelo, S., Coon, H. & Folstein, S.E. 1997. Macrocephaly in children and adults with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 282-290.
- 11) Stevenson RE, Schroer RJ, Skinner C, Simensen RJ. 1997. Autism and macrocephaly. *Lancet* 349; 1744-1745
- 12) Fombonne, E., Roge, B., Claverie, J., Courty, S. & Fremolle, J. 1999. Microcephaly and macrocephaly in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 113-119.
- 13) Fidler, D.J., Bailey, J. N. & Smalley, S. L. 2000. Macrocephaly in Autism and other pervasive developmental disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42, 737-740.
- 14) Miles, J. H., Hadden, L.L., Takahashi, T.N. & Hillman, R.E. 2000. Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. *American Journal of Medical Genetics*, 95, 339-350.
- 15) Courchense E, Carper R, Akshoomoff N, 2003. Evidence of brain overgrowth in the first

year of life in Autism. JAMA, 290:337-344

16) Courchesne E. 2004, Brain development in Autism: Early overgrowth followed by premature arrest of growth. Mental retardation and developmental disabilities research reviews. 10:106-111

17) Werker JF, Tees RS: Cross language speech perception: Evidence for perceptual reorganization during the first year of life. Infant Behavior Deve 7:49-63,1984.

18) Jusczyk PW, Aslin RN : Infant's detection of the sound patterns of words in fluent speech. Cognit Psychology 29: 1-23, 1995.

19) Gillberg C, de Souza L. 2002. Head circumference in autism, Asperger syndrome, and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD): A comparative study. Dev Med Child Neurol 44:296-300

20) Bartholimeusz HH, Courchesne E, Karns CM. 2002. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. Neuropediatrics 33:239-241

21) Carper RA, Mses P, Tighe ZD, Courchesne E. 2002. Cerebral lobes in autism; Early hyperplasia and abnormal age effects. Neuroimage 16:1038-1051

F. 研究発表

1)論文発表

1. Ito H, Mori K, Hashimoto T, Miyazaki M, Hori A, Kagami S, Kuroda Y. Findings of brain ^{99m}Tc-ECD SPECT in high-functioning

autism – 3-dimensional stereotactic ROI template analysis of brain SPECT -. J Med Invest 2005; 52: 49-56.

2. 橋本俊顕、西村美緒、森 健治、宮崎雅仁、津田芳見、伊藤弘道：自閉性障害 脳と発達 2005; 37: 124-129.

3. 西村美緒、橋本俊顕、宮崎雅仁、森 健治、黒田泰弘：高機能広汎性発達障害の併存症状に関する検討 脳と発達 2005; 37: 26-30.

4. 竹内めぐみ、島宗 理、橋本俊顕：自閉症におけるワークシステムを使った家庭での自立課題の遂行支援 特殊教育学研究 2005; 43: 41-50.

2)学会発表

1. 森 健治、橋本俊顕、伊藤弘道、宮崎雅仁、原田雅史：結節性硬化症の in vivo 1H-MRS による検討—皮質結節部位の GABA 濃度について— 第47回日本小児神経学会、熊本市 2005年5月19-21日

2. 津田芳見、橋本俊顕、森 健治、伊藤弘道、西村美緒、福本 礼、近藤郁子：Rett 症候群における神経放射線学的検討 第47回日本小児神経学会、熊本市 2005年5月19-21日

3. 福本 礼、橋本俊顕、伊藤弘道、西村美緒、津田芳見、宮崎雅仁、森 健治：自閉症児の生後1年間の頭囲の変化について 第47回日本小児神経学会、熊本市 2005年5月19-21日

4. 村川和義、平山菜穂、井上雅彦、橋本俊顕：総合病院における応用行動分析による

自閉症児・家族に対する個別指導 第47回
日本小児神経学会、熊本市 2005年5月
19-21日

6.西村美緒、橋本俊顕、福本 礼、津田芳
見、伊藤弘道、宮崎雅仁、森 健治：広汎
性発達障害児に対するリスペリドン長期投
与の有用性について 第47回日本小児神
経学会、熊本市 2005年5月19-21日

7.伊藤弘道、森 健治、橋本俊顕、宮崎雅
仁、西村美緒、福本 礼：広汎性発達障害
における脳血流 99mTc-ECD SPECT 所見—
3DSRT を用いて— 第47回日本小児神経
学会、熊本市 2005年5月19-21日

8.橋本俊顕、津田芳見、森 健治、宮崎雅
仁、伊藤弘道、西村美緒、福本 礼：不注
意、多動・衝動性を示す児童生徒の行動分
析 第47回日本小児神経学会、熊本市
2005年5月19-21日

9.橋本俊顕 「シンポジウム：発達認知へ
の臨床神経生理学的アプローチ」広汎性発
達障害児の脳機能画像 第35回日本臨床
神経生理学会、福岡 2005年11月30日—
12月2日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究協力者：福本 礼、伊藤弘道、西村美
緒、津田芳見、宮崎雅仁、森 健治（徳島
大学小児科）

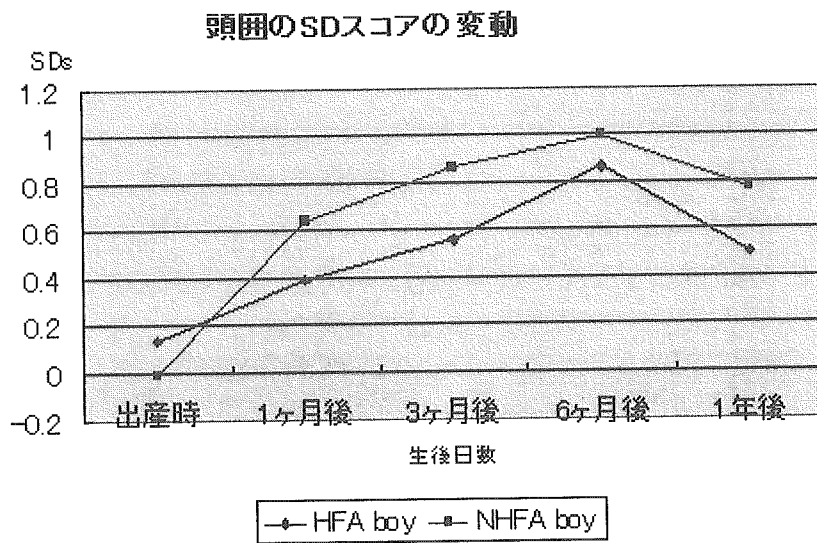
表1：生後1年間の身体計測値の変動

	年齢	頭囲 cm	身長 cm	体重 kg	頭囲 cm	身長 cm	体重 kg	頭囲 cm	身長 cm	体重 kg	頭囲 cm	身長 cm	体重 kg			
		出生時	出生時	出生時	1ヶ月	1ヶ月	1ヶ月	3ヶ月	3ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	6ヶ月	6ヶ月			
			出生時	出生時	1ヶ月	1ヶ月	1ヶ月	3ヶ月	3ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	6ヶ月	1歳			
HFA Boy																
平均値	8.0	33.5	49.7	3.2	37.2	54.7	4.4	41.5	63.2	6.9	44.6	69.3	8.5	46.9	75.7	9.9
標準偏差	3.8	1.3	1.7	0.3	1.1	2.1	0.5	1.4	3.4	1.0	1.4	3.1	1.1	1.3	2.6	1.2
Z検定		0.18	0.01	5.26E-04	3.19E-04	0.02	0.11	6.14E-06	1.47E-06	2.25E-05	7.65E-11	1.03E-04	2.76E-04	6.81E-05	0.03	0.50
SD スコア		0.14	0.36	0.51	0.53	0.32	0.19	0.68	0.73	0.64	1.00	0.58	0.54	0.60	0.30	0.69
NHFA Boy																
平均値	6.2	33.3	49.3	3.1	37.7	54.3	4.4	42.1	62.7	7.0	44.9	68.4	8.5	47.5	76.5	10.2
標準偏差	1.6	1.5	1.6	0.4	1.1	1.7	0.5	1.3	2.5	0.6	1.6	3.1	1.0	1.8	4.2	1.0
Z検定		0.52	0.24	0.07	2.94E-05	0.21	0.19	1.52E-06	4.92E-03	1.86E-04	3.524E-09	0.19	4.00E-03	1.36E-06	2.10E-03	2.35E-07
SD スコア		(0.01)	0.15	0.31	0.84	0.17	0.18	0.97	0.54	0.74	1.21	0.18	0.55	0.98	0.60	1.05
HFA Girl																
平均値	8.7	33.0	49.9	3.2	36.7	54.4	4.3	40.2	61.8	6.6	42.7	67.5	7.9	45.1	74.0	9.1
標準偏差	4.0	1.6	1.8	0.4	0.8	1.4	0.5	1.5	2.2	0.8	1.0	2.1	1.0	1.1	3.0	1.2
Z検定		0.75	0.09	0.04	0.01	0.26	0.54	0.03	9.47E-03	4.17E-03	0.11	0.06	0.04	0.37	0.15	0.10
SD スコア		0.08	0.69	0.52	0.70	0.54	0.36	0.55	0.71	0.80	0.38	0.47	0.52	0.10	0.32	0.38
NHFA Girl																
平均値	8.3	33.3	48.6	3.1	36.5	53.4	4.2	40.1	60.4	6.2	43.5	66.8	7.9	45.2	72.9	9.1
標準偏差	2.1	1.1	2.0	0.4	1.2	1.9	0.4	1.4	2.1	0.5	1.0	1.7	0.6	1.2	2.1	0.7
Z検定		0.54	0.71	0.21	0.05	0.73	0.76	0.05	0.38	0.14	7.20E-04	0.25	0.06	0.27	0.58	0.12
SD スコア		0.25	0.11	0.25	0.52	0.10	0.14	0.53	0.10	0.35	1.01	0.21	0.49	0.19	(0.06)	0.38

表2：各身体計測値が1SD以上である自閉症男児の割合
 頭囲が1SD以上ある自閉症児の割合は、非高機能自閉症児の生後1ヶ月で60.9%を占める。この割合を、頭囲と身長でT
 検定してみると、高機能自閉症群では生後6ヶ月で有意差が出現し、非高機能自閉症群では生後1ヶ月から生後6ヶ月で有
 意差が出現する。

HFA Boy	出産時			生後1ヶ月			生後3ヶ月			生後6ヶ月			生後12ヶ月		
	頭囲	身長	体重	頭囲	身長	体重	頭囲	身長	体重	頭囲	身長	体重	頭囲	身長	体重
1SD以上	14.63	14.6	19.5	26.8	24.4	9.8	41.5	26.8	22.0	39.0	22.0	22.0	22.0	19.5	12.2
2SD以上	4.88	2.4	2.4	2.4	2.4	4.9	2.4	14.6	14.6	14.6	17.1	9.8	7.3	7.3	17.1
合計(%)	19.51	17.1	22.0	29.3	26.8	14.6	43.9	41.5	36.6	53.7	39.0	31.7	29.3	26.8	29.3
T検定(p値)	0.1204			0.1524			0.7691			0.0266			0.0724		
NHFA Boy															
1SD以上	17.3	13.0	8.7	60.9	17.4	8.7	39.1	17.4	17.4	21.7	21.7	21.7	21.7	26.1	21.7
2SD以上	0.00	0.0	8.7	0.0	0.0	0.0	8.7	8.7	8.7	21.7	4.3	8.7	17.4	8.7	17.4
合計(%)	17.39	13.0	17.4	60.9	17.4	8.7	47.8	26.1	26.1	43.5	26.1	30.4	39.1	34.8	39.1
T検定(p値)	0.4930			0.0008			0.0259			0.0001			0.2148		

図 1



Ⅱ. 分担研究報告

3. 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の頻度と

認知・脳機能障害の特異性

—小脳虫部形成を示す疾患と自閉性障害—

大野耕策

自閉性スペクトラムを示す遺伝性疾患の頻度と認知・脳機能障害の特異性
－小脳虫部形成を示す疾患と自閉性障害－

分担研究者 大野耕策 鳥取大学医学部脳神経小児科教授

研究要旨：自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患として、脆弱 X 症候群、レット症候群、結節性硬化症、アンゲルマン症候群、プラダー・ウイリー症候群、メビウス症候群、ジュベール症候群、アデニロサクシネイト・リアーゼ欠損症などが知られている。これらの疾患で、原因遺伝子および遺伝子変異と自閉症の発症の関係、またその他の自閉症発生の要因を明らかにし、治療に結びつく分子遺伝学的要因を明らかにすることを課題としている。昨年は結節性硬化症について、同じ遺伝子変異でも知的障害のレベルは異なり、てんかんの発症年齢が早い例で知的障害が重度であることを報告した。結節性硬化症では自閉症の合併が多いと報告されているが、知的レベルやてんかんの合併など脳機能の異常は、TSC1/TSC2 の 2 つの原因遺伝子の違い、その遺伝子の変異の違いは直接関係ない可能性が高い。小脳虫部の容量の低下（Hashimoto T, et al. 1993; Kaufmann WE, et al. 2003）が一般的知られ、小脳虫部の異常を来たす Joubert 症候群は常染色体劣性遺伝病で、異常眼球運動、呼吸異常、知的障害、小脳虫部欠損を特徴とし、自閉症の合併が多い（Ozonoff S, et al. 1999）。原因遺伝子として AH1 変異と NPHP1 欠失が知られているが、2 つの原因遺伝子と脳機能異常の重症度、自閉症発生の関係は明らかではない。原因遺伝子と自閉症合併の関係、小脳虫部形成障害と自閉症発生の関係を明らかにする目的で、今年度は、Joubert 症候群にみられる Molar-tooth 型脳幹・小脳あるいは上小脳脚の延長を示す虫部異常を示す疾患の発達パターンについて検討した。その結果、Molar Tooth 型小脳虫部の異常が自閉症と関係する示唆は得られなかった。原因遺伝子との関係を今後検討していく予定である。

A. 研究目的

自閉症・自閉症スペクトラム障害発生の医学・脳科学的原因は明らかではなく、特定の行動を抑制する薬物治療を除いて医学的な治療法はない。自閉症の医学を樹立する 1 つのアプローチとして、自閉症を合併しやすい遺伝性疾患について、自閉性障害

が起りやすい遺伝学的背景およびエピゲネティックな背景を明らかにし、自閉症に特有な脳構造の変化＝神経回路網の増強（抑制）を明らかにし、将来的にそれらを抑制する方法の開発を旨とする方法が重要ではないかと考えている。

自閉性障害を合併しやすい遺伝性疾患と

して、日本人ではまだ報告がない染色体 15q11-13 の重複、adenylosuccinase 欠損症、クレアチニン代謝異常症などが知られ、また比較的多い疾患として脆弱X症候群、結節性硬化症、レット症候群などが知られている。クレアチニン代謝異常症は治療可能なグループが含まれている。本分担研究では、自閉性障害を合併しやすいまだ日本では報告のない遺伝性疾患の頻度の推定、日本で比較的頻度の多い遺伝性疾患で、自閉性障害を合併する例としない例の遺伝子変異の違い、生後の合併症の違いなどから、自閉性障害の発病と関係する遺伝的要因とエピゲネティックな要因の解析により、自閉症障害発生要因の解析を行い、自閉性障害を合併した例としない例の脳画像解析などにより、自閉性障害発生と関係する脳構造異常を明らかにすることを課題とする。比較的頻度の高い疾患として、自閉症が合併が多い常染色体劣性遺伝病の Joubert 症候群に注目して検討を開始した。Joubert 症候群は上小脳脚の延長を伴う Molar-tooth 型脳幹・小脳の低形成が特徴で、Joubert 症候群および類似の虫部異常を示す疾患について、発達パターンを明らかにし、将来的に Joubert 症候群の原因遺伝子および遺伝子変異を明らかにし、自閉症発生との関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法および結果

1. 自閉症を合併しやすい遺伝性疾患のスクリーニングによる日本人での頻度の推計

【クレアチニン代謝異常症】

てんかん、自閉性障害、錐体外路症状を示すクレアチニン代謝異常症は3つの原因遺伝子からなり、一部は治療が可能である。欧米では何例かの報告があるが日本人での報告はない。自閉性障害を示す日本人集団での頻度を知り、この疾患の自閉性障害の特徴を知る目的でこの疾患のスクリーニングを行っている。スクリーニングは自閉性障害があり、てんかん、表出性言語発達遅滞を示す症例を MRS により脳内クレアチニンピークの減少を指標にスクリーニングしている。この2年間で20例の患者のスクリーニングを行ったが、患者は見出されていない。

【Adenylosuccinase 欠損症】

尿の Bratton-Marshall test により succinyl-aminoimidazole carboxamide riboside (SAICARiboside)の検出によってこの疾患のスクリーニングを行う。イタリアでは自閉性障害 100 人に 1 人、チェコでは 2000 人の尿をスクリーニングして 5 人、ドイツでは 1000 人の尿をスクリーニングして 2 人、ベルギーでは約 40 人の患者が診断されている。初年度および今年度の2年間の尿スクリーニングで患者は見出されていない。

【染色体 15q11-13 の重複】

母方の染色体 15q11-13 の重複が自閉症の発症と関係していることが報告されている。この領域はプラダー・ウイリー症候群の原因領域で、プラダー・ウイリー症候群も母親染色体の片親性ダイソミーでは自閉傾向が強いことが明らかになっている。染色体 15q11-13x の重複を FISH 法によりスクリー

ニングしている。現在までの所該当症例は見出されていない。

2. Joubert 症候群および類似の Molar Tooth 型小脳形成障害を示す患者の発達パターン

鳥取大学附属病院脳神経小児科で、過去 35 年間に 5 家系 6 例の Joubert 症候群を診断し、この 6 例を対象とした。先天性眼球運動失行症(COMA)は高頻度に類似の小脳虫部異常を示し(Eda et al. 1984; Sargent MA et al. 1997)、これまで経験した 10 例の COMA の中で Molar Tooth 型形成異常を示す 2 例を見出した。さらにその他の疾患の中から Molar Tooth 型の小脳形成障害を示す Myotubular Myopathy の 1 例を見出し、これらを検討の対象とした。

我々が診断した Joubert 症候群 6 例中 1 例 (MT)は、網膜と腎に合併のない例で、重度の global delay に、自傷行為・常同行動を伴い、発達レベルと比較して対人関係およびコミュニケーションの発達に質的異常があると評価し、非定形的自閉と診断した。4 家系 5 例は片側眼瞼下垂、網膜色素変性を伴い、4 例は最重度の global delay、1 例は軽度の遅れであったが、いずれも重度尾知的障害によるコミュニケーション・対人関係障害を求めたが、発達レベルと比較してこれらの質的異常は認めず、自閉傾向はないと評価した (表 1)。

COMA 10 例中 2 例で Molar Tooth 型小脳・脳幹の形成障害を認めたが、いずれも発達レベルと比較して対人関係およびコミュニケーションの発達に質的異常があると診断

できなかった。10 例の COMA は運動発達の良好な群と運動発達が遅れる群があり、COMA の成因と予後を推定する上で重要と考えられた。10 例中 3 例は正常な運動発達で、2 例は知的にもほぼ正常、1 例は軽度の遅滞を示した。歩行開始が遅れた 7 例では、知的に軽度～ボーダー 5 例、中等度～重度 2 例で、Molar-tooth 型の第 4 脳室拡大は 2 例、その他の小脳周囲の所見を認めたもの 4 例あった。COMA の運動発達予後と小脳・脳幹の形成障害は関係があると推定されたが自閉症の合併はなかった。

さらに 1 例の Myotubular Myopathy で Molar Tooth 型小脳・脳幹低形成を示した例は、発達レベルと比較して対人関係およびコミュニケーションの発達に質的異常があると評価し、非定形的自閉と診断した。Molar Tooth 型小脳・脳幹の形成異常 9 例 (Joubert 症候群 6 例、COMA 2 例、Myotubular Myopathy 1 例)の、知的レベルは軽度 1、重度 3、最重度 4 で、視覚障害がある例もあり、自閉症の合併の診断は困難であったが、厳密な評価で 2 例が非定型自閉症と診断した。この合併率は 22.2%であり、今後さらに検討していく必要がある。

今後、他施設の協力を得て、Joubert 症候群および COMA 類縁疾患について、AH1 と NPHP1 遺伝子のおよび CDG1a のスクリーニングを行い遺伝子異常と臨床症状との関係を明らかにする。

C. 考察

自閉症の病巣に関して、MRI で脳幹・小

脳が小さい (Hashimoto et al. 1995)、脳神経核上オリブ核の神経細胞脱落 (Rodier et al. 1996)、MRI で小脳の低形成 (Courchesne et al. 1997)、病理学的に小脳の神経異常が最も顕著 (Bauman 1997)、MRI にて小脳虫部 VI-VII の低形成 (Kaufmann et al. 2003) など小脳・脳幹の異常に注目する報告と病理的に海馬線維の減少 (Raymond et al. 1996)、扁桃体容量の増加 (Sparks et al. 2002) や前頭葉、側頭葉のミニカラムの構造異常 (Casanova et al. 2002) など海馬、扁桃体、大脳皮質に注目する報告がある。また、自閉症の巨脳 (Lainhart et al. 1997)、1 歳代での脳容量の増加 (Courchesne et al. 2003)、大脳放射状白質部分の容量増加 (Herbert et al. 2004) など局所脳容量が大きいことを注目する報告がある。しかし、現在まで、自閉症の病巣は明らかではない。

自閉症を伴いやすい遺伝病で共通の脳の発達異常を来たす疾患は、自閉症の病因と病態を考える上で重要である。Jouberts 症候群は自閉症の合併が多いとされており

(Ozonoff S, et al. 1999)、Joubert 症候群を含めて、小脳・脳幹の形成障害を示す疾患での自閉症の合併の有無とその背景を知るとは極めて重要と考えた。今回 Joubert 症候群を含めて 9 例の Molar Tooth 型小脳・脳幹形成障害中、2 例 (22%) が自閉性障害を合併しており、さらに検討していく必要があると考えた。最近、Ahsgren ら (Dev Med Child Neurol, 2005) は 32 例の先天性失調を示す例について、2 例が自閉性障害、7 例は非定型自閉症を合併 (28%) したと報告し

ている。しかし、我々が経験した 5 例の先天性失調を示す先天性グリコシル化異常症では、自閉性障害は全く見られなかった。先天性グリコシル化異常症は小脳・脳幹の低形成を示すが、Molar Tooth 型ではなく、先天性小脳失調というだけでなく、その解剖学的形態異常も考慮に入れた検討が必要と考えている。さらにその上で原因遺伝子とその変異との関係を明らかにしていく予定である。

D. 結論

Molar Tooth 型小脳・脳幹形成異常を示す例では自閉性障害の合併が 22.2% であり、この発生異常が関係する神経回路網障害あるいはこの発生異常の結果生じる二次的脳機能障害が自閉症発生と関係している可能性があり、さらに検討する必要がある。

E. 研究発表

1) 論文発表

I. Iida T, Kakiyama G, Hibiya Y, Miyata S, Inoue T, Ohno K, Goto T, Mano N, Goto J, Nambara T, Hofmann AF. Chemical synthesis of the 3-sulfooxy-7-N-acetylglucosaminyl-24-amidated conjugates of 3 β , 7 β -dihydroxy-5-cholen-24-oic acid, and related compounds: Unusual, major metabolites of bile acid in a patient with Niemann-Pick disease type C1. Steroids. 2006 Jan;71(1): 18-29. Epub 2005 Sep 28.