

- Long J, Laporte P, Paylor R, Wynshaw-Boris A (2004) Expanded characterization of the social interaction abnormalities in mice lacking Dvl1. *Genes Brain Behav* **3**: 51–62.
- McCormick D, Thompson RF (1984) Cerebellum: Essential involvement in the classically conditioned eyelid response. *Science* **223**: 296–299.
- Miller M, Stromland K (1999) Teratogen update: Thalidomide: A review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology* **60**: 306–321.
- Miller M, Stromland K, Ventura L, Johansson M, Bandim JM, Gillberg C (2005) Autism associated with conditions characterized by developmental errors in early embryogenesis: A mini review. *Int J Dev Neurosci* **23**: 201–219.
- Molinari M, Leggio MG, Solida A *et al.* (1997) Cerebellum and procedural learning: Evidence from focal cerebellar lesions. *Brain* **120**: 1752–1762.
- Moriyama K, Tagam T, Akamizu T *et al.* (2002) Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* **87**: 5185–5190.
- Morreale De Escobar G, Obregon MJ, Escobar Del Rey F (2004) Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* **151**: U25–U37.
- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I (2004) The genetics of autism. *Pediatrics* **113**: e472–e486.
- Murphy J, Nagy ZM (1976) Neonatal thyroxine stimulation accelerates the maturation of both locomotor and memory processes in mice. *J Comp Physiol Psychol* **90**: 1082–1091.
- Narita N, Kato M, Tazoe M, Miyazaki K, Narita M, Okado N (2002) Increased monoamine concentration in the brain and blood of fetal thalidomide- and valproic acid-exposed rat: Putative animal models for autism. *Pediatr Res* **52**: 576–579.
- Osterweil D, Sydulko K, Cohen SN *et al.* (1992) Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc* **40**: 325–335.
- Persico A, D'Agruma L, Maiorano N *et al.* (2001) Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol Psychiatry* **6**: 150–159.
- Pletnikov M, Rubin SA, Schwartz GJ, Moran TH, Sobotka TJ, Carbone KM (1999a) Persistent neonatal Borna disease virus (BDV) infection of the brain causes chronic emotional abnormalities in adult rats. *Physiol Behav* **66**: 823–831.
- Pletnikov M, Rubin SA, Vasudevan K, Moran TH, Carbone KM (1999b) Developmental brain injury associated with abnormal play behavior in neonatally Borna disease virus-infected Lewis rats: A model of autism. *Behav Brain Res* **100**: 43–50.
- Pletnikov M, Rubin SA, Carbone KM, Moran TH, Schwartz GJ (2001) Neonatal Borna disease virus infection (BDV) -induced damage to the cerebellum is associated with sensorimotor deficits in developing Lewis rats. *Dev Brain Res* **126**: 1–12.
- Pletnikov M, Moran TH, Carbone KM (2002) Borna disease virus infection of the neonatal rat: Developmental brain injury model of autism spectrum disorders. *Front Biosci* **7**: 593–607.
- Pletnikov M, Rubin SA, Moran TH, Carbone KM (2003) Exploring the cerebellum with a new tool: Neonatal Borna disease virus (BDV) infection of the rat's brain. *Cerebellum* **2**: 62–70.
- Pop V, Vulsma T (2005) Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *Lancet* **365**: 1604–1606.
- Prather M, Lavenex P, Mauldin-Jourdain ML *et al.* (2001) Increased social fear and decreased fear of objects in monkeys with neonatal amygdala lesions. *Neuroscience* **106**: 653–658.
- Raymond G, Bauman ML, Kemper TL (1996) Hippocampus in autism: A Golgi analysis. *Acta Neuropathol* **91**: 117–119.
- Rice D, Barone S Jr (2000) Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* **108**: 511–533.
- Risch N, Spiker D, Lotspeich L *et al.* (1999) A genomic screen of autism: Evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* **65**: 493–507.
- Ritvo E, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM (1985) Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* **142**: 74–77.
- Rodier P, Ingram JL, Tisdale B, Croog V (1997) Linking etiologies in humans and animal models: Studies of autism. *Reprod Toxicol* **11**: 417–422.
- Rubin S, Sylves P, Vogel M *et al.* (1999) Borna disease virus-induced hippocampal dentate gyrus damage is associated with spatial learning and memory deficits. *Brain Res Bull* **48**: 23–30.
- Sadamatu M, Watanabe K (2005) Is a neonatal hypothyroid rat useful as an animal model of autism? *Neurosci Res* **52** (Suppl. 1): 28.
- Sams-Dodd F, Lipska BK, Weinberger DR (1997) Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology (Berl)* **132**: 303–310.
- Schneider M, Koch M (2004) Deficient social and play behavior in juvenile and adult rats after neonatal cortical lesion: Effects of chronic pubertal cannabinoid treatment. *Neuropsychopharmacology* **30**: 1–14.
- Schneider T, Labuz D, Przewtocki R (2001) Nociceptive changes in rats after prenatal exposure to valproic acid. *Pol J Pharmacol* **53**: 531–534.
- Schultz R, Gauthier I, Klin A *et al.* (2000) Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry* **57**: 331–340.
- Schumacher H, Terapane J, Jordan RL, Wilson JG (1972) The teratogenic activity of a thalidomide analogue, EM 12 in rabbits, rats, and monkeys. *Teratology* **5**: 233–240.
- Schumann C, Hamstra J, Goodlin-Jones BL *et al.* (2004) The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all adults. *J Neurosci* **24**: 6392–6401.
- Sparks B, Friedman SD, Shaw DW *et al.* (2002) Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* **59**: 184–192.
- Stokstad E (2001) New hints into the biological basis of autism. *Science* **294**: 34–37.
- Stromland K, Nordin V, Miller M, Akerstrom B, Gillberg C (1994) Autism in thalidomide embryopathy: A population study. *Dev Med Child Neurol* **36**: 351–356.
- Taieb O, Baleyte JM, Mazet P, Fillet AM (2001) Borna disease virus and psychiatry. *Eur Psychiatry* **16**: 3–10.
- Tueting P, Costa E, Dwivedi Y *et al.* (1999) The phenotypic characteristics of heterozygous reeler mouse. *Neuroreport* **10**: 1329–1334.
- Van Middlesworth L, Norris CH (1980) Audiogenic seizures and cochlear damage in rats after perinatal antithyroid treatment. *Endocrinology* **106**: 1686–1690.
- Vorhees C, Weisenburger WP, Minck DR (2001) Neurobehavioral teratogenic effects of thalidomide in rats. *Neurotoxicol Teratol* **23**: 255–264.
- Winslow J, Insel TR (2002) The social deficits of the oxytocin knockout mouse. *Neuropeptides* **36**: 221–229.
- Wolterink G, Daenen LEWPM, Dubbeldam S *et al.* (2001) Early amygdala damage in the rat as a model for neurodevelopmental psychopathological disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* **11**: 51–59.
- Wood G, Lipska BK, Weinberger DR (1997) Behavioral changes in rats with early ventral hippocampal damage vary with age at damage. *Brain Res Dev Brain Res* **101**: 17–25.
- Yasuda S, Ishida N, Higashiyama A, Morinobu S, Kato N (2000) Characterization of audiogenic-like seizures in naive rats evoked by activation of AMPA and NMDA receptors in the inferior colliculus. *Exp Neurol* **164**: 396–406.
- Young L (2001) Oxytocin and vasopressin as candidate genes for psychiatric disorders: Lessons from animal models. *Am J Med Gene* **105**: 53–54.
- Zhang K, Liu X, Zhang C *et al.* (2002) Reelin gene alleles and susceptibility to autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* **7**: 1012–1017.

15

16

広汎性発達障害の乳幼児と家族をめぐるこころの問題

金生由紀子^{*,**}

Yukiko Kano

はじめに

近年、自閉症を中心とする広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders : PDD) に対して、一般でも専門家の間でも従来以上の関心がもたれている。そのなかで、早期発見と早期介入にも力が入られている。PDD は短期間で解決する問題でないからこそ、乳幼児期における対応がその後の経過に大きく影響すると思われる。

そこで、PDD の現状について簡単に述べてから、診断を中心とした早期の対応に焦点を当てて、PDD の乳幼児と家族をめぐるこころの問題について検討したい。

I. PDD の現状

PDD とは自閉症とその近縁疾患をさし、言語の発達に遅れのない Asperger 症候群、経過中で退行を認める Rett 症候群および小児期崩壊性障害に加えて、PDD の範囲内であるが特定の診断カテゴリーに当てはまらない特定不能の PDD (非定型自閉症を含み、PDDNOS と略される) も含まれる。

PDD への関心の高まりとその頻度の高まりは並行している。自閉症に限ると、従来は児童人口 10,000 名に 4, 5 名かもう少し多いくらいであったのが、2000 年代になると 10,000 名に 10 名以上の報告が多く、なかには 40 名の報告もある¹⁾。自閉症以外の PDD の頻度の増加はいっそう著しく、そ

の割合は PDD 全体の約 30~60% という報告が最近では多い。PDD 全体の頻度は、10,000 名に 60~70 名にまで達しており、わが国では 100 名に 1 名以上の報告もある。さらに、知的な遅れを伴わない割合は PDD 全体の約 50~80% にまで及んでいる。

このような変化には、自閉症や PDD の概念の広がり、それらへの社会的認知の高まりなどいくつかの要因が関連していると思われるが、いずれにしても、乳幼児期から人とのやりとりやコミュニケーションに何らかの困難をもつ子どもたちが、従来考えられていたよりも高率であるのは間違いないだろう。これらの子どもたちは典型的な自閉症ほど顕著な症状を示さなかったり、知的な遅れを伴わなかったりするので、従来は性格の偏りや親の育て方の問題と考えられていたのではなかろうか。

このような PDD に関する情報は一般にも普及するようになり、行動上の問題を呈する子どもをもつ親がかえって不安を抱きやすくなっている面があるように思われる。Asperger 症候群は、知的な遅れを伴わない (高機能とよばれる) 自閉症と連続すると位置づけられるようになってきたが、少年犯罪と結びつけた報道が誤解を生みその診断をとくに恐れている親も少なくないようである。

II. 発見から診断へ

PDD の早期症状については、早期発見から早期介入につなげて発達の経過を改善することを期待して検討されてきた。自閉症では、知的な遅れの有無にかかわらず、乳児期から、あやしても顔を見て笑わない、人見知りをしないなどが認められ

* 北里大学大学院医療系研究科医療人間科学群
発達精神医学

** 東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部
〔〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1〕
TEL 03-3815-5411 FAX 03-5800-8664
E-mail : kano-tky@umin.ac.jp

るという²⁾。また、指さされた方を見ない、指さしをしない、興味のある物を人に見せようとしなないなどの共同注意やコミュニケーションの障害も1歳半までに出現していることが多い。これらは後方視的な質問紙調査やホームビデオの解析などで確認されているが、その時点で親の気づいていた早期症状としては、言葉の遅れがやはり多く、後に知能や言語の発達が良好になる者でもしばしば認められる。自閉症の3主徴には含まれないが、多動もしばしば問題にされる。高機能の場合には、同年代の子どもとうまく関われないとか、自分の意に沿わないと大騒ぎをするなどがとくに目立つことがある。

親はこのような子どもの行動上の問題に気づいて子どもへの対応に心を配るだろうが、あまりよい変化がみられないと、障害ではないかという不安がきざしてくる。母親が不安を抱いても当初は周囲がとり合わないことがしばしばある。父親や祖父母のみならず、小児科医や保健師などの専門家にまで心配し過ぎと言われてしまうと母親は立つ瀬がなくなる。小児科医は診察室での印象から「目が合うから自閉症ではない」などと決めつけずに、子どもの行動が場面で変わることが念頭において、母親の話に耳を傾けることが大切だろう。

わが国では、子どもの発達をチェックするシステムとして、母子保健法で1歳6か月児健診、3歳児健診が定められており、親が発達について相談する機会ともなっているが、それでも万全ではない。知的な遅れが重度な場合には発見されやすいが、高機能や非定型であり、人との関わりが多少もてたり、一方的でも話しかけたりする子どもは見逃されてしまうかもしれない。健診の際には、PDDの可能性も頭の片隅に置きつつ発達の経過に関する問診と行動観察を行うとよいだろう。健診で判定しがたい（いわゆる“グレーゾーン”である）場合には、発達の支援を行いつつ経過を追って再度評価をすることが望まれる。子育て支援と連続して、障害をもたない子どもとその親も含めた幅広い親子が参加できる活動が地域にあれば、症状が顕著でなくても参加しやすく、結果的に早期発見と親のこころの安定につながると思われる。健診の場ではなくて、まず保育園や幼稚園で子

どもの行動上の問題に気づかれることもある。一つには、親が子どもに合わせて行動しているかぎりでは、それなりに関わりがもてて著しいかんしゃくなどを示さない場合である。同年代の子どもの集団に参加して初めて相手の意図を察して行動することができないことが明らかになる。しかも、一番でないと気がすまないなど一見するとわがままととられる行動を示すこともしばしばある。親は、家庭とは異なる子どもの行動に戸惑うとともに、保育士や他児の親などから批判を受けないかと過敏になる。もう一つには、就労する母親が増えてくるなかで、乳児期から保育園で生活するうちに症状が明らかになる場合である。小児科医は、このような保育園や幼稚園での発見がさらに増える可能性も念頭において、地域での発達の支援や専門医療機関の受診につなぐことを考えていくことになる。

III. 診断とその後

PDDの可能性を親が案じて専門医療機関での診断を受けようと思っても、児童精神科医やPDDに詳しい小児科医がわが国では少ないために、何か月も待たなくてはならないことも少なくない。ようやく受診を決意したのになかなか診断を受けられないことは、親の焦りを増して不安を募らせる。この期間に、地域での発達の支援を進めるとともに、身体や脳の検査を小児科で済ませておくことも考えられる。検査の結果は大きな異常がない場合が多いと思われるが、その説明にあたっては、ゆれ動く親の気持ちへの配慮が必要である。検査所見に異常がないといわれた親のなかには、子どもにはまったく問題がないと信じ込もうとする者もいれば、やはり育て方が悪かったのかと自責的になる者もいれば、医学的な手がかりがなければ治療の方法がまったくないと絶望的になる者もいる。診断を進める過程で必要な情報が追加されたということであり、とにかく一歩前進というニュアンスが伝わるようにしたいものである。

診断にあたっては、子どもおよび親をはじめとして、できるだけ多様な情報を総合することが望ましく、そのなかでも発達の経過の情報が重要で

ある。子どもの状態を把握するために発達検査や行動観察を重ねることもある。いずれにしても、診断がついたらできるだけ早く告知をすることが原則である。単に障害名を告げるのではなく、子どもの実際の行動に合わせて状態を説明することから始まり、障害の原因、程度や予後、治療法、実際の関わり方のポイントや活用できる社会資源などをわかりやすく伝えることが望ましい³⁾。親が子どものことを理解して育てやすくするための説明であることを忘れてはならない。診断名については、PDD といっても理解されにくいことが多いので、自閉症を軸に説明をしてその連続体（自閉症スペクトラム障害という用語が最近ではしばしば使われる）のどのあたりかを伝えることを基本にするとよいだろう。診断がすぐにつかない場合には、とりあえず明確な点を伝えて、再評価の時期はいつごろか、それまでどのように対応したらよいかを説明する。

診断を告知されて、親はショックを受け、一時的にはそんなことはないとか何とかはと考えるようとするが、やがて子どもの症状が明白となるにつれて抑うつ的となり自分を責めたり、どうして自分だけがこんな目にあうのかとの怒りを覚えたりする。それをとおり越して、障害をもった子ども、そういう子どもをもった自分を受容して、自分の生きる意味を改めて見出せるように親を支援することが重要である⁴⁾。また、最近では両親がそろって受診することがむしろ一般的になってきたが、やはり母親と父親とでは子どもと接する時間も異なりその認識に差があり、母親の負担感がしばしば大きくなる。親と祖父母を含めた他の家族との間で認識のずれがあるとなおさらである。地域で子どもと家族に関わる小児科医はこれらの点に留意して、タイムリーなねぎらいの言葉などで支えるとともに、親の負担が増大し過ぎないうちに専門医療機関への受診を勧めることも大切だろう。

先述したように、対応は診断が確定する前からすでに始まっているが、診断が確定された後にはより障害の特性に焦点を当てて行われる⁵⁾。子どもの発達水準をふまえて、認知・情緒の発達、適応行動の獲得、異常行動の予防と減弱の3つの次元

から働きかけることが大切である⁶⁾。最近では、地域の療育機関がかなり整備されてきているが、主として知的に遅れのある子どもを想定しており、高機能PDDへの対応はしばしば困難であり、ようやく取り組みが始まったばかりである⁷⁾。知的な遅れの有無にかぎらずすべてのPDDに対して、学童期以降も子どもに合わせた対応が必須であり、それを念頭において乳幼児期の対応を進めることが強く望まれる。

おわりに

平成17年4月に発達障害者支援法が制定され、発達障害者の心理機能の適正な発達および円滑な社会生活の促進のために、できるだけ早期に発達支援を行うことがとくに重要であると明記された。すべてのPDDに対して乳幼児期から支援を推進すべきであることが法的に裏づけられたわけである。

また、これまでの特殊教育の対象でなかった障害のある児童生徒に対して、その一人ひとりの教育的ニーズを把握したうえで適切な教育や指導を通じて必要な支援を行うとする、特別支援教育の準備が進んでいる。高機能PDDへの学童期の支援が整備されつつあるなかで、乳幼児期の支援もさらに検討されるべきであろう。

これらを念頭におきつつ、乳幼児期にどのような介入をしたら子どもの発達の経過や親のこころの状態をより良いものにできるか、の検討を進めていくことが望まれる。

文 献

- 1) 金生由紀子：世界における自閉症研究の動向. 脳と精神の医学 16: 53-60, 2005
- 2) 橋本俊顕, 西村美緒, 森 健治, 他：自閉性障害. 脳と発達 37: 124-129, 2005
- 3) 高橋 脩：地域療育システムにおける自閉症の診断と説明. 発達障害研究 26: 153-163, 2004
- 4) 永井洋子, 林 弥生：広汎性発達障害の診断と告知をめぐる家族支援. 発達障害研究 26: 143-152, 2004
- 5) 日本自閉症協会編：自閉症ガイドブックシリーズ1 乳幼児編, 全国心身障害児福祉財団, 東京, 2001
- 6) 太田昌孝, 永井洋子編：自閉症治療の到達点, 日本文化科学社, 東京, 1992
- 7) 西田寿美, 中村みゆき：アスペルガー症候群への早期援助と治療. 小児科 45: 1605-1610, 2004

特集：第27回日本生物学的精神医学会シンポジウム（1）

シンポジウム：児童・小児精神医学の生物学

トゥレット症候群の遺伝研究

金生 由紀子*

Key words : Tourette syndrome, tics, obsessive-compulsive disorder (OCD), obsessive-compulsive symptoms, genetics, phenotype

1. はじめに

トゥレット症候群 (Tourette syndrome : TS) は、重症なチック症である。Gilles de la Tourette が1885年に9例について詳細な記述を行ったので、その名をとって命名された。この最初の報告で既に遺伝的要因の関与が強調されていた。以前はかなり稀で予後不良な疾患と考えられていたが、1970年代以降に研究が飛躍的に進展して、その認識は一変した。小児期に発症してその頻度は小児で1万人に5～30人くらいであり、約90%で成人期までにチックが消失したり軽快すると明らかになった。遺伝的要因の検討も盛んに行われるようになり、1980年代から臨床遺伝学的研究が蓄積され、1990年代後半から分子遺伝学的研究が進展している。当初期待されたほど遺伝子の同定は容易ではないが、関連する染色体領域が絞り込まれつつある。

2. TSとは

1. TSの診断

チックは、突如として起こる素早く滑らかで

ない反復する運動である。この運動が発声に関わる筋肉群に起これば、同様の特徴を持つ発声となる。チックは不随意運動であるが、ある程度は随意的な抑制が可能である。運動チックと音声チックは、それぞれが素早い典型的な単純チックとややゆっくりで目的性があるように見える複雑チックに分けられる。単純運動チックは最も一般的で、瞬き、顔しかめ、首振りなどがある。複雑運動チックは体のいろいろな部分が一緒に動くチックである。単純音声チックでは、咳払いが最も多い。複雑音声チックでは、状況に合わない単語や句の繰り返しが一般的である。

チックを主症状とするチック障害の中で多様性の運動チックと音声チックを有して1年以上続く場合にTSと診断される。

Gilles de la Touretteが報告した当初は、全身性の激しいチック、コプロラリア（汚言症：社会に受け入れられない、しばしば卑猥な単語を言うてしまうこと）及びエコラリア（反響言語：他の人の言った言葉などの繰り返し）が特徴的とされていたが、それらは現在では必須の症状ではない。さらには、DSM-IVからDSM-IV-TRに改訂される際に、「この障害は著しい苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能

Genetics of Tourette syndrome

*北里大学大学院医療系研究科医療人間科学群発達精神医学〔〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1〕Yukiko Kano : Department of Developmental Psychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kitasato University, 1-15-1, Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa, 228-8555 Japan

【金生由紀子 E-mail : yukiko-k@kitasato-u.ac.jp】

の著しい障害を引き起こしている」という項目が削除されており、より軽い症状の組み合わせでも TS と診断されるようになっている¹⁾。

2. TS の併発症

TS の特徴の 1 つとしてしばしば併発する障害・症状があり、治療にあたっては遺伝研究にあたっては考慮する必要があると思われる²⁰⁾。

特に高率に併発するものに、強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder : OCD), 注意欠陥/多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD) がある。

OCD は TS の約 30% に併発するが、強迫症状はさらに高率である。一方、小児の OCD の約 10% に TS を併発する。TS に OCD を伴うと、発症時から複雑運動チックを認める率が高い、チックがより重症である、自傷行為がより高率になるとの報告がある。

ADHD は OCD と並んでその頻度が高く、50% 以上に及ぶという報告もある。一方、ADHD の約 10% に TS を併発する。TS に ADHD を伴うと、チックそのものが重症になるとは言えないが、衝動性や攻撃性がかなり増加し、社会適応も障害される。

また、衝動性や攻撃性を伴いやすく、自傷、器物破損、他害を起こしやすいことが報告されている。普段は特に乱暴でもないのに大した理由もなしに突如として“きれて”しまって止められずに鎮静化してから後悔するという怒り発作が問題となることがある。健常者より抑うつや不安が高かったり不登校に陥りやすいことも報告されており、分離不安を含めた OCD 以外の不安性障害の併発も多いとの指摘がある。睡眠障害も少なくない。

さらに、自閉症圏障害では TS の頻度が一般よりも高く、発達の遅滞の有無や程度にかかわらず併発し得る。

3. TS の臨床遺伝学的研究

1. 双生児研究

双生児研究では、一卵性双生児での一致率は高

く、双生児 43 組についての質問紙と電話による調査で、TS の一致率は、1 卵性で 53%、2 卵性で 8% であった³⁰⁾。さらに同じ集団で慢性チック障害まで含めた場合の一致率は、1 卵性で 77%、2 卵性で 23% であった。その後、この研究の 1 卵性の全例を直接面接によって再評価したところ 100% が TS または慢性チック障害で一致した⁴⁴⁾。別の研究でも、16 組の 1 卵性双生児では TS の一致率が 56%、慢性チック障害まで含めた一致率が 94% とほぼ同様の結果となっている¹⁹⁾。なお、TS について不一致の場合には、TS と診断された方が他方よりも出生時体重が低かった。

2. 家族研究

TS に家族集積性があることは古くから知られていたが、最近では可能な限りすべての第一度親族を構造化面接して情報を得る家族研究で詳細に検討されることが多い。

家族研究の蓄積の中で、慢性運動性チックが TS の家族内で高率に認められ、TS の軽症型と考えられるようになった³²⁾。また、TS 患者の第一度親族における OCD の頻度が発端者の OCD の併発の有無にかかわらず高いこと³²⁾、小児 OCD 患者の第一度親族における TS の頻度が高いこと²⁵⁾、さらには、OCD 患者の第一度親族における TS または慢性運動チックの頻度が発端者のそれらの併発の有無にかかわらず高いことなどから³³⁾、OCD も TS と遺伝的関連があると考えられるようになった。

TS 発端者 86 名の第一度親族 338 名に関する家族研究では、年齢補正をした TS の頻度は 8.7%、慢性運動チックの頻度は 17.3%、TS または慢性運動チックまたは OCD (TS/慢性運動チック/OCD) の頻度は 34.0% であり、健常対照より有意に高かった³²⁾。

欧米ではその後も同様の報告が相次いだ。我が国において類似の半構造化面接で情報を収集して年齢補正を行った家族研究では、TS 発端者 52 名の第一度親族 165 名で、TS の頻度は 2.0%、慢性運動チックの頻度は 12.0%、TS/慢性運動チック/OCD の頻度は 16.7% となり、一般人口よりは高いものの欧米よりも低い結果になった²¹⁾ (表

表1 TS患者の第1度親族における関連する障害、症状の頻度の比較

	Pauls et al. (1991)*	Eapen et al. (1993)	Walkup et al. (1996)	Kondo et al. (1982)	Kano et al. (1998)	Kano et al. (2001)*
第1度親族の数	338	168	154	133	116	165
TS	8.7%	17.9%	13.6%	—	0.9%	2.0%
CMT	17.3%	12.5%	7.9%	—	7.8%	12.0%
TS/CMT	—	30.4%	21.5%	6.0%	8.7%	14.6%
OCD	11.5%	6.0%	13.6%	—	0.9%	1.6%
TS/CMT/OCD	37.0%	—	35.1%	—	9.5%	16.7%
チック/強迫症状	—	38.1%	—	—	13.4%	24.3%

TS：トゥレット症候群 CMT：慢性運動チック OCD：強迫性障害

* 頻度は年齢で補正されている
(文献²⁰⁾から)

1)。TSにおいても人種差を考慮する必要があるのかもしれない。

3. 分離比分析

遺伝形式を調べるための分離比解析も数多く行われている。多くの場合に、TS/慢性運動チック/OCDが共通の遺伝的要因を有すると想定して解析されており、当初は、単一遺伝子による浸透率の低い常染色体優性遺伝というモデルが支持されていた^{13) 31) 32)}。しかし、大家系のデータについて両親の双方からの遺伝が認められることから、似た者同士で結婚したためではないかと検討しなおしたところ、その仮定では中間モデルを支持する結果が報告された¹⁵⁾。さらに、多因子遺伝の背景を持つ単一遺伝子による遺伝というモデルを支持する報告⁴⁵⁾、メンデル遺伝は否定的であるという報告³⁷⁾が重なった。

4. TSの分子遺伝学的研究

常染色体優性遺伝モデルに基づいてパラメトリック法の連鎖解析が行われていたが、それによつては遺伝子の同定が困難であり、分離比分析の結果もあいまって、TSは単一遺伝子疾患ではないと考えられるようになり、検討が進んでいる。

1. 候補遺伝子研究

(1) TSにおける候補遺伝子研究の概要

抗ドパミン2 (D2) 作用の強い神経遮断薬がチックに有効であることから、候補遺伝子研究は

D2リセプター (DRD2) について初めに行われて、A1対立遺伝子とTSの重症度が関連すると報告された⁶⁾。しかし、その後、連鎖解析でDRD2との連鎖が否定され²⁾、ハプロタイプ相対危険率テスト (HRR) を用いた研究でも関連が否定された¹⁶⁾。

DRD2の他に、DRD1, DRD3, DRD4, DRD5, ドパミントランスポーター, セロトニントランスポーター, ノルアドレナリントランスポーター, COMT, グリシンリセプターなどを候補遺伝子とした検討がされてきたが、否定的な結果がほとんどであった³⁴⁾。

(2) DRD4

DRD4については、必ずしも否定的な結果ばかりではない。

まず、TS患者及びその両親93組を対象として伝達不平衡テスト (TDT) を行ったところ、7回リピート配列多型 (VNTR) とTSとに関連を認めたとの報告がされた¹⁴⁾。その後、連鎖解析²⁾でも関連研究¹⁶⁾でも否定的な報告がされた。

最近になり、フランス系カナダ人のTS患者及びその両親110組を対象としたTDTによって、7回VNTRとTSとの関連を認めたと再び報告された¹¹⁾。併発症のないTS患者及びその両親38組に限っても同様の傾向が確認されている。なお、この対象ではDRD4と共に、MAO-AのプロモーターVNTRとTSとの関連も認められた。

(3) DRD4とOCD

少なくともOCDの一部がTSと共通の遺伝的要因を有するとの想定から、DRD4について、チックの有無に注目してOCDを対象とした検討も

されている。

まず、OCD患者61名でチックの併発と7回VNTRとの関連をみると、併発無し49名中24名(41%)に対して併発有り12名中11名(91%)であり、併発有り7回VNTRが有意に高率に認められた⁸⁾。

しかし、最近になり、OCD患者及びその両親55組(17名の患者がTSを含めたチックの既往を有する)で検討したところ、チックの有無でVNTRに有意差が認められなかった²⁹⁾。むしろ対象全体についてTDTと症例対照研究の両方から2回VNTRが有意に低率であった。

さらに、南アフリカのOCD患者252名(180名が白人:アフリカーナ)では、若年発症(15歳以下の発症)の場合に、チック、TSの併存が有意に高率であり、発症年齢によるDRD4の相違が検討された。しかし、白人の中では、若年発症で7回VNTRがむしろ有意に低率であった¹⁷⁾。

チックの併発と関連してOCDでDRD4が注目されているものの、十分に一貫した結果が得られてはいない。

2. 細胞遺伝学的異常に基づいた検討

(1) TS患者における検討

細胞遺伝学的異常としては、9番染色体の短腕の末端に欠損del(9)(qter→p2304:)を認めた症例が報告されたが⁴¹⁾、その後その部位は精査されていない。

7番18番染色体の転座の症例が報告され⁵⁾、それに基づいて両染色体の連鎖解析を行ったが、連鎖は否定された¹⁸⁾。また、3番8番染色体の均衡転座46,XY,t(3:8)(p21.3 q24.1)の症例が認められ、両染色体の連鎖解析をしたが、連鎖が否定された⁴⁾。さらに、TSまたはチック患者を含む家族で1番8番染色体の均衡転座46,XY,t(1:8)(q21.1:q22.1)を認めてシーケンスを行ったところ、8q22.1の切断点から11kb下流でCBFA2T1遺伝子を認めたが、血縁関係のないTS患者37名では同遺伝子の変異を検出できなかった²⁶⁾。

7番染色体については、重複逆位46,XY,dup(7)(q22.1-q31.1)の症例で、下流の切断点がD7S515

とD7S522の間にあり、酵母ミトコンドリア内膜ペプチダーゼサブユニット2に相同である新規遺伝子IMMP2Lが切断されていたという最近の報告がある³⁵⁾。この7q31の細胞遺伝学的異常を参考にして、フランス系カナダ人のTS患者及びその両親86組を対象として3つのマーカーでextended TDTを実施したところ、IMMP2L遺伝子を含むD7S1516で関連の傾向を認めたのみならず、むしろD7S1522、D7S1523で関連があり、併発症のないTS患者及びその両親21組に限っても同様の傾向であった¹²⁾。

(2) 併発症と関連した検討

細胞遺伝学的異常に基づく分子遺伝学的検討は、OCDを中心とした併発症と関連しても進められてきた。

OCDのみを持つ父親に、TS、OCD、精神遅滞、言語障害、発育障害を有する子どもが2名いて、核型は、父親が46,XY,inv(2)(p23q22).ins(7:2)(q35-q36:p21p23)、言語障害がより重い娘が46,XX,der(7)ins(7:2)(q35-q36:p21p23)、息子が46,XY,der(7)ins(7:2)(q35-q36:p213p23)という家族が報告された。3名共に7q35-q36に2p21-p23が挿入されており、それによって、軸索のランビエ絞輪付近の膜蛋白をコードするというcontactin関連蛋白2遺伝子(CNTNAP2)が切断されていた⁴³⁾。

血縁のない2家族で6番8番染色体の均衡転座を認め、1人は強迫症状と学習障害を併発するTSの少年で核型はt(6:8)(p23:q13)であり、もう1人はADHDと反抗挑戦性障害を併発するTSの少年で核型はt(6:8)(q24:q13)であったとの報告もある。両者において8q13のB624C7 BACから200kbの間に切断点が確認された⁷⁾。

18番染色体について、慢性運動性チック障害とOCDを持つ少年で、inv(18q21.1-q22.2)の逆位を認めて、その切断点はTS、OCD、慢性運動性チック障害の家系で以前に報告された場所から1Mb以内であったとの報告がある⁴⁰⁾。また、重症のOCDの少女で、t(2:18)(p12:q22)の転座を認めて、その切断点はこの逆位の症例における切断点から47Mbであったとの報告もあり⁹⁾、

18q22の関与が示唆されている。

3. 連鎖解析

(1) 罹患同胞対法

TSが単一遺伝子疾患ではないと明らかになるにつれて非パラメトリック法による解析に重点が移り、アメリカTS協会の後援で国際遺伝コンソーシアムが組織されて罹患同胞対法での検討がされた。2名以上の同胞がTS患者である76家族の110の同胞対(91の独立した同胞対に相当)について平均10 cM間隔の370個の遺伝子マーカーでゲノムスキャンを実施したところ、LOD値が2以上の部位が4q(D4S1625: LOD値が2.09)と8p(D8S1106: LOD値が2.38)で認められた⁴²⁾。

その後、症例数を増やして327組の罹患同胞対及び23の多世代家族を対象にして第2の体系的なゲノムスキャンをしたところ、LOD値が3以上の部位はなかったが、5つの領域(2p, 3p, 11q, 18p及び20p)で連鎖が示唆されたという²⁴⁾。

(2) その他の連鎖解析

比較的最近のゲノムスキャンでもパラメトリック法での解析が行われていることがある。TSの2つの大家系及び5つの中規模家系の合計225名を対象として、パラメトリック法及び非パラメトリック法(家族罹患法)で386個の遺伝子マーカーを用いてゲノムスキャンを実施したところ、パラメトリック法ではLOD値が2以上の部位はなかった。非パラメトリック法では5番染色体(D5S406)と19番染色体(INSRE3, D19S912)で最も連鎖が示唆された³⁾。また、フランス系カナダ人の大家系127名(そのうちTSが20名、チック全体やOCDを合わせると40名)を対象として、アフリカーナ(南アフリカのオランダ系白人)で有意に伝達不平衡であったもの³⁸⁾を中心に25の遺伝子マーカーを使用してパラメトリック法で解析したところ、11q23で強い連鎖(LOD値が3.24)が認められた²⁸⁾。さらに、イギリスの大家系116名(そのうちTSが35名、慢性運動性チック障害が14名)を対象として、パラメトリック法及び非パラメトリック法でゲノムスキャンを実施したところ、5番、10番、13番の染色体で連鎖を認めたとの報告もある¹⁰⁾。

アフリカーナについては、先行研究³⁸⁾で関連の示唆された2p, 8q, 11q, 20q, 21qの5つの染色体の31のマーカーを用いて、TSの家族91組(そのうち88組はTS患者と両親のサンプル有り)を対象としてTDTとHRRを実施したところ、2p11(D2S139), 8q22(GATA28F12), 11q23-24(D11S1377)に強い連鎖または関連が確認された³⁹⁾。

(3) TSにおける強迫症状についての検討

OCDの一部がTSと共通の遺伝的要因を有するとされる一方で、強迫症状は複数のディメンジョンに分けられて各々は遺伝的に異なるとの想定もある。罹患同胞対研究に参加したTS患者54組の家族236名を対象として、Y-BOCSの症状チェックリストを因子分析して得られた4因子を量的表現型として分離比解析を行った研究がある。(1)攻撃性、性的、宗教的な強迫観念と確認の強迫行為及び、(2)対称性、順序に関する強迫観念及び強迫行為の2因子について、同胞対間及び母子間で有意な相関があり優性遺伝が示唆された²³⁾。

そこで、77組の同胞対を含むTS患者の家族223名(26組が同胞対の両方とも保存の強迫症状有り、28組が片方のみ保存の強迫症状有り)を対象として、保存の強迫症状の因子得点を量的形質として解析したところ、4q34-35, 5q35.2-35.3, 17q25で強い連鎖を認めた⁴⁶⁾。

この研究で注目された17q25についてTSの2つの大家系で非パラメトリック法の解析をして、D17S928で比較的強い連鎖(LOD値が2.61)を得たとの報告がある。この大家系に小規模家族96組を加えてSNP解析をしたところ、tubulin specific chaperone D (TBCD)が該当する可能性が高かった³⁰⁾。

4. 分子遺伝学的研究のまとめ

これまで述べてきた分子遺伝学的研究からTSで関与が示唆される染色体は、1番、2番、3番、4番、5番、7番、8番、9番、10番、11番、13番、17番、18番、19番、20番と多数にのぼるが(表2)、いまだ決定的なものはないようである。独立した複数の研究によって示唆されている部位ということでは、フランス系カナダ人の連鎖解析やアフリカーナのTDTで所見のあった11q23-24

表2 TSで関与が示唆されている主な染色体の部位

染色体	候補遺伝子	細胞遺伝学的異常 (否定的追試有り)	細胞遺伝学的異常 追試有りまたは追試無し)	連鎖解析 (主として非パラ メトリック法)	関連研究 (TDT など)
1		1q21.1			
2			2p21-p23; 2p12	2p	2p11
3		3p21.3		3p	
4				4q: 4q34-35	
5				5p13-q11.2, 5; 5q35.2-35.3	
6					
7		7	7q31; 7q35-q36		
8		8q24.1; 8q22.1	8q13	8p	8q22
9					
10				10	
11	11p15.5			11q; 11q23	11q23-24
12					
13				13	
14					
15					
16					
17				17q25	17q25
18		18	18q21.1-q22.2; 18q22	18p	
19				19p13.3	
20				20p	
21					
22					

表3 TS患者のチック重症度による第一度親族の比較
東大病院精神神経科におけるTS患者の第一度親族*

	チック軽症群	チック重症群	軽症 vs.重症
第1度親族の数	63	102	
TS/CMT	21.1%	9.6%	
TS/CMT/OCD	24.1%	12.2%	p<0.06
チック/強迫症状	34.7%	17.9%	p<0.02

Yale Child Study CenterにおけるTS患者の第1度親族*

	チック軽症群	チック重症群	軽症 vs.重症
第1度親族の数	82	64	
TS/CMT	22+5%	17+5%	
TS/CMT/OCD	40+6%	25+6%	p<0.02

TS：トゥレット症候群 CMT：慢性運動チック OCD：強迫性障害
*頻度は年齢で補正されている

表4 TS患者の重度の周生期障害による第一度親族の比較
東大病院精神神経科におけるTS患者の第一度親族*

	重度の周生期 障害 (-)	重度の周生期 障害 (+)	(-) vs. (+)
第1度親族の数	126	39	
TS/CMT	14.9%	11.0%	
TS/CMT/OCD	18.1%	12.5%	
チック/強迫症状	28.0%	12.5%	p<0.02

Yale Child Study CenterにおけるTS患者の第一度親族*

	重度の周生期 障害 (-)	重度の周生期 障害 (+)	(-) vs. (+)
第1度親族の数	77	69	
TS/CMT	24+5%	15+4%	p<0.05
TS/CMT/OCD	37+6%	30+6%	

TS：トゥレット症候群 CMT：慢性運動チック OCD：強迫性障害
*頻度は年齢で補正されている

は比較的有力な候補の1つかもしれない。

5. TSの表現型の検討

TSはチックの種類や重症度の点からも併発症の点からもかなり幅広い。DSM-IV-TRにおいて著しい苦痛や機能の障害を引き起こすとの項目が削除されてTSの範囲がいつそう広がる中で遺伝的に異質なものを含んでいる可能性を考慮する必要がある。

TSの表現型の検討の1つの例としてチックの重症度をみると、我が国では発端者のチックが重

症な場合に第一度親族でチックまたは強迫症状の出現率がむしろより低かった²¹⁾。アメリカのTS患者の代表的なサンプルを解析しなおしたところ、同じ傾向が確認された²²⁾(表3)。同様に、我が国でもアメリカでも発端者に重い周生期障害がない場合に第一度親族でチックまたは強迫症状の出現率がより高かった(表4)。

また、TSと密接に関わる強迫症状について、ディメンジョン別に検討することによってOCDの表現型を深められると示唆されているが²⁷⁾、TSの表現型を検討する上でも有用と思われる。Y-BOCSの症状チェックリストの因子分析研究な

どに基づいて、ディメンジョン別強迫症状重症度尺度 (Dimensional Y-BOCS) が作成されて、1. 汚染及び掃除, 2. 保存及び収集, 3. 対称性, 配列, 数えること及び整理整頓, 4. 傷害, 暴力, 攻撃性あるいは天災による危害, 5. 性的及び宗教的, 6. その他の6つのディメンジョンに分けて強迫症状を評定することが試みられている²⁴⁾。

遺伝子解析の成果を高めるには適切な対象と表現型の選定が必須である。チック症状や強迫症状などを解析して行動表現型を抽出したり, さらにそれも踏まえて検討を加えてより明確な中間表現型を導くことが望まれる。

6. おわりに

分子遺伝学的手法の進歩に伴って TS に関連する染色体領域がいくつも指摘されているが, いまだ遺伝子の同定には至っていない。TS が多因子疾患と明らかになったこともあり, 細胞遺伝学的異常のある症例で切断点を精査する研究から突破口を開こうとしたり, アフリカーナのように創始者効果のある対象を活用したりと様々な試みがされている。このような分子遺伝学的研究の進展と表現型の検討とが結合していっそう成果が上がると思われる。

なお, 本稿では, TS に周生期障害が関与することがあると示唆したのみで, それ以外の環境要因についてはほとんど触れなかった。遺伝的要因と環境要因との相互作用の検討もさらに進める必要がある。

チックという識別しやすい運動症状を有すると同時に強迫症状を初めとする併発症状が特徴的な TS の遺伝研究が進展することによって, TS 及び近縁の疾患の神経生物学的基盤の理解が深まることが期待される。

文 献

- 1) American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition text revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association.
- 2) Barr CL, Wigg KG, Zovko E, et al (1996) No

evidence for a major gene effect of the dopamine D4 receptor gene in the susceptibility to Gilles de la Tourette syndrome in five Canadian families. *Am J Med Genet*, 67 : 301-305.

- 3) Barr CL, Wigg KG, Pakstis AJ, et al (1999) Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet*, 88 : 437-445.
- 4) Brett PM, Curtis D, Robertson MM, et al (1996) Linkage analysis and exclusion of regions of chromosomes 3 and 8 in Gilles de la Tourette syndrome following the identification of a balanced reciprocal translocation 46 XY, t(3:8)(p21.3 q24.1) in a case of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet*, 6 : 99-105.
- 5) Comings DE, Comings BG, Dietz G, et al (1986) Tourette syndrome. *Human genetics: Proceedings of the 7th international congress of human genetics* (eds Vogel F and Fperling K). Springer, pp.620.
- 6) Comings DE, Comings BG, Muhleman D, et al (1991) The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266 : 1793-1800.
- 7) Crawford FC, Ait-Ghezala G, Morris M, et al (2003) Translocation breakpoint in two unrelated Tourette syndrome cases, within a region previously linked to the disorder. *Hum Genet*, 113 : 154-161.
- 8) Cruz C, Camarena B, King N, et al (1997) Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett*, 231 : 1-4.
- 9) Cuker A, State MW, King RA, et al (2004) Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22. *Am J Med Genet A*, 130 : 37-39.
- 10) Curtis D, Brett P, Dearlove AM, et al (2004) Genome scan of Tourette syndrome in a single large pedigree shows some support for linkage to regions of chromosomes 5, 10 and 13. *Psychiatr Genet*, 14 : 83-87.

- 11) Diaz-Anzaldúa A, Joobert R, Riviere JB, et al (2004) Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry*, 9 : 272-277.
- 12) Diaz-Anzaldúa A, Joobert R, Riviere JB, et al (2004) Association between 7q31 markers and Tourette syndrome. *Am J Med Genet A*, 127 : 17-20.
- 13) Eapen V, Pauls D, Robertson MM (1993) Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome. United Kingdom cohort study. *Br J Psychiatry*, 162 : 593-596.
- 14) Grice DE, Leckman JF, Pauls DL, et al (1996) Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. *Am J Hum Genet*, 59 : 644-652.
- 15) Hasstedt SJ, Leppert M, Filloux F, et al (1995) Intermediate inheritance of Tourette's syndrome, assuming assortative mating. *Am J Hum Genet*, 57 : 682-689.
- 16) Hebebrand J, Nothen MM, Ziegler A, et al (1997) Nonreplication of linkage disequilibrium between the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 61 : 238-239.
- 17) Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, et al (2004) Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res*, 128 : 175-182.
- 18) Heutink P, van de Wetering BJ, Breedveld GJ, et al (1990) No evidence for genetic linkage of Gilles de la Tourette syndrome on chromosomes 7 and 18. *J Med Genet*, 27 : 433-436.
- 19) Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, et al (1992) Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 42 (3 Pt 1) : 652-658.
- 20) 金生由紀子 (2000) トウレット障害. 臨床精神医学講座 S11 精神疾患と遺伝 (総編集 松下正明 責任編集 岡崎祐士 米田博), 中山書店, pp213-227.
- 21) Kano Y, Ohta M, Nagai N, et al (2001) A Family Study of Tourette Syndrome in Japan. *Am J Med Genet*, 105 : 414-421.
- 22) Kano Y, Leckman JF, Pauls DL (2002) Clinical characteristics of Tourette syndrome probands and relatives' risks. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 (10) : 1148-1149.
- 23) Leckman JF, Pauls DL, Zhang H, et al (2003) Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 116 : 60-68.
- 24) Leckman JF: Tourette syndrome. トウレット症候群に関する日米シンポジウム, 東京, 2005. 7. 23
- 25) Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, et al (1992) Tics and Tourette's disorder: A 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry*, 149 : 1244-1251.
- 26) Matsumoto N, David DE, Johnson EW, et al (2000) Breakpoint sequences of an 1;8 translocation in a family with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet*, 8 : 875-883.
- 27) Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF (2005) A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 162 (2) : 228-238.
- 28) Mérette C, Brassard A, Potvin A, et al (2000) Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family. *Am J Hum Genet*, 67 : 1008-1013.
- 29) Millet B, Chabane N, Delorme R, et al (2003) Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 116 (1) : 55-59.
- 30) Paschou P, Feng Y, Pakstis AJ, et al (2004) Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet*, 75 : 545-560.
- 31) Pauls DL, Leckman JF (1986) The inheritance of Gilles de la Tourette syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal

- dominant transmission. *N Engl J Med*, 315 : 993-997.
- 32) Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, et al (1991) A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 48 : 154-163.
 - 33) Pauls DL, Alsobrook JP II, Goodman W, et al (1995) A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152 : 76-84.
 - 34) Pauls DL (2003) An update on the genetics of Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 55 : 7-12.
 - 35) Petek E, Windpassinger C, Vincent JB, et al (2001) Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 68 : 848-858.
 - 36) Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, et al (1985) A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 42 (8) : 815-820.
 - 37) Seuchter SA, Hebebrand J, Klug B, et al (2000) Complex segregation analysis of families ascertained through Gilles de la Tourette syndrome. *Genet Epidemiol*, 18 : 33-47.
 - 38) Simonic I, Gericke GS, Ott J, et al (1998) Identification of genetic markers associated with Gilles de la Tourette syndrome in an Afrikaner population. *Am J Hum Genet*, 63 : 839-846.
 - 39) Simonic I, Nyholt DR, Gericke GS, et al (2001) Further evidence for linkage of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) susceptibility loci on chromosomes 2p11, 8q22 and 11q23-24 in South African Afrikaners. *Am J Med Genet*, 105 : 163-167.
 - 40) State MW, Greally JM, Cuker A, et al (2003) Epigenetic abnormalities associated with a chromosome 18 (q21-q22) inversion and a Gilles de la Tourette syndrome phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 : 4684-4689.
 - 41) Taylor LD, Krizman DB, Jankovic J, et al (1991) 9p monosomy in a patient with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 41 : 1513-1515.
 - 42) The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics (1999) A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 65 : 1428-1436.
 - 43) Verkerk AJ, Mathews CA, Joosse M, et al (2003) CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Genomics*, 82 : 1-9.
 - 44) Walkup JT, Leckman JF, Price RA, et al (1988) The relationship between obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome: A twin study. *Psychopharmacol Bull*, 24 : 375-379.
 - 45) Walkup JT, LaBuda MC, Singer HS, et al (1996) Family study and segregation analysis of Tourette syndrome : Evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Genet*, 59 : 684-693.
 - 46) Zhang H, Leckman JF, Pauls DL, et al (2002) Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 70 : 896-904.

II 非定型抗精神病薬：行動障害・情緒障害への治療応用

1 定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬

1) 定型抗精神病薬

定型抗精神病薬とは、精神病の治療に従来から用いられてきた薬剤であり、神経伝達物質の一つであるドーパミンが、受容体に結合して情報を伝達することを妨げる作用を有するドーパミン受容体遮断薬である。代表的な薬剤にハロペリドールがある。幻覚や妄想などの精神病症状（＝陽性症状）を軽減させるのみならず、強い不安や興奮を鎮静させる効果も有する。このため精神病以外の疾患においても対症療法的に用いられることがあり、発達障害も例外ではなく、ハロペリドールなどが使用されている。その中で自閉症および精神遅滞の行動上の問題に対して正式に認可されているのはピモジドのみである。

定型抗精神病薬はすべての精神病症状を軽減させるわけではなく、感情の平板化や思考の貧困、意欲の欠如や興味消失、および注意力低下などの症状（＝陰性症状）に対する治療効果は認められない。さらに身体が硬くこわばったり、手足が震えたり、眠気や倦怠感などの副作用があるため服薬中断を招きやすい点が難点である。近年、このような定型抗精神病薬の弱点を補強した薬剤として非定型抗精神病薬が登場した。

2) 非定型抗精神病薬

わが国で処方される非定型抗精神病薬は2005（平成17）年6月現在ではリスペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、オランザピンの4種類である。これらの薬剤はセロトニンをはじめとするドーパミン以外の神経伝達物質の受容体遮断作用を有し、身体のこわばりや震えが起きにくく、陰性症状の改善も期待できることから、各国の治療ガイドラインにおいて、精神病の第一選択薬としての地位を築きつつある。

その他の精神疾患においても、従来なら定型抗精神病薬が処方されたようなケースに、非定型抗精神病薬が選択されることが増えていくと推測される。

2 発達障害の薬物療法と非定型抗精神病薬

1) 発達障害の薬物療法

発達障害の治療プログラムの中で薬物療法の果たす役割は大きいですが、基本的には療育の援助として施行されるものであり、本人の行動や心の動きがすべて薬物の調整で対処すべき（あるいは対処しうる）ものとしてとらえて、療育や教育の工夫を怠ることになっては本末転倒である。

さまざまな病態ごとの薬剤の選択や投与量について、十分なコンセンサスは得られていないため、具体的な治療薬の種類や投与方法について解説することは控えるが、気分不安定や興奮、こだわり、衝動行為に対して抗精神病薬や気分安定薬、不安や強迫症状、抑うつに対して抗うつ薬を選択することが多く、十分なインフォームドコンセントに基づいて少量から開始し、家族や学校の先生などが観察して得られた情報を貴重な手がかりとして、効果や副作用を判定し、試行錯誤しながら慎重に進めていくしかないのが現状である。

したがって、薬物療法を施行する際には、療育、教育、医療の間で相互にバランスのとれた連携をとっていくことがきわめて重要である。

2) 非定型抗精神病薬の有効性と安全性

米国ではScahillら³⁾が101名の自閉症児に対して非定型抗精神病薬のリスペリドン[®]を8週間投与して癩癩や攻撃的行動を減少させたと報告している。ただし2005年6月現在の時点では、米国においてもリスペリドンの自閉症への適応は認められていない。チックの治療においても、従来は定型抗精神病薬であるハロペリドールやピモジドが多く使われてきたが、最近ではリスペリドンの有効性を示す報告が多い¹⁾。

一方、非定型抗精神病薬を小児に投与することの安全性についても、十分な検証は行われていないために未だ確立されていない。先述したSchahillらの研究では、副作用として体重増加、食欲亢進、眠気、倦怠感などが認められたという。

その他にも血糖値上昇や高プロラクチン血症などを含めてさまざまな副作用が起きる可能性はあり、注意を要する。

3 まとめ

非定型抗精神病薬は、不安および興奮、衝動行為が目立つ自閉症の治療において有用な場合があるが、小児における有効性および安全性に関する十分な知見はなく、投与に際しては十分な慎重さとインフォームドコンセントが必要である。副作用が少ないことが期待されるも、体重増加や高血糖を引き起こしやすいため、食べることが唯一とっていいほど大事な楽しみであったり、食べものにこだわりやすい発達障害の児童における薬剤の選択には配慮を要するであろう。

【引用文献】

- (1) 金生由紀子 チックとトゥレット症候群に対する薬物治療と今後の課題, 臨床精神薬理 7 (8)1303-1310, 2004.
- (2) Malone, R. P., et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41(2): 140-147
- (3) Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Eng J Med 347(5) 314-321, 2002.

(北里大学 金生由紀子・宍倉久里江)