

1. Iwata Y, Nakajima M, Yamada K, Nakamura K, Sekine Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Matsuzaki H, Suda S, Suzuki K, Takei N, Mori N, Iwayama Y, Takao H, Yoshikawa T, Riley B, Makoff A, Sham P, Chen R, Collier D. Linkage disequilibrium analysis of the CHRNA7 gene and its partially duplicated region in schizophrenia. *Neurosci Res* 57:194-202, 2007.
2. Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Matsuzaki H, Sekine Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kawai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. Increased levels of serum soluble L-selectin in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 89:154-160, 2007.
3. Nakajima M, Hattori E, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Hashimoto K, Watanabe H, Iyo M, Hoshika A, Yoshikawa T. Association and synergistic interaction between promoter variants of the DRD4 gene in Japanese schizophrenics. *J Hum Genet* 52:86-91, 2007.
4. Nishimura K, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Takei N, Miyachi T, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Suda S, Ouchi Y, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. *Biochem Biophys Res Commun* 356:200-206, 2007.
5. Okada K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suda S, Suzuki K, Sugihara G, Matsuzaki H, Sugiyama T, Kawai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. Decreased serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:187-190, 2007.
6. Sadakata T, Washida M, Iwayama Y, Shoji S, Sato Y, Ohkura T, Katoh-Semba R, Nakajima M, Sekine Y, Tanaka M, Nakamura K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Mori N, Detera-Wadleigh SD, Ichikawa H, Itohara S, Yoshikawa T, Furuichi T. Autistic-like phenotypes in *Cadps2*-knockout mice and aberrant *CADPS2* splicing in autistic patients. *J Clin Invest* 117:931-943, 2007.
7. Sekine Y, Suzuki K, Ramachandran PV, Blackburn TP, Ashby CR Jr. Acute and repeated administration of fluoxetine, citalopram, and paroxetine significantly alters the activity of midbrain dopamine neurons in rats: an in vivo electrophysiological study. *Synapse* 61:72-77, 2007.
8. Sugihara G, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suzuki K, Suda S, Matsuzaki H, Kawai M, Minabe Y, Yagi A, Takei N, Sugiyama T, Mori N. Decreased serum levels of hepatocyte growth factor in

- male adults with high-functioning autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:412-415, 2007.
9. Suzuki K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suda S, Sugihara G, Matsuzaki H, Sugiyama T, Kawai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. Decreased serum levels of epidermal growth factor in adult subjects with high-functioning autism. *Biol Psychiatry*, in press.
10. Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Iwata Y, Tsujii M, Sekine Y, Sugihara G, Matsuzaki H, Suda S, Kawai M, Nakamura K, Minabe Y, Yagi A, Iyo M, Takei N, Mori N. Decreased serum levels of PECAM-1 in subjects with high-functioning autism: a negative correlation with head circumference at birth. *Biol Psychiatry*, in press.
- 論文発表（邦文）  
なし
- 学会発表（海外）  
なし
- 学会発表（国内）  
なし
- H.知的財産権の出願・登録状況  
出願，登録ともになし

厚生労働科学研究研究費補助金（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おける認知機能の研究

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

研究協力者 内田志保, 田村立（あいち小児保健医療総合センター）

中村昭範（国立長寿医療センター長寿脳科学研究部脳機能再生研究室）

研究要旨

高機能広汎性発達障害（広汎性発達障害 Pervasive Developmental Disorders;以下、PDD と略す）における認知機能障害について、今後、脳機能画像を用いた研究のための準備として、本研究では 10 歳から 16 歳正常知能 PDD 18 名（PDD 群）と、年齢と知能をマッチさせたコントロール群 18 名（非 PDD 群）に対して、14 カテゴリーの認知機能検査と、対面での非言語性コミュニケーション検査を行い、その正答率や反応時間を比較検討した。

今までの研究で PDD 群に苦手とされている「表情認知」「顔記憶課題」「視線認知」においては、正答率、平均反応時間ともに両群間に有意差はみられなかった。「biological motion 課題（周囲にノイズの入った課題）」においても正答率には差はなかった。しかし平均反応時間は非 PDD 群に比べ、PDD 群では時間を要する結果となり、PDD 群の STS 機能になんらかの特異性が存在する可能性が示唆された。さらに Gesture imitation 課題で PDD 群において、誤った模倣が多くみられ、mirror neuron 機能の問題が示された。これらの一連の結果から、脳機能画像検査における刺激提示に必要な項目が明らかとなった。

A. 研究目的

広汎性発達障害（Pervasive Developmental Disorders;PDD）の病態解明に対し、今までにも認知心理学・認知神経心理学の観点で多くの研究がなされ、いくつかの認知領域に障害や機能異常があることが示されている。この領域の研究では、一般的にそれらすべてを同時に扱うのではなく、いずれか 1 つに焦点が当てられる。そしてその結果から、PDD の病態解明に関するさまざまな仮説が生まれている。PDD では、認知神経心理学上、少なくとも 4 つの機能領域に障害や異常が考

えられている。その領域とは、(1)心理化（「心の理論」／「共感性」）能力（mentalizing abilities）、(2)実行機能（executive functions）、(3)中枢性統合（drive for central coherence）、(4)手続き的学習（procedural learning）である（Frith, 1999）。現在、「心の理論」や「表情認知」などの課題を用いた機能的 MRI や PET などによる脳機能画像研究が数多く進められ、さまざまな研究報告が相次ぐようになった。さらに、高機能 PDD 自身による自伝から、長らく謎の部分が多かった自閉症の精神病理を理解する上での大き

なヒントが得られた。Grandin (1986) や Williams (1994) の自伝により、視線や表情認知を含む対人的相互理解の困難さやさまざまな知覚の異常など、PDD の特異の認知機能が存在し、社会的コンタクトのシグナル認知に障害のあることが当事者自らの言葉によって明らかにされた。

最近、PDD の患者における mirror neuron system の異常が報告され、注目を集めた。Rizzolatti ら (1996) による “mirror neuron” の発見は、社会的シグナルの認知機構解明に大きな進展をもたらした。かねてから、ヒトはなぜ相手の表情や体の動きを観察しただけで、言語を介することなく、その人の感情や意図を理解することができるのか？ということは大きな疑問であった。この mirror neuron と命名されたシステムは自分の動作時のみならず、それと同じ動作を他の個体がしているのを観察しただけで活動する神経細胞群であり、その特徴は、観察した相手の状態に対応した同じ状態を自分の脳の内部に作り出すことによって、相手の心的状態を理解するという、他者理解メカニズムに関するいわゆるシミュレーション仮説を神経生理学的基盤から支持するものとなった。Mirror neuron は最初にサルの前頭葉 (F5) に見つかり、その後下頭頂葉皮質でも見つかった。さらにヒトにおいても下前頭葉、下頭頂葉皮質に同様の機能を持つと考えられる神経細胞集団が報告され (Iacoboni et al, 1999)、これに上側頭溝周辺を加えた皮質領域が mirror neuron system として他者理解に重要な役割を果たしていると考えられるようになった。また中村らは脳磁図を用いて社会的シグナル認知時の mirror neuron system の活動を時空間的に明

らかにした (Nakamura et al, 2004)。

PDD における mirror neuron system の機能については、このシステムの発見当初から注目され、この数年 PDD におけるこのシステムの異常に関する報告が徐々になされるようになった (Williams et al., 2001; Nishitani et al, 2004; Oberman et al, 2005; Dapretto et al, 2006)。しかしながら、この mirror neuron system の機能異常が、PDD の本質なのか、他の認知機能異常をベースとした二次的な病理であるか不明であり、また社会的シグナル認知に重要と考えられている扁桃体、眼窩前頭皮質等の他の脳部位 (十三, 2007; 松本, 2004) との関連も未だに解明にはほど遠く、さらなる客観的エビデンスが求められている。

われわれは、PDD の認知機能障害のうち、特に社会的シグナルの認知異常について、脳機能画像を用いた研究を準備してきた。本研究はその一環として、さまざまな認知機能課題のうち、どのような課題に関して PDD が理解や反応に異常が認められるのか、を検討する目的で行った。

## B. 研究方法

### <対象>

あいち小児保健医療総合センター (以下、あいち小児センターと記す) にて継続的なフォローアップを行ってきた 10 歳から 16 歳の高機能広汎性発達障害児 (PDD 群)、および年齢と知能指数をマッチさせた対照群 (非 PDD 群) で、本研究について本人および保護者の同意が得られた者を対象とした。

PDD 群は小学生 7 名 (男 4 名、女 3 名) 平均 IQ100.33、中高生 11 名 (男 5 名、女 6 名) 平均 IQ101.25 であった。一方非 PDD 群は小

学生9名（男3名、女6名）平均 IQ101.62、  
中高生9名（男5名、女4名）平均 IQ106.75  
であった。年齢、IQ、性別に関する両群の有  
意差は認められなかった。

#### <方法>

われわれは、検証に耐えるエビデンスを得  
るために、解析を同時に行うことが可能なコ  
ンピュータープログラムによる刺激提示を作  
成し、行動レベルでの認知機能検査を行い、  
さらに非言語性コミュニケーションに関する  
検査も実施した。

コンピューターによる認知機能検査は、米  
国 Neurobehavioral Systems 社製、聴覚/視覚  
刺激提示ソフトウェア「Presentation」で作  
成し、表情認知、共同注意、カテゴリー分類、  
biological motion など14の課題を施行し、そ  
の正答率や反応時間を2群間で比較検討した。

非言語性コミュニケーション検査は面接に  
より実施し、ジェスチャー理解や模倣など非  
言語的シグナル課題を提示し、個々にその結  
果に関する記録を採取した。

#### 1) コンピューターによる認知機能検査項目

14の小検査（トライアル）に対し、ゲーム  
パッドを使用した。検査者は各トライアルの  
スタート操作と教示を行った。被験者はゲー  
ムパッド（Buffalo 製 GAME PAD）のボタ  
ン操作による「1」か「2」のボタンを押す  
という回答のみが可能である。全施行時間は25  
分前後で、原則各トライアル間の休憩はとっ  
ていない。

「1」か「2」のボタンを押してもらった。

③野菜 or 果物 ④男 or 女 ⑤有名人 or 無名  
人)

・表情認知 (neutral→happy or anger)

- ・顔記憶
- ・視線認知
- ・多義図形
- ・rolling bar
- ・biological motion

#### 2) 非言語性コミュニケーション検査項目

検査者と被験者が約1m離れ対面して着席  
し、各課題を教示した。評価は検査者が行い、  
課題毎に「できる=1, あいまい=0.5, でき  
ない=0」「できる=0.5, できない=0」で  
他覚的に評価した。動作模倣については、教  
示（検査者）の手や腕が右であった場合、被  
験者が右で模倣できた場合を「できる」と評  
価し、逆の腕や検査者に対し鏡面模倣となっ  
た場合は、コメントを残し「できない=0」  
とした。

- ・Emotional Expression (happy, anger, sad)
- ・Emotional imitation (happy, anger, sad)
- ・Gaze control (注視、共同注視)
- ・Gesture action
- ・Gesture recognition
- ・Gesture imitation

(倫理面への配慮)

本研究は、患者に同意を得て行った。対象  
者は18歳未満であるため本人および保護者  
の同意が得られた場合のみ、研究に同意され  
たものと判断した。また、プライバシーの保  
護に留意し、得られたデータや患者情報につ  
いてはすべて番号にて取り扱い、個人を特定  
できる情報を消去した上で統計処理を行った。  
本研究について、研究内容および方法に関し  
てあいち小児センター倫理委員会の承認を得  
た。

## C. 研究結果

### (1) 認知機能検査

#### ①カテゴリー分類

数字、□○などのシンプルな形、また野菜・果物、男女の写真分類では正答率、反応時間ともに PDD 群と非 PDD 群に有意差はみられず、また年齢層によっても差はみられなかった。有名人・無名人課題では、正答率が著しく低い問題を削除しすると平均反応時間は PDD 群で 0.970sec に対し、非 PDD 群では 0.821sec と PDD 群の方が遅い ( $P < 0.01$ ) という結果となった (表 1)。

表 1 カテゴリー分類の結果

	正答率		平均反応時間		
	PPD	非PPD	PPD(sec)	PPD	P値
1 or 2	0.95	0.95	0.412	0.411	0.983
○ or □	0.95	0.95	0.440	0.456	0.563
野菜or果物	0.90	0.95	0.784	0.783	0.987
男or女	0.85	0.90	0.706	0.636	0.078
有名人or無名人	0.80	0.90	0.970	0.821	0.008

#### ②表情認知 (neutral 表情の提示後、happy あるいは anger の表情画像へ変わる)

今までの研究等より、PDD 群は表情認知が苦手と考えられ、正答率および反応時間に有意差が生じると予想した。しかし結果は、正答率、反応時間ともに有意差は得られず、また表情別に検討したが、happy と anger ともに有意差はなかった。今回提示した写真には、日本人 20 名と外国人 20 名を用いたため、人種別の反応も検討した。その結果、PDD 群はとくに人種による正答率、反応時間に差はみられなかったが、非 PDD 群で正答率が日本人 > 外国人であった

#### ③視線認知

提示写真の人物の体が正面を向いたもの 2 パターンと、斜め 45 度を向いた 1 パターンで施行した。3 パターンとも、正答率では差はなく、有意差は得られなかった。

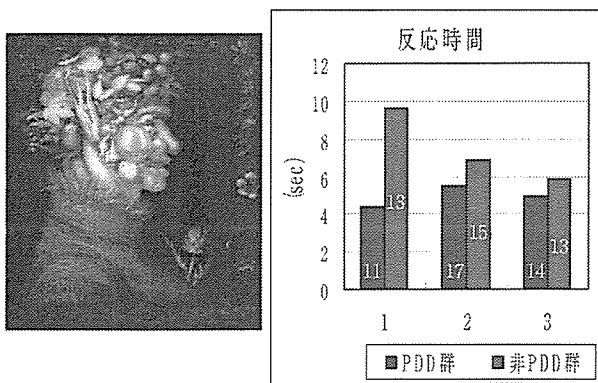
#### ④顔記憶

臨床的な経験から、PDD に「相手の顔を覚えることが苦手」といった相貌失認と同様の問題も考えられるため、顔記憶課題を検討した。この課題では、外国人 face database より写真を用いて、1 枚目の写真を 5 秒間提示し、その間に顔全体を記憶してもらい、2 枚目に提示した 2 人のうちどちらが 1 枚目の写真の人物かを選択してもらう問題とした。前半 10 問は洋服や髪型に変化がある写真も混在したが、顔全体がわかるものを提示した。後半 10 問は、マフラーを用いて口元を覆う、あるいは黒いサングラスをかけるなど、顔全体がわからない写真を用いて、前半および後半の反応時間にも着目した。予想では、PDD 群の一部に他者の顔を記憶することの苦手さや、顔全体を記憶せずにある一部に着目する傾向があるのではないかと考え、PDD 群は非 PDD 群と比較し、正答率が下がることを予想した。結果は、小学生年齢の検討で、PDD 群の平均正答数 20 問中 15 問に対し、非 PDD 群では正答数 18 であり、5 %水準の有意差がみられた。また前半 10 問と後半 10 問の反応時間の検討でも、PDD 群の反応時間が遅かった。しかし、中高生年齢では両群間で正答率、反応時間ともに有意差はなかった。個人差である可能性も成長や経験により顔を記憶する能力の習得がなされている可能性もともに否定できない。

#### ⑤多義図形

動植物や果物、料理、書籍、道具などを組み合わせて表現される肖像画を描いた画家 Giuseppe Arcimboldo の 3 枚の作品を提示し、回答を「部分を見たもの（果物、花、本など）」と「全体を見たもの（人、肖像画など）」で分けて、今回の検査では全体を見ることができたものを正答とし検討した。PDD 群に部分を見る人が多いと予想したが、正答率は両群間で差はなく、今回の課題では全体を見ることは非 PDD 群と同様の反応であった。平均反応時間を図 1 に示す。非 PDD 群のほうが問題回数を重ねると反応が早くなったが、PDD 群は 3 問とも平均した反応を示した。

図 1 多義図形に対する反応時間の変化



#### ⑤rolling bar

提示された棒が時計回りに回るか、反時計回りに回るかをボタンで回答してもらった。両群とも正答率は高く、反応時間も平均して早く、2 群間の有意差はなかった。また反応時間の学習曲線を検討したが、学習の形は両群同じであった。

#### ⑥biological motion 課題

13 の点を動かし「人が歩行している」ようにみえる biological motion (Blake et al., 2003) の基本形は、全員が「人が歩いている」と回

答することができた。その動作が右か左、どちらに向かって歩いているかを検討課題とし、その正答率と反応時間をみた。さらに 13 の点の周りに多くのドットを配置することで、周囲のノイズがあるかないかによってその反応に変化がみられるかを検討した。結果は、ノイズがないものは正答率、反応時間もともに有意差はなく、両群とも変わりはなかった。しかし周囲にノイズを入れたものでは、正答率には 2 群間で変わりはなかったが、平均反応時間は PDD 群で有意に遅く ( $P < .05$ )、biological motion 知覚について PDD の何らかの異常を示唆する結果となった。

#### (2) 非言語性コミュニケーション検査

①Emotional Expression および②Emotional imitation

各課題とも、「笑う」「怒る」「悲しむ」の 3 表情を課題とした。表出、模倣ともに「笑う」は評価がよく、両群ともに「怒る」「悲しむ」は表情を作りにくい場合が見られた。また検査を恥ずかしがり、表情を作れないこともあり、この課題における有意差はなかった。

③Gaze control、④Gesture action: 「あその〇〇を指さしてください」「じゃんけんぽん、勝ったのはどちら?」「指きりのアクション」「コップで水を飲む動作」「電話をかける動作」、⑤Gesture recognition: 「ご飯を食べる動作」「水泳(クロール)をする動作」「指で OK サイン」「指でピースサイン」

これらの課題では、両群および年齢に有意差なく、ほぼ全員「できる」と評価された。

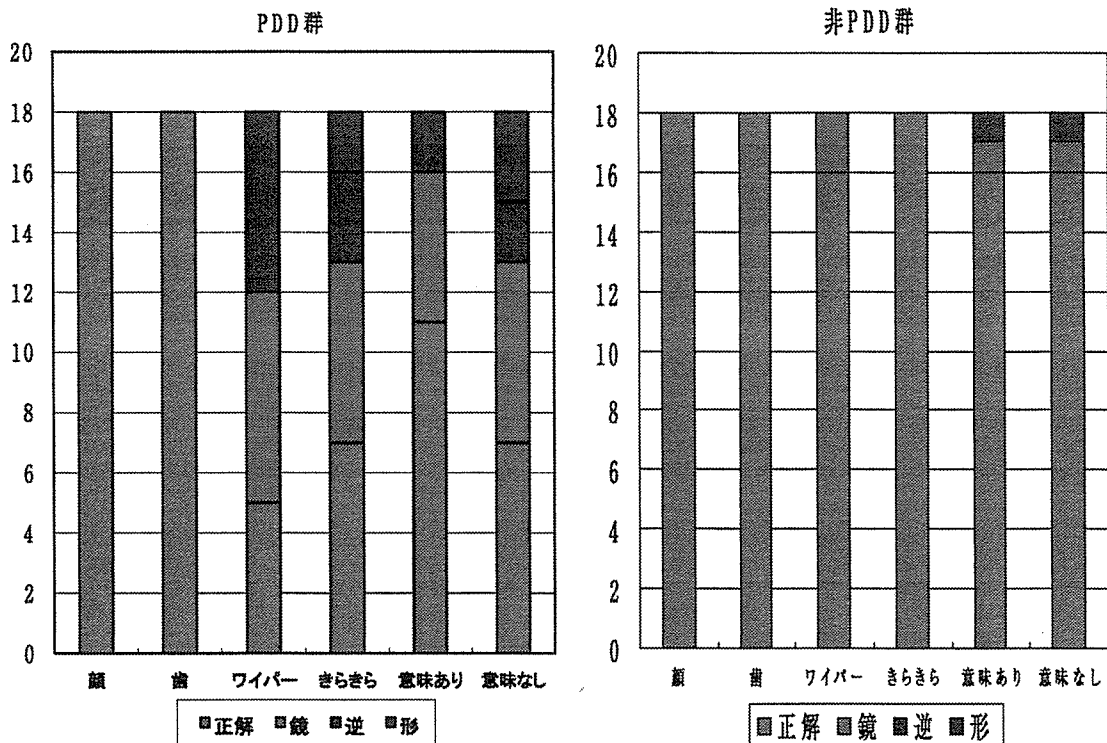
#### ⑥Gesture imitation

「顔を洗う真似」「歯を磨く真似」「顔の前でワイパー」「頭の上できらきら」「意味のあ

る手（人差し指で1、ピストル）」「意味のない手（2種）」を行った。右手を用いて教示された場合、被験者も右手を用いて模倣でき、手掌、手背の向きも注目し、教示と同じ動作ができた場合を「正しく模倣」とし評価を行った。結果は、「顔を洗う」「歯を磨く」といった日常的あるいは経験のある動作は両群ともに差はなく、正しく模倣することが可能であった。しかし、「ワイパー」「きらきら」「意味のある手」「意味のない手」は、非PDD群では多くても2名が鏡面模倣（例えば、手背

の向きは正しいが、右手で教示した場合に左手で動作を行ったパターン）や逆バイバイ模倣（例えば、右手で教示した場合に左手で動作を行い、さらに手背の向きも教示と逆になるパターン）であった（図2）。これに対して、PDD群では鏡面あるいは逆バイバイ模倣が多く、正しく模倣できたものが半数以下の課題もあった。また、「頭の上できらきら」の課題では、回内回旋ができない被験者もあり、小脳の運動機能障害についても示唆する結果であった。

図2 Gesture imitationの結果



#### D. 考察

##### 1. 認知機能検査を巡って

今までにも PDD における認知機能障害はさまざまな見解が示されている (Dakin et al., 2005)。特に顔の再認や弁別、人物同定や性別判断などの顔認知、表情や視線の認知 (吉川, 2004)、心の理論課題などが数多く検討され、その課題を用いた機能的 MRI (以下 fMRI

とする) や PET などの脳機能画像の結果も多く発表されている (松本, 2004; 杉原ら, 2007)。それらの結果から、PDD におけるこれらの認知処理は、非 PDD と質的な違いを指摘され、とくにその処理部位と過程が異なることが示唆されている。

今回われわれは、今後行う脳機能画像研究の準備のため、今までに PDD の異常を示唆



されている表情や視線認知を含め、多岐的な調査を行った。その結果、顔認知、表情や視線の認知に関しては、正答率および平均反応時間に有意差は見られなかった。これまでの研究からは正解をしていたとしても、脳の処理過程において、通常とは異なった部位を用いているという報告 (Castelli et al., 2002) もあるので、この結果をそのまま受け取るとはできないが、少なくとも PDD はその経験や習得から理解することは可能であることが示された。今後の研究では従って、この処理の過程が明らかになる検査を用いることが必要となる。

## 2. 非言語性コミュニケーション課題の結果を巡って

Dapretto ら (2006) は、Asperger 障害の児童および健常児を対象に顔の表情を観察もしくは模倣している時の脳血流の変化を fMRI を用いて計測し、Asperger 障害では健常児グループに比し下前頭回の賦活がほとんど認められないこと、更にこの賦活の程度は社会性で評価した症状の重症度と逆比例していることが示した。MRI の解剖学的情報の詳細な検討も行われ、PDD では mirror neuron system 及び社会認知システム対応領域の大脳皮質が健常者に比べて薄いと報告もなされた (Hadjikhani et al., 2006)。これらの報告は、PDD の原因としての mirror neuron system 異常という仮説を強く裏付けるものとなった。

今回われわれの行った動作模倣の結果において、「顔を洗う」「歯を磨く」という課題については、非 PDD 群との有意差はなく、両群ともに正しく模倣することが可能であった。しかし、生活体験の中では経験することが無

い形や動作の模倣について著しい差が認められた。また、中高生年齢に比べ、小学生年齢でより稚拙であることも示された。非言語性コミュニケーションの課題はこのように、明らかに PDD 群と非 PDD 群との反応に違いがみられた。

しかし今回行った動作模倣は、対面した教示のみであり、教示をどのように理解されたかについては検討されていない。被験者と横に並んだ場合や前後に並んだ場合など、教示の提示方法についても検討を加える必要がある。またこの様な異常が生じる病態生理としては、mirror neuron system 以外にも、空間認知の苦手の問題も考えられる (Thayer et al., 2006)。

もう一つ検討が必要であるのは biological motion 知覚に関する検討である (Hubert et al., in press)。非生物の点の動きがあたかも生物の運動のように構成し、認識する能力とされる biological motion 知覚に対する部位として、上側頭溝 (Superior temporal sulcus : STS) が注目されている。この STS には、特定の方向への視線に反応する機能や、他者が発した音や視覚には反応するが、自分で発した場合には反応しないという細胞が発見され、mirror neuron 細胞とは別の機構があって、PDD の biological motion の認知や social skill における PDD の苦手さ関連する可能性があることが示された (Castelli et al., 2002)。本研究の結果でも先に述べた様に、biological motion についても非 PDD 群との反応の違いがみられた。非言語性小丹生にケーション課題における異常所見も、STS 機能との関連に関する検討が必要である。

PDD の病理について少し補足すれば、注意

配分の異常、並列情報処理の障害、知覚過敏性をはじめとする感覚認知の異常、フラッシュバック（タイムスリップ）症状、言語の構造的な異常（杉山,2004）などは、mirror neuron system 機能障害から説明が困難であり、mirror neuron system の機能障害は PDD の機能病態の本質なのか、あるいはそれよりも更に上流にある何らかの神経機能異常の結果なのか更なる研究が必要である。

### 3. 今後の課題

今回のわれわれの研究は脳画像研究における提示刺激を同定するためのパイロットスタディーという側面が強い。しかしそれでもこれだけの豊かな資料が得られたことは大きな驚きであった。本研究から示唆され直ちに検証が可能な課題として次の幾つかのテーマが浮上した。一つは、視空間認知に関する課題である。特に3次元の mental rotation 課題を組み込んだ調査課題の検討が必要であろう（Williams, et al., 2006; Kawaguchi et al. in press）。さらに、非言語性コミュニケーション課題として行った刺激提示を、刺激提示と解析が同時に行えるように、コンピュータによる刺激提示タスクに組み込み、反応時間などの情報も得ることが可能になるようにすることが必要である。

### E. 結論

高機能広汎性発達障害対して、14 カテゴリーの認知機能検査と、対面での非言語性コミュニケーション検査を行い、その正答率や反応時間を比較検討した。PDD 群に苦手とされている「表情認知」「顔記憶課題」「視線認知」においては、正答率、平均反応時間ともに両群間に有意差はみられなかった。「biological

motion 課題（周囲にノイズの入った課題）」においても正答率には差はなかった。しかし平均反応時間は非 PDD 群に比べ、PDD 群では時間を要する結果となり、PDD 群の STS 機能になんらかの特異性が存在する可能性が示唆された。さらに Gesture imitation 課題で PDD 群において、誤った模倣が多くみられ、mirror neuron 機能の問題が示された。これらの一連の結果から、脳機能画像検査における刺激提示に必要な項目が明らかとなった。

### 文献

- Blake R, Turner LM, Smoski MJ, et al.(2003): Visual recognition of biological motion is impaired in children with autism. *Psychol Sci*.14(2), 151-157.
- Castelli F, Frith C, Happe F, Frith U(2002): Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*. 125(Pt8), 1839-1849.
- Dakin S, Frith U(2005): Vagaries of visual perception in autism. *Neuron*, 48(3), 497-507.
- Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, et al, (2006): Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*.9(1),28-30
- Frith CD,Frith U(1999): Interacting minds: a biological basis. *Science*. 286(5445), 1692-1695.
- Grandin T, Scariano M (1986) : Emergence ; labelled autistic. Arena Press, Novato
- カニングハム久子（訳）（1993）：我自閉症

- に生まれて. 学習研究社、東京.
- Hadjikhani N, Joseph R M, Snyder J, et al.(2006): Anatomical Differences in the Mirror Neuron System and Social Cognition Network in Autism. *Cerebral Cortex*. 16(9):1276-82.
- Hubert B, Wicker B, Moore DG, et al.(in press): Recognition of emotional and non-emotional biological motion in individuals with autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*.
- Iacoboni M, Woods RP, Brass M, et al. (1999): Cortical mechanisms of human imitation. *Science*. 286(5449):2526-2528.
- Kawamichi H, Kikuchi Y, Noriuchi M, et al(in press): Distinct neural correlates underlying two and three dimensional mental rotations using three dimensional objects. *Brain Res*.
- 松本英夫 (2004) : アスペルガー障害の画像研究. *精神科治療学*, 19(10), 1205-1210.
- Miller G(2005): Reflecting on Another' s Mind. *SCIENCE*.308, 945-947.
- Nakamura A, Maess B, Knosche TR, et al. (2004): Cooperation of different neuronal systems during hand sign recognition. *Neuroimage*. 23(1):25-34 .
- Nishitani N, Avikainen S, MD, Hari R (2005): Abnormal Imitation-Related Cortical Activation Sequences in Asperger' s Syndrome. *Ann Neurol*. 55, 558-562.
- Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, et al.(2005): EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cognitive Brain Research*.24,190-198.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, et al.(1996): Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 3(2):131-41.
- 千住淳 (2004) : 自閉症者における社会脳の障害-顔認知研究からの示唆-. *分子精神医学*, 4(1), 27-34.
- 杉原玄一, 尾内泰臣, 中村和彦ら (2007) : 脳画像からみた病態. *日本臨床*, 65(3), 449-452.
- 杉山登志郎 (2004) : コミュニケーション障害としての自閉症. *自閉症と発達障害研究の進歩*, Vol.8, 3-23, 星和書店, 東京.
- Thayer ZC, Johnson BW (2006) : Cerebral processes during visuo-motor imagery of hands. *Psychophysiology*. 43(4), 401-412.
- 十一元三 (2007) : 神経生物学. *日本臨床*, 65(3), 432-436.
- Williams D (1994) : Somebody somewhere. Times Books, New York. (河野万理子 (訳) (1996) 心という名のおくりもの. 新潮社, 東京.)
- Williams J, Thomas PR, Maruff P, et al.(2006): Motor, visual and egocentric transformations in children with Developmental Coordination Disorder. *Child Care Health Dev*, 32(6), 633-647.
- Williams J H, Whiten A , Suddendorf T et al.(2001): Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 25(4), 287-295.
- 吉川左紀子(2004) : 表情認知の脳科学. *分子精神医学*, 4(1), 12-17.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

杉山登志郎：子ども虐待と発達障害：第4の発達障害としての子ども虐待。小児の精神と神経, 46(1), 7-17, 2006.

海野千畝子、杉山登志郎、服部麻子、大河内修、並木典子、河邊真千子、小石誠二、東誠、浅井朋子、加藤明美：被虐待児童に対する集中アセスメント入院の試み。小児の精神と神経, 46(2), 121-132, 2006.

杉山登志郎：発達障害としての子ども虐待。子どもの虐待とネグレクト, 8(2), 202-212, 2006.

Endo, T., Sugiyama, T., Someya, T. : Attention-deficit/hyperactivity disorder and dissociative disorder among abused children. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60,434-438, 2006.

杉山登志郎：虐待系の多動性障害と ADHD の診断と治療。臨床精神薬理、9 (5)、252-255、2006.

杉山登志郎：ADHD と行為障害（非行）。そだちの科学6号, 72-79, 2006

杉山登志郎、海野千畝子：精神療法によって愛着の修復は可能か？そだちの科学7号,

113-119, 2006

杉山登志郎：発達障害の理解と対応。精神科看護、33, 14-19, 2006

杉山登志郎：＜解説＞RDI 自閉症治療の新たな地平へ。スティーブンE. ガットステイン著：RDI 対人関係発達指導法, クリエイツかもがわ, pp13-21, 2006.

杉山登志郎、海野千畝子：虐待に関連するストレス障害とその治療。桃井真理子編：小児虐待医学的対応マニュアル 医療現場で子どもを守るために、真興交易(株)医書出版部、pp153-165.2006.

Shinohe A., Hashimoto K., Nakamura, K., Tsujii M., Iwata Y., Tsuchiya K.J., Seki ne Y., Suda S., Suzuki K., Sugihara G., Matsuzaki H., Minabe Y., Sugiyama T., Kawai M., Iyo M., Kakei N., Mori N.: Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30, 1472-1477, 2006.

杉山登志郎：アスペルガー症候群の現状。日本臨牀, 65(3) 401-406. 2007

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究研究費補助金（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コンピテンスの発達と障害

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 中京大学大学院心理学研究科

研究要旨：

高機能広汎性発達障害児が、心の理論を獲得するといわれる、9、10歳を境に、コンピテン스가どのように発達的に変化するのかを、健常児と比較検討した。その結果、健常児も高機能広汎性発達障害児も、小学校低学年から高学年にかけてコンピテンスは低下すること、しかし中学年において高機能広汎性発達障害児の方が健常児よりより低下の度合いが激しいことが示唆された。コンピテンスの低下は、客観的な社会的比較ができることによる自己客観視の成立によるためと考えられるが、一方、中学年で高機能広汎性発達障害児がより大きくコンピテンスを低下させることは、この時期からみられる二次障害の一因となっていることが推測された。

A. 研究目的

高機能自閉症児が、一次の心の理論を獲得する9、10歳ころから、二次障害としての自己同一性障害を引き起こす場合があることが指摘されている。この理由として、この年齢で他者の心を推測できることにより、自分を客観的にとらえられるようになることが、自己評価を下げることによるとされている。ただし、その自己評価の低下は臨床上推測されるのみで、実証的にその点を検討した研究はあまりみられない。

唯一、Capps et al. (1995) は、9、10歳以後の高機能自閉症児（平均 CA12 歳 6 か月）と同年齢の健常児に対し、コンピテン尺度（Harter,1982）を施行し、その違いを検討した。その結果、コンピテン尺度の4領域

（cognitive, social, physical, general）のうち、social, physical, global の3領域では、健常児の方が高機能自閉症児よりコンピテン得点が有意に高いことを示した。また併せて施行した知能検査や情動理解の検査との関連から、高機能自閉症児においては、IQが高いものほど、そして他者や自分の情動理解ができるものほど、コンピテンスが低いという特有の連関があることが示された。

しかし、9、10歳以後の年齢でそのような関連や差異があるとしても、それがその時期から特有のものなのか、あるいはそれ以前からのどのような発達の経過の中で出現するものなのかは検討されていない。

そこで本研究では、小学校を低学年（1、2年）・中学年（3、4年）・高学年（5、6

年)にわけ、健常児と PDD 児のコンピテン  
ンスの発達的变化を検討する。

## B. 研究方法

調査対象者：

高機能広汎性発達障害児群(以下、PDD 児  
群とする)：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47名。小学校低学年14名(以下、  
PDD 低学年群)、中学年18名(以下、PDD  
中学年群)、高学年15名(以下、PDD 高学年  
群)。

健常児群：障害を持たない、小学校低学  
年(以下、健常児低学年群)28名、小学校中  
学年27名(以下、健常児中学年群)、小学校  
高学年25名(以下、健常児高学年群)、計80  
名。

実験手続き：

Harter (1979) をもとに、コンピテン  
ス尺度の日本語版を作成した桜井(1983)の  
ものを使用した。

## C. 研究結果

### (1) コンピテンスの発達的变化

コンピテンス尺度の4領域(cognitive,  
social, physical, general)の合計得点について、  
被験者群(健常児群・PDD 児群)×学年(低  
学年・中学年・高学年)の、二元配置分散分  
析を行った。

その結果、cognitive においては、有意な主  
効果、交互作用はいずれもみられなかった。  
しかし、general においては、学年の主効果

( $F(2,121) = 5.690, p < .001$ )のみみられ、多  
重比較の結果、低学年群が、中学年群、高学  
年群それぞれよりコンピテン  
ス得点が有意に  
高いことが示された。

次に、social においては、学年の主効果( $F(2,121) = 6.464, p < .005$ )、学年と被験者群の  
交互作用( $F(2,121) = 7.377, p < .001$ )がみら  
れた。交互作用について、単純主効果を調べ  
たところ、中学年群で被験者群の単純主効果  
がみられ( $F(1,121) = 19.823, p < .001$ )、健常  
児群の得点が PDD 群より高かった。

最後に、physical においては、学年の主効  
果( $F(2,121) = 12.959, p < .001$ )、学年と被験  
者群の交互作用( $F(2,121) = 4.466, p < .05$ )  
がみられた。そこで単純主効果を調べたところ、  
中学年群で単純主効果( $F(1,121) = 8.068, p < .01$ )  
がみられ、健常児の方が PDD 群より  
得点が高いことが示された。

### (2) コンピテン ス得点の相関

健常児群、PDD 群それぞれで、general 得  
点が他の3領域の得点とどのように相関して  
いるかを検討した。

健常児群：

低学年群は、3領域いずれとも中程度の相  
関(cognitive  $r = .476, p < .05$ ; social  $r = .500, p < .05$ ; physical  $r = .594, p < .05$ )がみられた。  
中学年群では、cognitive ( $r = .411, p < .05$ )、  
social ( $r = .526, p < .05$ )で有意な相関がみら  
れたが、physical では有意な相関がみられな  
かった( $r = .265, n.s.$ )。高学年群では、  
physical でのみ有意な相関がみられた( $r = .427$ )  
以外は、cognitive ( $r = .339$ )、social ( $r = .295$ )  
いずれにおいても有意な相関はみられな  
かった。全学年あわせた場合は、すべてにお

いて有意な相関がみられた (cognitive  $r=.452$ ; social  $r=.468$ , ; physical  $r=.549$ )。

#### PDD 児群

低学年群においては、いずれも有意な相関はみれなかった (cognitive  $r=.288$ ; social  $r=.162$ ; physical  $r=.286$ )。中学年群は、physical ( $r=.485$ ), social ( $r=.505$ ) で有意な相関がみられたが、cognitive ( $r=.226$ ) では有意な相関はみられなかった。高学年群は、physical ( $r=.765$ ), social ( $r=.582$ ) で有意な相関がみられたが、cognitive ( $r=.323$ ) では有意な相関はみられなかった。全学年合計では、すべてにおいて有意な相関がみられた (cognitive  $r=.317$ ; social  $r=.514$ ; physical  $r=.541$ )。

#### D. 考察

健常児においてと同様に、高機能広汎性発達障害児においても、小学校中学年から高学年にかけて、コンピテンスが低下していくことが明らかになった。これは、小学校低学年の子どもが、客観的な社会的比較がまだ困難であり、自己を高く評価するのに対し、中学年から高学年になるにつれて、客観的な社会的比較が可能になるためと考えられる。

しかし、高機能広汎性発達障害児の特徴としては、特に中学年において、健常児よりもコンピテンスがより低下するということが示された。そして、それは social と physical の側面で顕著であった。一般的なコンピテンスの低下だけでなく、中学年で健常児より低下するという独自のプロセスをたどることの意味をさらに検討する必要があると考えられる。

#### E. 結論

高機能広汎性発達障害児において、心の理論が獲得されるといわれる 9, 10 歳の時期に、しかし健常児よりコンピテンスが低下することは、健常児より大きなストレスを抱えることにつながる。二次障害の背景として考慮すべき事柄であることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) 保育の場での高機能自閉症児の理解と指導、別府哲、保育実践と発達研究が出会うとき (清水民子・高橋登・西川由紀子・木下孝司編)、かもがわ出版、219-235、2006.
- 2) 自閉症における他者理解の機能連関と形成プロセスの特異性、別府哲、障害者問題研究、34(4)、19-26.
- 3) 自閉症児の他者理解の発達における機能連関の特異性～愛着、共同注意、誤った信念課題、別府哲、自閉症スペクトラム研究、5、1-8、2006.
- 4) 高機能自閉症児の自他理解の発達と支援、別府哲、発達、106、47-51、2006.
- 5) 思春期の高機能自閉症の子どもの発達と理解、別府哲、日本の科学者、41(2)、16-21、2006.

#### H. 知的財産の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究研究費補助金（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孤独感の発達と障害

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 中京大学大学院心理学研究科

研究要旨：

高機能広汎性発達障害児は、心の理論を獲得することで他者との違いを感じる事が指摘されている。高機能広汎性発達障害児はそれに対し無関心であるのでは当然無く、それにより孤独感を強く感じる事が予想される。しかしこれに関する実証的研究はほとんどない。そこで今回は、孤独感尺度とコンピテンス尺度を用い、その発達的变化を検討した。当初予想した、9, 10歳以前より以後の方が孤独感尺度得点は高くなるという仮説は検証されなかった。しかし、コンピテンス尺度との相関より、9, 10歳以前の孤独感は一貫したものでないこと、9, 10歳以後の小学校高学年は一貫したものとなるが自尊心とは関連しないこと、中学生になると自尊心とも関連する、といった質的な変化が示唆された。

A. 研究目的

高機能広汎性発達障害児の特徴として、心の理論課題の障害が指摘されてきた。それでは、そういった他者の心が理解できないことによる他者とのずれや孤立を、高機能広汎性発達障害児者自身はどうとらえているのだろうか。この点については、高機能広汎性発達障害児者の自伝が示唆を与える。そこで示されているのは、周囲の人に対する無関心ではなく、自分が周囲の人と異なることを感じるがゆえの激しい苦しみの存在である(例えば、森口,2002)。しかしこの苦しみの内実について、実証的に検討した研究はあまりみられない。その中で、Bauminger & Kasari (2000)の研究は注目に値する。そこでは、孤独感(loneliness)と友情(friendship)を指標と

することで、高機能広汎性発達障害児(生活年齢7~11歳)と健常児を比較検討している。その結果、高機能広汎性発達障害児は、健常児より孤独感を強く感じる事、また高機能自閉症児は孤独感を健常児とは異なる質をもったものとして把握していること(例えば、健常児は孤独感尺度と友情尺度が有意な相関を示すのに、高機能広汎性発達障害児では有意な相関がみられない)を示唆した。ただしそこでは、以下の点についてさらに検討すべき課題が残されている。ひとつは、孤独感の発達的变化である。高機能広汎性発達障害児は、心の理論の測定課題である誤信念課題を9歳すぎに通過できるようになること(Happé,1995)によって、この時期以後、他者が自分をどうみているかにそれまで以上に



気づくようになるといわれる。これは、周囲の人と自分の感じ方、理解の仕方のずれの気づきにつながり、孤独感を強める要因となることを予想させる。9～10歳以前とそれより後の年齢における孤独感の発達の違いを検討することが本研究の第一の目的である。ふたつは、孤独感尺度とコンピテンス尺度の関係の検討である。通常の発達であれば、孤独感を強く感じる際には、それが低い自己評価と関連することが予想される。それは、桜井（1983）のコンピテンス尺度を用いた場合、4領域のうち social 因子との関連がみられるだろう。しかし Bauminger & Kasari（2000）が指摘するように、高機能広汎性発達障害児の孤独感の質が健常児と違うとすれば、この両者の関連にも違いが出ることを予想される。今回はコンピテンス尺度との関連を検討することで、高機能広汎性発達障害児が把握する孤独感の質を検討することを第二の目的とする。

## B. 研究方法

参加者：NPO 法人アスペの会に参加する、精神科医から高機能広汎性発達障害と診断を受け、かつ WISC-III により VC が 70 以上の子ども。低学年群（小学校 1～3 年）15 名、高学年群（小学校 4～6 年）16 名、中学生群（中学校 1～3 年）14 名。

手続き：孤独感尺度 これについては、Asher & Wheeler（1985）をもとに前田（1998）が作成した 11 項目からなる質問紙を用いた。コンピテンス尺度 これについては、Harter（1979）をもとに桜井（1983）が作成した質問紙を用いた。これは 28 項目からなり、下位尺度として cognitive, physical, social,

general self-worth の 4 つで構成されている。

## C. 研究結果

孤独感の発達の変化 孤独感尺度の合計得点の平均は、低学年群で 17.07、高学年群で 20.25、中学生群で 19.07 であった。参加者群における孤独感尺度の合計得点について、分散分析を行ったところ、有意な差はみられなかった ( $F(2, 42) = 1.42, n.s.$ )。

孤独感とコンピテンス尺度との関連 参加者群それぞれにおいて、孤独感尺度の合計得点と、コンピテンス尺度の 4 下位尺度の得点とのそれぞれ相関をもとめた。その結果、低学年においては有意な相関はひとつもみられなかったが、高学年群においては、孤独感とコンピテンス尺度の social との間にはのみ有意な強い相関がみられ (-.762)、中学生群においては、孤独感とコンピテンス尺度の social (-.820)、physical (-.642)、general self-worth (-.523) との間で有意な強い相関がみられた。

## D. 考察

当初予想した、9、10歳以前より以後の方が孤独感尺度得点は高くなるという仮説は検証されなかった。しかし、コンピテンス尺度との相関より、9、10歳以前の孤独感の変動しやすく一貫したものではないこと、9、10歳以後の小学校高学年は一貫したものとなるが自尊心とは関連しないこと、中学生になると自尊心とも関連する、といった質的な変化が示唆された。

## E. 結論

高機能広汎性発達障害児が孤独感を感じており、それが小学校低学年と高学年、中学生

において質が異なっていくことが示された。  
一貫した孤独感を感じるようになる小学校高  
学年までの時期に、高機能広汎性発達障害児  
の仲間関係や理解してくれる大人を作ること  
などの支援が求められることが推測される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) 保育の場での高機能自閉症児の理解と指  
導、別府哲、保育実践と発達研究が会う  
とき（清水民子・高橋登・西川由紀子・木  
下孝司編）、かもがわ出版、219-235、2006.
- 2) 自閉症における他者理解の機能連関と形  
成プロセスの特異性、別府哲、障害者問題  
研究、34(4)、19-26.
- 3) 自閉症児の他者理解の発達における機能  
連関の特異性～愛着、共同注意、誤った信  
念課題、別府哲、自閉症スペクトラム研究、  
5、1-8、2006.
- 4) 高機能自閉症児の自他理解の発達と支援、  
別府哲、発達、106、47-51、2006.
- 5) 思春期の高機能自閉症の子どもの発達と  
理解、別府哲、日本の科学者、41(2)、16-21、  
2006.

#### H. 知的財産の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

広汎性発達障害を合併するヒスチジン血症の尿スクリーニング法の検討

分担研究者：鷲見 聡 名古屋市西部地域療育センター 所長  
宮地 泰士 浜松医科大学子どもこころの発達研究センター

研究要旨

ヒスチジン血症は、ヒスチジン分解の主経路の酵素ヒスチダーゼの活性低下によると考えられ、一部の患者では自閉性障害や学習障害を示す。尿の分析は患者に負担がかからないうえ、尿中ヒスチジン代謝産物も同時に測定可能である。広汎発達障害などの症状を示したヒスチジン血症の児 5 名、無症状のヒスチジン血症 4 名、健康小児 28 名について、尿中ヒスチジンと代謝産物（カルノシン、1-メチルヒスチジン、3-メチルヒスチジン）の分析を行った。ヒスチジン血症では尿中ヒスチジン値は著増しており、尿中ヒスチジン分析によるスクリーニングは容易と考えられる。また、ヒスチジン代謝産物の分析では、無症状のヒスチジン血症でのみ 1-メチルヒスチジンの濃度が低濃度であった。無症状のヒスチジン血症では、ヒスチジンから 1-メチルヒスチジンの代謝が低下していた可能性があり、この点についてはさらに検討を行う必要がある。

A. 研究目的

ヒスチジン血症の一部の患者では自閉性障害、学習障害を示すが、大部分の患者は無治療でも無症状と考えられてきた。しかし、我々がマススクリーニングで発見された 70 名のヒスチジン血症について臨床的検討を行ったところ。自閉性障害が 5 名、アスペルガー障害が 4 名、特定不能生の広汎性発達障害（PDD-NOS）1 名、学習障害 4 名、注意欠陥多動症候群（ADHD）2 名、境界域知能発達 5 名診断され、ヒスチジン血症は広汎性発達障害などのリスクが高い疾患であると推測できる（平成 16 年度分担研究報告書）。

一方、ヒスチジン血症の原因については、

ヒスチジン分解の主経路の酵素、ヒスチダーゼの活性低下によると推測されていた。しかしながら、酵素活性測定には肝臓組織が必要なため、Kawai (Human genet, 2005) らはヒスチダーゼ遺伝子のエクソン領域の解析を行った。その結果は、45 例のうち 4 例でのみミスセンス変異が検出され、大部分の症例では変異が認められなかった。従って、変異の見つからなかったヒスチジン血症の原因は①ヒスチダーゼ遺伝子のエクソン以外の領域の異常、②ヒスチダーゼ以外の代謝酵素の欠損による、という可能性が考えられた。

ヒスチジン血症のマススクリーニングは既に中止されており、今後の検討は広汎性発達障害の児などのハイリスク集団を対象にスク

リーニングを行うことが重要と思われる。マススクリーニングは血液検体を用いて行われたが、療育・訓練機関では採血が困難な場合も少なくなく、尿を用いたスクリーニングの方が容易である。また、メチルヒスチジン、カルノシンなどのヒスチジン代謝産物は血中濃度が極めて低いため、尿での分析の方がそれらの測定が容易である。

我々は既に尿中ヒスチジンについての予備的検討を行っているが、今回は症例数を増やし、さらに、メチルヒスチジン、カルノシン、(図1)などの検討も行った。

今回の研究は、①尿検体を用いたヒスチジン血症のスクリーニング方の確立、②ヒスチダーゼ以外の酵素活性低下の可能性の検討を目的とする。

## B. 研究方法

対象：マススクリーニングで発見されたヒスチジン血症の患者9名を対象とした。特定不能の広汎性発達障害1名、注意欠陥/多動性障害1名、特定不能の学習障害3名、無症状が4名であった。健康小児は、10歳未満(2~9歳、mean±SD:5.8±2.6)14名、10歳以上(10~14歳、mean±SD:12.0±1.9)について検討を行った。

アミノ酸自動分析計を用いて、随時尿の尿中ヒスチジンとその代謝産物であるカルノシン、1-メチルヒスチジン、3-メチルヒスチジンの分析を行った(検査会社SRLへ委託)。倫理面への配慮

ヒスチジン血症の児の両親、および、健康小児の両親より、研究目的での尿の生化学データの使用に関して同意を得ている。また、各

症例の臨床経過については触れていない。

## C. 研究結果

10歳未満の健康小児の尿中ヒスチジンの濃度は $1369.5 \pm 423.1$  ( $\mu\text{mol/g creatinine}$ , mean±SD)、10歳以上のヒスチジンの濃度は $960.3 \pm 448.1$ であった(表1)。検体の数が少ないため尿中濃度の正規分布性に関しては結論に至らなかったが、分布はやや右すそ広がりであったため、参考値としてパーセンタイルも示した。健康小児の尿中1-メチルヒスチジン、3-メチルヒスチジン、カルノシンについても、表1に同様に示した。ヒスチジン血症については、何らかの症状を示したグループと、無症状のグループに分けた。いずれのグループの児も、尿中ヒスチジンは著明に増加していた。3-メチルヒスチジンとカルノシンは、ヒスチジン血症と健康小児で差がなかったが、1-メチルヒスチジンの濃度は、無症状のヒスチジン血症では低濃度であった。表2には、ヒスチジン代謝産物とヒスチジンの比率を示した。一般に、代謝産物の濃度が低い(比が低い)時には、その代謝能が低いと推測できる。無症状のヒスチジン血症では1-メチルヒスチジン/ヒスチジンの比が低下していた。

## D. 考察

ヒスチジン血症の診断法には、①血中ヒスチジン分析 ②ヒスチダーゼ酵素活性測定 ③ヒスチダーゼ遺伝子解析 ④尿中ヒスチジン分析 とうい方法がある。血中ヒスチジンの測定が最も一般的な方法で、一般病院で検