

図2 自閉症児における他者理解の特異な機能連関 (愛着, 共同注意, 心の理論) (別府, 印刷中)

る。それが大人の養護性を刺激し、大人からの働きかけの増大と適切なやり方の工夫を生み出すことは十分予想できる。それによって自閉症児が社会的刺激を受け取る機会を増やし、他者理解の発達をもたらすことは考えられる。

しかしもう一つ考慮すべきなのは、上記のように把握した場合、自閉症児における他者理解の障害は障害に固有で不可避的ではないということである。そうではなく、情動を含む相互主観的経験が形成できないという他者理解の障害には、他者との相互作用によってつくられる側

面が存在するのである(遠藤, 2005)。そうであれば、周囲の大人が障害による特異な相互作用パターン(養護性を刺激されず結果として子どもへの働きかけを減弱化させること)に巻き込まれないことが重要となる。あわせて大人が、自閉症児が受け入れられる社会的刺激を工夫できれば、相互主観的経験をつくりあげることも可能となろう。自閉症児の場合、反応傾性や情動が健常児者のものと異なるため、注意を定位したり情動を引き起こす対象自身が健常者との間でずれやすい。そのずれを修正しないままの働きかけは、相互主観的経験をつくれただけでなく、自閉症児に、社会的刺激やそれを発する人を恐怖の対象ととらえさせる(Bemporad, 1979)。自閉症児の注意対象や情動を周囲の健常児者の注意対象や情動に合わせさせるのではなく、自閉症児の注意対象や情動に周りの大人が合わせることで、注意や情動を共有する経験を形成することが必要となる。実際、Siller & Sigman (2002)は、大人が自閉症児の注意対象に合わせて非要求的に

(undemand) 言葉かけをすることが、同じ自閉症児の10年後の共同注意行動の発達を引き出すことを明らかにした。この相互主観的経験をつくる教育支援は、早期発見・早期療育において特に大きな意味をもつことが予想される。今後さらに実証的検討がなされることを期待したい。

謝 辞

本研究の一部は、平成15~18年度厚生労働省科学研究補助金・こころの健康科学研究事業(研究

代表者・森則夫)「アスペルガー症候群の成因とその教育・療育的対応に関する研究」,平成16~18年度文部科学省補助金・基盤研究C(研究番号16530622)の補助を受けた。

文 献

- Bacon,A.L., Fein,D., Morris,R., Waterhouse,L., & Alle,D. (1998) The responses of autistic children to the distress of others. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 129-141.
- Baron-Cohen, S. (1995) *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. Cambridge: MIT Press.
- Baron-Cohen,S., Ring,H., Bullmore,E., Wheelwright,S., Ashwin,C., & Williams,S. (2000) The amygdala theory of autism. *Neuroscience Behavior Review*, 24, 355-364.
- Bemporad,J. (1979) Adult recollections of a formerly autistic child. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9, 179-197.
- 別府哲 (2001) 自閉症幼児の他者理解. ナカニシヤ出版.
- 別府哲 (印刷中) 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. 自閉症スペクトラム研究.
- 別府哲・野村香代 (2005) 高機能自閉症児は健常児と異なる「心の理論」を持つのか——「誤った信念」課題とその言語的理由付けにおける健常児との比較. 発達心理学研究, 16, 257-264.
- Bowler,D.M. (1992) 'Theory of mind' in Asperger's syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33, 877-893.
- Damasio,A.R. (1999) *The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness*. New York: Harcourt Brace & Company.
- 遠藤利彦 (2005) 発達心理学の新しいかたちを探る. 遠藤利彦 (編著) 発達心理学の新しいかたち. 誠信書房, 3-52.
- Frith,U.(2004) Confusions and controversies about Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 672-686.
- Grossman,J.B., Klin,A., Carter,A.S., & Volkmar, F.R. (2000) Verbal bias in recognition of facial emotions in children with Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 369-379.
- Howlin,P., Baron-Cohen,S.,& Hawin,J. (1998) *Teaching children with autism to mind-read: A practical guide for teachers and parents*. West Sussex: John Wiley.
- Hobson,R.P. (1993) *Autism and the development of mind*. Hove: Lawrence Erlbaum.
- 池上知子 (2000) 感情の自動性と表情. 心理学評論, 43, 320-331.
- Kamio,Y., Wolf,J., & Fein,D. (2006) Automatic processing of emotional faces in high-functioning pervasive developmental disorders: an affective priming study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 155-167.
- Kasari,C., Sigman,M., Mundy,P., & Yirmiya,N. (1990) Affective sharing in the context of joint attention interaction of normal, autistic, and mental retarded children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 20, 87-100.
- Klin,A., Jones,W., Schultz,R.,& Volkmar,F. (2003) The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. In Frith & Hill (Eds.) *Autism: Mind and Brain*, New York: Oxford University Press, 127-161.
- Leekam,S.,& Moore,C. (2001) The development of attention in children with autism. In J.A. Burack, T.Charman, N.Yirmiya, & P.R. Zelazo (Eds.) *The development of autism*. New Jersey: Lawrence Erlbaum, 105-129.
- McIntosh,D.N., Reichman-decker,A., Winkielman,P., & Wilbarger,J.L. (2006) When the social mirror break: deficits in automatic, but not voluntary, mimicry of facial expressions in autism. *Developmental Science*, 9, 295-302.
- Mundy,P., Sigman,M., & Kasari,C. (1994) Joint attention, developmental level and symptom presentation in autism. *Development and Psychopathology*, 6, 389-401.
- Preissler,M.A., & Carey,S. (2005) The role of inferences about referential intent in word learning: Evidence from autism. *Cognition*, 97, B 13-B 23.

- Scambler, D.J., Hepburn, S., Rutherford, M.D., Wehner, E.A., & Rogers, S.J. (in print) Emotional responsivity in children with autism, children with other developmental disabilities, and children with typical development. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.
- Siller, M., & Sigman, M. (2002) The behaviors of parents of children with autism predict the subsequent development of their children's communication. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32 77-89.
- Travis, L.L., & Sigman, M. (2001) Communication intentions and symbols in autism; examining a case of altered development. In J.A. Burack, T. Charman, N. Yirmiya, & P.R. Zelazo (Eds.) *The development of autism*. New Jersey: Lawrence Erlbaum, 279-308.
- Trevarthen, C., Aitken, K., Papouli, D., & Roberts, J. (1998) *Children with autism 2nd edition: Diagnosis and Interventions to meet their needs*. London: Jessica Kingsley.
- やまだようこ (1987) *ことばの前のことば*. 新曜社.
- Yamamoto, J., Kakutani, A., & Terada, M. (2001) Establishing joint visual attention and pointing in autistic children with no functional language. *Perceptual and Motor Skills*, 92, 755-770
- Yirmiya, N., Sigman, M.D., Kasari, C., & Mundy, P. (1992) Empathy and cognition in high-functioning children with autism. *Child Development*, 63, 150-160.

Unique Developmental Relationship of Forming the Joint Attention Behavior and the Theory of Mind in Children with Autism

BEPPU Satoshi (*Faculty of Education, Gifu University*)

This paper discusses how children with autism develop an understanding of the false belief task, which is indicative of the theory of mind, and the joint attention behavior that is the precursor of the theory of mind. A search of the relevant literature showed the following unique developmental relationship that was not evident in normal children or handicapped children without autism: the theory of mind with a lack of intuitive mentalizing was developed based on propositional mentalizing (Beppu & Nomura, 2005); and joint attention behavior without an automatic response to social stimuli develops through the use of general-purpose learning tools (Travis & Sigman, 2000). Intuitive mentalizing and the tendency to social orientation were thought to depend on the emotional response and the disposition to perceive social stimuli that in turn produce intersubjective experiences. My hypothesis is that a child with autism develops joint attention behavior and the theory of mind through more developed cognitive abilities in compensation for the lack of intersubjective experience with emotional sharing. A method to provide support and guidance for autistic children is discussed.

Key words: autism, theory of mind, joint attention, compensation through cognitive abilities



自閉症スペクトラムの原因について —多因子疾患説を中心に—

すみ さとし
驚見 聡

要 旨

自閉症スペクトラム (ASD) の根本的原因について、特定の疾患と無関係な“特発性”と、特定の疾患と関連する“続発性”に大別し、これまでの研究報告について概説した。特発性 ASD の双生児研究では、一卵性双生児の間では高い一致率を示し、遺伝要因の関与が推測された。一方、二卵性双生児の間での一致率は低かったため、一卵性と二卵性では一致率に大きな差があるという多因子疾患の特徴を示した。また、ゲノムワイドスキャンでは多数の遺伝子の関与が示唆され、その点においても多因子疾患と一致していた。したがって、特発性 ASD は多数の遺伝子と環境要因によって発症する多因子疾患であると推測されている。一方、神経皮膚症候群、染色体異常、先天異常、胎内感染など、様々な疾患において続発性 ASD が発症したとの報告が散見される。異なる疾患 (要因) によって、共通の脳機能障害をきたしたと推測されている。

[小児科臨床 60 : 481, 2007]



KEY WORDS

自閉症スペクトラム, 広汎性発達障害, 多因子疾患, 多因子遺伝, ゲノムワイドスキャン

はじめに

自閉症は、コミュニケーションの障害、社会性の障害、想像力の欠如の3つを特徴とする発達障害で、現在では極軽微な例 (アスペルガー症候群) までを含んだ自閉症スペクトラム (Autism Spectrum Disorders, 以下 ASD と略す) の概念が確立されている。ASD を示す診断名として、広汎性発達障害という名称 (アメリカ精神医学会の診断基準名) も一般に用いられている。

ASD の原因に関しては、心因論と生物学的要因論との間を大きく揺れ動いてきた。1960 年代までは心因論が信じられていたが、その後、生まれつきの“脳機能の障害”によると考えられるようになった。

また、以前は ASD を単一原因による単一疾患とみなして原因を検討することが多かったが、その後、神経皮膚症候群、染色体異常、胎内感染など、様々な疾患との関連が指摘された。その結果、ASD は、様々な原因によって共通の脳機能

表1 ASDの原因による分類

| | |
|----|--|
| I | 特発性自閉症スペクトラム…特定の疾患・要因が関与していない自閉症 多因子疾患と推測されている。 多数の遺伝子と環境要因の相互作用による。 |
| II | 続発性自閉症スペクトラム…特定のひとつの疾患・要因が関与している自閉症。 その疾患の患者の一部が自閉症状を示す。 |
| 1. | 神経皮膚症候群 結節性硬化症 神経線維腫症 |
| 2. | 染色体異常症 脆弱X症候群 染色体構造異常（15番染色体など） ダウン症 22q11.2欠失症候群 |
| 3. | 先天異常，先天性筋疾患 Prader-Willi症候群 Angelman症候群 Rett症候群 Sotos症候群 Williams症候群 筋ジストロフィー（Duchene型） 筋硬直性ジストロフィー |
| 4. | 先天代謝異常症 フェニルケトン尿症 ヒスチジン血症 アデニロサクシネートリアーゼ欠損症 ミトコンドリア病 Aromatic L-amino acid decarboxylase欠損症 |
| 5. | 胎内環境（母親の感染，薬物等の服用） 風疹 サイトメガロウイルス感染 サリドマイド バルプロ酸 アルコール 甲状腺機能低下 |
| 6. | 低出生体重児，周産期要因 |
| 7. | 現在の医学で解明されていない疾患・要因 |

障害を起こす症候群であるという見方が強くなってきた¹⁾。しかしながら、極めて膨大な研究が行われてきたにもかかわらず、臨床症状を発症させるメカニズムの詳細や、脳機能障害を起こす根本的な原因については、いまだに解明されていない。

最近欧米では ASD の根本的原因を論ずる場合に、特定の疾患とは無関係な特発性 (Idiopathic) の ASD と、特定の疾患と関連する続発性

(Secondary) の ASD とに大別することが多い²⁾³⁾⁴⁾。本稿でも特発性と続発性に分けて (表 1)，ASD の根本的原因に関するこれまでの報告について概説する。

I. 特発性自閉症スペクトラム

特定の疾患との関連が明らかではない場合が特発性 ASD である。ASD 全体の中で高い比率を

占めると推定されている。なお、過去の双生児や同胞に関する研究では、何らかの疾患に合併した続発性 ASD の症例を除外していることが多いので、それらの研究は特発性の ASD に関するものと考えられる。

1. 双生児研究

双生児に関する初めての報告は、Folstein らがイギリスで行った調査⁵⁾である。双生児間の一致率（2人とも古典的な自閉症であった割合）は一卵性双生児が 36%，二卵性双生児 0%であった。認知障害を示した例も含めて一致率を算出した場合、一卵性は 82%，二卵性は 10%の一致率であった。一卵性では極端に高い一致率を示したので、遺伝要因の関与が推測された。Bailey らの双生児研究では⁶⁾、一卵性の ASD の一致率は 60%，二卵性は 0%であった。また、認知障害を示した例まで含めた場合、一卵性は 92%，二卵性は 10%の一致率であった。その後の報告⁷⁾⁸⁾でも同様な傾向を示した。ASD に遺伝要因が強く関与していることが明らかになったが、同時に、一卵性での一致率が 100%ではないことにより遺伝以外の要因の関与も推測されるようになった。

2. 同胞研究

August らは ASD 患者の同胞の 2.8%が ASD 発症していたと報告したが⁹⁾、この値は当時考えられていた一般集団における頻度に比べて高値であり、遺伝要因の関与を支持する結果であった。しかし、メンデル型遺伝病の同胞発症率に比べると、ASD の同胞発症率はずっと低い値であった。その後の同胞研究においても、同様な傾向が確認された¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。

3. 関連遺伝子の研究

双生児や同胞研究の結果から遺伝要因が強く関与していると考えられるようになり、関連遺伝子の検索が精力的に行われてきた。方法としては、①大規模な家系を用いたゲノムワイドスキャン、②神経伝達物質に関する遺伝子の研究、③自閉症状を示す染色体異常症からの検索、など複数の方法が用いられてきた。現在、Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) の遺伝子リストには、ASD と関連が疑われる遺伝子が 70 種類以上

掲載されている¹³⁾。現時点で特に有力と考えられている候補遺伝子について紹介する。

(1)ゲノムワイドスキャンによる候補遺伝子

欧米の複数のグループが、多数の特発性 ASD 家系を用いて、全ゲノムを対象とした連鎖解析を精力的に行ってきた¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。ASD と関連あると推定された染色体領域（候補遺伝子の座位）は、研究グループによって異なっていた。比較的共通していたのは、7 番染色体長腕領域と 15 番染色体長腕領域であった。7 番染色体には中枢神経系の構造分化に重要な役割を担う RELN、脳幹の形成に関与する HOXA、中枢神経系の発生に関与する WNT 2 などの候補遺伝子座位が存在する。一方、15 番染色体にはドーパミン神経系を抑制する GABA の受容体の遺伝子座位が存在する。また、ASD を合併した 15 番染色体異常症の症例が報告されている。さらに、自閉症状を示すことがある Angelman 症候群の遺伝子座位もこの領域に存在しており、注目されている。7 番、15 番染色体以外にも ASD と関連が疑われる染色体領域は多数報告されているが（表 2）、結論には至っていない。もしも ASD の関連遺伝子の数が非常に多い場合、連鎖解析のみには関連遺伝子の確定は技術的に困難と考えられており、今後は新たな研究手法（連鎖不均衡など）を用いて遺伝子研究を進展させる必要があると思われる。

(2)神経伝達物質に関する遺伝子

セロトニンは、情動、不安、社会性など様々な精神状態に関係する神経伝達物質と考えられている。また、ASD 患者の血中、髄液中のセロトニンが高値であること、選択的セロトニン再取り込み阻害剤が自閉症状に有効であることから、以前から ASD との関連が推測されていた。最近、セロトニントランスポーター遺伝子多型と ASD との関連が指摘されているが、否定的な報告もある。

ドーパミンは脳基底核に多く存在し、運動・行動などに関与する神経伝達物質である。ASD 患者にドーパミン遮断剤が有効であったとの報告があるため、ドーパミンあるいはドーパミン神経系の遺伝子も ASD との関連が疑われている。

表2 ASD 関連遺伝子の主な候補

| 染色体座位 (領域) | 遺伝子 | 遺伝子・蛋白の機能 |
|----------------------|----------|-----------------------|
| 2 番染色体 2q24 | SLC25A12 | アスパラギン酸塩・グルタミン酸塩の担体 |
| 6 番染色体 6p21 | C4B | 補体構成蛋白 |
| 6p21 | GLO1 | 亜鉛金属酵素に関連 |
| 6p16.3-q21 | GRIK2 | グルタミン酸塩受容体 |
| 7 番染色体 7q11.23 | AUT2 | 自閉症状を示した染色体異常症の切断点 |
| 7q15.2 | HOXA1 | 脳幹形成に関与 |
| 7q22.1 | RELN | 神経系の構造分化に関与 |
| 7q31.31 | WNT2 | 中枢神経系や他の臓器の発生, 分化に関与 |
| 7q31 | FOXP2 | 言語能力に関係 |
| 7q36.2 | EN | 中脳, 小脳形成に関与する |
| 10番染色体 10q23.31 | PTEN | 腫瘍抑制遺伝子 |
| 11番染色体 11p15.5 | HRAS | 細胞分裂, アポトーシスに関与する癌遺伝子 |
| 12番染色体 12q14.1 | AVPR1A | 社会行動と関連していると推測 |
| 15番染色体 15q11-q13 | UBE3A | Angelman症候群の原因遺伝子 |
| 15q11.2-q12 | ATP10C | 中枢神経系のシグナリング |
| 15q11.2-q12 | GABRB3 | 神経伝達物質GABAの受容体 |
| 15q11.2-13 | | Prader-Willi症候群の責任領域 |
| 17番染色体 17q11.1-12 | SLC6A4 | セロトニントランスポーター |
| 17q11.2 | NF1 | 蛋白制御と関係 |
| 17q21-q22 | HOXB1 | 後脳形成に関係 |
| 19番染色体 19q13.2 | APOE2 | 神経遊走に関係 |
| 20番染色体 20q13.12 | ADA | 免疫とプリン代謝 |
| 22番染色体 22q11.2 | | 22q11.2欠失症候群の責任領域 |
| X染色体 Xq28 | FMR1 | 脆弱X症候群の責任遺伝子 |
| Xp22.33 | NLGN4X | シナプスの形成に関与 |
| Xp28 | NLGN3 | シナプスの形成に関与 |
| Xp22.13 | ARX | 発生分化を調節するホメオボックス遺伝子 |

4. 多因子疾患説

多因子疾患 (多因子遺伝) とは, 多数の遺伝子と環境要因の作用によって発症する疾患である。最近, 実に多くの精神疾患 (統合失調症, うつ病

など) や生活習慣病 (高血圧, 肥満など) が多因子疾患であることが明らかになってきた。多因子疾患の一般的な特徴は, ①多数の遺伝子に関係している, ②一般集団における頻度は比較的高い場

表3 多因子疾患の遺伝様式の特徴

| 多因子疾患の遺伝様式 | ASDの家族研究 |
|---------------------------------|----------|
| 1 遺伝要因の関与は明らかだが、メンデル遺伝形式を示さない。 | ○ |
| 2 二卵性双生児での一致率は一卵性の一致率の1/4以下。 | ○ |
| 3 第二度近親での再発危険率は、第一度近親に比べ急激に減少。 | ○ |
| 4 家系内での患者数が多い程、再発危険率は高い。 | ○ |
| 5 罹患頻度の低い方の性の患者がいる家系では再発危険率が高い。 | ○ |
| 6 罹患者の症状が重いと、再発危険率が高い。 | ? |
| 7 両親が近親婚であれば、再発危険率は高くなる。 | ? |

○：過去の特発性ASDの研究結果と一致
 ?：過去の特発性ASDの研究結果では結論に至らず

合が多い、③健康人でさえも関連遺伝子(変異)を持っている場合が多い、④発症のしやすさ(易罹患性)が遺伝的に規定される、⑤症状は環境要因の影響も受ける、⑥重症～軽症～境界域～正常へ、連続的な人数分布を示すことが多い、などである。多因子疾患における家系内の遺伝様式の特徴は、二卵性双生児での一致率が一卵性の一致率の1/4以下になることなどである(表3)¹⁷⁾¹⁸⁾。

一般集団での発症率に男女差のある多因子疾患の場合には、さらにもうひとつの特徴が加わる。“発端者が発症率の低い方の性別の場合、発端者の同胞での発症率は逆に高くなる”という特徴である。例えば、女性での発症率が低い多因子疾患では、女性は発症を抑制する因子を持っていると考えられる。それでも発症する女性は、特に多くの発症促進遺伝子を持つ場合に限られる。したがって、女性が発端者の家系は発症促進遺伝子を持って多く持っている家系ということになり、その結果、同胞での発症率が高くなる¹⁷⁾¹⁸⁾。

ASDのゲノムワイドスキャン研究は多数の遺伝子の関与を示したので、この点に関しては多因子疾患と一致している。双生児研究では、一卵性と二卵性双生児との一致率に大きな差が認めら

れ、やはり多因子疾患の特徴を一致していた。さらに、2名以上のASDの児を持つ家族では、次子の発症率が非常に高率(35.3%)と報告されたので¹¹⁾、家系内の患者数が多い程その家系ではリスクが高いという特徴とも一致していた。

また、ASDは女性での発症率が低いことがよく知られているが、ASD発端者が女兒だった場合には同胞での発症率が20.0%と高く、発端者男児の場合には7.7%と低かったので¹²⁾、この点も多因子疾患の特徴と一致していた。

一方、最近の臨床的な検討で、①ASDの頻度は従来考えられていたよりも高い¹⁹⁾²⁰⁾、②症状は、重度～軽度、さらに正常域へ連続的(スペクトラム)である²¹⁾²²⁾ということが明らかになってきた。それらの臨床的検討では特発性と続発性に分けていない場合が多かったが、比率の高い特発性ASDの臨床的特徴をより反映していると思われる。最近のASDの臨床的な概念も、多因子疾患の一般的な特徴と矛盾していないと思われる。

以上に示したように、特発性ASDに関する遺伝子研究、家族研究、臨床的検討のいずれの検討も、多因子疾患の特徴と一致していることが次第に明らかになってきた。そのため、他の精神疾患などと同様に、特発性ASDも多因子疾患と推測されるようになってきた³⁾⁴⁾¹²⁾。

II. 続発性自閉症スペクトラム

続発性ASDでは何らかの特定の疾患(要因)がASDの発症に関係している。これまでに実に様々な疾患(要因)がASDと関連していたと報告されたが¹⁾(表1)、それぞれの頻度は非常に低いため、この続発性ASDがASD全体に占める比率は10%程度に過ぎないと推定されている⁴⁾。しかしながら、特発性と思われている患者の中に未解明の疾患による続発性ASDが含まれている可能性があり、実際の比率がもっと高くなる可能性もある。以下に、続発性ASDとの関連が指摘されている主な疾患について紹介する。

1. 神経皮膚症候群

(1) 結節性硬化症

精神遅滞、けいれん、皮脂腺腫などを主症状と

する常染色体優性遺伝疾患で、本疾患に自閉症状を伴う割合は20～50%と報告されている。

(2)神経線維腫症

カフエオレ斑、繊維腫、精神遅滞などの症状を示す。本疾患に自閉症状を伴う割合は0.2～14%と報告されている。

2. 染色体異常症

(1)脆弱 X 症候群

X染色体の長腕のq27(葉酸感受性脆弱部位)におけるGCC反復配列異常による疾患。特徴的顔貌(長い顔,大きな耳),扁平な足,手指関節の過伸展などの身体所見を伴う場合が多い。自閉症状を示す割合は6.9～25%と報告によって差がある。

(2)染色体異常症

様々な染色体の構造異常症について、自閉症状を合併した症例が報告されてきた。その中で、15番染色体異常や22q11.2欠失症候群の患者に自閉症状を合併したとの報告が多かった。

3. 先天代謝異常症

(1)フェニルケトン尿症

無治療の場合には重度の精神発達遅滞となり、自閉症を合併する場合がある。チロシン欠乏による神経伝達物質の合成への影響も指摘されている。

(2) Aromatic L-amino acid decarboxylase 欠損症

セロトニン,ドーパミンなどの神経伝達物質の合成が低下している疾患。重症例では重篤な身体症状が目立つが, Burlina らの症例では典型的な自閉症状を示した²³⁾。日本人では報告のない極めて稀な疾患だが, 神経伝達物質の異常という点で注目されている。

(3)ヒスチジン血症

以前は言語発達遅滞, 学習障害などの症状を示す疾患と考えられていた。新生児マススクリーニングの結果では大部分は無症状であったが, 一部の患者(14%)では広汎性発達障害を合併していた²⁴⁾。

4. 胎児期・周産期要因

(1)先天性ウイルス感染症

先天性風疹症候群の10%以上が自閉症状を示したと報告されている。他に, 先天性サイトメガロウイルス感染症, ヘルペスウイルス感染症患者においてもASDを合併した例が報告されている。

(2)母親の薬物内服

妊娠中のサリドマイド内服により, 児が短肢症や自閉症状などの症状を示した。母親のバルプロ酸内服でも児が自閉症状を示したとの報告もある。ラットによる実験では, サリドマイドまたはバルプロ酸を母ラットに投与すると, 子ラットでセロトニン系ニューロンの異常を引き起こすことが知られており²⁵⁾, 母親が内服した場合にもセロトニン系のニューロンの異常を介して自閉症状を発症した可能性がある。

(3)低出生体重児

低出生体重児ではアスペルガー症候群の頻度が高いとの報告があるが, 否定的な報告もあるので, さらに調査を積み重ねる必要があると思われる。

5. その他

これまでに, 極めて多くの要因がASDとの関連があると指摘されてきたが¹⁾, 追跡調査によって否定されたものも少なくない。最近でも水銀がASDの原因であるとの説が出されたが, その後の調査では科学的根拠はないと否定された²⁶⁾。MMRワクチンとASDとの関連についても報告されたが, 現在では否定されている²⁷⁾。しかしながら, 様々な環境汚染化学物質の脳神経系への影響については, いまだに未解明な部分があるので, 今後も調査を継続する必要があると考えられる。

III. 結語

ASDは, 様々な原因によって共通の脳機能の異常を生じて共通の臨床症状を示す症候群と考えられる。ASDを特定の疾患とは無関係な特発性ASDと, 特定の疾患と関連する続発性ASDに大別した場合, 特発性ASDの占める比率の方が高い。この特発性ASDは, 最近の遺伝子研究, 家族研究, 臨床的検討などの結果により, 多因子

疾患と推測されるようになった。多因子疾患とは、多数の遺伝子と環境要因との複雑な相互作用によって発症するもので、一般集団における頻度が比較的高い場合が多く、健康人でさえもその遺伝子(変異)をいくつかは持っており、また、臨床症状は環境要因の影響も受けやすい。したがって、多因子疾患の特徴は古い遺伝病観とは大きく異なるものである。他の多因子疾患を理解する場合と同様に、古い遺伝病観によって特発性 ASD を捉えるべきではないと思われる。今後の特発性 ASD の研究課題は、多数の関連遺伝子それぞれを特定し、その遺伝子の機能を明らかにして、その根本的な治療法を確立することと考えられる。

一方、ASD 全体に占める比率は高くないが、様々な疾患・要因によって続発性 ASD を発症していることも明らかになってきた。ひとつひとつの疾患・要因に関して検討を積み重ね、それぞれの病態を解明し、それぞれの治療法を確立することが必要である。

文 献

- 1) Gillberg C, Colman M: The biology of the autistic syndromes 3rd ed. Mac Keith Press, London, 2000
- 2) Lamb JA, Moore J, Bailey A et al: Autism: recent molecular genetic advance. Hum Mol Genet 9: 861~868, 2000
- 3) Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I: The genetics of autism. Pediatrics 113: 472~486, 2004
- 4) Miles JH, Mccathren RB: Autism overview. Gene Review.
<http://www.genereviews.org/profile/autism-overview>
- 5) Folstein S, Rutter M: Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. J Child Psychol and Psychiat 18: 291~321, 1977
- 6) Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I et al: Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychol Med 25: 63~77, 1995
- 7) Ritvo ER, Freeman BJ, Manson-Brothers A et al: Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. Am J Psychiatry 142: 74~77, 1985
- 8) Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L et al: A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. J child Psychol Psychiatry 30: 405~416, 1989
- 9) August GJ, Stewart MA, Tsai L: The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. Br J Psychiatry 138: 416~422, 1981
- 10) Baird TB, August GJ: Familial heterogeneity in infantile autism. J Autism Dev Discord 15: 315~321, 1985
- 11) Ritvo ER, Jorde LB, Manson-Brothers A et al: The UCLA - university of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. Am J Psychiatry 146: 1032~1036, 1989
- 12) Sumi S, Taniai H, Miyachi T et al: Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by an epidemiologic survey in Nagoya, Japan. J Hum Genet 51: 518~522, 2006
- 13) National Center for Biotechnology Information: Online Mendelian Inheritance in Man.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM&itool=toolbar>
- 14) Rish N, Spiker D, Lotspeich L et al: A genomic screen of autism: evidence for a multilocus aetiology. Am J Hum Genet 65: 493~507, 1999
- 15) 山形崇倫: 自閉症の遺伝学—自閉症の病因遺伝子解明研究の現状—。発達障害研究 25: 8~15, 2003
- 16) 難波栄二: 自閉症の遺伝子。脳と精神の医学 16: 39~45, 2006
- 17) 古庄敏行, 清水信義, 北川照男他: 臨床遺伝医学 V 遺伝疫学。診断と治療社, 東京, 1993
- 18) 羽田 明: 多因子疾患。日本臨牀 63 (増刊号 12): 70~75, 2005
- 19) 鷺見 聡, 宮地泰士, 谷合弘子他: 名古屋市西部地域における広汎性発達障害の有病率—療育センター受診児数からの推定値—。小児の精神と神経 46: 57~60, 2006
- 20) Posserud MB, Lundervold AJ, Gillberg C: Autistic features in a total population of 7-9-year-old children assessed by ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire) J Child Psychiatry 47: 167~175, 2006
- 21) Wing L: The autism spectrum. A guide for parents and professionals. Constable and Company Ltd. London, 1996
- 22) 滝川一廣: 自閉症はどう研究されてきたか—新しい自閉症観に向けて—。児童青年精神医学とその近接領域 42: 178~185, 2001
- 23) Burlina AB, Burlina AP, Hyland K et al: Autistic syndrome and aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. J Inher Metab Dis 24: 34 only, 2001
- 24) 宮地泰士, 鷺見 聡, 石川道子他: ヒスチジン血症における広汎性発達障害児の発生頻度。小児の精神と神経 45: 379~380, 2005
- 25) Miyazaki K, Narita N, Narita M: Maternal

administereation of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring : implication for pathogenesis of autism. Int J Dev Neurosci 23 : 287~297, 2005
26) 日本小児神経学会, 日本小児精神神経学会, 日本小児心身医学会 : 自閉症における水銀/チメロ

サールの関与に関する声明. 小児の精神と神経 44 : 334~336, 2004
27) Honda H, Shimizu Y, Rutter M : No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism : a total population study. J Child Psychology and Psychiatry 46 : 572~579, 2005

Etiology of autism spectrum disorder : a multifactorial disorder and other causes

Satoshi Sumi

The Chief (Pediatrics), Nagoya West District Care Center for Disabled Children

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

広汎性発達障害の3次元動作分析からみた 投動作のバリエーション

—— 不器用さに対する支援のために ——

| | | | |
|---|---|---|---|
| 辻 | 井 | 正 | 次 |
| 桜 | 井 | 伸 | 二 |
| 佐 | 竹 | 創 | 平 |

1. はじめに

広汎性発達障害児者の発達支援において、運動機能に関連する支援は、特に就労などに関する必要性から、重要度が高いものとなっている。しかし、実際、明確な麻痺や運動機能障害がないような、不器用（発達性協調運動障害）の場合、子どもを対象とした作業療法機関の少なさもあり、専門的には十分な対応がなされない場合が多い。また、保育・幼児教育や学校教育においても、教師によっての細かな支援が提供される場合もあるが、実際にどのような指導を行えばよいのかが明確になっていないため、必要な指導がなされないことも少なくない。

広汎性発達障害の場合、古くは、Asperger, H. (1944) の古典的著作にもあるように、不器用さが指摘されており、運動上の協応の稚拙さも含めて指摘されてきた。しかし、同時期に報告された Kanner, L. (1943) の小児自閉症の記述——現在の広汎性発達障害の診断基準の基となった——では、指摘されておらず、実際には不器用さについてのバリエーショ

ンが存在すると考えられる。診断学上の鑑別のルールで合併からは除外されているものの、発達性協調運動障害 (Developmental Coordination Disorder, 以下, DCD) の診断基準を満たす子どもも少なくない (Miyahara ら (1997) など)。わが国においては、標準化された協調運動の検査ツールが存在しないため、DCD についての研究は進んでいないが、辻井・宮原 (1999) など、概説的な展望も出てきて、社会的な関心をもたれつつある現状である。平成 17 年 4 月より発達障害者支援法が施行され、平成 19 年 4 月より特別支援教育の正式なスタートを迎えるが、学術的に発達障害に位置づけられている DCD は、明確な位置づけができていないと言いがたい。

広汎性発達障害児に対する発達支援の原則として、スモール・ステップで、学習を積み上げることが知られており、運動動作の不器用さ、協調運動の稚拙さにおいても、そのための知見が得られることが支援の基本となると考えられる。しかし、運動の動作分析が今まで十分に組み込まれたことはない。すでにスポーツ科学領域で実施されている、3次元動作分析を用いることで、細やかな指導が実現できることが期待される。投動作の3次元解析は、野球のピッチング動作に関する分析として、スポーツ科学領域で組み込まれており (佐竹ら (2006) など)、投球フォームの改善などに役立っている。いかに優れたフォームであるかがそうした研究の一つの視点だとすれば、同じ技法を用いて、広汎性発達障害の子どもたちの投動作のうまくいっていない部分を明確にし、運動スキルの改善に役立てていこうというのが、本研究の視点である。Sakurai & Miyashita (1983) では、健常児の投動作の発達を検討し、投動作において、年齢が上がるほど、投動作で効率的に球をリリースする段階に向けて加速度を上げていく過程を示した。実際に、こうした健常児に見られる発達的变化との対比の中で、広汎性発達障害の投動作を検討することは一定の意義があると考えられる。

この論文では、広汎性発達障害児を対象に、投動作についての3次元動作分析を実施し、広汎性発達障害児の投動作のバリエーションを記述し、

指導に向けた知見を得ることを目的とする。

2. 方法

1) 目的

この研究の目的は、高機能自閉症やアスペルガー症候群などの広汎性発達障害の子どもたちの投動作特性を明らかにすることである。実際に、広汎性発達障害の子どもたちの協力を得て、子どもの投動作についての3次元動作分析を用いた調査を実施した。広汎性発達障害の子どもたちと、定型発達児の投動作 (Sakurai and Miyashita, 1983) とを比較検討し、そこで得られた投動作のバリエーションや指導のあり方について検討する。

2) 方法

① データ採取

この研究への参加者は、広汎性発達障害の診断を DSM-IVTR の診断基準で発達障害を専門とする児童精神科医または小児科医から受けている広汎性発達障害児 22 名である。当初、実験は広汎性発達障害児 22 名にて行なわれたが、その内 7 名は投動作がアンダーハンドスローであるなどの投球フォームの問題、または IQ の問題から除外し、残り 15 名について分析を行った (表-1)。研究への参加は、特定非営利活動法人アスペ・エルデの会に協力を依頼し、保護者および子ども自身の自主的な参加の希望があった者のみを対象とした。研究参加者には彼らから 6m 離れたところに立つ (鬼の扮装をした) 人をめがけて投げるように指示し、子どもにとって楽しい雰囲気を実施できるように配慮した。試技は 5 球行わせた。教示ではオーバーハンドで投げるように指示をしたが、子どもがアンダーハンドでしか投げられなかった者もあった。統制群としての健常児データについては、Sakurai & Miyashita (1983) の 100 名の健常児データを用いた。

表-1 研究参加者のプロフィール

| | sex | throwing | age (yrs) | height (cm) | VIQ | PIQ | FIQ |
|-----------|-----|----------|-----------|-------------|-----|-----|-----|
| Subject A | W | R | 7 | 120 | 110 | 115 | 114 |
| Subject B | M | R | 7 | 127 | 101 | 101 | 101 |
| Subject C | M | R | 8 | 122 | 106 | 80 | 93 |
| Subject D | M | R | 9 | 128 | 81 | 103 | 90 |
| Subject E | M | R | 9 | 130 | 81 | 80 | 79 |
| Subject F | M | R | 9 | 117 | 72 | 69 | 68 |
| Subject G | M | R | 9 | 129 | 143 | 117 | 134 |
| Subject H | M | R | 10 | 130 | 103 | 79 | 90 |
| Subject I | M | R | 11 | 140 | 99 | 93 | 96 |
| Subject J | M | R | 12 | 146 | 91 | 89 | 89 |
| Subject K | M | L | 13 | 156 | 95 | 90 | 92 |
| Subject L | M | R | 13 | 150 | 71 | 71 | 68 |
| Subject M | M | R | 14 | 175 | 89 | 76 | 81 |
| Subject N | W | R | 14 | 148 | 81 | 94 | 86 |
| Subject O | M | L | 15 | 177 | 85 | 97 | 90 |

投動作の撮影には3台の同期したカメラを用い、毎秒60コマ、シャッタースピード1/2000秒で撮影した(図-1)。3台のカメラはそれぞれの相対位置が180度にならないように設置した。DLT法(Direct Liner Transformation method)により各測定点の3次元座標を算出するため、撮影の前後にキャリブレーション(高さ2.0m, 50cmおきに5個のコントロールポイントを取り付けた垂直ポール)を撮影範囲内の15箇所で撮影した。

② マーカーの取り付け位置

身体各部位の計測ポイントは左右つま先, 左右足関節, 左右膝関節, 左右大転子, 左右肩峰, 左右肘関節, 左右手関節, 頭頂, ポール計16個箇所とする)。それぞれのポイントは黒色のリストバンドまたは薄手の衣服に貼りつけたシール型のマーカーを用いた。

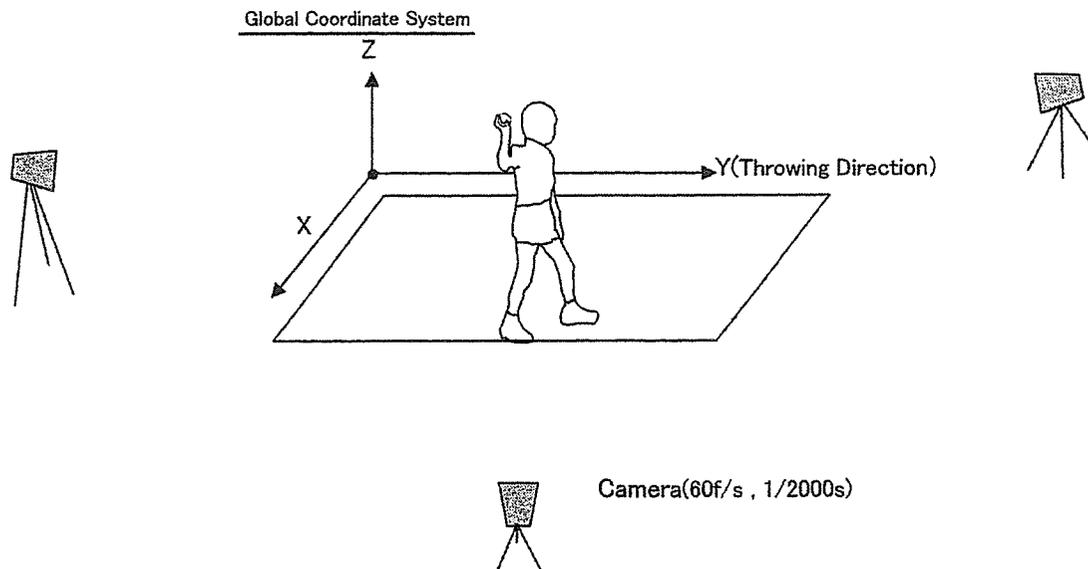


図1 Global Coordinate System

③ データ分析

各研究参加者の投動作については最も投球方向への速度が大きかったものの1球を分析の対象とした。撮影した映像は3次元動作解析ソフトウェアFrame-Dias II (DKH社製)を用い、毎秒60コマでデジタル化し、DLT法を用いて3次元座標を算出した。デジタル化時にはマーカー又は関節の中心をデジタル化した。分析範囲は踏み出し脚が地面から離れた瞬間からボールをリリースして10コマ後までとした。コントロールポイントの実測3次元座標値と計算値の平均誤差は、投球方向(Y軸)に5mm、投球方向と水平方向(X軸)に4mm、鉛直方向(Z軸)に4mmであった。得られた3次元データはByrantのデジタルフィルター(8Hz~16Hz)を用い平滑化した。

3. 結果と考察

1) 広汎性発達障害児群の投動作の特徴

DLT法を用いて分析した結果、広汎性発達障害児群は、健常児群データと比較して、投動作上の差異を見出すことができた。

まず、顕著に両群間で違いがみられるのとして、投球腕の動きがあげられた。健常児群 (Sakurai & Miyashita, 1983) データと比較して、広汎性発達障害児群は、ボール及び手首の速さの両方で年齢の上昇とともにはっきりとした上達がみられなかった (図-2)。広汎性発達障害児群は健常児群データの6-7歳児と同程度の速さを示した。

また、スナップ比 (ボールと手首の速さの比) において、広汎性発達障害児群は健常児群データでみられるような7-8歳時のはっきりした上昇がみられなかった (図-3)。今回のデータで見ると、投動作においては、

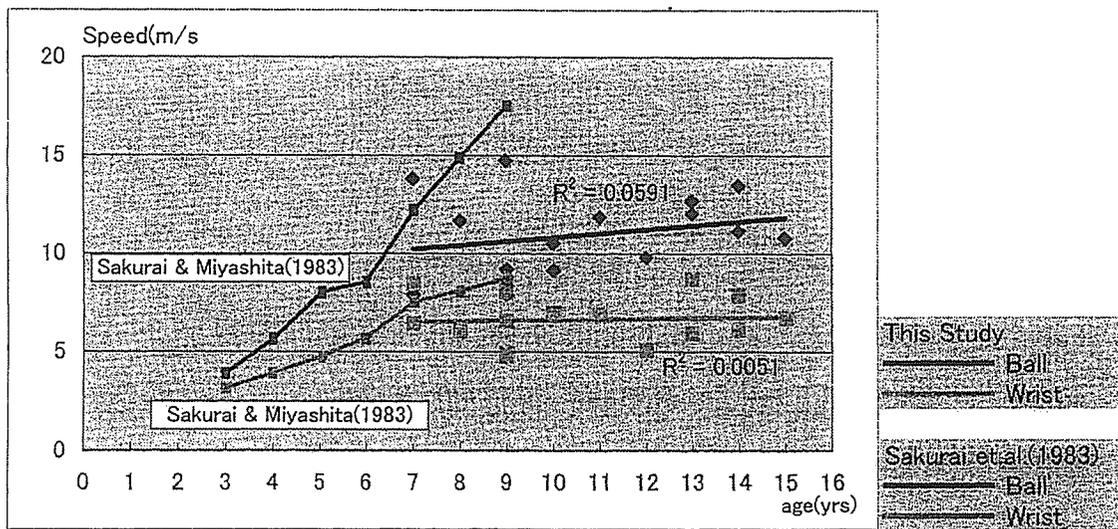


図2 スピード

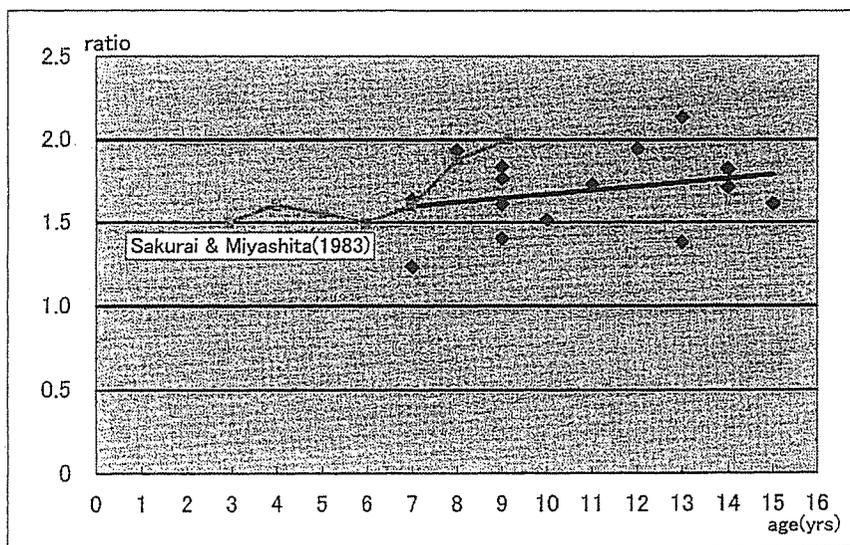


図3 比率

健常児で見られるような発達的变化が起こりにくいと思われる。

図-4 においては、健常児群データ (Sakurai & Miyashita, 1983) における年齢別のボールと手首の速さの変化が示されている。年齢が上がる

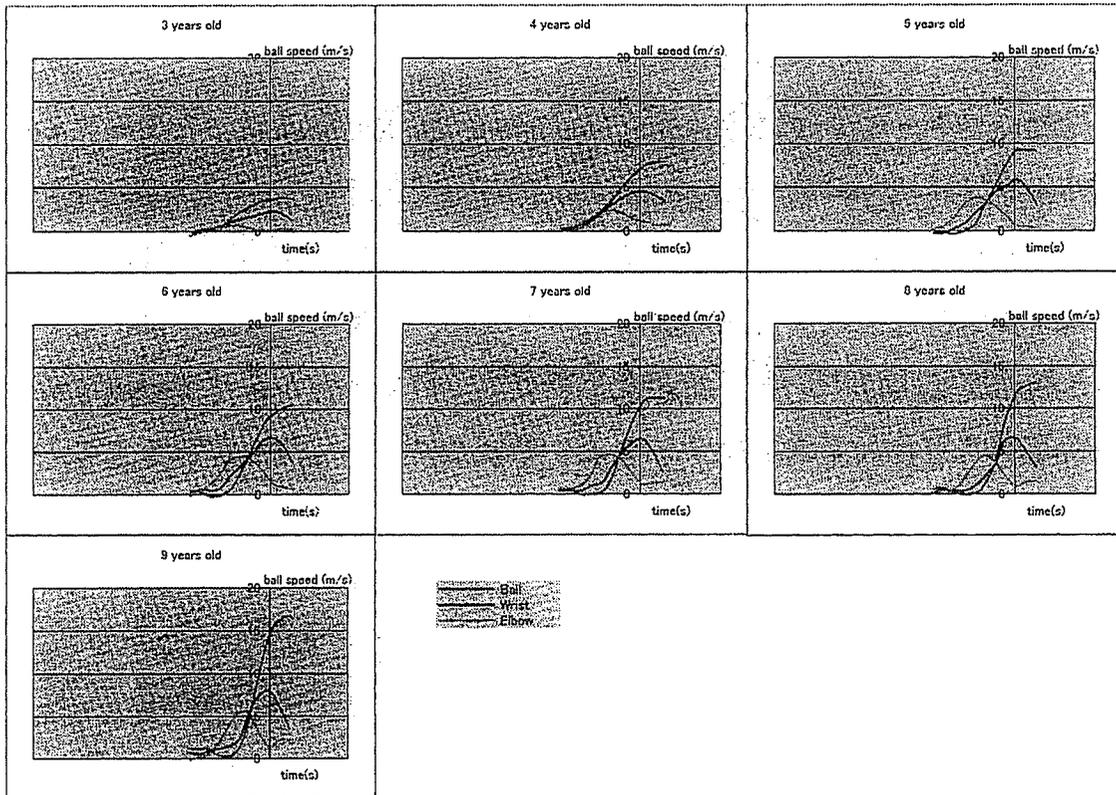


図4 健常児群データ

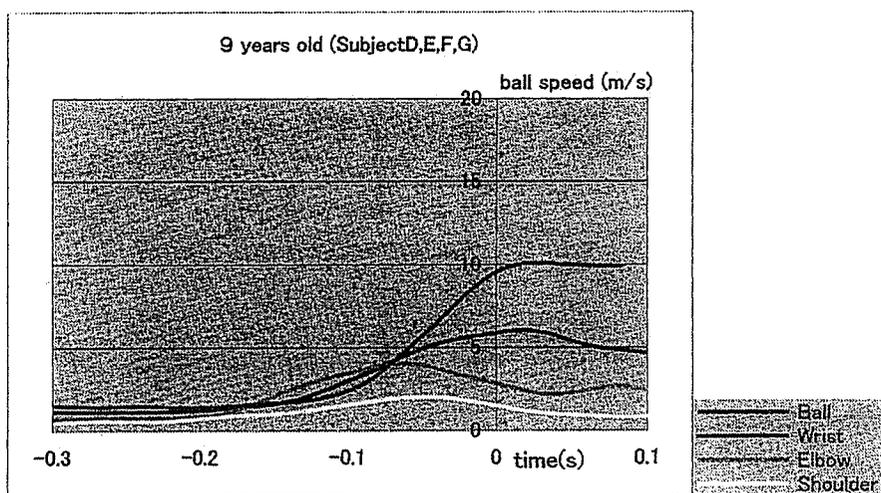


図5 9歳児4人のデータ

につれて、腕（肘）—手首—ボールという形で、加速度上昇の順序性が明確になり、肘のあとに手首の加速度が上がり、加速度が最高になった段階でボールをリリースしている様子がわかる。図-5では、広汎性発達障害児群の9歳の4名の少年のボールと手首の速さの変化が示されている。彼ら広汎性発達障害児群の9歳児の投動作は、健常児群データのより低い年齢（幼児期）段階の曲線と類似している。

投動作パターンが独特のように考えられるのは分析結果から踏み出し脚の動きや、ボールのリリースの同期、肩から手首にかけての身体各部がピーク速度を変化させていくいわゆる“ムチ運動”の構成が不完成であることである。広汎性発達障害児の場合、こうした、下半身から順序良く肩や腕へと加速度を上げていき、加速度の頂点においてボールをリリースするという運動の流れが、健常児データより形成しにくい可能性があるものと考えられる。

2) 広汎性発達障害児群のなかの投動作のバリエーションについて

全広汎性発達障害児の投動作の分析結果を示したのが、図-6 A~Cである。年齢での差異はあるものの、同じ診断のなかでも、投動作において

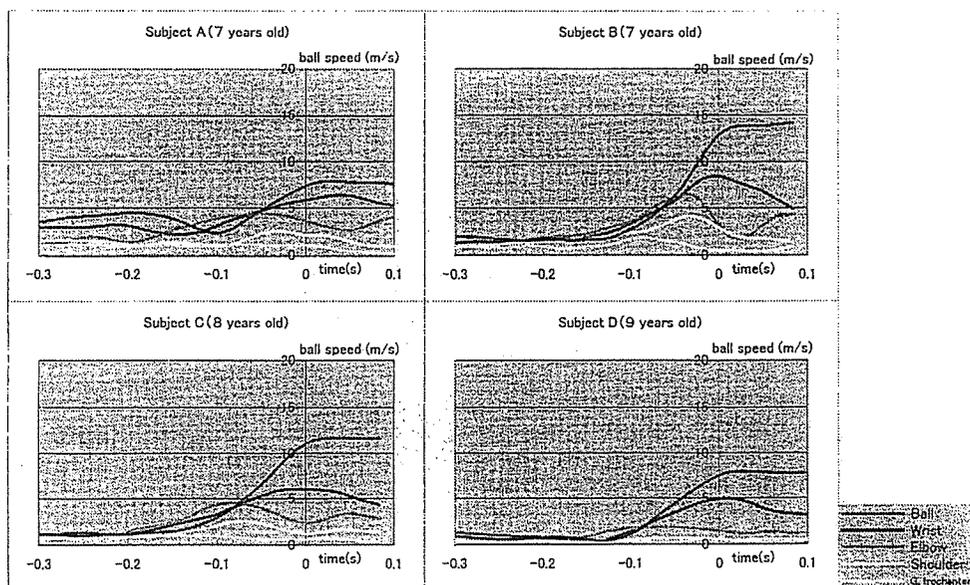


図 6A 参加者個々の分析結果

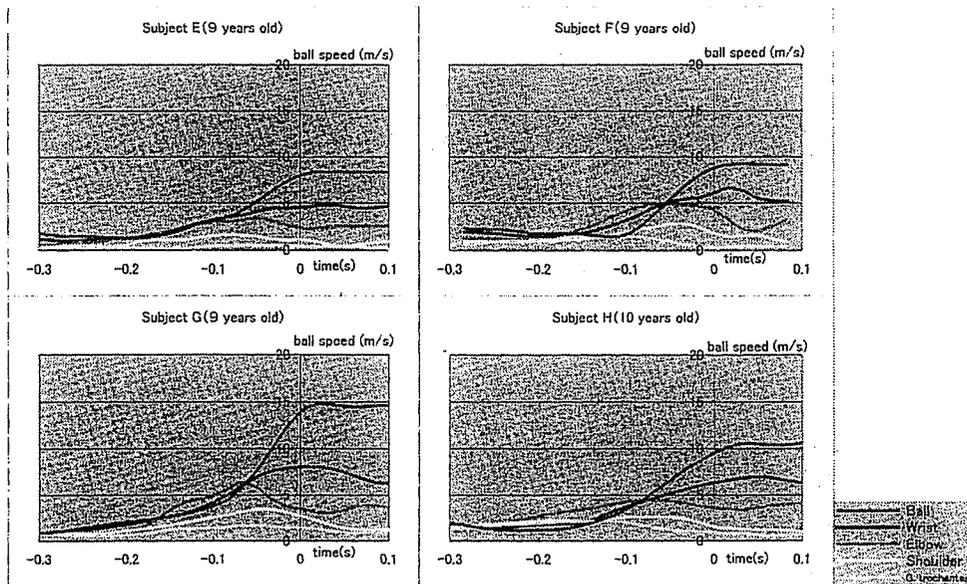


図 6B 参加者個々の分析結果

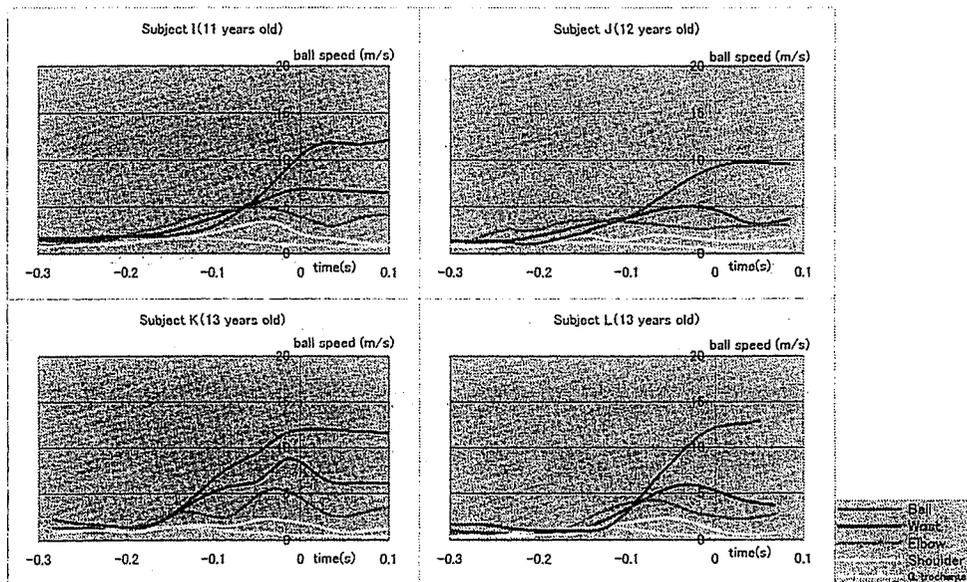


図 6C 参加者個々の分析結果

のバリエーションが見られた。

7-8歳台の参加者である, Subject A (7歳) の場合, 投動作の途中で加速度が低下しており, 全ての部位で加速度が上がらないままリリースを迎えている, 健常児データの3歳段階よりも連動しないものとなっている。Subject B (7歳) の場合, ボールのリリースに向けて加速度が上がっていくものの, 4歳段階とほぼ同程度の同期具合で, 肘の後に手首の加速度