

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) 正答率、反応時間ともに有意差は得られなかった。

③視線認知

有意差は得られなかった。

④顔記憶

結果は、小学生年齢の検討で、有意差がみられた。中高生年齢では有意差はなかった。

⑤多義図形

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。

⑥rolling bar

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。

⑦biological motion 課題

結果は、周囲にノイズを入れたものでは、平均反応時間は PDD 群で有意に遅かった ($P < .05$)。

(2) 非言語性コミュニケーション検査

① Emotional Expression および ② Emotional imitation

この課題における有意差はなかった。

③ Gaze control、④ Gesture action : 「あそこ

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。

⑥ Gesture imitation

「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。

4. コンピテンスの発達的变化

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、学年と被験者群の交互作用がみられた。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、健常児群の得点が PDD 群より高かった。physical においては、学年の主効果、学年と被験者群の交互作用がみられた。中学年群で単純主効果がみられ、健常児の方が PDD 群より得点が高いことが示された。

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がみられた。中学年群では、cognitive、social 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。高学年群では、physical でのみ有意な相関がみられた。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。

PDD 児群

低学年群においては、いずれも有意な相関はみられなかった。中学年群は、physical、social で有意な相関がみられたが、cognitive では有意な相関はみられなかった。高学年群は、physical、social で有意な相関がみられたが、cognitive 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。

5. 孤独感の発達的变化

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。

孤独感とコンピテンス尺度との関連

低学年においては有意な相関はみられなかったが、高学年群においては、孤独感とコンピテンス尺度の social との間のみ有意な強い相関がみられ、中

学生群においては、孤独感とコンピテンス尺度の social、physical、general self-worth との間で有意な強い相関がみられた。

6. 10歳未満の健康小児の尿中ヒスチジンの濃度は 1369.5 ± 423.1 ($\mu\text{mol/g creatinine}$, mean \pm SD)、10歳以上のヒスチジンの濃度は 960.3 ± 448.1 であった。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。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。

7. 対象とした17名のうち、11名より面接調査への参加が得られた。11名中質問紙調査時点でうつ状態であったのは8名であった。このうち現在もうつ状態であるのは、4名であった。ただし、その他に内服治療中で症状が軽快しているが治療は継続中のケースが1例ある。8名のうち、1年後も4名はうつ状態にあり、それらも含めて7名は何らかの治療が必要なケースであった。実際に治療を受けていたのは3名のみであった。PDD 児出産以前からうつ状態の既往のあったケースは4名であった。発症の契機としては、PDD 児本人の問題と家族の問題が半々の割合で見られた。父親の支援の無さを述べたケースが多かった。

8. 性別・年齢別・身長別 BMI が50パーセンタイル以上の者は51名(60.7%)、85パーセンタイル以上の者は18名(21.4%)だった。18名中97パーセンタイル以上の者は2名(2.4%)で、残りの16名は85パーセンタイルから95パーセンタイルの間にあった。なお15パーセンタイル以下の者は12名

(14.3%)だった。肥満度については肥満傾向と考えられる者は全体では12名(14.3%)だった。しかし小学校低学年児(小学1年から3年生:30名)、小学校高学年児(小学4年から6年生:30名)、中学生(中学1年から3年生:24名)と各年代に分けてみると、小学校低学年児の肥満傾向児は3.3%、小学校高学年児では16.7%、中学生では25.0%と肥満傾向児の割合は年代があがるにつれ有意に増加する傾向を示した。

9. 小学生の2人はプログラムとともに自分の感情理解が進み、その結果怒りをコントロールしやすくなった。また児が怒った時の周囲の対応手段の幅も広がった。

児童1(小学4年男児):怒っている親友にアドバイスをする問いかけについては、プログラム実施後で、個人にあった形での対応を考えることができるようになった。また、「自分の気持ちが分かってきた。」と、もっとも意欲的に取り組むことができ、実際に学校でのトラブルが減少した。プログラムで考えたテクニックを実生活で応用することができた。AQの得点も減少した。

児童2(小学5年男児):実生活の様子で、本人の怒りのレベルも下がったが、保護者の感想として、子どもが怒っている時に「この前出てきたあのテクニックを使ってみたら。」と声をかけるなど、具体的な対応の手段の幅が広がったことを述べられた。AQの得点についても減少した。

児童3(中学1年):基本的な感情理解やある程度のテクニックの知識はあった、今回の課題は簡単すぎた様子だった。日常生活ではプログラム実施前から大きなトラブルがなく、行動面での変化は認められなかった。怒っている親友にアドバイスをする問いかけについては、プログラム実施後で、アドバイスの数、種類ともに増えていた。また、質問紙による評価点の合計が上昇した。詳細を検討すると、「人の言うことに反対すること

が多い],「やきもちを時々やく」,「他の人はいつも運がいいと思っている」,「自分は不当な仕打ちを受けていると言う時がある.」,「自分のことを笑われていると感じる.」といった項目で点数があがっていた。

10. 各尺度得点の平均値と標準偏差を年齢群ごとに算出し、t検定を用いて井潤他(2001)のデータと平均得点の比較をおこなった。男女別にみると、男子ではすべての尺度で有意差が認められ、PDD群の得点が高くなっている。一方、女子では、11尺度中7尺度で有意に得点が高い結果となった。性の要因についての検討は性別と年齢を独立変数として二元配置分散分析をおこなった。有意な性の主効果が認められたのは、「攻撃的行動」、「外向尺度」であり、いずれも男子の得点が高かった。すべての尺度で4~11歳群で男子が女子よりも得点が高く、さらに、いずれの尺度も、男子では12~18歳群よりも4~11歳群の得点が高い。

11. 参加者の自己評定 3日間のプログラムの開始時と終了時における参加者自身による感情の自己評定は、1日目と2日目は参加者自身が自己評定した緊張度がプログラムの前とプログラム後では大きく低下しているのがわかる。2日目では若干、評定値が高くなっている。1日目、2日目、3日目の緊張度について、それぞれプログラムの開始前後でt検定を行ったが、どの日も自己評定には有意な変化がみられなかった。

BRSによる評定 BRSによって測定された参加者の緊張度は、3日間ともプログラムの終わりには評定が低下していた。それぞれの日程ごとにプログラムの開始時と終了時の緊張度についてt検定を試みたところ、3日目にのみ有意差が認められた($t(10)=6.45, p<.01$)。したがって3日目のプログラムにおいて、参加者の緊張度が大きく低下したとみなすことができる。

D.研究考察

平成16年度:

1. 高機能自閉症における脳内セロトニン系の異常と臨床症状との関連に関する研究

今回高機能自閉症において、脳の様々な部位でセロトニントランスポーターが低下していることが明らかになった。セロトニンは脳の発達の中で重要な位置を占め、細胞分割、分化、神経成長、synaptogenesisに関与している。セロトニントランスポーターはセロトニン系における重要な部分を占め、セロトニン機構に影響している。今回の結果によって、セロトニントランスポーターの障害が脳全般に存在していることより、神経発達段階において、何らかの障害が起こったことが推測される。症状の重症度と側頭葉との関連が見られ、アスペルガー障害においては前前頭葉において、強迫症状や社会機能に関連があるとの報告がある。SPECT研究においては、線状体の体積とADI-Rに基づく反復的で常同的な行為との相関は認められなかったとの報告がある。

今回、我々は視床におけるセロトニントランスポーターの低下と強迫症状との相関を報告した。視床は感覚の中継ないし統合に重要な働きを担っている。視床皮質機能の調節にセロトニンは重要な働きをしており、セロトニンと強迫症状との関連、強迫神経症との関連が報告され、OCDにおける視床の代謝異常は症状の強さや治療の反応性に関与し、視床の体積に変化があるとの報告がある。ゆえに視床におけるセロトニントランスポーターの低下によりセロトニン機構の障害が起こり、強迫症状との関連が認められたと推測される。自閉症においては反復的で常同的な行為がみられ、診断基準の中に含まれている。その行為はしばしば日常生活を困難にし、それらの症状に対して、SSRI

や抗精神病薬が用いられるが、有効である場合と無効な場合がある。今回の結果より、強迫症状と視床におけるセロトニントランスポーターの低下との相関性が見られたことより、低下の程度がSSRIの有効性など一つの治療指針となる可能性が考えられた。またセロトニン機能の障害は、出生後から始まっていると考えられるので、今回の結果は自閉症における、生後の脳の発達時期にセロトニン神経伝達を正常化するような治療薬の臨床薬理学的な開発にも参考になると考えられた。

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

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

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

出生時頭囲および新生児期の Kaup 指数の低値は、高機能自閉症患者の症状評価において、その重症度、特に対人的相互作用と弱く相関していた。また、脳 MRI において、全脳容積、左海馬容積と、ごく弱い相関の傾向を示していた。

今回の調査から、子宮内発育遅延が、高機能自閉症の危険因子として機能しており、さらにそれが症状の重篤度や脳形態学的異常と直結している可能性が示唆された。

3. 高機能広汎性発達障害にみられる感情障害に関する臨床的研究

今回の結果は、高機能広汎性発達障害の継続的なフォローアップを行ってきた対象において、1割を超えるものに感情障害の併存が認められ、さらに年齢があがるにつれて、感情失調障害、さらに大うつ病へと展開する傾向が認められた。病院を受診し、フォローアップを受けている臨床群による調査ではあるが、長期間にわたりフォローアップ受け、就労し、社会的には適応をしている多くの青年期症例が含まれている。年齢が上がるにつれうつ病の併存が多くなることは指摘されてきた (Ghaziuddin et al., 1998)。この問題も、これまでは高年に至るに従って多くのストレスに直面するためと説明されていたが、むしろ、神経生化学的な視点からの見直しが必要となる。高機能広汎性発達障害が成人期の自立に際して様々な困難に遭遇することは、繰り返し指摘されてきたが、これだけ一般的な問題を偶発的な併存症とすることは無理があるであろう。むしろ感情障害が高機能広汎性発達障害の本態に関連する問題であることを示唆するのではないだろうか。

感情障害と診断された 41 名中、30 名は薬物療法を受け、そのうち 28 名は治療において何らかの改善が得られた。これまでのうつ病の治療に関する報告でも主として SSRI を用いた抗うつ薬による治療がもっとも有効であったと報告されている

(Martin et al.,1999)。注目されるのは、一部にSSRIの使用によって、自閉症の他の症状にもよい効果が認められたとする報告があることである(DeLong et al., 1998)。しかし一方で、うつ病にしか有効性は示されなかったという報告もある(Ghaziuddin et al.,1991)。SSRIは自閉症独自の病理である不快記憶のタイムスリップ現象(杉山,1994)にもある程度有効であり、抑うつに絡む問題以外にも、良好な効果を示した症例が認められた。

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

4. 高機能広汎性発達障害児・者における対人交渉方略に関する研究

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

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

5. 高機能広汎性発達障害児におけるあいまいさの理解

課題Ⅱの通過者は、トップダウン処理をおこなない、それまでの試行ではすべて絵カードの中に正答を示すものが含まれていること、さらに呈示された絵カードの中には「赤い」対象は1つしかないことから、それ(ここでいえば、「赤いかさ」)を選択することが「正答」であると導き出したと考

えられる。しかし、高機能広汎性発達障害児群の不通過者の反応は、そういったトップダウン処理や、文章のあいまいさ(「赤いの」)としかし呈示された絵カードの中には「赤い」ものが1個しか含まれていない状況での選択であるといった文脈を考慮していないことが推察される。高機能広汎性発達障害児群の不通過者は、与えられた文以外の知識とは無関係に、文のみからボトムアップ処理を行うことによって、「赤いの」だけでは対象が特定されていないから、文に相当する絵カードがないという結論に到達し、「？」のカードを選択したことが予想された。

6. 広汎性発達障害児における構音障害についての実態調査

構音障害を来たす原因に関しては、構音障害と知能との関連は乏しく、未熟構音の占める割合も低いことから、単に音韻・構音発達の遅れを反映しているのみとは考えにくい。随意運動発達との関連は見出せず、発話の意図的生成が困難な様子も見られないことから、発達性発語失行は否定されるものと思われる。

言語外来などで言語障害を主訴に受診する児童を対象とした調査では、サンプル自体がすでに何らかの言語の問題を抱えていることが前提となっている。しかし今回調査対象としたのはNPO法人アスペ・エルデの会正会員団体に所属する児童であり、特に言語的な主訴を持っている児童のみを抽出したわけではない。にも拘らず高率に構音障害を合併するという今回の結果をみると、高率に構音障害が合併する事に関しては現時点では原因は特定できないが、生理学上、何らかの合併しやすい基盤・要因が存在する可能性がある。今後、注意欠陥多動性障害の合併の有無、発声発語器官の個々の運動機能との関連などの詳細な検討が必要と思われる。

これまで広汎性発達障害児における構音障害について注目されてこなかった要因としては、構音障害は軽度例が多く、広汎性発達障害の社会性の問題が前景に立つため、構音障害自体が事例化しにくかったものと思われる。また重度で言語表出のあまりない児童では構音自体を詳細に検討することができず、高機能群においては就学前後で文章レベルの表出があるため、言語聴覚士などの専門家が関わる機会が乏しいことも、構音の問題が見過ごされてきた要因と考えられる。

高機能群では、将来的に就労までを見据えた支援が必要となってくることを考えると、軽度の構音障害であっても放置されるべきではない。今後さらに原因に関する詳細な研究を重ね、障害特性に応じた適切な支援方法を開発していく必要があるものと思われた。

7. 高機能広汎性発達障害児を同胞にもつきょうだいに対する意識調査

「同胞についての感情、捉え方」について、きょうだいは同胞の礼儀正しく素直な性格や集中力、記憶力のよさなどについて、同胞に対して肯定的な側面をもつ一方で、同胞のしつこいところやこだわりについて、きょうだい自身がいらいらしているときにそのような行動を取られると困る、そこで喧嘩になったら自分が怒られてしまうなど、どうしようもない、やりきれない気持ちを抱えている様子が浮き彫りとなった。そして、きょうだいが同胞の障害に由来するそれらの行動に対し「理解しなければ」と思う一方で、自分の気持ちのコントロールできなさ、理不尽さを常に抱えており、その両者の思いの間で葛藤していることが窺えた。そして同胞の振る舞いによって「友だちに対して申し訳ない、恥ずかしい」と思うってしまうなど、きょうだいがそのことに傷ついていることが明らかとなった。また、「親の養育態度」では、同胞ときょうだいに年齢差があったり、きょうだ

いが自分に対する親の配慮に敏感に気づいていたりすると、「親に同胞と自分は平等に扱われている」と感じることもあるが、親からの過剰な期待を感じており、それを強い負担に感じていたというケースが目立った。]無意識のうちに親の期待に応え、役割を引き受けるなどのプロセスを経ていることが示唆された。

「親からの同胞の障害についての説明」は、各々の親の考え方により対応が異なっていたが、共通するのは障害についての詳しい特徴・説明を受けたという回答がみられなかったことである。発達障害に対する知識を仕入れる場所がないということは、きょうだいの中に間違った情報や誤解、感じる必要もない罪悪感を抱かせることになる。また、先述の同胞の障害に由来した行動に対しても、障害だと認識していなければより否定的な感情を強く抱いてしまうだろう。きょうだいのより豊かな成長を支えるためにも、きょうだいに正しい知識を提供する場の必要性とともに、きょうだいの個別的なフォローを視野に入れた支援を模索していくことの必要性が指摘された。

8. アスペルガー症候群の子どもを持つ母親に対するリラクゼーション法の試み

本研究の結果から、自律訓練法と漸進的筋弛緩法を併用したリラクゼーション法によってPOMSで測定される気分状態に顕著な変化が現れることが明らかにされた。特にネガティブな気分が著しく減少し、V（活気）に示されるポジティブな気分が増加する傾向にあることが認められた。

この結果は、リラクゼーション法を用いたストレスマネジメント教育を実施することによって、アスペルガー症候群の子どもを持つ母親のストレスを大幅に緩和し、ストレス耐性を高め、このことがさらに有効な子育て支援につながりうる可能性があることを示している。

しかし、今後、検討しなくてはならない問題点もいくつかある。1 つは、今回のようにリラクゼーション法を1回だけ実施して気分状態の変化を測定するのではなく、一定期間リラクゼーション法を継続的に実施して、気分状態の継時的な変化を測定することである。特に自律訓練法の効果が十分に発揮されるようになるまでには、最低でも2週間以上を要するというのが多くの研究で一致している見解である。自律訓練法を継続的に練習することで性格特性がよりポジティブなものに変容することも知られている。アスペルガー症候群の子どもを持つ母親は抑うつ傾向や不安傾向が高いと考えられているが、これらの性格特性を変容させるためにも、自律訓練法などのリラクゼーション法を一定期間実施して、性格特性の変容過程を観察し検討しなくてはならないといえる。更に研究を進めてアスペルガー症候群の子どもを持つ母親に対する有効な援助プログラムを作成する必要がある。

9. 高機能広汎性発達障害のロールシャッハ反応—把握型を中心に—

HFPDDのロールシャッハ反応の特徴として、把握の発達の未熟さが明らかとなった。DQで捉えられなかった発達の未熟さに対して新たにカテゴリーを細分化することによって、HFPDDのロールシャッハ反応を診断面だけでなく、解釈面においても有効であると考えられる。HFPDDの情報処理のあり方が、Syncreticのように「濃淡と空白に基づいた曖昧な全体反応」や「プロットの輪郭を用いるが非常に単純で図式的な全体反応」のような大まかな捉え方のものから、DW、D→Wのような「プロットの一部が中核となり、それに引っ張られて反応全体の整合性を問われないうま反応してしまう全体反応」やFabulized combinationのように「部分、部分の認知は比較的適切でありながら、全体反応として結合するの

に適切かどうか問われずに反応してしまう全体反応」まで、子どもの概念発達ラインのスコアに多く分布する。このように反応形成を詳細に検討すると概念形成の発達自体に問題があることがあげられる。このようにHFPDDのロールシャッハ上の表れを、新たにカテゴリーを導入し、細分化することによって、HFPDDのロールシャッハ反応を診断面だけでなく、解釈面においても有効であると考えられた。

10. アスペルガー症候群児の母親の抑うつについて

アスペルガー症候群児の母親の抑うつについて、広汎性発達障害の家族にうつ病の罹患が多く見られるとの研究はこれまでも見られており、本研究でもその傾向がはっきり認められた。

今回の結果では、アスペルガー症候群児の母親は、約4割が抑うつ域に入っていた。重症抑うつ域とされたのも約1割見られた。これは一般の母親と比べて極めて高かった。

アスペルガー症候群児の家族（母親）には、かなりの割合で抑うつ状態になっているケースがあるということを念頭において、その可能性を常に考えながら、関わっていくことが必要である。

抑うつと気質・性格との関係について、抑うつの強さと、TCIにおける損害回避に正の相関を、自己志向と協調性に負の相関を示した。これは、一般的な大うつ病患者の傾向と一致する。また、治療により反応するこの傾向は変動すると言われている。

抑うつと養育状況について、抑うつの強さと、父母それぞれのケア（愛情）得点の低さに中等度の相関が見られた。低いケアに特徴される不適切な養育はうつ病の危険因子であることはいくつかの研究で指摘されている。また、PBIの得点は、そのときの精神状態の影響を受ける可能性は少ないことも指摘されている。

抑うつへのなりやすさが母親自身の養育状況に影響を受けている可能性があると考えられた。

抑うつと家族機能について、家族機能を評価するFADにおいて、全般性機能を含む7項目中6項目で、抑うつが強さと家族機能の低下が関連した。この結果からは、「機能が低下した家族では、母親に育児負担が集中しやすく、その結果抑うつが強くなる」のか、「母親の抑うつが強いと養育や家族の安定に支障が生じやすく、結果として家族機能が低下する」のかははっきりしない。

しかし、いずれにしても、母親の精神状態を考えるとときには、その個人だけでなく、家族全体の状況を考慮し、他の家族からの理解・援助を得ることが必要であると考えられた。

11. ヒスチジン血症における広汎性発達障害児の発生頻度についての研究

ヒスチジン血症は、1960年代に、言語発達遅滞、学習障害をきたす疾患として報告された。その後、学校不応答や自閉性障害を示す症例も報告され、ヒスチジン血症は軽度の発達障害を示す先天代謝異常症と考えられた。1977年より、我が国では新生児マススクリーニングの対象疾患となり、多数のヒスチジン血症が発見された。その追跡調査で大部分の患者が正常の知能発能(IQが正常範囲)だったため、ヒスチジン血症は無害な疾患と考えられるようになった。また、一部のヒスチジン血症に対し、食事療法(ヒスチジン制限食)が行われたが、食事療法を行った例と行わなかった例を比較してIQには差がみとめられなかったため、食事療法も効果がないと考えられた。しかしながら、分担研究者らのグループは自閉症状を示した症例を経験しており(Ishikawa M., Acta Pediatr Jpn 1987,29,444-448)、また、別の報告では、ヒスチジン血症の児の約20%が「問題行動」を起こすと指摘されていた(武貞昌志ら、厚生省心身障害児研究マス・スクリーニングに関する研究班、平成

3年度報告書、33-37)。今回の我々の研究では、70名のヒスチジン血症の中で、10名がPDD(自閉性障害5名、アスペルガー障害4名、1名が特定不能のPDD)と診断された。また、学習障害4名、注意欠陥・多動性障害2名、知的境界域が5名、49名が正常発達と診断された。以上の患者の中で、IQが70以下だったのは自閉性障害の1名のみであった。従って、知能発達(IQ)に関しては、従来の報告と同様に、ヒスチジン血症は一般集団と変わらないと推測される。しかしながら、PDDの頻度は14.3%に達し一般集団と比較して桁外れに高い値であった。また、LDなどの発達障害とPDDを合わせると、ヒスチジン血症の患者の30%が何らかの発達障害をもっていたことになる。以上の結果より、ヒスチジン血症は知的障害をきたす疾患ではないが、高機能自閉症・アスペルガー症候群を含む軽度発達障害をおこしやすい先天性の代謝疾患と考えられる。ヒスチジン血症の場合には、アスペルガー症候群などの軽度発達障害に焦点をあてて再検討を行う必要があると思われる。一方、今回の研究で約70%のヒスチジン血症では正常発達であることも確認した。無症状から自閉性障害まで種々の臨床症状を示すメカニズムとしては、①ヒスチジン血症自体に遺伝的異質性(無症状～症状)が存在する、②他の遺伝的要因がヒスチジン血症に加わると症状が出る、③他の生物学的要因(例えば周産期の要因)が加わった場合ヒスチジン血症では症状が出やすい、④環境要因が加わると症状が出る、など様々な可能性があり、今後検討が必要である。

平成17年度:

1. 脳におけるセロトニン・トランスポーターの低下は、こころの理論の障害と関係していた。これは自閉症の中核症状であることから、この所見は、セロトニン・トランスポーターの低下が自閉

症症状形成に必須であるという我々の考えと矛盾しない。本研究では、faux pas test で測定した自閉症のこころの理論の障害の程度と帯状回におけるセロトニン・トランスポーターの低下は相関していた。こころの理論と帯状回の関連については、先行研究により支持されているところである。本研究の精度を高めるものである。本研究では、不安、うつ、攻撃性とセロトニン・トランスポーターとの関連で有意差を示さなかった。これは、本研究における不安、うつスコアは低値でかつ distribution 幅も少なかったゆえである。また自閉症の症状については、セロトニン系のみでなく、ドーパミン系、GABA系なども関与していると考えられる。それらのニューロンが自閉症の不安、うつ、攻撃性について関連しているかもしれない。

2. 今回の所見は、自閉性疾患の死後小脳で neuroinflammation が生じていたという結果を支持するかもしれない。海馬において高機能自閉症では、健常者と比較して Cho 及び Cr+PCr が有意に上昇していた。この Cho の上昇と攻撃性の強度との間に有意な正の相関が認められた。さらに、Cho の上昇は、同部位におけるドーパミン・トランスポーター (DAT) 密度と正の相関が認められた。ゆえに DAT 密度と攻撃性の強度との間に有意な正の相関が認められた。すなわち、高機能自閉症では、海馬の Cho が上昇するほど同部位の DAT 密度が上昇しており、攻撃性が亢進していることが示された。Cr+PCr は細胞内エネルギーである ATP 需要の増大を反映して増加することが知られている。また、Cho は膜脂質代謝を反映する。これらの所見を勘案すると、高機能自閉症で認められた Cho の上昇は、ドーパミン神経系の機能亢進を示唆しており、それが高機能自閉症に認められる攻撃性の亢進に関与していることが示唆された。

3. 先行研究で用いられた Lewis & Murray Scale を用いて、周産期合併症を定義し、高機能自閉症との関連を調べたところ、男性には関連がなかったが、女性には有意な関連が認められた。女性における高機能自閉症発症には、環境因子としての周産期合併症が役割を果たしているかもしれないこと、この場合の周産期合併症は genetic control を受けていないこと、などが示唆される。一方で、男性の高機能自閉症児にのみ、ごく弱い傾向ながら冬生まれが多くみられた。同様の傾向は統合失調症にも見られることが知られている。出生季節性が統合失調症と高機能自閉症の共通の危険因子であるのか、別のメカニズムを経ているのかは不明のままである。今回確認された頭囲発達のスパートは、ほぼ同時期の身長および体重増加のスパートと期を一にしている。一つには、高機能自閉症児が、健常発達児よりも早く、およそ 6~12 ヶ月ごろに顕著な身体発達を遂げるという見方が可能である。MRI を用いた脳容積の調査では、高機能自閉症で全脳容積が有意に大きい傾向が見られた。これは先行研究に一致している。

4. 高機能広汎性発達障害における強迫性障害の発現の仕方としては、次の二つの形があることが明らかとなった。一つは、学童期から青年期において、学校などの強い不適応があり、そこからファンタジーの内容や知覚過敏性に関わる事柄などへの不安が強迫性障害という形を取るもので、われわれはこれを現在不安型の強迫性障害と命名した。もう一つは、既にファンタジーへの没頭という同一性保持行動のレベルを超え、現実的な社会参加が可能となっているが、その上で、予測不可能な未来にどの様にして対応すれば良いのかという問題に強烈な不安を抱えるようになり、全般性不安障害の形を取らずに、強迫性障害としての臨床型を形作るもので、われわれはこれを未来不安型の強迫性障害と仮称することにした。

5. 他者の予期せぬ行動をみた場合、他者の認識内容の変容を理解し、それに至った理由を推測することは、小学生年齢において、健常児も広汎性発達障害患児群も同様に可能であることが示された。ただしその理由を推測する際に、健常児は、自分と主人公の二者関係において推測することに加え、自分と主人公、そしてもう一人の登場人物を含めた三者関係で推測することも可能であるが、広汎性発達障害患児群は二者関係による推測は可能であるが三者関係による推測が困難であることが示された。今回の結果は、他者の心の推測の仕方を調べたものであるが、このように考えると、自他関係をどのように把握しているかを明らかにする課題とも考えられる。今後、こういった点での検討が求められる。

6. 最近では、英国における自閉症スペクトラムの有病率は0.9%と報告され、わが国の横浜市や豊田市の調査では、自閉症（広汎性発達障害）の頻度は1%を越えると報告された。今回の調査では、広汎性発達障害の有病率は2.07%で、さらに高い値を示した。調査方法はやや異なるが、著者が1991年に行った調査の自閉症の頻度0.19%の10倍以上の値に激増していた。今回の調査方法は、療育センター受診児数から推測した値であり、把握漏れが全くないとはいえないが、療育を必要とした児がこれほどまでに増加したと解釈できる。自閉症（広汎性発達障害）の有病率は大幅な増加を示している。診断基準の拡大によるだけではなく、配慮の必要な児の数は実際に増加していると我々は推測している。しかしながら、より正確な有病率の動向を把握するためには、さらに多くの調査を積み重ねることが必要と思われる。また、激増してきた広汎性発達障害の児に対しての発達支援体制を充実させることが急務である。

7. 母親の抑うつ・不安と、CBCLの各下位項目は、ほとんどすべてが相関を示した。これに関し

ては、本人の行動障害が重度の場合すなわち養育負担が強いときに母親の抑うつや不安が強くなるのか、それとも母親の抑うつ・不安が強いときには本人の問題を過大に捉えるすなわち養育に対する負担感を強く感じるのか、という考察が可能である。いずれにしても母親の抑うつ・不安と養育の負担感には強い関連があり、子どもの行動障害への対処とともに母親の精神的健康への対処を考えることが、双方に対して有効であると考えられる。母親の抑うつ・不安と家族機能の低下には全般的に相関が見られた。精神的サポートについても、サポートの数と抑うつ・不安に相関が見られた。周囲のサポートがあるかどうか、母親の精神状態に大きく影響すると考えられる

8. 一致色情報による促進効果は、広汎性発達障害群においては低年齢では小さいかあるいは生じない可能性や、広汎性発達障害群で同効果が生じる場合にはディストラクターに色情報が存在する場合にも同様に影響が生じるが、対照群ではディストラクターの色情報の影響が小さい可能性などが示唆される。しかしながら、中学生群に比べ、小学生3,4年群および小学生5,6年群の実験参加者数が少ないことから、これらの群での検出力が低い可能性も考えられる。今後は、データの安定性の確保や、発達水準を統制した広汎性発達障害群と対照群との比較、また他の課題を用いた抑制機能の検討との比較や統合的分析などを進めて行く必要がある。

9. これまで広汎性発達障害における構音障害についてあまり注目されてこなかったが、その原因としては、今回の実態調査で明らかになったように構音障害は軽度例が多く、社会性の問題や行動上の問題が前景に立つため構音障害自体が事例化しにくかったためではないかと推測される。高機能広汎性発達障害は就学前後で文章レベルの表出があり学童期以降に診断がつく場合も多い。この

ため、一般に構音の問題が顕在化しやすい幼児期後半に言語聴覚士などの専門家が関わる機会が乏しいことも、軽度の構音の問題が見過ごされてきた要因と考えられる。高機能広汎性発達障害では、将来的に就労までを見据えた支援が必要となってくることを考えると、軽度の構音障害であっても放置されるべきではないと考える。また、今後さらに原因に関する詳細な研究を重ね、広汎性発達障害の障害特性に応じた適切な支援方法を開発していく必要があるものと思われる。

10. 高機能広汎性発達障害群は対照群と「危険な顔検査」の正解率も、顔の部位の記述も差がみられなかったが、非言語的認知機能が比較的低い広汎性発達障害群の「危険な顔検査」の正解率は2者択一式の18項目中平均9問正解であり、危険な顔の判別ができていないことが判明した。危険が顔を認知における一般的な非言語的認知機能の関与が示唆された。

11. 高機能広汎性発達障害群は、矢印、視線の手がかりにより SOA180, 300 ms で視覚的注意の移動が生じていることが示唆された。健常成人群と比較すると、注意の停留が比較的長いことを意味している。さらにおもしろいことに、SOA 650 ms の時点で復帰抑制 (IOR 効果) が生じていることが示唆された。

これまでの知見を概観する限り、視線を手がかりとした場合に復帰抑制が生じた報告はない。高機能広汎性発達障害群では、健常成人群と異なる空間方向定位の機構を使用している可能性、あるいは視線による空間方向定位機構の不全が生じている可能性が示唆された。予想された直視条件における正プライミング効果は認められなかった。しかしながら、そらし目条件では顕著な負のプライミング効果が認められた。

平成 18 年度：

1. 1. 神経発達にかかわる因子

グルタミン酸は中枢神経系において主要な興奮性神経伝達物質であるのみならず、ニューロンの増殖、分化、遊走、軸索発生やニューロンの生存において重要な役割を果たしている。自閉症の死後脳研究や遺伝子関連研究でも興奮性アミノ酸と自閉症のかかわりが示唆されている。

ニューロトロフィンのひとつである

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)は、神経幹細胞からの分化や生存維持、神経可塑性にも重要な役割を果たしている因子である。上皮増殖因子 Epidermal Growth Factor (EGF)は発達期から成人の脳のほとんどの神経細胞や成熟アストロサイトで検出される。肝細胞増殖因子 Hepatocyte Growth Factor (HGF)もまた神経細胞の発達に重要な役割を演じており、皮質介在ニューロンの移動にもかかわる。トランスフォーミング増殖因子 Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1)は発達期の神経系に発現し、中枢神経系の発達に重要な調節因子であることが分っている。

2. 免疫異常にかかわる因子

自閉症の病態に免疫系の異常が関与していることを示す証拠は多い。そこで炎症関連物質として末梢のリンパ球が炎症部位に浸潤する際に必要な一連の接着因子に注目した。局所の炎症に際し、Intercellular Adhesion Molecules-1 (ICAM-1)、Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)、Platelet-Endothelial Adhesion Molecule-1 (PECAM-1)、E-Selectin、L-Selectin、P-Selectinなどの接着因子が順次共同して作用し、リンパ球は血管内皮に接着し、血管壁外の炎症部位へ移動する。その際にそれぞれの可溶性である sVCAM-1、sICAM-1、sPECAM-1、sE-Selectin、sL-Selectin、sP-Selectin を測定した。定型発達児と自閉症児の出生時から発達期の頭囲の変化での異常が指摘されている。成人での末梢血清の異常

がこの発達の異常と関連があるかについてはさらに検討が必要である。

2. 近年、出生時の両親の年齢と自閉症または自閉症スペクトラム障害の関連について、複数の大規模な研究が行われている。そのうち、3つの研究は出生時の父親が高年齢であることと自閉症のリスクに関連があるとしているが、類似の4つの研究は関連がないことを示しており、今回の研究は前者に与するものである。父親になった年齢が高いということは、例えば父親に自閉症スペクトラムの遺伝負因があり、その行動的特性によって結婚が遅れたという可能性もある。この可能性は最近の先行研究の中でも論じられてきたが、解析をされたことがなかった。

最近、父親の高年齢と子どもの精神遅滞のリスクに関連があることが報告された。父親の高年齢と子どもの自閉症のリスクの関連を示唆した3つの研究では、精神遅滞を合併した自閉症と合併しない自閉症を区別しないで解析を行っている。精神遅滞の合併の有無を考慮しない自閉症罹患者のサンプルは、それが自閉症罹患者の代表的なサンプルであれば少なくとも50%に精神遅滞が合併することになる。われわれは、今回の研究で、精神遅滞を合併する研究対象の候補者をすべて除外し解析を行い、先行研究と同様の結果を得た。したがって、先行研究における父親の高年齢と子どもの自閉症の関連は、父親の高年齢と自閉症に合併した精神遅滞との関連を反映するものではなく、自閉症（スペクトラム）の本態をあらわしているものと考えられる。

本研究は、大規模な先行研究と比較して対象者数が少なく、結果の単純な比較ができない。しかしながら、先行研究の対象者抽出はすべてレジスタ（医療・福祉・社会統計）によるものであり、診断の確かさ（信頼性、妥当性）に一貫性を期待しにくい。さらに、先行研究では診断面接をして

いないため、合併する精神疾患（精神遅滞を含む）が見つかりにくい。翻って今回の研究は、たとえサンプル数が小さくともこの研究の結果は、先行研究の正しさを支持する大きな意義があるとともに、この結果を epigenetic な見地からどのように解釈するかという問題をわれわれに投げかけている。実際、Reichenberg ら (2006) の指摘するように、男性は一般に年齢を減るほど、その胚細胞の系列において突然変異を生じやすくなることが知られている。また、imprinting などの現象が関与している可能性もあるため、今後さらなる研究が必要と考えられる。

3. 1, 認知機能検査を巡って

今回われわれは、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もあるので、この結果をそのまま受け取ることはできないが、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

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。

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。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。

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。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。

4. 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。

5. 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。

6. 今回の分析結果では、症状の有無にかかわらずヒスチジン血症では尿中ヒスチジン値は著増していた。健康小児における尿中ヒスチジンの最高値は 2118.9 であり、ヒスチジン血症の患者での最低値は 5640.3 あった。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。ヒスチジン血症の症状と、尿中ヒスチジンとの関係については、一定の傾向は認められなかった。尿中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。今回の検討は症例数が少なく、また、尿中代謝産物は種々の要因の影響を受けるので、今回の代謝産物の結果のみでは結論を出すことはできない。しかしながら、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る。すなわち、従来原因と考えられていた、ヒスチダーゼ活性低下によるヒスチジン血症ではない可能性が否定できない。ヒスチジン血症の臨床症状は、無症状から自閉症状まで様々であり、その点が疑問点であった。ヒス

チジン分解の主経路(ヒスチダーゼ)のみでなく、他の代謝経路も含めて、さらに検討を加える必要があると思われる。カルノシンはカルノシン合成酵素によってヒスチジンから合成されるジペプチドで、脳や筋肉に存在する。カルノシンには抗酸化作用があることなどが最近明らかになった。しかし、今回の検討では尿中カルノシン濃度に関して一定の結論に至らなかった。

7. 1、PDD 児の母親におけるうつ病の罹患について質問紙調査に協力を得た 100 名中、質問紙 (BDI) にて中等度抑うつに含まれたのは 17 名 (17%)。17 名中 11 名(65%)に面接調査を行い、11 名中 8 名 (73%) がうつ病と考えられた。ここから推測すると約 12%にうつ病罹患があったと考えられた。1年後の面接評価でも、8名中4名(50%)はうつ病が継続していた。8名中治療を受けていたのは3名のみであった。うつ状態が改善していたケースにおいても治療が必要であると考えられたケースは多く、8名中7名は治療が必要と考えられた。

2、母親のうつに関連する因子について

PDD 児出生以前にうつ状態の既往のあったケースはうつ病罹患患者8名中4名(50%)であり、もともと、うつに対してなりやすさがあったと考えられる。面接にて聞き取れたうつ病罹患の契機は、PDD 児に関する問題が5名、他の家族に関する問題が4名であった。PDD 児の養育に関する問題はストレスとなりうるが、他の問題が関連する場合も多いことが示された。うつ病罹患の8名中7名で父親の協力が十分ではないとの意見があった。

8. 広汎性発達障害児に肥満傾向がみられる理由としてはその障害特性であるこだわりの強さなどからくる過食や偏食、人間関係が苦手なために家にひきこもりがちになったり趣味や余暇活動の充実の困難さ、運動量の不足などの可能性が指摘さ

れている。今回の調査においても、年代によって肥満傾向児の割合に差があるのは、過剰なカロリー摂取や運動不足といった生活習慣が慢性的に続くことによって肥満傾向が増加してきたのではないかと考えられる。しかしその一方で杉山らは自閉症の肥満症例において平均摂取カロリーがそれほど多くないことから、なんらかの肥満をきたしやすい体質や代謝の問題が潜在している可能性もあることを指摘している。近年我々は自閉症の成人例において一般健常人と比較して脳由来神経栄養因子(BDNF)の減少が認められることを報告したが、この BDNF には中枢性に摂食抑制および体重減少作用があることが知られている。また自閉症との関連が大変注目されている脳内セロトニン系は、摂食調節や肥満へのなりやすさなどとの関連があることが多くの研究により指摘されており、先述の杉山らが指摘する自閉症児者が肥満傾向になりやすい体質を持っている可能性を検討するうえでも大変興味深いと思われる。今後の課題としては広汎性発達障害児の生活状況や生物学的要因の精査を行うことや、発育過程を縦断的に追跡調査することが、原因究明につながるのではないと思われる。

過去の広汎性発達障害児者の体型についての研究では、肥満傾向と指摘する報告とは反対にやせ傾向を指摘する報告があり、一定の見解は得られてはいない。今回の調査の結果では、広汎性発達障害児全体としてみると肥満傾向は著しく高いものではないが、年代別にその割合をみると特に中学生の年代に肥満傾向児の割合が大変大きいことが分かった。今後も調査対象人数を増やし、さらなる検討が必要であると思われる。

また今回は症例数が少ないため女兒についての検討は行っていないが、今後は女兒についても調査を行う必要があると思われる。

9. 1. プログラムの効果の背景

実生活でプログラムの効果が見られた理由として、以下のようなことが考えられる。

まず、プログラムを通して感情そのものの理解が深まったことがあげられる。この感情を理解するという段階から課題を始めたことで、児自身自分の感情の動きを把握するようになり、コントロールの基盤を得ることができたことは重要な要因であったように思われる。

次に、具体的なテクニックを習得し、実践できたことがある。コントロールのテクニックを、置かれた環境に合わせ、また本人が使えるものを具体的に考えていったため、学校の中で実践しやすかったと考えられる。また、実践できたという達成感や本児の意欲をさらに掻き立てた。そして、実践した行動の評価が、母親・教師・クラスメイトから分かりやすくフィードバックされた、ということもあげられる。このことにより、コントロールの実感はさらに確かなものとした。これは、自己評価の向上につながり、「怒りの感情をコントロールできる」という気持ちや、怒りの感情の爆発を抑えるという良い循環を生み出したと思われる。

また、ワークブックを介して周囲人間からの理解を得て、ワークブックを介して援助者間の連携がはかられたこともあげる。母親・担任教師などの援助者が、実生活の中で「感情をコントロールすること」をひとつの目標として設定し、プログラムから分かった児の特徴を理解し、考えたテクニックを実際に使えるように援助したことは、プログラムを有効なものにする上で重要な要因だった。このことは、ワークブックは児自身が自分の感情を理解し、テクニックを考えるとだけでなく、周囲が理解する上でも、有効であることを示唆している。

今回の結果を踏まえ、年少児を対象に感情理解をさらに丁寧に行うプログラムと、年長児を対象

に様々な場面に応じたより高度なスキル習得プログラムが必要であると思われた。今後は、長期的効果を含めたプログラムのさらなる検討と各年齢層に応じたプログラム内容の充実が課題である。

10. 男子の結果についてであるが、4～11歳ではすべての尺度で、12～18歳では「身体的訴え」以外の尺度すべてで PDD 群の得点が高いことが明らかとなった。「身体的訴え」は、身体にあらわれる問題を測る尺度であることをふまれば、PDD 男子は一般と比して情緒・行動の問題が全般的に顕著であると考えられる。一方女子では、4～11歳では7尺度に、12～18歳では6尺度に有意差が認められた。双方に共通して有意差があったのは、「引きこもり」「社会性の問題」「注意の問題」だった。ここから PDD 女子は、一般に比して対人関係上の問題が明らかで、一人でいることを好むなど消極的な対人関係を持つ傾向があること、注意の持続・集中が困難であることが推察される。また外向尺度では、いずれの年齢群にも有意差が認められていないため、外にあらわれる行動に関しては一般と比して差がないといえる。

性の主効果が認められたのは、外向尺度、「攻撃的行動」であった。ここから、男子は女子に比して外にあらわれる行動上の問題が目立つといえる。特に、他害や暴言といった攻撃的な行動に関して男女差が著しいことがわかる。次に、単純主効果を検討した結果、4～11歳群で男子が女子よりも得点が高かった尺度は、内向尺度、外向尺度、総得点、「不安抑うつ」、「非行的行動」、および「攻撃的行動」であった。内向尺度、外向尺度、および総得点が高いことから、4～11歳群の男子では女子と比較して、全般的な行動と情緒の問題が目立つことがわかる。「不安抑うつ」、「非行的行動」、「攻撃的行動」に性差が認められていることから、不安感やうつ傾向が高いこと、嘘をついたり悪いことを悪いと思わないなどの非行的な行動、

他害や暴言などの攻撃的行動が男子において目立つといえる。また、内向尺度、外向尺度、総得点、「不安抑うつ」、「非行的行動」、「攻撃的行動」においては、男子で12~18歳群よりも4~11歳群の得点が高いという結果が得られた。ここから、男子では幼児期・学齢期に比して思春期・青年期で情緒・行動の問題が軽減することがわかる。一方、女子ではそうした結果は認められておらず、女子では年齢によって情緒・行動の問題が変化することはないようである。

11. リラクゼーションの適用

本研究では、HFPDD にリラクゼーションを適用することが可能であり、心身の緊張が顕著に低下することが明らかにされた。ただし2日目のプログラムで実施した腹式呼吸法や10秒呼吸法を上手に行うことができない参加者が少なくなく、緊張が高まる場合もあった。3日目には、漸進性弛緩法とペアリラクゼーションを試みたが、参加者の中には覚醒が低下せず、反対に覚醒が高まる者もいた。HFPDD で腹式呼吸法や漸進性弛緩法が可能な参加者は、年齢が比較的高くて（少なくとも小学校高学年以上）、知的能力および言語能力が低い者に限られているという印象を受けた。3日目のプログラムでは、仰臥姿勢で体の部位の確認（体の各部位をゆっくりと動かす）を行った。これは催眠でリラクゼーション状態に誘導する技法を改変したものであるが、ほとんどの参加者が深いリラクゼーション状態を体験していたようである。また、その後続くイメージ誘導（楽しいことを思い浮かべる）にも良好な反応を示していた。これらの結果から、参加者の年齢や言語能力を考慮して、技法を工夫すればHFPDD に対してもリラクゼーションの適用が可能であると考えられる。

E. 結論

平成16年度：

1. 高機能自閉症における脳内セロトニン系の異常と臨床症状との関連に関する研究

高機能自閉症では健常者と比較して、大脳皮質全般、基底核、中脳、小脳に渡る広範囲の部位でセロトニントランスポーターが有意に低下していた。視床のセロトニントランスポーターの低下が強迫症状の強度と有意な相関が認められた。

2. 高機能自閉症患児における産科合併症および身体発達指標について一母子手帳と脳画像を用いた臨床研究一

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

3. 高機能広汎性発達障害にみられる感情障害に関する臨床的研究

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

4. 高機能広汎性発達障害児・者における対人交渉方略に関する研究

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

5. 高機能広汎性発達障害児におけるあいまいさの理解

高機能広汎性発達障害児群は、文章の指示のあいまいさの判断自身は、健常児と同様に可能であ

ることが示された。高機能広汎性発達障害児のあいまいさの理解の困難は、そういった論理的にあいまいかどうかの判断の困難ではなく、あいまいさの中で文脈や状況を考慮することでたぶんこうすればよいであろう判断を行うことの困難と考えられる。これは、状況をとらえずに言葉の細部に反応することで、回りとのすれ違いが生じやすい高機能広汎性発達障害児の特徴を示すものである。

6. 広汎性発達障害児における構音障害についての実態調査

広汎性発達障害児の構音障害の出現率は、一般的な機能的構音障害の発生率と比較して35%と高かった。構音障害の内容は側音化構音などの異常構音、その他発達途上にみられない誤りが多かった。年齢、知能との関連は乏しく、随意運動発達との関連も今回の検討では一定傾向はみられなかったため、今後、発声発語器官の個々の運動機能との関連などの詳細な検討等が必要と思われた。

7. 高機能広汎性発達障害児を同胞にもつきょうだいに対する意識調査

高機能広汎性発達障害児を同胞に持つきょうだいは、同胞に対する肯定的な感情と否定的な感情などを本人なりに整理し、受け止めていることが明らかになった。しかしながら、きょうだいのほとんどが親から同胞の障害についての詳しい説明を受けておらず、同胞の障害からくる問題行動についても、知識がない故により否定的な感情や疑問を持ってしまうことも明らかとなった。

8. アスペルガー症候群の子どもを持つ母親に対するリラクゼーション法の試み

自律訓練法と漸進的筋弛緩法を併用したリラクゼーション法を実施することによって、アスペルガー症候群の子どもを持つ母親の気分状態に大きな変化が生じることが観察された。特に不安や怒り、疲労、抑うつなどのネガティブな気分状態が大きく減少した。本研究では、アスペルガー症候

群の子どもを持つ母親にリラクゼーション法を習得させることが、母親を支援するための有効な手段になる可能性を示唆するものであるといえる。

9. 高機能広汎性発達障害のロールシャッハ反応—把握型を中心に—

HFPDDのロールシャッハ反応の特徴として、把握の発達の未熟さが明らかとなった。DQで捉えられなかった発達の未熟さに対して新たにカテゴリーを細分化することによって、HFPDDのロールシャッハ反応を診断面だけでなく、解釈面においても有効であると考えられた。

10. アスペルガー症候群児の母親の抑うつについて

アスペルガー症候群児の母親には抑うつ状態を呈している方が非常に多く見られた。(軽度も含めて40%、重度は約10%)。

養育における父母からのケアの乏しさが、抑うつの発症に関与していることが示唆された。また、家族機能の乏しさが、抑うつと関連していた。

これらのことから、発達臨床に関わるものは、アスペルガー症候群児・者の家族(母親)に抑うつが起こりやすいことを認識して、関わる必要がある。

加えて、他の家族の理解・援助を得ることと、心理社会的なサポートを行うことが、家族の精神的健康において、有効であると考えられた。

11. ヒスチジン血症における広汎性発達障害児の発生頻度についての研究

ヒスチジン血症70名のうち、自閉性障害が5名、アスペルガー障害が4名、特定不能の広汎性発達障害(PDD-NOS)1名診断され、一般集団に比べるとPDDの発生頻度は著しく高かった。

平成17年度:

1. faux pas testで測定した自閉症のこころの理論の障害の程度と帯状回におけるセロトニン・トラ

ンスポーターの低下は相関していた。ゆえに带状回のセロトニン・トランスポーターはこころの理論を制御する重要なメカニズムであることが示唆された。

2. 高機能自閉症の小脳において、neuroinflammation が惹起されていることが示唆された。高機能自閉症の海馬では、ドパミン神経系の機能が亢進していることが示唆され、それが高機能自閉症に認められる攻撃性亢進の病態発生に関与していることが示唆された。

3. 女性において、産科合併症の既往と高機能自閉症の発症に関連がみられた。高機能自閉症患児は、生後約 6~12 ヶ月目の頭囲、身長、体重が健常発達児より大きかった。高機能自閉症患児の全脳容積は、健常発達児よりも大きく、それは発達早期の頭囲と関連した。しかし、産科合併症とは関連しなかった。高機能自閉症の発症に環境因子が関与している可能性が指摘された。

4. これまでしばしば指摘されてきたように、高機能広汎性発達障害においても、強迫的な傾向の強さと、抑うつおよび攻撃性との関連が示唆され、少数の対象による検討ではあるが、セロトニンに関連する人格傾向の問題が背後にある可能性が示された。高機能広汎性発達障害において強迫性障害の併存は 416 名中 15 名 (3.6%) と比較的少なく、9 名が Asperger 障害であった。15 名中感情障害をも併存するものが 10 名 (67%) を占めており両者の関連が示唆された。強迫の現れ方として、現在不安型と、未来不安型とに分けられた。

5. 小学生年齢において、広汎性発達障害児も健常児と同様、予期せぬ他者の行動より、他者の認識内容の変更とその理由を推測することは可能であること、しかしその際に、PDD 児は二者関係による推測にとどまり、健常児のように三者関係による推測が困難であることが示された。

6. 名古屋市西部地域における広汎性発達障害の

有病率は 2.07% で、以前の調査と比較して激増していた。激増してきた広汎性発達障害の児に対しての発達支援体制を充実させることが急務である。

7. アスペルガー症候群児の母親には抑うつ・不安状態を呈している方が非常に多く見られた。抑うつ・不安は、家族機能の低下や精神的サポートの不足と関連した。子ども本人の抑うつや不安とは関連しなかったが、こどもの行動障害とは関連した。このことから次のようなことが言えると考えられる。アスペルガー症候群のケースに関わるとき、本人の行動障害への対処を行うとともに家族の精神的健康にも配慮することが必要である。また、他の家族の理解・援助を得ることと、心理社会的なサポートを行うことが、家族の精神的健康において、有効であると考えられる。

8. 一致色情報による促進効果は、PDD 群においては低年齢では小さいかあるいは生じない可能性や、PDD 群で同効果が生じる場合にはディストラクターに色情報が存在する場合にも同様に影響が生じるが、対照群ではディストラクターの色情報の影響が小さい可能性などが示唆された。

9. 広汎性発達障害をもつ者を犯罪被害から守るという観点からは、少なくとも危険な顔の認知に関しては、高機能者には問題ないが、高機能でない者には、危険な顔の顔の特徴などを教えることが有効であるかもしれない。

10. 広汎性発達障害をもつ者を犯罪被害から守るという観点からは、少なくとも危険な顔の認知に関しては、高機能者には問題ないが、高機能でない者には、危険な顔の顔の特徴などを教えることが有効であるかもしれない。

11. 他者の視線がもたらす性ステレオタイプ活性的傾向は、2 群間で大きく異なるものであった。高機能広汎性発達障害は、他者の視線によって性に関する知識の自動的な活性化は生じないのかもしれない。これに対して、健常成人は、他者が目

をそらすことで、他者の性とは逆の性の知識の活性化、あるいは他者の性の知識の抑制が生じるのかもしれない。今回の知見は、他者の視線によって社会的スキーマ（知識）の活性化が影響を受ける可能性を示唆したこと、さらに高機能広汎性発達障害ではそのような影響が顕著ではないことが示唆された。

平成 18 年度：

1. 高機能自閉症に末梢血血清での異常が存在することを示し、スクリーニングツールとしての有用性が示唆された。現時点でもっとも有効な自閉症の“治療”は療育的介入であり、それは早ければ早いほど効果が高い。出生時診断で得られる成果は、即座に応用可能であり、障害を持つ本人と家族、社会への貢献度が高い。

2. 出生時における父親の高年齢は、その子どもの自閉症スペクトラム障害発生リスクを高めることが分かった。これは、既知の交絡因子や第三の因子によっても説明されなかった。今回の結果を epigenetic な見地からさらに掘り下げることが必要であると示唆された。

3. 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。

4. 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。

5. 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。

6. 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。採血が困難な施設でのヒスチジン血症の「スクリーニングが可能と考えられる。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が、この点についてはさらに検討を行う必要がある。

7. PDD 児の母親の約 12%にうつ病の罹患が見られると推定された。半数は慢性化し、改善するものも含めて精神科的治療の必要性があるケースは多い。もともとのうつ病へのなりやすさ（脆弱性）があって、PDD 児本人や他の家族の問題があってストレス負荷が強くなったときに、うつ病が発症するのではないかと考えられた。発達臨床に携わるものは、広汎性発達障害の母親がうつ病になりやすいことを認識して関わる必要がある。他の家族の理解・援助を得ること、心理社会的なサポートを行うことは有効であるが、うつ病になったときには、個別に精神科的な治療が必要である。

8. 小学 1 年から中学 3 年の広汎性発達障害男児 84

名の身長と体重を測定し、肥満傾向を調査した。広汎性発達障害男児では特に中学生の年代で一般平均よりも肥満傾向児の割合が多かった。今後さらに大規模な調査と原因究明を行うことと、肥満傾向に対する対策を検討していくことが望まれる。

9. 本研究の結果から、HFPDDを対象とした感情のコントロールプログラムは、有効であることが示唆された。ただし、プログラムの効果を得るためには、各個人の発達レベルにあったプログラム内容である必要がある。よって、今後も検討を重ね、年齢・発達段階に応じたプログラムを作成し、バリエーションを増やしていく必要がある。

10. PDDにCBCLを実施し、標準化データとの比較、性の要因の検討をおこなった。標準化データとの比較において、PDD男子は一般と比して、情緒・行動の問題が全般的に顕著であること、PDD女子の場合は対人関係の問題や注意の問題が目立つことが明らかとなった。性に要因に関しては、男子は女子に比して、外にあらわれる行動、特に攻撃的な行動が顕著であることが明らかとなった。さらに、4~11歳の群の方が男女差は顕著であること、男子の場合は4~11歳の群の方が12~18歳の群よりも問題が目立つことが示唆された。

11. HFPDDに対するリラクセーションの適用可能性の検討とストレスマネジメント教育プログラムの開発の試みを行った。その結果、HFPDDにも技法を工夫することによってリラクセーションが可能であることが確認された。また、ストレスマネジメント教育のプログラムの開発にあたっては、感情表現や感情認識が苦手であることなどHFPDDの特徴をよく考慮したうえでプログラムを作成する必要があることが示された。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Torizuka T. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*.2005;57:168-75.

Ouchi Y, Yoshikawa E, Kanno T, Futatsubashi M, Sekine Y, Okada H, Torizuka T, Tanaka K. Orthostatic posture affects brain hemodynamics and metabolism in cerebrovascular disease patients with and without coronary artery disease: a positron emission tomography study. *Neuroimage*. 2005;24:70-81.

Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H, Yoshikawa E, Tsukada H, Takahashi H, Iwase M, Yamaguti K, Kuratsune H, Watanabe Y.Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport*. 2004;15:2571-4.

Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Torizuka T, Kaneko M. Activation in the premotor cortex during mental calculation in patients with Alzheimer's disease: relevance of reduction in posterior cingulate metabolism. *Neuroimage*. 2004;22:155-63.

Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, Iida A, Okazawa H, Hayashida K, Tsuyuguchi N, Ishii K, Kuwabara Y, Senda M. Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen