

る。たとえば、交通事故の12カ月後の子どもの外傷後ストレス症状は4~6週後の症状と父親のPTSDの重症度で予測されたとして、交通事故後の子どもと親の心理評価が重要との指摘がある<sup>18)</sup>。被虐待児について認知機能や行動の問題や自己意識を調べるとともに母親の精神科診断や疲労度の評価をするという多元的評価の意義を強調した報告もある<sup>19)</sup>。

適切な評価は関係者が情報を共有して連携することの基盤ともなる。小児癌の児童におけるPTSDの報告では、医療チーム内で認識や情報を共有することによって予防的介入が可能となると指摘されている<sup>20)</sup>。PTSDや虐待などにかかわる多職種チームのなかで、多側面から得られた情報を整理して方向性を明らかにすることが、児童期精神医学の重要な役割と思われる。緊急の介入に慣れた小児科医とは異なる児童精神科医の機能が求められているといえるかもしれない<sup>21)</sup>。

## 🍵 おわりに

精神医学では家族および関連する多職種との連携が重要であるが、児童期ではとくに教育とのかかわりが重要である。同時に、本稿で取り上げた発達障害、薬物療法と認知行動療法、発達の支援と回復力の増進のいずれにしても、脳機能とその発達を十分に考慮する必要がある。広い視野に立ちながら治療や介入の基盤を提示することが児童期精神医学に求められている。

\* \* \*

## 文献

- 1) 金生由紀子：児童青年精神医学とその近接領域，2006。（印刷中）
- 2) Soutullo, C. A. et al. : *Bipolar. Disord.*, 7 : 497-506, 2005.
- 3) 傳田健三・他：児童青年精神医学とその近接領域，45 : 424-436, 2004.
- 4) Newschaffer, C. J. et al. : *Pediatrics*, 115 : e277-e282, 2005.
- 5) de Bildt, A. et al. : *J. Child Psychol. Psychiatry*, 46 : 275-286, 2005.
- 6) Graetz, B. W. et al. : *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44 : 169-176, 2005.
- 7) Levy, F. et al. : *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44 : 368-376, 2005.
- 8) 鈴木 太：児童青年精神医学とその近接領域，46 : 35-48, 2005.
- 9) Croonenberghs, J. et al. : *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44 : 64-72, 2005.
- 10) Correia, F. A. G. et al. : *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44 : 748-755, 2005.
- 11) Wilens, T. et al. : *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44 : 1015-1023, 2005.
- 12) Weiss, M. et al. : *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44 : 647-655, 2005.
- 13) 夏莉郁子・他：児童青年精神医学とその近接領域，45 : 31-54, 2004.
- 14) Bernstein, G. A. et al. : *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44 : 1118-1127, 2005.
- 15) Jacqueline, M. L. et al. : *Child Psychiatry Hum. Dev.*, 36 : 113-127, 2005.
- 16) Sofronoff, K. et al. : *J. Child Psychol. Psychiatry*, 46 : 1152-1160, 2005.
- 17) 中林睦美，松本真理子：児童青年精神医学とその近接領域，44 : 425-439, 2003.
- 18) Landolt, M. A. et al. : *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 44 : 1276-1283, 2005.
- 19) 武井庸郎・他：児童青年精神医学とその近接領域，44 : 456-468, 2003.
- 20) 上別府圭子：児童青年精神医学とその近接領域，44 : 49-62, 2003.
- 21) 金生由紀子：小児内科，36 : 880-883, 2004.

### 317. 高機能広汎性発達障害

[英] high functioning pervasive developmental disorders

広汎性発達障害(Pervasive Developmental Disorders; PDD)とは、①対人的相互反応における質的な障害、②コミュニケーションの質的な障害、③行動、興味および活動の限定された反復的で常同的な様式という3つの行動症状で特徴づけられる発達障害である。自閉症(DSM-IV-TRでは自閉性障害、ICD-10では小児自閉症)は、この3つの症状が明確であり、3歳以前に発症している場合であり、PDDの中核である。PDDは3

## ◎シリーズ 精神医学用語解説 \*\*\*\*\*

つの症状の程度や経過によって分類され、DSM-IV-TRでは、自閉性障害の他に、レット障害、小児期崩壊性障害、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害(PDD Not Otherwise Specified; PDDNOS)がある。PDDNOSはICD-10の非定型自閉症を含み、発症年齢上の非定型性(3歳以降の発症)、症候上の非定型性(症状の数が基準以下)、両者の非定型性がある。

知的な遅れのない自閉症が従来考えられていたよりも多数であると認識されるにつれて、特に高機能自閉症(High Functioning Autism; HFA)と呼ばれるようになり、PDD全体についても同様に高機能という用語が使われるようになった。高機能の定義は一定せず研究者によって異なり、明確な遅れのないIQ 70以上を指す場合もあれば、正常知能の範囲であるIQ 85以上を指す場合もある。

DSM-IV-TRによるPDDの分類の中でレット障害と小児期崩壊性障害は通常は重い知的な遅れを伴うので、それ以外のカテゴリーで知的な遅れのない場合が高機能PDD(HFPDD)である。言語の発達の遅れがないことからアスペルガー障害と診断された児の中には経過中にIQが70以下になる者もいるが、アスペルガー障害であれば自動的にHFPDDとされているのではないと思われる。

最近では、PDDの頻度は1%弱くらいであり、しかも過半数が高機能であるとされ、HFPDDの頻度は少なくとも0.5%くらいである。また、HFPDDの過半数はアスペルガー障害またはHFPDDNOSであるとされる。自閉症状が非定型または軽度であり知的に遅れがないのでかつては自閉症と近縁とは考えられなかったが、実は対人的相互反応やコミュニケーションの問題を幼少時から持ち続けている人々が少なからず存在するということである。

Wingが1981年にこのような人々の存在を指摘してアスペルガー症候群という名称を使用したことをきっかけに、PDDの概念自体が広がるとともにPDDに対する社会の認知も高まって現在

に至っている<sup>3)</sup>。Wingのアスペルガー症候群は、Kannerが記載した自閉症以外のPDDにほぼ対応するので、自閉性障害の一部も含めたかなり幅広いものとなる。Asperger自身が診断したアスペルガー症候群をICD-10で診断し直すと1/4は小児自閉症となったとの報告もある。DSM-IV-TRのアスペルガー障害とWingのアスペルガー症候群とがかなり異なるのは、研究や統計を優先するか治療や支援を優先するかという基本姿勢によるところが大きいかもしれない。

HFPDDの中でHFAとアスペルガー障害との相違点を強調する報告が当初は多かったが、両者が同胞内に存在する場合のあること、成長に伴って状態像が移行する場合のあることなどから、両者は全く別個の疾患とはいえないとの考え方が一般的になってきた<sup>4)</sup>。さらに、PDDNOSと診断される者が増加して、HFAとアスペルガー障害とHFPDDNOSとの異同も検討されている。PDDNOSに異質性があり複数の群に分かれるとの報告がある一方で、コミュニケーションの特徴からHFAとアスペルガー障害とHFPDDNOSとの違いは質的でなく量的との指摘もある<sup>4)</sup>。HFPDDの分類とその意義についてはさらなる検討が必要である。

HFPDDの診断にあたっては注意欠陥/多動性障害(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; AD/HD)や学習障害との鑑別が問題になる。PDDであればAD/HDでないといわれているが、特に幼児期には大人との一対一の関係には大きな問題は見られずむしろ不注意、多動性、衝動性が目立ち、同年代の集団活動場面での対人行動などの情報を集めつつ経過を追って初めてHFPDDと確診されることがある。HFPDDと診断されても治療上はAD/HD症状にかなりの重点が置かれることもある。また、不器用(発達性協調運動障害を含む)は学習障害にしばしば伴うと同時にアスペルガー障害に特徴的とされるが、他のHFPDDでも多い。

精神科を受診するHFPDD、特に思春期以降の者では、精神科的併存症を有する場合が多い。不

## \*\*\*\*\*Psychiatric Technical Term\*\*\*\*\*

安障害、気分障害などと診断されたり、不登校や攻撃行動を呈したりする。学童期の後半以降になると、自分が周囲から浮いていたりいじめられていたりすることに気づいて自己評価が低下することが多い。相手の気持ちや状況が読み取れずに被害的となったり、過去の嫌な体験を突如として想起して興奮したりすることはしばしばあるが、統合失調症の発症はさほど多くない。触法行為についてマスコミでしばしば取り上げられるが、例えば家庭裁判所送致の少年例では2%強であり一般よりもやや多い程度という。とはいえ、理科実験のように淡々と実行するなどの全く了解不能な場合があり、社会的に注目を集める<sup>2)</sup>。

大人になってからHFPDDが疑われることがあるが、発達歴の情報を十分に収集する必要があるが、その診断は必ずしも容易ではない。了解しにくいからといって安易にHFPDDにし過ぎないと同時

に、HFPDDを含めた発達障害が基盤にある可能性も念頭に置いて発達の観点から検討することが大切である。

## 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) 十一元三：アスペルガー障害と社会行動上の問題。精神科治療学 19 : 1109-1114, 2004
- 3) 内山登紀夫, 水野 薫, 吉田友子編著：高機能自閉症・アスペルガー症候群入門。中央法規出版, 東京, 2002
- 4) Verte S, Geurts HM, Roeyers H et al : Can the Children's Communication Checklist differentiate autism spectrum subtypes? Autism 10 : 266-287, 2006

金生由紀子(東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部)

\* \* \*

## 特集 成人の高機能自閉症・アスペルガー症候群

# 大学, 職場での広汎性発達障害\*

● 佐々木 司\*\*

**Key Words :** pervasive developmental disorder, Asperger disorder, autism, university student, workplace

### はじめに

近年, 自閉症やアスペルガー障害に代表される広汎性発達障害は, 以前考えられていたよりもだいぶ頻度の高いことが示唆されている<sup>1)~3)</sup>. Hondaら<sup>4)</sup>は, 広汎性発達障害全体の頻度は1%近くに達すると報告しており, またConstantino & Todd(2003)は, Social Responsiveness Scaleを用いて7~15歳の一般の双生児788組を調べた結果, 男子では1.4%, 女子でも0.3%で, そのスコアが特定不能の広汎性発達障害(pervasive developmental disorder not otherwise specified)のレベル以上に達していたと報告している<sup>3)</sup>. また自閉症など, これまで注目されてきた狭義の広汎性発達障害と異なり, 広い範囲でのspectrum障害として捉えれば, 広汎性発達障害児の半数近くは目立った知能低下を伴わないことが示唆されている<sup>1)</sup>. とくに知能が標準よりも高い場合などは, 保育園, 学校教育の段階では, 周りからは少々変わっているが「個性」の範囲とみられ, 本人もうまく溶け込めない感じなどもちながらもそれなりに適応し, 問題が表面化することなく大学, 就職まで至る例があるのではないかと思われる。

また, 主に成人を対象とする一般的な精神科臨床現場では, うつや強迫症状, 精神病症状が問題となって受診するが, どうも典型例とは異なる変わった印象の患者を以前からしばしば経験してきた。たとえば, うつ症状を主訴に受診しながら, どうも話のかみ合いや接触が不思議で「変わった」印象を受ける患者, 強迫症状で受診する患者で対応全体に妙な杓子定規さがある, それを強迫的といえばその通りであるが, 何か妙な印象を受ける患者などである。前者の場合など, しばらくフォローしながら話を聞いていると, 職場や学校での患者の行動の不適切・奇妙さそのものが呼び水となり持続的ストレスとなって, 症状の悪化や持続に働いていることに気づくことがある。また, 精神病症状らしき症状を伴って受診する患者では, どうも判然としないが自生思考や幻聴らしいので, 抗精神病薬を投与してみたが思ったほど効果がなく, 自分で中断しても, とくに悪化もしないといった例に遭遇することもある。このような例は, 以前ならschizoid personality disorderの人にうつ症状や強迫症状が出現したもの, あるいはschizotypal personality disorderの人で精神病症状が本格化したものなどとして扱われがちであった。しかし最近では, 広汎性発達障害概念の精神科医師への普及とともに, アスペルガー障害の不適応に伴って出現した諸々の精神症状として診ることが増えているようである。診断には流行りすぎた

\* Pervasive developmental disorder in colleges, universities and workplaces of Japan.

\*\* Tsukasa SASAKI, M.D., Ph.D.: 東京大学保健センター(☎113-8655 東京都文京区本郷7-3-1); Health Service Center, University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan.

れがあり、このような例をすべて広汎性発達障害として片づけてよいかは十分に検討する必要はあるが、少なくとも新しい視点をもたらした点で有益なことと考えられる。筆者自身、先の「自生思考」や「幻聴」も、今考えると統合失調症にみられるような典型的幻聴ではなく、アスペルガー障害患者にみられる空想への没入<sup>2)</sup>が含まれていたのではないと思われる。最近、統合失調症と診断・紹介された複数の例を、アスペルガー障害に幻覚妄想を伴ったものと診断し直した症例報告もみられるが、この場合も、「幻覚妄想」は一時的、断片的、状況依存的で、拡散も体系化もしなかったとしている<sup>5)</sup>。

## 大学での不適応

前述の点から考えると、大学や職場など通常の社会組織で活躍している人々の中にも、実際には広汎性発達障害者が少なからず含まれている可能性が推測される。そのような例をsystematicに調査した研究報告は少なくともわが国ではまだみられないようであるが、症例レベルはいくつか報告されており、最近では職場での不適応から成人後にアスペルガー障害と診断された中村ら(2005)の3例などがある<sup>6)</sup>。筆者自身も、抑うつその他の問題で受診した学生・社会人の中に、広汎性発達障害のspectrumに入ると考えられる例を複数経験してきた。筆者の職場の性格上、とくに経験の多い学生での例とパターンについて以下に述べたい。

### 1. 4年生での問題表面化

大学ごとに多少違いはあるが、多くの大学では3年生までは教室での講義とテスト(またはレポート)が学業の中心である。これが4年生および大学院になると、まず研究室(文系ではゼミなど)に配属され、学位論文のための実験やゼミ発表、ならびに論文の執筆が課題の中心となることが多い。

いふならば、3年生までの作業は、与えられた知識・理論とそれに関連する課題に対する解答を紙の上で行うことであり、専門性の高さを除けば質的には小学校から高校まで慣れ親しんだ作業と同じことをこなせばよいのである。また、

クラスは高校までと同じ数十人規模のことが多いが、クラスのメンバーがいつも一緒にいるわけではないから、高校までと違って同級生同士の付き合いを半ば強要されることもない。それが4年生になって研究室やゼミに配属されると状況は一変する。まず要求される作業は、作業課題を自分で設定するところから始まる。また、設定した課題に対する答えは、それまでのように紙の上で考えて短時間で得られるものではない。自分でいろいろな情報や道具を揃え、その扱いを新たに習熟することを要求される。その際、理系では作業の「器用さ」や「緻密さ」、ミスのなさを要求されることもしばしばである。また、最終段階の論文作成でも、読み手に理解されかつ読み手を説得できる文章を、大規模かつ複雑な構成で執筆することがしばしば要求される。すなわち、これまで慣れ親しんだものはまったく異質の作業を、新たに短期間のうちに遂行することを求められるわけである。これは、同じことの反復にこだわり、新しいものへの適応を苦手とする広汎性発達障害のスペクトラムにある学生にとってはきわめて不得手な状況である。作業の器用さ・緻密さ、読み手の立場に立った文章の執筆、全体構成のまとめといったことも、広汎性発達障害の学生がまさに苦手とすることである。

作業内容ばかりでなく、対人関係の面でも4年生以後は広汎性発達障害の学生には不得手な状況となる。すなわち、3年生までは対人関係の希薄な状況で過ごしていたのが、4年生からは研究室やゼミに所属する特定の学生や教員と、研究室という限られた空間でいつも顔を突き合わせることになる。人間関係の密な状況に置かれるわけである。また、研究室の中には、コンピューターの騒音のすぐ隣での作業を強いられるような物理的環境の劣悪なところもあり、広汎性発達障害でしばしばみられる感覚過敏な学生にとっては、耐えがたい環境となっている場合もある。

これらの環境や状況の変化から、それまで明らかな困難なく進学・進級してきた学生も、4年生以後、大きな問題に直面することがある。これは大学院に進学した場合も同様である。これ

らについて具体的イメージをつかみやすいように、症例の形で示す(=細部を改変した複数例の合成である)。

「子供の頃から忘れ物や不注意ミスが多かった。友達は少なく、同級生の名前をなかなか覚えられないなどのエピソードがあった。学業成績は優秀で、現役で大学入学、留年もなく進級した。4年生になって、情報収集をしないまま研究室の希望を出し、不人気で誰も入りたがらない研究室にただ一人配属となった。研究基礎手技の練習開始後から、危険なケアレスミスが多く、また、教員が何度注意しても同じ基本的間違いを繰り返すため、無視されたと思った教員の強い不興を買った。会話もちぐはぐで、諸々の日常的知識も欠如しており、指導教員は精神障害を疑って精神科受診を指示した。本人は、とくに抵抗なく飄々とした様子で受診した。」

ここで描いた例の場合、研究室での人間関係は指導教員との1対1のみで、広汎性発達障害の学生にはむしろ対処しやすい状況とも考えられる。ただし、相手が温厚な教員ならよいが、不人気でどの学生も選ばないような研究室に配属されてしまうと、かえってストレスの高い環境となってしまう。また、普通の学生なら誰でも行う情報収集をしないというのは、交友関係が乏しく、かつ不注意で気がまわりにくい広汎性発達障害の特徴を反映した現象と考えられる。

なお、広汎性発達障害の学生がすべて4年生や大学院生ですぐに困難に直面するわけではない。実験や研究材料集めは何とかこなすが、論文執筆の段階で壁にあたる例もある。障害がごく軽かったり、あるいは選んだ分野によっては、さほど大きな問題なく卒業・修了していく学生もいる。中村ら(2005)の症例もそうであるが<sup>56)</sup>、たとえば、情報科学(コンピューター)や数学の分野などは、同じ理科系でも実験系の分野とは作業の質に異なる面が多く、もともとそれらの作業や課題を好み得意とする学生にとっては過ごしやすい分野かも知れない。ちなみに、Baron-Cohenら(2001)が行った調査<sup>7)</sup>では、数学オリンピックのwinnerはAutism-spectrum Quotient (AQ, 日本語版あり<sup>8)</sup>)で測った自閉症傾向が文

系の大学生より有意に高く、かつ大学ではほとんどが数学やその他の科学を専攻していた。知能のきわめて高いことが前提であるが、広汎性発達障害では数学などの理数系への親和性と適応が高いのかも知れない。

## 2. 入学後間もなくの不適応

4年生以後に不適応となる学生より診療経験は少ないが、中にはそれ以前、とくに入学後まもなくから不適応が表面化する広汎性発達障害の学生もみられる。ある学生の場合、クラスに溶け込めない、というのが主な悩みであった。大学の場合、高校までと違って担任教師は実質的に存在せず、「自分の教室」の同じ座席で、同じメンバーと過ごす、ということがなくなるので、クラスの仲間に半自動的に組み込んでもらうということがなくなる。自然と仲間に組み込まれるということがないため、広汎性発達障害でも対人希求性の高い学生にとっては、高校のときよりも「溶け込みにくく」、「いづらい」状況となる場合がある。

## 職場での不適応

何事もなく、あるいは問題を抱えながらも何とか無事に大学・大学院を卒業・修了した学生の次の難関は就職である。最近では単にどこの大学を出ているからということだけでは就職は難しくなっており、筆者の勤務する大学の一般の学生でも就職活動に苦戦する者は少なくない。精神疾患で治療を受けている学生ではなおさらのことである。筆者自身は、広汎性発達障害スペクトラムの学生を就職活動の時期までフォローした経験はまだ多くないが、いずれも就職活動では苦勞をしている。最近の就職活動は、自己アピール文の作文から始まり、何回かの面接で終わるが、そのいずれも障害の学生は苦手とするところである。公務員を目指して筆記試験に合格した学生も、省庁訪問の面接で落とされるようである。ただし、中村ら<sup>6)</sup>も述べているが、専門技術を身につけている場合には比較的強く、コンピューターのシステムエンジニアとして採用されたケースは筆者も経験している。

うまく就職できても、周りとのやり取りがチ

グハグであったり、ケアレスミスが多いなどで職場で問題となることが多いようである。企業の健康管理室で人事部から話を聞いていると、上司や先輩の後ろについていられる最初のうちは、「変わった人」、「困った人」程度で済まされるが、入社10年も経って一人前の社員としてのふるまいが求められるようになると、だんだんと問題が表に出てくるようである。自分で決断しなくてはならない状況に置かれたり、顧客との対応をひき受ける立場に立たされると、判断ミスによる損失や顧客からのクレームがビジネス全体に影響を与えることもあって、とくに問題視されるようである。また、許容力の小さな企業では、短期間で解雇される可能性も高くなる。

### 適応へのサポート

われわれにとって大きな課題は、このような学生・会社員の大学や会社での適応をいかにサポートするかである。このためには広汎性発達障害の人達の特徴を短所と長所と合わせてよく把握するとともに、達成を要求されている課題、あるいはその大学や会社で選択可能な作業の内容と特徴を十分把握しておく必要があると考えられる。具体的に確立された方法はまだまだ少ないのかもしれないが、大学や仕事の選択も含めた適応サポート方法について触れた文献も出てきているようである<sup>9)</sup>。

引用した文献<sup>9)</sup>では、優れた記憶力や学問的才能(=特定の分野に限られる場合もあるが)、あるいは視覚的思考の活用などについて述べられている。また、大学生活に関しては、適切な分野での講義選択や時間割計画の工夫、担当教員の選択、配慮の要請、締め切り期限監視などの重要性について述べられている。筆者の限られた経験からも、大学・大学院での適切な分野と担当教員の選択は重要と思われる。不器用な学生が、たとえば生物系実験の細かく膨大な作業を強いられるとしばしば悲惨な結果に終わる、などである。担当教員も、できるだけ学生の特徴を理解し受け入れてくれる柔軟性のある人を選ぶことが望まれる。昨今大学でもメンタルヘルスに対する理解の重要性は叫ばれているが、

教員の性格によっては実質的にどうしても受け入れられない場合もあるためである。締め切り監視を含めたスケジュール管理も重要である。これはレポート提出期限のチェックなどもさることながら、学位論文のための研究遂行と論文作成にはとくに重要である。これらの作業はいずれも長丁場で、かつ作業がいくつもの段階に分かれている。作業にはどのようなステップがあって、今は何をすべきか、その次は何をすべきかを具体的に書き出させることが、秩序立った計画を立てて実行することが困難な学生、あるいはうっかり忘れの多い学生にとっては、非常に役立つことがある。またその際、しっかりしたノートを購入させ継続的に使わせること、文章に仕立てるのが苦手な学生には箇条書きにさせることなどが役立つ。整理下手な学生が多いので、ルーズリーフなどは散逸するおそれがあり避けた方がよいようである。スケジュールをパソコン上に書いて済ませようとする学生もいるが、必要な時にすぐみれないことと、印刷してもルーズリーフ同様散逸するおそれが高いので、ノートを利用させている。これらを書いても必要な作業からそれてしまう学生には、今日の作業を大きく短く書いて、机の目の前に貼っておくことが役立つ場合もあった。また教員には、これらの学生と交流する際には、会話によるやりとりよりもメールを含め文字による交流の方がしばしば通りがよいこと<sup>2)</sup>などを伝えている。

このように書いたものの、いずれも個々のケースでの試行錯誤のレベルであり、経験を重ねて検証・確立していく必要がある。なお、大学・研究室への適応を高めること、また、研究を遂行させ学位取得を成功させることは、就職などその先のステップへの必要条件であるとともに、職業社会に踏み出してから仕事を無事に遂行するスキルを身につけるといっても重要と思われる。

### おわりに

希望者全入学の時代を迎えて、これからは大学にも大学院にも、より多くの広汎性発達障害の学生を迎えることになると思われる。このよ



うな学生の特徴を見極め、効果的なサポート方法を確立することは、今後の急務と考えられる。また、そこで確立した方法は会社など職場における広汎性発達障害の人達の適応サポートにも大きく役立つものと思われる。

### 文 献

- 1) Honda H, Shimizu Y, Misumi K, et al. Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. *Br J Psychiatry* 2004 ; 169 : 228-35.
- 2) 杉山登志郎. Asperger症候群. In : 山崎晃資, 牛島定信, 栗田 廣, ほか・編. 現代児童青年精神医学. 大阪 : 永井書店 ; 2002. p.137-44.
- 3) Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population : A twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 524-30.
- 4) Honda H, Shimizu Y, Imai M, et al. Cumulative incidence of childhood autism : a total population study of better accuracy and precision. *Dev Med Child Neurol* 2005 ; 47 : 10-8.
- 5) 吉川領一. 統合失調症と診断されたアスペルガー症候群の6症例. *臨床精神医学* 2005 ; 34 : 1245-52.
- 6) 中村晃士, 小野和哉, 山内美和子. ほか. 職場不適應にて明らかとなった成人高機能広汎性発達障害症例—アスペルガー障害の社会適應をめぐる—. *臨床精神医学* 2005 ; 34 : 1279-86.
- 7) Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, et al. The autism-spectrum quotient (AQ) : evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord* 2001 ; 31 : 5-17.
- 8) 栗田 広, 長田洋和, 小山智典, ほか. 自閉症スペクトラム指数日本版(AQ-J)信頼性と妥当性. *臨床精神医学* 2003 ; 32 : 1235-40.
- 9) Ozonoff S, Dawson G, McPartland J. A parent's guide to Asperger syndrome and high-functioning autism. Guilford Press ; 2000. [田中康雄, 佐藤美奈子・訳. みんなで学ぶ. アスペルガー症候群と高機能自閉症. 東京 : 星和書店 ; 2004.]

\* \* \*



## 広汎性発達障害の臨床疫学

佐々木 司

### Key Words

広汎性発達障害 (pervasive developmental disorder), 自閉症 (autism), アスペルガー障害 (Asperger's disorder), 遺伝 (genetics), 環境要因 (environmental factors)

### 1 はじめに

広汎性発達障害は自閉症を代表格とする、乳幼児期から始まる発達障害である。対人相互交流の障害とともに、興味対象や活動の幅の狭さ、決まったパターンへのこだわりなどが基本的症状としてみられる。自閉症では、これに言語によるコミュニケーション機能の障害が加わり、アスペルガー障害ではそれを伴わないものと定義される<sup>2)</sup>。定義以外の違いとしては、自閉症では知能の障害を伴うことが多いが、それに比べるとアスペルガー障害では知能障害の軽い(あるいは認めない)例が多いことが知られる。なお自閉症とアスペルガー障害は、1940年代前半に米国の精神科医Kannerとオーストリアの小児科医Aspergerによってそれぞれ報告されたが<sup>3,20)</sup>、当初世界的にはKannerの報告が主に注目され研究が進められた。その後、1980年代に入り英国の自閉症研究者Wingは疫学研究を進める中で、自閉症の基準を部分的に満たす児童が基準を完全に満たす児童よりもはるかに多く

存在し、そのうち言語障害の軽微な一群がかつてAspergerが記述した症例とよく一致することを見いだした<sup>21)</sup>。この「再発見」以後、自閉症が単独の疾患ではなく、アスペルガー障害など、より軽症の部分的障害を裾野に持つ連続した障害群(=広汎性発達障害)の一部であると考えられるようになった。DSM-IVの広汎性発達障害の分類では、自閉症 (Autistic Disorder)、アスペルガー障害の他に、Rett症候群、小児崩壊性障害 (Childhood Disintegrative Disorder)、それ以外、が含まれる。しかし、頻度から考えて広汎性発達障害の中心は自閉症とアスペルガー障害であるので、本稿ではこの2つを中心に述べる。

### 2 遺伝的要因

自閉症の原因に関しては、多くの家族研究、特に双生児研究から遺伝的要因の関与が極めて強いことが明らかにされている。一卵性双生児では発病一致率が70%および90%程度と極めて高い値が報告されているが<sup>5,12)</sup>、これらの研究における二卵性双生児での一致率は0%であった。この結果は、自閉症では遺伝的要因の関与が極めて高いこととともに、多くの場合自閉症が単一遺伝子による疾患ではなく、複数の遺

Clinical epidemiology of pervasive developmental disorder

SASAKI Tsukasa 東京大学保健センター [〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1]

伝子が発病に関与すること (oligogenic または polygenic) を示唆している。この2つの以外に Ritvoら<sup>29)</sup> は、一卵性双生児で95%、二卵性双生児で24%と、極めて高い一致率 (=特に二卵性双生児) を報告したが、これは対象が広告により集められたことによる bias を反映している可能性がある。一方、自閉症患者の通常の同胞での有病率は1~6%と報告され<sup>4,6,8,12,23,28,36)</sup>、Szatmariらの計算では、これらの家族研究を組み合わせると平均2.2%であった<sup>29)</sup>。二卵性双生児の2つの研究における0%はサンプル規模による問題があると思われるので、これらの研究結果は、二卵性双生児に一致率と通常の患者同胞での有病率にはあまり差がないことを示すと考えられる。双生児としての (通常の同胞との関係に比べての) 環境的要因の共有の影響は遺伝的要因の影響に比べれば小さいと考えられる。ここで注意しておくべきことは、これら双生児の発病一致率、同胞の有病率は、診断基準を広くとればより高い値が得られるという点である。最近では、アスペルガー症候群など比較的障害の軽い広汎性発達障害まで含めると、重症度の違いを除けば一卵性双生児の不一致例はほとんどいないということまでいわれ始めている。実際に筆者らが研究協力者をリクルートした経験でも、「自閉症」の有無では不一致例は存在したが、「広汎性発達障害」の有無で考えると一卵性双生児では完全な不一致例には遭遇していない。

なお、実際にどのような遺伝子が関与しているのかについては、DNAメチル化制御に関連するMECP2遺伝子(X染色体上に位置)の異常が同定されている Rett症候群を除けばほとんど同定には至っていない。X染色体上のNeurologin-3, -4遺伝子の変異と自閉症発症とがlinkする家系の報告はあるが<sup>19)</sup>、このような家系は今のところ例外的存在と考えられている。これまで連鎖研究の結果からは、2番染色体長腕、7番染色体などいくつかの染色体領域が候補領域としてあげられている<sup>19)</sup>。また染色体異常

の研究からは Angelman 症候群 (および Prader-Willi 症候群) と関連する15番長腕領域が注目されている<sup>11,25)</sup>。また、Rett症候群 (=女子のみ報告されている) のような例外を除けば、広汎性発達障害では明らかに女子よりも男子に多くみられるが、これも原因を考えるうえで大切な手がかりである。

### 3 頻度

自閉症の頻度 (罹病率) は以前は1万人あたり4~5人と考えられていたが、近年はこれよりはるかに高い値が報告されており、Chakrabarti and Fombonneによれば自閉症 (Autistic Disorder) で1万人あたり15~20人とされ、さらに広く定義された自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder; ASD) ではこれが1万人中50人程度に達するとしている<sup>10)</sup>。また最近では、自閉症で1万人あたり20人以上、広汎性発達障害全体では1%以上に達するとの報告も一部ではみられる<sup>10)</sup>。

このように報告される頻度が近年著しく増加した理由はどのように考えるべきであろうか。広汎性発達障害の臨床を専門とする杉山らのグループは、Wing<sup>30)</sup> が述べたように、高機能の症例が臨床場面で正確に診断されてこなかったことも関与している可能性はあるが、それだけでは、これほどの増加は説明できないと論じている。

一般に疾患の罹患頻度が増減する理由としてまず考えるべきことは、発病に関与する環境的要因の変化である。先に述べたように自閉症では双生児の発病一致率が一卵性では極めて高く (=自閉症のみでなく比較的軽症のアスペルガー障害を含めて発病の定義を広くとれば100%近くなる)、また二卵性との差が極めて大きい。かつ二卵性双生児の発病一致率は発病者の通常の同胞における発病割合とあまり差がない。このことは発病がほぼ遺伝的要因のみで決定され、環境的要因の関与の余地がほとんどないよ

うな印象を与えるかもしれないが、それは必ずしも正しくない。もともと一卵性双生児での一致率が100%近ければ、さらに環境的な発病促進要因が加わっても一致率は100%近くのまま変わりようがなく、population全体に影響するような環境的要因が加わって自閉症の頻度が増加することは十分にあり得ることである。

ではどのような環境的要因が候補としてあげられるかといえば、自閉症や広汎性発達障害が乳幼児期には発病することを考えると、出生以前の要因、あるいは出生後早期の要因である。また発症の増加がここ20年余りの間に起きたものであれば、その頃から段々と増加している要因が疑わしい。候補として考えられるのは、①ここ20～30年の間に母胎や新生児が新たに摂取するようになった、または摂取が増加した物質、がまず考えられる。他には②多胎の増加など産科関連の問題、③睡眠時間の極端な減少など生活の急激な変化、などである。①としては、具体的にはサリドマイドやバルプロ酸などの薬剤、環境ホルモンなどの例がある。前者のうちサリドマイドは短肢症の原因となるよりも早期の胎生20～24日に投与された児で自閉症を起こすことが知られている<sup>24)</sup>。サリドマイドは使用中止されてからすでに久しいが、現在も使われている薬剤としてはバルプロ酸が、動物実験でヒトの20～24日に相当する胎生早期の摂取で、動眼神経や顔面神経などの脳神経核への影響、小脳虫部のプルキンエ細胞減少をもたらし、行動学的にも自閉症と相同的な変化の生ずることが知られている<sup>24)</sup>。またPCB汚染されたミシガン湖の魚を摂取した母親から生まれた子どものIQが低下したとの報告がある<sup>16)</sup>。PCBは使用制限されているが、食物連鎖により残存物質が摂取される可能性は残っている。同じように環境ホルモン様の作用をする物質の中にはPCBのような汚染物質のほか、ビスフェノールAのように食器などとして多量に利用されている物質もあり、胎生期の投与がさまざまな行動異常を示すことが動物実験では知られてい

る。この他3種混合ワクチンに使用されたチメロサル(有機水銀)の関与が疑われたことがあるが、こちらはその後の調査では関与を否定する報告が多い<sup>25)</sup>。

双生児を中心とする多胎は、出生体重の減少など胎児への負担が大きく、発達障害や成人後の精神障害の危険要候補と考えられる。近年、人工授精(産科的操作による妊娠)の増加から多胎の出生数は増加しており、児のその後の発達への影響が気になるところである。特にICSI(Intracytoplasmic Sperm Injection)などの産科的操作では*de novo*の染色体変化が増加するとの報告も一部にあり<sup>26)</sup>、気がかりな点である。自閉症に関しては、Greenbergら<sup>14)</sup>、Betancurら<sup>7)</sup>が、罹患同胞対の中で双生児の占める割合が予測される割合より有意に高いことを報告した。このことは自閉症でも双胎(多胎)が危険要因の1つであることを示唆しており、近年の多胎の増加も自閉症・広汎性発達障害の増加に一部関与している可能性も考えられる。しかしその後、双胎と自閉症との関連を否定する報告もあり<sup>15)</sup>、現段階では結論は得られていない。

近年、日本を含めた先進国の生活は大きく変化している。睡眠時間についても、わが国ではこの40年間で平均1時間以上減少しており、またシフトワークや24時間店舗の広がりにより生活時間帯はこれまで経験されることがないほどに不規則化している。しかも、これらの現象は成人のみでなく発達段階にある幼児・小児にまで広がっている。いまだ証拠も研究も乏しいが、このような生活変化が母胎内から出生後をとおして脳の発達にどのような影響を与えているかは重要な問題である。広汎性発達障害そのものの増加には影響していなくても、本人や周囲の人達の精神状態に影響して(=苛立ちやすささせる、余裕のない状態にさせるなどして)、発達障害の人たちの行動上の問題を顕在化させているといった影響はないだろうか。今の段階では全くspeculationであるが、気になる点である。

#### 4 自閉症スペクトラムの拡大： 軽症例をどう考えるか

先に述べたが、広汎性発達障害ではもともと、言語機能に障害があり多くの場合知能低下を伴う「自閉症」が注目され治療・研究の対象とされてきた。しかし、軽症のアスペルガー障害のように言語の障害も目立たず、また知能低下をほとんど伴わない例や、場合によっては非常に高い知能を有する例もあることが明らかになるにつれ、自閉症も「自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders)」(あるいは「広汎性発達障害」という連続性のある大きな群の一部として考えられるようになった。

しかし臨床においてはとにかく研究を進める立場からは、このように「スペクトラム障害」としてまとめてしまう場合に、気をつけるべき点がある。第1は、病気の原因を検討するうえで、知能障害がなく明らかな言語コミュニケーションも見られないような軽症広汎性発達障害と古典的な自閉症との関係をどのように考えるかである。基礎的障害として対人相互交流の障害(および興味の限局や常同性・こだわり)が共通しているとしても、知能障害や言語機能発達の障害など「他の障害」を伴う場合には、「別の原因がさらに加わっている」か、あるいは「別の原因による可能性もある」とまず考えてみるべきだろう。自閉症児の親族に自閉症に近似した特徴のみられることがしばしばあり、親が軽症アスペルガー障害と診断できる場合もときどきある。遺伝子研究でいうとこの場合、親の持っている遺伝的背景に、さらにいくつかのゲノム上の特徴が加わって子どもの自閉症が生じたと考えることも可能だが、自閉症の子供の親が必ずしもアスペルガー障害ではないので、両者が全く独立した(=異なる)ゲノム上の問題から生ずる、という可能性も否定はできない。したがって、同じ「スペクトラム障害」とはいつても、従来からの自閉症と軽症のアスペルガー障害とは、家族内発症例を除けば別々

に解析するのが妥当と思われる。遺伝子以外の研究でも同様であろう。また実際の生活障害を考えると、知的障害を伴う自閉症は最も障害が深刻である。仮にその親に軽症のアスペルガー障害があった場合でもそれなりの社会生活を送れることを考えれば、障害の強い自閉症の原因が軽症のアスペルガー障害とどう違うかを明らかにすることは、重要な意義を持つと考えられる。

自閉症スペクトラムの概念が軽症例へと拡大して生ずるもう1つの課題は、どこまでを「広汎性発達障害」「アスペルガー」とするかである。自閉症児の親族には、対人交流や興味・活動に自閉症的特徴を持った人がしばしば見られるようだが、それをどこまでも広げていってしまうと、かつて一部に統合失調症で見られたように、素人には「何でもかんでもアスペルガー」となりかねない。また統合失調症型人格障害との区別が曖昧となる。杉山らが指摘するように、高機能の広汎性発達障害は機械的に診断基準を用いると統合失調症型人格障害の診断基準をしばしば満たすことになる<sup>2)</sup>。そもそも統合失調症型人格障害という診断も曖昧なものであるが、どう線引きするのか、あるいはできない部分、overlapする部分があるのか、といった点を明確にしておかないと、少なくとも小児を専門としない一般の精神科医の間では混乱が生じかねない。重要な課題と考えられる。

#### 文献

- 1) 明礪光宣, 吉橋由香, 杉山登志郎: 自閉症研究の現状と展望. 脳と精神の医学 16: 5-16, 2005
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Criteria for Mental Disorders. IV th Version.
- 3) Asperger H: Autistische Psychopathen im Kindesalter. Arch Psychiatr 177: 76-137, 1944
- 4) August GJ, Stewart MA, Tsai L: The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. Br J Psychiatr 138: 416-422, 1981
- 5) Baily A, LeCouteur A, Gottesman I et al: Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British

- twin study. *Psychol Med* 25 : 63-77, 1995
- 6) Baird TD, August GJ : Familial heterogeneity in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 15 : 315-321, 1985
  - 7) Betancur C, Leboyer M, Gillberg C : Increased rate of twins among affected sibling pairs with autism. *Am J Hum Genet* 70 : 1381-1383, 2002
  - 8) Bolton P, Macdonald H, Pickles A et al : A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 35 : 877-900, 1994
  - 9) Bonduelle M, Van Assche E, Joris H et al : Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 17 : 2600-2614, 2002
  - 10) Chakrabarti S, Fombonne E : Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 285 : 3141-3142, 2001
  - 11) Cook EH Jr, Lindgren V, Leventhal BL et al : Autism or atypical autism in maternally but not parentally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 60 : 928-934, 1997
  - 12) Folstein SE, Rosen-sheidley B : Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* 2 : 943-955, 2001
  - 13) Gillberg C, Gillberg IC, Steffenburg S : Siblings and parents of children with autism: a controlled population-based study. *Dev Med Child Neurol* 34 : 389-398, 1992
  - 14) Greenberg DA, Hodge SE, Sowinski J et al : Excess of twins among affected sibling pairs with autism: implications for the etiology of autism. *Am J Hum Genet* 69 : 1062-1067, 2001
  - 15) Hailmayer J, Glasson EJ, Bower C et al : On the twin risk in autism. *Am J Hum Genet* 71 : 941-946, 2002
  - 16) Honda H, Shimizu Y, Imai M et al : Cumulative incidence of childhood autism: a total population study of better accuracy and precision. *Dev Med Child Neurol* 47 : 10-18, 2005
  - 17) International Genetic Study of Autism Consortium: A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q and 16p. *Am J Hum Genet* 69 : 570-581, 2001
  - 18) Jacobson J, Jacobson SW : Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated bisphenyls in utero. *New Eng J Med* 335 : 783-789, 1996
  - 19) Jamain S, Quach H, Betancur C et al : Paris Autism Research International Sibpair Study. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat. Genetics* 34 : 27-29, 2003
  - 20) Kanner L : Autistic disturbance of affective contact. *Nervous Child* 2 : 217-250, 1943
  - 21) Madsen K, Lauritzen MB, Pedersen CB et al : Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 112 : 604-606, 2003
  - 22) Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A et al : Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of affected twins. *Am J Psychiatry* 142 : 74-77, 1985
  - 23) Ritvo ER, Jorde LB, Mason-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
  - 24) Schneider T, Labuz D, Przewtocki R : Nociceptive changes in rats after prenatal exposure to valproic acid: animal model of autism. *Neuropsychopharmacol* 30 : 80-89, 2004
  - 25) Schroeter PJ, Phelan MC, Michaelis RC et al : Autism and maternally derived aberrations of chromosomes 15q. *Am J Med Genet* 76 : 327-336, 1998
  - 26) Stromland K, Nordin V, Miller M et al : Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Developmental Med Child Neurol* 36 : 351-356, 1994
  - 27) 杉山登志郎 : 自閉症の体験世界 : 高機能自閉症の臨床研究から。小児の精神と神経 40 : 88-100, 2000
  - 28) Szatmari P, Jones MB, Toff L et al : Lack of cognitive impairment in first-degree relatives of children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32 : 1264-1273, 1993
  - 29) Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum L et al : Genetics of autism: overview and new directions. *J Autism Dev Disord* 28 : 351-368, 1998
  - 30) Tsai L, Stewart MA, August G : Implication on sex differences in the familial transmission of infantile autism. *J Autism Dev Disord* 11 : 165-173, 1981
  - 31) Wing L : Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med* 11 : 115-129, 1981
  - 32) Wing L : The autistic spectrum: a guide for parents and Professional. Constable, London, 1996

シンポジウム：児童・小児精神医学の生物学

## トウ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

トウレット症候群 (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て滑らかで

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<sup>1)</sup>。

## 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<sup>20)</sup>。

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<sup>36)</sup>。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<sup>40)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>32)</sup>。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<sup>32)</sup>、小児 OCD 患者の第一度親族における TS の頻度が高いこと<sup>25)</sup>、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<sup>33)</sup>、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<sup>32)</sup>。

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<sup>21)</sup> (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<sup>21</sup>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<sup>13) 31) 32)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>45)</sup>、メンデル遺伝は否定的であるという報告<sup>37)</sup>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<sup>9)</sup>。しかし、その後、連鎖解析でDRD2との連鎖が否定され<sup>2)</sup>、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<sup>16)</sup>。

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<sup>30)</sup>。

### (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との関連を認めたとの報告がされた<sup>14)</sup>。その後、連鎖解析<sup>2)</sup>でも関連研究<sup>16)</sup>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によつて、7回VNTRとTSとの関連を認めたと再び報告された<sup>11)</sup>。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<sup>8)</sup>。

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<sup>29)</sup>。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の併発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<sup>17)</sup>。

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<sup>41)</sup>、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<sup>9)</sup>、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<sup>18)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>26)</sup>。

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D7S1515

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<sup>35)</sup>。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<sup>12)</sup>。

### (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:p21p23)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<sup>43)</sup>。

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の間に切断点の確認された<sup>7)</sup>。

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<sup>40)</sup>。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4.7Mbであったとの報告もあり<sup>9)</sup>、

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<sup>42)</sup>。

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<sup>24)</sup>。

#### (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<sup>3)</sup>。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<sup>38)</sup>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<sup>28)</sup>。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<sup>10)</sup>。

アフリカーナについては、先行研究<sup>38)</sup>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<sup>39)</sup>。

#### (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<sup>23)</sup>。

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<sup>46)</sup>。

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<sup>30)</sup>。

### 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					