

これらの知見を再考する必要があると思われる。

その一例としてあげられるのが、ASDのWeak central coherence (以下WCC)の影響である。ASD児は、感覚器官を通して得られる情報を個々に処理することは可能であるが、それらを統合して高次の意味を構築することに特異性があると考えられている (Frith, 1989/2003; Happé, 1994)。対人距離の調整という非言語的コミュニケーション行動には、他者の特定、過去の記憶から他者との関係性を参照・照合、社会的状況の把握、そして自分の行動の決定という複雑な情報処理・統合が含まれている。それらは時間とともに変動していくために、このプロセスがコミュニケーション場面において同時的に行われる必要がある。ASDのWCCを考慮すると、短い対人距離や少ない対人距離帯域の変動は、このプロセス自体の遅延もしくは誤処理の結果が反映されている可能性がある。特に②に示したように、知的能力は、対人距離の調整に影響をもたらしている (Burgess, 1981; 山田・今塩屋, 2001)。

また、実行機能 (Executive function) の障害 (Ozonoff, 1994) も少なからず影響があると思われる。すなわち、対人場面に直面したとき、接近—回避という反応の抑制コントロールや衝動性の統制が困難であるために、①や④という行動特徴を示している可能性である。近年では、ASDの実行機能障害仮説として、脳の機能的障害が脳機能イメージングの手法を用いて示されつつある (例えば Luna, Minshew, Garver, Lazar, Thulborn, Eddy, & Sweeney, 2002)。特に反応抑制コントロールと前頭葉機能低下の関連が指摘されることもあり (Ring, Baron-Cohen, Wheelwright, Williams, Brammer, Andrew, & Bullmore, 1999)、このような脳機能の特異性が、ASDの行動特徴に反映された可能性がある。もちろん、脳機能の障害が、単一的にASDの行動特徴を決定しているとは言い切れないが、ASDの病因が脳の機能的障害と位置づけられている以上、これらの関連を考慮する必要がある。

これらの点を鑑みると、特異的な対人距離の解明はASDの病態解明の契機となる可能性がある。その一方で、③や⑤といった知見は、冒頭で示したとおり今後の特別支援教育において対人距離を積極的に扱っていく必要性を示している。すなわち、ASDの対人距離は、接触者による働きかけの要因の影響をうけており、状況依存的といえる。そのため、働きかけを調整することで、対人距離という非言語的コミュニケーション行動を改善する可能性が含まれている。

また、⑤で示したとおり、長期的介入によって対人距離が変化することが示唆されている。対人距離は客観的かつ物理的に測定可能な指標であり、教育や心理的支援の有効性の評価につなげることができる。特別支援教育の領域では、実践家の経験に基づく支援方略の蓄積がなされてきた。これを客観的に評価することは、実践家にとって方略や有効性を再考するきっかけとなるだけでなく、ASD当事者や保護者・関係者にとって明瞭な説明をこれまで以上に実施することが可能となる。

以上のように、ASDの対人距離の検討は、病態解明の契機や特別支援教育におけるEBEの発展に寄与する可能性が高い。そのためにも、先行研究の問題点を改善し、方法論的にも学校教育現場で汎用できるように整備することが求められている。

2) 今後の課題

先行研究において課題とされる点は以下の二つに大きく集約できる。一つには、発達の要因の未検討である。対人距離は、対象児の発達段階や生活年齢に応じて変化することが多くの研究で示されている(例えば、青野, 2003)。ASD という発達障害の臨床群は、発達にともなって、その臨床像は大きく変化する。発達の要因を考慮せずに、ASD の対人距離を扱っていくことは、病態をゆがめて捉える危険性をはらむ。この課題に対する一つの解決は、縦断的なデータの蓄積であろう。ASD の対人距離を発達的にフォローアップしていくことで、発達の要因を明らかにするだけでなく、他の言語的・非言語的コミュニケーション行動との関連も扱える可能性を秘めている。特に近年では、アイコンタクトや表情認知といった非言語的コミュニケーション行動の発達の变化や、その発達段階にあわせた介入方略も論じられている(例えば、Emery, 2000)。この点において、今まで扱われてこなかった対人距離の知見を積み重ねることで、ASD の行動特性を包括的にとらえることができると期待される。

もう一つの課題が方法論的制約である。本報告で概観した先行研究のほとんどが、対人距離の算出について、任意の距離を用いたエリア区分に基づいている。また、観察手法としてはタイムサンプリング法を用いており、その時系列的変動については言及していない。これらの点は、対人距離というデータを“粗く”抽出するという危険性をはらんでいる。

さらには、対人距離というデータに着目するあまりに、その時々において二者がどのような位置関係(bodily orientation/head orientation)にあるかについては、ほとんど扱われていない。元来、対人的空間は、二者間の位置関係に即して異方向性(Horowitz, Duff, & Stratton, 1964)が指摘されている。すなわち、向き合った状態では対人距離が長くなる傾向があり、向き合いが逸れた状態では短くなるということである。多くの先行研究が、自然環境下でのビデオ撮影(横もしくは仰角視点)を基にしており、位置関係を検討するために必要なデータを得られなかったと推測される。

これらの点を改善する方法論として、我々は児の位置情報を二次元平面の座標データとしてデジタル化した行動観察に取り組んでいる(佐久間・軍司・後藤・小池・稲垣・加我, 2008; 軍司・佐久間・後藤・小池・北・加我・稲垣, 2009; 後藤・軍司・佐久間・北・加我・小池・稲垣, 2009)。この行動観察では、①15fps という詳細なサンプリングに基づいた細かい時系列的変動の検討②エリア区分を使用せずに実測値に近似的な距離を用いた検討③対人距離と向き合い行動に関する同時検討、が可能となっている。実際に、コミュニケーション行動の種類に応じて、対人距離の安定性や向き合い行動の変化がこれまでにあきらかとなってきている(佐久間ら, 2008; 後藤ら, 2009)。今後は、このような行動観察の方法論的整備を進めるとともに、データを蓄積し、ASD の対人距離について明らかにすることが期待されるであろう。

【謝辞】

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金(H20・障害・一般・009)および日本学術振興会科学研究費補助金(特別研究員奨励費20・8503:北洋輔)による助成をうけた。

【注】

1. この他、疾患としての疫学的調査などもあげられる。疫学的調査は現在の操作的診断が基礎となっているため、②に分類することが可能と考えられる。
2. ASD の概念は1990年代前後に提唱されたため、それ以前の研究では ASD の標記は使用されていない。本報告では、先行研究の標記を優先し、考察を進めた。
3. 原文中の標記は月齢であるため、原文標記に従った。
4. 精神遅滞は改称がなされ、現在では知的障害とされている。本稿では原文標記に従った。

【引用文献】

- 青野篤子(1979). 対人距離に関する発達の研究. 教育心理学的研究, 19, 97-105.
- Asperger, H. (1944). Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76-136. (詫間武元訳(1993). 小児期の自閉的精神病質. 児童青年精神医学とその近接領域, 180-197, 282-301.)
- Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness: an essay on autism and theory of mind*. MIT press, Cambridge.
- Burgess, J. W. (1981). Development of social spacing in normal and mentally retarded children. *Journal of Nonverbal Behavior*, 6, 89-95.
- Castell, R. (1970). Psychological distance and visual attention as measures of social interaction between child and adult. In Hutt, S. J., & Hutt, C. eds. *Behaviour studies in psychiatry*, 91-102. Pergamon Press. Oxford.
- Critchley, H. D., Daly, E. M., Bullmore, E. T., Williams, S. C. R., Amelsoort, T. V., Robertson, D. M., Rowe, A., Phillips, M., McAlonan, G., Howlin, P., & Murphy, D. G. M. (2000). The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*, 123, 2203-2212.
- Daves, W. E., & Swaffer, P. W. (1971). Effect of room size on critical interpersonal distance. *Perceptual and Motor Skills*, 33, 926.
- Emery, N. J. (2000). The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 24, 581-604.
- Frith, U. (2003) *Autism: explaining the enigma*-2nd edition. Wiley Blackwell Pub. Hoboken. (Frith, U. (1989). *Autism: explaining the enigma*. Basic Blackwell, Oxford.)
- Gifford, R. (1982). Projected interpersonal distance and orientation choices: personality, sex and social situation. *Social Psychology Quarterly*, 45, 145-152.
- 後藤隆章・軍司敦子・佐久間隆介・北洋輔・加我敦子・小池敏英・稲垣真澄(2009). PDD 児の相互交渉に対する Social skill training の介入効果—対人距離の客観的評価による検討—. 日本特殊教育学会第47回発表論文集, 372.
- 軍司敦子・佐久間隆介・後藤隆章・小池敏英・北洋輔・加我敦子・稲垣真澄(2009). ソーシャル・スキル・トレーニングにおける二次元評価尺度の利用—脳と発達. 41, S302.
- Hall, E. T. (1966). *The hidden dimension*. Doubleday & Company Inc. (日高敏隆・佐藤信行訳(1970). *かくれた次元*. みすず書房 東京)
- Hall, E. T. (1985). *Nonverbal sex differences: communication accuracy and expressive style*. Johns Hopkins

- University press. Baltimore.
- Happé, F. G. E. (1994). *Autism: an introduction to psychological theory*. UCL press. London.
- Horowitz, M. J., Duff, D. F., & Stratton, C. O. (1964). Body-buffer zone: exploration of personal space. *Archives of General Psychiatry*, 11, 651-656.
- 市川浩(1975). *精神としての身体*. 頸草書房, 東京
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbance of affective contact. *The Nervous Child*, 2, 217-250.
- 菊池泰代・金澤忠博・清水聡(1994). 外来通所グループにおける自閉症児の接近・回避行動. *日本教育心理学会第36回大会発表論文集*, 544.
- 児玉昌久(1977). 自閉症児の対人距離. *早稲田心理学年報*, 11, 17-23.
- Little, K. B. (1965). Personal space. *Journal of Experimental Social Psychology*, 1, 237-247.
- Luna, B., Minshew, N. J., Garver, K. E., Lazar, N. A., Thulborn, K. R., Eddy, W. F., & Sweeney, J. A. (2002). Neocortical system abnormalities in autism: an fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59, 834-840.
- Ozonoff, S. (1994). Executive functions in autism. In Schopler, E. & Mesibov, G. B. eds., *Learning and cognition in autism*. Plenum Publishing Corp. NY.
- Pedersen, J., Livoir-Petersen, M. F., & Schelde, J. T. M. (1989). An ethological approach to autism: an analysis of visual behaviour and interpersonal contact in a child versus adult interaction. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80, 346-355.
- Pedersen, J., & Schelde, T. (1997). Behavioral aspects of infantile autism: an ethological description. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 6, 96-106.
- Ring, H. A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Williams, S. C., Brammer, M., Andrew, C., & Bullmore, E. T. (1999). Cerebral Correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain*, 122, 1205-1315.
- Rogers, A. L., & Fine, H. J. (1977). Personal distance in play therapy with an autistic and a symbiotic psychotic child. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 14, 41-48.
- 佐久間隆介・軍司敦子・後藤隆章・小池敏英・稲垣真澄・加我牧子(2008). ソーシャル・スキル・トレーニングにおける短期効果の評価. *日本特殊教育学会第46回発表論文集*, 483.
- Sigman, M., & Ungerer, J. A. (1984). Attachment behaviors in autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 14, 231-244.
- Sommer, R. (1959). Studies in personal space. *Sociometry*, 22, 247-260.
- 内田一成(1981). 自閉症の社会的ストレス主因説の妥当性—脳波異常を伴わない自閉症児と脳波異常を伴う精神遅滞児の社会的行動に及ぼす対人刺激と対人距離の効果— *児童精神医学とその近接領域*, 22, 335-368.
- マジョリー・F・ヴァーガス(1987). 石丸正(訳) *非言語コミュニケーション*. 新潮社, 東京
- Wing, L. (1988). The continuum of autistic characteristics. In Schopler, E. & Mesibov, G. B. eds., *Diagnosis and assessment in autism*. Plenum Publishing Corp. NY. (田川元康・長谷圭造監訳(1995). *自閉症の評価*. 黎明書房, 名古屋.
- Wing, L. (1997). The autistic spectrum. *The Lancet*, 350, 1761-1766.
- 山田浩司・今塩屋隼男(2001). 障害児のパーソナル・スペースに関する研究—通常学級児童と特殊学級および通級指導教室児童との比較—. *特殊教育学研究*, 38, 119-127.

Interpersonal Distance of Children with Autism Spectrum Disorders: A Review

Yosuke KITA

(Graduate Student, Graduate School of Education, Tohoku University/Research Fellow of Japan Society for the Promotion of Science/Research Student, Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP))

Masumi INAGAKI

(Director, Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP))

Atsuko GUNJI

(Division Chief, Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP))

Toru HOSOKAWA

(Professor, Graduate School of Education, Tohoku University)

The present article reviews the literature on interpersonal distance and personal space of children with Autism Spectrum Disorders (ASD). The analysis of interpersonal distance would provide objective assessments for psychological aspects of the communicator, and useful information about educational settings especially for special needs education. Some studies have indicated that ASD children have several characteristics of interpersonal distance coordination; 1) they tend to keep shorter interpersonal distance compared to typically developed children, 2) their intellectual abilities have influences on the distance, 3) the active approaches of a contact person makes the distance shorter, 4) they varied the distance less than children with psychiatric disorders, 5) educational and/or psychological intervention improves their interpersonal distance coordination. In the future study, we need to explore developmental influences for the distance and to develop new technical ways for behavioral observation which can evaluate the distance and head-body orientation between the communicators.

Keywords : Autism Spectrum Disorders (ASD)

Interpersonal distance

Nonverbal communication

Evidenced-Based Education (EBE)

Narrative review

P-067 ソーシャル・スキル・トレーニングにおける二次元評価尺度の利用

軍司敦子¹, 佐久間隆介^{1,2}, 後藤隆章^{1,3}, 小池敏英^{1,3},
北 洋輔^{1,4,5}, 加我牧子¹, 稲垣真澄¹
国立精神・神経センター精神保健研究所¹, 白百合女子
大学大学院², 東京学芸大学³, 東北大学大学院教育学
研究科⁴, 日本学術振興会特別研究員⁵

【目的】ソーシャル・スキル・トレーニング (SST) は、行動上の問題を抱える発達障害児のスキル獲得の支援方法として有効な手段とされる。しかし、有効性評価尺度は報告者によって異なり、より効果的な介入案を提案するために共通の客観的指標が必須であると指摘されている。本研究では、仲間関係の構築や円滑な集団活動に重要な、1) 他児を視野にとらえることや2) 他児にはたらきかける行動の定量化から、コミュニケーションスキルの治療的介入効果に対する客観的指標を見いだすことを目的とした。【方法】男児3名、女児1名 (PDD: 2名, AD/HD: 2名) を対象に、SSTプログラム8回におけるペア活動 (指導前1回, 中2回, 後2回) およびグループ活動 (各々1回, 1回, 1回) について、色指標帽子を装着した児の行動を天井から撮影し、二次元平面での位置と顔の向きに置き換えて行動解析 (キッセイコムテック社製 Kinema Analyzer) を行った。活動場面を a) 他児と向き合っている活動, b) 他児を視野内に捉える活動, c) 他児が視野外にいる活動に分け、各活動時間を算出した。音声を介したコミュニケーション行動頻度も検討した。【結果】活動体系 (グループ, ペア) とステージ (指導前, 中, 後) の各要素間で比較したところ、指導後に a) の活動時間が顕著に延長していた。また、コミュニケーション行動量も指導前より指導後に増加した。【考察】他児を視野に捉える行動は、9歳頃までの社会性スキルの側面において、仲間関係の構築や集団活動を合理化し円滑にする。今回の結果は、児同士の向き合い行動やコミュニケーション行動の解析が客観的指標の一つとなりうることで、SSTによる短期介入効果の検討が可能であると示唆した。

P-068 発達障害に併存する問題

成田有里¹, 黒田 舞¹, 浜野晋一郎²
埼玉県立小児医療センター保健発達部心理¹, 埼玉県立
小児医療センター神経科²

【はじめに】発達障害は、疾患概念が広義になってきたことや、発達障害に対する社会的認知が拡大してきたことで、近年増加傾向にある。また発達障害児では二次的な不適応が高率に発生すると言われている。そこで今回は、心理相談を行った症例について検討する。【方法】当センター保健発達部開設以来過去10年間 (1998年4月1日～2007年3月31日) に、心理外来にて心理相談を行った886例 (男児478例, 女児408例) について障害内容や初診時年齢を中心に検討した。障害内容については、データベースより分類した。これらのうち「発達の問題」以外はない場合を「1. 発達の問題のみ」とし、「発達の問題」に他の障害内容が付加されている場合を「2. 発達+発達以外の問題」とし、「発達の問題」はなく他の障害内容のみの場合を「3. 発達以外」と再分類した。【結果】相談内容については、1. 発達の問題のみは35%、2. 発達+発達以外の問題は25%、3. 発達以外の問題は40%と、何らかの発達の問題がある症例が全体の60%を占めた。次に2. 発達+発達以外の問題の内訳を見ると、「行動の問題」45%、「身体症状」15%、「対人関係の問題」14%、「不登校」12%、「被虐待」6%という順に多かった。心理相談初診の年齢分布を見ると、3～11歳での受診が多く、4歳と8歳で二峰性にピークが見られた。【考察】発達障害がある場合、いじめや虐待の対象となりやすいとも考えられ、その他の二次的な問題も合併しやすいのではないかと考えられた。子どもに障害がある場合、養育者にはかなりのストレスがかかり、子どもとの関係が悪循環に陥りやすい。悪循環を変化させるためには支援が必要であり、軽度発達障害の場合、二次的な問題が目立ってくるのは学童期が多いが、これらの支援の始まりは幼児期からの連続的な介入が重要と思われる。

脳科学は特別支援教育にどう貢献するか？

企画者：尾崎 久記（茨城大学）・松本 秀彦（作新学院大学）・勝二 博亮（茨城大学）

指導のメカニズムとエビデンス

司 会：松本 秀彦（作新学院大学）・勝二 博亮（茨城大学）

話題提供：軍司 敦子（国立精神・神経センター）

雲井 未歆（鹿児島大学）

川久保友紀（東京大学医学系研究科）

勝二 博亮（茨城大学）

パネルディスカッション

司 会：尾崎 久記（茨城大学） 小池 敏英（東京学芸大学）

パネラー：川住 隆一（東北大学） 高橋 智（東京学芸大学）

寺田 信一（高知大学） 西牧 謙吾（国立特別支援教育総合研究所）

室橋 春光（北海道大学） 前川 久男（筑波大学）

KEY WORDS: 脳科学、発達障害、エビデンスベースド教育

【企画趣旨】

近年、脳科学は、高次脳機能の脳内過程、学習の臨界期など子供たちの種々の認知機能やその発達の変化について明らかにしつつあり、教育領域への活用の流れが急速に強まっている。本学会においても、平成19年度に「特別支援教育における脳科学活用検討小委員会」が設置され、障害児（主に自閉症、LD、ADHD、重症児）への脳科学知見の活用について検証されるに到っている。

特別支援教育において大切なことは、個々の教育的ニーズの把握と支援の実践およびその有効性についての検証である。脳科学は、行動だけでは捉えられない機能系の活動やその変容を把握することができるため、障害児・者の指導における方法や成果を科学的根拠（エビデンス）によって裏付け、さらに新たな指導の視点も提供することができるものと期待される。

そこで、本シンポジウムでは指導の一連の過程について、

- ① 学ぶ主体である子どもを知る
- ② 学びの過程を捉える
- ③ 学びの成果を評価する
- ④ 学びの行方を知る

に分け、発達障害児への指導の有用性を脳科学の視点より検証し、脳科学が特別支援教育にどう貢献できるのかについて議論を深めることを目的とする。話題提供では、脳科学研究の最新の成果を概観しながら、個々の障害児に対する介入の効果について、基礎的あるいは教育実践的成果を報告する。さらに、パネルディスカッションでは、脳科学がどのように特別支援教育に貢献しうるのか、また考えられる学びの行方について提案したい。

【話題提供の要旨】

PDD児におけるSSTでの顔認知の変化—行動指標と生理指標の検討から—

（軍司敦子）

治療的介入が作用する神経基盤を解明するため、私たちは、対人関係の改善やコミュニケーション困難の軽減を目的としたソーシャルスキルトレーニング（SST）における短期効果について、客観的事実関係を元に定量化を試みている。本報告では、広汎性発達障害（PDD）児においてその特異性が報告される顔・視線認知に焦点を絞り、彼らのコミュニケーションスキル向上に適した目標と介入ポイントについて考えてみたい。

学習過程と介入効果に関する生理心理学的評価—重症児のサンプルマッチング課題とLD児の書字学習場面における検討に基づいて

（雲井未歆）

視覚シンボルの理解と表出を学ぶ上で、サンプルマッチングによる支援の有効性が指摘されている。一定の語彙理解を示す重症児で、見本刺激と選択刺激が一致した試行で、期待心拍反応を観察でき、状況への期待を媒介とした学習プロセスを明らかにした。またLD児が漢字の支援課題を学習する際に、上・中前頭回が賦活することを、近赤外分光法（NIRS）により測定できた。これより支援効果の発現機序について知見を得た。

AD/HD児に対する薬物療法による前頭葉機能の変化

-DN-CASおよびNIRSを用いた評価

（川久保友紀）

AD/HD児に対し、薬物治療開始前および継続投与後の2回、DN-CAS検査を実施し認知機能評価を行った。さらに、NIRSを用いて、抑制課題中の前頭葉の血流変化パターンを計測し、服薬前後および定型発達児との比較を行なった。その結果、客観的指標を用いた薬効評価が重要であること、未服薬の状態では定型発達に比べてAD/HDでは前頭葉の腑活が低いが服薬により改善されることが示された。

ADHD児における社会性支援とその効果の検証

（勝二博亮）

社会性困難を示すADHD児に対して、注意やプランニングの評価ができるDN-CAS検査を実施し、携帯型脳血流測定装置を用いて、持続的注意課題実施中の前頭葉機能計測も併せて行った。個別のSST支援を実施後、上記アセスメントを再実施して、支援効果の検証を試みた。その結果、SST尺度の評価点が上昇し、DN-CASでのプランニングも有意に上昇した。さらに、前頭領域での脳血流の顕著な増大も観察されるようになった。

【パネルディスカッションの要旨】

話題提供に基づき、実態把握、指導、効果の評価について、現在の脳科学の意義について討議する。また、特別支援教育のみならず教育領域において、脳科学の活用がどのような発展の指導方法を提案できるのか討論する。

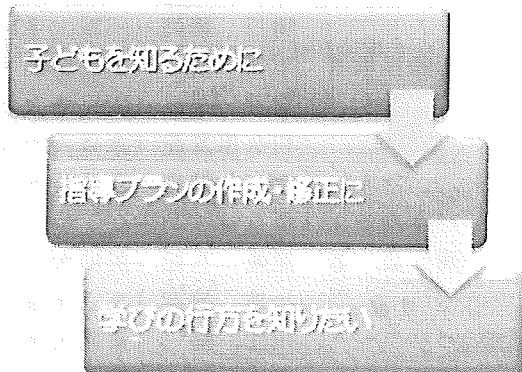
(OZAKI Hisaki, MATSUMOTO Hidehiko, SHOJI Hiroaki, GUNJI Atsuko, KUMOI Miyoshi, KAWAKUBO Yuki, KAWASUMI Ryuichi, KOIKE Toshihide, TAKAHASHI Satoru, MUROHASHI Harumitsu, TERADA Shinichi, NISHIMAKI Kengo, MAEKAWA Hisao)

PDD児におけるSSTでの顔認知の変化 — 行動指標と生理指標の検討から —

軍司敦子 (国立精神・神経センター 精神保健研究所)

行動上の問題を抱える発達障害児に対する治療的介入は、スキル獲得の支援法として有効な手段です。学習したスキルを日常場面へと応用するためには、指導効果のより適切な評価が重要となりますが、その評価尺度は報告者によって異なり、客観的な指標はいまだ確立していないというのが現状です。

そこで私たちは、治療的介入が作用する神経基盤を解明するため、児本人や保護者、指導員による行動観察法と神経生理・心理学的知見に基づいた行動追跡法の検討から、コミュニケーション困難の軽減や対人関係の改善を目的としたソーシャルスキルトレーニング (SST) における短期効果について客観的定量化を試みています。本報告では、治療的介入によるコミュニケーションスキルと、広汎性発達障害 (PDD) 児においてその特異性が報告される顔・視線認知の変化について一例をご紹介します。



介入に対する評価手段の検討

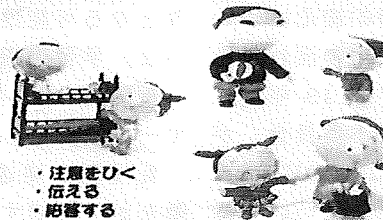
行動観察

児自身による評価

保護者による評価

指導員による評価

共同活動における児の行動変化について、観察による評価と二次元尺度による自動的な行動解析から検討しました。



コミュニケーション行動の分析

二次元尺度による行動解析

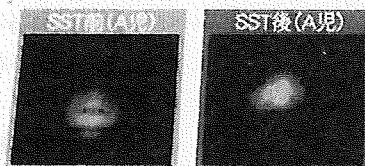
客観性の高い検査

行動解析

心理学的知見

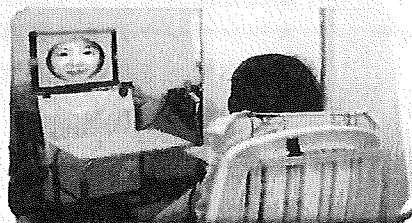
生理学的知見

子どもの認知や行動の変化を客観的に捉えるため、脳科学のエビデンスに基づく評価法の適切な選択と解釈を目指し、二次元尺度による行動解析と顔認知評価の対応を試みました。



顔をみるとききの注視領域が、SST前後で変わった?

視線解析



脳機能解析



学会・準備委員会合同企画シンポジウム
脳科学は特別支援教育にどう貢献するか？

企画者 尾崎 久記（茨城大学）
松本 秀彦（作新学院大学）
勝二 博亮（茨城大学）

話題提供セッション

司会者 松本 秀彦（作新学院大学）
勝二 博亮（茨城大学）
話題提供者 軍司 敦子（国立精神・神経センター）
雲井 未敏（鹿児島大学）
川久保友紀（東京大学医学系研究科）
勝二 博亮（茨城大学）

パネルディスカッション

司会者 尾崎 久記（茨城大学）
小池 敏英（東京学芸大学）
パネラー 川住 隆一（東北大学）
高橋 智（東京学芸大学）
寺田 信一（高知大学）
西牧 謙吾（国立特別支援教育総合研究所）
室橋 春光（北海道大学）
前川 久男（筑波大学）

1. 企画趣旨

近年、脳科学は高次脳機能の脳内過程、学習の感受性期など子供たちの認知機能やその発達的变化について明らかにしつつあり、教育領域への活用の流れが急速に強まっている。本学会においては平成19年度に「特別支援教育における脳科学活用検討小委員会」が設置され、障害児教育（主に自閉症、LD、ADHD、重症児）への脳科学知見の活用の具体的方策について検討されるに至った。教育的営みは人の感覚・認知機能の多くを用いて行われ、いずれの機能についても脳機能が密接な関係を持っている。また、教育実践において、特に特別支援教育は個々の教育的ニーズの把握と教育実践およびその有効性についての検証といったサイクルのダイナミックな活動が求められる。脳機能計測法の発展は、非侵襲的に脳機能測定を可能とし、障害児・者の教育の方法や成果について科学的根拠（エビデンス）を示し、脳機能の新たな事実に基づいた新しい指導の観点を提供できる可能性を持つようになった。そこで、本シンポジウムでは指導の一連の過程を、

- ① 学ぶ主体である子どもを知る
- ② 学びの過程を捉える
- ③ 学びの成果を評価する

④ 学びの行方を知る

に分け、脳科学が教育的営みにどこまで迫れるのか議論を深めることとした。話題提供では個々の児童生徒に対する教育・医学的介入効果について脳科学指標により検証した基礎的・教育実践的成果を報告していただき、パネルディスカッションでは脳科学、心理学、教育学、医学領域の研究者から発言していただき、脳科学が特別支援教育にどのように貢献していくのかについて広い視野から可能性と方向性を探った。

2. 話題提供

(1) PDD児におけるSST前後の顔認知変化—行動指標と生理指標の検討から—（軍司氏）

PDD児のコミュニケーションスキル向上を目指したソーシャルスキルトレーニング（SST）の短期介入効果について、行動観察法と神経生理・心理学的知見に基づいて検討した。隔週16回のセッションが実施された結果、コミュニケーション行動（呼名、伝達、応答）が増加し、二者間の向き合う状態が長くなり、視線解析からは顔の注目部位が目元付近に移ることが明らかになった。顔の脳内処理は注意機能を反映するP300により検討され、自己顔への注意が介入後に改善する例が認められる一方で、変化のない例もあり、スキル獲得とは必ずしも一致しなかったが、個々の顔認知特性を見出す評価指標として、介入評価の手がかりとなる可能性が報告された。

(2) 学習過程と介入効果に関する生理心理学的評価—重障児のサンプルマッチング課題での検討に基づいて—（雲井氏）

乳児期の発達段階での学習特徴となる他者からの働きかけに対する期待反応形成のプロセスに着目し、重障児の発達支援としてイナイイナイ形式のサンプルマッチング課題を用いた視覚シンボル理解と表出機能獲得の指導を行い、期待反応を心拍数によって検討した。一定の語彙理解を示す重障児では見本刺激と選択刺激が一致する正反応が多く、また指導者が提示した正解確認刺激への期待性心拍反応が観察された。このことから、脳に重篤な障害のある児童生徒の認知発達をシンボル学習の段階で心拍により明らかにでき、状況への期待を媒介とした学習プロセス解明への有効な手段であることを指摘した。

(3) AD/HD児童に対する薬物療法による前頭葉機能の変化-DN-CASおよびNIRSを用いた評価—（川久保氏）

AD/HD児童に対し、薬物治療開始前および継続投

Social skill training の有効性評価:顔認知時の注視領域解析

○北洋輔^{1,2,3} 軍司教子³ 佐久間隆介^{3,4} 後藤隆章³ 稲垣真澄³ 加我牧子³ 小池敏英³ 細川徹¹

1. 東北大学大学院教育学研究科 2. 日本学術振興会特別研究員 3. 国立精神・神経センター 精神保健研究所知的障害部
4. 白百合大学大学院文学研究科 5. 東京学芸大学教育学部

KEY WORDS: 広汎性発達障害(PDD) ソーシャルスキルトレーニング(SST) 顔認知

【目的】

児童期の広汎性発達障害(以下 PDD)児を対象とした教育的支援法の開発・適用が進展している。しかし、同時期における PDD 児の臨床像は多彩であり、支援の有効性について客観的な評価は困難となっている。客観的な評価のためには、臨床像の多様性に左右されない、PDD の基本的特徴に基づいた方法が望ましいと考えられる。そこで我々は、社会性の質的障害との関連が指摘されている PDD 児・者の顔認知障害すなわち、眼球運動の特異性(Klin et al., 2002)や神経活動の異常(Critchley et al., 2000)を客観的な評価法に取り入れられないかと考えた。

近年、顔認知の能力の向上そのものを目的とした介入が行われている(Bolte et al., 2006; Faja et al., 2008)。しかしながら、このような介入は社会的文脈と乖離した支援方略であるだけでなく、そもそも顔認知に困難さを感じる PDD 児にとって興味を抱けない支援を押しつける危険性がある。支援方略を考える上では、支援の受け手が意欲的に参加できかつ、社会的文脈から乖離しない構造が望ましいといえる。

そこで我々はコミュニケーションや社会性に焦点化した、小集団による Social skill training(以下 SST)を PDD 児に実施し、有効性を客観的に評価する試みとして、SST 前後での顔認知課題の注視領域について比較した。SST 実施後における特異性の軽減を検討することで、社会性に焦点化した支援の有効性を示す一助につながると考えた。

【方法】

1. 対象児:PDD 児 4 名(男児 4 名; 6y5m~7y5m)。WISC-III による FIQ は 54~85 であった。4 名は SST のメンバーとしてリクルートされ、SST 以前に互いに会った経験はなかった。
2. SST の内容:隔週各 1 時間の設定で実施(全 12 回)。活動目的はコミュニケーションスキルの向上とした。活動内においてペア活動を取り入れ、ペア内のコミュニケーションに焦点化した支援を行った。ペアは全セッションを通じて固定した。グループ構成は、対象児 4 名、各対象児の個別支援担当者 4 名、全体担当の 1 名、であり進行補助者を含めた計 9~11 名とした。
3. 手続き:SST 参加前及び参加後の計 2 回、顔認知課題を実施した。内容は、異なる二種の顔画像から作成されるモーフィング動画を呈示するものであり、顔画像の変化を判断している際の眼球運動及び反応時間を、EyeLink Remote を用いて計測した。今回は、①ペアの対象児の顔を判断する課題(既知顔条件)②未知の顔を判断する課題(未知顔条件)、の二種を用いた。眼球運動として、平均注視時間及び各注視領域(以下 ROI:目・鼻・口)における注視回数の割合を算出した。

【結果】

SST 前に課題を遂行した対象児は 3 名(以下 A 児・B 児・C 児)であったが、SST 後では全対象児が課題を遂行した。C 児は多動の影響があり、信頼性のある眼球運動が記録出来なかったため分析対象外とした。

1. SST 前後比較:A 児は既知顔条件・未知顔条件において SST 前後で各 ROI における注視回数の割合が変化した(既知顔条件: $\chi^2(2) = 31.6, p < .001$, 未知顔条件: $\chi^2(2) = 52.6, p < .001$)。残差分析の結果、両条件において SST 前では目の領域における割合が低く、鼻及び口の領域における割合が高か

った($p < .05$) (図)。SST 後では、目に対する割合が高く、鼻及び口に対する割合が低かった($p < .05$)。B 児は、既知顔条件において各 ROI における注視回数の割合が変化した($\chi^2(2) = 22.8, p < .001$)。SST 前では目及び口の領域における割合が高く、鼻に対する割合が低かった($p < .05$)。SST 後では、鼻に対する割合が高く、目及び口に対する割合が低かった($p < .05$)。未知顔条件では変化が見られなかった($\chi^2(2) = 1.5, n.s.$)。両児とも反応時間及び平均注視時間には大きな変動が見られなかった。

【考察】

A 児は SST 前の課題において口・鼻の領域における注視回数の割合が高かった。これは先行研究において指摘されている PDD 児・者の特徴(Klin et al., 2002)と一致していた。SST 後では、鼻・口の領域における割合が減少し、目に対する割合が増加した。目の領域は、その対象となる人物の感情理解に有益な情報を提供するだけでなく、言語や身振り等の外的な表現行動の意味づけにも有効である。したがって、SST 前後での注視領域の変化は、コミュニケーションの上で重要となる情報の獲得機会を増加させたことと考えられる。

一方、B 児は既知顔条件において、SST 後に鼻の領域における注視回数の割合が高く、目・口の割合が低かった。既知顔条件のみに、目に対する割合が減少した要因の一つとして、羞恥心の芽生えが考えられる。自閉症児・者は言語能力が 8~10 歳になると心の理論を獲得するとされ(Happé, 1995)、他者視点を認知的に把握する能力にともない、羞恥や罪悪感といった高次の自己評価的感情が発達するとされる(Lewis, 1999)。B 児は SST 後に 8 歳を超えており、発達のこの段階にさしかかり、既知顔に対して抱いた羞恥心が、無意識的に目の領域における注視回数を減少させたとも考えられる。

A・B 児に共通して、SST 後では口の領域に対する注視回数の割合が減少した。口に対する注視は、コミュニケーション上それほど有用な情報は得られない。また、注視領域が健常児と異なるため、対人関係を築く上でも阻害要因ともなりうる。特に、他児との同質性が重視されがちな児童期において、PDD 児にみられる注視パターンの特異性が、対人関係上の問題を引き起こす危険性もある。A・B 児の注視パターンの変化はこれらの危険性を低下させるものであった。この点において、実施された SST の有効性が示されたとも考えられ、興味深い。

本研究では社会的文脈に近い構造で実施された支援を、眼球運動という神経生理学的指標を用いて、非侵襲的かつ客観的に評価しえたと考ええる。客観的な評価法は、介入の有用性を評するだけでなく、介入方略の改善という点でも重要である。今後は、サンプル数の蓄積と同時に課題の妥当性等について改善をはかり、教育的支援の客観的な評価法を確立することが期待される。(本研究の一部は、厚労科研(H20-障害一般-009)の補助を受けた)。(KITA Yosuke, GUNJI Atsuko, SAKUMA Ryusuke, GOTO Takaaki, INAGAKI Masumi, KAGA Makiko, KOIKE Toshihide, HOSOKAWA Toru)



図. A 児の注視領域
左(SST前) 右(SST後)
明部分に注視回数が多く、
暗部分に注視回数が少ない。

PDD 児の相互交渉に対する Social skill training の介入効果

—対人距離の客観的評価による検討—

○後藤隆章¹、軍司敦子¹、佐久間隆介^{1,2}、北洋輔^{1,3,4}、加我牧子¹、小池敏英⁵、稲垣真澄¹
1.国立精神・神経センター 精神保健研究所 知的障害部 2.白百合大学大学院文学研究科
3.東北大学大学院教育学研究科 4.日本学術振興会特別研究員 5.東京学芸大学

KEY WORDS: 広汎性発達障害(PDD) 相互交渉 対人距離

【目的】

同年齢の児童の共同活動において、「注意をひく」「伝える」「応答する」といった相互交渉スキルは重要と考えられる。一方、広汎性発達障害(PDD)児は、他児に対して特有の関わり方をするために、共同活動に困難を示すことが多い。そこで PDD 児の相互交渉に対する Social skill training(SST)の必要性が指摘されている。

涌井(2005)は、発達障害児における相互交渉阻害要因モデルを応用行動分析的アプローチに基づいて提示した。このモデルは、ペア間の相互交渉を阻害する要因を明らかにし、その要因に対する援助を行うことで、他者との相互交渉を促進させるものである。そして本モデルは、PDD 児の相互交渉促進を目指す SST において、有効である可能性がある。

近年、情報処理技術の発展に伴い、活動中の児の動きや位置関係をデジタル記録することで、児間距離や向き合い時間を検討することが可能となってきた。

そこで特定の相互交渉をしている児同士の空間的評価が可能となれば、標的行動の機能的部分の空間的状況を検討することができ、介入法の有効な定量的評価法となる可能性がある。

我々は、ペア活動時の相互交渉阻害要因を除去することを目指す SST を PDD 児 4 名に行い、トレーニング実施前後での相互交渉スキル出現時間とペア児童間対人距離を客観的評価法により比較検討したので、報告する。

【方法】

1. 対象児:

コミュニケーションに困難を示す小学校 1・2 年生の PDD 児 4 名(男 A/B/C/D 児)に個別スタッフが対応した。本研究は、国立精神・神経センター研究倫理審査委員会の審査・承認を受けた。対象児とその保護者に内容を説明し、同意のもとに行った。

2. SST の内容と手続き:

SST は、2 週間に 1 回(60 分)の割合で計 12 回実施し、ベースライン期(第 1 回、第 2 回)、指導期(第 3 回～第 10 回)、指導の効果を評価するポスト期(第 11 回、第 12 回)により構成した。

指導期の活動は、スタッフと児童との個別場面と児童同士のペア場面により構成(各 30 分)された。前者は、各対象児における集団活動の妨害要因に対応した個別援助を実施した。後者はペアで協力して相談し、課題を解決することが求められる場面を設定した。なお相互交渉を行う場面を明確にするため、SST 室内に次の三区画を設けた(スタッフの指示を受け取る区画、ペア同士で相談する区画、ペア同士で実行する区画)。参加児は指示を受け取った後、相談区画に移動してペアの相手と相談を行い、その後、実行区画で課題を行った。指導期のペアは、A 児と B 児、C 児と D 児に固定とした。

標的の「注意をひく」「伝える」「応答する」行動について、各ペアの達成目標を設定し、課題達成に応じてペアに対して、強化を与えた。

3. 分析方法:

活動中の対象児の位置と向きに関する情報は、部屋の天井に設置されたカメラより映像を記録し、動画解析ソフト(キッセイ

コムテック社製)を用いて、対象児の帽子につけた半球型の色マーカーを検出することで算出した。今回、相談区画を分析対象とした。また相互交渉時間は床上カメラ情報から記録した。

【結果】

A 児と B 児ペアはベースライン期において、対人距離は不安定で変動が大きく、標的行動が認められなかったが指導後のポスト期には対人距離が安定し、標的行動が増加した(図 1)。C 児と D 児においても同様の傾向が認められた。

一方、指導期とは異なるペア(例えば A と C など)の活動では対人距離が安定しない場面も認められた。また、活動の内容によってはペア児童でも、同様であった。

【考察】

本研究の結果から、ペア活動において「注意をひく」「伝える」「応答する」という一連の相互交渉スキルについて個別に支援を行ったところ、二者間の対人距離が安定すること、標的行動の増加が確認できた。すなわち、対象児間の相互交渉が安定し、維持されていることを示唆していると考えられる。

相互交渉の生起率の検討は、相互交渉の部分的な改善は評価できるが、相互交渉が安定して維持されているかという点での評価が難しい。一方で、本研究で試みた児間距離の解析は、経時的変化を客観的に定量評価できるため、生じた事象の安定性評価に適しているといえよう。

【引用文献】

涌井 恵(2005)協同学習による学習障害児支援プログラムの開発に関する研究—学力と社会性と仲間関係の促進の観点から—。文部科学省科学研究費補助金報告書。
なお本研究は厚労科研 H20-障害-一般-009 の補助を受けた。

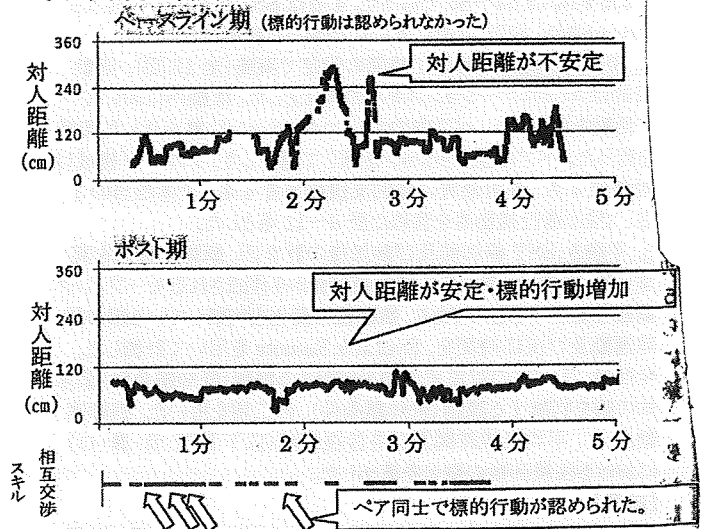


図 1 A 児と B 児の相談場面における対人距離と標的行動
図中の矢印(←)は、ペアで標的行動が認められたことを示す。
ポスト期では、ベースライン期と比べて対人距離が安定し、標的行動が増加した。

(GOTO Takaaki, GUNJI Atsuko, SAKUMA Ryusuke, KITA Yosuke, KAGA Makiko, KOIKE Toshihide, INAGAKI Masumi)

自閉症スペクトラム障害における SSRI の臨床効果および SLC6A4 と 5-HTR2A 遺伝子多型との関係

杉江 陽子¹⁾, 杉江 秀夫²⁾

Key words : autism, SSRI, serotonin transporter, serotonin receptor

1. はじめに

自閉症に対する薬物療法の役割はそれほど大きいものではない。自閉症の治療の中心は、多くは家庭、幼稚園、学校など、児を取り巻く環境の整備と支援や、児に対する行動療法、療育が大きなウェイトを占めるからである。しかし、時として自閉症患者の示す行動に対して薬物を使用することで、患者が社会でより良く受け入れられ、日常生活がスムーズに行くと考えられる状況も見受けられる。今回我々に与えられたテーマは小児自閉症に対するセロトニン再取り込み阻害剤 (SSRIs) 使用時の臨床効果と副作用に関する研究の紹介である。特にセロトニントランスポーター (SERT) 遺伝子 (*SLC6A4*) とセロトニン 2A 受容体 (5-HTR2A) 遺伝子多型 (*5-HTR2A*) の面から検討した。これらの研究結果についてはすでに報告しているが^{1) 2) 3) 4)}, 新たな知見も加え、自閉症に対する SSRIs 治療に関するこれまでの報告のレビューも合わせて紹介する。

自閉症スペクトラム障害 (ASD) の発症には、複数の遺伝子と環境要因との相互作用が関与して

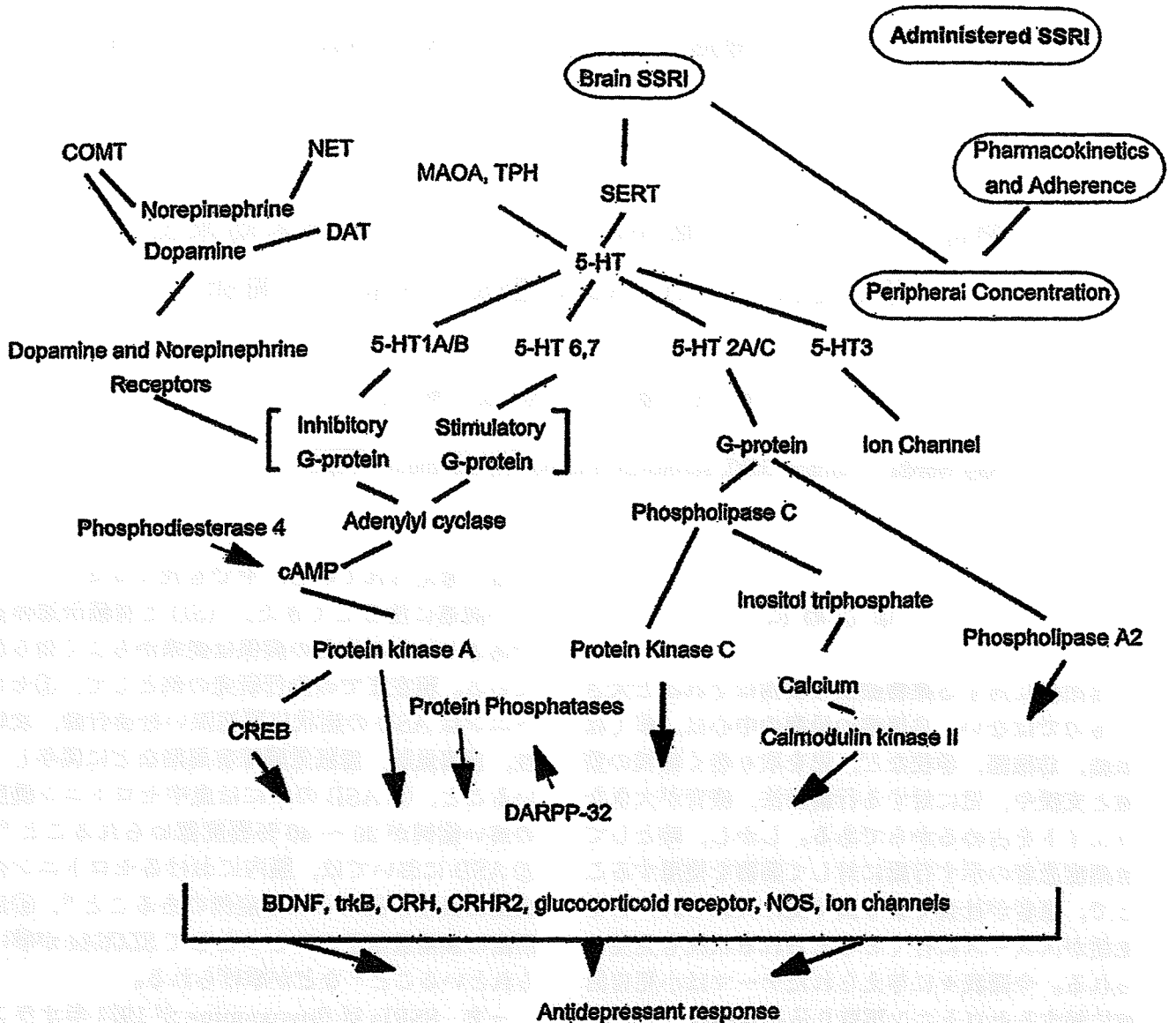
いると考えられている。中でも我々はセロトニンとの関連に注目してきた。ASD と神経伝達物質であるセロトニンとの関係は従来からよく知られている。現在までの先行研究の例として、①セロトニンは ASD の症状に関連深い社会行動、攻撃性、感情規制、睡眠覚醒障害周期などに関与していること、② ASD の中には血中セロトニン濃度の高い症例が 20 ~ 40 % 程度認められること⁵⁾, ③ ASD においては、脳内におけるセロトニン合成脳に異常が認められる症例のあること⁶⁾, ④自閉症の候補遺伝子のひとつとして *SLC6A4* が挙げられといること⁷⁾ などが挙げられる。

一方、SSRIs は fluvoxamine が 1971 年オランダで開発され、1983 年から臨床応用が始まり、以後、fluoxetine, sertraline, citalopram など数種類の化合物が次々と開発されている。日本においては 1999 年にはじめての SSRIs として、fluvoxamine の使用が可能となった。現在、日本では fluvoxamine, paroxetine, sertraline が使用可能となっている。SSRIs の適応は本来うつ病、うつ状態、強迫性障害、社会不安障害となっているが、作用機序を考えると、上記以外の疾患の中で、神経伝達部位でのセロトニンの不足が関連して引き起

Clinical efficacy of SSRIs and polymorphism in *SLC6A4* and *5-HTR2A* on autism spectrum disorders

1) 浜松医科大学小児科 [〒431-3192 静岡県浜松市半田山 1-20-1] Yoko Sugie : Department of Pediatrics, Hamamatsu medical University, 1-20-1, Handayama, Hamamatsu, 431-3192 Japan

2) 自治医科大学小児科 Hideo Sugie : Department of Pediatrics, Jichi Medical University



(Lotrich et al. 2005 より)

図1 Potential cascade of events mediating and moderating SSRI effects. The multiple inter-regulatory and feedback pathways are absent from this figure. Abbreviations: BDNF, brain-derived neurotrophic factor; COMT, catecholamine-O-methyl-transferase; CRH, corticotropin-releasing hormone; CRH2, CRH receptor2; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; CREB, cAMP response element binding protein; DARPP-32, dopamine and cAMP regulated phosphoprotein; DAT, dopamine transporter; MAOA, monoamine oxidase A; NOS, nitric oxide synthase; NET, norepinephrine transporter; 5-HT, serotonin; SERT, serotonin transporter; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TPH, tryptophan hydroxylase.

こされると想定される類似症状を示す疾患にも応用が試みられている。ただし、日本においては、すべてのSSRIsは小児に対する適応は安全性が確立していないため、投与に際しては慎重に対応す

る必要がある。

我々が、自閉症児にSSRIsを試みるきっかけは、日本でfluvoxamineが使用可能となる1年前の1998年に発表されたDeLongら⁹⁾の報告に因る。

彼らは、SSRIsの中の fluoxetine が小児自閉症に対して有効であること、特に言語発達に有効であったことを報告していた。これは、言語能力に問題があり、有効な治療法のない自閉症児にとって非常に魅力的な報告であった。そこで、我々は、小児自閉症に対して fluvoxamine での治療を計画し試みることにした。

薬物に対する反応性には、その薬剤が関与する遺伝子の多型が関わっていることが知られている。SSRIsの反応性に関与する候補遺伝子に関しては、Lotrichらが詳しくレビューしている⁹⁾。図1に、Lotrichらによる「SSRIsの反応を仲介あるいは調節に関連する事象のカスケード」を示した。細部にわたってレビューされており、非常に多くの因子が関与しているのがわかる。中でも、数多くの研究がなされ、最も影響が大きいと考えられているのが、*SLC6A4*であり、特に*SLC6A4*のプロモーター部位の44塩基長い(1)または短い(s)多型(5-HTTLPR)についてである。ついで、セロトニン受容体遺伝子である。特に5-*HTR2A*の-1438 G/A多型(102 T/C多型とほぼ完全な連鎖不平衡を示す)¹⁰⁾との関連も報告が多い。したがって、我々はSSRIsの作用に及ぼす影響の大きいと思われる遺伝子の中で特に2つの遺伝子、すなわち、*SLC6A4*と5-*HTR2A*の多型との関連に注目し検討することにした。

2. 方 法

小児自閉症の保護者に説明会を開催し、文書により保護者の承諾の得られた小児の自閉症児に fluvoxamine の投与を試みた。薬剤投与の方法は、二重盲検法、cross-overで行った。投与量は、1mg/kg/day 2週間、2mg/kg/day 4週間、3mg/kg/day 6週間と漸増し、薬剤変更時に漸減し、2週間の wash out の期間を設けた。投与開始前と投与中、薬剤変更時、投与終了後に副作用の検索のため、一般血液生化学検査を行った。また全血中セロトニン(5-HT値)についても、実薬、偽薬それぞれの薬剤の前後で測定を行った¹¹⁾。評価方法は以下の3種類によった。1. 行動評価表(BAS)¹¹⁾¹²⁾による(表1)。BASは20項目か

表1 自閉症行動評価表

評価項目
表情・視線
Q-1) 表情の自然な変化が少ない
Q-2) 表情が不自然
Q-3) 視線の対人的接触がない
Q-4) 視線が浮動的に動く
感情・気分
Q-5) 感情の表出が少ない
Q-6) 感情の変化が不適當
Q-7) 気分が不安定・易變的
関心・意欲
Q-8) 特定の物や遊びや課題に固執する
Q-9) 働きかけや課題へ興味や関心を示さない
Q-10) 興味や関心の対象が変わりやすい
行動
Q-11) 落ち着かない
Q-12) 動きが少ない
注意
Q-13) 注意の適切な切り替えができない
Q-14) 集中力がない
Q-15) 注意が持続しない
対人性
Q-16) 他者の存在や働きかけに無頓着・無関心
Q-17) 他者への接し方が特異的 (なれなれしい・拒否的など)
Q-18) 他者に対して自発的に関わろうとしない
言語
Q-19) 自発語の使用が少ない
Q-20) 言語指示に対して無関心・無視・無理解でいる

らなり、1点の「ほとんどない」～ 4点の「よくある」の4段階評価を臨床心理士が行った。2. Clinical Global Impression Scale (CGI)¹³⁾による臨床的改善度の7段階評価を医師が行った。3. 保護者からの聞き取り調査による評価を行った。それぞれ、投与期間12週後の評価を用いて検討した。遺伝子多型の検索は、*SLC6A4*の5-HTTLPR、と5-*HTR2A*の102番目の塩基対のT/C多型について、リンパ球から分離したDNAを用い、PCR法により求めた¹³⁾¹⁴⁾。全過程終了し、評価も終了した後に遺伝子多型との結果を合わせた検討を行った。

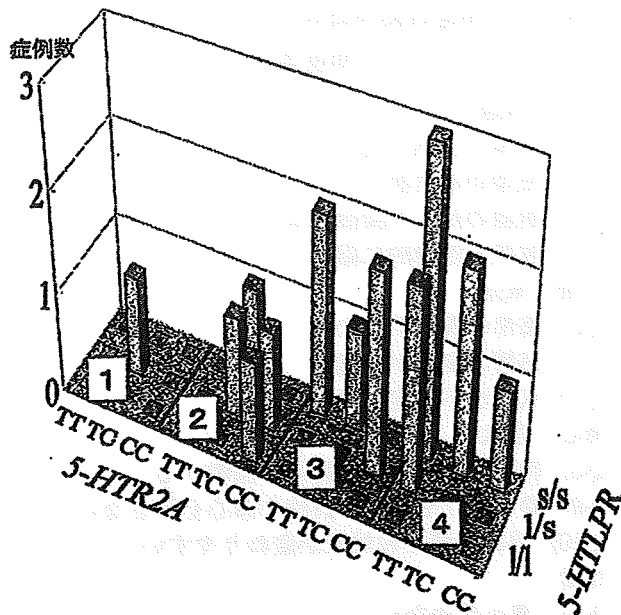


図2 CGI 評価による臨床効果 - 2 遺伝子多型との関係 -

CGI Scale : 1. Very much improved. 2. Much improved. 3. Minimally improved. 4. No Change

3. 結果

1. 対象の遺伝子多型

自閉症の診断は DSM-IV に基づいた。20 例の entry のうち、全行程を完了した 18 例につき分析を行った。2 例の中断理由は服薬困難であった。症例は全例日本人で、年齢は 3 歳から 8 歳 6 ヶ月 (平均 5 歳 3 ヶ月)、性別は男 15 例、女 3 例であった。症例の遺伝子多型の内訳は、5-HTR2A の遺伝子型 TT 7 例、TC 6 例、CC 5 例、5-HTTLPR の遺伝子型、1/1 1 例、1/s 7 例、s/s 10 例であった。

2. CGI scale による改善度

CGI Scale から評価した臨床効果を 2 遺伝子の多型から検討した結果を図 2 に示した。著効例 (CGI Scale の 1. very much improved と 2. much improved) は 5 例 (28%)、3. Minimally improved の 5 例を加えると有効例は 10 例 (56%) であった。不変 8 例、悪化例は認められなかった。5 例の著効例は、5-HTR2A 多型では、TC か CC

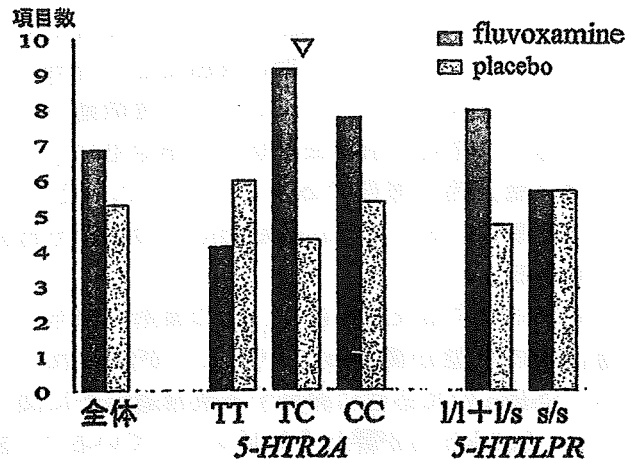


図3 臨床効果 - BAS の平均改善項目数 - プラセボとの比較

5-HTR2A ∇ p=0.058 (t 検定)

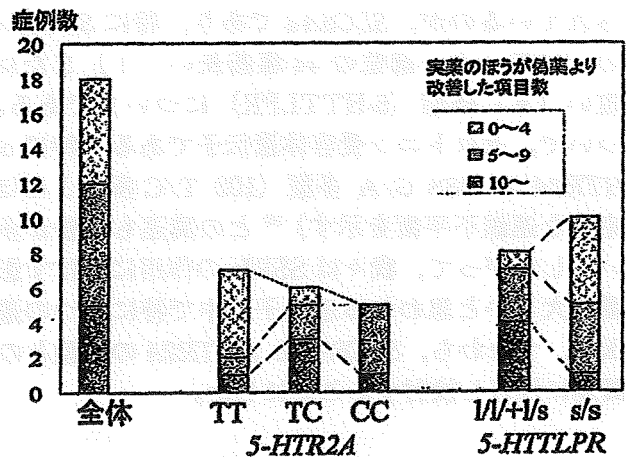


図4 各症例の BAS 改善項目数と遺伝子多型

各症例毎の BAS の改善が fluvoxamien > プラセボであった項目数による臨床効果

の症例であり、TT の症例は見られなかった。5-HTTLPR では、s/s の症例は 1 例あったが、4 例は 1/1 か 1/s であった。

3. BAS からみた改善度

BAS の項目で fluvoxamine 投与時 > プラセボ投与時を示す項目数について検討すると (図 3, 4), 10 項目以上 5 例、6 ~ 9 項目 4 例、5 項目以下 9 例であった。多型別には、5-HTR2A の C アリルを、または 5-HTTLPR の 1 アリルを含む症例群に

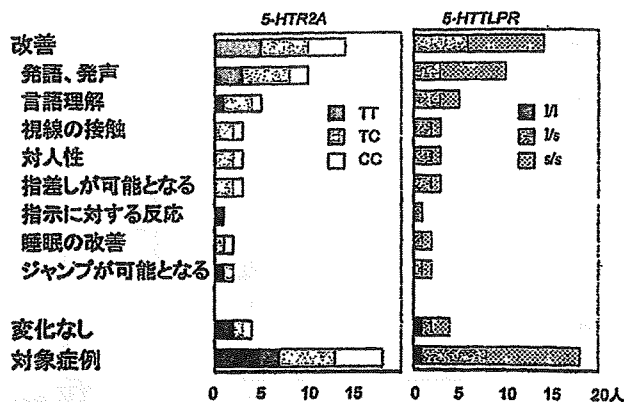


図5 両親による評価と遺伝子多型
両親の評価による薬剤効果

fluvoxamine 投与時>プラセボ投与時を示す項目数が多い症例が目立った。

4. BASの各項目毎のfluvoxamineとプラセボの2群効果

薬剤効果については、Q4の「視線が不動的に動く」とQ19の「自発語の使用が少ない」の2項目において、有意差が認められた。5-HTR2A多型に関しては、TC遺伝子型の症例において、Q4の「視線が不動的に動く」とQ6の「感情の変化が不相当」が有意に改善し、TT遺伝子型の症例においてQ19の「自発語の使用が少ない」とCC遺伝子型の症例においてQ20の「言語指示に対して無関心・無視・無理解である」の項目の改善傾向が認められた。5-HTTLPRに関してはs/s遺伝子型の症例においてQ19の「自発語の使用が少ない」の項目で有意な改善が認められた。

5. 保護者による評価

両親の評価では、改善事項有り、14例、変わりなし4例であった。内容的には発語や発声の増加10例、言語理解の改善5例と言語に関する改善が目立った。両親による評価と遺伝子多型の関係は図5に示した。全体的評価としてどちらの遺伝子も多型による差は認められなかったが、5-HTR2Aでは、Cアレルをもつ症例において、視線や指差し、対人性の改善など社会性の改善が多い印象であった。

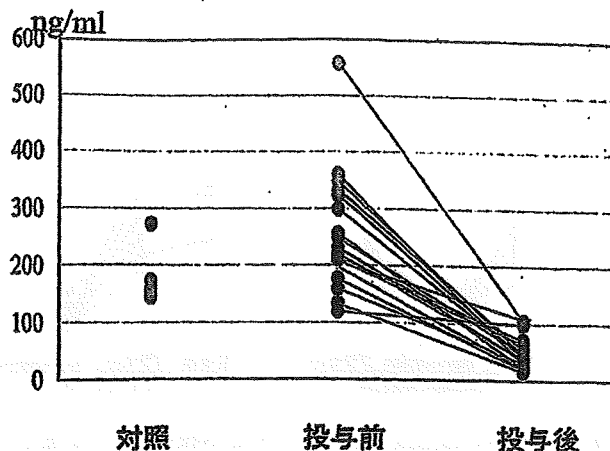


図6 Fluvoxamin 投与による血中セロトニン濃度の変化

全血中セロトニン濃度。対照との比較。

6. セロトニン血中濃度に関する検討

5-HT値はfluvoxamine投与前の自閉症群では、年齢をマッチさせた正常対照群より有意に高値であった。自閉症群において、5-HT値が正常対照の+2SD以上を上回る高値の症例は8例(44%)であった。fluvoxamine投与12週後の自閉症群においては、5-HT値は投与前と比較して、著しく有意な減少を示した(図6)。プラセボによる5-HT値の減少は認められず、fluvoxamineにより一旦減少した5-HT値もプラセボ終了後にはほぼ投与前の値に戻ることが確認された(図7)。遺伝子多型と5-HT値に関しては、fluvoxamine投与前値、後値とも、2遺伝子ともに多型間の差は認められなかった。

5-HT値と臨床効果との関係について、CGIによる臨床効果とfluvoxamine服薬前の5-HT値との関係を図8に、また、服薬による5-HT値の減少率との関係を図9に示したが、どちらも有意な相関は認められなかった。BASの項目別の改善度と5-HTの減少率(投与の5-HT値/投与前5-HT値)にも有意な相関は認められなかった。しかし、保護者による言語改善群では非改善群に比して投与前の5-HT値が有意に高く、指差し改善群では非改善群に比して、投与前の5-HT値が低い傾向であった。

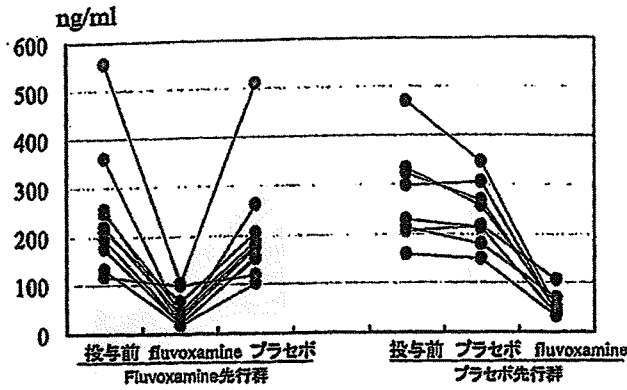


図7 Fluvoxamin またはプラセボ投与による血中セロトニン濃度の変化
Fluvoxamine またはプラセボ投与による血中セロトニン濃度の推移

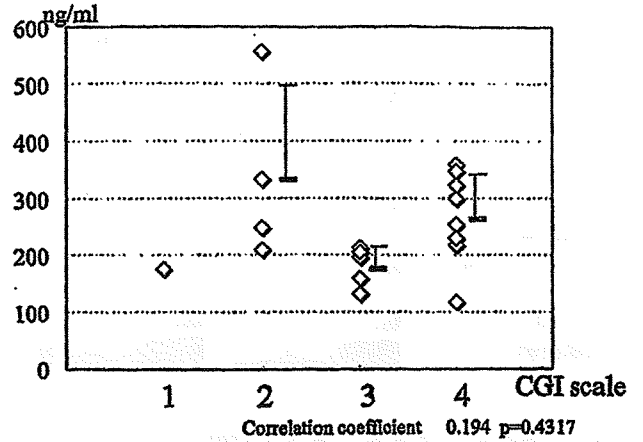


図8 CGI 評価とセロトニン血中濃度との関係
CGI 評価と fluvoxamine 投与前の全セロトニン血中濃度との関係

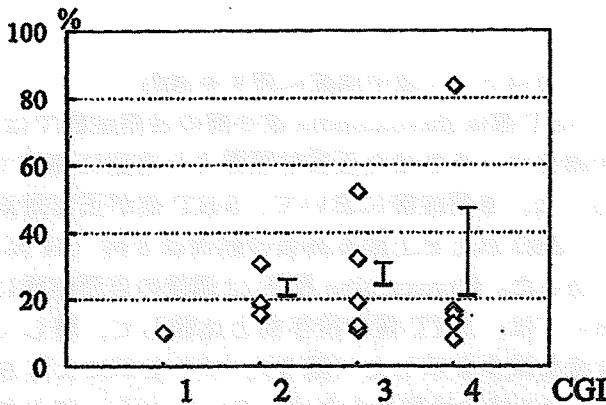


図9 CGI 評価とセロトニン血中濃度との関係
CGI 評価と fluvoxamine 投与による全血中セロトニン濃度の減少率との関係

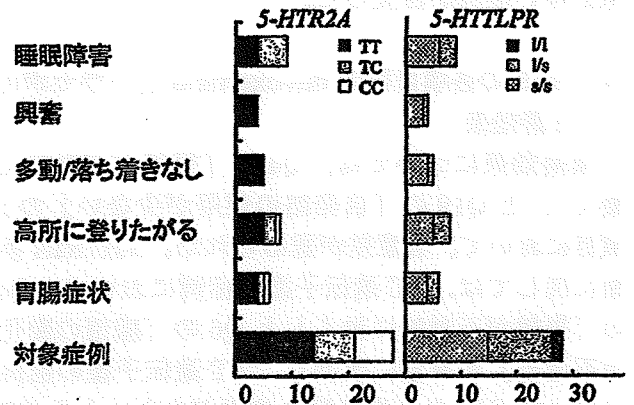


図10 Fluvoxamine の副作用と遺伝子多型との関係
Fluvoxamine の副作用の発現と遺伝子多型

7. 副作用

理学的臨床所見, 血液検査で異常を示した症例はなかった。保護者の観察からは, 何らかの副作用を示した症例は8例で, 内訳は(重複有)初期の嘔吐4例, 高所に登りたがる4例, 多動3例, 睡眠障害1例, 全身倦怠感1例であった。

副作用に関しては, 後に8例の症例を追加して28例で検討を行った。図10に示した以外に, 全身倦怠感2例, 発疹1例があった。5-HTT2A多型との関係で, 多動・落ち着きなしが遺伝子型TTの症例で有意に多く, 睡眠障害は遺伝子型CCの症例で有意に少なかった。Tアレルを有する症例

で多動・落ち着きなしと興奮が有意に多かった。5-HTTLPRについては, 副作用と遺伝子多型間での差は認められなかった。副作用の出現時期は消化器症状の6例中5例が初期の1週間に集中して見られ, 発疹の1例も初期であった。他の副作用出現時期には一定の傾向はなかった。

8. 自閉症の症状と遺伝子多型についての分析

5-HTTLPRが自閉症の症状と関連しているとの報告がなされている¹⁵⁾。我々も, 自閉症児の症状が5-HTTLPRや5-HTT2A多型により影響を受けている可能性を想定し, ASDと日本版 Aberrant

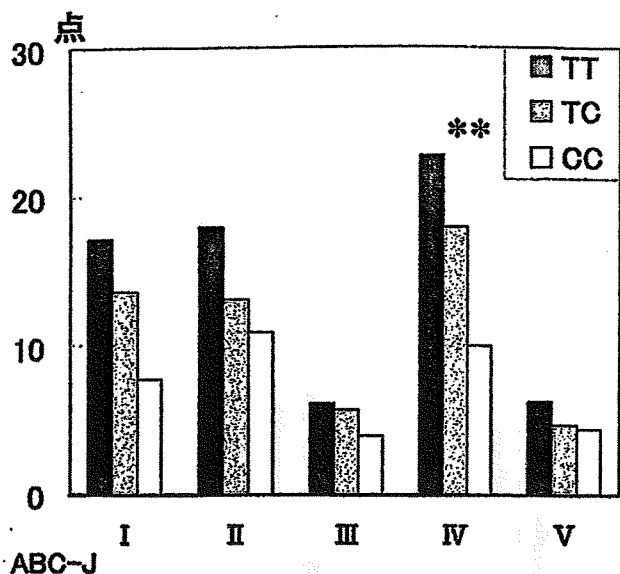


図11 自閉症スペクトラム障害のABC-J評価と遺伝子多型 5-HTR2A

** p > 0.01 (Kruskal-Wallis 検定)

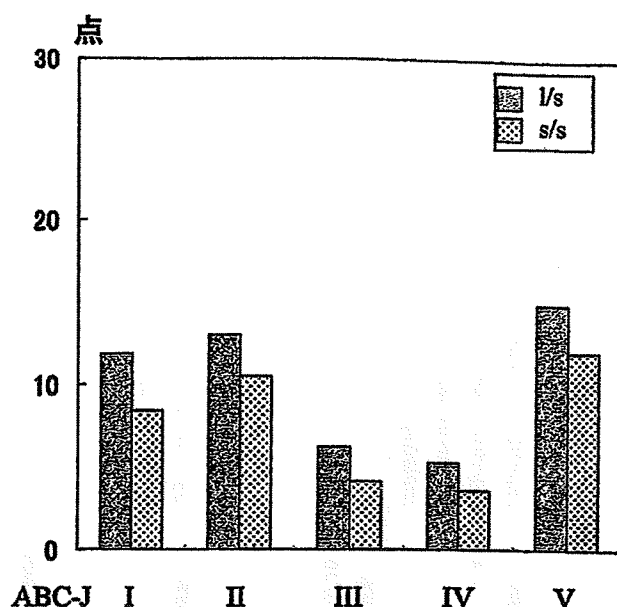


図12 自閉症スペクトラム障害のABC-J評価と遺伝子多型 5-HTTLPR

Behavior Checklist-Community (ABC-J)¹⁶⁾による行動評価との関係について検索を行った。まだ解析課程ではあるが簡単に紹介する。ABC-Jは58項目5サブスケールからなる。すなわち、I. 易興奮性、II. 無気力、III. 常同行動、IV. 多動、V. 不適切言語である。得点が高いほどその症状が強いことを意味する。症例は55例で5-HTR2A (TT 15例, TC 27例, CC 13例), 5-HTTLPR (l/s 10例, s/s 45例)。結果を図11, 12に示す。5-HTTLPRではいずれのサブスケールもl/sの症例で、s/sよりも高得点の傾向にあった。5-HTR2Aでは多動がCCに比較してTTで有意に高得点であり、易興奮性がCCより、TTで高得点の傾向であった。

4. 考 案

自閉症に対するSSRIs治療のこれまでの報告についてはPoseyら¹⁷⁾, Kolevzonら¹⁸⁾がレビューをしているので紹介する。彼らの論文を参考にし、表2のようにまとめた。有効性については、何らかの効果(5~89%)を認めている論文がほとんどである。有効とされる症状は多岐にわたり、

特異性はない。全体としては、行動(repetitive, maladaptive)面の改善が多く、ついで感情面(anxiety, irritability, aggression)の改善もみられる。言語に関しては3論文で改善を認めている^{11) 3) 18)}。女性では全例(4/18)に効果が認められた²¹⁾との報告はあるが、効果と性差に関する検討は少ない。薬剤の量と治療の長さの効果に関しては相関なし^{22) 34)}、長期使用中に効果が持続しない例がある^{3) 23)}などまだ検討課題が多い。自閉症の中核となる症状を反映するような標的症状を見極め、基準となる評価方法を考案する必要性が強調されている²⁰⁾が重要な課題である。

副作用に関しては興奮(agitation)を挙げている論文が目立つ。小児を含む報告では多動(hyperactivity)も多い。副作用の出現する薬剤量に関しては2群あり、少量から出現する症例と、用量依存性に高用量で出現する群が見られる²⁵⁾。用量依存性に副作用が認められる症例がいるため、少量から開始し、ゆっくりと増量すべき点を強調している²⁵⁾。比較試験が少ないので明らかではないが、小児では成人より副作用を起こしやすい傾向にある¹⁹⁾。若年者では、より少用量で使用するにより、副作用を起こさないようにでき

表2 自閉症に対するSSRIsの治療効果と副作用報告

SSRIs	報告者	対象	方法	評価方法	使用量	有効率	有効症状	副作用
Fluvoxamine	McDougle et al. 1996 ²⁰⁾	自閉症 成人 18-53歳 30例	二重盲検 12週間	CGI YBOCS Vineland, Brown Ritvo-Freeman	M: 276.7mg/日	8/15 (53%) (placebo 0/15)	repetitive thoughts repetitive behavior language usage maladaptive behavior	mild sedation nausea
	McDougle et al. 2000 ²⁰⁾	PDD 小児-思春期 5-18歳 (M: 9.5歳) 34例	二重盲検 12週間		25mg/日開始 3~7日で25mg増 M: 106.9mg/日	1/18 (5.5%) placebo 0/16		insomnia hyperactivity agitation aggression
	Fukuda et al. 2001 ²⁰⁾	自閉症 幼児-小児 3-8歳 18例	二重盲検 cross-over 12週-休2週-12週	CGI BAS	1mg/kg/日開始 3mg/kg/日	5/18 (28%)	eye contact language use	hyperactivity agitation
	Martin et al. 2003 ²⁰⁾	PDD 小児-思春期 7-18歳 (M: 11.3歳) 18例	prospective open-label 10週間	CGI CYBOCS SCARED	1.5mg/kg/日 M: 66.7mg/日	No significant change on any measures 8/18 (44%) partial responder		50% with severe behavioral activation sleep difficulties headach appetite changes abdominal discomfort
Fluoxetine	Fatemi et al. 1988 ²⁰⁾	自閉症 小児-思春期 9-20歳 7例	retrospective chart review 13-32ヶ月	ABC	M: 37.1mg/日	有効	lethagy	decreased appetite vivid dreams hyperactivity agitation worsening depression
	Cook et al. 1992 ²⁰⁾	自閉症 小児-成人 7-52歳 23例	open-label または retrospective (注: 併用薬有)	CGI	20mg/日開始 80mg/日	15/23 (65%)	perseverative compulsive behavior	restlessness hyperactivity agitation decreased appetite insomnia elated affect

DeLong 1998 ⁹⁾	自閉症 幼児-小児 2-7歳 37例	open-label 13-33ヶ月 (注：併用薬有)	標準化評価なし	22/37 (59%)	behavioral language cognitive affective social domains diarrhea	hyperactivity agitation lethargy rash
Buchsbaum et al. 2001 ²⁰⁾	自閉症 成人 6例	placebo controlled crossover 16週間	YBOCS HAM-A	有効	anxiety	
DeLong 2002 ²³⁾	自閉症 幼児-小児 2-8歳 129例	open label 5-76ヶ月 (M: 32ヶ月)	標準化評価なし	89/129 (69%)	core symptoms	behavioral activation
Hollander et al. 2005 ²⁴⁾	PDD 小児-思春期 5-16歳 (M: 8.2歳) 45例	placebo controlled cross-over 8週休4週8週	CYBOCS CGI-AD GACIM	better	repetitive behavior	placeboと差無
Sertraline Hellings et al. 1996 ²⁵⁾	MR9例 自閉症5例合 成人	open-label 28日 (注：併用薬有)	CGI	8/9 (89%)		agitation worsening self-picking
Steingard et al. 1997 ²⁶⁾	自閉症 小児 6-12歳 9例	open-label	標準化評価なし	8/9 (89%)	anxiety irritability behavioral deterioration need for someness	agitation
McDougle et al. 1998 ²⁷⁾	PDD 成人 18-39歳 42例	prospective open-label 12週間	CGI YBOCS Vineland, Brown Ritvo-Freeman	24/42 (57%) 自閉15/22 Asp 0/6 NOS 9/14	repetitive symptoms agitation aggression anxiety	agitation
Paroxetine Snead et al. 1994 ²⁸⁾	高機能自閉症 15歳少年	症例報告	20mg/日		self-injurious behavior	
Davanzo 1998 ³¹⁾	MR成人15例 PDD7例合	open-label 4ヶ月	20~50mg/日	1ヶ月で有, 4ヶ月で消失	aggression	
Possy et al. 1999 ³²⁾	自閉症 7歳少年	症例報告	10mg/日が適		irritability temper tantrums	15mg/日で agitation insomnia.