

特集：広汎性発達障害の神経生物学的機序と治療

119-132

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

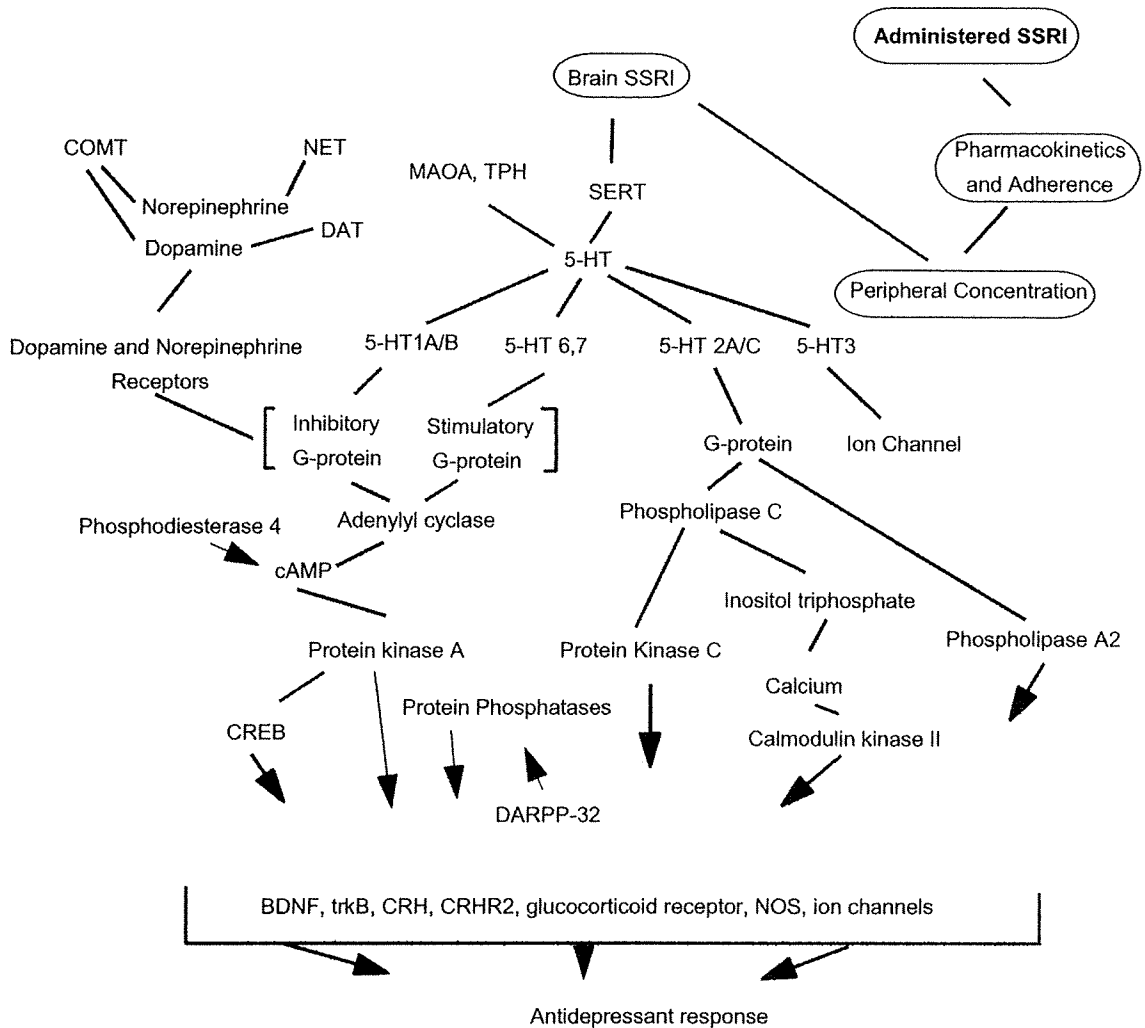
いると考えられている。中でも我々はセロトニンとの関連に注目してきた。ASD と神経伝達物質であるセロトニンとの関係は従来からよく知られている。現在までの先行研究の例として、①セロトニンは ASD の症状に関連深い社会行動、攻撃性、感情規制、睡眠覚醒障害周期などに関与していること、② ASD の中には血中セロトニン濃度の高い症例が 20 ~ 40 % 程度認められること⁵⁾、③ ASD においては、脳内におけるセロトニン合成脳に異常が認められる症例のあること⁶⁾、④自閉症の候補遺伝子のひとつとして *SLC6A4* が挙げられとすること⁷⁾ などが挙げられる。

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⁾²⁾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) 感情の変化が不適当
Q-7) 気分が不安定・易変的
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)¹²⁾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。

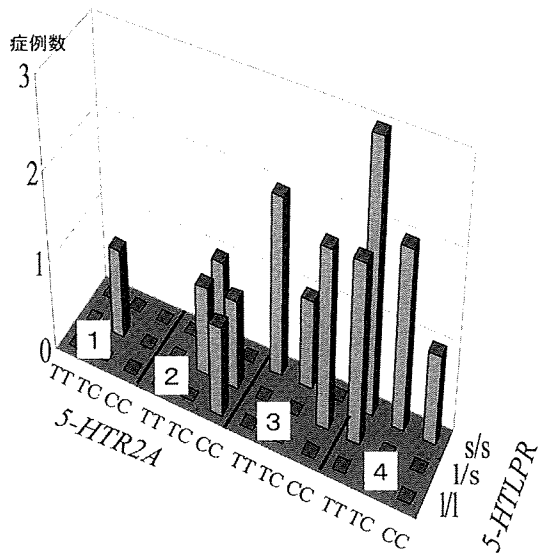


図2 CGI評価による臨床効果 - 2遺伝子多型との関係 -

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 l/l 1例、l/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

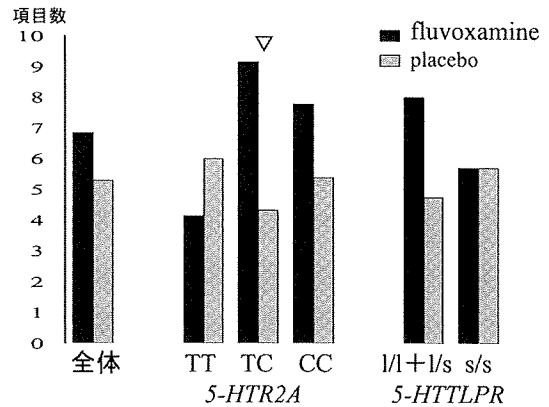


図3 臨床効果 - BASの平均改善項目数 - プラセボとの比較

5-HTR2A ∇ p=0.058 (t検定)

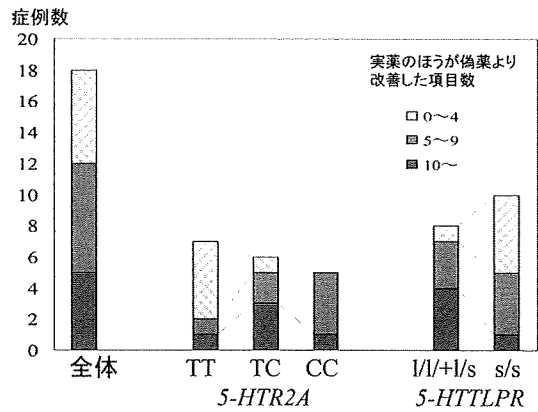


図4 各症例のBAS改善項目数と遺伝子多型

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l/lかl/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lアリルを含む症例群に

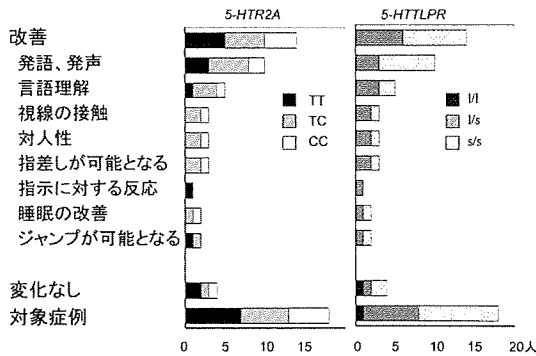


図5 両親による評価と遺伝子多型
両親の評価による薬剤効果

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、変わりがなし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。

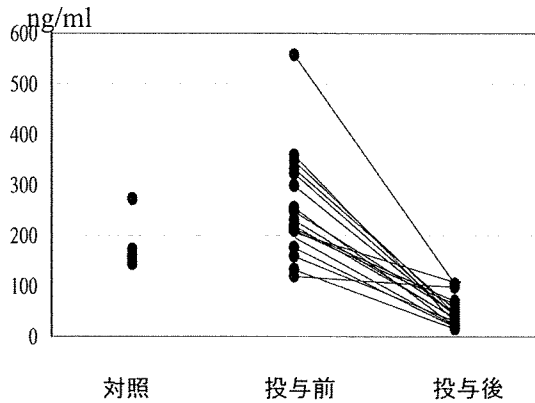


図6 Fluvoxamin 投与による血中セロトニン濃度の変化
全血中セロトニン濃度。対照との比較。

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。

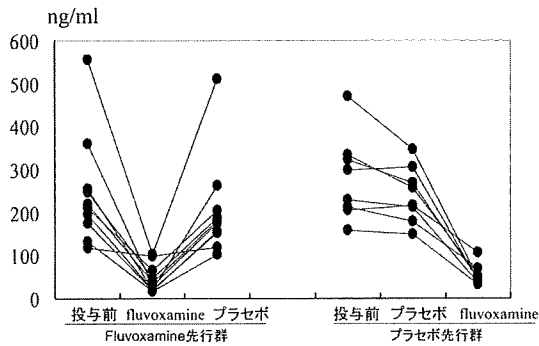


図7 Fluvoxamin またはプラセボ投与による血中セロトニン濃度の変化

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

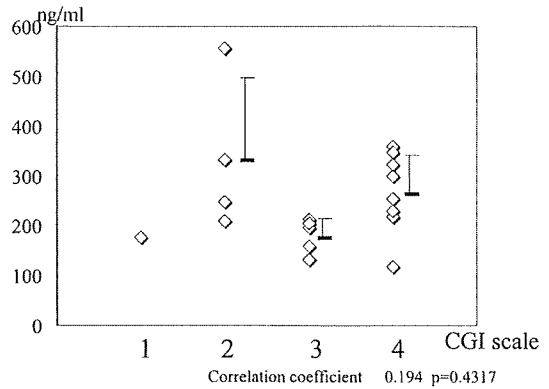


図8 CGI 評価とセロトニン血中濃度との関係

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

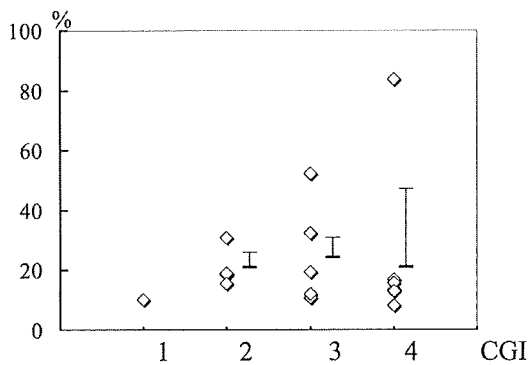


図9 CGI 評価とセロトニン血中濃度との関係

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

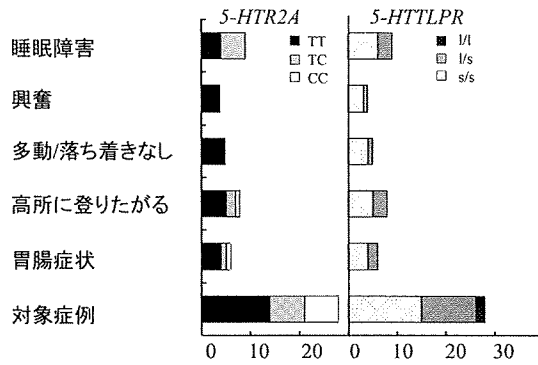


図10 Fluvoxamine の副作用と遺伝子多型との関係

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-HTR2A 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-HTR2A 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

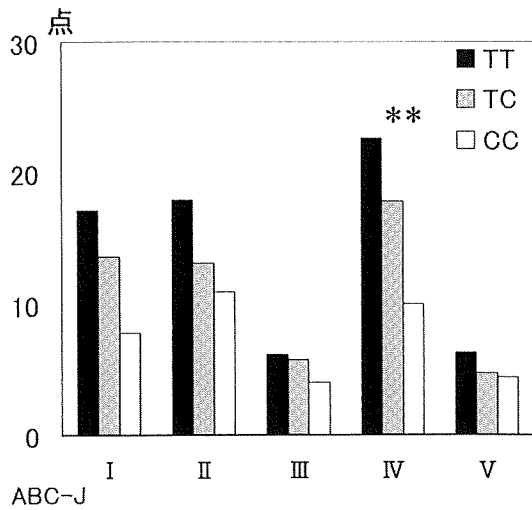


図11 自閉症スペクトラム障害のABC-J評価と遺伝子多型 5-HTR2A

** p > 0.01 (Kruskal-Wallis 検定)

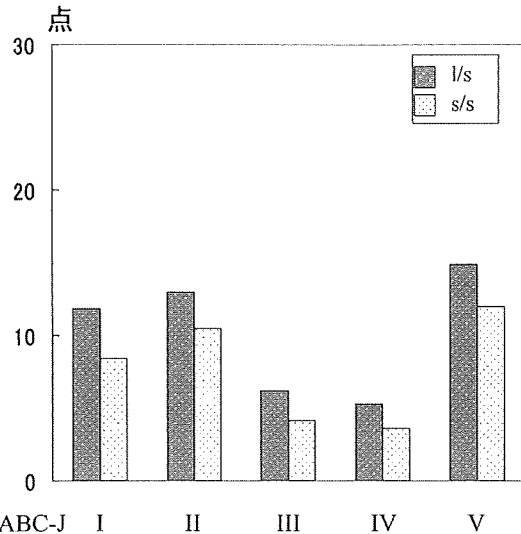


図12 自閉症スペクトラム障害のABC-J評価と遺伝子多型 5-HTTLPR

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て、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^{1) 8) 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^{8) 28)}などまだ検討課題は多い。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²⁶⁾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³⁵⁾。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、より少量で使用することにより、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 3~7日で25mg増 M: 106.9mg/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⁾	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
		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 1.3-32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 ⁸⁾	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 ²⁴⁾	自閉症 成人 6例	placebo controlled crossover 16週間	YBOCS HAM-A	有効	anxiety	
DeLong 2002 ²⁵⁾	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 ²⁶⁾	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
Hellings et al. 1996 ²⁷⁾	MR9例 自閉症5例含 成人	open-label 28日 (注：併用薬有)	CGI	8/9 (89%)		agitation worsening self-picking
Steingard et al. 1997 ²⁸⁾	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 ²⁹⁾	PDD 成人 18-39歳 42例	proapective 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 aggression anxiety	agitation anxiety
Snead et al. 1994 ³⁰⁾	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例含	open-label 4ヶ月		20 ~ 50mg/日	aggression	
Posey 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

Citalopram	Couturier and Nicolson 2002 ³⁹⁾	PDD 小児-思春期 4-15 歳 17 例	retrospective M : 7.4 ヶ月	M : 19.7mg/日	10/17 (59%)	anxiety	agitation aggression insomnia tic
	Namerow et al. 2003 ⁴¹⁾	PDD 小児-思春期 6-16 歳 15 例	retrospective chart review M : 218 日	M : 16.9mg/日 5 ~ 40mg/日	11/15 (73%)	repetitive behavior anxiety irritability	33% with mild headaches sedation aggressiveness agitation lip dyskinesia
	Escitalopram Owley 2005 ³⁸⁾	PDD 小児-思春期 6-17 歳 (M : 10.4 歳) 28 例	open-label prospective 10 週間	M : 11.1mg/日 開始 2.5mg/日 最高 20mg/日	17/28 (61%)	irritable	irritability hyperactivity

Abbreviations : ABC=Aberant Behavior Checklist, ABC-CV=ABC-Community Version, BAS=Behavior Assessment Scale, Brown=Brown Aggression Scale, CGI=Clinical Global Impressions scale, CYBOCS=Childrens Yale-Brown Obsessive Scale, HAM-A=Hamilton Rating Scale for Anxiety, MR=Mental Retardation, PDD=Pervasive Developmental Disorders, Ritvo-Freema=Ritvo-Freeman Real-Life Rating Scale, SCARED=Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders, Vineland=Vineland maladaptive behavior subscales, YBOCS=Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

れば、より有用性が得られることが示唆される²⁶⁾²⁸⁾。小学生以下の年齢の幼児を含む報告は5報告ある。うち2報告で言語の改善が示されている。言語能力の改善に関する効果は幼少時の方が期待できる可能性があるが、小児では成人とは異なり「発達」途中であることを十分に考慮する必要があり、さらなる検討が必要であろう。

薬剤投与前の全血中セロトニン値が薬剤効果を予測できるかどうかについては、今回の結果も含めて難しいと考えられた²¹⁾。薬剤投与前の全血中セロトニン値が高い方が言語の改善がみられ、低い方が指差しの改善が認められたが、例数が少なくまだ不明である。

薬剤の効果または副作用には個人差が認められる。この個人差の原因を説明し、薬の副作用を減らし、より効率の良い治療をめざすには遺伝子多型が有用ではないかと期待されている。SSRIsの反応と *SLC6A4* 多型との関係を調査した論文は、主として成人うつ病で多く検討されている。自閉症との関連の報告は調べた範囲では見当たらない。Mood Disordersにおける *SLC6A4* の多型とSSRIsの効果についてのレビューが最近では一番纏まっているので紹介する³⁶⁾。*SLC6A4* の多型は、5-HTTLPRについての報告がほとんどである。白人に関する12報告中、反応性が良いまたは反応が速いのが、1アレルの5報告、1/1遺伝子型の3報告、1/1遺伝子型の副作用が少ないが2報告、s/s遺伝子型の反応性が悪いまたは遅いが2報告となっており、圧倒的に1アレルを含む多型に反応例が多い。しかし、東洋人に関する9報告では、反応性が良いのが、1アレルの2報告、1/1遺伝子型の2報告、sアレル1報告、s/s遺伝子型の2報告、関係なし2報告で一定せず、日本人における反応性の良さについても1アレルとsアレルは1報告ずつであり一定しない。これには、5-HTTLPRの多型頻度には人種差が大きく、1/1遺伝子型頻度は白人で高く(ドイツ人36%³⁷⁾、東洋人で少ない(韓国人³⁸⁾ ≒日本人2~6%³⁹⁾⁴⁰⁾ ことと、1アレル内のG/A多型の存在(LGのmRNAレベルはsアレルに近い)⁴¹⁾と関係していると思われる。*5-HTR2A* に関して、成人うつ病に対するSSRIsの反応からの検討がいくつか報告されてい

る。*-1438A/G* 多型と *102T/C* 多型はほぼ完全な連鎖不平衡を示すとされるが¹⁰⁾、GG遺伝子型が特に fluvoxamine 治療で反応良好⁴²⁾、paroxetine 治療中の副作用がCC遺伝子型が多い⁴³⁾、fluvoxamine 治療中の嘔気は*-1438A/G* 多型と無関係⁴⁴⁾、胃腸症状はGG遺伝子型と関係する⁴⁵⁾などであり、一定しない。

ABC-J行動評価と遺伝子多型の結果からは、TTの症例では治療前から、易興奮性、多動が強い傾向があり、SSRIの使用により興奮、多動、高いところに登りたがるという副作用が強調されたのではないかと推測している。特にTTの症例では使用量をさらに少なめに抑えることにより、副作用を軽減できる可能性を考えている。逆に興奮が強い症例には選択的な5-HT_{2A} ブロッカーの使用のほうが使やすいのではないかと推測された。先の考察で、副作用の発現に2群あるとの報告²⁵⁾があったが、少量でも出現してくるタイプの副作用は、このような薬剤反応性に関与する遺伝子多型が関与している可能性が考えられた。

6. ま と め

ASDに対するSSRIs治療について、我々の使用経験とこれまでの報告のレビューを行った。日常生活に困難を来すASD患者の示す異常行動に対して、ある程度効果が期待できるが、副作用を軽減するためには、少量からゆっくりと増量することが重要である。5-HTTLPRと*5HTR2A* 遺伝子多型はASD患者へのSSRIs治療の反応に影響を与えていると思われるが、まだ一定の結論が得られていない。

謝辞：稿を終えるにあたり、ABC-Jの使用を承諾くださいました、宮城県子ども総合センターの小野善郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 福田冬季子, 杉江秀夫, 伊藤政孝, 他 (1998) 自閉性障害におけるFluvoxamine (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) の臨床効果. 脳と発達 30 : 51-55.

- 2) Sugie Y, Sugie H, Fukuda T (2003) Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism. *J Autism Dev Disord.* 2005 Jun;35 (3) : 377-385.
- 3) 杉江陽子, 杉江秀夫, 福田冬季子, 他 (2003) 小児自閉性障害における fluvoxamine 投与時の臨床効果とセロトニン 2A 遺伝子多型との関連について. *脳と発達.* 35 : 23-28.
- 4) 杉江陽子, 杉江秀夫, 福田冬季子, 他 (2003) 小児自閉性障害における fluvoxamine 投与時の副作用発現に関する検討. *脳と発達.* 35 : 233-237.
- 5) Anderson GM, Freedman DX, Cohen DJ, et al (1987) Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *J Child Psychol Psychiatry.* Nov 28 (6) : 885-900.
- 6) Chugani DC, Muzik O, Behen M, et al (2005) Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Am J Hum Genet.* Aug 77 (2) : 265-279. Epub 2005 Jul 1.
- 7) Sutcliffe JS, Delahanty RJ, Prasad HC, et al (1999) Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors. *Ann Neurol.* Mar 45 (3) : 287-295.
- 8) DeLong GR, Teague LA, McSwain Kamran M (1998) Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol.* Aug 40 (8) : 551-562.
- 9) Lotrich FE, Pollock BG (2005) Candidate genes for antidepressant response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychiatr Dis Treat.* Mar 1 (1) : 17-35.
- 10) Spurlock G, Heils A, Holmans P, et al (1998) A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol Psychiatry.* Jan 3 (1) : 42-49.
- 11) Anderson GM, Feibel FC, Wetlaufer LA, et al (1985) Effect of a meal on human whole blood serotonin. *Gastroenterology.* Jan 88 (1 Pt 1) : 86-89.
- 12) [No authors listed] (1985) Rating scales and assessment instruments for use in pediatric psychopharmacology research. *Psychopharmacol Bull* 21 (4) : 714-1124.
- 13) Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C, et al Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder.
- 14) Warren JT Jr, Peacock ML, Rodriguez LC, et al (1993) An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2) : detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet* Mar 2 (3) : 338.
- 15) Posey DJ, Erickson CA, Stigler KA, et al (2006) The use of selective serotonin reuptake inhibitors in autism and related disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Feb-Apr 16 (1-2) : 181-186. Review.
- 16) Brune CW, Kim SJ, Salt J, et al (2006) 5-HTTLPR Genotype-Specific Phenotype in Children and Adolescents With Autism. *Am J Psychiatry.* Dec 163 (12) : 2148-2156
- 17) Ono Y (1998) Behavior disorders in persons with mental retardation receiving antipsychotic medication. *Res Dev Disabil.* Mar-Apr 19 (2) : 123-130.
- 18) Kolevzon A, Mathewson KA, Hollander E (2006) Selective serotonin reuptake inhibitors in autism : a review of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry.* Mar 67 (3) : 407-414. Review.
- 19) McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, et al (1996) A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* Nov 53 (11) : 1001-1008.
- 20) McDougle CJ, Kresch LE, Posey DJ (2000) Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders : treatment with serotonin reuptake inhibitors. *J Autism Dev Disord.* Oct 30 (5) : 427-435.
- 21) Martin A, Koenig K, Anderson GM, et al (2003) Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders : a prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord.* Feb 33 (1) : 77-85.
- 22) Fatemi SH, Realmuto GM, Khan L, et al (1998) Fluoxetine in treatment of adolescent patients with autism : a longitudinal open trial. *J Autism Dev Disord.* Aug 28 (4) : 303-307.

- 23) Cook EH Jr, Rowlett R, Jaselskis C, et al (1992) Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul 31 (4) : 739-745.
- 24) Buchsbaum MS, Hollander E, Haznedar MM, et al (2001) Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders : a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol*. Jun 4 (2) : 119-125.
- 25) DeLong GR, Ritch CR, Burch S (2002) Fluoxetine response in children with autistic spectrum disorders : correlation with familial major affective disorder and intellectual achievement. *Dev Med Child Neurol*. Oct 44 (10) : 652-659.
- 26) Hollander E, Phillips A, Chaplin W, et al (2005) A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*. Mar 30 (3) : 582-589.
- 27) Hellings JA, Kelley LA, Gabrielli WF, et al (1996) Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. Aug 57 (8) : 333-336.
- 28) Steingard RJ, Zimnitzky B, DeMaso DR, et al (1997) Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Spring 7 (1) : 9-15.
- 29) McDougle CJ, Brodtkin ES, Naylor ST, et al (1998) Price. Sertraline in adults with pervasive developmental disorders : a prospective open-label investigation. *J Clin Psychopharmacol*. Feb 18 (1) : 62-66.
- 30) Snead RW, Boon F, Presberg J (1994) Paroxetine for self-injurious behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul-Aug 33 (6) : 909-910.
- 31) Davanzo PA, Belin TR, Widawski MH, et al (1998) Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation. *Am J Ment Retard*. Mar 102 (5) : 427-437.
- 32) Posey DI, Litwiller M, Koburn A, et al (1999) Paroxetine in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Feb 38 (2) : 111-112.
- 33) Couturier JL, Nicolson R (2002) A retrospective assessment of citalopram in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Fall 12 (3) : 243-248.
- 34) Namerow LB, Thomas P, Bostic JQ, et al (2003) Use of citalopram in pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*. Apr 24 (2) : 104-108.
- 35) Owley T, Walton L, Salt J, et al (2005) An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Apr 44 (4) : 343-348.
- 36) Serretti A and Kato M (2008) The serotonin transporter gene and effectiveness of SSRIs. *Expert Rev Neurotherapeutics* 8 (1) : 111-120.
- 37) Klauck SM, Poustka F, Benner A, et al (1997) Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum Mol Genet*. Dec 6 (13) : 2233-2238.
- 38) Cho IH, Yoo HJ, Park M, et al (2007) Family-based association study of 5-HTTLPR and the 5-HT2A receptor gene polymorphisms with autism spectrum disorder in Korean trios. *Brain Res*. Mar 30 ; 1139 : 34-41. Epub 2007 Jan 8.
- 39) Nakamura T, Muramatsu T, Ono Y, et al (1997) Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese. *Am J Med Genet*. Sep 19 ; 74 (5) : 544-545.
- 40) Kunugi H, Hattori M, Kato T, et al (1997) Serotonin transporter gene polymorphisms : ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry*. Oct-Nov 2 (6) : 457-462.
- 41) Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, et al (2006) Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. May 78 (5) : 815-826. Epub 2006 Mar 28.
- 42) Kato M, Fukuda T, Wakeno M, et al (2006) Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse

- drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology* 53 (4) : 186-195. Epub Jul 26.
- 43) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al (2003) Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*. Oct 160 (10) : 1830-1835.
- 44) Yoshida K, Naito S, Takahashi H, et al (2003) Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT 2A receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine. *Neuropsychobiology* 48 (1) : 10-13.
- 45) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T (2006) Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and CytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. Apr 31 (4) : 825-831.

第 105 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

自閉症スペクトラム障害における周生期および新生児期関連要因

杉江 陽子 (浜松医科大学小児科)

杉江 秀夫 (自治医科大学小児科)

自閉症スペクトラム障害 (ASD) の発症には遺伝が関与しているが、環境要因との相互作用も注目されており、ASD の発症時期を考慮すると、周生期は環境因子の中でも重要な時期のひとつと考えられる。我々は、日本人の ASD において、周生期に関わるいくつかの要因について報告しているが、さらに検討を加えその結果をここに紹介する。

対象は、DSM-IV により診断した ASD 339 例、男 278 例、女 61 例で、その臨床型内訳は、自閉性障害 (AD) 200 例、高機能自閉症 (HF-PDD) 79 例 (アスペルガー症候群も含む)、非定型自閉症を含む特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS) 60 例である。対象の誕生日は 1981 年 5 月から 2000 年 5 月で、全例日本人で、明らかな基礎疾患を有する症例は除外した。対照は対象と誕生日がほぼ同年代で、すくなくとも 3 歳健診のころには ASD の特徴がみられず、健康と判断した小児である。周生期因子の調査は母子手帳の記載により、ASD 児出生時の両親年齢、在胎週数、出生時体重、新生児期異常の項目について調査を行った。ただし両親年齢は厚生省の人口動態統計を参考とした。

結果は、母年齢は 35 歳以上の占める割合は ASD, AD で有意に高く、出生時平均父の年齢は PDD-NOS を除いて高かった。何らかの新生児期異常を有する症例が高頻度であり、強度黄疸の症例も高頻度の傾向であった。以上より、新生児期のそれほど致命的ではない非特異的なストレスが、脆弱な遺伝子に作用することにより、エピジェネティックな変化をもたらし、ASD 発症のリスクが増す可能性が考えられた。また、ASD における父親年齢が高くなると遺伝子の新生変異または遺伝子刷り込みの変化、遺伝子コピー数のエラーが起き易くなり、ASD のリスクが高くなる可能性が考えられた。

1. はじめに

自閉症スペクトラム障害 (ASD) の発症には遺伝が関与しているが、環境要因との相互作用も注目されている。ASD の発症が幼児期早期であるため、周生期は環境因子としての関心が高く、これまでに多くの先行研究がなされている。先行研究で、妊娠、分娩、新生児期に関わる因子が、ASD において頻度が高いと報告されているが必ずしも一定した結果ではない^{4-7,11)}。研究年代、症例数、対照の取り方、比較方法などが異なっていることは大きな一因であろう。全体の傾向として、2000 年以前は症例数が少なく、疫学研究よりも、臨床研究であり、選択バイアスがかかりや

すく、対象項目や比較基準も多様である。2000 年以降になり、規模が大きい登録やコホートや、出生時の記録による前方視的な情報収集に基づく研究が増えている¹²⁾。これらの研究結果を表 1 にまとめた^{1,2,5,8,9,13,14,15,18,19,21)}。これらは診断基準に International Classification of Diseases (ICD)-8 ~10 Revision や Diagnostic and Statistical Manual (DSM)-III または IV を使用しており、分析にはロジスティック解析を用いている。危険因子として一番共通して認められる項目は、男性であること、ついで出生時の母親年齢が高いことであるが、父親年齢の高いことも多く注目される。在胎週数 37 週未満、アプガースコア低値も比較

表 1

著者 論文発表年 調査対象地	対象 対照 誕生年	危険因子	修正後危険因子	非危険因子
Eaton 2001 デンマーク	自閉症 116 ASD MR 201 コホート 102905 1973~1993	出生時母若年 低出生時体重 アプガースコア低値 妊娠歴 流産歴 在胎 36 週未満 帝王切開 胎盤不全 分娩時間延長 子癇	低出生時体重 母年齢 35 歳以上 アプガースコア低値 流産歴	胎児切迫仮死 母体疾病
Croen 2002 カリフォルニア	自閉症 4381 コホート 3551306 1989~1994	出生時母高齢 多胎 母高学歴	出生時母高齢 多胎 母高学歴	出生時体重 出産順位 母人種 母出生地
Hultman 2002 スウェーデン	自閉症 408 対照 2040 1974~1993	帝王切開 在胎 37 週未満 出生時体重 2500 g 以下 SFD アプガー 7 以下 母出生欧州か北米外	帝王切開 SFD アプガー 7 以下 先天奇形 出血 妊娠中喫煙 母出生国	頭囲 母糖尿病 双子 出産季節
Glasson 2004 西オーストラリア	自閉症 314 PDD-NOS 84 ASP 67 一般対照 1313 非罹患兄弟 481 1980~1997	出生時母高齢 出生時父親年齢 切迫流産 胎児切迫仮死 帝王切開 分娩後出血 アプガー 1 分 7 以下 新生児特別ケア 分娩歴	出生時母高齢 切迫流産 胎児切迫仮死 帝王切開 誕生年	在胎週数 出生時体重 早期破水 分娩前出血 分娩時間 臍帯巻絡(首) 自発呼吸開始までの時間
Larsson 2005 デンマーク	自閉症 698 対照 17450 1973~1994	出生時母高齢 出生時父高齢 アプガー 5 分 7 以下 出生時体重 2500 g 以下 在胎 35 週未満 骨盤位 両親精神病歴 両親低経済	出生時母年齢 20 歳未満 出生時父年齢 39 歳 アプガー 5 分 7 以下 SFD 在胎 35 週未満 骨盤位 両親精神病歴	多胎 子癇前症 妊娠中受診回数 既妊娠回数 初回受診時喫煙 母学歴
Lauritsen 2005 デンマーク	ASD 818 コホート 943664 1984~1998		父年齢 35 歳以上 母精神病歴 兄弟 ASD 出生地の都市化 母欧州以外出生 両親出生国異	出生時母年齢 嫡子, 非嫡子 父精神病歴
Reichenberg 2006 イスラエル	ASD 319 コホート 378891 1980 s	出生時母年齢 39 歳以上 出生時父年齢 39 歳以上	出生時父年齢 39 歳以上	
Maimburg 2006 デンマーク	自閉症 473 対照 4730 1990~1999	出生時母年齢 35 歳以上 出生時母年齢 25 歳未満 出生時父年齢 35 歳以上 妊娠中内服 胎児体位 帝王切開 在胎 37 週未満 出生時体重 2500 g 以下 アプガースコア 5 分 8 以下 NICU 入院 先天奇形 母外国籍	出生時母年齢 35 歳以上 出生時体重 2500 g 以下 NICU 入院 先天奇形 母外国籍	母初回受診時喫煙 母妊娠中発熱 分娩様式 NICU 入院 誘発分娩 早期破水 分娩時アシドーシス 胎児心モニター異常 羊水混濁 父外国籍
Williams 2007 オーストラリア	ASD 182 コホート 85628 1990~1999		在胎 37 週未満 出生時母 35 歳以上 アプガースコア 1 分 5 以下 母出生地 多胎出産	出生時体重 アプガースコア 5 分 SFD, LFD 出産順位
Croen 2007 北カリフォルニア	ASD 593 (AD 277 ASP&PDD-NOS 316) コホート 132251 1995~1999		両親年齢高くなるほど 母高学歴 母人種	出産順位 父学歴 父人種
Schendel 2008 アトランタ	自閉症 617 コホートから抜粋 434091 1981~1993	出生時体重 2500 g 以下 在胎 32 週以下	女子でのみ 出生時体重 2500 g 以下 在胎 32 週以下 特に合併症 (MR, CP, HL, VI)	出生時体重についてのみに在 胎週を加味有で

略: ASD, 自閉症スペクトラム障害; MR, 精神発達遅滞; PDD-NOS, 特定不能の広汎性発達障害; ASP, アスペルガー障害; AD, 自閉性障害; SFD, small for date; LFD, large for date; NICU, 新生児集中治療室; CP, 脳性まひ; HL, 聴力障害; VI, 視覚障害

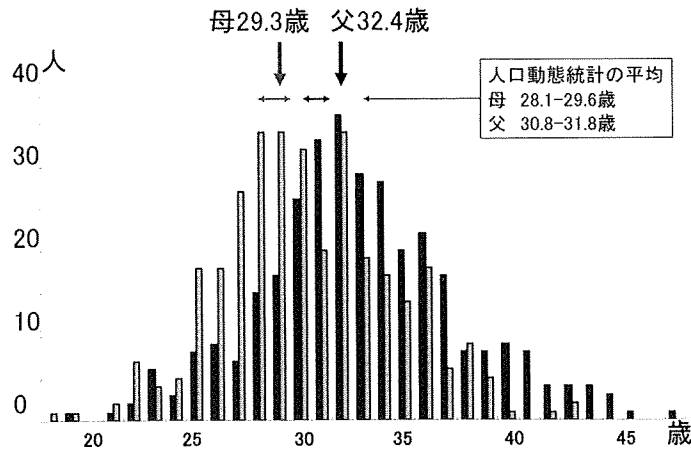


図1 出生時両親年齢分布

ASD 出生時における両親の年齢分布。棒グラフの黒は父親、灰色は母親である。縦向きの矢印は、ASD 父（黒）と母（灰色）の平均年齢、横向きの矢印は人口動態統計による 1980 年から 2000 年の間の平均年齢の幅を示している。黒は父親、灰色は母親である。

的が多いが、低出生体重は少なかった。これらは主として、北欧、北米、オーストラリアからの研究である。我々は、日本人の ASD において、周生期に関わるいくつかの要因についてすでに報告したが²⁰⁾、さらに検討を加えその結果をここに紹介する。

2. 対象と方法

対象は、DSM-IV により診断した ASD 339 例、男 278 例、女 61 例で男女比は 4.6 対 1 である。その臨床型の内訳は、自閉性障害 (AD) 200 例、高機能自閉症 (HF-PDD) 79 例 (アスペルガー症候群も含む)、非定型自閉症を含む特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS) 60 例である。対象の誕生年は 1981 年 5 月から 2000 年 5 月である。全例日本人で、レット症候群や結節性硬化症など明らかな基礎疾患を有する症例は除外している。対照は対象と誕生年がほぼ同年代で、すくなくとも 3 歳健診の頃には ASD の特徴がみられず、健康と判断した小児である。

周生期因子の調査は母子手帳の記載により、ASD 児出生時の両親年齢、在胎週数、出生時体

重、新生児期異常の項目について調査を行った。対照の両親年齢は調査されていなかったため、厚生省の人口動態統計を参考とした。比較は、各項目において、①対照との比較を全症例と男女別々に、②男女間の比較、③3 臨床病型間の比較を全症例と男女別々に検討した。統計学的分析は項目により、t 検定、Kruskal-Wallis 法、 χ^2 検定を用いた。さらに、ASD の危険因子の予測を logistic regression 分析〔性、誕生年、在胎週数 (3 カテゴリー)、体重 (3 カテゴリー)、新生児期異常、強度黄疸、光線療法〕を行い、修正オッズ比 (OR)、95% 信頼区間 (CIs) を求めた。有意水準は、 $p < 0.05$ とした。

3. 結 果

症例の精神発達程度は、精神発達遅滞なし 79 例、軽度遅滞 88 例、中等度遅滞 121 例、重度遅滞 47 例であった。2 世代以内の精神疾患の家族歴を持つ症例は 20% であった。

図 1 に ASD 全症例の出生時における両親年齢分布を示した。母親の平均年齢は 29.3 歳、父親の平均年齢は 32.4 歳であった。人口動態統計か

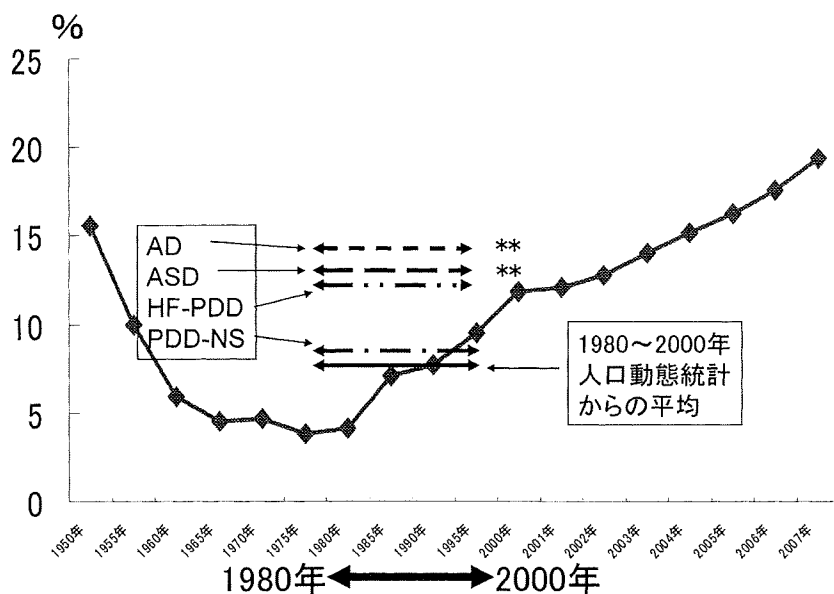


図2 35歳以上の母親の割合：年次別

ASD 児出生時の母親の年齢が35歳以上である症例の割合。折れ線グラフは1950年から2007年までの人口動態統計に基づき、35歳以上に出産した母親の割合を年次ごとに示した。我々の調査年代の1980年から2000年間の人口動態統計（平均頻度8%）と比較するとASD（12.8%）と3臨床病型の中のAD（14.4%）が有意に高頻度であった。*
* ; $p < 0.01$
(人口動態調査より)

ら調査年度間の母の平均年齢は28.1~29.6歳で、父年齢は30.8~31.8歳であり、比較すると対象では特に父親で高めであった。病型別では、出生時の母親の平均年齢はAD 29.5歳、HF-PDD 29.6歳、PDD-NOS 28.6歳で病型間差はなく、各病型で男女差はなかった。出生時の父親の平均年齢は、AD 32.7歳、HF-PDD 32.5歳、PDD-NOS 31.5歳で、病型間差はなく、各病型での男女差もなかった。しかし、両親年齢ともADとHF-PDDは高めであり、PDD-NOSは人口動態統計の平均と近似していた。ASD児出生時の母親の年齢が35歳以上である症例の割合を検討した。図2の折れ線グラフは1950年から2007年までの人口動態統計に基づき、35歳以上に出産した母親の割合を年次ごとに示している。その年次ごとの推移は母の年齢が35歳を過ぎても複数の子どもを出産していた時代と一人の母が

産む子どもの数が少なくなった時代、そして、第一子を産む年齢が高くなった時代を反映しているようである。我々の調査年代は1980年から2000年で、その間の人口動態統計（調査年代の平均頻度は8%）と比較するとASD（12.8%）では35歳以上で出産した母親の割合が高頻度（ $p < 0.01$ ）であり、特に3臨床病型の中ではAD（14.4%）が有意（ $p < 0.01$ ）に高頻度であった。

平均在胎週数は対照39.0週、ASD 39.1週、AD 39.1週、HF-PDD 39.0週、PDD-NOS 39.0週であった。対照との比較、男女比較、3病型別比較いずれにおいても有意な差は認められなかった。しかし、対照との男女別比較ではASD男（ $p < 0.01$ ）とAD男（ $p < 0.01$ ）は対照男に比較して、有意に長い在胎週数であった。また、37週末満の早産児はASDで多い傾向（ $p = 0.07$ ）であった。42週以上の過期産はADで有意（ $p <$

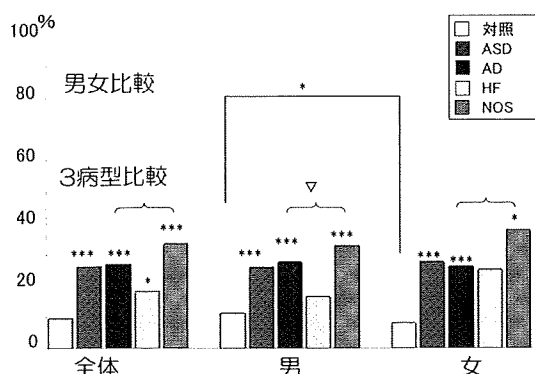


図3 新生児期異常を有する症例の頻度

新生児期に何らかの異常を有した症例の割合を示す。対照に男女差あり、男で高頻度であった。ASDおよびすべての病型で新生児期の異常を有した症例は対照より多かった。対照との男女別比較では、ASD、AD、PDD-NOSでは男女共にHF-PDDでは男で多かったが、HF-PDDの女で差はなかった。3病型間の差はなかった。
 ***; $p < 0.001$, *; $p < 0.01$, ▽; $p < 0.05$

0.05) に高頻度であり、男女別に比較するとASD男 ($p < 0.01$) とAD男 ($p < 0.001$) で有意であった。

平均出生体重は、対照 3037 g, ASD 3089 g, AD 3124 g, HF-PDD 3044 g, PDD-NOS 3028 gであった。対照と比較し、ADでは有意に出生時体重は重かった。本来男女差のある項目であり、当然、対照、ASD ($p < 0.001$)、AD ($p < 0.01$) においては、有意な男女差が認められたが、PDD-NOSでは差がなかった。対照との男女別比較では、AD男で出生時体重が有意 ($p < 0.01$) に重い症例が多く、ASD男で重い傾向であった。しかし、女では有意差は認められなかった。3臨床病型間の差も認められなかった。出生時体重が2500 g以下の低出生体重児の症例の割合は対照と比較して有意差は認められなかった。また、出生時体重が4000 g以上の巨大児の症例の割合は対照 (0.8%) と比較して、ASD (2.2%)、AD (3.3%) で高頻度ではあるが有意差は認められなかった。出生時体重と在胎週数との関係から、ある在胎週数の出生時体重基準値の10%タイル以下と体重の少ないSFD (small for date) と10

%タイル以上体重の重いLFD (large for date) の検討では、ADでLFDの症例の頻度が多いがSFDの症例の頻度には差は認められなかった。

新生児期に何らかの異常を有した症例の割合を図3に示した。対照において男女差が認められ、男が有意に高頻度であった。しかし、ASDおよびASDの各病型においては、男女差は認められなかった。対照との比較では、ASDおよびすべての病型で新生児期の異常を有した症例は対照より多く、有意 ($p < 0.001$ ただし、HF-PDDは $p < 0.05$) であった。対照との比較を男女別々に検討すると、ASD、AD、PDD-NOSでは男女共に対照より有意 ($p < 0.001$ 、ただし、HF-PDD男とPDD-NOS女は $p < 0.05$) に多かったが、HF-PDDの女で差はなかった。新生児期異常の内訳を図4に示した。重複して示しており、1~2例しか認められない項目はその他としてまとめた。特に症例数の多い強度黄疸を示した症例と光線療法を受けた症例の頻度は、対照と比較してASD、ADともに有意 ($p < 0.001$) に高頻度であった。仮死I度、切迫仮死も高頻度であった。また、ADで強度黄疸が目立ち、PDD-NOSでその他の項目が多く、ADとPDD-NOSでは新生児期異常の内容が異なる印象であった。

ASDの危険因子として、男性、修正OR, 4.301; CIs (3.15-5.88); $p < 0.001$, 新生児期異常を有する症例OR, 6.295; CIs (3.81-10.41); $p < 0.001$, であり、強度黄疸はOR, 2.21; CIs (0.997-4.88); $p = 0.051$ であった。

以上より、我々の症例において、母年齢は35歳以上の占める割合はASD、ADで有意に高く、出生時平均父の年齢はPDD-NOSを除いて高かった。何らかの新生児期異常を有する症例が高頻度であり、強度黄疸の症例も高頻度の傾向であった。

4. 考 案

ASDでは何らかの新生児期異常を有する症例の頻度が男女共に高く、強度黄疸 (修正では有意傾向)、仮死I度、胎児切迫仮死が対照より多か

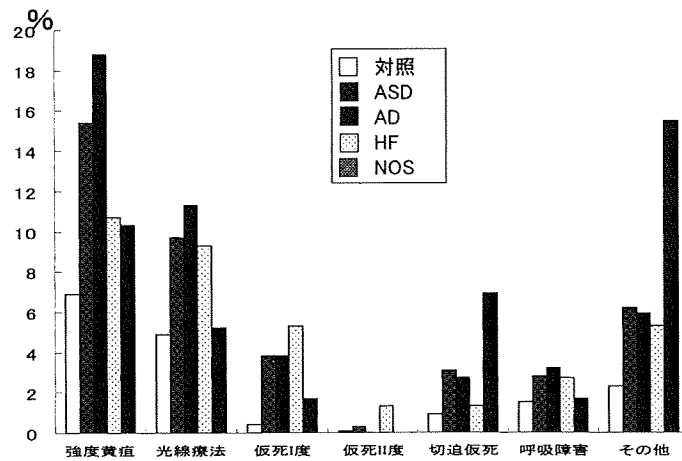


図4 新生児期異常内訳

新生児期異常の内訳を示す。重複あり、1~2例のみの項目はその他としてまとめた。特に症例数の多い、強度黄疸の症例と光線療法を受けた症例、仮死I度、切迫仮死の頻度は対照 ASD, AD ともに高頻度であった。AD で強度黄疸が目立ち、PDD-NOS でその他の項目が多かった。

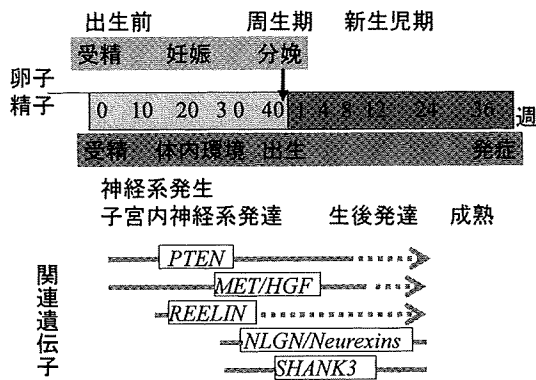


図5 Pardo ら¹⁷⁾より改変

った。先行研究では、アプガースコアに関してリスクがあるとされる報告が多く^{5,9,13,21)}、低酸素症の中枢神経系に及ぼす影響が示唆される。黄疸あるいは高ビリルビン血症は、リスクに関して一定していない^{3,11,16)}。しかし、このように特定項目が関連しているというより、ASD における周生期因子のリスクの意味合いについて考察する場合 (参考 Pardo ら¹⁷⁾ の図より; 図5)、胎内環境は、神経系の発生、発達の重要な場である。誕生、新

生児期早期から生後1~2年にかけては軸索樹状突起の sprouting, シナプス形成, 髄鞘化の進行している時期であり、これらの時期に重要な ASD 関連遺伝子の候補もいくつか挙げられている。新生児期のそれほど致命的ではない非特異的なストレスが、脆弱な遺伝子 (必ずしもここで挙げられた候補遺伝子とは限らない) に作用することにより、エピジェネティクスな変化をもたらし、ASD 発症のリスクが増す可能性は十分に考えられる。どの遺伝子との組み合わせが重要なのかは今後の課題であろう。また、ASD における両親年齢の高さは、母親が高齢であると妊娠や分娩における合併症は高率となることもあるが、染色体の変化がおきやすくなることは良く知られている。父親年齢が高くなると遺伝子の新生変異または遺伝子刷り込みの変化、遺伝子コピー数のエラーが起き易くなり¹⁰⁾、ASD のリスクが高くなる可能性が考えられる。

文 献

1) Croen, L.A., Grether, J.K., Selvin, S.: Descriptive epidemiology of autism in a California population: