

- 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 Development 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 are 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

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 軍司教子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. 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(2006)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면을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、経時の変化を客観的に定量評価できるため、生起し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(2006)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。

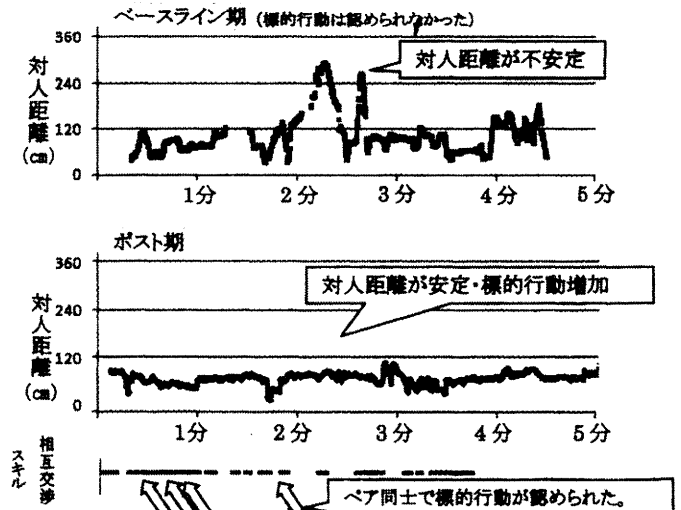


図 1 A 児と B 児の相談場面における対人距離と標的行動
図中の矢印(←)は、ペアで標的行動が認められたことを示す。
ポスト期では、ベースライン期と比べて対人距離が安定し、標的行動が増加した。

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

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¹ 佐久間隆介^{2,4} 後藤陸章³ 稲垣真澄⁵ 加我牧子¹ 小池敏英¹ 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・適用が進んでいる。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(Boite 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 以前に互いに出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: $\chi^2(2) = 31.8, p < .001$, 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, 1996)、他者視点を認知的に把握する能力にとどまらず、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たと考える。客観的な評価法は、介入の有用性を解するだけでなく、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)。
GITA Yosuke, GUNJI Atsuko, SAKUMA Ryusuke, GOTO Takahiko, INAGAKI Masumi, KAGA Makiko, KOIKE Toshihide, HOBUKAWA Toru

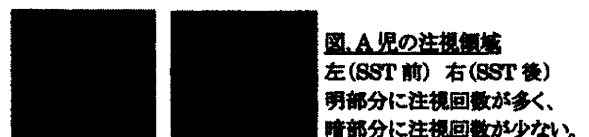


図 1. A 児の注視領域
左(SST前) 右(SST後)
明部分に注視回数が多く、暗部分に注視回数が少ない。

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)

自閉性スペクトラム障害 (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。対象の誕生年は 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。対照は対象と誕生年がほぼ同年代で、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

自閉性スペクトラム障害 (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 誕生日	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 誕生日	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 出生時父高齢 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 1980s	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 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

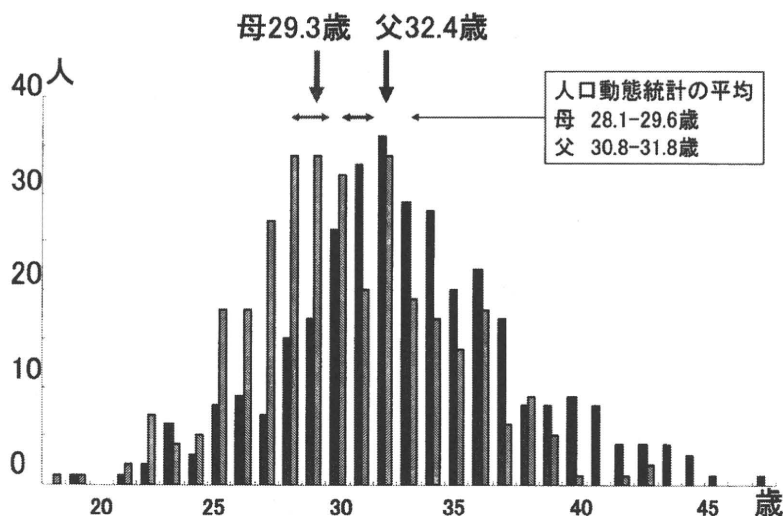


図1 出生時両親年齢分布

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。縦向き矢印は，ASD 父（黒）と母（灰色）の平均年齢，横向き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

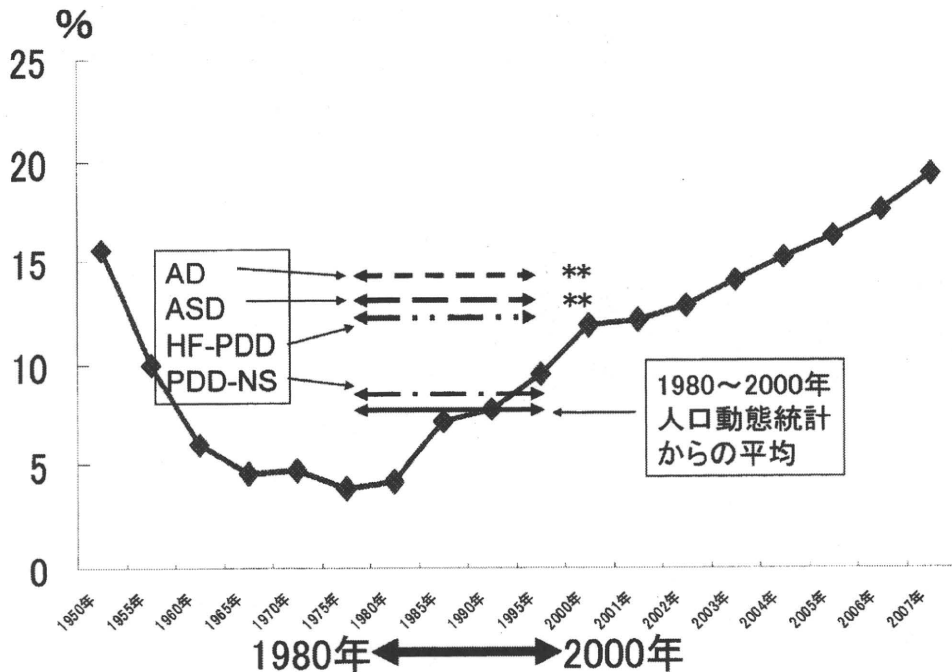


図2 35歳以上の母親の割合：年次別

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歳以上に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週未満の早産児は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（ $p <$

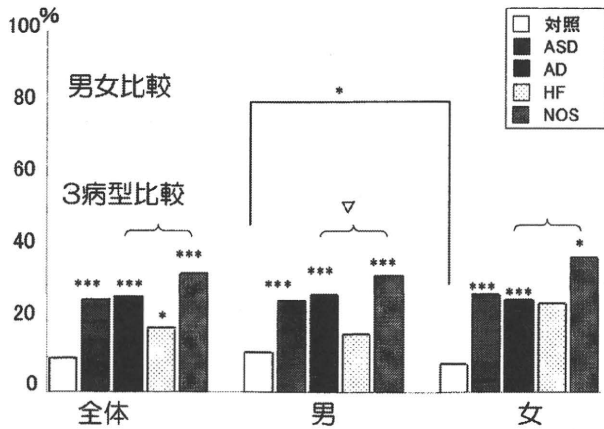


図3 新生児期異常を有する症例の頻度

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。対照に比較し、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

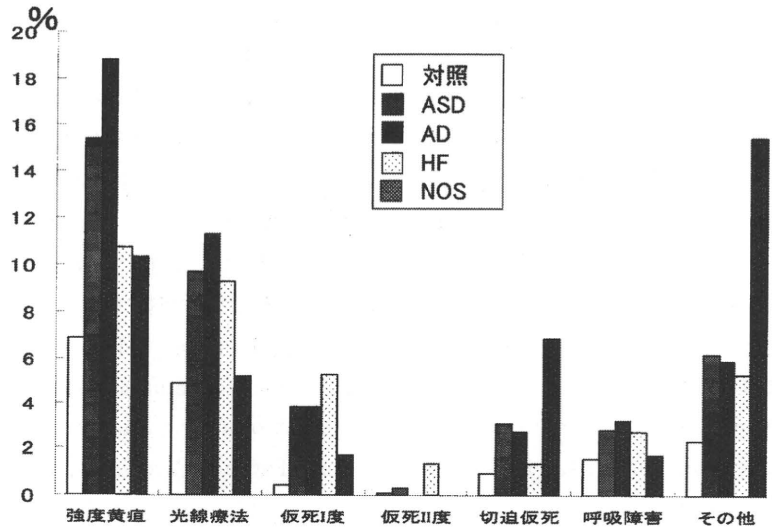


図4 新生児期異常内訳

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。

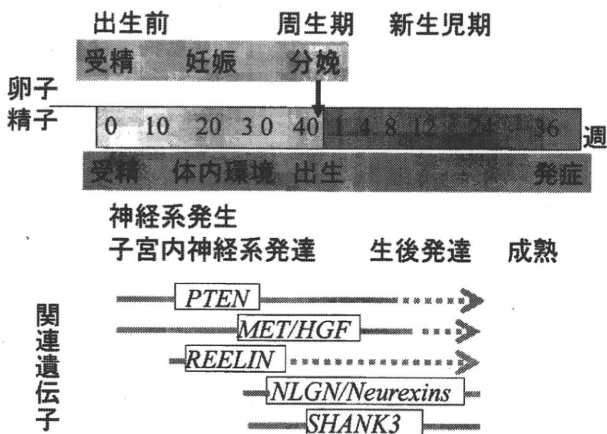


図5 Pardoら¹⁷⁾より改変

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:

- who is at risk? *J Autism Dev Disord*, 32 ; 217-224, 2002
- 2) Croen, L.A., Najjar, D.V., Fireman, B., et al. : Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161 ; 334-40, 2007
 - 3) Croen, L.A., Yoshida, C.K., Odouli, R., et al. : Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 115 ; e135-138, 2005
 - 4) Deykin, E.Y., MacMahon, B. : Pregnancy, delivery, and neonatal complications among autistic children. *Am J Dis Child*, 134 ; 860-864, 1980
 - 5) Eaton, W.W., Mortensen, P.B., Thomsen, P.H., et al. : Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. *J Autism Dev Disord*, 31 ; 279-285, 2001
 - 6) Finegan, J.A., Quarrington, B. : Pre-, peri-, and neonatal factors and infantile autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 20 ; 119-128, 1979
 - 7) Gillberg, C., Gillberg, I.C. : Infantile autism : a total population study of reduced optimality in the pre-, peri-, and neonatal period. *J Autism Dev Disord*, 13 ; 153-166, 1983
 - 8) Glasson, E.J., Bower, C., Petterson, B., et al. : Perinatal factors and the development of autism : a population study. *Arch Gen Psychiatry*, 61 ; 618-627, 2004
 - 9) Hultman, C.M., Sparén, P., Cnattingius, S. : Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*, 13 ; 417-423, 2002
 - 10) Hurst, L.D., Ellegren, H. : Sex biases in the mutation rate. *Trends Genet*, 14 ; 446-452, 1998
 - 11) Juul-Dam, N., Townsend, J., Courchesne, E. : Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder - not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics*, 107 ; e63, 2001
 - 12) Kolevzon, A., Gross, R., Reichenberg, A. : Prenatal and Perinatal Factors for Autism. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1616 ; 326-333, 2007
 - 13) Larsson, H.J., Eaton, W.W., Madsen, K.M., et al. : Risk factors for autism : perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol*, 15 ; 161 ; 916-925, 2005
 - 14) Lauritsen, M.B., Pedersen, C.B., Mortensen, P. B. : Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism : a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*, 46 ; 963-971, 2005
 - 15) Maimburg, R.D., Vaeth, M. : Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand*, 114 ; 257-264, 2006
 - 16) Maimburg, R.D., Vaeth, M., Schendel, D.E., et al. : Neonatal jaundice : a risk factor for infantile autism? *Paediatr Perinat Epidemiol*, 22 ; 562-568, 2008
 - 17) Pardo, C.A., Eberhart, C.G. : The neurobiology of autism. *Brain Pathol*, 17 ; 434-47, 2007
 - 18) Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., et al. : Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*, 63 ; 1026-1032, 2006
 - 19) Schendel, D., Bhasin, T.K. : Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics*, 121 ; 1155-1164, 2008
 - 20) Sugie, Y., Sugie, H., Fukuda, T., et al. : Neonatal factors in infants with Autistic Disorder and typically developing infants. *Autism*, 9 ; 487-494, 2005
 - 21) Williams, K., Helmer, M., Duncan, G.W., et al. : Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child Care Health Dev*, 34 ; 249-256, 2008

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

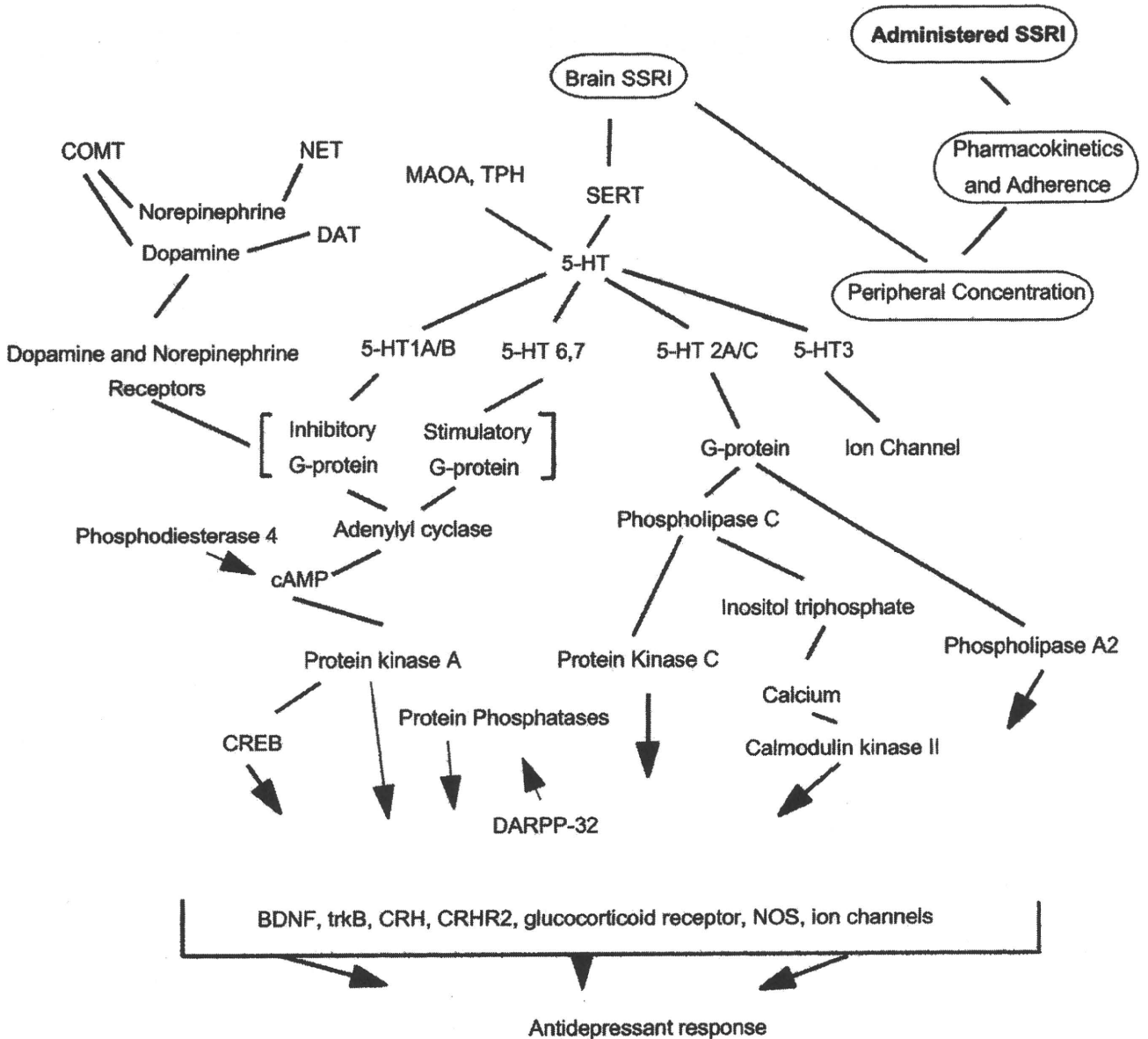
いると考えられている。中でも我々はセロトニンとの関連に注目してきた。ASD と神経伝達物質であるセロトニンとの関係は従来からよく知られている。現在までの先行研究の例として、①セロトニンは ASD の症状に関連深い社会行動、攻撃性、感情規制、睡眠覚醒障害周期などに関与していること、② ASD の中には血中セロトニン濃度の高い症例が 20 ~ 40 % 程度認められること⁵⁾、③ ASD においては、脳内におけるセロトニン合成脳に異常が認められる症例のあること⁶⁾、④自閉症の候補遺伝子のひとつとして *SLC6A4* が挙げられといること⁷⁾ などが挙げられる。

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; CRHR2, 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⁸⁾の報告に因る。

彼らは、SSRIs 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 (l) 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)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。

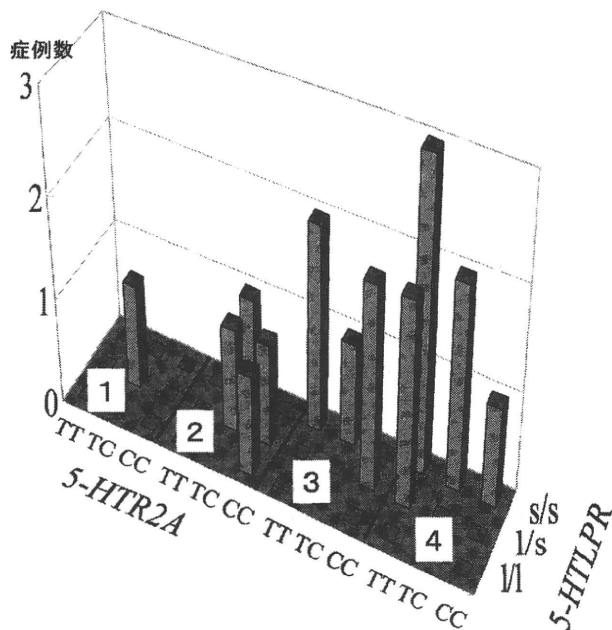


図2 CGI 評価による臨床効果 - 2 遺伝子多型との関係 -

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

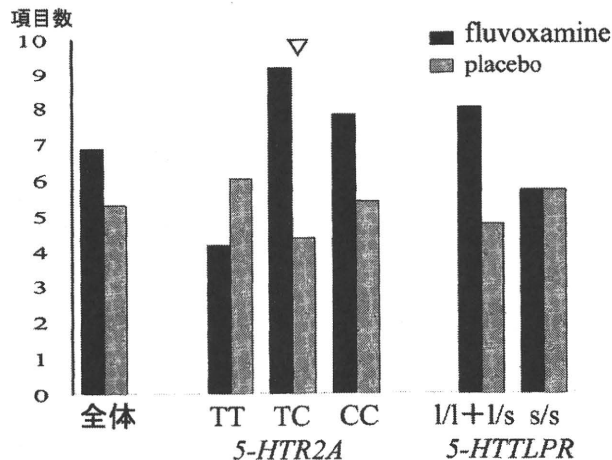


図3 臨床効果 - BAS の平均改善項目数 - プラセボとの比較

5-HTR2A ∇ p=0.058 (t 検定)

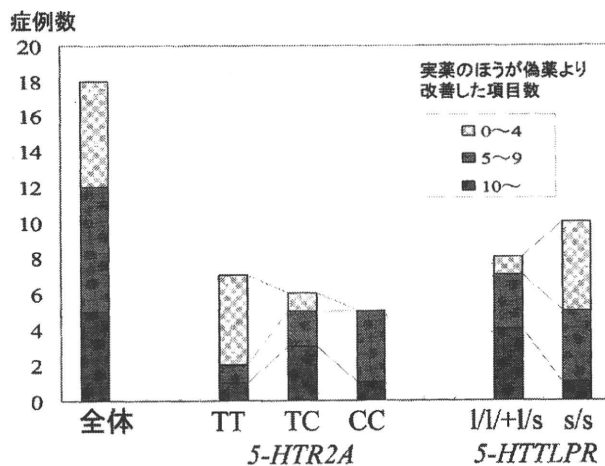


図4 各症例の BAS 改善項目数と遺伝子多型

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

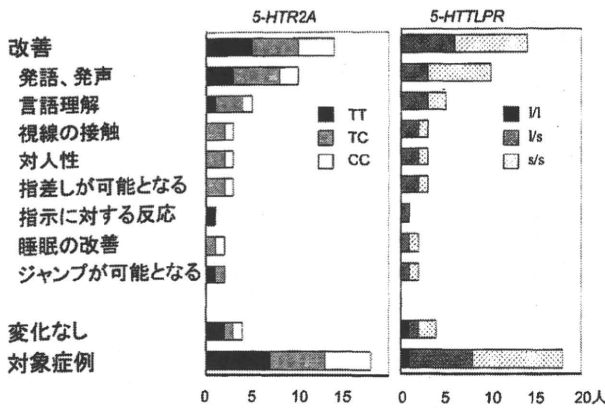


図5 両親による評価と遺伝子多型
両親の評価による薬剤効果

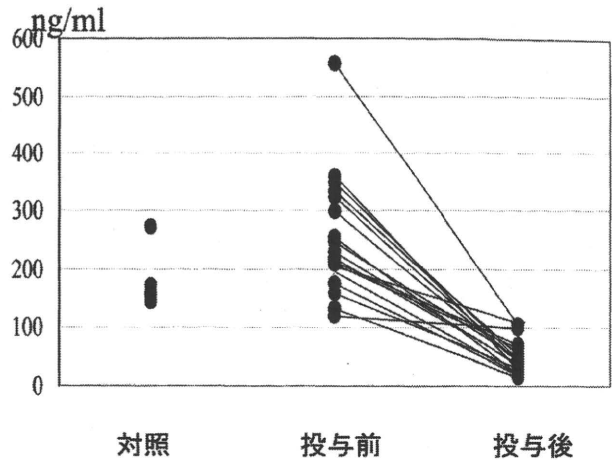


図6 Fluvoxamin 投与による血中セロトニン濃度の変化
全血中セロトニン濃度。対照との比較。

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「感情の変化が不適當」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・無理解でいる」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。

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。

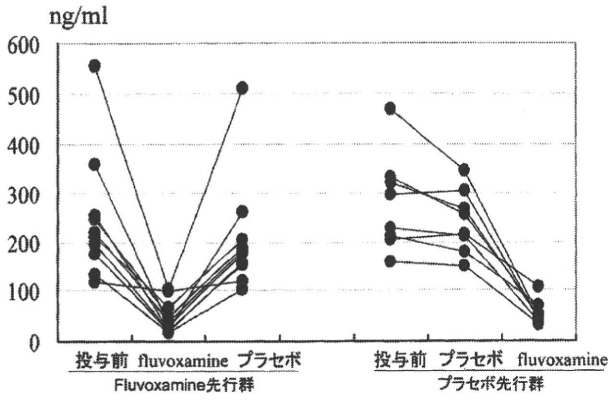


図7 Fluvoxamin またはプラセボ投与による血中セロトニン濃度の変化

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

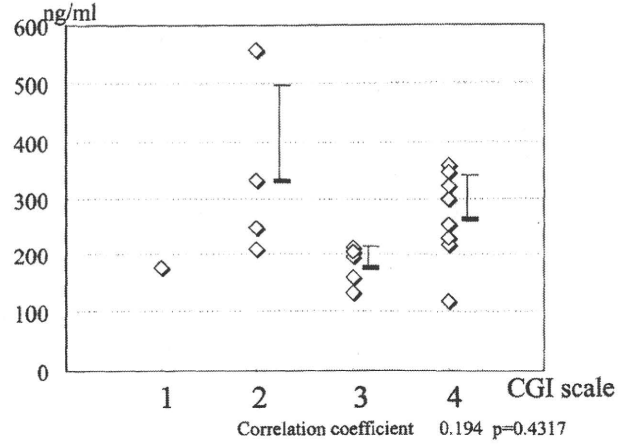


図8 CGI 評価とセロトニン血中濃度との関係

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

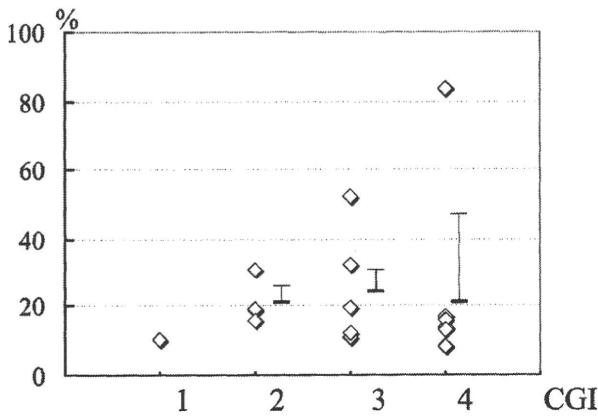


図9 CGI 評価とセロトニン血中濃度との関係

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

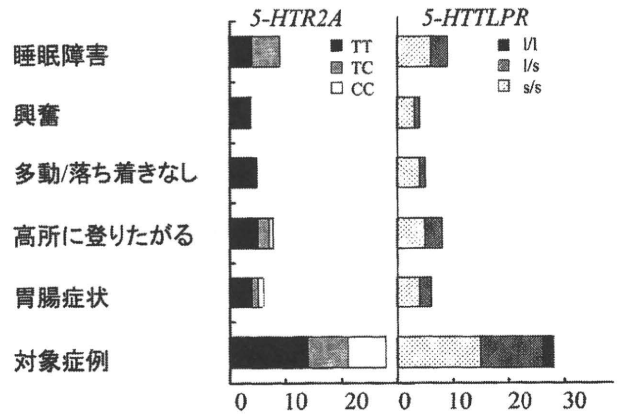


図10 Fluvoxamine の副作用と遺伝子多型との関係

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

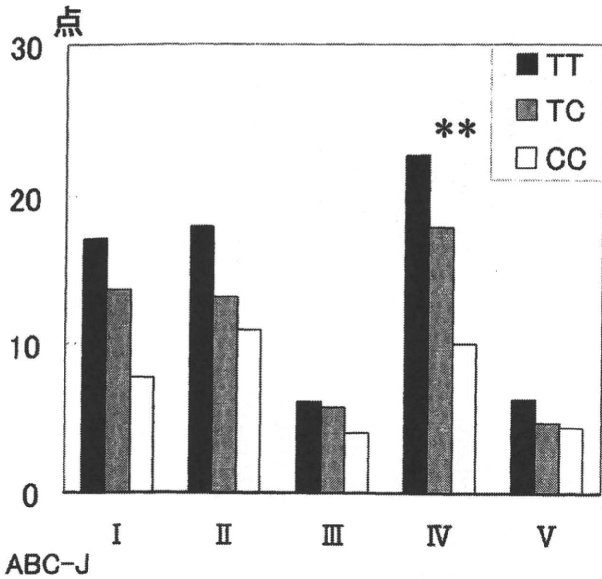


図11 自閉症スペクトラム障害のABC-J評価と遺伝子多型 5-HTR2A

** p > 0.01 (Kruskal-Wallis 検定)

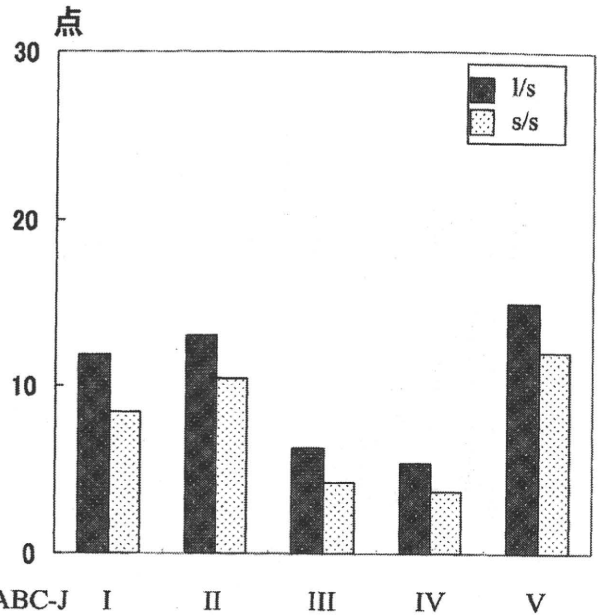


図12 自閉症スペクトラム障害のABC-J評価と遺伝子多型 5-HTTLPR

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、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 ¹⁸⁾	自閉症 成人	二重盲検 12週間	CGI	M : 276.7mg/日	8/15 (53%)	repetitive thoughts	mild
		18-53歳 30例		YBOCS Vineland, Brown Ritvo-Freeman		(placebo 0/15)	repetitive behavior language usage maladaptive behavior	sedation nausea
McDougle et al. 2000 ¹⁹⁾	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	1mg/kg/日開始 3mg/kg/日	5/18 (28%)	eye contact language use	hyperactivity agitation
				BAS				
Martin et al. 2003 ²¹⁾	PDD 小児-思春期 7-18歳 (M : 11.3歳) 18例		prospective open-label 10週間	CGI	1.5mg/kg/日 M : 66.7mg/日	No significant change on any measures		50% with severe behavioral activation sleep difficulties headach appetite changes abdominal discomfort
				CYBOCS SCARED		8/18 (44%) partial responder		
Fluoxetine	Fatemi et al. 1988 ²²⁾	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 ²³⁾	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 CGL-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 1ヶ月で有, 4ヶ月で消失	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