

図2 〔症例2〕の入院後経過

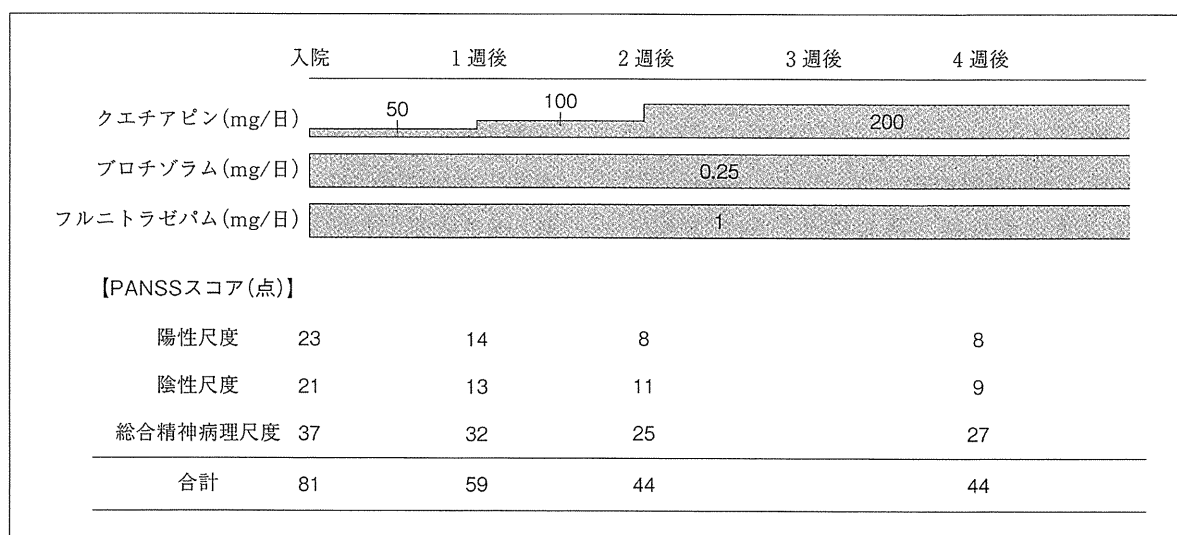


図3 〔症例3〕の入院後経過

【症例3】32歳，男性

診断：妄想型統合失調症

生活歴：2名同胞中第2子長男として出生。成長発達に問題なし。大学卒業後，上京して建設会社に勤務。

現病歴：X-1年（31歳時）に会社の業務が多忙となり，不眠が出現した。近医にて睡眠薬を処方されたが症状は改善せず，同年6月頃より，注察感，被害妄想が出現したため，退

職して帰郷となった。帰郷後は症状が治まり，自宅で過ごしていたが，X年2月より，家族に対する被害妄想，不眠，不穏が出現し，同月18日，当科を外来初診し，任意入院となった。

入院後経過（図3）：入院直後（PANSS陽性尺度スコア23点）より，クエチアピン（50mg/日），プロチゾラム（0.25mg/日），フルニトラゼパム（1mg/日）の投与を開始した。入院1週後，「以前にあった嫌なことを思い出

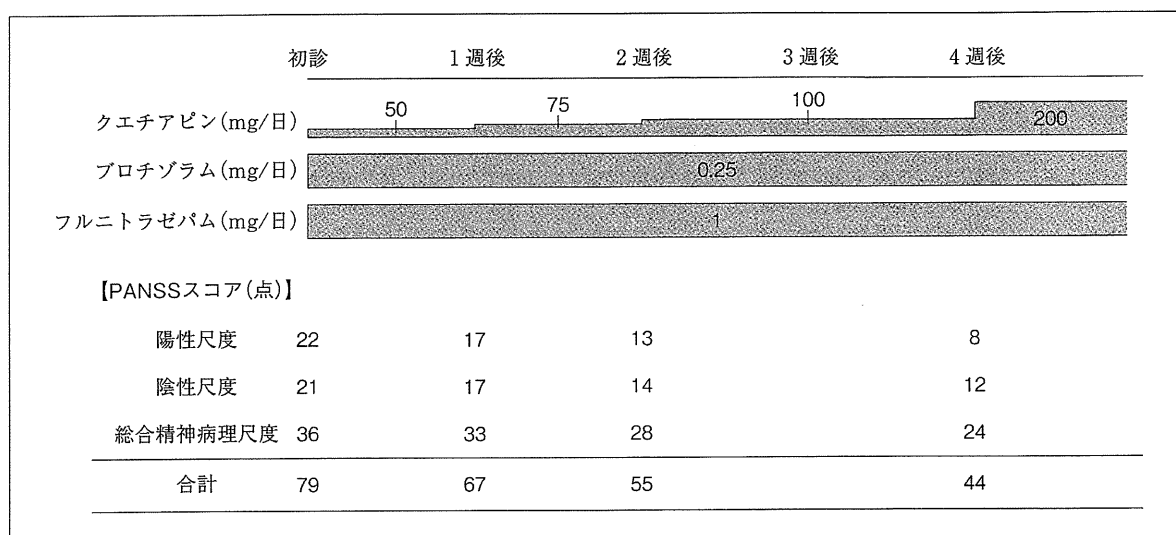


図4 〔症例4〕の治療経過

した」と訴え、不安および緊張感の増強がみられたため、クエチアピンを100mg/日へ増量した。詳しい内容は語らないが、本人の言う過去の嫌なことへのとらわれが持続していたため、入院2週後にクエチアピンを200mg/日へ増量した。その後、次第に不安および緊張感が軽減し、過去の嫌なことへの言及がなくなり、不眠も改善した。家族への被害妄想も軽減し、明確な幻覚、妄想は認めなかった。入院生活に問題がないため、入院約1カ月後には退院し、外来通院となった。PANSS陽性尺度スコアは入院1週後14点、4週後8点と改善した。

【症例4】28歳、女性

診断：妄想型統合失調症

生活歴：2名同胞中第2子次女として出生。成長発達に問題なし。短期大学を卒業後、地元で就労。

現病歴：X-1年11月より、夜間に人の気配を感じて不眠が出現した。X年2月に、職場で独語、空笑を指摘され、上司から職場のカウンセラーに紹介され、受診を勧められた。しかし、すぐには受診せず、同年5月に当科を受診した。

治療経過（図4）：自宅において、夜間の注察感、不眠を認め、外来でも、疎通性の低下、易怒性を認め、質問に的外れな言動が多く、思考障害を認めた。本人および家族の希望により、外来において、クエチアピン（50mg/日）、プロチゾラム（0.25mg/日）、フルニトラゼパム（1mg/日）による薬物療法を開始した（PANSS陽性尺度スコア22点）。治療開始1週後、状態はあまり変わらないが、錐体外路症状などの副作用はないため、クエチアピンを75mg/日に増量した。治療開始2週後に、本人は「もう安定しました」と言い、疎通性が若干改善したが、注察感や不眠が持続していたため、クエチアピンを100mg/日に増量した。治療開始4週後、夜の怖い感じは減り、睡眠もとれるようになったが、まだ人の気配がして、眠りが浅いと訴えが続いたため、クエチアピンを200mg/日に増量した。その後、次第に注察感が消失し、日常生活は、元の状態に戻った。現在、外来通院中である。PANSS陽性尺度スコアは治療開始1週後17点、4週後8点と改善した。

II 考 察

今回、初発統合失調症に対して、クエチアピンの急速増量法（1週間以内に600mg/日以上へ増量）を用いて治療した2症例と低用量（200mg/日）で治療した2症例について報告した。いずれの症例も、クエチアピンの単剤投与により、投与1週間後から経時的に精神症状の改善を認め、PANSSにおける陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度のすべてにおいて改善がみられた。なお、今回の4症例については、採血結果などの臨床検査や理学所見において、軽度の便秘と若干の日中の眠気以外には、重篤な副作用は認められなかった。

今回の〔症例1〕および〔症例2〕は、初診時のPANSSの陽性尺度スコアは、それぞれ33点および32点と、陽性症状が顕著な患者であり、クエチアピンの600mg/日への急速増量法が奏効した。このような顕著な陽性症状を示す統合失調症患者に対するクエチアピンの急速増量法については、その有用性を示した国内外の報告^{2)~5)}がある。一方、〔症例3〕および〔症例4〕は、初診時のPANSSの陽性尺度スコアは、それぞれ23点および22点と、陽性症状がそれほど目立たない患者であり、クエチアピンの200mg/日の投与で効果を示している。

このように、クエチアピンの効果を最大限に引き出し、副作用を最小限に抑えるためにも、患者の状態、特に陽性症状の程度によって、クエチアピンの目標用量および増量法を考慮することが重要であると思われる。松原ら⁶⁾は、統合失調症患者（初発、未治療、服薬中止による再発）において、陽性症状が目立たない症例においては、比較的low用量（250mg/日以下）のクエチアピンの投与で奏効し、陽性症状の顕著な症例では、短期間で十分量（600mg/日以上）まで増量する方法が有用であったと報告している。

クエチアピン投与前後におけるPANSSスコ

アが記載されているいくつかの国内症例報告^{4)~6)}から、クエチアピン単剤が奏効した症例を抜粋し、今回の4症例を加えた計15例を表1に示した。内訳は、治療中の最高用量として、高用量（600~750mg/日）を用いた8例（高用量群）と低用量（100~250mg/日）を用いた7例（低用量群）であった。クエチアピン投与前のPANSSの陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度のそれぞれのスコアについて、高用量群と低用量群で比較してみると、陽性尺度スコアが両群間で明らかに異なっている。そこで、精神症状の重症度とクエチアピンの投与量との相関関係を検討する目的で、クエチアピン投与前のPANSSスコアと必要とされた最高用量との関係を最少二乗法にて直線近似してみると、陽性尺度スコアと最高用量との間には $R^2=0.7730$ と高い相関関係がみられた（図5）。

クエチアピンの国内開発時のハロペリドールあるいはモサプラミンとの二重盲検比較試験⁷⁾⁸⁾において、クエチアピンの1日平均投与量は、それぞれ225mg（n=97）および215mg（n=84）であり、クエチアピン投与前のPANSSの陽性尺度平均スコアは、それぞれ14.9点および17.5点であった。いずれの二重盲検比較試験も、陽性症状がそれほど目立たない患者に対して、クエチアピンの低用量で有効であることが示された。

今回報告した4症例およびこれまでの国内症例報告から考えて、陽性症状が目立たないケースでは、クエチアピンの比較的low用量（200mg/日前後）でも奏効する可能性がある一方、陽性症状の顕著なケースにおいては、クエチアピンの十分量（600mg/日以上）への急速増量法を用いることが好ましいことが示唆された。今後さらに症例数を増やして、患者の精神症状を考慮したクエチアピンの用法・用量について検討していきたい。

表 1 クエチアピン単剤が奏効した症例

	患者 (年齢 性別)	クエチアピン		PANSSスコア						文献, 症例 No.	
		投与理由	初期用量 (mg/日)	最高用量 (mg/日)	クエチアピン投与前			クエチアピン投与後 ^{※1}			
					陽性尺度	陰性尺度	総合精神 病理尺度	陽性尺度	陰性尺度		総合精神 病理尺度
高用量で奏効した症例	48歳男性	再発 ^{※2}	75	600	30~35 ^{※3}	15~20	65~70	5~10	5~10	20~25	文献4), 症例1
	45歳男性	再発	75	600	35~40	10~15	60~65	5~10	5~10	20~25	文献4), 症例2
	25歳男性	初発	100	700	45	22	73	13	11	26	文献5), 症例1
	42歳男性	再発	100	700	33	17	42	23	14	34	文献5), 症例4
	36歳女性	再発	100	700	31	22	63	14	11	30	文献5), 症例5
	27歳女性	再発	100	750	35	33	61	11	17	23	文献6), 症例6
	25歳女性	初発	100	750	33	20	61	22	14	41	本論文, 症例1
	31歳男性	初発	100	600	32	24	62	18	16	42	本論文, 症例2
低用量で奏効した症例	22歳女性	初発	50	250	12	11	32	7	7	20	文献6), 症例1
	24歳男性	未治療	50	200	17	20	28	10	13	19	文献6), 症例2
	35歳男性	再発	100	100	11	11	32	7	9	23	文献6), 症例3
	28歳女性	再発	50	250	11	28	43	9	14	27	文献6), 症例4
	70歳女性	再発	50	250	13	23	52	8	12	19	文献6), 症例5
	32歳男性	初発	50	200	23	21	37	8	9	27	本論文, 症例3
	28歳女性	初発	50	200	22	21	36	8	12	24	本論文, 症例4

※1 : 文献6)は、投与24週後、その他は投与4週後

※2 : 服薬中断による再発

※3 : 文献の図を読み取ったため、範囲で示した

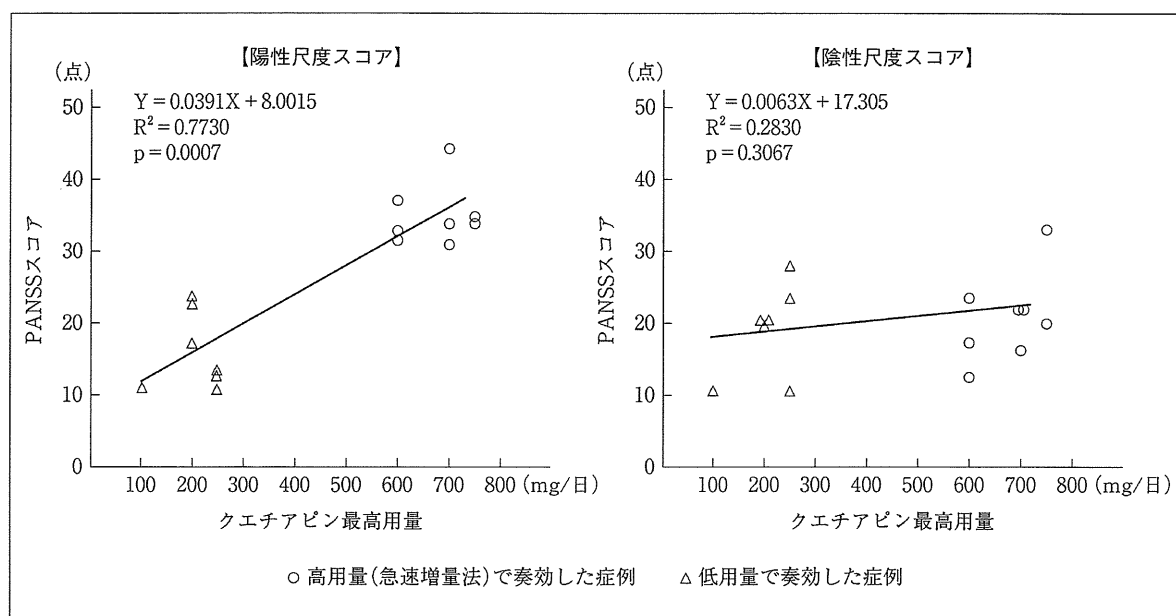


図 5 クエチアピン投与前のPANSSスコアおよびクエチアピン最高用量

参 考 文 献

- 1) Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine : a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004 ; 18 : 173-199.
- 2) Arango C, Bobes J. Managing acute exacerbations of schizophrenia : focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin*. 2004 ; 20 : 619-626.
- 3) Smith MA, McCoy R, Hamer-Maansson J, et al. Rapid dose escalation with quetiapine : a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 ; 25 : 331-335.
- 4) 岩本 敬, 大楽良和, 松田芳人ほか. 急性期統合失調症に対するクエチアピン十分量への迅速増量が著効した3症例. *新薬と臨牀* 2006 ; 55 : 1165-1171.
- 5) 古瀬 勉. 陽性症状が顕著な急性期統合失調症に対するquetiapine急速増量療法について. *臨床精神薬理* 2006 ; 9 : 2263-2268.
- 6) 松原桃代, 村上浩亮, 木村 仁ほか. 初発, 未治療, 服薬中止による再発の統合失調症患者に対するクエチアピン単剤での維持効果について—6症例報告—. *Ther Res*. 2006 ; 27 : 2135-2141.
- 7) 村崎光邦, 小山 司, 福島 裕, 町山幸輝, 山内俊雄, 融 道男ほか. 精神分裂病に対するフマル酸クエチアピンの臨床評価—Haloperidolを対照薬とした二重盲検比較試験—. *臨床精神薬理* 2001 ; 4 : 127-155.
- 8) 工藤義雄, 野村純一, 井川玄朗, 中嶋照夫, 齋藤正巳, 堺 俊明ほか. フマル酸クエチアピンの精神分裂病に対する臨床評価—塩酸モサプラミンを対照薬とした二重盲検比較試験—. *臨床医薬* 2000 ; 16 : 1807-1842.

コピー数変異と統合失調症

小野 慎治* 黒滝 直弘* 木下 裕久*
小澤 寛樹* 今村 明*

抄録：ヒトの多様性にはさまざまな遺伝的要素が関与しており，コピー数変異 copy number variation (CNV) もその大きな要因の1つとして知られている。現在，ゲノム解析技術が飛躍的な進歩を遂げ，コピー数の解析もゲノムワイドに行われるようになっており，疾患に関与するコピー数異常も少なからず存在することがわかってきた。統合失調症においても，その例外ではなく，複数の大規模なコピー数研究によって1q21.1, 2p16.3, 3q29, 7q36.3, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.1, 22q11.2といった領域が候補領域として挙げられている。今後さらなるゲノム解析技術の進歩によって，将来的には，患者個人ごとの治療標的を明らかにしたテーラーメイドに近い治療が行われる可能性もあると考えられる。

精神科治療学 26(11) : 1387-1393, 2011

Key words : schizophrenia, copy number, DNA microarray, microduplication/microdeletion

I. はじめに

ヒトの多様性にはさまざまな要素が関与しているが，コピー数変異 copy number variation (CNV) もその大きな要因の1つとして知られている。コピー数変異とは，ゲノム上のある領域に着目した場合に，通常両親から1つずつもらって2つの同領域（2コピー）をもっていると想定される場所，重複や欠失などで3コピー以上や1コピー以下になっている場合をいうが，かなり多

くの頻度で存在することが，ここ数年で飛躍的に進歩したマイクロアレイ研究の結果，わかってきた。トリソミーや一塩基の挿入，欠失を広義のコピー数変化として捉えたとすると，コピー数の変化の中でGバンド法などの染色体検査で可視的となり，わかりやすいものとしてダウン症候群に代表されるトリソミーが挙げられるが，基本的に染色体単位で重複することは頻度的にそう多くはなく，1kb以下の短いコピー数変異が主である。基本的にコピー数変異をきたす領域の長さとは頻度は反比例の関係にあるとされていて（図1），両個人間で一塩基多型（SNP）とコピー数多型の頻度を比べた場合，一塩基多型よりもかなり多くコピー数多型が見つかることになる³⁾。裏を返せば，点変異で説明できない遺伝性疾患を解明しうる可能性があることに繋がり，今後さらなるコピー数の研究が進んでいくものと思われる。

Copy number variants and schizophrenia.

*長崎大学病院精神神経科

〔〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1〕

Shinji Ono, M.D., Ph.D., Naohiro Kurotaki, M.D., Ph.D., Hirohisa Kinoshita, M.D., Ph.D., Hiroki Ozawa, M.D., Ph.D., Akira Imamura, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Nagasaki University Hospital. 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki, 852-8501 Japan.

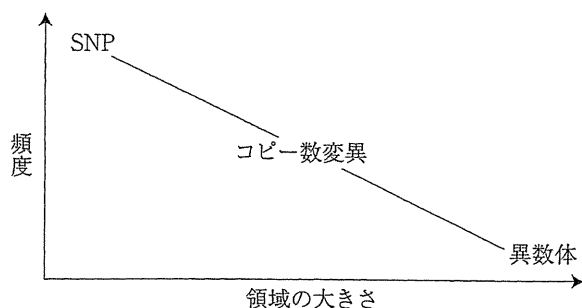


図1 コピー数変異の大きさと頻度の関係 (文献3より引用)

II. コピー数と疾患

コピー数の変化の多くは先述の通り、多様性に関与することがほとんどで、疾患因となるものは少ない。ただ、なかには疾患因となりうるものがあることが近年わかってきた。コピー数の変化が疾患をきたす例として遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (HNPP) とシャルコー-マリー-トゥース病1型 (Charcot-Marie-Tooth disease type I : CMT Type I) の関係が挙げられるが、この2疾患はともに脱随型の遺伝性運動ニューロパチーというカテゴリーに分類され、共通した症候をもちながら、微細な症状が異なる疾患である。遺伝研究の結果、前者は *PMP22* 遺伝子の欠失、後者は *PMP22* 遺伝子の重複が原因であることがわかった¹⁶⁾。この *PMP22* 遺伝子のように遺伝子コピー数依存的に表現型が異なる2つの疾患を呈することもあることがわかり、この事実を単純に解釈すれば、遺伝子量依存的に疾患を呈する場合があると理解できる。精神疾患の多くは、このように単一遺伝子のコピー数異常で説明できるものは少ない。このことは、精神疾患の複雑さ、多様さを物語っている一部分でもあると思われる。ここ数年、自閉症スペクトラム障害の成因におけるコピー数異常の関与についての報告は多い。なかでも15番染色体15q11-13領域 (プラダー-ウィリー症候群とアンジェルマン症候群の責任領域としても知られる) では、多くの自閉症との関連を示した論文があり、また広島大学の内匠らは、この領域を重複させることによって、自閉症モデルマウス

作成に成功した¹⁴⁾。

III. CNV と統合失調症

コピー数異常と精神疾患との関連が知られることになったのはディ・ジョージ症候群の原因として知られていた22番染色体長腕の一部の欠失、つまり22q11.2欠失症候群によってである⁸⁾。この領域の欠失は、かなり高い頻度で多彩な精神症状を呈することが知られているが、統合失調症様の症状をきたす症例もあって、統合失調症とコピー数異常の関係が深いのではないかと考えられてきた。その後、ゲノムワイドにコピー数を探索可能にしたマイクロアレイの登場により、2008年からコピー数と統合失調症に関する報告が増えてきた。

Walshらは2008年に、18歳以上発症の患者群76名、18歳以下発症の患者群150名、そして対照群268名に分け、それらの群を対象に複数プラットフォームのマイクロアレイを用いて、コピー数変化を検出した。そのコピー数変異のある領域からCNVによって断絶される遺伝子に着目、つまりそれぞれのブレイクポイントに遺伝子を含んでいるもののみを抽出し、その差を検討した。結果として若年発症群は20%、成人発症群は15%、対照群は5%と、有意に患者群に多く、しかも若年発症群に限るとさらに多いという結果を示した²¹⁾。また、これらブレイクポイント上に存在する遺伝子はすべて脳の発達に重要なネットワーク上にあることを示しており、複数の染色体にわたり多くの領域で統合失調症に関係しているコピー数変異領域を見出した。さらにこの論文では、ある患者で *ERBB4* 遺伝子と *SLC1A3* 遺伝子の欠失、特に後者では fusion 遺伝子が存在することをシーケンシングで確認している。続いて、Xuらは、統合失調症孤発例152名の患者群と正常対照群159名を Affymetrix 社 SNP array を用いてコピー数解析を行い、孤発例は *de novo* のCNVが対照群に比べて約8倍も多く存在することを示した²²⁾。またこの論文で、*RAPGEF4* 遺伝子の欠失と *CIT* 遺伝子の重複が統合失調症の発症に関与することも明らかにした。McCarthyらは、2009年に大規模なコホート研究を発表し、そのなかで自閉症の責

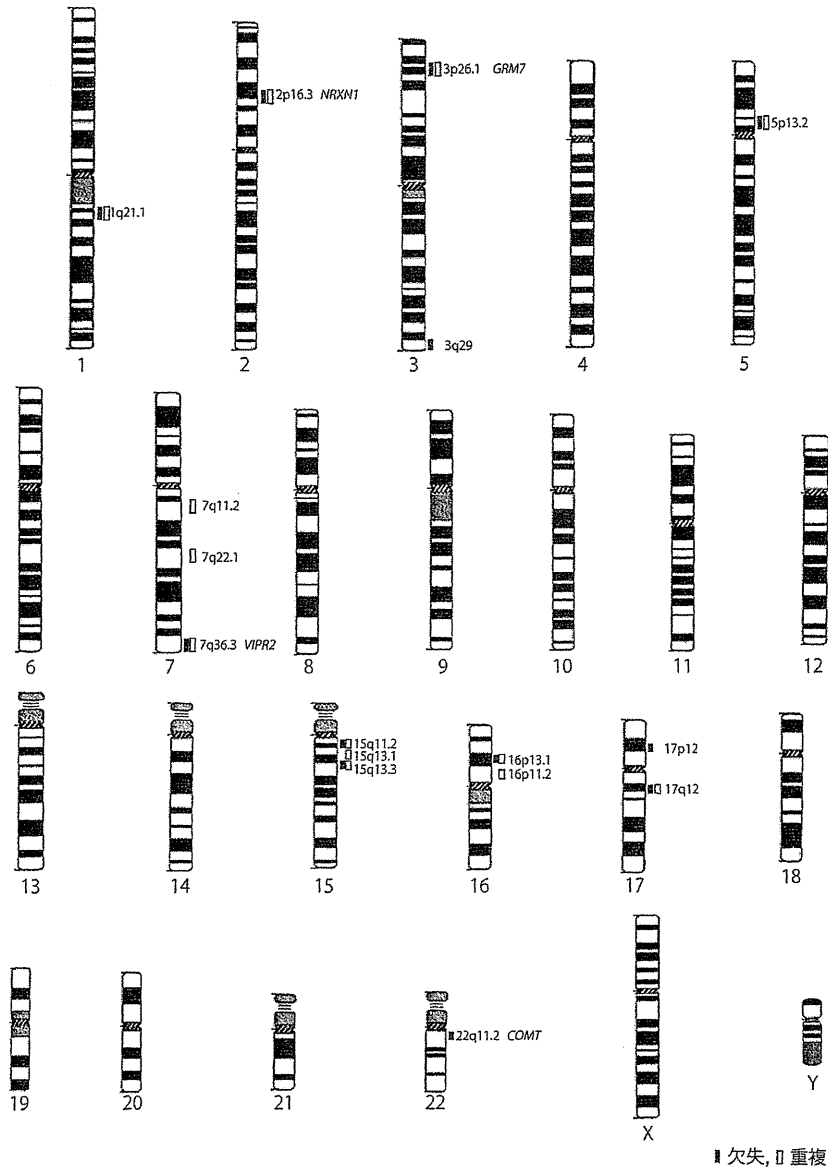


図2 統合失調症に関連した主なコピー数変異 (文献3, 18より改変)

任領域として知られていた16p11.2内の微細領域の重複が統合失調症患者で健常者に比して14.5倍の発症リスクがあると示している¹⁹⁾。我々は統合失調症の一卵性双生児不一致例においてペア解析を行ったが、双生児間でコピー数の違いは認められなかった¹⁵⁾。その後もさらにさまざまなコピー数と統合失調症に関する研究が行われ、複数の研究で異なる複数の領域が、共通して見出されている。以下にそれらホットな領域を挙げる (図2, 図3)。

1. 1q21.1

2008年, Walsh らの報告によって関与が示された²¹⁾。続いて同年の Nature 誌に掲載された The International Schizophrenia Consortium による3,391名の統合失調症患者と3,181名の健常者群を用いた大規模研究でも同領域が再びスポットライトを浴びている⁷⁾。また, 520名の統合失調症患者を用いた2009年の Kirov らの Affymetrix 社 500K マイクロアレイを用いた研究でも大きな欠失が, また数千名の患者を用い2段階の確認を行った Stefansson らの報告でも微細な欠失が同領

域内に確認され、再現性を示している^{10,19)}。

2. 2p16.3

Walsh らの報告によって示され、その後も Kirov らの報告や日本人を対象とした池田らの Affymetrix 社 SNP array 5.0を用いた報告でも同領域が示された^{5,10,21)}。またこの領域に *NRXNI* 遺伝子が含まれていることは興味深い。*NRXNI* 遺伝子は Kim らによって自閉症との関連が示されたが、2009年に Rujescu らは、*NRXNI* 遺伝子に焦点を当て、健常者比べて統合失調症患者に有意に *NRXNI* 遺伝子内の欠失や重複が多いことを示している^{9,17)}。

3. 3q29

Walsh らの報告によって示され、続いて Levinson らの3,945名の統合失調症患者を用いた研究によって、この領域の1.6Mb 欠失が確認された^{12,21)}。

4. 7q36.3

Kirov らの報告によって大きな欠失と統合失調症との関連が示されたが、その後 Levinson らの報告でこの領域内にある *VIPR2* 遺伝子のコピー数異常が疾患原因遺伝子ではないかと示唆された^{10,12)}。続いて Vacic らは、この領域の微小重複が統合失調症患者8,290名中29名に存在し、一方健常者では7,431名中2名と、患者群で有意に多いことを示した²⁰⁾。さらに、患者群の微小領域の重複すべてが、すでに Levinson らによって示唆されていたこの領域内に存在する *VIPR2* 遺伝子の近傍にあることに着目し、重複が認められた患者のリンパ芽球で *VIPR2* mRNA が有意に増加していて、細胞内 cAMP が増加していることを示した。Vacic らは、この *VIPR2* 受容体が新たな統合失調症治療薬の標的になる可能性があると結論づけている。

5. 15q13.3

この領域は先にも述べたが、アンジェルマン症候群とプラダー-ウィリー症候群の疾患因となることで知られ、重複によって自閉症のモデルマウスが作成された領域であるが、コピー数異常から

てんかんや精神遅滞、顔面形成異常など、さまざまな臨床症状を呈することも知られている。統合失調症においても、2008年の Nature 誌に掲載された2つの大規模研究(The International Schizophrenia Consortium, Stefansson ら)によってこの領域の欠失と疾患の関与が示され、この領域内にあるニコチン性アセチルコリン受容体に関わる *CHRNA7* 遺伝子が候補遺伝子として挙げられている^{7,19)}。

6. 16p11.2

Walsh らの報告、続いて The International Schizophrenia Consortium の報告によって、この領域の重複との関与が示され、その後も Vacic や Glessner らの報告でも再現性が示された^{4,7,20,21)}。前述にもあるが、McCarthy らの報告でさらに領域が600kbp (28遺伝子を含む)まで狭められ、この微小領域の重複が14.5倍の統合失調症発症リスクをもつことが示された¹³⁾。

7. 16p13.1

自閉症の候補領域として知られていたこの領域は Kirov らの報告によって、欠失と統合失調症との関連があることが2009年に示された¹⁰⁾。池田らの日本人での解析でも同領域の欠失との関与が示されている⁹⁾。Fullston ら、Ingason らによっても同領域と統合失調症との関与が指摘されている^{2,6)}。

8. 22q11.2

この領域の欠失は前述の通り、ディ・ジョージ症候群、軟口蓋心臓顔貌症候群の疾患因となることが知られているが、精神遅滞や自閉症、なかには統合失調症のような症状など多彩な精神症状を呈することで、コピー数という概念がまだ浸透していない1990年代から、統合失調症との関与が示唆されてきた領域である⁸⁾。この領域の欠失と統合失調症との関連を示した報告は枚挙にいとまがないため、ここでは割愛させていただく。

IV. CNVの解析

DNA マイクロアレイは近年のゲノム研究において重要な役割を担っており、コピー数解析にも多く利用されてきた。従来の FISH 法などの解析方法は意図する限られた一部分しか検査できないが、マイクロアレイはゲノム DNA を一度に調べられ、かつ精度も高い。搭載しているプローブの数によっては数 kb 単位での欠失、重複が検出可能な、つまるところゲノムワイドに俯瞰、検出可能なツールである。断片化したゲノム DNA を増幅して、ゲノム全体をカバーするたくさんのプローブ（～100万個）を搭載したスライドガラス上で競合ハイブリダイゼーションさせ、得られた結果を専用のスキャナーで解析、そして数値化することで、その比較を描出し、欠失や重複領域を検出するものである。マイクロアレイには複数の製品があるが、それぞれ特性が異なる。SNP array はコピー数解析用のプローブとともにジェノタイプを特定できる SNP プローブを搭載していて、SNP プローブから割り出されるジェノタイプをもとに LOH (loss of heterozygosity) を検出することも可能であり、コピー数解析の結果と合わせて UPD (uniparental disomy) の検出も容易に行うことができる。解析に用いる対照群の選択も非常に重要な要素であり、HapMap project のウェブサイトから民族ごとの正常対照群を入手することができる。一方、アレイ CGH (comparative genomic hybridization) はコピー数解析に特化したマイクロアレイで2つのサンプルを異なる蛍光で競合ハイブリダイズする手法である¹⁾。ただし、この手法ではジェノタイプの解析はできないため LOH や UPD の解析は不可能である。

現在は、マイクロアレイがコピー数解析の主流であるが、近年、次世代シーケンサーが複数社から開発されており、断片化したリードの深さによってコピー数を測定することが可能である。これまでのマイクロアレイよりさらに微細な一塩基レベルでのブレイクポイントの検出が可能になると思われる。

V. CNVの形成機序

ヒトの DNA は2本鎖であるが、放射線などの有害物質により、その2本が同時に損傷を受けてしまったときに修復機構が働くことになる。その修復機構のうち、広く知られているのが、相同組換え (homologous recombination : HR) と非同相末端再結合 (non-homologous end joining : NHEJ) である。相同組換え (HR) は切断部の修復に鋳型としてまったく同一か、もしくはよく似た配列を利用する。しかしながらヒトゲノムには、LCR (low copy repeats) のようによく似た配列を持つ領域が多く、組換えの際に重複、欠失、逆位等が起こりうる^{11,18)}。実際、ヒトゲノム上にはある遺伝子と同じような配列の関連遺伝子や偽遺伝子が数多く存在しているが、これらは重複の痕跡であるのかもしれない。組換えのホットスポットに多くの関連遺伝子や偽遺伝子が存在することもこの推察を支持している。HR の多くは無害であるが、時に疾患に結び付く重複や欠失を起こしうる^{11,18)}。一方、非同相末端再結合 (NHEJ) は切断された断端をつなぐものであり、シンプルであるがゆえに変異や欠失を生じやすい。ヒトゲノム上の多くを占めるのはコーディングされない領域であるので、その多くは問題とならないとされている。このような機序で CNV は生じていると考えられる。

VI. おわりに

統合失調症と CNV について概説した。近年のゲノム研究から、統合失調症の候補遺伝子や病態が明らかになりつつあり、神経成長などを司る遺伝子の CNV が原因として多く挙げられている。これまでの報告を振り返ってみると統合失調症と自閉症はオーバーラップする原因遺伝子が複数あることから、表現型、発症年齢に違いこそあれ、似たような発症機序をもつのではないかと思われる。しかしながら、この点についてはまだ不明な点が多く、今後の研究が待たれるところである。ゲノム研究によって統合失調症の病態が少しずつ

解明されれば、そこから治療標的が明らかとなつて、より治療の選択肢が増えることにもつながり、究極的にはテーラーメイドに近い治療が行われることが期待できる。

文 献

- 1) Barrett, M.T., Scheffer, A., Ben-Dor, A. et al.: Comparative genomic hybridization using oligonucleotide microarray and total genomic DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101;17765-17770, 2004.
- 2) Fullston, T., Gabb, B., Callen, D. et al.: Inherited balanced translocation t(9;17)(q33.2;q25.3) concomitant with a 16p13.1 duplication in a patient with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 156;204-214, 2011.
- 3) Girirajan, S., Campbell, C.D. and Eichler, E.E.: Human copy number variation and complex genetic disease. *Annu. Rev. Genet.*, 45;203-226, 2011.
- 4) Glessner, J.T., Reilly, M.P., Kim, C.E. et al.: Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107;10584-10589, 2010.
- 5) Ikeda, M., Aleksic, B., Kinoshita, Y. et al.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69;472-478, 2011.
- 6) Ingason, A., Rujescu, D., Cichon, S. et al.: Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 16;17-25, 2011.
- 7) The International Schizophrenia Consortium: Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455;237-241, 2008.
- 8) Karayiorgou, M., Morris, M.A., Morrow, B. et al.: Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92;7612-7616, 1995.
- 9) Kim, H.G., Kishikawa, S., Higgins, A.W. et al.: Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder. *Am. J. Hum. Genet.*, 82;199-207, 2008.
- 10) Kirov, G., Grozeva, D., Norton, N. et al.: Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.*, 18;1497-1503, 2009.
- 11) Lee, J.A. and Lupski, J.R.: Genomic rearrangements and gene copy-number alterations as a cause of nervous system disorders. *Neuron*, 52;103-121, 2006.
- 12) Levinson, D.F., Duan, J., Oh, S. et al.: Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. *Am. J. Psychiatry*, 168;302-316, 2011.
- 13) McCarthy, S.E., Makarov, V., Kirov, G. et al.: Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat. Genet.*, 41;1223-1227, 2009.
- 14) Nakatani, J., Tamada, K., Hatanaka, F. et al.: Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell*, 137;1235-1246, 2009.
- 15) Ono, S., Imamura, A., Tasaki, S. et al.: Failure to confirm CNVs as of aetiological significance in twin pairs discordant for schizophrenia. *Twin Res. Hum. Genet.*, 13;455-460, 2010.
- 16) Rosen, S.A., Wang, H., Cornblath, D.R. et al.: Compression syndromes due to hypertrophic nerve roots in hereditary motor sensory neuropathy type I. *Neurology*, 39;1173-1177, 1989.
- 17) Rujescu, D., Ingason, A., Cichon, S. et al.: Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.*, 18;988-996, 2009.
- 18) Stankiewicz, P. and Lupski, J.R.: Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu. Rev. Med.*, 61;437-455, 2010.
- 19) Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S. et al.: Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455;232-236, 2008.
- 20) Vacic, V., McCarthy, S., Malhotra, D. et al.: Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia. *Nature*, 471;499-503, 2011.
- 21) Walsh, T., McClellan, J.M., McCarthy, S.E. et al.: Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320;539-543, 2008.
- 22) Xu, B., Roos, J.L., Levy, S. et al.: Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat. Genet.*, 40;880-885, 2008.

特集◆症状性を含む器質性精神障害の症例

関節リウマチに対し投与した抗IL-6受容体抗体が 精神病症状の出現に関与したと考えられた1症例

田山 達之 渡邊 尚子 木下 裕久
金替 伸治 黒滝 直弘 小澤 寛樹

抄録：関節リウマチのコントロールが不良であった患者が、新たに抗IL-6抗体であるトシリズマブの投与を開始され、その後数日して精神病症状が顕著になった症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。患者は経過中、激しい精神病症状のため保護室への隔離を余儀なくされる状態であったが、向精神薬を調整することで軽快を認め、その後は抗IL-6受容体抗体による治療を行っても同程度の再燃をきたすことはなくなった。気分障害がベースにあったことや、母親の看取りが重なったという心理社会的背景を踏まえると、投与された抗IL-6受容体抗体の作用だけで精神病症状が発現したとはいえないが、時間的整合性を考慮すると何らかの形で関与している可能性が強く疑われた。

臨床精神医学 40 : 1387 ~ 1390

Key words : 関節リウマチ, 抗IL-6受容体抗体, トシリズマブ, 幻覚妄想状態

(2011年8月4日受理)

1 はじめに

今回われわれは、関節リウマチに対し抗IL-6受容体抗体を投与後に精神病症状が出現した1症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。患者は経過中、激しい精神病症状のため保護室への隔離を余儀なくされる状態であったが、向精神薬を調整することで軽快を認め、その後は抗IL-6受容体抗体による治療を行っても同程度の再燃をきたすことはなくなった。なお、本論に影響しない情報は変更し、個人が同定できないよう倫理的な配慮を行ってある。

2 症例

【患者】63歳，女性

精神科既往歴：24歳時に産後うつ病で入院歴がある。

身体科既往歴：基礎疾患に高血圧，糖尿病，脂質異常症があり内科で加療されている。40歳時に子宮筋腫，45歳時に卵巣嚢腫の手術歴あり。62歳時より関節リウマチの加療が開始となった。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：Y県にて出生。同胞なし。発育発達に異常なし。中学生の頃に、自分が養子であることに気づいた。高校卒業後、23歳まで企業で経理として働いた。24歳時に結婚，挙子1名。初婚の人とは、

Case with possible organic psychosis induced by anti-IL-6 receptor antibody treatment in rheumatic disease

TAYAMA Tatsuyuki, WATANABE Naoko, KINOSHITA Hirohisa, KANEGAE Shinji, KUROTAKI Naohiro and OZAWA Hiroki
長崎大学精神神経科 [〒 852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4]

身体の弱い母親の面倒を見るために仕方なく結婚した。結婚後すぐに子どもができたが夫婦仲は悪く、夫に他の女性関係もあったため産後1カ月で離婚となった。子どもは夫が引き取った。そういった経緯の中で精神的に追い詰められ、自殺企図もあったため他の精神科病院に一時期入院していた(詳細不明)。26歳時、現在の夫と再婚。挙子1名。現在の夫はとても優しく、自分をすべて受け入れてくれた。再婚後はパートで塾の講師をしていた。45歳時より自宅でピアノ教室を開き教えていたが、X-1年秋より母の看病のため休んでいた。両親と血の繋がりが無いことへの葛藤が強かったが、母親からは特によくしてもらった恩を感じていたため、最期まで自分で看取らなくてははいけないと強く思っていた。X年3月、母親が逝去。家族関係は夫、娘、孫1名の4人暮らし(娘の夫は単身赴任)で、今回の精神症状の出現前までは夫をはじめ家族との関係は良好であった。病前性格は明るくて世話好き、几帳面な方だった。経済状況は良好だが、財産は孫に引き継がせたいといった希望が強い。

現病歴：X-1年3月より当院膠原病内科で関節リウマチの加療が開始された。この頃、時おり抑うつを呈することがあったが、異常と思われるほどではなかった。その後、メトトレキサート、インフリキシマブが使用されるもリウマチのコントロールが困難であったためX年1月20日より抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブ(月1回点滴静注)が開始となった。なお、X-1年7月よりプレドニゾン5~7.5 mg/日、メトトレキサート8 mg/日の内服は継続されていた。X年2月23日、トシリズマブの第2回目投与。この頃、入院していた母親の状態が悪く、本人は看病のため疲れきっていた。トシリズマブ投与後数日して、食欲低下や不眠が出現し、「私、少しおかしいかも」といった発言が出現するが、家族には変化が感じられない程度であった。同年3月10日、母親が逝去。母の死亡後は、葬儀などで忙しく睡眠が十分にとれていない状況であったが、仕事はてきぱきとこなしていた。リウマチの自覚症状は改善傾向であったため、本人はトシリズマブの効果を感じていた。3月23日、トシリズマブの第3回目投与。3月25日、単身赴任中の娘婿に「家族をよろしくお願ひします」と電話を

かけてきたため、心配した娘婿が夫に連絡し、初めて家族がその異変に気づいた。身近な人に最後の手紙を書いたり、生命保険を調べ直したりしていた。3月26日より「自分は死んでいる」、「もう死ぬ」といったコタル症候群様の妄想的発言が出現し、抑うつ的な様子で一晩中娘に話し続けた。3月27日、家族に連れられ当院の救急部を受診。かかりつけであった膠原病内科が初期対応したが、興奮、多弁、独語があり当科紹介となった。当科初診時は「自分は死んで蘇って……自分の身体が臭くて、死臭が……死んだ人間が魂だけ帰ってきている。本当は死んでいるけど、魂がまだ生きている……」といったことを小声で途切れがちにいい続けた。入院加療を勧めたところ「先生は何年くらいご経験がおありなんですか？ 私は大学病院に対する不信感もありますし、入院はしたくありません」と、急に語気が鋭くなり、早口で話し続けるようになった。本人、家族ともに入院に対し拒否的であったためフルニトラゼパム2 mg眠前、リスペリドン1 mg頓用で経過観察することとなった。その後も言動にまとまりを欠き多弁の状態は持続していたが、なんとか自宅で生活できていた。同年4月20日、トシリズマブの第4回目投与。その後より高度の不眠が出現し、「お金を取られる」、「家族から薬を飲まされて殺される」といった被害的な発言が出現したため、4月24日に娘より当科へ電話相談があり、リスペリドン頓用を指示した。リスペリドン内服後しばらくは静かになったが、4月25日午前3時頃から、「私はすでに死んでいる」、「死んでいるかどうかの確認のため、内科の先生に電話しなさい」といったことを叫び始め、不穏・興奮の著しい状態が持続したため、午前6時に家族が救急隊を要請し当院搬送となった。

入院時現症：バイタルサインに異常なし。救急部では開眼しているものの問いかけに全く答えず、解離性昏迷と思われる状態であった。入院が必要な状態であったため、当科病棟へ搬送。病室に入室すると座位になり、「○○先生(内科主治医)を呼んでー」と叫び始めた。会話のまとまりは高度に欠如しており、「夫からお金を取られる」、「通帳が消えている」といった金銭的な被害妄想を延々と話し続けた。また、「ピンクのボールが……浮いて

いる……」といって宙を手で仰いだりする仕草もあり、幻覚妄想に左右されている状態なのは明らかであった。入院の必要性を何度も説明するも同意が得られなかったため、家族の同意のもと医療保護入院となった。

検査所見：一般血液検査、ホルモン検査、頭部MRI、脳波に特記事項なし。

入院後経過：家族から詳細に病状を聴取すると、第1子(前夫との子)出産後に産後うつ病で精神科病院に入院歴があること、更年期に時おり抑うつ症状があったこと、リウマチの治療を開始した頃より抑うつになることがあったことがわかり、気分障害がベースにある可能性が推測された。入院時の治療方針として、各種検査を行い診断が確定するまではリスペリドンの頓用で経過をみることにした。患者からは「私は一回死んだのです」、「このネームプレート、名前が違います」といったコントロール症候群と思われる発言が頻繁に認められ、遺産に関する被害妄想を何時間も話し続ける状態が持続していた。4月27日夜、櫛を持って壁を叩き回り、ロビーに置いてあったギターを鳴らすなどの迷惑行為があり、制止しようとした当直医に噛みつき右前腕に外傷を負わせたため隔離処遇となった。隔離後はナースコールを頻回に鳴らし、内服や処遇に対する不満から「早く開けろ」、「テレビに出ているんだから、ここから出せ」と了解不能なことを叫び、興奮してドアを叩いたりしていた。この頃の症状としては気分高揚、多弁、易怒性・易刺激性、注意転導性亢進、気分易変といった躁症状が目立ったため、4月28日よりバルプロ酸400 mg/日を開始した。その後も「内科の〇〇(内科主治医)は私の息子だから早く呼びなさい」、「これから死ぬ人間をよく見ておけ」といった言動のまとまりを欠いた状態であり、「死んでる人間に無理に薬を飲ませても無駄だ、うるさい、だまれ」と与薬に応じないことも頻繁にあった。5月になり「ゴーンゴーンと音が聞こえる、時計が逆回りしている」といった幻覚や、「毒を盛られている」といった被害妄想も出現し、「あの世と交信している」と手を上にかざす仕草が目立つようになった。5月7日バルプロ酸を600 mg/日に増量、ハロペリドール1 mg/日を開始。その後、不穏・興奮は著明に

改善を認めたものの、夫からお金を盗られるといった被害妄想やピンクのボールが見える幻覚は持続していたためプレドニゾロンの減量を考慮したが、精神症状は軽快傾向であったため5 mg/日で継続となった。トシリズマブのリウマチへの効果は明らかであったが、精神症状への関与が疑われたため5月分の実施は延期となった。5月17日、多弁・易怒性・易刺激性が消失したため隔離を一時解除。5月26日、幻覚妄想は消失し、言動のまとまり・礼節が認められる状態となったため終日開扉とし、夫とも面会可能とした。5月27日、隔離解除となり、試験外出・外泊でも問題も認めなかったため、6月16日(入院53日目)に自宅退院となった。

退院後経過：入院中はトシリズマブの投与は延期されていたが、リウマチの活動性は増悪傾向で、7月15日にトシリズマブ再開(第5回目投与)となった。投与後すぐには精神症状の悪化は認めなかったが、7月29日の当科外来では抑うつ傾向であり、ミルタザピン開始となった。8月11日、抑うつ状態が持続していたためパロキセチンに変更され、8月20日パロキセチンを20 mg/日に増量した。躁転は認めなかった。8月24日、トシリズマブの第6回目投与。8月25日、抑うつは改善傾向であったが、振戦が出現したためハロペリドールよりクエチアピンに変更した。9月24日の外来では、抑うつも振戦も軽快傾向であった。その後、月1回の頻度でトシリズマブを投与しているが、精神症状の再燃は認めていない。現在、バルプロ酸600 mg、クエチアピン100 mg、パロキセチン15 mg/日で良好な状態が続いている。

3 考察

トシリズマブは、日本で初めて製品化された抗体医薬品で、2008年に関節リウマチに対しても使用が認可された。IL-6とその受容体の結合を競合的に阻害することで、IL-6の生物学的作用を抑制する。IL-6は、炎症反応、種々の細胞の分化誘導や増殖、免疫反応の調節あるいは血小板増多など、多様な生理作用を有しており、関節リウマチの他、全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病の病態形成に深く関与していることが知られ

ている¹⁻³⁾。炎症を引き起こすIL-6の活性を抑制することで関節の炎症を改善し、全身症状(関節変形・破壊から生じる機能障害, 疲労, 貧血など)を緩和することが期待できる。国内の臨床試験では、関節リウマチの主要な薬剤であるメトトレキサートやNSAIDsを使用しても効果が不十分な症例に対して、トシリズマブは単独投与でも優れた有効性を示したことが確認されている⁴⁾。主な副作用として、鼻咽頭炎などの感染症, コレステロール・LDL増加などの代謝異常, 肝機能異常などが多いが, 2010年9月の時点で不眠3例, 抑うつ1例, 幻覚1例の報告があがっていた。IFNの副作用として抑うつなどの精神症状を呈することがあるのはよく知られたことであるが, この発現機序としてIL-6受容体が抑制されることも関連していると考えられている⁵⁾。このことから, 抗IL-6受容体抗体の投与により精神症状が出現する可能性は十分に考えられる。今回の症例においては, 気分障害がベースにあったことや, 母親の看取りが重なった心理社会的背景を踏まえると, 投与された抗IL-6受容体抗体の作用だけで精神症状が発現したとはいえないが, 時間的整合性を考慮すると何らかの形で関与している可能性は強く疑われた。トシリズマブの投与は入院時中断されていたが, 関節リウマチへの効果は明らかであり, 本人も強く望んだため退院後に再開された。第6回目以降は精神症状の発現が認められなかったが, これは向精神薬が十分量入っていたからであると推測された。

また, 今回の症例においてプレドニゾロンは, 5~7.5 mg/日の用量で9カ月間投与されていた。プレドニゾン換算で40 mg/日を超えると精神症状の発現リスクが増加するといった認識が一般的のようであるが, 10~20 mg/日でも生じる可能性はあると厚生労働省は報告している。投与期間においても, 投与後早期に精神症状が出現することが多いものの, 3カ月以降に発症する患者も報告されている。そういった報告を加味すると, 今回の症例のような5~7.5 mg/日という低用量で

も, 9カ月目にして発症に至ったと考えることは全く不可能といえなくもないが, 可能性としてはずいぶん低いものではないかと思われる。なお, メトトレキサートに関しては精神症状の副作用は一般的ではないため, 今回の原因薬物として考慮しなかった。

4 結語

今回われわれは, 関節リウマチのコントロールが不良であった患者が, 新たに抗IL-6抗体であるトシリズマブの投与を開始され, その後数日して精神症状が顕著になった症例を経験した。気分障害がベースにあったことや, 母親の看取りが重なったという心理社会的背景を踏まえると, 投与された抗IL-6受容体抗体の作用だけで精神症状が発現したとはいえないが, 時間的整合性を考慮すると何らかの形で関与している可能性が強く疑われた。

文献

- 1) Hirano T, Matsuda T, Turner M et al : Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 18 : 1797-1801, 1988
- 2) 横田俊平 : “全身型若年性特発性関節炎の病態形成因子としてのIL-6”. *日本臨床免疫学会会誌* 31 : 99-103, 2008
- 3) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N et al : Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 74 : 1360-1367, 1989
- 4) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al : Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 19 : 12-19, 2009
- 5) 大坪天平 : IFN によるうつ病. *肝胆膵* 45 : 1063-1069, 2002

* * *

特集 大人において広汎性発達障害をどう診断するか

成人の広汎性発達障害における補助診断ツールの意義

太田 豊作¹⁾, 飯田 順三²⁾, 岸本 年史¹⁾

成人の広汎性発達障害（PDD）の診断に際しては、横断的な評価のみならず発達歴などの縦断的な評価も重要である。成人においても PDD の構造化された診断面接法の使用が望まれるが、現時点では様々な状況から使用は限定的である。著者らが平成 22 年度に行った「広汎性発達障害の診断・治療に関するアンケート調査」の結果から、成人の PDD の補助診断ツールとしてはウェクスラー成人知能検査（WAIS）、自閉性スペクトル指数日本版（AQ-J）、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度（PARS）が臨床上重要であると考えられた。WAIS は、精神科医療では幅広く使用されており、PDD においても横断的に評価でき有用であるが、PDD に特異的なパターンがあるわけではないことを念頭に置く必要がある。自記式質問紙である AQ-J も横断的に評価でき有用であるが、PDD でなくてもカットオフより高得点となることもあり、あくまで診断の補助指標とするよう開発者も注意喚起している。PARS は、養育者との面接で評価されるため縦断的な評価も可能であり有用である。しかし、成人の精神科医療においては養育者の同伴がなく患者のみで受診することもあり実施できない場合もある。

著者らは、統合失調症では発病後に認知機能が低下するといわれるが、PDD では低下しないことに着目し、統合失調症の病前知能指数を発病後に測定できる Japanese Adult Reading Test（JART）と WAIS-R の両検査による PDD と統合失調症の比較研究を行った。この結果から、両検査の実施が PDD と統合失調症を鑑別する一助となる可能性が示唆された。JART と WAIS-R、それぞれの知能指数の差に注目することで PDD の補助診断に応用できる可能性がある。

補助診断ツールを利用し、横断的にも縦断的にも情報を補完しながら成人の PDD を診断する必要があると考えられる。

<索引用語：広汎性発達障害，ウェクスラー成人知能検査，自閉性スペクトル指数日本版，広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度，Japanese Adult Reading Test（JART）>

はじめに

成人の広汎性発達障害（Pervasive Developmental Disorder；以下 PDD）が事例化する場合には、PDD の中核症状ではなく、その他の精神症状を主訴とすることが多いため、横断的な評価のみでは PDD を見過ごす可能性がある。また成人の PDD の評価を困難にしているのは、PDD の診断に際して重点が置かれる発達歴の聴取（縦断的な評価）が成人の精神科医療においては困難であることや、幼児期や児童期には PDD の特徴

が明らかにならず、成人期に近づくにつれて社会生活上の不適応が生じて精神科受診となる PDD 患者がいることなどである。これらから、成人の PDD の診断に際しては、横断的および縦断的な評価が重要であることがわかる。本稿では、著者らの行った「広汎性発達障害の診断・治療に関するアンケート調査」からわかる PDD の診断についての現状を示し、次にわが国で使用される補助診断ツールを概説し、最後に著者らの行っている研究を提示し補助診断ツールの意義を考察する。

著者所属：1) 奈良県立医科大学精神医学講座

2) 奈良県立医科大学医学部看護学科

1. 「広汎性発達障害の診断・治療に関するアンケート調査」

著者らは、平成22年度厚生労働科学研究「児童青年精神科領域における診断・治療の標準化に関する研究（主任研究者：齊藤万比古）」の分担研究「発達障害の診断・治療の標準化に関する研究」の一環として、「広汎性発達障害の診断・治療に関するアンケート調査」を日本児童青年精神医学会員の医師を対象に行った。日本児童青年精神医学会員の医師1802名にアンケートを送付し、540名から回答を得た（回収率30.0%）。回答者の属性としては、平均診療経験年数は19.7±10.5年、男性326名・女性213名（無回答1名）、精神科または児童精神科442名・小児科94名・その他3名（無回答1名）であった。この結果、PDDの診断に際してよく実施する心理検査は、ウェクスラー児童用知能検査（Wechsler Intelligence Scale for Children；以下WISC）-IIIまたはWISC-IV（85.2%）、ウェクスラー成人知能検査（Wechsler Adult Intelligence Scale；以下WAIS）-R¹⁸⁾またはWAIS-III³⁾（61.7%）、描画テスト（パウム・グッドイナフ・HTPなど）（38.1%）、新版K式発達検査（36.3%）、PFスタディ（絵画欲求不満テスト）（29.3%）の順に多かった。また、PDDの診断に際して、使用することのある評価尺度・スクリーニングは、広汎性発達障害日本自閉症協会評価尺度（Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale；以下PARS）¹⁾（42.4%）、自閉性スペクトル指数日本版（Autism-Spectrum Quotient Japanese Version；以下AQ-J）⁸⁾（33.0%）、子どもの行動チェックリスト親用（30.7%）の順に多かった。これらから、心理検査または評価尺度・スクリーニングなどの補助診断ツールの中では、多くの場合ここに挙げたものを用いてPDDの診断が行われていると考えられる。そして、このアンケート調査においては小児のPDDと成人のPDDの区別はしていないことから、WISC-IIIや子どもの行動チェックリスト親用など小児用の補助診断ツールが含まれている。

このことも考慮すると、成人のPDDの診断に際しては、WAIS, PARS, AQ-Jが臨床において重要であると想定される。

また、PDDの診断面接法（半構造化面接を含む）については、60.7%が使用しないと回答し、使用している割合は小児自閉症評定尺度（Childhood Autism Rating Scale；以下CARS）⁷⁾が25.7%（136名）、広汎性発達障害評定システム（Pervasive Developmental Disorders Assessment System；以下PDDAS）¹¹⁾が5.0%（27名）、精神疾患簡易構造化面接法（小児・青年用）が4.6%（25名）などであった。今日、研究診断や臨床診断の至適基準としての認識が広まりつつあるAutism Diagnostic Interview-Revised（以下ADI-R）¹²⁾やAutism Diagnostic Observation Schedule-Generic（以下ADOS-G）¹³⁾を使用しているとする回答者は10名程度であった。CARSは幼児を中心とした小児用が開発されており、またPDDASも12歳未満の対象児についてのみ信頼性と妥当性が証明されており、それぞれ成人に対する有用性を示す報告はない。ADI-Rは、養育者に対して行う半構造化面接であり、幼児期（4～5歳）に焦点を当てているため、対象者が成人であると養育者のかなり以前の記憶に頼ることになる。このため成人の診断においては情報の正確性が課題となり、十分な配慮が必要と言われる。ADOS-Gは、対象者に対して直接質問や観察を行うもので、成人に対する基準も設けられており、成人のPDD診断においては使用が望まれる。しかし、ADI-RとADOS-Gは両者とも日本語版の信頼性や妥当性が検証中であることや、著作権があり無断使用が厳しく制限され、専門的なトレーニングなどを受けなければならず、残念ながら使用は極めて限定的な状況にある。

「広汎性発達障害の診断・治療に関するアンケート調査」の結果から、現時点での成人のPDDの補助診断ツールとしてはWAIS, AQ-J, PARSが临床上重要であると考え、以下これらについて概説する。

2. WAIS・AQ-J・PARS

WAISは、精神科医療では幅広く使用されている知的能力のアセスメント法であり、横断的に患者を評価できる補助診断ツールといえる。精神機能に異常をもたらす神経学的、精神医学的障害のアセスメントの1つとして、また中等教育以降の諸学校における教育計画や学習障害を含む発達障害のアセスメントとして使用される。PDDの診断に際しても多く使用されるが、WAISの結果においてPDDに特異的なパターンがあるわけではなく¹⁹⁾、下位項目ごとの評価点のばらつきが目立つのが特徴である。過去の報告では、自閉症では動作性知能指数（以下IQ）が言語性IQよりも有意に高く、アスペルガー症候群では言語性IQが動作性IQよりも有意に高いとするものなどもみられる^{17,20)}。これが拡大解釈され、言語性IQと動作性IQの乖離を根拠とするPDDの誤診例も散見される。言語性IQと動作性IQのプロファイルのみでPDDの診断としないことを認識する必要がある。

横断的に患者を評価できる補助診断ツールとして、AQ-Jがある。AQ-Jは、英国のBaron-Cohenらによって開発された50項目からなる正常知能成人を対象とした自記式質問紙であるAutism-Spectrum Quotient²⁾の日本版である。一般人にも存在する一定の自閉性を把握することと、高機能PDDのスクリーニングを目的として開発された。AQ-Jの50項目は、①ソーシャルスキル、②注意転換、③細かいことに気づく、④コミュニケーション、⑤想像の5領域に分類され、それぞれ10項目ずつ含まれている。各項目に、「確かにそうだ」、「少しそうだ」、「少しちがう」、「確かにちがう」のいずれかで回答し、自閉的な人で高い得点が期待される24項目では「確かにそうだ」と「少しそうだ」の回答に1点が与えられ、自閉的な人で低い得点が期待される26項目では「確かにちがう」と「少しちがう」の回答に1点が与えられる。記入時間は10～15分程度である。スクリーニングを目的とした場合のカットオフは、PDDに対しては26点¹⁰⁾、アスペルガー

障害に対しては30点⁹⁾と報告されている。著者らは、PDD20名と非発達障害59名を対象としてAQ-Jの有用性を30点のカットオフで検討し、感度0.95、特異度0.71という結果を得て、PDDと他の精神疾患との鑑別能力は良好であり、PDDに併存障害があっても有用性は同等であると報告した。AQ-Jは有用ではあるものの、PDDであっても本人の認知特性によって低得点になることもある。また、PDDでなくともパーソナリティ障害などで高得点になることもある。開発者も、確定診断は幼児期の発達・行動症候に基づき国際的な診断基準によってなされなければならないと付言しているように、診断に際してAQ-Jはあくまで補助指標とするべきである。

縦断的にも患者を評価できる補助診断ツールとして、PARSがある。PARSは、医療のみならず教育、福祉、司法などのさまざまな領域で臨床家がスクリーニングを行えることと、支援ニーズの判定や治療・教育の効果判定に必要な状態像を総合的に把握する尺度となることを目的としてわが国で作成された。PARSは、①対人、②コミュニケーション、③こだわり、④常同行動、⑤困難性、⑥併発症、⑦過敏性、⑧その他（不器用）のPDDに特徴的な8領域57項目からなり、34項目（項目1～34）は幼児期、33項目（項目21～53）は児童期、33項目（項目25～57）は思春期成人期にみられる行動を尋ねている。評定者は情報提供者（多くは養育者）と面接して各項目に該当する行動の有無を尋ね、存在する場合は具体的な説明を聞き、評価マニュアルに基づいてその程度を「なし（0点）」、「多少目立つ（1点）」、「目立つ（2点）」の3段階で評価する。対象が成人であれば、57項目に回答することになるが、幼児期34項目の合計が回顧評価となり、思春期成人期項目33項目の合計が現在評価となる。スクリーニングを目的とした場合、幼児期回顧評価は10点がカットオフとして最適で、現在評価（思春期成人期項目の合計）は20点がカットオフとして最適と報告されている⁶⁾。安田らは、PDD19名とその他の精神疾患27名を対象とし

て、PARS 思春期成人期尺度の疾患鑑別能力について検討し、現在評価のカットオフで感度 0.83, 特異度 0.85 という結果を得て、精神科臨床において PDD と他の精神疾患とを簡便に鑑別する実用的なツールであるとしている²²⁾。著者らも PDD 20 名と非発達障害 59 名を対象として、PARS 現在評価 (思春期成人期項目の合計) の有用性を検討し、PDD との鑑別に有用であると同時に PDD に併存障害があっても有用性は同等であると報告した。PARS は、幼児期から成人期までの項目が設けられており、効率よく縦断的に患者を評価でき有用であるが、成人の精神科医療においては養育者の同伴がなく患者のみで受診することもあり、PARS が実施できない場合もある。

3. Japanese Adult Reading Test と WAIS-R を用いた研究

Japanese Adult Reading Test (以下 JART)¹⁴⁾ は、英国で Nelson らによって作成された National Adult Reading Test (以下 NART)¹⁵⁾ のアイデアを日本語に応用した検査である。NART は、綴りに対して不規則な音読をもつ 50 英単語の音読課題である。健常者では音読能力と WAIS の IQ がよく相関し、認知症患者では保持されることから、NART によって認知症患者における病前 IQ を発症後に推定できる。また、NART によって算出される IQ は統合失調症患者の病前 IQ としても広く用いられ、妥当性が示されている。その日本語版である JART は、松岡ら¹⁴⁾ によって作成され、軽度認知症患者を用いて標準化された。JART は、漢字 2~3 文字からなる単語 50 語の音読課題で、規則読み熟語 (例えば、挑発、担架など) と不規則読み熟語 (例えば、案山子、巫女など) から構成されている。わが国での報告²¹⁾ では、健常者では JART の IQ と WAIS の IQ の間に差が認められなかったのに対して、統合失調症患者においては JART の IQ が WAIS-R の IQ よりも有意に高く、JART は統合失調症患者の病前 IQ 測定に一

定の妥当性を持つとされる。

著者らは、統合失調症では発病後に認知機能が低下し、IQ が減退する^{4,16)}といわれるが、PDD では認知機能は低下せず、IQ は経年後も安定している⁵⁾とされることに着目し、JART と WAIS-R の両検査による IQ を、PDD 群と統合失調症群で比較検討を行った。なお、この研究において対象者には研究の趣旨を十分に説明した上で、口頭で同意を得た。PDD 群は平均年齢 26.88 ± 6.47 歳の 16 名 (男性 12 名, 女性 4 名) で、年齢, 性別, 教育年数, GAF スコア, JART の IQ を一致させた統合失調症群 (男性 11 名, 女性 5 名) との比較とした (表 1)。JART と WAIS-R を同時期に施行し、疾患 (PDD, 統合失調症) と検査別 IQ (JART-IQ, WAIS-R-IQ) の 2 要因で分散分析を行った。結果、疾患と検査別 IQ の交互作用が有意 ($P=0.003$) であり、PDD 群, 統合失調症群ともに WAIS-R-IQ が JART-IQ よりも有意に低下し、統合失調症の方がより低下することが示唆された (図 1)。PDD 群において、平均 JART-IQ は 103.44 ± 9.76 で、平均 WAIS-R-IQ は 93.19 ± 16.18 であり、統合失調症群において、平均 JART-IQ は 99.13 ± 9.90 で、平均 WAIS-R-IQ は 74.94 ± 14.22 であった。この結果を考慮して、JART-IQ と WAIS-R-IQ の差が 15 以下を PDD 陽性、JART-IQ と WAIS-R-IQ の差が 16 以上を PDD 陰性と定義し検討を加えると、感度 81.3%, 特異度 75.0% という結果を得た。これらから、JART-IQ と WAIS-R-IQ が PDD と統合失調症を鑑別する一助となる可能性が示唆された。

前述したように、WAIS-R は横断的に患者を評価することができるが、さらに病前 IQ を測定できる JART を加えることによって縦断的な評価も可能となる。成人の精神科医療においては、患者のみで受診するなど縦断的な評価が困難となりがちであるが、JART と WAIS-R を同時に実施することで患者のみの受診であっても横断的及び縦断的な評価ができる。また、JART の実施時間は 5~10 分であり、簡便に実施できるため多