

## 自閉スペクトラム症の基礎疾患に関する研究

研究分担者 三牧 正和（帝京大学医学部小児科学講座）

### 研究要旨

育てにくさを感じる親子の支援においては、子どもの発育・発達の適切な評価に基づいた介入を検討することが出発点となる。その際、子どもの発達特性のみならず、その原因となりうる基礎疾患の評価は医療機関の大切な役割の1つとなる。そこで、子どもの発達特性として自閉スペクトラム症（ASD）、基礎疾患として先天代謝異常症をとりあげ、ASDを来す基礎疾患にどのような代謝異常症があり、どのような場合に疑って対応すべきかにつき検討した。ASDを来しうる代謝異常症は数多く、それぞれに特徴的な症状を知ることが大切だと思われた。また、近年の診断技術や治療法開発の進歩により、診断・治療が可能な疾患が増加し、早期診断の重要性が増していると考えられた。親子支援の必要な神経発達症をもつ子どもに対応する際に、最初の評価の段階、あるいは支援の経過中に、発達退行などの特徴的な症状がみられた場合には、早期に小児科医などの専門家への紹介し、適切な治療に繋ぐ必要がある。神経発達症の親子支援において、biologicalな評価の重要性について関係する多職種に周知し、連携して対応することが重要である。

### A. 研究目的

育てにくさを感じる親子の支援は、子ども、親、親子両方、環境の各要因につき検討することから始まる。このうち子どもに要因がある場合は、発育・発達の適切な評価に基づいた介入を検討することが出発点となる。子どもの要因の一つとして、自閉スペクトラム症（ASD: Autism Spectrum Disorder）をはじめとした神経発達症（発達障害）が挙げられる。神経発達症をもつ子の親は、医療機関や行政の門をたたく前に、子育ての中で何らかの違和感を持っていることが多い。その「気づき」への支援者の対応が不適切だと、不安が解消されことなく障害を受容できなかつたり、不必要な検査を求めて複数の病院を受診したりすることも稀ではない。一方、医療機関での適切な評価を受けず、神経発達症の基礎疾患が見逃されたまま治

療を受ける機会を逸することもある。

本研究では、親子の心の支援を担い、神経発達症をもつ児と保護者の支援にあたる関係者が、どのような場合にどのような基礎疾患の存在を疑うべきか判断する指針を提供するために、神経発達症、特にASDを来す疾患を整理することを目的とする。今回の検討では、見逃すと重大な結果を招きうる、先天代謝異常症に焦点をあてて検討した。

### B. 研究方法

英文論文については Pubmed、邦文論文については医学中央雑誌を用いて、それぞれ autism、inherited metabolic disorders、inborn errors of metabolism、自閉症、自閉スペクトラム症、自閉症スペクトラム障害、先天代謝異常症をキーワードとして文献検索を

行った。さらに、先天代謝異常症の成書の中で、ASDに関する記述、ASDの成書の中で先天代謝異常症に関する記述を検討の対象に加え、文献的考察を行った。

## C. 研究結果

### (1) ASDにおける先天代謝異常症の頻度

先天代謝異常症の頻度は800出生に1人ともいわれている<sup>1)</sup>。近年の診断の技術進歩や体制整備により診断される患者数が増えたこともあり、日常診療でも十分遭遇する可能性のある疾患であることがわかってきている。

先天代謝異常症の多くは小児期に発病し、神経発達が最も顕著な乳幼児期に発症する場合は、特に精神神経機能の異常を伴うことが多い。先天代謝異常症の患者全体における発達障害の頻度は不明だが、疾患毎のケースシリーズや症例報告は散見される。一方、ASDをもつ児において、少なくとも10%の患者が基礎疾患を有するという報告がある<sup>2)</sup>。基礎疾患には結節性硬化症やfragile X症候群などが含まれるが、先天代謝異常症は2~5%程度を占めると報告されている<sup>3)</sup>。

### (2) ASDを来しうる先天代謝異常症

先天代謝異常症の多くは、生体内の代謝を担う酵素の遺伝子異常により、酵素活性が低下する疾患である。その結果、酵素反応の基質が蓄積したり、産物が不足したりすることで中枢神経障害を来す疾患が多く知られている。非常に多くの疾患があり、細胞内小器官や代謝経路によって分類、整理されている。

#### ① オルガネラ病

オルガネラ（細胞内小器官）の異常を原因とする疾患群があり、原因となるオルガネラごとに、ライソゾーム病、ミトコンドリア病、ペルオキシゾーム病に分類される。

ライソゾーム病のうち、ムコ多糖症は特徴

的顔貌や骨格異常を呈する疾患として知られるが、III型（Sanfilippo症候群）は大頭や多毛、分厚い唇などの身体的特徴が比較的目立たず、特に幼少期には見逃されることが多い。自閉傾向や言語発達遅滞としてフォローされ、次第に身体的特徴が明らかとなって診断される例も経験するが、その時点ではまだ精神退行が明らかでないこともあり、早期診断はしばしば困難である<sup>4)</sup>。同じくライソゾーム病であるGM2ガングリオシドーシスには、10歳ころまでに発症する若年型の病型があり、知的退行が遅れて出現したために、病初期には自閉症状が問題となった症例も報告されている<sup>5)</sup>。若年型は乳児型のように眼底のcherry red斑、大頭、驚愕反応などがみられない症例が多いため、積極的に疑って診断する姿勢が大切であり、自閉症状を示す可能性も周知されるべきである。また、神経セロイドリポフスチノーシスは外表奇形がはっきりしないため、特に病初期は診断が困難だが、一部の病型では治療法が開発されており、今後はより早期の診断に基づく治療介入が求められる。

先天代謝異常症のなかでは頻度の高いミトコンドリア病でも、ASDの合併が報告されている<sup>6)</sup>。一方、ASD児の原因遺伝子検索でミトコンドリア関連遺伝子が見出されたという報告や、ミトコンドリア呼吸鎖複合体酵素の活性が低下しているという報告もあり、ASDの発症自体にミトコンドリア機能異常が関与している可能性も指摘されている<sup>7)</sup>。

ペルオキシゾーム病の1つである副腎白質ジストロフィーは、大脳白質の脱髄を特徴として、5~10歳に行動異常や知能低下で発症することが多い疾患であるが、病初期は退行がはっきりせず、落ち着きのない子として長期間フォローされる場合もある。ASDや注意

欠如多動症と診断されている場合があり、神経発達症を呈する代謝疾患として注意喚起する症例報告が散見される<sup>8)</sup>。

## ② アミノ酸代謝異常症等

代表的な疾患群として、アミノ酸代謝異常症があり、なかでもフェニルケトン尿症は ASD を来す疾患として報告されている。新生児マススクリーニングで診断され治療を開始されたフェニルケトン尿症患者に ASD はみられなかったが、未治療例のなかには ASD を呈する患者が散見される報告されており<sup>9)</sup>、早期診断、早期治療の重要性が強調されている。その他尿素サイクル異常症、プロピオン酸血症などの有機酸代謝異常症も、ASD を来す疾患として報告されている<sup>10)</sup>。

## ③ その他の注意すべき代謝異常症

特異な身体的合併症や神経症状に乏しい疾患で自閉症状を来す疾患として、クレアチンや GABA の代謝異常症の報告がある。クレアチンの経口投与が有効な疾患があるので、積極的なスクリーニングの必要性が強調されている<sup>11)</sup>。

### (3) ASD 以外の併存症状

これら多様な先天代謝異常症を疑うには、ASD 以外の併存症状を知る必要がある。以上の文献等の検討から、主な疾患で見られる症状は下記の通りであった<sup>12)</sup>。

ムコ多糖症 III 型 (Sanfilippo 症候群) : 知的発達症、精神運動退行、異常行動、特徴的顔貌、骨変形

GM2 ガングリオシドーシス (若年型) : 失調、痙性麻痺、精神運動退行

神経セロイドリポフスチノーシス : 言語発達遅延、知的発達症、精神運動退行、ミオクロームス、失調、視力障害

ミトコンドリア病 : 知的発達症、異常行動、てんかん発作、鬱症状、筋緊張低下、筋力低下

副腎白質ジストロフィー : 注意欠如多動症、精神運動退行、学習困難、皮質盲、難聴、副腎不全

フェニルケトン尿症 : 知的発達症、異常行動 (攻撃性、衝動性、多動性など)、てんかん発作、皮疹

尿素サイクル異常症 : 知的発達症、異常行動、嘔吐、発育障害、意識障害・けいれん (発熱、感染時)

プロピオン酸血症 : 知的発達症、嘔吐、成長障害

L-2 ヒドロキシグルタル酸尿症 : 知的発達症、てんかん発作、失調、小頭症

3-メチルクロトニルグリシン尿症 : 異常行動、哺乳障害、反復性の嘔吐・下痢・意識障害

脳クレアチン欠乏症 (クレアチン合成異常症) : 知的発達症、精神運動退行、失調、てんかん発作

GABA 代謝異常 (コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症) : 知的発達症、異常行動、てんかん発作、失調、睡眠障害、筋緊張低下

ピオチニダーゼ欠損症 : 知的発達症、てんかん発作、筋緊張低下、脱毛、皮疹

プリン代謝異常 (アデニルコハク酸リアーゼ欠損症など) : 知的発達症、てんかん発作、失調、痙性

脳葉酸欠乏症 : 知的発達症、精神運動退行、失調、てんかん発作

ピリミジン代謝異常 (ジヒドロピリミジン脱水素酵素欠損症など) : 知的発達症、てんかん発作、失調、痙性

## D. 考察

神経発達症の親子支援においては、子どもの発達特性の評価とそれに応じた対応が重要であるのは言うまでもない。支援に関わる職種は、小児科、精神科などの医師のみなら

ず、親子に接する機会のある小児保健、学校保健、心理領域に関わる看護師、保健師、心理職、保育士、教師、行政関係者など多様である。それぞれの立場で、子どもの発育・発達を評価し、連携して適切な支援に繋げることが大切である。

今回の検討を通して、神経発達症を呈する疾患の種類は多く、なかには見逃すと重大な結果を招く先天代謝異常症が多数含まれることがわかった。感染症罹患時などに急激に悪化し精神運動発達退行が明らかとなったり、時には代謝の破綻を来して脳症など重篤な疾患を発症したりする可能性のある疾患があるので、診療に携わる医療者には適切な診断が求められる。近年、検査技術の進歩により、これまで困難だった代謝異常症の診断が可能となってきた。さらに、従来治療困難だった疾患の根本的治療法の開発が進んでおり、早期診断と早期治療の重要性がますます高まっている。治療により、神経発達症の諸症状が改善する可能性もある。支援者が基礎疾患の存在を疑い、小児科等の医療者と連携して適切な評価・検査、そして治療に繋ぐことが重要である。

今回焦点をあてたASDの症状を呈する先天代謝異常症も多岐にわたることがわかったが、個々の疾患の発生頻度は低いこと、疾患の種類が非常に多いことから、一般の医療者にとって扱い慣れない疾患群となっている。特に、身体的特徴や合併症が乏しい疾患においては、自閉傾向や知的障害などの非特異的な症状のみが前景に立つことがあり、意識して診療にあたって検査しなければ診断に至らないことがあるので注意が必要である。それぞれの疾患の神経発達症以外の特徴を知り、基礎疾患の存在を疑うことから診断過程が始まる。特に、知的障害が目立つ場合や、それま

で出来ていたことが出来なくなる、すなわち退行現象がみられた場合には、基礎疾患の存在を疑うことが必要である。育てにくさに気づきをもった保護者に対しの際に、児の発達過程を整理し、退行や発達の鈍化がみられないか確認することが重要である。初見時のみでなく、ASDと診断され、療育等の親子支援が開始された後も、発達退行がないか継続的に注意することの重要性を、支援のフロントに立つ多職種に啓発していく必要がある。

また、今回の文献検索を通し、先天代謝異常症における神経発達症についての報告は必ずしも多くなく、両者の関連の解明には取り組むべき課題が多いことがわかった。神経発達症に関わるスタッフが代謝異常症を見逃さないよう気を付けるとともに、代謝異常症の診療にあたる医療者が神経発達症を意識し、より分析的に診ることが望まれる。医療者のなかでも、代謝領域と神経領域に関わるスタッフの連携の深化が望まれる。

保護者がわが子の神経発達症の特性に気づいた際に、自ら医療機関の門をたたくことも多いが、なかには障害を受容できずに適切な療育に繋がられないケースも散見される。医療者には、子どもの特性を丁寧に評価し、必要な検査を施行する態度が求められる。多くの場合、特殊な基礎疾患は否定されるので、保護者の納得・安心が得られ、障害の受容に基づいた適切な支援に結びつけることが可能となることも多いと思われる。

## E. 結論

神経発達症の背景に基礎疾患を有するケースは多くはないが、見逃してはならない疾患を除外することは、子どもの発達特性を評価するうえで必須の過程である。

今回の検討は、ASDを来す可能性のある先天

代謝異常症をとりあげたものであるが、基礎疾患の存在を意識して biological な評価を怠らずに臨むことは、全ての神経発達症の子どもを巡る親子支援のなかで重要である。そのことを親子の心の診療に携わる多職種に周知し、連携を深化させることが必要である。

#### 【参考文献】

- 1) Pampols T: Inherited metabolic rare disease. *Adv Exp Med Biol* 686: 397-431, 2010.
- 2) Rutter M, et al: Autism and known medical conditions: myth and substance. *J Child Psychol Psychiatry* 35(2): 311-322, 1994.
- 3) Ververi A, et al: Clinical and laboratory data in a sample of Greek children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 42(7): 1470-1476, 2012.
- 4) Nidiffer FD, et al: Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioural and motor difficulties in the Sanfilippo syndrome: an epidemiological study. *J Ment Defic Res* 27: 185-203, 1983.
- 5) 小野博也, 他: 特異な臨床症状・画像所見を伴った若年型 GM2 ガングリオシドーシスの15歳男子例. *脳と発達* 49: 203-206, 2017.
- 6) Weissman JR, et al: Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis. *PLoS One* 3(11): e3815, 2008.
- 7) Marazziti D1, et al: Psychiatric disorders and mitochondrial dysfunctions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16(2): 270-275, 2012.
- 8) Cappa M, et al: Adrenoleukodystrophy.

*Endocr Dev* 20: 149-160, 2011.

- 9) Baieli S, et al: Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* 33(2): 201-204, 2003.
- 10) Al-Owain M, et al: Autism spectrum disorder in a child with propionic acidemia. *JIMD Rep* 7: 63-66, 2013.
- 11) Nasrallah F, et al: Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects. *Pediatr Neurol* 42(3): 163-171, 2010.
- 12) Simons A, et al: Can psychiatric childhood disorders be due to inborn errors of metabolism? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26:143-154, 2017.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 三牧正和: 小児日常診療で遭遇するミトコンドリア病, 第 653 回日本小児科学会東京都地方会講話会教育講演, 東京、2019年3月9日
- 三牧正和: ミトコンドリア病の基礎と臨床 UPDATE, 都医学研セミナー, 東京、2019年3月20日
- 三牧正和: ミトコンドリア病診療の基礎, 第 61 回日本小児神経学会学術集会教育講演, 名古屋, 2019年6月2日
- 三牧正和: ミトコンドリア病の診断と治療, ミトコンドリア病患者・家族の会 大阪勉強会、大阪、2019年6月8日
- 三牧正和: ミトコンドリア病の多様性を理解する, 第 72 回日本酸化ストレス学会特別講演、札幌、2019年6月28日

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む)

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし