

Journal of Mental Health

Number 50, 2004

Official Journal of the National Institute of Mental Health, NCNP, Japan

CONTENTS

FOREWORD

H. Imada

SPECIAL TOPICS:

Preface

M. Kaga

5

Risk Factors of Children's Behavioral Abnormalities from Prospective Developmental Studies

M. Sugawara

7

Developmental Disorders as The Background of School Refusal and Social Withdrawal in Adolescence

N. Kondo, M. Kobayashi, K. Ariizumi, M. Nakajima, A. Kasai, Y. Matsuki, A. Yakushiji

17

The current state and management of attention deficit/hyperactivity disorder

Y. Tanaka

25

Outcome and Support of Asperger's Syndrome

H. Kurita

37

From the Estimation and the Diagnosis to the Habilitation Method of Learning Disorder

A. Uno, M. Kaneko, N. Haruhara, N. Awaya, A. Sakai, K. Date

45

Update on model animals of developmental disorder

M. Narita, N. Narita

49

Current research status for the genetic background of developmental disorders

T. Yamagata

55

ORIGINAL ARTICLES

A Study of Improving Functions and Roles of Ethics Review Committees in Japan

(The attached materials: The establishment of the system in the examination of the study and the preparation of the infrastructure of Ethics Review Committees)

Y. Shirai

63

Instructions to Authors

77

Editorial Note

78

精神保健研究

第17号(通巻50号) 平成16年(2004年)

巻頭言

今田 寛睦

特集「発達障害の今日的課題」

特集にあたって

加我牧子..... 5

前方向視的研究からみた小児期の行動異常のリスクファクター：発達精神病理学的研究から

菅原ますみ..... 7

思春期・青年期における不登校・ひきこもりと発達障害

近藤直司, 小林真里子, 有泉加奈絵, 中嶋真人, 河西文子, 松木安子, 薬師神彩..... 17

注意欠陥/多動性障害の現状と支援

田中康雄..... 25

アスペルガー症候群の予後と支援

栗田 広..... 37

学習障害の評価診断の問題点とハビリテーション

宇野 彰, 金子真人, 春原則子, 粟屋徳子, 酒井 厚, 伊達健司..... 45

発達障害のモデル動物研究の現状と展望

成田正明, 成田奈緒子..... 49

発達障害の遺伝子解析研究

山形宗倫..... 55

原著論文

日本における倫理審査委員会の機能および役割の強化に関する一考察

(付属資料: 研究審査システムの確立と倫理審査委員会のインフラ整備について)

白井泰子..... 63

投稿規定

77

編集後記

78

国立精神・神経センター精神保健研究所 所長 今田 寛 睦

少子高齢化社会といわれるようになって久しい。中国のように一人っ子を政策として進めている国もあるが、わが国やイタリア・スペインなど少子化に歯止めをかけようとさまざまな施策に努めている国でも、いまなお少子化の流れが続いている。東京都では夫婦二人で一人の子供さえ持たなくなっている。その理由についても、結婚や出産に対する個人の考え方から、女性の職場進出に伴う育児への心理的・経済的負担、家族環境や社会環境など育児を支える仕組みの脆弱性、さらには出生をコントロールする技術の普及など、さまざまな角度から論じられてきている。

かつて、子供は天からの「授かりもの」であった。もちろんいまもそうであるが、昔から比べると、「いつ」「何人」の子を設けるかを、かなり自由に選択することができるようになった。生殖医療の進展によって、「授かる」ことができない人たちにもその機会を与えてくれる。ましてや男女産み分けなど、「どのような」子を設けるかさえ選択することが可能になりつつある。もはや「授かる」というより「設ける」といったほうがいいのかもわからない。もちろん「授かる」ことができないで悩んでいる、多くのひとたちがいるのも事実ではあるが。

それでも生まれる子供は確実に減ってきている。このことは個人の価値観によって決定された結果ではあるともいえるが、子供を産もうとする決意をためらわせるものが、社会の側にあるからともいえる。そうだとすれば、社会はそれを取り除くために何ができるかを考えなければならない。厚生白書によると、理想とする子供の数を持つとしない理由に、子育てや教育にお金がかかる、という意見が非常に多い。また子育てをしながら働くうえでの問題として、休みがとりにくいことや、時間的・体力的問題があげられている。したがって、経済的支援とか、労働環境の改善などが喫緊の課題であることはいうまでもない。

一方で、児童虐待などさまざまな不幸な出来事が、日々マスコミに取り上げられている。その多くは、子供やその家族の孤立であったり、社会の無関心や疎外であるように思われる。はたして子供に関心を寄せる

社会なのだろうか。子供たちを暖かく見守ってくれている社会なのだろうか。そんな社会のあり方に対する不安が、子供を産もうとする決意をためらわせているのかもしれない。

しかし、必ずしも十分とはいえない子育てのための環境にありながら、多くの親たちは子育てに満足感を抱いている。厚生白書でも98%の親が子供を産んでよかったと思っているという。親の思い通りに生んだ子であっても、親の思い通りに育つわけではない。また大人へと育つ過程でさまざまな困難にぶつかる。家族だけで解決できないこともしばしばである。それでも成長をともに喜び、ともに歩むことができる存在としての価値は、何ものにも替えがたいものなのである。

このたびは、「発達障害の今日的課題」という特集を組むことになった。子供たちの中には障害児と呼ばれる人たちがいる。発達障害、身体障害、自閉症、行動障害、学習障害、情緒障害などさまざまである。これら障害児の親たちとの関わりを通して、成長をともに喜び、ともに歩むことができる存在としての価値は変わらない。しかしその一方で、はたして障害児に関心を寄せる社会なのだろうか。障害児たちを暖かく見守ってくれている社会なのだろうか。そんな社会のあり方に対する不安はむしろ増大する。

子供は国にとっても「宝」である。高齢化する将来を支えなければならない「宝」ではなく、産み育てることこそが「宝」であるような、そんな社会を願わずにはおられない。

特集「発達障害の今日的課題」

発達障害をめぐる今日的課題 特集にあたって

国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部 加我牧子

今から約25年前の1978年7月29日、鈴木昌樹という小児科医が46歳の若さで亡くなった。鈴木先生は日本小児神経学会、日本神経心理学会の創立メンバーのおひとりであり、事実上、日本の小児神経心理学のパイオニアと言ってよい方であった。

鈴木先生が小児科臨床の中で興味を持って取り組んでいらした領域は今日でいう「読字困難」を筆頭とする学習障害、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)、そして自閉性障害であった。その背景には失語・失行・失認という大脳の巣症状を示す疾患の診療があり、大脳の機能障害、認知機能障害としての発達障害を深く洞察し、他覚的診断法や治療法の開発にとりくんでおられた。すなわち、今日の発達障害医学領域の最大・最新のトピックスである疾患群について、診断から治療に至る総合的なアプローチを30年以上も前の1970年代にはすでに、先駆的に行っておられたことになる。ここ数年間に、学習障害、AD/HD、自閉症、Asperger症候群といった発達障害が社会的にも認知され、大いに注目されるようになったが、このような時代がやってくるとは当時私は、夢にも思わず、鈴木先生の見先の明に心打たれるとともに、晩年の不肖の弟子として大いに驚きを感じている。

私の所属していた小児科の医局に、鈴木先生が科長として着任して来られてから死去されるまでの期間は、わずか1年半であった。このほんのひとときの間には私たち医局員は失語症、聴覚失認など、小児科ではごくまれな病気なので臨床で遭遇することはほとんどないであろうと思っていた子どもたちに、病棟で多数出会うことになった。そして、外来には当時でいう微細脳機能障害、つまり学習障害や、AD/HD、中枢性協調運動障害の子どもたちがたくさん受診しておられた。多動で落ち着きのないAD/HDの子どもたちには状況に応じてメチルフェニデートが処方され、しばしば目覚ましい効果をあげていた。私たちにとってこの薬はごくあたりまえの治療薬であり、現在に至ってもなおAD/HDには保険適用外の薬剤であることなど知らないままにすごしていた。

これらの子どもたちの教育について文部科学省でも最近になって「特別支援教育」と銘打って本腰を入れはじめ、学校現場で柔軟に対応することが決まった。また、超党派の議員立法により「発達障害者支援法案」が国会に上程されようとしており、これらの子どもたちや大人たちによく公的な支援の手が伸ばされようとしている。このような社会的な動きによって新たな課題が出現することが予測されるとしても、とても喜ばしいことであると思える。しかし一方で、これらの子どもたちがある時期から「軽度」発達障害という突然出現した「術語」のなかにくくられかけている側面もある。いずれにしても脳障害あるいは脳機能障害の機構や原因から解明して治療に結びつけよう、という医学の立場、科学的な立場を軽視することなく、実際の援助法についての取り組みを包括的に進めていく必要があるだろう。

今回の特集では上記の点をふまえて、発達障害の種々相について実践研究から、縦断的・横断的な貴重な臨床研究、モデル動物研究や遺伝子研究に至る幅広い立場の専門家の先生方に原稿をお願いした。幸い、すばらしく示唆に富む最新の発達障害研究の成果についての原稿をいただくことができた。著者の先生方に大いに感謝するとともに、多くの関係者の方々にぜひお読みいただきたいと願っている。

【特集 発達障害の今日的環境】

前方向視的研究からみた小児期の行動異常の リスクファクター：発達精神病理学的研究から

Risk Factors of Children's Behavioral Abnormalities from Prospective Developmental Studies

菅原 ますみ

Masumi Sugawara

1. 子どもの行動異常に関する発達科学的研究の展開

いじめや引きこもり、暴力行為から自殺に至るまで、子どものこころや行動の問題の内容はきわめて多様である。子どもに出現する精神疾患や問題行動に関する分類体系は、1980年代以降、病因論に関する疫学的な研究の活性化とともに乳幼児期から青年期に至る広範囲な対象年齢について急速に整備されてきた^{1) 14)}。それらの研究成果はDSM-IV²⁾ およびDSM-IV-TR³⁾ やICD-10²⁷⁾ に小児期発症のセクションにまとめられると同時に(表1)、成人期と共通の診断基準を用いる障害に関しても小児期特有の症状表現の注釈が付記されるに至っている。また、これらの診断基準では十分に網羅されているとは言い難い乳幼児期の問題に関しても、0歳～3歳用診断分類集²⁸⁾に整理されてきており、ここでは、虐待に関連する問題や扱いの難しさ(difficultness)として養育者の子育てストレスや後年の問題行動と深く関わる事が知られている発達初期の統制障害などについても評価することが可能になっている(表2)。こうした分類体系の整備によって、発生頻度やリスクファクター(危険因子)を同定するための大規模な発達疫学(developmental epidemiology)的研究⁷⁾が数多く実施されるようになり、子どもの行動異常に関する実証科学的研究は1990年代以降、欧米を中心に急速に活性化してきたといえよう^{3) 15) 23)}。

こうした児童精神医学の進展とともに、1990年代に入って、発達心理学的視点から子どもに出現す

る問題行動や精神症状などの不適応的行動を検討していこうとする発達精神病理学(developmental psychopathology)が成立し、子どもの行動異常の発達に関する学際的研究領域として発展しつつある⁹⁾。1989年に雑誌Development and Psychopathology(Cambridge University Press)も発刊されたが、発達疫学的デザインを組み込んだ発達初期からの大規模な追跡研究や発現関連要因に関する心理学的な実験的研究、生態学的観察研究、最新の各種心理統計学的方法の応用など、広範囲な疾患単位にわたるエビデンス・ベースドな検討が展開している。

2. 発達精神病理学的研究パラダイム：前方向視的追跡とトランザクショナル・モデル

発達精神病理学の研究対象は、様々な子どもの問題行動や精神障害に関する1) 発達の起源の同定、2) 発達のコースや加齢に伴う症状や行動表現の変化の把握、3) 発現メカニズムおよび4) 回復のメカニズムの解明を目的としており、いずれも時間軸を含んだものである。したがって、この領域での研究方法論は、発達のコースのリアルな記述や発現関連要因の因果関係の推定を可能にする前方向視的研究(prospective study)、あるいは縦断的研究(longitudinal study)が最も基本的な手法となる。ここでの前方向視的研究には2種類あり、1つは問題が発生する以前から追跡を開始する病理形成メカニズムに関する研究であり、もう1つは回復メカニズムに関する追跡研究である(図1)。さらに、時代的な影響を統制するためには同年に出生した対象児集団を追跡するコホート研究(cohort study)が有効である。これまでに最長の大規模コホート研究は、ニュージーランドのダニーデン健康と発達に関する学際的縦断研究(The Longitudinal Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study)²¹⁾であり、1972年4月から1973

お茶の水女子大学大学院人文化研究科
Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu University
〒112-8610 東京都文京区大塚2-1-1
2-1-1 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8610, Japan
(別刷請求先：菅原ますみ)

表1 DSM-IV²⁾ に分類されているおもな子どもの問題行動と精神症状

① 発達障害系：通常、幼児期、小児期、青年期に初めて診断される障害
・精神遅滞 (Mental Retardation [MR])：全般的な知能の遅れと適応の困難
・学習障害 (Learning Disorders [LD])：特定領域に限定された学習の問題で、下位分類に読字障害、書字表出障害、算数障害などがある
・広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorders [PDD])：対人行動に関する重大な問題を呈するもので、下位分類に自閉性障害、レット障害、小児期崩壊性障害、アスペルガー障害などがある
② 行動障害系：幼児期、小児期、青年期に初めて診断される障害
・注意欠陥・多動性障害 (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder [AD/HD])：注意集中の持続困難と過度の多動傾向を特徴としており、下位分類に不注意優勢型、多動・衝動性優勢型、混合型がある
・行為障害 (Conduct Disorder [CD])：他者や動物に対する攻撃的行動や放火、盗みなどの重篤な反社会的行動の反復的出現
・反抗挑戦性障害 (Oppositional Defiant Disorder [ODD])：他者に対する極度の拒絶的・反抗的言動の頻繁な出現
③ 情緒障害系：基本的に成人と共通の診断基準を適用
・不安障害系 (Anxiety Disorders)：パニック性障害、全般性不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス性障害 (Posttraumatic Stress Disorder [PTSD])、各種恐怖症 (Phobia)、子どもに特有な分離不安障害 (Separation Anxiety Disorder [SAD]) など
・気分障害系 (Mood Disorders)：大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder)、気分変調性障害 (Dysthymic Disorder)、双極性 I 型・II 型障害 (Bipolar I or II Disorder) など
④ 幼児期・児童期または青年期に発症するその他の精神疾患 ：摂食、睡眠、排泄などに関する特異的問題行動群
・早期の哺育・摂食障害 (異食症:Pica、反芻性障害など)、摂食障害: Eating Disorders (神経性無食欲症と神経性大食症) など
・排泄障害 (遺糞症、遺尿症)
・その他 反応性愛着障害 (Reactive Attachment Disorder[RAD])：虐待などの不適切な養育が引き起こす対人関係性の問題)、選択性緘黙 (Selective Mutism、特定の場面での持続的会話拒否)、性障害および性同一性障害、睡眠障害など

年3月までにダニーデン市で出生した1,037名のコホート集団を対象に、3歳から21歳まで2年おきに追跡調査を実施し、最近26歳時点での調査を完了している^{4) 5)}。精神病理研究を含むこうした子どものコホート研究は近年国家的規模で展開されるようになってきており、アメリカでは、10万人の子どもたちの発達を誕生から21歳まで追跡する国家プロジェクト National Children's Study¹⁶⁾ が本格的な準備段階に入り、イギリスでも約2万人を対象とした追跡研究ミレニアムコホート研究²²⁾ が既に開始している。我が国でも平成16年度より1万人の子どもたちを約10年間追跡する「脳

科学と教育」プロジェクト¹³⁾ が文部科学省を中心に計画されてきている。こうした大規模な子どもの健康と発達に関するコホート研究の中に、より洗練された発達精神病理学的デザインを組み込むことによって、子どもの行動異常の発現とその経過に関する研究は飛躍的に進歩することになる。

また、こうした前方向視的な発達精神病理学的研究においては、図2のような子ども側要因と環境要因との時系列的な相互影響プロセスの中で病理が発達していくとするトランザクショナルモデル (相乗的相互作用モデル) を仮定する。子どもに見られる行動異常は

表2 乳幼児期の精神科診断基準

：精神保健と発達障害の診断基準 —0歳から3歳まで—²⁷⁾

第I軸：一次診断〔主訴の分類〕

- | | |
|--------------------------------|------------------------|
| 100. 心的外傷ストレス障害 | 400. 統制障害 |
| 200. 感情の障害 | 401. タイプI：過敏 |
| 201. 乳幼児期と小児期早期の不安障害 | 402. タイプII：過小反応性 |
| 202. 気分障害：長期化した死別/悲哀 | 403. タイプIII：運動の不調和、衝動性 |
| 203. 気分障害：乳幼児期と小児期早期のうつ | 404. タイプIV：その他 |
| 204. 感情表出の混合性障害 | 500. 睡眠行動障害 |
| 205. 小児期の性同一性障害 | 600. 摂食行動障害 |
| 206. 乳幼児期の反応性愛着剥奪
/不適切な愛着障害 | 700. 関わりとコミュニケーションの障害 |
| 300. 適応障害 | 1. DSMの広汎性発達障害 |
| | 2. マルチシステム発達障害 |
| | 701. パターンA：無目的で人と関わらない |
| | 702. パターンB：刺激変化への拒否 |
| | 703. パターンC：感情的関りの浅薄さ |

第II軸：関係性障害の分類（親子関係の質）

- 901. 過剰な関係性
- 902. 過小な関係性
- 903. 不安/緊張
- 904. 怒り/敵意
- 905. 混合性の対人関係障害
- 906. 虐待的
 - 906a. 言語による虐待
 - 906b. 身体的な虐待
 - 906c. 性的な虐待

第III軸：医学的、発達の障害と状態

第IV軸：心理社会的ストレス因子

第V軸：機能的情緒発達水準

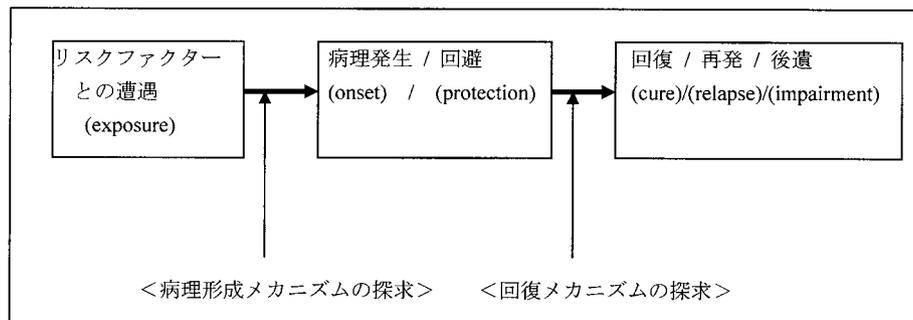


図1 病理形成メカニズムと回復メカニズムに関する前方向視的研究

一朝一夕に現れるものではなく、たとえ乳幼児であっても、それなりの時間的経過を経て出現する。子ども側の先天性・後天性の潜在的な大脳生理学的問題や、衝動のコントロールが極端に脆弱であったり外界の刺激に過度に敏感に反応するといった幼い頃からの気質的特徴 (temperamental characteristics) などの素因は、その子どもが置かれた様々な環境要因と時間の流れに沿って相互に影響しあっていく。こうした相互影

響過程のなかで、両者の折り合いがうまくいかず、子どもにも周囲の環境にもストレスが溜まっていくという悪循環が一定期間にわたって続いてしまうと、子どもの問題行動や精神症状が発達し、やがて精神障害や問題行動として結実していくと考えられる。図3に615組の一般人口中の母子を追跡した著者らの研究²⁴⁾から、出産後の母親の抑うつと乳児の気質的特徴との相互影響過程を示したが、産後の母親の抑うつ重症度

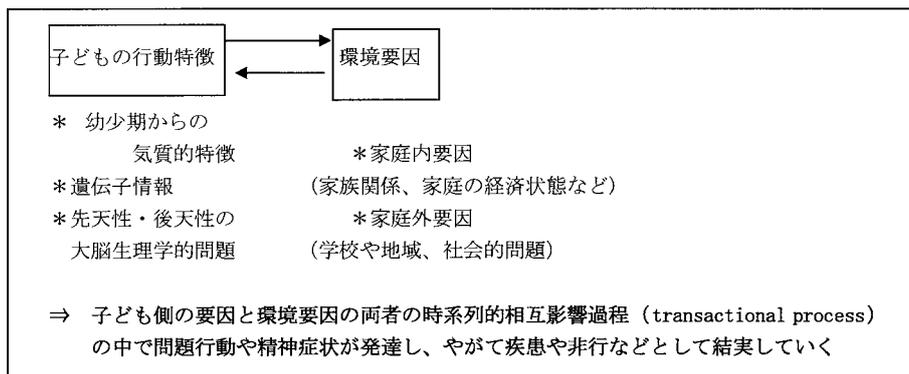


図2 問題行動・精神症状の形成関連要因

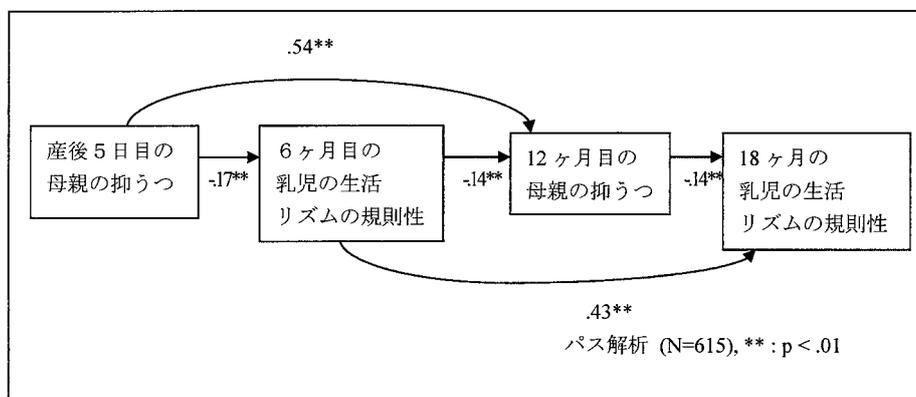


図3 子どもの気質の特徴と産後の母親の抑うつとの時系列的関連²³⁾

が子どもの不規則な生活リズムに影響し、そうした子どもの排泄や睡眠などの生活リズムの不規則さがまたさらに次の時期の母親の抑うつを深める方向に作用することが明らかになった。母親の抑うつが単方向的に子どもに影響するだけでなく、子ども側の要因もまた母親の状態に影響するという双方向的関連性が存在するといえよう。

様々な発達段階で出現するこうした子どもと環境との悪循環に対して、子ども自身と家庭や学校などの周囲の環境に対する適切な介入や援助がなされれば不適応的行動は改善されていく。しかし、それが長期間放置されたり、介入や援助が功を奏しないなどの困難な条件が重なってしまうと問題が重症化し、子どもの精神障害の出現や非行行為、さらに問題の種類によっては少年犯罪といった悲劇的な結実に至ることもある。子どもの不適応的行動を適切に理解してその発達を防ぐためには、問題出現に先立ってどのような経過が

あったのかを、子ども側の要因と環境要因の両方について見ていき、できるだけ早期での子どもと環境の両者に対する適切な介入や援助が必要であるといえるだろう。

3. 前方向視的研究からみた小児期行動異常のリスクファクター

前述のように、子どもの問題行動や精神症状は、遺伝子情報や脳生理学的状態に関する生物学的要因と子どもを取り巻く多様な環境要因(表3)が、時系列に沿った複雑なメカニズムによって相互作用した結果、出現に至る。未だほとんどの精神障害や問題行動の病因の全貌は解明されていないが、これまでの関連メカニズムに関する多くの前方向視的研究から、生物学的要因であれ環境的要因であれ、どのようなリスクファクターも単独で作用することはなく、累積的・相互作用的に影響することが明らかにされてきた⁹⁾¹⁷⁾。

表3 子どもの問題行動と精神症状の形成に影響が予想される環境要因のリスト

(1) 養育者のパーソナリティ要因	様々な特性次元での養育者自身のパーソナリティの特徴
(2) 養育者の精神的安定の要因	ストレス度や様々な心身の疾患への罹患など
(3) 養育方法の要因	スキンシップ（身体接触）の方法や頻度、睡眠・食事・清潔・着衣などの基本的な生活習慣の獲得のさせ方、規則や道徳などの社会的ルールの獲得のさせ方、子どもの感情表現（怒り、甘えなど）に関するしつけ方など
(4) 養育者の養育態度や養育行動の要因	(1)の実施時や日常的な子どもとのコミュニケーションの際に親が示す態度や行動の要因。具体的な行動の頻度や内容、一般的な態度として支配的か放任的か、あるいは拒否的か受容的か、一貫性や矛盾の有無、虐待的行動の有無など。
(5) 養育者の教育的・文化的水準の要因	教育や教養の程度、教育観や子ども観などの信念体系など
(6) 家庭の社会経済的地位または社会階層の要因	養育者の就労の有無、職種、収入、居住条件、家庭が保有する耐久消費財の種類など
(7) 家族構成と家族関係の要因	養育者の人数、きょうだい数、出生順位、夫婦間や親子、嫁姑などの家族間の役割分担や人間関係のあり方、勢力関係など
(8) 友人集団と友人関係の要因	発達段階ごとの友人関係や、友人集団における地位や勢力関係など。いじめ・いじめられなどの否定的友人関係、異性関係要因など。
(9) 学校に関連する要因	学校の制度的要因、教育方法と内容、教員の資質や子どもとの関係性、学級集団のあり方、学校内での友人関係など
(10) 職業の要因 (青年期以降)	勤務先、職種、収入、職場での地位や人間関係など。アルバイトを含む。
(11) 居住地域の要因	都市部か郊外・村落地域か、僻地（離島など）か、商工業地区か住宅地区か、新興地域か伝統的地域かなど。
(12) 所属集団に共通なマクロな社会文化的要因	言語、宗教、マスメディア、法律、社会制度、教育制度など。様々なステレオタイプの価値観も含まれる。
(13) 自然環境要因	地理的要因、気候的要因、ダイオキシンなどの環境汚染物質にさらされているかどうかなど。

Samerot らの長期縦断研究 (Rochaster Longitudinal Study)¹⁹⁾ では、こうした多くの環境要因の中で、母親の精神疾患歴・母親の不安の強さ・子どもの発達に対する両親の信念の柔軟性のなさ・母子の相互作用の質の貧困さ・家庭収入の低さ・母親の低学歴・社会的マイノリティに関連する家庭の地位の困難さ・単親家庭・ストレスフルなライフイベント・家庭の同居人数の多さといった10の家庭環境に関するリスクファクターの効果を検討しているが、こうしたリスクファクターの数が多いほど思春期以降の精神的健康に悪影響を及ぼすことが明らかになった。Sameroff らの別の研究¹⁹⁾

では、親子の相互作用、親のパーソナリティ、家族関係といった家族要因に加え、友人関係、学校要因、そして近隣のサポート状況などの広範囲な生態学的変数について検討し、ここでもリスク得点が高いほど問題行動や精神的健康に悪影響を及ぼすことが示された。また、Harnish らは¹²⁾、家庭収入などの社会経済的状態が子どもの問題行動にどのように影響するかを検討しているが、図4のように、直接的な影響だけでなく、母親の抑うつ重症度や母子相互作用にもネガティブな作用を及ぼし、こうした間接的な影響によっても子どもの問題行動の出現に対するリスクを高めることが示

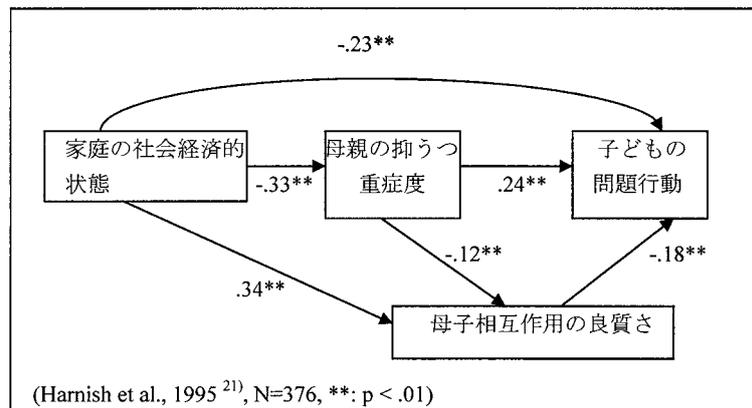


図4 環境要因の複合的相互作用

されている。1つ1つのリスクファクターの寄与率はさほど大きくなくても、数の増加によって“塵が積もるような”累積的効果が生じてくるとともに、こうしたリスク間での複雑な絡み合いが子どもの行動異常の発達を促す作用を生んでしまうことも考慮に入れる必要がある。

生物学的要因としては、大脳機能の先天的障害や誕生後の局所大脳損傷、高次機能障害やセロトニンやドーパミンなどの多様な神経伝達物質の分泌異常などがあげられ、背景にこれらの神経系の発現に関する遺伝子情報要因が存在することが推定されてきている。これまでにこなわれた数多くの双生児を対象とした行動遺伝学的研究からも遺伝的要因の寄与が報告されてきたが¹⁸⁾、近年では精神疾患と関連性を有する神経伝達物質や様々な大脳領域に関する遺伝子解析研究が盛んになり、広汎性発達障害²⁰⁾や学習障害¹¹⁾などの発達障害系の諸疾患を始め、AD/HD¹⁰⁾や行為障害⁹⁾、うつ病⁵⁾など多くの疾患で遺伝子との有意な関連が示されてきている。しかし、こうした遺伝子研究ではまだ一致しない結果が報告されることも多く、結果の信頼性・安定性に欠けることや、ほとんどの疾患が多因子遺伝によるものであり、関連遺伝子群の全貌が把握されていないこと、さらに環境要因の影響も大きく、遺伝子関連要因だけで疾患発症や病相について説明することは不可能であることなど多くの制約を有している。今後、遺伝子情報(ジェノタイプ)の発現過程と大脳機能との関連、さらに行動レベルでの症状型(フェノタイプ)の3者の関連を繋ぐ実証的研究の展開が期待されよう。

最近、こうした遺伝子多型と環境要因との交互作用に関する実証的な研究結果が報告され、大きな関心を呼んでいる⁴⁾⁵⁾。研究対象となったのは、先述のニュージーランド・ダニーデインの“健康と発達に関する学際的継続研究”²¹⁾の子どもたちであり、このサンプルの中で26歳まで追跡が可能であった男子(N=442)を対象に、思春期には全員を対象とした精神科診断面接によって行為障害の有無を調べ、さらにオーストラリアおよびニュージーランド警察の協力で対象者たちの暴力犯罪歴を調査した⁴⁾。26歳時には反社会的性格傾向についての質問紙を実施している。環境要因として調べられたのは、子ども時代の親からの被虐待経験であった。虐待を受けた経験が将来の反社会的行動のリスクファクターとなりうることはこれまでの多くの発達精神病理学的研究で示されてきている。しかし、虐待を受けた子どもたちのすべてが思春期や青年期、成人期で反社会的行動を出現させるわけではなく、こうした行動がほとんど見られない子どもも多く存在することが知られていた。同じように厳しい体験をしたのに、反社会的行動が発達してしまうグループとそうでないグループがある。この違いを生む要因の1つとして、この研究では動物や人間の研究から攻撃的行動に関連することが明らかになっているモノアミン酸化酵素A(MAOA)の活性度の高低を決める多型遺伝子を対象者全員について解析し、反社会的行動の出現(行為障害や暴力犯罪、反社会的行動傾向)に対する被虐待経験との関連を検討した。

結果は図5の様な交互作用が示された⁴⁾。MAOAの活性度を高める遺伝子型を持つ群でも重篤な虐待を受

けた場合には反社会的行動の出現は少し多くなるが(■—)、MAOAの活性度を低める遺伝子型を持つ群で同じように重篤な虐待を受けると、もっとずっと高い頻度で反社会的行動が出現し(○—)、両者の交互作用を統計的に確認することができたのである。ここで最も重要なことは、MAOAの活性度が低い群でも虐待を受けなかった群では、活性度の高い群とそう変わらず、反社会的行動の出現が低いレベルにとどまっていることであろう。あらためて虐待経験の影響の大きさを思い知ると同時に、虐待などということが起こらなければ、MAOAに関する遺伝子上の個人差も反社会的行動といった不適応の出現に一役買わなくて済むのかもしれない。こうした遺伝子型の要因を含んだ研究からは、障害の本質的な病因が明らかになっていくだけでなく、環境要因の役割もより明確に把握することが可能になり、どのような環境設定が子どもの不適応の発達を防ぐことができるのか具体的な対策を検討していく際にも大きな示唆を与えてくれるものと思われる。

また、子どもの行動異常の出現に関連するリスクファクターは疾患や問題の種類によって様々に異なり、それぞれに詳細に検討されていく必要がある。かつて自閉性障害や行為障害などの行動異常は、母子のコミュニケーションの歪みによって生じるとする“母原説”が優勢だった時代もあった。だが、母子関係要因がこれらの疾患を単独で直接的に引き起こすというエビデンスはこれまでになく⁸⁾、子ども側に衝動が激しく統制が脆弱であったりコミュニケーション・スタイルに大きな問題があるなどの行動上の難しさが先行して存在し、それらが生育過程の中で親子関係を困難にしていく、という流れが現実のものであることがようやく認識されるようになってきた。児童期や思春期に達した親子の関係性を横断的に測定しても、子どもの問題と親子の関係性のどちらが病理形成の先行因になったのかを決定することはできない。因果関係の同定に関しては発達初期からの前方向視的研究が必要であり、1時点だけの研究で見出された要因間の関連性が因果関係として誤って解釈されることのないよう今後も留意されることが必要であると考えられる。

筆者らが実施している一般人口中の長期追跡研究の対象者のうち、114組の親子を対象に8歳時点で精神科診断面接を実施した²³⁾。注意欠陥多動性障害・行為障害及び反抗挑戦性障害・分離不安障害・過剰不安障害

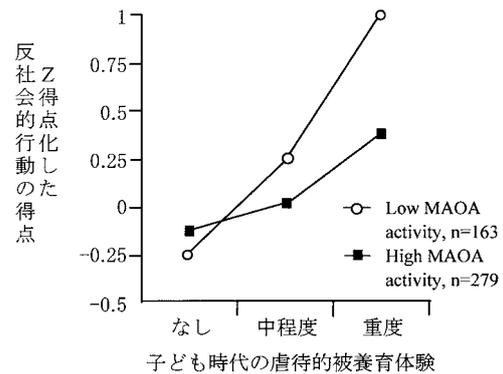


図5 遺伝子型の個人差と反社会的行動との関連
(ダニーデン健康と発達に関する学際的継続研究 [Caspi 2002より])
遺伝子型(G)×被養育体験(E)の交互作用は $p < .01$ で有意であった。

の5つのカテゴリーの精神疾患の基準にあてはまった子どもたちについて、非疾患該当群の子どもたちと様々な要因について比較してみたところ、表4のような違いが見出された。注意欠陥多動性障害や行為障害などのような行動障害系の疾患群では、両親の学歴や家庭の収入、それに子ども自身の乳幼児期からの注意や情動の統制力の弱さが特徴的であり、最初は否定的ではなかった親子関係も幼児期以降難しいものになっていく様子が示されている。しかし、8歳時点で過剰不安障害の基準にあてはまったグループでは、親の学歴や収入という社会経済的変数には特徴がなく、乳幼児期における親子関係が否定的であったことが要因として関わっていた。さらに大きなサンプルを対象に組織的に検討する必要があるが、少なくとも障害の種類によって関連する要因も発達のプロセスも異なることを裏付ける結果と見ることができよう。今後も問題ごとのリスクファクターについて子どもの発達段階ごとに丁寧に検討されていくことが必要であり、発現メカニズムに関するエビデンス・ベースドな理論構築をめざすことが課題であると思われる。

文 献

- 1) Achenbach TM, Edelbrock CS: Manual for Child Behavior Checklist and revised Child Behavior Profile, Queen City Printers, Burlington, CT, 1983.
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington,

表4 児童期における精神疾患の発生についての関連要因(非疾患群との比較)

疾患分類	両親の属性	<妊娠中～18ヵ月>			<5歳時>		<8歳時>	
		収入 /	気質的特徴 /	親子関係	収入 /	親子関係	収入 /	親子関係
注意欠陥・多 障害 (N=12)	両親とも 低学歴	低い	ストレス 耐性低い	—	—	否定的	—	否定的
行為障害及び 反抗・挑戦性 障害 (N=11)	両親とも 低学歴	低い	注意の集中 低い 反応強度強い	—	低い	否定的	低い	否定的
分離不安障害 (N=23)	父親低学歴 母親若年	低い	反応強度強い	—	低い	—	低い	—
過剰不安障害 (N=10)	—	—	—	否定的	—	—	—	—

- DC, 1994 (4th ed), 2000(DSM- IV -TR).
- 3) Bird HR: Epidemiology of childhood disorders in a cross-cultural context. J Child Psychol Psychiatry 37: 35-49, 1996.
 - 4) Caspi A, McClay J, Moffitt TE: Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. Science 297: 851-854, 2002.
 - 5) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 301: 386-389, 2003.
 - 6) Cicchetti D, Cohen DJ: Developmental psychopathology volume 1: Theory and methods, John Wiley-Interscience Publication, New York, 1995.
 - 7) Costello EJ, Angold AC: Developmental epidemiology: A framework for developmental psychopathology. In AJ Sameroff, M Lewis, SM Miller: Handbook of developmental psychopathology 2nd ed, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000.
 - 8) Dulcan MK, Martini DR: Child and adolescent psychiatry 2nd ed. American Psychiatric Press, Washington DC, 1999.
 - 9) Duncan GJ, Brooks-Gunn J, Klebanov PK: Economic deprivation and early childhood development. Child Dev 65: 296-318, 1994.
 - 10) Faraone SV: Genetics of childhood disorder: XX.ADHD, Part4: Is ADHD genetically heterogeneous? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 39: 1455-1457, 2000.
 - 11) Fisher SE, DeFries JC: Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. Nat Rev Neurosci 3: 767-780, 2002.
 - 12) Harnish J, Dodge KA, Valente E: Mother-child interaction quality as a partial mediator of the roles of maternal depressive symptomatology and socioeconomic status in the development of child behavior problems. Child Dev 66: 739-753, 1995.
 - 13) 科学技術振興機構社会技術研究事業「脳科学と教育」: <http://www.jst.go.jp/>, 2004.
 - 14) Kashani JH, Orvaschel H, Rosenberg TK et al: Psychopathology in a community sample of children and adolescents: a developmental perspective. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 28:701-706, 1989.
 - 15) Lahey BB, Flagg EW, Bird HR et al: The NIMH Methods for the Epidemiology of Child and Adolescent Mental Disorders (MECA) Study: background and methodology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35: 855-864, 1996.
 - 16) NCS: National Children's Study : <http://nationalchildrensstudy.gov/>. 2004
 - 17) NIH Consensus Statement: Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). 16: 1-37, 1998.
 - 18) Plomin R: Nature and Nurture: An introduction to human behavioral genetics, Wadsworth Pub Co, US, 1989.(安藤寿康, 大木秀一共訳: 遺伝と環境: 人間行動遺伝学入門, 培風館, 東京, 1994.)
 - 19) Sameroff AJ, Bartko WT, Baldwin A et al:

- Family and social influences on the development of child competence. In M Lewis & C Feiring (Eds.): Families, risk, and competence, Erlbaum: Mahwah, NJ, pp.161-183, 1998.
- 20) Sameroff AJ, Lewis M, Miller SM: Handbook of developmental psychopathology 2nd ed, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000.
- 21) Silva PA, Stanton W: From child to adult: The Dunedin Study, Oxford Univ. Press, Oxford, 1996.
- 22) Smith K, Joshi H: The Millennium Cohort Study. Popul Trends 107: 30-34, 2002.
- 23) Sugawara M, Mukai T, Kitamura T et al: Psychiatric disorders among Japanese children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38: 444-452, 1999.
- 24) Sugawara M, Kitamura T, Toda M et al: Longitudinal relationship between maternal depression and infant temperament in a Japanese population. J Clin Psychol 55: 869-880, 1999.
- 25) Sugawara M, Kitamura T, Toda M et al: Development of Problem Behavior: A longitudinal study of externalizing problems from infancy to middle-childhood. The Japanese Journal of Developmental Psychology 10: 32-45, 1999.(菅原ますみ,北村役則,戸田まり他:子どもの問題行動の発達:Externalizingな問題傾向に関する生後11年間の縦断研究から.発達心理学研究 10:32-45,1999.)
- 26) Volkmar FR, Pauls D: Autism. Lancet 363: 250, 2004.
- 27) World Health Organization The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic criteria for research, WHO, 1993.
- 28) ZERO TO THREE: National Center for Infants, Toddlers, and Families: Diagnostic classification: 0-3, Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood, ZERO TO THREE, Washington D.C, 1997. (本城秀次,奥野光訳:精神保健と発達障害の診断基準-0歳から3歳まで-.ミネルヴァ書房,東京,2000.)

【特集 発達障害の今日的環境】

思春期・青年期における不登校・ひきこもりと発達障害

Developmental Disorders as The Background of School Refusal
and Social Withdrawal in Adolescence近藤直司¹⁾²⁾ 小林真理子¹⁾ 有泉加奈絵¹⁾ 中嶋真人¹⁾河西文子¹⁾ 松木安子¹⁾ 薬師神彩³⁾

Naoji Kondo Mariko Kobayashi Kanae Ariizumi Mahito Nakajima

Ayako Kasai Yasuko Matsuki Aya Yakushiji

1. はじめに

思春期・青年期における学校不適応や不登校・ひきこもりを主訴とする相談ケースの中には発達障害を背景とするものが少なくない。本稿では、青年期におけるひきこもりケースやその他の思春期・青年期不適応ケースのうち発達障害を背景とするケースの概観を報告し、その支援課題について考察したい。

2. 発達障害を背景とする青年期ひきこもりケース

山梨県立精神保健福祉センターで受け付けた相談ケースから、社会的ひきこもりをきたしている青年期ケースの診断分類について述べる。2001年4月から2004年3月までに受け付けた全ての新規相談ケースは629件、そのうち、長期化した社会的ひきこもりを主訴とする16歳から35歳までのケースは68件であった。本人が来談し、継続的な面接や心理検査、知能検査などによって診断に至ったケースは18件であった。診断の内訳は、統合失調症1件、広汎性発達障害6件、不安障害9件、軽度精神遅滞3件、気分障害2件、パーソナリティ障害2件であった。この数字には、発達障害と不安障害などの併発症を含む。とくに軽度精神遅

滞や高機能広汎性発達障害の多くは、パニック障害や社会恐怖などの不安障害を併発していた。本人が来談していないケースは、この18例の2倍以上に相当するので、青年期ひきこもりケースの全体像を反映しているかどうかはわからないが、少なくとも本人が来談す

表1

山梨県立精神保健福祉センターにおける 社会的ひきこもりの新規相談件数 (2001年4月から2004年3月まで)	
すべての新規相談ケース	629件
社会的ひきこもりを主訴とする 青年期(16~35歳)のケース	68件
本人が来談し、診断が確定したケース	18件

表2

本人が来談した18例の診断分類 (重複診断あり)
統合失調症 1
広汎性発達障害 6
不安障害 9
軽度精神遅滞 3
気分障害 2
パーソナリティ障害 2

るケースの中には、発達障害を背景とするものが少なくないことが明らかである。以下、症例を示す。

<症例1> 初回来談時17歳、現在は20歳の男性、広汎性発達障害

¹⁾ 山梨県立精神保健福祉センター

Yamanashi Prefectural Mental Health Welfare Center

²⁾ 山梨県中央児童相談所

Yamanashi Prefectural Central Child Guidance Center

¹⁾²⁾ 〒400-0005 甲府市北新1-2-12

1-2-12, Kitashin, Kofu, Yamanashi, 400-0005, Japan

³⁾ 日本臨床心理研究所

Institute of Nihon Clinical Psychology

(別刷請求先: 近藤直司)

本人とは会えないまま、両親と兄だけが定期的に来談していた時期が3年あり、ようやく本人が現れて半年が経過したところである。

中学・高校と成績は最上位であったが、友人はほとんどいなかったという。高校3年の2学期に入ると試験を受けることを拒否するようになり、遺書を残して服薬自殺を試みている。このとき精神科受診に至ったが診察場面で一言も喋らず、受診を継続できなかった。以後、自宅にひきこもる生活が1年を過ぎた時点で母親が来談した。本人は1日のほとんどを自室で過ごし、テレビ、ゲーム、新聞、雑誌を読むなどしているという。軽い不潔恐怖が見られる他、顔を見られることを嫌がり、新聞や手で顔を隠したりする。

乳幼児期に言葉の発達に遅れはなかったが、運動面の不器用さとつま先歩きを指摘されたことがある。保育園では引っ込み思案な一方、お昼寝の時間に布団に入ることを拒否して椅子に座っているなど、自分のやり方を通そうとする頑固さが目立ったようである。連絡帳には、「朝の体操はじっと見ているだけです」「お友達ともあやとりをしようね」「大きな声で笑ったり泣いたり、自分の思うように行動しようね」といった記載がみられる。この時期、ルービックキューブに没頭していたというエピソードがあり、乏しい言語活動を補償するために細かい視覚的作業に没頭していたものと推測された。トランプの神経衰弱も抜群に強く、勝ち負けには強い執着を示していたという。

小学校の通知表によれば作文や絵は一旦始めれば集中して取り組めるが、取り掛かりが遅く作業を始めても丁寧すぎて時間内に提出できないという指摘を再三受けていたようである。しかし模写は精緻に仕上げるので、褒められることもあったという。小学校生活全般にわたって、通知表には「とにかくおとなしい子」「挨拶ができない」「授業で指名されても発言しない」「自分の考えを発言できるように励ましていきたい」といった記述が多く、おそらく場面緘黙に近い状態であったものと推測される。4年生になると積極的な子に誘われて遊ぶようになった時期があり、この頃、「独りでコツコツ文章を書いたりする記者のような仕事がしたい」と話したことを母親が記憶している。

中学では運動部に入り、2年生の頃までは数人の友人がいたというが、自分から話すことはほとんどなかった。作品や作文が仕上がらないことも依然として続いていた。高校では友人ができず、修学旅行にも行き渋った。促されて何とか参加したものの、初日か

らかなり混乱した行動を示し、他の生徒とは別行動になったという。その後、旅行記に掲載される写真をバラバラに切り刻んで提出するなど、相当な挫折感や怒りを感じていたものと推測される。

父親にはアルコール問題があり、かなり主観的な思い込みで本人に一方的な説得を試みたりするため、本人は父親とは顔を合わせないように生活してきた。家族内の緊張はきわめて高いものと推測されたが、来談するようになって間もなく父親が自発的に飲酒を控えるようになった。少しずつ本人と母親の会話が増え始め、母親の冗談に笑ったり食事の支度を手伝うようになったり、ゲームソフトや本を買うために母親と一緒に外出するようになった。

初回相談から2年ほどが経過し、家族内の雰囲気比以前に比べてずいぶん和らいでいるように感じられた。また本人の行動範囲も広がってきていたため、「今後の生活について考えなければ…」といった話題を両親から切り出してもらうように助言しながら、本人宛に来談を呼びかける手紙を数回送ったが反応はなく、そのまま1年が経過した。援助者はいよいよ行き詰まりを感じ始め、保健所の精神保健福祉相談員と自宅を訪問することにした。声をかけて本人の部屋に入るとパジャマ姿の本人が正座していたが、終始うつむいて顔を上げることはなかった。その後も2～3週間に1回の頻度で保健所相談員に訪問を継続してもらう一方、家族には「将来のことを考えよう」という提案を続けてもらった。

定期的な訪問を始めてから半年後（初回相談から4年目）、父親の声かけに応じ、本人が自動車免許教習所に通うと言い始めた。2ヶ月ほどで普通免許を取得することができたが、この間、「親に送り迎えをしてもらって恥ずかしくないかな」と尋ねてきたり、書類への氏名・住所の記入がわからない、誰かに話しかけられたり窓口に担当者がいないときにどうしてよいかわからないといった訴えの連続で、母親は本人の常識の乏しさやソーシャルスキルの低さに驚いていた。この後、母親の勧めに応じてようやく本人が来談した。歩き方や所作はぎこちなく、面接でもほとんど会話にならなかったため、トランプなどのアクティビティを中心としたセッションを継続した。得意な神経衰弱では笑顔がみられ、獲得したトランプの枚数を小声で報告することができた。数回の面接の後、大学進学希望を話し始め、「携帯電話をもっていないと予備校で変だと思われませんか」など、“他者の視点”

を補なおうとするような内容をさかんに質問してくるようになったため、援助者はできる限り具体的な助言を心掛けた結果、間もなく予備校に通い始め現在に至っている。

WAIS-RではFIQ99、VIQ95、PIQ106。言語性では単語と理解に、動作性では絵画完成と絵画配列に落ち込みがみられた。言語性では知識と数唱、動作性では積木模様が高かった。

<症例2>18歳、男性、軽度知的障害

中学1年のとき花火大会でパニック発作を起こし、以後、映画館や車に乗っているときにも同様の発作を起こした。中学2年から不登校となり、そのまま卒業を迎えた。ずいぶん後になって、激しいいじめを受けていたことがわかった。高校に進学したが2年生から不登校となり、通信制高校に入りなおしたが、入学式で人ごみの怖さを訴え、学業面でもついていけなかった。これ以後、「すれ違ったアベックが自分のことを笑っているように感じる」といった被害感が高まり、自宅に閉居する生活が続いていた。

高校1年のときに精神科を初診し、現在まで薬物療法を受けている。両親が精神保健福祉センターを訪れた当初は、おもに母親に対する暴力への対応が中心的な課題であった。母親との密着した二者関係から父親を含めた三者関係性を図ることを基本的な方針とし、本人が興奮し始めたときには母親は外出し、対応を父親に任せることなどを助言した。3ヵ月後、5回目の面接時に本人も一緒に来談し、以後アクティビティを中心とした個別面接とSSTグループに参加している。当初の緊張感が緩み表情が明るくなってきているほか、母親への暴力も消失した。

乳幼児期に発達の遅れは指摘されていないが、小学校3年頃から学業不振が目立ち始め、漢字や算数(九九)の習得は不十分である。WAIS-RではFIQ65、VIQ76、PIQ62。知的障害者を対象とした福祉サービスを活用するため療育手帳を取得し、ハローワーク主催のジョブガイダンスや障害者職業センターを利用し始めている。

<症例3>29歳、男性、発達性協調運動障害

孤立した大学生活を送り何とか就職はしたものの、不器用で仕事は遅かったようである。上司から再三の指導を受けると激昂し、手にしていた工具を投げつけるなどして解雇された。次の職場でも同様のエピソード

で解雇され、3年に及ぶひきこもり状態に陥っていた。

母親に連れられて来所した当初は表情が硬く強い緊張が感じられたが、慣れてくると笑顔を交えて話せるようになった。しかし動作や歩き方は、やはりぎくしゃくしていた。挨拶や世間話などの社会技能はきわめて低く、面接が終了してもどのように退室してよいかかわからず、困ったように立ちすくんでいた。言語表現が極端に苦手であり、家族に対してはときに激しいかんしゃくを起こすという。面接場面では話し始めるまでに時間がかかり、年齢に比し、情緒的な表現や抽象的な描写には物足りなさを感じるが、質問に対する理解や状況の把握は適切であった。軽い不潔恐怖があるが、広汎性発達障害と捉え得るような社会的相互交流の質的異常は目立たなかった。

発達歴には早期の言語発達に遅れはみられず、その他、発達の遅れや偏りは指摘されていない。保育園では、自分から友達に話しかけたりすることはないものの、誘われれば後について一緒に遊んでいたという。小学校では一言も喋らず、授業中に指名されても音読ができなかった。激しいいじめやからかいの対象となったが、まったく抵抗せず、されるがままであったという。

WAIS-RではFIQ87、VIQ83、PIQ95。田中ビネー式ではIQ82、基底年齢は9歳、最終合格項目は成人のⅡまでであった。9歳級で「単語の列挙」、10歳級で「文の完成」、11歳級で「話の記憶」が通過できない。12歳級でも「文の整頓」がまったくできず、構文産出の障害が示唆された。簡単な文章を読ませると、平仮名が続く箇所では一文字ずつなぞるだけで、リズムや抑揚をつけたり文節で区切ることができなかった。ICD-10では、運動機能の特異的発達障害(F82)に該当するものと考えられた。

デイケアへの参加を促してみたところ、参加当日、自宅のガラス窓を叩き割り、10数針の縫合を要する怪我をしてしまった。これ以後、当面はグループへの参加を目標とせず、個別面接を継続することとした。運動と言語表出が極端に苦手であったため、プレイフルで容易に取り組めるような内容を検討し、スクイグルやゲーム的な要素の強い台本読み、リズム打ちなどアクティビティを中心としたセッションを継続した。これにより次第に言語表出がスムーズになり、自発的な会話がふえてきた。1年後には言語的な面接が可能になり、家族関係においてもかんしゃくが激減した。さ

らに1年後には母親の勤務先にパートとして採用され現在に至っている。

発達障害を背景とする青年期ひきこもりケースの治療・援助について、いくつかの論点を示す。

(1) 本人の精神病理と支援の方向性

筆者らは、いわゆる青年期のひきこもりケースへの支援経験から、軽度発達障害¹³⁾を背景としたケースが少なくないことに気づき始めた^{6,7)}。これらのケースは、高機能自閉症をもつ人が思春期に至るまでに二次的に獲得してしまった対人回避の習癖や過緊張による不適応¹⁰⁾、思春期・青年期に入って一気に複雑化する社会的状況や人間関係が彼らの対処能力を越えることによって生じる問題行動や不適応¹⁰⁾として捉えられるものであったことから、発達障害をもつ人の思春期を一貫して支える重要性^{3,10,13,15,16)}を再認識する機会となった。

と同時に、すでに青年期に至った彼らと初めて出会った援助者がどのような支援を提供できるのかを検討する必要性も生じてきた。たとえば Gillberg C は、積極奇異型であったアスペルガー症候群をもつ子どもが思春期に至って自分の異常さに気づくことで生じる社会的無力感からひきこもりに至るケースがあること、彼らが社会的孤立を経験しているときには定期的な個人面接が重要であることを強調している³⁾。筆者らもまずは本人の話に耳を傾けること（それが相互交流を欠いた不安や興味の独白のようなものであったとしても）を重視し、次のステップとしては個々のケースの得意と不得意を把握したうえで、自己評価が高まるような得意な課題から少しずつ不得意な課題にも取り入んでもらうような SST やアクティビティを実施してきた。また、これらをグループで実施できた場合には、他のメンバーの言動を模倣したり修正的な助言を取り入れるなどのメリットが実感できた¹⁾。さらにこうした構造的な支援プログラムを経て、より非構造的な状況への耐性が高まることや自ら新しい構造を提案したり創造できるような自発性が発揮されることを中心的な支援目標としている。本稿で示した3症例のうち言語的な関わりが困難であった症例1, 3は早くからアクティビティを中心とした個別セッションを導入し、症例2は個別面接と SST グループによって支援を進めてきた。現在は今後の生活ニーズに沿って社会参加への道筋をつくること、その際に直面する課題の整理を手伝うことなどが中心的な課題となってい

る。

(2) 社会技能訓練について

社会技能訓練 SST は発達・認知の偏りに由来する社会技能の低さを補完する援助技法として、またグループを体験する機会として有効に活用されることが期待されている^{2,3,4,12,17)}。山梨県立精神保健福祉センターでは、ひきこもり状態にある青年期ケース本人を対象とした SST グループに取り組んできたが、発達障害をもつ人たちは唐突な言動や他者の発言の一部にこだわって会話に口を挟む、臨機応変に行動できないなどによって他のメンバーから浮いてしまうことが多い。こうした問題を社会技能という視点で捉え SST に導入する場合、①わかりやすく簡潔な言葉遣いや理論的、マニュアル的、断定的な教示を心掛ける、②取り組んでいる内容や目的を明確化しながらセッションを進める、③スキルを細分化・具体化し強力に構造化する、④板書やモデリングなどの視覚情報を活用する、⑤反復練習に加えて実際に喫茶店に行くなどのグループ活動を取り入れ般化を図る、などの工夫が必要であった²⁾。

(3) 家族相談

筆者らは青年期においてひきこもり状態が長期化しているケース、とくに本人が相談・受診を拒否しているケースについて、以下のような前提で家族支援を進めている^{5,6)}。つまり、『本人にとっては、“現在の生活を変えようと自ら努力する”。あるいは、“それができない事情があるのならば、親ではなく本人が自ら医療機関を受診したり、相談援助機関を利用するなどして問題の解決・軽減を図る”という二つの選択肢しかない』という前提である。

これに対して多くのケースでは、家族が子どもの考えを聴くこともなく叱咤激励、叱責、罵倒を繰り返す、あるいは何もはたらきかけずにひたすら見守る、本人に代わって今後の方向性についてアイデアを絞ってはさまざまな提案を繰り返す、本人からの暴力的な支配に服従するなどの手段で子どもに対応してきているが、それらの努力は本人がいずれの選択をも回避したまま現在の生活を維持・長期化させる『悪循環』を形成しているようにみえる。こうした『悪循環』の解消・緩和を目的とする家族援助は、軽度発達障害を背景としたケースにおいても、有用な場合があると考えている。

(4) 自宅への訪問

訪問の指針を検討することは、ひきこもりケースへ

の精神保健福祉対策において重要な課題の一つである。症例1は本人に会う以前から発達歴・生活歴により発達障害の存在が疑われており、このままの家族相談を継続するだけでは現在の生活パターンに固執する本人を動かさないという判断にもとづいて訪問を実施したものであった。初回は本人の意志を確認しないまま、家族の了解のみで自室にまで立ち入るなど強引な面があったが、その後の進展を早めることには有効であったと思われる。

ひきこもりケースに対する訪問については、これまで「無理な介入を控え・・・」「返事がないときは外から声をかけるだけに留め・・・」といった非侵入的な姿勢が強調されてきた。確かに受診援助のみを目的とした一方的な訪問や、本人の了解を得ずに実施した訪問がさらに家族内の緊張を高め、本人のひきこもりや家族関係を悪化させることがあるのも事実である。しかし訪問という活動が大きなコストを伴うだけに、画一的に非侵入的な姿勢を強調するだけでなく、今後はどのようなケースの、どのような局面で、どのような訪問を実施すべきなのかを詳細に検討することが必要である⁴⁾。

3. 思春期・青年期ケースからみた早期支援の課題

これまでの経験からは、ひきこもりによって青年期で事例化してくる発達障害ケースのほとんどすべてが未診断であり、療育的な配慮を受けてきていない。これらのケースに対する早期支援の課題を検討するために、発達障害を背景とした思春期・青年期ケースの全体像と発達障害を疑わせる幼児期から学童期のエピソード、その当時の支援などについて検討してみたい。

平成14年度、山梨県立精神保健福祉センターの精神

保健福祉相談における来談ケースは案件数で247件(新規来所相談183件、継続相談64件)であった。このうち10代から20代の思春期・青年期ケース数は168件(新規来所相談119件、継続相談49件)で全体の68%を占めた。その中で発達障害を背景とするケースはその疑いも含めると20件(12.0%)であった(表-3)。この割合は、児童精神科医療機関で対応する不登校の15~16%が軽度発達障害を背景としていたという田中の報告¹⁵⁾と近い。

20件のうち11件については面接や行動観察の他に知能検査を実施し、9件については生活状況や行動観察、発達歴などから推測したものである。養育者から発達歴が聴取できなかった2ケースを除き、18ケースに幼児期(2~4歳)から小学校3~4年生までに発達障害を疑わせるエピソードを把握することができた。把握されたエピソードと思春期・青年期に至るまでに受けてきたアセスメントやサービス、支援の継続性などについて養育者から聴取し、早期支援の課題以下の四つに分類した。

(1) 支援の中断がその後の適応に結びついたケース <症例4> 中学1年生、男児、広汎性発達障害

言葉の遅れにより、2歳のときから児童相談所やことばの教室(言語訓練)への通所が始まり、就学後は情緒障害児学級に通級した。4年生のときに療育手帳を取得したが、これ以後、児童相談所との関係は途切れている。

中学校に進学すると小学校とは教師の対応が一変し、こだわりに対して強い叱責や制止が加えられるようになった。スケジュールやルールの変更についていけず、パニックが増加し夏休み明けには完全に不登校の状態になった。相談を受けた精神保健福祉センターから児童相談所に繋ぎなおし、思春期を迎えた本人へ

表-3 発達障害を背景とする思春期・青年期不登校ケース(平成14年度、山梨県立精神保健福祉センターの来談ケースより)

新規相談(発達障害を背景とするケース)9ケース						
性別	年齢	相談内容	発達障害を疑わせるエピソード	現在の発達状況	診断名	
①	男	11	性的逸脱行動	他害 自傷 学業不振(小3)	WISC-Ⅲ(FIQ79 PIQ76 VIQ87 能力の著しいばらつき)	学習障害圏
②	女	11	不登校	言葉の遅れ(3歳)	WISC-Ⅲ(FIQ65 PIQ83 VIQ56)	軽度精神遅滞
③	男	13	学校不登校・不登校	言葉の遅れ(2歳)	状況・行動観察より軽度~中度レベルの遅れ・偏り	広汎性発達障害
④	男	13	不登校	言葉の遅れ 多動(2歳)	療育手帳B-1所持(小4時)	中度精神遅滞
⑤	女	15	学校不登校・不登校	言葉の遅れ(3歳)	WISC-Ⅲ(FIQ82 PIQ87 VIQ80 能力の著しいばらつき)	学習障害圏
⑥	男	15	ひきこもり	なし	WISC-Ⅲ(FIQ89 PIQ75 VIQ75)	軽度精神遅滞
⑦	男	15	不登校	言葉の遅れ 行動緩慢 特別なものへの興味(3歳)	WISC-Ⅲ(FIQ46 PIQ51 VIQ52)	中度精神遅滞
⑧	男	16	学校不登校(暴力)	落ち着かない(幼児期)	WISC-Ⅲ(FIQ72 PIQ75 VIQ75)	軽度精神遅滞
⑨	女	16	不登校 臆然	発育の遅れ 言葉の遅れ(幼児期)	状況・行動観察より軽度レベルの遅れ	軽度精神遅滞
継続相談(発達障害を背景とするケース)6ケース						
性別	年齢	相談内容	発達障害を疑わせるエピソード(養育者より聴取)	現在の発達状況	診断名	
⑩	男	10	不登校	言葉の遅れ 常同行動 音に敏感(3歳)	WISC-Ⅲ(FIQ97 PIQ110 VIQ86 能力の著しいばらつき)	高機能広汎性発達障害
⑪	男	13	性的逸脱行動	寂黙(幼児期)	WISC-Ⅲ(FIQ85 PIQ94 VIQ79 能力の著しいばらつき)	学習障害圏
⑫	男	13	不登校	言葉の遅れ(4歳)	田中ピネー(IQ73)	軽度精神遅滞
⑬	男	18	職場不登校	学業不振 友人関係が上手(いかない)(小1)	WAIS-R(IQ57 PIQ54 VIQ69)	軽度精神遅滞
⑭	男	20	ひきこもり	学業不振(小3~4)	WAIS-R(IQ65 PIQ62 VIQ76)	軽度精神遅滞
⑮	男	20	ひきこもり	不登校 動作緩慢 選択性緘黙(幼児期)	WAIS-R(IQ87 PIQ95 VIQ83 能力の著しいばらつき)	学習障害圏 発達性協調運動障害
新規・継続相談(発達障害が疑われるケース)5ケース						
性別	年齢	相談内容	発達障害を疑わせるエピソード(養育者より聴取)	現在の発達状況	診断名	
⑯	男	13	学校不登校(奇妙な対人関係)	なし	状況・行動観察より軽度レベルの遅れ・偏り	高機能広汎性発達障害の疑い
⑰	男	14	不登校	運動下手 水が苦手 音に敏感(小1~2)	状況・行動観察より軽度レベルの遅れ・偏り	高機能広汎性発達障害の疑い
⑱	女	16	学校不登校(緘黙)	動作緩慢 緘黙(幼児期)	状況・行動観察より軽度レベルの遅れ	精神遅滞の疑い
⑲	男	18	学校不登校(身体症状)	極度の引っ込み思案 緘黙(4歳)	状況・行動観察より軽度レベルの遅れ	精神遅滞の疑い
⑳	女	18	ひきこもり	発育不良 集団不登校(幼児期)	状況・行動観察より軽度レベルの遅れ	精神遅滞の疑い

のカウンセリングと学校へのコンサルテーションを再開した。

小学校から中学校への“縦の連携”の不備や中学校での対応の問題など、いくつかの観点から考察が可能ではあるが、やはり専門機関によって継続的にフォローされていなかった点を重視すべきであろうと思われる^{10,14)}。ある特定の機関への相談ケースの集中やマンパワー不足などの構造的な問題があるにしても、たとえば年に1~2回の来談、あるいは卒業・進学を控えた時期に何回かの相談場面を設定するだけでも、かなりの貢献ができるのではないだろうか。

(2) 養育者の不安や疑問に援助者が適切に応えられなかったケース

<症例5>小学校5年、男児、広汎性発達障害

小学校4年生から不登校となった。養護教諭の勧めで両親に連れられて来談した。緊張した面持ちで、廊下を壁つたいに歩いていた。季節は冬だったがTシャツ1枚で、一年中同じような服装で過ごしているという。爪かみがあり、両手の爪は磨り減っている。

乳幼児期はあやせば笑い視線も合っていたが、人見知りや抱っこをせがんできたことはなかったという。8ヶ月頃には喃語が出ていたが、初語には至らなかった。母親はレゴ・ブロックや新聞紙をちぎる遊びを1日でもやっていることを3歳児健診で相談したが、「言葉掛けを多くしましょう」とだけ助言されたという。しかし母親はまったく手がかからないことが不自然であると感じており、2人で過ごす時間を多くもつために幼稚園には通わせず、言葉が出始めてからは、しりとりや「あっち向いてホイ」など相互性のある遊びを工夫してきたという。4歳頃から言葉が出始め、間もなく本や新聞のテレビ欄を読むようになり、5歳の頃にはテレビ・ゲームの攻略本を1冊丸暗記していたという。また音に敏感で、ふすまを静かに開け閉めするだけで起きてしまったり、大きな音に驚いて「耳が痛い」と泣き出すことがあったという。

小学校1~2年の頃は学校でも元気で遊び相手もできたので安心していただけだったが、小学校3年の頃から遊びに行かなくなり、4年になると登校を渋り始めた。夕方になると学校に出かけて行くことがあり、どうやら空気銃で池の鯉を撃っているらしい。家に持ってきてもらったテストには自分から取り組み、全て満点をとる。学校行事に参加することがあり、仲の良い子と

2人でなら遊ぶが、3人、4人とふえてくると表情がこわばってくる。平日の日中でも母親との外出はいやがらず、学校の前の道でも平気で歩く。校内から名前を呼ばれると手を振り返すなど、母親はその無頓着さに驚いている。また敬語を教えたところ、場面で使い分けることができず、家族に対しても「こんにちは」と挨拶をするようになってしまったという。WISC-IIIでは全検査IQ97、言語性IQ86、動作性IQ110。言語性では「理解」に著しい落ち込みがみられ、動作性では「積木」と「迷路」が著しく高かった。

こうしたケースからは、従来の母子保健活動に加えて、軽度発達障害という新たな課題を視野に入れた乳幼児健診や発達相談のあり方を検討する必要があることが明らかである^{7,8)}。まずは、障害の有無よりも養育者の不安や疑問を尊重する姿勢、単発の助言で「指導済み」にせず相談を継続することなどが必要である。また、5歳児健診の必要性¹⁵⁾や幼稚園・保育園など就学前の支援体制について検討すると同時に、特別支援教育の導入によって学校での早期把握と支援体制の充実が待たれる。

(3) 養育能力や家族機能の問題で事例化が遅れたケース

<症例6>中学2年、男児、軽度精神遅滞

いじめによって不登校に陥っていたケースである。本児、母親ともに学校の対応に対する不満を述べていたが、不登校については困っている様子が見られない。母親には知的な問題があり、生育歴などを聴取することができない。父は子どものしつけには過度に厳しく、ときに暴力を振るう。本児を含め、3人の子どもたちはすべて不登校の状態であった。

本人は社会的で話し好きなのだが、語彙が貧困で間違った文法使用をする。知能検査を実施したところ、IQ73(全訂版田研・田中ビネー知能検査)であり、聴覚情報の記憶や文章構成の困難さが目立った。学校ではこれまで知的障害として対応を検討したことはなく、怠学傾向だけを指導の対象としてきていたため、まずは家族や学校と本人の発達像について理解を共有し、個別支援や家庭教師による指導を取り入れていくこととした。学校とは学習面の個別的対応と指導上の工夫について確認した。父親は強い叱責を控え、家庭教師の手配や本人が望んでいたスポーツクラブに入れるような配慮をしてくれるようになった。本人との面

接にあたっては、自己評価の回復と同世代の友人関係を維持するために必要な社会技能の獲得を目的とした指導が必要であると考えられた。

家族環境や養育機能などの問題により事例化が遅れ、アセスメントや支援の対象となっていなかった症例である。こうしたケースは、どのような支援をもってしても対応が遅れがちになりやすい。保健師や家庭相談員など保健・福祉領域の担当者による粘り強い支援によって、ある程度は早期支援の可能性を高めることができるかもしれない。

(4) これまで誰にも発達障害と気がつかれてこなかったケース

<症例7> 高校1年、男児、軽度精神遅滞

器物破損や暴力行為、怠学などの学校不適応がみられたケースである。生育歴については、始歩や始語などに問題はなかったが、1歳から5歳頃までは落ち着きがなく、2度骨折をしている。幼稚園から小学校は元気に過ごしたが、中学生になると太っていることをからかわれたり、いじめを受け孤立するようになった。非行傾向のある同級生が本児を連れ回すようになると、他校生徒への暴力事件を繰り返すようになったため、学校に紹介され母親が本児を連れて来談した。

本児は対人関係を望んでいるものの、語彙が少ないことや適切な表現技術を獲得していないために周囲に誤解を受けやすいようであった。また危機的な場面に出くわすと衝動のコントロールが低下し、不適切な行動に及びやすい傾向があった。WISC-ⅢではFIQ72、VIQ75、PIQ75で軽度の精神遅滞と考えられた。本人の知的能力や認知特性に配慮しながら支持的・教育的に対応することで問題行動は軽減している。

こうしたケースは、これまで明らかな発達の遅れや偏りを指摘されずにきた一群であり、本人の能力や特性に目を向けた早期支援が提供されていれば、症例7のような思春期問題を予防できたようにも思われる。しかし早期スクリーニングには常に単なるレッテル貼りや差別的な処遇を受けるだけに終わってしまう危険性がある。あるいは、これまで障害に気づかずにきた養育者の自責感や後悔、障害を見逃してきた関係者への怒りなど、さまざまな情緒を刺激するかもしれない⁷⁾。養育者と本人への告知¹⁴⁾¹⁸⁾や養育者の障害受容¹¹⁾、ネットワークシステムと守秘義務の問題⁹⁾など検討す

べき課題は多く、予防や早期支援という理念を具体化する際に生じるさまざまな実践的課題が凝縮された一群と言えるかもしれない。

4. まとめ

発達障害を背景とした思春期・青年期不適応ケースと支援の現状を報告した。また、こうしたケースに対する予防的早期支援の可能性といくつかの実践的課題に言及した。

文 献

- 1) 浅井朋子, 杉山登志郎: アスペルガー症候群の診断と治療. 臨床精神医学31:1047-1055, 2002.
- 2) 有泉加奈絵, 近藤直司: 青年期ひきこもりケースを対象としたSST(社会技能訓練)の試み. 平成15年度厚生労働科学研究(こころの健康科学研究事業) 地域精神保健活動における介入のあり方に関する研究, 総合研究報告書(主任研究者 伊藤順一郎).
- 3) Gillberg C: A Guide To Asperger Syndrome. Cambridge University Press, 2002. (田中康雄監修: アスペルガー症候群がわかる本-理解と対応のためのガイドブック. 明石書店, 東京, 2003)
- 4) 伊藤順一郎, 池原毅和, 金吉晴他: 10代・20代を中心とした「ひきこもり」をめぐる地域精神保健活動のガイドライン. 平成15年度厚生労働科学研究(こころの健康科学研究事業) 地域精神保健活動における介入のあり方に関する研究(主任研究者 伊藤順一郎).
- 5) 近藤直司編著: ひきこもりケースの家族援助-相談・治療・予防-. 金剛出版, 東京, 2001.
- 6) 近藤直司: 青年期のひきこもりについて. 精神経誌103:556-565, 2001.
- 7) 近藤直司, 河西文子, 小林真理子他: 児童・思春期不適応の予防を目的とした母子支援の試み. 思春期青年期精神医学12:109-118, 2002.
- 8) 近藤直司, 田中康雄, 青木 豊他: 児童・思春期の予防を目的とした母子メンタルヘルス活動のあり方についての研究. 平成15年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業) 地域における新しいヘルスケア・コンサルティングシステムの構築に関する研究報告書(主任研究者 山縣然太郎).

- 9) 近藤直司：児童・思春期精神保健福祉と地域ネットワーク. 中根 晃, 牛島定信, 村瀬嘉代子 編：詳解こどもと思春期の精神医学. 金剛出版, 東京, 近刊.
- 10) 中根 晃：発達障害の臨床. 金剛出版, 東京, 1999.
- 11) 中田洋二郎：子どもの障害をどう受容するか. 大月書店, 東京, 2002.
- 12) 日戸由刈, 清水康夫, 本田秀夫：アスペルガー症候群に対するCOSST(Community Oriented Social Skill Training)：社会不応と生活破綻の予防的治療としての社会参加支援プログラム. 第44回日本児童青年精神医学会抄録集, 2003.
- 13) 杉山登志郎：軽度発達障害. 発達障害研究21：241-251, 2000.
- 14) 杉山登志郎：治療法 広汎性発達障害. 精神科治療学18:85-90, 2003.
- 15) 田中康雄：軽度発達障害のある子どもたちへの早期介入. 近藤直司編著：ひきこもりケースの家族支援. 金剛出版, 東京, 2001.
- 16) 十一元三：自閉性障害の診断と治療. 臨床精神医学31:1035-1046, 2002.
- 17) 東京 SST 経験交流会編 (編集代表：舩松克代)：事例から学ぶSST実践のポイント. 金剛出版, 東京, 2002.
- 18) 内山登喜夫, 水野 薫, 吉田友子編：高機能自閉症・アスペルガー症候群入門 正しい理解と対応のために. 中央法規出版, 東京, 2002.

【特集 発達障害の今日的環境】

注意欠陥／多動性障害の現状と支援

The current state and management of attention deficit/hyperactivity disorder

田中 康雄

Yasuo Tanaka

I. はじめに

不注意、多動、衝動性を主症状とする注意欠陥／多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; 以下 AD/HD) は、過去1世紀にわたって診断基準と診断分類学的名称がめまぐるしく変更されてきた、「古くからの障害」である。

一方、この名称は、平成9年に神戸の事件少年に関連して登場したのち、キレル子ども、学級崩壊の原因、非行・犯罪の予備軍など、多くの誤解を招きながら一方的かつ過剰に流布された。診断名と状態像が身近なものとして広まるにつれ、家庭や学校での対応に苦慮して医療・相談機関を訪れる親や関係者が急増した。

当初、やや過激・過度に流布された名称は、しかし、子どもたちの生活のしにくさ、難しさへの理解を進め(誤解を解き)、親の自罰的な思いをある程度解きほぐし、関係者の徒労感や無力感をいかほどかは解消させた。すなわち、bottom-upとしての価値観が証明された。

こうして、一部の小児精神科医、児童精神科医にとつての医学的課題であったAD/HDは、1990年代後半から、その本質的(医学的)理解が深められないまま医

療者以外の多くの関係者の注目を集めることになった。しかし、AD/HDは、その病因、診断、治療、あるいは経過予後をめぐる、今後さらに検討されるべき課題の多い障害でもある。

一方、bottom-up modelとして、今後、多職種が地域で連携しながら取り組んでいくべきものであり、その意味では「新しい障害」と考えるべきである。

本論は、AD/HDについてこれまで述べてきた拙論^{14,15,16,17}から、他職種が最低限共有すべき医学的事実(狭義の治療を含む)とライフステージに応じた状態像と各時期における支援の在り方について、連携を視野に入れつつ整理したものである。

II. 注意欠陥／多動性障害の医学的事実

1. 疫学と成因

報告者や子どもの年齢により異なるが、AD/HDの有病率(発生率)は学童期の子どもの3-5%と極めて高い。男女比は、4-9:1と男児に圧倒的に多く認められるが、女児の場合は発見されにくいのではないかと意見もある。

現在、AD/HDは中枢神経系の発達のアンバランス、躓き(神経生物学的障害)という見解が広く認知されているが、原因の特定は困難で「原因にいかほど近づかず」の段階にあるといえる⁷。

AD/HDに関する生物学的研究からは、画像診断的に尾状核、前頭前部、脳梁、小脳の異常が指摘され、前頭前部-線条体神経回路の機能障害、実行機能の障害が注目されている。神経生理学的研究からも、認知や注意の障害といった研究に期待が集まっている。遺伝学的研究では、家族内発現の調査や双生児研究などの遺伝的要因や、DRD-4レセプター遺伝子、ドーパミントランスポーター遺伝子の関与が示唆されている。

一方で心理・社会的環境要因が器質的要因に影響を与え、悪循環的に展開されるということは、臨床現場において経験するところ⁸である。そのため、AD/

国立精神・神経センター精神保健研究所 児童・思春期精神保健部

Department of Child and Adolescent Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

〒272-0827 千葉県市川市国府台1-7-3

1-7-3 Kohnodai, Ichikawa, Chiba, 272-0827, Japan

平成16年4月現在 北海道大学大学院教育学研究科 教育臨床講座

Human Development and Educational Practice RG, Graduate School of Education, Hokkaido University

〒060-0811 北海道札幌市北区北11条西7丁目

Nishi 7, Kita 11, Kita-ku, Supporo, 060-0811, Japan

(別刷請求先: 田中康雄)

HDとは脳の器質的要因と遺伝・環境要因が複雑に絡み合い、状況や年齢により状態像が変遷してゆく「軽度発達障害」¹⁰⁾のひとつと認められている。

2. 診断

AD/HDの基本症状は、不注意、多動性、衝動性の3症状であり、具体的な状態像は、DSM-IVとICD-10の診断基準¹²⁾の通りである(表1、2)。一見簡便な

ように思われるが、「症状の程度を明確にしにくく、診断する側の基準が主観的になりやすく、なされる判断が異なる可能性もあり、発達段階あるいは年齢による区分けの基準が不明瞭」といった問題点⁶⁾も指摘されている。

現在国際的に使用されうるものは、上記の診断基準の他に、行動評価として、Conners Parent Rating Scale-Revised (CPRS-R)、Conners Teacher Rating

表1. 注意欠陥/多動性障害の診断基準 (DSM-IV)

A. (1)か(2)のどちらか

(1)以下の不注意の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヵ月以上続いたことがあり、その程度は不適応的で、発達の水準に相応しないもの:

不注意

- (a) 学業、仕事、またはその他の活動において、しばしば綿密に注意することができない、または不注意な過ちをおかす。
- (b) 課題または遊びの活動で注意を持続することがしばしば困難である。
- (c) 直接話しかけられた時にしばしば聞いていないように見える。
- (d) しばしば指示に従えず、学業、用事、または職場での義務をやり遂げることができない(反抗的な行動または指示を理解できないためではなく)。
- (e) 課題や活動を順序立てることがしばしば困難である。
- (f) (学業や宿題のような) 精神的努力の持続を要する課題に従事することをしばしば避ける、嫌う、またはいやいや行う。
- (g) (例えばおもちゃ、学校の宿題、鉛筆、本、道具など) 課題や活動に必要なものをしばしばなくす。
- (h) しばしば外からの刺激によって容易に注意をそらされる。
- (i) しばしば毎日の活動を忘れてしまう。

(2)以下の多動性-衝動性の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヵ月以上持続したことがあり、その程度は不適応的で、発達の水準に相応しない:

多動性

- (a) しばしば手足をそわそわと動かし、またはいすの上でもじもじする。
- (b) しばしば教室や、その他、座っていることを要求される状況で席を離れる。
- (c) しばしば、不適切な状況で、余計に走り回ったり高い所へ上ったりする
(青年または成人では落ち着かない感じの自覚のみに限られるかもしれない)。
- (d) しばしば静かに遊んだり余暇活動につくことができない。
- (e) しばしば“じっとしていない”またはまるで“エンジンで動かされるように”行動する。
- (f) しばしばしゃべりすぎる。

衝動性

- (g) しばしば質問が終わる前にだし抜けて答えてしまう。
- (h) しばしば順番を待つことが困難である。
- (i) しばしば他人を妨害し、邪魔する(例えば、全話やゲームに干渉する)。

B. 多動性-衝動性または不注意の症状のいくつかが7歳未満に存在し、障害を引き起こしている。

C. これらの症状による障害が2つ以上の状況において(例えば、学校「または仕事」と家庭)存在する。

D. 社会的、学業的または職業的機能において、臨時的に著しい障害が存在するという明確な証拠が存在しなければならぬ。

E. その症状は広汎性発達障害、精神分裂病、またはその他の精神病的障害の経過中のみ起こるものではなく、他の精神疾患(例えば、気分障害、不安障害、解離性障害、または人格障害)ではうまく説明できない。

表2. 多動性障害 診断基準 (ICD-10)

注：多動性障害の研究用診断基準では、さまざまな状況を通して広範にかついつの時点でも持続するような、不注意や多動、そして落ちつきのなさを異常なレベルで明らかに確認しておくことが必要である。またこれは、自閉症や感情障害などといった他の障害に起因するものではない。

G 1. 不注意：次の症状のうち少なくとも6項が、6ヶ月以上持続し、その程度は不適応を起こすほどで、その子どもの発達段階と不釣り合いであること。

- 1) 学校の勉強・仕事・その他の活動において、細かく注意を払えないことが多く、うっかりミスが多い。
 - 1) 作業や遊戯の活動に注意集中を維持できないことが多い。
 - 2) 自分に言われたことを聴いていないように見えることが多い。
 - 3) しばしば指示に従えない、あるいは学業・雑用・作業場での仕事を完遂することができない（反抗のつもり、または指示を理解できないためでなく）
 - 4) 課題や作業をとりまとめることが下手なことが多い。
 - 5) 宿題のように精神的な集中力を必要とする課題を避けたり、ひどく嫌う。
 - 6) 学校の宿題・鉛筆・本・玩具・道具など、勉強や活動に必要な特定のものをなくすことが多い。
 - 7) 外部からの刺激で容易に注意がそれてしまうことがある。
 - 8) 日常の活動で物忘れをしがちである。

G 2. 過活動：次の症状のうち少なくとも3項が、6ヶ月以上持続し、その程度は不適応を起こすほどで、その子どもの発達段階と不釣り合いであること。

- 1) 座っていて手足をモゾモゾさせたり、身体をクネクネさせることがしばしばある。
- 2) 教室内で、または着席しておくべき他の状況で席を離れる。
- 3) おとなしくしているべき状況で、ひどく走り回ったりよじ登ったりする（青年期の者や成人ならば、落ち着かない気分がするだけだが）。
- 4) 遊んでいて時に過度に騒々しかったり、レジャー活動に参加できないことが多い。
- 5) 過剰な動きすぎのパターンが特徴的で、社会的な状況や要請によっても実質的に変わることはない。

G 3. 衝動性：次の症状のうち少なくとも1項が、6ヶ月以上持続し、その程度は不適応を起こすほどで、その子どもの発達段階と不釣り合いであること。

- 1) 質問が終わらないうちに、出し抜けて答えてしまうことがよくある。
- 2) 列に並んで待ったり、ゲームや集団の場で順番を待てないことがよくある。
- 3) 他人を阻止したり邪魔したりすることがよくある（例：他人の会話やゲームに割り込む）。
- 4) 社会的に遠慮すべきところで、不適切なほどに過剰に喋る。

G 4. 発症は7歳以前であること。

G 5. 広汎性：この基準は、複数の場面で満たされること。たとえば、不注意と過活動の組み合わせが家庭と学校の両方で、あるいは学校とそれ以外の場面（診察室など）で観察される。（いくつかの場面でみられたりという証拠として、通常複数の情報源が必要である。たとえば、教室での行動については、親からの情報だけでは十分といえない。）

G 6. G 1-G 3の症状は、臨床的に明らかな苦痛を引き起こしたり、あるいは社会的・学業上・仕事面での機能障害を引き起こすほどであること。

G 7. この障害は広汎性障害、躁病エピソード、うつ病エピソード、または不安障害の診断基準を満たさないこと。

Scale-Revised (CTRS-R)、Conners-Wells Adolescent Self-Report Scales、IOWA-Conners Rating Scale、SNAP/SKAMP Rating Scale、AD/HD-RS-4、The Child Behavior Checklist(CBCL)などがある。日本で使用できるものは、山崎により標準化されたAD/HD RS-IV-Jと上林らにより標準化が進んでいるCBCLだけである⁸⁾。

心理テストとしては、WISC-III、K-ABCなどが子

どもたちに用いられるが、AD/HDに特異的な所見を得ることは出来ない。

生理学的テストとしては、注意の持続、正確さなどを測定するものとしてThe Continuous Performance Test (CPT)、The Test of Variables of Attention (T.O.V.A)などがある。薬物効果判定として有用という報告もある。

これ以外の医学的検査としては、生理学的検査（脳

波検査、誘発電位検査など)、神経学的検査、脳の画像的診断(MRI、SPECTなど)があるが、現在有用な所見を巡り検討を重ねているのが実情である。

AD/HDのある子どもたちを検出できる生物学的指標や、診断テストは現在存在しない。そのため、診断・評価を巡っては、あくまでも面接から得る情報と診察室での行動観察や、親からは生育歴を、関係者からは集団場面での行動特徴を数回にわたり聴取し、総合的に評価して見立て(診断)することになる。

実際の診察場面では、親や関係者の評価が異なる場合や、子どもが診察室では落ち着いている場合などもあり、症状確認が困難な場合も少なくない。このようなときは、場面を変え時間をかけて、あるいは実際に子どもの日常の現場に足を運び、行動確認する必要がある。

3. 合併症状と鑑別診断

AD/HDの合併症としては、発達性言語障害、発達性協調運動障害、学習障害といった発達障害群、反抗挑戦性障害や行為障害といった“DBD マーチ”を示す破壊的行動障害群、あるいは不登校や引きこもりなどのいわゆる適応障害や不安障害、気分障害といった情緒的障害群、チックや吃音、夜尿などの排泄障害といった神経性習癖群という4疾患群⁹⁾と、てんかんなどがある。田中は、AD/HDのある子どもに認められる「攻撃性」を、過酷な環境状況からの追いつめられ感として注目し、彼らにある傷つきやすさを打開するために補償因子の存在価値を強調した¹⁸⁾。

現在注目されているのは、高機能広汎性発達障害、特に言語発達(あくまでも言語表出能力において)に遅れを認めないアスペルガー症候群との鑑別診断である。われわれの臨床場面でも、幼児期にAD/HDと診断されていた子どもたちが、思春期になってアスペルガー症候群あるいは高機能広汎性発達障害と診断が変更される、あるいは合併症として追加診断されることが増えてきている。診断基準では、広汎性発達障害と診断される場合はAD/HDは除外される、という規定があるが、臨床場面では、併存していると考えの方が適しているように思われる場合もあり、議論の一致をみていない。

例えば、「この二つの障害は、明確な相違もあるが類似点もあり、一人の子どもが二重の診断を受け、両者の治療を必要とすることもある」との主張²⁾や、「アスペルガー症候群という診断だけで充分という臨床

家もいるが、治療的関与をきちんとするためには、AD/HDの併存可能性のチェックは重要なことである」という意見⁵⁾もあり、今後、両者の関係を検討していく必要がある。

AD/HDのある子どもが、虐待あるいは不適切な養育態度に晒されやすいのではという指摘も在る一方で、虐待あるいは不適切な養育態度がAD/HD的行動パターンを作り出したと思われるような場合もあるため、この両者を短絡的に結びつけることに慎重を期したい。

さらに、最近妊娠中の母親がアルコール摂取することで生じる「胎児性アルコール症候群」も注目されている。この診断の柱は、母親の妊娠中におけるアルコールの使用、顔面の特徴、成長の遅れ、脳のダメージからなされ、行動・認知面上の特徴としては、過活動、感覚過敏、こだわり、不注意、せっかちさ、運動面の不器用さ、知的障害、記憶力の低下、学習面の躓き、いらいら感などが指摘されている。さらに、母親の妊娠中におけるアルコールの使用と脳のダメージだけから診断されるアルコール関連神経発達障害になると、行動・認知面上の特徴は、実行機能、記憶、言語、算数、協調運動面の躓きなどで、AD/HDを中心とした軽度発達障害との鑑別が困難となる¹⁹⁾。

4. 予後

AD/HDのある子どもたちの長期予後は、従来、成長に伴い症状が軽減する改善群が30%、成人になっても症状が持続し生活上さまざまな困難を示す持続群が40-60%、他の精神的問題や反社会的問題などに発展する増悪群が10-30%と、およそ3群に分かれるといわれてきた³⁾。しかし、疫学調査が不十分なわが国における長期予後調査は、火急の課題といえる。

今後は、予防精神医学的見地からの検討も必要になる。早期発見と早期対応は、発達障害全般がそうであるように、大切な第2次予防となる。乳幼児期に他の発達障害との鑑別に苦慮することからも、就学前までの丁寧な追跡相談事業が求められる。今後AD/HDのあるおとなに対する検討が進むに従い、社会的予後を左右する予後予測因子の調査研究が求められよう。

Ⅲ. 注意欠陥/多動性障害の状態像の変遷と

それぞれの時期における支援の在り方

医学的現状を述べてきたが、ここからは各ライフス

ページの状態像とそれぞれの支援の在り方について述べる。

1. 妊娠中の特徴と支援

妊娠中の様子を尋ねると、多くの母親から子宮を蹴る動きが激しかった、胎動が激しかったという話しを聞く。さらに母親によると、こうした胎児の激しい動きは、ひどいつわりを生み、妊娠中の気分を辛くさせるという。

そのためこの時期は、家族による支援や理解、生まれてくる子どもへの希望（望ましい妊娠であることの強調）などを語り合えることが肝心であり、特にマタニティ・ブルーズなどの心理的な様子に注意を払うべきであろう。前述したように、アルコールの摂取、たばこ、不必要あるいは安全性の確認されていない薬物の使用などにも注意を払う必要がある。

2. 乳幼児期の特徴と支援

1歳半健診、3歳児健診のころであるが、将来AD/HDと診断される子どもたちは、この時期疑いすらも掛けられていない場合が少なくない。

しかし、母親などにこの時期を振り返ってもらくと、よく泣いてなだめることが難しい子どもだった、なかなか夜に寝付いてくれずに苦労した、興味関心が移ろいやすく、食事が習慣化しにくく偏食傾向が目立つといった非定型的な特徴が語られることがある。いわゆる、親にとって、育てにくさを感じさせやすい子どもといえよう。子どもの気質調査からは、とても育てやすい子ども（40%）、気むずかしい子ども（10%）、ゆっくり育つ子・気後れする子（15%）、どこにも当てはまらない子ども（35%）という報告⁴⁾があるが、前述の子どもたちは、まさに気むずかしい子どもたちといえる。

この時期の支援としては、あまり早期の医学的診断は意味がないどころか、逆に親の子どもに向けるまなざしを曇らせることになるかと思っている。そもそもこの時期にある程度確実に診断できるという確証はない。さらにこの時期にある程度子どもを規定してしまう診断名を子どもに与えてしまうと、親は時にわが子の生き様を「診断名に沿った症状特徴」から判断してしまうことがある。私は、せいぜいが「気むずかしい子ども」と伝え、誰が育てても難しさを感じる子どもであり、今後も関わっていきたくないと伝えることにしている。

他の支援策としては、子育てを責めずに、適切なレ

スパイト、育児休暇の示唆を行い、親の姿勢として「ほどの親」²⁾で十分と伝えるようにしている。時に周囲から「愛情をもって関わるように」と指示されることがあるようだが、私は「いかに手を抜いて、省エネで切り抜けるか」を考えてもらうようにしている。

3. 幼稚園・保育園時代の特徴と支援

子どもたちが、公的に集団生活の経験を始める時である。親は、この時になってはじめて、わが子の行動（落ち着きのなさ、多動さ、不注意さ、待つことの苦手さ）を他の子どもたちと比べながら知ることになる。

園長先生のお話をまったくじっと聞いていただけでなく、話している園長先生のところに近寄り、マイクを奪い取ったりしてしまう子。

広間に置いてある大きな積み木を高く積み上げ、周囲に全く気を回さずに突進して積み木を散乱させる子。

保育士の話しを全く聞かずに部屋を飛び出し、外に出ていってしまう子。

ちょっとした注意にひどく怒りだし、言葉にならずに号泣しながら保育士に向かっていく子。

お昼寝をしてくれずに、寝ている子どもを起こしてまわる子。

こうした実情を知りはじめて、親はわが子にある行動の激しさが「どこか違うのでは」と気づきはじめる。

支援策は、親と保育関係者へなされなければならない。

親に対しては、幼児期とほぼ同じと考えて良い。子育てを責めず、養育の大変さへのねぎらい、適切なレスパイト・育児休暇の勧め、ささやかな子どもの成長を共に喜ぶための情報の伝達などである。

保育関係者には、早急に関係機関での診断・相談を勧めることを慎んでほしい。子どもが幼い場合であればあるほど、子に在るかもしれない障害を明確にしようとする行動は、極めて大きな決心がいる。私は、こうした勧めはたとえ善意からのものであっても、わが子に障害があるかもしれない指摘した関係者に対して親は「負の思い」を抱いてしまいやすく、長い子育てに負の影響を与えてしまいやすいという経験をしている。そのため保育関係者が行うべきことは、現場で出来る具体的な対応策の樹立であり、子どもや親を責めない対応を含めた戦略会議である。この対応策を明確に親に伝えて試し、その結果を検討して、さらに試

すの繰り返しを行うことである。

卒園前に是非とも行って欲しいことは、親の承諾の上で就学先に対し情報開示することである。情報は具体的に役立つものであってほしい。例えば、このような対応をすると落ち着く、このような声掛けだと耳を傾けてくれる、こうした声掛けは嫌がるようだ、こういった傾向のある子どもとはぶつかりやすい、うまくいきやすいといった事柄である。

4. 学童期の特徴と支援

AD/HDのある子どもたちが、もっとも辛い時となり、親も周囲から強く追いつめられるように感じる時期であり、学校側の対応が厳しく問われる時である。

授業中、先生の話に集中できず大きな声をあげる、何度も席を離れてうろろうしてしまう、先生に指名されるまえに質問に答えてしまう、ちょっとしたことでムキになったり、大きな声で怒鳴ってしまう、時に言

葉よりも手の方が早く出てしまい、相手を叩いてしまう、気分屋のような振る舞いで、周囲から反感を買いやすい、課題に最後まで取り組みずに投げ出してしまふ。小学4年生ころになると、周囲から無視されたり、直接名指しでからかわれたりしてしまい、次第に孤立してしまう、学習に取り組みず、次第に投げやりになる、などの言動を認めることが多い。

ここでも支援策は、親へと教育関係者になされるべきであるが、園時代に比べ、頻回かつ円満な連絡・連携が求められる。家庭での様子と学校での状態をつき合わせ、よりよい関わりかたを模索する必要がある。互いに責任を押しつけずに、円満な関係を結ぶことが大切である。

どうしても親の思いと教育現場での思いは悪循環化しやすく¹⁶⁾(図1)、これを打開するには、ソーシャルワーカー的視点に立つ第三者的役割を持つ人の存在が求められる¹⁶⁾(図2)。そして、これはおそらく文

図1 関係者と養育者の悪循環

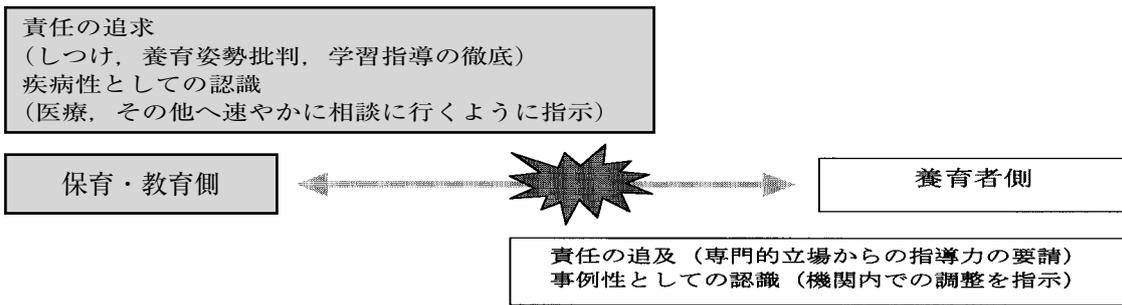
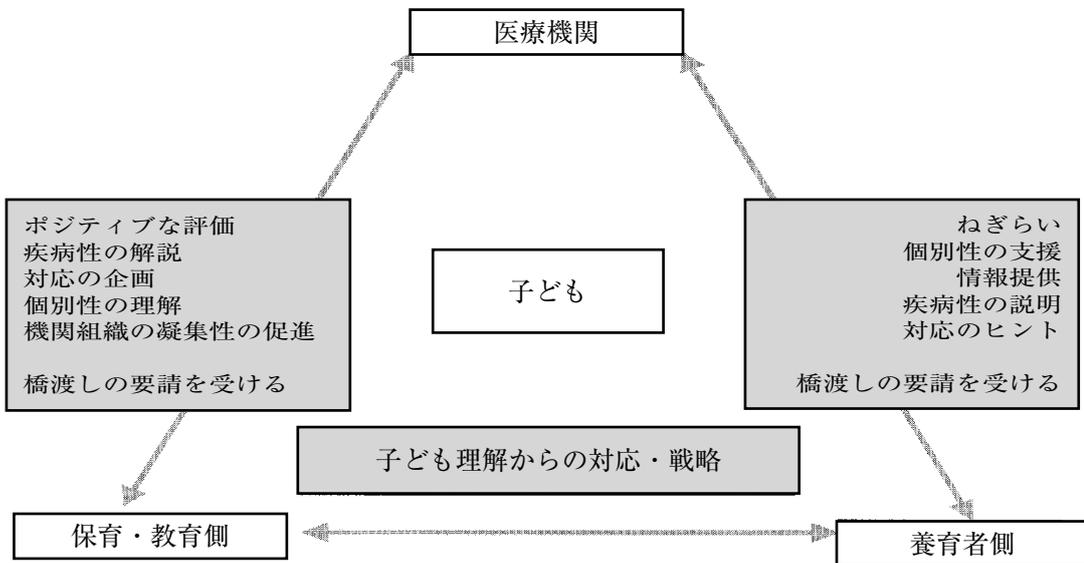


図2 支援の視点



部科学省が提唱した「特別支援教育コーディネーター」という立場に近いものであろうと思われる。

具体的な対策を子どもに応じてオーダーメイドしていく。ここは、答えを探求するしかない。対策のひな型を参考までに挙げておく¹⁵⁾ (表3)。

5. 思春期の特徴と支援

中学後期から高校生に準じた時期、子どもたちは一

般に大人への異議申し立てをする。AD/HDのある子どもたちも同様に、大人と衝突しやすい。規律やルールに従うことも難しく、衝動性からだけではなく、思春期心性からもかっとしやすく、不満を相手にぶつけやすい。

学童期までに認められていた多動性は影を潜め、衝動性、集中困難を強く認めやすくなる。

学習不振から意欲の低下、無気力となりやすく、同

表3 戦略例

①注意力への戦略

- ・注意が散漫にならないように、邪魔なものは机や教室から排除する
- ・単純明快で簡潔な指示を心がける
- ・気が散らないように最前列、教師の近くに座らせる
- ・机と机の距離をとり、容易に四方の生徒に手が伸びないように配慮する

②衝動性への戦略

- ・些細なことは出来るだけ無視し、なにかよい場面があれば、すぐに褒める
- ・どうしてもよくない行動(興奮、乱暴)に対しては、説教や批判をせず、その場から離し、一人で考える場所と時間を与える。落ち着いたら、先の行動を責めるのではなく「どうしたかったのか?」を尋ね、そのために必要なよりよい行動を伝えるため、実際にロールプレイなどで示し、その子から意見を聞く
- ・あらかじめ行動のルール、約束を取り決めておく。(約束が守れたときは、賞賛する)

③多動性への戦略

- ・大切なことは、多動性を押さえようとせず、「動ける保証」をすることである
- ・授業中に小休止を設定したり、ストレッチ体操などを取り入れる
- ・子どもに完璧な態度を求めず、多少の態度のだらしなさは容認する
- ・移動教室使用時は、単独行動でなくグループで移動させるか、何らかの役割を持たせる

④学習困難への戦略

- ・学習障害と重なることが多く、子どもの学習上の弱点を神経心理学的に査定する
- ・大切なことは、「できる」という気持ちを持たせること
- ・子どもの弱点は、「努力で報われる」ものではなく、様々な「その子にあった学び方」を駆使することで、少しでもよい方向に向かわせるような配慮がほしい
- ・本人の持つ自己評価に気を配る

⑤不安定な情緒面への戦略

- ・常に確認し、励まし、褒めて、優しく接する
- ・どのような場合でも、子どもに脅かしや、怒りをぶつけてはいけない
- ・担任と一対一で話が出来た保障をする。校内にほっと出来る安全地帯を設置する

⑥社会性への戦略

- ・子どものいる小集団全員の集団争意識を競争から協力へと変更する
- ・自分から上手にSOSが出せるように配慮する
- ・クラス内に弱者意識を持たせない(いじめの温床になりやすい)
- ・何事も協力しあい、助け合い、認め合えるようなクラスづくりを目指す

⑦破壊的な行為への戦略

- ・ちょっとした行動は問題視せず、よい行動はすぐその場で認め、褒める
- ・先入観で判断しない、説教や批判はしない、過去のことを蒸し返さない

⑧自尊心への戦略

- ・子ども同士の励まし合いを学級内に作り出す
- ・間違った行動は、叱責・指摘せず、正しい行動を教える
- ・集団の中で「恥ずかしい」経験をしないよう配慮する

⑨社会性への戦略

- ・重要なのは、ルールを守ることと、自分の思いを相手に伝えることである
- ・ゲーム感覚で、社会性を養うと有効なことが多い

時に円満な友人関係が築きにくく、結局孤立あるいは不良グループに勧誘させやすく、その結果補導されることも生じる。友だちに対する思いは熱く、補導されても仲間を売るようなことはせず、時に主犯格と見なされてしまうこともある。

支援策としては、いわゆる二次的問題への対応が重要となる。二次的問題とは、自尊感情の低下、抑鬱気分として認められる情緒的問題や、かんしゃく、怒り、暴力、非行といった行動上の問題を主としている。できれば、行動上の問題が大きくなる前に防ぎたいと思っているが、現時点で、私には適切な予防策はない。唯一、信頼されにくい大人のなかにも、時に信頼に値する大人の存在を知らしめることを提案したい。さらに、こうした特別な大人に、「自尊心の傷つき」への手だてを講じてもらうことが出来れば、なにかしら良い方向への展望が開けるのでは思っている。同性で年代も近い大人の登場、すわなち短期目標としてのモデリングの登場であり、学童期に欠落した親友 (chum) 体験¹¹⁾ のやり直しといったことに賭けたい。

6. 青年期・成人期の特徴と支援

いわゆる「アダルト AD/HD」と呼ばれる群である。特徴は、多動は影を潜め、中心となるのは、注意障害からの言動である。

よく見られるものとしては、注意集中が悪く仕事が長く続かない、精神的な不調感を訴えやすい、アルコールその他の薬物を乱用しやすい、言葉で表現することがうまく出来ない (誤解されやすい)、整理整頓が出来ない、忘れっぽい、計画自体を失敗しやすい、ものをなくしやすい、人に頼りすぎる、複数の案件を覚えておくことが苦手である、仕事を予定通り始めたり、終了できない、計画の変更が出来ない、時間の管理が出来ないといった事柄である。当然大人社会からの信用を失いやすい。本人の失敗感、達成感のなさも強く、気分障害や不安障害に似た状態を示し、精神科外来を訪れることも少なくない。

さらに、成人を患者対象としている「一般精神科」では、大人にある AD/HD を見落としやすく、成人の精神障害として対応されてしまうに場合も少なくない。

私は、相談にみえた成人のかたを診察の結果「AD/HD がこれまでの経過からもっとも疑わしい」と判断したことがある。

大人にある AD/HD を判断する場合、幼児期の様

子や学童期の状況が不明な場合が少なくない。さらに親からの聴取が本人からの拒否や親の住む地理的条件、あるいは親の年齢的な問題で不可能な場合も少なくない。そのため、私の診断は「もっとも疑わしいと判断する」という状況に留まることが多い。それでも本人からは、「もっとも疑わしいということでも診断されて、ほっとした」と話されることが多い。自らの生活の難しさ、これまでの辛さについて「説明がついた」と安堵される方が多い。ある方は、AD/HD のある子どもたちを励ませるような AD/HD のある大人になりたいと語った。

IV. 治療¹⁶⁾

これまで述べてきたように、AD/HD は加齢に伴いその課題が変化していくため、治療の標的は AD/HD の基本症状ではなく、そこから生み出される有害な影響、例えば度重なる叱責、いじめられ体験、対人関係障害、自己評価あるいは自尊感情の低下などを最小限度に抑え、AD/HD のある本人に本来在る能力を開花させ、自己評価あるいは自尊感情を高めることにある。

治療的アプローチは、子ども、親、関係者それぞれになされるべきで、多角包括的視野が求められる。

1. 基本的な心構え

- 1) 子どもにある長所を探し(なければ作ってでも)、認めること
 - 2) 習得に時間をかけ、あせらずじっくりと取り組む。そのとき、何歳だから、これこれが出来ないといけなく、といった物差しでなく、子どもにあった個々の発達のスピードに合わせて、適切な援助をし続けること
 - 3) 否定的あるいは皮肉混じりの適切な言葉をかけないこと
 - 4) 軽度発達障害そのもの、子ども、親、関係者それぞれの理解を深めること
- などが基本となる。さらに子どもの行動に注目した関わりを大切にす。これは、

- 1) 良い行動は肯定的に強化し、良くない行動は無視して強化しない
 - 2) 絶えず褒めること、認めること、勇気づけること
- を大きな柱にしている。

2. 子どもへのアプローチ

次に子どもへの直接的なアプローチを挙げておく。

1) 薬物療法

現在 AD/HD の治療に最もよく使用される薬物は、中枢刺激薬 methylphenidate (リタリン) である。作用機序は、シナプスに放出されたドーパミンやノルエピネフリンの再取り込み抑制により、脳内のドーパミン、ノルエピネフリンの濃度が上昇し、前頭部の脳機能が活性化し、注意集中力が改善するといわれている。

効果は、内服後40分前後から発現し4時間前後持続する。午後まで効果を期待したい場合は、朝昼2回服用が望ましい。

薬物量は個人差があるが、幼児で2.5mg、学童では5mg から開始し、副作用（食欲不振、頭痛、腹痛、不眠など）に注意しながら2、3日ごとに2.5mg ずつ増量して適量を見いだす。有効率は70-80%と報告されている。効果判定には、行動改善が成されたかどうか重要である。学童児の場合には、行動評価表などを用いて、担任に学校場面での行動をチェックしてもらい判定する。

このほか、AD/HD の治療に用いられる薬物には、抗てんかん薬、抗精神病薬、抗うつ薬などがある。しかし、いずれも経験的使用からの評価に留まっている。

現時点で、わが国で AD/HD のある子どもに治療薬として承認されている薬物はない。AD/HD への対応が様々な立場で求められている今、リタリンをはじめとする種々の薬物の適正な臨床評価が早急に求められる。

2) ソーシャルスキル・トレーニング

子どもに対するソーシャルスキル・トレーニングは、いわゆる学習障害のある子どもたちを対象に、いくつかの専門機関が行ってきた歴史がある。なかでも YMCA による学習障害のある子どもたちへの取り組み¹²⁾は、訓練課題に意欲的に取り組み、やる気がだせるように、多くのゲーム（遊び）が取り入れられている。特にゲームに含まれる認知・学習課題を通し、注意と記憶を喚起しつつ集団へ上手に参加するスキルや、協調運動を向上させるような運動ゲームは、AD/HD のある子どもにも充分に応用できるプログラムである。遊びからは、子どもの社会的能力と自己評価の向上が期待できる。今後

の研究、発展が望まれる分野である。

3. 親へのアプローチ

親に対して、診察場面で最優先すべき支援は、これまでの養育へのねぎらいと自責感情の開放である。AD/HD における基礎的な情報を正しく伝える必要もあり、同伴できなかった他の家族のためにも、口頭で説明した後に、できるだけ印刷されたものを手渡したい。

家庭での関わり方についても、子どもの様子に従い、できるだけ具体的に指示し、関わる戦略はまだあるという事実を伝える。「なんとかなりそうだ」という思いを継続するために、出来そうな対応をひとつひとつ伝え続けることが重要である。

最近では、親への支援策として親訓練あるいはペアレンティングトレーニングが注目されてきている⁸⁾。これは少人数の親を対象に10回前後のプログラムで構成されているところが多い。AD/HD についての基礎的学習から、子どもへの適切な関わりを学び実践するというものであるが、養育に多くの悩みとたくさんの困難を抱えている親が孤立せず（私だけではなかったという気づきのもと）に、やり方を変えたことで AD/HD のある子どもとの関わりに自信が持てるようになり、自責的な感情も減少することが治療効果として大きいように思われる。

ソーシャルスキル・トレーニング同様、取り組んでいる機関はまだ少なく、技法の確立、効果の点検など、今後のさらなる実践と研究が急がれる。

V. 連携の在り方

AD/HD のある子どもとの関わりでは、常に関係者と親が子どもを真ん中において、情報を共有して有効な手だてを検討する必要がある。日頃から関係者は、子どもと親を生活場面で支えていく役割を持っている。

連携・ネットワーク活動としては、医療と教育・保育の関係者が親と共に一堂に集まれるような状況を作り出すことがはじめの一步である。だが、それぞれの敷居は高く、専門職の壁は厚い。しかし、日常生活で困っている AD/HD のある子どもへの支援は、互いの立場を乗り越えたところからでしか始まらない。責めあい非難しあう集まりにせず、互いに協力しあうために、まず顔を見せあうことが肝要である。信頼関係

に裏打ちされた対人関係レベルでのネットワークを構築することから始めていけばよい。

田中は、「複数の者（機関）が、対等な立場に位置した上で、同じ目的を持ち、連絡をとりながら、協力し合い、それぞれの者（機関）の役割を遂行すること」と連携を定義し、この視点から連携を技術的に評価するスケールの開発を目指している²⁰⁾。

VI. おわりに

これまで、AD/HDを中心に軽度発達障害のある子どもたちについて、医療の出来ること、保育・教育現場で出来ることを模索してきた。連携という言葉の鍵に、他職種の方々と手を携えての活動を目指してきた。

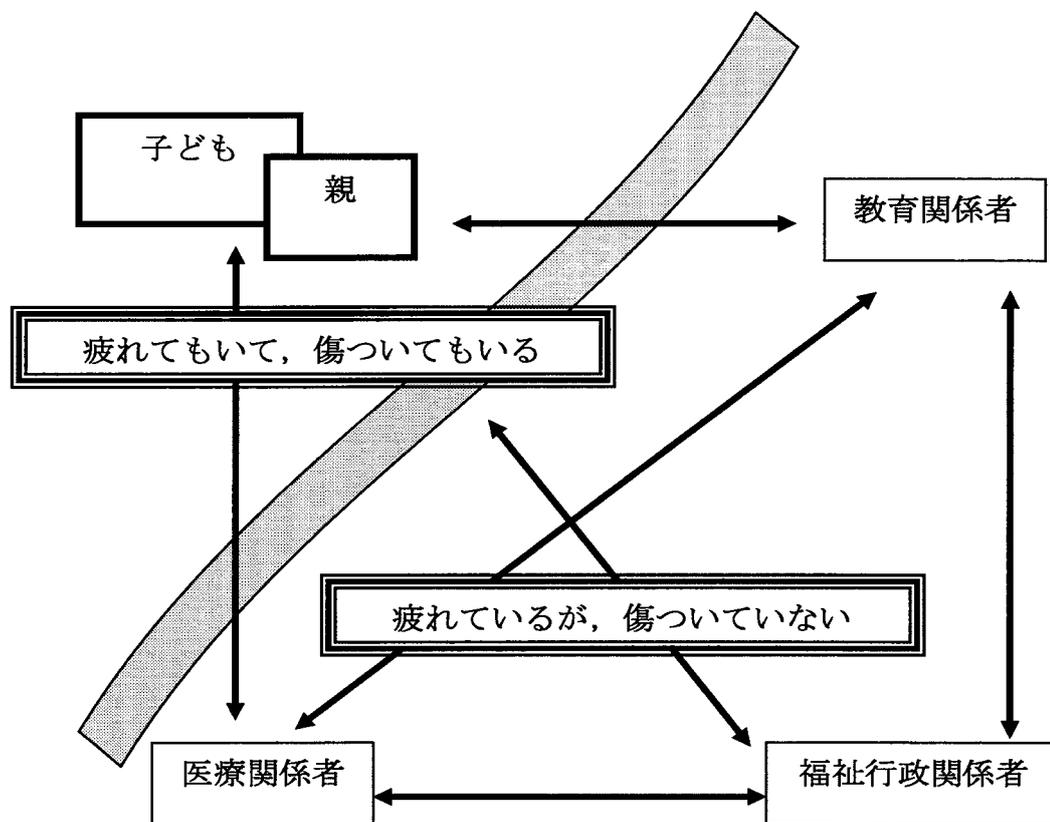
尽きるころは、子どもの最大の理解者は親であるということであった。私の今の思いは、親と子の繋がり世界は、傷つき疲れているが、われわれ関係者は疲れてはいても傷ついてはないという事である（図3）。

しかし、それだからこそ、声を挙げたいと思う。子どもたちの未来を整えるのは、先を行く私たちのひとりひとりの責務であることを。

文献

- 1) American Psychiatric Association: Quick Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-IV. APA, Washington DC, 1994. (高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸訳: DSM-IV 精神疾患の分類と診断の手引き. 医学書院, 東京, 1995.)
- 2) Attwood T: Asperger's syndrome A guide for parents and professionals, Great Britain, 1998. (富田真紀, 内山登紀夫, 鈴木正子訳: ガイドブック アスペルガー症候群 親と専門家のために. 東京書籍, 東京, 1999.)
- 3) Cantwell, D. P.: Hyperactive children have grown up; What have we learned about what happens to them? Arch Gen Psychiatry 42: 1026-1028, 1985.

図3 関係者と子ども・養育者に跨る河



- 4) Chess S, Thomas A: Temperament. BRUNNER/MAZEL, New York, 1996.
- 5) Gillberg C: A guide to Asperger syndrome. Cambridge University, Cambridge, 2002. (森田由美訳, 田中康雄監修: アスペルガー症候群がわかる本. 明石書店, 東京, 2003.)
- 6) 原 仁: ADHD の症状と診断基準. 月刊実践障害児教育 307:10-17, 1999.
- 7) 市川宏伸: ADHD への臨床研究総論. 中根 晃編: ADHD 臨床ハンドブック. 金剛出版, 東京, pp. 173-186, 2001.
- 8) 上林靖子, 齋藤万比古, 北 道子編: 注意欠陥/多動性障害 - AD/HD - の診断・治療ガイドライン. じほう, 東京, 2003.
- 9) 齋藤万比古: 注意欠陥多動性障害と併存障害. 小児科診療 65:960-964, 2002.
- 10) 杉山登志郎: 軽度発達障害. 発達障害研究 21: 241-251, 2000.
- 11) Sullivan H S: Conceptions of modern psychiatry. New York, 1940. (中井久夫, 山口 隆訳: 現代精神医学の概念. みすず書房, 東京, 1976.)
- 12) 竹田契一監: LD 児サポートプログラム. 日本文化科学社, 東京, 2000.
- 13) 田中康雄, 毛利義臣: 注意欠陥 (多動) 障害児にみられる情緒的問題 - 情緒障害の特徴と親の養育態度 -. 小児の精神と神経 35:301-311, 1995.
- 14) 田中康雄: ADHD の明日に向かって. 星和書店, 東京, 2001.
- 15) 田中康雄: 注意欠陥/多動性障害 (ADHD) の診断と治療. 臨床精神医学 31:1057-1065, 2002.
- 16) 田中康雄: 発達障害児への支援における職種間の連携. 小児の精神と神経 42:189-194, 2002.
- 17) 田中康雄: 注意欠陥・多動性障害の治療 - 環境・状況・心理的支援 -. 葉の知識 54:72-74, 2003.
- 18) 田中康雄: 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) のある子どもたちの, 誤解されやすい言動と傷つきやすい心について. 児童青年精神医学とその近接領域 44:128-135, 2003.
- 19) 田中康雄: FAS 国際シンポジウム報告書, 2003.
- 20) 田中康雄: 平成14年度注意欠陥/多動性障害の総合的評価と臨床的実証研究 分担研究
- 21) Winnicott, D. W.: The family and individual development. Tavistock Publication, London, 1965. (牛島定信 監訳: 子どもと家庭 その発達と病理. 誠信書房, 東京, 1984.)
- 22) World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. WHO, Geneva, 1993. (中根允文, 岡崎祐士, 藤原妙子訳: ICD-10精神および行動の障害 - DCR 研究用診断基準 -. 医学書院, 東京, 1994.)

【特集 発達障害の今日的環境】

アスペルガー症候群の予後と支援

Outcome and Support of Asperger's Syndrome

栗田 広

Hiroshi Kurita

I. はじめに

アスペルガー症候群 (Asperger's syndrome: 以下 AS と略) は、1944年にウィーンの小児科医である Asperger²⁾ が報告した、自閉的精神病質 (autistische Psychopathie) から発展した概念である。Asperger は、対人的関係の乏しい執着的で興味の限局した子どもたちの中に、単なる発達の遅れでは理解できない、突出した能力を有する者のあることを見出した。彼は、自験例にもとづいて、そのような子どもたちの問題は、生来性の子どもなりの人格形成の偏りに由来すると考えた。Asperger による自閉的精神病質概念の提出の前年の1943年に、アメリカの小児科精神科医である Kanner³⁾ は、早期幼児自閉症 (early infantile autism) の概念を提出した。自閉的精神病質と早期幼児自閉症は、相互に独立して発表されたが、それぞれ非常に多くの類似点を有していた。しかし早期幼児自閉症は、第二次世界大戦の戦勝国であるアメリカの精神科医によって英文で発表され、自閉的精神病質は、敗戦国であるオーストリアの小児科医によってドイツ語で発表されたという背景も関係してか、両概念の受け入れられ方は、その後、まったく異なっていた。周知のとおり、早期幼児自閉症の概念は、自閉症 (小児自閉症あるいは自閉性障害が正式名称) へと発展し、児童精神医学領域では最もよく研究された障害概念となった。自閉的精神病質の概念は、現行の WHO の ICD-10⁶⁾ (アスペルガー症候群[Asperger's syndrome]の名称を採用) とアメリカ精神医学会の DSM-IV¹⁾ (アスペルガー障害 [Asperger's disorder] の名称を採用し

ているが ICD-10 の AS と基本的には同じ概念である) の AS の診断基準に合致しない例を含む幅広いものであるが^{27,36,43)}、一方で国際化はきわめて遅々としていた。1980年以前には、オランダの van Krevelen ら⁶⁴⁾ のものを中心にごく少数の論文がヨーロッパで発表されたのみである。この概念が国際的に脚光を浴びたのは、1981年に Wing⁶⁶⁾ が Asperger's syndrome の名称で自験例にもとづく論文を発表してからである。それ以後、英語圏で研究が盛んとなり、ICD-10 と DSM-IV で公式の診断カテゴリーとして採用され、児童のみならず精神医学領域では、現在もっとも注目される障害の一つとなった。

AS の長期予後と支援については、体系的研究は非常に少なく、本論では AS に限定せず、高機能 (IQ70 以上) の広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders: PDD) を扱った研究も含めて述べることにしたい。

II. 疫学

AS を含む高機能 PDD の有病率は、近年、かなり高いことが示唆されている。英国の Chakrabarti と Fombonne¹⁰⁾ は、DSM-IV にもとづくロンドン近郊での15,500人の2.5~6.5歳児を対象とした疫学研究で、PDD の有病率を0.626%と報告した。彼らの研究によれば、PDD 児の75.8%が高機能とされているので、高機能 PDD の有病率は0.47%であり、統合失調症の約1/2の有病率となる。この研究では、AS の有病率は0.084%であり、高機能 PDD の約1/6を占める。この英国の研究の8年ほど前に Ehlers と Gillberg¹⁴⁾ は、スウェーデンのヨーテボリでの疫学研究において、DSM-IV のものより幅広い診断基準を用いて AS の有病率を0.36%と報告した。しかし Sponheim ら⁵⁵⁾ のオスロ近郊の ICD-10 による PDD の3~14歳児の疫学研究では、0.0032-0.004% とスウェーデンのそれよりはるかに低い AS の有病率が報告されている。これらの数

東京大学大学院医学系研究科 精神保健学分野
Department of Mental Health, Graduate School of Medicine,
University of Tokyo
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan
(別刷請求先: 栗田 広)

値に開きがあり、ASの有病率は確立していないが、その前身の自閉的精神病質で言われていたような、まれな障害ではないと思われる。

Ⅲ. 予 後

自閉症では言語発達の良好さと知能の高さが予後良好の指標とされていることを考慮すれば、その両者が優れている AS は自閉症を基準にとる限りは予後良好である。しかし AS の困難性は、言語・認知能力によるものではなく、対人関係・社会性の障害に関係して生じるものである。AS を有する青年は、健常青年と競争して就職する必要にせまられるが、彼らの対人技能・社会性の乏しさは、その際、非常な困難を引き起こす。とくに就職の際の面接をクリアするのは容易でなく、採用されても、対人関係が不良で臨機応変に対応できず、継続して雇用されることは困難である。以下には AS の予後にふれた報告と高機能自閉症または高機能 PDD の予後にふれたものをわけて述べるが、予後の困難性は同様と思われる。

1. AS

Szatmari ら⁶⁰ は、幅広い Wing の定義に従った28人の AS を有する児童・青年（平均年齢14.3歳、平均 IQ88.5）を年齢が有意に高いが IQ で有意差がない高機能自閉症（平均23.3歳、平均 IQ85.0）と比較して、AS で有意に社会的反応性と言語能力が優れ、奇異な行動が少なく、特殊教育を受けていた期間が短かったことを報告した。

Howlin²⁸ は、34人の高機能（IQ70以上）自閉症成人（平均27.6歳）と42人の AS 成人（平均26.1歳）を比較し、両群とも15人ずつが就労経験を持たず、わずか2人ずつが終身雇用されており、3人ずつが保護的状況下で雇用され、残りの人たちは短期的な給料の低い、またはボランティア的な仕事をしていたと報告した。また Howlin は、両群の早期の言語発達の差異は成人になると消失し、両者を区分する臨床的意義の乏しいことを指摘した。

Raja ら⁴⁸ は、2,500人の精神科 ICU 受診者のうちに、統合失調症を含む精神性病性障害を併発した5人（0.2%；全員が男性で PICU 受診年齢は、18歳～42歳）の AS 患者がいたことを報告したが、その全員が就労経験はなかった。

スウェーデンの Engstrom¹⁶⁰ は、高機能 PDD 患者16人（平均31.4歳、範囲23～46歳；AS 群10人、高機

能自閉症群6人）の Lotter の基準⁴⁰ による予後を報告している。AS 群では良好（正常か正常に近い社会生活をし、学校や仕事で十分に機能している）は2人（20%）、可も不可もなし（行動や対人関係で明白なあるいは著明な異常にもかかわらず、ある程度の社会的および教育的な進歩がある）は7人（70%）、不良（重いハンディキャップ、社会的自立への進展なし）が1人（10%）であり、高機能自閉症群では、良好はなく、可も不可もなしが5人（83.3%）、不良が1人（16.7%）であり、両群とも結婚したり、子どもを持っている人はおらず、多くのサポートを必要としていることを報告した。

青年期の AS 患者は、行為障害かそれに近似の問題行動を呈することがあるが、Green ら²⁴ は、年齢と IQ に有意差のない、各々20人の男子からなる AS 群（平均年齢13.8歳、平均 IQ92.2）と行為障害群（平均年齢14.5歳、平均 IQ91.2）を適応レベルと精神症状で比較した。適応レベルでは、AS 群は行為障害群よりも、日常活動（自己管理、電話をすること、旅行、日常的な仕事の計画、余暇活動）の自立度が有意に低く、他人の当惑の感知や理解が有意に不良で、友人関係や異性関係が有意に乏しいことを示した。また精神症状については、AS 群は行為障害群よりも、睡眠障害、強迫症状、抑制欠如、状況依存的でない不安やパニックが有意に多いことを示した。この同じ20人ずつの AS 群と行為障害群と13人の高機能自閉症群を比較して、Gilchrist ら²⁹ は、AS 群は高機能自閉症群よりも早期の行動上の問題は軽度であるが、青年期までには AS 群と高機能自閉症群の差は減少し、AS が言語能力で良好な傾向はあるが、概して両者は類似してくることを報告した。

病因として遺伝性の関与が疑われる AS については、多胎例の報告はこれまでのところ2つしかない。Burgoine と Wing⁹ は、DSM-IV の診断基準より幅広い AS の診断基準を用いて、社会適応が重度に障害された17歳の AS の三つ子例を報告したが、3例とも初語は2歳以後とされており、現行の AS の診断基準は満たさない。石島ら³⁰ は DSM-IV の AS の基準を満たす大学生の一卵性双胎例を報告したが、2例とも適応は良好ではない。

知的能力は高いが社会適応が不良な人の中には、AS を有する人が含まれている可能性のあることは、多くの専門家が意識してきたことである。病蹟学的検討から、Fitzgerald¹⁸ と石坂³¹ は、高名な哲学者であ

る Ludwig Wittgenstein が AS に罹患していたことを彼の著作や逸話の分析から指摘した。

2. 高機能自閉症および高機能 PDD

Venter ら⁶⁵⁾ は、IQ60以上の高機能自閉症の予後を検討し、18歳以上の22人では、6人が競争的に雇用されており（1人の大卒者を除き比較的簡単な仕事で、その大卒者も2度リストラされた後、パートナーとして働いていた）、13人が保護的雇用あるいは特別学校プログラムにおいて、3人が雇用されていないか学校にも行っていないと報告した。また Venter らの対象者で25歳以上の18人では、結婚したものはない。

Szatmari ら⁵⁹⁾ は、もっとも良好な高機能自閉症の成人予後を報告しているが、彼らによれば、16人の高機能自閉症者（平均IQ89.3；平均年齢26.1歳、範囲17～34）のうち、在学中の3人を除く13人中6人は常勤職につき、1人が家業をよくやっており、4人が保護的環境で仕事をし、2人が職についていなかった。また彼らのうち1人は結婚し、7人は大学を卒業していた。

杉山ら⁵⁷⁾ は、平均年齢23歳の43人の自閉症者で就労状況を調査し、就労継続者と就労挫折者の比率は、重度遅滞群では3:1、中・軽度遅滞群では2:1、高機能群では1:2と、就労状況と知的障害レベルが逆相関する傾向を見だし、その要因として自閉症者に用意されている仕事が、知的障害を合併する人たちにより向いている傾向などをあげている。

3. 小児期の分裂病質

英国エディンバラの Wolff ら^{67,68)} が提唱している“小児期の分裂病質 (schizoid personality in childhood)” は、AS と同一ではないが重複する概念である。Wolff らは、この状態を小児期に診断された32人の男性と17人の女性の平均27歳時点（範囲18～38）での予後を報告しているが、それによると、IQ は男性（平均101.2）で女性（平均96.6）より有意に高く、職業的状态は、無職（男28.1%、女41.2%）、肉体労働従事者（男31.3%、女52.9%）、非肉体労働従事者（男40.6%、女5.9%）であり、男性で女性より良好な傾向があり、学歴は女性で有意に低かった。また自殺行動は、女性（58.8%）で男性（18.8%）より有意に高く、両性とも同年代の人より高く、統合失調症の発症率は女性で11.8%であり男性で6.3%であった。これらのことは、小児期の分裂病質の予後が一般人口よりも不良なことと、女性で男性よりも不良な傾向を示している。

4. 犯罪との関係

AS を有する人の社会性の乏しさあるいは他人の感

情や考えを理解する能力の問題との関係で生じた可能性はあるが、青年・成人の AS 患者での犯罪行為についての報告^{4,11,17,35,41,44,45,53,56,63)} や異性装などの問題行動についての報告^{12,33)} がある。Scragg と Shah⁵²⁾ は、重篤な犯罪を犯した精神障害者を収容する1つの病院の入院患者の1.5%が AS 患者であったと報告した。Ghaziuddin ら²⁰⁾ は、AS の文献例197人中に暴力的患者の比率は5.6%であり、一般青年での比率（6～7%）と変わらないことを示し、AS が犯罪行為を起こしやすいことについて否定的な見解を述べた。しかし Siponmaa ら⁵⁴⁾ は、ストックホルムでの15～22歳の判決前被鑑定者126人中に AS が3%、PDDNOS が12%存在したと報告し、Harada ら²⁵⁾ は、矯正施設入所児で27人の行為障害患者の2%が PDD であったと報告した。

上記の Wolff ら⁶⁸⁾ の小児期の精神病質の予後研究では、英国の16～26歳の一般人口での交通違反を除く犯罪率は、女性で5%、男性で20.5%であるが、小児期の精神病質と診断された人の16歳以後の犯罪率は、女性で29.4%、男性で25.0%と両性で同様に高いことが報告されている。

AS の犯罪例では、その表現に AS の特性が関連するとしても⁶³⁾、AS 患者で犯罪率が一般人口に比して高いか否かについては、現在のところ結論が出ておらず、さらなる研究が必要である。

5. 予後指標

Venter ら⁶⁵⁾ は、青年期の高機能自閉症者の適応能力の予後指標としては、幼児期の言語能力がもっとも有用なことを報告した。Szatmari ら⁶¹⁾ は、早期の言語能力および非言語能力の双方が、高機能 PDD の思春期予後に重要であり、とくに自閉性障害では言語機能が、また AS では非言語機能が重要なことを報告した。

IV. 併発症

1. 気分障害

AS の併発症としては、気分障害が多い。Wing⁶⁶⁾ は、18例の青年期および成人期の AS 患者のうち4人（22.2%）が感情（気分）障害を併発していたことを初めて報告した。Ghaziuddin ら²¹⁾ は、13歳以上の AS 患者15人のうち8人（53.3%）が、うつ病の診断を受けていたと報告した。Gillberg²³⁾ は双極性障害を呈した1例を、藤川ら¹⁹⁾ はうつ病を呈した1例を報告した。

また DeLong と Dwyer¹³⁾ は、高機能自閉症の家族には AS の頻度が高く、また双極性障害の頻度が4.2%と一般人口より高く、とくに AS を有する家族では高いことを報告した。

2. 精神病性障害

精神病性障害の併発は、気分障害のそれよりはまれだが、いくつかの報告がある。Szatmari ら⁵⁸⁾ は、幻聴を伴う精神分裂病様の精神病を呈した AS の1例を報告した。McKenna ら⁴²⁾ は、12歳以前発症の精神病患者71人中に1例の幻視を有する AS 患者を見出した。

3. トウレット症候群 (障害)

Kerbeshian と Burd³⁴⁾ は、6例の AS 患者のうち3例 (50%) がトウレット症候群 (TS) を併発したことを報告した。Ringman と Jankovic⁵⁰⁾ は、AS の8例中6例 (75%) が TS を有していたと報告した。Littlejohns ら³⁹⁾ は、8歳の AS を有する少年で、興奮と攻撃的行動を抑えるために haloperidol が投与され、2年後の薬物除去後にトウレット症候群様症状を呈し、薬物再開後にその症状が抑制された1例を報告した。Berthier ら⁷⁾ は、TS を併発する AS の男子7例と年齢のつりあった TS の男子9例を比較し、MRI により TS 併発 AS 例は、7例中5例に脳形成異常を認め、TS 群には異常は1例のみであり、AS と TS の併発には、前頭葉-皮質下系の機能障害が関与する可能性を示唆した。

V. 支援

療育や支援の方法論は確立していないが、AS を有する人の生涯を通して最大の問題は社会性の障害であり^{16,28,46)}、それに向けた長期的対応が最も重要なこととなる。また療育については、PDD の下位診断は不可欠のものではなく、高機能 PDD であることを踏まえた対応がなされればよい。

1. 継続的対応

AS への支援は、問題の把握を出発点として長期にわたって継続される必要がある。AS 児は、幼稚園・保育園あるいは小学校に入った後から、他児や保育士・教師との関わりの乏しさで初めて問題に気づかれることが多い。その段階では、まず少なくとも高機能 PDD の診断と親や教師などへの説明が必要で、その上で、他児との交流の機会を多くし、その中で生じる対人関係上の問題を取り上げ、それらを生じにくくする子どもの側のスキルや周囲の子どもの理解を向上さ

せ、相互の軋轢を軽減する努力が必要である。

AS 児は、小学校高学年頃に学習障害的状态を呈することがある。そのような例では、学習への対応が必要となる。また協調運動が拙劣な傾向があり、運動的関わりも必要である。AS 児は、いじめの対象となることが多く、そのようなことが続くと不登校となることがある。思春期から青年期にかけて、いじめが深刻な場合には、被害妄想的言動を呈することもある。そのような例では、抗精神病薬や抗うつ薬が有用なことがある。

青年期や成人期の AS 患者では、個人ベースの支持的精神療法的関与⁵¹⁾ も必要であり、ピアグループなども必要なサポートとなり、家族へのカウンセリングも必要である。また心の理論⁵⁾ の応用⁴⁷⁾ やデイケアの利用も含めて、ソーシャルスキルを向上させる対応の重要性も示唆されているが、それらの方法論や長期効果は確立していない⁶⁾。近年、治療的努力に関する症例報告^{26,29,49,70)} が増えているが、それらを統合する努力が必要と思われる。

わが国の現状では、学校教育を終了した AS 青年は、健常青年と競争して雇用されていくのは非常に難しい。また、彼らが知的障害者として雇用されていく道も閉ざされているし適切でもない。就労できない彼らが、知的障害者の作業所に参加することも制度上困難であり、本人たちも望まない。現状では精神障害者に対するデイ・ケアや作業所に参加することが、もっとも現実的な方策であると思われる。さらに障害者年金の受給を可能にすることや、グループホームの整備などの福祉的施策の充実が必要である。

2. 一般精神科での対応

未診断の成人 AS 患者が併発精神障害などのために、一般精神科を受診することがある³⁾。その際、AS を疑う条件としては、①執着的・強迫的傾向が目立つ、②対人関係が不良で孤立的であるが自分からの一方的関わりは存在する、③不器用、④知的障害はない、ことがある。その意味では、AS がリスクファクターとなりうるとされる分裂病質人格障害⁶²⁾をはじめ、強迫性障害、分裂病型 (人格) 障害、強迫性人格障害、単純型分裂病などを疑う例では、AS を鑑別診断とする必要がある。しかし AS の診断確定には、患者の生育歴をよく知る人 (通常母親) から、診断基準にある発達行動上の特徴を聴取することが必要である。

専門家診断の代用にはならないが、その対象となる年長児・者での AS と高機能 PDD を把握するために、

高機能PDDスクリーニング尺度の有用性が検討されている。英国のBaron-Cohenら⁵⁾が開発した正常知能のASおよび高機能PDDのスクリーニング尺度である50項目の自記式質問紙である自閉性スペクトル指数(Autism-Spectrum Quotient: AQ)は、32点以上を高機能PDDのカットオフとしているが、筆者ら³⁷⁾が開発したその日本版である自閉性スペクトル指数日本版(AQ-J)は、ASのカットオフを暫定的に30としており³⁸⁾、ASスクリーニングには一定の有用性があると思われる。

また高機能自閉症スペクトル・スクリーニング質問紙(High-Functioning Autism Spectrum Screening Questionnaire: ASSQ)は、Ehlersら¹⁵⁾が開発した親・教師記入用の6~17歳(小・中・高生)を対象としたHPDDスクリーニング尺度(日本版は、栗田らが開発中)であり、27項目からなり各項目は3段階(2=該当; 1=多少該当; 0=非該当)で評価され、暫定的にカットオフは親評価で19点、教師評価22点とされている。

VI. コメント

近年、有病率の高さが示唆され^{10,14)}、臨床的にも注目を集めているASを含む高機能PDD患者の長期経過・予後は、それに関する研究は内外ともに少なく、確定的なことは言いがたく、今後の研究の進展が是非とも必要である。数少ない予後研究に依拠する限りでは、知的能力の高さとは不釣り合いに彼らの社会的・職業的予後は、国によって多少の差異はあるが、概して不良である^{16,28,46)}。

高機能PDD患者の長期予後の困難性の根幹は、対人関係・社会性の障害であり、ソーシャルスキルの向上を図る治療的対応など、それに向けた試みはなされているが、方法論や長期的効果は確立しておらず、さらなる研究が必要である^{6,47)}。また対人関係・社会性の一定の向上は実現されても、高機能PDD患者は健常青年と競争して雇用されることには困難が残ると予想され、就労サポート体制の整備が必要である。とくにわが国の制度でいえば、障害者年金の受給を可能にすることを含めた福祉的施策の充実も必要である。

また高機能PDD患者には、他の精神障害の併発はまれではなく、それらによってさらに不適応的な状態となり、一般精神科を受診する人たちも少なからず存在する。しかしそこで適切な対応を行う体制は十分に

はなく、一般精神科領域でのASの知識と対応法の普及は、高機能PDDのスクリーニング法の確立とともに重要である。

さらに近年、注目されているAS患者の犯罪^{41,17,35,41,44,45,53,56,63)}は、その率が一般人口より高いか否かは不明であり、今後の研究が必要である。またそのような症例報告は、犯罪行為にいたる過程の理解を深め、その予防に貢献する可能性はあるとしても、単なる症例報告の累積はAS患者の危険性を誇張する可能性がある。今後、重要なのは、そのような症例をプールし、犯罪行為とは無縁の大多数のAS患者との比較を行い、犯罪行為のリスクファクターを把握する研究である。

ASとそれを含む高機能PDDの問題が多くに関心を集めるようになったのは、1990年代後半以降であり、本論で述べたように多くの課題を残している。今後、それらへの取り組みが進展することによって、現状ではきわめて不十分な状態にあるASおよび他の高機能PDDを有する人たちの社会適応や就労状況などの改善が可能となっていくものと思われる。

文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
- 2) Asperger H: Die "Autistischen Psychopathen im Kindesalter. Arch Psychiatr Nervenkr 117: 76-136, 1944.
- 3) Bankier B, Lenz G, Gutierrez K et al: A case of Asperger's syndrome first diagnosed in adulthood. Psychopathology 32: 43-46, 1999.
- 4) Baron-Cohen S: An assessment of violence in a young man with Asperger's syndrome. J Child Psychol Psychiatry 29: 351- 360, 1988.
- 5) Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R et al: The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. J Autism Dev Disord 31: 5-17, 2001.
- 6) Barry TD, Klinger LG, Lee JM et al: Examining the effectiveness of an outpatient clinic-based social skills group for high-functioning children

- with autism. *J Autism Dev Disord* 33: 685-701, 2003.
- 7) Berthier ML, Bayes A, Tolosa ES: Magnetic resonance imaging in patients with concurrent Tourette's disorder and Asperger's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32: 633-639, 1993.
- 8) Bowler DM: "Theory of mind" in Asperger's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 33: 877-893, 1992.
- 9) Burgoine E, Wing L: Identical triplets with Asperger's syndrome. *Br J Psychiatry* 143: 261-265, 1983.
- 10) Chakrabarti S, Fombonne E: Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 285: 3093-3099, 2001.
- 11) Chen PS, Chen SJ, Yang YK et al: Asperger's disorder: A case report of repeated stealing and the collecting behaviours of an adolescent patient. *Acta Psychiatr Scand* 107: 73-76, 2003.
- 12) Cooper SA, Mohamed WN, Collacott RA: Possible Asperger's syndrome in a mentally handicapped transvestite offender. *J Intellect Disabil Res* 37: 189-194, 1993.
- 13) DeLong GR, Dwyer JT: Correlation of family history with specific autistic subgroups: Asperger's syndrome and bipolar affective disease. *J Autism Dev Disord* 18: 593-600, 1988.
- 14) Ehlers S, Gillberg C: The epidemiology of Asperger syndrome: A total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 34: 1327-1350, 1993.
- 15) Ehlers S, Gillberg C, Wing L: A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *J Autism Dev Disord* 29: 129-141, 1999.
- 16) Engstrom I, Ekstrom L, Emilsson B: Psychosocial functioning in a group of Swedish adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Autism* 7: 99-110, 2003.
- 17) Everall IP, LeCouteur A: Firesetting in an adolescent boy with Asperger's syndrome. *Br J Psychiatry* 157: 284-287, 1990.
- 18) Fitzgerald M: Did Ludwig Wittgenstein have Asperger's syndrome? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9: 61-65, 2000.
- 19) 藤川英昭, 小林隆児, 古賀靖彦他: 大学入学後に精神病的破綻をきたし, 抑うつ, 自殺企図を示した19歳の Asperger 症候群の1例. *児精医誌* 28: 217-225, 1987.
- 20) Ghaziuddin M, Tsai L, Ghaziuddin N: Violence in Asperger syndrome, A critique. *J Autism Dev Disord* 21: 349-354, 1991.
- 21) Ghaziuddin M, Weidmer-Mikhail E, Ghaziuddin N: Comorbidity of Asperger syndrome: A preliminary report. *J Intellect Disabil Res* 42 (Pt 4): 279-283, 1998.
- 22) Gilchrist A, Green J, Cox A et al: Development and current functioning in adolescents with Asperger syndrome: A comparative study. *J Child Psychol Psychiatry* 42: 227-240, 2001.
- 23) Gillberg C: Asperger's syndrome and recurrent psychosis: A case study. *J Autism Dev Disord* 15: 389-397, 1985.
- 24) Green J, Gilchrist A, Burton D et al: Social and psychiatric functioning in adolescents with Asperger syndrome compared with conduct disorder. *J Autism Dev Disord* 30: 279-93, 2000.
- 25) Harada Y, Satoh Y, Sakuma A et al: Behavioral and developmental disorders among conduct disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 56: 621-625, 2002.
- 26) 舩松克代, 遠藤淑美, 福田正人他: SST が有効であったアスペルガー症候群の一例. *精神科治療学* 13: 897-906, 1998.
- 27) Hippler K, Klicpera C: A retrospective analysis of the clinical case records of 'autistic psychopaths' diagnosed by Hans Asperger and his team at the University Children's Hospital, Vienna. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358: 291-301, 2003.
- 28) Howlin P: Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 33: 3-13, 2003.
- 29) 石井雄吉, 相田葉子, 細岡英俊他: 青年期 Asperger 症候群 (AS) 患者のデイケアにおける行

- 動療法（神経心理学的治療訓練）の試み．精神科治療学 10: 35-42, 1995.
- 31) 石島路子, 蓑和巖, 柴谷利一他: アスペルガー症候群と診断された一卵性双生児一致例での詳細な比較検討．臨床精神医学 32:1365-1375, 2003.
 - 32) Kanner L: Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2: 217-250, 1943.
 - 33) 加藤大慈, 石田多嘉子, 山田芳輝: 異性装を好んだアスペルガー障害の一例．精神科治療学 17: 1541-1546, 2002.
 - 34) Kerbeshian J, Burd L: Asperger's syndrome and Tourette syndrome: The case of the pinball wizard. *Br J Psychiatry* 148: 731-736, 1986.
 - 35) Kohn Y, Fahum T, Ratzoni G et al: Aggression and sexual offense in Asperger's syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 35: 293-299, 1998.
 - 36) 栗田広: 児童精神医学における診断の意味—幼児自閉症の概念を巡って．土居健郎, 藤縄昭 編: 精神医学における診断の意味, 東京大学出版会, 東京, pp.109-132, 1983.
 - 37) 栗田広, 長田洋和, 小山智典他: 自閉性スペクトル指数日本版 (AQ-J) の信頼性と妥当性．臨床精神医学 32: 1235-1240, 2003.
 - 38) 栗田広, 長田洋和, 小山智典 他: 自閉性スペクトル指数日本版 (AQ-J) のアスペルガー障害に対するカットオフ．臨床精神医学 33: 209-214, 2004.
 - 39) Littlejohns CS, Clarke DJ, Corbett JA: Tourette-like disorder in Asperger's syndrome. *Br J Psychiatry* 156: 430-433, 1990.
 - 40) Lotter V: Follow-up studies. In Rutter M, Schopler E: *Autism: A Reappraisal of Concepts and Treatment*, Plenum Press, New York, pp.475-495, 1978.
 - 41) Mawson D, Grounds A, Tantam D: Violence and Asperger's syndrome: A case study. *Br J Psychiatry* 147: 566-569, 1985.
 - 42) McKenna K, Gordon CT, Lenane M et al: Looking for childhood-onset schizophrenia: The first 71 cases screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 636-644, 1994.
 - 43) Miller JN, Ozonoff S: Did Asperger's cases have Asperger disorder? A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 38: 247-251, 1997.
 - 44) Milton J, Duggan C, Latham A et al: Case history of co-morbid Asperger's syndrome and paraphilic behaviour. *Med Sci Law* 42: 237-244, 2002.
 - 45) 野村俊明: 突発的に暴力犯罪を行ったアスペルガー障害と考えられる一例．犯罪学雑誌 67: 56-62, 2001.
 - 46) 大植正俊: 自閉的精神病質児 (Die autistische Psychopathie nach Asperger, H.) の追跡研究．児童精神医学とその近接領域 18: 141-155, 1977.
 - 47) Ozonoff S, Miller JN: Teaching theory of mind: A new approach to social skills training for individuals with autism. *J Autism Dev Disord* 25: 415-433, 1995.
 - 48) Raja M, Azzoni A: Asperger's disorder in the emergency psychiatric setting. *Gen Hosp Psychiatry* 23: 285-293, 2001.
 - 49) Reaven J, Hepburn S: Cognitive-behavioral treatment of obsessive-compulsive disorder in a child with Asperger syndrome: A case report. *Autism* 7: 145-164, 2003.
 - 50) Ringman JM, Jankovic J: Occurrence of tics in Asperger's syndrome and autistic disorder. *J Child Neurol* 15: 394-400, 2000.
 - 51) Ruberman L: Psychotherapy of children with pervasive developmental disorders. *Am J Psychother* 56: 262-273, 2002.
 - 52) Scragg P, Shah A: Prevalence of Asperger's syndrome in a secure hospital. *Br J Psychiatry* 165: 679-682, 1994.
 - 53) Silva JA, Ferrari MM, Leong GB: The case of Jeffrey Dahmer: Sexual serial homicide from a neuropsychiatric developmental perspective. *J Forensic Sci* 47: 1347-1359, 2002.
 - 54) Siponmaa L, Kristiansson M, Jonson C et al: Juvenile and young adult mentally disordered offenders: the role of child neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Psychiatry Law* 29: 420-426, 2001.
 - 55) Sponheim E, Skjeldal O: Autism and related disorders: Epidemiological findings in a

- Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *J Autism Dev Disord* 28: 217-227, 1998.
- 56) 杉浦明夫, 河田晃, 岡田敦: 自閉性精神病質と思われる一症例について. *矯正医学* 37: 12, 1988.
- 57) 杉山登志郎, 高橋脩, 石井卓: 自閉症の就労を巡る臨床的研究. *児精医誌* 37: 241-253, 1996.
- 58) Szatmari P, Bartolucci G, Finlayson A et al: A vote for Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord* 16: 515-517, 1986.
- 59) Szatmari P, Bartolucci G, Bremner R et al: A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Autism Dev Disord* 19: 213-225, 1989.
- 60) Szatmari P, Bartolucci G, Bremner R: Asperger's syndrome and autism: Comparison of early history and outcome. *Dev Med Child Neurol* 31: 709-720, 1989.
- 61) Szatmari P, Bryson SE, Boyle MH et al: Predictors of outcome among high functioning children with autism and Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 44: 520-528, 2003.
- 62) Tantam D: Lifelong eccentricity and social isolation: II. Asperger's syndrome or schizoid personality disorder? *Br J Psychiatry* 153: 783-791, 1988.
- 63) 十一元三, 崎濱盛三: アスペルガー障害の司法事例: 性非行の形式と動因の分析. *精神神経学雑誌* 104: 561-584, 2002.
- 64) Van Krevelen DA: Early infantile autism and autistic psychopathy. *J Autism Childh Schizophr* 1: 82-86, 1971.
- 65) Venter A, Lord C, Schopler E: A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Child Psychol Psychiatry* 33: 489-507, 1992.
- 66) Wing L: Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychol Med* 11: 115-129, 1981.
- 67) Wolff S, Townshend R, McGuire RJ et al: "Schizoid" personality in childhood and adult life: II. Adult adjustment and the continuity with schizotypal personality disorder. *Br J Psychiatry* 159: 620-629, 1991.
- 68) Wolff S, McGuire RJ: "Schizoid" personality in girls: What are the links with Asperger's syndrome? *J Child Psychol Psychiatry* 36: 793-817, 1995.
- 69) World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research, World Health Organization, Geneva, 1993.
- 70) 山田信, 納富恵子, 黒木秀俊他: 強迫症状を呈したアスペルガー症候群成人例に対する箱庭療法の試み. *臨床精神医学* 31: 1215-1222, 2002.

【特集 発達障害の今日的環境】

学習障害の評価診断の問題点とハビリテーション

From the Estimation and the Diagnosis to the Habilitation Method of Learning Disorder

宇野 彰¹⁾²⁾ 金子 真人¹⁾ 春原 則子¹⁾
 粟屋 徳子¹⁾ 酒井 厚¹⁾ 伊達 健司¹⁾
 Akira Uno Masato Kaneko Noriko Haruhara
 Noriko Awaya Atsushi Sakai and Kenji Date

1. はじめに

発達障害の中でも高機能自閉症やアスペルガー症候群、AD/HDそして学習障害は、WHOのICD-10や、アメリカ精神医学会のDSM-IVにおいてもそれぞれ異なる障害と定義されている。しかし、日本ではその定義を採用せずに、自閉症と学習障害とを区別しなかったり⁴⁾、学習障害は自閉症やAD/HDに合併するものであるとする考え方⁶⁾などがある。それぞれの専門家が偏った経験にのみ基づいている経験主義的な側面や、近年になって定義が少しずつ変更されたことにより対応しきれない専門家がいることなどが、国際的な定義に沿えない原因の一つと思われる。しかし、専門家にとっては倫理に関わる問題であり、障害児の保護者にとっては混乱させられる問題であることはいまでもない。さらに、この3種類の障害は日本では軽度発達障害と呼ばれているが、どの点が軽度であるのかが社会に伝わっていないための混乱もある。ちなみに軽度発達障害に対応する英語名はない。

高機能自閉症やアスペルガー症候群、AD/HDそして学習障害については障害の性質や構造が異なるだけ

でなく、有効な対応方法が異なる。自閉症に関しては応用行動分析の立場からの単一症例実験計画法に基づいた効果検討の報告がある¹⁾²⁾。AD/HDについては薬物使用の効用について部分的にはあるが確認されており、ペアレントトレーニングと呼ばれる対応方法の学習が行動の変化に及ぼす影響についても現在検討中である⁵⁾。学習障害の中でも読み書きに関する障害については、特殊なトレーニング方法によってひらがな、カタカナの読み書きが短時間で習得できることも報告されている³⁾⁷⁾。このように、有効な対応方法が異なるということは逆に障害が異なるということを示していると思われる。

障害に関する評価診断の混乱は、最近では高機能自閉症やアスペルガー症候群、AD/HDに関してよりも学習障害に関して多いように思われる。高機能自閉症やアスペルガー症候群、AD/HDは、定量的な分析よりも生育歴や行動上の問題が評価診断の中心であるのに対して、学習障害の評価診断のためには学習到達度、認知能力双方の客観的な情報が必要であるという違いがあるためである。用語の問題は必しも今日の問題というわけではなく古くから言及されている問題であるが、定義が明確である以上、評価診断も定義に従うべきであろう。

本研究では教育機関、福祉機関および医療機関から学習障害(LD)として紹介されてきた症例に関して、評価診断条件を含む紹介理由、症状などを調査し、学習障害の今後の評価診断の方向性について言及する。次に、学習障害の障害特徴をふまえたハビリテーションの考え方について考察する。

2. 方法

1) 対象(表1)

国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部治療研究室に学習障害疑いもしくは学習障害と

¹⁾ 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部治療研究室

Therapeutic Division, Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

〒272-0827 千葉県市川市国府台1-7-3

1-7-3 Kohnodai, Ichikawa, Chiba, 272-0827, Japan

²⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科(平成16年度3月31日～)

Graduate School of Comprehensive Sciences, University of Tsukuba

〒305-8572 茨城県つくば市天王台1-1-1

1-1-1, Tennohdai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8572, Japan

(別刷請求先: 宇野 彰)

して紹介があった36名である。紹介元は教育機関（公立の教育センター、言葉の教室、情緒障害学級、民間の発達障害支援施設）、福祉機関（児童相談所）、医療機関（大学病院、国立病院、公立の療育センターなど）である。

2) 調査項目

- (1) 学習障害または学習障害疑いと評価診断された理由について、紹介状と電話による情報収集により調査した。
- (2) それぞれの症例につき学習到達度検査と認知検査を実施した。可能な児童には^{99m}Tc-HMPAOもしくはECDを用い、パトラック法(Matsudaら1992,1993)にて局所脳血流量(rCBF)を測定した。学習到達度検査は「小学生の読み書き計算標準到達度検査(2004)」から、仮名1文字の音読と書字、ひらがな、カタカナ、漢字単語の音読と書字および加減算10問、「標準抽象語理解力検査(2003)」を語彙力の指標として使用した。認知検査として、WISC-III、K-ABC、SLTAおよび音韻情報処理過程と視覚情報処理過程の検査を実施した。音韻情報処理過程の検査は音韻認識(phonological awareness)課題、音韻想起課題、聴覚記憶課題である。音韻認識課題は、(大石1997)を参考に1)3モーラ語10語と4モーラ語10語での語中、語尾に位置するモーラの抽出課題の合計20課題と、2)3モーラ語10語と4モーラ語10語の復唱と逆唱を用い、音韻想起課題としては1)SLTAの呼称20課題と2)一分間での動物の語の列挙、「あ」、「か」および「た」ではじまるword-fluency課題を用い、聴覚性言語記憶課題としてReyのAVLT(Rey's Auditory Verbal Learning test)を

使用した。視覚情報処理過程の検査は視覚認知課題と視覚記憶課題であり、視覚認知課題としてMMFT(Matching Familiar Figure Test)を、視覚記憶課題としてはRCFT(Reyの複雑図形課題:Rey's Complex Figure Test)を用いた。RCFTに関しては、発達性協調運動障害による得点低下を除外し、視覚的記憶力をより厳密に抽出するために、通常得点法に加えて、(直後再生/模写、30分後再生/模写)×100点の得点方法も採用した。

3. 結果(表1, 2)

- 1) 診断理由: 紹介状の記載の中では、患者の訴え、学校での様子、母親の観察以外の理由はなかった。
- 2) 精神遅滞との関連: 学習障害または学習障害疑いで受診した36名中、VIQ、PIQともに70以下の精神遅滞児は2名、PIQとVIQのどちらか高いほうのIQが80~90で、もう一方が70以下の症例が2名であった。これら4名は下記の学習到達度検査、認知機能検査双方で得点が健常平均の-2標準偏差(SD)に到達していなかった。
- 3) 自閉症、AD/HDとの関連: 自閉症と診断されていた症例は6名で、そのうち3名は精神遅滞もしくは境界領域の知能であった。残りの3名は言語性のIQが動作性のIQに比べて有意($p<0.01$)に得点が低かった。また、アスペルガー症候群が1名であった。AD/HD例は3名であった。
- 4) 学習到達度との関連: 学習障害の中でも計算または算数障害疑いと指摘された児童は36名中2名であった。計算力に関する検査では、少なくとも加減算には全例問題が見られなかった。音読では、ひらがなで2名、カタカナで8名、漢字に関して

表1 学習障害または学習障害疑いで紹介された児童の内訳

		精神遅滞	自閉症	アスペルガー	AD/HD	学習障害
全般的知能	正常	0	3	1	3	22
	境界領域	2	2	0	0	0
	知的低下	2	1	0	0	0

n=36

ここでの学習障害とは、WHOや精神医学会、米国教育省、日本の文部科学省の定義の最小公倍数とした。すなわち、全般的知能が正常で認知機能障害が背景に認められる読み、聞き、話す、聞く、計算、推理する、に関する特異的障害である。

表2 紹介された児童の学習到達度と認知機能

	音読力低下			書字力低下			音声言語の発達の遅れ
	ひらがな	カタカナ	漢字	ひらがな	カタカナ	漢字	
学習到達度の低下 < -2SD	2	8	19	3	18	29	8
認知機能障害	2	8	19	3	18	26	8

各項目の数字は、述べ人数を示す。学習到達度の低さは、「小学生の読み書き計算到達度検査」(2004)に従った。認知機能障害については、聴覚情報処理過程と視覚情報処理過程双方に障害を認めたものを合わせて数えた。

は19名が同年齢の健常児童の-2SDに満たない成績を示した。書字で同年齢健常平均の-2SDに満たなかったのは、ひらがな3名、カタカナ18名、漢字29名であった。標準抽象語理解力検査では8名が健常平均の-2SDに満たなかった。読み書きのいずれかの項目で-2SD以下の得点を示した児童は32名中29名であり、そのうち7名が標準抽象語理解力検査で-2SD以下の得点を示していた。

- 5) 認知機能との関連：読み書きの学習到達度が健常平均の-2SDに満たなかった児童29名中26名に、視覚情報処理過程もしくは音韻情報処理を含む聴覚情報処理過程の障害を認めた。アスペルガー症候群を示した1例は、学習の遅れが認められるものの学習面に関する認知能力には障害を示さなかった。算数障害を疑われた2名に関しては、認知能力には異常は認められなかった。この2名は、後日家庭教師の指導によって次学期からは算数のテストで高得点を取るようになった。1名については担任教師が急に高得点をとるようになったことに驚き「こんな児童ははじめて」と発言していたとのことである。

4. 考 察

1) 学習障害の診断評価について

医療機関からLD疑いで紹介されてきた児童のうち、LDではないと評価診断された児童は、「非言語性LD」と表現されていた症例や自閉症例で知的障害が中心の症例であった。

学習障害の定義は、教育界、医学界ともに以下のように明確である。すなわち、WHOのICD-10やアメリカ精神医学会のDSM-IVなどの医学界のLearning Disorderの定義では、発達障害に分類され、読み、書き、計算に関する特異的障害とその組み合わせの障害のことである。一方、全米LD協議会や日本の文部科学省などの教育界で

は、Learning Disabilityと表現し、医学界の定義に加えて、全般的知能が正常で、推論する、話す、聞く、の特異的障害を指す。従って、学習障害は、高次脳機能障害の一つと考えることができる。しかし、本邦では、社会性LDや非言語性LDなる用語を聞くことはいまだにまれではない。

非言語性LDや社会性LDという用語は、上述の定義に入っていないばかりか、その意味が曖昧であったり他の障害との明確な区別が困難である。たとえば、言語性知能は正常で動作性知能成績が低いために非言語性LDと呼ばれる例では、視覚性情報処理過程の何らかの障害が原因となって読み書き障害が出現する可能性が高い。読み書きは言語(話す、聞く、読む、書く)の一部であることはいままでもないのに、非言語性LDと呼んでしまっては矛盾が生ずる。また、人の気持ちを推測することが困難であるため社会性LDもしくは非言語性LDと呼ぶ場合、アスペルガー症候群や高機能自閉症との関連や区別(鑑別)については十分に検討されていない。しかも、日本ではまだLDと自閉症は連続的である、または区別しない方が良いとする考え方⁶⁾や、自閉症の症例を学習障害として講演する発表などがある。したがって、LDの定義が診断する側にとって明確でなかったことが、診断が困難であった理由の一つにあげられる。

次に、LDと診断されてきたが軽度の知的障害であった例については、問診だけでは障害を同定することができず、客観的な心理検査が必要というLDの特徴が背景にあると思われる。AD/HDが認められる場合には活動的であり、知的障害者にみられる緩慢さが認められないが、どの種類の知能検査にても得点が低い場合、行動観察だけでは知的障害とは同定できないこともしばしばある。客観的な心理検査での評価が重要と考える。

また、計算障害と診断されてきたが加減算や認知機能には問題がなかった児童2名は、障害についてはほとんど知らないと思われる家庭教師についた結果、算数のテストで高得点を取れるようになったという。算数は積み重ねが重要な教科の一つであるが、何らかの事情でそうできなかった部分が補完された可能性がある。一般的な手法で学習できたこの2名は、認知能力も正常であったことから学習障害ではないと思われるが、評価診断の際には学習到達度検査としての計算や認知機能の把握が重要であることを示唆する結果と思われた。

2) ハビリテーションの考え方

- (1) 機能的訓練に関して：通常の方法での学習の効率が著しく低い児童が学習障害児である。したがって通常の方法で練習量を増やしたり、努力が足りないと精神的に要求することは、学習障害児の心をさらに傷つけ、読み書きや言語理解力というスキルに関する機能障害だけでなく、人間全体の自信をも失わせることにつながるのを避けたことの一つと思われる。効果が検証されていない練習方法も慎重に扱うべきであろう。たとえば、仮名が困難な児童には漢字を練習してもらおうと良いとすすめる専門家がいるが、漢字の読み書きが出来て仮名が出来ないという症例はまだ報告されたことがない。また、CD化された漢字練習方法が発売されているが、楽しく練習できるように工夫されてはいるが方法自体は通常のものである。通常の方法で学習ができるのであれば、障害ではない。効果が立証されていない薬物を使用しないのと同様に、evidence based practice を機能的訓練にも適用すべきであろう。ただ保護者の訴えを聴くだけでなく、障害に対応できる専門家に責任を持って紹介することも必要である。認知能力を詳細に調べ、効率の良い機能的訓練方法を適用することが重要であると思われる。
- (2) ハビリテーションチームに関して：専門家にかかるのが遅くなるほど心理的な問題が大きくなる可能性がある。全般的な知能は正常なため学習が進まない自分の状態を把握することが出来、自己評価が低くなるからである。学習障害は、読み、書きの障害など言語障害の一部と解釈することが可能な障害が多いことから、機能的訓練

の専門家にもっとも近い存在は言語聴覚士であると思われる。機能訓練の専門家への紹介と並行して心理的問題に対応できる児童精神科医や臨床心理士とのチームアプローチをおすすめしたい。

- (3) 医療と教育の連携：学習障害の学習到達度とは学業のことである。教育現場が障害構造を把握すること、何が障害されている機能なのか、何が正常な機能なのかを把握することが学習障害児の教育方法に直接連結する知識である。教育現場との連携は、心理的問題への対応も含めて医療側が行うハビリテーションの一つと考える。

文 献

- 1) Bauminger N: The facilitation of social-emotional understanding and social interaction in high-functioning children with autism: Intervention outcomes. *J Autism Dev Disord* 32: 283-298, 2002.
- 2) 今井義人, 中野良顕: 社会的スキルの般化方略としての機会利用型指導法と生活環境に基づく介入: 軽度障害児に対する社会的スキル訓練のメタ分析展望の検討から. *上智大学心理学年報* 26: 5-19, 2002.
- 3) 金子真人, 宇野彰, 春原則子他: 仮名と漢字に特異的な読み書き障害を呈した学習障害児の仮名書字訓練. *音声言語医学* 39: 274-278, 1998.
- 4) 河島淳子: 学習障害の治療の試み. *脳と発達 Suppl* 33: 339, 2001.
- 5) 上林靖子, 斎藤万比古, 北道子: 注意欠陥/多動性障害 -AD/HD- の診断・治療ガイドライン. *じほう*, 東京, 2003.
- 6) 佐々木正美: LD 児の心の問題 - 青年期を中心として -. *千葉県 LD 児・者親の会「コスモ」* 48: 5-6, 2003.
- 7) 宇野彰, 金子真人, 春原則子: 学習障害児に対するバイパス法の開発 - 機能障害に関するデータに基づいた治療教育 -. *発達障害研究* 24: 348-356, 2003.

【特集 発達障害の今日的環境】

発達障害のモデル動物研究の現状と展望

Update on model animals of developmental disorder

成田 正明¹⁾ 成田 奈緒子¹⁾
Masaaki Narita Naoko Narita

はじめに

発達障害は表現型（症候）では精神遅滞、注意欠陥多動性障害、広汎性発達障害、学習障害に分類できる。発達障害に限らず疾患病態の正確な把握と治療法の模索には基礎研究、特にモデル動物の作成が欠かせない。一般的にモデル動物の作成には、遺伝子改変法、自然発症モデルの樹立、薬剤投与や物理的手段による標的破壊など様々な手法が考えられるが、モデル動物作成のためには対象となる疾患の原因が遺伝子であれ環境因子であれ明確になっていることが肝要である。しかるに発達障害とひとまとめにしてもその原因は非常に多岐にわたっているため、十把一絡げに「これが発達障害のモデル動物」というのはあり得ないことになる。本稿では発達障害モデル動物の中でも、著者らがこれまで手がけてきた「自閉症モデル動物」を中心にその他の発達障害モデル動物研究の現状について概説したい。

自閉症

自閉症についての一般的な総説については本稿では省略する。自閉症の病因については未だはっきり分っていないが、いわゆる「心因論」は否定され、脳の生物学異常、すなわち様々な生物学的要因（遺伝的因子、胎内感染、薬剤など）によって引き起こされるとされている。これらのなかには、胎内感染、後に述べる妊婦のサリドマイドやバルプロ酸、アルコール服用など妊娠早期に胎児に影響を及ぼすものも多い。血中

セロトニン値上昇（一部患者）³⁾や選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の奏功（一部患者）¹⁷⁾など、神経伝達物質セロトニン系の異常の関与が示唆されてきたが詳細は不明のままである。双生児研究⁴⁾や家族内での高い集積率¹⁰⁾より、自閉症発症には遺伝的因子の関与が示唆されてはいるが、遺伝形式は不明である。責任遺伝子としては第15染色体長腕、第7染色体長腕などの報告がある⁴⁾。最近私たちは米国のNelsonらの報告²⁴⁾を参考に、自閉症患者で血清BDNF(brain-derived neurotrophic factor 脳由来神経栄養因子)値が高値を示すことを報告¹⁸⁾し、血清BDNF値測定が自閉症診断に有用であることを明らかにした。このように自閉症の病態病因はいまもってその全貌があきらかになったとは言えず、以上どれひとつとっても明白なものはなく、そのため遺伝子ノックアウト法やセロトニン神経破壊をもってしての従来の自閉症モデル動物作成には無理があった。一方、自閉症の頻度は以前は1万人当たり4~5人と考えられていたが、最近では1万人に20~30人とされ¹⁰⁾、これは概念の変遷、診断技術の向上などにもよるが、それだけでは説明が付きにくい増加である。これは近年の妊婦が受ける環境の悪化（環境ホルモンなど）、薬剤、アルコール、ストレスなどと関連しているのかもしれない。

自閉症モデル動物

著者らはサリドマイド薬害被害者に自閉症患者が多数発生したことに着目し、ヒトで発生したサリドマイド胎内暴露による自閉症発症の過程を妊娠ラットでできる限り忠実に再現した。この方法を用いれば前に述べた自閉症の原因（複数かも知れない）が解明されるのを待つことなく自閉症モデル動物が作成でき、そのモデル動物解析を通じて自閉症の本態に迫ることができることになる。自閉症スペクトラムは広いため、もちろんこの方法で作成した自閉症モデル動物がヒトに発症している全ての自閉症と同一の発症病態を呈して

¹⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科基礎医学系
Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba
〒305-8572 茨城県つくば市天王台1-1-1
1-1-1, Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8572, Japan
(別刷請求先: 成田正明)

いるとは考えられず、また言うまでもなくヒトとラットの種の違いも十分考慮しなければならないが、本方法で作成した自閉症モデルラットを詳細に解析することでヒト自閉症の病態解明、治療法模索につながり得る可能性は十分期待できる点で、「モデル動物」としての役割を持ち得る。以下サリドマイドを用いた自閉症モデル動物について述べる。

サリドマイド薬害

サリドマイドは1957年10月、旧西ドイツで発売された催眠薬である。当初は「安全な」薬として妊婦を含め広く用いられ、まもなく日本でも製造が始まった。ところが妊娠初期の妊婦が内服すると児に短肢症などの障害がでることがわかり回収され、悪魔の薬として市場に出回することは一旦なくなった。しかしその後サリドマイドは多発性骨髄腫をはじめ癌、自己免疫疾患の治療薬として有効である報告が出てから世界的に使われ始めている。わが国でも厚生労働省の認可外であるにもかかわらず、個人輸入で大量にサリドマイドが外国から国内に持ち込まれ使用されていることは社会問題となっている。母親が妊娠中にサリドマイドを内服して発病した被害者の数は、1960年代後半までに認定されたもので本邦で309名、全世界では数千名にのぼる¹⁴⁾。サリドマイド薬害の症状は短肢症がよく知られているが、特に本邦ではあまり知られていない合併症に「自閉症」がある。

サリドマイド自閉症

各国のサリドマイド薬害の被害者数は文献によってその正確な数は異なるが、ドイツが最も多く3049例で、次いで日本の309例と続く。スウェーデンではおよそ150人の児が罹患、このうち約3分の一が乳児早期に重度奇形で死亡したとされており、およそ100人が現在まで生存しているとされる。Strömmlandらによれば、この約100人のうち5人が“learning disorder”を認め、うち4人はIQ 70以下で、スウェーデン版DSM-III-R、Childhood Autism Rating Scale (CARS)、及びICD-10によりこの4人は自閉症またはautistic disorderの診断基準を満たしていたという²⁹⁾。興味深いことにこれらの4人のうち3人はサリドマイド胎芽病でよくみられる四肢の奇形は伴っておらず、一方全例に外耳奇形・難聴を伴っていた。発生学的タイムテ

ブルで四肢、耳の形成時期を注意深く見ると、これら4人は受胎20-24日目に経胎盤的にサリドマイドに暴露されたことになる。そこでStrömmlandら²⁹⁾は母集団数を受胎20-24日目暴露群に限定して調べなおしてみた。すると母集団数は15となり、15例のうち4例という高率に自閉症を発症したことがわかった。上述のごとく通常の自閉症発症頻度が2-3人/1000人程度とすると(当時はもっと低かった時代であるが)、受胎20-24日に経胎盤的にサリドマイドに暴露されると通常に比し、相当高率に自閉症を発症することになる。即ち受胎20-24日頃における脳神経系の発生発達のメカニズムが詳細に解明できれば自閉症発症のメカニズムが解明できる可能性がある。

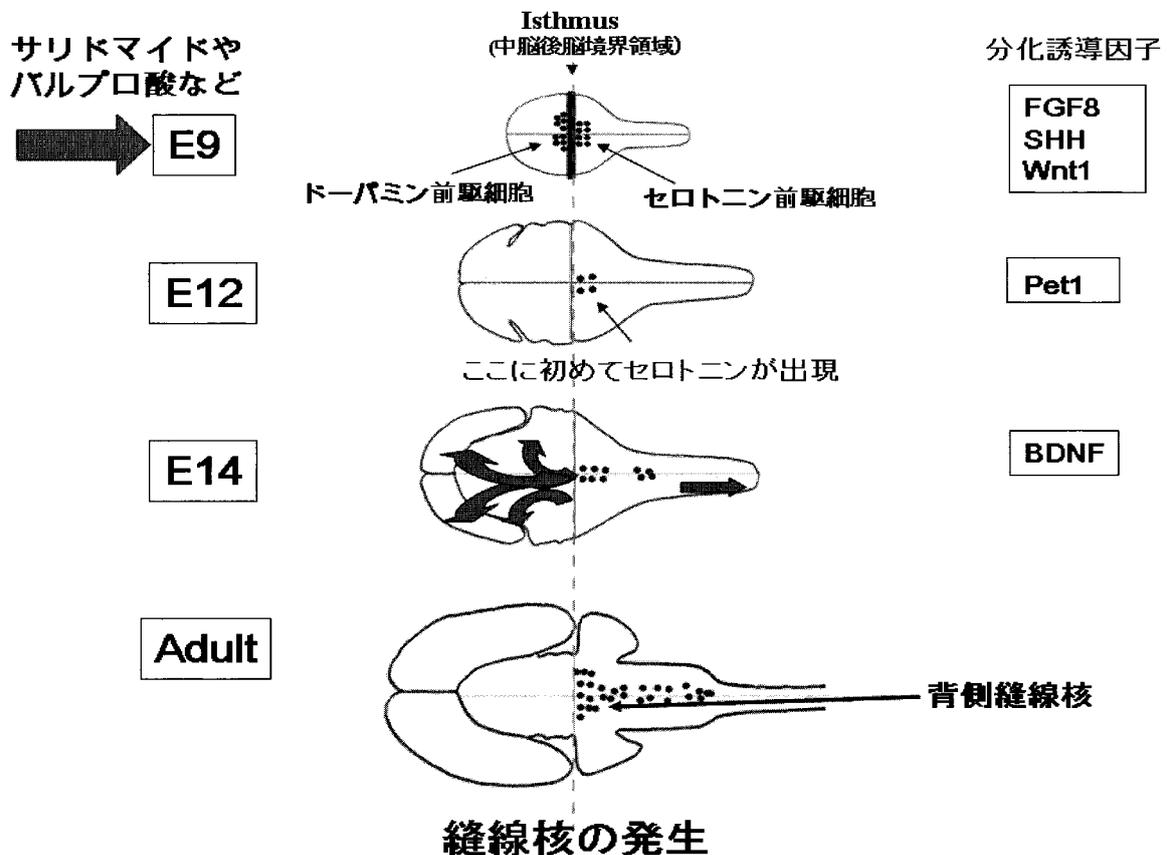
サリドマイドを用いた自閉症モデル動物

そこで私たちは以上に述べたヒトで起こった疫学的事実を、動物を用いてできるだけ忠実に再現して試みた。即ち、様々な妊娠日齢の妊娠ラットを準備する。それら妊娠ラットに5%アラビアゴムに懸濁したサリドマイド500mg/kgを無麻酔下でゴム製カテーテルを用いた1回強制経口投与を行なった。そのまま妊娠を継続させ、その後出生した仔を生化学的、形態学的、行動学的にと様々な観点から解析した。自閉症発症に神経伝達物質セロトニン系の異常の関与については未だ論議の分かれるところであるが、自閉症病態を探るための数少ないバイオマーカーのひとつではある。そこでまず上述の方法で作成した仔ラットでの、セロトニンをはじめとするモノアミンの濃度を測定した。すると妊娠9日目にサリドマイドを投与した群にのみ、海馬セロトニン濃度及び、前頭葉皮質でのドーパミン濃度の有意な上昇がみられた。さらに興味深いことにこのラットでは血中セロトニン値も正常に比して有意に上昇していた。血中セロトニン値の上昇はヒト自閉症患者においても1/3程度見られる所見であり興味深い。ラットの妊娠9日目はヒトでは受精後20-24日目に当たり、妊婦のサリドマイド服用でもっとも多く自閉症児が生まれたとされる時期に一致する。全く同様の所見は、やはり妊娠早期に服用すると児に自閉症発症が報告されている³⁰⁾抗てんかん薬バルプロ酸ナトリウムを用いた実験でも得られた。我々はこの妊娠9日目にサリドマイドまたはバルプロ酸を投与して得られた仔ラットを“自閉症モデルラット”として報告した¹⁹⁾²¹⁾²³⁾。

自閉症モデルラットにおける形態学的異常

ヒト自閉症ではさまざまな病理所見が報告されているが、自閉症に特異的な所見、病態解明に密接に結びつくような所見はほとんどみつかっていない。前述のごとく本モデルラットで脳及び血中セロトニン異常をみとめたため、形態学検索を行なうにあたってまずセロトニン神経系に焦点を当てた。即ちセロトニン神経の起始核である縫線核（ここでは背側縫線核）の発達の異常の有無を調べるため、縫線核のセロトニン陽性細胞数を、自閉症モデルラットとコントロールラットとで調べた。背側縫線核は頭尾方向に細長い構造を持つ。背側縫線核の中央付近では両ラットで差はほとんど見られなかったが、吻側尾側では大きな差があった。即ち正常コントロールでは縫線核セロトニン陽性細胞は吻側では多く尾側に向かうにつれ少なくなるのに対し、サリドマイド投与、バルプロ酸投与いずれの方法によって作成した自閉症モデルラットでは、正常コントロールとは反対に、尾側にむかうにつれて増多していた。この所見を神経発生学的見地から解釈すると以下のようなになる²⁹⁾ (図)。

セロトニン神経系は、ドーパミン神経系と並んで、もっとも初期に発生を始める神経系のひとつである。その幹細胞は、ラットにおける胎生 (E)9に、ラット中脳と後脳の境界領域 (isthmus) にすでに存在することが知られている。この細胞は、この isthmus 付近にこの時期発現している転写因子 Sonic Hedgehog や成長因子 Fibroblast growth factor (FGF)8などの分化誘導因子の影響により、ドーパミン、あるいは5-HT 神経の前駆細胞へと分化誘導される。これらの因子を受け取った5-HT 神経前駆細胞は遊走を始めることが知られており、その後、5-HT 神経前駆細胞は分裂しながら正中線から外側や背側方向に遊走をはじめ、ラットでは E12に初めて5-HT 陽性細胞が吻側のクラスターで確認され、続いて E14には尾側のクラスターが確認される。これらの細胞は E15前後までに最終的な位置まで移動して分裂を止め、成熟ラットでは、中脳から延髄にかけて縫線核を形成する。このように縫線核の発達においては E9-E15が重要であり、なかでも E9という時期はセロトニン前駆細胞が出現するというきわめて重要な時期で、この時期にサリドマイドやバルプロ酸などの薬剤の経胎盤的暴露が縫線核セロトニン神経系の正常な発達に対し不可逆的な悪影響を及ぼす可



能性は十分考えられる。

自閉症モデルラットの行動学的観察

このように私たちの研究室で作成した自閉症モデルラットは、ヒトで起こった疫学的事実を動物実験でできる限り忠実に再現したものであるが、本ラットが“自閉症モデルラット”と言えるためには、ヒトではコミュニケーションの障害を主とするような“社会性の障害”が出ていなければならない。もちろんヒトとラットでは高次脳機能の違いからラットでヒト自閉症とまったく同じ症状が出るとは考えにくい。オープンフィールドテスト、放射状迷路テストなどの行動実験を繰り返し行った結果、本ラットは空間学習能力の低下に加えて、やみくもに動く行動、即ち非探索的行動 (nonexploratory movement) が見られた。これはヒト自閉症にも見られる行動²⁶⁾で興味深い。社会性、相互作用にも本ラットに正常コントロールと比較して変化が見られるか、現在、社会相互作用テストで観察中である。

これまで報告のあった 他の発達障害モデル動物⁴⁾

上述の如く自閉症発症に関連すると思われる様々な候補遺伝子が知られている。しかしながらこれらの遺伝子を改変させた動物を作成したことでヒト自閉症類似の所見が得られたということで知られる報告は、著者の知る限り、見当たらない。しかしながらそのなかでも、体節構造の決定因子であるホメオボックス遺伝子である *Hoxa1* 遺伝子は興味深い。*Hoxa1* 遺伝子は Rodier らによって自閉症発症との関連が示唆された¹¹⁾²⁸⁾。前述のごとくサリドマイド胎芽病では児に高率に自閉症発症が見られたが、これらの人たちは四肢の異常はなく耳の小奇形だけであった²⁸⁾²⁹⁾。これらの解剖学的異常は *Hoxa1* ノックアウトマウスで見られる所見と共通していた⁶⁾¹¹⁾¹⁶⁾²⁸⁾ という。さらに興味深いことに、*Hoxa1* 遺伝子ノックアウトマウスでは上オリブ核、外転神経核、顔面神経核を含む脳幹、即ち第4,5,6 ロンボメアの欠損が認められるが⁶⁾¹⁶⁾、この神経解剖学的異常とほぼ同じ異常がヒト自閉症剖検例でも見られたという²⁷⁾。自閉症を合併したサリドマイド被害者は、四肢の異常はなく耳の小奇形を持つが、このことは妊娠20-24日にサリドマイドに暴露された

ことを示唆するが、*Hoxa1* や *Hoxb1* もこの時期に発現し、神経管の脳幹や後脳への分化に関わっていることから、*Hoxa1*こそ自閉症発症の責任遺伝子ではないかと注目を集め実際に自閉症患者で *Hoxa1* 遺伝子との関連が報告された¹¹⁾ がその後は否定的な報告が相次いでいる⁹⁾¹⁵⁾³⁰⁾。また前述のごとく自閉症発症に神経伝達物質セロトニンの関与が示唆されてきた。セロトニンを調節している物質として受容体やトランスポーターがあり、なかでもセロトニントランスポーターは自閉症発症との関連の報告もある⁸⁾ (その後は多くは否定的報告¹³⁾²⁵⁾)。セロトニントランスポーター遺伝子ノックアウトマウスでは不安が強いとされる¹⁹⁾。

以上は主にヒトで発見された遺伝子異常データをもとに作成した遺伝子改変動物である。自閉症は単一遺伝子疾患というわけではないので、ヒトでの症例で見つかったある遺伝子変異を動物にそのまま当てはめたところでヒト自閉症病態を(種の違いには目をつぶってでも)忠実に反映するモデル動物が出来上がるのは初めから困難であることが予想されるが、実際、以上の遺伝子改変動物からのデータからは自閉症病態解明に直接有用な所見が得られたとは言いがたい。

一方遺伝子改変法以外に、脳標的部位への機械的損傷による方法、薬剤投与などによる「自閉症モデル動物」も見られる⁵⁾¹²⁾³²⁾。他の疾患におけるモデル動物研究でもよくみられることであるが、ここで強調したいことは、自閉症の場合、まずセロトニンありき、でセロトニン主犯説を一人歩きさせ、薬剤などでセロトニン系を破壊することからモデル動物作成にとりかかり、行動異常、神経生化学的異常などがみられた、などの研究があるが、セロトニンが自閉症発症に関与していることさえ定まった見解のない現在、「まずセロトニンありき」の手法は本末転倒といわざるを得ない。ヒト自閉症病態をできるだけ忠実に反映させたモデル動物において解析の途上でセロトニン系の異常が見つかって初めて、自閉症発症とセロトニンとの因果関係が浮上してくるものである。

他の広汎性発達障害のひとつであるレット症候群は Amir ら²⁾ が methyl-CpG binding protein-2 (*Mecp2*) との関連が明らかにしたが、*Mecp2*-ノックアウトマウスではヒトのレット症候群と一部共通する所見⁷⁾が見られたことは興味深い。

注意欠陥/多動性障害モデル動物としては自然発症多動動物を用いた報告がある¹⁾。

結 語

自閉症の原因はサリドマイドやバルプロ酸によるものはもちろんごく一部で、他に膨大な原因因子の存在が推定される。しかしながら私たちの考案した方法で作成した自閉症モデルラットを詳細に解明することによりサリドマイドやバルプロ酸による自閉症の発症機序が明らかにできれば、それを発端として自閉症全体像の解明への道が一気に開けることが期待される。

文 献

- 1) Adriani W, Caprioli A, Granstrem O et al: The spontaneously hypertensive-rat as an animal model of ADHD: evidence for impulsive and non-impulsive subpopulations. *Neurosci and Biobehav Rev* 27: 639-651, 2003.
- 2) Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M et al: Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 23: 185-188, 1999.
- 3) Anderson GM, Horne WC, Chatterjee D et al: The hyperserotonemia of autism. *Ann N Y Acad Sci* 600:331-340, 1990.
- 4) Andres C: Molecular genetics and animal models in autistic disorder. *Brain Res Bull* 57:109-119, 2002.
- 5) Bachevalier J: Brief report: medial temporal lobe and autism: a putative animal model in primates. *J Autism Dev Disord* 26: 217-220, 1996.
- 6) Carpenter EM, Goddard JM, Chisaka O et al: Loss of Hox-A1 (Hox-1.6) function results in the reorganization of the murine hindbrain. *Development* 118: 1063-1075, 1993.
- 7) Chen RZ, Akbarian S, Tudor M et al: Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nat Genet* 27: 327-331, 2001.
- 8) Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C et al: Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 2: 247-250, 1997.
- 9) Devlin B, Bennett P, Cook EH Jr et al: No evidence for linkage of liability to autism to HOXA1 in a sample from the CPEA network. *Am J Med Genet* 114: 667-672, 2002.
- 10) 橋本俊顕: 自閉症(自閉症スペクトラム). 有馬正高, 加我牧子編: 国立精神・神経センター小児神経学講義. 診断と治療社, 東京, pp.220-232, 2003.
- 11) Ingram JL, Stodgell CJ, Hyman SL et al: Discovery of allelic variants of HOXA1 and HOXB1: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. *Teratology* 62: 393-405, 2000.
- 12) Kahne D, Tudorica A, Borella A et al: Behavioral and magnetic resonance spectroscopic studies in the rat hyperserotonemic model of autism. *Physiol Behav* 75: 403-410, 2002.
- 13) Klauck SM, Poustka F, Benner A et al: Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum Mol Genet* 6: 2233-2238, 1997.
- 14) Lenz W: A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 38: 203-215, 1988.
- 15) Li J, Tabor HK, Nguyen L et al: Lack of association between HoxA1 and HoxB1 gene variants and autism in 110 multiplex families. *Am J Med Genet* 114: 24-30, 2002.
- 16) Mark M, Lufkin T, Vonesch JL et al: Two rhombomeres are altered in Hoxa-1 mutant mice. *Development* 119: 319-338, 1993.
- 17) McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ et al: A double blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53:1001-1008, 1996.
- 18) Miyazaki K, Narita N, Sakuta R et al: Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain Dev* 26:292-295, 2004.
- 19) Miyazaki K, Narita N, Narita M: Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: implications for pathogenesis of autism. *Int J Dev Neurosci* in press.
- 20) Murphy DL, Wichems C, Li Q et al: Molecular manipulations as tools for enhancing our understanding of 5-HT neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 20: 246-252, 1999.
- 21) Narita N, Kato M, Tazoe M et al: Increased monoamine concentration in the brain and the

- blood of fetal thalidomide and valproic acid exposed rat ; putative animal models for autism. *Pediatr Res* 52: 576-579, 2002.
- 22) 成田正明, 岡戸信男: セロトニン神経の発達とシナプス形成. *クリニカルニューロサイエンス* 21: 622-625, 2003.
- 23) 成田正明, 成田奈緒子: 自閉症モデル動物. *クリニカルニューロサイエンス* 21:1208, 2003.
- 24) Nelson KB, Grether JK, Croen LA et al: Neuropeptides and Neurotrophins in neonatal blood of bchildren with autism and mental retardation. *Ann Neurol* 49:597-606, 2001.
- 25) Persico AM, Militerni R, Bravaccio C et al: Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples. *Am J Med Genet* 96: 123-127, 2000.
- 26) Pierce K, Courchesne E: Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. *Biol Psychiatry* 49: 655-664, 2001.
- 27) Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B et al: Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol* 370: 247-261, 1996.
- 28) Rodier PM: The early origins of autism. *Sci Am* 282: 56-63, 2000.
- 29) Strömland K, Nordin V, Miller M et al: Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* 36: 351-356, 1994.
- 30) Talebizadeh Z, Bittel DC, Miles JH et al: No association between HOXA1 and HOXB1 genes and autism spectrum disorders (ASD). *J Med Genet* 39: 70, 2002.
- 31) Williams G, King J, Cunningham M et al: Fetal valproate syndrome and autism; additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 43: 202-206, 2001.
- 32) Wolterink G, Daenen LE, Dubbeldam S et al: Early amygdala damage in the rat as a model for neurodevelopmental psychopathological disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 11: 51-59, 2001.

発達障害の遺伝子解析研究

Current research status for the genetic background of developmental disorders

山形 崇倫¹⁾

Takanori Yamagata

I. 発達障害とは

発達障害は、大きく、(1) 知能全般の低下を来す知的障害(精神遅滞; MR)、(2) コミュニケーション障害、言語発達障害や常同性を特徴とする自閉症を中核とする広汎性発達障害(PDD)、(3) 知的機能の一部の能力のみ低下している特異的発達障害に分けられ、また、関連病態として(4) 注意欠陥多動障害(AD/HD)がある。

発達障害の原因として、環境因は重要であるが、多くは染色体や遺伝子異常に起因する。近年、MRを中心に、染色体、遺伝子異常が解明されつつある。特に、MRの病因遺伝子として、シナプス形成、機能に関与するG蛋白関連遺伝子群、genomic imprintingなどのepigeneticsに関与する遺伝子、機能的RNAに関連する遺伝子など、神経学的、分子遺伝学的に興味深い遺伝子が同定されている。

II. 知的障害の病因遺伝子解明の現状と展望

(1) 症候性知的障害と非症候性知的障害

MRは、身体、神経症状が合併する症候性MRと、MRのみの非症候性MRに分けられる。症候性MRには、Down症などの大きな染色体異常、隣接遺伝子症候群、奇形症候群などがある。しかし、Coffin-Lowry症候群の病因遺伝子*RSK2*やRett症候群の病因遺伝子*MECP2*などの症候性MRの病因遺伝子異常で非症候性MRになったり^{18,31)}、逆に、*OPHN1*の異常

で他の症候があるなど、遺伝学的には症候性と非症候性の区分は曖昧になっている。

(2) X-linked mental retardation

MRは男児に多いことや、X連鎖性家系の存在などから、X染色体にMR遺伝子が多数存在することが推定されていた。男児ではX染色体はhemizygotで、解析が比較的容易なこともあり、多くのMR病因遺伝子が同定された(表)。転写因子、膜蛋白や代謝関連遺伝子など多彩だが、Rho-GTPase関連遺伝子が多い。各遺伝子異常は、MR中の1%以下で、他にもX連鎖性家系が多数報告されており、MRの病因遺伝子は多い。

(3) 染色体の微細構造異常

常染色体では、染色体の微小な構造異常が検出されている。染色体上には多くの反復配列があり、これらが染色体複製過程で別な部位の相同配列と結合して欠失、重複や転座が起こる。

(a) subtelomere rearrangement¹³⁾

染色体遠位端のsubtelomereの微細欠失や転座などが、検査されたMR患者の5%前後に検出されている。検査対象者のチェックリストも提唱され、(1) 家系内にMRがある、(2) 胎内からの成長障害、(3) 出生後の成長障害あるいは過成長、(4) 顔面奇形が2つ以上、(5) 顔面以外の奇形が1つ以上などの項目が挙げられている。各染色体部位に共通する顔貌異常などから、部位によっては症候群として確立されつつある。今後、各領域のMR責任遺伝子が同定されるであろう。検査は各subtelomere領域のプロローベを用いたFISH法で行なわれてきたが、汎用性がなく、multiplex amplifiable probe hybridization法、multiplex ligation dependent probe amplification法、comparative genomic hybridization (CGH)法などが開発されている。今後、さらに簡便で低費用の検査法の開発が求められる。

(b) その他の染色体微細欠失

複数の遺伝子が欠失している隣接遺伝子症候群や、

¹⁾ 自治医科大学小児科

Jichi Medical School Department of Pediatrics
〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1
3311-1, Yakushiji, Minamikawachimachi, Kawachi-gun,
Tochigi-ken, 329-0498, Japan
(別刷請求先: 山形崇倫)

表: X 染色体上で検出された知的障害の病因遺伝子

遺伝子名	染色体位置	機能	
G 蛋白関連遺伝子、シナプス形成と機能に関する遺伝子			
<i>OPHN1</i>	Oligophrenin 1	Xq12	RhoGAP. アクチン骨格と神経形成に関与
<i>ARHGEF6</i>	Rho guanine nucleotide exchange factor 6	Xq26	Integrin に関連した情報伝達、Rho-GTPase Rac1/Cdc42 の調節
<i>PAK3</i>	P21(CDKN1A)-activated kinase	Xq22	Rac/Cdc42 effector. アクチン骨格と神経形成に関与
<i>GDI1</i>	GDP-dissociate inhibitor	Xq28	Rab GDP-dissociation inhibitor. シナプス小胞の融合、神経形成に関与
<i>IL1RAPL1</i>	Interleukin-1 receptor accessory protein-like 1	Xp22.1-21.3	Neuronal calcium sensor-1 に作用し、exocytosis の調節
<i>FACL4</i>	Fatty acid coenzyme A ligase, long chain 4	Xq22.3	小胞移動、膜融合、遺伝子発現調節に関与
<i>TM4SF2</i>	Transmembrane 4 superfamily member 2	Xp11.4	Tetraspanin protein. Integrin に作用し神経突起伸長に関与?
転写因子、細胞内情報伝達			
<i>RPS6KA3/RSK2</i>	Ribosomal protein S6 kinase	Xp22.3-22.1	Serine/threonine kinase
<i>ARX</i>	Aristaless-related homeobox gene	Xp22.1	転写因子
<i>FMR2/FRAXE</i>	Fragile X mental retardation 2	Xq28	転写因子
<i>PQBP1</i>	Polyglutamine binding protein 1	Xp11.23	転写、スプライシング調節?
遺伝子不活化関連			
<i>MECP2</i>	Methyl CpG-binding protein	Xq28	遺伝子不活化
<i>ZNF41</i>	Zinc-finger gene	Xp11.3	KRAB/FPB gene family. 転写抑制?
その他			
<i>AGTR2</i>	Angiotensin II receptor, type 2	Xq24	不明
<i>SLC6A8</i>	Solute carrier family 6, member 8	Xq28	Creatine transporter. 神経細胞内の creatine 欠乏を起こす。
<i>SMS</i>	Spermin synthase	Xp21	核酸、リン脂質等に作用し、細胞の増殖、分化調節

単一の遺伝子のみが欠失している例もあるが、隣接遺伝子症候群でも、MR の病因遺伝子はひとつと考えられる。3p- 症候群で、MR の責任遺伝子として Rho-GTPase 活性化に働く *MEGAP/srGAP3* が同定された¹⁴⁾。17p11.2欠失により、MR、行動異常を示す Smith-Magenis 症候群は、MR 責任遺伝子として retinoic acid induced 1 (*RAI1*) が同定された³⁷⁾。MR に大頭症、過成長などを伴う Sotos 症候群は、単一の *NSDI* 遺伝子異常だが、多くは欠失である。色素失調症の *NEMO* も単一遺伝子欠失で、Prader-Willi 症候群などの imprinting が関連する疾患でも欠失は重要である。

CGH 法などでの微小欠失スクリーニングは、MR の遺伝子解明に有用である。

(4) 知的障害の病因遺伝子

(a) シナプス形成と機能に関する遺伝子と知的障害 (図)

学習過程には、適切なシナプス形成が重要で、Down 症や脆弱 X 症候群 (FRAX) ではシナプス形態が異常である。MR 遺伝子の多くがシナプス形成、機能に関与する。シナプス形成には、軸索の伸長や樹状突起の枝分かれが起きるが、神経突起の伸長には Rho GTPase が活性化され、Rho effector を

介してアクチン骨格が形成される¹²⁾。MRの病因遺伝子 *ARHGEF6*は、Rho GDP から Rho GTP への活性化に²⁹⁾、*OPHN1*は不活化に作用し¹¹⁾、*PAK3*は Rho GTPase の effector である³⁾。これらの発現低下により、シナプス形成の調節が出来なくなり、学習機能が低下すると考えられる。また、*GDI1*によりコードされている *GDIa* は、シナプス前終末でシナプス小胞が神経伝達物質を放出した後の Rab3 GDP を回収している¹⁰⁾。*ILIRAPLI*も、神経伝達物質の放出抑制に関与すると推測される⁶⁾。これらの機能低下から、神経伝達物質放出とシナプスの興奮性が異常となり、神経機能が低下すると考えられる。さらに、結節性硬化症の病因遺伝子 *tuberin*⁴⁾、Lowe 症候群の病因遺伝子 *OCRL1*¹⁵⁾、Angelman 症候群の病因遺伝子 *UBE3E*³³⁾なども、RhoGTPase カスケードに関与する。Rho GTPase カスケードに関与する他の遺伝子も MR の候補遺伝子である。

(b) 遺伝子不活化と知的障害

imprinting や X 染色体不活化など、転写抑制は遺伝子発現調整に重要な機構である。特に神経系では、遺伝子が特定の時期に特定の量発現することが重要で、転写制御に関与する遺伝子および転写制御を受ける遺伝子の異常は MR の病因として重要である。

<MECP2>

*MECP2*は、Xq28に局在する Rett 症候群の病因遺

伝子である。Rett 症候群は、知的退行、自閉症状、痙攣、手揉みの常同運動等を呈するが、*MECP2*は、非症候性 MR でも変異が検出されている¹⁸⁾。*MeCP2*はメチル化部位結合ドメイン(MBD)を持ち、不活化される遺伝子のプロモーター領域周囲のメチル化された CpG island に結合し、histone deacetylase とともに DNA とヒストンの結合を強化して転写抑制する³⁾。ターゲットとして発現制御される遺伝子が検索されており、検出された遺伝子も MR 候補遺伝子である。

<Prader-Willi 症候群 (PWS) と Angelman 症候群 (AS)>

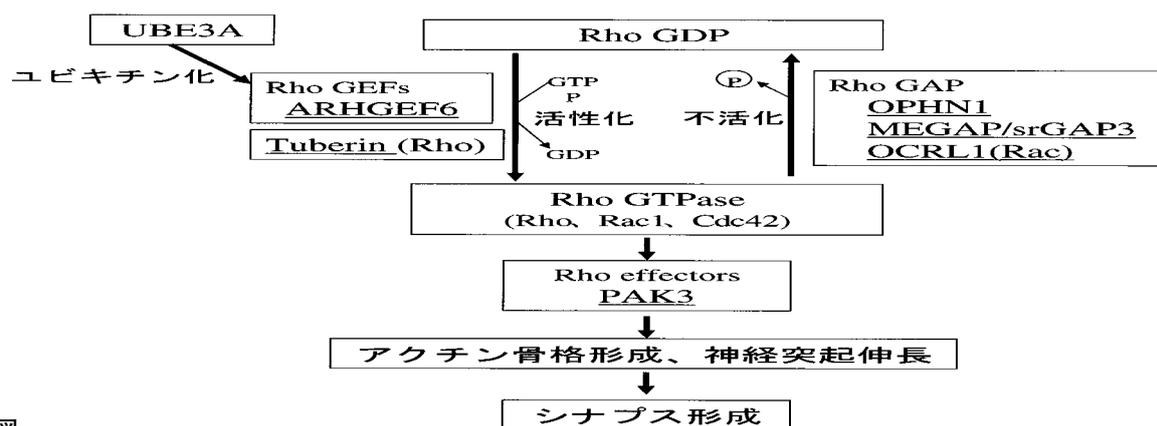
PWS は、MR、筋緊張低下、過食と肥満を、AS は、MR、痙攣、笑い失調歩行を特徴とする。責任領域は同じで imprinting が関与し、PWS は、父親由来の遺伝子の欠失、AS は母親由来で発現する *UBE3A* の欠失で発症する²⁷⁾。*UBE3A* は、ユビキチン化に関与し、中枢神経系でのみ imprinting を受ける⁴²⁾。

(c) functional RNA と知的障害

遺伝子発現の調節には、機能的 RNA による転写、翻訳の調節も行なわれている。蛋白をコードしない小さな RNA 断片 microRNA(miRNA) が、配列特異的に mRNA の翻訳抑制に関与する。

<FMRI>

*FMRI*は、Xq27.8に局在する FRAX の病因遺伝子である。FRAX は、MR に、尖った顎、大きな耳介、巨睾丸などを伴う。*FMRI*遺伝子の5' UTR に



図

「Rho GTPase と知的障害に関連する遺伝子」

Rho は、*ARHGEF6*などの Rho GEF (guanine nucleotide exchange factors) により、結合している GDP がリン酸化され GTP になることで活性化される。活性化した Rho、Rac1、Cdc2などの Rho GTPase は、*PAK3*などの Rho effector を活性化し、アクチン骨格形成等により神経突起伸長、シナプス形成を誘導する。Rho GTPase は、*OPHN1*などの Rho GAP (Rho GTPase activating protein) により不活化される。*Tuberin* は Rho の活性化に働き、*MEGAP/srGAP3*や *OCRL1(Rac)* 特異的) は Rho GAP として作用することが示されている。また、*UBE3A* は、Rho GEF をユビキチン化する可能性が示されている。

ある GGC リピートの異常延長により、その近傍がメチル化され、遺伝子発現が消失し発症する。遺伝子産物 FMRP は、RNA 結合蛋白で、リボソームとも結合する²⁴⁾。FMRP は、miRNA 蛋白複合体を構成し、mRNA の翻訳抑制に作用する²⁴⁾。FMRP は、シナプス部位にも局在することから、シナプスでの遺伝子翻訳調節に関与すると考えられる。

<Prader-Willi 症候群 >

PWS は 15q11-13 部位の imprinting の異常で発症するが、責任遺伝子は同定されていない。この領域には small nuclear RNA (snoRNA) の cluster がコードされており、imprinting を受けている。遺伝子の発現制御や組織特異的な RNA プロセッシングに関与すると推定され、発現異常により UBE3A などの遺伝子発現調節が変化して発症する可能性も考えられる¹⁷⁾。

(d) 転写因子、細胞内情報伝達物質

神経系で作用する転写因子や細胞内情報伝達物質も MR の病因遺伝子として同定されている。転写因子として *FMR2*、*ARX* 遺伝子などが、細胞内情報伝達物質として *RSK2* などがある。これらにより調節される遺伝子も MR 候補遺伝子である。

<*FMR2*>

FMR2 は、*FRAXE* の責任遺伝子で、Xq28 に局在する。5' UTR の CCG リピート異常延長により遺伝子発現が消失し発症する。軽度 MR が多く、学習障害や自閉症例も報告されている¹⁾。*FMR2* は、胎児期は脳全体に発現するが、生後は海馬、扁桃体と大脳皮質の一部に限局する²⁰⁾。発現調節している遺伝子は不明。

<*ARX*>

ホメオボックスドメインを持つ転写因子で、West 症候群やミオクロヌステんかんの病因遺伝子であるが、非症候性 MR でも変異が検出されている⁴⁰⁾。

Ⅲ. 自閉性障害の病因遺伝子

自閉症の発症率は 17-40/10,000、自閉性障害全体で約 60/10,000 とされている¹⁶⁾。男児の発症率が 3.8:1 と高い。自閉症の一卵性双胎での一致率が 36-91%、二卵性双胎では 1% 以下であること⁷⁾、同胞では、発症率が 2.9-3.7% と高いこと、遺伝子異常による疾患に合併することなどから、遺伝的要素が強い。しかし、遺伝形式ははっきりせず、病因遺伝子が多数存在する可能性、浸透率、環境因子も関与する多因子遺伝、epigenetics の関与なども推定される。連鎖解析、遺伝子解析が行

なわれてきているが、その中で *neuroligin* が病因遺伝子の一つとして同定された²⁶⁾。

(1) 自閉症の病因遺伝子解析

1) 自閉症を合併する疾患

自閉症状を伴う疾患として、*FRAAX*、*FRAXE*、結節性硬化症、Rett 症候群、*Adenylosuccinate lyase* 欠損症 (*ADSL*) などがある。

FRAAX の多くで自閉症状を呈するが、自閉性障害の中の 0.75% (0.6%) で、*FRAAX* が検出される¹⁶⁾。*FMRI* に有意な点変異は検出されていない。*FRAXE* で自閉症例も報告されている¹⁾。我々は、自閉症患者で *FMR2* の CCG リピート異常延長と点変異の有無を検索したが、異常は検出されなかった。結節性硬化症患者の中で自閉症を伴う率は 25% 前後、*PDD* を含めると 40-45% と推定され、自閉症の中での結節性硬化症の割合は 1-4%、けいれんを伴う自閉症患者では、8-14% と高い³⁸⁾。我々を含め *MECP2* の変異が検索されているが、自閉症との関連は否定的である⁹⁾。*ADSL* は、22q13.1-13.2 に局在し、プリン合成に必須の酵素である。*ADSL* 欠損症で、重度の MR、自閉症とてんかんを合併した例が報告されているが³⁹⁾、自閉症患者では変異が検出されず、重度 MR を伴う少数の自閉症患者にのみ関与している。

これらの疾患の責任遺伝子は、直接的な病因ではないと考えられるが、病態に関連する遺伝子などが自閉症の発症に関与している可能性も考えられる。

2) 自閉症における染色体異常

染色体の転座、断裂、欠失、重複などの部位の遺伝子を同定することは、責任遺伝子の同定に重要である。自閉性障害で最も報告が多いのは 15q で、0-3% に 15q の異常があり、なかでも isodicentric chromosome 15 [idic(15)] などの重複が多い³⁵⁾。15q11-13 が含まれると自閉症状を呈する。発症者の重複染色体は母由来で、母由来で発現する遺伝子の過剰が病因とも考えられる³⁵⁾。*UBE3A* に変異はないとの報告があるが、*UBE3A* の 5' 端にあるマーカー *DI5S122* が自閉症に連鎖するとの報告もある³²⁾。また、GABA の受容体である *GABRB3*、*GABRA5* と *GABRG3* が存在する。これらを含む周囲の遺伝子について、関連が検索されている。他にも 7q を含め多くの染色体異常が報告されているが、部位は多岐に渡る。FISH を用いた全染色体スクリーニングで、自閉症患者 40-50 例に 1 例程度の割合で微細な異常が検出された報告もある。CGH マイクロアレーを用いた微小欠失や重複などのスクリーニング

も有用であろう。

3) 連鎖解析 (linkage analysis)

7q31-32がいくつかの報告で連鎖が示されている (AUTS1)^{5,23)}。次いで、2q^{23,36)}、3q25-27⁵⁾などに連鎖不平衡が強いとの報告もあるが、多くの染色体部位に連鎖が報告されている。

4) 自閉症の病因候補遺伝子

(1) 自閉症の病因遺伝子 neurologine

Neurologins (NLGN) は、シナプス後膜に局在する細胞接着因子で、シナプス形成に関与する。自閉性障害家系および孤発例、計158例において、NLGN3 (Xq13) が、自閉症に重度 MR と自閉症に非言語性 LD の兄弟の1家系で、NLGN4 (Xp22.3) が、重度の自閉症と Aspergar 障害の兄弟例1家系で変異検出された²⁶⁾。NLGN は、他に NLGN1 (3q26)、NLGN2 (17p13)、NLGN4Y (Yq11.2) があり、これらも自閉症の候補遺伝子である。

(2) 候補染色体領域の遺伝子

(a) 7番染色体長腕の遺伝子

WNT2で、自閉症2家系に変異が検出された⁴³⁾。WNT2は、12以上ある WNT ファミリーの一つである。WNT は、disheveled (DVL) ファミリーを介した系により中枢神経系を含む諸臓器の発生、分化に関与するが、DvlIIのノックアウトマウスでは、社会的相互作用が低下している。その後関連が確認されなかった報告が一つあるが、確証した報告はない。我々は WNT ファミリーで、7qに局在する WNT16で、1例に塩基置換を検出した。他に、滑脳症、小脳低形成の病因遺伝子である *Reelin*、*FOXP2*、*RAY1*他、多くの遺伝子が解析されているが関連は確認されていない。

(3) 神経ペプチドとその G 蛋白結合型受容体

神経ペプチドとは、数個から十数個のアミノ酸より成るペプチドで、受容体は膜貫通型の G 蛋白結合型受容体である。消化管での作用と、中枢神経作用を持つものも多い。

a) セロトニン関連遺伝子

セロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) は、睡眠、情動、不安、社会性など多様な精神、行動過程に作用する。自閉症患者の血中、髄液中の5-HT レベルが高いことなどから、関連が指摘されていた。5-HT 受容体は14種類存在し、各々シナプス前後で、5-HT 機能を亢進あるいは抑制している。また、セロトニントランスポーター (5-HTT) が、分泌された5-HT を再取込みしている。5-HTT の多型との関連が解析されているが、

関連性は証明されていない。5-HT2A 受容体、5-HT7 受容体遺伝子は関連がない。我々は、5-HT5A 受容体遺伝子が7q34-36に局在することから解析したが、有意な変異はなかった。

b) オキシトシン (OXT) とバズプレッシン (VP)

両者とも、9つのペプチドより成る神経ペプチドで、下垂体後葉から分泌され、OXT は乳汁分泌、VP は尿管での水分再吸収に作用する。両者とも、発生期の脳で広汎に発現している。OXT ノックアウトマウスと VP 欠損ラットから、学習、社会的認知やコミュニケーション、攻撃性など、社会的記憶や社会行動への関与が示されている²⁵⁾。自閉症で血中 OXT 濃度が低いという報告、OXT が自閉症児の社会性を改善したという報告はあるが、確認されていない。VP 受容体1A は、自閉症との関連がない。VP 遺伝子変異により尿崩症を来す家系に精神神経症状はない。現時点で、自閉症との関連は明らかではない。

c) セクレチン (SCT)

セクレチンが有効であった自閉症3例が報告された²²⁾。その後、二重盲検試験で効果はないとの報告も出たが、5歳以下の低年齢には一部の症状に有効とも報告されている。SCT および受容体は、脳内にも局在し、tyrosine hydroxylase やカテコールアミン代謝に影響し、小脳で GABA の代謝にも影響する。我々は、自閉症患者で SCT 遺伝子発現が低下するプロモーターの変異、ミスセンス変異を検出したが、病因として確定されなかった⁴⁴⁾。現在、SCT と SCT 受容体遺伝子のノックアウトマウスを解析中である。

d) 遺伝子不活化関連遺伝子

MECP2の類縁遺伝子で、メチル化部位結合配列 (methyl-CpG binding domain; MBD) を持つ遺伝子群、MBD1-4がある²¹⁾。これらも転写制御に関与し、自閉症の候補遺伝子である。我々は、患者一名で、MBD1の C805T 変異を検出した。この変異は、対照群で検出されず、発症に関与する可能性があり、さらに検討中である。

(4) その他の遺伝子

形態形成に関与するホメオボックス遺伝子の HOXA1(7p)、11p15に局在する、oncogene の HRAS1 (c-Harvey-ras)、HLA のハプロタイプ、Adenosine deaminase (ADA) などとの連鎖が報告されているが、確定的な結果は得られていない。また、ミトコンドリア遺伝子 tRNA(Lys) をコードする部位の G8363A 変異が、自閉症男児1例で報告されている¹⁹⁾。

IV. 特異的発達障害

7q31に読字障害が連鎖する(*SPCHI*)と報告されていたが、その領域の*FOXP2*の変異が常染色体優性遺伝している重度の読字障害家系および孤発例患者で報告された³⁰⁾。*FOXP2*は、forkhead DNA-binding domainを持つ転写因子で、脳に広汎に発現する。別な読字障害家系で、転写因子と推定される*DYX1C1*の変異も検出され⁴¹⁾、他にもいくつかの読字障害の連鎖領域が示されている。

神経線維腫症³⁴⁾、FRAXE, 22q11欠失症候群⁸⁾などで認知障害、学習障害との関連が示されている。

V. 注意欠陥多動障害

ドーパミン受容体のサブタイプ、glutamate receptor, 5HT transporter, monoamine oxidase などいくつかの神経伝達物質に関連した遺伝子が解析されている。関連性は確定していないが、DRD4との関連を示唆する報告が多い²⁸⁾。

VI. これまでの研究の限界と今後の方向性

発達障害は、複数家系が同一遺伝子異常である可能性が低いなど連鎖解析が困難であったが、X連鎖性MRを中心に、MR病因遺伝子が検出された。しかし、各々が寄与する患者は少数で、まだ多くの病因遺伝子が存在する。一方、自閉症は、症状も多彩で、大家系も少ないこともあり、同定された遺伝子はneurologinのみである。MRと合併する疾患も多く、共通の遺伝子基盤を持つ可能性は高いが、全く別な機序で発症している可能性もある。発達障害の病態として、シナプス形成と機能が重要であり、そこに関連している遺伝子は発達障害の病因遺伝子と考えられる。また、染色体の微小構造異常が多く見られており、そのスクリーニング的な解析を簡便に行える方法の開発や、また多くの遺伝子のSNPsスクリーニングも必要である。

文献

- 1) Abrams MT, Doheny KF, Mazzocco MM et al: Cognitive, behavioral, and neuroanatomical assessment of two unrelated male children expressing FRAXE. *Am J Med Genet* 74:73-81,1997.
- 2) Allen KM, Gleeson JG, Bagrodia S et al: PAK3 mutation in nonsyndromic X-linked mental retardation. *Nat Genet* 20:25-30,1998.
- 3) Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M et al: Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 23:185-188,1999.
- 4) Astrinidis A, Cash TP, Hunter DS et al: Tuberin, the tuberous sclerosis complex 2 tumor suppressor gene product, regulates Rho activation, cell adhesion and migration. *Oncogene* 21:8470-8476,2002.
- 5) Auranen M, Vanhala R, Varilo T et al: A genomewide screen for autism-spectrum disorders: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. *Am J Hum Genet* 71:777-790,2002.
- 6) Bahi N, Friocourt G, Carrie A et al: IL1 receptor accessory protein like, a protein involved in X-linked mental retardation, interacts with Neuronal Calcium Sensor-1 and regulates exocytosis. *Hum Mol Genet* 12:1415-1425,2003.
- 7) Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I et al: Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25:63-77,1995.
- 8) Bearden CE, Woodin MF, Wang PP et al: The neurocognitive phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome: selective deficit in visual-spatial memory. *J Clin Exp Neuropsychol* 23:447-464,2001.
- 9) Beyer KS, Blasi F, Bacchelli E et al: Mutation analysis of the coding sequence of the MECP2 gene in infantile autism. *Hum Genet* 111:305-309,2002.
- 10) Bienvenu T, des Portes V, Saint Martin A et al: Non-specific X-linked semidominant mental retardation by mutations in a Rab GDP-dissociation inhibitor. *Hum Mol Genet* 7:1311-1315,1998.
- 11) Billuart P, Bienvenu T, Ronce N et al: Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation. *Nature*

- 392:923-926,1998.
- 12) Chechlacz M, Gleeson JG: Is mental retardation a defect of synapse structure and function? *Pediatr Neurol* 29:11-17,2003.
 - 13) De Vries BB, Winter R, Schinzel A et al: Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 40:385-398,2003.
 - 14) Endris V, Wogatzky B, Leimer U et al: The novel Rho-GTPase activating gene MEGAP/ srGAP3 has a putative role in severe mental retardation. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:11754-11759,2002.
 - 15) Faucherre A, Desbois P, Satre V et al: Lowe syndrome protein OCRL1 interacts with Rac GTPase in the trans-Golgi network. *Hum Mol Genet* 12:2449-2456,2003.
 - 16) Fombonne E: The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med* 29:769-786,1999.
 - 17) Gallagher RC, Pils B, Albalwi M et al: Evidence for the role of PWCRI/HBII-85 C/D box small nucleolar RNAs in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 71:669-678,2002.
 - 18) Gomot M, Gendrot C, Verloes A et al: MECP2 gene mutations in non-syndromic X-linked mental retardation: phenotype-genotype correlation. *Am J Med Genet* 123A:129-139,2003.
 - 19) Graf WD, Marin-Garcia J, Gao HG et al: Autism associated with the mitochondrial DNA G8363A transfer RNA(Lys) mutation. *J Child Neurol* 15:357-361,2000.
 - 20) Gu Y, McIlwain KL, Weeber EJ et al: Impaired conditioned fear and enhanced long-term potentiation in *Fmr2* knock-out mice. *J Neurosci* 22:2753-2763,2002.
 - 21) Hendrich B, Abbott C, McQueen H et al: Genomic structure and chromosomal mapping of the murine and human *Mbd1*, *Mbd2*, *Mbd3*, and *Mbd4* genes. *Mamm Genome* 10:906-912,1999.
 - 22) Horvath K, Stefanatos G, Sokolski K et al: Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys* 9:9-15,1998.
 - 23) IMGSAC: A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *Am J Hum Genet* 69:570-581,2001.
 - 24) Inoue SB, Siomi MC, Siomi H: Molecular mechanisms of fragile X syndrome. *J Med Invest* 47:101-107,2000.
 - 25) Insel TR, O'Brien DJ, Leckman JF: Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? *Biol Psychiatry* 45:145-157,1999.
 - 26) Jamain S, Quach H, Betancur C et al: Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34:27-29,2003.
 - 27) Kishino T, Lalande M, Wagstaff J: UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 15:70-73,1997.
 - 28) Kustanovich V, Ishii J, Crawford L et al: Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. *Mol Psychiatry* 9:711-717,2004.
 - 29) Kutsche K, Yntema H, Brandt A et al: Mutations in ARHGEF6, encoding a guanine nucleotide exchange factor for Rho GTPases, in patients with X-linked mental retardation. *Nat Genet* 26:247-250,2000.
 - 30) Lai CS, Fisher SE, Hurst JA et al: A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 413:519-523,2001.
 - 31) Merienne K, Jacquot S, Pannetier S et al: A missense mutation in RPS6KA3 (RSK2) responsible for non-specific mental retardation. *Nat Genet* 22:13-14,1999.
 - 32) Nurmi EL, Bradford Y, Chen Y et al: Linkage disequilibrium at the Angelman syndrome gene UBE3A in autism families. *Genomics* 77:105-113,2001.
 - 33) Reiter L, Mowers M, Seagroves T et al: The Rho-GEF pebble is a target of the UBE3A ubiquitin ligase responsible for Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 73S:192,2003.
 - 34) Rosser TL, Packer RJ: Neurocognitive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3:129-136,2003.
 - 35) Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC et al:

- Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Med Genet* 76:327-336,1998.
- 36) Shao Y, Raiford KL, Wolpert CM et al: Phenotypic homogeneity provides increased support for linkage on chromosome 2 in autistic disorder. *Am J Hum Genet* 70:1058-1061,2002.
- 37) Slager RE, Newton TL, Vlangos CN et al: Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 33:466-468,2003.
- 38) Smalley SL: Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 28:407-414,1998.
- 39) Stone RL, Aimi J, Barshop BA et al: A mutation in adenylosuccinate lyase associated with mental retardation and autistic features. *Nat Genet* 1:59-63,1992.
- 40) Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA et al: Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 30:441-445,2002.
- 41) Taipale M, Kaminen N, Nopola-Hemmi J et al: A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:11553-11558,2003.
- 42) Vu TH, Hoffman AR: Imprinting of the Angelman syndrome gene, *UBE3A*, is restricted to brain. *Nat Genet* 17:12-13,1997.
- 43) Wassink TH, Piven J, Veland VJ et al: Evidence supporting *WNT2* as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* 105:406-413,2001.
- 44) Yamagata T, Aradhya S, Mori M et al: The human secretin gene: fine structure in 11p15.5 and sequence variation in patients with autism. *Genomics* 80:185-194,2002.

【原著論文】

日本における倫理審査委員会の機能および役割の強化に関する一考察

A Study of Improving Functions and Roles of Ethics Review Committees in Japan

白井 泰子

Yasuko Shirai

【抄録】

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(2001)や後続の各種指針では、申請された研究計画について「倫理的・科学的妥当性」及び「被験者の人権保護」の観点から事前審査を行うことを倫理(審査)委員会に委ねている。本稿では、実態調査によって明らかにされた倫理(審査)委員会の現状および直面する課題を分析し、委員会機能の充実・強化を図るための方途について検討した。

Abstract

When the Japanese government planned a new national policy, the so-called "Millennium Project" in December 1999, they prepared the ethical guidelines for genetics research following the international trends of research reviewing system by the ethics committees from the ethical and scientific points of view. "The Guidelines for Bioethical Problems associated with Genetic Analysis Research" were issued by the Ministry of Health, Labor, and Welfare in April 2000. In March 2001, they were abolished and replaced by "The Ethical Guidelines for Human Genome/Gene Analysis Research". Following these guidelines, "the Ethical Guidelines for Epidemiological Studies" and "the Ethical Guidelines for Clinical Studies" were issued, in June 2002 and in July 2003, respectively. Among these guidelines, ethical and scientific review by an ethics review committee was required for all biomedical research involving human subjects. When these ethics guidelines were issued, it was implicitly premised on condition that research institutes and hospitals had set up their own ethics review committees and these committees would fulfill their rolls properly. However, there is no full account of information concerning the current state of Japanese ethics review committees. Our project conducted a nationwide survey on ethics committees between 2002 and 2003 supported by the Health Research Grant of the Ministry of Health, Labor and Welfare. Presenting the results of the survey, we describe the status of Japanese ethics committees and point out serious problems impeded in ethical review system.

Key words : Ethics Review Committee, Empirical Study, Status and Problems

I. はじめに

20世紀にはいつて急速な発展を遂げた生物医学研究は人の健康や福祉の増進に多大な恩恵をもたらした

が、その反面、遺伝子解析研究や再生医療研究などの進展により新たな倫理問題が惹起されることにもなった。生物医学研究における被験者保護の理念は、ナチス・ドイツの医師達が行った非人道的な人体実験に対する真摯な反省を明文化した「ニュルンベルク・コード」¹⁴⁾を嚆矢とし、世界医師会の「ヘルシンキ宣言」²⁵⁾や米国の「ベルモント・レポート」²⁾、国際医学評議会(CIOMS)の「人を対象とする生物医学研究についての国際的倫理指針」³⁾、ユネスコの「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」²²⁾などに引き継がれ、今日に至っている。また、人を対象とする実験や研究の倫理

国立精神・神経センター精神保健研究所 社会精神保健部
National Institute of Mental Health, NCNP
〒272-0827 千葉県市川市府台1-7-3
1-7-3, Kohnodai, Ichikawa, Chiba 272-0827
(別刷請求先: 白井泰子)

的・科学的妥当性の審査を施設内に設置した審査委員会 (IRB) に委ねるという研究管理システムは1974年の「全米研究法」において確立され、各国に波及していった。倫理審査委員会による研究審査システムは、「ヘルシンキ宣言」をはじめ種々の国際的倫理指針に採用されており、近年では WHO から「生物医学研究審査を実施する倫理委員会のための作業指針」²³⁾ や倫理委員会の業務評価を行うための「倫理審査業務の調査と評価」²⁴⁾ という補助指針も出されている。日本でも、2000年には、所謂「ミレニアム・プロジェクト」の立ち上げに伴って「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」(所謂「ミレニアム指針」)⁶⁾ が策定された。そしてこれを引き継いだ「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(所謂「三省指針」)¹²⁾ や後続の「疫学研究に関する倫理指針」¹¹⁾、「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」⁹⁾、「臨床研究に関する倫理指針」⁹⁾ など相次ぐ倫理指針の策定は、こうした時代の趨勢に呼応したものといえよう。また、文部科学省科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会では、各種指針の策定によって重要な責務を担うことになった倫理審査委員会の在り方をまとめた「機関内倫理審査委員会の在り方について」¹⁰⁾ という指針を出している。

日本初の医学系倫理委員会の設立は1980年に発足した「札幌医科大学臨床研究調整委員会」であるが、外部委員を委嘱し審議を公開するなどの本格的倫理委員会活動を行ったのは体外受精・胚移植法の臨床応用の倫理問題を検討する目的で1982年に設置された「徳島大学医学部倫理委員会」である¹⁵⁾²¹⁾。これ以降、すべての医学部・医科大学に倫理委員会が設置され、近年では学会や企業、自治体などにも倫理委員会が設置されるようになった。1990年代までのわが国の倫理委員会は、先端医療技術の臨床応用に関する倫理問題の検討に軸足を置く一方で、「人を対象とした医学研究と通常の医療行為とを明確に区別しないまま、アメリカでいう病院倫理委員会と施設内審査委員会 (IRB) の双方の役割が漠然と一体化した折衷的性格の委員会」であったともいえる¹²⁰⁾。しかしミレニアム指針や三省指針をはじめとする各種指針では、倫理 (審査) 委員会の役割を「機関の長の求めに応じて研究実施の可否を審査する審査委員会」と規定しているのである。各種指針では、倫理審査委員会が適正かつ円滑に機能していることを前提として、申請された研究計画について「倫理的ならびに科学的妥当性」と「被験者の人

権保護」の観点から事前審査を行うことを倫理審査委員会に委ねている。しかし三省指針の策定当時は、倫理 (審査) 委員会のインフラ整備や運営状況に関する情報の不足だけでなく、各機関における倫理 (審査) 委員会の設置状況すら十分に把握されていない状況にあった。三省指針の策定に伴う新規公募研究として平成13年度～15年度に実施された我々のプロジェクト (厚生労働科学研究白井班) では、研究の一環として、2002年3月～2004年2月に日本の倫理 (審査) 委員会の現状を把握するための4つの実態調査を実施した¹⁶⁾～¹⁹⁾。本稿では2002年3月～2003年12月に実施した質問紙法による全国調査¹⁸⁾ および倫理委員会委員長に対する聴き取り調査¹⁹⁾ について報告すると共に、現行の倫理 (審査) 委員会が直面している課題を解決するための方途について検討する。

II. 日本の倫理委員会に関する 実態調査の対象と方法

わが国の倫理 (審査) 委員会の現状把握を目的として、2002年3月～4月に郵送法による質問紙調査を実施した。表1に示すように、調査対象は全国の医学部・医科大学、医学系研究所および国立病院の全数248と、病床20床以上の病院8,951施設から病床規模に応じて割り付け抽出を行った2,000施設である (合計2,248施設)。調査では、「倫理 (審査) 委員会の構成・運営」、「遺伝子解析研究の倫理審査に携わる委員会の位置づけ・運営」、「委員会審議に関する情報公開」や「事前審査と監査(モニタリング)」、「研究者等に対する研修・教育」、「委員会運営上の問題点」、「自由記述 (倫理 (審査) 委員会の運営等に関する問題点)」など27の質問項目を用いた。

また、質問紙法による全国調査の結果を補遺する目的で倫理委員長を対象とする聴き取り調査を行った。対象施設の選択にあたっては、先行の質問紙調査の際に同封した別様はがきで調査協力の意思表示のあった90施設から施設の種類や所在地等を考慮して30施設を選び、2002年6月に改めて聴き取り調査への協力依頼を行った。20施設から調査協力する旨の回答を得たが、日程調整を行った結果、2002年7月～2003年12月の期間に14施設の倫理 (審査) 委員会を訪問し、原則として倫理委員会の委員長 (場合によっては事務担当者) を対象とした半構造化面接法による聴き取り調査を実施した。表2に、聴き取り調査で用いた質問項目およ

表1 調査対象施設の選択

I. 全国の医学系研究機関、大学医学部等（「全国試験研究機関名鑑」等利用）合計	248		
(1) 医学系大学倫理委員会連絡会議加盟委員会（全数）	86		
(2) 三省関連の国立試験研究機関（医学系）、公立試験機関、独立行政法人、公益法人等	68		
(3) 国立大学附置研究所、大学共同利用施設、私立大学附置研究所	26		
(4) 国立病院（分院および国立試験研究機関（医学系）附設病院を除いたもの）	68		
II. 病院（「病院要覧1999-2000年版」利用。医学系国立試験研究機関附設病院、国立病院、国立療養所、大学付属病院、一般診療所(19床未満)を除く）	2,000/8,951		
(1) 20－99床	3,890	}	823
(2) 100－199床	2,590		
(3) 200－299床	1,189		
(4) 300－399床	691	}	822
(5) 400－499床	311		
(6) 500床以上	全数		

表2 聴き取り調査用「基本的聴き取り項目・記録事項」一覧

1 訪問先	13 委員の任期	25 委員会と施設長の関係	37 申請に必要な書類
2 訪問日時	14 委員会開催回数・時期	26 迅速手続きの有無	38 事務について
3 インタビュー	15 昨年度の実施回数	27 迅速手続きの条件	39 事務担当者
4 面接時間	16 開催条件	28 迅速手続きを判断する人	40 委員への報酬
5 回答者	17 審査方法・申請手続き	29 迅速審査委員の選定の基準	41 既存試料の取り扱い
6 回答者の立場	18 審査対象となる研究	30 監査の方法	42 多施設共同研究に関するルール
7 委員会設立年次	19 申請者の出席について	31 監査実施の有無	43 倫理審査についての独自の工夫
8 施設内の位置づけ	20 審議方法・ポイント	32 監査の内容	44 研究プロトコルについて
9 委員会の委員構成	21 審査のよりどころ	33 委員への研修・教育	45 委員としての負担感について
10 委員長の選任方法	22 議事内容の公開	34 申請者への研修・教育	46 三省指針に対する意見など
11 委員の選任方法	23 委員会名簿の公開	35 研究実施手続きの周知法	47 対象施設からの提供資料
12 委員の選任基準	24 委員会の運用規則	36 申請手続に関するマニュアル	48 その他（備考、調査担当者の印象など）

び記録事項を示した。

III. 結果

1. 質問紙法による全国調査によって明らかにされた倫理委員会の現状

(1) 回答施設について

表3に示したように2,248施設に質問用紙を郵送し、538施設から回答を得た（宛先不明等による返送数22を除いた回収率は24.2%）。なお、結果の集計にあたっては、施設分類不明や記入漏れの著しい回答を除いた524を有効回答として用いた。

表4に回答施設の種類・所在地域・開設者および回答者を示した。なお、調査結果の集計にあたっては、対象施設の抽出の際は一括りとして扱った「医学部、医科大学、医学系研究所」というカテゴリーを「医学部」、「医科大学」、「研究所」、「研究所・病院併設」の4カテゴリーに細分化し、これに「病院200床未満」、「病院500床未満」、「病院500床以上」を加えた7カテゴリーを施設分類基準として使用した。

(2) 倫理委員会の設置状況ならびに設置形態

各施設における倫理（審査）委員会の設置状況を表5に示した。「医学部」、「医科大学」の委員会設置率は当然のことながら100%であり、「役割が異なる複数

表3 調査用紙の送付数および回収数

施設の種類	配布数	返送数	回収数(%)	有効回答数
医学部・医科大学、医学系研究所等 病院	248	3	118 (48.2) *	103
病床200床未満	823	16	142 (17.6)	146
病床500床未満	822	3	169 (20.6)	168
病床500床以上	355	0	109 (30.7)	107
計	2,248	22	538 (24.2)	524
不明				3
合計	2,248	22	538 (24.2)	527

*表中の数字は施設数(%)を表す

表4 回答施設について

施設の種類	開設者
総合大学医学部	国立
医科大学	公立
研究所	私立
研究所・病院併設	その他
病院	不明
病床200床未満	
病床500床未満	
病床500床以上	
所在地域	記入者
北海道	倫理委員会委員長
東北	倫理委員会委員
関東・甲信越	倫理委員会担当事務
東海・北陸	その他
近畿	不明
中国・四国	
九州・沖縄	
不明	

*表中の数字は施設数(%)を表す

の倫理委員会を設置している」という回答が7割以上を占めていた。一方、病床500床以上の「大規模病院」では、「単独の倫理委員会」の設置が過半数となっていた。しかし、病床20~199床の「小規模病院」の場合、9割が「倫理委員会を設置しておらず、また設置の予定もない」という状況にある。本調査の実施時点では、回答施設の53.2%が倫理（審査）委員会を設置していないことが明らかにされた。また、「2つ以上の役割の異なる倫理委員会がある」と回答した76施設に対して委員会の設置形態を尋ねたところ、表6に示すように、「親子型」が37.3%、「並列型」が57.3%、「その他」が5.3%であった。この結果は、施設内に役割の異なる複数の倫理（審査）委員会が設置されている場合は並列型の構造をとる傾向が強いことが示唆された。

(3) 倫理委員会に対する予算措置

各施設における倫理（審査）委員会の予算措置の有無を表7に示した。委員会に対する予算措置を講じている施設は約40%に留まっていた。また、委員会予算の大部分は外部委員の謝金等に充てられており、委員会事務に関連する必要経費や人件費は事務担当部署の予算でまかなわれるのが通例となっているようである。

(4) 承認後の研究に対するモニタリングについて

倫理（審査）委員会の承認を得て開始された研究に対するモニタリング（監査）を実施している施設は20.5%に留まっていた。大多数の施設は、「研究の事前審査は行っているものの、研究経過のモニタリングまでは手が回らない状態」にあることが示唆された。

(5) 倫理委員会に関する情報公開について

委員会に関する情報公開については、「書面で公開し、

表5 倫理（審査）委員会の設置状況

	倫理委員会の構成					合計
	1つの倫理委員会のみがある	2つ以上の役割の異なる倫理委員会がある	その他	倫理委員会はないが、設置を予定している	倫理委員会はないが、設置の予定もない	
総合大学医学部	8(25.8)*	23(74.2)	—	—	—	31(100.0)
医科大学	5(20.0)	20(80.0)	—	—	—	25(100.0)
研究所	12(42.9)	3(10.7)	—	4(14.3)	9(32.1)	28(100.0)
研究所・病院併設	12(63.2)	5(26.3)	1(5.3)	—	1(5.3)	19(100.0)
病院 200床未満	5(3.4)	—	—	9(6.2)	132(90.4)	146(100.0)
病院 500床未満	54(32.1)	4(2.4)	—	19(11.3)	91(54.2)	168(100.0)
病院 500床以上	72(67.3)	21(19.6)	—	5(4.7)	9(8.4)	107(100.0)
合計	168(32.1)	76(14.5)	1(2.0)	37(7.1)	242(46.2)	524(100.0)

*表中の数字は施設数（%）を表す

表6 倫理委員会の設置形態

	親子型	並列型	その他	合計
総合大学医学部	8 (36.4) *	12 (54.5)	2 (9.1)	22 (100.0)
医科大学	6 (30.0)	12 (60.0)	2 (10.0)	20 (100.0)
研究所	3 (100.0)	—	—	3 (100.0)
研究所・病院併設	1 (20.0)	4 (80.0)	—	5 (100.0)
病院500床未満	3 (75.0)	1 (25.0)	—	4 (100.0)
病院500床以上	7 (33.3)	14 (66.7)	—	21 (100.0)
合計	28 (37.3)	43 (57.3)	4 (5.3)	75 (100.0)

*表中の数字は施設数(%)を表す

表7 倫理委員会に対する予算措置

	講じている	講じていない	不明	合計
総合大学医学部	19(61.3)*	9(29.0)	3(9.7)	31(100.0)
医科大学	17(68.0)	8(32.0)	—	25(100.0)
研究所	6(40.0)	7(46.7)	2(13.3)	15(100.0)
研究所・病院併設	10(58.8)	5(29.4)	2(11.8)	17(100.0)
病院 200床未満	—	4(80.0)	1(20.0)	5(100.0)
病院 500床未満	16(27.6)	31(53.4)	11(19.0)	58(100.0)
病院 500床以上	30(32.3)	51(54.8)	12(12.9)	93(100.0)
合計	98(40.2)	115(47.1)	31(12.7)	244(100.0)

*表中の数字は施設数（%）を表す

希望者には「閲覧・複写を認める」という方法をとっている施設は「研究所・病院併設」が27.8%、「小規模病院」が20%で、残る5施設では1割前後に留まっていた。また、開示対象としては、「研究課題名」、「研究者（申請者）名」、「審議要旨」をあげた施設が半数前後あった。なお、大多数の施設では「委員の発言の詳細な記録」などは非公開としており、情報公開に対する消極的な姿勢が示唆された。

(6) 倫理委員会を運営する上での問題

倫理(審査)委員会の運営に関連する質問カテゴリーを大別すると、「事務・運営について」・「委員について」・「研究者について」・「審査方法・公表・モニタリングについて」の4つとなる。表8に、この4カテゴリーの質問事項中、7つの回答施設のいずれかで「委員会の運営上問題となる」という回答が50%を超えた事項を選んで表示した：

①「事務・運営」の問題：「委員会の開催頻度」や「審査件数の多さ」よりも、「事務的業務の煩雑さ」・「専任職員の未配置」等を問題視している施設の多いことが明らかにされた。

②「委員」について：回答施設に共通した問題として、「外部委員の選任の困難さ」が挙げられていた。また、中規模及び小規模病院では、「審査に必要な知識が委員側に不足している」ことなども問題として挙げられていた。

③研究者について：医学部及び医科大学の場合、「記載の不十分な申請書を提出する研究者」の存在を問題視する割合が高くなっていった。

④承認後の研究のモニタリング（監査）について：回答施設に共通する悩みとして、「実施方法が決まっていない」、「実施のための人的・時間的余裕がない」などが挙げられていた。

2. 聴き取り調査を通じて示唆された倫理（審査）委員会の問題点

(1) 訪問施設

聴き取り調査で訪問した施設の内訳は、「医学系大学倫理委員会7（委員会審議傍聴3）」、「（独法）研究所倫理委員会2」、「病院倫理委員会5（委員会審議傍聴3）」である。

(2) 聴き取り調査を通じて示唆された問題点

倫理（審査）委員会の委員長や事務担当者に対する面接調査を通じて浮かび上がってきた問題点を要約して以下に示した：

①倫理（審査）委員に関する問題：外部委員の適正な選任の困難さ、内部委員の負担増加、委員の固定化傾向の顕在化など

②事務局に関する問題：不十分な予算措置、専任の事務担当者・研究支援者の未配置、事務担当者に対する研修・教育プログラムの欠如など

表8 倫理委員会を運営する上での問題点

	総合大学 医学部 (n=31)	医科大学 (n=25)	研究所 (n=15)	研究所・ 病院併設 (n=17)	病院 200床未満 (n=5)	病院 500床未満 (n=58)	病院 500床以上 (n=93)
事務，運営について							
事務手続きや業務が多い（煩雑）	23 (74.2)*	16 (64.0)	5 (33.3)	11 (64.7)	2 (40.0)	22 (37.9)	27 (29.0)
事務業務担当者がいない（少ない）	20 (64.5)	13 (52.0)	7 (46.7)	11 (64.7)	2 (40.0)	28 (48.3)	26 (28.0)
運営資金が不足している	16 (51.6)	2 (8.0)	6 (40.0)	6 (35.3)	1 (20.0)	10 (17.2)	9 (9.7)
審査件数が多い	16 (51.6)	6 (24.0)	1 (6.7)	6 (35.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (14.0)
審査委員について							
審査に必要な知識が不足している	8 (25.8)	3 (12.0)	3 (20.0)	8 (47.1)	3 (60.0)	30 (51.7)	34 (36.6)
外部委員の選任や依頼が難しい	15 (48.4)	11 (44.0)	6 (40.0)	8 (47.1)	2 (40.0)	30 (51.7)	39 (41.9)
研究者について							
記載の不十分な申請書を提出する	22 (71.0)	14 (56.0)	3 (20.0)	6 (35.3)	1 (20.0)	12 (20.7)	23 (24.7)
モニタリング等について							
モニタリング方法が決まっていない	13 (41.9)	15 (60.0)	5 (33.3)	9 (52.9)	2 (40.0)	31 (53.4)	45 (48.4)
モニタリングを行う余裕がない	13 (41.9)	11 (44.0)	3 (20.0)	6 (35.3)	1 (20.0)	30 (51.7)	44 (47.3)

*表中の数字は施設数（%）を表す

③委員会審査にかかわる問題：審査方法・審査基準が不明確、申請手続き・提出書類の書式等の整備の遅れ、審議件数の増大に伴う負担増や実質的審議の困難化など

④モニタリングにかかわる問題：人材・経費・時間等の不足、実施方法の未確立に起因する実施の困難さなど

聴き取り調査を通じては、こうした問題点が示唆される一方で、「委員会審議のプログラムを工夫して、病院倫理委員会的機能と審査委員会的機能を区別」、「委員会に提出する研究計画書の書式の改善」や「一次査読者（primary reviewer）方式の導入」、「研究支援的役割の遂行できる人材を事務担当の専任職員として配置」、「研究計画全体を図解したフローチャートを作成し、研究計画に関わる倫理問題および対応を図示」などの工夫によって審議時間の短縮化や実質審議の充実をはかる試み等が行われていることも明らかにされた。

IV. 考 察

以上に述べた実態調査の結果から、病床20～199床の小規模病院では倫理（審査）委員会の設置率が著しく低いことが判明した。また、すでに委員会が設置されている場合でも、「倫理（審査）委員会による研究審査の役割と機能に対する関係者全般の認識不足」、「審査基準の不明確さに起因するインフォームド・コンセント原則への極端な依存」、「倫理（審査）委員会自体のインフラ整備の遅れ」などの問題をかかえていることが示唆された。倫理（審査）委員会のインフラ整備は、委員会業務の円滑な遂行をはかる上で欠かすことができない。しかしながら、実態調査により明らかにされた諸結果は現行の倫理（審査）委員会のインフラ整備が立ち遅れていることを如実に示している。当該問題にどう対処してゆくかということは、倫理審査委員会による研究審査システムの今後のあり方を左右する重要な要因であると考えられる。

我々のプロジェクトでは、日本の倫理（審査）委員会の実態調査と平行して、アメリカ、イギリス、オランダ、ドイツにおける被験者保護法制や研究審査システムのあり方について実地調査を含めた研究を行ったが、法的観点からみた倫理（審査）委員会の位置づけはいくつかのモデルに分類できることが示唆された⁴⁾

⁷⁾¹³⁾。

①法規制モデル：オランダでは、「ヒト被験者を伴う医学的研究に関する法律（WMO）」に基づいて「中央委員会（CCMO）」と各施設ないし地域に「医の倫理審査会（METC）」が設置されており、前者が後者の活動を監視するという二元システムをとっている。WMOでは、被験者保護の繊細な規定と共に、CCMOの委員構成や権限からMETCのプロトコル遵守の監視や罰則に至るまでを規定している。アメリカの場合、1974年に成立した「全米研究法」に基づいてIRBの設置が義務づけられており、連邦政府が助成する研究計画に対してはIRBの審査が義務づけられている。なお、IRB活動の統括は保健福祉省内にある被験者保護局（OHRP）が行っており、IRBに対する審査の差止めやモニタリングを実施している。

②法規制・自主規制複合モデル：ドイツの場合、被験者保護の統一法は制定されていないが、各州および各施設において52の「公法上の倫理委員会」があり、活発に活動している。また、ドイツ医師会（強制加入で、医師の身分を管理）、とりわけドイツ連邦医師会中央委員会がかなりの権限をもって倫理委員会を運営している。

③省令モデル：イギリスでは、1991年に保健省令として出されたガイドラインを根拠として倫理審査委員会の設置・運営および認証が行われている。2000年に国民保険サービス（NHS）の中に統括機関（COREC）が設置されてからは、委員会運営と審査基準に関する細かなマニュアルも出されている。

日本では、研究領域や研究対象を特化するかたちで国が個別の倫理指針（行政指針）を策定し、遵守を求めるといった形をとっている。しかし、それ以外の「人を対象とする研究」の実施にあたっては、統一的なルールや倫理審査委員会の設置要綱・審査基準などは策定されておらず、もっぱら当該領域の関係者や学会等の職能者集団の自主規制に委ねられている。実態調査を通じて明らかにされた日本の倫理（審査）委員会の現状を諸外国の状況に照らして検討するならば、現行の倫理（審査）委員会が抱えている諸問題は被験者保護の法制度および法的裏付けをもつ研究管理システムの不在、すなわちリサーチ・ガバナンスシステムの欠如に起因しているということができよう。

ヒトゲノム研究や再生医療研究をはじめとする生物医学研究は今後ますます産学官連携を強めてゆくと予測される。こうした状況によって招来される多施設共同型の大型研究プロジェクトの増加や人由来資料／情

報のバンク化、研究主体が抱え込む利益相反といった激変する研究環境の中で、機関内倫理審査委員会が「被験者保護」と「研究の倫理的・科学的妥当性の担保」という研究審査の責務を果たすためには、当該委員会のインフラ整備が緊急の課題だということは識者の認めるところである。しかし、研究環境の激変の下で研究審査と研究管理の重責を機関内倫理審査委員会にのみ担わせることには限界があるということもまた、我々のプロジェクト研究が示唆するところである。こうした状況下で被験者保護と生物医学研究の持続的発展を両立させるためには、機関内倫理審査委員会の機能強化を図ると同時に、被験者保護法制に基づいた研究管理システムの構築に取り組むことが必要だと考える。

文 献

- 1) 唄 孝一:『倫理委員会』考・1—日本の大学医学部・医科大学倫理委員会(医と法と倫理6).法律時報 61(5):144-139,1989.
- 2) Belmont Report: アメリカの「生物医学研究・行動研究における被験者保護のための国家委員会」が1979年に策定した「被験者保護のための倫理原則と指針に関する報告書」.
<http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/belmont.htm>
- 3) Council for International Organizations of Medical Sciences: "International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subject", 2002. Geneva.
http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm
- 4) 甲斐克則: 被験者保護法制と倫理委員会に関する比較法的考察—ドイツとオランダの比較を中心として. 厚生労働科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」(主任研究者 白井泰子)平成15年度総括・分担研究報告書, pp.3-41, 2004.
- 5) 厚生労働省:「臨床研究に関する倫理指針」.2003年7月16日.
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2b.html>
- 6) 厚生科学審議会先端医療技術評価部会:「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」.2000年4月28日. http://www1.mhlw.go.jp/topics/idensei/tp0530-1_b_6.html
- 7) 厚生労働科研白井班:1. 被験者保護の理念と研究管理システム構築の必要性(4) 諸外国の状況. 厚生労働科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」(主任研究者 白井泰子)平成13年度～15年度総合研究報告書, pp.16-17,2004.
- 8) 厚生労働科研白井班:「2. 提言—目標および達成プラン—: 提言2 研究審査システムの確立と倫理審査委員会のインフラ整備」. 厚生労働省研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」(主任研究者 白井泰子)平成13～15年度総合報告書, pp. 27-35, 2004.
- 9) 文部科学省:「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」. 2001年9月25日.
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/2001/es/010901a.pdf
- 10) 文部科学省科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会:「機関内倫理審査委員会の在り方について」. 2003年3月20日.
http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu1/siryo/001/030301e.pdf
- 11) 文部科学省・厚生労働省:「疫学研究に関する倫理指針」. 2002年6月17日.
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/sisin2.html>
- 12) 文部科学省・厚生労働省・経済産業省:「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」. 2001年3月29日. http://www2.ncc.go.jp/elsi/html/rinri_shishin.htm
- 13) 武藤香織: イギリスの研究倫理審査システム改革. 厚生労働科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」(主任研究者 白井泰子)平成15年度総括・分担研究報告書, pp.43-49, 2004.

- 14) Nuremberg Code (ニュルンベルク・コード) : ナチス・ドイツの医学犯罪を裁いた1947年の判決文中にある“人間を対象とする医学実験において守られるべき10カ条”. http://ohrp.osophs.dhhs.gov/irb/irb_appendices.htm#j5
ニュルンベルク・コードの成立過程等についての詳細な分析は、Annas G J, Groden M A: The Nazi Doctors and the Nuremberg Code, Oxford University Press, New York, 1992 を参照されたい。
- 15) 斎藤隆雄：試験管ベビーを考える。岩波書店、1985。
- 16) 佐藤恵子：倫理審査委員会の研究と現状。厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」（主任研究者 白井泰子）平成13年度～15年度総合研究報告書，pp.51-70, 2004。
- 17) 佐藤恵子：倫理審査委員会運営に関わる費用。厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」（主任研究者 白井泰子）平成13年度～15年度総合研究報告書，pp.71-79, 2004。
- 18) 白井泰子：ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理委員会の現状と今後の課題。厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」（主任研究者 白井泰子）平成14年度総括・分担研究報告書，pp.5-12, 2003。
- 19) 白井泰子・山本理奈・和泉澤千恵：倫理審査システムにおける倫理審査委員会の機能と役割。厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」（主任研究者 白井泰子）平成15年度総括・分担研究報告書，pp 13-17, 2004。
- 20) 土屋貴志：設置目的から見た日本の倫理委員会。厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」（主任研究者 白井泰子）平成14年度総括・分担研究報告書，pp.13-18, 2003。
- 21) 土屋貴志・白井泰子：「倫理委員会」の起源と問題点。厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「遺伝子解析研究・再生医療等の先端医療分野における研究の審査及び監視機関の機能と役割に関する研究」（主任研究者 白井泰子）平成13年度総括・分担研究報告書，pp.35-40, 2002。
- 22) UNESCO 29 C/Resolution 17: Universal Declaration on Human Genome and Human Rights, 1997. <http://www1.umn.edu/humanrts/institute/Udhrhg.htm>
- 23) World Health Organization: Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research. TDR/PDR/ETICS/2000.1 <http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethics.pdf>
- 24) World Health Organization: Surveying and Evaluating Ethical Review Practices: a Biomedical complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Research. TDR/PDR/ETHICS/2002.1 <http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethics2.pdf>
- 25) World Medical Association: Declaration of Helsinki.
世界医師会による“人を対象とする医学研究についての倫理原則”。1964年6月にヘルシンキで開催された第18回総会で採択された後、2000年10月の第52回エジンバラ総会まで5回の修正を重ねている。 <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

(附記)

本研究の実施にあたっては、厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）の援助を受けた（H13-生命-002）。質問紙調査および聴き取り調査に快く協力して下さった各施設ならびに倫理（審査）委員会関係者の皆様に深甚の感謝を捧げる。

なお、倫理審査委員長を対象とする聴き取り調査の実施に際しては、「国立精神・神経センター倫理委員会国府台地区部会」の承認を得た（受付番号14-7）。

【資料】 研究審査システムの確立と倫理審査委員会のインフラ整備について

実態調査を通じて明らかにされた倫理（審査）委員会の課題を克服し委員会の機能強化を図るための第一段階は委員会のインフラ整備を実施することにあると考え、倫理審査委員会の機能強化にむけた課題と達成プランに関する方途を提言のかたちにとまとめた⁸⁾。

提言 1 各機関は、人を対象とする生物医学研究の倫理審査およびフォローアップを行うために、倫理審査委員会を設置する。

（目標）

人および人由来資料を対象とする生物医学研究は事前の倫理審査を経て行われなければならない。また、承認を得て開始された研究のモニタリングやフォローアップ等も被験者保護の観点から不可欠である。審査手続きの透明性を担保した上で、「研究計画の科学的／倫理的妥当性」、「被験者／試料提供者の人権／プライバシー保護」、および「安全性」についての事前審査やフォローアップを行うために各機関に倫理審査委員会を設置する。

（具体案）

- (1)各機関に倫理審査委員会を設置する。
- (2)倫理審査委員会の審査機能を充実させるために倫理審査システムを確立する。

〔例〕

- a) 倫理審査委員会活動に必要な人的・経済的資源を確保する。
- b) 倫理審査委員会の運営のための規則、研究計画の審査実施手順や判断基準を明確にした指針、研究申請／終了報告に関する書式の作成指針などの審査関連規則や被験者保護プログラムを整備する。
- c) 当該研究領域の専門家がいらないため審査が困難な場合は、外部の専門家（他施設・他組織の研究者）に審査を依頼する等のルールを決めておく。

（利点）

- (1)研究審査手続きの透明性と審査の妥当性を担保することが可能となる。
- (2)透明性の高い研究審査手続きを確立することにより、生物医学研究の遂行に対する社会的信頼を得ることが期待できる。
- (3)国内外の各種指針に応える形で生物医学研究を実施することが可能となる。

（問題点）

- (1)被験者保護制度と連動しないかぎり、被験者保護についての倫理（審査）委員会の責任能力が曖昧になる。
- (2)審査関連ルールは一定の水準を維持する必要があるため、研究マネジメント局（仮称）などから標準化された被験者プログラムの提供が必要となる。

提言 2 倫理審査委員会の構成は、委員の専門性や立場・ジェンダー等に配慮して、バランスのとれた人選を行う。

（目標）

今日の社会を構成する多様な価値観および様々な立場を反映しつつ、自律性と独立性をあわせもって研究審査の実行できる人物によって倫理審査委員会を構成する。委員の専任や委嘱に際しては、各人の倫理審査能力を基準としつつ、社会的地位や専門／立場、年齢、ジェンダーなどによる偏りが生じないように十分に配慮する。また、審査の公正さを担保するために、利益相反の回避を念頭に置いた人選を行うことも重要である。

（具体案）

- (1)倫理審査委員の選任条件や委嘱手続き等に関する規定を作成する。

〔例〕

- a) 選任条件（委員総数、内部委員・外部委員の比率、委嘱期間、再任・罷免の条件等）や選任／指名手続きに関する規定を作成する。
 - b) 委員や委員長の選任方法は、役職ではなく、研究に関する知識や経験の有無や専門性を基準とする。
 - c) 委員長にはリーダーシップが求められるため、研究に関して熟知している人を選任する。
 - d) 外部委員には、医学や研究に興味があり、意見を表明できる人を選択する。外部委員は当該施設と利害関係のない人物が望ましい。
 - e) 外部委員の割合は、全体の2割以上が望ましい。
- (2)委員会名簿や委員報酬額算定基準などを情報公開の対象とする。
 - (3)倫理審査委員会のメンバーが長期にわたって固定化することを避ける。

(4)研究審査に必要な知識の習得を目的とした研修プログラムや自己研鑽のための資料を用意し、新任の委員や職員、研究者に提供する。

(利点)

- (1)倫理審査委員選出手続きの透明性を確保することができる。
- (2)倫理審査委員会の自律性および独立性を担保することができる。
- (3)倫理審査委員会活動の透明性を保障する一助となる。

(問題点)

地域的条件によっては、委員を選任する際に「社会的地位や専門性・年齢・ジェンダー等による偏りが生じないような人選を行うことが困難な場合がある。

提言3 倫理審査委員会に課せられた責務を十分に果たすために、研究審査手続きを明確にすると共に、審議の実質化・効率化を図る。

(目標)

限られた審議時間内で多数の申請案件について、「科学的ならびに倫理的妥当性」、「実現可能性」、「被験者の人権/プライバシーの保護」、「安全性」に関する十分な事前審査を行うために、審査方法や審査基準を明確化し、審査手続きを改善する。

(具体案)

(1)研究申請のための書式や申請要項を整備し、研究者に周知する。

[例]

- a) 申請時の提出書類は、「プロトコル、概要書、説明文書・同意書、主任研究者の履歴書」等とする。
- b) 研究計画の立案における配慮項目や倫理的な問題や議論を例示して、申請書に添付する。

(2)一次査読者方式(primary reviewer system)を導入する。

[例]

- a) 論文査読の場合と同様に1つのプロトコルを1~2人の委員が担当して査読して、研究計画の検討や申請者との質疑を行う。
- b) 査読者は、プロトコルの内容と委員の専門性を配慮して委員長が任命する。
- c) 査読者は、研究計画の概要のまとめ及び問題点の整理を行い、必要があれば、申請者に対して研究計画の修正を依頼する。また、研

究者から依頼があった場合は、相談や助言に応じる。

(3)提出書類の事前チェックを行う

[例]

a) 倫理審査委員会事務局に研究支援/研究管理能力を備えた人員を配置する。事務担当者は、申請書のチェックや問題点の指摘を行い、必要があれば申請者に対して訂正を求める。

(4)審査方式(通常審査、迅速審査、審査免除等)の振り分け条件や新規申請と更新手続きの相違点などを明文化して申請要項に加える。

[例]

a) 人や人由来試料を対象にした研究は、すべて倫理審査委員会に申請する。

b) 通常審査、迅速審査、審査免除の振り分けは、委員長が指定した委員が条件に従って判断する。

c) 迅速審査の条件は、被験者へのリスクが最低限であることに加えて、一定の条件を満たした研究に限定する。

d) 迅速審査とした理由を委員会に報告し、他委員の反対がないことを確認する。

(5)コメントの提出方法や審議方法を明文化して、委員に周知する。

[例]

a) 審査書類は本審議の2週間前までに委員に送付して査読ならびに意見の提出を求め、それにもとづいて委員会で審議を行う。

b) プロトコルに対するコメントは、初回にまとめて出す。

c) 一つのプロトコルの継続審査は2~3回とし、それ以降は取り下げて再申請とする。

(6)委員会の席上、申請者に概要説明を行ってもらう。

[例]

a) 申請者を委員会に出席させ、プロトコルおよび倫理的問題点への対応について15分程度の説明を求め、質疑を行う。その際は、主査読者が中心となって質疑を行う。

b) 申請者に退出を求め、その後審議を行う。

(7)倫理審査委員会では合議を行い、コメントのとりまとめや承認/不承認を決める。

[例]

a) どのコメントを申請者に返すかを合議で決

- める。
- b) 不適切なコメントや理解不足によるコメントなどは、委員会内部で解決する。
- c) 委員長は、意見のとりまとめに中心的な役割を果たす。
- (8)科学的・倫理的妥当性の審査における審査事項を明示する。

[例]

①科学的妥当性審査における審査事項：

- a) 実施する意義のある研究か
- ・結果が医療コミュニティにもたらす影響の適切さ
 - ・社会の秩序にもたらす影響の適切さ
- b) 明確な結論が得られるように計画されているか
- ・最適なデザインが採用されているか
 - ・目的と評価項目の適合
 - ・評価方法や解析計画の適切さ
 - ・対象者の選択や対象数の適切さ
 - ・手順の適切さ

②倫理的妥当性審査における審査事項：

- a) 研究参加 / 試料提供についての同意手続きの適切さ
- ・研究計画に関する説明事項の適切さ及び同意内容の明快さ、同手続きの適切さ
 - ・説明文書および同意文書の様式
 - ・同意取得手続きの実施者および場面設定の適切さ
 - ・予想されるリスクと利益に関する説明の適切さ
 - ・十分な同意能力をもたない人への配慮・対応
- b) 研究参加者 / 資料提供者のプライバシー保護に関する配慮
- ・提供資料や個人の医療関連情報の取り扱い方法（施設内・施設外）について
 - ・被験者 / 資料提供者に対する研究結果の開示について
 - ・研究成果の公表方法
- c) 被験者 / 資料提供者の安全性および心理・社会的リスクの度合い
- ・リスクの大きさ
 - ・本人ならびに他者にとっての利益の大きさ

- ・リスクと利益のバランスの適切さ
- d) 研究データ等の取り扱い
- ・収集するデータの内容と収集方法の適切さ
 - ・データ管理の方法の適切さ
- e) 被験者に対する支払いについて
- ・金銭報酬や負担軽減などの措置の有無
 - ・支払われる金額などの適切さ
- f) 利益相反について
- ・民間企業等からの研究助成の有無
 - ・民間企業との利害関係の有無

- (9)施設における実現可能性の審査における審査事項を明示する。

[例] 実現可能性に関する審査事項：

- a) 研究者の資格や能力、余裕
- ・研究者が研究の実施に必要な知識や能力、経験を有しているか
 - ・研究者が当該研究を遂行できる時間的・空間的余裕があるか
- b) 当該研究の実施に必要な資源が確保されているか
- ・研究専門職など研究を支援する人が確保されているか
 - ・研究実施に必要な空間や設備、資金が確保されているか

- (10)倫理（審査）委員会の記録の保持や公開に関する規定を策定する。

[例]

- a) 議事録の作成
- ・倫理（審査）委員会事務担当者は、会議を録音し、議事録を作成する。
 - ・原資料の保管方法や期間などの手続きを策定する。
- b) 公開
- ・プライバシーに関わる情報など公開できない部分以外は原則公開とする。
 - ・議事録や委員会名簿は、ホームページなどで公開する。

(利点)

- (1)研究者は、倫理審査委員会の本審議の前に研究計画の問題点を修正することができる。
- (2)適切な申請書類が提出されることで、倫理（審査）委員会の審議時間が短縮できると共に、申請された研究計画の実質審議に専念することが可能とな

る。

(3) 一つのプロトコルの審査にかかる時間が短縮される。

(4) 審査委員や委員長に過度な負担がかからない。

(問題点)

事務局を含めた倫理審査委員会の運営体制の整備および委員会運営に対する予算措置が必要となる。

提言4 倫理審査委員会の運営業務を担当する部署を設置し、専任の担当者を配置する。

(目標)

倫理審査委員会の運営を円滑に行うためには、委員会開催の日程調整や審査資料の作成、議事録の作成と保管、広報、外部との対応窓口業務、運用規則や各種マニュアルの作成/改訂等の事務業務および、研究計画書の事前チェック、申請者に対する支援・援助、新任の委員や研究者等に対する研修プログラムの提供等の研究管理や啓蒙活動を行うことが必要となる。こうした業務を行う部署を設置し、専任の担当者を配置する。

(具体案)

(1) 倫理審査関連業務の支援を行う部署を設置し、専任の担当者を配属する。

[例] 配属する職員の条件：

- a) 資格：生物学・医学の基礎を習得し生物医学研究の方法論を理解している者で、内外の各種研究指針についての知識を有する者。管理者や責任者には、修士やMPHまたは同等の能力・資格を有した者が必要である。
- b) 職務内容：倫理審査委員会関連事務一般、研究申請書の事前チェック、新任の委員や研究者に対する研修プログラムや関連資料の作成・提供、倫理（審査）委員会の設置・運営に関連する諸規定の作成など

(2) 専任の担当者の配置に伴う予算措置を行う。

(利点)

(1) 倫理審査委員会の審議時間の短縮ならびに申請された研究計画の実質審議に専念することが可能となる。

(2) 研究者は、研究計画の事前チェックを受けることにより、本審査前に倫理審査規定上問題となる諸点を修正することができる。

(3) 倫理審査委員会の審査結果を研究者に通知する時間が短縮できる。

(4) 倫理審査委員会の運用規則や申請マニュアル等の整備や改定を遅滞なく行うことによって、研究審査の実効性をあげることが可能となる。

(5) 新任の委員や研究者に対して研修プログラムや資料を提供することにより、研究審査の理念と意義、研究計画の立案および審査の際の配慮項目に対する理解を深めることが可能となる。

(問題点)

(1) 人員削減志向の強い昨今の社会状況の中で、新たに倫理委員会事務を担当する専任者を配置することにはかなりの困難が予想される。

(2) 現状では、倫理（審査）委員会事務を担当するにたる要件を備えた人材が決定的に不足している。

提言5 倫理審査委員会は、承認を得て開始された研究のモニタリングおよびフォローアップを行う。

(目標)

倫理審査委員会は、承認を得て開始された研究が開始から終了までの全期間にわたって計画書通り適正に行われているか否かモニタリングする。また、終了した研究についても、被験者保護とリスク管理の視点からフォローアップを行う。

(具体案)

モニタリングの方法の定式化と手続きの明文化を行い、研究参加者/試料提供者の保護を確実なものにする。

[例] モニタリングについての手続き規定に盛り込むべき事項

- a) 実施者：倫理（審査）委員会委員長、外部委員、外部の有識者など
- b) 実施時期：半年ごとの実施など
- c) モニタリングの対象となる事項：
 - ・研究実施体制の整備状況
 - ・研究経過における人由来試料・データ/資料および関連情報の取扱いの適切さ
 - ・有害事象の発生の有無と報告の適切さ
 - ・研究の進捗状況
 - ・研究終了後の人由来試料・データ/資料および関連情報の取り扱いの適切さ
 - ・研究結果の公表など
- d) 実施方法：実地調査の実施、報告書の提出など
- e) モニタリング実施報告書の様式作成

(利点)

モニタリング実施の方法および手順を明確にすることによって、実質的な研究の管理が可能となる。

(問題点)

モニタリング実施のための人員および予算を確保することが必要となる。

提言6 倫理審査委員会は、委員会活動ならびに業務内容について自己評価を行うと共に、第三者機関による評価を受ける。

(目標)

倫理審査委員会の活動評価を行う目的は、各々の委員会が行った倫理審査業務の適切性を自己評価し自らの実践に役立てると共に、第三者による業務評価（監査）を受けることによって審査基準の適切さおよび審査手続きの透明性を確認することにある。そのため倫理審査委員会は年次報告書を刊行して、委員会活動ならびに業務内容に関する自己評価および第三者評価の結果を年次報告書に掲載すべきである。

(具体案)

- (1)倫理審査委員会の活動ならびに業務内容についての自己評価尺度を作成し、事業年毎の活動評価を行う。
- (2)年次報告書を作成して、前年度の委員会活動・業務内容についての自己評価および第三者評価の結果を掲載する。
- (3)評価は、第三者機関が行う。

(利点)

倫理審査委員会活動の適切性と透明性を高めると共に、業務内容の改善・研究審査の質の向上を図ることが可能となる。

(問題点)

- (1)委員会活動・業務内容についての自己評価の実施や評価結果の公開などに対して、委員からの反発が予想される。
- (2)率直な自己評価を実現させるための動機付けを工夫する必要がある。
- (3)倫理審査委員会の活動・業務内容を審査する新たな第三者機関の設立が必要となる。

投稿規定

1. 本誌は国立精神・神経センター精神保健研究所の研究員に関連する他誌に未発表の原著論文、短報、総説、症例（事例）研究および資料、さらに研究所以外の研究者への依頼を含めた特集論文を掲載します。
 2. ◇ 原著論文は、400字詰め原稿用紙で原則として50枚以内とします。（図表も各1枚を1頁と計算）。データ解析にもとづいた原著論文の構成は、原則として以下のようにして投稿して下さい。原稿の第1頁には、論文の和文および英文タイトル、全著者の和文および英文の氏名（学位は表示しない）、全著者の所属機関の和文および英文の名称および別刷請求者の連絡先を記入して下さい。第2頁には、200字以内の和文抄録と英文で5つ以内のKey words(Index Medicusのsubject headingsを参考として下さい)を記載して下さい。論文の本文は第3頁より記述を開始し、原則として、I. はじめに（または緒言）、II. 対象と方法、III. 結果、IV. 考察、文献さらに独立の1頁に200語以内の英文Abstract、(付録：必要があれば加え、研究に用いたスケールの部分的紹介などを入れて下さい。また、論文の性格によっては、読者の理解を容易とするためにセクションの分割を他の型式とすることも可能) および図表(図および表は各1点ずつ別紙に注釈などを含めて書く)の順に綴じて、計3通(正1、副2)を編集委員会あてに投稿して下さい(投稿先は下の8項参照)。症例(事例)記述にもとづいて書かれる原著論文および症例(事例)研究の構成は、原則として上記の[III. 結果]の節[III. 症例(事例)]などとし、他の部分は上記に準じて下さい。◇ 短報は主として予備的な報告をあつかいますが、論文の性格上は原著論文なので、400字詰め原稿用紙で原則として15枚以内とし、体裁は原著論文のそれに従って下さい。◇ 総説は400字詰め原稿用紙で原則として70枚を越えないものとし(図表も各1枚を1頁と計算する)、原著論文と同様に英文Abstract、和文抄録および英文Key wordsをつけますが、セクションの区分などの体裁は内容の理解が容易であるように適宜著者が工夫して下さい。◇ 資料論文については、英文Abstract、和文抄録およびKey wordsは除きますが、その他は長さも含めて原著論文の体裁に準じて下さい。◇ 特集論文は編集委員会の決定したテーマによる依頼原稿で構成し、400字詰め原稿用紙で原則として30枚以内(図表も各1枚を1頁と計算する)とします。論文のセクションの構成は総説に準じて著者の決めたものとなりますが、英文Abstract、和文抄録およびKey wordsはつけません。
 3. 論文はワードプロセッサを用いて作成しプリントアウトしたものを提出して下さい(その際、頁のレイアウトは、1頁を400字の整数倍にし、それを第1頁の最下行に明示して下さい)。論文は受理後にフロッピーディスクでも提出していただきま
- す。型式は別に指示します。
 4. 外国人名、薬品名は原語を用いて下さい。専門用語は、わが国の学会などで公式の訳語が定められている場合はそれを用いて下さい。必要ある場合は訳語と()内に原語を示して下さい。
 5. 文献は本文中に引用されたもののみを以下の要領で記述して下さい。
 - A. 文献は筆頭著者の姓(family name)のアルファベット順に番号をつけ(同一著者の場合は発表順)、本文中にはその番号で引用して下さい。
 - B. 雑誌名はIndex Medicusの表示に準じ、省略のピリオドはつけません。
 - C. 著者名は3名以内の場合は全員、4名以上の場合は3人まで書き、あとは他(et al)と省略して下さい。
 - D. 文献の記載は、雑誌については、著者名：論文題名、雑誌名 巻：最初の頁—最後の頁、西暦年号の順とし、単行本全体の場合は、著者名：書名、発行所、発行地、西暦年号、とし、単行本の中の論文は、著者名：論文題名、著者(編者、監修者)名：書名、発行所、発行地、pp. 最初の頁—最後の頁、西暦年号、として下さい。訳本は原著を上記にしたがって記載し、()内に訳本を上記に準じて記載して下さい。
- 記載例**
- 1) American Psychiatric Association: Quick reference to the diagnostic criteris from DSM-III-R American Psychiatric Association, Wasgington, DC, 1987. (高橋三郎, 花田耕一, 藤縄昭訳: DSM-III-R, 精神障害の分類と診断の手引改訂3版, 医学書院, 東京, 1988.)
 - 2) 藤縄昭: 精神療法とエロス. 弘文堂, 東京, 1987.
 - 3) Ostuka T, Shimonaka Y, Maruyama S et al: A new screening test for dementia. Jpn J Psychiatr Neurol 42: 223-229, 1988.
 - 4) 高橋徹, 藍沢鎮雄, 武内龍雄他: 不安神経症の難治性経過について—初期病像ならびに性格特性とのかかわり. 精神衛生研究 31: 25-40, 1984.
6. 依頼原稿以外の原稿は、編集委員会で複数の査読者を依頼しその結果により採否を決定します。その際、必要な修正を著者に求めることがあります。また投稿規定から著しく逸脱したり、判読の困難な原稿は査読せず著者に返却します。
 7. すべての掲載論文は、別冊50部のみを作成し著者に無料進呈します。
 8. 論文投稿先：
〒272-0827 千葉県市川市国府台1-7-3
国立精神・神経センター 精神保健研究所内
「精神保健研究」編集委員会
(2002. 3. 31. 改訂)

精神保健研究編集委員会

編集委員長 今田寛睦
編集委員 伊藤順一郎 稲垣真澄 加我牧子
竹島 正 立森久照 三宅由子

編集後記

「精神保健研究」第17号（通巻第50号）をお届けします。国立精神・神経センター精神保健研究所は1952年（昭和27年）1月に国立精神衛生研究所として創立されましたので、平成16年3月現在では52歳の誕生日を過ぎたところです。創立の翌年の1953年（昭和28年）3月に最初の機関誌「精神衛生研究」第1号が発行されています。1986年（昭和61年）10月国立精神・神経センター内の研究機関としての組織改編と名称変更に伴い機関誌も「精神保健研究」と名前を変えました。本号をもってこの雑誌は記念すべき通巻50号の節目を迎えたことになります。

本誌第1号は当時の児童精神衛生部長 高木四郎先生を編集責任者として発行されています。この号には失語症研究で名高い当時の心理学部長（後に研究所長）井村恒郎先生らが「神経症者の再適応について」という原著論文をお書きになっています。このほか、社会学部長横山定雄先生らによる「炭坑町と青少年問題」、児童精神部（後に部長）池田由子先生による「児童における慢性覚醒アミン剤中毒について」という二つの原著論文が掲載されており、当時から小児期の精神保健に関わる研究活動が活発に行われていたことが分かり心強く思えます。

当研究所は、2005年（平成17年）3月までに、歌人高橋虫麻呂が歌った万葉集の遺跡の残る国府台地区から国木田独歩が愛し、「道に迷うことをおそれてはならない」と記した武蔵野の雑木林を擁する小平地区に移転することが決まっており、本誌を国府台地区から刊行するのはこの号が最後になりそうです。二重の意味での節目の時期に、現在、社会的にも注目を集めている発達障害について特集を組むことができたのは時宜を得たことだったと思います。著者の先生方はこの領域の第一人者であり、お忙しい方々ばかりですのに、すばらしいお原稿をいただくことができたのは私たちの研究所にとっても、また私たちの機関誌にとっても大変幸せなことでした。一般投稿ではこれも今大きな問題である医学医療倫理に関わる論文を掲載できました。

本誌がみなさまの座右におかれ、末永くお役に立ちますように。

2004年3月 真間の手古奈伝説の地にて 知的障害部 加我牧子

精神保健研究
第50号

(2004年3月31日発行)

(非売品)

編集責任者——今田寛睦
発行者——国立精神・神経センター
精神保健研究所

〒272-0827 千葉県市川市国府台 1-7-3

Phone: 047-372-0141

FAX: 047-371-2900

<http://www.ncnp-k.go.jp/>