

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月20日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591509

研究課題名（和文） 自閉症スペクトラム障害は双極性障害と関連しているか

研究課題名（英文） Is there any common pathogenesis between autism spectrum disorder and bipolar disorder

研究代表者

棟居 俊夫（MUNESUE TOSHIO）

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任教授

研究者番号：50293353

研究成果の概要（和文）：15～29歳の自閉症スペクトラム障害39名、双極性障害41名、健常対照52名を対象としてRorschach ink blot反応を検討した結果、前2者ともに健常対照と有意差を認めた項目は、純粹形態反応（pure F%）と動物運動反応（FM）であった、この両者の反応はAutism-spectrum Quotientと有意な相関を示した。また予備的に行ったdiffusion tensor imagingにて脳梁膨大部のfractional anisotropy値が双極性障害において他の2群よりも有意に低く、双極性障害と自閉症スペクトラム障害とが併存していると、さらに有意に低値となった。

研究成果の概要（英文）：Rorschach ink blot reactions were examined among 39 subjects with autism spectrum disorder (ASD), 41 subjects with bipolar disorder (BD) and 52 healthy individuals, aged 15 to 29 year, respectively. The score of the valuables designated as ‘pure F%’ and ‘FM’ was significantly different in both the subjects with ASD and the subjects with BD compared to healthy individuals. The score of both valuables significantly correlated with the Autism-spectrum Quotient. Also, fractional anisotropy (FA) values were investigated preliminarily among these three groups using diffusion tensor imaging method. While FA value in the splenium of corpus callosum was significantly lower in subjects with BD than in subjects with ASD and healthy subjects, FA value was the lowest in subjects with ASD and comorbid BD.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：児童青年精神医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：自閉症スペクトラム障害、双極性障害、ロールシャッハ・テスト、脳形態画像

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder, ASD) と双極性障害 (bipolar disorder, BD) は高率に併存する (ASD の 27%。Munesue et al, J Affect Disord, 2008)。またわれわれの臨床経験から、ASD の第 1 度親族における BD の有病率も高い。通院中の 91 名の ASD 児者の、われわれのよく知っている両親および 15 歳以上の同胞 136 名中 12 名 (8.7%) が BD であると推測された。これは一般人口における年間有病率 1.4% (Merikangas et al, Arch Gen Psychiatry, 2008) と比べてかなり高い数値である。この点の研究報告はまだない。

ASD の併存疾患としての強迫性障害やうつ病、あるいは ASD の家族歴における ASD が従来から注目されてきたが、BD との関連性はほとんど検討されてこなかった。BD を併存する ASD の症例報告があるにすぎない。

ASD、BD はそれぞれ単独で多様な観点からその病態の解明に向けた研究がなされているが、両者を組み合わせた検討はほとんどまったく存在しない。

ASD の時点有病率は約 1% (Baird et al, Lancet, 2006)、BD の年間有病率は 1.4% といずれも高率であり、また精神医学において両者は疾患自体として重要である。さらに、根本的な治療法がなく医学的要請は極めて高い。

2. 研究の目的

青年期の ASD あるいは BD 患者を対象に、MRI 撮像、心理検査、自己記入式症状評価尺度などを施行し、両者の共通点を臨床精神医

学的にとらえることを目標とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

金沢大学附属病院神経科精神科に通院する 15~29 歳の知能障害を有さない ASD、あるいは BD の患者、および研究協力者を対象とした。

(2) 診断

ASD は半構造化面接である Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder により評価を行い、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR) に基づき診断された。BD は精神医学的診察に加えて自己記入式評価票である Beck Depression Inventory および Mood Disorder Questionnaire により症状評価を行い、DSM-IV-TR に基づき診断された。

研究協力者はこれまで精神科や心療内科への受診歴がなく、Structured Clinical Interview of DSM Disorders Non-Patient version を用い、精神病性障害、気分障害、物質依存の既往あるいは現在症を認めない者とし、これを健常対照とした。

(3) 検査

① MRI 撮像

金沢大学附属病院 MRI 室の 3T MRI 機器を用い、頭部の撮像を行った。

② Rorschach test および Wechsler Adult Intelligence Scale

臨床心理士が施行した。

③ 自己記入式症状評価尺度

Edinburgh Handedness Inventory、State

Trait Anxiety Inventory, Autism-spectrum Quotient(AQ), Empathy Quotient (EQ), Systemizing Quotient (SQ), Dimensional Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale を施行した。

(4) 説明と同意

本研究は金沢大学医学倫理委員会の承認を得て、対象者への十分な説明の後で、書面による同意を得てから行われた。

4. 研究成果

(1) 対象者

39名のASD、41名のBD、52名の健常対照が対象者となった。

(2) AQ, EQ, SQ

一元配置分散分析にて、AQについて、ASD (平均[標準偏差]、31.9 [7.9]) が他の2群よりも有意に高値であり、BD (23.8 [7.3]) は健常 (15.9 [6.3]) よりも有意に高値であった。

EQについて、ASD (22.5 [10.9]) が他の2群よりも有意に低値であり、BD (36.1 [11.8]) と健常 (35.9 [9.0]) との間に有意な差はなかった。

SQについて、ASD (23.7 [14.6]) とBD (21.5 [12.3]) が健常 (14.7 [9.6]) よりも有意に高値であった。

これらの結果はBDが健常よりもASDに近縁な側面を有することを示唆している。

(2) Rorschach test

包括システムにより各変数の値を算出した。140余りの変数が得られるが、これらは12に類別されるので有意水準を0.0042とした。BDとASDは共に健常と比べて、純粹形態反応 (pure F%) 値が有意に高く ($P=0.001$)、動物運動反応 (FM) 値が有意に低かった ($P=0.002$)。

純粹形態反応の3群をまとめた値はAQと

有意な正の相関を認めた ($r = 0.254$, $P = 0.013$)。また動物運動反応3群をまとめた値はAQと有意な負の相関を認めた ($r = -0.228$, $P = 0.027$)。

Rorschach test の ink blot は人格検査の側面の他に認知課題としての側面を持っていると考えられる。

(3) Diffusion tensor imaging : 予備的検討

Diffusion tensor imaging (DTI)にて脳梁膨大部のfractional anisotropy値がBDにおいて他の2群よりも有意に低かったが、BDとASDとが併存している場合には、さらに有意に低地となった。

(4) 今後は、ASDとBDの関連をMRIのT1強調画像からVoxel-based morphometry最適化法を用いて解析した結果を基に、脳各署の容積と純粹形態反応および動物運動反応の値との相関を検討する。また、対象者全例におけるDTIの解析を行う。それによりASDとBDの関連性の詳細を明らかにしていく。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- ①Yoshimura, Y., Kikuchi, M., Shitamichi, K., Ueno, S., Remijn, G. B., Haruta, Y., Oi, M., Munesue, T., Tsubokawa, T., Higashida, H., Minabe, Y. Language performance and auditory evoked fields in 2- to 5-year-old children. Eur. J. Neurosci., 2012; 35: 644-650. 査読有
- ②Higashida, H., Yokoyama, S., Huang, J. -J., Liu, L., Ma, W. -J., Akter, S., Higashida, C., Kikuchi, M., Minabe, Y., Munesue, T. Social memory, amnesia, and autism: brain oxytocin secretion is

regulated by NAD⁺ and single nucleotide polymorphism of CD38. *Neurochem. Int.*, 2012; in press, 査読有

- ③ Kikuchi, M., Shitamichi, K., Yoshimura, Y., Ueno, S., Remijn, G. B., Hirose, T., Munesue, T., Tsubokawa, T., Haruta, Y., Oi, M., Higashida, H., Minabe, Y. Lateralized theta wave connectivity and language performance in 2- to 5-year-old children. *J. Neurosci.*, 2011; 31: 14984-14988. 査読有
- ④ Higashida, H., Yokoyama, S., Kikuchi, M., Munesue, T. Single nucleotide polymorphisms in the CD38 gene encoding a critical molecule in oxytocin secretion and nasal oxytocin administration to subjects with autism spectrum disorders. *Horm. Behav.*, 2012; 61: 351-358. 査読有
- ⑤ Morita, T., Kosaka, H., Saito, D. N., Ishitobi, M., Munesue, T., Itakura, S., Omori, M., Okazawa, H., Wada, Y., Sadato, N. Emotional responses associated with self-face processing in individuals with autism spectrum disorders: an fMRI study. *Soc. Neurosci.*, 2012, in press. 査読有
- ⑥ Tochimoto, S., Kurata, K., Munesue, T. 'Time slip' phenomenon in adolescents and adults with autism spectrum disorders: case series. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2011; 65: 381-383. 査読有

[学会発表] (計 11 件)

- ① Kosaka, H., Munesue, T., Saito, D. N., Fujii, T., Yanaka, H., Ishitobi, M., Asano, M., Narita, K., Murata, T., Omori, M., Okazawa, H., Sadato, N., Wada, Y. Oxytocin effect in young males with

autism spectrum disorders: An eye-tracking study. Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, 2011.12.2, 日本財団ビル (東京都)

- ② Munesue, T., Muramatsu, T., Kikuchi, M., Higashida, H., Minabe, Y. Similarities in Rorschach inkblot scores between patients with autism spectrum disorders and bipolar disorders. Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, 2011.12.2, 日本財団ビル (東京都)
- ③ Kikuchi, M., Munesue, T., Higashida, H., Minabe, Y. Lateralized theta wave MEG coherence and language performance in 2- to 5-year-old children. Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, 2011.12.2, 日本財団ビル (東京都)
- ③ 棟居俊夫. シンポジウム「子どもの双極性障害」: 子どもの双極性障害の治療: 抗うつ薬による activation syndrome を含めて. 第 31 回日本精神科診断学会, 2011 年 11 月 19 日, 信州大学医学部附属病院 (長野県)
- ④ 米田英嗣、小坂浩隆、齋藤大輔、猪原敬介、棟居俊夫、岡沢秀彦. 高機能自閉症スペクトラム成人の物語理解. 日本自閉症スペクトラム学会 第 10 回記念研究大会、2011 年 9 月 11 日, 名古屋国際会議場 (愛知県)
- ⑤ Muramatsu, T., Matsuo, C., Munesue, T. Characteristics of adolescent with bipolar disorder as seen through of Rorschach test. 14th International Congress of European Society for Child and Adolescent Psychiatry, 2011.6.13, Finlandia Hall (Finland)

[図書] (計 1 件)

- ① 棟居俊夫. 双極性障害 (I 型・II 型に分けて). 永井書店, 現在児童青年精神医学 改訂第 2 版. 2012 年, 印刷中。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

棟居 俊夫 (MUNESUE TOSHIO)
金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任教授
研究者番号：50293353

(2) 研究分担者

菊知 充 (KIKUCHI MITSURU)
金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授
研究者番号：00377384

小坂 浩隆 (KOSAKA HIROTAKA)
福井大学・医学部子どもの発達研究センター・特命准教授
研究者番号：70401966