

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 6 月 1 日現在

機関番号：82611
 研究種目：基盤研究 C
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22591311
 研究課題名（和文） 「特定不能の広汎性発達障害」の境界と異種性についての研究
 研究課題名（英文） Boundary and heterogeneity of Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified
 研究代表者 神尾 陽子（KAMIO YOKO）
 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
 児童・思春期精神保健研究部 部長
 研究者番号：00252445

研究成果の概要（和文）：本研究は、広汎性発達障害カテゴリー内の特定不能の広汎性発達障害（PDD-NOS）とその他の PDD との境界、また PDD-NOS と非 PDD との境界は存在するのかわかを明らかにすることを目的として、幼児から成人までの広い PDD 者を対象に、行動、神経生理、遺伝子発現までの多元的アプローチにより、横断的および縦断的に調べた。その結果、PDD-NOS の独自性の根拠は見出せず、自閉症状の軽度な PDD-NOS や PDD 閾下群においても、神経生理、遺伝子発現レベルでは PDD 特異的な特徴を有することが示され、PDD の恣意的な境界について検討が必要であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The aim of the current study was to determine whether the boundary between PDD-NOS and the other PDDs, or that between PDD-NOS and subthreshold PDD exists. For this purpose, we examined toddlers, children, and adults with PDD cross-sectionally or longitudinally on the behavioral, neurophysiological, and molecular level. As a result, we could not find evidence supporting the validity of PDD-NOS, instead autistic-specific behavioral, neurophysiological, and molecular features were found in individuals with PDD-NOS and subthreshold PDD. This indicates that the arbitrary boundary of PDD-NOS should be reconsidered.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2011 年度	300,000	90,000	390,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

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：児童・思春期精神医学、広汎性発達障害

1. 研究開始当初の背景

近年、広汎性発達障害（Pervasive Developmental Disorder, PDD）の国内外における有病率は増加の一途をたどり、1-2%の高値が報告されている（Baird et al., 2006;

Kawamura et al., 2008）。その過半数を占めるのが、古典的中核症状を顕著に持たない特定不能の広汎性発達障害（Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified : PDD-NOS）である。PDD-NOS は DSM-III-R が導入した

診断単位であるが、自閉症やアスペルガー障害の診断基準を満たさないという曖昧な定義のために診断数が増大したと考える研究者は多い(Fombonne, 2003)。DSM-IV-TRでは幾分定義が狭められたが、依然、自閉的症状の数が少ない、あるいは症状重症度が軽度であるという他は、認知特徴や生物学的特徴が他のPDD下位群と質的に異なるのか、単に量的な違いなのかについての実証的データはほとんど存在しない。臨床的事実としては、PDD-NOSに、不安やうつなどの合併が高頻度であり、合併例では社会適応が低いことが知られ、独特な治療ニーズを要するサブタイプを含む臨床的重要な存在と言える。自閉症研究は、中核的な自閉性障害やアスペルガー障害を対象としたものがほとんどで、PDDカテゴリー内のサブタイプや異種性に焦点を当てたものはきわめて少ない。

2. 研究の目的

PDDの大半を占めるPDD-NOSのなかの経過が良好な一群や精神症状を併発し社会不適応が顕著な一群の存在は、PDD-NOSの異種性を示唆する。本研究は、PDD-NOSとその他のPDDとの境界は存在するかどうかについて、行動、認知、神経レベルで横断的および縦断的に明らかにすることにある。本研究で得られるPDD内で最も頻度の高く、合併精神症状による臨床ニーズの高いPDD-NOSの臨床的妥当性のエビデンスは、認知神経科学的エビデンスにもとづく精神医学的障害の臨床的妥当性の検証に資すると同時に、PDDの多様な病態のそれぞれに最適な治療的アプローチを考えるうえで重要なエビデンスを提供することが期待される。

3. 研究の方法

- ① PDD-NOS診断の継時的安定性の検討: 対象地域の1歳6ヵ月健診を受診した全児童を対象として、自閉症の早期兆候に鋭敏なスクリーニング尺度を用いて、同定され、研究に同意の得られたハイリスク児のうち少なくとも1回はPDDの診断がなされた25人を2歳から最低1年間、少なくとも2時点でADI-R, ADOS, CARSを用いた半構造化面接を行い、各時点における診断をDSM-IV-TRに従って児童精神科医を含む専門家チームで行った。
- ② PDD下位診断によるPDD中核症状の重症度の違いについての検討: PDDと厳密に診断された229人の児童(4-18歳)について、PDD中核症状である対人的障害を対人応答性尺度(Social Responsiveness Scale: SRS)を用いて、量的に評価し、自閉性障害(n=96)、アスペルガー障害(n=65)、PDD-NOS(n=68)の群間

で比較した。

- ③ PDD 閾下児の検討: 東京都下の対象地域にある小学校の通常学級に在籍する児童1,374人中研究協力に同意が得られた775人から2段階スクリーニングを用いた手続きにより、自閉症状を調べるSRSおよびSCDC(Social and Communication Disorders Checklist)で高得点であったハイリスク児22人を同定した。22人をPDD診断に合致するかどうかによって、PDD群(n=7)、非PDD群(n=15)に分け、各群のSRSおよびSCDC得点、合併精神障害の有無の頻度、合併精神障害の数、社会的機能(C-GAS)について比較した。
- ④ 神経生理学的検討: 高機能PDD成人(n=9)を対象として、閾下提示の顔刺激に対する視覚処理の際の視覚誘発電位(VEP)を測定し、定型発達成人(n=10)と比較した。
- ⑤ 末梢血を用いた分子レベルでの検討: PDD成人と健常成人のペア、PDD児を持つPDDに罹患していない母親とPDD児を持たないPDDに罹患していない母親のペアで、全ゲノムアレイによる遺伝子発現解析と、リアルタイムRT-PCTを用いたバリデーションを行い、遺伝性発現を比較検討した。

4. 研究成果

- ① PDD-NOS診断の継時的安定性の検討: 発達の変化の大きい幼児期(2-5歳)のPDD下位診断の変化を調べるために、25人の時点1と時点2の診断を調べた結果、少なくとも1時点でPDD-NOS診断に該当した幼児は25人中20人(全対象の80%)であった。20人中12人(60%)においてはPDD-NOSの診断基準に合致したのは一時的で、発達に伴い軽減してPDD診断がはずれた者(n=2)や自閉性障害からPDD-NOSに移行した者(n=3)などの軽減群(計5人)と、その逆にPDD-NOSから自閉性障害に移行したり(n=5)、非PDDだった者がPDD-NOSに診断変更(n=2)となった増悪群(計7人)、PDD-NOSのまま安定している者(n=8)と、各群ほぼ同数おり、ほぼ地域を代表するPDDサンプルの結果から、幼児期のPDD下位診断は安定性に欠くことが示された。一方、PDD診断自体に変更のなかった者は84%であった(Kamio et al., under review)。このことは、従来のPDDが生涯固定した障害であるという考えに反し、一部においては他の精神疾患同様、軽快、寛解が生じうる病態であることを示唆するものである。
- ② PDD下位診断によるPDD中核症状の重症度の違いについての検討: 自閉性障害

(男 77 人)、アスペルガー障害 (男 48 人)、PDD-NOS (男 54 人) の各群で、SRS 合計得点は、男児においてのみ、自閉的障害が PDD-NOS より有意に高かった。アスペルガー障害と PDD-NOS は男女とも SRS 得点によって区別されなかった(Kamio et al., under review)。このことより、PDD カテゴリー内の下位診断は自閉症状の重症度の観点からは支持されなかった。

- ③ PDD 閾下児の検討：PDD 群、非 PDD 群の群間で自閉症中核症状である対人的障害は SCDC, SRS 得点においては有意差がなかった。一方、PDD 群は非 PDD 群と比べて有意に合併精神障害の頻度が高く、また合併ありの場合、その DSM 診断の数は有意に多かった。そして C-GAS で量的にとらえた社会的機能は PDD 群で有意に低く、それは SRS 得点とは関連せず、合併精神障害の数と有意な関連が認められた。このことは、PDD 診断の恣意的な境界は、自閉症症状の重症度によるものというよりもむしろ、不安症状など他の精神障害の合併、あるいはその基盤となる神経生物学的異常が関与しており、自閉症状だけでは説明できないことが示された。
- ⑥ 神経生理学的検討：PDD 群と定型発達コントロール群とでは、意識的に知覚されない顔刺激に対する V1 レベルでの視覚処理 (N1,P1 を指標とする) が異なっており、PDD における低次知覚過程の異常が示唆された。その際、PDD 群全体と PDD-NOS(n=3)は反応パターンが同じ、すなわち、コントロール群が識別した恐怖顔と中立顔への反応に有意差がなく、また顔刺激の倒立に対する識別的反応がみられなかった。このことは、行動レベルでの診断的境界は神経生理学的病理の観点から支持されないことを示す(Fujita et al., in submission)。
- ④ 末梢血を用いた分子レベルでの検討：PDD 成人-健常成人ペア、PDD 児を持つ母親-PDD 児を持たない母親ペア、ともに共通して、自閉症との関連が報告されている MECP2 をはじめとする 16 遺伝子に特有の発現変化が認められた。(Kuвано et al., 2011)。このことは、これらの分子レベルのマーカーが既存の診断基準とは別に自閉症特性の同定に有効である可能性を示唆するものと考えられた。

以上より、幼児から成人までの広い対象で、行動、神経生理、遺伝子発現までの多面的アプローチにより、PDD-NOS の独自性の根拠は見出せず、一方、症状程度は軽くても神経

生理、遺伝子発現レベルでは鑑別可能な PDD に特異的な特徴を有することが示唆された。

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 10 件)

- ① Kuвано Y, Kamio Y, Kawai T, Katsuura S, Inada N, Takaki A, Rokutan K (2011): Autism-associated gene expression in peripheral leucocytes commonly observed between subjects with autism and healthy women having autism children. PloS ONE, 6(9):e24723. Epub 2011 Sep 15. 査読有 DOI:10.1371/journal.pone.0024723
- ② Kamio Y, Inada N, Koyama T: A nationwide survey on quality of life and associated factors of adults with high-functioning autism spectrum disorders. Autism, first published on March 7, 2012 査読有 DOI:10.1177/1362361312436848
- ③ Noriuchi M, Kikuchi Y, Yoshiura T, Kira R, Shigeto H, Hara T, Tobimatsu S, Kamio Y (2010): Altered white matter fractional anisotropy and social impairment in children with autism spectrum disorder. Brain Research, 1342, 141-149 査読有 DOI: 10.1016/j.brainres.2010.09.051
- ④ Maekawa T, Tobimatsu S, Inada N, Oribe N, Onitsuka T, Kanba S, Kamio Y (2011): Top-down and bottom-up visual information processing of non-social stimuli in high-functioning autism spectrum disorder. Research in Autism Spectrum Disorders, 5, 201-209. 査読有 DOI:10.1016/j.rasd.2010.03.012
- ⑤ Mitsudo T, Kamio Y, Goto Y, Nakashima T, Tobimatsu S: Neural responses in the occipital cortex to unrecognizable faces. Clinical Neurophysiology, 122, 708-718. 査読有 DOI:10.1016/j.clinph.2010.10.004
- ⑥ Katagiri M, Inada N, & Kamio Y (2010): Mirroring effect in 2- and 3-year-olds with autism spectrum disorder, Research in Autism Spectrum Disorders, 4, 474-478. 査読有 DOI: 10.1016/j.rasd.2009.11.004
- ⑦ Inada N, Kamio Y, & Koyama T: Developmental chronology of preverbal social behaviors in infancy using the M-CHAT: Baseline for early detection of atypical social development, Research in Autism Spectrum Disorder, 4, 605-611, 2010. 査読有 DOI: 10.1016/j.rasd.2009.12.003
- ⑧ Fujita T, Yamasaki T, Kamio Y, Hirose S, Tobimatsu S (2010): Parvocellular pathway impairment in autism spectrum disorder: Evidence from visual evoked potentials. Research in Autism Spectrum Disorders, 5, 277-285. 査読有 DOI: 10.1016/j.rasd.2010.04.009

⑨ Yamasaki T, Fujita T, Ogata K, Goto Y, Munetsuna S, Kamio Y, Tobimatsu S. (2010) Electrophysiological evidence for selective impairment of optic flow perception in autism spectrum disorder, *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 400-407. 査読有
DOI: 10.1016/j.rasd.2010.06.002

⑩ 稲田尚子, 神尾陽子 (2012): 自閉症スペクトラム幼児に対する早期支援の有効性に対する客観的評価: 成果と考察. *乳幼児医学・心理学研究*, 特集「自閉症スペクトラム障害の早期療育への前方視的研究」, 20, (2), 73-81. 査読有

http://jglobal.jst.go.jp/detail.php?JGLOBAL_ID=201202282932870048

[学会発表] (計 8 件)

① Kamio Y. Neuropsychiatric comorbidities in autism spectrum disorders without intellectual disability. The 9th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. March 25, 2012, Manila.

② Kamio, Y. (2011). Early detection of autism spectrum disorder at 18 months. Scientific Panels: International applications of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in level 1 screening. The 10th International Meeting for Autism Research. May 13, San Diego.

③ Kamio, Y: Early diagnosis of ASD in toddlers and school children: Findings from community studies and national survey in Japan. Exploring Autism Research Collaboration between Japan and the United States. Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders. Tokyo, 2011.12.3.

④ Kamio, Y. The Utility of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in the community-based health check-up at 18 months of age in Japan: From 5-years prospective study. Symposium “Early detection and interventions for the children of pervasive developmental disorders” The 19th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions/ The 6th Congress of the Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. Beijing, June 4, 2010.

⑤ Noriuchi M, Kikuchi Y, Yoshiura T, Kamio Y: White matter structure and social impairments in children and adolescents with autism spectrum disorder: A preliminary diffusion tensor imaging study. IX International congress, Autism –Europe, October 8-10, 2010, Catania, Italy (poster)

⑥ Katagiri, M., Yamasaki, T., Tobimatsu, S., & Kamio, Y. Familiar voice processing in children with ASD. IX International Congress Autism Europe, Catania, Italy, 8-10 October 2010.

⑦ Yamasaki T, Ogata K, Ijichi I, Katagiri M,

Kamio Y, Tobimatsu S (2010). Neural basis of familiar voice recognition in preschool children: A near-infrared spectroscopic study. The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology. Kobe, Japan, October 28 to November 1, 2010.

⑧ Fujita T, Kamio Y, Yamasaki T, Yasumoto S, Hirose S, Tobimatsu S (2010): Neural basis of abnormal face perception at a preattentive level in autism spectrum disorders. The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, October 28 to November 1, 2010.

[図書] (計 6 件)

① Kamio, Y., Tobimatsu, S., & Fukui, H. (2011): Developmental disorders. In J. Decety, J. Cacioppo (eds.), *The Oxford Handbook of Social Neuroscience* (Oxford Library of Psychology), pp.848-858. Oxford, Oxford University Press.

② Yamazaki, T., Fujita, T., Kamio, Y., & Tobimatsu, S. (2011): Motion perception in autism spectrum disorder. (eds.), In A. M. Columbus (ed.), *Advances in Psychology Research*, Vol.82, Motion Perception. pp. 197-211. Nova Science Publishers, New York.

③ 神尾陽子: 自閉症スペクトラムと発達認知神経科学. *脳とソシアル: 発達と脳—コミュニケーション・スキルの獲得過程*. 岩田誠, 河村満編: 医学書院., 東京, pp19-37, 2010

④ 神尾陽子(2010): 広汎性発達障害の神経心理学. *広汎性発達障害: 自閉症へのアプローチ*. 専門医のための精神科臨床リユミエール 19. Pp. 47-52. 市川宏伸編. 東京, 中山書店.

⑤ 神尾陽子. 自閉症 (小児自閉症). *今日の精神科治療ガイドライン 2010 年版*, *精神科治療学* Vol.25 増刊号, pp. 260-261. 「精神科治療学」編集委員会編. 東京, 星和書店.

⑥ 神尾陽子(2010): 自閉症スペクトラムの発達認知神経科学. *発達障害の臨床心理学*. pp.17-33. 東條吉邦, 大六一志, 丹野義彦編, 東京, 東京大学出版会.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織
(1) 研究代表者

神尾 陽子 (KAMIO YOKO)

独立行政法人国立精神・神経センター精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部・部長

研究者番号：00252445

(2)連携研究者

則内 まどか (NORIUCHI MADOKA)
独立行政法人国立精神・神経センター精神
保健研究所 児童・思春期精神保健研究
部・外来研究員

研究者番号：20571897

菊池 吉晃 (KIKUCHI YOSHIAKI)
首都大学東京・人間健康科学研究科・教授
研究者番号：50134739

稲田 尚子 (INADA NAOKO)
独立行政法人国立精神・神経センター精神
保健研究所児童・思春期精神保健研究部・
外来研究員

研究者番号：60466216

飛松 省三 (TOBIMATSU SHOZO)
九州大学・医学研究科・教授
研究者番号：40164008

山崎 貴男 (YAMAZAKI TAKAO)
九州大学・医学研究科・特任助教
研究者番号：70404069

六反 一仁 (ROKUTAN KAZUHITO)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究
部・教授
研究者番号：10230898