

自閉症の発症に関わる環境要因の検索ならびに臨床疫学的研究

加藤進昌¹、原仁²、立花克彦³、藤枝憲二⁴、吉永淳⁵、渡辺慶一郎¹

¹東京大学医学部附属病院精神神経科、²横浜市中部地域療育センター

³日本ケミカルリサーチ、⁴旭川医科大学小児科教室

⁵東京大学大学院新領域創成科学研究科

<要旨>

非定型群を含む自閉症スペクトラム障害の発症に、体内環境を含む環境要因が関与している可能性を検証する目的で、以下の研究を行った。1) 胎児期の曝露量を推定する指標媒体として、日本で一般的に慣習として保存されている臍帯を用いた。対象物質はポリ塩化ビフェニール (PCBs) とし、自閉症児/者とその健常兄弟、一般健常者計 28 名について測定した。その結果、自閉症/群と健常/群との間に有意差を見出すことはできなかった。2) 胎児期から新生児期にかけての甲状腺機能低下が自閉症・ADHD 発症と関連するかを検討する目的で、神奈川県での新生児先天性甲状腺機能低下症マスキング陽性児の情緒と行動の問題を Child Behavior Checklist/4-18 (CBCL/4-18) を用いて評価した。神奈川県先天性甲状腺機能低下症マスキング陽性者で、精査のために神奈川県立こども医療センターを受診した児のうち、調査に協力を得られた例は総数 205 例であった。その結果、甲状腺機能低下症マスキング陽性児の CBCL 各尺度得点は一般群に比べて差はみられなかった。3) 自閉症と診断されたため横浜市内の 5 箇所の地域療育センターの知的障害児通園施設に措置されていて神奈川県内の医療機関で出生した児 103 例 (男 86、女 17) について新生児スクリーニングによる TSH 値および FT4 値の検査結果を調査した。IQ (DQ) と TSH 値と FT4 値との相関を求めたところ、知能段階と TSH 値とは弱い逆相関を示した ($r=-0.201, p=0.0420$)。すなわち、知能が低いほど TSH 値は高かった。

<キーワード>

自閉症 環境ホルモン (内分泌かく乱物質) 甲状腺ホルモン 新生児マスキング

【はじめに】

自閉症の原因に遺伝子が大きく関与することは明らかである。一方、古典的自閉症以外に、高機能自閉症もしくはアスペルガー障害というような言語・知的機能に異常の無い群の存在が知られるようになり、こういったグループを包括する概念として自閉症スペクトラム障害という呼び方も一般化してきた。このようなスペクトラムとして自閉症群を眺めると、その頻度は 1 万人に 40-60 人とも言われ、その高頻度とともに、最近 10 数年のうちに頻度が急上昇してきているとの報告もあり、注目されている。本研究では、非定型群を含む自閉症の発症に、胎内環境を含む環境要因が関与している可能性を検証する目的で、以下の研究を行った。

研究 1: PCBs の胎児期曝露と自閉症の症例・対照研究

○背景及び目的

ADHD (注意欠陥多動症候群) や高機能自閉症の原因には、遺伝的要因、環境的要因、身体的要因等が複雑に関連しているとされ、現在盛んに研究されているが、はっきりとした病因はいまだに不明である。従って、その解明が急務となっているが、近年化学物質による影響の可能性が示唆されるようになった。(1)そこで環境的要因の 1 つである化学物質が、どの程度これらの症状の病因として寄与しているのかを調査することを目的として、研究を行なった。

米国五大湖周辺での疫学調査により、母親の汚染魚摂食による PCBs や有機塩素系農薬類などへの胎内化学物質曝露が小児の知的発達に及ぼす悪影響が示され、他の疫学調査や動物実験でも、PCBs の胎内曝露による小児の行動異常、記憶力の低下など、神経系への悪影響が明らかに

されている。(2)小児への発達の影響は、子宮内で曝露し、一見正常に出産した後、ある程度の期間が経ってから顕在化する場合も多いと考えられている。従って、こうした発達障害が化学物質の子宮内曝露によるものかどうかを検討するためには、健康影響が現れた時点で時間をさかのぼり、子宮内での曝露量を推定、評価する必要がある。出生時に得られる臍帯血は、出生児の胎児期の化学物質曝露指標媒体としてよく用いられてきた。しかし、この場合は前向きコホート研究となるため、追跡する調査集団が大規模になること、長期にわたり追跡しなければならないことから、化学物質の胎児期曝露による健康影響を調査するのに、かなりの時間や費用がかかってしまうという欠点がある。そこで本研究は、日本で一般的に習慣として保存されている臍帯を、胎児期の曝露量を表す指標媒体として検討、確立し、それを使って症例・対照研究を行なうことを目的とする。対象物質はPCBsとする。

○方法

保存臍帯を使った症例・対照研究では、大気などの外部環境からの PCB 類汚染を考慮した場合、臍帯の保存環境・状態が同じである兄弟間で行なうことが望ましいことがすでに確認されている。

1. 分析方法

保存臍帯中 PCBs の分析フローを、Fig. 1 に示す。

2. 調査方法

・自閉症の症例・対照研究：東京大学病院の精神科を受診した自閉症患者 4 名と、その健常な兄弟 6 名の保存臍帯を用い、症例・対照研究を行なった。

・その他健常者：1960, 1970, 1980 年代生まれの大人 16 人、1998, 2001 年生まれの子供 2 人、合計 18 人の保存臍帯を用い、自閉症の対象者との濃度レベルの比較を行なった。

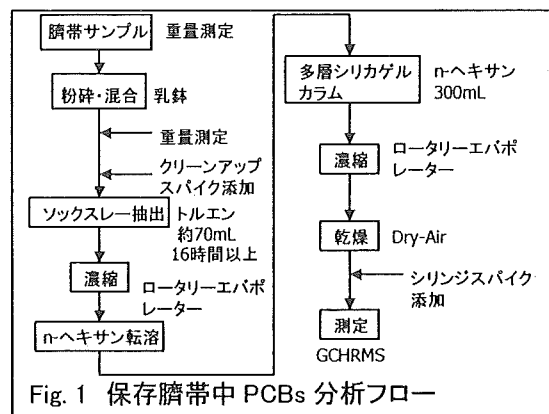


Fig. 1 保存臍帯中 PCBs 分析フロー

○結果と考察

結果を Fig. 2 に示す。Total PCB は、PCB 全異性体 209 種の合計濃度 (ng/g) を示す。

本研究における、保存臍帯を用いた兄弟間での症例・対照研究の手法は、病因が明確でなく、

化学物質が病因として少しでも関連していると考えられる疾患に対し、実際に寄与しているか否かを知るための有効な手法である。今回は、化学物質の寄与が疑われている疾患として、自閉症について(3)PCBs との関連を調査した結果について示す。

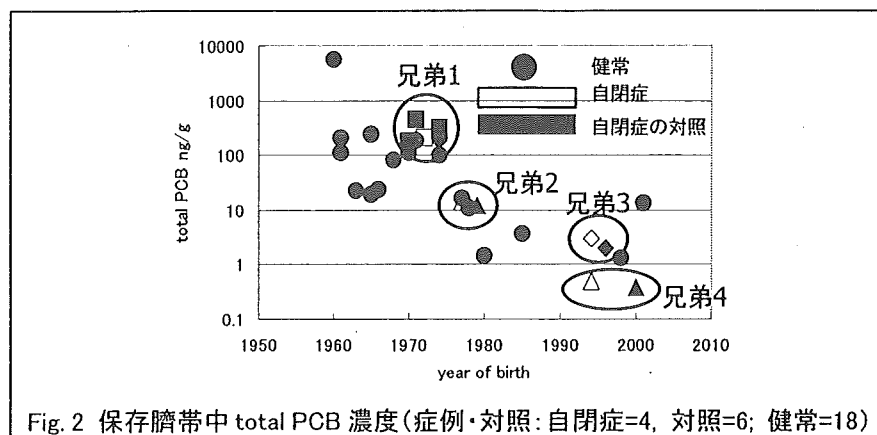


Fig. 2 保存臍帯中 total PCB 濃度(症例・対照: 自閉症=4, 対照=6; 健常=18)

現時点で提供されている自閉症患者 (n=4) と、その対照としての兄弟 (n=6) の保存臍帯中PCBs濃度について、total PCBの平均値、標準偏差 (SD)、中央値、最小値、最大値をTable 1に示す。症例、対照とも臍帯中PCB類濃度は大きな個人間のばらつきがあることが明らかである。

自閉症児と対照との間には、臍帯中 total PCB濃度に有意差はなかった (p= 0.715 for total PCB, Wilcoxon 符号付順位検定)。また、比較の対象を健常兄弟からさらに拡大して、これまで

測定した対象者全体とした場合、自閉症の有無よりは、生まれた時期で臍帯中 PCBs 濃度が決まっていることがあきらかであった (Fig. 2)。

以上より、まだ症例数が少ないものの、現段階では自閉症と臍帯中PCBs濃度の間には関連が見出せなかった。今後可能な限り試料収集に努め、自閉症と胎内 PCB 類曝露との関連についてより確実な結論を出す予定である。

Table 1 自閉症児・コントロールの保存臍帯中 PCBs 濃度

case/control	compounds	mean±SD	median	min	max
autism (n=4)	total PCB (ng/g)	55±99	8	0.49	204
control(n=6)		159±191	93	0.39	454

* Wilcoxon 符号付順位検定: p= 0.715 for total PCB

研究2：先天性甲状腺機能低下マスキリーニング陽性児の情緒と行動の評価

○はじめに

胎児期から新生児期にかけての甲状腺機能低下が自閉症・ADHD発症と関連するかを検討する目的で、神奈川県での新生児先天性甲状腺機能低下症マスキリーニング陽性児の情緒と行動の問題を Child Behavior Checklist/4-18 (CBCL/4-18) を用いて評価した。

○対象と方法

神奈川県先天性甲状腺機能低下症マスキリーニング陽性者で、精査のために神奈川県立こども医療センターを受診した児のうち、現在 4歳から 15歳に達している児 282名を対象とした。このうち、1. 2500g未満の低出生体重児、2. 他に合併する疾患のある児、3. 転居のため現住所のわからない児を除外した結果、実際の対象は 205例となった。

CBCL/4-18の調査表と研究の目的を記した説明文を、回収用の封筒と共に保護者あてに郵送した。

今回の研究は神奈川県立こども医療センター倫理委員会での検討を経て承認された。

比較すべき健常対照については国立精神・神経センターの上林らが中心となって、4歳から 15歳の子供を持つ保護者 5,159人の回答を基にわが国の標準値が作成されており、臨床例との比較も併せ、その信頼性・妥当性が報告されている (4)

○結果

今回対象となった甲状腺機能低下症マスキリーニング陽性児の CBCL 各尺度得点は一般群に比べて高いということはなく、内向尺度、外向尺度、総得点の何れをとっても臨床域 (含む境界域) となった割合はマスキリーニング陽性者と一般群で差がなかった。マスキリーニング TSH 値および初診時 TSH・FT4 値と CBCL 総得点 SD-score の間にも相関は認められなかった。

図1. マスクリーニングTSHと総得点SD-scoreの関係

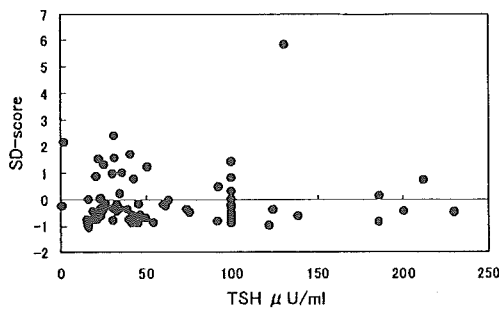


図2. 初診時TSHと総得点SD-scoreの関係

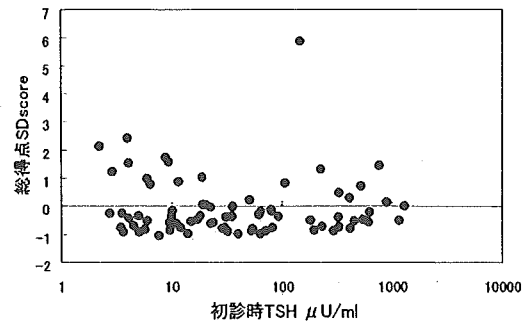


図1、図2に総得点SD-scoreとマスクリーニングTSH値および精査のための初診TSH値との関係を示す

○考察

今回対象となったマスクリーニング陽性児にみられる情緒と行動の問題は、一般人口に認められるものと同頻度・同程度であり、今回の結果からは、胎児期から新生児期早期にかけての甲状腺機能低下がこれらの精神発達に影響することを確認することはできなかった。年齢・性別で分類した際に対象数が少なくなってしまったので、更に症例を増やして統計的な検討を行うことが望まれる。

また、既にADHD・自閉症等と診断されている例では今回のような調査に回答しない可能性もあり、それらが過小評価の原因となっていることが否定できない。

回収率の検討で、甲状腺機能低下症と診断され治療中と考えられる例で回収率が高くなっていったことは、これらの児が現在も当施設に通院中であることから説明できる。自閉症・ADHDなどの情緒や行動の異常を呈する例は、むしろ無治療で経過した一過性甲状腺機能低下症の群に多いことも考えられ、この様な例ではフォローが終了しているために、転居などの情報が得られずに調査票が届き難い。このために情緒や行動の異常を呈する例を発見できなかった可能性もある。

母体が慢性甲状腺炎で無治療の場合などでは母の甲状腺機能低下が明らかで、胎児の甲状腺ホルモンレベルも低いと思われるので、このような症例を増やしてCBCLを検討することが可能であれば、胎児期の甲状腺機能低下が情緒と行動の問題を引き起こす原因となりうるかという疑問に対する回答が期待できるであろう。

研究3:新生児マスクリーニングのTSH値およびFT4値と広汎性発達障害—横浜市の療育センターでの共同調査—

○はじめに

自閉症（以下AD; Autistic Disorder）は本当に増加しているのだろうか？ 高橋によると、多くの疫学調査は広汎性発達障害（以下PDD; Pervasive Developmental Disorders）の増加を示唆しているという（5）。

このPDDの急激な増加の説明として、内分泌かく乱物質（PCBなど）が胎児の発達に影響を及ぼし、その結果ADあるいはPDDの発症頻度を高めているのではないかという仮説が生まれる。特にPCB類は甲状腺ホルモン類似の化学物質であり、胎児脳がPCB類に汚染されると、軽微な甲状腺機能低下症状が発生し、胎児の神経系の発達抑制が起こる。ADあるいはPDDに対しての素因的脆弱性（男性が最たるもの）のある胎児にその機序が働き出すと、ADあるいはPDDの発症につながっていく、という仮説である。

以上の仮説を検証するために、新生児マスクリーニング検査結果とPDDの診断分類（ADとPDD Not Otherwise Specified; 以下PDD-NOS）、性別（男女）、知能（発達）指数を比較検討してみた。

○対象と方法

PDDと診断されたため横浜市内の5箇所の地域療育センターの知的障害児通園施設に措置されていて神奈川県内の医療機関で出生した児の新生児マスクリーニング検査結果を調査した。

対象となる児の保護者に研究の主旨を説明す

る文書を配布し、承諾書が得られた児の新生児マスキングでのろ紙血 TSH および FT4 値の資料を入手した。

○結果と考察

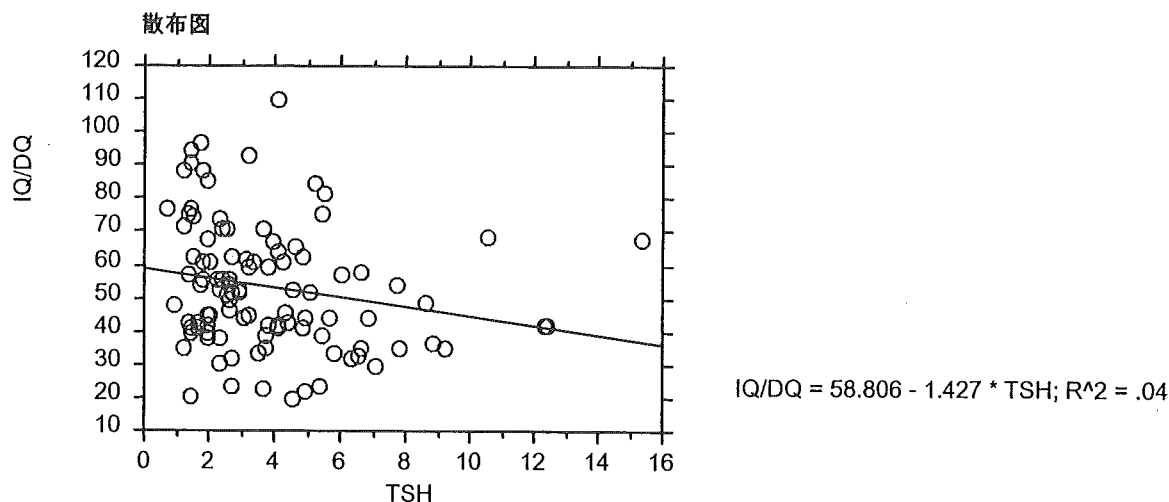
103 例 (男 86, 女 17) の協力が得られた。対象児の出生時期は平成 9 年 11 月から 13 年 3 月までであった。対象児の診断分類は AD86 例、PDD-NOS17 例となった。また、対象児の知能 (発達) 指数の平均値は 53 であり、その分布は 20 から 110 となった。いずれも特定の神経疾患と診断できる児は含まれていない。研究対象児はいわゆる「特発性」の PDD である。

AD 群と PDD-NOS 群、男児群と女児群でそれぞれ TSH 値を比較したが有意差はなかった。

重度・中度遅滞群 (IQ(DQ) < 50) 49 例と軽度遅滞・

正常知能群 (IQ(DQ) ≥ 50) 54 例の TSH 値と FT4 値の平均を比較した。TSH 値では、重度・中度遅滞群の平均 (標準偏差) は、4.378 (2.753)、軽度遅滞・正常知能群のそれは、3.346 (2.473) となった。前者の平均 TSH 値が統計学的に有意に高値であった ($t=2.003, p=0.0479$)。FT4 値では、前者は 2.033 (0.491)、後者は 1.868 (0.389) となり有意差はなかった ($t=-1.899, p=0.0604$)。

IQ (DQ) と TSH 値と FT4 値との相関を求めた。図 3 に示したように、知能段階と TSH 値とは弱い逆相関を示した ($r=-0.201, p=0.0420$)。すなわち、知能が低いほど TSH 値は高かった。なお、IQ (DQ) と FT4 値との相関係数は -0.138 であり、統計学的に有意でなかった ($p=0.1650$)。



この結果は、平成 16 年 11 月 7 日に開催された自閉症の生物学的研究を紹介する公開シンポジウムで発表された。

【おわりに】

上記の研究の他に、紙面の都合で詳細は省略するが、以下の研究ならびに事業を行った。

1. 胎内での環境ホルモン暴露の影響を見るために、まずビスフェノール A の投与実験をラットで行った。環境中濃度に近い低濃度で暴露させた仔ラットは成長後に多動と学習障害をきたすことが証明された。現在、その作用のメカニズムを検討中であるが、可能性として考えられる、エストロゲン受容体と甲状腺ホルモンのうち、海馬でのエストロゲン受容体発現になんらかの異常があると思われる予備的結果を得ている。

2. 社会に対する啓蒙活動については、厚労省研究班の援助で、平成 16 年 11 月 7 日に東大安田講堂において、自閉症研究の重要性を訴える公開シンポジウムを開催した。上記の研究内容も含み、またハーバード大学から自閉症の遺伝研究で有名な D. Pauls 教授にも参加していただいた。参加者はおよそ千名を数え、うち半数は当事者もしくは家族の方であった。当日実施したアンケート調査によって、研究の重要性を認識したという回答が圧倒的であり、特に当事者・家族の方々にその傾向がもっとも強く、逆にその支持率がもっとも低かったのは医療関係者であったという結果は重要と思われた。(6) 引き続き、平成 17 年度のうちにも公開シンポジウムを開催する予定で、現在準備中である。

以上のように、これまでの研究の多くはまだ予備的段階にとどまっており、現在も研究を継

続しているところである。新生児期甲状腺機能と精神発達については、母親が甲状腺疾患を治療中であったり、後日甲状腺疾患の存在が判明したような場合に、出生した児童に精神発達面でなんらかの問題がありそうなケースは共同研究者である立花によれば、しばしば見聞きするとのことである。しかし、倫理面での微妙な問題があり、今回はこれ以上には踏み込んだ研究にできなかった。環境ホルモンに関しては、前方視的研究の構築が重要と考えており、すでにNTT東日本関東病院において出生した児で研究協力の同意を得られたケースすべてについて、新生児期 TSH, FT4 値の測定と、臍帯血中環境ホルモンの測定を同一例で行い、今後のコホートスタディに備えることを準備中である。同様の研究デザインを、地域環境がある程度対照的であろうと思われる旭川医大附属病院でも適用することで、環境が与える影響を系統的に検討す

ることを計画している。

- (1) L. Eric and A. E. Ruth, Environmental Health Perspectives, 2000, Suppl. 3, pp. 401-404
- (2) J. L. Jacobson et al., Journal of Pediatrics, 1990, vol. 116, pp. 38-45
- (3) Rodier, P. M. and Hyman, S. L., Mental Retardation and Developmental Disabilities, 1998, vol. 4, pp. 121-128
- (4) 井瀬知美、上林康子 他. Child behavior checklist/4-18 日本語版の開発 小児の精神と神経, 2001 ; 41 : 243-2001, 2001
- (5) 高橋修、地域療育システムにおける自閉症の診断と説明. 発達障害研究 26:153-16, 2004
- (6) 金生由紀子、加藤進昌 : 特集「自閉症の生物学」を企画して. 脳と精神の医学 16 : 1-4, 2005