



稀な遺伝的障害と自閉症教育・実践

原文：Joe McCleery

日本語訳：松田壮一郎

自閉症が1943年にレオ・カナーによって初めに発見されて以来（1a, 1b），広範囲な研究がこれまで実施され，自閉症は遺伝的要因と環境的要因の複雑な組み合わせにより，引き起こされることが示されてきた（2）。例えば，ほぼ100%の遺伝子を共有している一卵性双生児と，約50%の遺伝子を共有している二卵性双生児を比較して自閉症の共起性を比べた研究結果は，遺伝的性質はおおよそ45%から65%のばらつきを持って，自閉症スペクトラム障害の発症原因となることを示唆している（3,4）。

特定の遺伝的要因について，今日までの科学的データは，自閉症の発症に対する遺伝的な寄与が，比較的多数の正常な遺伝子の正常な変異を受けたもの（すなわち，「一般変異」。2,5,6参照）であることを示唆している。環境的要因においては，自閉症リスクを増加させるかもしれない科学的データとして，例えば母親の妊娠中の抗てんかん薬であるバルプロ酸の服用（7），出生時の合併症（8），交通関連の大気汚染（9）やその他の要因などが挙げられている。しかし，今日までに確認された遺伝的リスク要因と環境的リスク要因両方の大多数において，個々の要因は自閉症を発達させる個人に対し非常に少ない寄与しかしない。加えて，自閉症発症へ寄与する遺伝的・環境的要因のほとんどが，いまだ同定されていない（2,4,5参照）。最後に，遺伝的・環境的要因の大多数は，自閉症発症に対し相互に影響し合うと，通常，推測されている（9a,9b参照）。

自閉症の特徴を持つ遺伝的症候群

「普通の」自閉症発症へ寄与する複雑な遺伝的性質に加え，自閉症の診断を有することが一般的である遺伝性の症候群もまたある。これらの中には，脆弱性X症候群，レット症候群，Dup 15q症候群，結節性硬化症複合体，コルネリア・デ・ランゲ症候群に加え，ダウン症候群さえも含まれる。一般集団においては自閉症スペクトラム障害の割合がおおよそ1%であることに比べ，これらの症状のいくつかにおいては，自閉症の割合が50%以上であることが推定されてきた（表1）。これらの遺伝性症候群それぞれは，特異な遺伝的原因を有し，自閉症が併存するかどうかに関わらず，身体的特徴，行動的特徴の両方，またはいずれか一方を伴う（表1）。遺伝的症候群と自閉症の共起は，個人と臨床家・教育者の両方へ，多くの更なる混乱と課題をもたらす。

自閉症と関連する遺伝的症候群の大多数は個別的にみると稀であるが，これらの症候群をまとめて考えると，わりあい一般的である。例えば，脆弱性X症候群を引き起こす遺伝子変異は自閉症の約2~8%に存在し（12），Dup 15q症候群を引き起こす遺伝子重複は自閉症の約1~3%に存在することが推定されてきた。更に，自閉症を有することが一般的である遺伝的症候群においては，その多くが中度から重度の知的障害を伴う（表



1)。このことは、これらの遺伝的症候群の多数が、中度から重度の知的・学習障害を有する自閉症者のサブグループにおいて、より多く見られることを意味する。結果的に、特異な遺伝的症候群を有するという事実をしばしば認識されないまま、これらの子どもたちの多くは、自閉症の専門家もしくは混合障害学級へ配置される。

遺伝的症候群を同定する意義

多くのこれらの遺伝的症候群者について多く認められる第一の特徴は、彼らの外的な容貌の違いである。例えば、脆弱性X症候群のある人は他の人に比べて長い顔・長い耳を有する。結節性硬化症複合体のある人は、肌に特徴的な発疹を示す。そして、コルネリア・デ・ランゲ症候群のある人は数多くの特徴的な顔貌を示すと共に、四肢の部分的な欠損を示すこともある（表1）。実際、多くのこれらの遺伝的症候群は一般的に、医学界において明確な身体的・行動的特徴の存在に基づき、診断を受ける。一方で、遺伝的症候群のうち、Dup 15q症候群のように、一貫した身体的特徴を示さないものもある。

これらの遺伝的症候群いずれかを個人が有しているかどうか、について考慮しなければならない、喫緊の臨床的・教育的な要因、そして地域支援に関連した要因がある。遺伝的症候群の存在を考慮し、同定しなければならない、最も切迫した理由はその特徴的な行動パターンと発達経路である（表1）。例えば、レット症候群のある人は、正中線で“手を揉む動作”を行い、それは年を経るにつれ段々と持続的になり、行動修正への抵抗が増していく。従って、臨床的・教育的な介入計画の中では、できる限り幼少期に、この問題について集中して取り組む必要があるだろう。また、その他の例として、結節性硬化症複合体のある人は、観察不可能な、内部器官にある結節・腫瘍による痛みをしばしば経験する。この痛みは攻撃的な行動を引き起こし、激化させる可能性が高い。結節性硬化症複合体においてよく見られる攻撃的な行動の、原因に対する評価と対応両方にとって、この情報は重要である。他の例としては、結節性硬化症複合体のある人々の遊び場面における特定の障害や、Dup 15q症候群のある人々の活動過剰、クラインフェルター症候群のある人々の社会的衝動性と感情反応性、Phelan McDermid症候群のある人々の熱への不耐性、プラダー・ウィリー症候群のある人々の満たされない食欲などが含まれる。

遺伝的症候群の同定により、個人の介入やその他のニーズに対する理解が改善するだけでなく、非常に貴重な情動的・社会的サポートをその家族へ提供することが出来る。例えば、既知の遺伝的症候群のほとんどにおいては、情報を提供する支援組織や、また家族やピアによる支援組織が存在する（ページ下部参照）。これらの組織の多くは確立されていて、専門的に運営されており、臨床関連の情報や、支援への経路の提供、年次会議の開催などを行っている。このような組織のいくつかは、遺伝的症候群のある人々の家族と、遺伝的症候群の人々の為に働く臨床家の両方、またはいずれか一方に対し、国際的なコミュニケーションと協働の為に直接的もしくは間接的なサポートも行っている。



臨床・教育実践における意味合い

上で述べたように、自閉症スペクトラム障害の診断が一般的である、遺伝的症候群はたくさんある。これらの症候群は個別に見ると稀であるが、集約的に見た場合、自閉症スペクトラムや関連した障害の診断に基づいたサービスを受けている人々の中で、注目すべき割合を構成している。更に、これらの障害のうち、いくつかの障害のある人々は、中度から重度の知的障害を有する、自閉症者のサブグループやその他の特別支援のニーズとして表されている可能性が非常に高い。

遺伝的症候群のある人々は、自閉症専門のサービスを提供する学校・教室やクリニックに配置されることがしばしばであるが、これらの人々における自閉性症状と行動パターンやニーズは、重要な点で「普通の」自閉症の人々とは異なっている。遺伝的症候群のある人々は遺伝的条件に関連した身体的・行動的の両方、またはいずれか一方にさらなる問題を抱えていることがある。多くの場合、特定の遺伝的症候群の存在へ気付くことは、臨床家と教育者の双方にとって非常に有益な情報になるだろう。遺伝的症候群の同定は、個人に対する直接的な支援の意義と同じぐらいの価値を持つ。何故なら遺伝的症候群の同定により、人生が変わるような、家族に対する情動的支援とピアサポートを導けるからである。

原文：Joe McCleery

日本語訳：松田壮一郎

表 1. 自閉症スペクトラム障害に関連する遺伝性の症候群の特徴

遺伝的症候群	推定有病率	自閉症スペクトラムの診断	知的障害	身体的特徴	行動特徴
脆弱性X症候群	男性：4000人に1人 女性：8000人に1人	男性：20% - 50% がASD 女性：1% - 3% がASD 中度から重度の知的障害がある場合、ASDの診断がより一般的。 2% - 8% のASD男児が脆弱性X症候	軽度から最重度（女性の場合、約75%の症例が軽度な知的障害のみを示す）	長い顔、大きく突き出た耳、低い筋緊張。 肌が白いことも一般的。	広い人見知り、少ないアイコンタクト（しかし年を経るにつれより親しみやすくなる）、少ない社会的相互作用。自閉性障害や引きこもりの症状も年齢が増すにつれ増加する



		群を有する。			。過活動性や衝動性も一般的。
レット症候群	10,000人から22,000人に1人（ほとんどが女性）	自閉症様の行動がほとんどにおいて見られる。しかし、自閉症の様な社会的症状はたいてい一時的なもののみ。約18 %のレット症候群児が正しくレット症候群を有すると同定されるまでに自閉症と診断される。	ほぼ全員が進行性の運動・認知低下に伴う知的障害（一般的には重度）を有する。	頭部発育の遅れ，身体発育の遅れ，脊柱側弯，不整脈が一般的。寿命は40 -50 歳に短縮されることもある。	約6－18 ヶ月間の比較的通常の早期発達期間後の運動・認知能力の後退，筋緊張の低下，摂食困難，四肢動作の痙攣，正中線での“手もみ”，意図的な手の使用の消失，失語。痙攣，歩行能力の消失，不安，睡眠問題，呼吸困難も一般的。しばしば初期の後退期間に続き，社会化への興味が年齢に応じて増加する。
Dup 15q症候群	4,000人に1人	85% がASDと推定。Dup 15q症候群では男児・女児共にASDが一般的。約1% - 3% の ASD が15q複製を	ほとんどが早期発達と言語に遅れを示す。その多くにおいて知的・適応機能困難が持続す	身体的特徴は一般的だが，特定のなものではない。平らな鼻梁（“団子鼻”），豊頬，長い人中，目の外	ほとんどが早期発達と言語に遅れを示す。その多くにおいて知的・適応機能困難が持続する。粗大・



		有する。	る。	側の皮下脂肪，引込んだ目，耳介低位と後ろ側へ回転した耳の両方もしくはいずれか，身体発育の遅れ，低筋緊張が一般的。	微細運動の遅れは一般的。発作性疾患とEEG異常も一般的。過活動性と睡眠問題も一般的。
結節性硬化症複合体	6,000 -11,400 人に1人	35% - 45% が ASD。知的障害を伴う場合，ASD がより一般的。	45% が知的障害。（30% が最重度の知的障害）	脳を含めた器官全体に両性の腫瘍・結節が多くの症例で見られる。てんかん，永続的な皮膚発疹，皮膚結節と斑の両方もしくはいずれか。網膜の障害も一般的。	攻撃行動，自傷行動，（発育から）痛みと不快感，頭痛，羞明。自閉症がない場合であっても，遊びスキルの全般的な困難が一般的。
コルネリア・デ・ランゲ症候群	10,000 - 40,000 人に1人	32% - 67% が ASD	軽度から重度の知的障害	低身長，平均以下の体重，小さい頭部が一般的。短く上向きの鼻，薄く下がった唇，ずんぐりした耳，長い睫毛，薄く真ん中でつながった眉毛。指，手，前腕の欠損を含む上	自傷行動，強迫行動，不安，強迫性の傾向，注意障害，過活動性，衝動性が一般的。



				肢の異常が一般的。胃食道逆流が非常に多くみられる。	
ネコなき症候群	50,000人に1人	40% がASDと推定	重度から最重度の知的障害	小頭症，低出生体重，低筋緊張，離れた両目，耳介低位，小さい顎，丸い顔。高い心疾患リスク。	頻繁な高音での泣き。通常，言語行動は非言語行動に比べ影響を受ける。通常，表出言語は受容言語に比べ影響を受ける。過活動性，衝動性，自傷行動，攻撃行動，情動行動，モノに対する異常な執着，感覚過敏が一般的。
Angelman症候群	12,000 - 20,000人に1人	40% - 80% がASD。最重度の知的障害を伴うASD。	重度から最重度の知的障害	著しく白い肌，薄い色の髪が一般的。背骨の湾曲が一般的。成人はしばしば特徴的な顔を有する。	通常，頻繁に笑顔となり，笑い声をあげ，手を叩き，幸せで興奮した様子を示す。ほとんどが移動の困難，コミュニケーションスキルの障害，痙攣を示す。



					完全にあるいはほとんど音声言語はないことが一般的。過活動性，衝動性，短い注意持続時間，睡眠障害が一般的。水へ魅了されることが一般的。ASDの診断を受けた場合でさえも， Angelman症候群者はその他の自閉症者と異なり，社会的笑いや，他者へ表情を向けること，相互作用中に楽しむこと，名前を呼ばれた際の反応，異常な興味や反復的な行動などに障害を示さない。
ダウン症候群	1,000人に1人	6% - 39%がASDと推定。知的障害の程度が重	約 80% が中度から最重度の知的障	平板な顔，平板な鼻筋，吊り目，短い首，小	運動発達の遅れが一般的。注意の困難，強迫



		いほど ASD はより一般 的。	害を示す。	さい耳, 舌 突出, 低身 長。ほとん どが低筋緊 張を有する 。約50 % が 心疾患を有 する。胃食 道逆流が一 般的。高い 難聴や視覚 的問題のリ スク。高い 睡眠時無呼 吸のリスク 。高いアル ツハイマー 病のリスク 。	性の行動, 頑固さやか んしゃくが 一般的。感 情の知覚や 心の理論の 困難が一般 的。
チャージ症 候群	8,500 - 12,000 人に1人	15% - 50% が ASD。	約 70% が軽 度から重度 の知的障害 を示す。	ほとんどが 片目, もし くは両目の 組織に異常 を有する。 ほとんどが 心臓奇形を 有する。多 くが, 一般 的に狭いか , 塞がれた 鼻孔を伴い , 上気道の 異常を有す る。脳神経 の異常, 顔 面神経麻痺 , 聴力障害 が一般的。 発育と発達 の遅れ, 生	広汎性のコ ミュニケー ションと言 語の困難が 一般的。嚥 下の問題, 顔面神経麻 痺, 嗅覚の 減少が一般 的。



				殖器の異常，耳の異常が一般的。四角い顔，張り出した額，張り出した鼻梁，平らな顔面中央，顔の非対称性が一般的。手や四肢の奇形が一般的。	
プラダー・ウィリー症候群	10,000 - 25,000人に1人	20% - 25% が ASD と推定。	境界域から中度の知的障害。	張り出した鼻梁，斜視（目はきちんと並んでいない），先細った指と小さい手足，脂肪過多，高くて狭い額，両端が下がった口，薄い上唇，吊り目，低筋緊張，低身長が一般的。	満たされない食欲（と肥満），強迫的な行動（特に肌をつまむ行動），不安，低い活動水準が一般的。
クラインフェルター症候群	男性50,000人に1人（注：自閉症やその他の学習障害を伴わないクラインフェルター症候群の異型は男性	11% が ASD と推定	一般的に知的機能は標準か標準未満。しかし，ほとんどのがある程度の特別支援教育もしくは他の支援	テストステロンの不足，性成熟の遅れ，もしくはは不全，乳房の未発達，少ない頭髮と体毛，不妊，生	内気，引きこもり，社会不安，友人関係の困難，社会的衝動性，コミュニケーションの困難が一般的



	500 – 1,000人 に1人)		を必要とする。	生殖器の異常。	。表情や声から感情を同定することの困難, 高いレベルでの感情的ストレスや感情反応性が一般的。感情的な刺激に反応する高い覚醒や, 感情を引き起こす出来事があった際の, 目を見ることの回避。
Phelan McDermid 症 候群	不明だが, 極めて稀。 女性と男性 の有病率は 同程度。	おそらく 84% がASD	85% が中度 から最重度 の知的障害	大きく肉厚 な手, 団子 鼻, 長い睫 毛, 耳の奇 形, 薄い鱗 状の足の指 の爪が一般 的。	音声言語が 全くないか 重度に遅れ ている。発 汗の低下に よる過熱状 態が一般的 である。痛 みへの強い 耐性や低筋 緊張が一般 的である。 耳や呼吸器 の感染症が 一般的であ る。胃食道 の問題も一 般的である 。モノを口 の中へ入れ ることや嚙 むことが一



					般的である。睡眠問題や発作活動も一般的である。通常、トイレ・トレーニングは特に困難である。
--	--	--	--	--	---

更なる情報とサポート

Fragile X Syndrome: <http://www.fragilex.org>

Rett Syndrome: <https://www.rettsyndrome.org>

Dup15q Syndrome: <http://www.dup15q.org>

Tuberous Sclerosis Complex: <http://www.tsalliance.org>

Cornelia de Lange Syndrome: <http://www.cdlsusa.org>

Cri du Chat Syndrome: <http://www.criduchat.org>

Angelman Syndrome: <http://www.angelman.org>

Down Syndrome: <http://www.ndss.org>

CHARGE Syndrome: <http://www.chargesyndrome.org>

Prader-Willi Syndrome: <http://www.pwsausa.org>

Klinefelter Syndrome: <http://www.klinefelter.org.uk>

Phelan McDermid Syndrome: <http://22q13.org/j15>

引用

1. [Kanner, L. \(1943\). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 217-250.](#)
2. [Stein, J. L., Parikshak, N. N., & Geschwind, D. H. \(2013\). Rare inherited variation in autism: beginning to see the forest and a few trees. *Neuron*, 77\(2\), 209-211.](#)



3. [Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. \(2014\). The familial risk of autism. *Journal of the American Medical Association*, 311\(17\), 1770-1777.](#)
4. [Stein, J., & Geschwind, D. Guest blog: Slicing the genetic pie. Simons Foundation Autism Research Initiative, April 5, 2013.](#)
5. [Insel, T. Director's blog: The new genetics of autism – why environment matters. National Institutes of Mental Health, April 4, 2012.](#)
6. [Christensen, J., Gronberg, T. K., Sorensen, M. J., Schendel, D., Parner, E. T., Pedersen, L. H., & Vestergaard, M. \(2013\). Prenatal valproate exposure and risk for autism spectrum disorders and childhood autism. *Journal of the American Medical Association*, 309\(16\), 1696 – 1703.](#)
7. [Schieve, L. A., Tian, L. H., Baio, J., Rankin, K., Rosenberg, D., Wiggins, L., et al. \(2014\). Population attributable fractions for three perinatal risk factors for autism spectrum disorders, 2002 and 2008 autism and developmental disabilities monitoring network. *Annals of Epidemiology*, 24\(4\), 260 – 266.](#)
8. [Volk, H. E., Lurmann, F., Penfold, B., Hertz-Picciotto, I., & McConnell, R. Traffic related air pollution, particulate matter, and autism. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 70\(1\), 71 – 77.](#)
9. [Hughes, V. Father's age dictates rate of new mutations. Simons Foundation for Autism Research. August 23, 2012.](#)
10. [Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., et al. \(2012\). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488\(7412\), 471 – 475.](#)
11. [Handel, A. E., & Ramagopalan, S. \(2010\). Is Lamarckian evolution relevant to medicine? *BMC Medical Genetics*, 11, 73 – 75.](#)
12. [Hagerman, R. J., & Harris, S. W. \(2008\). Autism profiles of males with Fragile X Syndrome. *American Journal of Mental Retardation*, 113\(6\), 427 – 438.](#)
13. [Moreno-De-Luca, D., Sanders, S. J., Willsey, A. J., Mulle, J. G., Lowe, J. K., Geschwind, D. H., State, M. W., Martin, C. L., & Ledbetter, D. H. \(2013\). Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. *Molecular Psychiatry*, 18, 1090 – 1095.](#)