

厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)  
心身症、神経症等の実態把握及び対策に関する研究  
分担研究報告書

分担研究 トウレット症候群の遺伝的素因に関する研究(分担研究者 金生由紀子)

7-A トウレット症候群と自閉症圏障害における素因の関与の検討 強迫性を中心に

分担研究者 金生由紀子 東京大学医学部附属病院精神神経科 助手

**研究要旨**

トウレット症候群と自閉症圏障害に深く関わる強迫性に焦点を当てて両者における素因の関与を検討するため、患者の父母を対象とする研究を行った。

対象は、トウレット症候群患者13名の父母24名(平均49.5歳)、自閉症圏障害患者16名の父母28名(平均51.8歳)であった。対象と性別・年齢を釣り合わせた健常対照をとった。我々の作成したチック・強迫についての質問紙、日本語訳されたMaudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI)、State-Trait Anxiety Inventory (STAI)の3つの自己評価尺度を用いて、チック、強迫症状、不安を評価した。患者については、チック、強迫(様)症状、衝動性・攻撃性を評価した。

これらの評価尺度における頻度や得点では、トウレット症候群患者の父母、自閉症圏患者の父母、健常対照の3群間で有意差は認められなかった。しかし、MOCIの得点分布では、自閉症圏患者の父母では他の2群と異なり二峰性の分布を示した。MOCIの総得点及び確認得点が健常対照の平均+1SD以上の者の割合をみると、自閉症圏障害患者の父母では健常対照よりも有意に多い傾向であったり、有意に多かった。トウレット症候群患者の父母でも自閉症圏患者の父母でも、患者の強迫(様)症状によって父母のチック、強迫症状、不安に差はなかった。以上より、トウレット症候群の父母で強迫性が強いとは言えなかった。同時に、自閉症圏障害患者の父母にはMOCIの確認を中心とした強迫性がやや強い一群がいることが認められた。トウレット症候群と自閉症圏障害における共通点と相違点を踏まえて、強迫性の素因の関与について比較・検討を続けることは両者の本態の解明の上で有意義と思われた。

**研究協力者**

東京学芸大学附属特殊教育研究施設

太田昌孝 教授

静岡県立大学看護学部 永井洋子 教授

都立松沢病院 米田衆介 医員

**A. 研究目的**

トウレット症候群はチック症の一つであるが、強迫症状が高頻度に認められる(Shapiro, et al, 1988)。一方、自閉症圏障害では、自我異質性を確認して強迫症状と確定するのは困難であるものの行動的には類似した反復症状や儀式的行動がしばしば見られる(Baron-Cohen, 1989; McDougle et al., 1995)。

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(Y-BOCS)症状チェックリストを用いた研究から、トウレット症

候群と強迫性障害(OCD)とでは強迫症状の内容が異なり(Holzer JC, et al., 1994)、自閉症圏障害の反復症状とOCDの強迫症状とでは現象学的に相違があるとされている(McDougle et al., 1995)。その一方で、トウレット症候群と自閉症圏障害の両方で比較的良く認められる強迫症状や反復症状があり、これらには気になることを実際に行ってしまうという共通点があると思われる。

また、遺伝についてみると、トウレット症候群では遺伝的要因の関与が大きいことは広く認められている。トウレット症候群が慢性チックかOCDのいずれかを発症する脆弱性が常染色体優性遺伝するという仮説が最近まで有力視されてきたが、再検討されつつある(Pauls et al., 1999)。自閉症圏障害では遺伝的要因の関与が注目されているが、遺伝する形質や形

式について一致した見解が得られていない(Bailey et al., 1998)。

以上より、トゥレット症候群と自閉症圏障害に深く関わる強迫性に焦点を当て、両者における素因の関与を検討することは有意義と思われる。

本研究では、トゥレット症候群患者及び自閉症圏障害患者の父母を対象として、性別・年齢を釣り合わせた健常対照と比較して、素因としての強迫性が認められるかを検討した。

その際に、以下のような仮説を立てて検証した。すなわち、トゥレット症候群と自閉症圏障害共に強迫性の素因が関与しているかもしれない。しかし、それが両者に全く共通しているとは言い難く、少なくともチックとの関係において両者が異なるであろう。また、強迫性が素因として作用していれば患者自身の強迫症状にかかわらずその父母では強迫性が健常対照よりも高いと思われる。同時に、素因がより凝集することにより患者自身の強迫症状が強まっているとするならば、患者自身に強迫症状がある父母ではそうでない父母よりも強迫性が高い可能性がある。

## B. 研究方法

対象は、当科外来で我々が治療を担当しているトゥレット症候群患者の父母(対象1)及び自閉症圏障害患者の父母(対象2)である(表1-1)。

対象1は、トゥレット症候群患者13名の父12名と母12名、計24名であった。調査時年齢は、平均49.5歳であった。トゥレット症候群患者は、DSM-のトゥレット障害の診断基準を満たし、自閉症や重度の精神遅滞を伴っていなかった。患者は全員男性で、調査時年齢は、平均19.1歳であった。

対象2は、自閉症圏障害患者の中でトゥレット症候群の合併及び著しい周生期障害のない者の父母とし、トゥレット症候群の父母と年齢が釣り合うように選択した。その結果、自閉症圏障害患者16名の父12名と母16名、計28名となった。調査時年齢は、平均51.8歳であった。自閉症圏障害患者は、DSM-の広汎性発達障害のカテゴリー内に含まれていた。患者は男性14名、女性2名で、調査時年齢は、平均23.1歳であった。

健常対照は、精神科通院歴がなく、第2度親族までにチック、強迫、自閉症、精神疾患のない者とし

た。蓄積されつつある健常者のデータの中から、2つの対象とできるだけ性別・年齢が釣り合うように選んだ(表1-1)。

評価バッテリーは、我々の作成したチック・強迫についての質問紙、日本語訳されたMaudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI)(Hodgson et al., 1977; 吉田ら, 1995)、State-Trait Anxiety Inventory (STAI)(Spielberger et al., 1970; 水口ら, 1991)からなっていた。チック・強迫についての質問紙は、OCDの家族研究で使用された質問紙(Black et al., 1992)やY-BOCSなどの記載を参考にして作成したものであり、チック、強迫症状の既往の有無から始まり、既往の有った場合にはその持続期間などを問うもので、トゥレット症候群を含めたチック障害、OCDの診断補助に用いる。MOCIは、30項目からなる強迫症状の自己評価尺度で、確認、清潔、優柔不断、疑惑の4下位尺度からなる。健常対照については、既往歴と家族歴を簡単に問う基礎調査票を追加した。

患者については、チック、強迫症状または強迫様の反復症状(2つをまとめた場合は、以後、強迫(様)症状とする)、衝動性・攻撃性について適応の障害に重点をおいて「全くない」~「重度」までの5段階で評価した。

調査にあたり、患者本人が説明を理解できる場合には、研究の主旨を記した文書を示して説明して了解を得た。その上で、対象となる父母に文書を示して説明して了解を得た。評価バッテリーにはこの説明文書を添付し、直接に説明を受けなかった場合でも研究の主旨を了解した上で調査に参加してもらうこととした。また、健常対照についても、同様に研究の主旨を説明する文書を添付して了解した場合に調査に協力してもらうこととした。

## C. 結果

チック・強迫についての質問紙では、トゥレット症候群患者の父母で、母親1名がチック及び強迫症状の既往があると回答し、別の母親1名が強迫観念の既往があると回答していた(表1-2)。自閉症圏障害患者の父母で、父親1名と母親2名が強迫観念の既往があると回答していた。但し、健常対照も同程度の既往を回答していた。

MOCIでは、総得点の平均が、トゥレット症候群患者の父母で4.2点、自閉症圏障害患者の父母で5.6点で、群間に有意差はなかった(表1-3)。また、

表 1-1 対象

	トゥレット症候群 (TS)患者の両親	トゥレット症候群 (TS)患者の両親 に対する対照 (対照 1)	自閉症圏障害 (ASD)患者の両親	自閉症圏障害 (ASD)患者の両親 に対する対照 (対照 2)
患者(名)	13	-	16	-
男性	13	-	14	-
女性	0	-	2	-
年齢(平均±SD歳)	19.1±6.3	-	23.1±8.1	-
対象(名)	24	24	28	28
男性(父)	12	12	12	12
女性(母)	12	12	16	16
年齢(平均±SD歳)	49.5±6.4	49.7±6.9	51.8±8.1	52.0±8.2

表 1-2 チック・強迫についての質問紙

	TS患者の両親	対照 1	ASD患者の両親	対照 2
チック症状	1	2	0	2
強迫観念	2	3	3	1
強迫行為	1	1	0	1

表 1-3 Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI)の群別平均点

	TS患者の両親 4.2(SD: 3.7)	対照 1 4.5(SD: 3.1)	ASD患者の両親 5.6(SD: 4.1)	対照 2 4.2(SD: 2.8)
総得点				
確認得点	0.6	1	1.4	0.9
清潔得点	1.4	1.1	1.9	1.3
優柔不断得点	0.6	0.6	0.8	0.6
疑惑得点	1.8	1.9	1.9	1.7

表 1-4 Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI)の群別比較

	TS患者の両親	対照 1	ASD患者の両親	対照 2
MOCI総得点高値(8点以上) <sup>a)</sup>	2	4	10	3
	8.3%	16.7%	35.7%	10.7%
MOCI確認得点高値(3点以上) <sup>b)</sup>	1	3	15	2
	4.2%	12.5%	53.6%	7.1%

a) ASD患者の両親 vs. 対照 2:  $p=0.0575$  ( $\chi^2$ -検定)

b) ASD患者の両親 vs. 対照 2:  $p=0.0094$  ( $\chi^2$ -検定)

表 1-5 State-Trait Anxiety Inventory (STAI)の群別平均点

	TS患者の両親	対照 1	ASD患者の両親	対照 2
特性不安得点	42.5	40.6	40.7	40.3
状態不安得点	40.5	37.5	38.1	36.1

健常対照とも有意差がなかった。各下位尺度得点についても同様に有意差はなかった。

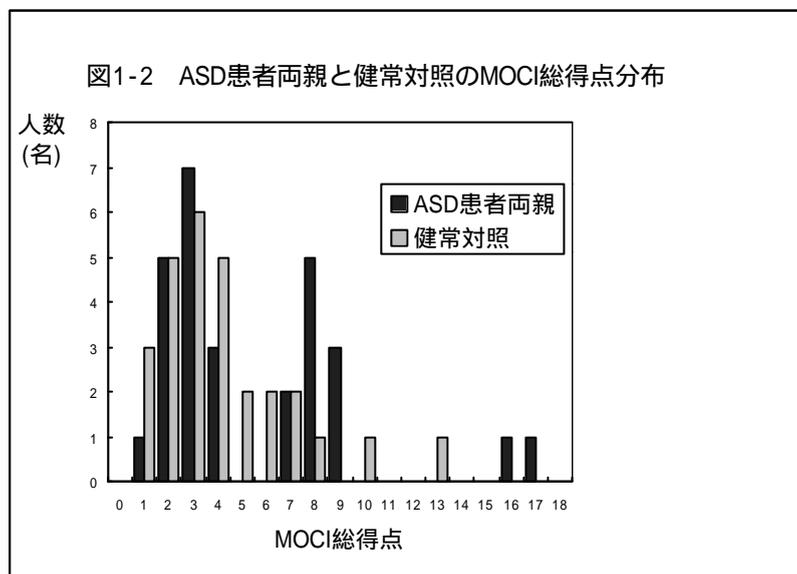
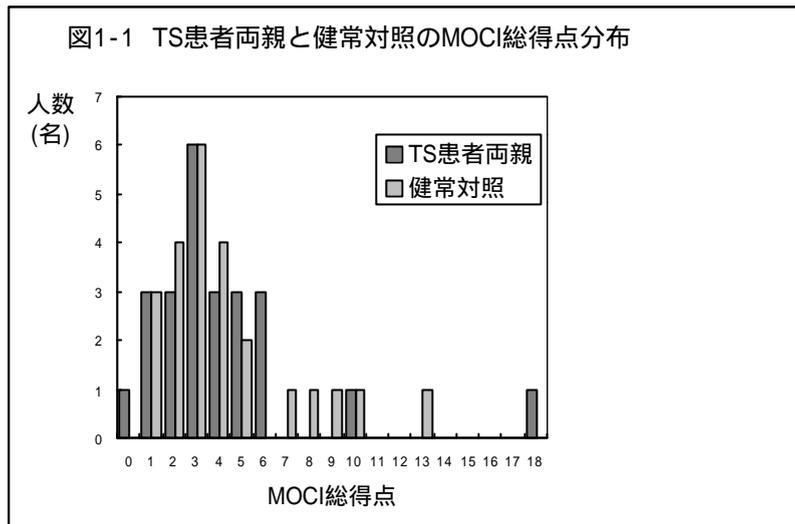
しかしながら、MOCIの総得点の分布を比較してみると、トゥレット症候群患者の父母と健常対照では3点をピークとしてそれ以上では急速に数が減少するのに対して、自閉症圏障害患者の父母では3点と8点をピークとする二峰性の分布を示した(図 1-1、図 1-2)。

さらに、MOCIの総得点が健常対照の平均+1SD以上である8点以上であった者を見ると、トゥレット症

候群患者の父母では、父、母1名ずつであり、異なる患者の親であった。自閉症圏障害患者では、父4名、母6名であり、同一の患者の両親が3組いた。

MOCIの総得点が8点以上の者の割合は、自閉症圏障害患者の父母で健常対照よりも有意に多い傾向であった( $p=0.0575$ ,  $\chi^2$ -検定)(表 1-4)。MOCIの確認得点が健常対照の平均+1SD以上である3点以上であった者を見ると、自閉症圏障害の父母では健常対照よりも有意に多かった( $p=0.0094$ ,  $\chi^2$ -検定)。

STAIでは、特性不安得点と状態不安得点の平均が、



トゥレット症候群患者の父母で各々42.5点、40.5点、自閉症圏障害患者の父母で各々40.7点、38.1点で、両群間に有意差はなかった。また、健常対照とも有意差がなかった(表1-5)。

患者の症状評価をみると、チェックが全くない者は、当然ながらトゥレット症候群患者ではおらず、自閉症圏障害患者では15名(93.8%)であった。一方、強迫(様)症状が「中度」以上の者は、トゥレット症候群患者ではおらず、自閉症圏障害患者では9名(56.3%)であった。

トゥレット症候群において、明確な強迫症状があった患者4名となかった患者9名とに分けてその父母を比較したところ、両群の父母の間でMOCIでもSTAIでも有意差はなかった。そこで、強迫性との関連が示唆されるコプロラリアに注目して(Kano et al., 1997)、これまでにコプロラリアのあった患者7名とな

かった患者6名とに分けてその父母を比較した。コプロラリアのあった患者の父母の方がMOCI 総得点がやや高かったが、有意差は認められなかった。また、コプロラリアのあった患者の父母の方がSTAIの状態不安得点が有意に高かった( $p=0.0176$ 、2-検定)(表1-6)。

自閉症圏障害において、強迫(様)症状が「中度」以上の患者9名と軽度以下の患者6名とに分けてその父母を比較したところ、両群の両親の間でMOCIでもSTAIでも有意差はなかった(表1-7)。

#### D. 考察

当初に立てた仮説を4つに整理して、順に検討してみたい。

第1は、トゥレット症候群患者の強迫症状の有無

表 1-6 TS患者のコプロラリアの有無による両親の比較

	患者	対象(男 性 女性)	年齢	STAI		確認得 点	清潔得 点	MOCI		総得点
				特性不 安得点	状態不 安得点			優柔不 断得点	疑惑得 点	
コプロラリアのあるTS患 者の両親	7	14 (7: 7)	50.1	43.6	44.1	0.8	1.7	0.7	2.1	5
コプロラリアのないTS患 者の両親	6	10 (5: 5)	47.4	40.6	36	0.2	1.3	0.4	1.4	3.3

患者のコプロラリアの有無による両親の比較(A-State):  $p=0.0176$  ( 2-検定 )

表 1-7 ASD患者の強迫(様)症状の重症度による両親の比較

	患者	対象(男 性 女性)	年齢	STAI		確認得 点	清潔得 点	MOCI		総得点
				特性不 安得点	状態不 安得点			優柔不 断得点	疑惑得 点	
強迫(様)症状が「中度」以 上のASD患者の両親	9	16 (9: 7)	55.4	40.9	37.3	1.3	1.6	0.9	1.9	5.3
強迫(様)症状が「軽度」以 下のASD患者の両親	6	12 (7: 5)	47	37.8	36.6	1.7	2.3	0.7	1.8	6.1

にかかわらずその父母は健常対照よりもチックの頻度が多く強迫性が高いという仮説である。トゥレット症候群患者の父母は、チック・強迫についての質問紙におけるチックや強迫症状の頻度でも、MOCIの総得点及び各下位尺度得点でも、健常対照及び自閉症圏障害患者の父母と有意差はなかった。従って、第1の仮説は支持されなかった。

第2は、自閉症圏障害患者の強迫(様)症状の有無にかかわらずその父母は健常対照よりも強迫性が高い、同時に、チックの頻度は自閉症圏障害患者の父母と健常対照とでは変わらず、トゥレット症候群患者の父母よりも低いという仮説である。自閉症圏障害患者の父母は、トゥレット症候群の父母について述べた項目では健常対照と有意差はなかった。

しかし、MOCIの得点分布では、自閉症圏患者の父母では他の2群と異なり二峰性の分布を示した。MOCIの総得点及び確認得点が健常対照の平均+1SD以上の者の割合をみると、自閉症圏障害患者の父母では健常対照よりも有意に多い傾向であったり、有意に多かった。従って、自閉症圏障害患者の父母にはMOCIの確認を中心とした強迫性がやや強い一群がいることが認められた。

第3は、強迫症状を示すトゥレット症候群患者の父母はそうでない患者の父母よりも強迫性が高いという仮説である。患者自身の経過中の強迫症状またはコプロラリアの有無で比較すると、症状の有無で

患者の父母の強迫性に有意差は認められなかった。コプロラリアを示す患者の父母ではMOCIの総得点がやや高かったものの有意ではなく、また状態不安得点が有意に高かった。患者の症状と関連して現在の父母の不安が高めでありそれと関連してMOCIの総得点がやや高い可能性もあり、第3の仮説は支持されなかった。

第4は、重度の強迫(様)症状を示す自閉症圏障害患者の父母はそうでない患者の父母よりも強迫性が高いという仮説である。現在の患者の強迫(様)症状が5段階評価で「中度」以上か否かで比較すると、強迫(様)症状の重症度で父母の強迫性に有意差は認められなかった。従って、第4の仮説は支持されなかった。

以上の結果からは、トゥレット症候群の父母で強迫性が強いとは言えなかった。OCDは発症年齢で少なくとも2群に分けられると考えられており(AACAP, 1998)、また、強迫症状の特徴に注目した家族研究からOCDを一括してTSと共通する“脆弱性”の表現型とすることへの疑問が呈されている(Eapen et al., 1997)。これらを総合すると、従来の仮説(Pauls DL, 1991)の再検討が必要と思われた。

同時に、自閉症圏障害患者の父母には強迫性がやや強い一群がいることが認められた。自閉症圏障害患者の一部で強迫性の素因が関与している可能性を示唆しており、きわめて興味深いと思われた。自閉症の家族におけるOCDの頻度については、高いとの報

告もあれば(Bolton et al., 1998)、特に高くないとの報告(Piven et al., 1999)もあるが、このような観点からの研究はまだ少なく、貴重な結果と言えよう。

最後に、本研究の特徴と限界について述べる。日本においてトゥレット症候群患者及び自閉症圏障害患者の父母について一定の評価バッテリーを用いてチックや強迫性の評価を行って健常対照と比較したということは初めての試みで評価に値しよう。しかし、対象数が少なく、特に、強迫症状を示すトゥレット症候群患者が4名しかいないために第3の仮説の検討が十分にできたとは言えない。また、対象の選択についてみると、研究の趣旨を理解して自己評価尺度への回答に協力してくれたことから、精神面での問題がより少ない父母に傾いている可能性がある。さらに、評価の方法についてみると、自己評価尺度のみを使用しており、直接面接に基づく評価を行っていない点が不十分と言える。

トゥレット症候群においても自閉症圏障害においても、強迫性の他に衝動性や攻撃性がしばしば適応を妨げると共に、強迫症状が他者を巻き込んだり破壊的行動という形をとったりすることも稀ではない。その一方で、対人関係については両者は大きく異なっている。本研究の結果では患者の強迫(様)症状によって父母の評価に差はなかったが、対象を追加すると共に、患者のどのような症状に着目したらよいかの検討を続けることも必要と思われた。

トゥレット症候群と自閉症圏障害における共通点と相違点を踏まえて、強迫性の素因の関与について比較・検討を続けることは両者の本態の解明の上で有意義と思われた。

## E. 結論

トゥレット症候群と自閉症圏障害に深く関わる強迫性に焦点を当てて両者における素因の関与を検討するため、患者の両親を対象として、3つの自己評価尺度を用いてチック、強迫症状、不安を評価して、健常対照と比較検討した。

これらの評価尺度における頻度や得点では、トゥレット症候群患者の父母、自閉症圏障害患者の父母、健常対照の3群間で有意差は認められなかった。しかし、強迫症状を評価する Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI)の得点分布では、自閉症圏障害患者の父母では他の2群と異なり二峰性の分布を示した。MOCIの総得点及び確認得点が健常対照

の平均+1SD以上の者の割合をみると、自閉症圏障害患者の父母では健常対照よりも有意に多い傾向であったり、有意に多かった。トゥレット症候群患者の父母でも自閉症圏障害患者の父母でも、患者の強迫(様)症状によって父母のチック、強迫症状、不安に差はなかった。以上より、トゥレット症候群の父母で強迫性が強いとは言えなかった。トゥレット症候群か慢性チックかOCDのいずれかを発症する脆弱性が常染色体優性遺伝するという従来の仮説の再検討が必要と思われた。同時に、自閉症圏障害患者の父母にはMOCIの確認を中心とした強迫性がやや強い一群がいることが認められた。自閉症圏障害患者の一部で強迫性の素因が関与している可能性を示唆しており、きわめて興味深いと思われた。本研究の結果では患者の強迫(様)症状によって父母の評価に差はなかったが、対象を追加すると共に、患者のどのような症状に着目したらよいかの検討を続けることも必要と思われた。

## F. 文献

American Academy of Child & Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37(10 Supplement): 27S-45S, 1998.

Bailey, A, Palferman, S, Heavey, L, et al.: Autism: The phenotype in relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28: 369-392, 1998.

Baron-Cohen S: Do autistic children have obsessions and compulsions? *Br J Clin Psychol*. 28: 193-200, 1989.

Black DW, Noyes RJr, Goldstein RB, et al.: A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 362-368, 1992.

Bolton PF, Pickles A, Murphy M, et al.: Autism, affective and other psychiatric disorders: Patterns of familial aggregation. *Psychological Medicine*, 28: 385-395, 1998.

Eapen V, Robertson MM, Alsobrook II JP, et al.: Obsessive compulsive symptoms in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder: Differences by diagnosis and family history. *Am J Med Genet*, 74: 432-438, 1997.

Hodgson RJ & Rachman S: Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res & Therapy*, 15: 389-395, 1977.

Holzer JC, Goodman WK, McDougle CJ, et al.:

Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder: A comparison of symptoms in 70 patients. *Br J Psychiatry* 164: 469-473, 1994.

Kano Y, Ohta M, Nagai Y: Differences in clinical characteristics between Tourette syndrome patients with and without generalized tics or coprolalia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 51: 357-361, 1997.

McDougle CJ, Kresch LE, Goodman WK, et al.: A case-controlled study of repetitive thoughts and behavior in adults with autistic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152: 772-777, 1995.

水口公信、下仲順子、中里克治: 日本版STAI使用手引. 三京書房, 京都, 1991.

Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, et al: A family study of Gilles de la Tourette syndrome, *Am J Hum Genet*, 48: 154-163, 1991.

Pauls DL, Alsobrook II JP, Gelernder J, et al.: Genetic vulnerability. Tourette's syndrome: Tics, obsessions, compulsions. John Wiley & Sons, New York, 194-212, 1999.

Piven, J & Palmer P: Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: Evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*, 156: 557-563, 1999.

Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, et al.: Gilles de la Tourette Syndrome, 2nd edition. Raven Press, New York, 1988.

Spielberger CD, Gorsuch RL and Lushene RE: STAI manual. Consulting Psychologist Press, 1970.

吉田充孝、切池信夫、永田利彦ら: 強迫性障害に対する Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI) 邦訳版の有用性について. *精神医学*, 37: 291-296, 1995.