

## 施設入所中の精神遅滞男性における脆弱X症候群の 頻度とその臨床心理学的特徴

岡山大学医学部小児科学教室 (指導: 清野佳紀教授)

村 上 政 江

(平成5年7月13日受稿)

**Key words:** 脆弱X症候群, 精神発達遅滞, 自閉性障害, 葉酸欠乏培地

### 緒 言

脆弱X症候群はX連鎖性の遺伝性疾患であり、ダウン症候群に次いで精神遅滞の重要な原因である。その臨床症状は、中等度から重度の精神遅滞、けいれん、自閉症に似た行動異常、特異な顔貌、巨大睾丸および関節や心臓の弁などの結合織の異常を特徴とする<sup>1)</sup>。本疾患は、1943年にすでに Martin と Bell が報告したため<sup>2)</sup>、Martin-Bell 症候群とも呼称される。一方、脆弱X染色体は1969年に Lubs<sup>3)</sup>により初めて記載されたが、1977年になりようやく脆弱X染色体が葉酸欠乏培地により誘発され、Martin-Bell 症候群に特異的であることが判明した<sup>4)</sup>。その後の研究で、脆弱X症候群は精神遅滞者施設に入所中の男性患者の1.6~7.9%に認められ<sup>5)</sup>、一般集団男性でも1500人に1人が罹患する比較的日常的な疾患であることが示された<sup>6)</sup>。最近、本症候群の原因遺伝子が単離され、遺伝子内のCGGリピートの延長と、その上流に存在するCpG rich islandのメチル化がその病因であることが決定された<sup>7)</sup>。

脆弱X症候群患者は言語の異常や視線回避、常同運動、触覚過敏などの特異な行動異常を示すため、当初、自閉症の一成因として注目を浴びた<sup>8)</sup>。しかしながら、その後の臨床心理学的研究では、本症候群と自閉症との関連について互いに相反する結果が報告されており<sup>9-11)</sup>、その異同に関し今なお論議が続いている。

わが国では脆弱X症候群の系統的な疫学的調査は1報告のみで<sup>12)</sup>、本疾患の罹病率はまだ明ら

かにされているとはいえない。本研究では、脆弱X症候群の疫学的実態とその心理学的特性を知ることを目的として、精神遅滞者施設に入所している男性患者での脆弱X症候群患者の頻度を細胞遺伝学的に調査し、脆弱X症候群と診断された精神遅滞患者について臨床心理学的検査を施行した。

### 対象および方法

#### I. 対 象

社会福祉法人旭川荘の精神遅滞者施設、旭川学園、愛育寮およびいづみ寮に入所している日本人精神遅滞男性183例を対象とした。同胞例は1例として算定した。年齢は6歳から60歳にわたっており、平均年齢は18.7歳であった。37例(21.4%)は最重度の精神遅滞者で、54例(31.2%)は重度の精神遅滞者、45例(26.0%)は中等度の精神遅滞者、37例(21.4%)は軽度の精神遅滞者であった。精神遅滞の原因別に分類すると、これらの症例のうち28例(15.3%)では出生前要因が、43例(23.5%)では周産期要因が、20例(10.9%)では出生後要因がその成因と考えられたが、92例(50.3%)では明確な原因が不明であった(表1)。なお、これらの症例のうち89例(45.3%)にはてんかんの合併が認められた。

#### II. 方 法

##### 1. 細胞遺伝学的方法

##### 1) 脆弱X染色体誘発法

次のいずれかの方法で細胞に thymidylate stress を負荷して脆弱X染色体を誘発した。

表1 対象における精神遅滞の原因別分類

臨床診断	患者数
原因不明 (家族性を含む)	92
出生前要因	28
染色体異常*	12
多発性奇形症候群	6
中枢神経系奇形	3
中枢神経系変性疾患	2
神経皮膚症候群	3
フェニルケトン尿症	1
外胚葉異形成症	1
周産期要因	43
新生児仮死	25
核黄疸	6
低出産体重	12
出生後要因	20
急性脳炎・脳症	13
化膿性髄膜炎	5
脳出血	1
愛情遮断症候群	1
計	183

\*ダウン症候群10例, 部分11p モノソミー1例, および Inv dup (15) 1例を含む。

#### a) 葉酸欠乏 MEM 培地 (MEM-FA 法)

Sutherland が記載した方法<sup>13)</sup>に準じ, MEM 必須アミノ酸, 葉酸 (FA) を除いた必須ビタミンおよび Earle の緩衝液とを調合し, MEM-FA 培地を作製した。25mM HEPES および 1M NaOH で pH を 8.2 に調整した後, ろ過滅菌した。生理食塩水で一昼夜透析した牛胎児血清 (5% 容量) と抗生物質 (streptomycin/penicillin) とを MEM-FA 培地に添加して完全培地とした。全血を完全培地に適量加えた後, phytohemagglutinin で刺激して, 37°C で 96 時間培養した。収穫 2 時間前にコルセミドを加え, 分裂中期細胞を回収した。染色体標本の作製を通常の方法を用い施行した。

#### b) Fluorodeoxyuridine (FdU) 処理

Tommerup らの方法<sup>14)</sup>を改変して行った。すなわち, 末梢血リンパ球を phytohemagglutinin で刺激して, 10% の牛胎児血清を含む PRMI 1640 培地で 37°C, 96 時間培養し, 収穫 24 時間前

表2 臨床心理検査を施行した3群の年齢及び知能指数の比較

	脆弱X症候群 (n = 6)	精神遅滞群 (n = 6)	自閉性障害群 (n = 6)
年齢	16.2(± 7.8)	18.5(± 7.6)	16.5(± 4.9)
I Q	26.2(± 13.8)	26.8(± 8.7)	29 (± 12.0)

に  $5 \times 10^{-7}M$  の FdU で処理した。染色体の収穫, 標本作製は MEM-FA 誘発法と同様に行った。

#### 2) 脆弱X染色体の同定

染色体標本を最低 3 日間室温で乾燥した後, 0.005% トリプシンで短時間処理し, 2% ギムザ液で染色した。Sutherland らが記載したように<sup>13)</sup>, Xq27バンド q28バンドとの境界で, 染色分体の片方あるいは双方に切断 (break), 間隙 (gap) あるいは染色体内部分重複 (endoreduplication) がみられるものを脆弱X染色体 fra (X) (q27.3) として判定した。1 症例について, 少なくとも 50 個以上の細胞を顕微鏡下に観察し, 2% 以上の陽性率を示す場合を脆弱X染色体陽性と診断した。脆弱X染色体が低率の例では, リンパ球培養を複数回繰り返す, 脆弱X染色体が常に陽性であることを確認した。

#### 2. 臨床心理学的検査

染色体検査で同定された脆弱X症候群 6 症例の臨床心理学的特徴を明らかにするために, 脆弱X染色体が陰性で, 知能および年齢が脆弱X症候群患者と相一致し, 原因が不明の精神遅滞者および自閉性障害者それぞれ 6 例を対照として (表 2), 以下の心理検査を施行した。自閉性障害については DSM-III (米国精神医学会, 1980) の診断基準<sup>15)</sup>を満足する症例を選定した。なお, 臨床心理学的検査は, アンケート調査であるので, 脆弱X症候群の診断を知らせていない生活指導員と臨床心理士により行われた。

#### 1) 新版 SM 社会生活能力検査<sup>16)</sup>

この検査は, 精神遅滞児の社会生活能力を, 身辺自立, 移動能力, 作業能力, 意志交換, 集団参加および自己統制の 6 領域から評価するものである。各領域には一定数の社会生活能力に関する項目が設けてあり, その得点数 (粗点) から社会成熟年齢を求める。満 13 歳レベルの成

熟度を100点とし、成熟度は領域別に社会成熟年齢を暦年齢で割り100を乗じた社会生活指数(SQ)として表示する。本研究では暦年齢増加による社会生活指数のみかけ上の低下を避けるため、暦年齢が13歳以上では、母数を13歳として補正した。

## 2) 自閉児の行動評定 (CLAC-II)<sup>17)</sup>

この検査は、自閉児の発達水準を、食習慣、排泄、着衣、遊び、対人関係、言語、表現活動、ハンドリング、行動の自律の9領域24の尺度において行動パターンから評価するものである。それぞれの尺度を6歳の健常児の発達水準を満点として5段階で評価し、9領域全体のサイコグラムとして表し比較した。

## 3) DSM-III-R (自閉性障害の診断基準)<sup>18)</sup>

米国精神医学会より最近提唱された小児の自閉性障害の診断基準で(表3)、A(対人的相互反応)、B(言語的、非言語的意志伝達や想像上の活動)およびC(活動や興味のレパトリー)の3種のカテゴリ-16項目に記載されている障害の有無を検討し、総合得点から自閉性障害を診断するものである。患者の発達レベルに照らし、行動が異常である場合だけでも基準をみたと判定した。

## 3. 統計学的方法

連続変数の差の検定にはF検定あるいはt検定を、不連続変数の差の検定にはWilcoxon検定を、比率の差の検定にはFisherの直接確率計算法を応用した。P<0.05の場合、統計的に有意であるとみなした。

## 結 果

### I. 細胞遺伝学的検査

精神遅滞男性183例のうち6例(3.3%)に、脆弱X染色体が陽性であった。いずれの症例も大多数の細胞で、脆弱X染色体は染色分体のbreakあるいはgapとしてみられたが、1症例では1細胞にXq28分節のendoreduplicationがみられた(図1)。また、高精度分析レベルで脆弱部位はXq27.3とXq28バンドの境界に存在することを確認した。これら6症例の臨床症状を表4に示す。年齢は6から27歳にわたり、平均年齢は16.2歳であった。脆弱X染色体の陽

表3 自閉性障害：診断基準

症状リストから16項目の少なくとも8つが存在し、うちAから2項目、Bから1項目、Cから1項目を含むこと

#### A. 対人的相互反応の障害

1. 他者の存在、または感情に気づくことの欠陥
2. 苦しい時に安楽を求めることの欠如、あるいは異常な求め方
3. 模倣することの欠如、または不足
4. 社会性のいる遊びの欠如、または異常
5. 仲間関係を作る能力の著しい不足

#### B. 言語的および非言語的意志伝達や想像上の活動における障害

1. 伝達様式のないこと
2. 対人的相互反応を開始し調節する、非言語的意志伝達の異常
3. 想像上の活動の欠如、想像上の事件についてのお話に興味がない
4. 会話の仕方の異常
5. 会話形式や内容の異常；代名詞の逆転；単語や文節の独自の用い方；無関係の言動
6. 十分な会話の能力があるのに、他人と会話を始めたり、続けたりする能力の障害

#### C. 活動や興味のレパトリーに限られている

1. 常動的な身体運動
2. 対象物の部分のとりわれ
3. 環境が変わることに対する心痛
4. いつものやり方の固執
5. 興味の範囲が局限していたり、または特殊な興味に夢中になる

#### D. 発症は幼児期あるいは小児期である(生後36ヶ月以降の発症ならば特定せよ)

性率から、2～8%の低率群(3例)と40～54%の高率群(3例)との2群に区別された。陽性率が2%であった2例では、合計3回のリンパ球培養でいずれも脆弱X染色体が低頻度に検出された。6例のうち4例(67%)に精神遅滞の家族歴が認められたが、逆に家族性精神遅滞者18例のうち4例(22.2%)が脆弱X症候群であった。精神遅滞の程度は3例で最重度、2例で重度で、1例で中等度であった。全例に長い顔、下顎の突出および思春期後の巨大睾丸が認めら

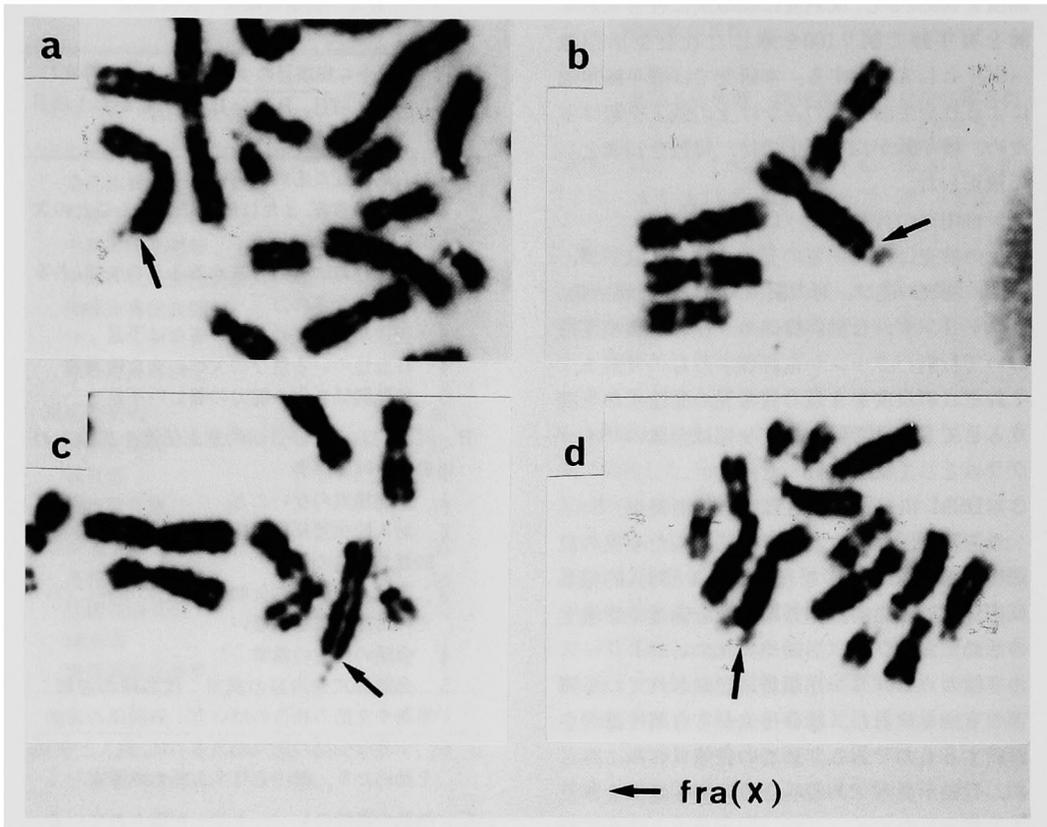


図1 脆弱X染色体の諸相

a: 染色分体の gap, b: 染色分体における isogap, c: 染色体の break, d: Xq28 分節の partial endoreduplication を示す。

表4 脆弱X症候群6症例の臨床症状

症例	年齢 (歳)	Fra(X) 陽性率	家族 歴	IQ	下顎 突出	巨大 睾丸	耳介 異常	てんかん 発作	低身長 (-2SD)
1	15	2%	+	25	+	+	-	脳波異常	+
2	21	44%	+	11	+	+	+	+	-
3	19	2%	-	17	+	+	+	脳波異常	-
4	27	54%	+	20	+	+	+	+	-
5	6	40%	-	49	+	?	+	+	-
6	9	8%	+	35	+	?	+	脳波異常	-

れた。5例で、大きな耳介とその聳立が、1例では-2SD以下の低身長がみられた。なお、てんかん発作が高率で、全例に脳波異常が認められた。しかし、心臓の聴診はいずれの症例も正常で、関節の過伸展などの結合織の異常は認めら

れなかった。

## II. 臨床心理学的検査所見

### 1. 新版 SM 社会能力検査結果

すべての領域で、脆弱X症候群の社会生活指数(SQ)は精神遅滞群と自閉性障害群との中間

表5 SM社会生活能力検査結果 (SQ 平均値表示)

群	領域						合計
	身辺自立	移動能力	作業能力	意志交換	集団参加	自己統制	
脆弱X症候群 (n=6)	58.0 (15.4)	44.3 (18.1)	53.0 (12.8)	30.3 (17.4)	29.0 (1.5)	40.8 (18.7)	44.6 (17.0)
精神遅滞群 (n=6)	66.0* (23.6)	50.3* (15.6)	60.3 (25.4)	39.5* (11.7)	38.8* (18.1)	55.3 (24.9)	51.4* (17.2)
自閉症群 (n=6)	41.5 (7.6)	34.6 (6.8)	41.0 (12.3)	26.5 (6.9)	18.0 (6.9)	33.3 (5.2)	33.8 (5.5)

括弧内の数字は標準偏差を示す。\* :  $P < 0.05$

## CLACK- II Psychogram

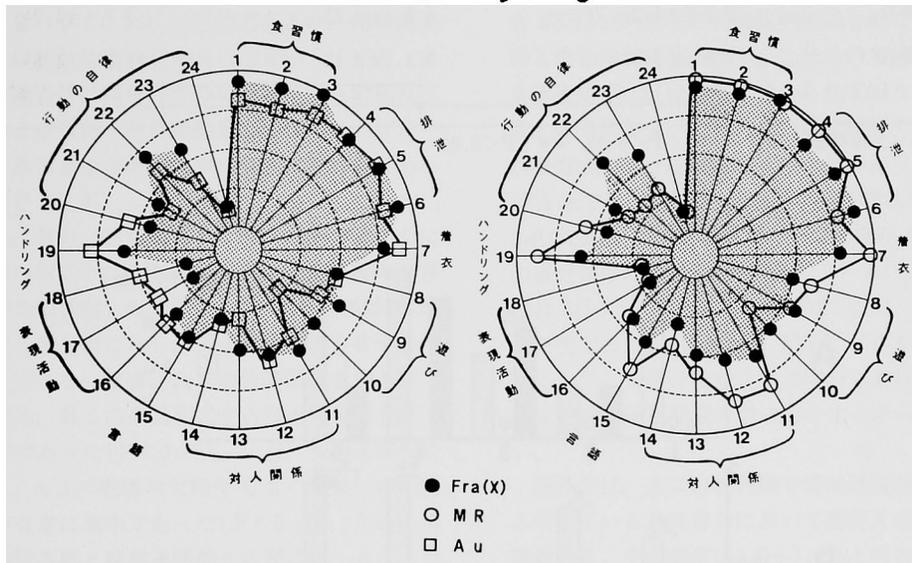


図2 3群における CLACK-II検査サイコグラム

● : 脆弱X症候群, ○ : 精神遅滞群, □ : 自閉性障害群を示す。中心より同心円上に点数を示し、6歳レベルを5点満点とする。アラビア数字は9発達領域の24項目を示す。

値を示した(表5)。自閉性障害群は他の2群に比べ測定値の分散が少ないことが特徴で、F検定で脆弱X症候群とは移動能力( $P < 0.05$ )、意志交換( $P < 0.05$ )および自己統制( $P < 0.01$ )で、精神遅滞群とは身辺自立( $P < 0.05$ )、移動能力( $P < 0.05$ )、集団参加( $P < 0.05$ )および自己統制( $P < 0.01$ )で有意差が認められた。一方、脆弱X症候群と精神遅滞群の間には統計学的有意差はなかった。t検定では、自閉性障

害群は精神遅滞群と身辺自立、移動能力、意志交換および集団参加の領域で、脆弱X症候群とは身辺自立の領域でいずれも有意差( $P < 0.05$ )が認められた。一方、t検定においても脆弱X症候群と精神遅滞群の間には統計学的有意差は認められなかった。

## 2. CLAC-II検査結果

脆弱X症候群のサイコグラムでは、遊び、対人関係、言語、表現活動、ハンドリングおよび

行動の自律の領域が食習慣、排泄および着衣の領域に比し低水準であった(図2)。3群間のWilcoxon検定による比較では、すべての尺度において統計学的有意差は認められなかった。しかしながら、脆弱X症候群は精神遅滞群に比して対人関係、言語やハンドリングにおいて、

また、自閉性障害群に比して表現活動やハンドリングにおいて比較的到低水準であったが、行動の自律においては他の2群よりも高水準の傾向であった。これらのことから、脆弱X症候群症例では言語や非言語による表現活動および合目的動作に何らかの発達障害が存在することが

表6 DSM-III-R 検査結果

	脆弱X症候群 (n = 6)	精神遅滞群 (n = 6)	自閉性障害群 (n = 6)
A項得点	2.2 (±1.2)	1.3 (±0.8)	3.5 (±0.8)
B項得点	2.0 (±2.1)	0.2 (±0.4)	4.0 (±0.0)
C項得点	2.8 (±1.2)	1.8 (±1.2)	3.7 (±1.2)
総合得点	7.0 (±3.3)	3.3 (±2.1)	11.2 (±1.6)

平均値(±標準値)で表示。\*: P<0.05, \*\*: P<0.01

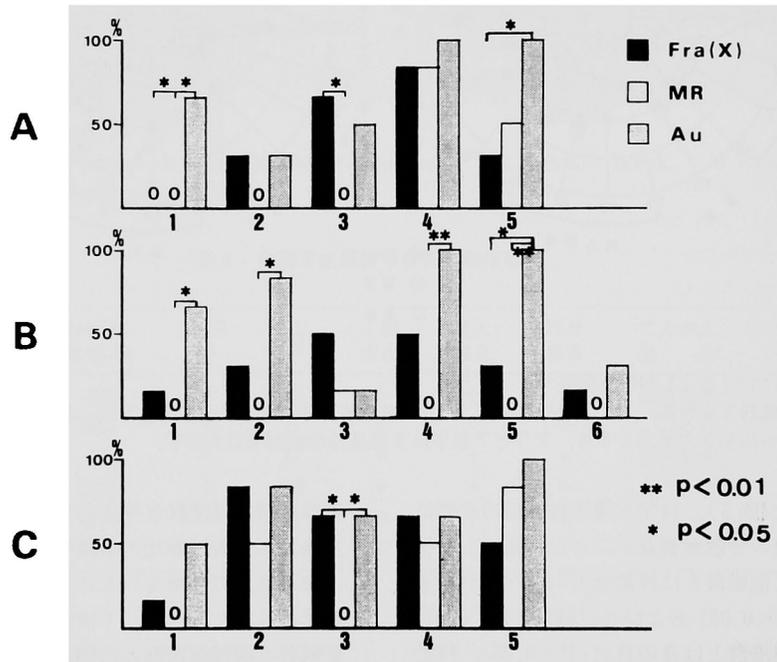


図3 3群におけるDSM-III-R検査結果

頻度をヒストグラムで表示し、Fisherの直接確率法で有意差を示す。A, B, Cはそれぞれ対人的相互反応の障害、意志伝達や想像上の活動における障害、活動・興味のレパトリーの限局のカテゴリー、アラビア数字はそれぞれの小項目を示す(表3を参照)。

示唆された。

### 3. DSM-III-R 検査結果

本検査で、少なくとも8項目以上の障害が存在し、そのうちAから2項目、Bから1項目、Cから1項目を含む場合を自閉性障害とするDSM-III-Rの診断基準に沿えば、脆弱X症候群の3症例が自閉性障害の診断基準を満たしていた。しかしながら、群として比較すると、脆弱X症候群の得点数は、SM 社会生活能力検査と同様に、対人的相互反応、言語的・非言語的意志伝達や想像上の活動および活動や興味のレパトリーらの3つのカテゴリーで、精神遅滞群と自閉性障害群との中間値を示した(表6)。また、脆弱X症候群は自閉性障害群に比し、総合得点で有意( $P < 0.05$ )に低値であるが、精神遅滞群とは統計的差が認められなかった。一方、自閉性障害群は精神遅滞群に比し、対人的相互反応および言語・非言語的意志伝達のカテゴリーでの異常および総合得点で有意に高得点であった( $P < 0.01$ )。

A、BおよびCのカテゴリーの各項目ごとに3群の間でその陽性率をFisherの直接確率計算法で比較検討した(図3)。脆弱X症候群では、自閉性障害群に比し、A1の他者の存在や感情に気付かない障害、A5の仲間関係を作る能力の不足、B5の会話形式や内容の異常が有意に低率であった( $P < 0.05$ )。一方、精神遅滞群に比し、A3の模倣の欠如やC3の環境への不適応が有意に高率であった( $P < 0.05$ )。なお、自閉性障害群と精神遅滞群の間には、A1、B1(伝達様式の欠如)、B2(非言語的意志伝達の異常)、B4(会話の音量・高さ・リズムなどの異常)、B5およびC3の6項目で統計学的に有意差が認められた。

## 考 察

本研究では、MEM-FA法あるいはFdU法により脆弱X染色体を誘発し、施設入所中の精神遅滞男性183例のうち6例(3.3%)に脆弱X症候群が検出された。本邦では、有波ら(1986)が、同様に施設入所中の精神遅滞男性243例を細胞遺伝学的にスクリーニングし脆弱X症候群13例(5.3%)を発見した<sup>12)</sup>。これらの2つの調査

を平均すると、施設入所中の日本人精神遅滞男性での頻度は4.3%となる。これらの2つの研究における脆弱X症候群の頻度には統計学的な有意差は認められず( $\chi^2 = 3.84$ ,  $df = 1$ ,  $P < 0.05$ )、検出頻度の差は単なる偶然である可能性が高い。しかし、2つの研究では患者の年齢分布、精神遅滞の程度および原因別の患者の比率が多少異なっており、背景因子の差異が検出頻度の差をひき起こした可能性がある。

脆弱X染色体誘発には、(1)葉酸欠乏培地(MEM-FA)<sup>13)</sup>、(2)Methotrexate(MTX)処理<sup>13)</sup>、(3)FdU処理<sup>14)</sup>、(4)高濃度チミジン処理<sup>19)</sup>が用いられている。誘発の機序はそれぞれ異なっているが、最終的にはDNA合成に必要であるdTTPやdCTPの細胞内枯渇を起こし、脆弱X染色体が誘発される。これらの方法における誘発効率はほぼ同等と考えられており、簡便性と確実性より、それぞれの研究機関でそれぞれの方法が用いられている。しかしながら、MEM-FA法では、培養前の細胞内葉酸蓄積状況<sup>20)</sup>、FdU処理では組織培養での細胞密度がfra(X)の誘発効率に影響するといわれている<sup>21)</sup>。本研究ではMEM-FA法あるいはFdU法が、有波らの研究ではTC199培地とMTX処理が用いられており、方法の差が2つの調査における脆弱X症候群の検出頻度の差に関与するかもしれない。

国外では、主に白色人種で精神遅滞者施設に入所している男性患者において脆弱X症候群が検索され、その頻度は1.6~7.9%と報告されている<sup>5)</sup>。施設により、入所している患者の精神遅滞の程度や原因に差が存在するので、本邦における検出頻度と比較することは妥当とはいえない。しかし、本邦における頻度と諸外国における平均頻度(4.5%)とが一致していることは注目される。このことは、脆弱X症候群の遺伝子変異が、民族を問わず、均等に浸透していることを示唆するものである。事実、アフリカ黒人<sup>22)</sup>、メキシコ人<sup>23)</sup>、ブラジル人<sup>24)</sup>、スリランカ人<sup>25)</sup>、およびパキスタン人<sup>26)</sup>で本症候群が確認されている。また、フィンランドでの原因不明の精神遅滞男性の調査では、脆弱X症候群の頻度は8.8%と報告されている<sup>27)</sup>。本邦における原因不明の精

神遅滞者中の脆弱X症候群の頻度は、有波らの研究では8.6%、本研究では6.5%でフィンランドでの結果と違背しておらず、脆弱X症候群の普遍性を支持すると思われる。

最近、脆弱X症候群の候補遺伝子 FMR-1 がクローニングされ、本遺伝子内の CGG リピートの延長とその上流にある CpG rich island のメチル化が本症候群の病因であることが明らかにされた。FRM-1 遺伝子のノザンプロット解析で、本遺伝子はほとんどすべての組織に発現していることが示され、その塩基配列より核結合蛋白をコードしていることが推測されている<sup>7)</sup>。また、脆弱X染色体の発現とリピートの延長との関係もほぼ確定されるに至った<sup>28)</sup>。本研究では結果を示さなかったが、確認された脆弱X症候群の6症例はすべて FMR-1 遺伝子内の CGG リピートの延長が認められた。さらに、リピートの延長が長いほど、脆弱X染色体の誘発頻度が高率である傾向が顕著であった。CGG リピートの延長が軽度 (premutation) の症例では、脆弱X染色体は通常認められず<sup>28)</sup>、精神遅滞者における脆弱X症候群の頻度は FMR-1 遺伝子の分子遺伝学的解析により再検討される必要がある。

脆弱X症候群の思春期以降の男性ではいわゆる Martin-Bell 症候群の表現型である精神遅滞、長い顔と聳立した耳介および巨大睾丸の3主徴が約60%の症例に存在すると報告されている<sup>22)</sup>。本研究においても思春期以降の4症例のうち3例がこの3主徴を示した。一方、てんかんの合併頻度に関しては10%から75%との報告がなされている<sup>29,30)</sup>。本研究では、全例に臨床的てんかんあるいは脳波上のてんかん波が認められた。このことは脆弱X症候群患者の神経学的評価には、神経生理学的検査が必須であることを示唆する。さらに、本研究で発見された本症候群の患者では4/6 (67%) に精神遅滞の家族歴が認められており、脆弱X症候群のスクリーニングには、上述した3主徴の存在ばかりでなく、家族歴の存在も参考になると考えられる。

本研究では、FMR-1 遺伝子の変異に起因する脆弱X症候群患者の臨床心理学的特性を検討することにより、本遺伝子の認知と行動における役割を明らかにしようと試みた。WISC 知能検

査は認知能力の検定に最良の方法であるが、適切な判断には被験者が70以上の知能指数を有することを必要とする。しかしながら、施設入所中の脆弱X症候群患者は中等度から最重度の精神遅滞を示しており、WISC 知能検査の応用が困難である。本研究では、脆弱X症候群と自閉症との異同の論議を勘案して、行動観察を主とした心理検査を用いて、本症候群の臨床心理学的特性を検討した。SM 社会生活能力検査では社会的成熟度を、CLAC-II および DSM-III-R 検査では自閉性行動を行動観察の主眼とした。

SM 社会生活能力検査では、すべての社会生活領域において、脆弱X症候群患者は自閉性障害群より優れた社会成熟度を示したが、精神遅滞群に比して劣る傾向を示した。このことは脆弱X症候群に社会的な相互作用の障害が存在することを示唆するものである。脆弱X症候群患者では、視線を避けたり、手をたたくあるいは咬むなどの常同運動あるいは触れられることを極度に嫌うという社会的回避行動が高頻度に認められる<sup>31)</sup>。しかしながら、本症候群患者が身辺自立の領域で自閉性障害群より有意に高得点であった結果は、自閉性障害者と異なり、脆弱X症候群では自律行動において執行能力が保全されていることを示すと考えられる。

CLAC-II 検査では、脆弱X症候群患者は、対人関係や言語の領域で、自閉性障害群と同様に精神遅滞群に比して劣り、表現活動やハンドリングにおいては自閉性障害群よりもさらに劣る傾向が認められた。脆弱X症候群の言語は特徴的で、流暢性の欠如、固執性、おうむがえし、文法的誤りが高頻度であるといわれており<sup>32)</sup>、一見自閉性障害群と区別できない。さらに、身振りあるいは顔や頭の動作による非言語的表現が、ダウン症候群などの精神遅滞者と比して少ないという報告もなされている<sup>33)</sup>。脆弱X症候群では、言語的および非言語的表現での統合能力の障害が非社会性を惹起している可能性が示唆される。

DSM-III-R 検査では、脆弱X症候群6症例のうち3例が自閉性障害の診断基準を満たしたが、異常行動の総合得点では自閉性障害群に比して、有意に低得点であった。カテゴリ一別には、脆弱X症候群患者では自閉性障害群に比して、他

者の存在や感情に気付かない障害、仲間関係をつくる能力の不足および会話形式や内容の異常が有意に低率で、一方、精神遅滞群に比して、模倣の欠如および環境への不適応が有意に高率であった。これらの所見は、脆弱X症候群では、いわゆる自閉性障害に認められる社会性の障害とは異なり、見知らぬ他者やものを極度に回避する異常性が、その中核的な臨床心理学的特性であることを示唆すると思われる。

最近の研究から、自閉性障害は先天性の発達障害であり、多病因のおよび普遍的な症候群としてとらえるべきであるとする観点が強調されている<sup>34)</sup>。自閉性障害が一卵性双生児や同胞に高頻度にかかることより、その病因に遺伝的素因が関与することが明らかとなった<sup>35)</sup>。脆弱X症候群と自閉性障害との関係については、論議が相反している。すなわち、脆弱X染色体が陽性の精神遅滞者での自閉性障害の頻度と、脆弱X染色体陰性の精神遅滞者における自閉性障害の頻度とが統計的に有意差がないことより、この関連を否定する報告<sup>36)</sup>や、逆に、一般集団で自閉性障害と脆弱X症候群が偶然同時に起こる確率に比して、実際に脆弱X症候群と自閉性障害が同時に起こる確率は数百倍高く、関連を肯定する報告がある<sup>37)</sup>。前述したように、自閉性障害が症候論的な概念である以上、脆弱X症候群がその1原因であることは否定できない。実際に、DSM-III-Rで自閉性障害と診断された症例のなかにもFMR-1遺伝子の異常が報告されており<sup>38)</sup>、自閉症は遺伝学的に多様な疾患であると考えるのが妥当であろう。脆弱X症候群が、社会的回避のために自閉性障害を起こすのか、社会的回避とは別に自閉性障害を起こすのか、今後の検討が要望される。

## 結 論

わが国における脆弱X症候群の疫学的実態とその心理学的特性を知る目的で、精神遅滞者施設に入所中の男性患者において本症候群の頻度とその臨床心理学的特徴を検討した。

精神遅滞者施設に入所中の男性患者183例を対象に、葉酸欠乏培地(MEM-FA)あるいはfluorodeoxyuridine処理法を用いて脆弱X染色

体を検索した結果、6例(3.3%)の脆弱X症候群が検出された。大多数の症例がMartin-Bell症候群の表現型を示した。

これらの6例の心理学的検査所見を、年齢および知能がマッチした精神遅滞者および自閉性障害者それぞれ6例と比較した。SM社会生活能力検査では、脆弱X症候群は自閉性障害群と精神遅滞者群との中間値を示し、身辺自立の領域で自閉性障害群より高値であった。CLAC-II検査では、脆弱X症候群は自閉性障害群に比して、表現活動やハンドリングの領域で低水準の傾向であった。DSM-III-R検査では、脆弱X症候群の3例が自閉性障害の診断基準を満たしたが、本症候群では、自閉性障害群に比して、他者の存在や感情の無視、仲間関係を作る能力の不足や会話の異常がより低率で、一方、精神遅滞者群に比して、模倣の欠如や環境変化への不適応が高率であった。

本研究における脆弱X症候群の頻度は欧米での頻度と近似しており、脆弱X症候群遺伝子の異常は民族を問わず均等に浸透していると考えられた。臨床心理学的検査の結果から、脆弱X症候群は基本的に他人の存在を認識するが、言語・非言語的な表現能力の障害と極度の社会的回避のために、一部の症例が自閉性障害を示すと結論される。

稿を終えるにあたり、御指導を賜った清野佳紀教授に謝意を表するとともに、終始直接に御指導頂いた榎原幸二助教授に感謝します。また、本研究に御協力頂いた社会福祉法人旭川荘旭川児童院院長末光茂先生、院長代理中島洋子先生、旭川学園園長の山村健先生、愛育寮寮長の浜口喜義先生、いづみ寮の安達正信先生、児童院医療課長の笠井良造先生および心理検査にこころよく御協力頂いた生活指導員や心理士の皆様に深謝致します。

## 文 献

- 1) Sutherland GR, Hecht F, Mulley JC, Glover TW and Hecht BK : The fragile X: physical phenotype ; in *Fragile Sites on Human Chromosomes*. Sutherland GR and Hecht F eds, Oxford University Press, New York (1985) pp132—149.
- 2) Martin JP and Bell J : A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1943) **6**, 154—157.
- 3) Lubs HA : A marker X-chromosome. *Am J Hum Genet* (1969) **21**, 231—244.
- 4) Sutherland GR : Fragile sites on human chromosomes—demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* (1977) **197**, 265—266.
- 5) Webb TP : The epidemiology of fragile X syndrome ; in *The Fragile X Syndrome*, Davies KE ed, Oxford University Press, New York (1989) pp40—43.
- 6) Webb TP, Bunday SE, Thake AL and Todd J : Population incidence and segregation ratios in the Martin-Bell syndrome. *Am J Med Genet* (1986) **23**, 573—580.
- 7) Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu Y-H, Kuhl DPA, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang F, Eussen BE, van Ommen G-JB, Blonden LAJ, Riggins GJ, Shastain JL, Kunst CB, Galjaard H, Caskey CT, Nelson DL, Oostra BA and Warren ST : Identification of a gene (FMR -1) containing a CGG repeat co-incident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* (1991) **65**, 905—914.
- 8) Brown WT, Friedman E, Jenkins EC, Brooks J, Wisniewski K, Raguthu S and French JH : Association of fragile X with autism. *Lancet* (1982) **1**, 100.
- 9) Blomquist HK, Bohman M, Edvinsson SO, Gillberg C, Gustavson KH, Holmgren G and Wahlstrom J : Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism. *Clin Genet* (1985) **27**, 113—117.
- 10) Fisch GS, Cohen IL, Wolf EG, Brown WT, Jenkins EC and Gross A : Autism and the fragile X syndrome. *Am J Psychiatry* (1986) **143**, 71—73.
- 11) Bregman JD, Leckman JF and Ort SI : Fragile X syndrome: genetic predisposition to psychopathology. *J Autism Dev Disord* (1988) **18**, 343—354.
- 12) Arinami T, Kondo I and Nakajima S : Frequency of the fragile X syndrome in Japanese mentally retarded males. *Hum Genet* (1986) **73**, 309—312.
- 13) Sutherland GR : Heritable fragile sites on human chromosomes. I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am J Hum Genet* (1979) **31**, 125—135.
- 14) Tommerup N, Poulsen H and Nielsen KB : 5-fluoro-2'-deoxyuridine induction of the fragile site on Xq28 associated with X linked mental retardation. *J Med Genet* (1981) **18**, 374—376.
- 15) American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual (DSM III)*, 3rd ed, American Psychiatric Association, Washington, DC (1980).
- 16) 三木安正 : 新版 S—M 社会生活能力検査. 三木安正編纂, 日本文化科学社, 東京 (1980).
- 17) 梅津耕作 : 自閉症の行動評定 ; 精研式 CLAC 解説書, 梅津耕作編纂, 金子書房, 東京 (1980).
- 18) American Psychiatric Association : *Diagnostic and statistical manual (DSM-III-R)*, 3rd ed, revised, American Psychiatric Association Washington, DC (1987).
- 19) Sutherland GR, Baker E and Fratini A : Excess thymidine induces folate sensitive fragile sites. *Am J Med Genet* (1985) **22**, 433—443.
- 20) Nielsen KB and Tommerup N : Cytogenetic investigations in mentally retarded and normal males

- from 14 families with the fragile site at Xq28. Result of folic acid treatment on fra (X) expression. *Hum Genet* (1984) **66**, 225–229.
- 21) Krawczun MS, Lele KP, Jenkins EC and Brown WT : Fragile X expression increased by low cell-culture density. *Am J Med Genet* (1986) **23**, 467–474.
  - 22) Mattei JF, Mattei MG, Aumeras C, Auger M and Giraud F : X-linked mental retardation with the fragile X. A study of 15 families. *Hum Genet* (1981) **59**, 281–289.
  - 23) Rivera H, Hernandez A, Plascencia L, Sanchez-Corona J, Garcia-Cruz D and Cantu JM : Some observations on the mental deficiency, normo-functional testicular hyperplasia and fra (X) (q28) chromosome syndrome. *Ann Genet* (1981) **24**, 220–222.
  - 24) Vianna-Morgante AM, Armando I and Frota-Pessoa O : Escalante syndrome and the marker X chromosome. *Am J Med Genet* (1982) **12**, 237–240.
  - 25) Soysa P, Senanayake M, Mikkelsen M and Poulsen H : Martin-Bell syndrome fra (X) (q28) in a Sri-Lankan family. *J Mental Defic Res* (1982) **26**, 251–257.
  - 26) Bunday S, Webb T, Thake A and Todd J : A community study of severe mental retardation in the West Midlands and the importance of the fragile X chromosome in its aetiology. *J Med Genet* (1985) **22**, 258–266.
  - 27) Kahkonen M, Leisti J, Wilska M and Varonen S : Marker X associated mental retardation. A study of 150 retarded males. *Clin Genet* (1983) **23**, 397–404.
  - 28) Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, Bumenfeld S, Kretz C, Boue J, Tommerup N, Van der Hagen C, Delozier-Blanchet C, Croquette MF, Gilgenkrantz S, Jalbert P, Voelckel MA, Oberle I, Mandel JL : Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* (1991) **325**, 1673–1681.
  - 29) Sutherland GR, Hecht F, Mulley JC, Glover TW and Hecht BK : The fragile X: physical phenotype, in *Fragile Sites on Human Chromosomes*. Sutherland GR and Hecht F eds, Oxford University Press, New York (1985) pp113–130.
  - 30) Sanfilippo S, Garusa RM, Musumeci S and Neri G : Fragile X mental retardation: prevalence in a group of institutionalized patients in Italy and description of a novel EEG pattern. *Am J Med Genet* (1986) **23**, 589–595.
  - 31) Hagermann RJ, Kemper M and Hudson M : Learning disabilities and attentional problems in boys with the fragile X syndrome. *Am J Dis Child* (1985) **139**, 674–678.
  - 32) Largo RH and Schinzel A : Developmental and behavioral disturbances in 13 boys with fragile X syndrome. *Eur J Pediatr* (1985) **143**, 269–275.
  - 33) Wolf-Schein EG : Speech, language and the fragile X syndrome: initial findings. *Am Speech Hearing Association* (1987) **29**, 35–38.
  - 34) 杉山登志郎 : 自閉症の内的世界. *精神医学* (1992) **34**, 570–584.
  - 35) Folstein SE and Peven J : Etiology of autism: genetic influences. *Pediatrics* (1991) **87**, 767–773.
  - 36) Fisch GS : Is autism associated with the fragile X syndrome ? *Am J Med Genet* (1992) **43**, 47–55.
  - 37) Cohen IL, Sudhalter V, Pfadt A, Jenkins EC, Brown WT and Vietze PM : Why are autism and the fragile-X syndrome associated ? Conceptual and Methodological issues. *Am J Hum Genet* (1991) **48**, 195–202.
  - 38) Malmgren H, Gustavson K-H, Wahlstrom J, Arpi-Henriksson I, Bensch J, Pettersson U and Dahl N : Infantile autism-fragile X: molecular findings support genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* (1992) **44**, 830–833.

**Prevalence and psychological features  
of fragile X syndrome in institutionalized  
male patients with mental retardation in Japan**

**Masae MURAKAMI**

**Department of Pediatrics,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. Y. Seino)**

To determine the prevalence and psychological features of fragile X syndrome among Japanese, cytogenetic and psychological studies were conducted on 183 institutionalized male retardates. The induction of fra (X) (q27) by MEM-FA medium or fluorodeoxyuridine treatment revealed that 6 (3.3%) patients had fragile X syndrome. Psychological tests in the 6 patients with fragile X syndrome [Fra (X)], 6 control subjects with autism [AU] and 6 with simple mental retardation [MR] showed the following results: (1) on SM social maturity test, overall scores of social skills in Fra (X) were between those in AU and those patients in MR. Behavioral autonomy was much better in Fra (X) than in AU patients; (2) on CLAC-II behavior evaluation, Fra (X) patients had a tendency toward lower developmental levels in verbal and nonverbal expression as well as in handling compared to AU patients; (3) on DSM-III-R test, 3 of the 6 Fra (X) males met the criteria for autism. Fra (X) patients had fewer failures in recognizing others' existence or emotions, to develop relationships with others and to use language appropriately compared to AU patients, but had more defects in imitation of others and adaptation to environmental changes than MR patients.

The similarity in the prevalence of the fragile X syndrome in the Japanese male retardates to that reported in Caucasians suggests that Fra (X) is a common genetic disorder affecting all ethnic populations. From the psychological findings, we concluded that Fra (X) patients have strong social aversion and defects in verbal and nonverbal expression which sometimes lead to autism.