

自閉スペクトラム症児の香料過敏についての調査

金沢大学子どもこころの発達研究センター

熊崎 博一

In this experiment, we used an olfactory measurement that uses pulse ejection. Pulse ejection system can present scent for a short duration the picoliter level. This experiment was conducted to elucidate the sensory abnormality in children with autism spectrum disorder (ASD). This experiment examined odor detection threshold and adaptation to change. We could have shown that olfactory trait of children with ASD are different from children with TD.

1. 緒言

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder : 以下 ASD と略す) とは、対人相互作用やコミュニケーションの発達に障害を持ち、常同行動や限局的・反復的な興味および行動のパターンを示す発達障害である。世界的診断基準である DSM-5¹⁾ にて感覚過敏や感覚刺激に対する低反応といった感覚の問題が初めて診断基準の一つに取り上げられた。感覚の問題は ASD の患者にとって実生活の中で抱く困難性の本質に近く、情動・行動や運動・行為の問題に影響する。感覚の問題の中で嗅覚は、視覚や聴覚と異なりその伝達経路が視床を通らないこともあり、注目されてこなかった歴史がある。“Gillberg の診断基準” で有名な Gothenburg 大学の Gillberg 先生はその著の中で“ASD 児はにおいに対し思いがけない反応を示すことも非常に多いこと、ASD 児がある種の部屋や特定の環境を避けるのも異常な嗅覚認知で説明できるかもしれないこと、においが ASD 児に対し強い影響を及ぼすことに気づいていない専門家も多い。”との警鐘を鳴らしている²⁾。作業療法士の Lane らは、嗅覚過敏の強いことがコミュニケーション能力や不適応行為の予後を示唆すること³⁾、Hubberd らは、偏食の半分以上は嗅覚特性によって説明できることを報告しており⁴⁾、ASD 児がその嗅覚認知のために我々の想像以上に社会生活に支障が出ている可能性を指摘している。ASD 児が特定の人を避ける、特定の人前で情緒が不安定になるのも異常な嗅覚認知にて説明できる可能性も考えられている。香料濃度が高いことが ASD 児の不快感・拒絶の誘因になり対人関係を築けず、情動行動に影響を与える可能性もある。Bagasra 等は“ある種の香りが神経を

刺激し、異常な脳発達に影響を与えているかもしれない”と述べている⁵⁾。一方で適度な香料濃度は ASD 児の情意安定をもたらすと考えられる。

ASD 者の嗅覚特性に関して、両親からのレポート、質問紙を用いた先行研究は現在までに多数認めている^{6,7)}。一方で実験器具を用いた既存の嗅覚研究では、感度が低く、ASD 児の嗅覚特性についての解明は進んでいなかった。従来の実験における香り提示は高濃度の長時間連続提示となり、空間に香りが残留する残り香の問題、徐々に香りの濃度差を感じなくなる順応の問題があった。また複数の香りを提示し、一時的に記憶にとどめておかないといけないため、ワーキングメモリーを要することも大きな課題であった。さらに言語能力を要する課題が多かったことも課題であった。「香り発生デバイス」(図1)は精密な射出制御が可能であり、児童の嗅覚特性の同定に道を拓くことができる。「香り発生デバイス」を用いて ASD 児の嗅覚検知閾値を導き出し、定型発達児の嗅覚検知閾値と比較することを目的とした。

また ASD 児の特徴の一つに変化への適応が悪いことが挙げられる。においにおいても、あるにおいになじんでいる中でにおいの種類が変化したときにその変化に気がつかずに反応の遅れの原因となっている可能性がある。日常生活においてにおいの種類の変化に気がつく能力は ASD 者の社会性と関連している可能性もあり、ASD 重症度とにおいの種類の切り替えについての能力の関係を調べることをもう一つの目的とした。



図1 香り発生デバイス



Investigation of spice sensitivity for children with autism spectrum disorders
Hirokazu Kumazaki
Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University

2. 実験

2.1. 実験1

2.1.1. 被験者

被験者は5～15歳のASDと診断されている患者、及び定型発達児を対象とした。参入条件として1) IQ \geq 70、2) 研究に自発的に参加していること、除外条件として1) 感冒症状を認めないこと、2) 嗅覚疾患にて耳鼻科通院をしていないこととした。ASDについては助成者が、被験者の生育歴について十分に調査するとともに、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale : PARS) を用いて診断した。また全被験者に対して神経疾患の既往がないことを確認した。ヘルシンキ宣言に基づいた本研究の主旨・内容・実験の安全性および被験者の権利に関する説明を行い、書面による参加の同意を得た。実験開始30分前より飲食の摂取をしないように教示した。

2.1.2. 香り発生デバイス

「香り発生デバイス」は単位時間射出量 [ejection quantity per unit time : EQUT] 256段階、最小射出時間 [ejection time : ET] 667マイクロ秒と非常に精密に香りを射出制御できる射出量を微細に制御することができる pulse ejection system (図2) を用いて人の嗅覚特性を測定する装置である。微小時間で香りを提示する「パルス射出」が可能となっている。このパルス射出により微小香料の香りを提示することができ、残り香が室内に充満する問題、徐々に順応し濃度差を感じなくなるといった問題がない。また意図通りに香りを感じさせることができ、感度も高い。

2.1.3. 試薬

予備実験では香料にバナナ様エッセンスである酢酸イソアミル (isoamyl acetate)、オレンジ様エッセンスであるリモネン (limonene)、パイナップル様エッセンスであるカプロン酸アリル (allyl caproate)、バラ様エッセンスである β -フェニルエチルアルコール (phenethyl alcohol)、ペパーミント (peppermint) を用いた。本番実験では多くの児が不快に感じない酢酸イソアミル (isoamyl acetate)、カプロン酸アリル (allyl caproate) を用いた。

2.1.4. 実験環境

実験室は被験者にとっては馴染みのある部屋で行った。

気温を約23℃に設定した。被験者の前にタッチパネルディスプレイ (図3) を置き、実験者は対面にてコントロール用のディスプレイを操作した。実験者と被験者の間には仕切り板を置いた。

2.1.5. 香り発生デバイスの設定

初期値をEQUT : 80, ET : 200msに設定した。ETについては固定、EQUTについては後述のように徐々に低下させた。

2.1.6. タッチパネルディスプレイの開発

ASD者はワーキングメモリーに障害を有するケースが多く、ワーキングメモリーの弱さに配慮したセッティングは重要であった。一方でASD者は視覚的な理解は強くディスプレイを用いることで、ASD者のワーキングメモリーの弱さを補えるのではないかと考えた。タッチパネルディスプレイは図3のようになっており、箱をクリックすると香りが射出される仕組みとなっている。

2.1.7. 香料の好み

本実験では香料の好みについて5段階のリッカート尺度を用いて調査した。それぞれの香料について、香りが心地よいという質問を作り、1. 全く同意できない、2. 同意できない、3. どちらともいえない、4. 同意できる、5. 非常に同意できる、で回答させた。

2.1.8. 小児自閉症評定尺度 (Childhood Autism Rating Scale : CARS)

ASD児の重症度測定のためにアメリカ・ノース・カロライナ州の自閉症治療教育プログラム (TEACCH : Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children) で用いられているCARSを用いた。CARSは“人との関係”、“模倣”、“感情”、“身体の使い方”、“物との関係”、“環境変化に対する適応”、“視覚による反応性”、“聴覚による反応性”、“味覚・嗅覚・触覚による反応性”、“不安反応”、“言語性のコミュニケーション”、“非言語性のコミュニケーション”、“活動水準”、“知的機能”、“全体的な印象”の15項目からなり、この15項目のそれぞれについて、

パルス射出により微小時間の香り提示が可能



図2 Pulse ejection system



図3 タッチパネルディスプレイ (嗅覚検知閾値)

正常範囲内(1点)、軽度の異常(2点)、中等度の異常(3点)、重度の異常(4点)という評点をつける。

例えば“味覚・嗅覚・触覚による反応性”は味覚・嗅覚・触覚刺激に対する反応性を評定する。また子どもがこれらの感覚様式を適切に使えるかの評定もする。子どもが時々食べられない物のおいを嗅いだりなめたりする程度で2点、においを嗅ぐことについて中等度の強さで嗅ぐ程度で3点、子どもが対象物に対して通常の扱い方や興味の示し方をしないで感覚的ににおいを嗅ぐことに没頭する程度で4点となる。

2.1.9. 手順

EQU80で開始した。3つの箱のうち、1つは香料を有しており、残りの2つは香料を有していない設定とした。タッチパネル上の箱をクリックすると3箱のうち2箱は無香料の気体が射出、1箱は有香料の気体が射出された。それぞれの箱を2回ずつクリックできる設定とし、香料を有している箱がどこにあるかを当てる設定とした。被験者が香料を有している箱を当てることができなかつたら、実験は終了とした。被験者が香料を有している箱を2回連続で当てることができたなら、EQU80を半分の濃度として同様の試みを繰り返した。EQU80を80, 40, 20, 10と低下させEQU10で2回当てることができた際に、実験を終了とした。

2.2. 実験2

2.2.1. 被験者

5～15歳のASD児を対象とした。参入条件として1) IQ \geq 70、2) 研究に自発的に参加していること、除外条件として1) 感冒症状を認めないこと、2) 嗅覚疾患にて耳鼻科通院をしていないこととした。ASDの診断については助成者が、被験者の生育歴について十分に調査するとともに、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度(Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale: PARS)を用いて診断した。また全被験者に対して神経疾患の既往がないことを確認した。対照群として健常者が参加した。ヘルシンキ宣言に基づいた本研究の主旨・内容・実験の安全性および被験者の権利に関する説明を行い、書面による参加の同意を得た。実験開始30分前より飲食の摂取をしないように教示した。

2.2.2. 香料

香料にはバナナ様エッセンスである酢酸イソアミル(isoamyl acetate)、オレンジ様エッセンスであるリモネン(limonene)を用いた。

2.2.3. 実験環境

実験室は被験者にとっては馴染みのある部屋で行った。気温を約23℃に設定した。被験者の前にタッチパネルディスプレイ(内容については後述)を置き、実験者は対面にてコントロール用のディスプレイを操作した。実験者と被

験者の間には仕切り板を置いた。

2.2.4. 香り発生デバイスの設定

EQU80:80, ET:200msに設定した。

2.2.5. タッチパネルディスプレイ

図4のようなタッチパネルを開発した。時間制限(1分半)を設け、一定時間ごとに種類を切り換えた。バナナの香りがする際にはバナナのボタン、パイナップルの香りがする際にはパイナップルのボタンを押す設定とした。

2.2.6. 手順

時間制限(1分半)を設け、一定時間ごとに種類を切り替えた。最初の30秒はバナナの香り、次の20秒はオレンジの香り、次の20秒はバナナの香り、最後の20秒はオレンジの香りとした。香りは0.8秒間隔で射出された。バナナの香りがする際にはディスプレイ上でバナナのボタン、オレンジの香りがする際にはディスプレイ上でオレンジのボタンを押すように説明した。1回以下しかボタンタッチのミスをしなかった方を課題達成者、2回以上ミスした方を課題非達成者とした。

3. 結果

3.1. 実験1の結果

ASD児20名、健常児20名が参加した。ASD児では定型発達児と比べてCARSのTotalスコア及び味覚・嗅覚・触覚スコアとも有意に高かった。イソアミルアセテート、カプロン酸アリルにおいてはASD児で健常児より嗅覚検知閾値が高いとの結果が出た(表1)。

全被験者が5種類の香料を不快とは感じないことを確認した。

3.2. 実験2の結果

ASD児8名、定型発達児6名が参加した。ASD児では定型発達児と比べてオレンジのミス率、及び全体のミス率

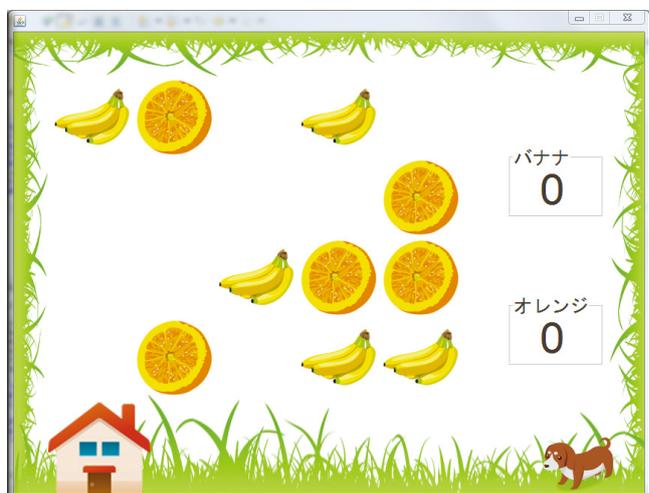


図4 タッチパネルディスプレイ(においの種類切り換え実験)

表1 ASD児、TD児の嗅覚検知閾値

	ASD	TD	P
IA	61.5±41.6	17.0±10.8	*
AC	51.5±45.5	12.0±25.5	*

*p<0.01
IA : isoamyl acetate
AC : allyl caproate

表2 においの種類切り換え実験の結果

	ASD	非ASD	有意差
オレンジミス率(%)	26.6±25.7	5.56±3.14	P<0.01
バナナミス率(%)	23.0±22.8	10.8±5.96	なし
全体ミス率(%)	26.6±21.1	8.84±4.77	P<0.01
気づく時間(秒)	4.47±1.78	3.04±1.21	なし

が有意に高いとの結果となった(表2)。

4. 考察

実験1では2種類の香料に対しASD児と健常児の嗅覚検知閾値を比較した。ASD児では2種類の香料に対し鈍麻との結果となった。実験2の結果ASD児が定型発達児と比べてにおいの種類切り換えに対する反応が悪い可能性が示唆された。

現在まで実験室環境にてASD群と健常児の嗅覚検知閾値を比較した研究は4つあった。Suzuki et alは12名のASD群(平均30代)と12名の健常群(平均30代)に対し1-butanolを用いて嗅覚検知閾値を比較した⁸⁾。ASD群と健常群で嗅覚検知閾値に大きな差異はないとの結果を得た。Dudova et alは31名のASD群(平均年齢10歳)と35名の健常群(平均年齢10歳)に対しSniffin Sticks with n-butanolを用いて嗅覚検知閾値を比較した⁹⁾。ASD群では健常群と比べて嗅覚検知閾値は高いとの結果を得た。Tavassoi et alは38名のASD群(平均年齢28歳)と42名の健常群(平均年齢28歳)に対しSniffin Sticks with n-butanolを用いて嗅覚検知閾値を比較した¹⁰⁾。ASD群と健常群で嗅覚検知閾値に大きな差異はないとの結果を得た。Ashwin et alは17名のASD群(平均年齢27歳)と17名の健常群(平均年齢28歳)に対しAlcohol Sniffin Test(香料はisopropyl alcohol)を用いて嗅覚検知閾値を比較した¹¹⁾。健常群ではASD群と比べて嗅覚検知閾値は高いとの結果を得た。

上記のように現在までの嗅覚検知閾値に関する結果は一貫していなかったが、その理由としてそれぞれの実験における用いた香料が異なること、被験者の年齢が異なっていることが考えられた。香料に対する検知閾値は年齢の変化に伴い大きく変化すること、また香料によって大きく異なることが知られている。また緒言で述べたように、実験室のセッティングの影響も大きく受ける。

Ashwin et alの研究においては被験者が香料に順応しないように最大限配慮された。一方で結果は本実験結果とは異なりASD群は香料に敏感というものであった。検知閾値は香りについての好み、不安の影響を受けることが知られている。多くのASD児でisopropyl alcoholを不快に感じていたことが示唆される。

嗅覚機能は生命を営むに当たり多くの役割を果たして

り危険認識(食物の腐敗・煙・ガスから守る)、生殖活動の誘発(フェロモン)、興奮や鎮静(アロマ)、食事の好き嫌い・食欲、気分、自律神経・内分泌・免疫と多岐にわたる。本研究の結果からASD児では多くの香料において嗅覚検知閾値が大きく異なることが示唆されるが、まずは今後ASD児一人一人の嗅覚特性を支援者が容易に把握できるシステムが必要と考える。

Parkinson病では嗅覚特性が運動症状、認知症状の予測因子で嗅覚は病理学的に最初に障害となっていること^{12,13)}、Alzheimer型認知症では初期より識別力が低下しており、嗅覚障害の程度と海馬の容積に相関があること¹⁴⁾、統合失調症ではその前駆期であるUltra High Riskにおいて同定力が障害されていること¹⁵⁾、また同定力は発症予測因子、陰性症状とも相関関係にあること、パーソナリティ障害においても嗅覚の同定力の低下がみられる¹⁶⁾、など多くの神経性心疾患において嗅覚特性が予後のマーカーとして注目されている。嗅覚特性はASDの診断及び予後を判断する上で重要なマーカーとなり得るとの報告があり¹⁷⁾、本研究結果もそれを示唆するものとなった。

臨床場面においては、ペンキのにおいが嫌で図工室に入れない、体臭が気になり人に向き合うことができない、お盆のにおいが嫌いでおやつが食べられない、色々なものにおいを嗅ぐ、においがするからと繰り返し手を洗う、調子が悪くなるとマスクをつけたりタオルを首に巻くなど多くの嗅覚に起因する問題が見られる。本実験では香料に対する嗅覚検知閾値、香料の変化への適応について調べたが、こういった臨床所見について検討するには他にも嗅覚順応(香料物質に連続的にさらされてからそのニオイを感じなくなるまでの現象)についても検討する必要がある。今後も多くの側面からASD児の香料に対する特性を明らかにし、ASD児の社会支援を行っていきたいと考えている。

5. 総括

本研究では、ASD児の香料過敏についておよび香料の変化への適応について実験し検討を行った。ASD児と定型発達児の間で香料に対する嗅覚検知閾値が大きく異なる可能性があること、ASDの重症度によって香料の変化に対する適応が大きく異なることが明らかになった。嗅覚特性はASDの診断及び予後を判断する上で重要なマーカーとなり得ること、ASD児がその嗅覚特性のために多くの

困難を有していることを考慮すればASDの嗅覚特性について追及する意義は大きい。今後はASD児の香料に対する閾値や変化への適応だけでなく、順応など他の多くの嗅覚特性について検討し、ASD児の社会困難と嗅覚特性の関係について明らかにしていきたい。

(引用文献)

- 1) American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., pp. 5-25). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.2013.
- 2) A GUIDE TO ASPERGER SYNDROME by Christopher Gillberg. Cambridge University Press 2002.
- 3) Lane AE, Young RL, Baker AE, Angley MT. Sensory processing subtypes in autism: association with adaptive behavior. *J Autism Dev Disord.* 2010; 40:112-22.
- 4) Hubbard KL, Anderson SE, Curtin C, Must A, Bandini LG. A Comparison of Food Refusal Related to Characteristics of Food in Children with Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Children. *J Acad Nutr Diet.* 2014; 114: 1981-7.
- 5) Bagasra O, Golkar Z, Garcia M, Rice LN, Pace DG. Role of perfumes in pathogenesis of autism. *Med Hypotheses.*2013;80:795-803.
- 6) Leekam SR, Nieto C, Libby SJ, Wing L, Gould J. Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism. *J Autism Dev Disord.* 2007; 37:894-910.
- 7) Tomchek SD, Dunn W. Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. *Am J Occup Ther.* 2007; 61:190-200.
- 8) Suzuki Y, Critchley HD, Rowe A, Howlin P, Murphy DG: Impaired olfactory identification in Asperger' s syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003; 15:105-7.
- 9) Dudova I, Vodicka J, Havlovicova M, Sedlacek Z, Urbanek T, Hrdlicka M: Odor detection threshold, but

not odor identification, is impaired in children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20: 333-40.

- 10) Tavassoli T, Baron-Cohen S: Olfactory detection thresholds and adaptation in adults with autism spectrum condition. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:905-9.
- 11) Ashwin C, Chapman E, Howells J, Rhydderch D, Walker I, Baron-Cohen S. Enhanced olfactory sensitivity in autism spectrum conditions. *Mol Autism.* 2014;5: 53.
- 12) Doty RL (2007) Olfaction in Parkinson' s disease. *Parkinsonism Relat Disord* 13(Suppl 3):S225-S228
- 13) Kranick SM, Duda JE (2008) Olfactory dysfunction in Parkinson' s disease. *Neurosignals* 16(1):35-40
- 14) Stamps JJ, Bartoshuk LM, Heilman KM. A brief olfactory test for Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2013 Oct 15; 333(1-2):19-24.
- 15) Atanasova B, Graux J, El Hage W, et al (2008) Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 32(7):1315-1325
- 16) Croy I, Springborn M, Lötsch J et al. Agreeable smellers and sensitive neurotics--correlations among personality traits and sensory thresholds. *PLoS One.* 2011 Apr 27;6(4):e18701. doi: 10.1371/journal.pone.0018701.
- 17) Brewer WJ, Castle D, Ch Pantelis. Olfaction and the brain. Cambridge University Press, New York; 2006.

本研究は下記の学会に発表しました。

- ・ H. Kumazaki, A. Tomoda, K. Okada, T. Muramatsu, M. Mimura. Olfactory Detection Thresholds in Children with Autism Spectrum Disorders Using Pulse Ejection Systems. International Meeting for Autism Research (IMFAR) 2015 (Salt Lake City, Utah, USA)
- ・ 自閉スペクトラム症向けの嗅覚アプリケーションを用いた嗅覚特性の評価
熊崎博一、友田明美、小坂浩隆、松浦絵理、岡田謙一、村松太郎、三村将。
第111回日本精神神経学会総会 2015年6月 大阪