

表5 ASとAD/HDの行動比較

	アスペルガー症候群	注意欠陥/多動性障害
注意	興味の有無で差が激しい	自閉症より興味による差が少ない
多動性	最初から多動	慣れてくると多動
転動性	一点に留まる時間が長い	一点に留まる時間が短い
こだわり	強い 奇妙なものに興味が強 融通がきかない	ないか軽い 成長とともに軽快
話し言葉	奇妙(助詞の使用が下手, 人称の逆 転, 標準語使用, 大人びた話し方)	始語の遅れ, 改善する
言葉の理解	語彙数に比し不良	不良なことあり
会話	興味あること以外 成立しない 視線が合わない	一方的に喋る, 喋り過ぎ (改善する)
質問への応答	W, Hの質問に回答困難	程度が軽い
対人関係	積極/奇妙型, 受動型 同級生と遊べない 集団の中で浮いてくる	下手 改善する
社会常識	暗黙のルールが獲得困難	次第に獲得できる
共感性	乏しい (showing (-))	みられる

不安, 攻撃性などに効果がある。

③ 抗うつ剤: SSRI, SNRI, スルピリド, メチルフェニデートなどの抗うつ剤が落ち込んでいるときやこだわり, 強迫行動に用いられる。多動, 不注意にメチルフェニデートが有効なことがあるが, 逆に多動性が亢進したりイライラが増加することもある。

④ 睡眠剤: イライラや不安から睡眠に異常をきたし, 2次的に行動に悪循環をきたすこともあるので睡眠導入剤を使用する。

2. 教育, 心理療法

① 行動療法: 生じている行動のABC (A: antecedent, B: behavior, C: consequent) 分析を行い, 適切な行動には強化子を与え強化していく。不適切な行動は無視し消去する。モデリング, シェイピング, タイムアウトなど色々なテクニックを用いる。

② TEACCHプログラム: 環境の視覚的構造化を図ることが大切である。スケジュール表を作る, 言葉を文章化するまたはアニメ化するなどの視覚化する工夫が必要である。

③ ソーシャルスキルトレーニング, 社会生活ストーリー: 社会性スキルのトレーニングに用いられる。ソーシャルスキルトレーニングはグループですることが効果的である。社会生活ストーリー²⁰⁾は改善させたい社会的行動を本人を主語にして現在形または未来形のどちらかで書く。一つの監督文に, 事実文, 心理文, 自覚文をあわせて用いる。

IX. 予 後

予後はさまざまである。一般に自閉症の予後は子どもの認知レベル, 言語レベルにより予見しうるものであり, これらが高いほど予後はよい。また, 一般に高機能自閉性障害よりもASのほうが予後は良好であるが, 全般に社会的予後はまだそうよいものではない²¹⁾。

おわりに

本年度から文部科学省の特別支援教育推進事

業が始まり、今まで対象にされなかった軽度発達障害児が特別支援教育の対象となり、そのなかにアスペルガー障害を含む高機能自閉症が入っている。アスペルガー障害は学校生活で周囲を巻き込んだトラブルを起こしやすく、適切な対応がとくに求められる。今後、学校医にもアドバイスが求められるようになると思われることから、本論文が何かの役に立てば幸いである。

文 献

- 1) Asperger H : Die "Autistischen Psychopathien" im Kindersalter. Arch Psychiatr Nervenkrankheiten **117** : 76-136, 1944
- 2) Kanner L : Autistic disturbances of affective contact. The Nervous Child **2** : 217-250, 1943
- 3) Wing L : Asperger syndrome ; A clinical account. Psychol Med **11** : 115-129, 1981
- 4) WHO : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders ; Diagnostic Criteria for Research, Geneva, WHO, 1993
- 5) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, DSM-IV, Washington DC, Author, 1994
- 6) Gillberg C : Clinical and neurobiological aspects of Asperger syndrome in six family studies. In ; Frith U (ed), Autism and Asperger Syndrome, Cambridge University Press, Cambridge, pp 122-146, 1991
- 7) Kadesjo B, Gillberg C, Hagberg B : Brief report ; Autism and Asperger syndrome in seven-year-old children ; A total population study. J Aut Dev Disord **29** : 327-331, 1999
- 8) Ehlers S, Gillberg C : The epidemiology of Asperger syndrome ; A total population study. J Child Psych Psychiatr **34** : 1327-1350, 1993
- 9) Gillberg C : A Guide to Asperger Syndrome. Cambridge University Press, Cambridge, 2002
- 10) Kurita H : A comparative study of Asperger syndrome with high-functioning atypical autism. Psychiatr Clin Neurosci **51** : 67-70, 1997
- 11) Tantam D : Asperger syndrome in adulthood. In ; Frith U (ed), Autism and Asperger Syndrome, Cambridge University Press, Cambridge, pp 147-183, 1991
- 12) Wing L, Gould J : Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children ; Epidemiology and classification. J Aut Dev Disord **9** : 11-29, 1979
- 13) Wing L, Attwood AJ : Syndromes of autism and atypical development. In ; Cohen DJ, Donnellan A, Paul R (eds), Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, John Wiley, pp 3-19, 1987
- 14) Happe F et al : "Theory of mind" in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. Neuroreport **8** : 197-201, 1996
- 15) Garnett MS, Attwood AJ : "The Australian Scale for Asperger's Syndrome" Paper presented at the 1995 Australian National Autism Conference, Brisbane, Australia
- 16) 文部省 : 学習障害児に対する指導について (報告). 学習障害及びこれに類似する学習上の困難を有する児童生徒の指導方法に関する調査研究協力者会議, 1999
- 17) 森永良子 : 非言語性 (Nonverbal) 学習能力障害. 小児科 Mook「学習障害」, 金原出版, 東京, pp 64-73, 1985
- 18) 栗田 広 : 学習障害概念とその課題—児童精神科の立場から. 発達障害研究 **17** : 188-195, 1995
- 19) Eggers C : Psychoses in child and adolescence. Act Paedopsychiatr **48** : 81, 1982
- 20) Gray C : Social stories unlimited ; Social stories and comic strip conversations. Jenison, MI : Jenison Public Schools, 1995
- 21) Korkmaz B : Infantile autism ; Adult outcome. Sem Clin Neuropsychiatr **5** : 164-170, 2000



広汎性発達障害児の診断 および治療・療育指導

橋本俊顕*

要 旨

広汎性発達障害は自閉性障害, Rett 障害, Asperger 障害, 小児期崩壊性障害, 特定不能の広汎性発達障害からなり, 一般に自閉性障害, Asperger 障害, 特定不能の広汎性発達障害が自閉症スペクトラムといわれている。本稿では自閉症スペクトラムを中心に述べた。自閉症スペクトラムは社会性の障害, コミュニケーションの障害, 想像力の障害の3徴候があり, それぞれの診断基準について記すとともに, 自閉症スペクトラムの脳病理所見, 検査所見, 画像, 合併障害, 鑑別すべき障害, 薬物治療法, 教育的・心理的治療法について概説した。

はじめに

アメリカ精神医学会の診断基準 DSM-IV¹⁾によると広汎性発達障害のなかに位置付けられている障害は表1に示す5つのものがある。一般に自閉性障害, アスペルガー障害, 特定不能の広汎性発達障害が自閉症(自閉症スペクトラム)といわれている。

自閉症は1943年, 米国の小児精神科医 Kan-ner²⁾により11例が報告されたのが最初であり, 1年後の1944年, オーストリアの小児科医 Asperger³⁾が現在のアスペルガー障害の小児を報告している。わが国では1948年名古屋大学精神科医の鷺見により本邦最初の例が報告されている⁴⁾。1993年のWHO⁵⁾によると「3歳以前に発症し, 対人関係の障害, コミュニケーションの障害, こだわり, 限局された興味の範囲を主症状とする。男児が女児に比べ3~4倍多い」と

定義されている。

Rett 障害(症候群)は1966年に Rett により報告され⁶⁾, 1999年に遺伝子の異常が発見された遺伝病である⁷⁾。

小児期崩壊性障害は Heller 病ともいわれ, 進行性の精神・運動機能の荒廃が生じてくる障害である。

I. 自閉症(スペクトラム)

自閉症の病因は, 当初家族の子育ての問題から生じるという心因説が考えられたが, 1960年代後半から, 自閉症には知的障害を伴う例が多いこと, てんかん, 脳波異常, 知覚異常, 言葉の遅れなど脳障害を疑わせる所見が多いことから, 脳の器質的障害によって生じると考えられるようになってきた。現在は脳の器質的障害に

* Toshiaki HASHIMOTO 鳴門教育大学障害児教育講座
[連絡先] ☎ 772-8052 徳島県鳴門市鳴門町高島字中島 748 鳴門教育大学障害児教育講座

表1 広汎性発達障害 (DSM-IV) pervasive developmental disorders

1. 自閉性障害 autistic disorder
2. レット障害 Rett's disorder
3. 小児期崩壊性障害 childhood disintegrative disorder
4. アスペルガー障害 Aspergar's disorder
5. 特定不能の広汎性発達障害 pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDDNOS)

表2 自閉症の脳病理所見

変化のあった部位/所見	報告者
大 脳	
前頭葉	Aarkrog, 1968
萎縮, 皮質形成異常	Darby, 1976
スパイン減少	William ら, 1980
細胞減少	Hof ら, 1991
層構造不明瞭化	Bauman & Kemper, 1998
Bailey ら, 1998	
側頭葉 (海馬, 扁桃核を含む)	William ら, 1980
細胞減少, 細胞密度増加	Bauman & Kemper, 1998
樹状突起分岐減少, 萎縮	Hof ら, 1991
他の部位	Darby, 1976
細胞荒廃, 皮質形成異常	Ritvo ら, 1986
	Guerin ら, 1996
小 脳	William ら, 1980
プルキンエ細胞減少	Ritvo ら, 1986
顆粒細胞層淡明化	Bauman & Kemper, 1998
細胞巨大化	Bailey ら, 1998
脳 幹	Guerin ら, 1996
上オリーブ核細胞減	Rodier, 1996 (Coleman ら, 1985 の症例)
下オリーブ核細胞巨大化	Bauman & Kemper, 1998
異所性ニューロン	Bailey ら, 1998
顔面神経核細胞減少	
中脳, 延髄形状異常	
大脳皮質細胞数に変化なし	Coleman ら, 1985
脳重増加	Bauman & Kemper, 1998
	Bailey ら, 1998

よって自閉症が発症することは間違いないと考えられ、後で述べるさまざまな所見が報告されている。

自閉症の頻度は1万人当たり4~5人と考えられていたが、概念の変遷もあり最近では1,000人に2~3人ぐらいの報告が多い。とくに最近では自閉症の頻度はしだいに増加しているともいわれている。知的障害のみられない高機能自閉症も含めると200人に1人、約0.5%の

有病率と想定されている⁸⁾。てんかんの頻度に相当するものである。自閉症は男児に圧倒的に多く女児の3~4倍となっている。同胞の発生率は3~8%である。人種、文化による発生率の違いはみられない。

1. 脳 病 理⁹⁾

病理学的にはさまざまな所見が報告されている(表2)。Casanova らは、自閉症脳では前頭前野および側頭葉皮質の円柱構造の異常があった

ことから、シナプス回路形成のアンバランスを推測している。

1985年 Bauman と Kemper は海馬 CA 1～CA 4 と subiculum および entorhinal cortex のすべての層での細胞密度の増加、乳頭体が小さく、細胞密度の増加、中隔の diagonal band nucleus (Broca) のニューロン数の減少、medial septal nucleus の細胞密度の増加/小細胞化、扁桃体の細胞密度の増加、小脳の萎縮/プルキンエ細胞の減少などを報告した。また、entorhinal cortex に clear zone がみられたことから、自閉症の脳障害が発達の初期に起こった可能性を示唆した。その後も彼らは症例を重ね、19例の脳病理所見（顕微鏡検索は9例）をまとめ、帯状回、辺縁系（海馬、扁桃体、乳頭体など）、小脳、下部脳幹（オリブ核）の異常を報告し、障害の中心は海馬を想定している。Rodier らは脳幹顔面神経核/上オリブ核の細胞数減少、下オリブ核と台形体との距離の短縮を明らかにし、これらは妊娠5週以前の要因で生じるとした。Bailey らは6例中4例に脳重の増加、顕微鏡的には主に前頭葉の皮質形成異常、小脳のプルキンエ細胞の減少、下部脳幹の形成異常を報告した。

以上のように自閉症の病理所見は広汎であるが、遺伝的要因および妊娠の比較的早期に何らかの要因があつて脳幹、小脳、辺縁系、帯状回を含む前頭葉、側頭葉を中心に発達障害が生じていることが推測される。

2. 原因

自閉症の原因は大部分（80～90%）が不明であるが、遺伝性の要因が関与していると考えられている。双生児の研究では一方の児が自閉症の場合他方の児が自閉症である確率は1卵生双生児では約90%に達するが、2卵生双生児では数%である¹⁰⁾。1卵生双生児の一致率が100%に達しないことから発症には何らかの環境要因の関与が示唆される。また、1家族に2人目の自閉症児が生まれる確率は3～8%である。原因疾患

表3 自閉症の病因

1.	不明（遺伝的素因：多遺伝子性）：80～90%
2.	遺伝性疾患 結節性硬化症、レクリング・ハウゼン病、脆弱X染色体 その他の染色体異常症
3.	代謝異常症 フェニルケトン尿症、プリン代謝異常症、高乳酸血症
4.	脳奇形 孔脳症、水頭症
5.	胎内感染症 風疹、サイトメガロウイルス、インフルエンザ
6.	薬物、毒物 抗てんかん剤、アルコール、サリドマイド
7.	周産期障害
8.	点頭てんかん
9.	その他

があつて発症するグループは10～20%であり、さまざまな疾患がその原因となる（表3）。

3. 症状

Lorna Wing により自閉症は3つの特徴ある障害があることが示された¹¹⁾。①社会的相互関係の障害、②コミュニケーションの障害、③想像力の障害であり、なかでも①が中心的な症状である。この考えがICD-10、DSM-IVの診断基準に踏襲されている。

社会的相互関係の障害では視線があいにくい、集団遊びができない、ひとり遊び、呼名無視、共感性欠如、指差しをしない、自分の興味をもったものをみせにくることがない、ジェスチャーを使用しない、クレーン現象、同年齢の子どもの友達関係に興味が少ない、などの症状がみられる。

このように対人関係に問題があるが、自閉症の対人関係には4つのタイプがある（表4）¹²⁾。孤立型は周囲に無関心で、呼びかけられてもチラッとみただけで無視し、表情も非常に乏しくときには働きかけられると逃げたりいやがったりする。一般に小さなときによくみられ、加齢とともに変化するが、そのままの状態が生涯続

表4 自閉症の対人関係のタイプ

1. 孤立型
2. 受動型
3. 積極/奇妙型
4. 尊大型

くこともある。受動型は自分からは人にかかわっていきことはないが周りからかかわられるとそれを受け入れ、人を避けることはない。このタイプはもっとも少ない。問題行動ももっとも少ない。積極/奇妙型は積極的に他人に近づいていくが、同年代の子どもではなく大人や年長の子どものみである。相手の気持ち、ニーズに関係なく一方的に働きかけたり話しかける。自分の思い通りに周りが反応してくれないとかんしゃくを起こしたり、攻撃的になる。一般に知的に障害のない自閉症に多い。尊大型は人に対して尊大な、傲慢な態度をとる。高機能自閉症(含むアスペルガー障害)にみられる。

コミュニケーションの障害では言葉の遅れ、言葉は出ても会話ができない、会話が持続しない、自分の興味あることを一方的に話す、奇妙な話し方(平坦な話し方、アクセント/イントネーションの奇妙さ、共通語を話すなど)、模倣動作の乏しさ、ごっこ遊びの障害などがある。

想像力の障害では常同的な単純な繰り返しの動作、アニメや物語の世界に入り込む、こだわり、融通のなさ、儀式化したパターンの行動様式、限定された興味の範囲、物への執着などがみられる。高機能自閉症では一般にこだわりは軽くなるが、緊張したり、混乱すると明らかになってくる。

その他の症状として協調運動の障害(歩行や姿勢のぎこちなさ、不器用さ)、認知機能のアンバランス、おうむ返し、模倣運動の遅れ、感覚異常(音、臭い、ひかりなど)、偏食、多動性、不注意、興味のないことでは注意維持困難、睡眠障害、頭囲拡大(約1/3)、筋緊張低下、てんかん発作などがある。

4. 検査

原因検索、脳機能の評価、脳の器質的変化の有無の検索、発達レベルの評価のために行う。

a) 血液生化学

症例の約1/3に血中セロトニンの増加がみられる。

b) 染色体検査

すべての染色体に異常が報告されている。7番、15番、X染色体などの異常が病因との関係で注目されている。

c) 脳波

高機能自閉症では異常率は少なくなるが、本症の約30~80%に脳波異常があると報告されている。てんかん性発作波の焦点は前頭部、中心・側頭部に多くみられる。誘発電位では聴覚刺激オドボール課題によるP300の振幅低下、聴性脳幹反応の異常などもある。

d) 画像検査¹³⁾

気脳写、CTで脳室拡大の所見が報告されているが、近年のMRIによる定量的検討において小脳、脳幹の低形成、脳梁の狭小化、前頭葉帯状回の容積減少、海馬/扁桃核容積減少などが報告されている。しかしながら、完全には意見の一致をみていない。一方、自閉症の約1/3において頭囲の拡大や脳容積の増大があることがシナプス形成、神経成長因子、アポトーシスとの関連から注目されている。この容積増大は頭頂・後頭葉の増大により、前頭葉は増大していない。

PETによる脳機能の検索がなされている。¹⁸F-FDGによるブドウ糖代謝では前部帯状回24野の代謝能の低下、文章を聴くおよび表出する課題でH₂¹⁵Oによる脳血流の低下が左前頭葉BA46野、右小脳歯状核にみられ、逆に文の復唱では血流の増加がみられている。自閉症で血中セロトニンの増加がみられるが、ChuganiらはPETを用いて脳のセロトニン代謝について調べ、自閉症では左視床、前頭葉の合成能低下、右小脳歯状核の合成能増加を、また、自閉

症では対照とは異なり、2～15歳まで合成能が増加することを報告している。さらに、前頭前野前内側部ドパミン神経系の活性低下も報告されている。

脳血流 SPECT では脳血流の低下がみられるが、症状との関係では視床の血流は反復性の儀式的行動と負の相関が、コミュニケーション、社会的相互関係と内側前頭前野 BA 9/10 の血流および固執性と右海馬/扁桃核の血流が相関することが報告されている。

このほか、リン、プロトンによる MRS, fMRI を用いて自閉症脳の機能検査がなされている。

e) 心理発達検査

発達検査、知能テストにおいて多くの症例が発達の遅れ、知能の低下を示す。約半数が 70 未満のレベルである。アスペルガー症候群では知能指数は正常である。また、高機能自閉症では幼児期に知能指数が低値でも加齢とともに知能指数が増加し 70 以上となってくる者がある。知能テストの下位項目のばらつきが大きく、認知レベルのアンバランスがある。

自閉症の認知障害には「心の理論」の障害、実行機能の障害、表情の認知障害、社会性の認知障害などがあり、「心の理論」の障害、実行機能の障害が注目されている。

「心の理論」とは他者は自分とは異なった信念をもっている、ということを理解する能力であり、3～4歳で発達しはじめ7～8歳で確立する。自閉症ではこの機能に異常があるために社会的理解、コミュニケーションの障害を生じると考えられる。

実行機能とは企画、反応の抑制、思考・行動の柔軟性、組織的探索などの能力であり、前頭葉が関与する。この障害により自閉症では戦略の使い分け、失敗から学ぶなどができない。いずれも異論があり、自閉症の中心的な障害についてはさらなる研究が求められる¹⁴⁾。

5. 診 断

自閉症の診断は WHO による ICD-10⁵⁾ また

は DSM-IV¹⁾ の診断基準によりなされる。本稿では DSM-IV の診断基準による診断について述べる。診断をより客観化するために行動異常のチェックリスト、観察評価表が作成され、用いられている¹⁵⁾。

a) 自閉性障害

表 5 に示した診断基準により行う。3歳以前に症状が出現し、社会的相互関係の質的障害 2 項目以上、コミュニケーションの質的障害 1 項目以上、限定された反復的、常同的行動、興味、活動のパターン 1 項目以上で合計 6 項目以上あれば自閉性障害と診断する。

b) アスペルガー障害

基本的には自閉症の 3 つの症状が軽度な状態で存在する。対人関係の取り方は積極/奇妙型が多い。また、尊大、横柄な態度をとることもある。興味の範囲が狭く限局しており、その狭い範囲で〇〇博士といわれるような知識を獲得する者もある。思考過程は柔軟ではない。言葉の発達は正常であることから 1 歳半健診、3 歳児健診はパスしてしまうことが多い。しかし、言葉の理解、語義・語用、会話に問題があり、比喩、皮肉、冗談、ユーモア、婉曲表現を字義通り受け取る。知的には正常であり、自閉症のなかでもっとも知能が高い群である。診断は表 6 に示した診断基準により行われる。

c) 特定不能の広汎性発達障害 (PDDNOS)

対人関係またはコミュニケーションの発達に広汎な問題を有しているが、自閉性障害の診断基準を完全に満たさないもので、人格障害、統合失調症でないものである。

注) 高機能自閉症 (高機能広汎性発達障害) という言葉が使われることが最近増加している。高機能とは知的障害がないという意味であり、多くの研究者は知能指数が 70 以上の自閉性障害と定義している。知的障害を伴った典型的な自閉性障害児が加齢とともに知能指数が増加し高機能自閉症になることもありうる。アスペルガー障害との異同については確固とした基準

表5 自閉性障害診断基準 (DSM-IV)

<p>A. (1) (2) (3) から合計6つ (またはそれ以上), うち少なくとも (1) から2つ, (2) と (3) から1つずつの項目を含む。</p> <p>(1) 対人的相互反応における質的な障害で以下の少なくとも2つによって明らかになる:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) 目と目で見つめ会う, 顔の表情, 身体の姿勢, 身振りなど, 対人的相互反応を調節する多彩な非言語行動の使用の著明な障害 (b) 発達の水準に相応した仲間関係をつくることの失敗 (c) 楽しみ, 興味, 成し遂げたものを他人と共有すること (例: 興味のあるものを見せる, 持って来る, 指さす) を自発的に求めることの欠如 (d) 対人的または情緒的相互性の欠如 <p>(2) 以下のうち少なくとも1つによって示される意志伝達の質的な障害:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) 話し言葉の発達の遅れまたは完全な欠如 (身振りや物まねのような変わりの意志伝達の仕方により補おうとしない) (b) 十分言葉のあるものでは, 他人と会話を開始し継続する能力の著明な障害 (c) 常同的で反復的な言語の使用または独特な言語 (d) 発達水準に相応した, 変化にとんだ自発的なごっこ遊びや社会性をもった物まね遊びの欠如 <p>(3) 行動, 興味および活動の限定され, 反復的で常同的な様式で, 以下の少なくとも1つによって明らかになる:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) 強度または対象において異常なほど, 常同的で限定された型の, 1つまたはいくつかの興味だけに熱中すること (b) 特定の, 機能的でない習慣や儀式にかたくなにこだわるのが明らかである (c) 常同的で反復的なげん奇的運動 (たとえば手や指をばたばたさせたり捻じ曲げる, または複雑な全身の動き) (d) 物体の一部に持続的に熱中する <p>B. 3歳以前に始まる, 以下の領域の少なくとも1つにおける機能の遅れまたは異常:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 対人的相互作用, (2) 対人的意志伝達に用いられる言語, または (3) 象徴的または想像的遊び <p>C. この障害はレット障害または小児期崩壊性障害ではうまく説明されない</p>

表6 アスペルガー障害診断基準 (DSM-IV)

<p>A. 以下のうち少なくとも2つにより示される対人的相互反応の質的な障害:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 目と目で見つめ会う, 顔の表情, 体の姿勢, 身振りなど, 対人的相互反応を調節する多彩な非言語的行動の使用の著明な障害 (2) 発達の水準に相応した仲間関係を作ることの失敗 (3) 楽しみ, 興味, 達成感を他人と分かち合うことを自発的に求めることの欠如 (例: 他の人たちに興味のあるものを見せる, 持って来る, 指さすなどをしない) (4) 対人的または情緒的相互反応の欠如 <p>B. 行動, 興味および活動の, 限定的, 反復的, 常同的な様式で, 以下の少なくとも1つによって明らかになる:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) その強度または対象において異常なほど, 常同的で限定された型の1つまたはそれ以上の興味だけに熱中すること (2) 特定の, 機能的でない習慣や儀式にかたくなにこだわるのが明らかである (3) 常同的で反復的なげん奇的運動 (例: 手や指をばたばたさせたり, 捻じ曲げる, または複雑な全身の動き) (4) 物体の一部に持続的に熱中する <p>C. その障害は社会的, 職業的, または他の重要な領域における機能の臨床的に著しい障害を引き起こしている</p> <p>D. 臨床的に著しい言語の遅れがない (例: 2歳までに単語を用い, 3歳までにコミュニケーション的な句を用いる)</p> <p>E. 認知の発達, 年齢に相応した自己管理能力, (対人関係以外の) 適応行動, および小児期における環境への好奇心について臨床的に明らかな遅れがない</p> <p>F. 他の特定の広汎性発達障害または精神分裂病の基準を満たさない</p>
--

はないが、言語の発達に遅れがあったか否かで区別することが多い。広義にはアスペルガー障害も含まれる。

6. 合併症

a) 知的障害

自閉性障害の80～90%、自閉症全体の約半数にみられる。

b) てんかん

思春期前から頻度が増加し約25～30%といわれている。発作は全般発作、複雑部分発作が多い。発作波の焦点は前頭部、中心・側頭部に多い¹⁶⁾。

c) チック障害

単純な運動性チックからトゥレット障害を起こす者まである。トゥレット障害は慢性の多発性運動性チックに音声チックを伴った状態であり、ドパミン系の障害で生じる¹⁷⁾。

d) 学習障害 (learning disorder)

高機能自閉症で読み、書き、算数の障害を伴うことがある。このような特定の領域の障害ではなく知的障害と関連したいわゆる学習困難は約30%にみられる。

e) 注意欠陥多動性障害 (AD/HD)

DSM-IVの診断基準では自閉症の診断がなされると注意欠陥多動性障害の診断は除外されるが、高機能自閉症のなかには両者が合併していると考えられる症例もみられる。今後の研究課題である。

7. 鑑別診断

a) 知的障害

重度の知的障害では区別しがたいこともある。

b) 聴覚障害

聾では初期に自閉症とよく似た状態を示すことがある。自閉症が疑われるときには聴力検査は必須である。逆に、自閉症で難聴を伴うこともある。

c) 注意欠陥多動性障害 (AD/HD)

高機能自閉症との鑑別が大切である。高機能

自閉症がAD/HDと誤診されていることも多い。

d) ランドウ・クレフナー症候群 (Landau Krefner syndrome)¹⁸⁾

幼児期に言葉の遅れ、自閉症にみられる行動異常などで発症する。脳波記録により鑑別する。

e) 場面緘黙

ある場面(多くは家庭、特定の人に対し)で話せて、別の場面では黙っている、話さない。いろんな状況での子どもの行動パターンをみるのが大切である。

f) 虐待

身体的虐待の場合には外傷に注意する。ネグレクトでは鑑別が難しいが、よい養育環境に入れることでの効果が著明である。

g) 学習障害

高機能自閉症で一見学習上の問題だけが浮かび上がることがある。対人関係の問題がないか、こだわりの有無に注意する。

h) その他

小児では少ないが統合失調症、分裂病質人格障害との鑑別も必要である。

8. 治療

医学的治療(薬物治療)と教育的な治療/訓練がある。まず、教育的な治療/訓練が行われるべきであるが、行動障害が強い場合には薬物療法の併用もありうる。

a) 薬物療法

l-dopa 少量(0.1～0.5 mg/kg)で指示の通りやすさ、言語理解の向上、表情の改善がみられる。haloperidol, pimozide の少量で攻撃性、多動、常同行動の減少、注意力の向上がみられる。risperidone は攻撃的行動、反復的行動に有効である¹⁹⁾。リタリンで多動、注意力が改善することがあるが、逆に悪化することもあり注意を要する。SSRIでは選択的にセロトニン受容体を抑制しシナプスでのセロトニン量を増加させることにより、不適応行動、強迫症状、攻撃行動、不安、社会性などの改善がみられる¹⁹⁾。抗てんかん

ん剤、とくにバルプロ酸、カルバマゼピンも用いられる。両者とも多動、感情の動揺、攻撃性のコントロールに有効である。ビタミンB₆大量により脳内モノアミン代謝の調整がなされ有効である。

b) 教育的治療/訓練

① TEACCHプログラム²⁰⁾: TEACCHプログラムは包括的治療プログラムであり、子どもの適応能力の向上、両親は共同治療者、個別教育、視覚的にわかりやすく構造化された教育、認知理論と行動理論の組み合わせ、療育の専門家はジェネラリストであるという7つの原則がある。構造化をすることにより自閉症児に何を求められているかを理解しやすくすることに重点をおいている。

構造化には、①物理的環境を単純化し、一定に保つ、②毎日のスケジュールを提示する、③ワークシステムを作る、④視覚的にわかりやすくし一般化を促進する、⑤積極的生産的日課を設定する、の5つの要素がある。また、適切な効果を上げ目的を達成するためには、評価が大切であり、改訂版心理教育プロフィール(PEP-R)、青年・成人心理教育プロフィール(AAPEP)が作られ評価に用いられている。特徴は「芽生え反応」であり、この芽生えを伸ばしていくことを重視している。

② 太田の認知発達療法²¹⁾: 太田ステージの評価に基づき治療方針を決定し(目標の具体化、重点と配分の検討)、プログラムを作成する。実践を行いその後総合評価し、再び方針を検討する。これを繰り返す。

③ 行動療法、応用行動分析技法²²⁾: 行動の意味を環境との相互作用から分析し、個人が適切な行動を発し維持するための弁別刺激、強化刺激を点検整備し、よい行動を学習させ強化し、よくない行動を抑制し教育成果を上げていく。自閉症の複雑な行動を単純な行動に分解し、食べ物、誉めるなどの賞を与えながら成功感をもたせ、一つひとつ教えていく。

④ 社会性技能訓練: ビデオ、ロールプレイなどで社会性技能を教育していく。高度に組織化、構造化された、一人ひとりに見合った状況、プログラムを作ることが必要である。とくに、グループ訓練は自閉症に社会ルールを理解させることよりも、社会活動や交流に参加させグループで経験を共有することにより、社会に対する興味や社会的技能を増していく。ソーシャルストーリーによる訓練も有効である。

⑤ 感覚統合療法: 自閉症児はさまざまな感覚器官を通して脳に入ってくる情報を取捨選択し、統合していくことに障害がある。このことから、外界に対して適切な反応ができない。本方法では身体のさまざまな感覚器に刺激を与え(とくに前庭覚)、脳がその刺激感覚を組織化し、適切に反応する能力を高めることができるようにする。スクーターボード、ボルスターなどの器具が前庭刺激によく用いられる。

II. Rett 障害

Rett 障害は原則として女児のみ(1万人に1人)にみられる障害であり、症例の約75%はXq28上のMcP2遺伝子の変異による⁷⁾。生後6カ月までは正常に発達しその後徐々に頭囲の成長が止まり、運動発達、知的発達の遅れが進行性に出現する。また、次第に手を使わなくなり手もみ運動(washing hand)、手を交互に口にもっていくなどの常同的な手の運動、体幹の動揺、低緊張、深部腱反射の亢進、足クローヌス、尖足が出現する。周囲に関心が乏しくなり、自閉的な行動、症状がみられる。2~3歳ごろから自閉的な症状の改善がみられるが運動失調、強剛、側弯、過呼吸、息止め、歯軋り、けいれんなどが出現する。10歳以降側弯の進行、運動機能の低下(車椅子)、成長障害、言語喪失、手足の冷感、足の成長障害などがある。DSM-IVの診断基準を表7に示す。

表7 Rett 障害診断基準 (DSM-IV)

- A. 以下のすべてを満たす
- (1) 明らかに正常な胎生期および周産期の発達
 - (2) 明らかに正常な生後5カ月間の精神運動発達
 - (3) 出生時の正常な頭囲
- B. 正常な発達の期間の後に、以下のすべてが発症すること
- (1) 生後5カ月から48カ月の間に頭囲の成長の減速
 - (2) 生後5カ月から30カ月の間に、それまでに獲得した合目的な手の技能を喪失し、その後常同的な手の動きが発現する (例：手を堅く握る、手を洗うような運動)
 - (3) 経過の早期に対人関係をもつことの消失 (後には、しばしば対人的相互作用が発達するが)
 - (4) 協調の悪い歩行と躯幹の動きの外見
 - (5) 重症の精神運動制止を伴う、重篤な表出性および受容性の言語発達障害

表8 小児期崩壊性障害診断基準 (DSM-IV)

- A. 生後の少なくとも2年間の明らかな正常な発達があり、それは年齢に相応した言語的および非言語的コミュニケーション、対人関係、遊び、適応行動の存在により示される
- B. 以下の少なくとも2つの領域における、以前に (10歳以前に) 獲得された技能の臨床的に著しい喪失：
- (1) 表出性または受容性言語
 - (2) 対人的技能または適応行動
 - (3) 排便または排尿の機能
 - (4) 遊び
 - (5) 運動能力
- C. 以下の少なくとも2つの領域における機能の異常：
- (1) 対人的相互反応における質的な障害 (例：非言語的な行動の障害、仲間関係の発達の失敗、対人的ないし情緒的な相互性の欠如)
 - (2) コミュニケーションの質的な障害 (例：話し言葉の遅れないし欠如、会話の開始または継続することが不能、常同的で反復的な言語の使用、変化に富んだごっこ遊びの欠如)
 - (3) 運動性の常同症やげん奇症を含む、限定的、反復的、常同的な行動、興味、活動の型
- D. この障害は他の特定の広汎性発達障害または精神分裂病ではうまく説明されない

治療は理学療法、作業療法、音楽療法、水(温)治療法などを積極的に行い運動機能の維持、増進、失行の軽減、拘縮の予防・軽減、コミュニケーション、注意・集中力の維持、感覚運動の発達などを心掛けるが、アプローチの方法は児の病期により変わる。てんかんには抗けいれん剤の投与が必要である。最近、葉酸の投与が有効であったとの報告がみられる²³⁾。

III. 小児期崩壊性障害

2歳まではまったく正常に発達し、それ以降多くは3~4歳の間に精神、運動、コミュニケー

ション機能などが退行、崩壊してくる。75%で退行により機能レベルの低下が著明であるが、以後は進行性でなく低いレベルにとどまる。行動上の予後はよくないが、生命予後の低下はみられない。とくに言葉は有意味な文章が話せていたものが消失する。排泄のコントロールの退行を生じるものもある。男児に3~4倍多く発症し、その頻度は10万人に1人とされているが、原因については不明である。けいれんの合併頻度は自閉症よりも高く、脳波異常も高度である。けいれんに引き続いて退行することも多い²⁴⁾。DSM-IVの診断基準を表8に示す。

本症に対する治療的対応は自閉症に対するものと同様である。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed, Washington, DC, APA, 1994
- 2) Kanner L : Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2 : 217-250, 1943
- 3) Asperger H : Die autistischen Psychopathien im Kindersalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 117 : 76-136, 1944
- 4) 若林慎一郎 : 自閉症児の発達. 岩崎学術出版社, 東京, 1983
- 5) WHO (World Health Organization) : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. Geneva, WHO, 1993
- 6) Rett A : Über ein cerebral-atrophisches syndrom bei hyperammonämie. *Bruder Hollinek, Wein*, 1966
- 7) Amir RE et al : Rett syndrome is caused by mutation in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 23 : 185-188, 1999
- 8) 杉山登志郎 : 広汎性発達障害の単位障害. 有馬正高 (監修), 熊谷公明, 栗田 広 (編) ; 発達障害の基礎, 日本文化科学社, 東京, pp 273-295, 1999
- 9) 橋本俊顕 : 自閉症の画像診断学 : 最近の10年を中心に. *精神保健研究* 47 : 23-35, 2001
- 10) Bailey A et al : Autism as a strongly genetic disorder ; Evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25 : 63-77, 1995
- 11) Wing L, Gould J : Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children ; Epidemiology and classification. *J Aut Dev Disord* 9 : 11-29, 1979
- 12) Wing L, Attwook AJ : Syndromes of autism and atypical development. In : Cohen DJ, Donnellan A, Paul R (eds), *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, John Wiley, pp 3-19, 1987
- 13) 橋本俊顕 : 自閉症の脳科学. *日本小児科学会誌* 106 : 1370-1379, 2002
- 14) フランシス・ハッペ (著), 石坂好樹ほか (訳) : 自閉症の心の世界. 星和書店, 東京, 1997
- 15) O'Brien G, Bax M : Clinical investigation of behavioral phenotypes. In ; O'Brien G (ed), *Behavioral Phenotypes in Clinical Practice*, Cambridge University Press, pp 62-103, 2002.
- 16) 川崎葉子ほか : 自閉症 2. 脳波研究からみた病態理解. *臨床脳波* 40 : 193-197, 1998
- 17) Gillberg C, Coleman M : The biology of the autistic syndromes. 3rd ed, Mac Keith Press, London, pp 136-184, 2000
- 18) 清野昌一, 大田原俊輔 (編) : てんかん症候群. 医学書院, 東京, 1998
- 19) Gillberg C, Coleman M : The biology of the autistic syndromes. 3rd ed, Mac Keith Press, London, pp 269-285, 2000
- 20) Shopler E : Behavioral priorities for autism and related developmental disorders. In ; Shopler E, Mesibov GB (eds), *Behavioral Issues in Autism*, Plenum Press, New York, pp 55-77, 1994
- 21) 大田昌孝, 永井洋子 : 自閉症治療の到達点 (2) 認知発達治療の実践マニュアル. 自閉症のStage別発達課題. 日本文化科学社, 東京, 1999
- 22) 小林重雄 (監修), 山本淳一, 加藤哲文 (編) : 応用行動分析学入門. 学苑社, 東京, 1997
- 23) Ramaekers VT et al : Reduced folate transport to the CNS in female Rett patients. *Neurology* 61 : 506-515, 2003
- 24) 栗田 広 : 小児期崩壊性障害. *精神科治療学* 16(増) : 203-206, 2001

= 原著論文 =

自閉症に対する secretin の有効性に関する研究

東田 好広¹ 森 健治¹ 橋本 俊顕² 宮崎 雅仁¹ 黒田 泰弘¹

要旨 自閉症と診断された14例(4~16歳, 男:女=10:4, 中央値9歳)に対して secretin の静脈内投与の臨床的効果について評価した。また, さらに臨床症状の改善と髄液中 homovanillic acid および 5-hydroxy indole-3-acetic acid 濃度の, 投与前後での変動との関連性を検討した。Secretin 投与後14例中8例で Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) のスコアが改善した〔社会性(対人関係)の障害, コミュニケーション・言語の障害など〕。しかし14例中3例では増悪した(多動, 常同行動など)。髄液中 HVA 濃度は ADI-R でスコアの改善を認めた例では全て上昇した。髄液中 5HIAA 濃度も上昇傾向が認められた。これらは, secretin が中枢神経系におけるドーパミン・セロトニン代謝回転を活性化して臨床症状を改善したことを示唆している。

見出し語 secretin, 自閉症, セロトニン, ドーパミン, ADI-R

はじめに

自閉性障害の病態として, ドーパミンおよびセロトニン神経系の関与が示唆されている¹⁾。事実, 少量 L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) やドーパミン受容体遮断剤であるメジャートランキライザー, およびセロトニン再取り込み阻害剤等の有効性²⁾が報告されており, これらはそうした神経系の関与を支持するものと考えられる。

一方, そのような状況の中で近年, Horvath らの報告³⁾以後, 米国を中心に secretin が治療に用いられ注目を集めている。しかし, これまで自閉症児において secretin 投与がドーパミンおよびセロトニン神経系にどのような影響を与えるか検討した報告はない。そこで今回我々は secretin (セクレパン[®]) の自閉症に対する効果について14例で検討すると同時

に, secretin 投与前後でドーパミン, セロトニンそれぞれの代謝産物である homovanillic acid (HVA) および 5-hydroxy indole-3-acetic acid (5HIAA) の髄液中濃度を測定し, 臨床症状の改善との関係を検討した。

I 対象・方法

本臨床試験の実施に先立ち, 徳島大学医学部附属病院の医薬品等臨床研究審査委員会の承認を得た。対象は DSM-IV にて自閉性障害と診断され, 徳島大学小児科に通院中の患者のうち本臨床試験の主旨, 目的に文書で同意が得られた14例(4歳~16歳, 中央値9歳, 男:女=10:4)である。知的レベルは軽度精神遅滞(IQ50以上70未満)4例, 中等度精神遅滞(IQ35以上50未満)4例, 重度精神遅滞(IQ35未満)6例であった。IQは田中 Binet 式で測定した。

一重盲検, クロスオーバー法で secretin または生理食塩水を4週間ごとに交互に1時間で点滴静注した(最初に secretin を静注し, 4週後に生理食塩水を静注したグループを A (7人), 最初に生理食塩水を静注し, 4週後に secretin を静注したグループを B (7人) とする)。Secretin の投与量は 8~12 単位/kg。患児および保護者にはブラインドで, 医師にはオープンで行った。それぞれの薬剤投与前, 投与後 2, 4, 6, 8 週に行動評価 (Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)) を行い

第42回日本小児神経学会総会推薦論文

¹徳島大学医学部発生発達医学講座小児医学分野²鳴門教育大学学校教育学部障害児教育講座

連絡先 〒770-8503 徳島市蔵本町2-50-1

徳島大学医学部小児科(東田好広)

(受付日: 2002. 5. 15, 受理日: 2003. 11. 28)

症状の改善を検討した。副作用発現をモニターする目的で投与前、投与後4、8週に検血、一般血液生化学検査（肝腎機能、アミラーゼ等）、検尿を行った。また、8週間の治験開始前と開始後に髄液中HVA、SHIAA濃度を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により測定した。グループAでは4週間のsecretin投与後4週間の生理食塩水投与をはさんでの検査、グループBは4週間の生理食塩水投与後4週間のsecretin投与終了後である。

髄液中HVA、SHIAA濃度の対照値は、髄膜炎が疑われ、髄液検査が必要であった小児例のうち、精神神経学的に異常がなく家族に本研究の意義について説明し、文書で承諾が得られた症例で採取した髄液で測定し、髄液一般検査に異常を認められなかった症例（3～9歳10例（中央値15歳，男：女＝7：3）、10～15歳7例（中央値12歳，男：女＝5：2））で得られた測定値を用いた。

II 結 果

ADI-Rのスコアで何らかの改善が認められたのは14例中8例であり、残りの6例では改善が認められなかった。特に社会的相互関係の質的障害（8例で

改善；10歳未満8例中6例，10歳以上6例中2例）（図1）、コミュニケーション・言語の質的障害（6例で改善；10歳未満8例中5例，10歳以上6例中1例）（図2）において改善が顕著であったが、具体的には視線が合いやすくなった、微笑を返してくれるようになった、言葉の数が増えた、指示が通りやすくなったなどであった。限定された反復的行動、興味のパターン（図3）では14例中3例で改善（10歳未満8例中3例，10歳以上では改善例なし）が認められ、内容としては同じ物に対する執着が2例で、常同行動が1例で改善した。一方、14例中3例では悪化（10歳未満8例中2例，10歳以上6例中1例）が認められ、同じ物に対する執着2例，常同行動1例であった。

また、ADI-Rでは該当項目がないが、家族からの聞き取りによると、かんしゃく、攻撃性、自傷などの破壊的行動が14例中5例で改善し、多動傾向、集中力が14例中4例で改善した。しかし逆に14例中5例で多動が増悪し、14例中2例でかんしゃくが増悪した。

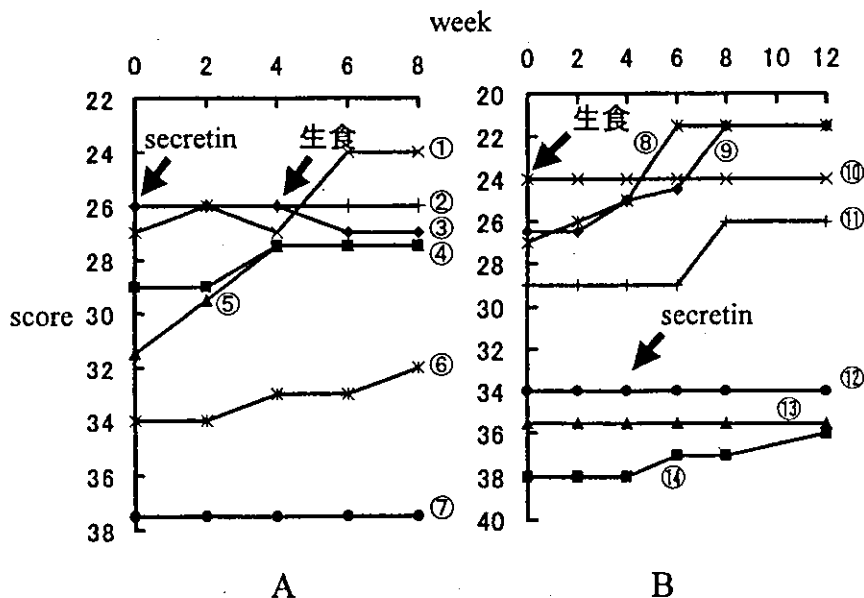


図1 社会的相互関係の質的障害（ADI-R）に対する secretin の効果
横軸は週数，縦軸は ADI-R のスコア。数字が小さいほど好成績。

A：前半に secretin を投与したグループ。7例のうち4例（①，④，⑤，⑥）で投与後4週間までにスコアの改善が見られた。

B：後半に secretin を投与したグループ。7例のうち4例（⑧，⑨，⑪，⑭）で投与後4週間までにスコアの改善が見られた。

なお、症例①，②，③，⑤，⑧，⑨，⑪，⑭の8例は10歳未満，④，⑥，⑦，⑩，⑫，⑬の6例は10歳以上である。

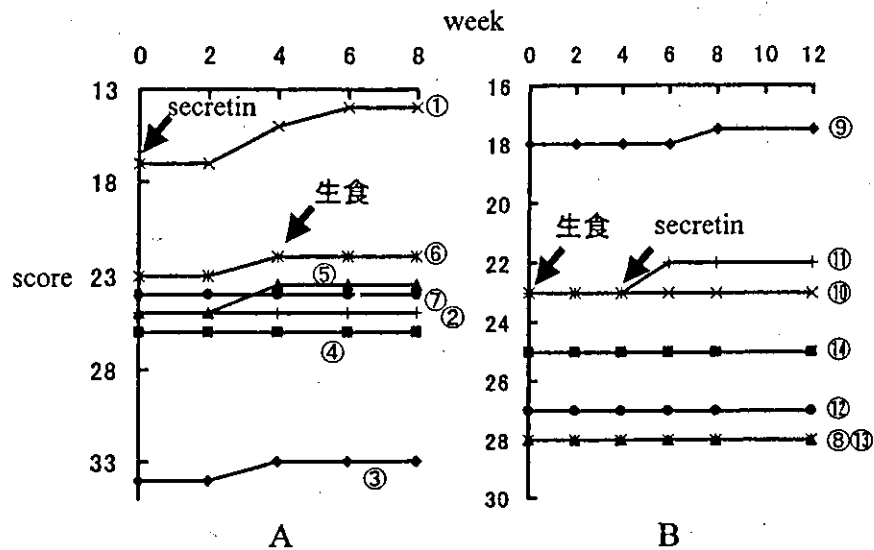


図2 コミュニケーション・言語の質的障害 (ADI-R) に対する secretin の効果

A : 前半に secretin を投与したグループ。7例のうち4例 (①, ③, ⑤, ⑥) で投与後4週間までにスコアの改善が見られた。
 B : 後半に secretin を投与したグループ。7例のうち2例 (⑨, ⑪) で投与後4週間までにスコアの改善が見られた。

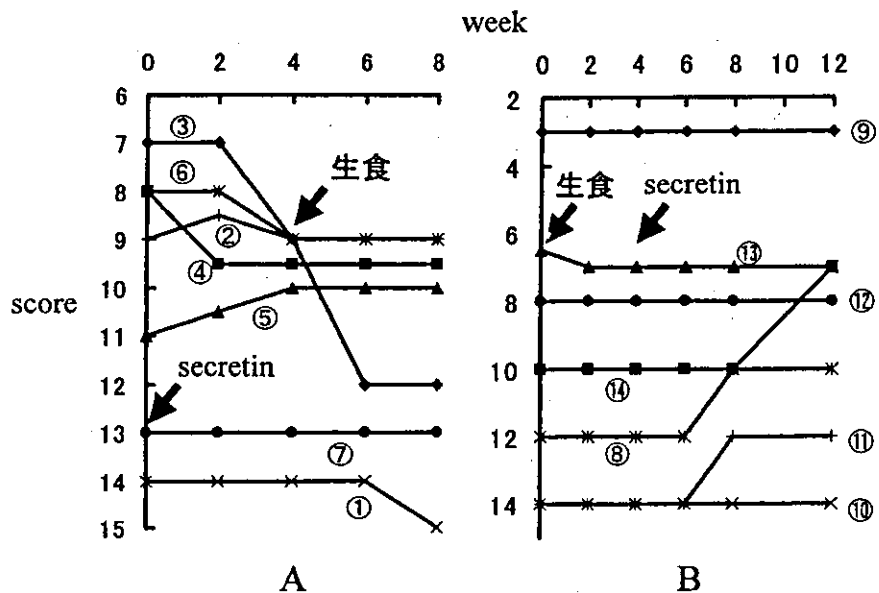


図3 限定された反復的行動, 興味のパターン (ADI-R) に対する secretin の効果

A : 前半に secretin を投与したグループ。7例のうち1例 (⑤) で投与後4週間までにスコアの改善が見られたが, 3例 (③, ④, ⑥) では増悪した。
 B : 後半に secretin を投与したグループ。7例のうち2例 (⑧, ⑪) で投与後4週間までにスコアの改善が見られた。

表1 ADI-R スコアの経時的変化

A	Secretin	生理食塩水	
	↓	↓	↓
	静注前 SD	4 週後 SD	8 週後 SD
社会的相互関係の質的障害	30.1 ± 4.4	29.2 ± 4.4	28.8 ± 4.5
コミュニケーション, 言語の質的障害	24.9 ± 5.0	24.1 ± 5.3	23.9 ± 5.6
限定された反復的行動, 興味のパターン	10 ± 2.7	10.5 ± 2.1	11.1 ± 2.3
*			
B	生理食塩水	Secretin	
	↓	↓	↓
	静注前 SD	4 週後 SD	8 週後 SD
社会的相互関係の質的障害	30.6 ± 5.3	30.1 ± 5.7	28.5 ± 6.8
コミュニケーション, 言語の質的障害	24.6 ± 3.6	24.6 ± 3.6	24.4 ± 3.8
限定された反復的行動, 興味のパターン	9.6 ± 4.1	9.7 ± 4.0	9.1 ± 3.6

* p < 0.05, 平均±標準偏差

A : 最初に secretin を投与, 4 週後に生理食塩水を投与したグループ

B : 最初に生理食塩水を投与, 4 週後に secretin を投与したグループ

静注前および静注後 2 週間ごとに 8 週までの ADI-R 各項目のスコアの変化について平均値および標準偏差を示す。

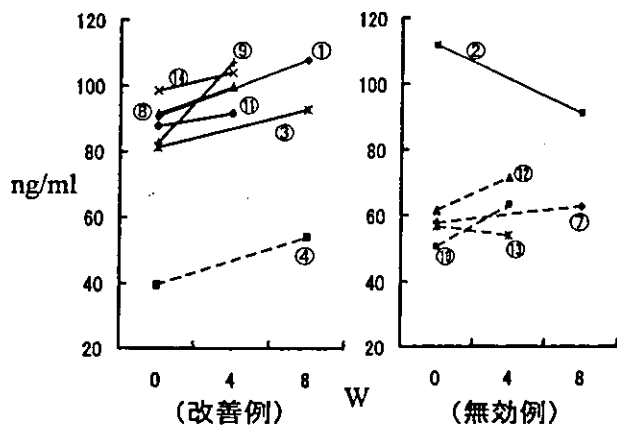


図4 Secretin 投与前後の髄液 HVA の濃度

— 10 歳未満, --- 10 歳以上

横軸は secretin 投与後の週数, 縦軸は濃度。

Secretin 投与後の ADI-R スコアが改善した群と無効であった群の 2 群に分けた。

症例番号は図 1 ~ 3 の同症例に対応している。

改善例: 7 例中全例で濃度が上昇した。

無効例: 5 例中 3 例で濃度が上昇した。

対照値は 91.9 ± 10.5 ng/ml (3 ~ 9 歳) / 60.3 ± 12.7 ng/ml (10 ~ 15 歳) であった。全例, 対照測定値の 2SD を超えなかった。

統計学的には 4 週間ごとの ADI-R のスコアを用いて paired t-test による検定を行った (表 1) が, A 群では secretin 静注前と静注後 4 週間の間で「コミュニケーション, 言語の質的障害」項目において有意差が認められ (p = 0.04), B 群では secretin 静注前 (第 4 週) と静注後 4 週間 (第 8 週) の間で

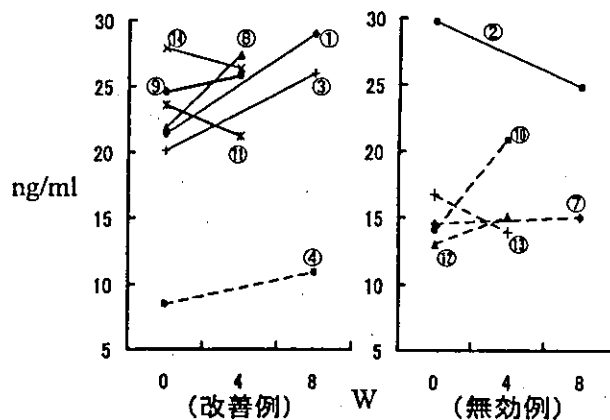


図5 Secretin 投与前後の髄液 5HIAA の濃度

— 10 歳未満, --- 10 歳以上

改善例: 7 例中 5 例で濃度が上昇した。

無効例: 5 例中 3 例で濃度が上昇した。

対照値は 26.9 ± 5.5 ng/ml (3 ~ 9 歳) / 20.6 ± 7.2 ng/ml (10 ~ 15 歳) であった。全例, 対照測定値の 2SD を超えなかった。

「社会的相互関係の質的障害」項目において有意差が認められた (p = 0.04)。なお, 生理食塩水静注後に統計学的に有意なスコアの改善を見た項目はなかった。

髄液について secretin 投与前後の 2 回採取できたのは 14 例中 12 例であった。髄液中 HVA 濃度は 12 例中 10 例で上昇した (図 4)。10 歳以上と 10 歳未満で濃度の値が上昇する割合に差はなかった (10 歳未満 7 例中 6 例, 10 歳以上 5 例中 4 例)。特に

secretin 投与により ADI-R でスコアの改善を認めた例 (12 例中 7 例) では全て HVA 濃度は上昇した (うち 6 例は 10 歳未満)。

髄液中 5HIAA 濃度は、HVA ほどではないが 12 例中 8 例で上昇 (10 歳未満 7 例中 4 例, 10 歳以上 5 例中 4 例) した (図 5)。ADI-R でスコアの改善を認めた 7 例中 5 例で上昇が認められた (うち 6 例は 10 歳未満)。

また、ADI-R の項目のうち、限定された反復的行動、興味のパターンで悪化が認められた 3 例のうち髄液検査を行ったのは 2 例であるが (図 3 の症例③, ④)、髄液 HVA, 5HIAA 濃度はいずれも上昇していた。

なお、対照における髄液中 HVA 濃度は 91.9 ± 10.5 ng/ml (3 ~ 9 歳) / 60.3 ± 12.7 ng/ml (10 ~ 15 歳)、5HIAA 濃度は 26.9 ± 5.5 ng/ml (3 ~ 9 歳) / 20.6 ± 7.2 ng/ml (10 ~ 15 歳) であったが、自閉症児の secretin 投与前後での髄液中 HVA, 5HIAA 濃度は全例、対照測定値の 2SD を超えなかった。

血液、尿検査においては secretin 投与前後で異常は認められなかった。

III 考 察

自閉症は社会性 (対人関係) の障害、コミュニケーションの障害、想像力の障害 (興味の限局, こだわり, 変化への抵抗) を主症状とする。1960 年代後半から従来の心因説は否定され、脳の生物学的異常が原因であると考えられるようになったが、本症の発症機序、病因については今なお不明の点が多い。

瀬川¹⁾は自閉症の病態を早期のセロトニンおよびドーパミン神経系の活動低下で説明を試みている。すなわちセロトニン系の早期の障害は睡眠・覚醒リズムの発達障害とともに社会性の障害 (本能行動の遂行障害, 環境変化への順応障害) をもたらし、さらに大脳半球機能分化および大脳部位別機能分化障害をも生じると指摘している。そしてドーパミン神経系は続発した受容体過感受性により多動, 常同行動, パニックを発症し、さらに前頭葉機能障害をもたらすと考えている。薬物療法として 5-hydroxytryptophan (5-HTP) と極少量 L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) を使用したところ多くの症例で睡眠・覚醒リズムの異常や自閉症に特徴的な情緒・行動の異常に改善が見られたと報告

している。

成瀬²⁾らは、フェニルケトン尿症の患児が自閉的傾向を示し、セロトニン、カテコールアミンの合成が障害されている事実に着目し、自閉症児のアミン合成能低下を推測し、ドーパミンとセロトニン代謝の同化律速段階で補酵素として働いている R-tetrahydrobiopterin (R-THBP) の投与を行った。その結果、対人関係・社会性、言語において改善が高率に見られたが、対象施設を増やした臨床治験では統計的に有意な改善度は得られず、現在わが国ではピオプテリン欠損症に限定した使用しか認められていない。しかしその後、Fernell³⁾、Komori⁴⁾が髄液中 R-THBP 濃度が比較的低い自閉症児に対して R-THBP を投与したところ全例で社会性、言語で改善が認められたことから、自閉症サブグループには有効である可能性を示唆している。

今回我々は secretin の自閉症児に対する効果について検討を行い、8 例で社会性 (対人関係) の障害、6 例でコミュニケーション・言語の障害に改善が認められた。さらに secretin 投与を行った多くの自閉症児において投与後に髄液中の HVA および 5HIAA 濃度の上昇が認められた。これは secretin による中枢神経系におけるドーパミン・セロトニン代謝回線の活性化を示唆している。上記の瀬川、成瀬らの自閉症のアミン系神経系障害説とあわせると、secretin は脳内アミン系の活性化を通じてその効果を発現したと推測できる。

Secretin 投与後の髄液 HVA, 5HIAA 濃度の上昇の仕方は 10 歳未満の症例と 10 歳以上の症例で差はないように見えるが、ADI-R のうち社会的相互関係の質的障害、コミュニケーション・言語の質的障害の各項目でのスコアの改善は 10 歳未満の症例で顕著である。これについては、瀬川が自閉症児へ 5-HTP および L-DOPA を投与したところその治療効果は低年齢ほど強く、特にセロトニン系について 10 歳以降に 5-HTP を投与された例ではほとんど改善がなかったと報告しており、これら神経系を介した薬物治療の効果には年齢依存性があることを示している。

限定された反復的行動、興味のパターンについては 3 例でスコアの悪化が認められた。うち 2 例で髄液検査を行っているが、2 例とも HVA, 5HIAA の濃度は上昇していた。L-DOPA は 0.5 mg/kg/日の極少量投与が効果を示したが、それを超えた量では、

無効、または症状の悪化が認められたことから、自閉症においてはドーパミン活性の低下に付随した受容体過感受性が存在すると考えられているが⁹⁾、この2例では secretin 投与によりドーパミン活性の顕著な上昇が起り、過感受性を有するドーパミン受容体をさらに刺激して症状を悪化させたものと考えられる。

1998年の Horvath らの報告³⁾以後、世界的に自閉症に対する secretin の治験が行われているが、これまでのところその効果を疑問視するものが多い¹⁰⁾。しかし、自閉症が様々な病因に基づく症候群であるとするなら、responder と non-responder があるのも当然のことであり、多数例で統計学的検討を行うと有意差を認めないからといって、その効果を否定することは必ずしもできない。むしろ逆にこれらの症例を検討することにより新たな下位群を分け、病因にさらに近づくことも可能になると思われる。

Secretin は大脳皮質、視床、視床下部、脳幹など脳内に広く存在しており、その受容体も各部位で証明されており、神経伝達物質として作用していると考えられている⁹⁾。また、secretin は上頸神経節でチロシン水酸化酵素を活性化することも知られている¹⁰⁾。一方、secretin のセロトニン神経系への影響についてはその機構は明らかではない。今後 secretin の中枢神経系における作用に関する基礎的研究がさらに必要と考えられる。

本論文の要旨は第42回日本小児神経学会総会(2000年6月、大阪)にて発表した。

文 献

1) 瀬川昌也. 自閉症の神経学的モデル. 脳の科学 1998;20:169-75.

- 2) McDougale CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkman FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1001-8.
- 3) Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabros L, Tildon JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys* 1998;9:9-15.
- 4) 成瀬 浩, 林 時司, 武貞昌志, 中根允文, 山崎晃資. 小児自閉症の芳香族アミノ酸・モノアミンの代謝の変化と、新しい薬物療法の開発. 脳と発達 1989;21:181-9.
- 5) Fernell E, Watanabe Y, Adolfsson I, et al. Possible effects of tetrahydrobiopterin treatment in six children with autism — clinical and positron emission tomography data: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:313-8.
- 6) Komori H, Matsuishi T, Yamada S, Yamashita Y, Ohtaki E, Kato H. Cerebrospinal fluid biopterin and biogenic amine metabolites during oral R-THBP therapy for infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1995;25:183-93.
- 7) Sandler AD, Sutton KA, DeWeese J, Girardi MA, Sheppard V, Bodfish JW. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med* 1999;341:1801-6.
- 8) Lightdale JR, Hayer C, Duer A, et al. Effects of intravenous secretin on language and behavior of children with autism and gastrointestinal symptoms: a single-blinded, open-label pilot study. *Pediatrics* 2001;108:E90.
- 9) Usdin TB, Bonner TI, Mezey E. Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology* 1994;135:2662-80.
- 10) Schwartzschild MA, Zigmond RE. Secretin and vasoactive intestinal peptide activate tyrosine hydroxylase in sympathetic nerve endings. *J Neurosci* 1989;9:160-6.

Efficacy of Secretin for the Treatment of Autism

Yoshihiro Toda, MD, Kenji Mori, MD, Toshiaki Hashimoto, MD,
Masahito Miyazaki, MD and Yasuhiro Kuroda, MD

Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Tokushima, Tokushima (YT, KM, MM, YK) ;
Department of Education for the Disabled, Naruto University of Education, Naruto, Tokushima (TH)

We administered secretin intravenously to 14 patients with autism (9 to 14 years, 10 males; 4 females), and evaluated its clinical effect. We also measured cerebrospinal fluid (CSF) levels of homovanillic acid (HVA) and 5-hydroxy-indole-3-acetic acid (5HIAA) before and after 4 weeks treatment, and compared them with the grade of improvement of the clinical symptoms assessed by the scores of Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). After injection of secretin, the ADI-R score increased in 8 patients, but declined in 3. Improvement was observed in functions such as sociability (interpersonal relationships), communication and speech improved, whereas in the others, symptoms such as hyperkinesias and stereotyped behavior became worse. The CSF levels of HVA was significantly increased in all of the patients showing an improvement in the ADI-R score. 5HIAA levels also tended to increase, although this increase was not significant. These findings suggest that secretin promotes the metabolism of serotonin and dopamine in the central nervous system, which may contribute to improvement in clinical symptoms of autism.

No To Hattatsu 2004;36:289-95

今月のテーマ 学習障害の神経生理



学習障害児の認知過程に関する 神経心理学的および神経生理学的検討

Neuropsychological and neurophysiological examination in cognitive process of learning disorders

北出 修子 森 健治*2
KITADE Shuko MORI Kenji

永廣 信治*1 橋本 俊顕*3
NAGAIRO Shinji HASHIMOTO Toshiaki

- 1) 学習障害児 3 例において、認知課題時の事象関連電位 (ERP) の記録ならびに、記憶課題、聴覚的理解課題時の頭皮上脳波の周波数分析を行い、それらを神経心理学的評価と対応させて学習障害児の認知プロセスを総合的に考察した。
- 2) 神経心理学的に 2 例では言語性知能に、ほかの 1 例では動作性知能に低下を認めた。ERP では P200 の消失、N400 の持続、P300 の遅延および不明瞭等の特異性を認めた。周波数分析の結果では 1 例は正常、1 例は前頭部の活動低下、1 例は中心部、頭頂部の活動低下を認めたが感覚モダリティにより選択性を有した。
- 3) 学習障害児では認知プロセスにおいて、視知覚、意味処理、注意の異常があると考察された。

KEY WORDS 学習障害、認知機能、神経心理学的検査、ERP、周波数分析

はじめに

はじめに

学習障害 (Learning Disorders) とは、知的障害はないが言語側面あるいは推論する能力のうち、特定の能力の低下を認めるさまざまな障害とされているが、その原因として中枢神経系に何らかの機能障害が推定されている。しかし、その障害像については、近年になって活発に研究がなされているにもかかわらずいまだ一致した見解には至っていないが、治療教育の現場では確立した対応の体制化が早急に求められている¹⁾のが現状である。今回われわれは、学習障害児の認知障害についてさらに検討を加える目的で、学習障害児 3 例

において、神経心理学的検査を行うとともに、認知課題、記憶課題、聴覚的理解課題施行時の脳波および ERP を測定し、興味ある神経生理学的知見を得たので報告する。

対象

対象

対象は DSM-IV の基準により学習障害児と診断された第 1 例 (L1) : 11 歳 (女)、第 2 例 (L2) : 12 歳 (男)、第 3 例 (L3) : 8 歳 (男) の 3 例である。全例、特定不能の学習障害であり、L2、L3 は注意欠陥 / 多動性障害 (AD/HD) を合併した。コントロールは発達そのほかに異常のない第 1 例 (M1) : 11 歳 (男)、第 2 例 (M2) : 11 歳 (女)、第

徳島大学医学部脳神経外科学教室 *1 教授 *2 小児科学教室 助手 *3 鳴門教育大学学校教育学部障害児教育講座 教授
Address/KITADE S : Dept. of Neurological Surgery, School of Medicine, University of Tokushima, TOKUSHIMA 770-8503