

れた研修会で、園長の推薦があった浜松市内の保育園、幼稚園の保育士、教師を対象としている（表2）。上級は初級を終了した人を対象とし、実習を主体とした実践的な内容としている。平成9年度から開始した保育者研修は現在までに初級約190名、上級90名が終了し、現場で活動をしている。本研修の社会的意義づけと受講者の意欲を高める意味から、インセンティブとして受講修了者には浜松市長名の修了書を授与している。

## 2. 発達教育研修会(定員15名)

4～6回のシリーズ研修で二つの構成からなる（表3）。

①浜松市教育委員会指定校（毎年新たに教育委員会がこの研修のために指定し、その指定された学校は受け入れの準備を行う）における“軽度”発達障害児（センター受診中の児で保護者の同意を得た例）の授業参観。授業参観ではあらかじめ配布された机の配置図に対象児の位置がマークしてあり、研修を受講中の教員は同級生に対象児が特定児であることに気づかれないように配慮して、授業での児の状態を見守る。担任の対応などについても記録して後の協議の資料とした。その後研究協議として担任、研修参加者、教育委員

会担当者、センタースタッフ（小児神経科医、心理士、保健師）による児への対応・処遇に関する自由討論を行った。

②教員の夏季休暇を利用した発達障害の基礎講義、事例検討、“軽度”発達障害児への訓練参観。参加教職員は学校長推薦などを得て、出張扱いで公務として参加した。

## V 面談システム

面談の目的は児にかかわる職種が保護者の同意の下で情報を交換し、よりよい支援をするためのものである。発達障害児を包括的にサポートするには、児にかかわっているスタッフとの連携が不可欠である。この考え方により平成10年に現場教師とセンタースタッフによる面談を開始した。

### 1. 面談までの手続きの流れ

図1に面談までの流れを示す。面談依頼の受付は総合相談室（保健師、ソーシャルワーカーが配置されている）で一本化している。そこでは面談日程の調整、保護者への説明、学校への説明および同意などをとりつける。面談相手に医療情報を開示する際には、

表3 発達教育研修会

1. 教育委員会指定校での“軽度”発達障害児（センターにかかっている）の授業参観
  - ・研究協議：担任、研修参加者、教育委員会、センタースタッフをまじえた討議
2. 夏季（センターにおいて）
  - ・“軽度”発達障害の基礎講義
  - ・事例検討
  - ・発達障害児への訓練の見学

### 参加スタッフ

センター  
医師、心理士、言語聴覚士、作業療法士、  
保健師、MSW

浜松市  
浜松市教育委員会学校教育課担当者  
指定校教諭

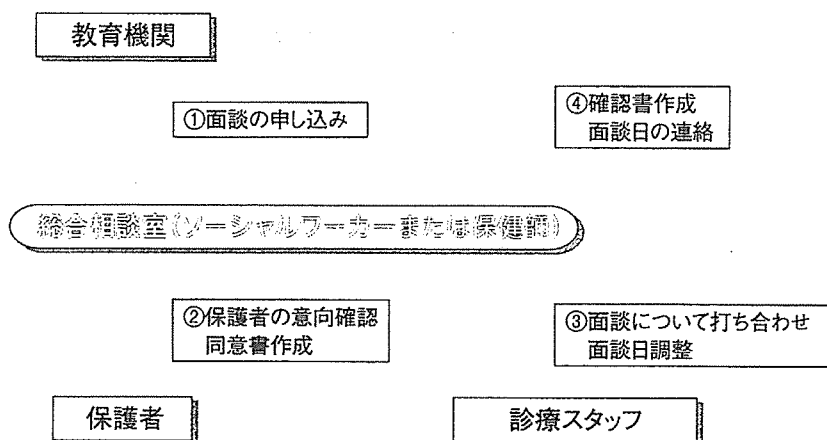


図 1 ○ 面談決定の流れ

その範囲についてあらかじめ保護者の希望を確認し(たとえば発達テスト結果の開示の制限, 診断名の開示の制限など), 保護者の同意した範囲内での医療情報の開示で面談を行った。面談時間は原則1時間で, 学校での児の様子, 問題点を聴取すると共に, どのようなサポート, 対応が必要かの議論を中心に情報交換を行った。保護者が同席を求めた場合は, 同席して学校スタッフと面談した。面談内容については後日保護者に相談窓口のスタッフが説明をした。面談児の診断内容はAD/HD, 精神遅滞, 自閉性障害を中心に, 知的に正常な範囲に属する“軽度”発達障害の児が多かった(図2a)。面談に来院した教育機関としては小学校および幼稚園が多かった(図2b)。面談の希望件数は年々増加し現在は年間200件を越えている(図3)。

## 2. 面談の効果に関する事後調査

面談の効果, および総合相談室の機能に関して教職員を対象に事後調査を行った。対象は当センター小児神経科に受診中の患児のうち, 平成12年4月~平成13年3月に面談を行った教育機関の教職員である。面談後お

およそ1ヶ月後にアンケートを91の教育機関へ送付した。なお本調査にあたっては保護者の同意を得た。82機関, 95人の教職員から回答を得た(回収率84.5%)。総合相談室がすべての窓口となって調整を行うことについては「センターのスタッフと学校の間に入ってきめ細かく対応してくれた」、「窓口が決まっていることで連絡がスムーズに行える」、「医師に直接連絡することはためられるが, 担当者がいると密に連絡できる」などの肯定的な回答が多かった。個人情報の取扱いに関して“確認書”などを作成する点については「当然のこと」、「個人情報保護の点で重要なこと」などの回答があり複雑な手順についても十分理解が得られていることがわかった。

面談内容については「説明が具体的で丁寧だった」、「対応方法を具体的に教えてもらえた」などの回答があった。しかし、「子どもの状態の説明に専門用語が使われたため難解だった」などの感想もあり説明を加える場合に配慮が必要であった。面談の効果について「対応方法が明確になった」、「子どもの様子を理解できた」、「今後の指導に自信がもてた」などがあつた。将来的に今後もセンターと連



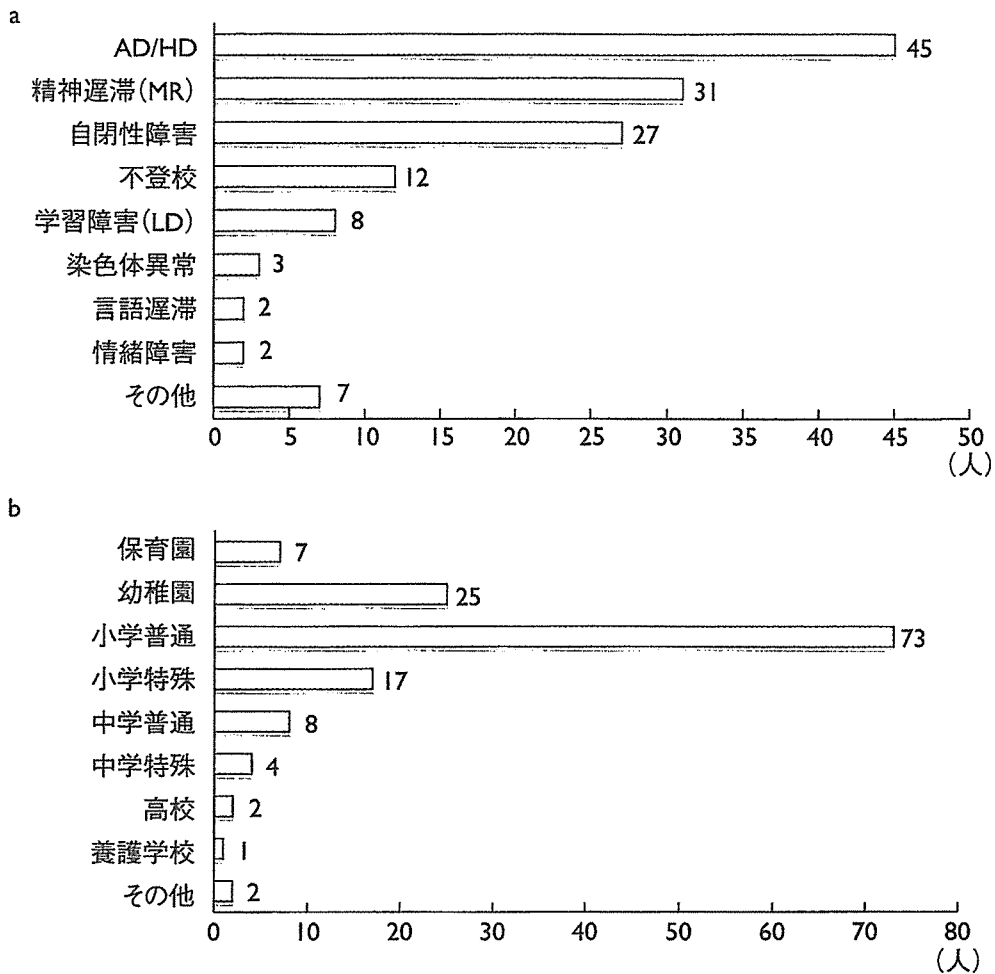


図2 ○ a：平成15年度における面談児の診断  
 b：平成15年度における面談に来院した教育機関の内訳

携を希望するかについては希望が圧倒的に多かった。また少数に「保護者とセンターの見解にずれがなく、保護者を通して連携することで十分」という回答もあった。自由記述の中には「保護者の了解がなくても診断名など教えてもらいたい」、「クラス選択の資料として知能検査の結果を数値で教えて欲しい」などがあり、個人情報の扱いという倫理的な配慮に関する認識についてさらに理解を求めなければいけないと思われた。以上総括すると面談で得た情報は教育機関内で有効に活用されていると思われ、面談を実施した教職員の94.1%が今後も積極的に連携を行いたいと回答していること

から、今後もよりよい連携の形を考えてゆく必要があると思われた。

北原は医療と教育の連携における課題として、①医療サイドが教え、教育サイドが教わる、あるいは医療サイドからの知識・技術の一方的な押しつけという情報の流れが固定化しやすいこと、②共通目標の確認がないままの情報交換は、提供側は知識・技術の断片的な切り売りに終わり、受け取る側はその場限りで都合のよい部分のみの便宜的な利用に終わりやすいこと、③医療と教育では子どもとかわる視点が異なり、それゆえ役割分担によりお互いが補完しあうことが求められているにもかかわらず、

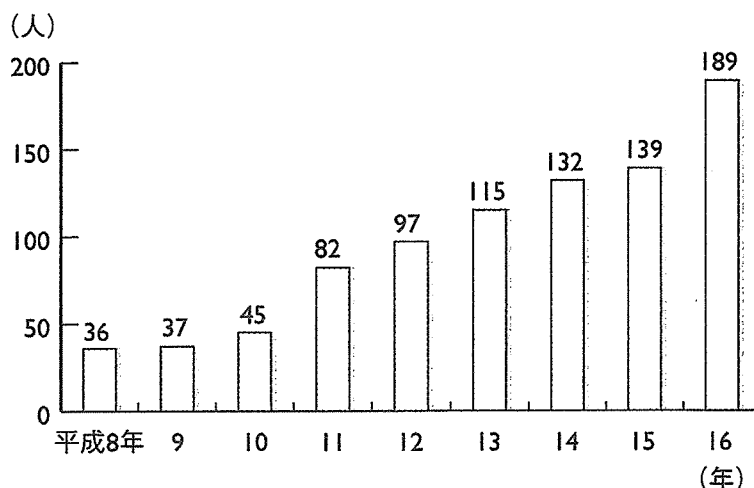


図3〇 教育機関との面談件数の推移

時と場を同じくしてなんとなく一緒にやっていると連携している錯覚に陥りやすいことを述べている<sup>7)</sup>。連携をするということは児にとってその支援には重要であるが、担当者の意識があいまいでは十分な効果が上がらない。その点についても注意が必要である。なおセンターでは総合相談室がすべてにかかわっているが、連携を行う上で窓口を一つにしてそのスタッフが横のつながりをうまくつなげてくれることは非常に効果的であり、新たにシステムづくりを考える場合はぜひ参考にしていきたい。

センターにおける医療・教育連携のシステムづくりの経緯と現状について述べたが、特別支援教育が平成19年度から実施されることもあり、われわれ医療側はさらに門戸を広げて、教育との連携を推進する必要がある。さらに近年は“虐待”の問題も複雑に関係している事例もあり、これからの連携先として保健、児童相談所を含めたさらに幅広い連携が求められてゆくことが想定される<sup>8)</sup>。

### 謝 辞

本研究の一部は厚生労働科学研究(平成12～14年度)「知的障害児の医学的診断のあり方と療育・教育連携に関する研究」の援助を受けた。またこの研究に関しては浜松市発達医療総合センター、療育センター附属診療所、療育課、総合相談室、および浜松市保健福祉部障害福祉課、浜松市教育委員会学校教育課のスタッフの多大な理解、協力と努力によることを付記する。

### 文 献

- 1) 宮田広善：子育てを支える療育。ぶどう社、2001
- 2) 伊藤智恵子，ほか：早期集団療育を受けた発達障害児の就園および就学に関する調査。第49回小児保健学会総会抄録集。神戸、2002
- 3) 尾関ゆかり，ほか：教育機関と医療機関との連携に対する保護者の意識。第49回小児保健学会総会抄録集。神戸、2002
- 4) 伊藤政孝，ほか：発達障害児が在籍する保育・教育機関と医療機関の連携——医療情報の取り扱いについて。第103回日本小児科学会抄録。和歌山、2000
- 5) 尾関ゆかり，ほか：小児保健研究 61：776-781，2002
- 6) 杉江秀夫：医療教育連携に対する教職員の意識，面談後のアンケート調査。厚生労働科学研究精神保健福祉総合研究事業「知的障害児の医学的診断のあり方と療育・教育連携に関する研究」平成13年度研究報告書：23-25
- 7) 北原 侑：総合リハビリテーション 30：151-159，2002
- 8) 杉江秀夫：学校保健研究 46：472-477，2004

## 糖原病1・3・6・8型

松原洋一 東北大学大学院教授・遺伝病学分野

主として肝臓にグリコーゲンが蓄積し、肝腫大、低血糖、高乳酸血症、高尿酸血症、高脂血症などが認められる。一般に1型が最も重症で、3・6・8型の順に軽症となる。本節では、1型の治療を中心に記述する。1型には病因遺伝子の異なる1a型と1b型があるが、いずれも日本人における高頻度変異が存在するため、ほとんどの症例で肝生検なしに遺伝子検査による確定診断が可能である。

### 治療方針

昼夜にわたって低血糖を防ぐために、頻回もしくは継続的な糖質(グルコース)補給を行う食事療法が基本となる。

### 食事療法

血糖を維持するために、糖質を主体とする頻回の食事が必要である。摂取カロリーのうち60~70%を糖質(グルコースおよびグルコースを含むもの：デンプンなど)、10~20%をタンパク質、残りを脂質とし、2~4時間ごとに食事をとる。乳幼児では、肝型糖原病治療用フォーミュラ(昼間用・明治乳業)が用いられる。ショ糖(砂糖)、果糖、乳糖の摂取は控える。

夜間は、1日の摂取カロリーの1/3を目安に糖原病治療用フォーミュラ(夜間用・明治乳業)を、経鼻的胃内注入栄養により持続的に投与する。学童期以降は、代わりに生のコーンスターチ(消化管内で徐々に消化吸収されて血糖値を維持)2g/kgを水または微温湯に溶いて6時間ごとに服用する。

血糖維持やコーンスターチに対するコンプライアンスは個人差が大きいので、経時的な血糖測定によって最適な食事療法を探る必要がある。

適切な食事療法で24時間にわたって血糖の維持を行うことにより、身体発育の改善、肝腫縮小、肝機能の正常化などが認められる。食事療法によるコントロールが極めて困難な症例では、高カロリー輸液が行われることもある。

### 薬物療法

高尿酸血症に対しては、アロプリノール(5~10mg/kg/日、最大300mg)を用いる。好中球減少によ

る易感染性が認められる1b型では、G-CSF<sup>\*1</sup>(2~3μg/kg/日、皮下注)の投与を行う。

### フォローアップのポイント

学童期以降に肝腺腫(時に悪性化)や進行性の腎機能低下を認めることが多く、生命予後にも影響を与える。したがって、定期的に肝臓の画像診断と腎機能のチェックを行う必要がある。

## 糖原病2・5・7型

杉江秀夫 浜松市立発達医療総合センター・所長

糖原病2型(Pompe病：酸マルターゼ欠損症)、5型(McArdle病：筋ホスホリラーゼ欠損症)、7型(Tarui病：ホスホフルクトキナーゼ欠損症)は筋型糖原病と呼ばれる。酵素発現の臓器分布から2型は筋以外の臓器(肝臓、心臓など)も罹患するのに対し、5型は筋のみ、7型は溶血を伴う。診断は生検筋を用いるが、2型ではリンパ球を用いても診断可能である。

### 2型

乳児型、若年型、成人型があり、乳児型は予後が不良である。若年型、成人型では進行性筋力低下、呼吸不全が進行する。高タンパク・低炭水化物による食事療法が報告されているが、有効性については明確ではない。最近酵素補充療法が開発され、効果が期待されている。ただし骨格筋と心筋ではその効果に差があると言われている。わが国でも今後使用が期待されている。

### 5型

大部分が労作時筋痛、ミオグロビン尿症、横紋筋溶解症などを呈するが、乳児期発症や進行性筋力低下を示す例もある。筋ホスホリラーゼはビタミンB<sub>6</sub>と細胞内で結合しているため、本症では2次的なビタミンB<sub>6</sub>欠乏状態を起こしている。治療としてはビタミンB<sub>6</sub>の投与、糖分の補給などが行われる。労働省の班研究によると、これらの治療によって、清クレアチンキナーゼ(CK)値の低下が認められ、期予後の改善が期待されている。

### 処方例

小児 ピリドキサル 50mg 分2

成人 ピリドキサル 100mg 分2

### 処方例

運動が多いと思われる日程の際

グルコースまたはコーンスターチ 1~1.5g/kg 分2(朝、昼)

\*1 G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor

## 7型

5型と同様の症状を示す。特に治療法はないが激しい運動を避ける。溶血を伴うことがあるが特に治療は必要ない。

## フォローアップのポイント

2型の若年型、成人型では四肢筋の筋力低下の程度に比べ、呼吸筋の筋力低下が重篤で換気不全に留意する。5型では準備運動をして緩やかな運動から始めること、急激で過度の運動負荷を避けることが大切である。

身体計測、発達チェック、脳波検査、白内障チェックによりフォローアップする。GALK欠損症は、精神遅滞を伴わず予後良好であるが、治療しないと小児期から白内障を発症するので注意を要す。GALT欠損症は、新生児期から重症な症状が現れ、治療しないと嘔吐、痙攣、易刺激性、哺乳困難、精神遅滞などをきたす。治療しても長期予後は症例によって異なる。また、女児では思春期に無月経がみられる。GALE欠損症は、治療しなくても無症状である。極めてまれな全身型では、GALT欠損症と同様の症状がみられる。

6

## ガラクトース血症

黒田泰弘 徳島大学理事(総務担当副学長)

ガラクトース血症は、一般にガラクトース代謝関連酵素(ガラクトキナーゼ(GALK)、ガラクトース 1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ(GALT)、ウリジン 2-リン酸ガラクトース 4-エピメラーゼ(GALE))の欠損症をさす。ガラクトース血症は、新生児マススクリーニング検査の対象疾患であり、新生児期に血中ガラクトース高値を示す一過性高ガラクトース血症、門脈大循環シャント、シトリン欠損症、新生児肝炎、胆道閉鎖などとの鑑別診断が大切である。

## 治療方針

血中ガラクトース高値によりガラクトース血症が疑われた場合、直ちに乳糖やガラクトースを含む食品(またはミルク)を除去する。

## 治療の実際

新生児・乳児期は市販されている大豆乳(和光堂ボンラクトi)や乳糖除去ミルク(明治ラクトレス、森永ノンラクト)を与える。離乳期以降は、乳製品など乳糖を含むすべての食品の摂取を禁止する。乳糖、乳糖を含む牛乳、脱脂粉乳などは多くの食品に含まれているので、市販食品についてはその組成を確認する必要がある。乳糖を含まない食品を選択する際、つぎの文献が役立つ。

黒田正彦：ガラクトース血症の治療をめぐる。特集ミルク情報 4: 4-8, 1982

## フォローアップのポイント

血中ガラクトース値、血中ガラクトース 1-リン酸および尿中ガラクトール値の測定、肝機能検査、

## 糖吸収障害

芳野 信 久留米大学教授・小児科学

小腸上皮細胞の刷子縁表面には、二糖類分解酵素(乳糖分解酵素やショ糖分解酵素)や単糖類の輸送体(ブドウ糖輸送体など)が発現している。これらが障害されると糖類が腸管腔に停滞、腸内細菌叢によって分解され有機酸と水素ガスが生成する。その結果、浸透圧効果によって水が腸管腔に引き込まれ水様下痢を起こす。便は酸性(pH<5.6)に傾く。これらの病態に共通の症状として水様下痢、腹満、腹鳴、痙攣性腹痛、繰り返す漠然とした中心部腹痛、ガスなどがある。

## 乳糖分解酵素欠損症

先天的な乳糖分解酵素欠損症も報告されているが、ほとんどは発達段階における問題である。乳糖分解酵素は胎生期の遅い時期から発現し始め、乳幼児期から就学期にかけて一過性に上昇、その後低下し成人の約40%は活性がほとんど欠如する。このため超低出生体重児や年長児、成人では乳糖摂取により症状がみられることがある。便中に乳糖が排泄されるためクリニテストなどの還元反応が陽性になる。

治療は乳糖摂取を避ける。乳幼児期では乳糖除去フォーミュラを与える。また、乳糖分解酵素の製剤を授乳時に服用させるか、調乳時に添加し乳糖を消化したうえで授乳することもある。まれに製剤に対してアレルギー反応を呈する人があるので要注意である。

## 処方例 2歳

ガラクターゼ 1.5g 分3

## ショ糖・イソマルターゼ欠損症

先天的なショ糖分解酵素とイソマルターゼの複合欠損により、ショ糖やブドウ糖の多糖類を摂取すると症状が出る。ショ糖は還元糖でないので便の還元反応は陰性。ショ糖やデンプン摂取の制限で症状は改善する。

memory successfully processed. (3) Widely distributed gamma synchronization occurred immediately before motor reaction. These results suggest that spatio-temporal changes in gamma synchronization associates with cognitive motor processing.

**Conclusion:** The inter-areal synchronization of gamma oscillatory activity likely reflects functional connection between task-related regions during the visuo-spatial memory task.

doi:10.1016/j.clinph.2006.06.647

### P36.39 Event-related alpha desynchronization on human scalp EEG during alphabetic character discrimination task

T. Inoue, T. Matsuoka, M. Ifuku, R. Toyoshima

Saitama Medical School, Department of Neuropsychiatry, Japan

**Aims:** Whether event-related desynchronization (ERD) of alpha oscillatory activity changes depending on fine difference in stimuli were examined on human scalp EEG using alphabetic character discrimination task.

**Methods:** EEGs were recorded from 7 healthy men. Subjects had no learning experience of Russian language. EEGs were analyzed using event-related power analysis with 250 ms time window. Target stimuli (S2) for character discrimination were presented 2 s after warning stimuli (S1). Cue stimuli for motor reaction (S3) were presented 2 s after S2. Subjects were instructed to push a button when presented character of S2 matched with that of S1. Characters as stimuli, three English characters (A, E, N) and three Russian characters (А, С, Ё) were employed, and were presented in order of pseudo-random.

**Results:** (1) Alpha-band ERD between S1 and S2 was greater than that between S2-S3 in both 'Go' and 'NoGo' condition. (2) In 'NoGo' condition, alpha-band ERD after S2 in 'Russian' condition was significantly greater than that in 'English' condition.

**Discussion:** In 'Russian' condition, alpha-band ERD still be continued after S2, although no cognitive motor processing was required at that stage in 'NoGo' condition. With respect to the subjects, Russian alphabetic characters were not familiar at all, while English alphabetic characters were quite common. Discrepancy in alpha-band ERD between 'Russian' and 'English' condition likely reflects difference in 'Sub-second temporal attention' between those two conditions.

doi:10.1016/j.clinph.2006.06.648

### P36.40 Event-related potentials (ERPs) of self-face recognition in children with autism

A. Gunji, M. Inagaki, Y. Inoue, N. Kokubo, A. Ishiguro, M. Kaga

National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Department of Developmental Disorders, Japan

**Background:** Patients with autism often have difficulty in catching the implied meaning and/or reading others' face. Those symptoms might be produced by the developmental deficits in 'theory of mind' related to the social interaction and communication. However, there has been little electrophysiological analysis about familiarity and self-other distinction of facial recognition in autism.

**Objective:** In this study, we compared event-related potentials (ERPs) to subject's own face (Self-face) and familiar face for children with and without autism.

**Methods:** Eight children with autism (5 males and 3 females; range 9–15 years; 1 left-handed) and 6 age-matched typically developing children (2 males and 4 females; range 7–14 years; 1 left-handed) participated in this study. All patients had been diagnosed based on DSM-IV criteria. The stimuli consisted of 3 facial images (Self, Familiar, Unfamiliar), 1 scrambled face, which was created by random rearrangement of Self-face image and 1 object (e.g., cup) image. Each stimulus was presented in the center of the gray screen at a random ISI between 1000 and 1700 ms. Subjects were instructed to press a key button whenever the object image was presented.

**Results:** ERP demonstrated 2 major components, one with peak latency around 170 ms (N170) in occipito-temporal regions (T5, T6) and another around 350 ms (P350) in parietal region (Pz). Enhancement of N170 amplitude in face-perception was observed in both groups. However, semantic encoding to each face might not influence N170 because its amplitude and latency did not show any significant differences among each face condition. On the other hand, the P350 amplitude in typically developed children increased in Self and Familiar face-conditions more than Unfamiliar face perception but the evidence was not obtained in children with autism.

**Conclusions:** Present results suggest a deficit of face recognition in autistic children and this may be implicated in their delay in social communication.

doi:10.1016/j.clinph.2006.06.649

### P36.41 Chronological brain activity in the cerebral cortex while listening to classical music

A. Mori<sup>1</sup>, K. Kubota<sup>2</sup>, M. Takayose<sup>3</sup>, T. Ozawa<sup>3</sup>, M. Seto<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Nihon University, Japan

<sup>2</sup> Tokyo Gakugei University, Japan

<sup>3</sup> Nihon University of Graduate School of Literature and Society Sciences, Japan

Using the EEG frequency components of beta wave (13–30 Hz) as indicator, we analyzed the chronological

Original article

## Administration of secretin for autism alters dopamine metabolism in the central nervous system

Yoshihiro Toda<sup>a,\*</sup>, Kenji Mori<sup>a</sup>, Toshiaki Hashimoto<sup>b</sup>, Masahito Miyazaki<sup>a</sup>, Satoshi Nozaki<sup>c</sup>, Yasuyoshi Watanabe<sup>c</sup>, Yasuhiro Kuroda<sup>a</sup>, Shoji Kagami<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Tokushima, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8503, Japan

<sup>b</sup>Department of Education for the Disabled, Naruto University of Education, 748 Nakajima, Takashima, Naruto-cho, Naruto-shi, Tokushima 772-8502, Japan

<sup>c</sup>Department of Physiology, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-8585, Japan

Received 20 October 2004; received in revised form 25 May 2005; accepted 25 May 2005

### Abstract

We evaluated the clinical effects of intravenously administered secretin in 12 children with autism (age range: 4–6 years, median age: 9 years, boy:girl = 8:4). In addition, we investigated the association between improvement in symptoms and changes in the cerebrospinal fluid (CSF) homovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA), and 6R-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin (BH<sub>4</sub>) levels after administration. After administration of secretin, the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) score improved in 7 of the 12 children. However, the score deteriorated in 2 of the 12 children (in the item of ‘restricted and repetitive, stereotyped interests and behaviors’). The HVA and BH<sub>4</sub> levels in CSF were increased in all children with improvement in the ADI-R score. In contrast, no patient without the elevation of the BH<sub>4</sub> level showed improvement in the score. These findings suggest that secretin activated metabolic turnover of dopamine in the central nervous system via BH<sub>4</sub>, improving symptoms.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Secretin; Autism; BH<sub>4</sub>; HVA; 5HIAA

### 1. Introduction

A study has suggested that the dopamine/serotonin nervous systems are involved in the pathogenesis of autistic disorder [1]. In clinical practice, the efficacy of low-dose L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), dopamine receptor blockers including major tranquilizers, and serotonin reuptake inhibitors has been reported [2], supporting the involvement of the dopamine/serotonin nervous systems.

Since, Horvath et al. reported the efficacy of secretin [3], secretin has recently been employed for treatment in the United States. However, no study has investigated the influence of secretin on the dopamine/serotonin nervous

systems in children with autism. In this study, we investigated the effects of secretin (Secrepan<sup>®</sup>) on autism in 12 children, and measured the CSF levels of a metabolite of dopamine, homovanillic acid (HVA), a metabolite of serotonin, 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5HIAA), and a coenzyme, 6R-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin (BH<sub>4</sub>), of which the efficacy for autistic disorder has recently been reported [4], before and after administration of secretin to examine the relationship between changes in these parameters and improvement in symptoms.

### 2. Materials and methods

Prior to this clinical study, our protocol was approved by the Ethical Committee for Judging Clinical Studies on Medicines, Tokushima University Medical School Hospital. The subjects were 12 children who were diagnosed as having autistic disorder according to the DSM-IV, and were treated at the outpatient clinic of the Department of Pediatrics in Tokushima University. After the content and

\* Corresponding author. Address: Department of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital, 28-1, Shinbiraki, Chuden-cho, Komatsushima-shi, Tokushima 773-8502, Japan. Tel.: +81 8853 2 2555; fax: +81 8853 2 6350.

E-mail address: yoshihiro1973@me.pikara.ne.jp (Y. Toda).

0387-7604/\$ - see front matter © 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.braindev.2005.05.005



purpose of this clinical study were explained, written informed consent was obtained from all of the children's parents (age range: 4–16 years, median age: 9 years, boy: girl = 8:4). The intellectual level was evaluated as mild (IQ: 50–69) in 4 children, moderate (IQ: 35–49) in 3 children, and severe (IQ: less than 35) in 5 children. IQ was determined using Tanaka-Binet's formula.

In addition, blood examination (including blood cell examination, general biochemistry, chromosome, blood serum organic acid assay, thyroid hormone, lactate/pyruvate, immune globulin), urine metabolism screening examination, brain MRI, brain SPECT, electroencephalogram were all performed prior to the trial and patients with defect were excluded.

Among the 12 infants, only one (patient 6 in Figs. 1–3) had slight neonatal asphyxia (Apgar scores are uncertain), but there was no problem in the examination and coherence with autism was indistinct. In addition, two infants in this series were brothers (patients 8 and 10 in Figs. 1–3). None of the other infants had any problem in family history.

In a single-blind cross-over study, intravenous drip of secretin (Secrepan®) or physiological saline over 1 h was alternately administered at 4-week intervals (to a group in which physiological saline was intravenously infused 4 weeks after intravenous infusion of secretin (Group A, *n* = 5), and a group in which secretin was intravenously infused 4 weeks after intravenous infusion of physiological saline (Group B, *n* = 7)). The dose of secretin ranged from 8 to 12 units/kg. The blind method was employed for the children and their parents, and the contents were open to physicians. Behaviors were evaluated using the Autism

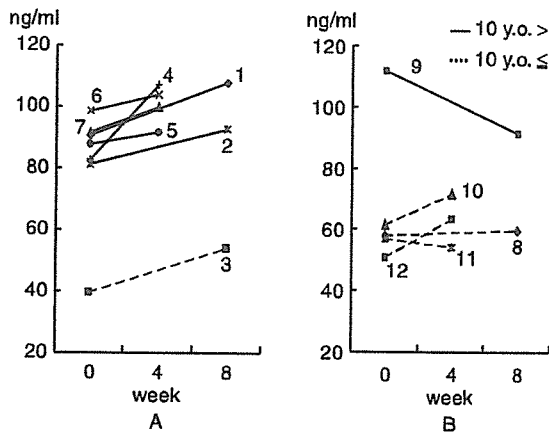


Fig. 1. HVA levels in CSF before and after administration of secretin. The transverse axis shows the interval after administration of secretin (weeks). The longitudinal axis shows the HVA level. The children were divided into 2 groups, a group with improvement in the ADI-R score after administration of secretin (A) and a group without improvement (B). The patient numbers correspond to the same patients in Figs. 1–3. In all 7 children with improvement, the HVA level was increased. In 2 of the 5 children without improvement, the HVA level was increased. The control values were  $91.9 \pm 10.5$  ng/ml (3–9 years) and  $60.3 \pm 12.7$  ng/ml (10–15 years). The HVA level did not exceed the control value (2SD) in any child.

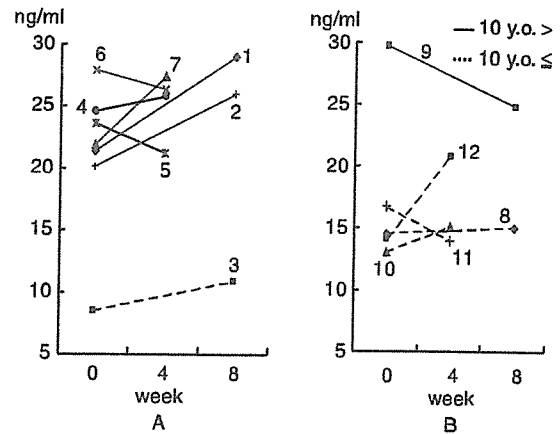


Fig. 2. 5HIAA levels in CSF before and after administration of secretin. In 5 of the 7 children with improvement, the 5HIAA level was increased. In 2 of the 5 children without improvement, the 5HIAA level was increased. The control values were  $26.9 \pm 5.5$  ng/ml (3–9 years) and  $20.6 \pm 7.2$  ng/ml (10–15 years). The 5HIAA level did not exceed the control value (2SD) in any child.

Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) before administration and 2, 4, 6, and 8 weeks after administration to investigate improvement in symptoms. To monitor the development of side effects, blood collection, general/biochemical blood examinations (liver/kidney function, amylase), and urinalysis were performed before administration and again 4 and 8 weeks after administration. Furthermore, the CSF levels of HVA, 5HIAA, and BH<sub>4</sub> were measured by high performance liquid chromatography (HPLC) before and after the start of this 8-week trial (in the group administered secretin during the first half, cerebrospinal fluid was collected 8 weeks after administration, in those receiving secretin during the latter half, CSF was collected four weeks after administration).

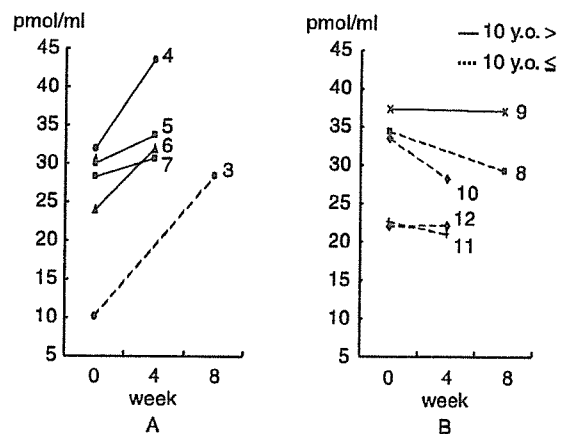


Fig. 3. BH<sub>4</sub> levels in CSF before and after administration of secretin. In 5 of the 10 children, the BH<sub>4</sub> level was increased. In all of the 5 children, improvement in the symptoms was achieved. In contrast, improvement was not achieved in the other 5 children without an increase in the BH<sub>4</sub> level. The control value was  $25.6 \pm 12.1$  pmol/ml (3–15 years). The BH<sub>4</sub> level did not exceed the control value (2SD) in any child.

The CSF collected from almost all patients between 3:00 and 4:00 p.m. at the outpatient department, except case 3 at 11:00 a.m. We performed lumbar puncture with a spinal needle and promptly initiated light exclusion and cryopreservation after collection.

As control values, we measured the CSF levels of HVA, 5HIAA, and BH<sub>4</sub> using CSF samples collected from children without psychiatric/neurological abnormalities from whom written informed consent was obtained after the purpose of this study was explained to their parents, among children in whom a CSF test was required under a tentative diagnosis of meningitis. We employed the measurements obtained in 10 children aged 3–9 years (median age: 15 years, boy:girl=7:3) and 7 children aged 10–15 years (median age: 12 years, boy:girl=5:2) in whom the general CSF test did not reveal any abnormalities; however, the BH<sub>4</sub> level could be measured in only 8 children due to an insufficient volume of samples (median age: 8 years, boy:girl=5:3).

### 3. Results

Improvement in the ADI-R score was achieved in 7 of the 12 children, but not in the remaining 5 children. In particular, the scores for qualities of reciprocal social interaction (improvement in 6 children; 5 of the 6 children aged less than 10 years, 1 of the 6 children aged 10 years or older) and communication/language (improvement in 4 children; all of the children aged less than 10 years) markedly improved; frequent eye contact, smile return, an increase in the number of words, and obedience to a person's instructions were observed. The score for restricted and repetitive, stereotyped interests and behaviors improved in 2 children (all of the children aged less than 10 years); persistence to the same thing improved in 1 patient, and stereotyped behaviors in 1 patient. In addition, the scores for both qualities of reciprocal social interaction and communication/language improved in 2 children, both reciprocal social interaction and restricted and repetitive, stereotyped interests and behaviors improved in 1 patient, and all the items improved in 1 patient. In 2 of the 12 children (one aged less than 10 years, another aged 10 years or older), deterioration was observed; persistence to the same thing deteriorated in 1 children, and stereotyped behaviors in 1 patient.

According to an inquiry from the patients' families, destructive behaviors such as temper, aggressiveness, and self-mutilation improved in 4 of the 12 children, although the ADI-R does not involve these factors. In 3 of the 12 children, hyperactivity and concentration improved. However, hyperactivity and temper exacerbated in 4 and 2 of the 12 children, respectively.

CSF could be collected before and after administration of secretin (twice) in 12 children.

The CSF level of HVA was increased in 9 of the 12 children (Fig. 1). In particular, in all children in whom administration of secretin improved the ADI-R score (7 of 12), the HVA level was increased (6 of these children were less than 10 years old). In 2 of the 5 children without improvement in the ADI-R score, the level was increased (all of these children were 10 years or older).

The CSF level of 5HIAA was increased in 7 of the 12 children (Fig. 2). In 5 of the 7 children with improvement in the ADI-R score, the 5HIAA level was increased (4 of these children were less than 10 years old) and in 2 of the 5 children without improvement, the level was increased (all of these children were 10 years or older).

In 2 children with deterioration of the score for restricted and repetitive, stereotyped interests and behaviors, a CSF test was performed (patients 2 and 3 in Figs. 1 and 2); the CSF levels of HVA and 5HIAA were increased. Of the controls, the CSF levels of HVA were  $91.9 \pm 10.5$  ng/ml in the children aged 3–9 years and  $60.3 \pm 12.7$  ng/ml in those aged 10–15 years. The CSF levels of 5HIAA were  $26.9 \pm 5.5$  ng/ml in the children aged 3–9 years and  $20.6 \pm 7.2$  ng/ml in those aged 10–15 years. The CSF levels of HVA and 5HIAA before and after administration of secretin did not exceed the control values (2SD) in any child with autism.

In 10 of the 12 children from whom CSF could be collected, the BH<sub>4</sub> level could be measured before and after administration of secretin. The BH<sub>4</sub> level was markedly increased in 5 children, whereas it was decreased or there was no change in 5 children (Fig. 3); however, improvement in the ADI-R score was achieved in all the children with the increase. In contrast, no child without an increase in the BH<sub>4</sub> level achieved improvement in the score.

The CSF level of HVA increased in the 5 children in whom the BH<sub>4</sub> level increased (4 of the 5 children were aged less than 10 years, 1 of the 5 children was aged 10 years or older) and in 2 of the 5 children without the BH<sub>4</sub> level increase, the HVA level increased (all of these children were 10 years or older).

The CSF level of 5HIAA increased in 3 of the 5 children in whom the BH<sub>4</sub> level increased, and in 2 of the 5 children without the BH<sub>4</sub> level increase, the 5HIAA level increased (all of these children were 10 years or older).

In the control group, the CSF level of BH<sub>4</sub> was  $25.6 \pm 12.1$  pmol/ml (3–15 years). However, the CSF levels of BH<sub>4</sub> before and after administration of secretin did not exceed the control value (2SD) in any child with autism.

The paired *t*-test was performed on the concentration changes after secretin administration for HVA, 5HIAA, and BH<sub>4</sub>. There was a significant difference in the concentration rise of HVA in the whole ( $P=0.04$ ). On the other hand, there was no significant difference in the whole concentration rise in 5HIAA. Moreover, there was no significant difference in the children with ADI-R score improvement ( $P=0.18$ ) in 5HIAA. Although there was no significant difference on the whole in BH<sub>4</sub> ( $P=0.22$ ), there was

a significant difference in the children with ADI-R score improvement ( $P=0.04$ ).

Neither hematology nor urinalysis showed any abnormalities before or after administration of secretin.

#### 4. Discussion

The main symptoms of autism include disorders in reciprocal social interaction, communication disorders, and imagination disorders (localized interests, persistence, and resistance to changes). In the latter half of the 1960s, the conventional hypothesis that psychogenic factors are involved in autism was ruled out, and it has been indicated that biological abnormalities in the brain are etiologically involved; however, the pathogenesis/etiology of this disorder remain to be clarified in many respects.

Segawa [1] has assumed that reduction of serotonin/dopamine nervous system activity early in the morning is involved in the pathogenesis of autism. Briefly, according to his hypothesis, disorders in the serotonin system early in the morning cause developmental disorders in the sleep/waking rhythm and disorders in reciprocal social interaction (disorder in instinctive behaviors and adaptation disorder for environmental changes), and induce differentiation of cerebral hemisphere function and functional differentiation disorder with respect to cerebral sites. In addition, the dopamine nervous system causes hyperactivity, stereotyped behaviors, and panic via secondary receptor hypersensitivity, inducing frontal lobe dysfunction. He has reported that drug therapy with 5-hydroxytryptophan (5-HTP) and an extremely low dose of L-DOPA improved disorders in the sleep/waking rhythm and emotional/behavioral abnormalities, which are characteristic of autism, in many patients [1].

Naruse et al. [4] speculated that amine synthesis is reduced in children with autism based on the finding that the synthesis of serotonin/catecholamine is disordered in children with phenylketonuria and autistic tendency, and administered R-tetrahydrobiopterin (R-THBP), which acts as the coenzyme of tyrosine hydroxylase/tryptophan hydroxylase important in the process of dopamine/serotonin synthesis. Improvement in human relationships/social interaction and language was achieved in a high percentage of the children; however, in another clinical trial involving a larger number of hospitals, significant improvement was not achieved, and in Japan, R-THBP is approved only for bipterin deficiency. However, thereafter, Fernell et al. [5] and Komori et al. [6] administered R-THBP to children with autism in whom the CSF level of R-THBP was relatively low, and improvement in social interaction/language was achieved in all children, suggesting the efficacy of this agent for a subgroup of autism.

In this study, we investigated the effects of secretin on infantile autism, and this agent improved the score for reciprocal social interaction in 6 children and that for

communication/language in 4 children. In addition, the CSF level of BH<sub>4</sub> after administration of secretin was increased compared to the pretreatment value in all children with improvement. In contrast, no child without an increase in the BH<sub>4</sub> level achieved improvement in the score. In many children with autism, the CSF levels of HVA were increased after administration. This suggests that secretin activates metabolic turnover of dopamine in the central nervous system via an increase in the BH<sub>4</sub> level.

The ADI-R scores for qualities of reciprocal social interaction and communication/language more markedly improved in the children aged less than 10 years. With respect to this finding, Segawa administered 5-HTP and L-DOPA to children with autism, and reported that the treatment response was more marked at a lower age; in particular, concerning the serotonin system, there was no improvement in any child treated with 5-HTP at the age of 10 years or older [1], suggesting that the effects of drug therapy via the dopamine/serotonin nervous systems depend on age.

With regard to the BH<sub>4</sub> level, the number of control children was small, and in this study, it was difficult to establish control values with respect to age. However, according to Blau et al. [7], the control values of BH<sub>4</sub> were 19.1–54.1 pmol/ml in children aged 5–10 years and 19.0–44.3 pmol/ml in those aged 10–16 years. In reference to these values, the BH<sub>4</sub> level was low in 1 child (patient 3) before administration of secretin. In this child, the BH<sub>4</sub> level was rapidly increased after administration of secretin, with improvement in the symptoms (deterioration in some parameters, as described below). Therefore, the condition may resemble BH<sub>4</sub> deficiency, and administration of R-THBP may be effective.

With respect to age, the children with an increase in the BH<sub>4</sub> level, excluding the above child, were less than 10 years old. The reason why there was no increase in the BH<sub>4</sub> level in any child aged 10 years or older is unclear; however, sensitivity may be reduced in an age-dependent manner. According to Blau et al. [7], the BH<sub>4</sub> level was high in infants aged less than 1 year, especially those aged less than 6 months, but then decreased with age. This suggests the importance of BH<sub>4</sub> in the developmental/establishment process of the central nervous system in the initial stage; the biosynthesis of BH<sub>4</sub> may be inhibited to some degree after this period.

Among the ADI-R parameters, the score for restricted repetitive behaviors and interests deteriorated in 2 children. In all of these children, a CSF test was performed, and the HVA and 5HIAA levels were increased. The BH<sub>4</sub> level could be measured in 1 (patient 3) of these 2 children, and a marked increase was observed. Administration of L-DOPA at 0.5 mg/kg/day to children with autism was effective; however, no response or deterioration of the symptoms was observed at a higher dose. Therefore, receptor hypersensitivity related to reduction of dopamine activity may be present in patients with autism [1]. In these 2 children,

administration of secretin markedly increased dopamine activity, further stimulating hypersensitive dopamine receptors and deteriorating the symptoms.

Since, Horvath et al. reported the efficacy of secretin in 1998 [3], clinical trials of secretin for autism have been conducted throughout the world; however, many studies considered the effects doubtful [8,9]. However, if autism is a syndrome associated with various etiological factors, it may be natural that there are responders and non-responders; we cannot always rule out the efficacy based on the finding that statistical analysis in a large number of patients does not show any significant difference. In contrast, the etiology may be clarified by investigating these patients and dividing them into new subgroups.

Secretin is present in the cerebral cortex, thalamus, hypothalamus, and brain stem. Its receptors have been found in these areas, and are considered to act as a neurotransmitter [10]. Secretin is also known to activate tyrosine hydroxylase in the maxillary ganglion [11]. However, the results of this study suggest that secretin activates tyrosine hydroxylase via BH<sub>4</sub>, influencing the dopamine nervous systems. In the future, the detailed mechanism should be further investigated.

## References

- [1] Segawa M. A neurological model of infantile autism (in Japanese). *No No Kagaku* (Tokyo) 1998;20:169–75.
- [2] McDougle 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 J T. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys* 1998;9:9–15.
- [4] Naruse H, Hayashi T, Takesada M, Nakane A, Yamazaki K. Metabolic changes in aromatic amino acids and monoamines in infantile autism and development of new treatment related to the finding (in Japanese). *No To Hattatsu* 1989;21:181–9.
- [5] Fernell E, Watanabe Y, Adolfsson I, Tany Y, Bergstrom M, Hartvig P, 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] Blau N, Thoy B, Cotton RGH, et al. Disorder of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. London: McGraw Hill; 2000. p. 1725–76.
- [8] 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.
- [9] Lightdale JR, Hayer C, Duer A, Lind-White C, Jenkins S, Siegel B, 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.
- [10] Usdin TB, Bonner TI, Mezey E. Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology* 1994;135:2662–80.
- [11] Schwarzschild MA, Zigmond RE. Secretin and vasoactive intestinal peptide activate tyrosine hydroxylase in sympathetic nerve endings. *J Neurosci* 1989;9:160–6.

- 岡田 俊 (2004): 自閉症の対人認知. こころの臨床アラカルト, **23**, 266-272.
- 大平英樹 (2004): 感情制御の神経基盤—腹側前頭前野による扁桃体活動のコントロール—. 心理学研究, **47**, 93-118.
- 志水宏吉 (2005): 学力を育てる. 岩波新書.
- 竹田契一 (2003): 宇治少年院から学ぶLD・ADHD教育. 刑政, **114(5)**, 32-49.
- 田積 徹, 西条寿夫, 小野武年 (2004): 自己の情動反応の表出とたこ対の情動反応の認知における扁桃体の役割—動物を対象にした侵襲的脳研究の動向—. 心理学研究, **47**, 8-28
- 十一元三 (2001): 発達障害と脳. こころの科学, **100**, 78-87.
- 十一元三, 濱崎盛三 (2002): アスペルガー障害の司法事例—性非行の形式と動因の分析—. 精神神経学雑誌, **104**, 561-584.
- 十一元三 (2002): 性非行にみるアスペルガー障害—認知機能検査所見と性非行の特異性との関連—. 児童青年精神医学とその近接領域, **43**, 290-300.
- 十一元三 (2004): アスペルガー障害の神経学的基盤. 精神科, **5**, 6-11.
- 十一元三 (2005a): 少年事件・刑事事件と広汎性発達障害. そだちの科学, **5**, 89-95.
- 十一元三 (2005b): 「自閉症の原因を考える」自閉症の神経生理学的基盤. 児童精神科医学とその近接領域, **46**, 486-489.
- 渡部 淳 (2005): 宇治少年院における生活モデルの効果—軽度発達障害の視点を取入れた矯正教育の実践効果—. 日本LD学会第14大会大会企画シンポジウム発表論文集, p. 80.

## 指定討論：思春期の行動の問題 ——軽度発達障害について——

橋本俊顕<sup>1)</sup>・津田芳見<sup>1)</sup>・森 健治<sup>2)</sup>

**Key words:** autism, behavioral disorder, AD/HD, delinquency, developmental disability

### 1. 高機能自閉症

自閉症は社会性の質的異常, コミュニケーション機能の質的異常, こだわり・常同的な異常行動を主な症状とする症候群であり, 出生前の要因による脳機能異常により起きると考えられている。

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人ぐらいの報告がおおい。特に最近では自閉症の頻度はしだいに増加しているとも言われている。知的障害の見られない高機能自閉症も含めると1,000人に12人, 約1.2%の累積発生率と想定されており, 高機能自閉症が60%を占めている (Honda, Shimizu, & Rutter, 2005)。男女比は約3～4:1と圧倒的に男児が多い。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見られない。

自閉症の原因は大部分(80～90%)が不明であるが, 免疫性の機序や遺伝性の要因が関与していると考えられている。原因遺伝子の検索がなされており, 15q13-15, X染色体fMR, 7番X染色体長腕(7q31, SPCH locus, CAGH44遺伝子, 5HT2A, Wnt2, reelin)が注目されている (Gerlai & Gerlai, 2004)。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 (Bailey, Le Couteur, Gottesman, et al., 1995)。1卵生双生児の一致率

Toshiaki Hashimoto, Yoshimi Tsuda, Kenji Mori: Discussant: Behavioral Abnormalities of Patients with "Mild" Developmental Disabilities during the Pubertal Period

1) 鳴門教育大学障害児教育講座

2) 徳島大学医学部小児科

表1 自閉症全般にわたって出現頻度の高い行動特徴  
(18歳以上の187例を対象、出現頻度20%以上のみ)

行動特徴	出現頻度 (%)
神経質、緊張しやすい	66.3
ある考えが頭にこびりついて離れない	65.8
一つのことを気にすると、いつまでもそれが離れない	59.4
完全でなければ気がすまない	52.4
身体の動きがぎこちない、不器用	46.5
過食(食べ過ぎる)	39.0
空想に耽り、現実を忘れる	33.2
よくいじめられたり、からかわれたりする	32.1
内気で臆病	30.5
爪噛みがある	28.3
肥満	28.3
人から好かれない	27.8
神経質な身体の動き、ひくひくした動き、チック	25.1
アレルギーがある	24.6
年上の人と遊ぶのを好む	23.0
引きこもってしまい、家族や他の人々と交わらない	22.5
発疹やその他の皮膚症状	20.3
異性への関心が強い	20.3

(小林, 2003より)

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立は3~8%である。原因疾患があって発症するグループは20~10%であり、さまざまな疾患がその原因となる。

自閉症児が思春期以降にどのような行動特徴を示すのかについて、小林は次のように述べている(小林, 2003)。行動特徴は言語発達や適応状態によって異なり、重症の自閉症ほど対人関係の障害、集中力の問題、反復的行動、感情コントロールの困難、固執的行動などを示すことが多い。自閉症全体では50%以上の頻度を示す行動として、神経質で緊張しやすい、ある考えが頭にこびりついて離れない、一つの事を気にすると、それから離れられない、完全でなければ気がすまない、などであり、強迫的な行動が多い。その他表1に示すような行動特徴がみられる。

このような興味の範囲が狭い、こだわり行動がより重大な問題行動に発展していくことも考えられる。近年、長崎市や佐世保市、大阪の寝屋川市の少年・少女による突出した事件のような出来事

が散見され、これらの少年・少女には発達障害があると報告されている。十一(2004)は法に触れる行動をした高機能自閉症50例について調査し、四つのタイプに分類している。すなわち、①性的関心型、②理科実験型、③高次対人状況型、④従来型、である。性的関心型は全例男性であり約40%に見られるとしている。情報の模倣であることが多く、特異な限局した興味関心が特徴である。理科実験型では火や爆発、薬物、微生物などに興味を持ち実験をする過程でエスカレートし触法行動となる。この過程で小動物に対する虐待が見られ、これが見られるときには非常に危険な状態と考え、積極的に物理的に興味の対象から分離を図るべきである。高次対人状況型がもっとも多く2/3以上が該当する。対人関係のストレスや混乱から不適切な行動を採ってしまう結果として問題行動となる。従来型では自閉症に見られる臨床症状が問題となる場合である。

このような状態に到らないような対策として、養育者や教育者は将来成長したときに問題となりそうな行動は早期に修正していくこと、さらに、社会生活を行う基本的ルールやスキルを幼小児期にしっかり身につけさせることが必要である。また、不幸にして問題行動が生じた場合には行為の重大性を厳然と認識させることが重要である(Howlin, 1997)。

早期対応をするためには早期診断・介入が大切である。前述したような突発的な事例が起きたとき、起こした彼らはこのような事件を起こすまで全く普通の子どもと見られていた。本当にそうであろうか? このような重大な触法行為、非行は問題行動の最たるものであるが、その前にそれ以外のさまざまな行動上の問題が幼小児期から思春期にかけて出現していた可能性があると考えられる。発達障害の児は集団の中での対人関係の問題がうまく処理できず、同学年の児童と協調的に遊べない、周囲とトラブルを起こす、一人遊びをする、大人と遊ぶことが多い、融通が利かない、かんしゃくを起こしやすいなどの症状を呈することも多い。このような子どもの行動の問題は核家族

化し同胞も少ない家庭内では顕在化しないことも多く、保護者にはわかりにくいこともある。周囲のものがそのことに早く気づき、適切な対応を採っていれば未然に防ぐことができたとも考えられる。子どもに関わる保育士、幼稚園、学校の教師、一般小児科医などが自閉症に関する知識を持ち、子どもの行動上の問題点を把握し、専門の小児神経科医や児童精神科医に紹介し早期に診断を受けるシステムを構築する必要がある。

自閉症の早期診断に関しては、後方視的研究、ホームビデオによる研究などから、症状は比較的早期に出現していることが判明しており、知的障害のある自閉症では1歳6カ月で診断が可能であると示唆されている。知的障害を伴わない高機能自閉症やアスペルガー障害では診断時期は遅くなるが、多くの症例が1歳6カ月健診で引っかかるが3歳児健診ですり抜けていることも多い。危険因子として、行動面では乳児期に人見知りをしていない、一人遊び、名前を呼んでも振り向かないなどがあり（西村・橋本・福本他，2004）、運動面では寝返りの遅れ、協調運動の拙劣、ぎこちない運動などがある（Teitelbaum, Teitelbaum, Nye, et al., 1998）。

子どもに関わる専門家の意識レベルの向上、知識の普及と同時に、一般の人々に対する自閉症の理解を高めるために、自閉症に対する正しい知識の啓蒙を図ることが不可欠である。自閉症の問題点を述べるだけでなく、自閉症の長所、すばらしい能力、完治はしないが早期介入により症状が軽くなることなども含めて伝えていく必要がある。また、障害児・者が不利益を被らないよう配慮し、患児支援だけでなく適切な家族支援を行う中で早期介入を行うべきであると思われる。早期に介入し、持った能力を十分に発揮できるようになると逆に不幸な結果を招くことは経済的にも人的にも大きな損失である。

## 2. 注意欠陥多動性障害 (AD/HD)

不注意、多動性、衝動性の症状があり、診断はDSM-IVの診断基準に則ってなされる（American

Psychiatric Association, 1994）。AD/HDには三つのタイプがある。混合型が最も多く60%以上であり、ついで不注意優勢型、多動性／衝動性優勢型は少数である。AD/HDの頻度は2～17%で、圧倒的に男児に多く、女児の3～5倍である。AD/HDを起こす医学的要因としては、遺伝的なもの、環境物質、未熟児出産、感染による脳機能異常、微細な脳損傷がある。一方、児童虐待、家庭内の不安定さ、愛情剥奪、てんかんなどにより二次的に多動性、衝動性などのAD/HDに見られる症状が出現することがあり、注意が必要である。AD/HDの神経心理学的基盤として前頭葉機能である実行機能の障害があり、注意の維持と行動の抑制が障害されていると想定されている。神経化学的背景としては前頭葉ドパミン、ノルアドレナリン系の異常が関与している（飯田，2002；Denckla, 2003）。

AD/HDに見られる多動性は思春期前には減少し目立たなくなり、衝動性、不注意は残存するが大多数は問題なく自立した社会生活を送ることができる。しかしながら、学童期のAD/HDの30～50%が成人にまで持ち越していると言われている。本症は他の障害を併存することも多く、斉藤（2002）の調査によるとAD/HDの60%を超えて反抗挑戦性障害・行為障害、30%が学習障害を伴っている（図1）。中でも反抗挑戦性障害の大多数が行為障害に移行するといわれていることから、反抗挑戦性障害に対する適切な対応が求められる。ニュージーランドのMoffitt（1990）は1139人のコホート研究から、435人の少年を3歳から13歳まで縦断的に経過観察し、約8%の注意欠陥多動性障害児が見られその内半数の4%に非行を伴ったとしている。また、AD/HDに非行を伴った群ではそれ以外のAD/HDのみの群、健常児群、非行だけの群に比し反社会性の問題行動が多く、家庭環境の困窮、言語性IQのレベル、読みの障害が最も悪い状態であったと報告している。すなわち、AD/HDだけでなく知的レベルの低値、学習上の問題や発達上の障害を伴った児に、貧困、家庭破壊、虐待など環境の劣悪な状態が加わった

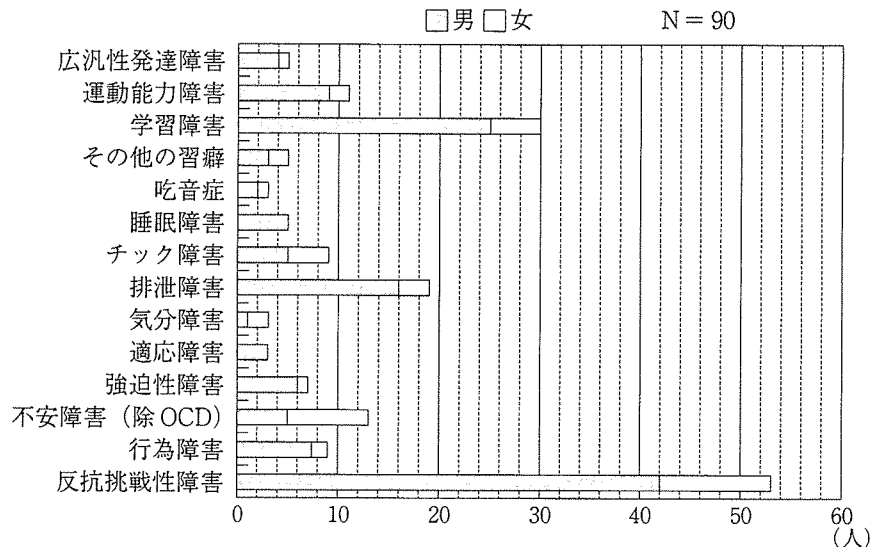


図1 AD/HDの併存障害 (斎藤, 2002より)

ときに非行などの触法行為に傾斜していくのではないか。その上、反抗挑戦性障害および反抗挑戦性障害からさらに進行した行為障害を合併しているときには状況はさらに深刻になると考えられる。

本症に合併しやすい学習障害も重要な事柄である。学校において学習の遅れ、頑張ってもなかなか向上しない学習の成果、周囲からの非難や低い評価に加え何事をやっても失敗しやすい行動様式は自己評価の低下を引き起こすとともにやる気をなくしていくという二次障害を起こしてくる。この人間関係の疎外感、見捨てられたと感じることから自尊感情がなくなり、非行に走ることになる。その上、自己コントロールをさらに低下させる知的レベルの低値、保護者の離婚や養育能力の不足、虐待などが重なるとますます危険な状態になると考えられる。このようなことから、AD/HDの学習上の問題に対して学校は十分に対応していくことが重要であり、今までできなかった勉強ができるようになることは達成感とともに自己評価の向上に多大の力を与えるものである (品川, 2005)。特別支援教育に謳われている個々のニーズにあった個別の指導計画、個別の教育支援計画の速やかな実行が求められている。

〈文献〉

American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic*

*and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington, DC.

Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., et al. (1995): Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological medicine*, **25**, 63-77.

Denckla, M. B. (2003): ADHD: Topic update. *Brain & Development*, **25**, 383-389.

Gerlai, R. & Gerlai, J. (2004): Autism: A target of pharmacotherapies? *DDT*, **9**, 366-374.

Honda, H., Shimizu, Y., & Rutter, M. (2005): No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: A total population study. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **46**, 572-579.

Howlin, P. (1997): *Autism: Preparing for adulthood*. Routledge, London. 久保紘章, 谷口政隆, 鈴木正子 監訳 (2002): 自閉症成人期にむけての準備. ぶどう社.

飯田順三 (2002): AD/HDの生物学. *精神科治療学*, **17**, 27-33.

小林隆児 (2003): 青年期・成人期の自閉症. (中根 晃 編) 自閉症, 日本評論社, pp. 115-134.

Moffitt, T. E. (1990): Juvenile delinquency and attention deficit disorder: Boy's developmental trajectories from age 3 to age 15. *Child Development*, **61**, 893-910.

西村美緒, 橋本俊顕, 福本 礼, 他 (2004): 後方視的にみた高機能広汎性発達障害の乳幼児期の行動異常一重症度と関連性はあるのか一. *脳と発達*, **36**,



5209.

齊藤万比古 (2002): AD/HDと気分障害. 精神科治療学, **17**, 163-170.

品川裕香 (2005): 心からのごめんなさいへ——一人ひとりの個性に合わせた教育を導入した少年院の挑戦. 中央法規出版.

Teitelbaum, P., Teitelbaum, O., Nye, J., et al. (1998):

Movement analysis in infancy may be useful for early diagnosis of autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 13982-13987.

十一元三 (2004): アスペルガー障害と社会行動上の問題. 精神科治療学, **19**, 1109-1114.

第 109 回日本小児科学会学術集会  
教育講演

軽度発達障害の理解と特別支援教育：高機能自閉症を中心に

鳴門教育大学障害児教育講座

橋本俊顕

キーワード：軽度発達障害、高機能自閉症、特別支援教育、心の理論、アスペルガー症候群

医学的に発達障害とは、発育期の脳に何らかの要因が加わり脳の発達が阻害された結果運動、行動、発達の遅れ、言葉の遅れ、その他様々な神経学的症状が生じ、発達に障害をきたした状態である。この範疇には染色体異常、脳性麻痺、知的障害、脳形成異常、てんかん、広汎性発達障害、注意欠陥/多動性障害、学習障害など様々なものがある。本論文における軽度発達障害の「軽度」とは知的障害がないという意味で使用されており、障害の程度やハンディキャップが軽いという意味ではない。障害に伴う多方面の障害を抱えており、日常生活において多くの困難を持っている。軽度発達障害には高機能自閉症(高機能広汎性発達障害)、注意欠陥/多動性障害、学習障害等が含まれる(表1)。通常の小中学校における軽度発達障害が疑われる児童生徒の頻度は、平成14年の文部科学省の調査によると6.3%であり、その内分けは学習障害が疑われる学習上の困難のあるものは4.5%、注意欠陥/多動性障害が疑われる不注意・多動性衝動性の行動異常を示すものは2.5%、高機能自閉症が疑われる対人関係・こだわりを示すものは0.8%であった(図1)<sup>1)</sup>。我が国では今、従来の特殊教育対象の障害に加え、通常の学校に存在するこれらの軽度発達障害が疑われる児童生徒も加えた、そして一人一人のニーズに合わせた特別支援教育<sup>2)</sup>がなされようとしている。このような状況の中で軽度発達障害の診断や対応について小児科医に意見を求められる機会も増加することが予想される。そこで本論文では軽度発達障害の中でその頻度が増加しており保護者、教師の理解不足から小中学校において周囲を巻き込んだトラブルを起こすことが多い高機能自閉症と文部科学省が平成19年度から導入しようとしている特別支援教育の概要について述べる。

表1 軽度発達障害

<ul style="list-style-type: none"> <li>・学習障害 (LD)</li> <li>・注意欠陥 / 多動性障害 (AD/HD)</li> <li>・高機能自閉症</li> <li>・境界知能、軽度知的障害</li> </ul>
--

A 高機能自閉症 (高機能広汎性発達障害)

1. 定義

アメリカ精神医学会の精神疾患の診断、統計マニュアル DSM-IV-TR<sup>3)</sup>によると、自閉症は通常最初に幼・小児期、思春期に診断される障害の広汎性発達障害の中に位置づけられている。広汎性発達障害には5つのタイプがあり(表2)、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いわゆる自閉症(自閉症スペクトラム<sup>4)</sup>)に相当する。高機能自閉症とは知的障害を伴わないIQが70以上の自閉性障害及び特定不能の広汎性発達障害とアスペルガー障害をいう。

2. 頻度

自閉症の頻度はかつては10,000人に4~5人と言われていたが1,000人に2~3人となり、最近の報告ではさらに昔と比べ増加しており、Hondaら<sup>5)</sup>によると1988年は10,000人当たり50人であったが1996年には120人になっており、その内高機能自閉症が増加し60%以上となっている。ノルウエーにおけるASSQを用いたコホート調査ではアスペルガー症候群の可能性のある小児の頻度は2.7%と報告されている<sup>6)</sup>。この頻度の増加の背景には①診断基準の広がり、②専門家や一般人の自閉症に関する知識・理解の増加、③何らかの環境要因による影響等が考えられる。男女比は

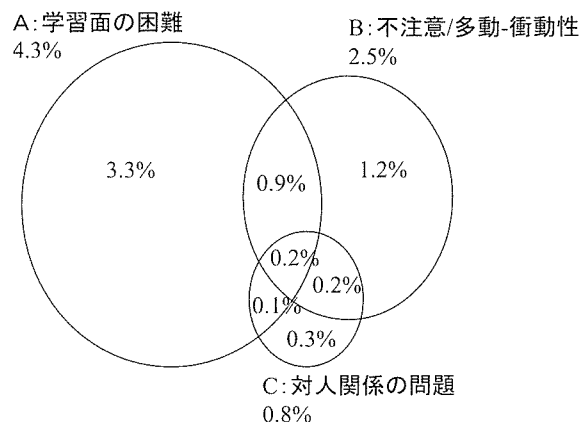


図1 全国実態調査 (H14, 文部科学省)

表2 広汎性発達障害(DSM-IV-TR)

<ul style="list-style-type: none"> <li>・自閉性障害</li> <li>・アスペルガー障害</li> <li>・レット障害</li> <li>・小児期崩壊性障害</li> <li>・特定不能の広汎性発達障害</li> </ul>
---

表4 自閉症の対人関係の類型

(Wing, 1987)

<ul style="list-style-type: none"> <li>・孤立型</li> <li>・受動型：予後良</li> <li>・積極奇異型：予後不良 早期の治療で受動型に!!</li> <li>・尊大型</li> </ul>
--

表3 自閉症スペクトラムの原因

<ul style="list-style-type: none"> <li>・原因不明（遺伝要因） 80～90%</li> <li>1卵生双生児の一致率： 60～90%</li> <li>・遺伝性疾患 結節性硬化症 神経線維腫症 脆弱X染色体 その他</li> <li>・胎内感染症 風疹，サイトメガロ インフルエンザ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・周産期障害</li> <li>・代謝性疾患 フェニルケトン尿症 プリン代謝異常 高乳酸血症</li> <li>・脳奇形 孔脳症，水頭症</li> <li>・点頭てんかん</li> <li>・その他</li> </ul>
---	---

3～4：1と圧倒的に男児に多い。男児優位の原因については不明であるが、男性ホルモンの影響、自閉症の脳は究極の男性型脳である、すり込み現象によるなどの考えがある。

3. 原因

同胞発生率が高いこと、双生児の研究から自閉症スペクトラムの一致率が一卵性双生児では90%以上、二卵性双生児では同胞発生率と変わらないことから、遺伝的な要因が関与して発症すると考えられている<sup>7)</sup>。また、既存の先天性の遺伝性疾患、染色体異常症に伴って発症することもあり、そのような例からの遺伝子の検索がなされているが確定的な結果は出ていない<sup>8)9)</sup>。その他、ウイルスの胎内感染、低出生体重児、薬物暴露、周産期異常など環境要因も考えられる(表3)。

4. 症状

自閉症は①社会性の障害、②言語・コミュニケーションの障害、③想像力の障害の3つの主な症状がある(Wingの3つ組の症状)<sup>10)</sup>。①社会性の障害には視線が合わない、無視する、一人遊び、集団行動ができない、共感性がない、やりとり遊びをしない、②言語・コミュニケーションの障害には言葉の遅れ、一方的に喋る、会話ができない、理解が悪い、ごっこ遊びができない、アクセント、イントネーションが奇妙である、場の雰囲気が読めない、言葉を字面通りに解釈する、③想像力の障害にはこだわり行動、すなわち、興味の範囲が狭い、パターン化された行動、常同行動、細部にこだわる、思考が柔軟でないなどがある。Wingの3

つ組の症状に加えて感覚の異常、運動の異常が見られる。感覚の異常では音、光、臭い、触覚などに対する過敏性があり、特にざわざわ音、甲高い声などが苦手である。運動の異常では協調運動の拙劣、手先の不器用、バランスの不良などがみられる。

自閉症の対人関係のとり方については4つのタイプがある(表4)<sup>11)</sup>。孤立型は自分の殻に閉じこもり他からの働きかけにも適切に反応できないタイプである。受動型は自分の殻に閉じこもるが他からの働きかけに受身的に対応できる。積極奇異型は自分から積極的に他者に関わっていくことができるが、一方的であり人間社会のルールに外れたマイペースの関わり方をする。高機能自閉症に多いタイプである。

5. 自閉症の脳機能障害

自閉症の脳機能の異常として「心の理論」の障害、中枢統合機能の障害、実行機能の障害、感情の認知障害が考えられている。中でも「心の理論」の障害は最も重要視されている。「心の理論」とは他人は自分とは違った考えを持っていることを推論する能力であり、人では4歳頃から見られるとされているが1歳半頃には出現しているという報告も見られる<sup>12)</sup>。アスペルガー障害を含む高機能自閉症では高次の「心の理論」課題を通過できるものもあり、一般に高い知能、言語機能を持ったものでは通過率が高かったり、感情の問題、表情認知など様々な検討が必要である<sup>13)</sup>。

中枢統合機能とは体の様々な感覚器官を通して入ってくる情報を重要度により取捨選択し総合的に判断し対応していく能力であり、自閉症ではこの機能がうまく働かず細部にこだわった偏った情報からの判断で大局的な判断を誤ることも多い<sup>14)</sup>。

実行機能とは目標を立て、物事を計画し、目標に向かって動機を維持し遂行する能力であり、この問題から目標に向かった行動計画が立てられず、また、実行できない。目標から行為を選択し実行していく過程において、ワーキングメモリーは不可欠なものである。ワーキングメモリーとは、ある作業をしていく上でそれに必要な情報を必要な時間記憶保持する機能であり、同時に保持している情報を操作・処理する機能も併せ持つものと考えられている<sup>15)</sup>。

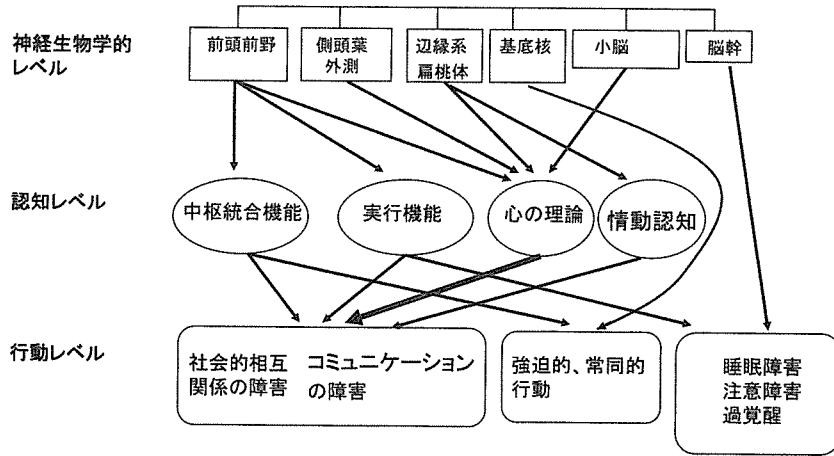


図2 自閉症の神経学的モデル

感情認知とは、他人の情動変化を認知する能力であり、自閉症では表情の情報処理の問題があり、顔の表情が読めずに誤った反応をしたりして、対人関係やコミュニケーションがうまく取れない状態となる<sup>16)</sup>。自閉症に見られる情報処理の特徴としては①聴覚性の認知よりも視覚性の認知が優れている、②情報の同時処理よりも継時的処理が得意である、③刺激の過剰選択性がある、即ち、細部にこだわる、④般化の困難性、⑤因果関係の理解困難、⑥時間・空間の理解困難、⑦言語理解の困難、⑧記憶の問題：ワーキングメモリーが悪い、⑨情報処理速度が遅い、などが見られる。

この様に自閉症では脳の発達障害により上記の様な様々な認知、情報処理の障害があると考えられている。図2に推測される自閉症児における脳の生物的变化と脳機能、症状の関連を示す。

6. 脳の変化

病理学的には様々な所見が報告されている(表5)。1998年 Bauman と Kemper は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、乳頭体等)、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<sup>17)18)</sup>。

以上のように自閉症の病理所見は広汎であるが、遺伝要因及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、SPECT、PET、fMRI などの画像検査の所見と合わせて、中心的な対人関係の障害は扁桃体、上側頭回、前頭前野内側

表5 自閉症の神経解剖

・小脳
★プルキンエ細胞の減少 (Kemper & Bauman 1998, Bailey et al. 1998)
★顆粒細胞の減少 (Bauman 1996)
・脳幹
★下オリブ核の形成異常 (Bailey et al. 1998)
★顔面神経核、上オリブ核のニューロン減少 (Rodier et al. 1996)
・大脳
★前頭葉神経細胞の減少 (Hof et al., 1991), 皮質層構造の不明瞭化 (Kemper & Bauman, 1998)
★扁桃体、海馬の高密度小細胞化 (Kemper & Bauman, 1998)
辺縁系
★前頭葉、側頭葉皮質の小円柱構造の異常 (Casanova et al., 2002)

前部、眼窩皮質などの社会性の脳の異常が想定されている(図3)<sup>19)</sup>。

7. 併存障害

高機能自閉症の併存障害としては表6に上げるようなものがある(表6)。学習障害では全般的に計算は得意な反面書字や作文が苦手であることが多い。音読はできるが内容理解については困難があり、国語の読解問題、算数の応用問題が難しい。また、興味の有無により学習への取り組みが極端に差があり、興味のないものはやらないことから学習上の困難を生じることもある。注意欠陥/多動性障害(AD/HD)との併存はDSM-IV-TRの診断基準に準拠すると自閉症の診断が優先されることからありえないことである。しかしながら、現実には併存していると考えたほうが妥当な例も多く、最近では併存を認める研究も多い<sup>20)</sup>。AD/HDの診断が高機能自閉症の診断に変化することが最近増加しているが、これは対人関係の症状を把握できてい