

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. Inoe, 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. Mori¹, K. Kubota², M. Takayose³, T. Ozawa³, M. Seto³

¹ Nihon University, Japan

² Tokyo Gakugei University, Japan

³ 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^{a,*}, Kenji Mori^a, Toshiaki Hashimoto^b, Masahito Miyazaki^a, Satoshi Nozaki^c, Yasuyoshi Watanabe^c, Yasuhiro Kuroda^a, Shoji Kagami^a

^aDepartment of Pediatrics, School of Medicine, University of Tokushima, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8503, Japan

^bDepartment of Education for the Disabled, Naruto University of Education, 748 Nakajima, Takashima, Naruto-cho, Naruto-shi, Tokushima 772-8502, Japan

^cDepartment 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 (BH₄) 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 BH₄ levels in CSF were increased in all children with improvement in the ADI-R score. In contrast, no patient without the elevation of the BH₄ level showed improvement in the score. These findings suggest that secretin activated metabolic turnover of dopamine in the central nervous system via BH₄, improving symptoms.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Secretin; Autism; BH₄; 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[®]) 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 (BH₄), 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

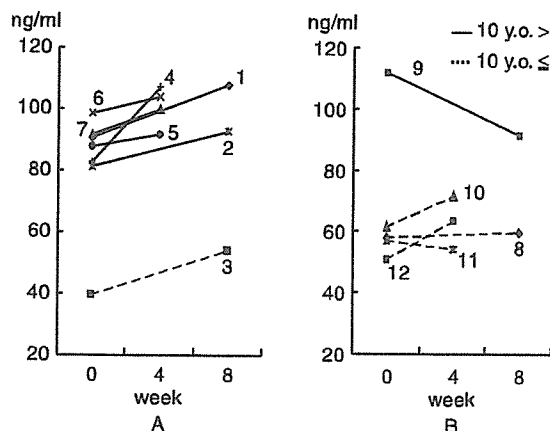


Fig. 1. HVA levels in CSF before and after administration of secretin. The transverse axis shows the interval after administration of secretin (weeks). The longitudinal axis shows the HVA level. The children were divided into 2 groups, a group with improvement in the ADI-R score after administration 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 ± 10.5 ng/ml (3–9 years) and 60.3 ± 12.7 ng/ml (10–15 years). The HVA level did not exceed the control value (2SD) in any child.

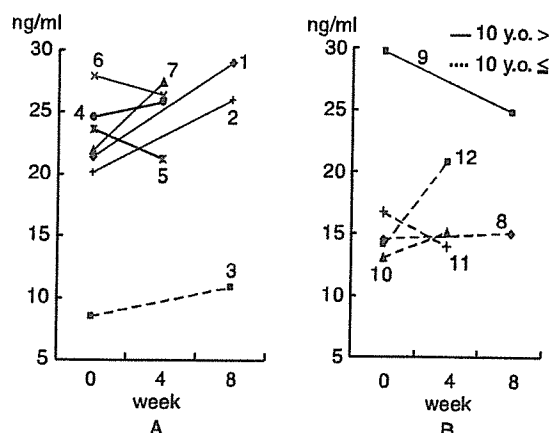


Fig. 2. 5HIAA levels in CSF before and after administration of secretin. In 5 of the 7 children with improvement, the 5HIAA level was increased. In 2 of the 5 children without improvement, the 5HIAA level was increased. The control values were 26.9 ± 5.5 ng/ml (3–9 years) and 20.6 ± 7.2 ng/ml (10–15 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 BH₄ 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).

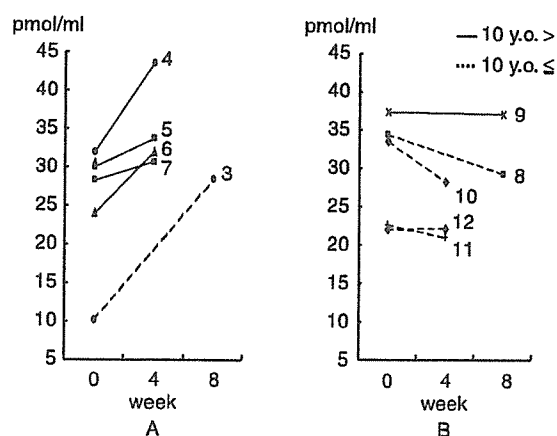


Fig. 3. BH₄ levels in CSF before and after administration of secretin. In 5 of the 10 children, the BH₄ level was increased. In all of the 5 children, improvement in the symptoms was achieved. In contrast, improvement was not achieved in the other 5 children without an increase in the BH₄ level. The control value was 25.6 ± 12.1 pmol/ml (3–15 years). The BH₄ 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 BH₄ 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 BH₄ 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 ± 10.5 ng/ml in the children aged 3–9 years and 60.3 ± 12.7 ng/ml in those aged 10–15 years. The CSF levels of 5HIAA were 26.9 ± 5.5 ng/ml in the children aged 3–9 years and 20.6 ± 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 BH₄ level could be measured before and after administration of secretin. The BH₄ 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 BH₄ level achieved improvement in the score.

The CSF level of HVA increased in the 5 children in whom the BH₄ 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 BH₄ 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 BH₄ level increased, and in 2 of the 5 children without the BH₄ level increase, the 5HIAA level increased (all of these children were 10 years or older).

In the control group, the CSF level of BH₄ was 25.6 ± 12.1 pmol/ml (3–15 years). However, the CSF levels of BH₄ 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 BH₄. 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 BH₄ ($P=0.22$), 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 BH₄ 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 BH₄ 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 BH₄ 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 BH₄ 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 BH₄ 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 BH₄ level was low in 1 child (patient 3) before administration of secretin. In this child, the BH₄ 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 BH₄ deficiency, and administration of R-THBP may be effective.

With respect to age, the children with an increase in the BH₄ level, excluding the above child, were less than 10 years old. The reason why there was no increase in the BH₄ 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 BH₄ 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 BH₄ in the developmental/establishment process of the central nervous system in the initial stage; the biosynthesis of BH₄ 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 BH₄ 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 BH₄, 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 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¹⁾・津田芳見¹⁾・森 健治²⁾

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

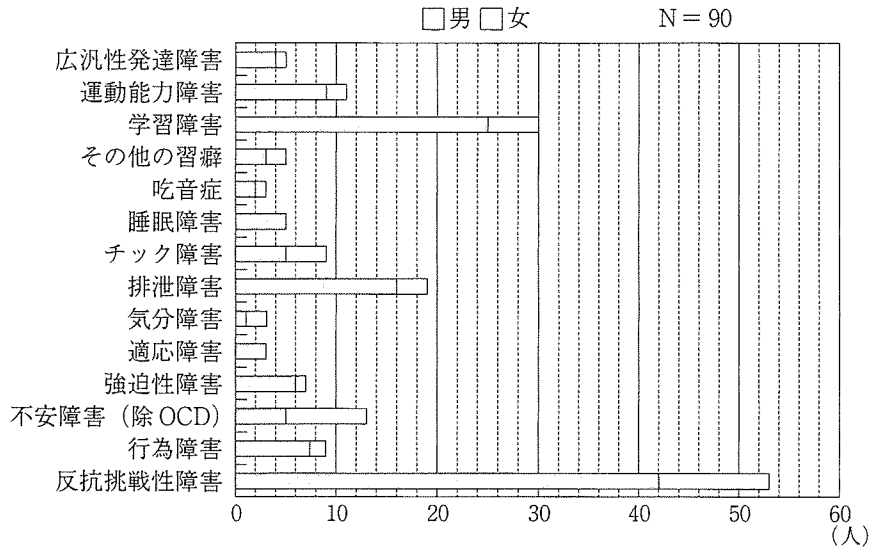


図1 AD/HDの併存障害 (齋藤, 2002より)

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. 久保絃章, 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—重症度と関連性はあるのか—. *脳と発達*, **36**,

5209.

斉藤万比古 (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)¹⁾。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²⁾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

・学習障害 (LD)
・注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)
・高機能自閉症
・境界知能、軽度知的障害

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-TR³⁾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⁴⁾)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⁵⁾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。ノルウェーにおける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⁶⁾。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

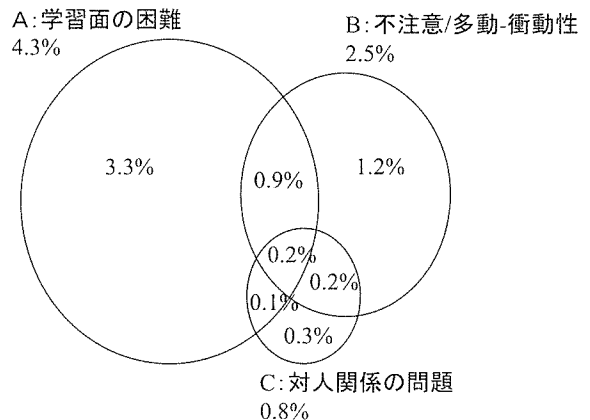


図1 全国実態調査 (H14, 文部科学省)

表2 広汎性発達障害(DSM-IV-TR)

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

表4 自閉症の対人関係の類型

(Wing, 1987)

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

表3 自閉症スペクトラムの原因

<ul style="list-style-type: none"> ・原因不明（遺伝要因） 80～90% 1卵生双生児の一致率： 60～90% ・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 ・胎内感染症 風疹，サイトメガロ インフルエンザ 	<ul style="list-style-type: none"> ・周産期障害 ・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 ・脳奇形 孔脳症，水頭症 ・點頭てんかん ・その他
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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⁷⁾。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⁸⁾⁹⁾。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)¹⁰⁾。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、場の雰囲気を読めない、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)¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

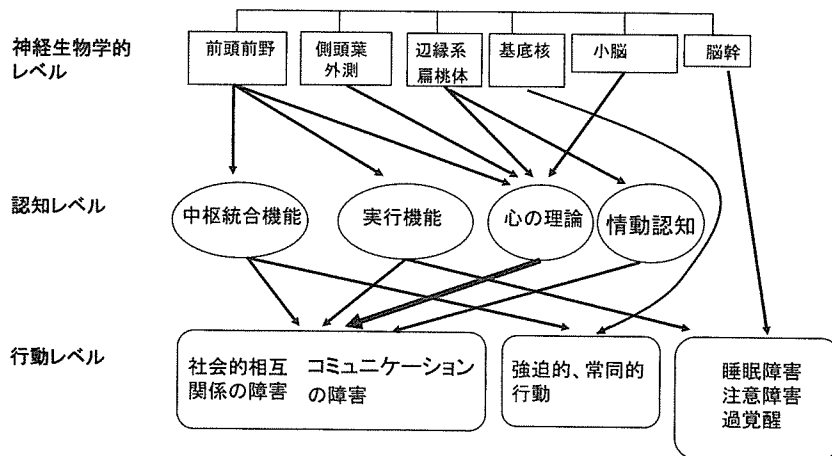


図2 自閉症の神経学的モデル

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¹⁶⁾。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(オリーブ核)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/上オリーブ核の細胞数減少、下オリー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¹⁷⁾¹⁸⁾。

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

<ul style="list-style-type: none"> ・小脳 <ul style="list-style-type: none"> ★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 <ul style="list-style-type: none"> ★下オリーブ核の形成異常 (Bailey et al. 1998) ★顔面神経核、上オリーブ核のニューロン減少 (Rodier et al. 1996) ・大脳 <ul style="list-style-type: none"> ★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)¹⁹⁾。

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²⁰⁾。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

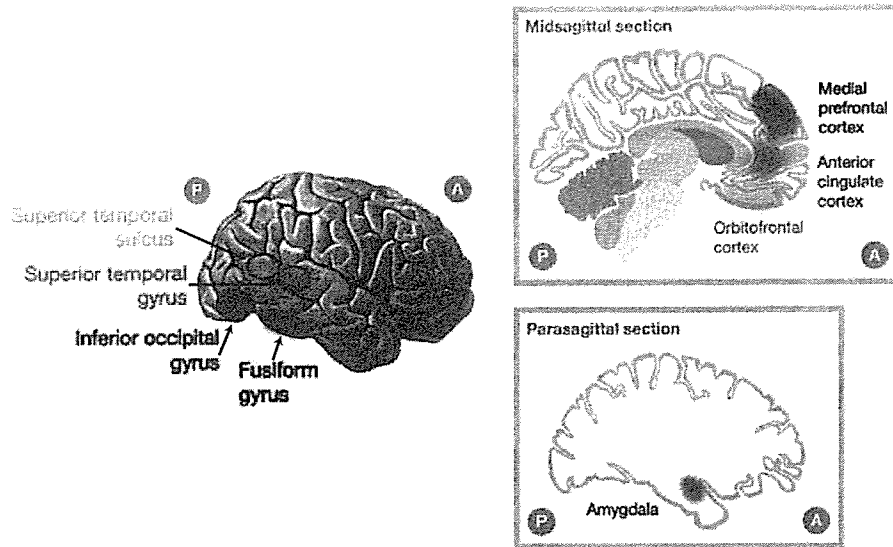


図3 Social Brain (Baron-Cohen ら, 2005)

表6 高機能自閉症の併存障害

・学習障害	・適応障害
・AD / HD	・不安障害
・反抗挑戦性障害	・チック, トウレット障害
・行為障害	
・気分障害	

表7 自閉症の薬物療法

・特殊な治療 SSRI, リチウム: 自閉性気分障害 プリン制限食, セクレチン
・個々の症状に対する治療 メチルフェニデート, クロニジン: 多動性 メラトニン, 抗ヒスタミン剤: 睡眠障害 クロニジン, リスペリドン: 攻撃性
・非特異的治療 非定型抗精神病薬, SSRI, Vit B6, 免疫療法 少量ドパミン

なかったことによるものが多く、特に、保育所や幼稚園での集団行動を確認することが大切である。Gillberge は²¹⁾このような症例を DAMP 症候群としているが、今後、両者の関係の神経学的な基盤を研究することが求められる。反抗挑戦性障害や行為障害の併存は注意して対応する必要がある。わが国では研究の途に付いたところであるが、欧米では触法行為者のなかに発達障害の頻度が高いことが報告されている²²⁾。特に、発達障害に虐待が生じやすいが、幼少児期に被虐待的養育体験が高い発達障害児は体質など様々な要因も加味し反社会性の行動が生じやすいともいわれている²³⁾。摂食障害、不登校、引きこもりなどの適応障害も合併しやすく、これらの背景原因として高機能自閉症があることも多い。トウレット障害も合併しやすいが、高機能自閉症で状況が悪くなるとチック症を発症することがよく見られ、彼らの生活がうまく行ってるか否かの指標にもなる。

8. 介入

早期発見と早期介入が大切であり、自閉症の予後に関係する要因として①5歳以前に言葉が出現すること、②知的レベルが高いこと、③言葉の理解の良いこと、④早期介入がある²⁴⁾²⁵⁾。介入には治療教育と医学的治療がある。治療教育の方法として行動分析技法を用

いた行動療法、社会生活技能訓練、ソーシャルストーリー、コミック会話、保護者に行動療法を指導し過程で実行してもらうペアレントトレーニングなどがある。医学的薬物治療には出現する行動上の問題に対して行われることが中心であり(表7)、大量ビタミンB6、セクレチン、テトラヒドロピオプテリン、5HTP など、原因仮説に基づいた自閉症そのものへの治療は効果ははっきりしない²⁶⁾。

B 特別支援教育

1. 特別支援教育の定義

平成15年3月の「今後の特別支援教育のあり方について(最終報告)」⁹⁾によると「特別支援教育とは、従来の特殊教育の対象だけでなく、LD、AD/HD、高機能自閉症も含めて障害のあり児童生徒の自立や社会参加に向けて、その一人一人の教育的ニーズを把握して、そのもてる力を高め、生活や学習上の困難を改善又は克服するために、適切な教育や指導を通じて必要な支援を行うものである。」となっている。

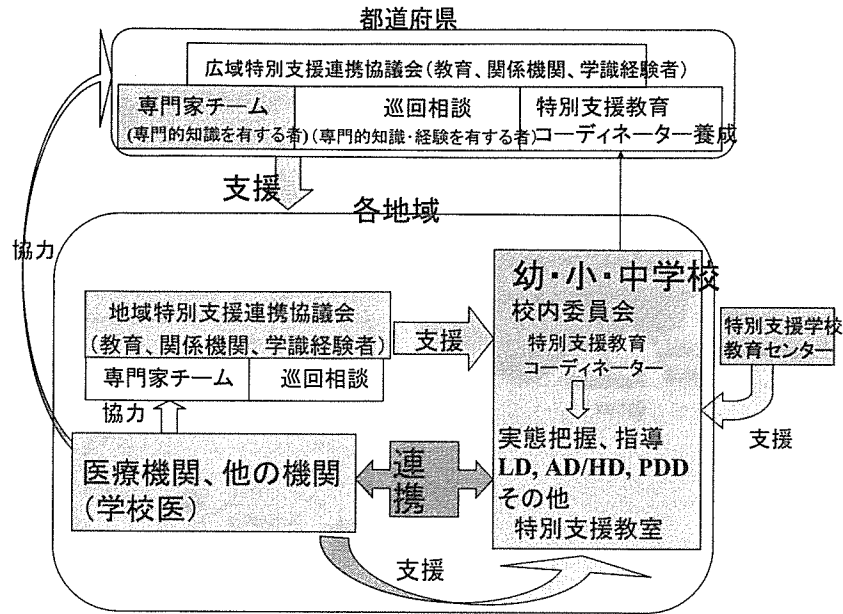


図4 特別支援教育体制

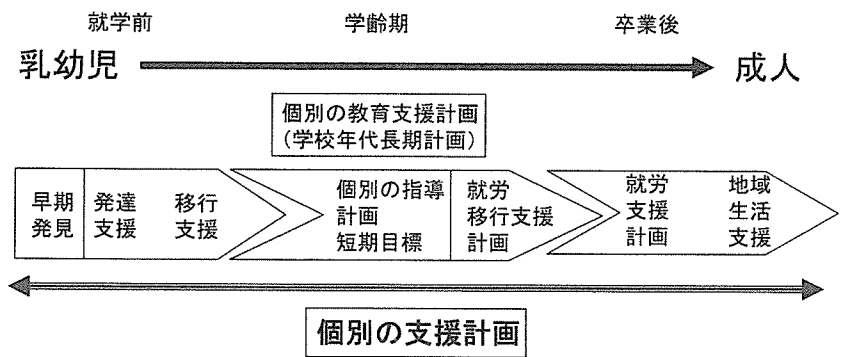


図5 個別の教育支援計画

2. 特別支援教育の現状について

平成12年から始まった学習障害(LD)に対する指導体制の充実事業を引き継ぎ、平成15年度からLDに加えAD/HD、高機能自閉症を含めた支援体制を構築するために「特別支援教育推進体制事業」が全国的に行われてきた。各地方では実態把握に始まり、AD/HDや高機能自閉症のある児童生徒の指導体制の整備、小・中学校に設置された校内委員会为中心的・指導的役割を担う特別支援教育コーディネーターの養成・指定、巡回相談事業が行われてきた。質の高い教育支援を支えるためのネットワークである調査研究運営会議(後に広域特別支援連携協議会)を設置し、その下に専門的意見を述べる専門家チーム、学校に指導・助言を行う巡回相談員を置き小・中学校を支える形となっている。従来の盲・聾・養護学校は特別支援学校としてセンター的機能を果たし、教育センターと共に、小・中学校を支援する。小・中学校では校内委員会を設け特別支援教育コーディネーターが中心となり担任と共

に保護者、関係諸機関と連携・調整しながら障害のある児童生徒の実態把握を行い、一人一人の教育的ニーズを把握して個別の教育支援計画、個別の指導計画を立て指導する。個別の教育支援計画は新「障害者基本計画」における個別の支援計画の学校版であり、長期の見通しを持って立てられるものであり、実行しその結果を評価し、その結果子どもの状況によっては計画の変更もありうる(図4,5)²⁾²⁷⁾²⁸⁾。

この特別支援教育は学校教育法の一部を改正する法律が本年6月に通過したことから、平成19年4月1日から施行されることとなった。この法律では盲・聾・養護学校が特別支援学校となり、在籍児童生徒の教育に加え、小中学校等に在籍する障害のある児童生徒の教育について助言援助に努めること、小中学校等ではLD, AD/HD, 高機能自閉症等を含む障害のある児童生徒に適切な教育を行うこととなっている。

3. 小児科医の果たす役割

われわれ小児科医は子どもの心身の健康維持、増進

を図る役割を担っており、様々な発達障害の治療、ケアを含めて診療に最初に関わる可能性が高い立場にある。軽度発達障害が疑われる子どもは軽度の知的障害、境界知能をも含めると10%を越えると思われるが、このような子どもの状況について医学的な判断を求められることも少なからずあると考えられる。このような子どもを持った保護者は、なんとなく漠然とした不安を抱いているが反面否定したいという気持ちも強い。また、場により症状の出方に変化があることから、診察室のような限られた空間や家庭では症状が見られないことも多い(集団の場でどのような行動が出るかをチェックすることが大切である)。安易に問題なしとすることは診断を遅らせ、児への対応を誤らせる恐れがある。少しでも疑いがある場合には専門の医師に紹介し判断を求めるべきと考える。日本小児神経学会ではこのような発達障害を専門に診療している全国の発達障害診療医師のリストをホームページに掲載している(<http://www.yo.rim.or.jp/~JSCN/>)。利用していただければ幸いである。

文 献

- 1) 文部科学省 特別支援教育のあり方に関する調査研究協力者会議。今後の特別支援教育の在り方について(中間まとめ)。平成14年10月。
- 2) 文部科学省 特別支援教育のあり方に関する調査研究協力者会議。今後の特別支援教育の在り方について(最終報告書)。平成15年3月。
- 3) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edn. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: APA, 2000.
- 4) Wing L. The autistic spectrum. In: A guide for parents and professionals. London: Constable and Company Limited, 1996.
- 5) Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 572—579.
- 6) Posserud MB, Lundervold AJ, Gillberg C. Autistic features in a total population of 7-9-year-old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire). *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 167—175.
- 7) Bailey A, LeCouteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63—77.
- 8) Vincent JB, Melmer G, Bolton PF, et al. Genetic linkage analysis of the X chromosome in autism, with emphasis on the fragile X region. *Psychiatr Genet* 2005; 15: 83—90.
- 9) Veltman MW, Craig EE, Bolton PF. Autism spectrum disorders in Prader-Willi and Angelman syndromes: a systematic review. *Psychiatr Genet* 2005; 15: 243—254.
- 10) Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Aut Dev Disord* 1979; 9: 11—29.
- 11) 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, 1987: 3—19.
- 12) Onishi KH, Baillargeon R. Do 15-month-old infants understand false beliefs? *Science* 2005; 308: 255—258.
- 13) 神尾陽子. アスペルガー症候群の人々の対人障害の成り立ち—「こころの理論」再考。現代のエスプリ アスペルガー症候群を究めるI 2006; 464: 78—88.
- 14) Happe F. Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends Cogn Sci* 1999; 3: 216—222.
- 15) Ozonoff S, Pennington B, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory mind. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 32: 1081—1085.
- 16) Hobson RP. Autism and the development of mind. Psychology Press, Hove, Erlbaum, 1993.
- 17) 橋本俊顕. 広汎性発達障害児の診断および治療・療育指導. 小児科 2004; 45: 1621—1630.
- 18) 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 2001; 47: 23—35.
- 19) Baron-Cohen S, Belmonte MK. Autism: a window onto the development of the social and the analytical brain. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 109—126.
- 20) 西村美緒, 橋本俊顕, 宮崎雅仁, 他. 高機能広汎性発達障害の併存症状に関する研究. 脳と発達 2005; 37: 26—30.
- 21) Gillberg C. Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Arch Dis Child* 2003; 88: 904—910.
- 22) Siponmaa L, Kristiansson M, Nyden A, et al. Juvenile and young adult mentally disordered offenders: The role of child neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Psychiatry Law* 2001; 29: 420—426.
- 23) 菅原ますみ. 前方向視的研究からみた小児期の行動異常のリスクファクター: 発達精神病理学的研究から. 精神保健研究 2004; 50: 7—15.
- 24) Howlin P, Mawhood L, Rutter M. Autism and developmental receptive language disorder — a follow-up comparison in early adult life. II: Social, behavioural, and psychiatric outcomes. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41: 561—578.
- 25) Volkmar F. Predicting outcome in autism. *J Autism Dev Disord* 2002; 32: 63—64.
- 26) 橋本俊顕. 発達障害の介入・発達支援—自閉症スペクトラムを中心として—. 小児神経学の進歩第35集(日本小児神経学会教育委員会・編). 東京: 診断と治療社, 2006: 96—104.
- 27) 文部科学省初等中等教育局特別支援教育課. 特別支援教育体制推進基礎資料. 平成17年5月.
- 28) 文部科学省中央教育審議会. 特別支援教育を推進するための制度の在り方について(答申). 平成17年12月8日.

学校生活上の留意点，とくに学習・行動面の問題

橋本 俊 巖 鳴門教育大学障害児教育講座

要旨

近年、注意欠陥多動性障害や広汎性発達障害、学習障害が教育の場で注目を集め、その対応がなされるようになりつつある。これらの障害では脳の器質的または機能的異常があり、てんかんと合併が多いことから、その関連性について述べる。さらに、小児のてんかんにおいて学校を含めた集団活動上の問題点についても触れる。

Key Words

ADHD
学習障害
自閉症
てんかん
予防接種

てんかんと発達障害

1. 自閉症スペクトラム

自閉症スペクトラムは対人関係の質的障害、コミュニケーションの質的障害、想像力の障害に起因するこだわり行動の三主徴とする症候群であり、脳の器質的あるいは機能的障害が背景にあると考えられている。頻度は約1～2%であり、圧倒的に男児に多い。

てんかんの合併について、Kannerの報告した11例中2例に追跡調査でてんかん発作があることが報告されており、一般人口のてんかんの有病率0.5～1.0%に比較すると高率である。Kobayashiらは¹⁾、就学前から成人期まで縦断的に観察し、188例（男児157例、女児31例）中36例（男児30例、女児6例）にてんかんと合併したと報告している。てんかんの発症率に男女差はみられなかった。てんかんの発症年齢は平均13.3歳であり、11～18歳にピークを認め、発作型は全身性発作が大部分であった。Danielssonらは²⁾、小児期に診断された自閉症児108例を前方視的に追跡調査し、38%にてんかんの発症があり、非てんかん群に比しててんかん発症群で適応行動レベルが低く、認知機能も低下していた。その1/3は2歳以前に発症しており、16%が寛解した。発作型では部分発作が多かったと報告している。自閉症におけるてん

表1 自閉症におけるてんかん、脳波異常の頻度

著者	年齢(歳)	症例数	てんかんの頻度	脳波異常の頻度
Chez, 2006	5.7	889	—	60.7%
Canitano, 2005	7.8 ± 2.7	46	13%	22%
Gabis, 2005	child	56	40%	—
Kagan-Kushnir, 2005	—	MEDLINE, EMBASE	20 ~ 30%	10.3 ~ 72.4%
Huges, 2005	child	59	46%	75%
Hashimoto, 2001	6.3 ± 3.5	86	21%	43%
Kawasaki, 1997	15 ~ 28	158	39.2%	60.8%
Tuchman, 1991	1 ~ 23	302	—	22.7%
Volkmar, 1990	2 ~ 33	192	21.4%	40%

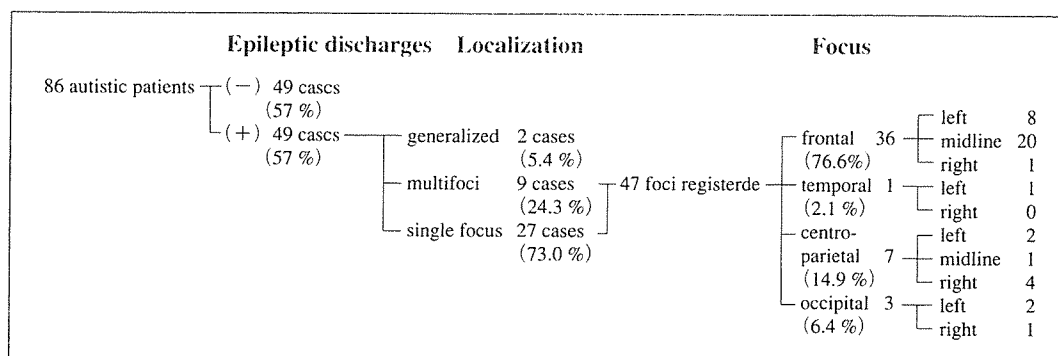


図 自閉症における脳波異常の頻度と発作波の焦点

かん発症および脳波異常の頻度について表に示す(表1)。

一方、てんかん患者の中に自閉症スペクトラムがどの程度存在するかについて、Clarkeらは³⁾、第三次ケアのてんかんクリニックで自閉症スクリーニング質問票による調査を行い、98例中32%が自閉症スペクトラムに該当したと報告した。発作は2歳以前に発症していることが多いとしている。

自閉症の脳波異常についても多くの報告が見られ、その頻度は10数%から70%ぐらいまで非常に幅が広い。川崎は⁴⁾、幼少期から継時的に脳波を検査し、最終脳波検査年齢が15歳を超えていた158例(男子119例、女子39例)と同じような条件で検査された、自閉症のない知的障害児75例とを比較検討した。延べ脳波記録回数は自閉症群693回、知的障害群336回であっ

た。発作性脳波異常の局在をF群:Fp, F, Fz, Cz, CP群:P3, 4, C3, 4, O群:O1, 2, T群:F7, 8, T3, 4, 5, 6, D群:両側または片側全般性の5群に分けた。発作波の局在は9歳未満ではF群は40%であったが、加齢とともに増加し15歳を超えた年齢では70数%になったが知的障害群では、年齢変化がみられなかった。この発作波を脳磁図で局在を調べたところ、前頭部内側、帯状回前部に存在した。てんかんの発症は67例、39.2%で、発作型は全般発作65.7%、部分発作31.3%であった。別の調査による高機能群のてんかん発症は55例中6例、10.9%であった。てんかん発症のピークは高機能群と低機能群であまり差がなく思春期であった。

筆者らも自閉症児の睡眠時の脳波異常について検討したところ、43%に以上がみられ、その

表2 てんかん児におけるADHDの頻度

著者	対象	てんかん症例数	ADHDの頻度	
			多動性・衝動性 または混合型	不注意型
Dunn, 2003	child	175	14%	24%
Hoare, 1991	child	108	48%	—
Bravidor, 1990	child	43	47%	—
Holdsworth, 1974	child	85	21%	42%
Dunn, 2005	review	—	30～40%	
Tan, 2005	review	—	20%<	

約半数にてんかんが発症した。脳波異常は多焦点性であり、とくに前頭正中部に多く（図）、脳波異常を合併した例では発達指数、知能指数が低値であった⁵⁾。

Chezらは⁶⁾、889例の自閉症スペクトラム児の24時間デジタル脳波について検討し、540例、60.7%に発作波を認めた。発作波はすべて睡眠中に出現しており、退行を示したものとそうでないものの差はなかった。発作波の焦点は右側頭葉にもっとも多かったとしている。176例にバルプロ酸が投与され正常化が82例、改善が30例にみられている。

発作波の局在については報告により異なり、中心部、中心側頭部に多い、特別な局在はないなど結果はまちまちである。今後さらに検討がなされることが必要である。

2. 注意欠陥多動性障害 (ADHD)

注意欠陥多動性障害は、注意力の障害、多動性・衝動性を主徴とする行動の異常を呈する症候群であり、7歳までに発症する。頻度は3～6%であり、男児に多く、一卵性双生児による研究から遺伝要因が考えられ、遺伝子の検索もなされている。前頭前野、視床、線状体の回路の障害があり、前頭葉の抑制機構の未熟性、機能異常が生じた結果であると考えられている。神経化学的には、ドパミン系およびノルアドレナリン系の異常があり、メチルフェニデートやアトモキセチンにより改善されると症状もよくな

る。

ADHDの併存症として軽度精神遅滞、学習障害、広汎性発達障害、てんかん、反抗挑戦性障害、行為障害、チック障害、気分障害、不安障害などがある。

てんかん児においては、一般人口に比べてADHDの頻度は高く、約14%と2～4倍くらいである（表2）。行動上の問題として、多動性・衝動性を示す児の頻度は小児てんかんの28.1～39%、注意の問題を示すものは42.4%であった。1988年の米国のNational Health Interview Surveyによる調査では、5～17歳のてんかん児の中で、多動性の症状がみられたものは対象と比べ5.7倍あり、衝動性の異常行動は3.8倍であった。このようにてんかん児においては不注意、多動性・衝動性などの行動異常を呈する児の頻度が高率である。また、ADHDの児においては誘因のはっきりしない発作の頻度が2.5倍高く、とくに不注意型、混合型で高かった。このようなパターンは部分起始発作、全般性発作、特発性・潜因性発作にみられたとしており、てんかん児においてADHD、とくに不注意型はてんかんや誘因のはっきりしない発作の危険因子と考えられるとしている⁷⁾。

不注意型の子どもは時々ボーッと注意がそれることから、複雑部分発作や欠神発作と似た状態となり、これらとの鑑別が必要になってくる。多くの場合、不注意の行動では、子ども