

れないという仮説は棄却される結果になった。

3. グループ別の比較

それぞれのグループ別の、変化を表7から表10に示す。有意差、有意傾向が認められた項目を太字にしている。

横浜グループにおいて、どの項目も有意差は認められなかった。K式において、全ての項目において平均点が下がっているが、事後のデータがとれた者が著しく少ない(3名)為、起きた現象であり、統計学的な有意差はない。ちなみに、事後にビネー式検査を実施した者が7存在し、その平均IQは 81.6 ± 9.6 であった。非常に乱暴なやり方であるが、3名の全DQと7名のIQを足して平均を求めると71.1となる。それ以外の項目は全体として変化が認められない。

広島グループは、K式の認知DQと言語DQで5%水準の有意差が示されたが、言語DQは向上であるが認知DQは減少である。またPARS回顧点も5%水準の有意な増加である。

愛知グループの結果は、CBCL総点(T得点)、およびPARSの現在点においていずれも10%水準の有意傾向である改善が示された。ちなみに愛知において、事前にK式にも乗れない児童が2名ほど存在した。

つみきの会の結果はほぼ全ての結果で、有意差もしくは有意傾向が示された。K式全DQ、K式言語DQ、CBCL総点(T得点)、PARS現在点で5%水準の有意な改善が認められ、K式運動DQ、K式認知DQ、KIDS全DQにおいて10%水準の改善が認められた。PARS回顧点も5%水準の有意差が示されたが、こちらは増加であった。

KIDSおよびGHQで有意差が示された項目を表11に示した。横浜グループにおけるKIDSの操作DQ、愛知グループ、およびつみきの会におけるKIDS理解において10%水準の有意傾向の改善が示された。また広島グループのGHQ社会的活動障害において、5%水準の有意な悪化が示された。

表7 横浜の結果

項目	平均	SD	t値	p値
K式全DQ(B)	66.8	16.8	0.67	0.58
K式全DQ(A)	46.7	2.5		
K式運動DQ(B)	95.2	38.4	0.71	0.55
K式運動DQ(A)	80	17.3		
K式認知DQ(B)	66.7	18	0.9	0.464
K式認知DQ(A)	47.7	4.2		
K式言語DQ(B)	56.4	21.6	0.12	0.919
K式言語DQ(A)	25.3	4.9		
キッズ全DQ(B)	69.1	41.1	0.15	0.882
キッズ全DQ(A)	70	27.5		
CBCL総点(B)	53	24.7	0.49	0.631
CBCL総点(A)	54.6	23.3		
CBCL総T値(B)	60.9	12.5	0.42	0.682
CBCL総T値(A)	61.5	12		
PARS回顧点(B)				
PARS回顧点(A)	28.7	9.2		
PARS現在点(B)	25.8	6.2	0.04	0.969
PARS現在点(A)	25.5	8.3		

表 8 広島の結果

項目	平均	SD	t 値	p 値
K 式全 DQ (B)	73.1	18.1	0.85	0.416
K 式全 DQ (A)	70.1	20.3		
K 式運動 DQ (B)	76	20.1	1.1	0.3
K 式運動 DQ (A)	80.4	19.2		
K 式認知 DQ (B)	75.8	21	2.22	0.049
K 式認知 DQ (A)	70.8	22.8		
K 式言語 DQ (B)	53.0	17.3	2.61	0.024
K 式言語 DQ (A)	67.2	23		
キッズ全 DQ (B)	65.8	19.4	0.46	0.654
キッズ全 DQ (A)	67.5	19.1		
CBCL 総点 (B)	49.9	22.9	1.41	0.184
CBCL 総点 (A)	43.9	24.8		
CBCL 総 T 値 (B)	58.9	12.0	1.56	0.141
CBCL 総 T 値 (A)	55.2	13		
PARS 回顧点 (B)	21.2	9	2.82	0.017
PARS 回顧点 (A)	22.8	9.1		
PARS 現在点 (B)	18.8	9.6	0.4	0.7
PARS 現在点 (A)	19.5	10.3		

表 9 愛知の結果

項目	平均	SD	t 値	p 値
K 式全 DQ (B)	67.8	18.2	0.85	0.434
K 式全 DQ (A)	70.7	14.9		
K 式運動 DQ (B)	75.7	23.6	1.3	0.264
K 式運動 DQ (A)	68.2	19.8		
K 式認知 DQ (B)	67.8	18.2	0.58	0.585
K 式認知 DQ (A)	71.8	14.9		
K 式言語 DQ (B)	63.2	25.1	1.91	0.115
K 式言語 DQ (A)	70	17.7		
キッズ全 DQ (B)	58.5	15.6	0.5	0.630
キッズ全 DQ (A)	62.7	13.6		
CBCL 総点 (B)	45.5	17.2	2.07	0.076
CBCL 総点 (A)	43	17.7		
CBCL 総 T 値 (B)	56.5	8.5	2.02	0.078
CBCL 総 T 値 (A)	55.3	9.5		
PARS 回顧点 (B)	25.2	8.2	0.81	0.443
PARS 回顧点 (A)	25.3	6.6		
PARS 現在点 (B)	21.7	7.3	2.04	0.076
PARS 現在点 (A)	17.9	5.6		

表 10 つみきの結果

項目	平均	SD	t 値	p 値
K 式全 DQ (B)	55.8	9.7	2.31	0.042
K 式全 DQ (A)	69.4	26.5		
K 式運動 DQ (B)	64.6	1.7	2.16	0.056
K 式運動 DQ (A)	72.3	20.7		
K 式認知 DQ (B)	55.9	10.5	1.94	0.079
K 式認知 DQ (A)	68.9	25.8		
K 式言語 DQ (B)	47.8	18.4	3.92	0.002
K 式言語 DQ (A)	69.2	31.4		
キッズ全 DQ (B)	52.5	17.2	1.83	0.095
キッズ全 DQ (A)	60.3	23.2		
CBCL 総点 (B)	66.5	15.4	2.47	0.031
CBCL 総点 (A)	56.3	19.9		
CBCL 総 T 値 (B)	67.3	8.9	2.2	0.05
CBCL 総 T 値 (A)	62.7	10.2		
PARS 回顧点 (B)	29.0	6.1	3.94	0.002
PARS 回顧点 (A)	33	5.1		
PARS 現在点 (B)	21.8	4.3	2.47	0.031
PARS 現在点 (A)	18.5	5.5		

表 11 キッズと GHQ で有意差のあった項目

施設	項目	平均	SD	t 値	p 値
横 浜	キッズ操作 (B)	68.6	38.2	2.02	0.066
	キッズ操作 (A)	80.6	44.6		
広 島	GHQ 活動 (B)	0.8	1.6	2.55	0.029
	GHQ 活動 (A)	2.0	1.9		
愛 知	キッズ理解 (B)	62.8	30.9	2.13	0.066
	キッズ理解 (A)	75.6	33.5		
つみき	キッズ理解 (B)	56	34.1	2.06	0.065
	キッズ理解 (A)	73.1	33.5		

考 察

1. 全体的な結果について

この前方向視的調査研究の全体の結果としては、2-3 歳台という幼児期早期において、早期療育の成果がそれほど顕著に認められないというネガティブデータに近いのではないかと考えられる。

その理由として、以前から指摘されてきた様に、今回の調査対象の中核である自閉症圏の発達障害において、特徴的な症状が出揃うのは 3

歳台以後であり、われわれの調査対象の児童の中に、症状の顕在化途中である者が多く含まれていたという可能性がある (Charman ら, 2003)。しかし、有意差が示されたものもあり、言語能力や CBCL に示される問題行動等については、早期において療育の効果が既に示され、PARS に示される自閉症症状も改善を示した。

PARS 回顧点の有意な悪化は、このグループの中に、いわゆる折れ線発症の児童が含まれていることを反映していると考えられる。一方、1つの要因は PARS そのものの中に存在する。

例えば言葉が無い状態から言葉が出たときに、自閉症症状特有の言葉の症状が陽性となるため、PARSの点数がむしろ上がるということが起きるからである。しかしこの2つの要因だけでこの変化を説明するのは困難である。恐らく、自閉症の示す様々な症状について、既に存在していたにもかかわらず事前の段階において養育者はそれと気付いていなかった。そして1年間の療育を経て、実は既にそれらの症状があったことに気付いたということも十分にあり得ることである。この早期においては、発達障害の症状そのものについての認知が十分になされていないため、それを学ぶこと自体が非常に大きな意義を持つことを示唆するものである。

KIDSの運動や躰で全体として有意に悪化した理由を考察してみると、3歳台課題の中に、例えば運動では複合的な運動や、躰ではトイレトレーニングなどの比較的難しい問題が含まれてくる。このことが、DQの悪化の1つの要因ではないかと考えられる。個々の児童によって大きなばらつきがあることは疑いない。

2. グループ間の差を巡って

一方、グループにおいては顕著な差が認められた。つみきの会において、ほぼ全ての調査項目において、有意な成果が認められた一方、横浜グループにおいては有意な成果が見られなかった。広島グループは言語において有意な改善があり、一方愛知グループは、問題行動の軽減と、自閉症尺度の有意な改善が示された。結果のところでは触れたように、例えば横浜グループにおける有意な変化が認められなかった理由の1つは、事前、事後の資料が、きちんと取られていなかったことによる。だが一方で、こういった事態を避けるために、あらかじめKIDSなど他のデータの採取が行われており、そちらのデータでも有意な差は認められていないのである。ABAの効果に関して、最近になっていくつかの報告がなされるようになった(Fernellら, 2010)。しかし療育スタイル以前にいくつかの

問題がある。

第一に示唆されるのは、この早期の年代において、集団での関わりよりもむしろ、個別のカリキュラムを用意することの有用性である。その点では、PECSを中心とする広島グループにおいても、認知や言語の有意な改善が認められた。しかしこれを単直に、この年齢における集団療育の意義は乏しいとすることは危険である。児童を集団の中で処遇を行う意味は、実は子どもの療育への成果それ自体よりも、家族が、他の家族の子どもを見る機会が得られること、また他の家族と交流し共に支え合う基盤を作る事が出来る点に大きな意義があると考えられるからである。ちなみにつみきの会で、一般的な早期療育を併用している児童はわずかに3名であり、一般的な療育プラスつみきの会の個別指導という児童は少数であった。

第二に考えられるのは、頻度の問題である。つみきの会は、親が療育者となるモデルである。愛知グループは週に数回以上のグループ親子療育が行われている。また広島グループにおけるPECSも療育の場以外に、家庭での働きかけが実践されることが前提となっている。もちろん、横浜グループにおいても、療育の場における母親教室をはじめとする親へのサポートは行われているが、療育センターがカバーする地域の人口差もあって、週1回の療育が基本になっている。この点において、介入の密度が異なるといった可能性がある。

第三に、つみきの会は、個別訪問指導およびインターネットを利用したコンサルテーションということから、その利用が可能である養育者に当然ながら絞り込まれている。ただしつみきの会でも、PARSの回顧点の有意な悪化が認められている。広島グループにおいて、言語の有意な伸びがあったことは興味深い。この年齢においてもPECSがコミュニケーションの向上に有用である事が証明されたといつて良いのではないかと思う。また愛知グループは、問題行動やPARSの改善が認められた。このグルー

プはいわゆる普通の保育を母子通園の形で行っている。認知面の著しい伸びは認められないが、確かな社会性の向上がなされたことは興味深い。

3. GHQ の変化

早期療育に参加した中で、陽性者の数は事前が14名(28%)に対して事後が16名(32%)と若干の増加は認められたが統計学的には有意差は示されなかった。事前と事後と何らかの項目で両方とも陽性であった者は2名に過ぎず、事前において陽性者の大多数は改善を示し、また事後において陽性者の大半は事前では陽性ではなかった。広島グループにおいて唯一、社会的活動障害の点数が有意に悪化を示したが、その理由は良く分からない。それにしても、約3割に精神保健の不良な養育者が居ることを考慮することは必要であろう。

4. この研究の限界

本調査はまだ追跡が幼児に限定されているため、十分に療育の成果が認められない可能性が多である。やはり5歳代までフォローアップしなくては、成果を検討するには早いであろう。またこの研究で用いた尺度はすべて、もともとこのような効果判定のための尺度ではない。だが1歳6ヵ月健診が実施されてすでに30年が経過するにも関わらずほとんど最初に行われた全方向視的研究である。パイロットスタディであることを十分に知りつつ、この点は何よりも大きな意義があるところである。

本研究の結論として、どうやら幼児期早期において最も有効なのは親への介入であるようだ。またその働きかけを通して、養育者を支えることこそが、早期療育の大きな目的であることが示唆される。しかし繰り返しになるが、5歳台のコミュニケーションが飛躍ところまでフォローアップせずに科学的な判定は出来ない。今回の結果は、あくまでも中間報告に過ぎないと考えらる。

この研究は、厚生労働科学研究内山班(班長内山登紀夫)「発達障害者に対する長期的な追跡調査を踏まえ、幼児期から成人期に至る診断等の指針を開発する研究」の分担研究として行われた。

引用文献

- Bondy, A. S. & Frost, L. A. (1995). Educational approaches in preschool: Behavior techniques in a public school setting. In E. Schopler & G. B. Mesibov (Eds.), *Learning and cognition in autism: Current issues in autism*, pp. 311-333, New York, Plenum Press.
- Cebula, K. R. (2011). Applied behavior analysis programs for autism: Sibling psychosocial adjustment during and following intervention use. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. (in press).
- Charman, T. & Baird, G. (2003). Practitioner review: Diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43 (3), 289-305.
- Fernell, E., Hedvall, A., Westerlund, J., Hoglund, Carlsson, L., Eriksson, M., Barnevik, O. M., Holm, A., Norrelgen, F., Kjellmer, L., & Gillberg, C. (2011). Early intervention in 208 Swedish preschoolers with autism spectrum disorder. A prospective naturalistic study. *Research in Developmental Disabilities*, 32 (6), 2092-2101.
- Hviid, A., Stellfeld, M., Wohlfahrt, J., & Melbye, M. (2003). Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *The Journal of the American Medical Association*, 290 (13), 1763-1766.
- 原仁 (2008). 広汎性発達障害幼児の社会生活能力. 厚生科学研究内山班, 発達障害の新しい診断・治療法の開発に関する研究. H19年度報告書.
- Mesibov, G. B. & Shea, V. (2010). The TEACCH program in the era of evidence-based practice.

Journal of Autism and Developmental Disorders. 40 (5). 570-579.

杉山登志郎 (1996). 乳幼児健診と早期療育. 乳幼児医学・心理学研究, 5, 1-18.

杉山登志郎 (2000). 発達障害の豊かな世界. 東京,

日本評論社.

Sugiyama, T. & Ishii, T (1999). Less severe cases of setback-type autism in Japan. Recent Progress in Child and Adolescent Psychiatry, 2, 23-31.

執筆者紹介 (代表のみ掲載)



杉山登志郎

略歴：1976年久留米大学医学部卒，静岡大学教授，あいち小児保健医療総合センター心療科部長

現在：2010年より浜松医科大学児童青年期精神医学講座 特任教授

専門は児童青年精神医学

所属学会：日本小児精神神経学会常務理事，日本トラウマティック・ストレス学会理事など

〈教育講演〉

吉田 友子*

自閉症スペクトラムの子どもへの医学心理学教育（告知）**

児童青年精神医学とその近接領域 51(3); 281-289 (2010)

I. はじめに

自閉症スペクトラム (ASD) の子どもたちへの医学心理学教育とは情報提供を切り口とするカウンセリングである。治療者の適切な関与によって、子どもは自分の発言や行為の成り立ちを知的に整理し、自分の感じ方そのものは肯定した上で生活しやすい考え方や行動を手に入れていく。こうした医学心理学教育では子どもの認知特性そのものの変容は目標としないが、自己の認知をメタ認知することで情緒の安定や行動の変容を実現していく。その意味では、広義の認知行動療法といえるかもしれない。

本稿ではよこはま発達クリニックでの実践にもとづき、診断名告知を中心とする医学心理学教育に関する私見を述べたい。

II. 診断名告知は避けては通れない課題

診断名告知は避けては通れない課題である。筆者は事例を通じてそのことを実感し報告してきた(吉田, 2007)。そして、その臨床実感は実態調査からも確認された。

よこはま発達クリニックでは2004年度に診断名告知に関する実態調査を行った。通院患者1140名のうち、①2004年度小1~中3、②WISC-IIIで全IQが70以上、③DSM-IV(-TR)で広汎性発達障害に該当、という3条件を満たす症例を抽出し、書面での研究同意が親から得られた126例について親へのアンケート調査を

実施した。アンケートでは高機能ASDの子どもたちは診断名をいつどのようにして知るかを調査した(The National Autistic Society 2005 Conference)。有効回答が得られた症例は116例(男88例, 女28例)で、平均年齢は128.7カ月(SD=27.3カ月)、平均IQは98.1(SD=16.5)だった。このうち自分の診断名を知っていたのは40名(34.4%)で、その割合は10歳にかけて急激に増加し、中学校年齢ではおよそ7割が知っていた(図1)。自分の診断名を知っていた40例のうち27例は大人から診断名告知を受けていたが、13名は親や専門家が予期しなかった状況で自分の診断名を知るに至っていた(図2)。つまり全対象児の11.2%、診断名を知っていた小中学生の32.5%が、大人のあずかり知らない状況で自分の診断名に気づいていた。自分で診断名に気づく子どもは8歳以降で出現していた。子どもたちが診断名を知るための主たる手がかりとしたのは、書籍、親向けチラシ、親の記入した報告書類、テレビ番組などであった。

2004年度調査以前はテレビ番組や書籍で取りあげられるのは中~重度遅滞をとまなう自閉症の子どもたちが中心だったが、近年は知能障害をとまなわない子どもたちがテレビ映像や書籍で取り上げられることが飛躍的に増えた。もし専門家が子どもへの診断名告知に取り組まなければマスメディア情報によって診断名に気づく子どもたちの数は今後加速度的に増えていくことだろう。

子どもへの診断名告知が避けては通れない課題であるならば、できるだけリスクを小さく効果を最大とするための、治療技法としての検討

*ベック研究所・よこはま発達クリニック・吉田クリニック
**2009年9月30日、国立京都国際会館において開催された第50回日本児童青年精神医学会総会記念講演である。

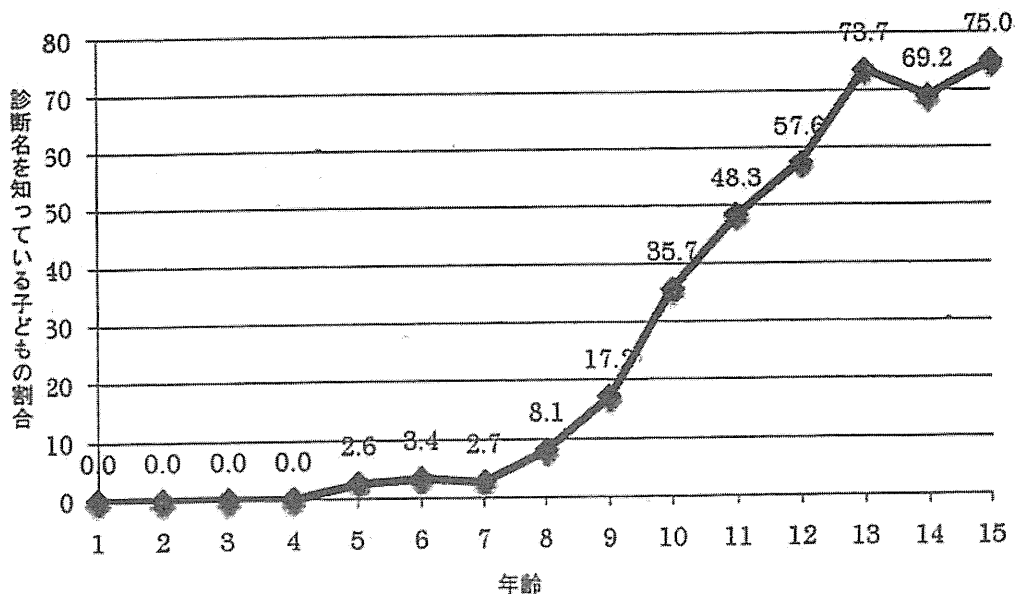


図1 診断名を知っている子どもの割合

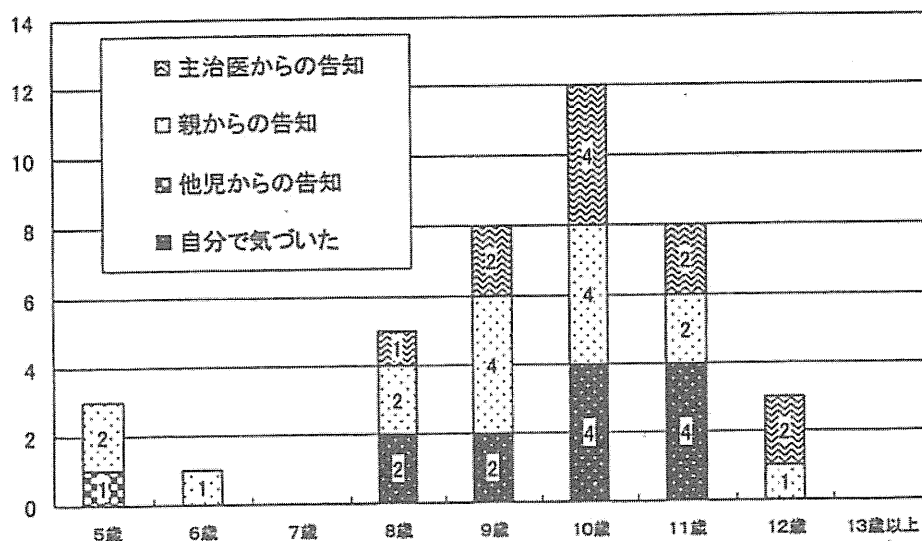


図2 いつ、どのようにして診断名を知ったか

が必要となる。

Ⅲ. 診断名告知は一連の医学心理学教育のひとつの過程

子どもへの医学心理学教育は単に診断名を通告することではなく、いくつもの課題からなる一連の支援である。支援に漏れを生じないため、筆者は図3のような課題図を意識して臨床に望んでいる。図3では臨床経験上の順序性をもとに課題を配置してあるが、実際には階段のような明確な順序性があるわけではなく各課題を行

きつ戻りつしながら支援は進んでいく。

Ⅳ. 診断名告知までの支援

図3に示した課題のうち、診断名告知までの流れを掃除当番のトラブルを例に概説する。授業中の適応は保たれているが、掃除の時間のような枠組みが不明確でおとなの介入の乏しい状況ではトラブルが繰り返されている事例を想定してほしい。もし担当用具や担当範囲が明確になるような当番表が貼り出されることでトラブルが回避できれば、工夫があれば生活は安定す

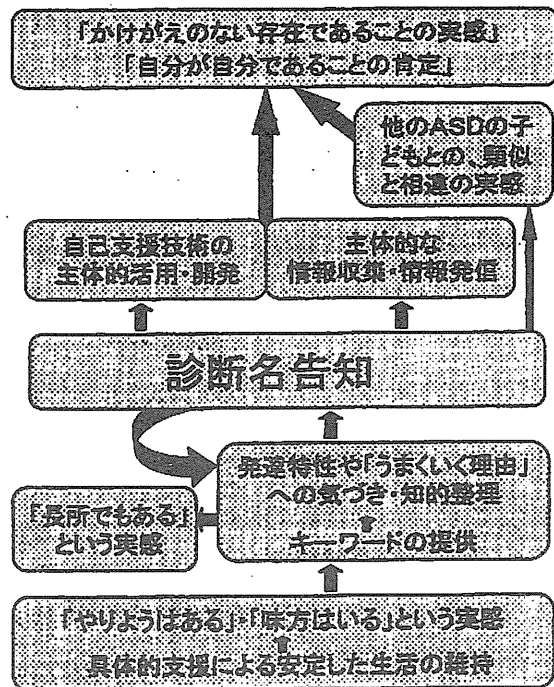


図3 医学心理学教育の流れ

ることを子どもは実感し、集団の構成員として責任を果たしたという成功体験を積むことができる。この過程は特別支援教育や療育の指導そのものであるが、支援による適応の改善（成功体験）は肯定的な自己認識をはぐくむための医学心理学教育の重要課題でもある。

しかし成功体験さえ積みませれば子どもの自己認識が進んでいくというわけではない。トラブルの回避は当番表の効果であることを認識し自分の特性に気づくためには、具体的体験から本質や原則を抽出する作業が必要である。この作業には社会的イマジネーション能力が密接に関与する。社会的イマジネーション能力の不全はASDの基本症状（「三つ組」）のひとつであり、この能力障害を補う支援がキーフレーズの提供である。「納得すればやり抜くタイプ」「でも思い込むとリセットが難しい」「先にわかっていたほうがトラブルになりにくい」「見てわかると理解しやすい」といった解説を具体的な体験に即して治療者が行うことで、子どもたちは自分の発達特性や自己支援のコツへの認識を深めていける。こうしたキーフレーズの提供は成功体験とリンクして行われるほうが子どもに受け取ら

れやすい。

こうして「自分には苦手があるが、いつだって対策は立ててこられた」「これからもきっと大丈夫」「そのための味方もある」「自分の長所を使えば、うまくいく方法がみつけやすい」と子どもに実感させたいので、その得手・不得手には名前がつくことを教える。これが診断名告知である。

筆者は告知文を作成して診断名告知を行っている。図4に雛型となる告知文例を示した。告知文での診断名告知は、文字情報が子どもの理解を助け事後に見返すこともできるというメリットだけでなく、告知文の作成に親にも参加してもらうことでわが子の発達特性の振り返りと医学心理学教育への主体的参加を促すという親支援のメリットも期待できる。読者がこの雛型を活用して診断名告知を行う際には、適応判断の要件や告知文作成上の留意点を十分に吟味していただきたい（吉田，2010）。


V. 診断名告知後の支援

再び図3に戻り、診断名告知以降の流れを概説したい。

診察場面で自己理解のキーフレーズを子どもに手渡そうとすると、診断名告知を受けていない子どもではかなり困難であることに気づかされる。あっさりと「そんなことはない」と否定されてしまうこともある。他方、自分の診断名を知っている子どもには一般論から自分を振り返らせることが可能となり、キーフレーズを子どもに手渡しやすくなる。たとえば、診断名を知っている子どもに「自閉症の子って予定がわかっている子どもに「自閉症の子って予定がわかっている子どもに「自閉症の子って予定がわかっている子どもに」とすごく心配している子が多いで、〇〇くんはどう？」と切り出してから「この前の旅行のときに空港で怒っちゃったのは、急に予定が変わってどうなるかわからなくてイライラしたんじゃないかなって、先生、思うけど？」ともちかけると子どもの気づきを促しやすい。社会的イマジネーション能力の不全をもつ子どもたちにとって自分を理解する知的な切り口をもつことの効果はとても大きい。図3で

脳(のう)

- 考えたり、覚えたり、感じたり
筋肉に動けと指令を出すのは
脳のはたらき
- 脳にはいろいろなタイプが
あります

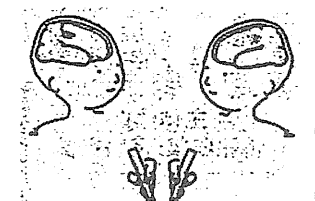


Copyright (C) 2003 PEC All rights reserved. 1

脳のタイプ

右ききか、左ききか
両ききか

- だれでもこの中のどれか
ひとつ
- これも脳のタイプで決ま
ります
- きき手は脳のタイプわけ
のひとつです



Copyright (C) 2003 PEC All rights reserved. 2

自閉症という脳タイプ

- 自閉症か
- 自閉症じゃないか

これも、脳のタイプわけのひとつです

- 自閉症とは、どんな脳タイプでしょう？

Copyright (C) 2003 PEC All rights reserved. 3

自閉症の特徴 注:本人に合わせて所見を選ぶ

自閉症の脳タイプの人には
こんな長所がよくみられます

- 目標を達成したい気持ちが強い
- まじめ、努力家
- やさしい
- 好きなことには、すぐ集中できる
- 好きなことは、よくおぼえる
- …あなたにも、あてはまる？

Copyright (C) 2003 PEC All rights reserved. 4

自閉症の特徴 注:本人に合わせて所見を選ぶ

でも、こんな苦手がみられることもあります

- 急に予定が変わると、すごく心配・イライラする
- 好きなことは、なかなかやめられない
- みんなでいっしょに何かするのは、苦手
- 思っていることがうまく伝えられなくて
困ることがよくある・誤解されてしまう

…あなたにも、あてはまる？

Copyright (C) 2003 PEC All rights reserved. 5

長所とにがてはセットのものです

例えば

- 自分の好きなことに熱中できる人だからこそ
- 好きなことを途中でやめられない
- この特徴をなくす必要はありませんだって、
せっかくの長所だから
- でもとちゅうでやめられるワザをもったほうが
あなたも、みんなも、便利です

Copyright (C) 2003 PEC All rights reserved. 6

図4-1 告知文例

診断名告知から下方に向かう矢印が書かれているのはこうした効果を表している。

子どもが自分で対策を考えたり試してみたりすることを促していくことも医学心理学教育の重要な課題である。たとえば聴覚過敏のある子どもに「今度の花火大会も音がうるさそうだけど、どうしようか」ともちかけ「耳栓をもっていく」というプランを子どもから引き出すといった作業である。子どもがプランを出したらプランを出したこと自体を大いに評価し「またア

イデアを出してみたい」と感じられるように支援する。治療者と一緒に考えた対策が成功すれば、子どもは自分自身への「支援者」としての自信と誇りを手に入れることができる。この作業も、診断名という知的な切り口をもっている子どものほうがずっと支援しやすい。

自分の診断名を知ったうえで他の子どもたちと出会うことは子どもの自己認知に役立つ。よこはま発達クリニックでは、診断名告知を受けたのち1～数年間の個別カウンセリング(診察)

車 **たとえば、車が好きな人の場合**
注:本人に合わせて例を替える

- 「車こだわり」のはいい趣味です
- 車のことや運転のことを考えれば、つかれが取れます
- 車の話題なら、勉強の意欲が出ます
- 車の趣味に使うお金を手に入れるために、いっしょうけんめい仕事をしている人もいます

⇒「車こだわり」をなくす必要はありません

Copyright © 2003 PEC All rights reserved. 7

車 **たとえば、車が好きな人の場合**

- でも授業中や仕事中に「車こだわり」に夢中になって、自分の仕事をしないのは困ります
- 「車こだわり」のために、ご飯を食べるためのお金を全部使ってしまったら困ります

⇒「車こだわり」をなくす必要はないけれど、「車こだわり」とうまくつきあうワザが必要です

Copyright © 2003 PEC All rights reserved. 8

車 **よこはま発達クリニックはこんな場所です**

- あなたの長所を伸ばす方法を相談する場所
- あなたが苦手で悲しい思いをしないワザをいっしょに考えたり、練習したりする場所
- あなたが報告やグチをえんりよなく言える場所
- これからも相談にきてください
- 待っています

Copyright © 2003 PEC All rights reserved. 9

車 **大切な情報は、伝える相手を選ぶ**

- 自閉症だということは、とても大切な情報です
- 大切さをわかってくれる人にだけ話しましょう
お父さん・お母さん・クリニックの先生・学校の先生
- ほかのだれに話すかは、この人たちと相談して決めましょう

Copyright © 2003 PEC All rights reserved. 10

車 **あなたのまわりの自閉症の脳タイプの人たち**

- 学校にも〇〇〇クラブにも、自閉症の脳タイプの人がたくさんいるはず
- 脳タイプの勉強をしてくれたあなたなら「あ、この子も自閉症だな」と気づくかも
- でもその子は自分の脳タイプをまだ知らないかもしれません

Copyright © 2003 PEC All rights reserved. 11

車 **ほかの人の脳タイプに気づいたときは**

- その子が自分の先生から教えてもらうまでは自閉症のことは言わないであげて
- 誤解するかもしれないから
- どうぞ、よろしく願います
- もし、だれかに話したくなったり、話してしまったら、遠慮なく相談してください
- 一番いい方法をいっしょに考えましょう

Copyright © 2003 PEC All rights reserved. 12

図 4-2 告知文例

を利用した子どもたちを対象に小集団での医学心理学教育パッケージの開発に取り組んできた(吉田, 2005)。このパッケージでは、①他の子どもたちと出会い、観察する場を提供する、②安心できる楽しい時間の共有をはかる、③医学心理学情報の再確認や修正・更新を促す、④講義だけでなく実習や宿題を設定することで自分が情報を主体的に活用できるという自信と誇りをもたせる、といったことを目的としている。さらにこの勉強会の卒業生たちを対象としたフ

ォローアップ教室も開催し、同士との再会や情報の更新の場としている。こうした小集団での医学心理学教育は個別の診察(カウンセリング)を前提としており、具体的相談は個別に行う。他の子どもたちに出会うことで「自分ひとりではなかった」という実感は確かなものとなり、安心や共感といったピア・カウンセリング的効果も期待できる。また他の ASD の子どもを知ることによって「同じ診断名でも一人ひとり違う」と気づくこともできる。この「相違の実感」を筆

者は重視している。これは「かけがえのない自分」の認識へと続く道である。また社会的イメージネーション障害のために自分自身の体験を過度に一般化し ASD への誤った思い込みを生じてしまう危険を、「相違の実感」で回避する教育効果も期待できる。

このように ASD に関する情報の共有を通じて「かけがえのない存在であることの実感」や「自分らしくあることの肯定」を支援していく過程のすべてが医学心理学教育（告知）であり、診断名告知はそのひとつの過程にすぎない。

VI. 診断名告知で期待される効果

1. 安堵や罪悪感からの解放

診断名を知ることは「自分だけではなかった」「自分のせいではなかった」と知ることを意味し、事例によっては大きな安堵や罪悪感からの解放がもたらされる。この効果は現在の適応状況が不安定な事例やこれまでの支援による成功体験の乏しい事例（特に成人期初診例）でより大きいように思われる。

2. 相談技術の向上・支援者との協働関係の構築

診断名というキーワードがあることで、苦痛や混乱の原因を推測したり自分の行動を予測して対策を立てる作業への取り組みを子どもに促しやすくなる。キーワードを共有することで、子どもは治療者に相談すべきことがらに気づきやすくなる。相談したことが成功体験につながれば子どもは相談の有効性を体感し、相談への決意や相談技術の向上がもたらされる。こうした作業を通じて、支援者と子どもは一層強固な協働関係を形成することができる。

3. 自己支援技術向上の適切な理由づけ

子どもに ASD について説明することができれば、医学心理学的関与や特別支援教育を受けるのは「誤った存在」だから行動を正されるのではなくマイノリティだから技術を学ぶのだと、子どもに伝えることができる。技術向上の理由づけを正しく認識できれば、自己否定的な

技術向上を回避できる。自己否定的な技術向上とは、技術を行使すればするほど自分が「普通でない」と感じて自己否定感を強めるような技術向上のことで、診断名告知のリスクとして治療者が注意を払うべき重要事項である。また、技術を向上させるべき理由を知ること、必要な支援を活用することは恥ずかしいことではないと認識することが可能となり、支援利用や技術行使を子どもが主体的に選択できるようになる。

4. 自己の存在にかかわるタブーの払拭

診断名には気づいていなくても、おとなが何かを伏せていることに気づいている子どもは多い。自己の存在にかかわるタブーは否定的自己像の形成につながりやすい。秘密の解消は支援者（特に親）にも心理的負担の軽減をもたらす。

5. 混乱の少ない診断名との出会いを設定できる

これは計画的な診断名告知に限定された利点だが、準備した情報を適応判断のもとに支援者から子どもに手渡すことで、子どもが混乱の中で診断名と出会うことや親が子どもに質問されてあわてて誤った情報を提供してしまうといった事態を回避できる。

VII. 診断名告知で危惧される反応

1. 診断名告知後の抑うつや退行

以前はこの反応は「自分に関する重要な事柄を受け止めるために必要なステップ」（吉田，2002）だと筆者は考えていた。しかし現時点では、これは長期間に渡り過剰適応を起こしていた事例や、長くひとりで思い悩んできた事例で生じる反応なのではないかと推測している。

2. 必要な支援を受け入れることの拒否・「普通」になるための努力

こうした反応は、具体的な支援が十分に提供されず成功体験が乏しいままに診断名を知った事例で生じるように思われる。そのような状況下で診断名を知れば、診断名は自己違和的に認

識され「不幸の元凶」「人生の障害物」とみなされることは想像に難くない。

トラブルによって自分の問題に気づかせ、ASDを自己違和的なものと認識させることによって、その排除の努力を引き出そうとする診断名告知は危険である。こうした診断名告知の結果、短期的には著しい適応の改善がみられる場合もあるが、それは「普通」になるための努力であり自己否定的な技術向上である。自己否定につながるような介入は精神医学的支援とはいえない。治療者は診断名告知をおとなの意向に子どもを従わせるための手段として用いてはならない。

3. 将来への不安

現状でのASDへの支援の乏しさや偏見を知り、自分の将来への不安を訴える事例もある。この不安は正当な不安であり、治療者はこれを受診者と共有する。ただし、こうした将来への不安を強く訴える事例は現在の適応状況が不安定で現在の達成感が乏しいことが多いので、治療者は現在のASD支援に見直すべき点がないかも再検討する必要がある。不安障害の並存と診断される状況であればその治療を併用する。

4. 満足・安堵による治療の中断

診断名を知るとは安堵や事例によっては大きな満足をもたらすので、治療者も受診者も診断が確定したことで治療に一区切りがついたと誤解しがちである。しかし診断名を知ったからといってその日から自己支援技術が向上するわけではない。支援を受けて適応が改善した経験を積み重ねていない事例では、相談の必要性の認識も相談の技術も極めて乏しい。診断名告知が継続相談につながらなければ、安堵や満足の後には不安や混乱が再燃する危険性が高い。診断確定・診断名告知のみを主訴に初診する事例では診断名告知が治療の中断を意味するリスクが高い。成人期の単独受診例では、本人の自発的通院以外に治療者が治療関係を維持する手段がないので、特にこの問題が大きな課題として

残る。

診断名告知の副作用として努力の放棄が生じるのではないかという危惧をよく耳にする。しかし診断名告知ののちに努力を放棄するようになった事例を筆者は経験していない。診断名を理由に挙げて必要な努力を放棄する事例があるとすれば、それは診断名を知る以前からあった不安全感とその結果としてのあきらめが表現を変えただけではないかと推測する。つまり「どうせオレなんか」と言っていた（思っていた）子どもが「どうせ自閉症だから」と理由を外在化させただけなのではないか。この仮説が正しければ「努力の放棄」は診断名告知の副作用ではなく、支援による成功体験の不足の表れである。

VIII. 本人への診断名告知と周囲への診断名公表はまったく別の課題である

最近、学級（あるいは学校）で診断名公表をさせたいから本人に診断名告知をしてほしいと教員が親に要請する事例を経験する。周囲への診断名公表と本人への診断名告知はまったく別の課題であり、それぞれが慎重に適応判断されるべき事項である。

心理学者であってASDをもつ成人女性でもあるリアン・ホリデー・ウィリーは知らせるべき相手とその必要の少ない相手がいることを具体的な分類とともに明示している(Willey, 1999)。同じくASDをもつ成人女性ルース・エレン・ジェイナー・ヘーンは話す場合・話さない場合のそれぞれで予測されることを表に書き出し慎重に検討すべきだと解説し、おとしめるための情報を探している人間には診断名は教えてはいけないとも警告している(Hane, 2004)。

診断名公表は一度行えばなかったことにはできない性質の支援なので、判断能力が成人よりも乏しい児童例では支援者に一層の慎重さが求められる。周囲からみてとれる子どもの症状の程度、困難の内容や程度、必要な支援の内容や程度、利用中のサービス、本人の性質(ウィン

グによる社会性障害のタイプ) など本人の状況を十分に評価し環境も評価したうえで、公表すべき相手・内容・時期・方法を慎重に検討すべきである。治療者は診断名公表で手に入る可能性の高い利益だけでなく、危惧される不利益とそれに対する支援策も具体的に提示し、十分な情報のもとで本人の判断を求めるべきである。不特定多数に診断名公表することの危険性としては、たとえば、情報の二次伝播により誰が自分の診断名を知っているのか把握できなくなることへの心理的負担や、ASDであるという個人情報を開示することで詐欺の標的にされる危険性、社会性障害のタイプによってはASDの解説者としての役目を周囲から求められることの苦痛の大きさなどがある。また本人が、診断名公表による自尊心の回復への過剰な期待をもっていることも多い。しかし診断名公表による自尊心の回復はごく一時的なものであって、真の回復は具体的支援による適応向上によってはじめて実現する可能性もあることを治療者は忘れてはならない。

よこはま発達クリニックでは、子ども自身が適切に選択できるまで診断名公表を保留にしておきたいと考えている。このため本人への診断名告知も「大切な情報だから大切さをわかって大切に扱ってくれる人にだけ話す」ことが理解・実行できることを重要な適応判断基準のひとつにおいている。

診断名公表によって個人と社会が得るメリットは確かに大きい。自己開示を選択してくれたおとなたちや子どもたちのおかげで、われわれ支援者は多くの情報や研鑽の機会を得ている。筆者は、診断名公表している本人はもちろんのこと、これを支援している治療者を批判しているのではない。

「言わずにいたことはASDを受け止めていないこと・恥じていることになるのではないか」「卑怯なのではないか」とASDの本人たちが悩んだり、親や本人に診断名公表の圧力がかかるような状況は不適切であることを筆者は確認したいのである。また、教師からの診断名公表

の勧めがあった事例は筆者自身が経験した例でいえば全例が、取り組むべき課題は、診断名公表でなく、学級内でのASD支援の見直しや「あの子だけずるい」といつてきている同級生への支援の見直しだったことも補足したい。

Ⅸ. おわりに

本稿で述べた内容は、図3の課題図にしても診断名告知の効果や副作用にしても、臨床実践にもとづく私見である。科学的検証を経ていない見解を公にするのは、診断名告知に代表される医学心理学教育が検討の俎上にのぼることを期待してのことである。

診断名告知は避けては通れない、そして他の支援では得られない効果を有する、治療的介入である。しかしすべての治療的介入には副作用の可能性があり、診断名告知も例外ではないだろう。多くの情報が共有され、診断名告知に代表される医学心理学教育が治療技法として検討されていくことを切望している。

謝 辞

2004年度突進調査にご協力いただき本稿へのデータ掲載をご快諾いただいた、内山登紀夫教授(福島大学大学院)、泊真児准教授(大妻女子大学)、村松陽子医師(京都市児童福祉センター)、飯塚直美言語聴覚士・宇野洋太医師・峰矢百合子医師(よこはま発達クリニック)、日原信彦医師(横浜市東部地域療育センター)の各先生に心より感謝いたします。

文 献

Hane, R. E. J. (2004): Communicating through advocacy and self-disclosure-four ways to connect. In Shore, S. M. (ed.): *Ask and tell: Self-advocacy and disclosure for people on the autism spectrum*. Kansas, Autism Asperger Publishing Company. (荒木穂積監訳, 森由美子訳 (2007): 自閉症スペクトラム 生き方ガイド 自己権利擁護と「障害表明」のすすめ (pp. 19-56). 第1章 自己権利擁護と「障害表明」を通してコミュニケーションを図る 人とうまく関わるための4つの方法. 京

都, クリエイトかもがわ.)

Wiley, L. H. (1999): *Pretending to be normal: Living with Asperger's syndrome*. London, Jessica Kingsley Publishers Ltd. (ニキ・リンコ訳 (2002): アスペルガー的人生(pp. 185-190). 東京, 東京書籍.)

吉田友子 (2002): 情報提供的アプローチ. 内山登紀夫, 水野薫, 吉田友子(編): 高機能自閉症・アスペルガー症候群入門 (pp. 60-74). 東京, 中央法規.

吉田友子 (2005): あなたがあなたであるために—自分らしく生きるためのアスペルガー症候群ガイド. 東京, 中央法規.

吉田友子 (2007): 子どもへの知らせ—医師から—自閉症スペクトラムの場合. 柘植雅義・井上雅彦(編著): 発達障害の子を育てる家族への支援 (pp. 46-55). 東京, 金子書房.

吉田友子 (2010): 自閉症・アスペルガー症候群「自分のこと」のおしえ方(仮). 東京, 学研教育出版.

Alteration of Plasma Glutamate and Glutamine Levels in Children with High-Functioning Autism

Chie Shimmura¹, Shiro Suda^{2*}, Kenji J. Tsuchiya², Kenji Hashimoto⁴, Koji Ohno³, Hideo Matsuzaki², Keiko Iwata², Kaori Matsumoto², Tomoyasu Wakuda¹, Yosuke Kamenon¹, Katsuaki Suzuki², Masatsugu Tsujii^{2,5}, Kazuhiko Nakamura¹, Nori Takei^{2,6}, Norio Mori^{1,2}

1 Department of Psychiatry and Neurology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan, **2** Research Center for Child Mental Development, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan, **3** Department of Anatomy and Neuroscience, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan, **4** Center of Forensic Mental Health, Chiba University, Chiba, Japan, **5** Faculty of Sociology, Chukyo University, Nagoya, Japan, **6** Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London, United Kingdom

Abstract

Background: It has recently been hypothesized that hyperglutamatergia in the brain is involved in the pathophysiology of autism. However, there is no conclusive evidence of the validity of this hypothesis. As peripheral glutamate/glutamine levels have been reported to be correlated with those of the central nervous system, the authors examined whether the levels of 25 amino acids, including glutamate and glutamine, in the platelet-poor plasma of drug-naïve, male children with high-functioning autism (HFA) would be altered compared with those of normal controls.

Methodology/Principal Findings: Plasma levels of 25 amino acids in male children (N=23) with HFA and normally developed healthy male controls (N=22) were determined using high-performance liquid chromatography. Multiple testing was allowed for in the analyses. Compared with the normal control group, the HFA group had higher levels of plasma glutamate and lower levels of plasma glutamine. No significant group difference was found in the remaining 23 amino acids. The effect size (Cohen's *d*) for glutamate and glutamine was large: 1.13 and 1.36, respectively. Using discriminant analysis with logistic regression, the two values of plasma glutamate and glutamine were shown to well-differentiate the HFA group from the control group; the rate of correct classification was 91%.

Conclusions/Significance: The present study suggests that plasma glutamate and glutamine levels can serve as a diagnostic tool for the early detection of autism, especially normal IQ autism. These findings indicate that glutamatergic abnormalities in the brain may be associated with the pathobiology of autism.

Citation: Shimmura C, Suda S, Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Ohno K, et al. (2011) Alteration of Plasma Glutamate and Glutamine Levels in Children with High-Functioning Autism. PLoS ONE 6(10): e25340. doi:10.1371/journal.pone.0025340

Editor: Maria A. Dell, Biological Research Center of the Hungarian Academy of Sciences, Hungary

Received: March 18, 2011; **Accepted:** September 1, 2011; **Published:** October 5, 2011

Copyright: © 2011 Shimmura et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by Grants-In-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (MEXT), Japan (CS, SS); by the Takeda Science Foundation (SS); and by the Mitsubishi Pharma Research Foundation (SS). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: Kenji Hashimoto is a member of the Editorial Board of PLoS ONE. The authors have declared that no other competing interests exist.

* E-mail: sudash@jichi.ac.jp

Introduction

Autism is a neurodevelopmental disorder that affects 1–2 in 100 children, according to recent data on the broad array of autism spectrum disorders (ASD) [1]. The disorder is characterized by severe and sustained impairment of social interaction, abnormalities in communication, and patterns of repetitive behaviors and restricted interest [2]. Although genetic predisposition and environmental contributors have been implicated in the pathophysiology of autism, the precise mechanisms underlying the pathophysiology of this disorder remain unknown [3] and there are no established methods of prevention or cure. Receiving diagnosis at an early stage of development could contribute to the acquisition of optimized coping strategies for both patients and their families. However, while diagnosis of autism is based solely on behavioral abnormalities, such abnormalities are often overlooked in early life, even among professionals involved in

pediatric healthcare [4]. Therefore, it remains necessary to establish a reliable hallmark that could contribute to an early and more precise autism diagnosis.

Glutamate, the major excitatory neurotransmitter, is highly concentrated throughout the brain and is crucial to neuronal plasticity and the maintenance of cognitive functioning. However, excess glutamate has been shown to be a potent neurotoxin that leads to neuronal cell death [5,6] and is deemed to play a role in the pathophysiology of some neuropsychiatric disorders [7]. Recently, a hyperglutamatergic hypothesis of autism was proposed [8,9] based on evidence of hyperglutamatergia in the brain of individuals with autism. For instance, Fatemi et al. [10] have shown that levels of GAD 65 kDa and GAD 67 kDa proteins, both of which are involved in converting glutamate to GABA, are reduced in the brains of individuals with autism, resulting in increased levels of glutamate in the brain substrate. In addition, a neuroimaging magnetic resonance spectroscopy study by Page et

al. (2006) has demonstrated that individuals with ASD have significantly higher concentrations of glutamate in the amygdala-hippocampal region than do healthy controls [11].

Although glutamate is thought not to readily cross the blood brain barrier [7], the level of glutamate in the blood is positively correlated with the cerebrospinal fluid (CSF) level of glutamate in humans [12,13]. In fact, increased plasma levels of glutamate have been reported in some neuropsychiatric disorders, such as epilepsy [14], Alzheimer's disease [15] and amyotrophic lateral sclerosis [16], in which glutamate excitotoxicity is thought to play a role in the pathophysiology. Thus, the peripheral glutamate level can be postulated to reflect the glutamate level in the brain *per se*. In our previous study, we found that the serum level of glutamate was significantly higher in young adults with autism than in adult controls [17], suggesting that individuals with this condition may have a high concentration of glutamate in the brain. However, the results reported in the literature are contradictory, with some studies showing no association between serum glutamate and autism [18,19]. Such inconsistencies could be due to differences among the samples studied. In fact, there has been considerable variation among the previous studies [17,18,19,20] in terms of age, gender, IQ, and use of psychoactive medication, as well as in the methods of blood sample collection (e.g., serum, platelet-rich plasma, or platelet-poor plasma).

Because autism is a heterogeneous disorder [21], the selection of study samples is likely to affect the results. In order to make our study sample as homogeneous as possible and to render the findings easily interpretable (and comparable), we limited the inclusion of subjects to drug-naïve, male children with high-functioning autism (HFA), and we chose platelet-poor plasma for the blood sample collection. The rationale for these choices was as follows. First, the findings of a sample of adults may merely reflect glutamate levels related to the duration of illness, and may therefore represent secondary changes in response to some compensatory process. Therefore, it is preferable to examine a sample of children with the disorder, since children are less likely to be influenced by the disease duration. Second, it is well documented that 40–62% of individuals with autism have some intellectual impairment [22]. Controlling for the Intelligence Quotient (IQ) or excluding those individuals with autism who have intellectual disabilities could eliminate factors that are related to general intellectual impairments but unrelated to autism. Third, because sex differences in autism have been reported [23,24,25], we chose to examine only male subjects, among whom autism is more prevalent. Fourth, since neurotransmitter systems are extremely sensitive to psychoactive medications, we recruited only drug-naïve individuals with HFA. Finally, some amino acids, such as glutamate and glutamine, are contained in blood platelets [26]; thus, when amino acids are examined in peripheral blood, platelet-poor plasma samples could yield more informative data than serum samples.

We therefore performed a high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of glutamate levels in the platelet-poor plasma of drug-naïve, male children with HFA. Since amino acids exert various influences on one another in the process of amino acid synthesis/degradation, any changes in plasma glutamate levels could be attributed to changes in other amino acids or in related compounds such as urea and taurine. Therefore, we comprehensively analyzed a total of 41 amino acids and amino acid-related compounds (for brevity, hereafter amino acids), including glutamate, in the plasma of male, drug-naïve children with autism. As the levels of 16 amino acids (see Materials and Methods below) were found to be undetectable by HPLC, we ultimately investigated the plasma levels of only 25 amino acids

(see Table 1) in the individuals with autism and healthy controls. We hypothesized that plasma levels of glutamate, but not those of other amino acids, would be elevated in children with autism relative to those of healthy children.

Results

There was no significant difference in age ($t=1.79$, $df=43$, $p=0.081$), IQ ($t=-2.00$, $df=43$, $p=0.052$), BMI (body-mass index; $t=1.06$, $df=43$, $p=0.29$), or plasma creatinine levels ($t=0.99$, $df=43$, $p=0.33$) between the HFA and control groups (Table 2). Although non-significant, the marginal difference in age and IQ could not be overlooked, and was taken into account in subsequent analyses. The plasma levels of 25 amino acids were analyzed using HPLC, and are shown in Table 1. There were no significant intergroup differences in the amino acid plasma levels, with the exception of glutamate and glutamine (Table 1). Only the results for these two amino acids, i.e., glutamate and glutamine, met the criterion for statistical significance. As anticipated, the plasma level of glutamate was significantly higher in the HFA group (mean \pm S.D. = $27.9 \pm 7.4 \mu\text{M}$) than in the control group (mean \pm S.D. = $20.9 \pm 4.5 \mu\text{M}$) ($t=3.77$, $df=43$, $p<0.002$)

Table 1. Plasma Levels of Amino Acids and related compounds in Control Subjects and Individuals with HFA.

Amino acid	Control	HFA	p-value
Alanine	326.1 \pm 61.6	300.3 \pm 55.0	0.145
α -Aminobutyric acid	18.8 \pm 3.8	18.7 \pm 5.4	0.971
Arginine	89.1 \pm 19.0	95.3 \pm 18.5	0.279
Asparagine	40.8 \pm 8.3	43.1 \pm 7.0	0.311
Citrulline	29.2 \pm 6.1	29.1 \pm 4.7	0.994
Cysteine	21.9 \pm 3.7	22.5 \pm 3.6	0.586
Glutamate	20.9 \pm 4.5	27.9 \pm 7.4	<0.002*
Glutamine	513.1 \pm 48.5	445.8 \pm 50.6	<0.0004**
Glycine	220.4 \pm 32.2	202.7 \pm 42.9	0.127
Histidine	73.1 \pm 6.4	76.6 \pm 7.9	0.120
Hydroxyproline	20.5 \pm 2.2	22.5 \pm 3.6	0.097
Isoleucine	53.6 \pm 11.5	62.2 \pm 14.5	0.033
Leucine	99.0 \pm 16.1	105.4 \pm 22.4	0.210
Lysine	155.3 \pm 28.5	164.2 \pm 32.5	0.332
Methionine	29.7 \pm 5.1	25.8 \pm 5.6	0.209
Ornithine	43.9 \pm 11.3	51.9 \pm 10.8	0.021
Phenylalanine	51.7 \pm 6.8	55.1 \pm 8.4	0.146
Proline	153.7 \pm 56.4	131.7 \pm 47.6	0.165
Serine	105.4 \pm 15.6	115.8 \pm 14.7	0.027
Taurine	33.4 \pm 5.5	37.8 \pm 7.9	0.036
Threonine	100.8 \pm 19.7	112.0 \pm 24.3	0.097
Tryptophan	44.8 \pm 5.6	47.3 \pm 6.4	0.167
Tyrosine	60.9 \pm 10.5	58.4 \pm 10.1	0.425
Urea	3976.3 \pm 818.7	3759.9 \pm 773.3	0.367
Valine	200.2 \pm 29.2	217.1 \pm 29.7	0.062

HFA: High-Functioning Autism.
 Values are expressed as the mean \pm SD.
 Two-tailed unpaired t-test with the Bonferroni correction.
 * $p<0.002$.
 ** $p<0.0004$.
 doi:10.1371/journal.pone.0025340.t001

Table 2. Clinical Characteristics of Control Subjects and Individuals with HFA.

	Control (n=22)	HFA (n=23)	p-value
Age (years)	12.2±2.4 (9–17)	13.5±2.5 (8–17)	0.081
Full-scale IQ	108.1±14.6	99.6±13.5	0.052
BMI	17.8±2.1	18.6±3.3	0.29
Creatinine (mg/dl)	0.50±0.13	0.53±0.13	0.33
ADIR			
Domain A score, social		18.3±5.2 (12–26)	
Domain B score, communication		11.6±4.4 (3–21)	
Domain C score, stereotype		5.1±2.8 (1–9)	

BMI: body mass index.

ADIR: Autism Diagnostic Interview-Revised.

HFA: High-Functioning Autism.

Values are expressed as the mean ± SD.

Two-tailed unpaired t-test.

doi:10.1371/journal.pone.0025340.t002

(Fig. 1a); the mean difference was 7.0 μM (95% confidence interval [CI]: 3.3 to 10.7 μM), with a Cohen's *d* of 1.13. In contrast, the plasma level of glutamine in individuals with HFA (mean ± S.D. = 445.8 ± 50.6 μM) was significantly lower than that of normal controls (mean ± S.D. = 513.1 ± 48.5 μM) ($t = -4.55$, $df = 43$, $p < 0.0004$) (Fig. 1b); the mean difference was -67.3 μM (95% CI: -97.2 to -37.5 μM), with an effect size of 1.36.

Since marginal differences in age and IQ were noted between the two groups, ANCOVA was used to adjust for these factors. When the measurement of the glutamate levels was adjusted for age and IQ, the difference remained significant ($p < 0.002$ after adjustment for age; $p < 0.002$ after adjustment for IQ). When the measurement of the glutamine levels was adjusted for age and IQ,

the difference remained significant for IQ ($p < 0.0004$), but became even more conspicuous after adjustment for age ($p < 0.0001$).

Using discriminant analysis with logistic regression that included the four variables of age, IQ, and plasma glutamate and glutamine levels, the correct classification rate was found to be 91%. The sensitivity and specificity were 90% and 91%, respectively. The parameter estimates in this logistic regression model are shown in Table 3.

We then examined the correlations between plasma glutamate/glutamine levels and autism-related symptoms of three separate domains among individuals with HFA. There was no significant correlation between the glutamate/glutamine levels and the three subscores as assessed by the ADI-R.

Discussion

We found that the platelet-poor plasma level of glutamate in children with HFA was significantly higher than that of normally developing children, which supports the hyperglutamatergic hypothesis of autism. In our previous study, we demonstrated an increased level of glutamate in young adults (18–26 years) with autism [17]. That finding, taken together with the results of the current study, suggests the presence of elevated glutamate in the plasma of autistic individuals early in life. Moreover, this elevation appears to be sustained over a long period of time, i.e., into adulthood. Thus, it appears likely that the plasma glutamate level could serve as a long-term stable screening tool for autism.

In addition, we found that the plasma level of glutamine was significantly lower in children with HFA than in the controls. This finding was not anticipated prior to the study, and the difference between the HFA and control groups was highly significant ($p < 0.0004$). Thus, it is very unlikely that this difference between the two groups could be attributed to a chance finding. Of note in this context are the identical results of a previous study by Aldred et al. [20] showing reduced levels of glutamine together with elevated levels of glutamate in the plasma of individuals with

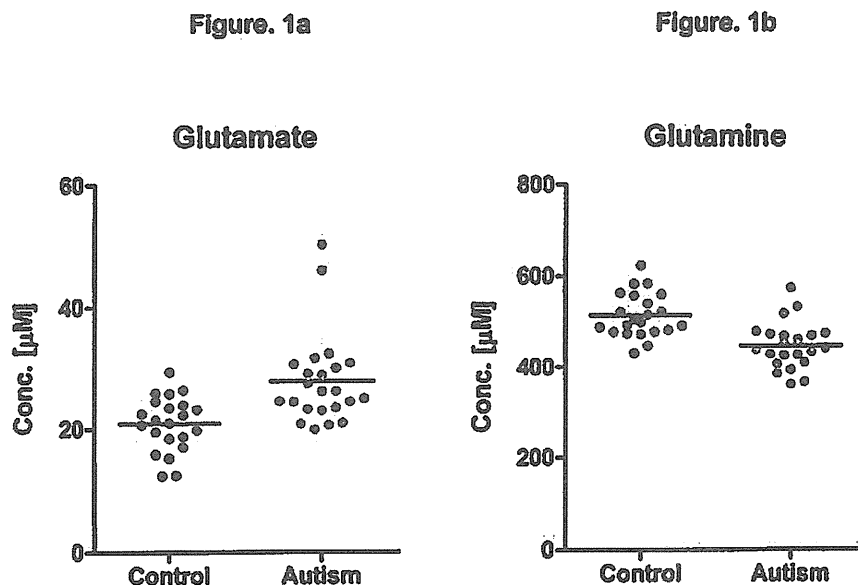


Figure 1. Plasma Levels of Glutamate and Glutamine in Control Subjects and Individuals with HFA. Fig. 1-a: Glutamate Levels; Fig. 1-b: Glutamine Levels. Plasma levels of glutamate and glutamine were determined using HPLC. Control subjects, N = 22; Individuals with HFA, N = 23. Left to right: $t = 3.77$, $df = 43$, $p < 0.002$; $t = -4.55$, $df = 43$, $p < 0.0004$. The plasma glutamate level was significantly higher ($p < 0.002$), and the plasma glutamine level was significantly lower ($p < 0.0004$) in the HFA group than in the control group. When two autistic cases with extreme values were eliminated from the glutamate data, the results changed only negligibly; $p < 0.002$.
doi:10.1371/journal.pone.0025340.g001

Table 3. Parameter Estimates in Discriminant Analysis with Logistic Regression: Coefficients Based on the Logit Model.

Variables	Coefficient	95%CI	p-value
Age (Years)	0.03	-0.25-2.01	0.13
IQ	-0.07	-0.16-0.03	0.19
Glutamate	0.73	0.05-1.41	0.04
Glutamine	-0.09	-0.18--0.004	0.04
Constant	24.52	-3.08-50.12	0.008

Discriminant analysis with logistic regression and four included variables: age, IQ, and plasma glutamate and glutamine levels; correct classification rate, 91%. doi:10.1371/journal.pone.0025340.t003

autism. However, a general interpretation of that study—and more specifically, a direct comparison with the present study—is hampered by methodological differences. In the study by Aldred et al. [20], a smaller number of amino acids ($n = 17$) was examined compared with our study ($n = 25$); a looser criterion for statistical significance of $p < 0.05$ was used (no account was taken of multiple testing); controls were chosen from those who had been admitted to a hospital due to physical problems and, thus, were more similar to autistic subjects in terms of poor health; the age range was wider and adults were included (4–29 years for the autism group); and platelet-rich, instead of platelet-poor, plasma was used, which rendered the present study using platelet-poor plasma advantageous in terms of the serological investigation of autism, as described above.

Due to the heterogeneity of autism [21], we attempted to recruit and analyze a relatively homogeneous group. We therefore restricted our study sample to the following: males, relatively young subjects (to minimize the factors related to the illness duration), only drug-naïve cases, and those individuals with a full-scale IQ of higher than 70 (i.e., HFA). Further, the amount of muscle mass in the body is important in examining glutamine and glutamate levels, because the skeletal muscle accounts for a major portion of glutamine synthesis. Failure to control for variation in the amount of body muscle would lead to unreliable findings. In this study, we assessed the plasma creatinine level, which reflects the quantity of muscle mass, and we also included BMI in our evaluation. We found no significant group differences in these variables, suggesting that variation in the skeletal muscle mass was unlikely to have confounded our results. However, we also performed additional ANCOVA, in which we adjusted for plasma creatinine levels and BMI. In these analyses, the significant glutamate and glutamine findings remained unchanged ($p < 0.002$ for all comparisons).

In this study, substantial differences between children with HFA and healthy controls were represented by the high effect size for glutamate and glutamine measures (above 1.0 for both). Furthermore, using these two plasma measures, we successfully discriminated between the autistic and control groups; the correct classification rate was 91% with a sensitivity of 90% and a specificity of 91%. Therefore, the present results suggest that early assessment of the plasma levels of these two amino acids could be used as a potential screening tool for HFA.

As aforementioned, excess glutamate in extracellular spaces is a potent neurotoxin that leads to neuronal cell death. Perhaps as a result of this, glutamate homeostasis is well maintained by several cell specific elements, including membrane transporters and enzymes that catalyze glutamate metabolism, in both extracellular and intracellular spaces [27]. Glutamate concentrations in plasma

are 50–100 μM , whereas, in the whole brain, glutamate concentrations are 10,000–12,000 μM , but they are only 0.5–2 μM in extracellular fluids, indicating that glutamate concentrations are overwhelmingly higher in intracellular spaces [28]. In this concentration gradient, glutamate transporters (excitatory amino acid transporters; EAATs) are thought to play a key role in the periphery as well as in CNS [29]. In the brain capillary endothelial cells, the EAATs exist exclusively in the abluminal membranes and shift glutamate from the extracellular fluids to the endothelial cells. Thus, the EAATs in the abluminal membranes of the blood brain barrier (BBB) act as an active efflux pump for glutamate to reduce the extracellular concentration of glutamate [30]. Furthermore, the EAATs also exist in neurons and astrocytes, where they help to reduce the extracellular glutamate concentration. Recently, several lines of evidence derived from genetic studies have shown the strong association between EAAT3 (also known as SLC1A1, expressed in the CNS and periphery) and autism, suggesting that the EAATs may, in fact, play a part in the pathophysiology of autism [31,32,33]. Given that EAATs are altered in the brains of subjects with autism, EAATs may be involved in our finding of plasma glutamate abnormality in autism.

In the cell body, glutamate is regulated by enzymes that catalyze its degradation (e.g., glutamine synthetase [GS], an enzyme that converts glutamate to glutamine) and enzymes that catalyze its biosynthesis (e.g., glutaminase 1 [GLS1], an enzyme that synthesizes glutamate from glutamine and is an isoform dominant in the CNS; and glutamate dehydrogenase 1 [GDH1], an enzyme that synthesizes glutamate from α -ketoglutarate and is an isoform dominant in the brain). In the CNS, GS synthesizes glutamine from glutamate following glial uptake of glutamate in the synaptic cleft. Glutamine is transported back to presynaptic terminals and converted to glutamate by GLS [27]. This multicellular enzymatic process, termed the glutamate-glutamine cycle, is critical for maintaining synaptic function and has been shown to be impaired in various CNS disorders, including epilepsy, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, stroke and traumatic brain injury [34]. Since it has been reported that peripheral glutamate/glutamine levels are correlated with those of the CNS [12,13], our findings of altered plasma levels of glutamate/glutamine are compatible with evidence suggesting the relationship between a dysregulation of glutamine/glutamate metabolism and increased levels of gliosis in the brains of individuals with autism. An increase in gliosis, which is characterized by enhanced activation of astrocytes and microglia, has been observed in the brains of individuals with autism [35,36]. Interestingly, Ortinski et al. have reported that activated astrocytes downregulate the expression of glutamine synthetase, whereby glutamate is converted into glutamine, which in turn results in reduced glutamine coupled with elevated glutamate [34]. In addition, glutaminase, another enzyme related to glutamate/glutamine metabolism via its conversion of glutamine into glutamate, has been shown to be upregulated in activated microglia [37]. Thus, it is tempting to assume that the process of gliosis generation may be related to the etiology of autism, as mediated by activated astrocytes and/or activated microglia, which may disturb the regulation of certain types of enzymes and thereby alter the metabolism of glutamate/glutamine. Taken together with previous findings, our results demonstrating glutamate/glutamine abnormalities in the plasma of individuals with autism may be indicative of a gliosis process in the autistic brain.

The present results should be interpreted in the context of the following limitations. Since the sample size was small, replication with a larger sample will be needed to confirm our findings.

However, the effect size in this study was large (e.g., Cohen's $d = 1.13$ for glutamate), hypothesized increases in the plasma levels of glutamate were supported by the data, and multiple testing was taken into account in the analyses. Thus, the conclusions of the present study can be considered robust. However, to establish plasma glutamate and glutamine levels as screening tools for a diagnosis of autism, further studies using independent samples of children are required. In this study, we investigated a relatively homogeneous subpopulation of individuals with HFA—that is, only drug-naïve, male children with a normal IQ. Thus, the present findings cannot be generalized to the whole population of persons with this disorder. Furthermore, although we focused on a relatively young population of individuals (i.e., children) with HFA in this study, it is of note that each individual received diagnosis early in life and underwent the subsequent course of the disorder for several years. Therefore, it is possible that our findings of higher levels of plasma glutamate and lower levels of plasma glutamine may be attributable to the duration of the condition rather than its pathophysiological mechanism. Nevertheless, the present study showing glutamatergic abnormalities in the peripheral blood of children with autism suggests that these children may have a dysfunction of the brain glutamatergic system. These results provide new insights into the pathophysiology of autism, which may be particularly helpful for the development of novel diagnostic strategies.

Materials and Methods

1. Participants

Twenty-three male children and adolescents with autism who were drug-naïve (age = 13.5 ± 2.5 years [mean \pm S.D.]; range = 8–17), and 22 normally developed male controls (age = 12.2 ± 2.4 years; range = 9–17) were recruited for this study (Table 2). The recruitment of persons with autism spectrum disorders was assisted by a nonprofit organization, the Asperger Society of Japan. All participants in both the autism and control groups were Japanese. Enrolled participants with autism were initially assessed by trained child psychiatrists according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) [38]. Further, diagnostic evaluation was based on a structured interview with a parent, using the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) [39]. The Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition (WAIS-III), or the Wechsler Intelligence Scale for Children, third edition (WISC-III), was employed to evaluate intelligence, and all participants, including those with autism, were confirmed to have a full scale IQ score above 70; i.e., the autism group included only individuals with HFA.

Normally developed children (control group) were recruited through advertisements in local newspapers. All control participants underwent a comprehensive assessment of their medical history to exclude those with neurological or other medical disorders. The Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis-I Diagnoses (SCID-I) was also conducted to screen all participants for any past or present mental illness. Neither neuropsychiatric disorders other than autism nor medical conditions (e.g., epilepsy) that could potentially affect glutamatergic metabolism were found to be present in the 23 participants with HFA. None of the control participants recruited was diagnosed with any neuropsychiatric condition.

All participants and parents were given a complete description of the study, and written informed consent was obtained from all of them prior to enrollment in the study. Approval for the present study was acquired from the ethics committee of the Hamamatsu University School of Medicine.

2. Assessment of autistic symptoms

The ADI-R described above was used to provide information on the autism-related symptoms in three separate domains. Domain A quantifies impairment of social interaction (score range: 0–32); domain B evaluates impairment of communication (score range: 0–26); and domain C assesses restricted, repetitive, and stereotyped patterns of behavior and interests (score range: 0–16).

3. Blood collection procedure

Plasma samples of the participants in both the HFA and control groups were all collected between 11:00 and 12:00 a.m. before lunch to minimize potential effects of food intake. Blood was taken into 7-ml blood collection tubes containing EDTA-2Na, and samples were immediately centrifuged at $1000 \times g$ for 15 minutes to obtain platelet-poor plasma. The plasma was decanted, aliquoted to avoid multiple freeze-thaw cycles and stored for up to 4 months at -80°C until analysis.

4. Amino acid measurement

The plasma samples obtained were homogenized in 1.5 volumes of 5% 5-sulfosalicylic acid (final concentration: 2.0%). The homogenates were centrifuged immediately at 12000 rpm 4°C for 10 minutes to remove precipitated protein. The supernatants were collected and used for amino acid measurement. The concentration of amino acids in the plasma samples was measured using an automatic HPLC system (L-8500A; Hitachi High-Technologies Corporation, Tokyo, Japan). Briefly, amino acids, separated by cation-exchange chromatography, were detected spectrophotometrically after postcolumn reaction with ninhydrin reagent. Although we examined 41 amino acids, 16 of them were undetectable in the plasma using HPLC. Consequently, the 25 amino acids examined were as follows: alanine, α -aminobutyric acid, arginine, asparagine, citrulline, cystine, glutamate, glutamine, glycine, histidine, hydroxyproline, isoleucine, leucine, lysine, methionine, ornithine, phenylalanine, proline, serine, taurine, threonine, tryptophan, tyrosine, urea, and valine (see Table 1). The 16 amino acids that were unmeasurable by HPLC in either the autistic or control group were as follows: β -alanine, α -aminoadipic acid, γ -aminobutyric acid, γ -amino β -hydroxybutyric acid, β -amino-iso-butyric acid, anserine, aspartic acid, carnosine, cystathionine, homocystine, hydroxylysine, 1-methylhistidine, 3-methylhistidine, monoethanolamine, phosphoethanolamine, and sarcosine. The plasma creatinine level, which reflects the quantity of muscle mass, was also measured using the creatinase-creatinase-sarcosine oxidase-POD method [40]. This assessment was made because the skeletal muscle accounts for a major portion of glutamine synthesis in the human body; thus, varying amounts of muscle mass in individuals could have a confounding effect, especially when amino acid levels of glutamate and glutamine are evaluated.

5. Statistical analysis

All data are presented as the mean \pm standard deviation (S.D.), unless otherwise indicated. The data were analyzed using the unpaired *t*-test due to the approximate normal distribution of the data. The relationships between amino acid levels and clinical variables among individuals with autism were evaluated by Pearson's correlation coefficients. As we examined each of the 25 amino acids levels separately, a *p*-value of less than 0.002 was considered to be statistically significant, according to the Bonferroni correction [41]. Analysis of covariance (ANCOVA)