

特集2：小児医療の新しい流れ**自閉症の診断・治療最前線**

森 健 治, 藤 井 笑 子, 宮 崎 雅 仁, 香 美 祥 二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野

(平成19年10月9日受付)

(平成19年10月12日受理)

はじめに

自閉症は1943年に Kanner により「情緒的接触の自閉的障害」として報告された¹⁾。当初は母子関係の歪みから生ずる情緒障害と解釈されていた。1960年代後半から従来の心因説は否定され、脳の器質的異常による知覚、認知、運動、言語などの発達障害へと病因の変遷があり、今日に至っている。自閉症の最大の障害は、認知障害である。認知障害とは物事を理解し意味を得るという能力に障害を持っているということである。DSM-IV (精神障害の診断と統計のための手引き第4版, 米国精神医学会)²⁾においては広汎性発達障害のなかに分類されており、一般に自閉症という場合にはこのカテゴリーのなかの自閉性障害, アスペルガー障害, 特定不能の広汎性発達障害が含まれることが多い。本稿では自閉症の病態解明, 治療法の進歩について, 主にわれわれの研究成果に基づき報告する。

疫 学

従来, 自閉症の有病率は1万人に4~5人といわれていたが, 近年の調査では診断基準の変化もあり, その有病率は増加している。最近, 名古屋市西部地域療育センターで13,558人の6~8歳児を対象とした調査が行われた³⁾。この調査での有病率は, 自閉性障害0.6%, アスペルガー障害0.56%, 特定不能の広汎性発達障害0.91%と従来のものと比べ非常に高値であった。圧倒的に男児に多く, 男女比は3~4:1である。

病 因

自閉症の原因には原疾患の明らかなものは10~20%で

あり, 他は原因不明である。前者の基礎疾患には結節性硬化症, 点頭てんかん, 染色体異常, 脳奇形, 代謝異常, 出生前感染症など多岐にわたる。原因不明群の多くは, 一卵性双胎の一致率が60%と高く, 同胞発症も2~3%と高率であることから遺伝性の要因が重視され, 原因遺伝子の研究が盛んになされている。現在, 多因子遺伝疾患であろうと考えられているが, その原因遺伝子はまだ不明である。

診断と臨床症状

自閉性障害はDSM-IVの診断基準(表)にあるように①社会的相互関係の障害, ②コミュニケーションの障害, ③反復性, 儀式的異常行動, 固執性の3つの症状がみられる。①社会的相互関係の障害としては, 相手と目を合わせない, いわゆる eye contact が不良である。また, 相手の感情, 周囲の状況が理解できず, 適切な反応ができない。親近感を相手がいやがる方法で表現するなど, 不適切な反応を示すことも多い。他人と喜びや悲しみを分かち合う, 共感する, あるいは共感を求めることがないなどの感情の共有が困難である。②コミュニケーションの障害では, 言葉の遅れがみられ, 3歳までに発語がないことも多い。1歳代に単語が出た後に消失する, 折れ線型の言語発達をする例もある。会話可能になっても, 意味の理解が乏しく, 会話の流れを読み取る, いわゆる文脈の理解が困難で, 会話が成立しないことも多く, 話す言葉のアクセントや抑揚が奇異で一方向的な会話であることが多い。質問をそのまま返事する反響言語, いわゆる「おうむ返し」や, 気に入った言葉や意味不明のことをくり返し話していることもよくみられる。言葉を象徴として理解することや, 概念を操作することも苦手で, ままごとなどのごっこ遊びもできない。自分の欲求を

表 自閉性障害診断基準 (DSM-IV)

A. 次の項目(1)(2)(3)から合計6項目以上。ただし(1)から2つ以上、(2)(3)からそれぞれ1つ以上

項	目
(1)	社会的相互関係の質的障害
(a)	社会的相互関係を行うための非言語性行動の使用の障害：視線，顔の表情，体の姿勢，ジェスチャー
(b)	発達レベルに相当した仲間関係の発達の障害：友達関係に興味を示さない
(c)	他の人と楽しみ，興味，成就を共有するを求めることの欠如：興味のある対象物を見せたり，持ってきたり，指し示すことをしない。
(d)	社会的，情緒的やりとりの欠如：一人遊び，人を道具的に扱う
(2)	コミュニケーションの質的障害
(a)	話し言葉の発達の遅れ，欠如：ジェスチャー，物まねによる代償がない
(b)	言葉はあるが他人と会話を始めたり続けることの著明な障害
(c)	言語の常同的反復的使用，奇妙な風変わりな言語：単調，変な抑揚
(d)	発達レベルに相当した多彩な模倣またはごっこ遊びの障害
(3)	限定された反復的常同的行動，興味，活動のパターン
(a)	常同的限定された興味のパターンに没頭：気象，野球の統計，俳優のアクション，ある一定の物，形，色など。物事の同一性に固執
(b)	特殊な，無意味な決まり切ったやり方に融通の利かない執着：道順，手順
(c)	常同的反復的運動の癖：手，指を振る，くねらせる体全体の複雑な動き
(d)	物の部分に持続性の執着：ボタン，体の一部，紐，ゴムバンドなど
陽性項目の合計数	
B.	3歳以前にみられる次の項目の異常または欠如(少なくとも1つ)
(1)	社会的相互関係，(2) コミュニケーション言語，
(3)	象徴的想像的遊び
C.	障害がレット症候群や小児期崩壊性障害では説明できない。

指さしなどで適切に表現できず，欲しい物があるとき，他人の手を持ってその物を取らせる「クレーン現象」を示すことがある。コミュニケーションの障害の結果として，集団に馴染めず，他児と一緒に遊べない，対人関係をうまく築けないなどから問題行動となることも多い。

③反復性，儀式的異常行動，固執性としては，日常生活の作業を同じ順番でやらないと気がすまない，気に入った物を常に持ったり触ったり眺めていたりする，気に入った遊びを常に行う，同じことについて繰り返して話す，手の同じ動きを繰り返すなどの常同行動，などがみられる。変化や新しいことが苦手な，予定が変更になったり，初めての場所に行くと落ち着かなくなる。常同行動を止められたり，新しいことに会う，不安が強くなるなどによりパニックとして興奮状態になることがある。

パニックに伴い自傷行為を示すことも多い。

自閉性障害は，この3徴候の少なくともひとつが3歳以前に出現し，それ以降になると3徴候を典型的に示すものである。多くは乳児期に症状は発現していると考えられるが，特異的なものではない。乳児期によくみられる症状には夜泣きがひどい，寝つきが悪い，夜中に起きるなど睡眠・覚醒リズム異常に関連したもの，養育者がいなくても探さない，指さしをしない，身体が柔らかい，模倣をしない，運動の発達のわりに言葉が遅い，表情がかたいなどがみられる。自閉性障害を診断する際の注意点として，上記の3徴候は発達水準や精神年齢の低さから説明できるものであってはならず，発達や知能の水準と引き比べてもなお異質で異常なものである必要がある。診断には発達テスト，知能テスト，PEP-Rなどの心理学的検査による発達・行動評価だけでなく，血液化学，甲状腺機能，脳波，画像検査，染色体，代謝異常検査など医学的な原因疾患の検索を十分に行うことが大切である。高機能自閉症は知能指数が70以上のものをいうことが多い。アスペルガー障害との異同は言葉の遅れがなかったか否かの一点により，アスペルガー障害は単なる高機能自閉症の一つの亜型にすぎないのか，それともある程度独立した疾患単位または症候群として認めうるものなのかは，まだ研究者の間でコンセンサスは得られていない。

自閉症の神経心理

1) ことばの理解の障害

自閉症児はことばの意味をことばを通して理解することは困難である。ことばと行動を密着するとか，聴覚よりも視覚的な刺激を優先するなど，感覚機能をフルに使ってことばの理解を広げていく対応が重要となる。自閉症の人は visual thinker であると言われている。支援の基本は，できるだけ子どもに映像化しやすいことばを用いることである。

2) 視空間認知能力に優れている

右脳の優位状態にあると考えられる。この優れた能力を生かし就労に結びついている人が多い。

3) 因果関係がわかりにくい

関係がわからない自閉症児にとっては，ことが起こってからの指導，対応はほとんど効果はない。関係がわからない子どもたちであるから，ことが起こる前の指導，対応が適切にできるかどうかのポイントとなる。だめな

行動をただだめだと言って、叩いたり、叱っても彼らには何の効果もない。正しい行動とはどういう行動なのかを子どもにどのように知らせていくかを考えなければならない。

4) 相手の表情、感情が読み取れない

自閉症児は人の顔をじっとみることはほとんどなく一瞬しか見ない。相手の表情の変化が見えていない。自分の表情の表出にも障害がある。日常生活で体験する感情にことばを添えるよう、幼児期から努める。そういった体験を繰り返しているうちに、感情を表すことばを理解できるようになる。感情を表現するときは表情や動作を強調することが大切である。あいまいな表情では伝わらない。

5) 相手の心が読めない (心の理論の障害)⁴⁾

自閉症児は共感の障害、すなわち心と行動の統合ができにくいという障害を持っている。相手の行動や考え方や心が読めないために、人とのコミュニケーションがうまくできず社会性に欠ける振る舞いをする人が多いのである。人の心が読めない、人にかかわれないという大変な世界で暮らしている彼らを正しく理解し、彼らが少しでも人の心が読め、人にかかわることの楽しさを肌で感じるような体験を、根気よく続けてほしい。幼児期には、まず子どもが興味のあることを根気よく一緒にしていくと、拒否は少なくなる。興味のあることをしてくれる大人とは愛着関係が成立し、簡単なコミュニケーションができるようになる。

6) 変化への適応が苦手

時間的認知が苦手で見通しが立ちにくいという特性がある。適応能力を向上させるには、本人が理解、納得できるまで根気よく、わかりやすい方法で説明すること。いったん行動パターンができ上がると変更がむずかしいのが自閉症児である。こだわらせないためには、パターン化した生活をよしとするのではなく、変化のある生活が当たり前となる生活に変更していく必要がある。「パターン形成とパターン崩し」が自閉症児の療育のポイントである。

自閉症の脳内機序

自閉症の神経生理学的基盤に関する仮説のうち、有力なものに扁桃体システム障害説とミラー・ニューロン・システム障害説がある。

1) 扁桃体システム障害説

大脳辺縁系の中核をなす扁桃体は、あらゆる外的刺激の価値評価および意味認知に重要であり、それに基づく情動の発現に中心的な役割を果たしている。そして、自閉症で障害されているヒトの視線方向の判断や、表情認知に関する機能も想定されている。扁桃体は自閉症において神経病理学的異常も報告されている⁵⁾。前頭葉眼窩部は扁桃体と相互に豊富な神経連絡をもち、扁桃体からの信号入力が高まるとこれを調節、抑制し、過剰な情動反応が発現しないように働いている。この前頭葉眼窩部が損傷されると、衝動的行動、対人関係障害など社会的な行動障害を呈することが多い。扁桃体および前頭葉眼窩部は社会的認知機能において中心的な役割をはたしていると考えられ、自閉症では両部位の機能障害が推測される。

われわれは、3D-MRIを用い3～5歳の自閉症児で扁桃体の体積測定を行ったところ、対照に比べ左右とも有意に小さかった(図1, 2, 3)。さらに、プロトンMRSによる検討では、扁桃体および前頭葉眼窩部におけるN-acetylaspartate (NAA)の低下が認められた(図4, 5, 6)^{6,7)}。NAAは神経細胞に特異的に存在するアミノ酸であり、NAAの低下は同部の神経細胞の活動性の低下あるいは神経細胞の減少を示唆している。fMRIを用いた脳機能画像研究においては、目をみて心の状態を推測するという「心の理論」課題の遂行時に、自閉症では対照に比べ扁桃体の活性化が乏しいことが示された⁸⁾。

扁桃体システム障害により外的刺激の価値評価が障害され、接近-回避判断がうまくいかない場合、回避傾向

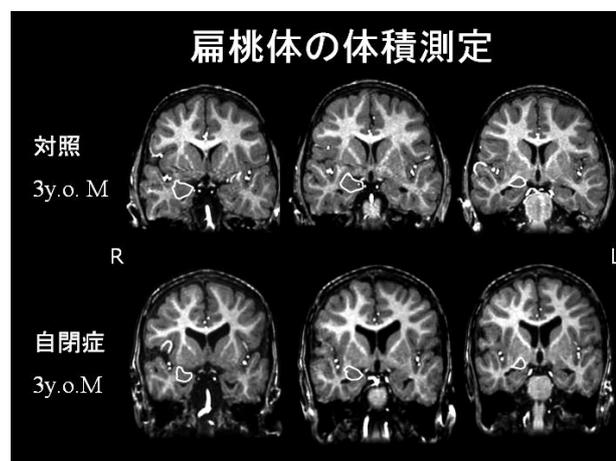


図1. 扁桃体の体積測定
3D-MRIを用い、扁桃体の体積測定を行った。

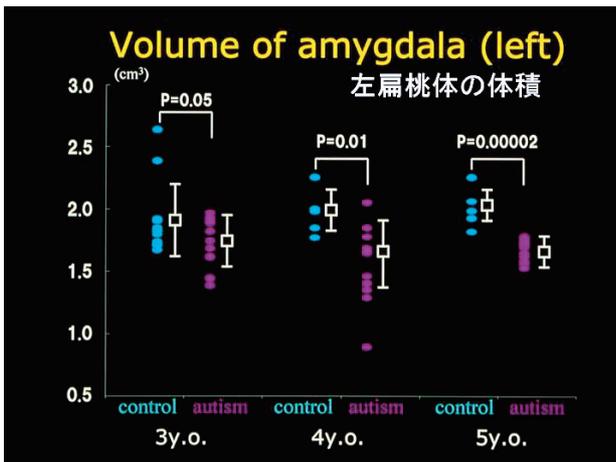


図2. 左扁桃体の体積
各年齢とも自閉症群で対照群に比し有意に減少している。

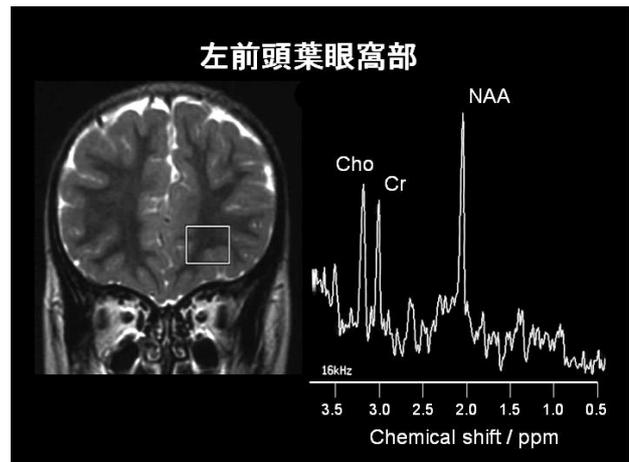


図5. 左前頭葉眼窩部における¹H-MRS
左前頭葉眼窩部に関心領域を置き¹H-MRSを測定した。

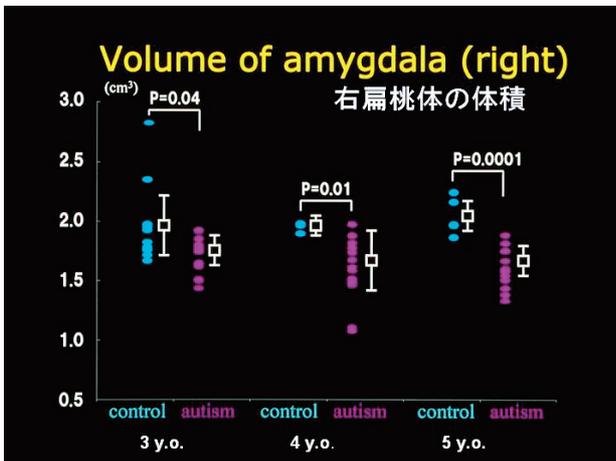


図3. 右扁桃体の体積
各年齢とも自閉症群で対照群に比し有意に減少している。

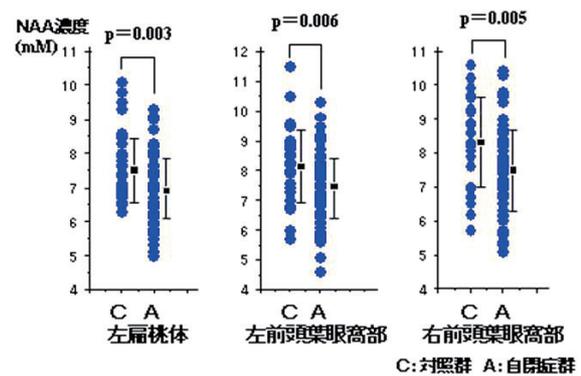


図6. 左扁桃体および左右前頭葉眼窩部におけるNAA濃度
各領域とも自閉症群においてN-acetylaspartate (NAA)濃度の低下を認める。

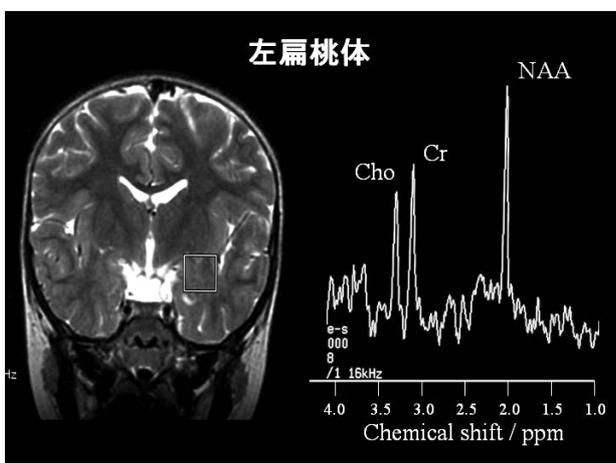


図4. 左扁桃体における¹H-MRS
左扁桃体に関心領域を置き¹H-MRSを測定した。

が優位になると、人への関心の障害の領域としては、「愛着の不全」「心の理論の不全」「人の指示が入りにくい」といったことが起きやすいと考えられる (図7)。また、物への関心の障害の領域としては、回避が優位になると、「恐怖感や不安感が強まる」「興味の幅が狭まる」といったことが起き、そういった問題が「固執」につながると考えられる。人の気持ちが理解しにくければ、当然、恥ずかしさがわからないために、奇声や離席、場違いな行動が起きやすく、そして不安感、恐怖感が強ければ、パニックや自傷、他害、そういった行動が引き起こされやすいと考えられる。また、固執が強ければ、常同行動、儀式行動も起こるようになる。そして、それらの問題行

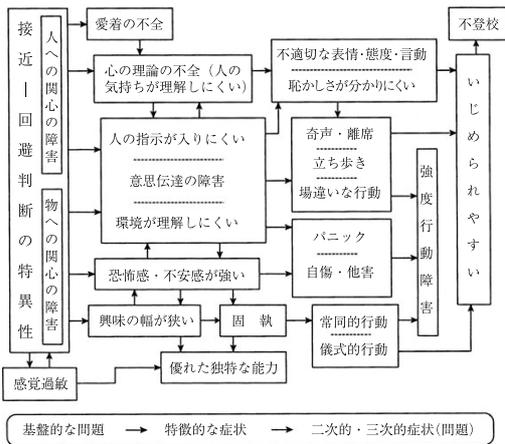


図7. 自閉症のさまざまな症状の形成過程

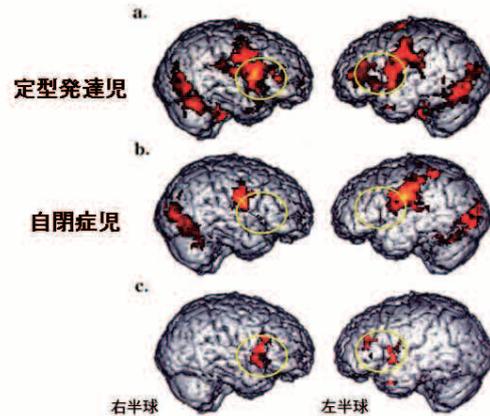


図8. 自閉症ではミラー・ニューロン・システムに障害が起きている。

動のために、本人に対して「いじめ」が頻繁に起これば、本人は不登校になっていく可能性もあると考えられる。これらの症状形成を抑制するためには、低年齢の段階における配慮、支援、介入が大切だと考えられる。特に、2次的、3次的な症状の形成過程の抑制が重要で、その基本は不安感、恐怖感を引き起こさない環境を用意することが最も大切であると思われる。

2) ミラー・ニューロン・システム障害説

他者の行為を見たり真似たりする際に活動する一群のニューロンは、主に下前頭回（ブローカ領域）や上側頭溝周囲に存在している。「心の理論」は他者を見て、共感することにより発達するので、このプロセスにミラー・ニューロン・システムが関与していると考えられている。Daprettoらは、顔のさまざまな感情表出を見て真似するタスクを用い、そのときの脳の賦活部位を検討した⁹⁾。健常児では下前頭回が著明に賦活されるのに対し（図8-a）、自閉症児での賦活は認められない（図8-b）。前者の賦活から後者の賦活を引いてみると、下前頭回における差は明らかである（図8-c）。このことから、自閉症では、ミラー・ニューロン・システムの機能に障害が起きていると考えられる。

治療

自閉症の治療には広義の教育的治療と医学的治療がある。

自閉症では基本的に恐怖感や不安感が強く（回避判断の優位性）、対人指向性が弱く、そのため共感性の発達障害をきたすと考えられる。自閉症児の興味関心への偏

り（こだわり）は対人不安や恐怖に対する防衛と考えられる。積極的に情緒豊かに接し、人との関わり合いの本来の楽しさや面白さを伝える療育が必要。動作模倣の練習、ジェスチャーと動作の意味を結びつけるような治療的介入をし、社会相互交流の練習を続けることによって、ミラー・ニューロン・システムの発達が促され、自閉症の改善に結びつく可能性がある。

1) TEACCH プログラム¹⁰⁾

TEACCH プログラムは包括的治療プログラムであり、子どもの適応能力の向上、両親は共同治療者、個別教育、視覚的にわかりやすく構造化された教育、認知理論と行動理論の組み合わせ、療育の専門家はジェネラリストであるという7つの原則がある。構造化をすることにより自閉症児に何を求められているかを理解しやすくすることに重点をおいている。これにより見通しが立ち、主体性を持って自ら行動しやすい状況を作ることができる。自閉症教育の基本である。構造化には、①物理的環境を単純化し、一定に保つ、②毎日のスケジュールを提示する、③ワークシステムを作る、④視覚的にわかりやすくし般化を促進する、⑤積極的生産的日課を設定する、の5つの要素がある。また、適切な効果を上げ目的を達成するためには、評価が大切であり、改訂版心理教育プロフィール（PEP-R）、青年・成人心理教育プロフィール（AAPEP）が作られ評価に用いられている。特徴は「芽生え反応」であり、この芽生えを伸ばしていくことを重視している。

2) 太田の認知発達療法¹¹⁾

太田ステージの評価に基づき治療方針を決定し（目標

の具体化, 重点と配分の検討), プログラムを作成する。実践を行いその後総合評価し, 再び方針を検討する。これを繰り返す。

3) 行動療法, 応用行動分析療法

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

4) 社会性技能訓練

ビデオ, ロールプレイングなどで社会性技能を教育していく。高度に組織化, 構造化された, 一人ひとりに見合った状況, プログラムを作ることが必要である。特に, グループ訓練は自閉症に社会ルールを理解させることよりも, 社会活動や交流に参加させグループで経験を共有することにより, 社会に対する興味や社会的技能を増していく。

5) 薬物治療

1-ドーパ少量 (0.1~0.5mg/kg) で指示の通りやすさ, 言語理解の向上, 表情の改善, 多動/常同行動/自傷などの改善がみられる。ハロペリドール, ピモジドの少量で攻撃性, 多動, 常同行動の減少, 注意力の向上がみられる。リスペリドンは攻撃的行動, 反復的行動に有効である。メチルフェニデートで多動, 注意力が改善することがあるが (おもに高機能自閉症), 逆に悪化することもあり注意を要する。SSRI では選択的にセロトニン再取り込みを阻害し, シナプスでのセロトニン量を増加させることにより, 不適応行動, 強迫症状, 攻撃行動, 不安, 社会性などの改善がみられる。低機能群よりも高機能群のほうが有効な場合が多い。抗てんかん剤, 特にバルプロ酸, カルバマゼピンも用いられる。両者とも多動, 感情の動揺, 攻撃性のコントロールに有効である。そのほか多動/興奮にクロニジン, 攻撃性/自傷にβ-ブロッカーが効果的なこともある。ビタミンB₆大量により脳内モノアミン代謝の調整がなされ有効であるとの報告もあるが, 否定的な意見が多い。この種のものではテトラヒドロピオブテリンもあるが評価は一定していない。セクレチンが自閉症に著効を示したとのことが米国でセンセーショナルに報告され, 使用されているが, 有効性については当初の報告とは違い一時的またはわずかな有効性であり, 今後さらに検討が待たれる¹²⁾。睡眠障害のある場合には睡眠導入剤, メラトニンを用いることもある。

おわりに

自閉症は脳の器質的異常による発達障害であり, 自閉症児にかかわる際には, その認知障害を正しく理解し, 適切な指導, 対応がとれなければならない。実社会に通用する, 社会的に好ましい行動だけを教え, 身につけさせ, 実社会に通用しない, 社会的に好ましくない行動は, 子どもが小さいときから, 決して身につけさせないという姿勢で, 指導, 対応することが必要である。よいことはよい, よくないことはよくないと, 日頃からきちんとした対応をしておけば, 子どもも正しい行動とはどういうものが認知でき, 適切な行動がとれるようになる。パニックを起こすからまあいいだろうという安易な対応が, 彼らにさらに不適切行動を身につけさせるのである。不適切行動に対しては, 彼らの意図や考えを理解し, より社会に適応できるようにするためにはどういう行動を身につけるべきか, を考えなければならない。また, 彼らの優れている能力 (視空間認知, 長期記憶など) を把握し, それをどれだけ引き出すことができるかが支援の最大のポイントである。

文 献

- 1) Kanner, L.: Autistic disturbances of affective contact. *Nerv. Child.*, 2: 217-250, 1943
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th eds, APA, Washington DC, 1994
- 3) 鷺見 聡, 宮地泰士, 谷合弘子, 石川道子: 名古屋西部における広汎性発達障害の有病率—療育センター受診児数からの推定値—. *小児の精神と神経*, 46: 57-60, 2006
- 4) Baron-Cohen, S., Leslie, A., Frith, U.: Does the autistic child have a theory of mind? *Cognition*, 21: 37-46, 1985
- 5) Kemper, T. L., Bauman, M.: Neuropathology of infantile autism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 57: 645-652, 1998
- 6) 森 健治, 橋本俊顕, 原田雅史, 米田吉宏 他: 自閉症脳の *in vivo* 1H-MRSによる検討—扁桃体・海馬領域および小脳半球について—. *脳と発達*, 33: 329-335, 2001
- 7) Otsuka, H., Harada, M., Mori, K., Hisaoka, S., *et al.*:

- Brain metabolites in the hippocampus-amygdala region and cerebellum in autism: an ¹H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology*, **41** : 517-519, 1999
- 8) Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Bullmore, E. T., Wheelwright, S., *et al.* : The amygdala theory of autism. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **24** : 355-364, 2000
- 9) Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., *et al.* : Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.*, **9** : 28-30, 2006
- 10) Shopler, E. : Behavioral priorities for autism and related developmental disorders. In: *Behavioral Issues in Autism* (Shopler, E. and Mesibov, G. B., eds.), Plenum Press, N. Y., 1994, pp. 55-77
- 11) 太田昌孝, 永井洋子: 自閉症治療の到達点(2) 認知発達治療の実践マニュアル. 自閉症の Stage 別発達課題, 日本文化科学社, 東京, 1996
- 12) Toda, Y., Mori, K., Hashimoto, T., Miyazaki, M., *et al.* : Administration of secretin for autism alter dopamine metabolism in the central nervous system. *Brain Dev.*, **28** : 99-103, 2006

Advances in neurology of autism

Kenji Mori, Emiko Fujii, Masahito Miyazaki, and Shoji Kagami

Department of Pediatrics, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

In this paper we review the pathophysiology of autism.

1) The amygdala theory of autism

The network of neural regions that comprise the social brain includes the amygdala. There is a reduction in volume of amygdala in children with autism. The concentration of N-acetylaspartate is also decreased in amygdala of autistic brain. The amygdala is therefore proposed to be one of several neural regions that are abnormal in autism.

2) Mirror neuron dysfunction in autism

Children with autism underwent fMRI while imitating and observing emotional expressions. They showed no mirror neuron activity in the inferior frontal gyrus (pars opercularis). Notably, activity in this area was inversely related to symptom severity in the social domain, suggesting that a dysfunctional mirror neuron system may underlie the social deficits observed in autism.

Key words : autism, amygdala, mirror neuron system