

綜 説

自閉スペクトラム症と児童精神科医療

篠山 大明

信州大学医学部精神医学教室

Management of Children with Autism Spectrum Disorder : The Role of Child Psychiatry

Daimei SASAYAMA

Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine

Key words : autism spectrum disorders, child psychiatry, developmental disorder, neurodevelopmental disorder

自閉スペクトラム症, 児童精神科, 発達障害, 神経発達症

I はじめに

近年, 医療, 教育, 福祉の各分野で自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder) への注目が高まってきた。自閉スペクトラム症は対人関係・コミュニケーションの障害と限定的・反復的な行動様式で定義される一群の神経発達障害であり, 頻度は100人に1人以上と考えられている¹⁾²⁾。自閉スペクトラム症がある人々をどう支援していくかは世界的な公衆衛生上の課題であり, 日本でも, 不登校や不適応を来す自閉スペクトラム症の子どもも多い。児童思春期の精神的問題を扱う専門医療機関の中には, 受診する子どもの半数以上に自閉スペクトラム症の診断がつくところも珍しくない。自閉スペクトラム症の診断は医療で行われるが, 実際の生活機能を高めるために重要な役割を果たすのは学校や家庭の教育活動であり, 一方で日常生活の援助として社会福祉による対応がしばしば必要となるため, 単一の分野に限定された視点ではなく, 多分野による包括的な支援が求められる。本稿では, 自閉スペクトラム症の概念とその病態理解の変遷を振り返り, 医学的な知見を踏まえた上で, 自閉スペクトラム症支援における児童精神科医療の役割について述べる。

別刷請求先: 篠山 大明 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部精神医学教室
E-mail: sasayama@shinshu-u.ac.jp

II 自閉スペクトラム症の概念

A 定義について

自閉スペクトラム症という言葉自体は広く知られるようになったが, まだその概念の理解が正しく広まっているとは言い難い。現在, 国際的に幅広く用いられている定義はアメリカ精神医学会の『精神障害の診断・統計マニュアル第5版』(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition; DSM-5) に基づくものであり, 表1のような診断基準が設けられている。基本的な特徴は, 基準Aに挙げられている持続する相互的な社会的コミュニケーションの障害や対人的相互反応の障害, および基準Bに挙げられている限定された反復的な行動, 興味, 活動の様式が, 基準CおよびDに記載されているように幼児期早期から認められ, 日々の活動を制限または障害することである。主要な特徴は, 症状の重症度, 発達段階, 年齢によって大きく変化し, また, 治療的介入や支援により障害の徴候が目立たない場合もある。

DSM-5は2013年に出版されたが, それ以前に用いられていたDSM-IIIおよびDSM-IVでは, 自閉スペクトラム症に相当する診断を広汎性発達障害 (pervasive developmental disorder) という概念で表していた。広汎性発達障害は①自閉性障害, ②レット障害, ③小児期崩壊性障害, ④アスペルガー障害, ⑤特定不能の広汎性発達障害 (非定型自閉症を含む) の5つ

表1 DSM-5による自閉スペクトラム症の診断基準

自閉スペクトラム症／自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder)

<p>診断基準</p> <p>A. 複数の状況で社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応における持続的な欠陥があり、現時点または病歴によって、以下により明らかになる（以下の例は一例であり、網羅したものではない）。</p> <p>(1) 相互の対人的・情緒的関係の欠落で、例えば、対人的に異常な近づき方や通常の会話のやりとりのできないことといったものから、興味、情動、または感情を共有することの少なさ、社会的相互反応を開始したり応じたりすることができないことに及ぶ。</p> <p>(2) 対人的相互反応で非言語コミュニケーション行動を用いることの欠陥、例えば、まとまりの悪い言語的・非言語的コミュニケーションから、視線を合わせることに身振りの異常、または身振りの理解やその使用の欠陥、顔の表情や非言語的コミュニケーションの完全な欠陥に及ぶ。</p> <p>(3) 人間関係を発展させ、維持し、それを理解することの欠陥で、例えば、様々な社会的状況に合った行動に調整することの困難さから、想像上の遊びを他人と一緒にしたり友人を作ることの困難さ、または仲間に対する興味の欠如に及ぶ。</p> <p>B. 行動、興味、または活動の限定された反復的な様式で、現在または病歴によって、以下の少なくとも2つにより明らかになる（以下の例は一例であり、網羅したものではない）。</p> <p>(1) 常同的または反復的な身体の運動、物の使用、または会話（例：おもちゃを一行に並べたり物を叩いたりするなどの単調な常同運動、反響言語、独特な言い回し）。</p> <p>(2) 同一性への固執、習慣へのかたくななこだわり、または言語的・非言語的な儀式的行動様式（例：小さな変化に対する極度の苦痛、移行することの困難さ、柔軟性に欠ける思考様式、儀式のようなあいさつの習慣、毎日同じ道順をたどったり、同じ食物を食べたりすることへの要求）。</p> <p>(3) 強度または対象において異常なほど、きわめて限定され執着する興味（例：一般的ではない対象への強い愛着または没頭、過度に限定・固執した興味）。</p> <p>(4) 感覚刺激に対する過敏さまたは鈍感さ、または環境の感覚的側面に対する並外れた興味（例：痛みや体温に無関心のように見える、特定の音、感覚に逆の反応をする、対象を過度に嗅いだり触れたりする、光または動きを見ることに熱中する）。</p> <p>C. 症状は発達早期に存在していなければならない（しかし社会的要求が能力の限界を超えるまで症状は明らかにならないかもしれないし、その後の生活で学んだ対応の仕方によって隠されている場合もある）。</p> <p>D. その症状は、社会的、職業的、または他の重要な領域における現在の機能に臨床的に意味のある障害を引き起こしている。</p> <p>E. これらの障害は、知的能力障害（知的発達症）または全般的発達遅延ではうまく説明できない。知的能力障害と自閉スペクトラム症はしばしば同時に起こり、自閉スペクトラム症と知的能力障害の併存の診断を下すためには、社会的コミュニケーションが全般的な発達の水準から期待されるものより下回っていなければならない。</p>

の診断カテゴリーに分類されている。このうち、レット障害は遺伝的背景が明らかになったことにより、他の4つの診断カテゴリーとは異なる疾患概念として扱われるようになったため、DSM-5の自閉スペクトラム症には含まれていない。他の4つの診断カテゴリーに関しては、カテゴリー間の境界が曖昧であり、また、診断カテゴリーを区別する意義も明確でないため、DSM-5では連続的な概念である自閉スペクトラム症にまとめられた。

日本では、自閉スペクトラム症に関連する用語として「発達障害」が使われることが多い。現在、日本で一般的に用いられている発達障害の定義は、平成16年

に施行された発達障害者支援法によって定められたものであり、教育や福祉の領域ではもちろん、医療の現場でもこの定義に基づいて「発達障害」という言葉が広く使われている。発達障害者支援法では、発達障害を「自閉症、アスペルガー症候群その他の広汎性発達障害、学習障害、注意欠陥多動性障害その他これに類する脳機能の障害であって、その症状が通常低年齢において発現するもの」と定義しており、自閉スペクトラム症も含む幅広い概念として定められている。医学的には神経発達症群に相当する概念であるが、神経発達症群は自閉スペクトラム症（広汎性発達障害）、注意欠如・多動症（注意欠陥多動性障害）、限局性学習

症（学習障害）等に加えて知的能力障害（知的障害）も含む概念であるのに対し、日本で用いられる狭義の発達障害は、知的障害以外の神経発達症群を表す言葉として通常用いられている。これは、すでに存在していた知的障害者福祉法の対象ではなかった障害を対象とするために発達障害支援法が作られたという経緯があるからである。一方で、日本でも日本発達障害福祉連盟が編集する発達障害白書では、発達障害は、知的障害や運動障害を含む包括的な障害概念として理解されている（広義の発達障害）。

B 概念と病態理解の変遷

自閉スペクトラム症の概念は時代とともに大きな変遷をとげてきた。本項では、病態理解の変化とともに自閉症から自閉スペクトラム症に診断名が変化してきた歴史を振り返りながら、自閉スペクトラム症の概念と病態理解の変遷について解説する。

自閉症の語源となっている「autism」という言葉はもともと統合失調症（schizophrenia）の症状を記述するためにスイスの精神科医 Eugen Bleuler が用いた造語であった³⁾。日本語では「自閉」と訳されたため、「自閉症」は「自ら閉ざす」というイメージをもたれやすく「引きこもり」と混同される等の誤解が生じることが多いが、もともと「autism」には「閉」という意味はない。「autism」は、ギリシャ語の「autos-（自己）」と「-ismos（状態）」に由来しており、統合失調症患者が現実から離れて自分の内的世界にこもる状態を記述するために用いられた。

自閉症の最初の報告は、米国の精神科医 Leo Kanner によって1943年に行われた⁴⁾。Kanner は、言語的コミュニケーションおよび対人的相互反応の障害、優れた記憶力、常同行動、反響言語などの特有な症状を呈する児童11名の報告をし、「early infantile autism（早期乳幼児自閉症）」と名付けた。同時期、オーストリアの小児科医であった Hans Asperger も、共感能力の欠如、一方的な会話、特定の興味への没頭、ぎこちない動作などが見られた4例の男児の症例を報告し⁵⁾、「die Autistischen Psychopathen im Kindesalter（児童期の自閉的精神病質）」と名付けた。このように、Asperger と Kanner が、同時期に同様の概念を提唱し、それぞれ「autism（自閉）」という言葉を用いて症例を記述した。

Kanner は、自閉症と統合失調症の間に共通点があることは認める一方で、自閉症を統合失調症の児童期発症型と見なすことには慎重であった。しかし、

1960年代頃までは自閉症は児童期統合失調症に含まれる概念として認識されることが多く、1952年に出版された DSM-I においては、“schizophrenic reaction, childhood type”，1968年出版の DSM-II においては“schizophrenia, childhood type”の項目に記述された。ただし、児童期統合失調症については、幼少期発症とそれ以降に発症する群が明瞭に分かれるという報告もされており⁶⁾⁷⁾、幼少期発症の群が統合失調症とは異なる病態であることが当時から示唆されていた。さらに、追跡調査によっても自閉症と統合失調症とが明確に区別できることが示された⁸⁾。また、1950年代から1960年代にかけては、自閉症は情緒障害であるという誤った概念も普及した⁹⁾。自閉症は情緒障害とほぼ同義的に解釈され、両親の人格や育児態度の欠陥によって子どもの自閉的な行動が生じたと誤解された。そのため、自閉症児の母親に非難が向けられ、彼女たちの冷たい態度によって子どもの心が閉ざされたという中傷が飛び交った。

1960年代後半になると、自閉症は言語と認知の障害であり、情緒的な異常ではないことが徐々に明らかにされ¹⁰⁾、1977年の Nature 誌に発表された双生児研究によって自閉症は遺伝的素因が強いことが示された¹¹⁾。さらに、てんかんの合併、頭のサイズの異常¹²⁾などの研究報告からも、自閉症が神経学的疾患であることが示唆された。エビデンスの蓄積に伴い、研究者の間では、自閉症が生物学的な脳の発達の差異によって生じているという理解が定着した。

1980年に発表された DSM-III では統合失調症とは異なる疾患概念として、生物学的な要因に基づく発達の異常を想定した「広汎性発達障害」という診断分類が導入され、自閉症もこのカテゴリーに含まれた。DSM-IV（1994）および国際疾病分類（International Classification of Diseases）の第10版（ICD-10；1992）においても、「広汎性発達障害」の用語は継承された。「広汎性発達障害」は自閉症の周辺群も含めた概念であるが、この頃から、典型的な自閉症以外にその周辺群があることが注目されるようになった。そのきっかけとなったのは Wing らによるイギリスにおける大規模調査であり、Kanner が報告した自閉症児のような典型的な症状はないが対人関係の異常はみられる児童たちが多く存在していることが指摘された¹³⁾。Wing は Kanner が報告した自閉症と Asperger が報告した「児童期の自閉的精神病質」は連続的な概念であると考え、Asperger が報告したような症例を「アスペル

ガー症候群」と名付けた¹⁴⁾。さらに、多様で連続的な周辺群の状態も含めた概念として「自閉症スペクトラム (autism spectrum: AS)」を提唱した。

スペクトラム概念が普及するにつれて、医学分野の研究においても、興味の対象が自閉症の中核群から周辺群に広まってきた。2000年代に入ってから、多くの専門家が「広汎性発達障害」よりもむしろ「自閉症スペクトラム障害」を好んで用いるようになった。2000年から DSM-5が出版される前の2012年までに発表された論文について PubMed を用いて検索すると、“pervasive developmental disorder” または “pervasive developmental disorders” をキーワードした際のヒット数が1,220であるのに対し、“autism spectrum disorder” または “autism spectrum disorders” をキーワードとした際のヒット数は5,073であることから、自閉症スペクトラム障害の用語が主流になってきたことがわかる。また、教育・福祉の分野においても、自閉症概念の変遷は大きな影響を与えていた。DSM-IV や ICD-10による広汎性発達障害の操作的な診断基準によって診断カテゴリーが細分化されていた一方で、実際の社会では包括的なスペクトラム概念に基づいて支援体制の整備が進められてきた。このような流れを反映して、2013年に出版された DSM の第5版 (DSM-5) では「自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder)」という診断名が採用されることになった。

C 自閉スペクトラム症の医学的理解

自閉スペクトラム症の社会的な注目に伴い、医学的研究の数も増加しており、病因や病態についてさまざまな角度からの検討が行われている。胎生期のバルブロ酸暴露、父親の高年齢、母親の妊娠中の感染など、いくつかの因子が自閉スペクトラム症のリスクを増すことは明らかになっている。しかし、病因は不明な点が多く、未だに診断に有用な生物学的マーカーや確立した薬物療法はみつかっていない。本項では、今日までの生物学的研究、疫学的研究、臨床研究から得られる知見について概説する。

1 遺伝的要因

遺伝的要因が自閉スペクトラム症の発症に大きな影響を与えていることは明らかであり、双生児研究のメタ解析によると遺伝寄与率は64-91%とされている¹⁵⁾。しかし、大部分の自閉スペクトラム症の症例では複数の遺伝的要因が関与していると考えられ、さらに環境的要因との相互作用の影響も強いいため、原因となる遺

伝子が特定できるのは自閉スペクトラム症の10-20%に過ぎないと考えられている¹⁶⁾。数多くの遺伝子が自閉スペクトラム症の候補遺伝子としてあげられており¹⁷⁾、自閉スペクトラム症が単一疾患ではなく、さまざまな病態で類似症状が出現している症候群であることが示唆される。

感受性遺伝子が次々と発見されることによって、自閉スペクトラム症の病態の複雑さが浮き彫りになってくるが、一方で、遺伝的要因の多様性は必ずしも病態の多様性に結びつくわけではない。多数の候補遺伝子によって自閉スペクトラム症に共通した病態が明らかになる場合もある。例えば、自閉スペクトラム症と関連すると報告されている遺伝子変異の中に、神経細胞接着分子をコードする Cadherin-9および Cadherin-10の遺伝子の間に位置する遺伝子変異、同じく細胞接着分子をコードする *CNTNAP2* の変異、神経細胞接着分子をコードするコピー数多型 (copy number variation: CNV) の異常が含まれていることから、これらの候補遺伝子に共通する機能である神経結合の異常が自閉スペクトラム症の原因の一つであることが示唆されている。

近年、自閉症と他の精神障害で共通した遺伝子変異が認められることが報告されている¹⁸⁾。とりわけ、統合失調症と共通する遺伝子異常が多く報告されており¹⁹⁾⁻²³⁾、神経系の脆弱性に共通して関与する病態の存在が示唆される。かつては統合失調症に含まれるものとして認識されていた自閉症に、統合失調症と共通する病態が存在することを示唆する興味深い知見である。

2 脳の解剖学的・機能的異常

自閉症児の脳の成長が1歳ごろから急速に早まり、90%の自閉症児で2-4歳時の頭囲が一般平均より大きくなることが知られていることから²⁴⁾、何らかの脳の構造的な異常があることは明らかである。多数の脳画像研究の結果からも、とくに幼少期の脳の発達に異常があることが明らかにされているが、これまでの画像研究の大部分は、幅広い年齢や臨床症状を呈する被験者を対象とした小規模な研究であるためか、研究間で一貫性を欠く結果が得られている²⁵⁾。対象者を増やし性別や年齢を統制することで今後新たな知見を得ることが期待される。近年は拡散テンソル画像や機能的MRIを用いた研究の成果も報告されており²⁶⁾⁻²⁹⁾、また、脳構造・機能指標を中間表現型として用いる画像遺伝学の分野の研究も行われるようになった³⁰⁾。中

間表現型という生物学的マーカーの確立による客観的な補助診断法の開発も期待される。

Schultz³¹⁾は、表情認知や社会的スキルの獲得に必要な扁桃体と紡錘状回のネットワークシステムの障害が自閉症の原因となり得ると述べているが、成人の自閉症の死後脳では、扁桃体³²⁾、紡錘状回³³⁾など、社会機能に関連する「社会脳」³⁴⁾と呼ばれるネットワークに含まれるニューロン数が健常者より少ないことが報告されている。また、自閉症と定型発達の子どもの死後脳を用いてRNA in situ hybridizationにて遺伝子発現を調べた Stoner らによる最近の研究では、自閉症児の脳新皮質にパッチ状に現れる脳組織構成異常を認めている³⁵⁾。自閉症では出生前の発達ステージにおいて層形成と層特異的神経細胞分化の異常があることを示唆する所見である。

3 免疫学的異常

免疫関連物質は脳の発達に重要な役割を果たすことが知られている³⁶⁾。自閉スペクトラム症の発症にも免疫変容が影響する可能性が注目されている³⁷⁾。Warren ら³⁸⁾³⁹⁾が、一部の自閉症において数々の免疫学的異常が認められることを1986年に報告し、以後自閉スペクトラム症の免疫機能異常を示す研究は急激に増加している⁴⁰⁾。自閉スペクトラム症のサイトカインの異常については多数の報告があり⁴¹⁾、死後脳研究では自閉症の脳内にアストロサイトやミクログリアの活性化が確認されている⁴²⁾。

4 環境要因

自閉症発症のリスクを増加させる外的要因としては、子宮内風疹感染⁴³⁾、妊娠中の母親のサリドマイド⁴⁴⁾やバルプロ酸⁴⁵⁾の使用などが知られている。その他、さまざまな環境毒物への暴露と自閉スペクトラム症の発症との関連を示唆する報告があり、環境要因の作用は、酸化ストレス、神経炎症、ミトコンドリア機能不全などを通じて自閉スペクトラム症の発症につながる可能性があると考えられている⁴⁶⁾。

一方で、かつて話題となったワクチンと自閉スペクトラム症との関連については、否定的な見解が主流である。1998年、MMRワクチン接種が原因と考えられる自閉症児12症例を Wakefield が Lancet で報告したが、この論文は後にデータ捏造を理由に2010年に取り下げとなっている⁴⁷⁾。その後の疫学的研究では、MMR ワクチン接種と自閉症の増加の因果関係を示唆する知見は得られていない⁴⁸⁾⁻⁵⁰⁾。日本では、1993年までMMR ワクチンが用いられていたが、本田らが

MMR 中止前後の自閉スペクトラム症の発生率を調べており、MMR ワクチンとの因果関係について否定的な結果を報告している⁵¹⁾。

ワクチンに関連するもう1つの仮説は、一部のワクチンが防腐剤として含むチメロサルという水銀化合物が自閉症の発生率の増加に関与しているとする説である⁵²⁾。水銀が自閉症の原因であることを支持するエビデンスは乏しく、疫学的研究でもチメロサル原因説を支持する結果は得られていない⁵³⁾。チメロサル説を支持する人たちの間では、水銀を体内から除去するキレート療法に注目が集まり、2006年に米国でキレート療法の臨床試験が計画されたが、副作用のリスクが大きく効果が期待できないため、試験の実施は認められなかった⁵⁴⁾。チメロサルが自閉症の原因であることを積極的に肯定するには根拠が乏しいというのが現在の一般的な見解である。

5 自閉スペクトラム症の増加

自閉スペクトラム症の急激な増加が国内外で報告されていることに議論の余地はない。1960年代から1970年代にかけて行われた、カナリー型の早期幼児自閉症についての調査では、有病率は0.05%前後と報告された⁵⁵⁾。1979年に Wing と Gould によって、自閉スペクトラム症の概念を取り入れた疫学的調査が行われ、カナリー型の自閉症の有病率が0.05%、「受動型」や「積極・奇妙型」まで含めた有病率は0.2%と報告された⁵⁶⁾。それに対し、2005年には、自閉症の発生率は0.15-0.20%、広汎性発達障害全体の発生率は0.3-0.6%と述べられた⁵⁷⁾。さらに、アメリカ疾病管理予防センターが2000年以降実施している米国の8歳児の自閉スペクトラム症の大規模な有病率調査でも、年々増加し続ける有病率が報告されている (図1)¹⁾。

自閉スペクトラム症の頻度の増加が報告されている原因として、診断概念の拡大および発見する感度の向上が関与していることは明らかである⁵⁸⁾。これだけですべての増加を説明できるとは限らないが、現存のデータで真の増減について確定的な結論を得ることは難しい。自閉スペクトラム症の発生率の増加に寄与する要因については様々な説が飛び交っているが、著しい発生率の増加を前提として立てられた仮説については慎重な解釈が必要である。自閉スペクトラム症の頻度の変化は、危険因子や病因を解明していく上で極めて有用な情報であるため、真の増加の有無を明らかにするための厳密な調査が各地で実施されていくことが望まれる。

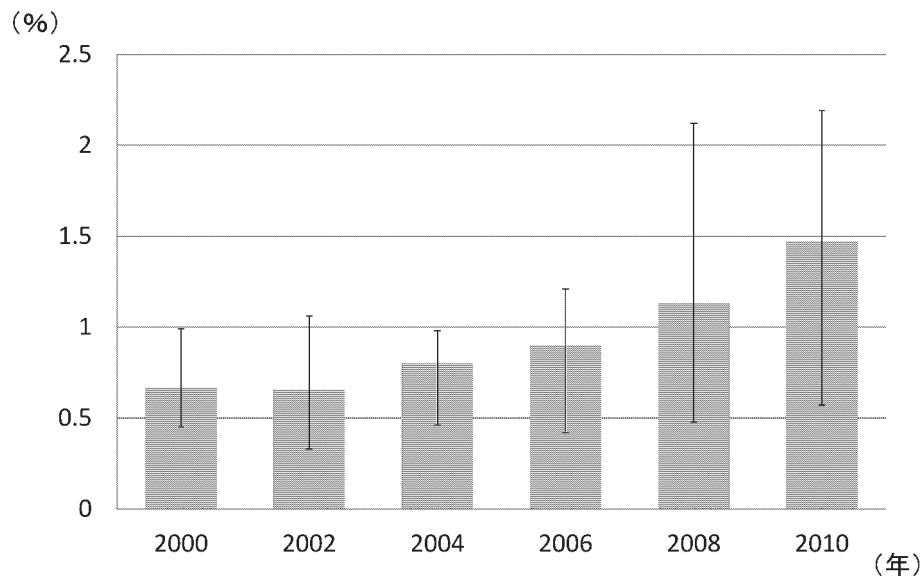


図1 自閉スペクトラム症の有病率の増加 (文献1より)

アメリカ疾病管理予防センターが2000年以降実施している、米国の複数の地域を対象とした8歳児の自閉スペクトラム症の大規模な有病率調査より、調査対象地域全体の有病率は年々増加していることがわかる。エラーバーは調査対象となった各地域の有病率の範囲を示す。

6 治療法

自閉スペクトラム症の病態は多様で複雑であり、医学的原因は明らかではなく、根本的な医学的治療も存在しない。実際に行われている治療・支援は教育的アプローチや心理社会的アプローチが主体であり、医学的治療は、合併する症状に対する対症療法としての薬物療法が主である。非定型抗精神病薬は、自閉スペクトラム症の易刺激性、興奮、多動に対して一定の効果が得られるため^{59)~61)}、しばしば用いられる。また、自閉スペクトラム症には注意欠如・多動症、うつ病、強迫性障害などの精神障害が併存することが多いため、併存症に対する薬物療法も行われる。最近のトピックとしては、自閉スペクトラム症の中核症状である対人関係の障害をターゲットにしたオキシトシン治療が注目を集めている。3-8歳の児童に対する二重盲検無作為化比較試験においては社会反応性の改善が報告されている⁶²⁾。決して根本的な治療法ではなく、副作用の問題や長期的な効果がまだ十分には検証されていないなどの課題も残っているが、中核症状を軽減する治療として今後の開発が期待される。

III 児童精神科医療の役割

自閉スペクトラム症がある子どもへの治療と支援において大きな役割を担うのは教育的アプローチであり、それは主に家庭や学校教育の中で取り組まれる。医療

の役割は、的確な診断、直接的な医学的治療を行うことに加え、医学の立場から支援の主体となる家庭、学校、各支援者と事例を共有して間接的な支援を行うことである。

A 診断

すでに述べたように、自閉スペクトラム症と診断されている人は増えている。これが真の増加であるかどうかについては、医学の見地からは明らかではないが、医療の見地からは診断されて支援を必要とする人が増えているのは事実である。診断の見落としも、過剰診断も、支援を受けるべき人への支援が行き届かなくなる原因となる。的確な診断をして治療および支援の方向付けをすることが求められる。

スペクトラム概念が取り入れられた診断基準において、どの程度を診断閾値とするかの判断は難しい。自閉スペクトラム症の特性は定型発達者にもある程度みられるものであり、診断がつく人とつかない人の差は程度の違いであるに過ぎず、診断閾値自体が概念の変遷に伴い変化している。近年の研究では Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) または Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) を用いて明確なカットオフポイントを定めて診断を下すことによって診断閾値が均一になるようにしているものが多い。しかし、診療において、生物学的に均一な閾値にするかどうかにかかわらず、重要なのは、特性が原

因で日常生活に大きな問題が生じて支援を必要としている人を診断することで適切な治療、支援につなげることである。生物医学的には曖昧とも言える DSM-5 の基準 D (表 1) は診療する上では重要な点であり、自閉スペクトラム症の特徴によって日常生活に支障を来すレベルを医療における診断閾値と考えるべきであろう。さらには、診断された人だけではなく、特性は目立つが診断閾値下で診断がつかなかった人も、診療で取り扱う必要がある場合が多い。症状は固定したものではなく、潜在化していたものが顕在化することもあり、心の健康を維持するためには特性を理解した上での支援が必要となりやすいからである。

診断には説明が伴う。自閉スペクトラム症の概念や医学的な知見についても、本人および保護者に理解してもらうべきことは説明する必要がある。とくに説明を要することは、自閉スペクトラム症の特性が生来の特性であることである。かつては親の育て方のせいになされた時代もあったが、親のせいでも誰のせいでもなく、もともと持っていたものであることを伝える。生来の特性であり、現代の医学ではそれを治すことは無理であるため、その特性を減らすことが治療の目的ではないことを理解してもらわなければならない。児童の場合はまずは親に診断を伝えることが多いが、親に伝える場合でも、本人に伝える場合でも、本人または保護者がその特性を受け入れることができるように、自己否定的にならないように、「普通」になることに固執しないように、医師が配慮しながら診断を伝える。診断することによって、本人も周囲の支援者も特性を理解して最も適した支援が与えられるようになることが求められており、そのための診断であることを理解しておくことが重要である。

B 直接的な医学的治療

薬物療法としては、自閉スペクトラム症に伴う易刺激性、興奮、多動に対して非定型抗精神病薬を用いることがある。併存する注意欠如・多動症、うつ病、強

迫性障害等に対しての薬物療法を行うこともある。また、本人および家族のカウンセリング、認知行動療法なども必要に応じて行う。その他、さまざまな行動療法的アプローチが開発されており、有用性が報告されているものも多いが、重要なのは、医療者が問題を見極めて、その問題の解決のために治療を行うことである。治療は問題を解決するための手段であり、医療者が特定の手法にこだわって治療の目的を見失わないように注意したい。

C 間接的な支援

実際の支援に直接かかわるのはほとんど家族や学校教師であるが、医師は医学的治療を行うだけではなく要所でリーダー的役割を担い診断や方針立案を行う必要がある。特に学齢期の自閉スペクトラム症の子どもに対する支援は学校が主体であるため、医療が持っている情報と知識を学校現場に伝えて活用してもらえようようにすることが医療の担う重要な役割である。日頃から総論的な知識を医療側から教育側に伝達する機会を作ると同時に、医療者側も学校教育について理解して支援方法について議論できるようにしておきたい。

IV おわりに

とくに子どもの支援では、精神的に健康な発達を遂げること、成人したときにその人らしい形で社会に参加できるようになること等、将来を見据えた目標を支援者が掲げることが求められる。現場で直接支援に携わる支援者はその時の状況を改善させることで手一杯になりがちであるが、支援者が長期的視点を持って、子どもが健全な発達を遂げて社会参加できることを目指した支援が行われるように各支援者に働きかけていくことも医療者の間接的な支援としての役割である。自閉スペクトラム症の支援において医療は脇役でありながらも重要な役割を担っていることを自覚して、他の支援者との連携を強めて適切な支援につなげていくことが重要である。

文 献

- 1) Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators: Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. MMWR Surveill Summ 63: 1-21, 2014
- 2) Stankovic M, Lakic A, Ilic N: Autism and autistic spectrum disorders in the context of new DSM-V classification, and clinical and epidemiological data. Srp Arh Celok Lek 140: 236-243, 2012
- 3) Bleuler E: Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg G, (ed), Handbuch der Psychiatrie, Leipzig: Deuticke 1911

- 4) Kanner L : Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2 : 217-250, 1943
- 5) Asperger H : Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter [Autistic psychopaths in childhood]. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 117 : 76-136, 1944
- 6) Kolvin I : Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry* 118 : 381-384, 1971
- 7) Makita K : The age of onset of childhood schizophrenia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 20 : 111-121, 1966
- 8) Rutter M, Lockyer L : A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis. I. Description of sample. *Br J Psychiatry* 113 : 1169-1182, 1967
- 9) Bettelheim B : *The Empty Fortress : Infantile Autism and the Birth of the Self*. The Free Press, New York, 1967
- 10) Rutter M : Concepts of autism : a review of research. *J Child Psychol Psychiatry* 9 : 1-25, 1968
- 11) Folstein S, Rutter M : Infantile autism : a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18 : 297-321, 1977
- 12) Walker HA : Incidence of minor physical anomaly in autism. *J Autism Child Schizophr* 7 : 165-176, 1977
- 13) Wing L, Yeates SR, Brierley LM, Gould J : The prevalence of early childhood autism : comparison of administrative and epidemiological studies. *Psychol Med* 6 : 89-100, 1976
- 14) Wing L : Asperger's syndrome : a clinical account. *Psychol Med* 11 : 115-129, 1981
- 15) Tick B, Bolton P, Happe F, Rutter M, Rijdsdijk F : Heritability of autism spectrum disorders : a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry* 57 : 585-595, 2016
- 16) Abrahams BS, Geschwind DH : Advances in autism genetics : on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 9 : 341-355, 2008
- 17) Swanwick C, Larsen E, Banerjee-Basu S : Genetic Heterogeneity of Autism Spectrum Disorders. In : Deutsch S (ed), *Autism Spectrum Disorders : The Role of Genetics in Diagnosis and Treatment* : InTech, pp 65-82, 2011
- 18) Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium : Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders : a genome-wide analysis. *Lancet* 381 : 1371-1379, 2013
- 19) Merikangas AK, Corvin AP, Gallagher L : Copy-number variants in neurodevelopmental disorders : promises and challenges. *Trends Genet* 25 : 536-544, 2009
- 20) Girirajan S, Eichler EE : Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Genet* 19 : R176-187, 2010
- 21) Carroll LS, Owen MJ : Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder. *Genome Med* 1 : 102, 2009
- 22) McCarthy SE, Gillis J, Kramer M, Lihm J, Yoon S, Berstein Y, Mistry M, Pavlidis P, Solomon R, Ghiban E, Antoniou E, Kelleher E, O'Brien C, Donohoe G, Gill M, Morris DW, McCombie WR, Corvin A : De novo mutations in schizophrenia implicate chromatin remodeling and support a genetic overlap with autism and intellectual disability. *Mol Psychiatry* 19 : 652-658, 2014
- 23) Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, Mowry BJ, Thapar A, Goddard ME, Witte JS, Absher D, Agartz I, Akil H, Amin F, Andreassen OA, Anjorin A, Anney R, Anttila V, Arking DE, Asherson P, Azevedo MH, Backlund L, Badner JA, Bailey AJ, Banaschewski T, Barchas JD, Barnes MR, Barrett TB, Bass N, Battaglia A, Bauer M, Bayes M, Bellivier F, Bergen SE, Berrettini W, Betancur C, Bettecken T, Biederman J, Binder EB, Black DW, Blackwood DH, Bloss CS, Boehnke M, Boomsma DI, Breen G, Breuer R, Bruggeman R, Cormican P, Buccola NG, Buitelaar JK, Bunney WE, Buxbaum JD, Byerley WF, Byrne EM, Caesar S, Cahn W, Cantor RM, Casas M, Chakravarti A, Chambert K, Choudhury K, Cichon S, Cloninger CR, Collier DA, Cook EH, Coon H, Cormand B, Corvin A, Coryell WH, Craig DW, Craig IW, Crosbie J, Cuccaro ML, Curtis D, Czamara D, Datta S, Dawson G, Day R, De Geus EJ, Degenhardt F, Djurovic S, Donohoe GJ, Doyle AE, Duan J, Dudbridge F, Duketis E, Ebbstein RP, Edenberg HJ, Elia J, Ennis S,

- Etain B, Fanous A, Farmer AE, Ferrier IN, Flickinger M, Fombonne E, Foroud T, Frank J, Franke B, Fraser C, Freedman R, Freimer NB, Freitag CM, Friedl M, Frisen L, Gallagher L, Gejman PV, Georgieva L, Gershon ES, Geschwind DH, Giegling I, Gill M, Gordon SD, Gordon-Smith K, Green EK, Greenwood TA, Grice DE, Gross M, Grozeva D, Guan W, Gurling H, De Haan L, Haines JL, Hakonarson H, Hallmayer J, Hamilton SP, Hamshere ML, Hansen TF, Hartmann AM, Hautzinger M, Heath AC, Henders AK, Herms S, Hickie IB, Hipolito M, Hoefels S, Holmans PA, Holsboer F, Hoogendijk WJ, Hottenga JJ, Hultman CM, Hus V, Ingason A, Ising M, Jamain S, Jones EG, Jones I, Jones L, Tzeng JY, Kahler AK, Kahn RS, Kandaswamy R, Keller MC, Kennedy JL, Kenny E, Kent L, Kim Y, Kirov GK, Klauck SM, Klei L, Knowles JA, Kohli MA, Koller DL, Konte B, Korszun A, Krabbendam L, Krasucki R, Kuntsi J, Kwan P, Landen M, Langstrom N, Lathrop M, Lawrence J, Lawson WB, Leboyer M, Ledbetter DH, Lee PH, Lencz T, Lesch KP, Levinson DF, Lewis CM, Li J, Lichtenstein P, Lieberman JA, Lin DY, Linszen DH, Liu C, Lohoff FW, Loo SK, Lord C, Lowe JK, Lucae S, MacIntyre DJ, Madden PA, Maestrini E, Magnusson PK, Mahon PB, Maier W, Malhotra AK, Mane SM, Martin CL, Martin NG, Mattheisen M, Matthews K, Mattingdal M, McCarroll SA, McGhee KA, McGough JJ, McGrath PJ, McGuffin P, McInnis MG, McIntosh A, McKinney R, McLean AW, McMahan FJ, McMahan WM, McQuillin A, Medeiros H, Medland SE, Meier S, Melle I, Meng F, Meyer J, Middeldorp CM, Middleton L, Milanova V, Miranda A, Monaco AP, Montgomery GW, Moran JL, Moreno-De-Luca D, Morken G, Morris DW, Morrow EM, Moskvina V, Muglia P, Muhleisen TW, Muir WJ, Muller-Myhsok B, Murtha M, Myers RM, Myin-Germeys I, Neale MC, Nelson SF, Nievergelt CM, Nikolov I, Nimgaonkar V, Nolen WA, Nothen MM, Nurnberger JI, Nwulia EA, Nyholt DR, O'Dushlaine C, Oades RD, Olincy A, Oliveira G, Olsen L, Ophoff RA, Osby U, Owen MJ, Palotie A, Parr JR, Paterson AD, Pato CN, Pato MT, Penninx BW, Pergadia ML, Pericak-Vance MA, Pickard BS, Pimm J, Piven J, Posthuma D, Potash JB, Poustka F, Propping P, Puri V, Queded DJ, Quinn EM, Ramos-Quiroga JA, Rasmussen HB, Raychaudhuri S, Rehnstrom K, Reif A, Ribases M, Rice JP, Rietschel M, Roeder K, Roeyers H, Rossin L, Rothenberger A, Rouleau G, Ruderfer D, Rujescu D, Sanders AR, Sanders SJ, Santangelo SL, Sergeant JA, Schachar R, Schalling M, Schatzberg AF, Scheftner WA, Schellenberg GD, Scherer SW, Schork NJ, Schulze TG, Schumacher J, Schwarz M, Scolnick E, Scott LJ, Shi J, Shilling PD, Shyn SI, Silverman JM, Slager SL, Smalley SL, Smit JH, Smith EN, Sonuga-Barke EJ, St Clair D, State M, Steffens M, Steinhausen HC, Strauss JS, Strohmaier J, Stroup TS, Sutcliffe JS, Szatmari P, Szeling S, Thirumalai S, Thompson RC, Todorov AA, Tozzi F, Treutlein J, Uhr M, van den Oord EJ, Van Grootheest G, Van Os J, Vicente AM, Vieland VJ, Vincent JB, Visscher PM, Walsh CA, Wassink TH, Watson SJ, Weissman MM, Werge T, Wienker TF, Wijsman EM, Willemsen G, Williams N, Willsey AJ, Witt SH, Xu W, Young AH, Yu TW, Zammit S, Zandi PP, Zhang P, Zitman FG, Zollner S, Devlin B, Kelsoe JR, Sklar P, Daly MJ, O'Donovan MC, Craddock N, Sullivan PF, Smoller JW, Kendler KS, Wray NR : Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 45 : 984-994, 2013
- 24) Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY : Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder : an MRI study. *Neurology* 57 : 245-254, 2001
- 25) Ismail MM, Keynton RS, Mostapha MM, ElTanboly AH, Casanova MF, Gimel'farb GL, El-Baz A : Studying Autism Spectrum Disorder with Structural and Diffusion Magnetic Resonance Imaging : A Survey. *Front Hum Neurosci* 10 : 211, 2016
- 26) Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, Stegbauer KC, Mahurin R, Johnson LC, Greenson J, Dawson G, Aylward E : Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain* 131 : 1000-1012, 2008
- 27) Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL : White matter structure in autism : preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 55 : 323-326, 2004
- 28) Lee JE, Bigler ED, Alexander AL, Lazar M, DuBray MB, Chung MK, Johnson M, Morgan J, Miller JN, McMahon

- WM, Lu J, Jeong EK, Lainhart JE : Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neurosci Lett* 424 : 127-132, 2007
- 29) Sundaram SK, Kumar A, Makki MI, Behen ME, Chugani HT, Chugani DC : Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb Cortex* 18 : 2659-2665, 2008
- 30) Ameis SH, Szatmari P : Imaging-genetics in autism spectrum disorder : advances, translational impact, and future directions. *Front Psychiatry* 3 : 46, 2012
- 31) Schultz RT : Developmental deficits in social perception in autism : the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci* 23 : 125-141, 2005
- 32) Schumann CM, Amaral DG : Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci* 26 : 7674-7679, 2006
- 33) van Kooten IA, Palmen SJ, von Cappeln P, Steinbusch HW, Korr H, Heinsen H, Hof PR, van Engeland H, Schmitz C : Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain* 131 : 987-999, 2008
- 34) Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N : Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends Neurosci* 29 : 359-366, 2006
- 35) Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, Wynshaw-Boris A, Colamarino SA, Lein ES, Courchesne E : Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med* 370 : 1209-1219, 2014
- 36) Boulanger LM, Shatz CJ : Immune signalling in neural development, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 5 : 521-531, 2004
- 37) Onore C, Careaga M, Ashwood P : The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun* 26 : 383-392, 2012
- 38) Warren RP, Margaretten NC, Pace NC, Foster A : Immune abnormalities in patients with autism. *J Autism Dev Disord* 16 : 189-197, 1986
- 39) Warren RP, Foster A, Margaretten NC : Reduced natural killer cell activity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26 : 333-335, 1987
- 40) Rossignol DA, Frye RE : A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders : immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry* 17 : 389-401, 2012
- 41) Masi A, Quintana DS, Glozier N, Lloyd AR, Hickie IB, Guastella AJ : Cytokine aberrations in autism spectrum disorder : a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 20 : 440-446, 2015
- 42) VargasDL, NascimbeneC, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA : Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 57 : 67-81, 2005
- 43) Chess S : Follow-up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 7 : 69-81, 1977
- 44) Stromland K, Nordin V, Miller M, Akerstrom B, Gillberg C : Autism in thalidomide embryopathy : a population study. *Dev Med Child Neurol* 36 : 351-356, 1994
- 45) Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, Dean JC : Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 47 : 551-555, 2005
- 46) Herbert MR : Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* 23 : 103-110, 2010
- 47) Retraction-Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 375 : 445, 2010
- 48) Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M : A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 347 : 1477-1482, 2002
- 49) Uchiyama T, Kurosawa M, Inaba Y : MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders : negative results

- presented from Japan. *J Autism Dev Disord* 37 : 210-217, 2007
- 50) Fombonne E, Chakrabarti S : No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 108 : E58, 2001
 - 51) Honda H, Shimizu Y, Rutter M : No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism : a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 46 : 572-579, 2005
 - 52) Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T : Autism : a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 56 : 462-471, 2001
 - 53) Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB : Thimerosal and the occurrence of autism : negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 112 : 604-606, 2003
 - 54) Stokstad E : Medicine. Stalled trial for autism highlights dilemma of alternative treatments. *Science* 321 : 326, 2008
 - 55) Fombonne E : The epidemiology of autism : a review. *Psychol Med* 29 : 769-786, 1999
 - 56) Wing L, Gould J : Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children : epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 9 : 11-29, 1979
 - 57) Rutter M : Incidence of autism spectrum disorders : changes over time and their meaning. *Acta Paediatr* 94 : 2-15, 2005
 - 58) 篠山大明, 本田秀夫 : 自閉スペクトラム症は増えているのか. *臨床精神医学* 45 : 29-34, 2016
 - 59) Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F : Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 114 : e634-641, 2004
 - 60) McDougle CJ, Scahill L, Aman MG, McCracken JT, Tierney E, Davies M, Arnold LE, Posey DJ, Martin A, Ghuman JK, Shah B, Chuang SZ, Swiezy NB, Gonzalez NM, Hollway J, Koenig K, McGough JJ, Ritz L, Vitiello B : Risperidone for the core symptom domains of autism : results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 162 : 1142-1148, 2005
 - 61) Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG : A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48 : 1110-1119, 2009
 - 62) Yatawara CJ, Einfeld SL, Hickie IB, Davenport TA, Guastella AJ : The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism : a randomized clinical crossover trial. *Mol Psychiatry* 21 : 1225-1231, 2016

(H 28. 8. 8 受稿)