

精神医学講義

児童思春期その4

ASD

福田西病院
森 則夫

Key people in the history of ASD

- 1927 ロシアの神経内科医 Grunya Sukhareva が自閉症に相当する症例を記載。
- 1937 Hans Asperger のもとにいたGeorg Frankl 渡米してKanner に雇用された。
- 1943 Kannerが「Early Infantile Autism 早期乳幼児自閉症」の症例を記載。
- 1944 Aspergerが「小児期の自閉的精神病質」を記載。
- 1979 Lorna Wingが「Triad of Impairments」や「孤立型、受動型、積極奇異型、誇張型」を抽出。
- 1981 WingがAspergerの論文を再評価。



Grunya Sukhareva
891 ~ 1981



Leo Kanner
1894 ~ 1981



Hans Asperger
1906 ~ 1980



Lorna Wing
1928 ~ 2014

The history of the changes & the definition of ASD (1)

- 1943 Kanner が [Autistic Disturbance of Affect Contact](#) を発表。
- 11例の症例(3例が女児)を記載。Case 1 が Donald Triplett (ネットで彼の生涯をみることができる)。
 - 他者との関係性を築けない、著しい自閉的孤立、言語発達の遅延、コミュニケーションのための言葉でない、同じものへのこだわり、などの特徴を明らかにした。
- 1944 Asperger が [Autistic Psychopathology in Childhood](#) を発表(ドイツ語)。4症例を記載。
- 言葉の発達に遅れはなく、文法にあった話しかたができた。しかし、話の内容は常にふうがわりで、自分の関心のあることを冗長に、勿体ぶって物知り顔に話した。
 - 1979 これら症例は知能が高く、優れた創造的な仕事をしたことを公表した。
 - 1981 Asperger の論文は英訳され、Wing によって紹介された(アスペルガー障害/症候群)。
- 1952 DSM-I が [Schizophrenic reaction, childhood type](#) を収載。
- 1956 Eisenberg & Kanner が [Early Infantile Autism 1943-1955](#) を [Childhood Schizophrenia SYMPOSIUM](#) で発表。
- 極端な孤立(self-isolation)と同じものへのこだわり(preservation of sameness)が必須。言葉の問題は二次的に起こる、とした。
 - **2歳までに発症。**
- 1968 DSM-II が “295.8 [Schizophrenia, childhood type](#)” を収載。以下はDSM-IIの解説。
This category is for cases in which schizophrenic symptoms appear [before puberty](#). The condition may be manifested by [autistic, atypical, and withdrawn behavior](#);..... These developmental defects [may result in mental retardation](#), which should also be diagnosed. (This category is for use in the United States and does not appear in ICD-8. It is equivalent to “Schizophrenic reaction, childhood type” in [DSM-I](#).)

The history of the changes & the definition of ASD (2)

1978 Rutterが⁸ *Diagnosis and Definition of Childhood Autism* を発表。

- Autismは統合失調症ではない。また、50%が知的障害をもつが、知的障害とは異なる。
- Infantile Autismの4つの特徴を記載。①生後30か月以前の発症、② 社会的機能の障害 (impaired social development that has a number of special characteristics)、③ 言語発達の遅延と異常(delayed and deviant language development that also has certain defined features)、④ こだわり(insistence on sameness)。

1979 Wing & Gouldが⁸ *Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification* を発表。

- Autismの多くで、impairment of interaction (対人関係の障害)、language abnormalities (言語の発達と使用に関する異常)、repetitive stereotyped behaviors (反復する常同的行動)、abnormalities of symbolic activity (想像力の障害)が一緒に出現する。
- 対人関係の障害、言語の発達と使用に関する異常(コミュニケーションの障害) 反復する常同的行動はDSM-IVの診断基準となり、“Triad of impairments”と呼ばれることになった。

1980 DSM-IIIは、umbrella termとして*Pervasive Developmental Disorder (PDD)*を用い、その下に *Infantile Autism*、Childhood Onset PDD、Atypical PDDを置いた。

- Infantile Autismの診断基準: ① **生後30か月までに発症**、② 他者に対する反応の広範な欠如、③ 言葉の発達の全般的遅延、④ 奇妙な言葉づかい(エコラリア、代名詞や比喩がおかしい)、⑤ 周囲のものへの奇妙な反応(変化を嫌う、動くものや無機質なものへの異常なこだわり)、⑥ 統合失調症の症状(幻覚妄想や思考障害)がない。
- Childhood Onset PDDの診断基準: ① Infantile Autismの基準のすべてをみたさない。② **30か月～12歳の発症**。
- この当時はKolvinやRutterなどによって発症年齢が重要視されていた。また、統合失調症との異同については凡そ決着がついていた。

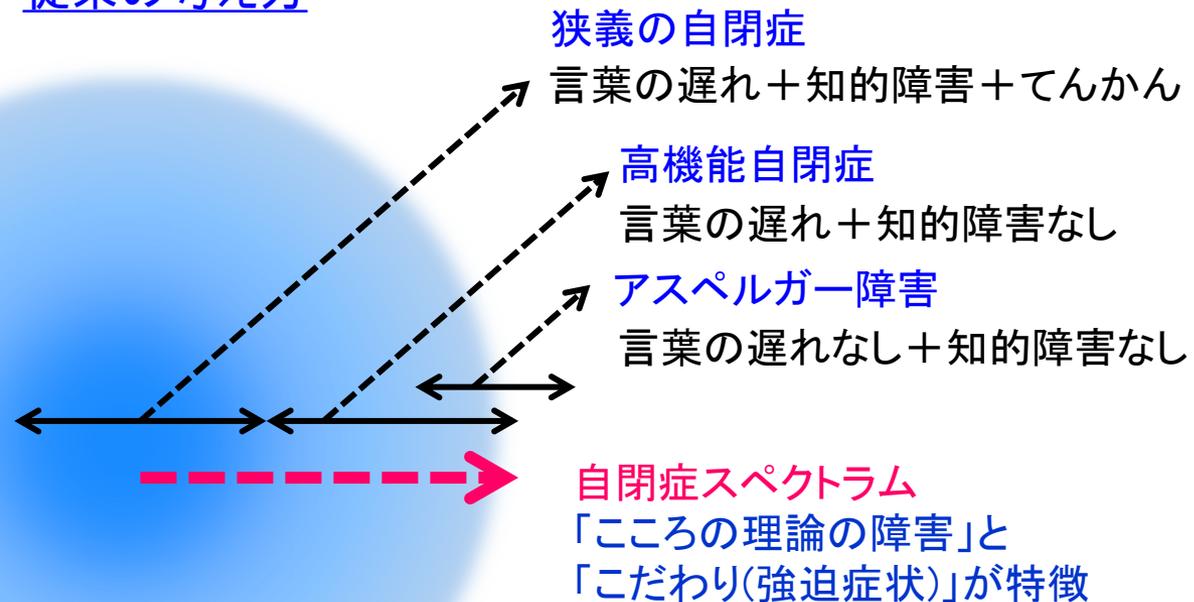
The history of the changes & the definition of ASD (3)

- 1984 DSM-III-Rに向けたWork Group(13名、RutterやWingも参加)が設けられた。次の議論があった(Waterhouse、Wing、Spitzer、Siegel、1993)
- Wing & Gould (1979)の Triad of Impairmentsに基づき、3つの主領域(domains)を設定し、それぞれについて具体的な症状をあげた(合計16症状)。
 - 3歳以降に発症する例もあるので発症年齢を削除。
 - Infantile Autism (発症年齢を考慮した診断名)をAutistic Disorderに変更。
 - 知的障害を持つ場合には、知的障害とAutistic Disorderの二重診断とする、とした。
- 1987 DSM-III-Rは、PDDの下にAutistic Disorder、PDD Not Otherwise Specifiedを置いた。
- Autistic Disorderの診断基準: ① Qualitative impairment in reciprocal social interaction、② Qualitative impairment in **verbal and nonverbal** communication, **and in imaginative activity**、③ Markedly restricted repertoire of activity and interests。青字はDSM-IVとの違い。
- 1994 DSM-IV(及び、2000 DSM-IV-TR)は、PDDの下にAutistic Disorder、Rett's Disorder、Childhood Disintegrative Disorder、Asperger's Disorder、PDD Not Otherwise Specifiedを置いた。
- Autistic Disorderの診断基準: ① Qualitative impairment in social interaction、② Qualitative impairments in communication、③ Restricted, repetitive, and **stereotyped patterns** of behavior。青字はDSM-III-Rとの違い。
- 2013 DSM-5は**Autism Spectrum Disorder (ASD)** に統合した。
- PDDからASDへの変更が行われた。
 - CDC studyでChildhood Disintegrative Disorderは稀とされ、除外された。
 - Asperger DisorderはASDとの明確な線引きが困難として除外された。
 - Rett's Disorderは遺伝性新患なので除外された。

DSM-IVからDSM-5へ：診断学上の大きな変更があった

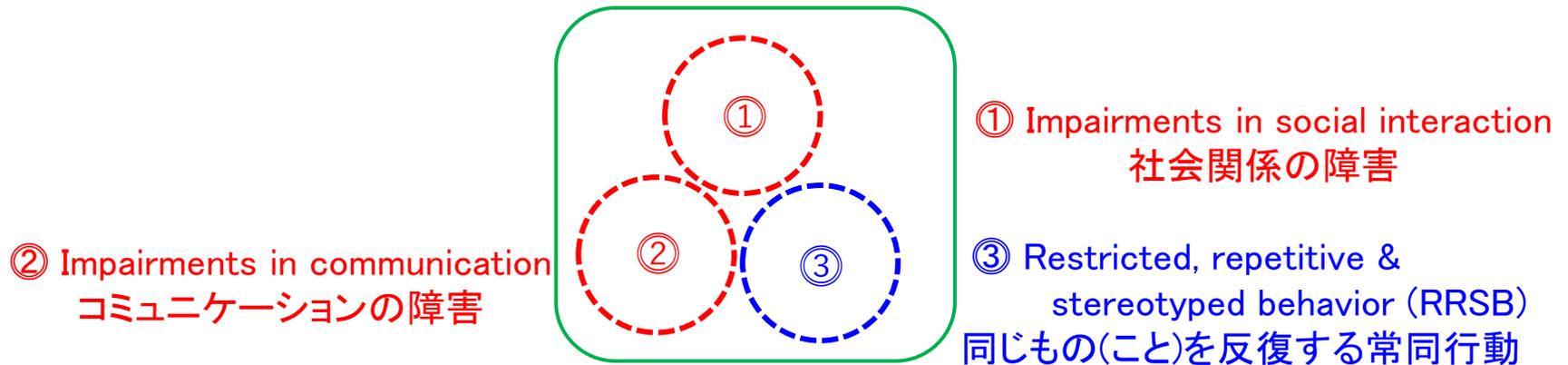
- Autism spectrumは、DSM-5 以前は明らかに症状がある人から一般人へと連続している、という意味で使用されていた。Autism spectrum conditions と呼んでいた。DSM-5は(アメリカは)、これをAutism spectrum disorder(ASD)として、一般人との境界を明確にした。

従来の考え方



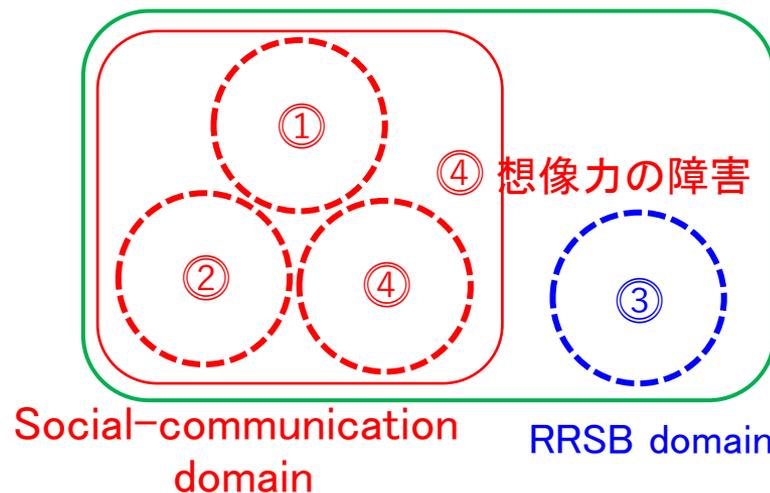
DSM-IVからDSM-5へ: Triadの定義を変えた

DSM-IV の Triad of Impairments



DSM-5 の Dyad of Impairments

- Social-communication domain とRRSB domainの障害、と定義



DSM-IVからDSM-5へ: Triadの内容

- DSM-III-R、DSM-IV、DSM-5の診断基準には、Wing & Gouldの次の研究成果が反映されている。Wing & Gouldが明らかにした特徴は、
 - Impairment of interaction (対人関係の障害)
 - Language abnormalities (言語の発達と使用に関する異常)
 - Repetitive stereotyped behaviors (反復する常同的行動)
 - Abnormalities of symbolic, imaginative activity (想像力の障害)
 - (a) Complete absence of symbolic, imaginative activities, including pretend play
 - (b) Repetitive, stereotyped symbolic activities
- DSM-IVでは、4主徴のうち3主徴が採用され、「Triad of Impairments」と呼ばれてきた。
 - 対人関係の障害: 4項目の症状のうち2つ以上
 - 言語の発達と使用に関する異常(コミュニケーションの質的な障害): 4項目の症状のうち1つ以上
 - 反復する常同的行動: 4項目の症状のうち1つ以上
- DSM-5では、DSM-IVの考えを捨て、次の2つの領域の障害と定義した(Dyad of Impairments)。
 - 対人関係の障害
 - 言語の発達と使用に関する異常
(コミュニケーションの質的な障害)
 - 想像力の障害
 - 反復する常同的行動

} Social-communication domain

Restricted Repetitive Stereotyped Behavior (RRSB) domain

DSM-IVからDSM-5へ:その他の重要な変更点

- ❑ Asperger Disorder、Rett's Disorder、Childhood Disintegrative DisorderがDSM-IVで診断されている場合にはASDとする(DSM-5の診断基準の「注」)。
- ❑ Field studyの結果に基づき、DSM-5のASDの定義から、言葉の発達の障害が除外され、Specifierの項目に移された。
- ❑ 診断基準Cは発症年齢の明確な定義を外した。3歳までに発症(DSM-IV)から発達早期に発症、と変更。Asperger Disorder、Childhood Disintegrative Disorderの除外に伴う変更であって、Kanner以来の定義を変更したものではない。
- ❑ 診断の特異性が向上した。感受性は低下した。

Figure 1. Children Who Met DSM-5 Autism Spectrum Disorder (ASD) Criteria

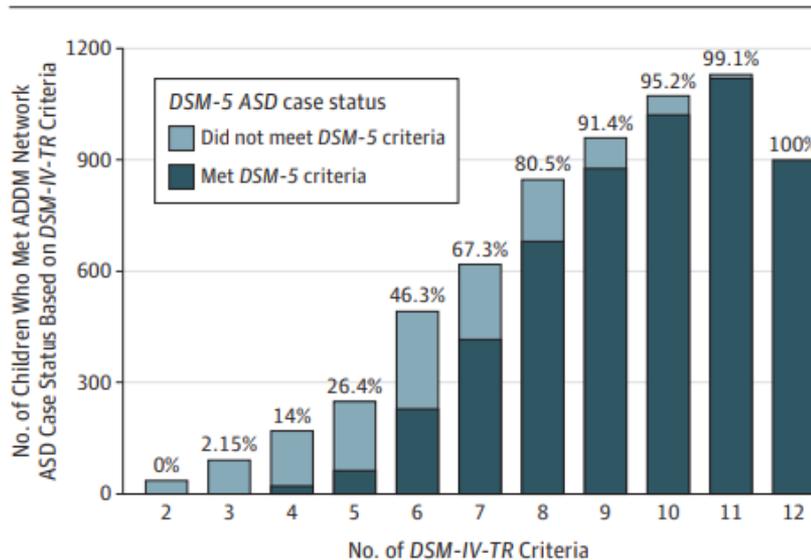
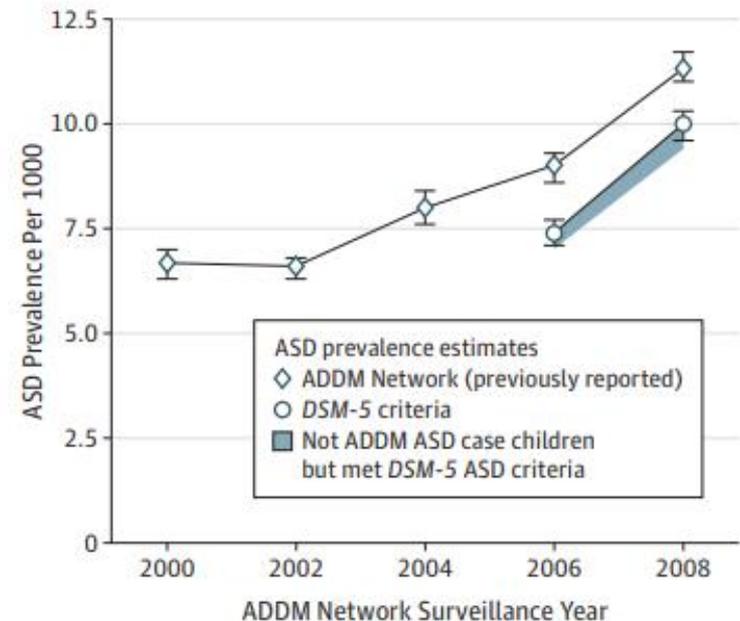


Figure 2. Comparison of Prevalence Estimates



ASDの診断基準:DSM-5(要約)

A(中核症状)のすべて、B(主な随伴症状)を2つ以上

A 社会的なコミュニケーションと関係性にかかわる領域

(以下の3点で示される)

1 社会的、情緒的な相互関係の障害

Wingの社会性の障害(こころの理論の障害)

- 対人関係上のやりとりが普通でない
- 相手の言葉を受けて返すという普通の会話ができない
- 観かた、感じ方、考え方を分かち合うことができない
- 社会的関係性の作り方がまったくわからない

2 非言語的コミュニケーションの障害

Wingのコミュニケーションの障害

- 言語的コミュニケーションと非言語的コミュニケーションがチグハグ
- アイコンタクトやボディランゲージの使い方が異常
- 非言語的コミュニケーションの意味を理解したうえでの使用ができない
- 表情やジェスチャーによる表現の仕方がまったくわからない

3 社会的状況にあった行動の調節や想像上の遊びを共有できない

Wingのイメージーションの障害

- 友達をつくれな
- 人というものに関心がない
- その場にあった対応がとれない

ASDの診断基準:DSM-5(要約)

A(中核症状)のすべて、B(主な随伴症状)を2つ以上

B 限定された行動をくり返す領域

1 話し方、動作、道具の使用が同義反復的

- 単純な常同行動
- エコラリア
- 同じものを使う
- 奇妙な言い回し

2 儀式化された過剰な執着(こだわり)

- いつもの行動様式の変更に対する激しい抵抗
- 同じ通路や食べ物への固執
- 同じことを何度も質問し、僅かな変化に強い苦痛を覚える

3 狭い領域への固定化された関心事に異常なほど集中して取り組む

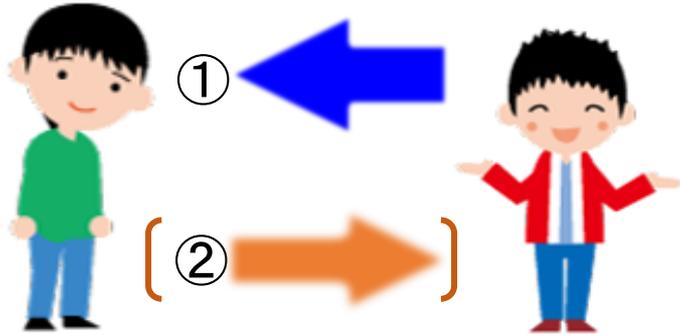
- 一般的とはいえない対象への強い愛着と没頭
- 関心事が極度に狭い、あるいは、その関心事が変わらずに続く

4 感覚に対して敏感あるいは鈍感

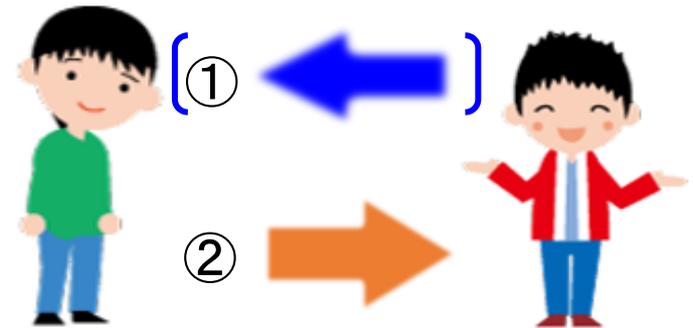
- 周囲から受ける感覚反応が普通と違う
- 痛覚、温感、冷感に無関心
- 特定の音や感触を不快に感じる
- 嗅覚や触覚に敏感
- 光るものや回るものに興味を奪われる

診断基準A(中核症状)の考え方:大人の場合

対人関係: ①受けとめて(相手の考えや感情を理解し)、
②応える(言葉や身振りや表情で)。



A-1: ①の障害(②によって判断する)



A-2: ②の障害

社会生活: 多くの対人関係で成立



A-3: ①、②の原因であり結果(相互に関係する)

参考: Lorna Wing の4つのカテゴリー

□ Aloof (孤立型)

高機能自閉症に多い。言葉が少ない。自立は困難。強い孤独感。Rain Manが典型例(1988年アカデミー賞)。

ASDの典型例

□ Passive (受動型)

優しい、丁寧、誘いに応じやすい。自閉症に多い自己中心的な特徴は目立たない。思いがけない場面で突然怒ることがある。従順で素朴なので仕事上の信頼をえることができる。しかし、長続きしない。女性に多い。

日本の女性にも多いかもしれない

□ Active-but-odd (積極奇異型)

Kanner型のこともあればAspergerのこともある。空間認識が優れている、記憶力が優れている例がある。一方で、学習障害を持つ例がある。人との接触方法は単純で変わっている。興味のないことはやらない。狭い領域へののに異常な関心を示す。

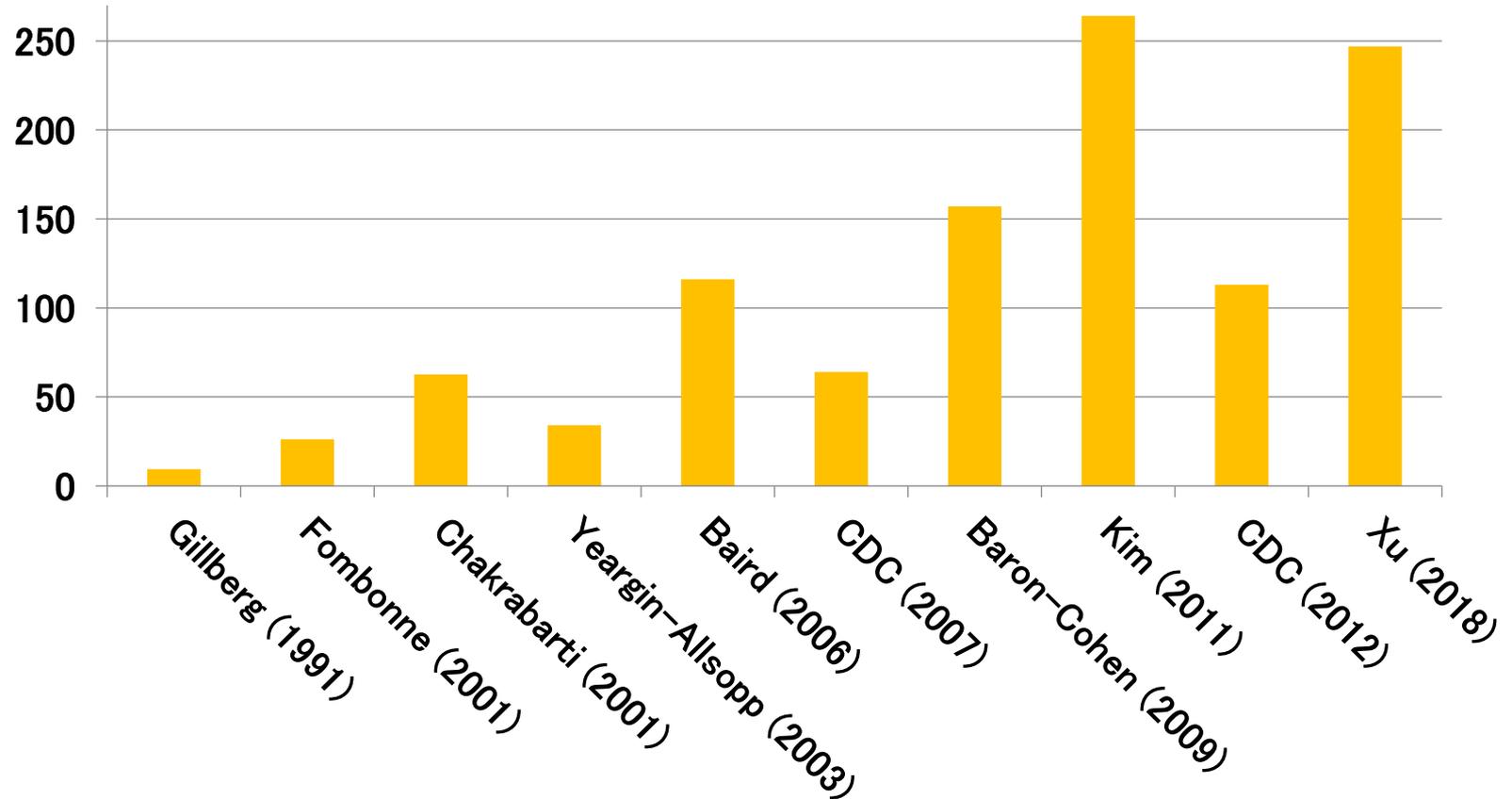
ADHDの併存例かもしれない

□ Stilted (誇張型)

Aspergerに多い。話しかたや行動は正常。仕事も普通にできる。しかし、尊大で話が長い。家族間で問題が起こりやすく、自分の主張を押し通し、時にカンシャクを起こす。これらの問題は家族間以外では起きない。

ODDの併存例かもしれない

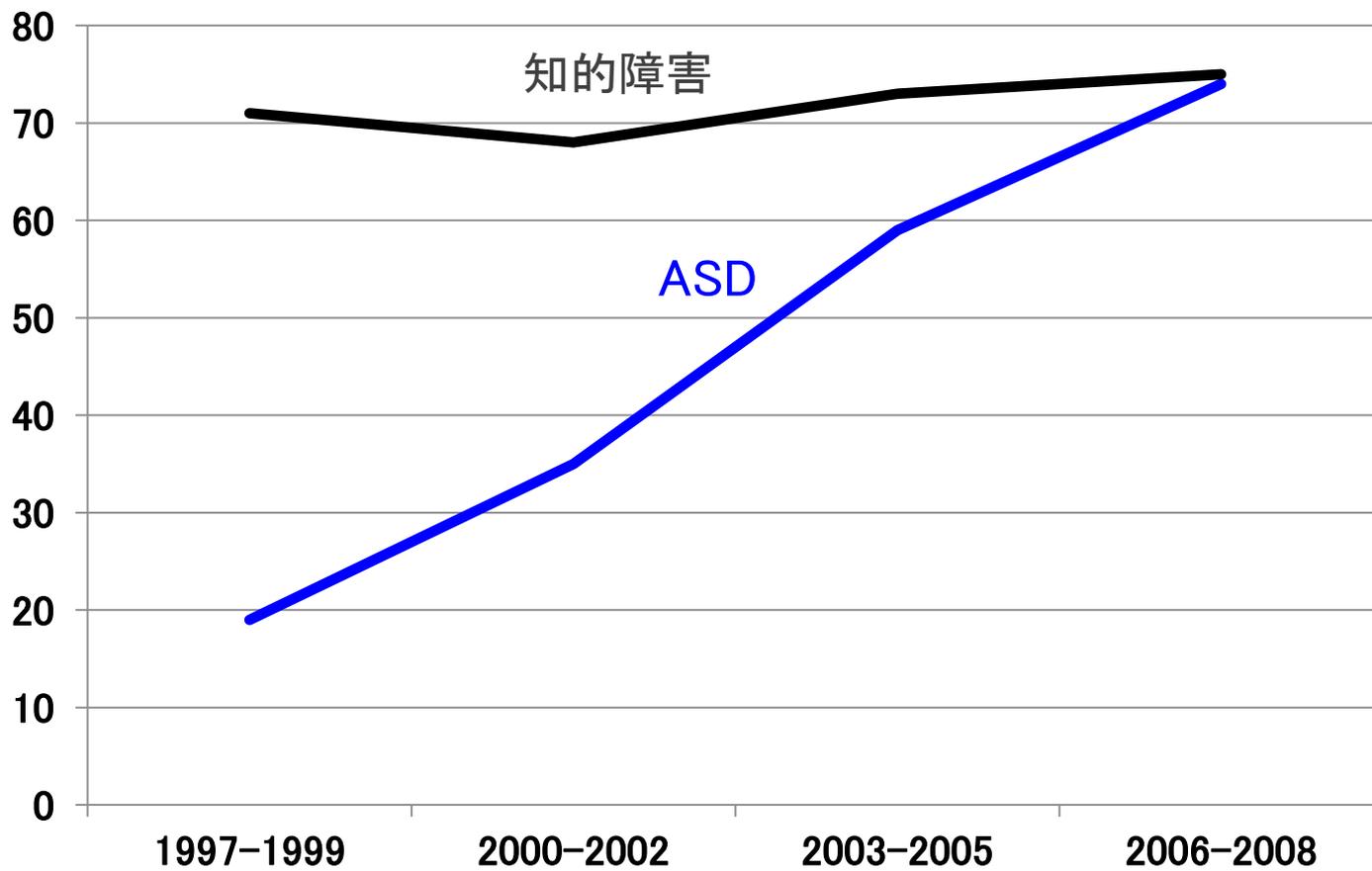
ASDの有病率(人口1万対) population-based studies



CDC: US Centers for Disease Control and Prevention
(アメリカ疾病予防管理センター)

知的障害は増えていないのにASDは増えている

人口10000対



ADDM study にみるアメリカにおける発症率の推移

- 2000年、CDCはAutism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM)ネットワークを構築し、アメリカ各地の8歳児時のASDの発症率を公表 [Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder | CDC](#)

Surveillance Year	Birth Year	Number of ADDM Sites	Combined Prevalence per 1,000 Children	This is about 1 per X children
2000	1992	6	6.7 (4.5 – 9.9)	1/150
2002	1994	14	6.6 (3.3 – 10.6)	1/150
2004	1996	8	8.0 (4.6 – 9.8)	1/125
2006	1998	11	9.0 (4.2 – 12.1)	1/110
2008	2000	14	11.3 (4.8 – 21.2)	1 / 88
2010	2002	11	14.7 (5.7 – 21.9)	1 / 68
2012	2004	11	14.5 (8.2 – 24.6)	1 / 69
2014	2006	11	16.8 (13.1 – 29.3)	1 / 59
2016	2008	11	18.5 (18.0 – 19.1)	1 / 54

(Range Across ADDM Sites)

ASDの臨床的特徴(1)

□ 一般的特徴

- 3歳までに出現するが、多くは学齢期またはそれ以降に明らかになる。
- 重症例ほど早期に症状が顕現する。
- 男子の割合は女子の約4倍。しかし、重症例では男女比は小さい。

□ 随伴症(Co-occurring conditions/symptoms) (1)

- 約30%が知的障害を伴う($IQ < 70$)を伴う(ADDM study)。以前は50%以上といわれていた。
⇒ 高機能自閉症やアスペルガー障害という診断が意味をもたなくなった。

また、この現象から次の仮説(可能性)が考えられる。

仮説1: 知的障害者数には変化がない。しかし、ASDの数が増加したため知的障害を伴う

ASDが減少した。実地臨床では、 $70 < IQ < 100$ が多いという印象がある。

仮説2: 仮説1が正しいとすると、今後は $100 < IQ$ のASDが増えてくるのではないか。

仮説3: 仮説2が誤りなら、高IQはASDの防御因子として働いている可能性がある。

• てんかん発作

ASDを持つ子どもがてんかん発作を発症する割合は6%で、ASDを持たない子供の5倍とされている。てんかん発作のリスクはASDの中核症状の重症度とは関係しない。知的障害の重症度と関係している。ほとんどが部分発作で難治性。

• 消化器症状

便秘、下痢、急にトイレに行くなど。これらの症状は(ASDにみられやすい)不安と関連している可能性がある。

• 摂食の障害

偏食、食物の色や温度や舌ざわりにこだわる。偏った食餌によるビタミンやミネラル成分の不足、また、何度も食餌をとる。

ASDの臨床的特徴(2)

□ 随伴症(Co-occurring conditions/symptoms) (2)

• 睡眠障害

ASDの半数以上に睡眠障害がある。睡眠時間が短い。日中に眠くなり、夜間はなかなか眠くならない。睡眠時遊行(睡眠導入剤を服用してる場合にはせん妄との区別が困難)、ムズムズ脚症候群。睡眠リズムの障害にはメラトニンの異常が、睡眠時遊行やムズムズ脚症候群にはフェリチンの異常(高値)が関係しているようだ。⇒ 欧米ではメラトニンが使用される。日ではラメルテオンが使用されている(ラメルテオンは日本で日本とアメリカでしか使われていない)(Kawabe et al, 2014; 福永他、2014)。

• 体重増加・肥満

ASDを持つ子どもは体重増加・肥満になりやすい(33.9% vs 18.2%) (Vinck-Baroody et al, 2015)。

• 放浪/家出

危険性を認識できずに道路や水の中に入っていく、行方不明になり警察に捜索願いをだす、など。Andersonら(2012)の調査(親への聞き取り調査)によれば、ASDの子ども(4~10歳)の約半数が家をでて放浪し、交通事故などに遭遇した。

• ADHD

ASDの22%~83%(大雑把には約半数、臨床の感触だと80%以上)がADHDの診断基準を満たす。この場合、ADHDの症状が見立つので、ASDの診断が遅れることがある。ADHDの併存れいでは、衝動性が高まり、社会性の障害がより顕著になる。ODD/CDなどの外在化行動障害他の障害の併存(7%~37%)も多くなる。

ASDの臨床的特徴(3)

□ 随伴症(Co-occurring conditions/symptoms) (3)

- 不安障害、OCD

ASDの40%～80%に不安障害が併存する(Leyfer et al, 2006)。Social Anxiety Disorder (8%～29%)、Generalized Anxiety Disorder (～35%)、OCD(37%)、Separation Anxiety Disorder(37%) (Nadeau et al, 2011)。

- うつ病

ASDの12～33%がOCDを併存する(Nadeau et al, 2011)。

- 易怒性・攻撃性・自傷行為

ASDの8%～68%に易怒性や攻撃性が出現し、40%～50%に自傷行為がみられる。自傷行為がみられる例では、易怒性や攻撃性、睡眠障害が多い。自分の頭をうちつける、自分を叩くはカンシャクを起こしたときに多い。

■ ASDやADHDでは多様な疾患・症状を伴う。しかし、その捉え方に大きな違いがある。

ASDは小児科領域での研究が多く、ADHDは精神科領域で多い。ASDに他の症状や障害や症候群があるとき、これをCo-occurring conditions/symptomsと言うことが多く、comorbid conditions/symptomsという表現はほとんど使われない。

ADHDに易怒性・攻撃性・自傷行為があると、ODD、CD、うつ病、その他の併存障害を具体的に同定して治療する。しかし、経験的には、ASDで易怒性・攻撃性・自傷行為があっても、併存障害の診断基準を満たすとは限らない(AHHDでも同じだが)。ASDは脳にも血液にも多くの異常所見があり(すべての精神疾患の中で際立って多い)、ASDでは同時にみられる症状は全身に及んでいる。併存という用語は、精神障害を「併存」する場合に使用するのが原則なので、「併存」という用語をASDに使用するのは不向きとされているのだろう。

ASDの中核症状に対する薬物療法の試み

□ SSRI

セロトニン仮説に基づいて行われた。FluoxetineとFluvoxamineの治験が行われた。中核症状には効果はないが、OCD様症状、怒りや攻撃性などに有効。Sertraline、Paroxetine、Escitalopram、Venlafaxineにも同様の効果がある。

□ グルタミン酸系薬物

- AFQ056(mGluR5の拮抗薬)

ASDモデル(脆弱X症候群(知的障害に加え、1/3にASD)の原因遺伝子のひとつを不活化)ではmGluR5 受容体が増加している。そこで、脆弱X症候群の患者に対してAFQ056の効果を見が、効果はなかった。

- Memantine(NMDA受容体拮抗薬)

小規模のASDサンプルで中核症状に有効だったが、大規模サンプルでは効果なし。

- D-cycloserine(グリシンの部分作動薬)

小規模のASDサンプルでは中核症状に効果があったが、大規模サンプルで効果なし。

□ その他

- Arbaclofen(GABAB受容体作動薬、グルタミン酸の遊離を抑制)

中核症状に効果なし。

- Oxytocin

中核症状に効果なし。OCD様症状に効果あり。

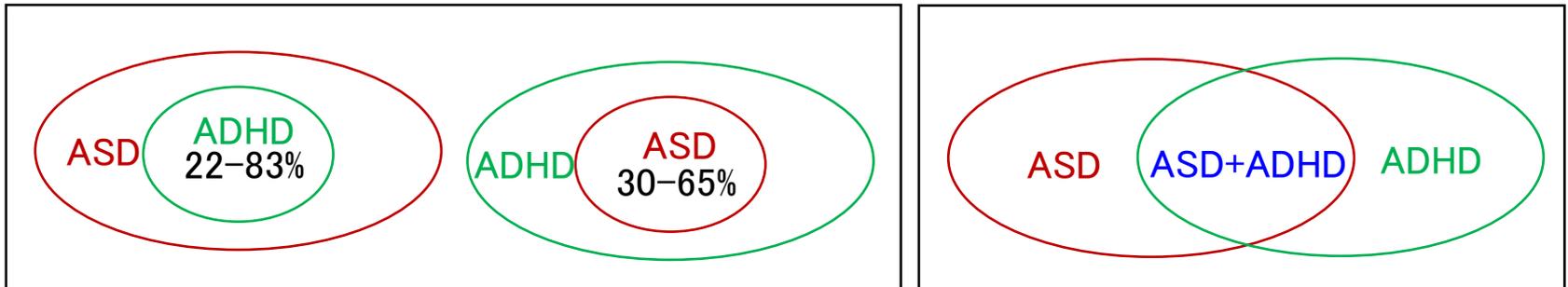
- Omega-3 fatty acids

中核症状に効果なし。

- 結論: 中核症状に対する有効な薬物療法はなく、今後も開発の目途がたっていない。
したがって、随伴症状の薬物療法と心理療法を行うのが鉄則。

ASDとADHDの併存例

- DSM-IVとICD-10は、ASDとADHDとの同時診断を認めていなかった。すなわち、ADHDの症状はASDの症状の一部と考えられていた。
- ASDの22-83%がADHDを、ADHDの30-65%がASDを併せ持つ。しかし、併存例が下の左の絵のように、原疾患の特徴を維持しているのか、あるいは、右の絵のように別の病態と考えるのか、今のところ不明(報告がない)。しかし、ASDとADHDはそれぞれ独立した疾患とすることへの疑問はない。



- 併存例は症状が複雑かつ重度。
- 併存例では、ADHD単独例に比し、その効果が現れにくい。むしろ、アトモキセチンやインチュニブが有効(Colombi & Ghaziuddin, 2017)。
- 併存例では、衝動性のコントロールが困難でworking memoryが障害される(Konst et al, 2014)。

Thank You