

DIVERSITIES of CLINICAL course in ASD

自閉症スペクトラム(ASD)の子どもたち:
臨床経過にみられる多様性について



by Michele Zappella MD
University Hospital, Siena, Italy

バッハを弾く少年

- Case 1. ADHDが併存しているASDのある14歳の男の子
- 小学校に通う彼は、通常学級で好ましくない環境に置かれていた(教師をはじめとした彼に対する批判的な態度と警戒)
- 彼は学習の困難さを持ち、強い興奮を伴う気分障害を持っていた。

バッハを弾く少年

- 数年後、彼は転校した。その雰囲気は、彼にとって良いものであった-“Autism friendly”。彼はさらにリラックスして、学習は向上した。
- 12歳での知能検査(Leiter test)の結果は、IQ 73であった。

バッハを弾く少年

- 彼はベルの音に対して強くこだわった。彼が14歳の時、両親は彼にピアノを習わせることにした。1週間あたり2回のレッスンと家での午後2回の練習をして5か月すると、予想を超える彼のピアノの才能が明らかになった。

いじめと心の衰弱

- Case 2. 通常知能を持った高機能自閉症の18歳の青年。
- 1年前から、彼は「いじめ」の被害にあっていた:学業成績は良好だが、同級生のだれも彼の近くの席を嫌がる。彼はいろいろな方法で攻撃された。
- 昨年、彼は深刻なうつ状態に長い間陥り、2回入院した。昨年の10月から1カ月前まで不登校であった。強迫性障害(OCD)の症状が現れるようになった。

模倣と発達の伸び

- Case 3. 4歳6ヶ月で診察した男の子。2歳で退行(Regression, RA)。言語の理解がなく、発語はない。TEACCHとCAA(代替コミュニケーション Augmentative Alternative Communication)をすすめる。
- 5歳で、ジェスチャーを模倣し始める。
- 5歳6か月:短いフレーズを話し、言語理解が良好になる。

ASDの子ども

- ・ みな、それぞれに異なる経路をたどった。
- ・ 個々のケースでは、ケース1で説明した少年のように才能が明らかとなり、予期せぬ向上が重要な成長をもたらすことがある。

コピー数多型

(copy number variations: CNV)

- ・ ASDのうち、いくつかの、まれなフェノタイプ(表現型)の現れと関連 (Kakinuma, Sato 2008)

一方、多くの ASDの子どもは・・

- ・ 臨床経過において、その自閉症的行動は、比較的、安定して持続している。

フェノタイプ—ジェノタイプの関連

- ・ フェノタイプ(phenotype)—ジェノタイプ(genotype)の関連には、いくつかのサブグループがあることがわかってきた。

PTEN 突然変異 & 大頭症 + ASD

- ・ ASD児の一部に、PTEN 突然変異を持つ大頭を示す子どもたちがいる。
- ・ 有病率は8.3% (Varga et al, 2009)、大頭がより顕著な場合は、より高率に変異が存在する (Butler et al 2005)

退行はしばしばみられる

- ・ 退行(AR)は、通常1歳、2歳のケースの30%に見られる。
- ・ 多くのケースにおいて、能力と自閉症症状は比較的安定したレベルで推移する。

大きな改善

明確に定義される病態において、大きな改善が見込める（症例報告あり）

たとえば・・・

1. 自閉症の特徴とは別の、全般的あるいは特殊な能力
2. 劇的な変更: 自閉症の特徴の消失
そして、平均範囲の中で全般的な能力を回復する

例として・・・

1. レット症候群(RTT)のZappella変異型:
注) レット症候群はDSMのPDDの中に含まれる遺伝子異常によって起こる発達障害。
2. 早期発症型てんかん (Landau-Kleffner, 複雑部分発作, West症候群)
3. トウレット症候群, ADHD, ASDの境界:
成熟不全症候群(dysmaturational syndrome)

退行を伴わないケース

1. 早期かつ深刻な環境はく奪をもたらすような*施設処遇(Rutter 1999; 2001) または反応性愛着障害(Reactive Attachment Disorder, RAD) (Motavalli 2004)
2. 少数事例
3. 胎生期の風疹感染(Chess, 1977)

注) 施設入所がすべて環境はく奪の原因という意味ではない。これらの事例はルーマニアでの特殊な状況下を指している。

レット症候群との関連

- ・ レット症候群のZappella変異型(Z-RTT)において、ASDの女兒にのみ影響がある。

退行の後、改善に向かう

- ・ レット症候群のZappella変異型では、初期の退行の数年後に、言語や手の使用に関してゆっくりと、持続する改善がみられる。
- ・ これらのケースは、ASDの女兒の多数例にみられる(76%)。

Zappella変異型と古典的レット症候群

共通点

- ・ 発症前に正常発達があること
- ・ 3(ないし4)段階に整理される疾患
- ・ 手の運動失行
- ・ 手の常同運動(手洗いや手をこする、など)
- ・ MECP2 遺伝子突然変異

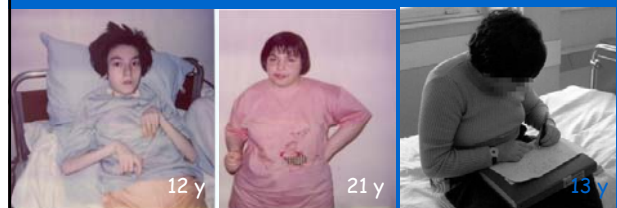
古典的RTT

- ・ 中枢神経系の問題:
構音不能、運動失調、手の失行、手の常同運動、てんかん
- ・ 身体の問題: 小頭症、発育不全、脊柱側弯症
- ・ 自律神経系の問題: 呼吸器、循環器、胃-食道逆流、止血

Zappella変異型

- ・ 中枢神経系: 遅くに始まる、発語や手の使用の部分的な改善、手の常同運動の緩和
- ・ 身体: 正常範囲の頭囲、身長、体重、側弯症がないこと
- ・ 自律神経系: 欠如しているか、かなり問題は少ない

連続するフェノタイプのスペクトラム



古典的 >>>> Z-RTT >>>> 高機能

87% 10% 3%

Z-RTTと自閉症

- ・ Z-RTTの76%に次の3領域での重篤な問題がみられる。
- ・ 対人関係
- ・ エコラリア、会話困難、
- ・ ファンタジーの欠如

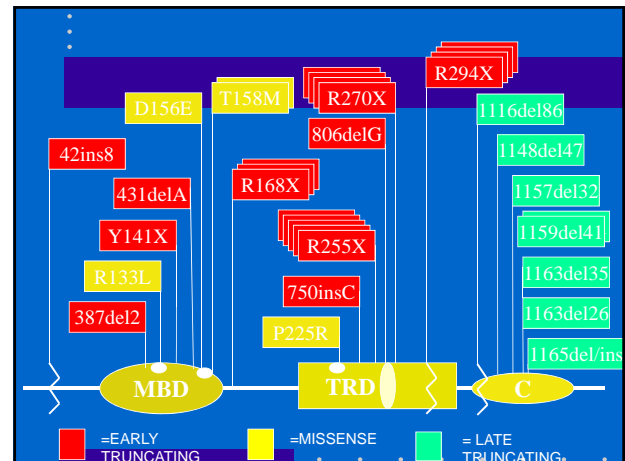
Z-RTTにみられる改善

- ・ 手の動作、言語、知的能力は、
- ・ おおよそ5-6歳かそれ以降に良くなり始め、しばしば最初の10年の終わりごろにより改善がみられ、
- ・ IQが50程度に達するケースもみられる。

MECP2 突然変異

- MECP2変異型は古典的なレット症候群の女性に存在し、R133Cとしての何らかのミスセンスのために高い頻度で起きる(7/3 i.e. 23.3%)
- もしくは遅れた欠損のために(13/3 i.e. 33.3%)
- 対照的に、古典的なレット症候群においては大多数が変異(早期の短縮型、early truncating)

注:ミスセンス突然変異とは、DNAの構成成分内の塩基の変化や置換などによって、異なったアミノ酸が合成中の遺伝子の鎖に入り、突然変異が起きてしまうこと。



遺伝に関する示唆

- 発症リスクは1%程度
- 胎児診断の可能性あり
- 退行は、転写抑制因子であるMECP2遺伝子の活性化の時期と関係がある

教育

- ポジティブな感情を伴う相互交渉が好ましい
- 言語発達、自律性、音楽、水泳、運動など
- TEACCHとABA(応用行動分析)は避ける

Z-RTTにおける改善

- Z-RTTにおける改善は、治療効果というよりもむしろ、当該疾患の特性によって引き起こされている。
- 教育とセラピーは、好ましい影響を結果をもたらす

その他のさまざまな臨床経過は

- 自閉症という診断からはずれていく子どもたちがいる。まだ議論の余地のある、重要なテーマではあるが。

自閉症から回復する子どもたち

- ・ 70年代から記述されてきた:
- ・ しかし、報告は、1.5% (Rutter, 1970)から17% (Sigman et al 1999; Sautera et al 2007) 47% (Lovaas 1987, Sallow&Graupner 2005)とさまざま。
- ・ これらの調査結果の違いは、混乱と批判を招いた。さらに、家族歴や神経学的症状、併存症に注意が払われていない。

自閉症回復:3つの状況

1. 早期発症でんかん: Landau-Kleffner症候群(LKS)、早期の複雑部分発作 (Deonna, 1993; 1995; 2004)
2. 臨床経過のうちに、トゥレット症候群(GTS)、ADHDそして一過性のASDが現れる一群 (成熟不全症候群) (Zappella, 1994; 1996; 1999; 2002; 2005)
3. 深刻な環境はく奪のある施設児 (Rutter1999; 2001)/虐待児、反応性愛着障害(RAD) (motavalli, 2004)

これらの3つの状況は別々の研究として報告されている

これから紹介する研究は

- ・ 自閉症から回復する子どもに共通する特徴や臨床場面での割合を、明確にする目的で、最近の試みたものである。

- ・ 本研究は、プライベートクリニックを受診した、5歳以下のASD児 534人のフォローアップ研究である。

ASDを合併する特殊な病態(結節性硬化症、脆弱X染色体、ダウン症など)は除く

534人のASD児

- | | |
|-------------|------------|
| ・ 合計 | 534 |
| ・ 男性 | 446 |
| ・ 女性 | 88 |
| ・ 退行(AR)あり | 167(31.8%) |
| ・ 対人面の退行 | 57 |
| ・ 言語と対人面の退行 | 110 |
| ・ 退行なし | 367(68.2%) |

チック(運動および音声)

- | | |
|--------|----------------|
| ・ 退行あり | 119人/167人(70%) |
| ・ 退行なし | 70人/367人(20%) |

自閉症から回復した子ども

- ・ 合計数 39
- ・ Landau-Kleffner症候群あり 1
- ・ 脳波 (EEG) 異常あり (治療中) 1
- ・ 脳波 (EEG) 異常あり (未治療) 1
- ・ 成熟異常症候群あり 36

Landau-Kleffner症候群

- ・ Case a. 女兒
- ・ 3歳6か月まで定型発達
- ・ 3歳6か月で: 頭部のミオクローヌスと急速な退行 (言語と対人スキル) が始まる。
- 1年後: 脳波の多焦点性棘徐波、睡眠時持続的な全般性放電
- ・ ASD: CARS 35, ABC (Autism Behavior Checklist) 60

注) CARSのカットオフには30点、ABCには49点が推奨されている

早期発症性のでんかん(1)

- ・ 抗てんかん薬 (バルプロ酸) (20 mg/kg) を用いて治療を始め、すぐに回復に向かった:
- ・ 5歳6か月で彼女は言語を回復
- ・ IQ=75, ABC=12.
- ・ 現在12歳の彼女は、十分な社会生活を送っている。
- ・ しかし、教育上の支援はなお必要

- ・ これらのケースにおける自閉症的行動は、言語と相互交渉に関連したネットワークにおける、持続的放電の結果、生じる。

早期発症性のでんかん(2)

- ・ 適切な診断と薬物療法は、一部のケースにおいて、自閉症的行動の兆候および認知能力の完全な回復を決定づけることができる。

(Deonna et al, 1993, 1995; Deonna 1995; 2004)

case b: 異常 EEG, 薬物なし

- ・ 男児: 2歳まで定型発達: エコラリア出現とともに退行、対人関係がもてなくなる。チックなし。
- ・ 2歳8か月時: EEGは多発焦点性二相性鋭波 (頭頂 - 側頭 - 後頭)。ASDの診断。CARS=34.
- ・ 3歳6か月で回復し始める。
- ・ 4歳でABC=8; DSM IV 診断なし. EEG 正常
- ・ 5歳: ABC=1, ASDではないと診断

Case c: 異常 EEG, 薬物治療

- ・ 男児：生後まもなくより行動と言語の異常が見られた。MRI検査により(2歳4ヵ月)停止性水頭症が示唆される。
- ・ 3歳8ヵ月: ASD=48, DSM IV 診断あり
- ・ EEG : 鋭波 (左後頭) & 徐波 (右後頭)
- ・ バルプロ酸による治療(20 mg/kg):
- ・ その後、言語や対人関係性、象徴遊びの急速な改善が見られた。

- ・ 4ヵ月後: EEG 正常.
- ・ 5歳2ヵ月: ABC=1 ASDの兆候なし; WPPSI 81. 療育は終了
- ・ 7歳6ヵ月: ADD(注意欠陥障害)の診断 恥ずかしがりや。 学業は順調な進歩。

成熟不全症候群

ケース	n=36
家族歴	
・ 3世代がチック	19/36(52%)
・ 両親がチック	15/36(41%)
・ ADHD (父親)	4/36(11%)
・ 気分障害(母親)	3/36(8%)
・ 3世代がASD	0/36(0%)

初期発達	
・ 1年目 正常発達	36/36
・ 2年目 退行	36/36
・ 2年目 チック	36/36
・ 初診 (2-4 yrs)	平均2歳11ヵ月
・ DSM-IV(Autism & PDD)	32/36
・ ABC	平均43
・ EEG 所見なし	24/25

追跡結果(1歳から6歳)

・ DSM-IV(Autism & PDD)	0/36
・ ABC	平均2
・ IQ	84-111 (平均94)
・ チック	10/17(56%)
・ ADHD	12/17(70%)

成熟不全症候群についての 先行研究

- ・ 12症例の報告

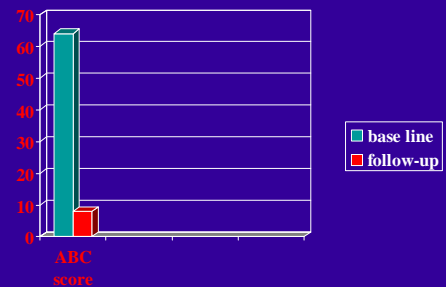
Zappella M(2002) Eur.Child.Adolescent Psych.

家族歴

- ・ 両親がチック 8/12
- ・ 両親がADHD 2/12

	N=12
1歳までの正常発達	12/12
始語 1歳	5/12
始語 18-36 か月	6/12
独歩 12-14 か月	8/12
独歩 15-18か月	4/12
チック出現 1-2 歳	12/12
初診時にチックあり	12/12

- ・ 初診時、すべての子どもは、DSM-IV診断の自閉症あるいはPDDに合致した。
- ・ フォローアップ時年齢（2歳～10歳、平均5歳0ヵ月）



フォローアップ時

- ・ トレット症候群 全員
- ・ ※ YGTSS=平均28 6歳～9歳
- ・ YGTSS=平均52 10歳～14歳
- ・ IQ (WISC-R) 92～112、平均94 (2人が71)
- ・ ADHD 9人
- ・ 強迫性障害 (OCD) 9人
- ・ Dyslexia 3人

※Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)

11人についての研究

- ・ 文献
Zappella M

in Riva D&Rapin I(Ed.s): Autistic Spectrum Disorders N.Y.: J.Libbey, 2005

初診時 (2-4 y): 平均2歳10ヵ月

- 両親がチックを持っている 6/11
- 父親がADHD 2/11
- 1年目が正常 10/11
- 2年目に退行 11/11
- 2年目にトゥレット症候群 11/11
- DSM IV(Autism & PDD) 11/11
- ABC 49(平均)

フォローアップ (1-4年後)

- DSM IV(Autism&PDD) 0/11
- ABC 3.7(平均)
- IQ 76-114
- トウレット症候群 7/11
- 複数の運動性チック 2/11
- ADHD 9/11
- トウレット症候群もADHDもない 2/11

成熟不全症候群 (Dysmaturational syndrome) は

- 自閉症的な行動が、のちに消失するという共通の臨床像を示す。

成熟不全症候群 Dysmaturational syndrome

診断基準

1. 性別：男性に多い (男：女=19:1)
2. 家族歴に、チックやADHDがある
3. 1年目 (乳児期) は正常発達

4. 2年目 (1歳) に運動や音声チックを伴い、退行が始まる。
5. 形成異常の特徴はない。
6. 通常の検査所見では異常なし
7. 身体的遊びにはよい反応を示す。
8. さまざまな領域の伸びはそれぞれ均一ではない。アンバランスさを保ちつつ急速な改善がみられる。

鑑別診断

- 自閉症とトゥレット症候群は急速に症状の改善がみられるものの、自閉症スペクトラム圏内にとどまる一群

(Kereshian & Burd, 1992; 1994).

- 通常、退行を示す子どもの多くは、退行後もチックが続き、ASD圏内にとどまる。

治療について (1)

- ・ 両親と保育士ベースの治療として：
- ・ 退行を示す子どもの主な問題は、双方向的な対人関係が弱い、あるいは欠けている点である。
(ミラーニューロンの機能不全?)
- ・ それゆえ：身体的な遊び、しっかり抱きしめて顔を向き合わせながら行う身体を使ったやりとり、愛着を促す、他者への親しみをを持った接近を促す。言語模倣や動作模倣を促す。

治療について (2)

- ・ 教育的な指導 (ポータージ法など)
- ・ 他児とのやりとりを支援する (ロールプレイなど)
- ・ ADHDの症状に対処する
- ・ 言語治療はしばしば有用である

治療について (3)

- ・ 介入初期に急速な回復、同年齢の定型発達の子どもが行う活動が、2つ以上できるようになる。
- ・ ABCスコア、CARSスコア、ICD10診断項目の急速な減少

治療について (4)

- ・ 治療のタイプ、および臨床経過 (急速な回復) は、先に述べた子どもたちの臨床像と似ている：
環境はく奪を受けた施設児 (ルーマニアで) が、その後、国際養子となり英国の普通の家族で養育され、自閉症から回復したと事例 (Rutterらの一連の報告)。

臨床経過

- ・ 6年にわたり自閉症の特徴がみられない
- ・ I.Q.は正常の範囲内
- ・ ADHD (しばしばあり)
- ・ 青年期まで続くトゥレット症候群 (しばしば)
- ・ 強迫性障害、読字障害 (dyslexia) (たまに)

成熟不全症候群

- ・ 発表された全事例 85人 (男82, 女3)
- ・ + 36事例 (男33 女3) を追加した
合計121人 (男115, 女6, 19:1)

- ・ described in: Zappella M: Ter Famil 1994
- ・ Zappella M: Autismo Infantile, 1996
- ・ Zappella M: Infanto Rev Neuropsychiatria 1999
- ・ Zappella M chapter in Richer&Coates: Autism, J.Kingsley: 2001
- ・ Zappella M: Eur Child Adolesc Psychiatry 2002
- ・ Zappella M chapter in Riva&Rapin(Ed.s): Autistic Spectrum Disorders Libbey, 2005

遺伝的側面 (1)

- ASDは、2世代さかのぼった家族において、みられない。
- チックは、家族内に頻繁にみられる。
両親: 27/59(45.7%)
- 1組の一卵性双生児
- 1組の二卵性双生児(Zappella 2005)

遺伝的側面 (2)

- 通常、ASD は同胞内発症リスクは10%
(Constantino et al 2006)
- 通常、トゥレット症候群には、両親に高率にチックが存在する(最大70%)
(Freeman et al, 2000).

遺伝的側面 (3)

- それゆえ、成熟異常症候群は、トゥレット症候群と遺伝的ふるまいが類似している。
- ASDのほとんどのケースとは異なっている

治療結果について(1)

- 最適な成果を得るためには、集中的な治療（一日に何時間もの療育）の必要性については疑問である。
- 述べているケースは、大部分のASDとは遺伝的、生物学的に異なる障害と言える

治療結果について(2)

- 2歳でASDと診断された48人の子どもについての最近の研究
- 4歳時でのフォローアップで、1/3はASDの診断がはずれた
- ASDの診断のままの子どもと診断がはずれた子どもとでは、治療に要した時間に差はなかった
(Turner&Stone 2007)

治療結果について(3)

- 教育/治療においても、当該障害の子どもたちは、保育園の他の定型発達児とともに過ごすことが保証されるべきである。
- 保護者と教師（保育士）は、助言のもとに、子どもを支援する。
- 言語治療などいくつかの療育は有効である。

どうして回復が生じるのか?

- ・ 同様に、改善が生じたASD事例の中に、答えを見いだすことができる。

抑制遺伝子の役割?

- ・ 抑制遺伝子（サイレンシング遺伝子）は、成熟不全症候群の回復を説明する複数の仮説のうちの一つになりうるかもしれない
- ・ KCNQ2遺伝子の突然変異は生下時発現し、その後の無症候性の良性の家族性新生児けいれん (benign familial neonatal convulsions) 発症においては発現しないことに留意すべきである
(Kanaumi et al, 2008)

もし見逃したら

- ・ 潜在的に自閉症からの回復の可能性を持つ子どもたちは、適切な治療の機会を失ってしまう
- ・ 誤った診断の予測どおり、予後は満足ゆかないものとなるであろう

可逆的な自閉症

次のことから、示唆される

- ・ 言語の急速な喪失と、けいれんを伴う退行
- ・ 退行の後、身体的な遊びによく反応し、チック（家族性かどうかにかかわらず）の改善がある
- ・ 睡眠時脳波は測定しておくべきである

臨床経過はさまざまである

- ・ ASDの臨床経過は、きわめて多様である
- ・ さまざまな併存症が重複するために、対処方法はさらに複雑になる。

臨床家への助言

- ・ 厳密に確立したセラピー、教育、そしてリハビリテーションプログラムが有効なケースが存在する一方で、
- ・ これまで述べてきたようなサブグループや症候群が存在することを知らずには、よりよい子どもへの支援に役立つ

子どもの評価

1. ASDのある子どもたちの評価は、以下について、分析的かつ包括的に行うべきである
 - ・ 発達障害やその他の障害に関する家族歴
 - ・ 併存症、言語理解、手や口の運動能力
 - ・ 神経学的兆候
 - ・ 全般的能力

環境の評価

- ・ 子どもが日常生活を送る場面の注意深い分析を含むべきである。

遺伝と環境 (nature/nurture)

- ・ 環境は、ケース2（いじめ）や、たぶんケース1（不適切な教育処遇）のように、きわめて重要である。
- ・ Z-RTTのように、未知の遺伝因子が主な役割を果たす病態の改善においても、環境は促進的な役割を持つ。
- ・ 成熟不全症候群においては、環境と遺伝の両方とも関連する。

そこから私たちが学ぶこと

- ・ セラピーは、特殊な病態についての知識と、子どもと環境に関する正確な評価に基づいて、既存の方法を、その一部であっても、取り入れて行う。
- ・ 一日に何時間も行うような集中的セラピーの効果については、疑わしいと思われる。