

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

アスペルガー障害の脳機能病態と治療

油井 邦雄^{1,2,3)}, Declan Murphy⁴⁾

1) 芦屋大学大学院発達障害教育研究所, 2) さわ病院, 3) 神戸大学大学院医学系研究科精神医学分野,

4) Division of Brain Maturation, Institute of Psychiatry, London, University of London, UK

はじめに

アスペルガー障害 (Asperger disorder, AS) は自閉症の亜型であり, 社会的コミュニケーションと共感性, および他者の都合を省みない限定的で常同的な関心や行動が特徴である^{15,19)}. AS の症例は言語発達の遅れはないものの, コミュニケーションとしての言語の使用や理解が困難である¹⁸⁾. AS 症例は周囲の状況や他人の関心におかまいなしに, 自分が好むものに熱中し続ける. そのために家庭や学校で他者との社会的相互性に関わる深刻なトラブルが生じる. その結果, 彼らは往々にして被害的になって興奮したり暴力を振るい, その結果家庭, 学校, 職場から排除されてしまう. その経済的損失は膨大である (英国では自閉症の治療教育に費やす費用は年間 28 億ポンド, 日本円で 6700 億円である). 日本では海外の国々と同様, 人口の約 1% の人々が AS 症状で困っている現状を勘案すると, 経済的損失は国や地域で類似していると予測されている.

1944 年に AS を最初に報告した Hans Asperger 博士は医学, 教育学, 心理学, 社会学などを包含した治療教育を AS の基本的なケアと考えて, 自らそれを実践した. 日本では 1965 年 11 月に Asperger 博士が来日して AS の特性について講演したものの⁴⁰⁾, 医学的対応は棚上げされ, 教育的適応訓練が主に行われてきた.

2006 年 4 月に発達支援法が施行されて, AS, 自閉症, 注意欠陥多動性障害 (ADHD), 学習障

害などの児童, 生徒に対する「特別支援教育」が行われるようになった. このような状況にあって, AS の診断やその症状について医学, 医療の関与が必要になってきた. 本稿では AS の脳機能病態について, ニューロンの情報伝達に重要な役割を果たしている不飽和脂肪酸の動態と治療について概要を解説したうえで, 私たちの臨床研究知見を提示したい.

1. アスペルガー障害の脳機能病態

AS の脳機能病態については遺伝, 代謝, 感染症, 末梢神経系などの要因が挙げられて, 右大脳皮質の機能障害, 辺縁系の機能異常も想定されている. 症状と脳部位との関連について MRI, prepulse inhibition of startle (PPI) を用いて検討した臨床研究によると, AS は前頭部-線条体および小脳の灰白質の容積減少, 白質の広汎な異常のために知覚運動のフィルター機能に欠陥が生じて反復的で限定的な言動と行動を示すという²²⁾. AS と共通の症状を持つ自閉症について症状と脳の障害部位としては, 顔の識別に関わる ventral tegmental area の紡錘回の fusiform face area と皮質間の伝道路の機能不全と社会的コミュニケーションや常同行動との関連³¹⁾, 内側前頭部-後部上側頭溝の側頭部-頭頂部接合部の機能不全と「こころの理論」との関連¹⁰⁾が示唆されている.

1) セロトニン系機能との関連

近年の研究では、fluoxetine を10~40 mg/日投与した自閉症スペクトラム障害症例は強迫症状、ハミルトンの不安-抑うつ尺度得点、Autism Diagnostic Interview (ADI) 評価点が改善し、PET で右前頭部（特に帯状回と眼窩前頭部）の代謝亢進が認められ、5-HT の増強効果が示唆された⁵⁾。その後も fluvoxamine が若年期の AS などの広汎性発達障害症例に有効であり、5-HT 系機能の増強が関わっていることが報告された²¹⁾。5-HT 系は不安障害で AS 類似の社会行動や扁桃体の表情反応と関連する³⁵⁾。PET で見ると、AS 症例は2~15歳にかけて5-HT合成が健常児童の2/3程度に増加していたという⁶⁾。5-HTが神経栄養因子様の効果を持ち、脳の発達に関わっていることを勘案すると、5-HTの自閉症スペクトラム障害における病態的役割を明らかにすることは治療戦略に有益であるという考えが提示されている⁷⁾。分子機序としては、5-HTニューロンの転写の変異が自閉症スペクトラム障害の発病脆弱性につながると推定されている³³⁾。最近では、Serotonin transporter gene の SLC 6 A 4 の promoter 部位の遺伝子多型である5-HTTLPRが自閉症そのもの⁹⁾ないし自閉症の脳構造の異常、すなわち、脳皮質灰白質の容量増大に関与しているという報告もある⁴¹⁾。

共同研究者の Murphy, D.²³⁾はASの8例（平均26歳，IQ: WAIS-IIIで80~120）について、皮質における5-HT_{2A} receptorの結合能をSPECTで検索した。ASの8症例は対照群10例にくらべて前および後帯状回、両側上側頭部、左頭頂部で有意に5-HT_{2A} receptor結合能が低く、前および後帯状回、右前頭部の結合能低下は社会的相互交流の評価点と有意に相関していることを見出し、ASにおける皮質5-HT_{2A} receptor濃度の異常を指摘した。Institute of PsychiatryのDaly, E. M.とMurphy, D.はアミノ酸飲料によってtryptophanが80%減少した急性トリプトファン欠乏状態をASの14例（平均28歳，IQ: 平均133）と健常対照者14名（30歳，IQ: 117）

で惹起して脳内の5-HT濃度を低下させた状態で、怒りや悲しみなどの情動と脳の5-HT系経路におけるmappingの度合との関連をfMRIで検討した。急性トリプトファン欠乏状態はASでも対照群でも5-HT系経路のmappingを増強したが、ASは健常群にくらべて有意に活性化された(Daly, E.: 2007年, Institute of Psychiatryの研究集会で発表)。

2) 不飽和脂肪酸と5-HT

自閉症スペクトラム障害において、5-HTと関連する脳機能病態因子として不飽和脂肪酸を挙げることができる。その代表的なものとして、 ω -3のeicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), ω -6のarachidonic acid (ARA)が挙げられている^{1,2,27,28,29,34,37,38)}。DHAとそのprecursorであるEPAは血小板5-HT₂ receptorを介して5-HT系の反応性を著明に増強する³⁸⁾。SSRIのfluoxetineは5-HT₂ receptorにおいてG-proteinやphospholipase A₂を介して、ARAの濃度を上昇させる^{25,26)}。また、ARAと5-HTは相互協調的な合成機構を持っている³⁰⁾。

3) 不飽和脂肪酸とアスペルガー障害

ω -3脂肪酸は魚、 ω -6脂肪酸は肉に主に含まれて、脳の発達に重要な役割を果たしている¹⁷⁾。脳実質に占める割合はDHAが30%、ARAが15%である¹³⁾。中でもDHAとEPAは二層構成で神経細胞膜を形成し炎症、ドーパミンやセロトニンなどの神経伝達、シナプス伝達、イオンチャンネル機能、遺伝子発現、神経細胞膜の透過性、酸化(oxidation)などに関わっている³⁹⁾。近年、自閉症スペクトラム障害で ω -3脂肪酸、 ω -6脂肪酸の血漿濃度と精神症状との関連が報告されている。Vancasselら³⁷⁾によると、自閉症群15例は ω -3と ω -6の総和、 ω -6/ ω -3比とも知的障害者群18例よりも有意に減少し、これらの脂肪酸の摂取不足、不飽和脂肪酸を代謝するchromosome 11q22-23の異常、phospholipase A₂の活

性増強, phospholipase A₂の活性に関わる chromosome 8q22の変異によると推察された。他方, Bellら²⁾によると, EPA含有サプリメントを摂取した自閉症7例とASの2例, 計9例は健常対照者54例およびサプリメントを投与しない自閉症17例にくらべて, EPAが200%, DHAが40%増加したが, ARAは逆に20%減少し, ARA/EPA比は減少したという。Buら⁴⁾はさらに40例の自閉症群(20例の早発者と20例の遅発者を含む)と20例の健常群, 20例の発達困難群について ω -6(7種類), ω -3(5種類), ω -9(4種類)の赤血球内濃度を測定した。 ω -9脂肪酸が遅発性自閉症群20例で健常群にくらべて増加し, ω -6脂肪酸が早発性自閉症群よりも増加したことを見て, 代謝か食事の異常によると推察した⁴⁾。12~20歳の男性について, 自閉症18例(IQ: 55以上)と健常対照群20例で ω -3, ω -6の脂肪酸の血清濃度を検討したSliwinski³⁴⁾らの報告によると, DHAは5-HIAAとシーソー現象的相反関連を有することから, DHAの増加は中枢の5-HTの濃度の減少と連動したもので自閉症の病態として捉えられると結論づけた。これらの諸報告では, DHAやEPAと自閉症スペクトラム障害の病態との関連が定かでない。

4) 発達障害における不飽和脂肪酸の臨床効果
発達障害支援法で発達障害に含まれているADHD, 学習障害ではDHA, EPA, ARAの臨床効果の報告が2004年ころから漸増中である。自閉症スペクトラム障害については情動不穏, 攻撃性, 自傷行為を持つ5~17歳の自閉症17例でEPA 0.84 mg/day+DHA 0.7 mg/dayのサプリメントを6週間投与した臨床試験で, 読字と書字の能力が2~3倍向上し, 異常行動評価尺度Aberrant Behavior Checklistの多動が有意に改善したが, 常同行動, 不適切言語, 無気力・社会的引きこもりは0.7~5.6ポイント軽減したのみであった¹⁾。RichardsonとMontgomeryは情動不安定, 攻撃性, 自傷行為を伴う5~17歳の自閉症男女117例にEPA 558 mg+DHA 174 mg+

ω -6の γ -linolenic acid 60 mgを12週間投与して, 読字と書字, 行動の有意な改善を見た。彼らはこの臨床試験結果から, ω -3/ ω -6比が4:1になる投与量が学習障害やADHDに有効であると結論づけた²⁸⁾。症例報告としては, EPA 540 mgを4週間投与した11歳の自閉症男児は焦燥と不安を伴う不適応状態が改善した¹⁴⁾。

学習障害を伴うADHDではEPA 186 mg+ARA 42 mg+ ω -6の γ -linolenic acid 96 mg+vitamin E 60 IUの12週間投与で認知の異常, 不安・羞恥, 多動-衝動性などADHD関連症状が有意に改善した²⁷⁾。同じ投与内容でもEPA 80 mgに半減し, これにRichardson and Puri²⁷⁾とほぼ同量のARA 40 mg+ γ -linolenic acid 96 mgを16週間投与した臨床試験では有意な効果が認められなかった³⁶⁾ので, EPAの投与量の多寡が効果発現要因と考えられる。DHA 3.6 g/week含有食品を2ヶ月間摂取した6~12歳のADHD症例では注意障害, 多動, 衝動性には改善効果が認められなかったが¹²⁾, 暴力的攻撃性が有意に改善した¹¹⁾。これらの知見をまとめると, EPA, DHAは投与量によってはADHDの衝動性, 攻撃性に有効であると推察できる。Richardsonは諸報告を通覧して, ω -3脂肪酸の方が ω -6脂肪酸よりも行動や学習の調整に関与していること, ω -3ではEPAの方がDHAよりも注意, 認知, 情動の障害に有効であると結論づけた²⁸⁾。このように概観すると, ω -3のDHA, EPAは多動, 衝動性, 情動不穏, 攻撃性を改善するが, ASの基本症状である相互的対人関係, 常同的で限定的な行動と関心(「固執性」と表現できる)には明確な効果が示されず, ADHDの注意障害も改善されにくいことがわかる。

5) アラキドン酸(ARA)の精神機能に対する作用

精神機能に関わる不飽和脂肪酸として, ω -6のARAがあげられる。脳の脳血管障害, 頭部外傷, 加齢など脳の器質的障害による認知機能障害は1日240 mg/dayのARAの90日間投与で改

善したが、これは neurogenesis や cnyaptogenesis に関わる細胞膜の機能が改善したことによるという¹⁹⁾。この点で最近興味深い知見が出された。Maekawa ら²⁰⁾ は生後2日目のラットを DHA 配合飼料群、ARA 配合飼料群、無配合飼料群に分けて、AS の病態部位と考えられている海馬の neurogenesis を調べた。無配合飼料群にくらべて、DHA 飼料群は約1.1倍、ARA 飼料群1.3倍に海馬の細胞数が増加し、海馬の ARA 量も無配合飼料群 (1.48 μg) に対して、ARA 配合飼料群 (1.95 μg) の方が有意に増加した²⁰⁾。したがって、ARA は AS の病態部位の一つと考えられる海馬の neurogenesis 作用を持つと言える。乳児期の精神発達について、男女乳児56名を3群に分けて、DHA 0.35% 添加ミルク、DHA 0.36% + ARA 0.72% 添加ミルク、無添加ミルクを生後5日~17週まで与えた後、生後18ヶ月目に幼児発達 Bayley 尺度の MDI を用いて精神発達指標 (記憶、問題解決力、判別能力、言語能力、適応機能) を調べた報告³⁾によると、DHA+ARA 添加群は無添加群にくらべて精神発達指標の平均値が有意に優れていた。この指標は生後4ヶ月目の赤血球中の DHA 濃度と相関したので、彼らは DHA が改善要因と結論づけた³⁾。このように、ARA は海馬の neurogenesis 作用を有し、精神発達促進因子でもあると考えられる。

2. アスペルガー障害の脂肪酸動態

1) 対象

私たちは AS について、臨床経過と脂肪酸動態との関連を調べている。今回の対象は医療法人北斗会さわか病院 (大阪府豊中市) で著者が診療中の症例のうち、DSM-IV-R と Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) の AS の診断基準に合致した10例 (男性8例、女性2例、年齢：5~30歳、平均17歳) である。健常対照群として、さわか病院の病棟勤務男女看護師10名 (男性7名、女性3名、年齢：25~35歳、平均30歳) を当てた。対象者全員に今回の研究の趣旨を説明

して、本人および未成年者では保護者から書面による同意を得た。

2) 方法

AS の症状の評価は、行動異常については Aberrant Behavior Checklist (ABC)、社会的機能については ADI-R の社会的相互性 (非言語的コミュニケーション、仲間関係の発展、興味の共有、社会的相互関係) とコミュニケーション障害 (言語的コミュニケーションの不全、意思伝達の不全、会話の保持の不全、常同的会話パターン) の2項目を用いた。AS の10例は初診から脂肪酸濃度測定までの間 (23~423日、平均308日) に行動異常の ABC 尺度の評価点は有意に減少して、症状が改善したと認め得る6例と悪化した4例に分けた。

3) 結果

(1) 行動異常

軽快群6例は初診時にくらべて興奮性と多動が9.2~1.30ポイント減少して有意 ($P < 0.05$) に改善し、無気力、常同行動、不適切言語も評価点が改善した。他方、悪化の4例は多動7.5、無気力6、興奮性2.3、常同行動と不適切言語1.3ポイント増加し、症状の悪化を示した。ADI-R の社会機能の2項目は両群とも初診時にくらべて有意差は認められなかった。

(2) アスペルガー障害の脂肪酸動態：ARA、DHA 濃度

DHA、EPA、ARA の血清濃度を軽快群、悪化群で比較、検討した。今回は対象数が少ないので有意差が出るまでには至っていないが、ARA が軽快群で 5.83 ± 1.43 、不変群で 5.09 ± 0.99 であり、DHA は軽快群で 3.54 ± 1.57 、不変群で 3.09 ± 0.21 で、ARA と DHA が軽快群で高かった (図1)。今回は1回の採血のみであったので、ARA、DHA の高値が行動異常の軽減の結果であるのか、軽減に先立つ軽減要因であるかは把握できないが、ARA と DHA の高値が行動異常、特に興奮性と多動の軽減要因である可能性は、

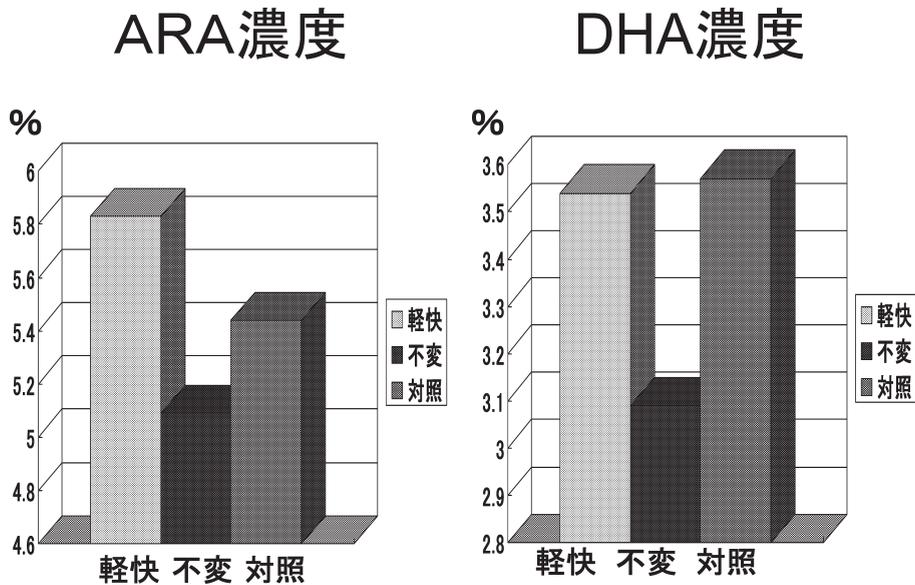


図1 アラキドン酸(ARA)とドコサヘキサエン酸(DHA)の血清中濃度 (単位は重量%で表示) アスペルガー障害10例中行動異常が軽快した6例ではARAとDHAの濃度が高かった。ARAは軽快6例で健常対照群10例の濃度よりも高かった。

DHA, EPAがADHDの行動^{27,29)}, 自閉症の多動¹⁾を改善するという従来の諸報告からも肯定できる。

(3) アスペルガー障害の脂肪酸動態：ARA/DHA比

ARA, DHAが軽快群6例で高かったので、ARA/DHA比をみると、軽快群で 1.88 ± 0.72 と高くなったが、不変群は 1.65 ± 0.32 であった(図2)。このことはARAの高い値の方が行動改善との関連が大きいことを示唆している。このことは軽快群のARAが図1で健常対照群よりも高い値であることから肯定できる。

(4) アスペルガー障害の脂肪酸動態：EPA濃度, ARA/EPA比

EPA濃度は軽快群で 1.59 ± 1.57 と健常対照群に近いレベルであるが、悪化群で 1.04 ± 0.37 と低値であった。EPA/ARA比は軽快群で 0.29 ± 0.18 , 悪化群 0.21 ± 0.10 であり、EPA濃度の差(+0.54)にくらべるとEPA/ARA比の両群間の差は+0.08と小さく、また、健常対照群では

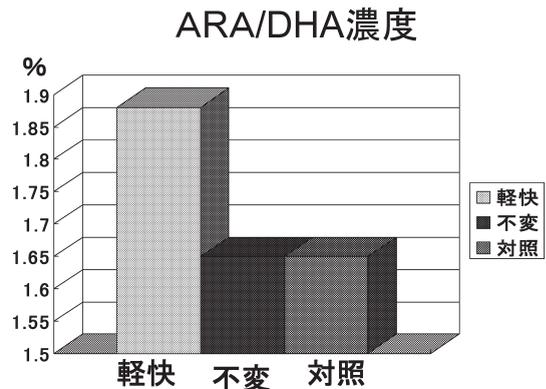


図2 アラキドン酸(ARA)とドコサヘキサエン酸(DHA)の血清中濃度の比 軽快した6例ではARA/DHAが高くなっていた。

0.35 ± 0.26 と高かった(図3)。したがって、EPAの高い値は軽快要因としての意義は小さいと推量される。

これらの結果をまとめると、軽快群6例ではARAの高値、次いでDHAが高値であるが、

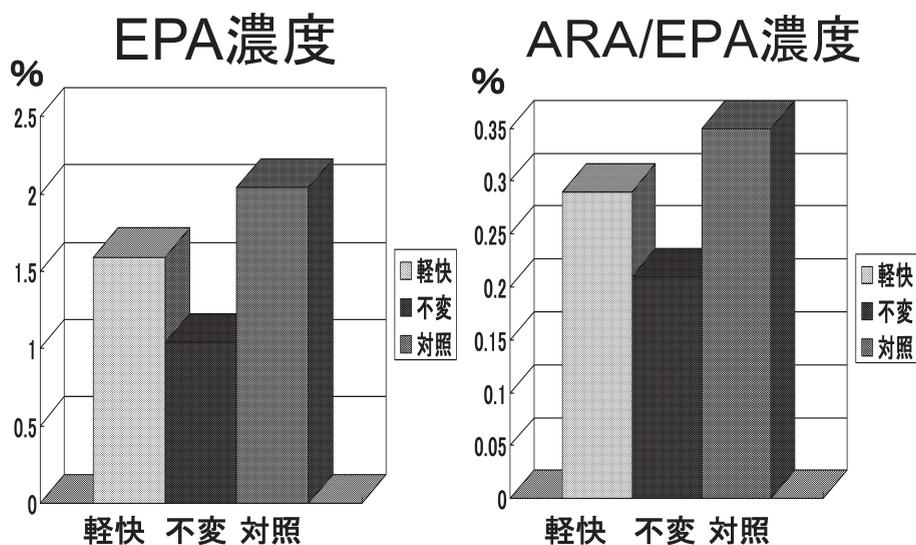


図3 エイコサペンタエン酸 (EPA), およびアラキドン酸 (ARA) と EPA の比
軽快6例では ARA/EPA 比は行動異常悪化の4例よりも高かったが、健常対照群10例に比べると低かった。これを図1の ARA/DHA と比較、検討すると、軽快6例の ARA の高値傾向が認められる。

ARA/DAH 比が高くなっていったこと、EPA/ARA 比は軽快群と悪化群でほぼ同等であったことから、ARA、ついで DHA の高値化が行動異常の改善に関連すると考えられる。

4) 軽快群の有効な治療

軽快群6例ではリスペリドン内用液 (0.5 mL, 1 mL, 3 mL) の有効例が4名、リスペリドン1 mg 錠剤の有効例が1例、パロキセチン 10 mg 有効例が1例であった。リスペリドンは錠剤よりも内用液の方が有効であった。内用液と錠剤の薬理的差異について明確な知見は報告されていないが、内用液は口腔粘膜からも吸収されて、肝での通過効果を経ずに直接神経系に作用するので¹⁶⁾、速やかに効果が出て鎮静させやすいと推察される。リスペリドンは 5-HT_{2A} 受容体の競合作用を持ち^{32,33)}、パロキセチンは主に 5-HT_{2A} 受容体で 5-HT の再取り込み阻害作用を有し、ともに serotonin antagonism を持つ。

AS の治療教育の適応訓練は社会復帰訓練が主に行われているが、私たちもその一環として、開

放病棟入院による集団生活訓練 (軽快群3例, 悪化群1例), 保育園通園 (軽快群1例), 社会復帰施設の短期 (2~5日間) 入所 (軽快群1例), フリースクールとの併用通学 (行動悪化時フリースクールで自由にスポーツや遊びに興じる) (軽快群1例), 通院作業療法 (悪化群1例), 行動悪化時のカウンセリング (軽快群1例, 悪化群1例) を併用した。このような訓練は軽快群6例中3例, 悪化群4例中2例で行ったが、経過の良し悪しを左右する要因にはならなかった。しかし、行動悪化時に家族が疲弊して対応が困難になった際、一時的に一定の行動枠のある環境に移して、家族の束縛を離れて比較的自由に過ごすことは危機的状況を回避するという点で有益であると考えられる。

5) 考察: ARA, EPA, DHA と 5-HT との関連
これまでの諸研究では、5-HT_{2A/2C} 受容体は phospholipase 活性を介して ARA の分泌促進と関連を持っている²⁶⁾。5-HT と ARA は血小板の共通機構で相互的な生成機序を持っている³⁰⁾。EPA と DHA は 5-HT responsivity を増強する

が³⁸⁾, 5-HT₂ receptor mRNA の発現を抑制する²⁴⁾, DHA の減少は 5-HT₂ receptor density を前頭部で増強する⁸⁾. このように, ARA, DHA, EPA は 5-HT 受容体の反応性と関連を持っている. 軽快群 6 例は ARA ついで DHA の順に高い値であり, 5-HT_{2A} 受容体の antagonism を有する薬物が行動異常を改善した. これらのことから, 行動異常にはセロトニン系の機能が関与していると推察される. 今後データを増やしてさらに検討する予定である.

ま と め

1. アスペルガー障害は強迫的なこだわりと周囲とのコミュニケーションの障害のために, 家庭, 学校, 職場で確執を生じて精神運動興奮状態に陥りやすい.
2. 5-HT antagonism を持つリスペリドン内用液 (0.5 mL, 1 mL, 3 mL), パロキセチン (10 mg) で興奮性, 多動が軽減された.
3. 軽快例では不飽和脂肪酸のアラキドン酸, 次いでドコサヘキサエン酸の血中濃度の上昇傾向が認められた.
4. 5-HT antagonism がアスペルガー障害の興奮性, 多動などの行動異常に有効であったこと, アラキドン酸やドコサヘキサエン酸は 5-HT (特に 5-HT_{2A} receptor) の機能と密接な関連を持っていることを勘案すると, アスペルガー障害の行動異常は 5-HT 機能と関連していると考えられた.

文 献

- 1) Amminger, G.P., Berger, G.E., Schafer, M.R., et al.: Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: A double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry*, 61; 551-553, 2007
- 2) Bell, J.G., MacKinlay, E.E., Dick, J.R., et al.: Essentail fatty acids and phospholipase A₂ in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 71; 201-204, 2004
- 3) Birch, E.B., Garfield, S., Hoffman, D.R., et al.:

A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polysaturated fatty acids and mental development in term infants. *Develop Med Child Neurol*, 42; 174-181, 2000

4) Bu, B., Ashwood, P., Harvey, D., et al.: Fatty acid compositions of red blood cell phospholipids in children with autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 74; 215-221, 2006

5) Buchsbaum, M.S., Hollander, E., Haznedar, M. H., et al.: Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 4; 119-125, 2001

6) Chugani, D.C., Muzik, O., Behen, M., et al.: Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol*, 45; 287-295, 1999

7) Chugani, D.C.: Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. *Mol Psychiatry*, 7; S16-17, 2003

8) Delion, S., Chalon, S., Héroult, J., et al.: α -linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem*, 66; 1582-1591, 1996

9) Devlin, B., Cook, E.H. Jr., Coon, H., et al.: Autism and the serotonin transporter: the long and short of it. *Mol Psychiatry*, 10; 1110-1116, 2005

10) Frith, C., Froth, U.: Theory of mind. *Current Biology*, 15; R644-645, 2003

11) Hamazaki, T., Hirayama, S.: The effects of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*, 58; 838, 2004

12) Hirayama, S., Hamazaki, T., Terasawa, K.: The effects of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*, 58; 467-473, 2004

13) Horrobin, D.F., Bennett, C.N.: Phospholipid metabolism and the pathophysiology of psychiatric and neurological disorders. *Phospholipid Spectrum Disorders in Psychiatry and Neurology* (ed. by Peet, M., Glen, A.I.M., et al.). Marius Press, Canforth, p. 3-48, 2003

14) Johnson, S.M., Hollander, E.: Evidence that

eicosapentaenoic acid is effective in treating autism. *J Clin Psychiatry*, 64 ; 848-849, 2003

15) Khouzam, H.R., EL-Gabalawi, E., Pirwani, N., et al.: Asperger's disorder: a review of its diagnosis and treatment. *Comprehensive Psychiatry*, 45 ; 184-191, 2004

16) 木下隆司: Risperidone 内用液の原液投与の有用性. *臨床精神薬理*, 8 ; 1273-1278, 2005

17) 木曾良信: アラキドン酸の必須性. *Vitamins (Japan)*, 81 : 611-615, 2007

18) Klin, A.: Autism and asperger syndrome: an over review. *Res Bras Psiquiatr*, 28 (Supple 1) ; S3-11, 2006

19) Kotani, S., Sakaguchi, E., Warashina, S., et al.: Dietary supplementation of arakidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res*, 56 ; 159-164, 2006

20) Maekawa, M., Matsumata, M., Owada, Y., et al.: Polyunsaturated fatty acids promoter proliferation of neuronal progenitor cells in the hippocampal dentate gyrus. *Neuro2007*, 抄録集, 02P-D09, 2007

21) Martin, A., Koenig, K., Anderson, G.M., et al.: Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *J Autism Develop Dis*, 33 ; 77-85, 2003

22) McAlonan, G.M., Daly, E., Kumari, V., et al.: Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain*, 125 ; 1597-1606, 2002

23) Murphy, D.G.M, Daly, E., Schmitz, N., et al.: Cortical serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study. *Am J Psychiatry*, 163 ; 934-936, 2006

24) Pakala, R., Pakala, R., Sheng, W.L., et al.: Eisoapentaenoic acid and docosahexaenoic acid block serotonin-induced smooth muscle cell proliferation. *Arteriosclerosis thrombosis vascular. Biol*, 19 ; 2316-2322, 1999

25) Qu, Y., Chasng, L., Klaff, J., et al.: Imaging of brain serotonergic neurotransmission involving phospholipase A₂ activation and arachidonic acid release in unanesthetized rats. *Brain Res Brain Res Protoc*, 12 ; 16-25, 2003

26) Qu, Y., Chang, L., Klaff, J., et al.: Chronic fluoxetine upregulates arachidonic acid incorporation into the brain of unanesthetized rats. *Eur Neuropharmacol*, 16 ; 561-571, 2006

27) Richardson, A.J., Puri, B. K.: A randomized double-blind placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHA-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 26 ; 233-239, 2002

28) Richardson, A.J.: Clinical trials of fatty acid treatment in ADHD, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70 ; 383-390, 2004

29) Richardson, A.J., Montgomery, P.: The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*, 115 ; 1360-1366, 2005

30) Safed, S.A., Rasheed, H., Gilani, A-ul-H.: Synergism interaction between arachidonic acid by 5-hydroxytryptamine in human platelet aggregation is mediated through multiple signaling pathways. *Acta Pharmacol Sin*, 24 ; 958-964, 2003

31) Schultz, R.T.: Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Develop Neurosci*, 23 ; 125-141, 2005

32) Scott, L. J., Dhillon, S.: Risperidone: a review of its use in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs*, 9 ; 343-354, 2007

33) Scott, M.M., Deneris, E.S.: Making and breaking serotonin neurons and autism. *Int J Dev Neurosci*, 23 ; 277-285, 2005

34) Sliwinski, S., Croonenberghs, J., Christophe, A., et al.: Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism? *Neuroendocrinol Lett*, 27 ; 465-471, 2006

35) Stein, D.J., Vythilingum, B.: Social anxiety disorder: psychobiological and evolutionary underpinnings. *CNS Spectr*, 12 : 806-809, 2007

36) Stevens, L., Zhang, W., Peck, L., et al.: EFA supplementation in children with inattention, hyper-

activity, and other disruptive behaviors. *Lipids*, 38; 1007-1021, 2003

37) Vancassel, S., Durand, G., Barthelemy, C., et al. : Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 65; 1-7, 2001

38) Yao, J.K., Magan, S. Sonel, A.F., et al. : Effects of omega-3 fatty acid on platelet serotonin responsivity in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 71; 171-176, 2004

39) Young, G., Conquer, J. : Omega-3 fatty acids

and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev*, 45; 1-28, 2005

40) 油井邦雄 : 児童期の自閉的精神病質 : Prof. Dr. Hans Asperger, 解説・翻訳. *精神科治療学*, 23; 229-238, 2008

41) Wassink, T.H., Hazlett, H.C., Epping, E.A., et al. : Cerebral cortical gray matter overgrowth and functional variation of the serotonin transporter gene in autism. *Arch Gen Psychiat*, 64; 709-717, 2007
