

第 105 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

自閉症スペクトラム障害の社会性障害における
アラキドン酸の役割について油井 邦雄¹⁻³⁾, Declan Murphy⁴⁾, 濱川 浩²⁾

1) 芦屋大学大学院発達障害研究所, 2) さわ病院診療部, 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, University of London, London, UK

1. はじめに

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders: ASDs) は社会性とコミュニケーションの質的な障害および限定的で反復的な関心と行動の 2 症状を中核とする広汎性発達障害を包括した呼称であり, 自閉性障害 (自閉症), 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³³⁾. 海外における ASDs の発現率は 12.1~35.7/10,000⁶⁵⁾ である. 経時的にみると, ASDs の発現率は 8 歳以下では 1983 年に 8/10,000 出産であったが, 1999 年には 46/10,000 に増加している⁴¹⁾. 特に 5 歳以上では 1992 年から年間 22% ずつ増加し, かつ中程度の知的障害を伴うケースが多くなっているという⁴¹⁾. その原因として診断基準の変化や早期の社会的介入サービスの増加が挙げられている⁴¹⁾. 本邦の発現率は 56/10,000⁵⁶⁾ という報告や ASDs を含む広汎性発達障害が 1.8% で男女比は 2.8 対 1.0²⁸⁾ とも報告されているが, 全国的な正確な調査資料がないうえに診断基準が一定化されていないので確定がむずかしい. この 20 年間に広汎性発達障害の発生頻度が 11 倍に増加し, その要因に高機能症例の存在, スクリーニングによる診断率の上昇が挙げられている²⁸⁾. 本邦の一般的な広報文書では広汎性発達障害, 注意欠陥多動性障害, 学習障害を含めた発達障害は 100 名に 1 人程度の発現率である. 上記の中核症状は相手の意図を理解できず, 応

答がかみ合わないといった対人的相互性の質的障害, 周囲の都合や状況を顧慮しない一方的な言動や行動の反復, 顔貌や表情の認知障害による言語的・非言語的コミュニケーションの不全として表出する³¹⁾. その結果, 対人面での葛藤や問題行動が多発して被害的になり, 精神運動興奮状態に陥り, 時には幻覚妄想状態を呈することもある. このような対人的相互性やコミュニケーションの障害は社会性障害とみなされている. ASDs の児童, 生徒の知能はおおむね正常範囲 (98.5±20.8) であるが, 非言語性 IQ が高く言語性 IQ が低いと社会性障害を起こしやすい⁸⁾. また, 社会性障害を持つ ASDs 児童は IQ が同等の児童に比べて, 学校での不適応を生じやすく, 学習の遅れにつながる⁸⁾.

ASDs の社会性障害は個人によって差があるが, おおむね 2~3 歳から顕在化し, 集団での対人的な相互性がみられないことから異常を疑われるケースが多い. そして, 社会的視点が必要になる前思春期の 10 歳頃から, 周囲との確執を生じて事例化してくる. 社会性障害のために事例化する症例が多くなったことから, 2006 年 4 月に発達障害支援法が施行されて, 特別支援学級ないし特別支援学校, あるいはスクールヘルパーによる適応訓練や個別学習を受けるケースが多くなった. また, 小児科や精神科の医師から対応や訓練のアドバイスを受けるケースも多く, 精神運動興奮や強

迫的固執, 被害・関係念慮が増強する場合には対症療法的に薬物療法を受けているが, 継続した医学的治療を受けるケースは少数である。その要因として, 1944年にアスペルガー障害を最初に報告した 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アスペルガー障害の基本的なケアと考えて, 自らそれを実践したことがある。日本では, 1965年11月に Asperger 博士が来日して, アスペルガー障害は脳機能の発達不全によることを説いたが, その対応は「患児とともにあって, 心の内でともに自生的になり関心を分かち合い支えること」を説いた⁶¹⁾。このような対処の発端のせいで, ASDs のケアは行動療法や心理療法に類似したものであり, 1970年代初頭に開発された TEACCH (Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children) が現在も有効な治療的訓練として用いられている。薬物療法としては1960~1980年代に haloperidol, 次いで olanzapine などが鎮静目的で用いられていたが, 5-HT が ASDs の病態に関与すると推定されるようになって, 1992年に fluoxetine による強迫行為や攻撃行動の改善¹²⁾, さらに対人的相互性, 言語機能, 自己管理能力, 問題解決力, 運動能力の改善¹³⁾ が報告された。また, 5-HT_{2A} receptor antagonism を有する risperidone の有効性も1994年ころから報告され出した⁴³⁾。これらの治療薬は現在も専門医によって使用されているが, 後述するように興奮性, 攻撃性など行動異常に対する改善効果はあるものの, 中核症状には効果が薄い。ASDs の病態については1985年に海馬と扁桃体の発達遅延仮説が報告され⁴⁾, この領域が病態部位として注目されている。さらに, 2000年代に入ってから5-HT系機能不全が推定され¹¹⁾, 5-HT antagonists の有効性が示唆された。私たちは ASDs でみられる突発的な古い記憶の再生 (いわゆるフラッシュバック) や状況の認知の歪みなどの記憶-認知の質的な異常が海馬-扁桃体-側頭部ニューロンネットワーク機能と関連することから, この部位を中心とした社会性の

ニューロンネットワーク modality の発達遅延を想定して, これまでに5-HT antagonists の効果, 神経細胞膜機能に重要な役割を果たす n-3 不飽和脂肪酸の血漿濃度と ASDs の症状の経過との関連, 神経発達マーカーの動態を検討した。さらに海馬のニューロン新生作用を持つ n-6 脂肪酸, アラキドン酸 (arachidonic acid, ARA) の ASDs における役割について検索中である。本稿では, ASDs の社会性障害の脳内基盤と治療に関する諸報告をまとめたうえで, ARA の役割について私たちの知見を提示して, 読者の臨床実践の参考に供したい。

2. 自閉症スペクトラム障害の 社会性障害の脳機能病態

1) 扁桃体機能異常

ASDs の脳の形態的变化が1985年に Bauman and Kemper によって報告された⁴⁾。すなわち, 感覚刺激や人と出来事・物に対する異常反応, 言語と認知の異常, 反復的で常同的な行動, アイコンタクトの乏しさ, 常同的な主張 (固執), 記憶の偏倚といった ASDs 症状を示す29歳の男性の脳剖検で海馬と扁桃体の細胞の層構造密度の増加と, 樹状突起の減少, 細胞の縮小, 視床下部における乳頭体の縮小と細胞密度の増加が認められた。この領域は辺縁系, 大脳皮質感覚領域, 前頭部と連結しているので, 前頭部の異常が海馬-扁桃体-辺縁系-皮質感覚領域の機能不全と関連し, 記憶や認知, 行動の異常を来したと推察し, 正常な成熟過程の遅延を示唆した⁴⁾。その後, Baron-Cohen ら³⁾ は扁桃体仮説 (amygdale theory) を提唱し現在に至っている。彼らは他者の行動の意味をその目的, 意図, 信念といった心理面から理解し他者の感情や思考と共感して関係性を築く精神活動を“social intelligence” ととらえた。そのうえで, 他者の視線の意味を推察する課題で amygdale の活性を MRI で見ると, ASDs 症例では amygdale の活性が欠如することを提示した³⁾。彼らは扁桃体の機能障害が小脳, 海馬, 中前頭部, 前頭-辺縁系を巻き込んで social intelli-

gence を損なうと推察した³⁾。さらに、顔貌認知の不全が扁桃体損傷と関連することも報告した²⁾。その後、この仮説を否定する知見もあるものの、ASDs の各種診断尺度と扁桃体のサイズとの間に相関があることから¹⁵⁾、扁桃体の機能障害と社会性障害との関連が一般的に認知されている。

社会性の形成には一定のニューロンネットワークの構築が必要であり、その脳部位は相手の心の理解に関連する「こころの理論」に関わる左前頭部と右側頭極を含む領域⁶³⁾ないし扁桃体や側頭部の fusiform face area⁵⁰⁾ が推定されている。「こころの理論」の部位として、さらに内側前頭部が自己と相手の心の認知、上側頭溝上の側頭・頭頂部接合部が相手の行動と意図の理解に関連することも示唆されている¹⁷⁾。

2) 運動機能のニューロン modality と社会性

ごく最近の知見によると、ASDs 学童 14 例 (平均 10.5 歳) は他者から学ぶことなしに、生来的な自己の運動モデルに依拠しすぎて社会性が障害されるが、これは皮質の運動領域と身体感覚領域の連携の過度の密着によるという²⁵⁾。さらに、アスペルガー障害症例は MRI、および知覚反応機能を調べる prepulse inhibition of startle (PPI) 検査で知覚運動調整機能の障害が認められ、これがアスペルガー障害の特徴である限定的で反復的な思考、会話、行動と関連するとされた³⁶⁾。ヒトは生れた直後から身体の運動機能を用いて、自己を取り巻く環界や他者を認識して社会性を身につけることを考えると、生来的な運動機能の異常は社会性障害の基盤要因になり得る。

3) 5-HT 系機能と社会性障害

社会性障害と 5-HT 系機能との関連では、5-HT 系を増強する薬物の臨床知見が挙げられている。Fluoxetine 投与によって自閉症 23 例中 15 例 (65%) で限定的な強迫行為や攻撃行動が改善することが 1992 年に報告され¹²⁾。その後、気分障害の家族歴を持つ 2~8 歳の ASDs 児で fluoxetine による対人的相互性、言語機能、自己

管理能力、問題解決力、運動能力の改善効果が報告された¹³⁾。私たちの共同研究者である Murphy らはアスペルガー障害の 8 例 (平均 26 歳, IQ: WAIS - III で 80~120) について、皮質の 5-HT_{2A} receptor への ligand の結合能を SPECT で検索した。ASDs 症例は対照群 10 例に比べて前・後帯状回、両前頭部、左頭頂部で有意に 5-HT_{2A} receptor 結合能が低く、この低下は Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) の相互的対人関係の評価点と有意に相関していることを見て、ASDs における皮質 5-HT_{2A} receptor の密度の異常を指摘した (Murphy, et al, 2006)³⁹⁾。分子機序としては、5-HT ニューロンの転写因子の変異が ASDs の発病脆弱性につながると推定されている⁵¹⁾。最近では、serotonin transporter gene (SLC6A4) の promoter 部位の遺伝子多型である 5-HTTLPR が自閉症そのもの¹⁴⁾ないし自閉症の脳構造の異常 (脳皮質灰白質の容量異常) に関与している⁶⁴⁾ という報告もある。5-HT 系機能が神経栄養因子の調整効果を持ち、ニューロンの分化と成長、シナプス形成に関わっていることから、5-HT 系機能の ASDs 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¹¹⁾。

4) 総合的な病態仮説

私たちは ASDs 研究の当初から、病態として、Balon-Cohen³⁾, Schultz⁵⁰⁾ の知見を総合的に斟酌して、情動記憶を司る扁桃体の発達不全を主とし、これに記憶の回路である海馬-側頭部-前頭部の情報処理能力の狭小化を想定している。5-HT antagonists が ASDs の異常行動の改善効果を示すこと、後述するが ASDs の社会性障害を改善するアラキドン酸と 5-HT 系機能との相互的な関連を勘案すると、この network modality の狭小化に 5-HT 系機能が関わっていると想定している。

5) 社会性障害の顕在化の時期とストレス負荷相互的対人関係の障害として現れる社会性障害

は生後 18 か月²⁰⁾ から 3 歳⁵²⁾, 21~32 週 (ピークは 25~28 週目)⁵⁾, あるいは 2 歳まで⁴⁰⁾ に顕在化する。ASDs 症例がこの時期に社会脳を形成できない要因として、産科的合併症は無関係であり¹⁸⁾ 不確実性, 脅威, 不快, 対人関係に関わるストレス負荷が重要な要因として挙げられている²¹⁾。3~22 歳の ASDs の両親に対する面接調査ではストレス状況として, 1~3 歳時の母親との分離体験が 77.8% で最も多く, 次いで母親のうつ状態 (33.3~50.0%), 生後の各種の疝痛 (44.4%), 虐待 (22.2%) であった²⁴⁾。しかし, 周産期の各種ストレス負荷の頻度を見ると, AS の 100 例中 chromosomal abnormality が 8%, 家族歴 (遺伝的素質) が 66% であり, 周産期のストレスは 25% に見られただけという報告もある¹⁸⁾。このように, 社会性障害が 2~3 歳時に顕在化し, その要因としてストレス負荷が推察できるが, 具体的なデータは内外で未だ解析されていない。

3. 発達障害における不飽和脂肪酸の臨床効果

1) 5-HT 系機能と n-3, n-6 不飽和脂肪酸との関連

5-HT 系機能はうつ病, 不安障害など多種多様な精神疾患の病態に広く関わっているため, ASDs の社会性障害の病態要因としては他の脳内物質の関与も推察される。ASDs において 5-HT 系機能と関わりを持つ脳機能因子として, 不飽和脂肪酸が挙げられる。不飽和脂肪酸のうち, n-3 の docosahexaenoic acid (DHA) とその precursor である eicosapentaenoic acid (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^{53,60)}。5-HT₂ receptor は G-protein を介して phospholipase A₂ (PLA₂) のシグナル伝達にかかわり, セカンドメッセンジャーのアラキドン酸 (arachidonic acid, ARA) を分泌させている⁴⁴⁾。したがって, 5-HT antagonist (fluoxetine) は 5-HT の濃度を増加させて ARA の分泌を促進する⁴⁴⁾。ほかにも 5-HT antagonist (fluoxetine) の慢性投与による ARA の代謝促進作用⁴⁵⁾, 血小板における ARA と 5-

HT 系機能の相互的共同作用⁴⁸⁾ が報告されている。このように, ARA, DHA, EPA は 5-HT 系機能の反応性と関連を持っている。

2) 発達障害における n-3, n-6 不飽和脂肪酸の臨床効果

10 年程前から n-3 の EPA や DHA, n-6 の ARA と注意欠陥多動性障害 (ADHD) や学習障害, ASDs の症例における行動障害の改善効果が報告されている^{23,46,47,57)}。ウィーン大学児童精神科の Amminger ら¹⁾ は 5~17 歳 (平均 10.4 歳) の ASDs の 13 例に EPA 120 mg + DHA 100 mg のサプリメント + ビタミン E 1 mg を 6 週間投与して, 多動と常同行動が健常対照群に比べ有意に改善することを見た。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²⁷⁾。従来 of 諸報告では DHA, EPA は多動, 衝動性, 情動不穏, 攻撃性を改善するが, ASDs の基本症状である社会性障害や常同的で限定的な行動と関心には効果が示されていない。

3) ARA の精神機能に対する作用

最近, n-6 不飽和脂肪酸のアラキドン酸 (ARA) の neurogenesis 作用が報告されている。ARA 240 mg/day の 90 日間投与で脳血管障害, 頭部外傷, 加齢など脳の器質的障害による認知機能障害が改善したが, これは neurogenesis や synaptogenesis に関わる細胞膜の機能が改善したことによるという³²⁾。Birch ら⁷⁾ は生後 18 ヶ月の乳児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, ARA 0.72% + DHA 0.36% + 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 ヶ月目に幼児精神発達指標を用いて記憶, 問題解決力, 判別能力, 言語能力, 適応機能を調べた。ARA + DHA 添加群は無添加群に比べて精神発達指標の平均値が有意に優れていた。ARA の neurogenesis に関わる重要な知見として, Maekawa ら³⁴⁾ は生後 2 日目のラットを DHA 配

表1 transferrin, ceruloplasmin の血漿濃度の推移

	transferrin (mg/dL)	ceruloplasmin (md/dL)
ASDs 1回目測定 (n = 6)	273.8±64.3	30.2±6.2
ASDs 2回目測定 (n = 6)	265.7±56.5	27.3±6.7
健常対照群 (n = 10)	241.9±48.2	27.0±4.9

合飼料群, ARA 配合飼料群, 無配合飼料群に分けて, ASDs の病態部位と考えられている海馬の細胞数を調べた。無配合飼料群に比べて, 海馬の細胞数が DHA 飼料群で約 1.1 倍, ARA 飼料群で 1.3 倍増加し, 海馬の ARA 量も無配合飼料群に対して, ARA 配合飼料群の方が有意に増加した³⁴⁾。Maekawa らはごく最近, ARA が海馬の neurogenesis 作用を持つことを確認している³⁵⁾。このように, ARA は海馬の neurogenesis 作用を有し, また, 精神発達促進因子でもある。

4. ARA の臨床効果

ARA ないし DHA, EPA が ASDs の病態に関わり, ひいては社会性障害に関わっている可能性が想定されるので, 一部の神経発達マーカーと臨床経過との関連, および ARA の臨床効果について検索した。

1) 治療経過と脂肪酸濃度, 神経発達マーカー

(1) 治療経過と ARA の血漿濃度

2008 年の当学会の報告をまとめた前報では, DSM-IV-R と Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) 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) のうち, 行動異常の評価尺度である ABC 尺度の興奮性と多動で評価点が有意に改善した 6 例は健常対照群 10 例 (男性 7 名, 女性 3 名, 年齢: 25~35 歳, 平均 30 歳) に比べて, ARA > DHA > EPA の順に血漿濃度の上昇がみられた⁶²⁾。DHA, EPA が ADHD や自閉症の多動を改善するという多数の既報^{23,46,47,57)} や ASDs の行動異常に 5-HT 系機能が関わり¹¹⁾, その背景に ARA, DHA, EPA が関与する諸報告^{44,45,48,60)} を勘案す

ると, 行動異常の改善に ARA, DHA, EPA の関与が推定された。ASDs 症例と健常対照群とは年齢に相当の差異があったが, ARA, DHA, EPA への加齢の影響はないとされる^{26,29,42)}。

(2) ASDs 症例の神経発達マーカー

① 対象と方法

第 1 回目の臨床検索として行った治療経過観察の 10 例中 6 例で, 初診後 23~413 日 (平均 265 日) の治療期間後に神経発達マーカーとして transferrin と ceruloplasmin の血漿濃度を測定した (1 回目測定)。この第 1 回目の測定後 55~349 日 (平均 222.8 日) の drug-free の期間において, 再度 transferrin と ceruloplasmin の血漿濃度を測定した (2 回目測定)。2 回目測定時に異常行動尺度の ABC は有意な変化がなかったが, ADI-R の興味・共有が有意 ($P=0.03$) に改善し, 会話能力の改善も有意傾向 ($P=0.07$) を示した。なお, 健常対照群として上記のさわ病院の看護職員 10 名をあてた。

Transferrin と ceruloplasmin は細胞膜の脂質や細胞の中のタンパク質や酵素の過剰な酸化を防ぐ作用を持つ抗酸化タンパク質であり¹⁰⁾, 銅の代謝に関わっている⁶⁶⁾。一方では transferrin はグリア細胞の 1 つであるオリゴデンドロサイト (oligodendrocyte) の成熟とミエリン形成 (myelination) に関わっている^{37,49)}。Ceruloplasmin も myelination に関与している^{6,30)}。

② 結果

表 1 のように ASDs の 6 例は transferrin, ceruloplasmin とともに 2 回目測定で血漿濃度は低下した。健常対照群は ASDs 症例に比べて低値であった。脂肪酸濃度は第 2 回目測定で ARA の EPA に対する比が第 1 回目測定よりも高くなっ

た。

③考察

ASDs では ceruloplasmin の血漿濃度が上昇し、これは神経変性過程と関連付けられた⁵⁸⁾。統合失調症では ceruloplasmin の血漿濃度の上昇があり、これは銅の代謝に関わるドーパミン合成酵素活性⁶⁶⁾が背景要因と推定された。アルツハイマー病で transferrin の血漿濃度の上昇が見られ、これは神経変性過程⁵⁴⁾によると考えられた。また、アルツハイマー病、脳血管性認知症での ceruloplasmin 濃度の上昇も認められ、背景要因として炎症性過程⁵⁵⁾が推定された。身体末端の異常な知覚によって特徴付けられるむずむず脚症候群 (Restless leg syndrome) でも transferrin の血漿³⁸⁾、脳脊髄液¹⁶⁾の濃度が鉄の代謝不全のために上昇するが、その背景要因として鉄欠乏のドーパミン受容体への影響¹⁶⁾ないしドーパミンの産生の異常³⁸⁾が推測された。ASDs の病態として、シナプス形成に重要な役割を果たす細胞接着因子の一種である neuroligin の遺伝子変異にもとづくニューロンネットワークの神経変性過程が推察されている²²⁾。また、神経炎症性過程によるニューロンの接続の不全も ASDs の病態の一つとして挙げられている^{9,59)}。これら既報の知見から、transferrin と ceruloplasmin の血漿濃度の上昇は神経変性過程や神経炎症性過程と関わりを持ち、ASDs のニューロンネットワーク機能不全の要因の一つと推察できる。私達の経過観察では興味の共有が有意に改善し、会話能力の改善も有意傾向を示した。この改善とともに transferrin と ceruloplasmin の血漿濃度は低下した。このことは ASDs の病態の一部とみなされている神経変性過程や神経炎症性過程の改善傾向を示すものと推定し得る。また、transferrin と ceruloplasmin の濃度の低下はこれらの作用活性が正常化して、myelination を促進したことをも示唆している。このことについては他の神経発達指標を加えて ARA の効果発現と myelination などのニューロン機能の様相を検索中である。

2) ARA の臨床効果：予備試験の成績

(1)対象

著者らが医療法人北斗会さわ病院 (大阪府豊中市) で診療中の症例のうち、DSM-IV-R と ADI-R の AS の診断基準に合致した 5 例 (男性 4 例、女性 1 例、年齢：9~20 歳、平均 15 歳) を対象とした。臨床試験実施に際して、さわ病院の倫理委員会の承認を得たうえで、対象者全員に予備試験の趣旨を説明して、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

ASDs の症状の評価は、行動異常については ABC 尺度、社会的機能については ADI-R の社会的相互性とコミュニケーション障害の現在症評価項目を用いた。ARA は市販の製品であるアラビタ (サントリー株式会社製造・販売) を 1 日 6 錠 (1 日 3 回食後) ずつ 12 週間服用した。アラビタ 6 錠には ARA 240 mg + DHA 240 mg + 天然アルカロイド色素 (アスタサンチン) 1 mg が含まれている。ARA 1 日の必要量は日本人では DHA の 1/2~1/4 であることを勘案すると、アラビタは ARA の含有量が多い ARA 製品である。

(3)結果

①行動異常

ARA 製品の投与後 12 週目に社会的ひきこもりが有意 ($p < 0.05$) に改善した。社会的ひきこもりはぼんやりしている、一人であることを好む、孤立している、引きこもり、言葉や身ぶりで意思の疎通を図ろうとしない、関わりを持つのが困難、他者と関わりを持とうとしない、他者に対して社会的反応がない、無表情で情緒的な反応の欠如といった ASDs の社会性障害の基本的な症状を評価する尺度である。したがって、ARA 製品は 12 週間服用後に社会性障害の改善を示すと推察できる。ADI-R の社会的相互性とコミュニケーション障害の 2 項目の変化をみると、社会的反応性は投与後 8 週目で有意 ($p < 0.05$) な改善を示した。投与後 12 週目では社会的反応性と会話能力が有意 ($p < 0.05$) に改善した。すなわち、社会的相互性が行動異常よりも早めに改善することを示し

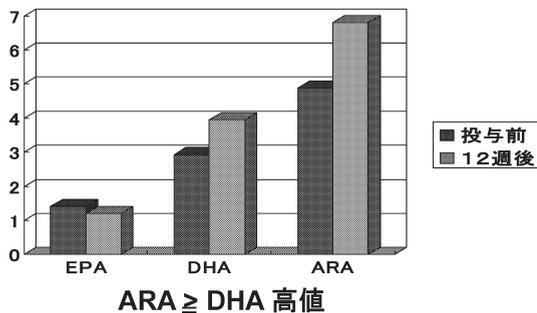


図1 ARA製品の12週間服用によるARA, DHA, EPA濃度の推移

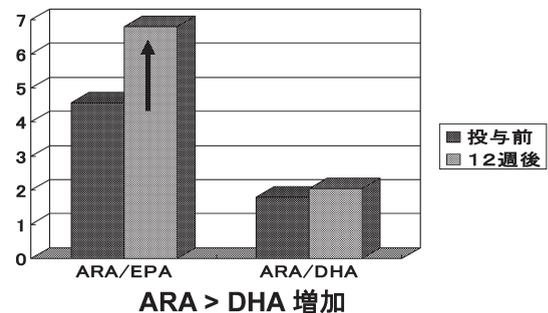


図2 ARA製品の12週間服用によるARA/DHA, ARA/EPAの推移

ている。

②血漿ARA, DHA, EPAの濃度の変化

ARA, DHA, EPAおよびのARA/DHA, ARA/EPAの比の変化をみると, DHAとARAが上昇した。12週目にはARA/DHAとARA/EPAが上昇した(図1, 2)。

(4)考察

ARA製品の投与後12週目になって社会的ひきこもり, 社会的反応性と会話能力が有意に改善したこと, 12週目にARAが上昇しARA/DHAとARA/EPAの比が上昇したことを勘案すると, 12週目の社会性障害の改善はARAとDHAの上昇が第1要因と考えられる。今後, double-blind placebo-controlled studyを行ってARAの有効性を検証したい。

5. おわりに

ASDsの基本症状である社会性障害は2~3歳で顕在化して, 適応障害を生じやすい。社会性障害には5-HT系機能が関与するが, 5-HT系機能と関連を持つn-6不飽和脂肪酸のアラキドン酸の関与も推定される。ASDsの社会性障害の軽減の背景にantioxidantのtransferrin, ceruloplasminの作用活性の正常化による神経変性過程や神経炎症性過程, あるいはmyelination促進効果が推定され, 症状改善とニューロン機能との関連が示唆された。アラキドン酸の臨床効果を調べる予備試験ではアラキドン製品(アラビタ)の

12週間服用後に社会的ひきこもり, 社会的反応性と会話能力が有意に改善した。12週後に血漿のARA次いでDHAの濃度が上昇し, これが社会性障害の改善の要因と推測される。

文 献

- 1) Amminger, G.P., Berger, G.E., Schäfer MR, 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) Ashwin, C., Chapman, E., Colle, L., Baron-Cohen, S.: Impaired recognition of negative basic emotions in autisms: a test of the amygdale theory. *Soc Neurosci*, 1; 349-369, 2006
- 3) Baron-Cohen, S., Ring, H.A., Bullmore, E.T., et al.: The amygdale theory of autism. *Neurosci Biochem Rev*, 24; 355-364, 2000
- 4) Bauman, M., Kemper, T.L.: Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35; 866-874, 1985
- 5) Beversdorf, D.Q., Manning, S.E., Hillier, A., et al.: Timing of prenatal stress and autism. *J Autism Develop Dis*, 35; 471-478, 2005
- 6) Bindu, P.S., Sinha, S., Taly, A.B., et al.: Menkes syndrome presenting as myoclonic seizures: neuroimaging and EEG observations. *J Child Neurol*, 22; 452-455, 2007
- 7) Birch, E.B., Garfield, S., Hoffman, D.R., et al.: A randomized controlled trial of early dietary supply of

long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Develop Med Child Neurol*, 42 ; 174-181, 2000

8) Black, D.O., Wallace, G.L., Sokoloff, J.L., et al. : Brief report : IQ split predicts social symptoms and communication abilities in high-functioning children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 2009 Jul 2. [Epub ahead of print]

9) Brun, C.C., Nicolson, R., Lepore, N., et al. : Mapping brain abnormalities in boys with autism. *Hum Brain Mapp*, 2009, Jun 24 [Epub ahead of print]

10) Chauhan, A., Chauhan, V., Brown, T., et al. : Oxidative stress in autism : increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin-the antioxidant proteins. *Life Sci*, 75 ; 2539-2549, 2004

11) Chugani, D.C. : Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. *Mol Psychiatry*, 7 ; S16-S17, 2002

12) Cook, Jr., E.H., Rowlett, R., Jaselskis, C., et al. : Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31 ; 739-745, 1992

13) DeLong, G.R., Teague, L.A., McSwain Kamran, M. : Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol*, 40 ; 551-562, 1998

14) 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

15) Dziobek, I., Fleck, S., Rogers, K., et al. : The "amygdala theory of autism" revisited : linking structure to behavior. *Neuropsychologia*, 44 ; 1891-1899, 2006

16) Earley, C.J., Connor, J.R., Beard, J.L., et al. : Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless leg syndrome. *Neurology*, 54 ; 1698-1700, 2000

17) Firth, C., Frith, U. : Theory of mind. *Current Biology*, 15 ; R644-645, 2006

18) Gillberg, C., Cederlund, M. : Asperger syndrome : familial and pre- and perinatal factors. *J Autism Dev Disord*, 35 ; 159-166, 2005

19) Glasson, E.J., Bower, C., Petterson, B., et al. : Perinatal factors and the development of autism. *Arch*

Gen Psychiatry, 61 ; 618-627, 2004

20) Goldberg, W.A., Osann, K., Filipak, P.A., et al. : Language and other regression : assessment and timing. *J Autism Develop Dis*, 33 ; 607-616, 2003

21) Groden, J., Diller, A., Bausman M, et al. : The development of a stress survey schedule for persons with autism and other developmental disabilities. *J Autism Develop Dis*, 31 ; 207-217, 2001

22) Gutierrez, R.C., Hung, J., Zhang, Y., et al. : Altered synchrony and connectivity in neuronal networks expressing an autism-related mutation of neuroglycin 3. *Neuroscience*, 162 ; 208-221, 2009

23) 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

24) Harper, J., Williams, S. : Age and type of onset as critical variables in early infantile autism. *J Autism Child Schizophr*, 5 ; 25-36, 1975

25) Haswell, C.C., Izawa, J., Dowell L.R., et al. : Representation of internal models of action in the autistic brain. *Nature Neuroscience*, 12 ; 970-972, 2009

26) Huang, L.L., Coleman, H.R., Kim, J., et al. : Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in person aged 60 years or older, with or without AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49 ; 3864-3869, 2008

27) Johnson, S.M., Hollander, E. : Evidence that eicosapentaenoic acid is effective in treating autism. *J Clin Psychiatry*, 64 ; 848-849, 2003

28) Kawamura, Y., Takahashi, O., Ishii, T. : Preevaluating the incidence of pervasive developmental disorders : impact of elevated rates of detection through implementation of an integrated system of screening in Toyota, Japan. *Psychiat Clin Neurosci*, 62 ; 152-159, 2008

29) Kearns, R.J., Hayek, M. G., Turek, J.J., et al. : Effect of age, breed and dietary omega-6 (n-6) : omega-3 (n-3) fatty acid ratio on immune function, eicosanoid production, and lipid peroxidation in young and aged dogs. *Vet Immunol Immunopathol*, 69 ; 165-183, 1999

30) Klevay, L. M. : Alzheimer's disease as cooper deficiency. *Med Hypotheses*, 70 ; 802-807, 2008

- 31) Klin, A.: Autism and Asperger syndrome: an over review. *Res Bras Psiquiatr*, 28 (Supple 1); S3-11, 2006
- 32) Kotani, S., Sakaguchi, E., Warashina, S., et al.: Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res*, 56; 159-164, 2006
- 33) Landa, R.J.: Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nat Clin Pract Neurol*, 4; 138-147, 2008
- 34) Maekawa, M., Matsumata, M., Owada, Y.: Polyunsaturated fatty acids promoter proliferation of neuronal progenitor cells in the hippocampal dentate gyrus. *Neuro* 2007, 抄録集, 02P-D09, 2007
- 35) Maekawa, M., Takashima, N., Matsumata, M., et al.: Arachidonic acid drives postnatal neurogenesis and elicits a beneficial effect on prepulse inhibition, a biological trait of psychiatric illnesses. *PLoS One*, 4 (4); e5085, Epub Apr. 8, 2009
- 36) McAlonan, G.M., Daly, E., Kumari, V.: Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain*, 125; 1594-1606, 2002
- 37) McCullumsmith, R.E., Gupta, D., Beneyto, M., et al.: Expression of transcripts for myelination-related genes in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophr Res*, 90; 15-27, 2007
- 38) Mizuno, S., Mihara, T., Miyaoka, T., et al.: CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless leg syndrome. *J Sleep Res*, 14; 43-47, 2005
- 39) 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
- 40) Nadig, A.S., Ozonof, S., Young, G.S., et al.: A prospective study of response to name in infants at risk for autism. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161; 378-383, 2007
- 41) Nassar, N., Dixon, G., Bourke, J., et al.: Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol*, 7; 1-10, 2009
- 42) Ponnappan, U., Holley, D.H., Lipschitz, D.A.: Effect of age on the fatty acid composition of phospholipids in human lymphocytes. *Exp Gerontol*, 31; 125-133, 1996
- 43) Purdon, S.E., Lit, W., Labelle, A., et al.: Risperidone in the treatment of pervasive developmental disorder. *Can J Psychiatry*, 39; 400-405, 1994
- 44) Qu, Y., Chang, L., Klaff, J.: 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
- 45) 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
- 46) Richardson, A.J., Puri, B.K.: A randomized double-blind placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 26; 233-239, 2002
- 47) 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
- 48) Saeed, S.A., Rasheed, H., Gilani, A-ul-H.: Synergism interaction between arachidonic acid by 5-hydroxytryptophan in human platelet aggregation is mediated through multiple signaling pathways. *Act Pharmacol Sin*, 24; 958-964, 2003
- 49) Saleh, M.C., Espinosa de los Monteros, A., de Arriba Zerpa, G.A., et al.: Myelination and motor coordination are increased in transferrin transgenic mice. *J Neurosci Res*, 72; 587-594, 2003
- 50) Schultz, R.T.: Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*, 23; 125-141, 2005
- 51) Scott, M.M., Deneris, E.S.: Making and breaking serotonin neurons and autism. *Int J Dev Neurosci*, 23; 277-285, 2005
- 52) Shinnar, S., Rapin, I., Arnold, S., et al.: Language regression in childhood. *Pediatr Neurol*, 24; 185-191, 2001

- 53) Sliwinski, S., Croonenberghs, J., Christophe, A.: Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism? *Neuroendocrinol Lett*, 27; 465-471, 2006
- 54) Squitti, R., Lupoi, D., Pasqualetti, P., et al.: Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease. *Neurology*, 59; 1153-1161, 2002
- 55) Squitti, R., Pasqualetti, P., Forno, G.D., et al.: Excess of serum copper not related to ceruloplasmin in Alzheimer disease. *Neurology*, 64; 1040-1046, 2009
- 56) Suzuki, Y., Saito, K.: Epidemiology of Asperger's syndrome. *Nippon Rinsho*, 65; 419-423, 2007
- 57) Stevens, L.J., Zentall, S.S., Deck, J.L., et al.: Essential fatty acid metabolism in boy with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr*, 62: 761-768, 1995
- 58) Tórsdóttir, G., Hreidarsson, S., Kristinsson, J., et al.: Ceruloplasmin, superoxide dismutase and copper in autistic patients. *Pharmacol Toxicol*, 96; 146-148, 2005
- 59) Vargas, D.L., Nascimbene, C., Krishnan, C., et al.: Neuroglia activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*, 57; 67-81, 2005
- 60) Yao, J.K., Magan, S., Sonel, A.F.: Effects of omega-3 fatty acid on platelet serotonin responsivity in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 71; 171-176, 2004
- 61) 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
- 62) 油井邦雄, Declean Murphy: アスペルガー障害の脳機能病態と治療. *精神経誌*, 110; 912-920, 2008
- 63) Wakusawa, K., Sugiura, M., Sassa, Y., et al.: Comprehension of implicit meaning in social situations involving irony: a functional MRI study. *Neuroimage*, 37; 1417-1426, 2007
- 64) Wassink, T.H., Hazlett, H.C., Epping, E.A.: Cerebral cortical gray matter over growth and functional variation of the serotonin transporter gene in autism. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 709-717, 2007
- 65) Williams, K., MacDermott, S.M., Ridley, G., et al.: The prevalence of autism in Australia: can it be established from existing data? *J Paediatr Child Health*, 44; 504-510, 2008
- 66) Wolf, T., Kotun, J., Meador-Woodruff, J.M.: Plasma copper, iron, ceruloplasmin and ferroxidase activity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 86; 167-171, 2006
-