

特集 発達障害治療のトピックス

自閉スペクトラム症におけるオキシトシン

棟居 俊夫¹⁾，三邊 義雄^{1,2)}

自閉スペクトラム症（ASD）の中核症状は、相互的コミュニケーションあるいは相互的対人交流の成立のしがたさ（対人交流症状）と限定的で繰り返される関心や活動である。これらの中核症状に対する有効性の確立された治療法は存在しない。進化的に高度に保存されたオキシトシンは、数多くの動物研究から個体と個体の関係性にかかわるペプチドとみなされ、ASD の治療薬としての可能性が、近年、関心を集めている。本稿において、ASD にかかわるオキシトシン研究、特に ASD の中核症状に対するオキシトシンによる無作為化比較試験（RCT）について概説することを試みた。単回投与による RCT は、対象者が定型発達者であっても ASD 者であっても、オキシトシンに優位な結果を得た研究が数多く存在する。他方、ASD 者を対象とした継続投与による RCT は、20 以上が登録され、うち 6 つが公表されている（1 つは忍容性の報告）。オキシトシンに優位な結果を得た研究が 3 つある。今後なされる報告を併せて、投与量、投与期間、対象者選択などに関する課題、特に対人交流症状をどのように評価するかという最大の課題が解決される可能性がある。さらに DSM の第 4 版から第 5 版までの 2 回の改訂のたびに、ASD の範囲が狭くなっていることは RCT の結果の解釈の際に留意すべき事柄である。

<索引用語：自閉スペクトラム症，オキシトシン，無作為化比較試験>

はじめに

自閉スペクトラム症（autism spectrum disorder: ASD）は、有病率が高く（1.13%¹⁰⁾～2.64%³⁵⁾）、出生後 6 ヶ月から 2 歳までの間にその徴候が観察され^{22,57)}、知的障害³⁵⁾、てんかん³⁾、双極性障害⁶¹⁾など他の疾患を伴うことが多く、中心症状に対する治療法が確立しておらず、本人や家族にとって負担の大きな精神疾患である^{33,40)}。中心症状は、第一に相互的コミュニケーションおよび相互的対人交流の本質的な困難さ（対人交流症状）、第二に興味や活動が限定的で繰り返されること（反復的活動）である²⁾。特に対人交流症状は、ASD を最も特徴づける、哲学^{12,55)}や社会心理学⁶⁰⁾などの学際的関心をも呼ぶ症状である。この症状が重篤な

場合、ASD 者と他者との間に交流ということ自体がほとんどまったく起こらない（多くが重度の知的障害を併存するであろう）。軽度の場合、それと気づかれないほどに円滑な対人交流が起こる（ごく近くにいる他者は時間が経る中で症状の存在に気づく可能性がある）。人間の社会は無数の相互的な対人交流を重要な要素として形作られている。しかも対人交流の内実は、状況によりあまりに多様であり、一律に記述することができない。視線を合わせるという単純な交流でさえ、常に合えばよいのではなく、時と場合によって合わせるのがよいかどうかは異なり、またその時の感情によって普段ならば合わせる状況で合わせない（例えば怒り）、逆に合わせない状況で合わせる

著者所属：1) 金沢大学子どものこころの発達研究センター

2) 金沢大学附属病院神経科精神科

(例えば懇願)。ASD 者の対人交流症状は、社会の、このような多様な対人交流状況の中で展開される。すると例えば、治療的介入の効果を判定する際に、対人交流がどのように変化したのならば改善とするかの評価は難しく、現時点において確立していない⁶⁾。

ASD はおそらく胎生期から出生直後までの間に病気として成立すると想定される^{14,63)}。その病態をめぐる、遺伝学、疫学、神経画像、組織病理学をはじめとして、さまざまな角度から、極めて多数の研究が行われているが、治療的介入の研究は主に薬物療法や療育の観点から行われてきた。非定型抗精神病薬である risperidone, aripiprazole がかんしゃくや興奮に有効である^{47,48)}。早期からの濃厚な療育の無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の報告もなされつつある^{18,21,26)}。しかし、中核症状を含め、ASD の多彩な症状の治療はなお極めて困難である。

オキシトシンは、脳下垂体後葉から血液中に分泌され、末梢で作用を表すホルモンとして知られているが、オキシトシンを作る細胞は視床下部内にあり、その細胞体や樹状突起から脳内にも放出されている⁴⁴⁾。7 億年前の生物に存在したペプチドから遺伝子重複によりできたオキシトシン系 (とバズプレッシン系) は、生物の進化の過程の中で高度に保存されてきた¹⁾。これらのペプチドの脳内における働きを調べる研究は、ほ乳類、魚類、鳥類などの脊椎動物を対象に行われた。発端は脳室内にオキシトシンを投与された処女ラットが仔の養育を始めた観察である⁵⁹⁾。多くの動物研究により、オキシトシン系はつがいの形成、養育行動、社会性などに関連していることが示されてきた²⁴⁾。オキシトシンはこのように多くの生物学者の関心を集めてきたが、本稿では、近年の話題であるオキシトシンと ASD の関連性について、特に治療的介入としての RCT について、概説する。

I. オキシトシンを巡るいくつかの薬理学的問題

1. 脳への移行経路

乳汁分泌促進のために製剤化されているオキシ

トシン (Syntocinon, Novartis) の剤型は点鼻薬であるが、鼻腔に噴霧されたオキシトシンが脳内に入る経路が判明していない。静脈注射されたオキシトシンの 0.002% だけが、おそらく血液脳関門を通過して、脳内に入ることができる⁵⁰⁾。嗅神経や三叉神経にまず入り、軸索輸送により脳内に到達する経路も想定されたが、それは時間を要しすぎる¹⁵⁾。末梢にまず作用して、それが脳内に伝達されて行動の変化を来すという意見もある¹⁶⁾。ヒトを対象とした研究にて投与されるオキシトシンの量は 1 回 24 International Units (IU) 前後である^{45,64)}が、下垂体に含まれるオキシトシンの量 (14 IU 以下) に比べると、かなり大量である⁴¹⁾。それがどのようにして脳内に入るのか、入らないのか、あるいは血流に入り、その 0.002% が脳内に入って作用するのかわかっていない。

2. 体内濃度の測定

ヒト生体では脳内のオキシトシン濃度を測定することはできないので、血液、唾液、あるいは尿中の濃度を測定して代用することになる。血中濃度を測定するために enzyme-linked immuno sorbent assay を採用する際、抗体と反応する非オキシトシン物質を除去するために、測定前に抽出 (extraction) 作業を行うよう強く勧められているが⁴⁹⁾、他の分子と結びついているオキシトシンが除去されるなどの理由でこの作業を行わない研究もある⁴⁶⁾。この作業の有無により測定値は 2 桁ほど異なる。

II. オキシトシンの健常成人への 単回投与による RCT 研究

オキシトシン点鼻薬の 1 回投与を用い、行動評価を行う RCT は 2003 年に公表された研究に始まり³⁰⁾、これまで実に多くの興味深い知見が得られてきた。前述のように投与量は 1 回 24 IU を採用する研究が多くを占める^{45,64)}。投与された被験者の主観的な内的感覚に変化はみられず、明確な有害事象も認められなかった⁴⁵⁾。オキシトシンの作用を要約すると、2 人のヒトの間の絆を強め、損

得のかかわる状況で信頼感やねたみを高め、相手への共感を高め、ストレス反応を弱め、恐怖を惹起する表情を見たときの扁桃体の活性を弱め、情動的な表情の認知を高め、記憶に影響を与えた⁶⁴⁾。換言すると個体と個体の関係性の態様に作用しているといえる。さらにオキシトシンの作用は必ずしも一様ではなく、例えばその場の状況が被験者に好ましかれば被験者の向社会性 (prosociality) を高め、好ましくなければ被験者に防御的な態度をとらせるように働く^{13,56)}。

Ⅲ. ASD におけるオキシトシン研究

1. 血中濃度と唾液中濃度

血中濃度について、学童期男児において定型発達に比べ ASD は有意に低く、発達水準が低いほど有意に高値であったとした研究⁵²⁾がよく知られていたが、その後の研究の結果はさまざまである。男子の知的障害のない学童と青年において、ASD は注意欠如・多動性障害に比べ有意に高値であり、定型発達との差はなく、ASD 症状が重症なほど有意に高値であった⁶⁶⁾。男女の幼児と学童において、定型発達との間に差はなく、むしろ対象者全体としてコミュニケーション能力と有意に相関していた⁵⁸⁾。幼児において、女子では差がなく、男子は ASD が有意に高値であった³⁴⁾。学童と青年において、ASD と定型発達の間に差はなく、全体として女子が男子に比べ高値であった⁵¹⁾。唾液中濃度について、男女の知的障害のない幼児において、ASD は定型発達に比べ有意に低値であることを示した報告もある²³⁾。以上のように、現時点で ASD におけるオキシトシンの、特に血中濃度について、一定の見解が得られているとはいえない。

2. オキシトシンの ASD への単回投与による RCT 研究 (表 1)

2010 年までに公表された 4 つの研究がよく知られている^{7,27,31,32)}。いずれも ASD の対人交流症状あるいは反復的活動を念頭においた研究であり、オキシトシンがプラセボより優位な結果を得た。

ここで対人交流症状は、情動中立的な文章を種々の情動の声色で読み上げる音声を聞いた際のプロソディの理解³²⁾、俳優の眼差しの写真を見て情動を推測する Reading the Mind in the Eyes Task (RMET)²⁷⁾、パーソナルコンピュータ上のボール渡しゲーム⁷⁾という異なる尺度により評価されている。これらに続く、人の声や物の音を聞いた際の皮膚コンダクタンス反応⁴²⁾、話し相手の体のどこを見つめるか¹¹⁾を検討した研究も対人交流症状を主題としている。一方、神経画像による研究が 2013 年以降、連続して公表されているが、これらは対人交流症状の病態機構を検討した研究ということが出来る^{8,9,19,20,25,67)}。いずれも被験者の行動と脳機能にオキシトシンがプラセボに比べ優位な影響を与えていることを示唆した。なお、表 1 に示されているように、対象者の診断と使用された診断基準が研究ごとに異なっている点に注意が必要である。これは以下の記述にもあてはまり、かつその意味を本論の最後に記した。

3. 継続投与による研究

1) 症例報告、症例シリーズ

いずれも日本からの報告である^{38,53,65)}。つまり、通院中の 23 歳の重度の知的障害を有する自閉性障害の男性が、家族が個人輸入した Syntocinon を 1 日 16 IU 使用し、視線合致が増え、簡単な問いに答えるようになったとする報告⁵³⁾、16 歳の自閉性障害の女子が同様に個人輸入した Syntocinon を 1 日 8 IU 使用し、対人交流症状が改善し、問題行動も減少したとする報告³⁸⁾、そして 8 人の 10～14 歳の ASD 男児が Syntocinon を 1 日 8 IU から 24 IU まで漸増させて使用する臨床研究に参加し、6 人において ASD 症状が改善したとする報告である⁶⁵⁾。これらの報告だけからオキシトシンの有効性に言及はできない。ただし有効性を検討しようという動機づけになる研究結果である。

2) RCT

2015 年 11 月時点で、6 つの RCT が公表されているが、忍容性を評価した報告⁵⁾を除いた報告^{4,17,28,68,69)}の結果を表 2 に示す。3 つの報告におい

表 1 自閉スペクトラム症を対象としたオキシトシンの単回投与による無作為化比較試験

報告者	公表	診断	診断基準	対象数	性	年齢	投与量	評価項目
Hollander, et al. ³¹⁾	2003	Autism, Asp	IV	15 人	男女	19～55 歳	10 Unit	反復的活動の観察, Y-BOCS
Hollander, et al. ³²⁾	2006	Autism, Asp	IV	15 人	男女	19～55 歳	10 Unit	情動的なプロソディの理解
Guastella, et al. ²⁷⁾	2010	Autism, Asp	IV-TR	16 人	男	12～19 歳	18 IU, 24 IU	RMET (眼差しの感情の推測)
Andari, et al. ⁷⁾	2010	Autism, Asp	IV-TR	13 人	男女	17～39 歳	24 IU	パーソナルコンピュータ上のボール渡しゲーム, 顔写真の注視点
Domes, et al. ¹⁹⁾	2013	Asp	IV	14 人	男	平均 24 歳	24 IU	Functional MRI (fMRI) 撮像中の顔写真あるいは家屋写真の異同の判断
Gordon, et al. ²⁵⁾	2013	ASD	その他	21 人	男女	8～16 歳	24 IU	fMRI 撮像中の RMET+自動車の種類の判定
Domes, et al. ²⁰⁾	2014	Asp	IV	14 人	男	平均 24 歳	24 IU	fMRI 撮像中に眼あるいは口の部分の写真から感情を推測
Watanabe, et al. ⁶⁷⁾	2014	ASD	IV-TR	40 人	男	20 歳以上	24 IU	fMRI 撮像中に談話内容の情動と表情の情動が一致あるいは不一致の動画を見て, 談話あるいは表情のいずれかを重視するか
Lin, et al. ⁴²⁾	2014	Autism, Asp, PDDNOS	IV-TR	16 人	男	平均 32 歳	24 IU	人の声や物の音を聞いた際の皮膚コンダクタンス反応
Aoki, et al. ⁸⁾	2014	ASD	IV-TR	20 人	男	平均 30 歳	24 IU	fMRI 撮像中に心の理論課題の登場人物の感情あるいは考えを推測
Auyeung, et al. ¹¹⁾	2015	Autism, Asp	IV-TR	32 人	男	18～56 歳	24 IU	映像回線で結ばれた検査者からの質問を受ける際に検査者のどこを見るか
Aoki, et al. ⁹⁾	2015	ASD	IV-TR	40 人	男	20 歳以上	24 IU	上記 Watanabe, et al.の研究中の Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) の解析, および MRS 結果, fMRI 結果, 課題成績のパス解析

Autism : autistic disorder, Asp : Asperger disorder, ASD : autism spectrum disorder, PDDNOS : pervasive developmental disorder not otherwise specified, IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) Fourth Edition, IV-TR : DSM-IV-Text Revision, その他 : DSM 以外の基準, IU : International Unit, Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, RMET : Reading the Mind in the Eyes Task

て, オキシトシンに優位な結果が示された。表 2 からわかることは, 指標とされた評価項目のほとんどが, オキシトシンとプラセボの間の違いを示

していないことである。一方, オキシトシンの優位性を示した評価項目は単調な反復的活動の養育者による評価, RMET による評価, 生活の質

表2 自閉スペクトラム症に対するオキシトシン継続投与による無作為化比較試験の評価項目別の結果

報告者	診断	診断基準	評価項目	
			オキシトシンがプラセボに比べ有意に改善	オキシトシンとプラセボの間に差がない
Anagnostou, et al. ⁴⁾	Autism, Asp	IV-TR	RBS-R—lower order, RMET, WHOQOL—emotional	DANVA—face, DANVA—paralanguage, CGI-I—social, RBS-R—higher order, SRS, Y-BOCS
Dadds, et al. ¹⁷⁾	Autism, Asp, PDDNOS	IV	該当なし	Parent and child eye contact, Micro-analysis of child verbal content, Micro-analysis of child positive nonverbal behaviours, Global parent ratings on the Social Skills Rating Scale, SRS autistic mannerisms, Video observation of repetitive behaviours, Video observation of social interaction skills, Facial emotion recognition task, OSU autism global impression scale, CARS total impairment scale, DISCAP axis 1 severity
Guastella, et al. ²⁸⁾	ASD	IV-TR	該当なし	SRS, CGI-I, DBC, RBS-R, RMET, DANVA, Biological motion
Watanabe, et al. ⁶⁸⁾	ASD	IV-TR	ADOS reciprocity score, CGI-EI	ADOS communication score, ADOS repetitive behaviour score, CARS2 total score, SRS, RBS, AQ, WHOQOL, CESD, STAI
Yatawara, et al. ⁶⁹⁾	Autism, Asp, PDDNOS	IV-TR	SRS	ADOS, DBC, RBS, CSQ, CGI-I

Autism : autistic disorder, Asp : Asperger disorder, PDDNOS : pervasive developmental disorder not otherwise specified, ASD : autism spectrum disorder, IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) Fourth Edition Text Revision, IV : DSM Fourth Edition, RBS-R : Repetitive Behavior Scale-Revised, RMET : Reading the Mind in the Eyes Task, WHOQOL : World Health Organization Quality of Life Questionnaire, ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule, CGI-EI : Clinical Global Impression—Efficacy Index, SRS : Social Responsiveness Scale, DANVA : Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy, CGI-I : Clinical Global Impression—Improvement, RBS-R : Repetitive Behavior Scale Revised, Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, OSU : Ohio State University, CARS : Childhood Autism Rating Scale, DISCAP : Diagnostic Interview Schedule for Children, Adolescents and Parents, DBC : Developmental Behaviour Checklist, AQ : Autism-Spectrum Quotient, CESD : Centre for Epidemiologic Studies Depression, STAI : State and Trait Anxiety Inventory, CSQ : Caregiver Strain Questionnaire.

(quality of life)に関する自己記入式質問票の中の感情に関する評価、ASDの症状評価のための半構造化面接法であるAutism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)の相互的対人関係の得点、Clinical Global Impression—Improvementの評価と有害事象の評価を組み合わせたClinical Global Impression—Efficacy Index、そして養育者が評価する対人交流の記入式質問票であった。このう

ちADOSにてオキシトシンの優位性を示した報告⁶⁸⁾は、結果が脳機能画像所見の変化と関連し、かつASDの中核症状の改善を初めて直接に捉えた点で貴重である。既報のRCTの結果から、有意差を示した評価法と示さなかった評価法の違いがどこにあるのか検討する必要があると考える。

近年の臨床試験は世界保健機構が承認した登録簿に登録されているはずなので、試みに、よく知

表3 主な臨床試験登録簿に登録された、自閉スペクトラム症に対するオキシトシン継続投与による無作為化比較試験 (2015年11月20日現在)

登録日	登録番号	診断基準	診断	対象数	年齢(歳)	性	知能指数	主要評価項目	公表
1 2007年6月22日	NCT00490802	IV-TR	Autism, Asp	19	18~60	男女	>70	CGI, RBS, DANVA	済み ⁴⁾
2 2009年6月29日	ACTRN12609000513213	IV-TR	ASD	50	12~18	男	>45	SRS	済み ²⁸⁾
3 2009年9月9日	ACTRN12609000784213	IV	Autism, Asp, PDDNOS	60	8~16	男	≥80	Eye gaze	済み ¹⁷⁾
4 2010年12月22日	NCT01256060	IV-TR	Autism, Asp	15	10~17	男女	>70	CGI-I, 忍容性	済み ⁵⁾
5 2010年12月15日	NCT01337687	IV	ASD, Asp	34	18~55	男女	正常	ADOS	未
6 2011年1月17日	ACTRN12611000061932	IV-TR	Autism, Asp, PDDNOS	40	3~8	男女	記載なし	対人交流症状と反復的活動の観察	済み ²⁹⁾
7 2011年2月28日	NCT01308749	IV	Autism	25	3~17	男女	記載なし	忍容性	未
8 2011年3月8日	UMIN000005211	IV	ASD	60	18~	男女	正常	IRSA, CGI	未
9 2011年8月11日	NCT01417026	不明	ASD	68	12~17	男	>45	Part/Whole Identity Test, RMET	未
10 2012年2月1日	UMIN000007122	IV-TR	ASD	20	18~55	男	>80	ADOS, CARS	済み ²⁸⁾
11 2012年2月9日	UMIN000007250	IV-TR	Autism, PDDNOS	30	15~45	男	<75	CARS	未
12 2012年6月18日	NCT01624194	IV	ASD	50	6~12	男女	>40	SRS	未
13 2012年11月1日	UMIN000009075	IV-TR	ASD	40	6~9	男	>30, <75	ABC, CBCL, SRS	未
14 2013年2月7日	NCT01788072	5	ASD	146	18~45	男女	>70	CGI-I	未
15 2013年6月13日	NCT01944046	IV-TR	Autism, Asp, PDDNOS	300	3~17	男女	記載なし	ABC-Social Withdrawal subscale, Sociability Factor	未
16 2013年7月23日	NCT01908205	IV	ASD	60	10~17	男女	>70	社会的機能	未
17 2013年7月29日	NCT01914939	IV	Autism, ASD	150	18~30	男	>90	SRS, RMET, Cyber ball game	未
18 2013年8月22日	NCT01931033	IV-TR	Autism, Asp, PDDNOS	40	11~17	男女	<85	SRS-2	未
19 2013年12月5日	NCT02007447	5	ASD	30	12~18	男	>70	Matson Evaluation of Social Skills	未
20 2014年2月28日	NCT02090829	DSM 不明	ASD	52	12~17	男	>40	Part/Whole Identity Test, RMET	未
21 2014年10月30日	UMIN000015264	IV-TR	ASD	114	18~54	男	FIQ>80, VIQ>85	ADOS	未
22 2015年3月31日	NCT02414503	不明	ASD	18	18~35	男	≥75	Emotion sensitivity test, Facial emotion morphing test	未
23 2015年6月19日	UMIN000017876	5	ASD	10	6~15	男	≥35, ≤75	SRS, 有害事象, 血圧, 体重, 血清 Na, 血清浸透圧	未

3つの登録簿 (ClinicalTrials.gov, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, UMIN Clinical Trials Registry) により検索した。IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) Fourth Edition Text Revision, IV: DSM Fourth Edition, 5: DSM Fifth Edition, DSM 不明: DSMの版が不明, Autism: autistic disorder, Asp: Asperger disorder, PDDNOS: pervasive developmental disorder not otherwise specified, ASD: autism spectrum disorder, CGI: Clinical Global Impression, RBS: Repetitive Behavior Scale, DANVA: Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy, SRS: Social Responsiveness Scale, CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement, ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule, IRSA: Interaction Rating Scale Advanced, RMET: Reading the Mind in the Eyes Task, CARS: Childhood Autism Rating Scale, ABC: Aberrant Behavior Checklist, CBC: Child Behavior Checklist.

られている“ClinicalTrials.gov”，オセアニアの“Australian New Zealand Clinical Trials Registry”，日本の“UMIN Clinical Trials Registry”の3つの登録簿を検索すると，2015年11月の時点で23のRCTが見つかった（表3）．表を概観すると，使用された診断基準，対象者の診断，人数，年齢，性，知能指数，主要評価項目がさまざまであることがわかる．何らかの確実な有効性が認められるのか，どのような有害事象があるのか，適切な用量用法はどのように定められそうか，工夫すべき対象者選択の方法は何かなどに関連した課題が判明することを期待して，これらのRCT，特に100人を超える4つの大規模なRCTがいずれ示すであろう結果を待ちたい．

IV. 診断基準の改訂が臨床試験に及ぼす影響

ASDの診断に頻用されるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)は，2000年に第IV版(DSM-IV)から第IVテキスト改訂版(DSM-IV-TR)に，さらに2013年5月に第5版(DSM-5)に改訂された．ASDの範囲は，改訂のたびに狭くなっている．つまり，DSM-IVにおいて特定不能の広汎性発達障害の診断に相互的対人反応の質的な障害は必須ではなかったが，DSM-IV-TRにおいて必須である．また2つのメタアナリシスは，DSM-IV-TRにてASD(自閉性障害，アスペルガー障害，特定不能の広汎性発達障害)と診断された者のかなりの割合が，DSM-5にてASDと診断されなくなると記している^{39,62)}．ところで，23のRCTにてASDの選択のために使用された診断基準は，DSM-IVが7試験，DSM-IV-TRが10試験，DSM-5が3試験，その他が3試験である（既報の6試験は，DSM-IVが1試験，DSM-IV-TRが5試験）．今後，使用された診断基準を変数とした有用性の検討が必要となるかもしれない．

おわりに

ASDとオキシトシンの研究はまだ始まったばかりでありなされるべきことは数多い²⁹⁾．今回は

ふれることのできなかったオキシトシン受容体の遺伝子多型に関する研究⁴³⁾を含めて，末梢から脳への移行経路や濃度測定などの薬理学的な課題，近年盛んなオキシトシンを使用した神経画像研究などは，臨床試験に大いにかかわりのある研究である．そして最も大きな課題は対人交流症状の，繰り返し使用の可能な評価法の開発だと考える．自閉症における，個体と個体の関係性の現れである対人交流症状の，治療的介入による変化を第三者が観察できるか．あるいは自閉症者と相対する定型発達者が関係性に巻き込まれている中で評価できるのか．自閉症傾向の強い定型発達者が自閉症者の内面をより把握できる可能性があるという最近の研究結果^{36,37)}は，評価法の開発に寄与できるだろうか．対人交流の評価は，評価する側の要因も関連するのだろうか．容易ではない重要な課題が残っている．

校正時点の2016年1月に公表された報告⁵⁴⁾によると，青年期から成人期の知的障害を伴うASD男子を対象とし，よく使用される重症度評価法(Childhood Autism Rating Scale)を主要評価項目とした臨床試験(表3の11)ではオキシトシンの優位性は示されなかった．

なお，本論文に関連して開示すべき利益相反はない．

文 献

- 1) Acher, R., Chauvet, J., Chauvet, M. T. : Man and the chimaera. Selective versus neutral oxytocin evolution. *Oxytocin. Cellular and Molecular Approaches in Medicine and Research* (ed. by Ivell, R., Russell, J. A.). Plenum Press, New York, p.615-627, 1995
- 2) American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2013
- 3) Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Bouzamondo, A., et al. : Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender : evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 64 ; 577-582, 2008
- 4) Anagnostou, E., Soorya, L., Chaplin, W., et al. :

Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders : a randomized controlled trial. *Mol Autism*, 3 ; 16, 2012

5) Anagnostou, E., Soorya, L., Brian, J., et al. : Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders : a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res*, 1580 ; 188-198, 2014

6) Anagnostou, E., Jones, N., Huerta, M., et al. : Measuring social communication behaviors as a treatment endpoint in individuals with autism spectrum disorder. *Autism*, 19 ; 622-636, 2015

7) Andari, E., Duhamel, J. R., Zalla, T., et al. : Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 ; 4389-4394, 2010

8) Aoki, Y., Yahata, N., Watanabe, T., et al. : Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. *Brain*, 137 ; 3073-3086, 2014

9) Aoki, Y., Watanabe, T., Abe, O., et al. : Oxytocin's neurochemical effects in the medial prefrontal cortex underlie recovery of task-specific brain activity in autism : a randomized controlled trial. *Mol Psychiatry*, 20 ; 447-453, 2015

10) Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators : Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ*, 61 (3) ; 1-19, 2012

11) Auyeung, B., Lombardo, M. V., Heinrichs, M., et al. : Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism. *Transl Psychiatry*, 5 ; e507, 2015

12) Barnbaum, D. R. : *The Ethics of Autism : Among Them but Not of Them*. Indiana University Press, Bloomington, p.17-66, 2008

13) Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., et al. : Social effects of oxytocin in humans : context and person matter. *Trends Cogn Sci*, 15 ; 301-309, 2011

14) Ben-Ari, Y. : Is birth a critical period in the pathogenesis of autism spectrum disorders? *Nat Rev Neurosci*, 16 ; 498-505, 2015

15) Born, J., Lange, T., Kern, W., et al. : Sniffing neu-

ropeptides : a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci*, 5 ; 514-516, 2002

16) Churchland, P. S., Winkielman, P. : Modulating social behavior with oxytocin : how does it work? What does it mean? *Horm Behav*, 61 ; 392-399, 2012

17) Dadds, M. R., MacDonald, E., Cauchi, A., et al. : Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism : a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*, 44 ; 521-31, 2014

18) Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., et al. : Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism : the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125 ; e17-23, 2010

19) Domes, G., Heinrichs, M., Kumbier, E., et al. : Effects of intranasal oxytocin on the neural basis of face processing in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, 74 ; 164-171, 2013

20) Domes, G., Kumbier, E., Heinrichs, M., et al. : Oxytocin promotes facial emotion recognition and amygdala reactivity in adults with asperger syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 39 ; 698-706, 2014

21) Estes, A., Munson, J., Rogers, S. J., et al. : Long-term outcomes of early intervention in 6-year-old children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 54 ; 580-587, 2015

22) Estes, A., Zwaigenbaum, L., Gu, H., et al. : Behavioral, cognitive, and adaptive development in infants with autism spectrum disorder in the first 2 years of life. *J Neurodev Disord*, 7 ; 24, 2015

23) Feldman, R., Golan, O., Hirschler-Guttenberg, Y., et al. : Parent-child interaction and oxytocin production in pre-schoolers with autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry*, 205 ; 107-112, 2014

24) Goodson, J. L. : Deconstructing sociality, social evolution and relevant nonapeptide functions. *Psychoneuroendocrinology*, 38 ; 465-478, 2013

25) Gordon, I., Vander Wyk, B. C., Bennett, R. H., et al. : Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110 ; 20953-20958, 2013

26) Green, J., Charman, T., McConachie, H., et al. : Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 375 ; 2152-2160, 2010

- 27) Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., et al. : Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 67 ; 692-694, 2010
- 28) Guastella, A. J., Gray, K. M., Rinehart, N. J., et al. : The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders : a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*, 56 ; 444-452, 2015
- 29) Guastella, A. J., Hickie, I. B. : Oxytocin treatment, circuitry and autism : a critical review of the literature placing oxytocin into the autism context. *Biol Psychiatry*, 79 ; 234-242, 2016
- 30) Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., et al. : Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*, 54 ; 1389-1398, 2003
- 31) Hollander, E., Novotny, S., Hanratty, M., et al. : Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology*, 28 ; 193-198, 2003
- 32) Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., et al. : Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry*, 61 ; 498-503, 2007
- 33) Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., et al. : Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 45 ; 212-229, 2004
- 34) Jacobson, J. D., Ellerbeck, K. A., Kelly, K. A., et al. : Evidence for alterations in stimulatory G proteins and oxytocin levels in children with autism. *Psychoneuroendocrinology*, 40 ; 159-169, 2014
- 35) Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., et al. : Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*, 168 ; 904-912, 2011
- 36) Komeda, H., Kosaka, H., Saito, D. N., et al. : Episodic memory retrieval for story characters in high-functioning autism. *Mol Autism*, 4 ; 20, 2013
- 37) Komeda, H., Kosaka, H., Saito, D. N., et al. : Autistic empathy toward autistic others. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10 ; 145-152, 2015
- 38) Kosaka, H., Munesue, T., Ishitobi, M., et al. : Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. *BMC Psychiatry*, 12 ; 110, 2012
- 39) Kulage, K. M., Smaldone, A. M., Cohn, E. G. : How will DSM-5 affect autism diagnosis? A systematic literature review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*, 44 ; 1918-1932, 2014
- 40) Lecavalier, L., Leone, S., Wiltz, J. : The impact of behaviour problems on caregiver stress in young people with autism spectrum disorders. *J Intellect Disabil Res*, 50 ; 172-183, 2006
- 41) Leng, G., Ludwig, M. : Intranasal oxytocin : Myths and delusions. *Biol Psychiatry*, 79 ; 243-250, 2016
- 42) Lin, I. F., Kashino, M., Ohta, H., et al. : The effect of intranasal oxytocin versus placebo treatment on the autonomic responses to human sounds in autism : a single-blind, randomized, placebo-controlled, crossover design study. *Mol Autism*, 5 ; 20, 2014
- 43) LoParo, D., Waldman, I. D. : The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder : a meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 20 ; 640-646, 2015
- 44) Ludwig, M., Leng, G. : Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci*, 7 ; 126-136, 2006
- 45) MacDonald, E., Dadds, M. R., Brennan, J. L., et al. : A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. *Psychoneuroendocrinology*, 36 ; 1114-1126, 2011
- 46) MacKinnon, A. L., Gold, I., Feeley, N., et al. : The role of oxytocin in mothers' theory of mind and interactive behavior during the perinatal period. *Psychoneuroendocrinology*, 48 ; 52-63, 2014
- 47) Marcus, R. N., Owen, R., Kamen, L., et al. : 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
- 48) McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., et al. : Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*, 347 ; 314-321, 2002
- 49) McCullough, M. E., Churchland, P. S., Mendez, A. J. : Problems with measuring peripheral oxytocin : can the data on oxytocin and human behavior be trusted? *Neurosci Biobehav Rev*, 37 ; 1485-1492, 2013
- 50) Mens, W. B., Witter, A., van Wimersma Greidanus, T. B. : Penetration of neurohypophyseal hormones

from plasma into cerebrospinal fluid (CSF) : half-times of disappearance of these neuropeptides from CSF. *Brain Res*, 262 ; 143-149, 1983

51) Miller, M., Bales, K. L., Taylor, S. L., et al. : Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders : sex differences and associations with symptoms. *Autism Res*, 6 ; 91-102, 2013

52) Modahl, C., Green, L., Fein, D., et al. : Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry*, 43 ; 270-277, 1998

53) Munesue, T., Yokoyama, S., Nakamura, K., et al. : Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls. *Neurosci Res*, 67 ; 181-191, 2010

54) Munesue, T., Nakamura, H., Kikuchi, M., et al. : Oxytocin for male subjects with autism spectrum disorder and comorbid intellectual disabilities : a randomized pilot study. *Front Psychiatry*, 7 ; 2, 2016

55) 村上靖彦 : 自閉症の現象学. 勁草書房, 東京, p.151-178, 2008

56) Olf, M., Frijling, J. L., Kubzansky, L. D., et al. : The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health : an update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology*, 38 ; 1883-1894, 2013

57) Ozonoff, S., Iosif, A. M., Baguio, F., et al. : A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49 ; 256-266, 2010

58) Parker, K. J., Garner, J. P., Libove, R. A., et al. : Plasma oxytocin concentrations and OXTR polymorphisms predict social impairments in children with and without autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111 ; 12258-12263, 2014

59) Pedersen, C. A., Ascher, J. A., Monroe, Y. L., et al. : Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science*, 216 ; 648-650, 1982

60) Pronin, E. : How we see ourselves and how we see others. *Science*, 320 ; 1177-1180, 2008

61) Selten, J. P., Lundberg, M., Rai, D., et al. : Risks for nonaffective psychotic disorder and bipolar disorder in young people with autism spectrum disorder : a population-based study. *JAMA Psychiatry*, 72 ; 483-489, 2015

62) Smith, I. C., Reichow, B., Volkmar, F. R. : The effects of DSM-5 criteria on number of individuals diagnosed with autism spectrum disorder : A systematic review. *J Autism Dev Disord*, 45 ; 2541-2552, 2015

63) Stoner, R., Chow, M. L., Boyle, M. P., et al. : Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med*, 370 ; 1209-1219, 2014

64) Striepens, N., Kendrick, K. M., Maier, W., et al. : Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Front Neuroendocrinol*, 32 ; 426-450, 2011

65) Tachibana, M., Kagitani-Shimono, K., Mohri, I., et al. : Long-term administration of intranasal oxytocin is a safe and promising therapy for early adolescent boys with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 23 ; 123-127, 2013

66) Taurines, R., Schwenck, C., Lyttwin, B., et al. : Oxytocin plasma concentrations in children and adolescents with autism spectrum disorder : correlation with autistic symptomatology. *Atten Defic Hyperact Disord*, 6 ; 231-239, 2014

67) Watanabe, T., Abe, O., Kuwabara, H., et al. : Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity : a randomized trial. *JAMA Psychiatry*, 71 ; 166-175, 2014

68) Watanabe, T., Kuroda, M., Kuwabara, H., et al. : Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain*, 138 ; 3400-3412, 2015

69) Yatawara, C. J., Einfeld, S. L., Hickie, I. B., et al. : The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism : a randomized clinical crossover trial. *Mol Psychiatry*, 2015 Oct 27. doi : 10.1038/mp.2015.162.[Epub ahead of print]

The Possible Role of Oxytocin in Autism Spectrum Disorder

Toshio MUNESUE¹⁾, Yoshio MINABE^{1,2)}

1) *Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University*

2) *Department of Psychiatry, Kanazawa University Hospital, Kanazawa University*

The core symptoms of autism spectrum disorder (ASD) comprise impairments of social communication and social interactions as well as restricted and repetitive patterns of interests and activities. No definitive treatments for these core symptoms currently exist. Oxytocin, a highly conserved peptide, has been suggested to moderate inter-individual relationships based on the results of many vertebrate studies. Recently, oxytocin has received a great deal of attention as a promising candidate for the treatment of ASD. Here, we review studies on the role of oxytocin in ASD. Numerous randomized controlled trials (RCTs) have shown single-dose oxytocin administration to have significantly favorable effects compared with placebo for both neuro-typical individuals and individuals with ASD. Furthermore, extended administration of oxytocin was associated with effects that significantly exceeded those of a placebo in three of five published RCTs for ASD. Moreover, approximately 20 RCTs investigating whether oxytocin is favorable for ASD participants are in progress, according to clinical trial registries certified by the World Health Organization. The results of these RCTs may elucidate the issues regarding favorable and adverse effects, appropriate doses and treatment durations, participant selection, and specifically how to assess the changes in impairments of social communication and social interactions. In addition, it is necessary to consider which version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) is used for the diagnosis of ASD in each RCT because the range of individuals diagnosed with ASD has become gradually narrower with each DSM revision, i. e., the Fourth Edition, the Fourth Edition Text Revision, and the Fifth Edition.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : autism spectrum disorder, oxytocin, randomized controlled trial>
