

= 原 著 論 文 =

小児自閉症に対する l-dopa 少量投与療法の検討

—臨床効果について—

杉山 直子^{1,3} 杉江 秀夫^{2,3}
 五十嵐良雄³ 伊藤 政孝^{2,3} 福田冬季子^{2,3}

要旨 小児自閉症の一部において、脳内セロトニン、カテコラミンの低下がありうるという仮説に基づき、自閉症児に対しカテコラミンの前駆物質である l-dopa 少量投与を行い、症状改善の有無を cross-over design による二重盲検試験により検討した。Cross-over analysis では順序効果、時期による効果、薬剤効果を検討したが、薬剤の有効性は認められなかった。しかし症例によっては、一部症状の改善の認められた例が 20% あった。

見出し語 l-dopa, 自閉症, cross-over analysis, 二重盲検, 脳内モノアミン

はじめに

近年小児自閉症の一部の患者において、芳香族アミノ酸の膜透過性障害、合成分解の障害を示唆する所見が認められ、成瀬ら、瀬川らはそれぞれ生化学的および臨床神経生理学的立場から、小児自閉症では脳内セロトニン、カテコラミンの代謝低下があるのではないかという仮説を報告した¹⁻⁴⁾。その中で特に少量の l-dopa (0.5 mg/kg/日) 投与が一部の症状改善に重要であると述べている。自閉症に対する l-dopa の少量投与の報告は少ないが、一部の例では症状の改善が認められるものの、中には症状の悪化する例も報告されている^{5,6)}。最近自閉症に対する薬物療法がマスコミに流れ、その結果として家族からの投薬希望が増えた。l-dopa は自閉症に対しては保険適用外であり、また幼児期は脳内ドパミンが最も高濃度に存在し、このことが脳の発達に重要

な働きを示すことを考慮すると、この時期に投与することに対する是非など問題も多い。しかしながら家族の心情も勘案し、また国内の各地で実際投与されている現状を見ると、十分に注意しながら少量を投与することも一つの方法であろうと考えられる。ただしその際に l-dopa 療法が実際にどのような効果をもたらすのか科学的に検索することも重要であろう。そこで我々は l-dopa 投与療法につき現在までの報告および小児自閉症に対する l-dopa 少量投与の有効性を科学的に検討する意味で、症状改善の有無について cross-over design⁷⁾による二重盲検試験を行うことを家族に十分説明し、同意の得られた例について検討した。解析は cross-over analysis で順序、時期、薬剤について行い、また個々の症例についても検討した。

I 対象・方法

対象は DSM-IV に準拠し、自閉性障害と診断した 52 例で、投与の目的、方法、予想される効果および副作用などについて医師、薬剤師、ソーシャルワーカーによる説明を行い、最終的に両親の同意が得られた者 20 名とした。年齢分布は 4~12 歳 (平均年齢 5.7 歳、ただし 12 歳は 1 例で、大部分は 6 歳以下の低年齢) の男 15 例、女 5 例であり、種々の程度の精神遅滞を伴っ

¹ 榎原総合病院小児科

² 浜松市発達医療総合センター小児神経科

³ 浜松医科大学小児科

連絡先 〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学医学部小児科

(植村 [旧姓: 杉山] 直子)

(受付日: 1997. 5. 19, 受理日: 1997. 9. 2)

ていたが、てんかんの合併例はなかった。

方法は cross-over design による二重盲検試験で行った。

(1) 試験薬剤および投与量：l-dopa 0.5 mg/kg/日（以下実薬と略）、識別不能のプラセボ顆粒（以下プラセボと略）の2種類の薬剤を以下の服薬順序に応じて4週間毎まとめて箱にいれ、薬剤番号を表示したラベルを貼り、1症例分の試験薬剤とした。

(2) 投薬順序：①投薬前—実薬—プラセボ、②投薬前—プラセボ—実薬の2通りで薬剤師がコントローラーとして投薬順序を無作為に乱数表により選択した。薬剤投与の管理はコントローラーが行った。

(3) 併用薬・併用方法：いずれも併用はなかった。

(4) 投薬期間：投与期間は8週間とし、実薬およびプラセボをそれぞれ4週間投与した。

(5) 副作用：試験中は随時、副作用あるいは随伴症状について十分な観察をし、血液生化学的検査を観察期、

治療期の最終日に実施した。

(6) 試験の中止および脱落の基準：重篤な副作用、併発身体疾患の発生、症状の悪化および両親の希望などの理由で、治療を中止した方がよいと思われる場合は試験を中止することとした。

(7) 開封前の脱落に関する検討事項：この試験期間中に何らかの原因で十分な情報が得られなかったと判定した症例は、開封前に協議の上、脱落とした。

(8) 評価方法：行動の評価は表1の行動評価表を用いて行った。DSM-IVの項目を反映するため、小児行動質問表⁹⁾を参考にして当センターで作成した。20の行動評価項目について、試験前・薬物投与（実薬またはプラセボ）の終了する日（4週間投与最終日）に一定時間（午後）に担当した臨床心理士が4段階によって評価した。原則として一症例は同一の臨床心理士が自閉症行動評価表を用いて評価を行い、また一症例につき同一の小児神経科医が副作用の有無、身体所見およ

表1 自閉症行動評価表

評価項目	ほとんどない	たまにある	ときどきある	よくある
表情・視線				
※1) 表情の自然な変化が少ない。	1	2	3	4
2) 表情が不自然。	1	2	3	4
※3) 視線の対人的接触がない。	1	2	3	4
4) 視線が浮動的に動く。	1	2	3	4
感情・気分				
※5) 感情の自然な表出が少ない。	1	2	3	4
※6) 感情の変化が不適當。	1	2	3	4
7) 気分が不安定・易变的。	1	2	3	4
関心・意欲				
※8) 特定の物や遊びや課題に固執する。	1	2	3	4
※9) 働きかけや課題へ興味や関心を示さない。	1	2	3	4
行動				
10) 落ちつきがない。	1	2	3	4
※11) 動きが少ない。	1	2	3	4
注意				
12) 注意の適切な転換ができない。	1	2	3	4
13) 集中力がない。	1	2	3	4
※14) 注意が持続しない。	1	2	3	4
対人性				
※15) 他人の存在や働きかけに無頓着・無関心。	1	2	3	4
※16) 他人への接し方が特異的。	1	2	3	4
17) 大人に対して自発的に関わろうとしない。	1	2	3	4
※18) 子どもに対して自発的に関わろうとしない。	1	2	3	4
言語				
※19) 発語（発声）を独語的（ひとりごと）に使用する。	1	2	3	4
※20) 言語指示に対して無関心・無視・無理解である。	1	2	3	4

※自閉症症状の改善に伴い、評価点数が低くなる項目。

び生活行動様式などについて観察を行った。また夜間の睡眠パターンについて母親に記録させた。

(9) データ処理と解析方法：データは cross-over analysis にて順序・時期・薬剤について2群比較を2標本 t 検定で行った⁷⁾。また個々の症例の群内比較は Wilcoxon 符号付順位和検定を用い、いずれも有意基準は5%以下とした。

II 結 果

全20項目における実薬およびプラセボ投与時の検定結果を表2に示す。表1の自閉症行動評価表の各質問項目に対し、Order, Period, Drug についての2群比較を二標本 t 検定で行ったが、関心・意欲の中の1項目の Period (時期) による効果 (Q-8)

のみで有意差が認められただけであった。全症例における実薬およびプラセボ投与時の Wilcoxon 符号付順位和検定 (表3) では、質問項目20項目のうち自閉症の症状が改善した場合、その評価点数が低くなる項目13項目 (表1-※) に限定して検定を行ったところ、症例によっては有意差 ($p < 0.05$) の認められたものが4例 (20%) あった。しかし実薬投与により、特に表情・視線、関心・意欲、注意の項目において有意に症状の悪化した例も2例 (10%) みられた。改善が認められた4例について項目別に検討すると (図1)、表情・視線、感情・気分、関心・意欲、行動、注意、対人性、言語のいずれの項目においても改善が認められた。特に対人性および言語の項目においては各質問項目で半数以上の例で改善

表2 全20項目における実薬およびプラセボ投与時の検定結果

検定項目	Order	Period	Drug
質問項目			
表情・視線			
Q-1	0.4238	0.1032	0.4808
Q-2	0.1639	0.5423	0.5423
Q-3	0.2008	0.6751	0.3231
Q-4	0.5788	1.0000	1.0000
感情・気分			
Q-5	0.6831	0.3852	0.3852
Q-6	0.7031	1.0000	1.0000
Q-7	0.7536	0.0760	0.4401
関心・意欲			
Q-8	0.3430	0.0320*	0.8188
Q-9	0.0665	0.8266	0.8266
行動			
Q-10	0.8983	0.3231	0.6751
Q-11	0.0640	0.3134	0.5608
注意			
Q-12	0.2354	0.4135	0.7296
Q-13	1.0000	0.2446	0.6186
Q-14	0.8134	0.6318	0.2602
対人性			
Q-15	0.7304	0.8445	0.0669
Q-16	0.9019	0.2602	0.6318
Q-17	0.2275	0.1721	0.8885
Q-18	0.3325	0.0542	0.4908
言語			
Q-19	0.8099	0.6210	0.6210
Q-20	0.8050	1.0000	1.0000

(P 値を示す) (Q: 評価表番号)

* $p < 0.05$ で有意差あり

表3 各症例における実薬およびプラセボ投与時の検定の詳細(13項目)

	症例	P value
実薬 ↓ 偽薬	1	n. s
	2	0.0348*
	3	n. s
	4	n. s
	5	n. s
	6	n. s
	7	n. s
	8	n. s
	9	n. s
偽薬 ↓ 実薬	10	n. s
	11	n. s
	12	0.0253*
	13	n. s
	14	n. s
	15	n. s
	16	0.0209*
	17	n. s
	18	n. s
	19	n. s
	20	0.0455*

n. s=no significance

* 表1中に示した※印の13項目における Wilcoxon 符合付順位検定で、 $p < 0.05$ にて有意差の認められた症例。

の認められたものが多かった。なお試験期間中副作用の認められた例は1例もなかった。

III 考 察

近年小児自閉症の病態に関する研究⁹⁾がすすみ、瀬川らは病変の主座は背側縫線核にあり、出生後早期に臨界齢をもつという。そして発達および機能発現に環境要因が作用し、脳幹・中脳・大脳、さらに下位の脊髄レベルに軸索を送り各々の機能調整に関与しているという³⁰⁾。すなわち縫線核セロトニン神経系の障害と中脳(黒質、腹側被蓋)ドパミン神経系の障害が、それぞれ年齢依存性と症状をあらわすと考えられている³⁰⁾¹¹⁾。したがって自閉症の病因として脳内セロトニン、カテコラミンの代謝低下がありうるという仮説¹²⁾からその前駆物質である l-dopa を少量投与することにより、自閉症の症状改善が認められた例が報告された¹⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾。自閉症に対する有効な治療法がないため、家族からはマスコミでの情報をもとに様々な相談があった。しかしながら瀬川らは投薬期間について思春期までと提案しており、長期になることが予想される。そのため今回

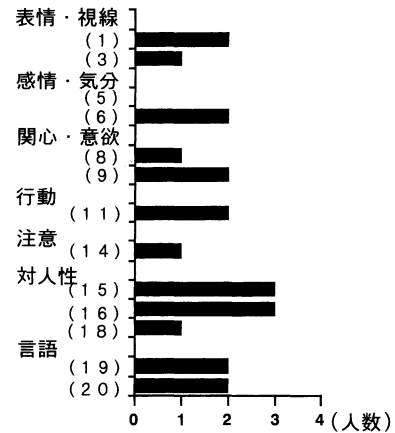


図1 効果が認められた4例の詳細

我々は、投与の目的、方法、予想される効果と副作用および長期投与がすすめられている現在、薬効を科学的に個人個人の例で実証する必要性などについて十分説明し、両親の同意が得られた男女20例について l-dopa 少量投与を行った。少数例でより有効な検討を行うため、症状改善の有無を cross-over design による二重盲検試験により検討した。Cross-over analysis で順序効果、時期による効果、薬剤効果を二標本 t 検定を用いて検討したが、いずれも症状の改善に関しては有意差のあるものは認められなかった。しかしながら個々の症例については、Wilcoxon 符号付順位検定を用い群内比較を行った。瀬川らは、少量の l-dopa はドパミン神経系の後シナプス過敏性と考えられる病態を改善させ、過剰活性を鎮静化することで周囲への関心・意欲の増加、多動、常同行動、極端な甘えとその反面の乱暴、自傷行為といった症状に有効であったと報告している³⁰⁾¹¹⁾。今回症例によって症状改善の認められた4例を検討すると、表情・視線、感情・気分、関心・意欲、行動、注意、対人性および言語において改善がみられ、特に対人性における症状の改善が認められた例が多かったことは瀬川らの報告と一致する結果であった。一方症状の悪化した例を検討すると、表情・視線、関心・意欲、注意において症状の悪化がみられ、特に一定の傾向は認めず、個人差が大きいのと思われる。

今回は DSM-IV に準拠し、自閉性障害と診断し

た症例にL-dopa少量投与の検討を行ったが、自閉性障害の中のどのような症例に有効であるのか、あるいは投与方法、投与時期、投薬量の決定および評価項目に対する検討など課題が多いが、こうした試みが多施設で実施されることにより症例数が重ねられ、より適切な有効性の評価が行われることが期待される。

稿を終えるにあたり本論文に関して貴重な御助言を頂いた瀬川小児神経学クリニック瀬川昌也先生、また統計学的検討に際し御指導頂いた久留米大学小児科栗谷典量先生に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第38回日本小児神経学会総会（東京）で報告した。また本研究の一部は平成7年度厚生省心身障害研究「先天異常疾患の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究」によった。

文 献

- 1) 成瀬 浩, 林 時司, 武貞昌志, ら. 自閉症の新しい薬物療法の開発 (第1報). 安田生命社会事業団研究助成論文第20号 (昭和59年度). 1985: 84-93.
- 2) 成瀬 浩, 林 時司, 武貞昌志, ら. 小児自閉症の芳香族アミノ酸・モノアミンの代謝の変化と新しい薬物療法の開発. 脳と発達 1989; 21: 181-9.
- 3) 瀬川昌也. 自閉症の病態. 小児科 1989; 30: 473-9.
- 4) 瀬川昌也. 自閉症の神経学的モデル. 脳と発達 1989; 21: 170-80.
- 5) 洲鎌倫子, 石崎朝世, 竹内紀子. 自閉性障害におけるL-dopa少量療法. 脳と発達 1995; 27(suppl): S334.
- 6) 長尾秀夫, 相原由香, 重見律子, 森本武彦. 小児自閉症に対するL-DOPA少量療法の試み. 脳と発達 1996; 28 (suppl): S338.
- 7) 佐久間昭彦. 統計ハンドブック. 大阪: 武田薬品工業株式会社, 1973: 45.
- 8) 小児行動評価研究会. 小児行動異常表に対するPimozide (Orap) の多施設交叉二重盲検試験による臨床評価. 臨床評価 1980; 8: 629-73.
- 9) Cook E H. Autism: review of neurochemical investigation. *Synapse* 1990; 6: 292-308.
- 10) Segawa M. Preface and introductory remarks. *Brain Dev* 1986; 15: 327-33.
- 11) 瀬川昌也, 久留 裕, 高橋清久, ら. 自閉症の発症予防における臨界期に関する研究. 厚生省心身障害研究「家庭保健と小児の成長・発達に関する総合的研究」昭和60年度報告書. 1986: 167-74.
- 12) Young J G, Kavanagh M E, Anderson G M, et al. Clinical neurochemistry of autism and associated disorders. *J Autism Dev Disord* 1982; 12: 147-68.
- 13) 成瀬 浩, 武貞昌志. 小児自閉症の生化学的分析とそれに基づく新しい薬物療法の開発. 臨床精神医学 1988; 17: 1793-801.
- 14) 成瀬 浩, 林 時司, 武貞昌志, ら. 自閉症の新しい薬物療法の開発 (第2報). 安田生命社会事業団研究助成論文第21号 (昭和60年度). 1986: 103-17.

Low Dose Levodopa Therapy of Autistic Disorder : Evaluation of Clinical Effectiveness

Naoko Sugiyama, M D, Hideo Sugie, M D, Yoshio Igarashi, M D,
Masataka Ito, M D and Tokiko Fukuda, M D

Department of Pediatrics, Haibara General Hospital, Shizuoka (NS);

Department of Pediatric Neurology and Neuromuscular Laboratory Hamamatsu

City Medical Center for Developmental Medicine, Hamamatsu (HS, MI, TF); Department of

Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu (NS, HS, YI, MI, TF)

Based upon the hypothesis that brain monoamine metabolism is disorganized in some children with an autistic disorder, we tried low dose levodopa therapy (0.5 mg/kg/day) proposed by Segawa, et al. We treated 20 patients with an autistic disorder diagnosed according to DSM-IV, and evaluated the effectiveness. A double blind cross over method was applied in this study because of the small number of patients. Drug effects were observed carefully by the psychologists and pediatric neurologists using an evaluation sheet consisting of twenty items. No significant effectiveness was observed in this study, although four cases (20%) showed some improvement. In conclusion, administration of low dose levodopa to autistic children resulted in no clear clinical improvements of autistic symptoms.

No To Hattatsu 1998; 30: 51-5