

北澤 茂

順天堂大学大学院医学系研究科・教授

応用行動分析による発達促進のメカニズムの解明

1. 研究実施の概要

コミュニケーションと社会性の広汎な発達の障害である自閉症の予後は不良とされてきたが、応用行動分析を用いて早期(5歳以前)に週40時間の高密度治療を2-3年行くと、約半数の児童が介助なしで通学できるまでに「回復」と報告され、注目を集めている。本研究は、応用行動分析(ABA)による自閉症治療の効果を検証するとともに、同じ手法を適用したサルに生理学的研究を行い、ABAによる発達促進の脳内メカニズムの解明を進める。これらの研究を通じて治療法の改良を目指す。

本年度、応用行動分析臨床研究グループは最大治療群(2年:2名, 1年:1名)と最小治療群(2年:3名, 1年:1名)のABA治療とアウトカム査定を実施した。これら7名のABA適用群(実験群1と比較群1)と過去の臨床データから設定した非ABA群を比較した結果、昨年度の予備データに引き続きABA群のアウトカムの優位性が示唆された。

臨床神経学研究グループは、ABAが直接の治療対象としない睡眠・覚醒リズムやロコモーションの発達障害に注目し、治療効果の評価を行った。その結果、乳児期早期のサーカディアン・リズム形成障害に起因する徴候には改善が見られたが、ロコモーションの発達障害に起因する徴候の改善は顕著ではなかった。ロコモーションの訓練を別途行うことが予後の改善につながる可能性がある。

神経生理グループはABAの手法をニホンザル3頭に適用して発達促進の実験モデル開発を進めるとともに、治療に重要な役割を果たすと予想される脳の報酬応答の検出を目的とした研究を行った。本年度は報酬に応じて生じるドーパミン放出が検出できることをマウスで確認した。マウスでの検出成功は世界初である(Natori et al., *Neurosci Res*)。また、ビデオ映像刺激を使った自閉症幼児の視線計測を行い、これまでの「自閉症では目より口をよく見る」という定説が治療を受けた児童には成立しないことを発見した。さらに、視線位置の時系列データに多次元尺度法を適用することにより、正常群と自閉症群を分ける定量指標の開発に成功した。治療効果判定への応用が期待できる成果である。

今後、臨床研究参加児の数を増加させるとともに、基礎研究を着実に推進していく。

2. 研究実施内容(文中にある参照番号は 4.(1)に対応する)

コミュニケーションと社会性の広汎な発達の障害である自閉症の予後は不良とされてきたが、応用行動分析を用いて早期(5歳以前)に週40時間の高密度治療を2-3年行くと、約半数の児童が介助なしで通学できるまでに「回復」として報告され、注目を集めている。しかし、治療効果は大きく2群(早期学習群と緩慢学習群)に分かれるとされ、2群に分かれる要因の究明と治療法のさらなる改良が望まれている。本研究では、応用行動分析臨床研究グループが応用行動分析による自閉症治療を行い、臨床神経学研究グループと協力して効果の検証と治療予後の予測因子を探る。また、神経生理研究グループは同じ手法を適用したサルに生理学的研究を行い、応用行動分析による発達促進の脳内メカニズムの解明を進める。これらの3グループの研究を通じて自閉症治療の開発・改善を目指す。以下、平成20年度の各グループの研究実施内容を報告する。

(1) 応用行動分析臨床研究グループ(教育臨床研究機構、中野グループ)

研究目的:無作為化比較試験デザインによって、応用行動分析(ABA)に基づく高密度治療を2年間適用する最大治療群と、ABAに基づくコンサルテーションを2年間適用する最小治療群を用意し、両群の治療アウトカム分析を行うとともに、それらを非ABA治療群のデータと比較して、ABA治療群の有効性(エフィカシ)を検証する。

研究方法:最大治療群、最小治療群の全参加児に対して、①他専門機関による正確な自閉症診断、②他専門機関による無作為化比較試験デザインに基づく最大治療群、最小治療群への無作為割り当て、③治療マニュアルによる忠実な介入、④標準検査を用いた独立査定者による知的機能と適応機能のベースライン査定とアウトカム査定、を行った。

本年度は、①2006年度に開始した最大治療群(2名)と最小治療群(3名)の最終年度のABA治療とアウトカム査定、②2007年度に開始した最大治療群1名、最小治療群1名の1年目のABA治療と中間査定、③2008年度に開始した最大治療群(2名)と最小治療群(2名)の両親に対する週1回90分3ヵ月の親訓練(ABAの理論と技法の実習つき教授)と、子どもたちに対するABA治療、を行った。また④Lovaas教授のABA治療マニュアルの翻訳を進めた(2009年5月刊行)。

最大治療群には標準5名の治療チームを組織し、最大週40時間の高密度治療を提供した。子どもの反応はビデオカメラによって録画した。毎週1回1時間クリニック・ミーティングを行い、プログレス・モニタリングとプログラムの個別化を図った。クリニックノートの標準書式を開発し、週ごとの介入手続きと行動の変化を記録し、全参加者の個別ドキュメントを作成した。

最小治療群には月2回最大6時間のABAによるコンサルテーション支援を行い、両親による週最低5時間の家庭指導を奨励し、一定書式に基づく家庭指導報告書と家庭指導ビデオの提出を求め、子どもに進歩を査定した。

結果:2006年度開始の最大治療群(A, B)、最小治療群(C, E, F)の2年間の査定結果は表1の通りである。2007年度、2008年度開始の参加児は現在治療中で、各々2年後に査定結果を収集する。

表 1 2006 年度治療開始の最大治療群(A, B)、最小治療群(C, E, F)の 2 年間の査定結果

子ども	介入密度	査定時期	Bailey II 発達月齢	田中ビネ V	K-ABC					絵画語彙発 達検査	TK 式ノン バーバル 検査	S-M 社会 生活 能力検査
					認知	群時	同時	習得度	非言語			
A	27.08 (h/w)	インテーク	25	64						untestable	untestable	49
		1 年後	32	69	58	56	50	67	53	41	untestable	49
		2 年後	37-39	53	63	66	56	82		39	untestable	48
B	25.55	インテーク	30	74						86	untestable	59
		1 年後	42	89	98	90	105	84	106	73	92	73
		2 年後	42+	79	103	98	107	90		73	84	72
C	不明	インテーク	18	untestable						untestable	untestable	54
		1 年後	26	43	59	56	55	59	52	untestable	untestable	43
		2 年後	36	52	61	58	60	66		36	untestable	48
E	3.85	インテーク	30	103						129	82	75
		1 年後	40	92	97	117	82	97	75	89	76	70
		2 年後	42+	105	111	119	102	99		70	70	71
F	7.50	インテーク	27	78						114	73	83
		1 年後	42	116	82	92	78	97	69	73	70	93
		2 年後	42+	109	94	98	92	105		90	94	93

(2) 臨床神経学研究グループ(瀬川小児神経学クリニック、瀬川グループ)

自閉症の病態は、生後 4 ヶ月までに概日性睡眠・覚醒リズムを確立させるセロトニン神経系の障害、さらにこれによる抗重力筋の発達障害が乳児期後期、ロコモーションの発達障害を介し、脚橋被蓋核の活性、ドパミン神経系の活性化を阻止すること考えられている。本グループでは、高密度療法(以下 ABA)の効果が有効群と無効群に二分されることに注目、これに自閉症のいかなる病態が関与しているかを検索、ABA が自閉症のいかなる病態を改善させるか、その究明を研究の根幹とした。

研究方法: 前 2 年度と同様に、自閉症の病態に関与する脳幹アミン系神経系の活性の良否を、それが直接反映される睡眠要素、睡眠・覚醒(以下 S-W)リズムとロコモーションの良否で判定、さらにそれらが直接関与する臨床徴候を各対象症例で検索することにより、ABA が S-W リズム、ロコモーションおよび神経学的・神経心理学的所見をいかに変化させたか、また逆にこれらの徴候の良否が ABA の効果に影響を与えるかを検索、本療法が自閉症のいかなる機能、神経系を改善させるかを考察した。

結果: 第 3 年度では 2 年度まで効果がみられた被験者をも対象にした。その結果、1 例に単純運動チックと強迫神経症の傾向を認めた。この症例では二足歩行は不完全であった。さらに、視覚認知テストでは視覚(感覚入力)座標から運動(出力)座標への転送機構の発達がみられていないことが示唆された。チックは脳基底核に投射するドパミン神経系の活性低下に伴ったドパミン受容体過感受性に起因、強迫神経症は眼窩前頭前野に投射する非運動系脳基底核－視床サーキットの異常に起因、それにはこのサーキットの線条体に入力するセロトニンとドパミン神経系の低活性とドパミン神経受容体の過感受性が関与する。また、上記視覚座標から運動座標への転送に関与する神経系は脳基底核・視床サーキットにより活性化される。この被験者にはこれらの異常があるものと考えられる。

したがって、ABA はこの幼児期後半から学童期に脳基底核を介して前頭葉の機能を活性化する神経系の活性化にはつながらない。したがって、この年代に発達する神経系を活性化する強力な環境入力、同年代の子どもとの接触とともに、直立二足歩行の訓練が、ABA 効果を上げるた

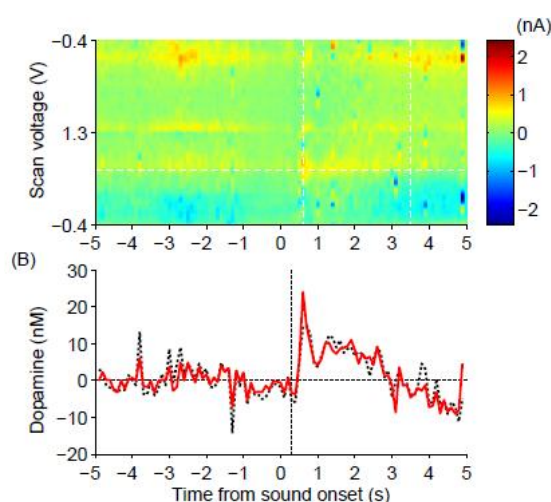
めに必須と言える。

(3) 神経生理研究グループ(順天堂大学、北澤グループ)

神経生理グループは応用行動分析の手法をサルに適用して発達促進の実験モデル開発を進めている。20年度までに3頭のサルに2年の集中訓練を行った。事物を用いた模倣課題を17-19種類、粗大運動の模倣課題を5-7種類、計20種類以上獲得させることに成功した。しかし、獲得に要したセッション数(1セッション10試行)は2000-4000におよび、緩慢学習群の自閉症児の50倍以上を要した。つまりサルは「超緩慢学習群」であることが明らかになった。またサルは事物を使った模倣の獲得に比して、粗大運動の模倣の獲得に大きな困難を示した。自閉症児の早期学習群と緩慢学習群の差は模倣課題で出現する。また、重症例で粗大運動の模倣課題獲得に困難を示す場合があると言われる。従って、サルは重症例の模倣獲得過程のモデルとして適切であると考えられる。成果は2008年度神経科学学会のシンポジウムで発表した。

また、応用行動分析の治療で重要な役割を果たすと予想されるドーパミン等の報酬応答の検出を目的としてボルタメトリ法の開発を行った。本年度は報酬に応じて生じるドーパミン放出が検出できることをマウスで確認した。マウスでの検出成功は世界初である(Natori et al., *Neurosci Res*; 図1)。現在、サルの線条体からの計測の準備を進めている。

昨年度に引き続き、ビデオ映像刺激を使った自閉症幼児の視線の動きを計測した。ビデオ画像を見る際の眼球運動計測では、これまでの「自閉症では目より口をよく見る」という定説(Klin et al., 2002)が治療を受けた児童には成立しないことを発見した。さらに、視線位置の時系列データに多次元尺度法を適用することにより、正常群と自閉症群を分ける定量指標の開発に成功した(Kitazawa et al., *SFN Abstr* 2008)。この指標は「目を見る時間の割合」という従来の静的な指標に差がない場合でも、登場人物の顔から顔へ視線を動かすタイミングの差を鋭敏に反映する。治療効果の簡便かつ鋭敏な判定法として今後利用していく。また、ストーリーのあるビデオ画像を見る際に、正常被験者では瞬目のタイミングが同期することも発見した。非侵襲かつ非言語的な指標



として今後児童のデータも解析し、応用可能性を探る

図1 ボルタメトリ法で検出したマウスのドーパミン報酬応答

アーモンドのペレットの出現を確認した直後に、0.2秒以内に立ち上がるドーパミン応答が検出された。(Natori et al., 2009)

3. 研究実施体制

(1) 「応用行動分析臨床研究」グループ

- ①研究分担グループ長: 中野 良顯 (教育臨床研究機構 理事長)
- ②研究項目: 応用行動分析に基づく自閉幼児に対する早期高密度治療のアウトカム

(2) 「臨床神経学研究」グループ

- ①研究分担グループ長: 瀬川 昌也 (瀬川小児神経学クリニック 院長)
- ②研究項目: 臨床神経学および神経心理学的検査による早期高密度治療のアウトカム査定と評価

(3) 「神経生理」グループ

- ① 研究分担グループ長: 北澤 茂 (順天堂大学 教授)
- ②研究項目
サルを用いた発達促進モデルの開発と脳機能研究と非侵襲脳活動計測法を用いた治療効果の評価

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表 (原著論文)

1. Natori, S., Yoshimi, K., Takahashi, T., Kagohashi, M., Oyama, G., Shimo, Y., Hattori, N, Kitazawa, S. Subsecond reward-related dopamine release in the mouse dorsal striatum. *Neurosci Res* 63: 267-272, 2009.
2. Ono, F., & Kitazawa, S. The effect of marker size on the perception of an empty interval. *Psychonomic Bulletin & Review*, 16: 182-189, 2009.

(2) 特許出願

平成 20 年度 国内特許出願件数: 0 件 (CREST 研究期間累積件数: 0 件)