

## 自閉症新薬天然型テトラヒドロバイオプテリン治験の批判的検討

児童青年精神医学とその近接領域 32(4); 277-287 (1991)

5年前の1986年に自閉症の新薬として天然型テトラヒドロバイオプテリン (R-THBP) が発表された。自閉症をはじめとする発達障害に対する薬物の開発に対して、われわれは日頃少なからず疑問や危惧を覚えており、R-THBP の治験結果の報告をもとに、この新薬の開発を巡る問題点を検討した。R-THBP という補酵素が自閉症の治療に用いられることになった根拠は、フェニールケトン尿症の未治療患児が自閉症状を呈する事実、フェニールケトン尿症では脳内のセロトニンやカテコールアミンが低下する事実、ごく少数の自閉症児にアミノ酸の吸収障害の可能性を想定させる知見、R-THBP の脳室内あるいは腹腔内投与によりラットの脳内セロトニン・カテコールアミンが増加したという実験結果である。これらの知見から、成瀬らは自閉症の原因を脳内セロトニン・カテコールアミンの低下とする仮説を立てるとともに、R-THBP の自閉症に対する効果を明らかにするために、二重盲検による治験を行った。この R-THBP の自閉症に対する治験の論理とその結果に関して、①自閉症の原因に関する仮説の非論理性、② R-THBP の効果に関する理論的根拠の脆弱さ、③治験実施前に済ませておくべき実験や検査の欠落、④薬効評価の曖昧さ、⑤統計学的検定の不明確さなどについて問題があることを指摘した。

**Key Words:** infantile autism, tetrahydrobiopterin, double blind clinical trial

### I. はじめに

自閉症の新薬として〈天然型テトラヒドロバイオプテリン〉(以下 R-THBP と略記) がマスメディアを通じて広く世間に発表されたのは、1986年2月13日のことである。このような新薬が発見されたというニュースは、もしそれが本当であれば、自閉症の子ども自身およびその親はもちろんのこと、子どもの保育や教育にあたっている者にとっても大変な朗報となろう。

しかし過去、このような朗報に接しては、その後まもなく、当初宣伝されたほどの効果がなかったり、看過すべからざる副作用が出たりして、期待を無残に裏切られたケースは枚挙に暇がない。その最大の理由は、新薬開発の論理の脆弱さと薬効評価の不完全さにあると考えられる。本稿で取り上げる〈R-THBP〉もその例外ではない。

本論文では、まず第1に、現在までに公表され

た報告や論文に基づいて、〈R-THBP〉の開発研究者たちが展開してきた論理をたどり、第2に、その論理に対するわれわれの抱いている疑問点を述べることにする。

### II. R-THBP 開発の論理

論理展開の要点(主に文献18に基づく)(図1参照)

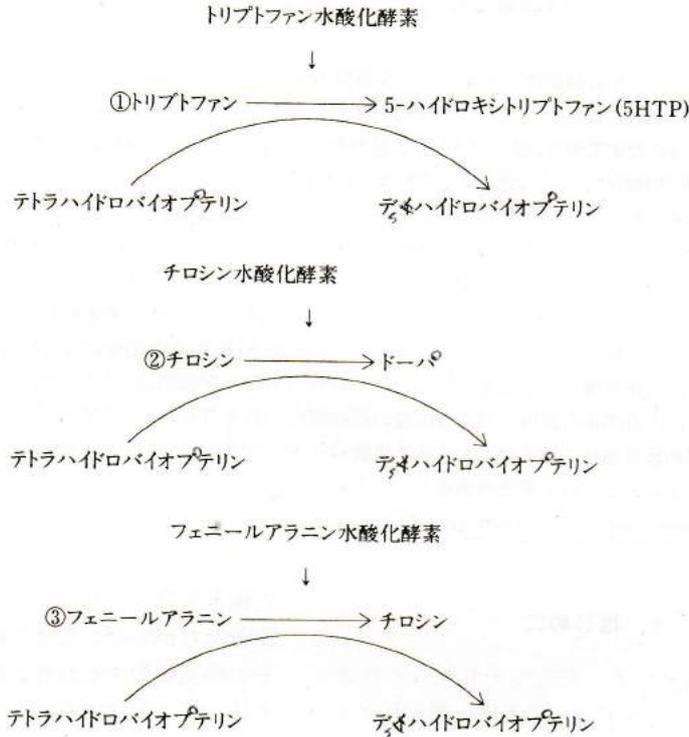
- 1-1) フェニールケトン尿症の未治療の患者は小児自閉症の症状を呈しやすくなる。
- 1-2) フェニールケトン尿症では、チロジンの生成が障害され、そのためカテコールアミンの生成が低下する。また高フェニールアラニン状態のため、補酵素の不足からトリプトファン水酸化酵素の活性も低下し、セロトニンの合成が抑制されている。
- 1-3) フェニールケトン尿症患児が自閉症になるのは、脳内のセロトニン(やドーパミン)が不足するためである。したがって、セロトニン(やドーパミン)を増やしてやれば、自閉症症状は改善されるだろう。

\*京都市児童福祉センター

\*\*枚方市立枚方第2小学校

図1 トリプトファン、チロシン、フェニールアラニンの代謝

①②③のいずれの反応にも水酸化酵素が触媒として働くが、その際、補酵素のテトラヒドロバイオプテリンが必要となる。



- 2-1) 一部の自閉症児 (最初3人, その後6, 9, 10, 12人と, 少しずつ増える)には, フェニールアラニンやトリプトファンなどのアミノ酸の吸収障害がある (吸収速度が遅い)さらに, 血液中でフェニールアラニンからチロジンへの代謝の遅いものもある。
- 2-2) これは, 膜トランスポート障害であり, 腸管で認められるからには, 脳にも存在するであろう。
- 2-3) 従って, 脳へのこれらアミノ酸の供給が低下し, そのために脳内のセロトニンやドーパミンが不足するはずだ。
- 3-1-1) そこで, 治療法として, 前駆体投与を考える。
- 3-1-2) ところが, 副作用や悪化例が出た。
- 3-2-1) 次に, R-THBP の投与を考えた。

- 3-2-2) ラットでは, R-THBP を側脳室内, 腹腔内, 静脈内に注入すると, 脳内のセロトニン, ドーパミンの代謝回転が早くなる。
- 3-2-3) 脳へのアミノ酸の供給量が少なくても, R-THBP を (経口しかも少量) 投与すれば, セロトニン, ドーパミンの生成量は適当に増加するだろう。
- 3-2-4) この方が, 前駆体療法よりも, 副作用や悪化例が少なく, 論理的でもある。
- 3-3) その結果有効であった。
- A. フェニルケトン尿症と自閉症 (1-1)  
フェニルケトン尿症の子どもで自閉症になるものは, どれくらいいるのだろうか。この点に関して, 成瀬らの記述は微妙に変化してゆく。  
1984年には, 「自閉症状を伴うものも少なくない」<sup>14)</sup>,

「典型的な小児自閉症の症状を示すものも少なくなく」<sup>17)</sup>,

1985年には、「しばしば典型的な自閉症症状が見られ」<sup>15)</sup>,

1988年には、「かなりの頻度で小児自閉症症状を伴う」<sup>16)</sup>,

「未治療なものは、典型的な小児自閉症の症状を呈することが知られていた」<sup>19)</sup>

とある。〈典型的な自閉症〉とあったり、〈自閉症状〉とあったり、いったい自閉症そのものなのか、重度精神遅滞によくみられる自閉症状、あるいは自閉的対人関係なのか、非常に曖昧である。合併頻度も、はっきりせず、最後に挙げた1988年の論文<sup>19)</sup>では、治療を受けないと、必ず典型的な自閉症になるかのように受け取れる表現になっている。

ところで、この問題で、出典が明らかにされているのは、1988年の成瀬論文<sup>16)</sup>だけであり、それは Bickel, H. ら<sup>2)</sup>による著作である。残念ながら、筆者はこれにあたることができなかった。しかし、この問題でよく引用される論文に、1969年の Friedman<sup>6)</sup>のものがある。彼は、それ以前の報告(いずれも1例ないし数例)<sup>3,9,10,25)</sup>を検討し、フェニールケトン尿症を治療しないと、子どもは自閉症 (autistic) になると主張している。彼が取り上げた諸報告には、確かに行動面・発達面で自閉症となる場合があると書かれてはいる。しかし、Folstein と Rutter とが<sup>5)</sup>、「Friedman は、自閉症をどのように考えていたのか、論文ではまったく不明確である」と批判しているように、この場合の自閉症 (autism) は、Bleuler, E<sup>4)</sup>の言う症状としての〈自閉〉のことであり、Kanner, L<sup>8)</sup>が early infantile autism としてまとめた症候群としての〈自閉症〉には必ずしもあたらないようである。従って、〈自閉(症)〉という表現の中味が問題となろう。場合によっては、そのほとんどが Wing<sup>28)</sup>のいう精神遅滞に伴う自閉症症状 (mental retardation with autistic features) であったかも知れない。この点からも、後に述べる諸実験での対照群に精神遅滞群が含ま

れていないことが問題になる。

要するに、フェニールケトン尿症と自閉症について論じた過去の論文は、取り上げた症例数も少なく、また典型的な〈自閉症〉というよりも症状としての〈自閉〉との関連で述べたものが多い。したがって、フェニールケトン尿症の患者は、治療を受けないと、自閉症にみられるような症状を呈する場合もあろうが、全員が〈典型的な自閉症〉になると考えるわけにはいかない。

#### B. フェニールケトン尿症とセロトニンおよびドーパミン (1-2, 3)

フェニールケトン尿症では、セロトニンが血中および脳中で減少していることが知られている<sup>22)</sup>。大浦ら<sup>22)</sup>は、ラット使って、高濃度のフェニールアラニンは、セロトニンの前駆体であるヒドロキシトリプトファンの脳細胞内移行と、セロトニン合成との双方を強く抑制することを示した。従って、フェニールケトン尿症では、過剰なフェニールアラニンのために脳内セロトニンが低下すると考えてもおかしくはない。

そこで成瀬らは、フェニールケトン尿症で自閉症状をきたすのは、セロトニンの低下によると推定する。しかし上述のように、フェニールケトン尿症患児のすべてが自閉症状を呈するわけでもなければ、典型的な自閉症になるわけでもない。しかも自閉症児の血中フェニールアラニン濃度は正常である。従って、いかに仮説とは言え脳内セロトニンの低下 (があるかどうかは明らかになったわけではない) だけで自閉症あるいは自閉症状を説明するには無理がある。

大浦<sup>22)</sup>は、フェニールケトン尿症での中枢神経障害の発生機序について述べるなかで、第1次的要因としてフェニールアラニンの過剰が脳代謝に悪影響を及ぼしていることには異論がないとしながらも、セロトニン以外にもいくつかの可能性を挙げている。すなわち、フェニールアラニンの過剰がラットの脳蛋白合成を阻害すること、脳内  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) の減少が患者の解剖例で証明されたこと、GABA とともに

シスタチオニンの減少が動物実験で確かめられたこと、患者脳に髄鞘形成不全もしくは髄鞘脱落の解剖所見があり、実験的にも髄鞘脂質の形成不全を思わせる結果が出たことなどである。

要するに、フェニルケトン尿症での自閉<症状>の原因としてはいろいろな可能性が考えられ、セロトニンはそのひとつに数えられるとは言え、必ずしもこれだけでは説明しきれない。しかも、かりに自閉症では脳内セロトニンが低下していることが明らかになった場合でも、論理的には、①セロトニン低下が自閉症の原因である場合、②セロトニン低下も自閉症もいずれも何か別の原因の結果である場合、③どちらも無関係の場合(例えば、セロトニン低下は自閉症ではなく精神遅滞と関係している場合)、少なくとも以上3通りの事態は考えられる。従って、セロトニンだけを取り出して、自閉<症状>から一気に自閉<症>一般の原因にまで論理を進めるのは性急過ぎよう。

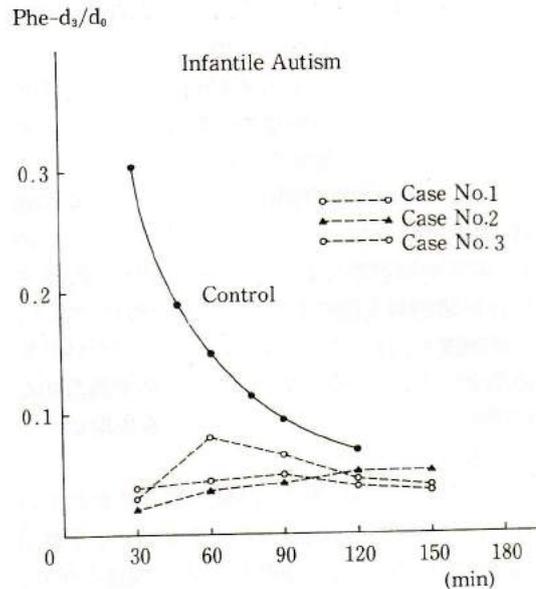
### C. セロトニンおよびドーパミンと自閉症(2-1, 2-2, 2-3)

成瀬らは、自閉症状という共通項でフェニルケトン尿症と自閉<症>とを結びつけ、さらに脳内セロトニン低下を共通項に加え、しかもそれを自閉症の原因であるという仮説に発展させた。次に彼らは、自閉症ではなぜセロトニンが低下するのかということ、治療法を意識しながら考えることになる。

現在では、ガスリー検査によって、生後直ちにフェニルケトン尿症は発見される。その結果、ほとんどすべての自閉症児はフェニルケトン尿症とは無縁なことが分かった。すなわち自閉症児の血中フェニルアラニン濃度は正常であり、従って仮に自閉症で脳内セロトニンの低下が生じたとしてもフェニルアラニンの過剰のためとは考えられない。いわんや(重要なことだが)、悪性フェニルケトン尿症の場合のようなR-THBP欠損のためでもない(それならやはり血中フェニルアラニン濃度が上昇するはずである)。

図2 Phe-d<sub>5</sub> 5 mg/kg 経口投与時の血中 Phe-d<sub>5</sub> の推移 (Aグループ)

変化の程度を血中内在性フェニルアラニン (Phe-d<sub>0</sub>) との比で示した。(文献18)



そこで、成瀬らは、セロトニンの低下はその前駆物質の不足のためではないかと推論する。この仮説を支える根拠を得るために行われたのが、安定同位体トレーサー法を用いてのフェニルアラニンとトリプトファンの腸管での吸収を調べる実験である<sup>12,16,17,18,19)</sup>。これは自閉症児に経口投与されたトリプトファン(セロトニンの前駆物質)とフェニルアラニン(カテコールアミンの前駆物質)が、どのように血液中に吸収され、減衰していくか、その速度を<正常対照者>との比較において調べたものである。そのためにそれぞれのアミノ酸に重水素で目印をつけている(重水素標識)。自閉症児とおとなの正常対照者の両アミノ酸の吸収度を測定したところ<sup>18)</sup>、自閉症群12例中3例にフェニルアラニンとトリプトファンの腸管より血中への吸収が著明に障害されていた。さらに他の4例では、その障害はなかったが、チロジンの合成のみが著しく障害されていた。

以上の実験結果から, 次のような仮説が立てられた。すなわち「小児自閉症患者の一部では, トリプトファン, チロジンの脳への提供が減少している可能性が考えられる」<sup>19)</sup>ので, 「小児自閉症の患者の脳では, セロトニンおよびカテコールアミン(あるいはカテコールアミンのみ)の生成が低下しているのではないか」<sup>18)</sup>。そして「このような状態が一定期間続いた場合, 自閉症症状が表れると考えられる」<sup>18)</sup>と。

ところで, 彼らの実験結果の解釈に関してひとつ疑問が生じる。すなわち, 重水素でマークされたアミノ酸を体重1 kg 当り5 mg 経口的に投与し, それが血液中に移行した量と血液中にすでに存在している内在性のアミノ酸の量との比の値で結果を出している(図2参照)。しかし, 年齢によって内在性のフェニールアラニン濃度は異なるし, かなり幅がある(子どもでは, 0.7-3.5 mg/dl, おとなでは, <4 mg/dl)<sup>23)</sup>。従って, きわめて少数の対象者で比の値を出したところで, 0.1-0.3という値では解釈は無理ではなからうか。対象者の数を増やすこととともに, 対照群には, 年齢・体重が同程度の正常児群および精神遅滞児群を設定すべきではないか。

この点に関しては, 倫理的な観点から子どもを対照群としなかったのであろうが, それならなおさら, まず同意可能な自閉症成人と正常成人とを比較するのが順序というものである<sup>20)</sup>。

#### D. 前駆体療法(5HTP, L-ドーパ) (3-1-1, 2)

すでに1984年の論文<sup>17)</sup>において, 成瀬らは, 前節で述べたのと同様の仮説を立て, セロトニンやカテコールアミンの不足を解消するために, それらの前駆物質である5HTPやL-ドーパを投与し, その効果によって彼らの仮説を立証しようとしている。これらを用いての二重盲検法による評価は発表されていないが, これらが「著しく奏効した患者は多数存在している」<sup>18)</sup>とのことである。

この前駆体療法の報告については理解に苦しむ点がある。これには, 5HTP 単独投与, L-ドーパ単独投与, 両者併用, さらにその3通りの投

与法に関して, それぞれ他の向精神薬や脳循環改善薬も使った場合と使わなかった場合とがあり, 計6通りの治療法がある。そのうちで, 他の薬物を使わなかった場合の5HTPとL-ドーパ併用療法の報告について疑問に思える点がある。1984年の成瀬・武貞らの報告<sup>17)</sup>では, <著しく改善>が4例中3例, <改善>が4例中1例と好成績だったのに対して, 1988年の松林・武貞らの報告<sup>11)</sup>では, 20例に3段階評価を行って, 3段階改善および2段階改善はなし, 1段階改善が2例, 半段階改善が13例となっており, 著しく対照的な結果を示している。前者は, 大阪市立小児保健センターと国立武蔵療養所神経センターで, 後者は大阪市立小児保健センターで行われた治験なので, 後者の20例の中にはおそらく前者4例のうちの一部あるいは全員が含まれていると思われるが(もっとも4例はすべて国立武蔵療養所神経センターの例であれば話は別であるが), 結果のこの大きな違いはどうしたことであろう。

しかし, この松林・武貞らの報告は, その後武貞が共同執筆者に名を連ねる論文でも一顧だにされていない。

#### E. 補酵素療法 (R-THBP)

##### 1. R-THBP (3-2-1)

セロトニンやカテコールアミンを増やすために, 5HTPやL-ドーパという前駆物質を使用すると, 「少量でも過剰投与になりやすく, そのためかえって症状悪化や副作用を示す例も少なくない」ことがわかった。そこで, 「セロトニン・カテコールアミン合成に関与する酵素活性を増加させる治療の方が論理的には, より好ましい」<sup>17)</sup>と考えられた。それがアミノ酸の水酸化酵素の補酵素であるR-THBPである。折しもその大量生産が可能となり, 小児自閉症の原因療法につながると期待された。

##### 2. 動物実験での効果 (3-2-2)

Miwaらは<sup>13)</sup>, R-THBPをラットの側脳室に注入し, 脳カテコールアミン・セロトニン代謝を

70-100%増強できることを明らかにした。さらに、Watanabeらは<sup>27)</sup>、同じくラットにR-THBPを静脈注射し、間脳のカテコールアミン代謝産物(DOPAC+HVA)、インドールアミン代謝産物(5HIAA)が約3倍になることを報告した。

これらの動物実験から、自閉症児の場合でもR-THBPによって脳内のセロトニンやカテコールアミンを増やすことができるのではないかと期待されたのである。

しかし、ここでも疑問が生じる。前者の動物実験では、薬物の投与は口からではなく、側脳室への直接注入であり、後者の実験では、静脈注射によっている。ヒトの場合と同様に、経口的にR-THBPをラットに投与する実験が必要ではないか。しかも、実験で使われたラットにはアミノ酸の吸収障害はないと考えられる。すなわちトリプトファンやフェニールアラニンやチロジンは不足していない場合のR-THBP投与実験である。これらのアミノ酸が不足した状態にしての実験も必要ではないか。

### 3. 少量経口投与 (3-2-3)

Galら<sup>7)</sup>によると、ラットの腹腔内に<sup>14</sup>C]BH<sub>4</sub>(炭素14で標識したテトラヒドロバイオプテリン)を注射した場合、これは脳内に急速に移行するが、その量はごくわずかであった(0.016%)。さらに付け加えておくと、フェニールケトン尿症と違い、フェニールアラニン水酸化酵素はあるが、R-THBPがないためにフェニールアラニン濃度が高くなり、チロシンが合成されない疾患がある。悪性高フェニールアラニン血症である。この場合の治療は、当然R-THBPの投与となる。ところが、大浦によると<sup>28)</sup>、「R-THBP経口投与が一見もっとも合理的だが、最大の欠点は脳内移行がきわめて困難なことで、脳内神経アミンの補充には、5HTPとL-ドーパはいぜんとして必要である。最近、R-THBPの大量投与(体重1kg当り10-20mg)を行えば一部脳内に移行することが報告された」ということである。二重盲検の、体重1kg

あたり1-3mgの少量経口投与で著効あり、という報告にはこの点からも首をかしげたくなる。

もしも〈少量〉のR-THBPを〈経口投与〉しても脳内のセロトニンが増加するのなら、血中のセロトニンも増加するはずではないか。そしてその測定は比較的容易ではないのか(Cで述べた安定同位体トレーサー法は費用がかかるので対象例を容易に増やせないそうである)。しかし、筆者は寡聞にしてその報告を知らない。

### 4. 前駆体療法との優劣比較 (3-2-4)

また、前駆物質の5HTPやL-ドーパよりもR-THBP投与の方が「論理的には、より好ましいと思われる」という論旨も納得しかねる。確かに5HTPやL-ドーパの「症状悪化や副作用」について述べられてはいる。しかし、関心がR-THBPに移るにつれてそのことが強調されだすのである。

すでにDで指摘したように、大阪市立小児保健センターの松林・武貞らによる報告では<sup>11)</sup>、5HTPとL-ドーパの併用療法によって、「多くの有効例がみられ、悪化例がみられなかったことは、5HTP・L-DOPA療法が自閉症に対する強力な治療手段になりうる」とまで力説されている。R-THBPが手に入るまでは、彼らは5HTPとL-ドーパの併用療法に打ち込んでおり、そのような時期には「副作用はないといえる」とか「副作用も少なく<sup>11)</sup>、安全な薬物療法であると考えられる」ということになる。

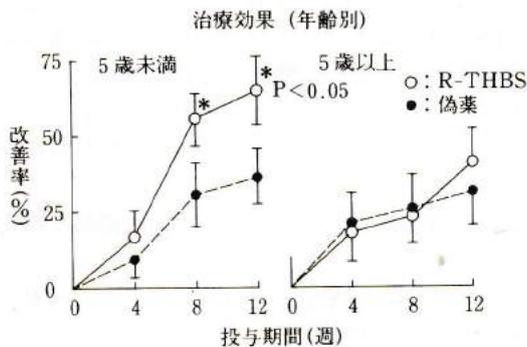
さらに、ごく一部の自閉症児ではあれ、セロトニンやカテコールアミンを脳内で合成するために必要なアミノ酸の吸収障害があることを窺わせる実験結果を出したからには、不足しているか否かが明かではないR-THBPを投与するよりも、セロトニンやカテコールアミンの前駆物質(5HTPとL-ドーパ)を投与する方が、むしろ「論理的にはより好ましい」と思われるのだが、「症状悪化や副作用を示す例も少なくない<sup>17)</sup>」と言ってしまえば、前駆体療法からR-THBP療法に〈論理以前〉の段階で乗り移れる

表1 二重盲検試験での12週目の全般改善度 (文献19)

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	やや悪化	悪化	脱落例	計	Wilcoxon検定	$\chi^2$ 検定
R-THBP群	10 (24.4)	12 (53.7)	7 (70.0)	11	1	0	[1]	42	p < 0.05	「中等度改善」以上 p < 0.05
偽薬群	5 (11.9)	8 (31.0)	11 (57.1)	13	4	1	[0]	42		

( ): 累積%, 脱落例は検定より除く

図3 R-THBP 二重盲検法の全般改善度の年齢による層別 (文献18)



のである。副作用や悪化例というのはぜひぶんど都合よく出たり出なかったりするものである。

### 5. R-THBP の治験結果 (3-3)

成瀬ら<sup>18,19)</sup>によって、国立精神神経センター、大阪市立小児保健センター、長崎大学精神科、東海大学精神科の4施設で二重盲検法によりR-THBPの治験が実施された。

〈対象〉は小児自閉症84名(男子62名, 女子22名)である。R-THBPは、初期量1mg/kg前後、その後初期量の3倍まで増量された。

子どもを入院させるか、在宅のままで投薬するかなどの生活の場の規制は特に定められてはいなかったようである(報告にはまったく触れられていない)。それぞれの施設で自由に判断して実施すればよいということであったらしい。そのほうがいろいろな状態の子どもの実態が出てくるから、ということであったようである。し

かし、報告には<sup>19)</sup>「全く at random に」分けられた「実薬群と偽薬群の背景因子には、すべて統計的有意差はなく」とある。入院/通院についても両群間に差はなかったのであろうか。

症状の変化は成瀬・武貞らの属する小児行動評価研究会の〈小児異常行動評価表〉が用いられた。評価は2, 4, 8, 12週目の終わりになされた。

〈結果〉については、まず第1に、12週目の全般改善度が〈表1〉のごとく脱落例1例を除く83例で統計学的に評価されている<sup>19)</sup>。ただし、もう一方の論文では<sup>18)</sup>、「実薬群の1名は、途中で火傷をおい、通院を中断した。さらに実薬群1名、偽薬群4名は、症状の観察が規定通りでなかったり、薬用量の変化が規定通りでなかったため、統計的処理からは除外した。規定通りの投与判定が行われたのは、実薬群40例、偽薬群38例であった」とあるように、78例で統計処理されており、一貫性に欠ける。

この〈全般改善度〉は、〈著明改善〉から〈著明悪化〉までの7段階で評価された。これについては、「12週目の評価で統計的に見て、有意に実薬群の方がすぐれていた(Wilcoxon Rank Sum Test, p < 0.05)」とある。第2に、〈改善率〉として、〈著明改善〉と〈改善〉を示した者の数を全体患者数で割ったものが百分率で示されている。これについては、「実薬群の改善率は、偽薬群に比べ、有意に優れていた( $\chi^2$ 検定, p < 0.05)。ことに、5歳以下のグループでみると、改善率は8週目ですでに実薬群で有意にすぐれていた」とある(図3)。この場合、検定を行った後で、〈著明改善〉と〈改善〉とを一緒にして再検定したり、5歳を境に2群に分けて再検定し

ている。このような事後的な再分類を行うと、測定値の独立性は失われてしまい、 $\chi^2$  検定の前提条件は崩れてしまう<sup>21,26)</sup>。

### III. 効果の判定

論文や報告では〈著しい改善〉〈改善〉〈やや改善〉ということ以外、実際にどのような効果があったのか、まったく分からない。「根本的な治療」<sup>17)</sup>という観点からすれば、〈著しい改善〉というのはまったく自閉症の症状がなくなって、すなわち(研究者の言うところの「小児自閉症の持つ最も根本的な」)〈発達障害〉という面がなくなって、〈健全児〉になったということのはずである。今までのハンディキャップはあるから、〈遅れ〉の状態は残っているにしても、それは〈障害〉と判定されるようなことではなくなったということになる。はたしてそうなのか。

〈小児異常行動調査表〉の〈自閉的行動〉の項目は、こちらで勝手に整理してみると、〈言語〉〈対人関係〉〈遊び〉〈態度や集団活動〉〈感覚〉〈日常の身辺処理〉〈こだわり〉〈妙な癖〉ということになる。全部で65項目ある行動の、どこがどのように〈改善〉されたのだろうか。たとえば、〈オーム返し〉がなくなったのか、自分の殻に閉じ込められなくなったのか、気持ちが通うようになったのか、競争心が出てきたのか、食べ物の好き嫌いがなくなったのか、特定の対象に執着しなくなったのか、横目でみるような妙な目つきをしなくなったのか。それらのことが単なる対症的効果ではなく、その子どもの全体的な変化とどの様に関係しているのか。具体的なことは何も分からない。

さらに基本的な問題として、〈小児異常行動評価表〉の7段階評価に関して、評定者間の信頼性が確立されているのかという点に関しても疑問をおぼえる。

また、「有意差があった」と麗々しく報告されているが、〈統計的有意性〉と〈臨床的(実質的)有意性〉とは別であるということが理解されていないようである。重要なのは、むしろ〈臨床的有意性〉をどのように解釈するかという問題な

のである<sup>24)</sup>。

「客観的で科学的な二重盲検法」と言われても、その過程はまったく論文などでは語られない。「薬の効果があった」「著しく改善された」と言われても、何がどうなったのか、どんな子どもがどう変わったのか、どの様にデータ処理がなされたのか、論文の読者にはまったく分からない。読者がオリジナルデータによって結果を確かめることができるようにすべきである<sup>1)</sup>。

### IV. 問題点の整理

以上、R-THBP の治験に関して、これまでに目を通すことができた報告に内在する問題点を指摘したが、ここで簡単にまとめてみよう。

- ①フェニールケトン尿症→自閉症→セロトニン・カテコールアミン仮説に至る過程が論理的ではない。
- ②R-THBP の効果に関する理論的根拠が脆弱である。
- ③R-THBP の治験前に済ませておくべき実験や検査が欠落している。

i) アミノ酸吸収障害の有無については、自閉症児について調べる前に、まず同意を得られた自閉症成人や精神遅滞者について調べるのが事の順序である。

ii) R-THBP をラットに経口投与した場合の脳内セロトニン・カテコールアミンの動態も調べるべきである。

iii) R-THBP を経口投与した場合の血中フェニールアラニン濃度も調べるべきである。

- ④R-THBP の効果に関する評価が曖昧である。

- ⑤統計的検定が不明確、不適切である。

先述したように、二重盲検の報告内容も、同じ共同研究者間で矛盾した部分もみられる。研究論文を発表する場合に、先行論文の総括を踏まえ、共同研究者間の意見統一をはかるなどは、当然のことである。

## V. おわりに

われわれのこの報告の大きな欠陥は, 研究者の詳細な研究報告が出されていないために, どうしても問題点を深く掘り下げることができなかったことである。例えば, 「著しい改善」「薬は有効」と研究者自ら評価している部分は, <小児異常行動調査表>の扱い方, データの処理の仕方から追求されるべきであった。しかし, われわれの手元にはそういう資料は何もない。ただ, 「薬は効いた」「よくなった」と言うかけ声が聞こえてくるだけである。

薬の有効性の判定に関しては, 今回の R-THBP だけが内容的に問題があるのではない。過去にも, この R-THBP と同じ程度の実験内容であるにもかかわらず, 薬として認可されたものはいくつもある。小児自閉症に限って言えば, ピモザイドしかり, ホパンテン酸カルシウムしかりであった。どちらも <小児異常行動評価表>が決め手となっている。

薬の有効性を確認する場合, 障害の原因について仮説が立てられ, その仮説を立証するために, 実行可能な範囲で論理的に必要な実験・観察を行い, そして治験に移る, という手順となる。しかし, 現実には必ずしもそうとは限らず, 新薬を投与して, 効くか効かないかだけに目を奪われてしまうこともある。そういう場合, 障害の<原因>仮説の検討は, いつのまにか後まわしになってしまう。自閉症と R-THBP をめぐる研究も, そのような状況に陥っているのである。

## 文 献

- 1) Bailar, J. C. & Mosteller, F.: Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. *Ann. Intern. Med.*, **108**; 266-273, 1988.
- 2) Bickel, H. et al. (eds): *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism*. Springer-Verlag, Berlin, 1980.
- 3) Bjornson, J.: Behavior in phenylketonuria: Case with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, **10**; 65-70, 1964.
- 4) Bleuler, E.: *Lehrbuch der Psychiatrie*. 10 Aufl., von Bleuler, M., Springer, Berlin, 1960.
- 5) Folstein, S. E. & Rutter, M. L.: Autism: Familial aggregation and genetic implications. *J. Aut. Dev. Dis.*, **18**; 3-30, 1988.
- 6) Friedman, E.: The "autistic syndrome" and phenylketonuria. *Schizophrenia*, **1**; 249-261, 1969.
- 7) Gal, E. M., Hanson, G. & Sherman, A.: Biopterin: I. Profile and quantitation in rat brain. *Neurochemical Research*, **1**: 511-523, 1976.
- 8) Kanner, L.: Early infantile autism. *Journal of Pediatrics*, **25**; 211-217, 1944.
- 9) Kratter, F. E.: The physiognomic, psychometric, behavioral and neurological aspects of phenylketonuria. *Journal of Mental Science*, **105**; 421-427, 1959.
- 10) Leland, H.: Some psychological characteristics of phenylketonuria. *Psychological Reports*, **3**; 373-376, 1957.
- 11) 松林武之, 神川千賀子, 武貞昌志, 松岡敏子, 他: 小児自閉症に対する Monoamine 療法の試み. 小児の保健, **15**; 112-119, 1988.
- 12) 松田文雄, 林時司, 成瀬浩, 武貞昌志: 小児自閉症のモノアミン代謝. 臨床精神医学, **15**; 1507-1514, 1986.
- 13) Miwa, S., Watanabe, Y., Hayashi, O.: 6R-L-Erythro-5, 6, 7, 8-tetrahydro-biopterin as a regulator of dopamine and serotonin biosynthesis in the rat brain. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **239**; 234-241, 1985.
- 14) 成瀬浩: 先天性代謝異常による精神遅滞. 臨床精神医学, **13**; 651-663, 1984.
- 15) 成瀬浩: 行動異常に対する薬物療法. 発達の遅れと教育, 第335号別冊, 1985.
- 16) 成瀬浩: 代謝異常による精神発達障害の治療. 臨床精神医学, **30**; 6-15, 120-129, 1988.
- 17) 成瀬浩, 林時司, 武貞昌志: 小児自閉症の新しい薬物療法の開発. 安田生命社会事業団研究助成論文集, **20**; 84-93, 1984.
- 18) 成瀬浩, 林時司, 武貞昌志, 中根允文, 他: 小児自閉症の芳香族アミノ酸・モノアミン代謝の変化と, 新しい薬物療法の開発. 脳と発達, **21**; 181-189, 1989.
- 19) 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, 17; 1793-1801, 1988.
- 20) Nicholson, R. H. (ed.): *Medical Research with Children: Ethics, Law, and Practice*. Oxford University Press, Oxford, 1986.
- 21) 大橋靖雄, 開原成允: 実験計画と統計手法。中島光好編: 臨床薬物治療学大系4。情報開発研究所, 1988.
- 22) 大浦敏明: フェニルアラニン, チロジン代謝異常症。小林登ら編: 新小児医学大系, 第7巻c: 出生前小児科III。中山書店, 1985.
- 23) Silver, H. K., Kempe, C. H. & Bruyn, H. B.: *Handbook of Pediatrics, 13th ed.*, Lange Medical Publications, 1980.
- 24) Surwillo, W. W.: *Experimental Design in Psychiatry: Research Methods for Clinical Practice*. Grune & Stratton, Inc., New York, 1980.
- 25) Sutherland, B. S., Berry, H. K., & Shirkey, H. C.: A syndrome of phenylketonuria with normal intelligence and behavior disturbances. *Journal of Pediatrics*, 57; 521-525, 1960.
- 26) 橘敏明: 医学・教育学・心理学にみられる統計的検定の誤用と弊害。医療図書出版社, 1986.
- 27) Watanabe, Y., Miwa, S., Inoue, M., Fujiwara, M. et al.: Increase in monamine biosynthesis in rat brain by peripheral administration of biopterin analogues. *Jap. J. Pharmacol*, 36 (suppl.); 148, 1984.
- 28) Wing, L.: 児童期自閉症ならびにその類縁障害の子後に関する認知スキルと対人スキル。高木隆郎, ウィング, L. 編: 児童精神医学への挑戦; 自閉症を考える。岩崎学術出版社, 1988.

## CRITICAL REVIEW OF A CLINICAL TRIAL OF R-TETRAHYDROBIOPTERIN AS A NEW DRUG FOR TREATMENT OF AUTISM

Shinichiro KADO

*Child Psychiatry Unit, Kyoto City Child Welfare Centre*

Ryutaro MIYAZAKI

*The Second Hirakata Primary School*

In 1986, a new drug, R-tetrahydrobiopterin was reported to be effective for treating infantile autism. But, as there is necessary concern about the development of new drug, especially those for treating psychiatric disorders, we here report evidence that contradicts the suggested effectiveness of R-tetrahydrobiopterin and have reviewed the results of its clinical trial.

Naruse and his colleagues hypothesized that for some autistic children the cause of the disorder might be a decrease in the metabolization of serotonin or catecholamines, or both. Several lines of evidence support their hypothesis: 1. Children with untreated phenylketonuria develop autism. 2. There is a decrease in serotonin and catecholamine contents in these children's brains. 3. In a few autism cases, there appears to be dysfunction in the transport of

the amino acids phenylalanine or tryptophan. 4. The metabolism(s) of serotonin and catecholamines in rat brain is enhanced by the injection of R-tetrahydrobiopterin to the lateral ventricle or peritoneum.

We point out several shortcomings in their experiments: The illogical development of their hypothesis regarding the etiology of autism. The very small number of experiments that were required before the clinical trial was started. The fact that no rating scale for the drug's effects was established and, lastly, the misunderstanding of the principles of statistical testing.

Author's Address:

S. Kado,  
Kyoto City Child Welfare Centre  
Takeyamachi-Sembon-Higashi,  
Kamigyo-ku, Kyoto-shi 602, JAPAN