

機密文書—配布を禁ず

この文書は、雑誌『Pediatrics』に最近発表された記事に関する報告書であり、非営利の教育目的で書かれたものです。この日本語に翻訳された『自閉症スペクトラムの人々における胃腸障害の評価、診断、治療：コンセンサス・レポート』("Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals with ASDs: A Consensus Report," and published in Pediatrics (Volume 25, Supplement 1, January 2010, pp. S1-S18)という題の報告書は、その雑誌に発表された記事からの抜粋です。この記事の一部は、自閉症研究所(ARI)が資金を調達しています。この報告書は大変重要なものなので、記事の一部が様々な言語に翻訳されています。英語での全体の記事のコピーをお望みの場合、Autism Research Institute, 4182 Adams Avenue, San Diego, CA 92116, USA.までご連絡ください。

(2009年)

自閉症スペクトラムの人々における胃腸障害の評価、診断、治療

自閉症スペクトラム(ASD)の患者における 胃腸障害のコンセンサス・レポートサマリー

委員達によるコンセンサス・レポートの紹介

自閉症の子供達に対する臨床上的の評価や治療は、危険なまでに相違があることが多いのです

自閉症の人々は医学的な問題に対して不適切な治療を受けることが多いのですが、診断や治療方法に関して画一された標準や信頼性の高い基準が存在しないことが大きな理由です。その結果、自閉症の患者の医学的治療には、容認しがたく、危険さえはらむ相違がみられることとなります。

胃腸疾患を患う自閉症の子供達の大多数は、心理学者か行動療法士の診察を受けるよう勧められます。理由は自閉症の行動上の症状は、便秘、腹痛、攻撃的な行動といったいろいろな症状がありますが、行動の問題と見られてきたからです。問題の評価と診断がないと治療の機会が失われてしまうのは悲劇的なことです。長期的な胃腸の問題は生涯にわたる深刻な疾病に発展する恐れがあるのです。

幼少期における胃腸障害は一般的ですが、自閉症の子供は通常発達の子供に比べ、胃腸障害を持つリスクはさらに高いようです。しかし、通常発達の子供に比べ自閉症の子供達の多くは、社会的なコミュニケーション・スキルがなく胃腸障害の症状である痛みや不快感を保護者に伝えることができないのです。

この胃腸コンセンサス会議の主な目的は自閉症の子供達の胃腸症状に対する臨床的治療を改善することであり、その結果、胃腸障害に起因する行動上の問題が減少することを望むものです。

様々な専門分野を持つ執行委員達が、医学文献を見直し、自閉症の人々における胃腸問題の医学的診断と治療方法に関し同意推薦書を作成することに合意しました。委員達専門家が合意した意見は、胃腸問題の診断のための精密検査や治療において自閉症の人も一般の人と同じように徹底した標準的な治療を受ける権利があるというものです。医療従事者は、自閉症の患者における問題行動は根底にある胃腸

問題などの医学的な症状が主なまたは単独の原因で起こる可能性があることを認識すべきです。このような患者には行動療法と医学的治療の二つを統合した治療法が最も効果があるでしょう。

コンセンサス・レポート・サマリー（合意事項の要約）

ハーランド・ウインター医師：小児 IBD プログラムディレクター、マサチューセッツ小児総合病院

ティム・パイヤー医師：小児胃腸専門家、マサチューセッツ総合病院、ハーバード大学医学部

自閉症スペクトラム（ASD）は、臨床的に多様な神経発達障害です。胃腸障害とそれに関連した症状が共通して報告されています。しかし、このような症状の有病率や治療という最も重要な問題は完全に理解されていません。自閉症の人々における胃腸障害を見極め、特徴づける際困難を極めるのは、この疾患を持つ人々の多くがコミュニケーションが難しいということです。様々な専門を持つ執行委員たちは胃腸障害を持つ自閉症の人々のために研究証拠のある診断的評価と治療に関する推薦書を作成するという目的で医学文献の見直しをしました。その結果、研究証拠のある推薦書はまだ存在しないことがわかりました。委員たちが専門家として合意した事項は、自閉症の人々も、この疾病を持たない人が胃腸問題を抱えたときと同様、精密検査や治療、徹底した標準的な診断を受ける権利があるというものです。医療提供者も自閉症の患者に関する問題は胃腸障害のような医学的な症状が主な、または唯一の根本的な原因である可能性があることを認識すべきです。このような患者に対しては行動療法と医学的な治療を統合したものが最も効果的でしょう。自閉症の人々における胃腸障害の理解や治療管理を改善するため、今後の研究での優先事項を確認すべきです。

参加医師のリスト

Dan Atkins, MD; The Children's Hospital, University of Colorado Denver, School of Medicine Margaret L.

Bauman, MD, The Autism Research Foundation & Learning & Development Disabilities

Evaluation & Rehabilitation Services LADDERS

Arthur L. Beaudet, MD, Baylor College of Medicine

Timothy Buie, MD, Mass General Hospital for Children, Learning & Development Disabilities

Evaluation & Rehabilitation Services (LADDERS)

Daniel B. Campbell, PhD, Vanderbilt University Edward G. Carr, PhD, State University of New York Stonybrook

George J. Fuchs III, MD, UAMS College of Medicine & Arkansas Children's Hospital

Glenn T. Furuta, MD, The Children's Hospital, University of Colorado Denver, School of Medicine

Michael D. Gershon, MD, Columbia University Medical Center

Susan L. Hyman, MD, University of Rochester Medical Center

Pipop Jirapinyo, MD, Siriraj Hospital/Mahidol University, Thailand

Harumi Jyonouchi, MD, New Jersey Medical School, University of Medicine & Dentistry

Koorosh Kooros, MD, University of Rochester Medical Center

Rafail Kushak, MD, PhD, Mass General Hospital for Children & Harvard Medical School

Pat Levitt, PhD, Vanderbilt University

Joseph Levy, MD, New York University Medical Center Susan E. Levy, MD, Children's Hospital of Philadelphia

Jeffery Lewis, MD, Children's Center for Digestive Health Care

Katherine F. Murray, BSN, RN, Mass General Hospital for Children

Marvin R. Natowicz, MD, PhD, Cleveland Clinic

Craig Newschaffer, PhD, Drexel University School of Public Health
 Aderbal Sabra, MD, PhD, Universidade do Grande Rio, Ciencias da Saude, Escola de Medicina, Rio de Janeiro
 Judy Van de Water, PhD, University of California Davis
 Barry K. Wershil, MD, Northwestern University's Feinberg School of Medicine & Children's Memorial Sharon
 Weston, MS, RD, LDN, Children's Hospital of Boston at Peabody
 Agnes H. Whitaker, MD, Columbia University Medical Center
 Harland Winter, MD, Harvard Medical School
 Lonnie Zeltzer, MD, UCLA School of Medicine & Mattel Children's Hospital UCLA

コンセンサス・ステートメント（合意事項）

質の高い臨床上の研究データが存在しないため、研究証拠のある推薦文を作成することは現時点では不可能です。しかし、委員達が存在するデータを見直し、専門家としての意見をベースに合意に至った事項が多くありました。多くの領域で証拠というのは、一般的に症例報告、観察的、または叙述的な研究、質の劣った対照、または非対称研究に限られているというのは認識されていることです。

専門家の委員たちが合意に至ったのは次のような事項です。

キーステートメント（ステートメント1）：胃腸障害の症状を呈している自閉症の人々も、自閉症以外の人々が同様の症状を持ったときに受けるような徹底した診察評価が必要です。腹痛、便秘、慢性的な下痢、胃食道逆流症（GERD）の評価に対し、証拠に基づくアルゴリズムを開発する必要があります。自閉症の人々も他の患者と同様に診断に際し、徹底した精密検査を受ける権利があります。自閉症に固有の診断方法を用いるというようなこの疾患だけの発症メカニズムがあるという証拠はありません。胃腸障害の診断のためのガイドラインが医療社会、医療センター、きちんと管理された治療実施者によって開発されています。9-12 このすでに発表されている診断的評価の文書に修正を加えたとしたら、言語障害など障害者個人のニーズに応じて診断検査法を変えることのみです。検査診断、治療を行うには証明が必要です。適切な研究が行われるまで、ガイドラインは専門家の意見に基づくべきです。

ステートメント2：自閉症以外の人にも一般的であると報告のある胃腸に関する症状は、自閉症の人々にもあてはまります。

自閉症の人々の胃腸症状は、行動上の変化、および／または問題行動など胃腸疾患ではない症状として 規則的に（または不規則に）表れます。他の人々と同様症状の重さは 様々です。最も一般的な胃腸障害の症状または兆候は、慢性的な便秘、下痢を伴うまたは伴わない腹痛、便秘の結果生じる便失禁症* と報告されています。自閉症の人々に見られると記述されている他の胃腸異常の症状は、胃食道逆流症（GERD）、腹部膨張、二糖解酵素*欠乏などですが、胃腸管の炎症や腸管神経系の欠陥が生検で判明することもあります。

胃腸障害はそれ以外の問題として表れることがあります。たとえば、睡眠障害、夜起きなどが胃腸症状を持つ子どもの 5.2% に報告されています。(vs. 7%, $p < .001$)¹³ 逆流性食道炎*を患う子供達は理由もなく神経過敏になり(43%), この症状を持たない子供と比べるとその頻度が高くなります。(13%)¹³

胃腸障害が潜んでいるかどうかの診断的評価は、その人が本来持っている問題症状によって異なります。（表3）乳糖不耐症は一般の人にもよくある症状で、自閉症の人々にも一般的です。この疾患があるかどうかを明らかにするには胃腸専門医にかかる前に、臨床的に適切な状況で乳糖のサプリメントを実験的に試みるか、食事制限の実施を考慮してもいいでしょう。

***便失禁**—通常トイレトレーニングが終了している子どもたちが不本意に「便失禁」してしまうこと。この疾患を持つ子どもは下着を汚してしまうことが多い。

***二糖分解酵素**—糖質加水分解酵素の一種で二糖類を単糖に分解する酵素

***食道炎**—食道の炎症

ステートメント3：自閉症の人々における胃腸異常の有病率は完全に理解されていません。

自閉症の子供達の胃腸障害の有病率は9%から70%以上^{13,16-25}にわたります。自閉症診療所からの記述的な予想では、重篤な胃腸障害が少なくとも患者の70%に見られると報告がありましたが、²² このデータは紹介バイアスがある可能性があります。対照的に、英国での二次分析では最初の診断の際、胃腸障害の有病率の値は自閉症の子供もそれ以外の子供と変わらない（9%）とされています。¹⁶

表3 自閉症の人々における胃腸症状と障害の診断的評価

症状	関連して表れる可能性のある胃腸障害	定義	診断的評価として考慮されるべき事項
睡眠障害	胃食道逆流症 (GERD)	両親または専門家の報告	1. プロトンポンプ阻害薬の診断試験 2. PHプローブ、上部消化管内視鏡検査 (EGD)
自傷行為、かんしゃく、攻撃性、反抗的行動	便秘、GERD、胃炎、小腸炎症	両親または専門家の報告	1. 腹部X線写真 2. プロトンポンプ阻害薬の診断試験またはポリエチレングルコール (PEG) 3350 3. PHプローブ、EGD、大腸内視鏡検査
慢性的な下痢症状	吸収不良、消化不良	2週間以上にわたる1日に3回以上の軟便	1. 便潜血検査、腸内細菌、卵子/寄生虫 (ジアルジアまたはクリプトスポリジウム) クロストリジウムディフィシル 2. 下痢の量が多ければPEG3350を考慮 3. 乳糖水素呼吸テスト (乳糖特有の活動を測定)、EGD、大腸内視鏡検査
便通が困難、硬い便、便通が少ない	便秘	週2回かそれ以下の便通で硬い便 (Bristol stool scoreによる)	1. 腹部X線写真で宿便を調べる 2. PEG3350の診断試験
下腹部の不快感が見られる：下腹部を押す、押さえる、泣く、食事に関連して問題行動がある	便秘、GERD、小腸炎症、吸収不良、消化不良		1. プロトンポンプ阻害薬の診断試験、またはPEG3350 2. 腹部X線写真 3. 乳糖水素呼吸テスト (乳糖に特有の活動を測定) 4. PHプローブ、EGD、大腸内視鏡検査
鼓腸および/または膨満	便秘、乳糖不耐症、ジアルジア、またはクリ		1. 腹部X線写真 2. PEG3350の診断試験、または乳糖摂

	プトポリジウム寄生虫を伴う腸内炎症、		取の制限 3. 乳糖水素呼吸テスト、またはEGD（乳糖に特有の活動を測定）
上記の一部またはすべての症状	家族性大腸腺腫症（FAP）、過敏性大腸症候群（IBS）	FAP、解剖学的、代謝異常感染症、炎症、腫瘍、その他明白な病態を伴わない腹痛 IBS: 腸の蠕動運動の変化と関連がある FAP の症状	1. 気持ちを落ち着かせる行為をする 2. 果物、繊維質の摂取増加、適切な水分量の補給で食事を改善 3. 睡眠と排泄の時間をより規則的にする

EGD 上部消化管内視鏡検査、FAP 家族性大腸腺腫症 GERD 胃食道逆流症、IBS 過敏性大腸症候群、PEG ポリエチレングルコースル

これらの研究のほとんどはひとつかそれ以上の方法論における限界がありました。特に、適切な（関係のない）対照群が欠けていました。証明事項の型や質が限定されていましたが、データの多くは自閉症に胃腸症状や障害が多く見られるという予想と一致していました。

ステートメント4：自閉症の人に特別な胃腸疾患の存在（「自閉症腸炎」など）は確立されていません。

医療提供者や研究者の中にはある種の胃腸の病理が自閉症に固有のものだと提唱している人がいます。また、主に大腸内視鏡で回腸*結節性リンパ過形成（NLH）や慢性大腸炎の症状が発見されるため自閉症に固有の免疫や炎症媒介性のメカニズムが自閉症に見られる胃腸障害の根底にあると仮定している人もいます。

*回腸—哺乳類、爬虫類、鳥などほとんどの高等脊椎動物の小腸の最後の部分にあります。魚では、小腸の分かれ目が明確ではなく、回腸の代わりに後腸、遠位小腸といった名称が使われることもあります。

ステートメント5：自閉症における胃腸の透過性異常に関する証拠は限られたものです。今後の研究で自閉症の人の精神神経系の所見で異常な透過性の役割を決定付ける必要があります。

腸透過性の変質は自閉症の子供の21人中9人（43%）にあり、健康な同年齢の対照群では40人中0人だったという報告があります。²⁹ 著者の推測は、腸の変質は食物から発生したペプチドが増加し、傷ついた腸粘膜を通過するためおこるメカニズムではないかということです。透水性の増加（または”リーキーガット”）は、自閉症の生物学、たとえば、麻薬のような行動の増加、ペプチド活動の減少、免疫障害などさまざまな仮説において大変重要な鍵になっています。³⁰ 自閉症の子供は血清硫酸が減少しているという報告があり、研究者の中にはこの現象と腸の透水性の増加に関連があると仮定する人もいます。¹¹

既存の文献では、自閉症の人々の腸の透過性があることは確認されていません。また、腸の透水性の増加が根底にある胃腸障害や神経精神的な症状の表れと関連があるということも認められていません。今日までの研究は、被験者の数や対照群の質など方法論的な限界がありました。適切な対照群を備えた強力な研究が将来必要でしょう。

ステートメント6：自閉症の人々の胃腸症状は問題行動を引き起こすリスクがあります。胃腸問題を持つ患者の問題行動が表れているとき、評価的診断が複雑なものになる可能性があります。

最近の文献で自閉症の人で胃腸障害のある人は自閉症で胃腸障害のない人より問題行動を起こす可能性が高いと述べているものもあります。³¹

問題行動は繰り返し起こる行動で、その人自身の機能性を妨げます。家族の人や周りの人々にも影響を及ぼします。問題行動は自閉症の人自身や保護者の生活の質を決定する1つの最も重要な要因です。³² 自傷行為や攻撃性といった発声面や運動面、または全体的な状態の変化（睡眠妨害や神経過敏の増加など）の問題行動は、腹部の痛みや不快感が行動に表れた可能性があります。（表2）
14, 15

胃腸症状を持つ自閉症の人の評価的診断は複雑なものになるかもしれません。睡眠障害や上記の他の問題行動は腹部の不快感を示している可能性があります。逆に、腹部不快感は他の症状（便秘、鼓腸、膨満感、下痢、排尿）同様、神経腸内不全や過敏性大腸症候群（IBS）の可能性があります。IBSの診断を他の根本的な疾患から除外するのは難しく、侵略的検査が必要です。評価を行うにあたり証明に裏付けられたガイドラインはありません。このため、主治医、精神科医、心理学者、小児科医と胃腸専門医らが協力して自閉症の人々の胃腸症状の評価や治療を改善する必要があるかもしれません。

表2 自閉症の人の腹部の痛みや不快感のサインである可能性がある行動

	行動	音声を伴う動作	全体における変化
顔をしかめる	普通でない姿勢をとる：以下のものが単独、または複数一度に表れる： あごをつきあげる 首をゆがめる 体が後ろにそる 腕の位置が不自然 胴体がゆがむ 腹部に触れられることに過敏になる	頻繁に咳払いをする、つばをのみこむ、チック症状など 叫び声をあげる 理由もなく泣く ため息をつく、泣き言を言う ぶつぶつ言う、うめき声をあげる	睡眠障害 寝つきが悪い 眠りが浅く、起きてしまう
歯ぎしりをする			
顔をしかめる（ゆがめる）			
頻繁に食べる、飲む つばを飲み込む (常に何かを口にす る)	興奮を示す行為： うろうろする ジャンプする 理由のない反復行為の増加	遅延のエコラリアが おこり、痛みや腹部 について話す 「おなかが痛い？」 などと前に母親に言 われたことを繰り返す	神経過敏になる（刺 激に対する反応が誇 張される）
噛む行為： 服を噛む（シャツの そで、えり、首の部 分など）	自傷行為： 噛む 顔をたたく、はたく 頭をうちつける		通常は従順な子ども が指示に従わない（ 反抗的な態度をとる）

食べもの以外のものを口に する	理由のない自傷行為の 増加		
腹部に圧力をかける ような行為： 家具や台所の流しの ところに押し付ける 手で腹部を押す 腹部をなでる たたく行為： のどを指でたたく	攻撃的になる 攻撃的な行為が再び始 まったり、いきなり増 えたりする	体の症状をはっきり口にす る： 「おなかが痛い」「痛い」 「うっ」「痛い」「これは ひどい」などと腹部を指し ながら口にする	*これらの行為を解釈するには機 能的な行動評価が必要でしょう。 *体の動作は、体の腹部以外の部 分に痛みや不快感が生じている印 かもしれません。 McAfee et al., 2004, 14、Carr & Owen-DeSchvyer, 2007, 15.に基づく

ステートメント7：自閉症の人が問題行動の治療を望んでいる場合、医療提供者は胃腸症状、とくに胃腸の痛みは、設定イベントの可能性があると考えるべきです。設定イベントというのは、深刻な問題行動（自傷行為や攻撃的な行為など）の出現を増やしそうな要因を指します。突然、理由もなく行動に変化が生じたら、腹部の痛みや不快感が根本原因として存在する印かもしれません。行動療法を始めてもいいですが、同時に医学的な疾患の可能性を追求、評価（または除外）し、治療を行ってください。行動療法は医学的な検査の代わりにはなりません。必要なら行動療法の計画を立てたり、実行したり、変更してもかまいませんが、必ず臨床的な検査を進めてくれる医療提供者と協力して行う必要があります。

自閉症の人の治療に対する診療ガイドラインには、胃腸問題の可能性を定期的に考慮するという項目がありません。2-5 前述しましたが、自閉症の人々の胃腸障害と関連した症状、特に痛みは問題行動の「設定イベント」となる可能性があります。33 ここで「設定イベント」とは、胃腸に関する症状で与えられた環境に個人がどう反応するかに影響するものを指します。例をあげると、痛み（胃腸症状の設定イベント）があると日常の単純な仕事やいつもの習慣が健康で痛みがない状態のときより、ずっと嫌悪的に感じます。その結果、子供が嫌悪的となった状況から逃れようとするため、単純な動作やいつもの行動が、ひどい問題行動を引き起こす可能性があるのです。胃腸の症状が解決すると、おそらく痛みは消え、状況が良くなるので、子どもも問題行動に走らなくてもすむようになるでしょう。

胃腸症状および／または関連する問題の存在は、一時的に明らかに問題行動に関連があるかどうかにかかわらず、緊急に医学的な検査を行う必要があると考えるべきです。医学的な検査を行動療法、および／または精神薬理学の治療より先に行うか同時に行うかは臨床的な判断に基づいて決定します。しかし、行動療法や精神薬の治療は決して医学的な検査の代わりにははいけません。

普通でない痛みや不快感は設定イベントになると認識することは、問題行動の治療において大切な手がかりになります。

ステートメント 8 : 医療提供者や医療従事者への教育は、自閉症の人の胃腸疾患の兆候や症状が典型的なものかそうでないかを見極める知識を伝えるために必要です。

自閉症の人々における胃腸障害の臨床的な表れ方は通常発達の人々と異なる可能性があります。たとえば、行動上の変化は、コミュニケーション・スキルに問題がある人々における胃食道逆流症（GERD）の診断はさらに複雑になります。自閉症の専門医師たちは攻撃的な行動や自傷行為は自閉症の人における GERD の主な医学的な表れかもしれないと観察していますが、これらの行為は往々にして医学面以外に原因があると考えられます。その結果、表面化したものは GERD のサインや症状だと認知されず、さらに深刻な事に、治療が施されません。医療提供者は胃腸障害の通常でない表れ方を知っておくべきです。医療従事者がこの自閉症における行動問題と胃腸問題の関わりをより認知していれば、この疾患を持つ多くの人々の胃腸症状が診断され治療されることになるでしょう。

ステートメント 9 : 小児科医や他のおもな医療提供者たちは、自閉症の患者に栄養面での問題がないか注意すべきです。保護者が子供の食事を心配している場合、子供の摂取する食べ物にこだわりがある場合、限られたものしか食べない場合、自閉症の栄養面の管理に詳しい栄養士に診断を受けることが推奨されます。

自閉症の子どもには栄養の欠乏が報告されていますが、これは驚くべきことではありません。自閉症の子供は好きな食べものが少なく、治療食とよばれるものを食べますが、栄養的に不十分な可能性があるからです。自閉症児 36 人を対象にした研究で、食事に制限があるなしに拘らず、自閉症の子供は年齢や性別が合致した対照群と比べると、たんぱく質の栄養不足と必須アミノ酸の欠乏が頻繁であるという結果が出ました。³⁷ カルシウム、ビタミン D、鉄分の摂取が少ないことは骨の発達における障害、または睡眠障害に関係があるようです。一般的な栄養指導についての情報が家族の人にとって役立つでしょう。⁴⁰⁻⁴²

ステートメント 10 : 自閉症の人に対して担当医師が栄養面の評価を行う際、以下のものが必要です。

- 体重身長比または体格指数(BMI)
- 体重年齢比
- 身長年齢比
- 成長率における著しい変化（長期間においてのパーセンタイル値）

小児科の医師は自閉症の子供達の評価の一部として定期的に測定値を観察することが推奨されます。栄養状態の問題（消耗症、成長障害）や成長率の変化を認めた場合、医師は、成長の異常、食物摂取におけるカロリー不足や栄養的な質の悪さ、吸収不良、消化不良の可能性を視野に入れるべきです。成長に問題がある子供は自閉症の治療に詳しい栄養士の診察を仰ぐべきです。栄養不足のほか、肥満になる可能性もあります。1992年から2003年までの表を遡及的に検討してみると、3歳から18歳までの自閉症の子供は肥満になるリスクが高く、12歳から19歳までの自閉症の子どもは80%の確率で肥満になるリスクがありますが、同じ歳の自閉症以外の子供は30、9%の確率だという報告があります。⁴³

ステートメント 11 : 事例報告によると自閉症の人の中に食事療法に効果が出る人々がいるということです。しかし、小児科医や他の専門医が特定の食事療法を推奨するにはさらなるデータが必要です。

乳糖不耐症の症状がある人が食事からミルクを除去する、というような食事療法は他の小児疾患の慢性的な症状同様実証的に対処できるでしょう。ただし、自閉症の人に特定の食事療法を行うことが効果的かどうかは、評価が困難です。多くの食事療法はいい結果をもたらすと信じられていますが、この場合プラシーボ効果が高い可能性もあります。文献にある数少ない研究も、適切な対照群がなく解釈が困難です。

ステートメント12：既存の研究データでは、カゼイン（牛乳やチーズなどに含まれるタンパク質）除去、グルテン（小麦粉などの穀物に含まれるタンパク質）除去の食事法、またはカゼインとグルテンの両方を除去する食事法（GFCF-Gluten Free Casein Free）は、自閉症の人に対しての主要な治療法として認められていません。

カゼイン除去とグルテン除去の食事法、または両方を除去する食事法の自閉症の問題行動における効果を調査した研究はほとんどありません。現在までに二重盲検プラセボ対象研究がただ1つ発表されただけです。⁴⁵

この二重盲検クロスオーバー試験は、自閉症の子供15人に対してのGFCFと通常の食事を比べた試験ですが、12週間後、症状、コミュニケーション、人と関わるときの反応、尿内のペプチドの値において違いが見られませんでした。⁴⁵ところが、その結果を聞いてからも9人の両親たちはGFCF食事法を続けたがり、その食事法を行っているとき主観的には臨床的な正の効果があったと報告しました。この研究の限界事項として挙げられるのは、サンプル例の小規模さ、不均質さ、研究対象者のコンプライアンスや食事法に従わないことが可能なことに対する懸念、直接観察して結果を測定する方法の欠如などがあります。

両親の皆さんは選択した食事法で課されている規則内でバランスのとれた食事が計画できるよう情報を集める必要があります。厳しいGFCF食費法の施行には大変な困難が予想されるので、今後の研究で必要なのは、これらの食事法のリスク要因や、この食事法で実際効果があがりそうなタイプの特徴を見つけることです。両親や保護者たち全員が客観的尺度に同意すべきだという点を委員たちが強調しています。

ステートメント13：自閉症の患者の治療の際、過去の詳細な記録を入手し、アレルギー源への接触、胃腸障害および／または行動上の症状で関係のありそうなものを確かめるべきです。

西洋では子供の25%から65%がアレルギーに対する感作があり、幼児と小さな子どもの6%から8%、青年や成人の約4%が食物アレルギーの症状があると推測されています。自閉症の子供も同様の割合でアレルギー疾患の症状があると推測されます。⁴⁶⁻⁴⁸ 表5のリストは、免疫介在性の胃腸の食物アレルギーと提案される診断法を挙げています。

表5 免疫介在性の胃腸の食物アレルギーに関連した症状と推奨する診断方法

疾患	メカニズム	症状	診断方法
花粉-食物アレルギー症候群（口腔アレルギー症候群）	IgE 介在性	軽度の痒み、ひりひり感、および／または唇の血管性浮腫、口蓋、舌、または中咽	病歴、関連する食物タンパク質に対するSPT陽性反応(プリック-プラス-プリック方式)、プラス/マイナス 経

		頭、時折のどが圧迫される感覚、まれに全身症状	口負荷法-生の食物に対する陽性反応、調理した食物に対する陰性反応
胃腸のアナフィラキシー（過敏症）	IgE 介在性	吐き気、腹痛の突然発症、痙攣、嘔吐、および／または下痢、他の標的になっている臓器（皮膚、呼吸器など）に反応が出ることも多い。	病歴、SPT 陽性反応、または RAST 結果：プラス/マイナス負荷法
アレルギー好酸球性食道炎	IgE 介在性および／または細胞媒介型	GER、または過度の唾吐き、嘔吐、嚥下障害、断続的な腹痛、神経過敏、睡眠障害、従来の逆流防止薬に反応しない	病歴、SPT 内視鏡と生検、除去食と負荷試験食の実施
アレルギー好酸球性胃腸炎	IgE 介在性および／または細胞媒介型	腹痛を繰り返す、神経過敏、早期の満腹感、断続的な嘔吐、FTT および/または体重減少、末梢血好酸球増加（50%）	病歴、SPT、内視鏡と生検、除去食と負荷試験食の実施
食物タンパク質の誘発性直腸結腸炎	細胞媒介型	便中の肉眼で確認できる出血、通常潜血の増加、普通生後数ヶ月で存在する	SPT 陰性反応、食物のタンパク質を除去すると72時間で出血がほぼ消失、内視鏡検査と生検で陰性または陽性反応、負荷食事法で72時間以内に出血が起こる
食物タンパク質誘発性小腸結腸炎	細胞媒介型	長引く嘔吐、下痢（±潜血）脱水症状多い、腹部膨満：FTT：嘔吐が通常食後1〜3時間遅れて起こる	SPT 反応陰性、食物タンパク質を除去すると24〜72時間で症状が消失：負荷食事法で1時間から2時間以内に嘔吐症状戻る。~15%は低血圧症あり
食物のタンパク質誘発性セリアック病性腸症（グルテン感受性腸）	細胞媒介型	下痢や脂肪便、腹部膨満感と誇腸、体重減少もしくはFTT,+吐き気、嘔吐、口腔潰瘍	グルテンを含む食事をしながら十二指腸の内視鏡と生検を行う IgA; 組織トランスグルタミナーゼ、反筋内膜抗体、IgA が欠乏していれば、IgG 組織トランスグルタミナーゼを測定すべき

FTT, failure to thrive (成長障害); GER, gastroesophageal reflux (胃食道逆流); GI, gastrointestinal (胃腸の); Ig, immunoglobulin (免疫グロブリン); RAST, radioallergosorbent test (放射性アレルギー吸着試験); SPT, skin prick test (皮膚プリックテスト); Sampson, 2003.49 より参照

子供を持つという選択をすることは一瞬のことですが、それは心が永遠にあなたの体を離れ、歩いて行くという選択をすることです。

～ エリザベス・ストーン

ステートメント 14：患者と医療関係者は食べ物に対する有害反応の標準化定義を話し合うといいでしょう。これらの定義は自閉症における食物への有害反応の研究に使うことも可能です。

医療提供者は評価過程の早い時期に患者や家族と用語を定義し、異なるタイプの有害反応を見直しておくことで、誤解を軽減できます。そうすることで診断が食物アレルギーか、別のタイプの食物に対する有害反応か、食べ物の摂取に関連のない別の問題なのかを話し合うための枠組みが設定できます。

食物が引き起こす反応の識別のために作成された論理的なスキームでは、食べ物に対する有害反応という言葉は、食物を摂取した結果起こる不快な症状すべてに対して用いられます。50 有害反応は毒性がある場合とない場合があります。51

自閉症の患者には食物に対する有害反応の可能性が考慮されるべきです。有害反応は、以前特定の有害な食物を摂取したため体内に存在している可能性があります。特定の食物に対する反応がその後一般化され、より広い範囲のカテゴリーの食べものに対しておこるようになった可能性もあります。例をあげると、子供がトマトを食べたあと病気になるという場合、自閉症の子供ならその経験の後、トマトのような赤い色の食べ物をすべて避けるようになるかもしれません。この種の食べ物に対する不耐症は、特定の食物を避ける原因を探しているとき見逃される事が多いのです。

ステートメント 15：自閉症の患者には、詳細な記録（アレルギー疾患の記録、食に関する記録、家族歴など患者個人の記録）と身体検査を実施し、アレルギー疾患が共存していないかどうか正確に判断するべきです。

包括的な記録と身体検査により、医師は自閉症の人を評価し、アレルギーの可能性を考慮する際に大事な情報が得られます。患者の両親と兄弟がアレルギー疾患陽性の記録がある場合は、重要な危険因子と考えられ、患者がアレルギーを発症するリスクが高くなります。アレルギー感作の症状は、よく「アトピー行進」と称されたりしますが、生後2歳までの間に食物アレルギーに対する感作、および／または湿疹が出始め、その後アレルギー源を吸い込むと感作がおこり、アレルギー性鼻炎、動物のフケに対する過敏症、および／またはアレルギーが発端の喘息が発症します。子供の多くは、牛乳、たまご、豆腐、穀類などの食物に対するIgE介在性アレルギー反応は成長とともに消失します。一方、ピーナッツ、木の実、魚、貝類に感作がある人々のほとんどは、大人になってもアレルギーを持ち続けます。

アレルギー疾患はよくある症状であり、自閉症の人々は普通と違う表現方法を持ち、不平を言うのが困難なので、医療提供者にとって大事なことは、注意深く患者の症状を観察し、アレルギーの兆候を見逃さないことです。今までの記録や身体検査でアレルギー疾患の可能性があるとされたら、自閉症の患者は適切なアレルギー検査（皮膚テスト、アレルギーに特定のIgEの測定、食物除去法、食物負荷法）、そして胃腸の評価診断（実際兆候が出ていれ場合、臨床検査内視鏡検査も行う）を自閉症以外の患者が行うのと同様に実施します。

ステートメント 16：各分野の専門家たち（アレルギー専門医、胃腸専門医、栄養士、摂食療法士）が

自閉症の治療管理に関与することは有益でしょう。

便秘や胃食道逆流症 (GERD) のような複雑でない胃腸疾患は自閉症の人の場合でも小児科医か子供の主な医療提供者が治療管理を続けて行うことができるでしょう。しかし、標準治療で効果がなかった場合、胃腸専門医を紹介してもらうといいでしょう。委員達が強調しているのは、患者が専門医の診察を受けるのは、かかりつけの医療提供者の治療で効果がなかった場合のみであるべきだということです。

同様に、自閉症の患者でアレルギー疾患のある人も小児科医か医療提供者の管理のもとで効果的な治療が受けられるでしょう。しかし、患者が複数のアレルギーや複雑なアレルギー疾患を持つ場合はアレルギー専門医の治療を受けることを推奨します。これらの患者は栄養士と協力して栄養をできるだけ摂取できるようにするといいでしょう。特定の食物のみを好んだり、口にする食べ物が限られていたり、サプリメントに頼っている場合は、栄養学の観点から必ず評価してもらうべきです。摂食障害の疑いがある、または患者に食べさせるのが困難な場合は、知識のある摂食療法士の診断を仰ぐべきです。アレルギー問題で他の分野の専門家のアドバイスを受ける事の利点は、症状の軽減だけでなく、薬による副作用を減らし、行動問題が改善される可能性があることです。

ステートメント 17 : 免疫異常が自閉症の人に報告されています。しかし免疫機能障害と自閉症に直接的な原因と結果の関係があるかどうかはまだ証明されていません。

免疫反応が神経発達に影響し、その著しい免疫上の変化が自閉症の病原性の一旦を担っている可能性がある」と述べる研究があります。期待されている研究に次の二つのものがあります。a) サイトカン産生の調節異常 b) 神経発達初期における母親の自己抗体の効果

多くの研究室で自閉症の人の腸の炎症変化が述べられています。58-60 リンパ球の循環の活性化と単球*が無調節なサイトカン産生につながる可能性がある」と述べている研究もいくつかあります。61-65 これらの活動が神経発達に影響を与えるか、直接自閉的な行動を引き起こす可能性があります (アッシュウッドとウエイクフィールドによるレビュー)。66 他の研究でもプラズマと中枢神経系のサイトカンの産生増加が観察されています。

自己免疫疾患の増加は自閉症の人々の家族にも報告されています。1) 自己免疫疾患を持つ家族歴、また 2) 抗脳抗体の所見は、自閉症の人の中の一部は中枢神経系に働きかける自己抗体が障害の神経生化学と関連している可能性があることがわかります。69-73

今や我々は自閉症の人々の免疫状態を正確に定義することができます。免疫障害と臨床的な症状の関係を正確に決定付けるには、より優れた研究—被験者の例の数や年齢の幅が広く、対照群と年齢が合致し、広範囲な免疫分析を行った研究が必要です。

*単球—単球は、白血球の一種で、人間の体の免疫システムの一部です。免疫システムにおいて次の二つの大事な働きがあります。(1) 正常な状態では常在マクロファージと樹状細胞を補充します。(2) 炎症の信号に反応し、迅速に動き(約 8-12 時間) 細胞の炎症が起こっている箇所に到達し、マクロファージや樹状細胞に分化させ、免疫反応を起こします。単球は通常大きな二葉核により塗抹染色標本で識別されます。

ステートメント 18 : 自閉症の人々の胃腸障害の病態における免疫反応の役割に関してはさらなる研究が必要です。

いくつかの研究で示されているのは、胃腸の炎症と自閉症と関連する胃腸症状の関係です。消化管は体内で最も大きな免疫器官で、体内のIgを産生する細胞の80%を占めています。自閉症の子供の免疫組織化学とフローサイトメトリー*の研究で一貫して示されているのは、腸粘膜におけるリンパ球、好酸球*の著しい汎腸浸潤です。58,60,78,79 トレンテたちは炎症反応に対して自己免疫疾患の可能性があると述べています。これらの研究が示しているのは、自閉症の人の中には慢性的な炎症変化が根本にあり、NLH(回腸リンパ結節性過形成)や小腸結腸炎*、また胃腸管に沿ってある免疫細胞による粘膜浸潤に特徴づけられる胃腸疾患も同時におこっているということです。調査結果は仮のものと考えるべきであり、確認を要します。

*サイトメトリー液体の中で留まっている微細な粒子を数えたり調べたりする技術。

*好酸球脊椎動物で感染症や寄生虫と闘う役割を果たす免疫系構成物質の一部である白血球

*小腸結腸炎 結腸(大腸)と小腸の炎症

ステートメント19: 自閉症の人の胃腸障害における腸内細菌叢の役割はまだよく理解されていません。腸内微生物の生態系は、複雑であり理解されていませんが、健康や疾患症状において大事な役割を担っているようです。しかし、自閉症に対する腸内細菌叢の関係をきちんと調査しようとした研究はほとんどありません。今後の研究では微生物種の識別化と定量化を目指した分子的アプローチが必要です。関連が証明された場合、まったく新しい治療を試す可能性につながります。研究対象を慎重に選択することは、抗菌の影響、食事、その他の要因を統制するために大切でしょう。

ステートメント20: 自閉症の人の症状は多様であり、研究結果の多くに一貫性がないため、今後の研究では生物組織の表現型(生物学的、医学的、行動の特徴)をきちんと定義することが肝要です。これが障害の基になる病態生理や臨床的側面を明らかにするのに役立ち、的確な評価、治療につながるでしょう。

多くの要因が研究結果を一般化するのを困難にしています。自閉症の人々は行動面の診断が共通していますが、現在ほとんどの人の状況に対し病因学的な診断を確定することが不可能です。この共通した行動面にも珍しく、稀な原因が数多くあることもわかっています。というわけで様々な病原性のメカニズムが根底にあり、自閉症という診断に至るわけです。今後の研究で自閉症の診断、病態生理学、治療の側面に関連するものは、臨床面、行動面、代謝面、免疫、遺伝、そして画像の表現型をできるだけ詳細に特徴付けるようにする必要があります。

ステートメント21: 自閉症の人における胃腸疾患の研究では参加者全員に遺伝子検査を行う必要があります。

自閉症の人々における胃腸機能を調べる今後の調査研究は、遺伝子型の特徴を調査すべきです。米国遺伝学会(PMID 18414214)から自閉症の人々の遺伝子評価のためのガイドラインが出版されています。80 現時点での推奨事項は、染色体マイクロアレイ解析、FMR1 遺伝子の変異解析(脆弱性X症候群を評価するため)女性におけるMECP2 遺伝子の変異解析、選択代謝テスト、まだ適切なら、臨床的に関連があると思われる人々の遺伝子の変異解析を行います。

表6 本会議における大事な最終メッセージ

本会議の大事な最終メッセージ
自閉症の子供を持つ家族は、子どもの胃腸症状は徹底した評価が必要だと報告してきています
通常の神経発達をしている人が発症する胃腸症状で一般的なものはすべて、自閉症の人にも発症します
自閉症の特徴であるコミュニケーション障害により、胃腸障害は睡眠障害、問題行動などの普通と違う症状となって表れる可能性があります
医療提供者や医療専門家は自閉症の患者における一般的な胃腸障害の症状の普通でない表れ方に留意する必要があります
自閉症の人が制限の多い食事をしている場合、栄養不足を判別し、治療するために専門家の指導が役立ちます
行動と生化学を統合したアプローチが有益なのは、痛みの役割を問題行動の設定イベントとして概念化でき、診断を容易にし、残存する痛みの症状に対処し生活の質を高めることができるからです
遺伝学的分析は研究のプロトコルで集めるべきデータのの一つです
現在のところ胃腸の炎症、腸透過性、免疫異常、食物アレルギーの増加と自閉症との因果関係を確定するにはデータが不十分です

ステートメント22：特定の胃腸疾患の有病率と特徴は 自閉症の割合が高く明確に定義された遺伝子症候群で 検討されるべきです。

胃腸疾患は遺伝子的に明確に定義された疾患で自閉症の確率が高い疾患を持つ人を対象に研究することを推奨します。そのような疾患は稀ですが、レット症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群、脆弱X症候群などです。これらの症候群では胃腸疾患に関して公表されたデータが限られており、他の単一遺伝子や染色体障害で自閉症と関連が強いと思われるものも同様です。自閉症の人の胃腸障害と単一遺伝子障害は、変異遺伝子が特定の腸の機能に直接影響を及ぼした結果生じている可能性があります。つまり、生まれつき遺伝的に胃腸管に異常に組み込まれていて、それが胃腸機能障害の根本理由なのではなく、異常な神経機能が胃腸機能障害の根本理由かもしれないということです。これらの病態生理学のカテゴリーを識別することは現在のところ困難です。

ステートメント23：胃腸症状の治療の臨床試験では、DNAのサンプルを貯蔵すべきです。

研究者の方には研究のプロトコルでDNAを貯蔵するために血液のサンプルをとっておくことを強くお勧めします。まだ判明していませんが、多くの患者が自閉症の原因として特定の変異がある可能

性があります。もし、研究対象者の何人かでこの変異を起こす原因が確定し、この情報を踏まえてデータを再分析すれば、研究の価値は著しく上がることでしょう。

References

Autism Forum programs are developed under the guidance of the Northwest Autism Foundation and in association with, and support of, the Autism Research Institute, Autism Society of America, and Easter Seals Oregon.

1. Kuehn BM. CDC: autism spectrum disorders common. *JAMA*. 2007;297(9):940.
2. Volkmar F, Cook EH Jr, Pomeroy J, Realmuto G, Tanguay P. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(12 suppl):32S-54S.
3. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, Gordon B, Gravel JS, Johnson CP, Kallen RJ, Levy SE, Minshew NJ, Ozonoff S, Prizant BM, Rapin I, Rogers SJ, Stone WL, Teplin SW, Tuchman RF, Volkmar FR. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000;55:468-479.
4. Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1183-1215.
5. Myers SM, Johnson CP; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1162-1182.
6. Guyatt FH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello A, Schunemann HJ, for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;335:924-926.
7. BMJ Clinical Evidence: What is GRADE? <http://clinicalevidence.bmj.com/cweb/about/about-grade.jsp>. Accessed July 26, 2008.
8. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
9. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL, North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(suppl 2):S1-S31.
10. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics*. 2005;115(3):812-815.
11. DiLorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT, AAP Subcommittee, NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;40:249-261.
12. Constipation Guidelines Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Sep;43(3):e1-13.
13. Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002; 4(3):251-258.
14. McAtee M, Carr EG, Schulte C. A contextual assessment inventory for problem behavior: initial development. *J Positive Behav Intervent*. 2004;6:148-165.
15. Carr EG, Owen-DeSchryver JS. Physical illness, pain, and problem behavior in minimally verbal people with developmental disabilities. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(3):413-424.
16. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2002;325:419-421.
17. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population-based study. *BMJ*. 2002;324:393-396.
18. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*. 2001;108(4):e58.
19. Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, McCracken JT, McDougle CJ, Tierney E, Vitiello B, Arnold LE, Shah B, Posy DJ, Ritz L, Scahill L. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(3):405-413.
20. Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism*. 2003;7(2):165-171.
21. Ming X, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol*. 2008;23:6-13.
22. Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, Wershil BK, Cohen H, Shinnar S. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 suppl):S128-S136.
23. Parracho HMRT, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54:987-991.
24. Lightdale JR, Siegel B, Heyman MB. Gastrointestinal symptoms in autistic children. *Clin Perspect Gastroenterol*. 2001;1:56-58.
25. Afzal N, Murch S, Thirupathy K, Berger L, Fagbemi A, Heuschkel R. Constipation with acquired megarectum in children with autism. *Pediatrics*. 2003;112:939-942.
26. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637-641.
27. Van den Brande P, Geboes K, Vantrappen G, Van den Eeckhout A, Vertessen S, Stevens EA, Ceuppens JL. Intestinal nodular lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency: local accumulation of B and CD8(+) lymphocytes. *J Clin Immunol*. 1988;8(4):296-306.
28. Iacono G, Ravelli A, Di Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S, Pirrone G, Licastri G, Carroccio A. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):361-366.
29. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Cardì E, Giardini O. Abnormal intestinal permeability in children with

autism. *Acta Paediatr.* 1996;85:1076-1079.

30. Christison GW, Ivany K. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(2 suppl):S162-S171.
31. Lord C, McGee JP, eds. *Educating Children with Autism*. Committee on Educational Interventions for Children With Autism, Division of Behavioral and Social Sciences and Education, National Research Council. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
32. Carr EG, Horner RH, Turnbull AP, Marquis JG, Magito McLaughlin D, McAtee ML, Smith CE, Anderson Ryan K, Ruef MB, Doolabh A. *Positive Behavior Support for People With Developmental Disabilities: A Research Synthesis*. Washington, DC: American Association on Mental Retardation; 1999. American Association on Mental Retardation Monograph Series.
33. Carr EG, Smith CE. Biological setting events for self-injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1995;1(2):94-98.
34. Carr EG, Herbert MR. Integrating behavioral and biomedical approaches: a marriage made in heaven. *Autism Advocate.* 2008;50(1):46-52.
35. Carr EG, Smith CE, Giacini TA, Whelan BM, Pancari J. Menstrual discomfort as a biological setting event for severe problem behavior: assessment and intervention. *Am J Ment Retard.* 2003;108(2):117-133.
36. Carr EG, Blakeley-Smith A. Classroom intervention for illness-related problem behavior in children with developmental disabilities. *Behavior Modification.* 2006;30(6):901-924.
37. Arnold GL, Hyman SL, Mooney RA, Kirby RS. Plasma amino acids profiles in children with autism: potential risk of nutritional deficiencies. *J Autism Dev Disord.* 2003;33:449-454.

14

38. Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, Senthilselvan A, Harford MM, Smith RW, Shariief W, Zlotkin SH, Moldofsky H, Roberts SW. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol.* 2007;36(3):152-158.
39. Hediger ML, England LJ, Molloy CA, Yu KF, Manning-Courtney P, Mills JL. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2008;38(5):848-856.
40. American Dietetic Association: Food & Nutrition Information; Consumer Resources. <http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xml/nutrition.html>. Accessed April 18, 2009.
41. National Dairy Council: Nutrition & Product Information. <http://www.nationaldairycouncil.org/nationaldairycouncil/nutrition>. Accessed April 18, 2009.
42. United States Department of Agriculture: Steps to a Healthier You. <http://www.mypyramid.gov>. Accessed April 18, 2009.
43. Curtin C, Bandini LG, Perrin EC, Tybor DJ, Must A. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatrics.* 2005 Dec 21;5:48.
44. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA.* 2004;291(23):2847-2850.
45. Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord.* 2006; 36(3): 413-420.
46. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J.* 1999;14(4):862-870.
47. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):381-387.
48. Scurlock AM, Lee LA, Burks AW. Food allergy in children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25(2):369-388.
49. Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 suppl):S540-S547.
50. Anderson JA, Sogn DD, eds. *Adverse Reactions to Foods*. Washington, DC: US Government Printing House; 1984. AAAI-NIAID report, NIH publication 84-2442.
51. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, Wuthrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy.* 1995;50(8):623-635.
52. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am.* 2006;90(1):97-127.
53. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics.* 2003;111(4 pt 1):829-835.
54. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):149-156.
55. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346(3):180-188.
56. McManus R, Kelleher D. Celiac disease—the villain unmasked? *N Engl J Med.* 2003;348(25):2573-2574.
57. Sampson HA. Food allergy, part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(5 pt 1):717-728.
58. Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Walker-Smith JA, Wakefield AJ. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol.* 2003;23(6):504-517.
59. White JF. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228:639-649.
60. Torrente F, Anthony A, Heuschkel RB, Thomson MA, Ashwood P, Murch SH. Focal-enhanced gastritis in regressive autism with features distinct from Crohn's and *Helicobacter pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(4):598-605.
61. Gupta S, Aggarwal S, Rashanravan B, Lee T. Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J Neuroimmunol.* 1998;85(1):106-109.
62. Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology.* 2002;46(2):76-84.
63. DeFelice ML, Ruchelli ED, Markowitz JE, Strogatz M, Reddy KP, Kadivar K, Mulberg AE, Brown KA. Intestinal cytokines in children with pervasive developmental disorders. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(8):1777-1782.
64. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Reddy C, Zimmerman-Bier B. Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders. *J Pediatr.* 2005;146(5):605-610.
65. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Zimmerman-Bier B. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention. *Neuropsychobiology.* 2005;51(2):77-85.
66. Ashwood P, Wakefield AJ. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J Neuroimmunol.* 2006;173(1-2):126-134.
67. Croonenberghs J, Bosmans E, Deboutte D, Kenis G, Maes M. Activation of the inflammatory response system in autism. *Neuropsychobiology.* 2002;45(1):1-6.

68. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57(1):67-81.
69. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol*. 2006;80(1):1-15.
70. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(2):151-157.
71. Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de Water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107:92-103.
72. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral D, Van de Water J. Autoantibodies in autism spectrum disorders (ASD). *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107:79-91.
73. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2009;23(1):64-74.
74. Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(6):667-669.
75. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, Pessah IN, Van de Water J. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology*. 2008;29(2):226-231.
76. Croen LA, Braunschweig D, Haapanen L, Yoshida CK, Fireman B, Grether JK, Kharrazi M, Hansen RL, Ashwood P, Van de Water J. Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: the early markers for autism study. *Biol Psychiatry*. 2008;64(7):583-588.
77. Martin LA, Ashwood P, Braunschweig D, Cabanlit M, Van de Water J, Amaral DG. Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):806-816.
78. Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGarvey L, Thomson MA, Davies SE, Berelowitz M, Forbes A, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr*. 2001;138(3):366-372.
79. Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, Davies SE, Wakefield AJ, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):375-382,334.
80. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med*. 2008;10(4):301-305.
81. Campbell DB, Buie TM, Winter H, Bauman M, Sutcliffe JS, Perrin JM, Levitt P. Distinct genetic risk based on association of MET in families with co-occurring autism and gastrointestinal conditions. *Pediatrics*. 2009;123(3):1018-1024.