

5-HTP 及び L-Dopa の治療

瀬川 昌也 (瀬川小児神経学クリニック)
曾田 真理子 (瀬川小児神経学クリニック)
内山 晃 (瀬川小児神経学クリニック)
根津 敦夫 (瀬川小児神経学クリニック)
野田 泰子 (瀬川小児神経学クリニック)
野村 芳子 (瀬川小児神経学クリニック)

乳児自閉症の病態に中枢モノアミン神経系の関与することが注目されている¹⁾。我々は、本症の病態を縫線核セロトニン系神経系の異常に求め、経過とともにこれに青斑核ノルアドレナリン系神経系さらにドーパミン系神経系の障害が加わり、これが症状の年齢依存性を形成すると考え、研究をすすめているが²⁾。今回はセロトニンの前駆物質である 5-hydroxytryptophan (5-HTP) 及びドーパミンの前駆物質の L-Dopa を投与、その効果を検討し自閉症発症に対するセロトニン (5HT) 神経系及びドーパミン (DA) 神経系の自閉症の病態に対する役割を検討した。

対象及び方法

当クリニックに通院中の乳児自閉症 43 名 (男 37 名、女 6 名) を対象とした。診断は DSM-III の基準に従ったが、他に、乳幼児行動評価委員会の作成した異常行動チェックリスト (表 1) に従い、乳児期及び幼児期の諸症状の有無を判定、さらに、独自に作成した病態別症状チェック表 (表 2) を用い、症状の動態を継年齢的に記録した。睡眠・覚醒リズムは day-by-day plot 法により記録した。

43 名の中 32 名には 5-HTP を投与、また前者の中の 9 名を含む 20 例に L-Dopa を投与した。全例初診後 1 カ月以上の観察期間をおいた後に治療を開始した。また、5-HTP を投与した後 L-Dopa を投与した症例 (9 例) は、5-HTP 投与中止後 2 週間以上を経て L-Dopa を開始した。効果の判定は、両薬剤とも、投与開始後 2 カ月以上を経過した時点で行った。

5-HTP は 25-30 mg/日を投与量とし、投与開始年齢は 8.6 ± 4.8 歳、L-Dopa は 13 例に 0.5 mg/kg/日の極少量を、また 7 例に 3-

5 mg/kg/日を投与し、各々の投与開始年齢は、それぞれ 9.4 ± 3.4 歳、11.0 歳 ± 3.3 歳であった。

方法

治療前及び治療後に表 2 に基づき各群の各項目をチェックした。評価は診察室での患児の診察及び日常生活状況、保育園、幼稚園あるいは施設における担当者の意見を参考に行った。睡眠・覚醒リズムは、母親の day-by-day plot 法の記録から、昼間睡眠時間の減少、朝覚醒時間、夜の入眠時間の安定化、及び問診により寝つきの改善の有無をチェック、これら項目の 2 つを認めるとき改善と判定した。なお、既に昼間睡眠のない症例では、後 2 項目で改善の有無を判定した。

今回は、表 2 のいずれかの項目に改善を認められた場合、効果あり (有効) と判定、いずれの項目にも変化をみないとき不変、いずれかの項目に悪化を認めるとき悪化とした。改善項目と悪化項目の両者を認めた場合は悪化と判定した。

有効、不変、悪化の 3 群の間で、投与開始年齢、投与量を比較した。また、表 1 の項目の中、1 歳迄に出現する症状 (項目 1-12) と、1 歳以後に出現する症状 (項目 13-24) 間で、陽性症状の数を比較、前者が多い群を I 群、後者が多い群を II 群として、治療効果を比較した。性差は、女性例が少ないため比較は行わなかった。

結果

5-HTP 投与群は、有効 17 例、不変 11 例、悪化 4 例であった。有効例では、睡眠覚醒リズムの改善が最も多く 16 例、次いで B 群、C 群の項目の改善が各々 8 例、D 群項目の改善が 4

例に認められた。B、C群を比較すると、B群では改善例以外は不変であったが、C群では4例に悪化が認められた。D群にも1例で悪化が認められた。

B群の改善項目では、新しい環境への順応性3例、こだわり3例、対人関係4例がみられ、C群では、多動5例、常同行動1例、衝動的行動1例、乱暴及び自傷行為1例が改善した。D群では、視線2例、反響言語2例、独り言1例に改善がみられ、また、母の言う事の意味、言語の改善が各1例あった。悪化例ではC群の多動2例、急に笑い出す2例、パニック1例が認められた。D群では、独り言の増加した例が1例あった。この例ではC群の多動及びパニックの増大が同時に認められていた。

有効群、不変群、悪化群の治療開始時年齢は、それぞれ 5.6 ± 2.1 、 11.2 ± 5.3 、 14.0 ± 2.4 歳となり、有効群は不変群、悪化群に比して有意に低年齢であった。また、悪化群は全例10歳以降に投与を開始した例であった。症状別にみると、睡眠覚醒リズムの改善に投与時年齢による差がみられ、5歳未満投与例では11例中8例、6歳以上10歳未満投与例では8例中6例に改善を認めたのに対し、10歳以後に投与を開始した13例では、改善は1例のみで、不変8例、悪化4例がみられた。

5-HTP投与群では表1の判定によるI群、II群とも各16例であったが、I群では、有効9例、不変5例、無効2例、II群ではそれぞれ7、7、2例であり、I群に改善例が多かった。尚、投与時年齢別にI群とII群の分布を比較すると、5歳未満投与例はI群4、II群7例、5歳以上10歳未満投与例、10歳以上投与例はそれぞれ4、4例、8、5例であった。

L-Dopa投与例では、有効7例、不変9例、無効4例であり、有効例では、睡眠・覚醒リズムの改善は2例にみるのみで、C群に属する症状の改善が10例と最も多く、次いでB群に属する症状の改善が7例とつづいた。D群の症状は2例に改善を認めた。C群の項目の中では多動4例、常動行動3例、乱暴、自傷行為2例に改善がみられ、B群では、周囲、友人への関心が2例、意欲の増大が2例に認められた。D群

の症状では1例で言語の増加が認められた。悪化では、ねつきの悪化が2例、睡眠覚醒リズムの悪化が1例、C群では多動の増大が2例、自傷行為の増加が1例に、D群では反響言語の増加を1例に認めたが、B群の症状には悪化は認められなかった。

L-Dopa有効例、不変例、悪化例の投与時年齢は、それぞれ 8.0 ± 2.6 、 11.5 ± 3.2 、 10.5 ± 4.2 歳と有効例が最も低年齢であった。臨床症状別にみると、C群の改善に投与時年齢による差が認められ、10歳未満投与例では、有効4例、不変5例、悪化1例、10歳以上投与例では、それぞれ6例、3例、1例で、10歳以下投与例で有効例が有意に多かった。

注目すべきは、投与量と効果との関係で、 0.5 mg/kg/日 の極少量を投与した13症例では、有効7例、不変6例で悪化例はなかったが、 $3-4 \text{ mg/kg/日}$ 投与例には有効例はなく、不変3例、悪化4例で、極少量投与例に有意に有効例が多かった。

極少量投与群で、効果と薬物投与開始年齢を比較すると、有効例で 8.0 ± 2.6 歳、不変例で 11.4 ± 3.8 歳と、有効例が有意に低年齢であった。

表1の判定によるI群とII群を比較すると、I群では有効3例、不変5例、悪化2例、II群ではそれぞれ5、3、2例で、II群に有効例が多かった。I群とII群の投与時年齢をみると、10歳未満はI群4、II群5例、10歳以上投与例は、それぞれ6例、4例であった。

既往に5-HTPを投与したことのあるL-Dopa投与例9例では、有効3例、無効6例で悪化例はなかった。

考案

5-HTP及びL-Dopa投与により、自閉症の症状の改善が認められたが、その効果は、それぞれの薬剤に特異的であった。

即ち、5-HTPは、睡眠・覚醒リズムを最もよく改善、次いで表2に示すB群、さらにC群の症状を改善させた。また、有効、無効は投与開始年齢に左右され、より低年齢に投与を開始した症例で有効例が多く、不変、悪化例の投与

開始年齢と有意の差を示していた。さらに、乳幼児早期の症状発現過程からみると、1歳以前の症状が多い症例に有効例が多かったが有意差はなかった。

一方、L-Dopaは、表2のC群に示す症状を改善させるとともに、症例によっては、その症状を悪化させた。有効例の投与開始年齢は、不変例、悪化例に比して低年齢であったが、本薬剤の効果は、薬物投与量に依存し、0.5 mg/kg/日の極低量投与例にのみ有効例がみられ、3-5 mg/kg/日を投与した群には有効例はなく、悪化例は後者のみに認められた。但し、極少量投与群の有効例の投与開始時年齢は、不変例に比して低年齢であった。また、L-Dopa投与群では、表2の判定で、1歳以降の症状の多い群に有効例が多かったが、これも5-HTPの場合と同様に有意差は認められなかった。

5-HTP投与群とL-Dopa投与群で症状別効果と比較すると、睡眠・覚醒リズムは5-HTPがより改善させ(P<0.01)、B群、C群の症状はL-Dopaによりより改善した(P<0.25)。しかし、各群の症状別にみると、B群では5-HTPは新しい環境への順応性、こだわり、対人関係を改善させたのに対し、L-Dopaは友人への関心、意欲の増大に効果があり、両薬剤の効果に質的な差が認められたが、C群では、共に、多動、常同行動、乱暴、自傷行為に効果を認め質的な差はなかった。

我々は、既に、自閉症児に睡眠・覚醒リズムの障害があり、それが25-30 mg/日の5-HTPにより改善することを報告している³⁾。さらに、睡眠機構の障害の検討から、自閉症の病態を、縫線核の障害を一次病変と仮定し検討、表2に示した各項目の責任病巣を、臨床及び実験医学的に検討し、A、Bは縫線核-青斑核系、Cは、それに加わらるにDA系神経系の関与、Dは、大脳皮質の関与する症候と推論した(序文参照)。

今回の研究は、薬理的にこの推論を実証したが、B群にもDA系神経系の関与がすること、C群にも5-HT系神経系が関与していることが示唆された。B群の症状の中、こだわり、特定の事象、物体に対する極端な怖がり、過剰

反応はdorsal bundle extinction effect (DBEE)に擬せられ、ノルアドレナリン(NA)系神経系の関与する可能性が予想される。従ってL-Dopaの効果は、このNA系神経系を介して働くことは考慮すべきである。しかし、今回の研究で得たL-DopaはDBEE、こだわりに対して明らかな効果は示しておらず、また、後述する如く、投与した極少量のL-Dopaが中枢でNAへ変換され作用する可能性は考えにくい。従って、今回の結果は、B群の一部の症状には、DA系が関与することを示したと云える。一方、5-HTPは、睡眠・覚醒リズムを改善させるとともに、DA系、NA系の日内変動を正常化する³⁾。これは、C群に対する5-HTPの効果はDA系の活性を正常化による間接的なものとして説明することができる。しかし、C群の症状の中、甘えの反面の乱暴、自傷行為には、DA系神経系の他に、5-HT系及びNA系が関与することが予想され²⁾³⁾特に、動物実験では5-HT系の活性の低下、DA系活性の増大で説明されている⁴⁾。5-HTPによる5-HT系神経系の活性の正常化が奏効したことも考えられる。

0.5 mg/kg/日から1 mg/kg/日の少量のL-Dopaが自閉症の症状を改善させることは既に成瀬が指摘しているが、この研究に於いても極少量のL-Dopaが良好な効果を示した。この投与量が中枢神経系に如何なる作用を及ぼすか確証はないが、我々は、一側尾状核近傍の視床線条体索に軟膜下結節を有する結節性硬化症の症例で、3 mg/kg/日相当のL-Dopaが脳基底核に影響を及ぼすことを見出している⁵⁾⁶⁾この症例では結節側に後シナプス過敏症の存在が予想され、少量のL-Dopaは結節側の受容器を活性化し、反対側・健側のDA活性を低下させた。これは、少量のL-Dopaが中枢神経系に作用し得ることを証明する事実である。また、本研究で、3-5 mg/kg/日の投与でC群の症状が増悪、0.5 mg/kg/日の投与で緩解したことは、C群の症状の本態は、DA受容器の後シナプス過敏症であり、3-5 mg/kg/日の投与量では受容器を刺激し、0.5 mg/kg/日の投与量では、その過剰活性を鎮静化すると云う投与量に依存した効果を示すと考えられる。C群の症状が比

較的遅れて発症することも後シナプス過敏症の可能性を支持する事実である。しかし、極少投与量群の中でも、有効例は、不変例に比して低年齢にあることは、加齢とともにシナプスの変化が不可逆性を帯びるためと考えられる。

今回の検討では、L-Dopaの効果はそれ以前の5-HTP投与、非投与に関係がなかった。しかし、菊池等は、自閉症の諸症状の改善に、睡眠・覚醒リズムの改善が先行することを示しており、今後症例を増しての検討が望まれる。

結語

自閉症43例に5-HTP或いはL-Dopaを投

与し、その効果を判定した。その結果、各々特定の症状を改善させ、また、5-HTPの効果は投与時年齢に、L-Dopaは投与量に依存、前者は低年齢症例に、後者は極少量投与例に有効例がみられた。5-HTPが奏効する症状は、発症早期に認められる症状であることから、5HT系神経系は早期に障害され、自閉症の病態に重要な役割をなすと考えられるが、DA系の障害は後シナプス過敏症として、遅れて発現する二次的病変であることが予想された。高位中枢に由来する症状は、両薬剤で奏効する例は少く、他神経系の関与か、より早期の治療を要する病態であることが示唆された。

文献

1. Cohen, D.J. & Joung, J.C.: J. Child Psychiat, 16:353-411, 1977
2. 瀬川昌也編厚生省心身障害研究「発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究」総括報告書、昭和58年-60年度
3. 瀬川昌也:発達障害研究 4:184-197, 1982
4. Valzelli, L. & Garattini S. Neuropharmacol. 11:17-22, 1972
5. Tanaka, S. et al: Folia Psychiatr Neurol Jpn (Tokyo) 37, 331-332, 1983
6. Segawa, M. et al: Brain & Development. 8:475-481, 1986

表1

乳幼児期異常行動歴

		加齢No.	氏名	あ っ た	な か っ た	不 明
項 目						
I)	1. あやしても顔をみたり笑ったりしない。(Lack of social smiling)					
	2. 小さな音にも過敏である。(Hypersensitivity)					
	3. 大きな音に驚かない。(Hyposensitivity)					
	4. 喃語が少ない。(Poverty of babbling)					
	5. 人見知りしない。(Lack of stranger anxiety)					
	6. 家族(主に母親)がいなくても平気で一人である。(Aloneness or indifference)					
	7. 親のあと追いをしない。(Lack of following)					
	8. 名前を呼んでも声をかけても振り向かない。(No response to calling)					
	9. 表情の動きが少ない。(Expressionless face)					
	10. イナイナイバーをしても喜んだり笑ったりしない。(No response to peek-a-boo)					
	11. 抱こうとしても抱かれる姿勢をとらない。(Lack of anticipatory motor adjustment)					
	12. 視線が合わない。(Lack of eye-to-eye contact)					
II)	13. 指さしをしない。(Never uses finger pointing)					
	14. 2歳をすぎても言葉がほとんど出ないか、2~3語出た後、会話に発展しない。(Speech delay)					
	15. 1~2歳ごろまでに出現していた有意味語が消失する。(Loss of verbal expression)					
	16. 人やテレビの動作のまねをしない。(Difficulty in copying movements made by other people)					
	17. 手をヒラヒラさせたり、指を動かしてそれをじっとながめる。(Autostimulation behavior)					
	18. 周囲にほとんど関心を示さないと、独り遊びにふけている。(Extreme withdrawal)					
	19. 遊びに介入されることをいやがる。(Dislikes being intervened while playing)					
	20. ごっこ遊びをしない。(No symbolic play)					
	21. ある動作、順序、遊びなどをくり返したり、着しく執着したりする。(Insistence on sameness)					
	22. おちつきなく手をはなすどこに行くかわからない。(Hyperactivity)					
	23. わけもなく突然笑い出したり、泣きさげんだりする。(Sudden laughing and crying without any apparent reason)					
	24. 睡眠が不規則になったり、極端に短かったりする。(Irregular and disturbed nocturnal sleep)					

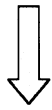
* 1~24は()内の英文の内容の一応の例示である。各項目はある発達段階において、存在することが異常と考えられるものをとりあげてあり、1~12は1歳ぐらゐまで、13~24は1歳以降として、ほぼ発達順に配列してある。

表2

Autism 質問表

項目	年齢	氏名	参加No.
A	睡眠・覚醒リズム day sleep		
B	新しい環境への順応 単純記憶の充進 こだわり 同一性の保持 DRE ⁺ 友人への関心		
C	多動 常同行動 極端な甘え 乱暴 自傷行為		
D	きき手 言語(語数・文・内容) 反響言語 独語 視線 指さし 人称の逆転		

* Dorsal bundle extinction effect



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



乳児自閉症の病態に中枢モノアミン神経系の関与することが注目されている。我々は、本症の病態を縫線核セロトニン系神経系の異常に求め、経過とともにこれに青斑核ノルアドレナリン系神経系さらにドーパミン系神経系の障害が加わり、これが症状の年齢依存性を形成すると考え、研究をすすめているが、今回はセロトニンの前駆物質である5-hydroxytryptophan(5-HTP)及びドーパミンの前駆物質のL-Dopaを投与、その効果を検討し自閉症発症に対するセロトニン(5HT)神経系及びドーパミン(DA)神経系の自閉症の病態に対する役割を検討した。