

自閉症児の病態生理からみた育児の critical age

— 睡眠・覚醒リズムからみた後方視的研究 —

瀬川 昌也 (瀬川神経学クリニック)
野村 芳子 (")
小木曾 正勝 (")
吉原 幸子 (")
井川 千鶴子 (")

学習障害の原因と医学的アプローチ

私の主題はプログラムの内容に沿って解説するが、根幹は自閉症の発達神経学的にみた病態の解釈にある。

従って、テキストには、自閉症児に関する私の

考えを論文的にまとめたものを載せた。

詳細の解説は、当日スライド等を用いて行い、主題である学習障害の発現機序について、私の考えを述べる。

はじめに

Kanner (1943) が最初に記載して以来、自閉症と呼ばれる特異な精神症状を有する“疾患”或いは“症候群”が存在することは広く知られているが、その本態、病因はまだ明らかにされていない。⁷³⁾ 育児法の拙劣を原因とする考え方は諸家の否定するところであるが、根幹症状である対人関係の欠除は乳児期早期から出現することも広く認められている。事実多くの両親が乳児期の育て易さを指摘している。しかし、定期的乳児検診の他小児科医の検診を受けた例でも、乳児期、特に早期に異常を認められていない。この時期に異常を適確に判定することは、自閉症の早期発見を可能とし、さらに、早期治療、発症防止の他、病態の解明を容易にするとと言える。

我々は自閉症の睡眠機構を検討し、睡眠・覚醒リズムの制御機構、特に深睡眠期に関与する神経系に異常があることを見出した。また、この系の異常は、自閉症を特徴づける諸症状を説明できることを、文献的に、主に、動物実験の結果から推論、乳児期早期、特に睡眠・覚醒リズムが形成さ

れる生後1～4カ月の睡眠・覚醒リズム発達障害が自閉症の初発症状の可能性があることを見出した。

対象及び方法

当クリニックを受診した自閉症児62名、男53(85%)、女9名。診断はRutter (1974)⁷²⁾の規準及びSMA-IIIによった。睡眠・覚醒リズムはday-by-day plot法により母親に記録させ、一部の症例では睡眠中の体動出現時間を記録させた。何等の治療及び睡眠記録の意義の説明をしていない来院後2週間の記録から、朝覚醒時間、夜の入眠時間、昼間総睡眠時間、夜間総睡眠時間を検索した。昼間総睡眠時間は、8時から20時までの12時間に出現した睡眠の総和、夜間総睡眠時間は20時より8時までに出現した睡眠時間の総和(A)と、この時間帯に継続する睡眠時間の総和(B)を計測した。対照として、正常同胞3名につき、同様の検索を行った。

結 果

自閉症児は正常同胞に比し、朝遅く起床、夜遅く眠り、昼間睡眠時間が長く、夜間睡眠時間はA、Bとも短かいと言う傾向を示した。この傾向は年齢により多少異っていた(表1)。即ち、この傾向は2、3及び4才台で最も目立つが、1才台では、入眠時間、夜間総睡眠時間Bには自閉症児、正常同胞の間に差はなく、5才を越えると急速に正常児の傾向を示した。(5才以上の正常対照はないが3~5才の正常児の各要素の年齢による変化の少ないこと、及び自閉症児のそれが、3、4才台から、5、6才台の間に急激な変化を示すことから判定した。)

自閉症児と正常小児の間で顕著な を示したものは、昼間総睡眠時間、夜間入眠時間及び夜間総睡眠時間である。夜間総睡眠時間のAとBを比較すると、自閉症児、正常児とも年少児程Bが長い、正常児では3才になると両者がほぼ同等の値を示すようになるが、自閉症児では4才を越えて初めて同等になる。これは昼間総睡眠時間に反映し、夜間総睡眠時間のAとBが等しくなる年齢は、昼間睡眠時間の急速に減少する時間に相当する。

各症例の諸睡眠要素は著明な変動を示す。年齢別に各症例の標準偏差の平均を図1に示したが、正常同胞に比し、1才台では小さく、2~4才台で有意に大、5才以後は減少する傾向が認められた。

睡眠中の体動は周期性に出現する傾向を示した。この傾向は、初診時以降遊戯療法5 hydroxytryptophan 治療後も不変であった。

考 察

自閉症の睡眠障害の病態生理

睡眠覚醒リズムはヒトでは生後1カ月より現われ、4カ月で明確になる。^{19, 63)} 入眠期NREM睡眠は2.5月頃出現、REM潜時は3カ月頃より延長し始める。⁶³⁾ 乳児期には体動はほとんどREM期に集中し、体動をみることによりREM、NREMを区別できる。⁸¹⁾ 同様の傾向は幼児期にも認められる。⁸⁰⁾

我々が得た結果から、自閉症児では正常児に比し昼間睡眠の夜間への移行の障害—発達障害があることが予想される。一方体動の周期性から、

REM-NREMリズム—ultradian rhythm は正常範囲にあると言える。また、入眠時間が不整であることは、入眠期NREM睡眠、特に深睡眠形成機序にも障害があると考えられる。我々は、これ等異常が、適当な心理療法、特に5-hydroxytryptophan(5HTP) 使用後に著明に改善することを認めているが、これは、異常の本質は機能的障害で、環境因子に左右され、また、セロトニン(5HT)系が関与する睡眠機構に主座があることを予想させる。また、異常が年齢とともにその程度を減ずるのは発達障害が基底にあると言える。

Ornitz等は自閉症児の睡眠ポリグラフ検査を行い、REM期の脳波所見の発達障害を認めたが、⁵⁹⁾ REM期に同期する他の要素またはREM-NREM rhythmは正常であるとした。⁶⁰⁾ Ornitz(1972)⁵⁷⁾ はこれを睡眠脳波の分化の遅れ、REM期の相性促進機構の障害と見做し、睡眠機構の中、生後2~24週の間発達する機構に異常があると予想した。REM期要素のうち胎生40週迄に完成しているもの⁶²⁾ は正常であった。

今回の我々の結果も生後1~4カ月の間に発達する機構の障害を予想させ、Ornitz一派の結果とよく一致する。また、Kanner(1943)³⁴⁾ が既に指摘した如く自閉症は生後4カ月には臨床的に診断可能であることも、これ等睡眠要素の結果とよく符合する。

早期の睡眠、覚醒リズム障害の原因と病態生理

出生後早期の明暗サイクルが後の行動のサーカジアリズム形成に重要であることは動物実験から明らかにされ、⁴⁵⁾ また、彩光或いは明暗サイクルの影響は最も早く徐波睡眠期(SWS)に現われるとされている。⁹⁾ REM-NREMサイクルは環境に左右されず安定しているため、⁷⁵⁾ 外的要因により深睡眠が障害されると、SWSとREM期間に解離がおこる。⁹⁾ この状態—リズム障害—が長期間持続すると健康をそこねることが知られている。⁹⁵⁾ ヒトでも乳児期早期に種々の睡眠機構の同期性が失われると中枢神経系の機構の成熟が障害されると言われ、^{4, 62)} 乳児期早期の視覚障害、視覚認知障害が後に持続的な睡眠覚醒リズム障害を来したという報告がある。^{52, 55)} 即ち、人間でも動物と同様にサーカジアリズム形成には出生早期の明暗サイ

クルが重要であると言える。⁴⁵⁾一方、覚醒時間或いはSWSが増大するとREM期が減少すること。²⁸⁾また、特異なジストニアで、SWSの選択的断眠がREM期要素の増加と内因性トーパミン(DA)を増加させることが知られている。⁷⁶⁾これ等の事実を考慮すると自閉症では乳児期早期に睡眠・覚醒リズムに障害が起き、それがSWSに対しREM期優位の状態、セロトニン(5-HT)に対しDA優位の状態を齎すと予想できる。

自閉症児の両親の育児法に問題があったという証拠はない。^{38,96)}従って自閉症の睡眠及び行動面の特徴は内因性要因に起因するものであり、特に睡眠・覚醒リズムを統御し、また、5-HTの関与する系であることが予想できる。さらに、この系は外界の要因に左右される系と言える。

睡眠・覚醒リズムの障害に関与する神経系

睡眠・覚醒リズムには視交叉上核(SCN)が重要な役割をなし、²⁹⁾内側及び背側縫線核からの上行5-HT神経、特に前頭5-HT受容器に関連する神経はSWSの維持に関与している。^{31,37,49,79)}これ等の神経核はSCNにも遠心路を送っている。¹⁷⁾この役割は不明であるが、²⁹⁾5-HT神経終末と網膜・視床下部索の終末がSCN中で極めて近接した部位に存在することから、⁷⁴⁾背側縫線核の機能低下がSCNの異常を起すことは十分考えられる。新生児期にSCN障害をおこすと、動物は視覚が正常であっても正常のサーカジアンリズムを獲得できないと言われる。一方、最近の研究から霊長類に於てもSCNが種々のリズム系のペースメーカーとして重要な働きをなすことが明らかにされ、^{99,100)}人間にも、SCNと同一と思われる神経細胞の集合が見出されている。⁴³⁾

5-HTPをヒトに経口或いは静脈内投与した場合の効果は多岐にわたるが、多くはREM期要素に影響が見られている。⁵¹⁾しかし、Guillinaud等²⁵⁾は交通事故後に睡眠障害(hyposomnia)を来した症例で、少量の5-HTPが睡眠時間を延長をみたが、これは主にSWSの増加によるものでREM期の長さは変化しなかった。この結果から、彼等では中枢5-HT終末の5-HTレベルが低下している場合は5-HTPは中枢で5-HTの前駆物質として5-HTの本来の役割-SWSの形成維持を行うと考えた。²⁵⁾5-HTPは自閉症の

睡眠・覚醒リズム、入眠時間を安定させたが、Guillinaud等の結果を考えると、自閉症では睡眠に関与する5-HT神経系-縫線核-の機能低下があることが予想できる。さらに、縫線核-視交叉上核を介してSCNの機能異常がおこるとすれば、自閉症児はサーカジアンリズムにエントレインするのに必要な外的要因、明暗サイクル或いは“social cue”に対する感受性が低下していることが予想できる。

神経核の破壊実験から、未熟動物では、前部縫線核が睡眠²⁾或いは、PGO活動³⁾に重要な役割を果していないが、前部縫線核を早期に破壊すると前脳の5-HT含有量の著しい、且つ恒久的な低下が認められる^{1,3)}ことが知られている。これは、自閉症で乳児期には睡眠総量は減少せず、昼間睡眠時間の増加-サーカジアンリズムの障害が前景にあるが、前頭部の関与が出てくる幼児期前半から、入眠不整、夜間睡眠時間の減少が目立ってくることの説明となる。

我々は自閉症児の尿中カテコラミン代謝物質を睡眠前後で測定し、DA及びEN系の代謝物質(HVA, DOPAC, MHPG, VMA)の排泄量の増加を認めた。また、DA代謝物質の排泄量は入眠前に高値、朝覚醒後低値と正常者の変動と同様の態度を示したがNE代謝物質のそれは不整であった。5-HTP投与後はCA排泄量の低下を認めたが、他に、NEの睡眠前後の変動が正常者のそれに近づいた。

尿中のHVA, DOPAC及びMHPGは直接的ではないにしろ中枢CAの動態を反映すると言われ、また、CA代謝物質の排泄量は一定の日内変動をなすことが知られている。⁵⁾我々の結果は従来の報告^{10,69)}と同様に、自閉症で中枢DA及びNE系が障害されていることを予想させる。日内リズムの障害は尿中17OHCSの排泄量にも認められているが、⁹⁷⁾DA系とNE系の間に解離をみた点が興味深い。NE代謝物質の睡眠前後の変動が5-HTP投与後に改善したことは、縫線核から青斑核への非交代性線維⁶⁴⁾による5-HTの作用によることが予想されるが、自閉症における縫線核障害の重要性、及び、それが機能的障害である可能性を示唆している。

中脳諸神経核の障害と自閉症の精神症状

動物を長期間隔離状態におくと 5-HT 神経系の機能障害を来し⁹³⁾ また、5-HT 神経系を破壊すると同様の症状が出現、さらに隔離状態におくとその行動異常が増強する⁹²⁾ ことが知られている。これは、自閉症の根幹症状である社会性の障害に、5-HT 神経系、縫線核が重要な役割を果たしていることを予想させる。

ラットの内側縫線核を選択的に破壊すると新しい環境への順応性が障害され多動となり、さらに、行動のサーカジアンリズムの障害、著明な驚がく反応が認められる。^{21,22)} 同様の行動異常は縫線核を広く破壊した場合、及び parachlorophenyl alanine 投与でも出現する。¹⁵⁾

ラットの NE 系神経系を 6-hydroxydopamine で破壊すると注意過程の障害のため、特定の刺激に対する注意集中が困難となる。⁴⁸⁾ これをある行動の獲得過程でおこすと取得行動の消却が困難となる。⁴⁷⁾ またこのラットは不適切な刺激の除去が困難となり、潜在的な抑制効果が遮断される。⁴⁶⁾ これ等の結果は、NE 神経系は不適切な刺激を無視することを学習する上に重要な働きを持つことを示唆している。⁴⁶⁾ さらに NE 神経系を破壊すると動物は新しい環境の下で不安又は感情的となり注意散漫が増大する。⁴⁶⁾

辺縁線系体の DA 神経系の機能障害は社会的結束を乱し、情緒障害、本能機能及び反応に障害をおこす。⁸⁴⁾ 両側腹側中脳被蓋を破壊すると動物は多動となり、感情表現を減ずるが反応性が亢進さらに以前に学習した能力の消却が困難となる。⁴¹⁾ DA 神経系の機能の亢進は多動及び常同行動をもたらす^{12,30,87)} が、これは障害が発達早期におこる程著明となる。¹⁶⁾ この多動は前頭部及び側坐核の DA 含有量の低下に関係すると言われる。⁸⁷⁾

従って、これ等神経核が神経系の発達の初期に障害されると、成熟後、自閉症と同様の行動異常を現わすことが予想される。また、各神経核の障害の程度の差により行動異常が修飾される。^{12,15,27,72,101)} この中背側縫線核が新線系体、腹側中脳被蓋、青斑核の機能の制御に重要な役割を有し⁶⁴⁾ また、5-HT 神経系は NE、DA に比し最も早く成熟する。⁴⁰⁾ 従って自閉症の原病変は 5-HT 系、特に背側縫線核にあり、二次的に NE 又は DA 系神経系の障害が

加わると考えることができる。

中脳諸神経核の障害と自閉症の運動障害

自閉症児は乳児期這々せず、筋緊張低下を認め、歩行開始後は、前傾、すくみ足傾向をとり、歩行時上肢がふれず、階段の降りがスムーズでなく、足踏では膝関節を屈曲し足首は体軸線より後方へふりあげられ、又上肢の協調運動を欠く、神経学的所見では落下傘反応の開発遅延 (50%)、足把握反射陽性 (72%)、push test 時の足跡底屈 (75%) を認める。

Damasio 一派は自閉症の運動障害がパーキンソン病の寡動と類似していることに注目、^{14,102)} 基底核、新線系体及び前頭葉、特にその内側部に密接な関係を持つ部位に責任病巣を求めた。¹⁴⁾ たしかに、幼児期の自閉症児が落下傘反応の開発不十分、足把握反射陽性、push test での足跡底屈及びすくみ足姿勢、また、上下肢協調運動障害が、聴覚、視覚、体性感覚から入るリズムで改善することは前頭部障害で説明できる。前頭部は、縫線核、青斑核、腹側中脳被蓋の DA 神経核からの直接の遠心路を受けていることが知られている。^{17,18)} パーキンソン病の寡動症には、側坐核その他辺縁系 DA 神経系の関与も予想され、⁶⁷⁾ また、NE の化学的前駆物質が寡動に戯的效果を示すこと¹⁰⁰⁾ も知られている。これ等は自閉症の前頭葉由来とみえる運動障害も中脳諸核の機能異常に二次的に発現したものと予想させる。早期の縫線核障害が恒久的に前脳の 5-HT 含有量を落すことは既に述べた。

中脳歩行領に位置する CA 神経系は動物の四つ肢歩行に重要な役割を有するとされ、特に青斑核由来の腰仙部歩行制御機構へ達する遅伝達性 NE 下行枝が注目されている。^{5,3,5,4,8,3)} この系の機能低下は四肢歩行の為の反射回路の活動の開始を抑えると言われる。⁵³⁾ 又、5-HT 系も同様の作用を歩行制御機構へ及ぼす。⁹⁴⁾ これ等 NE 及び 5-HT 下行枝は、また、筋の活動性にも影響を与えている。^{33,66)} 自閉症では中脳由来のこれ等下行枝の機能低下が予想され、これが、筋緊張低下及び這行困難に反映すると考えられる。

中脳諸神経核の障害と自閉症の言語障害

自閉症児のきき手については、左ききが多いとするもの、^{11,26)} それを否定するもの^{9,68)} があり

一定しない。これは対象の差とも言え、6才以下を対称とした場合は左きき又は非右ききの率が高く^{11,26)}より年長児を対象とした場合は正常児と差はなくなる。^{9,68)}しかし自閉症で機能的に右半球が優位であると言う証拠はいくつかあり、^{7,68)}自閉症の言語の特徴を劣位半球の言語として説明する試みがある。⁶⁸⁾これ等を総合すると自閉症では左右両半球の機能分化の遅れ、或いは半球間の連絡機構の発達遅延があることを予想させる。

動物では乳児期早期に皮質下機構の左右差があることが知られている。²⁴⁾この左右差は後に前頭葉に制御されることが黒質線条体に関し明らかにされている。⁸⁸⁾人間に於いても皮質下の構造に皮質制御が加わるとされ、²³⁾これには前頭部が重要である。自閉症で中脳諸神経核の異常が前頭部の機能異常をもたらす、これが左右半球の機能分化障害、発達性ディスコネクション症候群とも言うべき状態をもたらす、きき手決定の遅れ、右半球優位の言語を来したと考えられる。

ラットでは、出生から離乳期までのhandlingが将来の機能の左右分化に重要な役割を有し、non-handledの動物は、成熟後行動の左右差が小さい⁷⁸⁾従って自閉症児が乳児期に昼間睡眠の多いことによる相対的な“かまわれ方”の減少も、幼児期の皮質機能の左右分化の遅れにつながることを予想できる。また、睡眠覚醒リズム発達の障害は言語のinprintingの障害を来すことも考えられる。これ等外的要因による機能分化障害が、内的要因による障害を増強している可能性がある。

自閉症にみる性差の意義

自閉症が男児に多いことを指摘する論文は多いが、^{39,58,73)}病態と関連させた考案はみられない。

家ネズミ(mus Musculus)を去性すると暗環境下でサーカジアンリズムの異常を来すがtestosteroneの生理的量の投与で正常化する。¹³⁾ハツカネズミを長期間隔離すると全脳の5-HT回転が低下、⁸⁹⁾化学的に5-HTを潤渇した場合と同様の情緒及び行動パターンを呈する。^{90,91)}しかしこれ等は雄動物のみにみられる。⁹²⁾

臨床的には、チック、ギル・ド・ラ・トゥーレット症候群^{56,77)}てんかん患児に合併する微細脳損傷症候群⁸⁵⁾は男児に多く出現、失語症も男性に多く、言語機能に関する両半球結合機構に性差が

あることが示唆されている。⁵⁰⁾

これ等は自閉症の特徴的症狀が機能上性差を有する神経系に由来していることを示唆している。最近、早期の縫線核破壊が雄動物を雌化するという報告(Coner:Personal communication)もあり興味あるところである。

自閉症児の一般症状とその重要性

パーキンソン病で血漿melanocyte stimulating hormone(MSH)が高値を示し、⁸²⁾MSH抑制因子を与える^{6,19)}と臨床症状の改善をみたと言う報告がある。^{6,19)}MSHは正常人に与えると不安をとり視覚の集中力、判別力を亢進させる。³⁶⁾一方、ストレスはMSHを分泌させることが人間及びラットで知られている。³⁶⁾動物実験ではMSHの行動に与える影響は有色種に比し白色種で著明である。^{36,86)}また、MSHの分泌は視床下部により、SCN-松果体系を介し制御されている。

動物では食生活が乳児期のREM期、SWS期の比率に影響することが知られている。⁶⁵⁾即ち、肉食獣では、発達経過中比較的長くREM期率が高値を示すが、草食獣では早く減少成獣の値に達し、雑食獣はその中間の値をとる。^{32,65)}

これ等は、自閉症児が概して色白で日に焼けにくい、又焼けてもすぐにさめること、また、肉食を好む傾向があることも、一次的ではないにしろ病態と関連するものであることを予想させる。

結 語

以上、自閉症児の睡眠に関する検索から、病態及び責任病巣を推察した。自閉症が各国にほぼ同頻度で決して稀れならず発症することから、その諸症状を数カ所の病巣で説明するより、一カ所或いはそれに近接する部位で説明するよう、また、乳児期早期の発症、男性に多いことも考慮した。その結果、背側及び内側縫線核を中心とした中脳神経系にその病変の主坐があると推論した。これから予想される初発症状は、生後1~4カ月の間の睡眠覚醒リズム発達障害であり、day-by-day plot法等により、この時期の記録がとれば早期発見になると言える。また、睡眠・覚醒リズムの確立には、環境因子が重要であり、この時期の育児法、及び、外界(母)の働きかけに対する子供の反応を的確に把握することが、早期治療、発症の予防に結びつくものと考えられる。

References

1. Adrien, J.: C R Acad Sci (Paris), 1975, 280, 1725-1727.
2. Adrien, J.: Brain Research, 1976, 103, 579-583.
3. Adrien, J.: W.P. Koella & P. Levin (Eds.), Sleep 1976. 3rd European Congress of Sleep Research. Basel; S. Karger, 1977 pp.3-7.
4. Anders, T.F.: E.D. Weitzman (Ed.) Advance in sleep research (Vol.2). New York; Spectrum Publications, 1976. pp.33-66.
5. Barbeau, A.: F. McDowell, A. Barbeau (Eds.), Advances in Neurology (Vol.5). New York; Raven Press, 1974. pp.347-365.
6. Barbeau, A. & Kastin, A.J.: W. Birkmayer & O. Hornykiewicz (Eds.), Advance in Parkinsonism. VI International Symposium on Parkinson's Disease. Basel; Roche, 1977. pp.483-487.
7. Blackstock, E.G.: Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 1978, 8, 339-353.
8. Borbely, A.A., Huston, J.P. & Waser, P.G.: Brain Research, 1975, 95, 89-101.
9. Boucher, J.: Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 1977, 7, 177-187.
10. Cohen, D.J. & Joung, J.C.: J. Child Psychiat. 1977, 16, 353-411.
11. Colby, K.M. & Parkison, C.: Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 1977, 7, 3-9.
12. Costall, B. Hui, S.-C. G & Naylor, R.J.: Neuropharmacology 1979, 18, 605-609.
13. Daan, S., Damassa, D., Pittendrigh, C.S., et al: Proc. Nat. Acad. Sci., 1975, 72, 3744-3747.
14. Damasio, A.R. & Maurer, R.G.: Arch. Neurol., 1978, 35, 777-786.
15. Ellison, G.D. & Bresler, D.E.: Psychopharmacologia, 1974, 34, 275-288.
16. Erinoff, L., MacPhail, R.C., Heller, A. et al: Brain Research, 1979, 164, 195-205.
17. Fuxe, K.: Acta Physiol. Scand., 1965, Suppl 64, 274, 37-85.
18. Fuxe, K. & Jonsson, G.: E. Costa, G.L. Gessa & M. Sandler (Eds.), Serotonin - new vistas. New York, Raven Press, 1974. pp.1-12.
19. Gaensbauer, T. & Emde R.: Arch. Gen. Psychiat., 1973, 28, 894-897.
20. Gerstenbrand, F., Binder, H., Grunberger, J. et al: W. Birkmayer, O. Hornykiewicz (Eds.) Advance in Parkinsonism, VI International Symposium on Parkinson's Disease, Basel, Roche 1976. pp.456-461.
21. Geyer, M.A., Puerto, A., Dawsey, W.J. et al: Brain Research, 1976, 106, 241-256.
22. Geyer, M.A., Puerto, A., Menkes, D.B. et al: Brain Research, 1976, 107, 257-270.
23. Glick, S.D. & Ross, D.A.: Trends in Neurosciences, 1981, 4, 196-199.
24. Glick, S.D. & Ross, D.A.: Brain Research, 1981b, 205, 222-225.
25. Guilleminaud, C., Cathala, J.P. & Castaigne, P.: Electroenceph. Clin.

- Neurophysiol., 1973, 34, 177-184.
26. Hauser, S.L., De Long, G.R., & Rosman, N.P. *Brain*, 1975, 98, 667-688.
 27. Hodge, G.K., Butcher, L.L.: *Eur. J. Pharmacol.*, 1974, 28, 838-845.
 28. Hume, K.K. & Mills, J.N.: *Waking and Sleeping*, 1977, 1, 291-296.
 29. Ibuka, N. & Kawamura, H.: *Brain Research*, 1975, 96, 76-81.
 30. Iversen, S.D., Koob, G.F.: E. Costa, & G. L. Gessa (Eds.) *Advances in biochemical psychopharmacology* (Vol. 16). New York; Raven Press, 1977. pp.209-214.
 31. Jouviet, M. & Pujol, F.J.: *Advance Biochem. Psychopharm.*, 1974, 11, 199-209.
 32. Jouviet-Mounier, D., Astic, L & Lacote, D.: *Develop. Psychobiol.*, 1970, 2, 216-239.
 33. Jordan, L.D. & Steeves, J.D.: R.H. Herman, S. Grillner, P.S.G. Stein & D.G. Stuart (Eds.), *Neural Control of Locomotion*. New York; Plenum, 1976. pp.769-774.
 34. Kanner, L.: *Nervous Child*, 1943, 2, 217-250.
 35. Kastin, A.J., Barbeau, A., Ehrensing, R.H. et al: F. McDowell, & A. Barbeau (Eds.), *Advance in Neurology* (Vol.5). New York; Raven Press, 1974. pp.225-229.
 36. Kastin, A.J., Plotnikoff, N.P., Sandman, C.A. et al: W.E. Stunpf & L.D. Grant (Eds.), *Anatomical neuroendocrinology*. Basel, S. Karger, 1975. pp.290-297.
 37. Kianmaa, K. & Fuxe, K.: *Brain Research*, 1977, 131, 387-301.
 38. Kolvin, I.: M. Rutter (Ed.), *Infantile Autism: Concepts, characteristics and treatment*. London; Churchill, 1971. pp.7-26.
 39. Kuromaru, S.: *Brain and Development* (Tokyo), 1977, 9, 22-30.
 40. Lanier, L.P., Dunn, A.J. & Van Hartesveldt, C.: S. Ehrenpreis & I.J. Kopin (Eds.) *Review of neuroscience* (Vol.2). New York; Raven Press, 1976. pp.195-256.
 41. LeMoal, M., Stinus, L. & Galey, D.: *Experimental Neurol.* 1976, 50, 521-535.
 42. Levitt, P. & Moore, R.Y.: *Brain*, 1979, 162, 243-259.
 43. Lydic, R., Schoene, W.C., Czeisler, C.A. & Moore-Ede, M.C.: *Sleep*, 1980, 2, 355-361.
 44. Masko, S.S. & Moore, R.Y.: *Brain Research*, 1979, 164, 17-18.
 45. Malorni, W. & Oliverio, A.: *Neuroscience Letter*, 1978, 9, 93-96.
 46. Mason S.T.: *Trends in Neuroscience*, 1979, 2, 82-86.
 47. Mason, S.T. & Fibiger, H.C.: *Brain Research*, 1979, 166, 341-348.
 48. Mason, S.T. & Iversen, S.D.: *Brain Research*, 1978, 150, 135-148.
 49. McGinty, D.J., Harper, R.M. & Fairbanks, M.K.: J. Barchas & E. Usdin (Eds.); *Serotonin and behavior*. New York; Academic Press, 1973, pp.267-279.
 50. McGlone, J.: *Brain*, 1977, 100, 775-793.

51. Mendelson, W.B., Gillin, J.C. & Wyatt, R.J.: Human Sleep and Its Disorder. New York; Plenum Press, 1977. pp.21-62.
52. Miles, L.E.M., Raynal, D.M.: & Wilson, M.A.: Science, 1977, 198, 421-423.
53. Miller, S. and Van der Burg, J.: R.B. Stein, K.G. Pearson, R.S. Smith & J.B. Redford (Eds.), Control of posture and locomotion. New York - London; Plenum Press, 1973. pp.561-577.
54. Mori, S., Shik, M.L. and Yagodnitsyn, A.S.: J. Neurophysiol., 1977, 40, 284-295.
55. Nomura, Y., Hachimori, K., Hosaka, A. et al: Sleep Research, 1978, 7, 310.
56. Nomura, Y. & Segawa M.: Brain and Development (Tokyo) 1979, 1, 103-111.
57. Ornitz, E.M.: Clemente, C.D., Purpura, D.P. & Mayer, F.E. (Eds), Sleep and the maturing nervous system. New York; Academic Press, 1972, pp.363-381.
58. Ornitz, E.M. & Ritvo, E.R.: E.R. Ritvo (Ed.), Autism diagnosis, current research and management. New York, Spectrum Publ., 1976. pp.7-23.
59. Ornitz, E.M., Ritvo, E.R., Brown, M.B. et al: Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1969, 26, 167-175.
60. Ornitz, E.M. Ritvo, E.R. & Walter, R.D.: Amer. J. Psychiat., 1965, 122, 419-424.
61. Parmelee, A. Jr., Schultz, H. & Disborow, M.: J. Paediat., 1961, 58, 241-250.
62. Parmelee, A., Jr. & Stern, E.: C.D. Clemente, D.P. Purpura and F.E. Mayer (Eds.), Sleep and the maturing nervous system. New York; Academic Press, 1972. pp.199-228.
63. Parmelee, A. Jr. Wenner, W. & Schultz, H.: J. Paediat., 1964, 65, 576-582.
64. Pasquier, D.A., Kemper, T.L. Forbes, W.B. et al: Brain Research Bulletin, 1977, 2, 323-339.
65. Pellet, J. & Beraud, G.: Psychol. Behav., 1967, 2, 131-137.
66. Pompeiano, O. & Hoshino, K.: Brain Research, 1976, 116, 131-138.
67. Price, K.S., Farley, I.J. & Hornykiewica, O.: P.J. Robert et al (Eds.), Advance in biochemical psychopharmacology (Vol.19). New York; Raven Press, 1978. pp.293-300.
68. Prior, M.R. & Bradshaw, J.R.: Cortex, 1979, 15, 73-81.
69. Ritvo, E.R., Yuwiler, A., Geller, E. et al: Arch. Gen. Psychiat., 1970, 23, 566-572.
70. Rosecrans, J.A.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1970, 187, 349-366.
71. Ross, D.A. and Glick, S.D.: Brain Research, 1981, 210, 379-382.
72. Rutter, M.: Psychol. Med., 1974, 4, 147-163.
73. Rutter, M.: Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 1978, 8, 139-161.
74. Sato, K. Presented at the 6th annual meeting of Japan Sleep Research Congress, 1981.
75. Schultz, H., Dirlich, G. &

- Zulleg, J.: Pflügers Arch., 1975, 358, 203-212.
76. Segawa, M., Hosaka, A., Miyagawa, F. et al: R. Eldridge & S. Fahn (Eds.) Advances in Neurology, (Vol.14). New York; Raven Press. pp.215-233.
 77. Shapiro, A.K. Shapiro, E.S., Braun, R.D. et al: Gilles de la Tourette syndrome. New York; Raven Press, 1978, pp.70-71.
 78. Sherman, G.F., Garbanati, J.A., Rosen, G.D., Yutzey, D.A. & Denenberg, V.H.: Brain Research, 1980, 192, 61-67.
 79. Sheu, Y., Nelson, J.P. & Bloom, F.E.: Brain Research, 1977, 73, 263-276.
 80. Shima, Imai, H. & Segawa, M.: Clinical Electroencephalography (Osaka), 1974, 16, 229-235.
 81. Shimizu, A. & Himwich, H.E.: Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1968, 24, 307-318.
 82. Shuster, S., Burton, J.L. Thody, A.J. et al: Lancet (1973) i:463.
 83. Steeves, J.D., Jordan, L.M. and Lake, N.: Brain Research, 1975, 100, 663-670.
 84. Stevens, J.R. Trends in Neurosciences, 1979, 2, 102-105.
 85. Stores, G.: Presented at the Epilepsy International Symposium, Vancouver, 1978.
 86. Stratton, L.O., Kastin, A.J. & Coleman, W.P.: Physiol. Behav., 1973, 11, 908-909.
 87. Tassin, J.P., Stinus, L., Simon H. et al: Brain Research, 1978, 141, 267-282.
 88. Tothman, A.H. and Glick, S.D.: Brain Research, 1976, 118, 361-369.
 89. Valzelli, L.: Actualities Pharmacol, 1971, 24, 133-152.
 90. Valzelli, L. Psychopharmacologia, 1973, 31, 305-320.
 91. Valzelli, L.: W.B. Essman, S. Nakajima (Eds.) Current biochemical approach to learning and memory. New York; Spectrum, 1973. pp.29-47.
 92. Valzelli, L.: W.B. Essman (Ed.), Serotonin in health and disease (Vol.3 - The central nervous system) New York, London; Spectrum, 1978. pp.145-201.
 93. Valzelli, L. & Garattini, S. Neuropharmacol., 1972, 11, 17-22.
 94. Viala, O. and Buser, P.: Brain Research, 1971, 35, 151-165.
 95. Wever, Von R.: Arzneim-Forsch (Drug Res), 1976, 26, 1049-1068.
 96. Wing, L. Trends in Neurosciences, 1978, 1, 7-8.
 97. Yamazaki, K., Saito, Y., Okada F. et al: Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 1975, 5, 323-332.
 98. Lydic, R. & Moore-Ede, M.C.: Neurosci Lett, 1980, 17, 295-299.
 99. Moore-Ede, M.C. Lydic, R., Caeisler, C.A., Tepper, B. & Fuller, C.A.: Sleep Research 1980 (in press).
 100. Narabayashi, H., Hondo, T., Hayashi, A. and Suzuki, T.: The proceedings of Japan Academy, 1982 (will be published)

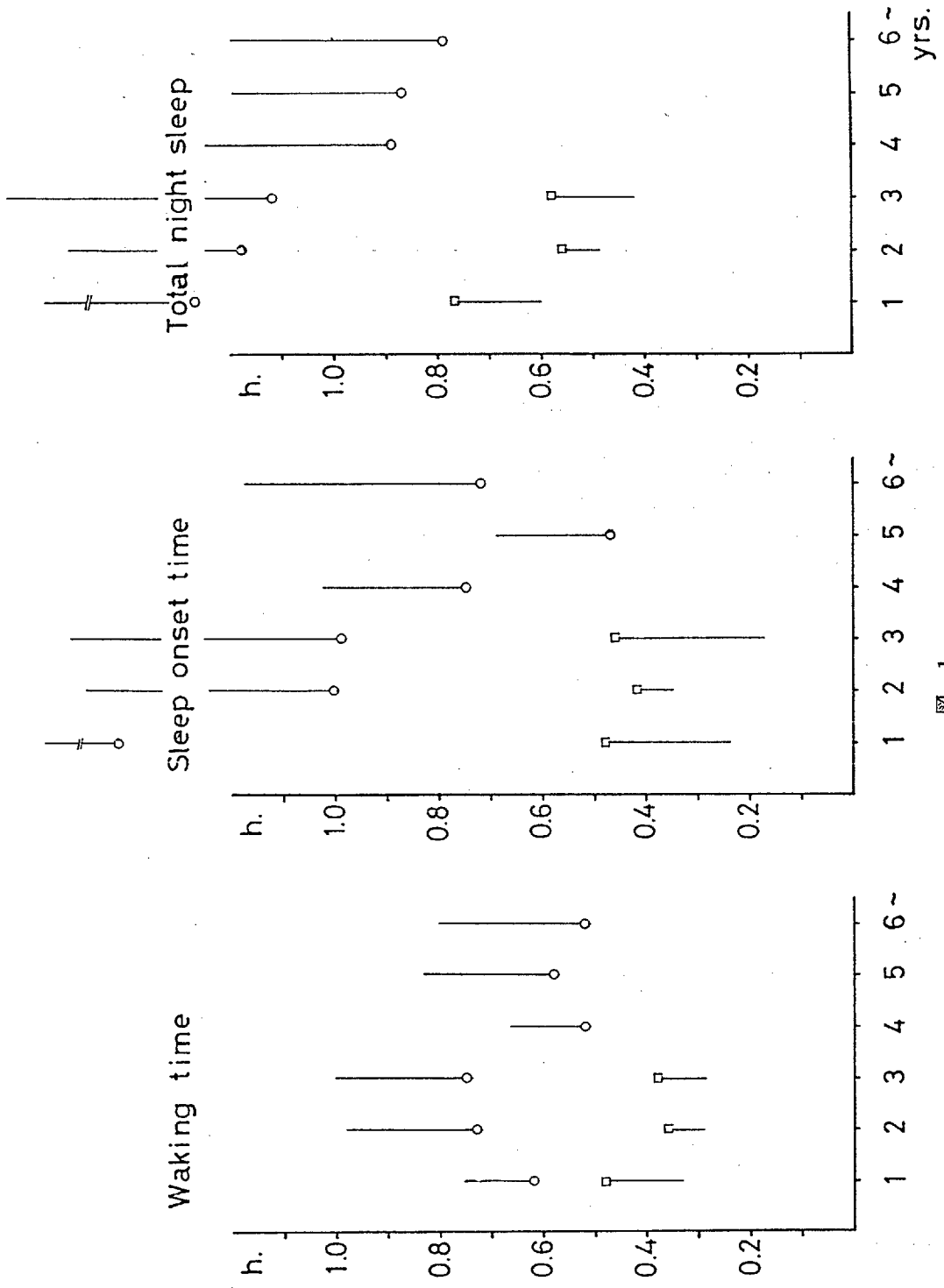
101. Parre, C.M., Rees, L.,
Sainsbury, F.K.: *Lance* ii,
1972, 1340-1341.
102. Vilensky, J.A., Damasio,

A.R. and Maurer, R.G.:
Arch Neurol, 1981, 38,
646-649.

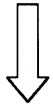
表1 Values of Sleep Measures in Each Age Group of Early Infantile Autism and Normal Siblings

Age range	No.	Average age (yrs)	Waking time (h.)	Sleeping time (h.)	Day sleep (hrs)	Night sleep A (hrs)	Night sleep B (hrs)
1 < < 2	A 3	1.5 ± 0.5	7.2 ± 0.17	20.6 ± 0.50	1.8 ± 0.25	10.3 ± 0.37	10.7 ± 0.67
	N 3	1.5 ± 0.4	6.6 ± 0.45	20.5 ± 1.53	1.4 ± 0.95	9.6 ± 0.79	10.0 ± 1.22
2 < < 3	A 14	2.6 ± 0.3	7.6 ± 1.00	21.5 ± 1.00	1.5 ± 0.71	9.6 ± 0.64	10.1 ± 0.61
	N 4	2.4 ± 0.3	6.6 ± 0.57	19.3 ± 0.47	0.2 ± 0.17	10.6 ± 0.58	11.4 ± 0.22
3 < < 4	A 13	3.5 ± 0.3	7.6 ± 0.94	21.6 ± 1.19	1.2 ± 0.46	9.6 ± 0.86	10.0 ± 0.90
	N 6	3.4 ± 0.3	7.1 ± 0.55	20.6 ± 0.46	0.1 ± 0.12	10.6 ± 0.34	10.6 ± 0.34
4 < < 5	A 14	4.4 ± 0.3	7.5 ± 0.78	21.1 ± 0.74	0.5 ± 0.44	9.8 ± 0.80	10.1 ± 0.70
	N 1	4.0	7.0	20.1	1.2	10.2	10.2
5 < < 6	A 6	5.7 ± 0.2	7.0 ± 0.36	21.2 ± 0.68	0.2 ± 0.33	9.8 ± 0.48	9.8 ± 0.49
6 < <	A 12	8.1 ± 1.8	7.0 ± 0.43	21.9 ± 0.52	0.2 ± 0.34	9.1 ± 0.48	9.2 ± 0.48

A: autism
N: normal

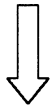


1



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



はじめに

Kanner(1943)が最初に記載して以来,自閉症と呼ばれる特異な精神症状を有する“疾患”
或いは“症候群”が存在することは広く知られているが,その本態,病因はまだ明らかにされて
いない。育児法の拙劣を原因とする考え方は諸家の否定するところであるが,根幹症状で
ある対人関係の欠除は乳児期早期から出現することも広く認められている。事実多くの両
親が乳児期の育て易さを指摘している。しかし,定期的乳児検診の他小児科医の検診を受け
た例でも,乳児期,特に早期に異常を認められていない。この時期に異常を適確に判定する
ことは,自閉症の早期発見を可能とし,さらに,早期治療,発症防止の他,病態の解明を容易
にするとと言える。

我々は自閉症の睡眠機構を検討し,睡眠・覚醒リズムの制御機構,特に深睡眠期に関与する
神経系に異常があることを見出した。また,この系の異常は,自閉症を特徴づける諸症状を
説明できることを,文献的に,主に,動物実験の結果から推論,乳児期早期,特に睡眠・覚醒リ
ズムが形成される生後1~4カ月の睡眠・覚醒リズム発達障害が自閉症の初発症状の可能性
があることを見出した。