

自閉症の病態生理に関する研究

瀬川 昌也 (瀬川小児神経学クリニック)
野村 芳子 (")
井川 千鶴子 (")
本多 一恵 (")
田中 茂樹 (")
田辺 雄三 (")
長谷川 正子 (")
多田 博史 (")
米沢 美保子 (")

はじめに

我々は、既に、自閉症には乳児期より睡眠覚醒リズムの障害があること。その主病変は背側縫線核群にあると予想した。また、早期の縫線核群の障害が、それと密接に関係する青斑核、腹側被蓋部、側座核の機能に影響を及ぼし、さらに縫線核青斑核の下行枝、これ等及び辺縁ドパミン(DA)神経系の上行枝を介し、脊髄、大脳皮質(主に前頭部)の機能障害を来し、自閉症の特異な情緒障害、協調運動障害を主とする運動障害、言語障害をだし得ることを示した。

今回は 1) 自閉症児のてんかん併発についての臨床病態生理、2) 自閉症児の頭部CT像の研究、から、自閉症の病態に関する上部中枢の役割を検討、また、3) 所謂ディスラフィア症候群の臨床的検索から、腰仙部歩行中枢の障害が、頸部歩行中枢を越え、より中枢の神経系に影響を与えていることを示唆した。また、最後に腹側被蓋一辺縁系一視床下部又は前頭葉系、扁桃核一辺縁系一視床下部又は前頭葉系が自閉症の病態、特に幼児期の病態に関与していることを示唆するとともに、自閉症の neurocircuit について我々の考えを述べた。

1. 小児自閉症のてんかん — その病態生理について —

自閉症にてんかんが併発することが注目されている。その場合、多くは思春期に発症、成人迄に1/3の例にてんかんが発症するとされているが、系統的な研究は少く、その病態は明らかにされて

いない。我々は、自閉症児にみるてんかんと自閉症そのものの病態が如何に関連するかを検討する目的で自閉症児のてんかんの特徴を検討した。

対象 当クリニックを受診、Rutter またはDSM-IIIの基準に基き診断した227例(男183女44例)。この中には、症候性自閉症も含めている。臨床的に発作をおこし、その臨床像及び脳波所見よりてんかんと診断したものは44例(19.4%) (男38, 女6例)であった。年齢別には、5才未満19例、5才~10才未満121例、10才以上87例であった。

結果 自閉症児のてんかんの初発年齢は、1才台、6才台及び12才台にピークを持つ分布を示した。年齢群でみると、5才未満21例、5才以上10才未満16例、10才以上7例で、発作を有した症例全体(44例)に対する割合はそれぞれ48%、36%、16%であり、約半数が5才未満に発症した。特に女性例6例では、4例が5才未満、他の2例が5~10才未満に発症と、男性に比し低年齢で発作を発現する傾向を示した。(図1)

これを発作の病型別にみると全汎てんかんの病態を示すものが最も多く34例、他に部分てんかん5例、精神運動発作3例、レンノックス症候群1例、純型小発作1例、その他1例であった。これ等の発症年齢をみると、全汎てんかんは上記3群に分れて分布、レンノックス症候群、純型小発作はそれぞれの好発年齢域に発症していた。部分てんかんは4才以降に、精神運動発作は1才台に1例、他は6才と8才に発症していた。

てんかん併発の有無にかかわらず10年以上観察し得た症例42例について、脳波上の棘波焦点を検査時年齢別に図示したのが図2である。棘波出現頻度は、3才以下に最も多く、13症例中12例に認め、以後多少のばらつきが年齢とともに減少する傾向があった。これは、各年齢の検査症例に基礎疾患(レンノックス症候群又はCT異常等)を有する例の多寡が異なることを考慮する必要がある。しかし、基礎疾患のない例をみると、年長児程側頭部焦点が増加する傾向がみられた。また、前頭部と側頭部に焦点を有する年長児では、CT上異常を示す例が多かった。

臨床及び脳波所見からてんかんと診断した44例の脳波上に認めた棘波焦点を発症年齢別に対比検討した(図3)。この場合、各年齢にプロットした棘波焦点は必ずしもその年齢で記録した脳波所見とは云えないが、若年発症者は中心領、頭頂部に焦点を有するものが多く、年長発症例程側頭部に焦点を有する例が増加する傾向が認められた。又、0才台発症者には前頭部焦点が多かった。同様の傾向は11才台発症例にも認められた。一方、Lennox症候群を除くと、0才台、11才台、12才台発症例に、ともにCT異常例のあることは、自閉症の発症とともに、てんかん併発に特異病変の存在が示唆された。一方、6才～8才発症者には、CT上異常を認めた例が15例中1例と最も少いことが特徴であった。

考案 今回の227例の自閉症児の検索ではうち44例(19.4%)にてんかんの合併を認めた。この率は一般に云われる合併率30%を下まわすが、通常発作発症年齢が思春期であること、対象症例の61.6%が10才未満であることを考えると、むしろ高率の発症といえる。

この結果から注目されるのは、てんかん発症年齢が、1才台、6才台、12才台と3つのピークを持つことで、この理由及び意義を考えることが、自閉症におけるてんかん合併の病態生理、さらに、自閉症の病態の究明に役立つ可能性がある。

1才台の発症は、レンノックス症候群、或いはCT上の異常等、基盤に脳基質病変の存在が原因と考えられるが、他に、脳波上中心領、頭頂部焦点の多いことは、所謂良性の小児てんかんと同等の病態が関与していることが予想される。

6才台の発症の意義を考える上に、中頭蓋窩病変のてんかん原性に関する本多等の研究が参考となる。即ち、14例の、乳児期に発症した中頭蓋窩クモ膜下水腫例の5年～14年の経過観察の結果、12例にてんかんが合併した。全例、初めは焦点棘波を示したが、その全汎化は5.5才より7.5才の間という年齢要因が関与、6才以降に発作が発症した例には認められなかった。また、7例に行動異常が合併したが、これには、病変の左右差、性差が関係し、左側が右側に比し(6:1)、又、男性が女性に比し(5:2)より行動異常の合併が多かった。これ等中頭蓋窩病変は、側頭部、特に側脳室下角近傍に変形を来し、そこに存在する扁桃核、海馬に圧迫変形をもたらすと考えられ、それが、てんかん発症と関連していると予想できる。また、手術的にクモ膜下腔外膜を除去、腹腔へのシャントをつくると、てんかん発作は臨床及び脳波所見上著しく改善を来す。このことから、扁桃核、海馬には機能的障害はあるが器質的異常はないと予想される。さらに、これ等症例の脳波にみる棘波は、病変と反対側に認められることが多い。次項で述べる如く、自閉症児で中頭蓋窩病変は左側に多いことを考えると、今問題としている6才台発症者に側頭部に、特に右側に多く棘波焦点を有することは、その発作発現に、側頭部、おそらくは扁桃核を含む部分の機能的異常に、年齢要因が関与していると説明できる。しかし、これ等症例の脳波には発作波の全汎化をみないことの説明は今後に残すこととなる。

10才台に発症する症例は、CT上、脳基質病変が予想される例、側頭部に棘波焦点を持つ例であり、上記と同じ機序が考えられる。また、今回検索した症例に限ると、いずれも、4才過ぎても醒覚睡眠リズムが安定しない、6才過ぎてもきき手の決定しない例であり、自閉症の中でも"遅れ"の目立つ症例であった。これは、てんかん原性として、6才台発症と同じ機序が働くが、発達の遅れのため、発作も10才台に遅れたと説明できる。

しかし、一般に云われる思春期の発症はどう説明すべきか、自験例を持たない現時点では不明であるが、自閉症に合併すると考えられる視床下部下垂体系の変調が、何等かの誘因になっている可能性はある。今後この部位の機能の年齢過程によ

る変動を検索する必要がある。

結語 自閉症227例を対象にてんかんの合併、その病態を検討し、次の結果を得た。

- ① てんかん発作は19.4%に合併した。性別では男子に合併例が多かった。
- ② 発作発症年齢は、1才台、6才台及び12才台にピークを持つ分布を示した。
- ③ 1才台発症のてんかんは、脳器質病変に由来するもの、或いは、正常小児にみる良性てんかんと同等の機序によるものと考えられた。
- ④ 6才台発症例、12才台発症例では、側頭部特に扁桃核、海馬の機能障害に、年齢的要因が加味し、発作を発現するものと考えられた。また、12才台発症例には、上記病変に加え、高度のサーカジアリズム形成遅延、大脳の機能的左右差発現遅延が関与していると予想された。
- ⑤ 従来の報告例にみる思春期発症者をみなかったことは、対象例の年齢構成によるものと考えられた。

2. 自閉症の脳CTスキャン

側頭葉内側部には扁桃核、海馬等辺縁系の重要な神経核が集中しており、動物及び人間において行動と密接な関係にあることが知られている。我々は、自閉症の病態に、この側頭葉内側部構造物が如何に関係しているかを知る目的で、頭部CTスキャン検査により、側脳室下角の変化を検索した。また、本態性自閉症と症候性自閉症のCT像を対比検討し、自閉症の病態生理につき若干の考察を行った。

対象 対象は、本態性自閉症46例、症候性自閉症10例、年齢は3才より20才、平均7.7才であった。本態性自閉症46例の性別は、男子37例、女子9例、症候性自閉症は全例男子であり、内分けは、左側中頭蓋窩クモ膜下血腫5例、髄膜炎後遺症2例、点頭てんかん2例(内1例は結節性硬化症に合併した例)、周産期障害によるもの1例であった。

自閉症の診断はRutterまたはDSM-Ⅲの基準に従った。対象症例のその他の臨床所見を表1に示した。睡眠障害は主に覚醒・睡眠リズムの異常であり、day-by-day plotを行った54例中40例、74%に異常を認めた。他に、這行

異常又は困難、きき手決定の遅れ等従来の我々の報告した特徴が認められた。てんかんは、本態性の13例、症候性の6例に認められた。脳波検査は本態性自閉症の44例、症候性の10例に施行、前者では異常26、境界10、正常8例、後者では全例に異常を認めた。注目すべきは周産期に何等かの異常があった例が多かったこと、及びsacral dimple が本態性自閉症の12例に認められたこと、さらに、前記した所見の中、睡眠障害、這行困難は本態性に多く、きき手決定の遅れは、症候性にやや多いことである。

結果 本態性自閉症の39例、症候性自閉症の全例に側脳室下角の拡大を認めた。その結果及び年齢別分布を図4に示した。本態性自閉症では下角の拡大は男子で9.2%、女子で65.6%と男子に多く、拡大の左右差は、男子では左側の拡大が多かったが、女子では両側拡大が多かった。症候性自閉症では5例に左側中頭蓋窩クモ膜下のう胞を合併、他の5例では一側下角の拡大を示し、中4例が左側優位の拡大を示した。てんかんは、本態性自閉症の13例、症候性の6例に合併していたが、本態性では2例を除く11例に、一側又は両側の下角の拡大を認めた。一側拡大は8例(左6例、右2例)、両側は3例であった。症候性の6例の中5例は左側、1例は右側の下角の拡大を認めた。

その他側脳室前角の大きさが、右側が大きい所謂reversed patternが全体の6%に認められた。さらに、本態性自閉症では、両大脳半球間の拡大8例(18%)、Velgae腔を伴う或いは伴わない透明中隔腔3例(7%)、脳梁形成不全、脳系低形成各1例(各2%)と中心線上の障害が計13例(28%)に認められた。症候性自閉症では、前記左側中頭蓋窩クモ膜下のう胞5例の他に、結節性硬化症による皮質及び脳室上皮下結節、Velgae腔を伴った透明中隔腔を各1例に認めた。

考案 自閉症のCTにみる異常は、側脳室下角或いは中頭蓋窩、及び中心線上構造物に認められた。

側脳室下角、或いは側頭葉を含む中頭蓋窩の異常には左右差があり、左側障害例が有意に多かったが、本態性自閉症でみると性差があり、男子で

は左側障害例が多く、女子では両側障害例が目立った。これ等CT上の病変とそこに存在する神経系及びその機能を対比すると、標的構造に扁桃核及び海馬が挙げられる。これらは辺縁系に属し、情緒、記憶と密接な関係を有しており、特に中辺縁系(mesolimbic)ドーパミン系との関係から精神分裂病、側頭葉てんかんにみる精神症状との関連が注目されている。また、この機能、特に情緒行動面に関与する機能に左右差のあることは前項で示したが、さらに、性差のあることも知られている。本態性自閉症のこの部の病変に左右差、性差のあったことは、この変化が自閉症の病態と関係の深いことが示唆される。

中心線上の病変は、そこに存在する中辺縁ドーパミン系神経系、視床下部、前頭内側部に何等かの影響を与えることが予想される。これ等の部位は、情緒、行動、学習等との関係、神経内分泌系との関係の強い部位であり、側頭葉内側部と同様に、自閉症の病態に関与することが予想される。また、これ等病変の原因は不明であるが、対象とした本態性自閉症の中12例(26%)に坐骨部洞(sacral dimple)を認めたことは、dysraphic state が中心線上病変の原因の一つとして考えることができる。このdysraphic stateの臨床神経学的特徴は、一部に自閉症と共通するところがあり、3項で述べることにする。

さて構造上にみた病変が機能上どの様に関与しているかどうか、特に辺縁ドーパミン系に如何にかかわるかが問題となる。この点に関し、結節性硬化症の脳室上下皮下結節とてんかん発作との関連についての田中等の研究が参考になる。

即ち、田中等はGomez等の基準に基づき診断して結節性硬化症6例(男女共3例)につき神経学的所見、てんかん発作の臨床像、脳波、頭部CTスキャン、Polysomnography、少量の ℓ -dopa投与の影響を検討し、次の結果を得た。

①CT上全例で脳室上下皮下結節を尾状核頭部後部に認めた。これを詳細に検討すると、結節はthalamostriate sulcus上にあると判断できた。②これが一側にある例では反対側への回転発作を示し、その際自閉症を伴った。また、両側同部に結節を有する例では尻もちまた前方へ倒れこむ発作を示した。両者とも完全な意義障害はみら

れなかった。③Polysomnographyでは、発作が完全にコントロールされている例では正常パターンを認めたが、回転運動発作を示す例では、左右四肢のtwitch movementの同等且つ著明な増加、REM期粗体動の減少を認めた。④更に、回転運動を示した1例に少量の ℓ -dopaを投与したところ、回転運動発作の増強とともに、結節と反対側の上肢のtwitch movementは1期で低下したがREM期は不変或いは軽度上昇、結節と同側では、1期のtwitch著明減少の他、2-4期及びREM期のそれも減少し、左右差が出現した。又、粗体は1期に多く、他の睡眠段階ではほぼ同レベルを示し、Gille de la Tourette症候群と同等の所見を呈した。

田中等はこのShalamostriate sulcus上の結節に由来する回転運動は、皮質由来の反方向性発作とは臨床的にも異るとし、それが、精神運動発作に伴伴したものである可能性はあるとしながら、polysomnographyでのGille de la Tourette症候群類似所見、 ℓ -dopa投与による回転運動の増強、polysomnography上の変化から、線条体ドーパミン系ニューロンが関与する運動と考え、動物にみる黒質線条体ドーパミン系神経の刺激又は破壊実験の人間のモデルとした。

患者のドーパミン神経系の状態は、Gille de la Tourette症候群との類似より、亢進状態にあると云える。動物での黒質線条体に直接関係する病変では、 ℓ -dopa投与後直ちに回転運動がおこる点、臨床例と異なる。しかし他方、側先核或いは海馬のkindling時、尾状核ドーパミン受容器に後シナプス性過敏状態を尤し、痙攣発作時に回転運動がおこる。また、逆に、尾状核のkindlingでは海馬、扁桃核を含めた発作形成がおこらないことが知られている。これ等は、結節性硬化症の結節は辺縁ドーパミン系を介し、海馬等辺縁系に影響を与えていることが示唆される。結節性硬化症に自閉症が合併することはよく知られているが、その病態は結節による側頭部辺縁系の機能異常と予想される。また、本研究で認めた側頭部内側病変は、機能上ドーパミンと密接な関係があることが示唆される。

最後に、症候性自閉症は全例が男性で、左中頭蓋窩に病変があったことを本態性自閉症との臨床

的特徴の差を注目したい。即ち、症候性自閉症では、本態性自閉症の病初期（乳児期）にみる睡眠覚醒リズム障害、這々異常・不能などをみることが少ない点である。これは、縫線核、青斑核自体に病変がなくとも、その target の一つである辺縁系に病変がある場合も、自閉症は発病し得るが、その発症時期が遅れる可能性を示唆している。

結語 ①本態性自閉症では高率に側脳室下角が検出された。この異常（拡大）には性差、左右差があり、男子では左側拡大例が多く、女子では両側拡大例が多かった。

②症候性自閉症は全例女子であったが、7/10例は左側に病変を認めた。又、睡眠覚醒リズムの障害、這行異常など自閉症の早期にみる症状が少ないが、きき手決定の遅れは高率に認められた。

③両群、特に本態性自閉症では、臨床的にも頭部CT所見上にも、広義の dysraphia が合併している例が多かった。

④結節性硬化症の結節は辺縁系の機能異常を来す可能性を示唆された。

3. Dysraphic state の臨床神経学的研究

dysraphic state は欧米で数多く報告されているが本邦には少ない。また、欧米、本邦報告例とも、その臨床神経学的、特に中枢神経の臨床神経学的研究は見出し得ない。我々は当クリニックを受診した dysraphic state の患児の検索から、本症には特有の神経症状をみることを見出したので報告する。

対象 当クリニックに受診した30例（8月～13才）、dysraphic state は臨床所見、脊柱レ線像、ミエログラフィー、及び頭部CT所見から診断し、次の3群に分類対比較検討した。

Group A : Arnord-Chiari 奇型2型 17例

Group B : tethered cord を伴う脊髄内脂肪腫 7例（術後）

Group C : 潜在二分脊柱 6例

Group A の中15例には脳室腹腔シャント術が既に施行されている。

結果 対麻痺、節性感覚消失、足変形、膀胱直腸障害、下肢反射亢進等脊髄障害時に特有の症状は、A群で最もよく認められた。即ち、A群の中、CT上脳室拡大を伴った11例では、各々73%、

73%、73%、100%、27%、脳室拡大を伴わない6例では、50%、67%、83%、100%、33%に認められたのに対し、B群では14%、14%、43%、14%、14%、C群では全例とも認められなかった。下肢の狭少化、下半身の発達低下は、各群に認められたが、いずれもC群で高率（83%）であった。1QはA群とともにC群で低下例が目立ち、A群の脳室拡大例の18%、拡大のない例の50%、C群の50%に84以下の症例を認めたが、B群はいずれも85以上であった。C群では shuffling baby の特徴を有したものが83%、また、きき手も右ききがなく、左きき33%、非右きき又はきき手未決定が66%と他群に比しきき手決定の遅れが目立った。

考案 dysraphism の症状には、奇形による異常構造物による直接の圧迫、或いは二次的牽引による症状が前景を占める。今回の検索で脊髄症状がA群に多く認められ、脊髄病変を手術的に除去したB群に少なかったこと、C群に認められなかったことは、これを証明している。ここで注目されるのは、これ等圧迫、或いは牽引が起り得ないC群に種々の神経症状を認めたことである。この中、shuffling 傾向、這行困難は、仙髄部の dimple に関連し予想される「腰仙部歩行中枢」の機能障害で説明でき、下肢、特に遠位部の狭少化も同様の説明が可能であろう。しかし、きき手の決定の遅れ、1Qの低下はどう説明すべきであろうか。現時点では十分な根拠を持たないが、腰仙部歩行中枢が網様体脊髄路特にノルエピネフリン系下行板の支配をうけていることを考えると、腰仙部の障害がより中枢、特に中心線に沿う網様体上行性に何等かの影響を与えるか、或いは、両者に同時に何等かの機能異常が起っていることが予想される。きき手決定の遅れ、1Qの低下、さらに協調運動の障害もこの観点から説明が可能である。さらに、自閉症に dimple 及びCT上の中心線上の異常等 dysraphic state の合併が多いこと（2項参照）は、自閉症にみる這々の困難、筋緊張低下、きき手決定遅延の機序に、C群と同様の機構—神経系—が関与していることが示唆される。

結語 dysraphic state を3群に分け臨床

神経学的に検討した。神経系に明な奇形、変形を有する症例では、脊髄に対する局所症状、長索症状及び牽引による症状が主体となるが、laminaの欠損の他明な病変を認めない症例に特徴ある中枢神経症状を認めた。この病態は不明であるが、中心線上に位置する神経系に何等かの異常があることが示唆された。又この異常は自閉症の病態の一部に関係していることが予想された。

4. 自閉症の Neuronal circuit

前年度迄の研究、今回得た知見から、自閉症病態形成に関与する神経系及びその相互の関係を推察した。

これ迄の睡眠覚醒リズムの研究から、自閉症の主病変は縫線核群、特に深睡眠と関係する前部縫線核群にあると予想、図5に示す。

今回の検索から辺縁系、辺縁ドパミン系及び視床下部も重要な役割をなし、この系の一次的病変でも自閉症を発症し得ることが示された。そこでこの系のcircuitを考察してみた。

辺縁系に属する構造は図6、7に示した。この系は高位大脳中枢と視床下部を機能的に結びつける上に重要な役割をなす。その様式は扁桃核及び海馬からの、情緒及び記憶に関する情報を収斂し、視床下部及び前頭部に伝える点、運動系の脳基底核、視床、大脳皮質との関係に類似している(図7)。即ち、尾状核及び被殻が、皮質からの入力を受け、これを淡瘡球に収斂さらに視床VL、VM核を経て大脳皮質へ投射すると同様に、辺縁系に属する諸神経系はstria terminalisが扁桃核から、側先核が海馬からpinform cortexからolfactory tuberculumがそれぞれ収斂性の投射を受け、淡瘡球を介して視床下部及び前頭部へ投射している。さらに興味あることは、運動系の脳基底核、特に線条体が黒質よりドーパミン系神経系の支配を受けているのと同様に、辺縁系も、腹側被蓋にあるドーパミン系神経系より入力を受けている。これ等ドーパミン系神経系は、それぞれ脳基底核及び神経系の機能を調節しており、黒質線条体ドーパミン系の活性が低下するとパーキンソン病、或いはジストニアの特異型が発症し、活性上昇時には舞蹈病や多発性チック(Gilba de la Tourette 症候群)が発症することが知られ

ている。一方腹側被蓋部ドーパミン系或いはその受容器異常(活性亢進)はStevens等により精神分裂病の病態として重視されている。

自閉症で腹側被蓋部が障害されているか否か、直接の証明はないが、多くの例でMyerson反応のないこと、また、痛覚刺激に対する反応の乏しいことは、この部の障害と関連させることが可能となる。即ち、Stevensは精神分裂病にみるMyerson反応の欠除を、腹側被蓋部の異常と結びつけている。又図8に示す如く、この部には内因性オピオイドといわれるペプチド系神経系の受容器があり、被蓋部の異常はあるいは痛覚鈍麻又それに似た状態を来すことが予想できる。

この辺縁系、特にドーパミン系の障害は精神分裂病との関連で注目されている。それでは同じ部分の障害が何故に、一方では自閉症を来し、他方では精神分裂病を来すのであろうか。この説明に黒質線条体系のドーパミン神経系の年齢による活性の変化と、その異常により発症する疾患の症状、病態の年齢依存性を知ることが参考になる。

即ち、Mc Geer と Mc Geer は人の剖検例より脳内チロジン水酸化酵素の活性の年齢変化を検討、図9に示す如く、線条体(図では尾状核に代表されている)に著明な変化を認めた。我々は、この酵素の急速下降期に当る0~10才間、緩徐下降期にあたる10~20才間、及び年齢的な変化のない20才以降に発症する本態性脳基底核疾患を検索、20才以下発症例はジストニアを主徴とし、20才以降発症例は振戦を主徴パーキンソン病の特徴を示すことを認めた(図10)。また、前者の中、0~10才間に発症する症例と、10才台に発症する例では、*l*-dopa に対する反応が異るとともに、前者が女性優位、後者が男性優位の相異なる性差を示すことを認めた。さらに注目すべきは、これ等の臨床的又神経薬理学的特徴は、各病型で終生一定しており、年齢を経るに従い変化することのないことがわかった。

同様に、この年代に発症する、ドーパミン活性の亢進している疾患に、0~10才間に発症するGille de la Tourette 症候群と10才台に発症する小舞蹈病がある。これ等を同列の疾患とすることはできないが、前者が男性優位、後者が女性優位という性差を示すとともに、前者の女性例

は妊娠で改善，後者は悪化する等，性ホルモンに対する反応の差を示した。さらに，各々は同年代に発症するジストニアも性差で鏡像関係を示した（図11）。

これ等の事実はドパミン系の異常に基く疾患の臨床像が年齢依存性であることを示し，自閉症と，思春期以降に発症する精神分裂病は，その病変部位が同一でも，基幹症状が異なることは予想できる。

興味あることは，縫線核と青斑核はともに視床，視床下部及び辺縁系（辺縁前脳）に上行枝を送り，それ等の機能を制御していることである。特に縫線核は腹側被蓋部，側先核への抑制性のノイロンであり，縫線核の早期の障害が，後に辺縁系ドパミン系の抑制解除による機能亢進を来すことが知られている。本態性自閉症では，初期には縫線核群・青斑核群を中心とした症状が出現，後に，（5才を中心に，ドパミン系の異常が症状として出現する好発年齢になって）辺縁系ドパミン系の症状がこれに加わり，症状を多彩とすることが予想される。又症候性自閉症のあるものは，縫線核，青斑核の症状をスキップし，辺縁系ドパミン系の異常を主体とした症状で発症すると考えられる。6才台に発症したGille de la Tourette 症候群の種々の症状が互いに重り合いながらもそれぞれ別個の発症年齢を有することが知られているが（Nomura等），幼児期の自閉症児にみる症状の変遷には，同じ機構，おそらくは辺縁系に支配されるより上位の中脳の活動性のたかまり（成熟）によると推測できる。一方，縫線核と青斑核の辺縁系，視床下部への影響の異常は，操うつ病の病因に考えられている。これは，自閉症の症候があるものは操うつ病に，他は精神分裂病に類似することの説明となる。

自閉症の運動障害の一つである這行困難は腰仙部歩行センターへのノルエピネクリン系網様体脊髄路の活性の低下と考えられるが，dysraphic stateの臨床像，自閉症にdysraphicの合併の多いことから，腰仙部からの何等かの上行枝が，青斑核，縫線核或いはさらに上位神経系へ連絡している可能性とがあり，今後の検索課題と云える。

自閉症に前庭神経系の機能障害のあることは，REM期の脳波上の相性要素の発達遅延，視運動性眼振の欠除から予想でき，さらに，四肢伸筋群の緊張低下，屈筋優位の姿勢保持或いは移動運動にも関与していると考えられるが，この核の異常と縫線核，青斑核或いは辺縁系ドパミン系が如何に関連するかは今後の明かにされるべき事柄である。

最後に，これ等神経系の異常を客観的にとらえるには如何にすればよいか問題になる。これ等神経系の活動の特徴は，緩徐な時間経過をとることであり，臨床生理学的には，リズムを有する現象といえる。この場合，睡眠の諸パラメーターの検索が有要である。

図12に睡眠パラメーターの中，リズムが関与する事柄の発達を図示した。これ等事柄の発達にみる特徴は，それぞれcritical ageを持ち発達することである。縫線核・青斑核系は睡眠・覚醒リズムに関与しており，そのcritical ageは生後4～16週とされる。自閉症の早期発見にはこの時期に注目する必要がある。辺縁系ドパミン系の異常がどのパラメーターに表わされるかは不明であるが，視床下部にある体内時計（Ventral-medial nucleus）は8か月頃に発達のみられるようである。又，REM期周期の変化する年齢，生理的昼寝のなくなる4～5才も辺縁系のcritical ageとなる可能性がある。

一方リズム形成を出生前にみようとする，体動の周期性—REM期の周期性—が指標となる。図13は，母親による体動のプロットであるが，月令とともに体動の周期性が出現することがわかる。出生前の発達診断には，この面からの検討も望まれる。

胎生期の体動，生後の睡眠覚醒リズムの形成には，外界からリズム形成の指標となるべくtime cueが与えられる必要がある。動物では明暗サイクル，食餌時間がそれとなるが，人間ではsocial cueも重要な要素となる。母子相互作用に使われる種々の指標の中リズム形成のcue—entrainmentのcue—となるものは，自閉症の発症予防につながるものといえる。

表 1

結果))	E I A 46 cases	A. S 10 cases	Total # 54 cases
周産期異常	18 cases (7)	3 (2)	* 39% (53% 17%)
睡眠障害	37	3 (I.S. West) (2 CP)	* 74%
Crawl dist.	26 (不明 11+4 Normal 5)	3 (I.S. West) (2 CP) 78% 3 Normal 4	
Handedness	25 3 16	4 0 6	* RT 54% LT 6% Amb 40%
Epilepsy	13 (F.C 4 F 3)	6 (F.C 1 F 2)	33.9%
Tic	5 (m. 4 f. 1 (grin))		
Dimple	12 (M 10 f. 2)	0	
Neurology	<ul style="list-style-type: none"> Residual of grasping toe reflex Parachute ↓ Dist. of Co-ordination (chiefly upper limbs) Posture abnormality (chiefly lower limbs) Hypotonia 	Pyramidal Signs 10 Sof signs (Rt 2 Lt) 10	

DISTRIBUTION OF AUTISM AND AUTISTIC CHILDREN AGAINST AGE AT ONSET OF EPILEPSY

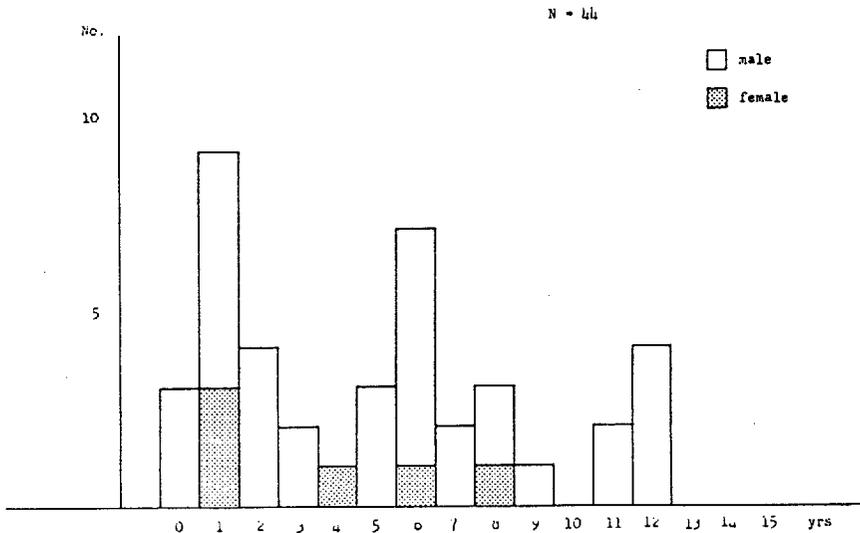
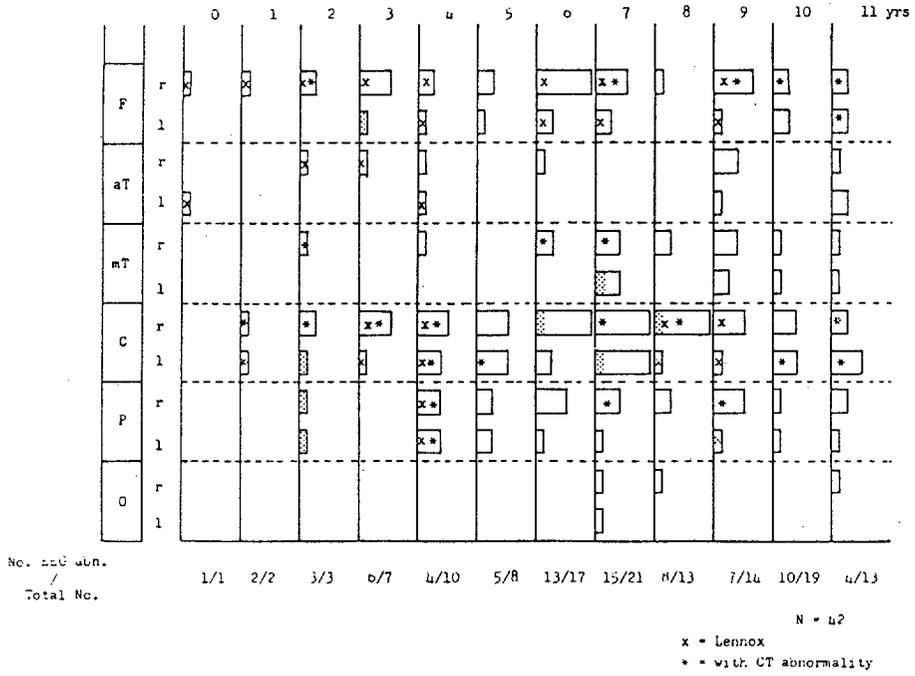


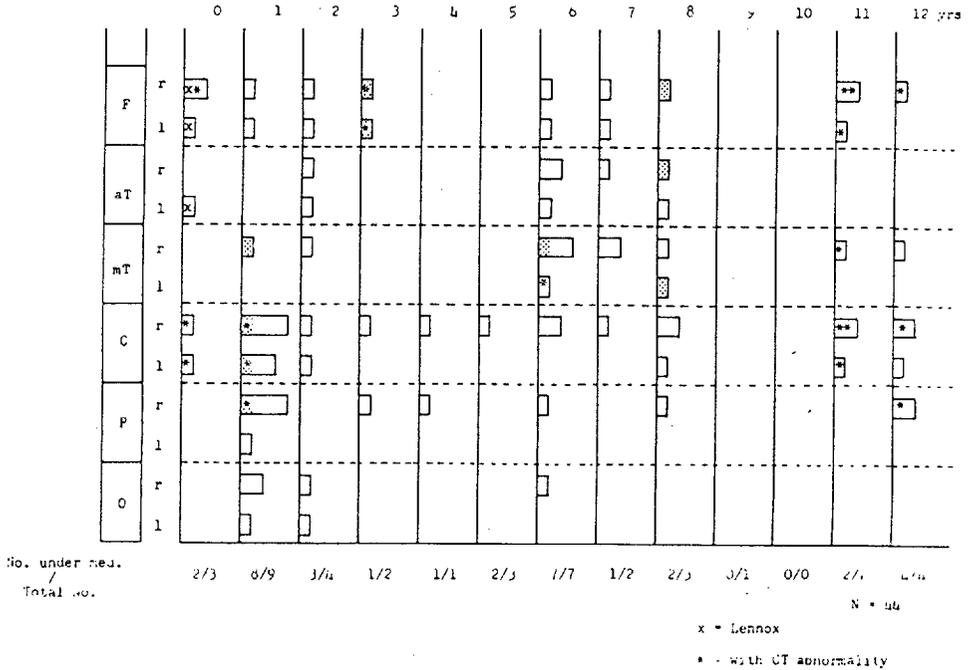
図 1

FOCUS OF PAROXYSMAL DISCHARGE IN EEG OF AUTISTIC CHILDREN



2

EEG FOCUS AGAINST AGE AT ONSET



3

CT findings

temporal horns	$L_s > R_s$	$L_s \approx R_s$	$L_s < R_s$	Neg
total	41	21	24.5	12.5
EIA:				
m	46	21	25	8
f	11.1	33.3	11.1	44.4
A.S:	Ls middle fossa Arachnoid Cyst			5
	Ls > Rs temporal horn			4
	Ls < Rs			1

図 4

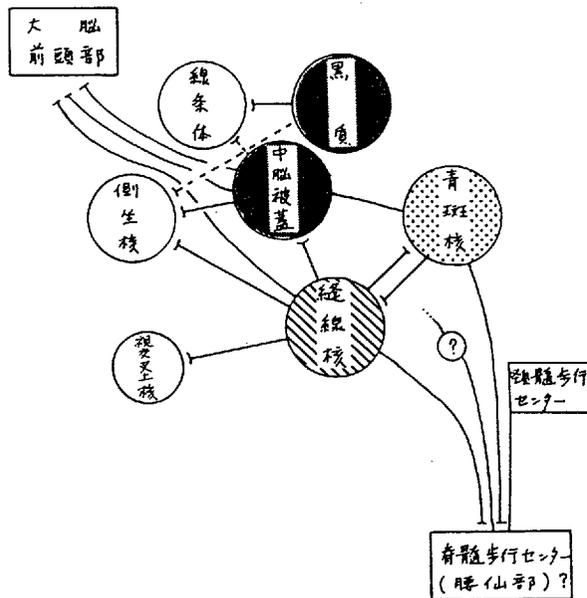
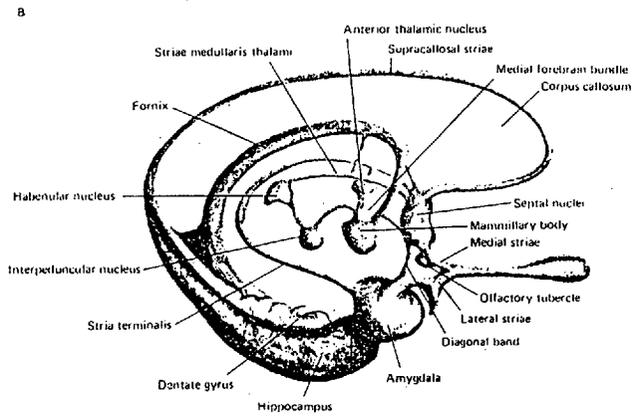
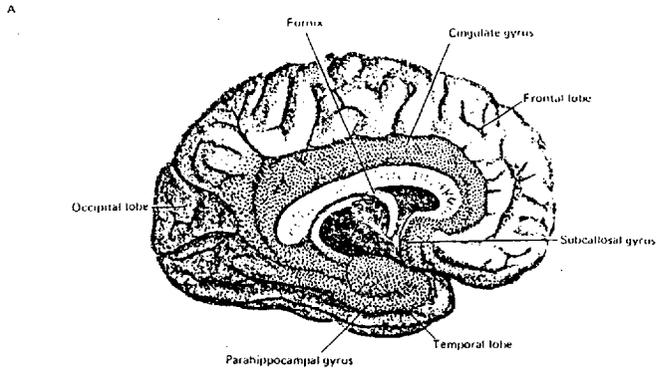
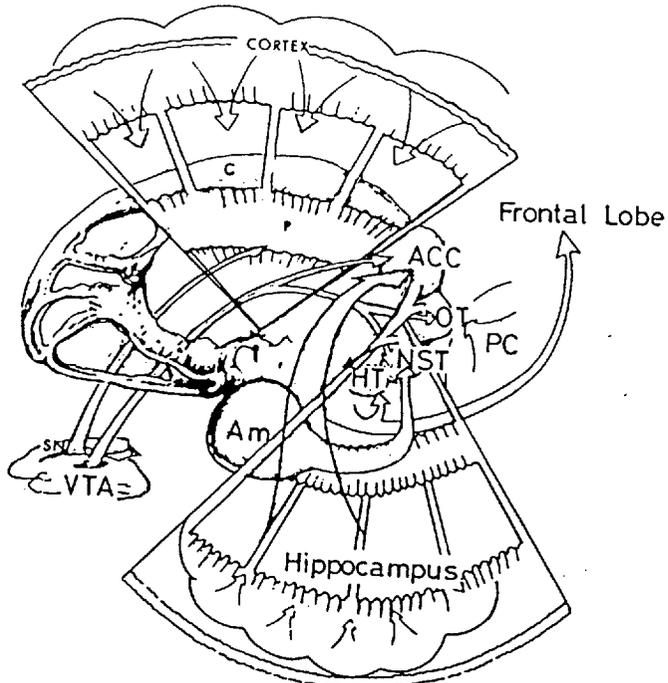


図 5



☒ 6



☒ 7

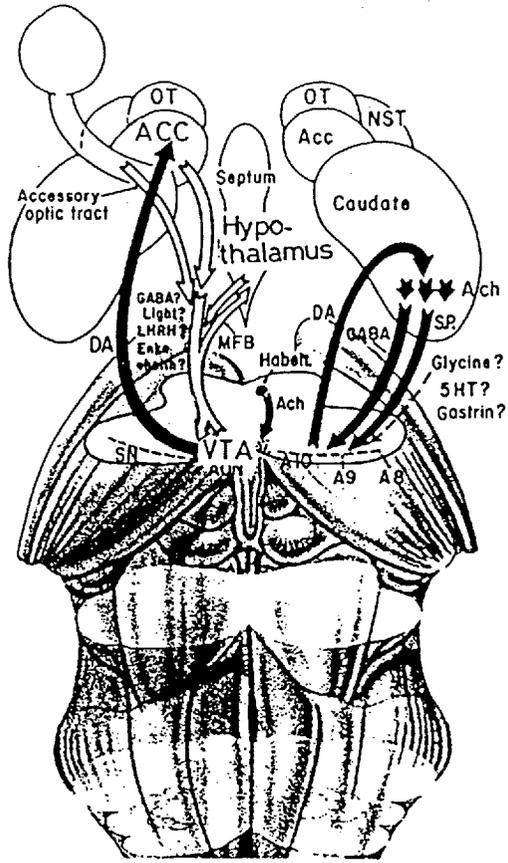
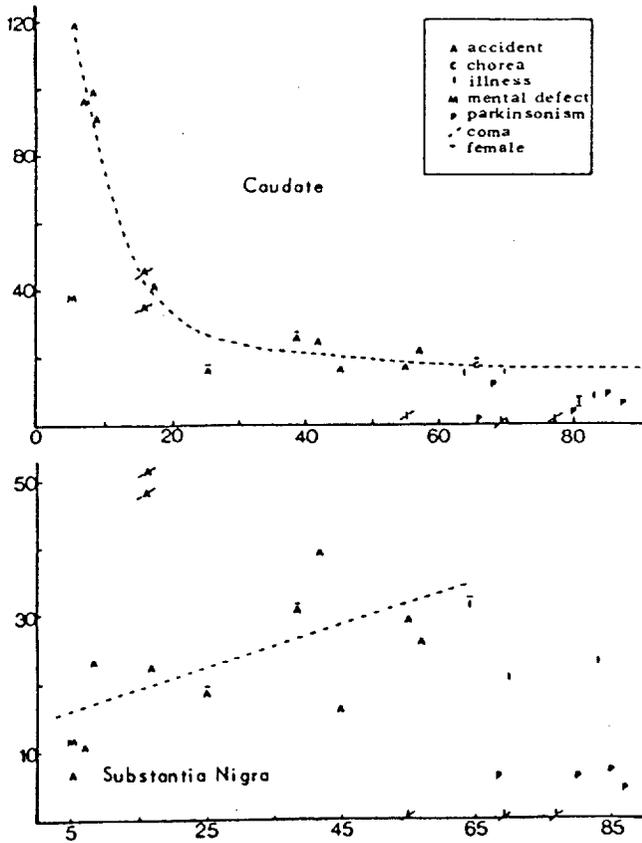


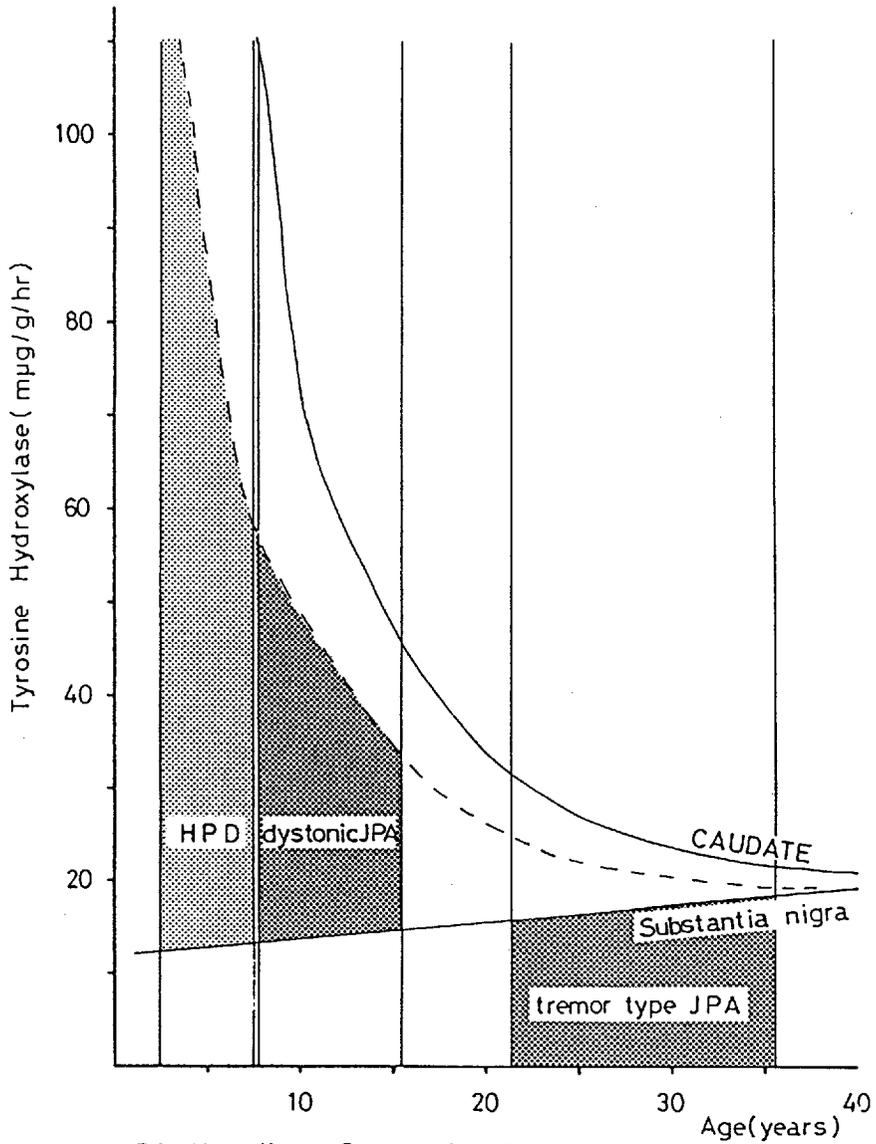
图 8

Tyrosine Hydroxylase ($\mu\text{m/g/hr}$) vs Age (years)



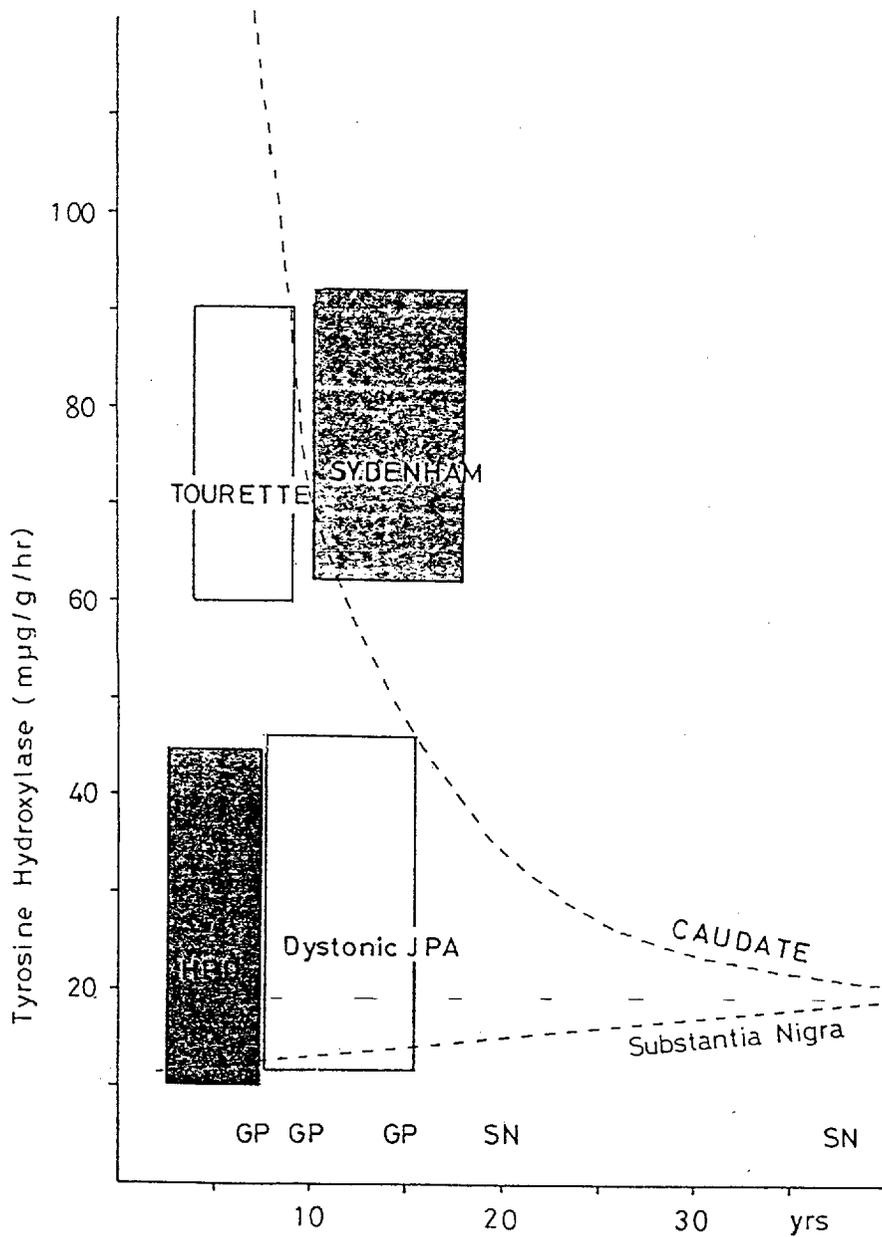
Tyrosine hydroxylase activity of human striatum and
tia nigra as a function of age.

⊠ 9



HPD: Hereditary Progressive Dystonia
 JPA: Juvenile Parkinson's disease

⊗ 10



GP: pallidal degeneration, SN: nigral denervation

⊠ 11

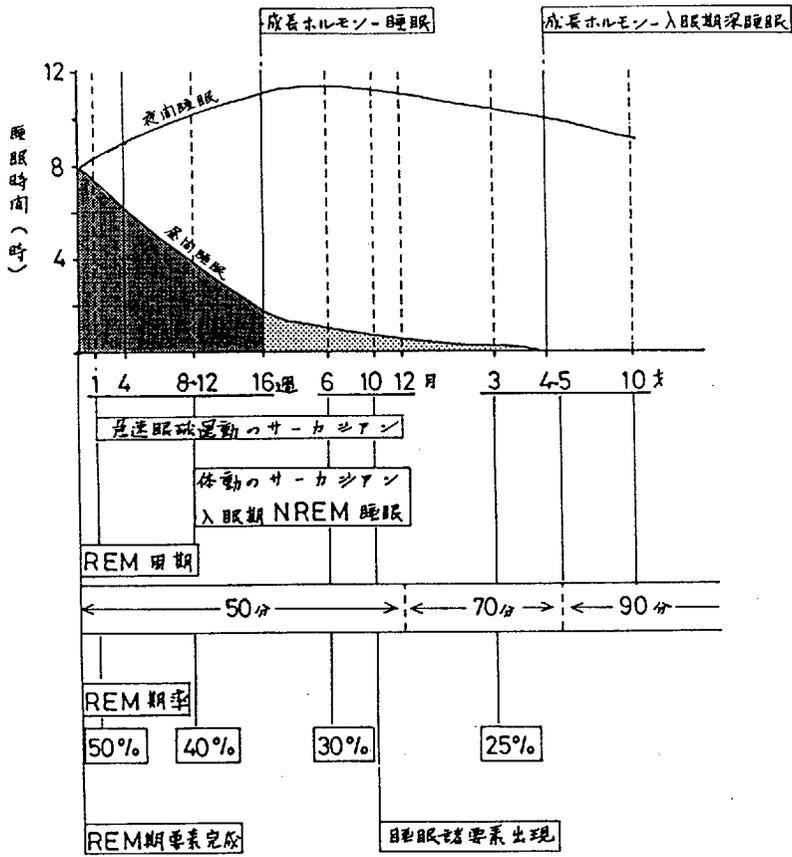
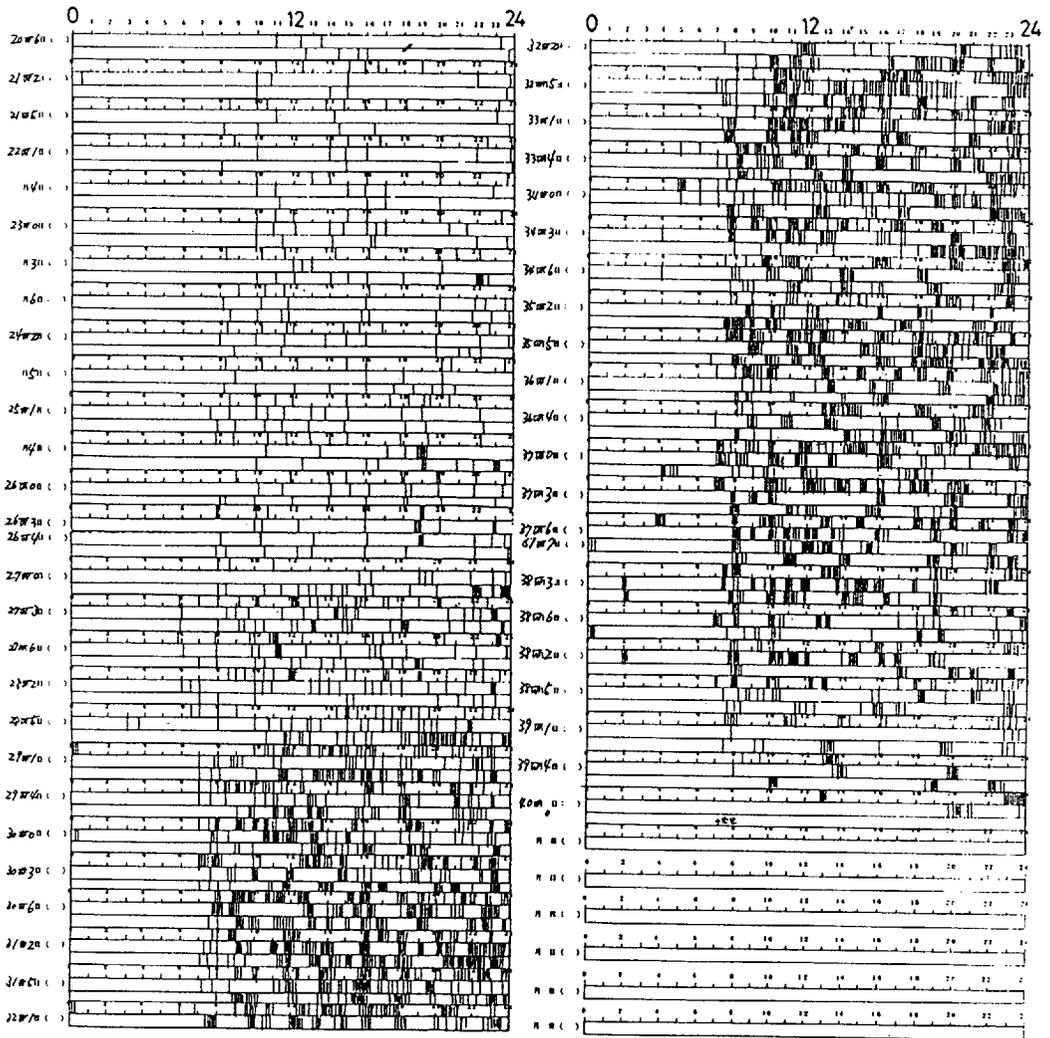
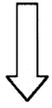


図 12

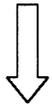


⊗ 13



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

我々は、既に、自閉症には乳児期より睡眠覚醒リズムの障害があること。その主病変は背側縫線核群にあると予想した。また、早期の縫線核群の障害が、それと密接に関係する青斑核、腹側被蓋部、側座核の機能に影響を及ぼし、さらに縫線核青斑核の下行枝、これ'等及び辺縁ドパミン(DA)神経系の上行枝を介し、脊髄、大脳皮質(主に前頭部)の機能障害を来し、自閉症の特異な情緒障害、協調運動障害を主とする運動障害、言語障害をだし得ることを示した。

今回は 1)自閉症児のてんかん併発についての臨床病態生理、2)自閉症児の頭部 CT 像の研究、から、自閉症の病態に関する上部中枢の役割を検討、また、3)所謂ディスラフィア症候群の臨床的検索から、腰仙部歩行中枢の障害が、頸部歩行中枢を越え、より中枢の神経系に影響を与えていることを示唆した。また、最後に腹側被蓋 - 辺縁系 - 視床下部又は前頭葉系、扁桃核 - 辺縁系 - 視床下部又は前頭葉系が自閉症の病態、特に幼児期の病態に関与していることを示唆するとともに、自閉症の neurocircuit について我々の考えを述べた。