

本研究の目的

瀬川小児神経学クリニック

瀬川 昌也

自閉症は社会性及び対人関係の欠除、言語障害に加え、機械的対象に対する異常な興味を主症状とする特異な行動障害が前景に認められる一症候である。その原因として、古くは両親の育児法の拙劣さ、又は環境要因の不適合さが挙げられたが、最近ではほぼ否定されており、児の側に原因が求められている。^{1)~5)}従って、自閉症児の特有の症状を神経核のレベルから神経生理学的に説明する必要があるが、積極的に病態にとり組む試みは少ない。^{6) 7a)}

自閉症の原因は不明の場合が多いが、約4分の1の症例は、何等かの原因により誘発されたと考えられ、^{7 b)}それには、胎生期、周産期、或いは乳幼児期に発現した種々の(特定の)疾患、又は、その時期に神経系に加えられた種々の侵襲が挙げられている。これは自閉症を一症候群とする根拠にもなるが、自閉症の定型的な症候を考えると、むしろ、種々の病因、病態が中枢神経系にある共通の異常を誘発し、自閉症という臨床像を生み出すと考えるべきであろう。症候性自閉症の原因とされる種々の誘因、疾病が、この特異的な病的神経機構を如何にして駆動するのか、これ等誘因、疾患に共通する中枢神経異常、及び、これ等病態の発現時期を考慮し検討することが必要である。^{7 a)}

自閉症の背景にある病的神経機構を考えるとときに忘れてはならない徴候に、それが男性優位の性差を有すること、及び、その症状が乳児期早期に発症することを挙げなくてはならない。⁸⁾これは、自閉症の発現に関与する神経系は、その活動性或いは易障害性に性差があること、また、その神経系は、乳児期早期に既にあるレベル以上の一即ち、その神経系に障害がおこれば直ちに固有の症状を呈し得るレベルに迄一成熟していることが必要であることを示唆している。⁸⁾

自閉症の根幹症状は、経過中その程度が変化するが、それは年齢に依存しており、症状相互に有機

的關係をみることはない。従来相互に關係があることが強調された社会性或いは対人關係の欠除と言語障害の關係も後者に遅発反響言語、人称の逆転等特異な障害をみることから否定的考えが強い。即ち、乳児期に認められる社会性、対人關係の障害が、幼児期に明らかとなる言語障害の基盤をつくるものではなく、それぞれの発現に関与する神経系が、caudalo-rostralに配列されており、神経系の発達に伴い漸次rostralに分布している系の関与する症状が順を追って発現すると説明できる。即ち、自閉症の基幹症状に関与する神経系は、症状の相互独立性を保ちながら、年齢依存性に、しかも全体として定型的な病像をつくるに適する配列に置かれていると考えられる。

これは、各々が神経結合を保ち直列的に配列されているよりは、最もcaudalに位置する神経系に直接、或いはそれに近い支配をうけrostralへ順次並列的に配列していることを予想させる。

乳児期早期の中枢神経系の障害をみるには、その時期に既に完成している脳幹及び中脳の機能をより直接的に反映する指標が必要である。これには睡眠を構成する各要素の検索が有用である。即ち、睡眠の構成要素は年齢依存性に臨界月(年)齢を有して変化一発達一し、また内因に規制される要素と環境要因に左右される要素が存在する。睡眠機構の検索は、それぞれの動態を個別に判断することを可能とするからである。

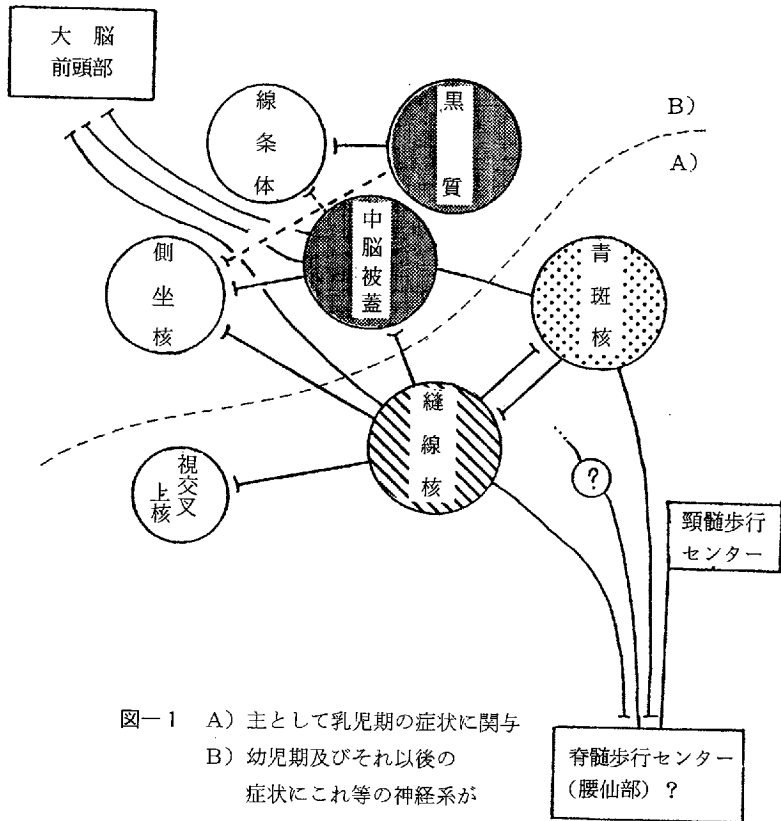
自閉症児の睡眠に関する研究から、生後2~24週に発達する機構の障害一発達遅延一のあること、⁸⁾睡眠、覚醒リズムが不整であり、昼間睡眠が長く、その消失年齢のおくることが見出されている。⁶⁾一方では、REM-NREMリズムは正常に保たれていることが指摘されている。⁹⁾これ等は、サーカディアン・リズムの障害、深睡眠、覚醒系の障害が主な異常であり、神経核として、縫線核群又は青斑核群に一次性

病変があることを予想させる。

瀬川は、縫線核群、青斑核群の中、男性に易障害性の高いところから縫線核群に病変の主座を求め、⁶⁾ 自閉症の神経回路を図1の如くにまとめた。即ち、縫線核群は青斑核群とともに脳幹、中脳に位置し、下降性に脊髄へ、上行性に黒質線条体及び辺縁ドーパミン系へ、さらに上位、大脳皮質へと、広汎に神経軸索を伸ばしている。縫線核群及び青斑核群は環境要因を感受する系であり、その活動及びその支配を受ける上位中枢の発達に適切な環境要因が必要であることが知られている。縫線核が発達の早期に障害されると、この核に支配される上位中枢に永続的な機能障害がもたらされることが知られている。さらにその全体像は caudalo-rostral に発達がすすむに従い、関与する神経系が増加することにより、新たな症状が加わり、複雑となる。

Stevens は、¹⁰⁾ 精神分裂病の原因を中枢ドーパミン系の異常に求めたが、¹⁰⁾ 自閉症にもドーパミン系の障

害が存在することが指摘されている。本態性の自閉症の場合は、図1に示す如く、⁶⁾ 早期の縫線核の障害により脱抑制された腹側被蓋部及び側坐核ドーパミン系神経系が、⁶⁾ 過剰活性状態になるためと説明できる。しかし、⁶⁾ 図2にみる如く、⁶⁾ 腹側被蓋部及び側坐核等辺縁ドーパミン系の活性は、⁶⁾ 視床下部を介し、⁶⁾ 前頭部へ投射されるが、この系は、さらに扁桃核及び海馬からも制御を受けている。症候性自閉症のうち、¹¹⁾ 中頭蓋窩に病変を有する例には、¹¹⁾ 側脳室下角の拡大、¹¹⁾ thalamo-striatal sulcus部の病変(結節性硬化症)を認める例がある。これ等は扁桃核或いは辺縁ドーパミン系の一次的病変が、¹¹⁾ 辺縁ドーパミン系—¹¹⁾ 視床下部—¹¹⁾ 前頭葉の系を介して自閉症の発現を齎らしたものと解釈できる。これ等ドーパミン系の過剰活性によると思われる、¹²⁾ 多動、¹²⁾ 常同行動が遅れて幼児期に発現することは興味がある。即ち¹³⁾ 遺伝性ジストニア、¹³⁾ 家族性素因が濃厚なジル・ド・ラ・トゥレット症候群等¹³⁾ 中枢ドーパミン系の障害が症状を明ら



図一 1 A) 主として乳児期の症状に関与
B) 幼児期及びそれ以後の
症状にこれ等の神経系が
加わり関与する

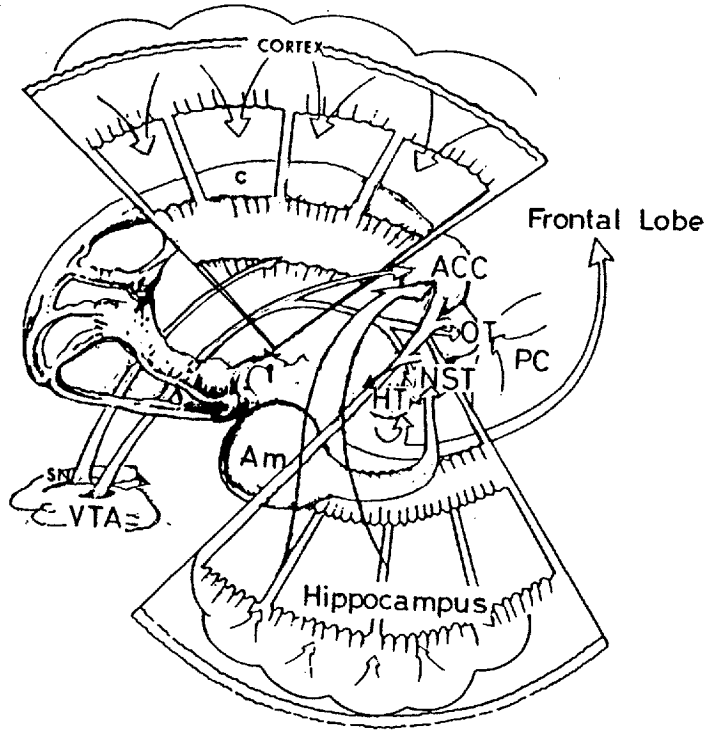


図-2

かにする年齢が3-7歳であるからである。出産時仮死による脳基底核障害も、その特徴が現われるのは、幼児期であることはよく知られている。Corner¹⁴⁾一派は、実験的に胎生期に母体にドーパミン阻害剤を与えておくと、胎児の中樞ドーパミンは低下するが、それが症状として明らかになるのはドーパミン系神経系の成熟後であることを認めている。注目すべきは、この場合、ドーパミン系は postsynaptic supersensitivity を呈しており、症状は、社会性、仲間に対する関心の欠除等自閉症類似の特徴を有することである。Corner等はこの環境刺激の処理能力が低下したためと説明している。人間の自閉症のうち、早期の中樞ドーパミン系の障害によるもの、例えば、出産時仮死に起因する場合は、Corner等の実験と同様の機序が関与しているものと予想できる。

Ornitz^{7,8)}は自閉症に知覚とそれに依存する運動の形成機構の障害のあることを指摘している。これは、従来あまり顧みられなかった症状であり、「音また痛みに対する反応性の低下或いは欠除」、また「手をヒラヒラさせる動作」を指す。これは2-4歳の間

に目立ち、約70%の症例に認められると云う。Ornitzはこれを前庭神経核を含む脳幹からの知覚求心路、特にその上行系上にある視床非特異系の異常で説明を試みている。即ち、この脳幹、間脳の神経機構の障害は、感覚入力に対する反応性の障害とともに、特異な固執行動・常同行動をもたらすと説明している。

この感覚統合の障害が2-4歳に発現することは、視床下部の関与を考えると肯首できるが、この系のみで乳児期の症状を説明できるか疑問であり、また、最終の target である高位中枢を頭頂部に置くことには疑問が残る。むしろ、この系自体に障害の主座があるのではなく、この感覚神経求心路の活性を制御する背景の神経系に異常を求めべきではないだろうか。また他方自閉症にみる痛覚に対する鈍感さは、感覚系の障害と云うより、腹側被蓋部でのノルエピネフリンと内因性モルフィン系とのバランスの障害（ノルエピネフリン活性の低下によるエンドルフィン活性の相対的増加が予想される）で説明できるのではないであろうか。この点の解明には、特異な常

同運動と自閉症症状を特徴とする Rett 症候群の病態の解明が一助になる可能性がある。^{1,5)}

我々は、自閉症の運動障害に注目しており、これを本症の重要な候候と考えている。この病態は、Damasio^{1,6)}も指摘しており、パーキンソン病の寡動症との類似性を強調している。しかし、自閉症の運動障害は、寡動症との類似点はあるても、同一機序とは考えにくく、特に Damasio の主張する前頭葉の障害では説明できない。乳児期の筋緊張低下、這行困難、幼児期にみる上下肢協調運動障害は locomotion の障害と考えられ、脳幹・脊髄レベルの障害を一次病変とするべきではないだろうか。動物実験ではこれに関与する神経系は中脳 locomotor area として知られており、青斑核、縫線核群の下行枝が重要な働きをなしている。^{1,7)}これは自閉症における運動系の研究が、病態の解明の一助になることを示唆している。

自閉症の特異的言語を右半球の機能的優位性、或いは劣位半球の言語^{1,8)}として説明する試みがなされている。一方、自閉症児のきき手に関する従来の研究^{1,8) 2,0) ~ 2,2)}と自験例の検討から、瀬川は自閉症児にはきき手の決定の遅れ、即ち大脳半球相互の機能分化の遅れがあることを予想している。⁶⁾

大脳皮質の左右の機能分化に出生後早期の handling が関与していることが、動物(ラット)実験で認められている。^{2,3)}このことは、大脳半球の機能分化に外界要因、環境要因の関与が重要な役割をなすことを示している。これはさらに、その機能分化の達成には臨界年齢(月齢、年齢)があることを予想させる。人間に於いて、この面の研究はほとんどなく、これが自閉症児の高位皮質機能の病態の解釈、言語機能、知的活動の治療法を理論的根拠をないものとしている。

以上に記した如く、自閉症の病態の解明には、皮質下神経系に注目する必要がある。この場合、一次的病変の主座となる神経系は、①乳児期早期に機能的に完成或いは完成に近い状態にあり、②男性に易障害性が高いと云う機能的性差を有し、③環境要因の認識或いは環境からの情報の処理に関与する神経系でなければならない。我々はそれを縫線核群に求めた。この核は、図1に示す略図の如く、上位及び下位中枢に上行枝、下行枝を出しそれぞれのレベルで神経系の働きをコントロールすることが予想される

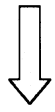
が、これが自閉症の諸症状、特に脳の完成途上の年代にみる年齢依存性の症状発現の説明となる。一方、脳の発達完成後の症状は、大脳特に前頭葉を介するものと考えられる。これは、縫線核からの順次上行する神経回路に途中から入る系、或いは並行して前頭葉に影響を与える系の障害も、自閉症の中核症状或いはその一部を表現する可能性を示唆している。我々はこれに辺縁ドーパミン系及び扁桃核、海馬、視床下部を含めた前頭部機能調節系があたると考えた。

本研究班は、これ等の神経系が自閉症発現に如何に関与するかを解明すること、特にその障害発現の年齢依存性、性差の検討から、これ等の神経系の機能が正常に発達するための臨界年齢(月齢、年齢)を明かにするを目的とする。そのために、各神経系に基礎医学、臨床医学両面から各班員に分担研究をお願いした(文末に示した)。この研究により自閉症の病態を解明し、治療及び予防に理論的、実践的根拠を明確にすることができれば幸いである。

文 献

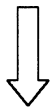
- 1 Rutter, M.: Concepts of autism: A review of research. *J. Child Psychology & Psychiatry.* 9: 1-25, 1968
- 2 Ornitz, E. M.: Childhood autism: A review of the clinical and experimental literature. *California Medicine* 118, 21-47, 1973
- 3 Kolvin, I. Psychoses in childhood—a comparative study. In Rutter, M. ed.: 'Infantile autism: Concepts, Characteristics and Treatment.' Churchill, London, 1971, pp7-26.
- 4 Rutter, M.: The development of infantile autism. *Psychological Medicine* 4: 147-163, 1974
- 5 Wing, L.: The aetiology and pathogenesis of early infantile autism. *Trends in Neuroscience.* 1: 7-8, 1978
- 6 瀬川昌也: 自閉症への小児神経学のアプローチ、一睡眠障害の病態生理からの考察—発達障害研究 4: 184-197, 1982
- 7a Ornitz, E. D.: The Functional Neuroanatomy of Infantile Autism. *Intern. J. Neuroscience.*

- 19: 85-124. 1983
- 7b Ornitz E. M., Guthrie, D. & Farley, A. J. :
The early development of autistic children
J. Autism & Child Schizophrenia. 7: 207-229.
1977
- 8 Ornitz, E. M.: Development of sleep pattern in
autistic children. In Clemente, C. D., Purpura,
D. P., & Mayer, F. E. eds. 'Sleep and the
Maturing Nervous System.' Academic Press,
New York 1972. pp 363-381.
- 9 Ornitz, E. M.: Ritvo, E. R. & Welter, R. D.:
Dreaming sleep in autistic and schizophrenic
children. *Amer. J. Psychiat.* 122: 419-424.
1965
- 10 Stevens, J. R. : Schizophrenia and dopamine
regulation in the mesolimbic system. *Trends
in Neuroscience* 2: 102-105, 1979
- 11 田中茂樹：結節性硬化症の結節の病態生理、点
頭てんかん例と非點頭てんかん例の比較—本報
告書—
- 12 瀬川昌也：著名な日内変動を呈する遺伝性進行
性ジストニア 神経研究の進歩、25：73-81,
1981
- 13 野村芳子： Gilles de la Tourette 症候群，神経研
究の進歩 25：62-72，1981
- 14 Corner. M. A, Mirmiran, M. & Bour, H.: On
the Role of Active (REM) Sleep in Ontoge-
nesis of the Central Nervous System in 'Sleep
1980' eds. W. P. Koella, Kager, Basel, 1981,
pp 236-245
- 15 野村芳子： Rett 症候群、本報告書
- 16 Damasio, A. R., & Maurer, R.G.A. : Neurolo-
gical model for childhood autism. *Arch. Neu-
rol.* 35: 778-786, 1978
- 17 森 茂美：歩行運動のパターン形成 伊藤正男
他編 脳の統御機能—運動の中樞メカニズム、
医歯薬出版社、1979, pp. 59-79.
- 18 Blackstock, E. G. : Cerebral asymmetry and
development of early infantile autism. *J.
Autism Childh. Schizophrenia.* 7: 177-187,
1977
- 19 Prior, M. R., & Bradshaw, J. R. : Hemisphere
functioning in autistic children. *Cortex* 15:
73-81, 1979
- 20 Hauser, S. L., Delong, G.R. and Rosman, N.
P. : Pneumographic findings in the infantile
autism syndrome. A comparison with tempo-
ral lobe disease. *Brain.* 98: 667-688, 1975.
- 21 Colby, K. M. & Parkinson, C. : Handedness in
autistic children. *J. Autism Childh.
Schizophrenia* 7:3-9. 1977
- 22 Boucher, J. : Hand preference in autistic
children and their parents *J. Autism Childh.
Schizophrenia* 7:177-187. 1977
- 23 Sherman, G. F., Garbanati, J. A., Rosen, G.
D., Yutzey, D. A. & Denenberg, V. H. : Brain
and behavioral asymmetries for spacial prefer-
ence in rats, *Brain Research* 192: 61-67.
1980



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



自閉症は社会性及び対人関係の欠除、言語障害に加え、機械的対象に対する異常な興味を主症状とする特異な行動障害が前景に認められる一症候である。その原因として、古くは両親の育児法の拙劣さ、又は環境要因の不適格さが挙げられたが、最近ではほぼ否定されており、児の側に原因が求められている。従って、自閉症児の特有の症状を神経核のレベルから神経生理学的に説明する必要があるが、積極的に病態にとり組む試みは少い。