

# 自閉症児の視床下部 - 下垂体機能

福島県立医科大学神経精神科

星野 仁彦

## 目的

近年、自閉症において脳内の serotonin 代謝異常が想定され、血液、尿、髄液中の serotonin やその代謝物質を用いた研究が重ねられている。これまで、自閉症の serotonin 代謝障害説には、血中 serotonin や遊離型 tryptophan の高値、尿中 5-hydroxyindole acetic acid (5-H I A A) の高値などによって支持される serotonin 活性亢進説と、tryptophan 負荷後の尿中 5-H I A A の増加の抑制、probenecid 負荷後の尿及び髄液中の 5-H I A A 濃度の低値、血小板による serotonin の uptake rate の低値などによって裏付けられる serotonin 活性低下説の二つがあるが、現在のところ後者の serotonin 活性低下説が有力である。

さて、L-5 H T P (L-5 hydroxytryptophan) は、serotonin の直接前駆物質であるが、serotonin と異なり血液脳関門を通過するため、経口もしくは非経口的投与により脳内の serotonin が増加することが知られている。臨床的にはこれまで、脳内の serotonin 活性の低下が疑われる疾患、即ち、うつ病、Down 症候群、myoclonus てんかん、Lesch-Nyhan 症候群、精神分裂病などの治療に応用され、その一部に効果が認められている。児童精神科領域では、これまで Sverdら、Zarcone、Coleman が自閉症児に対して L-5 H T P 治療を試みているが明らかな臨床的効果は認められていない。

今回、自閉症児の脳内 serotonin 代謝、特に視床下部 - 下垂体系で hormone 分泌調節機構に関与する serotonin 代謝を検討するため、自閉症児を対象として、L-5 H T P を経口的に投与し、その前後の血中の serotonin、human growth hormone (HGH)、prolactin (PRL) などの変化を経時的に測定し、MBD児や正常児と比較検討したので報告する。

## 対象と方法

対象は表 1、2 の如く、当大学附属病院神経精神科及びその関連病院に通院している自閉症 6 例及び MBD 児 6 例である。その内訳は自閉症の場合、男児 4 例、女児 2 例で、年齢は 6 歳から 10 歳までで、平均 8.5 歳である。MBD 児の場合、男児 4 例、女児 2 例で、年齢は 7 歳から 11 歳までで、平均 8.7 歳である。これらの症例はいずれも、現在向精神薬などは服用していない。自閉症の診断は Kanner の(古典的)記述に基づいたが、診断の一助として Rimland E-2 Score を試みた。MBD の診断に際しては、鈴木の記事に従った。また、MBD 児の全例に於て、両親と面接して多動性の評価尺度である Werry-Weiss-Peters Activity Scale (WWPAS) を試みた。

次に対照群として、正常小児は得られなかったため、正常健康成人 9 名を選んだ。彼らはいずれも男子で、年齢は 19 歳から 26 歳までで、平均 23.3 歳であり、身体的、精神的に健康状態にあり、現在何も薬物を服用していないものである。

L-5 H T P 負荷に際しては、いずれも前日の夕食後は摂食や飲酒を禁じ、11 時まで就寝させ、早朝 6 時の安静空腹状態で L-5 H T P の 3mg/kg を経口的に負荷した。採血は負荷前、負荷 30 分後、60 分後、90 分後、120 分後、150 分後、180 分後の計 7 回行ない、血中 serotonin、血漿 HGH と PRL 濃度などを測定した。

血中 serotonin 濃度の測定は、Yuwiler らの方法に準じた。血漿 HGH と PRL 濃度はいずれもダイナボット社製のリア・キットを用い、二抗体法に基づいた Radioimmunoassay 法により測定した。

## 結果

1 L-5 H T P 負荷前(安静空腹時)の血中 serotonin 濃度は、表 3 及び図 1 の如く、自閉症群(156±18ng/ml)が正常対照群(91±10ng/ml)より有意の高値を示した(P<0.01、Student'の検

表-1 自閉症児の臨床像

NO	症例	性	年齢(歳)	Rimland E-2 Score	既往歴	脳波	現 症		現在の 就学・適応 状 況
							自同多 閉一動 的性的 孤保行 立持動	言 語 障 害	
1	M.M.	♂	9	+18	臍帯巻絡 仮死出生	異常	+++	日常会話可能 反響言語	小学校特殊学級 適応良
2	T.W.	♂	8	+14	重症悪阻、早産 未熟児、保育器収容	正常	+++	日常会話可能 抑揚のない言葉	小学校特殊学級 適応良
3	K.W.	♂	6	+7	周生期異常(-)	正常	+++	日常会話可能 反響言語	小学校普通学級 適応良
4	S.H.	♀	9	+20	微弱陣痛、 陣痛誘発剤使用 鼠径ヘルニア手術(8ヵ月)	正常	+++	独語、 遅延性反響言語	小学校普通学級 適応良
5	K.M.	♂	10	+24	微弱陣痛、吸啜微弱	正常	+++	時に単語を発する 遅延性反響言語	小学校特殊学級 適応不良
6	K.R.	♀	9	+7	微弱陣痛、陣痛誘発剤使用 早期破水 吸引分娩	正常	+++	有意語がない	小学校特殊学級 適応不良

表-2 微細脳障害児の臨床像

NO	症例	性	年齢(歳)	Werry-Weiss-Peters Activity Scale	既往歴	脳波	IQ	現 症	
								多協神 動同経 運的学的 行動的 動障微 害症 状	学 習 障 害 認 知 障 害
1	M.Y.	♀	7	25	周生期異常(-)	異常	88	+++	算数困難 低音部の難聴
2	H.K.	♂	8	43	児頭骨盤不適合 帝王切開 熱性痙攣	異常	105	+++	算数困難
3	H.K.	♂	9	35	児頭骨盤不適合 帝王切開	異常	95	+++	算数困難
4	K.K.	♀	8	34	遷延分娩、仮死出生 保育器収容 熱性痙攣(5歳)	異常	118	+++	算数困難 視覚認知障害
5	K.K.	♂	9	28	周生期異常(-) 夜驚症(2歳)	異常	119	+++	算数困難
6	H.A.	♂	11	38	周生期異常(-) 頭部外傷(1歳)	正常	101	+++	算数困難 書字困難 読字困難

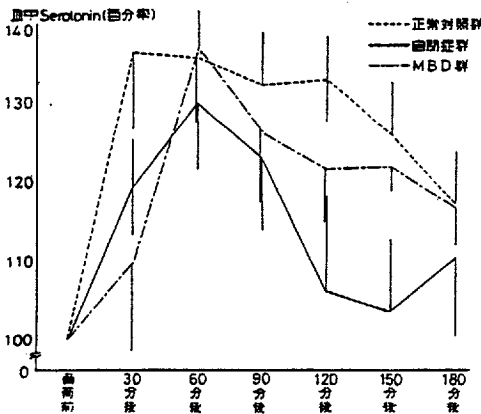
定)。しかし、MBD群(120±13ng/ml)との間には有意差は認められず、またMBD群と正常対照群の間にも有意差は認められなかった。L-5HTP 負荷後の血中serotonin濃度は、正常対照群では30分後には既に有意の増加を示し、180分後まで各時間とも有意な高値が持続した(それぞれ、P<0.01、0.001、0.001、0.001、0.01、0.01)。これに対して自閉症群では、投与30分後に一過性の増加傾向を示

したが、いずれも負荷前に比して有意の増加は示さなかった。一方MBD群では、増加の開始が遅延し、60分後に初めて有意の増加を示し、180分後まで高値が持続した(それぞれ、P<0.01、0.05、0.05、0.01、0.02)。

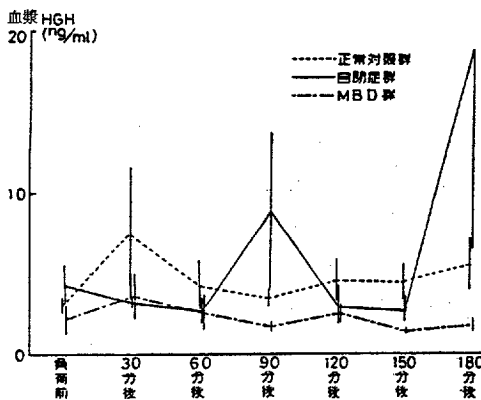
2 L-5HTP 負荷前の血漿HGH濃度は、表3及び図2の如く正常対照群、自閉症群、MBD群の3者の間で、有意差が認められなかった。L-5HTP

表一 各群におけるL-5HTP(3mg/kg)負荷後の血中Serotonin, 血漿HGHおよびPRL濃度

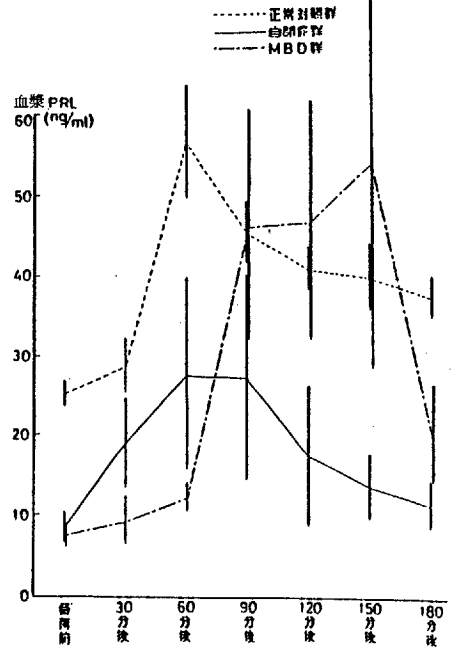
		負荷前	30分後	60分後	90分後	120分後	150分後	180分後
		(Mean±S.E.)	(Mean±S.E.)	(Mean±S.E.)	(Mean±S.E.)	(Mean±S.E.)	(Mean±S.E.)	(Mean±S.E.)
正常対照群	血中Serotonin濃度 (ng/ml)	91±10	120±11	121±11	118±10	124±9	113±10	110±12
	血中Serotonin濃度 (%)	100±0	136±10	136±6	132±7	133±5	126±7	117±7
	血漿HGH濃度 (ng/ml)	3.0±0.5	7.5±4.1	4.3±1.5	3.5±0.6	4.6±1.3	4.5±1.1	5.6±1.6
自閉症群	血漿PRL濃度 (ng/ml)	25.3±1.7	28.9±3.4	56.9±7.0	45.7±3.9	41.2±2.7	40.3±4.2	37.8±2.6
	血中Serotonin濃度 (ng/ml)	156±18	199±9	166±29	189±24	156±20	163±23	167±17
	血中Serotonin濃度 (%)	100±0	119±6	130±9	123±9	106±12	104±9	111±10
MBD群	血漿HGH濃度 (ng/ml)	4.3±1.2	3.2±0.3	2.7±0.8	8.9±4.8	3.0±1.3	2.8±0.8	18.9±12.4
	血漿PRL濃度 (ng/ml)	8.5±1.8	19.0±5.6	27.8±12.1	27.5±13.0	17.5±8.8	13.8±4.2	11.5±2.9
	血中Serotonin濃度 (ng/ml)	120±13	123±18	160±12	163±22	148±20	151±17	140±16
MBD群	血中Serotonin濃度 (%)	100±0	110±11	137±10	127±9	122±7	122±3	117±5
	血漿HGH濃度 (ng/ml)	2.1±0.9	3.6±1.4	2.6±1.1	1.7±0.3	2.5±0.6	1.4±0.2	1.8±0.4
	血漿PRL濃度 (ng/ml)	7.6±1.4	9.3±2.8	12.2±1.7	46.6±14.3	47.2±14.9	54.6±25.8	20.4±6.2



図一 各群におけるL-5HTP (3mg/kg)負荷後の血中Serotonin濃度の推移(百分率)



図二 各群におけるL-5HTP (3mg/kg)負荷後の血漿HGH濃度の推移



図三 各群におけるL-5HTP (3mg/kg)負荷後の血漿PRL濃度の推移

負荷後の血漿HGH濃度は、正常対照群、自閉症群、MBD群のいずれに於ても、それぞれの時間における平均値の間には、統計学的な有意差は認められなかった。次に、個々の例の分泌反応をみると、5 ng/ml以上の血漿HGH濃度を示した場合に分泌

反応陽性とする、正常対照群では9例中7例、自閉症群では6例中4例が陽性であったが、MBD群では6例とも分泌反応が全くみられなかった。

3 L-5HTP 負荷前の血漿 PRL 濃度は、表3及び図3の如く、自閉症群(8.5±1.8ng/ml)、MBD群(7.6±1.4 ng/ml)ともに、正常対照群(25.3±1.7 ng/ml)より有意の低値(それぞれ  $P < 0.001, 0.001$ )を示した。L-5HTP 負荷後の血漿 PRL 濃度は、正常対照群では負荷 30分後から分泌反応が始まり、60分後には頂値に達した。そしてこの時間より180分後まで、負荷前に比して有意に高値を示した(それぞれ  $P < 0.001, 0.001, 0.001, 0.001, 0.01$ )。これに対して自閉症群では、負荷後に軽度の分泌反応を示したのみで、30~60分後の著明な分泌反応がみられなかった。またいずれの時間も負荷前に比して有意の増加を示さなかった。一方MBD群では、分泌反応が遅延し、負荷90分後になって初めて分泌反応を示し、150分後に頂値を示した。統計学的には負荷180分後のみが有意な高値を示した ( $P < 0.05$ )。次に、個々の例の分泌反応をみると、負荷前値の2倍以上でしかも 25 ng/ml 以上の血漿 PRL 濃度を示した場合に分泌反応陽性とする、正常対照群では9例中8例が分泌反応陽性であったのに対して、自閉症群では6例中4例、MBD群では6例中4例が陽性であった。

## 考 察

L-5HTP (L-5 hydroxytryptophan) は serotonin の直接前駆物質であるが、serotonin と異なって血液脳関門を通過するため、経口または非経口的に投与されると脳内に入って serotonin に転換されることが知られている。そのため、精神科領域においてはこれまで脳の serotonin の hypoactivity (機能的減弱) が疑われる疾患の治療に応用されている。即ち、うつ病、myoclonus、Lesch-Nyhan 症候群、精神分裂病、マグネシウム中毒などの治療に L-5HTP が利用され、一部の症例に効果が認められている。

さて前述の如く、自閉症児の脳内 serotonin 代謝障害説には、serotonin 活性亢進説と活性低下説の二つがあるが、現在のところ後者の活性低下説の方が有力である。それには次の諸点が理由としてあげられ

る。即ち、Ⅰ) tryptophan 負荷後の尿中の 5HIAA 濃度の低値、Ⅱ) probenecid 負荷後の脳脊髄液中の 5HIAA 濃度の低値、Ⅲ) Vitamin B<sub>6</sub> (serotonin 代謝の補酵素) 投与による serotonin 代謝の改善、Ⅳ) 脳内 serotonergic neuron の末梢モデルとされる血小板による serotonin の uptake rate の低値などである。以上の如く、脳内の serotonin 活性低下説または合成障害説が有力であり、これに基づいて 5HTP による前駆物質療法が行なわれている。即ち、Zarcone は、5歳と7歳の2例の自閉症児に D, L-5HTP (最高の 3.0mg/kg/24hr) を経口投与して血中 serotonin 濃度や臨床像の変化を観察している。その結果、血中 serotonin 濃度は 5HTP 投与後に 5~35% 増加したが、自閉症児の臨床症状や病的行動には何ら変化が認められなかったと報告している。また、全睡眠時間と REM 睡眠時間が増加したが、stage 3 と stage 4 睡眠には何ら変化が認められなかったという。また Sverdら は、3例の自閉症児において L-5HTP (50~500mg/day) を末梢性脱炭酸酵素阻害剤の carbidopa (100mg/day) と共に経口的に投与し、その効果を placebo と比較検討した。その結果、L-5HTP + carbidopa と placebo との間には、臨床効果に差異が認められなかったと報告している。また Coleman は、自閉症児に 5HTP を1年間経口的に投与したが臨床的に無効であったと報告している。彼女はこの理由として、自閉症児では血小板内への serotonin の uptake が障害されているところから、脳の serotonergic neuron でも uptake rate が障害されていると推測している。以上の如く、これまでの報告では、自閉症児に対する L-5HTP の治療効果については否定的である。また、L-5HTP 投与前後の serotonin、HGH、PRL などを同時に測定した報告はこれまでみられない。

さて今回の結果では、L-5HTP 負荷後の血中 serotonin 濃度が、正常者と異なり、自閉症では有意の増加を示さなかった。この所見は、自閉症においては、L-5HTP の吸収過程もしくは 5HTP decarboxylase による serotonin への転換過程に何らかの障害があることを示唆している。前述の、自閉症児に対して L-5HTP 治療が無効であるのは、このような吸収過程または転換過程の障害と関連し

ているのかもしれない。更に、Suttonらの報告にある如く、L-tryptophanを自閉症児に経口的に投与すると、正常児と比較して尿中の5 H I A Aやindole acetic acidに代謝する能力が障害されていることや、著者らが前に報告した如く、serotoninの前駆アミノ酸である血漿遊離型 tryptophan が自閉症児で feed back 的に高値を示すことなどを併せて考慮すれば、L-5 H T P の吸収過程というよりむしろ、5 H T P decarboxylase による 5 H T P から serotonin への転換過程に障害があることが強く示唆される。また Rimlandらは、5 H T P decarboxylase の補酵素 (Co-enzyme)として働く Vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxal phosphate) を自閉症児に大量投与したところ、彼らの行動異常が著明に改善したと報告しているが、この事実も今回の 5 H T P decarboxylase 活性障害説を裏付けている。しかし、今回の結果では、従来の報告と同様に自閉症において安静空腹時の血中 serotonin が正常者や MBD 児に比して高値を示し、一見 5 H T P decarboxylase 活性障害説と矛盾するような結果であった。しかしこの血中 serotonin の高値も、前述の血漿遊離型 tryptophan の高値の場合と同様、脳内 serotonin 活性の低下のために feed back 的に末梢の血中 serotonin が高値を示しているときみなすことができよう。

さて今回の結果では、自閉症群に於て L-5 H T P 負荷前(安静空腹時)の P R L 濃度が正常対照群より有意の低値を示すと同時に、L-5 H T P 負荷後の P R L の分泌反応が遅延もしくは抑制されていた。下垂体からの P R L の分泌は、視床下部の dopamin 系により抑制的支配、serotonin 系により促進的支配を受けており、通常は抑制の方が勝っていると考えられている。従って、負荷前の P R L 濃度が自閉症群に於て低値を示したことは、視床下部の serotonin 代謝の低活性、もしくは serotonin-catecholamine 代謝の相互作用の障害されていることを示唆している。また、L-5 H T P 負荷後の P R L の分泌反応は、視床下部を介することが動物実験の結果などから知られているので、自閉症群に於て L-5 H T P 負荷後の P R L の分泌反応が抑制遅延していたことは、視床下部一下垂体系の serotonin 代謝に障害を有することを示唆している。

さて、今回対象とした自閉症群と MBD 群の平均

年齢はいずれも 8 歳であったが、正常対照群の年齢は 23 歳であり、両者の年齢マッチングがなし得なかった。まず正常者の血中 serotonin と年齢との関係を見ると、著者らの結果では、10 歳以下の小児に於て血中 serotonin 値が有意に高く、その後 30 歳までは加齢と共に徐々に減少する傾向を示した。Ritvo らも、1 歳から 15 歳までは年齢と共に血中 serotonin 濃度が減少したが、それ以降は 40 歳まではほとんど変動がなかったと報告している。これに対し渡辺は、健康小児血中 serotonin 濃度が新生児期にはやや低値を示すが、その後漸次増加し、乳児期、幼児期、学童期、思春期を通じ年齢的差異はなく、成人とはほぼ同様の値を示したと報告しており、この点についてはまだ一致した見解が得られていない。L-5 H T P 負荷後の血中 serotonin 濃度の推移と年齢との関係についてはまだ報告がみられない。次に、血漿 P R L 濃度と年齢との関係については、白川ら、山路ら、島本ら、加藤らのいずれもが、血漿 P R L 濃度は加齢によって変化しないと報告している。次に、L-5 H T P 負荷試験後の P R L の分泌反応については、これまで年齢との関係を検討した報告はない。しかし、山路ら、島本らは、正常人に T R H 負荷試験を行ない、P R L の分泌反応を調べたところ、高年齢者は若年齢者と比較して、P R L 分泌の頂値に達する時間がやや遅延していたと報告している。これに対して、Jacobs らは T R H 負荷に対する P R L の分泌反応が、同性の間では年齢によって変化しなかったと述べており、この点についても今後の検討を要すると考えられる。

## 結 論

自閉症の脳内 serotonin 代謝、特に視床下部一下垂体系で hormone 分泌調節機構に関与する serotonin 代謝を検討するため、自閉症 6 例、MBD 6 例及び正常対照群 9 例を対象にして L-5 H T P (3 mg/kg) を経口的に投与し、その前後の血中 serotonin、human growth hormone (HGH)、prolactin (PRL) などの変化を経時的に測定し、相互に比較検討して次の結果を得た。

1 L-5 H T P 負荷前の血中 serotonin 濃度は、自閉症群が正常対照群より有意の高値を示した。L-5 H T P 負荷後の血中 serotonin 濃度は、自閉症及び

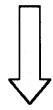
MBDの両群に於て、正常対照群よりも増加反応が抑制または遅延していた。

2 L-5HTP負荷前及び負荷後の血漿HGH濃度は、自閉症群、MBD群、正常対照群の3者の間に差異が認められなかった。

3 L-5HTP負荷前の血漿PRL濃度は、自閉症及びMBDの両群とも正常対照群より有意の低値

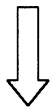
を示した。L-5HTP負荷後の血漿PRL濃度は、両群とも正常対照群に比して分泌反応が抑制もしくは遅延していた。

4 以上から、自閉症に於ては、視床下部一下垂体系のserotonin代謝もしくはserotonin-catecholamine代謝の相互作用に何らかの障害があることが示唆された。



## 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



### 目的

近年、自閉症において脳内の serotonin 代謝異常が想定され、血液、尿、髄液中の serotonin やその代謝物質を用いた研究が重ねられている。これまで、自閉症の serotonin 代謝障害説には、血中 serotonin や遊離型 tryptophan の高値、尿中 5-hydroxyindole acetic acid(5-HIAA)の高値などによって支持される serotonin 活性亢進説と、tryptophan 負荷後の尿中 5-HIAA の増加の抑制、probenecid 負荷後の尿及び髄液中の 5-HIAA 濃度の低値、血小板による serotonin の uptake rate の低値などによって裏付けられる serotonin 活性低下説の二つがあるが、現在のところ後者の serotonin 活性低下説が有力である。

さて、L-5HTP(L-5hydroxytryptophan)は、serotonin の直接前駆物質であるが、serotonin と異なり血液脳関門を通過するため、経口もしくは非経口の投与により脳内の serotonin が増加することが知られている。臨床的にはこれまで、脳内の serotonin 活性の低下が疑われる疾患、即ち、うつ病、Down 症候群、myoclonus てんかん、Lesch-Nyhan 症候群、精神分裂病などの治療に応用され、その一部に効果が認められている。児童精神科領域では、これまで Sverdら、Zarccone、Coleman が自閉症児に対して L-5HTP 治療を試みているが明らかな臨床的効果は認められていない。

今回、自閉症児の脳内 serotonin 代謝、特に視床下部一下垂体系で hormone 分泌調節機構に關与する serotonin 代謝を検討するため、自閉症児を対象として、L-5HTP を経口的に投与し、その前後の血中の serotonin、human growth hormone(HGH)、prolactin(PRL)などの変化を経時的に測定し、MBD 児や正常児と比較検討したので報告する。