自閉症児における
血漿遊離型 tryptophan 濃度

星野仁彦* 金子元久*
大野芳義* 熊代 永*

近年自閉症において，脳内 serotonin の代謝に異常のあることが想定され，種々の方面から検討がなされている。すなわち，1961年，Schain ら[33]によって自閉症児の血中 serotonin が高値を示すことが初めて報告されて以来，血小板による serotonin の取り込みや遊離の異常，kynurenine 代謝の異常，尿および脳脊髄液中の 5 HIAA の異常，尿中の serotonin 異常代謝物質，血小板内 MAO 活性の異常などが報告されている。

さて最近，血漿中で albumin と結合していない，tryptophan，すなわち血漿遊離型 tryptophan（free tryptophan，以下 free trp.）が脳内の trp. 代謝，ひいては serotonin 代謝を規制することが注目されている。そして精神疾患の中では，これまで躁うつ病，Down 症候群などが対象とされて血漿 free trp. が測定され，異常値が見出されている。しかしこれまで，自閉症児を対象として，血漿 free trp. を測定した研究はみられない。

そこで今回われわれは，自閉症児を対象として，血漿 free trp.，総 tryptophan（total tryptophan，以下 total trp.）および血中 serotonin 濃度を同時に測定し，相互の関連性を検討し，さらに自閉症児の臨床症状や病態生理との関係についても検討を加えたので報告する。

対象と方法

対象は，当科およびその関連病院に通院している自閉症児37例である。その内訳は，男児34例，女児 3 例で，年齢は 3 歳から11歳までで，平均 4.7 歳である。彼らはいずれも向精神薬などを服用していない。自閉症の診断は，Kanner[21]と DSM-Ⅲ の診断基準に従った。

対照群としては，free および total trp. の場合，正常健康成人28名（男子11名，女子 17 名，平均年齢 26.8 歳）および正常健康児12名（男女児ともに 6 名，平均年齢10.5歳）を選び，serotonin の場合，正常健康成人 27 名（男子26名，女子 1 名，平均年齢22.8歳）および正常健康児12名（trp. と同じ対照群）を選んだ。彼らはいずれも，精神的，身体的に健康状態にあり，なんら薬物を服用していない。

自閉症の臨床症状の評価にさいしては，彼らの両親と面接して，Children's Psychiatric Rating Scale（以下，CPRS-1），Werry-Weiss-Peters Activity Scale（以下 WWPAS），Developmental Quotient（以下 DQ）などの検査を行った。CPRS-1 は，自閉症児や分裂病児の重症度判定や，行動評価のために Engelhardt ら[11]が作成したものであり，19項目の行動性スケールと 4 項目の言語性スケールの計23項目に分けられている。そして重篤なほど高い score を示すようになっている。次に，WWPASは，自閉症児や行動異常児の多動的行動を客観的，数量的に評価するために Werry ら[45]が作成したものであり，学校，幼稚園，施設などでの行動，家庭での学習，訓練，遊戯，食事，睡眠などの項目から成り，多動的な子どもほど高い score を示すようになっている。次に DQ（発達指数）は，津守・稲毛式乳幼児精神発達検査を用いて算定した。

採血にさいしては，原則として正午昼食前の空腹時に肘静脈より採血した。Free および total trp. の測定は，Denckla および Dewey ら[10]の方法に準じて行ったが，free trp. は，アミコン製セントリフロー（CF-25）によって得た透析液を用いた。Serotonin の測定は，Yuwiler ら[46]の方法に基づいて行った。

結果

1）まず，血漿 total trp. 濃度についてみると，図 1 のごとく，自閉症児では平均71.89±15.02 n mole/*ml*

* 福島県立医科大学神経精神科学教室（*Y. Hoshino*, Department of Neuropsychiatry, Fukushima Medical College）

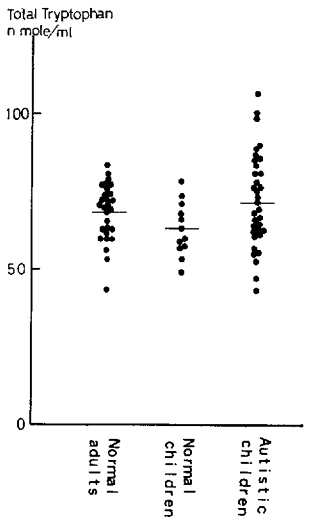

図 1　Plasma total tryptophan concentration in normal controls and autistic children

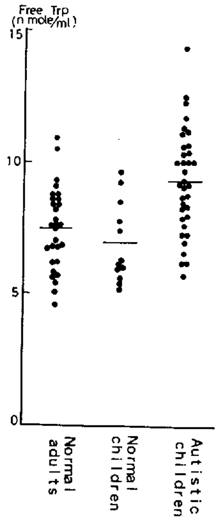

図 2　Plasma free tryptophan concentration in normal controls and autistic children

であり，正常児の平均 63.32±8.66 n mol/ml および正常成人の平均 68.93±9.05 n mole/ml との間に有意差は認められなかった。またいずれの群においても，年齢と total trp. との間に相関関係は認められなかった。

2）自閉症児において，血漿 total trp. 濃度と CPRS-1, WWPAS, DQ などとの関係を調べたが，いずれも，有意の相関関係は認められなかった。

3）次に，血漿 free trp. 濃度についてみると，図2のごとく，自閉症児では平均 9.29±1.97 n mole/ml で

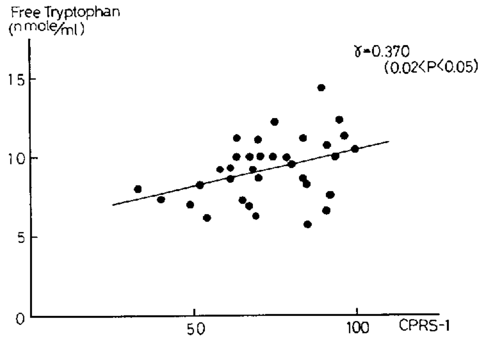

図 3　The correlationship between CPRS-1 and plasma free tryptophan in autistic children

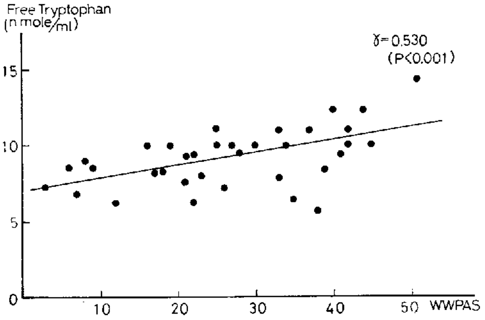

図 4　The correlationship between WWPAS and plasma free tryptophan in autistic children

あり，正常児の平均 6.92±1.54 n mole/ml および正常成人の平均 7.47±1.59 n mole/ml より有意に高値を示していた（P<0.05, Student の t 検定）。なお，正常児と正常成人との間には有意差は認められなかった。またいずれの群においても，年齢と free trp. との間に相関関係は認められなかった。

4）自閉症児において，血漿 free trp. 濃度と CPRS-1 との関係を調べたところ，図3のごとく，有意の正の相関関係が認められた。すなわち，自閉症の全般的な臨床症状が重篤であるほど，血漿 free trp. 濃度が高値を示した。

5）自閉症児において，血漿 free trp. 濃度と WWPAS との関係を調べたところ，図4のごとく，有意の正の相関関係が認められた。すなわち，自閉症児の多動的行動が著しいほど，血漿 free trp. 濃度が高値を示した。

6）自閉症児において，血漿 free trp. 濃度と DQ との関係を調べたところ，図5のごとく，負の相関の傾向が認められた。すなわち，自閉症の精神発達水準が低いほど，血漿 free trp. 濃度が高値の傾向を示した。

7）次に，血中 serotonin 濃度についてみると，図6

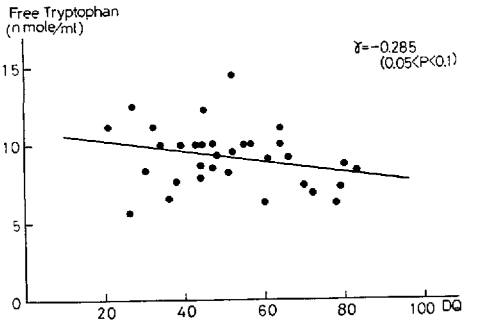

図 5 The correlationship between DQ and plasma free tryptophan in autistic children

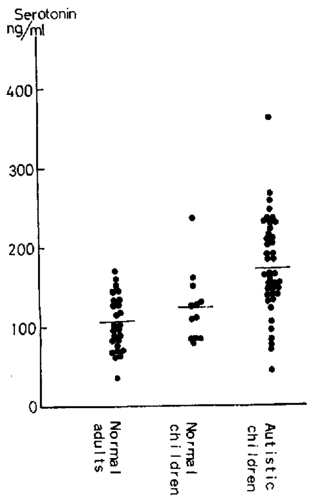

図 6 Blood serotonin concentration in normal controls and autistic children

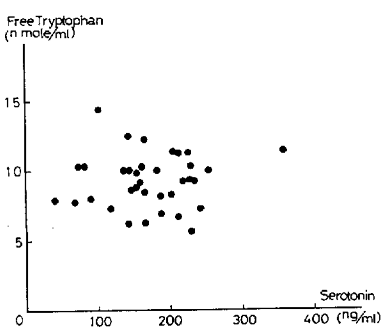

図 7 The correlationship between blood serotonin and plasma free tryptophan concentration in autistic children

のごとく，自閉症児では平均 173±62 ng/m*l* であり，正常児の平均 124±44 ng/m*l*，正常成人の平均 106±34 ng/m*l* より有意に高値を示した（P<0.02，Student の t 検定)。なお正常児と正常成人との間には有意差は認められなかった。また，いずれの群においても，年齢と serotonin との間には相関関係は認められなかった。

8）自閉症児において，血中 serotonin 濃度と CPRS-1，WWPAS，DQ などとの関係を調べたが，いずれも有意の相関関係は認められなかった。

9）次に，自閉症児の血漿 free trp. 濃度と血中 serotonin 濃度との関係を調べたが，図7のごとく，有意の相関関係は認められなかった。

考　察

自閉症において，近年脳内の monoamine 代謝の異常が想定され，serotonin 代謝を中心にして，さまざまな方面から研究が重ねられている。自閉症児の血中 serotonin 濃度については，これまで，Schain ら[33]，Hanley ら[12]，Yuwiler ら[47,48]，Campbell ら[4,5]，Ritvo ら[30]，Boullin ら[2]，末光ら[37] が測定して，いずれも対照群に比して，高値または高値の傾向を示したと報告している。今回の結果では，Schain ら[33] その他の報告と同様に，自閉症児の血中 serotonin 濃度が正常児より有意の高値を示した。

次に臨床症状との関連では，これまで自閉症児の多動や，知能と serotonin 代謝との関連性が検討されている。まず，自閉症児の多動と serotonin 代謝との関連性については，Takahashi ら[42]が，自閉症児の中でより多動的な群が血中 serotonin の高値を示すこと，そして，その他の多動的な精神障害児も，血中 serotonin の高値を示すことから，自閉症の高 serotonin 値の原因をその多動に求めている。また Campbell ら[4,5] も同様に，多動的な(hyperactive)自閉症児は，寡動的な(hypoactive)または普通の動き（normoactive）の自閉症児より血中 serotonin 濃度が高値を示したと報告している。これに対して，Partington ら[27]は，83例の精神障害児（自閉症を含む）や精神薄弱児を対象にして，血中 serotonin 濃度と彼らの多動との関係を検討したが，なんら関連性はなかったと報告している。また Hanley ら[12] も，自閉症児や重度精神薄弱児が，軽度精神薄弱児や正常児より血中 serotonin の有意な高値を示したが，いずれの群でも，多動と serotonin 濃度との間に相関関係は認められなかったとしており，この問題についてはまだ一致した見解は得られていない。今回の結果では，自閉症児の血中 serotonin 濃度と多動の scale との間にはとくに有意な相関関係は認められなかった。また著者ら[15-20]

の別の研究によれば，methylphenidate や haloperidol などの薬物療法によって自閉症児の多動が改善されても，血中 serotonin 濃度には有意な変化がみられなかった。以上の諸事実から，自閉症の血中 serotonin の高値は，必ずしも彼らの多動的行動のみによるものではないと考えられる。

次に，自閉症児の知能と serotonin 代謝との関係については，Campbell ら[4]が，自閉症児や分裂病児のうち，とくに知能が低い群が高 serotonin 濃度を示し，知能が比較的高い群が低 serotonin 濃度を示したと報告している。また彼ら[5]は別の報告で，自閉症児，分裂病児のうち，増悪期で，かつ知能が低い子どもの方が，寛解期でかつ知能が比較的高い子どもよりも，serotonin が有意な高値を示すと述べている。同様に末光ら[37]は，潜在知能が良好の自閉症児が，他の低知能の自閉症児に比して，血中 serotonin が低値を示したと報告し，いずれも自閉症児の高 serotonin 値と知能障害との関連性を指摘している。これに対して，Siva Sankar ら[35,36]は，IQ が50以下の精神障害児（自閉症児を含む）は，IQ が70～110 の子どもと比べて，血小板による serotonin の uptake rate が有意に低値を示したとし，Campbell ら[4,5]や末光ら[37]と反対方向の結果を報告している。今回の結果では，自閉症児の血中 serotonin 濃度と発達指数や重症度の scale との間には，とくに相関関係は認められなかった。この所見は，多動の場合と同様，自閉症の血中 serotonin の高値は，必ずしも彼らの知能障害のみによっては説明できないことを示している。

さて，今回 serotonin と同時に測定した血漿 free trp. は，serotonin の前駆アミノ酸であり，これは，脳内における serotonin の合成や，その含有量に著明に影響するとされている。すなわち，Tagliamonte ら[40]は，飢餓状態のラットを用いた実験で，脳内 trp. 濃度は，部位別では濃度差はみられないが，その濃度は，血漿 free trp. 濃度に比例して増加することを確認している。そして脳内の部位別 serotonin 濃度を規制する重要な因子として，血漿 free trp. 濃度と脳の各部位の tryptophan hydroxylase 活性があげられると述べている。また Knott ら[23]は，ラットを24時間飢餓状態にすると，脳内の trp. と 5-HIAA 濃度がともに有意に増加するのに伴って，血漿 free trp. と脂肪酸濃度がともに有意に増加するが，血漿 total trp. 濃度は変化しないことを認め，脳内の trp. や serotonin 代謝は，血漿 free trp. によって規制されると報告している。また中屋は[22]，人工血液を使用したネコ脳灌流実験を用いて，脳内 trp. 濃度は，人工血液中の他の添加アミノ酸量が一定の時，血漿 total trp. 濃度ではなく，血漿 free trp. 濃度に規制され，脳内 serotonin 代謝もそれに準じることを認めている。

以上のような生化学的事実に基づき，精神科領域ではこれまで躁うつ病，Down 症候群などが対象とされて，血漿 free trp. 濃度が測定されている。しかし，自閉症児において，血漿 free trp. 濃度を調べたという報告は，前述のごとく，これまでみられていない。鬼沢らは，典型的な早期幼児自閉症3例と，非定型的な自閉症9例を対象にして，尿中の遊離型アミノ酸を分析し，非定型的な自閉症群において，trp. その他数種のアミノ酸の排泄が増加していたと報告している。また高津ら[43]は，定型的な自閉症3例およびその他の非定型例と考えられる9例において，血漿 trp. 濃度を検討した結果，非定型例の9例で血漿 total trp. 濃度が正常下限または低値を示したと報告している。その他，Sutton ら[39]や Hanley ら[12]は，自閉症児に L-tryptophan を経口的に負荷して，一定時間後の 5-HIAA や indoleacetic acid の尿中排泄率を測定し，その異常を認めている。

今回の結果では，自閉症児において，血中 serotonin 濃度が正常者より有意に高値を示すと同時に，さらにその前駆物質である血漿 free trp. 濃度も有意に高値を示した。前述のごとく，脳内 tryptophan-serotonin 代謝系は，血漿 free trp. によって規制されるので，この事実は，自閉症においては脳内の tryptophan-serotonin 代謝系になんらかの障害があることを示唆している。

Serotonin の前駆アミノ酸である血漿 free trp. 濃度が高値を示す理由としては，下記の諸点が推測される。すなわち，Ⅰ）tryptophan hydroxylase 活性あるいは 5 HTP（5-hydroxytryptophan）decarboxylase 活性などに障害があり，trp. から 5 HTP もしくは 5 HTP から serotonin への合成過程に障害がある。このために，feed back mechanism が働いて，前駆アミノ酸である free trp. が高値を示す。Ⅱ）trp. の kynurenine 代謝への傾斜が強く，このため serotonin の生成が低下する。その結果 feed back 的に free trp. が高値を示す。Ⅲ）MAO などによる serotonin の分解が亢進しているために，feed back 的に free trp. が高値を示す。Ⅳ）血漿 free trp. の増減に直接的に関与している血中の albumin や non-esterified fatty acid（NEFA）値の異常のため，trp. の albumin 結合型が減少し，free trp. が高値を示す。Ⅴ）serotonin neuron における receptor の感受性の低下がありこのため feed back 的に serotonin の生合成が促進され，また free trp. も増加するなどである。

そこで次に，これらの仮説について，文献的考察を含めて検討してみたい。

まずⅠ）の serotonin の合成過程の障害については，これまでいくつかの研究が重ねられている。すなわち，まず Sutton ら[39]は，自閉症と診断された18カ月の少女に L-trp.（0.25/kg）を経口的に負荷したところ，正常児と比較して，尿中の 5-HIAA や indoleacetic acid に至る代謝過程が障害されていたと報告している。また Hanley ら[12]は，自閉症と軽度精神薄弱児に trp. を経口的に負荷したところ，尿中の 5-HIAA 排泄はいずれの群でも増加したが，尿中の serotonin 値は，精神薄弱群では投与前に比して低下したのに対して，自閉症群ではかえって増加したと報告している。これに対して，Shaw ら[34]は，11例の精神病児（分裂病児，自閉症児など）と10例の非精神病児（神経症児，学習障害児，正常児など）を対象にして，3ｇの L-trp. を経口的に投与し，経時的に尿中の 5-HIAA 排泄を測定した結果，ほぼ全例が投与後に尿中の 5-HIAA 排泄が増加し，精神病児と非精神病児との間に有意差が認められなかったと報告している。また Schain ら[33]も，自閉症児23例と精神薄弱児19例を対象にして，trp. 1ｇを経口的に投与し，その後の血中 serotonin 濃度と尿中 5-HIAA 値を測定したが，両者の間に有意差はなかったと報告している。

以上のごとく，自閉症児に対する trp. 負荷試験には，まだ一貫性のある結果は得られていない。次に，serotonin の直接前駆物質である 5 HTP の自閉症児に対する負荷試験についてみると，われわれは[44]，自閉症児6例および正常成人9名を対象にして L-5HTP（3 mg/kg）を経口的に投与した結果，正常対照群では，負荷120分後に血中 serotonin 濃度が有意な増加を示したのに対して，自閉症児では，血中 serotonin 濃度に有意な変化が認められなかったと報告している。そして，自閉症児の一部には，L-5 HTP の消化管への吸収過程や，5 HTP decarboxylase による serotonin への転換過程などに障害が存在する可能性を示唆している。以上のごとく，5 HTP から serotonin への合成過程が障害されているとする仮説は，血漿 free trp. の高値を説明する上で有力な考え方であり，今後も検討を要すると考えられる。

次に，Ⅱ）の kynurenine 代謝障害説についても，これまでいくつかの報告がなされている。すなわちHeeley ら[13]は，16例の精神病児（自閉症を含む）と11例の対照群において，L-trp.（0.1 g/kg）を投与し，投与8時間後に尿を採取してその中の kynurenine（K），hydroxykynurenine（HK），xanthurenic acid（XA），hydroxyanthranilic acid（HA）などを測定した結果，精神障害児群は対照群に比して，HK/HA および XA/HA が高値を示し，HK/HA が高い障害児は XA/HA も高値を示すことが多かったと報告している。そして，HK/HA や XA/HA が高値を示した子ども4例において，pyridoxal phosphate（vitamin B_6，30 mg/day）を経口的に投与して治療したところ，症状改善に伴って1週間後に正常値に戻ったと報告している。彼らによればこれらの事実は，pyridoxal phosphate（vitamin B_6）依存の kynureninase enzyme system が正常に作用していないことを意味しているという。しかし，このような kynurenine 代謝異常は，自閉症のみならず，精神薄弱児でも報告されている。すなわち，Sabater ら[32]は，830例の精神薄弱児を対象にして，尿中の trp. の代謝産物の screening test を行ったところ，92例（11％）が kynurenine 系の trp. 代謝産物の異常排泄を示したと報告している。以上のごとく，kynurenine 代謝障害仮説は自閉症のみにあてはまるものではなく，したがって，自閉症に特異的な血漿 free trp. の高値を説明するにはまだ不十分である。

Ⅲ）の serotonin 分解亢進仮説は，まだ自閉症では立証されるに至っていない。すなわち，Boullin ら[1]，Takahashi ら[41]，Lake ら，Campbell ら[3]，Cohen ら[8]は，自閉症児において血小板の MAO 活性を測定したが，いずれも正常対照群との間に有意な差異はなかったと報告している。これに対して，Schain らは，自閉症児と精神薄弱児を対象として尿中の 5-HIAA を測定した結果，自閉症児の方が尿中 5-HIAA の高値を示したと報告し，serotonin の分解亢進説を支持している。しかしまた，Cohen ら[7]は，自閉症児とその他の精神障害児（精神薄弱児など）を対象として probenecid で前処置した後，CSF 中の 5-HIAA を測定したところ，自閉症児はその他の精神障害児に比して，有意に低い 5-HIAA 値を示したと報告しており，これまでのところ一致した見解は得られていない。

Ⅳ）の albumin 結合型 trp. の減少仮説を支持する報告はまだ少ない。まず，血中の albumin 濃度を直接測定した研究はこれまでみられない。次に，血漿 trp. の albumin との結合体を減少するとされる血漿中の NEFA 濃度を調べたものとしては，DeMyer らの報告がある。すなわち彼らは15例の自閉症児，14例の情緒障害児および49例の正常児を対象にして，血漿 NEFA 濃度の基礎値を調べたところ，自閉症児の方が，有意に大きな経日的変動や日内変動を示したと報告している。彼らはこの理由として，adenylcyclase を介して脂肪組織のNEFA に作用する serotonin 代謝が自閉症で障害されているため，細胞レベルでの NEFA の feed back 機構が障害されたためではないかと推測している。また

彼らは，11例の自閉症児，14例の情緒障害児，13例の正常児を対象にして高炭水化物食（glucose）を投与したところ，45分後と2時間後の NEFA と glucose 値は3者の間に差異が認められなかったとしている。しかし，4例の自閉症児において，insulin を静注負荷したところ，NEFA は有意に低下したと報告している。

次に，V）の serotonin neuron の receptor の感受性の低下説については，これまで自閉症児で検討されたという報告はなく，今後の検討を要する課題であると考えられる。以上文献学的に考察したが，現在のところ，血漿 free trp. の高値の原因としては，I）の serotonin 合成障害説，その中でもとくに 5 HTP から serotonin への合成過程障害説が有力であるが，II）の kynurenine 代謝障害説，III）の serotonin 分解亢進説，IV）の albumin 結合型 trp. の減少説，V）の serotonin neuron の receptor の感受性の低下説などもまだあながち否定できない。今後自閉症児の tryptophan-serotonin 代謝研究においては，種々の代謝過程を詳細に検討していく必要があると考えられる。

次に，今回の結果では，自閉症児の血漿 free trp. 濃度が彼らの重症度や多動的行動の scale や，精神発達指数と相関関係を示した。すなわち，自閉症児の全般的な臨床症状が重篤であるほど，また多動的行動が著しいほど，さらに精神発達水準が低いほど，血漿 free trp. が高値を示した。前述のごとく，血漿 free trp. が脳内の tryptophan-serotonin 代謝系を規制するとすれば，この所見は，自閉症児の各種の臨床症状や行動異常が，脳内の tryptophan-serotonin 代謝異常によってひき起こされるものであることを示唆しているといえよう。また前述のごとく，自閉症児の血中 serotonin 濃度は，彼らの臨床症状の評価尺度とはなんら相関関係を示さなかった。この事実は，自閉症児などの脳内の tryptophan-serotonin 代謝異常をより如実に反映するのは，血中 serotonin よりもむしろ血漿 free trp. であることを示唆している。また今回の結果では，自閉症児の血漿 free trp. 濃度は，血中 serotonin 濃度との間に，なんら相関関係を示さなかったが，この所見もやはり，脳内で密接に関連する tryptophan と serotonin が，末梢血液中では必ずしも相関をもたないことを示している。

まとめ

自閉症例および正常対照群計67名（正常成人55名と正常児12名）を対象にして，血漿遊離型 tryptophan（以下 free trp.），総 tryptophan（以下 total trp.）および血中 serotonin 濃度を同時に測定し，さらに自閉症児の各種の臨床症状評価尺度（Children's Psychiatric Rating Scale, CPRS-1, Werry-Weiss-Peters Activity Scale, WWPAS および精神発達指数，DQ）との関係を検討して次の結果を得た。

1）血漿 total trp. 濃度は，自閉症児と正常対照群との間に有意差は認められなかった。また，血漿 total trp. 濃度と CPRS-1, WWPAS, DQ などとの間には相関関係が認められず，臨床症状との関連性はうかがえなかった。

2）血漿 free trp. 濃度は，自閉症児では，正常対照群よりも有意の高値を示した。また，血漿 free trp. 濃度は，CPRS-1 や WWPAS との間に有意の正の相関関係，DQ との間に負の相関の傾向を示した。すなわち，自閉症児の全般的な精神症状や多動的行動が著しいほど，さらに精神発達水準が低いほど，血漿 free trp. 濃度が高値を示した。

3）血中 serotonin 濃度は，自閉症児では，正常対照群よりも有意の高値を示した。しかし，血中 serotonin 濃度と CPRS-1, WWPAS, DQ などとの間には相関関係が認められず，臨床症状との関連性はうかがえなかった。また，自閉症児の血中 serotonin と free trp. 濃度との間には相関関係は認められなかった。

4）以上から，自閉症児では，脳内の tryptophan-serotonin 代謝系になんらかの障害があること，そして，自閉症児の各種の臨床症状や行動異常が，脳内の tryptophan-serotonin 代謝異常によってひき起こされることを示唆した。

文献

1) Boullin, D.J., Bhagavan, H.N., O'Brien, R.A. et al.: Platelet monoamine oxidase in children with infantile autism. The autistic syndromes, North-Holland Publishing Company, New York, 1976, pp. 51–56.
2) Boullin, D.J., Coleman, M. and O'Brien, R.A.: Abnormalities in platelet 5-hydroxytryptamine efflux in patients with infantile autism. Nature, 226: 371–372, 1970.
3) Campbell, M., Friedman, E., Green, W.H. et al.: Blood platelet monoamine oxidase activity in schizophrenic children and their families. Neuropsychobiology, 2: 239–246, 1976.
4) Campbell, M., Friedman, E., DeVito, E. et al.: Blood serotonin in psychotic and brain damaged children. J. Autism Child. Schizo., 4: 33–41, 1974.
5) Campbell, M., Friedman, E., Green, W.H. et al.: Blood serotonin in schizophrenic children. Int. Pharmacopsychiat., 10: 213–221, 1975.
6) Cohen, D.J., Caparulo, B.K., Shaywitz, B.A. et al.: Dopamine and serotonin metabolism in

neuropsychiatrically disturbed children. Arch. Gen. Psychiat., 34: 545-550, 1977.
7) Cohen, D.J., Shaywitz, B.A., Johnson, W.T. et al.: Biogenic amines in autistic and atypical childrn. Arch. Gen. Psychiat., 31: 845-853, 1974.
8) Cohen, D.J., Young, J.G. and Roth, J.A.: Platelet monoamine oxidase in early childhood autism. Arch. Gen. Psychiat., 34: 534-537, 1977.
9) Coppen, A., Eccleston, E.G. and Peet, M.: Total and free tryptophan concentration in the plasma of depressive patients. Lancet, I: 60-63, 1973.
10) Danckla, W.D. and Dewey, H.K.: The determination of tryptophan in plasma, liver and urine. J. Lab. Clin. Med., 69: 160-169, 1967.
11) Engelhardt, D.M., Polizos, P., Waizer, J. et al.: A double-blind comparison of fluphenazine and haloperidol in outpatient schizophrenic children. J. Autism. Child. Schizo., 3: 128-137, 1973.
12) Hanly, H.G., Stahl, S.M. and Friedman, D.X.: Hyperserotonemia and amine metabolities in autistic and retarded children. Arch. Gen. Psychiat., 34: 521-531, 1977.
13) Heeley, A.F. and Roberts, G.E.: A study of tryptophan metabolism in psychotic children. Develop. Med. Child. Neurol., 8: 708-718, 1966.
14) 本多幸作，金子元久，山本俊昭，他：内因性うつ病に対するAmoxapineの効果とその血清遊離型Tryptophan濃度．臨床精神医学，9: 865-872, 1980.
15) 星野仁彦：早期幼児自閉症の薬物療法．臨床精神医学，6: 583-595, 1977.
16) 星野仁彦：自閉症の生化学的研究の現況について．精神医学，22: 902-925, 1980.
17) 星野仁彦，金子元久，熊代 永，他：自閉症児に対するMethylphenidateの効果と血清Serotonin値．臨床精神医学，5: 1461-1471, 1976.
18) 星野仁彦，金子元久，熊代 永：自閉症児に対するHaloperidolの少量療法の効果．小児の精神と神経，17: 129-137, 1977.
19) 星野仁彦，金子元久，熊代 永，他：Methylphenidateが著効を示した自閉症児の4例．精神医学，19: 161-168, 1977.
20) 星野仁彦，八島祐子：Haloperidolの少量療法が著効を示した自閉性障害児の3例．臨床精神医学，6: 1533-1539, 1977.
21) Kanner, L.: Autistic disturbances of affective contact. Nerv. Child., 2: 217-250, 1943.
22) 中屋耿爾：血清遊離型トリプトファン濃度．精神神経誌，78: 119-132, 1976.
23) Knott, P.J. and Curzon, G.: Free tryptophan in plasma and brain tryptophan metabolism. Nature, 239: 452-453, 1972.
24) Niskanen, P., Huttunen, M., Tamminen, T. et al.: The daily rhythm of plasma tryptophan and tyrosine in depression. Brit. J. Psychiat., 128: 67-73, 1976.
25) 大久保悟子，星野仁彦，熊代 永，他：Down症候群における血清総Tryptophan及び遊離型Tryptophan濃度—血清Serotonin濃度との関連．小児の精神と神経，18: 97-102, 1978.
26) 大久保悟子，星野仁彦，熊代 永，他：Down症候群における血清総Tryptophan及び遊離型Tryptophan濃度—血清Serotonin濃度との関連．脳研究会会誌，5: 78-79, 1979.
27) Partington, M.W., Tu, J.B. and Wong, C.Y.: Blood serotonin levels in severe mental retardation. Develop. Med. Child. Neurol., 15: 616-627, 1973.
28) Peet, M., Moody, J.P., Worrall, E.P. et al.: Plasma tryptophan concentration in depressive illness and mania. Brit. J. Psychiat., 128: 255-258, 1976.
29) Rimland, B.: Infantile Autism. Appleton Century Crofts, New York, 1965.
30) Ritvo, E.R., Yuwiler, A., Geller, E. et al.: Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. Arch. Gen. Psychiat., 23: 566-572, 1970.
31) Rutter, M.: Concept of autism. J. Child. Psychol. Psychiat., 9: 1-25, 1968.
32) Sabater, J. and Ricós, C.: Abnormalities of tryptophan metabolism (kynurenine pathway) found in a group of 830 mentally retarded children. Clin. Chim. Acta, 56: 175-186, 1974.
33) Schain, R.J. and Freedman, D.X.: Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. J. Pediat., 58: 315-320, 1961.
34) Shaw, C.R., Lucas, J. and Robinovitch, R.D.: Metabolic studies in childhood schizophrenia. Arch. Gen. Psychiat., 1: 366-371, 1959.
35) Siva Sankar, D.V.: Biochemical parameters of childhood schizophrenia (autism) and growth. Rec. Adv. Biol. Psychiat., 5: 76-83, 1963.
36) Siva Sankar, D.V. and Siva Sankar, D.B.: Biochemical studies on childhood schizophrenia and autism. Fed. Proc., 21: 248, 1962.
37) 末光 茂，藤原二郎，大月三郎，他：小児自閉症の血清serotonin．小児の精神と神経，14: 105-109, 1974.
38) 末光 茂，光信克甫，藤原二郎，他：Down症候群の血清遊離型Tryptophan濃度．小児の精神と神経，17: 65-71, 1977.
39) Sutton, H.E. and Read, J.H.: Abnormal amino acid metabolism in a case suggesting autism. J. Dis. Child., 96: 23-28, 1958.
40) Tagliamonte, A., Biggio, G., Vargiu, L. et al.: Free tryptophan in serum controls, brain tryptophan level and serotonin synthesis. Life

Sci., 12: 277-287, 1973.
41) Takahashi, S., Kanai, H. and Miyamoto, Y.: Monoamine oxidase activity in blood platelets from autistic children. Folia. Psychiat. Neurol. Jap., 31: 597-603, 1977.
42) Takahashi, S., Kanai, H. and Miyamoto, Y.: Reassessment of elevated serotonin levels in blood platelets in early infantile autism. J. Autism. Child. Schizo., 6: 317-326, 1976.
43) 高津忠夫，鬼沢仁一，長畑正道，他：小児自閉症候群における Tryptophan 代謝異常ならびにその治療食餌の研究．アミノ酸，5: 13-14, 1965.
44) 渡辺　実，星野仁彦，熊代　永，他：自閉症児に対する L-5 HTP 負荷後の血中 HGH, Serotonin, cyclic AMP 濃度の変化．脳研究会会誌，6: 124-125, 1980.
45) Werry, J.S.: Developmental hyperactivity. Pediat. Clin. N. Am., 15: 581-599, 1968.
46) Yuwiler, A., Plotkin, S., Kitvo, E. et al.: Rapid accurate procedure for the determination of serotonin in whole human blood. Biochem. Med., 3: 426-436, 1970.
47) Yuwiler, A., Ritvo, E.R., Bald, D. et al.: Examination of circadian rhythmicity of blood serotonin and platelets in autistic and nonautistic children. J. Autism. Child. Schizo., 1: 421-435, 1971.
48) Yuwiler, A., Ritvo, E.R., Geller, E. et al.: Uptake and efflux of serotonin from platelets of autistic and nonautistic children. J. Autism. Child. Schizo., 5: 83-98, 1975.

abstract

Blood Serotonin and Free Tryptophan Concentration in Autistic Children

Yoshihiko Hoshino, Motohisa Kaneko, Yoshinori Ono and Hisashi Kumashiro

In 37 autistic children and 67 normal control subjects, determinations of plasma free and total tryptophan and blood serotonin levels were made simultaneously in order to establish a relationship between these parameters and the clinical rating scales: Children's Psychiatric Rating Scale (CPRS-1), Werry-Weiss-Peters Activity Scale (WWPAS), and Developmental Quotient (DQ). The plasma free tryptophan level was significantly higher in autistic children than in normal control subjects. There tended to be a significant positive correlation between the plasma free tryptophan level and CPRS-1 or WWPAS score and a negative correlation between the plasma free tryptophan level and DQ. The blood serotonin level was significantly higher in autistic children than in normal control subjects. No correlation was established, however, between the blood serotonin level and CPRS-1, WWPAS score or DQ, and hence the clinical symptoms. Nor was there a correlation between blood serotonin and free tryptophan levels in these children. These results suggest that autistic children have some defect in tryptophan-serotonin metabolism in the brain which is responsible for the clinical manifestations and behavioral abnormalities of infantile autism.

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

近年自閉症において,脳内 serotonin の代謝に異常のあることが想定され,種々の方面から検討がなされている。すなわち,1961年,Schain ら 33)によって自閉症児の血中 serotonin が高値を示すことが初めて報告されて以来,血小板による serotonin の取り込みや遊離の異常,kynurcnine 代謝の異常,尿および脳脊髄液中の 5HIAA の異常,尿中の serotonin 異常代謝物質,血小板内 MAO 活性の異常などが報告されている。
さて最近,血漿中で albumin と結合していない,tryptophan,すなわち血漿遊離型 tryptophan(frectryptophan,以下 free trp.)が脳内の trp. 代謝ひいては serotonin 代謝を規制することが注目されている。そして精神疾患の中では,これまで躁うつ病,Down 症候群などが対象とされて血漿 fee trp.が測定され,異常値が見出されている。しかしこれまで,自閉症児を対象として,血漿 free trp.を測定した研究はみられない。
そこで今回われわれは,自閉症児を対象として,血漿 free trp.,総 tryptophan(total tryptophan,以下 total trp.)および血中 scrotonin 濃度を同時に測定し,相互の関連性を検討し,さらに自閉症児の臨床症状や病態生理との関係についても検討を加えたので報告する。