

自閉症児の唾液中コルチゾール濃度 — 一日内変動とデキサメサゾン抑制試験 —

星野仁彦* 渡辺 実* 熊代 永*

はじめに

近年、自閉症児に対して生化学的研究が重ねられた結果、その病態生理に関して、脳内モノアミンとくにセロトニン(5HT)代謝の異常が想定されている。この視床下部5HTやカテコラミンは視床下部-下垂体-副腎皮質系を介してコルチゾールの分泌に影響を与えているので、自閉症児においては、コルチゾール分泌の異常が推測される。また、臨床的にも自閉症児は睡眠などの日内リズムの異常を示すことが多い。われわれ¹⁾はすでに、自閉症児を対象として血液を用いたデキサメサゾン抑制試験(dexamethasone suppression test, 以下DST)を行い、14例中7例において、血漿コルチゾールの分泌が抑制されず、いわゆる non-suppressor を示すことを報告した。

さて、最近、検体の採取が簡便であり、同時に被検者に対して侵襲の少ない唾液中コルチゾール濃度の測定が可能となっている。

そこで、まず、健康成人や健康小児を対象として、唾液中コルチゾール濃度の日内変動やDSTに対する反応を調べ、また、健康成人の血漿中と唾液中のコルチゾール濃度の間の相関関係を調べ、唾液中コルチゾール濃度を測定する臨床的意義について検討した。

次に、自閉症児を対象として、唾液中コルチゾールの日内変動やDSTに対する反応を調べ、自閉症児の視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能異常の有無を検討した。

対象と方法

正常の対照群は、健康成人6名(男子5名,女子1名、

平均年齢30歳)と健康小児27名(男子15名,女子12名,平均年齢9歳)である。彼らは心身ともに健康状態であり、薬物などは服用していない。

次に、対象とした自閉症児は、当科およびその関連病院に通院している22例(男子15例,女子7例,平均年齢9歳)である。自閉症の診断はWHO(ICD-9)とDSM-IIIの診断基準に従った。彼らを、高発達群15例と低発達群7例の2群に分けたが、前者はIQが60以上であり、言語能力が比較的優れ、ある程度会話が可能で、適応能力も高い自閉症群である。一方、後者は知的水準が低く、IQが60未満であり、言語能力に乏しく他者との意志疎通が不十分で、適応能力も低い自閉症群である。

次に、検体採取は、日内変動の場合、午前8時、10時午後12時、4時、8時、10時、翌日の午前8時の計7回行った。健康成人の場合は、これに深夜の12時を加えて計8回行った。

DSTにさいしては、第1日午前10時と午後4時に検体を採取し、健康成人の場合、第1日目の午後11時にデカドロン1mgを、また、健康小児や自閉症児の場合は午後9時にデカドロン0.5mgを経口的に投与し、翌日午前10時と午後4時に検体を採取した。

検体は健康小児と自閉症児の場合は唾液のみであるが、健康成人の場合は、日内変動およびDSTとも血液と唾液を同時に採取した。

コルチゾールの測定は、血液、唾液ともトラベノール社製のガンマーコートコルチゾールキットを用いて radioimmunoassay 法により行った。

次に結果の判定についてであるが、日内変動の場合、午前8時ないし10時に最高値を示し、最低値が成人の場合は午後10時ないしは午前12時、健康小児や自閉症児の場合には午後8時ないし10時に認められる場合を正常とした。DSTでは、血漿の場合、負荷後のコルチゾールの濃度が4 μ g/dl未満のものを suppressor (抑制反応)、

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

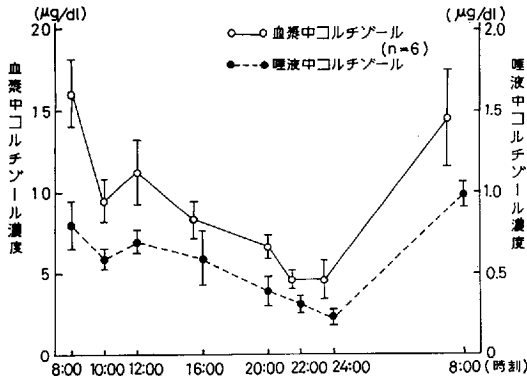


図1 健康成人における血漿および唾液中コルチゾール濃度の日内変動

それ以上のものを non-suppressor (抑制欠如) とした。また、唾液の場合は、後に述べるが、今回の結果から、負荷後のコルチゾールの濃度が $0.29 \mu\text{g/dl}$ 未満のものを suppressor, それ以上のものを non-suppressor とした。

なお、本研究の実施にさいして、研究の目的、方法、それによって得られる利益と不利益などを、被験者と、小児の場合には親にも説明し同意を得てから行った。

結果

1) 健康成人の血漿中、唾液中コルチゾール濃度

(1) 日内変動

血漿中コルチゾール濃度の日内変動は図1に示すように、午前8時に最高値を示し、以後次第に減少して午後10時に最低値を示した。この最高値と最低値との間には統計学的に有意な差が認められた (student's t-test, $P < 0.001$)。

次に、唾液中コルチゾール濃度も、図1に示すように、午前8時に最高値を、午前12時に最低値を示し、この最高値と最低値との間には有意差が認められた ($P < 0.001$)。

また、個々の例をみると、前述した基準によれば、血漿、唾液のいずれの場合も正常の日内変動を示していた。すなわち、健康成人では、血漿中コルチゾールと唾液中コルチゾールは、ほぼ同様の日内変動を示していた。

(2) DST

DST における血漿中コルチゾールの変化は表1に示すとおりである。すなわち、第1日目の負荷前には平均 $11.2 \mu\text{g/dl}$ (午前10時)、あるいは $8.3 \mu\text{g/dl}$ (午後4時)であったものが、負荷後の第2日目には、平均 $1.7 \mu\text{g/dl}$ (午前10時、午後4時)にまで著明に低下しており、前述の基準によれば全例が suppressor であった。

表1 健康成人と小児における血漿中および唾液中コルチゾール濃度の DST

	第1日目		第2日目	
	10:00	16:00	10:00	16:00
健康成人 (血漿)	11.2 ± 1.6	8.3 ± 0.8	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.2
健康成人 (唾液)	0.59 ± 0.03	0.55 ± 0.09	0.20 ± 0.02	0.14 ± 0.03
健康小児 (唾液)	0.59 ± 0.08	0.33 ± 0.03	0.10 ± 0.01	0.17 ± 0.03

(mean \pm S.E.) $\mu\text{g/dl}$

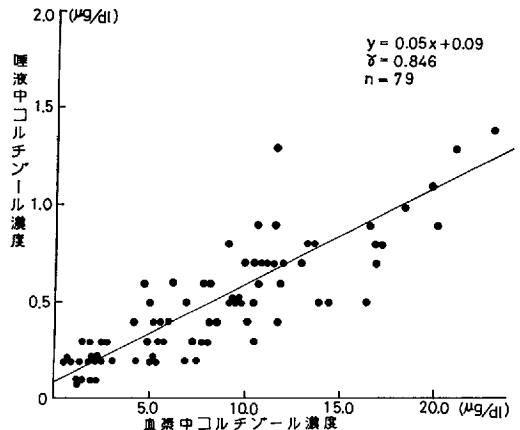


図2 健康成人における血漿中と唾液中コルチゾール濃度の相関関係

次に、唾液中コルチゾールの結果は、表1に示すとおり、第1日目には平均 $0.59 \mu\text{g/dl}$ (午前10時)あるいは $0.55 \mu\text{g/dl}$ (午後4時)であったものが、第2日目には平均 $0.20 \mu\text{g/dl}$ (午前10時)あるいは $0.14 \mu\text{g/dl}$ (午後4時)に低下していた。

唾液中コルチゾールの場合、血漿のように DST における判定基準がないので、同時に採取した血漿中コルチゾールと唾液中コルチゾール濃度の相関関係を調べてみた。その結果は図2に示すとおり、唾液中コルチゾール濃度を y 、血漿中コルチゾール濃度を x とすると、 $y = 0.05x + 0.09$ という関係が成立し、有意な正の相関関係 ($r = 0.846$, $P < 0.001$) が認められた。そこで、血漿の場合の DST における判定基準値である $4 \mu\text{g/dl}$ をこの式に代入すると、唾液中コルチゾールの $0.29 \mu\text{g/dl}$ という基準値が算出される。

この基準値で、健康成人の DST の結果をみると、全例が suppressor であった。

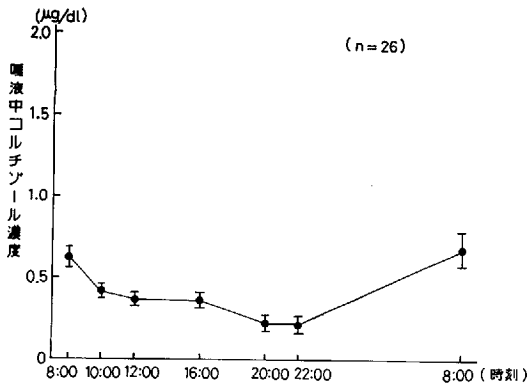


図3 健康小児における唾液中コルチゾール濃度の日内変動

以上の結果をまとめてみると、健康成人の唾液中と血漿中のコルチゾール濃度の間には有意な正の相関関係が認められ、唾液中コルチゾールでも血漿と同様な日内変動やデキサメサゾンによる抑制が認められた。

2) 健康小児の唾液中コルチゾール濃度

(1) 日内変動

健康小児の唾液中コルチゾール濃度の日内変動は図3のとおりである。すなわち、午前8時に最高値を、午後10時に最低値を示し、この最高値と最低値との間に有意差が認められ ($P < 0.001$)、成人と同様の日内変動を示していた。個々の例をみると、26例中1例を除く25例が正常の日内変動を示していた

(2) DST

DSTにおける唾液中コルチゾールの変化は表1に示すとおり、負荷前の第1日目には0.59 µg/dl (午前10時)あるいは0.33 µg/dl (午後4時)であったものが、負荷後の第2日目には0.10 µg/dl (午前10時)あるいは0.17 µg/dl (午後4時)と著明に低下していた。前述の基準によれば、7例中6例が suppressor であった。

以上をまとめると、唾液中コルチゾール濃度は健康小児においても成人と同様な日内変動を示し、デキサメサゾンによる正常な抑制も認められた。

3) 自閉症児の唾液中コルチゾール濃度

(1) 日内変動

高発達群の唾液中コルチゾールは前述の基準に従えば、12例中9例では正常な日内変動が認められた。残りの3例は図4に示すように日内変動の異常を認めた。すなわち、2症例では最低値が、それぞれ午後4時、午後12時となっており、他の1例では最高値が午後4時に認められた。

また、低発達群では図5に示すように5例中2例にお

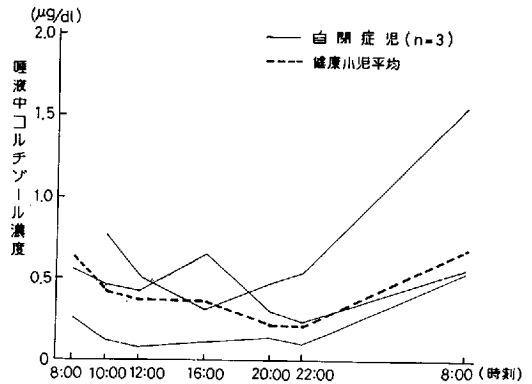


図4 自閉症高発達群における唾液中コルチゾール濃度の日内変動 (異常群)

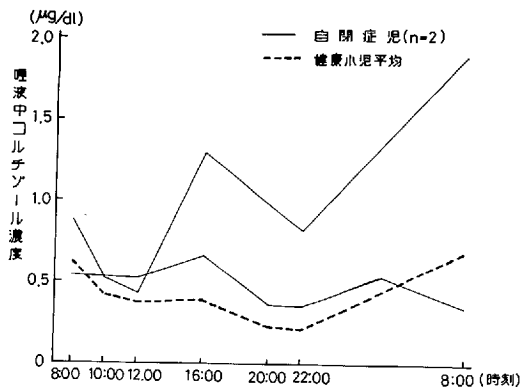


図5 自閉症低発達群における唾液中コルチゾール濃度の日内変動 (異常群)

いて、日内変動の異常を認めた。すなわち、1例では最高値が午後4時に、また、他の1例では最低値が午後12時に認められた。

(2) DST

DSTの結果は表2に示すように、高発達群では10例中6例、低発達群では5例中4例が non-suppressor であった。

以上をまとめると、自閉症群では唾液中コルチゾールの日内変動の乱れや、DSTに対する non-suppressor が認められ、それは高発達群に比べ低発達群でより高率に認められた。

考 察

正常成人の血漿中コルチゾール濃度は、就寝前後にもっとも低く、覚醒前後にもっとも高いという日内変動を示すことが知られている。一方、唾液中コルチゾール

表 2 自閉症群における唾液中コルチゾール濃度の DST

症例	性	年齢	第1日目		第2日目		
			10:00	16:00	10:00	16:00	
高発達群							
1	N. K.	男	8	0.21	0.35	0.13	0.08
2	S. J.	男	8	0.38	0.26	0.13	0.24
3	S. H.	男	6	0.56	0.27	0.12	0.04
4	K. M.	男	9	0.45	0.24	0.22	0.18
* 5	Y. Y.	男	4	0.50	0.38	0.32	0.62
* 6	T. M.	男	10	0.31	0.37	0.50	0.30
* 7	Y. H.	男	10	0.30	0.56	0.34	0.38
* 8	O. S.	男	4	0.70	0.52	0.54	0.56
* 9	S. K.	女	10	0.48	0.38	0.14	0.32
*10	N. T.	女	6	0.31	0.53	0.38	0.20
低発達群							
11	H. T.	男	13	0.60	0.87	0.21	0.26
*12	S. T.	男	8	0.61	0.74	0.16	0.32
*13	I. H.	男	10	0.51	0.39	0.25	0.32
*14	I. U.	男	8	0.64	0.56	0.36	0.37
*15	N. H.	男	7	0.94	1.10	0.64	0.32

* は non-suppressor

濃度の日内変動については、Stahl ら²⁾、Hiramatsu³⁾、Umeda ら⁴⁾、Ferguson ら⁵⁾の報告があるが、いずれも血漿中コルチゾールと同様に、早朝に高値、夜間に低値を示すとしている。今回の結果では、健康成人のコルチゾール濃度は、血漿中では最高値が午前8時、最低値が午後10時であり、唾液中では最高値が午前8時、最低値が午前12時であり、従来の報告と同様な日内変動を示した。個々の例についてみても、すべての例は血漿および唾液中コルチゾールのいずれにおいても、午前8時ないし10時に最高値を、午後10時ないし午前12時に最低値を示し、方法で述べた基準によれば正常な日内変動を示していた。

次に、健康成人における DST の結果であるが、血漿および唾液中コルチゾール濃度のいずれも、デキサメサゾン負荷後には著明に低下していた。血漿の場合には、デキサメサゾン負荷後のコルチゾール濃度が 4 μg/dl 未満のものを suppressor、それ以上のものが non-suppressor と判定されている。この基準でみると、今回の健康成人はすべて suppressor であった。

しかし、唾液中コルチゾールについては、DST における判定基準がまだ一般に定められていない。そこで、今回、血漿中と唾液中のコルチゾールの相関関係を調べたところ、唾液中コルチゾール濃度を Y、血漿中コルチ

ゾール濃度を X とすれば、 $Y = 0.05X + 0.09$ という関係が成立した。この等式に DST における血漿中コルチゾールの判定基準である 4 μg/dl を与えると、唾液中コルチゾールの基準値は 0.29 μg/dl となる。この基準値により、健康成人の DST の結果をみると、6例全例が suppressor であり、血漿の場合と同様の結果であった。

以上より、唾液中コルチゾール濃度は血漿中コルチゾール濃度をよく反映しており、一方、血漿中コルチゾール濃度よりも被検者により侵襲を与えることなしに、日内変動を調べたり DST を行うことができ、しかも採血ストレスによってコルチゾール値が増加するという恐れもないことなどから、視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能異常を調べる有用な方法であると考えられた。

次に、健康小児の唾液中コルチゾールの日内変動について、Hiramatsu³⁾ は、8名の健康小児の唾液を、午前8時30分、午後4時、8時の計3回採取し、コルチゾール濃度の動態を検討したところ、早朝にもっとも高く、深夜に最低値を示すという健康成人と同様のパターンを認めたと報告している。われわれの結果でも、同様に、健康小児の唾液中コルチゾール濃度は、午前8時に最高値、午後10時に最低値を示す日内変動を認めている。Price ら⁶⁾の研究によれば、8名の乳児を対象として、生後6カ月間、毎月唾液を採取して、唾液中コルチゾール濃度を測定して、日内変動を調べたところ、5名では生後12週で、早朝に高値、夜間に低値を示すという成人のパターンがみられ、その他1名では生後8週、1名では生後16週、1名では生後20週で成人の日内変動のパターンが認められたという。今回、われわれが対象としたのは、4歳から14歳までの小児であり、すでにコルチゾール分泌の成人の日内変動パターンが確立していると考えられる。

次に、健康小児に対する DST に関しては、健康成人と比較すると、平均年齢にかなりの開きがあり、そのためデキサメサゾンの投与量と投与時間も異なっているので、これらの要因の DST に及ぼす影響を検討しなければならない。この点について、Poznanski ら⁷⁾、Carroll ら⁸⁾は、体重の軽重にかかわらず、通常成人ではデキサメサゾン 1 mg、小児では 0.5 mg を投与しているが、相互に比較しうる結果が得られると報告している。また、投与時間については、血漿と同様に、唾液中についても早朝から午前中に最高値を示し、午後から夜間にかけて徐々に下降して深夜に最低値を示すというコルチゾールの日内変動が確認されているので、午後9時と11時のデキサメサゾンの投与時間の差異は、DST の結果にさほど大きな影響を与えないと考えられる。今回の結果でも、成人の場合と同様に負荷後には著明に低下してお

り、7例中6例が non-suppressor であった。

以上より、健康小児においても健康成人の場合と同様、唾液中コルチゾール濃度を測定して、日内変動を調べたり、DST を行うことは、視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能を調べる方法として有用であると考えられた。

さて、はじめに述べたように、自閉症児においては、脳内5HT代謝の異常が想定され、血液、尿、脳脊髄液中などで5HTやその代謝産物の測定が行われている。まず、自閉症の血中5HT濃度については、Schainら⁹⁾、Ritvoら¹⁰⁾、Campbellら¹¹⁾は正常小児や他の精神障害児に比べ有意に高値を示すと報告しており、比較的一致した結果が得られている。しかし、5HTの主要代謝産物である5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA)については、尿中では高値⁹⁾、脳脊髄液中では低値¹²⁾と一致した結果が得られておらず、また、脳内5HTニューロンの末梢モデルとされる血小板による5HTのuptake rateやrelease rateについても相反する結果が報告¹³⁻¹⁵⁾されている。このように、自閉症の脳内5HT代謝障害については、5HT活性が亢進しているのか、低下しているのか結論が得られていない。ところで、われわれ¹⁶⁾は自閉症児を対象に5HTの前駆物質であるL-5-hydroxytryptophan (L-5-HTP)を経口投与し、その後の血中5HTと血漿プロラクチン(PRL)濃度を測定したところ、自閉症児においては、血中5HTの基礎値は高値で負荷後の5HT増加の持続が短く、また、血漿PRLの基礎値は低値で分泌反応が抑制されているという結果を得た。PRLの分泌は視床下部のPRL分泌抑制因子(PIF)とPRL分泌促進因子(PRF)により調節されている。PIFの少なくとも一部はdopamineそのものであると考えられる。一方、PRFの本態は不明であるが、L-5-HTP投与によりPRL分泌の増加がみられることからPRFと5HTとの関連が示唆されている。したがって、このPRLの基礎値の低値やL-5-HTP負荷に対するPRL分泌反応の抑制は、血中5HT濃度の基礎値の高値やL-5-HTP負荷後の増加反応の抑制などを考え合わせると、自閉症児の視床下部において5HT代謝の異常があり、そのためおそらく5HT活性の低下が存在していて、PRL分泌が抑制されるのではないかと考えられる。

一方、視床下部-下垂体-副腎皮質系の陰性フィードバック機構は、視床下部のカテコラミンと5HT系により影響を受けることが知られている。Azmitiaら¹⁷⁾は、副腎皮質摘出ラットでは脳内5HT代謝回転は低下しているが、デキサメサゾン投与すると正常に回復することから、陰性フィードバック機構は5HTニューロンを介

すると考えた。以上から、視床下部5HT代謝の異常が想定される自閉症児では、コルチゾールの分泌にも異常のあることが推測される。先にわれわれ¹⁾は、自閉症児14例にDSTを行い、血漿中コルチゾールを測定した結果、7例がnon-suppressorであった。Jensen¹⁸⁾も、13例の自閉症児にDSTを行い、11例がnon-suppressorであると報告している。また、Yamazakiら¹⁹⁾は、自閉症児の尿中17-OHCSの日内変動に異常のあることを報告している。今回の結果では、健康成人や健康小児に比べ、自閉症児においては日内変動の乱れている例や、DSTにおけるnon-suppressorが高率に認められ、それは、とくに低発達群において著明であった。このことは、自閉症児の中には、視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能異常を伴うものが存在すること、しかも、それは症状が重篤になるほど著しいことを示唆している。

まとめ

唾液中コルチゾール濃度を測定する臨床的意義について検討するため、健康成人6名、健康小児27名を対象にして、唾液中コルチゾールの日内変動やデキサメサゾン抑制試験(DST)に対する反応を調べた。また、唾液中と血漿中コルチゾール濃度の間の相関関係も調べた。

次に、自閉症児の視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能異常の有無を検討するため、唾液中コルチゾールの日内変動やDSTに対する反応を調べた。

1)健康成人において、唾液中と血漿中のコルチゾール濃度との間に正の相関関係が認められた。また、唾液中でも、血漿と同様なコルチゾールの日内変動やDSTに対する反応がみられた。

2)健康小児においても、唾液中コルチゾールは健康成人の場合と同様の日内変動やDSTに対する反応がみられた。

3)自閉症児においては、唾液中コルチゾールの日内変動の乱れや、DSTにおけるnon-suppressorが高率にみられ、視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能異常の存在が推定された。

文献

- 1) 星野仁彦, 他: 精神医学, 26: 100-102, 1984.
- 2) Stahl, F. and Dorner, G.: Endokrinologie, 80: 152-162, 1982.
- 3) Hiramatsu, R.: Clinica Chimica Acta, 117: 239-249, 1981.
- 4) Umeda, T., et al.: Clinica Chimica Acta, 110: 245-253, 1981.
- 5) Ferguson, D.B., et al.: Adv. Physiol. Sci., 28: 301-312, 1980.
- 6) Price, D.A., et al.: Arch. Dis. Child., 58: 454-

- 456, 1983.
- 7) Poznanski, E.O., et al.: Am. J. Psychiat., 139: 321-324, 1982.
- 8) Carroll, B.J., et al.: Arch. Gen. Psychiat., 38: 15-19, 1981.
- 9) Schain, R.J. and Freedman, D.X.: J. Pediat., 58: 315-320, 1961.
- 10) Ritvo, E.R., et al.: Arch. Gen. Psychiat., 23: 566-572, 1970.
- 11) Campbell, M., et al.: J. Autism Child. Schizo., 4: 33-41, 1974.
- 12) Cohen, D.J., et al.: Arch. Gen. Psychiat. 31: 845-853, 1974.
- 13) Siva Sankar, D.V.: Neuropsychobiology, 3: 234-239, 1977.
- 14) Boullin, D.J., et al.: Nature, 226: 371-372, 1970.
- 15) Yuwiler, A., et al.: J. Autism Child. Schizo., 5: 83-98, 1975.
- 16) 星野仁彦, 他: 精神医学, 26: 937-945, 1984.
- 17) Azmitia, E.C., et al.: Science, 169: 201, 1970.
- 18) Jensen, J.B., et al.: J. Am. Acad. Child. Psychiat., 24, 3: 263-265, 1985.
- 19) Yamazaki, K., et al.: J. Autism Child. Schizo., 5: 323-332, 1975.

abstract

Saliva Cortisol Concentration in Autistic Children
—Diurnal Variation and Dexamethasone Suppression Test—

Yoshihiko Hoshino, Makoto Watanabe and Hisashi Kumashiro

In order to examine the function of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis) in autistic children, the diurnal rhythm of saliva cortisol and the response of cortisol on the DST was investigated using saliva samples.

1) Plasma and saliva cortisol levels showed a positive correlation in normal healthy adults. Moreover, the saliva cortisol level exhibited a similar diurnal rhythm and DST response as did the plasma cortisol level.

2) Saliva cortisol levels in normal children showed a similar diurnal rhythm and DST res-

ponse as those in normal healthy adults.

3) Some children with infantile autism showed an abnormal diurnal rhythm or DST response for saliva cortisol. Moreover, the latter abnormality was observed more frequently in poorly-developed cases than in highly-developed cases.

4) These results suggest that the negative feedback mechanism of the HPA-axis may be disturbed in autistic children, especially poorly-developed cases, owing to a disorder in the regulation by serotonin metabolism.



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

近年,自閉症児に対して生化学的研究が重ねられた結果,その病態生理に関して,脳内モノアミンとくにセロトニン(5HT)代謝の異常が想定されている。この視床下部 5HT やカテコラミンは視床下部一下垂体一副腎皮質系を介してコルチゾールの分泌に影響を与えているので,自閉症児においては,コルチゾール分泌の異常が推測される。また,臨床的にも自閉症児は睡眠などの日内リズムの異常を示すことが多い。われわれ 1)はすでに,自閉症児を対象として血液を用いたデキサメサゾン抑制試験(dexamethasone suppression test,以下 DST)を行い,14 例中 7 例において,血漿コルチゾールの分泌が抑制されず,いわゆる nonsuppressor を示すことを報告した。

さて,最近,検体の採取が簡便であり,同時に被検者に対して侵襲の少ない唾液中コルチゾール濃度の測定が可能となっている。

そこで,まず,健康成人や健康小児を対象として,唾液中コルチゾール濃度の日内変動や DST に対する反応を調べ,また,健康成人の血漿中と唾液中のコルチゾール濃度の間の相関関係を調べ,唾液中コルチゾール濃度を測定する臨床的意義について検討した。

次に,自閉症児を対象として,唾液中コルチゾールの日内変動や DST に対する反応を調べ,自閉症児の視床下部一下垂体一副腎皮質系の機能異常の有無を検討した。