

研究班のまとめ

瀬川 昌也*

自閉症の概念は Kanner の記載以来、時代とともにさまざまな変遷を経て現在に至っている。また、現在においても、自閉症の特徴となる症状のうち、どれを中核症状とするかは意見の一致をみていない。これは、いつに自閉症の病態が解明されていないことに基づく。このことは、また、自閉症の予防および治療に的確な方法を欠くことにつながる。

ある疾患の病態を知る場合に、その疾患の初期の症状を知ることが必須である。自閉症もこの例外ではない。この場合、自閉症の発症が乳児期早期であること、また、発症率が10,000の出産に4ないし5例という少数であることを考える必要がある。これは幼児期の自閉症の症例を検索し、主病変を示唆する所見を得ても、それが乳児期早期にいかなる症状を呈するかは後方視的に推論するにすぎず、また、それが事実であったとしても、その症状に注目した早期発見、早期治療がはたして自閉症の発症を予防できるか否かは、すくなくも1地域1県レベルで多数の乳児を対象とし、年余に及ぶ追跡調査を行わなくてはならないことを示す。したがって、予測される病変を発達の早期に形成した場合の初期症状の特徴、および、それをなんらかの方法で治療することの有効性、治療開始の臨界齢を知るためには、基礎医学的研究が必要欠くべからざるものといえる。

この観点に立ち、本研究班は、自閉症の本態を臨床および基礎医学の両面から究明し、自閉症の神経回路一解剖学一を画き、その予防法および治療指針をつくることを目的とした。またこのさい、自閉症が乳・幼児期に発症する疾患であることから、遅れて発達する上位中枢の成熟過程に影響を与える下位中枢神経系に注目し、それら神経系の発達過程を念頭に発達神経学的見地から研究をすすめることを原則とした。

自閉症の病態—作業仮説—

この研究は自閉症の病変の主座を縫線核および辺縁系、とくに扁桃体に求めた作業仮説の実証を主眼とした。その根拠は本研究班初年度の報告書中、本研究の目的の項に詳述してあり重複を避けるが、前者は主として乳児期から発症する本態性乳児自閉症の主座として、後者は乳児期後半あるいは幼児期前半に発症する症例、とくに症候性自閉症の主座と考えている。

これら神経系に病変の主座を求めた理由は、表1に示す自閉症症状の特徴を説明することが可能であることに基づく(表1)。

それでは次に、自閉症の病態に関する私どもの仮説が、この3年間の研究により、いかに実証され、より適確な予防法、あるいは、治療法が解明されたか。また、未解決の分野、今後の研究の指針について記す。

1) 縫線核群と行動

自閉症には睡眠・覚醒リズムの障害があり、その病態を縫線核のセロトニン系神経系の機能障害と考えた。

橋本班員は自閉症児に睡眠ポリグラフ検査を施行し、(1) REN-NREM リズム ('83)、睡眠構築 ('84)、睡眠

表1 自閉症の病態生理を示唆する臨床特徴とその背景にあることが予想される神経系

1) 乳児期早期に発症	乳児期早期に一定のレベル以上に発達している神経系
2) 男性優位	易障害性が男性優位である
3) 根幹症状は年齢依存性を有するが、互いに有機的關係はない	1つの系に支配され caudorostral に配列されている神経系、各神経系相互に明確なシナプス結合はない
4) 環境要因の影響を受ける	その機能(および発達)が環境要因に左右される神経系

* 瀬川小児神経学クリニック (M. Segawa, Segawa Neurological Clinic for Children)

段階比 ('84) は正常であったが、(2) REM 期要素の NREM 睡眠期への漏出が認められ('84)、(3) 睡眠中の体動の総出現率には異常はなかったが、その睡眠段階別出現率をみると、粗体動には異常はなかったが、細体動のそれは異常であった('84)。さらに(4) 急速眼球運動(REMs) は認められたが、短い間隔で出現する REMs 数の年齢による増加が認められなかった。このうち(2) は縫線核、あるいは縫線核-青斑核系の機能異常、(3) は脳幹、中脳の異常、(4) は中脳の異常を示唆する。また、(3) では粗体動の睡眠段階別出現率に異常のないことから、脳基底核・視床に異常がないか、あっても少ないこと、(4) は脳幹の主にコリン作動性神経系からなる REMs 駆動系には異常がないことを示している。これらは自閉症では、縫線核-青斑核系を含む中脳の特定の神経系に異常があることを示す。一方、REM-NREM リズムが正常なことは、青斑核-縫線核よりなるモノアミン系神経系と、コリン作動性神経系の活性の交互性が保たれていることを示している。また、睡眠段階比が年齢相応の値を示すこと、および体動の動態は、田中ら('83) の症例および Rett 症候群(野村 '83, '85) と異なり、ドーパミン系の早期の障害、それによる線条体ドーパミン受容体の後シナプス過敏症の存在は否定できることが示された。

星野班員は主に幼児および学童期の自閉症児の検索から、自閉症には視床下部-下垂体系のセロトニン代謝、もしくはセロトニン-カテコラミン系の障害が存在することを示唆し('83)、橋本班員も睡眠依存性ホルモンの検索から同様にセロトニン-視床下部系の障害を認めるとともに、 α -アドレナリン受容体の障害、さらにセロトニン、ドーパミン、コリン作動性ニューロンの異常を含む複数の神経のバランスの障害が存在することを示唆した('84)。

縫線核の障害が睡眠障害をもたらすことは成獣での実験から知られているが、長嶋班員は人間においても縫線核の障害が睡眠障害をきたすことを睡眠時無呼吸の剖検例から神経病理学的に予想した('83)。また、重症心身障害児の剖検例から、共同研究者の佐藤、森松らは、発達早期の縫線核群の障害が、高度の持続性の睡眠・覚醒リズムの障害を発現させることを示唆した('85)。

高橋班員はラット新生児の縫線核を破壊すると、通常環境下では睡眠障害はきたさないが、行動のサーカディアン・リズムの振幅が減少すること('83)、また環境変化への順応性に障害が起こり、外界の明暗周期の変化への順応が困難となり、また、この異常は不可逆的であることを実証した('83)。

前田班員はセロトニン系神経系は中枢神経系の発達過

程の初期に重要な役割を果たすことを動物実験で示した。Fujiwara, Maeda らはラットの未熟児の縫線核ではすでにトリプトファンの取り込みが認められることを示した。すなわち双極細胞の世代からセロトニンの合成が行われていることを証明した('84)。また、この合成率は部位により異なり、正中縫線核でより早く、背側縫線核はこれに遅れた(Fujiwara, et al. '84)。この正中縫線核に起始するセロトニン入力は辺縁系を介し、より早期に皮質に侵入、周生期に皮質下板で皮質細胞と結合を開始するが、背側縫線核に起始する軸索は内包経路をとり、生後3日目に皮質板に侵入する。これは、一過性に皮質板表層に終末集団をつくる。これは皮質の知覚第4層に barrel 様構造として現われ、同層の顆粒細胞層の形成に先行する。これらセロトニン系入力は皮質軸のシナプス形成に重要な役割を果たすが('84)、終末形成様式はこれら2経路間で異なる('85)。また、両者の神経生物学的意義は異なり、さきに発達する辺縁系は遺伝的内因に左右されるものと考えられるのに対し、後に遅れて発達する系は、環境要因に左右される('85)。すなわち、知覚第4層の発達には、その臨界期に、十分な環境刺激が与えられることが必要なことを示している。また、Imai らは、中脳縫線核は部位により特有の形態を有するが、このそれぞれは吻側から尾側への配列に従って広汎に固有の上位中枢へ軸索を送っていることを実証した('84)。

一方、Takahashi らは人間の胎児でもセロトニン系神経系は主に正中部の縫線核群に、さらに他の被蓋部神経系へ広汎に分布していることを示し('84)、長嶋らは、メラニン含有神経核の研究から、青斑核群がより早期に発達することを示した('84)。

これらは動物では縫線核が中枢神経系の発達の初期に重要な役割をなし、そのさい環境要因の関与が必要であること、とくに、大脳の知覚系の発達にはこの環境要因が一定の臨界齢に与えられなければならないことが示された。さらに、早期の縫線核の障害が恒久的な行動のサーカディアンリズム障害および環境変化への順応性の障害を残すことを示した。

また、この研究から縫線核群が、上位中枢に広汎に、しかも特定の系に軸索を送っていることが改めて実証された。さらに、人間においても縫線核群およびそれと関連する脳幹、中脳の神経核は早期に発達し、その障害は睡眠・覚醒リズムを含めた行動のサイクルの障害をきたすことが示された。一方、自閉症において、縫線核が障害されていることを示唆する事実が得られた。

2) 辺縁系およびドーパミン系神経系の役割

多動および常同行動にはドーパミン系神経系が関与していることが示唆されている。本研究の作業仮説でも、自閉症児にみる多動、常同行動、および甘えの反面、乱暴する、あるいは自傷行為を示すことは、ドーパミン系神経系の関与する行動異常と考えている(瀬川 '83)。また、自閉症児がときに示す、体の左右振り、回転運動、ジャンプ、さらにチックの病態にもドーパミン系神経系の関与が示唆されている。

瀬川ら('84)および菊池ら('85)は、多動、常同行動、甘え、乱暴、自傷行為が自閉症では比較的遅く幼児期に出現することを示した。この時期は、早期のドーパミン系神経系の障害が臨床的に顕性となる時期に相当する。また、星野班員は自閉症児の多動と血中セロトニン濃度との間に相関のないことを示した('85)。

久留班員は自閉症児の脳CT像で側脳室下角に前方凸の変形を認めることが多く、下角前壁を形成する扁桃核の病変が疑われる例が多いことを指摘した('83)。この突出部を正中より30mm以内と以外に分け検討すると、突出部が内側にある症例(内側障害例)、外側にある症例(外側障害例)、および両側にまたがる症例(両側障害例)があることが認められた('84)。これを臨床症状と対比すると、自閉症には内側障害例が多く、自閉傾向と診断された例には外側障害例が多い傾向があった('85)。扁桃核障害の病態を考えると、扁桃核外側に長連合線維-鈎状束があり、内側に前交連線維、扁桃核外側核、基底核が位置することが注目され、とくに前交連線維と言語との関係を検討すべきことが指摘された('84)。一方、瀬川らは、中頭蓋窩クモ膜嚢胞に合併した症候性自閉症の検討から、それが幼児期早期に多動を主症状として出現し、本態性自閉症に比し睡眠障害の出現の遅れることを示し、その病態が辺縁系の障害に求められることを論じた('84)。

妊娠ラットにメタンフェタミンを与えたときの生まれた仔ラットの状態は佐藤班員により検討された。その結果、仔ラットは正常環境下では睡眠・覚醒のサーカディアン・リズムの乱れは起こさないが('84)、行動のサーカディアン・リズム形成を遅延させ('83)、多動と注意障害をきたすことが認められた('84)。また、これら仔ラットでは前頭葉皮質のセロトニンD₂受容体およびドーパミン受容体の減少が見出された('84)。

融班員は辺縁系神経系を神経生理学的および薬理的に検索し、手網核は中脳被蓋部ドーパミンニューロンの緊張性抑制を、また背側および正中縫線核に緊張性促進効果を与えていること('84)、中脳皮質ドーパミンニュー

ロンのハロペリドールに対する反応性は黒質の前方外側部の線条体黒質路を通過するニューロンにより調節されていること('85)を認めた。後者は内側前頭葉皮質から黒質の吻側部で線条体黒質路の近傍を通り中脳に至る下降性ニューロンであり、中脳皮質系ドーパミンニューロンのフィードバック機構として機能している可能性が示唆された('85)。

これらの事実は、ドーパミン系が多動を中心とした行動異常を呈すること、辺縁系の障害は被蓋部ドーパミン系神経系および縫線核群の機能障害をもたらし、ドーパミン系神経系を介しての行動異常とともに、縫線核を介しての行動異常も発現しうることを示している。さらに海馬を介し記憶能力に影響を与える可能性を予想させる。

ドーパミン系神経系は胎生期中枢神経系の発達に重要な役割を果たしていることはMirmiranが明らかにしている('84)。すなわち、ドーパミン系神経系が発達の早期に障害されると中枢神経系に障害をもたらし、成熟後の動物の行動に異常が認められる(Mirmiran '84)。本研究班でも、基礎医学の立場から佐藤班員('83, '84)が、また、臨床医学の面では、岩川班員の共同研究者であるShimohiraら('84)が実証している。しかしながら、ドーパミン系神経系の早期の障害に起因する行動異常は、自閉症児にみる異常とは相異するところが認められる。すなわち、佐藤班員によると、前記のごとく、動物は多動、注意障害が主体となるが、睡眠・覚醒リズムは保たれており、Shimohiraらの胎生期メチルドーパ投与例では、乳児期に睡眠・覚醒リズム障害を示したが、1歳すぎには改善、行動面では言語発達の遅延を認めたが、自閉症児の特徴は有さなかった。

両者の病態上の差は睡眠要素の差に現われている。Mirmiranらは、早期にドーパミン系神経系に障害を与えておくと、睡眠中の体動ははじめはその頻度を低下させるが、加齢とともに増大し、REM率も増大することを示した。この正常発達過程と逆行する経過は後シナプス刺激過敏症で説明されている。Shimohiraらの症例の終夜ポリグラフ所見にも同様の傾向が認められたが、自閉症児の終夜ポリグラフ所見はこれとは異なっていた(橋本 '83, '84)。

一方、ドーパミン系神経系の障害に起因する行動異常は、その侵襲が発達の過程のどの時期に、いかなる程度に加わったかに規制される。すなわち、佐藤班員はメタンフェタミンを胎生期に与えた仔ラットに睡眠・覚醒リズム障害を認めなかったが('84)、Honmaら('84)は新生児期のラットに同じ薬物を投与し、睡眠・覚醒リズムの障害の出現を認めている。佐藤班員はラットでメタンフェタミン投与による逆耐性現象の形成を観察、それ

自閉症の運動機能障害

山下らは、表面筋電図を用い自閉症の這行、歩行を検索し、自閉症には四肢間協調運動障害があり、これが生理学的屈筋優位の筋緊張異常に起因することを示した('83)。山下らは、これをセロトニンおよびドーパミン系神経系の障害によるものと考えた。森班員は、脳幹、中脳に筋緊張を調節する神経系が存在することを示した。このうち、筋緊張を低下させ、歩行運動を中断させる系は、青斑核、青斑下核と密接な関係をもち('83)、脳幹正中背側部に位置するもので('84)、吻側橋網様体核に発し、橋中心被蓋野の背側部で交叉、延髄の巨大細胞性網様核でシナプスを交換し、脊髄を下降し、 α -運動神経核にシナプス後抑制的に作用、伸筋とともに屈筋をも抑制する('84, '85)。この系はコリン作動性ニューロンであり、カルバコールを注入すると吻側橋網様体核の発射が亢進し、筋の脱力が生ずることが示された('85)。注目すべきは、この系がREM期の筋緊張低下に関与する系と共通の神経核を有していることである。自閉症ではセロトニン系およびノルアドレナリン系の神経系の活性の低下により、コリン作動性ニューロンの活性が相対的に亢進していることが予想され、これがREM期要素のNREM睡眠への漏出につながると説明されている(橋本'84)。日中覚醒時にもモノアミン系神経系、とくにノルアドレナリン系神経系の活性が低下していると考えられると、コリン作動性神経系の活性が相対的に高まり、筋緊張低下、這行および歩行運動の障害が現われると説明できる。昼間睡眠の多いことも、同様の考え方で説明することも可能である。また、森班員の筋緊張低下の機構では脊髄Iaニューロンの発射が持続性に低下し、 α -運動ニューロンへの促通効果をさらに減じていることが認められている。自閉症児の尖足歩行はIaニューロンの発射を意識的に高め、運動の円滑化を意図したものとも考えられる。

自閉症の性差、性ホルモンと神経系

新井班員は、扁桃内側核、視床下部腹内側核(性行動、攻撃行動に関与する)とともに扁桃体入力と脳幹モノアミン系ニューロンの接点となる分解条床核に性ホルモンの受容体が存在し、機能上の性差を示すこと('83)。また、これら中枢神経の神経核に存在する性差は、周生期の性ホルモンの作用により生じ、これを性的二型核である視床前野の神経核でみると発生過程に一過性にアンドロゲンに敏感な臨界期が存在することを示した('84)。また、移植した視床前野のシナプス形成が宿主を介して与えられたエストロゲンにより促進されることから、こ

れら性的に二型をもつ神経核の発達に性ホルモンが主要な役割を果たすことが明らかにされた('85)。また、生後3日目のラットにエストラジオールを過剰投与すると、内包系セロトニン入力により形成されるbarrel様構造物が、5日目になるも消失せずに残存、かつ規則性のなくなることが見出された('85)。

一方、融班員は、性ホルモンは脳内ドーパミン受容器に影響を与えるが、それが臨床的に症状として顕性化するには、あらかじめ、ドーパミン系神経系を中心にニューロンが障害を受けている必要のあることを指摘した('83)。

これらは、自閉症の病態に関連する神経系および、それらにきわめて近い関係にある神経核に、性的二型性があり、また、性ホルモンの影響を受けることを示唆している。佐藤班員は胎生期に母体にメタンフェタミンを投与された仔ラットの前頭葉皮質で、セロトニンD₂受容器の減少を認めているが('84)、この受容器もその機能に性差のあることが知られている。

一方、久保班員は、エストロゲンの作用がオピオイド神経系により調節されていることを示した('85)。また、オピオイド神経系が温度調節機構に関与していることも認められた('85)。これらはオピオイド神経系と自閉症との関係が注目されていることから興味深い。さらに、オピオイドの作用する部位が、視床下部の他に腹側被蓋部があることを考えると、自閉症にみるgrabellar tapの減弱あるいは消失、痛覚鈍麻などの症状に、オピオイド神経系がなんらかの関与をしていることを予想させる。

自閉症の治療

以上より、自閉症は縫線核系の異常に起因し、乳児期には縫線核、青斑核の異常に基づく症状、幼児期にはこれに加え上位に存在する神経系一辺縁ドーパミン系および大脳一の前帯状核の症状が加わり、臨床像を多彩にすると考えられる。このうち、縫線核-青斑核系は環境要因に左右される神経系、辺縁ドーパミン系は、環境要因の影響を受けにくい神経系である。言語はおそらくは前者に属するものと考えられる。治療にあたって、この発症の順序および各神経系の特徴を十分に理解する必要がある。

菊池らが指摘したごとく('85)、睡眠・覚醒リズムの改善が、自閉症の諸症状の改善に先行する。睡眠・覚醒リズムの障害は、縫線核-青斑核系の異常に基づく症状であり、環境要因を工夫し、改善を図る必要がある。これには日中の覚醒レベルの亢進が重要となり、日中に強い環境刺激(同調因子)を与える工夫をする必要がある。彩光はもちろんのこと、高橋班員およびその共同研究者

の研究から、食事時間も重要な要因であるが (Shimoda, et al. '84)、睡眠・覚醒リズムの障害のある場合に、periodic maternal deprivation がより有効であること (高橋 '85) に注目する必要がある。すなわち、昼間と夜間で明確なアクセントのある環境刺激が有効となる。この periodic maternal deprivation は髄鞘形成の進んだ段階でも強力な同調因子となるとされ (高橋 '85)、すべての自閉症児の治療にあたり考慮すべき点である。

這行、歩行など運動系の異常も、縫線核-青斑核系の異常に起因する、環境要因に左右される障害と考えられる。この治療にあたっては、パーキンソン病の寡動に対する運動訓練が参考になる。すなわち、リズムを与えることによる四肢協調運動の改善がそれである。これには、耳からのリズム-号令、かけ声、目からのリズム-段階の昇り、体性感覚を介してのリズム-rollingを加えての這行、水泳などがあげられる。いわゆる感覚統合療法の運動訓練には、この系列に属する訓練となる。左右の交互性を欠く症例は大脳半球間の機能結合の障害が予想される。したがって、このような症例に対しては、これら運動訓練を早期に施行することが必要である。利き手の決定の遅れのある症例にも、これら運動訓練は、同様の理由で必要である。

これら縫線核-青斑核系に対する治療は、日中の環境要因を強化し、覚醒系-モノアミン系の活性を上昇させることにある。この方法により、モノアミン系の活性が昂まり、コリン作動性神経系の活性を抑え、REM 期要素の昼間での (夜間も含め) 漏出を消失させることが可能なことは、古川らの報告例で示されている ('85)。

この系の障害に対し、セロトニン系の前駆物質である 5-ハイドロキシトリプトファンが効果をもたらすが、年齢的に制限があり、多くは2歳以下である。これは、幼児期、多くは3歳を越えると、縫線核-青斑核より上位に位置する神経系の障害が加わり、単一の系を矯正しても症状の改善が認められないためと考えられる。

多動、常動行動、パニックなど、辺縁ドーパミン系神経系が関与する症状が出現している症例には、上記療法に加えて薬物療法が必要となる。このさい、ペントキシンフィリンは有効な薬物である。これは、すでに諸家により報告されているが、本研究班でも菊池らがまとめている ('85)。自閉症におけるペントキシンフィリンの作用機序は不明であるが、瀬川は、セロトニン系神経系に促進効果を示し、同時に他神経系を調整する作用があると考えている。しかし、久留班員の指摘したごとく、側脳室下角の前方突出変形が正中より 30 mm の線の内側と外側に存在し、循環障害の存在が示唆される症例では、末梢循環障害改善の役割を果たしていることも予想され

る。注意すべきは、多動を示す自閉症のなかで、体の左右ふり、回転運動などを有する症例には、ペントキシンフィリンはしばしば無効であり、ドーパミン拮抗剤であるピモザイドが有効となることである。これら異常運動は、宇野班員の研究 ('85) で指摘された線条体ドーパミン系神経系を介するものと考えられる。

橋本班員は、REMs 間隔、TMs のパターン、および神経内分泌の分泌にみる異常が、治療により改善することを認めている ('85)。これは、自閉症の皮質下神経系の異常に起因する障害は、治療に反応し得る可逆性の変化であることを示唆している。

この状態でも環境刺激は重要であるが、そのさいの運動訓練は、より複雑な、全身運動が必要といえる。リズム体操、水泳は望ましい運動となる。

言語障害に対しては、右半球優位であることを考えると、左脳への刺激の強化が重要であるといえる。単純には、右耳からの話かけ、あるいは、唄のメロディーの訓練となるが、前に記したごとく、この大脳の左右機能分化の障害は、乳児期早期に成立している可能性もあり、難治であり、6歳を過ぎ左右の脳の可塑性が消失した後は、左脳の機能の出現を期待することは困難-不可能といえる。したがって、このような症例では、優れた単純記憶を利用し、右脳能力の開発を試みるべきであろう。

子供にとり、他の子供との接触は強い同調因子となる (古川 '85)。自閉症児にとってもこれは例外ではない。しかし、睡眠・覚醒リズムの障害が残存する段階では、新しい環境への順応が障害され、さらに消却障害と類似の特徴を有し、嫌な思いをするなど些細なことも記憶され、しかも修正がきかなくなる。これがときに集団への参加をきわめて困難とすることになる。したがって集団への参加は原則として睡眠・覚醒リズム改善後とし、それ以前に参加させる場合には、児の信頼する人物と一緒に参加させたほうがよい。これは、ホームグラウンドにいる場合、新しい事象に対する不安が好奇心と変わることを利用している。

自閉症の予防

自閉症の発症過程からみて、予防が可能となる段階は、障害が縫線核-青斑核レベルにとどまっている段階といえる。したがって、これら神経系に由来する症状を早期に把握し、加療することが予防に結びつく。この場合、これら神経系が環境要因に左右される系であることから、加療の主体は環境要因の矯正でよいこととなる。

初期症状として考えられるのは睡眠・覚醒リズムである。睡眠・覚醒リズムは、人間でも生後の発達の初期にみられ、4週齢から明らかとなり、16週にはほぼ完成、昼

間のねむりは昼寝の性格をもつようになる。この期間が人間の睡眠・覚醒リズムの臨界期であり、この時期を逃がすとリズム形成は困難となる。これに関与する縫線核に障害があれば、さらに困難となるといえる。この間の夜間睡眠の増加、昼間睡眠の減少は、それぞれ直線的に変化する。したがって、この期間内の数日の day by day plot をするだけで、児の睡眠・覚醒リズムの発達の良否を容易に判定できる。縫線核に障害を与えた動物ではこの時期に行動のサーカディアンリズムに異常が認められ(高橋 '83)、この時期の障害は恒久的なリズム障害となる。一方、リズムの矯正は、この睡眠・覚醒リズム形成の臨界期では容易に可能である(高橋 '83, '84)。古川ら('85)は睡眠・覚醒リズムの発達の遅れと、自閉症の初期症状を示した児が、育児指導とともに、睡眠・覚醒リズムの正常化と自閉症症状の軽減、消失を認めている。これは、睡眠・覚醒リズムをプロットすることにより、自閉症の早期発見、早期治療、発症予防が可能であることを示唆している。

第2のチェック項目に這行の可否、および這行姿勢のチェックである。8~9カ月児で這行をしないで、いざる、あるいは、腹をつけて這うか、また、ハイハイはしても屈筋優位の姿勢をとるか、をチェックし、これらが認められた場合は、睡眠・覚醒リズムの強化、rolling を

利用しての這行姿勢の矯正を行う。

さきにも述べたように、言語能力の基本は、この乳児期、とくに睡眠・覚醒リズム形成の臨界期に形成されると考えられる。前期症状を認めた児には、したがって、できるだけ言葉かけを行う必要がある。このさい、リズムとともに、言葉に抑揚をつける、あるいはメロディーのある唄を聞かせることが、より有効と考えられる。

以上3年間の研究成果をまとめ、自閉症の解剖学、それに基づく治療法、予防法を記した。3年間の研究により、作業仮説は随所で明確になった。また、これからさらに解明すべき点も鮮明となり、研究の方向づけも明確化された。自閉症は10,000人に4ないし5人の頻度で発症するが、乳児期に睡眠・覚醒リズムの障害があり、ハイハイをしない(できない)子供は、それ以上の比率であることが予想できる。これは、自閉症は氷山の一角であり、潜在的に将来、なんらかの環境の変化、外界からのストレスにより行動異常を発現させる可能性をもつ児が多数いることが予想できる。これら潜在性行動異常の極型である自閉症の病態をさらに解明し、より適確な治療法、予防法を解明することは重要である。臨床と基礎医学の一体となったこのような研究班が、再度続けられることを期待したい。

文 献

I. 「発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究」

昭和58年度研究総括報告書

- 1) 瀬川昌也：本研究の目的 pp. 1-6.
- 2) 岩川善英, 小木曾正勝, 鈴木秀典, 神山 潤, 下平雅之, 川野 豊：年齢依存性てんかんの睡眠一治療による変化. pp. 7-12.
- 3) 田中茂樹：結節性硬化症の結節の病態生理一点頭癲癇例と非点頭癲癇例. pp. 13-18.
- 4) 長嶋和郎：睡眠異常および中枢性呼吸障害の神経病理. pp. 19-22.
- 5) 高橋清久, 林 慎一, 佐々木由紀子：サーカディアンリズムの生後発達の解析. pp. 23-30.
- 6) 久留 裕, 住江寛俊, 田中茂樹：扁桃核病変の放射線学的検討. pp. 31-34.
- 7) 新井康允：神経系の性差の研究. pp. 35-38.
- 8) 前田敏博, 藤宮峯子, 木村 宏：大脳皮質の生後発達とセロトニン線維. pp. 39-44.
- 9) 橋本俊顕, 福田邦明, 遠藤彰一, 田山正伸：自閉症児の睡眠および内分泌機能. pp. 45-50.
- 10) 星野仁彦：自閉症児の早期徴候と折れ線型経過に関する報告. pp. 51-56.
- 11) 野村芳子：Reitt 症候群(自閉傾向, 常同運動, 知能障害, 寡動, 進行性痙性麻痺, 小頭症)の諸症状の年齢依存性. pp. 57-62.
- 12) 融 道男, 野田恭平, 高嶋瑞夫：精神分裂病の思春期発症に関する神経化学的研究. pp. 63-70.
- 13) 星野仁彦：自閉症児の視床下部一下垂体機能. pp. 71-76.
- 14) 宇野正威, 小沢信幸：動機づけから行動の発現へー扁桃核キンドリングによる咀嚼様運動と回旋行動の触発. pp. 77-82.
- 15) 佐藤光源, 藤原 豊, 小川俊彦, 原田俊樹, 江原 嵩, 武南克子：メタンフェタミン行動奇形による実験的研究. pp. 83-88.
- 16) 杉下守弘, 山崎久美子, 川崎葉子：ダイコティック・リスニングの『注意法』について. pp. 89-90.
- 17) 山下勝幸：自閉症の Locomotion. pp. 91-96.
- 18) 森 茂美, 太田善博, 坂本尚志：脳幹部にみられる筋緊張の抑制機構. pp. 97-102.

II. Brain and Development Suppl. (Proceedings of the Symposium on Brainstem, Midbrain and Telencephalon and Behavior, 1984. 11. 3-4) (to be published)

- 1) Fujimiya, M., Kitahama, K., Kimura, H. and Maeda, T.: Early Development of Serotonin Neuron in the Rat Brain as Studied by Immunohistochemistry Combined with Tryptophan Administration.
- 2) Imai, H., Park, M.E., Steindler, D.A. and Kitai, S.T.: The Morphology and Divergent Axonal Organization of Midbrain Raphe Projection Neurons in the Rat.
- 3) Takahashi, H., Nakashima, S., Ohama, E., Takeda, S. and Ikuta, F.: Distribution of Serotonin—Containing Cell Bodies in the Brainstem of the Human Fetus Determined with Immunohistochemistry Using Antiserotonin Serum.
- 4) Shimada, K., Hanada, K., Yamada, N. and Takahashi, K.: Restricted Access to Natural Mother Shifted Endogenous Rhythm of Rat Pups.
- 5) Takahashi, K., Shimoda, K., Yamada, N., Sasaki, Y. and Hayashi, S.: Effect of Dorsal Midbrain Lesion in Infants Rats on Development of Circadian Rhythm.
- 6) Mirmiran, M.: The Role of the Central Monoaminergic System and Rapid Eye Movement Sleep in Development.
- 7) Sato, M. and Fujiwara, Y.: Behavioral and Neurochemical Changes in Pus Prenatally Exposed to Methamphetamine.
- 8) Honma, K. and Honma, S.: Effects of Methamphetamine on Development of Circadian Rhythms in Rats.
- 9) Sakai, K.: Central Mechanisms of Paradoxical Sleep.
- 10) Mori, S., Ohta, Y. and Nonaka, S.: Excitability Level-Setting Mechanisms in the Pons: Their Behavioral support in Decerebrate, Reflex Standing and Freely Moving, Intact Cats.
- 11) Shimohira, M., Kohyama, J. and Kawano, Y.: Effects of Alpha-Methyl-dopa Administration during Pregnancy on the Development of a Child's Sleep.
- 12) Hoshino, Y., Yamamoto, T. and Kaneko, M.: Plasma Free Tryptophan Concentration in Autistic Children.
- 13) Hashimoto, T., Tayama, N. and Miyao, M.: Short Latency, Somatosensory Evoked Potentials in Children with Autism.
- 14) Iwakawa, Y., Ogiso, M., Suzuki, H., Kawano, Y., Kohyama, J. and Shimohira, M.: Polygraphical Study on Age Dependent Epileptic Encephalopathy—Relationship between Body Movements during Sleep and Prognosis.
- 15) Satoh, J., Mizutani, T. and Morimatsu, Y.: Neuropathology of the Brainstem in Age—Dependent Epileptic Encephalopathy—Especially of Cases with Infantile Spasms.
- 16) Uno, M. and Ozawa, N.: Augmentation of Synaptic Responses in the Dentate Gyrus by Daily Electrical Stimulation of the amygdala in Cats.
- 17) Hikosaka, O. and Sakamoto, M.: Neural Activities in the Monkey Basal Ganglia Related to Attention, Memory and Anticipation.
- 18) Ito, S., Murakami, S., Yamanouchi, K. and Arai, Y.: Prenatal Androgen Exposure, Preoptic Area and Reproductive Functions in the Female Rats.
- 19) Inoue, S.: Sleep and Sleep Substances.
- 20) Segawa, M., Nomura, Y., Hakamada, S., Nagata, E., Sakamoto, M. and Oka, N.: Polysomnography—Functional Topographical Examination of the Basal Ganglia.
- 21) Borbely, A.A.: New Techniques for the analysis of the Human Sleep—Wake Cycle.

III. 「発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究」

昭和59年度研究総括報告書

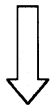
- 1) 瀬川昌也：はじめに. pp. 3-4.
- 2) 橋本俊顕, 田山正伸：自閉症の睡眠ポリグラフ的検討. pp. 11-18.
- 3) 岩川善英：年齢依存性てんかん性脳症の睡眠-覚醒リズム. pp. 19-27.
- 4) 高橋清久, 下田和孝, 山田尚登, 佐々木由紀子, 林 慎二：新生児ラットにおける中脳背側部破壊のリズム発達に及ぼす影響. pp. 29-36.
- 5) 星野仁彦, 金子元久, 大野芳義, 熊代 永：自閉症児における血漿遊離型 tryptophan 濃度. pp. 37-44.

- 6) 長嶋和郎, 佐藤順一, 森松義雄: ヒト脳幹部メラニン含有ニューロンの病理. pp. 45-51.
- 7) 前田敏博, 藤宮峯子, 木村 宏: 大脳皮質の発達とセロトニンニューロン. pp. 53-57.
- 8) 森 茂美, 太田善博: 筋トームスの脳幹設定機構と誘発される行動変化. pp. 59-65.
- 9) 久留 裕, 住江寛俊, 田中茂樹: 自閉症児 CT 像の検討. pp. 67-72.
- 10) 瀬川昌也, 野村芳子, 永田映子, 畑けい子, 斉藤佐和子: 症候性自閉症. pp. 73-81.
- 11) 宇野正威, 小沢信幸: 扁桃体キンドリングにおける可塑性とてんかん原性. pp. 83-89.
- 12) 佐藤光源, 藤原 豊, 原田俊樹, 福田賢司: メタンフェタミン行動奇形による実験的研究. pp. 91-97.
- 13) 融 道男, 西川 徹, Scatton, B.: 手綱脚路による脳内モノアミンニューロンの調節. pp. 99-106.
- 14) 久保勝知: 性行動賦活エストロゲン作用に対するオピオイド神経系の統合的修飾作用. pp. 107-114.
- 15) 新井康允: 神経系の性差の研究. pp. 115-118.
- 16) 山崎久美子, 杉下守弘, 川崎葉子: 自閉症患者における dichotic listening. pp. 119-124.

IV. 「発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究」

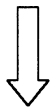
昭和60年度研究総括報告書

- 1) 瀬川昌也: 3年間の研究を終わって—自閉症の治療と予防—. pp. 3-12.
- 2) 高橋清久, 下田和孝, 山田尚登, 花田耕一: サーカディアンリズムの生後発達の解析—一周期の授乳制限の影響—. pp. 17-26.
- 3) 佐藤順一, 森松義雄, 佐々木日出男, 土井優子, 洲鎌倫子, 長嶋和郎: 発達期脳損傷における睡眠-覚醒リズム障害とその神経病理学的背景. pp. 27-31.
- 4) 前田敏博, 藤宮峯子, 木村 宏: 大脳皮質の発達とセロトニン入力. pp. 33-41.
- 5) 古川芳明, 瀬川昌也: 乳幼児の睡眠・覚醒リズム障害と行動異常. pp. 43-51.
- 6) 融 道男, 西川 徹, 小川篤子, 高嶋瑞夫, 俣賀宣子: 中脳皮質系ドーパミンニューロンの反応性調節に関与する神経回路. pp. 53-59.
- 7) 佐藤光源, 藤原 豊, 風早靖子, 曾良一郎, 中島 誠: メタンフェタミン胎生期および生後早期投与による実験的研究. pp. 61-67.
- 8) 宇野正威, 高沢 彰, 小沢信幸: 実験的行動異常の神経機序—ドーパミン作動薬の行動と基底核神経活動へ及ぼす影響—. pp. 69-76.
- 9) 久留 裕, 谷口克己, 住江寛俊, 瀬川昌也: 自閉症児の CT 像—その解剖学的位置関係と精神運動の発達の遅れとの関係—. pp. 77-81.
- 10) 新井康允, 松本 明, 宮川桃子: 神経系の性差の研究. pp. 83-86.
- 11) 久保勝知, 続 修二, 佐々木隆: ストレス 適応における 体温調節 に対する エンドルフィン 作用. p. 87.
- 12) 橋本俊顕, 栗飯原良造: 自閉症児の睡眠および内分泌機能—追跡調査—. pp. 89-94.
- 13) 星野仁彦, 渡辺 実, 熊代 永: 自閉症児の唾液中コルチゾール濃度—日内変動とデキサメサゾン抑制試験—. pp. 95-100.
- 14) 森 茂美, 太田善博, 松山清治, 高草木薫: 筋緊張の抑制効果を誘発する脳幹内神経回路. pp. 101-106.
- 15) 杉下守弘, 山崎久美子, 川崎葉子: 自閉症の大脳半球の機能分化について—dichotic listening 検査からのアプローチ—. pp. 107-113.
- 16) 菊池けい子, 曾田真理子, 野村芳子, 瀬川昌也: 自閉症の諸症状の年齢依存性について. pp. 115-119.
- 17) 菊池けい子, 曾田真理子, 野村芳子, 瀬川昌也: 自閉症に対する Pentoxifylline (Trental) の効果. pp. 121-124.
- 18) 岩川善英, 小木曾正勝, 鈴木秀典, 神山 潤, 下平雅之, 林 雅晴: 年齢依存性てんかん性脳症に対する L-DOPA および haloperidol の効果. pp. 125-129.
- 19) 野村芳子, 曾田真理子, 瀬川昌也: Rett 症候群—その行動, 運動, 脳波異常の年齢依存性と病態生理. pp. 131-135.
- 20) 瀬川昌也: 研究班のまとめ. pp. 137-145.



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



自閉症の概念は Kanner の記載以来、時代とともにさまざまな変遷を経て現在に至っている。また、現在においても、自閉症の特徴となる症状のうち、どれを中核症状とするかは意見の一致をみていない。これは、いつに自閉症の病態が解明されていないことに基づく。このことは、また、自閉症の予防および治療に的確な方法を欠くことにつながる。

ある疾患の病態を知る場合に、その疾患の初期の症状を知ることが必須である。自閉症もこの例外ではない。この場合自閉症の発症が乳児期早期であること、また、発症率が 10,000 の出産に 4 ないし 5 例という少数であることを考える必要がある。これは幼児期の自閉症の症例を検索し、主病変を示唆する所見を得ても、それが乳児期早期にいかなる症状を呈するかは後方視的に推論するにすぎず、また、それが事実であったとしても、その症状に注目した早期発見、早期治療がはたして自閉症の発症を予防できるか否かは、すくなくも 1 地域 1 県レベルで多数の乳児を対象とし、年余に及ぶ追跡調査を行わなくてはならないことを示す。したがって、予測される病変を発達の早期に形成した場合の初期症状の特徴、およびそれをなんらかの方法で治療することの有効性治療開始の臨界齢を知るためには、基礎医学的研究が必要欠くべからざるものといえる。

この観点に立ち本研究班は、自閉症の本態を臨床および基礎医学の両面から究明し、自閉症の神経回路—解剖学—を画き、その予防法および治療指針をつくることを目的とした。またこのさい、自閉症が乳・幼児期に発症する疾患であることから、遅れて発達する上位中枢の成熟過程に影響を与える下位中枢神経系に注目し、それら神経系の発達過程を念頭に発達神経学的見地から研究をすすめることを原則とした。