

原 著

## 環境要因と神経系

— 自閉症についての推察 —

瀬川 昌也、高野 美雪、加藤 醇子、野村 芳子

瀬川小児神経学クリニック

## Effects of Environment on the Central Nervous System

— Environment could modulate certain features of Infantile Autism —

Masaya Segawa, Miyuki Takano, Junko Katoh and Yoshiko Nomura

Segawa Neurological Clinic for Children, Tokyo

**要約** 27例の自閉症児の検索から、睡眠・覚醒リズムの改善年齢が利き手決定及び反響言語以外の有意味語2語を発する年齢と相関すること、また、それが、環境への順応障害、同一性の保持、社会性の欠如、多動及びパニック、階段の交互降り困難など、自閉症の情緒行動・運動機能の異常の改善に先行することが示された。有意味語発語は右利きと強く相関したが、IQ/DQは、睡眠・覚醒リズムが利き手決定に先行して改善した例で高かった。外的・内的要因により睡眠・覚醒リズムの障害を来

した症例、Rett 症候群との対比から、早期の睡眠・覚醒リズム形成に環境要因及び橋線核群が関与し、そのリズム障害は、後の大脳機能分化、行動異常、特に、自閉症特有の行動をもたらすこと、また、早期に、環境要因を強化することは、睡眠・覚醒リズムの矯正とともに後の行動異常の予防につながるが、それには、青斑核及び視床—皮質路が機能的に保たれている必要性が示唆された。

(臨床環境 2 : 98~105, 1993)

**Abstract** Sleep-wakefulness (S-W) cycle has its critical age in the first 4 months for development of the circadian oscillation.

The importance of normal development of the circadian S-W cycle for normal behavior in later life was shown by examining the effects of development of the S-W cycle on symptoms of infantile autism. It was revealed that the development of this rhythm well correlated with the determination of hand dominance and utterance of meaningful words other than echolalia.

Its development also preceded the improvement of other behavioral abnormalities of autism such as adaptation to novel environment, social relatedness, insistence on sameness, hyperkinesia, panic state and pattern of descending stairs. Although the determination of right-handedness was strongly correlated with development of verbal function, early development of the

circadian rhythm before determination of hand dominance was relevant to getting higher IQ/ DQ levels. Three particular cases with early disturbance in S-W cycle before and during the critical age revealed that turbulence of S-W cycle in early infancy could cause behavioral disturbances in later life and the necessity of early adjustment of the rhythm for developing normal behavior. The key nuclei underlying this pathophysiology are thought to be the serotonergic dorsal raphe neurons. Rett syndrome having dysfunction of the locus coeruleus and that of the dopamine neuron connecting with striato-pallido-thalamic pathway besides serotonergic neurons has abnormal S-W cycle refractory to the environmental stimulation. This suggests that the functional preservation of the locus coeruleus and pallidofugal thalamic pathway is necessary for infants to respond effectively to environmental stimulation.

<Key Word> : circadian rhythm, autistic behavior, hand dominance, word expression, cognitive function

別刷請求宛先：瀬川昌也

〒101 千代田区神田駿河台2-8 瀬川小児神経学クリニック

Reprint Requests to Masaya Segawa, Segawa Neurological Clinic for Children, 2-8, Kanda Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan

1. はじめに

中枢神経には、その機能・活性が遺伝的に規制される系と、それ等が環境に左右される系がある。発達過程では、前者は、遺伝的に規制された時間表に基づき、歴齢依存性にその機能を成熟させるが、後者は、主として出生後に、環境要因の影響を受けて発達する。この場合、特定の週、月齢に、特定の環境刺激が、適切に与えられるか否かが、その系の生涯の活動の良否を規制する。従って、中枢神経系の発達の良否をみる場合に、環境要因の適否を考える必要がある。しかし、有効な環境要因、それが効果を挙げる臨界年齢、及び環境刺激が、如何なる神経系を介し、中枢神経系に影響を与えるか、また、これら、神経系の活動の良否が、如何なる徴候として、臨床的にとらえられるかは、余り注目されていない。

睡眠中にはすべての睡眠要素が特定の時間的・空間的配列に従って出現するが、この機構には睡眠・覚醒の概日リズムが関与している。また、このリズムの形成には、日中の覚醒状態が重要な役割を持ち、さらに、その質的レベルの良否は、環境要因の良否に左右される。

睡眠・覚醒リズムは発達の過程では出生後早期に概日リズムをとるが、このためには、この期間に適切な環境刺激が与えられなければならない。動物では、この期間に睡眠・覚醒リズムが障害されると、恒久的なりズム障害を残し、成熟後行動異常を来すことが知られている<sup>1)</sup>。人間においても、先天盲の患者に同様のリズム異常が報告されている<sup>2) 3)</sup>。

自閉症にも睡眠・覚醒リズム障害が認められる<sup>4) 5)</sup>。これらは乳児期に既に認められており、自閉症の本質的な、病態に関与する徴候と考えられる<sup>4) 5)</sup>。このリズム障害は、環境要因を強化、改善することにより改善し<sup>5)</sup>、その改善は、他の自閉症徴候の改善に先行することが示唆されている<sup>6)</sup>。

我々は、自閉症の睡眠・覚醒リズムの異常に注目、それが、環境要因の強化で改善することを指摘したが、今回はその改善が、どのような徴候の改善と相関するかを検討、その機能を制御する神経系を推察した。

II. 対象及び方法

DSM-III R<sup>7)</sup>により診断した自験160名の自閉症児の中、4歳以前に来院、既往症の詳細が明らかであり、且つ1又は2カ月毎に下記諸徴候を評価し得た27例を対象とした。

睡眠・覚醒リズムは、家族の記録によるday-by-day plot法により判定した。自閉症徴候のうち、利き手、反

響言語以外の有意味語、環境への順応障害、社会性の欠如、同一性の保持、多動、パニック状態(甘えの反面の乱暴と自傷行為)、階段の交互降りの可否を検討した。また、各症例のDQ/IQを測定した。自閉症児には上下肢協調運動の障害があり<sup>4) 8)</sup>、階段の交互降りが困難の他、四つ這い困難、足踏み時に上肢協調運動を欠くが、本研究では対象者の年齢及び検査可能な運動パターンとして、階段の交互降りの可否を検討した。また、自閉症児では、大脳半球間の機能局在の遅れ<sup>4)</sup>、右大脳半球優位の傾向<sup>9) 10) 11)</sup>があるため、利き手の側にも留意した。

受診後2-4週の無治療期間の睡眠・覚醒リズムを記録した後、明暗の区別を明確にする(昼間の太陽の光を利用する。夜の照明を遅く迄つけていない等)、話しかけをする、上下肢協調運動を訓練する等、昼間の覚醒レベルを上げるための環境刺激の強化を指示、1乃至2月毎に、睡眠・覚醒リズムの確立(朝起床時間、夜入眠時間の安定、夜間覚醒の消失、昼間睡眠が夜の入眠時間に影響しない、の諸点が認められることで判定)、利き手の決定、及びIQ/DQ以外の先に記した症状の改善の有無を検討し、2ヶ月以上改善した状態が続いた、或いは利き手が一方に固定した時点を、それぞれの徴候の改善或いは決定した年(月)齢と判定した。さらに、睡眠・覚醒リズム確立年(月)齢と利き手決定年(月)齢を、その他の徴候の改善年(月)齢と対比検討した。

尚、多動、パニック状態の強い症例には、少量(0.5mg/kg/日) levodopaの投与療法を併用した。

	No. of cases Improved (%)	Ages (months) Improved Average	SD
Sleep-Wakefulness Cycle	27(100)	45.5 ± 9.8	
Hand Dominancy	25 (93)	44.2 ± 8.4	
Meaningful Word(s)	19 (70)	47.5 ± 12.9	
Adaptation to Novel Environment	20 (74)	53.9 ± 12.7*	† †
Insistence on Sameness	10 (37)	59.0 ± 25.0*	†
Social Relatedness	23 (85)	53.7 ± 16.3*	†
Hyperkinesia	11 (41)	57.0 ± 25.4	† †
Panic State	9 (33)	61.1 ± 18.5**	† †
Decending Stairs	25 (93)	47.3 ± 12.6	

\* P<0.05  
† P<0.05      \*\* P<0.01  
†† P<0.01

\*, \*\* : difference from ages at improvement of circadian sleep-wakefulness cycle

†, †† : difference from ages at determination of hand dominance

Table 1

Ages of improvement of Symptoms of Infantile Autism

III. 結果

1. 自閉症諸徴候の改善率と改善年齢 (Table 1)

Table 1に示す如く、睡眠・覚醒リズムは全例で改善した。検索期間内に利き手の決定及び階段交互降りをみ

たものは93%、有意味語発語、環境への順応障害及び社会性の改善は70-80%と高率であった。しかし、他の3徴候の改善をみた症例は33-41%と低率であった。

症状改善をみた年齢は、改善率の高い徴候程低年齢を示した。この中、睡眠・覚醒リズム形成の年齢は、利き手決定、有意味語発語、階段の交互降り可能な年齢との間に有意差はなかったが、環境への順応、同一性の保持、社会性及びパニック状態の改善年齢に比し有意に早く、利き手決定年齢は、これら徴候に加え多動改善年齢に対しても有意に早かった。

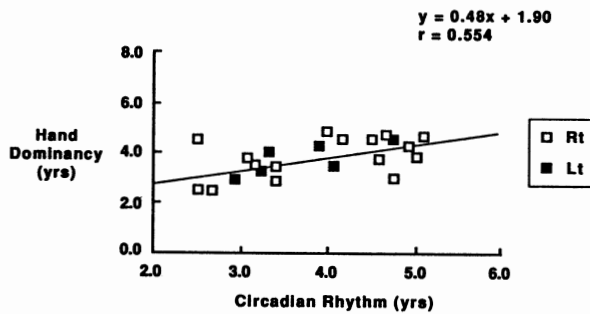


Fig 1

Correlation of Age at Development of Circadian Sleep- Wakefulness Rhythm and Age of Determination of Hand Dominancy. Abscissa: ages (years) at development of circadian sleep- wakefulness rhythm. Ordinate: ages (years) at determination of hand dominancy.

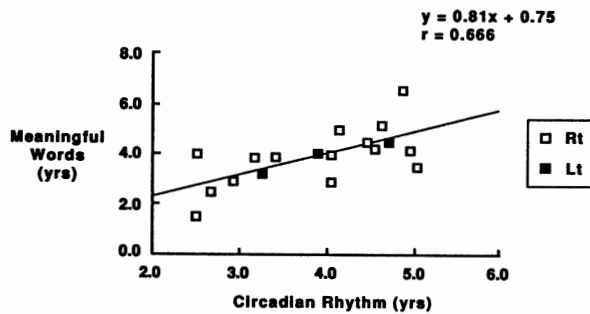


Fig 2

Correlation of Age at Development of Circadian Sleep-Wakefulness Rhythm and Age at Utterance of Meaningful Word(s). Abscissa: ages (years) at development of circadian sleep- wakefulness cycle. Ordinate: ages (years) at utterance of one or two meaningful word(s).

2. 睡眠・覚醒リズム改善年齢とその他徴候改善年齢との相関

睡眠・覚醒リズム改善時の年齢は利き手決定時の年齢 (Fig. 1)、及び、有意味語を発した年齢 (Fig. 2) と有意の相関を示した。また、そのリズムが4歳以前に改善した症例では、4歳を越えて改善した症例に比し、多動の改善率が有意に高値であった (Table 2)。しかし、睡眠・覚醒リズム改善時の年齢とその他の徴候改善時の年

齢の間に相関関係は認められなかった。

Development of Circadian Rhythm

		< 4 yrs	> 4 yrs
Hyperkinesia	(-)	10	1
	(+)	5	11

$\chi^2 = 9.3963, P < 0.01$

Table 2

Ages of Development of Circadian Rhythm vs Hyperkinesia

Hand Dominancy

		Rt	Lt
Utterance of Meaningful Words	< 4 yrs	9	1
	> 4 yrs	7	7

$\chi^2 = 4.2000, P < 0.05$

Table 3

Hand Dominancy vs Utterance of Meaningful Words

Hand Dominancy

		Rt	Lt
Utterance of Meaningful Words	(+)	16	3
	(-)	3	5

$\chi^2 = 5.8911, P < 0.05$

Table 4

Hand Dominancy vs Utterance of Meaningful Words

3. 利き手決定年齢及びその側と自閉症徴候改善との関係  
利き手決定の年齢は有意味語発語年齢と相関したが、他の徴候改善年齢との間に相関は認められなかった。利き手の側別にみると、右利きの症例で発語年齢が有意に低く (Table 3)、また、発語者の頻度も有意に高値であった (Table 4)。左利きは6名あり、中2例は、それぞれ父と父方祖父及び母方祖父に左利き者をみたが、両者とも6歳以前に有意味語の発語はなかった。

利き手の側と自閉症の徴候の改善率をみると、左利き者で、同一性の保持、多動、パニック状態の改善率が高い傾向が認められた。

4. 睡眠・覚醒リズム改善年齢と自閉症徴候改善年齢の比較

睡眠・覚醒リズムの改善は、利き手決定、有意味語発語、階段の交互降りに先行する症例が多いが、有意差は

なかった。しかし、その他の徴候の改善に先行する症例は有意に多かった (Table 5)。また、睡眠・覚醒リズム改善年齢とその他徴候の改善年齢の間隔をみると、利き手決定との間隔が最も短く、多動、パニック状態改善年齢との間隔は大きく、有意の差を示した。一方、環境への順応、社会性、同一性の保持の改善との間の間隔はその中間を示した (Table 5)。利き手決定年齢と他の徴候の改善した年齢の間にも、同様の傾向が認められた (Table 6)。

Development of Circadian Rhythm

	before	after	Intervals (months)	
Hand Dominancy (Table)	14	11	5.8±5.7	
	(Right)	10	9	6.8±6.1
	(Left)	4	2	2.7±3.1
Meaningful Word(s) (Table)	11*	8	7.3±6.7	
	(Right)	9	7	8.4±6.6
	(Left)	1	1	3, 0
Adaptation to Novel Environment	18	2	10.9±11.4	
Insistence on Sameness	9	1	18.1±27.9	
Social Relatedness	18	6	10.4±13.7	
Hyperkinesia	10	1	20.0±26.8	
Panic State	9	0	16.1±13.1	
Decending Stairs	15	11	8.2±9.3	

\* Including one case with ambidextrous

† P<0.05 †† P<0.01

Table 5

Development of Circadian Sleep-Wakefulness Rhythm vs Autistic Symptoms

Determination of Hand Dominancy

	before	after	Intervals (months)	
Meaningful Word(s) (Table)	15	3	7.3±7.5	
	(Right)	13	3	8.2±7.5
	(Left)	2	0	0, 0
Adaptation to Novel Environment	18	1	11.4±11.6	
Insistence on Sameness	9	1	17.6±30.7	
Social Relatedness	19	2	12.0±15.0	
Hyperkinesia	9	0	18.4±28.8	
Panic State	7	1	17.1±13.0	
Decending Stairs	18	6	5.8±6.6	

† P<0.05

Table 6

Development of Hand Dominancy Rhythm vs Autistic Symptoms

5. 睡眠・覚醒リズム及び利き手とIQ/DQ

睡眠・覚醒リズム改善、或いは、利き手決定年齢の遅延とIQ/DQレベルの間に相関は認められなかった。

しかし、睡眠・覚醒リズムの改善が利き手決定に先行した7症例のIQは62.4±25.5と、それが逆転していた4

症例のIQ (48.0±6.7) に比し有意に高値であった。特に前者のうち、環境への順応及び社会性が改善していた5症例のIQは73.0±22.0と、それらの改善をみない2症例のIQ (35, 37) に比し有意に高かった (Table 7)。

Order of Development	IQ/DQ
I) Circadian Rhythm - Hand Dominancy	62.4±25.5 (N=7)
A) with improvement of behavior	73.0±22.0 (N=5)
B) without improvement of behavior	35;37
II) Hand Dominancy - Circadian Rhythm	48.0±6.7 (N=4)

Table 7

Sleep-Wakefulness Cycle and Hand Dominancy vs Levels of IQ/ DQ

IV. 考案

27例の自閉症児の研究から、睡眠・覚醒リズムの改善が他の自閉症徴候の改善に先行することが示された。これは、我々の従来の報告<sup>4) 5) 6)</sup>を支持する結果と言える。本研究ではさらに、睡眠・覚醒リズムの改善した年齢と利き手決定年齢及び反響言語以外の有意味語発語年齢が相関すること、さらに、睡眠・覚醒リズムが利き手決定に先行することが、IQの高さに関連することが明らかになった。

我々は既に、詳細な既往歴聴取により、自閉症児の約70%が<sup>8)</sup>、乳児期に睡眠・覚醒リズムの異常を有することを示し<sup>4) 5) 8)</sup>、それが自閉症の病態の根幹をなす徴候であることを示唆した<sup>4) 5)</sup>。このリズムの異常は環境要因の強化によっても改善するが、セロトニン (5HT) の前駆物質である、5-ハイドロキシトリプトファン (5HTP) 投与によりさらに改善することから<sup>5)</sup>、自閉症にみられる睡眠・覚醒リズム障害は、その活動が環境要因に左右される5HT神経系が、発達の早期に障害されたこと、おそらくは、その機能が低下したことに起因すると考えられる<sup>4) 5)</sup>。

高度の精神運動発達遅滞児の剖検脳の検索から、早期の背側縫線核の障害が<sup>9)</sup>、睡眠・覚醒リズム障害を来すことが知られている<sup>12) 13)</sup>。また、自閉症児の神経内分泌学的研究から、自閉症児に睡眠関連性ホルモンの分泌異常があり、これが5HT神経系と視床下部の相互作用の障害によることが示唆されている<sup>14) 15)</sup>。また、5HTP投与により、自閉症の一部の徴候、即ち、環境への順応障害、同一性の保持、社会性の欠如、視線が合わない及び指差しをしない等が改善する<sup>16) 17)</sup>。しかし、この効果は年齢に依存し、5歳以下の自閉症児に投与した場合に有意に

高い改善率を示す<sup>16) 17)</sup>。これらも、自閉症で発達早期に5HT 神経系の機能低下が存在することを示唆する事実と言える<sup>16) 17) 18)</sup>。

一方、自閉症にみる多動、常同行動、パニック状態は、5HTP に反応しないが、levodopa により改善する<sup>16) 17)</sup>。しかし、その効果は、投与量に依存し、0.5mg/kg/日という極少量投与でのみ認められる<sup>16)</sup>。これは、自閉症では、早期のドーパミン (DA) 神経系の障害 (活性の低下) があり、それに随伴した後シナプス過敏症が病態として関与していることを予想させる<sup>16) 17) 18)</sup>。

背側縫線核を発達早期に破壊すると、動物に社会性の欠如<sup>19)</sup> 及び新しい環境への順応障害をもたらすこと<sup>20)</sup> が知られている。青斑核からの上行枝の一つ背側束を早期に切断すると、一度獲得した記憶を忘れない—背側束消却障害—がおこるが<sup>21) 22)</sup>、これは、自閉症のこだわり、或いは、同一性の保持に類似している<sup>23)</sup>。一方、背側縫線核と青斑核に破壊巣をつくり、DA 神経系を変調させた家ネズミは、その捕食動物であるマウスに対し、非隔離環境では、巣づくろいをするが、隔離環境では、捕食目的のない殺戮を行う<sup>24)</sup>。また、3者の神経系を高度に抑制した状態では、マウスに対し無関心の様相を呈する<sup>24)</sup>。前者は、幼児期の自閉症にみる、甘えとその反面の乱暴、自傷行為、即ち、パニック状態、後者は、重度の自閉症にみる高度の寡黙・自閉の状態に相当すると考えられる<sup>23)</sup>。一方、脳幹部モノアミン神経系は、ロコモーションの遂行に重要な役割をなしている<sup>25)</sup>。早期の5HT 神経系の障害が自閉症の這行、上下肢協調運動障害に関与する可能性が示唆される<sup>26)</sup>。自閉症に5HT 及びDA 神経系の活性低下が存在することは、自閉症児の生化学的検索からも証明されている<sup>27)</sup>。

これらの基礎医学的知見及び臨床薬理学的知見から、自閉症に早期の5HT 及びDA 神経系の機能低下が存在し、それが、それぞれ固有の症状を現すことが示唆される。DA 神経系は睡眠中の相性要素、特にREM 期の要素に関与し、自閉症児においても、levodopa 投与により、夜間覚醒が減少することが認められているが<sup>28)</sup>、睡眠・覚醒リズムの改善はもたらさない。これは、自閉症における睡眠・覚醒リズムの障害は、主として5HT 神経系の異常に起因するもので、DA 神経系は関与していないことを示唆している。本研究において、睡眠・覚醒リズムの改善年齢と5HT 神経系に依存する徴候の改善年齢は比較的近接し、その改善率も高かったが、DA 神経系に依存する徴候の改善年齢は大きく遅れ、観察期間内での改善率が低かった。これも両者が異なる神経系に由来す

る症状であることによると考えられる。

自閉症の言語障害は、5HTP 或いはlevodopa により改善をみない<sup>18) 23)</sup>。自閉症の言語障害の特徴的徴候である反響言語は、右半球優位の現れとして説明されている<sup>11)</sup>。今回の研究においても、合目的な有意味語発語と右利きが強く相関し、家族内に左利きを有する左利きの自閉症児にも6歳以前に有意味語の発語を認めなかった。これは、自閉症では左半球優位性の獲得が言語機能の発達に不可欠であることを示唆している。

一方、動物では、早期の概日リズムの発達が脳半球の機能分化が正常に発達する上に重要であることが示されている<sup>29)</sup>。これは、睡眠・覚醒リズムの改善が脳半球の機能の改善或いは分化の発達に重要であり、それが利き手決定に先行することがより正常に近い脳の機能的局在の発現をもたらし、IQ レベル、即ち、認知能力を高めることにつながると考えられる。

左右脳半球は、それぞれ固有の行動様式を持つことが知られている<sup>30)</sup>。また、脳基底核のDA 神経系の活性には左右差があり<sup>31)</sup>、さらに、大脳前頭葉は、黒質線条体DA 神経の活性の左右差を調整するとされている<sup>32)</sup>。自閉症の徴候の中、DA 神経系の異常に関与する多動、強度の同一性の保持、及び、パニック状態が、左利き例でより改善したことは、この脳半球にみるDA 系神経系の機能的左右差に起因すると予想される。

人間では、睡眠・覚醒の概日リズムは生後早期に形成され、最初の4カ月が臨界年齢と考えられている<sup>33) 34)</sup>。動物実験では、この臨界年齢に睡眠・覚醒リズムを変調させると、成熟後に行動異常を来すことが知られている<sup>35)</sup>。一方、社会隔離された動物では、背側縫線核の機能障害が生ずることが報告されている<sup>24)</sup>。それでは、人間においても、睡眠・覚醒リズムが、その発達の臨界年齢で障害されると、後に行動の異常が出現するであろうか。著者はこの疑問に答え得る特異例2例を経験している。2症例とも既にその詳細を本誌で紹介してあるが<sup>36)</sup> 本文でもう一度詳説させて戴く。

第1例は、初診時4歳11月、夜間睡眠中にのみ食事を摂る自閉症の男児である。児は生後3カ月迄正常の発達を示したが、4カ月になった1月、日本から南アフリカ連邦のヨハネスブルグへ家族とともに移住した。1歳1月に歩行可能となったが、乳児期は静かでおとなしく、這々はしなかった。その頃から左手を主に使い、後に家族唯一の左利きとなった。1歳8月、呼びかけに答えないことに気付かれ、2歳に他の児に関心のないこと、2歳6月、同一性の保持が出現、言語表出が消失した。3

歳頃から自傷行為が出現、自閉症の診断を受けている。3歳6月、日本へ帰国したが、4歳頃より前期の特異な食事習慣が認められるようになった。

第2例は、8歳男児、2歳7月、泣き入り発作を主訴に当クリニックを受診した。言語表現に軽度の遅延を認めたが、精神運動の発達は大略正常であった。しかし、その睡眠・覚醒リズムは入眠・覚醒が100～300～1000～1300と著明な位相の後退を示した。これは母親が公衆浴場に働いているためであり、児は胎生期からこの周期の下にあった。幼稚園入園後まもなくより、友人との遊びができないことが認められ、小学校入学後、学習障害を示した。8歳5月のWISC-R検査ではFIQは69であった(VIQ; 61, PIQ; 62)。患児は4歳迄利き手が決まらず、その後主に右を使うようになった。また、脳波では3歳時、中心・頭頂部に局在性棘波を認めたが、8歳時には全汎性棘徐波結合を認めるに至った。

この児には姉1人、弟2人あり、全て正常であった。母は、姉妊娠中職場を離れ、正常の睡眠・覚醒リズムで生活し、出産後、姉は、正常の生活リズムをとる祖母に育てられた。一方、2人の弟は、胎生期は、患児と同様の位相の遅延したリズムの下で育ったが、出生後は共に、正常の生活リズムをとる祖母に育てられた。

これら2例は、人間においても、睡眠・覚醒リズム形成の臨界期に、それが障害されると、後に行動及び知能の発達障害を来すことを示唆している。この場合、大脳半球の機能分化の障害、さらに、種々の体内時計の間の位相のずれが生ずることが示された。それにより、第1例では自閉症と、睡眠・覚醒リズムと食餌リズムの位相のずれが生じ、第2例では、大脳半球機能分化障害による学習障害<sup>37)</sup>が発現したと説明できる。

自閉症では、環境要因の強化により、症状の改善が認められるが、同様に、自閉傾向で発症、睡眠・覚醒のリズム障害を有するRett症候群<sup>38) 39)</sup>では、これらの処置による症状の改善が認められない。この病態の差を検索するため、両者の睡眠要素を比較した結果、相異点は、REM-NREMリズム、睡眠中に出現する粗体動の睡眠段階依存性分布及び睡眠中の筋れん縮の数の変動にあり、自閉症では、これらが正常に保たれているのに対し、Rett症候群では異常を呈することにあった<sup>40)</sup>。

REM-NREMリズム<sup>41)</sup>、睡眠中の体動要素<sup>42) 43)</sup>に関する研究結果を考慮すると、Rett症候群では、脳幹における青斑核ノルアドレナリン神経系とコリン作動性神経系の相互作用に障害があり、粗体動に関与する淡蒼球内節—視床—大脳皮質路の異常、及び、筋れん縮に関与する

線条体下行路に接続するDA受容器に後シナプス過敏症が存在することが予想される<sup>40)</sup>。Rett症候群にみる後天性小頭症の原因に、早期の青斑核上枝の障害が示唆されている<sup>38) 39)</sup>こと、また、自閉症児にも、DA受容器過敏症の存在が、薬理的に予想されることから、自閉症とRett症候群の差は、後者に青斑核及び淡蒼球内節—視床—大脳皮質路の障害があることと言える。この障害の有無が、環境要因の効果を規制すると考えられる。

最後に、睡眠・覚醒リズムの障害がその臨界期に生じた場合、早期に矯正することにより、将来の行動異常の発現を未然に防げるか否かが問題となる。

著者は、既に3カ月時に、自閉症の初期徴候を呈し、正常児に比し、昼間の総睡眠時間が多かった児に、昼間の環境刺激を強化することを指示した後、総睡眠時間、特に昼間総睡眠時間が急速に減少し、正常のレベルに達したこと、また、その児は、その後幼児期後半まで、正常幼児として生活していることを示している<sup>36)</sup>。これは、睡眠・覚醒リズムの異常を早期に見出し、それを臨界期で環境要因を強化することにより矯正すれば、将来の行動異常の出現を防止できることを予想させる。

## V. 結語

自閉症児の研究から、人間においても、睡眠・覚醒リズムの正常の発達が、利き手の決定、即ち、大脳半球の機能分化、さらに、社会性等正常な行動及びロコモーションの発達に重要な関わりを持つことが示唆された。また、大脳半球の機能分化の発達は言語の発現に必須であることが示された。また、発達過程に現れる諸生体要素が順を追って出現することが、知能、即ち、認知機能の発達に重要な意味を持つことが予想される。

この過程で環境要因が重要な役割をなすが、この刺激を中枢に伝える上に、脳幹セロトニン神経系が関与していることが予想される。また、この神経系が十分な効果を出すためには、青斑核及び淡蒼球—視床—大脳皮質系が正常に機能している必要があることが示唆される。

## 文献

- 1) Wever Von R, Probleme der zirkadianen periodik und ihrer storgungen, *Arzneim-Forsch (Drug Res)*, 26: 1049-1068, 1976
- 2) Miles LEM, Raynal DM, Wilson MA, Blind man in normal society has circadian rhythm of 24.9 hours, *Science*, 198: 421-423, 1977
- 3) Nomura Y, Segawa M, Abnormal sleep-wakefulness

- rhythm similar to free-running seen in an infant with agenesis of corpus callosum, *Sleep Research*, 7: 310, 1978
- 4) 瀬川昌也、自閉症児の神経学的アプローチ—睡眠障害の病態生理からの考察—、*発達障害研究*, 4: 184-197, 1982
  - 5) 瀬川昌也、自閉症のサーカディアンリズム、*神経進歩*, 29: 140-153, 1985
  - 6) 菊地けい子、曾田真理子、野村芳子、他、自閉症に対するPentoxifylline (Trental)の効果、厚生省「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、121-124, 1985
  - 7) *Autistic Disorder, Diagnostic and statistical mental disorders (third edition-revised)*, Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987, pp38-39
  - 8) Segawa M, Katoh J, Nomura Y, As a window to brainstem dysfunction, *Proceedings of the symposium on neurobiology of infantile autism*, Tokyo: Elsevier Science Publishers, 1990
  - 9) Blackstock EG, Cerebral asymmetry and the development of early infantile autism, *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 8: 339-353, 1978
  - 10) Prior MR, Bradshaw JR, Hemisphere functioning in autistic children, *Cortex*, 15: 73-81, 1979
  - 11) 杉下守弘、山崎久美子、川崎葉子、自閉症の脳半球の機能分化について—dichotic listening 検査からのアプローチ、厚生省「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、107-113, 1986
  - 12) 佐藤順一、森松義雄、佐々木日出男、他、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、厚生省「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、27-31, 1986
  - 13) 大川匡子、ヒトの睡眠・覚醒リズムの神経機序—重症脳障害児の生体リズムの観察およびCT 所見と剖検所見に基づく検討—、*神経進歩*, 29: 346-365, 1985
  - 14) 橋本俊顕、粟飯原良造、自閉症児の睡眠および内分泌機能—追跡調査—、厚生省「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、89-94, 1986
  - 15) 星野仁彦、自閉症児の視床下部—下垂体機能、厚生省「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、71-76, 1984
  - 16) 内山 晃、野村芳子、瀬川昌也、自閉症の臨界年齢に関する臨床的研究、厚生省「家庭保健と小児の成長・発達に関する総合的研究」昭和62年度研究報告書、169-174, 1988
  - 17) 加藤醇子、北 道子、山下純正、他、自閉症における極少量L-DOPA の影響、厚生省「家庭保健と小児の成長・発達に関する総合的研究」昭和63年度研究報告書、294-304, 1989
  - 18) 瀬川昌也、曾田真理子、内山 晃、他、5HTP 及びL-DOPA の治験、厚生省「家庭保健と小児の成長・発達に関する総合的研究」昭和61年度研究報告書、158-163, 1987
  - 19) Valzille L, *Affective behavior and serotonin*, Essman WB, *Serotonin in health and disease (Vol. 3-The central nervous system)*, New York, London: Spectrum, 1978, pp145-210
  - 20) 高橋清久、大井 健、林 慎二、縫線核破壊および神経毒投与によるセトロン減少のサーカディアンリズム発達への影響、厚生省「家庭保健と小児の成長・発達に関する総合的研究」昭和61年度研究報告書、168-170, 1987
  - 21) Mason ST, *Noradrenaline and behaviour*, *Trends in Neuroscience*, 2: 82-84, 1979
  - 22) 田中茂樹、宮川富三雄、今井寿正、他、Dorsal Noradrenergic Bundle の障害による学習効果への影響、*順天堂医学*, 33: 271-272, 1987
  - 23) 瀬川昌也、自閉症の神経学的モデル、*脳と発達*, 21: 170-180, 1989
  - 24) Valzelli L, Grattini S, *Biochemical and behavioural changes induced by isolation in rats*, *Neuropharmacology*, 11: 17-22, 1972
  - 25) 森 茂美、高草木 薫、下田直威、他、脳幹から始まる筋トーススの抑制機構と歩行運動、厚生省「家庭保健と小児の成長・発達に関する総合的研究」昭和63年度研究報告書、289-292, 1989
  - 26) Segawa M, Nomura Y, *Pathophysiology of human locomotion -studies on clinical cases*, Shimamura M, Grillner S, Edgerton VR, (eds): *Neurobiological basis of human locomotion*, Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 1991, pp317-328
  - 27) 成瀬 浩、林 時司、武貞昌志、他、自閉症の芳香族アミノ酸・モノアミンの代謝異常と新しい薬物療法の開発、*脳と発達*, 21: 181-189, 1989
  - 28) Katoh J, Yamashita S, Nomura Y, et al., *The effects of*

- very low dosis of L-Dopa on circadian rhythm in autistic children, *The Japan Journal of Psychiatry and Neurology*, 43: 22-23, 1989
- 29) Sherman GF, Garbanati JA, Rosen GD, et al., Brain and behavioral asymmetries for spatial preference in rats, *Brain Research*, 192: 61-67, 1980
- 30) Flor-Henry P, Laterality, shifts of cerebral dominance, sinistrality and psychosis, Gruzelier J, Flor-Henry P, (eds): *Hemisphere asymmetries of function in psychopathology*, Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979, pp3-19
- 31) Glick SD, Shapiro RM, Functional neurochemical asymmetries, Geschwind N, Galaburda AM, (eds): *Cerebral dominance, The Biological Foundations*, Cambridge, Massachusetts and London: Harvard University Press, 1984, pp147-166
- 32) Ross DA, Glick SD, Lateralized effects of bilateral frontal cortex lesions in rats, *Brain Research*, 210: 379-382, 1981
- 33) Parmelee JA Jr, Stern E, Development of states in infants, Clemente CD, Purpura DP, Mayer FE, (eds): *Sleep and the maturing nervous system*, New York: Academic Press, 199-228, 1972
- 34) Gaensbauer T, Emde R, Wakefulness and feeding in human newborns, *Arch. Gen. Psychiat.*, 28: 894-897, 1973
- 35) Malorni W, Oliverio A, Imprinting of light-dark cycles on rearing in constant light circadian locomotor rhythm in mice, *Neuroscience Letter*, 9: 93-96, 1978
- 36) 瀬川昌也、こどもの発達と環境、*臨床環境医学*、1: 51-57, 1992
- 37) Tothman AH, Glick SD, Differential effects of unilateral bilateral caudate lesions on side preference and passive avoidance behavior in rats, *Brain Research*, 118: 310-309, 1976
- 38) Nomura Y, Segawa M, Anatomy of Rett syndrome, *Am. J. Med. Genet.*, 24: 289-303, 1986
- 39) Nomura Y, Segawa M, Higurashi M, Rett syndrome-an early catecholamine and indolamine deficient disorder, *Brain Dev.*, 7: 334-341, 1985
- 40) 野村芳子、瀬川昌也、Rett 症候群、*神経進歩*、33: 384-397, 1989
- 41) Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW, Sleep cycle oscillation, Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups, *Science*, 189: 55-58, 1975
- 42) 瀬川昌也、睡眠中の体動—その神経学的意義—、*神経内科*、22: 317-325, 1985
- 43) Segawa M, Nomura Y, Hikosaka O, et al., Roles of the basal ganglia and related structure in symptoms of dystonia, Carpenter MB, Jayaraman A, (eds): *Advances in Behavioral Biology Vol. 32, The Basal Ganglia II*, New York: Plenum Publishing Corporation, 1987, 489-504