

脳波および脳磁図による自閉症の脳障害部位の検討

川 崎 素 子

【研究目的、研究の背景】

自閉症は1943年に、米国においてKannerにより報告²³⁾された乳幼児期に症状が顕現してくる精神疾患である。国内外の疫学調査では有病率は1960年代には1万に4~5²⁴⁾であったのが最近では1万に21²⁵⁾との多い報告もされるようになっており、決して稀な疾病ではない。むしろ、児童精神科医がかかわる発達障害圏の疾病の中では最も多い部類に属する。

自閉症の概念は報告当初から今日までいくつかの変遷をたどってきた。報告当時は米国で主流であった精神分析理論の影響を受けて、「心を閉ざした子ども」との見方でアプローチが進んでいった。しかし、受容的精神療法を受けた子どもたちが、殻を破ってでてくるという結末にはならなかった。1960年代の後半になり脳機能障害を背景とした認知・言語障害であるという説⁴⁷⁾が登場し、心因論にとっかわっていった。現在はさらにDSM-IV¹⁾やICD-10⁵⁸⁾に規定されるように発達障害と位置付けられ、中枢神経系の機能異常が推測されている。脳障害の部位については小脳^{7,9)}、脳幹³⁷⁾、頭頂葉⁸⁾、前頭葉^{11,38,2)}等さまざまな部位が主張されており、未だ結論はでない。

そもそも心因論から脳機能障害へと概念が変遷した根拠のひとつになったのは、自閉症ではてんかんが20~40%と高率な例に発症すること、脳波異常が高頻度でみられることである。自閉症で高率に発症するてんかんに特徴的な経過として、発症時期のピークのひとつが青年期にあること^{13,27,54)}が知られている。自閉症の診断は、現在発達障害児の早期発見、早期療育をめざした小児保健体制の中で1歳半健診、3歳健診によりそれと疑われ、医療機関を受診して確定診断がなされるという流れが定着してきた。脳波検査はこの時点で診断の一助としてもっともよく行なわれる医学的検査のひとつである。したがって、一般のてんかん例では臨床発作が出現してから脳波検査を受けて確定診断がつくのに対し、自閉症では臨床発作が出現する前、すでに幼児期から脳波検査をうけているのが通常である。すなわち医師はこれからてんかんを発症する危険率のかなり高い例の健康管理を開始することになる。脳波を定期的に検査しててんかん発症を予測、予防することは自閉症の健康管理において重要な課題である。また、発症が青年期であるという特徴的なてんかんの経過は自閉症の脳障害の性質を反映している可能性がある。

本研究の目的は、青年期まで前方視的に追跡して得られた発作性脳波異常所見およびてんかん発症を通して自閉症の脳機能障害を検討することにある。本研究は2つの部門で構成されている。ひとつは多数例からなる標本をフォローアップした脳波研究、もうひとつは脳波研究において得られた発作波の脳内局在を決定するために少数例で行なった脳磁図研究である。

【研究方法】

本研究は以下の2部門について行なった。

I. 臨床脳波研究

II. 脳磁図研究

したがって、それぞれについて1. 対象、2. 方法、3. 結果を記し、考察は2部門をまとめておこなう。

I. 脳波研究

1. 対象

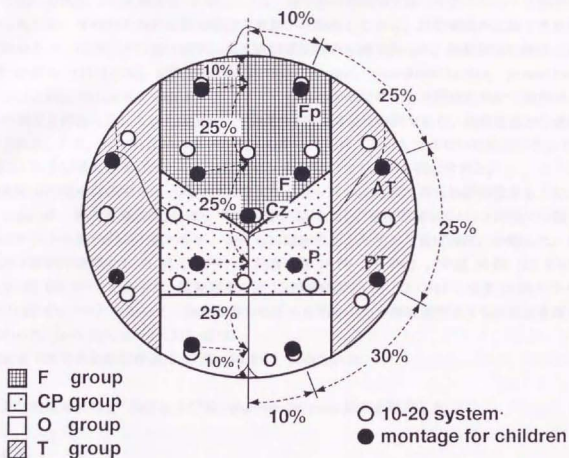
脳波研究の対象は東京都立多摩療育園で健康管理を受けている自閉症で、1993年12月の調査時に脳波の最終記録時年齢が15歳を越えていた158例（男119例、女39例）である。診断にはDSM-IV¹⁾の基準を用い本研究をまとめる時点で確認した。これらの例の中にはWest症候群、Rubinstein-Taybi症候群、神経線維腫症、先天性Monro孔閉塞、仮性副甲状腺機能低下症、Fragile X症候群、進行性筋ジストロフィーの例がそれぞれ1例ずつ含まれていた。検討した脳波の初回記録時年齢は2歳7ヵ月から28歳10ヵ月、平均11歳6ヵ月、最終記録時年齢は15歳0ヵ月から28歳10ヵ月、平均18歳0ヵ月であった。脳波所見とてんかんに関しては、比較対照として自閉症と同様に多摩療育園で健康管理を受けており、15歳以降までの脳波記録のある非自閉的精神遅滞75例（男41例、女34例）（以下精神遅滞とする）を取上げた。精神遅滞の中にはDown症候群が12例、Rubinstein-Taybi症候群が3例、Lennox症候群が2例、Turner症候群が1例含まれていた。精神遅滞の初回脳波記録年齢は、1歳9ヵ月から40歳8ヵ月、平均15歳2ヵ月、最終脳波記録時年齢は15歳3ヵ月から40歳8ヵ月、平均19歳8ヵ月であった。自閉症、精神遅滞とも脳性麻痺などの粗大な運動障害、盲、難聴の例は除外してある。

2. 方法

すべての情報は診察所見、診療録の記録事項および脳波記録から得た。調査した内容は脳波所見、てんかん合併の有無および初発年齢、知能障害の程度、服薬、折れ線型経過^{25,26)}の有無である。脳波検査は原則として10-20法で記録した。幼児期と青年期の一部では電極数を減らした小児用のパターン（Fig. 1）で記録されている。検討した脳波は自閉症では158例の延べ693記録であり、個々の例の脳波記録数は1回から14回、平均4.4回であった。比較対象の精神遅滞では75例の延べ336記録であり、個々の例の記録数は1回から14回、平均4.5回であった。今回は発作性異常のみを取上げ検討した。発作波に含めたのは棘波、鋭波、棘（鋭）徐波複合であり、陽性棘波、6Hzファントム、6ないし14Hz陽性棘波、徐波のみの場合は除外した。

発作波を局在により以下の5群に分類した。小児用のパターンの部位は10-20法で最も近い部位に分類した。

Fig. 1. Electrode Positions



F : Fp_{1,2} F_{3,4} F_z, Cz in 10-20 system, L&RFp, L & RF, Cz in child pattern

CP : C_{3,4}, P_{3,4} in 10-20 system, L&RP in child pattern

O : O_{1,2} in 10-20 system, L&R0 in child pattern

T : F_{7,8}, T_{3,4,5,6}, in 10-20 system, L&RaT, L&RpT in child pattern

D : bilateral, unilateral diffuse

(1) F 群: (10-20 法の $F_{1,2}$, $F_{3,4}$, F_z , C_z , 小児パターンの左右 F_p , 左右 F , C_z)

(2) CP 群: (10-20 法の $P_{3,4}$, $C_{3,4}$, 小児パターンの左右 P)

(3) O 群: (10-20 法の $O_{1,2}$, 小児パターンの左右 O)

(4) T 群: (10-20 法の $T_{7,8}$, $T_{3,4,5,6}$, 小児パターンの左右 aT , pT)

(5) D 群: (両側全汎性、片側全汎性)

なお、 C_z を F に分類したのは、以下の理由による。 C_z 優位の発作波が出現していた記録が 23 記録あったが、これらのうち 20 記録では同一記録中局在部位が F になったり C_z になったりや変化していた。これらから、 C_z は C よりも F に分類することが適切と考えたためである。小児用パターンの P は 10-20 法の C と P の中間に位置するために、10-20 法の C , P をひとつにまとめ、これに小児用の P を加えて CP 群とした。発作波は睡眠時記録で検出されることが非常に多かったため、覚醒時のみの記録は検討の対象から除外してある。自然睡眠が記録できた例はわずかのみに、ほとんどの場合薬剤による睡眠賦活時の記録であった。睡眠賦活に使用した薬剤は sodium triclofos, nitrazepam, methoxyflurane, pentobarbiturate, promethazine hydrochloride, thiamylal sodium である。てんかんの診断に際し、自閉症において発作が 1 回のみの例が 6 例あった。これらの例はいずれも 10 歳以降発症の例であり、初発直後から服薬が開始された。したがって 2 度めの発作が生じなかったのはてんかんではないためというよりも、服薬による予防効果があったと判断したため、本研究ではてんかん例に含めた。

知能障害の程度は田中ビネー式ないしウェクスラー式知能検査で得た知能指数をもとに、遅滞なし (≥ 70)、軽度遅滞 ($70 > \geq 50$)、中度遅滞 ($50 > \geq 35$)、重度遅滞 (< 35) の 4 段階に分類した。なお、テスト不能の例が少数いたが、かれらは臨床所見からすべて重度遅滞に分類した。自閉症では 158 例中遅滞なし 11 例 (7.0%)、軽度遅滞 18 例 (11.4%)、中度 36 例 (22.8%)、重度 93 例 (58.9%) であった。精神遅滞では 75 例中軽度 24 例 (32.0%)、中度 18 例 (24.0%)、重度 33 例 (44.0%) であった。知能障害の程度は自閉症の方が精神遅滞よりも有意に重度の例が多かった ($p < 0.005$, $\chi^2 = 19.313$, $df = 3$)。自閉症全 158 中折れ線型経過は 60 例 (38.0%) にみられた。

統計学的検定には χ^2 検定および Kolmogorov-Smirnov 検定を採用した。

3. 結果

(1) 脳波所見

自閉症全 158 例において経過中に 1 回でも脳波に発作波が出現した例は 96 例 (60.8%) であった。各例で経過中発作波の局在が F , CP , O , T , D の 5 群のうちひとつのみの例は 75 例 (78.1%)、2 つの例は 13 例 (13.5%)、3 つ以上の例は 8 例 (8.3%) であった。これらの局在の総計は 126 箇所あった。これらの発作波の局在部位を 5 群に分類した。F 群が 75、CP 群が 16、O 群が 10、T 群が 16、D 群が 9 であった。F 群は多数を占めていた。

発作波の加齢による変化をみるために、全 693 記録を記録時年齢により ① 9 歳以下、② 10~14 歳、③ 15 歳以上の 3 群に分類した。同一例でその年齢帯に複数の記録があることがしばしばであった。その場合、複数記録中 1 回でも発作波が認められた時は、その例はその年齢帯で発

作波ありに分類された。発作波の局在の数え方は、同一症例でそれぞれの年齢帯に出現している全ての部位を数えた。同じ部位が複数ある場合は1箇所として数えた。①9歳以下では計60例で133記録が得られ、うち17例(28.3%)で発作波が出現し、20箇所の局在が認められた。そのうちわけは、F群が8、CP群が6、O群が5、T群が0、D群が1であった。②10~14歳では97例で206記録が得られ、うち40例(41.2%)で発作波が出現し、50箇所の局在が認められた。そのうちわけはF群が28、CP群が6、O群が5、T群が6、D群が5であった。③15歳以上では354記録が得られ、うち81例(51.3%)で発作波が出現し、100箇所の局在が認められた。そのうちわけはF群が72、CP群が9、O群が3、T群が12、D群が4であった(Fig.2)。

比較対照の精神遅滞75例中経過中1回でも脳波に発作波が認められたのは37例(49.3%)であった。各例で経過中発作波の局在がF, CP, O, T, Dの5群のうちひとつのみの例は13例(35.1%)、2つの例が13例(35.1%)、3つ以上の例は11例(29.7%)であった。これらの局在の総計は77箇所であった。これらの発作波の局在部位を5群に分類した。この内訳はF群が21、CP群が13、O群が14、T群が14、D群が15であった。

自閉症と同様に全336記録を記録時年齢により①9歳以下、②10~14歳、③15歳以上の3群に分類した。①9歳以下では計24例で69記録が得られ、うち19例(79.2%)で発作波が出現し、33箇所の局在が認められた。そのうちわけは、F群が8、CP群が6、O群が8、T群が6、D群が5であった。②10~14歳では32例で92記録が得られ、うち24例(75.0%)で発作波が出現し、39箇所の局在が認められた。そのうちわけはF群が11、CP群が7、O群が5、T群が10、D群が6であった。③15歳以上では75例で175記録が得られ、うち28例(37.3%)で発作波が出現し、40箇所の局在が認められた。そのうちわけはF群が11、CP群が7、O群が5、T群が6、D群が11であった(Fig.2)。

自閉症と精神遅滞で焦点の数を比較すると、自閉症で焦点がひとつのみの例は75例、精神遅滞では13例であり、自閉症では焦点がひとつの場合が多く、精神遅滞では複数の場合が多かった($P<0.005$, $\chi^2=22.048$, $df=1$)。なお、Czは本研究ではF群に含めて検討したが、これをCP群に含めた場合も検討しておく。自閉症では焦点がひとつのみである場合は64例、精神遅滞では13例であり、この場合でも自閉症では焦点はひとつのみであることが有意に多かった($p<0.005$, $\chi^2=10.883$, $df=1$)。精神遅滞ではF、CP、O、T、D群の5群の発作波の割合に大きな差はなく、経過中に5群の割合は大きくは変化しなかった。これに対し自閉症では年齢帯があるにつれてF群の発作波が著しく増加して多数を占めていった。経過中に局在がF群のみである例は自閉症では発作波が出現していた96例中75例であったが、精神遅滞では37例中6例のみであり、有意に自閉症に多かった($P<0.005$, $\chi^2=42.987$, $df=1$)。CzをCP群に含めた場合にも自閉症では局在がF群のみの例が63例、精神遅滞では5例であり、同様の結果であった($p<0.005$, $\chi^2=26.116$, $df=1$)。

我々は、自閉症におけるこの多数を占めるF群の発作波が自閉症における特徴的な発作性脳波異常の所見であり、かつ自閉症の脳障害の特徴を表わしていると推測した。このF群の発作波は孤発性棘徐波複合であることがほとんどで、一部は孤発性棘(鋭)波であった。左右の側性に関しては、同一例でもある記録では左優位、別の記録では右優位と変化し、また同一記録中でさえ、ある発作波は右優位、別の発作波は左優位と変化しているために決定を保留した。我々は、自閉症におけるこのF群の発作波を paroxysm at F と呼称することにした。Fig.3に遅

Fig. 2. Distribution of EEG Paroxysms in Different Age Groups

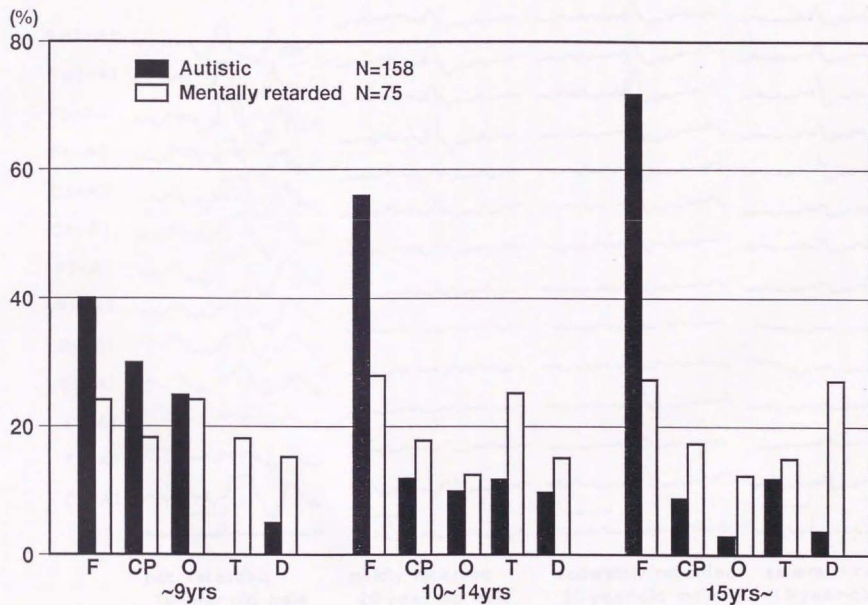
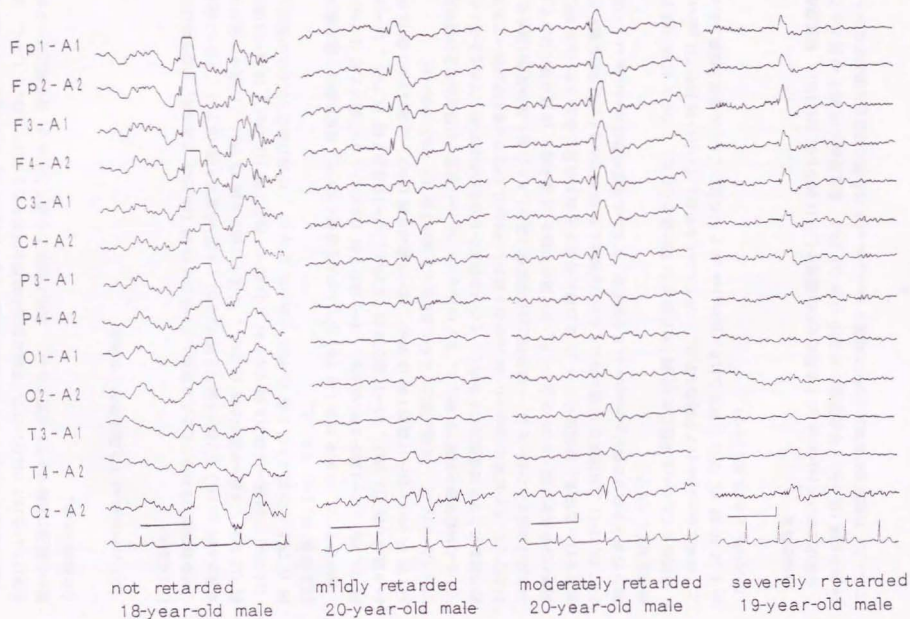


Fig. 3. "Paroxysm at F" and Intellectual Level



滞なし、軽度遅滞、中度遅滞、重度遅滞の4段階の知能レベルの自閉症例において出現した paroxysm at F を、Fig. 4 に各種の疾患を合併した自閉症例における paroxysm at F を図示した。

paroxysm at F が初出するまでの脳波の経過を Fig. 5 に図示する。これら全例が毎年脳波検査を受けているわけではないので、正確に初出の時期を同定することはできない。しかし、小児期から経過の追跡できている例でみると、初出の時期は6歳ころからで、青年期にピークがあると推測された。

(2) paroxysm at F と臨床特徴との関連

1) てんかん

対象自閉症158例中てんかンを発症していたのは62例(39.2%)であった。発症年齢は2歳未満が4例(6.5%)、2歳～3歳が2例(3.2%)、4歳～5歳が6例(9.7%)、6歳～7歳が8例(12.9%)、8歳～9歳が2例(3.2%)、10歳～11歳が6例(9.7%)、12歳～13歳が9例(14.5%)、14歳～15歳が9例(14.5%)、16歳～17歳が7例(11.3%)、18歳～19歳が6例(9.7%)、20歳以上が3例(4.8%)であった(Fig. 6)。10歳以降にてんかんが発症した例は40例(64.5%)であった。

精神遅滞では、75例中35例(46.7%)がてんかンを合併していた。発症年齢は2歳未満が12例(34.3%)、2～3歳が3例(8.6%)、4～5歳が7例(20.0%)、6～7歳が2例(5.7%)、8～9歳が4例(11.4%)、10～11歳が2例(5.7%)、12～13歳が2例(5.7%)、14～15歳が1例(2.9%)、16～17歳が1例(2.9%)、18～19歳が0例(0%)、20歳以上が1例(2.9%)であった(Fig. 6)。10歳以降にてんかんが発症した例は7例(20.0%)であった。

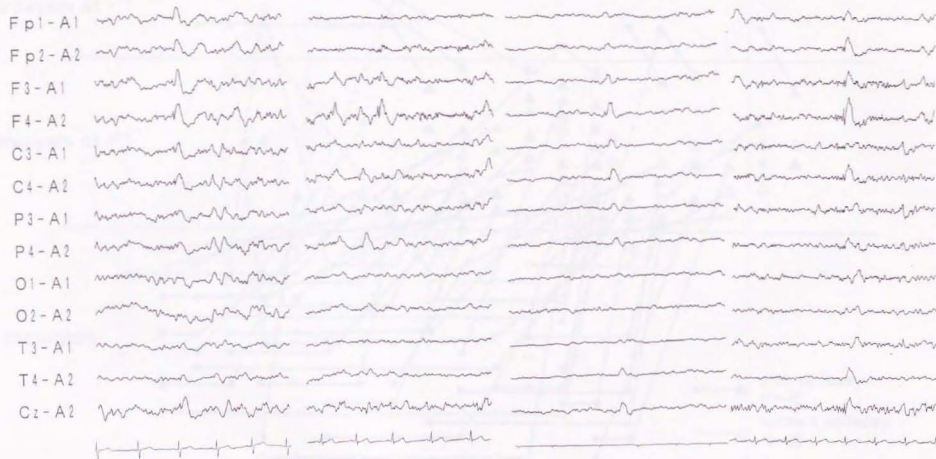
てんかん発症年齢を両群で比較した。まずKolmogorov-Smirnov検定で自閉症群および精神遅滞群の度数により累積度数分布を作成し、その分布関数から分布の形状が同一であるか否かの検討を行った。その結果Kolmogorov-Smirnovの z 値が1.066($p=0.206$)で分布形状が同一であるとの仮説は棄却されなかったが、一様分布には自閉症群は適合したのに対し精神遅滞は適合せず、両群の分布形状は同一とはいえなかった。次に発症年齢を10歳未満と10歳以降に分けて χ^2 検定を行った結果、自閉症の方が10歳以降に発症する例が有意に多かった($p<0.005$, $\chi^2=17.75$, $df=1$)。自閉症で10歳以降にてんかんが発症した40例でみると、発作波を認めた34例中32例と大部分の例にparoxysm at Fを認めた。てんかん発症時期はparoxysm at Fの出現時期と対応していた。

自閉症でてんかンを発症した62例中発作波は51例に認められた。この中で45例(88.2%)と、高率にparoxysm at Fが認められた。一方でてんかンを発症していない96例中ではparoxysm at Fは30例(31.3%)に認められた。paroxysm at Fは有意にてんかん発症と関連があった($p<0.005$, $\chi^2=25.806$, $df=1$)。

2) 知能障害

自閉症においてparoxysm at Fを認めたのは遅滞なしの11例中5例(45.5%)、軽度遅滞の18例中6例(33.3%)、中度遅滞の36例中15例(41.7%)、重度遅滞の93例中49例(52.7%)であった。知能障害の有無およびその程度とparoxysm at Fの有無には有意な関連がなかった。

Fig. 4. "Paroxysm at F" in Cases with Disease Entities



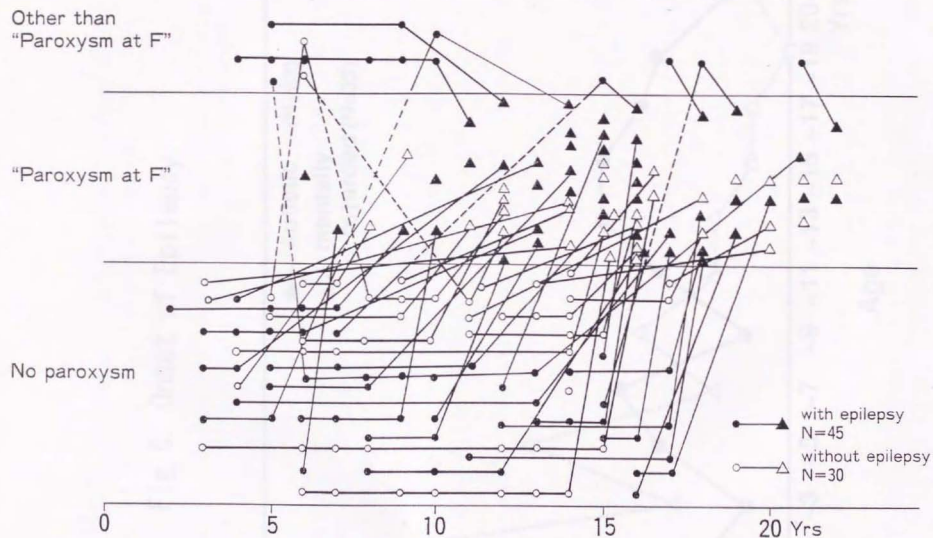
16-year-old female with
fragile X syndrome

16-year-old male with
progressive muscular dystrophy

20-year-old female with
a history of the West syndrome

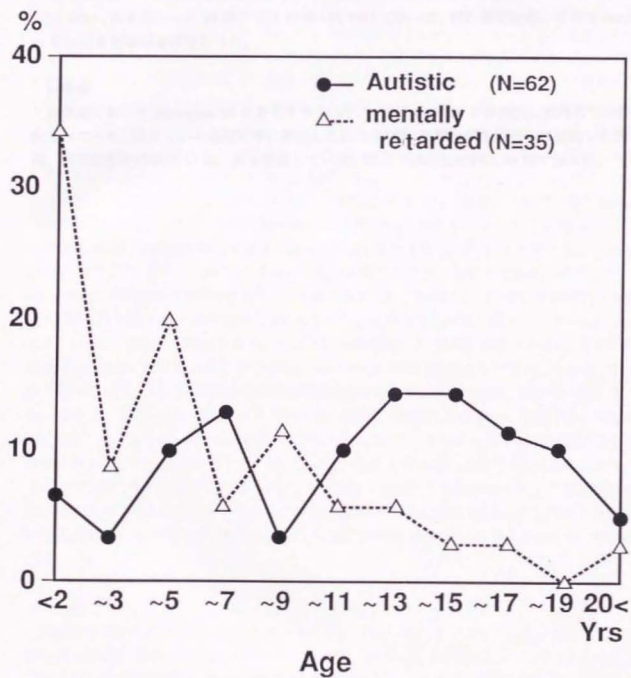
19-year-old female with
neurofibromatosis

Fig.5. Emerging Course of "Paroxysm at F"



paroxysm at F が出現した 75 例において初回記録から paroxysm at F が初出した脳波記録時までの年齢をプロットして線で結んである。発作波を認めなかった記録は下の段に、paroxysm at F 以外の発作波が出現していた場合は上の段に、paroxysm at F が出現してきた時に真ん中の段にプロットしてある。

Fig. 6. Onset of Epilepsy



3) 性差

自閉症において男子 119 例中 paroxysm at F は 60 例 (50.4%)、女子 39 例中では 15 例 (38.5%) に出現していた。性別と paroxysm at F には有意な関連がなかった。

4) 折れ線型経過

自閉症において折れ線型経過を認めた 60 例中 paroxysm at F が出現していたのは 30 例 (50.0%)、認めなかった 98 例中では 45 例 (45.9%) であった。折れ線型経過の有無と paroxysm at F には有意な関連がなかった。

5) 服薬

自閉症において paroxysm at F を有する 75 例で、paroxysm at F が初出した時点での服薬状況をみてみた。抗てんかん薬服用中に初出した例は 22 例、抗精神病薬服用中に初出した例は 10 例、両方服用中の例は 17 例、何も服薬していない時点で初出した例は 26 例であった。

II. 脳磁図研究

I の研究結果を受けて、脳波に paroxysm at F の出現していた例において脳磁図検査を行った。

1. 対象

脳磁図検査を受けたのは都立多摩療育園に通院している自閉症 14 例である。診断には DSM-IV¹⁾を用いた。paroxysm at F の局在部位は $F_{P_{1,2}}$ 、 $F_{3,4}$ 、 F_z 、 C_z にわたり、また側性も左に局在している場合も、右に局在している場合も、両側性の場合もあった。てんかんを発症している例もない例もあった。知的には遅れない例から、重度遅滞までさまざまであった。男子も、女子もいた。これらの特徴を有する例を、特殊な例のみに偏らないように配慮して選択した。その結果選ばれたのは 14 例である。年齢は 7 歳から 21 歳、男子 13 例、女子 1 例である。知的レベルは田中ビネーで測定し、遅滞なしが 1 例、軽度遅滞が 3 例、中度遅滞が 6 例、重度遅滞が 4 例であった。1 例はテスト不能であったが、臨床観察から重度遅滞に分類した例であった。各例の最終脳波の paroxysm at F の局在は重複も含めて、 $F_{P_{1,2}}$ が 5、 $F_{3,4}$ が 10、 F_z が 7、 C_z が 4 であった。てんかんは 6 例で合併していた。8 例で抗てんかん薬を服用しており、残る 6 例はなにも服薬していなかった。14 例中 5 例は以下の理由で結果が得られなかった。3 例は paroxysm at F は出現したが、部位に必要な計算上の基準を満たさなかったため、2 例は paroxysm at F が MRI 上にスーパーインポーズした時に皮質に同定できなかったためである。残る 9 例では paroxysm at F の局在が同定できた。この 9 例を検討した。年齢は 7~21 歳、全例男子である。粗大な神経学的所見は 1 例を除いて認めなかった。症例 9 では両足に偽クローヌスが数回出現した。しかし、歩行に支障をきたすような下肢麻痺は認めず、非常に多動であった。9 例の最終脳波の paroxysm at F は、症例 8 では F_{P_1} ないし F_{P_2} に孤発性鋭波の形で出現しており、残る 8 例では $F_{P_{1,2}}$ 、 $F_{3,4}$ 、 F_z 、 C_z の部位に孤発性棘徐波複合として出現していた。局在は重複も含めて $F_{P_{1,2}}$ が 3、 $F_{3,4}$ が 7、 F_z が 4、 C_z が 3 であった。側性は右側優位が 1 例、左側優位が 1 例で残りは左右どちらにも paroxysm at F は出現していた。これらの所見には 14 例からの偏りはなかった。症例 1、2、3 ではそれぞれ 20、10、15 歳でてんかんを発症し、抗てんかん薬を服用している。他の例はてんかんは発症していない。てんかんを発症していない例のうち 1 例は発作波が頻発するために抗てんかん薬を服用している。残りの 5 例は薬物は服用していない。知能障害の程度は軽度 3 例、中度 4 例、重度 2 例である。MRI は全例特別な異常所見は認めなかった (Table 1)。

2. 方法

脳磁計は BTi 社のマグネティックソースイメージャーの 37 チャンネルのものを使用した。脳波研究と同様に薬物による睡眠賦活を行なった。使用した薬剤は pentobarbiturate および thiamylal sodium である。脳波と脳磁図を同時記録した。記録は、発作波が脳波上に出現した時点で外部からトリガー信号を入れ、トリガー信号から遡る 6 秒間のメモリーされた脳波と脳磁図の全チャンネルデータを 1 epoch としてデータ収集した。脳波、脳磁図の DC オフセットはそれぞれのチャンネル毎に 6 秒間の記録データの時間平均を求め、その値をもって基線を設定

Table 1. Profiles of Subjects

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age(Y)	21	18	17	20	18	18	10	7	7
Intellectual level*	mo	mo	mo	mo	mi	se	mi	mi	se
Onset of epilepsy(Y)	20	10	15	-	-	-	-	-	-
Medication**	AED	AED	AED	-	-	-	-	AED	-
Site of "Paroxysm at F"	F3, 4 Fz, Cz	F3, Fz	Fp1, 2	Fp1, 2 F3, 4, Fz	F3, 4 Cz	F3, 4 Fz, Cz	F3, 4	Fp1, 2	F3, 4
MRI***	N	N	N	N	N	N	N	N	N

* mi : mildly retarded, mo : moderately retarded, se : severely retarded,

** AED : antiepileptic drugs, *** N : normal

した。電流源の解析は、脳波における棘波（鋭波）の立ち上がりから終わりまでを十分に含んだ区間を選択し、その棘波（鋭波）に対応する脳磁図を対象とした。この区間内で 2msec 間隔で電流双極子の局在を計算し、相関係数（得られた磁場分布とその電流源が作る理論的磁場分布の相違の程度を表し、1 に近いほど真の電流源に近くなることが期待される）が最大のものを推定値の代表とした。この方法により、1 回の発作波につき 1 個の電流双極子が得られる。代表としたものが 0.985 に達さないものは却下した。脳磁図に出現した paroxysm at F を MRI にスーパーインポーズした。

3. 結果

各例の簡単な病歴および結果を示す。

<症例 1>

中度遅滞を有する右利きの 21 歳男子。田中ビネーテストで IQ 37 である。

周生期に特別な問題なし。40 週、3500g にて出生。幼児期視線が合わず、即時および遅延反響言語が目立った。換気扇と天気予報に固執して、カレンダーの曜日当てや駅名を暗記するのが得意であった。嫌な音に対して耳塞ぎがよくみられた。幼児期より現在まで徐々に少なくなはなっているが奇声、物叩き、手咬み、手振り、ジャンプなどの常同行動やチックが目立つ。現在は日常会話は可能だが型通りの質問を強迫的にいつまでも繰り返すことが目立つ。こちらの行動を指示されなくとも真似してしまう模倣行動が観察される。

脳波は 5 歳、7 歳時の検査では睡眠記録も含めて発作波なし。15 歳時の記録で睡眠中に F_{3,4} に paroxysm at F が出現、その後現在までの検査で常に睡眠時に paroxysm at F が出現している。経過中 paroxysm at F の部位は F₄ 優位になることが多いが、両側性であったり、Cz 優位であったり、時に F₃ 優位であったりと変化していた。20 歳時に意識消失発作でてんかんが発症した。その後夜間に複雑部分発作が出発している。前頭葉てんかと診断し、carbamazepin 400mg/日を服用している。頭部 MRI は正常である。Fig. 7 に MRI に paroxysm at F をスーパーインポーズして表示したもののうち代表的な 2 断面を図示した。脳磁図でみると paroxysm at F は左側前部帯状回と右側前部帯状回に起源が同定された。

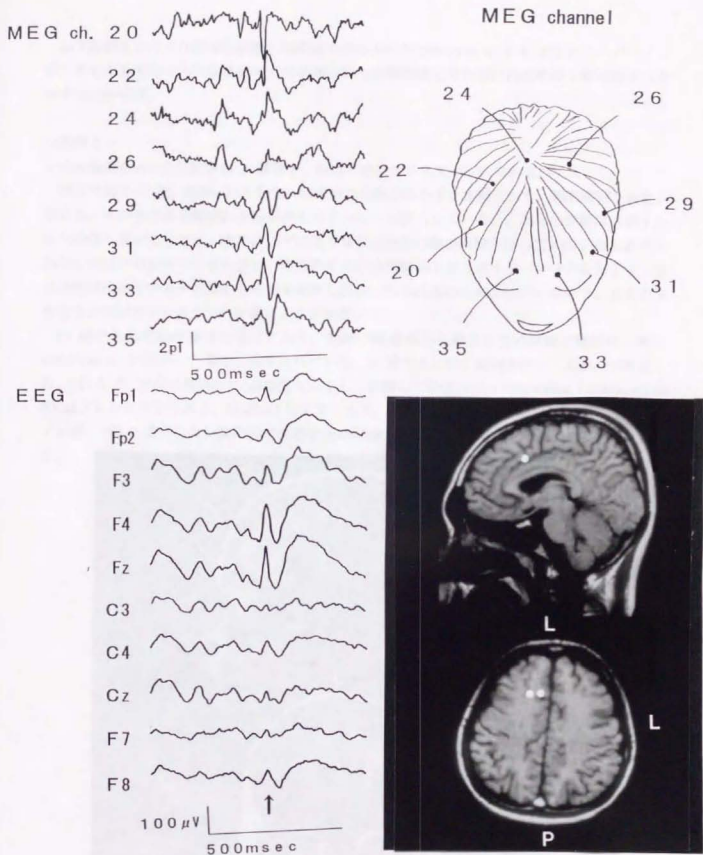


Fig. 7

左側下は脳波に出現している paroxysm at F、左側上はそれを脳磁図で記録したもの、右側上は脳磁図のチャンネルの位置、右側下は左側に出現した paroxysm at F を MRI にスーパーインポーズし、白丸で記入したものである。MRI の矢状断面の L は左半球、水平断面の P は後頭部、L は左半球である。MRI の左側の矢状断面では前部帯状回に、水平断面には右側前部帯状回に paroxysm at F が出現している。

以下症例2から9は簡単な病歴と脳磁図で検出された paroxysm at F を MRI にスーパーインポーズしたもののうち矢状断面と水平断面ないし前額断面のそれぞれ代表的な2断面図ずつを示す(Fig8~15)。

<症例2>

中度遅滞を有する左利きの18歳男子。田中ビネーテストでIQ 38である。

切迫早産で37週、2900gにて出生。幼児期は視線が合わず、多動であり、睡眠障害、偏食が目立ち、また木の葉や紙切れを始終持ち歩きひらひら揺らしていた。これらの問題は成長するにつれ落ち着いてきたが、現在は以下のような強迫的な行動が問題となっている。毎日起きからその日の日記をつけてしまい、実際のその日の行動が予定と違うとパニックをおこす。また幼児が泣いている声を聞くとその子を押し倒す。叱られるのがわかっているのに、大人のすきをうかがいながら必ず目的を遂げようとする。

10歳から毎年脳波検査を受けており、初回の検査時から現在までの記録で睡眠中に常に paroxysm at F が Fz、F₃ 優位に散見されている。10歳で右に向く偏向発作でてんかんが発症した。これまでに発作は数回あり、前頭葉てんかと診断している。valproate 400mg, carbamazepin 500mg/日を服用中である。頭部MRIは正常である。Fig.8にMRIに paroxysm at F をスーパーインポーズして表示した。脳磁図でみると paroxysm at F は左側前部帯状回に起源が同定された。

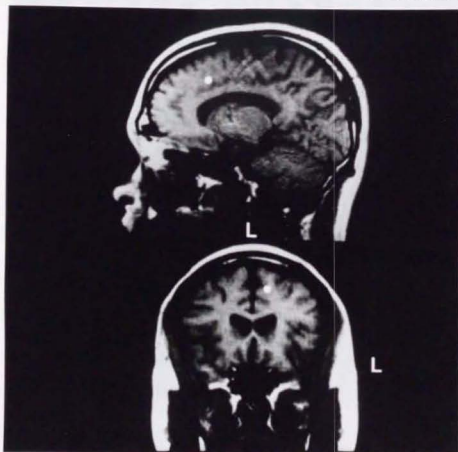


Fig.8

左側の矢状断面では前部帯状回に、前額断面では左側前部帯状回に paroxysm at F が出現している。

<症例3>

中度遅滞を有する右利きの17歳男子。田中ビネーテストでIQ 38である。

周生期特変なく、38週、2300gにて出生。1歳半で一旦出現した2~3個の言葉が2歳過ぎに消失する折れ線型経過を辿っている。幼児期には視線が合わず、多動が目立った。現在も視線はほとんど合わないが、多動は目立たなくなっている。計算や書字には高い能力を持っている。発話はふたたび出現し、現在ごく簡単な会話はできる。多少でも予定が狂うと落ち着かないがパニックにはならずすんでいる。テレビゲームをすることや楽器をひくことが趣味で、一人であることが好きである。

15歳で、全般発作でてんかんを発症した。carbamazepine 400mg/日を服用中である。15歳、16歳、17歳の脳波記録で睡眠時に $Fp_{1,2}$ に paroxysm at F が出現している。頭部MRIは正常である。Fig. 9にMRIに paroxysm at F をスーパーインポーズして表示した。脳磁図でみると paroxysm at F は左側上前頭回と前部帯状回および右側上前頭回と前部帯状回に起源が同定された。

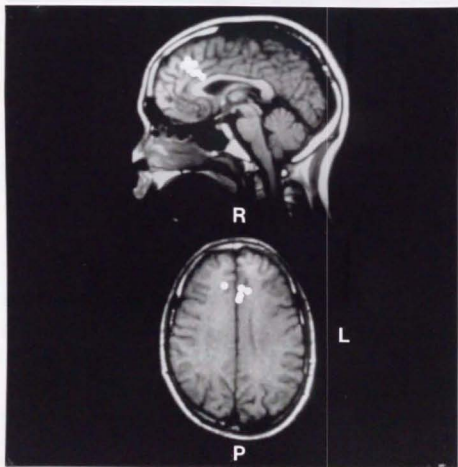


Fig. 9

右側の矢状断面では上前頭回および前部帯状回に、水平断面では左右の前部帯状回に paroxysm at F が出現している。

<症例4>

中度遅滞を有する右利きの20歳男子、田中ビネーテストでIQ 48である。

周生期に特別な問題なく、40週、3380gにて出生。乳児期はおとなしくて育てやすかった。幼児期多動で他人と視線を合わせず、人には興味の少ない子であった。ジグソーパズルはとてよくでき一人で飽きることなくやり続けた。毎日決まった時間に入浴や食事をし、決まったテレビをみるという日課で、それができなかった時には不安定になるというようにタイムスケジュールにこだわりがあった。しかし、小児期は大きな問題なく過ごす。18歳頃からゴミを拾って歩くこだわりが出現している。

脳波では6歳時の検査で睡眠中にP₄に孤発性棘波が少量出現したが、11歳の検査では覚醒時、睡眠時とも発作波は認めなかった。12歳以降の睡眠脳波にはF₃あるいはF₄、Fp_{L2}と優位部位は移動するが、paroxysm at Fが持続して出現している。てんかんは発症していない。頭部MRIは正常である。Fig. 10にMRIにparoxysm at Fをスーパーインポーズして表示した。脳磁図で見るとparoxysm at Fは左側上前頭回と前部帯状回および右側上前頭回と前部帯状回、一部は右側眼窩回到起源が同定された。



Fig. 10

左側の矢状断面では上前頭回および前部帯状回到、前額断面では両側の上前頭回到に paroxysm at F が出現している。

<症例5>

軽度遅滞を有する右利きの18歳男子、田中ビネーテストでIQ 50である。

周周期特変なく、38週、3080gにて出生。幼初期には即時および遅延反響言語が目立ち多動であった。カレンダーの曜日当てや地名を覚えるのが得意であった。電車に乗る駅と降りる駅を決めていて、そこでなければ昇降しない、真夏でも長袖しか着ない、時間の融通がきかなくて、終了予定が数分延びても不安定になる。身体揺すり、手咬みなどの常同行動がみられる。これらの常同行動や強迫的行動はだんだんに軽快してきている。現在日常の会話は成立するが、自分の思うようにならないと癪りかかる、物を投げるなど衝動をおさえることに障害がある。課題を行なう時に前の課題の答を繰り返す保続が一時期目立った。

5歳時の脳波では発作波は出現しておらず。6歳時の記録で睡眠中に P_4 に発作波が認められたが、7、8、9、10歳時の記録では発作波は出現しておらず。12歳で睡眠時に paroxysm at F が F_4, Cz に出現してきた。以後18歳まで毎年の脳波検査で睡眠時に paroxysm at F が出現している。paroxysm at F の部位は F_4 優位ことが多いが、時に F_3 優位になったり Cz 優位になったりする。てんかんは発症していない。頭部MRIは正常である。Fig. 11にMRIに paroxysm at F をスーパーインポーズして表示した。脳磁図でみると paroxysm at F は右側上前頭回と前部帯状回に起源が同定された。

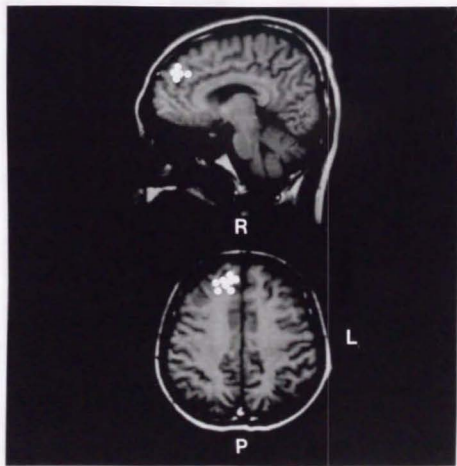


Fig. 11

右側の矢状断面では上前頭回および前部帯状回に、水平断面では右側上前頭回に paroxysm at F が出現している。

<症例 6>

重度遅滞を有する左利きの18歳男子。田中ビネーテストでIQ 20である。

周生期特変なく40週、3200gにて出生。幼児期には視線が合わず、孤立的であった。多動であり、偏食と睡眠障害が目立った。また些細なことでパニックをおこす子どもであった。発話は殆どなし。7歳頃から足揺すり、身体揺らし、「アッアッ」という音声チック、鼻ならし、口とがらし、首ねじり、指曲げ、においかぎなどが目立ち、自閉症およびトウレット障害と診断された。食事のおかわりの度に必ず食器を洗う、風呂に入る時の着替えは特定の場所ではない、叱られたことは逆に何度も繰り返すというこだわり、強迫的行動があり。

脳波は12、13、14歳の記録では覚醒時、睡眠時とも発作波は出現しておらず。16歳から現在まで毎年の検査で睡眠記録に毎回F_{3,4}、Czにparoxysm at Fが出現している。てんかんは発症していない。頭部MRIは正常である。Fig. 12にMRIにparoxysm at Fをスーパーインポーズして表示した。脳磁図でみるとparoxysm at Fは左側前部帯状回と右側上前頭回および前部帯状回に起源が同定された。

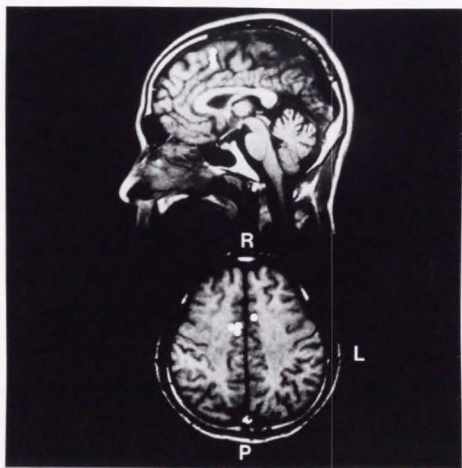


Fig. 12

右側の矢状断面では上前頭回に、水平断面では右側と左側の上前頭回に paroxysm at F が出現している。

<症例7>

軽度遅滞を有する右利きの10歳男子。田中ビネーテストでIQ 53である。

周生期特変なく、38週、3230gにて出生。幼児期は視線が合わず、孤立的であり、多動が目立った。また、偏食で野菜が全く食べられなかった。外出時道順がいつもと異なったり予定していたことが変更になるとパニックをおこした。また、気に入らないと手咬みをするが多かった。現在徐々に落ち着いてきているが、学校のスケジュールが変更になるとパニックになることがまだしばしばある。独語や反復言語が多い。視線を回避する傾向がある。

10歳時の脳波検査で睡眠中にF_{3,4}にparoxysm at Fが出現している。てんかんは発症していない。頭部MRIは正常である。Fig. 13にMRIにparoxysm at Fをスーパーインポーズして表示した。脳磁図でみるとparoxysm at Fは左側前部帯状回と右側上前頭回に起源が同定された。

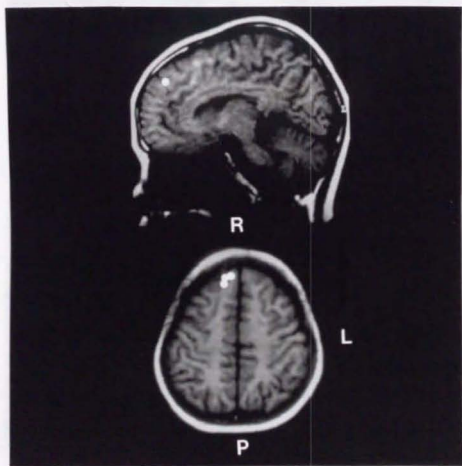


Fig. 13

右側矢状断面では上前頭回に、水平断面では右側前部帯状回に paroxysm at F が出現している。

<症例8>

軽度遅滞を有する右利きの7歳男子。田中ビネーテストでIQ 67である。

周生期特変なく39週、2915gにて出生。幼児期は視線が合わず人への関心が乏しかった。道路標識にこだわり、いつもそのおもちゃを持ち歩いてた。大人への要求はもっぱら標識をかかせることのみであった。現在は人とのやりとりができるようになってきているが、予定が変更になることが不安でパニックになる。最近相手に住所を尋ねたり、年齢を尋ねたりの問題が目立つ。

脳波では2、3歳時には睡眠時記録に発作波は出現しておらず。4歳時の記録から睡眠時にF_{L2}に孤発性の鋭波の形で paroxysm at F が出現し現在まで毎年の検査で常に出てきている。てんかんは発症していないが、発作波の出現量が多いため carbamazepine 100mg/日を服用している。頭部MRIは正常である。Fig14にMRIに paroxysm at F をスーパーインポーズして表示した。脳磁図でみると paroxysm at F は左側前部帯状回と眼窩回、右側眼窩回に起源が同定された。

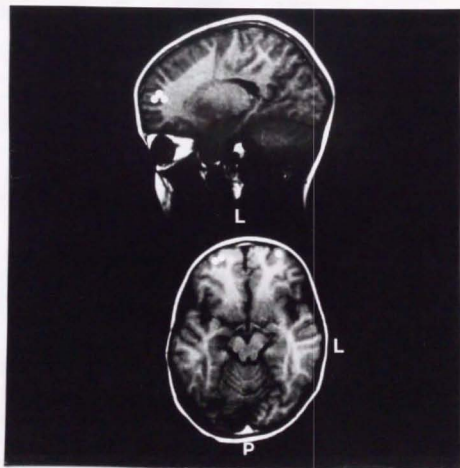


Fig. 14

左側矢状断面では眼窩回、水平断面では両側眼窩回に paroxysm at F が出現している。

<症例9>

重度遅滞を有する右利きの7歳男子。田中ビネーテストは検査不能であり、臨床観察から重度遅滞と判断した例である。

妊娠後期に母は中毒症に罹患したが、本例の2名の兄弟も同様であった。41週、2725gにて出生。仮死はなし。1歳半で「マンマ」「バイバイ」などの言葉が5個でおり、赤ちゃん芸もやっていたがその後それらが消失する折れ線型経過を辿っている。現在発話はなし。偏食や睡眠障害があり。道路標識や、道に落ちている缶など音のするものをたたくことにこだわっている。多動が著明で、視線は殆ど合わず。最近頭つきの自傷が始まった。水の音が嫌でパニックになる。神経学的には両足にわずかな偽クロースが出現する。

脳波は7歳時の検査で睡眠時にF₃およびF₄に paroxysm at F が出現している。頭部MRIは正常である。Fig. 15にMRIに paroxysm at F をスーパーインポーズして表示した。脳磁図でみると paroxysm at F は左側上前頭回と右側上前頭回に起源が同定された。

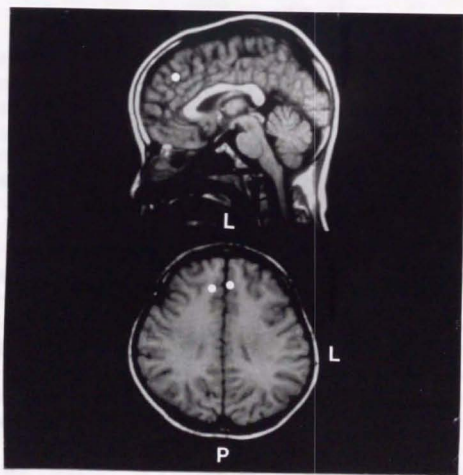


Fig. 15

左側矢状断面では上前頭回に、水平断面では両側上前頭回に paroxysm at F が出現している。

paroxysm at Fは重複も含めて5例で右前部帯状回に、7例で左前部帯状回に、6例で右上前頭回に、3例で左上前頭回に、2例で右眼窩回に、1例で左眼窩回に出現していた (Table 2)。前頭葉を外側、眼窩側、内側の3つに区分すると、paroxysm at Fが局在していたのは、ほとんどが内側であった。paroxysm at Fの起源が前部帯状回であるか、上前頭回であるか、眼窩回であるかあるいは右側であるか左側であるかと、てんかん発症や臨床特徴、知能障害の程度等とは関連がなかった。

【考察】

自閉症のてんかんや発作性脳波異常に関する研究は、これまでに多くの報告がある (4, 9, 13, 18, 19, 24, 27, 28, 29, 31, 40, 46, 49, 52, 53, 54, 57) (Table 3, 4)。てんかんに関しても発作性脳波異常に関しても頻度が高い報告が多数である。しかしこれらの研究の問題点は、各研究者間で合併率が大きく異なることである。てんかん合併率に関しては18.2~42.0%、発作性脳波異常に関しては17.6~60.8%と幅がある。この違いをもたらす理由として以下のことが考えられる。第一に自閉症の概念と診断基準が変遷を遂げていることである。今日、自閉症はアメリカ精神医学会による「精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM)」¹⁾に規定された内容が広くコンセンサスを得ている。しかし、以前は研究者により必ずしも診断基準が統一されていなかった。そのため結果を比較することに困難が生じる。第二に対象の年齢が異なることも関係している。自閉症は幼児期と青年期にてんかん発症のピークがあることがあきらかになってきている^{13, 27, 54)}。したがって、調査時点の年齢が幼児期にある例を含んだ対象では、調査時以降に発作波が出現したり、てんかんが発症する可能性を否定できない。青年期以降まで追跡した対象にしないとよりの確率を得ることはできないであろう。発作波の内容に関しても然りである。例えば、自閉症のてんかん発症年齢と脳波所見の両方を検討した報告にOlssonらのもの³⁰⁾があり、16名の自閉症ないし自閉的障害児を調べている。この対象の半数はレット障害や染色体異常、脳奇形などを伴う例であり、一般的には自閉症は既知の疾患の合併がないことが通常であることから、標本が自閉症の母集団を代表しているか否か疑義のあるところであるが、発作波については全般的、hypsarrhythmiaもあり、部位が確認される場合側頭部であったという。この研究の対象はいずれも乳児期ないし幼児期 (最年長6歳) にてんかんを発症した例であり調査時年齢も3歳から10歳までと青年期には達していない。脳波の記録回数や記録時年齢の記載がないが、hypsarrhythmiaが所見としてある例は記録時期は乳児期あるいは幼児期早期と推測される。すると自閉症の特徴とされるてんかん発症年齢である青年期の検討はできない。第三に発作波に関しては、記録回数により異常率は異なってくる³²⁾。1回のみの記録では異常率が低くなり、記録回数が多くなるほど異常率は高くなる。本研究ではそのため以下の点に留意した。1) 診断基準にDSM-IVを用いた、2) 対象をてんかんの発症しやすい青年期以降まで追跡できた例に限定した、3) 前方視的追跡研究で、ひとり平均4回の脳波記録を分析した。

平均18歳までみていくと、対象158例中75例 (47.5%) と半数弱の例で前頭優位の発作波paroxysm at Fが出現していることがあきらかになった。これは発作波が出現していた96例中のみと78.1%に及ぶ。多数の自閉症の標本からこのような所見が得られたことは重要な意味

Table 2. Foci of "Paroxysm at F" on MEG

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gyrus	LC	LC	LC, LS	LC, LS	RC	LC	LC	LC	LS
	RC		RC, RS	RC, RS	RS	RC, RS	RS	LO, RO	RS
				RO					

C:anterior cingulate gyrus S:superior frontal gyrus O:orbital gyrus

R:right L:left

Table 3. Incidence of epilepsy among subjects with autism

Author	ratio(%)	number of case/subjects	age(mean:range)
this study	39.2	62/158	18Y : 15~28Y
Volkmar(1990)	21.4	41/192	14Y 1M : 2~33Y
Kawasaki(1987)	30.1	63/209	14Y 3M : 10~22Y
Gillberg(1987)	26.1	6/23	: 16~23Y
Lotter(1974)	20.0	6/30	: 16~18Y
Rutter(1971)	28.1	18/64	22Y
Kanner(1971)	18.2	2/11	: 29~39Y
Gubbay(1970)	32.0	8/25	10Y11M : 4~17Y
Creak(1969)	20.0	7/35	: 14~25Y
Rutter(1967)	23.8	15/63	15Y 7M
Schain(1960)	42.0	21/50	10Y10M : <18Y

対象の平均年齢が10歳以上の例である論文に限定して掲載。

Table 4. Incidence of EEG paroxysms among subjects with autism

Author	ratio(%)	number of examination case/subjects	age(mean:range)
this study	60.8	158/158	18Y : 15~28Y
Tuchman(1991)	22.7	181/302	6Y 4M : 1~23Y
Volkmar (1990)	40.0	135/192	14Y 1M : 2~33Y
Kawasaki(1988)	50.0	178/209	11Y 9M : 3~21Y
Tsai(1985)	26.0	100/132	6Y 8M
DeMyer(1975)	65.0	155/155	>12Y
Kolvin(1971)	32.0	44/47	median 7~8Y
Gubbay(1970)	17.6	17/25	10Y11M : 4~17Y
White(1964)	58.6	58/58	5Y 4M : 2~15Y
Brown(1963)	20.6	68/129	median 10~13Y : 7~22Y

数値は原著中の発作性脳波異常のみの率を計算して掲載。

を持つ。

自閉症では青年期に薬物を服用する場合が少なくない。したがって paroxysm at F が薬物に誘発されたものか否かについて確認しておく必要がある。paroxysm at F が出現した 75 例中 26 例では何も服薬していない時点で出現であった。すると、paroxysm at F が薬物により発現することは否定される。

自閉症の多くは精神遅滞の状態にある。したがって得られた所見が自閉症故の特徴的所見であると判断するために確認すべきことは、その所見が非自閉的精神遅滞では特徴的所見ではないことである。自閉症において paroxysm at F が青年期に多発してくるという所見は、比較対照の非自閉的精神遅滞においては認められなかった。本研究の非自閉的精神遅滞の知能障害の程度は自閉症よりも軽度であるが、自閉症の中では知能障害の程度と paroxysm at F とは関連しなかったため、両者の知能障害の差は結果に影響しないと考えられる。すなわち、この paroxysm at F の所見は自閉症に特徴的なものであった。

この paroxysm at F の所見は以下の 2 点で意義が大である。第一にてんかんと関連である。何故自閉症で青年期にてんかんが好発してくるのかには答がでていない。paroxysm at F はこの問いに対する脳波学的解答である。paroxysm at F は前頭・辺縁系に起源を有する発作波である。前頭葉てんかんの臨床発作症状は全般発作のみならず、複雑部分発作、自動症等多彩である^{16, 41, 50, 56)}。自閉症ではしばしば常同行為、突発的な精神運動興奮等さまざまな異常行動が観察される。するとこれらの中に前頭葉起源の発作が存在する可能性がないとはいえない。

paroxysm at F はてんかんと関連していたが、非てんかん例でも 30% にみられた。これは注目すべき所見である。paroxysm at F はてんかんの脳波表現であるのみでなく、自閉症の脳機能障害の一表現型ともとらえるべきであろう。むしろ、paroxysm at F で示される脳機能障害の表現型のひとつにてんかん発作があるとも考えられる。そして他方にはてんかん以外の精神神経学的症状が存在すると考えられる。すなわち第二には、自閉症に共通な脳障害の所見としての意義である。自閉症は現在行動的症候群として定義されており、行動的には共通な症状がコンセンサスを得られている。一方脳障害の部位については MRI^{7, 8, 14, 15, 33, 39)}、PET⁴⁴⁾、神経解剖学^{3, 43, 58)}などいくつかの生物学的研究があり、小脳の形成異常^{7, 39)}、脳幹機能不全²⁷⁾、脳の容積の増大^{16, 39)}、頭頂葉の容積減少⁸⁾などが報告されているが、未だ結論に達しているとはいえない。自閉症の脳障害を究明する方法のひとつに神経心理学的研究^{38, 43)}がある。しかし、この方法で対象になるのは高機能自閉症のみで、発話を持たない低機能自閉症のデータは得られない。自閉症の多くは知的な障害を有している。すると、高機能自閉症という一部の自閉症で得られた所見がはたして自閉症を代表する所見といえるかは議論のあるところである。逆に、CT を用いた研究は知能障害の重篤な例の検索も可能であるが、そこで得られた異常所見は知能障害のない自閉症例での追試では再現されず現在では支持されていない⁴⁰⁾。我々の期待する脳障害の所見は高機能であれ低機能であれ、自閉症に共通して見いだされる所見ではないだろうか。その点からいえば、paroxysm at F が知能障害のある例にもない例にも出現していたことは注目すべき所見である。他の臨床特徴との関連では、paroxysm at F は性別とは関連がなかった。また折れ線型経過の有無とも有意の関連がなく、折れ線型経過のある群は脳波所見でみかぎり特別な亜群は形成していなかった。対象のなかには West 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群、神経線維腫症、先天性 Monro 孔閉塞、仮性副甲状腺機能低下症、Fragile X 症候群、進行性筋ジストロフ

イーの例のそれぞれ1例ずつと生物学的次元で脳障害が特定できる例ないし自閉症との合併が報告されている特定の症候群も含まれていた^{8,17,28,34,42}。これらの例の中でWest症候群の1例、神経線維腫症、先天性Monro孔閉塞、fragile X症候群、進行性筋ジストロフィーの例においてそれぞれparoxysm at Fが出現していた。すなわち、paroxysm at Fは自閉症の中で特定の特徴を持つグループに出現するものではなく、自閉症と診断された例であれば、知能障害の有無にかかわらず、男子であれ女子であれ、折れ線型経過があろうがなかろうが、既知の生物学的障害の併存のいかんにかかわらず出現しやすい発作波であった。

しかし対象自閉症ではparoxysm at Fが出現していない例も約半数あった。では、自閉症はparoxysm at Fが出現している亜群と出現していない亜群に二分されるのであろうか。paroxysm at Fが出現していた例でみると、追跡中の数回の脳波記録のうち1~2回しか出現していない例がある。また、paroxysm at Fが出現していなかった例では脳波記録が1回しかえられなかった例が20%あった。すると、追跡中にparoxysm at Fが出現していなかったからといって、調査時以前にも出現していなかった、あるいは今後も出現してこないという断言はできないであろう。であればparoxysm at Fの有無により自閉症を2つの亜群に分類することは成算性がないであろう。現時点ではparoxysm at Fは自閉症に親和性のある発作波と捉えることが妥当と考える。

このparoxysm at Fの脳内の起源を決定するために、脳磁図検査を施行した。脳磁図は深部電極法のような侵襲のある脳波検査を行なわなくとも、非侵襲的に発作波の局在を決定できるという画期的な検査法である^{35,37}。paroxysm at Fを脳磁図でみると、上前頭回、眼窩回および前部帯状回すなわち、前頭・辺縁系に起源を有していた。すると自閉症の脳障害部位には前頭・辺縁系が含まれるということになる。

では、自閉症に共通な脳障害の部位のひとつに前頭・辺縁系があげられるとすると、それは自閉症の精神神経学的症状のどこに反映されているのであろうか。前頭に自閉症の責任病巣を仮説したのはDamasio¹¹らが最初である。彼らは自閉症で観察される運動やコミュニケーション、注意と知覚の障害、儀式的、強迫的行動と成人脳障害者の症状や動物実験での結果との類似性をあげて、自閉症での責任部位をmesolimbic cortexと仮説している。最近では前頭葉障害の所見とされている実行機能の障害を自閉症の中核症状とする報告がある³⁸。Baron-Cohenらは「心の理論」の障害が自閉症の基本症状であるとして、これは前頭葉が司っているが故に自閉症では前頭部の機能不全があると推測している³⁹。このように自閉症の神経学的、神経心理学的研究においては、脳障害の部位を前頭に推測しての報告が近年増えてきているが、これまで生物学的次元での実証的資料が乏しかった。本研究はこれらの前頭障害説に根拠を与えるものとなる。

しかし、paroxysm at Fは前頭のみでなく前部帯状回という辺縁系にも起源を有していたことから、自閉症の脳障害の部位には辺縁系も加えるべきであろう。情緒的障害は、カナーの最初の報告²³に基本的特徴と挙げられている。自閉症児者がいとも容易にパニックをおこしてしまうことに象徴される情緒的不安定さは辺縁系に何等かの問題があるすれば起こり得ることであろう²³。辺縁系に自閉症の脳障害を仮説する研究者もいる^{12,20}。自閉症の症状を行動の次元のみではなく、前頭・辺縁系機能不全という生物学的次元も統合して検討することは、今後の自閉症研究の重要な課題である。逆に自閉症は前頭・辺縁系が障害された時に生じる症状のモデ

ルにもなるのではないだろうか。

今後解明しなければならない課題として次の2点があげられる。第一に自閉症は幼児期にすでに発症しているものである。paroxysm at Fは6歳頃から青年期にかけて出現してきた。paroxysm at Fが出現する以前には脳機能障害が存在しなかったということはない。自閉症では社会性、コミュニケーションの障害、活動や興味の限局化という一貫する症状はあるが、年齢依存的に変化する症状もある。幼児期にはつま先歩きや斜視、視線が合わない、偏食などがしばしばみられるが、成長とともにこれらの特徴は目立たなくなり、かわって青年期以降には「指示待ち人間」と称されるような自発性の低下をきたす例や、もともとあった強迫傾向が増悪してくる例がめずらしくない。自閉症の行動特徴を加齢の軸でみていくと臨床症状は変遷していく。この背景には、脳の成熟が関与していると想定される。paroxysm at Fを生じる脳システムには当然ながら脳のどこかと前頭葉を結ぶシステムが含まれていると考えられる。とすれば、自閉症の脳病理には6歳から青年期に機能を発揮するようになる前頭葉と他の脳の部位を結ぶシステムが関与するものと推測される。自閉症と運命付けられた脳の成熟がどのような様相を呈し、それが臨床症状の変遷にどう反映するかを検証するために、脳の成熟についての実証的な発達神経解剖学の研究の進展が期待される。

第二に、自閉症の症状形成のメカニズムに関与しているのは前頭・辺縁系のみなのか、あるいは他にも障害部位が存在するのか。本研究の脳波、脳磁図研究では脳幹や小脳は検索の範囲外である。この疑問に答えるためには脳波や脳磁図のみでなくさらに多面的なアプローチが必要となろう。

【まとめ】

158例という多数の自閉症において、発作性脳波異常の追跡研究を行ない、得られた発作波の脳内起源を少数例による脳磁図検査にて決定した。

(1) 自閉症158例において経過中に1回でも発作性脳波異常が出現したのは96例(60.8%)であった。発作波の局在は1箇所の場合が75例と圧倒的に多く、2箇所が13例、3箇所以上が8例であった。局在の総計は126箇所であり、うち75箇所が前頭部にあった。比較対象とした非自閉的精神遅滞75例では経過中に1回でも発作性脳波異常が出現したのは37例(49.3%)であった。発作波の局在は1箇所のみの例は13例、2箇所の例が13例、3箇所以上の例は11例であった。局在の総計77箇所であり、うち21箇所が前頭部にあった。精神遅滞と比較すると自閉症では局在が1箇所のことが多くかつそれが前頭部であることが多く認められた。この自閉症の前頭部に出現する発作波をparoxysm at Fと呼称した。

(2) 長期に追跡していくと、paroxysm at Fは6歳頃から青年期にかけて出現してきた。

(3) 非自閉的精神遅滞ではてんかんの発症は幼児期に多いのに対し、自閉症では青年期に発症する例が多かった。てんかん発症とparoxysm at Fの出現は時期的に関連しており、自閉症のてんかんはparoxysm at Fを背景に発症してくると推測された。

(4) paroxysm at Fは自閉症において知能障害の程度、性差、折れ線型経過の有無、既知の特定の症候群や脳障害の合併の有無とは関連がなかった。すなわちparoxysm at Fは自閉症の特定の亜群に関連して出現するものではなく、自閉症であれば出現しやすい発作波であった。

(5)paroxysm at F の脳内の起源を脳磁図を用いて調べた結果、前頭・辺縁系に同定された。自閉症の機能障害部位のひとつに前頭・辺縁系が想定された。

脳磁図研究につきましては、東京大学医学部付属病院中央検査部湯本真人先生、精神医学教室平松謙一先生に検査を実施していただき、資料解析をしていただきました。深く感謝いたします。

文献

- 1) American Psychiatric Association(1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(4th ed.). Washington, D.C.
- 2) Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmitz, B. and Costa, D. (1994): Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *British Journal of Psychiatry*, 165, 640-649.
- 3) Bauman, M., Kemper, T. (1994): Neuroanatomic observation of the brain in autism. In Bauman, M. and Kemper, T. ed., *The neurobiology of autism*, 119-145, Baltimore and London. The Johns Hopkins University press.
- 4) Brown, J.N. (1963): Follow-up of children with atypical development (infantile psychosis). *American Journal of Orthopsychiatry*, 33, 855-861.
- 5) Brown, W.T., Jenkins, F.C., Friedman, E., Brooks, J., Wisniewski, K., Rafuthu, S. and French, J. (1982): Autism is associated with fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 12, 303-308.
- 6) Buchsbaum, M.S., Siegel, B.V. Jr., Wu, J.C., Hazlett, E., Sicotte, N., Haier, R., Tanguay, P., Asarnow, R., Candrette, T., Donoghue, D., Lagunas-Solar, M., Lott, I., Peak, J. and Sabalesky, D. (1992): Attention performance in autism and regional brain metabolic rate assessed by positron emission tomography. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22, 115-125.
- 7) Courchesne, E., Yeung-Courchesne, R., Press, G.A., Hesselink, J.R., and Jernigan, T.L. (1988): Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *New England Journal of Medicine*, 318, 1349-1354.
- 8) Courchesne, E., Press, G.A. and Yeung-Courchesne, R. (1993): Partial lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *American Journal of Roentgenology*, 160, 387-393.
- 9) Courchesne, E., Townsend, J. and Saitoh, O. (1994): The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 44, 214-223.
- 10) Creak, M. and Pampiglione, G. (1969): Clinical and EEG studies on a group of 35 psychiatric children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 11, 218-227.

- 11) Damasio, A.R. and Maurer, R.G. (1978): A neurological model for childhood autism. *Archives of Neurology*, 35, 777-786.
- 12) Dawson, G. and Lewy, A. (1989): Reciprocal subcortical-cortical influences in autism. The role of attentional mechanism. In Dawson, G. (ed.) *Autism. Nature, Diagnosis and Treatment*, New York, The Guilford Press.
- 13) Deykin, E.Y. and MacMahon, B. (1979): The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 136, 1310-1312.
- 14) Filipek, P.A., Richelme, C., Kennedy, D.N., Rademacher, J., Pitcher, D.A., Zidel, S. and Caviness, V.S. (1992): Morphometric analysis of the brain in developmental language disorders and autism. *Annals of Neurology*, 32, 475.
- 15) Gaffney, G.R., Kuperman, S., Tsai, L.Y. and Minchin, S. (1988): Morphological evidence for Brainstem involvement in infantile autism. *Biological Psychiatry*, 24, 578-586.
- 16) Geier, S., Bancaud, J., Bonis, A., Szikla, G. and Enjelvin, M. (1977): The seizures of frontal lobe epilepsy. A study of clinical manifestations. *Neurology*, 27, 951-958.
- 17) Gillberg, C. and Forsell, C. (1984): Childhood psychosis and neurofibromatosis-more than a coincidence? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 14, 1-8.
- 18) Gillberg, C. and Steffenburg, S. (1987): Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: a population-based study of 46 cases followed through puberty. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 273-287.
- 19) Gubbay, S.S., Lobascher, M. and Kingerlee, P. (1970): A neurological appraisal of autistic children: results of a western Australian survey. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 12, 422-429.
- 20) Hobson, R.P. (1989): Beyond cognition: A theory of autism. In G. Dawson (ed.) *Autism. Nature, Diagnosis and Treatment*. New York The Guilford Press.
- 21) Honda, H., Shimizu, Y., Misumi, K., Niimi, M. and Ohashi, Y. (1996): Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. *British Journal*

of Psychiatry, 169, 228-235.

- 22) Isaacson, R.L. (1982): The limbic system (2nd ed.). New York, Plenum Press.
- 23) Kanner, L. (1943): Autistic disturbance of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- 24) Kanner, L. (1971): Follow-up study of eleven autistic children, originally reported in 1943. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1, 119-145.
- 25) 川崎葉子, 清水康夫, 大田昌孝(1985): 自閉症の経過中にみられる発話消失現象について. 児童青年精神医学とその近接領域, 26, 201-212.
- 26) 川崎葉子, 清水康夫, 青木信彦(1987): 先天性モンロー孔閉塞が見出された自閉症の1例. 臨床精神医学, 16, 225-230.
- 27) 川崎葉子, 清水康夫, 三島卓穂(1988): 自閉症におけるてんかん発症についての臨床的研究(第1報) — てんかん合併 —. 安田生命事業団研究助成論文集, 23, 47-54.
- 28) 川崎葉子, 清水康夫, 木村恵子, 佐々木日出男(1989): 自閉症におけるてんかん発症についての臨床的研究(第2報) — 脳波所見と臨床発作および行動異常との関係 —. 安田生命事業団研究助成論文集, 24, 53-59.
- 29) Kolvin, I., Ounsted, C. and Roth, M. (1971): V. Cerebral dysfunction and childhood psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 118, 407-414.
- 30) Lotter, V. (1966): Epidemiology of autistic conditions in young children. I. Prevalence. *Social Psychiatry* 1, 124-137.
- 31) Lotter, V. (1974): Factors related to outcome in autistic children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 4, 263-277.
- 32) Minshew, N.J. (1991): Indices of neural function in autism: clinical and biological implications. *Pediatrics*, supplement, 774-780.
- 33) Kleiman, M.D., Neff, S. and Rosman, N.P. (1992): The brain in infantile autism: are posterior fossa structures abnormal. *Neurology*, 42, 753-760.
- 34) Komoto, J., Usui, S., Otsuki, S. and Terao, A. (1984): Infantile autism and Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 14, 191-195.

- 35) 小柏元英, 高橋宏, 中野浩武, 金子裕, 高倉公明 (1991): 37 チャンネル生体磁気計測装置を用いた magnetoencephalography によるてんかん焦点の局在推定. 脳と神経, 43, 1067-1074.
- 36) Olsson, I., Steffenburg, S. and Gillberg, C. (1988): Epilepsy in autism and autisticlike conditions. Population-based study. Archives of Neurology, 45, 666-668.
- 37) Ornitz, E.M., Atwell, C.W., Kaplan, A.R. and Westlake, J.R. (1985) : Brain-stem dysfunction in autism. Archives of General Psychiatry, 42, 1018-1025.
- 38) Ozonoff, S., Pennington, B.F. and Rogers, S.J. (1991): Executive function deficit in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 32, 1081-1105.
- 39) Piven, J., Amdt, S., Bailey, J., Haverkamp, S., Andreasen, N.C. and Palmer, P. (1995): An MRI study of brain size in autism. American Journal of Psychiatry, 152, 1145-1149.
- 40) Prior, M.R., Tress, B., Hoffman, W.L. and Boldt, D. (1984) : Computed tomographic study of children with classic autism. Archives of Neurology, 41, 482-484.
- 41) Quesney, L.F. (1986): Seizures of frontal origin. In Pedley, T. A., Meldrum, B.S. (eds.) Recent Advances in Epilepsy, Edinburgh, Churchill livingstone. 81-110.
- 42) Riikonen, R. and Amnell, G. (1981): Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. Developmental Medicine and Child Neurology, 23, 747-760.
- 43) Ritvo, E.R., Freeman, B.J., Sheibel, A.B., Duong, T., Robinson, H., Guthrie, D. and Ritvo, A. (1986): Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. American Journal of Psychiatry, 143, 862-866.
- 44) Rumsey, J.M., Duara, R., Grady, C., Rapoport, J., Margolin, R.A., Rapoport, S.I. and Cutler, N.R. (1985): Brain metabolism in autism. Archives of General Psychiatry, 42, 448-455.
- 45) Rumsey, J.M. (1985): Conceptual problem-solving in highly verbal, nonretarded autistic men. Journal of Autism and Developmental Disorders, 15, 23-26.

- 46) Rutter, M. and Lockyer, L. (1967): A five to fifteen follow-up study of infantile psychosis-I. Description of sample. *British Journal of Psychiatry*, 113, 1169-1182.
- 47) Rutter, M. (1968): Concepts of autism; a review of research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 9, 1-25.
- 48) Rutter, M. and Bartak, L. (1971): Causes of infantile autism: some consideration from recent research. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1, 20-32.
- 49) Schain, R. and Yarnet, H. (1960): Infantile autism; an analysis of 50 cases and a consideration of certain relevant neurophysiologic concepts. *Journal of Pediatrics*, 57, 560-567.
- 50) Stores, G. Zaiwalla, Z. and Bergel, N. (1991): Frontal lobe complex partial seizures in children: A form of epilepsy at particular risk of misdiagnosis. *Developmental Medicine Child Neurology*, 33, 998-1009.
- 51) Sutherling, W.W., Crandall, P.H., Cahan, L.D. and Barth, D.S. (1988): The magnetic field of epileptic spikes agrees with intracranial localization in complex partial epilepsy. *Neurology*, 38, 778-786.
- 52) Tsai, L.Y., Tsai, M.C. and August G.J. (1985): Brief report: Implication of EEG diagnosis in the subclassification of infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 15, 339-344.
- 53) Tuchman, R.F., Rapin, I. and Shinnar, S. (1991): Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics*, 88, 1219-1225.
- 54) Volkmer, F.R. and Nelson, D.S. (1990): Seizure disorders in autism. *Journal of American Academic Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 127-129.
- 55) 若林慎一郎 (1974): 幼児自閉症の折れ線経過について. *児童精神医学とその近接領域*, 15, 215-230.
- 56) Waterman, K., Purres, S.J., Kosaka, B., Strauss, E. and Wada, J.A. (1987): An epileptic syndrome caused by mesial frontal lobe seizure foci. *Neurology*, 37, 577-582.
- 57) White, P.T., DeMyer, W. and DeMyer, M. (1964): EEG abnormalities in early childhood schizophrenia; a double-blind study of psychiatrically disturbed and normal children

during promazine sedation. American Journal of Psychiatry, 120, 950-958.

- 58) Williams, R.S., Hauser, S.L., Purpura, D.P., DeLong, G.R. and Swisher, C.N. (1980): Autism and mental retardation: neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. Archives of Neurology, 37, 749-753.
- 59) World Health Organization(1992): The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic criteria for research. WHO, Geneva.

