

# 中枢神経障害児の睡眠・覚醒リズム

日 浦 恭 一 (徳島大学医学部小児科)  
橋 本 俊 顕 (           "           )  
福 田 邦 明 (           "           )  
遠 藤 彰 一 (           "           )  
宮 尾 益 英 (           "           )

## 結 言

中枢神経障害児の睡眠の異常については睡眠時間の延長または短縮、睡眠の分断ないし浅眠化、睡眠脳波の単純化、睡眠リズムの異常などが存在することが知られているが、睡眠障害は患児に対する生理的な障害ばかりでなくその家族にも大きな影響を及ぼす。ヒトの睡眠・覚醒リズムは生体個々の時計機構によって駆動される内因性リズムであり、体温リズムやホルモン分泌リズムは睡眠・覚醒リズムと一定の位相を保って変化するといわれる。内因性リズムは外界のリズムに同調して24時間の周期を示すが、恒常環境下では24時間よりやや長い周期でフリーランする。外界の同調因子には光、音、気温などの物理的要因と共にヒトでは社会的要因が重要であるといわれる。我々は重篤な中枢神経障害児の睡眠・覚醒リズム、体温リズムおよびコルチゾル分泌リズムについて睡眠・覚醒の長期観察に加え睡眠ポリグラフの手法を用いて検討したので報告する。

## 対 象

症例1～3は lissencephaly であり新生児期より筋緊張の異常、周囲への関心の欠如、哺乳障害、強直痙攣発作や點頭てんかん発作を示し、徐脳姿勢を呈した。症例4はCT上両側大脳半球のびまん性低吸収域を認めhydranencephalyと診断された。痙攣はなく音に対する反応はある。症例5は視神経萎縮、MR、難聴、ミオクロニー発作などを示し、CT上透明中隔欠損を呈した。症例6はSSPEで広汎な中枢神経障害を認めた

(表1)。

## 方 法

睡眠・覚醒リズムは母親または看護婦による、2週間から7カ月間の観察記録を48時間のダブルプロットング法で図示した。睡眠ポリグラムは脳波、眼球運動、筋電図(頭および四肢)、呼吸、心電図を多用途脳波型を用いて終夜または24時間の同時記録を行った。症例1, 3, 5, 6についてはポリグラムと同時にサーミスタ温度計を用いて経時的に体温の測定を行った。更に、症例3～6に対してはポリグラム施行時、あらかじめ静脈内に留置したベニユーラ針より経時的に採血して血漿中のGH, PRL, コルチゾルを測定した。

## 結 果

症例1: 生後2カ月までは明暗の変化のない(L/L)新生児室および小児病棟の観察室におかれていたにもかかわらず睡眠・覚醒のサーカディアンリズムは形成された。生後2週以後は母親が附添い看護し、2カ月以後は明暗の変化のある(L/D)一般病室および退院して家庭で保育していた。4カ月時、強直痙攣発作および無呼吸発作の発現後、再び明暗の変化のない病室で保育器に収容されたところ睡眠・覚醒リズムはフリーランを始めた(図1)。生後3カ月時に行ったポリグラムからREM睡眠のリズムはあり夜間中心の睡眠であったが、体温リズムは認められなかった(図2)。

高位など脳正中部の異常を示す場合に視床下部の機能異常を呈す場合があり、また視床下部には食欲中枢が存在するといわれ本例はじめほとんどが哺乳障害を呈しチューブ栄養が必要であったことから視床下部の障害が示唆された。脳正中部の異常はサーカディアンリズムの同調機構の障害に関与するものと考えられ、外界の変化のリズムが規則的で強力な同調因子であるかぎり個体のリズムは正常に保たれるが、外界の変化のリズムが乏しくなったり、刺激強度が同調因子として十分作用する程度でなければ脱同調を呈しフリーランを来すものであろう。従って *lissencephaly* の他の2例では家庭で母親に保育されるという正常の環境におかれたため、症例1と同様の病変を示したにもかかわらず、正常の睡眠・覚醒リズムを示したものと思われた。

睡眠・覚醒、体温およびホルモン分泌の各リズムは一定の位相を保って変化することが知られている。これらのうち2つ以上のリズムについて検討できた5例のうち、症例3は3リズムとも正常であり、症例4は睡眠・覚醒もコルチゾル分泌も異常パターンを示したが、他の3例では各リズム間に解離現象が認められた(表2)。これは失脳患者のリズム異常と同様の結果を示すものであり、ヒトの各リズムを駆動する体内時計は複数であるとする説を支持するものであった。

#### ま と め

中枢神経系に重篤な障害を有する6例の睡眠・覚醒リズムについて検討し次の結果を得た。

①REM睡眠のリズム、ウルトラディアンリズム

はSSPEを除く5例に認められた。②睡眠・覚醒のサーカディアンリズムは6例中4例には存在したが、このうち2例にはフリーランまたは位相の逆転が認められ、外界に対する同調機構には知覚系の他、脳正中部-視床下部が重要な関係をもつと考えられた。③体温のリズムは4例中3例に欠如し、コルチゾル分泌のリズムは4例中2例に二峰性のピークや位相の変化がみられた。睡眠・覚醒、体温、コルチゾル分泌のうち2つ以上のリズムを検査した5例中4例には各リズムの解離が認められた。

#### 参 考 文 献

- 1) 高橋清久, 高橋康郎, 共著. サークアディアンリズム. 東京: 中外医学社, 1980.
- 2) 須田正己, 早石修, 中川八郎, 編. バイオリズムとその機構. 東京: 講談社, 1976.
- 3) 佐々木隆, 千葉喜彦, 編. 時間生物学. 東京: 朝倉書店, 1978.
- 4) 伊藤正男, 入沢宏, 小幡邦彦, 鳥居鎮夫, 松尾裕, 編. 脳の統御機能1 生体リズム. 東京: 医歯薬出版, 1978.
- 5) Krieger DT, ed. *Comprehensive Endocrinology Series, Endocrine Rhythms*. New York: Raven Press, 1979.
- 6) Webb WB, ed. *Biological Rhythms, Sleep, and Performance*. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Willey & Sons, 1982.

症例2および症例3は睡眠・覚醒のサーカディアンリズムは出現していた。症例3の体温リズムおよびコルチゾル分泌のリズムは正常であったが、GH、PRLのsleep enhancementは認められなかった。

症例4：REM睡眠のリズムは規則的に出現するが、睡眠・覚醒のサーカディアンリズムは認められなかった(図3)。コルチゾル分泌は午前1時、5時にピークをもつ二峰性を示した。

症例5：睡眠は主として昼間行われ、睡眠・覚醒の昼夜逆転リズムがみられ、一部にはフリーランと思われる部分もあった。24時間ポリグラムでは規則的なREM睡眠のリズムがみられるが、睡眠時間は位相のシフトを示し、コルチゾル分泌も午後11時にピークを示した。体温リズムは認められなかった(図4、5)。

症例6：睡眠・覚醒のリズムは全く認められない。ポリグラムからREM睡眠も著しく減少しておりREM睡眠のリズムも認められない。また体温のリズムもみられなかったが、コルチゾル分泌ピークは午前6時にあった(図6、7)。

## 考 案

生体の生理機能の中で周期的な変動を示す現象は生物リズムと呼ばれ、その周期により24時間であるものをサーカディアンリズム、これより短い時間単位のことをウルトラディアンリズムと呼ぶ。サーカディアンリズムを示す現象には睡眠・覚醒、体温、血圧、心拍、ホルモン分泌、代謝などがあり、互いに一定の位相を保って変化する。サーカディアンリズムは生体に内在する時計機構(生体時計)に駆動される内因性のリズムであり外界からの影響因子を取り除いた恒常環境下でもなおリズムが残存し、24時間より長い周期でフリーランするが、一般には外界の変化に同調して24時間の周期的変動を示す。サーカディアンリズムに影響を及ぼす外界の要因は同調因子と呼ばれ、光(明暗の変化)、音、温度、湿度、気圧などの物理的要因と共に食餌や社会的要因が重要であるといわれる。多くの生物では明暗の変化が最も強力な同調因子であるが、ヒトでは社会的要因の方が重要であるといわれる。生体時計はラットでは視床下部の視交叉上核が重要であるとされる

が、ヒトでは未だ明確にされていない。サルでは視交叉上核の破壊によってもコルチゾル分泌リズムは残存し、視床下部へ入る神経路の切断でリズムが消失するといわれる。大川らは失脳患者のサーカディアンリズムの検討から脳幹部、視床下部が重要であると報告し、また瀬川らは自閉症児のサーカディアンリズムの検討にて縫線核の重要性を強調している。我々の結果から、hydranencephalyとSSPEでは睡眠・覚醒のサーカディアンリズムは消失しており、広汎な中枢神経障害におけるリズム障害を示した。hydranencephalyではREM睡眠のリズムは存在したにもかかわらずサーカディアンリズムがみられなかったことは重要であると思われる。

ヒトのサーカディアンリズムは生後1カ月頃には明らかになり、3カ月頃までに確立される。ヒトの睡眠・覚醒リズム形成にも明暗の変化を認知することが重要であるといわれるが、症例1では明暗の変化のない病室でも睡眠・覚醒リズムは形成された。しかし、明暗の変化以外の音刺激や看護婦などによる触・痛刺激には昼夜リズムが存在した。また生後2週間以後は母親が附添い看護を行っておりこれが正常な睡眠・覚醒リズムの形成を強固なものにしたと思われる。従ってヒトのサーカディアンリズムの形成には明暗の変化のみが絶対的な同調因子ではなく外界のリズム的变化を呈する全ての刺激は同調因子として作用する可能性があり、なかでも母親のリズムは最も重要な同調因子であると考えられた。このことは症例1が4カ月時に無呼吸発作などを来して明暗の変化のない病室で保育器に収容された後に、睡眠・覚醒のリズムがフリーランを始めたことから、保育器に収容されたために母親のリズムを十分な刺激として認知出来なくなったことが原因であると考えられた。症例5における睡眠・覚醒リズムの位相の逆転に関しては視力障害、難聴など外界の変化を認知する機構に問題があることに加え、母親はいわゆる未婚の母であり新生児期より施設に収容されたことが同調因子の障害としてとらえられるが、睡眠・覚醒リズムの位相の逆転にはむしろ透明中隔欠損という脳正中部の異常が関与しているものと考えられた。本例の透明中隔欠損やlissencephalyにみられるCT上の第3脳室

表 1

No.	Age	Sex	Diagnosis	Seizure Type	CT findings
1	11 D	M	Lissencephaly	tonic sz. apneic sz.	smooth brain surface wide Sylvian cisterns large ventricles 3rd ventricle high position
2	5 M	F	Lissencephaly	infantile sp.	
3	12 M	M	Lissencephaly	infantile sp.	
4	1 M	F	Hydranencephaly	-----	diffuse low density of blt-hemispheres
5	18 M	F	Optic atrophy, MR Agenesis of septum pellucidum	myoclonic sz. tonic sz.	agenesis of septum pellucidum brain atrophy
6	4 Y	M	SSPE	myoclonic sz.	low density of blt-white matter brain atrophy large ventricles

表 2

Case No.	Ultradian Rhythm	Circadian Rhythm		
	Sleep	Sleep	Body Temp.	Cortisol
1	+	+*	-	
2	+	+		
3	+	+	+	+
4	+	-		+**
5	+	+*	-	+*
6	-	-	-	+

+ : present  
- : absent

+\* : shift  
+\*\* : diphasic

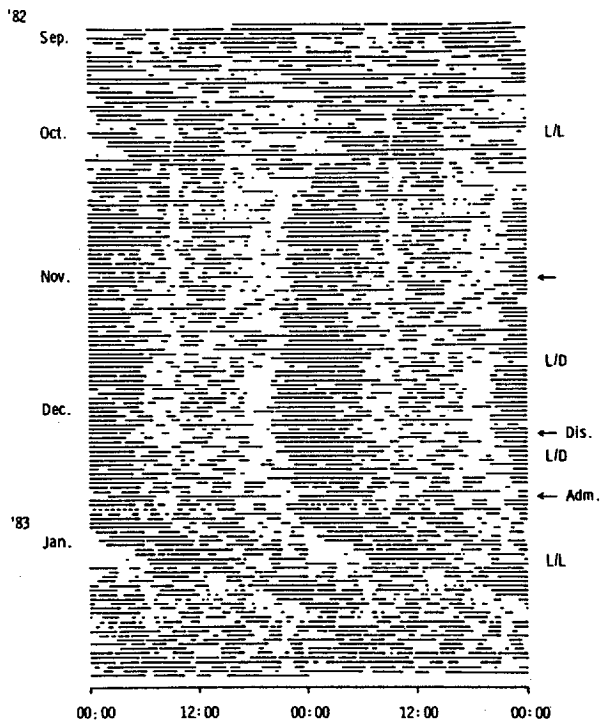


図1 症例1の睡眠・覚醒リズムを48時間ダブルプロットング法で示す。黒線部分が睡眠，白抜き部分が覚醒。L/Lは明暗の変化なし，L/Dは明暗の変化あり。

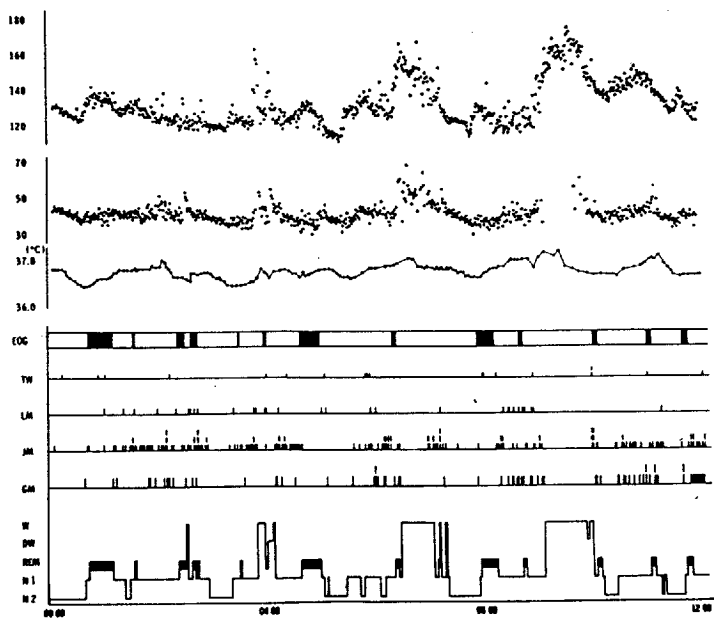
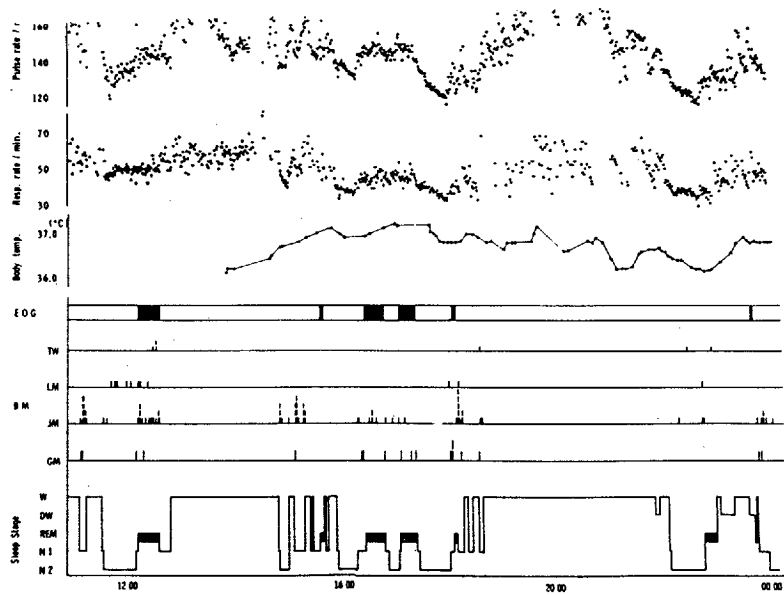


図2 症例1の24時間ポリグラフの睡眠図。

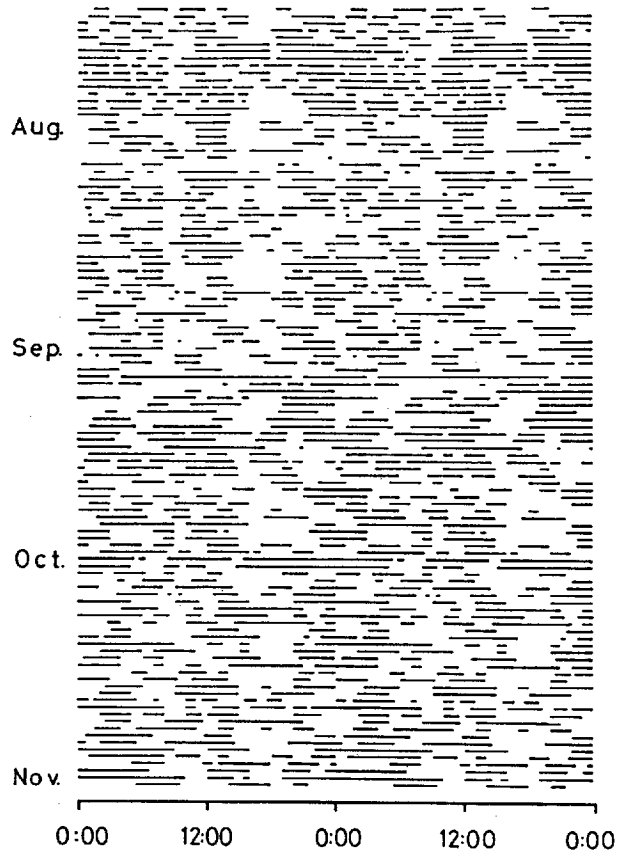


図3 症例4の睡眠・覚醒リズム

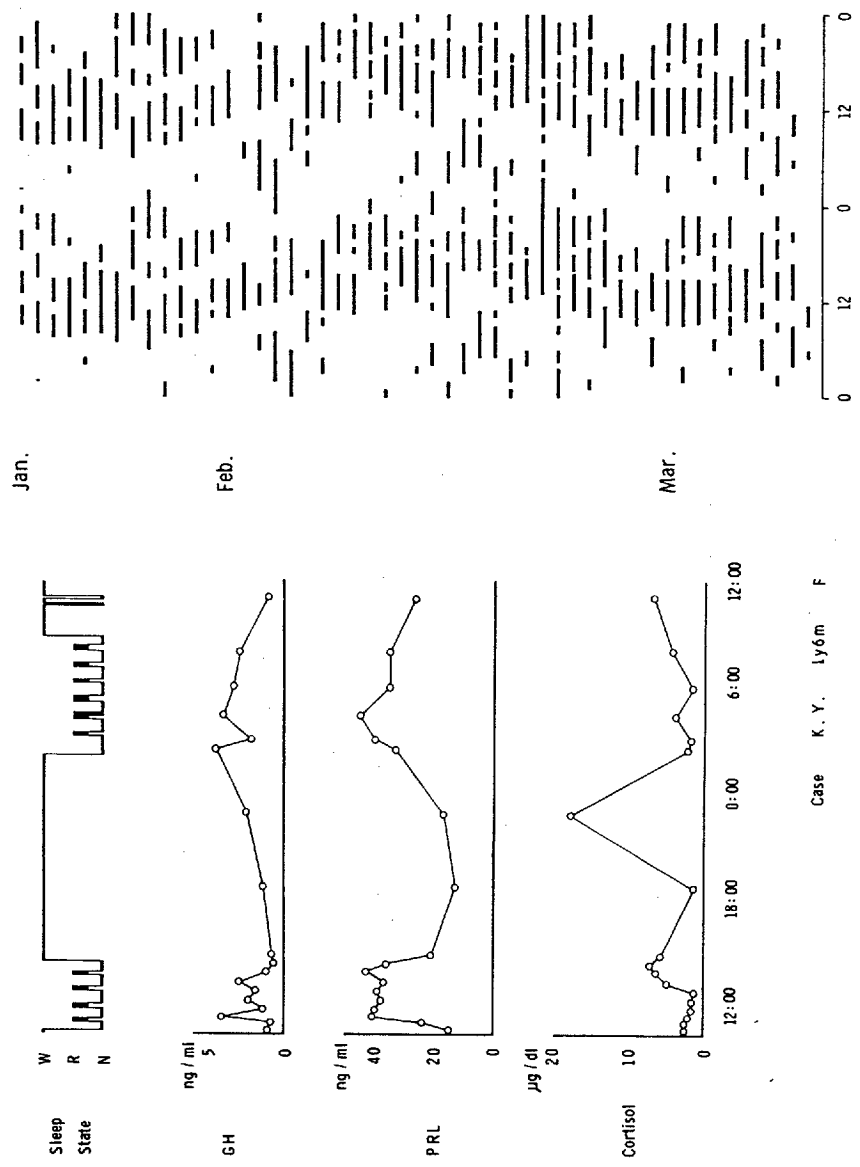


図4 症例5のホルモン分泌リズム(左), 睡眠・覚醒リズム(右)。



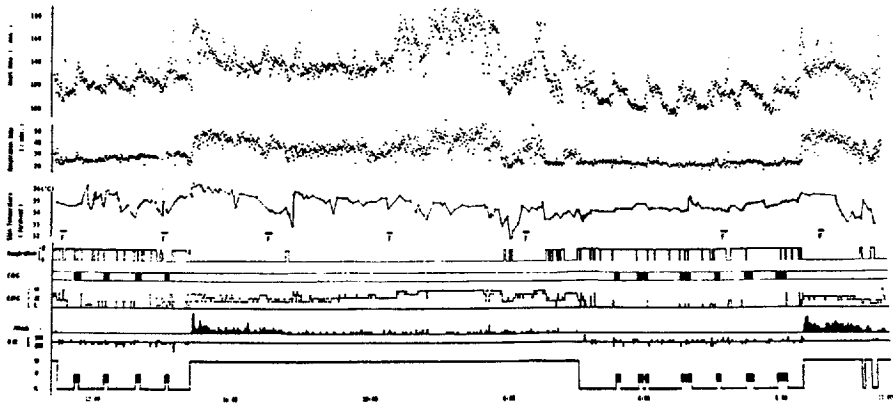


図5 症例5の24時間ポリグラムの睡眠図。

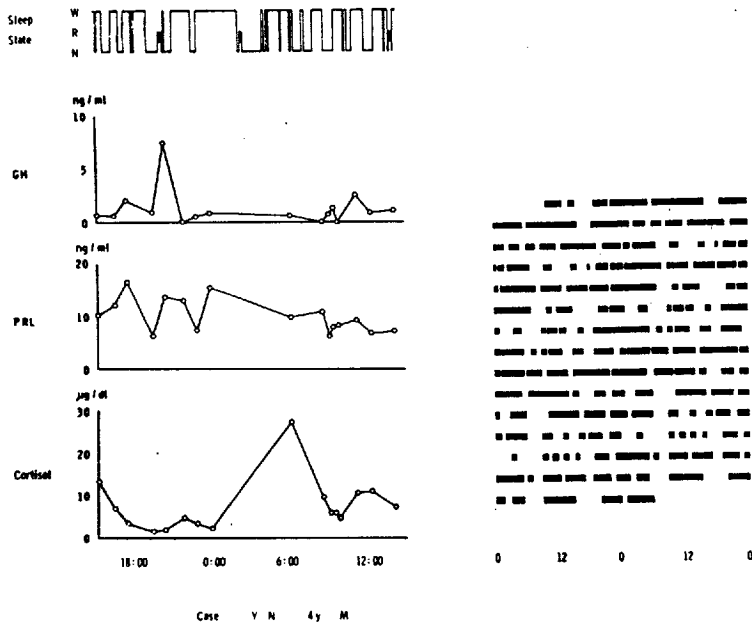


図6 症例6のホルモン分泌リズム(左), 睡眠・覚醒リズム(右)。

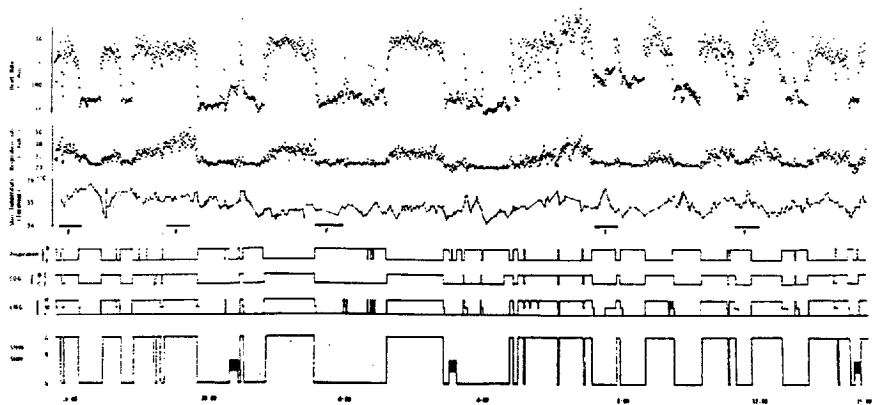
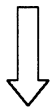


図7 症例6の24時間ポリグラフの睡眠図。



## 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



### 緒言

中枢神経障害児の睡眠の異常については睡眠時間の延長または短縮,睡眠の分断ないし浅眠化,睡眠脳波の単純化,睡眠リズムの異常などが存在することが知られているが,睡眠障害は患児に対する生理的な障害ばかりでなくその家族にも大きな影響を及ぼす。ヒトの睡眠・覚醒リズムは生体個有の時計機構によって駆動される内因性リズムであり,体温リズムやホルモン分泌リズムは睡眠・覚醒リズムと一定の位相を保って変化するといわれる。内因性リズムは外界のリズムに同調して24時間の周期を示すが,恒常環境下では24時間よりやや長い周期でフリーランする。外界の同調因子には光,音,気温などの物理的要因と共にヒトでは社会的要因が重要であるといわれる。我々は重篤な中枢神経障害児の睡眠・覚醒リズム,体温リズムおよびコルチゾル分泌リズムについて睡眠・覚醒の長期観察に加え睡眠ポリグラフ的手法を用いて検討したので報告する。