

自閉症児の睡眠および内分泌機能

徳島大学医学部小児科

橋本俊顕 福田邦明
遠藤彰一 田山正伸

1943年 Kanner¹⁾が11例の自閉症児を報告して以来、本症の疾患単位（症候群）としての地位は確立されているが、本態および発症機序については不明であり、いくつかの仮説が提出されてきた²⁾。しかしながら、本症の症候を完全に説明しうるものはない。一方、本症患者が睡眠の異常を呈することが言われている。本症の睡眠についての研究はOrnitzらにより精力的になされており、彼らはREM睡眠期の相性機構に異常があると結論している。また瀬川は本症の睡眠・覚醒リズムについて検討し、本症には既日リズムの形成障害があり、縫線核に病変の主座があると推測している³⁾。そこで我々は本症の本態、治療法の解明のために、生体リズム（睡眠およびホルモン分泌）を発達神経学的に経年的、縦断的に検討する計画であるが、初年度の本年は4例の自閉症児に2夜連続で睡眠ポリグラムを記録し、同時にホルモン分泌リズム、インスリンおよびTRH負荷試験についても検討したので報告する。

対象および方法

対象は5歳7カ月～8歳9カ月の自閉症男児4例である。睡眠ポリグラム記録時の年齢は全例6歳以上であった（表1）。1例では2歳時に一度睡眠ポリグラムが記録されており、今回のものと比較した。診断はRutterらおよびDSM-IIIによって行なった。睡眠ポリグラムは脳波、眼球運動、頤筋電図、呼吸、心電図、四肢筋電図を13チャンネル多用途脳波計を用いて、連続2夜記録した。第2夜の記録では、患児の手背静脈にヘパリンロック針を留置し、経時的に採血し、GH、PRL、cortisol、LH、FSHの分泌リズムについても検査した。ホルモンの測定はradioimmunoassayによった。睡眠段階はAPSSの基準に準拠し⁷⁾、1分毎に判定した。REM睡眠期の急速水平眼球運動（REMs）は、REM睡眠1分当りのREMsの数（REMs/min）、およびtime interval between REMs（I）/minについて分析した。

表1 自閉症児の検査所見

Case	Age	Sex	Height (cm)	EEG	CT	IQ
Y. I.	5y7m	M	118.8 (109.7)	np	np	68
T. M.	5y8m	M	112.8 (110.2)	poor spindle lt-PrC spike	np	46
T. Y.	7y11m	M	120.0 (123.5)	lt-mT spike	np	
M. M.	8y9m	M	126.3 (128.0)	S-W complex (lt-C)	np	69

np：異常なし

表-2 自閉症児の睡眠

Case	TRT(min)		TSP(min)		Wake(min)		TST(min)		SREM(%)		S1(%)		S2(%)		S3(%)		S4(%)	
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
Y. I.	412	596	407	585	20	18	392	578	21.4	21.6	5.9	5.9	44.1	46.7	3.1	6.1	25.5	19.7
T. M.	464	534	454	506	67	28	397	506	10.1	13.1	14.4	17.4	45.3	42.7	4.8	4.9	25.4	21.9
T. Y.	523	592	504	553	28	41	495	551	18.0	21.6	9.7	7.3	45.4	46.6	5.5	3.3	21.4	21.2
M. M. 1	375		375		0		375		24.0		12.5		53.3				7.5	
M. M. 2	485	485	480	479	12	0	480	479	18.6	21.5	9.7	12.7	42.5	46.3	4.5	4.2	24.7	15.3

1st: 第1夜記録、2nd: 第2夜記録、
MM1は2歳時、MM2は8歳時の記録である。

更に、インスリン負荷によるGH、cortisolおよびTRH負荷によるGH、PRL、TSHの反応についても検討した。

結果

1. 睡眠リズムおよび各睡眠段階の比率 (表-2)

REM、NREM睡眠の周期性は保たれており、

REM睡眠の持続時間にも著変なかった。第1夜はtotal recording time (TRT) 412~523分、total sleep period (TSP) 407~504分、total sleep time (TST) 392~495分であり、第2夜はTRT 485~596分、TSP 479~585分、TST 479~578分、第2例を除き3例では第2夜でTSTが長かった。TSTに対する各睡眠段階の比率は第1夜でSREM 10.1~21.4%、S1 5.9~14.4%、S2 42.5~45.4%、S3 3.1~5.5%、S4 21.4~25.5%、第2夜でSREM 13.1~21.6%、S1 5.9~17.4%、S2 42.7~46.7%、S3 3.3~6.1%、S4 15.3~21.9%であり、第2例でSREMが増加し、S4が減少した。MM例の2歳時の記録では睡眠リズムおよび各睡眠段階の比率に著変はなかった。

2. 急速眼球運動 (図-1、2)

第1夜ではREM s/min 7.95~9.56、I/minはI < 1 s 2.55~3.67、1 s ≤ I < 2 s 1.50~2.05、I ≥ 2 s 3.83~4.13、第2夜ではREM s/min 7.85~15.70、I/minはI < 1 s 3.44~7.13、1 s ≤ I < 2 s 1.30~3.71、I ≥ 2 s 3.27~4.97であった。MM例は2歳時にはREM s/min、I/min共に正常であったが、8歳時にはREM s/min、I/minのI < 1 s、1 s ≤ I < 2 sの群で正常以下の値を示した。他の3例では1例で低値、2例で第1夜で低値で第2夜で増加していた。

3. ホルモン分泌リズム

GHは最初の徐波睡眠に一致した10 ng/ml以上の分泌のピークが3例に認められたが、1例で入眠後最初の徐波睡眠期に一致したGHの分布が認められなかった(図3)。PRLの分布も1例で睡眠時分

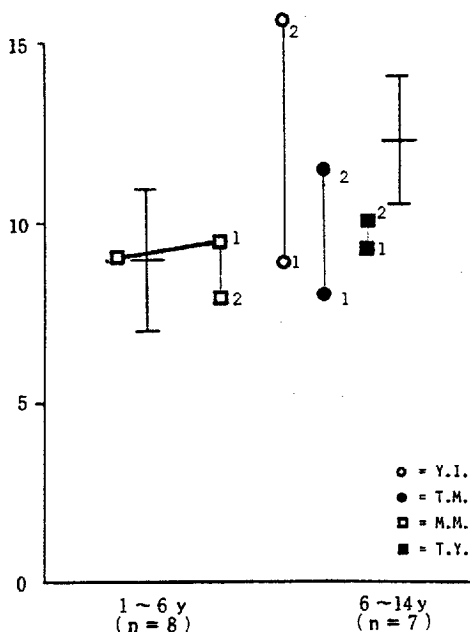


図-1 REM s/min

棒印(±)は正常者の第1夜記録の平均と標準偏差を表わす。番号は記録夜を示す。

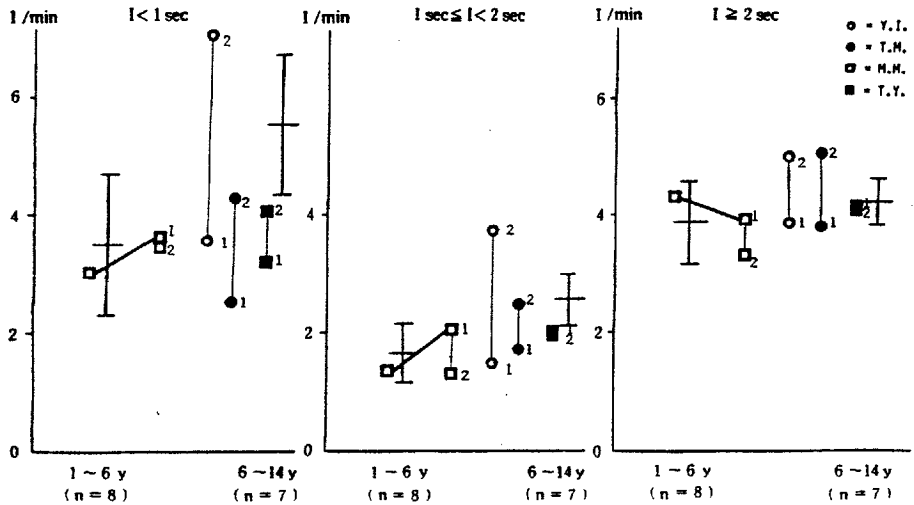


図-2 Time interval between REMs (I) / min

泌増加がみられなかったが(図3)、他の3例では異常は認められなかった。cortisolの分泌リズムでは1例が二峰性の分泌パターンを示した(図4)。他の3例は夜中に低く、朝方分泌のピークを示す既日リズムが認められた。

4. ホルモン負荷試験(図-5, 6)

インスリン負荷に対するGHの反応は1例に5 ng/ml以下の無反応、1例に5~10 ng/mlの境界反応、2例ではピークが90~120分と遅延反応を示した。cortisolは1例を除き反応はみられたが、2例では反応が遅延していた。TRH負荷に対するGHの反応は2例で5 ng/ml以上の奇異反応がみられた。PRLは2例で低反応であった。TSHの反応は全例異常がなかった。

考 案

自閉症児の睡眠に関する研究はOrnitzらが精力的に行なっているが、REM・NREM睡眠の周期性、睡眠段階の比率等に異常なく、REM睡眠の相性機構の障害があると結論づけられている。我々の結果でもREM・NREM睡眠の周期性、睡眠段階の比率等に異常はなかったが、REM睡眠中のREMs/minが低値であり、I/minではREM群発を表わすと考えられる $I < 1$ sおよび $1 \text{ s} \leq I < 2$ sでの頻度の低下がみられたが、 $I \geq 2$ sでの頻度は正

常であった。この結果は要素性のREMを開発する機構には問題なく、要素性REMを群発性REMにmodulateする機構の障害を示唆する。更に、一例ではあるが、経年的に記録された例では2歳時に異常なかったが、8歳時の検査ではREMの頻度が低値であり、加齢による増加が不良であり、群発性REMに関与する機構の発達障害がうかがわれる。

近年、神経内分泌学の進歩により、種々の精神、神経疾患での神経内分泌学的検討がなされ、Tourette症候群、うつ病、Carpenter症候群、anorexia nervosaなどで異常が報告されている。我々の自閉症児における内分泌学的検査では4例全例に何らかの異常がみられたが、インスリン負荷GHの反応以外は症例により異なっており、本症の多様性をうかがわせる。これらホルモンの分泌に直接あるいは間接に作用する神経伝達物質として脳内モノアミンがある。インスリン負荷GHの反応は、 α -adrenergic receptorを介しており、自閉症児での異常反応はこの系の障害を示唆する。更にインスリン負荷cortisolの反応、TRH負荷GH、PRLの反応、GH、PRL、cortisolの分泌リズムの異常などがあり、セロトニン系、ドーパミン系、コリン系ニューロン等の障害が考えられるが、これらの異常反応は個々の例により異なっており、障害の拡がりは種々であろうと思われる。又、これらホルモン分泌の結

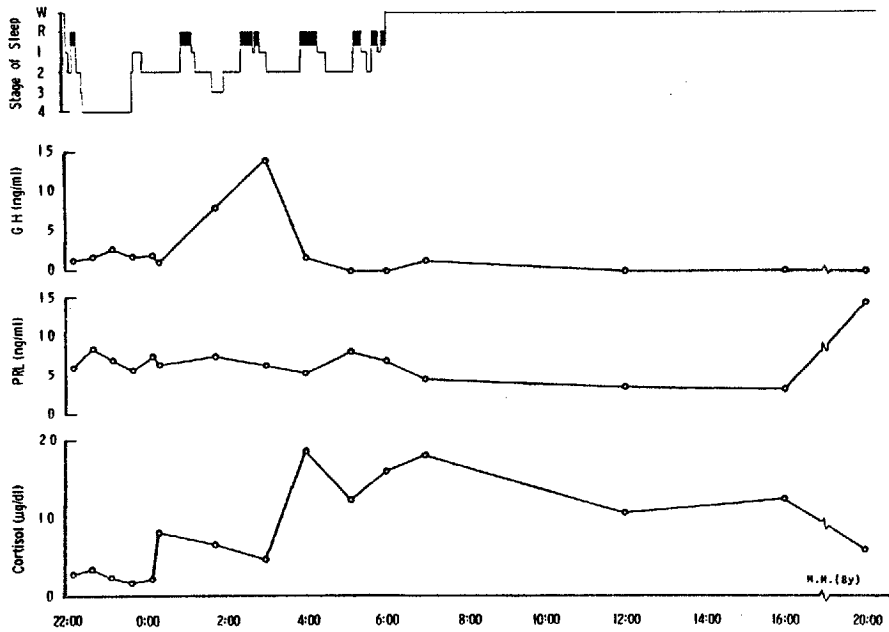


図-3 ホルモン分泌リズム (MM例、8才)

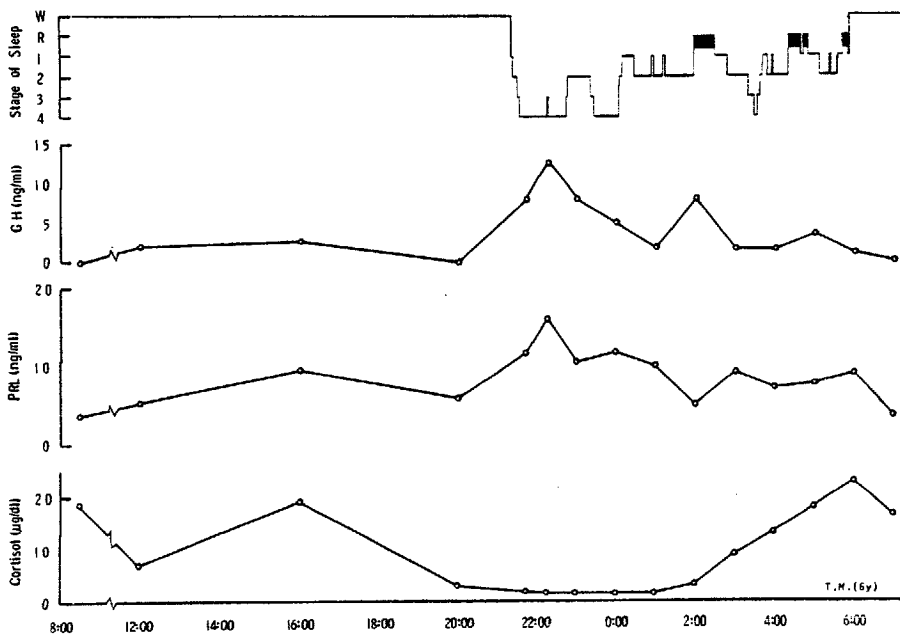


図-4 ホルモン分泌リズム (TM例、6才)

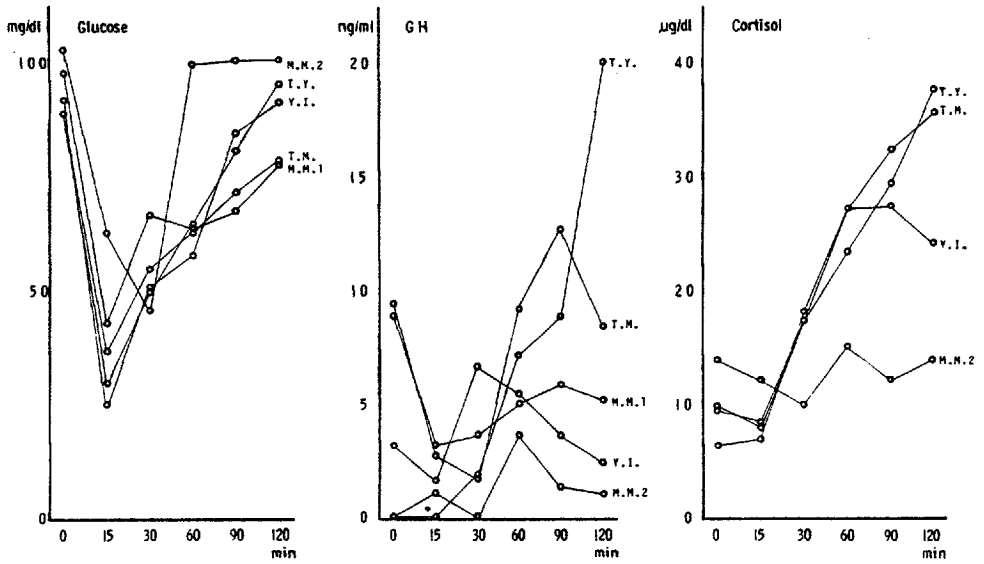


図-5 インスリン負荷 (0.1 u/kg) 試験

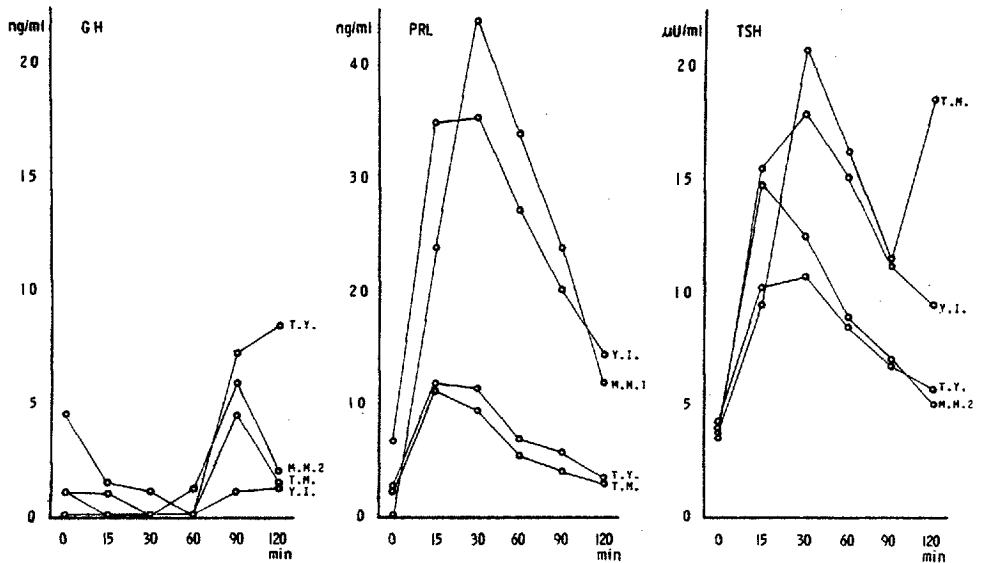


図-6 TRH負荷 (10 μg/kg) 試験

果は、本症において高セロトニン血症¹⁸⁾がみられ脳内セロトニン代謝異常も推測されていることより、各神経伝達物質間のアンバランスがおり生じているとも考えられる。いずれにせよホルモンの中核は視

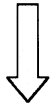
床下部にあり、視床下部の障害がある例ではホルモン分泌に異常がみられることから、¹⁷⁾自閉症においても視床下部の機能的な異常があると思われる。

結 語

自閉症児4例に睡眠ポリグラフおよび神経内分泌学的検査を行ない、本症では①REM睡眠の相性機構の発達障害、②視床下部の機能異常があると考えられたが、更に症例を増加し、経時的に追求するとともに、種々の治療薬剤に対する反応も検討される必要があると思われた。

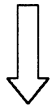
文 献

1. Kanner, L. : Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 2 : 217-250, 1943.
2. 中根晃 : 自閉症の臨床—その治療と教育—, 岩崎学術出版, 東京, 1983.
3. Ornitz, E. M., Ritvo, E. R., Brown, M. B. et al: The EEG and rapid eye movements during REM sleep in normal and autistic children. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 26 : 167-175, 1969
4. Tanguay, P. E., Ornitz, E. M., Forsythe, A. B., et al: Rapid eye movement(REM)activity in normal and autistic children during REM sleep. *J Autism Child. Schizop.* 6 : 275-288, 1976
5. 瀬川昌也 : 自閉症への小児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.
6. Rutter, M. : Diagnosis and definition of childhood autism. *J. Autism Child. Schizop.* 8: 139-161, 1978.
7. Rechtschaffen, A. and Kales, A. : A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. U. S. Government Printing Office, Washington D. C., 1968.
8. Pompeiano, O. and Morrison, A. R. : Vestibular influences during sleep. I Abolition of the rapid eye movements of desynchronized sleep, following vestibular lesions. *Arch Ital. Biol.* 103 : 569-595, 1965
9. 橋本俊顕, 河野登, 日浦恭一ら : Gilles de la Tourette's syndrome 患児の成長ホルモン, プロラクチン分泌, 脳と発達, 13 : 399-405, 1981.
10. Maeda, K., Kato, Y., Ohgo, S. et al: Growth hormone and prolactin release after injection on thyrotropin-releasing hormone in patients with depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40: 501, 1975
11. Verdy, M., Dussault, R. G., Verrault, R. et al: Carpenter's syndrome with empty sella and abnormal LRH and TRH response. *Acta Endocrinol.* 104: 6, 1983
12. Garfinkel, P. E., Brown, G. M., Stancer, H. C., et al: Hypothalamic-pituitary function in anorexia nervosa. *Arch Gen. Psychiatry* 32: 739, 1975
13. Imura, H., Kato, Y., Ikeda, M., et al: Effect of adrenergic blocking or stimulating agents on plasma growth hormone, immunoreactive insulin and blood free fatty acid level in man. *J. Clin. Invest.* 50 : 1069-1079, 1971.
14. 武部和夫 : ACTH分泌調節, 日本臨牀, 37: 755, 1979.
15. 松崎宸 : GHおよびPRLの分泌調節, 日本臨牀, 37: 778, 1979
16. Ritvo, E. R., Yuwiler, A., Geller, E., et al: Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. *Arch Gen. Psychiatry.* 23 : 566-572, 1970
17. 宮井凜, 魚住徹 : 中枢神経疾患とホルモン分泌, A. 脳腫瘍, 第8回河口湖カンファレンス, 脳とホルモン, 井村裕夫, 宮井凜編, 医歯薬出版, 東京, 1976.



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



1943年 Kanner が 11 例の自閉症児を報告して以来、本症の疾患単位(症候群)としての地位は確立されているが、本態および発症機序については不明であり、いくつかの仮説が提出されてきた。しかしながら、本症の症候を完全に説明しうるものはない。一方、本症患者が睡眠の異常を呈することが言われている。本症の睡眠についての研究は Ornitz らにより精力的になされており、彼らは REM 睡眠期の相性機構に異常があると結論している。また瀬川は本症の睡眠・覚醒リズムについて検討し、本症には既日リズムの形成障害があり、縫線核に病変の主座があると推測している。そこで我々は本症の本態、治療法の解明のために、生体リズム(睡眠およびホルモン分泌)を発達神経学的に経年的、縦断的に検討する計画であるが、初年度の本年は 4 例の自閉症児に 2 夜連続で睡眠ポリグラムを記録し、同時にホルモン分泌リズム、インスリンおよび TRH 負荷試験についても検討したので報告する。