

自閉症の睡眠ポリグラフ的検討 —睡眠中の相性要素について—

橋本俊顕* 田山正伸*

自閉症の原因は不明であるが、脳障害に起因するものと考えられており、いくつかの仮説が提唱されている。生化学的側面からセロトニンの代謝異常¹⁾、ドーパミンの代謝異常が指摘されている²⁾。神経・精神内分泌学的検討からモノアミンニューロンの機能異常が考えられている³⁾。一方、モノアミンは睡眠と深い関係があり、動物、ヒトにおいてもモノアミンの変化は睡眠に影響を及ぼす⁴⁾。また、睡眠中の種々の現象に関しても同様であり、Gilles de la Tourette 症候群⁵⁾、パーキンソン病⁶⁾、ハンチントン舞踏病⁷⁾、瀬川ら⁸⁾の日内変動を示すジストニアなどで異常がみられる。自閉症の睡眠については Ornitz ら^{9,10)}の報告があり、REM 期の睡眠紡錘波の頻度が高く、REM 期の脳波発達の遅れおよび REM 睡眠時の相性機構の障害があると結論されている。しかし REM 期のその他の要素、および睡眠中の他の相性要素についての検討はない。われわれは自閉症の睡眠ポリグラムを記録し、モノアミンとの関連が深い体動、twitch movements について検討したので報告する。

対象および方法

対象は1歳10か月～8歳9か月の自閉症児11例（男児9例、女児2例）である。診断は Rutter ら¹⁰⁾および DSM-III¹¹⁾によって行った。IQ (DQ) は37～69で、全例痙攣はなかった。CT に異常なく、脳波は4例に異常がみられた（表1）。睡眠ポリグラムの記録は1例を除き全例投薬前に行った。1例ではホパテが投与されていたが、ポリグラム記録前2カ月は投薬が中止された。睡眠ポリグラムは患児の入眠時刻に合わせて電極を装着し、連続2夜または1週間以内に2夜の記録を行った。睡眠ポリグラムは脳波、水平眼球運動、頤筋電図、呼吸、

心電図、四肢筋電図を多用途脳波計を用いて同時記録した。睡眠段階は Rechtschaffen & Kales¹²⁾の基準により1分ごとに判定した。REM 睡眠中の水平急速眼球運動 (REMs) は、REM 睡眠1分あたりの REMs の数 (REMs/min) および time interval between REMs (I) /min について分析した。I/min は $I < 1s$, $1s \leq I < 2s$, $I \geq 2s$ の3群に分け検討した。睡眠中の体動 (BMs) はアーティファクト法により、ポリグラム上脳波、水平眼球運動、心電図、呼吸の誘導に持続が0.5秒以上のアーティファクトがみられる時体動があったと判定し、四肢筋電図も参考にした。同時にビデオによる観察も行った。Twitch movement (TMs) については、頤筋電図の持続が0.5秒未満の相性活動を TMs と判定し、その頻度について分析した。REMs, 体動および TMs については、それぞれわれわれがすでに報告した正常児のデータ^{13,14)}および同年齢の正常児10例のデータと比較した。統計処理は t 検定により行った。

表1 自閉症の臨床所見

Case	Age	Sex	EEG	CT	IQ (DQ)	Convul.
1	1 y 10m	F	np	np	45	—
2	2 y 4m	M	np	np	40	—
3	2 y 5m	F	np	np	38	—
4	2 y 6m	M	np	np	50	—
5	3 y 8m	M	np	np	63	—
6	4 y 4m	M	1mT-C spike	np	58	—
7	5 y 2m	M	np	np	54	—
8	5 y 7m	M	np	np	68	—
9	5 y 8m	M	1PrC spike	np	46	—
10	7 y 11m	M	1mT spike	np	37	—
11	8 y 9m	M	diffuse S-W	np	69	—

* 徳島大学医学部小児科学教室 (T. Hashimoto, Department of Pediatrics, Tokushima University School of Medicine)

表 2 自閉症児の睡眠所見

	TRT*	TSP*	Wake	TST*
1st night (min)	448.9±66.0	424.5±63.5	89.3±90.7	359.6±114.2
2nd night (min)	581.3±55.7	554.1±46.1	53.7±49.1	527.5±36.4

*: p<0.01

	S ₁	S ₂ #	S ₃	S ₄ *	SREM*
1st night	7.7±3.2	42.1±7.3	4.6±1.9	30.9±10.0	14.6±5.5
2nd night	9.0±4.2	48.5±4.0	5.3±1.3	17.5±4.5	19.3±2.4

*: <P<0.01, #: P<0.05

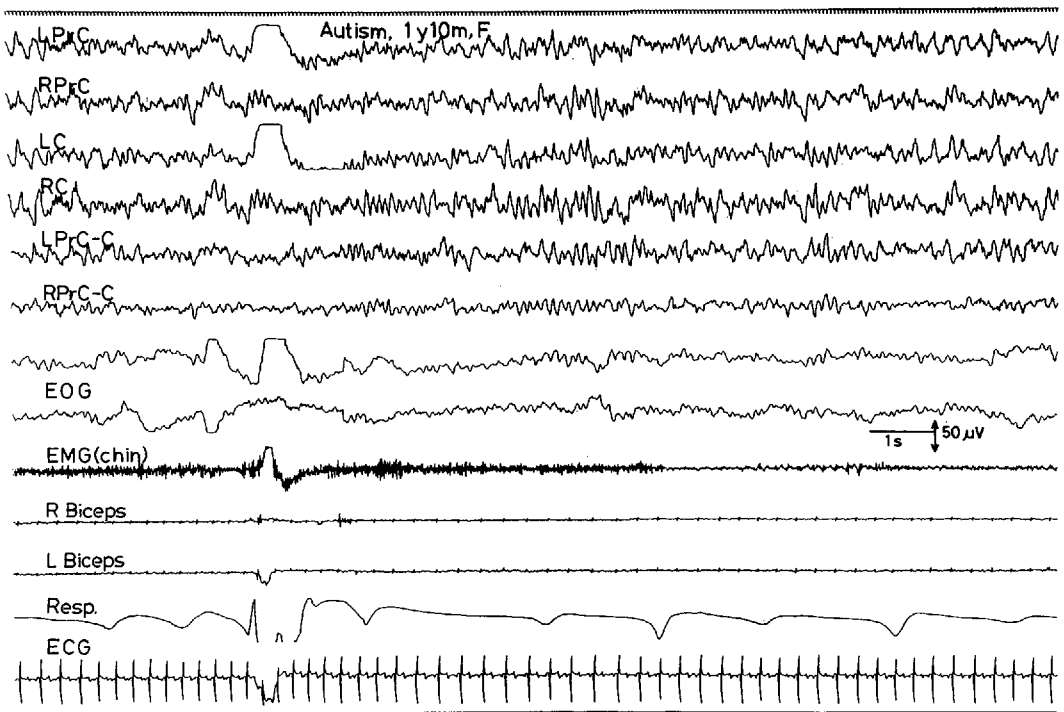


図 1 睡眠段階1のポリグラム。単発性の REMs がみられる。

結果

1) 睡眠リズムおよび各睡眠段階の比率

REM-NREM 睡眠の周期性は保たれており、また徐波睡眠が1夜の睡眠の前半にみられ朝方には浅くなる正常のリズムがみられた。全記録時間 (TRT), 全睡眠期間 (TSP), 全睡眠時間 (TST) は第1夜に比し第2夜で有意に高値であった (P<0.01) が、覚醒時間は変化なかった。全睡眠時間に対する各睡眠段階の比率は第

1夜に比し第2夜では REM 睡眠, S₂が増加し S₄が減少した。S₁, S₃は変化なかった (表2)。11例中4例では S₁ または S₂ に REMs が出現する睡眠段階がみられ、睡眠要素の解離がみられた (図1, 2)。

2) REMs

第1夜の REMs/min は1~5歳の群では明らかに高値のものおよび低値のものがおのおの1例にみられたが、他の7例は対照と差がなかった。6歳以上の2例では低値であった。第1夜の I/min では6歳以上の2例

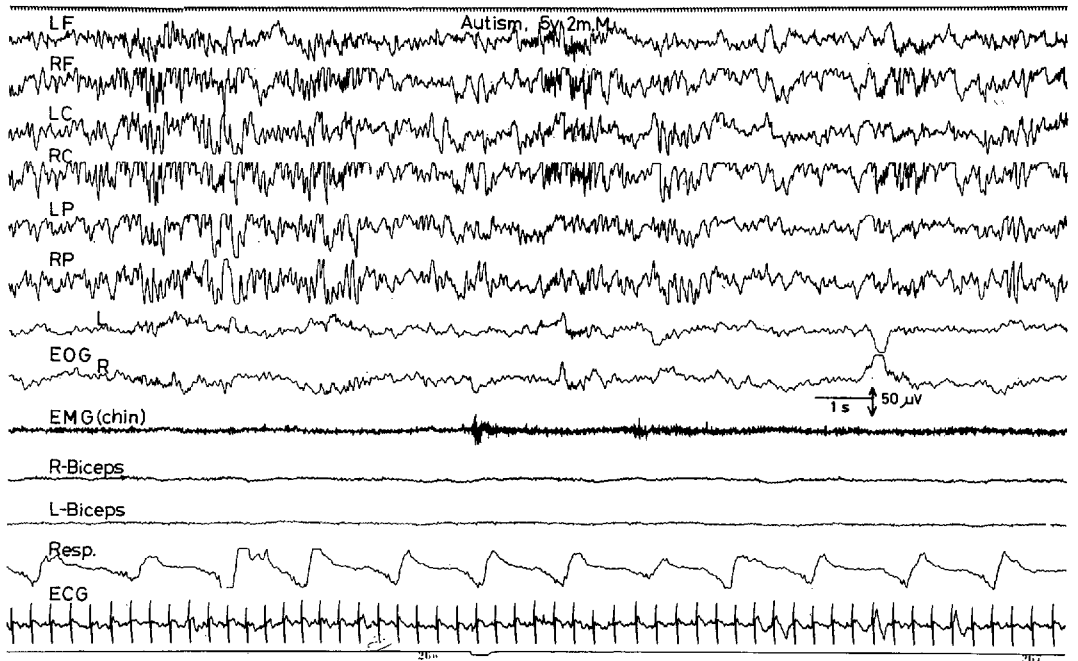


図2 睡眠段階2のポリグラム。REMs がみられる。

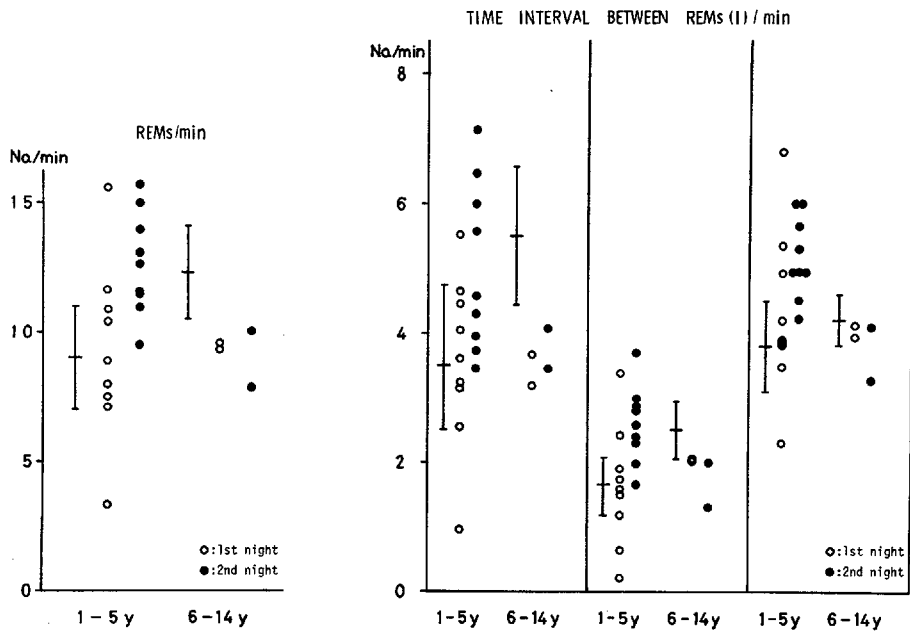


図3 Time interval between REMs (I)/min, REMs/min

で $I < 1s$, $1s \leq I < 2s$ が低値であったが, $I \geq 2s$ では差がなかった。1~5歳の群では $I < 1s$ で高値1例, 低値1例, $1s \leq I < 2s$ で高値, 低値2例ずつ, $I \geq 2s$ で高値3例, 低値1例であった(図3)。REMs/min, I/min

ともに第1夜と第2夜の頻度に差はなかった(表3)。

3) 体動

全睡眠時間, REM 睡眠, NREM 睡眠における体動の頻度は対照との間に差はなかった(表4)。朝方に体

表 3 REM 睡眠中の水平急速眼球運動

	REMs/min	Time Interval between REMs (I)/min		
		I < 1s	1s ≤ I < 2s	I ≥ 2s
1st night	9.28 ± 2.94	3.50 ± 1.18	1.69 ± 0.82	4.25 ± 1.09
2nd night	11.98 ± 2.26	4.79 ± 1.23	2.42 ± 0.65	4.90 ± 0.80

表 4 睡眠中の体動の頻度

	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	SREM	TST
Autism	0.66 ± 0.33 100%	0.22 ± 0.11 35.7 ± 13.5	0.09 ± 0.09 13.0 ± 10.5	0.09 ± 0.08 14.6 ± 9.6	0.28 ± 0.06 53.7 ± 29.1	0.24 ± 0.07
Control	0.44 ± 0.16 100%	0.22 ± 0.07 56.9 ± 27.6	0.11 ± 0.10 32.5 ± 44.7	0.08 ± 0.03 21.7 ± 12.2	0.31 ± 0.16 69.6 ± 30.0	0.24 ± 0.07

FREQUENCY OF BMs DURING EACH SLEEP STAGE

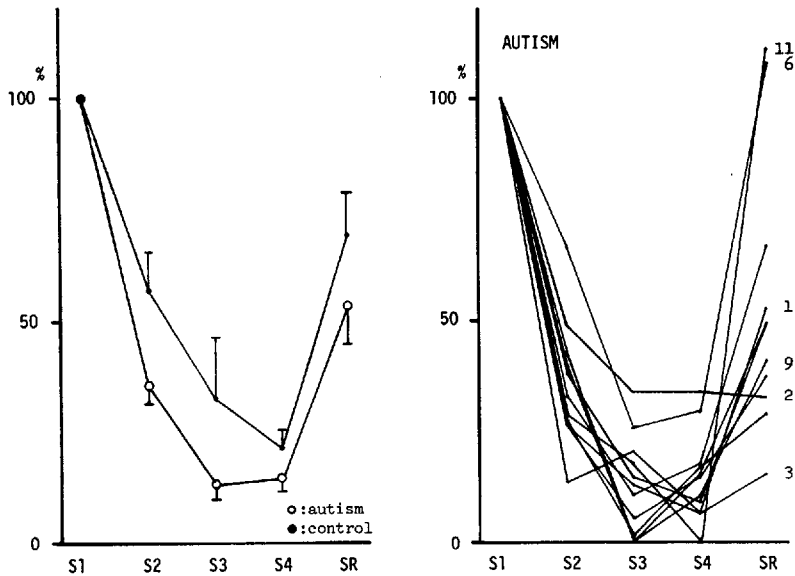


図 4 各睡眠段階別体動の頻度。S₁ の頻度を100%として表わしている。数字は症例番号を示す。

表 5 睡眠中の twitch movement の頻度

	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	SREM	TST
Autism	1.05 ± 0.54 100%	0.63 ± 0.28 67.8 ± 26.2	0.67 ± 0.33 78.8 ± 56.2	0.58 ± 0.65 59.3 ± 55.3	2.14 ± 1.01 238.7 ± 140.8	0.95 ± 0.38
Control	1.44 ± 0.45 100%	0.75 ± 0.23 55.3 ± 17.9	0.60 ± 0.28 41.4 ± 12.6	0.52 ± 0.18 36.3 ± 18.6	2.27 ± 0.68 163.7 ± 42.5	1.08 ± 0.26

FREQUENCY OF TMs DURING EACH SLEEP STAGE

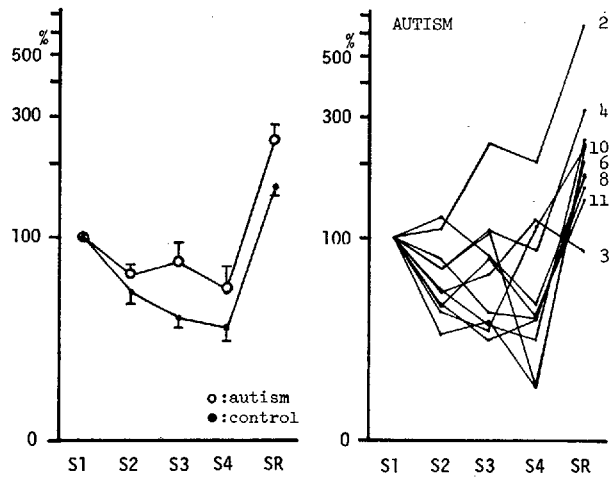


図5 各睡眠段階別 twitch movement の頻度。S₁ の頻度を100%として表わしている。数字は症例番号を示す。

動が増加するリズムは正常児と変らなかった。各睡眠段階別の体動の頻度は正常では S₁>SREM>S₂>S₃, S₄ の順であるが、自閉症では11例中6例にパターンの変化がみられた(図4)。

4) 頤筋 twitch movement

全睡眠時間、REM 睡眠、NREM 睡眠における TMs の頻度は対照との間に差はなかった(表5)。朝方に TMs が増加するリズムは正常児と変らなかった。各睡眠段階別の TMs の頻度は正常では SREM>S₁>S₂>S₃, S₄ の順であるが、自閉症では11例中7例にパターンの変化がみられた(図5)。

考 按

自閉症では睡眠の異常があることはよく知られており、瀬川¹⁵⁾は入眠時刻の遅れ、朝の覚醒時間の遅れがあり、概日リズムに障害があるとしている。一方、睡眠構築は正常に保たれるとしており、Ornitz ら¹⁶⁾の研究でも REM-NREM リズムに異常は認めていない。われわれの睡眠ポリグラフの結果も同様の所見であった。睡眠ポリグラフ検査をする場合、正常人では種々の環境因子に影響され、第1夜効果¹⁷⁾があることが知られている。われわれの自閉症の結果でも第1夜に比し第2夜では S₂, SREM が増加しており、第1夜効果がみられた。自閉症でも環境要因により睡眠に影響を受けていることが判明した。

Ornitz ら¹⁶⁾は、本症の REM 睡眠時の脳波に紡錘波の頻度が高いことを指摘した。われわれはこの点について

は検討しなかったが、われわれの11例中4例において S₁, S₂ と考えられる段階に REMs が出現しており、睡眠要素出現の解離現象がみられた。このような現象は閉じ込め症候群¹⁸⁾、橋部脳腫瘍¹⁹⁾でみられる。動物では縫線核群のセロトニン作動性ニューロンは NREM 睡眠では脳橋の PGO ニューロンを抑制しており²⁰⁾、縫線核群のセロトニン作動性ニューロンの活動を妨げると NREM 睡眠でも PGO 波、REMs が出現してくる²¹⁾。以上よりわれわれの症例にみられた解離現象は REMs 抑制機構の障害と推測される。

REM 睡眠中の REMs の頻度は正常では加齢とともに増加する¹⁴⁾。とくに群発性のものが増加する。自閉症では第1夜の REMs/min は1~5歳の群では対照と差はなかったが6歳以上の2例では正常より低値であった。この結果は REM 睡眠中の REMs に関与する機構の発達障害を示唆するものであり、Tanguay ら¹⁹⁾の結果と一致する。REMs には単発性のものと群発性のものがあり、その機構は異なっている。前者は脳橋にあり、後者は中脳にある²²⁾。自閉症では I₂≥2s は5歳未満、6歳以上の両者とも対照と差がなかったが、I₁>1s, 1s≤I₁<2s は6歳以上の2例で対照に比し低値であり、群発性 REMs の加齢による増加がみられなかった。すなわち、自閉症では要素性の REM を開発する機構よりも、群発性の REM に関与する機構の発達障害があると考えられる。しかし、症例が少ないため、今後もっと例数を増加する必要がある。

睡眠中の体動は内的因子により支配されている²³⁾。

Gilles de la Tourette 症候群⁵⁾, ハンチントン舞踏病では増加し, パーキンソン病では減少するといわれており⁶⁾, 基底核モノアミンの関与が考えられている。体動の各睡眠段階別頻度は正常では $S_1 > SREM > S_2 > S_3, S_4$ の順であるが, 種々の神経疾患においてそのパターンに変化がみられる¹³⁾。睡眠中の TMs についてもモノアミンの関与が考えられており²⁴⁾, 基底核ドーパミンニューロンの異常と考えられている Gilles de la Tourette 症候群では REM 睡眠中の TMs の増加が特徴的である⁵⁾。各睡眠段階別の頻度は正常では $SREM > S_1 > S_2 > S_3, S_4$ の順である。われわれの自閉症の結果では睡眠中の体動, TMs の頻度に異常なかったが, 各睡眠段階別頻度に異常を示すものが半数以上にみられたことより, 体動, TMs の発生機構よりも調節機構に問題があると考えられる。自閉症の体動の結果は, セロトニンの異常があると考えられているダウン症²⁵⁾の体動の結果と類似している¹³⁾。

結 語

- 1) REM-NREM 睡眠のリズムは保たれていた。
- 2) 睡眠要素 (REMs) の解離を示すものがあった。
- 3) REM 群発の発達現象がみられなかった。
- 4) 睡眠中の体動, TMs の頻度は対照と差がなかったが, 各睡眠段階別の頻度のパターンに異常を示すものが過半数にみられた。
- 5) 以上の結果より, 自閉症では REMs 開発の抑制機構, REMs 群発機構の発達障害および睡眠中の相性要素調節機構の障害があると考えられた。

文 献

- 1) 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.
- 2) Cohen, D.J. and Joung, J.C.: Neurochemistry and child psychiatry. *J. Child. Psychiat.*, 16: 353-411, 1977.
- 3) 橋本俊顕, 福田邦明, 遠藤彰一, 他: 自閉症児の睡眠および内分泌機能, 厚生省心身障害研究“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, 45-50, 1984.
- 4) Jouvet, M.: The role of monoamines and acetylcholine containing neurones in the regulation of the sleep waking cycle. *Ergebn. Physiol.*, 64: 166-307, 1972.
- 5) Hashimoto, T., Endo, S., Fukuda, K. et al.: Increased body movements during sleep in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain & Dev.*, 3: 31-35, 1981.

- 6) 島 史雄, 今井寿正, 瀬川昌也: 不随意運動疾患の睡眠中の体動. *臨床脳波*, 16: 229-235, 1974.
- 7) 瀬川昌也, 野村芳子, 水野美彦: 小児の睡眠中の体動について (特殊疾患「著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア」患者の睡眠を中心に). *臨床脳波*, 15: 727-736, 1972.
- 8) 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.
- 9) 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 Childh. Schizophr.*, 6: 275-288, 1976.
- 10) Rutter, M.: Diagnosis and definition of childhood autism. *J. Autism Childh. Schizophr.*, 8: 139-161, 1978.
- 11) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Third Edition, American Psychiatric Association, 1980.
- 12) 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.
- 13) 橋本俊顕, 日浦恭一, 河野 登, 他: 正常および中枢神経異常児の睡眠中の体動. *臨床脳波*, 22: 337-344, 1980.
- 14) 橋本俊顕, 日浦恭一: 睡眠からみた小児の生理発達. *小児科診療*, 44: 503-508, 1981.
- 15) 瀬川昌也: 自閉症児とサーカディアンリズム. *神経進歩*, 29: 140-153, 1985.
- 16) Ornitz, E.M., Ritvo, E.R. and Walter, R.D.: Dreaming sleep in autistic and schizophrenic children. *Amer. J. Psychiat.*, 122: 419-424, 1965.
- 17) Agnew, H.W., Webb, W.B. and Williams, R.L.: The first night effect: An EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 2: 263-266, 1966.
- 18) Feldman, M.H.: Physiological observation in a chronic case of “locked in” syndrome. *Neurology*, 21: 459-478, 1971.
- 19) Ferreira, B.D.M., Chodkiewicz, J., Lairy, G.C. et al.: Disorganized relations of tonic and phasic events of REM sleep in a case of brain stem tumor. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 38: 203-207, 1975.
- 20) Jouvet, M.: Indolamine and sleep-inducing factor. In *Sleep Mechanisms* (Borbely, A. and Valatx, J.L. eds.), Springer-Verlag, Berlin, 1984, p. 81-94.
- 21) 田伏 薫, 石川洋蔵, 飯島寿佐美, 他: 睡眠の発現機序におけるセロトニンの役割. *脳波と筋電図*, 3: 277-282, 1975.

- 22) Jeannerod, M., Mouret, J. and Jouvett, M.: Etude de la motricité oculaire au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 18: 554-566, 1965.
- 23) Muzet, A., Naitoh, P., Johnson, L.C. et al.: Body movements in sleep during 30-day exposure to tone pulse. *Psychophysiology*, 11: 27-34, 1974.
- 24) Segawa, M. et al.: Polysomnographic examination of dystonia syndrome. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 56: 57, 1983.
- 25) Coleman, M. and Mahanand, D.: Baseline serotonin levels in Down's syndrome patients (Coleman, M. ed.): *Serotonin in Down's Syndrome*. North-Holland/American Elsevier, 1973, p. 5-24.

abstract

Polysomnographic Study on Autism: Phasic Events During Sleep

Toshiaki Hashimoto and Masanobu Tayama

The cause of autism is unknown. Recently, it has been suggested that there is metabolic disorders of serotonin and/or dopamine. Neuroendocrinological studies also suggest disorders of the monoaminergic neurotransmitter in autism. On the other hand, there is the profound relationship between sleep and monoamine. Ornitz et al. have studied on sleep in autism. They concluded that in autism there was the disorder of the phasic mechanism during REM sleep. The aim of present study is to analyze body movements and twitch movements, which have relation with monoamine, during sleep in autism.

Subjects and methods

Subjects are 11 children with autism, 9 males and 2 females, aged from 1 10/12 to 8 9/12 years old. Their IQ (or DQ) was ranged from 37 to 69. They had no convulsive seizures. Polysomnograms were recorded for 2 consecutive night or 2 times a week. Electrode placements and start of polysomnographic recording were matched to the time when patients fall a sleep. Polysomnographies including EEG, electrooculograms (EOG), EMG (chin and extrimities), respiration and ECG were performed using a 13-channel electroencephalograph. Sleep stage were scored in one minute period according to the standardized criteria of Rechtschaffen and Kales. The horizontal rapid eye movements (REMs) during REM sleep were analyzed as follows; REMs/min and the time interval between REMs (I)/min. Body movements (BMs) during sleep were detected as muscle potential artifacts and/or other artifacts in the EEG, EOG and other leads continuing for 0.5 seconds or more, and also observed using videocamera. Twitch movements (TMs) during sleep were detected

as increase in potentials of submental muscle continuing for less than 0.5 seconds.

Result

1. Sleep rhythm and percent of each stage of sleep during total sleep time. In autism the rhythm of REM-NREM sleep was kept. Percent of REM sleep also was within normal limits. Total recording time total sleep period, total sleep time and percent of total sleep time during total recording time in second night increased as compared with those in first night. The percent of REM sleep and S_2 during total sleep time in 2nd night was greater than that of 1st night, but S_4 decreased. 4 cases of 11 autistic children showed the dissociation of REMs release, that to say, REMs were observed during S_1 and/or S_2 .

2. REMs. REMs/min in age group less than 6 years old was not different from that of controls, but the one in 2 cases more than 6 years old showed lower value than that of controls. In I/min, the value of $I < 1s$ and $1s \leq I < 2s$ in 2 cases more than 6 years was lower than that of controls. The values of $I \geq 2s$ in all age and of $I < 1s$ and $1s \leq I < 2s$ in 9 cases less than 6 years were not different from controls.

3. BMs. The frequency of BMs during sleep in autism was not different from that of controls. The frequency of BMs during each sleep stage in controls was the largest during S_1 , followed in order by during SREM, S_2 and S_3 or S_4 . Six of 11 autistic children showed an abnormal pattern for the frequency of BMs during each sleep stage.

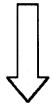
4. TMs. The frequency of TMs during sleep in autism was not different from that of controls. The frequency of TMs during each sleep stage in controls was the largest during SREM, followed in order by during S_1 , S_2 and S_3 or S_4 . Seven of

11 autistic children showed an abnormal pattern for the frequency of TMs during each sleep stage.

Conclusion

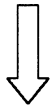
From above results, it is suggested that in

autism there is the disorders of the inhibitory mechanism in REMs release, of development of the REMs burst mechanism and of the control mechanism of the phasic event during sleep.



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



自閉症の原因は不明であるが、脳障害に起因するものと考えられており、いくつかの仮説が提唱されている。生化学的側面からセロトニンの代謝異常 1), ドーパミンの代謝異常が指摘されている 2)。神経・精神内分泌学的検討からモノアミンニューロンの機能異常が考えられている 3)。一方、モノアミンは睡眠と深い関係があり、動物、ヒトにおいてもモノアミンの変化は睡眠に影響を及ぼす。4) また、睡眠中の種々の現象に関しても同様であり、Gilles de la Tourette 症候群 5)、パーキンソン病 6)、ハンチントン舞踊病 6)、瀬川ら 7) の日内変動を示すジストニアなどで異常がみられる。自閉症の睡眠については Ornitz ら 8,9) の報告があり、REM 期の睡眠紡錘波の頻度が高く、REM 期の脳波発達の遅れおよび REM 睡眠時の相性機構の障害があると結論されている。しかし REM 期のその他の要素、および睡眠中の他の相性要素についての検討はない。われわれは自閉症の睡眠ポリグラムを記録し、モノアミンとの関連が深い体動、twitch movements について検討したので報告する。