

## 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

佐藤 順一\*<sup>1</sup> 森松 義雄\*<sup>1</sup> 佐々木 日出男\*<sup>2</sup>  
土井 優子\*<sup>2</sup> 洲 鎌 倫子\*<sup>2\*4</sup> 長嶋 和郎\*<sup>3\*5</sup>

### 緒言

ヒトは通常の社会生活を送る場合、24時間を周期とし日中に目覚め夜間にまとまった睡眠をとる睡眠-覚醒リズムを示す。この睡眠-覚醒リズムは環境的要因などにより生理的に異常をきたすこともあるが、中枢神経系病変を背景として種々の異常を示す例も認められる。しかしながらその睡眠-覚醒リズム障害と中枢神経系の障害部位についての検索は、もっぱら動物において行われており、ヒトにおける病理学的検討はきわめて少ない。

一方、周生期などの発達期に重篤な脳損傷を受けた症例のなかには、昼夜を分かたずに繰り返し眠ったり覚めたりして明らかな概日リズムを示さないことがあり、これを全日型睡眠 (dispersed sleep) とよび、1日のうち、ある時間にまとまった睡眠をとり、睡眠-覚醒の概日リズムがはっきり認められる集合型睡眠 (consolidated sleep) と対比される。本研究ではこの全日型睡眠を示した症例の神経病理所見を、とくに脳幹を重点的に検索し、ヒトにおける同部の睡眠-覚醒リズムの形成に関する機構について考察を加え、さらに自閉症児らにおける睡眠-覚醒リズム障害と中枢神経系病変との関連を解明する一助とする。

### 対象および方法

東京都立府中療育センターに入所し、ポリグラフ記録

\*<sup>1</sup> 東京都神経科学総合研究所臨床神経病理学研究室 (J. Satoh, Department of Clinical Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute for Neurosciences)

\*<sup>2</sup> 東京都立府中療育センター

\*<sup>3</sup> 東京大学医学部病理学教室

\*<sup>4</sup> 現・東京女子医科大学小児科

\*<sup>5</sup> 現・北海道大学医学部第2病理学教室

などにより睡眠・覚醒リズムを検索した重症脳損傷児のうち、死の転帰をとり剖検を行った症例で、全日型睡眠を示した6例を中心として検討した。神経病理学的検索は肉眼的観察に加え、パラフィン包埋による大脳半球あるいは両半球の大切片および小脳、脳幹以下各部の切片を作製し、HE, Kluever-Barrera, Bodian, Holzer などの染色を行い、光顕的観察を行った。脳幹については原則として8枚(中脳2橋3延髄3)程度の切片を作製した。

### 結果

表1に全日型睡眠を示した6例(症例1~6)の臨床所見を示した。また対照例として集合型睡眠を示した症例のうち、大脳外套および視床特殊核の病変の目立つ例(症例7)の所見も併記した。

検討の対象例の死亡時年齢2~19歳で、症例1~3は脳障害の成因を推測させるエピソードをもたず、一方症例4~7は生下時に仮死のエピソードを示した症例であった。またいずれの症例も臨床的に重度の精神遅滞を呈し、とくに症例2, 4, 6は失脳状態ともよばれる最重度発達障害例に認められる特異な意識状態を示していた。運動障害としては痙性あるいは強剛痙性四肢麻痺を示すものが多く、點頭てんかんあるいは痙直発作などの小運動発作が多発しており、いわゆる重症脳性麻痺のなかでも臨床的には最重度の群であった。

図1に終日ポリグラフにより得られたおのおのの症例の睡眠ヒストグラムを示す。全日型睡眠を呈するものなかには、NREM 睡眠を4段階に分類できた症例1のように、睡眠の深度を2段階以上に分類することが可能な多段階睡眠 (polystage sleep) を示すものもあるが、症例2および6では脳波上睡眠の深度分類が困難な単段階性睡眠 (monostage sleep) を示していた。集合型睡眠を呈した症例7は多段階睡眠であった。

神経病理学評価は破壊性病変を対象として、神経細胞

表1 睡眠・覚醒リズム障害を示した症例の臨床概要

Case	Age at death	Sex	Etiology	Mental defect	Motor impair.	Epilepsy	Sleep rhythm	
1	N-730	MH	19 M	unknown	severe	Hypo	IS TSe	dispersed
2	N-703	ST	14 M	do	acerebrate	RSQ	IS TSe	
3	N-917	TMA	8 M	do	severe	SQ	TSe	
4	N-537	MK	5 F	neonatal asphyxia	severe	SQ	TSe	
5	N-434	FT	15 F	do	acerebrate	RSQ	TSe	
6	N-631	TMI	2 M	do	acerebrate	RSQ	TSp	
(7)	N-458	OY	10 F	neonatal asphyxia	severe	RSQ	IS TSe	consolidated)

SQ: spastic quadriplegia, RSQ: rigospastic quadriplegia, Hypo: hypotonia  
 IS: infantile spasms, TSe: tonic seizure, TSp: tonic spasms

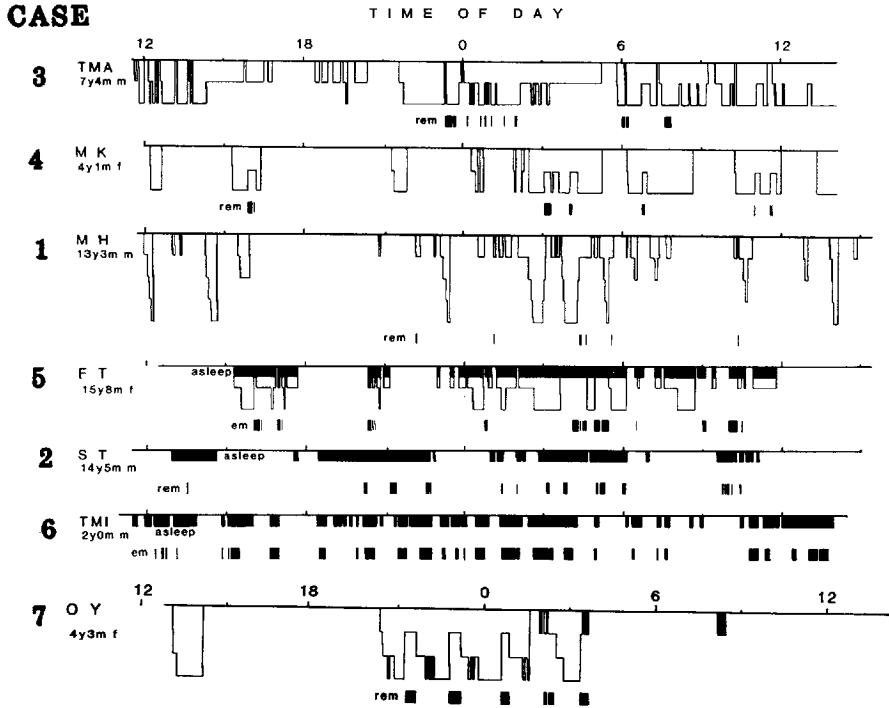


図1 検討症例の睡眠ヒストグラム

の高度の脱落，グリア増殖，線維性グリオシスを示すものを(卍)，軽度から中等度の神経細胞減少などを示すものを(卍)，軽度のグリア増殖あるいは線維性グリオシスのみを示すものを(十)とし，明らかな所見を認めなかったものを(-)とした。

症例1は軽度の形成異常以外には明らかな脳病変を示さなかった。症例2, 3も経過中の循環障害に起因すると考えられる視床および脳幹の限局的な破壊性病変を認めたが，その重篤な臨床症状に対応する粗大な脳病変を

もたない症例群であった。症例4, 5は大脳外套などの病変は明らかでない症例であったが，脳幹には相対的に多くの破壊性病変が認められた。また症例6, 7は大脳から脳幹にわたり多彩な破壊性病変を示した。

症例4～6の破壊性病変の分布より，共通病変部位として中脳から延髄に至る脳幹網様体および縫線核，ついで黒質が注目された。

また青斑核およびN. parabrachialisは症例6では中等度から高度の変性を認めたが，症例4, 5では明らかな変

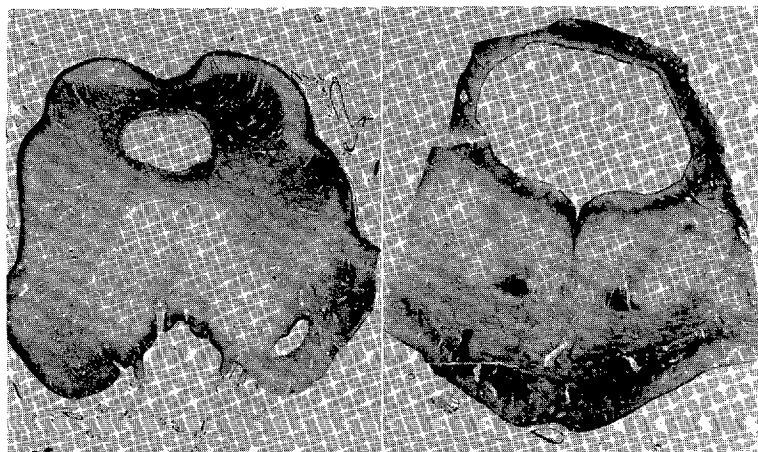


図 2 全日型睡眠症例の脳幹 (症例 6)  
左—中脳, 右—橋 (Holzer 染色)

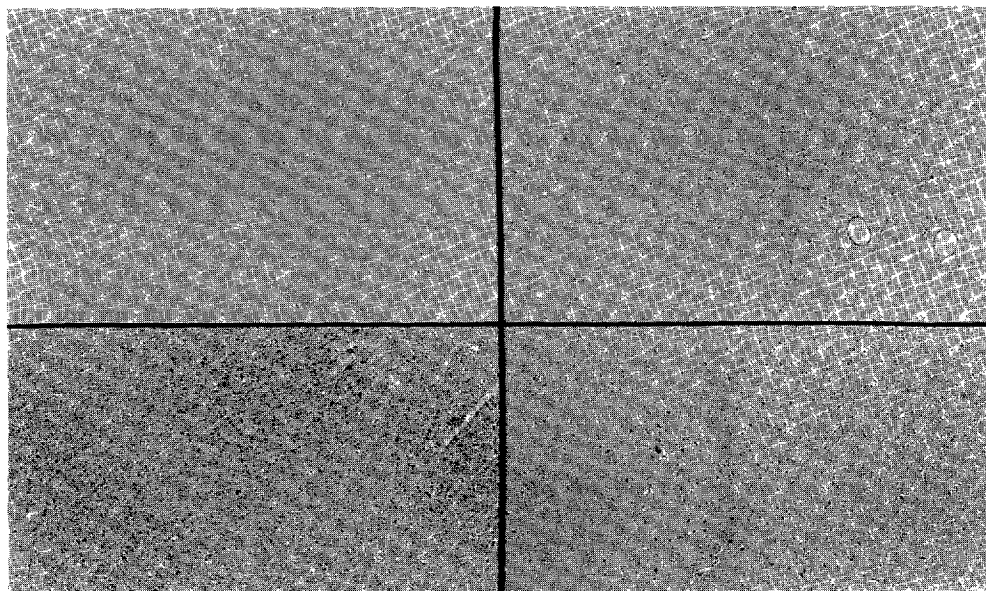


図 3 全日型睡眠症例の脳幹, 拡大  
左上—中脳網様体 (症例 5), 左下—同 (コントロール例) (ともに KB 染色)  
右上—橋上部縫線核 (症例 5), 右下—同 (コントロール例) (ともに HE 染色)

化はみられなかった。一方、症例 7 はとくに視床で強い変性を認めたが、脳幹網様体および縫線核の病変は相対的に軽度であった。

図 2 は症例 6 の中脳および橋の Holzer 染色標本である。この例は大脳外套および基底核、視床に嚢胞性変化を示し「嚢胞脳」あるいは multicystic encephalopathy とよばれる病態であるが、脳幹は被蓋および底部を通じて著明な線維性グリオシスを示し、とくに網様体、黒質などでの神経細胞脱落も目立つ。図 3 は症例 5 の中脳

網様体の KB 染色および橋上部縫線核 (N. centralis superior) の HE 染色拡大の所見である。ともにコントロールに比べて神経細胞の減少ならびにグリア増殖および髄鞘の淡明化が著しい。

このように全日型睡眠を示した症例では中脳・橋・延髄を通じて網様体および縫線核の中等度から高度の神経細胞脱落、グリア増殖、線維性グリオシス、髄鞘淡明化などの所見が認められた。

また視床下部は症例 6 で、軽度のグリア増殖を認める

表 2 神経病理所見の概要

Case	Rhythm	Cerebral pallidum	Thalamus		Hypothalamus	Reticular formation			Raphe nuclei			Substantia nigra	Locus ceruleus	N. parabrachialis	
			specific	non-sp.		midbrain	pons	medulla	midbrain	pons	medulla				
1	Dispersed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2		+	+	-	+++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
3		-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
4		-	-	-	-	++	++	+	-	++	+	+	-	-	-
5		+	-	-	-	+	++	++	+	++	+	++	-	-	-
6		+++	+++	+++	+	+++	+++	++	++	++	++	++	++	++	+++
7	Consolidated	+	+++	++	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	

が、明らかな神経細胞脱落を示す症例はなく、相対的によく構造が保たれていた。視交叉上核 (suprachiasmatic nuclei-SCN) についてはいずれの症例でも同定は困難であった。

### 考案

重症脳損傷児者における睡眠-覚醒リズムの障害としては、周期が24時間からずれ、場合によっては30時間以上もの周期を示す自由継続リズム (free-running rhythm) や、10日から15日にもわたる異常に長い睡眠-覚醒リズムを示す超長周期リズム (prolonged rhythm) などが報告されているが (大川ら, 1981), これらについての神経病理所見は今のところ知られていない。

今回検討の対象とした全日型睡眠は上記のリズム異常よりもより重篤な脳損傷において認められる (佐々木ら, 1978)。またこのような症例においても長期にわたり睡眠-覚醒を観察すると、昼は覚め夜は眠っている確率が高い (佐々木, 1985)。これをペースメーカーは障害されていても昼と夜の環境刺激の差によるマスクング効果によると考えるか、あるいは睡眠中枢・覚醒中枢などの表現機構の障害と考えるかについては未だ解決をみていない。一方、全日型睡眠の患者は単段階睡眠を呈することが多く、総睡眠時間も延長することが多い (大川, 1985)。

全日型睡眠を示した6例のうち、症例1~3は重篤な精神運動発達遅滞を示すものの、神経病理所見には低脳重以外一般の染色法および Golgi 法で明らかな病理所見を認めない「大脳に粗大な脳病変を示さぬ重症脳性麻痺 (Befundlose Tetraplegia)」とよばれる症例群であった (森松ら, 1983, Morimatsu et al., 1983)。これらは出

生前から周生期にかけてに低酸素状態などを基盤とした中枢神経系の表現形態の1つと考えているが、経過中の循環障害性変化を除き、きわめて重篤な臨床症状にもかかわらず脳幹はもとより大脳外套や視床にも著変を示さず、形態的变化から機能異常を判断することは困難であった。このため共通病変の検討は破壊性病変の明らかな症例を中心として行った。

単段階睡眠と多段階睡眠のおおのこの症例の神経病理学所見の検討では、大脳外套および視床病変が重いものでは単段階睡眠を示し、軽いものでは多段階睡眠が多くまた総睡眠時間の延長は脳幹網様体の障害の程度と関係が深いとされる (Sugama et al., 1985)。また全日型睡眠と集合型睡眠との対比では全日型で脳幹病変が相対的に目立ち、とくに中脳から延髄にわたる脳幹網様体と縫線核の病変が目目された (洲鎌ら, 1985)。

ラットやリスザルなどにおいては SCN が睡眠-覚醒リズムを含む生体リズムの中核とされている。今回の検討では SCN の同定は困難であり、また軽度のグリア増殖を除き視床下部で明らかな破壊性病変を示す部位も見出さなかったことより、動物実験では視床下部に存在が想定されるペースメーカーの明らかな障害は確認されなかった。

本研究で注目した脳幹 (とくに中脳) 網様体は覚醒中枢として、また縫線核は徐波睡眠形成の中核として注目されている。この双方の障害により意識水準の低下する一方で睡眠の維持の困難となり、眠りやすかつ覚めやすいという、全日型睡眠が形成される可能性も想定された。またこれらの部位での病変の存在から、全日型睡眠の形成においては少なくとも睡眠-覚醒リズムの表現機構の障害が関与していると考えられた。

## 結 語

全日型睡眠を呈した脳損傷児の神経病理学的検討より脳幹網様体および縫線核を共通病変部位として認め、これより睡眠-覚醒リズムの表現機構の障害が示唆された。

## 文 献

- 1) 大川匡子, 佐々木日出男: 睡眠・覚醒リズムの障害. 神経進歩, 25: 1164-1175, 1981.
- 2) 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.
- 3) 佐々木日出男, 玉川公子, 大川匡子, 篠原 猛: 失脳患者の睡眠, 臨床脳波, 20: 672-676, 1978.
- 4) 佐々木日出男: 中枢神経障害におけるサーカディアンリズムの異常. 神経進歩, 29:130-139, 1985.
- 5) Sugama, M., Doi, Y., Ishihara, K., Satoh, J., Morimatsu, Y., Sasaki, H.: Seven autopsy cases with sleep disturbances. in 11th International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, London, Aug., 1985.
- 6) 洲鎌倫子, 土井優子, 佐々木日出男, 佐藤順一, 石原金由: 全日型睡眠を示した重度脳障害5例の脳幹病変. 第15回日本脳波筋電図学会, 福島, 1985年10月.
- 7) 森松義雄, 佐藤順一, 水谷俊雄, 他: 大脳に粗大な脳病変を示さぬ重症脳性麻痺の臨床神経病理学的検討—とくに痙性四肢麻痺例について—. 神経病理学, 4: 191-192, 1983.
- 8) Morimatsu, Y., Tamagawa, K., Satoh, J., Mizutani, T., Shinohara, T., Sakamoto, K.: A neuropathological study of severe mental retardation. Cong. Anom., 23: 445-459, 1983.

## abstract

### Neuropathological Background of Sleep-awaking Disorder in the Developmental Brain-damaged

*Junichi Satoh, Yoshio Morimatsu, Hideo Sasaki, Yuko Doi, Michiko Sugama and Kazuo Nagashima*

Dispersed-type sleep has been reported to be characteristic of sleep-waking disturbances in severely brain-damaged patients. In contrast to ordinary sleep which occurs in a definite time of the 24-hour period and is termed consolidated-type sleep, they sleep in an indefinite time. They awake easily and sleep soon. They hardly maintain sleep or wakefulness. Therefore their sleep is fragmentally distributed over the 24-hour period. Morphological implication of this type of sleep disturbances has not been clear. The present report concentrates upon neuropathological findings of 6 cases who showed dispersed-type sleep.

Three of 6 cases displayed very few pathological findings of the brain comparing with their neurological manifestation. Previously we had termed those patients as "Befundlose Tetraplegie (tetraplegia without gross cerebral lesions)". Three cases who belonged to this group were

excluded from the present analysis.

The disorders of remaining 3 cases originated from severe asphyxia in the perinatal period. Neuropathological investigation revealed marked neuronal loss and gliosis in the reticular formation and the raphe nuclei of the midbrain, pons and medulla oblongata. In all cases hypothalamic lesion was not clear and the suprachiasmatic nuclei could not be identified as far as the present investigation.

Deterioration of the reticular activating system provokes consciousness disturbance which may induce drowsiness. On the other hand, maintaining sleep state could be disturbed by the lesion in the raphe nuclei which are reported to produce slow wave sleep. To say conclusively, the combined lesions of these 2 regions may play an important role of manifestation of dispersed-type 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



### 緒言

ヒトは通常、社会生活を送る場合、24 時間を周期とし、日中に目覚め、夜間にまとまった睡眠をとる睡眠-覚醒リズムを示す。この睡眠-覚醒リズムは環境的要因などにより生理的に異常をきたすこともあるが、中枢神経系病変を背景として種々の異常を示す例も認められる。しかしながらその睡眠-覚醒リズム障害と中枢神経系の障害部位についての検索は、もっぱら動物において行われており、ヒトにおける病理的検討はきわめて少ない。

一方、周生期などの発達期に重篤な脳損傷を受けた症例のなかには、昼夜を分かつずに繰り返して眠ったり覚めたりして明らかな概日リズムを示さないことがあり、これを全日型睡眠 (dispersed sleep) とよび、1 日のうち、ある時間にまとまった睡眠をとり、睡眠・覚醒の概日リズムがはっきり認められる集合型睡眠 (consolidated sleep) と対比される。本研究ではこの全日型睡眠を示した症例の神経病理所見を、とくに脳幹を重点的に検索し、ヒトにおける同部の睡眠-覚醒リズムの形成に関する機構について考察を加え、さらに自閉症児らにおける睡眠-覚醒リズム障害と中枢神経系病変との関連を解明する一助とする。