

乳幼児の睡眠・覚醒リズム障害と行動異常

古川 芳明* 瀬川 昌也*

緒 言

自閉症児が、乳児期早期に睡眠・覚醒リズムの障害を示すことから、瀬川は早期のモノアミン系神経系、とくに縫線核由来のセロトニン系神経系の障害が、本症の基本病態と考えた¹⁻³⁾。睡眠・覚醒リズムの発達の臨界期は、生後1～4カ月⁴⁾であることを考えると、自閉症児のこのリズムの障害は、この期間に、もっとも早期の症状として出現する可能性が示唆される¹⁾。すでに、本研究班において、実験的に早期の縫線核の障害が、睡眠・覚醒リズム形成の安定性を低下させること²⁾、また、胎生期の母親の行動リズム、あるいは、早期の食餌習慣が、睡眠・覚醒リズムの発達に影響することが示されている。今回われわれは、人間においてもこれらと同様の現象が生じうることを予想させる症例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症 例

〔症例1〕 K.M.

母親が30歳のとき、第一子として、満期正常分娩で出生した男児で、新生児期には異常を認めず、乳児期早期の運動発達も、首の坐り2カ月と順調であった。また睡眠・覚醒リズムは、規則的で、すでに3カ月までに昼・夜の区別は明瞭であった。生後4カ月時(1980年1月)日本と時差が7時間の南アフリカ連邦ヨハネスブルグに移住した。移住後の発達は、坐位5カ月、つかまり立ち8カ月と良好であったが、ハイハイをせず、急に立位を取り、独歩は1歳1カ月であった。しかし人見知りをせず、育てやすい子供であった。1歳8カ月のころより、父母以外の人のところへ行きたがらず、また、名前を呼んでも振り向かないことに気づかれた。2歳時、現地の日本人幼稚園へ入園するも、友達と一緒に遊ぼうとせず、また、このころより、徐々に寝つきが悪くなった。2歳6

カ月より、こだわり出現。一度習得した言語を忘れ、3歳に至り自傷行為を呈するようになった。このため、現地の病院を受診、自閉的傾向と診断された。3歳6カ月の時(1983年4月)日本に帰国。新しい幼稚園に、しばらくは楽しそうに通園していたが、4歳1カ月ごろより、急に元気がなくなり、すべてのことに消極的となり、さらに拒食が出現した。体重は健康時14.0kg前後であったが、拒食出現後10.0kg以下にまで減少した。しかしその後、夜、枕元に、弁当を置いたところ、何回も起き上がり、うつろな状態で食事をし、体重も14.5kgと回復した。これら異常行動を主訴として、4歳11カ月時、当クリニックを受診した。初診時、明らかな自閉的傾向を認め、睡眠・覚醒リズムは不規則であった。また、特異な食事摂取パターンは継続していた。この症例の睡眠・覚醒リズムをday-by-day plot法にて、図1に食事摂取時間とともに示した。

〔症例2〕 S.N.

母親が30歳時、在胎39週、正常分娩。生下時体重3045gにて出生した男児。言語理解・表現にて、多少の遅れを認める以外、精神・運動発達は良好であった。1歳過ぎより、泣き入り発作を1カ月に1～2回ほど呈し、症状継続するため、2歳7カ月時、当クリニックを受診した。初診時、問診にて、自宅が銭湯を経営しているため、母親の就眠時間が、午前3時、起床時間が午前11時という、特殊な睡眠・覚醒リズムをとっていることがわかった。この特殊条件下に発育した症例の睡眠・覚醒リズムを、母親の睡眠・覚醒リズムと比較して、図2に示した。

〔症例3〕 Y.N.

母親が25歳のとき、予定日より7日遅く、誘発分娩にて出生した女児。生下時体重3500g、周生期に異常はなかったが、1カ月過ぎより、ミルクを与えるさい、視線が合わず、また、合っても笑わないことに母親が気づき、3カ月時、当クリニックを受診した。初診時、仙骨部陥凹が認められた。来院前から記録した睡眠・覚醒リズムを、図3に示した。また、午前8時～午後8時までの時

* 瀬川小児神経学クリニック(Y. Furukawa, Segawa Neurological Clinic for Children)

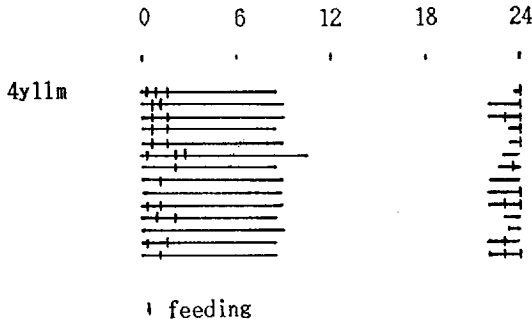


図1 症例1の睡眠・覚醒リズム。day-by-day plot法で示す。図上段に時刻を、左側に年齢を示す。横の黒線は入眠時間、空欄は覚醒時間を示す。縦の短線は、食事摂取時間を示す。

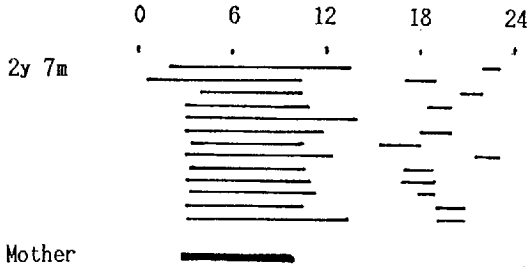


図2 症例2の睡眠・覚醒リズム。day-by-day plot法で示す。横の太い黒線は母親の通常の睡眠・覚醒リズムを示す。他の要素は図1に従う。

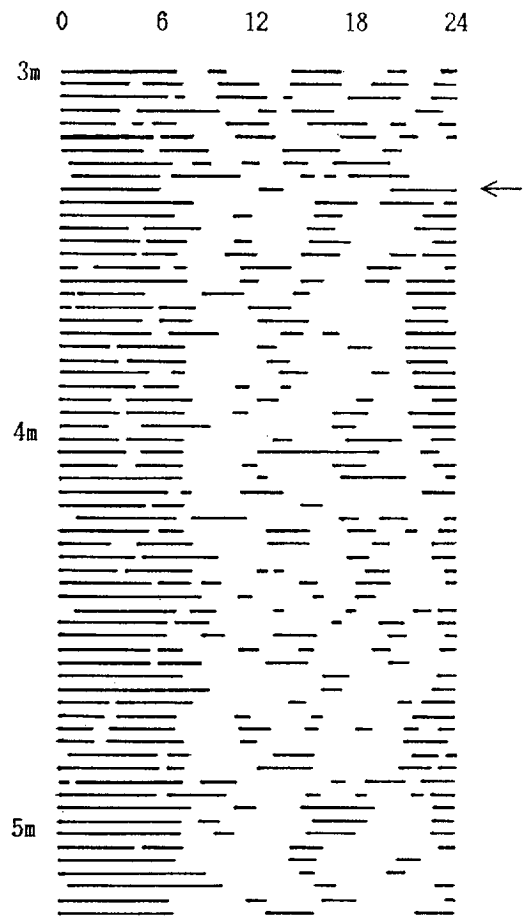


図3 症例3の睡眠・覚醒リズム。day-by-day plot法で示す。矢印は、生活指導開始時を示す。他の要素は図1に従う。

間を昼間、午後8時～翌日の午前8時までの時間を夜間とし、おのおのの時間帯の睡眠を、昼間睡眠、夜間睡眠とし、各時間帯の睡眠の合計をそれぞれ昼間総睡眠時間および夜間総睡眠時間とした場合の、この症例と正常対照との比較を図4に示した。

〔症例4〕 N. T.

母親が34歳時、在胎39週、正常分娩。生下時体重3110gで出生した男児。片言二語文の発現がやや遅れたものの、その他、精神・運動発達は良好であった。2歳6カ月ごろより、昼間および夜間に、30分～1時間、ウロウロと部屋の中を徘徊する異常行動が出現した。某医院受診し、単なる寝呆けといわれ、放置していたが、症状は継続し、3歳6カ月過ぎより、頸部および両上肢の、異常運動を伴って、上記行動が出現するようになった。とくに夜間に多く、しばしば、恐怖感を伴い「怪獣が剣を持って追いかけて来て怖い」、など訴えるようになった。4歳2カ月時、当クリニックを受診した。脳波にて、多焦

点性棘徐波結合を認め、臨床的には、精神運動発作を考え、テグレトールの投与を開始した。なお、家族歴にて伯母に精神分裂病、また従兄に自閉症あり。この症例の睡眠・覚醒リズムと異常行動出現時間の記録を double-track 法で図5に示した。

経過

症例1は、家庭の都合で、day-by-day plot法による記録は、2週間しか施行できなかったが、図1にて明らかかなように、睡眠・覚醒リズムは保たれているが、入眠時間がやや遅く、入眠後30分～4時間の間に、数回の不規則な食事摂取をし、昼間は全く食事摂取をしないという、特異な食事パターンを示した。また、ヨハネスブルグとの時差を考慮すると、この症例の食事摂取の時間帯は、現地時間の午後4時～午後9時にあたり、夕食の時

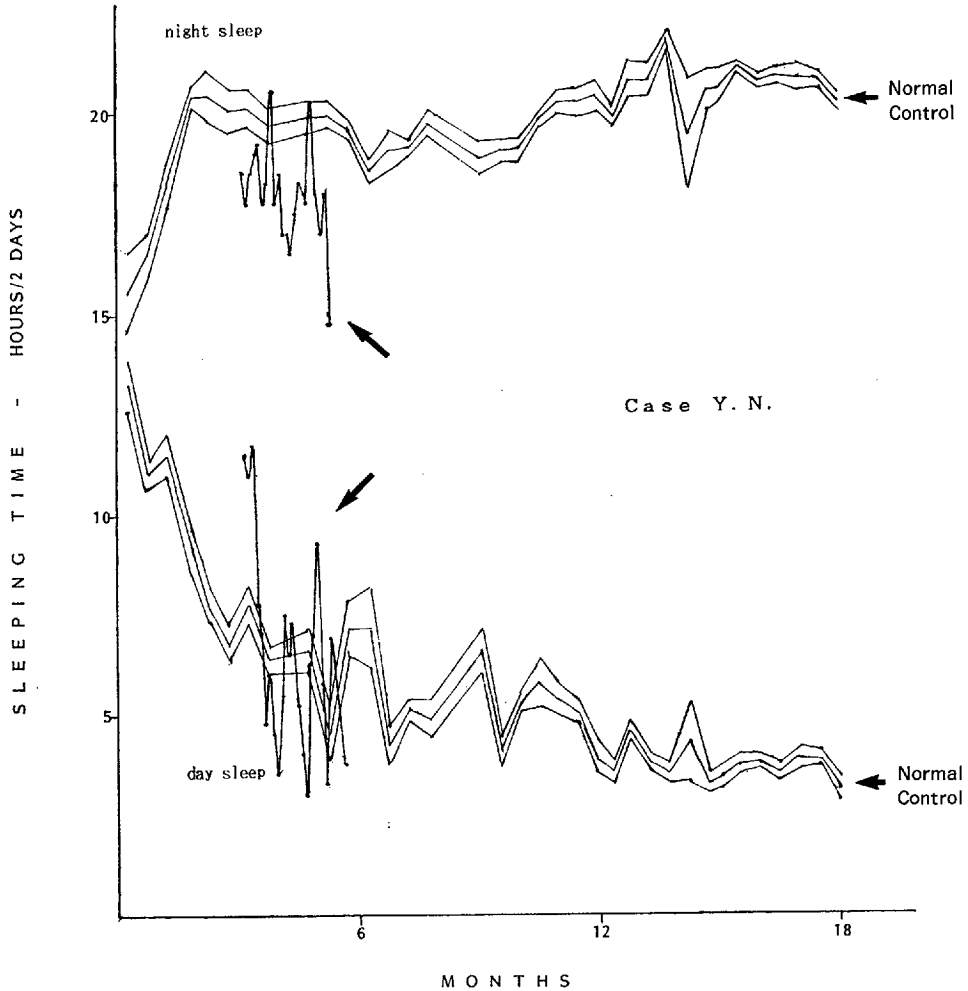


図4 症例3の昼間総睡眠時間、夜間総睡眠時間の正常女兒対照群との比較。縦軸に2日間の睡眠時間、横軸に年齢を示す(8°~20°を昼間、20°~8°を夜間とする)。

間帯に一致することがわかる。症例2も、やはり家庭の都合で2週間足らずしか記録できなかったが、図2における、母親の睡眠・覚醒リズムとの比較より、この症例の睡眠・覚醒リズムは、ほぼ母親のそれと一致し、また、この症例にとっての、昼寝(naps)と考えられる睡眠が1時間~2時間半、不規則に存在することがわかる。症例3の睡眠・覚醒リズムは、図3に示されるごとく、非常に不規則であり、また、図4より昼間総睡眠時間が、指導前、正常対照と比較し、非常に長いことがわかる。生活指導後、昼間総睡眠時間は急速に減少した。

症例4では、昼寝の時間が非常に不規則であり、そのため入眠時間が不規則となり、睡眠・覚醒リズムが、乱

れている。異常行動は、昼間にも散発するが、主に夜間睡眠中、および起床直後に頻発し、明け方に出現するものが、より持続時間が長い傾向にあった。昼寝をなくし、睡眠・覚醒リズムを一定にするという生活指導直後(4歳8カ月前後のころ)短時間の異常行動が、一過性に昼間にも頻発したが、昼寝の消失、および睡眠・覚醒リズムの一定化とともに、減少・消失し、さらに就眼前、夜間の異常行動も減少し、起床直後のもののみが残存する状態にまで改善した(図5)。

考案

人の睡眠・覚醒のサーカディアンリズムは、生後4週

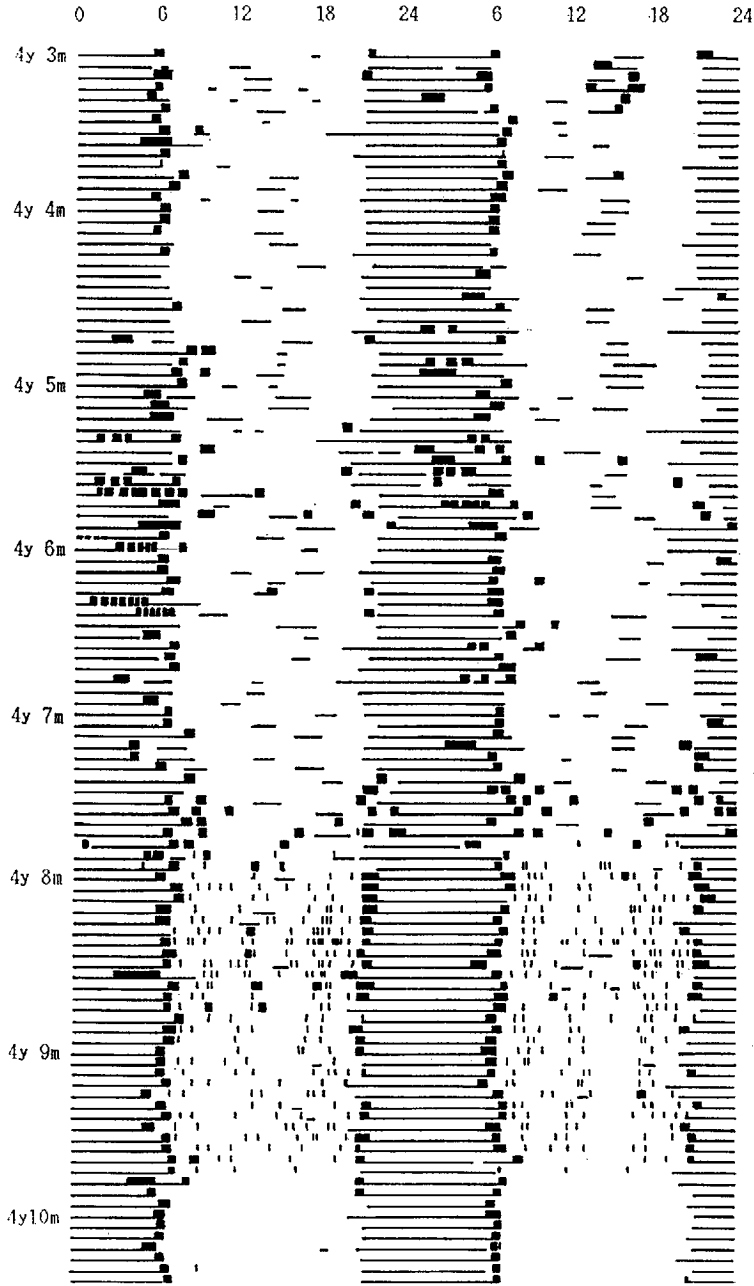


図5 症例4の睡眠・覚醒リズム。double-track法で示す。横の太い黒線および縦の短線は、両者とも、異常行動出現時間を示す。他の要素は図1に従う。

ごろより明らかとなり、16週には、24時間周期の昼夜の行動のサイクルがほぼ完成し、昼間の眠りは昼寝(naps)の性格を有するようになる⁴⁻⁶⁾。また、2.5か月ごろより入眠期のNREM睡眠が認められるようになるとされてい

る。このリズム形成には、この時期に、適切な環境刺激が、同調因子(Zeitgeber)として与えられることが、必要不可欠な条件であることが知られている⁷⁾。一方自閉症では、乳児期早期に縫線核の障害、すなわち、セロト

ニン系神経系の機能低下により、この Zeitgeber、とくに社会的要因 (social cue) への感受性が低下し、概日リズムへの同調障害が生ずると考えられる。これは睡眠・覚醒リズムの概日リズムへの同調を困難とするとともに、乳児の外界、とくに母親への働きかけを低下させ、それはさらに、母親の児への働きかけをも低下させ、悪循環を招くと考えられる²⁾。症例1では、この睡眠・覚醒リズムの概日リズムへの同調期、すなわち、その発達の臨界年齢に、生活環境に7時間の位相変化を呈したために、oscillator 間の同調障害が、誘発されやすい状態になり、これが、食事摂取時間の異常として表出されたと考えられる。この症例は乳児期にハイハイをしなかったが、これは同調系の不安定さが基盤にあるものと考えられる。動物実験では、制限給餌により生じる摂食周期は、明暗に同調する機構とは異なる機構によって成立するものと考えられている。すなわち、制限給餌は Zeitgeber の1つとなりうるが、明暗周期に同調するサーカディアンリズムの Zeitgeber ではないということになる。一方、人間において LD 34:14 の明暗サイクルを与え、これによく同調した例では、被験者は、48時間をあくまで主観的な1日として体験しており、そのため、48時間で3度の食事摂取しなせず、これが長く続いたため、体重減少を招いたという事実があり¹⁵⁾、通常は食事摂取のリズムは、睡眠・覚醒リズムと密接に関係していると思われる。以上のことを考慮すると、症例1は、oscillator の発達障害が基盤にあり、時差が加わることにより、睡眠・覚醒リズムは、既存のサーカディアンリズムから、新しい環境へ同調したが、食事のリズムは同調せず、両者間に180°の位相の“ズレ”が生じた例として考えることができる。症例2は、胎生期およびサーカディアン形成の臨界年齢に与えられた Zeitgeber が、その児のサーカディアン形成に、多大な影響を及ぼすことを実証した症例と考えられ興味深い。動物実験では、仔のサーカディアンリズムが、“生みの親”より、“育ての親”のそれに一致するが¹⁶⁻¹⁹⁾、この“育ての親”による同調には、親子交換の臨界時期があり¹⁹⁾、この臨界時期を決定する要因は、仔ラット側にあることが知られている²⁰⁾。興味あることは、この症例の姉(4歳)の睡眠・覚醒リズムもやはり症例と同様に、母親のそれと一致していたが、ある時期より、正常睡眠・覚醒リズムを有する祖母に育てられたところ、その生活リズムに同調し、午後8時就眠、午前9時起床という、ほぼ正常の睡眠・覚醒リズムを呈するようになったことである。このことは、人間においても“生みの親”のリズムは、生後の児のリズムに影響し、また“育ての親”のリズムは、児のリズムを同調しうることを示唆している。症例3は、睡眠・覚醒リズム

の障害が、3カ月の時点で、すでに出現しており、サーカディアンリズムの障害が、自閉症の初期症状となることの可能性、またその臨界年齢である4カ月までに、この異常睡眠・覚醒リズムを矯正すれば、自閉症の症状も軽減させることが可能であることを示唆する貴重な症例である。これは、瀬川がかねてより主張したごとく¹⁻³⁾、自閉症が乳児期早期に発見可能であり、早期の Zeitgeber の強化が、その発症予防につながる可能性を示しており、今後のこの症例の経過観察が期待される。症例4は初診時、精神運動発作と考えた症例であるが、その後の経過観察より、①テグレトール投与・増量により、異常行動の出現頻度・様式に全く変化が認められず、②異常行動出現時も、意識は保たれており、患者の好きなビデオテープをみせると、異常行動が消失し、③日中、とくに夕方、強い眠気を訴え、刺激を与えていないと、すぐに入眠してしまい、④朝早く覚醒させると、覚醒直後より異常行動を呈し、その持続時間はとくに長く、⑤睡眠・覚醒リズムを規則的にすることにより、異常行動が著減したことが特徴としてあげられる。これらより本児にみられた異常行動はてんかん発作ではなく、睡眠・覚醒の調節機構障害が基盤にあると考えられた。とくに③~⑤の特徴より、REM 期の障害が推測される。REM 期は正常成人では、約90分の Ultradian rhythm にのり、周期的に出現することが知られている。また、REM 期は、単に睡眠中のみならず、昼間にも周期性に出現する現象であり、これは、基本的休息活動サイクル (basic rest-activity cycle) とよばれている^{15,21-23,25)}。REM 期の持続時間は、明け方に近いほど長く、夜、就眠時間に近いほど短い。NREM 期の効率が日中の活動レベルに左右される²⁴⁾のに対し、REM 期は、環境の影響を受けず²⁵⁾、内因的・遺伝的要因により規定され^{25,26)}、その出現は、時計の時間 (生活地域の時間) に規制される^{22,27-30)}。この REM-NREM の交互出現は、Hobson²¹⁾ によると脳幹、中脳の cholinergic 系と monoaminergic 系の活性が周期的に、相反性に増大・減衰することにより説明されている。この一方の神経系活性の増大は、他方の活性を抑制し、また、monoaminergic 系の活性亢進は、REM 期 components の REM 期外への流出を阻止するとされている。一方、REM 睡眠の比率は、未熟な脳ほど大きく、年齢により変化するが、3~5歳で20~25%と成人に近づき³²⁾、REM-NREM リズムも2~5歳で、約50分の間隔から70分と延長し、10歳ごろまでには成人の90分に近づくとされている。症例4では、発症時の年齢が、REM 期率、および、その周期が成人に近づく年齢であり、その機構が不安定になる時期と予想される。REM 睡眠の病態に関連して起こる疾患として、ナルコ

レプシー、睡眠時無呼吸症候群、振戦せん妄、精神分裂病、うつ病などが知られているが、このうち、ナルコレプシーは、cholinergic系の優位な状態として説明されている⁸⁾。この症例では、先に述べた特徴より、覚醒系・NREM系の活性低下が、REM componentsの活性を亢進させ、REM期外へleak outしたか、あるいは、日中にも基本的休息活動サイクルに従い、そのcomponentsを顕性化した状態が生じたと考えることができる。このさいcholinergic系の興奮がmonoaminergic系による抑制よりも優位な状態であったと考えられ、これが、環境要因を変化させ、環境に依存するmonoaminergic系の活性を高めることにより、修正され、臨床症状をも変化させたと考えることができる。

結 語

自閉症児が乳児期早期に、睡眠・覚醒リズムの障害を示すことと関連し、乳幼児期の睡眠・覚醒リズムの障害と行動異常を考察することは、自閉症の早期発見、早期予防、しいては、その病態解明につながるものと考えられる。ここに報告した4例は、いずれも今後の長期の経過観察を要する症例であるが、人間においても動物と同様に、胎生期、また、生後の環境要因が児の睡眠・覚醒リズム、および、行動リズムに影響を与えること、さらに、その環境要因の矯正により、それが修正可能なことを示唆する貴重な症例と思われる。

文 献

- 1) 瀬川昌也：自閉症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。
- 2) 瀬川昌也：自閉症児とサーカディアンリズム。神経進歩，29(1)：140-153，1985。
- 3) 瀬川昌也：小児自閉症。神経精神薬理，1(2)：189-200，1979。
- 4) Parmelee, A.H., Jr., Wenner, W. and Schultz, H.: Infant sleep pattern from birth to 16 weeks of age. *J. Pediat.*, 65: 576-582, 1962.
- 5) Parmelee, A.H., Jr.: Sleep pattern in infancy. A study of one infant from birth to eight months of age. *Acta. Pediat.*, 50: 160-170, 1961.
- 6) Gaensbauer, T. and Emde, R.: Wakefulness and feeding in human newborns. *Arch. Gen. Psychiat.*, 28: 894-897, 1973.
- 7) Malorni, W. and Oliverio, A.: Inprinting of light-dark cycles on rearing in constant light circadian locomotor rhythm in mice. *Neuroscience Letter*, 9: 93-96, 1978.
- 8) Gibbs, F.P.: Fixed interval feeding does not entrain the circadian pacemaker in blind rats. *Am. J. Physiol.*, 236: R 249-R 253, 1979.
- 9) Honma, K., von Goetz, C., Aschoff, J.: Effects of restricted daily feeding on free-running circadian rhythms in rats. *Physiol. Behav.*, 30: 905-913, 1983.
- 10) Krieger, D.T. Hauser, H., Krey, L.C.: Suprachiasmatic nuclear lesions do not abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity. *Science*, 197: 398-399, 1977.
- 11) Morimoto, Y., Oishi, T., Arisue, K., Yamamura, Y.: Effect of food restriction and its withdrawal on the circadian adrenocortical rhythm in rats under constant dark or constant lighting condition. *Neuroendocrinology*, 29: 77-83, 1979.
- 12) Krieger, D.T.: Ventromedial hypothalamic lesions abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity. *Endocrinology*, 106: 649-654, 1980.
- 13) 本間研一，本間さと，広重 力，白石 巖：サーカディアンリズムの同調。神経進歩，29(1)：48-57，1985。
- 14) 高橋清久，山田尚登，下田和孝：内分泌系のサーカディアンリズム—特に視床下部・下垂体・副腎皮質系を中心に—。神経進歩，29(1)：83-94，1985。
- 15) 井深信男：睡眠・覚醒のサーカディアンシステム。神経進歩，29(1)：15-27，1985。
- 16) Takahashi, K., Hayafuji, C. and Murakami, N.: Foster mother rat entrains circadian adrenocortical rhythm in blinded pups. *Am. J. Physiol.*, 243 :E 443-E 449, 1982.
- 17) Takahashi, K. and Deguchi, T.: Entrainment of the circadian rhythms of blinded infant rats by nursing mothers. *Physiol. Behav.*, 31: 373-378, 1983.
- 18) Takahashi, K., Murakami, N., Hayafuji, C. and Sasaki, Y.: Further evidence that circadian rhythm of blinded rat pups is entrained by the nursing dams. *Am. J. Physiol.*, 246 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 15): R 359-R 363, 1984.
- 19) Sasaki, Y., Murakami, N. and Takahashi, K.: Critical period for the entrainment of the circadian in blinded pups by dams. *Physiol. Behav.*, 33: 105-109, 1984.
- 20) 高橋清久，林 績一，佐々木由紀子：サーカディアンリズムの生後発達の解析—仔ラットの肉因性リズムの養母による同調—。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」報告書，23-29，1983。
- 21) Kleitman, N.: Phylogenic and ontogenetic and environmental determinants in the evolution of sleep-wakefulness cycle. *Res. Nerv. Ment. Dis.*, 45: 30-38, 1967.
- 22) Schultz, H., Dirllich, G. and Zully, J.: Phase shift in the REM sleep rhythm. *Pfugers Arch.*, 358: 203-212, 1975.
- 23) 遠藤四郎，佐々木三男：時差による睡眠リズムの

- 変化. 神経進歩, 19: 779-785, 1975.
- 24) Webb, W.B. and Agnew, H.W.: Sleep efficiency for sleep-wake cycle of varied length. *Psychophysiology*, 12: 637-641, 1975.
- 25) Jouvet, M., Mouret, J., et al.: Towards a 48 Hour Day: Experimental Bircadian Rhythm in Man. In "The Neurosciences", The Third Study Program. F.O. Schmitt and F.G. Worden (eds.), The MIT Press, Cambridge, Massachusetts and London, England, 1974, pp.491-497.
- 26) Valax, J.L., Bugat, R. and Jouvet, M.: Genetic study of sleep in mice. *Nature (London)*, 238: 226-227, 1972.
- 27) Weitzman, E.D., Kripke, D.F., et al.: Acute reversal of the sleep-waking cycle in man. *Arch. Neural.*, 22: 483-489, 1970.
- 28) Weitzman, E.D., Nogeire, C., et al.: Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 1018-1030, 1974.
- 29) Caskadon, M.A. and Dement, W.C.: Sleep studies on 90-minutes day. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 39: 145-155, 1975.
- 30) Taub, J.M. and Berger, R.J.: Sleep stage patterns associated with acute shifts in the sleep-wakefulness cycle. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 35: 613-619, 1973.
- 31) Hobson, J.A.: Sleep Order and Disorder. *Behav. Biol. Med.*, 1: 1-36, 1983.
- 32) Roffwarg, H.P., Mizuno, J.N. and Dement, W.C.: Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 152: 604-619, 1966.

abstract

Abnormal Sleep-Wakefulness Cycle and Behavior in Infant and Child

Yoshiaki Furukawa and Masaya Segawa

Observing the abnormal sleep-wakefulness rhythm starting from early infancy, Segawa speculated the involvement of the serotonergic system in raphe nuclei as the primary and significant pathophysiology of early infantile autism.

In the past meeting of this research group, it was reported that the early lesion of raphe nuclei affect the later sleep-wakefulness rhythm and that prenatal maternal behavior and own early food intake behavior could affect the development of sleep-wakefulness rhythm of offspring later in development, with experimental animals.

This paper reports our experience with human subjects of abnormal sleep-wakefulness rhythm and behaviors.

Case I.

A boy developed normally until 4 months old with circadian rhythm developing appropriate for the age. At the age of 4 months, he moved to Johannesburg, South Africa whose time difference from Japan is 7 hours. Thereafter, it was noticed that he did not crawl. His behavior characteristics were that he did not mind strangers and was easy to care. Soon he was noticed not to be responding to callings, not to be playing with even Japanese children and sleep onset

became poor. At around 2.5 years old insistence to sameness became noticeable and the once learned speech began to be lost. Self mutilation began around 3 years old. At the age of 3 years 6 months he returned to Japan. Around 4 years 1 month he became withdrawn and anorexic and lost 4 kg. He ate, however, at the middle of the night, which was thought to correspond to the supper time of Johannesburg, and regained the once lost weight.

At age 4 years 11 months, he was brought to us with the complaint of the above abnormal behavior.

Case II.

A boy was born after normal pregnancy, and developed mild speech delay and breath holding spells. The sleep wakefulness rhythm was found to be abnormal. It was found that the family owned a public bath house and mother kept a very particular time schedule; i.e., she slept at 3 a.m. and woke up at 11 a.m. The boy's sleep-wakefulness rhythm was found to coincide with the mother's.

Case III.

A girl was born after normal pregnancy and the perinatal history was normal.

At 1 month old, mother noted the baby did

not fixate or smile. She was taken to this clinic at 3 months old.

The neurological examination revealed sacral dimple.

The sleep-wakefulness rhythm showed to be absolutely irregular with long daytime sleep. After the mother was advised to control the baby's sleep-wakefulness rhythm, there soon observed decreased daytime sleep. However there was still irregularity of the rhythm left, comparing to a normal control.

Case IV.

A boy was born after normal pregnancy and delivery. He showed mild delay in speech but other psychomotor developments were normal. At 2 years 6 months, abnormal behavior of wondering around in the room during the day and night developed. The episodes lasted 30 minutes to 1 hour. At 3 years 6 months, he showed abnormal movement of the neck and upper extremities occurring together with this wondering around. When it occurred at night, he showed fear and complained of hallucinatory images.

He visited our clinic at 4 years 2 months old.

The family history included schizophrenia in an aunt and autism in a cousin.

EEG revealed multifocal spike and wave complex.

His sleep-wakefulness rhythm revealed a very irregular nap leading to abnormal sleep-onset time and irregular sleep-wakefulness rhythm. The abnormal behavior mentioned above tended to occur at night and early morning, and the episodes that occurred in the latter lasted longer. It was advised that the naps should be stopped to make the sleep-wakefulness rhythm regular, then the abnormal behavior decreased, except for the early morning episode which is also decreasing gradually.

Discussion

Human circadian rhythm begins to form at 4 weeks old, and the fairly organized sleep-wakefulness rhythm can be seen and the daytime sleep take the form of nap by 16 weeks of age. Around 2.5 months old, sleep onset NREM sleep appear and adequate environmental stimulations as "Zeitgeber" are essential for this.

In early infantile autism, the hypofunction of serotonergic system in early infancy make the subject to be less sensitive to the "Zeitgeber", especially social cues, causing the failed entrainment to circadian rhythm. Failed formation of circadian rhythm cause the diminished contact of the subject to environment, especially to mother, which in turn decrease the maternal care of the child and the vicious cycle occur.

In case I. the 7 hours time change at the critical age caused the desynchronization of oscil-

lators and lead to later abnormal food taking behavior. The lack of crawling in infancy observed in this case suggested the presence of instability of oscillators in the base. In animal experiments, the meal could be a "Zeitgeber" but it is not related to the light-dark cycle. However in human, if the subject is adjusted to 34 hour light and 14 hour dark cycle, the subject consider the 48 hour as subjective one day, and takes 3 meals in 48 hours. When this behavior lasts for a longer period, the subject loses weight. It is generally believed that food taking rhythm is closely related to sleep-wakefulness rhythm. In case I, therefore, with the underlying developmental disordered oscillators, the time change caused desynchronization of food taking rhythm and sleep-wakefulness rhythm.

Case II supports the importance of "Zeitgeber" given at fetal to early critical stage, on the formation of circadian rhythm. In animal experiment, the circadian rhythm is adjusted to foster mother's rather than biological mother's when the offspring is transferred to foster mother's care at the critical age of the offspring. It is interesting that the sister of case II initially presented the same abnormal rhythm synchronizing to the mother's, however after she was taken care by the grandmother who followed the normal sleep-wakefulness pattern, she returned to the normal rhythm synchronizing with the grandmother. Thus it is suggested that in human also the biological mother's rhythm and foster mother's rhythm can influence the child's sleep-wakefulness rhythm.

In case III, the abnormal sleep-wakefulness rhythm and autistic behavior were present already before 3 months old. This case supports Segawa's speculation that abnormal circadian rhythm is one of the earliest symptoms of early infantile autism and if this is corrected by 4 months of age, the autistic symptoms can possibly be corrected. Segawa had stressed the possibility of detecting early infantile autism in early infancy and that the possible prevention of developing early infantile autism by strengthening the "Zeitgeber" from early developmental stages.

In case IV, the abnormal behavior was not epileptic attack but related to underlying abnormal system which control the sleep-wakefulness rhythm. Furthermore, abnormal REM stage was suspected in this case. It is known that stage REM is not influenced by environmental factors, but is under the control of a genetic influence. In case IV, the lowered activity of awake state and NREM stage caused the increased function of REM components and their leakage into NREM stages and awake state. The biological basis of this condition is probably cholinergic excitation seems to be stron-

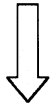
ger than monoaminergic suppression. The enhancement of the monoaminergic systems, by manipulating the environmental factors, corrected the abnormal clinical symptoms.

Conclusion

The abnormal sleep-wakefulness rhythm in early infantile autism had been presented by Segawa. Evaluation of abnormal sleep-wakefulness rhythm in early developmental stage is important for early diagnosis and prevention of early in-

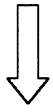
fantile autism. Furthermore, the research from this aspect is important to clarify the pathophysiology of early infantile autism.

The four cases presented here suggest not only in animal but also in human, environmental factors in early developmental stage could affect the sleep-wakefulness rhythm and other behaviors. Correcting the environmental factors could improve the abnormality.



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

自閉症児が、乳児期早期に睡眠・覚醒リズムの障害を示すことから、瀬川は早期のモノアミン系神経系、とくに縫線核由来のセロトニン系神経系の障害が、本症の基本病態と考えた(1-3)。睡眠・覚醒リズムの発達の臨界齢は、生後1~4ヵ月(4)であることを考えると、自閉症児のこのリズムの障害は、この期間に、もっとも早期の症状として出現する可能性が示唆される(1)。すでに、本研究班において、実験的に早期の縫線核の障害が、睡眠・覚醒リズム形成の安定性を低下させること(20)、また、胎生期の母親の行動リズム、あるいは、早期の食餌習慣が、睡眠・覚醒リズムの発達に影響することが示されている。今回われわれは、人間においてもこれらと同様の現象が生じうることを予想させる症例を経験したので、若干の考察を加え報告する。