

原 著

環境要因と神経系

— 睡眠覚醒リズムの発達と中枢神経系 —

島田三恵子¹⁾、馬 鋼^{1) 2)}、松岡 恵³⁾、野村 芳子²⁾瀬川 昌也²⁾、日暮 眞¹⁾

1) 東京大学医学部母子保健学教室 2) 瀬川小児神経学クリニック 3) 東京医科歯科大学保健衛生学科

Environmental factor and nervous system: The development of sleep-wake rhythm and central nervous systemMieko Shimada¹⁾ Gang Ma^{1) 2)} Megumi Matsuoka³⁾ Yoshiko Nomura²⁾Masaya Segawa²⁾ Makoto Higurashi¹⁾

1) Department of Maternal and Child Health, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

2) Segawa Neurological Clinic for Children

3) Department of Nursing, School of Allied Health Sciences, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

要約 人間の睡眠覚醒リズムは生後4カ月迄に、24時間の周期を持つ明暗周期及び育児刺激等time cueに同調することにより発達する。しかし、このtime cueの質的内容、児側の要因については十分に検討されていない。そこで、正常乳児を対象に睡眠覚醒リズムの発達の地域差及び哺乳習慣の影響を、早産児を対象に神経系の発達レベルの関与を各々検討した。

その結果、睡眠覚醒リズムは生後4カ月で形成され、生後8カ月以降地域差が認められた。生後4カ月間は授

[Summary] For development of the 24 hour circadian rhythm, it is necessary to entrain the innate biological clock to the environmental day-night cycle. The aim of this study was to clarify the development of the sleep-wake rhythm in human infants, the importance of maturation of the biological clock and age dependency of the effect of environmental time cues on the rhythm.

Two-hundred-seventy-three normal infants and 57 preterm infants were subjected to this study and their sleep-wake rhythms were recorded by the day-by-day plot method for more than 14 days. In 182 of these normal infants the effects of regional difference were examined among groups from three regions of Japan with different latitude and longitude.

In all normal infants the 24-hour sleep-wake rhythm was established before the 4th postnatal month with replacement of the diurnal sleep by wakefulness. As for environmental time cues, feeding habits had no role in the time cue before 4 months of age. From 7 months diurnal sleep

乳が覚醒刺激とならず、time cueの役割を果していなかった。睡眠覚醒リズムの発達は受胎後週数に依存するが、明暗周期は受胎後39週以降、睡眠覚醒リズムの発達に影響を与えた。

従って、睡眠覚醒リズムは受胎後約40週以降発達する神経系の発達レベルが関与し、外界のTime Cueを感受する系は複数あり、各々固有の発達過程をとることが示唆された。

(臨床環境2: 93~97, 1993)

began to occur twice a day, in the morning and afternoon. After the 8th postnatal month, regional differences, parents' life style or the period of day time seemed to begin influencing the onset and offset of nocturnal sleep. The development of the sleep-wake rhythm in preterm infants depended on their postconceptional ages. No effect of the constant light condition during neonatal care was observed on the development of the sleep-wake rhythm in preterm infants before postconceptional 39 weeks.

These findings suggest that the development of the sleep-wake rhythm relates to the maturation of the central nervous system which develops after term. It is speculated that there are particular receptors which perceive particular time cues, and that the receptor for each time cue has a specific age developmental course when the time cues begin to influence the sleep-wake cycle.

〈Key Word〉: circadian rhythm, infants, development, time cue

別刷請求宛先: 島田三恵子

〒113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部母子保健学教室

Reprint Requests to Mieko Shimada, Department of Maternal and Child Health, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113 Japan

I 緒言

睡眠・覚醒リズムは、視交差上核に存在する生体時計に制御されており、これが外界の昼夜のリズムに同調しサーカディアンリズムが出来ることが知られている¹⁾。人間では、睡眠覚醒リズムが発達過程でサーカディアンリズムを獲得するには、生後4ヶ月が臨界令とされている²⁾。その正常な発達には、この期間に24時間の周期を持つ明暗周期および育児刺激等Time Cueが適切に与えられることが重要であると考えられる³⁾。しかし、その質的内容、子供側の要因については、十分に検討されていない。そこで今回、睡眠覚醒リズムの発達に関して、日本国内での地域差、哺乳時間の影響、及び満期産児と早産児の比較を行い、サーカディアンリズム形成の普遍性、Time Cueすなわち24時間周期に同調させるのに有効な外界刺激いわば環境要因、及び子供側の要因としての脳の発達レベルについて検討した。

II 方法

睡眠覚醒リズムの発達に関して、

1. 秋田県鷹巣町（農村）、東京都文京区（市街地）、熊本県熊本市（市街地）に在住する生後0カ月～27カ月までの合計182名の正常乳幼児を対象に、地域差を検討、

表1 正常乳幼児の地域毎のデータ日数

地域	対象児数	月齢	データ日数
秋田	118名	0～27ヶ月	1302
東京	39	0～27	2053
熊本	25	1～15	1910
合計	182	0～27	5265

2. 東京都港区A病院または千代田区M病院で出生した生後0カ月～4カ月まで33名の自律哺乳の正常乳児を対象に、哺乳習慣の影響を検討、

3. 東京都渋谷区N医療センター新生児未熟児室を退院した早産未熟児57名と満期産正常児58名を対象に、神経系の発達レベルの関与を、各々検討した。

方法は、入眠時間、覚醒時間、哺乳や食事時間等一日の生活を養育者が30分毎に記録するday-by-day plot法で、最低2週間、最高24週間、検索した。夜間記録の信頼性については、3名について1週間連続ビデオ録画を併用して行い確認した。睡眠表の日常状態の記載から身体の異常のあった期間ならびに記録不備なものを除外した。

分析方法は、8時～20時までを昼間、20時～翌朝8時までを夜間とし、上記の対象について各々次のように分析した。

1. 3つの地域の睡眠覚醒リズムに関して、一日の各時刻に対象児の何パーセントが眠っていたかを表わす睡眠率を、月齢毎に検討した。

2. 1日を4時間毎の時間帯、すなわち0～4時、5～8時、9～12時、13～16時、17～20時、21～24時に分けて、これらの各時間帯に、対象児全体の何パーセントが眠っていたかを表わす睡眠率を検討した。更に、哺乳刺激後に眠ったか起きていたかの反応を、1日を4時間毎に細かく区切った各時間帯別に、哺乳件数に対する哺乳直後入眠した件数の割合で求め、週齢毎の推移を検討した。

3. 早産未熟児に関しては、睡眠と覚醒を1日に何度も繰り返す新生児の睡眠の中で、後に主な睡眠となると考えられる最長睡眠時間が規則的に出現するかどうかに着目した。すなわち、個人別に14日分ずつの睡眠データの最長睡眠時刻の入眠時刻のSDを算出し、入眠時刻のバラツキと受胎後週数（在胎週数+生後週数）との相関を検討した。また、眼で判定する視察法とリズム周期を求めるカイバリオドグラムによる数学的解析を併用し、睡眠覚醒リズムの24時間周期へ同調した時期の判定も行った。

III 結果

1. 本邦3地域の乳幼児の睡眠覚醒リズム

正常乳幼児182名の月齢毎のデータ日数は平均188±147日、地域毎のデータ日数は表1の通りである。睡眠覚醒リズムの発達過程と、その地域差について月齢毎に検討した結果、各地域共、生後0カ月では睡眠と覚醒が多相性のリズムを示し、昼夜の区別がはっきりしていない。1カ月から睡眠が夜間へ移動し始めて、昼間に覚醒している時間が多くなりつつある。3、4カ月では昼夜の区別が明瞭となり、単相性のサーカディアンリズムが形成された（図1）。この月齢では、我々が注目してきた地域差はこの月齢では認められなかった。

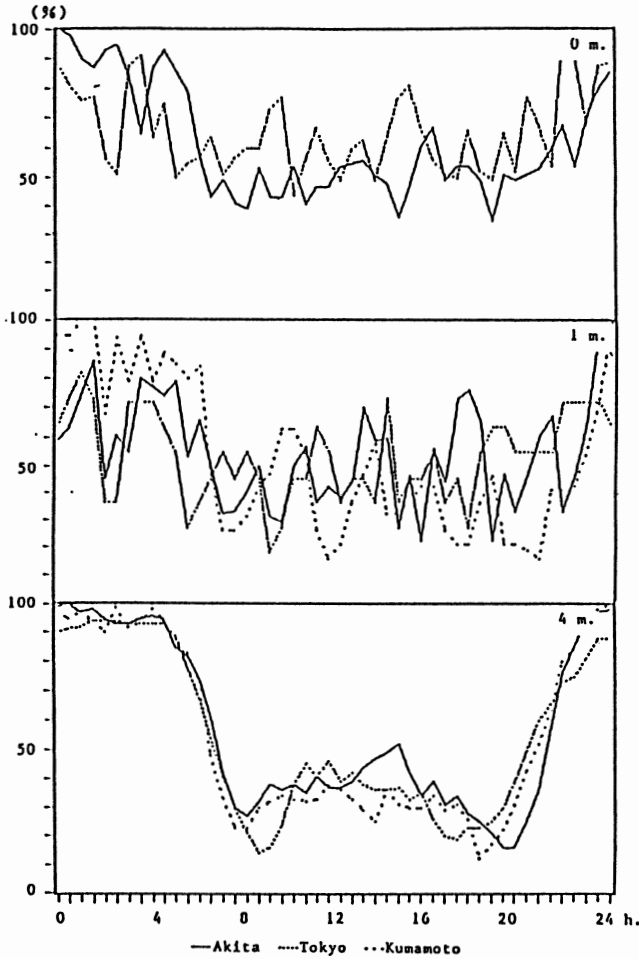


図1 3地域における生後0、1、4カ月の睡眠覚醒リズム。横軸は時計の時間で、縦軸が、この時間に対象児の何パーセントが眠っていたかを表わす睡眠率である。

しかし、8カ月以降、朝の覚醒時刻、夜の入眠時刻に地域差が認められ、秋田、東京、熊本の順に朝の覚醒時刻、夜の入眠時刻とも30分から1時間遅くなっていた(図2)。東京は地理的には秋田と熊本の間位置するが、夜間の入眠時刻が一番遅かった時期もあった。

2. 哺乳刺激の睡眠覚醒リズムへの影響

小児の養育環境としての母親、その母親の授乳行動に注目し、哺乳刺激が乳児の睡眠覚醒リズムに影響を与える要因となるか否かを縦断的に検討した。

その結果、0～4時の時間帯では哺乳後の入眠件数の割合は、週を追う毎に次第に増加し、2週、5週、および8週以降は1週と比較して有意に入眠件数の割合が高くなっていた。5～8時の時間帯では変化は認められなかったが、9～20時の各時間帯では哺乳後覚醒する割合が週を追う毎に増加し、6週以降有意に哺乳後覚醒す

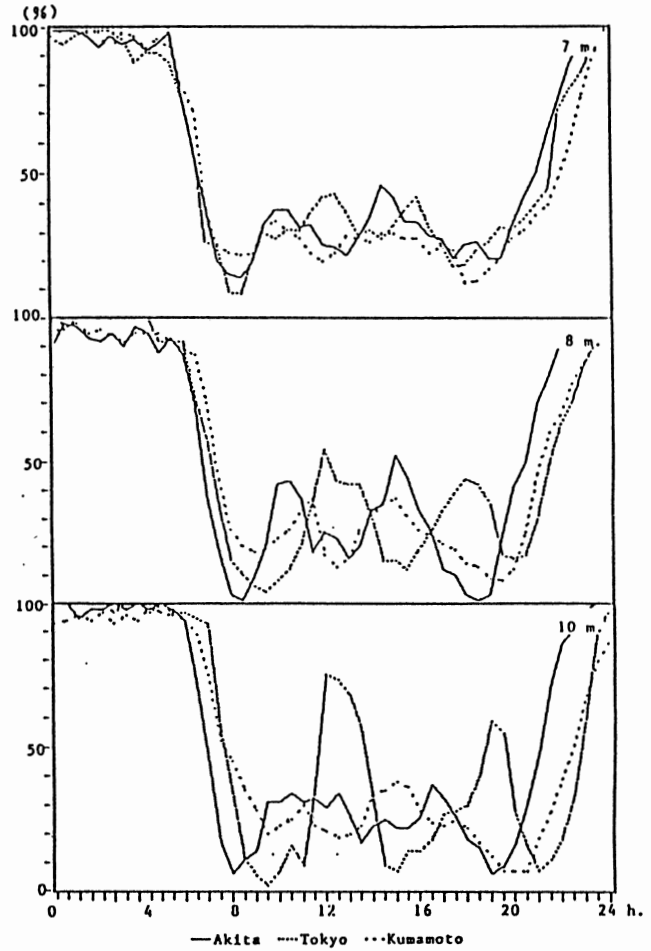


図2 3地域における生後7、8、10カ月の睡眠覚醒リズム。横軸は時計の時間で、縦軸が、この時間に対象児の何パーセントが眠っていたかを表わす睡眠率である。

る割合が多くなった。20～24時では哺乳後覚醒する割合が5週から13週に高くなった(図3)。

一方、授乳とは無関係に睡眠のサーカディアンリズムの形成について検討した結果、1週では既に0～4時と5～8時の時間帯は他の時間帯よりも有意に高く、特に7週以降0～4時の時間帯は睡眠傾向が顕著になっている。この他の時間帯、すなわち9～24時の時間帯では週を追う毎に次第に睡眠率が低下し、9週以降は9～20時の時間帯で覚醒傾向が顕著になっている。

従って、先に示した哺乳後の反応の日内変動及びその推移は、授乳の有無に拘らず認められる睡眠覚醒の現象の日内変動の推移とほぼ一致していた。

3. 早産未熟児の睡眠覚醒リズムの発達

生後長期に明暗周期の無い未熟児室に入院した早産未熟児における、睡眠覚醒リズムの発達の遅れの有無およ

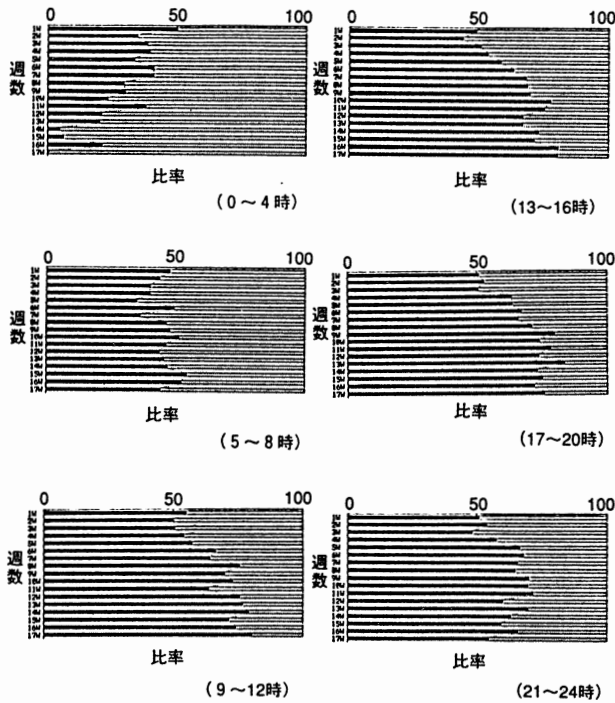


図3 哺乳後の睡眠率

縦軸が生後週数、横軸が各々の時間帯で対象児の何パーセントが眠っていたかを表す睡眠率。

び神経系の発達レベルの関与について検討した。その結果、未熟児、正常児とも、最長睡眠の入院時刻の標準偏差と、受胎後週数との間に負の相関があり ($r = -0.71$)。受胎後週数を経るにつれ最長睡眠の入院時刻が一定化し、特に受胎後70週まで急速に収束していた ($r = 0.77$, 図4)。

この最長睡眠時間の他、一日の合計睡眠時間、夜間及び昼間の睡眠時間の長さは、生後月齢では有意差が認められた。しかし出産予定日を基点とした修正月齢で比較すると正常児との有意差は無かった。

更に、早産未熟児と正常産児の同調時期の平均週数、およびその相対累積度数分布は生後週数では有意差が認められたが、受胎後週数では有意差が認められなかった。睡眠覚醒リズムの同調時期は在胎週数と関連が無く、早く生まれるほど同調が早まる、或は遅れることもなかった。

退院して、恒光下の未熟児新生児室から明暗周期のある家庭に移った日の受胎後週数と、睡眠覚醒リズムが24時間周期に同調した日の受胎後週数との間には正の相関が、早産未熟児では受胎後39週以降 ($r = 0.434 \sim 0.671$, $p < 0.049 \sim 0.0001$)、正常産児では42週以降 ($r = 0.360 \sim 0.367$, $p < 0.025 \sim 0.019$, 表2) に各々認められた。

早産未熟児では修正43週以降、恒光下の未熟児での入院日数と同調した日の受胎後週数との間に正の相関が認められ ($r = 0.321 \sim 0.371$, $p < 0.041 \sim 0.014$, 表2)、修正43週以降は入院日数が長くなるほど同調が遅れることが明らかにされた。

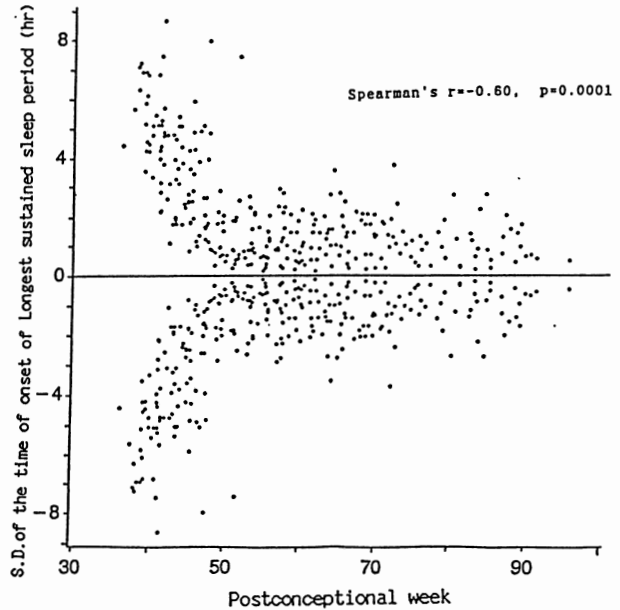


図4 最長睡眠の入院時刻のパラッキ

個人個人の最長睡眠の平均入院時刻を0として、縦軸に最長睡眠の入院時刻のSDをとり、横軸に在胎週数と生後週数を加算した“受胎後週数”をとり、入院時刻のばらつきをプロットした。

表2

退院時修正週数	早産未熟児対象者数	入院日数と同調時修正週数との相関	退院時修正週数と同調時修正週数との相関
36週未満	n=0		
37週	n=2	$r = -1.000$, $p = 1.000$	$r = 1.000$, $p = 1.000$
38週	n=7	$r = -0.454$, $p = 0.220$	$r = -0.321$, $p = 0.482$
39週	n=12	$r = 0.077$, $p = 0.802$	$r = 0.121$, $p = 0.708$
40週未満	n=21	$r = 0.263$, $p = 0.249$	$r = 0.434$, $p = 0.049$ *
41週	n=31	$r = 0.129$, $p = 0.490$	$r = 0.409$, $p = 0.022$ *
42週	n=36	$r = 0.211$, $p = 0.217$	$r = 0.527$, $p = 0.001$ **
43週	n=38	$r = 0.275$, $p = 0.094$	$r = 0.574$, $p = 0.0002$ **
44週未満	n=41	$r = 0.321$, $p = 0.041$ *	$r = 0.626$, $p = 0.0001$ **
45週	n=42	$r = 0.328$, $p = 0.034$ *	$r = 0.658$, $p = 0.0001$ **
50週	n=43	$r = 0.371$, $p = 0.014$ *	$r = 0.671$, $p = 0.0001$ **

Spearman correlation coefficients, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$

VI 考 按

以上の結果から、睡眠覚醒リズムの発達と環境要因について以下のことが示唆された。

乳児は生後4カ月までに地域差なく睡眠覚醒リズムが形成される。また、哺乳後の睡眠・覚醒の反応の日内変動の推移は、授乳の有無に拘らず認められる睡眠覚醒の現象の日内変動の推移とはほぼ一致していたことから、今回調査した生後4カ月までは哺乳は睡眠覚醒リズム形成にTime Cue とならないことが示唆された。しかし、成熟したラットでは、制限給餌を行うとフリーラン（生体リズム本来の25時間周期）していたコルチコステロンリズムは給餌時間に同調し、摂食は強力な刺激になる⁴⁾。従って、睡眠覚醒リズムの発達する生後4カ月以降は夜間の哺乳や食事がサーカディアンリズムに影響を与え、覚醒刺激となる可能性が考えられる。

早産未熟児は修正週数で比較すると、睡眠覚醒リズムの同調が遅れているとは言えず、修正週数に依存していた。しかし、生体時計が環境周期を感受でき、且つ網膜一視床下部経路が光刺激を伝達出来るレベルに成熟する修正40週頃⁵⁾を過ぎると、明暗周期も睡眠覚醒リズムに影響を与えること考えられる。今回の結果から修正39週以降はできるだけ早く、できれば遅くとも修正43週前には、外界の24時間の明暗周期を与えることが睡眠覚醒リズムの発達に重要であることが明らかにされた。従って、修正43週以降継続しても入院する必要がある場合は、院内で明暗周期のある環境を作ることが睡眠覚醒リズムの同調の遅れを予防することになると考えられる。退院後、昼夜の明暗環境に同調するまでの期間はほぼ一定で、1カ月で同調し、明暗環境の他に、家庭での子育て環境、親の生活リズムなどの社会的な要因³⁾にも影響されることを示唆している。

しかも、居住地の異なるこの研究から、朝の覚醒時刻、夜の入眠時刻に地域差が認められたのは、生後8カ月以降であった。これは3つの地域の経度、緯度、日の出・日の入り時刻、および日照時間などの違いによるものと考えられる。東京は地理的には秋田と熊本の中間に位置するが、夜間の入眠時刻が一番遅かった時期もあった。これは、日の出・日の入り時刻、日照時間など自然環境の差の他に、生活スタイル、子育て環境、親の生活リズムなどの社会的な要因が地域差に反映されたことを示唆するとともに、乳児がこれら家庭環境や生活習慣の影響を受けるようになるのは生後8カ月以降になることを示している。

睡眠・覚醒リズムの発達には、視覚をはじめとした一

次感覚系、及び社会的要因を感受する系を介し、外界の刺激が視床下部の生体時計に伝えられることが必要になる。今回の研究では、睡眠覚醒リズムの発達には、これらの神経系の発達レベルに影響されることが示唆された。睡眠覚醒リズムは修正4カ月までにサーカディアンリズムを形成するが、これには受胎後おおよそ39週以降機能的に成熟レベルに達する神経が関与し、39週以降明暗の区別をつけることの必要性が示唆された。しかし、哺乳が生後4カ月以前はTime cue として影響を与えないこと、地域差の影響が8カ月以前は明らかでないことは、外界のTime Cue の受け皿、つまりTime Cue を感受する系は複数であり、それぞれ固有の発達過程をとること⁶⁾が示唆され、睡眠覚醒リズムに影響する環境要因が月齢毎に変化することが予想される。

稿を終えるにあたり、睡眠覚醒リズムの記録に御協力戴いた藤原高司先生、近江恵子先生、江上経宣先生、鈴木みゆき氏、堀口貞夫先生、本多洋先生、赤松洋先生、奥起久子先生、山南貞夫先生に感謝致します。

文 献

- 1) Moor RY: Organization and function of central nervous system circadian oscillator. *Fed Proc* 42: 2783-278, 1983
- 2) Parmelee AH, Wenner WH, et. al.: Infant sleep patterns; From birth to 16 weeks of age. *J of Pedia* 6: 576-584, 1964
- 3) 高橋清久、山田尚登、他：サーカディアンリズムの同調機構—ラットにおける同調と周期に影響を及ぼす因子—。精神医学 31: 25-32, 1989
- 4) Takahashi K, Inoue K, et. al.: Effects of food restriction on circadian adrenocortical rhythm, in rats under constant lighting conditions. *Neuroendocrinol* 23: 193-199, 1977
- 5) Magoon, E. H., Robb, R. M.: Development of myelin in human optic nerve and tract. *Arch Ophthalmol* 99: 655-659, 1981
- 6) Hellbruege T: The development of circadian rhythms in infants. In *Symposia on quantitative biology vol. 12, Cold Spring Harbor*, 1960, pp311-323