

**特集**

「睡眠と環境」

(臨床環境 4 : 56~62, 1995)

**睡眠・覚醒リズムの発達期の障害とその病因**大川 匡子<sup>1)</sup>

1) 国立精神・神経センター精神保健研究所

**Development of Sleep-Wake Rhythm and It's Disorders**Masako Okawa<sup>1)</sup>

1) National Institute of Mental Health, NCNP

**要約**

睡眠・覚醒リズムをはじめとして、ヒトの多くの生体リズムは自然界の昼夜の交代によって変化する。また、食事や日中の活動との基本的な生活習慣が規則正しく行われることにより、一日の生活リズムに最もよく調和した精神・身体の状態が作り出される。

発達期における睡眠・覚醒リズムの障害として1) 不規則睡眠・覚醒リズム：一日中、睡眠の時間帯が定まらず寝たり醒めたりを繰り返す、2) 非24時間睡眠・覚醒リズム：毎日の入眠と覚醒の時刻が1~2時間づつ遅れるために、夜間に睡眠をとる時期と昼間に睡眠をとる時期とが2~3週間の間隔で交代する、3) 睡眠相後退症候群：毎日、入眠と覚醒の時刻が異常に遅れている。またこれらの原因としては生活環境の中で、24時間の指標となるもの(同調因子)が不十分であること、あるいは同調因子に対する感覚受容体の障害さらに生体時計の機能的、器質的障害が考えられる。

**Abstract**

With maturation of the central nervous system, the circadian clock system develops its organization. Recent progress in chronobiology has prompted investigators to recognize the disorders which seem to be caused by dysfunction of the circadian clock system. These are called circadian rhythm sleep disorders. The followings are three major subtypes: 1) delayed sleep phase syndrome(DSPS) in which the major sleep episode is delayed in relation to the desired clock time, 2) non-24 hour sleep-wake syndrome, which is characterized by a chronic steady pattern with 1-2 hour daily delays in sleep and wake times, 3) irregular sleep-wake cycle, which consist of temporarily disorganized and variable sleep and waking behavior.

In this paper, I presented typical cases who suffered from these circadian rhythm disorder in childhood and possible pathogenesis.

---

《Key words》 circadian rhythm, delayed sleep phase syndrome, non-24 hour sleep-wake syndrome, irregular sleep-wake cycle

---

別刷請求宛先：大川 匡子

〒272 市川市国府台1-7-3 国立精神・神経センター精神保健研究所

Reprint Requests to Masako Okawa, Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, NCNP, Kohnodai 1-7-3, Ichikawa-shi, Chiba 272 Japan

## I. はじめに

睡眠・覚醒リズムをはじめとして、ヒトの多くの生体リズムは自然界の昼夜の交代によって変化する。また、食事や日中の活動との基本的な生活習慣が規則正しく行われることにより、一日の生活リズムに最もよく調和した精神・身体の状態が作り出される。すなわち、秩序正しい生体リズムのもとで、子供の心身の成長が達成されるのである。生体リズムは脳の視床下部にある“生体時計”によって調節・維持されていることが知られている。この生体時計は生後すぐに働くものではなく、中枢神経が成熟するに従って生体時計としての機能が整備されてくるものである。新生児から小児期にかけては、生体リズムの形成の上で非常に重要な時期である。ここでは子供の生体リズムの発達とその特徴をのべ、さらに発達期にみられる睡眠・覚醒リズムの障害についての筆者らの研究を紹介する。

## II. ヒトの生体時計

ヒトの生体時計の周期がもともと24時間でなく約25時間であることは、これまで多くの実験から明らかにされた。時刻を知る手がかりが全く得られない地下室などの環境下で生活すると睡眠は覚醒と交代しながら25~26時間の周期を示すように

なる。そのようなリズムは外界からの影響を受けずに現れることによりフリーラン・リズム (free-run rhythm) ともよばれる。高等動物の生体時計は視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus) にあることが明らかにされている。

健康なヒトは外界の変化や時刻を手がかりとして生体時計の時刻を毎日1~2時間づつ前進させることによって、24時間を周期とする睡眠・覚醒リズムを生みだし、環境に適応した生活を送っているのである。このような生体時計の機構模式図を図1に示した。まず、時刻を知る手がかりとなるさまざまな信号、同調因子が感覚器を通して脳の生体時計に入る。生体時計の周期はもともと25時間周期なのでこれを外から伝えられた24時間の信号にあわせ、時計の文字盤にあたる効果器と呼ばれる部分、すなわち身体が外界に接する筋肉や皮膚、内分泌腺などに伝え、24時間リズムとして表現されるのである。このような時刻あわせは毎日行わなければならない。毎朝光を浴びること、朝食をとること、起床や通学、通勤等の行動、日中の身体的活動等が身体のリズムを整えるために重要である。そしてヒトは大昔から夜には眠って、昼間に活動するのに都合のよい時計を持っており、夜間の活動には不適切なのである。

## III. 生体時計の発達

生まれたばかりの新生児は、1日の大部分を眠って過ごし、成長するに従って昼間に覚醒している時間が長くなり、1日の睡眠・覚醒リズムは確立されてくる。すなわち、新生児、乳幼児期には、脳にある生体時計が未分化で、十分に機能していない状態にあったものが、中枢神経系が成熟するに従って生体リズムが発現してくる (図2)。このとき、一過性に、24時間より長いリズムがみられることがあり (図2B)、これは生まれながらに備わっているリズムで前に述べたフリーランリズムである。

睡眠・覚醒リズム以外の生体リズム、すなわち体温や血圧などの自律神経リズムやコルチゾールやメラトニンなどの内分泌リズムも新生児期には明確ではないが発達と共に昼夜の差が明瞭となり

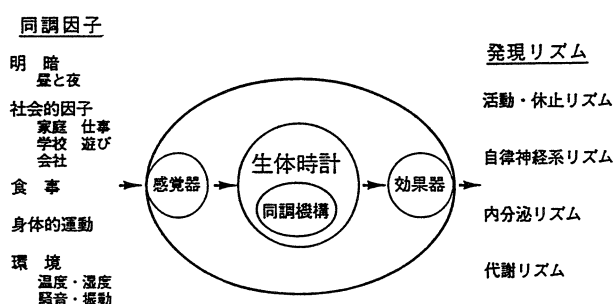


図1 生体リズムの発現機構

ヒトの生体時計は1日25時間を周期とする固有の内因性振動を持つ。1日24時間を周期とする生体リズムを発現させるために、外界のさまざまな事象の時間的変化 (同調因子) を手がかりとして、内因性リズムの周期を24時間に微調整するとともに、内因性リズムの位相と外界の時間の関係を調整する (同調機構)。それぞれの同調因子としての刺激は感覚器を通して生体時計に伝達され、生体時計を24時間の周期に微調整する。これにより24時間の周期を獲得した生体機能は効果器を通してそれぞれのリズムを発現する

一日のリズムが形成されてくる。それぞれの生体リズムが完成され成人型となるまでには異なった期間を要する。生体リズムの発達には同調因子を受容する感覚器官、中枢の生体時計、さらにリズムを発現する効果器官が十分に発達した段階でそれぞれのリズムが完成する。この生体リズムの形成時期に大切なことは、生体時計に24時間周期を持つ信号、すなわち同調因子を十分に与えることである。子供の生体リズムの発達のために重要な同調因子は、これまでに述べた昼夜の交代あるいは哺乳の時刻以外に、最近では、育児にあたる周囲の人々の接触が重要であることが示唆される<sup>1,2)</sup>。

また乳幼児の生体リズムの障害が、その後のさまざまな精神面、情緒面の発達障害の前兆であることも考えられる。しかし、まだこの方面の報告は少なく、今後このような生体リズムから親子の

関係を観察することが重要なことであると考えられる。

#### Ⅳ. 生体リズムの障害

ここでは、子供の生体リズムの障害が、どのような形で現れるかについて、睡眠・覚醒リズムを中心に述べる。

##### 1. 睡眠相後退症候群

夜遅くまでテレビを見たり、パソコンで遊んでいる子供が、夜中の2～4時頃に入眠し、放っておくと正午頃まで眠っている。このような夜更しの生活習慣をもつ子供では、体温やホルモンなどさまざまな生体リズムが夜型の生活リズムに適するようにセットされる。しかし、普通の生活では学校は始業は朝8時頃と決められているので早い時刻に起床しなければならない。しかし、この時

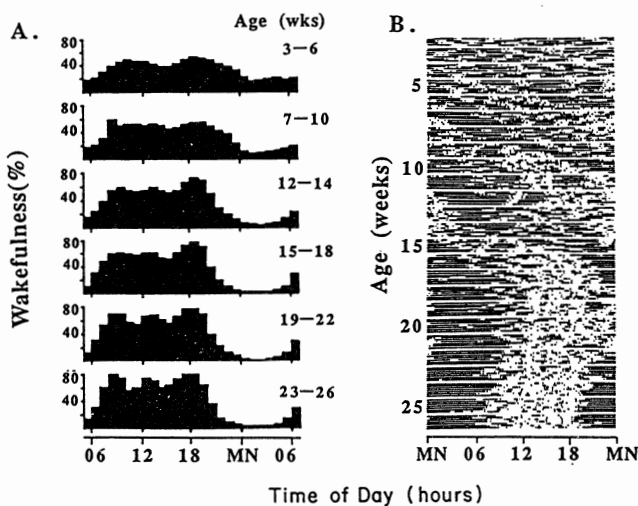


図2 A: 週齢別乳児の睡眠・覚醒パターン

1時間ごとの覚醒率を示す。3～6週児は昼夜の睡眠と覚醒の分布が均等に近いが、週齢が高くなるにしたがって昼夜の分布が明らかになる。(文献 Steven M. Reppert and Scott A. Rivkees: Development of human circadian rhythms--Implications for health and disease--. In Development of Circadian Rhythmicity and Photoperiodism in Mammals, (Ed.) SM Reppert, Research in Perinatal Medicine, Vol. 9, Perinatology Press, 1989 より引用)

##### B: 1人の乳児の睡眠・覚醒リズムの発達

黒い横棒は睡眠、黒い点は哺乳または排尿などのための母親の関わりを示す。白くぬけているところは覚醒を示す。5～6週頃までは睡眠・覚醒が不規則であるが15週以後には昼間に覚醒していることが多くなり、睡眠・覚醒リズムが明瞭になっている。5～15週の間では覚醒期を示す白い帯状の部分が右下りに流れているように見えるが、この時期には入眠と覚醒の時刻が毎日少しずつ遅れている。(文献同上より引用)

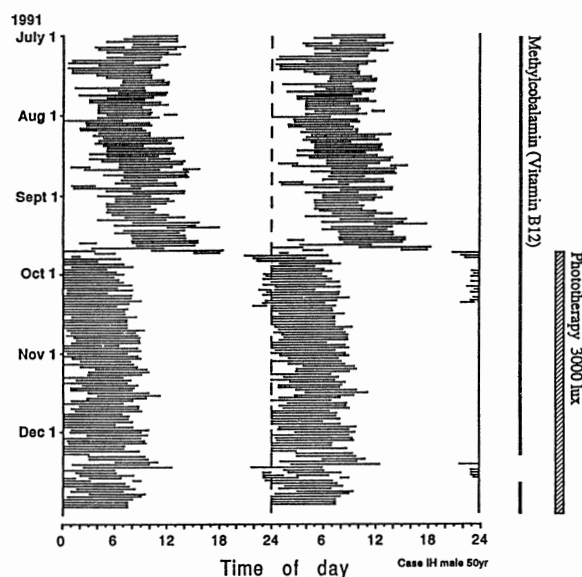


図3 症例1 50才、男性

従来夜型の傾向があったが、学生時代から朝の起床困難が出現した。大学卒業後ある会社に勤務したが、睡眠時間帯が遅れ出社に支障をきたした。このため会社を退職せざるを得ず、午後4～9時まで学習塾で講師として働くようになった。50才の時に外来を受診し、ビタミンB12の投与を受けたが効果がなかった。これに、3000luxの高照度光療法を併用したところ睡眠相が前進し、通常のスケジュールで睡眠がとれるようになった。

横線で示される睡眠相はビタミンB12投与で変化しなかったが、午前中の早い時間帯に3000luxの高照度光療法を行ったところ睡眠相が前進した。治療前の8月～9月には入眠時刻が徐々に遅れる時期が混在している。

(内山真、大川匡子、他:睡眠・覚醒リズム障害、神経進歩の研究39(1): 92-103 1995より引用)

刻には、まだ体温が低く、脳の活動は眠った状態にあり、起床・活動の準備ができていないのである。このような状態は朝に動悸、不安、倦怠感、さらには腹痛、頭痛などの不定愁訴を訴える起立性調節障害をもつ子供、さらにはこのような症状のために登校できない不登校児にみられることがある。

このような子供では、睡眠時間帯が普通より遅れているのみならず、深睡眠が少なく、睡眠段階の変化が不規則であり、中途覚醒が多いなどの睡眠障害がみられる場合もある。また、体温の最高点が出現する時刻やナトリウム、カテコラミンの排泄が健康児にくらべ遅れている場合があり、起立性調節障害や不登校の子供に生体リズムの障害があることが示唆されている<sup>3)</sup>。図3には小児期より睡眠相後退症候群がみられた成人例を示した。

このような睡眠相後退に対する治療法としては朝日を浴びる、朝食をとる、身体を動かす等が有効である。これらの治療法は同調因子を適切な時刻に与えて、遅れた睡眠位相を前進させる、あるいは同調因子を強化して生体時計の機能を回復させることを目的としたものである。これらの睡眠相後退症候群の中には心理的要因がかなり強い場合もあり、このような要因を取り除くことで睡眠・覚醒リズムが改善する場合がある。このような睡眠相後退症候群は症候性リズム障害として一次性的のものと区別される。

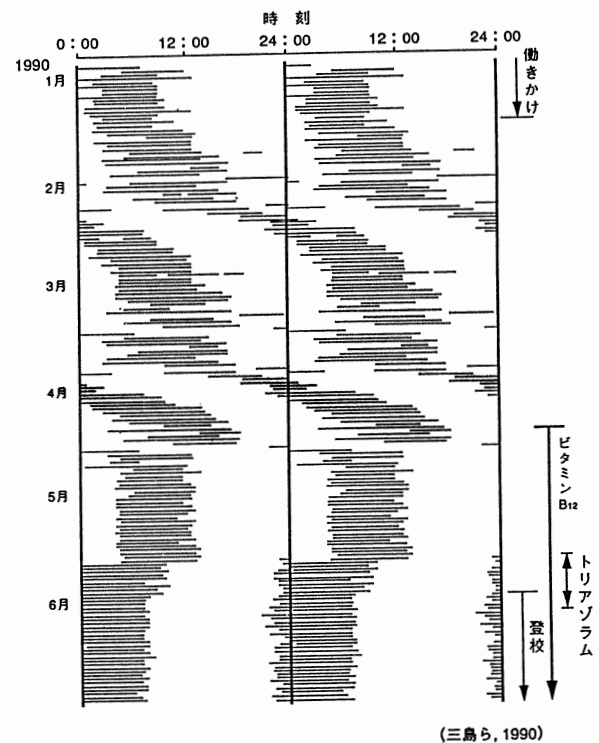
## 2. 非24時間睡眠・覚醒リズム

通常の24時間周期の環境にありながら、内因性リズムがみられることがある。すなわち、生体リズムが24時間より遅い周期で駆動されるために、毎日の入眠時間が少しずつ遅れ、ある時期には再び元に戻るというリズムを繰り返す。このようなリズムは光が同調因子として作用しない盲児<sup>4)</sup>、あるいは対人接触などの社会的同調因子が充分に働いていないと考えられる自閉症児<sup>5)</sup>に多く報告された。しかし最近では健常児(者)にもかなり見られる<sup>6-8)</sup>。代表的な症例を図4に示した。

## 3. 脳障害による睡眠・覚醒リズム障害

発達の過程で中枢神経系が損傷を受けるとさまざまなタイプの生体リズムの異常が発現する。先

天性脳奇形、代謝障害、染色体異常等を持つ子供に睡眠・覚醒リズムの異常が見られることが多い<sup>9-12)</sup>。この場合には生体時計としての機能を発現する部位が障害されていることが考えられる。その代表的なものは、生体リズムに24時間の周期が見られず、睡眠・覚醒リズムが不規則になり、体温やコーチゾールのリズムが平坦化する場合がある<sup>11,12)</sup>。



(三島ら, 1990)

図4 症例2 13才 女子中学生 非24時間睡眠・覚醒リズム障害

幼少時には特に問題はなかった。小学校の頃より本が好きで、夜、床に入ってからもしばらくの間は本を読んでからでないと入眠しなかった。また、朝には登校のため母親が本児を覚醒させるのに苦労することがしばしばあった。1990年4月中学校に進学したが、夏休み頃から入眠困難を訴えるようになり、休暇中は夜更かしをしては夕方近くまで寝ているような時期がみられた。9月、新学期には友人との不仲をきっかけとして、登校しない日がみられるようになり、10月初旬より全く登校しなくなった。家庭では明け方に入眠し、夕方近くまで眠るといった昼夜を逆転した睡眠・覚醒リズム障害が見られたり、ある時期には正常なリズムに戻ることもあった。一度覚醒すると眠気はなく比較的活発であった。11月に睡眠障害と不登校を主訴として大学病院を受診した。1990年1月、母親の働きかけにもかかわらず不規則な睡眠時間帯の遅れが続いていた。2月-4月中旬には非24時間睡眠・覚醒リズムがみられ、メチルコバラミン投与を開始してからは規則的な睡眠後退がみられた。トリアゾラム投与により遅れた睡眠相が前進し、夜間には規則的な睡眠が得られるようになった。

図5には代表的な5例の重症脳障害児の睡眠・覚醒を示した。Aグループの3例は1日中眠ったり醒めたりを繰り返す不規則な睡眠・覚醒リズムである。Bグループは夜間にまとまった睡眠をとる規則的な睡眠・覚醒リズムである。これらの症例にみられた神経病理所見を図6にまとめた。睡眠・覚醒リズムの崩壊と考えられる全日型睡眠は、夜には一続きの睡眠を維持することが困難であり、日中には覚醒を維持することが困難である状態と考えられる。動物では縫線核が破壊されると不眠になることが知られている。ヒトの場合にも、中脳の縫線核が広く障害された脳腫瘍や頭部外傷の患者で、夜間の睡眠が非常に短縮する場合がある。

また、中脳網様体は覚醒をひき起こす重要な賦活系の役割を果たすことが知られている。したがって、この両方が障害された場合には、夜間には断片的な睡眠をとり、しかも日中には充分覚醒状態を保つことが困難であり、眠ったり、醒めたり

をくり返す不規則な睡眠・覚醒リズムを生み出すものと考えられる。これは症例1、2、3の障害部位から推定される。これに対し、縫線核、中脳網様体の病変の少ない症例4、5では、睡眠は夜間集合型で、睡眠・覚醒リズムが保たれている。これらのことから、夜には熟眠し、日中には十分な覚醒状態を維持する。すなわち、睡眠・覚醒リズムが充分な振幅を保つためには脳幹網様体と縫線核の両方が健常であることが必要である。なお、これらの症例では生体時計と考えられている視交叉上核の障害は明らかではなかった。

## V. 睡眠・覚醒リズム障害の治療

これまでに述べたように睡眠・覚醒リズム障害はいわゆる睡眠障害とは異なるので睡眠剤を用いることはあまり適切ではない。治療の原則は生体リズムを整えることである。すなわちヒトの生体リズム発現機構(図1)のなかで同調因子を強化する方法である。特に最近、光による治療法が重視されている<sup>13-15)</sup>。これは治療法としてだけではなく、毎日、健康な生活を営むためにも大切なことである。これ以外に生体時計に作用すると考えられるメラトニン、ビタミンB<sub>12</sub>やある種の睡眠薬等を用いた治療法やさらに生体リズムについての詳細は稿末の参考書を参照されたい。

## VI. おわりに

現代の子供は大人と同様に生体リズムの原則を無視したさまざまな生活様式のもとで育成されるようになった。このような環境が心身の発達途上にある子供にさまざまな健康上の問題をひき起こしていることが考えられる。このようなとき、

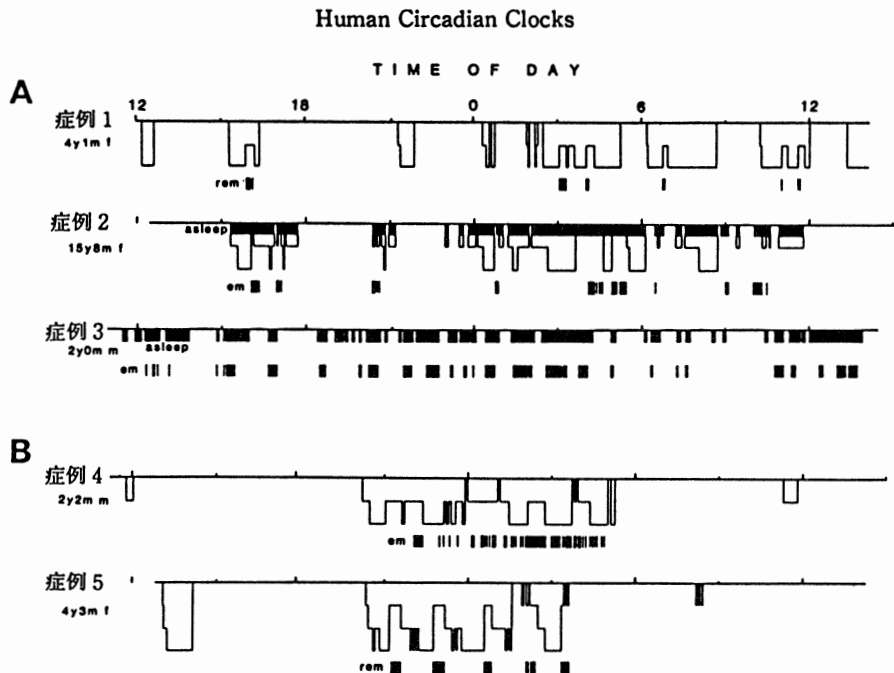


図5 重症脳障害児5例の睡眠図  
A:全日型睡眠 B:集合型睡眠

(Masako Okawa, Kiyohisa Takahashi, et al.: Circadian Rhythm in Brain-damaged Children. In Comparative Aspects of Circadian Clocks, edited by T. Hiroshige and K. Honma, Hokkaido Univ. Press, Sapporo, 1987より引用)

食事、運動、休養、光を浴びることなどを中心とした生活リズムを整えるだけで不定愁訴や身体的不調が消失し、生き生きとした表情が見られるようになる場合がある。

現代社会は余りに急速に近代文明が発達したためにヒトの身体は新しいリズムに適応できない状態にあるともいえる。昼間に活動し、夜に休息をとるという大昔からの生活習慣をもう一度見なおす時期ではないだろうか。

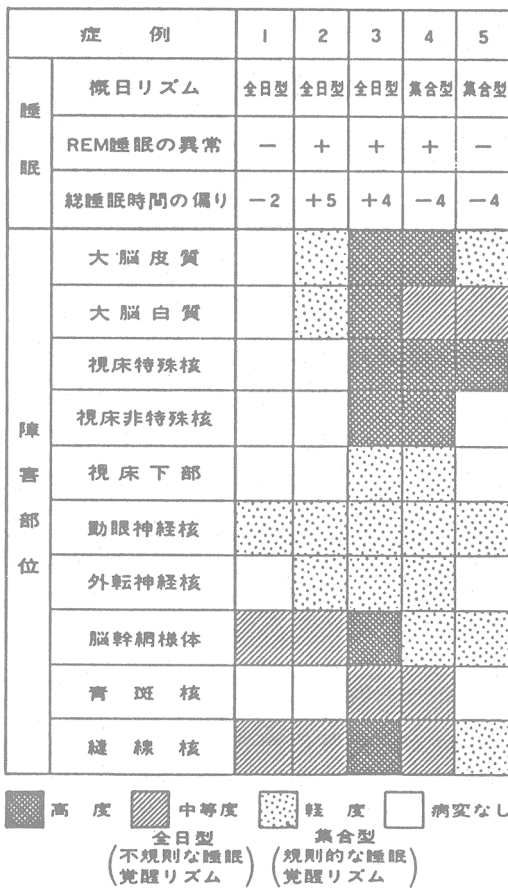


図6 失脳患者5例の睡眠と神経病理学的検索のまとめ

総睡眠時間の偏りは同年齢健康児の平均総睡眠時間からの偏りを標準偏差の倍数で示した。

文献

- 1) 島田三恵子、他：環境要因と神経系—睡眠・覚醒リズムの発達と中枢神経系—、臨床環境医学、2: 93- 97, 1993
- 2) 高橋清久、山田尚人、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
- 3) 梅津亮二：登校拒否を生体リズムからとらえる、高橋三郎、高橋清久、本間研一（編）：臨床時間生物学、朝倉書店、1990、pp273- 281
- 4) M. Okawa, T. Nanami, et al.: Four Congenitally Blind Children With Circadian Sleep-Wake Rhythm Disorder, Sleep, 10(2): 101- 110, 1987
- 5) 瀬川昌也：自閉症とサーカディアンリズム、神経進歩、29: 140- 153, 1985
- 6) Ohta T, Ando K, et al: Treatment of persistent sleep-wake schedule disorders in adolescents with methylcobalamin (Vitamin B12), Sleep 14: 414- 418, 1991
- 7) 内山真、大川匡子、他：睡眠・覚醒リズム障害、神経進歩、39(1): 92- 103, 1995
- 8) 大川匡子：非24時間睡眠・覚醒症候群、臨床精神医学、増刊号：93- 98, 1994
- 9) 大川匡子、佐々木日出男：睡眠・覚醒リズムの障害、神経研究の進歩、25(5) 1164- 1175, 1981
- 10) Okawa M, Sasaki H, et al: Altered Sleep Rhythm-- A Patient with a 10 to 15 Day cycle--, J Neurol, 226: 63- 71, 1981
- 11) Okawa, M, Takahashi K, et al.: Disturbance of circadian rhythms in severely brain-damaged patients correlated with CT findings, J Neurol, 233: 274- 282, 1986
- 12) 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—、神経研究の進歩、29(2): 346- 365, 1985
- 13) Dijk DJ, Boulos Z, et al.: Basic Properties of Circadian Physiology and Sleep Regulation, J of

Biol. Rhythms, 10: 113- 128, 1995

- 14) Terman M, Lewy AJ, et al.: Sleep Phase and Duration Disturbances. J Biol Rhythms 10: 135-150, 1995
- 15) Campbell S, Terman M, et al: Age-Related Disturbances. J Biol Rhythms 10: 151- 156, 1995

### 参考書

睡眠学ハンドブック：日本睡眠学会 編集、朝倉書店、1994年

食べもの文化：子どもの生体リズム・体内リズム、芽ばえ社、1994年