

## 臨床環境医学セミナー

### 神経疾患と環境

瀬川 昌也\*

海野座長 それでは、次は瀬川先生に「神経発達と環境」という題名でお話いただきます。

瀬川先生を簡単にご紹介させていただきますと、昭和44年に東京大学大学院をご卒業になり、小児神経学、神経疾患、自閉症など神経関係のご専門でいらっしゃいます。現在は、瀬川小児神経学クリニック院長であり、同時に東京大学医学部小児科学教室の非常勤講師もなさっております。主要業績は、筋ジストロフィー症、睡眠中の体動の臨床的考察、自閉症があり、小児神経学評議委員などたくさんのお役を兼ねておられます。

それでは、瀬川先生よろしくお願ひ申し上げます。

瀬川 瀬川でございます。ただいま過分なご紹介をいただきましてありがとうございます。

「神経疾患と環境」ということでお話をさせていただきます。

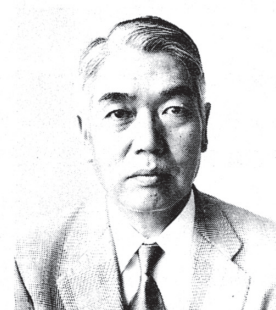
神経系の正常な発達、あるいは正常な機能の遂行のためには、適切な環境要因が必要です。そのような環境要因が与えられなかったときに、こどもはどういう病気になるか？ここではそういうものを中心としてお話をさせていただきます。

これは、Day-by-day plot 法で記録した睡眠ダイアグラムです。左側が自閉症児、右側が同年令の正常のこどものダイアグラムです（図1）。この図の上段の部分で両者を比較すると、自閉症児は正常児に比べて睡眠覚醒リズムが非常に乱れていることがわかります。すなわち、朝、起きる時間が正常児に比べて非常に不規則です。同様の傾向は入眠時間にも認められます。それとともに、昼間に当たる時間帯の睡眠、すなわち昼寝の時間が自閉症児で非常に多いことがわかります。

次に図の下段を見ていただきますと、自閉症児の図で



瀬川 昌也



海野 徳二

矢印がありますが、これは、このこどもの日常の生活の過ごし方についていろいろ注意を与えた時点ですが、この時点以後睡眠覚醒のリズムが改善され、正常に近い状態となりました。

この図（図2）は、別の自閉症児の睡眠覚醒リズムです。前に示したこどもと同様の乱れがありますが、この児も図の左側2歳6ヶ月の時点（1本矢印）で日常の育て方、扱い方に指示を与え、それを変えますと、その後入眠時間、あるいは朝起きる時間のばらつきが少なくなりました。図の右側に2本矢印がありますが、ここから5-hydroxy triptophan (5-HTP) を使用しました。これを投与しますと、睡眠覚醒リズムはさらに安定してくることがわかります。

この図には、睡眠の時間帯に縦の短い棒が打ってあります。これはこどもが睡眠中に寝返りをした時点です。この時点は、最初の睡眠覚醒リズムが乱れている時でも非常に規則正しく周期性を持って出現しています。この傾向は、その後環境を変えたり、あるいは5-HTP を使用し、睡眠覚醒リズムが安定した後でも変わりません。これはこういうお子さんたち、すなわち自閉症児で睡眠覚醒リズムは乱れておりますが、睡眠中の体動は、環境要因、あるいは5-HTP にまったく影響を受けず規則正しく出現することを示しています。したがって、睡眠の機構から考えますと自閉症の睡眠障害は、決して全般的、あるいは非特異的なものではなく、睡眠機構のある特別なものに選択的に傷害され、出現したものと考えることができます。

それでは、この特徴から自閉症の病態をどう説明できるか、睡眠の神経機構の上から考えてみます。

一般的に、睡眠は周期的現象といえます。これには2つの要素があります。（図3）

ひとつは覚醒という状態の間の周期、睡眠覚醒リズムというものがあります。これは、成人では大体24～25時間の周期を持ち、サーカディアン・リズムと呼ばれます。

\* Masaya Segawa: 瀬川小児神経学クリニック院長

図1 睡眠・覚醒リズム

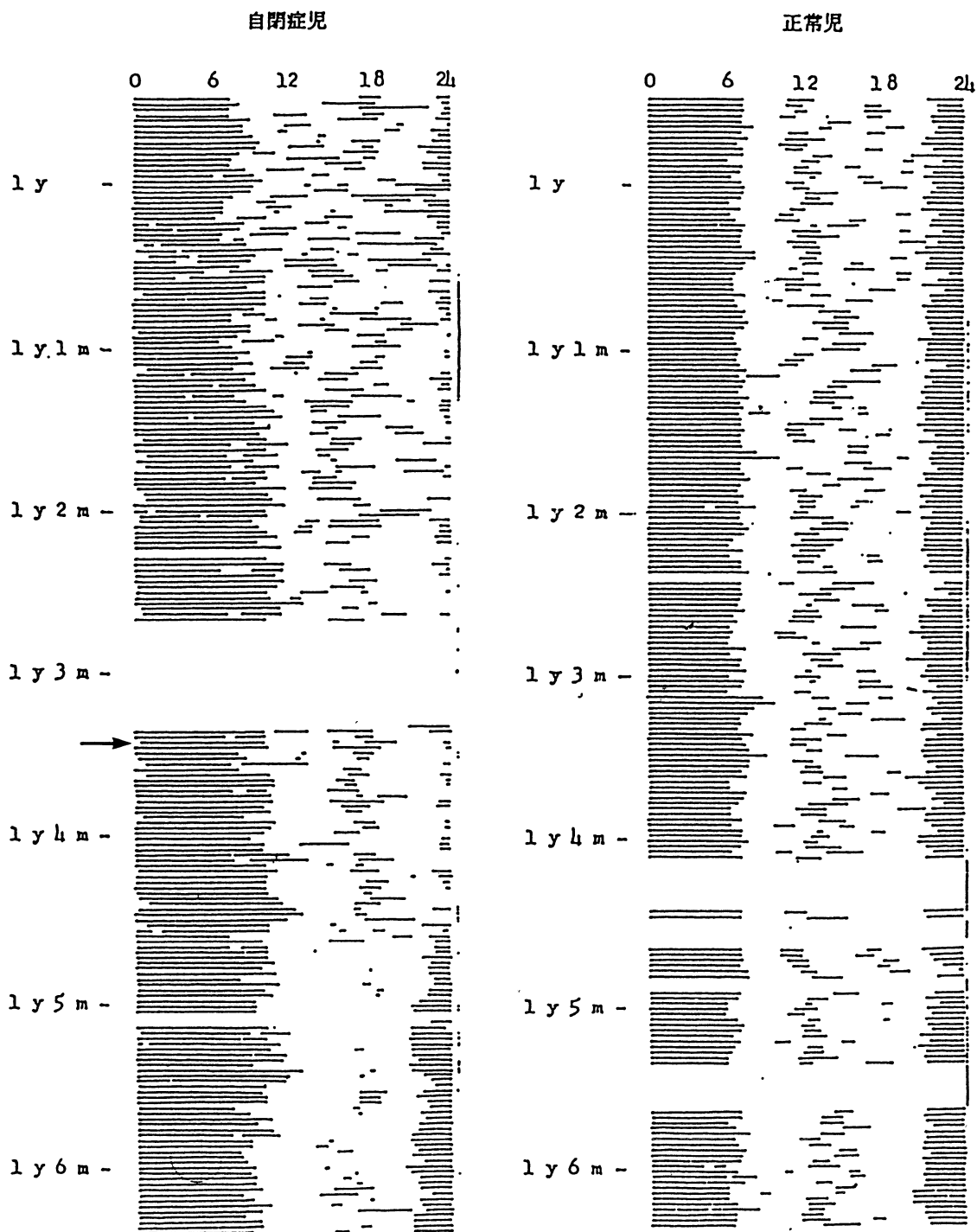


図2 自閉症児の睡眠・覚醒リズムと睡眠中の体動

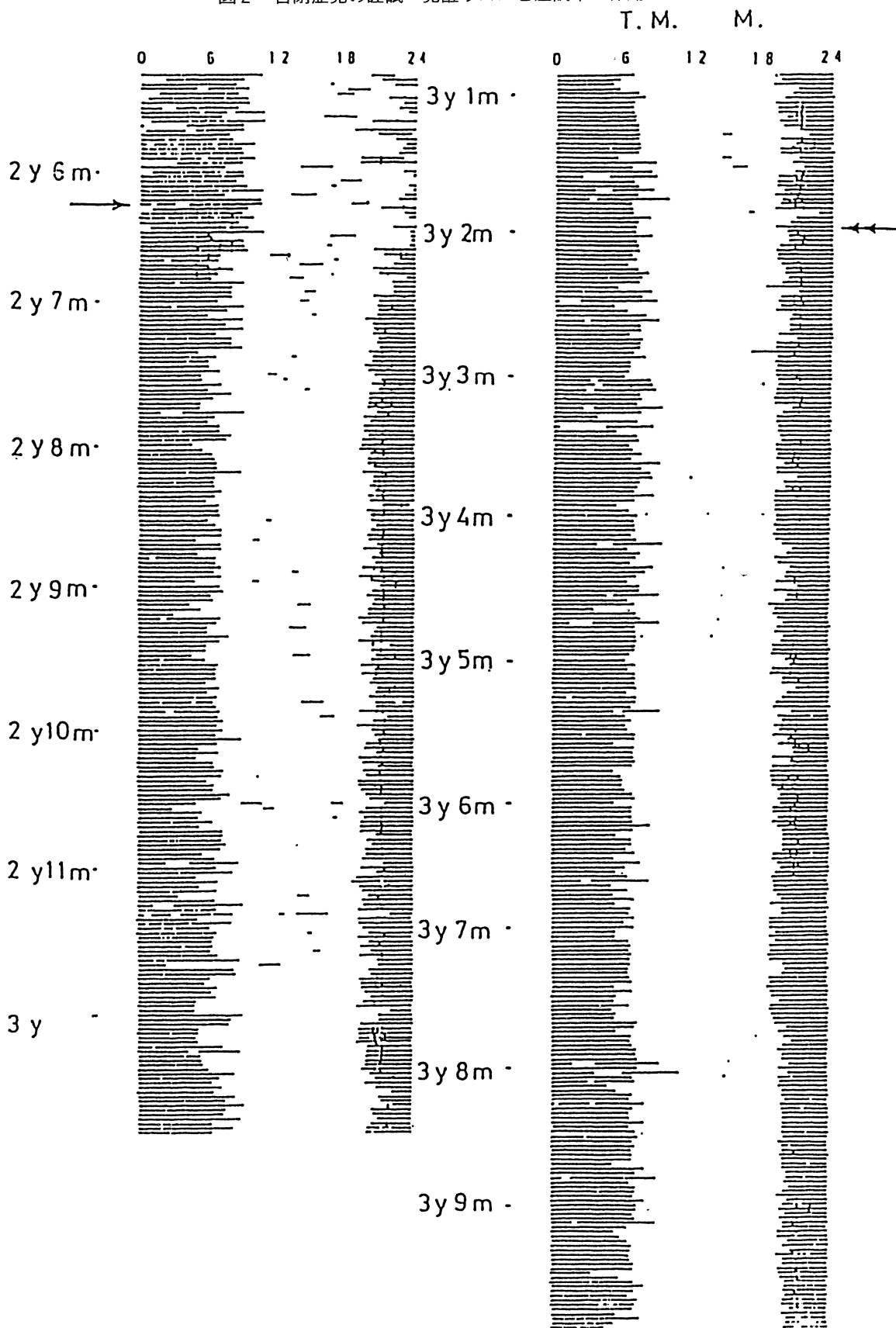
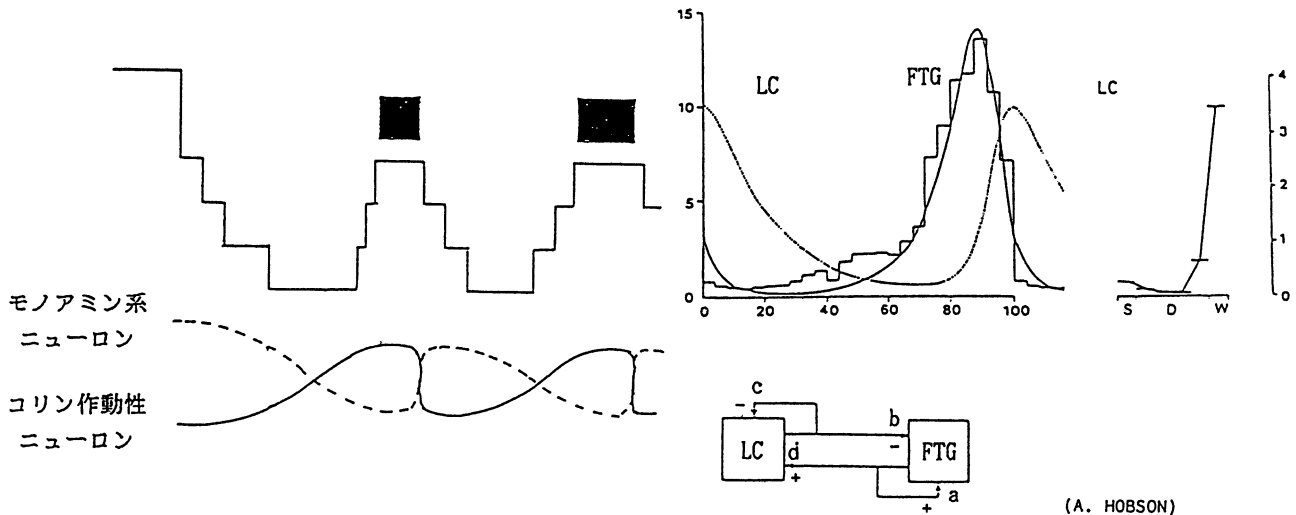


図3 REM・NREMサイクルの神経機構



これを制御するセンターは視床下部にあると考えられます。次に、睡眠そのもので見ますと、ノンレム期とレム期が交互に出現するレム・ノンレムリズムがあります。これは大体90～100分の周期を持ち、ウルトラサーカディアンリズムといわれますが、このセンターは橋にあるとされています。

レム・ノンレムリズムを抑制する橋の神経系として、アミン系神経系とコリン作動性神経系が考えられています。アミン系神経系は青斑核にあるノルアドレナリン系神経系、コリン作動性神経系は主として上小脳部の橋背内側にある神経系で、前者は後者に抑制的に働きます。すなわち、アミン系神経系の活性が増すと、コリン作動性神経が抑制され、ノンレム期が現れそれがフィードバック機構で抑制されると、コリン作動性神経系が脱抑制され活性を増し、レム期が出現することになります。これがレム・ノンレムリズムの神経機構です。

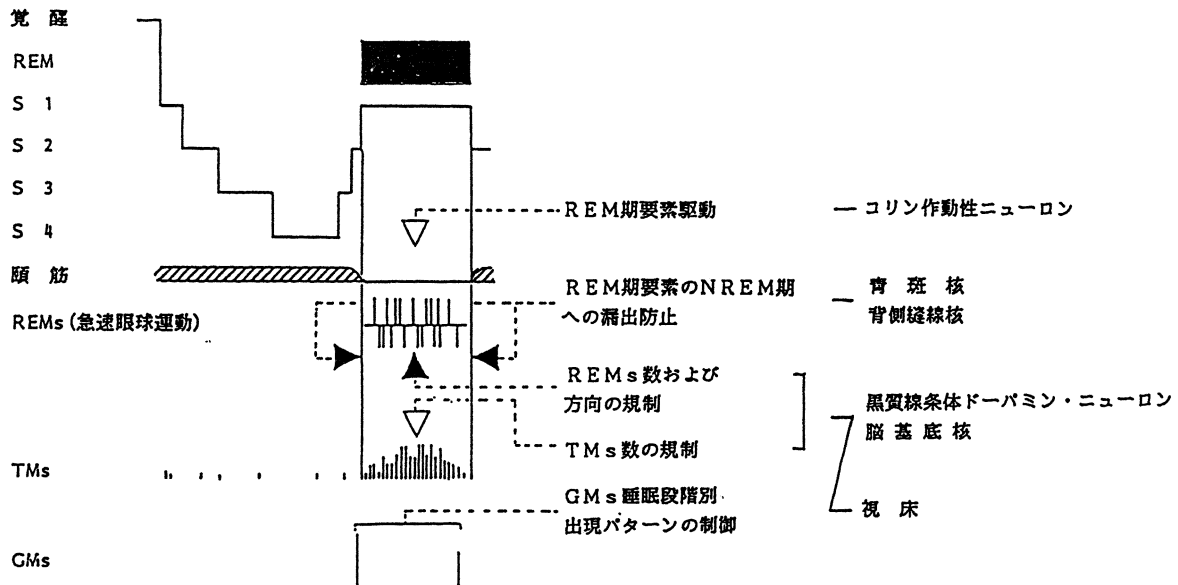
一方、睡眠は、ただ静かに休んでいる時間帯ではなく、体の動きをとまっています。これにも、仰臥位から側臥位、または腹臥位となる寝返り、あるいは枕を越えて前進するというような動き、さらに体の一部のみがピクンと動くだけのものなど、いくつかの種類があります。これらは、睡眠中、不規則に出現するものではなく、一定の法則にしたがって出現します。すなわち、寝返りとされる体軸の変化のある体動は正常者では出現します。これに対し、体軸の変化しない体動は、レム期が終わる頃に認められます。すなわち、前者はREM-onの体動、

後者はREM-offの体動ということが出来ます。先ほど自閉症児の睡眠にみた体動は、REM-on(レム導入期)の体動と考えられます。レム導入の体動が周期性に現れるということは、自閉症ではレム・ノンレムリズムが正常に保たれていることを示します。視察的記録ですが、これは終夜脳波による検察でも明らかにされています。

これら体動要素を含めて、睡眠中に出現する要素がどのような神経支配を受けているかは近年の睡眠の研究でだいぶ分かってきました。図4にそれを模式的に表わしました。まずレム期の多くの要素は、橋のコリン作動性ニューロンが駆動しております。また、レム期の要素がノンレム期にいかないようにするのは、先ほど述べましたように青斑核ノルアドレナリン神経系、および背側縫線核のセロトニン神経系がノンレム期で活性を増すことにより、コリン作動性神経系を抑制し、レム期要素のノンレム期への漏出が阻止されます。体動需要に関しては、ドーパミン神経系が関与しています。ひとつの筋に局限した筋変縮(粗体動)はこれに対し、淡蒼球から視床に投射する系を介し、その数および睡眠段階別出現パターンを抑制することが、最近分かってきました。

先に述べた睡眠覚醒リズムの研究に加えて、終夜睡眠ポリグラフの研究結果をこれら睡眠の神経機構と対比すると、どうも自閉症ではセロトニン系神経系である縫線核の障害がプライマリーにある病気と考えられ、レム期の要素には本質的な異常はなく、ドーパミン系神経系も

図4 REM期要素とその制御系



同様ですが、とくに、淡蒼球から視床に投射する系に  
 関与する系は正常であると考えられます。自閉症にセロト  
 ニン系の障害があることは、生化学的立場からも杏林大  
 学の成瀬浩教授が実証されてます。睡眠要素のうち、ノ  
 ンレム期、とくに深睡眠系は覚睡時の状態、すなわち環  
 境要因の影響を受けますが、レム期の要素はその影響を  
 受けないものとされており。

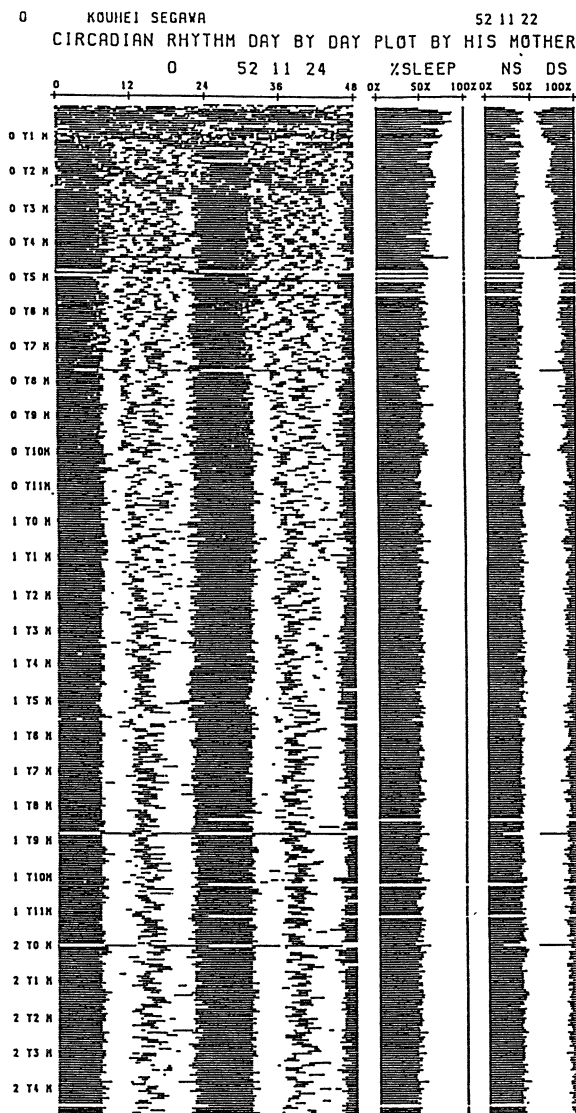
自閉症の症状では、環境に左右されますが、それが親  
 の育て方も劣悪さにより発症するという考え方は否定さ  
 れております。セロトニン系神経系が環境要因に左右さ  
 れる系であることを考えると、この系が傷害されている  
 自閉症では適切な環境刺激が与えられていても、それを  
 受けにくい状態がもともとあったのではないか、そのた  
 めに、サーカディアンリズムの障害を主体とした異常が  
 できてきたと予想できます。そこで、この自閉症の主たる  
 障害でありますサーカディアンリズムが発達の途中にど  
 のようにつくられてくるか、その発達の臨界齢はいつか、  
 ということを見てみます。

図5は、ひとりの正常なこどものサーカディアンリズ  
 ムの発達を示したものです。2日を1つのラインにして  
 表わしております。睡眠覚醒のリズムは1ヵ月までは一  
 定の傾向なくバラバラであります。1ヵ月すぎからは  
 覚醒の多い時間帯と睡眠の多い時間帯が分かれてきます。  
 しかし、2ヵ月までは覚醒の時間帯は、時計の昼間の時  
 間帯と一致せず日に日に後方へずれていることが分かり

ます。これは、1ヵ月ぐらいになると睡眠、覚醒リズム  
 ができますが、それは時計の一日の周期より長い、生来の  
 バイオリズム、25時間のリズムを示し、しかも24時間の  
 リズムに同調することはできません。しかし、2ヵ月過  
 ぎには覚醒時間を昼間に合わせる能力が出てきて、24時  
 間のリズムに同調し、睡眠、覚醒リズムがサーカディアン  
 リズムを示すということになります。この間の睡眠時  
 間帯の変化をよく見ますと、図5の右側に示しましたよ  
 うに、夜間の睡眠時間に大きな差はありませんが、昼間  
 の睡眠が急速に少なくなってくるということがわかります。  
 この昼間睡眠の減少、すなわち、昼間の覚醒時間の  
 増大がサーカディアンリズムの発達の基本的な要素とい  
 うことになります。この昼間の睡眠の減少は生後4ヵ月  
 ままでが著明であり、この期間がサーカディアンリズムは  
 環境に左右される要素であることから、サーカディアン  
 リズムの形成にはこの間に昼・夜の区別が、環境からき  
 ちんと与えられている必要があるということになります。

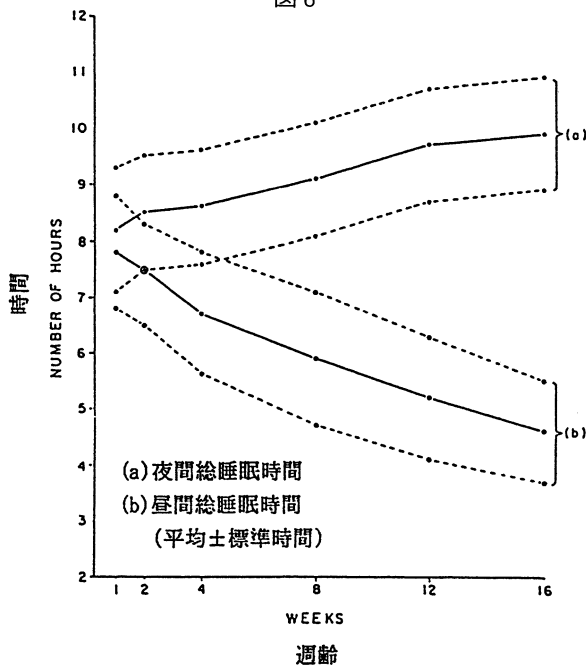
生後最初の16週の間には夜間や、および昼間の睡眠時間  
 がどう変化するかを見たのがこの図です(図6)。これ  
 は Parmelee と、Stern の論文から拝借したものです。  
 ここで夜間睡眠というのは、夜間の12時間に出現した総  
 睡眠量、昼間睡眠は、昼間の12時間のそれを表わします。  
 これで分かるように、週齢4週になると、夜の12時間の  
 睡眠量が、昼間の12時間の総睡眠量より有意に高くなり、  
 夜間、および昼間の睡眠時間の変化が直線で引けるとい  
 うことです。この月齢の神経の発達をリニアールに評価

図5 正常児のサーカディアンリズムの発達



できる生体現象はほかにありません。これはとりもなおさず、これを裏で制御している神経系が複数でなく、単一また単一の系によることを示唆します。この間に発達する睡眠要素は深睡眠であり、また、それに相対する覚醒系の発達も重要であることから、恐らくこれらはセロトニン系神経系、あるいはアドレナリンの神経系に誘導されているということになります。自閉症の場合、この時期の睡眠覚醒リズムの発達が遅れている可能性は発達歴を詳細に聴取しますとかなりはっきりしています。したがって、このあたりで自閉症の早期診断が可能であると考えられます。もし、その兆候を早く見つけて、矯正することができれば、自閉症の発作一予防、あるいは症状の軽減ができるのではないかと想像されます。

図6

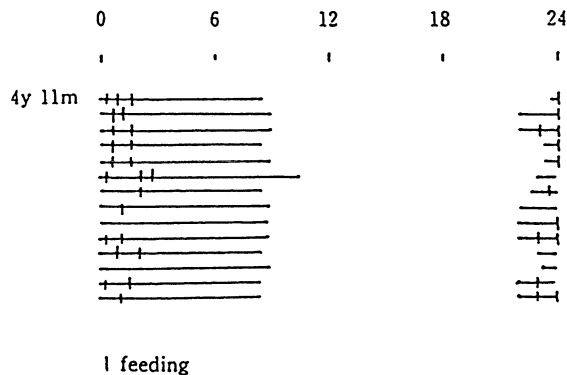


そこで、このところで乱れたときにはどうなるかという例があります。生後早期に睡眠覚醒リズムが障害された症例を提示し、その障害が将来いかなる影響を及ぼすかを示します。

この例は(図7)、4歳11カ月の男児です。睡眠覚醒リズムを見ますと、夜間睡眠が乱れている以外はほぼ正常と考えられます。しかし夜間の睡眠中に縦軸で印してあるように、食事をしているのが特徴です。昼間には食事を摂ってません。この子は、私どものところに神経性食事不振症ということで受診されました。しかし、まるまる太っていて、これはどうしてかと問いますと、昼間

図7

Case K. M.



はご飯を食べなくて、夜、枕元にお弁当をおいて置くとひとりでむしゃむしゃと食べるということでした。この子の発症経過をとりますと、生まれてから3ヵ月目、日本の1月に南ア連邦に異動したことが分かりました。そして、1歳過ぎぐらいに自閉症と診断を受けました。結局、サーカディアンリズムの発達に重要な時期にまったく時差の180度異なったところに、しかも、季節も冬から夏に逆転したところに行ったこととなります。

この時期の逆転、昼・夜の逆転は、サーカディアンリズム発達途上の脳への侵襲は大きく自閉症の発症に関連したことが予想されます。

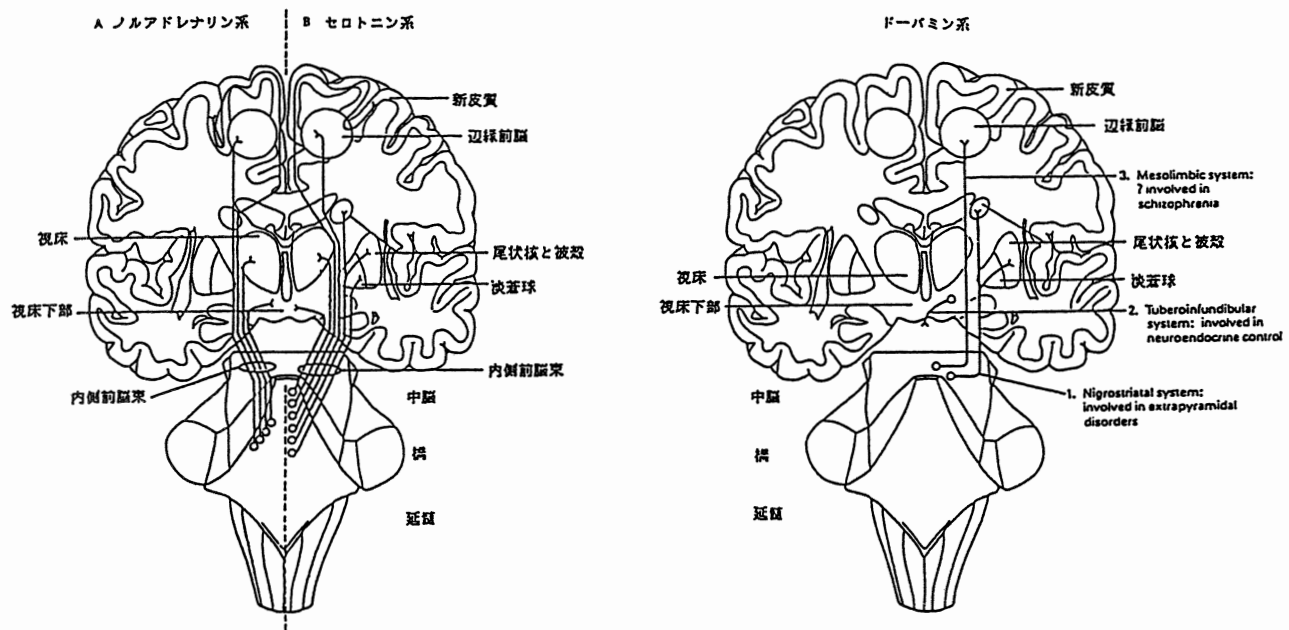
食欲中枢が視床下部にあるとすると、視床下部の働きというのは、生まれたところの温度にかなり影響を受けるとされています。この症例では、生後3ヶ月後に冬から夏へと完全に季節をひっくり返した状態にきておりますと、食事のリズムの形成に変調を生じ、睡眠覚醒リズムとの同調ができず、両者のサーカディアンリズムが完

全にひっくり返り、180度ずれて、再同調しにくい状態になったと考えられます。

サーカディアンリズムの発達が臨界齢に完成していないことの影響は、動物で検索され、成熟後、環境変化への順応が非常に悪くなること、また行動にも影響を与えることが知られています。人間でも神経系の発達の過程で、この最初の4ヶ月ということはかなり重要なことで、ここでサーカディアンリズムをきちんとつけておくことが将来のために必要かと思えます。

睡眠および覚醒に関するセロトニン、およびノルアドレナリン神経系は脳幹に位置しますが、その軸索は大脳をはじめ、中枢神経系に広くその枝を送っています(図8)。大人ではその機能をコントロールしますが、子どものときにはそれら神経系の機能の発達に非常に影響を与えます。

図 8



組織学的にみますと(図9)、セロトニン系神経系は第4層に濃密に分布します。発達のある特定の時期にとくに濃密に分布を示します。大脳の第4層は、それぞれの部位で固有の感覚系のレセプターがあり、視床からの投射を受けているところです。そのレセプターの形成に重要な影響を与えるのがセロトニンです。サーカディアンリズムの発達に合わせますと、その臨界齢である生後4ヵ月までに十分に発達をしていないと、恐らくは中枢

に入る感覚入力が入らず、知覚あるいは認知の障害をきたすことが予想されます。これは適切な感覚入力中枢神経系の発達に重要であるとともに、これが生後の特定の時期に入らなければ、神経系の機能は恒久的に障害される可能性があります。このあたりを十分に環境医学としては認識していかないといけないと思います。

どうもありがとうございました。

海野座長 どうもありがとうございました。

図9 リスザル、キツネザルにおける Primary visual cortex の5-HT、NA 線維の層状分布模式図

