

自閉症および多動性障害における
睡眠・覚醒リズム障害とメラトニン動態の研究

(課題番号 11670732)

平成11年度～平成13年度 科学研究費補助金
(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書

平成14年3月

研究代表者 宮本 晶恵

(旭川医科大学医学部講師)

はしがき

ヒトの睡眠・覚醒リズムは、生下時には多相性のウルトラディアンを示し、生後4カ月頃に夜に主に眠るようになり、24時間周期のサーカディアンリズムが形成されてくる。自閉症や多動性障害をもつ児においては、しばしば睡眠・覚醒リズム障害を認め、また、これらの児においては易興奮性、自傷などの情緒・行動上の問題を合併することも少なくない。しかしながら、睡眠障害の治療として、一般的に用いられているベンゾジアゼピン系の薬剤は、これらの児においては、興奮性をより増強させることがある。近年、自閉症や多動性障害を持つ児における睡眠・覚醒リズム障害に対して、メラトニンの経口投与が有効であり、かつ睡眠障害の改善のみならず、易興奮性や自傷などの行動障害も改善したと報告された。そこで、我々は、自閉症や多動性障害の児における睡眠・覚醒リズム障害の実態を調査し、その睡眠・覚醒リズム障害とメラトニン分泌動態の関連を明らかにする。

研究組織

研究代表者；宮本晶恵（旭川医科大学医学部講師）

研究分担者；沖 潤一（旭川医科大学医学部助教授）

研究費

平成11年度	2,200	千円
平成12年度	900	千円
平成13年度	500	千円
計	3,600	千円

研究発表

1) 学会誌等

1. 宮本晶恵、山本美智雄、沖 潤一. 睡眠障害をともなう自閉症のメラトニン動態. 第8回北海道睡眠研究会報告集. 8-12.
2. 田中 肇、荒木章子、岡 隆治、角谷諭美、長 和彦、宮本晶恵、沖 潤一. 障害児の睡眠障害に対するメラトニンと少量フルニトラゼパムの併用療法. 小児科臨床 2001; 54:825-829.
3. 田中 肇、荒木 章子、宮本 晶恵、角谷 諭美、岡 隆治、長 和彦、沖 潤一. メラトニンを中心とした障害児における睡眠障害治療. 第8回北海道睡眠研究会報告集. 1-7.
4. 田中 肇、荒木 章子、田崎 卓見、岡 隆治、宮本 晶恵、津田 尚也、長 和彦、沖 潤一. 睡眠障害に発汗機能障害を合併し、メラトニン治療により両者が改善した1例. 日児誌 1999; 103:943-945.
5. 田中 肇、荒木 章子、宮本 晶恵、田崎 卓見、岡 隆治、長 和彦、沖 潤一. 障害児の睡眠障害治療に関する検討. 小児科臨床 1999; 52:2002-2008.
6. 沖 潤一、奥野 晃正、伊藤 善也、宮本晶恵、伊藤 淳一、山本美智雄. 北海道の病院小児科および小中学校における小児心身症、神経症の実態調査. 平成11年度北海道小児保健研究会会誌. 25-29.
7. Oki J, Miyamoto A, Takahashi S, Takei H. Cognitive deterioration associated with focal cortical dysplasia. *Pediatric Neurology* 1999;20:73-77.

8. Oki J, Takahashi S, Miyamoto A, Tachibana Y. Cerebellar hypoperfusion and developmental dysphasia in a male. *Pediatric Neurology* 1999; 21:745-748.
9. Takahashi S, Tanaka H, Oki J. Development of spinal motoneurons in Rats after a neonatal hypoxic insult. *Pediatric Neurology* 1999;21:715-720.
10. 沖 潤一、宮本晶恵、高橋 悟. Focal cortical dysplasia と認知機能障害との関連について—十年以上抗てんかん薬の内服治療をつづけている2 女児例での縦断的検討——. *脳と発達* 2000; 32: 408-414.
11. 沖 潤一、宮本晶恵. 思春期のやせ. *小児科診療*; 2001;64: 36-40.
12. Ishii T, Makita Y, Ogawa A, Amamiya S, Yamamoto M, Miyamoto A, Oki J. The role of different X-inactivation pattern on the variable clinical phenotype with in Rett syndrome.
13. 沖 潤一、衛藤 隆、山縣 然太郎. 医療機関および学校を対象としておこなった心身症、神経症の実態調査のまとめ. *日児誌* 2001; 105: 1317-1323.
14. 不定愁訴と心の健康問題—全国医療機関・学校実態調査から—学校保健のひろば. 2002; 24:68-69.

2) 口頭発表

1. 宮本晶恵、山本美智雄、沖 潤一. 睡眠障害をともなう自閉症のメラトニン動態. 第8回北海道睡眠研究会. 2000年4月22日. 札幌.

2. 田中 肇、荒木 章子、宮本 晶恵、角谷 諭美、岡 隆治、長 和彦、
沖 潤一. メラトニンを中心とした障害児における睡眠障害治療. 第 8 回北海道睡眠研究会. 2000 年 4 月 22 日. 札幌.

3. 宮本晶恵、山本美智雄、沖 潤一. メラトニンが著効した非 24 時間型睡眠覚醒リズム障害を呈した *Adrenoleukodystrophy* の一例. 平成 11 年メラトニン研究会. 1999 年 7 月 3 日、東京.

4. 宮本晶恵、雨宮 聡、山本美智雄、沖 潤一. 注意欠陥多動性障害に合併した睡眠障害に対するメラトニンとシプロヘプタジンの併用療法. 平成 12 年度メラトニン研究会 2000 年 11 月 8 日、東京.

5. 沖 潤一、衛藤 隆、山縣 然太朗. 医療機関および学校を対象としておこなった心身症、神経症の実態調査のまとめ. 第 104 回日本小児科薬器学術集会、2001 年 4 月 19 日. 仙台.

研 究 成 果

自閉症および多動性障害における睡眠・覚醒リズム障害とメラトニン動態の研究

1. 研究目的

ヒトの睡眠・覚醒リズムは、生後 4 カ月頃に主に夜に集中して眠るようになり 24 時間のサーカディアンリズムが形成されてくる。このような睡眠・覚醒リズムの発達は、メラトニン分泌のサーカディアンリズムの発達と密接に関連していることが明らかにされてきた (Arendt J.1995)。発達障害のなかでも、自閉症、多動性障害の児においては、しばしば睡眠・覚醒リズム障害を認める。また、これらの児においては、易興奮性、自傷などの情緒・行動上の問題を合併することも少なくない。しかしながら、その睡眠障害の治療として一般的にもちいられているベンゾジアゼピン系の薬剤は、これらの児においては、逆に興奮を増強することがある。近年、自閉症や多動性障害の睡眠覚醒リズム障害に対してメラトニン経口投与が有効であり、かつ睡眠障害のみならず、易興奮性や自傷なども改善したという報告がなされた (石崎、1997 年)。しかし、自閉症や多動性障害においてメラトニン動態の基礎的研究は少ない。したがって、我々は、自閉症や多動性障害児における睡眠・覚醒リズムの実態を調査し、その睡眠・覚醒リズム障害とメラトニン分泌動態との関連を明らかにし、メラトニン治療による効果を検討する。

2. 研究方法

これまで、小児のメラトニン分泌の正常パターンは報告されていない。そこで、我々ははじめに健康小児、成人および鼠径ヘルニア等の小手術のために入院し基礎疾患を持たない小児をコントロールとして、メラトニンの代謝産物で尿中に排泄され、メラトニン動態を反映するとされている尿中サルファトキシメラトニンの分泌動態を調べた。夜間のメラトニン分泌を反映すると考えられる早朝第 1 尿 (以下、早朝尿と略) と昼間のメラトニン動態を反映すると考えられる午後 2～6 時の間の尿 (以下、午後尿と略) の 2 ポイントの尿中サルファトキシメラトニンを Arendt らの方法により RIA 法を用いて測定した。年齢は、2～4 歳を A 群 (N=9)、5～9 歳を B 群 (N=10)、10～14 歳を C 群、15 歳以上を D 群 (N=9) とした。コントロールにおける早朝尿のサルファトキシメ

ラトニンは A 群 130 ng/mg.cre (33~409), B 群 97 ng/mg.cre (13~326), C 群 31 ng/mg.cre (5~63), D 群 17.3(4.2~36.2), であった。一方、午後尿のサルファトキシメラトニンは 13 ng/mg.cre (4~40), B 群 3 ng/mg.cre (2~20), C 群 4ng/mg.cre (0.1~10), D 群 1 ng/mg.cre(0.3~2.7)であった。この調査で得られた値をもとに、自閉症、多動性障害、Rett 症候群において尿中サルファトキシメラトニンを検討した。

3. 研究結果

(1) 自閉症(図 1、図 2)

自閉症児 3 例においてその睡眠障害のパターンは入眠困難かつ短時間睡眠であった。症例 1 (5 歳) は、早朝尿 8ng/mg.cre, 午後尿 10ng/mg.cre であり、コントロールと比べて早朝尿におけるメラトニンが低く、午後尿は早朝尿より高値であり、メラトニン分泌の昼夜リズムが障害されていた。症例 2 (11 歳) は、早朝尿 27ng/mg.cre、午後尿 1ng/mg.cre であった。症例 3 (11 歳) においては、11 日間昼夜リズムを観察し、かつ尿中サルファトキシメラトニンを 2 ポイントのみではなく、24 時間のモニタリングを行った。測定日は、22 時に床について、0 時にやっと入眠し、6 時には覚醒した。この夜間のサルファトキシメラトニンは 24ng/mg.cre であった。その他の時間のサルファトキシメラトニンは 1~4ng/mg.cre であった。症例 2、3 とともに、コントロールの平均値よりは早朝尿、午後尿ともに低値であった。

(2) 多動性障害 (図 3)

多動性障害 3 例において、その睡眠障害は入眠困難であった。症例 4 (9 歳) は、早朝尿 18.0 ng/mg.cre, 午後尿 0.7 ng/mg.cre とコントロールに比べて、早朝尿、午後尿ともに低値であった。症例 5 (6 歳) は、早朝尿 89.3 ng/mg.cre, 午後尿は 5.4 ng/mg.cre で正常であった。症例 6 (12 歳) においては、24 時間のサルファトキシメラトニンのモニタリングを行った。20 時消灯の病室において 23 時すぎにやっと入眠し、7 時に覚醒した。2 3 時の尿においても 2.5 ng/mg.cre と低値であった。早朝尿は 59.0ng/mg.cre と正常であった。

(3) Rett 症候群 (図 4)

Rett 症候群 11 例について検討した。睡眠障害が、非 24 時間型の睡眠・覚醒リズム障害を呈した 1 例以外は、入眠困難であった。11 例 9 例中例で早朝尿、午後尿の 2 ポイント、3 例においては 24 時間のモニタリングをおこなった。

2ポイントの検討においては、9例中2例でサルファトキシメラトニンが午後尿のほうが高い、昼夜逆転が認められた。24時間モニタリングが行えた3例においては、1例は夜間分泌が低値、2例は夜間分泌の立ち上がりの遅れが認められた。

4. 考察

自閉症、多動性障害、および Rett 症候群における睡眠障害のパターンは非24時間型の睡眠障害は1例のみで、他は入眠困難であった。今回検討した早朝尿と午後尿の2点のみの検討では、これらの入眠困難とメラトニン分泌動態の密接な関連を明らかにすることはできなかった。しかし、24時間の尿中サルファトキシメラトニンのモニタリングを行えた5例においては、入眠時間に一致したサルファトキシメラトニンの上昇が確認された。このことは、これらの児の入眠困難が、メラトニンの分泌の立ち上がりの時刻の遅延との関連を示唆する。今回の尿中サルファトキシメラトニンの分泌動態の検討は、時間の区切りが細くなかったために、これらの関連を細かく検討することができなかった。今後、血中メラトニンの夜間の立ち上がり時刻と入眠時間との関連を調べることによって、自閉症、多動性障害、Rett 症候群の患児における入眠困難とメラトニン分泌の関連を明らかにしたい。

5. 参考文献

- 1) M Elia, R Ferri, SA Musumeci, et al. Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study. *Brain & Development* 2000; 22; 88-92
- 2) LM Patzold, AL Richdale, BJ Tonge. An Investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's Disorder. *J. Paediatr. Child Health* 1998; 34; 528-533.
- 3) Isaac Nir, Daniel Meir, Neli Zilber, et al. Brief Report: Circadian Melatonin, Thyroid-Stimulation Hormone, Prolactin, and Cortisol Levels in Serum of Young Adults with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1995; 25; 641-654
- 4) 石崎朝世、洲鎌倫子、竹内紀子. 発達障害の睡眠障害、情緒・行動障害に対する melatonin の有用性について——発達障害 50 例に対する melatonin 治療の経験——脳と発達 1999;31;428-437

U-sulphatoxymelatonin

ng/mg.cre

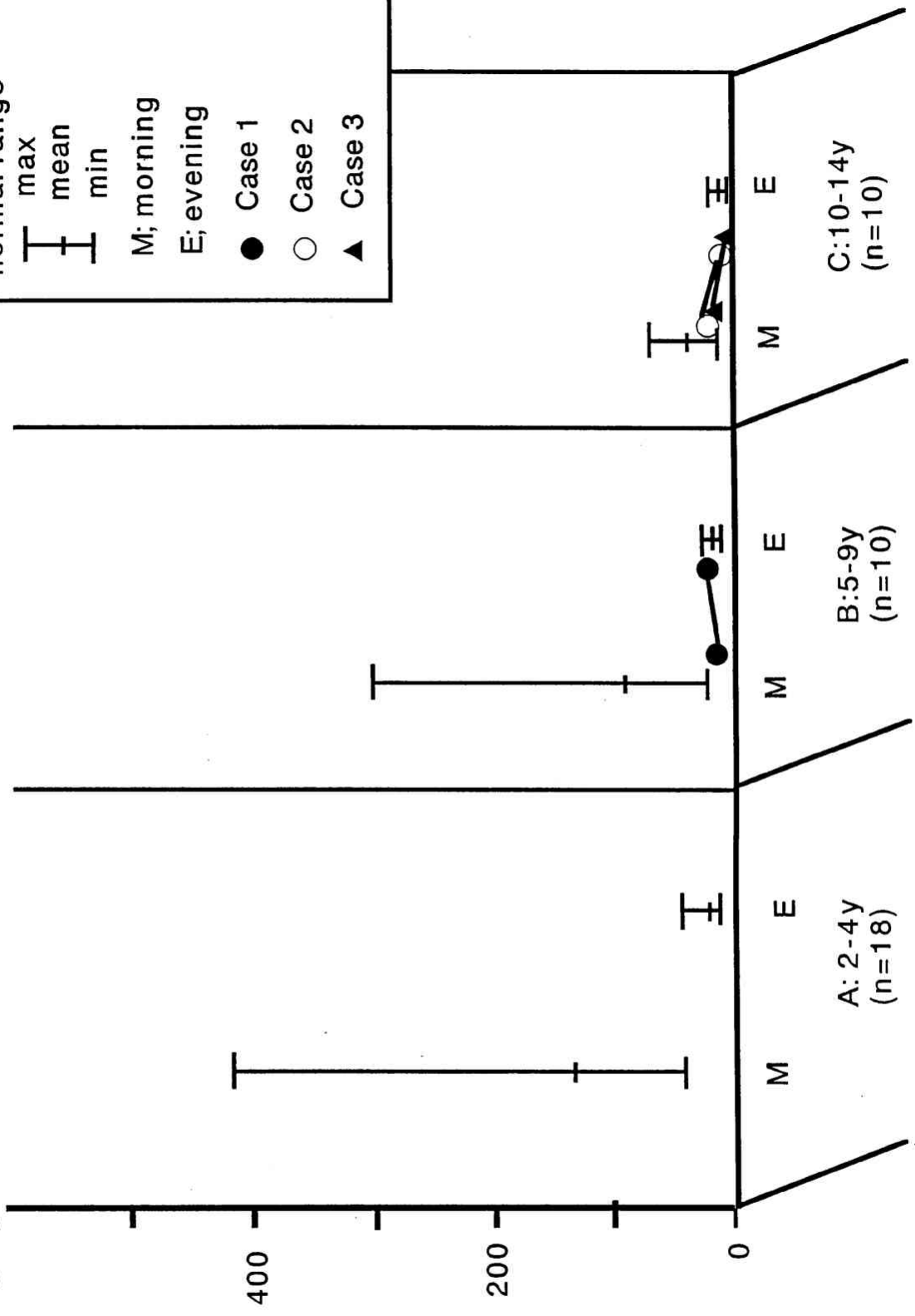


図1 自閉症における尿中サルファトキシメラトニン

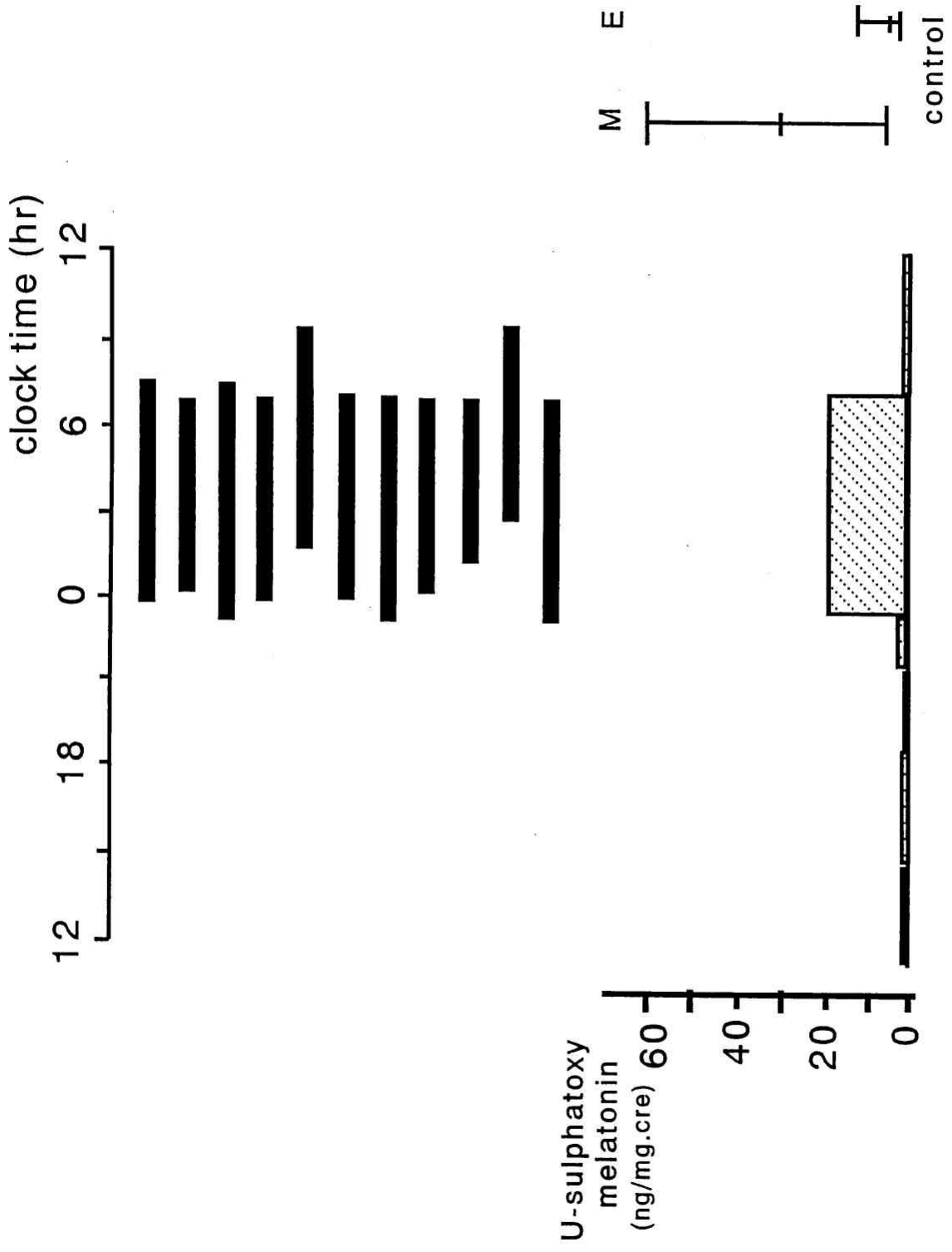


図2 症例3における睡眠パターンと尿中サルファトキシメラトニン

■ : 睡眠時間

M : morning, E : evening

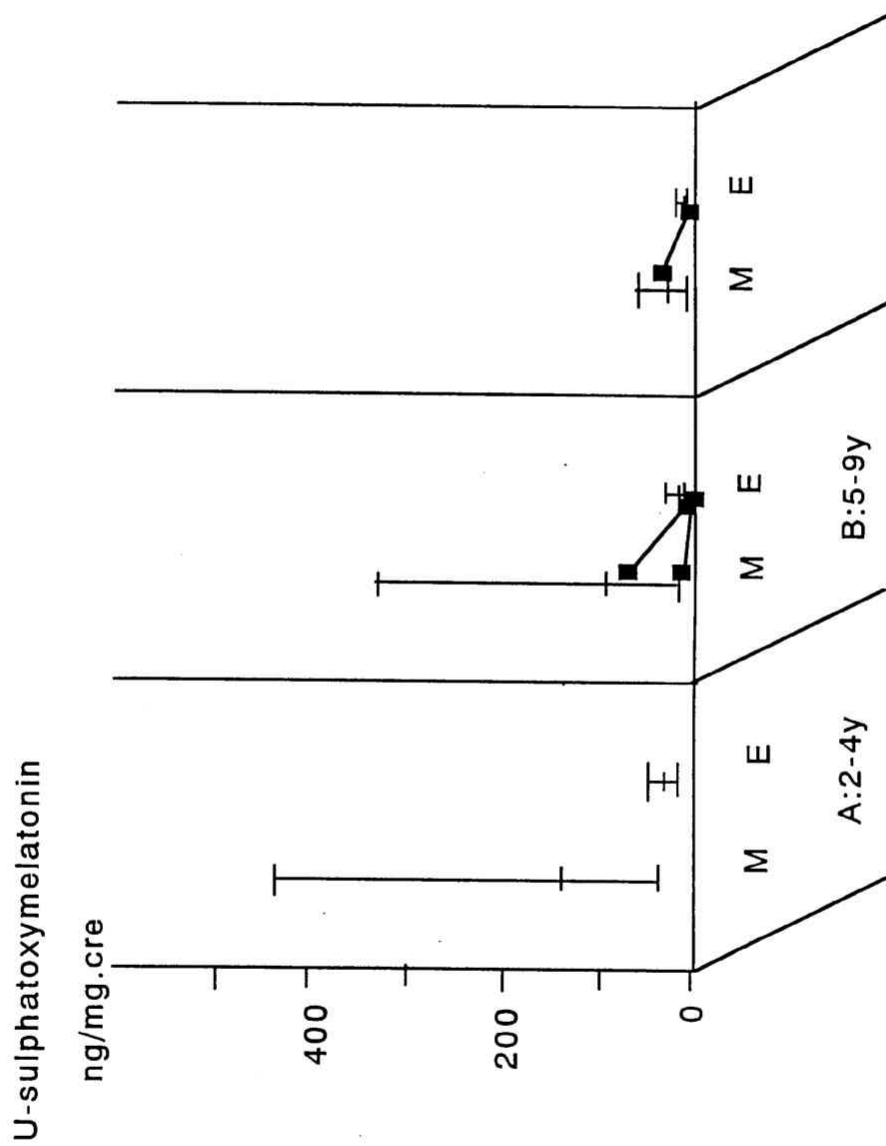


図3 多動性障害における尿中サルファトキシメラトニン

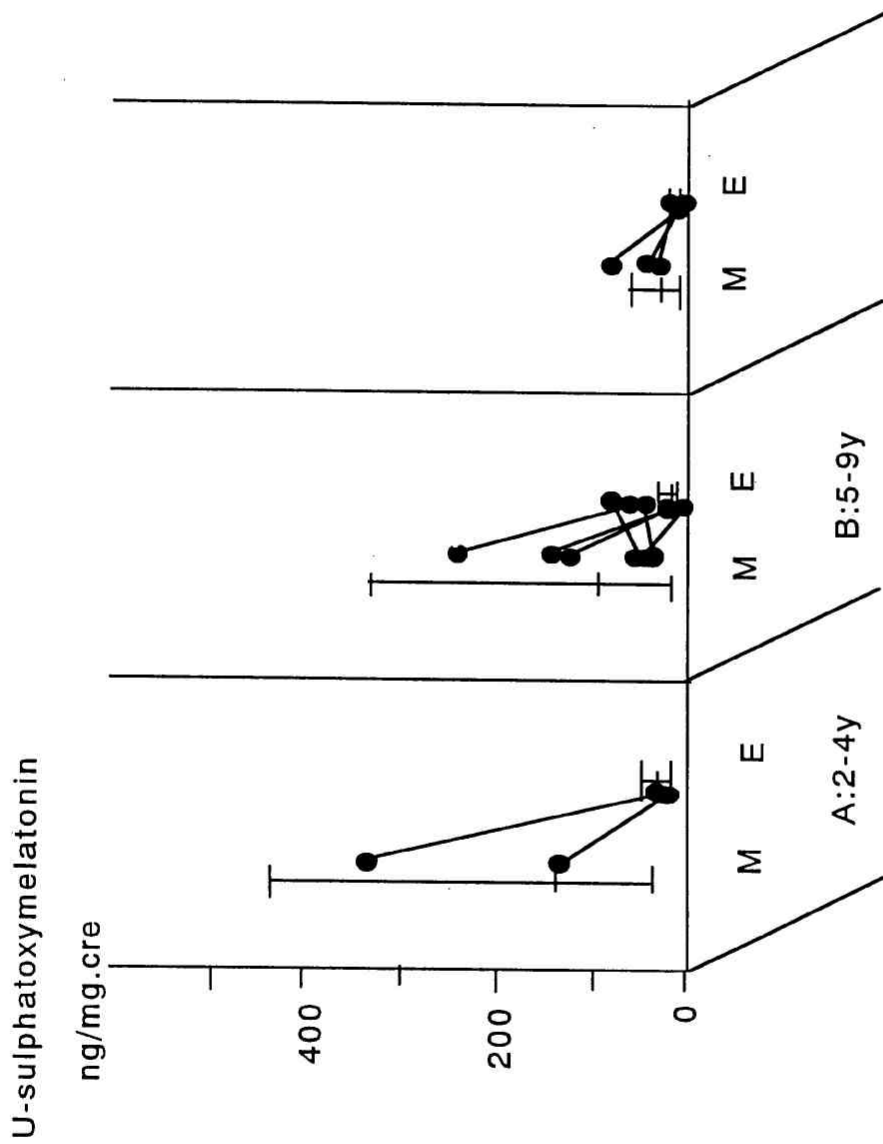


図4 Rett 症候群における尿中サルファトキシメラトニン

第 8 回

北海道睡眠研究会

— 報 告 集 —

第 8 回 日 時：平成12年 4 月22日（土） 午後 4 時より
会 場：ホテルニューオータニ札幌 2階 北斗
札幌市中央区北 2 条西 1 丁目 1 番地
T E L （ 0 1 1 ） 2 2 2 - 1 1 1 1

メラトニンを中心とした障害児における睡眠障害治療

○田中 肇¹⁾, 荒木章子¹⁾, 宮本晶恵²⁾, 角谷諭美¹⁾,
岡 隆治¹⁾, 長 和彦¹⁾, 沖 潤一²⁾

1) 北海道立旭川肢体不自由児総合療育センター小児科

2) 旭川医科大学小児科

はじめに

中枢神経系に障害を持つ児に見られる睡眠障害は難治性であり、療育の上で大きな問題となる。一方このような難治性睡眠障害を有する障害児において、睡眠障害が改善することはてんかん、便秘、筋緊張亢進など多くの随伴症状の軽減にも結びつき、その臨床的意義は高い¹⁾。今回、我々は障害児の睡眠障害に対する系統的治療法確立に向けて検討を行った。

対象および方法

北海道立旭川肢体不自由児総合療育センターにて経過観察中の児で、睡眠障害が主要な療育課題であった14名を対象とした(男8名, 女6名, 2-18歳)(表1)。対象児には必ず1週間から2週間睡眠表をつけてもらい、睡眠障害のタイプを入眠・睡眠維持障害, 睡眠覚醒リズム障害, 過眠性障害に分類を試みた。この結果重度脳障害を基盤とした痙直型麻痺児は全例入眠障害や睡眠維持障害など睡眠そのものが困難なタイプであった。逆に運動障害がないか軽度の7例中5例(71%)は睡眠覚醒リズム障害であった。薬物治療の第一選択薬としては可能な限りメラトニン(MLT)を用いた。MLTの使用は保護者に対し十分な説明を行い、承諾書を得た上で行った。使用法は1日1回就寝前、使用量は児の体重や症状により1.5mg~6mgとした。MLTの効果が不十分だった症例には少量のフルニトラゼパム(FNZ; 0.018~0.025mg/kg)をMLTに併用した。

結 果

睡眠覚醒リズム障害の5例中4例でMLTが有効, 1例でFNZの併用を要した。入眠・睡眠維持障害の9例中4例でMLTが有効であったが5例でFNZの併用を要した。入眠・睡眠維持障害の9例中7例は重度脳障害による痙直型麻痺児であり, MLT無効例は全例この痙直型麻痺児であった。MLTと少量FNZの併用は6例中4例(67%)で有効, 2例では夜間中途覚醒が改善せず, 無効と判断した。

表1 メラトニン治療，ならびにメラトニンと少量フルニトラゼパム併用治療の症例と結果

症例	年齢	性別	体重 (kg)	疾患名	睡眠障害のタイプ	治療		結果	FNZ追加後の副作用
						MLT:メラトニン (mg)	FNZ: フルニトラゼパム (mg/kg)		
1	2歳	M	8	痙直型四肢麻痺	入眠障害, 睡眠維持障害	MLT(6)+FNZ(0.025)	併用で有効	—	
2	3歳	F	10	シークレラムの症候群, 痙直型両麻痺	入眠障害, 睡眠維持障害	MLT(1.5)+FNZ(0.018)	併用で有効 (著効)	—	
3	4歳	M	9	痙直型四肢麻痺	入眠障害, 睡眠維持障害	MLT(6)+FNZ(0.02)	併用で無効	—	
4	4歳	F	11	レット症候群	入眠障害	MLT(3)	MLT有効 (著効)	—	
5	7歳	M	18	痙直型四肢麻痺	入眠障害, 睡眠維持障害	MLT(3)+FNZ(0.02)	併用で無効	—	
6	7歳	M	36	精神発達遅滞	睡眠覚醒リズム障害	MLT(3)→中止	MLT有効 (著効)	—	
7	8歳	F	13	レット症候群	睡眠覚醒リズム障害	MLT(3)	MLT有効	—	
8	8歳	M	24	精神発達遅滞	睡眠覚醒リズム障害	MLT(3)	MLT有効 (著効)	—	
9	10歳	F	20	痙直型四肢麻痺	入眠障害	MLT(3)	MLT有効	—	
10	10歳	M	23	精神発達遅滞, 不登校	睡眠覚醒リズム障害	MLT(1.5)	MLT有効 (著効)	—	
11	11歳	F	42	自閉症	入眠障害	MLT(3)	MLTやや有効	—	
12	11歳	M	18	レックリングハウゼン病, 痙直型四肢麻痺	入眠障害	MLT(3)	MLT有効	—	
13	14歳	M	23	精神発達遅滞, 両側盲	睡眠覚醒リズム障害	MLT(6)+FNZ(0.025)	併用で有効	—	
14	18歳	F	41	痙直型四肢麻痺	入眠障害, 睡眠維持障害	MLT(3)+FNZ(0.02)	併用でやや有効	—	

*症例2のみ, FNZを先に投与し, MLTを併用した症例である。

全例において FNZ によると思われる気道分泌の亢進，無呼吸，過眠，血液検査上の異常，等の副作用は認められなかった．以下に代表的な症例の経過を示す．

症例 10 (図 1) : 10 歳男児．受診時までの特記すべき既往歴なし．10 歳時の夏より毎日午前 2 時頃まで眠れない睡眠障害が出現．朝は常に午前 7 時に起こされていたため全身倦怠感や傾眠傾向が徐々に強くなり，ついには登校ができなくなった．MLT 3mg 就寝前内服を開始した当日より遅くとも午後 11 時頃までの入眠が可能となり，治療 2 週間後より午後 9 時には就寝するようになった．1 か月後に MLT 1.5mg に減量，2 か月後に中止し，以後長期間に渡り経過良好であったが，現在 (13 歳) 睡眠覚醒リズム障害が再燃したため MLT 1.5mg 内服を再開している．

症例 1 (図 2) : 2 歳男児．在胎週数 40 週，出生体重 3352 g で出生．1 か月時に水頭症にて V-P シヤントを受けた．3 か月時よりてんかん発作が見られ現在も治療中．7 か月時に入眠困難と夜間中途覚醒を呈する睡眠障害が出現，MLT 3mg 投与にて入眠の点では改善が見られた．しかし夜間中途覚醒が持続したため，FNZ 0.025mg/kg を MLT に併用した所，中途覚醒も改善が見られた．

考 案

近年 MLT は種々の睡眠障害の治療薬として注目され，小児の睡眠障害に対してもその効果が報告されてきた²⁾．今回の結果でも特に睡眠覚醒リズム障害の症例には顕著な効果が得られたが，一方で重度脳障害を基盤とした症例に対しては MLT の効果が弱い傾向があった．しかしながらこのような児は気道分泌過多などの呼吸器症状を呈する場合も多く，それらを助長するベンゾジアゼピン系薬剤 (BDZ) の使用は時に躊躇される．

我々は動物実験にて MLT と BDZ の一つであるジアゼパム (DZP) の睡眠誘発機序の違いについて基礎的に検討した^{3, 4)}．この結果，MLT は REM 睡眠に関与する神経系を賦活することで，DZP は覚醒に関与する神経系や筋活動に興奮性に働く神経系を抑制することで，それぞれ睡眠を誘発していることが推測された (図 3)．MLT と BDZ の睡眠誘発機序が異なることは両者の併用が相乗効果を生むことを予想させる．今回の MLT 少量 BDZ 併用治療はこの考えに基づいている．

これまでの検討より我々が考案した障害児の睡眠障害治療フローチャートを図 4 に示す (文献 5 を改変)．睡眠障害タイプの把握と，病因や環境・背景因子の検索は十分に行い，それらをふまえた環境の統制をまず第一に考えなければならない．MLT の効果が不十分で BDZ を用いる場合には単独で用いるよりも少量を

図1

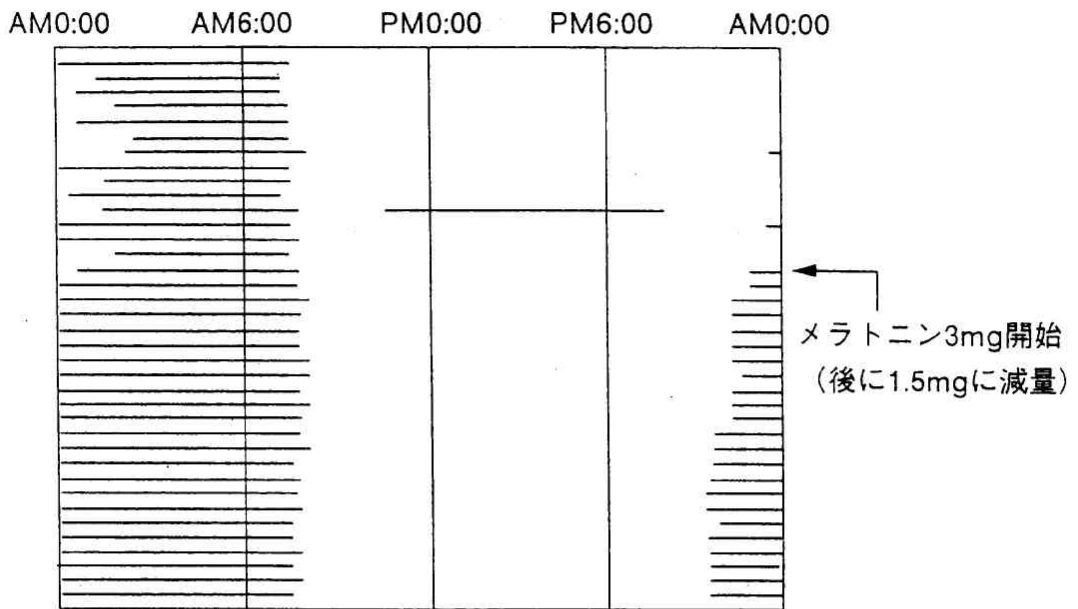


図2

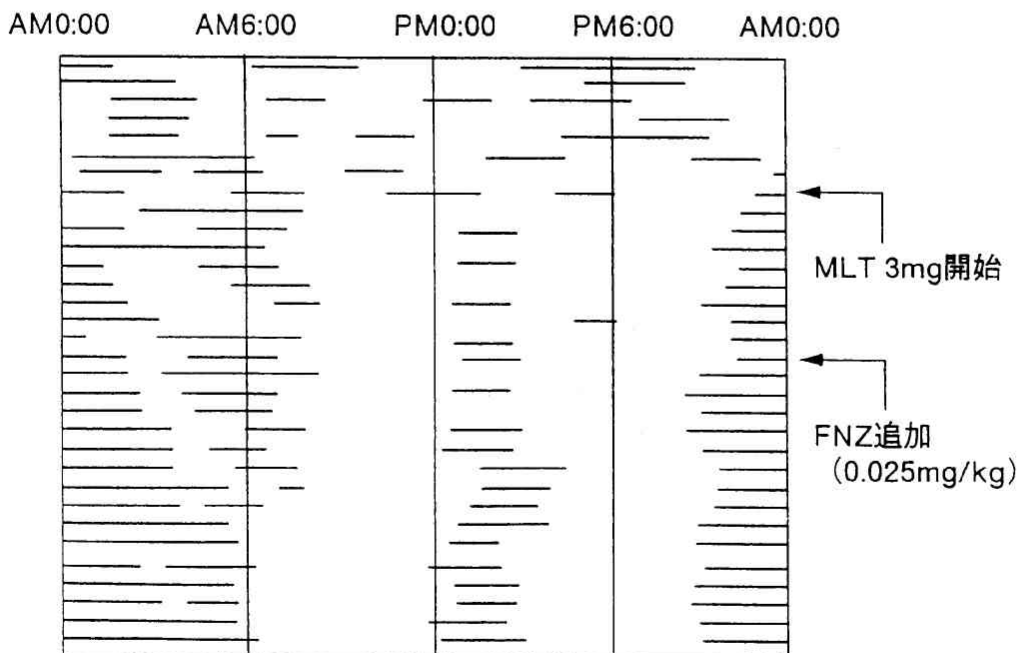


図3

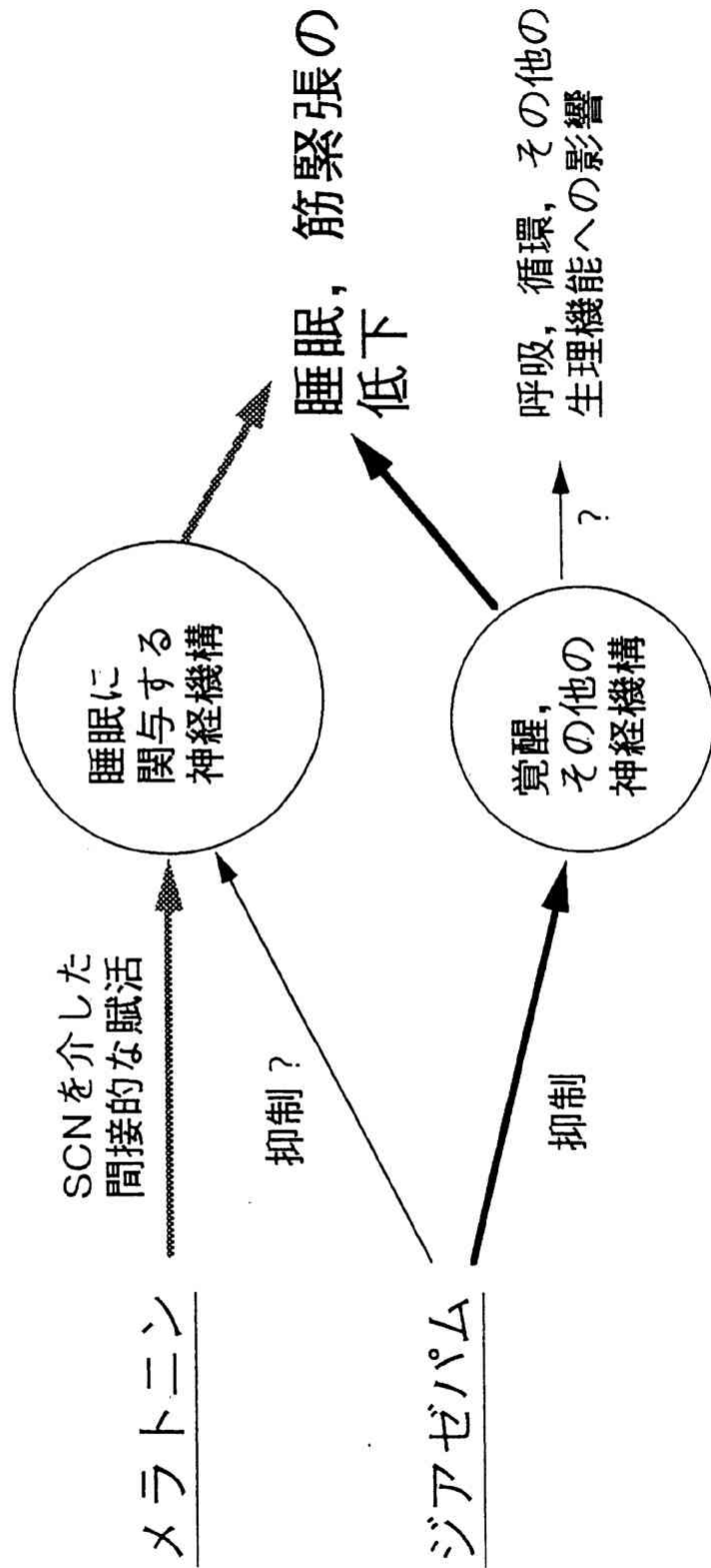
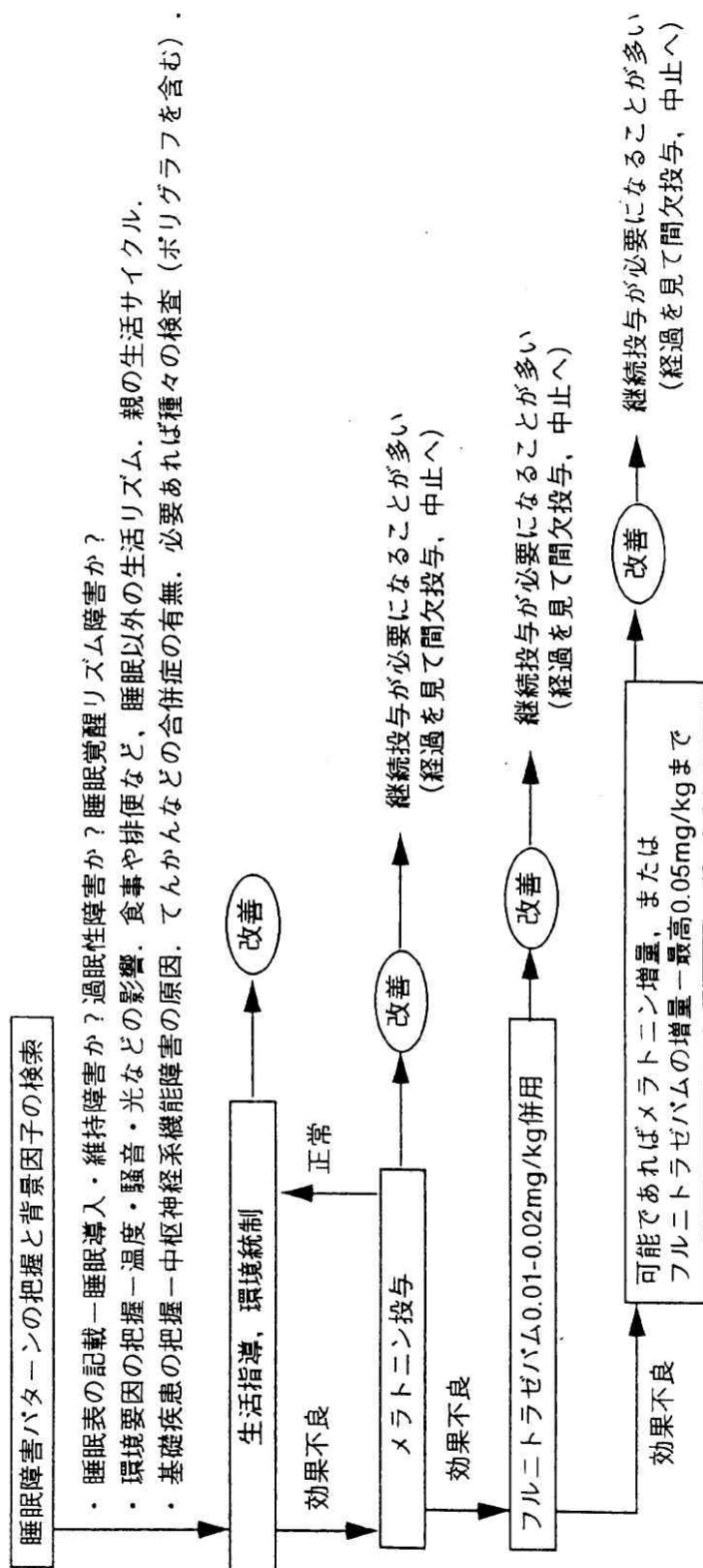


図4

障害児における睡眠障害治療プロトコール



*メラトニン、フルニトラゼパムは1日1回就寝前投与

MLT に併用する方が効果の面でも副作用の見地からも優れていると考えられる。障害児における睡眠障害の治療には、健常児に見られるそれとは違った配慮や観点が必要である。今後も安全性と有用性の両面から、さらなる検討を加えていきたい。

参考文献

- 1) 田中肇, 伊藤淳一, 西條晴美, 荒木章子, 田崎卓見, 長和彦: 睡眠覚醒リズム障害—療育におけるその対応の重要性—。臨小医 1995: 43, 309-16.
- 2) Jan JE, Espezel H, Appleton RE: The treatment of sleep disorders with melatonin. Dev Med Child Neurol 1994: 36, 97-107.
- 3) 田中肇, 高草木薫, 沖潤一. 除脳ネコの眼球運動および姿勢筋緊張に対するメラトニンとジアゼパムの影響。脳神経 1997: 49; 893-7.
- 4) 田中肇, 高草木薫, 沖潤一. メラトニンとジアゼパムの眼球運動や筋活動に与える影響。脳と発達 1999; 31: S208.
- 5) 田中肇, 荒木章子, 伊藤淳一, 田崎卓見, 宮本晶恵. 障害児の睡眠障害に対する治療とその療育における意義についての検討。1997 年度安田生命社会事業団研究助成論文集; 33: 39-46.

睡眠障害を伴う自閉症のメラトニン分泌動態

旭川医科大学小児科

○宮本晶恵, 山本美智雄, 雨宮 聡, 沖 潤一

1. はじめに

自閉症においては、睡眠障害が高率にみとめられ、その睡眠障害のパターンは、同年齢のコントロールと比べて、床についてから入眠までに時間を要し、かつ睡眠時間が短い¹⁾。また、自閉症に関連する行動異常は、睡眠障害の程度が強いほどより強く認められると報告されている²⁾。したがって、自閉症の病態と睡眠障害は密接に関連していることが示唆される。石崎らは、睡眠障害をとまなう自閉症児にメラトニン治療を試み、27例中23例(85%)に有効であり、睡眠障害が改善した例では、情緒・行動障害も改善したと報告している³⁾。しかしながら、自閉症における睡眠障害とメラトニン分泌動態の関連を検討した報告は少ない⁴⁾。メラトニンは肝で代謝されてサルファトキシメラトニンになり、尿中に排泄される。尿中サルファトキシメラトニンは血中メラトニン動態を良く反映し、採尿は採血より非侵襲的であるため、私達は、睡眠障害を伴う自閉症3例の尿中サルファトキシメラトニンを測定し、睡眠障害との関連を検討したので報告する。

2. 対象と方法

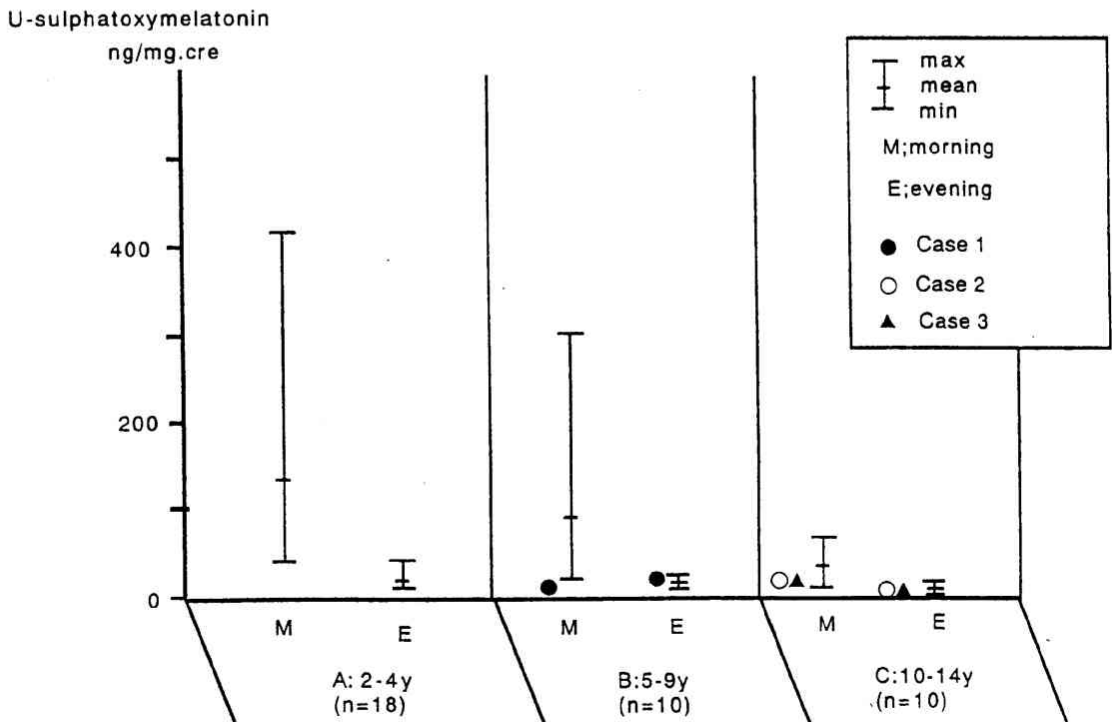
健康小児および鼠径ヘルニア等の小手術のために入院した基礎疾患を持たない小児をコントロールとした。夜間のメラトニン分泌を反映する早朝第1尿(以下早朝尿と略)と昼間のメラトニン分泌を反映する午後2~6時の間の尿(以下午後尿と略)の2ポイントの尿中サルファトキシメラトニンをArendtらの方法によりRIA法を用いて測定した⁵⁾。年齢は、2~4歳をA群(N=18)、5~9歳をB群(N=10)、10~14歳をC群(N=9)とした。コントロールにおける早朝尿のサルファトキシメラトニンの平均値(最小値~最高値)は、A群130ng/mg. cre(33~409)、B群97ng/mg. cre(13~326)、C群31ng/mg. cre(5~63)であった。午後尿のサルファトキシメラトニンの平均値(最小値~最高値)はA群13ng/mg. cre(4~40)、B群3ng/mg. cre(2~20)、C群4ng/mg. cre(1~10)であった。睡眠障害を伴う3例の自閉症児において、2例では、早朝尿と午後尿の2ポイントの測定、1例においては、

24 時間の排尿毎の尿においてサルファトキシメラトニンを測定した。

3. 結果

3 例とも、入眠困難および短時間睡眠であり、夜尿はない。症例 1 (5 歳) では、早朝尿は 8ng/mg. cre、午後尿は 10ng/mg. cre であり、この値は同年齢のコントロール B 群の平均値と比べて、早朝尿の値は低く、午後尿は高かった。症例 2 (11 歳) は、早朝尿は 27ng/mg. cre で、午後尿は 1ng/mg. cre、症例 3 (11 歳) は、早朝尿は 24ng/mg. cre、午後尿は 1ng/mg. cre であった。症例 2、3 とともに早朝尿および午後尿ともに C 群の平均値よりは低かった (図 1)。症例 3 においては、10 日間睡眠状態を観察したのち 11 日目に 24 時間の排尿毎に 6 ポイントの尿中サルファトキシメラトニンを測定した。患児はいつも 22 時には床につくが、入眠時刻は 23 時から午前 3 時と、睡眠相後退症候群を呈し、かつ睡眠時間は平均 6 時間と短い。測定日には 0 時から 6 時まで睡眠し、早朝尿の尿中サルファトキシメラトニンは 24ng/mg. cre であった。その他のポイントの尿中サルファトキシメラトニンは、1~4ng/mg. cre であり、患児の睡眠時間に一致して尿中サルファトキシメラトニンの上昇がみとめられた (図 2)。

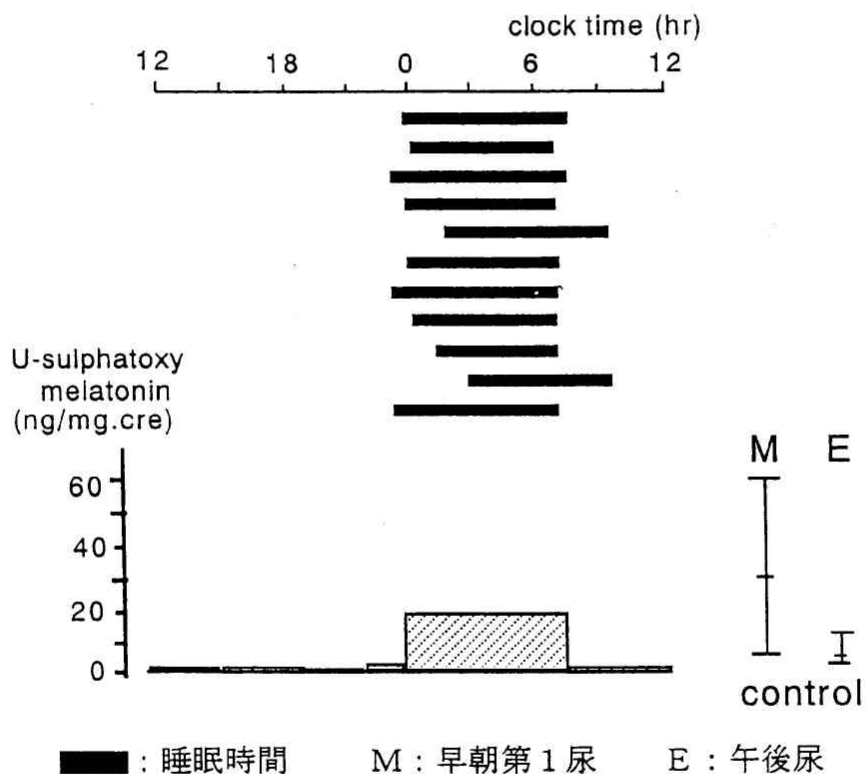
図 1 自閉症における尿中サルファトキシメラトニン



4. 考 察

睡眠障害を伴う自閉症の尿中サルファトキシメラトニンは、症例 1 では、メラトニンの昼夜リズムが逆転し、症例 2、3 においては、日内リズムのパターンは正常であったが、その値はコントロールの平均値よりは低値であった。睡眠相後退症候群を呈していた症例 3 では、入眠前の 23 時 30 分の尿でも $4\text{ng}/\text{mg. cre}$ と低値であり、メラトニンの分泌の立ち上がりが遅れていることを反映していた。以上から、少数例の検討ではあるが、自閉症に見られる睡眠障害にはメラトニン分泌の変調が関与している可能性が示唆された。採尿は採血に比べて非侵襲的で、数日間にわたって測定することも可能であり、今後、症例を増やして検討したい。

図 2 症例 3 における睡眠パターンと尿中サルファトキシメラトニン



文 献

- 1) M Elia, R Ferri, SA Musumeci, et al. Sleep in subjects with autistic disorder : a neurophysiological and psychological study. *Brain & Development* 2000 : 22 ; 88-92
- 2) LM Patzold, AL Richdale, BJ Tonge. An Investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's Disorder. *J.Paediatr. Child Health* 1998 : 34 ; 528-533.
- 3) 石崎朝世、洲鎌倫子、竹内紀子. 発達障害の睡眠障害、情緒・行動障害に対する melatonin の有用性について——発達障害 50 例に対する melatonin 治療の経験——脳と発達 1999 : 31 ; 428-437
- 4) Isaac Nir, Daniel Meir, Neli Zilber, et al. Brief Report : Circadian Melatonin, Thyroid-Stimulation Hormon, Prolactin, and Cortisol Levels in Serum of Young Adults with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1995 : 25 ; 641-654