

中枢神経障害と睡眠・覚醒リズム異常における
メラトニン動態の研究

(課題番号 08670846)

平成8年度～平成10年度 科学研究費補助金
(基盤研究(C)(2)) 研究報告書

平成11年3月

研究代表者 宮本 晶恵

(旭川医科大学医学部助手)

はしがき

メラトニンは松果体から分泌されるホルモンでヒトの生物時計の調整における重要な役割をになっていることが明らかにされてきた。中枢神経障害児においては、しばしば睡眠覚醒リズム障害が認められる。また、中枢神経障害児には筋緊張の異常やてんかんが高率に合併し、一方、睡眠覚醒リズムの障害は筋緊張やてんかん発作と密接に関連している。近年、中枢神経障害児の睡眠覚醒リズム障害に対し、メラトニンの経口投与が有効であるという報告がなされている。さらに、メラトニン投与が睡眠覚醒リズムの改善のみならず、筋緊張亢進の改善や便通の改善をもたらしたとする報告もある。しかし、中枢神経障害児においてメラトニン動態がどのように障害されているか、またメラトニン経口投与がどのように影響するのか等、基礎的研究は非常に少なく、メラトニンの有効投与量、投与方法、副作用などもまだ明らかにされていない。本研究は、中枢神経障害時の睡眠覚醒リズム障害を解析し、その血中メラトニン動態およびその尿中代謝産物であるサルファトキシメラトニン動態との関連を検討する。また、メラトニン経口投与がそれらに及ぼす影響を検討する。

研究組織

研究代表者： 宮本 晶恵 (旭川医科大学医学部助手)
研究分担者： 沖 潤一 (旭川医科大学医学部助教授)
研究分担者： 高橋 悟 (旭川医科大学医学部医員)

研究経費

平成8年度	1,400 千円
平成9年度	500 千円
平成10年度	400千円
計	2,300 千円

研究発表

1) 学会誌等

1. Akie Miyamoto, Junichi Oki, Satoru Takahashi, Akimasa Okuno. Serum melatonin kinetics and long-term melatonin treatment for sleep disorders in Rett syndrome.
Brain & Development 1999; 21: 59-62.
2. 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.
安田生命社会事業団研究助成論文集1997; 33: 39-46.
3. 宮本晶恵、高橋 悟、沖 潤一. 睡眠障害を伴うRett症候群の血中メラトニン日内リズムとメラトニン治療.
脳と発達1996; 28: s333.
4. 宮本晶恵、高橋 悟、沖 潤一. 中枢神経障害児における睡眠覚醒リズム障害とメラトニン日内リズムの異常.
脳と発達1997; 29: s200.
5. 宮本晶恵、沖 潤一、高橋 悟、荒木章子、田中 肇、伊藤淳一、田崎卓見、長 和彦.
中枢神経障害に伴う睡眠障害に対するメラトニン治療.
脳と発達1998; 29: s221.
6. Akie Miyamoto, Michio Yamamoto, Satoru Takahashi, Junichi Oki. Classical Rett syndrome in sisters: variability of clinical expression.
Brain & Development 1997; 19: 492-494.

7. Hajime Tanaka, Akiko Araki, Junichi Ito, Takumi Tasaki, Akie Miyamoto, Kazuhiko Cho. Improvement of hypertonus after treatment for sleep disturbances in three patients with severe brain damage. *Brain & Development*. 1997; 19: 240-244.
8. 光過敏性てんかん児における血中メラトニン動態の研究——長期暗室療法中の1例におけるcircadian rhythmの変化も含めて——
脳と発達1993; 25: 405-411.
9. Akie Miyamoto, Michiko Hara, Masataka Ito, Kitami Hayashi, Yukio Fukuyama. Serum melatonin kinetics in epileptic children with or without photosensitivity. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology* 1990; 44: 432-433.
10. 沖 潤一. 新生児低酸素血症による脳内エネルギー代謝動態の変化と大脳高次機能障害との関連についての研究—ラットにおける脊髄運動細胞の正常発達および低酸素負荷後のモノアミン神経障害に関する研究—. 母子健康協会第5回医学助成研究報告書.61-64.

2) 口頭発表

1. Akie Miyamoto, Junichi Oki, Satoru Takahashi, Akimasa Okuno. Melatonin treatment of sleep disorders in two patients with Rett syndrome. 22 nd international congress of pediatrics. 1998.8.13. Amsterdam.
2. 宮本晶恵、高橋 悟、沖 潤一. 睡眠障害を伴うRett症候群の血中メラトニン日内リズムとメラトニン治療.
第38回日本小児神経学会. 1996年7月19日. 東京都.

3. 宮本晶恵、高橋 悟、沖 潤一. 中枢神経障害児における睡眠覚醒リズム障害とメラトニン日内リズムの異常.
第39回日本小児神経学会. 1997年6月6日. 名古屋市.
4. 宮本晶恵、沖 潤一、高橋 悟、荒木章子、田中 肇、伊藤淳一、田崎卓見、長 和彦. 中枢神経障害に伴う睡眠障害に対するメラトニン治療.
第40回日本小児神経学会. 1998 年6月6日. 横浜市.
5. 宮本晶恵、高橋 悟、沖 潤一. Rett症候群2例における睡眠リズム障害——血中メラトニン日内リズムとメラトニン治療の効果.
第1回 メラトニンの臨床応用に関する研究会. 1996年11月16日. 東京都.
6. 宮本晶恵、沖 潤一、高橋 悟、荒木章子、田中 肇、伊藤淳一、田崎卓見、長 和彦. 中枢神経障害児の睡眠障害に対するメラトニンの使用経験.
第3回メラトニン研究会. 1997年11月6日. 東京都.
7. 田中 肇、荒木章子、田崎卓見、岡 隆治、長 和彦、宮本晶恵、津田尚也、沖 潤一. 睡眠覚醒リズム障害に発汗障害を合併し、睡眠障害の正常化に伴い発汗障害の改善が診られた1例.
第48回北日本小児科学会1999年9月15日. 秋田市.

研 究 成 果

1. 研究目的

中枢神経障害児においては、しばしば睡眠覚醒リズム障害が認められる¹⁾。近年、これに対し、メラトニン経口投与が有効であるという報告が散見されている²⁻⁴⁾。しかし、中枢神経障害児における睡眠覚醒リズム障害とメラトニン分泌動態に関する基礎的データは少ない。我々は、中枢神経障害児の睡眠覚醒リズム障害を解析し、血中メラトニンあるいはその尿中代謝産物であるサルファトキシメラトニン(aMT6s)動態との関連を検討した。

2. 研究方法

旭川医科大学小児科にて経過観察中の睡眠覚醒リズム障害を合併する中枢神経障害児8例(男児4例、女児4例)を対象とした。年齢は2歳3カ月～14歳2カ月(平均8歳8カ月)であった。基礎疾患は、West症候群(WS)既往4例、Rett症候群(RS)3例、両側無眼球症1例。6例で抗けいれん剤を内服していた(表1)。

睡眠障害の型は、国際分類(ICSD)に従って分類し、非24時間睡眠覚醒障害(Non-24)2例、睡眠相後退症候群(DSPS)1例、特定不能5例(そのうち中途覚醒3例、昼間過眠2例)であった。

導尿にて2～3時間毎、24～48時間採尿し、採尿後-20℃で保存し、Arendtらの方法によりRIA法で測定した⁵⁾。キットは、CID社のものを用いた。RS1例で血中MTと尿中aMT6sを同時測定し、尿中aMT6sが血中メラトニンを反映することを確認した。尿中aMT6sの年齢別の正常値のデータの報告はない。我々の測定した健康成人1名をArendtらの報告している成人のコントロールの値と比較するとほぼ同じ値を示した(図1A, B)。小児においては、睡眠障害のないLennox-Gastaut症候群の6歳女児、奇形症候群の9歳女児をコントロールとして比較した(図1C, D)。

3. 研究結果

睡眠障害のない病院コントロール児では、夜間のaMT6sは1000ng/hr以上で日中は12時から18時にかけて最低値100ng/hr以下となり日中と夜間でその濃度差は約100倍であり明瞭な日内リズムを認めた。

これに対し、睡眠障害をもつ8例中4例(Case1,2,3,4)では夜間のaMT6sの上昇が殆ど認められなかった(図1)。特にCase1のnon-24を呈する無眼球症と重度の発達遅滞を合併している2歳男児においては尿中aMT6sは著しく低値であり、その後も再検にても同様の結果でありメラトニン欠損症と診断した(図1E)。Case2は、胎生期の異常に伴う中枢神経障害で生後2か月からてんかんを発症し4か月でWest症候群に移行し現在は部分発作が残存し寝たきりでnon24の睡眠障害を呈している。尿中aMT6sは明らかな昼夜リズムはなく、最も高値であったのは午前6-8時であった(図1F)。Case3は、Rett症候群の11歳児で、主に夜間に集中して睡眠しているが、日中にも睡眠することがしばしばある。尿中aMT6sが最高値を示したのは午前8-10時であった(図1G)。Case4は、周産期の低酸素虚血性脳症により4か月にWest発症し、夜間の入眠時刻が0時以降と遅く睡眠相後退症候群である。わずかな物音でも覚醒してしまうため、患児を入眠させるために家族は息を潜めてくらししている。夜間のaMT6sのピークが不明瞭で、5-8時が最も高値となっていた(図1H)。他の4例は、最高値と最低値の夜間aMT6sの分泌亢進は認めるものの病院コントロールの児に比べて明らかに夜間のaMT6sは低値であった(図1J,K,L,M)。

8-20時を日中、20-8時を夜間として area under the curveを比較した(図2)。Case1,2,3では夜間に尿中aMT6sの分泌亢進が認められず、他の5例は日中に比べて夜間のほうが尿中aMT6sの分泌が高く、ある程度の日内リズムが認められたが、その値は日中、夜間ともに病院コントロール児よりは低かった。

4. 考察

今回検討した8例全例有意語はなく、運動は寝たきり3例、座位2名、

不安定歩行3名であり、発達障害に気づかれたのはいずれも乳児期であり、胎生期あるいは周産期に発生したと推定される重度の中樞神経障害児である。少数例の検討にとどまり正常コントロールとの比較ではないので、明瞭な結論はだせない。しかしながら、正常児におけるメラトニン分泌は、生後6カ月ころから上昇し2-3歳が最も分泌が亢進し、以後経年的にその分泌が低下していくと報告されている⁶⁾。したがって正常小児においては、成人より明らかにメラトニン分泌が高い。尿中aMT6sはメラトニンの主たる代謝産物であり、メラトニンの動態を反映している。今回、中樞神経障害児から得られた尿中aMT6sのデータからは、症例1から3の3例は24時間のメラトニン分泌が低値であり明らかなメラトニン分泌障害があると考えられる。症例4では日中のメラトニン分泌はほぼ成人相当であるが夜間の分泌亢進が明瞭ではなく、かつそのピークは早朝にシフトしていることが明らかになった。睡眠相後退症候群の病態にはメラトニンのピークが早朝にシフトしていることが関与していると考えられた。他の4例は昼に比べて夜の分泌亢進が認められているが、日中のメラトニン分泌も病院コントロール児に比べて低く、分泌亢進している時間帯も短い。図1では、個々の尿中aMT6sが時間経過とともに明らかになった。

正常人においてメラトニンの分泌亢進は20-22時におこる。したがって、8-20時を日中、20-8時を夜間と区切って、その間の area under the curve を症例間で比較した。図1に比べて、症例間の差は明らかになった。

Okawaらは、重症児の日内リズムの調節には、大脳皮質より脳幹病変の関与がより重要であったと報告している¹⁾。Chuganiらは、West症候群の発症にはレンズ核と脳幹が関与していると報告している⁷⁾。我々の症例では8例中6例がてんかんを合併し、うち4例は乳児期にWest症候群の病型を呈していた。これらの児においては脳幹の障害が推察される。光の信号が視索上核を介して脳幹をとって交感神経節から松果体に作用してメラトニンが分泌されて日内リズムを調節している⁸⁾。しかし、恒暗下でもメラトニンは日内リズムをもって分泌されており、光が関与

しない調節系も存在する。中枢神経障害に合併した睡眠覚醒リズム障害には、メラトニンの調節機構のいずれかの部位で破綻がおり、睡眠覚醒リズム障害をきたしている可能性が高い。Case 1のようにメラトニン欠損症と考えられる症例において、メラトニン治療は睡眠障害に対する対症療法というより積極的な補充療法という意味をもつ。今後、メラトニン治療を始める場合には、メラトニンの基礎分泌を確認してその病態を把握して睡眠障害の治療の選択をすることが望ましい。

5.参考文献

- 1) Okawa M, Takahashi K, Sasaki H. Disturbance of circadian rhythm in severely brain-damaged patients correlated with CT findings. *J Neurol* 1986; 233: 274-282.
- 2) Jan JE, Espezel H, Appleton RE. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 97-107.
- 3) Ito J, Saijo H, Tanaka H, Tasaki T, Cho K. Melatonin treatment for sleep-wake disorder ---the experience of a severely mental retarded patient with blindness (in Japanese). *No to Hattatsu* 1995; 27: 401-403.
- 4) Tanaka H, Saijo H, Ito J, Tasaki T, Cho K. Melatonin treatment and bright light therapy in disabled children with severe sleep disorders (in Japanese). *J Jpn Pediatr Soc* 1995; 99: 1663-1666.
- 5) Arendt J, Bojkowski C, Franey C, Wright J. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human and urine: abolition of urinary 24 h rhythm with atenolol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1166-1173.
- 6) Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzer E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, et al. Alternation in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 648-652.
- 7) Chugani HT, Shewmon A, Sankar R, Chen BC, Phelps ME. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 212-219.
- 8) Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. Chapman & Hall. London.

表 中枢神経障害に伴う睡眠覚醒リズム障害を呈した対象児

症例	年齢(y) 性	疾患	睡眠障害分類	内服薬
1	2/M	anophthalmia	non-24	—
2	8/M	CP, Epi (WS), MR	non-24	VPA,PB,CZP
3	12/F	Rett syndrome	昼間過眠	VPA,PHT,ESM
4	14/F	CP, Epi(WS), MR	睡眠相後退症候群	VPA,CZP
5	4/M	Tuberous sclerosis (WS)	中途覚醒	VPA,CZP,PHT
6	5/M	CP, Epi(WS),MR	中途覚醒	PHT
7	10/F	Rett syndrome	中途覚醒	CBZ,DZP
8	11/F	Rett syndrome	昼間過眠	—

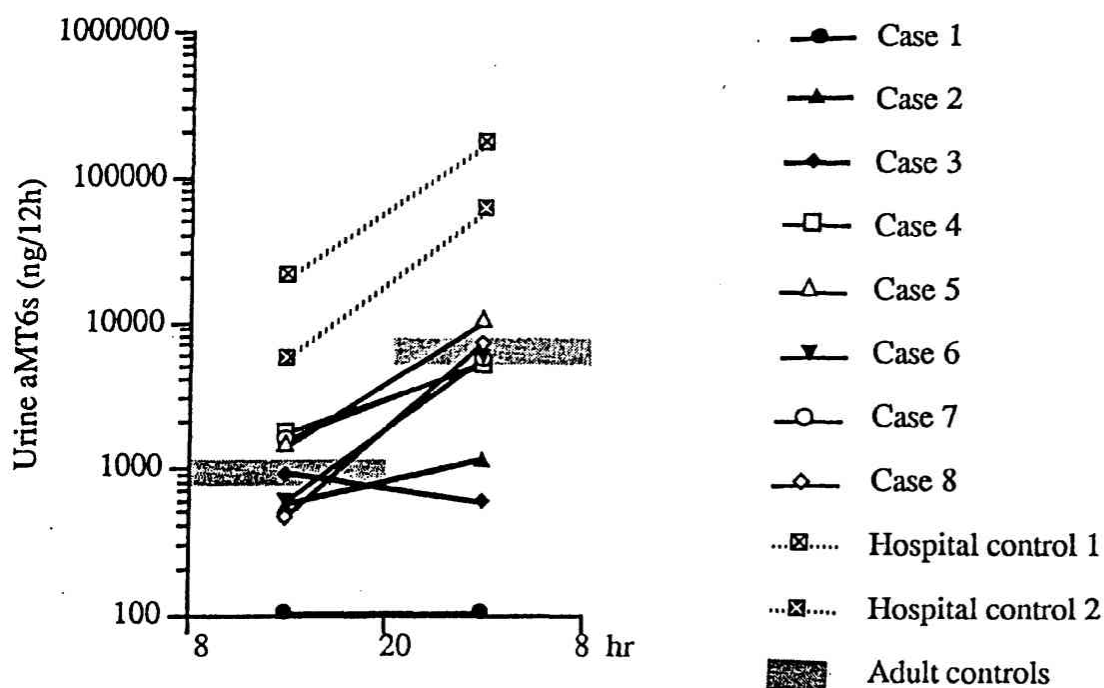


図2 尿中サルファトキシメラトニンの昼夜変動

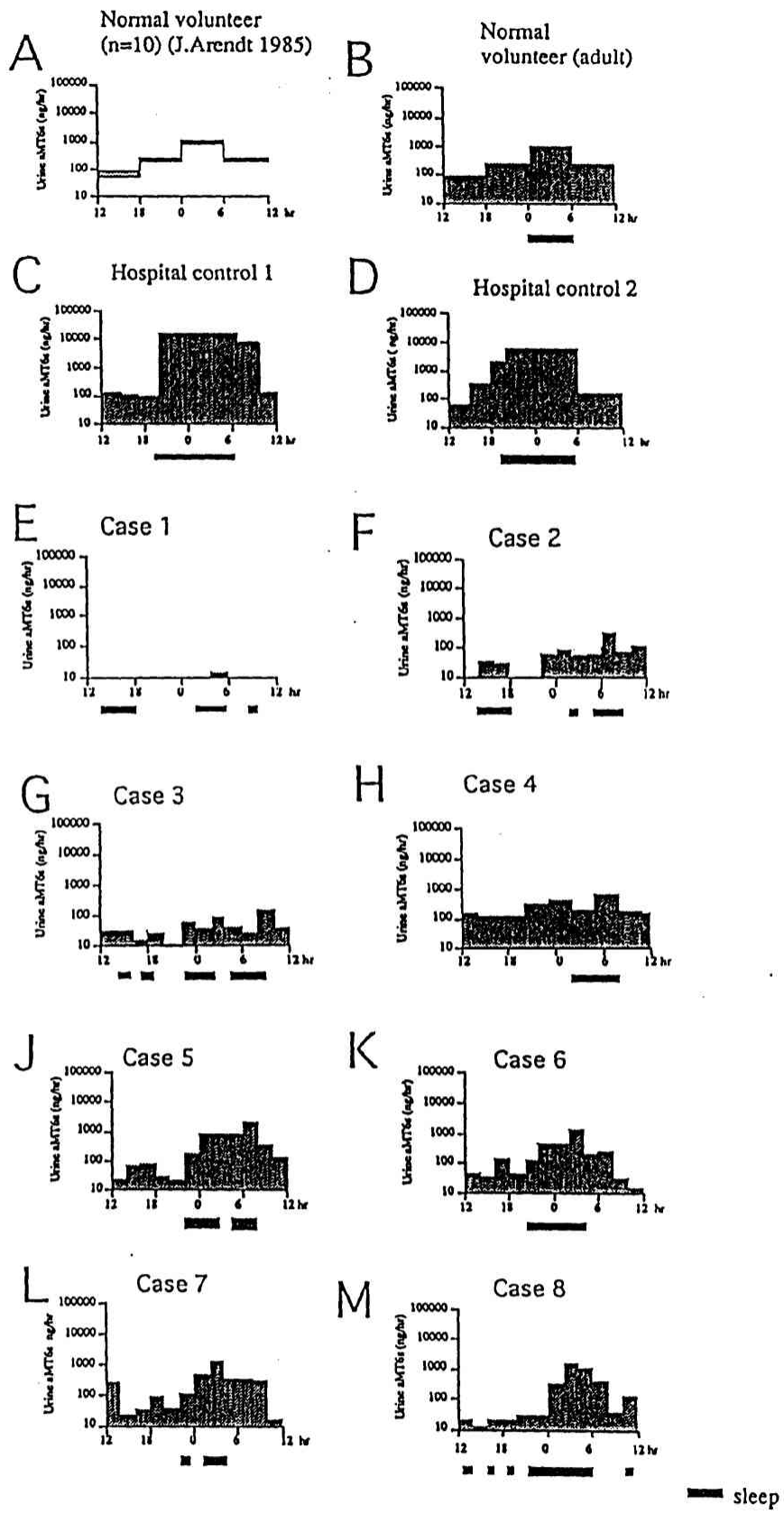


図1 中枢神経障害児における尿中サルファトキシメラトニンの日内変動