

リズム障害と睡眠異常

Circadian Rhythm and Sleep Disorders

大川 匡子

滋賀医科大学 精神医学講座



大川 匡子（おおかわ まさこ）
1967年群馬大学医学部卒業。1976年東京都立府中療育センター 医長。1991年国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部 部長。2000年滋賀医科大学 精神医学講座 教授。
研究テーマは睡眠、生体リズム。

▶Key Words:

circadian rhythm, Non-24 (non-24-hour sleep-wake syndrome),
DSPS (delayed sleep phase syndrome),
melatonin, bright-light therapy,
sleep propensity

Abstract

概日リズム睡眠障害は近年特に注目され、24時間社会の大きな問題となっており、最近の睡眠専門外来の調査から難治性の睡眠障害のうち約半数は内因性の概日リズム睡眠障害であることがわかっている。

代表的な概日リズム睡眠障害として睡眠相後退症候群と非24時間睡眠覚醒症候群があるが、これらの患者に対し夜間のメラトニンピーク時に光照射を行うと健康者よりも光感受性が高いことがわかっており、概日リズム睡眠障害では夜間の高照度光が発症に関連し、日常生活では改善しにくい状況にあると考えられる。

また、睡眠相後退症候群の患者では回復睡眠が得られないことから概日リズム睡眠障害は生物リズム機構のみならず恒常性睡眠維持機構に障害があることを示唆している。さらに最近の分子生物学的研究の発展は目覚しく、概日リズム睡眠障害についても遺伝子の変異が相次いで報告されており、さらなる病態解明、診断・治療法の開発が急務の課題といえる。

はじめに

ヒトの生体リズムは生物時計によって駆動され、本来25時間の周期で刻まれる。しかし、外部環境は地球の自転により1日24時間のリズムで変化しており、生物時計は25時間の周期を外界の24時間の環境変化に同調させる機能を持つ。食事や運動、仕事、学校などさまざまな刺激（同調因子）により毎日このズレを修正しているが、最も強い同調因子は光である。朝に光を浴びることで25時間周

期の内因性リズムをリセットし、1日の生活に適応しているのである。

ところが、現代の24時間社会では睡眠をとりまく環境が急激に変化してきた。現代人は夜遅くまで強い照明を浴び、また交代勤務や時差勤務体制の増加に伴い、夜に活動して昼間に眠るなど自然の昼夜とは異なった明暗サイクルで生活する機会も増えた。このような生活環境が生物時計の機能不全の引き金となり、生体リズム障害を引き起こす。代表的な病気がいわゆる「概日リズム睡眠障害」である。

国内の睡眠専門外来の調査から、難治性の睡眠障害のうち約半数は内因性の概日リズム睡眠障害であることがわかってきた。この疾患は適切な診断・治療が行われないと、さまざまな身体疾患の原因になるほか、精神科的には神経症、うつ病を併発する場合が多い。さらに学業や就労に大きな支障を来すことがあるため社会的に大きな問題となっている。このような障害をもつ人は一般人口の0.1~3%にも上ることが報告されており、今後

■Masako Okawa
Shiga University of Medical Science, Department of Psychiatry

ますます増加する傾向にある。その病態解明、診断・治療法の開発が急務の課題である。

■ 1. 概日リズム睡眠障害の臨床背景

概日リズム睡眠障害には夜勤や時差の大きい地域への飛行などによる外因性の急性症候群（交代勤務と時差症候群）と、生物時計あるいはその同調機構の障害によって睡眠スケジュールを望ましい時間帯に合わせることが困難な内因性の慢性症候群（睡眠相後退症候群、非24時間睡眠・覚醒症候群、睡眠相前進症候群、不規則睡眠覚醒症候群）がある。

1) 睡眠相後退症候群
(Delayed sleep phase syndrome: DSPS)

長い休暇で夜更かしをして遅くまで寝ている習慣がつくと、仕事を再開するとき朝なかなか目が覚めずつらく感じる。これを我慢すると、通常は2~3日のうちに早くに寝つけるようになり、必要とされる時刻に起きられるようになるが、DSPSにはそれができない。患者は①日中の行動や心理状態とかわりなく朝方まで入眠できない、②いったん入眠すると比較的安定した睡眠が得られ、遅い時刻まで起きられないが目覚めた際に不快感はない、③長期間にわたり睡眠改善の努力をしてもうまくいかない、の3つの特徴がある。努力して無理に起床しても、午前中の間はぼんやりとした状態が続き、1~2日でもとの夜更かし・朝寝坊の生活に戻ってしまう。睡眠時間帯の遅れのために定刻に出勤・登校出来ず、社会生活上の障害が出現する。

DSPSは思春期から青年期に発症することが多い。夏休みなどの長い休暇中の昼夜逆転生活、受験勉強などが発症の誘因となる。

2) 非24時間睡眠覚醒症候群
(Non-24-hour sleep-wake syndrome: Non-24)

Non-24では、睡眠時間帯が毎日およそ1時間ずつ遅れていくことが基本的な症状である。全盲の患者で初めて報告されたが、その後視覚障害を持たない患者の報告が相次いでいる。いずれの場合に

も、光による生物時計の同調が正常に機能しないため、起床時の概日リズムのリセットが行えずに入眠時刻が遅れるようになる。

患者は周期的な昼夜逆転を訴えて来院する。本症候群を呈する患者では、睡眠時間帯が定まらないために、深刻な社会的不適応をきたす。患者自身が一定の時刻に就寝し覚醒しようと努力する場合、周期的に不眠や覚醒困難として自覚される。昼間に睡眠時間帯が出現する時期に日中無理に覚醒していても、眠気や注意力低下、集中持続の困難、易疲労感、倦怠感等が出現する。これらの症状のため、慢性疲労症候群と診断されることもある。こうした疲労症状は、患者の概日リズムに任せて毎日睡眠時間帯が遅れていくような生活をした場合は消失する。

DSPSやNon-24の患者の睡眠の特徴として、健常者と比較して長い睡眠時間があげられる。平均睡眠時間はDSPSで8~9時間、特にNon-24では9.3時間と長かった（図1）。このような長い睡眠時間は発症

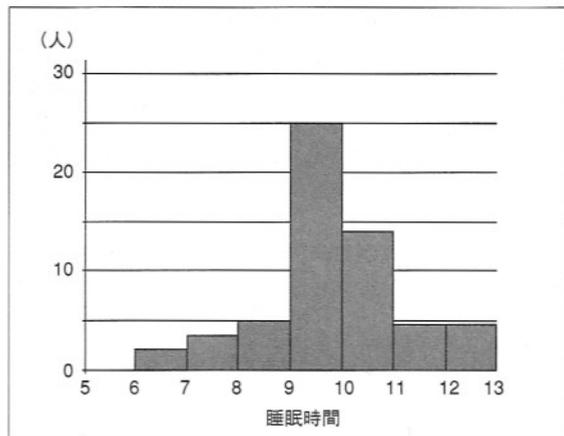


図1 Non-24の睡眠時間

1991年~2001年にかけて国立精神・神経センター国府台病院睡眠外来で診察したNon-24患者57名（男性41名、女性16名）について睡眠時間を調べたところ、そのうち44%が9~10時間に集中し、また平均すると9.3±1.3時間であった。これに対し2000年に行われたNHKの調査によると健常者の平均睡眠時間は7.3時間で、Non-24の睡眠時間は健常者に比べかなり長いことがわかる（文献1より）。

前にはみられず、治療によりリズム障害が改善した時点で短縮する傾向がみられる。通常の社会生活においてDSPSでは1日の睡眠・覚醒周期は24時間であるが、Non-24では平均24.9時間であった(図2)。

また、これらの患者の生体リズムの特徴として1日の体温の最低点が睡眠位相の前半に位置することがあげられる。このことは患者が目覚めたときに光を浴びても24時間のリセットに有効な時間帯(位相前進部)ではないため、遅れたままの生活リズムが続くことが考えられる。

治療としては高照度光療法が奏効し(図3)、治療後には睡眠・覚醒リズムが前進するとともに体温の最低点が睡眠後半に移動するなど、睡眠と体温の位相関係が正常化することがわかった。メラトニン治療も効果がある。

概日リズム睡眠障害の患者は他の疾患を伴ってい

る場合も多く、最近の調査では全体の30%程度にうつ病、人格障害などの精神疾患がみられた(図4)。これらは二次性の概日リズム睡眠障害として考えられ、治療反応性が一定せず、難治例も多い。

■ 2. 概日リズム睡眠障害の生物学的背景

1) 概日リズムに対する光照射の影響

健康人で夕方から夜の前半に高照度光照射を行うと概日リズムの位相は後退し、朝に高照度光照射を行うと概日リズムの位相は前進する。このことからヒトの生体リズムや睡眠に夜間照明の条件が果たす役割は大きいと言える。日本において生活の夜型化が指摘されており、都市生活においてコンビニエンスストアなどで夜遅くに高照度の人工照明を受ける機会が多い。最近、筆者らは夜に高照度光を浴びせると夜間睡眠が大きく後退することを報告した。

このことはDSPSの患者が夜遅くまで起きていると睡眠がますます遅れることを示している。今までDSPSやNon-24の患者では光感受性が低いために24時間周期に同調することが困難であると考えられていたが、Aoki (2001) らの実験により、これらの患者に対し夜間のメラトニンピーク時に光照射を行い、その抑制率を調べてみると健康人よりも光感受性が有意に高いことがわかった。また、これらのことから概日リズム睡眠障害では夜間の高照度光が発症に関連し、また日常生活で改善しにくい状況にあると考えられる。

2) 概日リズムと障害と恒常性睡眠

健康人では一晩断眠すると翌日は朝から眠り、前日の睡

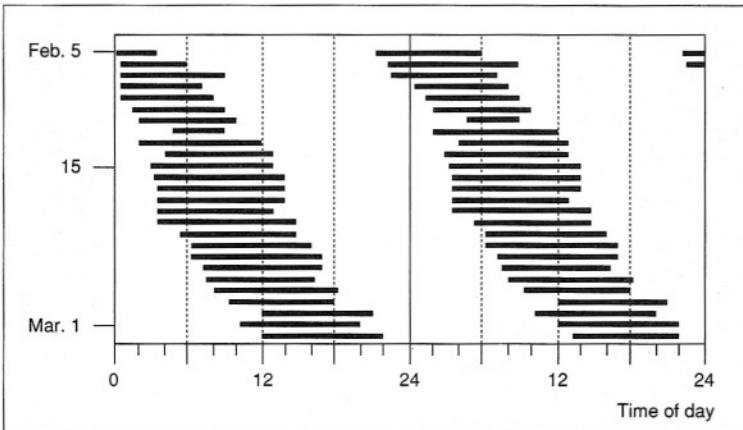


図2 26歳女性 非24時間睡眠・覚醒症候群 睡眠日誌(治療前)
16歳の頃適応障害のため高校を退学、その後2時入眠、11時覚醒という睡眠パターンを繰り返す。17歳で夜間高校へ入学したが、学校生活に合わせる事が困難なため定期的な出席はできなかった。19歳で朝方まで入眠できなくなったため覚醒時刻も午後の遅くになり、ほとんど1日家にこもるようになった。数ヵ月後、入眠時刻が毎日少しずつ遅れ始めた。21歳の頃、クリニックを訪れベンゾジアゼピン薬を処方してもらったが効果はなかった。
紹介により当クリニックを受診、脳波、MRI、血球数の測定、生化学・甲状腺機能テストを行ったがどこにも異常はみられなかった。睡眠日誌をつけてもらったところ、図2のような睡眠・覚醒リズムを示した。黒い横棒が睡眠を表す。彼女のリズムはフリー・ランサイクル24.8時間を示している。ISCDによると非24時間睡眠・覚醒症候群に分類される。彼女の家系には概日リズム睡眠障害者や精神病患者は見当たらず、彼女自身も精神疾患の病歴はない(文献1)より。

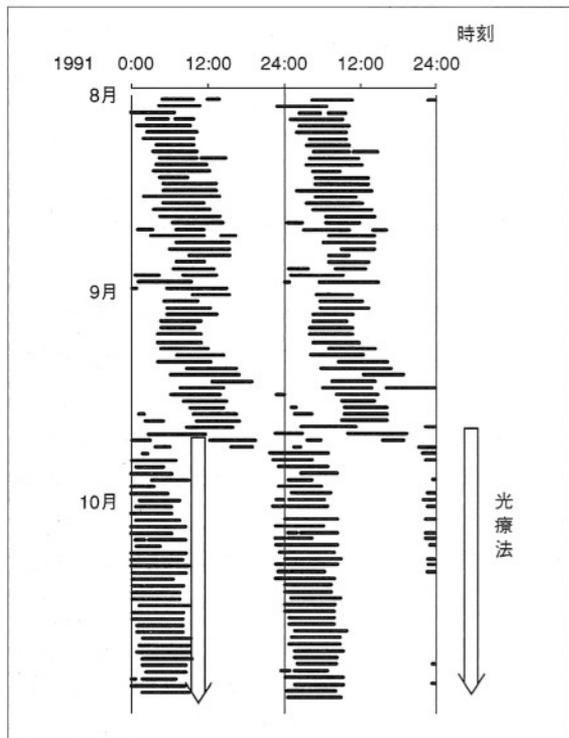


図3 50歳男性 睡眠相後退症候群症例

中学時代より夜更かしがちとなり朝起きるのが困難になった。高校、大学と通り遅刻も多かった。卒業後、企業に就職したが26歳頃より夜の入眠時刻が極端に遅れ、努力しても戻せなくなった。午前4～5時まで眠れず、午後1～3時にならないと起床できないようになったため、35歳で辞職し学習塾を始め、午後4～9時まで中学生の学習指導を行っていた。49歳で治療を希望して来院した。睡眠薬、ビタミンB₁₂を投与したがともに効果はなかったため、高照度光療法(照度3,000ルクス、9～11時ごろの2時間)を開始したところ夜1時に入眠し、朝8時に覚醒できるようになった(文献10)より。

眠不足を補うための回復睡眠がある。しかし、概日リズム睡眠障害の患者では回復睡眠が得られないことがわかった(図5)。このことは概日リズム睡眠障害では生物リズム機構のみならず、恒常性睡眠維持機能に障害があることを示唆するものである。

3) 概日リズムの分子生物学的解析

最近、生物時計の分野での分子生物学的研究の

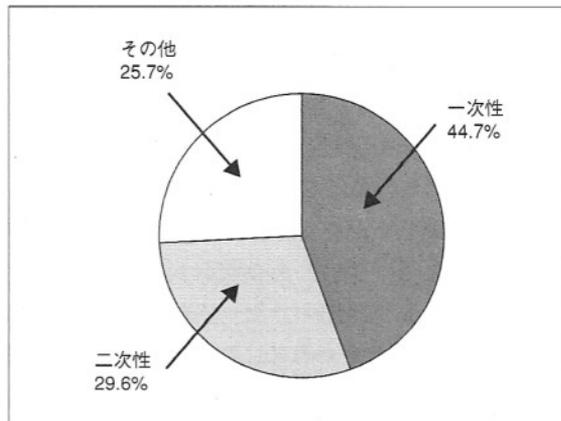


図4 リズム障害患者の内訳

国立精神・神経センター武蔵病院の睡眠リズム障害専門外来に問い合わせのあった受診希望者に対しアンケートを送付したところ、152名から回答があった。睡眠の状況を詳しく調べるために睡眠日誌も4週間にわたって記入してもらった。152名の内訳は男性94名、女性58名、年齢は14～80歳に分布し、20歳未満が35名、20歳代49名、30歳代38名、40歳代11名、50歳代6名、60歳代15名、70歳以上20名と、30歳未満の者が過半数を占める結果となった。睡眠日誌の解析結果などから、リズム障害の有無を検討したところ、113名がリズム障害タイプの睡眠障害と判定された。さらにこのリズム障害について、ICSD (International Classification of Sleep Disorders) の概日リズム睡眠障害の診断基準を満たしたものを一次性リズム障害とし、精神疾患に伴って二次的に生じたと考えられるものを二次性リズム障害と分類した。その結果、一次性リズム障害患者は68名、二次性リズム障害患者は45名であった(文献6)より。

発展はめざましく、DSPS, Non-24ではメラトニン1A受容体、*period 3* 遺伝子の変異がみられた。また、家族性睡眠相前進症候群では*Per 2* 遺伝子に変異があることが報告されている。

■ おわりに

これらの研究知見をもとに、今後は生体リズム異常が脳や身体機能にどのような影響を与えるかを明らかにし、新たな治療法を開発する必要性がある。さらに健常者における朝型・夜型傾向などの多様な背景にある生理学的・分子生物学的基盤を明らかにして、睡眠・生体リズム異常の予防法を開発することを計画している。

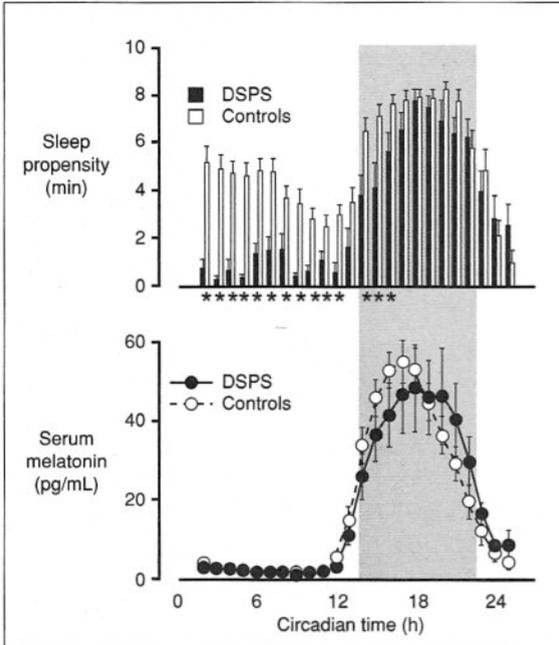


図5 DSPSと健常者のsleep propensityの日内変動とメラトニンリズム

実験初日、習慣的覚醒時刻（健常者は7～8時、DSPS患者はそれぞれの覚醒時刻10～14時）に起床、日常生活を済ませた後、第2日目習慣的覚醒時刻まで眠らずに室内照明下で安静に過ごしてもらう。これで第1日目の起床から24時間の断眠を行ったことになる。第2日目の習慣的覚醒時刻からは30分周期での睡眠と覚醒を繰り返す超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて26時間過ごしてもらい、脳波及び血中のメラトニン分泌量を測定した。DSPS患者11人、健常者15人を対象にした実験で得られた超短時間睡眠・覚醒スケジュールによるsleep propensity（眠りやすさ）およびメラトニンリズムについてメラトニン分泌開始時刻をCT (circadian time) 14としてまとめたものが図5である。メラトニンリズムはDSPS患者と健常者で差がなかったが、CT13を除いてCT12とCT16の間でDSPS患者の方が健常者に比べてsleep propensityが小さいことがわかった。これはメラトニン分泌が始まったCT14～16の時間帯でもDSPS患者はsleep propensityが高まらない、すなわち断眠後の回復睡眠がとれないことを示している（文献8）より。

文献

- 1) Hayakawa T, Uchiyama M, Okawa M, et al.: Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome: A study of 57 consecutively diagnosed cases. *Sleep*. 28(8): 945-952, 2005.
- 2) 内山 真.: 成人の睡眠覚醒リズム障害に対するメラトニンの効果. 三池輝久, 山寺博史 (監修): 「メラトニン研究の最近の進歩」, 177-190, 星和書店, 東京, 2004.
- 3) Watanabe T, Kajimura N, Kato M, et al.: Sleep and circadian rhythm disturbances in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*. 26(6), 657-661, 2003.
- 4) 大川匡子.: 現代の生活習慣と睡眠障害—時間生物学の観点から—. *心身医学*. 43(7): 413-422, 2003.
- 5) 大川匡子, 内山 真.: 睡眠覚醒リズム障害. *脳と神経*. 55(1): 35-43, 2003.
- 6) 梶村尚史, 吉田統子, 渡邊 剛, 他.: 概日リズム睡眠障害と精神疾患との関連. 「厚生科学研究補助金・障害保健福祉総合事業 睡眠障害対応のあり方に関する研究 平成14年度研究報告書」, 56-60, 2002.
- 7) 大川匡子 (監修), 内山 真 (編):. 臨床医のための睡眠・覚醒障害ハンドブック. メディカルレビュー社, 大阪, 2002.
- 8) Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, et al.: Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*. 23(4): 553-558, 2000.
- 9) 太田龍朗, 大川匡子, 塩澤全司 (編):. 睡眠臨床医学, 朝倉書店, 東京, 1999.
- 10) 内山 真, 大川匡子.: 睡眠相後退症候群と非24時間睡眠・覚醒症候群. *呼吸と循環*. 45: 871-877, 1997.

News (学会情報)

第2回 日本消化管学会総会学術集会

日本消化管学会では下記日程にて学術集会を開催いたします。

会期: 2006年2月11日(土)～12日(日) 会場: 京王プラザホテル (東京都新宿区)
会長: 寺野 彰 (獨協医科大学学長)

コアシンポジウム: 新しい時代に向けた消化管研究—消化管学会からの提案— 機能性胃腸症—有効な治療法を求めて— 他/ワークショップ: 消化管運動機能の生理と病態・薬物治療・他/フォーラム/症例検討セッション

事務局: 獨協医科大学消化器内科 栃木県下都賀郡壬生町北小林880 TEL: 0282-87-2147 FAX: 0282-86-7761
E-mail: 2jga@dokkyomed.ac.jp

※本誌バックナンバーも会場にて展示販売の予定です。お気軽にお立ち寄り下さい。