

周期のリズムを示すことから、これらの変動は外界の環境変化による二次的な現象ではなく、生体内の発振機構により生み出されることが分かる。このように、外界からの影響を排した条件で観察される内因性のリズムを自由継続リズム（フリーランリズム）と呼ぶ。ヒトではこれが約 25 時間と実際の 1 日より長い。自由継続リズムを示している対象者に太陽光に近い強い光を浴びせると、照射時刻に応じ次の入眠のタイミングが変化する^{1,2)}。深部体温が最低点から上昇に転じる朝にあたる時間帯に高照度光を照射すると次の概日周期が短縮して入眠のタイミングが早まる。ヒトでは、朝の光を同調因子としてこの位相前進反応を利用し毎日 1 時間の位相前進を行って、24 時間の環境変化に生体リズムを同調させているものと考えられる。また、他者との接触などの社会的要因も重要な役割を果たすと考えられている。

これらの外界の変化に生体リズムが同調できない場合に、睡眠障害・日中の過度の眠気・易疲労感・集中困難などが出現する。これを概日リズム睡眠障害という。概日リズム睡眠障害には、夜勤や時差地域への急速な移動など生体時計に逆らった行動様式による外因性の症候群（時差症候群、交代制睡眠障害）と個体の生体時計自身の機能不全により、睡眠と覚醒スケジュールが社会的に望ましい時間帯から慢性的にずれてしまう症候群（睡眠相後退症候群、非 24 時間型睡眠・

覚醒症候群、不規則型睡眠・覚醒パターン）などがある³⁾。

概日リズム睡眠障害の代表的なものは、睡眠相後退症候群（Delayed Sleep Phase Syndrome : DSPS）と非 24 時間睡眠覚醒症候群（non-24 hour sleep wake syndrome : non-24）である。DSPS は、睡眠相が望ましい時間帯から遅れて固定した状態が慢性的に続き、睡眠時間帯を早い時刻に前進させることが困難な状態である。典型的な臨床症状は、早い時刻から就床しているにもかかわらず、明け方に入眠し昼過ぎに覚醒するという極端に睡眠相が後退した状態を示す。non-24 では、通常の 24 時間周期の外部環境のもとでも、隔離実験でみられる自由継続リズムのように約 25 時間周期の睡眠覚醒リズムが出現する。臨床的には、睡眠相が毎日一定時間ずつ後退していくといった特徴をもつ。これらの患者は、睡眠相が通常の生活に合わないために社会生活に支障をきたす。しかし、概日リズム睡眠障害の症状や実態、また治療法などにおいて不明な点が多いため、これらの患者が放置されている可能性もある。本研究では、これら概日リズム睡眠障害の臨床特徴を明らかにするとともに治療法を確立するために検討を行った。

B. 研究方法

(1) 概日リズム睡眠障害患者の臨床背景に関する調査

国立精神・神経センター国府台病院の睡眠障害専門外来を平成3年9月から平成8年12月までに受診した135名の新患者のうち、概日リズム睡眠障害と診断された90名（男性56名、女性34名で、平均年齢25.9歳）について、診断別に年齢、性別、当院受診までの治療歴、投薬内容、抑うつ症状の有無、社会的困難度について調査した。

(2) メラトニン治療法の開発

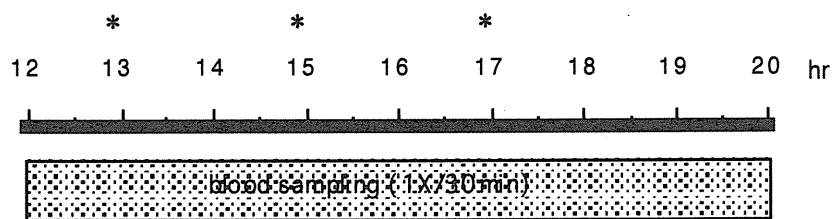
概日リズム睡眠障害患者15例に対し、メラトニンの投与時刻・投与量について、1) 段階的前進法（日常就寝時刻の30～60分前に1mgまたは3mg投与し、徐々に投与時刻を早める方法）、2) 急速前進法（治療初期より希望入眠時刻の30分前頃に1mgまたは3mgを投与する方法）、3) 分割投与方法（希望入眠時刻前から1～2時間の感覚をおき、0.3～1mgを2～3回投与する方法）を試みた。治療に先立ち、十分な説明を行い、書面にて同意を得た。治療前後に、睡眠・覚醒の記録として睡眠日誌、携帯型活動量測定装置による測定を行った。これにより入眠時刻および覚醒時刻を算出し、治療効果を比較検討した。

(3) メラトニン経口投与による血中濃度変化

まず基礎的検討として、メラトニン0.9mgを経口的に1回投与あるいは3分割投与し、血中濃度の変化を検討した。対象は30歳台の健康成人男性である。6名に対して、メラトニン0.9mgを13時に1回、4名に対しメラトニン0.3mgを13時、15時、17時の3回投与し、その後の血中濃度を測定した。投与は二重盲検法を用いて行った。被検者は1週間前よりアクチグラフを装着し、規則正しい睡眠習慣を持っていることを確認した。被検者は11時に実験室に集合し、12時から20時まで30分間隔で無痛的に採血を行った。採取した血液は直ちに遠心し、血清を-20℃で凍結保存した。血中メラトニンはブルマン社のキットを用いてradio-immunoassay法で測定した。プロトコールを図1に示す。

(4) メラトニン治療の効果

次に、概日リズム睡眠障害患者46名（DSPS 30例、non-24 16例）に対し、メラトニンを3分割投与方法（平均的入眠時刻の5時間前から2時間間隔で、0.9～3mgを3回に分割して投与する方法）を試みた。治療に先立ち、十分な説明を行い、書面にて同意を得た。治療前後に、睡眠・覚醒の記録として睡眠日誌、携帯型活動量測定装置による測定を行った。



* Placebo or melatonin administration

	13.00hr	15.00hr	17.00hr
0.9mg once (N=6)	melatonin	placebo	placebo
0.3mg 3times (N=4)	melatonin	melatonin	melatonin

図1 健常者へのメラトニン投与実験スケジュール

これにより入眠時刻および覚醒時刻を算出し、治療効果を比較検討した。対象のプロフィールを表1に示す。

	DSPS (N=30)	non-24 (N=16)
女性/男性	8/22	5/11
初発年齢	19.8±5.7	20.5±7.6
初診時年齢	24.0±7.6	28.3±5.3
経過年数	4.2±4.0	8.0±2.2
平均入眠時刻	3.7±2.2	
平均起床時刻	13.0±2.5	
平均睡眠時間	9.4±1.6	9.2±1.6

表1 対象患者の背景

C. 研究結果

1) 新患者 135 名中、概日リズム睡眠障害と診断されたのは 90 名 (67.0%) であった。その内訳は、DSPS 64 名 (71.1%)、non-24 21 名 (23.3%)、

	DSPS	non-24	Irregular type	ASPS
患者数	64	21	24.3	1
平均年齢	25.7	25.7	24.3	54.0
男性/女性	33/31	3/19	4/0	1/0
抑うつ状態	9	4	1	0
社会的困難度	36	17	1	0

表2 概日リズム睡眠障害の臨床特徴

睡眠相前進症候群 (Advanced Sleep Phase Syndrome ; ASPS) 1 名 (1.1%)、不規則型睡眠・覚醒パターン (Irregular Sleep-wake Pattern ; irregular type) 4 名 (4.4%) であった (表2)。

受診時の平均年齢は DSPS 25.7 歳、non-24 25.7 歳、irregular type 24.3 歳と比較的若年であった。ASPS は、1 例だけであったが 54.0 歳であった。DSPS では、男女差はほぼなかった (男性 33、女性 31)。non-24 では男性の方が多かった (男性 19、女性 3)。概日リズム睡眠障害と診断された 90 例のう

ち 14 例 (15.6%) が、うつ病あるいはうつ状態と以前に診断されていた。社会適応の困難度は non-24 で 17 例 (80.1%) とかなり多かったのに対し、DSPS では 36 例 (56.3%) であった。

2) 単回投与による段階的前進法または急速前進法を用いた初期の 10 例では、5 例において睡眠相の 3 時間以上の前進が認められた。有効 5 例中 2 例が段階的前進法により臨床効果が得られた。1 回与で症状の改善が認められなかった症例については、さらに投与回数を 2~3 回に分割する方法を試みた。DSPS 症例では通常の入眠時刻の 5~6 時間前より、0.3~0.5mg を 1~2 時間間隔で 2~3 回投与した。non-24 症例では、直腸温、メラトニン、睡眠のリズム測定から睡眠時間帯が夜間の適切な時間帯に来る時期をとらえて、メラトニンを入睡前 2~3 回分割投与し、以後この一定時刻投与を継続した。分割投与方法ではこれまで 5 例で改善が認められた。メラトニン治療有効例では投与方法によらず、睡眠位相の前進とともに体温、メラトニンリズムの改善がみられ、中断した後にも症状の再発が認められない症例もあった。結果を表 3 に示す。

年齢/性別	診断	投与量	投与方法	効果
34/ m	DSPS	3mg	段階的前進法	+
16/ m	DSPS	3mg	段階的前進法	+
30/ m	DSPS	1mg	急速前進法	+
31/ f	n-24	1mg	急速前進法	+
30/ f	DSPS	1mg	急速前進法	+
34/ m	DSPS	1mg	急速前進法	-
32/ m	DSPS	3mg	段階的前進法	-
34/ m	DSPS	3mg	段階的前進法	-
46/ f	DSPS	3mg	段階的前進法	-
32/ m	n-24	3mg	段階的前進法	-
27/ m	n-24	0.3mg×3	分割投与方法	+
31/ f	DSPS	0.3mg×3	分割投与方法	+
21/ f	DSPS	0.3mg×3	分割投与方法	+
31/ m	DSPS	0.5mg×2	分割投与方法	+
40/ f	n-24	0.3mg×3	分割投与方法	+

表 3 メラトニン投与方法の検討

3) 健常者へのメラトニン投与による血中メラトニンレベルの変化を図 2 に示す。0.9mg を 1 回投与した場合は、血中濃度は 30 分後にピークとなり、1919pg/ ml に達した。その後急激に血中濃度の低下が起こり、17 時 30 分には 100pg/ ml 未満 (978pg/ ml)、19 時には 50pg/ ml 未満 (38pg/ ml) となった。0.3mg を 2 時間間隔で 3 回投与した場合は、30 分後にピーク (658pg/ ml) を示した後、低下傾向を示すものの、2 時間間隔で投与されるため、投与毎にピークを示した。この場合、20 時になるまで継続的に 100pg/ ml 以上の値となっていた。

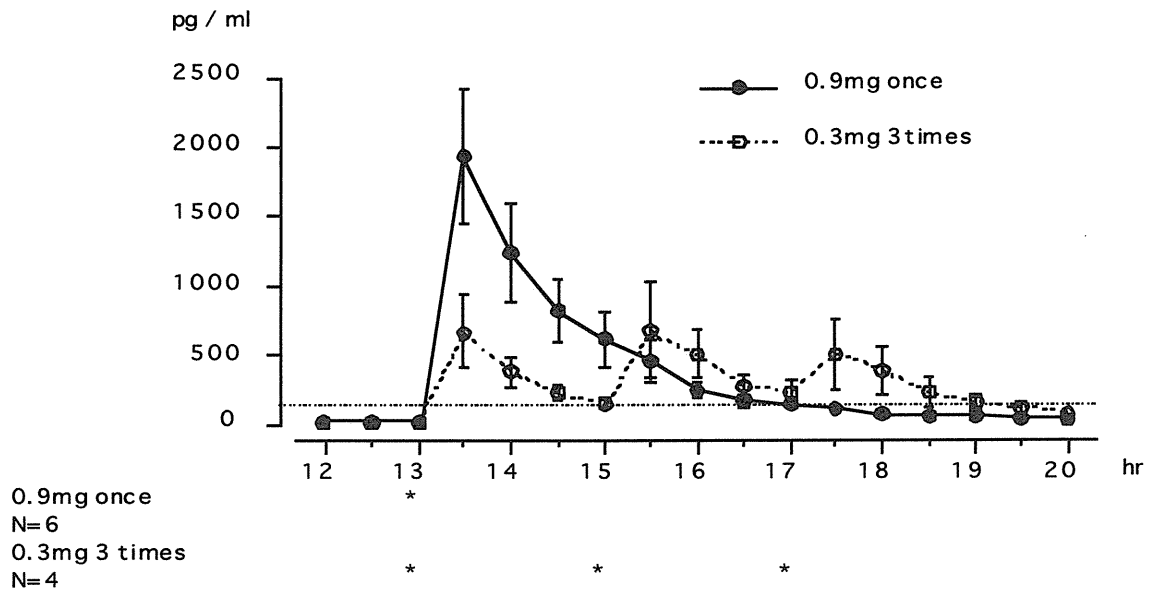


図2 健康者へのメラトニン投与による血中メラトニンレベルの変化

次に、概日リズム睡眠障害患者に対するメラトニン3分割投与に治療効果の結果を示す。DSPSにおいて、メラトニン投与により平均的入眠時刻が2時間以上前進したものをやや有効、そのうち朝9時まで起床できるようになったものを有効と定義した。その結果、やや有効と判定されたのは、33.3%、有効と判定されたのは40.0%であった。non-24においては、メラトニン投与によりフリーランが停止したものをやや有効、そのうち朝9時まで起床できるようになったものを有効と定義した。その結果、やや有効と判定されたのは56.2%、有効と判定されたのは31.2%であった。

メラトニン有効群について、患者のパラメータを比較した結果、初発年齢は有効群で21.2歳であるのに対し、無効群

では19.3歳と、有意に有効群で低かった。経過年数については、有効群で6.0年、無効群で6.7年であり、有意な変化は認められなかった。治療前の平均睡眠時間は、有効群で9.2時間、無効群で10.0時間と、有効群で有意に睡眠時間が短かった(表4)。さらに、DSPSにおいて、治療前の平均入眠時刻、起床時刻では、有効群と無効群で有意な差は認められなかった。

	メラトニン	
	有効群	無効群
初発年齢	23.5±7.2	18.1±4.9*
経過年数	3.8±3.6	6.4±5.3
平均睡眠時間	8.8±1.3	9.7±1.4*

p* < 0.05

表4 メラトニン有効群と無効群の比較

D. 考察

初年度の疫学的調査から得られた結果⁴⁾では、概日リズム睡眠障害はDSPSとnon-24がほとんどを占めており、受診時年齢が20歳台と比較的若年であった。また、経過中にうつ病あるいはうつ状態と診断されていたものが約15%と高い割合で認められ、当院受診前になんらかの治療を受けていた。しかし結果的に治療抵抗性であり、当院受診となったケースが多い。このことは、概日リズム睡眠障害の患者が適切に診断されおらず、適切な治療を受けずに放置されている場合が多いことを示している。概日リズム睡眠障害の患者が、出勤・登校などのスケジュールに同調するために無理をして早く起床している場合には、頭痛・頭重感・食欲不振・易疲労感・集中困難・眠気などの症状が高頻度にみられる。こうした場合、概日リズム睡眠障害と診断されずに、うつ状態または慢性疲労症候群などと診断され、様々な睡眠薬や抗うつ薬などを投与されている可能性がある。概日リズム睡眠障害は、睡眠薬や抗うつ薬が無効であることが多く、時間生物学的治療を要する。うつ状態を呈し、睡眠スケジュールの異常が認められる場合には概日リズム睡眠障害を疑い、時間生物学的治療法を行う必要があることは注意を要する。

概日リズム睡眠障害に対する治療法は、生体リズムのずれを修正することを目的とする。これらは時間生物学的治療法と

呼ばれる。時間生物学的治療法には、時間療法、高照度光療法、ビタミンB12投与、メラトニン投与などがある。時間療法¹¹⁾とは、徐々に入眠時間を遅らせて睡眠相を患者の望む時間帯にリセットする方法である。この方法によりDSPSが改善される可能性は高いが、時間療法後に再び睡眠相が後退する危険性が指摘されている¹²⁾。高照度光療法とは、人工照明器を用いて高照度光(2500lux以上)を一定時間暴露させる方法である。光による位相反応曲線の基本的特性がヒトでもみられることが明らかになり、早朝に光を与えると生物時計の位相が前進する¹⁾。この特性を利用して、位相前進を引き起こす時間帯に高照度の光を照射し、睡眠相を前進させる方法である。この方法は有効ではあるが、位相前進させる照射時間は2時間と比較的長いため、日常生活をおくる上で現実的ではないという欠点がある。ビタミンB12はnon-24の症例に対して効果があることが偶然に見いだされて以来、non-24を中心に有効性についての報告^{14)、15)}がなされているが、一定の結論は出ていないのが現状である。

松果体ホルモンであるメラトニンは、jet-lag症候群に対する投与が症状を軽減させるという1980年代後半の報告¹⁶⁾以来、概日リズム睡眠障害の治療に応用されるようになった。DSPSに対してはその入眠・覚醒時刻を前進させるなどの報告¹⁷⁾がなされ、メラトニンには生体

リズム調整作用があるのではないかと考えられている。Lewy らによりヒトにもメラトニンに対する位相反応曲線が存在することが報告され¹⁸⁾、午後から夕方のメラトニン投与は概日リズムの位相を前進させ、早朝から午前中に投与した場合は位相後退を引き起こすことが明らかにされた。しかし、メラトニンにはこのような位相変位作用だけではなく、直接的催眠作用や投与時刻依存性のある深部体温低下作用¹⁹⁻²¹⁾などがあり、概日リズム睡眠障害に対する投与方法は確立されていないため、今回は投与方法について検討した。その結果、メラトニン治療については、位相変位作用を目的として投与すべきであること、メラトニン投与時刻についてはメラトニンの位相反応曲線をもとにした最適投与時刻を決定すべきであることなどが示唆された。また、メラトニンを1回投与では無効であったが、2～3回に分割して投与することにより有効となった症例も認められた。メラトニンの血中半減期は極めて短いため、1回の投与では十分な位相変位を引き起こす時刻に血中濃度を保つことが出来ずに、無効とされてしまった可能性があると考えられる。メラトニンを分割投与することにより、メラトニンの血中濃度を保つことが出来ると推測された。その結果、投与方法としては分割投与のほうが単回投与よりも有効性を高めることが出来ると考えられた。位相変位作用を目的として投与した場合には、投与時刻を比

較的早い時刻に設定する必要がある。そのため、高用量のメラトニンを早い時刻に服用すると眠気が強く出るために、入眠時刻までの時間の生活が眠気のために障害される。このような問題からも、概日リズム睡眠障害に対するメラトニンの投与方法としては、低用量のメラトニンを分割投与することが望ましいものと考えられた。まず最初に基礎的検討としてメラトニンを単回投与した場合と3分割投与した場合の血中濃度の変動を調べた。健康成人の血中メラトニンレベルは、ピーク時で50～100pg/ml程度である。従って100pg/mlを越えたレベルでは、なんらかの生理的作用を引き起こす可能性が考えられる。今回の検討では、0.9mgを投与した場合には、100pg/mlを越えている時間が4時間であったのが、0.3mgを3回投与することにより6時間に延長した。これを考えると、今回用いた少用量のメラトニンにおいても十分長時間血中濃度が保てることが明らかにされた。メラトニン投与による概日リズム睡眠障害の治療では、メラトニンが位相変化を起こせる時間帯のwindowが狭い可能性があり、投与時刻が非常に難しいと考えられる。その点、分割投与することにより血中濃度を保ち、投与時刻による治療反応性の問題をなくし、概日リズム睡眠障害に対するメラトニンの有効性をより一定の条件で比較することが出来ると考えられた。

次に、メラトニンを3分割投与し経

過を追うことが出来た概日リズム睡眠障害 46 名について、メラトニンの治療反応性と治療前の臨床特徴について検討した。Lewy らの報告¹⁸⁾したメラトニンの位相反応曲線によれば、就床の数時間前にメラトニンを投与すると生体リズムが前進する。今回の概日リズム睡眠障害患者に対するメラトニンの投与時刻も、平均的入眠時刻の 5 時間前から 2 時間間隔で投与しており、位相を前進させる時間帯にメラトニンの血中濃度が高濃度に保たれるように設定してある。しかも、一回 0.3~1 mg と低用量であるので、服用することによる眠気を訴えた患者はほとんどいなかった。従って、今回の投与方法の作用は、直接的な催眠効果ではなく位相変位による効果であると考えられる。その結果、DSPS では約 40%が、non-24 では約 30%が有効であり、全体では約 37%が有効であった。これにより概日リズム睡眠障害においてメラトニン治療反応群は約 40%程度であることが明らかになった。その一方、メラトニン投与によって DSPS で位相が 2 時間以上前進しなかったものが約 30%、non-24 でフリーランが止まらなかったものが約 10%あり、メラトニンに反応しない非反応群の存在も明らかになった。メラトニンの概日リズム睡眠障害に対する効果は、DSPS では二重盲検法による投与方法で睡眠時間帯が前進したとする報告¹⁷⁾がある。しかし、通常の日常生活がおくれるようになったか否かについ

ての考察はなく、臨床的な効果判定としては不十分であると考えられる。また、non-24 に対するメラトニンの効果に関しては 1 例報告²²⁾にとどまり、多数例に対する検討はなされていないことと、無効例は報告されないという傾向があることを考えると、メラトニンが概日リズム睡眠障害に有用であるというには不十分である。今回の検討では、概日リズム睡眠障害に対するメラトニンの効果を多数例において確かめ得たと考えられる。また、non-24 では臨床的に有効と判断された例は約 30%であったが、フリーランを停止させることが出来た例が約 87%とかなり高率であったことは注目に値すると考えられた。

概日リズム睡眠障害患者のなかで、メラトニン治療反応群は平均睡眠時間が短く初発年齢が高いという臨床特徴を有していた。われわれは以前、概日リズム睡眠障害における睡眠時間と体温リズムとの関係について報告した⁶⁾。それによると、健常者より DSPS が、DSPS よりさらに non-24 のほうが睡眠時間が長いという結果であった。また最低体温出現時刻は、健常者では睡眠の後半にあるのに対し、DSPS や non-24 では睡眠そのより早い時期に最低体温が出現していた。そのため、DSPS や non-24 では位相前進させる時間帯に睡眠で光が遮られてしまうために、睡眠相を前進させることが困難になると考えた。今回の検討でも睡眠時間が長いほうがメラトニンが効

き難いという結果であり、メラトニン投与によりある程度位相を前進させてもまだ睡眠時間が長いために、光による位相前進を引き起こすことが出来ず、臨床的に有効とならなかったのではないかと考えられた。また、発症年齢が低いとメラトニンが効き難いということに関しては、若年発症ではなんらかの素因が強く働いているために治療に反応し難い可能性や、若年発症の場合は不登校や引きこもりなどがみられることが多く、心理社会的な要因が強いためにメラトニンだけでは治療困難である可能性があると考えられた。

E. 結論

概日リズム睡眠障害の臨床的特徴として抑うつ状態が比較的高い割合で認められることが分かった。この理由として、心理的な側面として起床困難のための出勤・登校が出来ない状況が持続するために、二次的に自信喪失や抑うつ気分・意欲低下などが生じてくる可能性が考えられる。生物学的な側面としては、内的脱同調の状態がうつ状態を引き起こしている可能性や、実質的な日照時間の減少が季節性うつ病を引き起こすのと同様の機序でうつ状態を引き起こしている可能性があると考えられた。社会的困難度は、DSPS よりも non-24 のほうが困難度が高いという結果であった。これは、DSPS では睡眠時間帯が一定であるために、夜間勤務には適応できたりフレックスタイムでの勤務が可能な場合があるのに対し、

non-24 の場合は睡眠時間帯が日毎にずれていくために、社会生活を営めないことによるものと考えられた。

概日リズム睡眠障害の治療としては、メラトニン治療が現実的であると考えられた。投与方法としては、0.9～3 mg 程度の低用量のメラトニンを分割投与する方法がよいと考えられた。分割投与することにより有効血中濃度を長時間保ち、投与時刻による治療反応性の問題をなくすことが出来ること、低用量のため早い時刻に服用しても眠気をきたさないこと、などがこの理由として考えられた。

概日リズム睡眠障害のなかで、メラトニン治療反応群と非反応群が存在することが明らかになり、約 30% が有効と判断された。治療反応群の特徴としては、睡眠時間が短いこと、発症年齢が高いことなどであった。概日リズム睡眠障害は睡眠時間が長いという特徴があり、メラトニン投与によりある程度位相を前進させてもまだ睡眠時間が長いために、光による位相前進を引き起こすことが出来ず、臨床的に有効とならなかったのではないかと考えられた。また、発症年齢が低いとメラトニンが効き難いということに関しては、若年発症ではなんらかの素因が強く働いているために治療に反応し難い可能性や、若年発症の場合は不登校や引きこもりなどがみられることが多く、心理社会的な要因が強いためにメラトニンだけでは治療困難である可能性があると考えられた。

このように、概日リズム睡眠障害の治療法としてメラトニン投与がかなり有用であり、治療方法について一定の投与方法を示すことが出来たが、非反応群が存在することも同時に明らかになり、他の時間生物学的治療法とうまく組み合わせ、治療効果を高める工夫が重要であろう。

参考文献

- 1) Honma K, Honma S: A human phase response curve for bright light pulse. *Jap J Psychiat Neurol*, 42;167-168, 1988
- 2) Minors, D.S., Waterhouse, J.M., Wirz-Justice, A.: A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett*, 133;36-40, 1991
- 3) American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders. Allen Press Inc Lawrence, Kansas, 1990.
- 4) Kamei, Y., Urata, J., Uchiyama, M. et al. : Clinical characteristics of circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci*, 2;234-235, 1998.
- 5) 太田龍朗：睡眠障害。時間生物学ハンドブック、372-381,1991.
- 6) Ozaki, S., Uchiyama, M., Shirakawa, S. et al. : Prolonged interval from temperature nadir to sleep offset in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep* 19 : 36-40, 1996.
- 7) Wehr, A.L. and Goodwin, W.K. : Biological rhythms and psychiatry. In : American Handbook of Psychiatry, Second Edition (eds Arieti S and Brodie HKH). New York : Basic Book Inc, 46-74, 1981.
- 8) Røegstein, Q.R. and Monk, T.H. : Delayed sleep phase syndrome : A review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry*, 152;602-608, 1995.
- 9) Lewy, A.J., Wehr, T.A., Goldwin, F.K. et al. : Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 198;421-423, 1980.
- 10) Okawa, M., Shirakawa, S. Uchiyama, M. et al. : Seasonal variation of mood and behaviour in a healthy middle aged population in Japan. *Acta Psychiatr Scand* 94;211-216, 1996.
- 11) Czeisler, C. A., Richardson, G. S., Coleman, R. M. et al. : Chronotherapy : Resetting the circadianclocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep* 4 : 1-21,1981.
- 12) 伊藤 彰、太田龍朗、粉川 進他：睡眠相後退症候群の時間療法（Chronotherapy）。精神医学 31 : 1055-1062、1989.
- 13) Kamgar-Parsi, B., Wehr, T.A., Gillin, J.C. : Successful treatment of human non-24 sleep-wake rhythm cycle syndrome. *Sleep*, 6;257-262, 1992.
- 14) Okawa, M., Mishima, K., Kanami, T. et al. : Vitamin B12 treatment for sleep-wake rhythm disorders *Sleep*, 13;15-23,1990.
- 15) Ohta, T., Ando, K., Iwata, T. et al. : Treatment of persistent sleep-wake schedule disorders in adolescents with methylcobalamin (Vitamin B12). *Sleep*, 14;414-418, 1991.
- 16) Aredt, J., Borbely, A.A., Franey, C. dt al. : Alleviation of jet-lag by melatonin : preliminary

results of controlled double blind trial. Br Med J, 292;1170. 1986.

17) Dahlitz, M., Alvarez, B., Vignau, J. et al. : Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. Lancet, 337;1121-1124, 1991.

18) Lewy, A.J., Ahmed, S., Jackson, J.M.L. et al. : Melatonin shifts circadian rhythms according to a phase-response curve. Chronobiol Int, 9;380-392, 1992.

19) Zhdanova, I.V., Wurtman, R.J., Lynch, H.J. et al. : Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. Clin Pharmacol Ther, 57;552-558, 1995.

20) Barchas J, Da Costa F and Spedtor S : Acute pharmacology of melatonin. Nature, 214;919-920, 1967.

21) Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ et al. : Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. Proc Natl Acad Sci, 91;1824-1828, 1994.

23) Tzischinsky, O., Pal, I., Epstein, R., et al. : The importance of timing in melatonin administration in a blind man. J Pineal Res. 12;105-108, 1992.

F. 研究発表

1. 論文発表

大川匡子, 内山 真, 亀井雄一 : 睡眠障害の疫学と治療の意義. 臨床精神薬理, 1: 907-911, 1998.

大川匡子, 内山 真 : 病的な眠り : 現代

病としての睡眠障害. LISA 増刊号, 眠りのバイオロジー (井上昌次郎編集), メディカル・サイエンス, 東京, 1998, 62-71 頁.

大川匡子, 内山 真 : 睡眠医学重要性—科学技術庁研究班の予備調査の結果から— . Central Nervous System (村崎光邦, 上島国利編集), ライフ・サイエンス, 東京, 1998, 7-13 頁.

金 圭子, 内山 真, 大川匡子 : 睡眠障害. 健康と環境 14: 44-49, 1999.

Okawa, M., Uchiyama, M., Ozaki, S., Shibui, K., Kamei, Y., Hayakawa, T., Urata, J.: Melatonin treatment for circadian rhythm sleep disorders. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 134-136, 1998.

Okawa, M., Uchiyama, M., Ozaki, S., Shibui, K., Ichikawa, H. : Circadian rhythm sleep disorders in adolescents: Clinical trials of combined treatments based on chronobiology. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 483-490, 1998.

Kubota, T., Uchiyama, M., Hirokawa, G., Ozaki, S., Hayasi, M., Okawa, M. : Effects of evening light on body temperature. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 124-125, 1998.

Nakajima, T., Uchiyama, M., Enomoto, T.,

Sibui, K., Ishibashi, K., Kanno, O., Okawa, M. : Human time production under constant routine. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52: 116-117, 1998.

Shibui, K., Okawa, M., Uchiyama, M., Ozaki, S., Kamei, Y., Hayakawa, T., Urata, J. : Continuous measurement of temperature in non-24 hour sleep-wake syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52: 112-114, 1998.

Shibui, K., Uchiyama, M., Iwata, H., Ozaki, S., Takahashi, K., Okawa, M. : Periodic fatigue symptoms due to desynchronization in a patients with non-24-h sleep-wake syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52: 477-481, 1998.

Shibui, K., Uchiyama, M., Okawa, M. : Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythm*, 14: 72-76, 1999.

2. 学会発表

大川匡子, 内山 真, 渋井佳代, 亀井雄一, 早川達郎, 浦田重治郎, 金 圭子, 工藤吉尚: 概日リズム睡眠障害へのメラトニン投与方法. 第20回日本生物学的精神医学会, 1998, 福岡. (第20回日本生物学的精神医学会抄録集: 118, 1998.)

大川匡子, 内山 真, 渋井佳代, 亀井雄一, 早川達郎, 浦田重治郎, 金 圭子,

工藤吉尚: 概日リズム睡眠障害のメラトニン治療. 第23回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6月, 秋田.

工藤吉尚, 内山 真, 大川匡子, 渋井佳代, 亀井雄一, 早川達郎, 石橋健一, 金圭子: 健常成人の sleep propensity とメラトニンリズム. 第20回日本生物学的精神医学会, 1998, 福岡. (第20回日本生物学的精神医学会抄録集: 119, 1998.)

矢崎美香子, 白川修一郎, 大川匡子, 高橋清久: 概日リズム睡眠障害の発症率に関する全国調査結果. 第23回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6月, 秋田.

工藤吉尚, 内山 真, 大川匡子, 渋井佳代, 亀井雄一, 早川達郎, 石橋健一, 金圭子: 健常人における眠気の日内変動とメラトニンリズムの関係. 第23回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6月, 秋田.

金 圭子, 内山 真, 大川匡子, 土井由利子, 大井田 隆, 簗輪真澄, 荻原隆二: 成人における睡眠障害の訴えと生活習慣との関連. 第23回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6月, 秋田.

渋井佳代, 内山 真, 大川匡子, 亀井雄一, 早川達郎, 工藤吉尚, 金 圭子, 赤松達也, 太田克也, 石橋健一: 女性の月経周期に伴う sleep propensity の変動.

第23回日本睡眠学会定期学術集会, 1998

6月, 秋田.

分担研究報告書

生体リズムおよび睡眠・覚醒リズムの測定法開発に関する研究

分担研究者 内山 真 国立精神・神経センター精神保健研究所

精神生理部室長

研究要旨

ヒトの概日リズムは光によって変化することが知られている。光を浴びた時刻により体温リズムなどの位相が変化する。しかし、より信頼性の高い概日リズムの指標であるメラトニンリズムを用いた検討は無く、睡眠の変化についての検討もなされていない。今回我々は、健常男性を対象とし、それぞれの対象者に対し光照射を行わない baseline セッションと 5000 lux の光照射を行う光照射セッションの 2 回の実験を行った。実験では 10 分-20 分超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用い、24 時間の断眠後、30 分間を 10 分の睡眠区間と 20 分の覚醒区間に分けた試行を 26 時間繰り返した。各睡眠区間では脳波測定を行った。光照射セッションでは断眠中の各被験者の体温リズムから推測し、様々な時刻に 5 時間 5000 lux の光照射を行った。また、3 日間にわたり 30 分ごとにメラトニン測定のための唾液採取を行った。これにより、メラトニン及び睡眠・覚醒リズムの光照射による変化を検討した。その結果、メラトニンが分泌開始から 4 時間以内に高照度光を照射すると睡眠とともにメラトニンリズムの次の位相が後退し、4 時間から 8 時間の間に高照度光を照射すると睡眠・メラトニンリズムの次の位相が前進することが明らかになった。

A. 研究目的

ヒト以外の生物は、時計の文字盤を読めず、カレンダーも持たないが、季節や昼夜による環境変化に対し予見的に行動する。渡り鳥は、渡りを開始する時期が近くなると、食物を多くとって飛行中に

必要なエネルギーを蓄える。ヒトでも深部体温は習慣的起床時刻の 2 時間前から上昇を開始し、眠っている間に朝に備える。このように生物は地球の公転や自転に由来する環境変化に対し、これを予

見し積極的に備えている。時々刻々の環境変化に対し受動的に生体内の恒常性を維持しているだけではない。これは、生物が生体内部に時間的変化を積極的に起こすことのできる時計機構を持っているためである。生体内部の時計機構を想定することで、周期的環境変化に対する生物の予見的行動を説明できる。このように、内因性の生物リズムの意義は、季節や昼夜の変化を予見し、これによる環境変化により効率的に適応するという点にある。

約 24 時間の概日リズムを刻む生体内の時計機構を生物時計とよぶ。これは、われわれが日頃使っているクォーツ時計と異なり、1 日に 1 回は時報に合わせないと正確に時を刻むことができない。時報に当るのは地球の自転により生ずる明暗周期である。明暗周期を時報（時刻の手がかり）とすることで日長時間を感知し、この情報により季節変化を知る機能を合わせ持つ。

ヒトを含む哺乳類において、この時計機構は視床下部の視交叉上核にある。視交叉上核は、視神経交叉の直上に第三脳室前方部を挟むように存在する左右一對の神経核である。この部位を両側性に破壊すると概日リズムが消失し、生体外に取り出し培養しても細胞が概日リズムを示すことなどから、発振機能を担っていることがわかる。さらに、この核は網膜

からの入力を網膜視床下部投射を通じて受け、発振するリズムを明暗周期に同調させる機能を持つ。

ヒトにおいて、体温、メラトニンやコルチゾルなどのホルモン分泌の日内変動は生物時計に支配される概日リズムを示す。これは、環境条件を一定に保ち、睡眠や運動をとらせない条件においても一定の周期の概日リズムを示すことから確認されている。この生物時計の持つ固有の発振周期を測定するには、外界から完全に隔離された実験室を用いて外部からの時間の手がかりがない条件で被験者を長期的に生活させることが必要となる。このような環境で自由に生活させた場合に現れるリズムを自由継続リズム（free running rhythm）と呼ぶが、ヒトでは約 25 時間であることが知られている。このヒトの生物時計に固有な約 25 時間の周期を 24 時間周期の環境変化に同調させる因子としては、他の哺乳類と同様に光が最も強力に作用することが明らかにされている。自由継続リズムを示している対象者に太陽光に近い強い光を浴びせると、照射時刻に応じ次の入眠のタイミングが変化する。すなわち、深部体温が最低点から上昇に転じる朝にあたる時間帯に高照度光を照射すると次の概日周期が短縮して入眠のタイミングが早まり、深部体温の下降期すなわち夜の時間帯に高照度光を照射すると次の概日周期が延

長し入眠のタイミングが遅くなる。このことから、日常生活条件では、朝の光を同調因子としてこの位相前進反応を利用して毎日1時間の位相前進を行って、24時間の環境変化に生物リズムを同調させているものと考えられる。生物時計の同調因子としてヒトにおいても光は最も強力なものである。ヒト生物リズムの異常、すなわち睡眠相後退症候群や非24時間睡眠・覚醒症候群などの慢性的生物リズム障害は、明暗サイクルに対する同調が適切に行われなかったために生じることが疑われている。これらに有効とされる高照度光療法は、適切な時期に強い光を投与することで患者の明暗サイクルに対する同調を強化することにある。効率的な高照度光療法のためには光の投与時期の決定が重要であるが、このためにはヒトの光に対する位相反応に関する基礎的データを充実させる必要がある。

ヒトの概日リズム位相反応に関する研究において、これまで主として深部体温リズムや隔離環境下での睡眠出現位相を用いた検討がなされている。しかし、深部体温や睡眠出現位相を用いた検討では、運動、食事、心理的要因などの非概日性要因の影響を排除するのが難しいことが指摘されている。そこで、最近では、概日リズム位相を表す指標としてより正確で安定している暗条件下でのメラトニンリズムが多く用いられるようになって

いる。通常の生活をする対象者では、メラトニンは昼間にはほとんど検出できないが、個体の平均的就寝時刻の1時間ほど前から上昇を開始し、夜間にピークに達してその後下降することが確かめられている。メラトニン分泌は、中照度以上の光で抑制されるなど、明暗条件の変化に大きく影響されるが、睡眠、食事、運動などに影響されにくい性質を持つ。暗条件下では、生物時計の変化を良く反映するため、刺激に対する生物時計の位相反応を検討するのに都合がよい。

本研究では、平成9年度に開発した超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて、1日を通しての睡眠傾向の時間的分布やメラトニンリズムの解析から、対象者に高照度光を照射した時のホルモンおよび睡眠・覚醒リズムの位相変化を検討した。

B. 研究方法

平均的な睡眠習慣を持つ22~27歳の健常な男性11名を対象とした。研究に参加するにあたり、十分な説明を行い、書面による同意を得た。また睡眠日誌と連続的な活動量測定により睡眠習慣を確認した。すなわち、実験1週間前よりアクチグラフ（AMI社製）を用いて1分ごとの活動量を測定し、指示通りに規則的な生活を実験前に送っていたかを確認した。

各実験セッションの1日目は自宅において各人の平均的起床時刻に起床させ、夕刻までに研究室に集合させた。簡単な健康に関する問診の後、直腸温、活動量の測定を開始し、同時に30分ごとにメラトニン測定のための唾液採取を行った。10 lux以下の室内光で験者による監視のもと、座位で安静、覚醒を保たせ翌朝まで断眠させた。光照射セッションでは、baselineセッションにおける断眠中の各被験者の直腸温リズムを参考にして、様々な時間帯に5時間5000 luxの光照射を行った。光照射中は、照明器の前約0.5~1mの距離に座らせ、5000 luxの照度を得られるように調整した。読書、手作業などは許可した。10秒間に1回以上光源を直視するように指示した。

直腸温は軟シリコンでコートされたセンサーを直腸へ12~15 cm挿入し、携帯型コンピュータ（光電メディカル製、精度0.01°C）に5分ごとに記録した。活動量はアクチグラフを用いて1分間ごとの非利き手の活動量を連続的に測定した。唾液採取については、専用のスピッツ（BUEHLMANN社）を用いて採取し、唾液中メラトニンRadio Immuno Assayキット（BUEHLMANN社）を用いて測定した。

2日目の朝7時より電極の装着を行い、8時より26時間にわたる10分20分超短時間睡眠・覚醒スケジュール法

（10分-20分法）での脳波測定を開始した。脳波は、中心部・後頭部より単極導出し、このほかに眼球運動、オトガイ筋筋電図、心電図を同時に測定した。10分-20分法では30分を1試行とし、20分間の実験室で安静座位を保たせる覚醒区間と10分間のシールドルーム内で安静臥床をさせる睡眠区間に分けた。睡眠区間では自由に睡眠をとるように指示した。睡眠区間中10分間の脳波記録は、睡眠段階の国際分類に従って、30秒ごとに段階判定を行い睡眠段階2、3、4、REMの合計をもって1試行の睡眠傾向（sleep propensity: SP）とした。うち2例に関しては、朝の6時~11時まで光照射を行ったため、脳波測定は行わなかった。

室温は24~26°Cで一定とし、実験室内は白熱球で10 lux以下の低照度を保ち、脳波実験中のシールドルーム内は1 lux以下に保った。10分-20分法による実験中は、食事や飲水による概日リズムや睡眠への影響を防ぐため、2時間ごとに150kcalの食事を与え、約100~150のカフェインを含まないノンカロリーの飲み物を与えた。

メラトニンの唾液中濃度が3.3pg/以上になる時点をメラトニンの分泌開始時刻とした（図1）。各被験者の光照射時刻は、この分泌開始時刻をCT（circadian time: 活動期の開始を0時

とする表示法)14 時として表した。

夜間の睡眠開始点を求めるため、30 分ごとに行われた各試行で 1 日の最低を示した睡眠傾向が上昇を開始し 10 分間

の睡眠区間のうち 6 分以上眠れた試行が 3 回続いた時点を睡眠傾向(SP)の夜間立ち上がり時刻とした (図 1)。

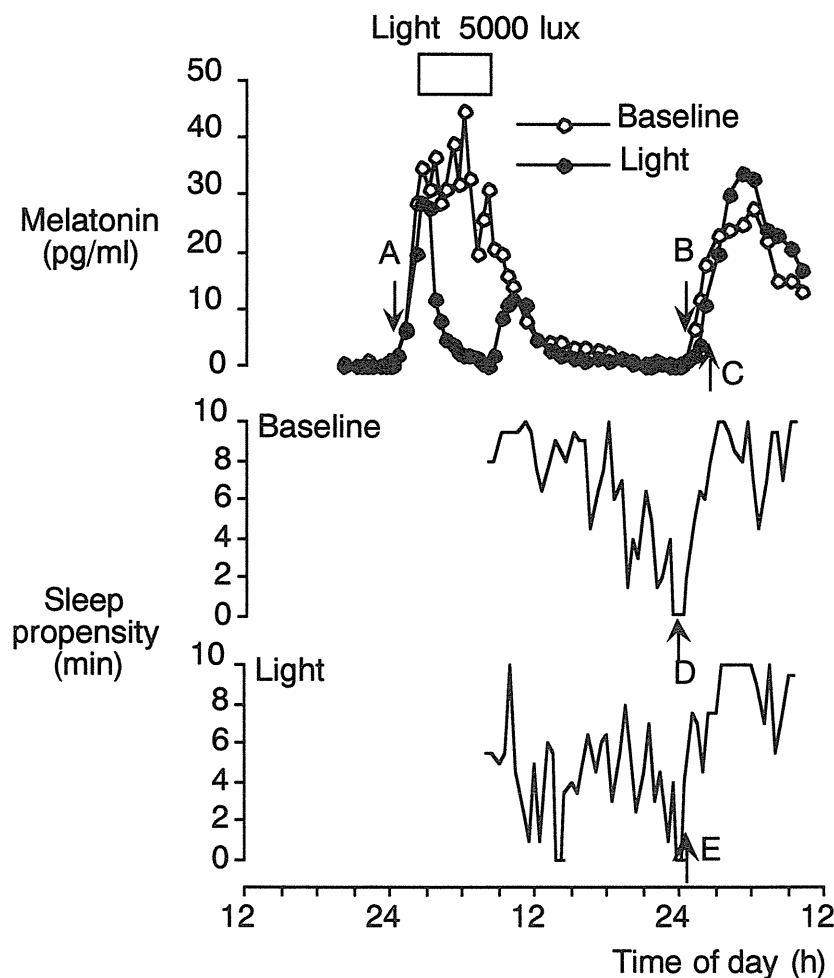


図 1： 10 分-20 分法の手順

baseline セッションと光照射セッションにおけるメラトニン濃度と睡眠傾向の時間による変動を示す。光を照射した時間帯にはメラトニン濃度は baseline セッションと比べて明らかに下がっている。矢印 A は 1 日目のメラトニン分泌開始時刻を示す。baseline セッションと光照射セッションに差はみられない。矢印 B は baseline セッション、矢印 C は光照射セッションにおける 2 日目のメラトニン分泌開始時刻を示す。baseline セッションと比べて光照射セッションで 2 日目の分泌開始時刻が遅れている。矢印 D は baseline セッション、矢印 E は光照射セッションにおける 2 日目の睡眠傾向立ち上がり時刻を示す。baseline セッションと比べて光照射セッションで 2 日目の睡眠傾向立ち上がり時刻が遅れている。メラトニンの上昇する時間帯に光照射を行ったことにより、2 日目のメラトニン分泌開始時刻と睡眠傾向立ち上がり時刻の位相が後退したことが分かる。

光による位相変化は、以下の方法で求めた。baseline セッションにおいて、2日目のメラトニン分泌開始時刻から1日目のメラトニン分泌開始時刻を減じ、光照射を行わない場合の実験条件によるメラトニンリズムの変化を算出した。光照射セッションにおいても2日目のメラトニン分泌開始時刻から1日目のメラトニン分泌開始時刻を減じ光照射を行なった場合のメラトニンリズムの変化を算出した。これより、baseline セッションで求めた変化値を引くことで光の影響によるメラトニンの位相変化を抽出した。

同様に、baseline セッションにおいて2日目の睡眠傾向立ち上がり時刻から1日目の睡眠傾向立ち上がり時刻を減じ、光照射を行わない場合の睡眠傾向の変化を算出した。光照射セッションにおいても2日目の睡眠傾向立ち上がり時刻から1日目の睡眠傾向立ち上がり時刻を減じ、光照射を行った場合の睡眠傾向の変化を算出した。これより、baseline セッションで求めた変化値を引くことで光による睡眠傾向の位相変化を抽出した。光によるメラトニン抑制率については、光照射直前と直後1時間のメラトニン量の比を求めた。照射開始時刻はCT(circadian time)を用いて表した。

C. 研究結果

メラトニンリズムの影響

光照射のタイミングとメラトニン分泌時刻の位相変化との関係について図2に示した。CT14~CT18に光照射が行われた対照例では位相が後退する方向に動き、CT18以降に光照射が行われた対照例では位相が前進した。最も大きく後退した例は1.7時間、最も大きく前進した例は1.6時間であった。CT14~18の間では、照射時刻が早ければ早いほど位相後退の変化が大きく、CT18以降は照射時刻が遅いほど位相前進の変化が大きかった。光照射開始時刻と位相変化には有意な相関があった。(r=0.875, p=0.0001)

睡眠傾向の変化

光照射のタイミングと睡眠傾向の位相変化との関係について図3に示した。7例で位相後退がみられ2例で位相前進がみられた。位相が後退した例が多かった。

最も大きく後退した例は4.0時間、最も大きく前進した例は5.5時間であった。光照射開始時刻と位相変化は相関する傾向がみられた。(r=0.612, p<0.1)

光照射によるメラトニン抑制率

いずれの例でも50%以上の抑制率がみられ、11例の平均抑制率は63%であった。最大の抑制率は78%で、最小の抑制率は50%であった。

光照射開始時刻とメラトニン抑制率との関係について検討したところ、有意な相関は認められなかった。(図4)

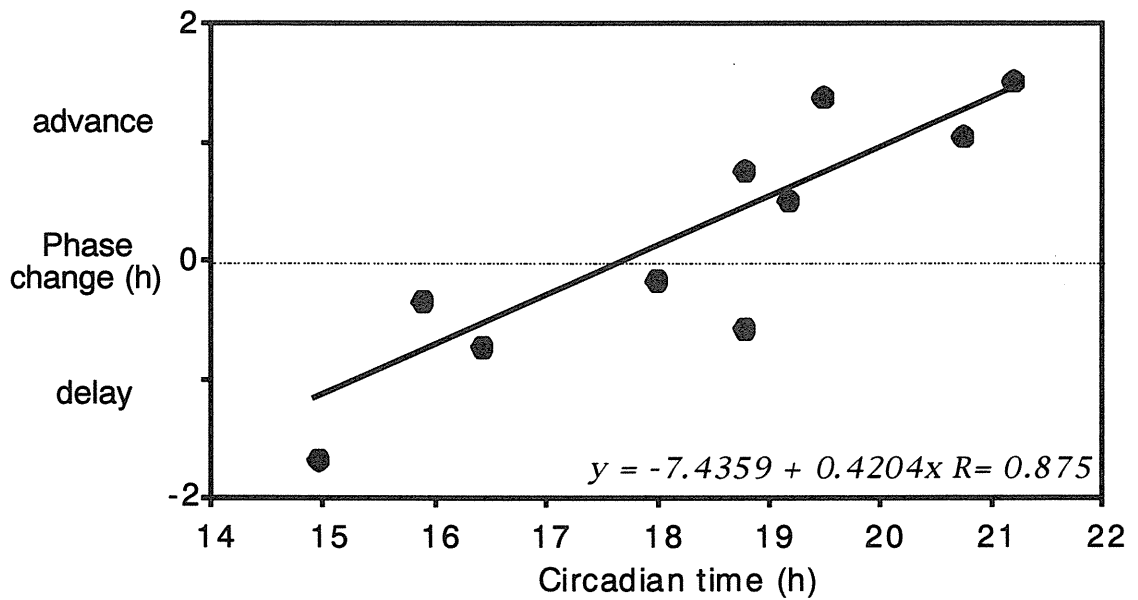


図2：光照射のタイミングとメラトニン分泌時刻の位相変化

横軸は各被験者における光照射時刻(CT)を示す。縦軸はメラトニンの位相変化を示し、マイナスは位相後退プラスは位相前進を示す。CT14~18のメラトニン上昇時刻では光照射時刻が早いほど位相が大きく後退し、CT18~22のメラトニン下降時刻では光照射時刻が遅いほど位相が大きく前進している。

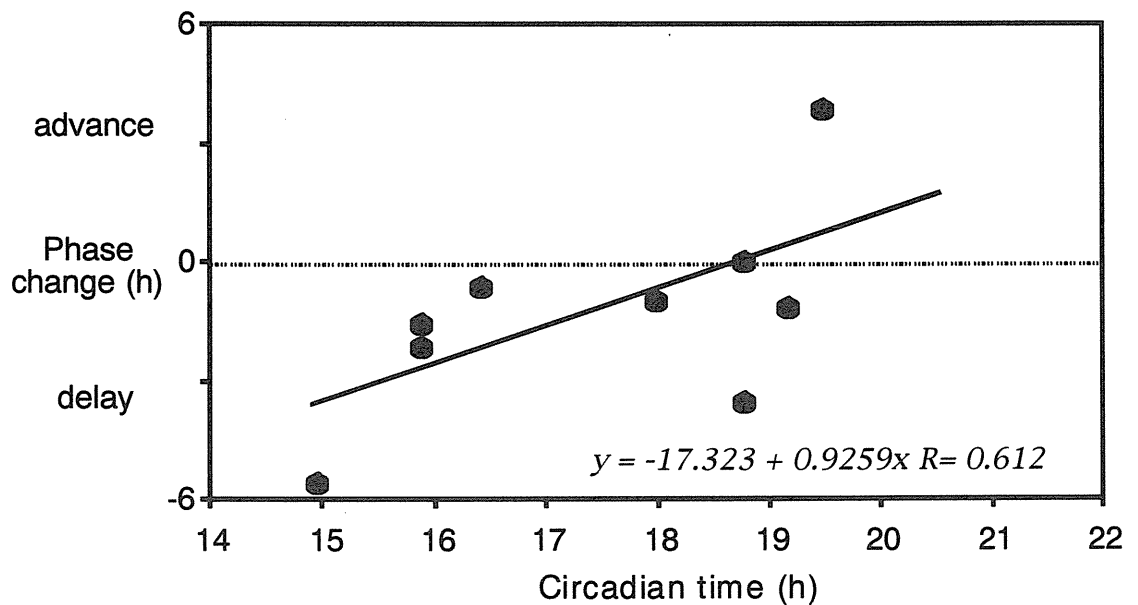


図3：光照射のタイミングと睡眠傾向の位相変化

横軸は各被験者における光照射時刻(CT)を示す。縦軸は睡眠傾向の位相変化を示し、マイナスは位相後退プラスは位相前進を示す。CT14~18のメラトニン上昇時刻ではすべての例で位相が後退し、CT18~22のメラトニン下降時刻では2例で位相が前進し、2例で位相が後退した。