

負の有意な相関 ($R=-0.86$, $p=0.004$) を示し、睡眠・覚醒の周期とメラトニンピークから覚醒までの時間の間には正の有意な相関 ($R=0.89$, $p=0.002$) が認められた。

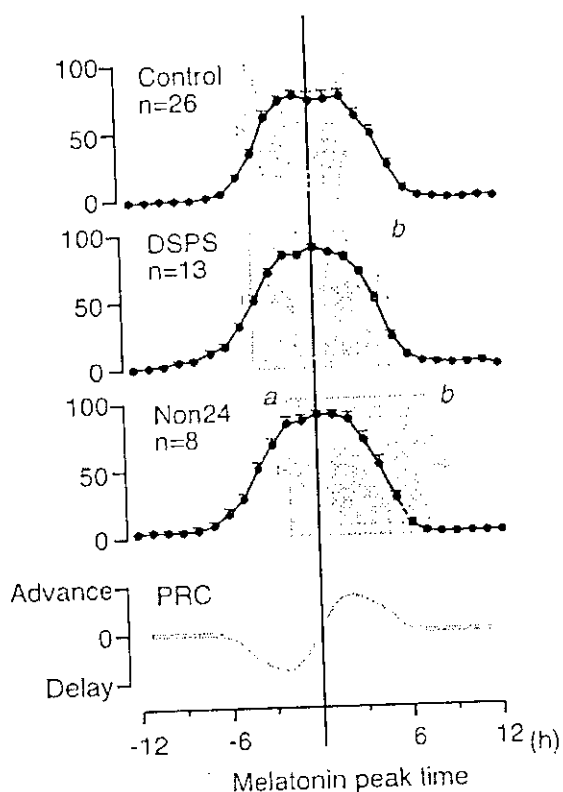


図 2 : 健常対照者、DSPS、Non24 の睡眠相およびメラトニンリズムの関係
 メラトニンピーク時刻を 0 時として相対表示してある。習慣的睡眠時間は、Control (7.2h) < DSPS (8.9h)、Non24 (9.9h)、習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間 Control, DSPS > Non24、メラトニンピークから覚醒までの時間 Control < DSPS < Non24、メラトニン分泌時間は、Control (7.9h)=DSPS (8.3h)= Non24 (7.9h)、であった。DSPS と Non24 ではメラトニンピーク後の光による位相前進反応に最適な時期が睡眠で mask されていた。Non24 では光による位相後退反応が起きやすい時期に覚醒していた。

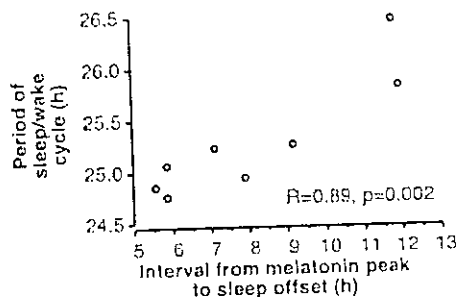
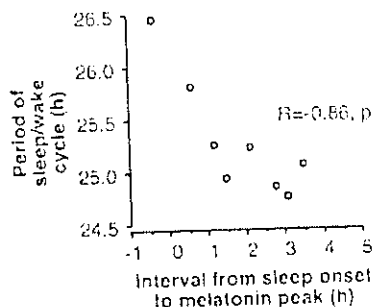


図 3 : Non24 の睡眠・覚醒周期と睡眠相の概日ベースメーカーとの phase の関係

2) 概日リズム睡眠障害における断眠後の回復睡眠に関する検討

DSPS と健常者の比較を行った場合の、睡眠傾向 (SP) の分布について比較検討した結果を示す。これは、時間的な分布を比較検討するため、健常者と DSPS で生体リズム位相を合わせてから行った。すなわち、サーカディアンタイム (circadian time : CT) をメラトニン分泌開始時刻で合わせ、これを CT14 とした。

メラトニンリズムに関しては、時間経過を繰り返し要因とした 2 言配置分散分析において、時間経過による繰り返し効果は有意であったが、両群に群間の主効果および交互作用とも認められなかった。

すなわち、メラトニンリズムに関して DSPTS と健常者に差はないものと考えられた。

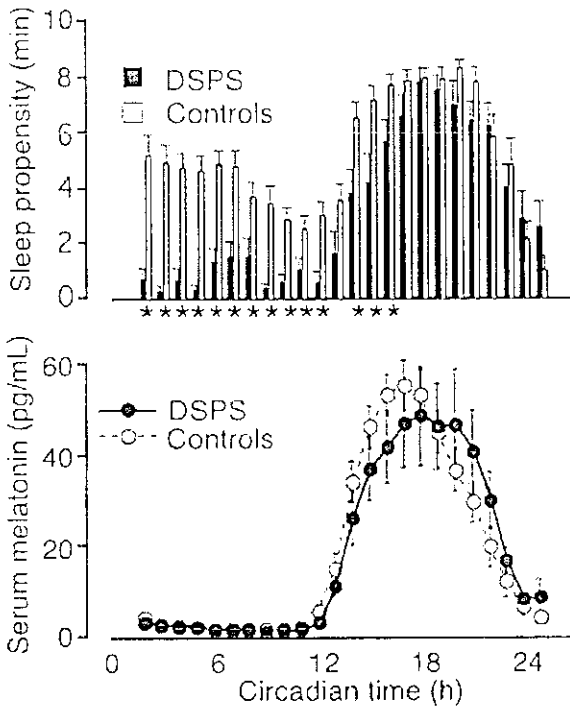


図 4 : DSPTS と健常人の睡眠傾向リズムとメラトニンリズム

一方、SP に関しては、群間の主効果、時間経過による繰り返し効果、交互作用とも有意であった。交互作用について検討するため、post-hoc t-test を行ったところ、CT2~CT12 および CT14~CT16 では、健常者に比べ、DSPTS で睡眠傾向 (SP) は有意が低いという結果であった。これは、DSPTS では、1 晩の断眠後に活動期にあたる時間帯においても回復睡眠が出現しにくいことを示すものと考えられた。

休止期であるメラトニン分泌開始後においても、最初の時間帯は睡眠が起こりにくいことを示すと考えられた。

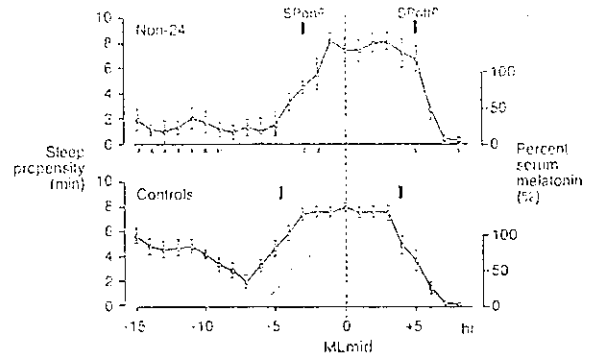


図 5 : Non24 と健常人の睡眠傾向リズムとメラトニンリズム

Non24 と健常人の比較においては、メラトニンピーク時刻を 0 時として両群間の生体リズム位相を合わせた。メラトニンリズムに関しては、時間経過を繰り返し要因とした 2 重配置分散分析において、時間経過による繰り返し効果は有意であったが、両群に群間の主効果および交互作用とも認められなかった。すなわち、メラトニンリズムに関して Non24 と健常者に差はないものと考えられた。SP に関しては、群間の主効果、時間経過による繰り返し効果、交互作用とも有意であった。交互作用について検討するため、Bonferroni/Dunn の post-hoc test を行ったところ、メラトニンピーク時刻の 15 時間前から 8 時間前、4 時間前から 3 時

間前で、健常者に比べ、Non24 で睡眠傾向 (SP) は有意が低いという結果であった。これは、non24 では、1 晩の断眠後に活動期にあたる時間帯においても回復睡眠が出現しにくいことを示すものと考えられた。休止期であるメラトニン分泌開始後においても、最初の時間帯は睡眠が起こりにくいことを示すと考えられた。

D. 考察

ヒトにおいて光に対する位相反応曲線の位相前進反応部分は最低体温出現時刻またはメラトニン分泌ピーク時刻の直後、すなわち早朝にあることが報告されている。したがって、DSPS や non24 でメラトニン分泌ピーク時刻から起床までの時間が長いということは、有効な位相前進反応をおこすことのできる時間帯が睡眠によっておおわれ、光を浴びる機会を逸していると考えられることができる。このため、ひとたび何かのきっかけで睡眠相が遅れてしまうと、これを前進させることができなくなる。メラトニン分泌ピーク時刻後の睡眠がさらに長くなって位相反応曲線の前進部分を完全におおってしまうと、位相前進反応を起こすことが不可能になる。すなわち、こうした場合には 24 時間より長い生物時計の周期がそのまま出現することになり、non24 がおこるとも考えられる。non24 においては、DSPS や健常人と比べ習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間が短縮していた。

ヒトにおいて光に対する位相反応曲線の位相後退反応部分は最低体温出現時刻またはメラトニン分泌ピーク時刻の直前、すなわち夜の前半の時間帯にあることが報告されている。このことから考えると、Non24 では 24 時間に同調した睡眠・覚醒リズムを示す DSPS や健常人と異なり、光による位相後退反応が起きやすい時期に覚醒している可能性が高い。これらは、Non24 における 24 時間以上の睡眠・覚醒サイクルの出現に位相後退反応が関連することを示唆する。近年、Aoki らは、15 例の DSPS と同数の年齢・性をマッチさせた健常者について、1000 lux の光を 2 時間メラトニンピーク値付近の時間帯に照射し、メラトニンの光抑制反応を系統的に検討した。この条件においては、メラトニンの光抑制反応は DSPS の方がむしろ大きかった。すなわち、DSPS では主観的夜における生物時計の光過敏性があり、夜間の人工光が DSPS を引き起こしていることを示唆するという。これは、概日リズム睡眠障害のメラトニン光抑制反応に関する初めてのケースコントロール研究であるだけでなく、それ以前の 1 例報告から推測されていた病態生理をくつがえす点で、今後大きく注目されることになる。図に本研究で得られた所見をまとめた。それぞれ健常者 (Normal)、DSPS、Non-24 について、睡眠相、深部体温の最低点 (上向き矢印)、光による位相前進反応が可能な時間帯 (位相前進可能部分) を模式的に表わしてある。白抜

き部分は日中、太陽光（高照度光 3000 lux 以上）を受ける可能性のある時間帯、斜線部は夕から夜にかけての覚醒時間帯で人工照明下（200～300 lux）で生活する時間帯、ハッチで表したのは眠っているためにほぼ暗闇で過ごす時間帯である。

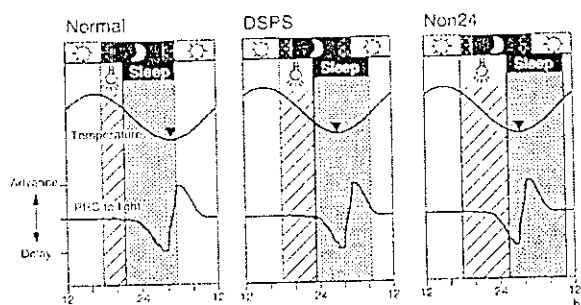


図 6：概日リズム睡眠障害における体温リズムと睡眠の関係

正常者では最低体温出現時刻が睡眠の後半にあるため朝起床したときに位相前進可能部分を利用して位相前進を起こしうる。DSPS では最低体温出現時刻から起床まで眠っている時間がより長いいため位相前進部分を十分に利用できない。Non-24 では最低体温出現時刻から起床までの時間が長いので起床したときには位相前進可能な時間帯を過ぎてしまっているため位相変化をない。すなわち、DSPS や Non-24 は睡眠が光をさえぎる働きをし位相前進可能部分（最低体温の直後の時期）をおおってしまうため、睡眠相の前進が困難になると考えられる。さらに、Non-24 では、体温の最低点近くにならない

いと眠らないため位相後退部分に人工照明を受け、健常者の日常生活では起こり得ない不適切な後退反応が生じることになる。

non24 の日常生活における睡眠・覚醒リズムの周期と実験におけるメラトニンと睡眠の位相差（習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間およびメラトニン分泌ピーク時刻から起床までの時間）が有意な相関を示した。つまり、日常生活における睡眠・覚醒リズムの周期が長ければ長いほど、習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間が短く、メラトニン分泌ピーク時刻から起床までの時間が長いことを示す。これは、健常者や DSPS との対照研究で得られた所見を確認する所見と考えられる。すなわち、non24 では概日ペースメーカーに対して睡眠が遅れているほど睡眠・覚醒周期が延長することが考えられる。

こうした、概日ペースメーカーに対する睡眠相の遅れが生じる機構について、超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いて sleep propensity の日内変動と暗条件下における血中メラトニン分泌リズムを検討した。その結果、DSPS や non24 においては、メラトニンの分泌されていない時間帯、つまり概日ペースメーカーからみた昼間には、断眠後の回復睡眠が起こりにくいことを示す。このことが、ひとたび概日ペースメーカーが遅れてしまうと、睡眠不足になったとしてもメラトニンの分泌されていない時間帯には眠ることが

できず、無理に早起きした場合も睡眠不足にはなっても、それだけでは入眠時刻を早められず、睡眠相が遅れた状態が続くことが考えられる。以上より、DSPS や non24 の患者は、概日リズム機構だけでなく、恒常性維持過程による睡眠の制御に何らかの問題があることが示される。

E. 結語

健常成人、DSPS 患者、Non-24 患者に対し、1) 暗条件メラトニンリズムと活動量測定装置による日常生活における睡眠相の測定により概日ペースメーカーと睡眠相の位相関係を検討し、2) 24 時間断眠に引き続く超短時間睡眠覚醒スケジュール下での睡眠傾向測定によりこれら概日リズム睡眠障害の概日性睡眠調節機構と恒常性維持睡眠調節について検討した。DSPS や non24 においては、概日ペースメーカーの位相と睡眠相の出現時期の関係が正常と異なっていることを明らかにした。さらに、超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いた研究から、これらの症候群における位相関係の異常の背景には断眠後の回復睡眠が起こりにくいという恒常性維持機構の障害が存在する可能性が示唆された。これらの結果を踏まえ、病態仮説を提示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kubota T, Uchiyama M, Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, Tagaya H, Okawa M, Inoue S: Effects of nocturnal bright light on saliva melatonin, core body temperature and sleep propensity rhythms in human subjects. *Neurosci Res* 42(2): 115-122, 2002.
2. Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, Ebisawa T, Yoshimura K, Kamei Y, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Katoh M, Watanabe T, Nakajima T, Ozeki Y, Sugishita M, Hori T, Ikeda M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Mishima K, Nomura M, Ozaki N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T. Mutation screening of the human *Clock* gene in circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry Research* 109: 121-128, 2002.
3. 鈴木博之, 久我隆一, 内山真: 超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いた睡眠状態と夢見体験の検討. *生理心理学雑誌* 20: 19-28, 2002.
4. Suzuki H, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Shinohara K: Long-term rectal temperature measurements in a patient with menstrual-associated sleep disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 56(4):475-8, 2002.
5. Tagaya H, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Suzuki H, Kamei Y, Okawa M. Non-rapid-eye-movement sleep propensity after sleep deprivation in human subjects. *Neurosci Lett.* 323:17-20, 2002.
6. Uchiyama M, Shibui K, Hayakawa T, Kamei Y, Ebisawa T, Tagaya H, Okawa M, Takahashi K: Larger phase angle between sleep propensity and melatonin rhythms in sighted humans with non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep* 25: 83-88, 2002.
7. 有竹清夏, 栗山健一, 鈴木博之, 譚新, 波井佳代, 金圭子, 尾崎章子, 亀井雄一, 大久保善朗, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 夜間睡眠中の時間認知. *脳と精神の医学* 13: 317-323, 2002
8. 内山真, 金圭子, 田ヶ谷浩邦: 日本人のライフスタイルと睡眠障害. 香川靖雄監修: 生活習慣病-遺伝子から病態まで-. 最新医学社出版, 3月増刊号 pp277-289, 2002.
9. 福田信, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 新しい睡眠薬(クアゼパム, ゴルピデム)の臨床効果と副作用. *精神医学* 44 (3): 313-318, 2002.
10. 内山真, 田ヶ谷浩邦: 時差による体

- 調変化. 総合臨床 2002; 51: 951-955.
11. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 睡眠障害の社会的問題点. CLINICAL NEUROSCIENCE 2002; 20: 561-563.
 12. 内山真, 亀井雄一: 睡眠覚醒リズム障害(睡眠相後退症候群). PROGRESS IN MEDICINE 2002; 22: 128-131.
 13. 内山真, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 金圭子, 渋井佳代: 概日リズム睡眠障害の生理学的背景と治療の進め方. PROGRESS IN MEDICINE 2002; 22: 1411-1415.
 14. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 歳をとると睡眠時間が短くなるのはなぜか. CLINICAL NEUROSCIENCE 2002; 20: 1209.
 15. 加藤隆史, 内山真: 歯科医師と睡眠医療. 歯界展望 2002; 100: 1125-1131.
 16. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 概日リズム睡眠障害の病態・診断・治療. Pharma Medica 2002; 20(suppl): 51-56.
 17. 内山真: 睡眠社会学の今後の展開. Pharma Medica 2002; 20 (suppl): 98-102.
 18. 亀井雄一, 金圭子, 栗山健一, 尾崎章子, 山崎英明, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 神経精神疾患治療の EBM —睡眠障害(1)—. 脳の科学 2002; 24: 877-882.
 19. 田ヶ谷浩邦, 渋井佳代, 内山真: 神経精神疾患治療の EBM—睡眠障害(2)—. 脳の科学 2002; 24: 975-981.
 20. 内山真: 睡眠障害. クリニカ 29: 66-70, 2002.
 21. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 高齢者の睡眠障害に対する薬物療法. 臨床精薬理 2002; 5: 1581-1589.
 22. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 概日リズム睡眠障害の診断と治療. 精神科 2002; 1: 367-372.
 23. 栗山健一, 田ヶ谷浩邦, 内山真: PTSDの生物学的研究病態生理「PTSDと睡眠」. 臨床精神医学 2002; 増刊号: 90-97.
 24. 内山真, 亀井雄一, 金圭子, 鈴木博之, 譚新, 栗山健一: 睡眠物質の睡眠障害治療への応用. 早石修監修, 井上昌次郎編著: 快眠の科学. 朝倉書店出版, 東京, pp129-135, 2002.
 25. 内山真: 睡眠障害の疫学調査-日本において、睡眠障害で悩んでいる人はどれくらいいますか? 内山真, 土井永史監修: 睡眠障害の診断・治療 Q&A. 診療新社出版, 大阪, pp6-10, 2002.
 26. 内山真: 睡眠障害の分類(1) 睡眠障害の主要な分類法を概説して下さい. 内山真, 土井永史監修: 睡眠障

- 害の診断・治療 Q&A. 診療新社出版, 大阪, pp11-15, 2002.
27. 内山真: 睡眠障害の分類 (2) 睡眠障害は年齢別にみて、特徴がありますか。内山真, 土井永史監修: 睡眠障害の診断・治療 Q&A. 診療新社出版, 大阪, pp16-20, 2002.
 28. 土井永史, 内山真: 睡眠障害の非薬物療法とその意義についてご教示下さい。内山真, 土井永史監修: 睡眠障害の診断・治療 Q&A. 診療新社出版, 大阪, pp30-37, 2002.
 29. 内山真, 土井永史: (監修) 睡眠障害ハンドブック. 診療新社出版, 大阪, 2002.
 30. 内山真, 金圭子, 田ヶ谷浩邦: 日本人のライフスタイルと睡眠障害. 香川靖雄監修: 生活習慣病-遺伝子から病態まで-. 最新医学社出版, 増刊号 pp277-289, 2002.
 31. 内山真: (編集) 臨床医のための睡眠・覚醒ハンドブック. メディカルレビュー社発行, 大阪, 2002.
 32. 内山真: 不眠が主訴の場合. 内山真編: 臨床医のための睡眠・覚醒ハンドブック. メディカルレビュー社発行, 大阪, pp20-28, 2002.
 33. 内山真: (編集) 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう, 東京, 2002.
2. 学会発表
 1. 田ヶ谷浩邦, 内山真, 金圭子, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 土井由利子, 林三千恵, 高橋泉: 高校生の睡眠習慣と心身の問題に関する研究—千葉県におけるコミュニティー研究—. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
 2. 渋井佳代, 内山真, 田ヶ谷浩邦, 金圭子, 譚新, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 尾崎章子: 小学生の睡眠習慣と心身の訴え—埼玉県蕨市におけるコミュニティー研究—. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
 3. 早川達郎, 内山真, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 渋井佳代, 金圭子: 非 24 時間睡眠覚醒症候群の臨床的特徴について—視覚障害のない 60 自験例の検討—. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
 4. 鈴木博之, 栗山健一, 有竹清夏, 渋井佳代, 金圭子, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一, 内山真: NREM 睡眠からの覚醒時における夢見体験と睡眠状態の関係. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台

- 国際センター，仙台，2002.7.4-5.
5. 栗山健一，鈴木博之，有竹清夏，渋井佳代，金圭子，尾崎章子，譚新，田ヶ谷浩邦，亀井雄一，内山真：時間知覚と概日リズム．日本睡眠学会第 27 回定期学術集会，仙台国際センター，仙台，2002.7.4-5.
 6. 有竹清夏，栗山健一，鈴木博之，譚新，渋井佳代，金圭子，尾崎章子，亀井雄一，内山真：睡眠中の主観的経過時間に影響を及ぼす要因について．日本睡眠学会第 27 回定期学術集会，仙台国際センター，仙台，2002.7.4-5.
 7. 譚新，内山真。田ヶ谷浩邦，渋井佳代，鈴木博之，金圭子，亀井雄一，有竹清夏，尾崎章子，栗山健一：超短時間睡眠・覚醒スケジュール下の睡眠概日リズム．日本睡眠学会第 27 回定期学術集会，仙台国際センター，仙台，2002.7.4-5.
 8. 亀井雄一，内山真，譚新，鈴木博之，有竹清夏，早川達郎，工藤吉尚：日中の高照度光照射の睡眠に対する影響．日本睡眠学会第 27 回定期学術集会，仙台国際センター，仙台，2002.7.4-5.
 9. 譚新，内山真，田ヶ谷浩邦，渋井佳代，鈴木博之，金圭子，亀井雄一，有竹清夏，尾崎章子，栗山健一：超短時間睡眠・覚醒スケジュール下の徐波の概日リズム．第 9 回日本時間生物学会，名古屋市，2002.11.14-15.
 10. 木下郁美，亀井雄一，渋井佳代，金圭子，譚新，尾崎章子，栗山健一，鈴木博之，有竹清夏，田ヶ谷浩邦，内山真：メラトニン分泌リズムと睡眠習慣の関係．第 9 回日本時間生物学会，名古屋市，2002.11.14-15.

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

ヒト NREM 睡眠時における生理学的指標と局所脳血流との関連に関する研究—
ポジトロン CT を使用して

分担研究者 梶村尚史 国立精神・神経センター武蔵病院 精神科医長
共同研究者 廣木昌彦 京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター
医員

研究要旨：ヒトの覚醒睡眠周期において、血圧、脈拍、動脈血ガス分圧などの生理学的指標が一定の範囲内で変動していることが知られているが、局所脳機能とどのような関連を有しているか不明である。今回我々は、健康な右利き男子大学生 15 名を被験者として、睡眠中の脳血流を $H_2^{18}O$ を標識薬物としたポジトロン CT を使用して検討した。睡眠の状態は終夜睡眠ポリグラムをモニターしながら安静覚醒時と浅い NREM 睡眠および深い NREM 睡眠に分類し、各々の脳血流を測定した。解析は統計学的画像処理法（SPM）を用いて大脳白質を含めた全脳を解析の対象とし、NREM 睡眠の深度に従い血流増加を示す部位に注目した。全脳血流は NREM 睡眠の深度に従い低下傾向を認め、また血圧、心拍数、動脈血 pH は有意に低下し、動脈血二酸化炭素分圧は有意に上昇した。SPM 解析では深い NREM 睡眠は安静覚醒に比して有意に大脳白質（一部は後頭葉皮質を含む）の血流が増加し、また深い NREM 睡眠は浅い NREM 睡眠に比して有意に、大脳白質に限局した血流増加を認めた。この大脳白質に関心領域（ROI）を設定し絶対血流量を測定し全脳血流量との比を求めた。その結果、この比と動脈血二酸化炭素分圧との有意な正の相関が認められ、また脈圧と有意な負の相関が認められた。NREM 睡眠の深度に従い、大脳白質は動脈血二酸化炭素の血管拡張作用により脳血流を保持して、全脳血流の低下に対して機能を維持していくことが考えられた。脈圧の上昇は大脳白質の血流を低下させ大脳白質疾患の成因として関連していることが示唆された。年齢や種々のトリアゾラムを含めた薬物の影響を考慮した更なる研究が不可欠であると思われる。

A. 研究目的

ヒトの睡眠は NREM 睡眠と REM 睡眠に分けられるが、約 80% までを閉

める NREM 睡眠(Mendelson 1987)の血圧、心拍数、動脈血ガスなどの生理学的指標と局所脳機能との詳細な

関連は解明されていない。REM 睡眠における生理学的指標は安静覚醒のものに近似しているといわれている。(Llinas 1991, Steriade 1993). したがって睡眠中に周期的に変動している生理学的諸指標は、主に NREM 睡眠において変動しているものと考えられる。これら睡眠時の生理学的指標は、脳の睡眠制御機構を知る上において重要な交絡因子(Krauchi 2001, Trinder 2001)であるばかりでなく、種々の精神神経疾患(Rao 1995, Plaschke 1998, Kanemaru 2001, Matarazzo 2002)や循環器疾患(Goldstein 1998, Elliott 1999, Kario 2001, Cuspidi 2001)の成因や病態にも大きく関連していることが考えられている。血圧や心拍数は NREM 睡眠において低下し交感神経活性の低下と関連しているとされ

(Halberg 1966, Levick 2000) 換気の低下により動脈血二酸化炭素は蓄積される(Skatrud 1988, Zoccoli 2002)とされているが、局所脳血流または局所脳機能への影響は明らかでない。

近年のポジトロン CT の進歩により局所脳血流が高精度に測定されるようになり、睡眠中の生理学的指標と局所脳機能という 2 つの時系列データの同時計測が可能になった。本研究は NREM 睡眠と局所脳機能と

の関連をはじめて詳細に検討したこれまでの研究(Kajimura 1999)を踏まえた上で、生理学的諸指標と局所脳血流との関連を明らかにすることを目的とし、その生理学的及び病態生理学的意義について考察した。また今回検討し得なかった生理学的指標及び関連を示しえなかった小脳について簡単にまとめた。

B. 研究方法

9 人男性ボランティア (平均年齢 21.0 ± 1.0 歳) を対象とした。被験者全員に本研究の目的を説明し書面にて同意を得た。被験者は自然に睡眠を導入してポジトロン CT 検査を施行した。各被験者に睡眠ポリグラフを装着してモニターすることにより覚醒、浅い NREM 睡眠、深い NREM 睡眠の 3 段階を判定し、各々に対し最高 8 mCi の $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ を静注してスキャンを施行した。また心電図モニター、自動血圧計、動脈ラインにより心拍数、血圧を記録し、動脈ラインからの動脈血採取により動脈血ガス分析を各々のスキャンの際に施行した。各々のポジトロン CT 画像において全脳血流量を求め反復測定分散分析で比較した。また統計的画像解析 (SPM) は解析対象の閾値を平均脳血量の 30% として、解析対象を

ほぼ全脳とした。深いNREM睡眠の安静覚醒および浅いNREM睡眠、浅い

NREM睡眠の安静覚醒に対する相対的局所脳血流量増加部位を結果として表示した。さらに各比較で増加を示した大脳白質に関心領域 (ROI) を設定して局所脳血流量絶対値を求め、これを各々の全脳血流量で除して比を求め、反復測定分散分析で各状態を比較した。さらにこの局所脳血流量値と全脳血流量値との比と生理学的諸指標との相関分析をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経センター武蔵病院の倫理委員会の承認を得たものであるが、被験者には、本研究に参加する目的と意義、方法、危険性、本人の意志でいつでも検査を中断できることなどを説明し、十分に理解してもらった上で、文書にて同意を得る。また、本研究におけるPET検査(H2150法)は、日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用委員会の放射線薬剤の基準と臨床使用の指針に従ったものであり、この研究に参加することで受けるPET検査による放射線総被曝量は、国際基準(ICRP 1990年勧告)に基づいた、一般の公

衆が受認できる限度を超えない範囲のものである(具体的には1ミリシーベルト以下であり、この量は日本人が1年間で受ける平均総被曝量の約1/4、同じく自然放射線から受ける被曝の7割に相当する)。使用される睡眠薬(トリアゾラム)は、安全性、臨床効果ともに高いといわれるベンゾジアゼピン系睡眠薬に属している。トリアゾラムは、その中でも現在世界でもっとも汎用されているものであり、消失半減期が2-4時間ときわめて短い超短時間作用型睡眠薬といわれている。したがって、睡眠薬でもっとも問題となる翌日の眠気、頭重感、ふらつきなどの副作用はほとんどない。高容量やアルコールとの併用により、健忘作用の報告があるが、今回の使用する容量は0.25mgと臨床容量の範囲内であり、アルコールを含めた他の薬物との併用も行わない。

C. 研究結果

全脳血流量 (mg/100ml/min) は、安静覚醒 33.3 ± 3.9 、浅いNREM睡眠 31.3 ± 4.8 、深いNREM睡眠 31.0 ± 3.7 で睡眠深度に従い全脳血流量は低下傾向を認めた ($P=0.070$ 、図1)。生理学的指標は(表1)、睡眠深度に従い収縮期血圧 ($P=0.031$)、拡張期血

圧 ($P=0.013$), 心拍数 ($P<0.0001$), 動脈血 pH ($P<0.0001$) の低下を認め、動脈血二酸化炭素分圧の上昇を認めた ($P<0.0001$, 図 1)。脈圧と動脈血酸素分圧には有意差を認めなかった (表 1)。SPM 解析では、深い NREM 睡眠時は安静覚醒に比して、後頭葉、中心溝周囲、大脳白質に有意な相対的血流増加を認め ($P<0.001$, 図 2 上段)、浅い NREM 睡眠は安静覚醒に比して側頭葉および後頭葉の一部に相対的血流増加を認めた ($P<0.001$, 図 2 中段)。さらに深い NREM 睡眠時は浅い NREM 睡眠に比して有意に大脳白質に相対的血流増加を認めた ($P<0.05$, 図 2 下段)。関心領域を両側大脳白質に設定し局所脳血流量値を求めた結果、3 群間で有意差を認めなかったが、局所脳血流量値と全脳血流量値との比は睡眠深度に従い有意に上昇した (安静覚醒 $[0.90\pm 0.04]$ 、浅い NREM 睡眠 $[0.92\pm 0.05]$ 、深い NREM 睡眠時 $[0.96\pm 0.04]$; [図 3])。またこの比との有意な相関が、 PaCO_2 ($r=0.337$, $P=0.002$) と脈圧 ($r=-0.273$, $P=0.015$) に認められた。その他の生理学的指標との間には有意な相関は認められなかった。

D. 考察

これまで、安静覚醒から NREM 睡眠に移行し睡眠深度がまずに従い全脳血流量は低下し (Townsend 1973, Sakai 1980, Madsen 1991, Kajimura 1999) また局所脳血流量も低下することが報告されてきた (Maquet 1997, Braun 1997, Kajimura 1999)。一方、強力な脳血管拡張作用すなわち脳血流増加作用を有する血中二酸化炭素 (Guyton 2000, Levick 2000) は NREM 睡眠中に上昇することが示されてきているにもかかわらず (Skatrud 1988, Braun 1997)、絶対脳血流量の増加を示す部位は不明であった。今回、画像解析対象の閾値を下げることにより、ほぼ全脳を検討に含めた結果、NREM 睡眠の深度に従って、大脳白質に限局した脳血流増加を認めた。この血流と相関を示した血中二酸化炭素が NREM 睡眠中の血流増加の原因と考えられる。

二酸化炭素の血管反応性の脳皮質と大脳白質の違いはいくつかの報告がある。覚醒時の二酸化炭素吸入では大脳白質に比して大脳皮質に強い血管反応性があるとされている (Reich 1989, Vesely 2001)。一方、平均二酸化炭素分圧から 1 分圧の変化における脳血流変化率においては大脳白質が高いとする報告もある

(Greenberg 1978)。NREM 睡眠中においては、覚醒と比して大脳皮質の二酸化炭素反応性が低下することが報告されており (Meadows 2003)、これは我々の大脳白質の血流増加を間接的に示唆していると思われる。安静覚醒時と NREM 睡眠時で二酸化炭素血管反応性が異なる理由としては、NREM 睡眠中の脳幹網様体、視床、大脳皮質などの機能低下の影響や日内変動を示す循環ホルモンなどの血管拡張収縮物質の影響も考えられるがまだ十分分かっていない。

大脳白質は比較的な緩徐な血流低下に障害をうけやすいことが報告されているが (Cai 2001, Dewar 2003)、NREM 睡眠中における大脳白質の血流増加は、全脳血流低下に対し二酸化炭素と反応することにより血流を維持し、大脳白質を保護している可能性が考えられた。成人に高頻度に見られる虚血性大脳白質病変例においては血中二酸化炭素による血管反応性が低下していることから

(Bakker 1999, Okeda 2002) 全脳血流低下に伴い病変を進展させる可能性が考えられる。また脈圧は脳血管障害の危険因子 (Vaccarino 2001, Mazza 2001, Strandberg 2002) とされ特に細動脈病変に関与する

(Christensen 1991, Baumbach 1991,

Baumbach 1996) と報告されているが、この脈圧の上昇は大脳白質の血流低下に相関するという我々の結果から、脈圧はビンスワンガー病などの大脳白質虚血性病変の成因に関連する可能性が示唆された。これらの症例では夜間脳血流低下をきたす因子 (夜間降圧療法、夜間の過度の飲酒、過度の睡眠薬の服用など) に十分注意することを啓蒙していく必要がある。

睡眠中に血圧や心拍数が低下することは、血漿ノルエピネフィリンやエピネフィリンに関連した交感神経活性の影響などが示されている

(Sherwood 2002) が、その他の循環物質としては、バゾプレッシン、コルチゾール、レニン、アンギオテンシン、アルドステロンなど (Guyton 2000) が睡眠中の生理学的指標の変化へ関与していると考えられる。採血量の問題等を検討し、各種循環物質と局所脳血流との関連の検討することが今後の課題として考えられる。血中 pH の低下は、二酸化炭素分圧の上昇に伴っていると考えられるが、血管壁への移行は二酸化炭素の形で行われており、二酸化炭素分圧を一定にして pH だけをかえても血管が変わらないことから (Guyton 2000)、NREM 睡眠時において動脈血ガス指

標の中では二酸化炭素が脳血流に直接的な役割を有しているといえる。

生理学的指標としての体温特に脳温のデータ収集が方法論的にできなかったことも今後の課題と考えられる。脳温は正確に脳の循環代謝動態を反映するものと考えられている

(Zoccoli 2002)。脳局所の熱は、酸素代謝と coupling して産生され脳血流の増加により除去されるとの報告されており (Yablonskiy 2000)、局所脳機能および局所脳血流と局所脳温は密接に関連していると思われ、交絡因子というよりは、共変性の因子の可能性があると考えられる。

先行研究で示された小脳の血流変化と生理学的指標との関連については、今回の研究では明らかにならなかった。睡眠機構と直接的な関連はないと考えられ、また室頂核や小脳皮質などは心血管系の調節に関連していることが指摘されていることから (Dormer 1984, Bradley 1987, Harper 2000, Holmes 2002)、今後様々な解析方法をもちいて検討する必要があると思われた。

E. 結論

ヒトの NREM 睡眠時において大脳白質は、緩徐な脳血流低下に対し防御的に動脈血二酸化炭素の蓄積に反

応しながら血流を保持していくと思われた。脈圧の上昇は、生理学的条件下においても大脳白質に脳血流低下を引き起こすことが示された。このことは神経生理学上また脳循環代謝学上全く新しい知見であり、また睡眠時の動脈血二酸化炭素分圧の上昇と脳血流低下という矛盾点を解明した。これらの結果は、虚血性大脳白質障害の成因にせまり、臨床医学にも重要な方向性を与えるものと思われた。

睡眠時における生理学的指標とポジトロン CT を用いた局所脳血流との関連に関する研究は、睡眠機構のみならず種々の中枢神経系疾患や循環障害における病態解明の新しい研究と考えられる。年齢、薬物 (種々の睡眠薬、降圧薬)、種々の精神神経疾患や循環器疾患などの影響を考慮した、局所脳血流と生理学的指標に関する研究の継続が必要であると考えられた。

F. 文献

1. Mendelson, W.B. *Human sleep: research and clinical care* (Plenum Press, New York, 1987).
2. Llinas, R.R. & Pare, D. Of dreaming and wakefulness. *Neuroscience* 44, 521-535 (1991).
3. Steriade, M., McCormic, D.A. &

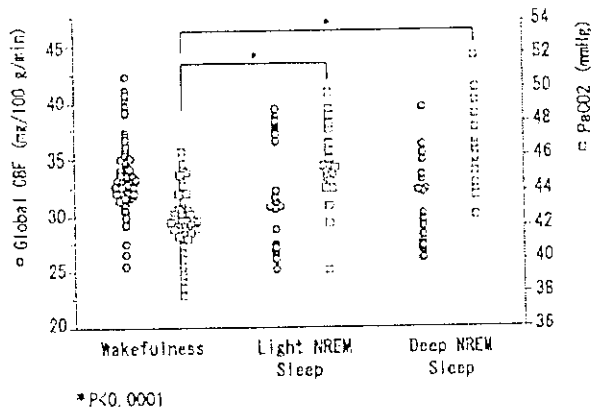
- Sejnowski, T.J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and arousal brain. *Science* **262**, 679-685 (1993).
4. Krauchi, K. & Wirz-Justice, A. Circadian clues to sleep onset mechanisms. *Neuropsychopharmacology* **25** (Suppl.), 92-96 (2001).
 5. Trinder, J. *et al.* Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J. Sleep. Res.* **10**, 253-264 (2001).
 6. Rao, M.L. *et al.* Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry. Res.* **29**, 21-39 (1995).
 7. Plaschke, M., Trenkwalder, P., Dahlheim, H., Lechner, C. & Trenkwalder, C. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J. Hypertens.* **16**, 1433-1441 (1998).
 8. Kanemaru, A., Kanemaru, K., & Kuwajima, I. The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens. Res.* **24**, 19-24 (2001).
 9. Matarazzo, E.B. Psychiatric features and disturbance of circadian rhythm of temperature, pulse, and blood pressure in Wilson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **14**, 335-339 (2002).
 10. Goldstein, I.B., Bartzokis, G., Hance, D.B., & Shapiro, D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people. *Stroke* **29**, 765-772 (1998).
 11. Elliott, W.J. Circadian variation in blood pressure: implications for the elderly patient. *Am. J. Hypertens.* **12** (Suppl.), 43-49 (1999).
 12. Kario, K. *et al.* Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* **38**, 852-857 (2001).
 13. Cuspidi, C. *et al.* Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* **19**, 1539-1545 (2001).
 14. Halberg, F., Good, R. & Levine, H. Some aspects of the cardiovascular and renal circadian systems. *Circulation* **34**, 715-717 (1966).
 15. Levic, J.R. *Overview of the Cardiovascular System: An Introduction to Cardiovascular (T) Physiology* (Arnold, London, 2000).

16. Skatrud, J.B., Dempsey, J.A., Badr, S. & Begle, R.L. Effect of airway impedance on CO₂ retention and respiratory muscle activity during NREM sleep. *J. Appl. Physiol.* **65**, 1676-1685 (1988).
17. Zoccoli, G., Walker, A.M., Lenzi, P. & Franzini, C. The cerebral circulation during sleep: regulation mechanisms and functional implications. *Sleep Med. Rev.* **6**, 443-455 (2002).
18. Kajimura, N. *et al.* Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J. Neurosci.* **15**; 10065-10073 (1999).
19. Townsend, R.E., Prinz, P.N. & Obrist, W.D. Human cerebral blood flow during sleep and waking. *J. Appl. Physiol.* **35**, 620-625 (1973).
20. Sakai, F., Meyer, J.S., Karacan, I., Derman, S. & Yamamoto, M. Normal human sleep: regional cerebral hemodynamics. *Ann. Neurol.* **7**, 471- 478 (1980).
21. Madsen, P.L. *et al.* Cerebral oxygen metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *J. Appl. Physiol.* **70**, 2597-2601 (1991).
22. Maquet, P. *et al.* Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J. Neurosci.* **15**, 2807-2812 (1997).
23. Braun, A.R. *et al.* Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle: an H₂¹⁵O PET study. *Brain* **120**, 1173-1197 (1997).
24. Guyton, A.C. & Hall, J.E. *Textbook of Medical Physiology* (Elsevier, New York, 2000).
25. Reich, T. & Rusinek, H. Cerebral cortical and white matter reactivity to carbon dioxide. *Stroke* **20**, 453-457 (1989).
26. Vesely, A. *et al.* MRI mapping of cerebrovascular reactivity using square wave changes in end-tidal PCO₂. *Magn. Reson. Med.* **45**, 1011-1013 (2001).
27. Greenberg, J.H., Alavi, A., Reivich, M., Kuhl, D. & Uzzell, B. Local cerebral blood volume response to carbon dioxide in man. *Circ. Res.* **43**, 324-331 (1978).
28. Meadows, G.E., Dunroy, H.M., Morrell, M.J. & Corfield, D.R. Hypercapnic cerebral vascular reactivity is decreased, in humans, during sleep compared to wakefulness. *J. Appl. Physiol.* (2003) (in press).
29. Cai, Z., Pang, Y., Xiao, F., & Rhodes, P.G. Chronic ischemia preferentially causes white matter injury in the neonatal rat brain. *Rhodes Brain Research* **898**, 126-135 (2001).

30. Dewar, D., Underhill, S.M., & Goldberg, M.P. Oligodendrocytes and ischemic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **23**, 263-274 (2003).
31. Bakker, S.L. *et al.* Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* **52**, 578-583 (1999).
32. Okeda, R., Arima, K. & Kawai M. Arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter: examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke* **33**, 2565-2569 (2002).
33. Vaccarino, V. *et al.* Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am. J. Cardiol.* **88**, 980-986 (2001).
34. Mazza, A. *et al.* Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The Cardiovascular Study in the Elderly. *Eur. J. Epidemiol.* **17**, 1097-1104 (2001).
35. Strandberg, T.E., Salomaa, V.V., Vanhanen, H.T., Pitkala, K. & Miettinen, T.A. Isolated diastolic hypertension, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of mortality during a follow-up of up to 32 years. *J. Hypertens.* **20**, 399-404 (2002).
36. Christensen, K.L. Reducing pulse pressure in hypertension may normalize small artery structure. *Hypertension* **18**, 722-727 (1991).
37. Baumbach, G.L., Siems, J.E. & Heistad, D.D. Effects of local reduction in pressure on distensibility and composition of cerebral arterioles. *Circ. Res.* **68**, 338-351 (1991).
38. Baumbach, G.L. Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. *Hypertension* **27**, 794-798 (1996).
39. Sherwood, A., Steffen, P.R., Blumenthal, J.A., Kuhn, C. & Hinderliter, A.L. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am. J. Hypertens.* **15**, 111-118 (2002).
40. Yablonskiy, D.A., Ackerman, J.J. & Raichle, M.E. Coupling between changes in human brain temperature and oxidative metabolism during prolonged visual stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 7603-7608 (2000).
41. Dormer, K.J. Modulation of cardiovascular response to dynamic exercise by fastigial nucleus. *J.*

- Appl. Physiol.* **56**, 1369-1377 (1984).
42. Bradley, D.J., Pascoe, J.P., Paton, J.F., & Spyer, K.M. Cardiovascular and respiratory responses evoked from the posterior cerebellar cortex and fastigial nucleus in the cat. *J. Physiol.* **393**, 107-121 (1987).
43. Harper, R.M. Sudden Infant Death Syndrome: a failure of compensatory cerebellar mechanisms? *Pediatric Research* **48**, 140-142 (2000).
44. Holmes, M.J., Cotter, L.A., Arendt, H.E., Cass, S.P. & Yates, B.J. Effects of lesions of the caudal cerebellar vermis on cardiovascular regulation in awake cats. *Brain Res.* **31**, 62-72 (2002).

Figure 1



Legend

Figure 1. Global CBF and PaCO2 in each stage. There was a significant difference in PaCO2 among stages ($p < 0.0001$, repeated-measure ANOVA).

Figure 2. Region of interest (ROI) value of the cerebral white matter and ratio of the ROI value to global CBF. Significant difference was seen in the ratio among stages ($p < 0.0001$, repeated-measure ANOVA).

Figure 3. Statistical parametric map showing significant increase of the relative regional CBF (ANCOVA).

Figure 2

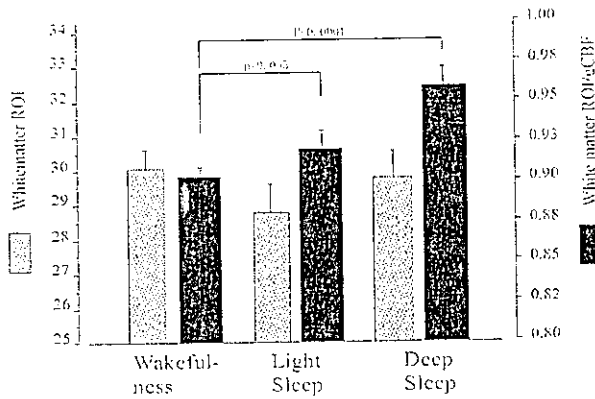


Figure 3

