

調査である。したがって、必ずしも日本人男性全体を反映するとは限らず、また、女性や高齢者については不明である。ただし、平成14年の「国民栄養調査」によると40代男性のBMI平均値は23.9 m/kg<sup>2</sup>であり、調査対象の24.0±3.06m/kg<sup>2</sup>と変わらない。他方、一つの職域を対象としているために、その会社の売上高などから経済損失をより正確に推計できるという利点もある。

睡眠に関連する複数の診療科・講座が有機的に連携することにより、多角的かつ総合的に日本人の職域における睡眠の詳細な調査を行ってきた(図1)。今後は対象者数を増やすとともに、それがどのようにアウトカムに繋がるのかをさらに詳細に解析する必要がある。また、前向き追跡調査を行うことにより、合併症の発症や予後についても明らかに出来ると考えている。

## E. 結論

職域において睡眠時無呼吸症候群やむずむず脚症候群などを含む睡眠障害は高率に認められた。特に睡眠呼吸障害はメタボリックシンドロームにも関与する可能性がある。今後のさらなる調査解析が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文・総説

角谷寛: 睡眠時無呼吸症候群になりやすい体質は? 肥満と糖尿病 4:425-7,2005.

角谷寛: ナルコレプシーとは? 肥満と糖尿病 4:518-20,2005.

角谷寛: 睡眠障害の遺伝子科学 75:1421-3,2005.

### 2. 学会発表

斉藤俊秀、馬渡英夫、澤野邦彦、脇千明、河村理恵子、角谷寛: 閉塞型の睡眠時無呼吸症候群が判明した18番長腕部分トリソミーの1例. 日本先天異常学会(第45回東京)2005

Oka, Y., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Takegami, M., Fukuhara, S., Chin, K., Taniguchi, M.,

Wakamura, T., Hotta, S. and Kadotani, H: Validation of the questionnaire for the epidemiological study of restless legs syndrome and the preliminary prevalence data in Japan. アメリカ睡眠学会(APSS 19th Annual Meeting; Denver)2005

Kadotani, H., Nakayama, Y., Minami, I., Sumi, K., Takahashi, K., Nakamura, T., Chin, K., Oka, Y., Wakamura, T. and Fukuhara, S. : Multidisciplinary Sleep Epidemiological Study in Japan -Kyoto Sleep and Health Cohort Study (First report)- . アメリカ睡眠学会(APSS 19th Annual Meeting; Denver)2005

堀内育美、坂名智、岩田安世、山本浩彰、佐原利明、山本勝徳、小池茂文、角谷寛、岡靖哲、井上雄一: 透析患者のレストレスレッグス症候群(RLS)-特に緩解例から学ぶ- 日本睡眠学会定期学術集会(第30回;宇都宮)2005

原田優人、谷口充孝、大井元晴、中井直治、大倉睦美、岡村城志、若村智子、堀田佐和子、角谷寛、陳和夫、竹上未紗、福原俊一: CPAP 導入方法が日中の眠気及び健康関連 QOL におよぼす影響についての検討. 日本睡眠学会定期学術集会(第30回;宇都宮)2005

若村智子、谷口充孝、原田優人、中井直治、大倉睦美、角谷寛、岡村城志、堀田佐和子、陳和夫、竹上未紗、福原俊一、大井元晴: nCPAP 療法が閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の QOL および睡眠の質におよぼす影響. 日本睡眠学会定期学術集会(第30回;宇都宮)2005

南一成、中山幸代、竹上未紗、森田智史、岡靖哲、角謙介、高橋憲一、中村敬哉、陳和夫、谷口充孝、堀田佐知子、新井香奈子、若村智子、福原俊一、角谷寛: 睡眠の諸専門領域の参加による睡眠健康コホート研究(京都睡眠と健康のコホート研究). 日本睡眠学会定期学術集会(第30回;宇都宮)2005

角谷寛、角謙介、高橋憲一、中村敬哉、谷口充孝、福原俊一、陳和夫: (特別発言)睡眠時無呼吸症候群の有病率-職域におけるコホート

研究から一. 日本呼吸器学会(第45回:千葉)  
2005

Takegami, M., Kadotani, H., Morita, S., Nakayama, Y., Minami, I., Chin, K., Wakamura, T. and Fukuhara, S. : Prevalence of sleep-disordered breathing and its impact on disabled Days . Second ICOH International Conference on Psychosocial Factors at Work (Okayama, Japan) 2005

岡靖哲, 宮本雅之, 宮本智之, 竹上美沙, 福原俊一, 角谷寛: Restless legs 症候群の有病率と問診票の有用性の検討. 第46回日本神経学会総会(鹿児島)2005

Oka, Y., Kadotani, H., Nakayama, Y., Minami, I., Miyamoto, M., Miyamoto, T. and Inoue, Y. : Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements during Sleep among Japanese Industrial Workers. World Association of Sleep Medicine:FIRST INTERNATIONAL CONGRESS (Berlin)2005

角谷寛: 京都睡眠と健康のコホート研究. こころの健康科学研究事業・研究成果発表会(ねむりとリズムと健康と)2005

角谷寛, 南一成, 中山幸代, 西浦美智代, 山崎博司, 生野真嗣: 京都 睡眠と健康のコホート研究一職域における睡眠障害の頻度一. こころの健康科学研究事業・研究成果発表会(ねむりとリズムと健康と)2005

角谷寛, 南一成, 中山幸代, 西浦美智代, 山崎博司, 生野真嗣: 関西の睡眠医療機関一日本睡眠学会による認定医療機関・認定医・認定歯科医・認定技師の分布一. こころの健康科学研究事業・研究成果発表会(ねむりとリズムと健康と)

2005

角谷寛, 南一成, 中山幸代, 西浦美智代, 山崎博司, 生野真嗣: 睡眠の基礎知識. こころの健康科学研究事業・研究成果発表会(ねむりとリズムと健康と)2005

角谷寛: ヒトとマウスの双方から睡眠の謎に迫る～マウスで解き明かす、あなたの睡眠～. さきがけライブ 2005(東京)2005

Kadotani, H.: Sleep Research of Mice and Men. 7th Northeastern Asia Symposium at Gyungju, Korea(韓国)2005

角谷寛: マウスとヒトの双方から睡眠に迫る. 平成17年度 文部科学省 科学技術振興調整費成果発表会(東京)2005

### 3. その他

角谷寛: 睡眠障害の子供の発達におよぼす影響について. 日本助産士会兵庫県支部研修会(神戸市 兵庫県民会館)2005

角谷寛: 日本人の睡眠・睡眠障害. 日本医薬品卸勤務薬剤師会大阪支部平成17年度教育研修管理者継続研修講座(大阪)2005

角谷寛: 21世紀の生活習慣病「睡眠時無呼吸症候群」. 開業医の睡眠医療(京都)2005

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 3. その他

なし

表1. 対象者 (n=324) の背景

	平均±SD	(範囲)
年齢	43.8±8.36 yrs	(23-59)
Male	100%	
身長	170.6±6.38cm	(155-195)
体重	70.0±10.6kg	(46.1-110)
BMI	24.0±3.06kg/m <sup>2</sup>	(17.2-32.9)

表2. 睡眠呼吸障害 (n=323)

正常 (AHI<5)	122 人	(37.8%)
軽症 (5≤AHI<15)	121 人	(37.5%)
中等症 (15≤AHI<30)	56 人	(17.3%)
重症 (30≤AHI)	24 人	(7.4%)
睡眠時無呼吸症候群 (睡眠呼吸障害 + 日中の過度の眠気)	36 人	(11.5%; n=312)

AHI: Apnea Hypopnea Index (無呼吸低呼吸指数: 睡眠1時間あたりの無呼吸・低呼吸の回数)  
 日中の過度の眠気: ESS>10

表3. 睡眠・リズム障害などの有病割合 (n=323-324)

むずむず脚症候群	21 人 (6.5%)	
ナルコレプシー	0 人 (0%)	疑い: 1 人 (0.3%)
概日リズム睡眠障害		疑い: 10 人 (3.1%)
季節性感情障害	4 人 (1.2%)	軽症: 10 人 (3.1%)
大うつ病性障害	0 人 (0%)	既往: 19 人 (5.9%)
不安障害	13 人 (4.0%)	
精神病性障害	0 人 (0%)	
摂食障害	0 人 (0%)	
COPD	22 人 (6.8%)	

表4. 海外の大規模疫学調査による睡眠呼吸障害と睡眠時無呼吸症候群の有病割合

調査	被験者	睡眠検査	AHI≥5	AHI≥15	SAS
男性:					
Young 1993 年	米国 352 名/1670 名	睡眠検査室 PSG	24%	9.1%	4%
Kim 2004 年	韓国 309 名/2523 名	在宅/睡眠検査室 PSG	27.1%	10.1%	4.5%
Baldwin 2004 年	米国 3042 名/3042 名	在宅 PSG	57.6%	25.0%	N/A
女性:					
Young 1993 年	米国 250 名/1843 名	睡眠検査室 PSG	9.0%	4.0%	2%
Kim 2004 年	韓国 148 名/2497 名	在宅/睡眠検査室 PSG	16.8%	4.7%	3.2%
Baldwin 2004 年	米国 3398 名/3398 名	在宅 PSG	36.1%	11.5%	N/A
男女:					
Kapur 2005 年	米国 6443 名/6443 名	在宅 PSG	46.3%	16.2%	13.5%

SAS: 睡眠時無呼吸症候群。AHI≥5 回/時であり、かつ、眠気がある場合。  
 被験者: 全対象者数および睡眠検査を実施した人数

図1. Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS)

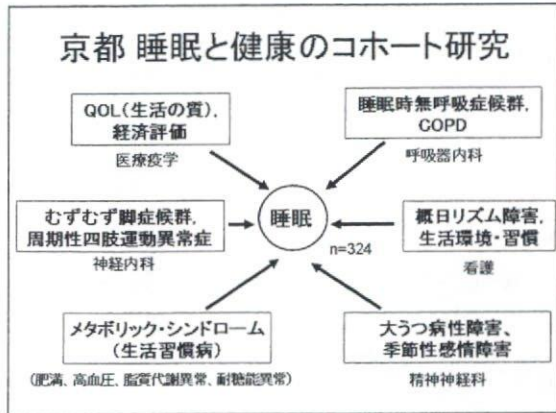
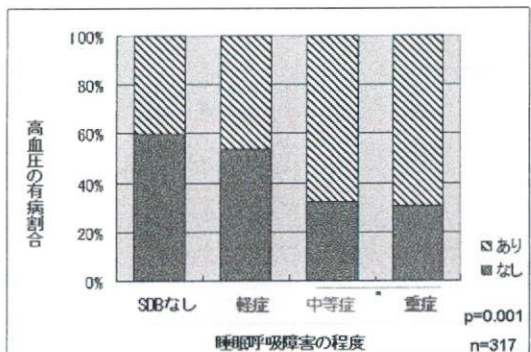
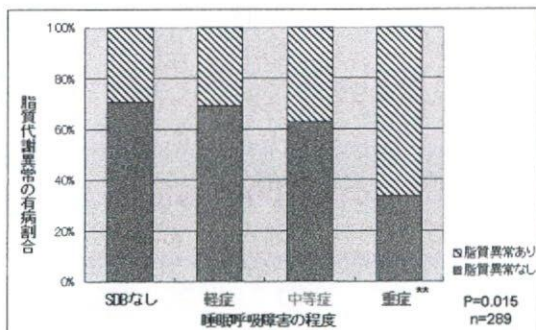


図2. 睡眠呼吸障害頻度の重症度と高血圧の有病割合



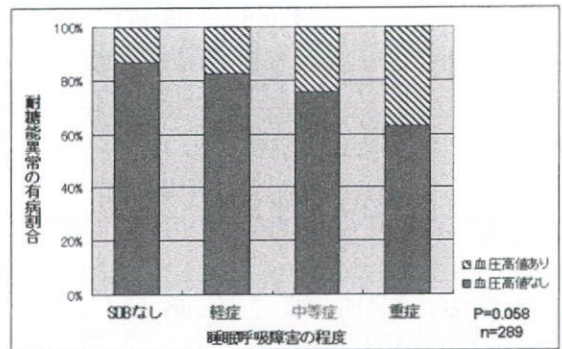
• 中程度以上の睡眠呼吸障害は血圧高値の独立した危険因子  
 • AHI<15とAHI≥15の比較, 年齢・BMIで調整後も $p=0.041$   
 • 血圧 $130/85$ , あるいは, 降圧剤服用を「高血圧」とした

図3. 睡眠呼吸障害の重症度と脂質代謝異常の有病割合



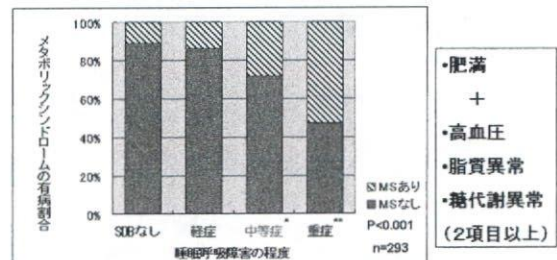
• 重症の睡眠呼吸障害は脂質代謝異常の独立した危険因子  
 • AHI<30とAHI≥30の比較, 年齢・BMIで調整後も $p=0.002$   
 • TG $\geq 150$ mg/dl, HDL-C $<40$ mg/dl, あるいは, 薬物治療中を「脂質代謝異常」とした

図4. 睡眠呼吸障害の重症度と耐糖能異常の有病割合



• ただし, 血糖高値にはBMI, 年齢の寄与が大きい  
 • 血糖(空腹時) $\geq 110$ mg/dlあるいは薬物治療中を「耐糖能異常」とした

図5. 睡眠呼吸障害の重症度とメタボリックシンドロームの有病割合



• 睡眠呼吸障害は年齢とは独立したメタボリックシンドロームの危険因子  
 • 年齢調整後も中程度: $p=0.027$ , 重症: $p<0.001$   
 • BMIと腰囲は非常に相関が高いため(相関係数0.858), BMIを解析モデルに含めるのは不適当

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

ヒト睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因解明と  
テラーメイド治療法開発に関する基盤的研究

分担研究者 尾関祐二 滋賀医科大学 精神医学講座 助手

### 研究要旨

本年度は光受容に関連し、レセプター異常による概日リズム障害が動物実験で報告されている PACAP と、一般健常人の睡眠の朝型・夜型傾向の関連を検討した。光による刺激はヒトの生体リズムを生成、維持する上で重要な要素のひとつということが明らかとされている。このことは光刺激が何らかの形で視床下部・視交叉上核(生体リズムの中核)に伝わっていることを示している。PACAP はこうした光刺激のリズム中枢への影響に関連する遺伝子のひとつである。PACAP ノックアウトマウスは生体リズムは正常であるが、暗期の遅い段階での光同調性が障害されていることが報告されており、PACAP が光同調性の障害を介してリズム障害と関連している可能性が示唆される。また、こうした光刺激を介した生体リズムへの影響は、健常人の睡眠習慣の特徴(朝型かもしくは夜型か)にも関連している可能性が予測される。こうした先行研究により、今回我々は、PACAP の遺伝子多型と健常人の睡眠習慣の関連を検討した。朝型夜型の測定は、その指標として頻繁に用いられる、Horne-Osberg の朝型夜型尺度(MEQ)を用い、睡眠習慣と PACAP 遺伝子多型との関連を検討した。健常人 100 名を対象として質問紙を配布したが、有効回答数は 97 名分にとどまった。今回検索対象とした PACAP 遺伝子の部位は、これまでに報告のあるアミノ酸置換を伴う 3 つの遺伝子多型部位、rs8192594、rs2856966、rs11540551 とした。rs8192594、rs11540551 では塩基に変異は認められなかったが、rs2856966 では A/A が 42 名、A/G が 4 名、G/G が 1 名認められた。しかし、各アレルと朝型・非朝型の関連を調べたところ、カイ二乗値が 0.937915743、フィッシャーの直接確率 P 値が 0.430059692 であり、今回調べた範囲では PACAP 遺伝子が健康成人の朝型夜型傾向に与える影響は認められなかった。

### A. 研究目的

現在の睡眠覚醒リズム障害の診断は患者の主観的訴えにより情報を収集し、『睡眠障害国際分類・診断とコードの手引き』に記載された診断基準に合致するかを検討することで行われる。この方法では客観的な数値などの評価基準がないため、臨床場面における確定診断を下すときに、支障をきたすことがある。

疾患の客観的な指標としては、体内リズムの指標であるメラトニンの分泌や体温リズムの異常があるが、そうした情報を得るには、患者負担が大きく、周囲環境よりさまざまな影響を受ける可能性もあることや、これら指標による疾患の鑑別が、実際上どの程度の感受性や特異性を持っているか明らかでない点もあり、現在のところ確定診断のためには使用しにくい。

こうした現状より、より患者さんへの負

担が少なく、より正確な診断を行う目的で、一般に見られる朝型の生活を好む傾向(すなわち朝早起きの生活をも好む傾向)、夜型の生活を好む傾向(=朝型・夜型傾向)と、睡眠相後退・前進症候群との違いを遺伝子レベルで検討し、診断の助けとすることや疾患の特徴を遺伝子レベルで明らかにすることを目的として、リズムを作り出す遺伝子(本文では今後時計遺伝子と表記する。実際には、per1、per2、per3、cry1、cry2、clock、bmal1、PACAP、NPAS2などをさす)の遺伝子多型と睡眠習慣の傾向を検討することとした。

こうした目的は、睡眠・覚醒リズム睡眠障害の診断や治療法の開発評価へとつながると考えられる。

### B. 研究方法

朝型夜型傾向と、時計遺伝子

の多型性

朝型・夜型の指標としては、海外でも広く用いられている、Horne-Osberg の朝型夜型尺度 (MEQ) を用いた。

遺伝子多型解析として今回標的としたのは、PACAP であった。PCAP は 1989 年に視床下部より単離された神経ペプチドである。その後の研究は PACAP の中枢神経系での複数の働きを明らかになりつつあるが、そのひとつとして、体内時計の光同調性への関与が指摘されている。PACAP ノックアウトマウスを対象とした研究では、恒暗条件下での生体リズムには特に異常はないが、恒暗条件下で光刺激を与える実験を行うことで、暗期の遅い段階での光同調反応、すなわち予測される位相前進反応が大きく障害されていることを見出している。一方、暗期の早い段階での光同調反応、すなわち予測される位相後退反応は減少傾向を示すのみであったと報告されている。こうした報告は人における概実リズム障害患者の中に、PACAP 遺伝子の機能変化が関与している群がある可能性を示唆していると考えられる。また、疾患ではないが、朝型・夜型傾向に発現に、PACAP の機能の多型性が関与している可能性が考えられる。そのため今回我々は、まず健常人を対象に PACAP の朝型・夜型傾向への関与を検討することとした。今回は全配列を研究の対象としたが、今回報告までにすべての解析を終了させることができず、これまで報告されているアミノ酸置換を伴う遺伝子多型のみを対象として、朝型・夜型との関与を検討した。遺伝子配列の決定はすべて direct sequence 法により直接的に決定した。対象とした部位は、rs8192594 (A→G)、rs2856966 (G→A)、rs11540551 (T→A) の三箇所とした。

#### 倫理面への配慮

本研究において得られた結果は、別に情報管理者を置くことで、実験実施者が、実験より得られた情報と個人を結びつけることができない体制をとっており、倫理面への配慮がなされている。その他、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に関する不利益、危険性の排除や説明と理解などの倫理面に対する配慮に関する内容に対しては、滋賀医科

大学倫理委員会の承認を得ている。また、遺伝子解析に関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) を遵守している。この点に関して、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得ている。(これら指針は申請時のものであり、現在は倫理指針は更新され新たな指針、法ができていくが (平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、平成 16 年 12 月 28 日 全部改正、平成 17 年 6 月 29 日 一部改正)、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針の施行等について (平成 13 年 3 月 29 日 付け 文部科学省 研究振興局長・厚生労働省 大臣官房厚生科学課長・経済産業省 製造産業局長 連名通知) 臨床研究に関する倫理指針 (平成 15 年 7 月 16 日 厚生労働省 告示第 255 号)、個人情報保護に関する法律 (平成 15 年 法律第 57 号)、実際にはそうしたものに沿った形としている)。

#### C. 研究結果

朝型夜型傾向と、時間関連遺伝子の多型性健常人 97 名を対象に得た MEQ 得点は  $47.6 \pm 7.85$  であった。と米国で報告される MEQ 得点に近いものであり、質問表によって得られた結果はおおむね問題がないと判断した。

これまでに報告のあるアミノ酸置換を伴う 3 つの遺伝子多型部位、rs8192594、rs2856966、rs11540551 について調べた。解析が終了している対象は 63 名 (男 13 名、女 50 名、平均年齢  $23 \pm 7.3$  歳) であった。rs8192594、rs11540551 部位では塩基に変異は認められなかったが、rs2856966 では A/A が 58 名、A/G が 4 名、G/G が 1 名認められた。一方、日本語版 Horne & Ostberg 調査表から得られる個人朝型夜型傾向を rs2856966 のアレルによって分類したところ、朝型でアレル数が A:G=12:0、非朝型で A:G=76:6 であった。これから各アレルと朝型・非朝型の関連を調べたところ、カイ二乗値が 0.937915743、フィッシャーの直接確率 P 値が 0.430059692 であった。

D. 考察

朝型夜型傾向と、時計遺伝子の多型性

今回対象とした解析範囲、解析対象の範囲において PACAP の遺伝子多型性と朝型・夜型傾向との間に関連は見出されなかった。

E. 結論

本年度は睡眠覚醒リズムの位相に関連すると考えられる遺伝子である PACAP の多型性に関して検討した。今回全シーケンスを対象に遺伝子の配列を検索したが、一部シーケンスが不良であり、対象の遺伝子すべてに対して、また、対象者すべてに対しての検討は行えなかったものの、得られた結果の範囲内では、PACAP と睡眠習慣の間に関連は見出せなかった。しかし対象とした遺伝子は光感受性との関連が報告されている遺伝子であり、全遺伝子配列を対象とし、対象者を増やす意味合いはあると考えられ、継続して検索を行う意味はあると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

第 30 回日本睡眠学会

平成17年6月30日～7月1日

宇都宮

第 27 回日本生物学的精神医学会

平成17年7月6日～8日大阪

H. 知的財産等の出願・登録状況

なし

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

遂行能力に対する概日リズムと睡眠負債の影響に関する研究

分担研究者 田ヶ谷浩邦

国立精神・神経センター精神保健研究所精神機能研究室長

研究協力者

鈴木博之、有竹(岡田)清夏、榎本みのり

国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部

研究要旨:交代勤務、変形労働時間勤務における客観的遂行能力、主観的覚醒度に対して概日リズム位相と睡眠負債がどのように影響を及ぼすかを明らかにするため、12名の健常被験者(うち4名は異なる睡眠覚醒スケジュールで2回参加)でコンスタントルーチンを用いて実験を行った。客観的遂行能力(単純反応時間)は断眠開始後14時間から低下し、メラトニン分泌開始時刻(DLMO)その後2時間(体内時計の示す夜)が最長で、DLMO後12-16時間(体内時計の示す日中)が最短となる概日リズムを持っていた。その他の身体・精神機能は、主に断眠・睡眠不足によって影響を受けるもの、主に生体リズムによって影響を受けるもの、両者の影響を受けるものがあり、シフトワーク中、特に深夜勤務中には日常の生活におけるこれらの機能の調和がとれなくなり、心身の不調や、ミス・事故を誘発しやすいことが示された。

A. 研究目的

近年、社会の24時間化にともなって、交代勤務者や変形労働時間勤務者が増加している。旧労働省の平成11年賃金労働時間制度等総合調査3によると、夜勤交代勤務を採用する企業の割合は15-20%で、所定労働時間の一部が深夜帯(午後10時～午前5時)にかかる企業は9%、25%以上の企業が深夜に稼働しており、全労働人口の8.6%(580万人)がこの時間帯に就労している。変形労働時間制(労働時間が週40時間以内であれば8時間以上就労する日を設けられる制度)を採用する企業は53%にのぼっている。また、フレックスタイム制(各自が始業・終業時刻を設定できる制度)、裁量労働制(一律の勤務時間の設定がなじまない専門業務、企画業務に対して、業務に対応する「みなし労働時間」を設定)を採用する企業も増え、就労時間帯が多様化している。

夜間や深夜に勤務を行う場合、どうしても睡眠不足となりやすい。勤務者は睡眠不足を仮眠によって解消しようとするが、通常と異なった時間帯に概日リズムに逆らって仮眠をとる必要があるため、浅く不安定な睡眠となりやすく、睡眠不足が解消しにくい。睡眠不足がなくても概日リズムにより、勤務時間中に遂行能力や覚醒

度が低下し、ミスや事故が起こりやすい。

交代勤務や変形労働時間勤務において遂行能力、覚醒度が、概日リズム、睡眠負債によってどのように影響を受けているかを明らかにすることが、この研究の目的である。

今回の研究では、コンスタントルーチンと呼ばれる手法を用いた。コンスタントルーチンは、睡眠、食事、体動などによる影響を除外して、さまざまな生理指標の変化を調べるために、室温、湿度、照度を一定にした恒常環境下でリクライニングチェア上で眠らずに過ごす。食事も短い間隔で少量ずつを与える。健常被験者を用いてさまざまな概日リズム位相からコンスタントルーチンを行い、概日リズム位相と覚醒持続時間が遂行能力や主観的指標、内分泌指標にどのような影響を与えるかを検討した。

B. 研究方法

対象は若年健常成人12名(平均年齢21.6±2.4歳、18-26歳)である。実験参加前に、血算・生化学検査、MMPIおよび精神科面接により、身体疾患・精神疾患がないことを確認した。

被験者には実験セッションの2週間前より、喫煙・飲酒をやめ、睡眠日誌を記録、規則的な生活を送らせた。実験セッション1週間前からは、



カフェイン飲料も控えさせ、感冒薬等睡眠に影響する薬剤を服用しないよう指示し、非利き手に装着した携帯型活動量記録装置による活動量のモニター、携帯型体温記録装置による深部体温(直腸音)のモニターを行い、指示通り規則正しい生活を送っていることを確認した。

実験デザインを図1に示した。被験者は実験一日目の夕刻に、国立精神・神経センター精神保健研究所の睡眠・生体リズム研究治療ユニットに集合し、ポリグラフ電極、深部および末梢体温測定装置装着後、0時から7時までの7時間の適応睡眠ののち、30時間のコンスタントルーチンを行い、その後十分な回復睡眠をとる。

12名のうち4名は第1回のコンスタントルーチン終了後、12時から19時まで昼夜逆転した睡眠を4日間とり、1回目のコンスタントルーチンによる睡眠不足を解消し、4回目の昼夜逆転した睡眠ののち、19時から2回目の30時間のコンスタントルーチンを行った。

実験期間中は室温  $24 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、湿度  $50 \pm 1\%$  に保たれた環境で過ごした。照度は睡眠中は1 lux以下、コンスタントルーチン中は10 lux、これ以外の覚醒中は150 luxとした。コンスタントルーチン中は食事は2時間ごとに150 Kcalを摂取させ、水分はノンカロリー、ノンカフェインのミネラルウォーターか麦茶を自由にとらせた。深部体温・体表温(肩、手背、足背)を、非利き手手首に装着した携帯型活動量記録装置により活動量を連続記録した。就床中は睡眠ポリグラフを記録した。コンスタントルーチン中は前腕静脈に留置したエラストー針より1時間ごとに採血を行い、成長ホルモン(GH)、コルチゾール、テストステロン、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、メラトニンの血中濃度を測定した。また、気分・眠気等の主観的指標を1時間ごとにヴィジュアル・アナログ・スケール(VAS)を用いて測定し、遂行能力・認知機能試行を4時間ごとにノートパソコンより提示し、結果を記録した。

ヴィジュアル・アナログ・スケールは目覚め、気分、活力、緊張、いらいら、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭のさえ、積極性、悲しさ、身体の疲れ、精神面の疲れ、空想・想像の量の14項目について10 cmの線上に印を付けさせ、その長さを測定した。

遂行能力、認知機能の検査はノートパソコンを用いて座位で行わせた。遂行能力の測定は単純反応時間を用い、画面に刺激が提示され

たらなるべく早くボタンを押すよう指示し、1回の試行ごとに14回行い、刺激の提示からボタン押しまでの潜時を記録した。認知機能はプライミング効果を判定した。プライミングとは先行する刺激が後続する刺激の処理に促進的な影響を及ぼすことで、無意識下の情報処理を反映している。今回の実験ではひらがな3-7文字の単語を用い、先行刺激に意味のある単語を提示し、引き続いて提示された後続の刺激が意味のある単語か、意味のない単語であるかを判定させ、後続刺激提示から、ボタン押しまでの潜時を記録した。1試行あたり72セットの刺激を提示し、後続刺激のうち36回が先行刺激と関連のある単語(有関連単語)、18回が先行刺激と関連はないが意味のある単語(無関連単語)、18回が意味のない単語(無意味単語)とした。

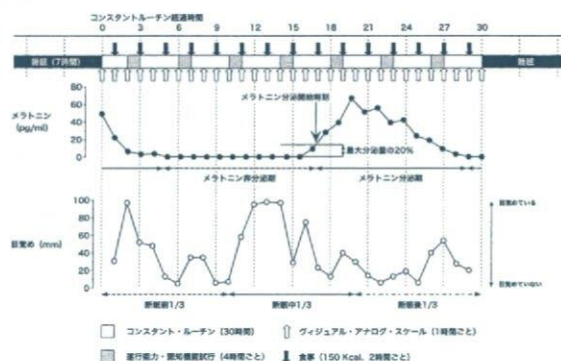


図1:実験デザイン

刺激の例を示す。先行刺激が「らいねん」で後続刺激が「きよねん」であったときは有関連単語であり、被験者は「意味がある」と判定して該当するボタンを押す。先行刺激が「しろ」で後続刺激が「ふとる」であったときは無関連単語であるが、被験者はやはり「意味がある」と判定して該当するボタンを押す。先行刺激が「やわらかい」で後続刺激が「いやで」であったときは無意味単語であり、被験者は「意味がない」と判定して該当するボタンを押す。刺激内容および反応潜時はノートパソコン内に記録した。押されたボタンが誤りであった場合を除外した後、それぞれの試行・課題ごとの反応潜時の中間値を課題に対する反応速度とした。プライミング効果は、各試行ごとの無関連単語に対する反応潜時と有関連単語に対する反応潜時の差とした。

血中メラトニン濃度の変化より暗所におけるメラトニン分泌開始時刻(DLMO: dim light

melatonin onset)を各コンスタントルーチンごとに求めた。DLMO はメラトニン濃度が最大分泌量の 20%となった時点とした。

DLMO の後 12 時間に相当する時間帯を「メラトニン分泌期」、DLMO の前 12 時間に相当する時間帯を「メラトニン非分泌期」とし、コンスタントルーチン開始後 0～10 時間を「断眠前 1/3」、同開始後 10～20 時間を「断眠中 1/3」、同開始後 20～30 時間を「断眠後 1/3」として、分散分析を用いてメラトニン分泌を「概日リズム」断眠経過を「断眠」とした 2 つの効果について解析した。

すなわち、1)「概日リズム」による有意な効果が観察されれば、その指標は体内時計による概日リズムの影響を受けている、2)「断眠」による有意な効果が観察されれば、その指標は断眠による影響を受けている、3)「概日リズム」と「断眠」の有意な交互作用が観察されれば、体内時計位相と断眠による独立ではない複合的な作用を受けていることが示される。

(倫理面への配慮)

実験プロトコルは国立精神・神経センターの国府台地区倫理委員会で審査を受け了承を得た。研究に参加するに当たり、被験者に実験についての十分な説明を行い、被験者の希望により実験の途中でいつでも中止できることを保証し、書面による同意を得た。

## C. 研究結果

### 1. コンスタントルーチンと概日リズム位相の関係

16 のコンスタントルーチンのうち、「メラトニン非分泌期」からコンスタントルーチンが開始したものが 12、「メラトニン分泌期」から開始したものが 4 であった。メラトニン分泌開始時刻とコンスタントルーチン開始時刻が一致しているものはなく、すべての被験者で「メラトニン分泌期・非分泌期」および「断眠前 3 分の 1・断眠中 3 分の 1・断眠後半 3 分の 1」のいずれかの組み合わせで、1 ポイント以上のデータを記録することができた。このデータの平均値を被験者ごとに求め、解析を行った。

### 2. 単純反応時間の変化

遂行能力を最もよく反映する単純反応時間の変化を図 2 に示した。縦軸は被験者ごとに標準化したパーセント値(全試行の最大値=100、

最小値=0)である。バーは標準誤差を示し、2次関数によってフィットさせた曲線をオーバーラップさせて示した。

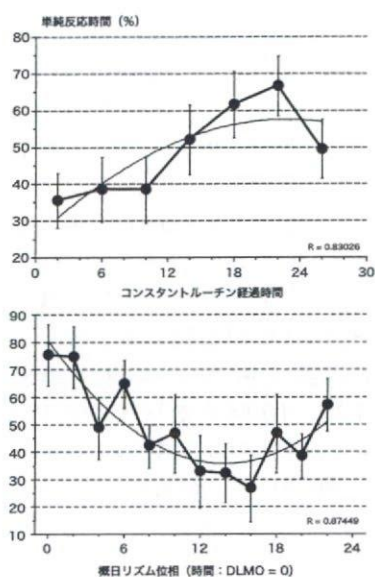


図 2:単純反応時間の変化

上段のグラフはコンスタントルーチン中の経過を表し、横軸はコンスタントルーチンの経過時間である。コンスタントルーチン中に 4 時間ごとに 7 回試行を行ったが、単純反応時間はコンスタントルーチン開始後 10 時間までは大きな変化は見られないが、開始後 14 時間からコンスタントルーチンの経過に伴い延長した。すなわち、断眠によって単純反応時間が増大したことが示されている。

最後の 7 回目のみ単純反応時間が短縮しているが、この原因は 2 つ考えられる。1 つは被験者がこの回が最後の試行であると考えて、モチベーションが高まったことである。被験者にはこの回で最後であることは知らせていなかったが、事前の説明で、コンスタントルーチン中の試行は 7 回であることは被験者に知らされており、この回が最後の試行であるということを知覚している被験者が多かったと思われる、被験者のモチベーションに影響した可能性がある。

もう一つは概日リズムによる影響である。メラトニン非分泌期(体内時計による日中)からコンスタントルーチンがスタートした場合は、最後の回は体内時計による日中になっており、概日リズムにより再び遂行能力が回復してくると思われる。メラトニン非分泌期からコンスタントルーチ

ンを開始した被験者が多かった(16回のうち12回)ため、概日リズムによる影響が現れてしまったと考えられる。図2下段は概日リズム位相による単純反応時間の変化を示し、横軸は概日リズム位相をメラトニン分泌開始時刻(DLMO)を0時として2時間刻みで表したものである。すなわち、DLMOの2時間前に試行があっていた場合は、DLMOから22時間となる。単純反応時間はDLMOとその後2時間が最長で、DLMO後12-16時間が最短となる概日リズムを持っていることがわかる。このように、遂行能力の変化は、断眠と概日リズム位相からそれぞれ影響を受けていた。

### 3. 生理指標に対する断眠と生体リズム位相の影響

単純反応時間以外の指標も、断眠と生体リズム位相の影響を受けていることが考えられるため、DLMOの後12時間に相当する時間帯を「メラトニン分泌期」DLMOの前12時間に相当する時間帯を「メラトニン非分泌期」とし、コンスタントルーチン開始後0~10時間を「断眠前1/3」、同開始後10~20時間を「断眠中1/3」、同開始後20~30時間を「断眠後1/3」として、分散分析を用いてメラトニン分泌を「概日リズム」断眠経過を「断眠」とした2つの効果について解析した。

#### 3-1. 内分泌指標

測定した成長ホルモン、コルチゾール、テストステロン、甲状腺刺激ホルモン、メラトニンの変化を図3に示した。横軸が断眠中の経過を、縦軸がホルモンの血中濃度を示し、白抜き四角がメラトニン分泌期、黒丸がメラトニン非分泌期を示している。有意な効果、交互作用が認められたときにp値を示してある。これらのホルモンは通常の規則正しい睡眠・覚醒パターンの条件下で測定するといずれも日内変動を示す。しかし、コンスタントルーチンのような特殊な条件下で、睡眠・覚醒リズムと体内時計による概日リズムの位相をずらした状態で測定すると、コルチゾールとメラトニン以外は体内時計の概日リズムと同調した日内変動が消失し、睡眠覚醒と同調した日内変動が観察されるなることが知られている。

成長ホルモンでは有意な交互作用のみが認められた。成長ホルモンは睡眠の最初に出現する深い睡眠期に大量に分泌されることが知られている。断眠を維持した場合にも、被験者によっては普段深い睡眠期が最初に出現する時

間帯に少量分泌されることが報告されている。このような被験者による違いが影響していると考えられる。

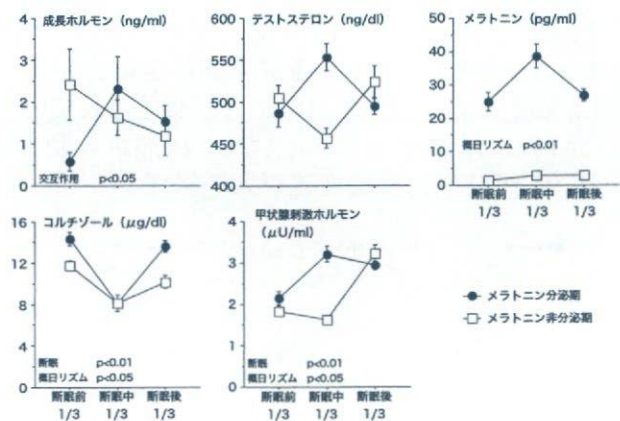


図3:ホルモン血中濃度の変化

コルチゾールでは「断眠」と「概日リズム」の両方の有意な効果がみられた。日常的な環境下ではコルチゾールの分泌は明け方の時間帯に多い概日リズムを示す。今回の実験でも、この概日リズムを反映し、メラトニン分泌期にコルチゾール分泌量が多かった。また、断眠中1/3で分泌量が低かった。甲状腺刺激ホルモンは「断眠」と「概日リズム」による有意な効果がみられた。甲状腺刺激ホルモンは日常環境では明け方に分泌量が増加する概日リズムを示すが、断眠などのストレスにより分泌量が増加することも知られている。メラトニンは「概日リズム」による有意な効果が認められた。テストステロンは「概日リズム」「断眠」による有意な効果、有意な交互作用を示さなかった。テストステロンなどの性ホルモンは睡眠中に分泌が増加し、覚醒中には分泌量が少ないことが知られている。今回のような断眠中の測定では有意な効果がみられなかったと考えられる。

#### 3-2. 体温指標

実験中に直腸深部体温、肩体表温、手背体表温、足背体表温を連続的に測定した。これまでの研究から、1)深部体温と体幹部体表温は概日変動を示し、活動期(通常は日中)に高く、休息期(通常は夜間)に低く、休息期の終わり間際(通常午前4時頃)に最低となること、2)末梢体表温は放熱・保温を反映しており、深部体温を下げる際には末梢血管が拡張して高くなり、深部体温を上げる際には末梢血管が収縮して低

下すること、3) 眠気が強くなり入眠する際に末梢からの放熱が増加し、深部体温が急速に低下すること、がわかっている。このため、深部体温と末梢体温の温度差をモニターすることで、眠気やそれに伴う体内環境の変化の指標となることが知られている。通常深部体温の方が末梢皮膚温よりも高いので、放熱が促進されている時期には温度差が小さくなり、放熱が抑制されている時期には温度差が大きくなる。

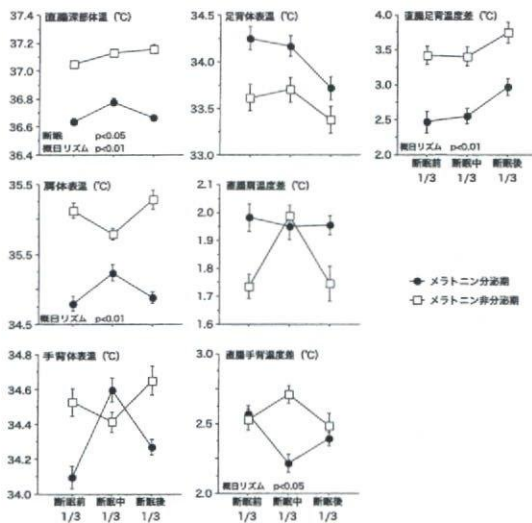


図 4: 体温指標の変化

体温は活動や食事摂取、睡眠などによって大きく影響を受ける。今回の実験のように室温・湿度が一定の恒常環境下で、一定の姿勢で断眠を続け、食事は少量を小刻みに与えることで、活動、食事、睡眠による体温変化への影響を最低限とすることによって、概日リズムと断眠による影響を正確に判定することができる。直腸深部体温、肩体表温、手背体表温、足背体表温、直腸肩温度差、直腸手背温度差、直腸足背温度差を図4(前ページ)に示した。横軸が断眠による経過を、縦軸が温度(摂氏)を示し、白抜き四角がメルトニン分泌期、黒丸がメルトニン非分泌期を示している。有意な効果、交互作用が認められたときに p 値を示してある。直腸深部体温と肩体表温は「概日リズム」による有意な効果がみられ、メルトニン分泌期で低く、メルトニン非分泌期で高い概日リズムを示した。手背と足背の末梢皮膚温には有意な効果がみられなかったが、直腸手背温度差と直腸足背温度差は「概日リズム」による有意な効果がみられ、メルトニン分泌期で温度差が小さく、メルトニ

ン非分泌期で温度差が大きかった。すなわち、メルトニン分泌期に放熱が促進され、休息・睡眠をとりやすい方向に体温も制御されていることが示された。

### 3-3. 主観的精神状態の指標

ヴィジュアル・アナログ・スケール(VAS)による主観的精神状態の変化を図5(次ページ)に示した。横軸が断眠による経過を、縦軸が被験者がVASの10cmのスケール上にチェックした位置を示し、白抜き四角がメルトニン分泌期、黒丸がメルトニン非分泌期を示している。有意な効果、交互作用が認められたときに p 値を示してある。主観的な目覚めには「断眠」と「概日リズム」による有意な効果と有意な交互作用が認められた。すなわち、眠らないで覚醒し続けることで直接主観的な目覚めは低下していくが、概日リズム位相も主観的な目覚めに影響し、体内時計による夜の時間帯には体内時計による昼の時間帯よりも主観的な目覚めが低いことを示している。さらに、同じ時間断眠を持続しても、体内時計による夜の時間帯の方が主観的な覚醒度が、より低下することがわかった。

主観的な気分は「断眠」と「概日リズム」の両方で有意な効果が認められた。すなわち、覚醒を持続することによって気分は落ち込むが、体内時計の示す時刻が夜の方が気分の落ち込みが強いことがわかった。

主観的な活力は主観的な気分と同様の変化を示し、「断眠」と「概日リズム」の両方の有意な効果が認められた。すなわち、覚醒を持続することによって活力は低下するとともに、体内時計による夜の時間帯の方が主観的な活力は低いことがわかった。主観的な頭のさへは主観的な気分と同様の変化を示し、「断眠」と「概日リズム」の両方の有意な効果が認められた。すなわち、覚醒を持続することによって主観的な頭のさへは低下するとともに、体内時計による夜の時間帯の方が主観的な頭のさへは低いことがわかった。

積極性は断眠による有意な効果が認められ覚醒を持続することによって積極性が低下した。主観的な身体の疲れと主観的な精神面の疲れは「断眠」による有意な効果が認められ、覚醒を持続することによって疲労が強まった。空想・想像の量は「概日リズム」による有意な効果が認められ、体内時計による夜の時間帯の方が空想・想像の量が低下した。

緊張、意欲、時間のたつ速さ、積極性、悲しさ

には有意な効果、有意な交互作用は認めなかった。

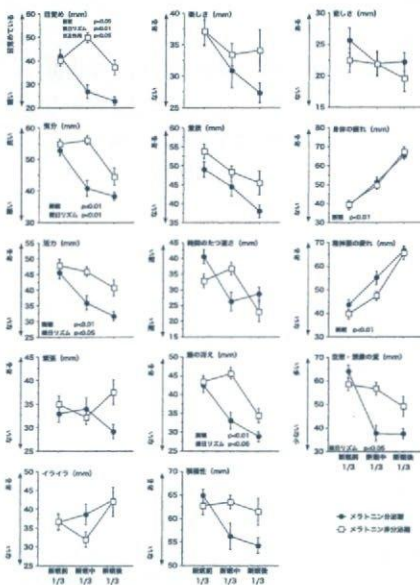


図5:主観的指標の変化

3-4. 単純反応時間・プライミング効果の変化  
 単純反応時間の変化を図6に示した。横軸が断眠の経過を、縦軸が被験者が単純反応時間とプライミング効果をミリ秒で示し、白抜き四角がメラトニン分泌期、黒丸がメラトニン非分泌期を示している。単純反応時間には「断眠」と「概日リズム」の両方の有意な効果が認められた。単純反応時間は断眠中に全体としては延長していくが、特に断眠中1/3がで長かった。また、単純反応時間は体内時計による夜の時間帯の方が長かった。プライミング効果は「断眠」による有意な効果認められ、覚醒を持続することによって効果が減弱した。

4. 単純反応時間と他の生理指標の相関  
 単純反応時間は客観的な遂行能力を最もよく反映する指標であり、シフトワーク中や睡眠不足の状態におけるミスや事故の起こりやすさと関連していると考えられる。単純反応時間の変化とよく相関する他の生理指標があれば、シフトワーク中のミスや事故の予防対策上有効であるため、単純反応時間と他の生理指標について Spearman の順位相関解析を行った。単純反応時間と有意な相関を示す項目はなく、今回計測した生理指標には遂行能力の変化を

反映するものがないことがわかった。

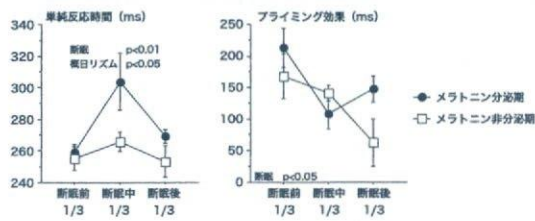


図6:単純反応時間とプライミング効果の変化

D. 結果のまとめと考察

異なった概日リズム位相よりコンスタントルーチンを行い、この間の主観的および客観的精神機能、内分泌機能、体温調節機能を計測し、交代勤務や、変形労働時間勤務の際にこれらの生理機能がどのような影響を受けるかをシミュレートした。

1. 内分泌指標

成長ホルモン、コルチゾール、テストステロン、甲状腺刺激ホルモン、メラトニンについて検討した。ホルモンごとに断眠と生体リズム位相により異なった影響を受け、コルチゾールと甲状腺刺激ホルモンは断眠による有意な影響を、コルチゾール、甲状腺刺激ホルモン、メラトニンは生体リズム位相による有意な影響を受け、成長ホルモンでは有意な交互作用が見られた。

2. 体温指標

直腸深部体温、肩体表温、手背体表温、足背体表温を計測し、これらに加えて、直腸肩温度差、直腸手背温度差、直腸足背温度差について検討した。断眠による有意な影響は深部体温の指標である直腸温のみで観察された。生体リズム位相による有意な影響は直腸深部体温、肩体表温、直腸手背温度差、直腸足背温度差で観察された。

3. 主観的指標

主観的な指標として、目覚め、気分、活力、緊張、イライラ、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭の冴え、積極性、悲しさ、身体の疲れ、精神面の疲れ、空想・想像の量について検討した。断眠による有意な影響は目覚め、気分、頭の冴え、身体の疲れ、精神面の疲れで観察され、いずれも断眠の経過とともに悪化した。生体リズム位相による有意な影響は、目覚め、気分、活力、頭の冴え、空想・想像の量で観察され、いずれも生体リズム位相が夜の時間帯にあたる際に悪化した。

交互作用は目覚めで観察され断眠による悪化が体内時計による夜の時間帯で強く出現した。

#### 4. 平均反応時間とプライミング効果

客観的な精神機能の指標として単純反応時間、連想の量を反映するといわれるプライミング効果を計測した。

単純反応時間は断眠の影響を受けて延長するとともに、概日リズムの影響も受けていた。

単純反応時間と他の生理指標との相関について検討したが、有意な相関を示す項目はなかった。プライミング効果は断眠の影響により減少した。

さまざまな生理指標の計測から、主として断眠によって影響を受けるもの、主として生体リズム位相によって影響を受けるもの、両者から影響を受けるものがあることがわかった。すなわち、シフトワーク中には、日常の生活で保たれている身体・精神機能の調和が乱れることにより、さまざまな機能低下や不調がおこると考えられる。

主観的目覚め感は体内時計による日中の時間帯は、客観的な遂行能力を反映する単純反応時間と平行した変化を示した。しかし、体内時計による夜間の時間帯には両者は一致していない。主観的目覚めと客観的遂行能力の乖離によって、ミスや事故を誘発しやすい状態にあると考えられる。

#### E. 結論

交代勤務、変形労働時間勤務の際の睡眠・覚醒をシミュレートした実験を行った。客観的遂行能力は単純反応時間は断眠開始後 14 時間から低下し、メラトニン分泌開始時刻 (DLMO) その後 2 時間 (体内時計の示す夜) が最長で、DLMO 後 12-16 時間 (体内時計の示す日中) が最短となる概日リズムを持っていた。その他の身体・精神機能は、主に断眠・睡眠不足によって影響を受けるもの、主に生体リズムによって影響を受けるもの、両者の影響を受けるものがあり、交代勤務、変形労働時間勤務中、とくに深夜の勤務中には日常の生活におけるこれらの機能の調和がとれなくなり、心身の不調や、ミス・事故を誘発しやすいことが示された。

#### F. 健康危険情報

深夜勤務中には主観的覚醒度と客観的な遂

行能力が乖離しているため、ミスを起こしやすく、事故の危険性が高い。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Tagaya H, Asada T, Okawa M, Urata J, Takahashi K. 2005. Clinical Analyses of Sighted Patients with Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome: A Study of 57 Consecutively Diagnosed Cases. *Sleep* 28(8): 945-952.

早川達郎, 田ヶ谷浩邦, 内山真, 朝田隆. 2005. レム睡眠行動障害および睡眠時無呼吸症候群を合併した痴呆症の1例. *Geriatric Medicine* 43(4): 664-671.

Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Xin T, Lan L, Kamei Y, Takahashi K. 2005. Diurnal fluctuation of time perception under 30-h sustained wakefulness. *Neurosci Res.* 53:123-128.

田ヶ谷浩邦. 2005. 追えば追うほど遠ざかる睡眠は”青い鳥”. あんしんまがじん. 3:9.

田ヶ谷浩邦. 2005. 不眠をもたらす生活をしていませんか?. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 東京.

田ヶ谷浩邦. 2005. リズムを整え快眠すやすやぐっすり熟眠. *年金時代.* 34:24-25.

田ヶ谷浩邦, 内山真. 2005. 不眠症. In: 野村総一郎, 高橋祥友, 川上健一, eds. *健康管理室で役立つところの医学.* 東京, 南江堂: 45-50.

田ヶ谷浩邦. 睡眠障害の分類(1): 睡眠障害の主要分類法. In: 内山真, 土井永史, 清水徹男, editors. *ローテーターのための睡眠医学-特に各種身体疾患に伴う睡眠障害について-*. 大阪: アステラス製薬株式会社; 2005. p. 195-203.

亀井雄一, 早川達郎, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2005. 非 24 時間睡眠覚醒症候群に対する時間生物学的治療法の検討. *時間生物学.* 11:139.

早川達郎, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 浦田重治郎, 高橋清久. 2005. 視覚障害のない非 24 時間睡眠覚醒症候群における睡眠覚醒周期について-57 連続例の検討-. *時間生物学.* 11:163.

田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐. 2005. トリアグラムの催眠作用・副作用に対する概日リズムの影響. *時間生物学.* 11:144.

田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹(岡田)清夏, 李嵐. 2005. 健常者における主観的睡眠時間の認

- 知メカニズム. 臨床神経生理学. 33:452.
- 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2005. 連想活動の概日変動. 時間生物学. 11:160.
- 田ヶ谷浩邦, 浅野弘毅, 黒木宣夫, 奥村幸夫, 塚崎直樹, 平田豊明. 2005. 日本精神神経学会リハビリテーション問題委員会ハンセン病に関する小委員会報告書ハンセン病療養所入所者の精神保健に関する調査. 精神神経学雑誌. 107(2): 197-205.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2006. 睡眠薬の半減期の違いは臨床に反映されるか?. In 上島国利, 三村将, 中込和幸, 平島奈津子 (eds) EBM 精神疾患の治療 2006-2007. 中外医薬社, 東京, pp 290-299.

## 2. 学会発表

- 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 松浦雅人, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 睡眠中における主観的経過時間の概日変動. 日本睡眠学会第30回学術集会; 2005; 宇都宮
- 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 渋井佳代, 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 日本の一般人口における自覚的な休養不足感と睡眠の関係. 日本睡眠学会第30回学術集会; 2005; 宇都宮.
- 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 睡眠中の作動記憶容量の向上. 日本睡眠学会第30回学術集会; 2005; 宇都宮.
- 田ヶ谷浩邦. 日本睡眠学会海外研修報告. 日本睡眠学会第30回学術集会海外研修報告; 2005; 宇都宮.
- 田ヶ谷浩邦. 概日リズムと精神障害. 日本睡眠学会第30回学術集会シンポジウム; 2005; 宇都宮.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐. 投与時刻によるトリアゾラムの催眠作用の違い. 日本睡眠学会第30回学術集会; 2005; 宇都宮.
- 鈴木博之, 内山真, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 栗山健一, 有竹清夏, 渋井佳代, 譚新, 亀井雄一, 久我隆一. NREM睡眠中の夢見体験. 日本睡眠学会第30回学術集会研究奨励賞特別講演; 2005; 宇都宮.
- 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 40分間睡眠80分間覚醒スケジュール下における連合記憶の概日変動. 日本睡眠学会第30回学術集会; 2005; 宇都宮.
- 鈴木博之, 久我隆一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 連合記憶の概日変動 40分間就床・80分間離床を28

- 時間連続するスケジュールによる検討. 日本心理学会第69回学術大会; 2005.9.10-12.; 東京;
- 早川達郎, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 浦田重治郎, 高橋清久. 2005. 視覚障害のない非24時間睡眠覚醒症候群における睡眠覚醒周期について-57連続例の検討-. 第12回日本時間生物学会. 筑波.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐. 2005. トリアゾラムの催眠作用・副作用に対する概日リズムの影響. 第12回日本時間生物学会. 筑波.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹(岡田)清夏, 李嵐. 2005. 健常者における主観的睡眠時間の認知メカニズム. 第35回日本臨床神経生理学会学術大会. 福岡.
- 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2005. 連想活動の概日変動. 第12回日本時間生物学会. 筑波.
- 亀井雄一, 早川達郎, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2005. 非24時間睡眠覚醒症候群に対する時間生物学的治療法の検討. 第12回日本時間生物学会. 筑波.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐. 2005. トリアゾラムの催眠作用・副作用の時間薬理学的検討. 日本臨床精神神経薬理学会第15回学術集会. 東京.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐. 2005. トリアゾラムの催眠作用・副作用の時間薬理学的検討. 日本臨床精神神経薬理学会第15回学術集会ポール・ヤンセン賞受賞講演. 東京.
- 梶達彦, 長瀬幸弘, 阿部又一郎, 李嵐, 兼板佳孝, 大井田隆, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2006. 日本の一般人口におけるストレス内容と抑うつ症状について. 第25回日本社会精神医学会. 東京.
- 榎本みのり, 李嵐, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 阿部又一郎, 長瀬幸弘, 梶達彦, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2006. 就床時の下肢異常感覚と睡眠の問題の関連. 第1回関東睡眠懇話会. 東京.
- 長瀬幸弘, 梶達彦, 阿部又一郎, 李嵐, 兼板佳孝, 大井田隆, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2006. 日本の一般人口における抑うつ症状とストレス対処行動の関連について. 第25回日本社会精神医学会. 東京.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

睡眠物質のヒト睡眠・覚醒リズムに与える影響に関する研究

分担研究者 亀井雄一

国立精神・神経センター国府台病院精神科

研究協力者

早川達郎、吉田弘和、岩垂喜貴

国立精神・神経センター国府台病院精神科

研究要旨

概日リズム睡眠障害の治療法としては、時間生物学的治療法が有効であるとする報告がなされているが、多数例に対する報告はなされておらず、どの時間生物学的治療法を用いるべきかの指針も出ていない。今年度は、非 24 時間睡眠覚醒症候群の連続例に対して時間生物学的治療法を、治療プロトコールを定めて施行し、その有効性と治療反応性に与える因子について検討した。その結果、高照度光療法は 6 割以上の非 24 時間睡眠覚醒症候群に有効であったが、メラトニンが有効であった症例は約 3 割にとどまった。Benzodiazepine 系睡眠薬は、治療効果に影響を与えていなかった。時間生物学的治療法の治療反応性に与える因子は見いだせなかった。

A. 研究目的

概日リズム睡眠障害では、生物リズムが 24 時間のリズムに同調できなくなり、その結果睡眠・覚醒リズムがずれてしまう。この症候群に対する時間生物学的治療法として、高照度光療法、メラトニン投与などがある。高照度光療法は生物リズムの位相を変化させることによって、24 時間の昼夜リズムに同調させる事ができる。睡眠物質の一つであるメラトニン投与も概日リズム睡眠障害に有効であると報告されている。その作用機序

としては、生体リズムの位相を変化させる作用と睡眠促進作用があり、投与時刻に依存することを昨年度報告した。今年度は、時間生物学的治療法が概日リズム睡眠障害にどの程度有効であるかを検討した。

B. 研究方法

対象は、1994～2000 年に、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受診した、視覚障害のない非 24 時間睡眠覚醒症候群の連続 57 例（男性 41 例、女性

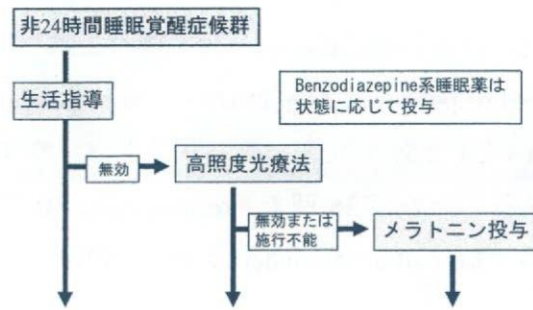


16例、平均年齢 26.9±8.5) である。この 57 例のプロフィールを表 1 に示す。治療プロトコルを図 1 に示す。全例にまず生活指導 (夜 9 時以降は出来るだけ外出をひかえること、夜中 12 時頃には暗くして布団にはいること、タバコ・コーヒーなどは眠る 4 時間前からは控えること、家族に毎朝 2 回は起きるように声かけしてもらうこと、その時にカーテンや雨戸を開けること) を施行した。生活指導で改善しない場合は、起床希望時刻に高照度光療法 (3000 lux 以上、2 時間) を施行した。高照度光療法が無効あるいは実施・継続不能例については、メラトニン投与 (夜間に睡眠相がきた時期に、入眠時刻の 5 時間前に 1~3mg を投与) を行った。Benzodiazepine 系睡眠薬は必要に応じて投与可とした。この 57 例について、生物学的治療法の有効性と、背景因子 (発症年齢、性別、治療までの年数、治療前の睡眠覚醒周期、治療前後の睡眠時間、睡眠薬の併用、メラトニンの投与量など) について検討した。

【表 1】

Total number	57 (sighted non-24, 1994.~2000.)
Sex (m/f)	41/16
Age at onset (y)	20.2±7.0
<15	4 (7.0%)
15-20	32 (56.1%)
21-30	13 (22.8%)
31-40	6 (10.5%)
>40	2 (3.5%)
Marital status	
Married	6 (10.5%)
Unmarried	51 (89.5%)
Social status	
Student	20 (35.1%)
Employed	16 (28.0%)
Part time worker	3 (5.3%)
Unemployed	22 (38.6%)

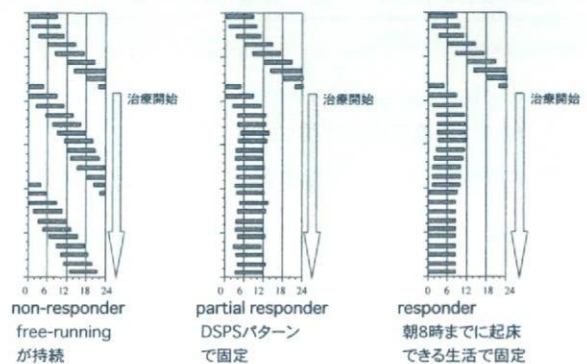
【図 1 治療プロトコル】



本研究は国立精神・神経センター国府台地区の倫理委員会の承認を得ており、対象者には本研究に関して十分な説明を行い、文書にて同意を取得した。

A. 研究成果

【図 2 治療効果の判定】



生物学的治療の効果判定基準を図 2 に示す。治療効果の判定は治療開始後 3~6 ヶ月を観察期間とし、フリーランが止まり朝 8 時までに起床できるようになったケースを responder、フリーランは止まったが睡眠相後退症候群を呈したケースを partial responder、フリーランが止まらなかったケースを non-responder と定義した。生活指導を施行した全 57 例中 responder は 2 例 (5.7%)、partial

responder は 1 例 (1.8%)、non-responder は 54 例 (94.7%) であった。高照度光療法を施行したのは 8 例で、responder は 5 例 (62.5%)、partial responder は 2 例 (25.0%)、non-responder は 1 例 (12.5%) であった。メラトニン投与を施行したのは 36 例で、responder は 10 例 (27.8%)、partial responder は 18 例 (50.0%)、non-responder は 8 例 (22.2%) であった (表 2)。治療反応性と患者背景などについて検討したが、いずれも治療反応性には影響を与えていなかった (表 3)。

【表 3 治療反応性】

	Responder	Partial responder	Non responder
生活指導 (n=57)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	54 (94.7%)
高照度光療法 (n=8)	5 (62.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)
メラトニン投与 (n=36)	10 (27.8%)	18 (50.0%)	8 (22.2%)

【表 4 治療反応性に関する因子】

	Responder	Partial responder	Non responder	P-value
性別 (m/f)	12/2	12/8	17/5	0.33*
発症年齢 (y)	21.8 ± 1.7	17.8 ± 1.2	21.3 ± 1.7	0.16*
治療までの年数 (y)	4.7 ± 1.0	6.4 ± 1.3	6.5 ± 1.6	0.67*
治療前の睡眠時間 (h)	9.5 ± 0.4	9.1 ± 0.3	9.6 ± 0.2	0.48*
治療前の睡眠覚醒周期 (h)	24.8 ± 0.1	24.8 ± 0.1	25.0 ± 0.1	0.36*
治療前にPhase jump (有/無)	10/5	11/9	31/26	0.44*
治療前にDSPS (有/無)	11/4	15/5	16/6	0.97*
治療前にうつ状態 (有/無)	9/6	15/5	15/7	0.64*
Bz系睡眠薬投与 (有/無)	7/8	10/10	12/10	0.89*

\*Chi-squared test.  
\*ANOVA.

## B. 考察と結論

概日リズム睡眠障害に対する治療法として、時間生物学的治療法が有効であると報告はされているが、症例報告がほとんどであり、多数例での報告はない。今回われわれは、非 24 時間睡眠覚醒症候群の連続多数例に対して、治療プロトコルを定めて時間生物学的

治療法を施行した。その結果、高照度光療法はかなり効率に有効であることが示されたが、治療の導入や継続が難しく、実際には実施困難な例が多いことが示された。メラトニン投与は、30%弱の非 24 時間睡眠覚醒症候群に有効であり、通常の日常生活が送れるまでに改善した。しかし約半数では、フリーランはとまっても睡眠相が後退したままの状態に固定した。また、約 20%では無効であった。メラトニンには、位相変位作用と催眠作用があり、この作用は投与時刻に依存していることを昨年度報告した。非 24 時間睡眠覚醒症候群に対するメラトニンの主な作用機序は、位相変位作用であると考えられる。今回の結果では、非 24 時間睡眠覚醒症候群に対するメラトニンの有効率は、約 3 割程度であり、高照度光療法が 6 割に有効であるのに比べて低かった。これは、メラトニンの持つ位相変位作用が光ほど強くなく、メラトニンによるヒトの位相反応曲線では最大でも 1~2 時間程度の位相変位しか引き起こさないことが原因であると考えられる。メラトニンの治療反応性と患者背景については、有意に関係するものは認められなかった。しかし、メラトニン有効例では、有意に治療前に比べて治療後で睡眠時間が減少していた。メラトニンのもうひとつの作用機序として、睡眠時間を短縮させる作用があると考えられる。われわれが昨年度行ったメラトニン投与の基礎実験において、メラトニン投与によってメラトニンの分泌時間が短縮していたことや、長時間睡眠者にメラトニン投与することによって睡眠時間が短くなった症例などが、メラトニンには睡眠時間短縮作用がある

ことを示唆している。この作用により朝の起床時刻が早まり、結果として朝の位相前進相に光を浴びる機会が増加し、メラトニンの位相前進に加えて光による位相前進作用が加わって効果を高めていると考えられる。今年度の結果からは、非 24 時間睡眠覚醒症候群に対する時間生物学的治療法として、高照度光療法は高率に効果があるが、実施継続や導入に困難がある、メラトニン投与は症例によっては効果がある、ことが明らかにされた。現実的には、メラトニン投与を基本として、必要に応じて高照度光療法を併用する、ということが、治療方針として考えられた。

E. 健康危機情報

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表