

12. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* 1976; **4**: 97–110.
13. Weitzman ED, Czeisler CA, Coleman RM *et al.* Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1981; **38**: 737–746.
14. American sleep disorders association. Clinical use of the multiple sleep latency test. *Sleep* 1992; **15**: 268–276.
15. Folkerts M, Rosenthal L, Roehrs T *et al.* The reliability of the diagnostic features in patients with narcolepsy. *Biol. Psychiatry* 1996; **40**: 208–214.
16. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997; **20**: 620–629.
17. Sangal RB, Mitler MM, Sangal JM. Subjective sleepiness ratings (Epworth sleepiness scale) do not reflect the same parameter of sleepiness as objective sleepiness (maintenance of wakefulness test) in patients with narcolepsy. *Clin. Neurophysiol.* 1999; **110**: 2131–2135.
18. Bassetti C, Aldrich MS. Idiopathic hypersomnia. *Brain* 1997; **120**: 1423–1435.
19. Chervin RD, Aldrich MS, Pickett R. *et al.* Comparison of the results of the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test. *J. Psychosom. Res.* 1997; **42**: 145–155.
20. Olson LG, Cole MF, Ambrogetti A. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. *J. Sleep Res.* 1998; **7**: 248–253.
21. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; **118**: 372–379.
22. Dement W, Rechtschaffen A, Gulevich G. The nature of the narcoleptic sleep attack. *Neurology* 1966; **16**: 18–33.
23. Hishikawa Y, Hisashige N, Tachibana M. *et al.* The nature of sleep attack and other symptoms of narcolepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1968; **24**: 1–10.
24. Carskadon MA, Dement WC. Multiple sleep latency tests during the constant routine. *Sleep* 1992; **15**: 396–399.
25. Uchiyama M, Mayer G, Meier-Ewert K. Differential effects of extended sleep in narcoleptic patients. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994; **91**: 212–218.



## Heart rate variability under acute simulated microgravity during daytime waking state and nocturnal sleep: Comparison of horizontal and 6° head-down bed rest

Koh Mizuno<sup>a,\*</sup>, Yuichi Inoue<sup>b</sup>, Hideki Tanaka<sup>a,c</sup>, Yoko Komada<sup>a</sup>, Hidetomo Saito<sup>d</sup>, Kazuo Mishima<sup>d</sup>, Shuichiro Shirakawa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Geriatric Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Kohnodai 1-7-3, Ichikawa, Chiba 272-0827, Japan

<sup>b</sup> Japan Somnology Center, Neuropsychiatric Research Institute, Tokyo 151-0051, Japan

<sup>c</sup> Department of Clinical Psychology, Hiroshima International University, Hiroshima 724-0695, Japan

<sup>d</sup> Department of Psychiatry, Akita University, Akita 010-8543, Japan

Received 4 November 2004; received in revised form 28 March 2005; accepted 29 March 2005

### Abstract

This study examined the acute effect of cephalad fluid shift under simulated microgravity on heart rate variability (HRV) during both daytime waking state and nocturnal sleep. Seven healthy male volunteers (21–31 years) underwent a series of experiments involving 6° head-down bed rest (HD) for 3 days. A control experiment on the same subjects was conducted under horizontal bed rest (HZ) in the same series. HRV from electrocardiogram signals was periodically calculated by the MemCalc method during daytime on the first and second days of both conditions. Nocturnal sleep on the first night of bed rest was monitored by polysomnography. HRV during stage 2 sleep and REM sleep were assessed in the former and latter halves of the sleep period time. Nocturnal sleep architecture under both conditions was normal, but a slight decrease in stage 4 sleep and an increase in the number of arousals occurred under HD. On both the first and second days, HRV during the daytime did not differ between HZ and HD. In contrast, high frequency components in HRV during sleep stage 2 were significantly higher in the latter half of sleep under HD than under HZ, although there were no differences in the ratio of low frequency to high frequency components during both stage 2 and the REM stage between the conditions. These results suggest that the acute effect of the cephalad fluid shift on cardiac autonomic nervous activity might be affected by the sleep/wake state modulating the dominance between sympathetic and parasympathetic nervous activity.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** 6° Head-down bed rest; Autonomic nervous activity; Sleep; Awake

Change in autonomic nervous activity in space is a well-known physiological process. This phenomenon is related to orthostatic intolerance in a considerable number of astronauts after they return to earth [3]. It is known to be mediated by the acute cephalad fluid shift, which induces hypovolemia; this, in turn, affects the reflex control of the cardiovascular system [19,20]. Specific changes in basal autonomic nervous activity have been reported under actual and simulated microgravity

by direct measurements of muscle sympathetic nerve activity [10,18] and by employing indirect indices derived from heart rate and blood pressure [14,15,25].

The frequency domain analysis of heart rate variability (HRV), which is a non-invasive measurement for estimating cardiac autonomic tone with less distress to the subject [1,24], has been applied to various experiments in the field of space medicine. In these studies, decreased high frequency power (HF) of HRV in subjects who are awake, which suggests decreased vagal tone, has been demonstrated during and after actual [21] and simulated [6,14,15,25] microgravity exposure. Although it has been reported that HRV during sleep

\* Corresponding author. Tel.: +81 22 728 6000x113; fax: +81 22 728 6040.

E-mail address: [mizuno@k.e-mail.ne.jp](mailto:mizuno@k.e-mail.ne.jp) (K. Mizuno).

dramatically varies according to the sleep stage [9,29] and that it demonstrates clinical implications relevant to myocardial infarction [30], panic disorder [31], and insomnia [2], only one study has examined HRV in each stage of nocturnal sleep under microgravity [13]. In that study, the changes in HRV that occurred during sleep aboard the spaceship were not conclusive because of the individual differences among the subjects and, unfortunately, no result regarding autonomic nervous activity during daytime was presented. Therefore, it is unclear whether there are any differences in the responses in cardiac autonomic nervous activity under microgravity during the states of daytime waking and nocturnal sleep.

The purpose of the present study was to examine HRV under acute simulated microgravity during both daytime waking and nocturnal sleep. In order to sort the values of HRV according to sleep stage, polysomnographic sleep recording was conducted. To determine the effect of the cephalad fluid shift itself, two experimental runs with similar time schedules were conducted to compare HRV; one experiment involved 6° head-down bed rest (HD) for simulated microgravity, and the other experiment involved horizontal bed rest (HZ) as a control.

The experimental protocol was approved by the ethics committee of the National Space Development Agency of Japan. Seven healthy male volunteers (age,  $26 \pm 4.5$  years; height,  $173 \pm 6.9$  cm; weight,  $70 \pm 11.0$  kg) participated in the study after receiving a thorough explanation of the protocol and providing written informed consent.

A series of experiments that involved 3 days of bed rest were conducted twice on the same subjects; one experiment involved an HD, and the other involved an HZ. A 5-day interval was set between each experimental run, and the order of HD or HZ was counterbalanced across the subjects. From 1 week before through to the end of the experiment, the subjects maintained a similar sleep schedule without a daytime nap; this schedule was confirmed by Actigraphic recordings [7].

The subjects came to the bed rest laboratory 2 days prior to the beginning of each bed rest experiment. The first 2 days in the laboratory were used as an ambulatory control period, wherein the subjects performed several familiarization sessions for the planned measurements during bed rest. On the third day, after breakfast and evacuation, the subjects started HZ at around 09:30. During the HD session, 20 min after the start of horizontal bed rest, the bed position was fixed at 6° head-down position until 18:00 on the fifth day. With regard to the HZ condition, the same experimental procedure was conducted, maintaining the horizontal bed position until the end of the bed rest period.

During the bed rest period, the subjects were requested to lie down on the bed in the position specified, except during evacuation, which they were requested to carry out within 15 min after breakfast. The scheduled time for sleep was from 00:00 to 08:00, during which room illumination was lowered to 10 lx. Napping was prohibited during the daytime (from 08:00 to 24:00) and the illumination measured at the

level of the subjects' face was controlled at 1000 lx during this period. However, during the bed rest period, the subjects were allowed to read, talk, or watch television, which was placed at their bedside, when they had no scheduled experimental measurement. The subjects were continuously observed, either directly or by video monitoring, throughout the bed rest period to ensure that they did not take a nap or sit up during daytime. Breakfast, lunch, and dinner without spicy foodstuffs or caffeine were provided at 08:30, 13:00, and 19:30, respectively, while daily water intake was controlled at 20 ml/kg body weight per day. The subjects were requested to drink an equal amount of water every 2 h from 10:30 to 22:30.

After complete voiding at 08:00 on the day before bed rest, urine was collected until 24:00 on the second day of bed rest. Urine volume during the daytime (from 08:00 to 24:00; 16 h) and during the night (from 24:00 to 08:00; 8 h) was separately measured on each day.

Polysomnographic sleep monitoring was performed when the subjects stayed in the bed rest laboratory. Digital sleep recordings were performed with a Polymate system (TEAC, Tokyo, Japan) with electrode placements at C3, F3, and O1, left and right outer canthi, and submentally. The sleep recordings obtained on the first night under the bed rest condition were scored in 20-s epochs according to standardized scoring criteria [27].

Throughout the subjects' stay, the R–R intervals of the electrocardiogram were continuously monitored using an activetracer, model AC-301 (GMS, Tokyo, Japan) with a sampling rate of 1 kHz. Power spectrum analysis of HRV was performed by the MemCalc method [28] using a commercial software (MemCalc/Win, Suwa Trust, Tokyo, Japan), developed for analyzing data files transferred from an activetracer. Heart rate (HR) and the power spectrum bands consisting of high frequency (HF: 0.15–0.40 Hz) and low frequency (LF: 0.04–0.15 Hz) components [1] were computed every minute. HF, reflecting respiratory-induced cardiac sinus arrhythmias, was identified as an index of cardiac vagal activity [1,24]. The ratio of low frequency to high frequency components (LF/HF) was then calculated as an index of sympathovagal balance [1,24]. The data sampled after 18:30 on the second day of bed rest was rejected because measurements and treatments for the other purpose were started from 19:00.

Regarding data analysis during daytime, the average values of HR, HF, and LF/HF for 30 min were periodically calculated. The periods over which data was averaged, six times each on both the first and second days, are shown in Fig. 1. The 30-min period after meals was excluded from the data-averaging period. Due to scheduling constraints, the data-averaging period was reduced to 20 min after 08:05 on the second day of bed rest. Subjects maintained a supine position during these periods.

With regard to the data on the first night of bed rest, the values were sorted according to sleep stage. Since it has been reported that HF and LF/HF differ across sleep stages [9,29], we chose the values only when three consecutive 20-s sleep

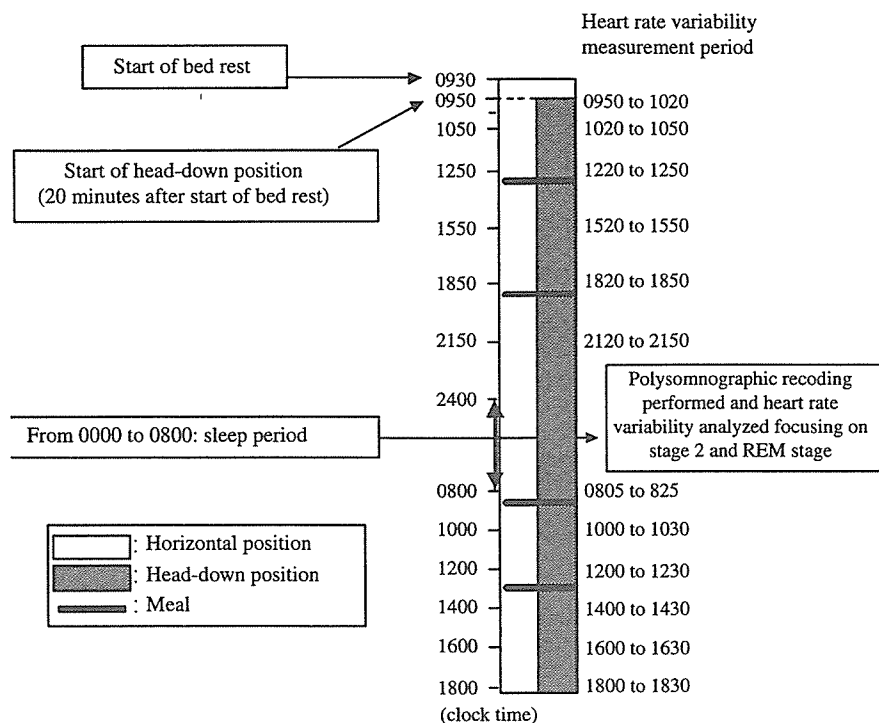


Fig. 1. Time schedule and heart rate variability measurement period for the first and the second days under each bed rest condition.

epochs were included in stage 2 and the REM stage, which commonly appears during both the early and the latter portions of the sleep period time (SPT). Based on these values, average values of HF and LF/HF during each of sleep stage 2 and the REM stage were calculated during the entire SPT and in the former and latter halves of the SPT, respectively.

All the values are expressed as mean  $\pm$  S.E. A two-tailed paired *t*-test was used to compare urine volume and sleep parameters between HD and HZ. Analysis for HF and LF/HF during the daytime was separately conducted on both the first and the second days of bed rest by employing a two-way ANOVA (bed rest condition  $\times$  time) for repeated measures. Average values of HF and LF/HF during each of sleep stage 2

and the REM stage obtained during the entire SPT and in the former and latter halves of the SPT were compared between HD and HZ using the Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test. Statistical significance was defined as  $P < 0.05$ .

Urine volume during daytime was observed to increase on the first day under both bed rest conditions (HZ:  $2127 \pm 112$  ml; HD:  $2039 \pm 125$  ml) as compared to conditions prior to bed rest (HZ:  $1111 \pm 78$  ml; HD:  $1497 \pm 195$  ml) and on the second day of bed rest (HZ:  $1331 \pm 101$  ml; HD:  $1419 \pm 149$  ml). However, no significant difference in urine volume was observed between HZ and HD.

Sleep parameters measured on the first night of bed rest are shown in Table 1. Sleep parameters calculated for the entire

Table 1  
Comparison of sleep parameters between horizontal and 6° head-down bed rest

	Results over entire TIB		Former half of SPT		Latter half of SPT	
	HZ	HD	HZ	HD	HZ	HD
TST (min)	441.5 $\pm$ 6.9	444.1 $\pm$ 3.0	223.7 $\pm$ 4.2	225.1 $\pm$ 3.0	222.5 $\pm$ 3.1	222.2 $\pm$ 2.5
SEI (%)	92.0 $\pm$ 1.4	92.6 $\pm$ 0.6	–	–	–	–
Sleep latency (min)	18.1 $\pm$ 6.5	11.4 $\pm$ 2.9	–	–	–	–
Stage REM (%)	26.8 $\pm$ 4.9	21.1 $\pm$ 2.0	17.6 $\pm$ 1.8	17.3 $\pm$ 2.2	27.6 $\pm$ 2.6	24.9 $\pm$ 3.3
Stage 1 (%)	14.0 $\pm$ 2.2	15.3 $\pm$ 1.6	11.4 $\pm$ 1.5	15.2 $\pm$ 1.7	16.4 $\pm$ 3.1	15.4 $\pm$ 2.3
Stage 2 (%)	46.5 $\pm$ 4.7	47.9 $\pm$ 3.6	45.5 $\pm$ 4.9	44.8 $\pm$ 5.5	47.2 $\pm$ 4.5	50.9 $\pm$ 2.2
Stage 3 (%)	9.4 $\pm$ 1.1	8.7 $\pm$ 0.9	14.5 $\pm$ 1.5	14.6 $\pm$ 1.8	4.1 $\pm$ 1.4	2.8 $\pm$ 1.1
Stage 4 (%)	3.6 $\pm$ 1.1	2.0 $\pm$ 0.7*	7.0 $\pm$ 2.1	3.7 $\pm$ 1.4*	0.2 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.1
WASO (%)	3.4 $\pm$ 0.9	4.5 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 1.0	3.9 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 1.2	5.1 $\pm$ 1.3
MT (%)	1.0 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.2
Number of arousals	21.7 $\pm$ 3.9	30.7 $\pm$ 3.3*	8.9 $\pm$ 1.5	14.4 $\pm$ 1.7	12.9 $\pm$ 2.9	16.3 $\pm$ 3.0

Values are expressed as mean  $\pm$  S.E. TIB: Time in bed; SPT: sleep period time; TST: total sleep time; SEI: sleep efficiency index; WASO: wake after sleep onset; MT: movement time; HZ: horizontal bed rest; HD: 6° head-down bed rest.

\*  $P < 0.05$ .

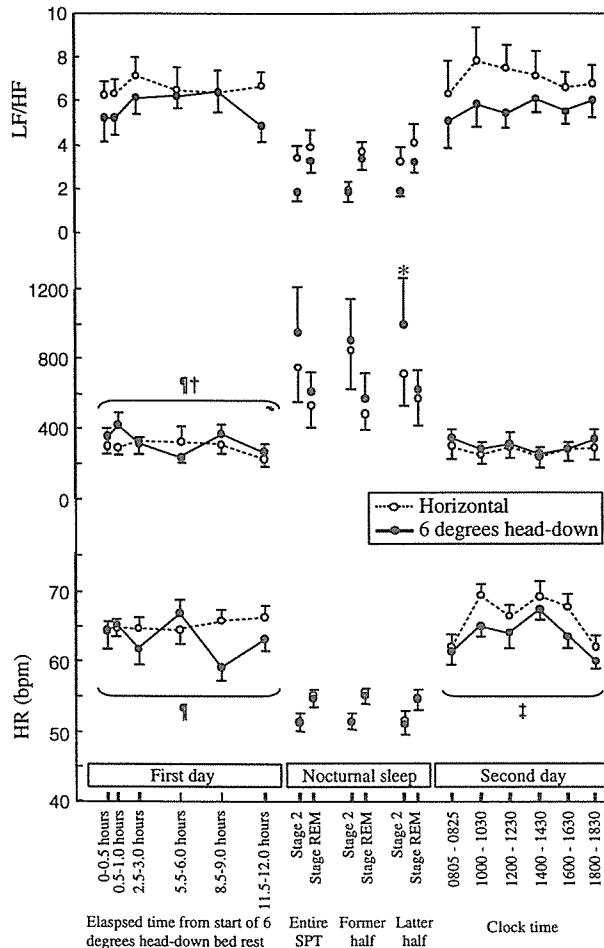


Fig. 2. Changes in HR, HF, and LF/HF during the initial 2 days under both bed rest conditions, including values during stage 2 and REM stage in former and latter halves of sleep period time. \*:  $P < 0.05$  using Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test; ¶: significant interaction of time  $\times$  bed rest condition ( $P < 0.05$ ) using repeated measure ANOVA; †: significant effect of time ( $P < 0.01$ ) using repeated measure ANOVA; ‡: significant effect of time ( $P < 0.001$ ) using repeated measure ANOVA.

night showed no significant difference between HZ and HD, except for a slight but significant decrease in the percentage of stage 4 sleep and an increase in the number of arousals under HD. In each of the former half and latter halves of SPT, although there was no significant difference in the sleep parameters in the latter half, the percentage of stage 4 sleep in the former half was significantly lower under HD than that under HZ.

The values of HR, HF, and LF/HF throughout the initial 2 days of bed rest, including the data sampled during stage 2 sleep and the REM stage on the first night, are illustrated in Fig. 2. Under both bed rest conditions, the values of HF were apparently higher during nocturnal sleep, whereas the values of HR and LF/HF were apparently higher during daytime periods when subjects were awake. There was no significant effect of time and bed rest condition on HF and LF/HF during the daytime, except for HF on the first day, which revealed a significant effect of time ( $F(1,5) = 3.468$ ,  $P < 0.01$ ), and an

interaction of time with bed rest condition ( $F(1,5) = 3.088$ ,  $P < 0.05$ ). On the first day, the values of HR under HD showed a larger fluctuation compared to those under HZ, and a significant interaction of time  $\times$  bed rest condition ( $F(1,5) = 2.529$ ,  $P < 0.05$ ) was detected. On the second day, the values of HR under both bed rest conditions changed similarly through the daytime. These HR values showed lower values at 08:05 and 18:00, and a significant effect of time ( $F(1,5) = 11.498$ ,  $P < 0.001$ ) was detected.

During the entire SPT, although LF/HF did not show any statistical differences during both stage 2 sleep and the REM stage, HF during stage 2 sleep showed a tendency to increase under HD than under HZ ( $P = 0.063$ ). In the former half of SPT, HF and LF/HF during both stage 2 sleep and the REM stage showed no difference between the bed rest conditions. On the other hand, HF increased significantly ( $P < 0.05$ ) in the latter half of the SPT; LF/HF tended to decrease ( $P = 0.091$ ) during stage 2 sleep under HD as compared to under HZ. No difference in HF and LF/HF was observed during the REM stage in the latter half of the SPT. There was no difference in HR between the two conditions during both sleep stages during any period of the night.

The present study is the first report to examine HRV during both the daytime waking state and polysomnographically determined nocturnal sleep under microgravity. The primary findings of this study are that the difference in HRV between HZ and HD, as a sole effect of the acute cephalad fluid shift, was an increased HF during stage 2 NREM sleep under HD, but not during REM sleep and the daytime waking state. Previous studies have demonstrated that HF during the daytime waking state consistently decreased after long-term exposure to simulated or actual microgravity in cases of 14 and 15 days of  $6^\circ$  head-down bed rest [6,14,15] and 16 days of space flight [21]. In contrast, the results of acute responses in HRV within 2 days under  $6^\circ$  head-down bed rest have been reported to be inconsistent [14,15,17,25]. The present daytime findings were in agreement with the reports demonstrating unchanged HF under acute simulated microgravity [14,17]. As a larger fluctuation in HR observed on the first day under HD might reflect possible changes in cardiac autonomic activity induced by cephalad fluid shift, HRV under acute microgravity does not appear to be definitive.

As it has been shown that respiration has a major influence on HRV [16], Migeotte et al. [21] confirmed that the influence of respiration on HRV under actual microgravity was similar to that observed in a supine position on earth. In the present study, we made no attempt to artificially control the subjects' respiration when HRV was analyzed. However, Prisk et al. [26] reported that the respiration rate in wake subjects in the horizontal supine position and during  $6^\circ$  head-down bed rest was similar. Regarding the respiration rate during nocturnal sleep, although there has been no study to examine the effect of positional difference, it has been reported that the variations in respiration rate during nocturnal sleep are within a small range, which is unlikely to affect HRV [29]. Therefore, we could not assume any specific influence of respiration

on HRV values between HZ and HD during either daytime waking or nocturnal sleep.

Previous reports examining sleep architecture during actual space missions [8,23] or during 6° head-down bed rest [22] have demonstrated disturbed sleep characterized by poor subjective sleep quality, decreased total sleep time, and an increase in intermittent awakenings. As these studies examined nocturnal sleep several days after the onset of microgravity exposure, the present study is the first report to evaluate sleep architecture on the first night of 6° head-down bed rest. In contrast to previous reports, sleep architecture on the first night under HD was identified as being normal [5], despite a slight decrease in stage 4 sleep and an increase in the number of arousals. Since we carefully controlled the experimental environment (light/dark cycle, illumination, and food and water intake) and the subjects' behavior (no daytime nap under bed rest conditions and stable sleep/wake schedule during the experimental period), the present results suggest that 6° head-down bed rest itself has only a little effect on nocturnal sleep on the first night of bed rest.

The only comparable study evaluating HRV in each sleep stage was conducted on four astronauts aboard the Russian Mir space station [13]. In that study, although no significant effect of space flight on HRV was observed, an increase in HF during NREM sleep under microgravity was suggested by the statistical analysis, which incorporated their pre-flight resting HR as a covariate factor. The present study evaluated HRV during both the daytime waking state and nocturnal sleep under 6° head-down bed rest, and a significant increase in HF during stage 2 sleep was observed in the latter half of SPT, which was in line with the results described above [13]. The results suggest that changes in HRV under acute microgravity might be affected by the sleep/wake state. As can be seen in Fig. 2, which shows higher HR and LF/HF during daytime and higher HF during nocturnal sleep, cardiac autonomic nervous activity is sympathetic dominant during the daytime and vagal dominant during nocturnal sleep [11]. During these characteristic changes in cardiac autonomic nervous activity, the acute effects of the cephalad fluid shift might appear as increased HF during stage 2 sleep when the basal vagal tone is higher than that during daytime waking state and REM sleep [9,11,29]. Interestingly, a significant increase in HF under HD was observed only in the latter half of SPT. The reason for no significant increase in HF under HD in the former half of SPT was unclear. As acute responses in HRV under 6° head-down bed rest have been reported to be inconsistent in wake subjects [14,15,17,25], a possible interaction of elapsed time from the start of bed rest with the effect of the sleep/wake state might have induced the present results.

In spite of a significant increase in HF during stage 2 sleep under HD, HR showed no difference between HZ and HD. As HR is recognized as the net results of opposing sympathetic and vagal activities on the sinus node [12], these two autonomic activities during sleep were suggested to vary somewhat independently [4]. In fact, HR was reported to significantly correlate with LF/HF, but not with HF, during

nocturnal sleep in healthy young subjects [4]. Therefore, although increased vagal activity during stage 2 sleep under HD could be suggested, the net results of sympathovagal balance, which are shown by HR and LF/HF, did not differ between HZ and HD.

In conclusion, nocturnal sleep architecture measured on the first night of bed rest was within the normal range in the 6° head-down position. In response to acute simulated microgravity exposure, the difference in HRV between HZ and HD was observed as an increase in HF during stage 2 sleep under HD, but not during REM sleep and the daytime waking state. These results suggest that the acute effect of microgravity on autonomic nervous activity might be influenced by its basal activity level modulated according to the sleep/wake state. In the case of actual space flight, other factors such as space motion sickness, excitement, and/or disturbed sleep may possibly act on the basal alteration of autonomic nervous activity induced by the cephalad fluid shift.

#### Acknowledgments

This study was carried out as a part of "Ground-based Research Announcement for Space Utilization" promoted by the Japan Space Forum. We greatly appreciate the valuable technical support and safety advice provided by Masamichi Sudo, Takuma Tozawa, Hiroyoshi Adachi, Nakamori Suganuma, Yasuhiro Sagami, and Yukio Ono.

#### References

- [1] G.G. Berntson, J.T. Bigger Jr., D.L. Eckberg, P. Grossman, P.G. Kaufmann, M. Malik, H.N. Nagaraja, S.W. Porges, J.P. Saul, P.H. Stone, M.W. van der Molen, Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats, *Psychophysiology* 34 (1997) 623–648.
- [2] M.H. Bonnet, D.L. Arand, Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers, *Psychosom. Med.* 60 (1998) 610–615.
- [3] J.C. Buckley Jr., L.D. Lane, B.D. Levine, D.E. Watenpaugh, S.J. Wright, W.E. Moore, F.A. Gaffney, C.G. Blomqvist, Orthostatic intolerance after spaceflight, *J. Appl. Physiol.* 81 (1996) 7–18.
- [4] H.J. Burgess, P.D. Penev, R. Schneider, E. VanCauter, Estimating cardiac autonomic activity during sleep: impedance cardiography, spectral analysis, and Poincaré plots, *Clin. Neurophysiol.* 115 (2004) 19–28.
- [5] M.A. Carskadon, W.C. Dement, Normal human sleep: an overview, in: M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine*, Saunders Company, Philadelphia, 2000, pp. 15–25.
- [6] G. Crandall, K.A. Engelke, J.A. Pawelczyk, P.B. Raven, V.A. Convertino, Power spectral and time based analysis of heart rate variability following 15 days head-down bed rest, *Aviat Space Environ. Med.* 65 (1994) 1105–1109.
- [7] R.J. Cole, D.F. Kripke, W. Gruen, D.J. Mullaney, J.C. Gillin, Automatic sleep/wake identification from wrist activity, *Sleep* 15 (1992) 461–469.
- [8] D.J. Dijk, D.F. Neri, J.K. Wyatt, J.M. Ronda, E. Riel, A. Ritz-De Cecco, R.J. Hughes, A.R. Elliott, G.K. Prisk, J.B. West, C.A. Czeisler, Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 281 (2001) R1647–R1664.

- [9] S. Elsenbruch, M.J. Harnish, W.C. Orr, Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females, *Sleep* 22 (1999) 1067–1071.
- [10] A.C. Ertl, A. Diedrich, I. Biaggioni, B.D. Levine, R.M. Robertson, J.F. Cox, J.H. Zuckerman, J.A. Pawelczyk, C.A. Ray, J.C. Buckley Jr., L.D. Lane, R. Shiavi, F.A. Gaffney, F. Costa, C. Holt, C.G. Blomqvist, D.L. Eckberg, F.J. Baisch, D. Robertson, Human muscle sympathetic nerve activity and plasma noradrenaline kinetics in space, *J. Physiol.* 538 (2002) 321–329.
- [11] R. Furlan, S. Guzzetti, W. Crivellaro, S. Dassi, M. Tinelli, G. Baselli, S. Cerutti, F. Lombardi, M. Pagani, A. Malliani, Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects, *Circulation* 81 (1990) 537–547.
- [12] J.J. Goldberger, Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am. J. Physiol.* 276 (1999) H1273–H1280.
- [13] A. Gundel, J. Drescher, Y.A. Spatenko, V.V. Polyakov, Heart period and heart period variability during sleep on the MIR space station, *J. Sleep Res.* 8 (1999) 37–43.
- [14] K. Hirayanagi, S. Iwase, A. Kamiya, T. Sasaki, T. Mano, K. Yajima, Functional changes in autonomic nervous system and baroreceptor reflex induced by 14 days of 6 degrees head-down bed rest, *Eur. J. Appl. Physiol.* 92 (2004) 160–167.
- [15] K. Hirayanagi, A. Kamiya, S. Iwase, T. Mano, T. Sasaki, M. Oinuma, K. Yajima, Autonomic cardiovascular changes during and after 14 days of head-down bed rest, *Auton. Neurosci.* 110 (2004) 121–128.
- [16] J.A. Hirsch, B. Bishop, Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulate heart rate, *Am. J. Physiol.* 241 (1981) H620–H629.
- [17] R.L. Hughson, A. Maillet, G. Gauquelin, P. Arbeille, Y. Yamamoto, C. Gharib, Investigation of hormonal effects during 10-h head-down tilt on heart rate and blood pressure variability, *J. Appl. Physiol.* 78 (1995) 583–596.
- [18] A. Kamiya, S. Iwase, D. Michikami, Q. Fu, T. Mano, K. Kitaichi, K. Takagi, Increased vasomotor sympathetic nerve activity and decreased plasma nitric oxide release after head-down bed rest in humans: disappearance of correlation between vasoconstrictor and vasodilator, *Neurosci. Lett.* 281 (2000) 21–24.
- [19] T. Mano, Muscle sympathetic nerve activity in blood pressure control against gravitational stress, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 38 (Suppl. 1) (2001) S7–S11.
- [20] T. Mano, S. Iwase, A. Kamiya, Sympathetic nerve responses in humans to short and long term simulation of microgravity, *J. Gravit. Physiol.* 5 (1998) 93–96.
- [21] P.F. Migeotte, G.K. Prisk, M. Paiva, Microgravity alters respiratory sinus arrhythmia and short-term heart rate variability in humans, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 284 (2003) H1995–H2006.
- [22] T.H. Monk, D.J. Buysse, B.D. Billy, K.S. Kennedy, D.J. Kupfer, The effects on human sleep and circadian rhythms of 17 days continuous bedrest in the absence of daylight, *Sleep* 20 (1997) 858–864.
- [23] T.H. Monk, D.J. Buysse, B.D. Billy, K.S. Kennedy, L.M. Willrich, Sleep and circadian rhythms in four orbiting astronauts, *J. Biol. Rhythms* 13 (1998) 188–201.
- [24] M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell’Orto, E. Piccaluga, Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog, *Circ. Res.* 59 (1986) 178–193.
- [25] A.R. Patwardhan, J.M. Evans, M. Berk, K.J. Grande, J.B. Charles, C.F. Knapp, Spectral indices of cardiovascular adaptations to short-term simulated microgravity exposure, *Integr. Physiol. Behav. Sci.* 30 (1995) 201–214.
- [26] G.K. Prisk, J.M. Fine, A.R. Elliott, J.B. West, Effect of 6 degrees head-down tilt on cardiopulmonary function: comparison with microgravity, *Aviat. Space Environ. Med.* 73 (2002) 8–16.
- [27] A. Rechtschaffen, A. Kales (Eds.), A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages for human subjects, National Institute of Health (Publication No. 204), U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1968.
- [28] Y. Sawada, N. Ohtomo, Y. Tanaka, G. Tanaka, K. Yamakoshi, S. Terachi, K. Shimamoto, M. Nakagawa, S. Satoh, S. Kuroda, O. Iimura, New technique for time series analysis combining the maximum entropy method and non-linear least squares method: its value in heart rate variability analysis, *Med. Biol. Eng. Comput.* 35 (1997) 318–322.
- [29] J. Trinder, J. Kleiman, M. Carrington, S. Smith, S. Breen, N. Tan, Y. Kim, Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage, *J. Sleep Res.* 10 (2001) 253–264.
- [30] E. Vanoli, P.B. Adamson, Ba-Lin, G.D. Pinna, R. Lazzara, W.C. Orr, Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction, *Circulation* 91 (1995) 1918–1922.
- [31] V.K. Yeragani, E. Sobolewski, G. Igel, C. Johnson, V.C. Jampala, J. Kay, N. Hillman, S. Yeragani, S. Vempati, Decreased heart-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records, *Psychiatr. Res.* 20 (1998) 89–99.



A service of the National Library of Medicine and the National Institutes of Health

My NCBI [Sign In] [Register]

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search PubMed for [ ] Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Limits: Publication Date from 2005 to 2006

Display Abstract Show 20 Sort by Send to

All: 1 Review: 0

About Entrez NCBI Toolbar

Text Version

Entrez PubMed Overview Help | FAQ Tutorials New/Noteworthy E-Utilities

PubMed Services Journals Database MeSH Database Single Citation Matcher Batch Citation Matcher Clinical Queries Special Queries LinkOut My NCBI

Related Resources Order Documents NLM Mobile NLM Catalog NLM Gateway TOXNET Consumer Health Clinical Alerts ClinicalTrials.gov PubMed Central

1: Mov Disord. 2005 Oct 6;21(3):380-384 [Epub ahead of print]

Related Articles, Links



Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease.

Nomura T, Inoue Y, Miyake M, Yasui K, Nakashima K.

Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Japan.

To explore the clinical significance of restless legs syndrome (RLS) in Parkinson's disease (PD) and the causal relationship between these two disorders, we made a comparison of both the prevalence of RLS and the severity of sleep disturbance manifested on the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) between patients with PD (n = 165) and age- and sex-matched control subjects (n = 131). The prevalence of RLS diagnosed by clinical interview was significantly higher in PD patients than in control subjects (12% vs. 2.3%). PSQI score was significantly higher in PD patients with RLS than in both patients without RLS and controls. However, PSQI score was not statistically different between the latter two groups. Among the PD patients with RLS, only 2 had a positive family history of RLS. Only 3 PD patients had requested treatment for the disorder. Our results emphasize the etiological link between RLS and PD in a Japanese cohort, and the existence of RLS is thought to be one of the most important factors aggravating sleep disturbance in PD, despite the low RLS severity. (c) 2005 Movement Disorder Society.

PMID: 16211604 [PubMed - as supplied by publisher]

Display Abstract Show 20 Sort by Send to

Write to the Help Desk NCBI | NLM | NIH Department of Health & Human Services Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer



## 不眠とうつ

清水徹男\*

## ◆秋田県における自殺の現状

うつ病は、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) によると現在第4位の common disease であり、2020年には第2位になると推定されている。生涯有病率は男性の1割、女性の2割とされているが、自殺は男性に多く、女性の2倍以上と見積もられている。うつ病は概念自体が変化しているため、現在の統計の数値と従来のものと必ずしも一致はしないが、現代はうつ病の時代といえる。また、毎年3万人以上の自殺者があり、現代は自殺の時代ともいえよう。そのなかにうつ病患者が多数存在することは当然考えられる。

2002年の秋田県の自殺死亡者数は、494人で全国一である(2003年は559人で同じく一位)。男性は女性の2倍である。理由は生活経済苦と病苦が各約3割、家庭問題と精神障害が約1割である。病苦の内容は、高血圧、腰痛、糖尿病などの慢性疾患で、それ自体では生命の危険性がない病気をもつ高齢者が慢性疾患を病苦として自殺の理由になっている。年齢別では男性では40~60歳代、女性では60~80歳代が多い。また、秋田県の県民性が自殺を招いているのではないかといわれるが、以前は全国平均以内であり、時代の影響が大きいと考えられる。

秋田県の自殺率は変化しており、昭和40年代までの一次産業が活発なところは全国平均以下だったが、その後自殺が急速に増加している。高度成長がはじまり第一次産業が衰退していく時期に一致して、つねに高い値を保っている。

最近の推移を年齢別でみると、男性では50歳代の自

殺者数がピークとなってきており、高齢のほうの自殺率が高くなる。女性では一貫して高齢になるほど多い。また50歳代男性のピークは全国と同時期に表れているため、秋田県の県民性ではなく、社会情勢が変化したことを反映しており、社会・経済的要因の影響が大きいといえる。

## ◆不眠の実態

現在は不眠と睡眠不足の時代である。グローバル・スタンダードの時代を迎え、競争社会のストレス、終身雇用の崩壊、リストラなどが不眠を引き起こす。また24時間社会の到来で、国民の睡眠時間はますます短縮傾向にあり、交代勤務、深夜労働は不眠のもとである。高齢化社会、加齢とともに不眠は増加する。すなわち現代社会において、不眠と睡眠不足は増加傾向にあり、今後も増えていくと予想される。不眠の疫学では、国民の4人に1人は不眠であるという調査がある<sup>1)</sup>。とくに女性に多く、65歳以上の女性の約半数が不眠の問題を抱えているという。

不眠と睡眠不足とは区別が必要である。睡眠の量が不十分であることは両者ともに同じである。しかし、不眠症患者と健康人を比較すると、健康人では睡眠不足になれば眠気を強く感じ、眠気以外の精神症状は表れない。ところが不眠症患者は、寝不足にもかかわらず昼寝など睡眠がとれず、また日中にはイライラ感や憂うつという症状が出現する。したがって、睡眠の量は両者ともに不十分であるが、不眠症のモデルとして健康人を睡眠不足にしても両者は異なるものである。現在提唱されている

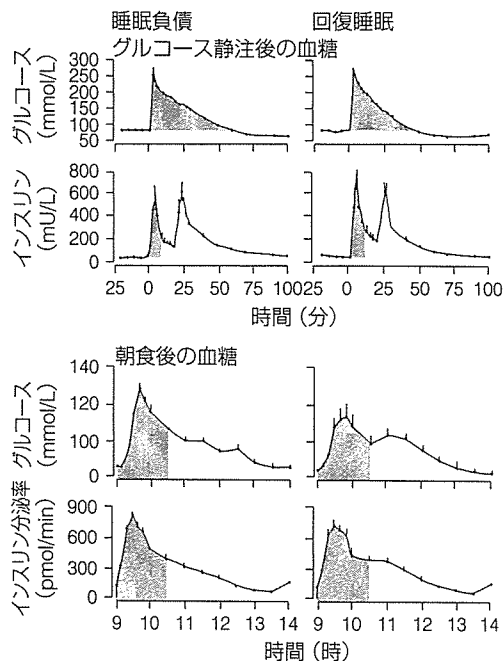


図 1. 睡眠不足と耐糖能  
(Spiegel K *et al*, 1999<sup>5)</sup>より引用)

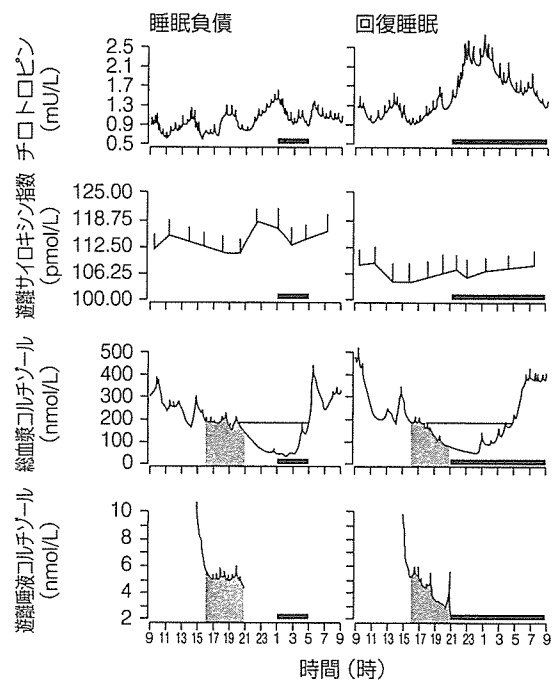


図 2. 睡眠とホルモン分泌パターンの関係  
(Spiegel K *et al*, 1999<sup>5)</sup>より引用)

モデルの一つは、健康人にカフェイン1日1,200 mgを14日(一般のコーヒー1杯のカフェインが約100 mg)飲ませるといものである。すると14日後には健康人に夜間の不眠と昼間のイライラ感、という不眠症と同様の症状が出現する。そこでBonnetとArand<sup>2)</sup>は不眠症の発症機序として、hyper-arousal theory—睡眠が障害されているのではなく、覚醒度が上昇する状態—を提唱している。

### ◆不眠、睡眠不足が及ぼすさまざまな影響

#### 1) 事故、健康

睡眠不足は事故のもとであり、不眠症の患者でもやはり事故のリスクは増加するという報告が多い<sup>3)</sup>。差がないとするLeger<sup>4)</sup>の報告でも、交通事故では有意差はないが、産業事故は8倍とされている。また身体の病気、病欠、入院も増加するといわれ、不眠は身体の健康と社会職業生活にも大きな影響を及ぼし、事故のもとでもある。

#### 2) 耐糖能

交代勤務者には心・循環系疾患と消化器疾患が有意に多いことが多数報告されている<sup>5)</sup>。そのメカニズムを考

えるうえで、健康若年者の睡眠を4日間4時間に制限した研究がある。睡眠不足の状態では、通常の睡眠とくらべ、ブドウ糖を静注すると血糖値が大きく上昇してもどりが遅い(図1)<sup>5)</sup>。また朝食後の血糖値も、急峻に上昇し緩徐に低下する。このように健康若年者でも、睡眠不足にするだけで耐糖能が70歳代の老人と同レベルになる。糖尿病患者でも同様のことが予想され、現在研究がおこなわれているところである。

#### 3) ホルモン、血圧

不眠によりホルモン分泌パターンも変化し、健康人では血漿コルチゾール値が夕方ごろから低下するが、睡眠時間を短くすると低下せず、トータルとしては有意に上昇がみられる(図2)<sup>5)</sup>。他のホルモンも変化しているが、コルチゾールでの変化が最も大きい。

われわれは、健康人を一晩徹夜させたときの血圧の変化を観察した結果、健康若年者においても一晩徹夜すると血圧拡張期で10 mmHg上昇した。

#### 4) 運転

また被験者に、飲酒して運転シミュレータに乗っても

らうと、アルコールの血中濃度に応じた運転能力の低下が起こる。その低下のレベルを睡眠不足と関連させたところ、24時間の断眠は飲酒運転に近い運転能力の低下がみられた。

つぎに、一晩の徹夜と1日4時間の睡眠不足を6日間続けたときと、睡眠不足に差があるかを調べる実験で、24、48、72時間完徹したときのデータを比較した。1日4時間の睡眠不足を約1週間続けると、1日完徹したときと同じ作業能力の低下が生じる<sup>9)</sup>。つまり、慢性的睡眠不足は蓄積する。週末に多くの睡眠を取ることは、その不足分をとりもどしていることになる。逆に、その週末の睡眠が不十分な場合、翌週の作業能力の低下は進むことが予想される。

#### ◆不眠の原因—うつ病を中心に

不眠とは熱や腹痛と同様に症状名であり、不眠症という病気があるわけではなく、「不眠=不眠症」ではない。不眠の原因は5つのPといわれ、① physiological：生理的原因は時差ぼけ、交代勤務、② physical：身体的原因は歯痛、鼻詰まり、腹痛、下痢、頻尿、残尿感などの身体疾患に伴う苦痛、③ psychological：心理的原因は試験の前日など急性・慢性的のストレス、喪失体験など、④ pharmacologic：薬物—たとえばインターフェロン、ステロイド、ある種の興奮薬、あるいはアルコール、⑤ psychiatric：うつ病などの精神疾患、などがあげられる。

実地診療を受診する患者の約3分の2に不眠がみられるという報告がある<sup>7)</sup>が、実地診療の医師が不眠を治療や検査の対象にすることはごく少ない。わが国でも大概の患者は不眠を放置しており、最も多い不眠の解消法は寝酒である。

実際に受診する不眠の原因としては、うつ病が一番多い。うつ病の患者は眠れないことのみを訴えがちであり、不眠のために憂うつになり、意欲が低下し、食欲がないと解釈し、自分は不眠病であり眠れさえすれば良くなると思っている。しかもうつ病の特徴として、不眠、食欲不振のほか多彩な身体症状がみられるので、患者はまずプライマリ・ケア医を訪れる。

#### <不眠と自殺との関連>

2004年7月23日の朝日新聞に「働き盛りの自殺急増」という記事があり、上海の現地法人に勤務し、約半年後にマンションから飛び降り自殺を図った事件が掲載されている。この人は半年ほど前から不眠症であり、不眠症が続いて自殺に至ったと考えられ、この不眠がうつ、自殺に先行し、自殺を図ったときにはおそらく完全にうつ状態であったと思われる。自殺防止のためには、この「不眠症」という段階で、プライマリ・ケア医の対応が重要である。

うつ病による不眠の発症の時期については実証的な研究は少ないものの、ある報告では約40%以上がうつと同時に、あるいは20%がうつに先行して不眠が存在するとされている<sup>9)</sup>。また不眠のあるうつ病では、希死念慮が強く、眠れない患者ほど、自殺の危険が高いといわれている。

うつ病の完全寛解は約3分の1で、その他3分の2は少し症状が残るといわれるが、その症状のなかで最も多いのが睡眠障害である<sup>9)</sup>。しかもこの症状が残る人では、再発リスクが高いこともいわれている。また寛解後に不眠が出現したときは、これがうつのシグナルになる。

#### ◆うつ病の危険因子としての慢性不眠

うつ病と不眠の関係についてはじめて指摘したFordとKamerow<sup>10)</sup>は、一般住民を対象として1年後のうつ病の発症を検討している。一般住民の1割が不眠であり、そのうち4割がうつであった。つまり、不眠症患者の半数近くはうつ病だったといえる。うつ病でない人を1年間フォローし、1年後も不眠が持続した人では、その1年間で新たにうつ病になる危険性が40倍になる。なお、不眠がそのあいだに治った人では危険性1.6倍と、それほど高まらなかった。

さらに、若いころの不眠の有無が中年期のうつの発症に影響を与えるという説もある。Johns Hopkins大学の医学生、男性1,053名を対象に調査したところ、34年後には全体の1割に相当する101名がうつになっており、そのうち、13名が自殺している。学生時代に不眠があった人ではうつ病になる危険性が2倍となり、不眠がなかった人は、40年後では約10%に近づいており、

一般人口とも大差ない数字である<sup>11)</sup>。

このように従来の報告から、不眠がうつ病の危険因子になるといえる<sup>12)</sup>が、その理由については証明されていない。不眠はうつ病の前駆症状という可能性はあるが、学生時代の不眠が前駆症状というよりも、不眠が長く続くことがうつを引き起こすと考えられる。不眠とうつ病の原因が同じであるかについて、たとえばストレスに対する脆弱性、体質や性格要因などが今後追究されてくると考えられる。

### ◆HPA axis と睡眠

最近うつ病で最も注目されているのは、視床下部—下垂体—副腎系 (hypothalamus-pituitary-adrenal: HPA) axis である。HPA axis—すなわち視床下部の室傍核 (paraventricular nucleus: PVN) から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin releasing hormone: CRH) が分泌され、下垂体や副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) 分泌、そしてそれが不眠でのコルチゾール分泌に変化する。そのコルチゾールが PVN の CRH や ACTH を抑制するという軸であり、これはストレスに対する反応として最もよく知られている。

この HPA axis は、睡眠と密接に関連がある。CRH は脳室内に投与すると動物で覚醒作用が起こる<sup>13)</sup>が、ヒトでも CRH を静注すると slow-wave sleep (徐波睡眠) という深い眠りが減る<sup>14)</sup>。中年期以降に不眠症が増加するが、これは中年期以降に CRH 負荷に対する感受性が増強することと関係することも明らかとなっている<sup>15)</sup>。また、夕方のコルチゾール値は、その後の睡眠中の覚醒回数と正の相関をする<sup>15)</sup>。つまり HPA axis はそれ自身が覚醒作用を有するという可能性が指摘されている。

つぎに睡眠の HPA axis への影響だが、生理的な深い眠りはコルチゾールの分泌を抑制する。急性の睡眠不足 (断眠) をした翌日の睡眠時は生理的な徐波睡眠が増加するため、睡眠中のコルチゾール値はむしろ低下するが、先述したように、慢性的な睡眠不足はコルチゾール値を上昇させる<sup>5)</sup>。

### <デキサメサゾン抑制試験 (dexamethasone suppression test: DST)>

うつ病をはじめとする精神疾患では、身体マーカーが非常に少ないことがよく知られている。うつ病における HPA axis の異常は証明されているが、それはうつ病患者の 6 割程度みられるにすぎない。デキサメサゾン抑制試験は、夜間にデキサメサゾンの内服させて翌日のコルチゾールを定量するものである。正常であればコルチゾールの分泌抑制が起こっているが、うつ病では非抑制になる。その理由として、うつ病では HPA axis に異常があるといわれている<sup>16)</sup>。

逆に CRH が高まるとうつ病が起こるという報告もある。脳内に CRH を投与すると動物でうつ病様の行動が起こる。うつ病患者の脳脊髄液では CRH が増加し、室傍核では CRH の mRNA が増加していると報告されており、うつ病患者の髄液中のコルチゾール、ACTH とノルアドレナリン、CRH 分泌パターンを図 3<sup>17)</sup>に示す。うつ病患者はコルチゾール値が 24 時間を通して、健康人よりも高かったにもかかわらず、CRH は下がらない。つまりコルチゾールで CRH 抑制を受けていない。さらに、もう一つのストレスマーカーであるノルアドレナリンもやや高いことが最近報告されている。

### ◆うつ病と海馬

睡眠不足や断眠もコルチゾール分泌を高め、不眠症もコルチゾール値を上昇させる。したがって、ストレス、不眠、睡眠不足は当然、CRH、コルチゾールの亢進をもたらす。このコルチゾール分泌が持続的に高いと海馬でのグリココルチコイド受容体の down-regulation や dysfunction が生じると考えられる。これにより室傍核の CRH 分泌調整に対する海馬の抑制力が落ち、悪循環が生じるといった可能性が最近指摘されるようになった<sup>18)</sup>。

### ◆神経細胞の新生

最近、海馬で神経細胞の新生が起こっていることが証明されているが、うつ病でもこの神経細胞新生が一つの鍵を握るのではないかという報告がある<sup>19)</sup>。

神経細胞新生に及ぼす影響としては、ストレス、コルチコステロン (ヒトではコルチゾールに相当) は神経細

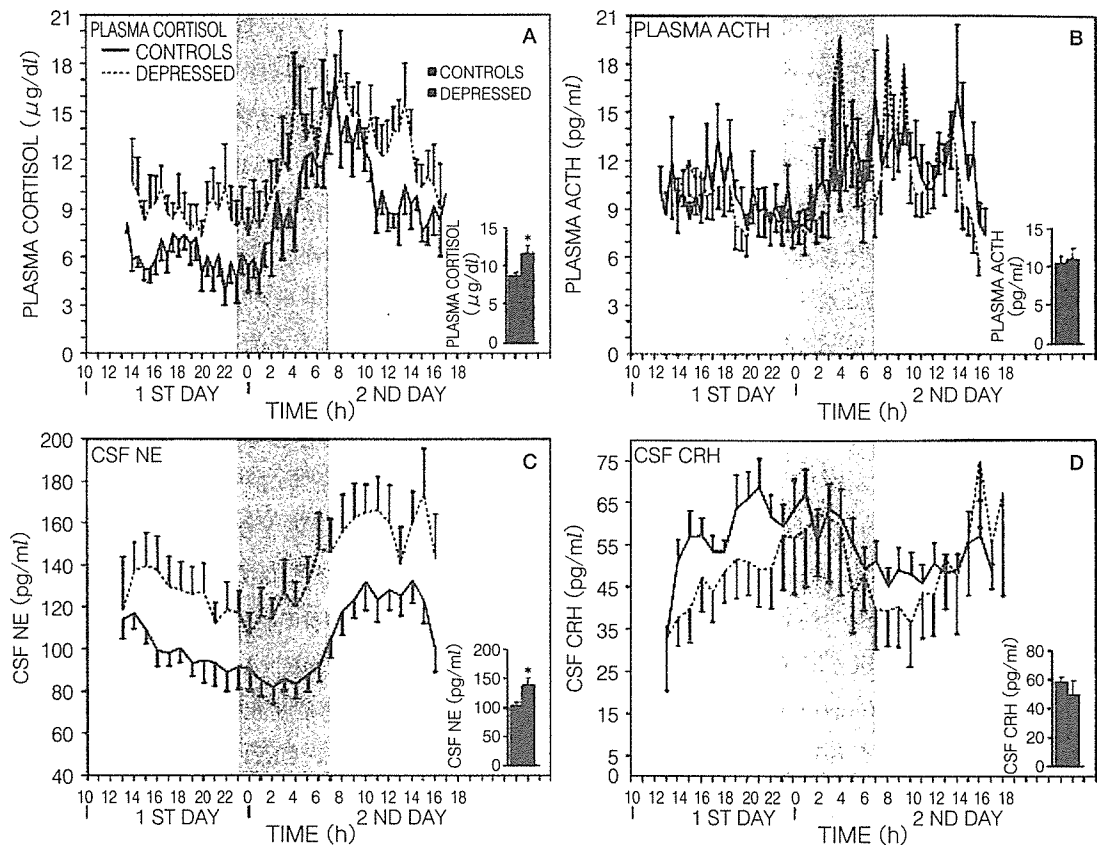


図 3. うつ病患者の血漿コルチゾール、ACTH と髄液中のノルアドレナリン、CRH 分泌パターン (Wong ML et al, 2000<sup>17)</sup>より引用)

胞を抑えるが、副腎皮質を除去すると神経細胞の新生が高まる。じつはイミプラミンなどの抗うつ薬はセロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを阻害するだけではなく、直接的に神経細胞新生を促す作用があることが最近の研究で明らかになっている。

神経細胞新生と睡眠の関係では、運動や上皮成長因子 (epidermal growth factor : EGF), インスリン様成長因子 I (insulin-like growth factor I : IGF-I), 脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) などの神経成長因子は、睡眠を賦活し神経細胞の新生を促す。加齢、ストレス、CRH は睡眠、神経細胞の新生の両方を妨げる。このように両者には共通の基盤が存在することが予想される。

抗うつ薬の効果も神経細胞の新生に関係しており、たとえば海馬に放射線を照射して神経新生を抑制すると、抗うつ薬の効果が消滅するという報告もある。神経細胞の新生が妨げられるのがうつ病の動態に関与することもいわれている。最近のメタ分析の多数の報告によると、

海馬の容積はうつ病患者で有意に左側、右側とも縮小している。したがって、うつ病では海馬の形態的变化が起こる可能性があることが明らかになってきた。

睡眠不足や断眠が海馬の形態を変化させるという証明はないが、少なくとも断眠により海馬の歯状回の細胞新生が抑制されるというデータが報告されはじめています。したがって、睡眠不足、不眠、そしてうつ病というのは、海馬で、あるいは海馬を介してCRHで最終的につながる可能性が示唆されている。ストレス脆弱性により不眠となり、不眠はHPA axisを亢進させて、それが更なる不眠を招くという悪循環が形成される。さらにその不眠が持続して海馬破壊につながることで、うつ病が発症すると考えられる。

#### ◆不眠の治療とうつ病の予防との関係

不眠とうつ病では両者に共通してHPA axisの過剰興奮がみられ、不眠の治療としてうつ病の予防の可能性が高いと考えられる。最近ではCRHがうつ病の根本に

かかわるという考えのもとに、CRH の受容体拮抗薬をうつ病の治療に使用するという試みがあり、治験がなされている。現在これは抗うつ薬として開発中で、SSRI と同様か、それ以上の効果があったという報告がある。この CRH の受容体拮抗薬は、動物の脳室内に投与すると眠りを促す。健康人での効果は不明だが、うつ病患者でも明らかに睡眠を拡大する作用がある。抗うつ薬は、モノアミンの再取り込み阻害のメカニズムがみられるが、それとは独立し、HPA axis と neurogenesis に関係しているという報告がある。

### ◆まとめ

不眠は身体にさまざまな悪影響をもたらすだけでなく、うつ病の危険因子でもある。したがって、不眠の治療によりうつ病の発症を予防できる可能性は十分考えられる。不眠の治療として、最も普及しているベンゾジアゼピン系の睡眠薬は、睡眠を改善するとともに HPA axis を抑制することが知られている。また、認知行動療法は睡眠と HPA axis の両方を改善する可能性がある。したがって、不眠を手がかりとして、うつ病を早期発見すること、ならび不眠の段階で適切な治療を行うこともうつ病の予防につながる可能性があり、重要である。



### 文 献

- 1) 粥川裕平：睡眠障害の疫学。精神医学レビュー24：84-88, 1997
- 2) Bonnet MH, Arand DL : Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep* 15 : 526-536, 1992
- 3) Balter MB, Uhlenhuth EH : New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. *J Clin Psychiatry* 53 (suppl) : S 34-S 39 ; discussion 40-2, 1992
- 4) Leger D, Guilleminault C, Bader G *et al* : Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep* 25 : 625-629, 2002
- 5) Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354 : 1435-1439, 1999
- 6) Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM *et al* : The cumulative cost of additional wakefulness : dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 26 : 117-126, 2003
- 7) Terzano MG, Parrino L, Cirignotta F *et al* : Studio Morfeo : insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. *Sleep Med* 5 : 67-75, 2004
- 8) Ohayon MM, Roth T : Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 37 : 9-15, 2003
- 9) Nierenberg AA, Wright EC : Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 60(suppl) : S 7-S 11, 1999
- 10) Ford DE, Kamerow DB : Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 262 : 1479-1484, 1989
- 11) Chang PP, Ford DE, Mead LA *et al* : Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 146 : 105-114, 1997
- 12) Riemann D, Voderholzer U : Primary insomnia : a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 76 : 255-259, 2003
- 13) Opp MR : Corticotropin-releasing hormone involvement in stressor-induced alterations in sleep and in the regulation of waking. *Adv Neuroimmunol* 5 : 127-143, 1995
- 14) Holsboer F, von Bardeleben U, Steiger A : Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 48 : 32-38, 1988
- 15) Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM *et al* : Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men : clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 1489-1495, 2001
- 16) Gillespie CE : Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 67(suppl) : S 26-S 28, 2005
- 17) Wong ML, Kling MA, Munson PJ *et al* : Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features : relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 325-330, 2000
- 18) Müller MB, Wurst W : Getting closer to affective disorders : the role of CRH receptor systems. *Trends Mol Med* 10 : 405-415, 2004
- 19) Duman RS : Depression : a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 56 : 140-145, 2004

# うつと睡眠障害

清水 徹男<sup>1)</sup>

1) しみず てつお/秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野 教授

- ◇ 不眠を自覚する成人は2割に上るが、不眠を主訴に受診するのはごく一部である。
- ◇ 不眠は臨床症状であって、病名ではない。
- ◇ 不眠にはさまざまな原因があり、5P (physiological、physical、psychological、pharmacologic、psychiatric)としてくられる。
- ◇ 患者は、不眠が身体的な原因によると考えるため、クリニックを受診する。
- ◇ 不眠と食思不振があればうつ病を疑う。

## KeyWords

不眠  
うつ病 (気分障害)  
不眠の原因 (5P)  
プライマリケア

## はじめに

現代日本人の4～5人に1人は不眠を自覚している<sup>1)</sup>。つまり、不眠は最も頻度の高い症状のひとつである。しかし、不眠は不眠症という病気というわけではない。不眠は頭痛と同じように症状名であり、その原因はさまざまである。

不眠の原因はよく5Pとしてまとめられる<sup>2)</sup>。5Pとは、以下を言う。

- ・ physiological (生理学的要因)：不適切な環境や時間帯に睡眠をとることによる不眠
- ・ physical (身体的要因)：痛み、かゆみ、下痢、咳、頻尿など疾患や身体的要因による不眠
- ・ psychological (心理的要因)：心配事や興奮による不眠
- ・ pharmacologic (薬理学的要因)：酒やカフェイン、薬物の副作用やその離脱症状としての不眠
- ・ psychiatric (精神医学的要因)：うつ病や不安性障害 (神経症)、統合失調症などによる不眠

現代社会において不眠の問題を抱えている人は一般医受診者の約6割にも及ぶと報告されているが、実際に医師から治療を受けているのはそのごく一部である<sup>3)</sup>。忘れてはならないのは、不眠を訴えて受診する患者の不眠の原因は、その半数以上がうつ病や不安性障害などの精神疾患であることである<sup>4)</sup>。治療可能なうつ病を見逃すと、患者はうつ病によるQOLの低下に長期間にわたって曝されることになり、学業・職業生活や家庭生活に破綻 (たん) を来し、最悪の場合には自殺という事態につながる可能性すらあることに注意されたい。

## 【連絡先】

〒010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1

秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野

## 不眠とうつ病

不眠は、食思不振・体重減少と並びうつ病の諸症状のうちでも約9割に見られる最も頻度の高い症状である<sup>9)</sup>。うつ病の患者にはすべての不眠のタイプ、すなわち入眠障害、中途覚醒、熟眠感欠如、早朝覚醒のいずれも見られる。そのうち、うつ病に比較的特徴的な睡眠障害は早朝覚醒である。

早朝覚醒とは、普段の起床時間よりも2時間以上早く目覚めてしまい、眠りに戻ることができないという症状である。ひどいときには夜中の2時に目覚め、あとはまんじりともせずに夜明けを迎える場合もある。目覚めたときの気分は最悪であり、過去を悔やんだり、将来を悲観して自分を責めるようなことを考えてしまうことが多い。

うつ病の不眠は、多くの場合に抑うつ症状が現れるのに先行して出現する。また、不幸にしてうつ病が再発する場合にも不眠が先行することが多いので、不眠はうつ病再発の危険信号でもある<sup>9)</sup>。

最近、不眠はうつ病の症状であるばかりではなく、慢性の不眠はうつ病の危険因子であるという報告が相次いでなされている点も、不眠とうつ病の間には密接な関係があることを示唆している<sup>9)</sup>。

## うつ病は体の病気でもある

不眠、食欲低下・体重減少に加えて、うつ病の患者には実にさまざまな身体症状が現れる。そのため、うつ病の患者がまず受診するのはプライマリケアを担うクリニックということになる。

患者は自らの不調を体の病気と見なしているのも、もっぱら食欲低下・体重減少と他のさまざまな身体症状だけを訴えることだろう。患者自身は憂うつ、おっくう、集中困難、物事を楽しめない、悲観的・自責的な考え方などのうつ病の精神症状を「体の調子が悪いから」、あるいは「眠れないせい」で生じた二次的なものであると考えている。問われない限り精神症状については語らないのが、「仮面うつ病」と呼ばれるうつ病患者の特徴であるが、その数は意外に多いものである。一説によると、クリニックを受診する患者の3割近くはうつ病であるとまで言われている。

## プライマリケアと不眠

前述のように、不眠にはうつ病などの精神疾患が関与しているが、うつ病患者の多くはその自覚に欠けている。そのため、多様な身体症状を主訴に一般医を受診することは多い。従って、うつ病に関する診療能力はプライマリケア医にとって重要であり、またうつ病診療においてプライマリケアの現場で適切に対応できるか否かが重要である。

ここで、筆者の経験例を基に実際の診療の一端を紹介する。

患者は46歳女性。主婦兼パート勤務。食欲減退、不眠、疲労感を主訴に受診した。

### 〔経過1〕

「2か月前から食欲がなく、眠れない。そのせいか、昼間に疲労感を自覚する」と訴えて来院。腹部の理学所見、一般検査所見、上部消化管検査所見とも正常。

ここまでの病歴を見ただけで、積極的にうつ病を疑ってさらに問診を進める必要がある。不眠と食欲低下・体重減少は、うつ病の症状として最も頻度の高いものであり、いずれもうつ病の約9割に見られる基本症状である。疲労感に限らず、表1に示すようにうつ病患者は極めて多彩な身体症状を自覚する。従って、患者自身がこのような症状の原因を体の病気であると受け止め、かかりつけ医の元を受診するのは自然なことである。

逆に、このような症状を訴える患者の身体的診察や検査を怠ることも極めて危険である。うつ病の症状の裏に悪性疾患が潜在することはまれではなく、それは「警告うつ病」と呼び習わされている。この症例では、十分な検討がなされた上で身体医学的問題がなかったわけであるが、ここで「どこも悪くはありませんよ」と、片付けてはいけぬ。

表1 うつ病の身体症状

睡眠障害(不眠、まれに過眠)
食欲不振・体重減少
口渇、便秘・下痢
疲労感・倦怠感
頭痛・頭重、めまい
性欲減退、月経異常
動悸、発汗、のぼせ、冷え



## 〔経過2〕

うつ病を疑ってさらに問診を進めると、不眠の性質としては寝付くのに30分以上かかる(入眠障害)に加えて、毎朝4時に目覚めて後は眠れない(早朝覚醒)ことが判明。また、目覚めても床離れが悪いと述べる。問われて初めて「憂うつ(抑うつ気分)、何をするのもおっくうで特に人と会うのがつらい(制止)、考えが前に進まない(思考制止)、趣味のパッチワークを含め何事も楽しめない(無快楽症)」などの精神症状の存在を認める。朝の気分は一日のうちで最悪で(気分の日内変動)、早朝に目覚めたときには寝床のなかで取り越し苦労をする(悲観的)、仕事や家事を十分こなせていないので申し訳ない、同僚や家族に迷惑をかけていると考えてしまう(自罰的)由。「いっそ死んだほうが楽だ、なんて考えてしまいましたか?」と問うと、うなずく(希死念慮の確認)。3か月前に自宅を新築し、郊外の戸建てに引っ越したところと言う。

この症例のように、身体症状については自発的に話しても、精神症状については問われて初めて答える患者は多い。不眠を手がかりにうつ病を積極的に疑って問診することが極めて重要である。近年、うつ病の軽症化が指摘されており、表情や態度からはとてもうつ病であるとは見えない症例(smiling depression)がまれではないことに注意すべきである。

軽症例は自殺の危険は少ないかと言えば、そうではない。本例にも自殺念慮が明瞭に認められており、このような場合には精神科、心療内科の専門医に紹介しなければ大事に至る可能性がある。

## 積極的に、うつ病を疑おう

身体的診察を行い、食欲低下・体重減少などの身体症状に対し適切な検査を行って全く異常がないか、症状を説明し得るような所見がないときは積極的にうつ病を疑って問診していただきたい。まず、不眠の有無を問うてほしい。不眠があれば、うつ病である可能性は8割近くになるのではあるまいか。単なる不眠症に相当する「非器質性不眠

(ICD-10)」「原発性不眠(DSM-IV)」の可能性は、この場合むしろ低い。不眠があればさらに突っ込んで、「抑うつ気分」「意欲の低下」「思考制止(考えが前に進まない)」「無快楽症(何事も楽しめない)」「取り越し苦労」「何事も自分が悪いと考える」「訳もなくイライラする」「不安で仕方がない」などのうつ病に多い精神症状の有無について確かめること。

精神症状があると答える患者には、ずばっと「そんなに苦しいのであれば、いっそ死んだほうが楽ではないか、などと考えることはありませんか?」(自殺念慮の有無)と聞いてほしい。意外な患者に自殺念慮が潜んでいることがまれではない。実際に自殺の手段や、自殺する場所まで考えたという患者を診たら、自殺を決行する危険が極めて高いので、直ちに専門医を紹介することが重要である。

## おわりに

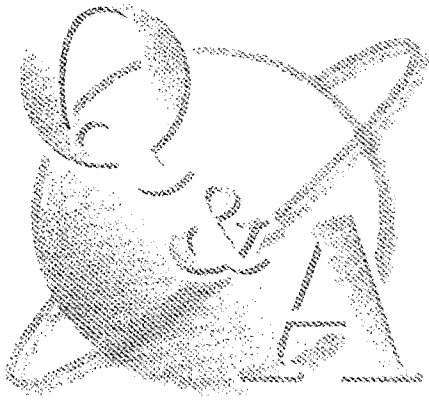
プライマリケアの現場は、多数のうつ病患者がうつ病であるとは“自覚せずに”受診する場である。従って、その現場を預かるすべての医師にはうつ病に関する診療能力が求められる。新医師臨床研修制度において精神科が必修科目になったのも、このことが大きく関係している。

うつ病診断の大きな手がかりとして不眠がある。食指不振・体重減少とともに不眠があり、かつ多彩な身体症状が見られるにもかかわらず、大きな異常所見がない患者に対してはうつ病を念頭に置いた問診を積極的に行っていただきたい。うつ病の早期発見による患者のQOL向上は、何にも代え難いものである。

## 文献

- 1) 粥川祐平：睡眠障害の疫学。精神医学レビュー No.24, 精神障害の疫学(編集：大塚俊男), ライフサイエンス, 東京, p84-88, 1997.
- 2) 内村直尚：不眠症の原因の5つのP。不眠症と睡眠障害(上)(編集：菱川泰夫, 村崎光邦), 診療新社, 大阪, p109-123, 1999.
- 3) Terzano MG, et al.: Studio Merfeo; insomnia in primary care; a survey conducted on the Italian population. Sleep Med, 5: 67-75, 2004.
- 4) 野口俊文, 山田尚登：気分障害に伴う睡眠異常。臨床睡眠医学(編集：太田龍朗, 他), p1246-1252, 朝倉書店, 東京,

- 1999.
- 5) 清水徹男：抑うつと不眠の関係. こころの科学, 119 : 53-57, 2005.
- 6) Ohayon MM, Roth T : Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. J Psychiatr Res, 37 : 9-15, 2003.
- 7) Riemann D, Vonderholzer U : Primary insomnia ; a risk factor to develop depression? J Affect Disord, 76 : 255-259, 2003.



## Question

# SASの自律神経活動とは？

睡眠中の自律神経活動評価の現況と問題点について教えてください。

### 1. なぜ睡眠中の自律神経機能評価が必要なのか

SAS（特に閉塞性睡眠時無呼吸症候群；OSAS：Obstructive Sleep Apnea Syndrome）の臨床症状の中核となるのは、疑いなく過眠と心血管系の合併症です。Sleep heart health studyでの調査結果において、心不全、高血圧、虚血性心疾患などのリスクがOSAS罹病により上昇することが明らかにされており<sup>1)</sup>、不整脈がOSASで多いことも知られています。特にOSASでの突然死が夜間後半～早朝に多いこと<sup>2)</sup>からみても、夜間の心血管系自律神経活動をモニターして、その動向を確認することは極めて重要でしょう。

### 2. 睡眠中の自律神経検査指標とSAS病態

睡眠中には、刻々と生理機能に変化しますし、呼吸障害イベントに伴う自律神経活動変化は極めて急速なので、時間分解能の優れた検査手法が用いられることが多いようです。具体的には、心拍もしくは血圧の絶対値ならびにこれらの変動パワースペクトル（サンプリングスピードは5 msec程度）、筋交感神経活動、脈波などについての研究が数多く集積されています。一般に睡眠中には交感神経活動が低下して副交感神経活動の優位性が上昇する（特にノンレム深睡眠期）<sup>3)</sup>ため、心拍数は減少し血圧も下降します。しかし、無呼吸イベント中には、呼吸努力が亢進して心拍数は減少し、無呼吸エピソード終了時に急激に上昇することがわかっています。脈波波形において、OSASイベント時に奇脈がみられることもわかっています<sup>4)</sup>。また、血圧はOSASイベント初期に若干下降し、心拍と同様呼吸再開～中途覚醒時に急速な上昇を示します。心拍の変化は、自律神経活動（化学受容体の影響を受けるため、低酸素血症での変化が反映されます）の影響が主体になりますが、血圧の変化については、無呼吸に伴う静脈還流量の変化、心拍出量の影響を受けます。このような変動は、心拍変動パワースペクトルの低周波成分（圧受容体反射と関連する0.04～0.15 Hz領域の成分）もしくは無

## Answer

井上雄一

(財団法人 神経研究所附属  
睡眠学センター)



高血圧

筋交感神経活動

心拍変動パワースペクトル

症例OSAS (呼吸障害指数=51.3/hr)

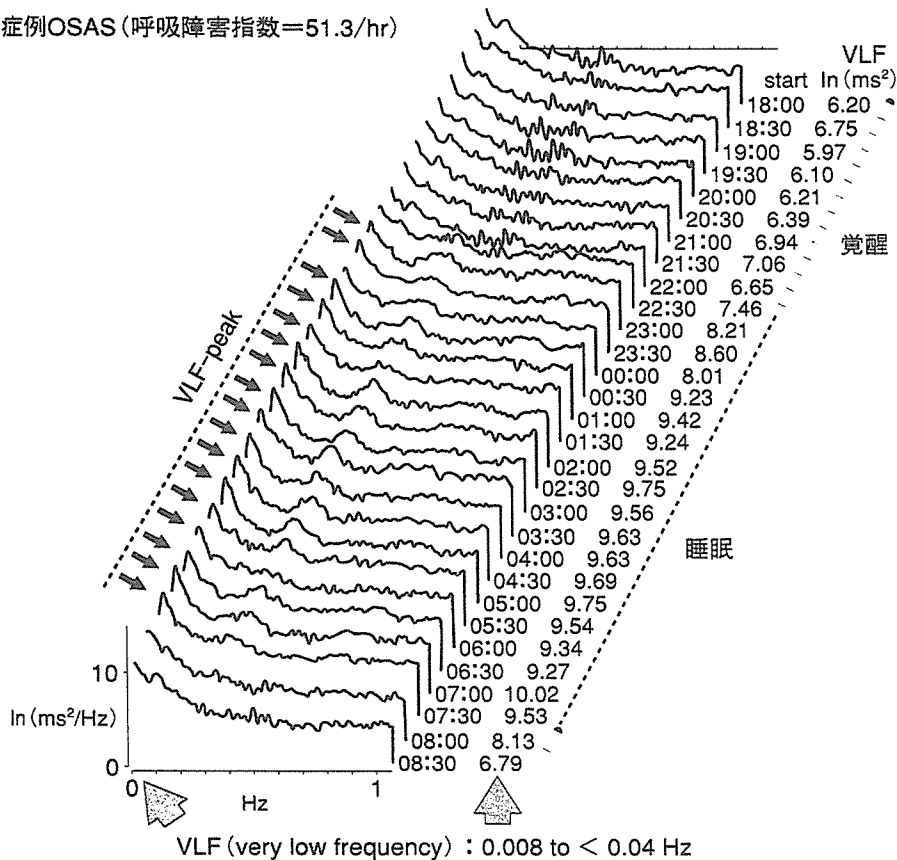


図1 未治療のOSAS症例での心拍変動パワースペクトル所見<sup>5)</sup>  
VLF成分が睡眠中に増加しているのがわかる

呼吸周期と関係する very low frequency component (0.08~0.4 Hz) の値が上昇することがわかっています (図1)<sup>5)</sup>。また、筋交感神経活動については、無呼吸時に血圧が抑制されると代償性にバーストが増加、呼吸再開時に強度に抑制されま (図2)<sup>6)</sup>。

### 3. 今後の課題

現在までのSASに関する自律神経研究は、本病態が自律神経活動の変化によって、心血管系合併症を生じるという大前提の上で行われてきました。しかし、自律神経活動の水準から、心血管合併症の発現リスクを予測できるかどうかはわかっていませんし、OSASが慢性的な夜間低酸素血症の結果として各種の動脈硬化マーカーに影響を及ぼす<sup>7)</sup>にもかかわらず、これと睡眠中の自律神経活動の関係についての検討は少ないのです。また、一部には自律神経活動の

### 文献

- 1) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al.: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, **163** (1): 19-25, 2001
- 2) Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al.: Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* **352** (12): 1206-1214, 2005
- 3) Garpestad E, Ringler J, Parker JA, et al.: Sleep stage influences the hemodynamic response to obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med* **152** (1): 199-203, 1995
- 4) Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, et al.: Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* **100** (4): 894-902, 1991
- 5) Shiomi T, Guilleminault C, Sasanabe R, et al.: Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Sleep* **19** (5): 370-377, 1996
- 6) Shimizu T, Takahashi Y, Kogawa S, et al.: Muscle sympathetic nerve activity during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **93** (5): 345-352, 1994
- 7) Lavie L: Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* **7** (1): 35-51, 2003
- 8) Holmes MD, Chang M, Kapur V: Sleep apnea and excessive daytime somnolence induced by vagal nerve stimulation. *Neurology* **61** (8): 1126-1129, 2003