

## 臨床医のために

## 睡眠障害のトピックス：睡眠・覚醒リズム障害について

山寺 博史

日本医科大学付属多摩永山病院神経科

## The Topics of Sleep Disorder: Concerning Sleep-wake Rhythm Disorder

Hiroshi Yamadera

Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, Tama Nagayama Hospital

## はじめに

全国の一般住民を対象とした疫学調査では国民の23%が睡眠による休養が不十分と回答している<sup>1</sup>。平成9年度厚生白書では1984年から1993年にかけて睡眠障害による外来推計患者は約2.3倍に増加している<sup>2</sup>。このように睡眠障害者は近年増加の一步をたどっていると考える。

## 睡眠障害の分類

睡眠障害の分類も細分化されている。1990年版の睡眠障害の国際分類(The international classification of sleep disorder, ICSD)<sup>3,4</sup>の分類を世界的に用いている。表1はこの国際分類表を簡略化してある。一般的には原発性不眠や生理学的不眠症といった、寝付けなかったらどうしようといった不安を抱く神経質な性格が原因で生じる寝付きの悪さを主体とする睡眠障害が多くを占めるが、望むべき時間に入眠や覚醒ができなくなる睡眠障害の患者も増加してきている。近年、コンビニエンスストアなどをはじめとした夜間勤務者やシフトワーカーが増加しており、さらにコンピュータなどに興じる夜間帯に活動する若者も増加し、あるいは海外渡航者による睡眠時間や時間帯の障害が増加していることが原因と考えられている。これらの障害の特徴は入眠できないこともより望むべき時間に覚醒ができないことが大きな問題となっており、学校に行けない、会社に行けないといった社会生活に支障をきたす。この障害を概日リズム障害(睡眠・覚醒リズム障害)として分類されている。

表1 睡眠障害の国際分類(The International Classification of Sleep Disorders, ICSD) 1990年度版の概略 文献3から引用

- 
- 1) 睡眠変調症
    - A. 内因性睡眠障害
    - B. 外因性睡眠障害
    - C. 概日リズム障害
  - 2) 睡眠時随伴症
    - A. 覚醒障害
    - B. 睡眠・覚醒移行障害
    - C. レム睡眠と関連した睡眠時随伴症
    - D. 他の睡眠時随伴症
  - 3) 内科/精神科的障害と精神障害
    - A. 精神障害と関連するもの
    - B. 神経疾患と関連するもの
    - C. 他の内科疾患と関連するもの
  - 4) 提案された睡眠障害
- 

## 睡眠・覚醒リズム障害の診断と治療

睡眠覚醒リズム障害は概日リズム障害として表2の如く下位分類される。ジェット機の海外渡航などで一過性に出現する場合は時差ぼけ症候群(時間帯域変化症候群)であり、ほぼ1週間で回復する。時差が5時間以上だと時差ぼけが生じる<sup>5</sup>。サンフランシスコから成田といった西行旅行の方が成田からサンフランシスコに飛ぶ東行旅行より時差ぼけはおこりにくい。したがって、世界旅行の際には西周りの法が体に良いとされる。

時差ぼけはトリアゾラムなどの超短時間作用型睡眠薬使用が推奨されている。タクシー運転手や看護婦などのシフトワーカーによって生じる睡眠覚醒リズム障害は昼夜交代勤務性睡眠障害といい、治療には寝つき

表2 概日リズム障害 文献3から引用

1. 時間帯域変化(ジェット時差)症候群
2. 昼夜後退勤務性睡眠障害
3. 不規則型睡眠・覚醒パターン
4. 睡眠相遅延症候群
5. 睡眠相前進症候群
6. 非24時間型睡眠・覚醒症候群
7. 特定不能の概日リズム性睡眠障害

をよくするトリアゾラムなどの超短時間作用型睡眠薬使用が推奨されているが、数日に1日は朝起きて夜間は寝る普通の睡眠・覚醒パターンをおくることが体には良いとされている。

入眠時間と覚醒時間が毎日少しずつおくれる睡眠・覚醒リズムを呈する患者がいる。この睡眠・覚醒リズム障害を非24時間型睡眠・覚醒障害という(図1)。一般人の日常の生活リズムは地球の時点の24時間に

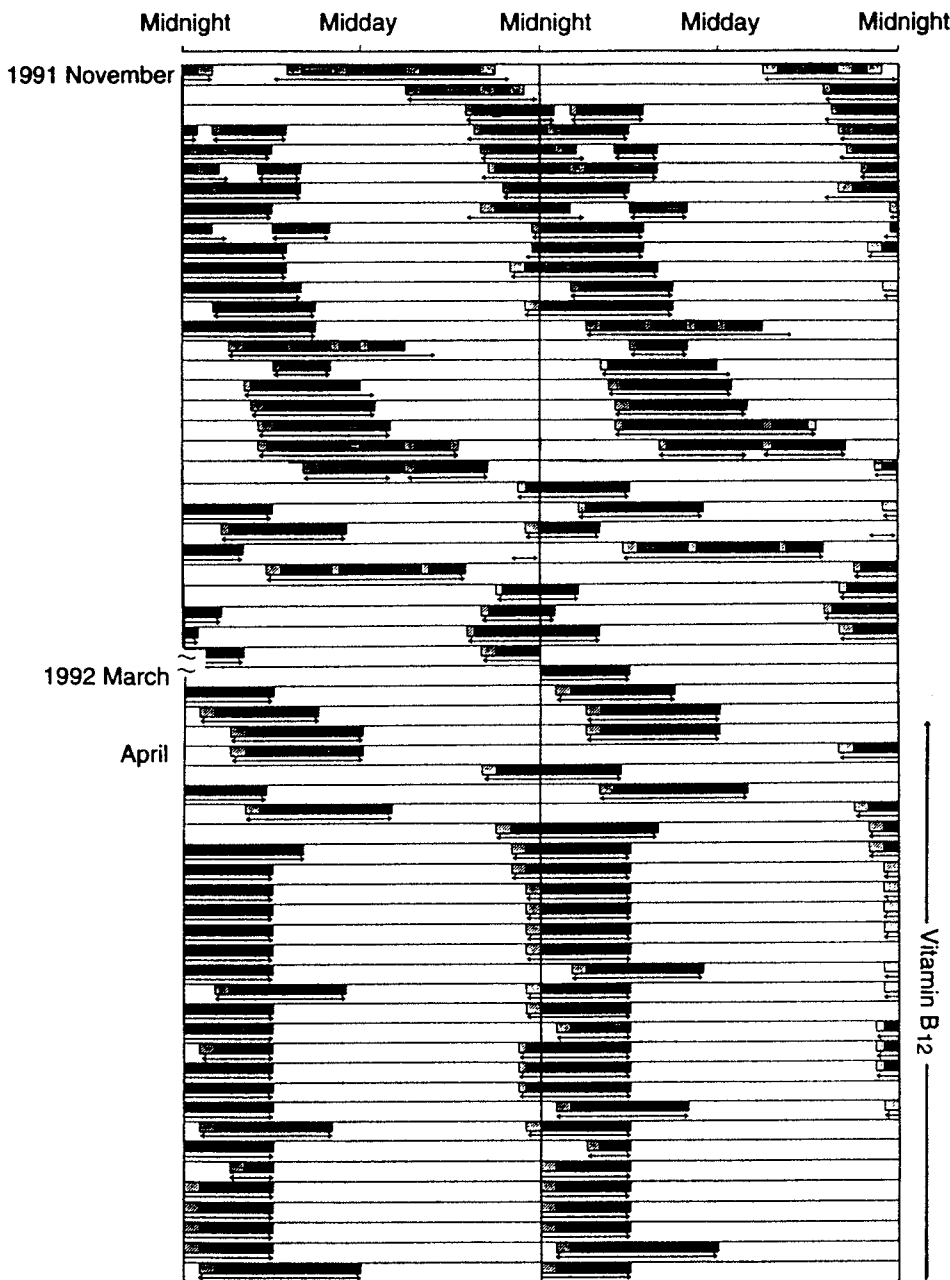


図1 非24時間型睡眠・覚醒障害

16歳の男性の睡眠覚醒リズム表である。横軸は2日を表している。黒く塗りつぶした所は熟睡しており、斜線部分はうとうとしていることを示している。下線の矢印は床に就いていることを表す。毎日入眠時間と覚醒時間が少しずつ遅延している非24時間型睡眠・覚醒障害である。患者はビタミンB<sub>12</sub>を1日量1.5mgを服用してから睡眠・覚醒リズムは改善した(文献7から引用)

合わせており、これを同調作用というが、この状態はあたかもその同調作用が働かず、人間の持っている固有のリズムで睡眠・覚醒リズムが出現しているようである。実際、感覚を遮断した状態で自由に生活させるとほぼ半数の人は、24時間の概日リズムではなく25時間やそれ以上の睡眠・覚醒リズムを呈するとの報告がある。

この非24時間型睡眠・覚醒障害の治療には2500～3000 luxの白色光を用いる。これを高照度光療法という。その他の治療法としては毎日入眠時間を1時間づつずらして行く。これを時間療法という。超短時間作用型のベンゾジアゼピン系睡眠薬、なかでもトリアゾラムを望むべき入眠時間前に投与する薬物療法もある。また、時間療法と併用することもある。ビタミンB<sub>12</sub>を1日量1.5～3 mgを分3で投与し効果的なことがある<sup>7</sup>。これは、非24時間型睡眠・覚醒リズム障害を呈する盲目の少女に投与し著明に睡眠・覚醒リズムが改善したことから著者も加わり偽薬を用いた二重盲験法による治験が行われたがその概日リズムに対する有効性は立証されなかった<sup>8</sup>。しかし、覚醒時の抑うつ感などの気分に対しては有効性は立証された。

最近では、メラトニンの有効性が諸外国から報告され<sup>9-12</sup>、熊本大学小児発達学三池輝久教授と著者らが中心となりメラトニン研究会を結成し日本でも全国的なレベルでメラトニンの効用を研究しており（現在は日本時間生物学会にその研究の拠点を移した）、メラトニンの効果は今までの治療法より優れていることが確認されている。入眠時間や覚醒時間が一定の時間遅れて社会生活に支障をきたす睡眠・覚醒リズムを睡眠相遅延症候群という（図2）。具体的には、午前4時頃にならないと入眠できず午後0時頃に覚醒し、途中周りの人がどんなに起こそうとしても覚醒しなく、たとえそれに対して反応してもあとで記憶がなく、時にはあたかも反抗するかの如く物を投げるなど暴力行為を呈することがある。これをmorning stormともよび、もうろう状態に近い意識障害の状態である。

この睡眠相遅延症候群に対する治療法は非24時間型睡眠・覚醒障害のそれと同じである。ここでもメラトニンの効果が確認されている。

入眠時間や覚醒時間がまったく不規則に出現する場合は不規則型睡眠・覚醒パターンと診断する。この治療も非24時間型睡眠・覚醒障害のそれと同じである。非24時間型睡眠・覚醒障害や睡眠相後退症候群や不規則型睡眠・覚醒パターンを治療して経過をみていると非24時間型睡眠・覚醒リズム障害が睡眠相後退症候群に移行したり、逆の経過をたどったりとこの3群

のなかで移行が認められることがある。これらの診断に困難をきたすことがある。これらのことから、睡眠・覚醒リズム障害は確かに存在するが、上記の下位カテゴリーでの分類を疑問視している研究者もいる。

### 睡眠覚醒リズム障害の成因

睡眠・覚醒リズム障害の治療にはメラトニンが効果的である。このメラトニンの薬理作用について概略する。メラトニンはセロトニンの代謝産物である<sup>13,14</sup>。さらにメラトニンは肝臓のP-450により代謝され尿や便から排泄される<sup>15</sup>。メラトニンのリズムは光によって調整されている。人ではメラトニンは午後7～8時から血中濃度が上昇し始め夜間で最高値を示し、朝の5～8時から下降し始め日中最低値となる。メラトニンの光感受性の閾値は200～400 lux（日常の蛍光灯照明下）といわれており、600 lux以上ではメラトニンの分泌は抑制される。

このメラトニン分泌の異常が睡眠・覚醒リズム障害をおこすと考えている研究者グループがいる。その妥当性の有無については諸説があり結論はでていないが、メラトニンが睡眠・覚醒リズム障害となんらかの関連があることは確かであろう。したがって、早朝日光浴をすることは日中のメラトニンの分泌を抑制し、その反動として夜間にはメラトニンの分泌が促進され入眠しやすくなることが可能である。また、そのメラトニンの受容体についても研究が進みメラトニン1受容体と2受容体があり、前者が睡眠と関連があることが判明してきた<sup>16</sup>。

わが国では、メラトニンの販売は許可されておらず、メラトニンの乱用という段階までにはいっていないが、インターネットでの個人輸入やアメリカからのおみやげなどにより容易に入手しやすくなっている。

メラトニンは人の生死に直接関わるような重篤な副作用報告はないが、多量長期間投与は動物実験では生殖器官の萎縮が報告されている。メラトニンの代謝産物はけいれん作用や神経毒的作用がある。心冠動脈疾患のリスクファクターが存在するという報告もある。非ステロイド系抗炎症剤によって潰瘍が形成されやすく、メラトニンはそれを悪化させやすいとも言われている。メラトニンは耐糖能にも影響するといわれている<sup>17</sup>。

最近、メラトニンの大量服薬に関して報告もみられ<sup>18</sup>、メラトニンの急性中毒は1955年以前には皆無であったが、1996年から急激に増加しているという。したがってメラトニンの服用に際しては十分な注意が必要とされる。

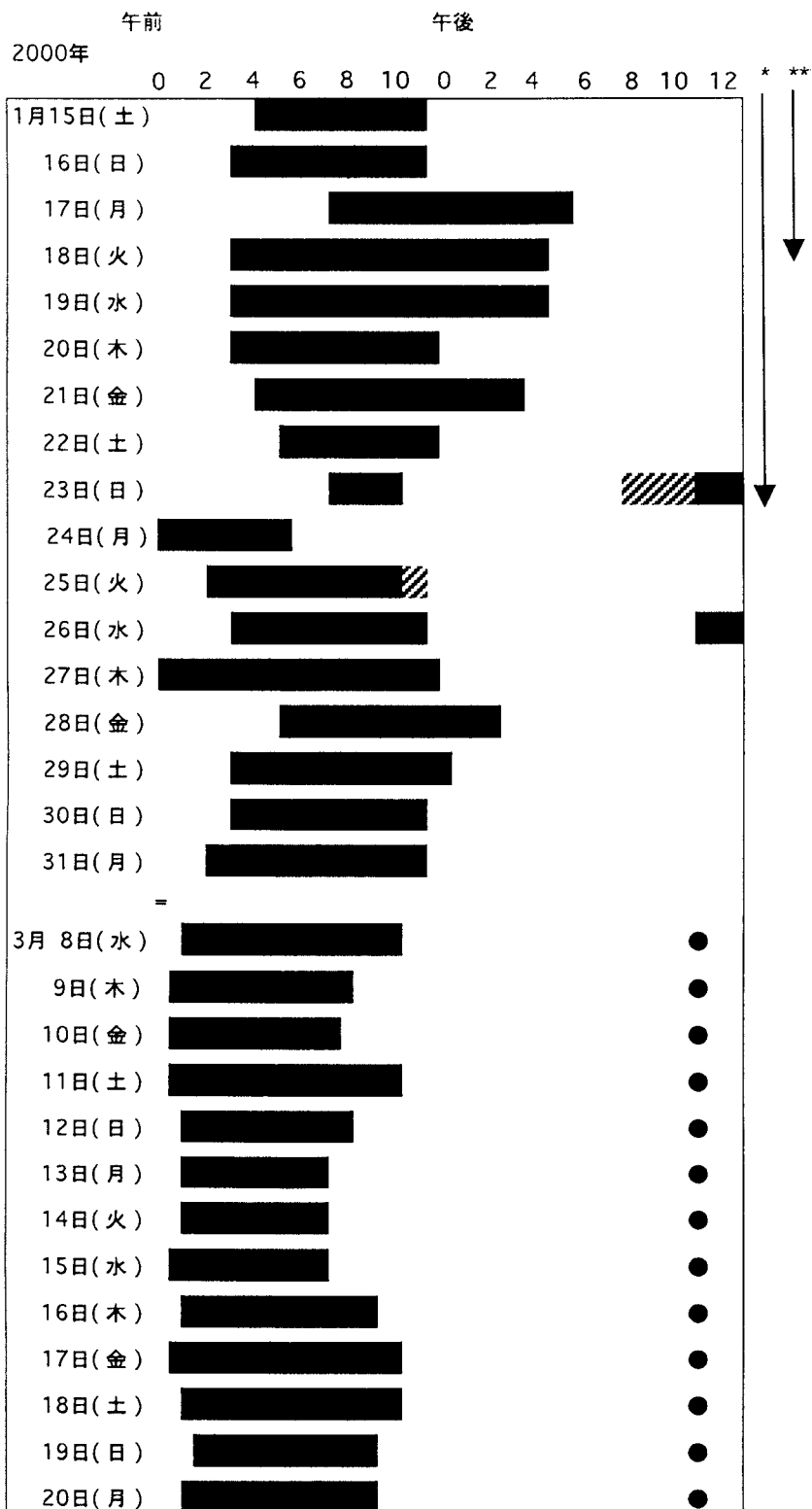


図2 睡眠相遅延症候群

16歳の男性の睡眠覚醒リズム表である。横軸は1日を表している。黒く塗りつぶした所は熟睡しており、斜線部分はうとうとしていることを示している。入眠時間と覚醒時間がほぼ一定の時間遅延している睡眠相遅延症候群である。\*は高照度光療法施行期間、\*\*はビタミンB<sub>12</sub>投与期間、黒丸はメラトニン投与時間を示す。高照度光療法とビタミンB<sub>12</sub>投与治療は無効であったがメラトニン3mgを服用した当日から入眠が可能になり、覚醒も早くなった(自験例、未発表)

また、日本の製薬会社の開発によるメラトニンのアゴニストの第二相試験が近々行われる予定である。日本ではメラトニンが上市されていないのでメラトニンのアゴニストが日本で認可されるとかなりの治療上の福音となる可能性が大きい。

哺乳類の時計発振は Per 1, Per 2 という 2 種の時計発振遺伝子の転写活性が 24 時間間隔で変動し発振される。この転写を促進するポジティブ因子として BMALL, CLOCK などの bHLH-PAS 蛋白、抑制するネガティブ因子には PER1, PER2, PER3, CRY3, CRY1, CRY2, mTIM などがあり、これらの形成するネガティブ・オートフィードバックループが注目されている。このネガティブ因子の核移行やリン酸化を司る因子も解明されつつある。最近、このフィードバック機構を強化する熱転写因子 DBP の働きが明らかとなった。このような遺伝子転写のリズムは、ニューロン、神経回路を経て、睡眠覚醒を含む行動やホルモンのリズムに至ると考えられる<sup>19</sup>。この一連のフィードバック機構に障害がおきると睡眠・覚醒リズム障害が発症することも考えられる。

以上、睡眠・覚醒リズム障害の病態と治療および病理について解説したが、この障害の患者は増加しており、よりよい治療法の発展と病理がさらに解明されることを期待している。

## 文 献

1. 小島卓也, 萩原隆二編: すやすや眠る, 第 II 章睡眠障害の成因と対処法, 2000, pp. 33, 財団法人健康・体力づくり事業財団監修, 株式会社ぎょうせい, 東京
2. 厚生省編: 第 3 章 現代社会と「心の健康」, 第 1 節 現代の「心の不健康」, 平成 9 年版厚生白書, 1997, pp. 80-85, 株式会社ぎょうせい, 東京
3. Diagnostic classification of Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman: International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, 1990, Rochester.
4. 山寺博史: 生体リズム障害の視点から見た睡眠覚醒障害. 日医大誌 1992; 59: 283.
5. 佐々木三男: 睡眠障害のトピックス 時差ボケ. 治療 1992; 74: 621-628.
6. Yamadera H, Takahashi K, Okawa M: A multicenter study of sleep-wake rhythm disorders: Clinical features of sleep-wake rhythm disorders. Psychiatry and Clinical Neurosciences 1996; 50: 195-201
7. Yamadera H, Takahashi K, Okawa M: A multicenter study of sleep-wake rhythm disorders: Therapeutic effects of vitamin B 12, bright light therapy, chronotherapy and hypnotics. Psychiatry and Clinical Neurosciences 1996; 50: 203-209
8. Okawa M, Takahashi K, Egashira K, Furuta H, Higashitani Y, Higuchi T, Ichikawa H, Ichimaru Y, Inoue Y, Ishizuka Y, Ito N, Kamei K, Kaneko M, Kim, Kohsaka M, Komori T, Kotorii T, Matsumoto M, Mishima K, Mizuki Y, Morimoto K, Ngayama H, Ohta T, Okamoto N, Sakamoto K, Shirakawa S, Sugita Y, Tamiya, S, Yamada N, Yamadera H, Yamazakai J, Takahashi S: Vitamine B 12 treatment for delayed sleep phase syndrome: A multi-center double-blind study. Psychiatry and Clinical Neurosciences 1997; 51: 275-279.
9. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JKL, Sack RL: Melatonin shifts circadian rhythms according to a phase-response curve. Chronobiol Int 1992; 9: 380-392.
10. 山寺博史: メラトニン. 神経精神薬理 1996; 18: 622.
11. Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ: The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement. Sleep 1998; 21: 51-68.
12. 山寺博史: 特集 「脳の謎」にせまる. メラトニンと睡眠. 治療 1999; 81: 11-15.
13. Arendt A: Clinical perspective for melatonin and its agonists. Biological Psychiatry 1994; 35: 1-2.
14. 山寺博史, 伊藤敬雄: MT ゼミナール. メラトニンと睡眠・覚醒リズム障害. Medical Terminology 1997; 25: 1260-1262.
15. Brezinski A: Melatonin in humans. The England journal of medicine 1997; 16: 186-194.
16. Delagrance P, Guardilola-Lemaitre B: Melatonin, its receptors, and relationships with biological rhythm disorders. Clinical neuropharmacology 1997; 20: 482-510.
17. Guardilola-Lemaitre B: Toxicology of melatonin. J biological rhythms 1997; 12: 697-706.
18. 山寺博史: 急性中毒 メラトニン. 救急医学 2001; 25: 242-243
19. 岡村 均, 山口 瞬, 八木田和弘, 石田佳毅, 譜久山剛, 角 康雄: サーカディアンリズムと時計遺伝子. ICU と CCU, 2000; 24: 375-382.

(受付: 2001 年 3 月 23 日)

(受理: 2001 年 5 月 17 日)