

ふろんてあ

現代社会の睡眠障害

大川 匡子

1. はじめに

ヒトが社会生活を送っているときには朝に目覚め、夜には眠りにつくということをあたり前のように繰り返している。このような生活リズムは昼夜の24時間リズム、すなわち地球の自転に関係しているようである。そして、昼間に活動し、夜に休むという生活は、人類の歴史の中で、他の動物と同じように種族の保存のために最も適切なものとして、今日まで継続されてきたようである。しかし、最近の約100年間に、ヒトの社会生活では、驚異的な速さで機械文明が発達し、生活の様式が大きく変化してきた。たとえば鉄道や航空機の関係、あるいは病院などの医療労働関係、報道関係の職場など、これらの職業に従事する人々の中には、心身の不調と睡眠障害に悩まされる場合が多い。

また、一般の社会生活を送っている人々の中にも、宵っばりの朝寝坊の“夜型人間”が多く、極端な場合にはこのためにまともな職業に従事できない一部の人々が増加しているということがわかってきた。そして近年、このような睡眠障害には睡眠・覚醒を含めた生体リズムの調節機構の障害が関係していることが明らかにされ、その治療についても睡眠剤投与という対症療法ではなく、時間生物学を背景としたさまざまな治療法が考案、開発されるようになってきた。ここではまずヒトの生体リズムの基礎について述べ、次に筆者の症例を中心とした睡眠・覚醒リズム障害の臨床からその時間生物学的背景と治療法などについて紹介する。

Masako OKAWA 国立精神・神経センター精神保健研究所

著者紹介 [略歴] 1967年群馬大学医学部卒。1970年同学医学部精神神経科助手。1976年東京都立府中療育センター医長。1984年秋田大学保健管理センター講師。1991年より現職。[専門分野] 睡眠、生体リズム、神経生理、精神医学。[趣味] 水泳、スキー。[連絡先] 〒272 市川市国府台1-7-3 (勤務先)。

2. ヒトの生体リズムの基礎

ヒトや動物では睡眠・覚醒、体温などさまざまな生体機能が約1日を周期として変化しており、サーカディアンリズム(概日リズム)と呼ばれている。このリズムは24時間周期で変化する外界の影響を遮断しても消失しないことから、何らかの生体内の機構つまり生体時計の働きによって生み出されると考えられている。それは時刻を知るてがかりが全くない地下室(隔離実験室, Isolation Unit)などで生活すると、睡眠と覚醒は全く不規則になってしまうのではなく、交代しながら約25時間を示すようになることから明らかになったことによる^{1)~3)}。このような約25時間を周期とするリズムは生体時計によって駆動される内因性リズムである。このことから、ヒトの睡眠・覚醒リズムは本来約25時間であるものを24時間を周期とする外界の昼夜の変化に同調させた結果として得られたものであるといえる。したがってヒトは、通常、社会生活を営むときにも、毎日自己の生体リズムを24時間の周期に同調させるように微調整をしなければならない。この時、24時間の時刻の手がかりは同調因子と呼ばれ、ヒトでは昼夜の明暗とともに、社会的活動、他人との接触、食事摂取、就床、離床の行為、身体的運動などがあげられる。

このようにヒトがごく普通の社会生活を送っているときにはこれらの複数の同調因子を手がかりとして24時間リズムを形成するために生体時計が休みなく働いているのである。

さて、このような生体時計がどこに存在するかという疑問に対し、さまざまな研究が行われ、げっ歯類やサルなどでは視床下部にある視交叉上核(suprachiasmatic nuclei: SCN)の重要性が見いだされた。さらに霊長類では時計機構はSCN以外にもある可能性が示唆されている。図1にはヒトの生体リズムの発現機構を模式的に示した。規則的な生体リズムが発現さ

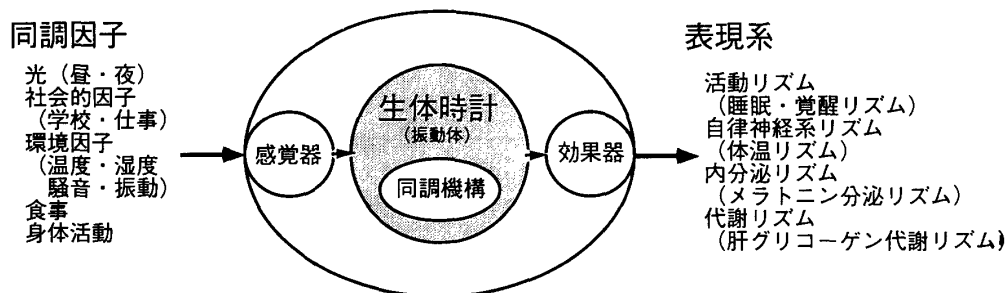


図 1. 生体リズムの発現機序

ヒトの生体時計は1日約25時間を周期とする固有の内因性振動を持つ。1日24時間を周期とする生体リズムを発現させるために、外界のさまざまな事象の時間的变化(同調因子)を手がかりとして、内因性リズムの周期を24時間に微調整するとともに、内因性リズムの位相と外界の時間の関係を調整する(同調機構)。それぞれの同調因子としての刺激は感覚器を通して生体時計に伝達され、生体時間を24時間の周期に微調整する。これにより24時間の周期を獲得した生体機能は効果器を通してそれぞれのリズムを発現する。

れるには、24時間を周期とする外界の同調因子が存在し、それらが感覚器を通して取り込まれ、内因性の周期を持つ生体時計に伝達される。さらに、取り込まれた24時間周期の信号は生体時計の一部である同調機構により24時間の周期に同調され、さらにこの24時間の周期は運動系や、内分泌、自律神経系などの効果器に伝えられ、それぞれのリズムを発現するのである。したがって、これらの経路の一部でも障害されると、さまざまなタイプの生体リズムの障害が発現する。次に述べる睡眠・覚醒リズムの障害は生体リズム障害の一つである。

3. 睡眠・覚醒リズムの障害

睡眠・覚醒リズムの障害の分類には一定したものはないが、最近では1990年に発表された睡眠障害国際分類(International Classification of Sleep Disorders, ICSD)⁴⁾が用いられている(表1)。ここでは、主に比較的発症頻度が高い不規則睡眠・覚醒リズム、睡眠相後退症候群、非24時間睡眠・覚醒リズム症候群につ

いて紹介する。

睡眠相後退症候群(delayed sleep phase syndrome: DSPS)は1981年Weitzmanら⁵⁾が提唱した症候群で、入眠と覚醒の時刻が異常に遅れているため通常の社会生活が困難な状態にある一群の患者にみられる病態である。すなわち患者は午前4~6時頃にならないと入眠できず、昼過ぎまで眠ってしまうため、学校生活や会社勤務に支障をきたし、夜間の入眠困難や起床困難を主訴として受診することがある。すなわち、DSPSでは夜勤や夜遅くまでの勉強や遊びなどのために、一度入眠時刻が遅れると遅れたままに固定しそれを矯正することが困難な状態である。代表的な症例1を図2に示した。この疾患の発現機序は次のように考えられている。

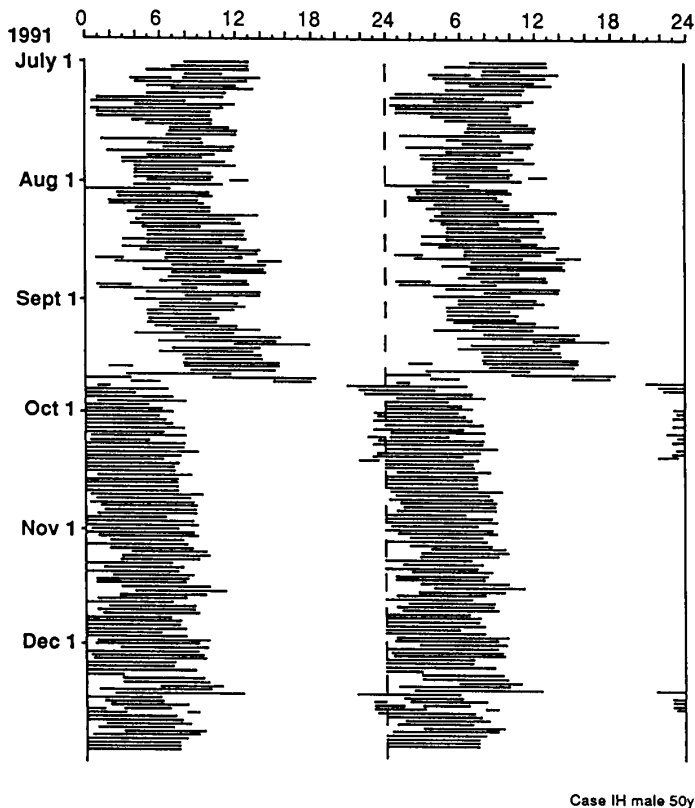
健康なヒトでは、入眠時刻が1~2時間程度前後することがあっても、ただちに再び同調して、ほぼ一定の睡眠時間帯を維持して、環境に適応した生活を送っている。健康なヒトでは、睡眠・覚醒リズムをこのように同調させることが可能な範囲は23~27時間とされている⁶⁾。しかし、本症候群の患者は24時間よりも長い周期に同調することは容易であるが、24時間よりも短い周期に同調することは極めて困難であるために、いつも入眠が遅くなる傾向にある。つまり、本症候群の患者では、睡眠・各位リズムの同調可能な範囲に偏りがあると考えられている⁶⁾。

非24時間睡眠・覚醒リズムは毎日の入眠と覚醒の時刻が1~2時間ずつ遅れるため夜間に睡眠をとる時期と昼間に睡眠をとる時期とが、2~3週間の間隔で交代するという症状が特徴的である。したがって、昼間

表 1. 概日リズム睡眠障害の分類
(睡眠障害国際分類による)

- | |
|-------------------|
| 1. 時差症候群 |
| 2. 交代性勤務による睡眠障害 |
| 3. 不規則睡眠・覚醒パターン |
| 4. 睡眠相後退症候群 |
| 5. 睡眠相前進症候群 |
| 6. 非24時間睡眠・覚醒症候群 |
| 7. 特定不能の概日リズム睡眠障害 |

現代社会の睡眠障害



Case 1H male 50yr

図 2. 症例 1 の睡眠日誌と治療経過

縦軸は月・日，横軸は 1 日の時刻を示す（ダブルプロット法）。黒い横棒は睡眠，白くぬけているところは覚醒を示す。

【症例 1】 50 歳 男性 学習塾教師 睡眠相後退症候群

幼少児期より寝起きの悪い子供であった。中学時代より、朝起きるのが極めて困難となり、遅刻することが多かった。大学を卒業し、企業に就職したが、25、6 歳頃より夜の入眠時刻が極端に遅れ、午前 4～5 時まで眠れず、また覚醒は午後 1～3 時となることが多かった。このため出勤に大きな支障をきたし、35 歳時に退職した。その後、学習塾を経営し、午後 4 時頃から 9 時頃まで中学・高校生の学習指導を行っていた。1990 年 10 月（49 歳時）、睡眠障害についての新聞記事を見て、国立精神・神経センターを受診した。患者が記録した睡眠日誌から昼夜が逆転したような睡眠・覚醒リズムがみられた。睡眠薬を投与したがほとんど無効であった。1991 年 4 月からビタミン B₁₂、1 日 1.5 mg 毎食後、内服投与を開始したが十分な効果が得られなかったため、9 月より高照度光療法（照度：3,000 ルクス、9～11 時頃の 2 時間）を併用したところ夜 0～1 時頃に入眠し、朝 7～9 時に覚醒するようになった。現在まで光療法により規則的な夜間の睡眠が得られている。

に睡眠時間がきているときには起きていても眠気が強く、また夜間には不眠がみられ社会生活に支障をきたす場合が多い。代表的な症例 2 を図 3 に示した。

このような非 24 時間睡眠・覚醒リズムの周期は前に述べた内因性の約 25 時間前後である場合が多い。したがって、この症候群では 24 時間を周期とする通常の社会に生活しているながら、これに同調できず、まるで隔離実験室にいるように内因性リズムが現われていると考えられる。この疾患の原因としては、生体リズムの発現機構のうちで、昼夜の明暗による同調因子、あるいは社会的同調因子の受容が不十分であることが考えられる。また特に視力障害にも多くみられ⁷⁾⁸⁾、この場合には生体リズムの発現機構に参与している網膜から視神経を経て視交叉上核へ至る伝導路の障害も考えられるが、原因はほとんど解明されていない。

4. 睡眠・覚醒リズムの障害の治療法

(1) 高照度光療法

1980 年に Lewy らがヒトでも高照度光によりメラトニン分泌が抑制されることを発見して以来、生体リ

ズム障害の治療に高照度光療法が用いられるようになった。すでに症例 1 の経過でも述べたが、高照度光療法とは人工照明器を用いて高照度光を一定時間暴露させる方法である。この治療はもともと季節性うつ病の抑うつ気分、食欲亢進、過食、過眠などの治療に用いられている⁹⁾。しかし、睡眠・覚醒リズム障害に用いる高照度光療法は早朝の高照度光により睡眠の位相（睡眠時間帯）を変化させたり、同調因子を強化させることを目的としたものである。すなわち、DSPS では入眠・覚醒時刻が極端に遅れたまま固定されていることから、強力な同調因子を早朝に与えることにより一日の生活開始時刻を早め、夜の睡眠の位相を前進させる目的で考案された方法である。また、非 24 時間睡眠・覚醒リズムや不規則睡眠・覚醒リズムの場合にも一日の一定時刻に強力な光同調因子を与えることにより 24 時間の周期が得られる場合がある¹⁰⁾¹¹⁾。また、この治療法は最近では交代勤務による睡眠障害や時差症候群にも用いられるようになった¹²⁾¹³⁾。

(2) 社会的同調因子の強化

高齢者など、一般の社会生活からは引退した状態で

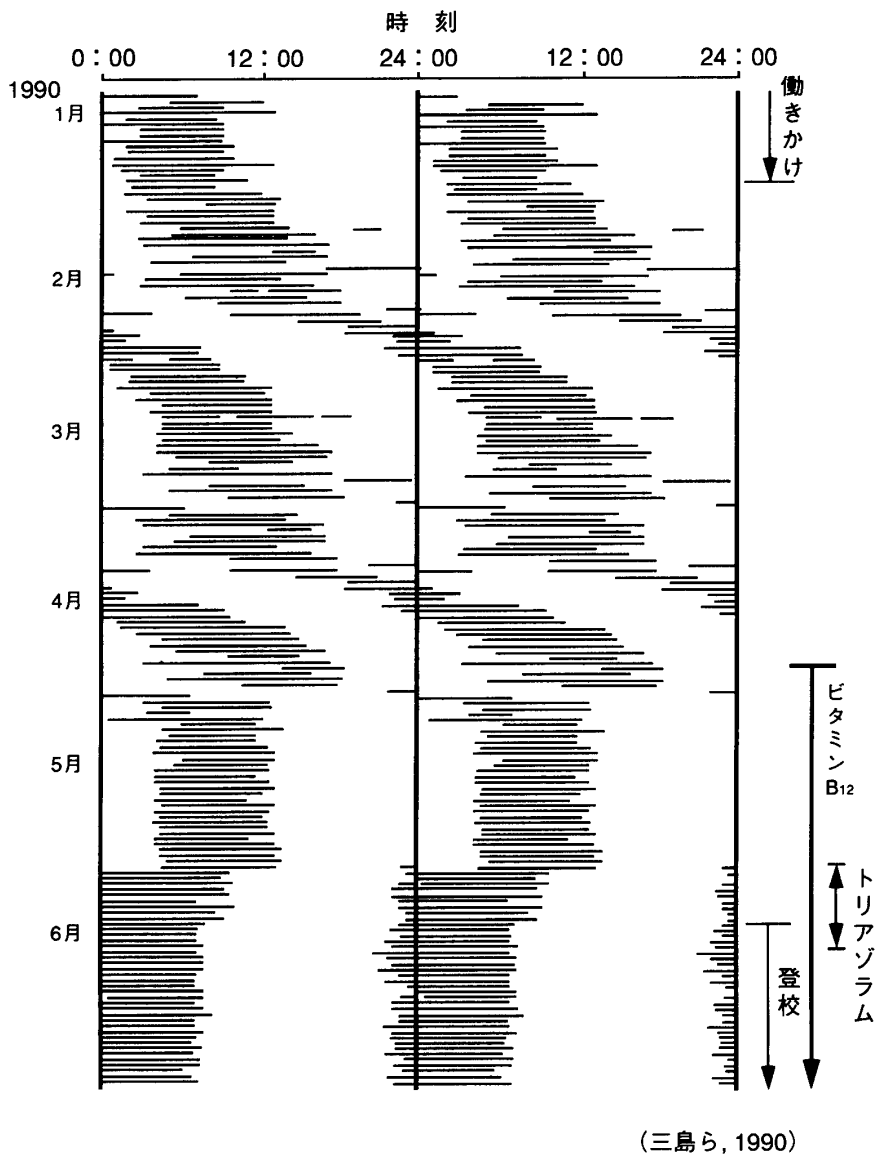


図 3. 症例 2 の睡眠日誌と治療経過

外出や対人接触の機会が減少し、外部からの社会的同調因子が減少すると、昼間に横になって眠っていたり、逆に夜間には覚醒するなど、睡眠・覚醒リズムが不規則になる場合が多い。このような高齢者の睡眠・覚醒リズム障害には社会的同調因子を強化すること、すなわち周囲の人々が接触を多くするような援助を中心とした方法により不規則な睡眠・覚醒リズムが改善する場合がある¹⁴⁾。この方法は高齢者ばかりでなく若者でも極端に人付き合いが少ない人にみられる睡眠・覚醒リズムの障害に有効な場合がある¹⁵⁾。

(3) 薬物療法

睡眠・覚醒リズム障害に対する薬物療法にはビタミン B12 やメラトニンの有効性が報告されている^{16)~18)}。

【症例 2】 13 歳，女子中学生

幼少時期には特に問題はなかった。小学校の頃より本が好きで、夜、床に入ってもしばらくの間は本を読んでからでないと入眠しなかった。また、朝には登校のため母親が本児を覚醒させるのに苦勞することがしばしばあった。中学校に進学したが、夏休み頃から入眠困難を訴えるようになり、休暇中には夜更かしをしては夕方近くまで寝ているような時期がみられた。9月の新学期には友人との不仲をきっかけとして、10月初旬より全く登校しなくなった。家庭では明け方に入眠し、夕方近くまで眠るといった昼夜を逆転した睡眠・覚醒リズムがみられたり、ある時期には正常なリズムに戻ることもあった。一度覚醒すると眠気はなく比較的活発であった。母親は本児との関わりを多く持ち、また朝の一定の時刻には覚醒させるようにしたが、ほとんど効果がみられなかった。1月下旬からは、母親が入眠・覚醒時刻についてはあまり干渉しないで行っていたところ、睡眠時間帯が1日30分ずつ遅れてゆく傾向がみられた。4月中旬頃よりビタミン B12 (3.0 mg/日、毎食後経口投与)を開始したところ、下旬から朝5時頃に入眠し、午後2~3時頃に覚醒する規則的な睡眠相の遅れ、すなわち睡眠相後退症候群がみられるようになった。そこで、5月中旬、入眠時刻を前進させるために triazolam 0.25 mg を夜8時頃に投与したところ、夜10~12時に入眠し、朝6~7時頃に覚醒するようになり、triazolam を中止しても、睡眠は遅れることなく、規則的な24時間を周期とするリズムを保っていた。6月からは元気に登校するようになった。

これらの薬物は睡眠剤ではなく、生体時計に直接的あるいは間接的に作用することが考えられる。これらの薬物は睡眠相後退症候群や非24時間睡眠・覚醒リズムばかりでなく、交代勤務や時差症候群にみられる睡眠障害や老年者の睡眠リズム障害にも有効性が示されている。またトリアゾラムなどの短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬物も短期に服用して効果の得られる場合がある。

5. おわりに

高度の技術革新と経済成長を目標としてきた現代社

現代社会の睡眠障害

会において、大人も子供も生体リズムの原則に逆らうような生活を余儀なくされている。その結果、生体リズムの不調和に起因するさまざまな心身の病気が増加しつつある。さらにこのような生命現象の基本である生体リズムの障害が、寿命や生存のための適応能力の点からも、後世に与える影響を無視することはできない。今後ますます多様化する現代社会において、生体リズムを扱う時間生物学がその重要性を増しつつある。ここで私達は再び自然と調和した生活、すなわち地球上の一個の生物として、自分を見直す時期に来ているのではないだろうか。私達の身体の時間構造もこの地球の一部なのである。

引用文献

- 1) Aschoff, J.: *Science*, **148**, 1427-1432, 1965
- 2) Mills, J. N.: *J. Physiol.*, **174**, 217-231, 1964
- 3) Wever, R. A.: *Circadian System of Man*, Springer-Verlag, New York, 1979
- 4) American Sleep Disorders Association: *The International Classification of Sleep Disorders*, Allen Press Inc, Lawrence, Kansas, 1990
- 5) Weitzman, E. D., Czeisler, C. A., Coleman, R. M., Spielman, A. L., Zimmerman, J. C., Dement, W. C., Richardson, G. S. and Pollack, C. P.: *Arch. Gen. Psychiatry*, **38**, 737-746, 1981
- 6) Czeisler, C. A., Richardson, G. S., Coleman, R. M., Zimmerman, J. C., Moore-Ede, M. C., Dement, W. C. and Weitzman, E. D.: *Sleep*, **4**, 1-21, 1981
- 7) Miles, L. E., Raynal, D. M. and Wilson, M. A.: *Science*, **198**, 421-423, 1977
- 8) Okawa, M., Nanami, T., Wada, S., *et al.*: *Sleep*, **10**, 101-110, 1987
- 9) 大川匡子, 三島和夫: *精神科治療学*, **5**, 45-56, 1990
- 10) 安藤勝久, 太田龍朗, 岸田宗久, 寺島正義, 尾崎紀夫: *精神科治療学*, **5**, 673-681, 1990
- 11) 大川匡子, 三島和夫, 菱川泰夫, 他: *精神科治療学*, **5**, 345-355, 1990
- 12) Czeisler, C. A., Johnson, M. P., Duffy, J. F., *et al.*: *N. Eng. J. Med.*, **322**, 1253-1259, 1990
- 13) Sasaki, M., Kurosaki, Y., Onda, M., *et al.*: *Sleep Res.*, **18**, 442, 1989
- 14) 大川匡子: *神経進歩*, **36**, 1010-1019, 1992
- 15) Weber, A. L., Cary, M. S., Connor, N. and Keyes, P.: *Sleep*, **2**, 347-354, 1980
- 16) Okawa, M., Mishima, K., Nanami, T., *et al.*: *Sleep*, **13**, 15-23, 1990
- 17) Ohta, T., Ando, K., Iwata, T., *et al.*: *Sleep*, **14**, 414-418, 1991
- 18) Dahlitz, M., Alvarex, B., Vignau, J., *et al.*: *Lancet*, **337**, 1121-1124, 1991