

【特集】

睡眠・覚醒リズム障害

高橋 康郎

はじめに

睡眠研究に生体リズムの視点を欠かすことはできない。現代睡眠科学の発展は、1950年代の睡眠ポリグラフィ導入によるREM睡眠の発見に始まったが、これに時間生物学 (chronobiology) の視点が加わったのは1970年代からであり、概日リズム性睡眠障害の研究は1980年頃から急速に進展してきた。その背景には時間生物学の基礎研究の発展がある。生体リズムのうち約24時間を周期とする概日リズム (circadian rhythm) の特性と調節機序は、現在までかなり解明され、いくつかの原則 (circadian principles) のあることが明らかにされている^{2,5,17,27,38)}。概日リズム障害の診断と治療には、これらの原則の理解と、これに基づいた考察が重要である。

本稿では、総論として概日リズム障害の診断・分類・治療の基本な考え方をまとめてみた。ヒトの概日リズム障害は大部分が同調 (entrainment) の障害である。24時間環境サイクルに個体のリズムが同調できなかつたり (外的脱同調)、同一個体内のリズム間での同調が崩れると (内的脱同調)、社会生活への適応が困難になったり、睡眠障害をはじめ種々の精神身体症状が起こる。その診断と治療には、同調に必要な要因 (同調因子, zeitgeber) を考慮することが重要である。

各論としては、個体側に原因があつて起こる概

日リズム障害の代表的なものとして、睡眠相後退症候群 (DSPS) と非24時間睡眠覚醒症候群 (Non-24) をとりあげ、後者の中でも同調因子としての光の重要性を示す盲人のリズム障害について考察し、更にナルコレプシーの概日リズムについても言及したい。

I. 総論

1. 概日リズム障害の診断手順

a) データの収集と解析

リズム測定期間の長さは、リズムの特徴 (周期・振幅・波形など) の解析の精度や信頼性を左右するので、なるべく一定の環境条件下で長期間の連続記録が必要となる。

睡眠覚醒リズム測定には、長期連続記録が容易な睡眠日誌 (sleep log) や actigraph などの体動計による活動静止記録を用いるのが普通である。しかし、これだけでは不十分で、睡眠ポリグラフ・体温・血中メラトニン・コルチゾール濃度などを同時測定する期間を設けて、詳細な検討も必要である。この場合、睡眠覚醒リズムと、より内因性の強い生理機能の概日リズムを同時測定することが必要である。

直腸温などの深部体温・メラトニン・コルチゾールの概日リズムは内因性が強く、人為的操作も可能である睡眠覚醒リズムとは性質の異なる点があり、両リズム間の内的脱同調が起こることも知られている。ヒトの概日系には、前者を支配するX振動体と、後者を支配するY振動体とがあり、相互に作用しあっていると想定するKronauerらの二振動体仮説²⁴⁾がある。睡眠の中でもREM睡眠の起こりやすさのリズムはX振動体系であり、徐波睡眠はY振動体系である。メラトニン・リズム

Sleep-Wake Rhythm Disorders

神経研究所附属晴和病院

〔〒162 東京都新宿区弁天町91〕

Yasuro Takahashi: Seiwa Hospital, Neuropsychiatric Research Institute, 91 Bentencho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162

は体温のリズムと逆位相を示すが、メラトニンの体温低下作用を通じて体温リズム形成に深く関与している⁹⁾。

概日リズムは周期・位相・振幅・平均レベルなどのパラメータで表現され、その数学的解析には種々の方法が開発されているが、それぞれ一長一短がある^{2,5,17)}。最小自乗法によってデータをコサイン曲線に当てはめる方法は広く使用されているが、リズムの波形によっては信頼性を欠くことが多いので注意を要する。リズム位相を決定する基準にも問題がある。例えば睡眠位相の決定に、入眠時刻・覚醒時刻・睡眠の midpoint のいずれを基準とするかによっても結果が異なる。メラトニン分泌リズムでは夜間上昇開始時点を、体温リズムでは最低点を基準とすることが多い。

リズム波形は種々の要因によって本来の形が変わる(マスキング効果)。例えばメラトニン分泌は光によって抑制され、コルチゾール分泌はストレスによって増加し、体温は運動・入浴によって上昇する。睡眠も内因性リズムに対してマスキング作用がある。リズム解析には、このようなマスキング効果も考慮する必要があり、これをできるだけ除去した条件下でリズム本来の位相・振幅を求

める検査法として、constant routineが行われている。これは40時間にわたって、一定の照明条件下で一定の姿勢と活動レベルを維持しつつ覚醒を続け、一定間隔で等カロリー食を摂取させながら、体温などの内因性リズムを測定する方法である^{8,40,41)}(図1)。

b) リズム異常の推定

データの解析によって、リズムが24時間環境サイクルに同調しているか、同調していても正常な位相で同調しているか、などの外的脱同調の有無を調べるとともに、睡眠覚醒リズムと内因性リズムの位相関係から内的脱同調の有無も検討する。更に同調因子の作用状況も考慮して、どのようなリズム異常があるかを、時間生物学の原則に基づいて推定する。リズム振幅の低下は、一般に概日リズム性の減弱を示唆する。推定したリズム異常の妥当性は、治療的・実験的操作(治療の項参照)によって検証される。

2. 睡眠・覚醒リズム障害の分類

1990年の睡眠障害国際分類¹⁹⁾では、概日リズムの障害による睡眠障害として6種類があげられている(表1)。これらを含めた広義の概日リズム障

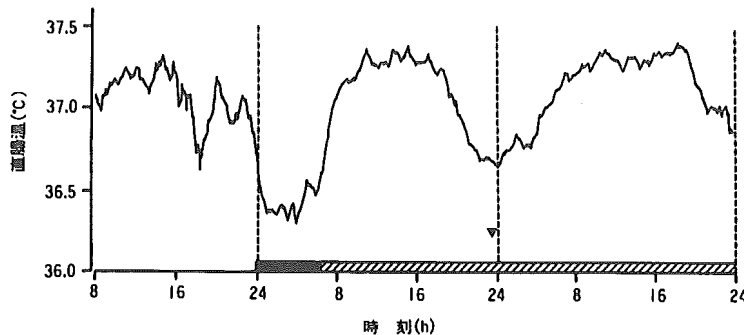


図1 Constant routine法による66歳の正常女性の直腸温リズム。睡眠を示す横軸の黒い部分まではベースライン記録。以後の斜線部分がconstant routine条件下での記録で、▼は体温リズムの最低値の位相を示す。(Czeisler et al., 1986), 一部改変)

表1 概日リズム性睡眠障害 (circadian rhythm sleep disorders)

—睡眠障害国際分類 (ICSD, 1990) による—

- ① 時間帯変化(時差)症候群 [time zone change (jet lag) syndrome]
- ② 交代勤務性睡眠障害 (shift work sleep disorder)
- ③ 不規則型睡眠覚醒パターン (irregular sleep-wake patterns)
- ④ 睡眠相後退症候群 (delayed sleep phase syndrome)
- ⑤ 睡眠相前進症候群 (advanced sleep phase syndrome)
- ⑥ 非24時間睡眠覚醒症候群 (non-24-hour sleep-wake syndrome)
- ⑦ 特定できない概日リズム性睡眠障害

表2 病因からみた概日リズム障害の分類

- a) 社会環境因性概日リズム障害
- ① 時差や交代制勤務によるもの
 - ② 不規則な生活習慣によるもの
 - ③ 月曜病
 - ④ 冬季不眠:高緯度地方に多く、光周性が関与
- b) 内因性概日リズム障害
- ① 睡眠相後退症候群;睡眠相前進症候群
 - ② 非24時間睡眠覚醒症候群
 - ③ 内因性うつ病:
非季節性うつ病
季節性うつ病(冬季うつ病):光周性が関与
 - ④ 概日リズム性の減弱・消失

註 光周性(photoperiodism)とは、1日の昼夜の長さの季節性変化によって、生物が行動や生理機能を調節する性質。

害を病因から分類すると、社会環境因性と内因性とに大別できる(表2)。社会環境因性概日リズム障害とは、リズム発現機構の異常によるものではなく、概日リズムが本来もっている特性と環境サイクルや個人の生活スタイルとの関係から発現するものであって、健常人でも起こりうる。一方、内因性概日リズム障害は個体のリズム調節機序に異常があるため、通常的环境サイクル下でも起こるものである。両群とも大部分が同調障害である。

3. ヒト概日リズムの同調と同調因子

ヒトを含む生物の行動や生理機能の多くは、通常の24時間周期の環境サイクル下では同じく24時間周期の変動を示すが、時間の手がかりとなる環境要因の全くない状態(恒常条件)でも、24時間より僅かにずれた周期で変動を続ける。この周期は概日リズムの内因性周期(τ)であって、ヒトでは平均約25時間である^{17,45)}。この24時間とは異なる τ をもつ概日リズムを、24時間周期に同調させる外的要因が同調因子である。ヒトの同調因子としては表3に示すようなものがあげられている。これらの同調因子はリズム障害の原因を推定したり、治療手段として利用する際に重要となる。

環境の明暗サイクルは、すべての生物に共通する最も強力な同調因子である。かつてはヒトでは社会的同調因子がより強力と考えられていたが、光も2500lux以上の高照度になると強力な同調因子として作用することが1980年頃から明らかにされ、現在では同調因子としての重要性が再認識さ

表3 ヒト概日リズムの同調因子

- ① 環境の明暗サイクル
- ② 社会的要因
- ③ 睡眠・覚醒スケジュール
- ④ 時刻の認知
- ⑤ 食事のタイミング
- ⑥ 運動のタイミング

れている。哺乳類では、同調因子としての光は眼から入ることが必要であって、網膜から概日リズム発振機構のある視床下部の視交叉上核に至る神経路には、直接に視交叉上核に至る網膜視床下部路と、外側膝状体を經由する膝状体視床下部路とが知られている²⁸⁾。

光の概日リズムに及ぼす効果を考える際に重要なことは、光があたるリズムの位相によって反応性が異なることである。光パルスの加わる時刻が、個体の主観的昼にあたってもリズム位相は変わらないが、主観的夜の前半にあたればリズム位相は後退し、後半にあたれば前進するという位相反応曲線(phase response curve, PRC)は、ヒトを含むあらゆる生物に共通する特性である^{2,5,17,27,38)}。

光以外の要因によるリズムの同調(non-photoc entrainment)も知られている。社会的同調因子には、あらゆる手段による対人接触や集団への参加が含まれるが、その概念は必ずしも明確ではない。ハムスターなどのゲツ歯類では、一過性の運動増加がリズム位相を変えること、連日一定時刻に運動負荷を加えると、これに概日リズムが同調することが明らかにされている³⁰⁾。ヒトでも夜間の運動負荷がメラトニン・TSHのリズム位相を後退させるとの報告があり⁴¹⁾、運動も同調因子となる可能性が示唆されている。

睡眠覚醒リズムには睡眠・覚醒(休息・活動)のスケジュールを変えることによって調節できる随意的な側面もある。しかし睡眠覚醒リズムの人為的操作は、内因性リズムの位相をただちにを変えることはできず、光ほど強力な同調因子ではない。睡眠の起こりやすさ(sleep propensity)には、深部体温・メラトニン分泌などの他の生理機能の概日リズムと密接に関係した内因性の概日リズムがある。

食事のタイミングが内因性概日リズムの同調因子となりうるかについては疑問がある。ゲツ歯類の実験では食餌によって調節されるリズムは視交

差上核の支配するリズムとは別のものとされている¹⁶⁾。

4. 概日リズム障害の治療

リズム障害の種類によって治療法は異なるが、治療手段には共通するものが多い。いずれも長期継続が必要な対症療法である。

a. 同調因子の利用・強化

概日リズム障害の大部分は同調の障害であるので、同調因子を強化し、その同調作用を有効に作用させる方法は合理的である。

光を治療に用いる際は、その照度と照射のタイミングが重要である。照度は2500lux以上が必要で、これを2～3時間にわたって照射する高照度光療法が有効である。照射のタイミングは前述のPRCを考慮して選択する。高照度光照射のタイミングが睡眠開始前後であれば概日リズムの位相は後退し、覚醒前後であれば前進するが、この位相変位は急速であることが確かめられている^{8,17,40)}。表4に列挙するように、高照度光照射が有効と考えられるリズム障害は数多い。しかし最初に有効性が確かめられた季節性感情障害(冬季うつ病)に対する奏効機序については、リズムへの作用か否かについて異論がある³⁸⁾。

睡眠覚醒・活動休息・食事などの生活リズムを規則正しくすることも有効である。これらの要因は強力な同調因子ではないが、規則正しい生活によって光や社会的同調因子の作用を適切に受ける

表4 高照度光照射が有効と考えられる概日リズム障害

- ① 季節性(光周性)リズム障害
季節性感情障害(冬季うつ病)
冬季不眠
- ② リズム位相の障害
睡眠相後退症候群・睡眠相前進症候群
早朝覚醒を主症状とする不眠
- ③ リズム同調の障害
時差症候群
交代勤務性睡眠障害
非24時間睡眠覚醒症候群
- ④ リズム振幅の減弱
老人のリズム障害
- ⑤ 環境因性リズム障害
明暗サイクルのない環境下でのリズム障害
- ⑥ 月経周期性障害
月経前緊張症候群

ことができるからである。

b. 概日リズムがもつ特性の利用

後述のDSPSの時間療法や、リズムが同調しやすい合理的な交代制勤務のスケジュールなどがその例である⁷⁾。内因性うつ病の位相前進仮説に基づき睡眠位相前進療法も、これに属する。

c. 薬物療法

動物実験では概日リズムの位相や τ を変える薬物が数多く知られているが、ヒトのリズム障害に対する有効性が確かめられた薬物は少ない。

同調因子としての光に対する感受性を高めると考えられる薬物には、ビタミンB₁₂がある¹⁸⁾。リズム位相を変える薬物には、メラトニンやtriazolamなどがある。概日リズムのどの位相で投与するかによって、位相変化の方向と大きさが変わり、その位相反応曲線の形は薬物によっても異なる。

メラトニンを一定時刻に連日投与すると、これに概日リズムが同調することが、ヒトやその他の動物で知られており⁴⁾、ヒトのリズム障害に対する有効性も報告されている^{11,36)}。メラトニン経口投与によるヒト概日リズムのPRCは、光パルスによるPRCと逆位相になると報告されている²⁶⁾。

triazolam注射はハムスターの概日リズムの位相を変えるが³⁹⁾、これは一過性の活動増加によるものであり、薬物を用いなくても一過性の活動増加または強制的静止によってもリズム位相が変わることが明らかにされている³⁰⁾。ヒトではtriazolamに内因性リズムの位相を変える効果があるか否かは確認されていない。

リチウムと重水に τ 延長作用があることは、多くの生物で知られているが、ヒトのリズム障害治療には応用されていない。またグツ齒類ではestrogenやclomipramineが τ を短縮することが報告されているが、ヒトへの効果は不明である。

概日リズムへの直接効果はないが、表現されたリズム波形を変える薬物もあり、精神刺激剤の覚醒効果、睡眠剤の催眠効果、血圧を変える降圧剤・昇圧剤などがこれに該当する。

私は次のような長期薬物療法も、DSPSやNon-24などのリズム障害にかなり有効であることを確かめている。望ましい起床予定時刻の1時間前に覚醒作用のあるmethylphenidateを内服させて、

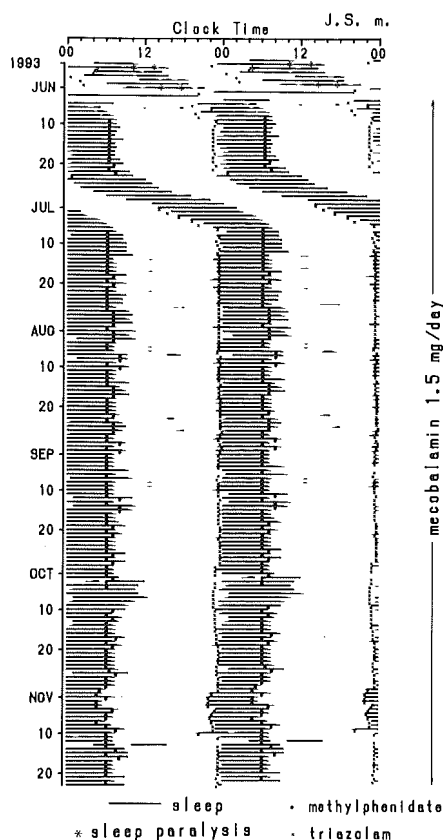


図2 Methylphenidateとtriazolamによって、睡眠位相が固定できた非24時間睡眠覚醒症候群の28歳男性。黒い横棒は睡眠、●はmethylphenidate、×はtriazolamの投与時刻。最初の2週間は治療前記録。mecobalamin (メチルB₁₂)も連続投与しているが、methylphenidateを中断すると睡眠は直ちにフリーランしてしまう。

朝の覚醒困難と昼間の眠気を改善し、夜は半減期の短いtriazolamを投与して入眠を早めて、睡眠を正常な位相で固定する方法である(図2)。薬物による睡眠覚醒リズムの矯正が続けば、同調因子が有効に作用するようになり、内因性概日リズムの位相も正常化することを期待した方法であるが、この点はまだ確認していない。

II. 各 論

ここでとりあげる内因性リズム障害は、その存在が確認され、概日リズム性そのものは維持されているものである。概日リズムの基本原則からみ

て、どのようなリズム障害があるかを推論し、それに対応する治療法を考察してみたい。

1. 睡眠相後退症候群

24時間環境サイクルに同調はできるが、睡眠位相が異常に後退したままで、正常位相まで前進させられないリズム障害である^{6,44}。極端な宵っばりの朝寝坊が矯正できない状態ともいえる。入眠時刻の遅延と朝の覚醒困難を主訴とし、かなり多いリズム障害である。

DSPSの病因は十分には解明されておらず、発症前からの夜型生活パターンや性格などの社会心理的要因も関与するが、ここでは時間生物学的視点から考察する。

a) この症候群を最初に報告したCzeislerら⁶⁾は、概日リズムの同調因子に対する位相反応性の異常を推定する仮説を提起した。これは光などの同調因子に対する概日リズムのPRCの位相前進部分だけが異常に小さいと仮定し、睡眠位相を後退させることはできても前進させることが困難となるため、睡眠位相は後退したままで固定してしまうと考えるものである。

毎日3時間ずつ睡眠位相を後退させ、望ましい位相になったら固定するという時間療法(chronotherapy)⁶⁾の有効性が認められており、この仮説の妥当性を支持する。この治療法では矯正された睡眠位相を長期にわたって維持・固定することが困難で、再び徐々に後退することも多い。

b) リズムの一般原則から考えると、光・社会的要因などの同調因子に対する概日系の感受性が低い場合にも、リズム位相の後退が起こりうる。

この場合は同調因子の作用を強化するか、同調因子に対する感受性を高めることによって、リズム位相を前進させることが可能なはずである。高照度光を早朝照射すると、DSPS患者の体温リズムの位相が前進することが確かめられている³⁵⁾。午後10時のメラトニン経口投与が、DSPS患者の睡眠位相を前進させたとの報告がある¹¹⁾。DSPSに対するB₁₂の有効性も報告されているが^{20,32,33)}、これは光に対する感受性の増進によるものと考えが有力である¹⁸⁾。

c) リズム位相の後退は概日リズムの τ が異常に長い場合にも起こりうる。これは24時間環境サイクルに同調した状態でのリズム位相は、 τ が長くなると後退し、 τ が短くなると前進するという一般原則があるからである^{2,17,27,38})。しかしDSPS患者の τ を測定した報告はない。

τ が異常に長いとすれば、 τ を短くする治療が有効である可能性がある。ゲツ歯類ではestrogenなどの薬物や活動量の増加が τ を短縮することが知られているが、ヒトでは検証されていない。

DSPSと逆の場合が睡眠相前進症候群(ASPS)であるが、社会的適応に障害をきたすことは少なく、発現頻度はDSPSよりもかなり低い。ヒトの τ は大多数が24時間より長いので、概日リズムの同調位相は後退しやすいので、DSPSは起こりやすいがASPSは少ないと思われる。ASPSではない早朝覚醒を伴う不眠症患者で、就寝前の高照度光照射が覚醒時刻を遅らせ、睡眠時間を延長させたとの報告もある²⁵⁾。

2. 非24時間睡眠覚醒症候群

概日リズムが24時間サイクルに同調せずフリーラン (free-run, 自由継続) する場合がある。このような現象は、正常人でも時間の手がかりが全くない隔離実験室や洞窟内で生活する時は頻繁にみられ^{17,45)}、極地の夏冬のような明暗サイクルの減弱した環境でも起こることがあるが²¹⁾、リズム異常の原因は同調因子の減弱した環境側にある。

一方、同調因子が存在する通常の24時間環境サイクル下にありながら、概日リズムが同調できない場合は個体側に原因があり、非24時間睡眠覚醒症候群と呼ばれる。概日リズムは24時間とは異なる周期でフリーランするので、環境サイクルに対するリズム位相は毎日少しずつずれてゆき、リズムが環境サイクルに対して同位相になる時期と逆位相になる時期とが交互に周期的に起こる。逆位相になると夜間の不眠と昼間の眠気などの睡眠障害が起こり、これが周期的に出現するのが特徴である。フリーランしていてもリズムは環境サイクルの影響を多少は受けるので、相対的協調 (relative coordination) あるいは部分的同調と呼ばれ

る現象が現れるのが普通である (図3)。

次のような病因が考えられるが、前述のDSPSと共通する点が多く、DSPSとの移行例も少ない。

a) 同調因子に対する個体の感受性が低いため、同調因子が存在しても有効に作用しない場合が考えられる。

最も重要な同調因子である光を感知できない盲人に多いが、これについては次項で述べる。視覚に障害がなくても光同調の神経路に障害があれば、Non-24が起こりうる。光同調経路の障害の有無は、高照度光照射による夜間のメラト

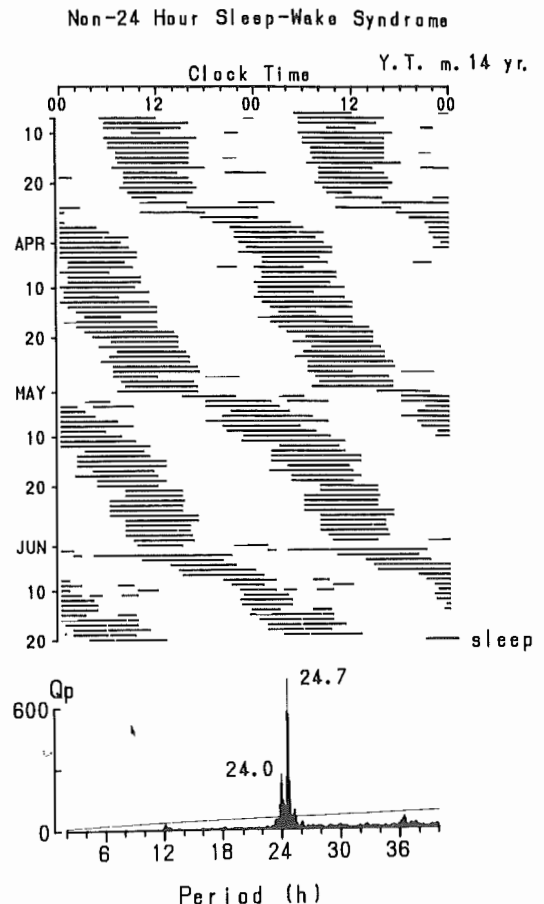


図3 非24時間睡眠覚醒症候群を示した14歳男性の睡眠覚醒リズム。上段の黒い横棒は睡眠を示し、この106日間の記録中は治療を加えていない。下段は全期間の睡眠周期を解析したペリオドグラムで、24.7時間のフリーラン周期のほかrelative coordinationを反映する24.0時間の周期も認められる。

ニン分泌抑制反応の有無によって検出できる。光刺激は網膜視床下部路と膝状体視床下部路を経て視交差上核に至り、更に上頸神経節を經由して松果体に達してメラトニン分泌を抑制するからである²⁸⁾。しかし視覚に異常のないNon-24患者で、この方法によって光同調経路の障害を確めた症例はまだ報告されていない。

光以外の同調因子である社会的要因（対人接触）が有効に作用しないことが原因と考えられる場合もある^{23,42)}。これには自閉症・精神分裂病・分裂病質・うつ病などに伴って起こるNon-24が該当し、自閉・社会的引きこもりが強い場合、社会的同調因子が有効に作用しないことが原因と考えられる。

Non-24の治療には同調因子の強化と同調因子に対する感受性の増進が有効である。高照度光照射によって、概日リズムを正常な位相で固定できた症例が報告されている¹⁵⁾。社会的ひきこもりを改善し、対人接触を多くすることも有効とされている^{23,42)}。メラトニンやB₁₂の有効性も報告されている^{20,32,33,36)}。

b) 正常人でも生活スケジュールが非常に不規則であると、概日リズムがフリーランしてしまう場合がある。昼夜にわたる交代制勤務のスケジュールが頻繁に変わったり、時間的制約がないため不規則な生活を続けると、光や社会的要因などの同調因子が有効に作用せず、リズムが同調できなくなるためと考えられる。

この場合は概日リズム調節機能には異常がないので、生活の規則化だけでも改善が期待できる。交代制勤務の場合は、交代の順序を昼勤→準夜勤→深夜勤→昼勤とするなど、概日リズムの特性を考慮した同調しやすいスケジュールに変えたり、同調には時間がかかるので勤務スケジュールの頻繁な変化を避けるなどの配慮が必要である⁷⁾。

c) Non-24は τ が24時間環境サイクルに同調可能な範囲を超えて、異常に長い場合にも起こりうるが、 τ の異常を確認した症例はまだ報告されていない。このような同調異常は、 τ の異常に短いハムスターの突然変異種では報告されている³⁴⁾。

3. 盲人の概日リズム

明暗サイクルは最も強力な概日リズムの同調因子である。光を全く感知できない全盲人の概日リズムが24時間環境サイクルに同調できるか否かは、光以外の同調因子の効果を知る上でも興味深い。

全盲人の睡眠覚醒・深部体温・メラトニン・コルチゾールの概日リズムの同調・脱同調を、同一個体で調べた従来の報告には、3通りの場合がある³⁷⁾（表5）。①はすべてのリズムが同調している場合、②は睡眠覚醒リズムは規則的な24時間周期を示し環境サイクルに同調しているようにみえるが、体温・メラトニン・コルチゾールのような内因性の強い概日リズムはフリーランしている場合、③はすべてのリズムが同調せずNon-24を示す場合である。

③群がもっとも多く盲人の約半数に達するが、これは社会的要因などの光以外の同調因子のみでは、概日リズムを完全に同調させることが困難であることを示す。

①群は少数であるが、その同調機序は次のような場合が考えられる。光以外の社会的同調因子などで十分に同調できるか、あるいは個体の τ が24時間に近いので光以外の弱い同調因子でも同調できる場合である。そのほか視覚（光に対する知覚のほか瞳孔反射・網膜電図の反応を含む）がなくとも、光同調経路が残存していれば、リズムの同調は可能なはずである。これを前述の光メラトニン抑制テストで確かめた盲人例が報告されている⁹⁾。

②群では睡眠覚醒リズムは同調しているようにみえるが、より内因性の強い睡眠の起こりやすさのリズムは、他の内因性リズムと同期してフリーランしている症例が報告されている^{22,31)}。睡眠の起こりやすさの概日リズムの検出には、非常に短

表5 盲人の概日リズムの同調・脱同調

同調の有無による群別	24時間環境サイクルへの同調の有無		
	①	②	③
睡眠覚醒リズム	同 調	同 調	脱同調
体温リズム	同 調	脱同調	脱同調
メラトニン分泌リズム	同 調	脱同調	脱同調
コルチゾール分泌リズム	同 調	脱同調	脱同調

い周期の睡眠覚醒スケジュール（例えば13分強制覚醒・7分睡眠の20分周期）を繰り返して、各睡眠期の睡眠量・入眠潜時の変動のリズムを検討する方法が用いられる^{12,31)}。この群の盲人の睡眠を詳細に検討すると、程度は軽くてもNon-24と同様な周期性不眠のあることが多い^{9,22,31)}。

正常人でも恒常条件下では、睡眠覚醒リズムと体温などの内因性リズムとが異なる周期でフリーランし、両リズム間の内的脱同調が起こることはよく知られている⁴⁵⁾。同様な内的脱同調が、光を感知できない盲人では、正常環境サイクル下でも起こることを示す。

Non-24の盲人に、就寝前の一定時刻にメラトニンを経口投与して概日リズムを同調させることに成功した症例³⁶⁾や、B12が有効であった症例³⁹⁾が報告されている。社会的同調因子の強化も、ある程度の効果は期待できよう。

4. ナルコレプシーの概日リズム

ナルコレプシーの睡眠覚醒リズムは、昼間繰り返して起こる睡眠発作と夜間睡眠の分断があるため、睡眠が多相化(polyphasic sleep)するという異常がある。睡眠以外の生理機能のリズムを調べてみると、睡眠依存性の強い成長ホルモンやプロラクチンの分泌リズムには異常があるが¹⁴⁾、睡眠よりも内因性の強い直腸温²⁹⁾やメラトニン¹⁾・コルチゾール¹⁴⁾分泌の概日リズムは正常であることが明らかにされている。この場合、どのような概日リズムの障害が考えられるであろうか。

ナルコレプシーの睡眠は、多相化はあるものの夜多く昼少ないという基本的分布は保たれ、睡眠位相が異常に後退したり、環境サイクルから脱同調してフリーランすることはきわめて稀である。

90分周期の短い睡眠覚醒スケジュール（60分覚醒・30分睡眠）を繰り返し、各睡眠期の睡眠量・入眠潜時・自覚的眠気の強さの変動からみると、睡眠の起こりやすさの概日リズムはナルコレプシーにも存在するが、そのリズム振幅は正常人よりも小さい¹²⁾。

以上の所見からナルコレプシーの内因性概日リズムには異常がないと考えられるが、睡眠の多相化をどう説明するかが問題となる。

Borbélyらの睡眠調節の二過程モデル¹⁰⁾では一個の概日振動体を想定し（二振動体仮説との相違点）、これに支配されるC過程とホメオスタシスによるS過程との相互作用によって、睡眠覚醒リズムが形成されると考える。C過程は睡眠・覚醒の発現閾値を調節し、その変動は内因性概日リズムを示す¹⁰⁾（図4）。前述のようにナルコレプシーの内因性概日リズムは正常であるが、睡眠と覚醒の発現閾値間の幅が正常人より狭いと考えれば、睡眠も覚醒も長時間維持できず、睡眠が多相化する現象が説明できる。正常人の終日臥褥状態で起こる睡眠の多相化も同様に解釈されている¹⁰⁾（図4）。

ナルコレプシーの睡眠障害の特徴は、睡眠の多相化よりもむしろ入眠時REM睡眠期の出現にあり、情動性脱力発作・入眠時幻覚・睡眠麻痺はその特殊型（REM睡眠関連症状）と考えられている。ナルコレプシーでなくても睡眠の多相化があると、入眠時REM睡眠期が出現しやすくなる傾向はあるが、ナルコレプシーに頻発する入眠時REM睡眠期は睡眠の多相化のみでは説明できず、REM睡眠の制動機序(triggering mechanism)の障害を想定する必要がある。REM睡眠の出現しやすさには内因性の概日リズム性があることはよく知られているが、ナルコレプシーでもREM睡眠の概日リズム性は保たれている。これは前述の体温・メラトニン・コルチゾールの正常な概日リズムとも対応する所見で、入眠時REM睡眠期の頻発が概日リズムの障害によるものとは考えられない。

ナルコレプシーの多相性睡眠は、methylphenidateのような精神刺激剤を投与して昼間の覚醒を維持し、睡眠剤によって夜間睡眠の分断をなくせば、正常な単相性睡眠に近づけることができる。高照度光照射は昼間の睡眠発作・眠気を改善しないとの報告¹³⁾があるが、これも他の概日リズム障害とは機序が異なることを示唆するものであろう。REM睡眠関連症状にはclomipramineなどのREM睡眠抑制作用の強い抗うつ剤が有効である。

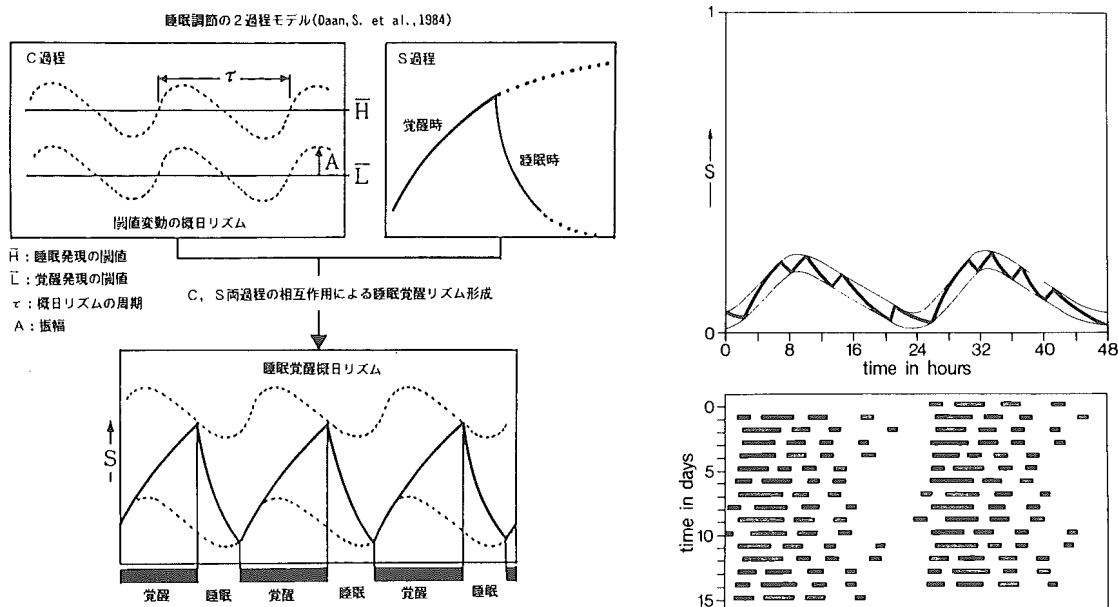


図4 睡眠調節の2過程モデルによるナルコレプシーの多相性睡眠の解釈。C過程とS過程の相互作用によって睡眠覚醒リズムが形成されるが、C過程は睡眠発現の閾値(H)と覚醒発現の閾値(L)の概日変動を調節する(左図)。HとLの間隔が正常な場合は睡眠は単相性となる(左下図)。C過程が24時間周期で変動しても、H-L間隔が狭いと(右上図)、睡眠(黒い横棒で示す)は多相性となる(左図下)。(Daan et al.,1984¹⁰⁾、一部改変)

文 献

- 1) Ahmed, S., Sack, R.L., Rich, G.B. et al. : Twenty-four hour secretion of melatonin is normal in narcoleptics. *Sleep Res* 20: 194, 1991.
- 2) Aschoff, J. (ed) : *Biological Rhythms. Handbook of Behavioral Neurobiology* 4, Plenum, New York, 1981.
- 3) Cagnacci, A., Elliott, J.A., Yen, S.S.C. : Melatonin: A major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 75 : 447-452, 1992.
- 4) Cassone, V.M. : Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *TINS* 13 : 457-464, 1990.
- 5) 千葉喜彦, 高橋清久(編) : 時間生物学ハンドブック. 朝倉書店, 東京, 1991.
- 6) Czeisler, C.A., Richardson, G.S., Coleman, R.M. et al. : Chronotherapy : Resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep* 4 : 1-21, 1981.
- 7) Czeisler, C.A., Moore-Ede, M.C., Coleman, R.M. : Rotating shift work schedules that disrupt sleep are improved by applying circadian principles. *Science* 217: 460-463, 1982.
- 8) Czeisler, C.A., Allan, J.S., Strogatz, S.H. et al. : Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science* 233 : 667-671, 1986.
- 9) Czeisler, C.A., Shanahan, T.L., Klerman, E.B. et al. : Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *New Engl J Med* 332: 6-11, 1995.
- 10) Daan, S., Beersma, D.G.M., Borbély, A.A. : Timing of human sleep : Recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 246 : R161-R178, 1984.
- 11) Dahlitz, M., Alvarez, B., Vignau, J. et al. : Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 337: 1121-1124, 1991.
- 12) Dantz, B., Edgar, D.M., Dement, W.C. : Circadian rhythms in narcolepsy: Studies on a 90 minute day. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 90 : 24-35, 1994.
- 13) Hajek, M., Meier-Ewart, K., Wirz-Justice, A. et al. : Bright light does not improve narcoleptic symptoms. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 238 : 203-207, 1989.

- 14) Higuchi, T., Takahashi, Y., Takahashi, K. et al.: Twenty-four-hour secretory patterns of growth hormone, prolactin, and cortisol in narcolepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 197-204, 1979.
- 15) Hoban, T.M., Sack, R.L., Lewy, A.J. et al.: Entrainment of a free-running human with bright light. *Chronobiol Int* 6: 347-353, 1989.
- 16) Honma, K., von Goetz, C., Aschoff, J.: Effects of restricted daily feeding on free-running circadian rhythms in rats. *Physiol Behav* 30: 905-913, 1983.
- 17) 本間研一, 本間さと, 広重力: 生体リズムの研究. 北海道大学図書刊行会, 札幌, 1989.
- 18) Honma, K., Kohsaka, M., Fukuda, N. et al.: Effects of vitamin B12 on plasma melatonin rhythm in humans: Increased light sensitivity phase-advances the circadian clock. *Experientia* 48: 716-720, 1992.
- 19) ICSD-International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman. Rochester Minnesota: America Sleep Disorders Association, 1990.
- 20) Kamgar-Parsi, B., Wehr, T.A., Gillin, J.C.: Successful treatment of human non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep* 6: 257-264, 1983.
- 21) Kennway, D.J., Van Dorp, C.F.: Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica. *Am J Physiol* 260: R1137-R1144, 1991.
- 22) Klein, T., Martens, H., Dijk, D.-J., Kronauer, R.E. et al.: Circadian sleep regulation in the absence of light perception: Chronic non-24-hour circadian rhythm sleep disorder in a blind man with a regular 24-hour sleep-wake schedule. *Sleep* 16: 333-343, 1993.
- 23) Kokkiris, C.P., Weitzman, E.D., Pollak, C.P. et al.: Long-term ambulatory temperature monitoring in a subject with a hypernycthemeral sleep-wake cycle disturbance. *Sleep* 1: 177-190, 1978.
- 24) Kronauer, R.E., Czeisler, C.A., Pilato, S.F. et al.: Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am J Physiol* 242: R3-R17, 1982.
- 25) Lack, L., Wright, H.: The effect of evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early morning awakening insomniacs. *Sleep* 16: 426-443, 1993.
- 26) Lewy, A.J., Ahmed, S., Jackson, J.M.L. et al.: Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 9: 380-392, 1992.
- 27) Moore-Ede, M.C., Sulzman, F.M., Fuller, C.A. (ed): *The Clocks that Time Us*. Harvard University Press, Cambridge, 1982.
- 28) Morin, L.P.: The circadian visual system. *Brain Research Reviews* 67: 102-127, 1994.
- 29) Mosko, S.S., Holowach, J.B., Sassin, J.F.: The 24-hour rhythm of core temperature in narcolepsy. *Sleep* 6: 137-146, 1983.
- 30) Mrosovsky, N., Reeb, S.G., Honrado, G.I. et al.: Behavioural entrainment of circadian rhythms. *Experientia* 45: 696-702, 1989.
- 31) Nakagawa, H., Sack, R.L., Lewy, A.J.: Sleep propensity free-runs with the temperature, melatonin and cortisol rhythms in a totally blind person. *Sleep* 15: 330-336, 1992.
- 32) Ohta, T., Ando, K., Iwata, T. et al.: Treatment of persistent sleep-wake schedule disorders in adolescents with methylcobalamin (vitamin B12). *Sleep* 14: 414-418, 1991.
- 33) Okawa, M., Mishima, K., Nanami, T. et al.: Vitamin B12 treatment for sleep-wake rhythm disorders. *Sleep* 13: 15-23, 1990.
- 34) Ralph, M.R., Menaker, M.: A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science* 241: 1225-1227, 1988.
- 35) Rosenthal, N.E., Joseph-Vanderpool, J.R., Levendosky, A.A. et al.: Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep* 13: 354-361, 1990.
- 36) Sack, R.L., Lewy, A.J., Blood, M.L. et al.: Melatonin administration to blind people: Phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms* 6: 249-261, 1991.
- 37) Sack, R.L., Lewy, A.J., Blood, M.L. et al.: Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: Incidence and clinical

- significance. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 127-134, 1992.
- 38) 高橋三郎, 高橋清久, 本間研一 (編): 臨床時間生物学. 朝倉書店, 東京, 1990.
- 39) Turek, F.W., Van Reeth, O.: Altering the mammalian circadian clock with the short-acting benzodiazepine, triazolam. *TINS* 11: 535-541, 1988.
- 40) Van Cauter, E., Sturis, J., Byrne, M.M. et al.: Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *Am J Physiol* 266: E953-E963, 1994.
- 41) Van Reeth, O., Sturis, J., Byrne, M.M. et al.: Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *Amer J Physiol* 226 (6 Part 1): E964-E974, 1994.
- 42) Weber, A.L., Cary, M.S., Connor, N. et al.: Human non-24-hour sleep-wake cycles in an everyday environment. *Sleep* 2: 347-354, 1980.
- 43) Wehr, T.A., Wirz-Justice, A., Goodwin, F.K. et al.: Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 206: 710-713, 1979.
- 44) Weitzman, E.D., Czeisler, C.A., Coleman, R.M. et al.: Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 38: 737-746, 1981.
- 45) Wever, R.A.: The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation. Springer-Verlag, New York, 1979.