

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：82644

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15206

研究課題名(和文) 入眠感を反映する入眠期の生理機構の解明

研究課題名(英文) Physiological mechanism during sleep onset period that reflects subjective feeling of falling asleep

研究代表者

成澤 元(Narisawa, Hajime)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：80763896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：対象者は20～30代の若い世代であったが、寝つきが非常に良い者が予想よりも多い結果となった。若い世代で問題となっている慢性的な睡眠不足も影響している可能性がある。またそのような者では、寝つきの良し悪しに関する主観的な評価と客観的な評価とが乖離する特徴もみられた。寝つきの良いときと悪いときでの比較では、寝つきの悪いときには入眠と判定されるまでの時間の延長のほかに睡眠段階1や2が増加し、心拍変動解析による入眠前の交感神経活動の亢進とNIRS指標の酸素化ヘモグロビンが多くみられた。NIRS指標には個人差が大きいものの、寝つきが悪いときには前頭部の過覚醒が関わるという仮説を一部支持する結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、入眠期の生理機構を多角的に検討することにより、起きていても眠っているとも定義されない、半睡半醒である入眠期の意義と機構を理解するという試みであった。覚醒-入眠機構の遅延(寝つきの悪さ)は不眠症の基本病態をなす。そのメカニズムを解明することで、より正確に入眠困難を判定し、治療介入効果の評価も可能となる。今後は注目した指標の組み合わせが臨床群でも応用可能かを検討する必要があるが、本研究は不眠症疾患の理解に大きく寄与するものであり、基礎から臨床研究までの幅広い領域への貢献が期待できるものと結論できる。

研究成果の概要(英文)：The number of participants who had a very short sleep latency was more than expected. Chronic sleep deprivation, which is a dominant problem in the younger generation, may also be a possible reason. Those people tend to show an apparent mismatch between objective sleep evaluation and subjective reports. They may not be accurately aware of their daytime sleepiness in daily life. In case of difficulty falling asleep, increasing sleep stages 1 and 2, sympathetic nerve activity, and OxyHb in specific channels were observed in addition to prolonged sleep latency. Although the NIRS index varied greatly among individuals, the results partially supported the hypothesis that frontal hyperwakeness is related to difficulty falling asleep. Especially in the condition like as sleep state misperception, evaluation based only on the R&K criteria is not sufficient, and difficulty in falling asleep may be detected by examination using more detailed indicators.

研究分野：精神生理学

キーワード：入眠期指標 自律神経活動 NIRS 脳の過覚醒

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

睡眠の状態は健康に関する生活の質とも深く関連するが、近年では5人に1人が睡眠問題を保有するといわれている。不安といった急性ストレスによって睡眠は障害され(Narisawa,2013)、入眠困難は若い世代からみられる代表的な不眠症状のひとつである。しかし、覚醒から浅睡眠への移行期である入眠期については脳波学的にダイナミックな変化が生じているものの、そのメカニズムと関連した生理学的な変化の詳細は明らかにされていない。終夜睡眠における睡眠段階の判定には、Rechtschaffen & Kales (1968) による20あるいは30秒間ごとに5段階から判定する国際的な標準判定基準(R&K スケール) が用いられているが、ごく短い時間で多彩に変化する入眠期の判定には適していないとの意見がある。入眠期における事象関連電位を用いた検討では、シータ波が出現するタイミングで注意機能を反映する P300 の反応成分が変化したとの報告がある。これは、シータ波出現に伴って認知処理機構が変化していることを示唆しており、この認知処理機構の切り替わりに伴って「眠った」という感覚が得られ始めるかもしれない。R&K スケールでは、入眠期の漸進的な変化に伴った詳細な検討は不可能である。現状では正確な入眠困難の評価や症状への治療介入効果の判定などは行い得ない。この解決のためには、より詳細な脳波判定基準を使用するとともに、通常の睡眠ポリグラフィ(Polysomnography: PSG) では把握できない客観的指標を同時に測定して、入眠期における生理学的な変化の詳細を多角的に検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では PSG の脳波データから、入眠期のために Hori et al. (1994) が提案した9段階の脳波段階基準(Hori スケール) を用いて各脳波段階の出現潜時を、心電図データから睡眠覚醒移行期に関わる自律神経活動の推移を MemCalc 法による心拍変動解析で調べ、9段階間で比較する。加えて、近赤外分光法(Near-Infrared Spectroscopy: NIRS) を用いた脳活動の指標動態を検討する。NIRS 装置は非侵襲的で簡便に PSG と同時計測でき、酸素化ヘモグロビン(HbO) の変化を捉えることで脳活動状態をリアルタイムで測定できる高い時間分解能を有する。入眠困難を脳の過覚醒状態と捉えるならば、NIRS は入眠状態の把握に最適であると考えられる。NIRS を用いた検討では、入眠移行後に思考や注意を司るとされる前頭部の HbO が低下していた(Spielman et al., 2000)。本研究ではさらにこれを発展させ、Hori スケールのどの段階でこの変化が始まるのか、さらには入眠感の違いによって脳活動動態の差異が存在するのか否かを、Hori スケールおよび自律神経活動の指標との関係から明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

研究1では、比較的若い世代の男女を対象に、日中機能を測定するための反復睡眠潜時検査(MSLT)の手続きを用いた検討を行った。1週間前から活動量計による計測と睡眠日誌への記入を求め、生活リズムを大きく崩さないよう教示し確認した。また、主観的な眠気はエプワース眠気尺度を使用し、過剰な眠気のカットオフとされる11点未満であることを確認した。MSLTは日中の眠気を客観的に測定する検査方法で、過眠症の診断にも用いられる。朝覚醒してから2時間おきに4回、20分の仮眠をとらせ、入眠までにかかる時間をもとに眠気を評価するものである。過眠症の診断基準では平均入眠潜時が8分未満とされる。主観的な寝つきの良し悪しについては質問紙を使用し、客観的な睡眠評価については脳波、眼電図、心電図、筋電図、そして脳機能イメージング技法のひとつである光トポグラフィ(局所型NIRS)を併用して多角的に検討した。質問紙では普段の生活習慣や眠気、心身の健康状態について尋ねた。研究2では同指標による計測を用いた終夜睡眠での検討とし、寝つきの良し悪しと終夜睡眠の構造の関連性についての検討を行った。

4. 研究成果

対象者は20~30代の若い世代であったこともあり、普段の睡眠や日中機能に問題はないと報告した者を選定基準としたものの、寝つきが非常に良い者が予想よりも多い結果となった。これは健康的でポジティブな結果ではなく、それはMSLT基準だけでみると過眠症と診断されるほどの入眠の速さで、若い世代で問題となっている慢性的な睡眠不足なども影響している可能性があった。そのため計画を修正し、自覚的な眠気のない者での睡眠の特徴を抽出することを試みた。そのような者では、寝つきの良し悪しに関する主観的な評価と客観的な評価とが乖離する特徴もみられた。MSLT結果の過眠症基準に基づいて、8分未満群と8分以上群で比較したところ、8分未満群は普段から寝不足あるいは質の低い睡眠状態が続き、その反動として終夜PSGで睡眠時間が長くなったと考えられる結果であった(Table1,2,3,4)。しかし、8分未満群も普段の睡眠時間が一般的に推奨されるレベルより極端に短いわけではなく、普段の生活の中で少し

ずつ蓄積された寝不足による日中の眠気は、より自覚されにくいかもしれないことが示唆された。入眠潜時の長短による各 MSLT セッションの特徴的な差異についてはみられなかった (Figure1)。MSLT の手続きでは前夜 6 時間以上の PSG が必須とされているが、寝不足の解消には不十分で MSLT の結果に影響を及ぼす可能性が高い設定であるかもしれない。一晩で慢性的な睡眠不足を解消することは困難であるものの、前夜が 6 時間睡眠であったことによって睡眠不足を助長し、翌日の MSLT の結果に影響してしまう可能性は否定できない。日中の眠気が正常な者の MSLT は平均入眠潜時が 10 分以上であるという報告もあるが、本研究では参加者の約 6 割が 8 分未満であった。特に比較的若い世代では平均的には 7~8 時間の睡眠が推奨されていることから、過眠症との鑑別や健常成人での入眠潜時基準を明確にするために、MSLT 検査前 1 週間の生活統制内容や前夜睡眠の時間を見直す必要があるといえる。

寝つきの良いときと悪いときでの比較では、寝つきの悪いときには入眠と判定されるまでの時間の延長のほかに睡眠段階 1 や 2 の増加、心拍変動解析による消灯後の交感神経活動 (LF/HF) の亢進と、副交感神経活動 (HF) の鎮静化がみられ、酸素化ヘモグロビン (HbO) の増加がより多くみられた。代表的な一例として、MSLT での平均入眠潜時が 19.7 分だった者 (MSLT > 8min) と 1.5 分だった者 (MSLT < 8min) の比較図を示す (Figure2,3)。主観的な寝つきの悪さにはこのような客観的な生理指標の併用によって把握できる可能性が高い。NIRS 指標には個人差が大きいものの、寝つきが悪いときには前頭部の過覚醒が関わるといふ仮説を一部支持する結果であった。

Table 1
Comparison of demographic data among the two groups divided by the cutoff latency (8min) of MSLT

| | longer MSLT (<i>n</i> = 8) | | shorter MSLT (<i>n</i> = 11) | | <i>F</i> / χ^2 | <i>P</i> |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|---------------------|----------|
| | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> | | |
| Age | 28.63 | 6.93 | 26.36 | 7.88 | 0.42 | 0.53 |
| BMI | 19.99 | 2.11 | 20.91 | 1.65 | 1.13 | 0.30 |
| JESS | 4.75 | 3.11 | 5.45 | 2.62 | 0.29 | 0.60 |
| Sleep length from sleep diary | 7.73 | 0.82 | 7.11 | 0.61 | 3.65 † | 0.07 |
| Sex | | | | | 0.22 | 0.64 |
| Male | 3 (37.5%) | | 3 (27.3%) | | | |
| Female | 5 (62.5%) | | 8 (72.7%) | | | |

BMI: body mass index, JESS: Japanese version of Epworth Sleepiness Scale

† *p* < 0.10

Table 2

Comparison of NPSG parameters between the two groups divided by the cutoff latency (8min) of MSLT

| | longer MSLT (<i>n</i> = 8) | | shorter MSLT (<i>n</i> = 11) | | <i>F</i> | <i>P</i> |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|----------|----------|
| | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> | | |
| TIB (min) | 534.35 | 11.77 | 531.44 | 13.69 | 0.24 | 0.63 |
| SPT (min) | 510.91 | 34.64 | 524.98 | 15.94 | 1.43 | 0.25 |
| TST (min) | 436.44 | 56.65 | 465.36 | 80.89 | 0.75 | 0.40 |
| Sleep Efficiency (%) | 81.67 | 10.43 | 87.49 | 14.64 | 0.92 | 0.35 |
| Sleep latency (min) | 19.03 | 16.30 | 7.28 | 4.40 | 5.29 * | 0.03 |
| REM latency (min) | 134.13 | 64.14 | 148.18 | 59.33 | 0.24 | 0.63 |
| Wake After Sleep Onset (%SPT) | 14.50 | 10.22 | 10.96 | 14.62 | 0.34 | 0.57 |
| N1 (%TST) | 10.24 | 3.16 | 12.50 | 7.65 | 0.61 | 0.45 |
| N2 (%TST) | 53.90 | 6.56 | 52.07 | 8.52 | 0.26 | 0.62 |
| N3 (%TST) | 18.56 | 8.34 | 11.22 | 5.43 | 5.42 * | 0.03 |
| R (%TST) | 19.91 | 6.86 | 22.34 | 3.58 | 1.02 | 0.33 |
| Arousal index | 13.25 | 6.36 | 10.08 | 4.44 | 1.65 | 0.22 |

TIB: total time in bed, SPT: sleep period time, TST: total sleep time

* *p* < 0.05

Table 3

Comparison of MSLT parameters between the two groups divided by the cutoff latency (8min) of MSLT

| | longer MSLT (<i>n</i> = 8) | | shorter MSLT (<i>n</i> = 11) | | <i>F</i> | <i>P</i> |
|----------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|----------|----------|
| | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> | | |
| Sleep latency (min) | 10.74 | 2.17 | 4.07 | 1.32 | 69.45 ** | 0.00 |
| Sleep Efficiency (%) | 73.33 | 19.43 | 89.47 | 7.95 | 6.26 * | 0.02 |
| first sleep length | 6.66 | 4.28 | 6.91 | 3.38 | 0.02 | 0.89 |
| N1 (%) | 38.13 | 19.47 | 40.02 | 10.40 | 0.08 | 0.79 |
| N2 (%) | 35.10 | 18.72 | 43.85 | 10.71 | 1.67 | 0.21 |

* *p* < 0.05, ** *p* < 0.01

Table 4

Influence of each factor on MSLT latency by multiple regression analysis

| | <i>B</i> | β | <i>t</i> | <i>p</i> |
|---------------------|----------|---------|----------|----------|
| sleep diary (7days) | 3.65 | 0.73 | 3.90 ** | 0.00 |
| JESS | 0.62 | 0.46 | 1.31 | 0.22 |
| NPSG | | | | |
| W(min) | -0.06 | -0.95 | -1.73 | 0.11 |
| N1(min) | 0.03 | 0.17 | 0.56 | 0.59 |
| N2(min) | -0.09 | -1.42 | -2.50 * | 0.03 |
| N3(min) | -0.06 | -0.49 | -1.42 | 0.18 |
| R(min) | -0.05 | -0.44 | -1.69 | 0.12 |

Adjusted $R^2 = 0.65$; $F(7, 11) = 5.67$, *p* < 0.01

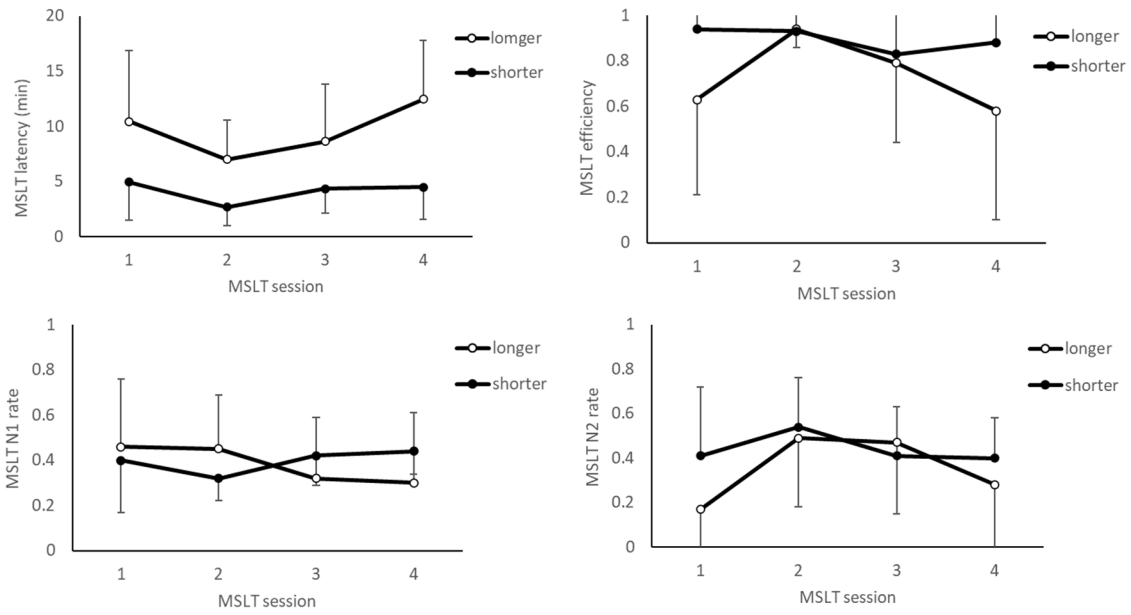


Figure 1. MSLT parameters with time course

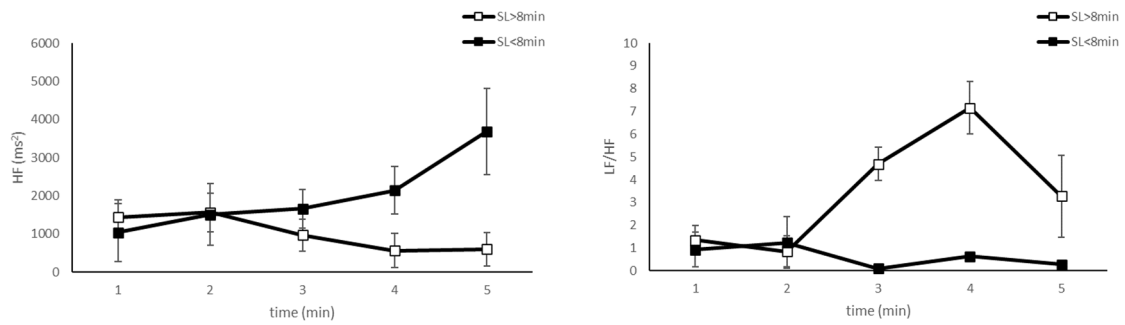


Figure 2. Changes in autonomic nervous activity from light off (Comparison of representative examples)

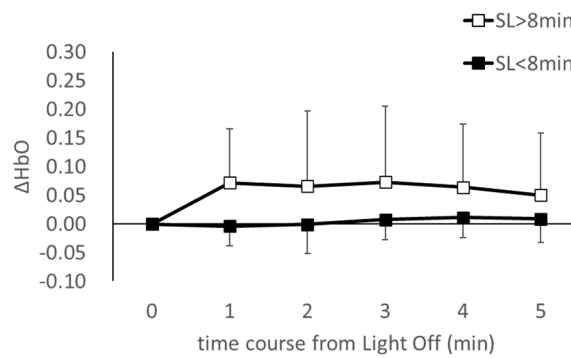


Figure 3. Changes in oxyhemoglobin (HbO) from light off (Comparison of representative examples)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 成澤元、高橋敏治、八木朝子、千葉伸太郎、佐々木三男 | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 入眠困難者の入眠期における生理心理学的指標の動態 脳波段階と自律神経活動の指標を用いて | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 バイオフィードバック研究 | 6. 最初と最後の頁 12-18 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.20595/jjbf.46.1_11 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hajime Narisawa, Jungho Ahn, Toshiharu Takahashi |
| 2. 発表標題 Sleep and psychological characteristics of Japanese university students having daytime dysfunction |
| 3. 学会等名 2nd of Asian Society of Sleep Medicine（国際学会） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hajime Narisawa, Jungho Ahn, Toshiharu Takahashi |
| 2. 発表標題 Psychological characteristics of Japanese university students having difficulty falling asleep |
| 3. 学会等名 30th Association for Psychological Science Annual Convention（国際学会） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 成澤元、木村真也、和田真孝、中村元昭、加藤進昌、伊東若子 |
| 2. 発表標題 レム睡眠中の経頭蓋交流電流刺激を用いた明晰夢誘導実験 |
| 3. 学会等名 日本睡眠学会第43回定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 成澤元, 安正鎬, 高橋敏治 |
| 2. 発表標題 Sleep and psychiatric problems among university students classified into evening and intermediate chronotype |
| 3. 学会等名 第25回日本時間生物学会学術大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 成澤 元、伊東 若子、木村 眞也、佐々木 かおり、 和田 真孝、安 正鎬、高橋 敏治、本多 真 |
| 2. 発表標題 主観的眠気と客観的眠気の乖離する者にみられる睡眠と心身の特徴 |
| 3. 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hajime Narisawa |
| 2. 発表標題 Characteristics of sleep structure among normal young adults with objective daytime sleepiness |
| 3. 学会等名 XVI Congress of the European Biological Rhythms Society (EBRS) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
| | | | |