

平成 21 年 4 月 30 日 現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19500495

研究課題名（和文） 睡眠と自律神経活動との関連に関する研究

研究課題名（英文） Study on autonomic activities during sleep

研究代表者

古池 保雄 (KOIKE YASUO)

名古屋大学・医学部（保健学科）・教授

研究者番号：30161839

研究成果の概要：

A. 睡眠時の発汗と皮膚血流

温熱発汗指標の GSR 回数/分は、睡眠第 1 段階では平均 2.09、徐波睡眠では平均 3.57、REM 睡眠では平均 1.53 となった。各睡眠段階の左手指尖部皮膚血管収縮回数/分は、睡眠第 1 段階では平均 0.90、徐波睡眠では平均 0.72、REM 睡眠では平均 1.18 となった。これらの結果は、徐波睡眠と REM 睡眠では温熱発汗と皮膚血管収縮とのそれぞれに対して特有な反応が相反的に生じていることを示している。

B. 前額部血流 皮膚血管拡張変動の特徴

各睡眠段階における平均値は睡眠段階における有意な変化は見られなかった。前額部においては発汗に伴う変化も手指皮膚血管収縮に同期する変動とともに拡張性であったため、SSNA の総量（皮膚血管運動成分＋発汗成分）としては徐波睡眠と REM 睡眠において、有意差を示さなかったと考えられた。

C. 睡眠時の音刺激に対する自律神経活動の効果器反応

前額部皮膚電位変化（発汗指標）は NREM 睡眠に比較して REM 睡眠では有意な低下を示した。前額部皮膚血流増加反応の平均振幅は NREM 睡眠間では有意な差を認めなかった。しかし、REM 睡眠では前額部において発汗および血管変動の反応性が有意に低下したという結果を得た。睡眠時の聴覚誘発反応振幅は NREM 睡眠に比較して REM 睡眠で有意に低下するという結果が知られている。このことは REM 睡眠では入力情報（音刺激）の処理過程においてその情報量が低下し、結果として交感神経活動への出力の低下を惹起した事が示唆された。

D. 健康人における睡眠時の自律神経活動解析 心拍変動のスペクトル解析より

一晩の各睡眠段階における平均 HR は LF および LF/HF と比し、HF との間により良好な相関関係が認められ、HR の変動は副交感神経活動の影響を強く受けていることが示唆された。比較的近傍の睡眠段階で比較を行った結果、過去の研究結果と同様に NREM 睡眠では深くなるにつれて交感神経活動は低下し、副交感神経活動が優位になることが示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・身体教育学

キーワード：生体情報解析

1. 研究開始当初の背景

a. 睡眠時の SSNA に関する研究は課題

睡眠時の自律神経活動に関して、筋交感神経活動 (MSNA) については比較的検討されてきたが、体温調節に関わる皮膚交感神経活動 (SSNA) については比較的研究が乏しい。これまでに睡眠に伴う SSNA の変化については、1994 から 1998 にかけて Noll, G ら、Takeuchi, S ら、Kodama, Y らの報告がある。Noll, G らの報告では SSNA は NREM 睡眠では睡眠深度に応じて低下傾向を示すものの有意差はなく、REM 睡眠では直前の第 II 段階より有意に増加する、としている。Kodama らは第 II

段階の SSNA は覚醒時に比して低下するが、徐波睡眠期では被験者の個人差が大きく、結論を与えていない。Microneurography による睡眠時の評価には、長時間安静にして睡眠を得なければならない方法論上の困難さが伴う。

SSNA に関して、とくに、REM 睡眠は「自律神経機能の制御のない期間」とも言われている。しかし、この点に関する見解は一致していない。睡眠に伴い、体温は下降する。これには代謝率の低下による熱産生の低下と、発汗などによる熱放散の増加が主要因と考えられている。

睡眠中には体温調節能が変化する。実験から得られた結果では視床下部冷却に対する代謝率の亢進の程度は覚醒期>徐波睡眠期>REM 睡眠期といわれ、とくに REM 睡眠期は「体温調節の合目的性が失われている」時期とされている。

b. SSNA 活動を指標とした睡眠時の自律神経反射研究は課題である

外来刺激による自律神経反射を測定する方法は皮膚血管、発汗を指標として確立している。これにより、睡眠時の睡眠段階ごとの反射機能を測定する事ができるし、また、入力の情報処理についても計測ができる。

c. 本研究の意義

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) で明らかにされたように、睡眠時の交感神経亢進は、OSAS の循環障害を引き起こす要因と考えられている。

睡眠時の自律神経活動に関する基礎的な研究の蓄積は、さまざまな健康障害との関連を有すよ可能性があり、臨床医学の基礎的知見に係わるものと考え

2. 研究の目的

本研究では睡眠時の自律神経活動についての多面的な課題に関して、ヒトを対象とした研究を行い、臨床医学の基礎的知見を明らか

にすることを目的とする。

3. 研究の方法// 4. 研究成果

A. 睡眠時の発汗と皮膚血流

GSR (galvanic skin response) と SB (skin blood flow) の変化より

(対象および方法)

21~22 歳の健康成人を対象として、20 回の終夜ポリグラフィ (PSG) を施行。

GSR は左前腕内側部をセロテープで不活性化処理し基準電極 (Z1) とした。左手手掌 (Z2) と手背 (Z3) の 3 つの電極について Z1-Z2 および Z1-Z3 の双極誘導による電位法により、前者を精神発汗の指標に、後者を温熱発汗の指標とした。皮膚血流量は左手指尖部からレーザードップラー法 (ADVANCE 社、ALF21) により測定。

心電図は胸骨上より測定し、睡眠段階判定のため、脳波 (C3, O1)、オトガイ筋筋電図および水平な眼球運動を測定した。全ての記録はデータレコーダー (TEAC、XL-7000) に記録した。

各例の PSG 記録より 1 分間ごとに視察により睡眠段階、GSR 出現数、皮膚血流量変動回数 (skin blood flow : SB 回数)、皮膚血流変化量、心拍数を計測した。

GSR は各々の記録について一定の振幅を基準として基準を超えた変動回数を、また SB 回数は、血流量の変化がみられた回数を求めた。GSR 出現数、SB 回数、皮膚血流変化量、心拍数を計測した。GSR 回数、左手指尖部 SB 回数について、全被験者の平均値を算出し、睡眠第 段階、徐波睡眠、及び REM 睡眠の平均値を算出した

(結果)

1) GSR

温熱発汗指標 (Z1-Z3 誘導) の GSR : GSR 回数 / 分は、睡眠第 段階では平均 2.09、徐波睡眠では平均 3.57、REM 睡眠では平均 1.53 となり、睡眠第 段階と比較し、徐波睡眠で増加傾向、REM 睡眠で減少傾向を示した。精神発汗指標 (Z1-Z2 誘導) の GSR は睡眠中ほとんど独自の活動は出現していないと思われた。しかし、cross-talk と考えられる波形の出現は認め

2) 手指皮膚血流 (SB)

手指皮膚血流の波形は下向きのみであり、血管収縮反応であることを示す。各睡眠段階における 20 人の左手指尖部皮膚血流回数 / 分は、睡眠第 段階では平均 0.90、徐波睡眠では平均 0.72、REM 睡眠では平均 1.18 となり、睡眠第 段階と比較し、徐波睡眠で減少傾向、REM 睡眠で増加傾向にあった。

GSR 回数と手指皮膚血流回数を比べると、睡眠段階が深くなると（徐波睡眠では）GSR 回数は増加傾向、手指皮膚血流変動回数は減少傾向にあった。一方、REM 睡眠では GSR 回数は減少傾向、手指皮膚血流変動回数は増加傾向にあり、それぞれの睡眠段階において相反的な反応をしていることが認められた。

（小括）

1. 睡眠中の GSR、SB について

発汗には二種類有る事が知られており（精神発汗 / 温熱発汗）、今回はこの二種類を別個に夫々について測定した。温熱発汗指標の GSR は徐波睡眠で増加傾向にあり、REM 睡眠で減少傾向にあった。

SB は、指尖部の皮膚交感神経興奮による皮膚血流量変動をみたものである。睡眠中、SB は徐波睡眠で減少し、REM 睡眠で増加した。

これらの結果は、徐波睡眠と REM 睡眠では温熱発汗指標 GSR と SB のそれぞれに対して特有な反応が相反的に生じていることを示している。

このことは、睡眠時の脳の機能状態と温度調節機序との関連から考える。恒温動物はエネルギーの消費を節約するために睡眠時熱産生を抑制してエネルギー消費の節約に有意義とするといわれている。

徐波睡眠は脳皮質の「休息」のために機能し、脳皮質の代謝低下、血流低下をもたらす。この時脳温を低下させる必要から自律神経系を介して放熱反応優位な調節を計るものと考えられる。このため温熱発汗 GSR を増加させ、一方で、蓄熱反応を担う SB を抑制する相反的な現象をもたらすものと考えられる。

一方、REM 睡眠の脳代謝は相対的に増加し、PET 画像はこの時、中枢神経活動は明らかに賦活化されていることを示している。睡眠中の脳を部分的にせよ、一時的に活性化させる必要から、脳温を上昇させる方向に切り替える。REM 睡眠では熱放散を抑制するため、温熱発汗指標の GSR の減少、皮膚血管収縮の増加傾向をもたらせたと考えられる。

B. 前額部血流 皮膚血管拡張変動の特徴

（対象および方法）

21~23 歳の健康成人を対象とし、課題 A と同様に、8 回の終夜 PSG を施行した。シールドルーム内で、課題 A 同様に温熱発汗の指標として GSR を、皮膚交感神経活動血の指標として皮膚血流量を左手指尖部と前額部からレーザー Doppler 法（ADVANCE 社製、ALF21）により測定した。そのうち 7 例では前額の発汗量を換気カプセル法（SKINOS 社製、SKD-1000）により測定。心電図は胸骨上より導出した。

全ての記録はデータレコーダ（TEAC 社製、XL-7000）に収録した。

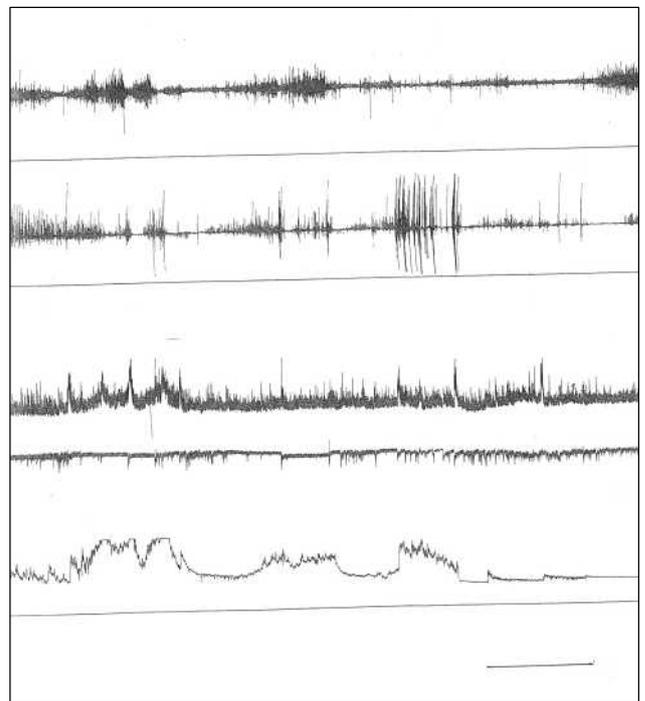
各例の PSG 記録より 1 分ごとの視察により睡

眠段階、GSR 出現回数、左手指尖部皮膚血流量変動回数、前額皮膚血流量変動回数、前額皮膚血流量変化量を計測した。前額皮膚血流については 1 分毎の最大値を計測するとともに、以下の操作を加えた前額皮膚血流変動回数を計測した。操作は前額皮膚血流量の全データをデータレコーダより low pass filter 0.1Hz (10sec) を通して出力した。出力波形から「自然」変動 (Mayer 波) より 50% 以上の振幅を示す変動をカウントした。GSR 回数、左手指尖部皮膚血流量変動回数、前額皮膚血流量値、前額皮膚血流量変動回数、発汗量について、各被験者の平均値を算出し、睡眠第 1 段階、徐波睡眠、及び REM 睡眠の 8 例全体の平均値を算出した。

（結果）

1. PSG の長時間記録

発汗 (GSR) の増加時には手指皮膚血流の減少、逆に手指皮膚血流の増加時には GSR の減少が認められる。前額皮膚血流変動波形は上向きのみであり、これは血流増加、つまり血管拡張であることを示す (図-1)。



（図・1）

1 段：脳波（成分） 2 段：GSR、3 段：皮膚血流（前額部） 4 段：皮膚血流（指尖部） 5 段：発汗量（前額部） 時間軸校正：1 時間

2) 前額皮膚血流量

各睡眠段階における、前額部皮膚血流値計測から求めた 8 人の平均値は睡眠第 1 段階：0.05~0.35 ml/min/100g (平均 0.25)、徐波睡眠：0.10~0.57 (平均 0.28)、REM 睡眠：0.09~0.68 (平均 0.30) となり、睡眠段階における有意な変化は見られなかった。

3) 前額皮膚血流の「自然」変動 (Mayer 波)
前額皮膚血流波形には、およそ 10 秒周期での増加が確認された。前額皮膚血流波形と ECG について、FFT 法によるパワースペクトラム分析を行った。その結果二つのピークが認められた。1 Hz 付近のピークは ECG によるものと考えられる。0.12 Hz 付近のピークは一峰性であり、「自然」変動 (Mayer 波) 以外の成分を分離することは出来なかった。

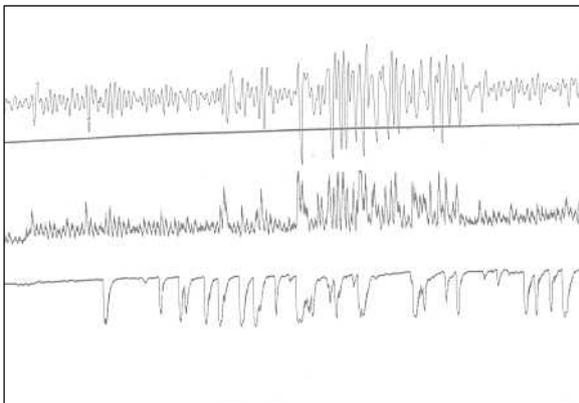
4) 各睡眠段階における発汗量

各睡眠段階における 8 人の発汗量の平均値は、睡眠第 1 段階で 0.22~0.33 (平均 0.26) mg/cm²/min、徐波睡眠で 0.25~0.38 (平均 0.31) mg/cm²/min、REM 睡眠で 0.10~0.33 (平均 0.23) mg/cm²/min となり、睡眠第 1 段階 (100%) と比較し、徐波睡眠で増加傾向 (p<0.05)、REM 睡眠で減少傾向にあった。

5) 前額皮膚血流の反応性変化

「自然」変動 (Mayer 波) 以外の SSNA による反応性変化を抽出するため、「自然」変動 (Mayer 波) の振幅を 50% 以上上回る振幅の波形をカウントした (図-2)。

この方法により求めた 7 人の前額皮膚血流量変動回数の平均である。変動回数 (/分) は第 1 段階: 3.10~3.40 (平均 3.30)、徐波睡眠: 2.50~3.80 (3.10)、REM 睡眠: 2.00~4.60 (平均 3.30) となり、この測定方法でも有意な変化は見られなかった。



(図-2)

1 段: 前額部皮膚血流 (Low pass filter 0.1 Hz)、2 段: 前額部皮膚血流 (原形波)
3 段: 指先部皮膚血流

(小括)

1) 前額皮膚血流量について

各睡眠段階における前額血流量及び変動回数について検討した結果、睡眠段階間に有意な変化は認められなかった。前額血流の波形には 10 秒前後の周期的な増加が見られた。この変動には SSNA が関与しないことが知られている。一方、刺激に対する前額皮膚血流量の反応の持続は 10・15 秒であるといわれ

ている。SSNA の関与しない変動 (Mayer 変動) と、SSNA による反応性変動を分離する必要があり、分離の一つの方法としてパワースペクトラム分析を施行したが、心拍変動を示す約 1 Hz の成分と、約 0.1 Hz の 2 つのピークしか検出されなかった。0.1 Hz 付近で二つ以上のピークを分離することができず、これは前額皮膚血流の Mayer 変動と SSNA による反応の持続 (10・15 秒) の両者の時間経過が近似していることが要因と思われた。このことは Mayer 変動と SSNA による反応性変動の両者を time domain の周波数分析で分離することは不可能であることを示す。

そこで第二の方法として、「自然」変動 (Mayer 変動) の振幅以上の振幅の波形をカウントしたが、ここでも各睡眠段階間における有意な変化が見出せなかった。

今回の結果からは前額皮膚血流は血流量、変動回数ともに睡眠段階による特徴は抽出できなかった。これは手指における GSR、皮膚血流変動とは異なった態度である。

この点を分析するため PSG を詳細に検討した。その結果、前額皮膚血流量変動回数の増加には二つの場合があることが明らかになった。第一には発汗の増加に伴う血流と変動回数の増加である。その要因として発汗に必要な汗腺への血液の供給があげられ、発汗神経節後線維は、アセチルコリンを放出して汗腺に興奮を伝える際に、同時に血管を拡張する性質がある種々のペプチドも放出するということが知られている⁷⁾。額の発汗は徐波睡眠で増加、REM 睡眠で減少しているため、発汗に伴う前額皮膚血管拡張の回数は徐波睡眠では増加すると考えられる。

第二には手指皮膚血管収縮とほぼ同期した前額皮膚血管拡張性変動である。額の血管拡張は SSNA によって引き起こされている手指皮膚血管収縮に同期して起こっているが、前額皮膚血管変動は全ての変動において拡張性であった。このことから、額の皮膚血管拡張は、手指の血管収縮と同じ自律神経 = 交感神経 (SSNA) によって調節されている可能性がある。手指血管収縮は徐波睡眠で減少、REM 睡眠で増加しているため、前額部においては REM 睡眠で皮膚血管拡張回数もまた増加しているものと思われる。

前額皮膚血流変動には睡眠段階に伴う特徴が認められなかった。手指においては徐波睡眠時における発汗増加と皮膚血管収縮の減少が相反的に認められ、また、REM 睡眠時においては発汗減少と皮膚血管収縮増加が同様に相反的に認められた。しかし前額部においては発汗に伴う変化も手指皮膚血管収縮に同期する変動とともに拡張性であったため、SSNA の総量 (皮膚血管運動成分 + 発汗成分) が徐波睡眠と REM 睡眠において、有意を示さず、SSNA 総量が全て拡張性変化となっ

たものと考えられた。

C. 睡眠時聴性誘発反応—長潜時反応

(対象と方法)

対象は性差を考慮し、21~22歳の健康成人男性8例とし、これまで同様に全例終夜睡眠ポリグラフィと睡眠中聴性誘発反応(AEP)波形の計測を施行した。このうち有効な記録を計測対象とした。シールドルーム内で安静仰臥位にさせ、聴覚誘発電位(AEP)波形をF_z及び額から測定した(NEC社、SYNAX1100)。クリック音による音刺激(0.7Hz、75dB)を一晩に5000-6000回行い、100回の加算平均電位波形を50-60波形得た。全被験者の聴覚誘発電位波形を覚醒時、睡眠第1段階(Stage1)、睡眠第2段階(Stage2)、徐波睡眠期(SWS)およびREM睡眠期(REM)に分類し、Fig3に示した成分について平均潜時および平均振幅を算出した。平均振幅の算出は、安定して得られる前成分との電位差を計測し、それを目的成分の振幅とした。統計解析は、ANOVA検定を用いてStage2とREM期、SWSとREM期をそれぞれ比較した。

(結果)

8回の測定における被験者の平均睡眠時間は6時間であった。実験終了後に、音刺激が被験者の睡眠を妨げることがなかったことを確認した。

1) 睡眠段階ごとの聴覚誘発電位波形

音刺激に対するAEPには覚醒時にはほとんど見られなかったN300成分がNREM睡眠時に顕著に認められた。覚醒時とREM期では類似した波形が認められた

2) AEP波形各成分の平均潜時の睡眠段階ごとの変化

各成分の平均潜時の睡眠段階ごとの測定値の変化は以下ようになった。

P200平均潜時がNREM期と比較してREM期において有意に短縮していた(P<0.05)

N300平均潜時がNREM期と比較してREM期において有意に短縮していた(P<0.05)

P450平均潜時がNREM期と比較してREM期において有意に短縮していた(P<0.05)

3) AEP波形各成分の平均振幅の睡眠段階ごとの変化

各成分の平均振幅の睡眠段階ごとの測定値の変化は以下ようになった。

P200平均振幅はNREM期とREM期では有意差はみられなかった。

N300平均振幅がNREM期と比較してREM期において有意に低くなっていた(P<0.05)

P450平均振幅がNREM期と比較してREM期において有意に低くなっていた(P<0.05)

Table1 聴覚誘発成分の平均潜時

	Stage1	Stage2	SWS	REM
P200(ms)	186.0 ± 14.1	193.8 ± 15.8	193.9 ± 15.1	156.3 ± 8.70*
N300(ms)	318.3 ± 23.2	324.8 ± 22.5	317.8 ± 21.4	250.0 ± 12.0*
P450(ms)	446.3 ± 18.7	450.1 ± 19.5	452.7 ± 22.7	438.1 ± 19.8*

* Stage2 vs REM、SWS vs REM ; *p<0.05

Table2 各成分の睡眠段階ごとの平均振幅

	Stage1	Stage2	SWS	REM
P200 (μV)		5.2± 1.7	5.2± 1.4	3.8± 0.9*
N300 (μV)	7.1± 2.4	8.1± 2.7	8.2± 2.3	5.3± 1.2*
P450 (μV)	6.7± 2.2	10.4± 2.9	8.3± 2.4	3.0± 1.2*

* Stage2 vs REM、SWS vs REM ; *p<0.05

P200の平均振幅について、Stage2とSWS期をREM期と比較すると有意な変化はみられなかった。

N300およびP450の平均振幅について、Stage2とSWS期をREM期と比較するとREM期において振幅が有意に低くなっていた(p<0.05)。

(小括)

睡眠時の聴覚誘発電位についての検討結果は以下の如くであった。

1) 平均潜時について：P200、N300およびP450ともにNREM間では有意な変化は認められなかったが、Stage2vsREM、SWS-REMではREM期で平均潜時が有意に早くなった(p<0.05)。

2) 平均振幅について：P200ではNREM-REMで有意差は認められなかった。しかし、N300およびP450ではNREM間では有意差は認められなかったが、Stage2-REM、SWS-REMではREM期で平均振幅が有意に低くなった(p<0.05)。

睡眠時の聴覚誘発電位反応に関してこれまで行われてきた研究において、NREM期ではP200は睡眠深度に関わらず平均振幅および平均潜時はほぼ一定であり、N300は睡眠深度

が深くなるにつれて平均潜時は変わらないが平均振幅は増大すると報告されており、REM 期では覚醒時に似た反応を示すことも報告されている。

NREM 睡眠期の脳活動について、PET を用いた脳血流の解析によって、NREM 睡眠において脳血流は低下する。特に脳幹部、視床、小脳および広範な皮質領域で著明であり、中心前回、中心後回および後頭皮質では有意な血流低下が起こらず、睡眠中には高次連合野の機能が選択的に低下し、一次あるいは二次知覚野の機能は保たれることと報告されている。このことより、Stage1、2 の浅い NREM 睡眠と比較して Stage3、4 の深い NREM 睡眠では、高次連合野の機能が低下していると考えられる。それにも関わらず Stage1、Stage2 および SWS の誘発電位のパラメーターは有意な差が認められなかった。この結果の意義については、今後の検討課題である。

一方、REM 睡眠期の脳活動について PET を用いた脳血流の解析では、REM 期の脳血流は覚醒時に類似した所見を示している。しかし、安静時と比較すると視覚連合野と辺縁系の活動は亢進するが、一次視覚野と視覚情報の最終処理を行う前頭連合野の活動は抑制されており、「外界とは遮断されている状態」にあるといわれる。また REM 期において脳内では記憶活動や夢見活動などが行われており、脳内情報処理が非常に活発であるため相対的に外的刺激に対する反応性が低下するため、AER 平均振幅の有意な低下が見られたと考えられる。しかし、平均潜時が REM 期において早くなったことは、REM 期は「外界とは遮断された状態」のみではなく、外的刺激が入ってきたときには覚醒時に近い反応を示すことが可能であることを示している。

また REM 期において自律神経反射が低下している要因の 1 つに聴覚誘発反応振幅の低値すなわち入力側の処理過程における情報量の制限が関与している可能性がある。

D. 睡眠時の音刺激に対する自律神経活動の効果器反応

(対象および方法)

対象は 21 ~ 22 歳の健康成人男性 5 例とし、これまでと同様に、全例終夜 PSG を施行した。皮膚交感神経活動の指標として、GSR と皮膚血管変動に伴う血流量変化を測定する交感神経性皮膚血流反応 (sympathetic flow response: SFR) を用いた。GSR は額・耳朶間、左手の手掌・手背間の双極誘導による電位法により、SFR は額および左手指尖部から皮膚血流をレーザードップラー法 (ADVANCE 社製 ALF21) により測定した。実験はシールドルーム内で実施し、睡眠中に約 90 秒間隔で音刺激 (0.7Hz、75dB) を行い、刺激反応性の

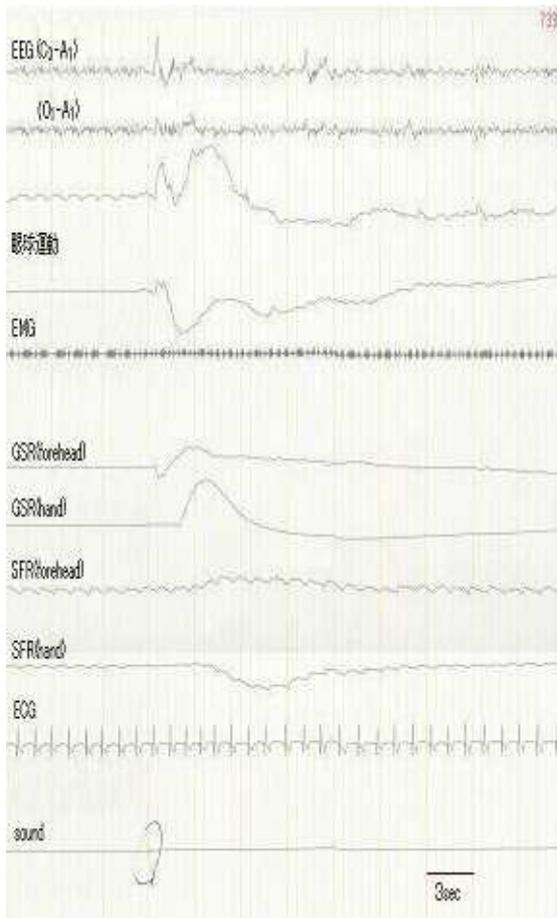
GSR、SFR 波形を記録した。各被験者の GSR、SFR 波形を覚醒 (Wake)、睡眠段階 (Stage)、睡眠段階 (Stage)、徐波睡眠段階 (SWS)、REM 睡眠段階 (REM) 別にマニュアルで加算し、音刺激に対する反応性 (出現率)、音刺激から反応開始までの平均潜時を測定した。振幅は各被験者の個人差を考慮して反応前値からの相対変化量を算出し平均値を求めた。統計解析は精神活動による影響および波形の不安定さから Wake、Stage は除き、ANOVA 検定を用いて Stage、SWS、REM 睡眠期における結果をそれぞれ比較した。(結果)

1) 睡眠属性 (Table 1)

各被験者の睡眠時間およびステージ割合を示す。平均睡眠時間は 486 分、刺激回数は 290 回であった。総刺激回数 1450 回に対する反応を解析した。

Subject	A	B	C	D	E
Sleep(min)	482	477	486	492	493
(%)	16.6	10.9	7.4	4.7	8.5
(%)	42.7	55.1	68.9	49.4	53.8
SWS	12.2	9.9	2.7	4.1	15.4
REM	15.1	17.8	21.0	14.4	11.8
Wake	13.3	6.3	0	27.4	10.5
刺激回数 (回)	236	351	297	298	268

2) PSG の記録である。音刺激により前額部および手掌の発汗 (GSR) 反応が認められる。それとほぼ同時に前額部皮膚血流量の増加つまり血管拡張が、指尖部では血流の減少つまり血管収縮が認められる (Fig 1)。



3) 各指標の睡眠段階における平均潜時について(平均値)(Table 3)

	Stage	Stage	SWS	REM	Wake
前額部 GSR	1.47	1.40	1.37	1.35	1.33
手掌 GSR	2.26	2.08	2.01	2.15	1.90
前額部 SFR	3.93	3.80	3.55	3.87	3.40
指尖部 SFR(sec)	3.61	3.99	3.95	3.60	3.85

4) 睡眠段階における GSR 変化(Table 4)

	Stage	Stage	SWS	REM	Wake
前額部 GSR (%)	28.5	51.6	59.1	18.3	31.8
手掌 GSR (%)	76.9	115.6	183.3	55.5	89.0

前額部皮膚電位変化は NREM 睡眠間では有意

な差を認めなかったが、NREM 睡眠に比較して REM 睡眠では有意な低下を示した($p < 0.001$)。手掌皮膚電位変化は Stage に比較して SWS で有意に増加($p < 0.001$)しており、また NREM 睡眠に比較して REM 睡眠で有意な低下($p < 0.001$)を認めた。

5) 各睡眠段階における前額部 SFR の平均振幅
平均振幅は NREM 睡眠間では有意な差を認めなかった。しかし NREM 睡眠に比較して REM 睡眠で有意な低下($p < 0.001$)を認めた。

6) 各睡眠段階における指尖部 SFR の平均振幅
平均振幅はステージ に比較して SWS で有意に増加($p < 0.0001$)しており、また NREM 睡眠に比較して REM 睡眠で有意な低下($p < 0.0001$)を認めた。

(小括)

1) 前額部 SSNA の特徴に関して

手掌、足底には精神性発汗のみが存在しており、この発汗活動は睡眠中は完全に消失することが知られている¹⁾⁶⁾。今回は音刺激により手掌および前額部における睡眠時の発汗、血管変動を認めた。今回は手掌・手背間における電位変化を測定しているが、音刺激というストレスにより賦活した反応であるため手背における温熱性発汗を記録しているとは考えにくく、精神性発汗であろうと考えられる。精神性発汗は睡眠中に消失するという従来の定説から考えるとこのような刺激に対して常に一定の潜時をもって発汗活動が確認されることは矛盾となる。しかし SWS においても音刺激に対する反応が認められたことは、精神性の GSR は睡眠中においても消失せずに維持されていることを示唆している。また前額部においては自然睡眠中に発汗を示し、音刺激に対する GSR 反応も手掌と同様に示していることから、温熱性発汗および精神性発汗が混在していることが示唆された。

今回の検討から、REM 睡眠では手掌、前額部において発汗および血管変動の反応性が有意に低下したという結果を得た。しかしこれらの反応には感覚系、中枢系、交感神経系が関与しており、反応の低下がどの段階の要因に影響されているかが問題となる。睡眠時の聴覚誘発反応において N300、P450 の振幅が NREM 睡眠に比較して REM 睡眠で有意に低下するという結果が知られており、REM 睡眠では脳内情報処理が活発であり相対的に外的刺激に対する反応性が低下していると解釈された。このことは REM 睡眠では入力情報(音刺激)の処理過程においてその情報量が低下し、結果として交感神経活動への出力の低下、

刺激に対する反応性の低下を生じたと考えられた。そのため音刺激を用いた今回の実験からは皮膚血管拡張反応を含む SSNA の睡眠段階における特徴を抽出することはできなかった。しかし Stage に比較してより深い SWS における出現率が増加したことは今後検討を重ねる必要がある。

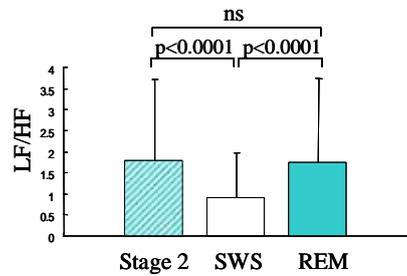
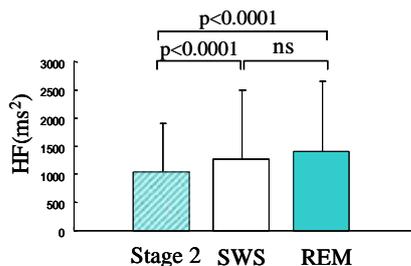
E. 健常人における睡眠時の自律神経活動解析 心拍変動のスペクトル解析より (対象および方法)

対象は 21 ~ 22 歳の健常成人男性 2 例、女性 5 例 (21.4 ± 0.5 歳) とし、全例に終夜 PSG を施行した。実験はシールドルーム内で実施し、胸骨上に 3cm 以上離して 2 つの電極を装着し心電図を記録した。得られた心電図 R-R 間隔より、心拍変動解析ソフト MemCalc/Tarawa (ジー・エム・エス社製) を使用してスペクトル解析を行い、心拍数 (heart rate; HR)、LF、HF、LF/HF、Very Low Frequency (VLF) および心電図 R-R 間隔の変動係数 (CV_{R-R}) の 1 分間平均値を得た。視察により 1 分毎の睡眠段階を判定した。心拍変動の各成分を睡眠段階間で比較し、統計解析を行った。統計解析は Statview を用いて ANOVA 検定を行い、p 値が 0.05 未満を統計学的に有意であるとした

結果

1) 対象者全例の結果

対象者全例の HR、LF/HF および HF のデータを平均し、睡眠段階間で各成分について比較した (Fig.3)。) HR は睡眠段階により REM 段階 > Stage 2 > SWS の有意な差を認めた。) LF/HF は REM 段階、Stage 2 > SWS を示し、SWS で REM 段階および Stage 2 より有意に低下した。) HF は SWS > Stage 2 と SWS で高値を示したが、同時に REM 段階 > Stage 2 と REM 段階でも SWS と同程度の値を示した。次いで、代表例を通して異なる解析時間による検討を行った。



2) 一晩の各睡眠段階における 1 分間平均心拍 (mean HR) と HF、LF、LF/HF および VLF との相関関係

睡眠中の mean HR と LF および LF/HF とでは一晩の中で 10 分以上安定して記録できた睡眠段階全 13 点中 5 点 (38%)、HF とでは全 13 点中 9 点 (69%) に相関関係を認め (Table 2)、mean HR は LF および LF/HF よりも HF と相関関係を示す場合が多いことが明らかとなった。VLF では全 13 点中 2 点と相関関係は殆ど認められなかった

mean HR と HR、LF、LF/HF および VLF の相関

No.	Stage	n	HF	LF	LF/HF	VLF
1	W	56	0.0030	0.4305	0.0197	0.4553
2	S2	11	0.5138	0.8231	0.9823	0.3544
3	S	49	< 0.0001	0.0064	0.2258	0.3965
4	S2	16	0.0073	0.8569	0.1454	0.0073
5	S2	32	0.1005	0.0026	0.0147	0.0883
6	S2	25	0.0001	0.0005	0.0027	0.0056
7	R	31	< 0.0001	0.0114	0.0522	0.2428
8	W	50	< 0.0001	0.4853	0.0183	0.8820
9	S2	30	0.7433	0.1945	0.1243	0.0900
10	R	19	0.0274	0.7269	0.4199	0.3595
11	S2	24	0.0280	0.0258	0.0078	0.1302
12	S	10	0.0290	0.1767	0.5759	0.1972
13	S2	28	0.2450	0.5236	0.4476	0.2396

(小括)

1 一晩の各睡眠段階における mean HR と HF、LF、LF/HF および VLF との相関関係 mean HR は LF および LF/HF と比し、HF との間により良好な相関関係が認められ、HR の変動は交感神経活動よりも副交感神経活動の影響を強く受けていることが示唆された。今回の研究では、これまでの研究より短い解析時間で心拍変動解析を行ったことによって見出された結果であるかもしれない。

2 近傍の時間帯における変化 睡眠段階と LF/HF および HF の関係に関して、

これまでに行われてきた研究では前述したとおり、LF/HFはREM睡眠期よりもNREM睡眠期で有意に低下し、Stage 1とStage 2よりもSWSで低下すると報告されている。比較的近傍の睡眠段階で比較を行った結果、前述した過去の研究結果と同様の結果が得られた。したがって睡眠が深くなるにつれて交感神経活動は低下し、副交感神経活動が優位になり、一方REM睡眠期では副交感神経活動は低下し、交感神経優位になることが示唆される。今回、睡眠段階を選択しない10分間毎のデータを母集団とした分析では、このような結果が得られなかった。このことは睡眠段階が自律神経活動を規定する一要因であることを示している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計15件)

1. Sukegawa M, Noda A, Morishita Y, Ochi H, Miyata S, Honda K, Maeno N, Ozaki N, Koike Y:

Sleep and lifestyle habits in morning and evening types of human circadian rhythm. *Biologic Rhythm Res* 40: 121-127, 2008

2. Noda A, Nakata S, Fukatsu H, Yasuda Y, Miyao E, Miyata S, Yasuda F, Murohara T, Yokota M, Koike Y:

Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension Res* 31:1109-1114, 2008

3. Takamori M, Hirayama M, Kobayashi R, Ito H, Mabuchi N, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G:

Altered venous capacitance as a cause of postprandial hypotension in multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 17:20-25, 2007

4. Saeki A, Iwase M, Takeichi Y, Umeda H, Ishiki R, Inagaki H, Kato Y, Nagata K, Koike Y:

Diversity of the elevation of serum cardiac Troponin I level on patients during their first visit to the emergency room. *Circulation J* 71:1458-1462, 2007

5. Nakamura T, Hirayama M, Ito H, Takamori M, Hamada K, Takeuchi S, Watanabe H, Koike

Y, Sobue G:

Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease.

J Neurol Sci 263:133-138, 2007

6. Noda A, Izawa H, Asano H, Nakata S, Hirashiki A, Murase Y, Iino S, Nagata K, Murohara T, Koike Y, Yokota M:

Beneficial effect on bilevel positive airway pressure on left ventricular function in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and central sleep apnea-hypopnea. A preliminary study.

CHEST 131:1694-1701, 2007

7. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, Nagata K, Yasuma F, Murohara T, Yokota M:

Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and NO production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome.

Hypertension Res 30:669-676, 2007

8. Miyata S, Noda A, Honda K, Nakai S, Suzuki K, Nakashima T, Koike Y

Follow-up for patients with obstructive sleep apnea syndrome using a portable recording device.

Nagoya J Med Sci 69:37-43, 2007

[学会発表](計14件)

1. 奥田 将人ほか

2007年 American Academy of Sleep Medicine 提唱の睡眠判定の検討

第45回日本臨床生理学会総会 2008-11-21、東京

2. 新美 由紀ほか

パ・キンソン病における起立性低血圧・起立性高血圧と食事性低血圧

第49回日本神経学会総会 2008-5-15、横浜

3. 助川 真代ほか

食道内圧と微小覚醒反応との関係

日本睡眠学会第33回定期学術集会 2008-6-26、福島

4. Hara Y. et al

Assessment for severity of sleep-disordered breathing in children.

Annual Meeting of the Associated

Professional Sleep Societies
2007.06.13, Minneapolis, Minnesota

5. 原 祐樹 他
Actigraphy による睡眠時無呼吸症候群患者
における生活パフォーマンス評価
日本臨床生理学会 2007-11-22、大阪

6. 杉浦真里 他
閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における血
管内皮機能評価
日本臨床生理学会 2007-11-22、大阪

〔 図 書 〕 (計 4 件)

1. 古池保雄
わかりやすい内科学(第3版)、文光堂、2008、
pp.1341-1344

2. 古池保雄
スタンダード生理学、文光堂、2007、pp.38-42、
pp54-57

3. 古池保雄
最新自律神経、新興出版、2007、pp.328-340

4. 古池保雄
自律神経機能検査(第4版)、文光堂、
2007、pp.11-15

6 . 研究組織
(1)研究代表者
古池 保雄 (KOIKE YASUO)
名古屋大学・医学部(保健学科)・教授
研究者番号 : 30161839