

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19790185
 研究課題名（和文） 主観的経過時間評価を用いた睡眠障害における認知機能メカニズムの解明
 研究課題名（英文） Mechanisms of cognitive function in sleep disorders under subjective time estimation protocol.
 研究代表者
 有竹清夏(ARITAKE SAYAKA)
 国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部 外来研究員
 研究者番号:50415577

研究成果の概要：一部の不眠症患者は、実際の睡眠時間は質・量ともに正常であるにもかかわらず、主観的には眠れないと苦痛を訴える（主観的および客観的睡眠時間の乖離）という睡眠状態誤認に陥っている。本研究では、健常成人を対象に、主観的及び客観的睡眠時間の乖離メカニズムに関する基盤データを取得することを目的に、主に客観的睡眠パラメータが睡眠中の主観的経過時間にどのように影響するか、6ブロック評価プロトコルを用いて明らかにした。睡眠中の主観的経過時間は一日の中で睡眠をとる時間帯には関係せず、睡眠構造とくに先行する徐波睡眠量に依存することを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 1,700,000 | 0 | 1,700,000 |
| 2008年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 480,000 | 3,780,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：環境生理学(含体力医学・栄養生理学)

キーワード：生体リズム

1. 研究開始当初の背景

睡眠中の主観的経過時間と客観的経過時間の乖離は、臨床上極めて重要な意義を有している。例えば、著しい不眠を自覚し、入眠出来ずベッド上で長時間眠れないと苦痛を訴える不眠症患者の一部は睡眠状態誤認（睡眠障害国際分類:ICSD2nd*,2005）に陥っている。この病態は、睡眠ポリグラフ上の客観指標では睡眠の質、量ともに正常であるにもかかわらず、それらとひどく乖離し睡眠状態の自己評価が著しく低下するものである。睡眠状態誤認を有する患者

は概して治療抵抗性であり、睡眠薬への過度の依存形成が生じやすく、臨床上の大きな問題となっている。従来の睡眠状態誤認の病態研究では、主として神経症的性格傾向や睡眠に対するこだわりとの関係に焦点が当てられてきたが、主観および客観的評価の乖離メカニズムは依然明らかにされていない。さらに、主観的経過時間と客観的経過時間の乖離は不眠症者の神経症の傾向の深刻化や診断・治療の遅れ、睡眠時無呼吸症候群患者、シフトワーカー、短時間睡眠者などで生じやすい睡眠不足（覚醒水準低下）

の自覚欠如による居眠り運転等のヒューマンエラーの増加、診断・治療の遅れなどを引き起こすリスク要因となっており、これらの乖離の間にある病態機序の解明は睡眠医療上の急務となっている。

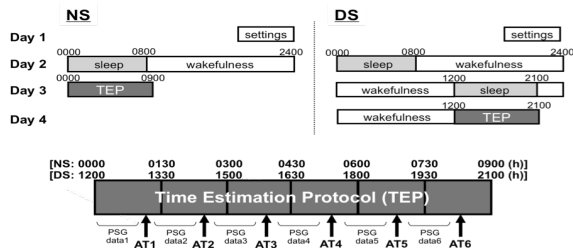


図1: 夜間(NS)および昼間(DS)睡眠条件の実験スケジュールと6ブロック評価プロトコル

近年、時間認知障害の視点から、上記患者の感じる睡眠中の主観的経過時間と脳波上で確認される客観的時間経過の乖離が病態形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。睡眠中の主観的経過時間と客観的経過時間の乖離の背景にある生理学的機序を明らかにすることができれば、時間認知に関する脳機能や睡眠障害の病態理解に大きく貢献することが予想される。

2. 研究の目的

本研究では、主観的及び客観的睡眠時間の乖離メカニズムとその制御法に関する基盤データを取得することを目的に、睡眠時間、睡眠深度、生体リズム位相などの客観的睡眠パラメータが睡眠に対する主観的評価にどのように影響するか、6ブロック評価プロトコルを用いて明らかにした。本研究は研究代表者が所属する国立精神・神経センター武蔵地区倫理委員会の承認を得たものである。

3. 研究の方法

【研究1】

規則正しい睡眠習慣であることを確認した健康成人男性 17 名を対象とした。実験に先立ち、国立精神・神経センターの医師による診察及び臨床検査を行い、身体疾患、精神・神経疾患を持つ者を除外した。実験開始2週間前から、すべての被験者に対し、構成面接法による精神症状評価、睡眠日誌・携帯型活動量測定装置(アクチウオッチ、Mini Mitter 社製)による睡眠習慣の評価を行った(スクリーニング)。これにより不規則な睡眠習慣といった交絡要因を排除した。実験は、0~9 時までの睡眠をとる夜間睡眠条件、および、生体リズムの逆位相にあたる12~21 時まで睡眠をとる昼間睡眠条件の2つの

睡眠条件を設定した(図1)。

いずれの条件においても、9時間の睡眠区間を 90 分ずつの6ブロックに分け、各ブロックで 1 回覚醒させ、仰臥位にさせたまま口頭質問を行い、主観的経過時間を得た(TEP: Time Estimation Protocol-時間認知評価プロトコル)。被験者を覚醒させるタイミングは、覚醒直前の睡眠構造が主観的評価に影響を与えることが知られているため、1) 一晩で最も多く出現する睡眠段階2が出現して3分後に統一し、2) 消灯または覚醒試行終了後から45分以上睡眠をとった時点とした。これらの基準を満たさなかった時、ブロックの最後で覚醒させた。口頭質問では、時間に集中せずに被験者の時間認知に対する自然な印象を確保するため、主観的経過時間の質問のほかに、眠気や睡眠感についての質問を含めた。実験中は自記式スケールにて眠気・気分などの心理状態を把握しながら、全ての被験者に対し深部体温測定、ホルモン測定による生体リズム位相を判定するとともに、睡眠ポリグラフ記録を行い、睡眠ポリグラフ解析により睡眠・覚醒度を判定した。

【研究2】

規則正しい睡眠習慣であることを確認した健康成人男性 11 名(平均年齢±21.7 歳)を対象とした。スクリーニングなど実験前評価については研究1と同様とした。シールドルーム内にて 24 時間以上にわたり 40 分就床(睡眠)、80 分の離床(覚醒)を繰り返し行わせた。40 分の就床区間終了時に主観的睡眠時間を評価させた。被験者には予め短時間の就床と離床を繰り返すことは伝えたが、実際の周期は教えず主観的睡眠時間について感じたまま答えるように指示した。実験を通して、就床中の睡眠ポリグラフ記録の他に深部体温、メラトニンを連続的に測定した。

4. 研究成果

【研究1】

Table 1に夜間睡眠条件(NS)、昼間睡眠条件(DS)それぞれにおける一晩の各睡眠パラメータおよび深部体温の最低・最高時刻を示した。睡眠段階 1、段階 3+4(徐波睡眠)、および段階 REM 出現量は両条件間で有意な差が見られなかった。一方、夜間睡眠条件に比べ昼間睡眠条件において、段階2は有意に減少、段階覚醒は有意に増加した。夜間深部体温リズムの位相は両条件間で有意な差がみられなかった。

図2に主観的経過時間および各睡眠段階の経時的変化を示した。健康成人では夜間、昼間どちらの睡眠条件においても睡眠の前半では実経過時間よりも長く見積もり(約2倍)、睡眠後半

では実経過時間より短く見積もった(約 0.5 倍)。段階 3+4(徐波睡眠)出現率は夜間、昼間どちらの睡眠条件においても睡眠前半から後半にかけて有意に減少し、交互作用はみられなかった。段階覚醒、段階2、段階 REM 出現量については交互作用がみとめられた。すなわち、段階覚醒および段階2は、夜間睡眠条件では時間経過に従う有意な変化は見られなかったが、昼間睡眠条件では睡眠の後半から段階覚醒では増加、段階2では減少した。段階 REM は、夜間睡眠条件では時間経過にしたがい減少し、昼間睡眠条件では時間経過にしたがい増加した。段階1は条件、時間経過について有意な効果がみられなかった。重回帰分析の結果、主観的睡眠時間に有意な正の関連を持つ客観的パラメータとして徐波睡眠出現量が抽出された。すなわち、睡眠中の主観的経過時間は睡眠をとる時間帯に関わらず徐波睡眠量に影響を受けることが示された。

睡眠経過中の主観的経過時間は、夜間睡眠時および昼間睡眠時のいずれにおいても、すなわち睡眠をとる時間帯にかかわらず、1)睡眠の前半では実経過時間よりも長くなるが(過大評価)、時間経過に従って短くなる(過小評価)、2)徐波睡眠が多いほど、長くなることを明らかにした。近年、増加の一途をたどる不眠症患者の呈する主観的睡眠時間と客観的睡眠時間の乖離の背景にある病態メカニズムや病態理解に貢献することが期待される。

表1:

夜間および昼間睡眠条件における睡眠、深部体温パラメ

| | NS (n=10) Mean±SD | DS (n=7) Mean±SD | t-test P-value |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------|
| Total recording time (min) | 484.5 ± 25.7 | 502.1 ± 20.0 | n.s. |
| Total sleep time (min) | 436.9 ± 46.8 | 348.3 ± 56.9 | 0.003 |
| Sleep efficiency (%) | 90.5 ± 10.6 | 69.6 ± 12.9 | 0.002 |
| Wake (min) | 47.5 ± 55.9 | 153.8 ± 68.1 | 0.003 |
| Stage1(min) | 40.2 ± 19.0 | 48.8 ± 19.6 | n.s. |
| Stage2 (min) | 240.1 ± 40.6 | 187.9 ± 42.1 | 0.021 |
| Stage 3+4 (min) | 58.8 ± 21.9 | 45.4 ± 9.5 | n.s. |
| REM (min) | 65.5 ± 31.9 | 59.00 ± 10.1 | n.s. |
| Wake (%) | 9.5 ± 10.6 | 30.4 ± 12.8 | 0.002 |
| Stage1 (%) | 8.3 ± 3.9 | 9.8 ± 4.0 | n.s. |
| Stage2(%) | 49.7 ± 9.1 | 37.6 ± 9.3 | 0.017 |
| Stage3+4 (%) | 12.1 ± 4.5 | 9.0 ± 1.7 | n.s. |
| REM (%) | 13.5 ± 6.6 | 11.8 ± 2.1 | n.s. |
| Core body temperature parameters | | | |
| Nadir time(h) | 5.5 ± 1.3 | 6.3 ± 2.3 | n.s. |
| Peak time(h) | 18.9 ± 2.9 | 20.36 ± 4.1 | n.s. |

P = probability, n.s. = not significant.

【研究2】

主観的睡眠時間は有意な概日変動を示し、午後8時前後で最低を示した後、朝方に向けて

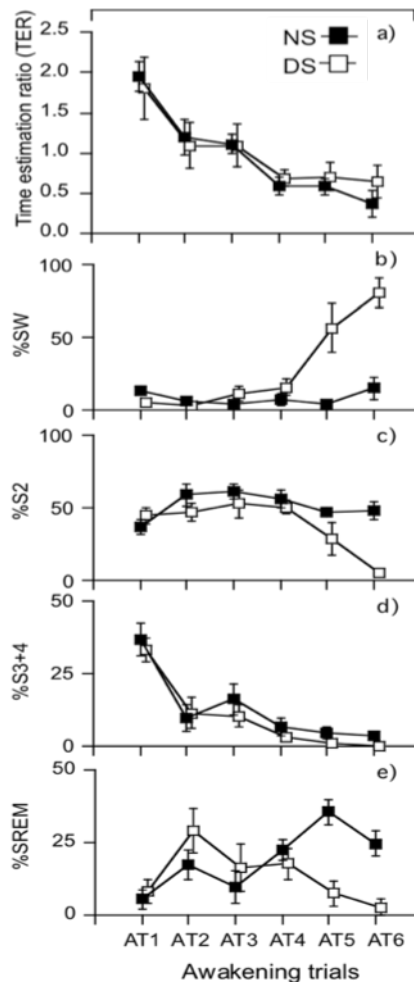


図2：夜間(NS)および昼間(DS)の時間帯における主観的経過時間、各睡眠段階の変化(業績6より)

延長し午前8時に最大となった(約3倍)(図3)。さらに午後8時前後では睡眠時間をほぼ正確に評価していたが、朝方に向けて過大評価するという傾向がみられた。睡眠パラメータおよび深部体温、メラトニンとの関連については、現在解析中である。例数を増やした検討も行っている。これらの結果は睡眠状態誤認などの不眠症患者の病態メカニズムの解明に役立つと考えられる。今後不眠症患者を対象に検討する予定である。

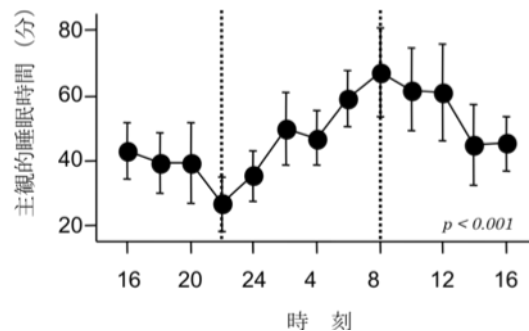


図3:主観的睡眠時間の日内変動

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] 査読有り (計 12 件)

1. Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K. Time estimation during stable sleep dependent on progression on sleep. *Neurosci Res* 63:115-121, 2009. (査読有)
2. Aritake-Okada S, RMT, RPSGT, PhD, Kaneita Y, MD, PhD, Uchiyama M, MD, PhD, Mishima K, MD, PhD, Ohida T, MD, PhD. Non-pharmacological self-management for sleep among the Japanese general population. *J of Clin Sleep Med* 2009. (査読有)
3. Enomoto M, Endo T, Higuchi S, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Suenaga K, Aritake S, Matsuura M, Mishima K: Newly Developed Waist Actigraphy and its Sleep/Wake Scoring Algorithm. *Sleep and Biological Rhythms*, 2009. (査読有)
4. Kuriyama K, Mishima K, Suzuki H, Aritake S, Uchiyama M: Sleep accelerates the improvement in working memory performance. *J Neurosci* 28:10145-10150, 2008. (査読有)
5. Higuchi S, Ishibashi K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kozaki T, Motohashi Y, Mishima K: Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. *Neurosci Lett* 440:23-26, 2008. (査読有)
6. 有竹清夏 【睡眠内省】ヒト睡眠中における時間認知機構と睡眠医学への応用. *臨床脳波* 50, 319-325. 2008. (査読無)
7. 三島和夫, 有竹清夏, 高橋清久. 現代社会と睡眠障害. *精神科* 12(3):149-54. 2008. (査読無)
8. 榎本みのり, 有竹清夏, 松浦雅人 成人と高齢者の睡眠障害. *オベリスク* 13 : 15-18, 2008 (査読無)

9. 榎本みのり, 有竹清夏, 松浦雅人 睡眠脳波と事象関連電位. *生体医工学* 46, 144-148. 2008. (査読無)
10. 榎本みのり, 有竹清夏, 三島和夫 認知症睡眠障害. *老年医学* 45(6) : 739-743, 2007 (査読無)
11. 有竹清夏, 榎本みのり, 松浦雅人 神経疾患と睡眠障害. *日本薬理学雑誌 日本薬理学会* 129:418-421, 2007 (査読無)
12. 有竹清夏, 三島和夫, 大川匡子 初老期・高齢期のホルモン療法 高齢期うつとメラトニン. *モダン・フィジシャン* 27:1109-1112, 2007 (査読無)

[学会発表] (計 31 件)

1. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 高橋正也, 三島和夫. 光-概日リズム特性の個体差と体内時計の夜型化について.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 岡山, 2008年11月. (査読有)
2. 有竹(岡田)清夏, 樋口重和、榎本みのり、肥田昌子、田村美由紀、阿部又一郎、三島和夫. 睡眠時間帯からメラトニン分泌開始時刻(DLMO)を予測できるか.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 岡山, 2008年11月. (査読有)
3. 有竹(岡田)清夏、樋口重和、鈴木博之、榎本みのり、栗山健一、曾雌崇弘、阿部又一郎、肥田昌子、田村美由紀、松浦雅人、三島和夫. 短時間睡眠・覚醒スケジュール法による主観的睡眠時間の変動に関する検討.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 岡山, 2008年11月. (査読有)
4. 曾雌崇弘、栗山健一、鈴木博之、有竹清夏、榎本みのり、阿部又一郎、金吉晴、三島和夫. 断眠による時間知覚と概日位相の乖離に伴う前頭前野の血流変動: 近赤外線分光法.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 岡山, 2008年11月. (査読有)
5. Mishima K, Mishima Y, Hozumi S Aritake-Okada S, et al. High prevalence of circadian rhythm sleep disorder, irregular sleep-wake type patients with senile dementia of Alzheimer's type. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月. (査読有)

6. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Aritake-Okada, S et al. Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月. (査読有)
7. Enomoto M, Aritake-Okada S, Higuchi S, Tsutsui T, Higashino S, Ootaga M, Matsuura M, Ohida T, Mishima K. Sleep problems and hypnotic-sedative medication use in hospitalized patients. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月. (査読有)
8. Aritake-Okada S, Kaneita Y, Mishima K, Ohida T. Non-pharmacological self-managements for sleep. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月. (査読有)
9. Aritake-Okada S, Suzuki H, Kuriyama K, Abe Y, Hida A, Tamura M, Higuchi S, Mishima K. Time estimation ability and creased cerebral blood flow in the right frontal lobe area during sleep period before wake. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月. (査読有)
10. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 鈴木博之, 高橋正也, 三島和夫. 模擬夜勤時の光曝露による概日リズム位相の後退量と睡眠構築の関係. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月. (査読有)
11. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 岩切一幸, 高橋正也, 三島和夫. 体内時計の夜型化に関連する光-概日反応の生理的特性について. : 日本生理人類学会第57回大会; 大阪, 2008年6月. (査読有)
12. 榎本みのり, 有竹(岡田)清夏, 樋口重和, 三島和夫. 急性期一般病棟の入院患者が抱える不眠・過眠の実態および睡眠薬の使用動向調査. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月. (査読有)
13. 有竹(岡田)清夏, 鈴木博之, 榎本みのり, 三島和夫. 睡眠中の時間認知と脳血流量変動. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月. (査読有)
14. 有竹(岡田)清夏, 兼板佳孝, 内山真, 三島和夫, 大井田隆. 非薬物的睡眠調節法と日中の過剰な眠気の関連性についての疫学的検討. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月. (査読有)
15. 古田光, 阿部又一郎, 梶達彦, 有竹清夏, 榎本みのり, 樋口重和, 兼板佳孝, 大井田隆, 三島和夫. 不眠・抑うつ患者の受療行動と向精神薬の服用実態に関する調査. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月. (査読有)
16. Higuchi S, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Correlations between inter-individual differences in non-image forming effects of light. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月. (査読有)
17. Hida A, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Morningness-eveningness preference in 237 couples. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月. (査読有)
18. 榎本みのり, 遠藤拓郎, 末永和栄, 有竹清夏, 鈴木博之. ライフコーダーEXを用いた睡眠/覚醒アルゴリズムの信頼性の検討 -健常被験者による検討-. : 第3回関東睡眠懇話会; 東京, 2008年2月. (査読有)
19. 有竹清夏, 鈴木博之, 榎本みのり, 佐藤由利香, 阿部又一郎, 栗山健一, 曾雌崇弘, 井上正雄, 田ヶ谷浩邦, 松浦雅人, 樋口重和, 三島和夫. 睡眠経過に伴う脳血流量の変動-NIRSによる徐波睡眠時の脳血流量計測. : 日本睡眠学会第32回定期学術集会・第14回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2007年11月. (査読有)
20. 鈴木博之, 有竹清夏, 榎本みのり, 阿部又一郎, 栗山健一, 曾雌崇弘, 田ヶ谷浩邦, 樋口重和, 三島和夫. 断眠時におけるリスク選択行動と損失・利得の認知. 第14回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京, 2007年11月. (査読有)

21. 宗澤岳史, 有竹清夏, 三島和夫, 井上雄一: 不眠症患者における夜間睡眠の主観的評価と客観的評価の差異. 日本睡眠学会第32回定期学術集会第14回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京, 2007年11月. (査読有)
22. 栗山健一, 曾雌崇弘, 鈴木博之, 有竹清夏, 榎本みのり, 阿部又一郎, 三島和夫: 睡眠中の不快記憶強化の行動指標における特徴. 日本睡眠学会第32回定期学術集会第14回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京, 2007年11月. (査読有)
23. 田ヶ谷浩邦, 齋藤勇二, 高橋康郎, 有竹清夏, 榎本みのり, 鈴木博之, 小川雅文, 村田美穂, 三島和夫: 睡眠呼吸障害、夜間異常行動など多彩な症状が出現し終夜睡眠ポリグラフ記録を行った致死性家族性不眠症の一症例. 第14回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京, 2007年11月. (査読有)
24. 曾雌崇弘, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 榎本みのり, 阿部又一郎, 三島和夫: 情動記憶強化に対する睡眠剥奪の影響: 近赤外線スペクトロスコープを用いた研究. 第14回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京, 2007年11月. (査読有)
25. Enomoto M, Li L, Aritake S, Nagase Y, Kaji T, Tagaya H, Mishima M, Matsuura M, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M Restless legs syndrome and its correlation with somatic and psychological complaints in the Japanese general population 2nd World Congress of the World Association of Sleep Medicine Bangkok, Thailand, 2007年2月 (査読有)
26. Aritake S, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Abe Y, Enomoto M, Tagaya H, Mishima K, Matsuura M, Uchiyama M: Estimated Time Length During Sleep Period Depends on the Preceding Slow Wave Sleep Amounts. 5th congress of the World Federation of Sleep Research and sleep medicine societies, Cairns, 2007年9月. (査読有)
27. Enomoto M, Lan L, Aritake S, Nagase Y, Kaji T, Tagaya H, Mishima K, Matsuura M, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M: Restless legs syndrome and its correlation with other sleep problems in the general adult population of Japan. 12.5th Congress of the World Federation of sleep Research and Sleep Medicine Societies. Cairns, 2007年9月. (査読有)
28. Suzuki H, Aritake S, Enomoto M, Abe Y, Tagaya H, Mishima K, Uchiyama M: Risky Choices Followed Great Losses Change Across Daytime. The 5th World Congress of the World federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies, Cairns, 2007年9月. (査読有)
29. Tagaya H, Saito Y, Ogawa M, Murata M, Takahashi Y, Suzuki H, Aritake S, Enomoto M, Mishima K: A case of fatal familial insomnia suffered from sever sleep-related apnoea/hpopnoea. 5th congress of the World Federation of Sleep Research and sleep medicine societies, Cairns, 2007年9月. (査読有)
- [図書] (計3件)
1. 有竹清夏, 三島和夫. 高齢者の睡眠障害の病態と診断・治療. 内村直尚, 編. 日常臨床で押さえておきたい睡眠障害の知識. 東京: 南山堂, 121-8. 2007年 (査読無)
 2. 榎本みのり, 有竹清夏, 松浦雅人 睡眠と眠気の評価技術. 眠りの科学とその応用 シーエムシー出版, 3(7)85-93, 2007年 (査読無)
 3. 榎本みのり, 有竹清夏 日中の過眠検査 (MSLT, MWT). 臨床神経生理検査の実際 新興医学出版社, 151-156, 2007年 (査読無)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計0件)
なし
- 取得状況 (計0件)
なし
- [その他]
- なし
6. 研究組織
(1) 研究代表者
有竹清夏 (ARITAKE SAYAKA)
国立精神・神経センター 精神保健研究所
精神生理部 外来研究員
研究者番号: 50415577