

令和 6 年 6 月 1 7 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17120

研究課題名（和文）概日リズム睡眠・覚醒障害の睡眠構築と脳波スペクトルに関する検討

研究課題名（英文）Research on sleep structure and spectral power of sleep electroencephalogram of circadian rhythm sleep-wake disorder

研究代表者

廣瀬 真里奈（HIROSE, MARINA）

藤田医科大学・医学部・客員講師

研究者番号：30794200

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000 円

研究成果の概要（和文）： 内因性メラトニン分泌立ち上がり時刻（dim light melatonin onset; DLMO）の分類：解析可能な13名の睡眠・覚醒相後退障害（Delayed Sleep-Wake Phase Disorder; DSWPD）患者のうち、メラトニンリズム後退型が6名、非後退型が5名、分類不明が2名であった。

脳波スペクトル解析：解析可能なDSWPD患者10名、健常者21名について解析し、DSWPD患者では睡眠開始直後（0-2時間）の 帯域の徐波含有量が健常者より有意に高い結果となった。また、 帯域、 帯域の徐波含有量は、後半/前半の比をとると朝型夜型質問紙と正の相関を示す結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DSWPDのPSGによる睡眠構築についてはこれまで検査室内で行われた報告しかなく、first night effectなど心理的緊張による影響（徐波睡眠の減少や中途覚醒の増加）など、非日常的環境の影響が否定できない。本研究は在宅環境でのPSGを行うため上記は最小限に抑えられ、被験者にとって最も自然な形で睡眠が計測できることが特徴である。

DSWPDの治療はしばしば難治性であり、留年や退職を余儀なくされたり、治療から脱落する者も多い。健常人をはじめ鑑別に苦慮する他の過眠症などとDSWPDとの間に睡眠構築の違いが認められれば、正確な診断の補助となり、早期治療に結びつけることができる。

研究成果の概要（英文）： Classification by dim light melatonin onset (DLMO): The thirteen Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD) patients, five had delayed DLMO type, and six had non-delayed DLMO type, while two were unclassified.

Electroencephalogram spectral analysis: 10 patients with DSWPD and 21 healthy subjects who were currently available for analysis were analyzed for EEG spectral analysis. In patients with DSWPD, the slow-wave content of the delta band immediately after the onset of sleep (0-2 hours) was significantly higher than in healthy subjects. In addition, the slow-wave content of the theta band and the delta band showed almost positive correlation with the score of the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) when the ratio of the second half / the first half was taken.

研究分野：睡眠障害

キーワード： 概日リズム睡眠・覚醒障害 睡眠・覚醒相後退障害 非24 時間睡眠・覚醒リズム障害 メラトニンリズム アクチグラフ

1. 研究開始当初の背景

概日リズム睡眠・覚醒障害 (Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder; CRSWD) の中でも、習慣的な睡眠・覚醒時間が社会的に受け入れられる時間帯と比べて、通常 2 時間以上遅れてしまう病態を睡眠・覚醒相後退障害 (Delayed Sleep-Wake Phase Disorder; DSWPD) という。入眠および覚醒の双方が困難となり、大幅に睡眠相が後退し、患者は不登校や出勤困難など社会上大きな不利益を被るが、しばしば難治性であり、病態も未解明な部分が多い。申請者らは、病態解明のために休息活動パターン構築やアクロフェーズに関する研究を行い、DSWPD は健常人とは異なる行動特性や睡眠ホメオスタシスにも変調を来している可能性があることを見出した。睡眠障害国際分類第 3 版 (The International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed; ICSD-3) では、DSWPD は「遅れた位相であるが睡眠の質及び持続は年齢相応を維持する」とされ、睡眠相がズレているが健常者と変わらない睡眠と考えられてきた。しかし、臨床経験上 DSWPD の病相期に総睡眠時間が伸び縮みする経過がみられたり、朝方無理に起床しようとする強い睡眠酩酊を呈し、その間の記憶がなかったり暴言をはくことがある。DSWPD の患者に睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography; PSG) を行くと、徐波睡眠の出現時間の後退傾向が見られる。また、実験下で DSWPD 患者に脳波スペクトル解析をした結果では、断眠後の徐波成分の出現の低下が指摘されており、睡眠ホメオスタシスが弱まっている可能性が示唆されている。以上より、単に睡眠相の後退だけでなく、睡眠の構造にも何らかの変調が来していると考えられているが、通常の生活環境における睡眠構造に関する研究はこれまでにない。本研究によって、睡眠ホメオスタシスを含めた睡眠構造の変調が明らかとなれば、DSWPD の睡眠時間の伸縮や朝の著しい起床困難などの症状の理解につながり、難治性である DSWPD の診断・治療に役立てることができ、患者の QOL を向上させることができる。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究はまだ未解明な部分の多い病態を解明する研究であり、疾患理解、正確な診断や治療等臨床応用に役立てるための基盤となるものである。本研究において、DSWPD 患者の脳波スペクトラム解析を行い、睡眠前半と後半で比較し、徐波成分の出現割合を比較し、DSWPD 患者と健常人との睡眠構造の違いを確認する。

3. 研究の方法

DSWPD が疑われる患者または DSWPD の診断が確定している患者で、本研究の参加の同意が得られた患者に対し、気分や睡眠に関する質問紙を行い、睡眠日誌およびアクティグラフによる睡眠記録を最低 1 週間行う。1 晩在宅 PSG と唾液メラトニン濃度の測定を行い、概日リズム位相の指標として内因性メラトニン分泌立ち上がり時刻 (dim light melatonin onset; DLMO) を同定する。被験者に (未成年においては保護者 1 名にも) 書面で説明し同意を得る。同意を得られた健常ボランティアにも同様の内容を行う。実施に際して藤田医科大学臨床・疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

4．研究成果

DLMO による分類について

DSWPD 患者 17 名のデータを収集し、データ不良などの理由により除外となった 4 名を除き、解析可能な 13 名の DSWPD 患者において DLMO に基づき分類し解析を行った。初診・治療前の DSWPD 患者 13 名中、メラトニンリズム後退型が 6 名、非後退型が 5 名、分類不明が 2 名であった。非後退型は後退型と比較し、抑うつが軽く夜型の程度が軽い傾向であったが有意差には至らず、ばらつきが大きいため分別の指標とするのは困難であった。

脳波スペクトル解析について

DSWPD 患者 17 名、健常者 27 名のデータを収集した。データ不良などにより除外となった者を除き、現在解析可能な DSWPD 患者 10 名、健常者 21 名について脳波スペクトル解析を行った。DSWPD 患者では、睡眠開始直後（0-2 時間）のデルタ帯域の徐波含有量が健常者より優位に高い結果となった。また、シータ帯域、デルタ帯域の徐波含有量は、後半/前半の比をとると、朝型夜型質問紙(Morningness-Eveningness Questionnaire;MEQ)の点数とほぼ正の相関を示す結果となり、DSWPS 患者または夜型の者の方が、睡眠前半より睡眠後半の徐波成分の出現が少ない傾向がみられた。メラトニンリズム後退型、非後退型に関しては、傾向はみられなかったが、解析から除外となった者も多く、今後は、症例数を増やし、さらなるデータの蓄積が必要である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 廣瀬真里奈
2 . 発表標題 睡眠・覚醒相後退障害のメラトニンリズム非後退型についての検討
3 . 学会等名 日本時間生物学会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 廣瀬真里奈
2 . 発表標題 睡眠障害における概日リズムの役割と併存症
3 . 学会等名 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学会学術大会
4 . 発表年 2023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
研究協力者	北島 剛司 (Kitajima Tsuyoshi)		
研究協力者	伊藤 康宏 (Itou Yasuhiro)		

6．研究組織（つづき）

	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
研究協力者	熊谷 怜子 (Kumagai Reiko)		
研究協力者	舟橋 孝太 (Funahashi Kota)		
研究協力者	岩田 仲生 (Iwata Nakao)		

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------