

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26507012

研究課題名(和文) 睡眠相後退型概日リズム睡眠障害に対する統合的時間生物学治療法の開発

研究課題名(英文) Development of integrated chronotbiotic therapy on delayed sleep phase disorder

研究代表者

内山 真 (UCHIYAMA, Makoto)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：20221111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠相後退型概日リズム睡眠障害において、その症候は睡眠相の後退と固定である。症候は単純であるが、治療に難渋することが多く、若年者において将来における社会的ハンディキャップとなりうる。発症機序は、体内時計の遅れをもたらす行動学的要因として理解されるが、睡眠相後退が固定し前進させることが困難になる機序についてはわかっていない。今回の検討から、断眠のように覚醒を長時間続けても睡眠圧を高めることができないことが、治療の困難性に関連していることが示唆された。今後、概日リズムの位相後退と睡眠恒常性調節機構の両者に効果的に働きかけるような治療手法の開発が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Delayed sleep phase type, a circadian rhythm sleep disorder is a condition in which the patient is unable to reset or phase-advance his/her sleep timing properly after transient sleep delay and consequently shows persistent sleep phase delay. Prior studies suggested that delayed sleep phase type is associated with a phase delay in the circadian pacemaker, but there was no evidence to explain the patient's inability to reset sleep phase. There have been no fundamental biological differences that could explain why patients with delayed sleep phase type fail to reset their sleep phase according to personal or social demands. The results obtained in the present study suggest that an ability to rise sleep pressure according to length of the prior wakefulness was associated with the patient's difficulty in properly advancing his/her sleep timing. Further research is needed to develop a therapy that can correct both circadian and homeostatic abnormalities in delayed phase type.

研究分野：睡眠科学

キーワード：概日リズム 睡眠障害 不眠 起床困難 メラトニン オレキシン 高照度光療法 時間療法

1. 研究開始当初の背景

概日リズム睡眠障害は、体内時計の発振する概日リズムと睡眠時間帯の同調不良により睡眠が障害され生活の支障を来すものである¹⁾。これには、社会的な睡眠・覚醒スケジュールが急に変化するために生じる交代勤務障害や時差障害、概日リズムが昼夜に適切に同調できないため生じる、睡眠相後退型、非同調型、睡眠相前進型などがある。

概日リズム睡眠障害睡眠相後退型は、10~20代の若年者に多くみられ、日本における疫学調査において中高校生の150~200人に1人の頻度で見られる¹⁾。就床しても朝方になるまで入眠できず、いったん眠りに入ると7~9時間は眠ってしまい、望ましい時刻に起床ができない。つまり、睡眠時間帯が遅れるため定刻に出勤・登校出来ず、生活上の著しい困難が出現する。社会的スケジュールにあわせ無理に早く起床しても、心身の不調が高頻度で出現し、日中に適切な社会活動ができない¹⁻²⁾。それにもかかわらず、生活態度の問題と見なされたり、学業や仕事に対する動機づけの問題と見なされることが多く、適切に診断されないままに多くの睡眠薬や抗精神病薬、抗うつ薬が効果の見られぬまま漫然と投与されていることが指摘されている²⁾。

睡眠相後退型では、体内時計の同調機構に関連した機能が健常者と比べて脆弱であることが指摘されている²⁾。このため、高照度光療法、メラトニンないしメラトニン受容体投与など体内時計を適切な刺激により同調させる治療的試みが行われている。しかし、いずれの治療法においても、外来治療における成績は一定せず、治療反応が良好な場合でも、望ましい夜間の時間帯に睡眠をとり日中に適切に活動できるようになるのに、数ヶ月かかる。10~20代の若年者において、治療に難渋すると学業や初期の職業訓練の問題から、その後の一生にわたる社会的ハンディキャップとなることが、わが国をはじめ多くの先進国において指摘されている²⁾。このために、より短期に確実な改善をもたらすことのできる治療法を開発するのは急務である。

2. 研究の目的

研究代表者は、これまでに睡眠相後退型の病態研究を行い、体内時計の発振する深部体温やメラトニンのリズムと睡眠エピソードの同期が不良で、これが体内時計の同調機構を損なって睡眠相の慢性的な後退をもたらしていることを初めて報告した³⁻⁵⁾。さらに、体内時計の発振する概日リズムと睡眠との同調不良については、体内時計自体の機能異常に加えて、背景に睡眠恒常性調節機能低下が考えられることを実験的研究から指摘した⁶⁾。これは、米国を中心に作成された2014年の睡眠障害国際分類第3版に、有力な病態機序仮説として取り上げられ、睡眠相後退型において遅れた睡眠時間帯を早めて適切化できない原因として、概日リズムの著しい遅れに加えて、睡眠恒常性調節機能低下の可能性が紹介されている⁷⁾。しかし、こうした病態機序仮説に基づく治療法は開発されていない。

本研究においては、高照度光療法やメラトニン受容体作動薬療法など体内時計に直接働きかける治療に加えて、睡眠恒常性調節機構や覚醒保持機構に働きかける統合的治療法を開発することである。

3. 研究の方法

研究 1

睡眠障害国際分類第2版において睡眠相後退型概日リズム睡眠障害と診断された12例について、臨床背景についての検討と携帯型活動量測定装置を用いた客観的な睡眠覚醒記録を行い、治療的介入を行った。治療介入としては、第1にメラトニン受容体作動薬であるラメルテオン(8)0.25錠を17時に投与し3ヶ月間観察した。第1の治療戦略が奏功しなかった場合には、第2の治療として青色光を用いた高照度光療法を第1の治療に加えて4週間行った。治療開始時の起床時刻を1時間早めその時間帯に高照度光照射を指示した。

研究 2

睡眠相後退型概日リズム睡眠障害患者で、外来における高照度光療法、メラトニン受容体作動薬療法を用いても3ヶ月にわたって効果の見られなかった対象者に、時間療法と高照度光療法に全断眠を組み合わせた1ヶ月の入院治療プロトコルを施行し、この効果について6ヶ月~12ヶ月間の観察を行った。入院に至らない場合においては1日3時間の位相後退を行うプロトコルを作成した。家族の協力の下で行い、22~24時に就床・入眠し、6~7時に起床する習慣を安定させるために、全断眠を行うプロトコルを作成し、1例に関して入院治療プロトコルを適用し、5例について外来プロトコルを適用した。

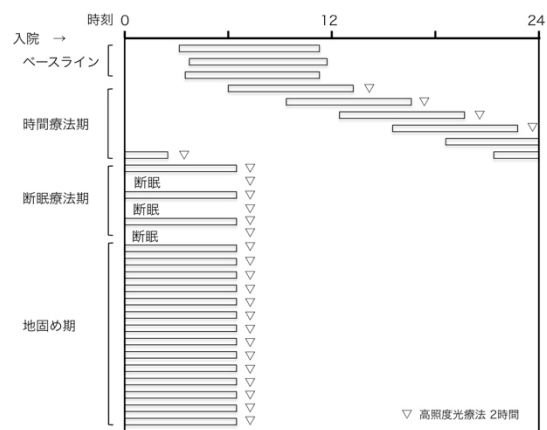


図1: 入院プロトコル実例

研究 3

睡眠相後退型概日リズム睡眠障害と診断された11例(年齢 27.9 ± 2.3 歳)および対照として睡眠に全く問題のない健常者15名(年齢 24.1 ± 1.2 歳)について、習慣的起床時刻から24時

間断眠を行い、引き続いて超短時間睡眠・覚醒スケジュール法(20分間の強制覚醒と10分間の臥床睡眠可能時間帯を繰り返す脱同調実験手法)で30時間にわたる脳波を用いた睡眠傾向(10分間の臥床睡眠可能時間帯における脳波的睡眠時間)を観察した。このデータは、睡眠傾向のリズムを明らかにするために研究代表者が既に行ったものであるが⁶⁾、今回の研究課題における睡眠恒常性調節機構に働きかける治療法開発のために、24時間断眠による睡眠圧の上昇が、睡眠相後退型概日リズム睡眠障害においてその後の睡眠傾向に及ぼす影響を及ぼすかを新たに検討した。

4. 研究成果

研究 1

第1にメラトニン受容体作動薬による治療により、12例中8例が、3ヶ月の介入期間において社会的に望ましい時間帯、ないし患者本人が臨む時間帯に睡眠をとることが可能になった。さらに投与を継続した6ヶ月間の観察において再発ないし再悪化は見られなかった。

第1の治療戦略が奏功しなかった場合には、第2の治療として青色光を用いた高照度光療法を第1の療法に加えて4週間行った。治療開始時の起床時刻を1時間早めその時間帯に高照度光照射を指示した。これにより、1例が患者本人が臨む時間帯に睡眠をとることが可能になった。残り3例について、オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサント(20)1錠を、概日リズム睡眠障害睡眠相後退型の入眠障害に対して、望まれる入眠時刻に毎晩投与したところ1例で入眠困難が改善するとともに起床困難も改善した。1例においては入眠障害は改善したものの、起床困難が続き、睡眠時間帯としては最終的に望まれるレベルには達しなかった。残り1例については1ヶ月間の投与で改善は明らかでなかった。

これらから、大部分の睡眠相後退型においては体内時計に直接働きかけるメラトニン受容体作動薬や高照度光療法が有効であるが、これらによる効果が少ない例においては、覚醒保持のシステムに働く薬剤などが効果的なことがあり、体内時計以外に対する働きかけが必要なることを示唆する。

研究 2

入院して時間療法を行った1症例においては、時間療法後に全断眠を1晩行うことで、その後の規則的睡眠時間帯の固定が見られた。外来プロトコルを適用した5例においては、3例において時間療法が有効で22~24時に就床・入眠し、6~7時に起床する生活を回復できた。残りの2例においては望ましい睡眠時間帯を数日間保つ事ができたが、その後3~4時間後退したスケジュールで固定した。全断眠を行った症例が1例のみであったため、直接比較は困難であるが、注意深く指示を行い高いアドヒアランスのもとで行った時間療法においても短期間に睡眠相の遅れが出現することに関しては研究3に示されるような覚醒中に睡眠圧を高める睡眠恒常性調

節機構の機能低下が関連することが考えられる。

研究 3

結果を表1に示す。

患者群では対照群と比べ、習慣的入眠時刻は5時間遅く、習慣的起床時刻は7時間遅れていた。患者群では習慣的睡眠時間が2時間長かった。メラトニン分泌開始時刻は患者群で6時間遅れていたが1日の分泌量に有意な差はなかった。

超短時間睡眠・覚醒スケジュール法における睡眠傾向開始時刻は、患者群で6時16分と対照群(22時42分)に比べ約7時間半遅れていた。24時間断眠後8時間の期間における睡眠傾向の合計は、患者群において14.1分と対照群の72.2分比べて、約5分の1であった。メラトニン分泌開始時刻から8時間の期間における睡眠傾向の合計は、患者群99.0分と対照群(122.2分)に比べて20分以上少なかった。しかし、睡眠傾向開始時刻からの8時間の期間においては両群で有意な差は見られなかった。

	睡眠相後退型 (n=11)		対照(n=15)		t-test p
	Mean	SE	Mean	SE	
年齢	27.9	2.3	24.1	1.2	N.S.
性(男/女)	8/3		8/7		N.S.
習慣的入眠時刻	05:42	00:50	00:41	00:10	.0001
習慣的起床時刻	14:40	00:53	07:33	00:12	.0001
習慣的睡眠時間	8.97	0.28	6.90	0.18	.0001
MLT分泌開始時刻	05:03	00:58	23:02	00:18	.0001
分泌量 (pg/ml)	404.1	84.9	471.3	44.6	N.S.
睡眠開始時刻	06:16	00:58	22:42	00:27	.0001
起床時刻から					
8時間の睡眠(分)	14.1	4.3	72.2	7.3	.0001
MLT分泌開始時刻から					
8時間の睡眠(分)	99.0	7.1	122.2	4.5	.01
睡眠可能開始時刻から					
8時間の睡眠(分)	109.5	4.3	118.7	3.7	N.S.

表1: 睡眠相後退型における24時間断眠の影響

これらの所見は、患者群においては断眠後の回復睡眠の出現が著しく少なく、24時間連続覚醒によっても睡眠圧の上昇が見られないことを示唆している。さらに、体内時計機能から見た夜の開始と考えられるメラトニン分泌開始時刻からの8時間の区間において、患者群の睡眠が少なく、体内時計が夜になっても睡眠傾向が高まりにくいことが今回の検討で明らかになった。患者群においては体内時計が夜になってから睡眠傾向が夜のレベルになるのに一定の時間がかかることを示す所見と考えられる。これは、両群においてメラトニン分泌量に差が無かったため、メラトニン自体の量的不足に由来する所見とは考えにくく、背景に覚醒中に睡眠圧を高める睡眠恒常性調節機構の機能低下、あるいは覚醒保持機構の異常な亢進が存在することが示唆される。研究1において、覚醒保持のシステムの活動を低下させる薬剤が奏功したのは後者の

仮説と関連していると考えうる。一方で、睡眠傾向開始時刻からの 8 時間の期間においては両群に差が見られなかった。これは睡眠相後退型概日リズム睡眠障害において、いったん睡眠が始まってからは、睡眠維持構に大きな問題が無いことを示唆する所見と考えられた。

睡眠相後退型概日リズム睡眠障害において、その症候は、睡眠相の後退と固定という極めて単純なものである。治療に難渋することが多く、学業や職業訓練の問題から、その後の一生にわたる社会的ハンディキャップとなる。この発症に関わる機序は、体内時計の遅れをもたらすような行動学的要因として理解しうるが、慢性的に遅れた睡眠相を前進させることが困難になる機序についてはわかっていなかった。これに関して、体内時計の発振する内因性概日リズムと睡眠相のカップリングの問題が指摘されてきた³⁻⁵⁾。今回の検討から、断眠のように覚醒を長時間続けても睡眠圧を高めることができないことが、治療の困難性に関連していることが示唆される。今後、概日リズムの位相後退と睡眠恒常性調節機構の両者に効果的に働きかけるような治療手法の開発が望まれる。

<引用文献>

1. 内山真: 概日リズム睡眠障害. 日本睡眠学会編集, 睡眠学 pp. 518-530, 朝倉書店, 東京, 2009.
2. 日本睡眠学会診断分類委員会訳: 睡眠障害国際分類第 2 版, 日本睡眠学会, 2010.
3. Ozaki S, Uchiyama M, Shirakawa S, Okawa M: Prolonged interval from body temperature nadir to sleep offset in patients with delayed sleep phase syndrome. SLEEP 19: 36-40, 1996.
4. Uchiyama M, Okawa M, Ozaki S, Shirakawa S, Takahashi K: Delayed phase jumps of sleep onset in a patient with non-24-hour sleep-wake syndrome. SLEEP 19: 637-640, 1996.
5. Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Kudo Y, Kamei Y, Hayakawa T, Urata J, Takahashi K: Altered phase relation between sleep timing and core body temperature rhythm in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome in humans. Neurosci Lett 294: 101-104, 2000.
6. Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Liu X, Hayakawa T, Kamei Y, Takahashi K: Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. SLEEP 23: 553-58, 2000.
7. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders, Third Edition. American Academy of Sleep Medicine, 2014.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

Furihata R, Hall MH, Stone KL, Ancoli-Israel S, Smagula SF, Cauley JA, Kaneita Y, Uchiyama M, Buysse DJ. An Aggregate Measure of Sleep Health Is Associated With Prevalent and Incident Clinically Significant Depression Symptoms Among Community-Dwelling Older Women. Sleep. 査読有, 2017 Mar 1;40.

DOI: 10.1093/sleep/zsw075.

Suzuki M, Dallaspezia S, Locatelli C, Lorenzi C, Uchiyama M, Colombo C, Benedetti F. CLOCK gene variants associated with the discrepancy between subjective and objective severity in bipolar depression. J Affect Disord. 査読有, 2017;210: 14-18.

DOI: 10.1016/j.jad.2016.12.007.

内山真: ヒト睡眠の調節機構. 生体の科学. 査読無, 2016;67:546-549.

DOI: 10.11477/mf.2425200549.

Uematsu A, Akashiba T, Kumasawa F, Akahoshi T, Okamoto N, Nagaoka K, Gon Y, Kaneita Y, Uchiyama M, Hashimoto S. Factors influencing adherence to nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea patients in Japan. Sleep Biol Rhythms. 査読有, 2016;14: 339-349.

DOI: 10.1007/s41105-016-0064-8.

Suzuki M, Dallaspezia S, Locatelli C, Uchiyama M, Colombo C, Benedetti F. Discrepancy between subjective and objective severity as a predictor of response to chronotherapeutics in bipolar depression. J Affect Disord. 査読有, 2016;204:48-53.

DOI: 10.1016/j.jad.2016.06.044.

内山真: 短すぎる睡眠も長すぎる睡眠も健康のリスクに? Medicina. 査読無, 2016;53:2030-2035.

DOI: abs/10.11477/mf.1402224478.

Uchiyama M. Facts, meanings, and values of desirable sleep. Sleep Biol Rhythms. 査読無, 2015;13(4):297.

DOI: 10.1111/sbr.12133.

Uchiyama M, Lockley SW. Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder in Sighted and Blind Patients. Sleep Med Clin. 査読有, 2015;10:495-516.

DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.07.006.

Aritake S, Kaneita Y, Ohtsu T, Uchiyama M, Mishima K, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Ohida T. Prevalence of fatigue symptoms and correlations in the general adult population. 査読有, Sleep Biol Rhythms. 2015;13: 146-154.

DOI: 10.1111/sbr.12099.

Furihata R, Uchiyama M, Suzuki M, Konno

C, Konno M, Takahashi S, Kaneita Y, Ohida T, Akaboshi T, Hashimoto S, Akashiba T. Association of short sleep duration and short time in bed with depression: A Japanese general population survey. Sleep Biol Rhythms. 査読有, 2015;13:136-145.
DOI: 10.1111/sbr.12096.

〔学会発表〕(計18件)

内山真:うつ病と睡眠の関連. 第29回日本総合病院精神医学会学術総会. 2016年11月26日, 日本教育会館(東京都千代田区).

内山真:不眠症のメカニズムと治療. 第19回日本薬物脳波学会. 2016年11月12日. ホテルブリーズベイマリーナ・コンベンションルーム(沖縄県宮古市).

内山真:体内時計と不眠症. 第43回日本神経内分泌学会学術集会. 2016年10月15日. アクティティー浜松コンgresセンター(静岡県浜松市).

内山真:シンポジウム うつ病と睡眠, うつ病の危険因子としての睡眠障害. 第13回日本うつ病学会総会 2016年8月5日, ウィンクあいち(愛知県名古屋市).

内山真, 降旗隆二, 鈴木正泰:うつ病患者の睡眠障害とその対応. 第13回日本うつ病学会総会. 2016年8月5日, ウィンクあいち(愛知県名古屋市).

内山真:不眠症治療とレストレスレッグス症候群. 第13回日本うつ病学会総会. 2016年8月6日, ウィンクあいち(愛知県名古屋市).

内山真:不眠症の病態およびうつ病との関連, 特別講演1 日本保険医学会第112回定時総会. 2015年10月8日, 有楽町朝日ホール(東京都千代田区).

内山真, 鈴木正泰, 金野倫子:シンポジウム 6 睡眠薬依存再考, 不眠症治療における睡眠薬の常用量依存, 日本睡眠学会第40回定期学術集会, 2015年7月2日, 栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮市).

内山真:シンポジウム 8 労働者の睡眠問題にどう対応するか, 睡眠指針 2014 と労働者の睡眠問題, 第22回日本産業精神保健学会. 2015年6月27日, 一橋大学一橋講堂(東京都千代田区).

内山真:がん患者の不眠, 日本緩和医療学会第19回教育セミナー. 2015年6月18日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).

内山真, 栗山健一, 渡辺範雄, 鈴木正泰:シンポジウム 精神科薬物療法グッドプラクティス:多剤併用を避けるために睡眠薬多剤療法の背景と解決への方策, 第111回日本精神神経学会学術総会. 2015年6月5日, 大阪国際会議場(大阪府大阪市).

内山真. 健康づくりのための睡眠指針 2014 職域での睡眠の質改善に向けて, 平成26年度日本産業衛生学会東海地方会学術特別講演. 2014年11月22日, 三重大学医学部(三重県津市).

内山真, 金野倫子, 鈴木正泰:時間生物学的介

入による睡眠障害治療, 第21回日本時間生物学会シンポジウム4 概日時計を活用した疾患の予防・診断・治療, 2014年11月9日, 九州大学医学部(福岡県福岡市).

内山真. 睡眠指針 2014 と睡眠医学, シンポジウム1 健康づくりのための睡眠指針 2014 の策定について, 第73回日本公衆衛生学会総会. 2014年11月5日, 栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮市).

内山真. 睡眠中の運動コントロールとその仕組み, 第53回日本顎口腔機能学会 特別講演. 2014年10月4日, 日本大学松戸歯学部(千葉県松戸市).

鈴木正泰, 金野倫子, 内山真:概日リズム睡眠障害の薬物治療, シンポジウム概日リズム睡眠障害の治療は進歩したか. 2014年7月3日, 徳島県郷土文化会館(徳島県徳島市).

内山真. 特別講演 ヒトの体温調節と睡眠, 第79回日本温泉気候物理医学会・学術集会, 2014年5月12日, 京都国際会議場(京都府京都市).

内山真:睡眠障害が引き起こす問題と歯科医療への期待, 第68回日本口腔科学会総会・学術大会シンポジウム 睡眠医療に対する歯科の役割, 2014年5月9日, 京王プラザホテル(東京都新宿区).

〔図書〕(計2件)

内山真:不眠-睡眠薬だけでは不十分, 生活指導と服薬指導がポイント-, 矢崎義雄監修, 吉澤篤人編集, メディカルスタッフのための臨床医学, pp.173-183, 医薬ジャーナル社, 東京, 2016.

内山真:睡眠と性差. 三島和夫編, 睡眠科学最新の基礎研究から医療・社会の応用まで. 科学同人 東京, pp.252-266, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内山 真 (UCHIYAMA, Makoto)

日本大学・医学部・教授

研究者番号:20221111

(2) 研究協力者

金野 倫子 (KONNO, Michiko)

鈴木 正泰 (SUZUKI, Masahiro)

降旗 隆二 (FURIHATA, Ryuji)