

日本学術会議

精神医学・生理学・呼吸器学・環境保健学・行動科学
研究連絡委員会報告

睡眠学の創設と研究推進の提言

平成 14 年 5 月 20 日

日本学術会議

精神医学研究連絡委員会

生理学研究連絡委員会

呼吸器学研究連絡委員会

環境保健学研究連絡委員会

行動科学研究連絡委員会

この報告は、第18期日本学術会議に所属する5研究連絡委員会（精神医学・生理学・呼吸器学・環境保健学・行動科学）よりなる検討委員会で審議した結果をとりまとめ、精神医学・生理学・呼吸器学・環境保健学・行動科学研究連絡委員会報告として発表するものである。

検討委員会メンバー

- 高橋清久 精神医学研究連絡委員会委員長、第7部会員、世話人、座長
（国立精神・神経センター総長）
- 本郷利憲 生理学研究連絡委員会委員長、第7部会員
（東京都医学研究機構理事）
- 藤村重文 呼吸器学研究連絡委員会委員長、第7部会員
（東北厚生年金病院院長）
- 角田文男 環境保健学研究連絡委員会委員長、第7部会員
（岩手医科大学名誉教授）
- 上里一郎 行動科学研究連絡委員会委員長、第1部会員
（広島国際大学副学長）
- 大川匡子 精神医学研究連絡委員会委員幹事
（滋賀医科大学精神医学講座教授）
- 本間研一 生理学研究連絡委員会委員
（北海道大学医学部教授）
- 坪井康次 行動科学研究連絡委員会委員
（東邦大学医学部教授）
- 小林敏孝 精神医学研究連絡委員会推薦検討委員
（足利工業大学経営情報工学科教授）
- 清水徹男 精神医学研究連絡委員会推薦検討委員
（秋田大学医学部精神科学教室教授）
- 神山 潤 精神医学研究連絡委員会推薦検討委員
（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学助教授）
- 飛田 涉 呼吸器学研究連絡委員会推薦検討委員
（東北大学情報科学研究科教授）
- 裏出良博 生理学研究連絡委員会推薦検討委員
（大阪バイオサイエンス研究所）

- 佐々木三男 環境保健学研究連絡委員会委員推薦検討委員
（東京慈恵会医科大学看護専門学校校長）
- 有藤平八郎 行動科学研究連絡委員会推薦検討委員
（産業医学総合研究所）
- 高橋正也 行動科学研究連絡委員会推薦検討委員
（産業医学総合研究所）
- 中田光紀 行動科学研究連絡委員会推薦検討委員
（産業医学総合研究所）
- 原谷隆史 行動科学研究連絡委員会推薦検討委員
（産業医学総合研究所）
- 小川康恭 行動科学研究連絡委員会推薦検討委員
（産業医学総合研究所）
- 内山 真 精神医学研究連絡委員会推薦検討委員
（国立精神・神経センター精神保健研究所部長）
- 掘 忠雄 行動科学研究連絡委員会委員
（広島大学総合科学部人間行動研究講座教授）
- 山田尚登 精神医学研究連絡委員会推薦検討委員
（滋賀医科大学精神医学講座助教授）
- 高崎雄司 呼吸器学研究連絡委員会推薦検討委員
（太田記念病院睡眠呼吸障害センター）
- 久保木富房 行動科学研究連絡委員会推薦検討委員
（東京大学大学院医学系研究科教授）
- 福田一彦 行動科学研究連絡委員会推薦検討委員
（福島大学教育学部）

要旨

報告書の内容

1) 作成の背景

1. 睡眠学創設の必要性

我が国の成人の睡眠障害の有病率は約 20%といわれ、約 5 人に 1 人の割合である。

睡眠障害は様々な種類があるが、神経症性不眠、睡眠覚醒リズム障害、睡眠時無呼吸といったものが代表的なものである。従来、睡眠障害に関しては精神科が主として対応してきたが、睡眠時無呼吸は呼吸器科や耳鼻科の領域である。また、近年小児の睡眠時間の短縮傾向が強まり、日中の活動性が低下するという深刻な問題も生じており小児科領域でも大きな問題となっている。

睡眠には体内時計の関与が大きいのが、文明の進展とともに夜型社会への移行が強くなり、睡眠覚醒リズム障害が増加している。その一方で病院勤務者、警察、消防等国民の生命を守るために、また企業などが生産をあげるために交代勤務を余儀無くされる人々も増加している。これらの人々の健康を守ることも重要である。さらに、交代勤務や深夜労働の為に起こる事故も増加し、これによる国家的損失も莫大なものがある。

睡眠に関する研究は基礎生物学から臨床医学、さらに社会学、工学、文化学等幅広く行われている。今後、さらに経済学などを含め領域を広げて取り組まねなければならないが、各研究分野の交流を深め、情報やアイデアを交換しながら統合することが研究の発展につながるであろう。また、社会的な問題の解決の為に広く社会の理解を得ながら、プロジェクトとして広汎な睡眠研究を推進する必要がある。

そのために各領域を統合して新たに睡眠学を創設する必要がある。

2. 睡眠科学研究の現状と課題

睡眠科学は睡眠に関連する脳内神経伝達機構の解明、睡眠物質としてのプロスタグランジンの同定、生物時計と睡眠の関連、時計遺伝子の同定とその機能の解明等近年もっとも進展が目覚ましい研究分野である。また、生体における睡眠のホメオスタシスや睡眠覚醒リズムの調節機構等も明らかにされ、睡眠或いは生体リズムが心身の健康を維持する上でも重要な役割を演じていることが明らかにされている。

今後、睡眠遺伝子や眠気を引き起こす物質の同定、睡眠中枢と覚醒中枢の局在、同調因子とその作用機構、さらには内的同調機構の解明等が主要な課題となる。

3. 睡眠医学研究の現状と課題

睡眠障害を惹起する疾患は 90 種類以上にも上る。主要なものとして神経症性不眠、精神科疾患に伴うもの、睡眠時無呼吸、多くの身体疾患、生体リズム障害、薬物による不眠等である。これらの疾患および障害の原因の解明と治療法の開発研究が精力的に行われており、睡眠障害の診断・治療法が進歩している。しかしながら未だに治療法が確立されていない障害も少なくない。したがって、

研究は進展しているものの治療法の確立のためにはさらなる臨床研究が必要な段階である。また、これまでに得られた知識・技術もいまだ限られた専門家にとどまっており、一般医療の段階ではまだ知識の普及が十分ではない。すなわち、医師の教育が必要な段階である。さらに一般国民の睡眠の重要性に関する正しい理解を進める必要がある。

4. 睡眠社会科学研究の現状と課題

夜型社会が睡眠障害を招来していることは間違いのないと思われる。夜型社会の弊害を幼少児の睡眠の問題や学校生徒の活動性と関連して研究が進められている。また、不可欠な交代勤務や東西飛行などに伴う健康問題について、生体リズムの側面から労働環境を改善する試みが始められている。しかしながら、夜型社会を社会的に分析し、そのあり方について学問的な評価がなされるべきであるがそれが欠けている。

一方、睡眠不足あるいは睡眠障害による国家的な経済損失についての研究はアメリカで行われており、原子力発電所やオイルタンカーの事故、また頻発する交通事故等の経済的損失および睡眠障害にかかる医療費などを併せて 5 兆円にも上るといわれている。我が国でも少なくとも 1.5 から 2 兆円の損失はあるものと推測されるが、実証的研究がされておらず、早期に調査研究を行い有効な対策がたてられるべきである。

2) 睡眠学研究推進の提言

1. 睡眠に関する研究の統合と推進

睡眠科学（分子遺伝学、薬理学、生理学、行動科学、心理学、睡眠工学等）、睡眠医学（精神科、内科、呼吸器科、耳鼻科、小児科等）、睡眠社会学（睡眠比較文化学、夜型社会に関する研究、医療経済あるいは災害、事故による経済的損失、交代勤務に関する諸科学）などを統合して研究を促進する。また、その成果を還元して社会に役立てるべく知識の普及、相談業務、睡眠障害医療水準の向上を図るべく新しいシステムを創設する。

2. 研究推進機構の必要性等

全国的な研究推進体制を整備し、睡眠科学、睡眠医学、睡眠社会学の振興、研究推進、支援事業の遂行を行う。また、上記の研究を推進するために、これまでの実績に応じて、各専門分野ごとに研究推進の中心となる機関を定める。

3. 横断的研究体制の推進

睡眠に関する研究の各専門分野を統合し、研究推進をはかるために競争的な研究を行う。

4. 睡眠学に関する知識の普及と教育の推進

睡眠学研究が人の健康的な生活に不可欠であるとの認識に立ち、研究成果を積極的に普及・啓発するシステムを構築する。

目次

はじめに（各研究連絡委員会からのメッセージ）	
-1 生理学研究連絡委員会より	7
-2 呼吸器学研究連絡委員会より	8
-3 環境保健学研究連絡委員会より	9
睡眠学創設の必要性	10
睡眠科学研究の現状と課題	
-1 睡眠の発現に関する研究	15
-2 睡眠の調節に関する研究	21
-3 睡眠の機能に関する研究	27
睡眠医学研究の現状と課題	
-1 睡眠時無呼吸症	36
-2 精神疾患、神経疾患に伴う睡眠障害	48
-3 小児科疾患に伴う睡眠障害	54
-4 内科・心療内科疾患に伴う睡眠障害	61
-5 心身症と睡眠障害	65
-6 睡眠障害の疫学	69
睡眠社会学	
-1 交通事故と睡眠障害	73
-2 産業事故と睡眠障害	78
-3 教育と睡眠問題	82
-4 航空事故と睡眠	87
本プロジェクトによる波及効果	
-1 国民の健康問題、医療費削減、医療経済問題	89
-2 社会問題、医療事故の増大への警告	94
-3 脳科学研究の発展	97

はじめに（各研究連絡委員会からのメッセージ）

- 1 生理学研究連絡委員会より

下等動物からヒトに至るまで、体の様々のはたらきは約 24 時間周期（サーカディアン）のリズムで変動する。それは昼夜の交代という地球のエネルギー環境（光と熱）の時間変化に生物が適応する現象であり、睡眠-覚醒のリズムもその一環である。生物は覚醒時に生存のための活動（食物の獲得、摂食、生殖、闘争、社会活動等）をし、睡眠時に休息し回復する。正常な睡眠-覚醒リズムの維持が心身の健康に大切なことは、誰もが日常の生活から学ぶところである。

生体機能のメカニズムと意義の解明を目指す生理学にとって、基本の生体機能である睡眠-覚醒の現象が重要テーマであることは言うまでもない。1960 年代には Kleitman の名著 “Sleep and Wakefulness” が著され、その後もリズム生成（時計）の機構、リズム同調の機構、他の身体リズムとの関係、徐波睡眠とレム睡眠の発生機構、睡眠物質、断眠の効果など様々な研究に成果が積み重ねられてきた。この数年はショウジョウバエから哺乳類まで相同の複数の時計遺伝子が発見され、リズム生成機構の解明が一段と進むことが期待されている。

睡眠-覚醒の交代は生物が環境適応のため進化させてきた全身の機能である。その背景には多種多数の分子、細胞レベルの要素機能があり、それらが個体の活動へと統合されている。生理学にとって、その統合の仕組みの解明は今後の重要な課題である（生理学研究連絡委員会報告『生理学の動向と展望「生命への統合」』1997 年）。また 2 種類の睡眠それぞれの身体機能、脳機能に対する役割と機序の解明、睡眠-覚醒と摂食、内分泌ホメオスタシスなど他の本脳機能との結合機構の解明も大きなテーマである。最近のオレキシンニューロン系の研究などはこれらの問題に曙光を与えつつある。

一方、睡眠-覚醒（休息-活動）のサイクルは生物のあらゆる行動、生活の基礎をなし、ヒトでは睡眠障害とその健康への影響が医学的にも社会的にも大きな問題になっている。生理学の立場からは、睡眠障害の病態生理の研究と共に、最も進化した脳を持つヒトの体内時計-リズム同調の機構の特質を明らかにし、それと脳の発達との関係を探る系統発生的、人間生物学的研究が睡眠障害問題の解決に重要ではないかと推察される。

睡眠の研究はこれまで医学、生物学、心理学など様々な分野でなされてきたが、異分野間の連携が必ずしも十分であったとは言いがたい。睡眠研究への要請が社会的にも学術的にも高まっている今日、精神医学研究連絡委員会の高橋清久委員長が睡眠研究の組織化を目指してプロジェクト「睡眠学の創設」を提唱されたことはまことに時宜を得ている。プロジェクトのご発展を心から祈念したい。

- 2 呼吸器学研究連絡委員会より

20世紀における急速な科学の進歩とそれに伴った社会の変革は著しく均衡を欠き、ライフスタイルの変化に並行して生活習慣病の発生とともに心の軽視現象をもたらしたといっても過言ではない。ストレスの原因に満ちあふれている現在、我が国では成人の5分の1が睡眠に何らかの障害を有しているといわれており、精神・神経疾患や心身症に限らず睡眠の異常が症状として発現する疾患も多く存在する。常に安定した睡眠ができる状態になることは国民の誰もが願っていることである。睡眠と関係が極めて深い呼吸器においても、ライフスタイルの変化や社会の高齢化などに伴って疾病構造も変化しており、なかには新しい概念のもとで研究が進められている睡眠と関係が深い疾患や、生理的な加齢に関連した遺伝的プログラムの破綻に起因する疾患などがある。呼吸は脳幹部における呼吸中枢によって自律性を保持しており、中枢や末梢からの各種 receptor からの情報によって生理的に良好な換気が維持されているが、それらのコントロールに必要な局所あるいは経路に障害が生じると換気障害を惹起する。高度な肥満を伴う原発性低換気症候群では傾眠傾向がみられるし、中枢気道に障害を有する睡眠時無呼吸症候群はしばしば突然死の原因になるほか、他臓器疾患や精神障害を合併することがある。呼吸器疾患の近年の動向の1つに肺気腫や肺がんの著しい増加がある。肺気腫は換気不全につながり、睡眠障害が発現する。高齢者の肺癌手術後はしばしば予測できないような精神障害やICU症候群の発症などに悩まされることがある。これらのほかにも呼吸器と睡眠の重要な関連は枚挙にいとまがないほど多くの事例にみられる。

呼吸中枢と神経連絡が絶たれた肺移植モデルにおける呼吸は、通常は健常なものと変化がみられないが、移植によって完全に肺の除神経を行ったイヌに麻酔下にCO₂を吸入させると、呼吸中枢刺激により分時換気量は増加するが、これは呼吸数の増加を伴わない一回換気量の著しい増加によるものであることが判明している。筆者が嘗て行ったこの実験は、肺除神経下の睡眠時のCO₂に対する呼吸反応を示すものとして興味深いものであった。臓器の除神経モデルは、その生理学的研究の基本的なものであるが、個人的にも肺移植臨床例におけるCO₂や低酸素に対する呼吸反応はどうなっているのか関心がある。

今後睡眠に関する生理や病態生理、さらにその呼吸器疾患を含む各種疾患との関係などが分子レベル・遺伝子レベルまで解明されることが疾患治療法開発における大きな柱になるであろう。睡眠学の創設を喜ぶとともに、今後の大いなる発展を期待するものである。

- 3 環境保健学研究連絡委員会より

環境保健学研究連絡委員会は、人間の生存環境（生活環境と労働環境）にかかわる健康影響を研究する領域を担う委員会であり、衛生学会、産業衛生学会、公衆衛生学会、大気環境学会、人間工学会などが当研究連絡委員会の有力な関連学会である。睡眠障害がいち早く問題として登場したのは産業衛生学の分野である。筆者の経験では、1960年代の当初、「長距離トラック運転手の労働と疲労に関する研究」に携わり、札幌・帯広間の夜間トラックに同乗して運転手の経時的なフリッカー値の測定と心身状態および運転状態の変化を観察した。夜間の緊張した長距離運転業務が睡眠に及ぼす影響の激しさに大きなショックを受けたものである。

この頃から我が国の輸送業務、特に陸上輸送の長距離化、夜間輸送、高速化が急速に普及し、生活リズムの変更に適応できない輸送業務従事者の過労と睡眠障害が大きな問題となり、労働衛生上の対策が急がれるようになった。

その後、我が国の産業界は急激な発展と国際化に伴い、交替制勤務による24時間労働が広く採用され、又最近のIT化社会も、夜間就労人口を大幅に増大させている。産業衛生学では、こうした勤務交替時の夜間勤務による過労、睡眠不足、心身への影響等を疫学的に明らかにした報告が多くなされ、交替制勤務の改善策が労働衛生行政にも、いくつか生かされるようになった。しかし、睡眠の役割やメカニズム等についての脳科学（睡眠科学）の産業衛生学分野への研究導入は極めて少ない。

いまや、環境保健学、殊に産業衛生学の立場からも「睡眠医学」、「睡眠社会学」および「睡眠科学」を包括した「睡眠学」という新しい学術領域の必要性は緊急事であり、その創設に全面的に賛同し、大いに期待するものである。

睡眠学創設の必要性

日本学術会議 18 期活動計画のための基本認識のなかに「社会のための学術」があげられている。そこでは人口の増加と人間活動能力の向上によって人間活動の広範化と深化がもたらされるが、それにより人類は恩恵を受けると同時に脅威をもたらされる可能性もある。こうした状況において我々がなすべきことは、人類がこれから進むべき道を慎重に構想し、設計することであるとべられている。具体的内容として、(1)人類的課題解決のための日本の計画 (Japan Perspective) の提案と、(2)学術の状況並びに学術と社会の關係に依拠する新しい学問体系の提案があげられている。この主旨は急速に進展する各学術領域と、それに伴って成立する学術と社会との新しい關係を同時に考案することにより学術の持つ恩恵を最大化し、その脅威を最小化し得るような学術の新しい形態を提案するというものである。

ここで日本学術会議第 7 部精神医学研究連絡委員会を中心として、生理学研究連絡委員会、呼吸器学研究連絡委員会、環境保健学研究連絡委員会および第 1 部行動科学研究連絡委員会が連合して「睡眠学」という新しい学術領域の創設を提案する。

この報告書は日本学術会議の前記の連合する研究連絡委員会の委員が各専門領域から「睡眠学」創設の必要性を調査しその成果をまとめたものである。

1. はじめに

ヒトが健康な生活を営むうえで睡眠は不可欠な本能的行動であるが、現代社会ではライフスタイルの大きな変化により睡眠が脅かされているといっても過言ではない。最近の国民生活時間調査では、日本人の平均睡眠時間の短縮と就寝時刻の遅れが明らかにされた。現代人は人間本来の生物としての活動時間をはるかに超えて活動し、しかも昼に活動し夜に休息するという昼行性の哺乳類としての特性を無視して生活していることになる。

このようなライフスタイルの変化は先進国に共通した現象であり、現在の 24 時間社会ではいつの時間帯にも誰かが起きて働くという状況は社会、経済的側面から不可避のことである。そしてこのような 24 時間社会に働く人々の健康を守ることは重要な課題であり、この課題を解決しなければ将来の社会は成り立たなくなるといっても過言ではない。IT 化社会、夜間の高齢者介護、交通運輸関連と 24 時間社会はますます拡大していく。しかしこのような 24 時間社会の労働者の健康を守る対策はほとんどできていない。24 時間社会における睡眠障害の問題は、国民の健康問題ばかりではなく社会経済的側面からも重要である。

一方で睡眠中にも情報伝達系、免疫系といった機能が営まれ、睡眠は脳科学の重要な一分野である。このように睡眠あるいは睡眠障害を睡眠医学、睡眠社会学、睡眠科学から成る新しい学問体系を「睡眠学」を日本学術会議において国家的プロジェクトとしてとり上げることを提案する。睡眠学の発展は脳科学の飛躍的な進歩と共に 21 世紀に生きる人類の豊かな生活を構築するためには欠かすことの出来ない基盤の一つだと言える。

このような状況をふまえて、日本学術会議、睡眠学創設検討委員会が中心となりその必要性についての報告書を作成した。睡眠学創設に次の3分野を設ける。すなわち睡眠障害の健康上の問題として「睡眠医学」を、睡眠障害の社会経済的問題として「睡眠社会学」を、さらに脳科学としての睡眠、すなわち睡眠の基礎的研究を「睡眠科学」とする。この3分野は相互に関連し睡眠学を充実させることにより国家的睡眠総合戦略へと発展させるものである。図に概要を示した。

2. 睡眠学の3分野

(1) 睡眠障害の健康上の問題（睡眠医学）

最近に発表された睡眠と睡眠障害に関する疫学調査では、4～5人に1人が睡眠に関する問題を抱えていることが明らかにされた。欧米でも同等の頻度である。また、このような睡眠障害に関連する因子として高齢、ストレス、運動不足などがあげられている。現代の社会生活におけるさまざまなストレスの増大や夜型化などの生活スケジュールの急速な変化がこれらの睡眠障害の一因となっている。

近年、夜間に働く人口も増加し、本来昼間に活動し夜間には休息するという1日の活動・休止のリズムを維持することができない人々も増えている。最近の調査ではこのような交代勤務者の人口は就労人口の1/3にも及ぶ。このような人々には不眠と共にさまざまな身体疾患が併発するケースが多く、働く人の健康問題に睡眠と生体リズムが大きな重要性を持つことが明らかにされてきた。交代勤務体制は、将来ますます増加し働く人の保健の問題もその重要性を増す。

子供にも成人と同様に睡眠時間の短縮と夜型生活傾向がみられ、睡眠に関する問題が全身の疲労感、集中力低下、情緒の不安定性など現代の子供を取り巻くさまざまな問題と関連していることがわかる。

現在、睡眠障害については国際分類により90近くの診断名があげられている。不眠は神経症、うつ病、精神分裂病など精神科疾患において必発症状であるばかりでなく、初期症状や増悪因子として極めて重要である。また睡眠時無呼吸症は特に有病率が高く、高血圧、糖尿病を併発するなど呼吸、循環器領域でも重要な疾患である。さらに、多くの身体疾患では睡眠障害を併発するケースが多い。このような睡眠障害はそれ自体が問題であるばかりではなく夜間の睡眠障害により身体・脳の修復、成長、免疫といった睡眠の機能が障害され、昼間の活動性が十分に達成されないことに注目すべきである。このような睡眠・覚醒障害の病態を明らかにし、この成果を予防、治療に応用することは国民の健康維持に重要な課題である。

(2) 睡眠障害の社会経済的問題（睡眠社会学）

社会生活を営むにあたって眠気の強い状況では作業能率や学業成績の低下がみられ社会経済的損失を招く。これまで産業事故や交通事故の多くが深夜や早朝に眠気と関連して起こっていることが報告されている。このような夜間勤務や交代勤務の問題は今後ますます増加する。このためアメリカでは睡眠障害国家諮問委員会が設立された。

1993年に発表されたこの委員会報告によれば、睡眠障害や睡眠不足により引き起こされる事故の経済損失は年間5兆円にのぼると推定されている。さらに睡眠障害は心筋梗塞、脳梗塞の増悪因子として重要であり、睡眠障害の予防で節約しうる医療費は1.6兆円とされる。このように睡眠障害の予防は大きな経済効果をもたらす。わが国でも睡眠障害について米国とほぼ同じ様な状況にあることが予想される。

(3) 脳科学としての睡眠（睡眠科学）

脳科学の側面からみると、睡眠は単なる活動停止の時間ではなく、脳を持つ生命体に特有の能動的な生命に必須の生理機能が営まれる時間域である。すなわち睡眠は生体防御技術を備えた生存戦略であり脳が高次情報処理機能を発揮するために睡眠は必須である。さらに記憶の固定、再生、消去といった極めて重要な情報処理が睡眠中に行われ脳の総合機能として積極的に睡眠が起こるのである。

近年、睡眠の役割やメカニズムについて脳科学としての研究が神経生理学、薬理学、生化学などの領域から関心がもたれ、最近では分子生物学領域での発展がみられる。すなわち内因性・外因性睡眠物質の脳内動態と作用機構の解明、睡眠物質の神経伝分子機構、睡眠・覚醒中枢についての脳内神経回路の動態睡眠機構に関する分子生物学的研究、さらに高次脳機能、学習記憶のメカニズムと睡眠との関連など脳科学としての睡眠研究はきわめて広い領域であり、研究対象も研究方法も多様であり学際的である。このような睡眠科学研究を推進することは睡眠障害のメカニズムを解明しその治療法を開発することに大きな役割を果たすと共に、これまで行われてきた覚醒時を中心とした脳科学研究のさらなる発展に睡眠科学を導入することが極めて重要であると考えられる。

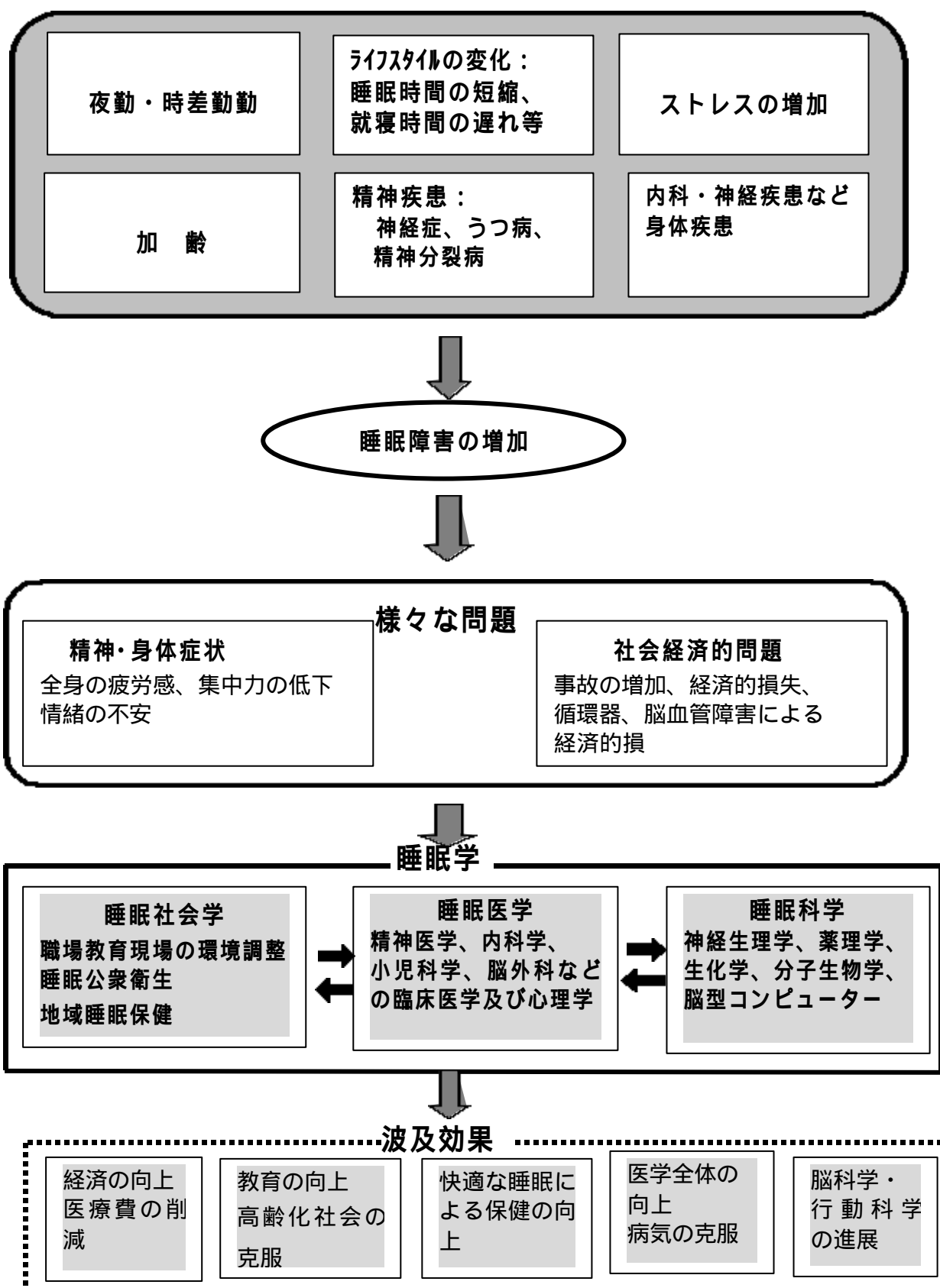
3. 睡眠学の意義

以上のような睡眠医学、睡眠社会学、睡眠科学はそれぞれの分野での研究活動を通して相互に大きく関連する。睡眠医学は多数の睡眠障害の診断・治療にあたり臨床現場から現状と問題点を探り出し発振する。睡眠科学はその研究成果から睡眠医学に対し睡眠障害の診断・治療のための技術的支援を行うと共に睡眠社会学に対して日常生活における快適な睡眠と日中の活動を維持するための手法についての提案を行うことが可能となる。睡眠社会学は、日常生活上の健康・社会・経済問題を睡眠・覚醒の視点からとらえ現状と問題点を明らかにし、睡眠医学、睡眠科学領域に対しその方向性を絶えず調整し進路を決めていく役割を荷うことになる。

このような経緯により睡眠学が確立され、国家的なプロジェクトとしてとり上げられればその波及的效果として次のようなものがあげられる。1)睡眠障害、生活習慣病、精神疾患など睡眠に関する医学の目ざましい向上により疾病が減少し、医療費の削減が見込まれる。2)高齢者、痴呆患者についても良質の睡眠が得られることによりQOLが向上し医療費、介護費などが削減される。3)良質な睡眠を得るための教育や技能修得により国民の健康が向上、学校や職場での快適な日常生活が見込まれる。またこれにより生産性が向上する。4)睡眠科学

研究により脳科学、行動科学の飛躍的進歩が期待される。

睡眠学創設の必要性



． 睡眠科学研究の現状と課題

-1 睡眠の発現に関する研究

1. はじめに

21世紀の睡眠科学は、20世紀後半の分子生物学および脳科学の進歩により、遺伝子工学、生化学、薬理学、神経生理学、動物行動学などを統合した学際研究に進化した。本稿では、21世紀の睡眠科学、特に、遺伝子操作動物の脳波解析を中心とした基礎研究より得られた睡眠発現の神経回路と液性調節の分子機構の現状を紹介し、今後の研究課題と具体的戦略、および期待される研究成果について述べる。

2. 睡眠脳波の発現と周期性

「脳の休息」を意味する睡眠の判定には、現在、脳波の記録と筋電位記録を合わせた睡眠ポリグラフが用いられる。この場合、レム睡眠時の急速動眼運動を測定するために、眼電位をあわせて記録する機会が多い。今日では、Rechtschaffen and Kales による判定法が、ヒトの多段階の睡眠判定基準として汎用されている。また、げっ歯動物などの実験動物も、睡眠ポリグラフに基づいて、ノンレム睡眠・レム睡眠を個別に解析することが可能である。

脳波電極で記録される電気活動は、大脳神経細胞の集合電位の総和であり、総合的な「脳の休息」を解析する客観的指標として合目的である。覚醒と睡眠状態を脳波により区別できるのは爬虫類以上である。一方、大脳の発達していない下等動物でも活動・静止の状態は判別できる。さらに、昆虫（ショウジョウバエ）においても、機械刺激による休息障害が「回復休息」を引き起こし、この間、感覚入力の影響も引き起こされることが報告され（Hendricks JC et al., Neuron 25:129-138, 2000）、高等動物における睡眠の恒常性維持（ホメオスタシス）と同等の機能が昆虫にも存在することが示唆されている。しかし、昆虫の脳は小さく、大脳皮質錐体神経細胞のような明確なバレル構造をもたないため集合電位は発生しにくく、脳波による解析は困難である。従って、睡眠覚醒に相当する休息活動調節に関連する遺伝子の探索に昆虫を用いる以外、睡眠発現機構の基礎研究は、げっ歯動物などの哺乳動物を実験モデルとして用いるのが一般的である。

睡眠ポリグラフによって定義された睡眠は様々な周期性をもって発現している。冬眠のような季節性の変化や、女性の月経周期にともなう変動も知られている。また、約一日の昼夜リズムは日内（サーカディアン）リズムと呼ばれ、ほとんどのヒトが毎日夜になると床につく。季節性の睡眠リズムには松果体ホルモンであるメラトニンが重要な役割を果たす。日内リズムは視床下部に存在する体内時計の中核である視交叉上核（Suprachiasmatic nucleus; SCN）の自律的リズムにより制御されている。さらに、日内リズムより短い周期のリズムを超日性（ウルトラディアン）リズムと呼び、例えばヒトの睡眠において、約90分の周期でレム睡眠が出現する。この最小単位の睡眠覚醒サイクルは、SCNを除去した動物でも維持され、「体内時計システム」とは異なった機構で制御さ

れる。

3. 睡眠発現の神経機構

睡眠脳波は大脳神経細胞の集合電位と考えられる。深いノンレム睡眠時の脳波には高振幅低周波（75 μ V、 \sim 2Hz）の成分（徐波成分）が多くなり、レム睡眠時にはシータ波と呼ばれる約7Hzの単一周波数の波が顕在化する。この他、ノンレム睡眠の開始直後には、睡眠紡錘波と呼ばれる特徴的な脳波があらわれる。これらの脳波と同様の周波数成分を示すバースト状の神経発火は、単離した大脳皮質スライスにおいても再現できる。また、アセチルコリン作動性アゴニストを大脳皮質スライスに投与すると、覚醒時のような高周波の発火パターンに変化する。これらの実験結果は、脳波は記録電極近傍の皮質神経細胞の発火パターンにより形成されることを示唆する。しかし、大脳皮質のみでは、上述のように薬理的な刺激などを用いない限り、自発的に睡眠脳波から覚醒脳波へ変化しない。つまり、脳波の状態を刻々と変遷させる機能は、大脳皮質以外の部位に存在し、その情報発信部位こそが真の睡眠中枢と考えられる。

睡眠中枢の候補として、レム睡眠を制御する脳橋近縁部が最も古くから研究されている。これまでに、*in vivo* 電気生理学的手法を用いて、レム睡眠の発現に相関して神経発火を繰り返すレム On 神経細胞が中脳・橋に存在し、その多くはアセチルコリン分泌型神経細胞であることが証明されている。これらの神経細胞は大脳皮質に直接投射するものや、視床膝状体を介して大脳皮質に連絡するもの、あるいは視床下部などで複数シナプスを介し間接的に睡眠を制御するものなど多岐にわたる。また、青斑核や背側縫線核には、レム睡眠を抑制するレム Off 神経細胞や、脳波を覚醒状態に移行させる覚醒神経細胞が存在し、これらはノルアドレナリンやセロトニンを分泌する神経細胞であると考えられている。

一方、ノンレム睡眠の発現には、より広範囲な神経回路が関与する。大脳皮質へのアセチルコリン神経の投射を大量に持つ前脳基底部は、有力なノンレム睡眠中枢の候補として比較的古くから研究されてきた。このアセチルコリン神経の活性化は、大脳皮質錐体細胞を高周波数の発火パターンへと導き、結果として覚醒様の脳波を発生させる。さらに、前脳基底部の一部（特に外側部）には、ノンレム睡眠の開始時に特異的に活動するノンレム On 神経細胞が存在する。

さらに、最近、視床下部腹側外側視索前野（ventrolateral preoptic area; VLPO）が、新たなノンレム睡眠の中枢として発見された（Sherin JE, et al. Science 271: 216-219, 1996）。このVLPOは、ヒスタミン神経の起始核である結節乳頭核（Tuberomammillary nucleus; TMN）に、GABAやガラニン系の抑制性の神経投射を行う（Sherin et al., J Neurosci, 18:4705-4721, 1998）。TMNのヒスタミン神経は大脳皮質へ直接投射し、ヒスタミンを遊離して覚醒を引き起こす。従って、VLPOからの抑制性神経伝達によりTMNの活動が抑制されると、覚醒レベルが低下し睡眠が誘発される。これらの神経核の重要性は、後述の睡眠誘発物質であるプロスタグランジン（PG）D2およびアデノシン A2A 受容体作動薬の投与によるノンレム睡眠時の c-fos 遺伝子の発現部位の追跡により証明された（Scammell T, et al., Proc Natl Acad Sci USA, 95:7754-7759, 1998）。

VLP0 への神経投射を含め、これらの神経核の調節機能についてのさらなる研究が必要である。

4. 睡眠の液性調節機構

神経伝達物質以外にも、ホルモン、神経成長因子、サイトカインなど多くの液性物質が、睡眠に必要な神経活動を調節する。睡眠欲求の高まりと共に脳内や体液中に蓄積し、睡眠の誘発や維持に関与する「睡眠物質」の存在は古くから提唱されている。例えば「睡眠が脳内において産生され脳脊髄液に分泌されるホルモン様の物質により調節される」という概念は、20世紀初頭に日本の石森国臣博士と、フランスのPieron博士により提唱された(石森国臣. 東京医学会雑誌, 23: 429-457, 1909; Pieron H. Le Problem Physiologique du Sommeil. Masson, Paris. 1913)。彼らは、それぞれ独自に、断眠させたイヌの脳脊髄液を別のイヌの脳内に投与すると、そのイヌが眠ることを証明した。以来約1世紀の間に、動物の脳、血液、尿などから報告された睡眠物質は約30種類にも及ぶ。我が国においても、東京医科歯科大学の井上昌次郎名誉教授の研究チームにより、ウリジンや酸化型グルタチオンが睡眠物質として同定され、さらに、(財)大阪バイオサイエンス研究所の早石修名誉所長が約20年前に発見し、現在も同研究所において研究が継続されているPGD2については、その睡眠誘発の作用機構が最も良く解明されている。睡眠物質に関する基礎研究において、日本は世界のリーダーとしての地位を守っている。

プロスタグランジンは生体膜に存在するアラキドン酸より合成される一群の生理活性脂肪酸の総称である。その1つであるPGD2は脳において生産される主要なプロスタグランジンであり、ラットやサルは脳室内投与により睡眠を誘発する。PGD2誘発睡眠の注目すべき特徴は、睡眠行動学および電気生理学的に自然睡眠と区別できないことにある(Hayaishi O., FASEB J, 5: 2575-2581, 1991)。PGD2投与により眠らせた動物は、自然睡眠中の動物と同様、音や接触による刺激で容易に覚醒させることができる。さらに、睡眠脳波の周波数分布(パワースペクトル)も自然睡眠と区別できない。一方、一般的な睡眠薬であるベンゾジアゼピン系薬剤により誘発される睡眠の場合は、入眠後の覚醒は困難であり、薬物の過剰摂取は昏睡を引き起こす。また、睡眠脳波からデルタ波領域の成分が減弱し、ベンゾジアゼピン速波と呼ばれる15~20 Hzにピークを持つ異常な脳波が観察される。従って、睡眠導入薬による睡眠は「軽度の昏睡」と表現できる。

PGD2のラット脳脊髄液内濃度は、覚醒時よりも睡眠時に高く、断眠による睡眠要求の高まりと共に増加する。さらに、中枢神経系におけるPGD2の生合成反応を担うリポカリン型PGD合成酵素(L-PGDS)の阻害剤(四価セレニウム化合物)をラット脳室内に投与すると、ラットの睡眠は強力に阻害され、ほぼ完全な不眠状態に陥る。以上の実験結果は、PGD2が生理的な睡眠の調節に関与し、L-PGDSが睡眠調節の鍵を握る酵素である可能性を示す(Hayaishi O., J Appl Physiol, 92: 863-868, 2002)。

一方、ヒトの睡眠へのPGD2の関与は、二つの疾患における病理的な傾眠において示唆されている。一つは、トリパノソマ感染によるアフリカ睡眠病であ

る。この疾患の患者では、病状の進行に伴い脳脊髄液中の PGD2 濃度が 100-1000 倍に上昇する (Pentreath VW, et al., Trans R Soc Trop Med Hyg, 84:795-799, 1990)。もう一つは全身性肥満細胞増多症患者に見られる睡眠発作であり、発作時に血液中の PGD2 代謝物のレベルが 150 倍も上昇する (Roberts JL II, et al., N Engl J Med, 303:1400-1404, 1980)。これらの患者の病理的な睡眠は、体内での PGD2 の過剰生産によるものと考えられる。

さらに、ワシントン州立大の J. Krueger 教授らのグループは、インターロイキン 1 (IL-1) や腫瘍壊死因子 (TNF) 等のサイトカインが睡眠を誘発することを証明し、これらのサイトカインが細菌やウイルスによる感染症の際に誘発される睡眠に関与することを提唱している (Krueger JM and Toth LA, Ann N Y Acad Sci, 739: 299-310, 1994)。IL-1 や TNF の脳内投与による睡眠誘発は、PG 合成を阻害するシクロオキシゲナーゼ阻害剤の前投与により消失することから、PGD2 が関与している可能性が高い。

5. PGD2 誘発睡眠の情報伝達機構

PGD2 誘発睡眠の情報発信および中継経路を同定するために、L-PGDS および PGD2 受容体 (DP 受容体 ; D-type prostanoid receptor) の脳内分布が、免疫組織化学及び In situ hybridization により調べられた。その結果、L-PGDS は、脳実質よりも脳脊髄を取り囲むクモ膜、および、脳脊髄液の産生を行う脈絡叢において主に産生され、脳脊髄液に分泌されることが明らかとなった (Urade Y. et al., Proc Natl Acad Sci USA, 90:9070-9074, 1993)。また、脳脊髄液に分泌された L-PGDS は、ヒト脳脊髄液の主要蛋白質として知られていた トレースと同一の蛋白質であることが判明した。従って、L-PGDS により合成される PGD2 も脳を取り巻く脳膜において産生され、脳脊髄液に分泌され脳内を循環すると考えられる。さらに、DP 受容体も L-PGDS と同様にクモ膜に局在し、後述する PGD2 感受性睡眠誘発部位が存在する前脳基底部分において密度が高く、視神経の走行と並行して視床下部近傍に至る脳底部の限局された部分に両側性に局在することが明らかとなった (Mizoguchi A. et al., Proc Natl Acad Sci USA, 98:11674-11679, 2001)。以上の結果は、PGD2 誘発睡眠の情報伝達機構は、神経シナプスを介する調節機構 (Wiring transmission) とは大きく異なり、上述の「睡眠が脳内において産生され脳脊髄液に分泌されるホルモン様の物質 (睡眠物質) により調節される」という液性調節 (Volume transmission) の概念に合致するものである。

PGD2 投与によるラットの睡眠誘発は、吻側前脳基底部分 (PGD2 感受性睡眠誘発部位) のクモ膜下腔に投与した場合に最も強力であり、最大睡眠時間に匹敵する飽和量のノンレム睡眠が誘発される (Matsumura H, et al., Proc Natl Acad Sci USA, 91:11998-12002, 1994)。この PGD2 感受性睡眠誘発部位は、マウスを用いて明らかになった DP 受容体の分布と良く一致する。また、同部位のクモ膜下腔への PGD2 投与により誘発される睡眠は、アデノシン A2A 受容体アンタゴニスト (KF17837) の腹腔内前投与により容量依存的に阻害される。逆に、アデノシン A2A 受容体アゴニスト (CGS21680) の前脳基底部分のクモ膜下腔への投与は PGD2 投与に匹敵する飽和量の睡眠を誘発する (Sato S, et al., Proc Natl Acad

Sci USA, 93:5980-5984, 1996)。さらに、同部位に PGD2 を投与すると、クモ膜下腔での遊離アデノシン濃度が用量依存的に増加し、その遊離アデノシン濃度の上昇は PGD2 受容体アンタゴニスト (BWA868C) の投与により用量依存的に抑制される。そして、同部位のクモ膜下腔への PGD2 投与は、DP 受容体を発現しているクモ膜細胞の c-fos 遺伝子の発現を活性化する。これらの結果は、PGD2 による睡眠誘発情報は前脳基底部のクモ膜下腔においてアデノシンに変換され、アデノシン A2A 受容体を発現する神経細胞を活性化して睡眠を誘発することを示している。アデノシン A2A 受容体発現神経細胞は、前脳基底部近傍に広く分布し、同受容体アゴニスト投与により fos タンパクの発現が活性化される神経として同定されている。

1970 年代にイヌ脳室内へのアデノシン投与が睡眠を誘発し、カフェインがアデノシン受容体の拮抗薬として覚醒作用を示すことが証明されて以来、「アデノシンは睡眠物質である」という概念が定着した。睡眠の目的の一つはエネルギーの消費を防ぎ脳機能を回復させることである。生体エネルギーの源泉である ATP の代謝物であるアデノシンが睡眠物質であるという事実は「覚醒時間の延長に伴い細胞外アデノシン量が増加すると、フィードバックシグナルとして睡眠を誘導し、結果としてエネルギーの消費を抑制する」という極めて合目的な説明を可能にする。但し、従来のアデノシンの睡眠誘発機構は、ハーバード大学の R. McCarley 教授らのグループが提唱したアデノシン A1 受容体を介した発現機構を中心として議論がなされてきた (Porkka-Heiskanen T, et al. Science 276: 1265-1268, 1997)。この点での整合性が今後の研究課題として残されている。

以上の結果を総合すると、PGD2 は脳脊髄液を循環する睡眠ホルモンであり、PGD2 による睡眠誘発情報は前脳基底部の DP 受容体に伝達されて別の睡眠物質であるアデノシンに変換され、アデノシン A2A 受容体を介した睡眠中枢 (VLPO) の活性化と、GABA やガラニン系の抑制性の神経投射を介したヒスタミン系覚醒中枢 (TMN) の活動低下を引き起こし、最終的には脳全体を睡眠状態に導くと考えられる。

この睡眠情報伝達系には、カフェインとの関連が示唆されるアデノシン以外にも、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の作用点として考えられる GABA や、抗ヒスタミン薬による催眠作用と関係するヒスタミン神経系など、従来より睡眠覚醒調節への関与が指摘されてきた様々な物質が含まれている。これらの情報伝達系に関連する様々な受容体に対する薬剤や、遺伝子欠損マウスを用いた睡眠解析が、新たな睡眠科学の研究課題である。

6. 睡眠の分子生物学

睡眠研究に分子生物学的アプローチを導入する先鞭を着けたのは、遺伝性睡眠障害である家族性致死性不眠病 (Fetal Familial Insomnia, FFI) を発見したイタリア Bologna 大学の E. Lugaresi 教授らの研究チームである (Lugaresi E, et. al., N Engl J Med, 315:997-1003, 1986)。この遺伝病は成人になってから発症し、視床を中心とした神経細胞の変性を起こし、数年後には完全な不眠状態に陥り、最終的には死に至る悲惨な病気である。彼らは、FFI の原因遺

伝子を同定し、いわゆる「プリオン病」の一種であることを証明した (Monari L, et. al., Proc Natl Acad Sci USA, 91:2839-2842, 1994)。プリオン蛋白質は我々の体内に存在する蛋白質であるが、病原性の変異型プリオンが脳内に入ると、野性型プリオンを病原性プリオンに次々と変化させ感染すると考えられている。FFI のプリオン蛋白質は、178 番目のアスパラギン酸がアスパラギンに変化していることが特定された。しかしその発症機構は依然不明であり、変異型プリオンを大量発現するトランスジェニックマウスや、プリオン遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを用いた研究が精力的に行われている。

さらに、注目すべき睡眠障害の一つとしてナルコレプシー (narcolepsy) が挙げられる。ナルコレプシーは過眠症の一種で、日中の強い眠気と睡眠発作を主症状とし、情動性脱力発作 (カタプレキシー・cataplexy)、睡眠麻痺、入眠時幻覚、入眠時レム睡眠といった症状を呈する。その頻度は約 2000 人に 1 人以上と言われている。ナルコレプシーと遺伝との関係を世界に先駆けて報告したのは (財) 神経研究所附属晴和病院長の本多裕博士であり、ナルコレプシー患者には HLA (human lymphocyte antigens) の型判定で DR2 と DQ1 の組織適合性遺伝子を持つ比率が極めて高い。しかし、一卵性双生児を対象とした疫学調査の結果では、共にナルコレプシーである頻度は 15% 程度であることから、ヒトのナルコレプシーには遺伝子以上に環境要因の影響が高いと考えられている。ナルコレプシーの原因や治療法は未解決であるが、その突破口になる可能性を秘めた研究報告が、日本人研究者の参加した 2 つのアメリカのグループによりなされた。

一つはスタンフォード大学ナルコレプシーセンターの E. Mignot 教授らのグループからの報告である。同センターには、W. Dement 所長が 20 年以上前に発見した遺伝性ナルコレプシー犬のコロニーが維持されている。彼らは、その変異遺伝子の同定を目指した研究を行い、同大学の T. Kilduff 教授らが視床下部より見出した神経ペプチドであるヒポクレチン (Hypocretin; 後述のオレキシン (Orexin) と同じペプチドである) の 2 型受容体のスプライシング異常によるものであることを同定した (Lin L, et al. Cell 98: 365-376, 1999)。もう一つは、テキサス大学サウスウエスタン医療センターの柳沢正史教授らのグループからの報告である。彼らは筑波大学の桜井武博士らと共に、食欲に関する神経ペプチドとして同定したオレキシンの情報伝達系に関する研究を進めていく過程で、オレキシン遺伝子の欠損マウスが夜間の活動期にカタプレキシー様の発作を起こし、ナルコレプシーに特徴的なレム睡眠の出現頻度が増えることを発見した (Chemelli RM, et al. Cell 98: 437-451, 1999)。

これらの報告からオレキシン神経系・オレキシン受容体の機能不全がナルコレプシー発症に関与し、さらに睡眠調節機能において重要な役割を担うことが示された。オレキシン神経系は視床下部外側野に起始核を持ち、コリン系・ノルアドレナリン系・ヒスタミン系等の殆どすべての神経系への投射が確認され、脳内投与により強力な覚醒作用を示すことも明らかにされた。さらに、これらの研究成果に基づいて、ナルコレプシー患者のオレキシン/ヒポクレチンに関する研究が開始された。そして、多くのナルコレプシー患者では脳脊髄液オレキシン/ヒポクレチン濃度が健常人と比較して大幅に低下し (Nishino S, et

al. Lancet 355: 39-40, 2000) ナルコレプシー患者の剖検標本では、オレキシン/ヒポクレチン陽性神経が顕著に減少していることが確認された (Peyron C, et al. Nature Med 6: 991-997, 2000; Thannikal TC, et al. Neuron 27: 469-474, 2000)。しかし、これらの患者ではオレキシン/ヒポクレチンおよびそれらの受容体の遺伝子には異常が無い。従って、ヒトのナルコレプシーはオレキシン/ヒポクレチン神経系の後天的変性疾患である可能性が高く、オレキシン/ヒポクレチン受容体作動薬を用いたナルコレプシーの新たな治療法の開発が検討されている。

従来の睡眠研究が抱えていた研究方法の限界は、動物個体を用いた *in vivo* 実験に限定され、*in vitro* 実験系が存在しないことであった。これが、分子レベルでの睡眠調節機構の解明の大きな障害になっていた。しかし、遺伝子操作技術の向上により、睡眠物質の合成酵素や受容体を欠損したノックアウトマウスや過剰発現したトランスジェニックマウスを作製し、それらの遺伝子変異マウスの睡眠を解析する新しい研究方法が可能になった。上述のオレキシン遺伝子欠損マウスのナルコレプシー様発作のような予想外の発見以外にも、幾つかの睡眠覚醒調節に関連すると予想される遺伝子を操作して、その睡眠行動への影響を調べた報告が成されている。たとえば、スイス・チューリッヒ大学の I. Tobler 教授らは、プリオンノックアウトマウスの睡眠が断片化することを報告し、J. Krueger 教授らのグループは、TNF の 55kDa 受容体を欠損するマウスが野生型マウスに比べ睡眠量が減少することを報告している。我が国においても、既に L-PGDS のノックアウトマウスとトランスジェニックマウスが作製され、ヒト L-PGDS 大量発現トランスジェニックマウスが痛覚刺激によるノンレム睡眠発作を引き起こすことが報告された (Pinzar, E. et al., Proc Natl Acad Sci USA, 97:4903-4907, 2000)。また、DP 受容体ノックアウトマウス (Mizoguchi A. et al., Proc Natl Acad Sci USA, 98:11674-11679, 2001) やアデノシン A2A 受容体ノックアウトマウスでは、PGD2 による睡眠促進作用が観察されないことや、ヒスタミン H1 受容体ノックアウトマウスでは、オレキシンによる覚醒誘発が起きないことが報告された (Huang Z-L, et al. Proc Natl Acad Sci USA 98: 9965-9970, 2001)。

このように、遺伝子操作マウスの睡眠解析により、睡眠調節の分子機構が確実に明らかになりつつある。その研究成果は、不眠症治療薬の開発はもとより、現代人が必要とする理想的な「眠り」をもたらす夢の医薬品の開発の基盤となることが期待される。

-2 睡眠の調節に関する研究

1. 睡眠研究の現状

睡眠の調節機構に関する研究には2つの方向性がある。1つは、睡眠をホメオステシス(恒常性)維持機構とみなす立場から、その主たる調節機構をフィードバック制御に求める方向であり、他の1つは睡眠を自律的に振動する生体リズムと考える立場から、その主たる調節機構をリズム同調に求める方向で

ある。この2つの方向性は必ずしも排他的ではないが、どちらを重視するかで睡眠障害の治療や予防の方策が異なってくる。

(1) ホメオスターシス理論

睡眠は覚醒中に損なわれた身体機能の回復に関与していることや、先行する覚醒の長さや内容によって引き続く睡眠の質が変化することから、睡眠の主たる調節はホメオスターシス維持によるとするものである。この理論は主として断眠実験や動物を用いた睡眠物質の研究によっている。

1) 睡眠のホメオスターシス

睡眠の長さは先行する覚醒の長さにある程度依存している。しかし断眠が数日に及んでも増える睡眠の長さは数時間に過ぎない。一回の睡眠時間はむしろ睡眠をとる時刻に依存している。先行する覚醒の影響は徐波睡眠に最も強く現れる。一般に徐波睡眠は睡眠の前半に出現し、後半には見られなくなる。1晩の断眠で徐波睡眠が増加することから、徐波睡眠量がホメオスターシス維持機構の変数となっている可能性がある。徐波睡眠量と生体機能の修復程度に正の相関を仮定することで、この理論が成立する。

レム睡眠を選択的に断眠することにより、回復睡眠のレム睡眠量が増加する。従って、レム睡眠にもホメオスターシス維持機構が働いている可能性がある。しかし、後に述べるように、レム睡眠はむしろサーカディアンリズムの支配下にある。

2) 睡眠物質

覚醒中に何らかの物質が蓄積して、それが眠気を引き起こし睡眠を誘発するとの発想に基づき、長期間断眠した動物からいわゆる睡眠物質が数多く抽出されている。抽出された物質を断眠していない動物に投与すると睡眠を誘発する。しかし、報告されている物質が生理的な睡眠にも関与しているかどうかは必ずしも明らかではない。睡眠物質は、覚醒中に増加し睡眠とともに減少することが予想されるが、実際に脳内の濃度を測定してその様な変動をみせる物質はまだ発見されてない。

3) Sプロセスモデル

1980年代に提唱された睡眠調節に関するモデルで、睡眠のホメオスターシス維持機構を前提としている。このモデルは、覚醒中に単調に増加し、睡眠により指数関数的に減少するプロセスSを仮定し、プロセスSが砂時計のように睡眠閾値と覚醒閾値を往復するとするものである。また、2つの閾値がサーカディアンリズムにより支配されているとの仮定を入れて、睡眠覚醒リズムの昼夜変化への同調を説明している。このモデルは、睡眠の生体リズムとしての特徴とホメオスターシス維持の特徴の両方を説明している点で優れているが、プロセスSの実態が不明であり、また睡眠覚醒リズムがサーカディアンリズムとは独立して同調する機構を説明できない。

(2) 睡眠覚醒リズム

睡眠と覚醒は交互に繰り返し現れる。この繰り返しをホメオスターシスの波とみるのではなく、内因性振動の表現とみるのが睡眠覚醒リズムの立場である。

この違いは連続する睡眠と覚醒の長さの相関をとることによってある程度知ることが出来る。つまり、ホメオスターシスの波ならば相関係数は正となり、内因性振動なら負となる。ヴェーファは睡眠と覚醒の相関係数が負であることから、睡眠と覚醒は生体リズムであると主張した。

1) 睡眠覚醒リズムの内的脱同調

睡眠覚醒リズムは、フリーランなど特殊な条件下で体温リズムやメラトニンリズムから脱同調することが知られている。この内的脱同調は睡眠覚醒リズムが体温リズムなどのサーカディアンリズムとは異なる振動機構に支配されていることを示すとともに、時差症候群や睡眠覚醒リズム障害の病態生理を明らかにする手がかりでもある。睡眠覚醒リズムに内的脱同調が生じると、不眠や昼間の眠気、全身倦怠感や精神運動能力の低下などの症状が出現する。

2) 睡眠覚醒リズムの同調因子

体温リズムなどのサーカディアンリズムの同調因子は光であり、体内時計の光に対する位相反応に基づいてリズム同調が達成される。ヒトの場合、主観的朝（同調条件下では午前中）の光が昼夜変化への同調に重要である。一方、睡眠覚醒リズムの同調はサーカディアンリズムの光同調に付随して生じると考えられていたが、視覚障害者のリズム同調や低照度環境下のリズム同調の研究により、睡眠覚醒リズムはサーカディアンリズムとは独立して、生活スケジュールに同調することが明らかにされた。具体的に生活スケジュールのどの因子が同調因子として働いているのかは不明である。

3) 睡眠周期

一夜の睡眠の経過中に約90分周期の変動（睡眠周期）が観察される。睡眠周期はレム睡眠とノンレム睡眠が交互に出現することで形成されるが、睡眠の前半はノンレム睡眠が優性であり、後半はレム睡眠が優性となる。ノンレム睡眠の量は先行する覚醒の長さや内容によって影響される。ノンレム睡眠量が多いとレム睡眠が抑制される。一方、レム睡眠の出現量は主としてサーカディアンリズムに支配されている。また、前夜のレム睡眠が抑制されると、反跳して出現量が増える。従って、睡眠周期はサーカディアンリズムと睡眠覚醒リズムの内的同調の程度や先行する睡眠や覚醒の内容の影響を受ける。

睡眠周期を形成している生体リズムと覚醒期間中に認められる約90分周期のリズムの由来が同じであるか（BRAC：Basal Rest Activity Cycle）否かについては結論が出ていない。

(3) 生物時計と睡眠中枢

睡眠は、ヒト以外のほ乳類では、生物時計に完全に支配されている。ヒトのみが、意志で睡眠と覚醒をある程度調節することができる。生物時計の中枢は間脳視床下部・視交叉上核に存在する。一方、睡眠中枢あるいは覚醒中枢に関しては諸説ある。現在の考え方は、生物時計からのリズム信号が睡眠中枢あるいは覚醒中枢に作用して睡眠覚醒リズムを形成しているが、睡眠覚醒中枢には他の脳領域からも入力があり、一夜の睡眠はその統合作用で調節されている、とするものである。

2. 今後の課題と課題解決のための具体的方策

睡眠研究の今後の課題としては、以下に述べる5点が重要である。

(1) 睡眠遺伝子の同定

睡眠現象を科学的に理解するためには、睡眠に関連する物質の動態を解明しなければならない。現在、睡眠や覚醒に関係する神経伝達物質や睡眠物質が数多く提唱されているが、どの物質が生理的な睡眠に関与しているかは依然不明である。物質的背景を求める研究は動物実験が主流となる。その際に克服しなければならない点はいくつかある。1つは、睡眠の客観的評価法の確立である。現在使われている睡眠ポリグラフによる視察法はヒトの場合と異なり、正常睡眠か異常睡眠かの区別が難しい。その理由は、脳波の視察法ではせいぜいレム睡眠かノンレム睡眠の区別しかできず、ヒトのように睡眠脳波の波長や量によって睡眠段階を詳しく解析することができないことにある。課題克服には、ポリグラフ装置の改良高度化や睡眠段階判定法の精緻化などが要求される。他の1つは、適切な動物モデルの選択である。これまで睡眠研究で用いられてきた実験動物は、神経生理学的研究ではネコやイヌ、分子生物学的研究ではラットやマウスなどの哺乳類である。これらの動物の睡眠は程度の差こそあれ多相性睡眠であり、ヒトの睡眠の様に集約していない。また、サーカディアンリズムに強く支配されている。このような特徴をもつ睡眠は必ずしもヒトの睡眠のモデルとは言い難く、特に睡眠の調節機構を論じる場合、種差が大きな問題となってくる。睡眠の物質的背景に迫る上で、「睡眠遺伝子」の同定が1つのポイントになる。果たして特定の睡眠遺伝子が存在するかどうかは別としても、睡眠に異常を示す動物を自然から抽出してくるか、人工的に作成するかして、睡眠の分子生物学をさらに進める必要がある。

(2) Sプロセスの解明 睡眠物質の探索

現在広く信じられている睡眠のモデルにS-プロセス仮説がある。Sプロセスは覚醒中に単調に増加し、睡眠中に指数関数的に減少するプロセスであり、それは物質の消長でもシステムの動作でも構わない。現在、S-プロセスに最もよく当てはまる生体现象は徐波睡眠と考えられている。脳波をスペクトル解析し、各波長波のパワー値(振幅の自乗)の時系列をとると、0.5-4.0Hzの徐波帯域(波)のパワー値は睡眠開始時に最大で、その後睡眠の経過とともに指数関数的に減少してくる。波のパワー値は断眠で増加することも、S-プロセスの仮説に合致する。したがって、徐波睡眠の形成に関与するメカニズムがS-プロセスの本体である可能性がある。睡眠物質のなかには特に徐波睡眠を増加させさせるものが知られている。従って、波パワー値の変動と似た変動を示す睡眠物質がS-プロセスを担う候補物質となる。しかし、そのような物質はまだ見い出されていない。また、S-プロセス仮説はサーカディアン変動する睡眠閾値と覚醒閾値を想定している。その実態は不明であり、解明されなければならない。これらの研究には、睡眠と同時に物質の脳内変動を追わなければならない。候補物質の光学的測定や動物用PETなどを利用した研究が必要となる。

(3) 睡眠と生物時計の構造的つながりの解明

生物時計の中核は視床下部視交叉上核に存在し、視交叉上核の培養系で時計機能を解析することが可能である。一方、睡眠中枢あるいは覚醒中枢と考えられている脳構造はいくつかあるが、いずれも決定的ではない。その理由として、*in vitro*の系で睡眠を解析することが困難なこと、代償機能が働いていること、動物では睡眠障害が致死的であり負荷実験が困難なことなどがあげられる。睡眠はホメオスターシス機構以外にも生物時計で調節されており、またヒトの場合、睡眠覚醒リズムを調節する独自の振動機構が想定されている。この様に、睡眠と生物時計の機能的関連性は強く示唆されているにも係わらず、その物質的背景には不明な点が多い。従って、睡眠と生物時計の構造的つながりを明らかにすることは、睡眠調節の重要な機構を解明するだけでなく、今だ不明な睡眠中枢や覚醒中枢の局在、それらの相互作用の理解につながる。最近、時計遺伝子の変異で睡眠覚醒リズム障害が家族性に発生した例が報告された。これは、遺伝子変異により生物時計の周期が短縮した結果、睡眠覚醒リズムに異常を生じたもので、生物時計と睡眠との関係の深さを示す好例である。

この課題の克服には、生物時計の出力系の解析から、睡眠あるいは覚醒へいたる経路を明らかにすること、その経路に関与する伝達物質の同定と作用を解明すること、伝達物質の作用部位と睡眠あるいは覚醒との関係を明らかにすることが求められ、その為には動物用PETや遺伝子発現の可視化などの新技術の導入が必要になる。

(4) 睡眠覚醒リズムの同調因子と同調機構

睡眠覚醒リズムの同調因子はヒト以外の哺乳類では光であり、明暗サイクルが睡眠覚醒リズムを調節している。しかし、ヒトの睡眠リズムは光だけでなく、光以外の因子の影響も受けている。特に視覚障害者や低照度環境下では、社会的スケジュールが睡眠覚醒リズムの同調因子として作用する。ただし、社会的スケジュールに含まれるどの因子がリズム同調に関与しているのかは不明である。睡眠覚醒リズムが24時間周期に同調できないと、夜間の不眠や昼間の眠気などの身体症状が発生するだけでなく、作業能率が低下し生産性の低下や事故発生率の上昇が懸念される。睡眠覚醒リズムの同調因子を明らかにすることによって、睡眠覚醒リズム障害の治療や予防、時差飛行や交替勤務従事者のリズム調節が可能になり、この課題の社会的意義は大きい。

動物実験では強制的な運動が行動リズムに影響することが知られており、最近ヒトでも身体運動が低照度下におけるリズム同調に関与していることが示された。従って、身体運動が同調因子の候補となる。一方、時刻に従って生活している場合でも、強制力があるか無いかでもリズム同調が異なる。すなわち、個人の意識レベルによって同じ刺激が同調因子になる場合もあり、ならない場合もある。動物実験では、動物の覚醒レベルを上昇させる処置がリズム同調につながる。周期的な覚醒レベルの変化が同調因子となる可能性がある。この課題を克服するには、ヒトを対象としたリズム同調実験とヒトの睡眠覚醒リズムのモデル動物を用いた実験が重要である。前者には、時間隔離実験室におけるフリーラン実験が必要であり、後者にはモデルの評価とモデル動物の作成、そ

してモデル動物を用いたリズム同調実験が必要である。

(5) 睡眠覚醒リズムの内的脱同調の機序

時間隔離実験でフリーランしている被験者の約 20% に内的脱同調と呼ばれる生体リズムの解離現象がみられる。内的脱同調下では、一般に体温リズムや血中メラトニンリズムが 24 時間に近い周期を維持し、睡眠覚醒リズムの周期は 30 時間を越えて延長するが、20 時間以下に短縮する場合もある。内的脱同調はフリーランが始まって直ぐに生じる場合もあれば、数十サイクル後に見られる場合もある。内的脱同調では睡眠構造が変化し、レム睡眠の出現に異常が生じる。内的脱同調を誘発する因子や条件については全く不明であるが、内的脱同調を起こす被験者にはある種の性格（神経症）傾向があるとの報告がある。フリーラン条件下の内的脱同調は自発的に生じるが、昼夜変化や生活スケジュールの急激な逆転でも起こる。内的脱同調下では、多くの被験者で不眠や昼間の眠気、精神的身体的不調を訴える。しかし、この様な症状をまったく訴えない被験者も 10% ほどいる。

内的脱同調は睡眠覚醒リズム障害と密接に関係していると考えられ、その機序の解明はリズム障害の治療や予防に大きな貢献をなすと考えられる。内的脱同調を発生させる条件の 1 つに環境照度がある。1 ルックス以下の低環境下でフリーランさせた場合、8 名の被験者のうち 7 名で内的脱同調が発生した。これは、通常みられる内的脱同調の発生率に比較し非常に高い。心的ストレスが内的脱同調を誘発したとの報告もある。この課題を克服するには、ヒトでの研究と同時に動物を用いたモデル実験が必要になる。現在、ヒト以外で生体リズムに内的脱同調を起こす動物は知られていない。ただ、ラットに覚醒剤であるメタンフェタミンを慢性投与することによって、睡眠覚醒リズムと血中メラトニンリズムが脱同調することが知られている。メトアンフェタミン慢性投与ラットでみられる内的脱同調の機序を明らかにすることによって、ヒトの内的脱同調メカニズムの理解が深まると思われる。

3. 期待される成果

(1) 睡眠物質による自然睡眠の確保

生理的な睡眠物質の解明により、自然の睡眠を誘導する睡眠薬の開発が期待できる。

(2) 睡眠の意義の普及

睡眠の役割が解明されることにより、睡眠を考慮に入れた生活スタイルが確保される。例えば、近年問題になっている小児や学童の夜型化や不眠がホルモン分泌や脳の成長発育、行動などに与える影響を明らかにすることにより、不登校やいわゆる切れる子などへ心理的側面からだけでなく身体的側面からもサポートや予防が可能になる。

(3) 24 時間社会での健康維持と活力の増大

睡眠調節機構が解明されることにより、個人の実性（年齢、性、職場環境など）にあったライフスタイルを取ることにより、健康を維持し、活力を増大させることができる。

(4) 職場における労働の快適化と事故の予防

睡眠覚醒リズムの同調機構を解明することにより、交替勤務などの職場での作業と睡眠を最適化し、快適な労働を保証し、職場での事故を予防することが期待できる。

(5) 睡眠覚醒リズム障害の治療と予防

生体リズムの内的脱同調のメカニズムを明らかにすることにより、睡眠覚醒リズム障害の治療や予防が可能になる。

-3 睡眠の機能に関する研究

1. はじめに

本章では今までの睡眠の機能に関する研究を自律神経機能、内分泌機能、免疫機能、認知機能（記憶）、運動機能、精神機能（夢）から概観する。そして、睡眠の新しい機能の解明とその応用という観点から、これらの研究の現状分析、これからの睡眠研究の課題、具体的な研究戦略、そして期待される成果について述べる。

2. 自律神経機能

自律神経系は意識活動の自律的な制御を司る系で、意識活動の理解に欠くことのできないものである。睡眠覚醒リズムに代表されるような意識活動は自律神経系の支配を受けていて、覚醒時には交感神経系が優位に働き副交感神経系の活動が低下する。逆に、睡眠時には副交感神経系が亢進し交感神経の活動が低下する。自律神経系の働きと意識活動の関係はすでに解明されているように思われているが、それは動物実験で確認されているにすぎず、ヒトではつい最近まで確かめられてはいなかった。ヒトの自律神経系の活動を測定する常套手段として心拍数や血圧の変動を見るが、心臓や血管を取り巻く筋肉は交感神経と副交感神経の拮抗支配を受けており、この両者の相対的な関係から自律神経の活動を論じているに過ぎない。例えば、心拍数が増加したときに、それが交感神経機能の亢進によるものか、副交感神経機能の低下によるものかが解らないのが現状であった。最近、ヒトでも交感神経の活動だけを記録できる方法論が開発され、多くの新しい知見が出始めている。それは筋交感神経活動法（MSNA: Muscle Sympathetic Nerve Activity）と呼ばれるものである。これは足の膝頭のうらの皮膚にタングステン微小電極を針入して神経の活動を直接記録すると、神経から神経インパルスの群発が観測され、この群発の単位時間当たりの頻度（BR: Burst rate）で交感神経の活動を直接評価できるものである。例えば、健康な人の睡眠を記録すると、入眠前に皮膚温の上昇がみられるが、この現象は入眠に先立って交感神経機能が低下し、末梢血管が拡張して生じていることが初めて確認された。また、不眠症をはじめとする多くの睡眠障害の中核をなす中途覚醒は昼間に耐え難い眠気に襲われたり、作業能率が極端に低下することがある。そしてこれらが作業現場でのヒューマンエラー (Human Error) の発生の原因のひとつと考えられている。さらに、睡眠から急に覚醒す

る際に自律神経系の反応が必ず伴うことも、この方法で初めて確認された。睡眠中の中途覚醒、特に外界刺激で強制的に覚醒すると、著しい心悸亢進などの自律神経系の反応が生じる。外界刺激や内的な刺激によって交感神経は亢進し、心臓循環系の障害につながる確率が高くなる。この覚醒反応は致死的な心室細動をもたらすこともあり、睡眠中の中途覚醒がかなり危険な現象であることも解ってきた。

MSNA の BR は nonREM 睡眠期には覚醒時に比べて低下し、徐波睡眠が最も多量に出現する時期には覚醒時の半分まで低下することが明らかにされ、徐波睡眠が脳の休養であり、精神的な緊張の緩和にとっていかに重要かが再認識された。REM 睡眠時では BR は覚醒時と同じ程度となり REM 睡眠期に交感神経機能が亢進され、REM 睡眠でも急速眼球運動のような phasic events が見られるところではそれが見られないところよりも BR が高く、交感神経のさらなる亢進が認められる。このようなところで覚醒させて夢体験を尋ねるとほぼ 100% に近い確率で夢体験を報告する。REM 睡眠期の夢体験には覚醒時と同じかそれ以上の交感神経機能の亢進が起こっている可能性が示されている。また、睡眠中の交感神経機能は睡眠深度とは相関がなく、副交感神経機能の亢進と相関が高く、これが熟眠感と密接に関係しているらしい。このように、nonREM 睡眠期で副交感神経機能の亢進が、REM 睡眠期で交感神経系の亢進が見られる。このような構造は PET による脳血流量の観察や脳細胞の糖代謝でも確認されており、睡眠の基本的な理解に大きく貢献する。

しかし、人間に精神的な負荷や身体的な負荷が加わったときに、自律神経系と意識活動がどのような関係になるのかについてはまだよく解っていない。例えば、一夜の断眠でも交感神経機能の亢進がみられるので、徹夜の作業や交代勤務が自律神経機能にどのような影響を与えているのかが未だよく分かっていない。産業衛生や予防医学的な観点から睡眠期と覚醒期の自律神経系のさらなる理解が必要である。最近の不眠症の増加は過緊張の勤務が強いられる職場や、都市生活の 24 時間化による生活時間の多様化と密接に関係しているという報告がある。この過緊張を強いられる高度情報化社会に生活する者のために睡眠の質を高めるような自律神経系の調節方法の開発を望む声も大きい。この意味からも、精神神経の緊張と緩和の調節を司る自律神経系のさらなる理解が必要である。また、臨床医学的な問題として、睡眠中の中途覚醒の生理は睡眠時無呼吸症患者にとっては非常に重要であり、覚醒反応の生理的メカニズムが明らかになれば、不眠症をはじめとする睡眠障害の治療に大きく貢献できる。

3. 内分泌機能

内分泌系は意識活動の調節の主役である。特に、睡眠中には精神や身体の休養と再生に関与しているホルモンが分泌しており、睡眠の理解にとって重要な系のひとつである。睡眠中に分泌されるホルモンは、睡眠に依存 (Sleep depend) するものと概日リズムに依存するものに分類される。睡眠に依存するホルモンの代表的なものは、下垂体から分泌される成長ホルモン (GH : Growth Hormone) である。GH は睡眠初期に徐波睡眠の出現とほぼ同期して多量に分泌する代表的なホルモンである。GH は成長作用とタンパク質代謝を亢進させ、骨や筋肉

の成長やタンパク質の合成を促す生理作用がある。これは体の成長や修復に欠かせないホルモンである。「寝る子は育つ」という格言はまさに睡眠とGHの関係を物語っている。一方、糖代謝にも関係していて、インスリン受容体を減少させ抗インスリン作用の一部をになっている可能性が指摘されている。相撲の力士に糖尿病が多いのは食物の過剰摂取もさることながら、激しい運動（稽古）の後に睡眠をとることと関係していると思われる。その際に多量の徐波睡眠をとり、多量のGHが分泌され、抗インスリン作用を高めている可能性がある。睡眠依存性のものはこの他に、下垂体のホルモンであるプロラクチン（PRL:Prolactin）、腎臓のホルモンであるレニン（Renin）があげられる。PRLは睡眠に同期して出現し、その生理作用は乳腺の発達、乳汁産生に関係し、レニンは血圧の制御に関係している。またレニンの精神作用として過緊張にも密接な関与があるらしい。PRLとレニンは睡眠中のnonREM-REMサイクルに密接に関係していて、特にnonREM期に分泌が促進されREM期に抑制されることが明らかにされている。これらはnonREM睡眠とREM睡眠の生化学的なメカニズムの理解に重要な情報を有しており、睡眠障害に見られる中途覚醒と睡眠の持続・維持のメカニズム解明にとって重要なホルモンである。今後の研究に期待するところが大きい。

概日リズム性の強いホルモンとしては副腎皮質から分泌されるコルチゾール（CS:Cortisol）、下垂体から分泌される副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）と甲状腺刺激ホルモン（TSH:Thyrotropin）、松果体から分泌されるメラトニン（Melatonin）があげられる。ACTHとCSはストレスホルモンとして知られており、概日リズム性の分泌パターンを示し、早朝から午前中にかけて分泌が亢進し、夕刻から夜中にかけて低下する。これはREM睡眠の概日リズム性と一致しておりREM睡眠の内分泌機構と密接に関係している可能性がある。また、睡眠前半に現れる徐波睡眠期に最低となることから徐波睡眠の精神生理機能の解明にも有効な情報を与えるものである。メラトニンは強い概日リズム性を示すと同時に夜行性動物では覚醒に、ヒトでは眠気や睡眠に密接に関係している。米国では補助食品としても販売されている程であり、最も手軽な睡眠薬として一般に理解されている。また、臨床面では睡眠障害や鬱病の治療にも使用されているが、その効果には大きな個人差があることが指摘されている。

概日リズム性を示し且つ睡眠にかなり依存しているホルモンとして、黄体形成刺激ホルモン（LH）があげられる。これは男性ならば精巣、女性ならば卵巣の生殖腺に働きかけ性ホルモンの分泌を促進する。性別や年齢による差異はあるが、思春期の男女とも睡眠中に分泌量が増加することが知られている。

以上のように睡眠の理解にホルモンの働きは非常に重要である。睡眠前半に多量に出現する徐波睡眠期にはストレスホルモンとして知られているACTHやCSの分泌が低下し、身体の成長と修復を司るGHが多量に分泌される。これらは徐波睡眠がストレスの解消と身体の再生に密接に関わっている可能性を示唆するものである。しかし、徐波睡眠は加齢に伴って減少し、概日リズムの振幅も加齢に伴って低下する。これは一日のホルモンの分泌パターンの振幅を低下させ、分泌量の低下を引き起こす。これがストレス解消能力、免疫力、体の再生能力の低下を招くことは容易に推論できる。これは長寿研究や高齢者の

生理の理解に重要な情報を提供する。また、睡眠に強く依存して分泌されるレニンやPRLは睡眠中の nonREM-REM サイクルの nonREM 期に分泌が亢進されるホルモンであることから、ホルモン調節メカニズムの観点から睡眠の維持機構 (sleep maintenance mechanism) の解明をすることができよう。

4. 免疫機能

人間の免疫機能が睡眠といったどのような関係にあるのであろうか。私達は風邪をひいたり、外傷を負ったときに眠くなる。実はこれらの症状の背景には免疫系の活性と徐波睡眠が密接にかかわっていることが最近明らかにされた。

免疫作用は血液にあり、特に白血球にある。免疫をになう直接の細胞としては、この他に、脳内に白血球に似た働きをする細胞がある。免疫システムには2つの機構があって、B細胞による体液性免疫とT細胞による細胞性免疫である。前者は抗原に対して特異的な抗体を産生することによって行われる。後者は抗原に接したT細胞自身が分裂・機能分化して感作T細胞となりキラー-T細胞として直接的に細胞を破壊する。また、食作用を示すマクロファージも活性化させるとT細胞のように抗原に抵抗するためのタンパク質を産生・分泌する。これをモノカインと呼ぶ。最近様々な細胞が抗原を異物と認識してそれに抵抗するための物質を産生していることが解ってきた。このよう物質を総称して免疫関連液性因子 (サイトカイン: cytokine) と呼ぶ。サイトカインが病原微生物と戦っているときに脳神経ではどのような反応があるのであろうか。これを端的に表している症状として風邪をひいたときの症状があげられる。寒気、頭痛、食欲不振、嘔吐そして発熱である。特に発熱すると眠くなるような一種の睡眠欲求を覚える。サイトカインで治療中の患者にも上の副作用に加えて睡眠の増加がみられる。感染時の眠気の正体もサイトカインが原因しているといわれている。このように、病原体微生物の侵入により宿主の免疫応答が活発になると、活性化したT細胞やマクロファージからサイトカインが産生されて病原体への抵抗・破壊作用を示すばかりでなく積極的に睡眠を増加させる。このとき、サイトカインによって誘発されるのは徐波睡眠である。実際にインフルエンザウイルスを動物に静脈から接種すると、4～8時間後に脳波の徐波活動の増加とともにノンレム睡眠が15%増加するという報告がある。サイトカインの多くに睡眠作用が認められる。また、様々な細菌毒の侵入刺激でサイトカインが誘発・産生されることがわっており、それらの睡眠調節作用が盛んに研究されている。その結果、免疫反応に関連した多くの物質に睡眠活性が見いだされている。このように睡眠と免疫の関係は今大きくクロズアップされている。打撲・捻挫、花粉症を起こしたときに眠気を催したりするのは、免疫系が活発に作動していると考えられ、生体防衛反応として理解される。免疫反応は脳神経系とくにホルモン系と密接に関係しており、末梢の免疫系から中枢への情報伝達が上行するように、脳からも免疫応答への指令が下行している。中枢から免疫系への下行信号は殆どの場合自律神経系である。脳の交感神経に障害があると細胞性および体液性免疫機構が抑制される。とくにストレスホルモンは免疫機能の低下に深く関係していると言われている。しかし、その詳細はまだ明確になっていない。

以上のように、生体防衛反応として生じる睡眠は免疫機能と密接に関係していることが明らかになってきた。では、免疫系の活性で起こる睡眠と就床時刻になると眠くなるような日常の睡眠（睡眠覚醒リズムの中で起こる睡眠）とは同じなのであろうか。もし、同じであれば、不眠傾向の人や睡眠障害の人は病気にかかりやすいことになる。例えば、通勤時間の長い人のように、8時間は睡眠時間がほしい人が毎日2時間睡眠時間を削って長期間生活したときに、果たして免疫機能の低下が起こるのであろうか。興味深いことであるが、まだ、このような研究は殆どなされていない。今後の研究戦略としてストレス、睡眠、免疫の相互関係を明らかにする取り組みが過緊張の現代社会の予防医学にとって非常に重要な鍵を握っている。

5. 夢

夢に関する研究といえば、フロイトの研究が挙げられる。フロイトは、夢は人間の無意識を垣間見る唯一の窓と称した。彼は人間が覚醒しているときに心の奥底にしまい込んでいる願望を夢の中で充足していると解釈した。しかし、このれはあくまでも彼が人間の夢を分析して出した推論に過ぎない。1953年に Aserinsky と Kleitman はヒトが明らかに寝ているにも拘わらず脳波は脱同期化し、抗重力筋の活動は消失（アトニア）し、眼球が急速に動く（REMs）睡眠期を発見した。この睡眠は行動上は明らかに睡眠であるが、脳の活動は覚醒に近いことから逆説睡眠また REM 睡眠と命名された。このときに起こしてみると夢を見ているので REM 睡眠が夢研究の主役となった。REM 睡眠期には脳幹の橋（P：Pons）と、視床の外側膝状体（G）そして大脳皮質後頭野(O)にスパイク活動が観られ、これをその発生箇所の名前をとって PGO スパイクと呼んでいる。PGO スパイク活動が夢と密接な関係にあることが指摘された。さらに、REM 睡眠期の脳内メカニズムの解明が進み、REM 睡眠は脳幹の青班核とその周辺（橋網様体峰線核の FTG 細胞群）が関与していることが明らかにされ、それに関する仮説的な回路が Hobson らによって提案されている。しかし、この回路もまだ確定されたわけではなく未知な部分が多い。

脳内メカニズムに関する研究は殆どが動物で行われているが、動物も人間と同じように夢をみるのであろうか。この疑問に答えた研究がある。ミシェル ジュベールによると筋電図アト - ニアの系である LC を破壊したネコでは、nonREM 期で寝ていたネコが REM 睡眠期に入ると、脳波が脱同期化し、REMs が観察されると、急に立ち上がり夢の中で獲物のネズミを追いかけるような夢幻様行動を示すという報告である。これは、REM 睡眠時に PGO スパイクが大脳の視覚野だけでなく運動野やいくつかの大脳皮質を刺激してこのような行動を発現させていることを物語るものである。この行動は人間と同じようにネコも夢をみていることになる。さらに、最近では、分子生物学的な研究が行われており、マウスの系統によって急速眼球運動のパターンが異なることが報告されている。さらに、人間の一卵性双生児の場合この急速眼球運動のパターンがかなり類似していることも報告されている。このようことから、ミシェル ジュベールは個人の遺伝子にのった先天的な記憶が夢を見ている間に現れている可能性があるとも指摘している。

一方、夢の心理学的研究として、睡眠中の精神活動という観点で多くの実験的研究が行われている。これらによると、睡眠中に起こして夢体験、夢に類似した体験の有無を問うと、入眠期、徐波睡眠期、そしてREM睡眠期にこのような体験を報告する。中でもREM睡眠期に夢体験を報告する確率が非常に高い。これらの研究を概観すると、夢体験と夢のような体験とは少し異なるようである。また、夢体験の中に明晰夢と呼ばれるものがある。これは、夢を見ている本人がいま自分は夢をみているという自覚がある夢である。これはREM睡眠期にしか見られない体験であり、nonREM睡眠期では決して体験できないものである。この明晰夢を用いて臨床心理学者が夢の内容をコントロールして悪夢を善夢に改善してゆくという試みも行われている。

以上に夢研究を概観すると、脳の意識活動の脳内メカニズムが徐々に解明されるにつれて、夢を科学的に研究できるようになってきているが、夢の機能に関してはまったく解っていないのが現状である。しかし、夢の機能の解明は人間存在の根底と深く関わっていると考えれば、新しい方法論による研究が望まれる。その一例として、遺伝子に関係した研究が大きな鍵を握っている。

6. 認知機能（記憶と学習）

睡眠と記憶の関係はかなり古から研究されている。記憶の過程は情報を覚え込むこと（記名、memorization）、それを維持すること（保持：retention）そして想起すること（再現：recall）からなっている。情報の記名は脳内に神経的、生化学的な変化を引き起こし、記憶痕跡（engram）が形成されると考えられている。この記憶痕跡が脳内に固定（consolidation）され、確かな記憶として保持される。この記憶の固定にそれ相応の時間を要するという説が記憶固定説（consolidation theory）である。最近、REM睡眠の記憶固定説が注目を浴びている。

この問題に最初に挑戦したのは Jenkins J.G. と Dallenbach K.M. のグループである。彼らは1924年に人間に言語学習を課した後に、睡眠を摂った群と、摂らなかった群の記憶の想起率を比較し、前者が、後者よりも想起率が高いことを報告している。これが睡眠と記憶の関係を始めて科学的に明らかにした研究である。また、被験者を浅い睡眠（睡眠段階Ⅰ）で起こし記名作業を行わせ再入眠させた群と、深い睡眠（睡眠段階Ⅲ）から起こして同じ作業を行わせた場合では、起床後の想起率が浅い睡眠の起こしたほうが高いという報告がある。これは物事を記憶するにはある程度の覚醒水準が必要であることも示している。

動物の研究では、REM断眠をすると有意に想起率が低下することが多くの研究によって確かめられている。この想起率の低下は動物に課した学習課題の内容に大きく依存していて、学習課題が単純であったり、容易であったりするとREM断眠の影響は現れない。学習課題が高度であったり、新しい情報の習得であったり、重要な行動の適応などの場合にREM断眠の効果が大きい。学習過程をREM睡眠の出現量の観点から観ると、REM睡眠は動物が学習過程にあるときに有意に増加し、学習が完成するとその出現量は基に戻ってしまう。このようなことから、動物にとって意味性の高い情報や情動性の高い情報を脳内に固定するときにREM睡眠が積極的に関与している可能性が指摘されている。さらに、最近では、昼間に学習に関与した海馬の神経回路が、夜間のREM睡眠時と徐波睡眠

時にも活発に働いているという神経生理学的知見が報告されている。これらの報告を概観すると、REM 睡眠は覚醒期の学習時に働いた神経回路の安定化に関与し、徐波睡眠は学習過程で情報に不随している不必要な情報を除去し、情報の信号と雑音 (S/N) の比を高め、覚醒中に海馬で作られた記憶のプログラムを大脳皮質に固定するような働きに関与している可能性が指摘されている。これらの説は非常に興味深い、まさに研究が進行中であり、これからの研究成果を切望するものである。

一方、人間での研究は動物のそれと比較すると非常に少なく、結果もまちまちであるのが現状である。その中で、REM 睡眠の量に関して、昼間に無意味なモルス信号の学習を課した場合、その夜の REM 睡眠の増加は認められないが、被験者に興味ある文章を学習させた場合は増加するという報告がある。また、被験者にとって初めての運動パターンの学習を行うと、夜間に REM 睡眠が 20% から 30% も増加したという報告もある。これらの研究から、少なくとも興味ある学習がなされると REM 睡眠は人間でも増加する可能性があるらしい。さらに、知能と REM 睡眠の関係を調べた研究では、知能指数 (IQ) が 50 以下の児童と天才級の IQ を示す児童を比較すると、天才児のほうが REM 睡眠量が有意に多いことが示されている。さらに、REM 睡眠を増加させる物質 (- プロム) が日本で同定され、それは薬剤としてすでに承認されているが、これをイタリアとフランスのグループが精神遅滞児に投与した研究がある。これによると、投与後に REM 睡眠が増加し、精神遅滞児の臨床症状が改善したという報告がある。

以上のように、睡眠が記憶、学習過程に深く関わっていることは動物実験の結果からみるとかなり確実なことである。脳の最も高度な機能の一つである記憶や学習に REM 睡眠と徐波睡眠が関係している可能性は、睡眠の精神生理学機能の解明に新しい方向をしめすものである。また、人間の意識状態と記憶や学習過程との関連については研究が進行中である。このような行動学的研究と併せて分子生物学的な研究がなされると、意識と記憶、意識と学習過程の関係が、遺伝子から行動まで統合的に理解されるだろう。人間での研究は未だまったく十分でないが、実験心理学の分野で興味ある知見が出始めており、動物実験の研究成果を人間で検証する段階にきている。人間の記憶や学習過程が意識活動とどのように関わるのかが解明されれば、記憶や学習にまつわる種々な障害の理解と治療に貢献できるだろう。意識活動と記憶の問題は脳科学の大きなテーマとして学際的に研究されることが望ましい。

7. 運動機能

昼間、適度に運動するとその夜はよく眠れるという体験を我々はよくするが、運動と睡眠の関係は意外と解明されていない。動物では、確かに運動すると徐波睡眠が増加し、運動の効果があることが証明されている。しかし、人間では運動によって徐波睡眠が増加するという説と、しないという説があり、結論が出ていないのが現状である。

睡眠と運動の関係を代謝の観点から観ると、睡眠は脳の代謝で、運動は身体

て間接的に脳の代謝が高まり、これが睡眠にも間接的に影響する。これが従来からの研究のスタンスであった。確かに昼間の運動で身体加熱をすると夜間の睡眠に徐波睡眠の増加が観られたり、徐波睡眠の一晚の分布が健康な若年成人に観られるように睡眠前半に集中して出現する。この徐波睡眠の反応は運動習慣のある運動選手の間では明確な現象であるが、運動習慣のない人の中には人によって反応が異なる。

このような中で最近3つの新しい方向が出てきている。第一は、作業中の Human Error をいかに軽減するかという労働科学、人間工学的な観点からの研究である。昼間に実施する運動の時刻（タイミング）に注目し、体温の概日変動の頂点位相のところで一過性の運動を負荷するとその後の睡眠が改善し、翌日の昼間の眠気を大きく軽減し、作業能率が向上することが報告されている。第二は、時間生物学的な研究で、運動が概日リズムの周期や位相に影響を与えるか否かというものである。この詳細は他章に譲る。そして第三は、運動に伴うホルモンの変化と脳内における情報伝達系の研究である。運動に関する情報が脳皮質、大脳辺縁系そして海馬にフィードバックされ、認知機能や情動行動に影響を与えている。この脳内の神経系と内分泌系の反応系を使って、昼間の覚醒機能や睡眠を改善するような行動パターンの設計に関する研究がスポーツ科学、健康科学の分野で行われている。これは未だ動物実験の段階であるが着実に成果をあげている。スポーツ科学のこの動向は、ひとりの世界的なマラソン選手がオーバートレーニングによる鬱病を発症したことがきっかけとなっている。人間での試みの一例として、運動、食事、そして昼寝のタイミングを使って睡眠中の内分泌系を修飾しようというものである。特に成長ホルモン（GH）を増加させコルチゾール（CS）を低下させることで、免疫機能の亢進と睡眠の改善をはかろうという試みである。また、CSは免疫機能を低下させたり、不眠を発症させたりすることはよく知られているが、最近の研究ではストレスが長期にわたって蓄積すると、このホルモンが分解されてアミノ酸配列を変化させ、nonREM睡眠を増加させたり、REM睡眠を増加させたりする物質に変化することも明らかにされつつある。それは運動による新しい睡眠物質の発見にもつながる可能性を秘めている。

8. おわりに

睡眠の機能について概観した。神経系、内分泌系、免疫系の脳内の神経機構がかなり解明されつつあり、睡眠の機能に関する理解が深まりつつある。しかし、これらの殆どが動物の研究で理解されているに過ぎない。例えば、REM睡眠が記憶固定に積極的に関与していることは動物ではかなり明らかなことであるが、人間では未だ明確になっていない。夢の心理学的機能にしても動物と人間ではかなり異なる様相が考えられる。このように、動物実験で確かめられたことを人間で検証する段階にあり、そこから人間の睡眠の新たな機能の解明がなされるであろう。分子生物学的研究では人間の意識と記憶がどの程度まで遺伝子によって決定されているかという非常に重要な研究課題がある。性格と睡眠という心理学的問題でも単なる心理学の問題ではなく、そこには遺伝の要因がかなり関与している可能性が示唆されている。このように、睡眠の機能を解

明するには、遺伝子から行動までの生物学的研究を心理学、社会学、といった分野と共同して学際的に行う必要がある。これによって、意識活動の観点から人間のさらなる理解を深めることができる。これらの研究成果を睡眠を含めた意識の病理の理解とその治療法の開発、さらには不登校、暴力、引きこもり、過緊張といった現代社会の病理の理解とその対処法の確立に活かしていくことができるのではないかと期待している。

． 睡眠医学研究の現状と課題

- 1 睡眠時無呼吸症候群

1．はじめに

睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome : SAS)は、睡眠呼吸障害の中でも近年最も注目されている疾患の1つと言えよう。SASは無治療で放置すると、各種重篤疾患を合併したり、死亡例も少なくないこと、また働き盛りの中年でありふれた病態であることが明らかとなったため、注目されるにいたったと思われる。しかし、本邦におけるSAS研究はいまだ不十分なため、日本人SASに関し、不明な点も多く残されている現状である。

そこで本稿では、SASの疫学、病態、診断、治療などの概要を述べ、SASに関する今後の課題についてまとめることにする。

2. 疫学

疫学を考える場合、性差や人種差などを十分に考慮する必要がある。SAS研究が始まった1970年代当初からしばらくの間、SASは男性に多く発症するものの、女性に稀と考えられてきた。しかし、信頼できる解析手法を用いた最近の報告(1)によれば、SASは女性にも少なくないことが明らかになった。この性差に関する当初からの誤った推測の原因は、疫学の解析手法が間違っていたからである。すなわち、SAS罹患率の推測に、被検者自身にいびきや無呼吸といった自覚症状を問う質問表を用いたこと、またSASとの確定診断のついた患者のみを対象としたことなど、過小評価する傾向が少なからずあったからである。さらに、家庭内の一般的な状況を考慮する必要があったにもかかわらず、この点を配慮しなかったことが大きく影響したのではないと思われる。すなわち、夫(男性)よりも妻(女性)の方が就寝時間が遅いため、妻(女性)が夫(男性)の睡眠中に呼吸を観察することが圧倒的に多いため、女性の睡眠中に呼吸を観察されることが少なく、女性のSAS罹患率が実際よりも低く見積もられてしまう。結果としてSAS罹患率は、男女間でおおよそ10:1と長い間信じられてしまった。しかし実際には、この性差の推定は明らかに過ちで、SASの男女比は現在、おおよそ2:1と考えられている。

いびきや無呼吸に関する質問表から解析した疫学調査によれば、多くでSAS罹患率は1%前後と報告されている。一方、スクリーニングとしてCO₂モニターを用いた報告(respiratory inductance bandsによる報告、pulse oximetryでの報告は、SAS罹患率は質問表に基づくものよりも何れも大きい傾向を示していた。これは用いられたさまざまな測定装置では睡眠自体を把握しておらず、過大評価傾向に陥ってしまうためと思われる。いずれにせよ、SAS罹患率の正確な把握には多大な労力を必要とする方法を用いる必要がある。すなわち、対象をrandom samplingし、その上ポリソムノグラフィー(polysomnography : PSG)での診断の確定が必要不可欠である。

現在、最も信用できるSAS罹患率はYoungらの報告に基づく結果と考えられている。彼女らは、random samplingした30歳から60歳までの米国ミネソタ州職員を対象に行なったcohort studyの一環で、SAS罹患率を解析した。それによ

ると、男性に比した女性の罹患率はこれまでの想像をはるかに超え、その男女比は約 2 : 1 と報告した。詳細を述べると、SAS の定義を、睡眠 1 時間平均の 10 秒以上の、呼吸停止である無呼吸と一回換気量が著しく低下する低換気を加えた数(無呼吸・低換気指数、apnea hypopnea index : AHI) が 5 回 / 時間以上とすると、SAS は男性の 24%、女性の 9 % という。また、AHI 10 回 / 時間では男性 15% と女性 5%、AHI 15 回 / 時間では男性 9% と女性 4% で、さらには SAS を AHI 5 回 / 時間でかつ日中の著しい眠気(excessive daytime sleepiness : EDS)を訴えるものと定義すると、SAS は男性で 4%、女性で 2%であったという。

SAS の発症には上気道の解剖学的構造も深く関与する。したがって、人種間で上気道の構造が異なっていれば、SAS 罹患率は人種間でも相違するはずである。事実、黒人やアジア人の SAS 罹患率は、白人に比べ高いとの最近の報告があることから、日本人における SAS 罹患率は想像以上に高いことも考えられている。しかし、日本人の SAS 罹患率や人種間での比較は現在のところ不明で、詳細な今後の検討が必要である。

最後に、SAS の疫学の多くは、上気道が間歇的に閉塞する閉塞型 SAS(obstructive SAS : OSA)についてであり、脳幹にある呼吸中枢からの命令が一時的に途絶えることによる中枢型 SAS(central SAS : CSA)については全く明らかにされていないのが現状である。この理由として、OSA に比し CSA では一般に自覚症状に乏しいこと、自覚症状を訴える症例では一般に極めて重篤なため、正確な診断を行なう前から治療が開始されてしまうことなどが挙げられる。また、OSA / CSA が 10 / 1 との報告もあるものの、CSA の罹患率はこれをはるかに超した数に登ることも十分に考えられ、今後の解析が待たれるところである。

3. 睡眠時無呼吸症候群の病態

覚醒から睡眠への移行に伴い、基礎代謝量の減少や気道抵抗の上昇といった、呼吸を取り巻くさまざまな変化が起こるものの、理論上健常人では無呼吸は起こり得ない。これはさまざまなメカニズムを通して肺胞換気量 (VE : alveolar ventilation) が常に一定になるようにするメカニズムが働くからである。しかし、この呼吸調節系が機能的に変調を来したり、脳幹部梗塞、脊髄損傷などの疾患が発症すると、無呼吸を頻繁に伴うようになる。

このように、無呼吸の発生病態を理解するには、呼吸調節の仕組みを知ることが不可欠である。

(1) 呼吸調節系

呼吸調節の基本は代謝性呼吸調節 (metabolic respiratory control) と呼ばれる系で、下行性経路と上行性経路から成り立っている。下行性経路は、脳幹の呼吸中枢と呼ばれる部位に密集する呼吸ニューロンからの電気刺激が、脊髄・末梢神経を介して呼吸筋に伝わり、呼吸筋の収縮から胸郭・肺の拡大によって換気が行なわれる一連の働きによって構成される。この下行性経路の働きが、結果として酸素 (O₂ : oxygen) の負荷と炭酸ガス (CO₂ : carbon dioxide) の排出

(ガス交換)に伴う静脈血の動脈血化を推進する。一方、上行性経路は、化学受容体(chemoreceptor)と呼ぶ「センサー」が、ガス交換で変化した O₂ 分圧(PaO₂)、CO₂ 分圧(PaCO₂)、pH を監視し、この情報を呼吸中枢に伝え換気量を調整する経路である。化学受容体は、中枢性(central)と末梢性(peripheral)と呼ばれる2つがある。中枢性化学受容体は呼吸中枢の近くに位置し、PaCO₂ と pH の変化を主に監視するいっぽう、末梢性化学受容体は、内頸と外頸動脈分岐部にあり、PaO₂ の変化を主に感知する。PaO₂ 低下、PaCO₂ 上昇、pH 低下はしたがって化学受容体を介し VE を増大させるし、これらがそれぞれ逆方向に変化すると VE を減少させ、PaO₂、PaCO₂、pH を一定に保つよう働いている。

全睡眠の約 80% を占める non-REM 睡眠(non-rapid eye movement sleep: non-REM sleep)時には、呼吸は代謝性呼吸調節単独で調節されるいっぽう、覚醒時には一時的ではあるが代謝性呼吸調節以外の調節系も加わり調節されている。これが行動性呼吸調節(behavioral respiratory control)と呼ばれる系で、大脳皮質から呼吸筋に至る経路によって調節された息ごらえ、発声、自発過換気など、意志によって呼吸が変化するような場合に観察できる。

このように、代謝性呼吸調節の一部に障害が引き起こされれば、結果として無呼吸が生じることになる。しかし、大多数の無呼吸患者では、呼吸調節系にはなんらの異常がないものの、呼吸調節系の系の安定性が著しく損なわれ無呼吸を伴うことになる。すなわち、このような無呼吸は、1) 睡眠中に生じる咽頭周辺(=上気道)の気道虚脱が主因である OSA、2) 脳幹部呼吸ニューロン群からの呼吸命令が一時的に途絶えてしまう CSA、の2つに分類できる。ここでは OSA と CSA の順にその発生病態につき述べる。

(2) OSA の発生病態

OSA の原因となる気道の閉塞は咽頭周囲(=上気道)でおこる。しかし、大多数は咽頭周囲に病変を認めず、いわゆる上気道の機能的(functional)な閉塞によると考えられている。一方、扁桃肥大、アデノイド過形成などの耳鼻咽喉科的疾患、末端肥大症・粘液水腫に伴う舌の肥大など、咽頭周囲の局所(=解剖学的、anatomical)病変に起因する OSA も少なくないことも、また事実である。

上気道壁にはさまざまな力が作用し、これら力のバランス次第で、上気道は容易に虚脱することになる。呼気から吸気への変化に伴い、上気道を含めた気道の内圧は大気圧よりも低下するため、上気道壁は狭窄するよう偏位する。加えて、吸気時の気流により上気道壁はさらに狭窄するため、上気道は一層狭くなる(=Bernoulli 効果)。また、上気道のコンプライアンス(C:compliance、広がり易さを示す指標)も、上気道の閉塞に大きく影響するものと考えられている。

上気道の特性をみてみると、1)内外の圧力差(P_{tm}:transmural pressure)と上気道断面積の関係をみると両者間に曲線関係があること、2)断面積が狭小化するほど上気道が虚脱し易くなること、さらに、3)上気道の拡張作用のある上気道拡張筋群が活動すると、上気道のコンプライアンスは減少してゆく(=硬くなり虚脱しにくくなる)。したがって、上気道を拡張させる筋群は特に吸気時に

上気道内径を拡張させるため、上気道の虚脱を防止するよう働くことになる。

上気道拡張筋群の活動性は、呼吸周期に関係ない持続性活動(= tonic activity) と、吸気時のみの周期性活動(= phasic activity) に分けられるが、上気道開存にとっていずれも重要である。覚醒から睡眠へと移行すると、上気道拡張筋群のいずれの活動性も大きく低下、non-REM 睡眠時には維持されるが、REM 睡眠時には周期性と持続性の両者の活動性が消失(= atonia) することもある。

上気道拡張筋群の調節は個々の筋により大きく相違することが知られている。たとえば頤舌筋では、その活動性が化学受容体を介するため、低酸素血症(hypoxia) や高炭酸ガス血症(hypercapnia) の出現とともに増強されるが、口蓋帆を緊張させる口蓋帆張筋(tensor veli palatini) などはほとんど化学受容体を介さないため、その活動性は体位により大きく変化する。このように、個々の上気道拡張筋の調節形式はさまざまだが、上気道拡張筋群は総体として、特に吸気時に上気道内径を広げ、上気道虚脱を防いでいる。

このほか、上気道壁内の血管拡張もしくは収縮も、上気道内径に少なからず影響している。すなわち、血管収縮は上気道内径を拡大させるが、血管拡張は上気道内径を狭窄させるよう作用する。したがって、さまざまな原因に基づく頸部血管拡張や中心静脈圧上昇も上気道を狭窄させてしまうため、元来上気道内径が狭い患者では、上気道の血管が軽度拡張するだけで、OSA を合併してしまう可能性のあることを示唆している。

肺気量や上気道の表面張力の変化も上気道径に影響を及ぼす。たとえば肺気量の増加は上気道を尾側へと牽引するため、上気道の拡張とコンプライアンス低下をきたす。また、上気道に界面活性剤を投与するだけで上気道の表面張力低下がおこり、虚脱しにくくなることが知られている。このように、さまざまな因子が複雑に絡み合って上気道に作用しその大きさを決めることになる。

OSA が覚醒を誘発する詳細な機序の多くは不明だが、いくつかの病態が相加的・相乗的に脳幹網様体に作用するからであろう。その内の1つが、OSA の間低酸素血症や高炭酸ガス血症が悪化、これが化学受容体を介して脳幹網様体を刺激し結果として覚醒させるとの機序である。この機序の働きを non-REM と REM 睡眠間で比較すると、後者では著しく抑制されている。覚醒誘発の機序には OSA に伴う胸腔内圧の変動(陰圧化) も深く関与している。たとえば、吸気抵抗負荷で胸腔内圧の陰圧化を増強させたり、テオフィリン(theophylline) などの呼吸刺激薬を用いて1回換気量(tidal volume : VT) を増やすと、低酸素血症がたとえ軽度であっても、容易に覚醒を誘発することができることから頷ける。また、CSA の一種で重篤なうっ血性心不全にしばしば合併するチェーン・ストークス呼吸(Cheyne-Stokes Respiration : CSR) では覚醒が多くの場合1回換気量の最大となった時点で出現することからも、胸腔内圧変動が覚醒誘発の機序に関与することがわかる。このほか、上気道に低振幅で 30Hz 程度の圧振動を与えると容易に覚醒を誘発できることから、上気道壁の振動も覚醒を誘発する重要な機序の1つと思われ、習慣性イビキ症(habitual snoring、ほとんど毎晩イビキをかくもの) や、一部の OSA に観察できる少なくとも覚醒の一部にこの機序が関与するものと思われる。

(3) CSAの発生病態

代謝性呼吸調節の器質的、または機能的障害が、CSA発症に必要不可欠である。近年の数多くの研究から、代謝性呼吸調節障害の原因として、さまざまな機序の関与が明らかとなるとともに、動脈血炭素ガス分圧(PaCO₂)値からCSAは、PaCO₂が上昇するものと、PaCO₂正常もしくは低下するものに分ける分類法が、臨床上極めて有用なことも明らかとなった。

炭酸ガス貯留(PaCO₂上昇)を伴うCSAのうち、呼吸中枢の障害に基づくCSAの発生頻度は稀で、重篤な病状を示すことが多い。呼吸中枢障害は、原発性と続発性に分類され、肺泡低換気症候群(primary and central alveolar hypoventilation syndrome)とも呼ばれる。頭部のCTやMRI検査などを行っても原因が明らかにならないものが原発性で、脳幹部出血や梗塞など、呼吸中枢障害の原因が明確なものが続発性である。これら呼吸中枢障害は行動性呼吸調節にはなんら異常を認めず、代謝性呼吸調節のみの障害であるため、1)呼吸機能検査は正常(=自発過換気が可能)、2)CSAや低換気など異常呼吸が睡眠中に頻発、3)高炭酸ガス換気応答の著明な抑制(=中枢性化学受容体を介する化学感受性の低下)と低酸素換気応答も少なからず伴うといった特徴がある。

このほかの大多数の血中炭酸ガス貯留を伴う症例は、慢性閉塞性肺疾患(COPD: chronic obstructive pulmonary disease)などの肺疾患や、陳旧性肺結核などに基づく胸膜肺腫などの胸膜・胸郭疾患、神経・筋疾患などが原因である。COPDは発症当初、換気/血流比の不均衡に伴う肺泡気動脈血酸素分圧較差(AaDO₂: alveolar arterial oxygen difference)の開大を認めるものの、PaCO₂は一般に正常である。しかし、病勢の進行とともに1.0L前後へと1秒量(forced expiratory volume at 1 sec.: FEV1.0)が著しく低下すると、血中炭酸ガスは貯留、これが炭酸ガス換気応答を低下させ、CSAを伴うようになる。このように、肺疾患や胸郭疾患などでは、重症化とともにPaCO₂の上昇とCSAの合併が観察されることが少なくない。また、特に胸膜肺腫や神経・筋疾患などではAaDO₂は正常だが、呼吸筋力の低下(吸気筋力を評価するMIP: maximal inspiratory pressureと呼ばれる検査を行えば診断可能)から血中炭酸ガス貯留をきたし(MIPが一般には30cmH₂O以下に低下した場合)、CSAを伴うようになる。

(4) 睡眠時無呼吸による身体への影響

無呼吸が頻回に起こったときの身体に及ぼす影響は、睡眠中無呼吸発作が頻回に生ずることによるガス交換機能異常による影響と頻回の脳波上の覚醒現象(断眠)による影響がある。睡眠中の著しい低酸素血症や高炭酸ガス血症となり生体にとって重要な臓器に障害が起こる。低酸素血症によって、肺においては低酸素性血管れん縮が起こり肺動脈圧は上昇する。その結果右心負荷は高まり肺性心へと進展する。心臓においては虚血性の変化や頻脈性あるいは徐脈性の不整脈が起こる。時には致死的不整脈が誘発される。また、造血機能機能の亢進により、赤血球增多痛、日中傾眠等の症状が出現する。

(5) 増悪因子

睡眠中の呼吸異常は次にあげるような基礎疾患の合併により増悪する。時に

はそれらの基礎疾患そのものが原因となることもある。したがって、基礎疾患を治療することにより無呼吸発作が改善することもある。

1) 肥満

口咽頭壁に余分な脂肪組織が沈着し咽頭腔の狭小化および虚脱性の項亢進が増し、上気道が閉塞し易くなる。また、睡眠時、肺泡低換気を来しやすく、さらに、背臥位により機能的残気量の減少し、末梢気道閉塞性障害が出現する。また、覚醒時に肺泡低換気や低酸素状態にある肥満者の場合には低酸素や高炭酸ガスに対する呼吸中枢の応答が低下していると考えられる。したがって、睡眠中にはさらにリスクが高くなる。

2) 上気道疾患

口咽頭腔の狭小化の原因となり、閉塞型 SAS を来しやすい。特に、小児における SAS は扁桃肥大やアデノイドによることが殆どである。成人ではこのほか、頭蓋骨形成異常（小顎症）、鼻中隔湾曲、アレルギー性鼻炎、鼻ポリープなどによる鼻閉等もリスクとなる。

3) 高齢

上気道開大筋の緊張は加齢とともに低下する。いびきは加齢とともに増加し、閉塞型無呼吸も高齢者に多い。一方、睡眠中の低酸素状態は脳機能やその他の老化現象を増強させる可能性がある。

4) 肺疾患

正常者においても睡眠自体により呼吸中枢活動は低下し、呼吸筋活動も低下する。さらに、肺胸郭系の力学的特性も変化する。したがって、COPD 患者においては COPD 自体の呼吸循環動態の悪条件、例えば、気道の閉塞性障害、低酸素血症、高炭酸ガス血症、呼吸筋機能低下等に睡眠の影響が加わることになり、肺泡換気量の低下や VA/Q の低下が生じ、睡眠中の低酸素血症、高炭酸ガス血症の状態を益々増強させることになる。

5) 循環器疾患

うっ血性心疾患ではしばしば Cheyne-Stokes 様無呼吸を呈することがある。また虚血性心疾患患者では高頻度で睡眠時無呼吸がみられる。また、高血圧患者にも本症候群が多いと言われている。

6) 内分泌疾患

舌肥大や上気道軟部組織の増加を来す末端肥大症では上気道の閉塞を来しやすい。また、甲状腺機能低下症でも舌肥大や炭酸ガスに対する換気応答の低下が認められ、上気道が閉塞しやすい。閉経後の女性に無呼吸発作が多い。

7) 神経筋疾患

ポリオ、Shy-Drager 症候群、筋ジストロフィー、脳梗塞、脳幹部梗塞や脳脊髄空洞症などで閉塞型無呼吸がみられる。

8) その他

睡眠剤やアルコールは呼吸中枢機能を低下させるだけでなく上気道の筋緊張を低下させる。したがって、眠剤の服用時や深酒時に閉塞型無呼吸が多くなる。

4. SAS の診断法

睡眠中の呼吸障害の有無を診断するためにはポリソムノグラフィーが不可欠

である。これは睡眠中の中枢、呼吸、循環機能を総合的に知るための検査法である。中枢機能すなわち睡眠の状態を知るために、脳波、眼電図、筋電図の測定が行われる。これらの情報により睡眠段階が判定される。SAS では無呼吸/低呼吸発作により中途覚醒が起こり、stage I, II の浅睡眠が多くなり、睡眠の質の低下が起こる。その為に、日中傾眠を伴うことが多くなり、しいては日常の活動度や生活の質の低下をもたらす。症例によっては性格も変化し、人格にも影響することもあり、社会的信用を失い、離婚や退職に追い込まれる例もみられる。

呼吸障害の有無を知るために、サーミスタやマイクロフォンによる口鼻気流の測定、インダクティブプレシスモグラフィ（レスピトレース）による胸壁腹壁の動きの測定、食道バルーン法や食道カテーテル法による胸腔内圧の測定、パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定がなされる。更に循環機能を知るために心電図のモニターが行われるが、その他目的によって、マノメータ法、カテーテル法、フィンガーカフ法（フィナプレス）による体血圧、スワンガンツカテーテル法による肺動脈圧の測定等が同時に行なわれることもある。このようなポリソムノグラフィは診断の為のみならず、次に述べる治療効果の判定にも不可欠である。

最近では、在宅で行うことができる携帯型ポリソムノグラフィが開発されている。

その他表 1 に示すような種々の簡便法が開発、報告されているが、いずれも診断法としては限界がある。それぞれの限界を考慮しながら、経過観察等のモニター法に利用するのが良いと考える。

5. 治療

表 2 には SAS に対してこれまで試みられた治療法を示す。内科的治療の第一選択とされているのが、鼻マスクを使用した持続気道陽圧呼吸法 (continuous positive airway pressure: CPAP) である。鼻マスクを介して上気道内腔の圧を持続的に 5-12cmH₂O 陽圧にして気道虚脱を防ごうとするものである。口渇感、鼻腔の乾燥や結膜炎などの合併症もありコンプライアンスは 60-70% と言われている。口からの空気のリークがある場合には下顎を開かないようにするためのチンストラップが使われたり、口腔までカバーするフルフェースマスクが使用される。

酸素吸入療法については議論のあるところである。睡眠中酸素吸入することにより、組織でのハイポキシア、肺動脈圧の上昇、体血圧の上昇、心筋虚血などの予防にとっては効果があるが、低酸素による呼吸ドライブが解除されるため無呼吸時間が延長し炭酸ガスの蓄積の傾向があるなどの問題点もある。慢性閉塞性肺疾患を合併した SAS の場合には酸素吸入療法の併用が必要となることがある。

薬物療法においては現在アセタゾラミドが本症候群の治療薬として保険で認められている唯一の薬剤であるが、その効果については一定していない。他の薬剤についても種々試みられているが確立したものがなく、研究段階と言わざるをえない。

上気道に形態学的異常がある場合には口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (uvulopalato

-pharyngoplasty: UPPP) など耳鼻科的処置が必要になることがある。最近では患者に対応させて下顎を前方にシフトさせて睡眠中の上気道閉塞を防止する歯科的口腔内装具による治療も行われている。有効率はおおよそ 50-60% と言われているが、その適応を厳密に選択することにより手術成績も更に上昇している。

一般的な注意点としては、肥満者に対しては食事療法による体重減少療法を行なう。肥満があると脂肪沈着が上気道粘膜にも起り気道は狭くなり上気道閉塞が生じやすくなりますので体重減少によりこれを防止する。また、仰向けで睡眠をとると上気道閉塞が起りやすくなるので、横向きで睡眠をとる様にします。深酒や睡眠薬により呼吸中枢が抑制され、無呼吸発作が頻発しやすくなるので、深酒を避けたり、睡眠薬を服用しないようにすることも大切である。

6. 今後の問題と課題克服のための戦略

SAS は高血圧、虚血性心疾患との合併例も多く、生活習慣病の一つと位置づけられるだけでなく、既に欧米では、日中傾眠にともなう労働効率の低下、眠気による交通事故等を初めとした災害事故、医療事故等が大きな社会問題にもなっている。このように欧米では SAS に関する研究が医療経済の面から考えて、その効率向上のために国家レベルで研究が進められている。一方、我が国においては個々の研究室単位でなされた研究が大部分であり、大きなパワーになっておらず、依然として、我が国における SAS の全体像は明らかでない。

厚生労働省呼吸不全研究班ではこれまで SAS のなかでも肥満を伴った肺泡低換気による慢性の高炭酸ガス血症、低酸素血症をきたす症候群を肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: OHS) として、我が国における実態調査、診断、病態および治療に関する研究を報告している。これはあくまで SAS の一部である。我が国における SAS には肥満を伴わない重症例がいることが注目されており、欧米とは異なった背景があると考えられる。したがって、我が国における SAS の実態を明らかにするためには、国家プロジェクトとして研究を進める必要がある。

それを実現させるためには解決しなければならない幾つかのハードルがある。例えば、診断法、診断の為の施設等の問題である。前述の如く SAS の診断の為にはポリソムノグラフィーが不可欠である。したがって、専門の施設でないと診断がつかない。しかし、診断法の煩雑性のために診断できる施設の普及が困難である。簡易モニター装置の利用も考えられるが、現在臨床の場で使用されているパルスオキシメータ、在宅睡眠時呼吸モニター装置は脳波等を含めたモニターが出来ないため、一部の睡眠呼吸障害を見逃す恐れがあり、診断法として用いるには不相当との指摘もある。最近在宅でも可能なポリソムノグラフィーも開発されており、これを用いることにより、在宅での睡眠ポリグラフの記録が可能となるので診断効率の向上が期待できるかもしれない。一方では、ポリソムノグラフィーが可能なセンター的施設を全国に創設することであろう。それを可能ならしめる人的資源や経済的なサポートも不可欠である。

SAS の ADL や認知機能が低下している可能性が指摘されているが、その機序については不明である。したがって、遺伝的発生因子の検討や各種ホルモンな

ど体液性因子の動態、ポジトロン・エミッション・トモグラフィーや機能的 MRI を利用してのこれらの患者の脳の機能測定なども今後の課題である。

重症度に関する問題も未解決である。一般に肥満型の SAS は重症化し易いが、前述の如く我が国においては肥満を伴わない SAS の重症例がいる。これが如何なる機序から来るのか、今後の研究課題である。さらには各種治療効果の評価、長期的生命予後の検討、動物モデルを用いた病態の解明等々、SAS を巡っては多くの研究課題がある。

7. おわりに

我が国に於いて SAS の患者は溢れるごとく見つかっており、その対応も現在は個人の力で進められているという状態である。既に飽和状態である。国の政策としての SAS に対する早急な対応が望まれる。

表1 ポリソムノグラフィー以外の簡便な検査法

a)いびきの録音	いびきをカセットレコーダに録音して後日再生解析し、間歇的ないびきが頻発するときには無呼吸発作が繰り返し生じている。
b)フローボリューム曲線	最大努力吸呼気フローボリューム曲線を描きその50%肺活量における吸気フローに対する呼気フローの比(FEF50/FIF50)が1以上の時には上気道の閉塞が示唆される。
c)心電図	閉塞型の無呼吸の場合、無呼吸発作中には徐脈傾向になり、呼吸再開と共に頻脈傾向になる。また、無呼吸時に洞停止や房室ブロック等も観察されることがある。したがって、睡眠中の心電図による心拍数のモニターによって心拍数の周期的変化が認められた場合には、繰り返し生ずる無呼吸発作が示唆される。
d)在宅睡眠時呼吸モニター	我が国では筆者らの開発したアプノモニターが汎用されている。サーミスタによる口鼻気流、小型マイクロフォンによる気管音および心電図の3情報のアナログ信号をデジタル化し、内蔵するマイクロコンピュータにより無呼吸発作時刻と無呼吸持続時間、心拍数を求め記憶装置に入力する。記憶した情報は、後日ホストコンピュータにより解析する。操作は患者自信で容易に行なうことができ、測定部は9ボルト電池で2夜モニター可能であり、重量は約280gと軽量であり携帯性に優れ、在宅での睡眠時の無呼吸検出が容易である。まもなくパルスオキシメータによる酸素飽和度の情報も取り入れバージョンアップしたアプノモニターが市販される。
e)パルスオキシメータ	指尖や耳朶にプローベを装着することにより非侵襲的に動脈血酸素飽和度(SaO ₂)を光学的な原理により測定する方法である。透過光の分光分析を行ない、それぞれの血管床に流入する血液の脈動に応じた酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの2波長における吸光係数比を測定することによりマイクロプロセッサで連続的にSaO ₂ を記録できる。一般に4%以上のSaO ₂ の低下があると呼吸障害があると考えられ、このような周期的なSaO ₂ の低下があると繰り返し生ずる低換気状態や無呼吸発作が生じていることが示唆される
f)形態学的検査法	X線学的に、また内視鏡学的に上気道の形態を調べたり、最近ではCTやMRIにより咽頭断面積の測定や軟部組織の定量的評価を試みている。上、下顎骨の異常を検討する方法として頭蓋骨、下顎骨を側面より規格撮影し、骨格の計測をするセファロメトリーがある。

表 2 睡眠時無呼吸症候群の治療法

1. 内科的治療法	<ul style="list-style-type: none"> a) 体重減少 b) 体位変換 (背臥位から側臥位へ) c) 酸素吸入 d) 持続気道陽圧呼吸法 (CPAP) e) 鼻咽頭腔へのチューブ挿入 f) 薬物療法 呼吸中枢刺激薬 (プロゲステロン、アセタゾラミド) 末梢化学受容体刺激薬 (プロクロールペラジン、アルミトリン) 抗うつ薬 (プロトリプチリン、クロミプラミン) その他 (テオフィリンなど) g) オトガイ下電気刺激法 h) 横隔膜ペーシング i) 人工呼吸器
2. 歯科的治療	a) 歯科的口腔内装具
3. 外科的治療法	<ul style="list-style-type: none"> a) 口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (UPPP) b) 下顎骨形成術 c) 気管切開

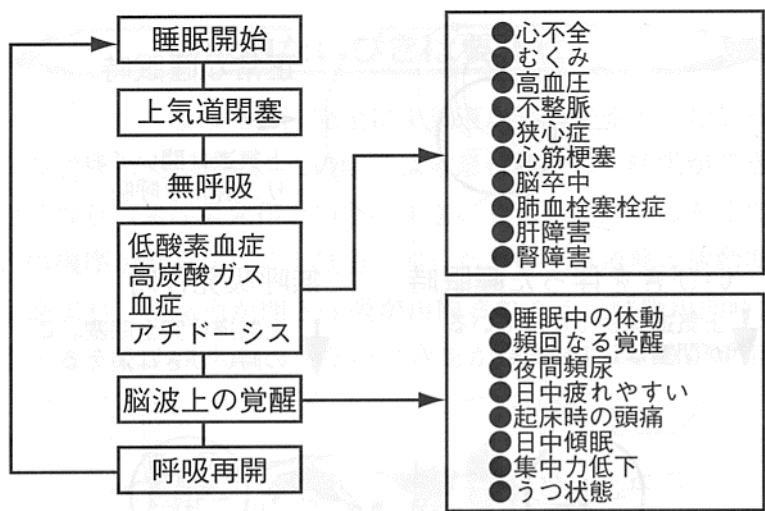


図1 頻回なる無呼吸発作の身体への影響

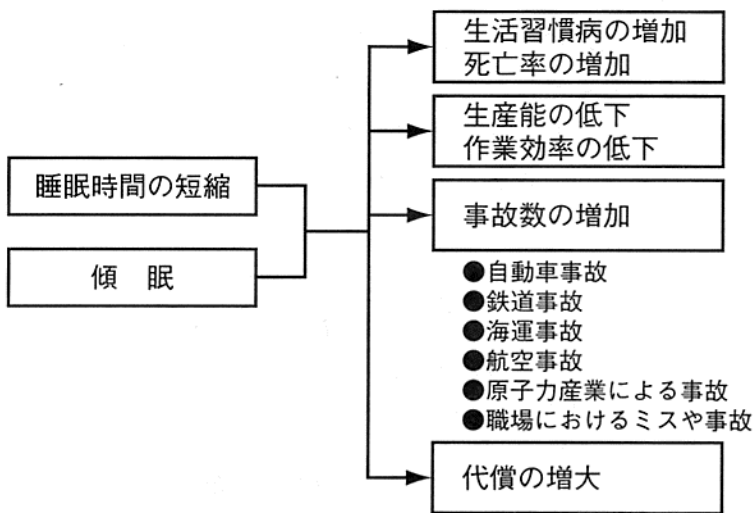


図2 睡眠時無呼吸症候群の睡眠時間の短縮等の睡眠の質の低下及び日中の傾眠による社会生活に及ぼす影響

- 2 精神疾患、神経疾患に伴う睡眠障害

1. はじめに

睡眠・覚醒およびそのリズムは脳によって営まれる機能のひとつである。従って、脳の機能が障害された状態とみなされる精神疾患と神経疾患は必然的に睡眠障害をもたらすといつてよい。逆に、社会的、心理学的要因は睡眠に影響を及ぼす。その結果として生じる不眠や睡眠不足の蓄積は脳と精神の機能に大きな影響を与え、精神疾患や神経疾患の発症と病像の変化をもたらす可能性がある。睡眠医学はよい睡眠を介して精神の健康を増進し精神・神経疾患の予防すること、および睡眠を手がかりとして精神・神経疾患の早期診断・治療をはかること、内因性の睡眠障害と睡眠・覚醒リズム障害の本態を解明し、その治療法を開発することを目指すものである。以下に、精神・神経系の諸領域における睡眠医学の現状、将来の課題およびその克服をめざす具体的戦略、それによりもたらされる成果について解説する。

2. 不眠と精神疾患

(1) 現状分析

我が国では国民の4人に一人は不眠症であるといわれている。不眠はそれ自体がQOLを著しく低下させるものであるが、慢性化した場合に精神神経系にどのような影響を及ぼすものかは不明である。

近年、不眠が長期化すると将来うつ病になる危険性が非常に高まる可能性があることが報告されている。たとえば、不眠がある患者について1年後に再調査した研究によると、1年後の時点でもなお不眠があったものと不眠が改善していたものを比較した場合、不眠が長期化したもののうつ病発症の危険率は不眠の全くなかったものの40倍近くにのぼるが、改善したものでは1.6倍にすぎなかった。別の研究によると、学生時代に不眠を呈したものではありません。以上の事実は、不眠、特に慢性化する不眠がうつ病の発現の予測因子、ないしは、危険因子となりうることを示唆する。

24時間社会とも呼ばれる現代社会では睡眠時間が犠牲になっている。この10年の間に、日本人の睡眠時間は平均で約1時間も短くなっている。睡眠時間の減少は学童、幼児にも及んでおり、都市部では3才児の半数以上が10時以降に就寝するという。近年、児童・学童・青少年に様々な情緒障害、行動障害、精神障害が頻繁にみられるようになってきているが、このことの背景に睡眠習慣の時代による変化が関与している可能性は否定し得ない。このような幼児期に始まる睡眠時間の短縮が将来の心身の発達や健康に及ぼす影響は目下のところは未知である。また、成人でも睡眠時間の減少が精神障害や神経疾患の発現に関与する可能性が考えられる。

(2) 今後の課題

うつ病の頻度は今後ますます増加するものとWHOは予測している。社会のグ

ローバル化のもたらすストレス、24時間社会の進行は睡眠に大きく影響を与えるものである。そこで、不眠が将来のうつ病などの精神障害の発症を予測する因子となるか、或いは、睡眠不足の蓄積が精神障害の発症に対して促進的に働くものかという点を解明することは重要な研究テーマである。特に今後の社会を支える児童の睡眠習慣と精神的健康の関係を解明することは急務であると考えられる。

(3) 課題克服のための具体的戦略

上述の点を明らかにするためには、睡眠習慣と精神的健康に関する大規模な前方視的研究を早急に立ち上げる必要がある。この研究は児童・学童を含む全年齢層を対象とする必要がある。長期の観察が必要であることから、全国のいくつかの研究拠点を選り、研究予算と人的資源を継続的に注入することが必要となる。

(4) 期待される成果

睡眠習慣と精神障害の関係について縦断的な研究がなされることにより、望ましい睡眠習慣の啓蒙を通じて精神障害の発症を減少させ得る可能性、睡眠習慣の特性から、将来精神障害を発症する危険性が高い群を抽出し、予防、早期発見、早期治療に結びつけることで精神障害による個人と社会の損失を最小限度に食い止める方策が開発される可能性などが期待される。はことに児童において重要であり、は今後のうつ病発症の増加や自殺の増加、痴呆の発症を防ぐ対策を立てる上でも重要である。

3. 老人の精神障害における睡眠研究

(1) 現状分析

超高齢化社会を迎える本邦にとり、高齢者の精神保健の重要性は高まるばかりである。加齢とともに睡眠障害が増加することはよく知られているが、このことはとりわけ痴呆をもつ高齢者において顕著である。痴呆に伴う睡眠障害はせん妄や徘徊、興奮、昼夜逆転など、患者を介護する上で深刻な問題をもたらすものである。

近年の睡眠医学の進歩は高齢者の睡眠を改善させる方策として、昼間の光を受けることの重要性、適切な時間にとる短時間の昼寝や入浴、運動の有用性などを明らかにしてきた。また、痴呆患者の行動異常に対する高照度光療法の有効性も確立しつつある。

不眠の頻度が高いことを反映して高齢者では睡眠薬を常用するものが多い。若年者に比べて高齢者においては薬物動態や薬力学が変化している。一方、睡眠薬には認知機能や記憶への悪影響、筋弛緩作用など、高齢者でとりわけ問題となる副作用が多い。高齢者における適切な睡眠薬使用法の開発が必要であるが、いまだに適切なガイドラインはない。

高齢者ではその3割以上のものに睡眠時無呼吸症候群(SAS)がみられることが明らかにされている。また、アルツハイマー型痴呆(SDAT)患者では、さらに多くのものがSASがみられる。若年者の場合と同様に高齢者でもSASが精神的・身体的健康に有害なものであるのかという点は不明である。

近年、アルツハイマー病、脳血管痴呆に次ぐ第三の痴呆として関心を集めているレビー小体病では、その認知機能低下にさかのぼること数年前から REM 睡眠行動障害と呼ばれる特殊な睡眠時随伴症がみられることが報告されている。また、REM 睡眠行動障害を除いては心身の異常をもたない患者を縦断的に観察するとその 3 割以上が後にパーキンソン病を発症するとの報告がある。すなわち、REM 睡眠行動障害は痴呆や神経疾患の前駆症状である可能性が高い。

高齢者、とりわけ痴呆患者ではせん妄が高い頻度でみられ、介護する上で大きな障碍となる。せん妄の発現機序の一部、とりわけ幻覚の機序に“夢”(REM 睡眠)の機序が関与する可能性は古代より繰り返し指摘されている。また、幻覚とせん妄、REM 睡眠行動障害の関係を指摘する研究も行われている。

(2) 今後の課題

高齢者の精神健康を増進する上で、生活習慣を操作することで不眠を軽減できるという研究は重要である。その機序や、日常生活で実行可能なプログラムの開発、光環境の設定や住居環境のあり方に対する睡眠医学からの提言は極めて有用である。

痴呆患者の行動障害と睡眠障害に対しても、上記の方策は応用可能であり、薬物療法と比べて有害な副作用が少ないことから今後のこの方面における研究はますます重要となる。

前項で述べた睡眠習慣、精神健康についての縦断的研究は高齢者の精神障害、痴呆の予防、早期発見、治療にも応用可能である。とりわけ、真の意味での夢中遊行に相当する REM 睡眠行動障害に関する縦断的疫学研究は痴呆発症の予測因子としての睡眠障害の位置づけ、予防法の開発、早期発見・治療に役立つ。

高齢者では骨粗鬆症のため転倒による骨折が起こりやすい。骨折のために臥床を余儀なくされると痴呆が高い頻度で発症する。現在汎用されている睡眠薬には筋弛緩作用があることから、高齢者では睡眠薬の使用により転倒、骨折の危険が増す危険性、潜在する SAS を増悪させる危険性などがある。また、睡眠薬の作用・副作用のおこり方は高齢者では若年者と異なっている可能性が高い。しかし、高齢者の睡眠薬処方のエビデンスに基づくアルゴリズムはまだ提唱されていない。

REM 睡眠の発現機序、REM 睡眠行動障害、せん妄、幻覚の機序の間には密接な関連があるものと考えられる。これらに関する研究はせん妄や幻覚の発現機序を解明し、その治療に応用可能な知見をもたらすことが期待される。

(3) 課題克服のための具体的戦略

高齢者の睡眠に影響を及ぼす身体活動、光環境、仮眠、入浴などの深部体温に影響を及ぼす要因などについて、厳密に統制された実験的研究をさらに積み重ねるとともに、日常生活にその結果を応用できるアルゴリズムを開発する必要がある。有用なアルゴリズムが開発されれば、地域を設定してその普及をはかり、地域の高齢者でその心身の健康増進、QOL の改善を実証する。

適切な痴呆高齢者の施設で多数の痴呆患者を対象として上述の要因を操作した場合の問題行動に対する効果を実証し、その方法論の標準化を図る。ついで、

そのアルゴリズムの普及・啓蒙を行う。

睡眠薬が多方面の生理学的機能や認知機能および SAS 等に与える影響、睡眠薬の薬物動態について、若年者と高齢者で実験的に比較検討する実証的研究を進め、最終的に高齢者における睡眠薬使用のエビデンスに基づくアルゴリズムを作成する。

地域で生活する比較的に健康な高齢者について、呼吸を含む睡眠ポリグラフ検査と精神機能、身体機能、睡眠習慣などについての検査を縦断的に繰り返し行い、SAS やその他の睡眠指標が心身の機能に及ぼす影響を実証的に進めることも必要である。

REM 睡眠行動障害の疫学、予後調査に結びつく縦断的研究が必要である。また、REM 睡眠行動障害の発現機序と治療法を解明する研究を進める必要がある。この点では REM 睡眠行動障害の動物モデルがあることも助けとなるであろう。

(4) 期待される成果

高齢者の睡眠を改善する非薬物的アルゴリズムが開発されれば、高齢者の QOL にとって画期的なことである。それを痴呆患者にも応用できれば、患者の QOL が改善するばかりではなく、介護者や施設の負担が大幅に軽減されよう。

高齢者に対する睡眠薬使用のガイドラインが開発されることにより、副作用の軽減、とりわけ転倒、骨折、痴呆化の危険を減少させることが期待される。

SAS については n-CPAP 療法が保健診療で認められていることから、高齢者における SAS の治療についての必要性の有無を検証し、根拠に基づく治療ガイドラインを作成する必要がある。

REM 睡眠行動障害の研究はある種の痴呆や神経疾患の予防、早期発見・治療に結びつく重要な知見をもたらす可能性が大きい。加えて、幻覚やせん妄といった基本的な精神症状の本態解明にも大きく寄与する。

4. 内因性睡眠障害における睡眠研究

(1) 現状分析

近年の睡眠科学のもっとも注目すべき成果として、ナルコレプシーの動物モデルにおけるオレキシン系の異常がその原因であるという発見と、各種の時計遺伝子の発見があげられる。

ナルコレプシーは昼間の過剰な眠気、睡眠発作と情動により誘発される脱力発作を主症状とする疾患であり、患者の QOL の障害が大きい割には社会によく知られていない疾患である。有病率は 1000 人に 1 人にのぼる可能性があり、決して稀なものではない。最近、オレキシン遺伝子をノックアウトしたマウス、オレキシン受容体の機能欠如を来した突然変異をもつ犬ではヒトのナルコレプシー患者と同様に過眠と脱力発作を来すことが判明した。一方、ナルコレプシー患者の大多数では髄液のオレキシン濃度が著しく減少している。

24 時間社会を迎えた我が国では様々な睡眠・覚醒リズム障害の患者が増加している。この障害を持つ患者では生体リズムを社会のリズムに同調させる能力が低いものと想定されている。近年、概日リズムの発現に關与する時計遺伝子

が次々と発見され、ヒトでもそれらと相同の遺伝子が存在することが判ってきている。とりわけ、睡眠と覚醒の生じるタイミングが位相前進している睡眠相前進症候群の1家系において、時計遺伝子の突然変異がその原因であることが報告され、大きな関心を呼んでいる。また、朝方・夜型という個人の生活習慣と時計遺伝子の遺伝子多型の間にも関連が指摘されている。

(2) 今後の課題

ナルコレプシーで明らかになったオレキシン系の異常が他の過眠を呈する疾患や病態でも見られるものかという点は極めて重要である。また、オレキシンの受容体を刺激、あるいは、阻害する薬物の開発も待たれる。

睡眠・覚醒リズム障害は24時間社会を迎えた現代日本ではその頻度と重要性が非常に高まっている障害である。その発現機序に、概日リズム同調機構の障害、とりわけ時計遺伝子の異常が関与する可能性は高い。ヒトにおける時計遺伝子の同定と、その遺伝子多型およびその多型の表現系を見いだす研究が必要である。

(3) 課題克服のための具体的戦略

目下のところ、オレキシンの濃度は髄液でのみ、十分な再現性と感度をもって測定される。従って、各種の疾患の患者の同意を得て検体を得ることには困難を伴う。多くの施設の協力を得て検体を集めることと、血液での信頼性の高い測定系を開発することが重要である。

時計遺伝子とその多型解析についても、多くの研究施設の協力を得てセンター的な研究機関に検体を集める必要がある。同時に、見いだされた遺伝子多型について、その表現系、つまり、睡眠・覚醒リズムを定量的に評価し、光などに対する位相反応曲線を解析することが必要である。

睡眠・覚醒リズム障害については、遺伝子レベルの研究のみではなく、その病態生理学的機序、光療法、メラトニン療法などの治療法のアルゴリズム確立のための研究を引き続き強力に進める必要がある。

5. 精神疾患における睡眠研究

(1) 現状分析

代表的な精神疾患である気分障害と精神分裂病における睡眠研究についてはすでに膨大な知見の蓄積がある。特にうつ病においては、その本態に迫る研究が行われており、断眠療法という睡眠を操作してうつ病を治療する方法も開発されている。うつ病の睡眠で本質的な特徴と見なされるものは夜間の入眠後にREM睡眠が出現するまでの時間、すなわちREM睡眠潜時(REML)が短縮するという事実である。この知見と断眠療法、部分断眠療法、選択的REM睡眠断眠療法の抗うつ効果を説明する仮説として、うつ病における時間生物学的異常仮説(位相前進仮説)、REM pressure 仮説、睡眠の発現に関する2 process 仮説に基づく仮説、コリンモノアミン作動神経の不均衡仮説などが提唱されているが、目下のところ結論は下せない。また、断眠療法の有用性は概ね確立しているが、

その適応、作用機序、その効果を固定するための方策は確立していない。

精神分裂病では睡眠徐波の減少がもっとも本質的な特徴と考えられている。睡眠徐波の減少の程度は脳の形態的異常、代謝の異常、陰性症状などの基本症状の程度と相関しており、精神分裂病における脳の器質的变化をそのまま反映する所見である可能性が高い。

各種睡眠パラメーターを用いて精神疾患を診断する、あるいは、各種の精神疾患間での鑑別診断を行う試みがなされている。感度と特異性はかなり高いが、労力に比しその有用性がとりわけ高いとは言えない。ただ、臨床的に鑑別が困難であることの多い高齢者のうつ病と抑うつを伴う痴呆の鑑別には威力を発揮しうる。

うつ病における REM 睡眠潜時の短縮、精神分裂病における睡眠徐波の減少は病相の急性期のみにもみられるものではなく、緩解期にも持続する特徴であること、発端者の血縁者にもみられる特徴であることなどから、これらはうつ病の素因を反映する所見 であろうと考えられている。

うつ病の特殊型である冬季うつ病では高照度光療法が有効である。また、高照度光療法は一般的なうつ病においてもその有効性を示唆する報告がある。ちなみに、高照度光は概日リズムの同調因子としてもっとも強力なものである。

睡眠覚醒リズム障害の患者を長期にわたって観察すると、その1割がうつ病をはじめとする精神疾患を発症することが報告されている。このことは、概日リズムを社会に同調させる機能が弱い個体のうちには精神障害を発症しやすいものが高い頻度で存在する可能性を示唆する。

精神分裂病をはじめとする慢性期の精神疾患患者では肥満が多くみられる。肥満は SAS の危険因子であることから、精神疾患の患者では SAS の頻度が高い可能性が指摘されている。

(2) 今後の課題

うつ病では主として REM 睡眠の変化がその本態と関係している可能性が高い。さらに、うつ病患者にみられる REM 睡眠の異常は状態依存性ではなく、素因依存性であろうと考えられる。この点で注目されるのは、同じく REM 睡眠潜時が著しく短縮する疾患であるナルコレプシーの研究が飛躍的に進んだことである。その研究によってオレキシンの機能不全が REM 睡眠と密接に関連する脱力発作の原因であることが判っている。このような睡眠の基礎的な研究の成果が精神疾患における睡眠研究に導入される必要がある。この点では、最近の概日リズム発現に関与する遺伝子（時計遺伝子）が動物において次々に発見され、ひとでもその相同遺伝子が同定されつつあることが強調されるべきであろう。

精神疾患患者における SAS、周期性四肢運動障害などの他の睡眠障害の合併は意外に重要な研究課題となる。例えば、慢性期の患者の意欲減退、好褥などの陰性症状のうちには SAS による修飾を受けているものが含まれる可能性、漫然と投与される睡眠薬が SAS を悪化させて心身に悪影響を与えている可能性等が予想される。

うつ病における断眠療法に関する研究は本邦でもっとも遅れている研究分野のひとつである。副作用が少なく、即効性がある断眠療法の研究を進めること

も課題であろう。

(3) 課題克服のための具体的戦略

精神疾患の本態解明のために目下急速に進められている遺伝子レベルの研究が精神疾患における睡眠研究にも応用されることが望まれる。とりわけ時計遺伝子、モノアミン関連遺伝子、オレキシン関連遺伝子等については精神疾患における睡眠指標の異常との関連においてもっと検討される必要がある。特殊で均一性の高い群（季節性うつ病など）はそのよい切り口となるだろう。

断眠療法の本邦への導入は急務である。SSRIをはじめとする抗うつ剤の有効率が6割前後であること、治療抵抗性うつ病の治療選択のひとつである電撃療法に対する市民の抵抗感が強いこと、無痙攣電撃療法が行える施設は限られることから、それに変わる選択として断眠療法の持つ価値は大きい。

精神疾患患者における他の睡眠障害の合併については患者の負担が少ない簡易型の装置を用いた疫学的研究がなされる必要がある。また、合併する睡眠障害と精神症状の関連について詳細に検討する必要がある。

6. おわりに

グローバル化社会、24時間社会を迎えた現在、日常生活のうちでしわ寄せを受けやすいものが睡眠である。このことが精神健康に及ぼす影響は決して小さいものではないと考えられる。近年、脳科学としての睡眠科学の進歩は著しい。この進歩を睡眠医学に取り入れ、良質の睡眠を介して精神的健康の増大、精神・疾患の予防をはかるとともに、様々な睡眠障害、睡眠・覚醒リズム障害の本態を解明し、治療法を開発することは社会に大きく貢献するものである。

- 3 小児科疾患に伴う睡眠障害

1. はじめに

小児科の関与する領域は広範である。本項では、専門分化、縦割り化した診療体系のなかで、横断的に子どもたちの睡眠を取り巻く状況について現状分析し、今後の課題、戦略について述べる。

2. 現状分析

以下の6点に大別して小児科疾患に伴う睡眠障害（or小児科領域における睡眠学）の現状を分析する。

- (1) 小児科医の睡眠障害に対する認識不足
- (2) 国際分類の問題点
- (3) 睡眠に関する教育システムの不備
- (4) 遅寝：新たな睡眠の病理
- (5) 小児の睡眠研究の方法論の不備
- (6) 特に早急な対応が必要な小児の睡眠障害

- (1) 日本の小児科医の睡眠障害に対する認識不足

表 1 に睡眠障害を伴う小児疾患を縦割り化した専門分野毎に大別した。さまざまな領域の関与があり、小児科医は general physician としてこれら多岐にわたる睡眠障害の訴えを最初に耳にする立場にある。コーディネーターたる小児科医の役割の重要性が示唆される。しかし期待される役割を現在の日本の小児科医が果たしているのだろうか。

最近米国で小児科医 626 人に睡眠障害に関するアンケートが行われた(Owens, Pediatrics 108: 3/e51, 2001)。睡眠障害が影響を与える領域として 90% を越える小児科医が学業成績、気分・行動、家族のストレスを挙げ、健康全般の項で 80%、また外傷についても約 50% の小児科医が睡眠障害との関連を感じていた。睡眠に関する知識についての質問への平均正答率は 60%、23.5% の小児科医の正答率は半分以下であった。正答率が高い項目は睡眠の年齢変化や夜驚症など睡眠随伴症の項目で、睡眠呼吸障害や過眠症についての正解率は 50% 以下であった。睡眠に問題のある子どもをスクリーニングする能力に自信のある小児科医は 46%、また睡眠障害を評価する能力についての自信は 34.2% の小児科医、睡眠障害を治療する能力に自信を持つ小児科医は 25.3% であった。以上より小児科医の睡眠に関する知識とそれを臨床に還元する能力との間のギャップが指摘され、生涯教育の重要性が提言された。米国では 1990 年で 70% を越える医学校で睡眠に関する教育が行われていた。1993 年に開始された Wake up America キャンペーン後にはそれまで以上に睡眠教育に力が注がれた。このようにわが国から見れば睡眠教育に熱心な米国で今もなお睡眠教育の不徹底さが嘆かれているのである。

日本の小児科学会の会員数は 17000 名を越える。しかし昨年の小児科学会で「睡眠」を関した演題は 692 演題中 3 演題 (0.4%) のみである。900 名弱の日本睡眠学会会員中、小児疾患・睡眠発達を専門と称する会員は 40 名弱 (4%強) で、この人数は小児科学会会員数の 0.2%強にすぎない。

睡眠に関する相談頻度は乳幼児検診、電話による育児相談では常に上位にランクされている。育児は基本的に経験則に委ねられてきた。しかし近年急速に進行している社会の 24 時間化は、人類がこれまで経験した事のない生活環境であり、経験則では対応困難な育児不安をもたらしている。加えて少子核家族が進行している。社会の 24 時間化と少子核家族の中、睡眠に関する悩みは育児不安の相当な部分を占めるようになった。しかし乳幼児の睡眠に興味、関心を向ける小児科医は乏しい。

乳幼児突然死症候群 (sudden infant death syndrome: SIDS) に関する社会的関心は高まったが、その理解は必ずしも正しくはない。睡眠呼吸障害の有病率は小児でも 1-3%だが、関心をよせる小児科医は本邦ではまだ少ない。睡眠呼吸障害の治療で小児の多動が改善することはよく知られているし、多動を主症状とする注意欠陥多動性障害とむずむず足症候群や周期性四肢運動障害等の睡眠障害との関連も報告されている。しかし本邦の小児科医で多動と睡眠との関連に寄せる関心は希薄である。さらに共生の時代である 21 世紀を迎えたにもかかわらず、障害児の睡眠障害に対する関心は乏しい。

(2) 国際分類の問題点

現在用いられている睡眠障害国際分類は小児科医にとり実用的でない。その理由として、発症年齢が分類に考慮されていない点がある。しつけ不足症候群（limit-setting sleep disorder）や夜間摂食（飲水）症候群は文化的背景により認識に差異が生じることが考えられる。さらにしつけ不足症候群、不適切な睡眠衛生、環境因性睡眠障害、適応性睡眠障害等は明確な識別が困難でもある。また本邦での代表的育児不安である「夜泣き」が分類の中にはみられない。

（３） 睡眠に関する教育システムの不備

現行の医学教育の中では系統的な睡眠教育を受ける機会はない。現在作成作業中の医学教育モデルコアカリキュラムの教育内容ガイドラインでは「睡眠」という文字は閉塞性睡眠時無呼吸に見るのみで、他に睡眠関連の疾患としてはナルコレプシーとSIDSが挙げられているにすぎない。

看護・保健領域でも「睡眠」に関する系統的な教育はなく、一方で睡眠に関する育児相談件数は多い。その結果養育者に対し個人的な経験に基づく不完全な知識を説明することとなり、内容の統一性が失われ、養育者の不安や混乱をますます増長させるおそれがある。健康教育の面では、小学校高学年の教科書に睡眠と成長ホルモンとの関係についての記載がある。しかしこれを用いる教師に対する睡眠教育は行われていない。

（４） 遅寝：新たな睡眠の病理

社会の夜型化が急速に進んでいる。日本人の就寝時刻は着実に遅延し、それに伴い睡眠時間も短縮している。この傾向は乳幼児、学童・生徒でも認めている。たしかに「遅寝」の乳幼児であっても短期的には明らかな異常を認めるわけではない。そこで従来、帰宅時間の遅い養育者とのスキンシップを重視する立場から、乳幼児の「遅寝」を容認する有識者の助言も見られた。

1999年から2000年にかけて、東京都練馬区と埼玉県草加市の3歳児健診で睡眠に関する調査を行ない、就寝時刻が遅くなるにつれ、1日の総睡眠時間が減少すること、すなわち遅寝で生じた睡眠負債は、朝寝や昼寝では取り返せていないことがわかった。また最近の調査では、遅寝の幼児は早寝の幼児よりも昼間の運動量が減少し、また夜間の受光量が増加することも示された。

東京都の小中学校の養護教諭研究会が1998年度に小学4年生から中学3年生に「今の生活にあてはまるもの」を尋ねたところ、全学年で第1位は睡眠不足で、約6割がこの項目を選択した。これら睡眠不足の自覚のある子どもたちの就寝時刻のピークは小学4・5年生で10時台、小学6年生・中学1年生で11時台、中学2・3年生では12時台で、中学3年生の1時以降の就寝は45.5%に達していた。1983年度の調査と比較すると、睡眠不足を訴える子どもたちが約1.5倍に増え、12時以降の就寝が小学生で4.5倍、中学生で2.7倍に増えている。

このように遅寝とそれに派生する睡眠不足が乳幼児から学童・生徒にまで蔓延している。睡眠時間が減少すると感情制御が不安定になり、成人では老化同様の過程（血圧の上昇や耐糖能の低下）が進展し、小学生でも問題処理能力の低下や血圧上昇が生じる。最近の動物実験では、臨界期にある脳のニューロン

網の機能的結合が睡眠により増強するという。しかし小児対象の断眠実験は倫理的に行われがたく、睡眠時間減少が子どもたちに与える影響について直接的な証拠を得ることは難しい。「遅寝」は睡眠時間減少以外にも、夜間の受光量の増加をもたらし、内的脱同調（時差ぼけ）をきたしやすい状況を生む。メラトニンが性腺抑制作用を有することから、遅寝と早熟との関連を指摘する有識者もいるが、「遅寝」が子どもたちに与える社会学的生物学的問題点に関する実証的研究成果はいまだ得られていない。

最近では塾や勉強、あるいは種々のメディア利用といった積極的な理由での遅寝（睡眠時間節約派）以外に、「なんとなく」あるいは「家族が起きているから」という受容的な理由での遅寝（覚醒時間浪費派）も多い。また「朝起きることができない」と「不登校」の両者を呈する学童・生徒も見られる。この場合、適応障害の不登校から内的脱同調としてのリズム障害をきたす場合と、睡眠相後退症候群等リズム障害が第一義で、派生的に不登校に陥る場合とがある。睡眠不足を訴える学童・生徒の約1/4が「不眠」も訴える。その一因がこれらリズム障害にある場合もある。「不眠」に対しては、入眠儀式も含め睡眠環境や、昼間の活動性にも注意を払う必要がある。いずれにしても学童・生徒の睡眠障害への対応には睡眠障害全般に対する知識が不可欠である。これらの病態に対応できる医療スタッフが絶対的に不足している。

（5） 小児の睡眠研究の方法論の不備

本邦では小児を対象としてセンター化された睡眠検査施設はない。施行可能な施設でも専門の検査技師の不足から検査は医師の負担となり、十分な例数を行える体制にはない。睡眠が必要であっても対応できないのが現状である。この体制が結果として睡眠医学に対する動機付け、関心を薄れさせる。

一方で家庭ビデオの普及に加え、小型化した経皮酸素飽和度モニター、パソコン内臓の呼吸心拍モニター等の登場で、睡眠ポリグラフィーによらない簡易モニターが睡眠呼吸障害を対象に急速に普及してきている。また乳幼児の睡眠段階判定は視察でも可能であり、活動、休止のみであれば腕時計形式のアクチグラフィが有用である。睡眠日誌も長期的なリズム観察に重要である。観察対象に応じたモニターの選択が可能になってきたことを啓発する必要もある。

（6） 特に早急な対応が必要な小児の睡眠障害

特に早急な対応が必要な小児の睡眠障害として以下の5つ（閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）、SIDS、障害児（者）の睡眠障害、夜泣き、遅寝）を取り上げ、現在直面している問題点を指摘する。

1) OSAS

小児では本症の大部分が扁桃アデノイド摘除術で治療可能である。しかしいまだに放置されている例がある。成人では生命予後に影響する本症も、小児の場合、血管系その他の傷みが少ない分、直ちに生命に直結するような事態が生じるわけではない。しかし小児でも本症が血圧、耐糖能に影響し、高次脳機能に悪影響を与えることが示唆されている。重症例では術後の合併症頻度が高まることも報告されており、術前の重症度評価は重要である。しかし明確な重症

度分類、治療基準が未だ存在していない。性差のない点、肥満の関与が比較的少ない点、扁桃アデノイド摘除術後に再発する例がある点等、要検討事項は多い。再発を減らす術式に関する検討も必要であろう。

2) SIDS

SIDS というためには事故や犯罪を否定しなければならない。しかし事故による窒息死を SIDS と鑑別することは、剖検によっても必ずしも可能ではない。残念ながらこの事実は必ずしも広くは知られていない。非母乳栄養児、両親の喫煙、うつ伏せ寝により SIDS の危険は 3 4 倍高まるが、その機序はいまだ不明である。うつ伏せ寝と窒息との関係が指摘されるが、仰向け寝こそ窒息の危険を高める。本邦での問題点は SIDS の本質が社会的に未だ十分には理解されず、医療サイドが過誤の隠れ蓑に SIDS を用いていると誤解され、医療過誤訴訟に持ち込まれるケースがあとを絶たないことである。早急な原因究明とともに、社会的啓蒙活動が必要である。

3) 障害児(者)の睡眠障害

てんかん、自閉症、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、染色体異常、重複障害など睡眠障害を呈する障害児(者)は多い。Down 症候群では OSAS、Prader-Willi 症候群では過眠が知られているが、他の疾患では不眠、リズム異常を呈する場合が多い。いずれの場合も病態生理は解明されていない。メラトニンの奏効例も報告されるが、メラトニンは本邦では認可されていない。メラトニンは海外では手軽に入手可能で、かつ製品ごとに成分の純度が異なることが問題である。また多動と睡眠障害との関連も欧米では指摘されているが、本邦では本格的な研究対象とはなっていない。

4) 夜泣き

「夜泣き」は、60%内外の養育者が経験する。養育者と乳児とが別室で休む欧米には、本邦の「夜泣き」同様の睡眠障害に関する記載はない。コリックに近いが、コリックは生後 2 週より増加し始め生後 3 ヶ月末には落ち着いてくる「ひどい泣き」をいう。本邦の「夜泣き」の訴えのピークは 7 9 ヶ月である。日本の「夜泣き」には、コリックに加え、生後 3 ないし 4 ヶ月以降に出現する何らかの病態が含まれている可能性がある。しかし「夜泣き」に関する調査研究は不十分である。最近妊娠中の喫煙とコリックとの関連が報告された (Sondergaard et al., Pediatrics 108:342-6, 2001)。喫煙と「夜泣き」との関連も重要な検討課題である。

5) 遅寝

(4)でもふれたが遅寝は睡眠時間の減少、夜間受光量の増加をもたらす、これはメラトニン分泌減少、内的脱同調(時差ぼけ)の恒常化をもたらす可能性がある。しかしこれらが小児の心身の発達に及ぼす影響に関する実証的研究は未だ行われていない。

3. 今後の課題

以上の現状分析を踏まえ、今後の課題を以下の 5 点にまとめた。

- (1) 睡眠に関する教育システムの確立
- (2) 睡眠に関する育児不安の解消

- (3) 小児の主な睡眠障害の調査研究
- (4) 小児の睡眠研究の方法論
- (5) 睡眠障害国際分類の改訂

(1) 睡眠に関する教育システムの確立

「睡眠」が関係する分野は極めて広範囲であり、基本的な生活習慣としての睡眠の重要性を健康保健教育のなかで広く取り上げてゆく必要がある。医育・保健教育の場はもちろん、健康教育の担い手である教員養成の場でも系統的な教育が重要である。

(2) 睡眠に関する育児不安の解消

育児支援の立場からは従来の母子保健活動での系統的な睡眠に関する情報提供、勉強会、個別相談のさらなる充実が必要である。また妊産婦教育の段階から睡眠に関する教育を取り入れてゆくことも重要である。さらに養育者側にあらかじめ健康教育による知識の供給が施されていれば、少子核家族の状況にあっても育児不安は最小限に抑えられることが期待される。

研究面では、「夜型社会が小児の心身の発達に及ぼす影響」に関する研究が緊急課題で、この研究結果が直接的に育児不安に対する解答となる。

(3) 小児の主な睡眠障害の調査研究

a. OSAS

疾患の存在、治療可能な疾患であることの社会的啓蒙、治療基準の設定が緊急課題である。

b. SIDS

病態についての正しい知識の普及と真の原因検索が緊急課題である。

c. 障害児(者)の睡眠障害

睡眠障害を担当者が問題意識化していないと、睡眠障害は単なる「不眠」として対応され、睡眠薬、睡眠導入剤が漫然と処方される結果となる。障害児における睡眠障害の存在を広く広報し、実態把握を行うとともに、病態生理学的検討が必要である。

d. 夜泣き

国際的にも通用する定義を確立することが最大の課題である。

e. 遅寝

3 bとも重なるが、「夜型社会が小児の心身の発達に及ぼす影響」に関する研究成果を得ることが緊急課題である。

(4) 小児の睡眠研究の方法論

小児の睡眠ポリグラフィ記録が可能な施設の充実と、睡眠障害に応じて多種多様な睡眠観察手段が利用可能であることの周知が課題である。また睡眠観察手段の開発も必要である。

従来さまざまな中枢神経系の障害とレム睡眠量減少との関連が報告されている。しかしこれは非特異的な所見で、この所見から特定の部位の病変を指摘することはできなかった。相動性睡眠現象の中には実行系の解明が進んでいる現

象も多い。また相動性睡眠現象のなかには年齢依存性を示す指標も多い。脳機能や発達の評価手段として相動性睡眠要素の有用性も報告されている。非侵襲的中枢神経系の評価法として相動性睡眠要素を含む睡眠観察は今後発展が期待できる課題である。

(5) 睡眠障害国際分類の改訂

年齢要因も加味した小児科医にも実用的な睡眠障害の分類の確立が望まれる。

4. 具体的戦略

以上の課題克服に向けての具体的戦略を以下の7点にまとめた。

(1) 小児科医を対象とした睡眠障害に関するアンケート調査
現状把握の目的以外に問題意識を高める効果を期待したい。

(2) 各種睡眠障害に関する知識の普及（各種メディアの利用）
頻度の高い小児の睡眠障害について、医師向け、医療保健従事者向け、養育者向けのパンフレット、ホームページを作成するとともに、社会的啓発活動に積極的に参画する。

(3) 母子手帳への睡眠、生活リズムに関するチェック項目の導入

(4) 主な小児の睡眠障害（OSAS、SIDS、障害児（者）の睡眠障害、夜泣き、遅寝）の全国調査

SIDS 以外はこれまで全国規模の実態調査が行われていない。早急に現状を把握し、原因、病態生理を探り、対策を立てる必要がある。

(5) 睡眠習慣の国際比較調査

睡眠は自由度の高い生理現象で、さまざまな文化、自然条件のなかでも維持されている。その様態を把握することで、夜型社会での睡眠に関する新たな知恵が生まれる可能性がある。24時間社会は今後も世界的規模での不可逆的な進展が予想される。遅寝先進国の日本がこのプロジェクトを推進し、24時間社会における睡眠のあるべき姿についての提言を行いたい。

(6) 相動性睡眠要素に関する研究

睡眠ポリグラフィーのデジタル化をすすめ、相動性睡眠要素解析法の効率化を進める。

(7) 睡眠障害国際分類への提言

現在進行中の睡眠障害国際分類の改訂に際し Childhood sleep disorders, Sleep-related childhood crying を提言している。

5. 期待される成果、発展性

ここに提示した課題を克服することが、子どもたちを睡眠障害から救うことになる。発達早期の睡眠障害は明らかに目に見える形で身体面に障害をもたらすのではなく、潜在能力を埋没させる形で、子どもたちの心身の発育・発達に影響する。小児期の睡眠障害対策は、この意味から、埋没する潜在能力を開発することに直結し、将来の優秀な人的資源を育むことにつながる。その経済効果、潜在的発展性は計り知れない。

- 4 内科・心療内科疾患に伴う睡眠障害

痛み、しびれ、かゆみ、呼吸困難などあらゆる身体愁訴が睡眠を妨げる要因に成りうることは容易に推測できる。しかしながら、これまで睡眠障害は精神科的疾患に特有の症状または病態であるという認識がされ、身体疾患と睡眠障害の関連については議論される機会は少なかった。仮に、身体疾患を抱える患者が不眠や過眠を訴えたとしても、単なる偶発症としてとらえられていたケースも少なからず存在していたと推測される。

近年、睡眠障害が社会的問題となり、睡眠に関する分子生物学的または生理学的観点からの研究が発展したことによって、多系統にわたる多くの身体疾患が睡眠障害の基礎疾患に成りうることや睡眠障害が基礎疾患の経過や予後に影響することなど双方向性の関連性が明らかにされつつある。

ここでは、身体疾患と睡眠障害との関連について既知の研究成果を提示し、今後の問題点や課題などについて検討する。

1. 現状分析

うつ病や精神分裂病などといった精神疾患において、睡眠障害が高率に認められることはよく知られているが、内科系をはじめとするさまざまな領域の身体疾患においても睡眠障害が随伴することがわかってきた。総合病院の精神科以外の科において10～20%の患者に睡眠愁訴が認められるとする報告もある。

(1) 睡眠障害の分類における位置づけ

今日、さまざまな立場から睡眠障害の分類がこころみられている。これら内科的疾患による睡眠障害は、1990年にアメリカ睡眠学会が中心となって発表された睡眠障害の国際分類においては、3.身体疾患・精神疾患と関連する睡眠障害という大分類のなかで3-B.「神経学的障害と関連するもの」および3-C.「他の身体疾患と関連するもの」に細分類され、それぞれ7項目の疾患が列挙されている(表1)。またICD-10において睡眠障害は、F項の器質性睡眠障害とG項の非器質性睡眠障害に大別され、身体疾患にともなう睡眠障害は非器質性に分類されることになり、不眠症、過眠症、睡眠・覚醒スケジュール障害など睡眠障害の型によって7項目に細分類がなされている。さらにDSM-IVにおいては、その他の睡眠障害のなかに一般身体疾患を示すことに関連した睡眠障害がコード化され、不眠症型、過眠症型、睡眠時随伴症型、混合型を特定するようになっている。これらのすべての分類に身体疾患に随伴した睡眠障害が明記されていることは、そのような病態の頻度が高く、臨床的に重要視されていることを意味するものと理解できる。しかし、国際分類は詳細な分類であるが、あまりにも細かく分類されているため、一般臨床医に使用しづらく、ICD-10やDSM-IVは臨床的ではあるものの分類が大まかすぎるといった難点がある。

(2) 内科的疾患と睡眠障害

内科的身体疾患に伴う不眠が発現する要因として、身体疾患そのものからくる生物学的要因(一次的要因)と身体疾患を呈することによる不安、抑うつと

いった心理的要因や生活習慣や生活リズムの変化といった社会的要因（二次的要因）が考えられる）。杉田は脳以外の身体疾患が睡眠障害を引き起こす生物学的影響として、睡眠中の内分泌機能・呼吸機能・自律神経機能・睡眠関連物質の変化を指摘した上で、睡眠中に身体疾患が悪化した結果として睡眠障害が生じる場合もあるとしている。

1) 中枢性疾患

脳血管障害

脳血管障害患者の 20-50%に何らかの睡眠障害が認められるとされている⁶⁾。睡眠の特徴として、入眠潜時の延長、中途覚醒の増加、深睡眠の減少、K-複合体や睡眠紡錘波の減少が認められ、脳血管障害の経過とともに睡眠の異常は正常化する。

橋底部の血管障害による閉じこめ症候群（locked in syndrome）では、縫線核群あるいは延髄毛様体からの上行性抑制系の障害により総睡眠時間の短縮がみられ、深いノンレム睡眠は減少することが知られている。

脳変性疾患

アルツハイマー型老年痴呆では、中途覚醒、入眠困難などさまざまな型の睡眠障害が認められる。睡眠潜時の延長、中途覚醒の増加、深いノンレム睡眠の減少などの老人一般にみられる睡眠の傾向に加え、レム睡眠の減少がより強くみられる。レム睡眠段階比率の減少度は痴呆の重症度と相関し、前脳基底部のマイネルト核や関連したアセチルコリン作動系の障害によるものと考えられている。一方、アルツハイマー型老年痴呆に生物時計の異常が関与しているという説もあり、光療法など生物リズムへのアプローチが睡眠障害へ有効であったという報告もある。

パーキンソン病、Shy-Drager 症候群、オリブ核・橋・小脳変性症、進行性核上性麻痺などの脳幹部を中心とした多系統的変性疾患においては、通常の睡眠障害のほかに特徴的なレム睡眠の異常がみられることがある。終夜睡眠ポリグラフにおいて、レム睡眠の減少と骨格筋の筋緊張抑制を伴わないレム睡眠の出現がみられることが多く、レム睡眠行動障害と密接な関係がある。

2) 呼吸器疾患

気管支喘息

睡眠と喘息には密接な関連があり、喘息患者のおよそ 70%は夜間睡眠中の発作により覚醒したことがあると報告されている。夜間生じる喘息発作は睡眠関連喘息とよばれ、日中の症状が軽くても喘息発作が夜間に生じることもある。その原因として、睡眠による異常呼吸の関与、コルチゾール、カテコールアミンの概日リズムの影響などが推測されているが、十分な解明はなされていない。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）

COPD 患者には、入眠困難が多く認められる。また、入眠はよくても、睡眠関連性の低換気から生じる咳嗽、喘鳴、呼吸困難などの呼吸器症状のため覚醒してしまう例が多い。閉塞型睡眠時無呼吸症候群を合併する場合には overlap syndrome と呼ばれている。COPD 患者では、不安障害や感情障害を合併してい

ることも多く、そこからの二次的不眠が加重され、難治性の睡眠障害に陥りやすい。

3) 循環器疾患

虚血性心疾患

睡眠の長さとお心疾患の報告では、6時間以下の短時間睡眠者は7-8時間の睡眠者より、狭心症、心筋梗塞の頻度が高いとされている。

心筋虚血は起床後1-2時間に最も発症しやすいことが知られているが、睡眠中にも胃心電図上でSTの変化はみられる(夜間心虚血と呼ばれている)など、心血管障害と睡眠がどのように関連しているのかは明確な結論が出ていない。動物実験では、レム睡眠時に冠動脈の血流が低下することが証明されている。心筋梗塞では、著しい前胸部痛のため、入眠困難や早朝覚醒となる。

不整脈

ノンレム睡眠期に心拍は徐脈傾向で安定しているが、レム睡眠期には心拍は不安定となり、一定の傾向を示さなくなる。また、徐脈性不整脈は睡眠中に増悪しやすく、種々の血行動態的变化も観察されている。睡眠中の心室性期外収縮に関しては一定の見解が得られていない。

心不全

夜間臥床時には心臓への環流量が増加し、心臓の負担が増すため、呼吸困難を起こし睡眠障害につながる。チェーン・ストークス呼吸などの睡眠関連性呼吸障害によって睡眠障害を来すことがある。

4) 消化器疾患

消化性潰瘍

夜間において胃酸分泌が増加するため、消化性潰瘍の患者は心か部痛を起こし、その結果として中途覚醒する場合が多い。胃酸の分泌に関しては諸説あり、睡眠段階との関連については明らかではない。

逆流性食道炎

夜間、特に睡眠から覚醒への移行時間帯に、胃液や内容物が食道内に逆流することが多いとされている。胸痛や胸やけなどの症状のため、不眠となりやすい。

5) 内分泌疾患

甲状腺機能異常

甲状腺機能亢進症の睡眠の特徴として、ノンレム睡眠では軽睡眠が多いこと、第3および第4段階の徐波睡眠期が高率であること、体動をともし覚醒が多いことなどが挙げられる。睡眠時の過剰発汗や悪夢も報告されている。しかし甲状腺機能亢進症に不眠が多いかどうかという点で、一定の見解は得られていない。

一方、甲状腺機能低下症では過剰睡眠がみられることが多い。

クッシング症候群

コルチゾール過剰分泌にともなう中枢への直接作用と高血糖、電解質異常

などの二次的影響による不眠が考えられている。

3. 今後の課題

前述した身体疾患は不眠の原因となる疾患の一部であり、ほぼすべての身体疾患が睡眠障害の原因と成りうると言っても過言ではない。菱川が、さまざまな原因によって生じる睡眠障害は、心身の不調をしばしば引き起こすために、睡眠障害そのものが個々の患者にとっての悩みになるだけでなく、それに伴う心身の不調が、環境に適応した生活を送るうえでの妨げになることが少なくない述べているように、医療者側、患者側の双方にとって身体疾患にともなう睡眠障害は大きな問題である一方、解決しなければいけない課題は多い。

課題 : 啓発と実態の把握

身体疾患にともなう睡眠障害を抱える患者が通院する医療機関は圧倒的に一般身体科であることが予想される。しかし、精神科や心療内科と違い、一般身体科では身体的側面の経過が重視される傾向があるため、不眠症状をもつかどうかは評価されないことが多い。また患者側が不眠症状を治療者に申し出ない可能性もある。このような理由から身体疾患における睡眠障害の割合は実態が不明とされることが多く、そのために医療者が注意を怠るという悪循環が形成されていたと考えられる。

課題 : 診断分類と病態別治療法の確立

身体疾患における睡眠障害は多因子が関与しているため、既存の睡眠障害の診断分類ではあまりにも細かく分類されすぎているため、臨床的にそぐわないという問題点があった。臨床利用しやすく、実態に則した診断分類と治療法を確立することは急務といえる。

課題 : 成因と病態生理に関する研究

睡眠中の内分泌機能と中枢作用、自律神経機能、睡眠関連物質の変化など身体疾患と睡眠との関連について不明な部分は多く、有効な対策や治療法が確立されない最大の理由となっている。

4. 課題克服のための具体的戦略

実態調査のために不眠に関する質問紙を用いた調査が望まれるが、不眠の原因となりうる身体疾患の底辺は広いため、まず循環器、呼吸器など系統を絞って予備調査をおこなわなければならない。調査票の内容に関しては、睡眠障害の有無、不眠の型、心理的負担、生活リズム、日常生活への影響などに関して設問する。また、身体医への質問として、身体的診断名、重症度、投薬内容などについて調査することによって、疾患や重症度と睡眠障害との関連について明らかにする。さらに、得られた結果をもとに診断分類と病態別治療法案を作成し、身体医にフィードバックすることによって治療効果を経時的に評価する。

成因と病態生理に関する研究に関しては、内科、精神科、心療内科など当該分野に精通した各科の医師がチームを形成し、相互協力、医療情報の交換、医学情報の整理などをおこなう。

5. 期待される成果

身体疾患に起因する睡眠障害を抱える患者は多く、この問題に対する有効な対処法が確立された際には医療経済にとって有益な結果がもたらされることは間違いない。また、睡眠障害から二次的に生じる、日中の居眠り、集中力の低下といった社会経済的損失が改善されるばかりか交通事故や労働災害といった睡眠と関連した問題に対しても好ましい影響が与えられることが予想される。

-5 心身症と睡眠障害

1. はじめに

心療内科を受診している患者の疾患分類としては、気管支喘息、高血圧、緊張型頭痛、過敏性腸症候群、摂食障害などの狭義の心身症が約 50%、パニック障害や O.C.D など、いわゆる神経症として分類されるグループが約 20%、Masked depression や軽症うつ病などと呼ばれるうつ圏に含まれるグループが約 20% であり、残りの 10% の中に不適応症候群、不登校、自律神経失調症、性格障害、分裂病などが含まれている。そして心身症、神経症うつ圏のどのグループも睡眠障害は重要なテーマとしてあげられる。

2. 現状分析

心身症における睡眠障害は重要なテーマである。また心身症はストレスとの関係が不可欠の問題であるが、ストレスと睡眠の関係も密接な関連を有している。しかし、これらの関係はまだ十分検討されていない。現状分析として今までに検討されている、循環器疾患（不整脈、虚血性心疾患、高血圧）、呼吸器疾患（中枢性肺泡低換気症候群、睡眠関連喘息）、消化器疾患（睡眠関連逆流性食道炎、消化性潰瘍）について概略を述べる。

(1) 循環器疾患

1) 不整脈

心拍数はノンレム睡眠中には安定した除脈傾向を示しているが、レム睡眠中には不安定となる。これはレム睡眠中に自律神経系の活動が亢進するためで、高齢者では睡眠中に上室性期外収縮、心室性期外収縮が頻繁に出現する。また若年者でも第 1 度房室ブロックや洞性徐脈が出現することが報告されている。洞不全症候群の患者においては睡眠中の極度の徐脈のため突然死する危険がある。

2) 虚血性心疾患

夜間狭心症あるいは不安定狭心症では、心電図の ST 変化が午前 2 時以降、とりわけレム睡眠中におこる。また心筋梗塞の 20% と突然死の 15% が真夜中から午前 5 時のあいだににおこる。レム睡眠に入り急激に心拍数が増加し心筋の酸素要求量が増えるときに、冠動脈のれん縮が誘発されると考えられている。夜間狭心症の患者では夜間の狭心痛のため中途覚醒が多く睡眠効率が低下しているが、睡眠段階 3, 4 の睡眠に占める時間は逆に増加している。

3) 高血圧

高血圧患者では約3割に入眠障害・中途覚醒がみられ、6割近くの患者が不眠を訴えている。このなかには睡眠時無呼吸により二次的に高血圧を合併した患者が含まれていると考えられる。終夜睡眠ポリグラフィによる検討では高血圧患者の約3割に睡眠時無呼吸症候群がみられ、大部分が閉塞型の無呼吸を呈していた。こうした患者では睡眠時無呼吸症候群の治療により、血圧は正常範囲に回復し、不眠も改善する。

(2) 呼吸器疾患

1) 中枢性肺胞低換気症候群

呼吸中枢自体とその伝導路の障害により肺胞低換気をきたす疾患で、無気肺、閉塞性・拘束性肺疾患、肺・気道・胸郭の疾患、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群などの神経筋疾患は除外される。慢性の肺胞低換気が存在し、血中炭酸ガス濃度の上昇に対する換気応答が低下しているためにおこる。覚醒時にも軽度の低換気が認められるが、入眠すると顔面は蒼白となり、チアノーゼが増強し、いちじるしい低酸素血症・高炭酸ガス血症・呼吸性アシドーシスが認められる。酸素投与はさらに低換気を誘発するため禁忌で、人口呼吸器や横隔膜ペーシングの適応である。

2) 睡眠関連ぜんそく

気管支ぜんそくの発作は睡眠中、とくに真夜中から早朝にかけて憎悪する。この時間帯にぜんそく患者の死亡率が高い。発作と睡眠との関係が明らかなき、睡眠関連ぜんそくとよぶ。ぜんそく患者の呼吸機能検査では、午前2時から3時にかけて気道の狭窄が強まり、ピーク呼気流量、1秒率が最低値を示す。この原因については、呼吸機能の概日リズム変化や血漿中のエピネフリン・コルチゾール濃度の概日リズム変化、夜間の室温低下との関係などが推察されているが、はっきりしていない。

気管支ぜんそく患者にはしばしば半数近くに早朝覚醒、中途覚醒、日中の過剰な眠気が、3割程度で入眠障害がみられ、これらは夜間のぜんそく発作と相関していた。ぜんそく患者の終夜睡眠ポリグラフィでは中途覚醒が増加し、睡眠高率は低下していた。

3) 慢性閉塞性肺疾患

肺気腫、慢性気管支炎などの慢性閉塞性肺疾患ではレム睡眠中に著明な低換気がおこり、血中酸素分圧が低下する。慢性閉塞性肺疾患の患者では総睡眠時間の短縮、頻繁な睡眠段階移行、中途覚醒の増加が報告されている。

(3) 消化器疾患

1) 睡眠関連逆流性食道炎

睡眠中に下部食道括約筋が弛緩するために胃液や胃の内容物が食道や咽頭後頭部に逆流してくるため睡眠が障害されるもので、高齢者ほど多い。食道のびらん、潰瘍、狭窄が進行し、前がん状態であるパレット食道（食道の扁平上皮が胃の円柱上皮に置き換わる）が出現する。また、夜間の誤嚥により肺炎、気管支炎、ぜんそくをきたす。

2) 消化性潰瘍

十二指腸潰瘍患者の約半数で夜半から早朝にかけて心窩部痛がおこり、中途覚醒により睡眠が障害される。十二指腸潰瘍患者では徐波睡眠中に胃酸分泌が亢進しているという報告があり、「潰瘍は夜つくられる」ということばが有名になった。しかし最近の研究では、夜間に胃酸分泌が亢進しているという結果は得られていない。

3. 今後の課題

現状分析のところでも述べたごとく、心身症と睡眠障害に関しては疫学的研究、病態研究、教育システム、対策（予防・治療）の全てにおいて未だに不十分といわざるを得ない。ここでは今後の課題をいくつかあげてみる。

(1) 疫学的研究を実施し、心身症と睡眠障害の実状を分析し、心身症における睡眠障害の位置づけを明確にし、その予防、対策の確立

(2) 心身症における睡眠障害の認識を高め、ストレス反応としての睡眠障害の評価法の確立

(3) 心身症における睡眠障害の評価法の確立

(4) 心身症における睡眠障害に対する薬物療法の確立

(5) 心身症における睡眠障害に対する薬物療法以外の対策の確立

4. 課題克服のための具体的戦略

(1) 疫学的研究

心身症における睡眠障害の実状を研究するために疫学的調査研究を実施する。方法としては当科の外来データベースを利用して心身症にみられる睡眠障害の出現率やその睡眠障害の内容、治療法およびその効果などに関して解析する。その他の方法としては全国の心療内科医および心身症の対象として実践の場で活躍しているプライマリケア医に対してアンケート調査を実施する。

(2) 認識を高める

心身症における睡眠障害に対して認識を高めるために、心身症と睡眠障害に関するマニュアルづくりを実施する。各種心身症における睡眠障害に関する知見を集約し、診断、治療、予防方法などをまとめパンフレットおよびマニュアルづくりをし、全国の医師および一般人に活用してもらおう。

(3) 評価法の確立

心身症における睡眠障害の評価法の確立のためには従来から利用されている睡眠ポリグラフに加えて、ピッツバーグ睡眠質問票、Visual Analogue scale による睡眠スケール、心理状態の把握のためにPOMS日本語版、Hospital Anxiety and Depression scale, S.D.S、CMI 日本語版を利用し、さらにその他の心理社会的因子の把握のために当科で開発した生活健康調査票を用いて総合的評価システムを確立する。なお、以下に述べる治療法およびその効果分析もこの総合的評価システムに組み入れて実施する。

さらに、武者らが開発した感性スペクトル解析装置（脳波の相互相関パターンから様々な感情状態に対応する特徴的な感性ベクトルをリアルタイムで抽出

可能)を利用して評価方法を強化する。

(4) 薬物療法の確立

心身症の睡眠障害に対してベンゾジアゼピン系の抗不安薬や入眠導入剤さらに抗うつ薬や major tranquilizer などが利用されているのが現状であるが、これらの薬剤の位置づけや選択方法が確立されていない。従来の薬物療法のデータを解析し、さらに今後の比較検討を実施し、で述べた総合的評価システムを利用し、薬物療法の大系を確立する。

(5) 薬物療法以外の治療法の確立

心身症の睡眠障害に対して薬物療法以外の治療法として多くの方法が利用されているが科学的な検討が十分でない。すでに利用されているものおよび今後有用と思われるものをあげておく。まずリラクセーション効果のある自律訓練法、漸進的筋弛緩法があり、その他に光フィードバック療法、EMDR(eye movement desensitization and reprocessing)があり、さらにその他として入浴や音楽療法やアロマテラピーなどがある。ここでは前4者を取りあげて概略を述べておく。

自律訓練法とはシュルツによって創始された治療法で、簡潔に公式化された自己教示的語句を反復暗唱しながら、その内容に受動的注意集中を行うことによって、緊張から弛緩へ、興奮から沈静へ、エルゴトロピック状態からトロフトロピック状態へ変換を図るための非特異的心身調整法である。

漸進的筋弛緩法とはジェイコブソンとウォルピによって確立された全身の筋弛緩法である。

光フィードバックは、光駆動反応を利用して波を本人固有のリズムを保ったまま増強する方法であるが、その結果、通常はリラクセーション反応と覚醒度の低下がもたらされる。そのため、一般的な精神生理性不眠症には効果を示すことが多い。また、うつ病に対しては、気分を改善したりサーカディアンリズムを正常化する作用を持つため、うつ病に伴う不眠症や概日リズム障害を改善する効果がある。

EMDRはPTSDに対して特異的な効果を持つ生理心理学的治療法である。PTSDでは命に関わるほどの外傷的出来事の体験に加えて、外傷的出来事の想起や悪夢などの再体験、外傷と関連した刺激の持続的回避、持続的な覚醒亢進症状が認められる。上記やにより不眠に苦しむ患者も多いが、EMDRによる治療が奏功すると、通常はPTSD全般の症状とともに覚醒亢進や悪夢による不眠症状も軽快する。

これら4つの方法を科学的に検討し、その効果および治療システムへの位置づけを確立していく。また、最近認知行動療法も睡眠障害に有効との報告がみられるので、この点も今後の検討課題として組み入れる予定である。

5. 期待される成果

心身症における睡眠障害に関しては十分な検討がなされていない。今回の現状分析、今後の課題、課題克服のための具体的戦略を実施することによって心身症の睡眠障害の実状および対策案が期待できる。先に述べたように治療法に関しても総合的評価システムの中でその効果判定が可能となる。

-6 睡眠障害の疫学

1. はじめに

人間にとって睡眠は、人生のおよそ3分の1を占める休息、安らぎを得る時間である。しかし、その役割や重要性が科学的に解明されるようになったのは比較的最近である。1980年以降に、睡眠不足が自律神経系を介して循環器系に大きな影響を与えること、睡眠時無呼吸症候群が種々の身体的疾患の原因になりうること、交通事故などの原因が睡眠不足や睡眠障害に基づく日中の眠気によるものであることなどが明らかにされ、睡眠障害が健康問題、社会問題としてとらえられるようになってきた。

われわれが行った全国疫学調査の結果を中心に、日本人の睡眠習慣、睡眠障害の有症率、睡眠障害と性・年齢の関係、そして、生活習慣と心理的要因が睡眠障害に与える影響について述べる。

2. 睡眠習慣

(1) 日本人の睡眠時間

睡眠障害の診療にあたっていると、どのくらい眠れば健康なのか、熟睡できれば睡眠時間は短くてもいいのか、睡眠時間を短くできるのか、8時間眠れていないと問題が起きるのかなど睡眠時間に関する質問を良く受ける。およそ6~9時間くらいが成人の睡眠時間の目安といわれているが、各個人がどのくらい眠れば健康なのかを判断するような指針はない。

健康・体力づくり事業財団とわれわれが行った調査では、20歳以上の一般国民において、睡眠時間が5時間未満の人が4.7%、5~6時間が24.0%、6~7時間が37.1%と最も頻度が高く、7~8時間が25.2%、8~9時間が7.2%で、9時間以上の人はいは1.8%であった。すなわち5時間以上8時間未満の人が全体の86.3%をしめた。

この調査では睡眠の充足度と睡眠時間の関連が示されており興味深い。睡眠が充足していると答えた人では、図1に示すように全体でみた場合と同様に6~7時間が40.0%と最も多く、ついで7~8時間の31.6%となっている。5~6時間でも睡眠が充足していると感じている人が15.5%いることは、必要な睡眠時間に個人差があることを示すものとして注目に値しよう。一方、睡眠が充足していないと答えた人では5~6時間が51.1%と最も多く、ついで6~7時間の27.9%であった。つまり、6~7時間の睡眠がとれていれば、多くの人では睡眠が充足していると感じていることがわかる。すなわち、成人の場合、個人差はあるものの7時間弱の睡眠時間が睡眠充足の目安になり、6時間を割ると睡眠不足を感じるということができよう。これは、一般に信じられている8時間睡眠が必ずしも成人の睡眠時間の基準として適切でないことを示す。

NHKの国民生活時間調査(1995年版)から半数以上の人々が就寝する時刻、半数以上の人々が起床する時刻を年齢別にみていくと、20代では男性とも24時と7時、30代男性では23時30分と6時45分、女性では23時30分と6時30分、40代男性では23時15分と6時30分、同女性では23時30分と6時30分、50

代では男性女性とも 23 時と 6 時、60 代男性では 22 時 30 分と 6 時、女性では 22 時 45 分と 6 時、70 歳以上になると男性女性とも 22 時と 6 時 15 分になる。このように、男女差は明らかでないが、年齢による変化は明らかで、成人では加齢とともに睡眠時間帯が早い時刻になっていく。これには、体内時計の加齢が関与しているものと考えられている。

個人の睡眠時間に影響を与える要因としては、年齢、生活様式、季節、素因（体質）などがあげられる。先に述べたように、年齢により睡眠時間は大きな影響を受ける。10 代のはじめでは、比較的長い睡眠時間を要するが、10 代後半から成人になって一定となり、50 代まではほとんど睡眠時間は変わらない。その後 60 代以降は、再び睡眠時間が長くなる傾向を示す。一方、脳波を用いて、客観的に睡眠を検討すると高齢になるほど実際にぐっすり眠ることのできる時間は短くなることが明らかにされている。つまり、高齢になると、退職や家事からの開放などの社会的要因、長く覚醒しているのが身体的に負担になることなどにより、床の上で過ごす時間は増えるが、実際にぐっすり眠ることのできる時間は減少してくるといえることができる。これが、後述する、高齢者における不眠の訴えの増加と関連しているものと思われる。

季節によって睡眠時間が変化することがわかっている。冬になると夏と比べ、睡眠が長くなることを感じる人は多い。これには、冬における日長時間の短縮に伴う身体の変化が関係している。クマなど冬眠する哺乳類と同様の身体機構がヒトにも備わっている。そのため、秋から冬にかけて日照時間が短縮すると、活動性の低下（やる気のなさ）、食欲の増進、睡眠時間の延長がみられる。これが極端に現れると、冬期うつ病と呼ばれる、過食と過眠を伴った秋から冬にかけてのうつ病になる。こうした日長時間と睡眠の長さに関しては、実験的研究においても確かめられている。

睡眠時間に個人差があることも忘れてはならない点である。先に示した図において、5 時間未満、5～6 時間の睡眠でも充足している人がそれぞれ 1.4%、15.5%おり、9 時間以上でも足りないと感じている人が 2.3%いることがわかる。こうした個人差がなぜ起こるのかについてはまだ明らかにされていないが、おそらく遺伝的な体質が関与しているものと考えられる。

3. 睡眠障害の疫学

日本における不眠の本格的疫学調査が 90 年代の後半になっていくつか報告がなされている。そのひとつは、健康・体力づくり事業財団により行われた日本全国の成人一般住民 3030 人を対象とした疫学調査で、これに基づいてわれわれが解析し報告したものである。ここでは、不眠、睡眠薬使用、日中の眠気に関する疫学について紹介する。さらに睡眠薬使用に関しては、国立公衆衛生院とわれわれが報告した日本全国の成人一般住民 1871 人を対象とした疫学調査から述べたい。

(1) 不眠

健康・体力づくり事業財団の調査によれば、「睡眠で休養が取れていない」との回答が 23.1%、「何らかの不眠がある」との回答が 21.4%であった。不眠の

症状をより詳しく調査すると、入眠障害が 8.3%、中途覚醒が 15.0%、早朝覚醒が 8.0%に認められた。これらは、米国や北欧における不眠に関する調査とほぼ一致した数字である。

不眠の年齢による影響をみると、20～30代 18.1%、40～50代 18.9%、60歳以上 29.5%であり、高齢者で高頻度にみられることがわかった。不眠の症状別にみると、入眠障害は年齢間で頻度に有意差がみられなかったが、中途覚醒と早朝覚醒は年齢の影響を有意に受け、高齢者で頻度が高かった。これまで欧米では不眠は女性に多いという報告が多かったが、われわれの調査において、明らかな性差はみられなかった。

心理学的要因と不眠に関し、健康感の欠如、精神的ストレス、ストレスへの対処不良などの心理的要因が睡眠障害の有症率と有意な関係にあり、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒の有症率に関しても同様の結果であった。クロスセクショナルな調査であることから、心理的要因と睡眠障害発症の関係の間の因果関係については言及できないが、おそらく心理的要因が不眠の発症に大きな役割を果たしていることを示唆する結果と思われる。

生活習慣の要因のなかで、運動の習慣の有無が不眠の発症に影響を与えていた。特に運動習慣の有無と中途覚醒は有意な関係にあり、運動を習慣的に行うことで、中途覚醒を予防できるものと考えられる。これは諸外国における報告に一致するものである。喫煙、飲酒習慣と睡眠障害との間に関連性はみられなかった。喫煙、飲酒習慣が睡眠障害と関係があるのかどうかについては、様々な報告がみられはっきりしたことはわかっていない。これまでの研究において喫煙、飲酒習慣とカフェイン摂取が相互に関連しているために結果の不一致がみられるとの指摘がある。

(2) 睡眠薬使用

不眠のために過去 1 ヶ月間、寝酒や睡眠薬を常用しているという回答が 6.3%を占めた。国立公衆衛生院の調査では、約 20 人に 1 人が過去 1 ヶ月間に何らかの睡眠薬を使用しており、高齢になるほど多くなることが明らかにされた。すなわち、70～79 歳では、男女それぞれ 8.7% (男性)、11.7% (女性) で、80 歳以上になると 10.2% (男性)、21.8% (女性) であった。これらより、寝酒を習慣とする人が中年男性に多いこと、睡眠薬を服用している高齢女性が多いことが疑われる。このように、寝酒の習慣ばかりでなく、成人のおよそ 20 人に 1 人が睡眠薬を使用している事実には驚かざるを得ないが、これらは米国やドイツにおける調査とほぼ同様の数値である。

(3) 日中の過剰な眠気

日中の眠気についての疫学調査も示されている。健康・体力づくり事業財団の疫学調査に基づく研究において、日中の過剰な眠気は成人の 14.9%に認められた。日中の過剰な眠気について、性差は認められなかったが、若年者ほど頻度が高かった。この背景には、睡眠時間の短さ、複数の不眠症状を持っていることなどが、関与することが示されている。

睡眠充足感欠如と日中の眠気の頻度は、非常に高く、それぞれ 23.1% (95%

CI : 21.6-24.6%) と 14.9% (95%CI : 13.6-16.2%) であった。これらは、不眠と対照的に若年群で頻度が高く、加齢で頻度が減少した。有意な性差があったのは、若年者において睡眠充足感欠如の頻度が男性で高かった点のみであった (OR=1.4, 95%CI : 1.1-1.9)。さらに、睡眠充足感欠如は睡眠時間と負の相関があった (OR=0.2, 95%CI : 0.2-0.3, $p<0.001$)。

ロジスティック回帰分析を行い、日中の眠気と関連した要因を検討した。単変量ロジスティック回帰分析では、若年、睡眠時間の短さ、すべてのタイプの不眠症状、睡眠充足感欠如、睡眠補助品使用が日中の眠気の危険を増すことが明らかになった。多変量ロジスティック回帰モデルにこれらの独立変数を投入すると、若年、睡眠時間の短さ、入眠障害のみ、中途覚醒のみ、早朝覚醒のみ、中途覚醒と早朝覚醒の合併、3つの合併、睡眠充足感欠如、睡眠補助品使用が有意な危険因子として残った。このうち最も強力な予測因子は睡眠時間の短さであり、そのオッズ比は 3.8 (95%CI : 2.6-5.6) であった (表 1)。

ここでは、若年、睡眠時間の短さ、入眠障害のみ、中途覚醒のみ、早朝覚醒のみ、中途覚醒と早朝覚醒の合併、3つの合併、睡眠充足感欠如、睡眠補助品使用は社会人口統計学的要因および交絡要因を調整した後においても、それぞれ独立して日中の眠気の危険度を増すことがわかった。このうち睡眠時間の短さは、最も強力な要因であった。今回の検討では、対象の若年者では、およそ 30% が 6 時間未満の睡眠時間であったが、不眠の症状の発生頻度は低かった。こうした若年層にみられる睡眠時間の短さは、不規則な生活や若年者に特有な夜間活動傾向によるものと思われる (日本放送協会, 1996)。若年女性において、不眠の頻度が高かったのは、今回の結果では主として中途覚醒の頻度が高いことによるものである。この女性の 20~39 歳という年代は、育児で忙しい時期に相当することから、これにより中途覚醒が増加する可能性が疑われる。このように、一般人口でみると、主としてライフスタイルが日中の眠気に影響を与えていることが予想される。

一般に不眠は、睡眠時間の短縮、睡眠充足感欠如、日中の眠気をもたらすと考えられている。しかし、今回の結果で注目すべきことは、不眠は老年者で最も多いにもかかわらず、睡眠時間の短縮、睡眠充足感欠如、日中の眠気は若年層で最も頻度が高いことである。このことは、老年者においては不眠の頻度は高いものの、相対的に睡眠時間が長いために起こっていると考えられる。Foley ら (1995) によれば、老年者における睡眠障害は健康上の問題や慢性疾患の罹患と関係する。したがって、こうした健康上の問題について調整すると高齢そのものは愁訴の増加と関連がなくなるという。慢性疾患は夜間睡眠を延長させると同時に、昼寝を増やしている可能性がある。このため自覚的日中の眠気が老年者で低いのかもかもしれない。睡眠補助品について、注目すべきことは、睡眠補助品の使用が日中の眠気の危険因子になっていたことである。これは、睡眠補助品を用いて熟眠すると日中の眠気が減ると一般に考えられていることや、最近 Whitney ら (1998) の老年者を対象にした研究で睡眠薬を使わないとかわって日中の眠気が増すと報告されていることとは反対の結果であった。

睡眠社会学

- 1 交通事故と睡眠障害

1. 居眠り事故と発生時刻

居眠り運転による交通事故の発生率は国によって、また発生した場所が一般道路か高速道路によっても異なるが、交通事故全体の20～25% (Horne & Reyner 1995) を占め、特に死亡事故に限って調べると居眠り事故の占める割合は40～50% (Dinges 1995) になる。居眠り事故はブレーキを踏むなどの回避動作が全くとられないままに発生するので、発生すると最悪の事態に突入する。

わが国では警察や損害保険会社の事故資料がほとんど公開されておらず、本格的な統計分析は著しく立ち遅れているが、科学警察研究所交通安全研究室の西田泰室長の研究資料(未発表資料)は欧米諸国のデータと同様の傾向を示している。1997年中に発生した関東地区の交通事故記録から解析した結果では、この地区での死亡事故率は1.2%であるが、居眠り事故に限って発生率を調べなおすと、この数値はおよそ5倍の5.9%になる。交通事故は交通量が多ければ発生件数も多くなるので、交通量と平行して発生することが予測される。この考え方は、居眠りが関与しない事故には当てはまるが、居眠り運転による事故には当てはまらない。人身事故全体(合計780,399件)の発生率(点線)と、居眠り運転事故の発生率(実線)を1時間ごとに示すと、人身事故は日中に多く、特に朝夕の道路が混雑する時間帯で増加していることがわかる。ところが居眠り運転事故は夜間と午後2～4時に集中して発生しており、居眠りの発生は道路上の混雑や渋滞等の交通量とは独立に推移していることが分る。そこでそれぞれの時間で人身事故(全体)の発生件数で居眠り事故の発生件数を割って、分布の偏りをならしてみる。すると、人身事故に占める居眠り事故の割合(居眠り事故率)は早朝4～6時に最大のピークを示し、午後3時に第2のピークを示すことが分る。次に死亡事故に焦点を絞って検討すると、死亡事故は合計9,220件で、その発生率(点線)は夕方にやや高くなるが1日を通じて一定の水準を推移している。居眠りが原因と考えられる死亡事故(実線)は夜中の2～4時と日中の午後2～4時に鋭いピークが見られ、この時間帯で死亡事故の発生率が急に高まることを示している。死亡事故の全体で割って分布の偏りをならしても、この傾向は全く変わらない。

居眠り事故は交通量の比較的少ない早朝午前2～6時と午後2～4時に集中して現れることが特徴である。この時間帯は従来指摘される眠気のリズムのうち、周期24時間の概日リズム(circadian rhythm)と周期12時間の概半日リズム(circasemidian rhythm)のピーク時刻に相当しており、生体リズムによって制御されている可能性を示している。

2. ドライバーの眠気

バス、タクシー、トラック、一般乗用車のドライバーに「強い眠気に襲われた時刻」を調べると、トラックや一般乗用車のドライバーでは、午後2時と早朝4時に強い眠気に襲われていることが分る。これは居眠り事故の時刻分布と

対応しており、2つの生体リズムが関与していることを示している。一方、バスとタクシーの乗務員には10時、12時、14時の3つの時間帯にピークが認められる。ここには2時間周期の超日リズム(ultradian rhythm)が関与していることがわかる。交通が混雑する8時や16時、18時にはどのドライバーにもピークは出ていない。ピークの見られた10時から14時は乗客も少なく、交通量も少ない。バスやタクシーは慣れた道を走る。このようなことが重なり変化の乏しい単調環境になりやすい。退屈環境では内因性の覚醒レベルの変動が行動を支配しやすい。一方、経路が一定していないトラックや一般ドライバーでは、このような内因性リズムはマスキング効果を受けて14時と早朝4時の強い眠気だけが体験されたと説明することができる。つまり、眠気は2時間周期の超日リズム、12時間周期の概半日リズム、24時間周期の概日リズムの3つのリズムによって調節されていることがうかがわれる。

24時間の睡眠傾向曲線(sleep propensity curve)を7分間の睡眠期と13分間の覚醒期を組み合わせ、20分間の睡眠覚醒を単位として24時間にわたり72回繰り返し測定するという、超短縮睡眠覚醒スケジュール(ultrashort sleep-wake schedules)法で示すと、眠気が強く睡眠の必要性が強い時は7分間の睡眠期の大部分が睡眠で占められる。逆に眠くなく睡眠の必要もない時には、睡眠期に入っても眠ることはない。このようにして20分ごとに7分間の睡眠期を設け、そこに現われた睡眠の長さから潜在的な睡眠の発生確率を推定しようというものである。睡眠傾向曲線の実線は概日リズムと概半日リズムの合成曲線を示しており、これに約2時間周期の超日リズム(点線)が重畳している。すでに述べた3つの眠気のリズムは、厳密な環境統制下での実験結果と良く対応しており、居眠り事故の発生率は3つの生体リズムの合成曲線上を推移することが示唆される。

3. 睡眠不足と日中の眠気

睡眠不足になると日中の眠気は普段よりもずっと強くなる。睡眠時間を10時間(長時間:過眠)、8時間(標準)、5時間(短時間)、4時間(仮眠)、0時間(断眠)の5つの条件で、日中の眠気と居眠りの発生に及ぼす影響を調べてみた。日中2時間ごとに睡眠実験室でベッドに横になり、消灯から睡眠段階1が出現するまでの時間(潜時)を測定して、一日の平均潜時を求めたものである。10時間の過眠条件では平均潜時は15分以上で、日中の眠気はほとんど認められない。通常の8時間睡眠ではこれが10分になる。次に睡眠短縮を負荷すると影響は睡眠時間と短縮期間によって変わる。5時間に短縮しても、その翌日(黒丸)にはほとんど変化はない。しかし、5時間睡眠を7日続けると、入眠潜時は5分程度に低下し、睡眠障害の判定基準で「境界値」と判断される危険値を示すようになる。さらに睡眠時間を4時間にすると、翌日の平均潜時は5分以下となり確実に危険域に入る。断眠した場合は平均が2分以下となり、静かで暗い部屋で横になった場合は、「どの時間帯でも数分以内に入眠することが確実に予測できる」という危険状態であることを示している。平均潜時から日中の眠気の強さを比べると、過眠時に比べると標準的な8時間睡眠でも1.4倍である。5時間睡眠を1週間続けると標準的な睡眠をとったときの1.6倍になる。

さらに4時間では2.5倍になり、断眠すると5.5倍になる。睡眠時間が短くなると、それだけ眠気は強くなり、居眠りの発生確率は高くなる。睡眠不足による居眠りの発生確率の上昇は、睡眠傾向曲線を全体的に上に押し上げる方向に作用する。その結果、早朝4時と午後2の2つのピーク時刻に加え、最も弱い2時間周期の眠気にも居眠りを発生させる危険性が高まり、朝の8時、10時や夕方4時が高危険状態となることが指摘される。

4. 睡眠障害と交通事故

睡眠不足が眠気を強め、居眠りの発生確率を引き上げることは確実なことであるが、睡眠障害と交通事故に関する疫学的なデータや実験的な確認作業はほとんどなされていない。ここでは比較的資料の整った睡眠時無呼吸症候群を中心に、睡眠障害の治療が交通事故の予防に重要な役割を果たしていることを紹介する。

睡眠時無呼吸症は、1時間当たりの無呼吸 低呼吸数（無呼吸指数）が5回以上（1夜で30回以上）15回未満を軽症、15回以上30回未満を中等症、30回以上（1夜で200回以上）を重症に分けられる。重症になるほど睡眠障害が激しく、日中に強い眠気に襲われることから、居眠り運転とそれに伴う事故の危険が極めて高いことが指摘されている。運転中の眠気と居眠り運転の発生率を無呼吸症110名（平均無呼吸指数:32.7回/時、平均年齢:52.3歳）と無呼吸のない対照群152名（平均年齢:49.8歳）で比較すると、過去1年以内に居眠り運転を経験したと答えた人の割合は、対照群が9.8%であるのに対し無呼吸症では全体の40.9%を占めおよそ4倍である。また居眠り運転の経験は、対照群が5.3%であるのに対し無呼吸症では28.2%と5倍以上になっている。

無呼吸症群で睡眠潜時反復テスト（MSLT）による平均睡眠潜時と居眠り運転の経験の関係を調べると、平均潜時が5分以内の26名では19名（73.1%）が居眠りの経験があるとしており、5分以上10分未満では30名中11名（36.7%）、10分以上15分未満では17名中1名（5.9%）と人数が減り、15分以上では37名中居眠り運転の経験がある人は1人もいなかった（井上他 1998）。健常者の居眠り運転の発生率を5%水準と考えれば、無呼吸症でも平均潜時が10分以上であれば高危険域は外れているとみなすことができるかもしれない。しかし、交通安全から予防策を講じるのであれば、居眠り運転の発生が完全に抑止されている15分以上が安全運転の判別基準として望ましいと言えよう。

また井上ら（1998）によれば、治療により無呼吸 低呼吸指数が減少した症例では、確実に日中の眠気や居眠りが抑えられており、減少率（治療前指数/治療後指数）が75%以上になるとどの症例も安全圏に入る。この病気ではCPAPなど適切な治療を受けると、確実に指数は減少するので、安全運転のためにも早期発見と確実な治療を受けるよう啓発活動が緊急かつ重要事項といえる。

ところで居眠りの発生時刻であるが、現在までのところ4時間刻みが最も詳しい資料であるが、無呼吸症による眠気の増強は日中12時から16時に最大となっている。全症例がこの時間帯に強い眠気を感じており、この時間帯は不眠症患者にとって最もつらく高危険状態であることを示している。

5. 居眠り運転の防止策

日中の眠気や居眠りの発生を抑える方法としては、睡眠不足にならないことである。個人に適した睡眠が充足されている時には、午後 2-4 時に発生する眠気を例外として眠気を感じることはほとんどない。このため、不眠症の治療は居眠り事故の防止に必須のことであることは言うまでもない。健常者でも睡眠不足にならないように生活管理が大切である。具体的に夜間睡眠を充実させるための方法としては、「夜間スポーツ法による快眠技術」(Yoshida et al 1999) が推奨されている。就床の 3 時間前に 30 分ほどスポーツ歩行(walking)を行って体温を 0.5 から 1 上昇させ、就寝時に体温降下の落差をつけようというものである。代替法として自転車エルゴメーターによる運動負荷や温水浴やカプサイシンによる体温加熱などのメニューが用意されている。

午後 2 時の強い眠気は夜間睡眠を充実させても、ほとんど不可避に発生する。眠い時には寝てしまうのが基本方略であるが、シエスタ(siesta)という昼寝の習慣があるイタリアでも高速道路での死亡事故は午後 2 時にピークを示す (George et al 2001)。イギリスのピーク時刻 (Horn & Reyner 1995) が 3-4 時であることと比較すると時刻が 1,2 時間前進しており、シエスタの開始と関係があるのかもしれないが、いずれにしても 2 時間近い昼寝をしても事故防止にはそれほどの効果を上げていない。

Reyner & Horne (1997) は自動車の居眠り事故を防止するために、20 分以下の短時間仮眠と 200mg の無水カフェインを加えたコーヒーを飲むことを組み合わせると、仮眠の回復効果とカフェインの覚醒効果が相乗し、自動車運転シミュレーターでの成績が向上し、事故防止に効果的であるとしている。20 分以下の短時間仮眠が午後 2 時の眠気を防止し、認知作業成績を向上させることは Hayashi et al (1999a,b) も確かめており、コーヒーと仮眠を組み合わせたコンビネーション法 (林他 2001) で高い覚醒効果と回復効果があることを確かめている。この技法の基本は、カフェインの覚醒作用は経口摂取した場合およそ 30 分後に現われる。そこで仮眠の直前にカフェインを摂取しておけば、仮眠から目覚めた時に覚醒作用が現われ始め、仮眠直後に残る眠気 (睡眠慣性) を最小にして仮眠の効果を最大に発揮させることができるというものである。この方法は自動車運転など運動作業ばかりでなく、単調な知覚判断作業にも効果的であり一層の洗練化が期待できる。シエスタのあるイタリアで午後 2 時に居眠り事故が多発することは、昼寝の習慣が事故防止に向けて洗練化されていないと、その効果がほとんど現れないことを示しており、新しい仮眠技術の開発と普及が世界的に求められている。

睡眠障害による日中の眠気についても、居眠りの起こりやすいピーク時刻では運転を見合わせるという回避方略のほか、短時間の仮眠で予防するという方法も経験的に試みられている。運転中に強い眠気があるという無呼吸症 45 名で、眠気の対処について質問すると、月間走行距離が長いほど「車を止めて仮眠をとる」という答えが多くなる。「仮眠をとる」と答えた 14 名で居眠り運転を経験した人は 5 名 (35.7%) であるが、仮眠をとらない 31 名では居眠り運転が 26 名 (83.9%) におきている。仮眠は不眠症患者の居眠り事故の防止に効果的であることがわかる。しかし、仮眠の効果は認められるとしても 35.7% の人に居眠り

が発生していることは、仮眠のタイミング、長さ、覚醒法、仮眠姿勢など仮眠法の洗練化に加え、高照度光の活用やカフェイン摂取など覚醒技法とのコンビネーションなど、さらに一層の洗練化が必要であろう。

6．海上交通の事故と防止措置

海上交通事故については海難審判統計（海難審判庁報告）に「居眠り」という項目があり、データの蓄積がなされている。平成13年の報告書「漁船海難の実態」には合計120件（129隻）の居眠り事故が採録されており、7項目について8ページを割いて事故分析がなされている。これによると漁船の場合、1997年から1999年の3年間で裁決が確定した事件1,412隻のうち居眠り事故が原因とされたものは129隻で、全体の9.1%を占めている。居眠りによる事故は乗揚げ事故が55.8%で最も多く、ついで衝突事故が34.1%になっている。逆に「乗揚げ」と「衝突」の2つの事故に占める居眠り事故の割合を見ると、乗揚げ事故の38.7%、衝突事故の20.3%を占めており、両者合わせた「衝突・乗揚げ事故原因」の第1位（34.3%）を占めている。昭和63年の「漁船海難の実態」（1981-1985年）の統計と比較すると、5年間で裁決の確定した2,624隻の漁船海難のうち122隻は居眠りが原因と確定され、全体の4.9%を占めている。平成13年の統計ではこれが3年間で129隻とすでに7隻も上回り、占める割合も9.1%と倍増している。海上交通においても居眠り事故の防止は緊急課題となっていることが分る。

発生時刻は昭和63年と平成13年のいずれのデータでも、早朝3時が最も高く、午前7時までに事故の60%以上が発生している。同じ夜中でも午後8時から11時までは10%程度で、0時過ぎに急に事故が増加するのが特徴である。一方、日中は事故の総件数が少ないため、午後2時の眠気が主要な海難原因となるのか不明である。早朝3時をピークとする事故の発生分布はすでに見た陸上交通の事故と同様に、概日リズムの影響が強く関与していることが指摘できるであろう。

平成13年の報告書によれば、事故発生時の船橋当直人数は1人当直が99.7%と圧倒的に多く、このうち船長操船中が80.2%となっている。事故の発生は帰航中が55.8%で往航中（18.6%）や漁場移動中（13.2%）の3倍となっている。また自動操舵装置は全漁船の91.5%（118隻）に装備されており、海難（事故）発生時にこの装置を使用していた漁船は92.4%（109隻）であった。深夜から早朝にかけて、1人当直、自動操舵で帰航中に事故が多発している。覚醒を維持するのが困難な状況が2重3重に重なっていることが分る。また、居眠り発生の背景要因として長時間労働と睡眠不足が指摘されており、「1日10時間以上の長時間労働の2日以上連続」が38%の事故の原因であり、「当日10時間以上の長時間労働」が原因とされる14%を加えると、居眠り事故の52%は長時間労働による疲労で引き起こされていることが分る。さらに「1日の睡眠時間が6時間未満」の睡眠不足が原因となったものが17.8%を占めている。疲労と睡眠不足を合わせるとおよそ70%の事故がこれに含まれることになる。事後にとられた改善措置は「増員」（46.5%）が第1位を占めているが、「単純な眠気防止（5.4%）」や「当直体制変更（3.1%）」、「過労防止（1.6%）」など睡眠管理の根幹にはほとん

ど手がつけられていない。

操船者には居眠り防止措置をとる義務が課せられているが、これをとらなかった理由としては「入港まで 1 時間足らずなので居眠りすることはない(34.1%)」、「気の緩みもなく、居眠りすることはない(16.3%)」、「疲労や眠気は感じたものの我慢できる(16.3%)」が上位 3 を占め、66.7%の原因となっている。事故のほとんどが船長の操船中に発生しており、船長など責任ある立場の者にも、居眠りの発生と防止に関する科学的な教育がなされていないことが指摘できる。この事が事後の改善措置にも反映し、事故の増加を招いていると言えよう。

眠気の発生する時刻時間帯、それを増強する要因の分析、確実な予防措置の確立と励行は陸上交通と同様に海上交通でも重要である。海難の人的、物的損失は陸上交通よりもはるかに大規模となる事が多い。座礁、転覆による燃料の流失など、海洋汚染を考えるとその損害はさらに大きくなり、居眠り事故の防止と経済効果は一層真剣に取り組むべき課題である。

-2 産業事故と睡眠障害

1. はじめに

良質の睡眠は労働生活の質を高める。にもかかわらず、社会が発展すればするほど、よい睡眠と労働をえるのは難しくなる。その最悪の結末が産業事故である。ひとたび産業事故が起こると、労働者と雇用者は大きな不利益を受ける。まして、チェルノブイリ原子力発電所事故のような大事故が発生すれば、周辺的生活環境にまで不可逆的な損害が与えられる。よって、産業事故を防止するための努力はなによりも優先されるべきである。産業事故防止の有効な対策をたてるには、睡眠研究の知見が必須である。

2. 現状分析

(1) 労働者を取りまく状況

生産性や減価償却率の上昇、顧客満足の向上、国際経済活動の促進、労働者のもつ自律性や裁量性の拡大などを背景に、労働スケジュールはますます多様になり、弾力化している。夜勤交代勤務を採用する企業の割合は 15-20%、交代勤務でも残業でもなく所定労働時間の一部が深夜帯(午後 10 時 午前 5 時)におよぶ企業の割合は 9%であり、合計すると、3, 4 社に 1 社は深夜に稼働している。それを支えているのは、全労働人口の 8.6%(580 万人)である。交代勤務スケジュールを 3 交代制から 2 交代制に変更する企業も増えている。平成 11 年に労働基準法と男女雇用機会均等法が改正されたことによって、夜勤で働く女性も今後増加することが予想される。一方、日勤であっても、午前 9 時から午後 5 時という勤務は過去のものになりつつある。変形労働時間制(ある一定期間、例えば、1 ヶ月、を平均して求めた週労働時間が 40 時間を超えなければ、ある勤務日は 8 時間以上働かせることができる制度)は、53%の企業で採用されている。このほか、フレックスタイム制、裁量労働制のような労働者の自律

性に基づいて労働スケジュールを管理する制度も普及している。近年は仕事のストレスも増大している。仕事のストレスは、慢性・急性の健康問題（頭痛、睡眠障害、注意集中の困難、心疾患、筋骨格系障害、心理的障害、自殺、がん、免疫能の低下）のみならず、欠勤の増加、生産性の低下、産業事故にもつながる。さらに、我が国の高齢化はとても早く進展している。

（２）眠気に関連する産業事故

１） 工作中に起こる事故

過去に発生した大事故，例えば，ロシア・チェルノブイリ原子力発電所事故（1986年），エクソン社石油タンカー「バルデス号」座礁（1989年）などは不適切に管理された労働スケジュールのもとで発生したヒューマンエラーが主な原因である。そのヒューマンエラーは、深夜から明け方にかけて起っている。約75000人のガス会社労働者を調べた結果、ガスメーターの誤読は夜間に頻発に、午後の早めにやや多く発生していた。同様に疲労（車両の故障、飲酒、薬物以外の理由）による自動車事故も、二峰性のピークをもって起る。実は、主観的および客観的に測定した眠気も同じように変動することから、事故の発生には眠気が大きく関与すると考えられる。

職業運転手の労働スケジュールは不規則で、労働時間も長いので、睡眠は不十分になりがちである。トラック運転手80人を対象に、ある5日間の睡眠をポリグラフ測定した結果、平均睡眠時間は4.8時間であった。運転中に睡眠段階1の出現した運転手は2人(2.5%)いた。他の調査によると、職業運転手の20-40%は居眠り運転を経験し、死亡事故を起こした運転手の2-7%は居眠り運転を事故原因とみなした。

医療労働者によるミスや事故は医療の質、ひいては患者の生命をも脅かす。外科医の腹腔鏡下手術能力におよぼす睡眠の影響を調べた実験によると、一晩の断眠は腹腔鏡操作の誤りを20%増加させ、操作スピードも14%遅延させた。これらはあくまで実験結果であるが、現実の手術場面における安全の低下につながる可能性を示唆する。医者だけでなく、看護婦の業務にも、高い安全管理が求められる。しかし、わが国約28000人の看護婦を調査したところ、94%がミスやニアミスを経験していた。この原因は、現場の忙しさに次いで、交代勤務による疲労の蓄積である、と看護婦は指摘した。

２） 産業事故のリスク要因としての眠気

工作中的事故はさまざまな原因によって起こるとはいえ、眠気が決定的な原因になることが多い。職業要因の中でも、何時から、何時間働くかは、工作中的の眠気に関連する主要な2つの要因である。労働の時間帯によって眠気のレベルは異なり、とくに深夜から明け方にかけて眠気は強くなる。製紙工場働く交代勤務者25人に携帯型ポリグラフ記録装置をつけて調べたところ5人(20%)は夜勤中に居眠りをした。このような眠気の強まりを反映して、夜勤における事故のリスクは、朝勤より20-30%増加する。夜勤にともなう眠気と事故の問題は、サーカディアンリズム機構に由来する。この機構は、昼間に覚醒度を維持し、夜間に休息（睡眠）を確保する。ゆえに、昼間に休息（睡眠）し、夜間に働くという夜勤生活とは調和しない。

労働時間が長くなると、眠気は増加し、作業能力も低下する。これは、ホメオスタティックな反応といえる。その結果、死亡事故の相対リスクも増加する。最近の研究では、覚醒時間が13時間を越えると作業能率は低下し始め、17時間以上になると、血中アルコール濃度が0.05%のときと同じくらいに作業能率は低下することが確かめられた。このアルコール濃度は、わが国では酒気帯び運転（免許停止）と酒酔い運転（免許取消）の境界値である。

労働者の眠気や作業能力に対して、労働の時間帯と労働時間の長さは相互作用をもつ。このことは夜勤にともなう問題を説明する。つまり、本来眠る時間帯に、しかも、先行する覚醒時間の長い状態で働くと、サーカディアンリズム機構からの影響とホメオスタティックな反応による影響が同時に夜勤者に加わって、耐え難いほどの眠気、居眠り、事故につながるような誤判断や誤操作の生じる可能性が高まる。もう一つ重要なことは、眠気の蓄積性である。7日間連続して、睡眠を2時間半ほど短縮させると、その間に眠気と作業能力は漸進的に悪化し、それらが回復されるには通常の睡眠を2夜も要した。仕事のスケジュールに関連する要因に加えて、仕事の内容やストレスも眠気に大きく影響する。仕事の要求度（仕事の量的および質的負担）が高まるにつれて、また仕事の大きさが低くなるにつれて、日中の眠気が増加した。日勤女性労働者では、仕事に注意力や思考力を必要としないほど、工作中的の眠気は強まることが示され、この関連は未婚女性でより顕著であった。

労働者の年齢は重要である。高齢者の深いノンレム睡眠は若年者の半分以下になり、どの時間帯で眠っても覚醒しやすくなる。一方、日勤男性労働者を調べると、工作中に居眠りしそうなほど強い眠気をほぼ毎日感じる者の割合は、20歳代で6.2%と最も多く、年代をおうごとに減少した。睡眠障害に由来する眠気についてふれる。睡眠中に呼吸障害を頻回に起こす睡眠時無呼吸症候群は、労働者に大きな不利益となる。この病気は、産業事故の発生を男性では2倍、女性では6倍高める。過度の眠気を主症状とするナルコレプシーに労働者が罹患していれば、投薬と仮眠を活用した健康管理が職場で求められる。

夜勤や交代勤務に向けた対策は、光環境を調整するタイプとそうでないタイプとに大別できる。Czeislerらは、夜明け直後の明るさに相当する7000-10000 luxの光を夜勤中に暴露し、かつ勤務後の昼間に遮光/睡眠をとると、夜勤中の眠気や作業能力、昼間睡眠は大きく改善されることを実証した。これらの改善は、サーカディアンリズム機構の位相が夜勤スケジュールと調和するように後退したからであった。その後の研究から、光暴露の時間が短くとも、その照度が低くとも、有効であることが判明している。

光環境を調整しない交代勤務対策の主要なものは、勤務中の仮眠である。夜勤中にとる数時間の仮眠は眠気や疲労感を低下させるが、最近では、30分前後の仮眠でも、眠気を抑え、作業能力を維持することが示されている。また、カフェイン、モダフィニール、メラトニンなど薬物の利用も、光環境の調整によらない対策の一つではある。仕事の安全を保証するためには、労働スケジュール自体を改善しなければならないこともある。労働スケジュールは、各職場の経験則ばかりでなく、科学的証拠にもとづいた指針に従って作成される必要がある。

3. 今後の課題

睡眠研究を通じて産業事故のリスク低減につなげるためには、即時効果の期待される取り組みと持続性をもった取り組みが求められる。つまり、短期的には、現在までに蓄積された知見を職場に応用し、防ぐことのできる事故をできるだけ防ぐ。長期的には、働く人々にとっての睡眠の重要性に対する認識を、わが国全体として高めていく。

4. 課題克服のための具体的戦略

(1) 睡眠研究の成果に基づいた対策の現場導入，評価，公表

実験室から生まれた対策（参照 2-3）はその有効性を労働現場で検証され、その評価結果は公表されなければならない。このことによつて、次の有効な対策につながる材料を関係者に提供できる。

(2) 職場における睡眠，職業性ストレス，健康安全の教育

睡眠，生体リズム，健康安全に関する情報を労働者と雇用者が共有するために、職場における教育が効果的である。教育の担い手となる、職場の健康安全スタッフには産業保健関連の学会や地方会などで、研修の機会を提供する。こうした教育に欠かせない、わかりやすい資料やマニュアルがわが国には乏しいため、今後整備すべきである。

(3) 安全向上に成功した実践例の共有

睡眠と生体リズムの研究成果を活用して、仕事の安全を高めることに成功した実践例（ベスト・プラクティス）を収集し、共有することが重要である。これらの成功例は、労働者の睡眠と健康安全に役立つ、いわば“正の遺産”となる。

(4) 労働現場，政策，規制の改善に役立つ睡眠研究の展開

研究の成果がどのくらい労働現場で応用可能であるかという視点をもちながら、研究を進めることが大切である。また、より実効性のある政策や規制をつくるために、産業事故に関する既存の統計データを有効に活用する必要がある。とくに、事故の発生する前の睡眠・覚醒パターンや労働スケジュールなどの情報をくわしく集められるとよい。

5. 期待される効果

米国では、交代勤務による生産性の低下は年間 700 億ドル（8.4 兆円）、睡眠に関連した事故の損害額は年間 460 億ドル（5.6 兆円）と推定されている。わが国では同様の試算はないが、睡眠と職業性ストレスの研究成果を産業事故防止に活用できれば、地球環境の保全も含めて、国は相当な額の出費を抑制できる。さらに、労働者の睡眠健康の向上によつて、わが国の産業全体が活性化することも期待できる。個人レベルでは、質の高い睡眠と安全な仕事が可能となれば、働きがいは増え、家庭生活や社会生活も充実することが予想される。これらは、労働者のみならず、その家族の人生の質をも向上させることになる。

6. おわりに

産業事故はたしかに悲劇ではあるが、睡眠と職業性ストレスの研究を通して、

それを防止し、管理することは十分に可能である。産業事故の国家と国民におよぼす影響の大きさを考慮すると、労働者の睡眠と健康安全の問題は国家規模で取り組まれるべきである。

- 3 教育と睡眠問題

1. 幼児の保育と睡眠問題

(1) 幼児期の睡眠の発達的变化

新生児は、昼夜の別なく2~3時間の短い眠りを繰り返す。この状態は、生後7週に一つの節目があり、弱い形ではあるが24時間のリズムが出現する。その後、約半年間のうちに、夜間への睡眠の集中は、ほぼ完成し、それに続き昼寝の減少が起こり、小学校に上がる年齢である6歳には、ほとんどの子供が昼寝をとらないようになる。つまり、生まれた直後には、24時間のリズムが無く、発達につれてリズムが生じ、その後、夜間に睡眠が集中し、昼間からは睡眠が一掃され、日中に高い覚醒状態が作られていく。

保育園で午後に1時間半から2時間の昼寝が日課として課されていることによる。

一方、幼稚園児は昼寝をとるかをとらないかは、本人の必要性に基づいて決められていると考えられ、幼稚園児で昼寝をとる子供の割合は年齢とともに少なくなっていく、保育園児でも、休日に関しては、年齢とともに昼寝をとる子供が減少している。これらのことから、幼児期の昼寝の減少は、この時期に起こる自然な発達的变化であると考えられる。

保育園児と幼稚園児の夜間睡眠について比較すると、保育園児は、幼稚園児と比べて就床時刻が平均で約30分遅いが、起床時刻に違いはないので、結果として夜間の睡眠時間は、保育園児で短くなっている。このような保育園児の特徴をとらえて、保育園児の両親が共働きであるために、家庭生活のリズムが遅れて夜更かし型の生活になっているのではないかという主張や、さらに、保育園児の夜の眠りは短いので、保育園の昼寝は、その睡眠不足を補うためにも必要なのだという主張もある。しかし、保育園児と幼稚園児の母親の間には、就床時刻、起床時刻、睡眠時間のいずれについても全く意味のある差は認められず、幼児の就床時刻とその母親の就床時刻との間にはまったく関係がない。つまり、働いている母親の生活リズムが夜型化しているという主張や、親の生活リズムの夜型化が子供の夜型化に影響しているという主張には根拠がないことになる。

保育園児と幼稚園児の間の違いは、睡眠の特徴そのものにとどまらない。我々は睡眠に関するいくつかの問題についても検討してみたが、驚くべきことに、保育園児では統計的に有意に「夜更かしの回数」が多く、「睡眠不足感」が強く、「寝起きの気分」が悪く、「園に行きたがらない」ことが多く、「夜の寝つき」も悪かった。保育園児が「寝不足」で、「寝起きの気分が悪」かったことは、保育園での昼寝の日課の必要性を支持しているとも解釈できるが、もし本当に保育園児が昼寝の必要なほど寝不足であるというのであれば、保育園児で「夜の寝つきが悪い」という結果は、どう理解すれば良いのだろうか？

(2) 長い昼寝は有害無益

昼寝は、夜間睡眠の不足を補うと一般的に考えられており、それ自体良いことだとされているのではないだろうか。おそらく保育所での昼寝の日課もこうした考え方をもとに行われているのではないかと思われる。しかし、では長く眠れば必ず爽快な目覚めが得られるだろうか。長く眠りすぎて翌日の調子が悪かったという経験はないだろうか。また、徹夜した次の夜は2日分眠らないといけないだろうか。むしろ徹夜した翌日も一定の時間になると眠気が失せてしまうのではないだろうか。眠りには、何時間眠るかという「量」の側面と、いつ眠るかという「リズム」の側面とがある。睡眠と覚醒のリズムは脳内にある生物時計によって制御されていて、睡眠と覚醒のリズムがいかに規則正しいかということは、どれだけの量の睡眠をとったかということよりも重要なことだとも言える。

あまり遅い時間に仮眠を長く取ってしまうと夜の寝つきが悪くなることが一般的な経験として知られている。午後の長い仮眠が夜の寝つきを悪くするという現象は実験的にも確かめられていて2時間程度の仮眠が、3時間後の夜間睡眠の入眠にかかる時間を延長させることが報告されている(宮下ら, 1978)。このように視点を変えると、「昼寝」は、夜間睡眠を妨害するものとしてとらえることも可能になってくる。「夜間睡眠を補うもの」という見方と「夜間睡眠を妨害するもの」という見方とでは180度異なるとも言えよう。そこで、昼寝の機能を調べるために、自由意志で昼寝をとっている幼稚園児を対象に、昼寝のあった日となかった日で、その当日の就床時刻と前の晩の夜間睡眠がどうなっていたかを調べた。もし、前日の夜間睡眠の不足を補うために昼寝が生じたのなら、昼寝のあった日の前夜の睡眠は短く、そうではなくて、昼寝をとると寝つきが悪くなるというのであれば、その日の就床時刻は遅くなっているはずだと考えられる。実際に比較した結果、前日の夜間睡眠の長さには差は認められず、一方、その当日の就床時刻は、30分程度遅くなっており、この時間はちょうど幼稚園児と保育園児の就床時刻の差に相当する。このことから、保育園児で認められる、「寝つきの悪さ」、「就床時刻の遅さ」、(結果として生じる「夜間睡眠の短さ」)は、夜間睡眠を補うと考えられてきた「午後の長い」昼寝を原因として起きていると考えられる。さらに、昼寝が減少していく年齢での習慣的な昼寝は夜間睡眠を短縮させて夜昼のメリハリを弱めている可能性があるのではないか。

(3) 小学生になっても続く「夜更かし」の習慣

これまで発達的变化に反して幼児期に長い昼寝をとらせると夜の寝つきが悪化し夜間睡眠が短くなること、さらには夜昼のメリハリが低下することで日中の気分まで悪化させている可能性があることを説明してきた。しかし、習慣的な午後の長い昼寝の影響が、昼寝を中止した後に何の影響も残さないのであれば、それほど大げさに考えなくても良いのかもかもしれない。ところが、保育園児と幼稚園児の3年後の睡眠習慣について追跡調査を行ったところ、保育園に通っていた小学生は幼稚園に通っていた小学生に比較して就床時刻が遅く、この差は小学校4年生でようやく無くなっていた(福田, 2000)。つまり、幼児期に

外から与えられた睡眠習慣が約 2~3 年間は持続する可能性があるということであり、幼児期にどのような睡眠習慣を身に付けるかが長い目で見て重要であることが分かる。

2. 思春期における睡眠の問題

(1) 思春期の睡眠習慣について

思春期になると就床時刻が後退する。しかし、中高校生では、起床時刻に変化はほとんどないので夜間睡眠の長さは、就床時刻により決定される。では、この就床時刻の個人差を決定するものは何であろうか。中高校生の睡眠覚醒パターンを調べてみると、約半数が仮眠をとっており、しかも午後 5 時から午後 9 時の比較的遅い時刻に仮眠をとっている者が最も多かった。先に述べたように、日中の仮眠は、夜間の主睡眠の開始時刻を遅らせたり、主睡眠の徐波睡眠量を減少させたりすることが知られている(宮下ら, 1978)。そこで、夕方の仮眠と夜間の主睡眠の開始時刻との関連について検討したところ仮眠の時刻が遅く、仮眠の頻度が高いほど就床時刻が遅くなっていた。以上から、就床時刻は夕方の長い仮眠により後退することが分かってきた。この事実は、前項の幼児の昼寝と就床時刻の関係によく似ている。幼児では習慣的に昼寝をとっていた保育園児で起床時の気分が悪く園への行き渋りも頻繁であった。では、思春期の子供たちにおいてもこのような日中の精神症状への影響が認められるのだろうか。

(2) 日中の精神機能(精神症状や成績など)

イライラの程度に対する、就床時刻と仮眠の影響をみると、就床時刻が後退しているほどイライラの程度が強く、仮眠の頻度が高いほどイライラの程度が強かった。これらの症状以外に、「抑鬱」や「不安」の程度なども、就床時刻が後退するほど、また、仮眠の頻度が高いほど、症状の悪化することが分かっている。中高校生では、学校の始業時刻が決まっており、起床時刻にそれほど大きな個人差はないので、むしろ仮眠を多く取っている子供ほど仮眠と夜間睡眠を合計した合計睡眠時間は長くなっている。つまり 1 日の合計で睡眠時間を長く取ることは、精神衛生を良好に保つという観点では決して有効な戦略ではないことが分かる。午後遅くなつてからの長い仮眠は、就床時刻を後退させ、おそらく睡眠の概日リズム振幅を低下させることで、日中の心身症状にマイナスに働きかけている可能性が強く示唆される。

アメリカの高校生における成績と睡眠習慣の関係についてのデータ(Wolfson and Carskadon, 1998)によると、就床時刻の遅い子供ほど、また、睡眠時間の短い子供ほど成績の悪いことがわかる。我々は、大学生を被験者として、夕方の仮眠と遅い就床時刻という中高校生に典型的な睡眠パターンをシミュレートし、その睡眠パターンの日中の精神機能への影響をみたが、事象関連脳電位を指標として脳の機能レベルをみると、この分断された睡眠パターンは、日中の脳活動のレベルに驚くほど顕著な影響を及ぼすことが明らかになりつつある。

(3) 登校拒否児の睡眠リズム

登校拒否児のうち約 6~8 割が睡眠覚醒リズムの乱れを示すことはよく知られている。Chiba (1984) は、ある登校拒否児の睡眠覚醒リズムを時間生物学的に検討し、問題行動(退行現象)のあった期間に睡眠覚醒リズムの不規則な日が多く含まれていたことを報告している。また、Fukuda & Hozumi (1987) は、別の登校拒否児において、睡眠覚醒リズムの規則性と家庭内暴力の頻度が有意な逆相関を示すことを明らかにした。これらの事実から、登校拒否児の問題行動と睡眠覚醒リズムの不規則性の関連がある程度の普遍性を持つ現象であることがわかる。

では登校拒否児の睡眠覚醒リズム障害は何故生じるのだろうか。登校拒否児に睡眠覚醒リズム障害が頻繁に伴うことから、登校拒否状態が睡眠覚醒リズム障害を原因として起こっているとする主張もある。しかし、すべての登校拒否症例が睡眠覚醒リズム障害を原因として生じているとするのは明らかに無理がある。健常者でも時間的手がかりのない環境下では睡眠覚醒リズムが 24 時間周期からずれていくことが知られている。また、登校拒否児のリズム障害のほとんどが登校拒否状態になってから生じていることを考えると、リズム障害は「登校拒否という状態」が「日照」や「他者との社会的関わり」などの同調因子を減少させた結果生じた二次的な障害であると考えられる。ただし、登校拒否後に生じた睡眠覚醒リズム障害が登校拒否状態をさらに長期化させている可能性が示唆されているので (Momoi et al., 1992)、二次的な障害であるということが、睡眠覚醒リズムの調整という介入の治療上の重要性を低めることにはならないだろう。むしろ、精神医学的・臨床心理学的介入が中心だった登校拒否の治療や予防に睡眠覚醒リズムの調整という臨床時間生物学的視点を導入することを真剣に考えるべき時にあると考えられる。

3. 夜型生活と児童生徒の睡眠問題

(1) 極端に夜型化する日本人の生活スタイル

これまで不適切な仮眠の取り方によって幼児期や思春期の睡眠習慣が夜型化することについて解説してきたが、「夜型化」という現象は、昼寝の有無を凌駕して日本人全体に蔓延し定着している。NHK 放送文化研究所が 1960 年から 5 年ごとに実施している「国民生活時間調査」は睡眠覚醒習慣に関する項目を含み、長期にわたる日本人の睡眠覚醒習慣の時間的変遷を知ることの出来る貴重な資料である。平日の各時間帯に日本国民うちの何%が起きているかを調べると、1960 年では 10 人中 6 人が午前 6 時にはすでに起床していたのに対して、2000 年では、逆に 6 人がまだ眠っている。また、1960 年に午後 11 時には、ほとんどの人(90%)がすでに眠っていたのに対して、2000 年ではまだ約半数の人(51%)が眠っているだけである。このように、このことは日本人がこの 40 年間にいかに夜型化してきたかを明瞭に表している。しかし、「日本人の夜型化」と言われている現象の実態は単なる時間帯の移動だけではない。就床時刻の変化幅に比べて起床時刻の変化幅が小さいことによる。出勤・登校時刻は 40 年間ほとんど変化がないため、起床時刻は、これ以上遅く出来ない限界点に達している。つまり、夜更かしになった分朝寝坊をしているのではなく、夜更かしになった分、夜の睡眠が不足しているのである。日本人の睡眠時間がこの 40 年に

どのくらい短縮してきたかを見ると、特に若年層（10代後半）の睡眠時間短縮の割合が大きい。

（２） 国際的に見た日本の睡眠について

睡眠時間短縮や夜型化の変化は日本特有の現象ではなく、欧米での調査結果も同様の傾向を示している。しかし、日本における睡眠時間短縮の変化は、欧米での調査結果と比べると異常なほど極端に進んでいる。欧米と日本の思春期の若者（ほぼ日本の中学生に該当）の夜間睡眠時間を比較すると、日本の若者と比較すると、アメリカの若者の睡眠時間は約30分長く、さらに他のヨーロッパ諸国は1時間30分以上長く、特にスイスの若者は約2時間30分も長く眠っている。欧米の若者と比較して日本の若者がいかに短い夜間睡眠しか取っていないかがよく分かる。台湾のデータは日本のデータと驚くほどよく似ているが、台湾の気候は亜熱帯と熱帯に属しており、気候への生体適応として日中に仮眠をとる習慣があり、台湾の中学校では学校の日課として最低30分以上の仮眠の時間が設けられているのである。台湾の中学生における夜間睡眠の短縮は日中の仮眠の日課に強く影響を受けていると考えることが出来るので、日本の中学生の結果と同列に論じることは出来ない。気候条件の制約のある台湾を除けば、日本の若者の睡眠習慣が他の国と比較していかに偏倚しているかこのデータから一目瞭然であろう。夜間睡眠の短縮は、結果として、日中の眠気の増加、それに伴う居眠りや仮眠の出現といった形で現れる。こうした睡眠覚醒習慣は視点を変えて24時間を単位として見れば、24時間の睡眠覚醒リズムの平坦化としてとらえることができ、日中の精神機能の低下に直結していると考えられる。日本の次世代を担う若者の日中の精神機能が国全体として低下しているとも取れる状況は、一刻も早い対策がとられるべき重大問題である。

4. 睡眠学の教育 -まとめとして-

これまでのレビューにより、睡眠を休息として捉えてその量を確保するというホメオスタティックな考え方が、現実の睡眠現象をうまく説明できないことや、いわゆる「寝だめ」といった発想で睡眠量を確保するという戦略が心身の健康に有効に作用していないことが明らかとなったと思う。幼児期における昼間仮眠の強要や、全体的睡眠時間の確保のために行われている思春期の若者における夕方の仮眠などの不適切なスケジュールが行われているのは、睡眠という現象についての正しい理解が不足していることが一つの大きな原因と言える。これは、睡眠に関する研究成果の社会的還元が不十分であったことも理由のひとつと言えようが、むしろ、睡眠に関する研究が、一般の健康教育に還元できるような成果を上げる段階にまでにやっと成熟してきたのだというのが、正しい現状の理解であると思われる。睡眠の科学的研究が1953年のREM睡眠の発見から飛躍的に進んだとすると、そのエポックメイキングな出来事からまだ、半世紀も経っていないことになる。睡眠研究は、初期の基礎的研究や、それに続く臨床的研究を経て、やっと一般人の健康に対して意味のある提言を出来るようになってきた。

このように睡眠に関する問題がその現象に対する無理解から生じているとい

うことは、睡眠現象についての解明と、その客観的事実の普及に基づく啓蒙運動によって、例えば、喫煙の有害性を啓発することにより喫煙率が低下したように、現在の憂えるべき事態は改善されうる余地を残していると考えられる。

-4 航空事故と睡眠

全米交通安全委員会（NTSB）は毎年商業航空輸送の事故調査をしている。航空事故の原因の60%は人為的ミスとされているがその性質がどんなもので、どんな原因で起こされているかが生存者のいない航空事故では殆ど確認できない。生存者がいたとしても決定的な物的証拠やデータが無いかぎり公にされない。事故と睡眠不足の問題については簡単な答えは出せない。仮にそのようなデータがあったとしても眠気との関連を証明するのは困難という見解である。

しかし、事故に至る過程では、乗員のフライト状況が過酷であり、疲労と眠気を起こし、それが事故の誘因となることはいくつが報告されている。まずここではその例をあげてみたい。

例 1978年 パンナム航空のバリ島での墜落事故で96人の乗客と11人の乗員が死亡、単純な操作ミスとされた。しかし調査の結果、事故一週間前からの当該機機長の乗務スケジュールは下記のようなものであった。

一日目	サンフランシスコ発	午後	7 : 44
二日目	ホノルル到着	午前	1 : 32
三日目	ホノルル発	午前	3 : 39
三日目	シドニー着	午後	2 : 35
四日目	シドニー発	午後	6 : 21
五日目	ジャカルタ着	午前	1 : 30
五日目	ジャカルタ発	午前	2 : 18
五日目	香港着	午前	6 : 40
六日目	香港発	午前	4 : 00
六日目	バリ島で事故	午前	8 : 30

この乗務パターンは一度もホームベースに戻らず、24時間の不規則時間帯にフライとしている。明らかな生体リズムの乱れと睡眠不足、それに時差症状が加わった眠気の強い状態での乗務であったことが推定される。

次にもう少し事故前の状況が判明している例をみてみよう。

例 1974年 イースタン航空212便がチャールストンから北カリフォルニア・シャーロットへ飛行中墜落事故、68人の乗客と3人の乗員が命を奪われた。墜落の原因は、機長と乗務員が操縦席の高度が落ちていたことを気がつかなかったことによる操作ミスと発表された。事故30分前に機長ジェームス・リーヴス機長が管制塔と応答していた会話が事故聴聞会に提出された。テープの声は機長のもので、声は疲労に満ちて「眠い。とにかく眠りたいよ。も

う飛ぶのはごめんだね」と言っていた。機長の睡眠不足を裏付けるようなデータがあった。それは彼の墜落前一週間の乗務とパターンである。機長は事故一週間前の週の一日目に早朝4時15分に起床し一日に5便を担当、翌日は午後4時45分から仕事に入り3便操縦、その明るる日も午後3時30分から4便操縦している。次の日は休み、5日目は午前6時45分に起きて早朝から4便担当、その翌日は休んで、翌7日目は午前7時におきている。そして8日目事故を起こした当日は午前3時に起きている。このスケジュール、月の前半に多くのフライトをこなし後半ゆっくり休もうという意図があったというが、過労と睡眠不足が蓄積されたことは間違いない。

次の例は事故にはいたらなかったが事故寸前の事件である

例 このフライトスケジュールは生体リズムを無視したものであり、1979年ニューヨーク発ロサンゼルス行きのボーイング707が、高度三万二千フィートを飛行していたが、飛行機はロサンゼルス空港管制塔に連絡し着陸態勢をとらずにそのままの高度で太平洋上空まで出てしまった。再三の高度を下げるようにという管制塔からの連絡にも操縦室からはなんの応答もない。海上へ160キロほど飛び出したあたりで、管制官が異常を気づき、地上から操縦室の警報装置を作動させパイロットを目覚めさせ、燃料ぎりぎりまで空港に着陸できたという。機内には3人のパイロットが乗務していたが、全員ぐっすり寝こんでおり、飛行機は自動操縦のまま飛び続けていたという。3人の操縦士には心身の問題はなかった。このB707機は夜中の12時過ぎにロサンゼルス空港にさしかかった。この時間はニューヨークの時間では午前3時頃に相当する。体内リズムでの覚醒度は最低の時期になっていた。このケースは事故にはいたらなかったがインシデントとして報告されている。

以上から、眠気と航空機事故についての問題を整理すると

1) コックピットがグラスコックピットとなり、操縦は完全に自動化されていること。すべての操縦操作がコンピューター化されている。パイロットはコンピューターにより諸装置を監視、確認し、天候の具合をチェックするくらいで、単調な環境におかれるので、眠気をこらえるのに苦労する。長時間フライトで事項操縦が眠気を誘うと事故につながるという例はこのケースで、3人の乗務員が居眠りし、飛行機は自動操縦で飛行を続けていたという信じられないことが起こる可能性がある。

2) 時差による生体リズムの乱れが、睡眠覚醒障害を起こし、操縦中の眠気を起こし運行に障害をおこすことがある。例がその例と考えられる。われわれの国際共同研究(1986年)でも、時差地における睡眠障害は明らかであり、ホテルでの睡眠ポリグラフで測定した夜間睡眠の内容は翌日の日中の眠気(MSLT)に明らかな影響を及ぼすことが実証されている。

航空機事故を防ぐための総合的な対策が世界的に急務となっている。

本プロジェクトによる波及効果

-1 国民の健康問題、医療費削減、医療経済問題

1. はじめに

わが国において約 20%の国民が睡眠に関わる問題を抱えていることが明らかになった。平成 7 年の厚生省精神・神経疾患委託費による睡眠障害研究班の調査では、一般外来通院患者の約 20%が何らかの睡眠の問題で困っていることが報告されている。平成 12 年の国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部、国立公衆衛生院疫学部、財団法人健康・体力づくり事業財団による一般人口を対象とした研究では、成人の 21.4%が不眠の訴えを持っていることが明らかにされた。さらに、国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部と国立公衆衛生院疫学部との共同研究で日本国成人のおよそ 5%が睡眠薬を使用していることが明らかになった。これより、日本において約 800 万人が睡眠薬を使っていることになる。これらわが国における睡眠障害の頻度は、欧州や米国など先進工業国における調査とほぼ一致している。このように睡眠障害は極めて頻度が高い。生活習慣病と同様に、子供を含めたさらに広い年齢層にわたる国民病としての認識を持つことが重要である。

健康な睡眠は、健康で質の高い生活をおくるため必須条件であることがわかったと同時に、質の高い睡眠は心身の疲労回復だけでなく身体の防御機構や解毒機能を活性化させる作用があることが報告されている。このため本プロジェクトが実行されると、国民の健康問題、医療費の削減、医療経済問題の解決に関して大きな波及効果が得られるものと考えられる。

2. 睡眠障害の国民生活への影響

わが国においては、厚生省労働省精神・神経疾患委託費による睡眠障害研究班の研究や文部科学省科学技術振興費による睡眠研究班の研究から睡眠障害が国民健康を障害していることが指摘されている。米国議会は睡眠障害の問題について諮問委員会を結成し公聴会を中心とする国家的な調査を行い、睡眠障害が国民の健康および国家経済に大きな影響を及ぼしていることを明らかにした。これらの報告による国民生活への影響は以下のようにまとめられる。

第一に、睡眠障害と健康の問題が挙げられる。中年期から老年期に非常に多い睡眠障害である睡眠時無呼吸症候群は夜間不眠や日中の過眠を起こすだけでなく、高血圧や肺動脈圧の上昇による心肥大をもたらす、冠動脈疾患や心臓発作を引き起こすことが明らかになった。この疾患はわが国の人口の老齢化とともにさらに増えていくことが予想される。睡眠時無呼吸症候群を初期に発見し適切な治療を行えば、今後のわが国の人口の老齢化により増加が予測されている心疾患などによる多大な医療費を半分以下に抑制できることが指摘されている。米国の諮問委員会の試算では抑制できる医療費はこれだけで年間 1.6 兆円であるという。睡眠時無呼吸症候群は夜間の脳卒中発作の発症にも関与が疑われており、これの早期発見は脳卒中の予防にもつながる。このように睡眠障害を早期に発見することができれば、多くの成人病を予防できることになる。しか

し、諸外国の報告において成人男性の2～4%、さらに45歳以上の男性では10%以上にみられることが推測されている睡眠時無呼吸症候群は、わが国において不眠症あるいは自律神経失調症などと診断され適切な治療を受けていない可能性がある。小児においては、睡眠中の呼吸障害が乳児突然死の大きな原因であることがわかってきた。科学技術庁科学技術振興費による睡眠研究班の研究でも小児の行動障害と睡眠障害の関係も指摘されている。すなわち、小児の健全な脳神経機能の発達のためにこうした幼小児期にみられる睡眠障害の予防が極めて重要である。近年わが国で行われた調査では、小児の20%以上が睡眠不足による日中の眠気を訴えていることが明らかになった。わが国の将来を考えるとこの問題に早急な対策を立てる必要がある。

第二には、睡眠障害と国民の精神保健の問題がある。睡眠障害は神経症、うつ病、精神分裂病などの精神科疾患で必発の症状であり、初発症状として、再発の契機として、また増悪因子として極めて重要である。再発および増悪時の初期症状としての睡眠障害を適切にコントロールできれば、精神科疾患の再発を防ぐことができる。入院治療中心の精神分裂病医療を改め外来中心にし、より社会復帰を促していく上で睡眠障害のコントロールの重要性はさらに増していると思われる。ストレスが発症に大きく関与するうつ病では、早朝覚醒や熟眠感不足などの特徴的睡眠障害を示す。こうした特徴的不眠を初期のうちに発見し適切に治療することにより、うつ病の発症を予防しうることが考えられる。うつ病の頻度はわが国において約2%程度と推測されているが、抗うつ薬の使用頻度あるいは処方量からは、この倍はみられることが予想される。睡眠障害の早期発見、早期治療はこのような精神科疾患の予防につながると思われる。うつ病が中年期に多く働き盛りの勤労者に多くみられることを考えると、これらの予防は国民の精神保健に寄与するばかりでなく、うつ病によって起こる人的資源の損失を防ぐことで国家経済にも寄与する。今後、人口の老齢化とともに老年期の痴呆性疾患の問題はますます大きくなる。痴呆性老人の介護において最も介護者の負担になるのは夜間の徘徊やせん妄など睡眠障害を伴う症状である。実際に、これらは痴呆性老人のための施設や老人病院入院の最も大きな理由のひとつである。睡眠医学的にこれら痴呆老人の睡眠障害を的確に治療できれば、多くの痴呆性老人が在宅での介護を受けられるようになる。これにより、国民医療費の増加を抑制することが可能と考えられる。

第三に、睡眠障害と産業の問題が挙げられる。睡眠不足が産業事故や交通事故の原因となることは良く知られている。交通事故や産業事故の多くが深夜や早朝に眠気と関連して起きていることが報告されている。1989年のアラスカ沖でおきた巨大タンカーの座礁事故は、アメリカ史上最大の海洋汚染を引き起こし問題となった。調査により、事故は深夜における乗務員の睡眠不足によるミスが原因であることが判明した。チェルノブイリの原子力発電所事故においても交代勤務時の眠気が判断力低下をもたらし大事に至ったと報告されている。わが国においても交代勤務の増加、日中の病的な眠気をもたらす過眠症や生体リズム障害が増加していることが指摘されており、平成8年度に始まった厚生省の睡眠障害研究班の主なテーマにこれらの病態解明が取り上げられていることからこうした睡眠障害予防の緊急性がうかがわれる。米国議会の睡眠障害

国家諮問委員会報告書によれば、睡眠障害や睡眠不足により引き起こされる事故および健康被害とそれによる医療費の総計は全世界で 80 兆円にのぼると推定されている。これに基づき経済規模や人口構成を考慮して比例配分算出すると、わが国ではおよそ年間 6 兆円の損失という事になる。これらから睡眠障害の予防は、大きな経済効果をもたらすことがわかる。

3. 睡眠障害克服のためのあるべき国家的対策

このように睡眠障害は表面に現れないところで国民生活に脅威を与え続けていることが明らかになった。こうした睡眠障害を予防し国民の健康と福祉を推進するためには、以下のような対策を立てる必要がある。これは、睡眠障害に関する医療協力強化、睡眠障害の病態解明と治療法開発、国民への睡眠に関する科学的知識の普及の 3 つである。

(1) 睡眠障害に関する医療体制強化

わが国において、現在睡眠障害の適切な診断治療のための医療体制はできていない。しかし、睡眠障害を訴えて一般科に受診しても、医師の睡眠医学に関する教育および経験不足から、睡眠薬を投与されるのみである。多くのプライマリケアにかかわる医師は、睡眠障害の原因の多様性や睡眠障害の発生機序について理解していない場合が多く、患者が神経質なせいであるからなどと考えがちである。これが、近年の睡眠薬の処方量の急増と睡眠薬の乱用などの社会問題を引き起こしている。精神科を受診した際にも、心理的なケアは受けられるものの多くは睡眠医学に基づいた適切な診断治療を受けていない。これは、睡眠の基礎研究において、わが国の大学や研究所が世界のトップレベルにあり、睡眠障害の研究においても一部の大学病院や国立高度医療センターなどで世界的な成果があがっていることと対照的である。すなわち、学術的な成果が広く国民の健康福祉に生かされていないのが現状といえよう。

こうした問題を解決するには、睡眠障害に関する医療体制強化し、研究成果を国民に速やかに還元できる体制をつくる必要がある。睡眠障害の適切な医療体制確立のためには、第一に睡眠障害に悩む国民のための窓口になりうる医療システムを地域ごとに確立することが急務である。第二に、睡眠医学の重要性をヘルスケアにかかわる医療関係者（医師、保健婦、看護婦、介護士など）に普及し、一般医療の中で適切に睡眠障害を同定することができる体制をつくることである。第三には、睡眠医学の専門的な診断治療を行える睡眠医学検査治療部門を既存の中核的総合病院などに設置する必要がある。

1) 睡眠医学検査治療部門の設置

睡眠医学の専門的な診断治療を行える睡眠医学検査治療部門を既存の総合病院、大学病院、国立高度医療センターなどに設置する。主に、睡眠障害相談外来窓口や一般科より紹介された睡眠障害患者の検査と治療を受け持つ。睡眠医学検査治療部門においては、睡眠障害鑑別診断のために必要な検査設備を持つ。診断設備として、終夜睡眠ポリグラフィーを常時行え、日中は繰り返し睡眠潜時テストができる体制とする。このために完全防音で照度制御が可能であり、かつ患者がストレスなく長時間検査に応じられるような検査室を設置すること

が重要である。付帯設備として、夜間の異常行動（睡眠時随伴症）の診断のための行動観察設備、24時間の連続的内分泌検査や血中酸素飽和度検査も可能な設備が要求される。治療設備としては、睡眠時無呼吸症候群のための持続陽圧呼吸器を用いることができ、生体リズム異常の矯正のための高照度光照射装置が必須である。人的配置としては、睡眠医学についての専門的知識のある精神科医と神経内科医は必須である。さらに呼吸器科医、耳鼻科医、小児科医、歯科医などの参加が必要となる。検査を常時適切に行えるための睡眠医学についての訓練を受けた検査技師が数名、数名の集中医療専門看護婦（ICUなどの勤務経験のあるもの）が必要である。

2) 睡眠障害相談外来窓口

睡眠障害に悩む国民のための窓口を自治体の精神保健福祉センターあるいは中核的総合病院などに設ける。受け皿となる機関は、週に少なくとも2日はこの相談窓口を開くこととする。相談にあたるのは睡眠医学に関する知識を持った医師があたることとする。どのような科の医師がこれにあたるかについては今後検討が必要であるが、睡眠医学についての臨床的知識を持つものであれば十分と考えられる。初期段階では、この窓口を持つ施設で睡眠の検査や治療設備を必ずしも持たなくてもよいこととする。この窓口では、相談者の訴えについて臨床的立場から相談に応じ、必要に応じて適切な科あるいは適切な施設を紹介することを業務とする。こうした窓口を開設することで、これまで一般診療科、精神科などばらばらになっていた睡眠障害についての窓口を一本化でき、国民の睡眠障害の実態についての情報が得られる。ナルコレプシーについては、患者の自主的互助組織（なるこ会）への紹介などもできる。睡眠時無呼吸症候群、不随意運動による睡眠障害、生体リズムの異常による睡眠障害などの高度先進的睡眠医学を必要とする患者を大学病院や国立高度医療センターに速やかに紹介することで、臨床フィールドが狭いというこれら専門的機関の欠点を補うことができる。精神科疾患において睡眠障害は初発症状として極めて重要であることは既に述べたが、こうした窓口を開設することで精神科疾患を早期発見でき国民の精神保健福祉に役立てることができる。痴呆性老人の夜間の問題についても一本化した窓口が得られ、介護者に適切な対処法を指導できる。

3) 睡眠医学的知識の医療関係者への普及

わが国において、医学部教育、看護教育などで睡眠医学に費やされる時間は極めて少ない。これが、わが国における睡眠障害に対する医療の遅れをもたらす一因となっている。先に述べたように、睡眠障害の早期発見と早期治療により、高血圧など多くの心循環系疾患を予防することが可能になってきた。うつ病などの精神科疾患においても早期に睡眠障害を治療することで病像悪化をくい止めることが考えられる。しかし、医師や看護婦が睡眠障害に対する知識の少なさから、睡眠障害には単純に睡眠薬を投与するということが行われている。老人において睡眠薬の安易な投与が一見痴呆と間違われるような認知機能障害を招き問題になっているが、これらについても睡眠医学的知識の欠如によるものと考えうる。ヘルスケアにかかわる医師、看護婦、介護士、臨床心理士、検査技師などに睡眠医学のミニマムエッセンスを広く普及させる必要がある。

これに、含まれるべき事項としては、最も頻度の高い10数種の睡眠障害の臨床特徴および初期対策などである。これらを含むトレーニングプログラムを作成することが重要である。睡眠障害の臨床に関連する、精神科、神経内科、内科、小児科などの専門医や認定医の教育プログラムに睡眠医学のミニマムエッセンスを含めるよう働きかけることも重要である。

(2) 睡眠障害の病態解明と治療法開発

わが国では、睡眠および睡眠障害の解明のための国家的プロジェクトがわずか2つである。睡眠障害の診断治療法開発のための研究班として厚生省精神・神経疾患委託費による睡眠障害研究班がある。この班では、研究班および研究費の規模から考え病態解明直接的にアプローチできるような体制になっていない。睡眠についての科学的知見を生活に応用する技術開発のプロジェクトとして科学技術庁科学技術振興費による睡眠研究班の研究がある。この点で、睡眠の基礎科学的な研究が推進されることが予想される。しかし、広い分野にわたり、かつ広範な睡眠障害の病態解明を行うべき国家的プロジェクトがまだ立ち上がっていない。現在、睡眠障害の病態解明の国家プロジェクトを立ちあげることが是非とも必要と考えられる。

睡眠障害は多くの医学分野と関連を有するため、病態解明には学際的アプローチが不可欠である。こうした視点に立って、わが国でも睡眠障害の病態解明のための学際的なプロジェクトを立ちあげる必要がある。こうしたプロジェクトを支える若手医師、研究者の養成も同時に不可欠である。睡眠障害の研究には多分野に及ぶ技能と知識が必要で、これを養成するには時間と労力を要する。国家的に、博士課程に在学およびこれに相当する者、あるいは博士課程終了後のレベルにおける人材を睡眠障害研究に参加させるために民間の財団などを利用し、個人レベルでの研究奨励基金なども用意する必要がある。

(3) 国民への睡眠に関する科学的知識の普及

近年、国民の睡眠および睡眠障害に関する関心が急速に高まっている。テレビやラジオ、新聞、雑誌などのマスメディアに睡眠に関する記事が多く取り上げられている。これらの中には、科学的に妥当で正確な情報を伝えようとしているものもあるが、多くは健康食品の宣伝に類するものであったり、科学的根拠を欠くものであったり、睡眠薬の副作用を強調しすぎ、適切に服用している患者までも恐怖に落とし入れるような内容であったりと問題が多い。このため、正確な情報を適切な形で伝達する必要がある。

このために、睡眠についての科学的知見を生活に応用するための研究プロジェクトの拡大と促進が必要である。さらにこれらの知見を広く国民に知らせる手段として以下のものが考えられる。

1) 教育を通じて

小、中、高等学校における保健教育に睡眠に関する科学的知識を織り込む。これにより、適切な睡眠を確保することによる積極的な健康づくりの姿勢を10代から学ぶことになる。これは疾病予防に役立ち、長期的には国家的医療費を

自然に抑制することになる。こうした健康教育をサポートするものとして、高等学校の理科教育に組み込めるような睡眠の働きを学ぶことのできる簡単な動物実験法の開発なども含まれるべきである。

2) 地域保健活動を通じて

保健所の地域保健サービスの一環として、睡眠医学に関する講演会や講習会を進める必要がある。これは、ごく一部地域では既に行われており、成果が上がりつつあるが、さらに体系的かつ全国的に行うことが必要であろう。自治体の行う定期検診項目に睡眠に関する質問項目を含めることが考えられる。就労者に対しては職場における睡眠医学に関する講演会や講習会を行うこともできよう。国民の睡眠に関する科学的知識が深まり、健康にとっての重要性が認識されれば、これを積極的に生活に生かすようになると考えられる。

- 2 社会問題、医療事故の増大への警告

1. はじめに

睡眠は摂食と並んで基本的な生理活動であり、人が健康を維持する上で最も重要なものの一つである。しかし、現代社会ではライフスタイルの変化に伴い、年々就床時刻が遅れていることが様々な調査より明らかにされている。また、睡眠時間は全ての世代にわたり減少しており、国民の健康に重大な影響を与えているものと考えられる。食事量が不足すれば体重減少などの身体的兆候からその影響は容易に且つ客観的に捉えられるが、睡眠不足の場合にはその影響を客観的に捉えにくいのが現実である。更に、摂食の障害の場合には、その被害は個人に留まることが多いが、睡眠の障害ではその被害は個人のみならず交通事故の増加や産業事故の増加など他人も含めた社会全般に及ぶ可能性がある。また、睡眠は学童の心身の発達にとっても重要であることが知られている。従って、睡眠の問題は単に個人の医療的側面に留まらず、社会全体に及ぼす影響も加味し捉える必要があるため、睡眠学における重要な3つの柱の一つとなっている。

2. 睡眠社会学の必要性

(1) 睡眠に関連する事故

現在は、核施設や原子力発電所における夜勤作業員の指先一つで、何百万という数の人間の運命が左右される時代である。1986年に旧ソ連のチェルノブイリ原子力発電所で起こった事故も、夜勤勤務の人間が連続作業ミスをしたのが原因である。アラスカ沖で起こったタンカーからの石油流出事故も、夜勤勤務の人間の作業ミスに端を発している。これらの事故は、不適切な労働スケジュールに起因しているが、後生に渡り多大な損害を人類にもたらしている。また、人為的ミスは、深夜から早朝にかけて起こりやすく、アメリカのスリーマイル島での核事故、インドのボパール社で起こったユニオン・カーバイト社の毒ガス事故もこの時間帯であった。これらの事故の発生には夜間から早朝に

かけての眠気が大きく関与すると考えられる。即ち、人為的ミスが深夜に起こりやすいことを示している。

これまで交通事故の原因に関しては、運転者の不注意や精神の緩みによって起こっているという精神論のみの指摘が多く、科学的な検証や考察が不十分なままであった。しかし、交通事故の発生に関しても、夜間と午後の時間帯に2峰性のピークを示すことが示されており、居眠りとの関連から生体時計機構との関連が推察されている。また、日中に過眠を伴う睡眠障害では眠気による交通事故が起きやすく、睡眠時無呼吸症候群では交通事故の発生を数倍増加させることが知られている。

更に、睡眠不足は人為的ミスの増加による医療事故を増加させることを示唆する研究結果もある。

(2) 労働環境に関連する病気

不適切な労働スケジュールにより、身体的・精神的な様々な病気の発症が報告されている。例えば、交代勤務を長年続けている場合に、冠状動脈など心臓病の相対的リスクは約3倍に、うつ病では約6倍になることが知られている。

(3) 睡眠と教育

睡眠時間の短縮や就床時刻の遅延は、成人だけでなく、幼児、小学生、高校生などの精神や身体の発達にとって重要な時期の世代にまで広がっている。睡眠が身体の発達に重要なのはよく知られた事実であるが、子供が訴える体の疲労感や手足の痛みなどの身体的不調が睡眠不足と関連していることも明らかになっている。また、睡眠不足は、イライラ、抑うつ、不安などの精神機能に対しても影響があることが明らかにされている。近年、子供が急に暴力的行為を行う、いわゆる“きれる”という行動も睡眠不足との関連が示唆されている。また、増加傾向にある登校拒否児の中には、その原因として学校に対する不適応反応以外に、概日リズム睡眠障害に罹患しているものの割合が高いことが報告されている。しかし、その疾患が社会的に十分認知されていないために誤った対処がなされ、問題が解決されないままのケースも珍しくない。

(4) 精神主義から社会科学へ

まとめると、陸上・海上交通の事故、航空事故、産業事故、医療事故など社会において発生する事故のほとんどは、これまで事故を起こした人の気のゆるみや不注意など精神論に基づいてその原因の解明がなされてきた。しかし、こうした事故の背景の一部に睡眠の問題が関連しており、その関連性は、近年やっと明らかにされ始めたばかりである。事故の原因となる眠気や人為的ミスの一部は、睡眠のホメオスタシス機構の破綻と生体時計機構を無視した社会活動に関連すると考えられるが、様々な社会的現象と睡眠との関連についての調査はこれまでほとんど明らかにされていない。また、健康な社会生活を営むための睡眠衛生についての知識も広く社会に行き届いていない。

教育の問題を考える際にも、睡眠というパラメーターを加えることにより、心身の不調に伴う現象の一部は説明可能である。

3. 睡眠社会学による波及効果

社会において起こっている様々な現象を、睡眠という視点から捉え、睡眠に関するデータを分析し、社会に還元することにより交通事故、医療事故、産業事故など多くの事故を防ぎ、疾病を減少させ、心身共に健康な生活を営むことを可能にするのが睡眠社会学における目的である。睡眠社会学による波及効果には以下の点が挙げられる。

(1) 社会問題における睡眠の関与の分析

これまで精神論から捉えられていた様々な事故の原因を、睡眠を指標にした科学的視点から探ることができる。これにより、事故の要因の分析、予防措置の確立が可能になる。また、睡眠と作業効率の関連性を科学的視点から捉えることが可能になる。更に、子供の身体・精神機能及びその発達も睡眠を基盤した科学的見地から捉えることが可能になる。

(2) 交代勤務にうまく順応するための睡眠プランの作成

職場環境で得られた睡眠と作業効率の関連、睡眠と人為的ミスなどの分析や労働者の睡眠に関する基礎的データに基づいて、職場の健康管理に役立てることができる睡眠プランを作成することができる。特に、深夜帯に働く労働者に対してのどの様に睡眠をとるかという睡眠プランの作成は重要である。また、眠気を防ぐ様々な工夫が可能になる。これにより交代勤務により生じる生産性の低下（米国においては8.4兆円）や睡眠に関して起こる損害額（米国においては5.6兆円）を減らすことが可能になる。また、交代勤務に順応し易い人や順応しにくい人がいることも明らかになってきており、労働者個別の労働スケジュールの作成が可能になる。また、睡眠表解析などのデータから、生体リズムの悪影響を緩和させ、労働者の職業生活を最も満足させるような労働条件を抽出することが出来る。これらのことから、経済の活性化が期待される。

(3) ライフスタイルの変化に順応するための睡眠プランの作成

眠気はホメオスタシス機構と生体時計機構の両者により調整されているが、睡眠科学で得られた知見を基盤にして、近年のライフスタイルの変化にも対応できるような仮眠の工夫や夜間に快適な睡眠をとるための様々な工夫が可能になる。この結果、居眠りなどに伴う事故の減少が期待できる。

(4) 子供の心身の発達を促す

睡眠は子供の心身の発達にとって非常に重要である。また、記憶を含む様々な精神活動にとっても重要な意義を持つ。子供に認められる心身の不調と睡眠の関連性を調査し、適切な睡眠をとる方法を示すことで、教育の向上につながると考えられる。

(5) 得られた結果の啓蒙活動

睡眠社会学において得られた知識を、広く社会に還元するための啓蒙活動を行うことにより、誤った睡眠衛生を是正することが可能になる。また、快適な

睡眠が得られることにより一般生活における健康の増進に寄与することが可能になる。

- 3 脳科学研究の発展

1. 睡眠研究の変遷

睡眠は、古来より神秘的なものとして捉えられてきたが、20世紀初頭に脳波が発見され、客観的な指標を得ることができるようになった結果、睡眠研究が飛躍的に発展した。今日、神経生理学、薬理学、生化学、分子生物学など様々な領域からの睡眠研究が進み、睡眠・覚醒調節機構のみならず睡眠のもつ役割や意義も含めた包括的な脳科学としての展開が期待されている。

(1) 神話から哲学へ

人は、人生の凡そ三分の一を睡眠に費やす。この睡眠という現象は古くから神秘的なものとして捉えられ、神話や儀式に登場してきた。また、睡眠中に見る夢を解釈することで占いをを行い、人生の指針を得ようとした時代もあった。睡眠を神秘的なものとしてそのまま捉える見方から、一歩進んで、睡眠が起こる機序を身体的に説明しようとする人が現れた。紀元前六世紀、ギリシャの医学者であり哲学者でもあったアルクマイオンは、皮下直下の血液が体内深部へと移動することにより睡眠が引き起こされ、逆に、皮膚へ血液が戻ってくれば、覚醒がもたらされると考えた。哲学者アリストテレスは、食後に胃で始まる消化活動で生じた熱によって胃から蒸気が登り頭部へ集まり、その蒸気は凝縮し脳から降りて心臓を冷やすことで睡眠が促されると考えた。プラトンやガレノスは、食後に胃から立ち上る蒸気が脳の孔を塞ぐため睡眠が起こるとの説を唱えた。その後、脳内の血液量が低下したり増加したりすることが睡眠と関連するという説や、甲状腺の肥大やリンパ腺の腫脹が睡眠と関連するなど様々な仮説が登場した。しかし、睡眠という現象がなぜ起こるのかという疑問や睡眠の生理的意義など睡眠についての様々な事柄に対して概念的な説明がなされるのみで、実証されぬまま幾世紀も過ぎていった。

(2) 哲学から睡眠研究へ

睡眠を引き起こす原因を実証的に探ろうとする研究が始まってから、まだ100年も経過していない。20世紀の初頭、フランスのアンリ・ピエロンは長時間断眠させた犬より採取した体液を別の犬に注射するという実験を行った。そして、注射された犬に睡眠を引き起こすことが出来たという実験結果から、睡眠を引き起こす化学物質が覚醒している間に脳内に蓄積することによって睡眠がもたらされるのではないかと想定した。同じ頃、日本の石森国臣も犬を用いた実験から同様の結果を得ている。即ち、睡眠は何らかの物質(睡眠物質)が体内に蓄積することによって生じるということを実証したわけである。同じ頃、フォン・エコノモは、長期に渡って眠り続ける嗜眠性脳炎(エコノモ脳炎)

の患者の脳を調べ、どの患者も一様に視床下部に障害があることを見いだした。即ち、睡眠や覚醒にとって重要な脳内の特定部位を見いだしたわけである。さて、哲学から睡眠研究への大きな転換の一つは、1929年ドイツの精神科医ハンス・ベルガーによる脳波の発見によりもたらされた。その後、1953年にアゼリンスキーとクライトマンによってレム睡眠が発見され、睡眠に対する研究は加速した。即ち、生理学的指標としての脳波の導入によって睡眠を客観的に捉える方法が確立したわけである。更に、1957年には、デメントとクライトマンがこの睡眠中の眼球運動と夢との関係を報告した。夢の研究に脳波という客観的な指標が導入され、更に多くの知見が蓄積されるようになった。睡眠研究への大きな転換の二つ目は、睡眠研究に時間生物学の視点が入り入れられたことである。その結果、睡眠はホメオスタシス機構と生体時計機構の両者によって調節されていることが明らかにされた。例えば、覚醒時間が長くなればなるほど入眠は容易になるが（ホメオスタシス機構）、それとは別に一日の内でも入眠しやすい時刻や入眠しにくい時刻が生体時計機構によって規定されていること（生体時計機構）が明らかになった。

（3） 睡眠研究から脳科学へ

睡眠研究が進展した結果、睡眠の神経性調節機構や体液性調節機構が次第に明らかにされてきた。また、睡眠は生体、特に脳の単なる休息や活動停止などの受動的な意味合いだけでなく、自律神経系、内分泌機能、免疫機能、記憶などに関連する能動的な意味合いがあることも次第に明らかになってきている。即ち、睡眠の発現機序や睡眠中に起こる生理現象を単に調べるのみの睡眠研究から、睡眠に関連する生化学的、生理学的、薬理的な生体事象を含む脳科学としての包括的な段階へと今日進んでいる。動物実験において睡眠に関連することが明らかにされた様々な睡眠物質（メラトニン、ウリジン、プロスタグランジン系、オレキシンなど）が発見され、その臨床応用も近いと考えられる。更に、ラットなどの動物において時間遺伝子がいくつか発見され、視交叉上核において作られる24時間リズムの生体時計機構が分子生物学的手法により明らかにされつつある。

このように、睡眠に関する研究は神話や哲学の時代から今や脳科学研究へと急速に展開している。

2. 睡眠科学の波及効果

睡眠は、全てのほ乳類において普遍的に見られる現象である。睡眠学は、睡眠科学、睡眠医学、睡眠社会学の3つの柱よりなるが、睡眠科学からは睡眠医学や睡眠社会学において応用されるべき睡眠に関する基礎的データが提出される。前述したように、睡眠が休息という受動的な意味合いだけでなく、自律神経系、内分泌機能、免疫機能、記憶など能動的な意味合いも強く、関連する領域は多岐に渡っている。また、研究の方法に関しても、心理学、生理学、薬理学、生化学、分子生物学などの様々な領域において研究を学際的に行う必要がある。このプロジェクトから、脳科学としての睡眠医学において以下の点が期待される。

(1) 睡眠の発現機構の解明(ホメオスタシス機構)

睡眠は、ホメオスタシス機構と生体時計機構の両者によって発現している。ホメオスタシス機構に関しては、睡眠物質に関する研究が挙げられる。現在使用されている睡眠導入薬は一般に睡眠構造を変化させる。また、様々な副作用が見られ、特に依存や耐性の問題が解決されていない。現在見つかったり、あるいはこれから発見される様々な睡眠物質の生理学的、薬理的、生化学的研究によって、自然の睡眠を誘導する睡眠薬開発のための基礎的データを提供することができる。

(2) 睡眠の発現機構の解明(生体時計機構)

睡眠発現機構のもう一つの柱である生体時計機構に関しては、分子生物学的手法により、生体リズム発現機構が更に明らかにされる。現在、per1, per2, per3, cry1, cry2, clock, BMAL1 など様々な時計遺伝子が同定され、その機能解析が行われている。視交差上核で生じるリズムの入力系や出力計に関しては、未だ不明な点が多いが、これらを解明することにより、睡眠の発現機構を明らかにすることが出来ると共に、薬物的あるいは非薬物的に生体時計機構を調整することで睡眠を誘導する方法が開発できる。また、末梢においても時計遺伝子は発現し機能していることが判ってきており、視交差上核の時計遺伝子とは同調の早さが違うことが報告されている。従って、これらの研究から時差症候群の治療法が開発される可能性がある。

(3) 睡眠の調節機構の解明

別の観点から、睡眠は体液性機構と神経性の機構の関与がわかっているが、徐波睡眠やレム睡眠の発現機構に関してはまだまだ不明の点が多い。様々な分野の研究者が学際的な研究を行うことにより、不明の点が明らかになる可能性がある。

(4) 睡眠の生体に対する役割の解明

睡眠が休息という受動的な役割だけでなく、自律神経系、内分泌機能、免疫機能、記憶などに対して能動的な役割も持つことが次第に明らかにされている。睡眠を中心として、心理学、生理学、薬理学、生化学、分子生物学などの様々な領域において学際的な研究を行うことによって、睡眠の能動的な役割に関して更に明らかにすることが出来る。

(5) 睡眠障害の病因の解明

例えば、ナルコレプシーのモデル動物においてオレキシン系の異常が判明し、人のナルコレプシー患者の髄液中オレキシンが低下していることが判明したように、睡眠の発現機構の解明や睡眠の調節機序の解明から、それらに異常のある睡眠障害の病因や病態生理の解明につながる新たな知見を得ることが期待できる。