

【特集】

睡眠研究の最前線

大熊 輝雄

1. はじめに

睡眠は、人間だけでなく動物界にも広く存在する重要な現象である。古来、人間にとって睡眠は、人生の三分の一を占める休息、安らぎの時間であり、また睡眠の間に現われる夢は、昼間の世界とは違ったもう一つの神秘的な精神世界であった。一方、睡眠の障害、とくに不眠は、古くから多くの人々を悩ましてきた。しかし睡眠は、「惰眠をむさぼる」というように、従来は役に立たない無駄なものとして軽視されることがおおく、睡眠は不眠に悩む一部の人たちの問題であると見做される傾向があった。

近年神経科学の著しい発展とともに、睡眠の役割やその発現機序が次第に解明されてきた。また、現代の文明社会のなかで、睡眠がさまざまな社会的条件によって影響を受けることが分かってきた。さらに、睡眠の障害に伴う過剰な眠気が重大な交通事故や産業上の事故の原因になることも知られ、不眠はもはや不眠症者個人の問題であるだけでなく、社会的な問題になっている。

このように、睡眠はたんなる生理現象ではなく、心理学、社会学とも関係が深い一つの学際的な領域になってきているので、「睡眠研究の最前線」について考えるときにも、学際的に、いくつかの領域について展望しなければならない。

最近の睡眠研究の状況を概観すると、まず基礎

的神経科学の進展によって、睡眠の神経生理学的、神経化学的メカニズムが解明され、とくに睡眠物質の研究や概日リズムの研究を通して、睡眠の発現機序も明らかにされつつある。睡眠障害については、不眠だけでなく、過眠症（睡眠過剰症）や、時差ぼけなどの睡眠覚醒リズム障害のような、さまざまな病態があることが分かってきた。また、先に述べたように、不眠やそれに伴う過眠が社会に及ぼす影響や、それを予防する方策の研究も行なわれている。このような睡眠の重要性にかんがみ、睡眠障害の治療のための施設の整備、睡眠研究を推進するための体制の確立についての検討も世界的に行なわれている。

こういった「睡眠研究の最前線」の主要な課題については、本特集でそれぞれの領域の第一人者の方々によって詳しく述べられているので、筆者はごく簡単に全体的な展望を行なうことにしたい。

2. 睡眠の基礎的研究の発展

睡眠の研究が脳波の発見とその研究の進歩によって著しく進展し、さらにAserinsky, KleitmanによるREM睡眠の発見によって飛躍的に発展したことは周知のことである。また、睡眠と覚醒とはそれぞれ相互に移行する生体の一つの状態としてとらえられるようになっている。

睡眠の神経生理学的研究は、Magoun, Hessらの脳幹網様体や視床の神経生理学的役割に関する研究に始まり、その後Jouvetらのアミン仮説を中心に発展した。

Jouvetらのアミン仮説は、脳幹部の縫線核のserotonin含有ニューロンがノンレム睡眠の導入に、また青斑核のnoradrenalineニューロンがレム睡眠の発現に本質的な役割を果たすとするもの

Frontiers of sleep research

国立精神・神経センター名誉総長

〔〒184 東京都小平市小川東町4-1-1〕

Teruo Okuma: President Emeritus, NCNP,
4-1-1 Ogawa higashimachi, Kodaira,
184, Tokyo

である。この仮説は神経伝達物質と睡眠の機序に関する先駆的な仮説であったが、その後の研究によって大幅に修正されざるを得なくなった。すなわち、レム睡眠の発現にはcholine作動性ニューロンの関与が大きく、noradrenaline性ニューロンはレム睡眠の出現を調節する役割を果たすこと、serotoninとノンレム睡眠の関係もそれほど明確ではなく、serotoninは何らかの様式で睡眠調節に関与していると考えられる程度であると考えられている。いずれにしても、睡眠発現に関する神経生理学的機序は、未だ完全に解明されているとはいえない。

睡眠物質の研究は、現在の睡眠研究のトピックスの一つである。睡眠物質は生体内に自然に存在する物質であり、脳脊髄液や血液を介して脳全体に働いて、神経活動を調節すると考えられており、一種のホルモンのような働きをする。睡眠物質は長時間眠らせないでおいた断眠状態のヒトや動物の脳組織、体液（血液、髄液など）から抽出されるが、世界各国の研究チームによって同定されている物質はそれぞれ異なっている。すなわち、スイスではデルタ睡眠誘発peptide、アメリカではmuramylpeptide、日本ではuridine、酸化型glutathioneなどが発見されてきた。また既知物質の中からも、prostaglandinが睡眠調節に関係することが分かり、prostaglandin D2が睡眠誘発作用を、E2は覚醒作用をもつことが示されている。

これらの睡眠物質は、主にノンレム睡眠を増加させる作用を持つが、レム睡眠を促進する物質としては、gammabromがあり、これは脳幹で抗choline esterase作用を示すものと考えられている。そして、これらの睡眠物質の作用部位としては、前脳基底部が想定されている。この部位は、Nautaらが破壊して実験的不眠を起こすことを示した部位で、この部位の電気刺激が睡眠を誘発することが知られており、muramylpeptide、prostaglandin D2などを微量注入すると睡眠が誘発されることが報告されている。

このような睡眠の基礎的研究の進歩をもってしても、なぜ睡眠が起こるのかを説明することはできないが、睡眠を誘発する物質や、睡眠が起こっているさいの脳内の出来事がある程度分かっ

て、今後の研究の手掛かりが得られつつあることは事実であり、今後の発展が期待される。

3. 睡眠の生理学と生体リズム

先に述べたように、睡眠の科学的研究は、脳波の発見に負うところが大きかったが、さらにレム睡眠の発見に伴い、脳波だけでなく眼球運動、筋電図を含むその他の生理的指標の同時記録が必要であることが分かり、これが現在のポリソムノグラフィとして完成されている。さらに、最近の医用電子の発達とともに、睡眠脳波の自動分析の研究が進み、睡眠脳波のdelta波、spindleなど各成分の周波数分析と、これを応用した睡眠段階の自動判定が行なわれてきている。また睡眠時無呼吸症候群の研究のために、呼吸、酸素飽和度などの詳しい記録も同時に行なわれるようになってきている。

ポリソムノグラフィは睡眠研究室で行なう必要があるため、自宅でも行なえる簡便なポータブル磁気記録装置によるポリグラフィの研究が行なわれており、他方では身体の動きを自動的に計測する簡便なアクチグラフによる行動計測、これによる睡眠覚醒リズムの研究が行なわれている。このような睡眠の記録法の研究は、ヒトだけでなくラットなどの実験動物についても活発に行なわれている。

睡眠を促進する因子として、一つには覚醒していることによって睡眠物質が体内に蓄積してくること、もう一つは生体の日内リズム（概日リズム）の谷間にあることが挙げられ、Borbélyは彼の睡眠の二過程仮説で前者をホメオスタシス因子、後者を概日リズム因子と呼んでいる。概日リズムの研究は、主に時間の手がかりがない隔離実験室で体温の記録などを通して行なわれているが、種々の生体リズムのずれ（内的脱同調）、光などの外的刺激による生体リズムの位相の変化（前進、後退）など、多くの問題の研究が続けられている。

睡眠に伴う重要な現象である夢は、長い間神話や文芸の題材であったが、脳波学の発展、さらにレム睡眠の発見によって、夢は生理学的現象であるレム睡眠の随伴現象であることが明らかになった。しかし、これは夢の内容までが生理学的に説

明できることを意味するわけではない。近年、夢の出現機序について種々の仮説が提唱されているが、夢あるいは夢に近い体験はノンレム睡眠期にも出現するので、夢の出現機序についての理論はノンレム睡眠期の夢をも説明できるものでなくてはならない。

夢の出現機序についての仮説としては、Hobson, McCarleyらの活性化・合成仮説が知られている。彼らは、動物の脳幹部の単位ニューロン活動を記録し、レム睡眠期に眼球が左方に動いたときには外側膝状体の左側の活動がより活発であることなどから、レム睡眠期の脳幹部の感覚・運動情報が脳に伝えられその情報と辻褃が合うような夢内容が合成されるとする仮説を提唱している。筆者(大熊)は、夢のストーリー構成について、「感覚映像・自由連想仮説」を提唱している。レム睡眠期にも、ノンレム睡眠の第1, 2段階にも共通する低振幅脳波の時期には、ぼんやりと考えているという程度の低いレベルの精神活動(生起)が行なわれており、これはノンレム睡眠期の夢を説明する。レム睡眠期には、急速眼球運動(REM)に伴って脳の視覚系を中心に興奮が起これ、これによって脳の貯蔵庫から最初はかなり偶発的な映像が引き出され、夢見る人はこれについて連想を始める。その後引き続いてREMに伴って現われる映像を取り入れながら連想を続け、夢のストーリーを半ば自動的に創作していく。こう考えれば、夢の主題がかなり偶発的なものであること、しかし夢の内容にはその人の人格や体験が色濃く反映されることなどがよく説明でき、しかも夢の内容に関する心理学的、精神分析学的理論とも矛盾しないものと思われる。

4. 睡眠障害の研究

以前は睡眠障害というと不眠と同義語であったが、最近では不眠だけでなく過眠(睡眠過剰)、リズム障害、睡眠随伴症など、種々の睡眠障害が問題になっている。不眠は主に個人の問題であるが、過眠および昼間の眠気は重大な交通事故、産業上の事故の原因になることが多く、社会的には不眠よりもかえって重要性が高い。本特集では、ナル

コレプシー、睡眠時無呼吸、感情障害と睡眠、睡眠覚醒リズム障害、老年者の睡眠・覚醒障害などが独立した章として取り上げられているので、ここでは各論的な問題は省略し全体的な分類などについて述べることにする。

睡眠障害の体系的な分類にはいろいろあるが、最近まで広く使われてきたのは、アメリカの睡眠障害センター連合(ASDC)と睡眠心理生理学会(APSS)とが共同で1979年に発表した睡眠覚醒障害の分類である。この分類では、睡眠と覚醒とが表裏をなす現象であることから、睡眠障害を睡眠・覚醒障害と呼び、これを不眠症群、過眠症群、睡眠覚醒スケジュール障害、睡眠随伴症(パラソムニア)の4群に分けている。この分類は分かりやすいので広く使用されてきたが、睡眠時無呼吸症候群が不眠症群と過眠症群の両方に分類されるなどの欠点があったので、1990年にアメリカ睡眠学会は、世界各国の協力のもとに、睡眠障害の国際分類International Classification of Sleep Disorders (ICSD)を提唱した。

ICSDの分類では、まず睡眠障害を既知の精神疾患あるいは身体疾患に伴って起こるものと、そうでなく睡眠障害が主な症状であるもの、すなわち原発性の睡眠障害とに分け、原発性の睡眠障害をさらに睡眠異常症(ジスソムニア)と睡眠随伴症(パラソムニア)とに分ける。この分類では不眠症群と過眠症群とが睡眠異常症という一つの枠のなかに入れられていて、前の分類のような重複は避けられているが、不眠と過眠とを無理に一つの枠に入れたという印象がなくもない。この分類の長所は、最近各種の診断分類に用いられている操作的診断基準に近いものが備えられていることである。また多軸診断の形がとられ、診断名をA軸とし、そのほか必要に応じてB軸として検査所見(脳波、ポリソムノグラム所見など)を、C軸にICSDには載っていないがその患者が持っている病気の名(高血圧、糖尿など)を記載できるようになっていて、これらにより患者の全体像を知ることができる。

このような国際分類は、学問的体系としては良く出来ているが、ほとんどすべての睡眠障害を網羅していなければならないために、頻度の高いも

のから極めて稀なものまでが同じように並べられていて、複雑すぎて分かりにくく、とくに一般臨床の現場で使うには向いていないとの批判がある。したがって、プライマリケア医も使用しやすいような簡略な分類も今後作成する必要があるだろう。

5. 最近の睡眠研究の課題の概観

睡眠研究の最近の課題を概観するために、たとえば睡眠学の代表的な学術雑誌である「Sleep」の1994年、17巻、1—7号に掲載されている論文をみると、論文総数82のうち基礎的方面27、方法論11、臨床方面32、その他であった（以下Sleep誌からの文献引用は省略する）。基礎的方面の論文の主題は、脳血流、内分泌・代謝など5、断眠2、騒音・光の影響など5、乳児の睡眠脳波、発達4、成人の睡眠（睡眠時の記憶、体運動の左右差、妊娠時の睡眠脳波、睡眠分断、陰莖勃起など）7、その他3などであった。方法論に関するものは、ラットなどの睡眠計測4、新生児の睡眠計測1、アクチグラフによる行動・睡眠計測2などであった。またアメリカ睡眠障害センター協会の実践基準委員会によるASDA Standards of Practiceとして、ナルコレプシーへの中枢刺激薬の使用の基準、閉塞性睡眠時無呼吸の評価のための携帯用記録の使用の基準などが論文として発表されていた。そのほか、睡眠に関連した事故による損害額の計算法の論文も見られた。

臨床方面では、睡眠時無呼吸に関連するものが9で最も多く、いびき2、ナルコレプシー5、不眠3、過眠症と睡眠紡錘波1、その他であった。新しい1990年の睡眠障害国際分類を216症例に適用した結果の報告論文も含まれている。

また、最近の我が国やアジア諸国における睡眠研究者の関心の方向を見るために、1994年6月東京で開催されたアジア睡眠学会創立大会、第19回日本睡眠学会年次大会合同学会における一般演題、シンポジウムなどの演題を分類してみると、合計156題のうち日本から112題、その他のアジア各国から44題が発表されていた。

日本の研究者の演題は基礎方面、臨床方面のほとんどすべての領域を取り上げていたが、基礎方

面では生理学的研究5%、神経伝達物質、睡眠誘発物質などを含む生化学・神経薬理学的研究6%、睡眠および生体リズムの発達8%、ヒトの睡眠の精神生理学、ポリソムノグラムの各種の生理現象研究11%などであった。臨床方面では、睡眠薬を含むヒトにおける薬理学的研究8%、各種のリズム障害たとえば交代勤務、睡眠相後退症候群およびそれらにおける体温リズム、高照度光の影響の研究などが最も多く21%を占め、睡眠障害についての演題では睡眠時無呼吸に関するものが最も多く15%で、精神疾患、身体疾患に伴う睡眠異常についての研究は5%であった。ポリソムノグラムのコンピュータ分析その他の研究手技に関するものは5%であった。

アジア各国から発表された44題の内容の種類も、日本からの発表のそれに近く、睡眠時無呼吸に関するものが最も多く、30%を占めていた。その他、精神疾患、身体疾患に伴う睡眠異常25%、睡眠障害の疫学15%などで、臨床的に重要な課題が主な研究対象になっていた。基礎的方面では、神経生理学的研究が比較的活発で、9%であった。

これらの具体的な資料から、睡眠研究の最前線の現況をうかがうことが出来よう。

6. 睡眠研究と社会

近年、不眠およびこれに関連した昼間の眠気や覚醒度の低下が、個人の精神作業力や社会的機能の低下を起こすだけでなく、交通事故、生産工場での事故、原子力施設での大規模な災害、大型タンカーの座礁による環境汚染など、重大な社会的損失をもたらすことが明らかになり、睡眠障害に関する関心が世界的に高まってきている。

特にアメリカでは、世界に先駆けて睡眠障害の専門的研究・治療施設が数多く設立されており、このような背景のもとに、スタンフォード大学のデメント博士らを中心に、睡眠障害研究の重要性についての啓発活動が長年にわたって行われてきた。彼らは、アメリカ人の多くは睡眠不足による覚醒度の低下を示しており、これが健康上だけでなく、社会的、経済的にも如何に重大な障害を起こしているかを、“Wake Up, America!”とい

うスローガンのもとに強調し、これが国民や為政者を動かし、ついに1993年6月にアメリカ政府は、国立睡眠障害研究センターを設立した。これは、国立保健研究所NIHの国立心・肺・血液研究所 National Heart, Lung, and Blood Institute のなかにあり、目的として、睡眠障害という国民の重大な健康問題と戦い、睡眠障害に関する研究、研修(訓練)、教育を支援することによってアメリカ国民の健康を増進することを掲げている。

国立睡眠障害研究センターの案内書によると、対象とする主な睡眠障害としては、睡眠時無呼吸、ナルコレプシー、不眠症、睡眠随伴症(パラソムニア)、ジェット時差症候群、生体・概日リズム障害、神経疾患・心・肺疾患、精神疾患、薬物依存などに伴う睡眠障害などが挙げられている。特に、不眠に次ぐものとして睡眠時無呼吸症候群の重要性が強調され、人口の高齢化とともに睡眠時無呼吸を含む睡眠障害の増加の可能性が警告されている。現在米国が支援しつつある研究課題の例としては、ナルコレプシーの遺伝的要因、睡眠中の呼吸・循環・体温調節神経機序、睡眠異常における上気道の役割—閉塞を評価する最新の画像法を含む、心発作の誘発における睡眠覚醒周期の役割、コレステロール代謝と日内リズム、中年婦人の睡眠の質と不眠の治療、男性、女性における睡眠中の呼吸障害の出現頻度、経過、遺伝的基礎、免疫機能にたいする睡眠及び断眠の影響、閉塞性睡眠時無呼吸の外科的及びその他の治療法、睡眠障害の心血管系合併症などが列挙されている。

睡眠学の知識の普及については、プライマリケア医、看護師、臨床心理学者などの教育、医学校の教科に睡眠障害を加えること、診断、治療、予防についての新しい発見を速やかに臨床家に伝えること、ガイドラインを作成することなどが強調されている。

以上はアメリカの国立睡眠障害研究センターの活動の一部の紹介であるが、わが国ではまだ睡眠障害の専門的診断・治療施設がほとんどなく、主要な大学、総合病院の一部に睡眠外来が開かれ、睡眠障害の診療と研究が行われている程度である。しかし、最近1993年になって、厚生省の精神・神

経疾患研究委託費の研究課題の一つとして、「睡眠障害の診断・治療及び疫学に関する研究」(主任研究者大川匡子国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部長)が発足し、わが国でも遅ればせながら国を挙げての睡眠研究体制確立の足場が築かれつつある。

筆者は、1994年6月に東京で開催されたアジア睡眠学会設立大会の会長講演において、アジアの睡眠研究者が、世界共通の一般的研究課題の他に、特にとり組むべき課題として、次の7つを挙げた。すなわち、アジア各国における睡眠障害の疫学的データの確立、各国の経済的発達などに沿った睡眠障害の縦断的追跡、アジア地域に特有の睡眠障害の研究、アジア各国における睡眠障害の治療—西洋医学と東洋医学、ヨガなどを含む、アジア諸国の睡眠に関する習慣・文化・哲学的側面、各国における睡眠障害センターの設立、各国における睡眠科学・睡眠医学に関する教育、研修、啓発などである。

わが国の睡眠研究は、基礎方面でも臨床方面でも、世界で最も高い水準にある。わが国の睡眠研究者が、国内、アジア、世界の研究者と協力して、睡眠研究の最前線で一層の活躍をすることを期待したい。

引用文献

- 1) Aharon-Peretz J, Masiah A, Pillar T, et al.: Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 41: 1616-1619, 1991.
- 2) Aserinsky E, Kleitman N: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomenon during sleep. *Science* 118: 273-274, 1953.
- 3) Association of Sleep Disorders Centers and Association for the Psychophysiological Study of sleep: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal disorders. *Sleep* 2: 1-137, 1979.
- 4) Borbély AA: A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiol*, 1: 195-204, 1982.
- 5) Dement WC: *The Sleep Watchers*. Stanford Alumni Association, Stanford, 1992; 大熊輝雄訳: スリープ・ウォッチャー, みすず書房,

- 東京, 1994.
- 6) Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1990.
 - 7) Hayaishi O: Molecular mechanism of sleep-wake regulation: roles of prostaglandins D2 and E2. *Fed Am Soc Exp Biol J* 5: 2575-2581, 1991.
 - 8) Hobson JA, McCarley RW: The brain as a dream generator: An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry* 134: 1335-1348, 1977.
 - 9) 本間研一: ヒト睡眠: 覚醒リズムの時間生物学, 日本睡眠学会編: 睡眠学ハンドブック, 朝倉書房, 東京 1994, pp 129-133.
 - 10) 井上昌次郎, 本多和樹: 睡眠物質の生理学, 日本睡眠学会編: 睡眠学ハンドブック, 朝倉書房, 東京, 1994, pp 116-121.
 - 11) Jouvet M: Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 163: 32-41, 1969.
 - 12) National Center on Sleep Disorders Research. The NHLBI Information Center, Bethesda, Maryland, 1994.
 - 13) Nauta WJH: Hypothalamic regulation of sleep in rats: an experimental study. *J Neurophysiol* 9: 285-316, 1946.
 - 14) 大熊輝雄: 睡眠時の情報処理と夢. 精神科MOOK 21, 金原出版, 東京, 1988, pp 88-101.
 - 15) Okuma T: On the psychophysiology of dreaming: A "sensory image"-free association hypothesis of the dream process. *Jpn J Psychiat Neurol* 46: 7-22, 1992.
 - 16) 大熊輝雄: 脳波学と睡眠. 脳波と筋電図 23: 127-128, 1995.
 - 17) Okuma T: The present and the future of sleep research in Asia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences (Jpn J Psychiat Neurol)* 49: 91-97, 1995.
 - 18) Program and Abstracts of the Founding Congress of the Asian Sleep Research Society in Association with 19th Annual Meeting of the Japanese Society of Sleep Research. Tokyo, June 15-16, 1994.
 - 19) 白川修一郎, 石東嘉和, 大川匡子, 阿住一雄: 睡眠徐波と紡錘波の構造要素に対する昼寝の影響. *臨床脳波* 33: 595-602, 1991.
 - 20) 鳥居鎮夫: 睡眠機構学説の再検討. *生体の科学* 30: 192-199, 1979.
 - 21) 融道男: 睡眠と神経伝達物質. 精神科MOOK 21: 23-32, 1988.