

医療者のための 睡眠医学入門



舟橋 孝太^{1,2)}, 熊谷 怜子²⁾, 廣瀬 真里奈²⁾, 北島 剛司²⁾

第5回

概日リズム睡眠・覚醒障害

概日リズム睡眠・覚醒障害 (CRSWD) の概要

1) 概念

ヒトにはほかの哺乳類と同様、脳の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus : SCN) を中心とした体内時計が存在する。その周期 (概日リズム周期) は24時間よりもやや長く、環境の明暗や時計などの手掛かりのない場所で生活すると、徐々に睡眠・覚醒リズムが後退する。我々は光や食事、運動などの同調因子により、日々体内時計と外界スケジュールとのずれを修正して過ごしている。この同調が適切にできず、目標の時間での入眠や起床が困難となり、眠気の過度な亢進や不眠、心身の不調や社会生活に支障をきたす状態を概日リズム睡眠・覚醒障害 (circadian rhythm sleep-wake disorder : CRSWD) という。本人の体内リズム

に合わせたスケジュールであれば、原則として年齢相応の睡眠を取ることができるのがほかの睡眠障害と異なる点である。

CRSWDの共通基準として、①内因性概日リズム発振機構および同調の乱れ、または社会的に望まれる時刻との不一致が存在し、その結果、慢性的あるいは反復的な睡眠・覚醒リズムの乱れが生じること、②概日リズムの乱れが不眠や過眠などの症状を引き起こすこと、③その乱れが精神・身体機能の低下、社会・職業・学業上の問題など臨床的に重要な障害をもたらすこと、の3点を満たす必要がある¹⁾。たとえば昼夜逆転の生活を送っていても、意図的である、ないし障害を特に生じていない (本人や周囲が困っていない) という場合はCRSWDとは診断されないことになる。

『睡眠障害国際分類第3版 改訂版』(The International Classification of Sleep Disorders 3rd edi-

1) 仁大病院 (〒470-0361 愛知県豊田市猿投町入道3-5)

2) 藤田医科大学医学部精神神経科学講座 (〒470-1192 愛知県豊明市杏掛町田楽ヶ窪1-98)

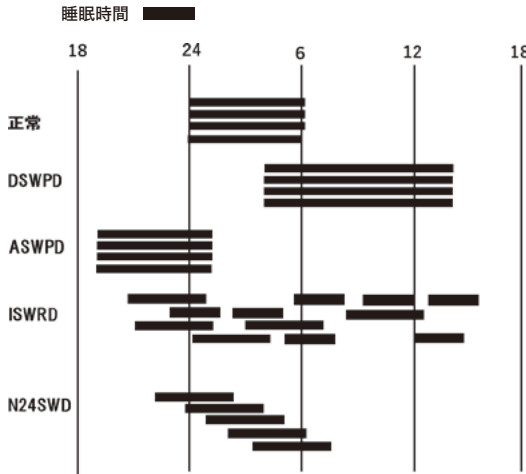


図1 主に個体の同調能力による概日リズム睡眠・覚醒障害の4病型

tion, Text Revision : ICSID-3-TR) では、特定不能を除くと後述する6つの病型に分類される¹⁾。睡眠・覚醒相後退障害 (delayed sleep-wake phase disorder : DSWPD) を代表とした主に個人の同調能力の問題による、言い換えると通常の昼夜サイクルに合わせたおおむね一定の社会スケジュールの下で生じてくる (内因性*) 4病型 (図1) と、主に外界のスケジュールの変更による、すなわち極端な睡眠・覚醒スケジュールの変化を起点として生じる (外因性*) 2病型 (交代勤務障害と時差障害) に比べると、疾患の成り立ちと対策が考えやすい。ただし、この内因性の病型においても外界のスケジュールの変化などが、また外因性でも個人の同調能力が影響することは留意する必要がある。(※注 : ICSID-3-TR での正式な用語ではない)

2) 評価と診断

診断は、ICSID-3-TR の上記の共通基準と、各々の病型の診断基準の双方を満たすことでなされる。望ましいスケジュールからずれた (乱れた) 睡眠・覚醒パターンの評価が必須で、時差障害を除くいずれの病型も、睡眠日誌と可能な限りアクチグラフ検査を、最低7日間、できれば14日間実施すべきとされる (非24時間睡眠・覚醒リズム障害 [non-24-hour sleep-wake rhythm disorder :

N24SWD] と交代勤務障害は14日間が必須)¹⁾。気分障害や神経発達症などの精神疾患、神経変性疾患や先天的遺伝性疾患などを伴う場合、各病型の基準を満たせば併存障害として診断できる¹⁾。

睡眠ポリグラフ検査は診断に必須ではないが、閉塞性睡眠時無呼吸や、周期性四肢運動など、日中の眠気や睡眠の質の低下などで病像を修飾する要因がないか確認する意味はある。朝型・夜型質問紙などのクロノタイプ質問紙は、DSWPDで夜型、睡眠・覚醒相前進障害 (advanced sleep-wake phase disorder : ASWPD) で朝型を示すが、健常者でも強い夜型もしくは朝型がみられることもあるため、参考にはなるが診断に用いることは困難である。中枢時計リズムの頑健なマーカーとして、松果体ホルモンのメラトニン (通常、夕から夜に分泌が促進され、朝になると低下する) と深部体温 (通常夜間睡眠中に最低点を生じる) のリズムがあり、もし測定できればCRSWDでは睡眠・覚醒リズムのずれに応じた位相の変化が認められるとされてきた。しかし、DSWPDについては後述のように必ずしもそうでない場合があると近年報告されている。

3) 治療

病型により異なるが (後述)、共通するのは時間生物学的な介入である。非薬物療法としては、睡眠衛生指導を行うことが基本となる (就寝数時間前からのカフェインの回避、ベッドを睡眠以外に使用しない、定時の就寝・起床、規則正しい食事の摂取、運動など)。特に、概日リズムに強く影響する光の環境 (就寝前のITデバイス使用の回避、起床後の日光浴など) を整えることが大切である。人工光を浴びることで体内時計を調整する高照度光療法は有力な介入の1つである。薬物療法の代表として、概日リズム調整作用をもつメラトニンもしくはメラトニン受容体作動薬の投与がある。睡眠薬は、特に内因性の4病型においては効果は乏しい。治療ガイドラインは、内因性については米国睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine : AASM) の2015年版²⁾、外因性については同2007年版³⁾ が現時点で最新のものである。

CRSWDの各病型

1) 睡眠・覚醒相後退障害 (DSWPD)

DSWPDでは習慣的な入眠時刻・覚醒時刻が、社会的に望ましいスケジュールよりも2時間以上後退し、入眠困難と著しい覚醒困難を生じる。患者の体内リズムに合った遅い時刻であれば入眠可能であり、いったん入眠すると睡眠の質および持続は年齢相応に維持することができる。起床困難のため、学業や就労など社会的参加が困難となることがしばしばある。発症はほとんどが思春期から青年期であり、頻度はノルウェーでの大規模調査で0.17%⁴⁾、日本では0.48%⁵⁾などの報告があるが、調査方法によっては数%とするものもある¹⁾。DSWPDは気分障害、神経発達症など、さまざまな精神医学的問題と併存することも特徴で、多くの症例がさまざまな程度で時間生物学的要因（以下に述べる概日リズム調整機構の問題）と行動的要因（自己コントロールの問題、社会適応への意欲など）の双方の影響を受ける。社会的な回避が目立つ若齢者については *motivated delayed sleep-wake phase disorder* という亜型が *ICSD-3-TR* に記載されている¹⁾。ただし、行動要因にも広い意味での時間生物学的な影響はあり得る（特に夜型傾向による就寝前行動の遅延など）。

正確な病態機序は不明だが、光の感受性の異常（強すぎる/不十分）^{6,7)}、光に反応して概日リズム位相を前進させる能力の変調⁸⁾、内因性の概日リズム周期の延長（概日リズムがより後退しやすい）⁹⁾、睡眠ホメオスタシスの変調（長く覚醒していても睡眠圧が高まらない）¹⁰⁾、不適切なタイミングでの光曝露などが考えられている。内因性のメラトニン分泌が立ち上がる時刻を薄明下メラトニン分泌開始時刻（*dim light melatonin onset*: DLMO）といい、従来、DSWPDではこれが後退するとされてきたが、近年そうではない症例が4割以上にのぼると報告されている^{1,11)}。ただし、このようなDSWPDの病態については現時点では明確にされていない。遺伝的要因として、*PER3*¹²⁾などの時計遺伝子の多型との関連の報告、*CRY1*

の変異による家族例の報告¹³⁾ などがある。

治療として、AASMは小児および成人に対してメラトニン投与を弱く推奨している²⁾。ただし、本邦ではメラトニンの保険適用は小児の神経発達症のみのため、成人ではメラトニン作動薬であるラメルテオンがよく使用されており、少量で奏効の報告¹⁴⁾もある。高照度光療法は、起床直後に行うことで位相の前進が期待でき、AASMの治療ガイドラインでは行動療法（就寝前の光曝露の制限を含めた睡眠衛生指導や、睡眠スケジュールの適切な調整など）と組み合わせて弱い推奨とされる²⁾。数千～10,000 luxの光線を1時間程度照射することが多い。近年、アリピプラゾールの少量投与による朝の覚醒困難改善と睡眠・覚醒スケジュールの前進が報告されている¹⁵⁾。1ヵ月程度入院して規則正しい生活を送る（社会的同調因子の強化）ことで睡眠リズムを整える治療も行われるが、退院後の再発率が高い点には注意が必要である。

2) 睡眠・覚醒相前進障害 (ASWPD)

入眠と覚醒が社会的に望まれる時刻より2時間以上早い状態を呈する。患者は夕方から強い眠気を感じ、朝早すぎる時間に自然に覚醒するため、夜間の社会活動や家庭生活との不適合が生じる。高齢になると睡眠の位相は前進しやすくなり¹⁶⁾、海外の中高齢者を対象とした調査で有病率が約1%との報告もあるが¹⁾、臨床的に事例化することは非常に少ない。高齢者の場合、単なる生活習慣の変化に対して過剰に診断しないよう慎重さが求められる。小児でも、家族性や神経発達症において報告がある。

病態機序として、光の感受性もしくは光に反応して概日リズム位相を後退させる能力の変調、不適切な光曝露、内因性概日リズム周期の短縮などが想定されている¹⁾。ASWPDで特筆すべきであるのは時計遺伝子変異をもつ家族性の報告がいくつもあることで、*PER2*¹⁷⁾、*CK1δ*¹⁸⁾ などがあり、いずれも概日リズム周期の短縮などが認められている。

治療についてエビデンスがほとんどなく、成人に対してのみ夕方～夜間の高照度光療法が弱く推

奨されているのみである²⁾。

3) 不規則睡眠・覚醒リズム障害 (ISWRD)

1日の24時間内で複数回(最低3つ)に分断された短い睡眠が散在することが特徴である¹⁾(単に日々の入眠・覚醒時刻が不規則であることを指すわけではないことに注意が必要である)。夜間にまとまった睡眠が得られず、日中にも断続的な睡眠が生じ、結果として睡眠と覚醒が無秩序に混在する。生活リズムの固定が困難となり、患者は1日のどの時間にも眠気を訴える。不規則睡眠・覚醒リズム障害(irregular sleep-wake rhythm disorder:ISWRD)は、認知症、脳血管障害、パーキンソン病などの神経変性疾患や、小児の神経発達症に合併しやすい。

病態として、光入力経路や脳の器質的な影響が考えられる。加えて、高齢者や施設入所者では、光曝露不足、身体活動量の低下などの、同調因子の欠如が概日リズムの乱れの要因となる。

治療としては、高齢者では日中の高照度光療法が弱く推奨されている²⁾。睡眠薬や鎮静目的の薬剤使用は強い「非推奨」とされる²⁾。メラトニン投与は、小児・思春期の神経疾患に伴うISWRDでは弱い推奨であるが、高齢者へは弱い「非推奨」である²⁾。

4) 非24時間睡眠・覚醒リズム障害 (N24SWD)

N24SWDは体内の概日リズムが24時間周期と同調できず、ほとんどの場合はそれより長い周期となる。本人が自由に生活した場合、睡眠・覚醒相が日々遅れていくパターンを呈する。無理に社会スケジュールに適応しようとすると、周期的に夜間の不眠と日中の過度の眠気を生じる形となる。全盲の人に多いが、視覚正常者でもみられる。後者についてはDSWPDより少ないが、正確な頻度は不明である。DSWPDとN24SWDとで相互に移行することがある¹⁹⁾。

病態として、全盲者ではSCNに光入力が届かず同調しないことが主因とされる。視覚正常者での病態は明確ではないが、光感受性の異常⁶⁾、内因性概日リズム周期の過剰な長さ⁹⁾、睡眠・覚醒リズムとメラトニンの分泌リズムのカップリングの

異常²⁰⁾などが指摘されている。特に睡眠・覚醒リズムの周期が30時間以上など、通常SCNが同調できる範囲を超える長さの場合、内因性の異常ではなく光環境や行動の選択などによるbehaviorally induced N24SWDと捉えるべきとの説もある²¹⁾。

治療としては、全盲の成人患者では、DSWPDと同様にメラトニンの投与が弱く推奨されている²⁾。視覚異常のない患者に対しては、エビデンスは限定的で推奨される治療がないため、実臨床ではDSWPDと同様にメラトニン受容体作動薬投与や高照度光療法などが行われている。薬物療法と非薬物療法を組み合わせた複合的な治療を行うことがよい可能性がある¹⁹⁾。

5) 交代勤務障害 (shift work disorder)

夜勤や交代勤務により、勤務スケジュールと体内時計が不一致となることで生じる。通常は睡眠中である夜間に労働による覚醒が求められ、逆に日中に眠る必要が生じ、これがさらに日中勤務と交互に繰り返されるなどから、不眠や過度の眠気が生じる。先進工業国での推定有病率は、一般人口の2～5%と考えられる¹⁾。交代勤務への適応能力には個人差が大きい。

治療・対応は交代勤務のパターンにもより、一律ではない。昼間の睡眠に対しては、基本的な睡眠衛生指導のほか、夜勤明けのサングラスの着用、遮光カーテン・アイマスク・耳栓の使用などが勧められる。やむを得ない場合には作用時間の短い睡眠薬などが用いられるが、持ち越しに注意が必要である³⁾。夜勤中の覚醒維持のためには、夜勤入り前もしくは夜勤中の仮眠、適度のカフェイン摂取が対策となり得る³⁾。

6) 時差障害 (jet lag disorder)

航空機による海外渡航などの急速な長距離移動により、外界の明暗周期と体内時計が一時的に不一致となることで生じる。不眠、日中の眠気、集中力低下、頭痛や消化器症状などを起こす。渡航中の睡眠不足や長時間覚醒、活動量の減少、アルコールやカフェイン摂取なども症状悪化に影響する¹⁾。症状の程度は移動距離や旅行先での睡眠量、

環境適応の度合いによって変化し、特に東向き旅行では概日リズムの前進が必要となるため、より適応が難しい。

対策として、渡航の少し前より現地の時間に近づけたスケジュールで生活することで、同調が促進される。現地では日中に光を浴びることが有効である。眠れない場合は、短時間作用型の睡眠薬が用いられる³⁾。メラトニンが有効との報告もあるが³⁾、我が国では保険適用外である。

なお、本論文に関連して開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) American Academy of Sleep Medicine : International classification of sleep disorders, 3rd ed., text revision. American Academy of Sleep Medicine, Darien, 2023.
- 2) Auger RR et al : Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders : advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015 : An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*, 2015 ; 11 : 1199-1236.
- 3) Morgenthaler TI et al : Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*, 2007 ; 30 : 1445-1459.
- 4) Schrader H et al : The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res*, 1993 ; 2, 51-55.
- 5) Hazama GI et al : The prevalence of probable delayed-sleep-phase syndrome in students from junior high school to university in Tottori, Japan. *Tohoku J Exp Med*, 2008 ; 216 : 95-98.
- 6) Abbott SM et al : Melanopsin-dependent phototransduction is impaired in delayed sleep-wake phase disorder and sighted non-24-hour sleep-wake rhythm disorder. *Sleep*, 2021 ; 44 : zsaal184.
- 7) McGlashan EM et al : The pupillary light reflex distinguishes between circadian and non-circadian delayed sleep phase disorder (DSPD) phenotypes in young adults. *PLoS One*, 2018 ; 13 : e0204621.
- 8) Czeisler CA et al : Chronotherapy : resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep*, 1981 ; 4 : 1-21.
- 9) Micic G et al : Circadian tau differences and rhythm associations in delayed sleep-wake phase disorder and sighted non-24-hour sleep-wake rhythm disorder. *Sleep*, 2021 ; 44 : zsaal32.
- 10) Uchiyama M et al : Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 2000 ; 23 : 553-558.
- 11) Duffy JF et al : Workshop report. Circadian rhythm sleep-wake disorders : gaps and opportunities. *Sleep*, 2021 ; 44 : zsaal281.
- 12) Archer SN et al : A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*, 2003 ; 26 : 413-415.
- 13) Patke A et al : Mutation of the human circadian clock gene *CRY1* in familial delayed sleep phase disorder. *Cell*, 2017 ; 169 : 203-215.e213.
- 14) Shimura A et al : Ultra-low-dose early night ramelteon administration for the treatment of delayed sleep-wake phase disorder : case reports with a pharmacological review. *J Clin Sleep Med*, 2022 ; 18 : 2861-2865.
- 15) Omori Y et al : Low dose of aripiprazole advanced sleep rhythm and reduced nocturnal sleep time in the patients with delayed sleep phase syndrome : an open-labeled clinical observation. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018 ; 14, 1281-1286.
- 16) Yoon IY et al : Age-related changes of circadian rhythms and sleep-wake cycles. *J Am Geriatr Soc*, 2003 ; 51 : 1085-1091.
- 17) Toh KL et al : An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 2001 ; 291 : 1040-1043.
- 18) Xu Y et al : Functional consequences of a CK1delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*, 2005 ; 434 : 640-644.
- 19) Hirose M et al : Treatment outcome of non-24-hour sleep-wake rhythm disorder : a retrospective study of 24 consecutive cases in a sleep clinic. *Fujita Medical Journal*, 2018 ; 4 : 70-76.
- 20) Uchiyama M et al : Larger phase angle between sleep propensity and melatonin rhythms in sighted humans with non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep*, 2002 ; 25 : 83-88.
- 21) Emens JS et al : Behaviorally and environmentally induced non-24-hour sleep-wake rhythm disorder in sighted patients. *J Clin Sleep Med*, 2022 ; 18 : 453-459.