

生体リズムと精神疾患

粥 川 裕 平*

内 容 紹 介

生体リズムの観点から精神疾患を捉えようとする臨床的視点は昔から存在したが、深部体温、睡眠覚醒、静止活動、内分泌ホルモンなどの長時間測定が可能になってはじめて、精神疾患への臨床応用が実現した。それを象徴するのが1981年の睡眠相後退症候群(DSPS)の時間療法と1984年の季節性うつ病(SAD)の高照度光療法である。生体リズムの異常が精神疾患の成因、病態形成に関連している場合としてこのSADとDSPSがあげられる。生体リズムの異常が、精神疾患の結果として生じている場合としてアルツハイマー病や血管性痴呆の夜間徘徊やせん妄が注目されている。これらも高照度光療法やメラトニンなどの時間生物学的な接近が有効とされている。

は じ め に

生体リズムは、個体の誕生から死に到る平均数十年の人生の過程で、成長、発展、老化という加齢性要因、外部環境から個体を維持するホ

メオスターシス、そして概日リズムという三つの構成要素が絡み合って営まれている。古くから特定の季節に自殺や精神疾患の再発が増加することが知られている。また女性の性周期に関連した月経前緊張症などが注目されて来た。

Circadian という用語の提唱により、24時間の概日リズムの中で、病気の出没/変動をみる時間生物学が飛躍的に発展してきた(Halberg 1959)。概日リズムは地球の自転に同期して営まれている眠りと目覚め、活動と静止の反復であるが、視交叉上核をペースメーカーとした独自の体内時計によって営まれている。

うつ病の抑うつ気分や頭痛が朝起床時に最も強く夕方になると改善するし、分裂病性幻聴の出現も、午前中に最も多い場合があったりするように症状は一日の中でも変動している。最適のタイミングに薬物を投与し、最大の効果と最小限の副作用にとどめる時間薬理学的アプローチ、Holter 心電図による異型狭心症の発見、Pulse oximetryによる睡眠時無呼吸やCOPDのREM睡眠期の増悪の観察など数々進歩している時間生物学は、精神医学においても注目を集めている。本稿では生体リズムと精神疾患についての近年の知見を述べる。

I. 生体リズムと概日リズム睡眠障害

概日リズム睡眠障害の代表である睡眠相後退症候群(delayed sleep phase syndrome ;

—Key words—

生体リズム、概日リズム睡眠障害、季節性うつ病、加齢高照度光療法

* Yuhei Kayukawa:名古屋大学精神科

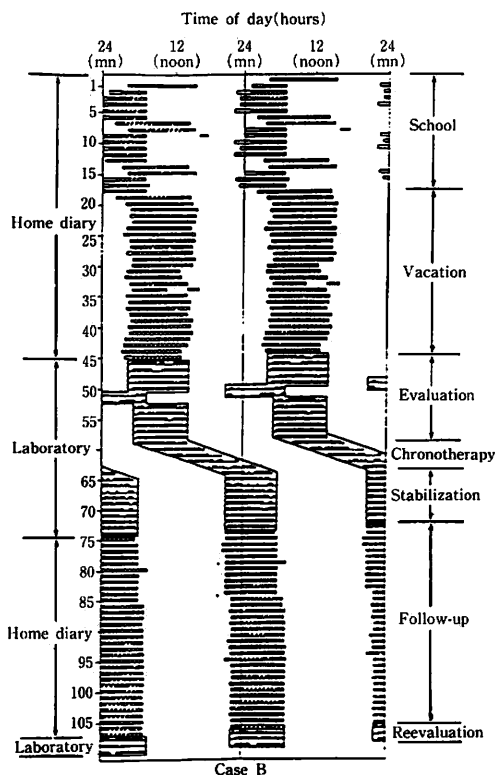


図1 睡眠相遅延症候群の1例について時間療法前後の睡眠記録。自宅記録で横棒は就床時間帯を示し、そのなかで斜線部分が睡眠、その前の白い部分は眠りつけなかったことを示す。実験室では睡眠ポリグラフで判定し、太く黒い横棒が睡眠を示す。(Czeisler et al., 1981)

DSPS)は有病率が人口の0.17%、高校生の0.4%(わが国の高校生の約2万人)と推定されている(粥川1998)。このDSPSは当初入眠困難、起床困難を主訴にした不眠症から単離され、通常の睡眠薬が無効で時間生物療法が唯一有効と報告された病態である(Czeisler 1981, Weitzman 1981)。〈図1〉

図1に示されるように、毎日3時間ずつ入眠時刻を後ろにずらし、1週間でリセットするという時間療法が奏効した。しかしその効果は1カ月位しか持続せず、朝の高照度光照射、睡眠位相を前進させる薬物が注目されるようになり、単独の効果、あるいは、それらの組み合わせによる効果が検討されてきている(Ohta

1991)。DSPSの治療ではなによりも受診の動機、治療意欲が重要である。また精神疾患やパーソナリティ障害、ほかの睡眠障害などはもちろん、不登校や欠勤症などによる二次性の睡眠位相後退などを鑑別することが重要である。

DSPSは、人の概日時間系 circadian timing system の中断もしくは異常によると仮定されている。DSPSに関する時間生物学の知見をまとめると、第一に、外界の時間同調因子が欠如している状態で生活している人が自分の睡眠覚醒スケジュールを選択することを許されるならば、就床時刻は体温周期のある特定の位相で優先的に選択される。その体温サイクルは概日位相の信頼できる指標である。第二に、睡眠エピソードの長さは、それに前駆する覚醒の長さというよりはむしろ睡眠が開始される時の概日サイクルの位相に高度に依存している。第三に、睡眠傾向の客観的尺度や覚醒の主観的尺度は日々変化するが、再び内因性の概日振動子の影響を示す。かくして、概日のタイミング系を内因性にあるいが外因性に妨害することによって、睡眠覚醒サイクルの障害が発生する。

DSPSの患者では位相反応曲線の前進相がはっきりしないため、何らかのきっかけでいったん睡眠相が後退すると外界に同調するために、再び睡眠相を前進させるのが困難となる。深部体温と位相反応曲線の関連で内山らは興味深いモデルを提唱している(内山1995)。〈図2〉

II. 生体リズムと気分障害

テレンバッハは、Aschoffの「人間の有機体のうちには、二四時間という期間中に最高値と最低値を規則的に一回ずつ経過しないような機能は実際上存在しないといえる」という概日リズムの知見を引用し、内因性の指標としてリズムに注目している(テレンバッハ1978)。うつ病の概日リズムの異常が、病気の原因か結果かを検討する上で忘れてならない指摘である。

a. うつ病の睡眠仮説

「内因性のメランコリーでは、睡眠/覚醒リズムが特有の睡眠不足と早期覚醒という形で障害され、食欲と性欲の規則性が乱される」(テレン

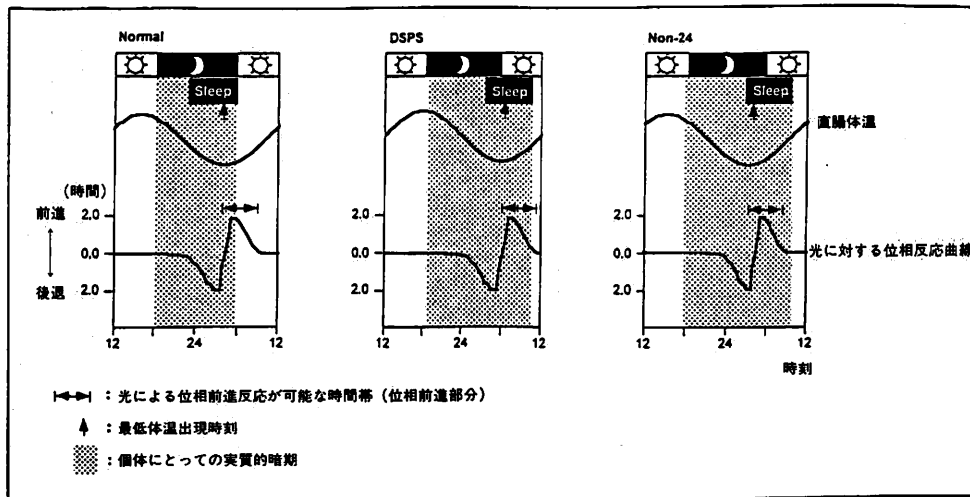


図2 概日リズム睡眠障害の病態生理モデル

それぞれ睡眠正常者 (Normal)、睡眠相後退症候群患者 (DSPS)、非24時間睡眠・覚醒症候群患者 (Non-24) について、睡眠、直腸体温 (サインカーブ)、位相反応曲線 (光に対する位相反応曲線) の関係を模式的に表わしてある。上向きの矢印は最低体温出現時刻を表わす。左右矢印で示した最低体温出現の直後にあたる部分は、光による位相前進反応 (約25時間周期の生物時計を24時間に同調させる) が可能な時間帯 (位相前進部分) である。網かけで示した時間帯は、個体にとっての暗期、すなわち実質的「夜」であり、太陽の出ない時間帯と、睡眠のため閉眼している時間を合わせたものである。網かけになっていない部分は個体にとっての「昼」を表わす。

正常者では最低体温出現時刻が睡眠の後半にある。位相前進反応が可能な時間帯が通常最低体温の直後にある関係で、この場合光による十分な位相前進反応が容易に起こる。DSPS では最低体温出現から起床までの時間が長いので、位相前進部分のほとんどが暗期にあり、起床後に光を浴びても十分な位相前進反応を起こすことが困難になる。そのため、DSPS 患者では一度睡眠相が遅れてしまうと、これを前進させることが不可能になる。Non-24では、最低体温出現後の睡眠がさらに長いので、位相前進部分がすっかり暗期に入ってしまう。このため位相前進反応が全く不可能になり、24時間より長い生物時計の周期がそのまま出現し、自由継続リズムと同様な25時間周期の睡眠・覚醒リズムが出現する。(内山ら, 1997)

バッハ1978) といわれるように疾患特異的とも言える単極性うつ病の睡眠障害に基づく睡眠病理学的仮説は、うつ病の全断眠療法、あるいはレム断眠療法などとの関連で提唱されて来たものである。生体内物質の日内変動と気分障害との関連で多くの知見が集積されたことや、レム潜時の短縮という睡眠ポリグラフの知見から概日リズムの立場からの仮説が登場している。それらの仮説を表1にまとめて示す (粥川1997)。

〈表1〉

レム圧力仮説、アセチルコリン・モノアミン

不均衡仮説、プロセスS欠陥仮説、の三つが示されている。Vogelらのレム圧力仮説は、うつ病の患者はレム睡眠の量が過剰であるために、レム圧力 REM pressure が減少していると想定し、睡眠奪取はレム睡眠を抑制しレム圧力は増加させるので効果がある、多くの抗うつ薬もレムを抑制するということもこの仮説を支持している (Vogel 1980)。レム睡眠が橋内側部網様体内のコリン作動系の賦活によって促進され、セロトニンやノルアドレナリンなどのアミン系の賦活によって抑制されるというかな

表1 うつ病の睡眠仮説

モデル	要約	全睡眠時間↓, 徐波睡眠↓, 睡眠効率↓, レム潜時↓, レム密度↑を説明する睡眠データの有無
レム圧力仮説 Rem pressure hypothesis	うつ病は過剰なレムに帰因する。 レム睡眠奪取あるいは薬物による レム圧力のビルドアップは抗うつ 効果を有する。	有
アセチルコリン-モノアミン不 均衡仮説 Acetylcholine monoamine imbalance hypothesis	コリン作動性活動の相対的増加は レム睡眠傾向を増加させる一方, アミン作動性活動の減少はレム睡 眠抑制を減少させる。	有
プロセスS欠乏仮説 Process S deficiency hypothe- sis	プロセスS (睡眠傾向) は弱い。 プロセスC (レム睡眠を支配する 概日傾向) は正常である。	有

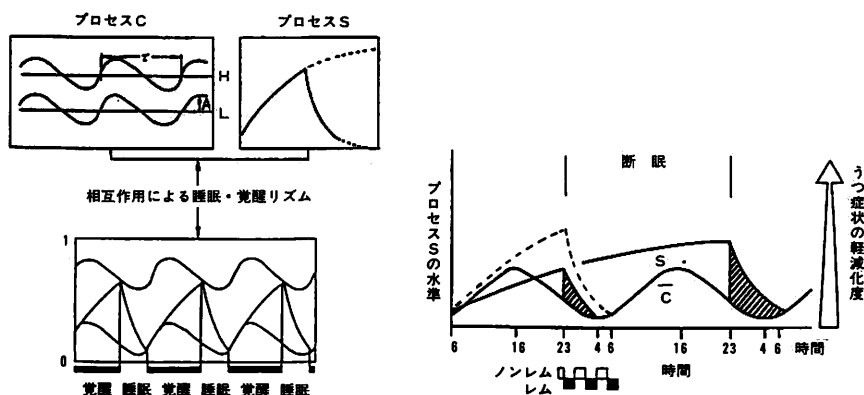


図3 うつ病の睡眠仮説 (Two process model)

図左は健常者の睡眠調節機構, 図右はうつ病における睡眠の特徴を2プロセスモデルを用いて説明したもの。プロセスCは深部体温に代表され, プロセスSは徐波睡眠の消長に代表される現象。うつ病ではプロセスSが十分に機能していない。(Borbélyら, 1982)

り多くの事実からコリン作動系神経伝達の増強かあるいはアミン作動系神経伝達の減弱が, うつ病におけるレム潜時の短縮やレム密度の上昇, そしておそらくは全睡眠時間や睡眠効率の減少を良く説明し得る。こうした知見に基づいて Janowsky らがアセチルコリン・モノアミン不均衡 imbalance 仮説を提唱している (Janow-

sky 1972)。位相前進仮説 (Wehr 1979) は, レム睡眠, 体温, コルチゾールなどを制御する概日振動子がうつ病患者では位相前進していることを示唆している。それは Kupfer のレム潜時短縮 (Kupfer 1976) を説明するかも知れない。しかし今日この位相前進仮説には否定的見解が多い。

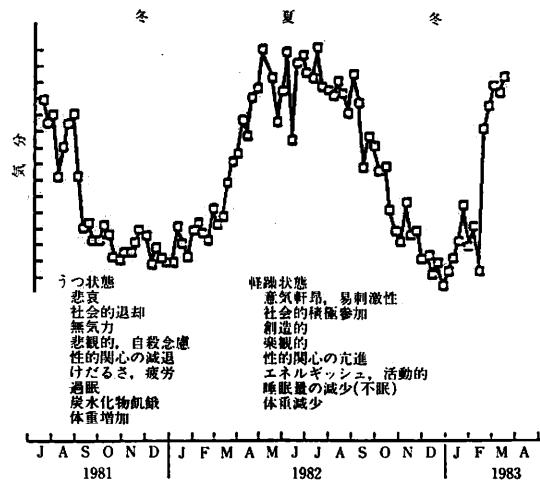


図4 季節性感情障害(冬型)の患者における症状と毎日の気分評価の週平均。
秋から冬にかけてうつ状態、春から夏にかけて軽躁状態となる(T. A. Wehrら, 1986)。

b. Two-process model とうつ病

Borbély は、睡眠は二つのプロセス、即ち覚醒中は指数関数的に上昇し睡眠中は指数関数的に減衰する定常的な睡眠誘発過程(プロセス“S”と命名)と、体内時計を反映し睡眠への概日傾向 circadian propensity を支配する概日過程(プロセス“C”と命名)とによって調節されているという考え(two process model)を提唱し、うつ病の患者では、プロセスSが欠乏しているという仮説(図3)を提唱した(Borbély 1982)。(図3)

このプロセスS欠乏仮説は、睡眠段階4がうつ病では欠如していることを根拠の一つにしている。徐波睡眠が欠如すれば、レム潜時はより短縮し、最初のレム期はより長くなり、レム密度はより高くなると云う訳である。これらの睡眠障害が単なる病気の随伴現象であるのか、状態依存性の指標であるのか、発病あるいは再発脆弱性の指標であるのか、さらに疾患特異的の所見であるのかという、成因論的検討が必要となる。

c. 季節性うつ病の高照度光療法

夏に軽躁で冬にうつになることを二年以上繰

り返す症例に注目した Wehr は、図4に示すように冬型うつ病の特徴を明らかにした(Wehr 1986)。過眠、炭水化物飢餓を特徴とする過食、体重増加などうつ病としては非定型的で、これが通常の抗うつ薬には反応せず高照度光(2,000~2,500lux以上)を、一日2時間照射すると2週間足らずで効果が出てくると報告された(Lewy 1981,1982; Rosenthal 1984)。この冬期うつ病を特徴とする病態は季節性感情障害(seasonal affective disorder, SAD)と命名され、気分障害の下位群に位置付けられている。SADに対して光が抗うつ効果を有するという意表を付く臨床的着想に一躍世界の注目を集め、疫学研究や治療の追試が世界中に広まった。

北半球の高緯度地域に多発するとされているSADは、高照度光の効果とも相まって日照時間や日照量との関連が病因論的に検討されている。Ozakiらは、わが国では日照時間の最も長い地域である名古屋におけるSADの有病率は0.86%で、北米の高緯度地域より遙かに少ないことを報告した(Ozaki 1995)。

SADの診断では、発症や再発にライフイベントの関与がないことは大前提だが、双極性障害

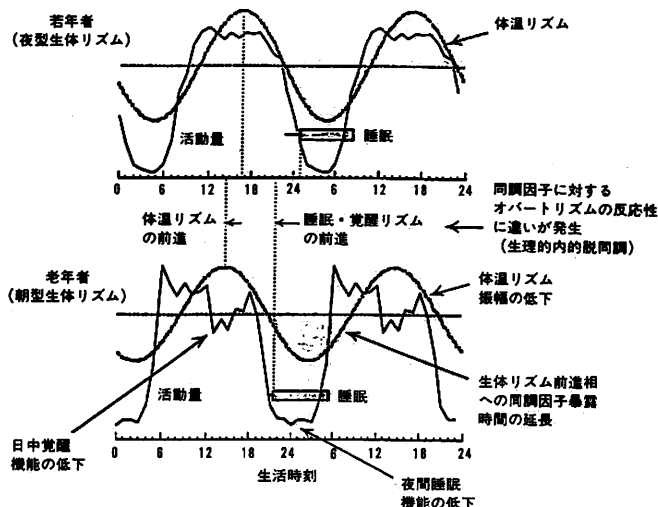


図5 睡眠・覚醒リズムと体温リズムの加齢による生理的変化

これまでに筆者らが実生活条件下で測定した、20歳から78歳までの男女24名の睡眠・覚醒リズムと体温リズムから、加齢の影響について検討し、シェーマとして示した。老年者では、睡眠時間の長さは若年者と差はみられないが、睡眠・覚醒リズムは生活時間において若年者と比べ前進し、その前進の度合いは体温リズムの前進より大きい。そのため、若年者では体温リズム最低点以降の4～5時間は睡眠期に相当しているのに対し、老年者では覚醒しており、同調因子に暴露される時間が長くなっている。これが、老年者での朝型生体リズムへの変化の原因となっている可能性がある。また、老年者では体温リズム振幅は低下し、夜間中途覚醒の増加、日中の活動量の低下で示される体温リズム頂点位相での眠気の増大や睡眠の出現による睡眠・覚醒リズム振幅の低下が認められる。さらに、老年者では若年者と異なり、体温リズムが平均以下に低下すると睡眠がすぐに始まっており、覚醒機能による眠気の抑制が適切に働いていないためと思われる。これらは生体リズムの機能的低下が老化により生じ、覚醒機能と睡眠機能の相補のプロセスが正常に機能せず、それが日中の覚醒機能の適切な確保を困難にしている可能性を示唆している。(白川ら, 1995)

でたまたま冬にうつ病相が来る症例や、定型うつ病なのに冬に悪化する症例との鑑別を要する。

一方、北米の光療学会員の中には、SADのみならず通常のうつ病にも高照度光療法が有効と適応拡大を推奨する学者もいる。これはうつ病の睡眠仮説と光療法の奏効機序とも関連していて、高照度光が生体リズムの位相を変化させるというものである。SADの奏効機序については、この位相変位仮説のほか、振幅仮説、光量子仮説などが想定されている。断眠や光が奏効するうつ病が存在するという最近の知見は、かつてテレンバッハが、「内因性、..内なるもの、..

当初からきわめてあやふや、内因性とは実のところ秘因性ということなのである」「内因性についての考察がわれわれを導いてくれる地平は、超主体的であると同時に、超客体的でもあるような地平なのである」として、実証や了解の彼方に追いやった内因(性うつ病)の一部を、少し身近に引き寄せてくれた感じがする。

III. 生体リズムと加齢

超高齢化社会は老人人口を飛躍的に増加させている。老年者の睡眠位相前進や多相性睡眠については家庭や施設でも生活上の問題となる。また加齢とともに増加する痴呆は、夜間の徘徊

やせん妄など看護や介護上の大きな問題を投げかけている。

a. 加齢による生体リズムの変化

白川らは、図5に示すように、老年者では体温リズムの振幅が低下し日中の覚醒機能も夜間の睡眠機能もともに低下していることを明らかにし、生体リズムの機能的低下が老化により生じていることを示唆している（白川1995）。〈図5〉

b. 痴呆の生体リズム異常

アルツハイマー病や血管性痴呆の生体リズムに注目した三島らは、高照度光療法や昼間の社会的接触の増加がせん妄や徘徊の改善につながったと報告している（三島1995）。

おわりに

紙面が限られていることもあり、メラトニンと気分、睡眠位相、生体リズムの関連について触れることが出来なかったが、時間生物学の精神医学への応用により、二三の精神疾患の病態生理や治療学が幾許かは進んでいることを御理解頂ければ、幸いである。

文 献

- 1) Borbely AA, Wirz-Justice A. : Sleep, sleep deprivation and depression : A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1 : 205-210, 1982.
- 2) Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM et al : Chronotherapy : Resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep* 4 : 1-21, 1981.
- 3) Halberg F : Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lightening regimen and daily routine. In Withrow RB, ed. *Photoperiodism and related phenomena in plants and animals*. Washington, D.C. American Association for the Advancement of Science. : 803-878, 1959
- 4) Janowsky DS, Davis JM, El-Yousef MK et al : A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 2 : 632-635, 1972.
- 5) 粥川裕平 : 睡眠相後退症候群 今日の治療 6 (12) : 28-31, 1998.
- 6) 粥川裕平, 山本滋隆, 太田龍朗ほか : 精神疾患の睡眠病理学 睡眠障害 その2 JSAP 7 (1) : 67-75, 1997.
- 7) Kupfer DJ : REM latency : A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol. Psychiatry*, 11 (2) : 159-174, 1976.
- 8) Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE et al : Bright artificial light treatment of a manic depressive patients with seasonal mood cycle. *Am J Psychiatry* 139 : 1496-1498, 1982.
- 9) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK et al : Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet*, 1 : 383-384, 1981.
- 10) 三島和夫, 菱川泰夫 : 痴呆性疾患における概日リズム障害 臨床精神医学24 (6) : 671-680, 1995.
- 11) Ohta T, Iwata T, Kayukawa Y et al : Daily activity and persistent sleep-wake schedule disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 16 : 529-537, 1991.
- 12) Ozaki N, Ono Y, Ito A et al. : Prevalence of seasonal difficulties in mood and behavior among Japanese civil servants. *Am J Psychiatry* 152 (8) : 1225-7, 1995.
- 13) Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC et al : Seasonal affective disorder : a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 72-80, 1984.
- 14) 白川修一郎, 北堂真子, 亀井雄一ほか : 睡眠-覚醒リズムの老化 臨床精神医学24 (6) : 661-670, 1995.
- 15) テレンバツハ H : メランコリー 木村 敏 訳 みすず書房 1978.
- 16) 内山 真, 大川匡子, 尾崎 茂ほか : 概日リズム睡眠障害と精神疾患 脳と精神の医学 8 (1) : 23-32, 1997.
- 17) Vogel GW, Vogel F, McAbee RS et al : Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry*, 37 : 247-253, 1980.
- 18) Wehr TA, Sack DA, Parry BL et al : The role of biological rhythm in the biology and treatment of insomnia and depression. In Arieti S & Brodie HKH eds. *American Handbook of Psychiatry*, vol. 8, pp408-428, Basic Books Inc. New York, 1986.
- 19) Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK et al. : Phase advance of the circadian sleep-wake cycle

- as an antidepressant. *Science* **206** : 710-713, 1979.
- 20) Weitzman ED, Czeisler CA, Coleman RM et al :
Delayed sleep phase syndrome. A
chronobiological disorder with sleep-onset
insomnia. *Arch Gen Psychiatry* **38** : 737-746,
1981.