

医眠同源一睡眠の発達から学んだ原則

Sleep healthy, live healthy:

what I have learnt from development of sleep.

発達=加齢変化

東京ベイ浦安市川医療センター

神山 潤

未熟

成熟

老化

循環系

皮質活動

感覚系

統合系の異常？

自律神経活動

体動

?

Localized/
twitch
movements

眼球運動

呼吸

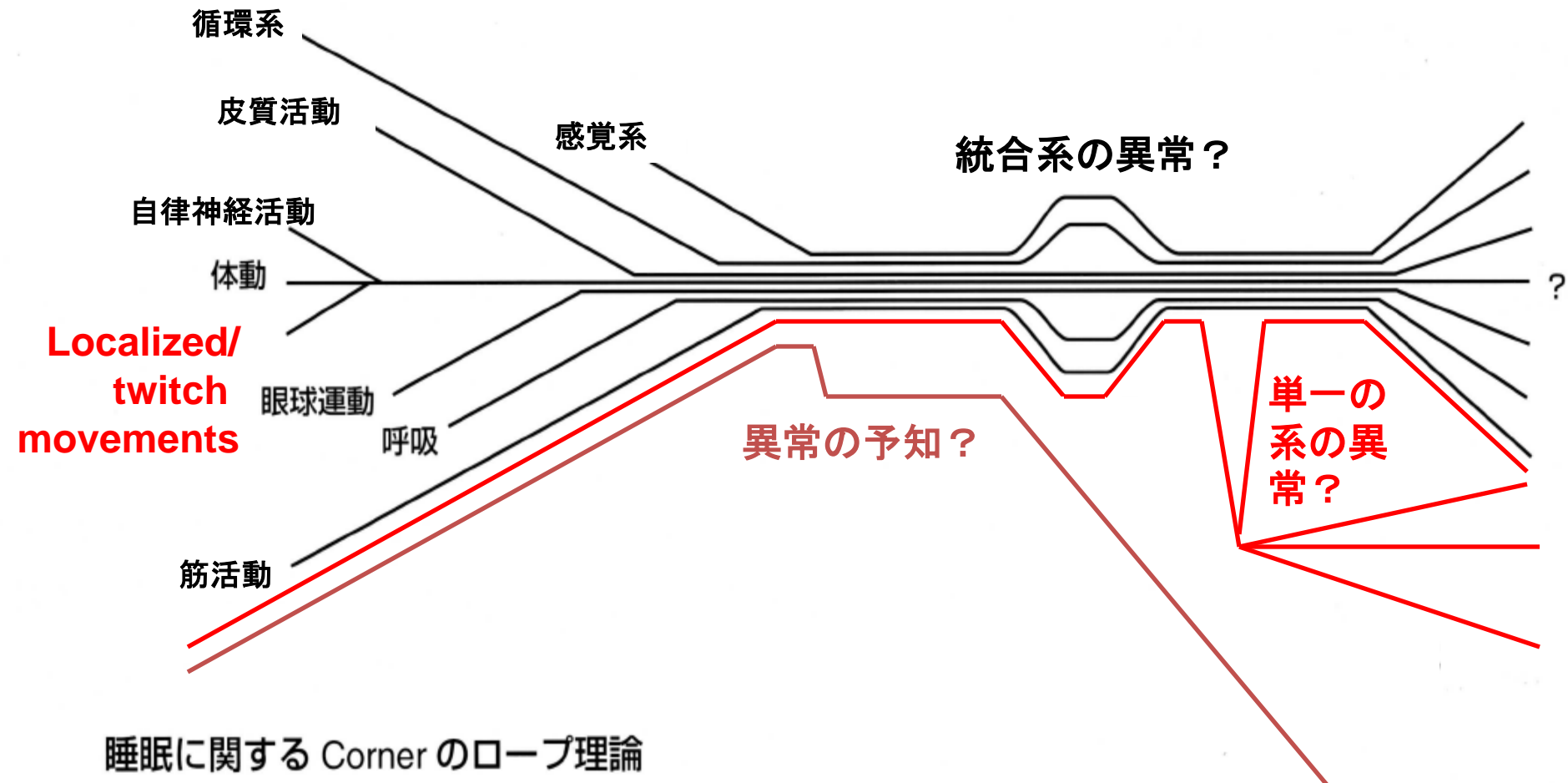
異常の予知？

単一の
系の異常？

筋活動

睡眠に関する Corner のロープ理論

Corner MA: Maturation of sleep mechanisms in the central nervous system. In Borbély AA, Valatx JL (eds): Sleep mechanisms. 50-66. Springer-Verlag, Berlin, 1984 を改変



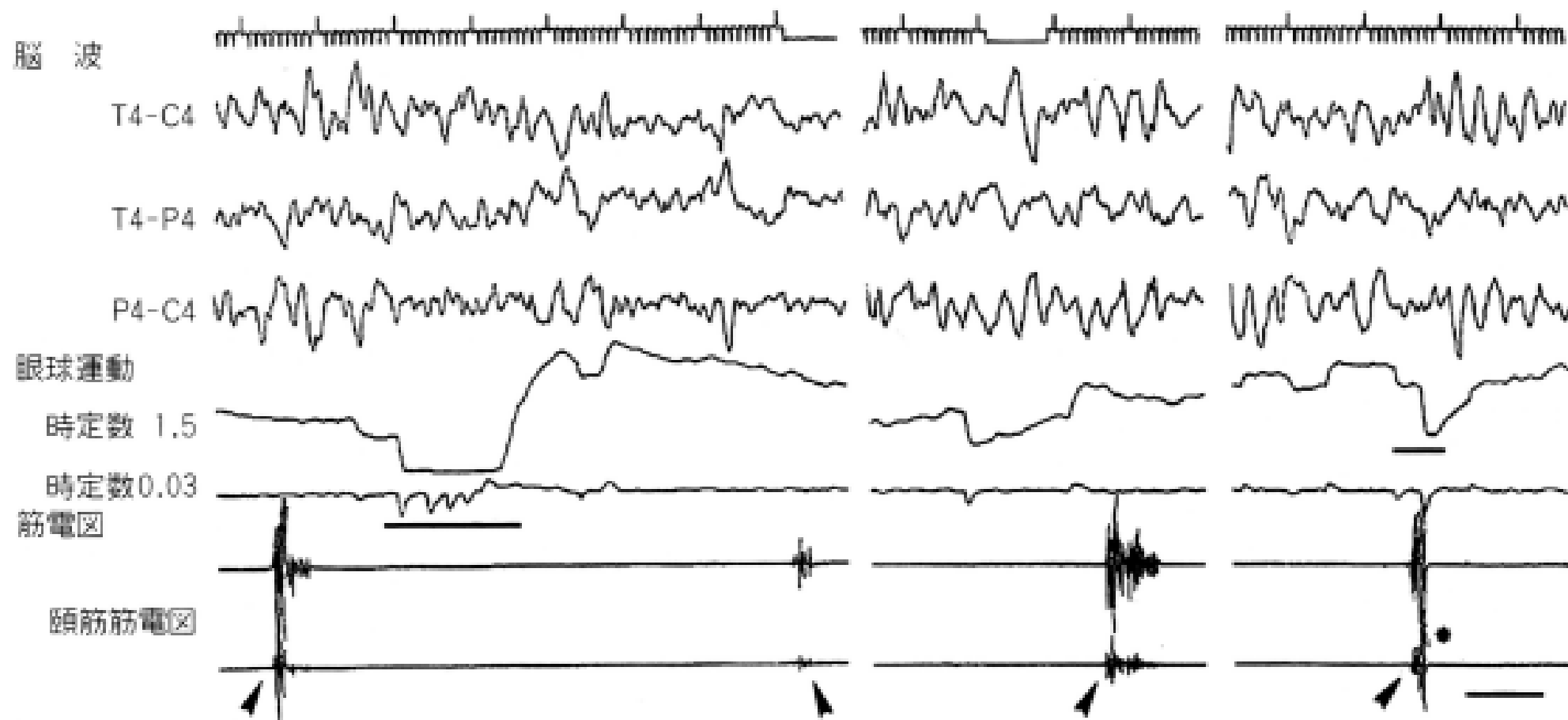
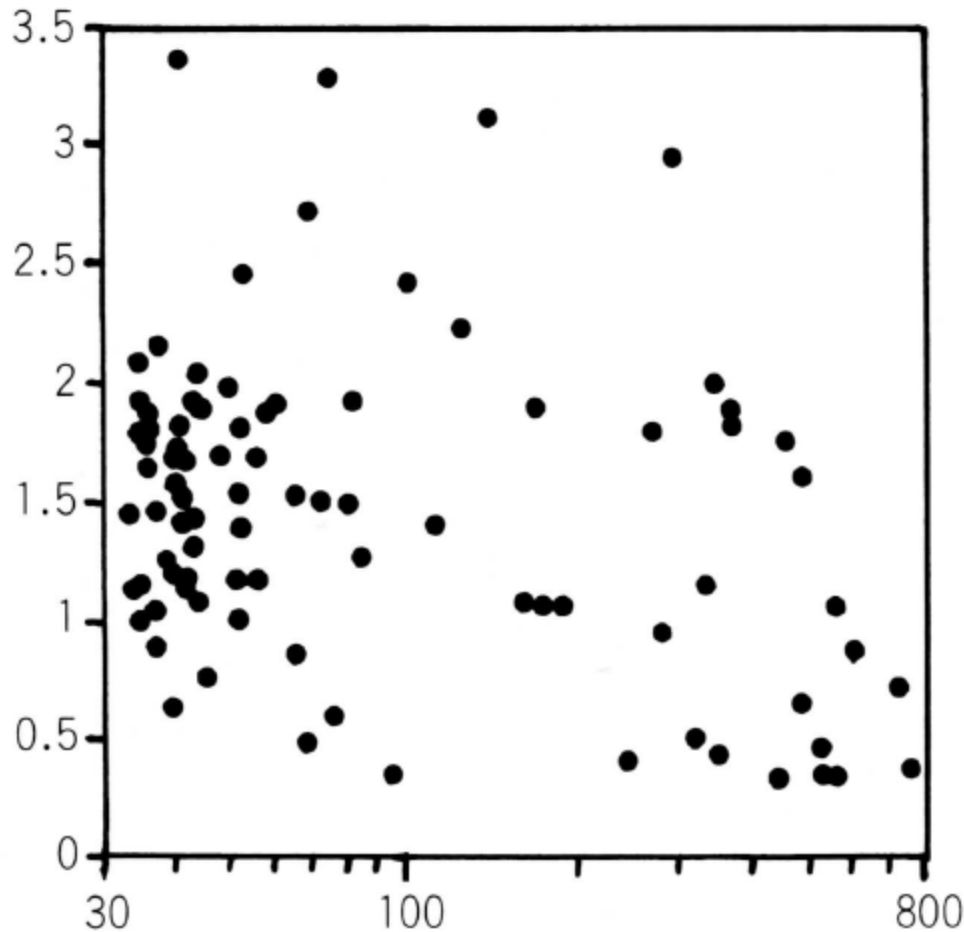


図5 レム睡眠期の頤筋の筋放電と急速眼球運動

通常レム睡眠期の頤筋の筋放電（矢頭）は急速眼球運動群発（下線）とは、相動性抑制があるために同時に出現しにくい（左）。ただし、ときに右のように同時に出現することもある。なお中央の筋放電は持続が0.5秒を越え、LMと判断される。校正1秒、 $100\mu\text{V}$ 。頤筋の筋電図は、感度を変えて2本同時記録している。

LMs/min. of REM sleep



TMs/min. of REM sleep

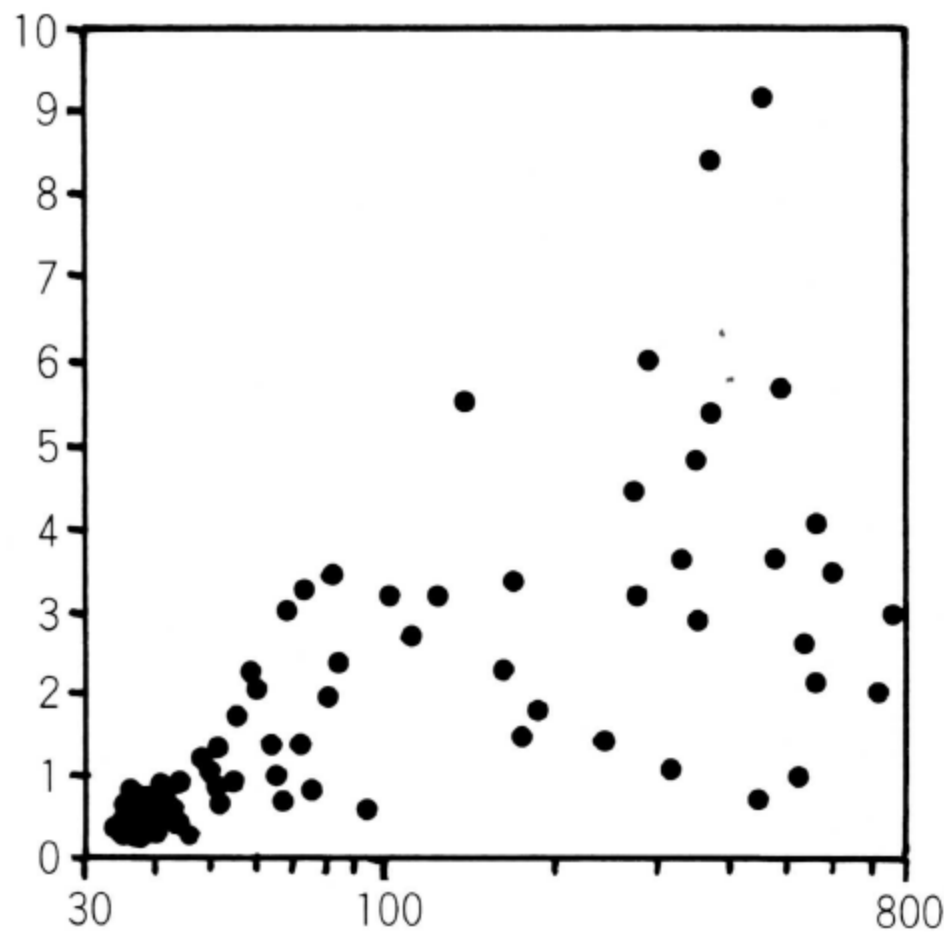


図6 レム睡眠期の頤筋の単収縮頻度の加齢変化 (n = 135)

縦軸はレム睡眠1分間あたりの出現頻度, 横軸は受胎後在胎週数 (40が満期出生, 92が1歳). 加齢でLMは減少, TMは増加する.

個人差が大で比較可能な指標としては不適切

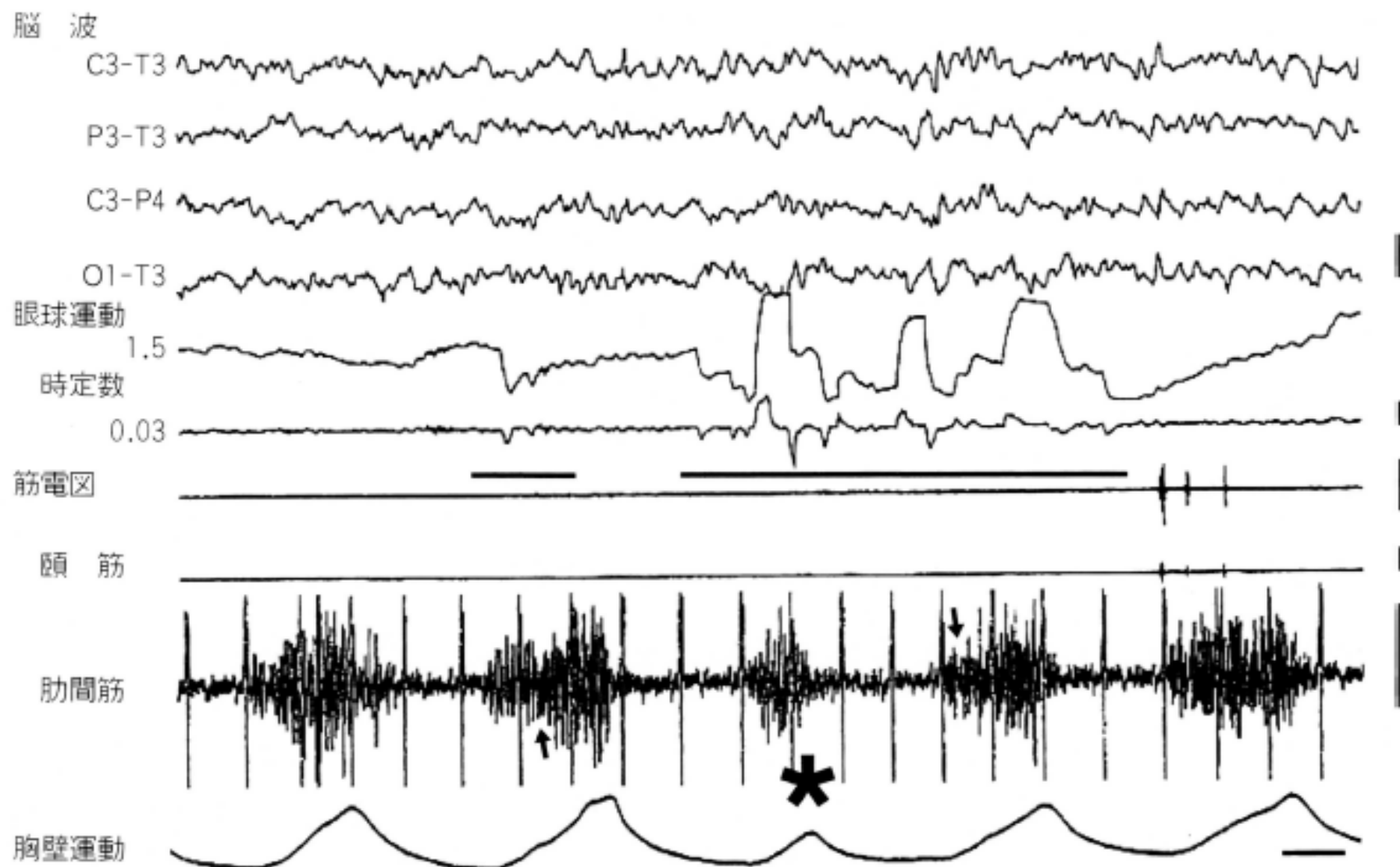


図2 レム睡眠期のポリグラム

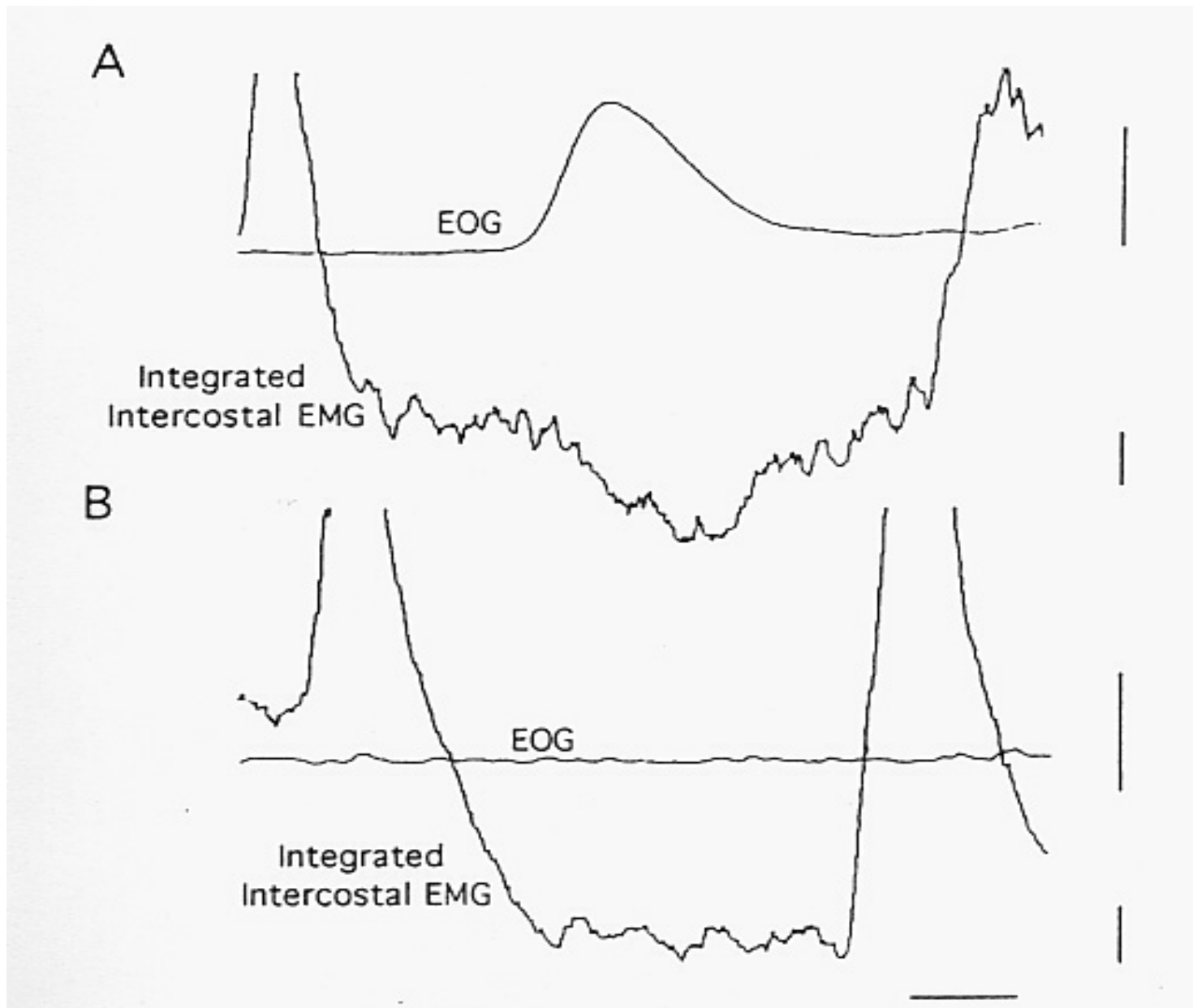
急速眼球運動出現時に肋間筋の筋放電が抑制（矢印），あるいは短く（*）なり，*部では胸壁の動きも小さくなっている。

睡眠中の眼球運動と呼吸



1. 眼球運動、2. 肋間筋の筋電図、3. 胸郭運動、4. 肋間筋筋電図の積分波形

心電系波形の合間に出現した眼球運動をトリガーとして肋間筋筋電図の積分波形を加算。



レム睡眠期の急速眼球運動に一致して呼吸筋活動が抑制(定量的)

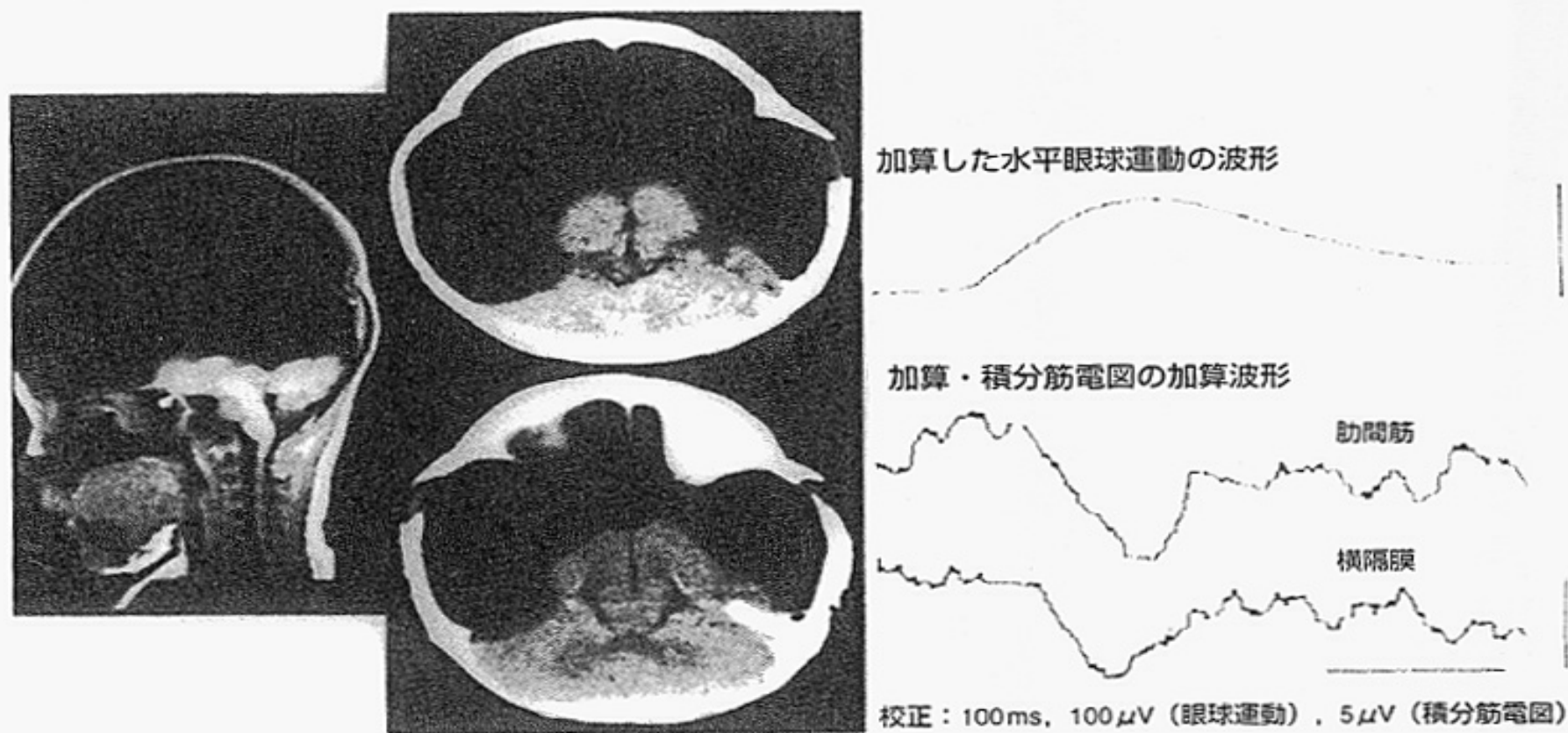


図 43 水無脳症児で認めた急速水平眼球運動と関連した肋間筋と横隔膜の積分筋電図波形の振幅の減弱
 大脳皮質の機能が不十分でも、急速眼球運動とそれに関連した一過性の筋活動減弱とが生じることがわかる。

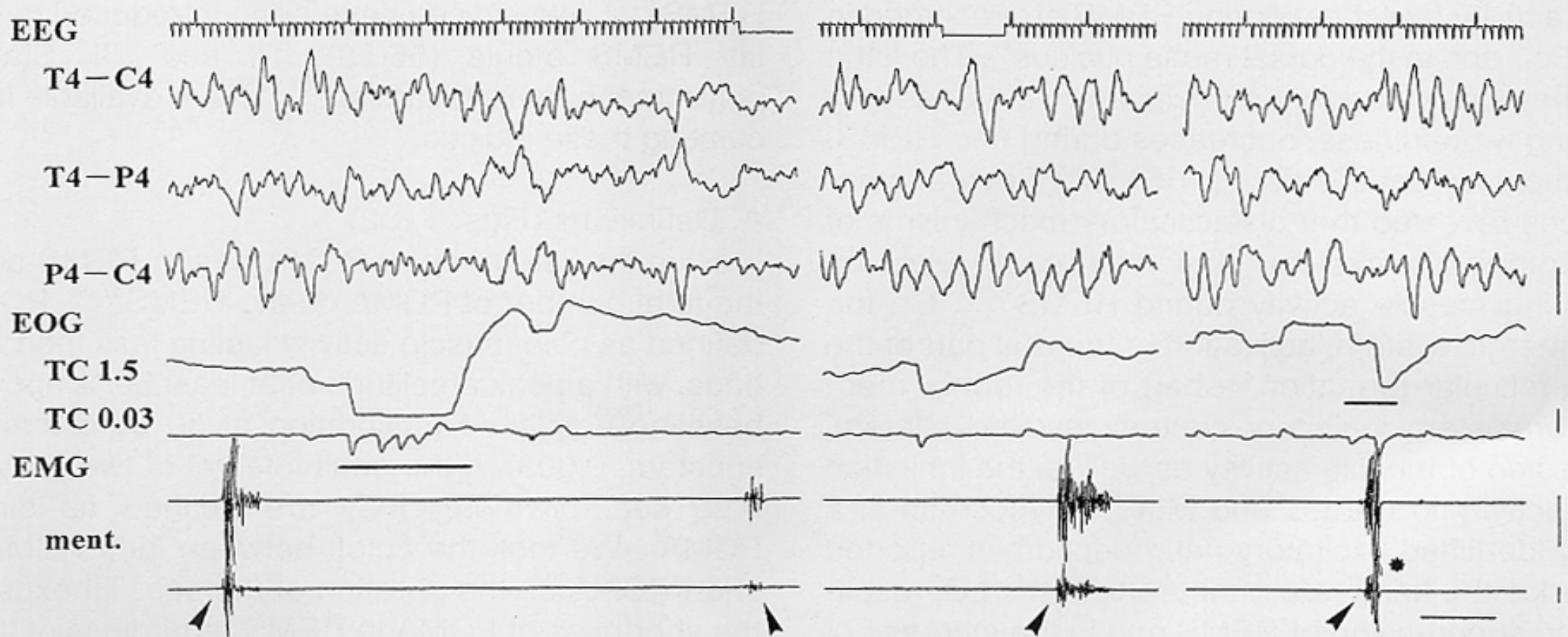
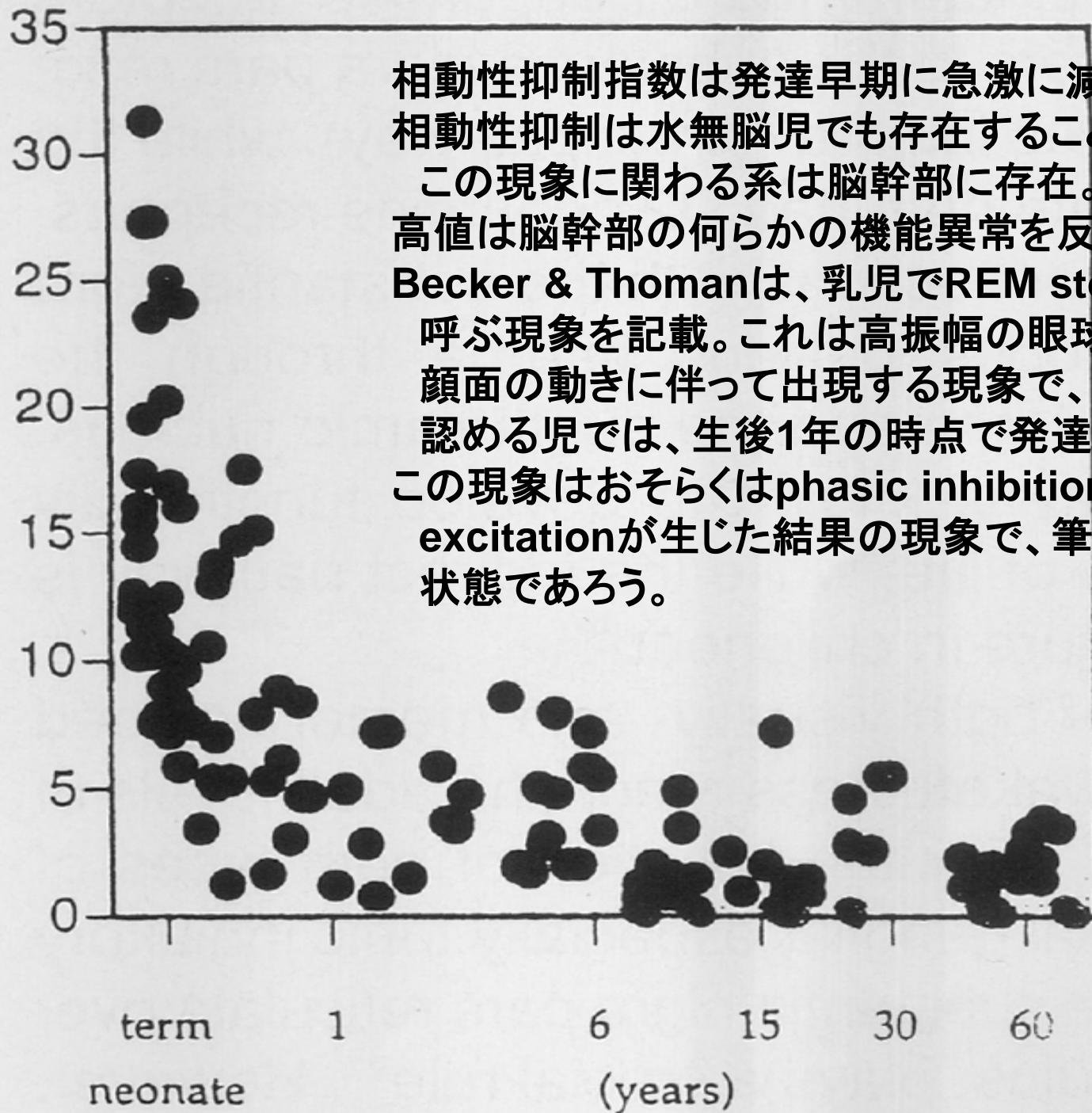


Figure 1. Parts of an actual polygraph of a 18-month-old girl during REMS. The underlinings in the electrooculographic (EOG) tracing indicate bursts of rapid eye movements. Electromyographic (EMG) recording from mental muscle consisted of low and high gain tracing. High gain tracing (upper trace) was performed to confirm the continuity of the muscle activity. Four phasic chin muscle activity (PCMA) can be seen (arrow heads). The PCMA indicated by the asterisk occurred simultaneously with a burst of rapid eye movements. This type of PCMA appearance is uncommon except for in the early phase of life. Calibration, 1 sec, 100 mV; TC, time constant; ment., mental muscle.

PII (phasic inhibition index, 相動性抑制指数); ①、②の相乗平均。したがって単位は%

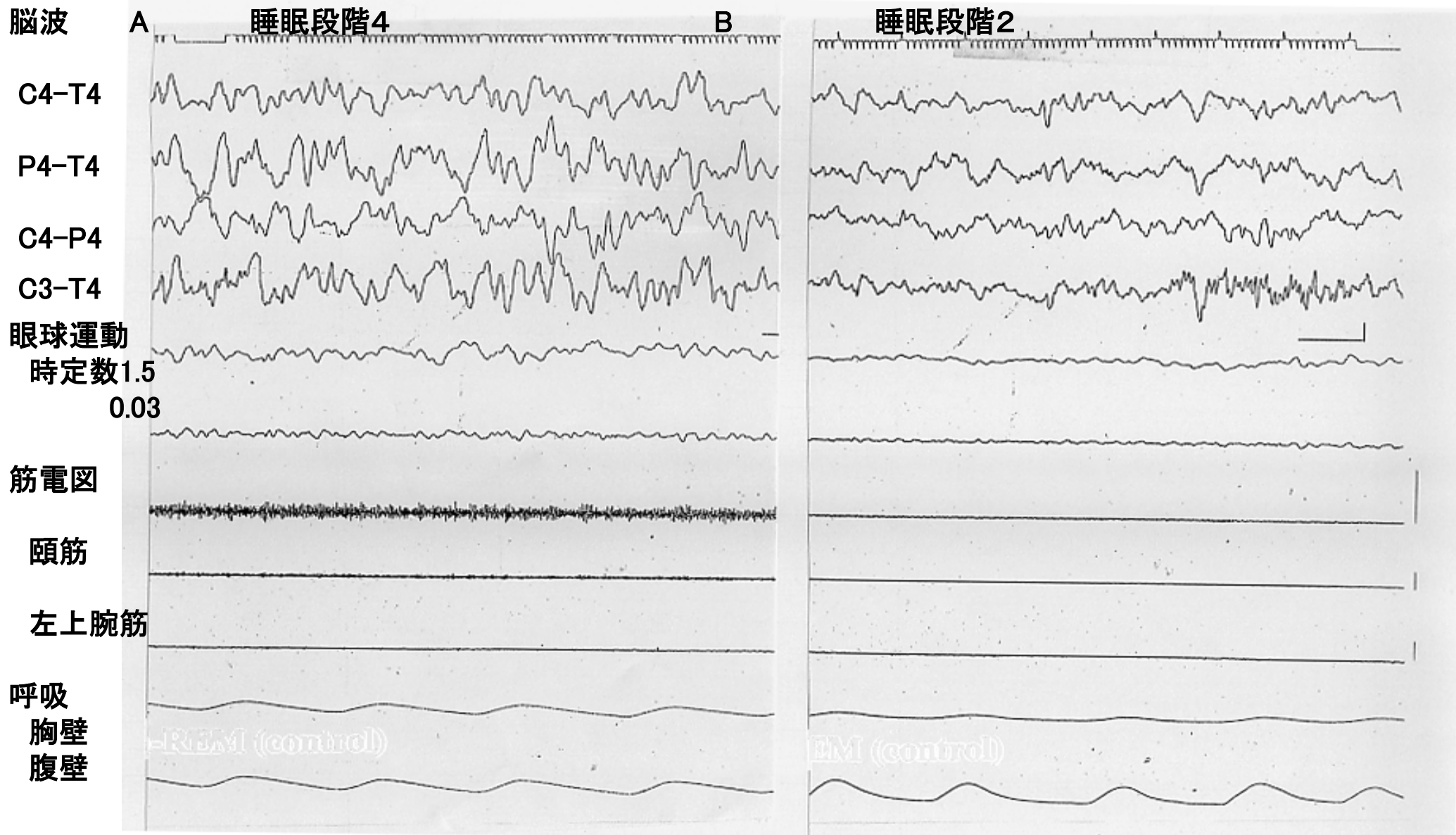
- ①レム睡眠期に出現した急速眼球運動群発のなかで頤筋筋放電と同時に出現したものの百分率。
- ②レム睡眠期に出現した頤筋筋放電のなかで急速眼球運動群発と同時に出現したものの百分率。



相動性抑制指数は発達早期に急激に減少。
 相動性抑制は水無脳児でも存在することから、
 この現象に関わる系は脳幹部に存在。
 高値は脳幹部の何らかの機能異常を反映か？
 Becker & Thomanは、乳児でREM storms(レムあらし)と
 呼ぶ現象を記載。これは高振幅の眼球運動がしばしば
 顔面の動きに伴って出現する現象で、6ヶ月時にこの現象を
 認める児では、生後1年の時点で発達の遅れを認めると報告。
 この現象はおそらくはphasic inhibitionを伴わずにphasic
 excitationが生じた結果の現象で、筆者らのPII高値に匹敵する
 状態であろう。

加齢で変化しない睡眠の要素

- ATNR (atonic non-REM) ;
ノンレム睡眠期に筋活動を認めない割合。



腦波

C4-T4

P4-T4

C4-P4

眼球運動

筋電図

頤筋

左上腕筋

左前腕伸筋

腹直筋

左前脛骨筋

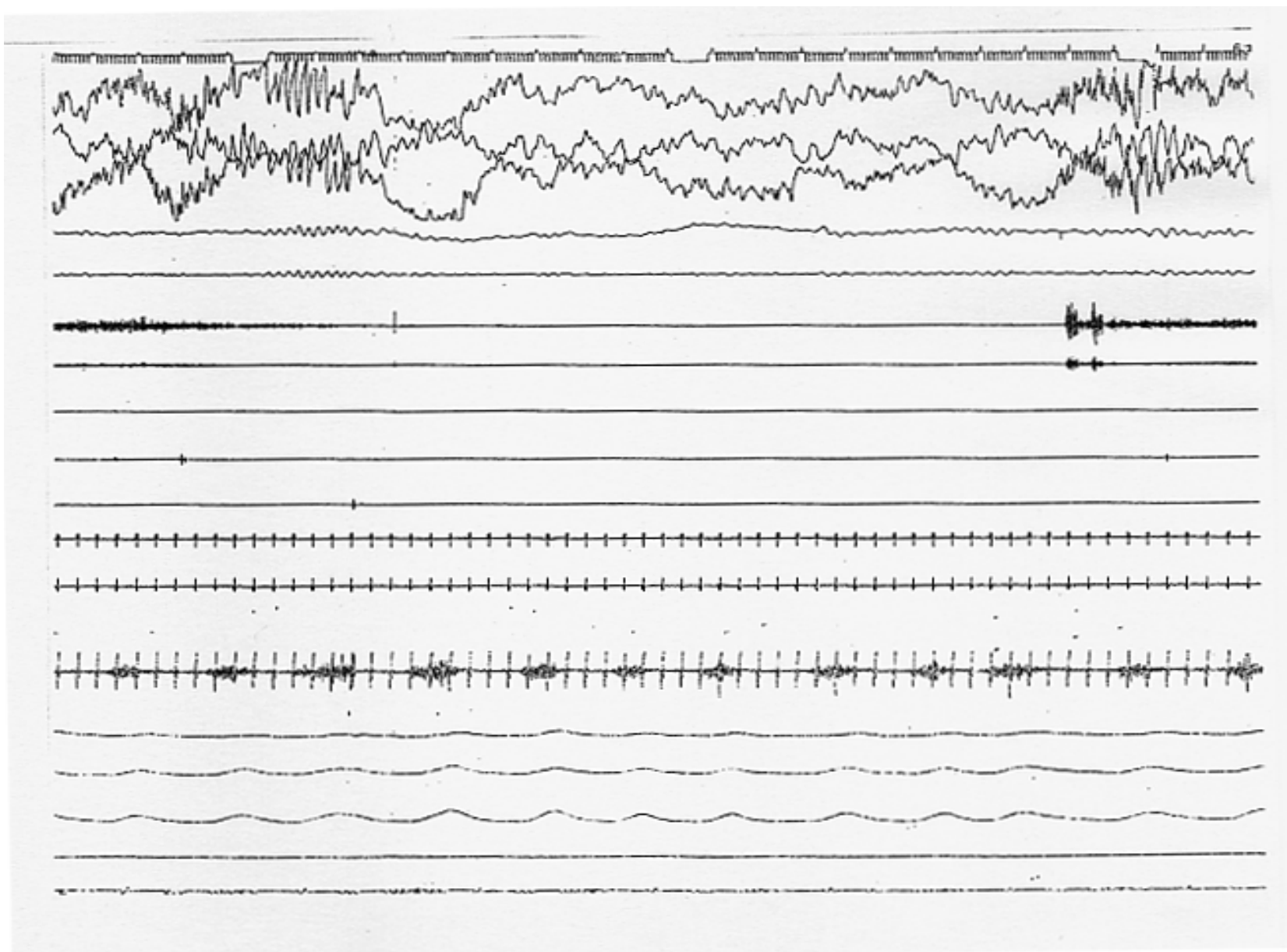
右前脛骨筋

肋間筋

呼吸 胸壁

腹壁

推定換氣量



腦波

C4-T4

P4-T4

C4-P4

眼球運動

筋電図

頤筋

左上腕筋

左前腕伸筋

腹直筋

左前脛骨筋

右前脛骨筋

肋間筋

呼吸 胸壁

腹壁

推定換氣量

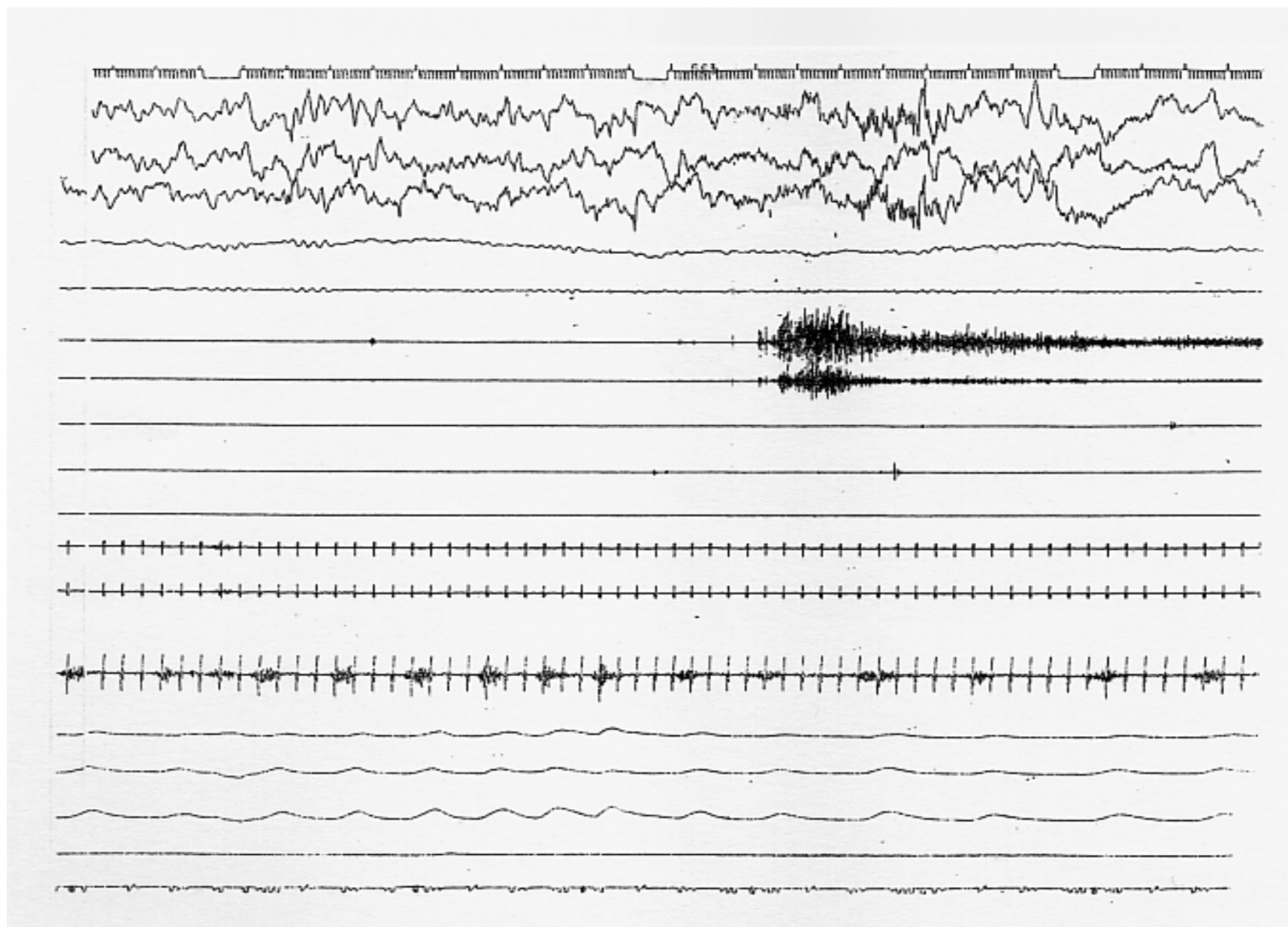


TABLE XIV *Abolition of the EMG Activity (Percent) during Sleep (Stages 1, 2, 3, 4)^a*

| Age (years) | Normal subjects ^b | Mentally retarded subjects ^b |
|-------------|------------------------------|---|
| ¼-5 | 14.7 (10) | 55 (8) |
| 5-10 | 9 (2) | 55.7 (14) |
| 10-15 | 9 (2) | 12.8 (7) |
| 15-20 | 2.4 (4) | 30.4 (5) |
| 20-25 | 2.4 (4) | 30 (6) |
| 25-30 | | 30 (6) |
| 35-40 | | 37.5 (4) |
| 62 | 0.9 (1) | 56.1 (1) |

^aFrom Petre-Quadens (1969).

^bParentheses: number of cases.

Petre-Quadens O, 1972

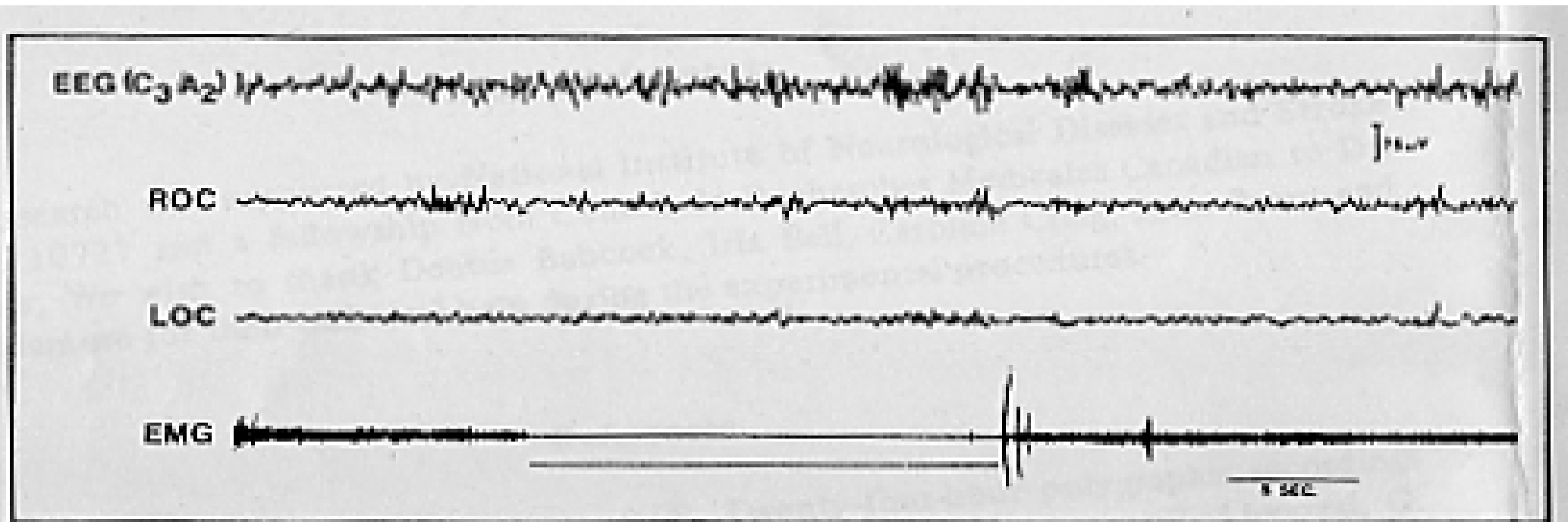


Figure 4. Dissociated manifestation of tonic EMG suppression in a narcoleptic patient.

Monplaisir J, 1976

Selective REM sleep deprivation during daytime II. Muscle atonia in non-REM sleep

ESTHER WERTH, PETER ACHERMANN, AND ALEXANDER A. BORBÉLY
Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zürich, 8057 Zürich, Switzerland

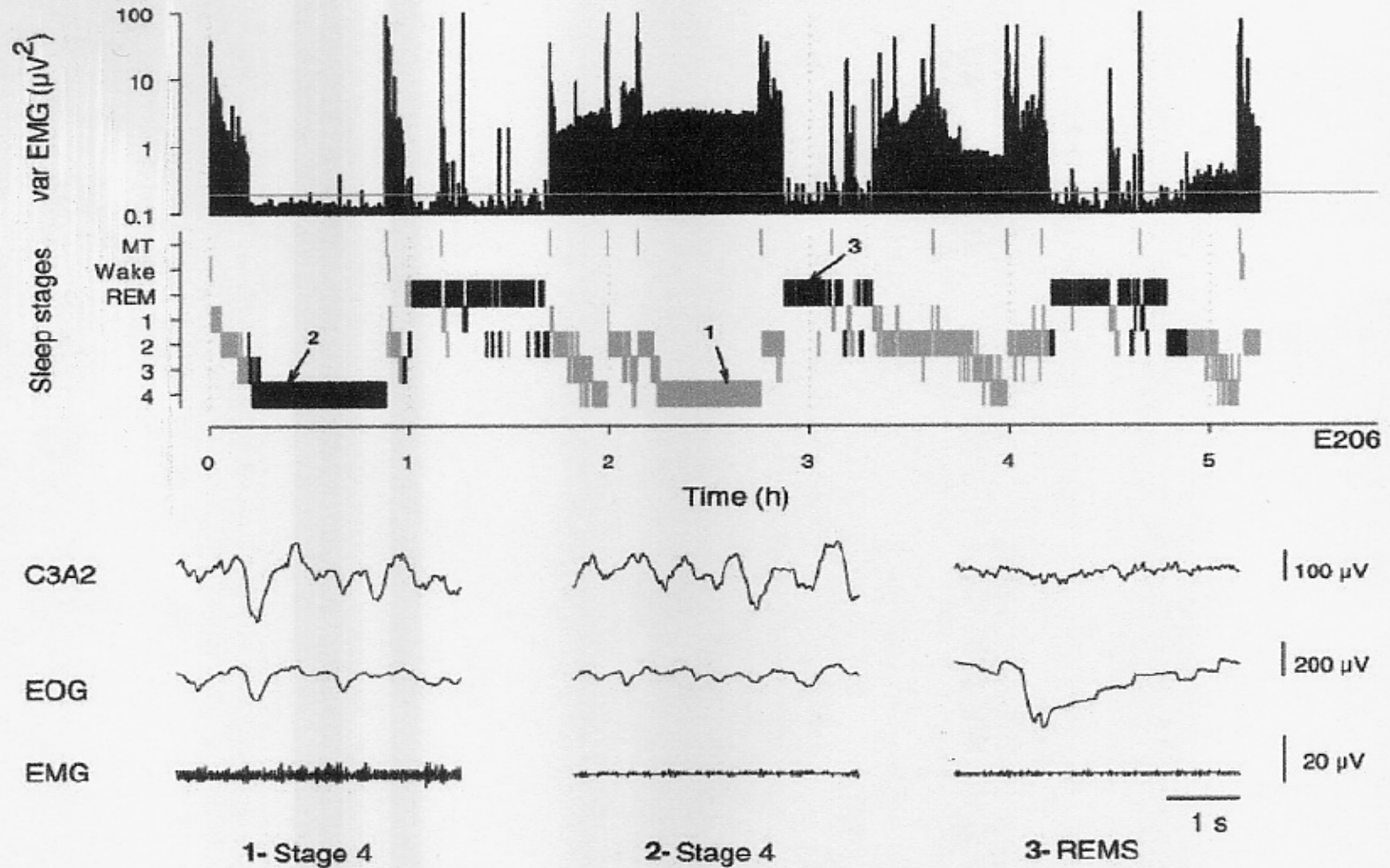
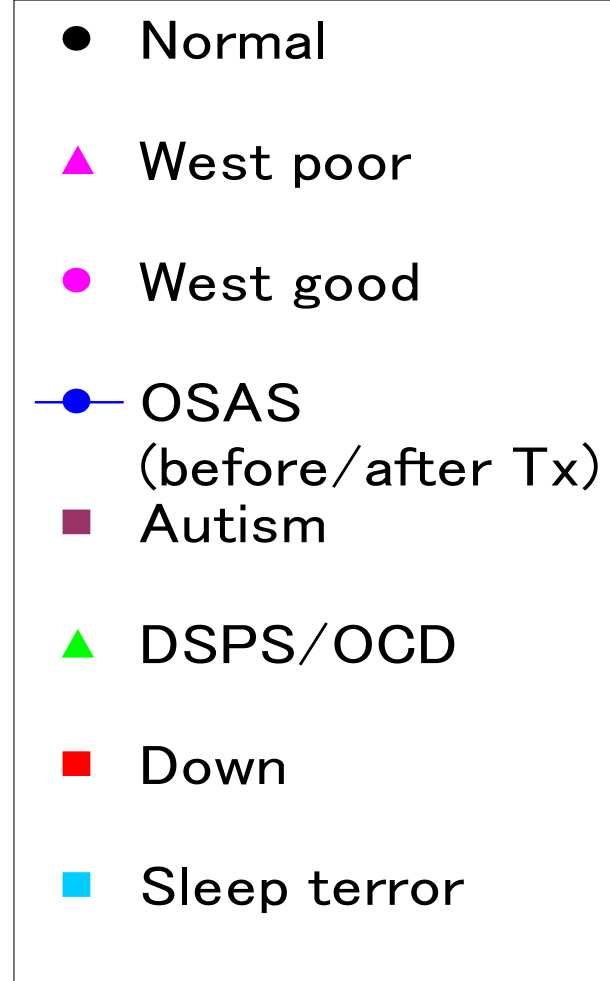
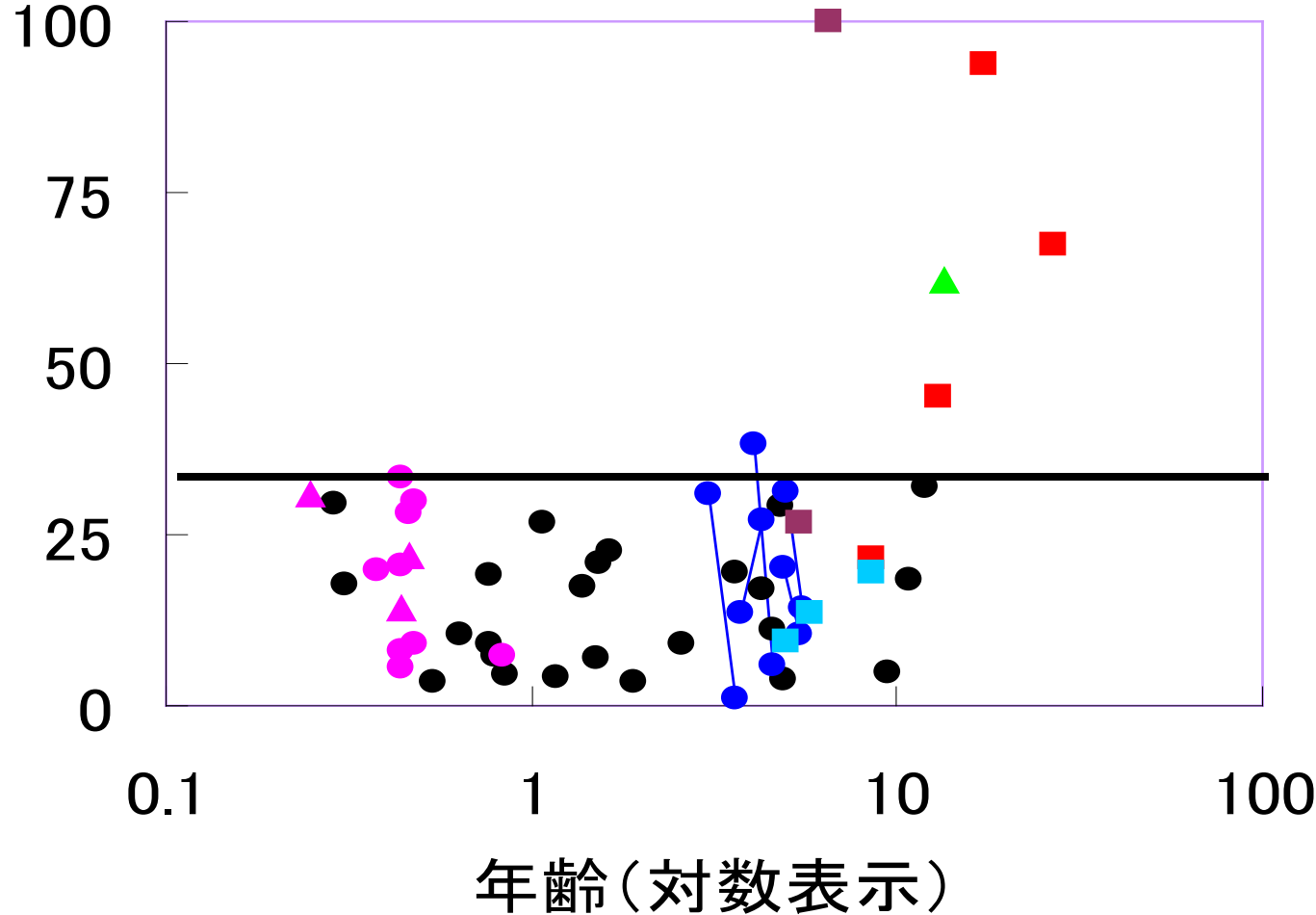


Fig. 1. Time course of electromyogram (EMG) variance (i.e., total power) and sleep profile of a daytime sleep episode in 1 subject. EMG variance is plotted on a logarithmic scale and the horizontal line indicates the threshold level that was predetermined to identify episodes of muscle atonia (see METHODS). Sleep stages with muscle atonia are indicated in black, all others in gray. The raw signals [electroencephalogram (EEG), electrooculogram (EOG), EMG] of three 4-s epochs (see arrows in hypnogram) are enlarged to illustrate the state-dependent differences in muscle tone.

Rate of atonia during non-REM sleep (Atonic non REM (ATNR))

ノンレム睡眠期
で筋活動を認め
ない割合(%)



Rate of atonia during non-REM sleep (Atonic non REM (ATNR))

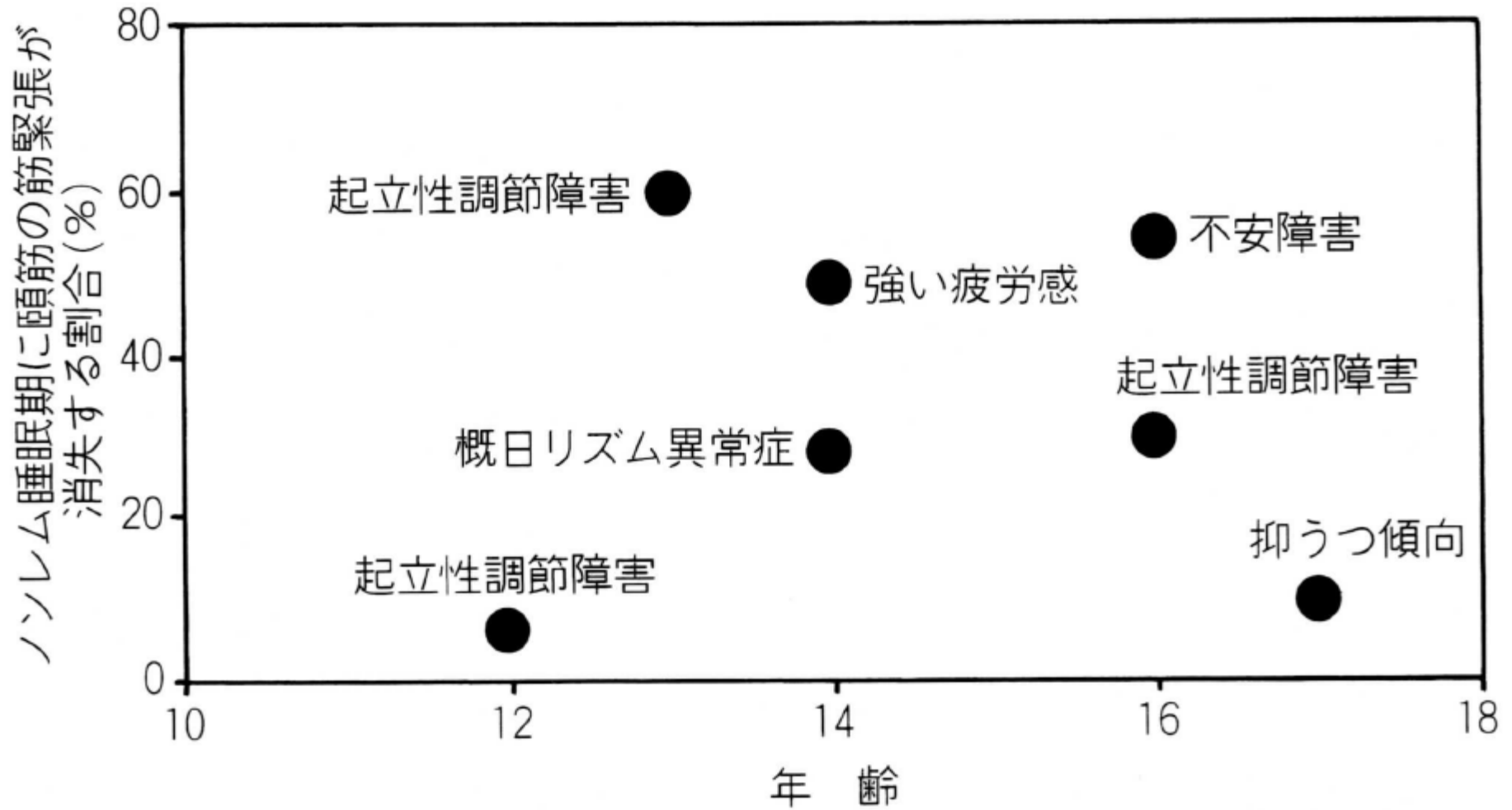


図4 登校困難例での「ノンレム睡眠中に頤筋の筋緊張が消失する割合 (%)」

検討した7例中5例で明らかな高値を呈していた。

セロトニンの活性を高めるのは？

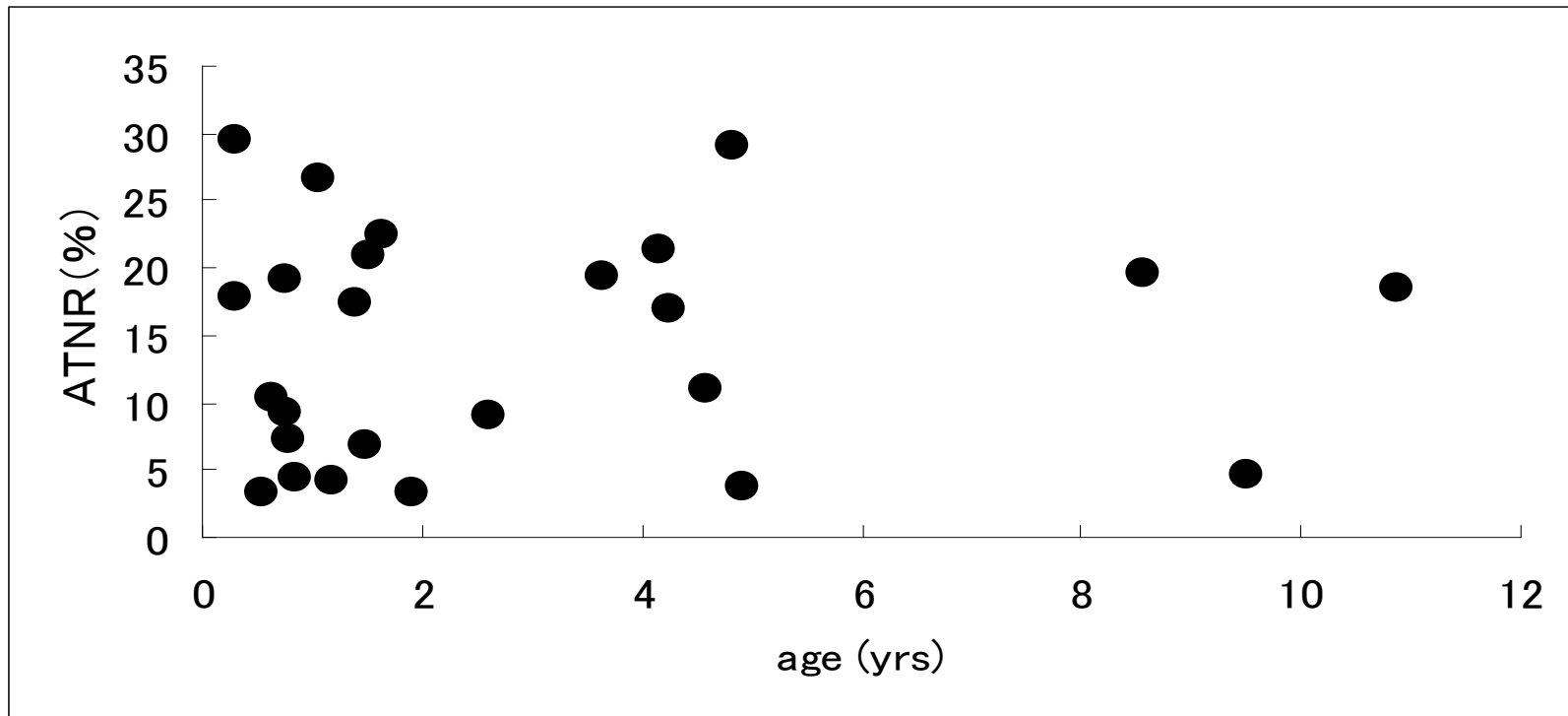
リズムカルな筋肉運動

そして朝の光

Serotonergic system is activated by rhythmic movements and morning light.



%ATNRの加齢変化及びレム睡眠期関連の他指標との関連



| | | | |
|------|------|--------|---------|
| n=25 | PCA | 0.055 | ns |
| | %SR | 0.073 | ns |
| | TII | 0.120 | ns |
| | PII | -0.029 | ns |
| | RB | 0.005 | ns |
| | PMMA | -0.375 | 0.1 > p |

ラットでの知見では、レム期の筋の単収縮は、脳幹網様体のセロトニン系ニューロン活動と密接に関連している。

Trulson ME, Jacobs BL: Activity of serotonin-containing neurons in freely moving cats. In: Jacobs BL, Gelperin A (eds); Serotonin, neurotransmission and behavior, MIT press, 1981:339-365

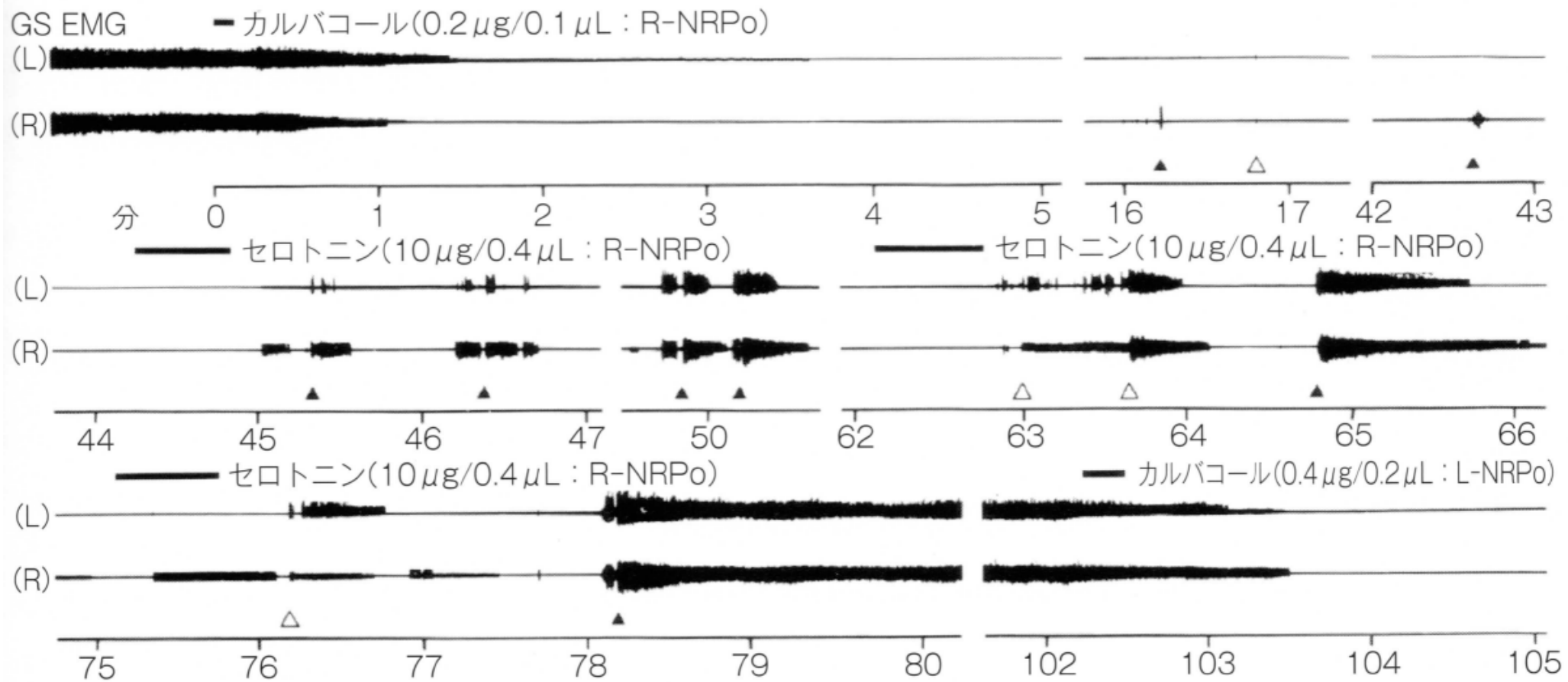


図1 橋網様体への化学刺激による筋緊張の変化

図1は両側ヒラメ筋活動記録である。右側橋網様体にcarbacholを注入すると、持続的に活動していた両側ヒラメ筋の活動は減弱・消失した。通常ならば筋活動を高めるはずの「ネコの耳介への刺激」(▲)や手で下腿を伸ばしたりする刺激(△)(carbachol注入開始から16-43分間)は、ヒラメ筋に一過性の収縮をもたらすのみである。しかしcarbachol注入と同部位にcarbachol注入開始から44分後にセロトニンを注入した後は、刺激なしでもヒラメ筋の活動が短時間ではあるが出現したり、また耳介への刺激がヒラメ筋の活動を高めることもあった。セロトニンのさらなる2度の追加注入(carbachol注入開始から62、75分後)後は、刺激が両側ヒラメ筋の持続的な活動増強をもたらすようになった。

加齢で変化しない睡眠の要素

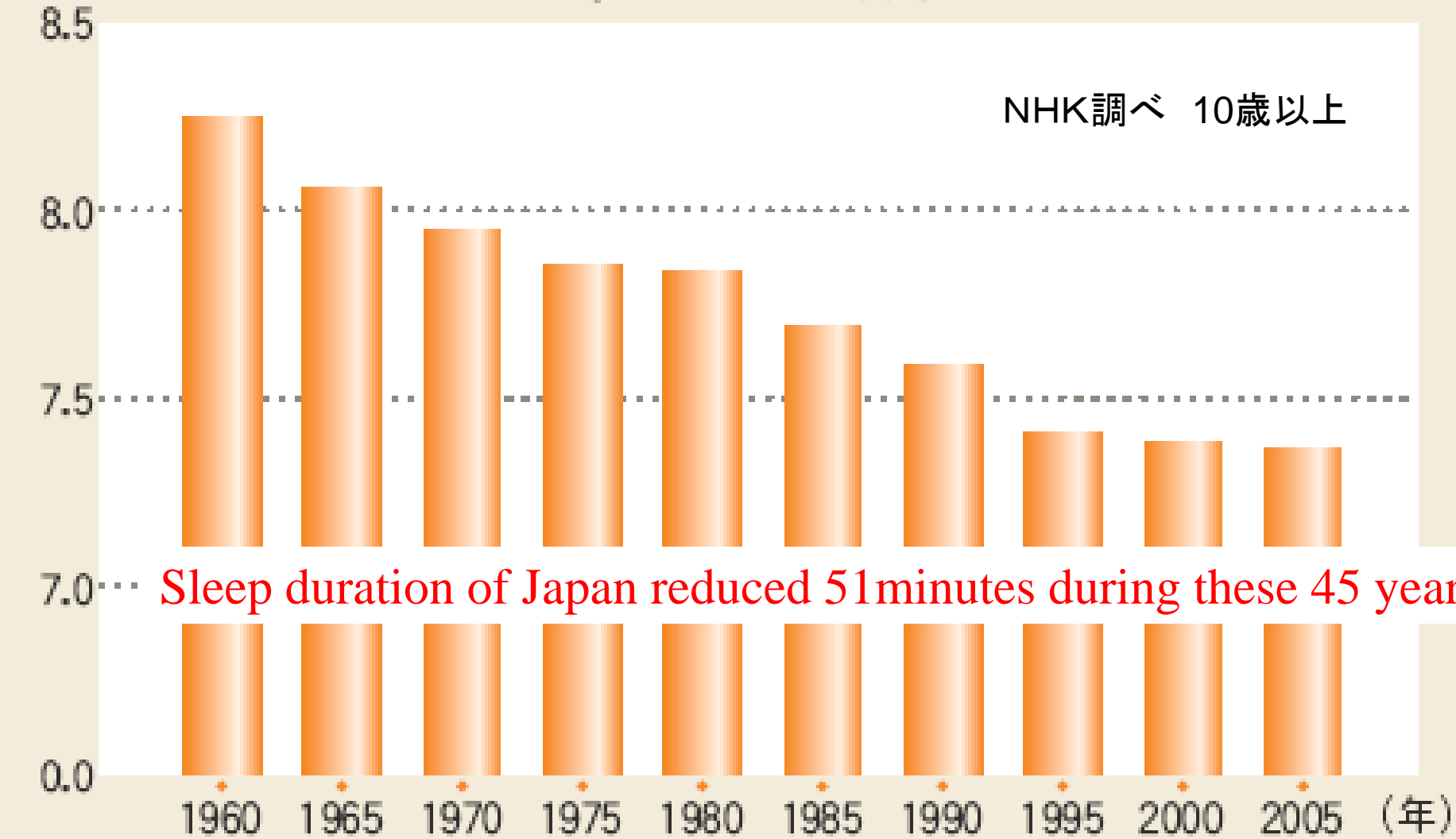
- ATNR (atonic non-REM) ;
ノンレム睡眠期に筋活動を認めない割合。
- 高値はセロトニン系の低活性を反映？

最近の睡眠要素の変化は？

(時間)

日本人全体の睡眠時間

NHK調べ 10歳以上

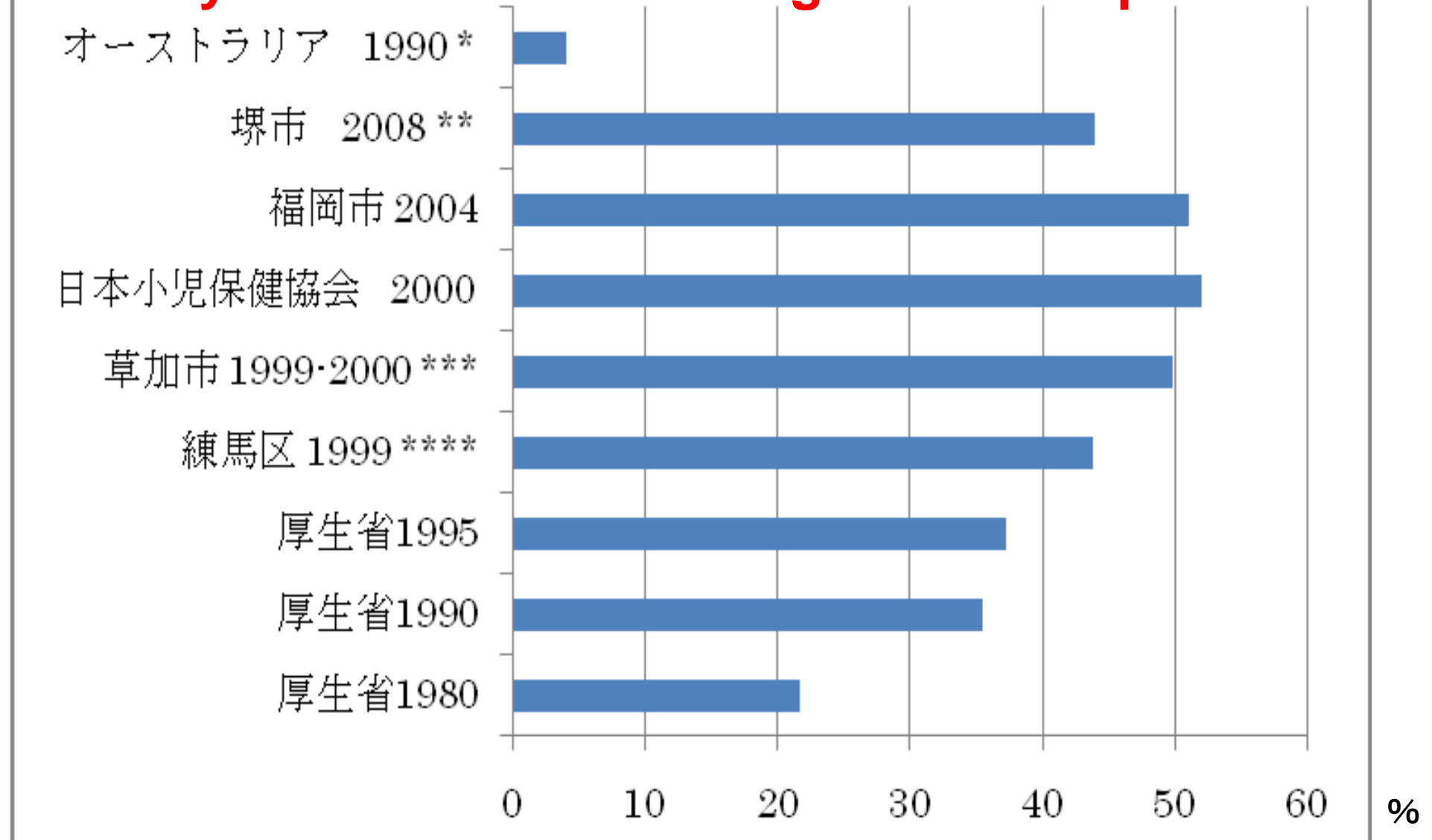


Sleep duration of Japan reduced 51minutes during these 45 years.

出典：国民生活時間調査より

夜10時以降に就床する3歳児の割合

Rates of 3-year-old children who go to bed 10pm or later.



*Armstrong et al, **加藤, *** Kohyama et al., **** Kohyama et al.

社会状況で睡眠の要素は変化するのか？

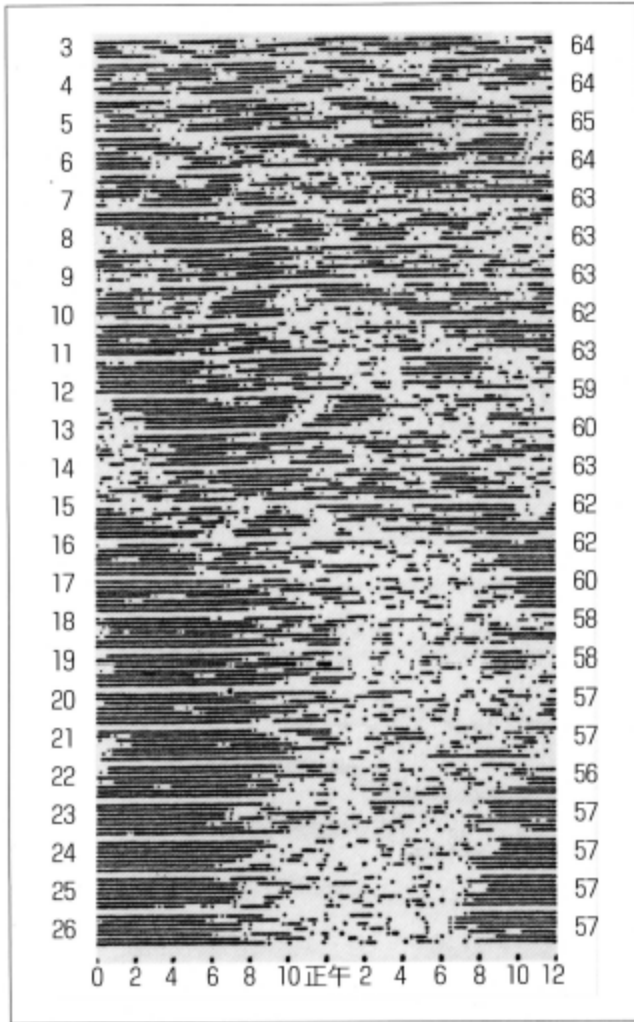
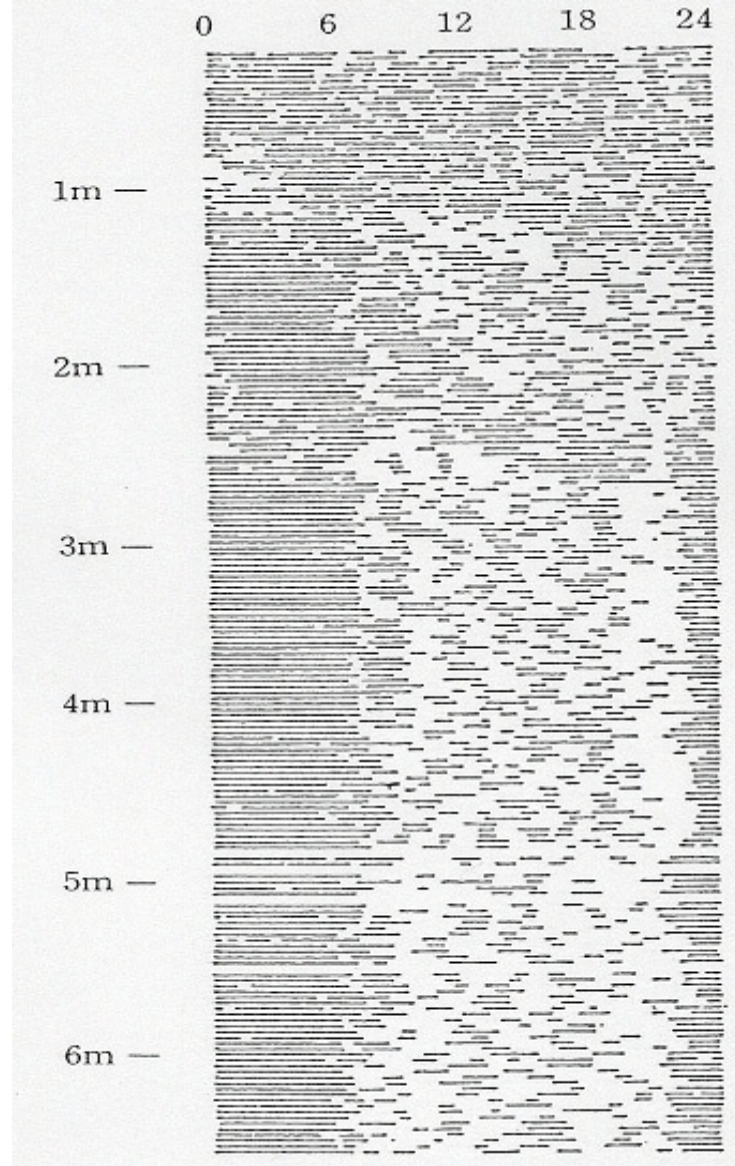


図 3-4 生直後から生後 26 週までの睡眠覚醒パターンの変化

左側の数字は出生後の週数、右側の数字は睡眠に費やしている時間のその週の平均の百分率。
 (Kleitman N & Engelmann TG: Sleep characteristics in infants. J Appl Physiol 6: 269-282, 1953 を一部改変)



Our results showed that the entrained sleep-wake rhythm emerged after transient manifestation of either ultradian or irregular sleep-wake patterns for 3-4 weeks in 75% of the infants. **Only 7% of the infants showed a free-running sleep-wake rhythm before the entrainment.** The mean age of the entrainment was **44.8 postconceptional weeks.**

瀬川昌也。小児医学、1987。

Shimada et al., Brain & Dev 1999.

「フリーラン呈する児は7%」が以前からなら、 $7\% \times 7\% = 0.5\%$ の事態。

睡眠覚醒リズムの確立時期は
早まっているのか？

睡眠覚醒リズムの確立に関わる要素は？

- 妊娠末期の母が早く寝ることで、生後1カ月時の児の夜間の睡眠時間が長くなる。
 - ヒトでも胎児期から母親の生活リズムへの同調が始まっていることが示唆（早瀬麻子、島田三恵子ら。小児保健2008;67:746）。
- 昼夜の区別のない、いつも明るい環境では、生体時計の中の神経細胞同士のリズムの同調が、成マウスでも新生マウスでも難しくなる。
 - **生体時計の機能維持には昼夜の区別が重要？**（Ohta, H. et al. *Nat. Neurosci.*, 2005;8:267. *Pediatr. Res.*, 2006; 60: 304.）

生体リズムの母胎児間同調に關与する因子

柴田重信教授（生体時計 in 睡眠関連病態 2010）

1. 母親の子宮を介した光刺激

未熟児の保育で

恒常明条件ではリズムが消失する傾向。

恒常暗条件ではフリーランする例がある。

2. 母親の体温変化

マウスでは同調因子となる可能性が示唆。

3. 母親の規則的な食事性の刺激

母親の不規則な食事が胎児のリズムをくずす？

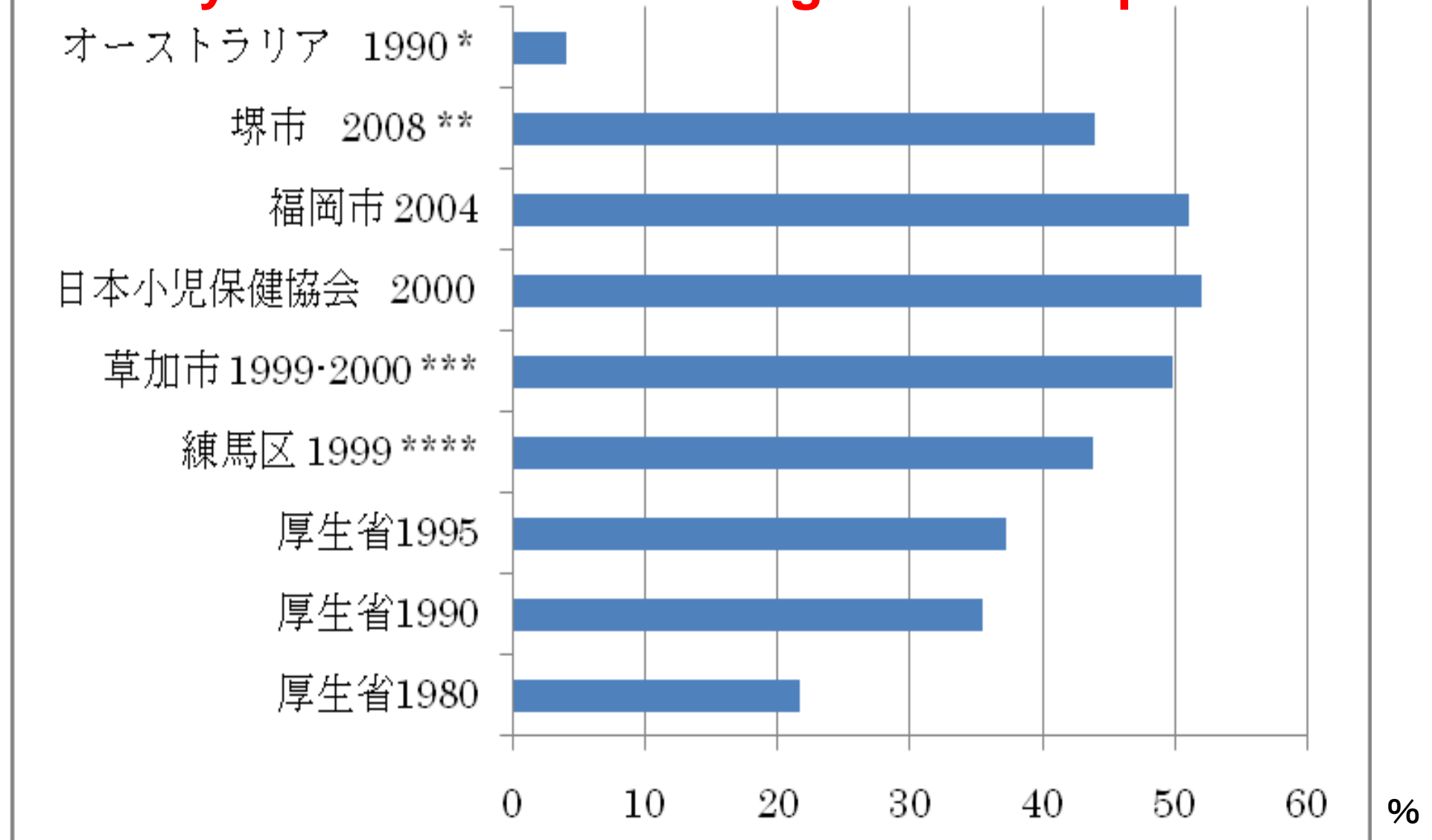
（ラットの実験から示唆）

睡眠覚醒リズムの確立時期は
早まっているのか？

早まっているのならその背景因子は？
社会状況の関与は？

夜10時以降に就床する3歳児の割合

Rates of 3-year-old children who go to bed 10pm or later.

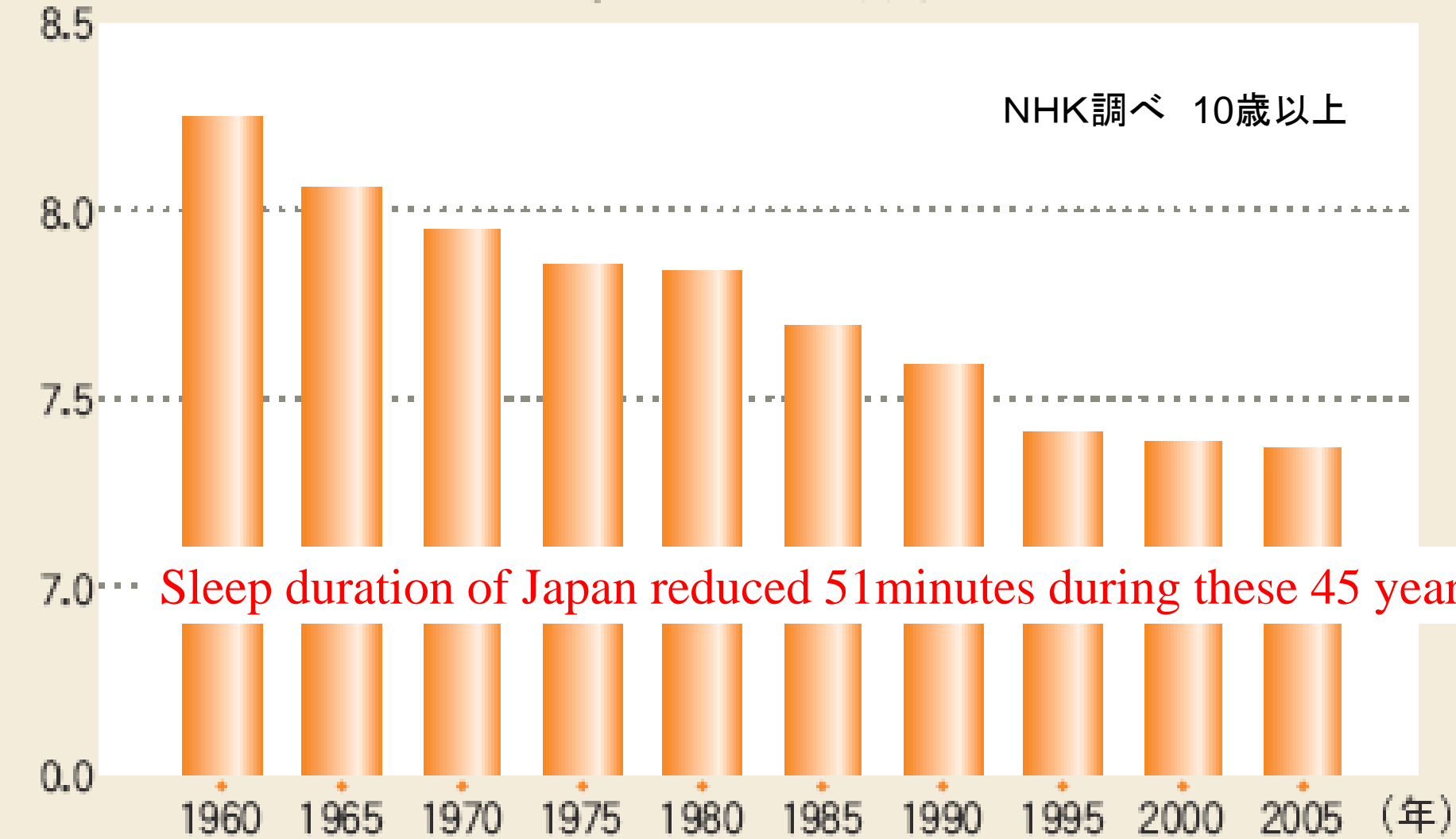


*Armstrong et al, **加藤, *** Kohyama et al., **** Kohyama et al.

(時間)

日本人全体の睡眠時間

NHK調べ 10歳以上



Sleep duration of Japan reduced 51minutes during these 45 years.

出典：国民生活時間調査より

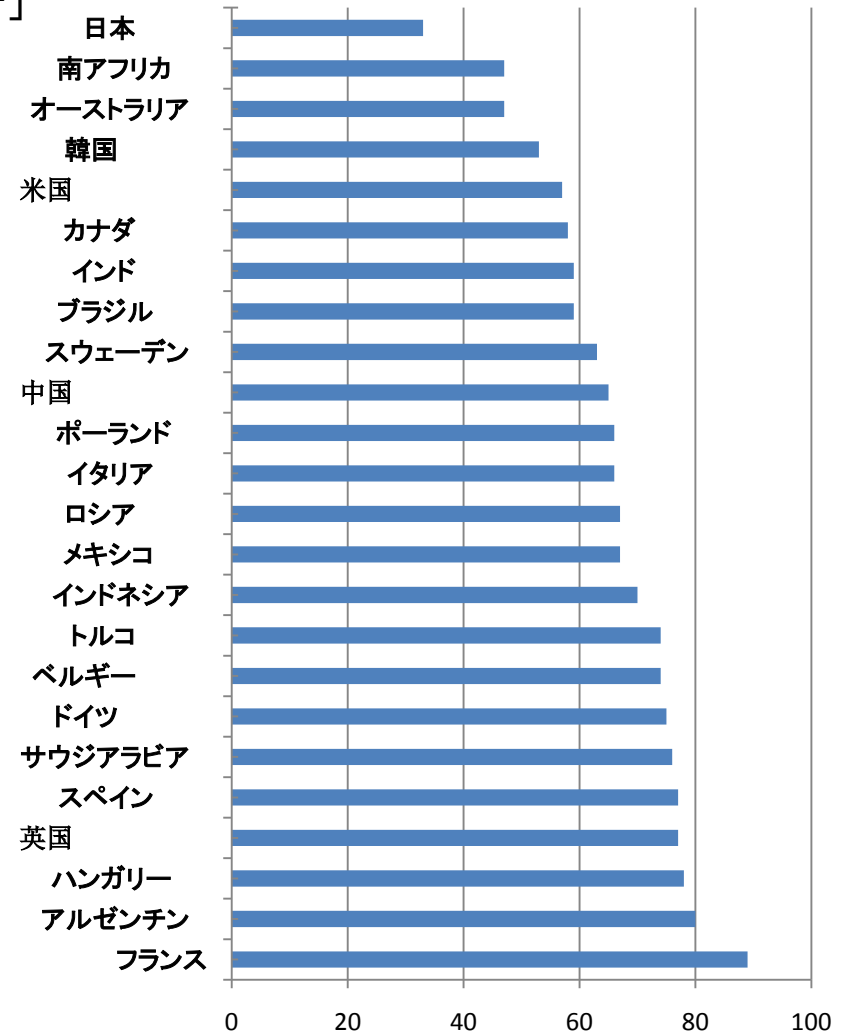
休みを取るなんて……。

有給使い切る国の1位はフランス、日本は最下位

2010年 08月 10日 06:58 JST [ニューヨーク 6日 ロイター]

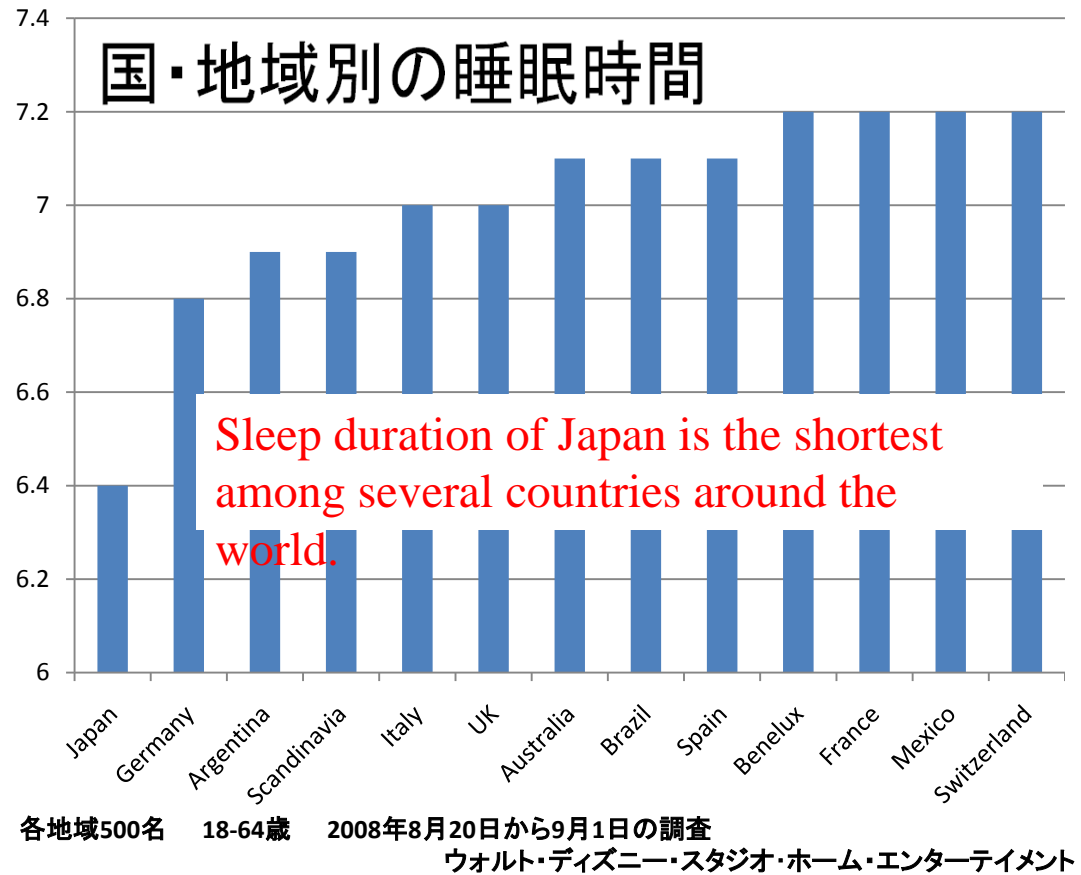
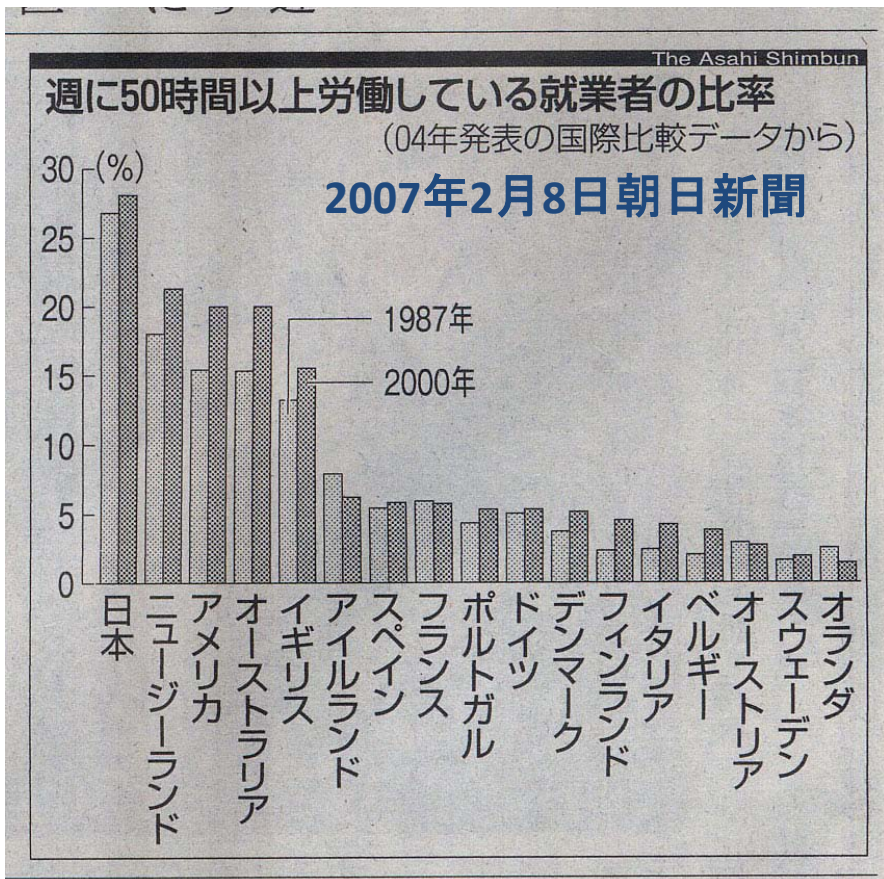
ロイターと調査会社イプソスが有給休暇を使い切る労働者の割合を国別で調査した結果、フランスが89%でトップ、日本が33%で最下位、であることが分かった。

調査は24カ国の約1万2500人を対象に実施。フランスに続き、アルゼンチンが80%、ハンガリーが78%、英国が77%と高かった一方、日本のほか、南アフリカとオーストラリアが47%、韓国が53%と低かった。



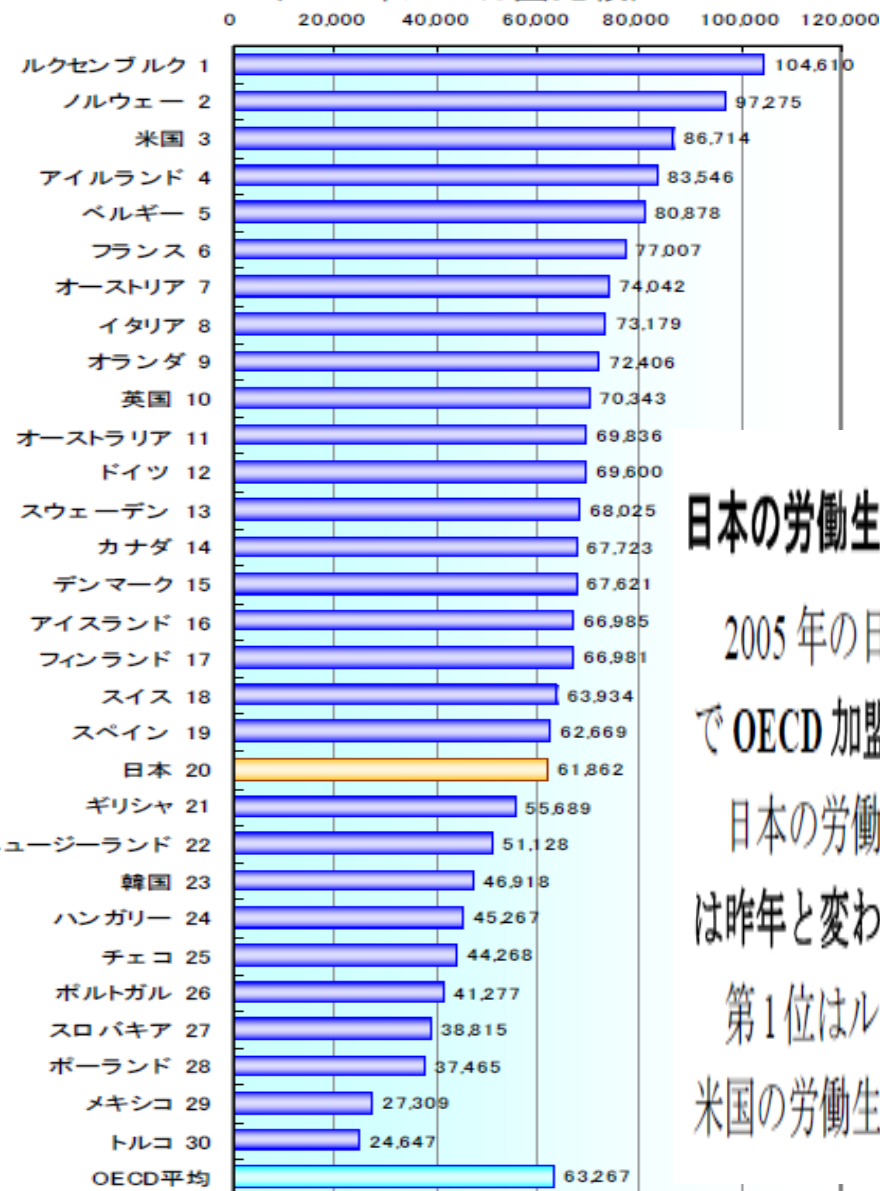
多くの日本人の基本的な mentality は・・・

寝る間を惜しんで仕事を！



その結果.....

(図1)OECD加盟諸国の労働生産性
(2005年/30カ国比較)



主要先進7カ国の中では、
1993年以降、**労働生産性**が
13年連続で最下位。

労働生産性とは一定時間内に労働者がどれくらいのGDPを生み出すかを示す指標。

日本の労働生産性(2005年)は先進7カ国で最下位、OECD加盟30カ国中第20位。

2005年の日本の労働生産性(就業者1人当たり付加価値)は、61,862ドル(789万円/購買力平価換算)でOECD加盟30カ国中第20位、主要先進7カ国では最下位(図1)。

日本の労働生産性は昨年(2004年/59,156ドル)より2,706ドル(4.5%)向上したものの、順位は昨年と変わらなかった。

第1位はルクセンブルク(104,610ドル/1,334万円)、第2位はノルウェー(97,275ドル/1,240万円)。米国の労働生産性を1とすると日本は0.71。対米国比率は2000年以降ほとんど変化が無い。

2003年7月

深夜23時

眠らない？
眠らせない？



ゲームセンター 23:01

ファミリーレストランで食事をした後、兄妹の幼児ふたりと父親は隣のゲームセンターでひと盛り上がり。

目付が変わっても、



コンビニエンスストア 24:13
 夜も遅けたころ、自転車に乗った小学生らしき男児と背中に幼い子をおぶった父親が来店。

街には子供が……



コンビニエンスストア 23:56
 母親とコンビニから出てきた男の子。こんなに遅い時間なのにとても元気だった。

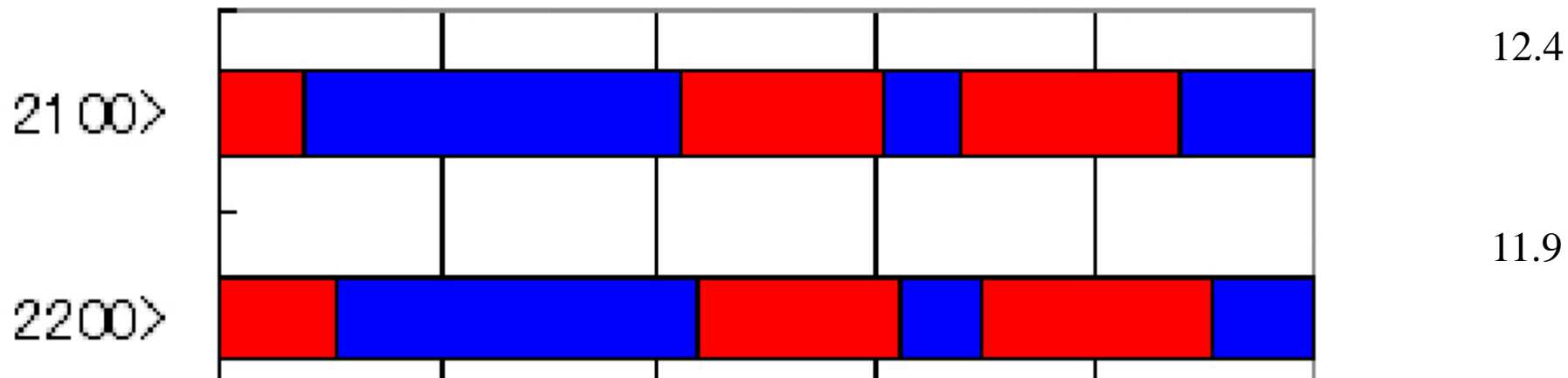


スーパー内フードコート 23:35
 大人でも女性ひとりで出歩くには警戒する時間帯。母親の買い物待つ間、女の子がひとりで菓子を食べる姿に、思わずこちらもハラハラしてしまいました。

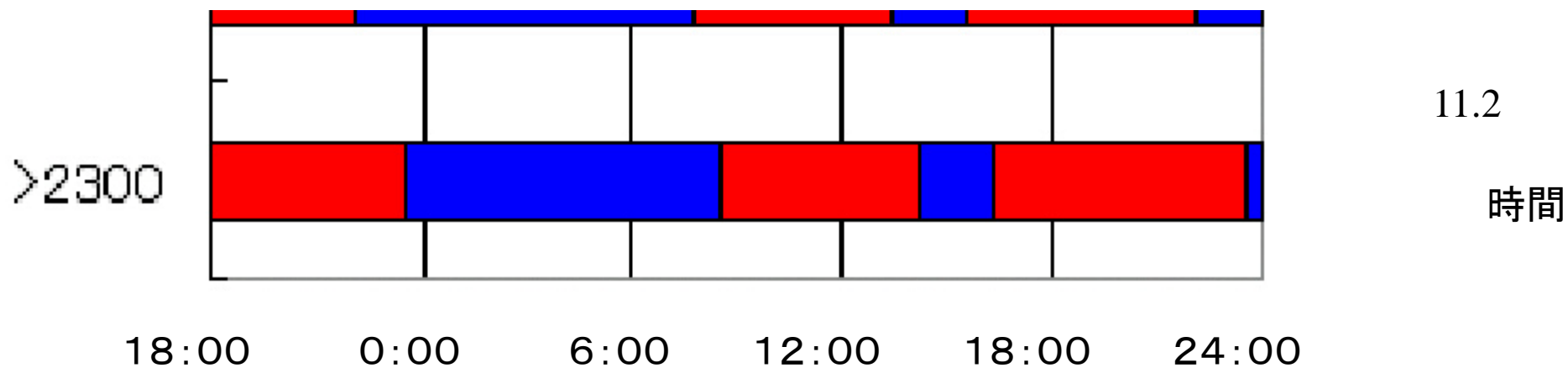
寝る間を惜しむ大人たちに連れられて……

1歳6ヶ月児の睡眠覚醒リズム

18:00 0:00 6:00 12:00 18:00 24:00



夜ふかしでは睡眠時間が減る



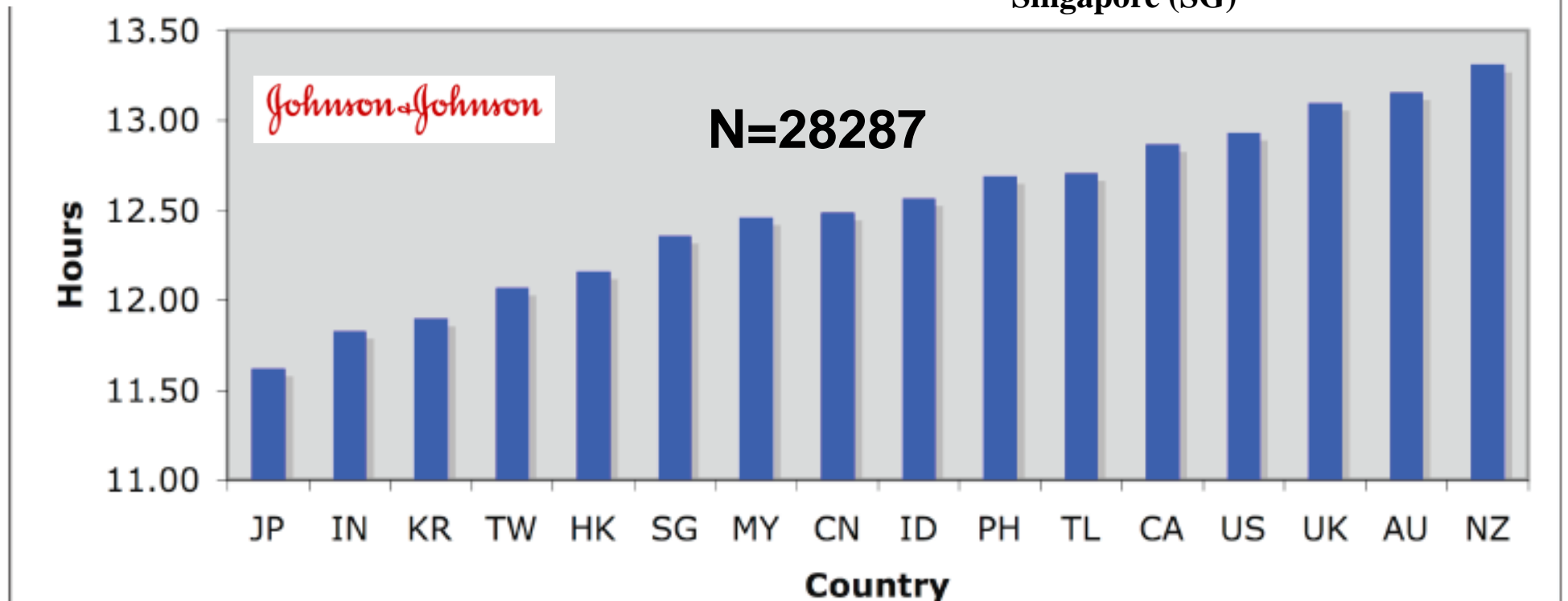
時間

Total sleep time

Nighttime sleep + daytime sleep

- Predominantly Caucasian = 7960
 - United States (US), Canada (CA), United Kingdom (UK), Australia (AU), New Zealand (NZ)
- Predominantly Asian = 20,327
 - China (CN), Hong Kong (HK), India (IN), Indonesia (ID), Japan (JP), Korea (KR), Malaysia (MY), Philippines (PH), Taiwan (TW), Thailand (TL), Singapore (SG)

0-36カ月、日本では2007年の調査



調査参加16か国中、日本の赤ちゃんの睡眠時間が最も少なかった。

| 報告者(報告年) | 対象 | 夜型では…… |
|----------------------|----------------|---|
| Yokomakuら (2008) | 東京近郊の4-6歳 138名 | 問題行動が高まる可能性 |
| Giannottiら (2002) | イタリアの高校生6631人 | 注意力が悪く、成績が悪く、イライラしやすい。 |
| Wolfson ら (2003) | 中学生から大学生 | 夜ふかし朝寝坊で 学力低下 。 |
| Gauら (2004) | 台湾の4-8年生1572人 | moodiness (気難しさ、むら気、不機嫌) との関連が男子で強い。 |
| 原田 (2004) | 高知の中学生613人 | 「 落ち込む 」と「 イライラ 」の頻度が高まる。 |
| Caciら (2005) | フランスの学生552人 | 度合いが高いほど 衝動性 が強い。 |
| Gainaら (2006) | 富山の中学生638人 | 入眠困難、短睡眠時間、 朝の気分の悪さ、日中の眠気 と関連。 |
| Gauら (2007) | 台湾の12-13歳1332人 | 行動上・感情面での問題点が多く、 自殺企図、薬物依存 も多い。 |
| Susman ら (2007) | 米国の8-13歳111人 | 男児で 反社会的行動、規則違反、注意に関する問題、行為障害 と関連し、 女兒は攻撃性 と関連する。 |
| 国際がん研究 機関 2006 | | 発がん性との関連を示唆 |

医眠同源—睡眠の発達から学んだ原則

Sleep healthy, live healthy:

what I have learnt from development of sleep.

薬食同源; 起源は黄帝内経

Medicines and food produce the similar effects. (Said by the old Chinese medicine)

医食同源; 「薬」を嫌う日本での造語

Medical care and food produce the similar effects. (Altered by Japanese who hate drugs)

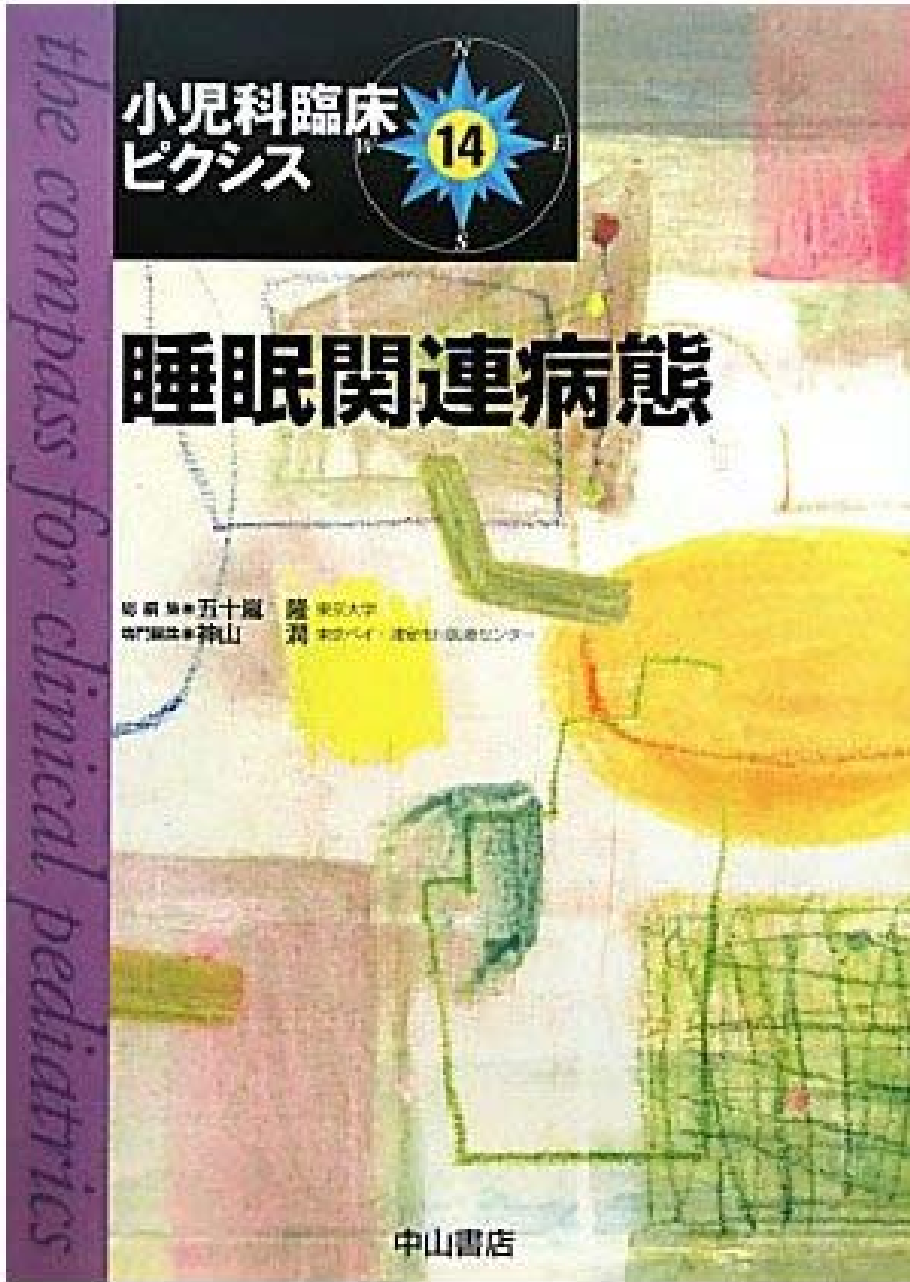
寝不足は万病のもと、を考慮すると

医眠同源; 神山の造語

Medical care and sleep produce the similar effects. (Designated by Jun)

東京ベイ浦安市川医療センター

神山 潤



小児科臨床
ピクセス

14

睡眠関連病態

原稿執筆 五十嵐 隆
専門編集 神山 潤

中山書店

ねむり学入門

神山 潤

KOHYAMA
Jun

よく眠り、
よく生きるための
16章



よく眠ることは、よき生につながる
睡眠をめぐる“脳・こころ・身体・生活”の科学

新曜社

眠る門には福来たる