

睡眠医学をふまえた統合失調症の予防に関する新たな展望

金子 宜之✉

統合失調症では睡眠障害を合併することが多く、また、統合失調症において睡眠構築の異常がみられることはよく知られている。しかし、睡眠が統合失調症発症とどのように関わっているかはいまだにわかっていない。本稿では、まず、統合失調症発症に睡眠障害が関与する可能性を提示した精神病理学の歴史的研究を紹介する。そのうえで、初発統合失調症および at-risk mental state における睡眠障害や睡眠構築の変化について、近年の臨床医学研究や疫学研究をふまえ概説する。次に、過覚醒や恒常性維持過程など睡眠-覚醒サイクルを制御するプロセスに注目し、統合失調症における睡眠障害の基盤となる生物学的機序について議論する。最後に、睡眠障害の観点からみた統合失調症発症予防の可能性について展望する。

索引用語

統合失調症, 睡眠, at-risk mental state, 過覚醒, 恒常性維持過程

はじめに

統合失調症は adolescent and young adult (AYA) 世代で発症することが多い代表的な精神障害である。以前より、統合失調症の半数以上において何らかの睡眠障害がみられることが知られている⁵⁾。また、これまでの脳波研究からは統合失調症で non-REM (rapid eye movement) 期における徐波睡眠や睡眠紡錘波の減少がみられることが明らかになっている^{7,13)}。しかし、統合失調症発症に睡眠がどのように関わっているかはいまだにわかっておらず、予防法も十分に開発されていない。本稿では、まず、統合失調症発症と睡眠障害の関連性を記述した精神病理学研究

を紹介する。次に、初発統合失調症および at-risk mental state においてどのような睡眠障害や睡眠構築の変化が出現するかを文献的に考察する。さらに、統合失調症において睡眠障害が出現するメカニズムについて議論する。最後に、at-risk mental state から統合失調症への進展の予防法について、現状をふまえ今後の可能性を検討する。

I. 精神病理学からみた統合失調症発症と睡眠の関連性

統合失調症発症と睡眠障害の関連に着目した疫学研究が報告される以前から、精神病理学領域において、統合失調症発症期における睡眠の問題が注目されていた。例えば

著者所属：日本大学医学部精神医学系精神医学分野

編 注：本特集は第 119 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに根本隆洋（東邦大学医学部精神神経医学講座・社会実装精神医学講座）、清水徹男（秋田県精神保健福祉センター、介護老人保健施設悠久荘）を代表として企画された。

✉ E mail : kaneko.yoshiyuki@nihon-u.ac.jp

受 付 日 : 2024 年 2 月 3 日

受 理 日 : 2024 年 8 月 29 日

doi : 10.57369/pnj.25-029

Conrad, K. は、統合失調症の発症段階において、特に入眠状態に異常体験が出現し、あるいは発展する複数の症例を報告した³⁾。Conrad は、ある症例に関する報告のなかで、「毎晩怖い思いをした。思考がずっと監視されていると感じた。(中略) 眠ろうとすると間髪を入れず、周りの人たちがしくしく泣いたり、足をひきずって歩いたり、咳をしたりするのだった。やはり彼を眠らせまいという意図である。だから一晩中目を覚ましていたことがよくあった」と記している。また、別の症例においても、「これからもずっと私に声で呼びかけて眠らさないつもりなんです。私の考えは軍に読み取られています。(中略) 考えが読み取られるために眠ることができず、しゃんとすることもできません」という訴えを報告している。Conrad は、これらの症例への分析を通じ、統合失調症の発症段階において、特に入眠前に思考の関連が緩み、次々と新たな着想が自由に湧き上がることで、この着想がある晩突然異常な意味性をもつようになり患者を圧倒すること、覚醒した後に異常体験を追想することで睡眠が妨げられるとともに発症段階が進行するという考えを提案した。

一方、寛解過程論で知られる中井久夫は、発症の前段階において焦りや不安に引き続きしばしば頭痛や動悸、悪夢などが出現すること、この時期に良眠が得られれば発症しないが、全く眠れないような不眠が数日間続くと発症する考えた¹⁶⁾。中井は、発症後、全く眠れないにもかかわらず頭は奇妙に冴え、何事も偶然とは思えず、次第に外界への恐怖がつのっていくようになる時期や、その後、考えがまとまらなくなり、被害的な内容の病的体験や、思考途絶や思考吹入などの精神症状が出現する時期を経て、眠れるようになると考えられることを示した。一方、この時期の病的体験がその後も固定するような患者においては不眠が持続するとも述べている。ここで紹介したように、Conrad や中井などの精神病理学者は、患者の丁寧な観察に基づき、発症段階において不眠と統合失調症の関係がダイナミックに変化する様子を鮮やかに描写した。彼らの業績は今でも多くの臨床精神科医や精神医学研究者の関心を惹きつけている。

II. 初発統合失調症と睡眠

上述のように統合失調症の発症と不眠が関連することは以前よりよく知られていた。このような考えをふまえ、統合失調症の発症段階における睡眠の特性を明らかにするた

めに、初発統合失調症を対象とした臨床研究が行われてきた。

1. 初発統合失調症と睡眠症状

近年の研究では、初発統合失調症患者における不眠症の有症状率は約 23% であり、低年齢、アルコールの有害使用、喫煙、長い未治療期間が不眠症のリスクと関連することが報告されている²⁶⁾。また、初発統合失調症患者では健常者と比較して睡眠の質が低く、日中の眠気が多いことが明らかになっている⁶⁾。同胞が統合失調症に罹患した非精神病患者においても健常者と比べて睡眠の質が低いことから、睡眠の質の低下が統合失調症の形質と関連する可能性が示唆される。初発統合失調症患者における不眠症や睡眠の質の低下は quality of life (QOL) 低下と関連しているため、特に不眠症のリスクが高い若年例において早期に睡眠障害に介入することが QOL 向上につながると考えられる。

2. 初発統合失調症患者の睡眠構築

近年は、睡眠ポリグラフ検査や脳波などの客観的手法により、統合失調症発症期における睡眠構築の異常が明らかになりつつある。初発統合失調症患者と健常者の脳波を比較した研究では、初発統合失調症患者のほうが入眠困難が多く、徐波睡眠の減少や REM 睡眠潜時の短縮がみられること、REM 睡眠潜時が短いほど陽性症状が強いことが示されている²⁰⁾。別の研究では、深睡眠 (Stage N3) の割合が少ないほど陰性症状が多いことが報告されており、徐波睡眠は REM 睡眠と別のメカニズムを介して精神症状に影響を及ぼす可能性が示唆される²⁸⁾。また、睡眠日誌とアクチグラフを組み合わせ、統合失調症を発症した患者の約 80% で不眠や悪夢など何らかの睡眠障害があることを示した報告もある²¹⁾。この研究では患者 1 人あたり平均 3.3 個の睡眠障害を有しており、初発統合失調症患者の多くでは複数の睡眠障害を合併することが示唆された。睡眠障害の罹患は、異常体験、うつ、不安、疲労、QOL の低下と関連していた。統合失調症との関係が明らかになりつつある睡眠紡錘波を調べた研究では、初発統合失調症患者では前頭葉において睡眠紡錘波の持続時間や密度の低下がみられること、これらが陰性症状の重症度と関連することがわかっている¹²⁾。2016 年のシステマティックレビューにおいても、初発統合失調症患者において、主観的睡眠異常とともに、睡眠構築障害や睡眠紡錘波の異常が症状の重症度

と関連することが示されている⁴⁾。これらの知見は、初発統合失調症における精神症状が客観的指標で把握された睡眠異常としばしば強く関連することを示している。思春期において客観的手法により睡眠と精神病の関連を調べた研究は少ないが、いくつかの小規模な研究では、思春期精神病患者群と健常者群の間に徐波睡眠やレム睡眠潜時に違いはみられなかった^{2,22)}。今後はより大規模な研究により思春期精神病患者の睡眠構築の特性が解明されることが望まれる。

III. At-risk mental state (ARMS) と睡眠障害

統合失調症発症の予防法開発が期待されるなか、統合失調症などの精神病発症リスクが高い集団を前方視的に同定する目的で精神病発症リスク状態 (at-risk mental state : ARMS) という概念が形成された。同定された集団は、診断基準により超ハイリスク群 (ultra-high risk for psychosis : UHR) や臨床的ハイリスク群 (clinical high risk for psychosis : CHR) などと呼ばれるが、本稿ではともに ARMS と呼称する。近年、ARMS から統合失調症への発展を予防するさまざまな試みのなかで、睡眠障害との関連性に注目が集まり始めている。

1. ARMS と睡眠症状

ARMS と診断された約 800 名を対象とした後方視的研究¹⁸⁾では、ARMS の 60% が睡眠障害を呈しており、睡眠障害は精神病発症までの期間の短さと関連していた。その後の研究では、ARMS における睡眠障害が陽性症状や陰性症状、減弱精神病症状 (attenuated psychotic symptoms : APS) などの精神症状と関連することが報告されている^{9,19)}。近年、ARMS 患者を 18 ヶ月追跡した研究では、睡眠障害がその後の精神病発症に関する予測因子の 1 つであることが示された²³⁾。このように、ARMS と睡眠障害に密接な関係があることはわかっているが、初発統合失調症においてしばしばみられる不眠症や睡眠の質の低下が ARMS でどの程度みられるかを調べた研究は少なく、今後の課題である。

2. ARMS の睡眠構築

アクチグラフを用いた研究では、ARMS の青少年では健常者と比較して、睡眠効率の低下や入眠後覚醒時間の増加が認められた¹⁴⁾。また、これらの指標は、アクチグラフ検

査と同時期および 1 年後の陽性症状と関連することが示され、ARMS における客観的睡眠指標によりその後の精神症状が予測できることが示唆された。一方、睡眠ポリグラフ検査では ARMS において睡眠効率の低下や入眠後覚醒時間の増加がみられなかったという報告もある²⁹⁾。ARMS における睡眠構築の特性への理解は不十分であり、さらなる知見の集積が待たれる。

IV. 統合失調症における睡眠障害出現のメカニズム

統合失調症において睡眠障害が出現する理由は不明であるが、その 1 つの可能性として、過覚醒状態にあることが考えられる。皮膚の電気活動を調べた研究において、急性期統合失調症患者において皮膚コンダクタンスレベルの上昇や、皮膚コンダクタンスの自発変動の亢進といった、過覚醒を反映する所見がみられることが知られている¹⁰⁾。また、抗精神病薬を内服していない統合失調症患者を対象とした脳波研究において α 活動の減弱と β 活動の亢進が認められること、特に陽性症状が目立つ群においてこれらの所見が顕著にみられることも、統合失調症急性期に過覚醒である可能性を支持する²⁴⁾。上述した Conrad の記述からは、発症時に強い不安や恐怖が生じる様子が見て取れるが、このような情動変化が過覚醒に関与していると考えられる。ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどのモノアミンが覚醒に関与することをふまえると、統合失調症急性期における抗精神病薬の効果には、モノアミン受容体の阻害作用による過覚醒の抑制がかかわっているのかもしれない。

他に想定される機序として恒常性維持機構の破綻が考えられる。恒常性維持機構についてスイスの生理学者 Borbély, A. A. が提唱した two-process model¹⁾を用いて簡単に説明する (図)。睡眠の長さや深さは眠気によって調整されるが、概日リズムとともにこの眠気の程度を決める主要要素が恒常性維持過程である。Two-process model では、日中覚醒状態が続くと睡眠負債が溜まり、その結果眠気が強まると考えられている。そして、睡眠負債と、概日リズムによる覚醒シグナルの差分が実際に感じる眠気の強さであるとされる。夜間に睡眠をとると睡眠負債が解消され、この眠気は急速に減弱する。このように、恒常性維持過程は、長時間の覚醒により疲労した脳を睡眠により回復させるプロセスである。健常者では断眠により覚醒時間が長くなった後の回復睡眠中に徐波睡眠の増加がみられるこ

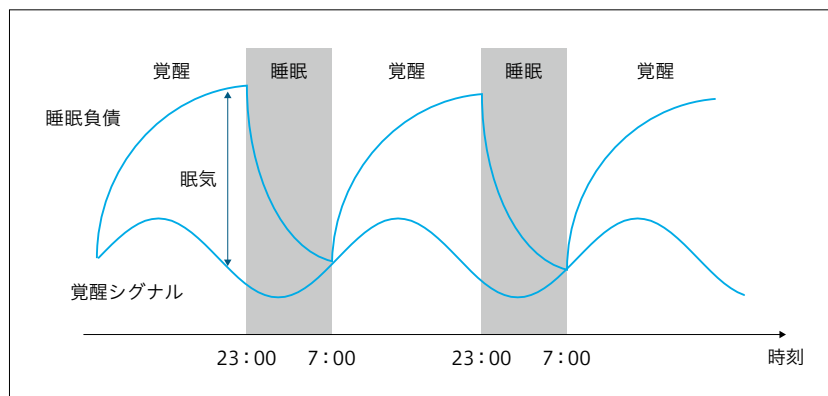


図 Two-process model

23時に入眠し、7時に起床すると仮定している。

(文献1を改変)

とが知られており、恒常性維持過程を反映する所見であると考えられている。一方、統合失調症では断眠前後で徐波睡眠の変化がみられないことから、統合失調症では恒常性維持機構に何らかの問題が生じている可能性が示唆される³⁰⁾。近年、統合失調症の脳で減少することが知られるパルブアルブミン (parvalbumin : PV) 陽性ガンマアミノ酪酸 (gamma amino butyric acid : GABA) ニューロンが睡眠恒常性と関連することがわかり¹¹⁾、統合失調症ではPV陽性GABAニューロンの障害により覚醒から睡眠への移行が妨げられる可能性が示唆された。このPV陽性GABAニューロンは酸化ストレスによって障害されるため²⁵⁾、抗酸化作用を有する薬剤により酸化ストレスの影響を制御することでPV陽性GABAニューロンの障害を抑制し、統合失調症発症に伴う恒常性維持機構の破綻を防ぐことにつながる可能性がある。

V. 睡眠医学の観点からみた 統合失調症発症の予防法

ARMSにおける睡眠異常により、その後の精神病発症を予測するという先述の知見からは、ARMSの段階で睡眠障害を早期に発見し治療することが統合失調症発症の予防につながる可能性が期待される。しかし、ARMSは必ずしも統合失調症前駆期とはいえないという点には注意が必要である。ARMSは統合失調症などの精神病が顕在発症するリスクが高い状態として規定された概念である一方、メタアナリシスではARMSの精神病への移行率は3年以上で36%であり、ARMSの6割以上は精神病に移行しなかった⁸⁾。そのため、ARMSには結果的に統合失調症の前駆期

とはいえない患者が多く含まれることがわかった。このような知見をふまえ、さまざまなガイドラインにおいて、ARMSに対して統合失調症発症予防の目的で抗精神病薬投与を行うことは、不必要な抗精神病薬治療の継続につながるため、第一選択とはならないとされている。特に英国NICEガイドラインには、精神病を発症するリスクが高いと考えられる人に対する抗精神病薬治療や、精神病のリスクを減らす目的や予防目的での抗精神病薬治療を行ってはならないと記載されている¹⁷⁾。現時点では、ARMSに対する治療の第一選択は認知行動療法である。一方、ARMSに伴う睡眠障害への治療法は確立されていないが、上述の知見をふまえると、今後、睡眠障害を有するARMSを対象に、睡眠衛生指導や睡眠薬治療、不眠症に対する認知行動療法 (cognitive behavioral therapy for insomnia : CBT-i) などの睡眠治療を認知行動療法に組み合わせることで、ARMSから統合失調症への移行が予防できる可能性が期待される。また、 $\omega 3$ 脂肪酸に代表される不飽和脂肪酸がARMSに有効であることを示す所見も蓄積されつつある²⁷⁾。不飽和脂肪酸は抗酸化作用を有するため、酸化ストレスによる統合失調症発症リスクを低下させる可能性が指摘されている。不飽和脂肪酸が睡眠持続性を改善させることを示す報告も増えつつあり¹⁵⁾、ARMS患者の睡眠障害に対しても不飽和脂肪酸が有効である可能性がある。

おわりに

本稿では精神病理学、臨床精神医学、生物学的精神医学などの領域におけるさまざまな知見をもとに、統合失調症発症と睡眠障害の関係について議論した。紹介したよう

に、精神病理学的研究においては、統合失調症発症の際に精神症状と不眠の関係が経過に応じてダイナミックに変化することが示されているが、これまでの臨床精神医学および生物学的精神医学はその複雑な関係のごく一部を解明したに過ぎず、統合失調症領域における睡眠医学研究はいまだ緒に就いたばかりといえる。今後は統合失調症発症と睡眠障害の複雑な関係の背景にあるメカニズムを明らかにすることが、統合失調症の予防法の確立に重要であると考えられる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Borbély, A. A. : A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1 (3) ; 195-204, 1982
- 2) Caldwell, D. F., Brané, A. J., Beckett, P. G. : Sleep patterns in normal and psychotic children. *Arch Gen Psychiatry*, 22 (6) ; 500-503, 1970
- 3) Conrad, K. : Die beginnende Schizophrenie : Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns, 2. Aufl. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1966
- 4) Davies, G., Haddock, G., Yung, A. R., et al. : A systematic review of the nature and correlates of sleep disturbance in early psychosis. *Sleep Med Rev*, 31 ; 25-38, 2017
- 5) Detre, T. : Sleep disorder and psychosis. *Can Psychiatr Assoc J*, 11 (Suppl) ; 169-177, 1966
- 6) Fekih-Romdhane, F., Nefzi, H., Sassi, H., et al. : Sleep in first-episode schizophrenia patients, their unaffected siblings and healthy controls : a comparison. *Early Interv Psychiatry*, 15 (5) ; 1167-1178, 2021
- 7) Ferrarelli, F., Huber, R., Peterson, M. J., et al. : Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 164 (3) ; 483-492, 2007
- 8) Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., et al. : Predicting psychosis : meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (3) ; 220-229, 2012
- 9) Goines, K. B., LoPilato, A. M., Addington, J., et al. : Sleep problems and attenuated psychotic symptoms in youth at clinical high-risk for psychosis. *Psychiatry Res*, 282 ; 112492, 2019
- 10) Gruzelier, J. H., Venables, P. H. : Skin conductance orienting activity in a heterogeneous sample of schizophrenics. *J Nerv Ment Dis*, 155 (4) ; 277-287, 1972
- 11) Kaar, S. J., Angelescu, I., Marques, T. R., et al. : Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia : a meta-analysis of post-mortem studies. *J Neural Transm (Vienna)*, 126 (12) ; 1637-1651, 2019
- 12) Kaskie, R. E., Graziano, B., Ferrarelli, F. : Topographic deficits in sleep spindle density and duration point to frontal thalamo-cortical dysfunctions in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res*, 113 ; 39-44, 2019
- 13) Keshavan, M. S., Miewald, J., Haas, G., et al. : Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res*, 29 (4) ; 303-314, 1995
- 14) Lunsford-Avery, J. R., LeBourgeois, M. K., Gupta, T., et al. : Actigraphic-measured sleep disturbance predicts increased positive symptoms in adolescents at ultra high-risk for psychosis : a longitudinal study. *Schizophr Res*, 164 (1-3) ; 15-20, 2015
- 15) Magzal, F., Even, C., Haimov, I., et al. : Associations between fecal short-chain fatty acids and sleep continuity in older adults with insomnia symptoms. *Sci Rep*, 11 (1) ; 4052, 2021
- 16) 中井久夫 : 分裂病の発病過程とその転導. 分裂病の精神病理 3 (木村 敏編). 東京大学出版会, 東京, 1974
- 17) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Psychosis and Schizophrenia in Adults : Prevention and Management. 2014 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg178>) (参照 2025-01-08)
- 18) Nuzum, E., Hammoud, R., Spencer, T., et al. : No rest for the weary : prevalence, impact and nature of sleep problems among young people at risk of psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 16 (6) ; 651-658, 2022
- 19) Poe, S. L., Brucato, G., Bruno, N., et al. : Sleep disturbances in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychiatry Res*, 249 ; 240-243, 2017
- 20) Poulin, J., Daoust, A. M., Forest, G., et al. : Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 62 (1-2) ; 147-153, 2003
- 21) Reeve, S., Sheaves, B., Freeman, D. : Sleep disorders in early psychosis : incidence, severity, and association with clinical symptoms. *Schizophr Bull*, 45 (2) ; 287-295, 2019
- 22) Riemann, D., Kammerer, J., Löw, H., et al. : Sleep in adolescents with primary major depression and schizophrenia : a pilot study. *J Child Psychol Psychiatry*, 36 (2) ; 313-326, 1995
- 23) Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K. R., et al. : Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk : results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (3) ; 241-251, 2010
- 24) Saletu, B., Küfferle, B., Anderer, P., et al. : EEG-brain mapping in schizophrenics with predominantly positive and negative symptoms. Comparative studies with remoxipride/haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1 (1) ; 27-36, 1990
- 25) Steullet, P., Cabungcal, J. H., Coyle, J., et al. : Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 22 (7) ; 936-943, 2017
- 26) Subramaniam, M., Abidin, E., Shahwan, S., et al. : Prevalence, correlates and outcomes of insomnia in patients with first episode psychosis from a tertiary psychiatric institution in Singapore. *Gen Hosp Psychiatry*, 51 ; 15-21, 2018
- 27) Susai, S. R., Sabherwal, S., Mongan, D., et al. : Omega-3 fatty acid in ultra-high-risk psychosis : a systematic review based on functional outcome. *Early Interv Psychiatry*, 16 (1) ; 3-16, 2022
- 28) Yazihan, N. T., Yetkin, S. : Sleep, sleep spindles, and cognitive functions in drug-naïve patients with first-episode psychosis. *J*

Clin Sleep Med, 16 (12) ; 2079–2087, 2020
29) Zanini, M., Castro, J., Coelho, F. M., et al. : Do sleep abnormalities and misaligned sleep/circadian rhythm patterns represent early clinical characteristics for developing psychosis in high risk

populations? Neurosci Biobehav Rev, 37 (10 Pt 2) ; 2631–2637, 2013
30) Zarcone, V., Gulevich, G., Pivik, T., et al. : REM deprivation and schizophrenia. Biol Psychiatry, 1 (2) ; 179–184, 1969

New Sleep Medicine-based Perspectives on Prevention of Schizophrenia

Yoshiyuki KANEKO

Department of Psychiatry, Nihon University School of Medicine

It is well-known that schizophrenia is often comorbid with sleep disorders, and that schizophrenia is typically associated with abnormalities in sleep architecture. However, it is still unknown how sleep is related to the development of schizophrenia. In this review, we first present historical studies in psychopathology that have reported the possibility that sleep disturbances may be involved in the development of schizophrenia. Then, sleep disturbances and changes in sleep architecture in first-time schizophrenia and at-risk mental state patients are reviewed in line with recent clinical and epidemiological studies. Next, the biological mechanisms underlying sleep disturbances in schizophrenia patients are discussed, focusing on the processes that regulate sleep-wake cycles, including hyperarousal and homeostatic processes. Finally, future perspectives on methods to prevent schizophrenia onset from the viewpoint of sleep disturbances are given.

Author's abstract

Keywords

schizophrenia, sleep, at-risk mental state, hyperarousal, sleep homeostasis