

2020 年度

博士学位論文

睡眠の断片化と作動記憶

Sleep fragmentation and working memory

中部大学大学院

生命健康科学研究科 生命医科学専攻

奥田 将人

目次

ページ

論文要旨 4

略語一覧 6

第一節 緒言 7

第二節 方法 13

 第一項 対象 13

 第二項 睡眠ポリグラフ検査 13

 第三項 認知機能検査 17

 第一目 Number of back task (N-back task) 17

 第二目 Wisconsin Card Sorting Test (WCST) 18

 第三目 Continuous Performance Test-Identical Pairs (CPT-IP) 18

 第四項 統計解析 21

第三節 結果 22

第一項	レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3 と作動記憶 の関係	26
第二項	総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数と作動記憶 の関係	29
第三項	睡眠指標と実行機能および持続的注意能力との関係	31
第四項	睡眠と認知機能と性差	32
第四節	考察	34
第一項	睡眠の断片化と作動記憶との関係	34
第二項	睡眠段階 N2 と作動記憶との関係	35
第三項	レム睡眠と作動記憶との関係	38
第四項	睡眠段階 N3 と作動記憶との関係	38
第五項	睡眠指標と実行機能および持続的注意能力との関係	39
第六項	睡眠と認知機能と性差	39
第七項	本研究の限界	40
第五節	結語	41

文献 42

研究助成 55

謝辞 56

研究業績 57

論文要旨

睡眠の断片化と作動記憶

睡眠は認知機能に重要な役割を果たしている。睡眠制限・睡眠不足は、注意力、作動記憶、認知処理速度および思考の柔軟性の低下をもたらす。疫学研究では、一般集団において、短時間睡眠と長時間睡眠は、客観的と主観的に評価された認知機能の低下の両方に関連していることが報告されている。一方、睡眠の質の低下や睡眠の断片化は認知機能に悪影響を及ぼすことは推測されるが、その関係は十分検討されていない。

本研究では、健常成人を対象に、認知機能の3つの領域である作動記憶、実行機能および持続的注意能力と睡眠の断片化・睡眠段階との関係を明らかにすることを目的とした。

対象は健常成人 28 例(男性 18 例、女性 10 例、平均年齢 27.8 ± 15.5 歳)であった。睡眠ポリグラフ検査により、総睡眠時間、睡眠効率、覚醒段階、レム睡眠、ノンレム睡眠(睡眠段階 N1、睡眠段階 N2、睡眠段階 N3)、中途覚醒時間および覚醒反応指数を算出した。認知機能評価として、Number of back task(N-back task)、Wisconsin Card Sorting Test(WCST) および Continuous Performance Test-Identical Pairs(CPT-IP)を用いて、作動記憶、実行機能および持続的注意能力を各々評価した。2-back task の正解率は、レム睡眠、睡眠段階 N1 および睡眠段階 N2 と有意な相関関係を示した(レム睡眠: $r = 0.505$, $p = 0.006$; 睡眠段階 N1: $r = -0.637$, $p < 0.001$; 睡眠段階 N2: $r = 0.670$, $p < 0.001$)。レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3 を独立因子としたステップワイズ法による重回帰

分析では、睡眠段階 N2 が 2-back task の正解率の最も有意な因子であった ($\beta = 0.670$, $p < 0.001$)。また、2-back task の正解率は、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数と有意な相関関係を示した (総睡眠時間: $r = 0.492$, $p = 0.008$; 睡眠効率: $r = 0.622$, $p < 0.001$; 中途覚醒時間: $r = -0.721$, $p < 0.001$; 覚醒反応指数: $r = -0.656$, $p < 0.001$)。総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数を独立因子とした重回帰分析では、中途覚醒時間は 2-back task の正解率の有意な因子であった ($\beta = -2.086$, $p = 0.007$)。WCST のカテゴリー達成数と CPT-IP の正解と不正解から計算される識別性である d プライムは、睡眠指標との間に有意な相関関係を示さなかった。

中途覚醒の増加と睡眠段階 N2 の減少は、言葉の理解、学習および推理など複雑な認知機能に必要な情報を一時的に保存・操作する能力である作動記憶の悪化と関係した。中途覚醒の増加は、睡眠の断片化と睡眠の質の低下を引き起こし、長期的にも認知機能障害を促進する可能性が高い。作動記憶、実行機能および持続的注意能力と睡眠ポリグラフ検査による睡眠断片化指標や睡眠段階との関係について詳細に検討することにより、認知機能障害の早期診断・予防・治療に役立つ情報を得ることができ、その臨床的意義は高いと考えられた。

略語一覽

PGO = ponto-occipitogeniculate

AASM = American Academy of Sleep Medicine

N-back task = Number of back task

WCST = Wisconsin Card Sorting Test

CPT-IP = Continuous Performance Test-Identical Pairs

PFC = prefrontal cortex

fMRI = functional magnetic resonance imaging

第一節 緒言

睡眠は人間の認知機能に重要な役割を果たしている¹。睡眠制限により、注意力、作動記憶および思考の柔軟性が低下し、現代生活に重大な局面をもたらすことが知られている²。疫学研究では、一般集団において、短時間睡眠と長時間睡眠は、客観的と主観的に評価された認知機能の低下の両方に関連していることが報告されている(表1)³。特に、短時間睡眠は、認知機能に悪影響をもたらすことが知られている²⁻⁵。一方、睡眠の質の低下や睡眠の断片化は認知機能に悪影響を及ぼすことは推測されるが、その詳細は明らかにされていない。

2つの主要な睡眠状態、すなわち、ノンレム睡眠の睡眠段階N2(軽睡眠期)と睡眠段階N3(深睡眠期)およびレム睡眠は、睡眠に依存した記憶処理に関わっている。睡眠段階N2、睡眠段階N3およびレム睡眠は、長期記憶の統合に関与している(表2)⁶。各睡眠段階に関連する神経振動のパターンには、レム睡眠の ponto-occipitogeniculate (PGO) 波(橋、外側膝状体、後頭葉から記録される電気活動)やシータ波、睡眠段階N2の睡眠紡錘波、睡眠段階N3の徐波活動がある^{7,8}。また、視覚識別課題の改善はレム睡眠の割合と有意な相関関係を示し⁹、手指タッピング課題の改善は睡眠段階N2の割合と有意な相関関係を示した¹⁰。睡眠中の頻回の覚醒による睡眠の断片化は認知機能低下のリスクの増加に寄与している可能性が高いが、睡眠中の頻回の覚醒が認知機能に及ぼす影響については、これまで十分検討されていない。

我々は以前に、短い睡眠時間が認知機能の3つの領域、すなわち Number of back task (N-back task)^{11,12}、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)¹³ および Continuous Performance Test-Identical Pairs (CPT-IP)¹⁴ を用いて、若年成人の作動記憶、実行機能および持続的注意能力への影響を検討した¹⁵⁻¹⁷。N-back task は作動記憶における前頭葉の神経活動を検討するために精神疾患患者および健常人を対象とした多くの研究で用いられている^{11,12}。作動記憶とは、言葉の理解、学習および推理のような複雑な認知機能に必要な情報を一時的に保存したり操作したりする能力である¹⁸。WCST は、実行機能を評価するために頻繁に使用されている¹³。実行機能は、見知らぬ環境に対処する時に新しい最適な行動を遂行するための高度な認知過程である¹⁹。CPT-IP は、コンピュータ画面に連続して数字が表示される中で同じ数字を識別する認知機能検査で、この検査により持続的注意能力および警戒力が評価される¹⁴。精神医学の研究、特に、統合失調症の持続的注意能力を評価する研究において CPT-IP は使用されている²⁰。これら3つの認知機能検査により前頭葉機能が評価される^{12,19,21}。全断眠や部分的な断眠または長時間の覚醒による行動的、認知的および心理生理学的な影響が、報告されている²²。睡眠の3つの認知領域における影響は異なる²³。

3つの認知領域と疾患との関係として、作動記憶が低下する精神神経疾患には、注意欠陥・多動性障害²⁴、統合失調症²⁵、パーキンソン病²⁶、アルツハイマー病²⁷がある。アルツハイマー病²⁷、パーキンソン病²⁶、前頭側頭型認知症²⁸、双極性障害²⁹では、実行機能が低下する。持続的注意能力が低下する精神神経疾患として、統合失調症³⁰、アルツハイマー病³¹、

双極性障害²⁹、多発性硬化症³²が報告されている。統合失調症では、睡眠紡錘波の欠損は、手続き型およびエピソード記憶の障害に関連している³³。

これらのことから、認知機能の3つの領域、すなわち作動記憶、実行機能および持続的注意能力に及ぼす睡眠の断片化と睡眠段階の影響を明らかにすることを目的とし、健常成人を対象に、これらの認知機能との関係を検討した。

表1 睡眠時間と認知機能に関する従来研究

筆頭著者	対象・年齢	認知機能評価法	結果
Kronholm E ³ 2009	対象：5177 例 年齢：30 歳以上	Verbal fluency, Encoding and retaining verbal material, Home interviews self-reported memory function	主観的な短時間睡眠と長時間睡眠により、客観的と主観的の認知機能の両方が有意に低下した。
Blackwell T ⁴⁹ 2011	対象：男性 3132 例 年齢：76.4±5.6 歳	Modified MMSE, Trail making test- part B, Digit vigilance test	主観的な長時間睡眠(8 時間以上)により、認知機能が有意に低下した。
Xu L ⁶⁸ 2011	対象：28670 例 年齢：50~85 歳	Delayed word recall test	主観的な短時間睡眠(3~4 時間)と長時間睡眠(10 時間以上)により、Delayed word recall test スコアが有意に低下した。
Ramos AR ⁶⁹ 2013	対象：927 例 年齢：75±9 歳	MMSE	主観的な長時間睡眠(9 時間以上)により、MMSE スコアが有意に低下した。
Spira AP ⁷⁰ 2017	対象：女性 782 例 年齢：87.4 歳	Modified MMSE, California verbal learning test-II- short form, Digit span, Verbal fluency test, Trail making test-part B	アクチグラフィで測定された長時間睡眠(459.8 分以上)により、修正 MMSE スコアが有意に低下した。
Ding G ⁷¹ 2020	対象：1115 例 年齢：73.1±8.8 歳	MMSE	主観的な短時間睡眠(6 時間未満)と長時間睡眠(8 時間以上)により、MMSE スコアが有意に低下した。

MMSE = Mini-mental state examination

表 2-1 睡眠段階と認知機能に関する従来研究

筆頭著者	対象・年齢	認知機能評価法	関係した睡眠段階
Plihal W ⁷² 1997	対象：20 例 年齢：21～38 歳	Paired-associate list learning task	睡眠段階 N3
Gais S ⁷³ 2000	対象：15 例 年齢：19～35 歳	Visual discrimination task	レム睡眠 + 睡眠段階 N3
Stickgold R ⁹ 2000	対象：27 例 年齢：18～25 歳	Visual discrimination task	レム睡眠
Wagner U ⁷⁴ 2001	対象：男性 23 例 年齢：24.2 歳	Memory retention of emotional versus neutral text material	レム睡眠
Fischer S ⁷⁵ 2002	対象：52 例 年齢：23.3±2.7 歳	Finger-to-thumb opposition task	レム睡眠
Mednick SC ⁷⁶ 2002	対象：129 例の大学生	Visual texture discrimination task	睡眠段階 N3
Walker MP ¹⁰ 2002	対象：62 例 年齢：22.4±2.3 歳	Sequential finger tapping task	睡眠段階 N2
Wagner U ⁷⁷ 2003	対象：男性 43 例	Implicit memories for faces in healthy men	レム睡眠
Rauchs G ⁷⁸ 2004	対象：43 例 年齢：20.2±1.9 歳	What-Where-When test	レム睡眠 + 睡眠段階 N3
Scullin MK ⁷⁹ 2013	対象：57 例の若年者 (年齢:19.7±1.1 歳) 41 例の高齢者 (年齢: 70.7±5.4 歳)	Word pair retention	睡眠段階 N3 (若年者のみ)

表 2-2 睡眠段階と認知機能に関する従来研究

筆頭著者	対象・年齢	認知機能評価法	関係した睡眠段階
Lafortune M ⁵⁹ 2014	対象：58 例 年齢：63.1±8.5 歳	Continuous performance test, Auditory verbal learning test, Verbal fluency, N-back task	レム睡眠
Song Y ⁸⁰ 2015	対象：男性 2601 例 年齢：67 歳以上	Modified MMSE, Trail making test-part B	睡眠段階 N1、レム睡眠

MMSE = Mini-mental state examination

第二節 方法

第一項 対象

対象は健常成人 28 例（男性 18 例、女性 10 例、平均年齢 27.8 ± 15.5 歳）であった。除外基準は、神経障害、薬物乱用、頭部外傷、身体疾患の既往歴はなく、研究時に向精神薬を処方されていた者とした。

本研究は中部大学倫理審査委員会の承認（承認番号：270098）を得て実施した。対象者全員に研究内容と方法について説明し、書面にて同意を得た。

第二項 睡眠ポリグラフ検査

対象者は一晩の順応後、米国睡眠医学会（American Academy of Sleep Medicine：AASM）による睡眠および随伴イベントの判定マニュアル（Version 2.1）³⁴に従って、Alice 5（Philips Respironics, Murrysville, PA）を用いた標準的な睡眠ポリグラフ検査を受けた。睡眠ポリグラフ検査は中部大学の睡眠研究室で実施した。各対象者について、消灯時間を習慣的な就寝時間に合わせて決定した。起床時間は、午前 7 時の点灯時間までに対象者の要望に合わせて決定した。6 チャンネルの脳波（F₃-M₂、F₄-M₁、C₃-M₂、C₄-M₁、O₁-M₂、O₂-M₁ 誘導）、左右眼球運動、オトガイ筋筋電図および心電図の記録を得た。また、いびきの記録にはマイクロホンを使用し、体位を測定するセンサーを装着した（表 3）。その後、総睡眠時間、睡眠効率 [総睡眠時間/総記録時間×100、%]、覚醒段階 [覚醒状態/睡眠時間×100、%]、

レム睡眠およびノンレム睡眠（睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3）を算出した。

1 エポック 30 秒ごとの睡眠段階は、AASM による睡眠および随伴イベントの判定マニュアル

(Version 2.1) ³⁴の基準に従って判定した。エポックの大部分が睡眠段階 N1 の基準（緩徐

眼球運動、低振幅で様々な周波数が混在する脳波活動、頭頂部鋭波）を満たす場合、他の睡

眠段階の指標がみられなければ、そのエポックは睡眠段階 N1 と判定した。エポックの大部

分が睡眠段階 N2 の基準（K 複合、睡眠紡錘波）を満たす場合、そのエポックは睡眠段階 N2

と判定した。エポックの 20%以上で徐波活動が認められる場合、そのエポックは睡眠段階 N3

と判定した。エポックの大部分がレム睡眠の基準（急速眼球運動、顎筋電図緊張低下、鋸歯

状波、一過性筋活動）を満たしている場合、そのエポックはレム睡眠と判定した（表 4）。

さらに、睡眠の断片化を定量化するために、中途覚醒時間と覚醒反応指数を評価した。入眠

は、覚醒段階以外のいずれかの睡眠段階（睡眠段階 N1、N2、N3 あるいはレム睡眠）として

判定された最初のエポックと定義した。中途覚醒時間は、ベッドから離れている時間などす

べての覚醒行動を含む睡眠時間中のすべての覚醒時間の合計として定義した。覚醒反応

(Arousal) は睡眠段階 N1、N2、N3 あるいはレム睡眠のいずれかで脳波の周波数が急激に変

化し、アルファ波、シータ波や 16Hz を超える（睡眠紡錘波ではない）周波数が 3 秒間持続

し、また直前に 10 秒以上の安定した睡眠が認められている場合に判定された。覚醒反応指

数は、1 時間あたりの覚醒反応の回数と定義した（表 5）³⁴。

表 3 睡眠ポリグラフ検査で記録する生体现象とその評価内容³⁵

測定項目	評価内容
脳波	睡眠段階の判定、覚醒反応の判定
前頭部 (F ₃ 、F ₄)	睡眠段階 N3 に出現する徐波の判定
中心部 (C ₃ 、C ₄)	睡眠段階 N1 に出現する頭頂部鋭波、睡眠段階 N2 に出現する睡眠紡錘波および K 複合の判定
後頭部 (O ₁ 、O ₂)	覚醒段階に出現するアルファ波の判定 覚醒段階に出現するアルファ波の判定
眼球運動	入眠およびレム睡眠の鑑別
オトガイ筋筋電図	覚醒とレム睡眠の鑑別
心電図	心拍数の変化、不整脈
いびき音 (マイクロフォン)	いびきの評価
口鼻気流	無呼吸および低呼吸の判定、睡眠呼吸障害の重症度
胸腹部運動	換気努力、閉塞性、混合性および中枢性無呼吸の鑑別
酸素飽和度	無呼吸および低呼吸の判定、睡眠呼吸障害の重症度
体位センサー	睡眠中の体位の評価
下肢筋電図	足の動き、周期性四肢運動

表 4 各睡眠段階の特徴^{34, 35}

睡眠段階	特徴
覚醒段階	エポックの 50%以上で後頭部のアルファ律動（後頭部優位律動）が見られる。 瞬目、読書眼球運動、顎緊張を伴った急速眼球運動が見られる。
睡眠段階 N1	緩徐眼球運動が見られる。 低振幅で様々な周波数が混在する脳波活動や頭頂部鋭波が見られる。
睡眠段階 N2	K 複合や睡眠紡錘波が見られる。
睡眠段階 N3	徐波活動がエポックの 20%以上を占める。
レム睡眠	急速眼球運動、顎筋電図緊張低下、鋸歯状波、一過性筋活動が見られる。

表 5 睡眠ポリグラフ検査の主な指標^{34,35}

睡眠変数	定義
総記録時間	記録開始から記録終了までの時間
睡眠時間	入眠から最終覚醒時刻までの時間
総睡眠時間	入眠から最終覚醒時刻までの時間のうち、中途覚醒時間を除いた時間
中途覚醒時間	ベッドから離れている時間などすべての覚醒行動を含む睡眠時間内における覚醒時間の総和
睡眠効率	総記録時間における総睡眠時間の割合
入眠	覚醒段階以外のいずれかの睡眠段階（睡眠段階 N1、N2、N3 あるいはレム睡眠）として判定された最初のエポック
覚醒反応	睡眠段階 N1、N2、N3 あるいはレム睡眠のいずれかで脳波の周波数が急激に変化し、アルファ波、シータ波や 16Hz を超える（睡眠紡錘波ではない）周波数が 3 秒間持続し、また直前に 10 秒以上の安定した睡眠が認められている場合に判定
覚醒反応指数	1 時間あたりの覚醒反応の回数

第三項 認知機能検査

睡眠ポリグラフ検査を受けた翌朝、認知機能評価として、N-back task^{11,12}、WCST¹³、CPT-IP¹⁴を用いて、作動記憶、実行機能、持続的注意能力を各々評価した（表6）。

第一目 Number of back task (N-back task)

対象者は、作動記憶を評価するために N-back task を受けた。この検査では、対象者は継続的に以前に見た刺激（すなわち数字）に反応する必要がある^{11,36,37}。数字の表示時間は 0.4 秒、数字間隔は 1.4 秒および 14 トライアルである。刺激は、4 種類の数字（2、4、6、8）で構成され、ダイヤモンドの箱の中にランダムで表示される³⁶。対象者はコンピュータおよび数字のキーパッドを利用する。本研究では、0-back、1-back および 2-back task を実施した。成績として、正解率（正解数 + N-back task の施行数/総刺激数 ×100）と正解の反応時間を評価した。作動記憶を評価するための N-back task では、連続して数字が表示され、0-back task の時は表示された数字、1-back task の時は 1 個前の数字および 2-back task の時は 2 個前の数字を答えるように対象者は指示される。

第二目 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

WCST は、推理能力、抽象的思考および非慣習的な状況へ反応するために認知を変更する能力など、人間が社会的・自律的・創造的な活動を行うのに不可欠な機能である実行機能を評価する検査である^{13,38}。本研究では、WCST をコンピュータ化した慶應版 (WCST- Keio F-S version, Japanese Stroke Data Bank, Osaka, Japan) を使用した。WCST は 48 枚のカードからなり、色・形・数の 3 つの分類カテゴリーがある。コンピュータのスクリーンの下部に表示されている 1 枚のカードを色・形・数から分類して、上部に表示されている 4 種類の基本カードから 1 種類のカードを選択する。対象者は正しい分類を知らされておらず、選択後「正しい」または「誤った」選択をしたか、コンピュータからフィードバックされる。対象者が 6 回続けて正しい選択をしたならば、コンピュータ内の分類は変更され、正しい選択をするために他の分類を選択する。本研究では、カテゴリー達成数を評価した。カテゴリー達成数は、6 回続けて正解した分類カテゴリーの数であり、最大数は 8 となる³⁹。

第三目 Continuous Performance Test-Identical Pairs (CPT-IP)

CPT-IP (Biobehavioral Technologies, Inc., New York, NY, USA) は、持続的注意能力および警戒能力を評価する認知機能検査である¹⁴。4桁の数字が 1 つの刺激としてコンピュータ画面に提示され、対象者は全く同じ刺激が続いた場合、できるだけ素早くマウスをクリックするように求められる。1 つの刺激の提示時間は 50 ミリ秒で、刺激間は 950 ミリ秒で

ある。刺激の総計は 150 であり、反応を要求される標的は 30 個含まれている。2 回のセッション（1 回目と 2 回目）を実施し、2 回目の結果を利用した。本研究では、正解と不正解から計算される識別性である d プライムを評価した。

表 6 認知機能評価法¹¹⁻¹⁴

Number of back task (N-back task)

作動記憶を評価する。

作動記憶とは、言葉の理解、学習および推理のような複雑な認知機能に必要な情報を一時的に保存したり操作したりする能力である。

数字の表示時間は 0.4 秒、数字間隔は 1.4 秒および 14 トライアルである。刺激は、4 種類の数字 (2、4、6、8) で構成され、ダイヤモンドの箱の中にランダムで表示される。対象者はコンピュータおよび数字のキーパッドを利用する。本研究では、0-back、1-back および 2-back task を実施した。成績は、正解率 (正解数 + N-back task の施行数 / 総刺激数 × 100) と正解の反応時間を評価した。作動記憶を評価するための N-back task では、連続して数字が表示され、0-back task の時は表示された数字、1-back task の時は 1 個前の数字および 2-back task の時は 2 個前の数字を答えるように対象者は指示される。

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

実行機能を評価する。

実行機能とは、推理能力、抽象的思考および非慣習的な状況へ反応するために認知を変更する能力など、人間が社会的・自律的・創造的な活動を行うのに不可欠な機能である。

WCST は 48 枚のカードからなり、色・形・数の 3 つの分類カテゴリーがある。コンピュータのスクリーンの下部に表示されている 1 枚のカードを色・形・数から分類して、上部に表示されている 4 種類の基本カードから 1 種類のカードを選択する。対象者は正しい分類を知らされておらず、選択後「正しい」または「誤った」選択をしたか、コンピュータからフィードバックされる。対象者が 6 回続けて正しい選択をしたならば、コンピュータ内の分類は変更され、正しい選択をするために他の分類を選択する。成績は、カテゴリー達成数を評価した。カテゴリー達成数は、6 回続けて正解した分類カテゴリーの数であり、最大数は 8 となる。

Continuous Performance Test-Identical Pairs (CPT-IP)

持続的注意能力および警戒能力を評価する。

4 桁の数字が 1 つの刺激としてコンピュータ画面に提示され、対象者は全く同じ刺激が続いた場合、できるだけ素早くマウスをクリックするように求められる。1 つの刺激の提示時間は 50 ミリ秒で、刺激間は 950 ミリ秒である。刺激の総計は 150 であり、反応を要求される標的は 30 個含まれている。2 回のセッション (1 回目と 2 回目) を実施し、2 回目の結果を利用した。成績は、正解と不正解から計算される識別性である d' プライムを評価した。

第四項 統計解析

すべての測定値は、平均値 ± 標準偏差で示した。従属変数として、0-back、1-back、2-back task、WCST および CPT-IP 指標を、独立変数として、レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3 または 総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数を用いて、Pearson の単相関とステップワイズ法を含む重回帰分析を行った。対応のない t 検定を用いて 2 群間の比較を行った。いずれも有意水準は 5%とした。すべての統計解析は、IBM SPSS Statistics ver.25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA)を使用して実施した。

第三節 結果

睡眠ポリグラフ検査所見と N-back task、WCST および CPT-IP 指標を表 7 に示した。

表 7 対象者の睡眠ポリグラフ検査所見と N-back task、WCST および CPT-IP 指標

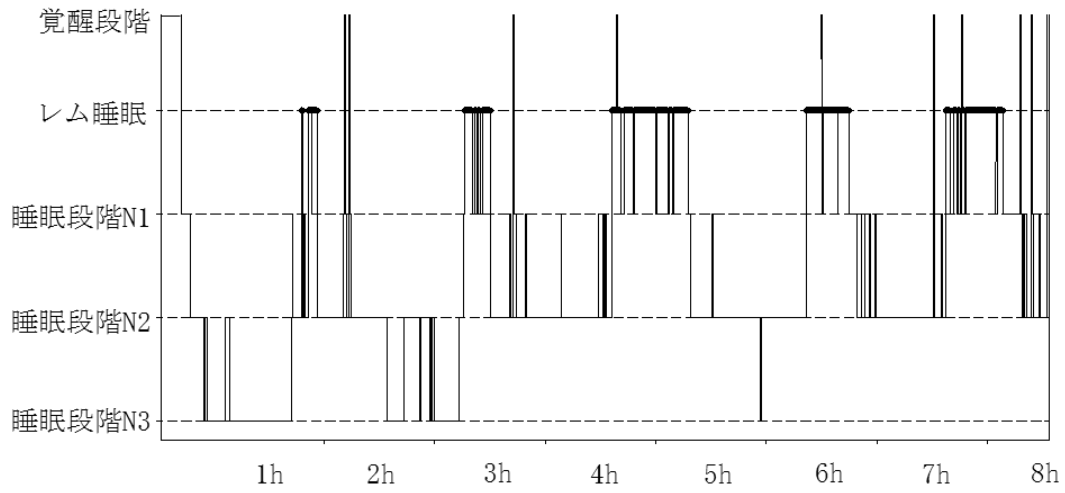
指標	
睡眠ポリグラフ検査	
総睡眠時間 (分)	383.2 ± 64.4
睡眠効率 (%総記録時間)	89.6 ± 9.3
覚醒段階 (%睡眠時間)	6.0 ± 7.2
レム睡眠 (%睡眠時間)	16.7 ± 6.6
睡眠段階 N1 (%睡眠時間)	20.0 ± 14.2
睡眠段階 N2 (%睡眠時間)	51.5 ± 14.9
睡眠段階 N3 (%睡眠時間)	5.7 ± 5.4
中途覚醒時間 (分)	28.3 ± 35.8
覚醒反応指数 (回/h)	14.2 ± 13.5
N-back task	
0-back task	
正解率 (%)	99.4 ± 2.0
反応時間 (ms)	511.4 ± 99.5
1-back task	
正解率 (%)	97.0 ± 4.6
反応時間 (ms)	426.0 ± 210.6
2-back task	
正解率 (%)	87.0 ± 13.0
反応時間 (ms)	436.9 ± 224.1
WCST	
カテゴリー達成数	5.7 ± 0.8
CPT-IP	
<i>d</i> プライム	2.5 ± 0.9

Data are expressed as mean ± standard deviation.

WCST = Wisconsin Card Sorting Test; CPT-IP = Continuous Performance Test-Identical Pairs.

図 1 は 2 症例の睡眠ポリグラフ検査の睡眠経過図を示す。症例 1 は正常例、症例 2 は 2-back task の正解率の低下例である。睡眠段階 N2 は、症例 1 に比し症例 2 で減少していた（症例 1 : 53.0 % ; 症例 2 : 44.1 %）。中途覚醒時間および覚醒反応指数は、症例 1 に比し症例 2 で増加していた（中途覚醒時間：症例 1 : 5.5 分；症例 2 : 32.5 分；覚醒反応指数：症例 1 : 6.2 回/h；症例 2 : 18.6 回/h）。2-back task の正解率は、症例 1 に比し症例 2 で低下していた（症例 1 : 100.0 % ; 症例 2 : 85.7 %）（表 8）。

症例 1



症例 2

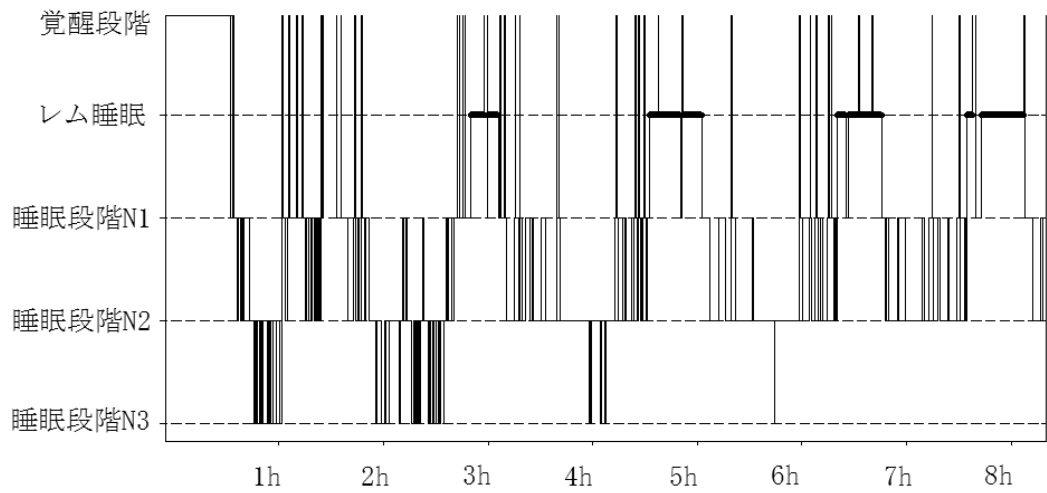


図 1 作動記憶正常例と低下例の睡眠経過図

横軸は経過時間、縦軸は睡眠段階で、上から、覚醒段階、レム睡眠、ノンレム睡眠の睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3 を示す。ノンレム睡眠の睡眠段階 N1 および N2 は浅い睡眠、睡眠段階 N3 は深い睡眠を示す。症例 1 は、作動記憶正常例、症例 2 は作動記憶低下例の睡眠経過図である。症例 1 では中途覚醒および覚醒反応がほとんど認められなかったのに対し、症例 2 では中途覚醒および覚醒反応が多く、認められる。

表 8 代表例 (図 1) の睡眠ポリグラフ検査所見と N-back task、WCST および CPT-IP 指標

	症例 1	症例 2
睡眠ポリグラフ検査		
総睡眠時間 (分)	465.5	435.0
睡眠効率 (%総記録時間)	96.6	86.1
覚醒段階 (%睡眠時間)	1.0	7.0
レム睡眠 (%睡眠時間)	21.2	19.9
睡眠段階 N1 (%睡眠時間)	10.2	23.9
睡眠段階 N2 (%睡眠時間)	53.0	44.1
睡眠段階 N3 (%睡眠時間)	14.7	5.2
中途覚醒時間 (分)	5.5	32.5
覚醒反応指数 (回/h)	6.2	18.6
認知機能検査		
N-back task		
0-back task		
正解率 (%)	100.0	100.0
反応時間 (ms)	632.0	532.5
1-back task		
正解率 (%)	100.0	96.4
反応時間 (ms)	462.0	381.5
2-back task		
正解率 (%)	100.0	85.7
反応時間 (ms)	296.0	352.0
WCST		
カテゴリー達成数	6	6
CPT-IP		
dプライム	1.4	3.2

WCST = Wisconsin Card Sorting Test; CPT-IP = Continuous Performance Test-Identical Pairs.

第一項 レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3 と作動記憶の関係

2-back task の正解率は、レム睡眠、睡眠段階 N1 および睡眠段階 N2 と有意な相関関係を示した (レム睡眠 : $r = 0.505$, $p = 0.006$; 睡眠段階 N1 : $r = -0.637$, $p < 0.001$; 睡眠段階 N2 : $r = 0.670$, $p < 0.001$)。レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3 を独立因子とした重回帰分析では、レム睡眠および睡眠段階 N2 が 2-back task の正解率の有意な因子であった (レム睡眠 : $\beta = 0.559$, $p = 0.025$; 睡眠段階 N2 : $\beta = 1.010$, $p = 0.039$) (表 9)。

レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3 を独立因子としたステップワイズ法による重回帰分析では、睡眠段階 N2 が 2-back task の正解率の最も有意な因子であった ($\beta = 0.670$, $p < 0.001$)。

1-back task の反応時間は、レム睡眠、睡眠段階 N1 および睡眠段階 N2 と有意な相関関係を示した (レム睡眠 : $r = -0.425$, $p = 0.024$; 睡眠段階 N1 : $r = 0.589$, $p = 0.001$; 睡眠段階 N2 : $r = -0.637$, $p < 0.001$)。レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3 を独立因子とした重回帰分析では、レム睡眠および睡眠段階 N2 が 1-back task の反応時間の有意な因子であった (レム睡眠 : $\beta = -0.529$, $p = 0.046$; 睡眠段階 N2 : $\beta = -1.276$, $p = 0.017$)。2-back task の反応時間は、レム睡眠、睡眠段階 N1 および睡眠段階 N2 と有意な相関関係を示した (レム睡眠 : $r = -0.507$, $p = 0.006$; 睡眠段階 N1 : $r = 0.511$, $p = 0.005$; 睡眠段階 N2 : $r = -0.523$, $p = 0.004$)。レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 およ

び睡眠段階 N3 を独立因子とした重回帰分析では、レム睡眠が 2-back task の反応時間の有意な因子であった ($\beta = -0.690$, $p = 0.015$) (表 9)。

表9 N-back task、WCST および CPT-IP 指標とレム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2 および睡眠段階 N3 の関係

	単相関分析		重回帰分析		単相関分析		重回帰分析	
	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
0-back task	正解率				反応時間			
レム睡眠	0.282	0.145	0.148	0.645	-0.246	0.206	-0.394	0.196
睡眠段階 N1	-0.020	0.920	-0.603	0.476	0.405	0.032	-0.862	0.280
睡眠段階 N2	-0.231	0.237	-0.780	0.224	-0.516	0.005	-1.103	0.072
睡眠段階 N3	0.252	0.195	-0.033	0.922	-0.035	0.862	-0.148	0.638
1-back task	正解率				反応時間			
レム睡眠	0.202	0.302	0.057	0.871	-0.425	0.024	-0.529	0.046
睡眠段階 N1	-0.288	0.137	-0.155	0.866	0.589	0.001	-1.003	0.142
睡眠段階 N2	0.244	0.212	0.090	0.896	-0.637	<0.001	-1.276	0.017
睡眠段階 N3	0.166	0.397	0.039	0.915	-0.214	0.273	-0.313	0.247
2-back task	正解率				反応時間			
レム睡眠	0.505	0.006	0.559	0.025	-0.507	0.006	-0.690	0.015
睡眠段階 N1	-0.637	<0.001	0.616	0.327	0.511	0.005	-0.815	0.253
睡眠段階 N2	0.670	<0.001	1.010	0.039	-0.523	0.004	-0.990	0.070
睡眠段階 N3	0.161	0.412	0.071	0.774	-0.123	0.532	-0.083	0.767
WCST	カテゴリー達成数							
レム睡眠	0.186	0.343	-0.294	0.359				
睡眠段階 N1	-0.290	0.134	-1.808	0.039				
睡眠段階 N2	0.220	0.260	-1.109	0.086				
睡眠段階 N3	-0.020	0.920	-0.706	0.043				
CPT-IP	dプライム							
レム睡眠	-0.163	0.408	-0.021	0.951				
睡眠段階 N1	0.206	0.292	0.100	0.914				
睡眠段階 N2	-0.126	0.524	-0.011	0.988				
睡眠段階 N3	-0.218	0.266	-0.150	0.687				

WCST = Wisconsin Card Sorting Test; CPT-IP = Continuous Performance Test-Identical Pairs.

第二項 総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数と作動記憶の関係

2-back task の正解率は、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数と有意な相関関係を示した（総睡眠時間： $r = 0.492$, $p = 0.008$ ；睡眠効率： $r = 0.622$, $p < 0.001$ ；中途覚醒時間： $r = -0.721$, $p < 0.001$ ；覚醒反応指数： $r = -0.656$, $p < 0.001$ ）。

総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数を独立因子とした重回帰分析では、中途覚醒時間は 2-back task の正解率の有意な因子であった（ $\beta = -2.086$, $p = 0.007$ ）

（表 10）。

レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数を独立因子としたステップワイズ法による重回帰分析では、中途覚醒時間が 2-back task の正解率の最も有意な因子であった（ $\beta = -0.721$, $p < 0.001$ ）。

表 10 N-back task、WCST および CPT-IP 指標と総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数の関係

	単相関分析		重回帰分析		単相関分析		重回帰分析	
	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
0-back task	正解率				反応時間			
総睡眠時間	0.217	0.268	0.558	0.050	-0.342	0.075	0.101	0.680
睡眠効率	-0.087	0.659	-0.133	0.831	-0.527	0.004	0.080	0.886
中途覚醒時間	0.097	0.622	0.277	0.788	0.571	0.002	0.661	0.475
覚醒反応指数	0.082	0.678	0.084	0.907	0.552	0.002	0.057	0.930
1-back task	正解率				反応時間			
総睡眠時間	0.363	0.058	0.377	0.149	-0.568	0.002	-0.119	0.565
睡眠効率	0.336	0.080	0.761	0.200	-0.691	<0.001	-0.308	0.517
中途覚醒時間	-0.238	0.222	-0.028	0.977	0.702	<0.001	-0.045	0.954
覚醒反応指数	-0.157	0.424	0.803	0.242	0.700	<0.001	0.388	0.481
2-back task	正解率				反応時間			
総睡眠時間	0.492	0.008	0.066	0.729	-0.434	0.021	-0.026	0.908
睡眠効率	0.622	<0.001	-0.757	0.093	-0.554	0.002	0.514	0.325
中途覚醒時間	-0.721	<0.001	-2.086	0.007	0.637	<0.001	1.294	0.137
覚醒反応指数	-0.656	<0.001	0.724	0.162	0.609	0.001	-0.197	0.742
WCST	カテゴリ達成数							
総睡眠時間	0.147	0.455	0.301	0.288				
睡眠効率	-0.009	0.963	-0.898	0.169				
中途覚醒時間	-0.059	0.767	-1.524	0.157				
覚醒反応指数	-0.019	0.926	0.859	0.253				
CPT-IP	<i>d</i>プライム							
総睡眠時間	-0.319	0.098	-0.449	0.117				
睡眠効率	-0.122	0.536	0.482	0.451				
中途覚醒時間	0.159	0.420	0.668	0.525				
覚醒反応指数	0.146	0.458	-0.380	0.607				

WCST = Wisconsin Card Sorting Test; CPT-IP = Continuous Performance Test-Identical Pairs.

第三項 睡眠指標と実行機能および持続的注意能力との関係

WCST のカテゴリ達成数と CPT-IP の *d* プライムは、レム睡眠、睡眠段階 N1、睡眠段階 N2、睡眠段階 N3、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および覚醒反応指数との間に有意な相関関係を示さなかった（表 9, 10）（図 2）。

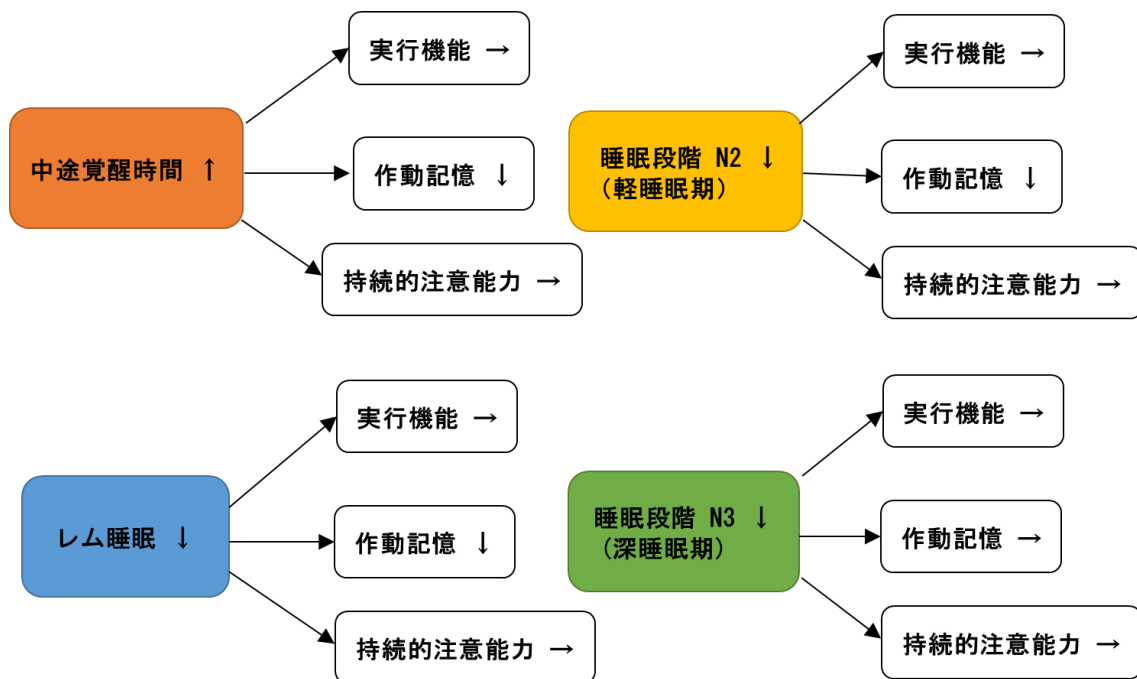


図 2 結果のまとめ

中途覚醒時間の増加は、作動記憶の低下と関係した。レム睡眠および睡眠段階 N2（軽睡眠期）の低下は、作動記憶の低下と関係した。実行機能および持続的注意能力は、いずれの睡眠指標とも関係は認められなかった。

第四項 睡眠と認知機能と性差

覚醒段階および睡眠段階 N1 は、男性に比し女性で有意に低下した（覚醒段階：7.8 ± 8.5 % vs 2.9 ± 1.7 %, $p = 0.027$ ；睡眠段階 N1：24.0 ± 16.2 % vs 12.8 ± 4.8 %, $p = 0.012$ ）。睡眠段階 N3 は、女性に比し男性で有意に低下した（8.4 ± 6.1 % vs 4.2 ± 4.4 %, $p = 0.048$ ）。

総睡眠時間および睡眠効率、女性に比し男性で有意に低下した（総睡眠時間：423.6 ± 34.6 分 vs 360.8 ± 66.8 分, $p = 0.010$ ；睡眠効率：93.6 ± 4.1 % vs 87.4 ± 10.7 %, $p = 0.038$ ）。中途覚醒時間は、男性に比し女性で有意に低下した（36.5 ± 42.4 分 vs 13.5 ± 7.9 分, $p = 0.038$ ）。

1-back task の正解率は、女性に比し男性で有意に低下した（98.9 ± 1.7 % vs 96.0 ± 5.3 %, $p = 0.045$ ）（表 11）。

表 11 睡眠と認知機能と性差

	男性 n=18	女性 n=10	<i>p</i>
睡眠ポリグラフ検査			
総睡眠時間 (分)	360.8 ± 66.8	423.6 ± 34.6	0.010
睡眠効率 (%総記録時間)	87.4 ± 10.7	93.6 ± 4.1	0.038
覚醒段階 (%睡眠時間)	7.8 ± 8.5	2.9 ± 1.7	0.027
レム睡眠 (%睡眠時間)	14.9 ± 6.6	20.0 ± 5.4	0.050
睡眠段階 N1 (%睡眠時間)	24.0 ± 16.2	12.8 ± 4.8	0.012
睡眠段階 N2 (%睡眠時間)	49.1 ± 17.1	56.0 ± 9.1	0.245
睡眠段階 N3 (%睡眠時間)	4.2 ± 4.4	8.4 ± 6.1	0.048
中途覚醒時間 (分)	36.5 ± 42.4	13.5 ± 7.9	0.038
覚醒反応指数 (回/h)	16.9 ± 16.0	9.3 ± 4.2	0.153
N-back task			
0-back task			
正解率 (%)	99.0 ± 2.4	100.0 ± 0.0	0.096
反応時間 (ms)	500.8 ± 110.0	530.6 ± 79.0	0.458
1-back task			
正解率 (%)	96.0 ± 5.3	98.9 ± 1.7	0.045
反応時間 (ms)	425.0 ± 253.4	427.9 ± 108.5	0.973
2-back task			
正解率 (%)	87.3 ± 14.9	86.4 ± 9.3	0.866
反応時間 (ms)	420.4 ± 231.2	466.6 ± 219.3	0.610
WCST			
カテゴリー達成数	5.7 ± 0.9	5.6 ± 0.5	0.696
CPT-IP			
<i>d</i> プライム	2.7 ± 0.8	2.1 ± 0.9	0.065

Data are expressed as mean ± standard deviation.

WCST = Wisconsin Card Sorting Test; CPT-IP = Continuous Performance Test-Identical Pairs.

第四節 考察

本研究では、中途覚醒時間の増加と睡眠段階 N2 の低下により、2-back task の正解率が低下し、認知機能の 3 つの領域（作動記憶、実行機能および持続的注意能力）の中で、中途覚醒時間が 2-back task の正解率の最も重要な因子であることを示した。本研究の結果により、中途覚醒時間の増加と睡眠段階 N2 の減少は作動記憶に悪影響を与えることが考えられた。

第一項 睡眠の断片化と作動記憶との関係

本研究では、2-back task の正解率は、中途覚醒時間と有意な相関関係を示した。睡眠の断片化は、血管内皮機能障害⁴⁰と全身の炎症⁴¹を促進することにより、認知機能の低下の進行に関わっている（図 3）。慢性睡眠断片化モデルマウスを用いた研究により、睡眠時間に加えて、睡眠の質の低下が認知機能に悪影響を与えることが確認されている⁴²⁻⁴⁴。加齢に伴い、睡眠の質は低下し、徐波睡眠は減少し、睡眠の断片化は増加する⁴⁵⁻⁴⁷。睡眠障害は若年成人によく見られる症状であり、生活の質の低下、慢性的な身体疾患および精神疾患などの要因と関係する⁴⁸。地域在住の高齢者を対象としたアクチグラフィによる以前の研究では、長睡眠時間や中途覚醒時間の増加により、認知機能が低下することが示された⁴⁹。睡眠の断片化により、血圧・心拍数の上昇など循環系への悪影響をもたらし、精神神経症状として、日中の眠気・抑うつ症状を生じる⁵⁰。このように、慢性的な中途覚醒の増加、睡眠の断片化

および睡眠の質の低下は認知機能の低下または認知症の発症の促進につながる可能性がある。
る。

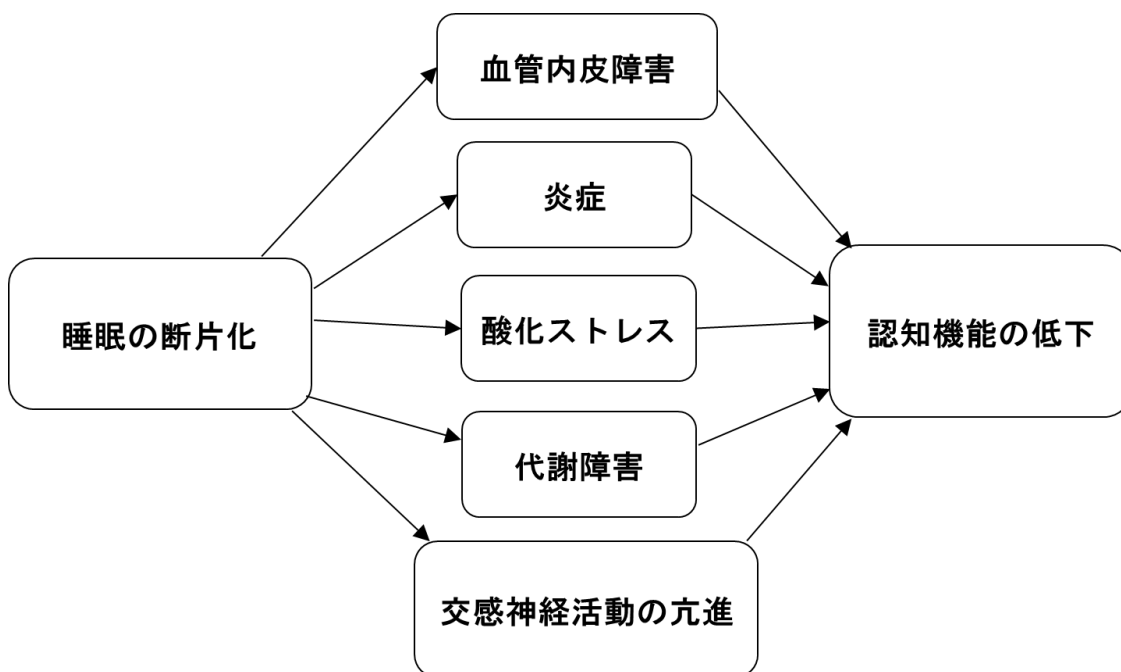


図3 睡眠の断片化が認知機能の低下をもたらす機序^{40, 41, 51, 52}

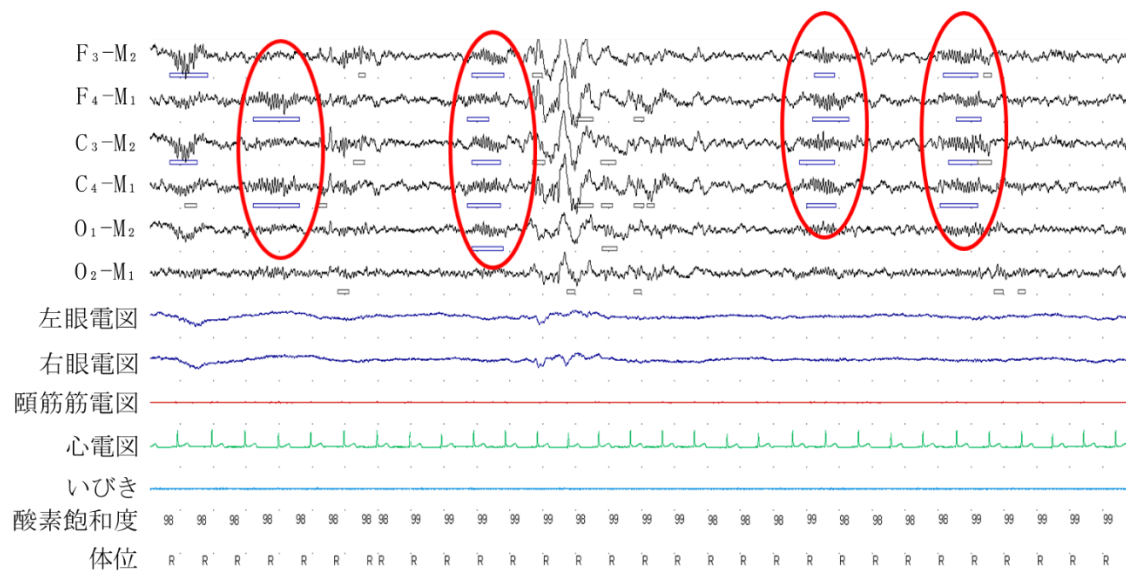
睡眠の断片化は、血管内皮障害、炎症、酸化ストレスの増加、代謝障害および交感神経活動の亢進をもたらし、認知機能を低下させる。

第二項 睡眠段階 N2 と作動記憶との関係

本研究では、2-back task の正解率は、睡眠段階 N2 と有意な相関関係を示した。また、0-back task と 1-back task の反応時間は睡眠段階 N2 と有意な相関関係を示した。N-back task の反応時間は、前頭前野の視覚情報の処理速度を反映し、N-back task の正解率は作動記憶の能力を反映している⁵³。睡眠段階 N2 の紡錘波密度は、脳の神経接続性の指標である

と報告されている⁵⁴。Schabus ら⁵⁵は、睡眠紡錘波を周波数が高いものと低いものの2つのカテゴリーに分類している(図4)。周波数が低い睡眠紡錘波(11~13 Hz)は前頭皮質領域に優勢であるのに対し、周波数が高い睡眠紡錘波(14~16 Hz)は頭頂部と中枢領域に優勢である⁵⁶。紡錘波は海馬の活動と関係し⁵⁵、睡眠時には海馬のリップル波(睡眠時の海馬において観察される脳波のひとつで、海馬での記憶の固定化に重要な働きをする)と関係する⁵⁷。最近の動物実験では、作動記憶が海馬の神経活動と関係することが示された⁵⁸。睡眠段階N2は、作動記憶に関する重要な情報を提供すると考えられる。今後の研究では、睡眠段階N2と作動記憶との関係を検討することにより、認知機能障害の機序解明につながる可能性がある。

周波数が高い睡眠紡錘波 (14~16 Hz)



周波数が低い睡眠紡錘波 (11~12 Hz)

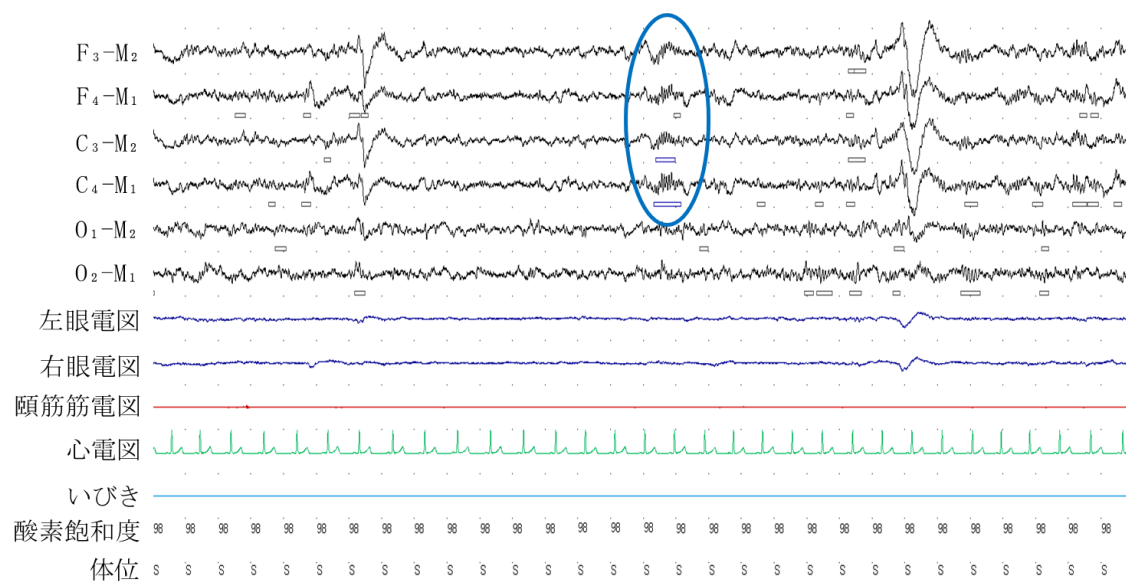


図4 周波数が高い睡眠紡錘波と周波数が低い睡眠紡錘波の波形

赤丸は周波数が高い睡眠紡錘波、青丸は周波数が低い睡眠紡錘波を示す。

F₃、F₄は前頭部の脳波、C₃、C₄は中心部の脳波、O₁、O₂は後頭部の脳波を示す。

体位の Right (R)は右側臥位で、Supine (S)は仰臥位を示す。

第三項 レム睡眠と作動記憶との関係

本研究では、2-back task の正解率は、レム睡眠と有意な相関関係を示した。健康な中高年 58 人を対象とした最近の睡眠ポリグラフ検査による研究では、レム睡眠時間が言語記憶の学習能力の向上と関係することが示されている⁵⁹。さらに、作動記憶を維持する能力は、健康な大学生 80 例を対象に、昼寝中のレム睡眠時間と総睡眠時間と有意な相関関係を示した⁶⁰。不眠は、前頭前野 (prefrontal cortex : PFC) の神経活性化の低下や他の脳領域との機能的結合性と関連し、作動記憶に影響を及ぼす⁶¹。ノンレム睡眠からレム睡眠への PFC 活動の変化の機序は明らかにされていないが、睡眠中の PFC の活性化と不活性化には、レム睡眠が重要な役割を果たしていると考えられる。したがって、レム睡眠は、作動記憶の維持に関係する可能性がある。

第四項 睡眠段階 N3 と作動記憶との関係

本研究では、2-back task の正解率は、睡眠段階 N3 との間に有意な相関関係を示さなかった。健康な男性成人を対象とした脳波による最近の研究では、前頭頭頂領域の徐波活動が高いほど作動記憶の改善が予測されることが示されている⁶²。健康な中高年の参加者を対象とした睡眠ポリグラフ検査による研究では、徐波密度が言語流暢性と有意に相関したが、2-back task の正解率と睡眠指標の間には有意な相関関係は認められなかったと報告されている⁵⁹。評価方法や対象者の年齢により、睡眠段階 N3 と作動記憶の関係は異なる可能性

がある。

第五項 睡眠指標と実行機能および持続的注意能力との関係

WCST のカテゴリー達成数は、レム睡眠、睡眠段階 N2 および中途覚醒時間との間に有意な相関関係を示さなかった。本研究では、対象者の 57.1%において カテゴリー達成数が 6 であったことから、健常成人では WCST の検査内容が容易であるために天井効果を生じた可能性が考えられた。WCST と N-back task はともに前頭葉検査であるが、N-back task では作動記憶^{11,12,18}、WCST では実行機能¹³を反映する。したがって、これら検査法の評価内容の違いが、N-back task と WCST の結果に関係していると考えられた。さらに、本研究では、持続的注意能力を反映する CPT-IP の *d* プライムは、レム睡眠、睡眠段階 N2 および中途覚醒時間との間に有意な相関関係を示さなかった。以前の睡眠ポリグラフ検査による研究では、健康な中高年者において、CPT-IP 指標と睡眠指標との間に有意な関係を示さなかったことが報告されている⁵⁹。これは我々の知見と一致している。

第六項 睡眠と認知機能と性差

本研究では、覚醒段階、睡眠段階 N1、睡眠段階 N3、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間および 1-back task の正解率で性差が認められた。17 歳から 32 歳までの健康な若年者 93 例を対象とした研究では、N-back task は男女間に有意な差を認めなかったと報告されてい

る⁶³。また、18-58歳の健常人50例を対象としたfMRIの研究では、言語作動記憶には有意な性差を示さなかったと報告されている⁶⁴。しかし、女性では睡眠不足が不安感を高める可能性がある。女性は男性よりも睡眠不足や睡眠障害による情緒的な影響を受けやすい^{65,66}。本研究において、1-back taskの正解率では性差が認められ、2-back taskの正解率では性差が認められなかった要因は明らかではなく、さらなる検討が必要である。

第七項 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、今回の研究対象者は相対的に少人数であった。第二に、今回の研究は横断的な研究であり、中途覚醒が認知機能低下の原因であると断定することはできなかった。睡眠の断片化が作動記憶に及ぼす影響を評価するために、例えば対象者を無作為に2つのグループに分け、一方のグループでは睡眠の断片化を誘発するために聴覚刺激を用い、もう一方のグループでは対象者に刺激を与えず眠らせるなどして、覚醒が作動記憶に及ぼす影響を評価する実験を本研究では実施しなかった。さらに、中途覚醒時間以外にも、睡眠の断片化の指標として、覚醒反応指数およびノンレム睡眠から覚醒段階への移行の割合がある⁶⁷。これらの認知機能への影響についても睡眠時間を同等とし比較検討する必要がある。睡眠段階および睡眠の断片化と作動記憶、実行機能および持続的注意能力との関係を明らかにするためには、大規模集団における介入試験が必要と考えられた。

第五節 結語

中途覚醒の増加と睡眠段階 N2 の減少は、言葉の理解、学習および推理など複雑な認知機能に必要な情報を一時的に保存・操作する能力である作動記憶の悪化と関係した。中途覚醒の増加は、睡眠の断片化と睡眠の質の低下を引き起こす。作動記憶、実行機能および持続的注意能力と睡眠ポリグラフ検査による睡眠断片化指標や睡眠段階との関係について詳細に検討することにより、認知機能障害の早期診断・予防・治療に役立つ情報を得ることができ、その臨床的意義は高いと考えられた。

文献

1. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(2):114-126.
2. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007;3(5):519-528.
3. Kronholm E, Sallinen M, Suutama T, Sulkava R, Era P, Partonen T. Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *J Sleep Res* 2009;18(4):436-446.
4. Fernandez-MendLaforozza J, He F, Calhoun SL, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Objective short sleep duration increases the risk of all-cause mortality associated with possible vascular cognitive impairment. *Sleep Health* 2020;6(1):71-78.
5. Zohar D, Tzischinsky O, Epstein R, Lavie P. The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: a cognitive-energy model. *Sleep* 2005;28(1):47-54.
6. Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res* 2005;14(2):123-140.
7. Goerke M, Müller NG, Cohrs S. Sleep-dependent memory consolidation and its

- implications for psychiatry. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(Suppl 1):163-178.
8. Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 2005;437(7063):1272-1278.
 9. Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA. Visual discrimination task improvement: a multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci* 2000;12(2):246-254.
 10. Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. Practice with sleep makes perfect: sleep dependent motor skill learning. *Neuron* 2002;35(1):205-211.
 11. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 2000;10(11):1078-1092.
 12. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25(1):46-59.
 13. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev* 2006;16(1):17-42.
 14. Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The

- continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): I. new findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res* 1988;26(2):223-238.
15. Kato K, Iwamoto K, Kawano N, Noda Y, Ozaki N, Noda A. Differential effects of physical activity and sleep duration on cognitive function in young adults. *J Sport Health Sci* 2018;7(2):227-236.
16. Miyata S, Noda A, Ozaki N, Hara Y, Minoshima M, Iwamoto K, et al. Insufficient sleep impairs driving performance and cognitive function. *Neurosci Lett* 2010;469(2):229-233.
17. Miyata S, Noda A, Iwamoto K, Kawano N, Banno M, Tsuruta Y, et al. Impaired cortical oxygenation is related to mood disturbance resulting from three nights of sleep restriction. *Sleep Biol Rhythms* 2015;13(4):387-394.
18. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992;255(5044):556-559.
19. Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Curr Biol* 2008;18(3):R110-R114.
20. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984;10(2):160-203.
21. Keilp JG, Herrera J, Stritzke P, Cornblatt BA. The continuous performance test,

- identical pairs version (CPT-IP): III. Brain functioning during performance of numbers and shapes subtasks. *Psychiatry Res* 1997;74(1):35-45.
22. Krause AJ, Simon EB, Mander BA, Greer SM, Saletin JM, Goldstein-Piekarski AN, et al. The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci* 2017;18(7):404-418.
23. Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol Bull* 2010;136(3):375-389.
24. Torgalsbøen BR, Zeiner P, Øie MG. Pre-attention and working memory in ADHD: A 25-year follow-up study. *J Atten Disord* 2019;1087054719879491.
25. Mihaljević-Peleš A, Bajš Janović M, Šagud M, Živković M, Janović Š, Jevtović S. Cognitive deficit in schizophrenia: an overview. *Psychiatr Danub* 2019;31 (Suppl 2):139-142.
26. Giehl K, Ophéy A, Hammes J, Rehberg S, Lichtenstein T, Reker P, et al. Working memory training increases neural efficiency in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Brain Commun* 2020;2(2):fcaa115
27. Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2015;2015:748212.
28. Yu J, Lee TMC. The longitudinal decline of white matter microstructural

- integrity in behavioral variant frontotemporal dementia and its association with executive function. *Neurobiol Aging* 2019;76:62-70.
29. Kolar US, Reddy YC, John JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:453-458.
30. Park SH, Kim JJ, Kim CH, Kim JH, Lee KH. Sustained attention in the context of emotional processing in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;187(1-2):18-23.
31. Estévez-González A, García-Sánchez C, Boltés A, García-Nonell C, Rigau-Ratera E, Otermín P, et al. Sustained attention in the preclinical phase of Alzheimer's disease. *Rev Neurol* 2003;36(9):829-832.
32. Niino M, Miyazaki Y. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Brain Nerve* 2020;72(5):509-515.
33. Manoach DS, Stickgold R. Abnormal sleep spindles, memory consolidation, and schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:451-479.
34. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.1. Darien, Illinois: American Academy

- of Sleep Medicine; 2014.
35. 野田明子. 睡眠ポリグラフ検査. 基礎からの睡眠医学, 名古屋大学出版, 2010;102-116.
36. Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, et al. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 1999;9(1):20-26.
37. Jacola LM, Willard VW, Ashford JM, Ogg RJ, Scoggins MA, Jones MM, et al. Clinical utility of the N-back task in functional neuroimaging studies of working memory. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014;36(8):875-886.
38. Tomida K, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Iwamoto K, Yoshida K, et al. Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64(1):62-69.
39. Banno M, Koide T, Aleksic B, Yamada K, Kikuchi T, Kohmura K, et al. A case control association study and cognitive function analysis of neuropilin and tolloid-like 1 gene and schizophrenia in the Japanese population. *PLoS One* 2011;6(12):e28929.
40. Sauvet F, Florence G, Van Beers P, Drogou C, Lagrume C, Chaumes C, et al. Total

- sleep deprivation alters endothelial function in rats: a nonsympathetic mechanism. *Sleep* 2014;37(3):465-473.
41. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1756-1762.
42. Ramesh V, Nair D, Zhang SX, Hakim F, Kaushal N, Kayali F, et al. Disrupted sleep without sleep curtailment induces sleepiness and cognitive dysfunction via the tumor necrosis factor- α pathway. *J Neuroinflammation* 2012;9:91.
43. Baud MO, Magistretti PJ, Petit JM. Sustained sleep fragmentation affects brain temperature, food intake and glucose tolerance in mice. *J Sleep Res* 2013;22(1):3-12.
44. Petit JM, Gyger J, Burlet-Godinot S, Fiumelli H, Martin JL, Magistretti PJ. Genes involved in the astrocyte-neuron lactate shuttle (ANLS) are specifically regulated in cortical astrocytes following sleep deprivation in mice. *Sleep* 2013;36(10):1445-1458.
45. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 2010;464(7288):529-535.
46. Bliwise DL, Ansari FP, Straight LB, Parker KP. Age changes in timing and 24-

- hour distribution of self-reported sleep. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(12):1077-1082.
47. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and human aging. *Neuron* 2017;94(1):19-36.
48. Chen X, Gelaye B, Williams MA. Sleep characteristics and health-related quality of life among a national sample of American young adults: assessment of possible health disparities. *Qual Life Res* 2014;23(2):613-625.
49. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, Stefanick ML, et al. Association of sleep characteristics and cognition in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep* 2011;34(10):1347-1356.
50. Martin SE, Wraith PK, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of nonvisible sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1596-1601.
51. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290(14):1906-1914.
52. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism* 2018;84:56-66.
53. Kuriyama K, Mishima K, Suzuki H, Aritake S, Uchiyama M. Sleep accelerates the

- improvement in working memory performance. *J Neurosci* 2008;28(40):10145-10150.
54. Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(5):1154-1165.
55. Schabus M, Hödlmoser K, Gruber G, Sauter C, Anderer P, Klösch G, et al. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci* 2006;23(7):1738-1746.
56. Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, Balteau E, Boly M, Carrier J, et al. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(32):13164-13169.
57. Clemens Z, Mölle M, Eross L, Jakus R, Rásonyi G, Halász P, et al. Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles. *Eur J Neurosci* 2011;33(3):511-520.
58. Sasaki T, Piatti VC, Hwaun E, Ahmadi S, Lisman JE, Leutgeb S, et al. Dentate network activity is necessary for spatial working memory by supporting CA3 sharp-wave ripple generation and prospective firing of CA3 neurons. *Nat Neurosci* 2018;21(2):258-269.
59. Lafortune M, Gagnon JF, Martin N, Latreille V, Dubé J, Bouchard M, et al. Sleep

- spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J Sleep Res* 2014;23(2):159-167.
60. Lau EY, Wong ML, Lau KN, Hui FW, Tseng CH. Rapid-eye-movement-sleep (REM) associated enhancement of working memory performance after a daytime nap. *PLoS ONE* 2015;10(5):e0125752.
61. Nofzinger EA. Functional neuroimaging of sleep. *Semin Neurol* 2005;25(1):9-18.
62. Ferrarelli F, Kaskie R, Laxminarayan S, Ramakrishnan S, Reifman J, Germain A. An increase in sleep slow waves predicts better working memory performance in healthy individuals. *Neuroimage* 2019;191:1-9.
63. Evans KL, Hampson E. Sex differences on prefrontally-dependent cognitive tasks. *Brain Cogn* 2015;93:42-53.
64. Schmidt H, Jogia J, Fast K, Christodoulou T, Haldane M, Kumari V, et al. No gender differences in brain activation during the N-back task: an fMRI study in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 2009;30(11):3609-3615.
65. Birchler-Pedross A, Schröder CM, Münch M, Knoblauch V, Blatter K, Schnitzler-Sack C, et al. Subjective well-being is modulated by circadian phase, sleep pressure, age, and gender. *J Biol Rhythms* 2009;24(3):232-242.

66. van der Helm E, Gujar N, Walker MP. Sleep deprivation impairs the accurate recognition of human emotions. *Sleep* 2010;33(3):335-342.
67. Ferri R, Drago V, Aricò D, Bruni O, Remington RW, Stamatakis K, et al. The effects of experimental sleep fragmentation on cognitive processing. *Sleep Med* 2010;11(4):378-385.
68. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Liu B, Jin YL, Zhu T, et al. Short or long sleep duration is associated with memory impairment in older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Sleep* 2011;34(5):575-580.
69. Ramos AR, Dong C, Elkind MSV, Boden-Albala B, Sacco RL, Rundek T. Association between sleep duration and the mini-mental score: the Northern Manhattan study. *J Clin Sleep Med* 2013;9(7):669-673.
70. Spira AP, Stone KL, Redline S, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, Cauley JA, et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation in older women: associations with performance across cognitive domains. *Sleep* 2017;40(8):zsx073.
71. Ding G, Li J, Lian Z. Both short and long sleep durations are associated with cognitive impairment among community-dwelling Chinese older adults. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(13):e19667.
72. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and

- procedural memory. *J Cogn Neurosci* 1997;9(4):534-547.
73. Gais S, Plihal W, Wagner U, Born J. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci* 2000;3(12):1335-1339.
74. Wagner U, Gais S, Born J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem* 2001;8(2):112-119.
75. Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J. Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(18):11987-11991.
76. Mednick SC, Nakayama K, Cantero JL, Atienza M, Levin AA, Pathak N, et al. The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nat Neurosci* 2002;5(7):677-681.
77. Wagner U, Hallschmid M, Verleger R, Born J. Signs of REM sleep dependent enhancement of implicit face memory: a repetition priming study. *Biol Psychol* 2003;62(3):197-210.
78. Rauchs G, Bertran F, Guillery-Girard B, Desgranges B, Kerrouche N, Denise P, et al. Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep* 2004;27(3):395-401.
79. Scullin MK. Sleep, memory, and aging: the link between slow-wave sleep and

episodic memory changes from younger to older adults. *Psychol Aging* 2013;28(1):
105-114.

80. Song Y, Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Stone KL.
Relationships between sleep stages and changes in cognitive function in older
men: the MrOS Sleep Study. *Sleep* 2015;38(3):411-421.

研究助成

本研究は、JSPS 科研費 25282210 および中部大学特別研究費 19M27A1 の助成により実施した。

謝辞

本研究の遂行と論文執筆にあたり、多大なご指導を頂きました 中部大学大学院 生命健康科学研究科 生命医科学専攻教授 野田明子先生に厚く御礼申し上げます。また、馬淵尚さん他野田研究室の皆様へ感謝致します。本研究を進めるにあたり共同研究頂きました名古屋大学大学院 医学系研究科 精神医学分野教授 尾崎紀夫先生、名古屋大学大学院 医学系研究科 発達老年精神医学分野講師 岩本邦弘先生、精治寮病院 阪野正大先生、名古屋大学大学院医学系研究科 精神医療学寄附講座特任助教 宮田聖子先生、国立病院機構 鈴鹿病院元副院長 安間文彦先生に深く感謝申し上げます。

研究業績

論文

1. Okuda M, Noda A, Iwamoto K, Nakashima H, Takeda K, Miyata S, Yasuma F, Ozaki N, Shimouchi A. Effects of long sleep time and irregular sleep-wake rhythm on cognitive function in older people. *Sci Rep* 2021 in press. doi: 10.1038/s41598-021-85817-y
2. Okuda M, Noda A. Olfactory dysfunction and high blood pressure serve as early markers of cognitive decline in older adults. *Journal of Psychiatry and Psychiatric Disorders* 2020;4(6):427-436.
3. Okuda M, Noda A, Mabuchi S, Iwamoto K, Banno M, Miyata S, Yasuma F, Ozaki N. Sleep fragmentation and working memory in healthy adults. *Sleep Sci* 2020 in press. doi: 10.5935/1984-0063.20200000
4. Miyata S, Otake H, Ando M, Okuda M, Fujishiro H, Iwamoto K, Noda A, Sone M, Ozaki N. Patient characteristics affecting accurate detection of sleep apnea using a bed sheet-type portable monitor. *Sleep Breath* 2020;24(2):783-790.
5. Fujishiro H, Okuda M, Iwamoto K, Miyata S, Torii Y, Iritani S, Ozaki N. Clinical profiles of late-onset psychiatric patients exhibiting incidental REM sleep without atonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2019;126(8):1095-1104.

学会発表

1. 中嶋穂乃佳、野田明子、奥田将人、片野坂公明、武田湖州恵 24 時間心電図による自律神経活動と認知機能の関係 第 56 回日本循環器病予防学会学術集会—オンライン学術集会— 2020 年 12 月
2. 中嶋穂乃佳、奥田将人、伊藤温喜、柴田洋綺、野田明子 自転車エルゴメータ運動時心拍出量と安静時左心機能との関係 第 26 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会—オンライン学術集会— 2020 年 7 月
3. 中嶋穂乃佳、野田明子、奥田将人、三田康暁、宮崎総一郎 高齢者における睡眠呼吸障害と脳機能評価 第 57 回睡眠呼吸障害研究会 p9 2020 年 2 月 東京
4. 奥田将人、中嶋穂乃佳、三田康暁、宮崎総一郎、野田明子 高齢者における睡眠・覚醒リズムの認知機能への影響 第 9 回日本認知症予防学会学術集会 p275 2019 年 10 月 名古屋
5. 奥田将人、中嶋穂乃佳、三田康暁、宮崎総一郎、野田明子 高齢者の睡眠・覚醒リズムと認知機能 日本睡眠学会第 44 回定期学術集会 p248 2019 年 7 月 名古屋
6. 三田康暁、奥田将人、中嶋穂乃佳、宮田聖子、岩本邦弘、尾崎紀夫、野田明子 若年者における睡眠と脳機能の関係 日本睡眠学会第 44 回定期学術集会 p247 2019 年 7 月 名古屋
7. Fujishiro H, Okuda M, Iwamoto K, Miyata S, Torii Y, Iritani S, Ozaki N. Clinical

- profiles of late-onset psychiatric patients exhibiting incidental REM sleep without atonia: comparison with those of patients with idiopathic RBD and PD/DLB. International Dementia with Lewy Bodies Conference 2019年6月 Las Vegas
8. Nakashima H, Mita Y, Okuda M, Noda A Sleep-wake rhythm and endothelial function in young adults 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection p e153 2019年6月 Milano
 9. Noda A, Funaki N, Hirashita E, Nakashima H, Mita Y, Okuda M, Miyata S, Iwamoto K, Ozaki N, Urakami K Effects of aromatherapy on sleep and cognitive function in the elderly 33rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies p A282-A283 2019年6月 San Antonio
 10. Mita Y, Nakashima H, Okuda M, Noda A Sleep-wake rhythm and brain activity in university students. 33rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies p A252-A253 2019年6月 San Antonio
 11. 三田康暁、奥田将人、野田明子 若年者における睡眠時間が血管内皮機能へ及ぼす影響 第55回日本循環器病予防学会学術集会 p127 2019年5月 久留米
 12. 三田康暁、野田明子、奥田将人、中嶋穂乃佳、宮田聖子、岩本邦弘、尾崎紀夫、宮崎総一郎 認知症予防のための体力測定会・健康相談における睡眠呼吸障害と認知機能評価 第56回睡眠呼吸障害研究会 p9 2019年2月 東京

13. 奥田将人、野田明子、三田康暁、倉田麻那、本多久美子、宮田聖子、岩本邦弘、尾崎紀夫 睡眠が認知機能へ及ぼす影響 第8回日本認知症予防学会学術集会 p202 2018年9月 東京
14. 三田康暁、奥田将人、中嶋穂乃佳、小園諒、野田明子 睡眠と脳機能との関係 第8回日本認知症予防学会学術集会 p201 2018年9月 東京
15. Miyata S, Mita Y, Okuda M, Iwamoto K, Miyazaki S, Ozaki N, Noda A. Brain activity and life style in elderly people. 9th Congress of Asian Sleep Research Society 2018年7月 Sapporo