

睡眠および概日リズム制御の老化とその治療

三島和夫

秋田大学医学部精神科学講座

1 はじめに

新生児・幼児期、小児・学童期、思春期、成人期、そして老年期へと、発達および老化の各段階において睡眠特性には特徴的かつドラスティックな変化が生じる。睡眠障害の頻度は加齢とともに増加し、高齢者の約20%以上が罹患しているとされる(Dement et al., 1982, Ford et al., 1989, 柄澤昭秀, 1983)。高齢者は、精神身体疾患への罹患率の増加、退職や死別などの心理社会的ストレスの増加、現代社会に特有な人為的で多様化する生活スタイルへの不応など、睡眠障害の原因となるさまざまな要因を抱えている。さらに、睡眠時呼吸障害や睡眠時四肢運動異常などの高齢者で認められやすい睡眠障害に加えて、睡眠・概日リズム調節機能の特徴的な加齢変化により、熟眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などの不眠症状が顕在化する。超高齢化社会を迎えつつある我が国では、睡眠障害に悩む高齢者は今後も増加の一途を辿ることは明らかであり、その診断・治療に際しては老年期の睡眠特性を踏まえた上で、高齢者の睡眠に影響を与える諸要因を総合的に判断することが肝要である。

2 健常高齢者の睡眠・覚醒リズムの特徴

睡眠・覚醒の出現のタイミングと持続時間には、発達・加齢に伴って幾つの特徴的な変化が生じる。新生児は夜間に頻回に覚醒し、睡眠は中断され持続性が低い。逆に、日中には比較的長い午睡が複数回みられ、いわゆる多相性の睡眠・覚醒パターンが認められる。乳児期以降、小児期・学童期にかけて徐々に午睡は減少し、睡眠が夜間に集中し、中途覚醒も認められなくなる。成人期には、

良質で深い夜間睡眠をとり、日中には高い覚醒水準を維持する明瞭な二相性の睡眠・覚醒パターンが確立する。しかしながら老年期に入ると、夜間の中途覚醒の増加、中途覚醒後の再入眠の障害、午睡の増加など睡眠・覚醒パターンが再び多相化するのと平行して、夕刻以降の早い時間帯から覚醒水準が低下し、入床・入眠及び覚醒時刻が早まるなど睡眠・覚醒のタイミングが前方にシフトようになる(Bliwise et al., 1990, Carskadon et al., 1982, Cohen et al., 1983, Regestein et al., 1987)。このような変化は、睡眠・覚醒リズムの振幅低下、位相前進、及び周期短縮等による表現型の変化として捉えることが可能である。

また、睡眠は、覚醒と相補的に24時間周期のリズムを形成するのみではなく、その内部においてもREM-NREM睡眠サイクルという周期的な現象を包含している。老年期には、これら睡眠構築にも幾つの特徴的な変化が生じる。高齢者は寢床に入っている時間(就床時間)が延長し若年成人よりも長く眠る印象があるが、実際には夜間の総睡眠時間は加齢に伴って減少する(Roffwarg et al., 1966)。REM/NREM睡眠比にも特徴的な加齢変化が認められ、新生児期のREM睡眠は総睡眠時間の50%(約8時間)を占めるが、その後10~13歳頃までに急激に減少する。思春期以降は老年期に至るまでREM睡眠量、REM睡眠比ともに大きな変化は見られない。一方、NREM睡眠は、思春期までは7~8時間ではほぼ一定しているが、思春期以降は老年期にかけて大きく減少する。これまでに、高齢者の睡眠特性に関する睡眠ポリグラフ検査(終夜脳波検査;PSG)を用いた研究が数多く報告されている(Agnew et al., 1967, Allen et al., 1983, Benca et al., 1992, Dickel et al., 1990, Feinberg,

1974, Feinberg et al., 1968, Feinberg et al., 1980, Feinberg et al., 1967, Gillin et al., 1981, Hayashi et al., 1982, Johnson et al., 1969, Kahn et al., 1969, Kahn et al., 1969, Kahn et al., 1970, Kales et al., 1967, Kupfer et al., 1982, Kupfer et al., 1984, Miles et al., 1980, Peskind et al., 1982, Prinz, 1977, Prinz et al., 1982, Prinz et al., 1982, Reynolds et al., 1985, Reynolds et al., 1985a, Reynolds et al., 1985b, Reynolds et al., 1991, Smith et al., 1977, Ulrich et al., 1980, Webb et al., 1982, Webb, 1982, Webb, 1982, Webb et al., 1982)。Benca ら(1992)が行ったメタ分析研究から、総睡眠時間及び睡眠効率(睡眠維持に関する機能が優位に低下することが示されている。高齢者では睡眠開始に比較して、睡眠維持に関する機能が優位に低下することが示されている。高齢者でしばしば認められる睡眠時呼吸障害や睡眠時四肢異常運動などの睡眠障害因が睡眠に与える影響を除外した研究においても、60歳以上の高齢者では睡眠効率が70~80%にまで低下するという(Dickel et al., 1990)。このほか、中途覚醒回数および覚醒時間の増加、脳波に現れる短時間の覚醒反応数の増加などが高齢者の睡眠特性として報告されている。ただし、対象とした老年者の知的機能レベル、身体・社会活動性の高さ、PSGの測定条件、睡眠段階の判定精度に施設間でばらつきがあるなどの諸要因により、各研究報告での結果が一致していない部分もある。老年期の睡眠特性の中で最も重要でかつ再現性高く認められる特徴は、REM 潜時の短縮及び徐波睡眠の減少である(Benca et al., 1992)。徐波睡眠の減少は40歳前後からすでに始まる。これまでの多くの研究で、総睡眠時間に占める徐波睡眠(深睡眠、stage 3+4)の割合(Benca et al., 1992, Ehlers et al., 1989, Feinberg, 1974, Feinberg et al., 1980, Gillin et al., 1981, Kahn et al., 1969, Kales et al., 1967, Stephan et al., 1972)および徐波振幅(Johnson et al., 1969, Kahn et al., 1969, Smith et al., 1977)のいずれもが若年対象者に比較して減少することが示されている。Rechtschaffen & Kalesの基準に準拠すると、高齢者の徐波振幅が睡眠徐

波と定義されるための基準(75 μ V)に達しないことが多いために、stage 3+4の総睡眠時間に占める割合が減少する。Webb ら(1982c, 1982d)は、高齢者の睡眠を判定する際にこの睡眠徐波の振幅に関する基準を無視すると、必ずしも徐波睡眠の減少が認められないことを指摘しているが、判定基準を恣意的に操作することの妥当性に関しては論議がある。加齢に伴うREM 潜時の短縮(Benca et al., 1992, Ehlers et al., 1989, Feinberg, 1974, Gillin et al., 1981, Hayashi et al., 1982, Reynolds et al., 1990, Reynolds et al., 1990, Wauquier et al., 1992)もまた、少数の反論はあるものの(Gigli et al., 1996, Giles et al., 1990)、多くの睡眠研究での一致した知見である。健常成人では入眠後に約90分周期でREM睡眠が出現し、睡眠後半に向けて徐々に一回ごとのREM睡眠時間が延長してゆくが、高齢者では睡眠後半でのREM睡眠の持続性が低下すると同時に、睡眠初期へのREM睡眠の侵入(REM睡眠の前方シフト)が認められ、結果的に睡眠時間帯全体へREM睡眠が分散均衡化するようになる(Feinberg et al., 1968, Feinberg et al., 1967, Hayashi et al., 1982, Kahn et al., 1969, Peskind et al., 1982, Prinz, 1977, Ulrich et al., 1980, Wauquier et al., 1992)。一方、REM睡眠の総睡眠時間に占める割合やその絶対量の加齢変化の有無に関しては一定の結論は得られていない。

3 痴呆高齢者の睡眠・覚醒リズムの特徴

痴呆性疾患における睡眠構築の特徴に関してこれまで数多くの研究がなされているが、その結果には多くの相違点が存在する。これには、対象とした痴呆疾患の診断の不確実性や、睡眠時無呼吸や四肢異常運動などの睡眠障害要因の有無が十分にコントロールされていない研究が多いことも関連している(Bliwise, 1994)。さらに、痴呆患者の睡眠脳波の判定が極めて難しいことが、研究者間での解析結果の不一致が生じる大きな原因となっている。痴呆患者では脳局所の虚血障害や神経細胞の変性脱落に伴い基礎律動の徐波化が目立つようになる。 α 波の周波数及び出現頻度がともに減少

し、覚醒時においても θ 波や δ 波の混入が高頻度に認められるため、入眠期の判別が難しくなる。アルツハイマー病では、その発症のごく初期から α 基礎活動の減衰が認められる(Prinz et al., 1989)。また、頭頂部鋭波、睡眠紡錘波、K-complex が消失する例も稀ではなく、睡眠段階の判定が困難なNREM睡眠、いわゆる indeterminate NREM睡眠(Reynolds et al., 1985)の存在のために更に解析結果に誤差が生じ得ることを念頭に置く必要がある。

痴呆患者の睡眠構築の変化についてはアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)もしくはアルツハイマー型老年痴呆(senile dementia of Alzheimer's type; DAT)について最もよく検討されている。NREM睡眠に関しては、AD/DAT群では健康老年者に比較して、徐波睡眠の減少、睡眠の連続性の不良、睡眠効率の低下、stage 1の増加、中途覚醒時間の延長、睡眠から覚醒への移行回数の増加、spindle活動の減少、午睡の増加などが共通して報告されている(Allen et al., 1987, Bliwise et al., 1989, Feinberg et al., 1967, Loewenstein et al., 1982, Prinz et al., 1982, Prinz et al., 1982, Reynolds et al., 1988a, Reynolds et al., 1988b, Reynolds et al., 1985a, Vitiello et al., 1990)。PSGからみたAD/DAT患者の睡眠特徴は、通常の睡眠構造の老化過程がより進んだものと考えて矛盾がない。 δ 波の振幅低下を伴う徐波睡眠の減少は老年期の睡眠の明らかな特徴であり、AD/DAT患者でより顕著であるが、高齢者の睡眠段階の判定の際に睡眠徐波の振幅に関する基準(75 μ V以上)を除外すると、正常高齢者(Webb, 1982c, Webb et al., 1982d)のみならずAD/DAT群においても(Mennuni et al., 1991)、徐波睡眠量の減少が認められなくなる。AD/DAT患者において徐波睡眠の出現頻度や振幅が減少する神経生理学的機序としては、睡眠時脳波の同期化に関与する大織皮質の神経細胞の減少、ならびに睡眠発現中枢の一つである前脳基底部分から大脳皮質へ投射するacetylcholine系神経機構の障害が推定されている。一方、AD/DAT患者でのREM睡眠異常の有無に関しては一致した見解は得られていない。REM睡眠の出現量に関しては、健康老年者

に比較してAD/DAT群で減少するとの報告(Allen et al., 1987, Prinz et al., 1982, Prinz et al., 1982, Reynolds et al., 1988a, Reynolds et al., 1985a)と、変化を認めないとする報告(Bliwise et al., 1989, Loewenstein et al., 1982, Mennuni et al., 1991, Vitiello et al., 1990)に分かれている。REM潜時に関しても、AD/DAT群で延長している(Prinz et al., 1982)、有意差がない(Loewenstein et al., 1982, Mennuni et al., 1991, Reynolds et al., 1985a)、もしくは短縮傾向を認める(Feinberg et al., 1967, Reynolds et al., 1988a, Reynolds et al., 1988b)と結果が一致しない。このような所見の不一致は、対象とした痴呆患者の進行度の相違も影響している可能性がある。例えば、AD/DAT患者では発症初期から中途覚醒回数及び覚醒時間の増加と徐波睡眠の減少が見られ、痴呆が重症化するに連れて一層に顕著となるが、REM睡眠の出現量の減少は中等度から重症の患者でのみ認められるという(Prinz et al., 1982, Prinz et al., 1982, Vitiello et al., 1984, Vitiello et al., 1989)。REM睡眠の発現には、脳幹部及び前脳基底部分のacetylcholine作動性神経機構が複合的な役割を果たしている(Gillin et al., 1982, Siegel, 1990)。したがって、AD/DATで特徴的とされるacetylcholine系神経機構の障害は、記憶力低下などの認知機能障害のみならず、REM睡眠の量的及び質的減衰を引き起こす可能性がある。

4 睡眠特性の加齢変化のメカニズム

睡眠・覚醒という最も基本的な生体现象が、交代性かつ24時間周期で発現するための制御メカニズムとして、恒常性維持機構および概日リズム(サーカディアンリズム)機構による複合的な調節が有力視されている。実際、睡眠・覚醒に関連した諸現象は、覚醒時疲労に対する回復メカニズムという恒常性維持の側面と、概日リズム支配下に24時間周期で時刻決定的に出現するという時間生物学的側面によりうまく説明される。老年者に特徴的な睡眠特性は、加齢に伴いこの二つの生体維持機構に種々の機能変化が生じることで形成されると考えられる。

第一の調節要因である恒常性維持機構には徐波睡眠が深く関与する。睡眠中、特に徐波睡眠期には、代謝率の低下を介したエネルギー消費節約や蛋白同化作用などの疲労回復メカニズムが促進すると考えられている(鳥居, 1994, Zepelin et al., 1974)。夜間睡眠中に認められるNREM睡眠量は、主に入眠に先立つ覚醒持続時間やエネルギー消費量に依存するとされる。したがって、日中の運動量が低下し、活発な精神活動の機会に乏しい高齢者で徐波睡眠が減少しやすいことは恒常性維持の観点からも容易に想像できる。実際、高齢者に日中に持続的な身体運動を行わせると、徐波睡眠が増加し中途覚醒が減少するなど、夜間睡眠が良質になることが知られている(Edinger et al., 1993, Matsumoto et al., 1984, 三島, 1997, Paxton et al., 1983, Vitiello et al., 1990)。一方、高齢者の睡眠脳波のパワー分析研究により、加齢に伴う徐波活動の減衰は睡眠初期の100分で最も顕著であることが明らかにされている(Ehlers et al., 1989)。さらに、高齢者でのREM潜時の短縮は、REM活動自体の減弱よりもむしろ、第一REM睡眠が出現する前の睡眠初期のNREM睡眠量の減少と最も強く相関するとされる(Ehlers et al., 1989, Feinberg, 1974)。これらの知見から、加齢に伴う徐波睡眠の減少は睡眠前半部で優位であり、その結果REM睡眠を睡眠後半に圧迫する力が弱まり、高齢者でのREM潜時の短縮やREM睡眠の前方シフトを促進するものと推測されている。

第二の要因である概日リズム機構には、概日リズム振幅の低下、リズム位相の前進、恒常条件下でのフリーラン周期の短縮などの加齢変化が認められる(Brock, 1991, Czeisler et al., 1992, Weitzman et al., 1982)。先にも述べたように、浅い睡眠、日中の低い覚醒水準、睡眠・覚醒のタイミングの前方シフトなどの老年期の睡眠・覚醒パターンの変化は、このような高齢者での概日リズム特性を直接的に反映したリズム表現型の変化、すなわち、睡眠・覚醒リズム振幅の低下と位相前進として捉えることが可能である。概日リズムにこのような特徴的な加齢変化が生じるメカニズムは明らかではない。概念的には、自律的な概日リズム振動機構(概日リズム時計)が局在すると考えられている視

交叉上核(Moore et al., 1972, Stephan et al., 1972)およびその信号伝達系の機能変化や、概日リズムを24時間周期の外部環境に同調させる際に必須となる同調因子の減弱もしくは同調因子に対する感受性の低下が関与するものと推測されている。特に、退職、核家族化による孤立、施設入所、運動機能の低下、感覚受容器の機能低下、認知機能の低下など、同調因子の減弱しやすい環境に置かれた高齢者では概日リズム調節はさらに容易に障害される。特に、夜間睡眠障害、徘徊、日中の不完全覚醒、せん妄など睡眠・覚醒(活動・休止)リズム障害が出現しやすい痴呆老年者(Bliwise, 1994, 長谷川, 1984, Jacobs et al., 1989, 柄澤, 1983, 柄澤ら, 1983, Mishima et al., 1997, 三島, 1994, 三島, 1996, 三島, 1997, Teri et al., 1988)では、睡眠・覚醒リズムのみならず概日リズム機構の全般的な機能異常が存在することが示唆されている(Aharon-Peretz et al., 1991, Dori et al., 1994, Koyama et al., 1993, Mirmiran et al., 1992, Mishima et al., 1997, Mishima et al., 1994, Mishima et al., 1995, Mishima et al., 1997, Nadal et al., 1994, Mishima et al., 1999, Okawa et al., 1991, Prinz et al., 1984, Prinz et al., 1992, Satlin et al., 1991, Skene et al., 1990, Swaab et al., 1985, Swaab et al., 1985, Touitou et al., 1986, Touitou et al., 1982, Witting et al., 1990)。痴呆老年者における概日リズム障害発現の背景因子として、幾つかの要因が挙げられる。まず、視交叉上核およびその信号伝達系の器質的障害である。加齢に伴いヒト視交叉上核の容積および総細胞数が減少することが組織病理学的研究から明らかにされており、特にAD/DATでは変性・脱落が著しいとされる(Swaab et al., 1985)。また、動脈硬化を基盤とした深部白質の虚血障害は、視交叉上核の入力・出力神経繊維を巻き込み概日リズム障害を惹起する(Aharon-Czeisler et al., 1980, Peretz et al., 1991, Mishima et al., 1997)。第二は、概日リズムを24時間周期の外部環境に同調させる際に必須となる時間的手がかり、すなわち同調因子が痴呆老年者では健常老年者に比較して一層容易に減弱する点である。痴呆老年者では、夜間中途覚醒および随伴する異常行動に対す

る代償的な午睡の増加や、行動障害に対処するための家屋内への行動制限によって、ヒト概日リズムにとって最も重要な同調因子である光同調 (Czeisler et al., 1989, Honma et al., 1988, Honma et al., 1987, Minors et al., 1991) が減弱し (Mishima et al., 1999)、さらなる活動・休止リズム障害を引き起こす悪循環を形成する。

概日リズム特性の加齢変化は、睡眠・覚醒リズムのみならず、自律神経系や内分泌系活動をはじめとする各種の生理機能全般に認められる。これらの生理機能の中には、睡眠・覚醒調節に密接に関連するものが少なくない。特に、ヒトの深部体温リズムは、睡眠が始まるタイミングとその持続時間に直接的に強い影響を及ぼすことが明らかになっている。隔離条件下での自由生活下では、自発的な就寝および入眠時刻 (NREM 睡眠開始時刻) の頻度は最低体温の出現時刻付近で最大となり、逆にその際の睡眠持続時間は最も短くなることが知られている (Czeisler et al., 1980, Zulley, 1980, Zulley et al., 1981)。同様に、REM 睡眠圧 (潜時の短縮、持続時間の増加) もまた最低体温出現時刻に続く体温上昇相のあたりで最大となる (Czeisler et al., 1980)。このような睡眠と深部体温の緊密な関係は、同調条件下においても認められる (Akerstedt et al., 1981, Zulley, 1980, Zulley et al., 1981)。これらの知見から、高齢者で認められる特徴的な睡眠相及び REM 睡眠の変化は、深部体温リズムに生じる加齢変化に密接にリンクするものと推測されている。すなわち、高齢者では深部体温リズム位相が前進し、入眠のタイミングが前方に引き寄せられるほか、若年者に比較して睡眠開始後のより早い時間帯に最低体温期を迎えるため、REM 睡眠圧も睡眠前半で高まり、その結果、REM 潜時の短縮や睡眠後半部での REM 睡眠の持続性低下が生じるものと考えられる。このような老年期に生じる睡眠・覚醒相と深部体温間の位相角差の変化 (Campbell et al., 1989, Weitzman et al., 1982) や、深部体温リズム振幅の低下 (Vitiello et al., 1983) が高齢者でより重症化かつ遷延化することが、中途覚醒の増加、熟眠困難、昼間の眠気などの睡眠・覚醒障害の大きな発症因の一つである推測されている。また、成長ホルモン、プロラクチン、ACTH・コ

ルチゾール、TSH、メラトニンなどの種々のホルモン分泌が睡眠・覚醒と一定の位相関係を保って明瞭な概日リズムを形成することが知られている。その中でも、時計ホルモンとして作用する松果体ホルモンであるメラトニン分泌リズム振幅が加齢に伴い著しく低下することが知られており、高齢者での睡眠特性の変化に及ぼす影響が注目されている。メラトニンの生理的分泌が低下する高齢者の中でも、特に不眠高齢者 (Haimov et al., 1994, Haimov et al., 1995) や睡眠障害を有する DAT 患者 (Mishima et al., 1999) での分泌抑制が顕著であり、睡眠障害の発現機序の少なくとも一部に関与している可能性がある。

5 治療

1) 光照射療法

3000~5000 ルクスの高照度光を一日のある時間帯に数十分から数時間程度にわたり照射することで、概日リズム特性の加齢変化に伴う睡眠障害や痴呆老年者での睡眠・概日リズム障害を治療する試みがなされ効果が確認されている (Campbell et al., 1988, Campbell et al., 1995, Lack et al., 1993, Mishima et al., 1998, Mishima et al., 1994, Mishima et al., 1995, Satlin et al., 1992, Ulrich et al., 1980)。夕方以降に 2500 ルクス前後の光照射を行うことで、高齢者でしばしば認められる夕方の眠気、早い入眠、夜間の中途覚醒、睡眠効率の低下、早朝覚醒などの概日リズム位相の前進に伴う諸症状に改善が認められたという (Campbell et al., 1988, Lack et al., 1993)。近年、痴呆老年者でみられる不規則な睡眠・覚醒パターンや、sundowning syndrome (日没症候、たそがれ現象) に対しても光照射療法が試みられている (Mishima et al., 1998, Mishima et al., 1994, Mishima et al., 1995, Satlin et al., 1992, Van et al., 1997)。日没症候とは、夕方から夜間にかけての時間帯に見当識や認知能力の低下、徘徊、焦燥、興奮、奇声などの異常行動が出現する、ないしは、昼間よりもその程度が一層に増悪する現象を指す (Bliwise, 1994)。その発生メカニズムは不明であるが、加齢に伴い概日リズム周期が短縮す

ることで睡眠・覚醒リズム位相が前進した結果、夕刻から入眠するまでの間に意識水準の低下により生じる不完全な覚醒状態に起因するものと推測されている。AD/DAT患者の日没症候に対して、夕刻から就寝前の時間帯での光照射が有効であったという(Satlin et al., 1992)。一方、脳血管性痴呆患者での日中の覚醒水準の低下や睡眠維持障害及び随伴する夜間せん妄に対しては、午前中の光照射や室内照度の増大が有効である(Mishima et al., 1998, Van et al., 1997)。痴呆や睡眠・覚醒リズム障害のタイプ別による照射時間帯の選択が重要であり、適切な時間帯に高照度光照射を行うことにより、睡眠・覚醒リズムのみではなく、深部体温やメラトニン分泌リズムをはじめとする種々の生体機能およびその概日リズムを同時に矯正することが可能である。

不規則型睡眠・覚醒リズムをはじめとする痴呆老年者の種々の概日リズム障害に対する光照射療法の奏功機序には不明な点が多いが、現在、幾つかの可能性が考えられている。第一には、高照度光照射が、痴呆老年者で減弱していた光同調を強化・促進した可能性である。光同調の強化により、睡眠・覚醒リズムおよび深部体温リズム間の内的脱同調の改善や、メラトニン分泌リズムの24時間周期への同調など、概日リズムの相互位相関係の正常化が達成されることで、より生理的で効率の良い睡眠・覚醒が得られるものと期待される。老年者を取り巻く光環境の実態や、加齢に伴う光感受性の低下、また老年者の光同調に必要な高照度の閾値設定、有効で効率の良い光照射の施行方法などに関する検討が今後の課題である。光療法の作用機序に関する第二の可能性として、高照度光が光同調以外にも何らかの生体機能の修飾作用を有している可能性があげられる。これに関連して我々は、光が自律神経機能に与える影響について注目している。高照度光はその照射直後からヒトの脳波活動の活性化、体温上昇、入眠潜時の延長、皮膚コンダクタンスの亢進、作業能率の上昇など、一種の覚醒効果を発揮する(Campbell et al., 1995)。この覚醒効果は顕著であり、また照射後短時間で出現するという利点がある。齧歯類およびヒトで、高照度光のパルス照射が交感神経活動の亢進を引

き起こすことが明らかになっている(Niijima et al., 1993, Niijima et al., 1992, Saito et al., 1996)。高照度光による交感神経活動の亢進作用が、十分に大きく、かつ適度に持続的なものであるとすれば、高照度光照射が、ある種の覚醒効果を発揮している可能性が考えられる。そして、おそらくは、このような光の覚醒作用は、脳血管性痴呆でしばしば認められる意識レベルの低下が主因として生じるせん妄などに対して、より有効である可能性が高い。

2)メラトニン

松果体ホルモンであるメラトニン分泌は、視交叉上核からのリズム振動入力および視神経を介した光入力の両者により直接的に制御され、時間情報を液性情報に変換する時計ホルモンとして作用する。ヒトの血中メラトニン分泌は生後三ヶ月以降に始まり、生後一年頃まで分泌量が激増した後、思春期頃まで高分泌を続け、その後は加齢に伴い分泌量が減少する(Waldhauser et al., 1984)。血中メラトニン分泌が始まる生後三ヶ月目は新生児の睡眠・覚醒リズムが規則的になる時期と一致すること、分泌が減少する老年期に睡眠障害が増加すること、 β -blocker投与による夜間メラトニン分泌抑制後に中途覚醒の増加や日中の覚醒水準の低下など睡眠が低質化すること(Brismar et al., 1988, Dimenas et al., 1990, McAinsh et al., 1990, Parry et al., 1991)、不眠高齢者でメラトニン分泌量が低下していること(Haimov et al., 1994, Haimov et al., 1995,)などはメラトニンが生理的なsleep-promoting物質の一つである可能性を示唆している(三島ら, 1999)。ヒトに外因性メラトニンを投与すると、催眠・鎮静、概日リズム位相反応、深部体温低下などの多様な睡眠・覚醒調節作用を發揮することが明らかになっている(Cagnacci et al., 1994, Dollins et al., 1994, Lewy et al., 1992, McArthur et al., 1991, Mishima et al., 1999)。これまでに、全盲者もしくは脳障害児における非24時間睡眠・覚醒症候群(Arendt et al., 1988, Folkard et al., 1990, Palm et al., 1991, Sack et al., 1991, Tzischinsky et al., 1992)、時差症候群(Arendt et al., 1986, Claustrat et al., 1992, Petrie et al., 1993)、交代勤務睡眠障害(Folkard et al.,

1993)、睡眠相遅延症候群(Dahlitz et al., 1991, Oldani et al., 1994)などの概日リズム障害に起因する睡眠障害に対して、0.5mg から数 mg オーダーの低用量の外因性メラトニンが有効であることが明らかにされている。高齢者の睡眠維持障害に対しても、少量のメラトニン補充療法が有効であるとされる(Garfinkel et al., 1995, Haimov et al., 1995, Wurtman et al., 1995)。また、AD/DAT 患者の睡眠・覚醒(活動・休止)リズム障害に対しても有効である(Tozawa et al., 1998)。メラトニンは生物学的半減期が非常に短いため体内蓄積の恐れがなく、筋弛緩作用や記憶障害などの従来型睡眠薬で問題となる副作用がほとんど認められないという利点がある。今後の研究の方向としては、メラトニンが睡眠の発達・老化に内因性睡眠物質として如何なる生理的役割を果たしているかに向けられており、高齢者に対するごく低用量の外因性メラトニンによる睡眠障害の予防効果などが期待されている。

6 おわりに

概日リズムの加齢変化の生理的意義については不明な点も多いが、mRNA 転写に始まり、神経内分泌免疫機能、循環・代謝機能、脳高次機能などの重要な生体機能の多くが概日リズム支配下にあることより、その調節障害が生体に少なからぬ影響を及ぼすものと推測される。欧米では、睡眠・覚醒障害により引き起こされる社会資本の損失に関するレポートが作成され、大きな関心が集まっている。とりわけ高齢者における夜間睡眠の低質化は、不眠症状にとどまらず、日中の覚醒水準の低下による注意力、集中力、作業能率などの高次精神活動の障害に容易に結びつくが、その社会的意義については日本ではほとんど注意が向けられていない。また、ごく最近の研究では、概日リズム調節の異常が生命予後を悪化させる可能性が示唆されている(Hurd et al., 1998)。世界でも類を見ない超高齢化社会に突入しようとしている我が国で、高齢者が十分に知的で生産的な社会生活を送り、QOL を高いレベルに保つための方策を確立することは危急の課題である。高齢者の生理にマッチした睡眠・概日リズム調節法の開発および臨床応用は、これ

らの問題に対する重要かつ効果的なアプローチになり得るものと期待される。より多くの関心がこの分野に向けられることを期待したい。

参考文献

Agnew H.J., et al.: Sleep patterns in late middle aged males; an EEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 23: 168-71, 1967.

Aharon-Peretz J., et al.: Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer's type. *Neurol*, 41: 1616-9, 1991.

Akerstedt T., et al.: The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep*, 4: 159-69, 1981.

Allen S.R., et al.: Seventy-two hour polygraphic and behavioral recordings of wakefulness and sleep in a hospital geriatric unit: comparison between demented and nondemented patients. *Sleep*, 10: 143-59, 1987.

Allen S.R., et al.: EEG and sleep in aged hospitalized patients with senile dementia: 24-h recordings. *Experientia*, 39: 249-55, 1983.

Arendt J., et al.: Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *BMJ.*, 292: 1170, 1986.

Arendt J., et al.: Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment [letter]. *Lancet*, 1: 772-3, 1988.

Benca R.M., et al.: Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 651-68, 1992.

Bliwise D.L. Dementia. In: Kryger M. H., Roth T. and Dement W. C., eds. *Principals and Practice of*

- Sleep Medicine, p790-800, Philadelphia, W B Saunders, 1994.
- Bliwise D.L.: What is sundowning? *J Am Geriatr Soc*, 42: 1009-11, 1994.
- Bliwise D.L., et al.: Systematic 24-hr behavioral observations of sleep and wakefulness in a skilled-care nursing facility. *Psychol Aging*, 5: 16-24, 1990.
- Bliwise D.L., et al.: REM latency in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 25: 320-8, 1989.
- Brismar K., et al.: Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system. *Acta Med Scand*, 223: 525-30, 1988.
- Brock M.A.: Chronobiology and aging. *J Am Geriatr Soc*, 39: 74-91, 1991.
- Cagnacci A., et al.: Melatonin-induced decrease of body temperature in women: a threshold event. *Neuroendocrinol*, 60: 549-52, 1994.
- Campbell S.S., et al.: Gender differences in the circadian temperature rhythms of healthy elderly subjects: relationships to sleep quality. *Sleep*, 12: 529-36, 1989.
- Campbell S.S., et al.: Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiol Behav*, 42: 141-4, 1988.
- Campbell S.S., et al.: Light treatment for sleep disorders: consensus report. V. Age-related disturbances. *J Biol Rhythms*, 10: 151-4, 1995.
- Carskadon M.A., et al.: Sleep fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency. *Neurobiol Aging*, 3: 321-7, 1982.
- Claustrat B., et al.: Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol [see comments]. *Biol Psychiatry*, 32: 705-11, 1992.
- Cohen D., et al.: Sleep disturbances in the institutionalized aged. *J Am Geriatr Soc*, 31: 79-82, 1983.
- Czeisler C.A., et al.: Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet*, 340: 933-6, 1992.
- Czeisler C.A., et al.: Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science*, 244: 1328-33, 1989.
- Czeisler C.A., et al.: Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*, 210: 1264-7, 1980.
- Czeisler C.A., et al.: Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep*, 2: 329-46, 1980.
- Dahlitz M., et al.: Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*, 337: 1121-4, 1991.
- Dement W.C., et al.: White paper on sleep and aging. *J Am Geriatr Soc.*, 30: 25-50, 1982.
- Dickel M.J., et al.: Morbidity cut-offs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors. *Sleep*, 13: 155-66, 1990.
- Dimenas E., et al.: Beta-adrenoceptor blockade and CNS-related symptoms: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled comparison of metoprolol CR/ZOK, atenolol and propranolol LA in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 30: S103-S107, 1990.
- Dollins A.B., et al.: Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 1824-28, 1994.
- Dori D., et al.: Chrono-neuroendocrinological aspects of physiological aging and senile dementia. *Chronobiologia*, 21: 121-6, 1994.
- Edinger J.D., et al.: Aerobic fitness, acute exercise and sleep in older men. *Sleep*, 16: 351-9, 1993.
- Ehlers C.L., et al.: Effects of age on delta and REM sleep parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 72: 118-25, 1989.
- Feinberg I.: Changes in sleep cycle patterns with age. *J Psychiatr Res*, 10: 283-306, 1974.
- Feinberg I., et al.: Sleep variables as a function of age in man. *Arch Gen Psychiatr*, 18: 239-50, 1968.
- Feinberg I., et al.: Period and amplitude analysis of NREM EEG in sleep: repeatability of results in young adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 48: 212-21, 1980.
- Feinberg I., et al.: EEG sleep patterns as a function of normal and pathological aging in man. *J Psychiatr Res*, 5: 107-44, 1967.
- Folkard S., et al.: Melatonin stabilises sleep onset time in a blind man without entrainment of cortisol or temperature rhythms. *Neurosci Lett*, 113: 193-8, 1990.
- Folkard S., et al.: Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings. *Chronobiol Int*, 10: 315-20, 1993.
- Ford D.E., et al.: Epidemiological study of sleep disturbance and psychiatric disorders. *JAMA*, 262: 1479-84, 1989.
- Garfinkel D., et al.: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*, 346: 541-4, 1995.
- Gigli G.L., et al.: Sleep in healthy elderly subjects: a 24-hour ambulatory polysomnographic study. *Int J Neurosci*, 85: 263-71, 1996.
- Giles D.E., et al.: Age-adjusted threshold values for reduced REM latency in unipolar depression using ROC analysis. *Biol Psychiatry*, 27: 841-53, 1990.
- Gillin J.C., et al.: Age-related changes in sleep in depressed and normal subjects. *Psychiatry Res*, 4: 73-8, 1981.
- Gillin J.C., et al.: Acetylcholine, sleep, and depression. *Hum Neurobiol*, 1: 211-9, 1982.
- Haimov I., et al.: Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*, 18: 598, 1995.
- Haimov I., et al.: Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ*, 309: 1994.
- Hajak G., et al.: Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res*, 19: 116-22, 1995.
- Hayashi Y., et al.: All-night sleep polygraphic recordings of healthy aged persons: REM and

slow-wave sleep. *Sleep*, 5: 277-83, 1982.

Honma K., et al.: A human phase response curve for bright light pulses. *Jap. J Psychiat Neurol*, 42: 167-8, 1988.

Honma K., et al.: Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycles. *Experientia*, 43: 572-4, 1987.

Hurd M.W., et al.: The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster. *J Biol Rhythms*, 13: 430-6, 1998.

長谷川和夫: 地域老人における老年期痴呆の疫学的研究. *老年精神医学*, 1: 94-105, 1984.

Jacobs D., et al.: Twenty-four-hour sleep-wake patterns in a nursing home population. *Psychol Aging*, 4: 352-6, 1989.

Johnson L., et al.: Spectral analysis of the EEG of dominant and non-dominant alpha subjects during waking and sleeping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 26: 361-70, 1969.

Kahn E., et al.: The sleep characteristics of the normal aged male. *J Nerv Ment Dis*, 148: 477-94, 1969.

Kahn E., et al.: Some correlates of rapid eye movement sleep in the normal aged male. *J Nerv Ment Dis*, 148: 495-505, 1969.

Kahn E., et al.: Sleep characteristics of the human aged female. *Compr Psychiatry*, 11: 274-8, 1970.

Kales A., et al.: Measurements of all-night sleep in normal elderly persons: effects of aging. *J Am Geriatr Soc*, 15: 405-14, 1967.

Koyama K., et al.: Clinical study of sleep-wake

disturbance in demented patients. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 47: 447-8, 1993.

Kupfer D.J., et al.: EEG sleep, depression, and aging. *Neurobiol Aging*, 3: 351-60, 1982.

Kupfer D.J., et al.: Application of automated REM and slow wave sleep analysis: I. Normal and depressed subjects. *Psychiatry Res*, 13: 325-34, 1984.

柄澤昭秀: 睡眠障害、老人の睡眠と睡眠障害. *治療学*, 11: 69-74, 1983.

柄澤昭秀 ほか: 痴呆患者に対する精神科外来診療の役割. *精神科治療学*, 3: 847-53, 1983.

Lack L., et al.: The effect of evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early morning awakening insomniacs. *Sleep*, 16: 436-43, 1993.

Lewy A.J., et al.: Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*, 9: 380-92, 1992.

Loewenstein R.J., et al.: Disturbances of sleep and cognitive functioning in patients with dementia. *Neurobiol Aging*, 3: 371-7, 1982.

Matsumoto K., et al.: The effects of daytime exercise on night sleep. *J Hum Ergol Tokyo*, 13: 31-6, 1984.

McAinsh J., et al.: Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol Ther*, 46: 163-97, 1990.

McArthur A.J., et al.: Melatonin directly resets the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Brain Res*, 565: 158-61, 1991.

- Mennuni G., et al. Sleep pattern in Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer's type (AD/SDAT). In: Smirne S., Franceschi M. and Ferini-Strambi L., eds. *Sleep and Ageing*, p71-74, Milan, Masson, 1991.
- Miles L.E., et al.: Sleep and aging. *Sleep*, 3: 1-220, 1980.
- Minors D.S., et al.: A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett*, 133: 36-40, 1991.
- Mirmiran M., et al.: Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in perinatal development, aging and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*, 93: 151-62, 1992.
- Mishima K., et al. Chronotherapy for circadian rhythm disorders in elderly patients with dementia. In: Hayaishi O. and Inoue, S., eds. *Sleep and Sleep Disorders: From Molecule to Behavior.*, p177-91, Kyoto, ACADEMIC PRESS INC, 1997.
- Mishima K., et al.: Randomized, dim-light controlled, cross-over test of morning bright-light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int*, 15: 647-54, 1998.
- Mishima K., et al.: Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 89: 1-7, 1994.
- Mishima K., et al.: Bright light as a regulator of biological rhythms in elderly patients with dementia. *Sleep Res.*, 24A: 530, 1995.
- Mishima K., et al.: Different Manifestation of circadian rhythms in senile dementia of Alzheimer's type and multi-infarct dementia. *Neurobiol Aging*, 18: 105-9, 1997.
- Mishima K., et al.: Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry*, 417-21, 1999.
- 三島和夫 ほか. メラトニンと睡眠・概日リズム調整. 菱川泰夫, 村崎光邦 編. *不眠症と睡眠障害.*, p414-38, 大阪, 診療新社, 1999.
- 三島和夫: 加齢に伴う睡眠・覚醒リズム障害-アルツハイマー型老年痴呆および多発梗塞型痴呆のリズム障害特性-. *臨床脳波*, 36: 219-24, 1994.
- 三島和夫: 痴呆老人のリズム異常. *Mebio*, 13: 110-4, 1996.
- 三島和夫: 加齢に伴う概日リズム発現・調節機構障害とその増悪因子および治療対策. *脳と精神の医学*, 8: 33-44, 1997.
- Mistlberger R., et al.: Period-amplitude analysis of rat electroencephalogram: effects of sleep deprivation and exercise. *Sleep*, 10: 508-22, 1987.
- Moore R.Y., et al.: Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.*, 42: 201-6, 1972.
- Nadal M., et al.: Secretory pattern of vasopressin in plasma and cerebrospinal fluid of patients with dementia and of two control groups. *Eur J Endocrinol*, 130: 346-9, 1994.
- Nijijima A., et al.: Effects of light stimulation on the activity of the autonomic nerves in anesthetized rats. *Physiol Behav*, 54: 555-61, 1993.
- Nijijima A., et al.: Light enhances sympathetic and

- suppressed vagal outflows and lesions including the suprachiasmatic nucleus eliminate these changes in rats. *J Autonomic Nervous System*, 40: 155-60, 1992.
- Okawa M., et al.: Circadian rhythm disorders in sleep-waking and body temperature in elderly patients with dementia and their treatment. *Sleep*, 14: 478-85, 1991.
- Oldani A., et al.: Melatonin and delayed sleep phase syndrome: ambulatory polygraphic evaluation. *Neuroreport*, 6: 132-4, 1994.
- Palm L., et al.: Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol*, 29: 336-9, 1991.
- Parry B.L., et al.: Atenolol in premenstrual syndrome: a test of the melatonin hypothesis. *Psychiatry Res*, 37: 131-8, 1991.
- Paxton S.J., et al.: Does aerobic fitness affect sleep? *Psychophysiology*, 20: 320-4, 1983.
- Peskind E.R., et al.: Changes in the sleep and waking EEG of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc*, 30: 86-94, 1982.
- Petrie K., et al.: A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry*, 33: 526-30, 1993.
- Prinz P.N.: Sleep patterns in the healthy aged: Relationship with intellectual function. *J Gerontol*, 32: 179-86, 1977.
- Prinz P.N., et al.: Circadian temperature variation in healthy aged and in Alzheimer's disease. *J Gerontol*, 39: 30-5, 1984.
- Prinz P.N., et al.: Entrained body temperature rhythms are similar in mild Alzheimer's disease, geriatric onset depression, and normal aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 5: 65-71, 1992.
- Prinz P.N., et al.: Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc*, 30: 86-93, 1982.
- Prinz P.N., et al.: Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging*, 3: 361-70, 1982.
- Prinz P.N., et al.: Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 73: 427-32, 1989.
- Regestein Q.R., et al.: Daily sleep patterns observed among institutionalized elderly residents. *J Am Geriatr Soc*, 35: 767-72, 1987.
- Reynolds C.F., et al.: Rapid eye movement sleep deprivation as a probe in elderly subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 1128-36, 1990.
- Reynolds C.F., et al.: The nature and management of sleep/wake disturbance in Alzheimer's dementia. *Psychopharmacol Bull*, 24: 43-8, 1988.
- Reynolds C.F., et al.: Reliable discrimination of elderly depressed and demented patients by electroencephalographic sleep data. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 258-64, 1988.
- Reynolds C.F., et al.: EEG sleep in elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Biol Psychiatry*, 20: 431-42, 1985.
- Reynolds C.F., et al.: Sleep of healthy seniors: a revisit. *Sleep*, 8: 20-9, 1985.

- Reynolds C.F., et al.: Sleep, gender, and depression: an analysis of gender effects on the electroencephalographic sleep of 302 depressed outpatients. *Biol Psychiatry*, 28: 673-84, 1990.
- Reynolds C.F., et al.: Electroencephalographic sleep in the healthy old old: a comparison with the young old in visually scored and automated measures. *J Gerontol*, 46: 1991.
- Roffwarg H.P., et al.: Ontogenic development of the human sleep-dream cycle; The prime role of dreaming sleep in early life may be in the development of the central nervous system. *Science*, 152: 604-19, 1966.
- Sack R.L., et al.: Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms*, 6: 249-61, 1991.
- Saito Y., et al.: Effect of bright light exposure on muscle sympathetic nerve activity in human. *Neurosci. Lett.*, 219: 1-3, 1996.
- Satlin A., et al.: Circadian locomotor activity rhythms in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacol*, 5: 115-26, 1991.
- Satlin A., et al.: Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 149: 1028-32, 1992.
- Siegel J.M.: Mechanisms of sleep control. *J Clin Neurophysiol*, 7: 49-65, 1990.
- Skene D.J., et al.: Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res*, 528: 170-4, 1990.
- Smith J.R., et al.: Ontogeny of delta activity during human sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 43: 229-37, 1977.
- Stephan F.K., et al.: Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 69: 1583-6, 1972.
- Swaab D.F., et al.: The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res*, 342: 37-44, 1985.
- Teri L., et al.: Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc*, 36: 1-6, 1988.
- 鳥居鎮夫. 生物行動としての睡眠. 日本睡眠学会編. 睡眠学ハンドブック, p11-6, 東京, 朝倉書店, 1994.
- Touitou Y., et al.: Age-related changes in both circadian and seasonal rhythm of rectal temperature with special reference to senile dementia of Alzheimer's type. *Gerontology*, 32: 110-8, 1986.
- Touitou Y., et al.: Adrenal circadian system in young and elderly human subjects. *J Endocrinol*, 93: 201-10, 1982.
- Tozawa T., et al.: Melatonin replacement therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type. *Neurobiol Aging*, 19(4S) : S182, 1998.
- Tzischinsky O., et al.: The importance of timing in melatonin administration in a blind man. *J Pineal Res*, 12: 105-8, 1992.
- Ulrich R.F., et al.: Effects of aging on EEG sleep in depression. *Sleep*, 3: 31-40, 1980.

- Van S.E., et al.: Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry*, 41: 955-63, 1997.
- Vitiello M.V., et al.: Rapid eye movement sleep measures of Alzheimer's-type dementia patients and optimally healthy aged individuals. *Biol Psychiatry*, 19: 721-34, 1984.
- Vitiello M.V., et al.: Alzheimer's disease. Sleep and sleep/wake patterns. *Clin Geriatr Med*, 5: 289-99, 1989.
- Vitiello M.V., et al.: Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol*, 45: 131-8, 1990.
- Vitiello M.V., et al.: Improved subjective sleep quality following fitness training in healthy elderly males. *Sleep Res*, 19: 154, 1990.
- Vitiello M.V., et al.: Circadian temperature rhythms in young adult and aged men. *Neurobiol Aging*, 7: 97-100, 1983.
- Waldhauser F., et al.: Bioavailability of oral melatonin in humans. *Neuroendocrinol*, 39: 307-13, 1984.
- Wauquier A., et al.: Aging of core and optional sleep. *Biol Psychiatry*, 31: 866-80, 1992.
- Webb W., et al.: The REM cycle, combining rules, and aging. *Sleep*, 5: 372-7, 1982.
- Webb W.B.: Sleep in older persons: sleep structures of 50- to 60-year-old men and women. *J Gerontol*, 37: 581-6, 1982.
- Webb W.B.: The sleep of older subjects fifteen years later. *Psychol Rep*, 50: 11-4, 1982.
- Webb W.B., et al.: A modified method for scoring slow wave sleep of older subjects. *Sleep*, 5: 195-9, 1982.
- Weitzman E.D., et al.: Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiol Aging*, 3: 299-309, 1982.
- Witting W., et al.: Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 27: 563-72, 1990.
- Wurtman R.J., et al.: Improvement of sleep quality by melatonin [letter; comment] [see comments]. *Lancet*, 346: 1995.
- Zepelin H., et al.: Mammalian sleep, longevity, and energy metabolism. *Brain Behav Evol*, 10: 425-70, 1974.
- Zulley J.: Distribution of REM sleep in entrained 24 hour and free-running sleep-wake cycles. *Sleep*, 2: 377-89, 1980.
- Zulley J.: Duration and frequency of bedrest episode in internally desynchronized subjects. *Sleep*, 2: 344-6, 1980.
- Zulley J., et al.: The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch*, 391: 314-8, 1981.