〔東京家政大学生活科学研究所研究報告　第38集，p.31～35，2015〕

**《温故知新プロジェクト》**

# 各種食品が睡眠に及ぼす影響（1）
## ―心拍変動性を用いた検討―

東風谷祐子 *1　平林(疋田)あかり *1　鳥居美佳子 *2　市 丸 雄 平 *1

# Effects of Food on Sleep Quality Using Heart Rate Variability (1)

Yuko Kochiya, Akari Hirabayashi, Mikako Torii, and Yuhei Ichimaru

## 1. 緒　　言

ヒトは、昼間活動し、夜間休息をとる生活スタイルを獲得してきた。しかし、第2次世界大戦以後、ヒトの日内活動における光環境が著しく変化し、さらにコンピュータの発達、ネットワーク社会において生活は夜型化し、シフトワークも日常化した。それに伴い、睡眠不足の常態化、睡眠・覚醒リズムの乱れが生じており、5人に1人が不眠症であると報告されている[1)]。これにより、個人のQOLの低下、慢性疾患の重篤化、交通事故や産業事故の増加が懸念されている。また、睡眠不足や睡眠障害は、糖尿病や高血圧、肥満など生活習慣病の関連要因であることも報告されている。このため、栄養・運動に加え、睡眠を簡便に、しかも日常的にモニタリングし、早期に改善していくことは、健康の維持・増進、睡眠に関連する疾病予防の観点から重要な意味を有する。

睡眠の定量的評価法として、従来終夜睡眠ポリグラフィ（PSG）が用いられている。PSGは、脳波、眼球運動、オトガイ筋の筋電図、呼吸運動、心電図、酸素飽和度などの生体情報を同時記録し、終夜における睡眠段階、睡眠時異常行動、呼吸および循環動態を総合的かつ客観的に評価する。しかし、PSGは、多くの電極を装着するため被験者、測定者の負担が大きく、睡眠検査室での測定に限定されやすいこと、PSG測定法および測定環境自体が睡眠に人工的な影響を与える可能性があることが問題点として挙げられる。近年、睡眠時の呼吸・循環動態、自律神経活動、および体動の変化などを記録し、簡易的に睡眠段階を評価する方法が検討されている。呼吸は睡眠段階に応じて変化し、ノンレム睡眠で規則的、レム睡眠で不規則となることが報告されており[2)]、私たちは心拍より睡眠時の呼吸規則性を推定することにより、睡眠段階を推定する可能性について報告してきた[3), 4)]。心拍変動の解析方法として、最小自乗余弦スペクトル解析法を用い、心拍の時系列変化に対する余弦曲線の適合度を示すRA（Rhythm Adaptability）という指標を抽出した。心拍のフーリエ解析による周波数解析は、データのサンプリング間隔が等間隔であることが基本であり、心電図RR間隔を等間隔化するための補間処理が必要である。また、サンプル数に制約があり、5分未満のデータ解析には不向きである。また、PSGによる睡眠段階の判定区間の20秒あるいは30秒と一致せず、心拍変動解析は同一の睡眠段階が連続して出現する区間に限定されやすい。一方、最小自乗余弦スペクトル解析法は生体リズム解析法として周期的変動を伴うデータを直接的かつ定量的に解析することができ、等間隔処理を必要とせず、30秒ごとの解析も可能である。今回、RAを用いて各種食品が睡眠にどのように影響を与えるのか検討したので報告する。

古くから伝承的に睡眠に効果があると言われている代表的な食品としてハーブ類が挙げられ、近年その効果を科学的に実証する研究がなされている。また、睡眠改善作用をもつと言われているものとして、アミノ酸の一種であるテアニン[5)]、グリシン[6), 7)]、トリプトファンなどが挙げられる。一方、カフェインは覚醒作用を増強する代表的なものとして広く知られており、就床前の摂取により睡眠潜時の延長、中途覚醒の増加、徐波睡眠の減少が確認されている。本研究では、カフェイン飲料を用いて先行研究と生理学的に一致する所見が認められるか検討した。

## 2. 対象と方法

### 1） 対象

20～21歳の健常女子大生10名を対象とした。対象の年齢は21.2±0.4歳、身長および体重は159.9±4.6 cm、51.6±3.5 kg（平均±標準偏差）であった。対象者は、非喫煙者で、カフェイン代謝酵素CYP1A2は＋/＋あるいは＋/－であった。事前に実験目的と内容について書面および口頭で説明し、書面による同意を得て実施した。

### 2） 測定方法

実験は、順序効果を消去するためカウンターバランスによるシングルブラインドクロスオーバー・デザインで実施

*1　東京家政大学（Tokyo Kasei University）
*2　山梨県立大学（Yamanashi Prefectural University）

した。実験日として、生活スタイルが統一された2日間を選出した。当日は、通常の生活を行うこと、薬やアルコールを飲まない、測定12時間前よりコーヒーやお茶、コーラ、健康ドリンクなどカフェインの入った飲料を飲まないこと、積極的に昼寝を取ることや日常と異なる激しい運動は避けるよう要請した。また、夕食、入浴時刻、測定前日および当日の就床・起床時刻は通常の睡眠時間に対して1時間以上差がないよう要請した。実験には、市販のインスタントコーヒー、および97% カフェインがカットされ他の成分は同等量であるカフェインレスコーヒーを用いた。入浴後、ホルター心電計を装着し、習慣的就床時刻30分前にコーヒー（カフェイン量108 mg）（以下、カフェイン条件）あるいはカフェインレスコーヒー（以下、カフェインレス条件）を熱湯200 cc で溶解させ、10分間かけて摂取するよう指導した。

心電図は、ホルター心電計（Compumedics 社製 morpheus）を用いて測定した。電極装着部位は、胸骨柄および胸部誘導 V5の位置（CM5誘導）とした。データのサンプリング周波数は256 Hz であった。

主観的な睡眠感について、起床時に OSA 睡眠調査票 MA 版[8] を用いて評価した。本調査票は、16質問項目より構成され、標準化の手続きがとられている。統計学的に5つの因子に分類され、第1因子：起床時眠気、第2因子：入眠と睡眠維持、第3因子：夢み、第4因子：疲労回復、第5因子：睡眠時間から構成されている。

### 3） データ処理

心電図データは、16 bit から12 bit のバイナリデータに変換後、ヘッダーファイルを作成し、波形表示プログラム（マサチューセッツ工科大学：G. Moody）を用いて波形表示させた。次に、心電図 QRS 波の自動検出を行い、CRT 画面を用いて誤認識を手動で校正した。校正後のデータより RR 間隔をアスキーデータ化し、ファイル出力した。

### 4） 最小自乗余弦スペクトル解析法

解析には、汎用性の高い表計算ソフト Microsoft Excel を用いたシステムを設計した。プログラムは、Visual Basic for Applications を用いて作成した。

RR 間隔より瞬時心拍数を算出し、最小自乗余弦スペクトル解析を行った。解析区間は、30秒間とした。余弦曲線の式を示す。

$$y = \mathrm{M} + \mathrm{A}\cos(2\pi t/\omega - \Theta) \qquad (1)$$

M：平均値（Mesor）　A：振幅（Amplitude）

$t$：経過時間　$\omega$：周期（Period）　$\Theta$：位相（Acrophase）

周期を2秒より0.1秒ごと増加させて、原波形と、推定された余弦曲線の差である残差の平方和が最小となる余弦曲線を最適余弦曲線とみなして検出した。原波形に対する最適余弦曲線の適合性を示す確率（Probability）を直説法で求め[9]、式(2) より RA を算出した。

$$\mathrm{RA} = \log(1/\mathrm{Probability}) \qquad (2)$$

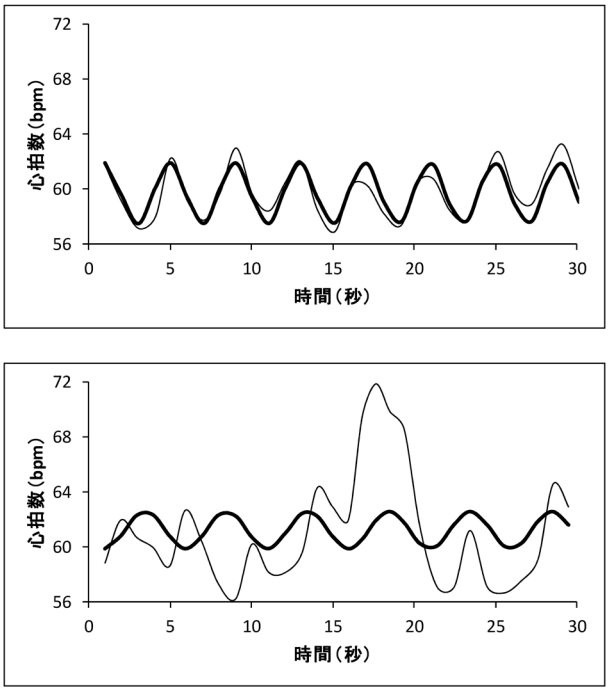



**図1**　30秒間の瞬時心拍数の時系列変化と最適余弦曲線
（上 段：$y = 59.7 + 2.2\cos(2\pi t/4.0 - 1.5)$，RA ＝9.0、
下段：$y = 61.2 + 1.3\cos(2\pi t/5.0 + 1.9)$，RA ＝0.3）

図1は、30秒間の瞬時心拍数（細い線）とその最適余弦曲線（太い線）を示したものである。下段に比べ上段で、心拍数が規則的に変動しており、リズム性が高いことがわかる。それぞれの最適余弦曲線を算出した結果、上段の余弦曲線は周期4秒、振幅2.2 bpm であり、適合性を示す RA は9.0であった。一方、下段の余弦曲線は、周期、振幅および RA はそれぞれ5秒、1.3 bpm、0.3であり、下段に比べ上段で RA が高い値を示している。RA が高値のときは、呼吸が規則的で、余弦曲線に類似した呼吸状態であることを反映しており、深睡眠期にみられる頻度が高い。本研究では、このような演算を、睡眠中の心拍時系列データに対して30秒ごとで連続的に行い、カフェイン条件、カフェインレス条件で睡眠時の RA を比較検討した。

### 5） 統計学的方法

カフェイン条件、カフェインレス条件の比較には、paired-$t$ 検定を用いた。統計学的有意水準は、5% 未満を有意差ありとした。

**表1**　OSA 睡眠調査票 MA 版の各因子別得点

| | カフェインレス条件 | カフェイン条件 |
|---|---|---|
| 起床時眠気 | 18.8±6.8 | 18.1±10.5 |
| 入眠と睡眠維持 | 26.5±3.3 | 19.1±8.7 |
| 夢み | 28.6±2.3 | 23.0±10.9 |
| 疲労回復 | 18.6±3.3 | 22.2±5.5 |
| 睡眠時間 | 19.9±6.7 | 21.1±6.4 |

## 3. 結　　果

### 1）解析対象

対象10例中3例は測定方法に反したため解析から除外し、7例について解析を行った。

### 2）起床時の OSA 睡眠調査票 MA 版による睡眠内省評価

表1は、OSA 睡眠調査票 MA 版の各因子別得点の平均±標準偏差を示したものである。睡眠因子得点は、得点が高いほど睡眠感が良好であることを示している。いずれの因子についても条件間で統計学的有意差は認められなかった。

### 3）睡眠時平均心拍数

カフェインレス条件57.4±9.6 bpm に比べ、カフェイン条件53.3±7.7 bpm で有意に低い値を示した（$p<0.05$）。

### 4）睡眠時 RA の時系列変化

図2の細い線は、カフェインレス条件およびカフェイン条件における睡眠中の RA の時系列変化を示したものである。どちらも RA は高い値を示す時間帯と低い値を示す時間帯があることが示され、さらにこの例では明け方にかけて RA は低下する傾向を示した。図中の太い線は、この RA の時系列変化についてリズム解析を行った結果である。カフェインレス条件で91分、カフェイン条件で88分を周期とする有意なリズムが認められた（$p<0.001$）。余弦曲線の振幅はカフェインレス条件で1.4、カフェイン条件で1.0であり、カフェイン条件で低い値を示した。また、この曲線の傾きはカフェインレス条件－0.007、カフェイン条件－0.006であった。

同様の検討を対象全例について行った結果、RA の約90分リズムが全例においてどちらの条件においても認められ、その振幅はカフェイン条件で有意に低下した（$p<0.05$）（図3）。傾きは条件間で有意差は見られなかった。

全例の RA の平均値は、カフェイン条件で3.3±0.4、カフェインレス条件で3.0±0.2であり、条件間で有意差は認められなかった。先行研究において深睡眠期判別のためのカットオフ値は睡眠時 RA の平均値に近い値であったことから[2]、今回 RA4以上を深睡眠期とみなした。総睡眠時間に対する RA4以上の出現率は、カフェインレス条件35.2±9.2%、カフェイン条件28.8±3.5% であり、有意差は認められなかった。一方、RA4以上が3分以上継続する割合は、カフェイン条件で有意に低い値を示し、カフェインレス条件で8.5±4.5%、カフェイン条件で4.0±2.0% であった（$p<0.05$）（図4）。

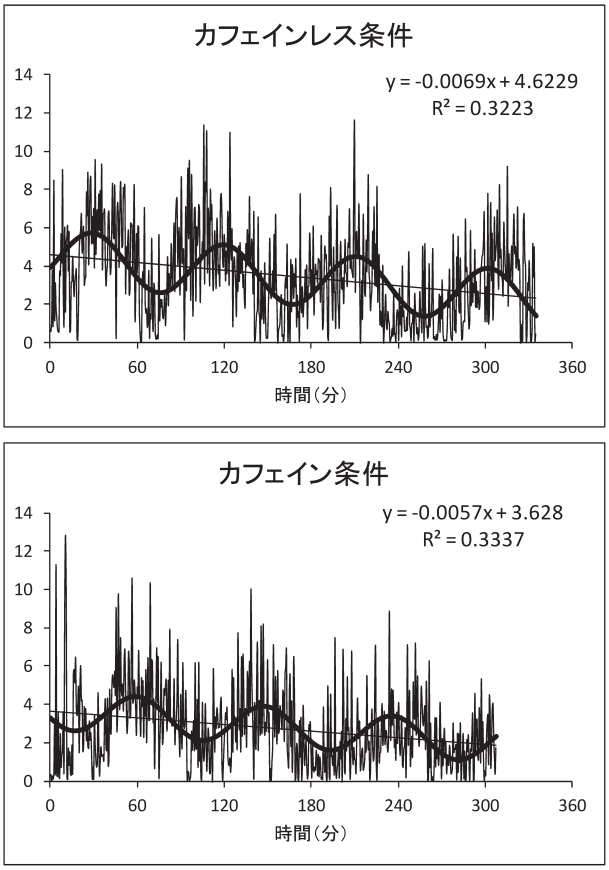



**図2**　対象1例の睡眠時 RA の時系列変化
（上段：周期91分、振幅1.4、下段：周期88分、振幅1.0）

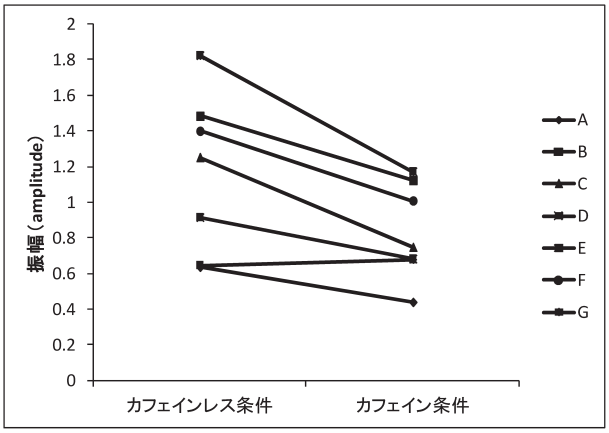



**図3**　RA の90分リズムの振幅

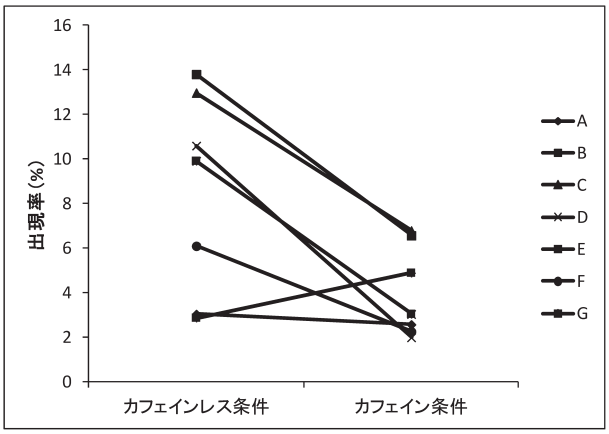



**図4**　RA4以上が3分以上継続する割合

## 4. 考　　察

Landoltら[10]は、就床前100 mgのカフェインを摂取し、質問紙による主観的な睡眠の質、心拍数および睡眠脳波への影響を検討している。その結果、主観的な睡眠の質および心拍数についてはカフェインの有意な影響は見られなかったと報告している。本研究では、カフェイン条件下で心拍数の有意な低下が認められ、先行研究とは異なる結果が得られた。カフェインを含むキサンチン誘導体の循環器作用は、多くの異なる作用点があるために複雑である。心臓に対しては直接興奮を起こすが、一方では迷走神経中枢興奮によって徐脈も起こりうる。また、血管中枢興奮によって血管収縮を引き起こす一方で、血管平滑筋自身は弛緩させて逆に血管拡張を起こす。これに自律神経系を介した反射が加わって作用を変化させると言われている。適量では、正常人でも心筋収縮力の増強による心拍出量の増加が見られる。心拍数は、少量のキサンチンでは延髄の迷走神経中枢の興奮により僅かに減少するが、用量が増せば頻脈が起こり、不整脈も見られる。末梢血管に対しては直接作用して拡張を起こす。したがって末梢血管抵抗は減少するが、中枢性の血管収縮および拍出量の増加によって平均血圧は必ずしも下降せず、大量摂取では血管拡張が優勢となり血圧下降が起こるとされている[11]。今回のカフェイン条件下における心拍数の低下は、延髄の迷走神経中枢の興奮によるものと、血圧上昇に対する圧受容体反射によるものであると推測される。

睡眠は、急速眼球運動が出現するレム睡眠（rapid eye movement: REM）と出現しないノンレム睡眠（non-rapid eye movement: NREM）があり、さらにノンレム睡眠は段階1から4に分類される。段階3，4は、脳波デルタ波（徐波）の出現量によって判定されることから、徐波睡眠（slow wave sleep: SWS）と呼ばれている。ヒトの睡眠脳波のスペクトルにおけるカフェインの影響を検討した報告では、就寝前100 mgのカフェイン摂取によりslow-wave activity（SWA）は抑制され、デルタ波周波数帯域を減少させることが示されている[10]。カフェインの作用は、A1およびA2アデノシン受容体によって修飾されるものであると考えられている。アデノシンはATPの代謝産物であり、細胞外液中の濃度は覚醒時間に比例して増加する。アデノシンは睡眠誘発物質と考えられており、コリン系やドパミン系の覚醒中枢の抑制、および視床下部前部の睡眠中枢（腹外側視索前野，ventrolateral preoptic area: VLPO）への抑制性入力の遮断という2つの働きが関与していると言われている。また、ノンレム睡眠期のデルタ波パワーがアデノシン量と比例することが明らかとなり[12]、覚醒によって増加したアデノシンがノンレム睡眠の誘導やデルタ波の増加に関与している可能性が示されている[13]。カフェインは、アデノシン受容体と結合し、アデノシンの作用を抑制するため、睡眠を阻害するものと推測されている。100 mgのカフェインは、摂取後65分で唾液中濃度7.5 $\mu$mol/Lに達し、この濃度は血漿レベルにおいておよそ10 $\mu$mol/Lに相当する[14, 15]。この範囲内において、カフェインはA1およびA2アデノシン受容体を遮断することが報告されている[16]。

本研究ではカフェイン108 mgを含むコーヒーを就床前に摂取し、睡眠への影響を心拍のRAより検討した。RAは、呼吸の規則性を心拍より推定したものである。呼吸制御の中枢は延髄に存在し、動脈血の酸素分圧（$PaO_2$）、二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）、水素イオン濃度（pH）により制御をうける。この制御は睡眠中でも行われ、代謝性呼吸調節系と呼ばれる。一方、行動や情動に関する情報も大脳や間脳から呼吸中枢に影響を及ぼし、これらの制御は行動性呼吸調節系と呼ばれる。行動性調節系の中枢は前頭前野に存在し、随意的に制御が可能である。レム睡眠では、脳橋にあるレム睡眠の中枢から発生するPGO波の群発が行動性調節系にも波及するため、不規則な呼吸が出現する[17]。一方、ノンレム睡眠では行動性調節系が作動しないため、規則的となる。これらの呼吸の変化は心拍にも反映され、ノンレム睡眠の段階3, 4では心拍は高いリズム性を示し、RAは高値を示す。

本研究の結果より、約90分を周期とするRAのリズムは、カフェインの影響を受けないことが明らかとなった。RAの90分リズムは、レム・ノンレム周期によって構成されていると推測され、レム・ノンレム周期おけるカフェインの影響は見られないものと推測された。一方、カフェインは、RAの90分リズムの振幅を有意に低下させることが明らかとなった。また、RA4以上の出現率は条件間で差がなかったが、その継続性について検討を加えた結果、RA4以上が3分以上継続する割合がカフェイン条件で有意に低下することが示された。これらの結果は、カフェ

イン摂取により深睡眠期が減少あるいは阻害されたために生じる生理現象を反映しているものと推測され、脳波を用いた先行研究と生理学的に一致する所見が得られた。

以上のことから、心拍変動性より得られたRAは、睡眠の評価に有用な指標であると推測された。近年、心電図RR間隔を測定する機器は小型軽量化され、日常生活下の生理情報を記録することが容易となってきている。今後、これらの機器を用いて睡眠改善作用をもつと言われている各種食品の睡眠への効果を検討していく予定である。

## 謝　　辞

本研究の一部は、平成26年度東和食品研究振興会助成金によって遂行した。ここに謝意を表します。

## 文　　献

1） Kim, K. et al.: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*, **23**, 41–47 (2000).
2） Martin, R. J.: Cardio respiratory disorders during sleep. p. 21, FUTURA PUBLISHING COMPANY (1984).
3） 東風谷祐子，市丸雄平：心拍および呼吸変動の日内リズム解析法の確立．日本生理人類学会誌，**14**(1)，15–20 (2009).
4） 東風谷祐子，市丸雄平：心拍変動性を用いた睡眠段階の推定可能性について．日本生理人類学会誌，**15**(4)，9–14 (2010).
5） 小関　誠，レカ・ラジュ・ジュネジャ，白川修一郎：アクチグラフを用いたL-テアニンの睡眠改善効果の検討．日本生理人類学会誌，**9**(4)，13–20 (2004).
6） Yamadera, W., Inagawa, K., Chiba, S., Bannai, M., Takahashi, M., Nakayama, K.: Glicine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes. *Sleep Biol. Rhythms*, **5**, 126–131 (2007).
7） 山崎俊介，水野勝子，安藤博文，山口真由，渡辺謹三，安部隆：各種アミノ酸摂取による生体への機能性研究―グリシン食品摂取による睡眠の質に関する研究―．鎌倉女子大学学術研究所報，**8**，65–71 (2008).
8） 山本由華吏，田中秀樹，高瀬美紀，山崎勝男，阿住一雄，白川修一郎：中高年・高齢者を対象としたOSA睡眠調査票（MA版）の開発と標準化．脳と精神の医学，**10**，401–409 (1999).
9） 佐々木　隆，千葉喜彦編：時間生物学．pp. 325–328，朝倉書店 (1978).
10） Landolt, H. P., Dijk, D. J., Gaus, S. E., Borbély, A. A.: Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsy Chopharmacology*, **12**(3), (1995).
11） 田中　潔編：現代の薬理学．pp. 154–155，金原出版 (1996).
12） Dworak, M., McCarley, R. W., Kim, T. et al.: Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep. *J. Neurosci.*, **30**, 9007–9016 (2010).
13） 勢井宏義：睡眠のしくみ．臨床と研究，**89**(6)，714–719 (2012).
14） Bonati, M., Latini, R., Galetti, F., Young, J. F., Tognoni, G., Garattini, S.: Caffeine disposition after oral doses. *Clin. Pharmacol Ther.*, **32**, 98–106 (1982).
15） Lieberman, H.R., Wurtman, R. J., Emde, G. G., Roberts, C., Coviella, I. L. G.: The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology*, **92**, 308–312 (1987).
16） Daly, J. W.: Mechanism of action of caffeine. In: Caffeine, Coffee, and Health (Garattini, S. et al. ed.), pp. 97–150, Raven Press, New York (1993).
17） Sullivan, C. E.: Breathing in sleep. In: Physiology in Sleep (Orem, J. et al. eds.), pp. 213–272, Academic Press, New York (1980).