

A値の相関係数を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究への参加は任意であることを書面で伝えてから、本研究は開始された。また、唾液採取に関しても被験者には任意であることが伝えられている。

### C. 研究結果

解析対象となった 345 名のクロノタイプは、高度の夜型 1 名 (平均得点 26.00 点)、中等度の夜型 37 名 (平均得点 37.76 点)、朝方・夜型のどちらともいえないタイプ 230 名 (平均得点 50.39 点)、中等の朝方 74 名 (62.03 点)、高度の朝方 3 名 (72.67 点) であった (表 1)。また、クロノタイプにより分類した Zung 得点の平均、GHQ28 の各下位分類の得点を表 2 に示す。

表 3 に Horne-Ostberg 得点と Zung 得点、GHQ28 の各下位得点、朝と夕の cortisol 値、クロモグラニン A 値の相関係数を示した。Horne-Ostberg 得点と Zung の抑うつ尺度得点の間には有意な負の相関が認められ、朝型になればなるほど気分の状態が良く、夕型になればなるほど気分の状態が悪くことが明らかになった (図 1)。Horne-Ostberg 得点は、GHQ28 の下位項目では身体的症状とは関連せず、不安と不眠の項目と有意な負の関連性が認められた。即ち、朝型ほど不安や不眠の問題が少ないことが示唆された。

Horne-Ostberg 得点は、出勤時の唾液中 cortisol 値と有意な負の相関を示し、帰宅時のクロモグラニン A と有意な正の相関を示した。即ち、朝型ほどストレス関連ホルモンである cortisol の朝の値が低いことが示された。有意ではないが、帰宅時の cortisol 値も朝型で高い傾向が見られた。

### D. 考察

多数例の一般住民を用いたクロノタイプと精神的身体的な健康度との関連性を調べた。その結果、クロノタイプで朝型ほど抑うつが少なく夕方ほど抑うつが強くなることが明らかになった。ストレス関連ホルモンである cortisol 値についても、唾液中の cortisol 値はクロノタイプと関連し朝型で有意に低いことが確認された。一方、クロモグラニン A に関しては、夕方の唾液中クロモグラニン A 値がクロノタイプと関連し、朝型ほど高くなることが示された。これらより、クロノタイプと精神的健康が密接に関連することが明らかにされた。

### E. 結論

以下の結論が得られた。

質問紙及び生理学的指標から、クロノタイプは、精神的健康度と強く関連し朝型ほど気分が良いことがしめされた。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

表 1 : 対象者の Horne-Ostberg の朝方・夕方尺度を用いたクロノタイプの分布

Horne-Ostberg score による分類	人数	朝・夜型 得点
高度の夜型	16-30	1 26.00
中等度の夜型	31-41	37 37.76
どちらともいえない	42-58	230 50.39
中等度の朝方	59-69	74 62.03
高度の朝方	70-86	3 72.67

表 2 : 対象者のクロノタイプ及による抑うつ得点、GHQ 28 の平均得点

Horne-Ostberg score による分類	Zung 尺度	GHQ 28					合計
		身体的症状	不安と不眠	社会的活動障害	うつ傾向		
高度の夜型	16-30	42.00	1.00	5.00	2.00	5.00	13.00
中等度の夜型	31-41	43.44	3.00	3.20	1.94	1.00	9.14
どちらともいえない	42-58	41.09	2.61	2.65	1.4	0.6	7.3
中等度の朝方	59-69	39.97	2.77	2.53	1.39	0.95	7.64
高度の朝方	70-86	31.33	1.67	1.33	0.33	0.33	3.67

表 3 : Horne-Ostberg 得点と Zung 得点、GHQ28 の各下位得点、朝と夕のコルチゾール値、クロモグラニンA値の相関

相関係数

		朝：夜型	ZUNG	身体的症状	不安と不眠	社会的活動障害	うつ傾向	合計	コルチゾール：朝	コルチゾール：夕方	クロモグラニン：朝	クロモグラニン：夕方
朝：夜型	Pearson の相関係数	1	-.229**	-.006	-.114*	-.109	-.060	-.090	-.190**	-.107	.091	.110'
	有意確率 (両側)		.000	.914	.040	.050	.283	.106	.001	.055	.102	.047
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
ZUNG	Pearson の相関係数	-.229**	1	.539**	.657**	.589**	.505**	.716**	.009	-.051	-.023	-.030
	有意確率 (両側)	.000		.000	.000	.000	.000	.000	.873	.356	.682	.589
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
身体的症状	Pearson の相関係数	-.006	.539**	1	.623**	.538**	.367**	.808**	.005	-.076	-.015	-.008
	有意確率 (両側)	.914	.000		.000	.000	.000	.000	.935	.169	.783	.886
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
不安と不眠	Pearson の相関係数	-.114*	.657**	.623**	1	.632**	.500**	.876**	.123*	-.089	-.022	-.007
	有意確率 (両側)	.040	.000	.000		.000	.000	.000	.027	.110	.688	.903
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
社会的活動障害	Pearson の相関係数	-.109	.589**	.538**	.632**	1	.463**	.819**	.051	-.070	-.013	-.019
	有意確率 (両側)	.050	.000	.000	.000		.000	.000	.361	.210	.812	.738
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
うつ傾向	Pearson の相関係数	-.060	.505**	.367**	.500**	.463**	1	.693**	.120*	-.098	-.013	-.032
	有意確率 (両側)	.283	.000	.000	.000	.000		.000	.031	.078	.821	.561
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
合計	Pearson の相関係数	-.090	.716**	.808**	.876**	.819**	.693**	1	.090	-.103	-.020	-.019
	有意確率 (両側)	.106	.000	.000	.000	.000	.000		.104	.065	.717	.735
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
コルチゾール：朝	Pearson の相関係数	-.190**	.009	.005	.123*	.051	.120*	.090	1	.247**	.031	.018
	有意確率 (両側)	.001	.873	.935	.027	.361	.031	.104		.000	.574	.749
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
コルチゾール：夕方	Pearson の相関係数	-.107	-.051	-.076	-.089	-.070	-.098	-.103	.247**	1	.072	.157'
	有意確率 (両側)	.055	.356	.169	.110	.210	.078	.065	.000		.195	.004
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
クロモグラニン：朝	Pearson の相関係数	.091	-.023	-.015	-.022	-.013	-.013	-.020	.031	.072	1	.227'
	有意確率 (両側)	.102	.682	.783	.688	.812	.821	.717	.574	.195		.000
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325
クロモグラニン：夕方	Pearson の相関係数	.110*	-.030	-.008	-.007	-.019	-.032	-.019	.018	.157**	.227**	1
	有意確率 (両側)	.047	.589	.886	.903	.738	.561	.735	.749	.004	.000	
	N	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325	325

\*\*：相関係数は 1% 水準で有意 (両側) です。

\*：相関係数は 5% 水準で有意 (両側) です。

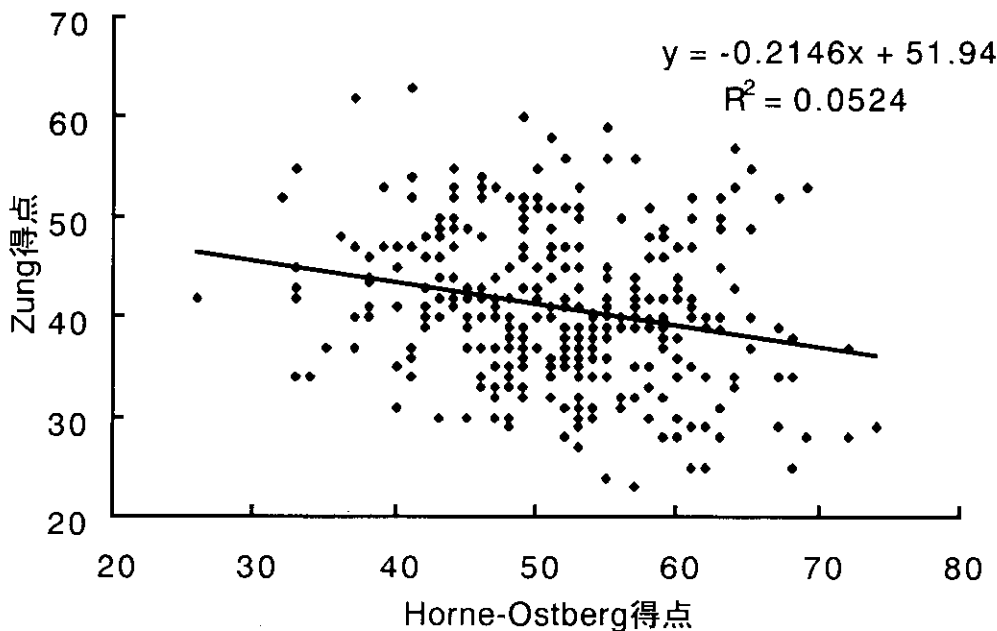


図 1：Horne-Ostberg 得点と Zung の抑うつ尺度得点

各点は、被験者一人一人を示す。Horne-Ostberg 得点と Zung の抑うつ尺度得点の間には、有意な負の関係が存在する( $P < 0.0001$ )。

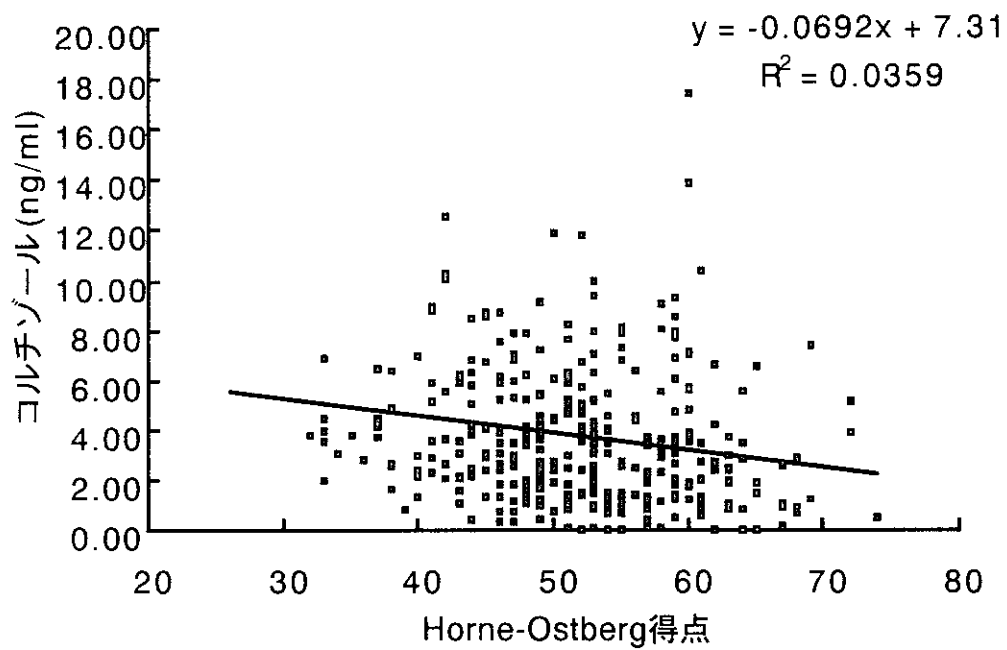


図2：Horne-Ostberg 得点と朝の唾液中コルチゾールの関連  
 各点は、被験者一人一人を示す。Horne-Ostberg 得点とコルチゾール値の間には、有意な負の関数が存在する(P<0.05)。

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究研究事業）  
分担研究報告書

日中の過剰な眠気に対する生活指導・治療と事故予防に関する研究

分担研究者 内山 真 国立精神神経センター精神保健研究所精神生理部部長

1) 日本が 24 時間社会となったことにより、国民全体の生活が夜型化し入床時刻が遅くなり、一方で始業時刻は変わらないことから、日本人の睡眠時間は急速に減少し、慢性の睡眠不足状態となっている。  
2) 24 時間社会を支えるため、夜間に勤務する交代勤務者が急増している一方で、交代勤務者に十分な睡眠をとらせるための対策が遅れている。  
3) 過眠症においては、日中の過剰な眠気により、健常人よりも事故に遭う確率が高い。概日リズム睡眠障害においては、生体リズム機構の障害により社会的に望ましい時間帯に覚醒を維持することができず、深刻な問題を引き起こしている。

#### A. 研究目的

1993 年、米国議会は睡眠不足・睡眠障害の問題について委員会を結成し国家的な調査を行った。この結果、睡眠不足と睡眠障害が国民の健康および国家経済に大きな影響を及ぼしていることが明らかになった<sup>1</sup>。これにもとづいて「目覚めよアメリカ(Wake up America)」という一大キャンペーンが行われ、睡眠不足・睡眠障害に関する情報公開・医療・教育・研究が大きく前進した。この委員会によれば、アメリカ合衆国において 1990 年に睡眠障害と眠気に費やされた額は医療費・損害賠償といった直接的なものだけでも 159 億ドル（約 1 兆 9000 億円）に達するという。睡眠不足・睡眠障害はひとりひとりの精神・身体を健康を害するだけでなく、社会全体に悪影響をおよぼす。睡眠不足・睡眠障害によって起こる集中力・注意力の低下や眠気により仕事の能率が落ち、ミスや事故が増加する。さらに他の人々を巻き込む産業事故・交通事故にも睡眠不足と睡眠障害が大きく関わっていることが明らかとなった。

我が国においても、社会の 24 時間化にともない、国民全体が宵っ張り化し、交代勤務者が増加している。このため、国民全体が睡眠不足の状態となっている。これに加えて、正しい睡眠衛生の知識、睡眠障害に関する知識の普及が遅れており、健常者が効率的に睡眠不足を解消することができなるとともに、睡眠障害があっても適切な治療を受けずに慢性の睡眠不足・日中の過剰な眠気を呈したまま放置されていると考え

られる。

このような睡眠不足・日中の過剰な眠気は、作業能力・集中力の低下をきたし、学業・生産性を損なうだけでなく、思わぬ事故の原因となり、社会全体に損害を及ぼす。

睡眠不足・睡眠障害による事故・健康被害の対策法を戦略的に確立するため、日本国内の現状およびその対策、先進諸国の現状およびその対策について情報を収集する。

#### B. 研究方法

日本国内・先進諸国の大規模疫学研究、政府あるいは公的機関報告書、および、評価の高い研究成果を収集し、外国語で書かれたものについては翻訳した。

これにもとづいて、1) 一般人口における睡眠不足・日中の過剰な眠気・健康被害・これにともなう事故の現状および問題点、2) 交代勤務者における睡眠不足・日中の過剰な眠気・健康被害・これにともなう事故の現状と問題点、3) 睡眠障害患者における睡眠不足・日中の過剰な眠気・健康被害・これにともなう事故の現状と問題点について検討した。

#### C. 研究結果

1) 一般人口における睡眠不足・日中の過剰な眠気・健康被害・これにともなう事故の現状および問題点

1960年にはテレビ受像器の普及率も低く、ほとんどの商店が夕方営業を終了し、夜中の娯楽は限られていた。社会の発展に伴いテレビ・ラジオ放送が終日行われるようになり、さらに、商店・飲食店・娯楽施設

も終日営業するものが増えてきた。

NHK 放送文化研究所は 5 年ごとに日本人の生活時間の調査を行ってきた<sup>2</sup>。この調査によって平日の午後 10 に床についていた人の割合を調べると、1960 年には 66%であったが、1965 年には 55%、1970 年には 44%と次第に低下し、最新の 2000 年の調査では 23%となっており、過去 40 年で夜遅くまで起きている人が増えたことが分かる (図 1 a)。一方、同じ調査で朝 6 時に床についていた人の割合を調べると、1960 年には 41%であったが、1965 年には 49%、1970 年には 56%とやはり次第に増加したが、1975 年に 61%となつてからは変化がなく、最新の 2000 年の調査でも 62%となっている (図 1 a)。すなわち、過去 40 年で夜遅くまで起きているようになり就床時刻は遅くなったが、学校や仕事の始まる時刻は変わらないため、起床時刻はそれほど変わらなかったことが分かる。

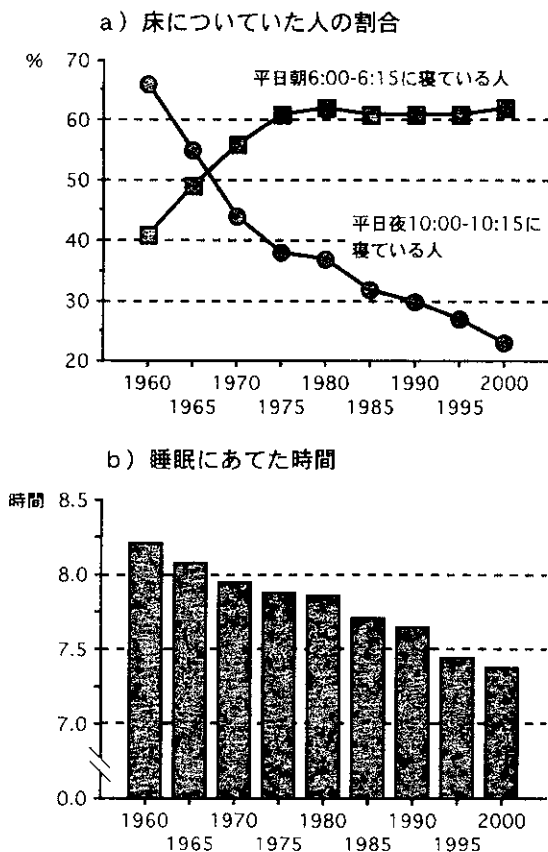


図1：日本人の生活時間の変化

社会の変化に伴う生活時間の変化は私たちの睡眠にどのような影響を及ぼしているのだろうか？同じ調査によると日本人が平日に床についていた時間（睡眠にあてた時間）は、1960年には平均8時間13分であったが、1965年には8時間5分、1970年に

は7時間57分と次第に減少し、2000年には7時間23分となっている (図 1 b)。

過去 40 年間で日本人が床についていた時間は約 50 分短縮したことになる。この調査では実際にどれだけ睡眠をとっていたかは分からないが、日本人の睡眠が短くなってきていることは確実である。

ヒトの睡眠は、起き続けていたことによる疲労の度合い（睡眠の借りという意味で睡眠負債とよばれる）と体内時計の示す脳と身体の時刻によって決められている<sup>3</sup>。睡眠負債は起き続けることで貯まり続ける。このため、徹夜をすると非常に眠気が強くなり、徹夜の後では睡眠は深く長くなる。体内時計は毎朝太陽の強い光で時刻あわせを行い、そのあとは時刻にあわせて身体中に指令を送り、一日の活動と休息のリズム（約一日のリズムという意味で概日リズムとよばれる）を作り出している。すなわち、昼間から夜にかけては活動に適した状態に、夜中から朝にかけては休息に適した状態になるように脳と身体を調整している。体内時計は適応力に富んでおり、起床直後に強い光を浴びて「今が朝である」と体内時計が認識することで大抵のスケジュールに適応することができる。朝型であっても夜型であっても、それぞれのスケジュールに適応し十分な睡眠がとれていれば問題はない。しかし、睡眠時間が短くなりすぎると、睡眠を深くしただけでは睡眠負債を返済できなくなり、睡眠不足となる。睡眠不足は意欲・注意力・集中力を低下させるため、作業能力が落ち、ミスが多くなるため学校・職場での成績に影響を与える。

何時間くらい睡眠をとれば睡眠不足にならないのだろうか？脳と身体が必要とする睡眠時間は、年齢によって大きく変化し、学童では 9 時間以上必要であるが、その後急速に減少し、10 歳代後半で大人と同じ 7~8 時間となる。60 歳を過ぎると必要な睡眠時間はさらに減少する。また、同じ年代でも人によって違い、3~4 時間で十分という人もいれば、10 時間以上必要という人もいる。主観的な睡眠の充足度について調べた 1997 年の健康・体力づくり事業財団の調査<sup>45</sup>によると、日本人の成人では 6~7 時間の睡眠をとっている人が最も多く (図 2 上段)、睡眠で休養がとれたと感じる分かれ目は 5~6 時間で、5 時間未満になると休養がとれないと感じ、6 時間以上になると休養がとれたと感じることがわかる (図

2下段)。

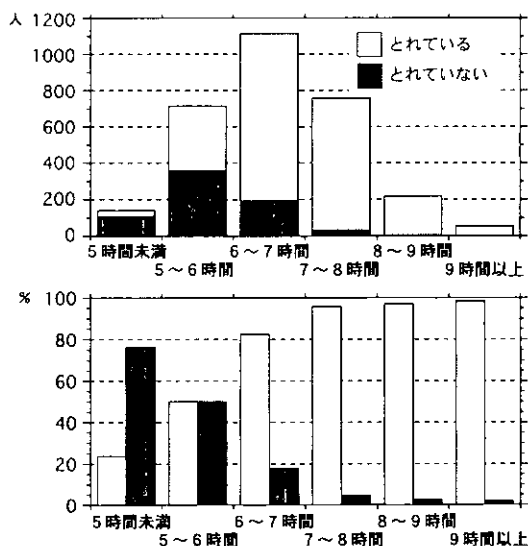


図2：いつもとっている睡眠で休養がとれているか？

NHK放送文化研究所の2000年の調査結果から世代ごとの床についていた時間をみると、10歳代前半では平均8時間10分、10歳代後半で7時間2分、20歳代で7時間16分、30歳代で6時間57分、40歳代で6時間59分、50歳代で7時間7分、60歳代で7時間34分、70歳代以上で8時間20分となっている。睡眠にあてている時間は10歳代後半から50歳代で短いことがわかる(図3)。

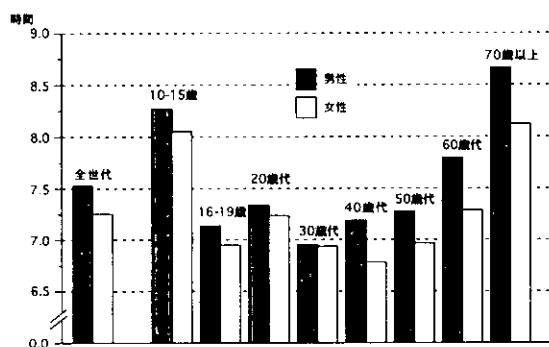


図3 日本人の世代別床上時間(昼寝を含む)

健康・体力づくり事業財団の調査によると、男性では79.7%が、女性では79.6%が「充足している」と答えているが、20-30代の若い世代では他の世代に比べて「充足していない」と答えた人が多く、睡眠不足の影響は若い世代ほど強くでていることが分かる(図4)。

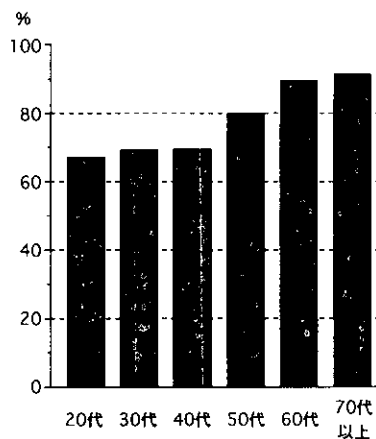


図4 いつもとっている睡眠で休養がとれているか？

過去40年間で24時間社会に変化してきた結果、日本人の睡眠時間は急速に減少し、約20%の国民が日常の睡眠で十分に休息がとれておらず、慢性的な睡眠不足の状態にある。この慢性的睡眠不足による影響は多方面に及び、経済的損失を引き起こしていると考えられる。

2) 交代勤務者における睡眠不足・日中の過剰な眠気・健康被害・これにともなう事故の現状と問題点

社会の発展に伴い、防衛・警察・消防・医療・介護・エネルギー・流通・交通などの国民生活を守り、支える業務だけでなく、マスコミ・レジャーなどの業務も24時間昼夜なく提供することが求められるようになった。

このような夜間の生活・経済活動を支えるため、夜間に働く交代勤務者も増えてきており、2000年の厚生労働省の発表によると全労働人口の8.6%(580万人)が深夜に勤務している。

チェルノブイリの原発事故、スペースシャトル・チャレンジャーの爆発事故、アラスカ沖のタンカー座礁事故などは人為的なミスがきっかけとなって起こったが、この背景には深夜勤務者の疲労があることがわかっている。医療事故、産業事故は明け方に多いことがわかっている。交通事故・海難事故発生へのピークは、交通量が最低となるにもかかわらず夜明け前後である。

地球上のあらゆる生物は体内時計を持っていて、この体内時計の作り出す約一日のリズム(概日リズム)によって地球の自転による一日周期の環境変化に適応している。睡眠・食事・運動の影響を除外した実験を行うと、眠気は22時頃最低となり、その後

急速に高まり 2 時から 7 時にかけて最大となり、朝から一旦低下したのち、14 時から 17 時に小さな山が出現する<sup>6</sup> (図5)。集中力・作業能力は眠気と逆に、2 時から 4 時に大きな落ち込みが、14 時から 16 時に小さな落ち込みが出現する。一晩の徹夜は血中濃度 0.1% のアルコールと同程度の知覚・判断能力・反応性の低下を引き起こすといわれている<sup>7</sup>。

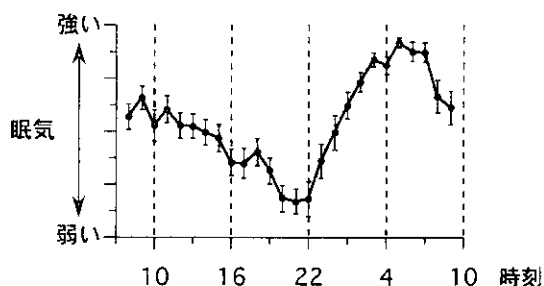


図5 眠気の一日の変化

交通事故全体の 1~10% が居眠り運転によるもので、このうち 76% が単独事故である。居眠り運転事故の頻度は一日の眠気・作業能力の変化を忠実にたどり、交通量が最低となるにもかかわらず夜明け前後に最も高くなる<sup>8</sup> (図6)。夜間にすべての交通事故の 41.6% が、死亡事故の 36.1% が発生している<sup>9,10</sup>。

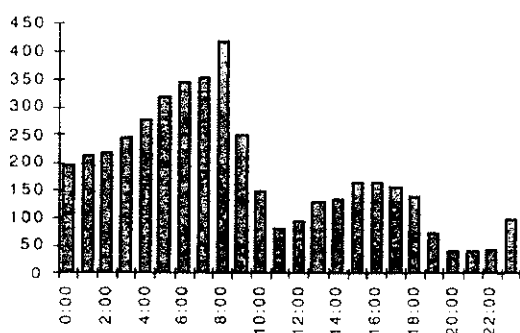


図6 居眠り運転の頻度

就業中の事故のうち、52.5% が眠気と関連がある<sup>11,12</sup>。内訳は自動車事故が 35.0%、転落事故が 12.6%、水上交通事故・航空事故が 4.8% である。

体内時計による眠気・集中力の変化が産業事故、交通事故に大きく関わっていることが分かる。

厚生労働省によると 2000 年には全労働人口の 8.6% (580 万人) が深夜に勤務している。このように本来睡眠をとる時間帯に交

代で働くことを交代勤務という。交代勤務には連続して深夜のみの勤務を続ける固定シフトと、毎日勤務する時間帯が変わるローテーション・シフトがある。交代勤務者では、体内時計の作り出す睡眠・覚醒のリズムに逆らって日中に睡眠をとり、睡眠・覚醒スケジュールを頻繁に変化させなくてはならないので、日中のみの勤務者と比べて睡眠が障害されやすいことがわかっている。交代勤務者の 60~80% が慢性の睡眠障害を訴えており、とくに夜間の勤務の前後では日中の睡眠が不十分になる。また、交代勤務者では家族と社会生活の時間帯をあわせられず、家庭内での役割が果たせなくなることが多くなる。こうした問題のため、アルコールや薬物を濫用しているものが通常勤務者の 2~5 倍いることがわかっている。

交代勤務の際の眠気・疲労の変化についての研究によると、眠気・疲労はシフトのあいだ増加し続け、夜の後半に最大となり、目覚めようとする努力にもかかわらず、多くの交代勤務者が最終的には居眠りをしてしまうと報告されている<sup>13</sup>。

交代勤務中の業務事故件数は、6時から11時の間が最も多く、ついで14時から19時の間に小さなピークがみられる。勤務が8時間を超すと劇的に事故が増えること、準夜・深夜シフトの勤務者に事故が多いことがわかっている<sup>14</sup>。また、事故として報告されない小さなミスにより夜間の作業能力が落ち、大きな損失となっていることも分かっている。

交代勤務中の眠気や作業能力低下の防止策として、仮眠や強い光 (高照度光療法) の利用などが試みられている。

3) 睡眠障害患者における睡眠不足・日中の過剰な眠気・健康被害・これにとまなう事故の現状と問題点

先進諸国では睡眠障害がある人の割合は過去 20 年間ほぼ一定しており、国による違いもあまりない。日本における調査では、成人の約 20% が不眠を自覚しており、約 5% が何らかの睡眠剤を服用していることがわかった<sup>15</sup>。

睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシーなどは日中に過剰な眠気を呈する病気で、こうした症状を呈する病気をまとめて過眠症と呼んでいる。重症の場合や適切な治療が行われていない場合には、注意力低下・居眠りにより、交通事故・産業事故・作業能



力の低下が引き起こされる。アメリカ合衆国で行われた調査では、過眠症患者では健康な人たちと比べ交通事故の頻度が 1.5~4 倍に増え、過眠症患者は居眠り運転による交通事故の 71%に関わっていたことがわかった<sup>16</sup>。100 万マイル (160 万 km、ペーパードライバーも含めたアメリカの免許所持者一人あたりの約 50 年分の走行距離) の運転ごとの交通事故件数は、重症の睡眠時無呼吸症候群患者では 13 回、軽症患者では 1.1 回、健康な人では 0.78 回であった<sup>17</sup>。日本でも、平成 14 年度に行われた道路交通法の改正では、運転中に居眠りしてしまうような重症の過眠症患者に対して、専門的治療を受けた上で運転免許を交付することとなった。

健康な人は必要な睡眠・覚醒スケジュールに柔軟に適応することができるが、こうした適応をすることができないのが概日リズム睡眠障害という病気である。概日リズム睡眠障害には、極端な早寝早起きとなってしまう睡眠相前進症候群、極端な遅寝遅起きとなってしまう睡眠相後退症候群、毎日約 1 時間ずつ眠れる時間帯が遅れていく非 24 時間睡眠覚醒症候群などがある。特に睡眠相後退症候群と、非 24 時間睡眠覚醒症候群は学校・会社が始まる時刻に起きることができず、登校・出社ができなくなるため社会生活に大きな問題が生じる<sup>18</sup> (図 7)。

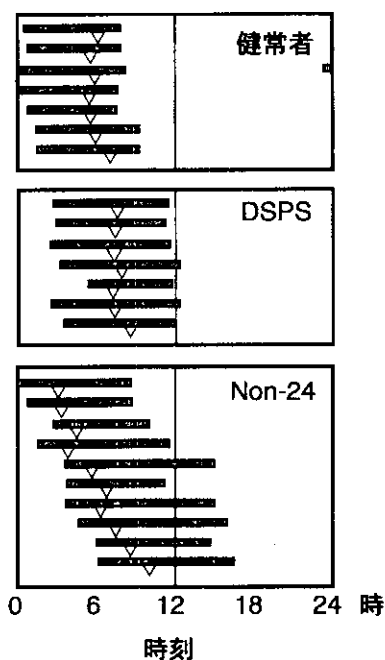


図 7 概日リズム睡眠障害の睡眠

#### D. 考察

今回の調査によって以下が明らかとなった。1) 日本が 24 時間社会となったことにより、国民全体の生活が夜型化し入床時刻が遅くなり、一方で始業時刻は変わらないことから、日本人の睡眠時間は急速に減少し、慢性の睡眠不足状態となっている。2) 24 時間社会を支えるため、夜間に勤務する交代勤務者が急増している一方で、交代勤務者に十分な睡眠をとらせるための対策が遅れている。3) 過眠症においては、日中の過剰な眠気により、健康人よりも事故に遭う確率が高い。概日リズム睡眠障害においては、生体リズム機構の障害により社会的に望ましい時間帯に覚醒を維持することができず、深刻な問題を引き起こしている。

これらの問題点に対する現時点の対策は不十分といわざるを得ない。

1) 国民の睡眠に対する関心は高まっており、マスコミ等に「快眠術」が紹介されることが多いが、そのほとんどは科学的なエビデンスに基づくものではなく、「睡眠薬は危険」「睡眠薬より寝酒の方がよい」などかえって睡眠を障害するものもある。「遅寝早起き」による睡眠時間の短縮の問題についても、単に早寝のみを推奨するなど生体リズム機構の性質を無視したものが多く。また、いたずらに睡眠障害による害ばかりを強調し、健康な睡眠をとっている人々に不必要な不安を抱かせ、かえって不眠を誘発している事例も見られる。

2) 交代勤務者の睡眠の確保、勤務中の集中力・覚醒の維持については、外界の明暗周期に同調しようとする体内時計に逆らって勤務し、仮眠をとるため、一律の解決法はない。

夜勤のみを長期間続ける固定シフトでは、睡眠の確保、集中力・覚醒の維持は比較的達成しやすいが、労使協定などにより固定シフトを実現できない職場が多く、家族と生活時間帯がずれてしまうため単身者以外では困難である。

このため、日本では毎日勤務する時間帯が変化するローテートシフトをとる職場が多い。ローテートシフトでは睡眠の確保、勤務中の集中力・覚醒の維持が困難であるため、夜勤中は勤務者の人数卵を増やす、夜勤中に交代で短時間の仮眠をとるなどの対策が有効と考えられるが、ほとんどの職場で実現困難である。

3) 過眠症・概日リズム睡眠障害による

問題については、これまでほとんど知られておらず、病気として認識されず、治療を受けずに放置されていることが多かった。道路交通法の改正に際して重度の過眠症患者に対して、治療により症状が改善するまで運転免許証交付を延期することになったことや、鉄道運転手が過眠症のため停車駅を通過してしまったことなどにより関心が高まりつつある段階である。

こうした問題点に対する対策として、1) 日本国内の睡眠不足、交代勤務、睡眠障害による事故・健康被害、および経済的損失について評価・検討すること。2) 睡眠不足による損失および、健康な睡眠を確保するための科学的エビデンスに基づいた知識を広く国民に啓発すること。3) 交代勤務者が睡眠を確保し、勤務中の集中力・覚醒を維持するための対策について研究し、その結果を交代勤務者、雇用者に広く啓発すること。4) 睡眠障害そのものの知識、これによる事故の危険性について広く国民に啓発し、早期発見、早期治療が可能な体制を整えることなどが必要と考えられる。

#### E. 結論

24 時間社会の到来により、国民全体が睡眠不足となり、交代勤務者が増加している。しかし、睡眠不足、交代勤務、睡眠障害による健康被害・経済的損失についての研究がほとんど行われておらず、睡眠確保に関する正しい知識が共有されていない。科学的エビデンスに基づいた睡眠の確保、交代勤務者の睡眠、睡眠障害に関する知識の啓発が必要である。

#### F. 健康危険情報

謝辞

文献

1. National Commission of Sleep Disorders Research. Report of the National Commission on Sleep Disorders Research. Wake Up America: A National Sleep Alert. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1993.
2. NHK 放送文化研究所. 国民生活時間調査. 東京: NHK 出版, 2001.
3. Borbely AA, A two process model of sleep regulation, *Human Neurobiology*, 1982; 1: 195-204.

4. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, et al. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 2000; 23(1): 41-7.
5. Liu X, Uchiyama M, Kim K, et al. Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. *Psychiatry Res* 2000; 93(1): 1-11.
6. Dement WC, Carskadon MA. Current perspectives on daytime sleepiness: the issues. *Sleep* 1982; 5 Suppl 2: S56-66.
7. Dawson D, Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* 1997; 388: 235.
8. The involvement of sleep in motor vehicle crashes. National Highway Traffic Safety Administration memorandum. Washington, DC: U.S. Department of Transportation, National Highway Traffic Safety Administration, U.S. Government Printing Office, November 22, 1985.
9. Transportation-related sleep research. CARfile study. Report to the Senate Committee on Appropriations and the House Committee on Appropriations. Washington, DC: U.S. Department of Transportation, 1985.
10. Pack AI, Pack AM, Rodgman et al. Characteristics of crashes attributed to the driver having fallen asleep. *Accid Anal Prev* 1995; 27(6): 769-75.
11. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, et al. Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. *Sleep* 1988; 11(1): 100-9.
12. Leger D. The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep* 1994; 17(1): 84-93.
13. Bjerner B, Holm A, Swensson A. Diurnal variation of mental performance. A study of three-shift workers. *Br J Ind Med* 1955; 12:103-10.
14. Hanecke K, Tiedemann S, Nachreiner F, et al. Accident risk as a function of hour at work and time of day as determined from accident data and exposure models for the German working population. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24(Suppl 3): 43-8.
15. Doi Y, Minowa M, Okawa M, et al. Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *J Epidemiol* 2000; 10(2): 79-86.
16. Aldrich MS. Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep*

- 1989;12(6):487-94.
17. Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, et al. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep* 2000; 23(3): 383-9.
  18. Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, et al. Altered phase relation between sleep timing and core body temperature rhythm in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome in humans. *Neurosci Lett* 2000; 294(2): 101-4.
- G. 研究発表
1. 論文発表
    1. Kubota T, Uchiyama M, Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, Tagaya H, Okawa M, Inoue S: Effects of nocturnal bright light on saliva melatonin, core body temperature and sleep propensity rhythms in human subjects. *Neurosci Res* 42(2): 115-122, 2002.
    2. Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, Ebisawa T, Yoshimura K, Kamei Y, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Katoh M, Watanabe T, Nakajima T, Ozeki Y, Sugishita M, Hori T, Ikeda M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Mishima K, Nomura M, Ozaki N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T. Mutation screening of the human *Clock* gene in circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry Research* 109: 121-128, 2002.
    3. 鈴木博之, 久我隆一, 内山真: 超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いた睡眠状態と夢見体験の検討. *生理心理学雑誌* 20: 19-28, 2002.
    4. Suzuki H, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Shinohara K: Long-term rectal temperature measurements in a patient with menstrual-associated sleep disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 56(4):475-8, 2002.
    5. Tagaya H, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Suzuki H, Kamei Y, Okawa M. Non-rapid-eye-movement sleep propensity after sleep deprivation in human subjects. *Neurosci Lett.* 323:17-20, 2002.
    6. Uchiyama M, Shibui K, Hayakawa T, Kamei Y, Ebisawa T, Tagaya H, Okawa M, Takahashi K: Larger phase angle between sleep propensity and melatonin rhythms in sighted humans with non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep* 25: 83-88, 2002.
    7. 有竹清夏, 栗山健一, 鈴木博之, 譚新, 渋井佳代, 金圭子, 尾崎章子, 亀井雄一, 大久保善朗, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 夜間睡眠中の時間認知. *脳と精神の医学* 13: 317-323, 2002
    8. 内山真, 金圭子, 田ヶ谷浩邦: 日本人のライフスタイルと睡眠障害. 香川靖雄監修: 生活習慣病-遺伝子から病態まで-. 最新医学社出版, 3月増刊号 pp277-289, 2002.
    9. 福田信, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 新しい睡眠薬(クアゼパム, ゴルピデム)の臨床効果と副作用. *精神医学* 44(3): 313-318, 2002.
    10. 内山真, 田ヶ谷浩邦: 時差による体調変化. *総合臨床* 2002; 51: 951-955.
    11. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 睡眠障害の社会

- 的問題点. CLINICAL NEUROSCIENCE 2002; 20: 561-563.
12. 内山真, 亀井雄一: 睡眠覚醒リズム障害 (睡眠相後退症候群). PROGRESS IN MEDICINE 2002; 22: 128-131.
  13. 内山真, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 金圭子, 渋谷佳代: 概日リズム睡眠障害の生理学的背景と治療の進め方. PROGRESS IN MEDICINE 2002; 22: 1411-1415.
  14. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 歳をとると睡眠時間が短くなるのはなぜか. CLINICAL NEUROSCIENCE 2002; 20: 1209.
  15. 加藤隆史, 内山真: 歯科医師と睡眠医療. 歯界展望 2002; 100: 1125-1131.
  16. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 概日リズム睡眠障害の病態・診断・治療. Pharma Medica 2002; 20(suppl): 51-56.
  17. 内山真: 睡眠社会学の今後の展開. Pharma Medica 2002; 20 (suppl): 98-102.
  18. 亀井雄一, 金圭子, 栗山健一, 尾崎章子, 山崎英明, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 神経精神疾患治療の EBM —睡眠障害 (1) —. 脳の科学 2002; 24: 877-882.
  19. 田ヶ谷浩邦, 渋谷佳代, 内山真: 神経精神疾患治療の EBM—睡眠障害 (2) —. 脳の科学 2002; 24: 975-981.
  20. 内山真: 睡眠障害. クリニカ 29:66-70, 2002.
  21. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 高齢者の睡眠障害に対する薬物療法. 臨床精薬理 2002; 5: 1581-1589.
  22. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 概日リズム睡眠障害の診断と治療. 精神科 2002; 1: 367-372.
  23. 栗山健一, 田ヶ谷浩邦, 内山真: PTSD の生物学的研究病態生理「PTSD と睡眠」. 臨床精神医学 2002; 増刊号:90-97.
  24. 内山真, 亀井雄一, 金圭子, 鈴木博之, 譚新, 栗山健一: 睡眠物質の睡眠障害治療への応用. 早石修監修, 井上昌次郎編著: 快眠の科学. 朝倉書店出版, 東京, pp129-135, 2002.
  25. 内山真: 睡眠障害の疫学調査-日本において、睡眠障害で悩んでいる人はどれくらいいますか? 内山真, 土井永史監修: 睡眠障害の診断・治療 Q&A. 診療新社出版, 大阪, pp6-10, 2002.
  26. 内山真: 睡眠障害の分類 (1) 睡眠障害の主要な分類法を概説して下さい。内山真, 土井永史監修: 睡眠障害の診断・治療 Q&A. 診療新社出版, 大阪, pp11-15, 2002.
  27. 内山真: 睡眠障害の分類 (2) 睡眠障害は年齢別にみて、特徴がありますか。内山真, 土井永史監修: 睡眠障害の診断・治療 Q&A. 診療新社出版, 大阪, pp16-20, 2002.
  28. 土井永史, 内山真: 睡眠障害の非薬物療法とその意義についてご教示下さい。内山真, 土井永史監修: 睡眠障害の診断・治療 Q&A. 診療新社出版, 大阪, pp30-37, 2002.
  29. 内山真, 土井永史: (監修) 睡眠障害ハンドブック. 診療新社出版, 大阪, 2002.
  30. 内山真, 金圭子, 田ヶ谷浩邦: 日本人

- のライフスタイルと睡眠障害. 香川靖雄監修: 生活習慣病-遺伝子から病態まで-. 最新医学社出版, 増刊号 pp277-289, 2002.
31. 内山真: (編集) 臨床医のための睡眠・覚醒ハンドブック. メディカルレビュー社発行, 大阪, 2002.
  32. 内山真: 不眠が主訴の場合. 内山真編: 臨床医のための睡眠・覚醒ハンドブック. メディカルレビュー社発行, 大阪, pp20-28, 2002.
  33. 内山真: (編集) 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう, 東京, 2002.
2. 学会発表
1. 田ヶ谷浩邦, 内山真, 金圭子, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 土井由利子, 林三千恵, 高橋泉: 高校生の睡眠習慣と心身の問題に関する研究—千葉県におけるコミュニティー研究—. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
  2. 渋井佳代, 内山真, 田ヶ谷浩邦, 金圭子, 譚新, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 尾崎章子: 小学生の睡眠習慣と心身の訴え—埼玉県蕨市におけるコミュニティー研究—. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
  3. 早川達郎, 内山真, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 渋井佳代, 金圭子: 非 24 時間睡眠覚醒症候群の臨床的特徴について—視覚障害のない 60 自験例の検討—. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
  4. 鈴木博之, 栗山健一, 有竹清夏, 渋井佳代, 金圭子, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一, 内山真: NREM 睡眠からの覚醒時における夢見体験と睡眠状態の関係. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
  5. 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 渋井佳代, 金圭子, 尾崎章子, 譚新, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一, 内山真: 時間知覚と概日リズム. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
  6. 有竹清夏, 栗山健一, 鈴木博之, 譚新, 渋井佳代, 金圭子, 尾崎章子, 亀井雄一, 内山真: 睡眠中の主観的経過時間に影響を及ぼす要因について. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
  7. 譚新, 内山真, 田ヶ谷浩邦, 渋井佳代, 鈴木博之, 金圭子, 亀井雄一, 有竹清夏, 尾崎章子, 栗山健一: 超短時間睡眠・覚醒スケジュール下の睡眠概日リズム. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
  8. 亀井雄一, 内山真, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 早川達郎, 工藤吉尚: 日中の高照度光照射の睡眠に対する影響. 日本睡眠学会第 27 回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
  9. 譚新, 内山真, 田ヶ谷浩邦, 渋井佳代, 鈴木博之, 金圭子, 亀井雄一, 有竹清

夏, 尾崎章子, 栗山健一: 超短時間睡眠・覚醒スケジュール下の徐波の概日リズム. 第9回日本時間生物学会, 名古屋市, 2002. 11. 14-15.

10. 木下郁美, 亀井雄一, 渋井佳代, 金圭子, 譚新, 尾崎章子, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦, 内山真: メラトニン分泌リズムと睡眠習慣の関係. 第9回日本時間生物学会, 名古屋市, 2002. 11. 14-15.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）  
分担研究報告書

時差による認知機能低下と睡眠障害に関する研究

分担研究者 伊藤 洋（東京慈恵会医科大学 精神医学講座）

共同研究者 山寺 亘、小曾根 基裕、大淵 敬太、林田 健一、佐藤 幹、  
牛島 定信（東京慈恵会医科大学 精神医学講座）  
高橋 敏治（法政大学 心理学科）  
佐々木 三男（東京慈恵会医科大学 看護専門学校）

時差症候群とは4～5時間以上時差の存在する地域を航空機で急激に移動した際に生じる睡眠覚醒障害、精神作業能力の低下などを主症状とする心身の一過性の不調状態であり、頻回に海外出張を行っているビジネスマンのみならず一般の観光客に対しても到着地の日中における精神運動機能の低下をもたらす、仕事の効率の低下や事故の危険を増加させるといった悪影響を与える。

この時差症候群の成因としては生体時計のリズム位相と、到着地における生活時間との間に生じた脱同調（desynchronization）、および再同調の際に同一生体内の異なる生体リズム間に生じる内的脱同調（internal desynchronization）が考えられている。また、飛行方向により時差症状の程度は異なり、日本からヨーロッパ方向への西方飛行に比較して位相の再同調が困難なアメリカ方向への東方飛行に際して著明に出現することが知られている。こうしたことから、時差症状の軽減は、位相変位作用を有する高照度光やメラトニンを用いて生体リズムの再同調を促進することにより可能であると予想される。

われわれは、時差症候群が著明に認められる東方飛行後のロサンゼルスにおける生体リズムの再同調過程を内因性のメラトニンリズムの変化を指標に検討し、また外因性のメラトニン3mg投与による内因性メラトニンリズムの再同調過程の変化について6名健康者を対象に検討し、以下に述べる結果を得た。

1 外因性メラトニン非投与時：1）6名中4名が順行性（位相前進による）再同調、1名は逆行性（位相後退による）再同調を示し、1名では位相変化がほとんど認められなかった。2）順行性の再同調を示した4名での1日当たりの再同調速度は約55分であった。

2 外因性メラトニン投与時：1）全員が順行性同調を示した。2）1日当たりの再同調速度は約78分であった。

以上より、メラトニンの位相反応曲線の位相前進相に投与した外因性メラトニンにより、東方飛行後の時差症候群における生体リズムの再同調は促進されるものと考えられた。

#### A 研究目的

時差症候群とは4～5時間以上時差の存在する地域を航空機で急激に移動した際に生じる睡眠・覚醒障害、精神作業能力の低下などを主症状とする心身の一過性の不調状態である。この時差症候群が社会問題として認識されるようになったのはジェット旅客機による長距離飛行が一般化した1960年代以降のことであるが、その後社会の国際化は急速に進み、2000年度のわ

が国の海外渡航者数は1700万人以上に達しており、一般にも時差ぼけとして広く知られているようになっている。時差症候群による睡眠覚醒リズムの障害は頻回に海外出張を行っているビジネスマンのみならず一般の観光客に対しても到着地の日中における精神運動機能の低下をもたらす、仕事の効率の低下や事故の危険を増加させるといった悪影響を与える。

この時差症候群の成因としては生体時計のリズム位相と、到着地における生活時間

との間に生じた脱同調 (desynchronization)、および再同調の際に同一生体内の異なる生体リズム間に生じる内的脱同調 (internal desynchronization) が考えられている。

また、飛行方向により時差症状の程度は異なり、日本からヨーロッパ方向への西方飛行 (west-ward flight) に比較してアメリカ方向への東方飛行 (east-ward flight) に際して著明に出現することが知られている。こうした差異の生じる理由としては西方飛行後の生体リズムの再同調はリズム位相の後退で達成されるのに対し、東方飛行後のリズム再同調は位相前進により達成されることになり、本来の周期が24時間より長い生体時計にとっては位相後退の方が短時間に達成されることによると考えられている。

こうしたことから考えて、時差症候群の軽の軽減は、位相変位作用を有する高照度光やメラトニンを用いて脱同調した生体時計の現地時間への再同調を促進することにより達成できると考えられる。

われわれは、外因性メラトニンを投与することにより時差症候群による精神運動機能を短期間で軽減する方法を開発する検討を計画しているが、今回はロサンゼルスへの東方飛行後の①生体リズムの再同調過程、および②再同調過程に及ぼす外因性メラトニンの影響に関する検討を行い若干の知見を得たので報告する。

## B 研究方法

1 対象：6名の健康成人男子（平均年齢36.8歳）とした。

2 飛行方向：東方飛行、時差8時間のロサンゼルス (LAX)

3 実験条件

①メラトニン採血：留置カテーテルより1.5時間毎に採血。採血は現地到着第1、第5日に行った。

②採血時の照度条件：睡眠時は50ルクス (LX) 以下、フットライトを使用。

覚醒時は窓は遮光カーテンで覆い500以下の室内灯を使用。

③行動条件：行動はアクチグラムでモニター。睡眠時間帯は現地時間の0:00~8:00までとし、仮眠は禁止とした。食事は被験者全員同一時刻に摂取。また運動は外出時の散歩程度とした。

なお、本研究は当院の医学研究倫理委員会の承認のもと実施された。

## C 研究結果

1 LAXにおけるメラトニンリズムの再同調

図1にLAXにおける血中メラトニンリズムの変化、表1に図2に示した方法で測定したメラトニンリズムの位相変化の大きさを示した。

① LAXにおいて被験者IT, MA, OZ, SAの4名ではメラトニンリズムは順行性（位相前進）の再同調を示した。

② しかし被験者SAではメラトニンリズムに大きな変化は認められず、また被験者TAでは逆行性（位相後退）の再同調が認められた。

③ 順行性同調を示した4名の位相変化の大きさについてみると、LAX到着後5日後には血中メラトニン濃度の上昇相の位相は282.8分（56.6分/日）、下降相273.8分（54.8分/日）、ピーク位相278.3分（55.7分/日）の位相変化を認めた。

④ しかしこの位相変化は均一な変化では無く、LAX到着第1日目に上昇相で142.2分、下降相で128.7分、ピーク位相で141.1分の大きな位相変化が認められた。

2 外因性メラトニン投与がLAXにおける内因性メラトニンリズムの再同調過程に及ぼす影響

LAXにおけるメラトニンリズムなどの生体リズムの現地時間への再同調は生体リズムの位相前進により達成されることが考えられることから、メラトニンの位相反応曲線の位相前進相と考えられるLAX時間の23:00にメラトニン3mgをLAX到着第2、3、4日に投与し、内因性メラトニンリズムの再同調過程の変化について検討した。

図3に外因性メラトニン投与時の血中メラトニンリズムの変化を、表2にメラトニンリズムの位相変化に与える影響を示した。

外因性メラトニン3mg投与により…

① 6名の被験者全員において内因性メラトニンリズムは順行性の再同調を示した。

② メラトニンリズムの位相変化の速度は促進され、6名の平均で内因性メラトニンリズムの上昇位相では35分、ピーク位相36分、下降位相40分、1日当たりの位相変化の速度が速まった。



#### D 考察

上述したように時差症候群の主たる成인은生体時計と到着地における生活時間との間に生じた脱同調と、再同調過程で異なる生体リズム間に生じる内的脱同調とが考えられている。これまでの時間生物学的研究により、生体内には睡眠覚醒リズム系を制御する振動力の弱い生体時計と、内因性メラトニンリズムや体温リズムを制御する振動力の強い生体時計との2種類の生体時計が存在することが明らかになっている。時差飛行の後、目的地到着時点ではこれら2種類の生体時計は共に出発地時刻でのリズムを維持しており、したがって到着地での生活時間との間に脱同調が生じることになる。到着後、各種生体リズムは現地時間へ再同調して行くことになるが、再同調の速度は生体リズムにより異なっている。すなわち、振動力の強い生体時計による制御を受けているメラトニンリズムなどは、振動力の弱い生体時計による制御を受けている睡眠覚醒リズムに比較して再同調に要する時間が長いのである。したがって、再同調過程において、異なる生体リズム間に内的脱同調が生じることになる。以上述べた要因に夜間飛行中の睡眠不足や機内の低酸素、低気圧といった特殊環境などの要因が加わり時差症候群が形成されると考えられている。

時差症状の程度は飛行方向、個人差（朝型、夜型、性格）、年齢、到着地における同調因子（明暗、社会的接触）の強さなどに異なることが知られている。中でも飛行方向は大きな要因であり、日本からヨーロッパ方向への西方飛行に比較して、アメリカ方向への東方飛行に際して時差症状、特に睡眠・覚醒障害が強く認められることが知られている。飛行方向により睡眠内容に大きな差異が生じる理由は、飛行方向により生体時計と到着地での生活時間との位相関係が異なるためであると考えられている。つまり、東方飛行後の到着地における夜間睡眠時間帯は、到着時点では出発地におけるリズム位相を維持している生体時計にとっては午後から夕刻にかけての時間帯に相当し、したがって入眠も困難であり、一旦入眠しても、睡眠の維持が困難となる。一方、西方飛行後の到着地における夜間睡眠時間帯は生体時計にとっては早朝から午前にかけての時間帯に相当し（早朝

まで断眠した後の睡眠に類似）、したがって入眠も良好であり睡眠の継続性も比較的保たれることになる。

時差により障害された各種生体リズムは時間経過と共に現地時間へ再同調して行くことになる。しかし、再同調過程でのリズム変化は飛行方向により異なり、東方飛行後の再同調は生体リズムの位相前進により、西方飛行後の再同調は位相後退により再同調が達成される事になる。生体リズムのリズム周期は24時間以上であることから、位相前進は位相後退に比較して困難であり、したがって東方飛行後のリズム再同調には一定以上の時間が必要となる。言い換えれば、西方飛行に比較して東方飛行後の時差症候群の解消には時間を要することになる。

その成因から考えて、時差症候群の短期間での解消は、生体時計の現地時間への再同調を促進することにより達成されることが期待される。

光が時差症候群の解消に有効であることは経験的にはかなり以前から知られていたが、本格的な研究が開始されたのは最近になっての事である。従来からの研究により、高照度光による位相変化は位相反応曲線により達成され、主観的朝の高照度光により数時間程度の位相前進が、主観的夕刻の光により位相後退が生じるとされている。先述のように東方飛行後の生体リズムの再同調はリズム位相の前進により達成される。したがって、再同調を促進するためには到着地における光を主観的朝（現地時間の午後の時間帯）に浴びることが有効であると考えられる。また、最近外因性メラトニンも生体リズムの位相変位作用を持つことが報告されている。これによれば、午後の時間帯のメラトニン投与により生体リズムの位相前進が、朝の時間帯の投与により位相後退が認められるとされており、メラトニンの位相反応曲線は光の位相反応曲線のほぼ逆の形をしたものと考えられる。

メラトニンを用いた時差解消法に関する研究も行われている。Arendtらは17名の被験者を対象にサンフランシスコからロンドン間の飛行に際してメラトニンあるいは偽薬を二重盲検法で投与し時差症状に与える影響を検討した。その結果、時差症状はメラトニン投与群で有意に軽度であり、睡眠障害の回復も短期間であったと報告しているのである。ただし、この研究は主観的評価に関する検討に留まり、時間生物学的

な検討は行われていない。

以上のことから、今回われわれは東方飛行後のLAXにおける内因性メラトニンの再同調過程に及ぼす外因性メラトニンの影響に関して検討を行い上述したように、外因性メラトニンが内因性メラトニンリズム、言い換えれば、振動力の強い生体時計により制御されている生体リズムの再同調を促進することを明らかにした。

今後、内因性メラトニンリズムの再同調促進と、主観的な時差症状の変化との関係について検討することが重要と思われた。

#### E 結論

メラトニンの位相反応曲線の位相前進相に投与した3mgの外因性メラトニンは、東方飛行後のLAXにおける内因性メラトニンの再同調を促進すると考えられた。

#### F 健康危険報告

3mgのメラトニン投与によっては特に副作用は認められなかった。

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 伊藤洋. 不眠を主訴とするもの—睡眠衛生の障害によるもの— progress in medicine 22: 94-97, 2002

2) 伊藤洋、佐藤幹. 不眠症における非薬物療法の適応と問題点 progress in medicine 22: 406-410, 2002

3) 佐藤幹、伊藤洋. 睡眠障害と未病. progress in medicine 22: 2275-2280, 2002

##### 2. 学会発表

1) 林田健一、伊藤洋、他. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対するSSRIの効果. 第27回日本睡眠学会：仙台、2002年7月

2) 佐藤幹、伊藤洋、他. 精神生理性不眠症における主観的睡眠感と客観的睡眠内容の関係について. 第27回日本睡眠学会：仙台、2002年7月

3) 高橋敏治、伊藤洋、他. 時差8時間のロンドンへの西行きフライト時のメラトニンリズムの再同調過程. 第27回日本睡眠学会：仙台、2002年7月

表 1 S位相変化の大きさ

ワールド実験

被験者	実験日	上昇	下降	ピーク
IT	LAX1	230.7	190.9	210.8
	MA	92.2	76.4	84.3
	OZ	188.2	311.5	279.8
	OB	152.2	38.3	95.3
順行性	平均	142.2	128.7	141.4
SA	LAX1	47.6	26.3	36.9
TA	LAX1	53.6	124.6	89.2

IT	LAX5	357.2	450.3	403.8
MA	LAX5	376.8	314.9	345.8
OZ	LAX5	339.8	340.7	340.3
OB	LAX5	270.0	198.2	234.1
順行性	平均	282.8	273.8	278.3
	1日当たり	56.6	54.8	55.7
固定/SA	LAX5	70.2	65.0	67.6
逆行性/TA	LAX5	-472.7	-180.8	-326.8

表2 メラトニンリズムの位相変化の大きさ (LAX5日目)

被験者	上昇位相		ピーク位相		下降位相	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
メラトニン服薬						
IT	357	461	450	420	404	378
MA	377	477	315	458	346	440
OZ	340	424	341	411	340	398
OB	270	283	198	320	234	357
SA	70	301	65	302	68	303
TA	-473	347	-181	367	-327	386
平均	157	382	198	380	177	377
1日当り平均	31	76	40	76	35	75
n=4で比較	67	82	65	80	66	79

マイナスは、逆行性再同調を示す。