

図1 時差のフィールド実験における血中メラトニンリズム変化

— 順行性再同調 矢印の向きが再同調の方向を示す
 - - - 逆行性再同調 睡眠時間

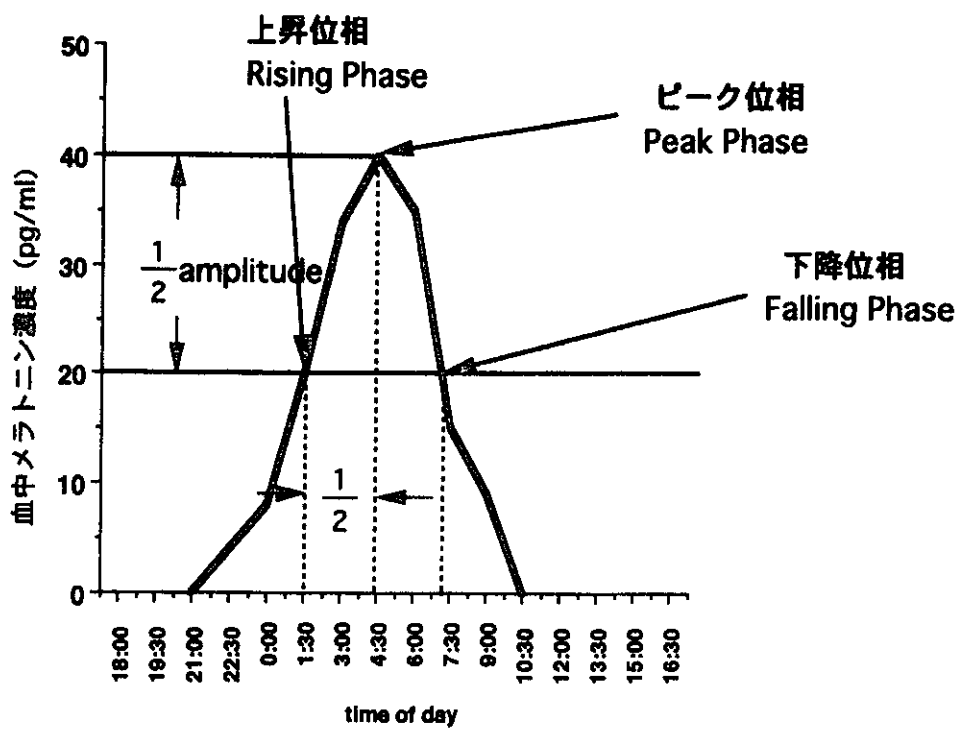


図2 メラトニンリズムの位相の測定法

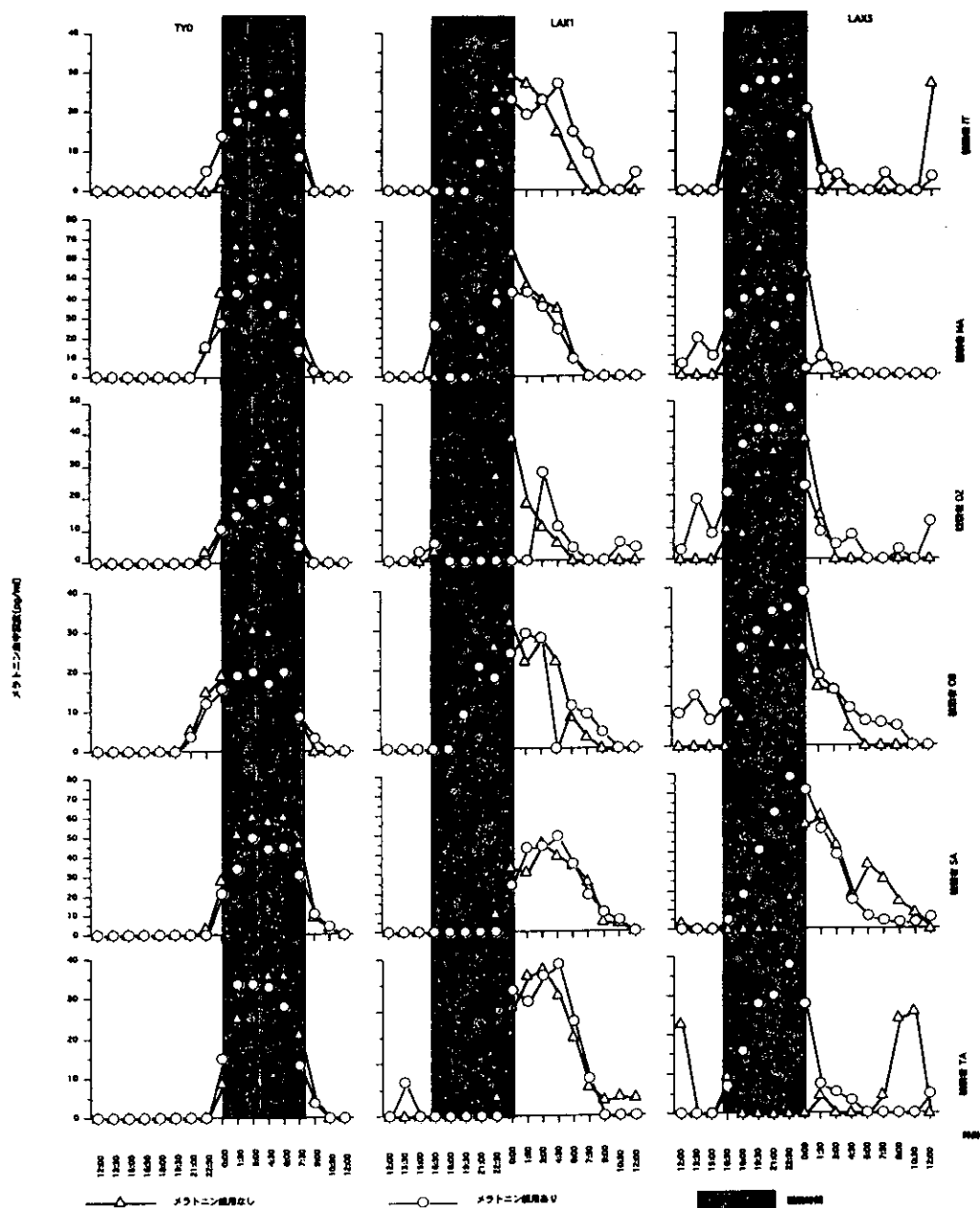


図3. メラトニン非服用時と服用時のメラトニンリズムの再構築。

各日の測定は必ずメラトニン濃度 (pg/ml) 。夜間は1日の時刻を日本時間で表す。黒影部分は日本 (TYO) とロサンゼルス (LAX) の時差を示す。左側は日本でのメラトニンリズム、中央と右側はそれぞれロサンゼルス1日目、第5日目のメラトニンリズムを示す。メラトニン投与時には、下投2例は飛行機に同乗せず、下から62例の分組パターンを維持し、下から1例目は定行性に再構築した。メラトニン投与により全て飛行機に再構築した。さらにメラトニン投与によりメラトニンの上昇抑制が早まリ、ロサンゼルスの特長に似て立ち上がり抑制を誘発している。

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

24時間社会における睡眠不足・睡眠障害による事故および健康被害の
実態と根拠に基づく予防法開発に関する研究

分担研究者 成井 浩司 虎の門病院

協力研究者

井上雄一・順天堂大学医学部精神医学講座講師

谷川 武・筑波大学社会医学系 助教授

津田 徹・津田内科病院 院長

研究要旨

睡眠障害に起因する様々な分野における事故やヒューマンエラーを防止するために、特に眠気が著しくかつ潜在患者数が多い睡眠時無呼吸症候群（SAS）に対して、診断と治療を啓発・普及する方法を、様々なモデルケースを実践することで検討し、確立する。合わせて、SAS治療の意義を確認すべく、典型例として交通事故防止への効果についても検討する。

A. 研究目的

睡眠の問題によって起こるヒューマンエラーに基づく事故等を防止することは国家的急務である。睡眠障害の中でも睡眠時無呼吸症候群（SAS）は、日中の強い眠気が著しく、労働中の居眠りにつながる事も多く、欧米でも多くの交通災害や労働災害につながっていることが指摘されている。近年、社会の24時間化にともない、トラック運転手や工場の3交代勤務のみならずシフトワークや睡眠時間の不規則化がみられるが、そのような環境下で働く者は、いつそう睡眠時無呼吸症候群の影響を受けやすくなり、より早期の治療が求められる。日本には約200万人のSAS患者がいると予測されているが、診断および治療法は進歩しているものの、全国に普及しておらず、十分な治療を受けていない患者が多数潜在化しているのが実態である。

このことから睡眠時無呼吸症候群の診断、治療を啓発、普及する方法の確立を本研究の目的とする。また、SAS治療の意義を確認するため、典型例として交通事故防止の効果についても合わせて検討する。

B. 研究方法

企業健診における睡眠に関する診

断と治療の新たなモデルケースを確立するために、24時間化社会の典型である広告代理会社において、健康講演会による啓蒙からPSG検査およびCPAP治療までの一連のプロセスの実施、検討した。津田らは、社員の1/3が交代勤務である窯業会社において、定期健診時での睡眠時のいびき・無呼吸に関する問診からパルスオキシメーターによるスクリーニング、PSG検査、CPAP治療までの一連のプロセスを検討した。

谷川らは、某社の交代勤務者を対象としてパルスオキシメーターによる睡眠中の動脈血酸素飽和度変動曲線と昼間の眠気および血圧の相関を検討した。

井上らは、睡眠呼吸障害クリニックを受診し、PSG検査で確定診断されたSAS患者を対象に、居眠り運転事故の既往をアンケート調査し、重症度と交通事故率の相関およびCPAP治療の効果について検討した。

（倫理面への配慮）

いずれの研究においても、研究対象者のプライバシーの保護には十分に配慮している。また、研究対象者には何ら危険性のある研究ではなく、医学的にも診断・治療上の不利益を受けことは一切ないということを説明している。

従って、本研究は倫理面には問題はないものと判断している。

C. 研究結果

24 時間化社会の典型である広告代理会社 H 社（社員数：約 3000 名）において、健康保険組合の協力を得て健康講演会を開催し、社員に対して SAS を啓蒙して、治療の重要性を認識させた。講演会参加者は 80 名であったが、社内イントラを通じての問合せは 400 名にのぼり、IT を通じた啓蒙の効果が示唆された(図 1)。

対 象

博報堂社員 3,000人 男性：2,700人
講演聴講者 80人
(社内イントラに400人の問い合わせ)
睡眠ポリグラフ検査施行人数 31人

年齢：47.4歳 (M：30人 F:1人)
身長：169.7cm
体重：77.3kg
BMI：26.8

引続き健診希望者に対しては、健康保険組合の補助を得て PSG 検査を施行した。実施者は 31 名であった。その結果、AHI が 5 未満の非 SAS 患者は 4 名であり、AHI が 5 以上の SAS 患者は 27 名であった。その内訳は $5 \leq \text{AHI} < 15$ が 6 名、 $15 \leq \text{AHI} < 30$ が 10 名、AHI が 30 以上の中等以上 SAS 患者は 11 名であった(図 2)。

結 果

PSG 施行者数	31 人
AHI < 5	4 人
$5 \leq \text{AHI} < 15$	6 人
$15 \leq \text{AHI} < 30$	10 人
$30 \leq$	11 人

それぞれに適切な治療として、CPAP 療法 21 名、マウスピース 2 名、両者併用 2 名、手術 1 名を行なった。経過観察としたものは 7 名であった(図 3)。

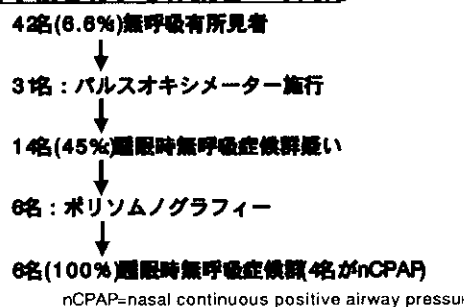
治 療

• CPAP	21 人
• マウスピース	2 人
• 両者併用	2 人
• 手術	1 人
• 経過観察	7 人

一連のプロセスによって、SAS の啓蒙を適切に行うことにより、本来、治療の必要性があった SAS 患者を顕在化させ、適切な治療の場に導くことができた。

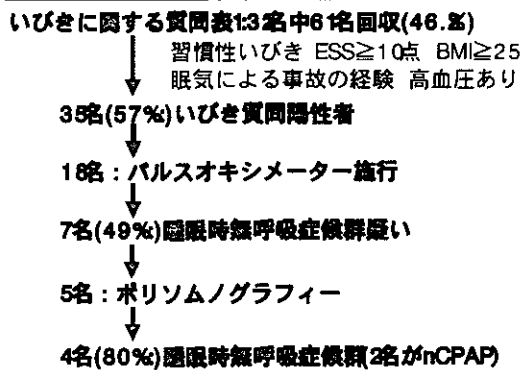
津田らは社員の 1/3 が交代勤務である窯業会社（社員数：約 1200 名）において、定期健康診断時（対象：640 名）に睡眠に関する問診を実施した。無呼吸ありと回答した者 42 名、いびきありと回答した者 174 名であった。無呼吸の所見者 42 名のうち同意が得られた 31 名にパルスオキシメーターによる夜間動脈血酸素飽和度測定を実施し、14 名に SAS を疑わせる結果を得た。この内 6 名が PSG 検査を実施し、6 名全員が SAS と診断された(図 4)。

無呼吸を有する作業員への対応 6404



またいびきの所見者には詳細な問診および ESS 評価などを実施し、質問陽性者 35 名にパルスオキシメーターによる夜間動脈血酸素飽和度測定を実施し、7 名に SAS を疑わせる結果を得た。この内 5 名が PSG 検査を実施し、内 4 名が SAS と診断された(図 5)。

いびきを有する作業員への対応 6404



現在、SAS患者は適切な治療中である。一連の検討によりSAS患者の顕在化には成功したが、一次・二次検査の受診率が低いことから、SASに対する啓蒙、CPAP治療に対する重要性の教育が重要であることが示唆された。

谷川らは、ある企業の交代勤務者212名に対してパルスオキシメーターを用いて睡眠中の動脈血酸素飽和度を測定し、その変動曲線から1時間あたりに一時的に3%以上SpO₂が低下した回数(3%ODI)を求め、これと昼間の眠気および血圧に相関があることを示した。また、睡眠呼吸障害(SAS)の有病率は4.8%と一般社会の有病率に比し高いことを報告した。(図6)

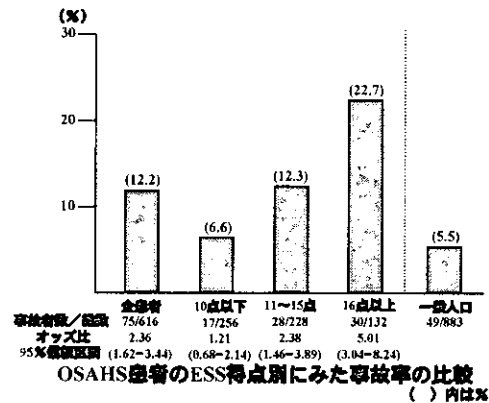
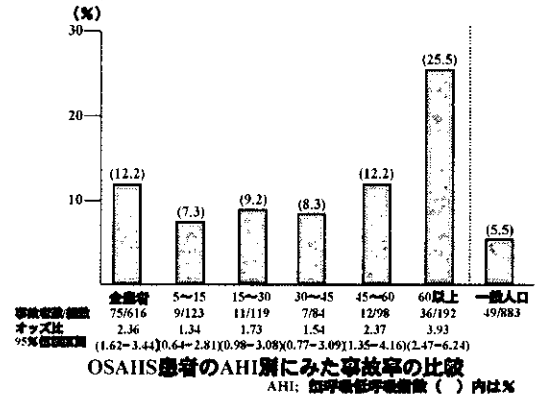
・【睡眠呼吸障害の有病率%】

	3%ODI値		
	10以上	15以上	20以上
39歳以下 (n=90)	6.7	4.5	4.5
40歳以上 (n=122)	10.7	5.7	4.9
全対象者 (n=212)	9.1	5.3	4.8

特に交代勤務者において、睡眠呼吸障害の早期発見・早期治療システムの確立が望まれるとした。

井上らは、睡眠呼吸障害クリニックを受診し、PSG検査により確定診断された65歳未満の男性SAS患者616名を対象に、初診時の問診の際に過去5年間での居眠り運転事故の既往をアンケート調査し、これとPSG指標による重症度、ESS検査、ならびに一般男性ドライバー(運

転免許更新時に聴取)と交通事故頻度の相関およびCPAP治療の効果について検討した。その結果、SAS患者の居眠り運転既往者は75名(12.2%)で、一般人口での49名(5.5%)に比べて有意に高く、重症であるほど事故頻度が高いこともわかった(図7, 8)。



CPAP治療を行っている症例については、開始1年経過時点では再事故は起こっていないかった。

D. 考察

今回は3年計画の研究の初年であり、成井ら、津田ら、谷川らはそれぞれホワイトカラー主体、ブルーカラー主体および交代勤務者と、特徴のある一企業を対象として、SASの啓蒙からスクリーニング、PSG検査および治療までのプロセスを実施・検討し、治療が必要なSAS患者を診療の場に導くなど、ある程度の成果を収めた。

なお、それぞれの研究において、適切なSAS治療を行った患者の治療効果については2年目以降の研究課題とする。

次の課題として、一企業のみでなく、保健医療福祉行政や地域保健サービス、産業労働保健などとのネットワーク形成につなげていくことを検討する。

また井上らの研究により、CPAP治療によってSAS患者の自動車事故率が治療前に比較して改善される可能性が示唆された。交通事故はSASによって起こり得る様々な労働災害に共通する典型例と考え、上述のような企業健診などを活用した潜在SAS患者を適切な治療の場へ導くシステムを確立することは、社会全体にとって有意義なことと考えられる。

なお、交通事故とSASに関する研究は欧米でも報告があるが、日本も同様であることを示され、今後の交通行政への提言につなげる研究としても位置付けたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 第50回日本職業・災害医学会
学術大会【パネルディスカッション4】睡眠時無呼吸症候群
(2002年10月25日)
日本職業・災害医学会会誌 50
巻
臨時増刊号 82-85頁(2002)
 - ・成井浩司：労働災害と社会的問題について。
 - ・谷川武：夜勤・交代勤務における睡眠呼吸障害。
 - ・津田徹ら：健康診断から地域の医療機関への連携まで。
- 2) 第29回睡眠呼吸障害研究会
井上雄一ら：閉塞型睡眠時無呼吸症候群における交通事故リスクの検討。第29回睡眠呼吸障害研究会-プログラム・抄録-
22頁(2002)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

睡眠時無呼吸症候群の交通事故に関する研究

塩見 利明

（愛知医科大学内科学講座助教授・睡眠医療センター部長）

睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome；SAS）と交通事故の関連を明らかにするため、愛知医科大学附属病院睡眠医療センターで睡眠ポリグラフ検査によってSASと診断した運転免許取得者931例における、居眠り運転および居眠り運転事故の頻度について調査した。重症度の評価には、無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index；AHI）とエプワース眠気尺度（Epworth sleepiness scale；ESS）を用いた。

【結果】1) 過去1年間における居眠り運転は、SAS（AHI \geq 5）と診断された運転免許取得者の35.0%が経験し、特に最重症群（AHI \geq 60）は51.5%で、ともに正常群（AHI $<$ 5）の18.9%と比べて有意に高率であった。2) 過去5年間に居眠り運転事故を起こしていたSAS患者は94例（10.1%）であり、最重症群の事故率は14.5%で正常群（AHI $<$ 5）の事故率4.5%と比べて有意に高率であった。3) ESSによる昼間の眠気（過眠症状）を、正常群0～9点、軽度過眠群10～15点、重度過眠群16～24点の3群に分類した結果、居眠り運転の経験は正常群16.4%、軽度過眠群44.4%、重度過眠群73.0%であった。一方、4) 居眠り運転の事故率は正常群3.9%、軽度過眠群13.3%、重度過眠群21.2%であり、日中の過眠症状の程度が強いほど居眠り運転および居眠り事故の頻度がともに有意に高率であった。また、5) 日勤と夜勤のある変則勤務者（シフトワーカー）の事故率は16.5%であり、変則でない勤務者の事故率（8.2%）と比べて有意に高率であった。

【結論】SASと診断した運転免許取得者931例の調査では、過去5年間に10人に一人が居眠り事故を起こしていた。重度過眠症状（ESS \geq 16）を伴うSAS患者では過去1年間の居眠り運転の経験が73.0%と非常に高率で、21.2%は過去5年間に居眠り事故を起こしていた。それ故、SASの重症例では早急に、在宅持続陽圧呼吸（CPAP）療法などの治療を含めた居眠り交通事故の防止対策を検討する必要がある。

A. 研究目的

いびきとともに睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome；SAS）の主症状の一つである昼間の眠気（過眠症状）が交通事故に及ぼす影響を明らかにするため、特にSAS患者における自動車運転中の居眠り（居眠り運転）の頻度や居眠り運転事故歴についてアンケートによる実態調査を行った。

B. 研究方法

対象は平成9年11月から平成14年12月までに、いびきまたは昼間の眠気を主訴として愛知医科大学附属病院睡眠医療センターの睡眠外来を受診し、SASの疑いで精査入院となった患者1350例中運転免許取得者1108例（男性967例、女性141例；年齢19～91歳、平均49.6歳）であった。方法としては、当睡眠医療センターで入院中に、過去1年間の居眠り運転と過去5年間の居眠り事故に関するアンケート調査（質問表：添付資料1）、SAS治療前のエプワース眠気尺度（Epworth sleepiness scale；ESS）、ならびに睡眠ポリグラフ検査（polysomno-graphy；PSG）を施行した。

PSGはAlice 4™を用い、脳波、眼電図、筋電図、心電図、呼吸曲線、呼吸運動、下肢の運動などを測定し、マニュアル解析で無呼吸低呼吸指数（1時間当たりの無呼吸数と低呼吸数の和、apnea-hypopnea index；AHI）、覚醒反応指数（1時間当たりの覚醒反応数、arousal index）などを求めた。AHIではAHI $<$ 5を正常群、AHI \geq 5をSAS群と分けて、さらにSASは $5\leq$ AHI $<$ 30を軽・中等症（SAS）群、 $30\leq$ AHI $<$ 60を重症（SAS）群、 $60\leq$ AHIを最重症（SAS）群の3群に分類した。またESSによる昼間の眠気（過眠症状）は、0～9点を正常群、10～15点を軽度過眠群、16～24点を重度過眠群の3群に分類して比較した。

C. 研究結果

1. 運転免許取得者1108例の検討

居眠り運転による交通事故は、今回の検討では1108例中102例（9.2%）であった。居眠り運転の事故歴を有するものは、事故歴の無いものに比べて年齢が有意に低く、AHI、arousal index、BMI（body mass index）、ESSは有意に高値であった。（表1）

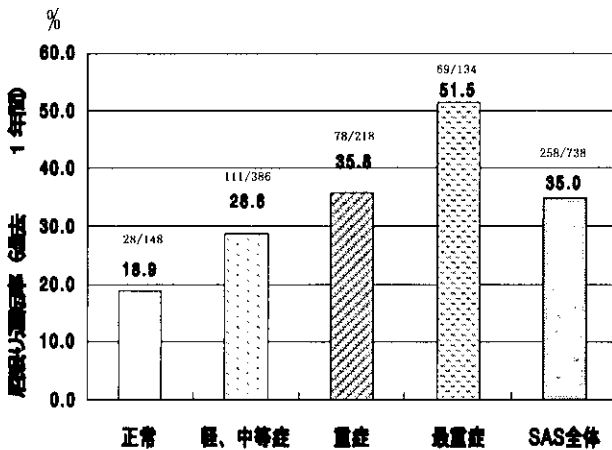
表 1. 居眠り運転事故歴の有無別の比較

n	事故歴あり 102	事故歴なし 1,006	P 値 (ANOVA)
Age	45.7±14.0	50.0±13.6	0.0024
AHI	38.5±29.9	29.0±26.0	0.0006
Arousal index	43.8±32.4	35.8±23.3	0.0317
BMI	28.0±6.0	26.8±5.3	0.0317
Epworth SS	12.8±5.1	8.9±5.2	<0.0001
Low SpO2	75.2±12.4	78.5±11.1	0.0046

2. SAS の重症度と居眠り運転の頻度

居眠り運転の経験について、「車の運転中に居眠りしたことがありますか？」との質問に対し、222 例が「どちらともいえない」または未回答であった。そこで 222 例を除いた 886 例での検討において、SAS (AHI ≥ 5) と診断した 738 例中 258 例 (35.0%) が過去 1 年以内に「居眠り運転の経験がある」と回答した。さらに SAS の重症度を AHI 別に分けると居眠り運転の経験者は、正常群 (AHI < 5) では 148 例中 28 例 (18.9%)、軽・中等症群 (5 ≤ AHI < 30) では 386 例中 111 例 (28.8%)、重症群 (30 ≤ AHI < 60) では 218 例中 78 例 (35.8%)、最重症群 (60 ≤ AHI) では 134 例中 69 例 (51.5%)、であった。(図 1)

図 1. AHI 重症度と居眠り運転の頻度

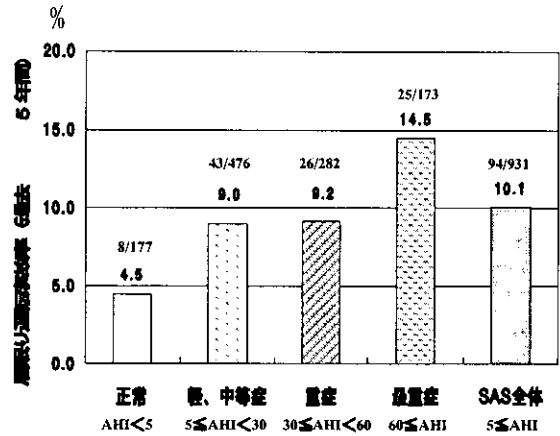


3. SAS の重症度と居眠り事故率

SAS (AHI ≥ 5) と診断された 931 例では 94 例 (10.1%) が過去 5 年間に居眠り運転による交通事故を経験していた。さらに SAS 患者の居眠り運転事故歴は、軽・中等症群 (5 ≤ AHI < 30) では 476 例中 43 例 (9.0%)、重症群 (30 ≤ AHI < 60) では 282 例中 26 例 (9.2%)、最重症群 (60 ≤ AHI) では 173 例中 25 例 (14.5%) であった。AHI が 60 以上の最重症

群の事故率の 14.5% は、正常群の 4.5% (177 例中 8 例) に比べ有意に高率であった。(図 2)

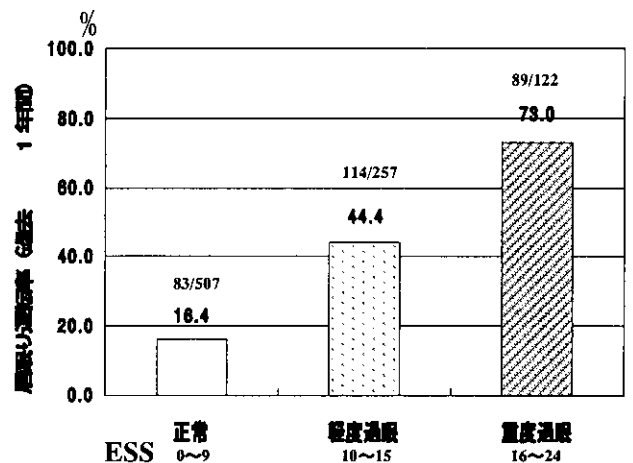
図 2. AHI 重症度と居眠り運転事故率



4. 過眠症状と居眠り運転

日中の過眠症状は ESS より評価した。居眠り運転の経験について、アンケートの回答が「どちらともいえない」または未回答の 222 例を除いた 886 例での検討では、ESS が 0~9 点の正常群 507 例中 83 例 (16.4%)、10~15 点の軽度過眠群 257 例中 114 例 (44.4%)、16~24 点の重度過眠群 122 例中 89 例 (73.0%) が過去 1 年以内に居眠り運転を経験しており、ESS が高い群ほど居眠り運転率が高率であった。(図 3)

図 3. ESS 重症度と居眠り運転の頻度

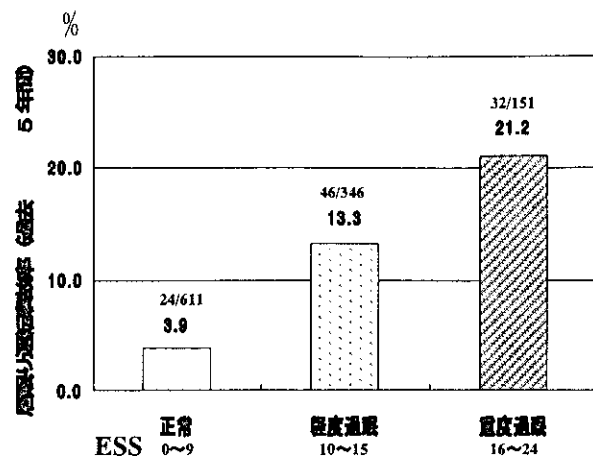


5. 過眠症状と居眠り事故率

ESS 重症度別の居眠り運転事故の頻度については、正常群 611 例中 24 例 (3.9%)、軽度過眠群 346 例中 46 例 (13.3%)、重度過眠群 151 例中 32 例 (21.2%) であり、ESS が高値なほど居眠り運転の事故率が高かった。(図

4)

図4. ESS重症度と居眠り運転事故率



6. 変則勤務者の居眠り事故率

日勤と夜勤のある変則勤務者では139例中23例(16.5%)が過去5年間に居眠り運転による事故を経験しており、変則でない勤務者の事故率883例中72例(8.2%)に比べ有意に高いことが認められた。しかし、居眠り運転率やESSに有意差は認められなかった。

D. 考察

平成15年2月26日、JR山陽新幹線「ひかり126号」の運転士が運転席に座ったまま居眠りをしたと報道され、その運転士が重症のSASと診断されてから、SASと問題眠気(problem sleepiness)との関係が社会的にも重視されている。SASの症状は、他人はいびきを強調するが、患者自身の主症状は疲労感と耐え難い日中の眠気(過眠症状)である。

SAS患者は、肥満者に多く、他人からは大きないびきをかいて何処でもすぐに眠る健康な人と思われがちだが、実際は夜間のいびきの合間に呼吸が頻回に停止し、その睡眠は無呼吸後の脳波上覚醒(微小覚醒)によって分断されて浅く、深睡眠が著しく減少し、翌日の昼間には強度な眠気を訴えることが多い。重症のSAS患者が未治療の場合には、運転中に生じる耐え難い眠気によって居眠り事故やニアミスを起こす危険性が高い。特に、未治療の重症SAS患者における自動車の居眠り運転と居眠り運転事故の問題は、本調査の結果からも早急に対策が必要と考えられた。一方、CPAP(continuous positive airway pressure; 持続陽圧呼吸装置)を用いた在宅SAS治療が成功すれば、SAS患者の過眠症状は翌日からほぼ完全に消失する。SASという病気に基づく過眠症状によって大事故(人災)が起こる

前に、PSGによってSASを診断し、適切なCPAP治療を加えることが必要である。

なお、SAS患者の運転適性とCPAP治療後の再評価については、PSGとともに日中の眠気の客観的な測定法である睡眠潜時反復検査(multiple sleep latency test; MSLT)および覚醒維持検査(maintenance of wakefulness test; MWT)をルーチンに行える施設が必要であるが、MSLTとMWTには現在のところ医療保険の適応もないため、限られた研究施設しか実施できない。全国各地に、正式な睡眠センターが設立され、睡眠科の標榜ができるクリニックが多数できるまでは、我が国に2百万人いると言われるSAS患者の重症度をPSGによって診断するにも限界がある。

E. 結論

愛知医科大学附属病院睡眠医療センターに精査目的で入院し、PSGによってSASと診断された運転免許取得者931例の調査では、過去5年間に10人に一人が居眠り事故を起こしていた。重度過眠症状(ESS \geq 16)を伴うSAS患者では、過去1年間の居眠り運転の経験が73.0%と非常に高率で、過去5年間に21.2%が居眠り事故を起こしていた。今後、SAS患者では早急に、在宅持続陽圧呼吸(CPAP)療法による居眠り交通事故の予防効果などを大規模に検討することが必須と考えられる。

F. 健康危険情報

眠気は事故(人災)のもと(元凶)。重症の睡眠時無呼吸症候群(SAS)の症状はいびきよりも昼間の眠気。大いびきで耐え難い眠気がある肥満者では、重症のSASが疑われ、居眠り運転事故を引き起こす危険性が高い(ハイリスク)。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Shiomu T, Arita AT, Sasanabe R, Banno K, Yamakawa H, Hasegawa R, Ozeki K, Okada M, Ito A. Falling asleep while driving and automobile accidents among patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;56(3):333-4.

研究協力者: 有田亜紀、篠邊龍二郎

資料 1

居眠り運転による交通事故の調査

1. 運転免許の有無 (①あり、 ②なし)

以下は、質問1. で「①あり」とお答えの方にお聞きします。

2. 運転免許の取得は何歳ですか？ () 歳

3. あなたの業務内容は主としてどんなものですか？

(①事務、②製造業務、③管理業務、④運送業務、⑤農業、⑥家事、
⑦無職、⑧その他)

4. あなたの仕事は変則勤務（日勤と夜勤の両方がある）ですか？

(①はい、 ②いいえ)

5. あなたが1ヶ月に車を運転する距離はおおよそどれくらいですか？

(①運転免許を持っていなかった、②1000 km未満、③1000～2000 km未満、
④2000 km～5000 km、⑤5000 km以上)

6. 普通の運転中や作業中に眠くなることがありますか？

(①頻繁に、 ②時々、 ③まれに、 ④なし)

7. 6で「①頻繁に」あるいは「②時々」とお答えの方にお聞きします。

過去1ヶ月間で何回くらいありましたか？ () 回くらい

8. 車の運転中に実際に眠り込んでしまった（居眠りした）ことがありましたか？

(①はい、 ②いいえ、 ③何ともいえない)

9. 8で「はい」とお答えの方にお聞きします。

過去1年間で何回くらいありましたか？ () 回くらい

具体的な内容を教えてください。

10. 過去に、居眠り運転のために自動車事故を起こしたことがありますか？

(①はい、 ②いいえ)

11. どのような事故でしたか？

昭、平 年 月、午前・午後 時頃

事故状況：

ご協力、ありがとうございました。

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

睡眠薬による遂行機能低下機序に関する研究

清水徹男	秋田大学医学部精神科学講座
越前屋勝	秋田大学医学部精神科学講座
三島和夫	秋田大学医学部精神科学講座
佐藤浩徳	秋田大学医学部精神科学講座
草薙宏明	秋田大学医学部精神科学講座
関根 篤	秋田大学医学部精神科学講座
大久保正	弘前大学医学部付属病院薬剤部

健常若年男性被験者 8 名(平均 19.8 歳)、健常高齢被験者 8 名(男性 6 名、女性 2 名、平均 60.9 歳)を対象として、ジアゼパム単回投与後の血中濃度、自覚的及び客観的眠気、精神運動機能変化、体温調節機能変化について検討した。その結果、若年者及び高齢者群間でジアゼパムの薬動態に有意な加齢変化は生じていなかった。血中ジアゼパム濃度と選択反応時間の遅延幅との相関解析の結果、若年者及び高齢者群との間に有意な傾きの差が認められ、高齢者ではより低い血中濃度で選択反応時間が遅延することが明らかとなった。このことは、ジアゼパムへの感受性が加齢に伴い亢進することを示している。一方、自覚的眠気にはこのような傾きの差は認められず、ジアゼパム 5mg 投与後の自覚的眠気の増大には群間差が認められなかった。すなわち、高齢者群では若年者に比較して、ジアゼパム 5mg 投与後の選択反応時間遅延に比較して自覚的眠気をより軽く評価する傾向が明らかとなり、ジアゼパム服用後のヒューマンエラーの危険性を高める要因であると推測された。また、若年者群、高齢者群とも、遠位-近位部温度勾配の増大と選択反応時間の遅延との間に有意な相関が認められ、ジアゼパムにより高次脳機能が障害されるメカニズムには放熱反応を主体とした体温調節機能の変化が介在している可能性を示唆している。

A. 研究目的

ベンゾジアゼピン系薬物は日本を含む先進諸国において、不眠症に対する第一選択薬となっているほか、各種精神神経疾患やてんかんなどにも頻用され、その処方箋発行数は膨大である。一方で、ベンゾジアゼピン系薬物は、眠気の持ち越し作用、高次脳機能の抑制、筋弛緩などの副作用の発現頻度が高いことでも知られ、交通事故、産業事故を含む種々のヒューマンエラーの一因として注目されている。特に近年は、ス

トレス、交代勤務、時差ぼけなどに起因する睡眠障害が増加の一途を辿っており、今後ベンゾジアゼピン系薬物を持続的に服用する勤労者が激増するものと推測される。

本研究の目的は、(1)ベンゾジアゼピン系薬物服用後に生じる主観的眠気、客観的眠気、パフォーマンス低下の時間推移を精密に評価する。(2)客観的眠気やパフォーマンス低下などの実質的な高次脳機能の抑制制度に比較して、主観的眠気が選択的に低く自己評価される結果、高次脳機能と主観

的眠気との間に乖離現象が生じる可能性について検証する。また、乖離現象が生じやすくなる条件、例えば、薬物特性（半減期、作用力価等）及び身体条件（服用時刻、加齢等）を同定する。(3)上記の乖離現象が引き起こすヒューマンエラーの特徴とその予防法について考察することである。

初年度である本年は、ベンゾジアゼピン系薬物の基準薬であるジアゼパム服用後に生じる主観的眠気と客観的眠気の変動特性を同定するための幾つかの試みを行った。

B. 研究方法

健常若年男性被験者 8 名（平均 19.8 歳）
健常高齢被験者 8 名（男性 6 名、女性 2 名、
平均 60.9 歳）でデータを採取した。対象者には、実験の主旨を説明し、同意を得た。

実験スケジュールは、2 週間以上の interval をおき若年者では cross over 配置されたジアゼパム (DZP) 5mg、ジアゼパム 10mg 及びプラセボ (PCB) 実験日の 3 セッションからなり、高齢者では cross over 配置されたジアゼパム 5mg 及びプラセボ実験日の 2 セッションからなる。

各実験日に先立つ 7 日間にわたり、アクチグラフを用いて睡眠の規則性を確認し、平均入眠時刻をその被験者の 0 時とした。実験前日の -8 時に実験室に入室させ、翌日の実験終了まで supine position での安静を維持させた（0 時から 8 時までは横臥位での睡眠をとらせた）。翌実験日の 11 時から 16 時まで、深部体温（直腸温）および末梢皮膚温（四肢末端）を連続モニターし、visual analogue scale (VAS) と stanford sleepiness scale (SSS) による自覚的眠気、安静開眼時脳波、及び選択反応時間を 20 分おきに測定した。選択反応時間は 1kHz（頻度 80%）及び 2kHz（頻度 20%）の音刺激をランダムに呈示した際の、2kHz の音刺激に対する反応潜時とした。ジアゼパムの消化管吸収を安定させ、かつカロリー摂取による体温や精神運動機能への影響

を最小限に抑えるため、実験当日の 8.5 時にオレンジジュース 100cc+100kcal のスナックのみを摂取させ、その後は絶飲食とした。12 時にジアゼパムもしくはプラセボを double-blind 法で経口投与し、持続留置カテーテルを用いて、15 時まで 20 分おき、及び 16 時に血中ジアゼパム濃度測定用採血を行った。血中ジアゼパム濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

統計検定は、適宜に Wilcoxon test、Pearson correlation analysis、two-way ANOVA、および ANCOVA を用いた。

C. 研究結果

ジアゼパム単回投与後の血中濃度推移を図 1 に示す。ジアゼパム 5mg 投与後の血中濃度推移は若年者群、高齢者群で同レベルであった。ジアゼパム単回投与後の薬理パラメーターを表 1 に示す。ジアゼパム 5mg 投与後の C_{max} 、 t_{max} 、投与後 4 時間の AUC も若年者群、高齢者群で同レベルであり統計的有意差を認めなかった。以上から、少なくとも本研究での対象者では、高齢者群と若年者群の間で、ジアゼパム 5mg 投与後の薬動態には有意な差は認められなかった。

図 2-a に、ジアゼパム投与前後での選択反応時間の推移をプラセボとの差分で示す。ジアゼパム投与後 4 時間の平均値を図 2-b に示す。図 2-a、b から、高齢者群でのジアゼパム 5mg 服用後の反応時間は若年者群 5mg 服用後に比較して統計的有意には至らないものの遅延する傾向が認められた。そこで、選択反応時間の遅延幅とそれに対応するポイントでの血中ジアゼパム濃度との相関を解析した（図 2-c）。その結果、この両者の間に若年者群 ($r=0.864$, $p<0.0001$)、高齢者群 ($r=0.878$, $p<0.001$) とともに強い相関関係を認めた。さらに、回帰直線の傾きの差の検定を行った結果、若年者群、高齢者群の間で統計的有意差 ($F=61.4$, $p<0.001$) を認めた。

図 3-a に、ジアゼパム投与前後での自覚的眠気評価 (VAS) の推移をプラセボとの差分で示す。ジアゼパム投与後 4 時間の平均値を図 3-b に示す。高齢者群でのジアゼパム 5mg 服用後の自覚的眠気評価は若年者群 5mg 服用後と同程度であった。自覚的眠気評価の増強幅とそれに対応するポイントでの血中 DZP 濃度との相関を解析した (図 3-c)。その結果、この両者の間に若年者群では強い相関関係 ($r=0.889$, $p<0.0001$) を認めたが、高齢者群では相関関係は減弱していた ($r=0.644$, $p<0.05$)。さらに、回帰直線の傾きの差の検定を行ったが、若年者群、高齢者群の間で有意な差は認められなかった。

遠位部体温を末梢皮膚温、近位部体温を直腸温として、遠位-近位部温度勾配を計算したところ、若年者群、高齢者群とも、ジアゼパム投与後の遠位-近位部温度勾配の増大と選択反応時間の遅延との間に強い相関関係が認められた (図 4、若年者群; $r=0.767$, $p<0.0001$ 、高齢者群; $r=0.681$, $p<0.005$)。若年者群、高齢者群の間で回帰直線の傾きの差の検定を行ったが、有意な群間差は認められなかった。

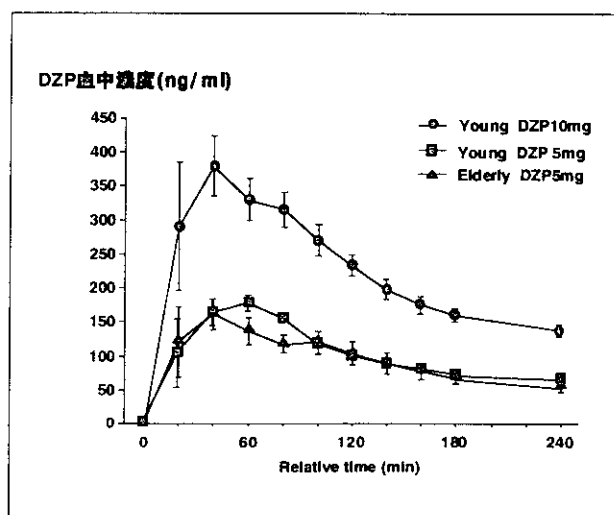


図 1: ジアゼパム単回投与後の血中濃度推移。縦軸はジアゼパム血中濃度 (ng/ml)、横軸は投与後の時間 (分) を示す。●は若年者群ジアゼパム 10mg 投与時、■は若年

者群ジアゼパム 5mg 投与時、▲は高齢者群ジアゼパム 5mg 投与時を示す。

	Young		Elderly
	10mg	5mg	5mg
C max (ng/ml)	484.69±31.11	234.62±23.09	219.76±31.58
t max (min)	45.0±9.06	50.0±7.56	55.0±13.50
4h - AUC (ng/ml·hr)	2492.23±134.30	1136.09±63.67	1051.20±96.75

表 1: 薬理パラメーター

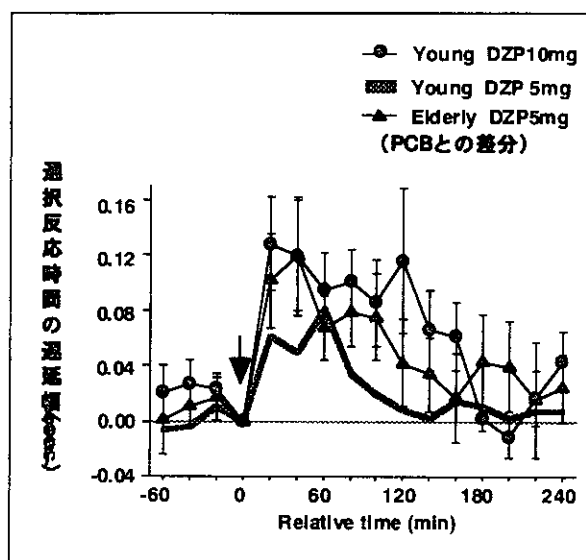


図 2-a: ジアゼパム単回投与前後での選択反応時間の変化。縦軸は選択反応時間 (秒) をプラセボ投与時との差分で示し、横軸は投与前後の時間 (分) を示す。↓は投与時刻、●は若年者群ジアゼパム 10mg 投与時、■は若年者群ジアゼパム 5mg 投与時、▲は高齢者群ジアゼパム 5mg 投与時を示す。

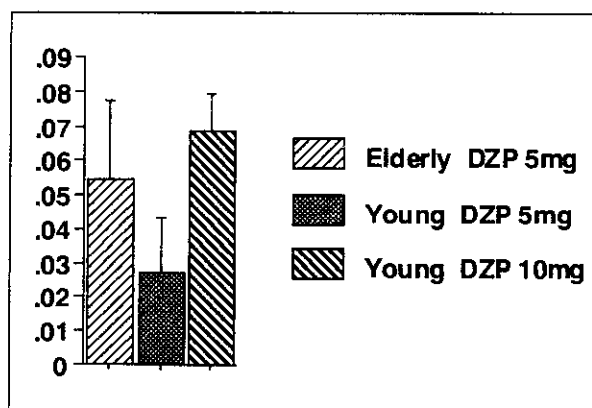


図 2-b: 選択反応時間の遅延幅の投与後 4 時間における平均値。

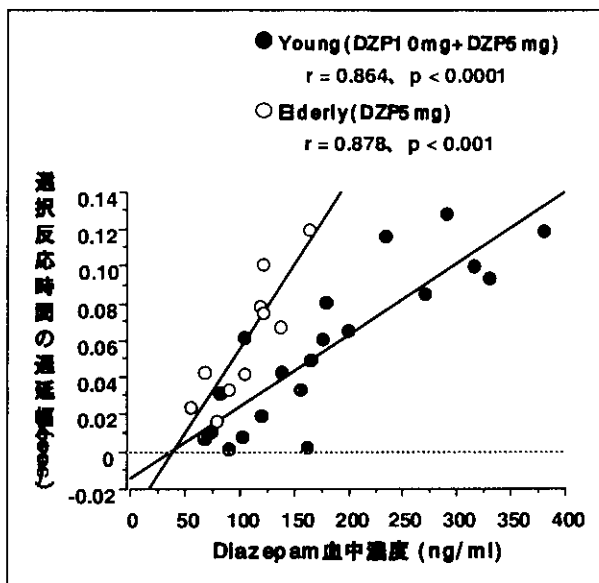


図 2-c: 選択反応時間の遅延幅とジアゼパム血中濃度との相関。縦軸は選択反応時間の遅延幅(秒)、横軸はジアゼパム血中濃度 (ng/ml) を示す。●は若年者群 (ジアゼパム 10mg 投与時と 5mg 投与時)、○は高齢者群 (ジアゼパム 5mg 投与時)。若年者群 ($r=0.864, p<0.0001$)、高齢者群 ($r=0.878, p<0.001$) とともに強い相関関係を認めた。

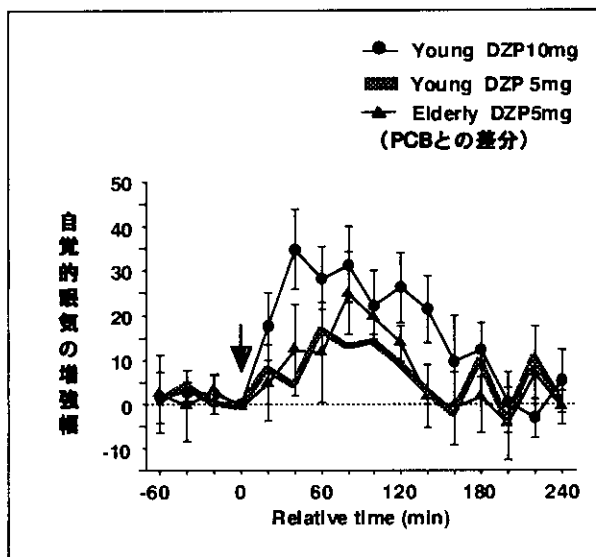


図 3-a: ジアゼパム単回投与前後での自覚的眠気評価 (VAS) の変化。縦軸は VAS の値をプラセボ投与時との差分で示し、横軸は投与前後の時間 (分) を示す。↓は投与時刻、●は若年者群ジアゼパム 10mg 投与時、■は若年者群ジアゼパム 5mg 投与時、▲は高齢者群ジアゼパム 5mg 投与時を示す。

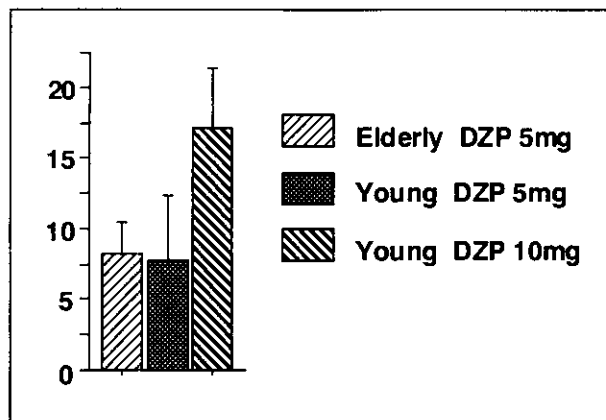


図 3-b: 自覚的眠気評価 (VAS) 増強幅の投与後 4 時間における平均値。

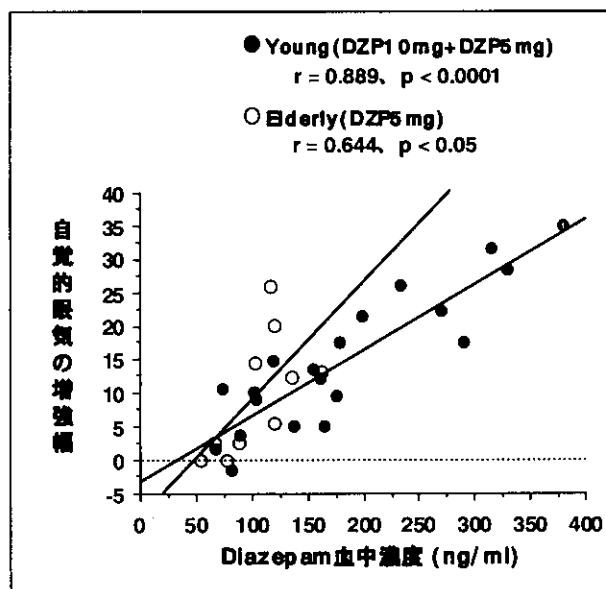


図 3-c: 自覚的眠気評価 (VAS) の増強幅とジアゼパム血中濃度との相関。縦軸は VAS の増強幅、横軸はジアゼパム血中濃度 (ng/ml) を示す。●は若年者群 (ジアゼパム 10mg 投与時と 5mg 投与時)、○は高齢者群 (ジアゼパム 5mg 投与時)。若年者群 ($r=0.889, p<0.0001$)、高齢者群 ($r=0.644, p<0.05$) とともに相関関係を認めた。

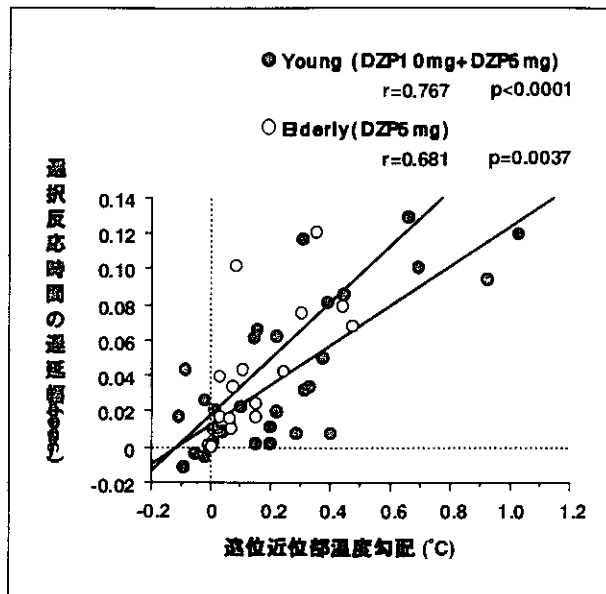


図 4：選択反応時間の遅延幅と遠位-近位温度勾配との相関。縦軸は選択反応時間の遅延幅（秒）、横軸は遠位-近位温度勾配（°C）をそれぞれプラセボとの差分で示す。●は若年者群（ジアゼパム 10mg 投与時と 5mg 投与時）、○は高齢者群（ジアゼパム 5mg 投与時）。若年者群($r=0.767$, $p<0.0001$)、高齢者群($r=0.681$, $p<0.005$)ともに強い相関関係を認めた。

D. 考察

今回の研究では、高齢者群と若年者群の間で、ジアゼパム投与後の薬動態には有意な差は認められなかった。しかし、本研究は単回投与のみの検討であり、長期間服用を続けた場合には加齢に伴い体内蓄積が生じる可能性もあり、ベンゾジアゼピンの薬動態に加齢変化は認められないという結論には至らない。

若年者、高齢者ともジアゼパム血中濃度に依存して選択反応時間が遅延したが、高齢者では若年者に比較してより低い血中濃度で選択反応時間が遅延することが回帰直線の傾きの差の検定から明らかとなった。このことは、ジアゼパムへの感受性が加齢に伴い亢進し、若年者に比較して高齢者では同一の血中濃度でもパフォーマンスが低下しやすいことを示している。

一方、高齢者群では若年者群に比較して、

ジアゼパム 5mg 投与後の選択反応時間遅延に比較して自覚的眠気をより軽く評価する傾向が明らかとなった。すなわち、高齢者ではパフォーマンスの低下と自覚的眠気の間に乖離が生じやすく、ジアゼパム服用後のヒューマンエラーの危険性を高める要因であると推測された。

近年、体温調節機構と催眠作用の関係に関する研究において遠位部と近位部の温度勾配が、生理学的、薬理学的操作を問わず種々の条件下での眠気の増大を予見する優れたマーカーになるものと注目されている。遠位部と近位部の温度勾配は、放熱反応の中核を担う遠位皮膚部位での血管拡張、すなわち末梢循環血液量を反映しており、入眠潜時の短縮と強く相関していることが報告されている。今回我々は、遠位部体温を末梢皮膚温、近位部体温を直腸温として、遠位-近位部温度勾配を計算し、対応する時間での選択反応時間の遅延幅との相関を解析した。その結果、若年者群、高齢者群ともに、両者の間に強い相関関係が認められた。これは、末梢血管が拡張しその部位での循環血液量が増加すると、その変化幅に比例して高次脳機能が障害されることを示唆している。現在のところ、ジアゼパム服用後の高次脳機能障害が、放熱反応による急速な深部体温変動によって直接的に引き起こされるのか、それともジアゼパム服用後の覚醒水準の低下が介在するののかについては明らかでない。しかしながら、遠位-近位部温度勾配は、従来報告されている眠気変動のみならず、選択反応時間を初めとする高次脳機能レベルの変動をも予見することができる、優れた生理的マーカーになるものと期待される。

尚、安静開眼時脳波(1 分間)を用いて周波数解析(Fast fourier transform)を行い $\alpha 1$ (8-9.5Hz)及び $\alpha 2$ (10-12.5Hz)帯域相対パワーの変化を調べたが、DZP 投与後の有意な変化は認められず、今回のデータでは客観的眠気を検出することは困難であった。

今後は alpha attenuation test などの鋭敏な測定法を用いて検討する予定である。

E. 結論

若年者及び高齢者群間でジアゼパムの薬動態に有意な加齢変化は生じていなかった。血中ジアゼパム濃度と対応する測定ポイントでの選択反応時間の遅延との相関解析の結果、若年者及び高齢者群との間に有意な傾きの差が認められた。すなわち、高齢者ではより低い血中濃度で選択反応時間が遅延した。このことは、ジアゼパムへの感受性が加齢に伴い亢進することを示している。一方、自覚的眠気にはこのような傾きの差は認められず、ジアゼパム 5mg 投与後の自覚的眠気の増大には群間差が認められなかった。すなわち、高齢者群では若年者に比較して、ジアゼパム 5mg 投与後の選択反応時間遅延に比較して自覚的眠気をより軽く評価する傾向が明らかとなり、ジアゼパム服用後のヒューマンエラーの危険性を高める要因であると推測された。また、若年者群、高齢者群とも、遠位-近位部温度勾配の増大と選択反応時間の遅延との間に有意な相関が認められた。このことは、ジアゼパムにより高次脳機能が障害されるメカニズムには放熱反応を主体とした体温調節機能の変化が介在している可能性を示唆している。本研究は、ベンゾジアゼピン系薬物服用に伴うヒューマンエラーの発現機序とその予防法開発の一端を明らかにするものであり、今後、ベンゾジアゼピン系薬物治療の指針、及び、労働衛生上の指針作成に寄与するものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Heat Loss, Sleepiness, and Impaired Performance after Diazepam

Administration in Humans;

Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kusanagi H, Sekine A, Ohkubo T, Shimizu T and Hishikawa Y.

Neuropsychopharmacology (2003 in press)

2) Physical activity increases the dissociation between subjective sleepiness and objective performance levels during extended wakefulness in human

Matsumoto Y, Mishima K, Satoh K, Shimizu T and Hishikawa Y.

Neurosci Lett 2002: 326;133-6

2. 学会発表

1) Diazepam は深部体温低下を介して催眠・脳高次機能に影響を及ぼす

越前屋勝、三島和夫、佐藤浩徳、三島由美子、草薙宏明、関根 篤、清水徹男、大久保 正

第 25 回日本睡眠学会定期学術集会 (2000 年)

2) 高齢者における benzodiazepine 過感受性-diazepam での検討-

越前屋勝、三島和夫、佐藤浩徳、草薙宏明、三島由美子、関根 篤、清水徹男、大久保 正

第 27 回日本睡眠学会定期学術集会 (2002 年)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

睡眠不足による遂行能力低下機序

分担研究者 田ヶ谷浩邦

国立精神・神経センター精神保健研究所 精神生理部 室長

研究協力者

内山 真、鈴木博之、尾崎章子、栗山健一、渋井佳代、有竹清夏

国立精神・神経センター精神保健研究所 精神生理部

夜間の睡眠不足が翌日の眠気、遂行能力、認知機能に及ぼす影響を明らかにするため、健常被験者7名を対象として、8時間および3時間睡眠をとらせた後の日中の自覚的眠気、単純反応時間、オドボール課題による事象関連電位（P300）を2時間おきに行動統制条件下で調べた。その結果、3時間睡眠の場合、8時間睡眠に比べ自覚的あるいは客観的眠気は15時以降に条件差がなくなるが、事象関連電位 P300 では認知機能が夕方まで有意に低下することが明らかになった。自覚的眠気が改善した午後の時間帯においても、認知機能の低下が残っていた。すなわち、睡眠不足による認知機能の低下は、必ずしも自覚的に予測ができないことを示唆する所見といえよう。事象関連電位は、睡眠不足による認知機能低下をとらえる上で敏感な指標と考えることができよう。

A. 研究目的

眠気に関連したヒューマンエラーにおいては、居眠りそのものによる遂行不能以上に眠気の影響による判断ミスが影響するものと考えられる。自覚的に眠気が強い場合には、こうしたヒューマンエラーに対する対策をたてやすいが、自覚のない認知機能や判断力低下に対する対策を立てるには、客観的な指標を用いて眠気による認知機能低下について総合的に把握しなければならない。

本研究では、夜間の睡眠不足が翌日の眠気、遂行能力、認知機能に及ぼす影響を明らかに

するため、健常被験者7名を対象として、8時間睡眠をとらせた後、および3時間睡眠をとらせた後の日中の自覚的眠気、単純反応時間、オドボール課題による事象関連電位（P300）を2時間おきに行動統制条件下で調べた。

B. 研究方法

対象として健康な21歳から31歳の成人男性7名が参加した。研究に参加するにあたり、実験についての十分な説明を行い、書面による同意を得た。被験者には、各実験セッションの1ヶ月前より、睡眠日誌を記録させ、規

則的な生活を送らせた。実験1週間前からは、飲酒をしないこと、睡眠に影響するような薬物(感冒薬など)を服用しないよう指示した。

実験に先立ち、被験者に1週間の睡眠日誌を記録させるとともに、アクチグラフを用いて連続活動量記録を行った。アクチグラフは1分間あたりの非利き手の活動量を連続的に記録するようにセットした。これにより被験者の日常生活の乱れがないことを確認した。

被験者は、各実験セッションとも実験前日の19時に実験室に集合し、夕食をとり、実験についての説明を受け、健康状態についての問診を受けた後に実験に参加した。

各被験者に対し、以下の2条件をそれぞれ1~2週間の間隔をおいて課した。1) 8時間睡眠条件: 23時に入床し8時間後に起床、2) 3時間睡眠条件: 23時に入床し3時間後に起床させ暗条件(<20lux)で朝まで椅子に座って過ごした。睡眠中は、睡眠ポリグラフを記録した。これらの条件を課した後、日中の活動の違いによる認知課題成績への影響を排除するため、次の日の23時まで20lux以下の照明のもとで椅子に座って過ごし、この間に以下に示す眠気及び認知に関する課題を課した。23時30分から24時に就床し、8時に起床し、健康状態の確認を行った後に解散した。

2日目の8時から23時までの間、食物は2時間おきに200kcalの-snackを、水分は2時間おきに150ccのミネラルウォーターを与えた。実験期間中は直腸温と活動量を連続モニターし、1時間おきに採血を行った。気分、眠気、気力をヴィジュアルアナログスケールで1時間ごとに計測した。反応時間を2時間ごとに、認知機能の評価として事象関連電位測定を2時間ごとに実施した。

直腸温は、携帯用体温測定装置(光電メディカル製、精度0.01度)を用いて5分間隔で測定した。活動量は携帯用活動量測定装置(AMI社製)を用い、1分間隔で測定した。睡眠ポリグラフは脳波、眼球運動、筋電図など国際判定基準に準じて行い、これに応じて視察的に判定した。

血液サンプルは、採取後1~2時間常温で放置し、高速遠沈の後直ちに凍結保存した。メラトニンはRIA法で、コルチゾルと甲状腺刺激ホルモン(TSH)はEIA法で測定した。

事象関連電位としては、P300を測定した。被験者には実験室の安楽椅子上に開眼させたままで座らせ、日本脳波・筋電図学会の指針に従ってERPを測定し、課題はoddball課題とした。日本光電社製のNeuropack Four(MEM-4104)を用い、低頻度刺激(目標刺激)は強度70dB、120msec、2000Hzとし、高頻度刺激(非目標刺激)は強度70dB、120msec、1000Hzとした。これらの音刺激はイヤ・フォンを介して提示した。提示確率は、2000Hz:1000Hz=2:8とし、刺激間隔は約1.5秒で加算回数は30回とした。目標刺激の回数を数えさせる課題を被験者に課し、1試行終了ごとにその数を答えさせた。導出部位はFz、Cz、Pzとした。今回は、PzのP300振幅と潜時を指標として用いた。

測定した時刻ごとにpaired t testを用いて、それぞれの指標における前夜の睡眠時間の効果を統計検定した。P<0.05をもって、統計的に有意とみなした。

C. 研究結果

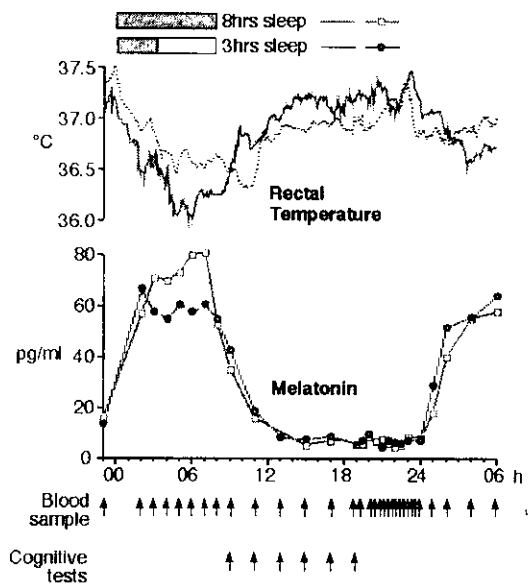


図 1：典型例における 8 時間睡眠条件と 3 時間睡眠条件の深部体温変化とメラトニンリズム

典型的 1 例にみられた気分、直腸温、メラトニン分泌のリズムの実験条件による変化を示した。暗条件での断眠により、睡眠中にみられる夜間後半の深部体温の低下が少なく通常より遅れた時間帯にみられた。夜間メラトニンのレベルは睡眠によってほとんど影響を受けなかった。高照度光を照射した際には、体温が速やかに上昇を開始した。(図 1)。9 時から 19 時までの単純反応時間および事象関連電位を行った時間帯において、メラトニンのレベルに 8 時間睡眠条件と 3 時間睡眠条件で差はなかったが、深部体温は 3 時間睡眠条件で低い傾向があった。

断眠が日中の認知機能および眠気に与える影響について検討するため、8 時間睡眠条件と 3 時間睡眠条件の次の日の日中の自覚的指標、反応時間、認知機能について検討した。

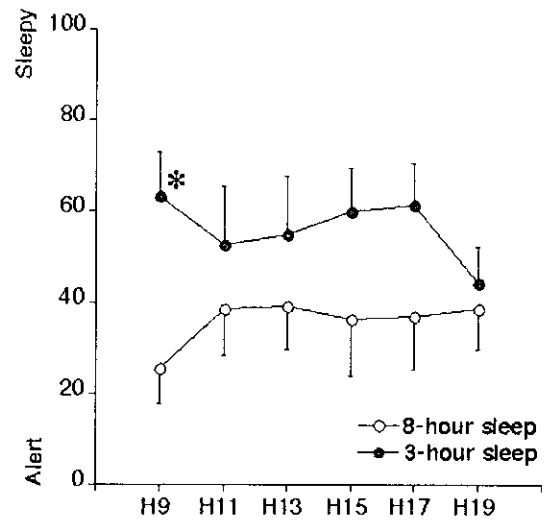


図 2：主観的眠気の変化。* $p < 0.05$

図 2 に示すように、VAS で調べた主観的眠気については、3 時間睡眠条件において全般的に眠気が強くなっていたが、8 時間睡眠条件と有意な差を示したのは 9 時だけであった ($p < 0.05$)

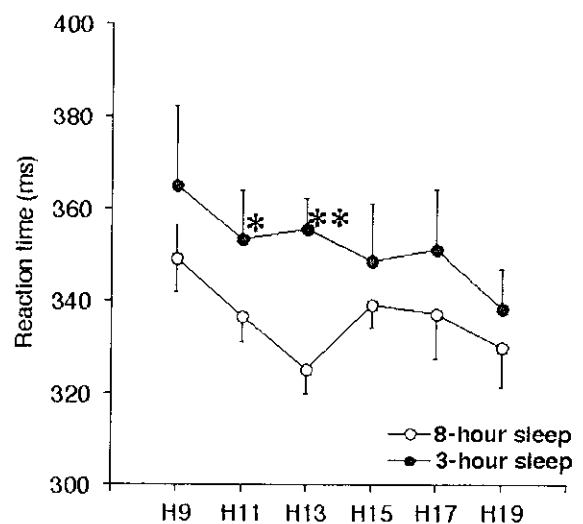


図 3：反応時間の変化。* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$