

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。

我々はこれまでの検討を通してジアゼパム服用後に一過性の有意な放熱反応が生じ、それと時間的にリンクして眠気やパフォーマンスの低下が生じることを明らかにしてきた。今回の研究課題を通じてジアゼパムによる放熱反応がベンゾジアゼピン系薬物に共通した現象であるのか、また仮に異なるとすれば各ベンゾジアゼピン系薬物が引き起こす放熱特性の違いが催眠強度や高次脳機能障害の特性にどのような差異となって反映されるのか検討する。

B. 研究方法

現在までのところ、健常若年男性被験者 4 名（平均 21.75 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。薬剤は超短半減期としてトリアゾラム 0.25mg、中半減期としてニトラゼパム 5mg、さらに非 BZP-GABA 作動薬としてゾルピデム 10mg を選択した。各実験日は 2 週間以上の interval をおき、プラセボとの single-blind cross over 試験として日中に投与した。

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-4 時に実験室に入室させ、0 時から 8 時まで睡眠をとらせた。薬物の消化管吸収を安定さ

せ、かつカロリー摂取による体温制御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 時 30 分に 100kcal のスナックとオレンジジュース 100cc のみを摂らせその後は絶飲食とした。12 時に薬物を投与し、その前後における体温制御、パフォーマンス、及び眠気の変化を観察するために、以下の項目を測定した。体温制御に関して、深部体温として直腸温、末梢皮膚温として両手足の皮膚温を、さらに熱産生の間接的指標として心拍数を、実験中を通して持続的に測定した。パフォーマンスの指標として Digit Symbol Substitution Test (DSST)、Choice Reaction Time (CRT) を、主観的眠気として Visual Analog Scale (VAS) 及び Stanford Sleepiness Scale (SSS) を、客観的眠気として α -attenuation test (AAT)、周波数解析を 10 時 40 分から 13 時 20 分まで 20 分おきに測定した。さらに 13 時 40 分（服薬 100 分後）に 1 ポイントのみ入眠潜時を測定し、かつ服薬後の睡眠構築をみるために 13 時 40 分から 16 時 40 分まで 3 時間の睡眠をとらせ、睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を施行した。また、持続留置カテーテルを用いて、20 分おきに薬物血中濃度測定用採血を行った。姿勢の変化による体温へのマスキングを避けるために実験中を通して臥位を保たせた。

C. 研究結果

現在までのところ、被験者数はトリアゾラム、ゾルピデム、プラセボが 4、ニトラゼパムが 2 であり、未解析のデータもあるため、今回は解析済みのデ

一タのみで視察的な傾向を述べる。

図 1-A、-B、-C はそれぞれ VAS、DSST、CRT の時間推移を示す。横軸は服薬時刻を 0 (分)、縦軸は服薬直前の-20 分における値を 0 として表示している。睡眠薬服薬後に VAS における眠気の増大、DSST における正答数の減少、CRT における反応潜時の遅延を認めた。

図 1-A. VAS の時間推移

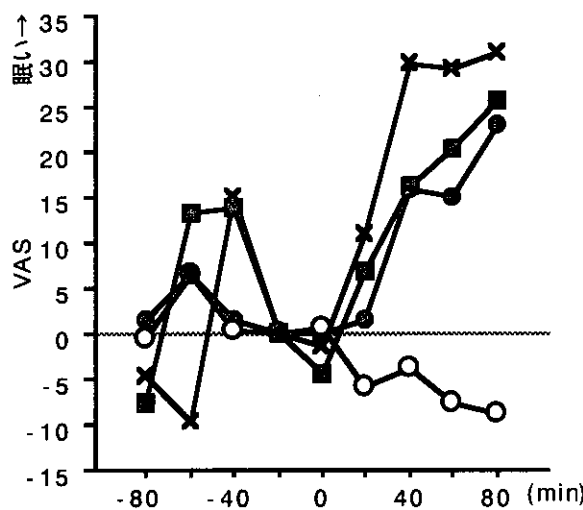


図 1-B. DSST の時間推移

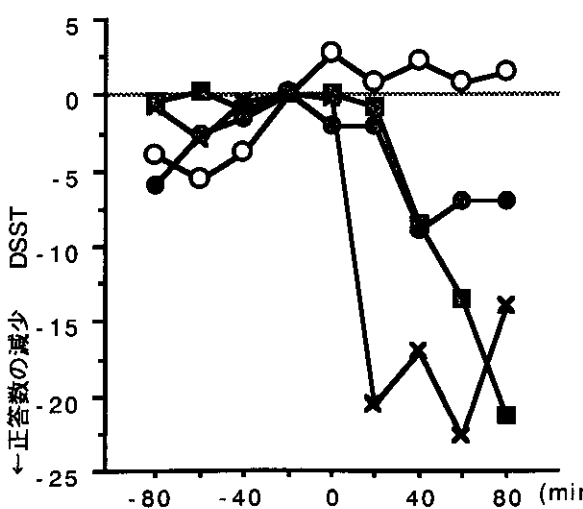


図 1-C. CRT の時間推移

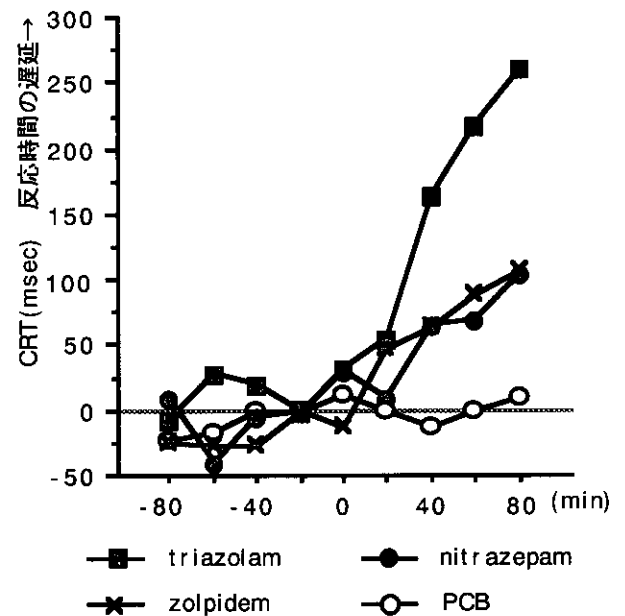


図 2-A、-B はそれぞれ末梢皮膚温、深部体温の時間推移を示す。横軸は服薬時刻を 0 (分)、縦軸は服薬直前の-20 分における値を 0 (°C) として表示している。枠で囲んだ部分は服薬後 100 分から消灯して 3 時間の睡眠をとらせている。○で示したプラセボ服用時は消灯までは概日リズム変動によって末梢放熱の低下を示し、それと連動して深部体温の上昇を示している。そして、消灯後の睡眠中に末梢放熱の増加と深部体温の低下を示している。×で示したゾルピデム服用時は、末梢皮膚温、深部体温ともプラセボとほぼ同じ推移を示し体温制御の明らかな変化は認めなかった。一方、■で示したトリアゾラム服用時は消灯前にプラセボ服用時と比較して末梢皮膚温の上昇とわずかな深部体温低下を示した。また、●で示したニトラゼパム服用時は消灯前にプラセボ服用時と比較して末梢皮膚温の上昇と大きな深部体温低下を示した。

図 2-A. 末梢皮膚温の時間推移

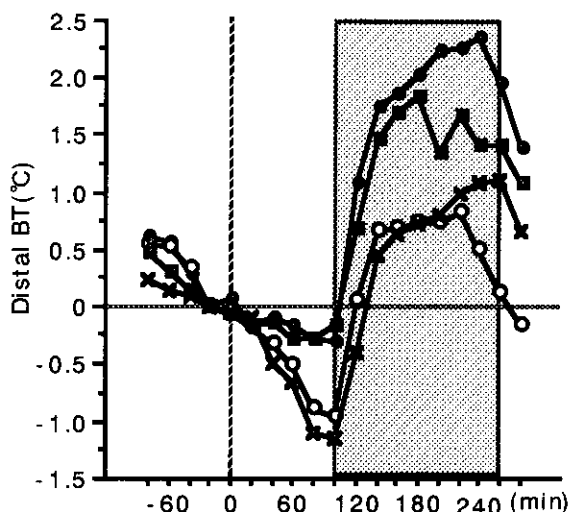
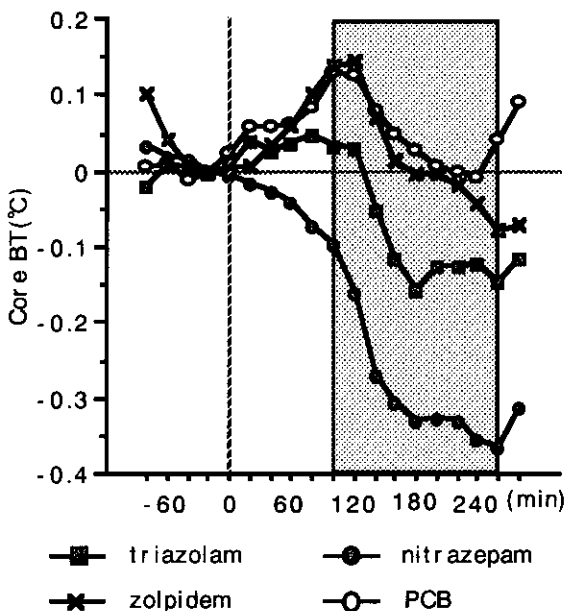


図 2-B. 深部体温の時間推移



D. 考察

各睡眠薬服用後にプラセボと比較して VAS における眠気の増大、DSST における正答数の減少、CRT における反応潜時の遅延が観察された。薬剤によって若干の違いも見受けられたが、被験者数が少ないためばらつきが大きく

各薬剤の傾向を同定することはできない。

我々は以前の研究で、ジアゼパム服用後に急性、一過性の末梢皮膚温の上昇と深部体温の低下を観察し、それと時間的にリンクして眠気やパフォーマンスの低下が生じることを明らかにしてきた。そのような放熱反応がベンゾジアゼピン系薬物に共通した現象なのかを今回の研究で検討しているが、トリアゾラムとニトラゼパムで末梢皮膚温の上昇と深部体温の低下が観察され、ジアゼパムと同様の傾向が認められた。一方、ゾルピデム服用後に放熱反応は認められなかった。このように、これまで得られた体温データからは、薬剤によって特性があり、ゾルピデムのように放熱反応を伴わずに眠気やパフォーマンスの低下を引き起こす薬剤もあるという可能性を示唆している。

E. 結論

現在までのところ、被験者数が少ないため今回のデータから結論を導くことはできないが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬による放熱反応の変化は薬剤によって特性がある可能性が示唆される。

次年度は被験者数を 8~10 名に増やし、ベンゾジアゼピン系睡眠薬服用後の放熱強度が、覚醒水準、睡眠構築、及び高次脳機能水準の変化に果たす生理的役割について検討する。さらに体温制御の観点から、種々のベンゾジアゼピン系睡眠薬服用後の高次脳機能の障害特性の差異を検討する。

F. 健康危険情報

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。

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

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; 28;1198-206

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

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

睡眠不足による認知機能変化に関する研究

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機能研究室長

研究協力者

鈴木博之、尾崎章子、栗山健一、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

研究要旨：睡眠不足による遂行能力・認知機能への影響を明らかにするため、12名の健常被験者を用いて16回の実験を行った。30時間にわたって半座位で断眠を行い、この間、眠気等の主観的な指標、単純反応時間、脳内の無意識な処理過程を反映しているプライミング効果について、断眠による影響があるかどうかを調べた。主観的な精神状態のうち目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭のさえ、積極性、空想・想像の量は断眠の経過に伴って有意に減少した。いらいら、身体の疲れ、精神面の疲れは断眠の経過に伴って有意に増加した。緊張、悲しさは断眠により影響を受けなかった。単純反応時間は断眠により有意に延長した。無意味語と無関連語の反応潜時は断眠に伴って短縮したが、プライミング効果と有関連語の反応潜時は断眠により有意な変化を示さなかった。主観的精神状態・客観的眠気の指標である単純反応時間が断眠により影響を受けても、脳内の無意識な処理過程の指標としてのプライミング効果は断眠の影響を受けないことが解った。

A. 研究目的

睡眠不足による遂行能力・認知機能への影響を調べるため、30時間に渡って、半座位で断眠を行い、眠気等の主観的な指標、単純反応時間、脳内の無意識な処理過程を反映するプライミング効果もちいて睡眠不足が及ぼす影響をあきらかにする。

B. 研究方法

対象は20歳代の健常成人男子12名で、うち4名は2回参加した。実験参加前に、血算・生化学検査、MMPI および精神科医の面接により、身体疾患・精神疾患がな

いことを確認した。被験者には各実験セッションの2週間前より、喫煙・飲酒をやめさせ、睡眠日誌を記録させ、規則的な生活を送らせた。実験セッション1週間前からは、カフェイン飲料も控えさせ、感冒薬等睡眠に影響する薬剤を服用しないよう指示し、非利き手に装着した携帯型活動量記録装置による活動量のモニター、携帯型体温記録装置による深部体温（直腸音）のモニターを行い、指示通り規則正しい生活を送っていることを確認した。

被験者は実験台1日目の夕方に国立精神・神経センター精神保健研究所の睡

眠・生体リズム研究治療ユニットに集合し、ポリグラフ電極、深部および末梢体温測定装置層着後、0 時より実験第 2 日目の 7 時まで睡眠をとった。

第 2 日目朝 7 時より、30 時間のコンスタントルーチンを行った。コンスタントルーチンは生体リズムによる生理指標変化を測定するために開発された手法で、姿勢、活動量、食事摂取量を一定にし覚醒を続けるものである。この間、被験者は照度 10 lux、室温 $24 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 1\%$ の環境で半座位で過ごした。食事は 2 時間ごとに 150 Kcal を摂取させ、水分はノンカロリーのミネラルウォーターか麦茶を自由にとらせた。コンスタントルーチンの間、ポリグラフと深部体温、体表体温は連続記録し、1 時間ごとにヴィジュアル・アナログ・スケールによる主観的精神状態のモニターと、4 時間ごと (9 時、13 時、17 時、21 時、1 時、5

時、9 時) に 7 回遂行能力と認知機能の検査 (試行) を行った (図 1)。実験終了後、被験者には 13 時より夕方まで睡眠をとらせた。

ヴィジュアル・アナログ・スケールは目覚め、気分、活力、緊張、いらいら、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭のさえ、積極性、悲しさ、身体の疲れ、精神面の疲れ、空想・想像の量の 14 項目について 10 cm の線上に印を付けさせ、その長さを測定した。

遂行能力、認知機能の検査はノートパソコンを用いて半座位のまま行わせた。遂行能力は単純反応時間を用い、画面に刺激が提示されたらなるべく早くボタンを押すよう指示し、1 回の試行ごとに 14 回行い、刺激の提示からボタン押しまでの潜時を記録した。認知機能はプライミング効果を判定した。プライミングとは先行する刺激が後続する刺激の処理に促

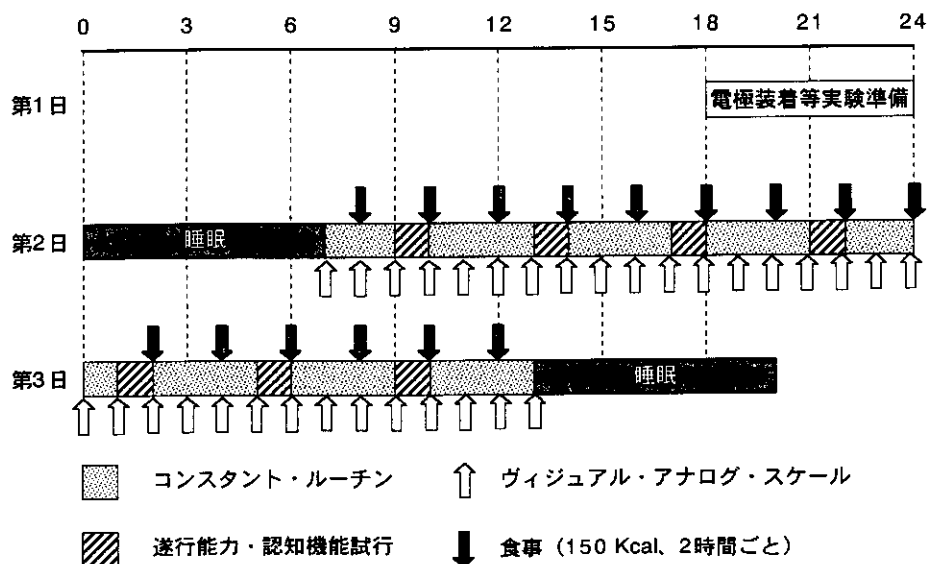


図1:実験スケジュール

進的な影響を及ぼすことで、無意識下の情報処理を反映している。今回の実験ではひらがな 3-7 文字の単語を用い、先行刺激に意味のある単語を提示し、引き続いて提示された後続の刺激が意味のある単語か、意味のない単語であるかを判定させ、後続刺激提示から、ボタン押しまでの潜時を記録した。1 試行あたり 72 セットの刺激を提示し、後続刺激のうち 36 回が先行刺激と関連のある単語（有関連単語）、18 回が先行刺激と関連はないが意味のある単語（無関連単語）、18 回が意味のない単語（無意味単語）とした。

刺激の例を示す。先行刺激が「らいねん」で後続刺激が「きょねん」であったときは有関連単語であり、被験者は「意味がある」と判定して該当するボタンを押す。先行刺激が「しろ」で後続刺激が「ふとる」であったときは無関連単語であるが、被験者はやはり「意味がある」と判定して該当するボタンを押す。先行刺激が「やわらかい」で後続刺激が「いやで」であったときは無意味単語であり、被験者は「意味がない」と判定して該当するボタンを押す。刺激内容および反応潜時はノートパソコン内に記録した。押されたボタンが誤りであった場合を除外した後、それぞれの試行・課題ごとの反応潜時の中間値を課題に対する反応速度とした。プライミング効果は、各試行ごとの無関連単語に対する反応潜時と有関

連単語に対する反応潜時の差とした。

深部体温、体表（手背皮膚温）体温、ヴィジュアル・アナログ・スケールについては試行を中心とした 4 時間ごとの平均値を算出した。得られた各試行ごとの結果に対する断眠の効果を、繰り返し分散分析を用いて解析した。 $p < 0.05$ をもって統計的に有意と見なした。

（倫理面への配慮）

実験プロトコールは国立精神・神経センターの国府台地区倫理委員会で審査を受け了承を得た。研究に参加するに当たり、被験者に実験についての十分な説明を行い、被験者の希望により実験の途中でいつでも中止できることを保証し、書面による同意を得た。

C. 研究結果

1. 主観的精神状態の変化

ヴィジュアル・アナログ・スケールによる主観的精神状態の変化を図 2 に示した。

X 軸は断眠開始からの経過時間を、Y 軸はそれぞれの主観的指標の変化を示し、バーは標準誤差を示している。繰り返し分散分析によって断眠による有意な効果が得られた指標を黒丸で、有意な効果が得られなかった指標を白丸で表してある。

主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭のさえ、積極性、空想・想像の量は断眠の経過に伴って有意に減少した。いろいろ、身体の疲

れ、精神面の疲れは断眠の経過に伴って有意に増加した。緊張、悲しさは断眠により影響を受けなかった。

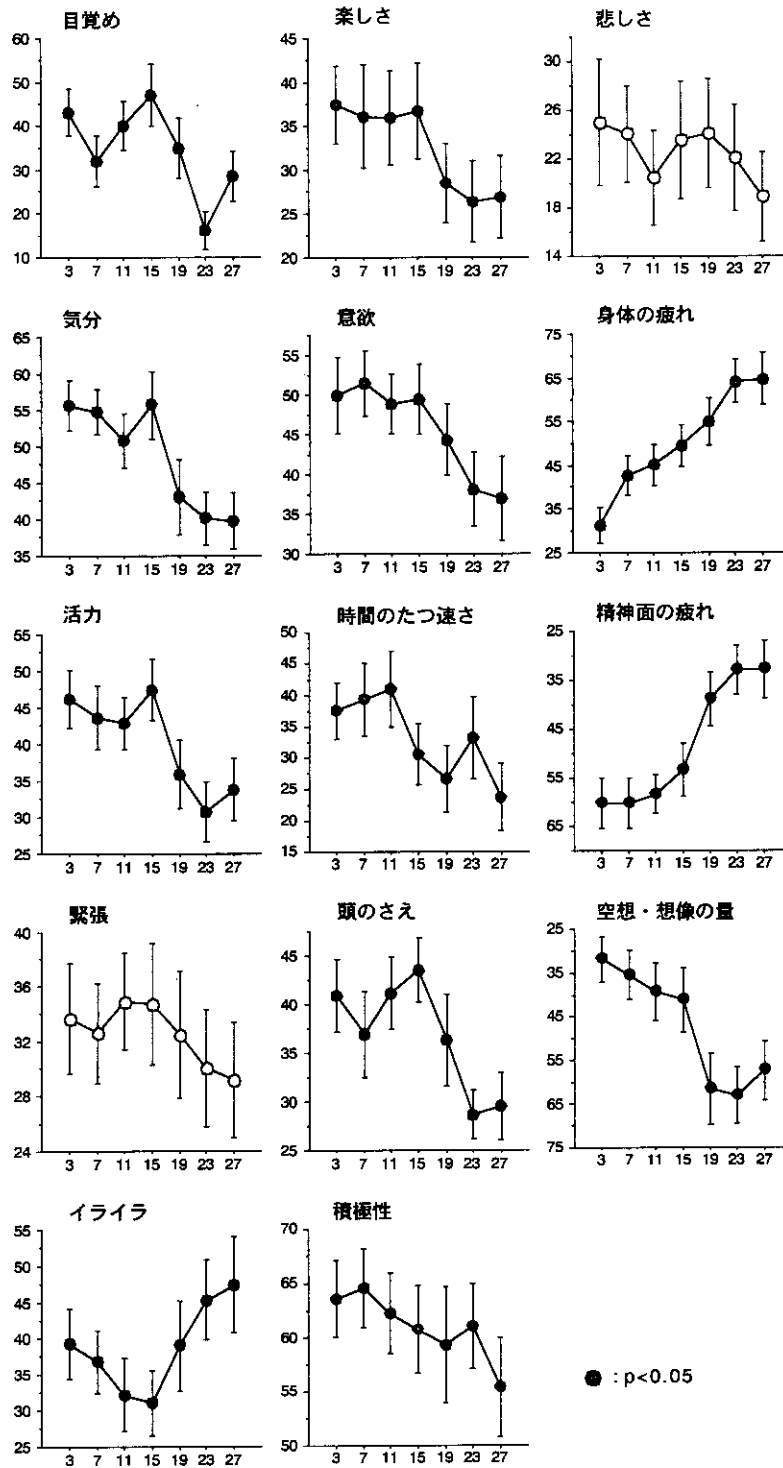


図2：ヴィジュアル・アナログ・スケールによる主観的精神状態の変化

2. 単純反応時間の変化

単純反応時間の断眠による変化を図3に示した。X軸は断眠開始からの経過時間を、Y軸は反応潜時(msec)を、バーは標準誤差を示している。

単純反応時間は断眠により有意に延長した(繰り返し分散分析)。

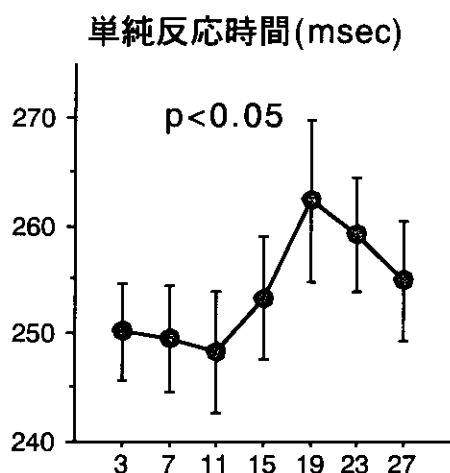


図3:単純反応時間の変化

3. プライミング指標の変化

プライミング効果、無意味語、無関連語、有関連語に対する反応潜時の断眠による変化を図4に示した。X軸は断眠開始からの経過時間を、Y軸はプライミング効果あるいは反応潜時(msec)を、バーは標準誤差を示している。繰り返し分散分析によって断眠による有意な効果が得られた指標を黒丸で、有意な効果が得られなかった指標を白丸で表した。

無意味語と無関連語の反応潜時は断眠に伴って短縮したが、プライミング効果

と有関連語の反応潜時は断眠により有意な変化を示さなかった。

4. 体温指標の変化

体温指標は、運動、食事、入浴の影響を受け短時間に变化するが、コンスタントルーチンを用いてこうした影響を除外すると、直腸音は明け方が最低で、普段の入眠時刻の2-4時間前が最高となる概日リズムを示す。こうした深部体温の変化は体温中枢よりの指令により、末梢毛細血管の収縮・拡大により末梢皮膚からの放熱が減少・増加することにより行われている。すなわち、深部体温が上昇する際には末梢毛細血管は収縮し、末梢からの放熱が減少し、深部体温が上昇する際には末梢毛細血管が拡張し、末梢からの放熱が増加する。この変化は深部と末梢皮膚の温度差を算出することで観察できる。すなわち、温度差が大きいときは末梢において放熱が抑制されており、温度差が小さいときは末梢の放熱が促進されている。睡眠と体温の関係では、深部体温が低下する際には、眠気が強く、深い睡眠が多く出現することが知られている。

携帯型体温測定記録装置を用いて測定した体温指標(直腸音、手背皮膚温、直腸と手背皮膚の温度差)を図5に示した。X軸は断眠開始からの経過時間を、Y軸は体温(°C)を、バーは標準誤差を示している。いずれも繰り返し分散分析で有

意な断眠の効果がみられた。

直腸温は起床後より 11 時間は上昇し続け、いったんプラトーに達した後、断眠開始後 15 時間目より 23 時間目まで低下し、その後再び上昇する明らかな概日リズムを示していた。手背皮膚温は起床後より 15 時間目まで上昇し続け、その後 23 時間目まで減少した後、再び上昇した。直腸と手背皮膚の温度差は、直腸音の概日リズムによる変化を反映して、断眠開始後 15 時間までは比較的大きな温度差を維持し、この後減少した。

5. それぞれの指標間の相関

今回の実験で得られた主観的精神機能、単純反応時間による客観的眠気の指標、プライミング課題によりえられた無意識下の処理過程の指標、体温変化の指標相互間の関係について検討するため、Spearman 順位相関を用いて解析を行った。

単純反応時間は直腸手背皮膚温度差と負の相関を (Corrected Rho: -0.430, Tied p value: 0.417) 示した。

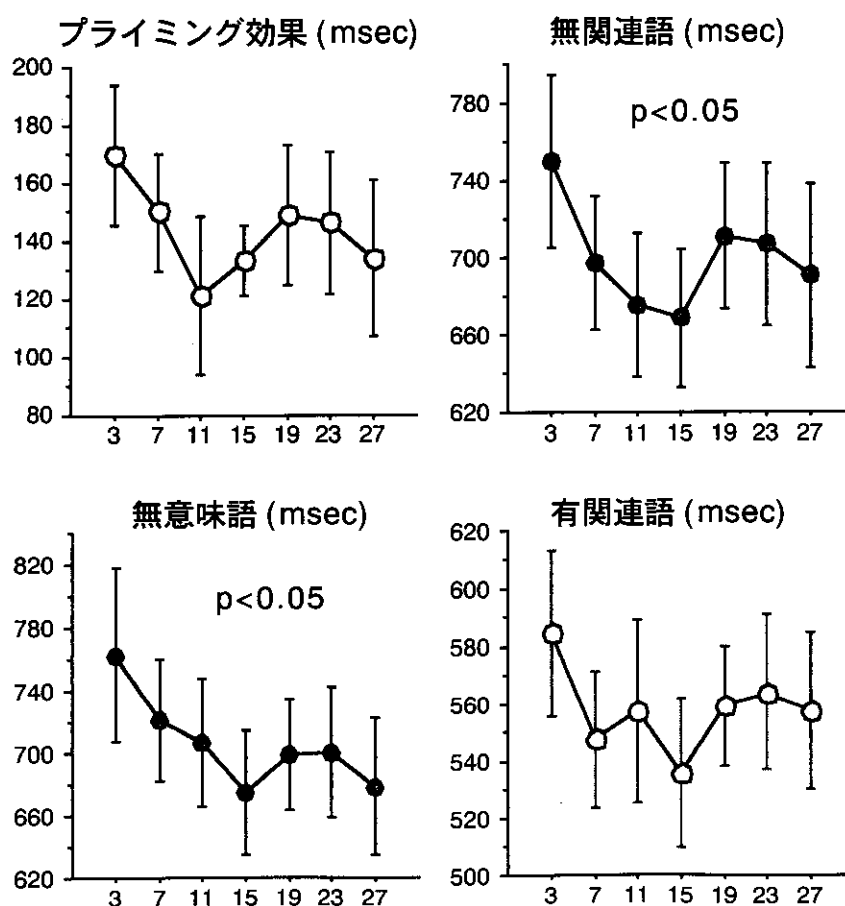


図 4: プライミング指標の変化

プライミング効果は無意味語 (Corrected Rho: 0.600, Tied p value: <0.0001)、無関連語 (Corrected Rho: 0.80., Tied p value: <0.0001)、有関

連語 (Corrected Rho: 0.444, Tied p value: <0.0001)と正の相関を示したが、他の因子とは相関を示さなかった。

D. 考察

今回の実験において、断眠中の主観的精神機能、客観的眠気の指標、無意識下の情報処理を反映するプライミング効果について検討した。

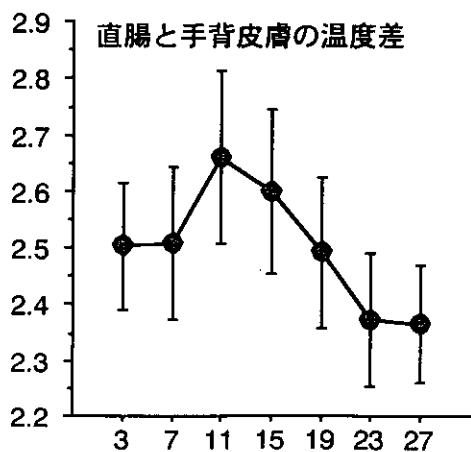
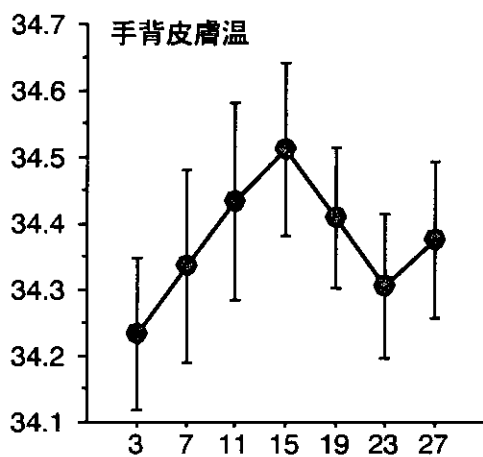
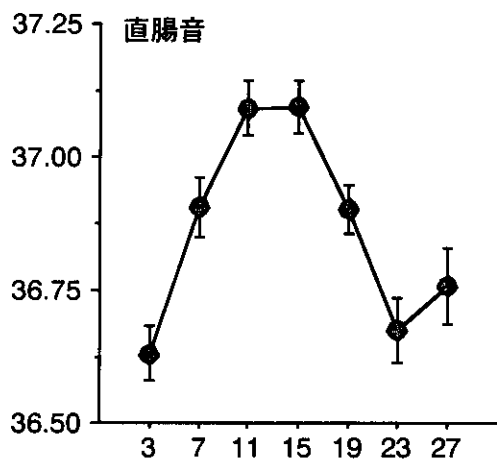


図5：体温指標の変化

主観的精神機能のうち、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭のさえ、積極性、空想・想像の量といった活発な精神機能を反映する項目は断眠の経過に伴って有意に減少した。一方、いろいろ、身体の疲れ、精神面の疲れ等断眠による疲労・精神機能への悪影響を反映する項目は断眠の経過に伴って有意に増加した。

客観的眠気の指標である単純反応時間は断眠に伴って有意に延長した。しかし、無意識下の情報処理を反映するプライミング効果は断眠の影響を受けなかった。個々のプライミング指標では無関連語と無意味語に対する反応時間は断眠の経過に伴って短縮し、有関連語に対する反応時間は断眠によって変化しなかった。

主観的精神機能、単純反応時間による客観的眠気の指標の変化は、これまでの先行研究による報告と同じ変化であった。プライミング効果が断眠の影響を受けなかったことについては以下のように考えられる。1) プライミング効果は、断眠の影響を受けない処理過程を反映している、2) 今回は室温・湿度・照度一定の恒常環境下でコンスタントルーチンを用いて、食事、体動等の影響を除外し、断眠と生体リズムの影響のみをみることのできる条件で実験を行ったが、断眠よりも生体リズムの方がプライミングに強い影響を持っているため、断眠による影響

がマスクされ検出できなかった。

E. 結論

断眠により、主観的精神機能、客観的眠気の指標が影響を受けたが、無意識下の脳内の処理過程を反映するプライミング効果は断眠の影響を受けなかった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

習田昭裕、志自岐康子、川村佐和子、恵美須文枝、杉本正子、尾崎章子、勝野とわ子、金壽子、城生弘美、宮崎和加子：訪問看護における倫理的課題。東京保健科学学会誌 5 (3) : 144-151, 2002.

Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H, Suzuki H, Kamei Y, Kim K, Aritake S, Ozaki A, Takahashi K: Circadian rhythms in humans' delta sleep electroencephalogram. Neuroscience Letters 344: 205-208, 2003.

尾崎章子、荻原隆二、内山真、太田壽城、前田清、柴田博、小板谷典子、山見信夫、眞野喜洋、大井田隆、曾根啓一：百寿者の Quality of Life 維持とその関連要因。日本公衆衛生雑誌 50 (8) : 697-712, 2003.

山中克夫、望月寛子、中村聡、田ヶ谷浩邦：MMSE に反映されるアルツハイマー病の認知障害の特徴。老年精神医学雑誌 14 : 765-774, 2003.

- Doi Y, Inoue Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M: Periodic Leg Movements during Sleep in Japanese Community-dwelling Adults Based on the Assessments of Their Bed Partners. *Journal of Epidemiology* 13: 259-265, 2003.
- Shibui K, Uchiyama M, Kim K, Tagaya H, Kuriyama K, Suzuki H, Kamei Y, Hayakawa T, Okawa M, Takahashi K: Melatonin, cortisol and thyroid-stimulating hormone rhythms are delayed in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 1: 209-214, 2003.
- Li L, Kayukawa Y, Imai M, Okada T, Ando A, Ohta T: Association of sleep-disordered breathing with hypertension in Japanese industrial workers. *Sleep and Biological Rhythms* 1: 221-227, 2003.
- Uchiyama M, Kamei Y, Suzuki H, Tan X, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Hayakawa T, Kudo Y, Kuriyama K, Ozaki A, Aritake S: Circadian Features of Rapid Eye Movement and Non-rapid Eye Movement Sleep Propensities in Healthy Humans. Edit. By Honma K, Honma S: *CIRCADIAN CLOCK as MULTI-OSCILLATION SYSTEM*, pp193-202, Hokkaido University Press, Sapporo. 2003
- Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K: Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (ed): *International Workshop on Recent Progress in Sleep Research*. pp6-7, Osaka Bioscience Institute, Osaka, 2003.
- 内山真：高齢者の術後せん妄に関する研究。長寿医療共同研究平成 13 年度報告書：48-49, 2003.
- 内山真：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。厚生労働科学研究費補助金・健康科学総合研究事業平成 14 年度総括研究報告書, 2003. 3.
- Liu X, 内山真：日本、米国、中国における睡眠・生体リズム障害の予防、発達医学の面からの実証的な比較に関する研究。平成 13 年度厚生科学研究費補助金「脳科学研究推進事業」研究報告集, 財団法人長寿科学振興財団, 2003.
- Friess E, Tagaya H, Grethe C, Trachsel L, Holsboer F: Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man. *Neuropsychopharmacology* 29(3) : 598-604, 2004.
- Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H,

Aritake S, Li L, Takahashi K. Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study. *Sleep and Biological Rhythms* 2(1): 57-64. 2004.

田ヶ谷浩邦, 内山真. 2003. 高次脳機能と γ 波 意識水準による γ 波及び各脳波帯域の変化. *臨床神経生理学* 31(2): 83-84.

Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, Tagaya H, Kuriyama K, Aritake S, Ozaki A, Kamei Y, Uchiyama M. 2003. Dream reports obtained from 20-min nap trials repeated 78 hours with an interval of 40-min enforced wakefulness. *Sleep* 26(Abstract Supplement): A90-91.

田ヶ谷浩邦. 2003. 睡眠不足による遂行能力低下機序の研究. 厚生労働科学研究費補助金・健康科学総合研究事業総括研究報告書「24 時間社会における睡眠不足・睡眠障害による事故及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」平成 14 年度研究成果報告書. 主任研究者内山真: 56-63.

2. 学会発表

内山真: NEDO 次世代ヒューマンインターフェイス研究会. (財) 日本システム開発研究所主催、東京国際フォーラム, 2003. 1. 8.

内山真: 睡眠障害の病態と治療～最近の

知見から～. 第 76 回日本内分泌学会学術総会ランチョンセミナー, 横浜, 2003. 5. 9.

亀井雄一、内山真、鈴木博之、有竹清夏、渋井佳代、金圭子、田ヶ谷浩邦、早川達郎: 外因性メラトニンが概日リズムに与える影響. 日本睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名古屋, 2003. 6. 12-13.

鈴木博之、栗山健一、有竹清夏、尾崎章子、金圭子、渋井佳代、譚新、木下郁美、亀井雄一、田ヶ谷浩邦、内山真: 断眠中における連合記憶の変動. 日本睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名古屋, 2003. 6. 12-13.

有竹清夏、鈴木博之、栗山健一、尾崎章子、渋井佳代、金圭子、譚新、木下郁美、亀井雄一、田ヶ谷浩邦、内山真: 夜間の時間認知-3 つの時間認知の指標を用いた検討-. 日本睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名古屋, 2003. 6. 12-13.

内山真: 日本における睡眠障害とその背景. 日本睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名古屋, 2003. 6. 12-13.

内山真: (座長) 睡眠覚醒障害の疫学. 日本睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名古屋, 2003. 6. 12-13.

Suzuki H, Uchiyama M, Tagaya H, Shibui K, Kim K, Tan X, Kuriyama K, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y: Relationship between dream report and polysomnographic sleep state under ultra-short sleep-wake schedule.

- Associated Professional Sleep Societies, Chicago, 2003. 6. 3-8
- 鈴木博之、久我隆一、内山真：連合記憶の日内変動。日本心理学会第 67 回大会，東京，2003. 9. 13-15.
- Suzuki H, Kuriyama K, Aritake S, Ozaki A, Shibui K, Tan X, Kim K, Kamei Y, Tagaya H, Uchiyama M: Diurnal variation of associative memory in humans. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Aritake S, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Shibui K, Tan X, Kim K, Kamei Y, Tagaya H, Uchiyama M: Time estimation during nocturnal sleep in human subjects. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Uchiyama M, Kuriyama K, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake A, Shibui K, Kamei Y: Circadian rhythm of perceived passage of time in humans. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Tagaya H, Uchiyama M, Kim K, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Kuriyama K, Aritake S: Preference of sleep habit and daily life among Japanese high school students. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H, Suzuki H, Kamei Y: Circadian rhythms in human delta sleep EEG. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Uchiyama M: Sleep propensity and melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Uchiyama M: Poor sleep and rich sleep in the world. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- 小林奈麻子、稲垣真澄、内山真、後藤雄一、高橋明男：Bronx waltzer mouse に見られるサーカディアンリズム障害-照明条件による行動パターンの変化。第 32 回日本神経精神薬理学会，奈良県，2003. 10. 8-10.
- 内山真、田ヶ谷浩邦、尾崎章子、渋井佳代、譚新、李嵐、栗山健一、鈴木博之、有竹清夏：長時間睡眠の臨床的検討と治療。平成 15 年度精神・神経疾患研究委託費報告会，2003. 12. 15-17，東京。
- 土井由利子、箕輪真澄、内山真、大川匡子：不眠と受療行動に関する疫学研究。平成 15 年度精神・神経疾患研究委託費報告会，2003. 12. 15-17，東京。

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
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
平成 15 年度 研究成果報告

過眠症における事故発生の可能性とそのメカニズム、
対応に関する研究

分担研究者：井上雄一 神経研究所附属睡眠学センター
研究協力者：本多 裕 神経研究所附属睡眠学センター
成井浩司 虎の門病院呼吸器科
向井淳子 東京都立府中病院精神科
本多 真 東京都精神医学総合研究所睡眠障害研究部門

研究要旨：

病的過眠症での事故リスクを知り、予防的方策を立てるために、1) 本態性過眠症 (EHS) について、他覚的な眠気指標となる多回睡眠潜時検査 (MSLT) からみた重症度別に、入眠潜時、psychomotor vigilance test での反応時間、事象関連電位の P300 潜時・振幅の日内変動を調べる、2) 本態性過眠症とナルコレプシーを含めた原発性過眠症群と閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAHS) での運転習慣—事故リスクを調べる、という 2 課題についての検討を行なった。

1) において、軽症 EHS では健常対照群と同様、眠気が午睡ゾーンで増大するという日内変動が認められたが、重症群では日内変動は消失していた。反応時間、P300 の潜時、振幅は、軽症群では概ね健常者と同水準に保たれるが、眠気の増大する 14 時の時間帯に重症群と同水準まで劣化することがわかった。2) においては、原発性過眠症患者では OSAHS 患者に比べて運転習慣を有する者が少ないものの、運転習慣を有する症例においては、事故既往者の割合は対照群、OSAHS 群より有意に高かった。また原発性過眠症群において、Epworth sleepiness scale によって表わされる自覚的な過眠症度の高い重症例が多く、しかも重症例で事故既往者の割合が高かったことが、その理由として推測された。

1) 2) の結果からみて、重症過眠症では終日眠気、精神生理機能の低下が持続しており、かつ事故リスクも高いことから、労働・運転などについて十分注意するとともに積極的な治療的介入が必要であると判断された。一方軽症例については、眠気—事故リスクは否定できないが、その可能性は明らかに重症群より低く、午睡ゾーンでの精神生理機能の低下に注意して、仮眠などの方法で対応することでリスクを低減しようと考えられた。いずれにせよ、過眠症状は無視できない病態であり、日常臨床において過眠症の自・他覚評価を積極的に行うことが肝要であると判断された。

A. 研究目的

夜間十分な睡眠時間を取っているにもかかわらず、日中持続的な眠気が存在し、これによりしばしば居眠りを生じる病態（＝過眠症）は、実際に日常生活場面で眠りこんでしまう可能性あるいは眠気により精神作業機能が低下し、これにより作業エラーや事故が生じやすくなる可能性がある。われわれは病的眠気でのこの問題点を明らかにし、その予防的対策をたてるために、昨年度には病的眠気のモデルとなる健常人の断眠下での眠気—精神生理機能の変化を調べ、短時間の午睡がどの程度眠気や作業能率に改善効果をもたらすかという点について検討を行った。本年度においては、1) 病的過眠症での居眠り—パフォーマンス低下の発現を予測することが可能かどうかを明らかにするために、眠気とこれに伴う精神生理機能の日内変動を計測し、特に過眠重症度との関係に注目して検討を行うとともに、2) すでに、居眠り運転—事故の可能性が疫学的に証明されている閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAHS）だけでなく、過去にこの方面での十分な検討の行われていない原発性過眠症での事故の可能性についても検討し、両群での特徴を比較する、という二つの課題について研究を行った。

B. 第一研究； 過眠症での他覚的眠気と精神生理機能の日内変動に関する研究

1. 対象と方法

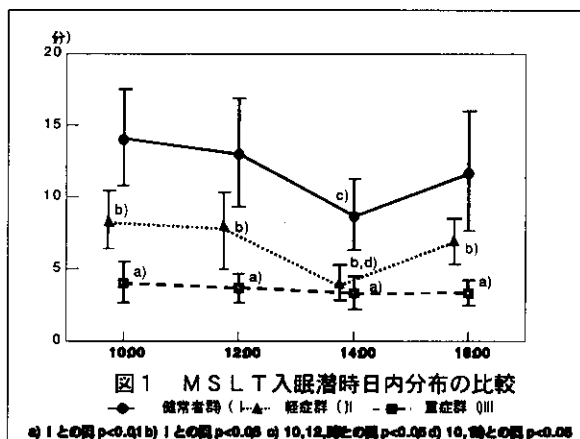
神経研究所附属睡眠学センターに外来受診した過眠症患者のうち、Epworth

sleepiness scale (ESS)¹⁾が11点以上、かつ多回睡眠潜時検査 (multiple sleep latency test ; MSLT)²⁾での入眠潜時は正常下限を下回っているが、情動脱力発作とREM睡眠異常を伴わない本態性過眠症 (essential hypersomnia syndrome ; EHS)³⁾患者20名を対象とした。EHS患者は、過眠症状重症度と眠気ならびに精神生理機能の日内変動の関係について検討するために、軽症群10名 (MSLT入眠潜時5分以上10分未満、男性：女性＝6：4、平均年齢28.4歳)と重症群20名 (MSLT入眠潜時5分未満、男性：女性＝7：3、平均年齢27.3歳)に二分した。また、MSLT、ESSともに正常域にあり、健康な社会生活を送っている健常若年成人11名 (男性：女性＝7：4、平均年齢26.9歳)を対照とした。

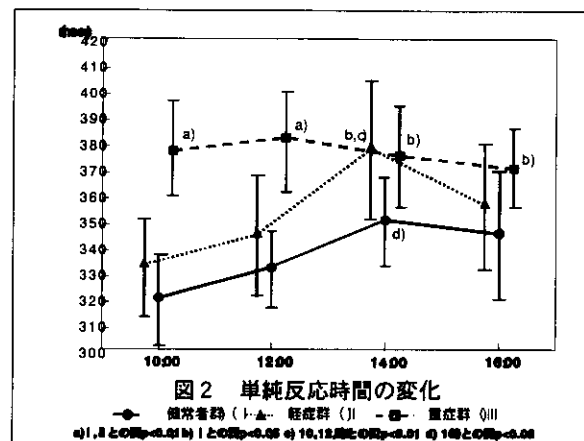
これらの対象者について、生活の不規則化—睡眠不足の影響が加わることを避けるために、2週間にわたって就床—起床時刻を0～1時から7～8時にコントロール (ミニモーションロガー記録から確認した) した上で、終夜ポリソムノグラフィを0時から8時まで施行し、起床2時間後から、生理検査を開始した。生理検査指標としては、10時、12時、14時、16時の各時刻に、事象関連電位計測、Dingesのpsychomotor vigilance test (PVT)による単純反応時間計測 (10分)⁴⁾の後に、MSLTを施行した。事象関連電位計測にあたっては、過去のわれわれの方法と同様、odd ball課題を用い^{5,6)}、脳内情報処理過程を示すP300成分の潜時と振幅を算出した。

2. 結果

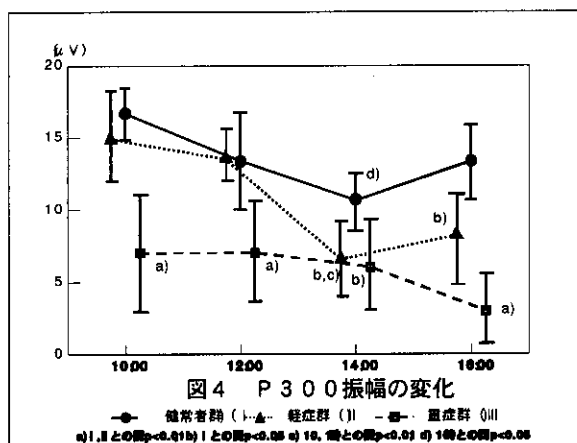
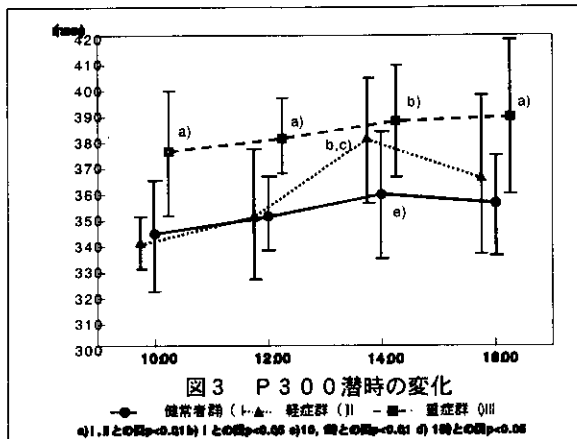
MSLT 入眠潜時については、14 時を除いた他の時間帯では、すべて対照群 > 軽症 EHS 群 > 重症 EHS 群の順であり、3 群間に有意差がみられた。しかし、14 時については軽症 EHS 群と重症群の差が無く、これら 2 群と対照群の間で有意差がみられた。また、対照群、軽症 EHS 群では、14 時に入眠潜時が最低値を示す日内変動パターンがみられたが、重症群については、時間帯毎の差異はみられなかった（図-1）。



単純反応時間に関しては、軽症群と対照群の間では、14 時においてのみ差がみられ、10 時、12 時、16 時については差が無かった（図-2）。しかし、重症群に関しては、対照群と比較した場合いずれの時間帯においても有意に高値を、軽症群と比較した場合 14 時を除いた他の時間帯で有意に高値を示した。また、単純反応時間に関しても、他の 2 群では 14 時に最高値を示す日内変動がみられたのに対し、重症群では時間帯毎の差異はなかった。



P300 潜時については、軽症群では 14 時において対照群より有意に延長していたが、その他の時刻では両群間に一定の差はなかった。重症群については、対照群と比較した場合いずれの時間帯においても有意に延長しており、軽症群と比較した場合 14 時を除いた他の時間帯で有意な延長を示したが、14 時については軽症群と重症群の間での差異はみられなかった（図-3）。P300 潜時に関しても、重症 EHS 群では日内変動は消失していた。また P300 の振幅に関しては、軽症群では 14 時においてのみ、重症群についてはすべての時刻において、対照群より有意な低値を示していた。10 時、12 時、16 時では、軽症群が重症群よりも低値を示したが、14 時での値は両群ほぼ同様に、一定の差異はみられなかった。（図-4）



3. 考察

本研究により、MSLT によって計測される他覚的な眠気の水準が健常者と EHS 患者で明瞭に異なることが確認された。また、重症度によって、各時間帯での眠気の水準には隔たりがあるが、軽症であっても午後の眠気のつきやすい時間帯には、睡眠潜時によって表わされる睡眠傾向が重症 EHS と同水準まで上昇することがわかった。これは、軽症ながらも存在する病的過眠傾向に午睡ゾーン⁷⁾での生理的な眠気の増大が重積するためと推測される。このことからみて、軽症過眠症での居眠りについては、午睡ゾーンで特に注意を要するものと判断された。しかし、重症群については、軽症群、

対照群でみられたような眠気の日内変動は存在せず、午睡ゾーンで眠気が上昇してくるというパターンはみられなかった。これは、眠気=睡眠傾向が著しく高いために、日内変動の影響がマスクされたためと理解されるが、本所見は重症過眠症での居眠りの可能性が、時間帯によって予測することが困難なことを示していると判断される。

精神生理機能に関しては、特に覚醒度-実行系と関連する反応時間、情報処理過程と関係する P300 の潜時、振幅は、軽症群では 14 時を除くと健常対照群と同水準に保たれており、午睡ゾーンでのみ重症群と同水準まで劣化していた。したがって、軽症群では、若干の眠気はあるものの、おおむね精神生理機能は正常水準に保たれており、午睡ゾーンにおいて眠気の増大する際のみ劣化するものと判断された。このことから考えると、軽症過眠症群では日中持続する眠気存在に注意する必要があるものの、午後の眠気の増大する時間帯に合わせて効果的に仮眠を取るなどして対応すれば作業エラーを防ぎうるのかもしれない。一方重症例については、Broughton ら⁸⁾の指摘と同様、上記精神生理機能障害ならびに睡眠傾向が一定の日内変動無く持続していたことからみて、積極的な治療無しには覚醒水準と精神作業機能を保持することが困難であると考えられた。