

との相関

31名のSAS患者のうち6名が高度肥満や著明な扁桃腺肥大のために、CPAP治療後も無呼吸が残存した。治療後においてAHIは身体的領域のQOLと負の相関(各々 $R=-0.40$, $P<0.05$)、不安-緊張、疲労と正の相関(各々 $R=0.43$, $P<0.05$, $R=0.39$, $P<0.05$)を示した。ESSは身体的領域のQOLと負の相関($R=-0.41$, $P<0.05$)を示した。

研究結果 (2)

1) P300 振幅

P300振幅はSAS群と健常群で有意差はなかった(図5)。表情別での両群間差の比較では、「泣き」写真提示時のP300振幅がSAS群で健常群に比べ有意に低下していた($F=12.7$, $P<0.001$)。一方、「笑い」写真提示時のP300振幅は両群間で有意差はなかった(図6)。群別での表情間差の比較では、健常群では「泣き」写真提示時のP300振幅が「笑い」写真提示時に比べ有意に大きいという表情間差を認めたが、SAS群でのP300振幅は「泣き」と「笑い」での表情間差を認めなかった(図7)。

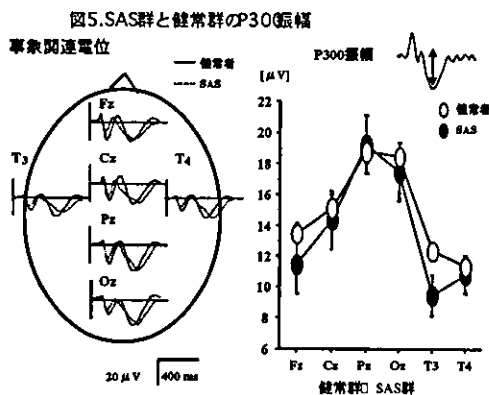


図6.表情別でのSAS群と健常群のP300振幅

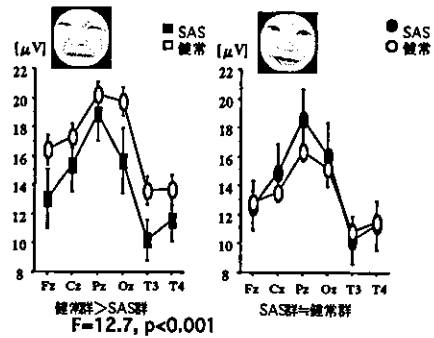
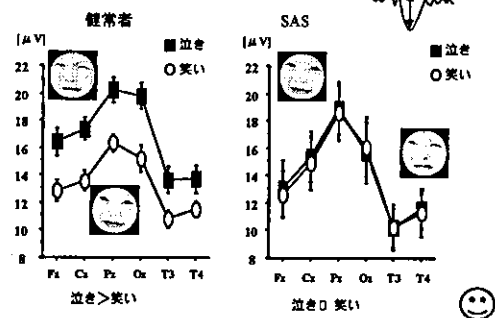
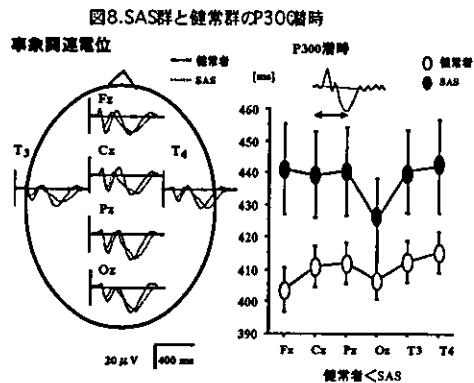


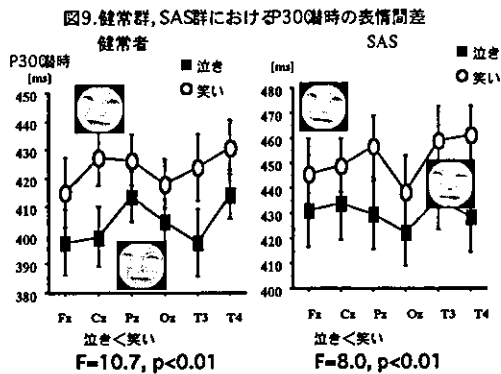
図7.健常群,SAS群におけるP300振幅の表情間差
P300振幅:表情の影響



2) P300 潜時

P300潜時はSAS群で健常群に比べ有意に延長していた(図8)。群別の表情間差の比較では、健常群、SAS群ともに「泣き」写真提示時のP300潜時が「笑い」写真提示時よりも短縮し、表情間差を認めた(各々 $F=10.7$, $P<0.01$, $F=8.0$, $P<0.01$)(図9)。





3) AHI、SpO₂<90、ESS、MSLTでの平均睡眠潜時、P300成分との相関

SASの重症度の指標であるAHIとP300潜時が正の相関 (R=0.63, P<0.05)、SpO₂<90とMSLTでの平均睡眠潜時が負の相関 (R=-0.79, P<0.01)を示した。主観的・客観的眠気 (ESS、平均睡眠潜時)とP300成分との間に有意な相関はなかった。

D. 考察

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者では、睡眠中に繰り返して起きる上気道閉塞による脳波上覚醒 (微小覚醒) によって、睡眠の分断あるいは深睡眠の減少が起こり浅眠状態となり、その代償として日中の傾眠が出現する。また最近では、抑うつ・不安状態などの気分状態の悪化、QOLの低下、注意・集中力・作業能率低下などの認知機能障害との関連も注目されており、それらは交通事故、産業事故、失職、離婚などにも繋がり、患者の社会生活に大きな大きな影響を及ぼすだけでなく、社会的・経済的損失をもたらすと考えられる。

本研究の結果からも、SAS患者では健常者に比べ不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、疲労、混乱の程度が有意に大きく、生活の質 (Quality of life: QOL) も有意に障害されていた。またSAS患者ではより重症である者ほど情報処理速度が有意に遅く、表情間認知力などの認知機能の低下を

認めた。また、SpO₂<90とMSLTの平均睡眠潜時が負の相関を示したことより昼間の眠気は夜間の睡眠の中断に基づくものだけでなく、動脈血中の酸素低下が関与している可能性が推察された。これらの結果からもSASが患者の心理社会的側面に及ぼす不利益は非常に大きいと考えられた。しかしCPAP (持続陽圧呼吸) 療法を受けることにより、気分状態やQOLのかなりの部分で改善を認めた。CPAP療法は日中の眠気を改善させるだけでなく、患者の気分状態やQOLの向上にも有効な治療法であると考えられた。今回は、CPAP療法の認知機能に対する効果は検討しておらず、今後検討していく必要がある。

E. 結論

SAS患者では、健常者に比べ不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、疲労、混乱などの気分状態が有意に障害され、QOLも有意に低下していた。また、情報処理速度や表情間認知力などの認知機能の有意な低下を認めた。しかしCPAP療法により治療3ヶ月後には気分状態やQOLのかなりの部分で有意な改善がみられた。PSG検査によってできるだけ早期にSASと診断し、CPAP療法などの適切な治療を行うことにより、SAS患者での交通事故、産業事故、失職、離婚といった心理社会的側面への不利益を減少させることが可能と思われる。

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) では、日中の眠気だけでなく、気分状態、生活の質 (Quality of life: QOL)、認知機能が障害される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 内村直尚、土生川光成：統合型睡眠センターにおける睡眠医療システム. 北海道医誌. 79(3) : 223-224. 2004
- 2) Habukawa M, Uchimura N, Nose I, Kotorii N, Yamamoto K, Matsuyama S, Hashimoto T, Demizu S, Maeda H: Emotional states and quality of life in patients with obstructive sleep apnea. Sleep and Biological Rhythms (2005年3月受理).
- 3) 土生川光成、内村直尚、野瀬 巖、江崎和久、菊池 淳、末安禎子：睡眠時無呼吸症候群に対するチーム医療の取り組み. 臨床精神医学. 33(10) : 1373-1382. 2004.
- 4) 土生川光成、内村直尚、松山誠一朗：睡眠センターの活動. 臨床精神医学. 34(1) : 71-78. 2005
- 5) 内村直尚：高齢者の睡眠障害の予防と治療法. Aging & Health 12(1) : 22-4. 2003.
- 6) 内村直尚、野瀬 巖：不眠症の診断と治療. 現在医療. 35(10) : 2391-8
- 7) Tsuchiya S, Tsuchiya K, Tsuchiya K, Uchimura N. : Treatment of rapid eye movement sleep behavior disorder complicated by sleep apnea syndrome. Sleep and Biological Rhythms 2003; 1: 125-6
- 8) Goto S, Suzuki Y, Chiyojima N, Muta A, Ogino H, Tanaka Y, Uchimura N, Esaki K, Koga T. : Two cases of severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in which a mandibular advancing positioner was markedly effective. Sleep and Biological Rhythms 2003; 1: 127-9

2. 学会発表

- 1) 土生川光成、内村直尚、野瀬 巖、山本克康、松山誠一朗、橋本鶴美、前田久雄：睡眠時無呼吸症候群患者における気分状態

とQOLに関する検討. 第29回日本睡眠学会

- 2) 松山誠一朗、土生川光成、野瀬 巖、末安禎子、山本克康、楠川仁悟、江崎和久、古賀千尋、菊池 淳、坂本菊男、小路眞護、中浦宏幸、上野友愛、橋本鶴美、出水佐知、原野ゆう子、内村直尚：久留米大学病院睡眠医療外来の現況. 第29回日本睡眠学会

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

研究協力者：

久留米大学医学部精神神経科学教室

土生川光成

小鳥居望

山本克康

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
 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（H14-健康-018）班

ベンゾジアゼピン系薬物による遂行機能低下機序に関する研究

分担研究者 清水徹男

秋田大学医学部 神経運動器学講座 精神医学分野 教授

研究要旨 健常若年被験者 8 名（平均 19.8 歳）、健常高齢被験者 7 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、精神運動機能、自覚的眠気について検討した。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。若年者群において、DZP10mg 投与後に有意な精神運動機能の低下と自覚的眠気の増大が認められたが、DZP5mg 投与後のこれらの変化は有意には至らなかった。高齢者群においては、DZP5mg 投与後に有意な精神運動機能の低下が認められ、これは若年者群 DZP10mg 投与後とほぼ同等の変化であった。一方、高齢者群 DZP5mg 投与後の自覚的眠気の増大は有意な変化ではなく、若年者群 DZP5mg 投与後とほぼ同等であった。以上のことから、高齢者群では DZP5mg 投与後に若年者群 DZP10mg 投与後と同程度の精神運動機能の低下を生じるにもかかわらず、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、高齢者では若年者に比較して、ジアゼパム投与後の精神運動機能の低下が大きいにもかかわらず、自覚的眠気をより軽く評価する傾向が明らかとなり、客観的な精神運動機能の低下と自覚的眠気の増大との間に乖離が認められた。このことが、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一因であると推測された。

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。

ベンゾジアゼピン服用中に種々のヒューマンエラーが発生する一因に、ベンゾジアゼピンによって精神運動機能が低下していることを十分に自覚できていないことが考えられる。今回我々はジアゼパム服用後の

自覚的な眠気評価が客観的な精神運動機能の低下を正確に反映しているかどうかを、若年者及び高齢者において比較検討した。

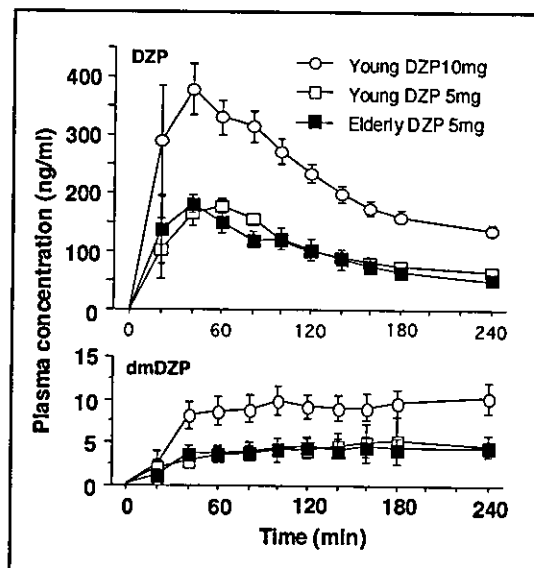
B. 研究方法

対象は健常若年被験者 8 名 (平均 19.8 歳)、健常高齢被験者 7 名 (平均 60.9 歳)。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 配置されたプラセボ (PCB)、ジアゼパム (DZP) 5mg 及び 10mg 実験日の 3 セッションから、高齢者では PCB 及び DZP 5mg 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、- 4 時から翌日 16 時の実験終了まで、supine position での安静を維持させた。その間、0 時から 8 時までには仰臥位での睡眠をとらせた。実験日の 11 時から 16 時まで、自覚的眠気評価として Stanford sleepiness scale (SSS) を、精神運動機能として選択反応時間 (Choice reaction time; CRT) を 20 分おきに測定した。実験当日の 8 時 30 分にオレンジジュース 100cc と 100kcal のスナックのみを摂らせ、その後は絶飲食とした。12 時に DZP もしくは PCB を randomized single-blind 法で経口投与した。12-15 時 (20 分おき) 及び 16 時に持続留置カテーテルを用いて血中 DZP 濃度測定用採血を行った。血中 DZP 及びその活性代謝物濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

C. 研究結果

若年者群及び高齢者群において、DZP5mg 投与後の DZP とその活性代謝物であるデスメチルジアゼパム (dmDZP) の血漿中濃度は 4 時間に渡って同様の推移を示した (図 1)。

また、DZP 投与後の薬理パラメーターにおいて、若年者の DZP5mg 投与と DZP10mg 投与との間に用量依存性が認められ、若年者の DZP5mg 投与と高齢者の DZP5mg 投与との間に有意な加齢変化は認められなかった (表 1)。



<図 1> DZP 及び dmDZP の血中濃度推移。

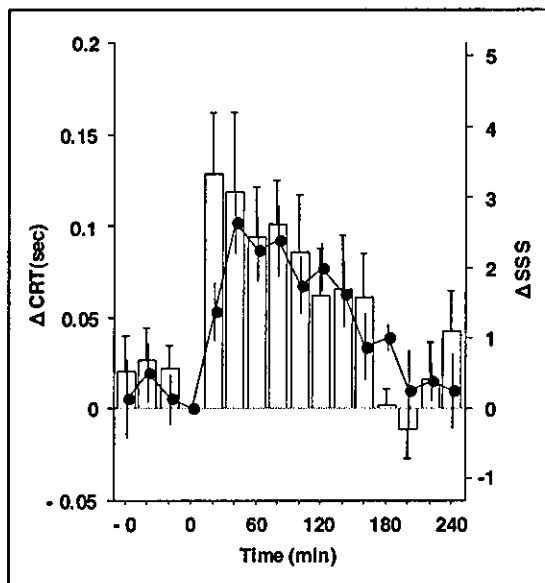
Parameter	Young subjects		Older subjects
	10 mg (n=8)	5 mg (n=8)	5 mg (n=7)
Age	19.75 ± 0.59		60.86 ± 2.68
BMI	20.84 ± 0.67		22.85 ± 1.15
Cmax of DZP (ng/ml)	484.7 ± 31.1	234.6 ± 23.1	235.2 ± 31.8
Tmax of DZP (min)	45.0 ± 9.1	50.0 ± 7.6	49.6 ± 13.7
4hr-AUC of DZP (ng/ml-hr)	2492.2 ± 134.3	1136.1 ± 63.7	1094.9 ± 99.7
4hr-AUC of dmDZP (ng/ml-hr)	82.4 ± 13.9	36.4 ± 11.3	37.8 ± 8.3

Cmax, peak plasma concentrations; Tmax, time to Cmax; 4hr-AUC, area under the curve for 4 hours after administration.

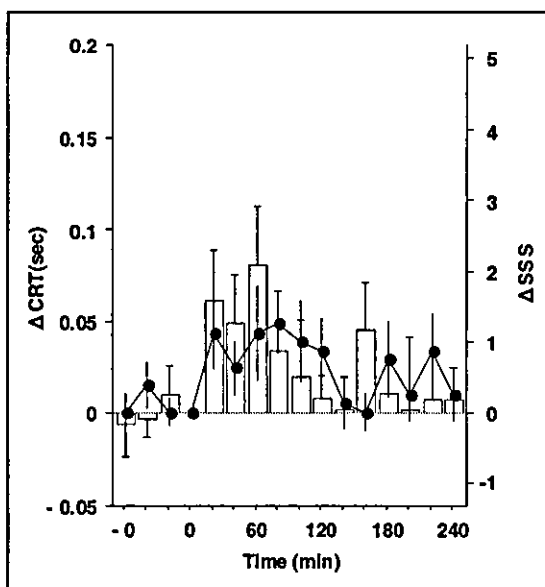
<表 1> 薬理パラメーター

若年者群 DZP10mg、若年者群 DZP5mg、高齢者群 DZP10mg 投与時における Δ CRT (PCB 投与時との差分) 及び Δ SSS をそれぞれ図 2A、2B、2C に示した。若年者群 DZP10mg 投与後に有意な Δ CRT ($F = 3.297$, $df = 15$, $p = 0.001$) 及び Δ SSS の変化 ($F = 4.673$, $df = 15$, $p < 0.0001$) を示した。一方、DZP5mg 投与後は Δ CR 及び Δ SSS の変化は有意ではなかった。高齢者群においては DZP5mg 投与

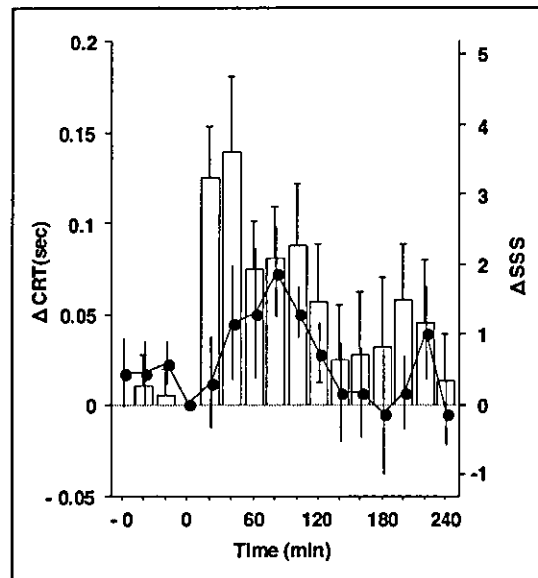
後に有意な Δ CRT の変化 ($F = 2.128, df = 15, p < 0.02$) を示したが Δ SSS の変化は有意ではなかった。



<図 2A>若年者 DZP10mg 投与時の CRT 遅延幅 (棒グラフ) と SSS 変化幅 (折れ線グラフ)。

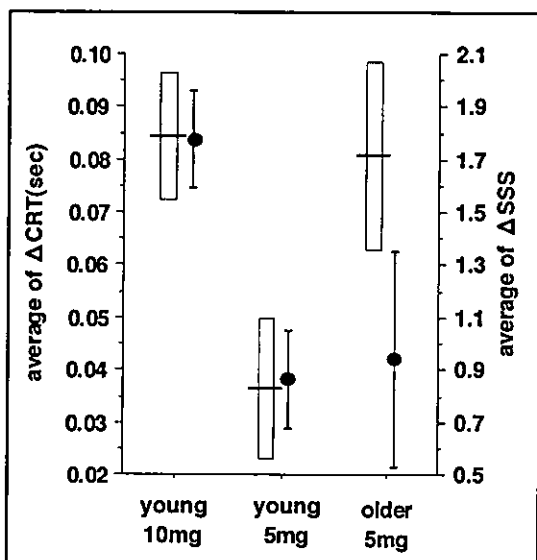


<図 2B>若年者 DZP5mg 投与時の CRT 遅延幅 (棒グラフ) と SSS 変化幅 (折れ線グラフ)。



<図 2C>高齢者 DZP5mg 投与時の CRT 遅延幅 (棒グラフ) と SSS 変化幅 (折れ線グラフ)。

DZP 投与後 120 分間における Δ CRT 及び Δ SSS の平均値を図 3 に示した。 Δ CRT において、若年者群 DZP10mg、若年者群 DZP5mg 及び高齢者群 DZP10mg 投与時の間に有意な群間差が認められ ($F = 3.693, df = 2, p < 0.05$)、若年者群 DZP10mg 投与後の平均値は若年者群 DZP5mg 投与後よりも有意に大きく ($p < 0.05$)、高齢者群 DZP5mg 投与後の平均値は若年者群 DZP5mg 投与後よりも有意に大きかった ($p < 0.05$)。また、 Δ SSS において、若年者群 DZP10mg、若年者群 DZP5mg 及び高齢者群 DZP10mg 投与時の間に有意な群間差が認められ ($F = 3.590, df = 2, p < 0.05$)、若年者群 DZP10mg 投与後の平均値は若年者群 DZP5mg 投与後及び高齢者群 DZP5mg 投与後よりも有意に大きかった (いずれも $p < 0.05$)。



<図 3>服薬後 120 分間における CRT 遅延幅 (棒) と SSS 変化幅 (円) の平均値。

D. 考察

若年者群において、DZP10mg 投与後に有意な精神運動機能の低下と自覚的眠気の増大が認められたが、DZP5mg 投与後のこれらの変化は有意には至らなかった。高齢者群においては、DZP5mg 投与後に有意な精神運動機能の低下が認められ、これは若年者群 DZP10mg 投与後とほぼ同等の変化であった。すなわち、高齢者では若年者と比較して半分の用量で同等の精神運動機能の低下を引き起こすことが明らかとなった。しかし、今回の研究では薬動態の加齢変化は認められなかったため、高齢者で DZP 投与後に精神運動機能の低下が強く現れたことは DZP の血中濃度に依存したものではない。

一方、高齢者群 DZP5mg 投与後の自覚的眠気の増大は有意な変化ではなく、若年者群 DZP5mg 投与後とほぼ同等であった。以上のことから、高齢者群では DZP5mg 投与後に若年者群 10mg 投与後と同程度の精神運動機能の低下を生じるにもかかわらず、自覚的眠気をより軽く評価する傾向が明らかとなった。

E. 結論

高齢者では客観的な精神運動機能の低下と主観的な眠気評価との間に乖離が生じやすく、DZP 服用中のヒューマンエラーの危険性を高める一因になると推測された。

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。

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) Stability of sleep timing against the melatonin secretion rhythm with advancing age: clinical implications; Tozawa T, Mishima K, Satoh K, Echizenya M, Shimizu T and Hishikawa Y.

J Clin Endocrinol Metab 2003; Oct 88(10), 4689-95

3) Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique;

Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, Takahashi Y, Kitajima T, Takahashi K, Hishikawa Y and Shimizu T.

Sleep 2003; Dec 15, 26(8), 986-9

4) Enhanced heat loss and age-related

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

J Clin Psychopharmacol 2004; 24, 639-646
5) Diazepam-induced sedative effects
follow the pattern of enhanced heat loss
in human;

Katoh T, Echizenya M, Maruyama F, Satoh
K, Sekine A, Shimizu T and Mishima K
Sleep and Biological Rhythms 2004; 2,
220-225

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)

3) ベンゾジアゼピン感受性の加齢変化
—放熱反応との関連—

越前屋勝、三島和夫、佐藤浩徳、草薙宏明、
関根篤、大久保正、清水徹男

第 29 回日本睡眠学会定期学術集会 (2004
年)

4) Diazepam による高次脳機能の抑制効果
は放熱過程と近似した推移を辿る

加藤倫紀、三島和夫、越前屋勝、丸山史、
佐藤浩徳、関根篤、清水徹男

第 29 回日本睡眠学会定期学術集会 (2004
年)

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

睡眠薬服用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学部

研究要旨:睡眠薬による遂行能力・認知機能への影響を明らかにするため、14名の健常被験者を用いて実験を行った。50時間にわたって40分睡眠をとり80分覚醒するスケジュールを繰り返した。睡眠中の睡眠指標、覚醒中の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、平衡機能について調べた。被験者を2群に分け、2日目の午後6時にトリアゾラム(TRZ)0.25mgを服用するEarly群(E群)と3日目午前0時に服用するLate群(L群)について比較した。1)客観的睡眠指標:TRZ 0.25mgは投与時刻(午後6時あるいは午前0時)にかかわらず、服用後約5時間以内の範囲で、覚醒を減少させ、NREM睡眠と徐波睡眠を増加させ、入眠潜時を短縮させた。概日リズムの影響を示す投与の効果は投与後約12時間経過してから出現した。TRZによる逆方向の作用を示す交互作用は徐波睡眠、総睡眠時間、徐波睡眠潜時、REM睡眠潜時でみられた。2)主観的睡眠指標:TRZにより主観的入眠潜時は短縮し、主観的睡眠時間は延長し、主観的睡眠深度は深まった。入眠潜時と睡眠時間に対する効果は投与後6時間以内しか持続しなかったが、睡眠深度に対する効果は服用後12時間以上にわたり残存した。3)単純反応時間:平均反応時間、最大反応時間は服用後約6時間にわたり延長し、最小反応時間は逆に短縮した。4)プライミング効果には変化無し。5)ふらつきの指標:服用後14時間以上ふらつきが増加した。6)主観的心身の状態:ヴィジュアル・アナログ・スケールによる指標はそれぞれ異なる変化を示したが、覚醒度に関連する項目は服用後約6時間にわたり悪化した。7)体温の指標:体温の指標は主として概日リズムの影響を受けたが、TRZ投与後約12時間にわたり深部体温は上昇した。超短時間型睡眠薬により交代勤務者が仮眠をとる場合、主観的眠気が消失したのちも平衡機能障害、認知機能障害が残存し、この後の勤務に影響が出る可能性が大きい。

A. 研究目的

24時間社会では交代勤務者は夕方や午前中などに仮眠をとるため、あるいは、日勤あるいは準夜勤の日の睡眠を改善するために、睡眠薬を服用することが多い。このような場合の多くは超短時間が多能市民薬が使用されている。こうした睡眠薬の服用が遂行能力・認知機能に及ぼす影響を調べるため、50時間に渡って、短時間の睡眠と覚醒を繰り返して、午後6時あるいは午前0時に睡眠薬を服用させた際の影響について、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、平衡機能をもちいてあきらかにする。

B. 研究方法

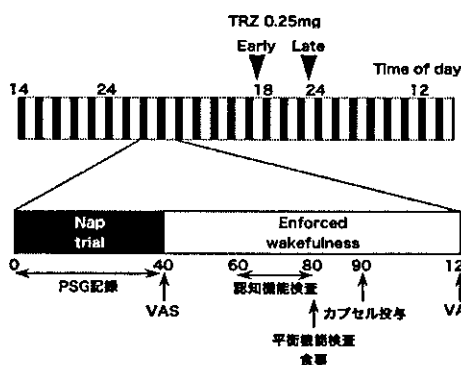
対象は若年健常成人14名(平均年齢 21.6 ± 2.4 歳、18-26歳)である。実験参加前に、血算・生化学検査、MMPIおよび精神科医の面接により、身体疾患・精神疾患がないことを確認した。被験者には各実験セッションの2週間前より、喫煙・飲酒をやめさせ、

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。

実験当日までに朝型夜型質問紙を記入させ朝型夜型得点を求めた。

実験スケジュールを図1に示した。被験者は実験第1日目の正午に国立精神・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、14時より実験3日目16時まで50時間にわたり、40分睡眠80分覚醒のスケジュールを維持した。室温 $24 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 1\%$ とし、照度は寝室内1 lux以下、居室150 luxとした。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。非利き手手首に装着した携帯型活動量記録装置により活動量を、深部体温・体表温(肩、手背、足背)を連続記録し、就床中は睡眠ポリグラフを記録した。主観的睡眠指標は起床時に、気分・眠気等の主観的指標は起床後と就床前にヴィジュアル・アナログ・スケール(VAS)を用いて測定した。

起床後20分より単純反応時間・プライミング効果などの認知機能検査を、起床後40分より平衡機能検査(Mann テスト、継ぎ足歩



行)を行った。起床後50分(就床前30分)に毎回不透明なカプセルを服用させ、50回のうち1回だけTRZ 0.25mgをカプセルに入れた。ベースライン(BL)日として28時間記

録後、TRZ 0.25 mgを2日目午後6時(E群)と3日目午前0時(L群)の2群に分けて服用させた。被験者の割付は二重盲験無作為割付法を用いた。

主観的睡眠指標は、主観的入眠潜時(分)、主観的睡眠時間(分)、主観的睡眠深度(4段階)について、被験者が感じたままに記入させた。ヴィジュアル・アナログ・スケールは目覚め、気分、活力、緊張、イライラ、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭のさえ、積極性、疲労、食欲の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、認知機能の検査はパソコンを用い座位で行わせた。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、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「きよねん」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。

平衡機能検査の定量化は以下の通りである。Mann テストではふらつきが少しでもみられるまでの秒数をストップウォッチで測定し、テスト終了までの30秒から差し引いた値をスコアとした。継ぎ足歩行では床に引かれた線に沿って20歩継ぎ足で歩かせ、少しでもふらつきがみられた歩数を20から差し引いた値をスコアとした。睡眠ポリグラフは国際判定基準に基づいて30秒1エポックで睡眠段階を判定した。体温データはアーチファクトを除外したのち、ダブルコサイナー方を用いて被験者ごとにBL日の最低点位相を求めた。またそれぞれの睡眠・覚醒サイクルごとの120分間の平均を求めた。TRZ服用後の16時間(TRZ日)とBL日の同時刻の諸指標を、服用時刻(概日リズムによる影響)、BL日 vs TRZ日(TRZの作用)について繰り返し分散分析で解析した。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. 朝型夜型得点

朝型夜型質問紙によって求めた朝型夜型得点は、E群 48.6 ± 2.4 、L群 52.7 ± 2.61 で群間で有意差はみられなかった。

2. 深部体温位相

ダブルコサイナー法を用いて求めたBL日の深部体温最低点出現時刻はE群 5:31 ± 1:36、L群 7:55 ± 1:36 で群間で差はみられなかった。

3. 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TRZ服用から経過時間と、BL日の同じ時刻からの経過時間を、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。E群は白丸がBL日、黒丸がTRZ日、L群は白四角がBL日、黒四角がTRZ日である。繰り返し分散分析によってBL日とTRZ日の間で有意な群内効果(TRZによる影響)が得られた時点のアステリスク(*)で、E群とL群の間に有意な群間効果(投与時刻による影響)が得られた時点を示すシャープ(#)で、有意な交互作用が得られた時点を示すプラス(+)で表してある。

主観的な目覚めはTRZ投与後2.5-4.5時間後にTRZ日で有意に低下し、14.5-16.5時間後に有意に上昇した。投与時刻による有意差は投与後2.5時間でみられた、これは主としてBL日の差を反映している。有意な交互作用は14.5時間後にみられ、E群で目覚め間の改善が強かった。

主観的気分はTRZ投与後4.5時間でTRZ日で有意に低下した。有意な交互作用は投与後2.5時間(E群で悪化の度合いが大きい)、14.5時間後(E群で改善、L群で悪化)にみられた。

主観的活力はTRZ投与後4.5時間でTRZ日に有意に低下した。有意な交互作用は投与後8.5時間でみられ、E群の方が活力の増大が大きかった。

イライラ感は投与後2.5時間でTRZ日に有意に増加した。

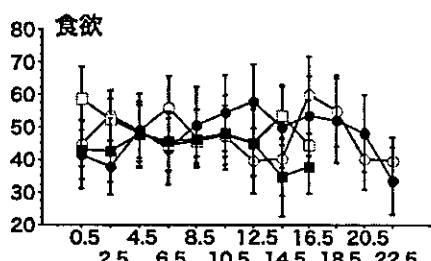
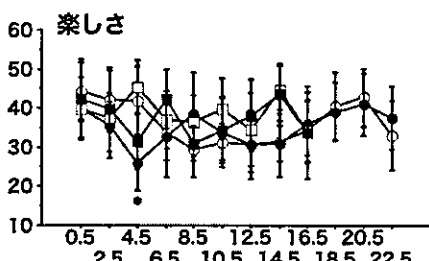
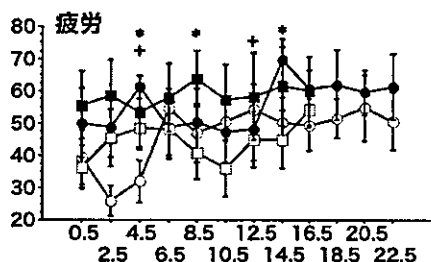
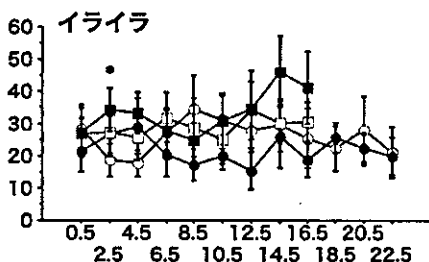
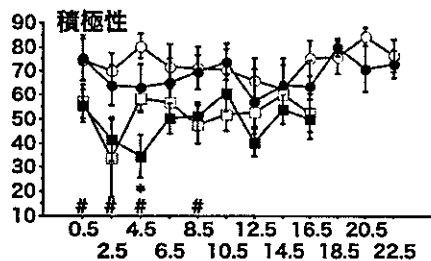
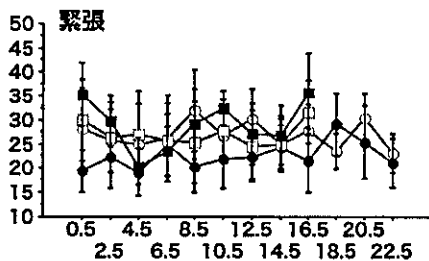
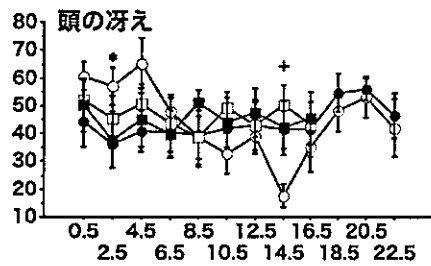
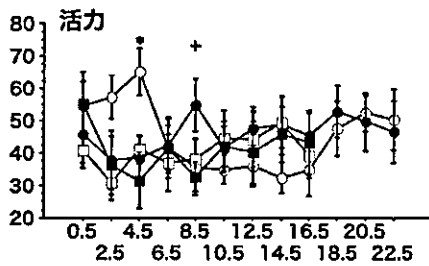
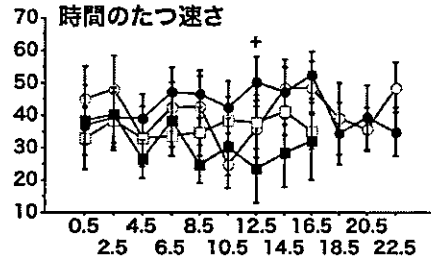
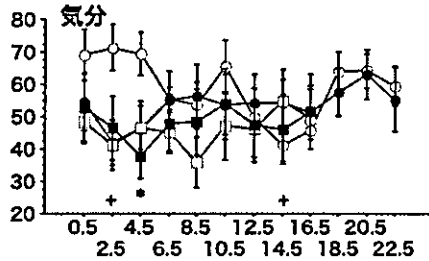
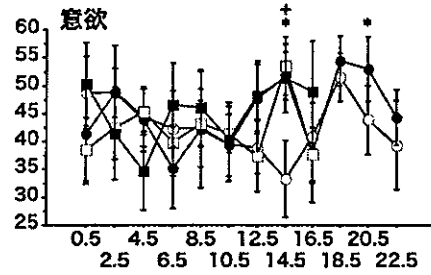
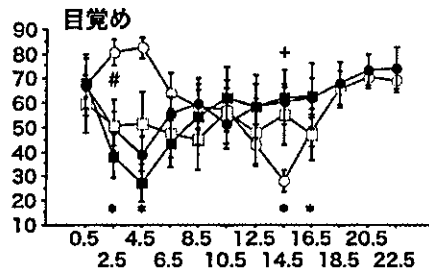
楽しさは投与後4.5時間でTRZ日に有意に低下した。

意欲は投与後14.5時間で有意に上昇したが、同時に有意な交互作用が認められ、E群の改善が大きかった。

時間のたつ速さは投与後12.5時間で有意な交互作用が認められ、E群では加速し、L群では減速した。

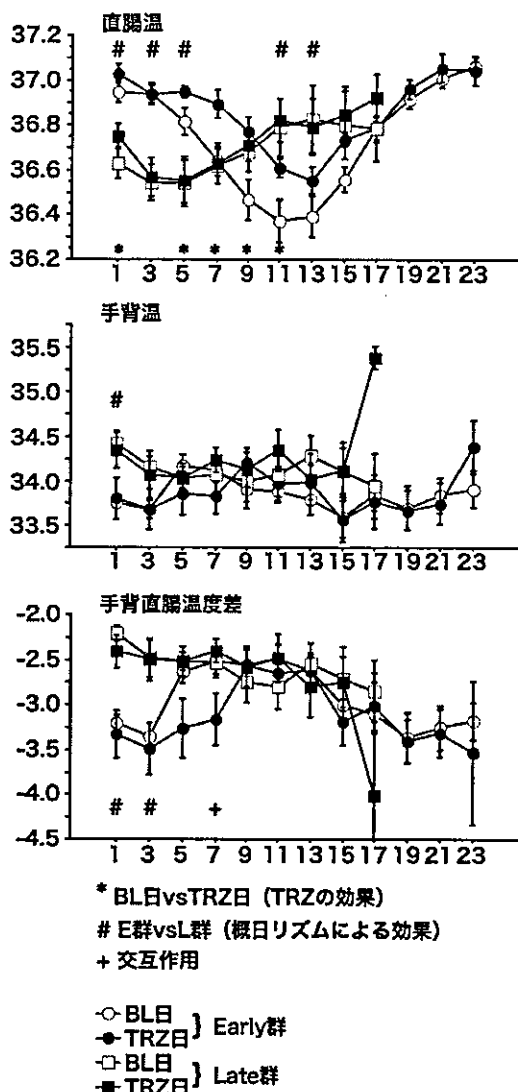
頭のさえは投与後2.5時間でTRZ日で有意に低下した。投与後14.5時間で有意な交互作用が認められ、E群では改善、L群では低下した。

積極性は投与後4.5時間でTRZ日に有意に低下した。投与後0.5-4.5時間、8.5時間で投与時刻による有意な違いが見られたが、これは積極性の概日リズムを反映していた。



* BL日vsTRZ日 (TRZの効果)
 # E群vsL群 (概日リズムによる効果)
 + 交互作用

○BL日 } Early群
 ●TRZ日 }
 ○BL日 } Late群
 ●TRZ日 }



疲労は投与後 4.5, 8.5, 14.5 時間で TRZ 日で有意に強かった。有意な交互作用は投与後 4 (E 群でより増強), 12.5 時間 (L 群でより増強) で認めた。

緊張、食欲にはいずれの効果も認めなかった。

4. 単純反応時間の変化

単純反応時間の変化を図3に示した。各セッションごとの平均単純反応時間、最小反応時間、最大反応時間について示した。

X 軸は TRZ 服用から経過時間と、BL 日の同じ時刻からの経過時間を、Y 軸は反応潜時(msec)を、バーは標準誤差を示している。E 群は白丸が BL 日、黒丸が TRZ 日、L 群は白四角が BL 日、黒四角が TRZ 日である。

繰り返し分散分析によって BL 日と TRZ 日の間で有意な群内効果 (TRZ による影響) が得られた時点のアステリスク (*) で、E 群と L 群の間に有意な群間効果 (投与時刻による影響) が得られた時点を示すシャープ (#) で、有意な交互作用が得られた時点を示すプラス (+) で表してある。

平均反応時間は TRZ 服用後 1.5-5.5 時間は TRZ 日で有意に延長した。服用後 11.5 時間で L 群が E 群よりも有意に延長していた。

最小反応時間は TRZ 服用後 3.5-5.5 時間で TRZ 日に有意に短縮した。服用後 7.5 時間で L 群で E 群よりも有意に延長していた。有意な交互作用は服用後 11.5 時間でみられ、L 群では TRZ 日に有意に短縮していたが、E 群では差がみられなかった。

最大反応時間は TRZ 服用後 1.5-5.5 時間で TRZ 日に有意に延長した。

5. プライミング指標の変化

プライミング効果は有意な変化を示さなかった。

6. 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(直腸温、手背皮膚温、直腸と手背皮膚の温度差)を図4(前ページ)に示した。値はそれぞれの睡眠・覚醒周期 120 分間の平均である。X 軸は TRZ 服用から経過時間と、BL 日の同じ時刻からの経過時間を、Y 軸は体温(°C)を、バーは標準誤差を示している。E 群は白丸が BL 日、黒丸が TRZ 日、L 群は白四角が BL 日、黒四角が TRZ 日である。繰り返し分散分析によって BL 日と TRZ 日の間で有意な群内効果(TRZ による影響)が得られた時点をアスタリスク(*)で、E 群と L 群の間に有意な群間効果(投与時刻による影響)が得られた時点をシャープ(#)で、有意な交互作用が得られた時点をプラス(+)で表してある。

体温指標では主として概日リズムの影響が見られた。直腸温では TRZ 服用後 1-5 (E 群が L 群より高い)、11-13 時間(L 群が E 群より高い)で群間に有意差がみられた。TRZ による影響は服用後 1, 5-11 時間で TRZ 日が BL 日より有意に高かった。手背温は服用後 1 時間で L 群が E 群より有意に高かった。手背直腸温度差では、服用後 1-3 時間で L 群が E 群より有意に小さく、交互作用は 7 時間後にみられ、E 群でのみ差が大きかった。

7. ふらつきの指標の変化

ふらつきの指標(Mann テスト、継ぎ足歩行)の変化について図 5 に示した。それぞれ値が大きいくほどふらつきが強いことを示す。

X 軸は TRZ 服用から経過時間と、BL 日の同じ時刻からの経過時間を、Y 軸はふらつきのスコアを、バーは標準誤差を示している。E 群は白丸が BL 日、黒丸が TRZ 日、L 群は白四角が BL 日、黒四角が TRZ 日である。繰り返し分散分析によって BL 日と TRZ 日の間で有意な群内効果(TRZ による影響)が得られた時点をアスタリスク(*)で、E 群と L 群の間に有意な群間効果(投与時刻による影響)が得られた時点をシャープ(#)で、有意な交互作用が得られた時点をプラス(+)で表してある。

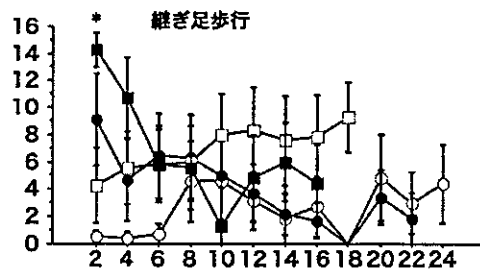
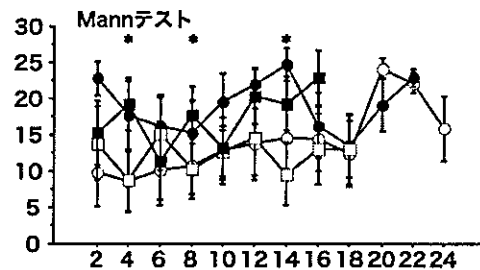
Mann テストでは TRZ 服用 4, 8, 14 時間後に TRZ 日に有意にスコアが悪化した。

継ぎ足歩行では服用 4 時間後に TRZ 日

に有意にスコアが悪化した。

8. 主観的睡眠指標の変化

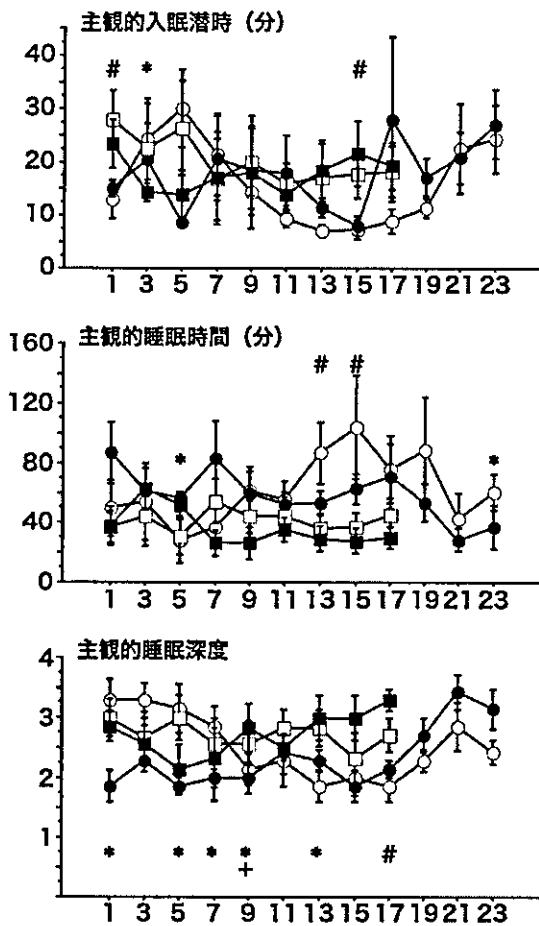
主観的睡眠指標(主観的入眠潜時、主観的睡眠時間、主観的睡眠深度)の変化について図 6(次ページ)に示した。主観的睡眠深度は値が小さいほど睡眠が深いことを示す。



* BL日vsTRZ日 (TRZの効果)
E群vsL群 (概日リズムによる効果)
+ 交互作用

○ BL日 } Early群
● TRZ日 }
□ BL日 } Late群
■ TRZ日 }

X 軸は TRZ 服用から経過時間と、BL 日の同じ時刻からの経過時間を、Y 軸は指標の値を、バーは標準誤差を示している。E 群は白丸が BL 日、黒丸が TRZ 日、L 群は白四角が BL 日、黒四角が TRZ 日である。繰り返し分散分析によって BL 日と TRZ 日の間で有意な群内効果(TRZ による影響)が得られた時点をアスタリスク(*)で、E 群と L 群の間に有意な群間効果(投与時刻による影響)が得られた時点をシャープ(#)で、有意な交互作用が得られた時点をプラス(+)で表してある。



* BL日vsTRZ日 (TRZの効果)
 # E群vsL群 (概日リズムによる効果)
 + 交互作用
 ○ BL日 } Early群
 ● TRZ日 }
 □ BL日 } Late群
 ■ TRZ日 }

主観的入眠潜時は TRZ 服用 3 時間後に有意に TRZ 日で短縮した。服用 1, 15 時間後に群間で差がみられ、いずれも L 群で長かった。

主観的睡眠時間は TRZ 服用 5 時間後に TRZ 日で有意に延長した。服用 13-15 時間後に群間で差がみられ、E 群で有意に長かった。

主観的睡眠深度は服用 1, 5-7 時間後で TRZ 日のほうが有意に深く、9, 13 時間後で TRZ 日のほうが有意に浅かった。

9. 客観的睡眠指標の変化

客観的睡眠指標の変化について図 7(次ページ)に示した。

X 軸は TRZ 服用から経過時間と、BL 日の同じ時刻からの経過時間を、Y 軸は指標の値を、バーは標準誤差を示している。E 群は白丸が BL 日、黒丸が TRZ 日、L 群は白四角が BL 日、黒四角が TRZ 日である。繰り返し分散分析によって BL 日と TRZ 日の間で有意な群内効果 (TRZ による影響) が得られた時点のアステリスク (*) で、E 群と L 群の間に有意な群間効果 (投与時刻による影響) が得られた時点を示してある。

覚醒は TRZ 服用 2.5-4.5 時間後に TRZ 日で有意に減少した。14.5-16.5 時間後に L 群で E 群より有意に多かった。有意な交互作用は 4.5 時間後にみられ E 群の方が覚醒の減少の程度が大きかった。

段階 3+4 (徐波睡眠) は TRZ 服用 2.5 時間後に TRZ 日で有意に増加した。有意な交互作用は 4.5 時間後にみられ、E 群では増加したが、L 群では減少した。

段階 REM は TRZ による変化はみられなかったが、6.5 時間後には L 群で有意に多く、12.5 時間後には E 群で有意に多かった。

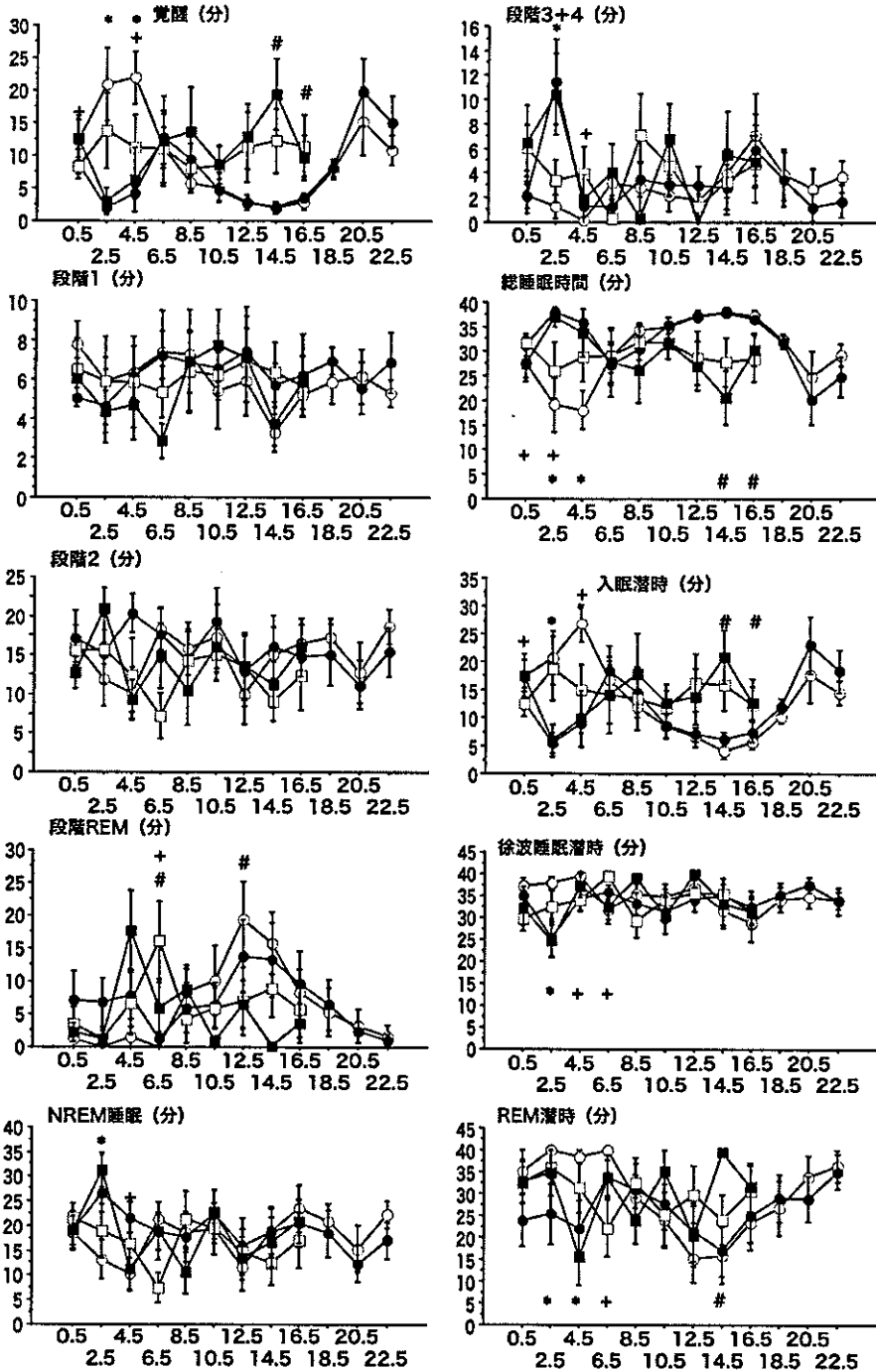
NREM 睡眠 (段階 2-4) は TRZ 服用 2.5 時間後に TRZ 日で有意に増加した。

総睡眠時間 (段階 1-4, 段階 REM) は TRZ 服用 2.5-4.5 時間後に TRZ 日で有意に増加した。服用 14.5-16.5 時間後で L 群の方が有意に多かった。有意な交互作用は服用後 0.5 時間後 (E 群で増加、L 群で減少)、2.5 時間後 (E 群の方が増加の程度が大き) い) でみられた。

段階 1 及び段階 2 では有意な効果はみられなかった。入眠潜時 (睡眠段階 2 が最初に出現するまでの時間) は TRZ 服用後 2.5 時間で TRZ 日に有意に短縮した。服用後 14.5-16.5 時間後で L 群のほうが有意に長かった。有意な交互作用は服用 0.5 時間後 (L 群のみ延長)、4.5 時間後 (E 群の方が短縮の程度が大き) い) でみられた。徐波睡眠潜時 (段階 3 か 4 が最初に出現するまでの時間) は TRZ 服用後 2.5 時間で TRZ 日に有意に短縮した。有意な交互作用は服用 4.5 時間後 (E 群で短縮、L 群で延長)、6.5 時間後 (E 群で延長、L 群で短縮) でみられた。

REM 潜時 (段階 REM が最初に出現する

までの時間)は TRZ 服用 2.5-4.5 時間で TRZ 日に短縮した。服用 14.5 時間後で L 群の方が E 群より有意に長かった。有意な交互作用は服用 6.5 時間後でみられた (E 群では短縮し、L 群では延長)。



* BL vs TRZ 日 (TRZ の効果)
 # E 群 vs L 群 (概日リズムによる効果)
 + 交互作用

○ BL 日 } Early 群
 ● TRZ 日 }
 □ BL 日 } Late 群
 ■ TRZ 日 }

D. 結果のまとめと考察

1)客観的睡眠指標:TRZ 0.25mg は投与時刻(午後6時あるいは午前0時)にかかわらず、服用後約5時間以内の範囲で、覚醒を減少させ、NREM 睡眠と徐波睡眠を増加させ、入眠潜時を短縮させた。概日リズムの影響を示す投与の効果は投与後約12時間経過してから出現した。TRZによる逆方向の作用を示す交互作用は徐波睡眠、総睡眠時間、徐波睡眠潜時、REM 睡眠潜時でみられた。

2)主観的睡眠指標:TRZにより主観的入眠潜時は短縮し、主観的睡眠時間は延長し、主観的睡眠深度は深まった。入眠潜時と睡眠時間に対する効果は投与後6時間以内しか持続しなかったが、睡眠深度に対する効果は服用後12時間以上にわたり残存した。

3)単純反応時間:平均反応時間、最大反応時間は服用後約6時間にわたり延長した。最小反応時間は逆に短縮したが、これは「お手つき」を表していると考えられる。

4)プライミング効果には変化無し。

5)ふらつきの指標:服用後14時間以上ふらつきが増加した。

6)主観的心身の状態:ヴィジュアル・アナログ・スケールによる指標はそれぞれ異なる変化を示したが、覚醒度に関連する項目は服用後約6時間にわたり悪化した。

7)体温の指標:体温の指標は主として概日リズムの影響を受けたが、TRZ投与後約12時間にわたり深部体温は上昇した。

交代勤務者が超短時間型睡眠薬トリアゾラムを服用して仮眠をとる、あるいは普段の睡眠を改善しようとした場合、服用後約6時間は客観的に睡眠が改善するが、この間、遂行能力が低下する。さらに、平衡機能は服用後14時間以上にわたって障害を受ける。また、客観的睡眠は変化がないのに、主観的な睡眠深度の改善は服用後12時間にわたって改善を示すことから、今回の認知機能検査では測定できない認知機能障害が持続している可能性がある。

従来、日中にTRZを投与すると深部体温が低下することが報告されている。今回の研究でTRZ投与により深部体温が上昇した理由については今のところ不明であるが、なんらかの原因で被験者の体内時計が遅れた

可能性がある。

E. 結論

超短時間型睡眠薬により交代勤務者が仮眠をとる場合、主観的眠気が消失したのちも平衡機能障害、認知機能障害が残存し、この後の勤務に影響が出る可能性が大きい。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1.論文発表

Friess E, Tagaya H, Grethe C, Trachsel L, Holsboer F. 2004. Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man. *Neuropsychopharmacology* 29(3): 598-604.

Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K. 2004. 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.

Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K. 2004. Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 2(s1): S5-S6.

Aritake S, Uchiyama M, Tagaya H, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Tan X, Shibui K, Kamei Y, Okubo Y, Takahashi K. 2004. Time estimation during nocturnal sleep in human subjects. *Neuroscience Research* 49(4): 387-393.

Mochizuki-Kawai H, Kawamura M, Hasegawa Y, Mochizuki S, Oeda R, Yamanaka K, Tagaya H. 2004. Deficits in long-term retention of learned motor skills in patients with cortical or subcortical degeneration. *Neuropsychologia* 42(13): 1858-1863.

田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 薬によらない不眠治療. *Clinical Neuroscience* 22(1): 80-82.

田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 時間生物学か

- らみたうつ病. *Clinical Neuroscience* 22(2): 158-160.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 不眠症薬物療法の新しい展開. *臨床精神薬理* 7(2): 173-181.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 概日リズム睡眠障害の病態・治療. *最新医学* 59(3): 441-445.
- 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子. 2004. 高齢者ケアのガイドライン 19 不眠. *Gerontology New Horizon* 16(2): 158-163.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 見逃したくない睡眠障害. *Medical Tribune* 第2部 (2004年4月1日): 37.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 不眠症と心身の訴え. *Progress in Medicine* 24(4): 951-956.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 疾患 summary・不眠. *スズケンファーマ* 7(3): 6.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 疾患レビュー／不眠. *スズケンメディカル* 7(3): 4-6.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 不眠症の認知行動療法と薬物療法. *Current Therapy* 22(7): 49-51.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 見逃したくない睡眠障害—原因の検索と睡眠障害の鑑別が必要. *埼玉県精神科病院協会誌* 23: 61-63.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 24時間社会の影響. *精神科* 5(2): 122-126.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 不眠症. すこやかな眠りを導くための看護実践ハンドブック. 尾崎章子 and 内山真. 東京, 社会保険研究所: 87-92.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 睡眠相後退症候群. 睡眠障害. 樋口輝彦. 東京, 日本評論社: 162-173.
- 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦. 2004. 不眠. *臨床研修実践マニュアル*. 奈良信雄. 東京, 南江堂: 406-408.
- 内山真, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一. 2004. 睡眠薬. 治療薬イラストレイテッド. 山田信博. 東京, 洋土社: 179-182.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2005. 不眠症. In: 野村総一郎, 高橋祥友, 川上健一, eds. *健康管理室で役立つところの医学*. 東京, 南江堂: 45-50.
- Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K. 2004. Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study. *Journal of Sleep Research* 13(Suppl. 1):702.
- Tagaya H, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L. 2004. Subjective sleep duration under high and low sleep pressure conditions. *Journal of Sleep Research* 13(Suppl. 1):703.
- Uchiyama M, Kamei Y, Hayakawa T, Shibui K, Tagaya H, Takahashi K. 2004. Abnormal circadian organization in delayed sleep phase syndrome and non-24-h sleep-wake syndrome. *Journal of Sleep Research* 13(Suppl. 1):742.
- Tan X, 渋井佳代, 尾崎章子, 鈴木博之, 李嵐, 有竹清夏, 栗山健一, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 概日リズムと睡眠との位相関係. *時間生物学* 10(2): 151.
- 栗山健一, 内山真, 鈴木博之, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 有竹清夏, 渋井佳代, 亀井雄一. 2004. 時間知覚の概日変動. *時間生物学* 10(2): 152.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 概日リズム睡眠障害と光療法. *時間生物学* 10(2): 91.
- 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 昼夜逆転させた昼間睡眠中における時間認知. *時間生物学* 10(2): 153.
- 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠前半後半の定量的脳波活動と手続き記憶の向上. *時間生物学* 10(2): 152.
- 田ヶ谷浩邦. 2005. 原発性不眠症の認知機能障害の解明とその治療への応用. 公益信託加藤記念難病研究助成基金平成15年度助成研究報告第17巻. 東京, 公益信託加藤記念難病研究助成基金: 27-38.
- 田ヶ谷浩邦, 浅野弘毅, 黒木宣夫, 奥村幸夫, 塚崎直樹, 平田豊明. 日本精神神経学会リハビリテーション問題委員会ハンセン病に関する小委員会報告書ハンセン

- 病療養所入所者の精神保健に関する調査. 精神神経学雑誌 (0033-2658) 2005;107(2):197-205.
- 2.学会発表
- 亀井雄一, 早川達郎, 渋谷佳代, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 非 24 時間睡眠覚醒症候群に対するメラトニン治療の有効性. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- 栗山健一, 内山真, 鈴木博之, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 有竹清夏, 渋谷佳代, 亀井雄一. 2004. 時間知覚の概日変動. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋谷佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐. 2004. 異なる睡眠圧による主観的睡眠時間への影響. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真, 大井田隆, 亀井雄一, 渋谷佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐, 高橋清久. 2004. 高校生の短い睡眠時間に関する要因—千葉市、四街道市におけるコミュニティー研究—. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- 藤井猛, 亀井雄一, 宇佐見政英, 齋藤万比古, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 家庭内暴力、集団不適応をおこした学童期発症のナルコレプシーの一例. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- 尾崎章子, 渋谷佳代, 李嵐, 譚新, 鈴木博之, 栗山健一, 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 100 歳以上の高齢者における睡眠と心身の健康、生活習慣、生活環境. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋谷佳代, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 松浦雅人, 内山真. 2004. 昼間睡眠中の時間認知. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- 李嵐, 尾崎章子, 渋谷佳代, 関口夏奈子, 譚新, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠不足、日中の眠気と心身不調との関連—全国一般成人における疫学的検討—. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋谷佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠後の手続き記憶向上と睡眠脳波の関係. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 尾崎章子, 李嵐, 渋谷佳代, 栗山健一, 松浦雅人, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 暗条件下のメラトニン分泌リズムと睡眠習慣の関係. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004.7.1-2.
- Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K. 2004. Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study. 2004 European Sleep Research Society, Prague, 2004.10.5-9.
- Tagaya H, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L. 2004. Subjective sleep duration under high and low sleep pressure conditions. 2004 European Sleep Research Society, Prague, 2004.10.5-9.
- Uchiyama M, Kamei Y, Hayakawa T, Shibui K, Tagaya H, Takahashi K. 2004. Abnormal circadian organization in delayed sleep phase syndrome and non-24-h sleep-wake syndrome. 2004 European Sleep Research Society, Prague, 2004.10.5-9.
- Tan X, 渋谷佳代, 尾崎章子, 鈴木博之, 李嵐, 有竹清夏, 栗山健一, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 概日リズムと睡眠との位相関係. 第 11 回日本時間生物学会, 大津, 2004.11.11-12.
- 栗山健一, 内山真, 鈴木博之, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 有竹清夏, 渋谷佳代, 亀井雄一. 2004. 時間知覚の概日変動. 第 11 回日本時間生物学会, 大津, 2004.11.11-12.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 概日リズム睡眠障害と光療法. 第 11 回日本時間生物学会シンポ

ジウム, 大津, 2004.11.11.

有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 昼夜逆転させた昼間睡眠中における時間認知. 第11回日本時間生物学会, 大津, 2004.11.11-12.

鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠前半後半の定量的脳波活動と手続き記憶の向上. 第11回日本時間生物学会, 大津, 2004.11.11-12.

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. 2004. 長時間睡眠者の臨床的検討と治療. 平成16年度精神疾患関連班研究成果報告会「睡眠障害の診断・治療ガイドラインを用いた臨床的実証研究」, 東京, 2004.12.15.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし