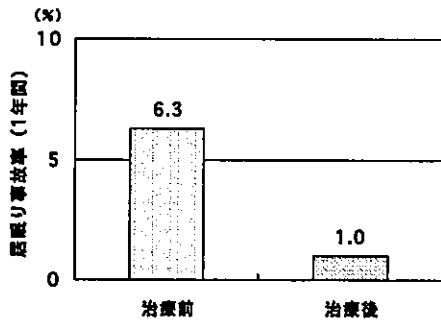


比較

NCPAP 治療導入前 1 年間に居眠り運転事故を起こしたものは 315 例中 20 例 (6.3%) であったが、NCPAP 治療導入後 1 年間の居眠り運転事故は 3 例 (1.0%) に減少した。(図 9)

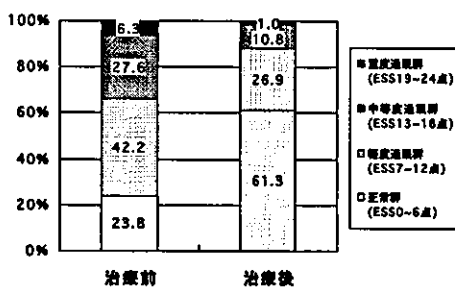
図9.CPAP治療前後における居眠り事故率の比較
(治療前1年間と治療後1年間の比較)



4. NCPAP 治療前後における日中の眠気の比較

NCPAP 治療導入前後における ESS 重症度別の日中の眠気の比較では、軽度過眠群 42.2% から 26.9%、中等度過眠群は 27.6% から 10.8%、重度過眠群は 6.3% から 1.0% といずれも減少した。(図 10)

図10.CPAP治療前後における日中の眠気の比較



5. 残存する眠気と NCPAP 使用状況

NCPAP 治療後も ESS \geq 13 点のものを「残存眠気あり」として、NCPAP の使用状況を比較した結果、「残存眠気あり」と判定された 37 例中 22 例 (59.5%) では NCPAP 使用状況 (コンプライアンス) が不良であった。

D. 考察

SAS は、平成 15 年 2 月の JR 西日本新幹線居眠り運転士騒動から、その病名が日本中に知れわたった。SAS の 2 大症状はいびきと眠気であるが、特に眠気は居眠り事故のもと (元凶) でもある。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。愛知医科大学附属病院睡眠医療センターにおいて、SAS と診断された運転免許取得者 1,650 例の調査では、過去 5 年間に 178 人 (10.8%)、約 10 人に 1 人が居眠り事故を起こしていた。

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一年の中では 5 月が最も多く次いで 10 月に、また一日の中では午後 2 時が最も多く次いで午前 8 時に居眠り事故を起こす危険性が高いことが明らかとなった。

一方、NCPAP を用いた SAS 治療が成功すれば、1 年間で居眠り運転事故率が約 6 分の 1 に減少することが明らかとなった。居眠り運転事故経験者に対する NCPAP 治療のコンプライアンスの指導が重要であることは当然である。しかし、NCPAP 治療には限界があり、NCPAP 治療後の残存眠気の対策を含めて、過眠症状が強い SAS 患者では定期的な PSG の restudy の重要性が示唆され、また SAS 以外のその他過眠症の合併を入念に疑うことも肝要である。

今後、SAS 患者の運転適性と NCPAP 治療後の再評価については、我々は既にドラビングシュミレーターを用いた実験的検討を行っているが、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となる。しかし、MSLT と MWT には現在のと

ころ医療保険の適応がないため、わが国では未だに限られた研究施設でしか実施できないため、少なくともMSLTとMWT検査の保険適応の承認が早急に必要であると考えます。

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1,650例の調査では、過去5年間に10人に1人が居眠り事故を起こしていた。重度過眠症状(ESS \geq 19)を伴うSAS患者では、過去1年間の居眠り運転の経験が85.5%と非常に高率で、過去5年間に28.1%が居眠り事故を起こしていた。SASと診断されNCPAP治療を導入し継続治療中の315例の調査では、治療前1年間の居眠り運転率は31.1%であったが治療後1年間では13.3%に減少し、居眠り運転事故率は6.3%から1.0%に減少した。

F. 健康危険情報

SAS患者の10人中1人が居眠り運転事故。その居眠り事故は一日の中では午前8時と午後2時、一年の中では5月と10月に多い。NCPAP治療により居眠り運転事故率は6.3%から1.0%に減るが、徹底した指導管理が肝要。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Shiomi 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.

② 塩見利明、小池茂文：生活習慣病としての睡眠時無呼吸症候群。臨床と薬物治療。22(8)：738-741. 2003.

③ 塩見利明、阪野勝久、篠邊龍二郎：睡眠時無呼吸症候群の診断と治療。現代医療。35(10)：111-116, 2003.

④ 塩見利明、篠邊龍二郎：睡眠時無呼吸症候群について-診断と治療の展望：post-CPA療法-。最新医学 59(3)：436-440, 2004.

⑤ 塩見利明：睡眠時無呼吸症候群の診療における歯科との連携。日本歯科医師会雑誌 57(9)：945-949, 2004.

⑥ 塩見利明、有田亜紀、篠邊龍二郎：睡眠時無呼吸症候群の居眠り運転事故調査。呼吸器科 7(4)：(投稿中), 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

研究協力者

愛知医科大学附属病院睡眠医療センター

有田亜紀、篠邊龍二郎、大竹一生、尾関かおり、片田雅子、岡田真紀

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 H15 年, H16 年度報告書

睡眠時無呼吸症候群患者における日中の覚醒レベル及び気分状態、QOL、認知機能に関する検討

分担研究者 内村直尚

(久留米大学医学部精神神経科学講座助教授)

研究要旨

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) 患者における気分状態や生活の質 (Quality of life: QOL) および認知機能について検討した。SAS 患者 31 名に対し、治療前と治療 3 ヶ月後に気分プロフィール検査 (Profile of Mood States: POMS) および WHO/QOL-26 の質問紙検査を施行し、健常者との比較及び治療前後での変化を検討し、また SAS の重症度の指標である無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI) および日中の眠気の主観的評価尺度であるエプワース眠気尺度 (Epworth sleepiness scale: ESS) との相関も検討した。さらに上記 SAS 患者のうち 11 名に対し、視覚誘発のオドボール課題 (目的刺激: 「泣き」「笑い」の表情写真、非目的刺激: 「中性」の表情写真) を用いて事象関連電位を測定し、P300 成分 (振幅、潜時) について健常者と比較した。また SAS 患者では主観的眠気の評価を ESS で、客観的眠気の評価を反復睡眠潜時テスト (MSLT) で行い、AHI、SpO₂ < 90 (SpO₂ < 90% が全体に占める割合)、ESS 得点、MSLT での平均睡眠潜時 (秒) と P300 成分 (振幅、潜時) との相関にも検討した。【結果】1) 気分状態は、SAS 患者で健常者に比べ不安-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 (全て P < 0.01)、多くの領域の QOL (身体的領域、心理的領域、環境、全体) が有意に低下していた (全て P < 0.01)。2) 治療前において AHI は身体的領域および全体の QOL と負の相関 (各々 R = -0.39、R = -0.50) を示し、ESS は身体的領域の QOL と負の相関 (R = -0.43) を示した。3) CPAP 治療 3 ヶ月後には多くの領域の気分状態 (不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、

疲労、混乱)と QOL (身体的領域、心理的領域、環境、全体)が有意に改善した。4)P300 潜時が SAS 患者で有意に延長していた。5)P300 振幅は両群間で有意差はなかったが、表情別では「泣き」写真提示時の P300 振幅は SAS 患者で低下していた。健常者では表情間に有意差(「泣き」>「笑い」)を認めたが、SAS 患者では表情間に有意差はなかった。6) AHI と P300 潜時が正の相関 ($R=0.63$, $P<0.05$) を示した。【結論】1) SAS 患者 31 名の調査では健常者に比べ、不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、疲労、混乱が大きく、QOL も有意に低下していた。SAS 患者での重症度と日中の眠気が QOL 低下に関与している可能性が示唆された。CPAP 療法により多くの領域の気分状態と QOL が有意に改善した。2) SAS 患者 11 名の調査では健常者に比べ有意に P300 潜時が延長し、それは無呼吸の重症度 (AHI) と相関した。つまり SAS 患者では情報処理速度が有意に低下しており、重症な患者ほど処理速度が遅れる。また SAS 患者では表情間認知力が低下している可能性もある。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) では、睡眠中の繰り返して起きる上気道閉塞により中途覚醒が頻発し、睡眠不足状態となる。その代償として、日中の傾眠、作業能率の低下、抑うつ・不安などの種々の精神機能障害が出現し、患者の社会生活に大きな影響を及ぼすだけでなく、交通事故や産業事故にもつながる危険性が指摘されている。本研究では SAS 患者における気分状態や生活の質 (Quality of life: QOL) の障害、さらに認知機能障害を明らかにするために、SAS 患者に対して自覚的指標である気分プロフィール検査 (Profile of Mood States: POMS)、WHO/QOL-26 および客観的指標である事象関連電位を施行した。さらに気分状態と QOL に対する持続陽圧呼吸療法 (CPAP) の

効果についても検討した。

B. 研究方法

(1) 久留米大学病院睡眠医療外来を受診し、睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography: PSG) によって SAS と診断した 31 名 (男性 28 名、女性 3 名、平均年齢: 47.4 ± 12.1 (歳)、平均 BMI: 29.4 ± 5.5 (Kg/m^2)) を対象とした。精神疾患や重篤な身体疾患を合併している症例は除外した。SAS 患者と年齢、性別を一致させた健常者 (家族の観察により常習的イビキや無呼吸を認めない) 63 名 (男性 57 名、女性 6 名、平均年齢は 48.8 ± 9.1 (歳)、平均 BMI は 23.5 ± 4.2 (Kg/m^2)) をコントロールとした。両群で年齢、性別に有意差はなかったが、SAS 患者では健常者に比べ平均 BMI が有意に高値 ($P<0.0001$) であった。SAS 患

者の平均 AHI は 53.7 ± 26.4 (回/時間)、平均 ESS 16.3 ± 5.0 であった。

方法としては、SAS 患者に対し治療前、治療 3 ヶ月後に気分プロフィール検査 (Profile of Mood States: POMS) および WHO/QOL-26 の質問紙検査を施行し、治療前の SAS 患者と健常者で統計学的 (ANOVA) に比較検討した。

PSG はスリープウォッチャーを用い、脳波、眼電図、筋電図、心電図、呼吸曲線、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) を求め、AHI と POMS の各 6 項目 (不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活気、疲労、混乱) の T 得点および QOL の 5 つの下位項目 (身体的領域、心理的領域、社会的領域、環境、全体) 得点との相関を調べた。また SAS 患者の治療前のエプワース眠気尺度 (Epworth sleepiness scale: ESS) と POMS および QOL との相関も同様に検討した。さらに全 SAS 患者 (N=31) に CPAP タイトレーションを施行後、至適圧で CPAP 療法を継続し、治療 3 ヶ月後に POMS および QOL-26 の質問紙を再施行し、治療前後での気分状態と QOL の変化を対応のある t-検定にて比較した。

(2) 上記 SAS 患者のうち男性 SAS 患者 11 名 (平均年齢 38.2 ± 9.2 歳) を対象とし、SAS 患者と年齢を一致させた男性健常者 18 名 (平均年齢 35.2 ± 8.8 歳) をコントロールとした。

方法としては全被検者に対して午後 1:30 に視覚誘発のオドボール課題を用いて事象関連電位を測定した。出現確立 20% の標的刺激として、赤ん坊の「泣き」または「笑い」写真を、出現確立 80% の非標的刺激として、赤ん坊の「中性」写真を使用した。前方のディスプレイに映る標的刺激に対して「出切る限り早くボタンを押し、数を数える」ように指示し、このときに出

現した約 0.3 秒後の最大陽性振幅を P300 とした。脳波は Fz, Cz, Pz, Oz, T3, T4 より前額部をアースとして単極誘導で記録し、20 個の脳波を加算平均処理し、事象関連電位を求めた。事象関連電位の P300 成分 (振幅、潜時) について SAS 群 (N=11) と健常群 (N=18) で統計学的に比較した。統計処理は、まず 3 元分散分析 (群: SAS 群, 健常群 \times 表情: 「泣き」, 「笑い」 \times 電極: Fz, Cz, Pz, Oz, T3, T4) を行い、次に各群 (表情 \times 電極) および各表情 (群 \times 電極) において 2 元分散分析を行った。多重比較検定には Fisher の PLSD にて 5% 以下を有意とした。

また SAS 患者では主観的な眠気の評価をエプワース眠気評価尺度 (Epworth sleepiness scale: ESS) で、客観的眠気の評価を反復睡眠潜時テスト (Multiple sleep latency test) で行った。AHI、 $SpO_2 < 90$ 、ESS、MSLT での平均睡眠潜時と P300 成分 (振幅、潜時) との相関について Pearson's test で検定した。

(倫理面への配慮)

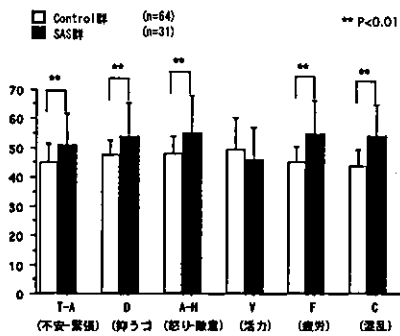
全被検者に本研究の目的、方法を口頭および文書で十分に説明し、文書による同意を得た。また本研究に参加しない場合や途中で中止した場合においても、治療上なんの不利益も被らないことを同時に説明した。なお本研究は久留米大学倫理委員会の承諾を得ている。

C. 研究結果 (1)

1) SAS 患者と健常者の気分状態の比較

POMS における気分状態の検討では、SAS 患者は健常者に比べ有意に不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意が強く、疲労や混乱の程度も大きかった (全 $P < 0.01$)。 (図 1)

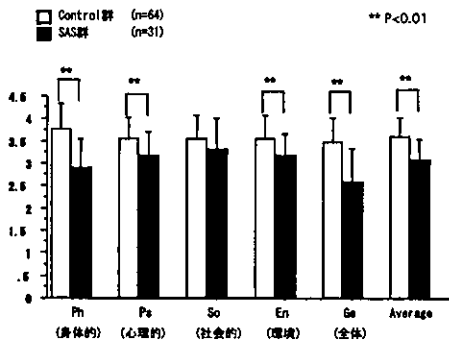
図 1. SAS患者と健常者のPOMS得点の比較



2) SAS患者と健常者のQOLの比較

SAS患者では、健常者に比べ身体的領域、心理的領域、環境、全体のQOLおよびQOL平均値が有意に低下していた(全 $P < 0.01$)。社会的関係のQOLには両群で有意差はなかった。(図2)

図 2. SAS患者と健常者のQOL得点の比較



3) AHI, ESS (治療前) と気分状態、QOLとの相関

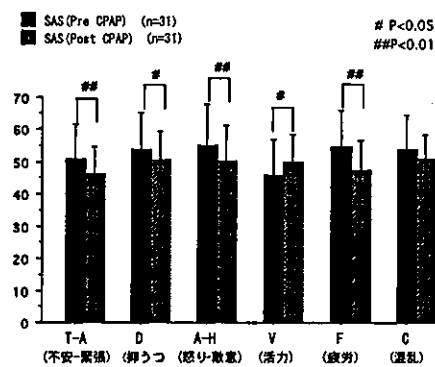
治療前においてAHIは身体的領域および全体のQOLと負の相関(各々 $R = -0.39$, $P < 0.05$, $R = -0.50$, $P < 0.01$)を示し、ESSは身体的領域のQOLと負の相関($R = -0.43$, $P < 0.05$)を示した。AHI, ESSと気分状態との間に有意な相関はなかった。

4) SAS患者における治療前後での気分状態

の変化

治療3ヶ月後には気分状態(POMS)の不安-緊張、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活力、疲労が有意に改善した(各々 $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。しかしながら混乱の有意な改善はみられなかった。(図3)

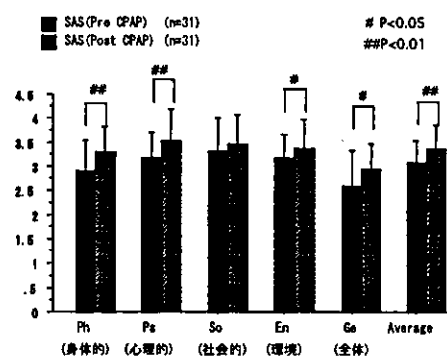
図 3. SAS患者における治療前後のPOMS得点



5) SAS患者における治療前後でのQOLの変化

QOLに関しては、治療3ヶ月後に身体的領域、心理的領域、環境、全体のQOLおよびQOLの平均値が有意に改善(各々 $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)した。(図4)

図 4. SAS患者における治療前後のQOL得点



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)。

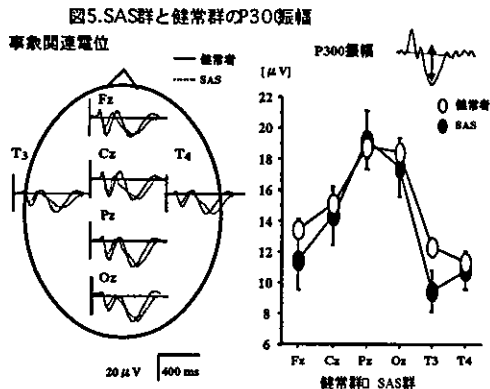


図5.SAS群と健常群のP300振幅

事象関連電位

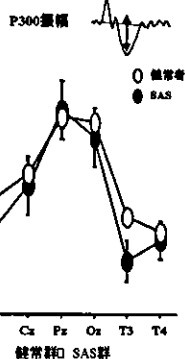


図6.表情別でのSAS群と健常群のP300振幅

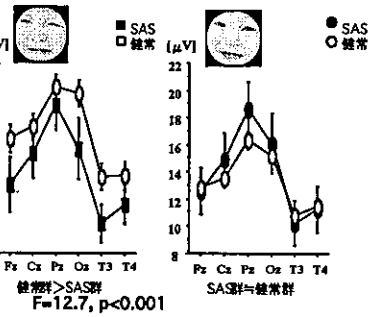
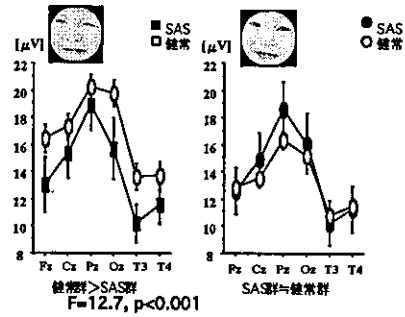
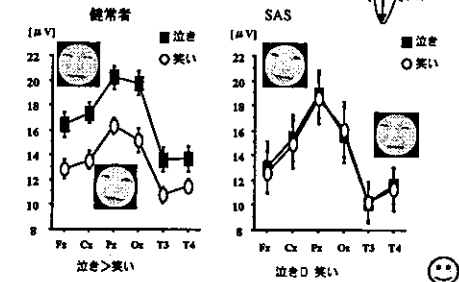


図7.健常群, SAS群におけるP300振幅の表情間差

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)。

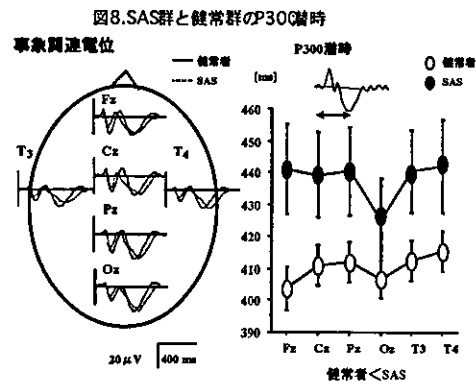
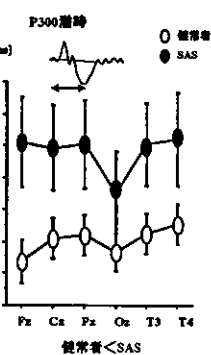
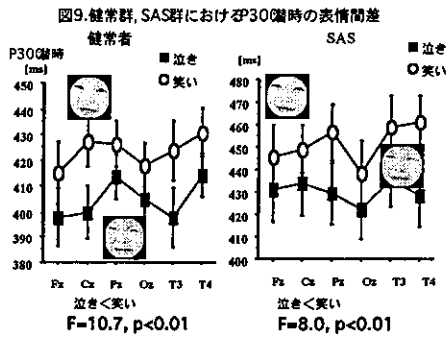


図8.SAS群と健常群のP300潜時

事象関連電位





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、松山誠一郎: 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、松山誠一郎、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) 松山誠一郎、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

厚生労働科学研究費補助金（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 8 名（平均 60.9 歳）を対象として、ジアゼパム（DZP）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 DZP の薬動態に有意な加齢変化は生じていなかった。血中 DZP 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、DZP の感受性が加齢に伴い亢進することを示している。一方、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。すなわち、高齢者では DZP 投与後に、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、DZP 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。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、DZP 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。

B. 研究方法

健常若年被験者 8 名（平均 19.8 歳）
健常高齢被験者 8 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、DZP10mg 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 DZP5mg 及び PCB 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、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 (Choice reaction time; CRT) 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。DZP 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 DZP 濃度測定用採血を行った。血中 DZP 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

DZP 単回投与後の血中濃度推移を図 1 に示す。DZP5mg 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。DZP 単回投与後の薬理パラメーターを表 1 に示す。DZP5mg 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、DZP5mg 投与後の薬動態には有意な差は認められなかった。

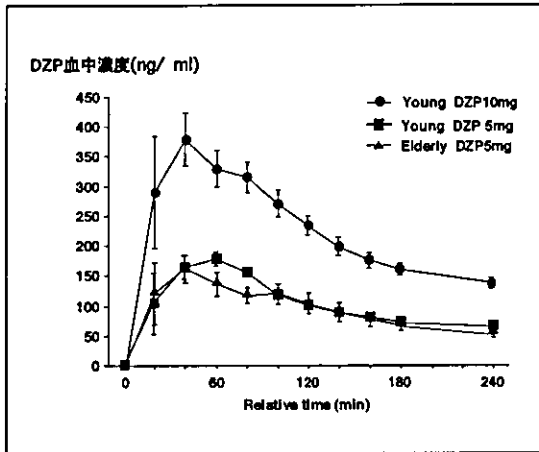


図 1: DZP 単回投与後の血中濃度推移。縦軸は DZP 血中濃度 (ng/ml)、横軸は投与後の時間 (分) を示す。●は若年者群 DZP10mg 投与時、■は若年者群 DZP5mg 投与時、▲は高齢者群 DZP5mg 投与時を示す。

	Young		Elderly
	10mg	5mg	5mg
C max (ng/ml)	484.89±31.11	234.62±23.09	219.78±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	1138.09±63.67	1051.20±96.75

表 1: 薬理パラメーター

図 2-a に、DZP 投与前後での CRT の推移を PCB との差分で示す。高齢者群での DZP5mg 投与後の反応時間は若年者群 5mg 投与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、CRT の遅延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 2-b)。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。

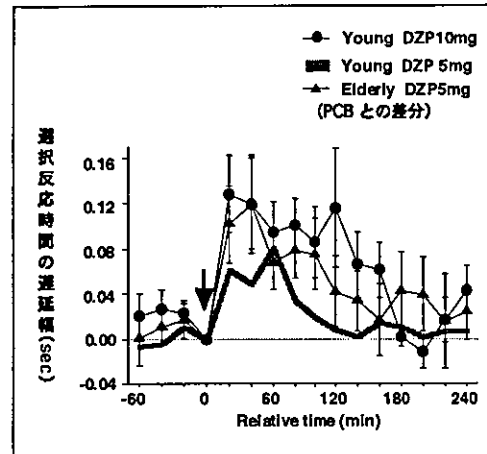


図 2-a: DZP 単回投与前後での CRT の変化。縦軸は選択反応時間 (秒) を PCB 投与時との差分で示し、横軸は投与前後の時間 (分) を示す。↓は投与時刻、●は若年者群 DZP10mg 投与時、■は若年者群 DZP5mg 投与時、▲は高齢者群 DZP5mg 投与時を示す。

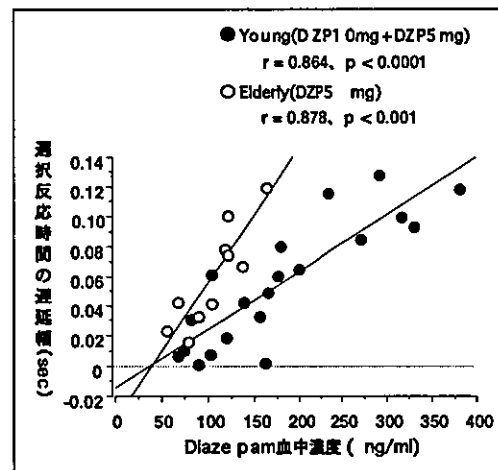


図 2-b: CRT の遅延幅と DZP 血中濃度との相関。縦軸は CRT の遅延幅 (秒)、横軸は DZP 血中濃度 (ng/ml) を示す。●は若年者群 (DZP10mg 投与時と 5mg 投与時)、○は高齢者群 (DZP5mg 投与時)。若年者群 ($r=0.864$ 、 $p<0.0001$)、高齢者群 ($r=0.878$ 、 $p<0.001$) とともに強い相関関係を認めた。

若年者群 DZP10mg、若年者群 DZP5mg、高齢者群 DZP5mg 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 3-a、3-b、3-c 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、若年者 DZP5mg 投与後は Δ CRT 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。

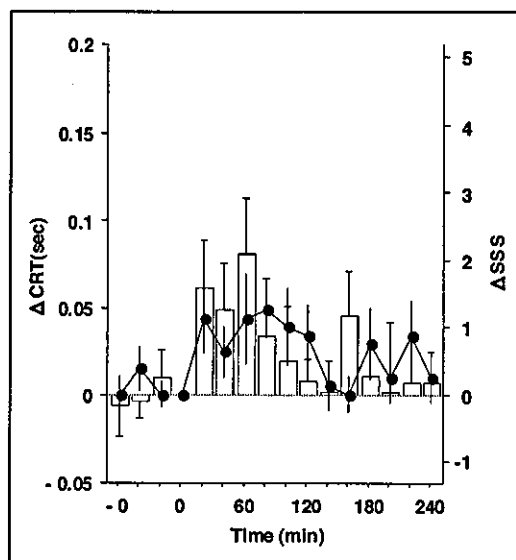


図 3-b: 若年者 DZP5mg 投与時の CRT 遅延幅 (棒グラフ) と SSS 変化幅 (折れ線グラフ)。

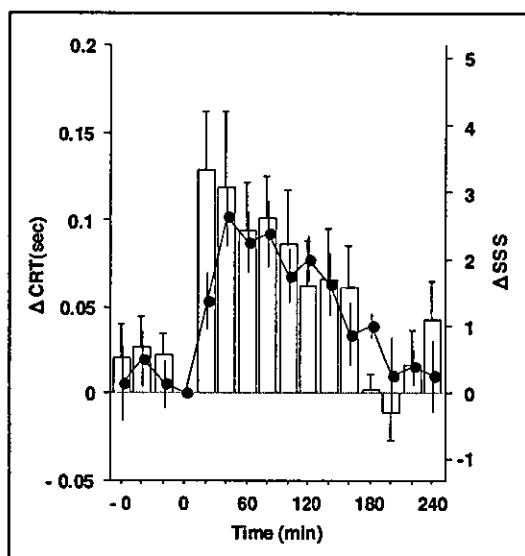


図 3-a: 若年者 DZP10mg 投与時の CRT 遅延幅 (棒グラフ) と SSS 変化幅 (折れ線グラフ)。

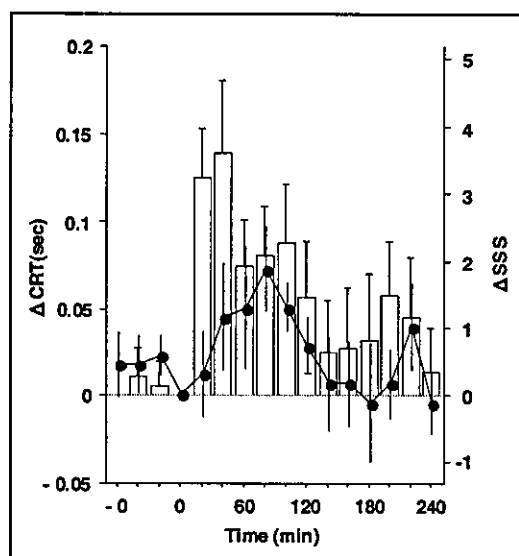


図 3-c: 高齢者 DZP5mg 投与時の CRT 遅延幅 (棒グラフ) と SSS 変化幅 (折れ線グラフ)。

DZP 投与後 120 分間における Δ CRT 及び Δ SSS の平均値を図 4 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 DZP5mg 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 DZP5mg 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 $p < 0.05$)。

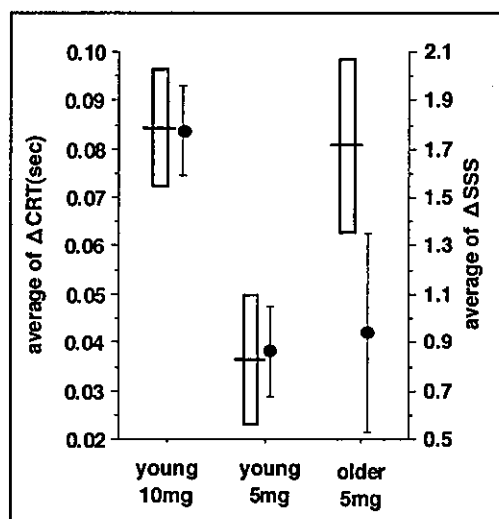


図4: DZP 投与後 120 分間における CRT 遅延幅 (棒) と SSS 変化幅 (円) の平均値。

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、DZP 投与後の遠位-近位部温度勾配の増大幅と CRT の遅延幅との間に強い相関関係が認められた (図 5、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。

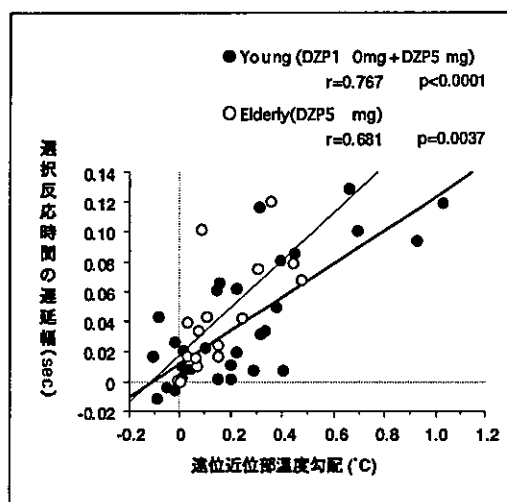


図5: CRT の遅延幅と遠位-近位温度勾配との相関。縦軸は CRT の遅延幅 (秒)、横軸は遠位-近位温度勾配 ($^{\circ}\text{C}$) をそれぞれ PCB との差分で示す。●は若年者群 (DZP10mg 投与時と 5mg 投与時)、○は高齢者群 (DZP5mg 投与時)。若年者群 ($r=0.767$, $p<0.0001$)、高齢者群 ($r=0.681$, $p<0.005$) とともに強い相関関係を認めた。

D. 考察

今回の研究では、高齢者群と若年者群の間で、DZP 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 DZP 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、DZP 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、DZP5mg 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乖離が生じやすく、DZP 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、DZP 投与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 DZP 投与後の覚醒水準の低下が介在する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。

E. 結論

若年者及び高齢者群間で DZP の薬動態に有意な加齢変化は生じていなかった。血中 DZP 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、DZP の感受性が加齢に伴い亢進することを示している。一方、高齢者では若年者に比較して、DZP 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、DZP 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、DZP 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

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

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、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

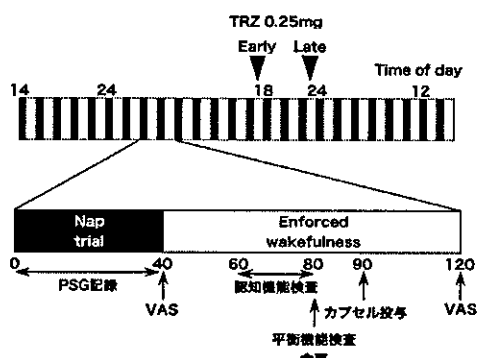
対象は若年健常成人14名(平均年齢 21.6 ± 2.4 歳、18-26歳)である。実験参加前に、血算・生化学検査、MMPIおよび精神科医の面接により、身体疾患・精神疾患がないことを確認した。被験者には各実験セッションの2週間前より、喫煙・飲酒をやめさせ、

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、ダブルコサイナー法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、被験者の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 $5:31 \pm 1:36$ 、L群 $7:55 \pm 1:36$ 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。