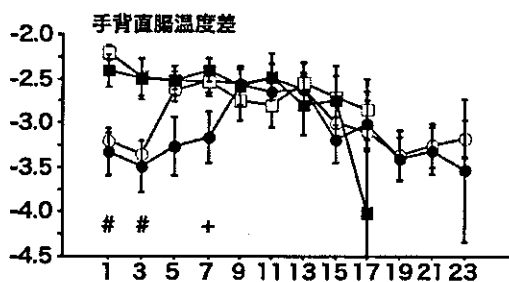
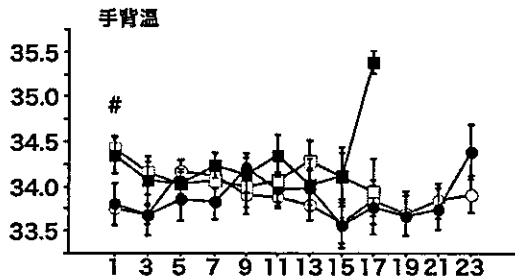
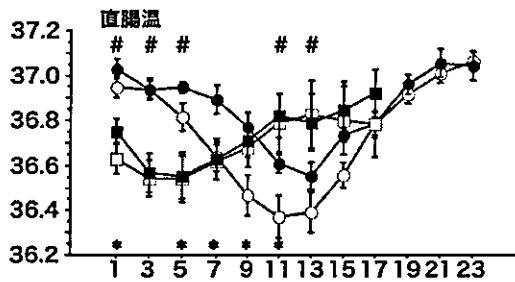


* BL日vsTRZ日 (TRZの効果)
 # E群vsL群 (概日リズムによる効果)
 + 交互作用

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



* 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) が得られた時点にシャープ (#) で、有意な交互作用が得られた時点にプラス (+) 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シャープ(#)で、有意な交互作用が得られた時点を示してプラス(+)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シャープ(#)で、有意な交互作用が得られた時点を示してプラス(+)で表してある。

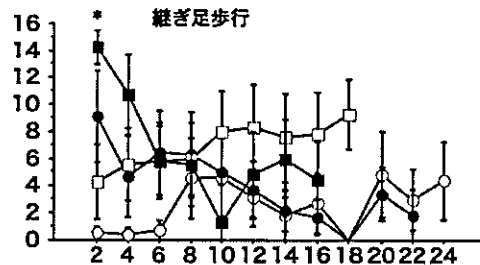
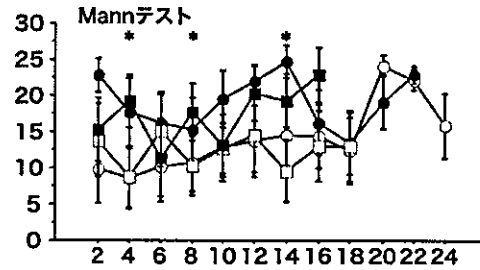
Mann テストでは TRZ 服用 4, 8, 14 時間後に TRZ 日に有意にスコアが悪化した。

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

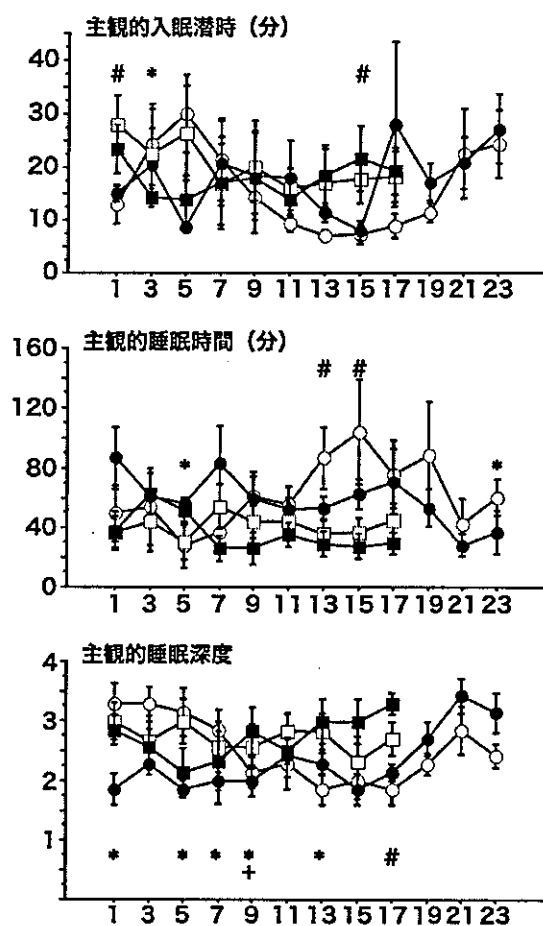
主観的睡眠指標(主観的入眠潜時、主観的睡眠時間、主観的睡眠深度)の変化について図 6(次ページ)に示した。主観的睡眠深度は値が小さいほど睡眠が深いことを示す。



* 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シャープ(#)で、有意な交互作用が得られた時点を示してプラス(+)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) が得られた時点にシャープ (#) で、有意な交互作用が得られた時点にプラス (+) で表してある。

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。

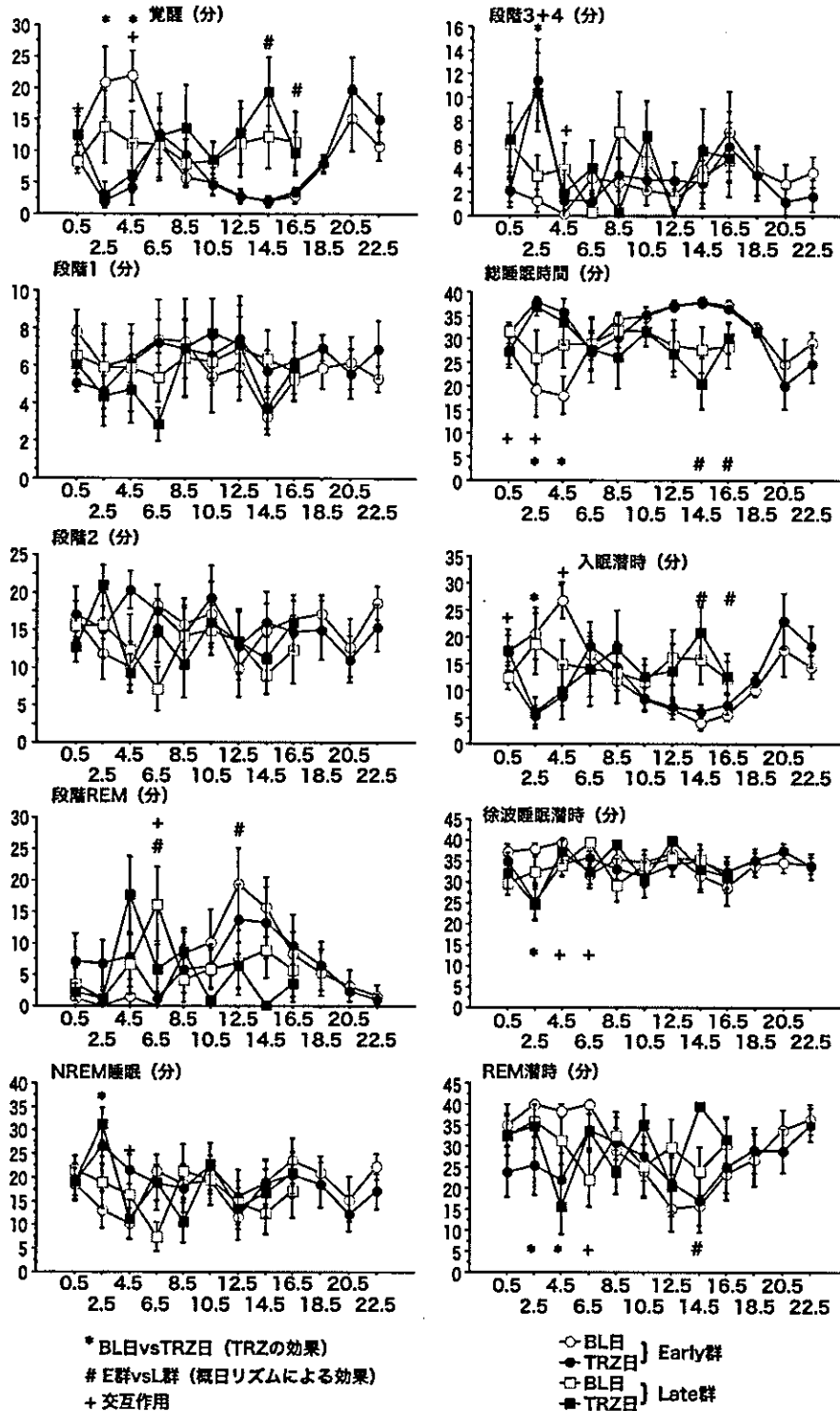
NREM 睡眠 (段階 2-4) は TRZ 服用 2.5 時間後に TRZ 日で有意に増加した。

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。有意に交互作用は服用後 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)。



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、あるいは普通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こころの医学*. 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, 渋井佳代, 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, 渋井佳代, 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, 渋井佳代, 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, 渋井佳代, 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与する要因—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, 渋井佳代, 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, 渋井佳代, 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, 渋井佳代, 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—

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, 渋井佳代, 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, 渋井佳代, 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. 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, 渋井佳代, 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

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

研究要旨

平成 14 年度においては、過眠の運転技能に及ぼす影響とその生理学的背景、カフェイン・仮眠併用による眠気による事故抑制効果を検討するため、若年健康成人へ夜間部分断眠を負荷し、この間の眠気と覚醒水準、精神作業課題成績、運転パフォーマンスをシリーズとして午前・午後で検討する実験と、仮眠とカフェイン摂取の上記指標への改善効果を検討する実験を行った。その結果、2 日間の夜間部分断眠が、30 分以上の連続する運転中に明らかに眠気の増大・覚醒水準低下をもたらし、運転パフォーマンスを劣化せしめることがわかった。また、仮眠カフェインの併用は、覚醒水準保持と、運転パフォーマンスの低下抑制に貢献しうることが明らかになった。

15 年度においては、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) 特発性過眠症 (IHS) について、他覚的な眠気指標となる多回睡眠潜時検査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) IHS とナルコレプシーを含めた原発性過眠症と閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 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った。1) において、軽症 IHS 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 OSAS 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ついてみると、事故既往者の割合は対照群、OSAS 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 (ESS) によって表される自覚的な過眠症度の高い重症例が多く、これが事故率上昇と関連していると判断された。これらから、重症群では終日眠気、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り、一方軽症群については、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うると考えられた。

16 年度においては、交通事故に関する疫学的検討から、眠気との因果関係が高いとされる追突・車線逸脱事故発現の背景要因として、性別、年齢、時間帯などとともに、睡眠不足の指標となる前日の睡眠 6 時間以下が有意な要因となり得るか否かについて検討した。

その結果、追突事故は日中に、車線逸脱事故は深夜に多いという違いはあるものの、両群の事故ともに、睡眠不足が有意な背景要因であることが明らかになった。現在 OSAS をはじめとする過眠症のもたらす諸問題が社会的にクローズアップされているが、事故リスクを抑制するためには睡眠不足の危険性について広く啓発する必要があると判断された。

平成 14 年度

A. 研究目的

過眠症もしくは睡眠不足による眠気は、学習能力、作業効率の低下、事故などの原因になる可能性が指摘されており、社会生活への悪影響が懸念される。しかし、1) 眠気の影響に精神作業機能にもたらす影響とそのメカニズムについての実証的研究は十分行われていないし、2) 過眠症での眠気に対する適切な対処法も明らかでない。

本研究においては、上記の 2 点を明らかにするため、夜間部分断眠により過眠状態をシミュレートし、この状態での精神作業機能特に運転シミュレーターパフォーマンスの特性に関する研究を行い、さらには眠気の対処法として有力視されているカフェイン摂取と仮眠の併用¹⁾による改善効果の程度について検討した。

B. 研究方法

1. 夜間部分断眠条件における覚醒水準ならびに精神作業機能・運転パフォーマンスに対する影響

健常若年成人男性 8 名（平均年齢 21.7 ± 0.5 歳）を対象とした。これらに対し、Carskadon ら²⁾のモデル過眠症実験に準拠した形で、2 週間にわたる生活調整（0 時までに就寝、7 時までに起床）の後に、通常の睡眠時間（0 時消灯 7 時起床）で過ごさせた条件と夜間 4 時間睡眠（4 時消灯 7 時起床）をそれぞれ 2 日間、randomized cross over design で負荷し、3 日目の昼間

に覚醒度検査、精神作業検査、運転パフォーマンス検査のシリーズを 10 時と 14 時にそれぞれ行った。なお、研究期間中においては、昼間の仮眠・午睡が無い事を確認するとともに、睡眠-覚醒状態をミニモーションロガー³⁾によりチェックした。

検査シリーズにおいて、眠気の指標となる検査としては Stanford sleepiness scale (SSS)⁴⁾ と α attenuation test (AAT)⁵⁾ を行った。AAT では、安静座位での閉眼・開眼状態各 1 分の α 波パワーの比を算出（連続 3 回施行の平均）した。精神作業機能検査としては、単純反応時間、2 桁の計算課題、英数字検出課題⁶⁾ を各各 1 回続けて行わせ、それぞれの正答率、平均反応時間とその変動係数 (CV) を算出した。また、これに引き続いて、照度 100 ルクス以下の静かな検査室内に設置した単純高速走行を模した運転シミュレーター（三菱プレジジョン社製）により、運転パフォーマンスの検査を行った。被験者には、80 km の法定速度で、約 35 分間（シミュレーターのコースを 2 周）、前方を走行している車を追走するよう指示した。本研究では、Lenne ら⁷⁾の方法に準じて、1 秒毎に車体状況の情報を採取し、その平均速度と標準偏差、車間距離、眠気の下で問題視される車体の左右方向への動揺^{8,9)} を 20 秒ごとに算出した。また、運転シミュレーション中連続して被験者の脳波（左側 C₁ O）、筋電図、眼球運動を 2msec のサンプリングで記録し、覚醒度低下の指標となる Risser ら¹⁰⁾ の定

義した attention lapse (3 秒以上の theta 波の出現) の回数を調べた。以上の方法により、夜間部分断眠条件と通常生活条件の間で各指標の比較を行った。

2. 20 分の午睡とカフェイン併用の精神作業機能・眠気・運転パフォーマンスにもたらす効果についての研究

1 の実験と一部重複する若年健康成人男性 8 名 (27.7+/-3.5 歳) を対象とした。これらに対し、1 と同様のスケジュールで 2 日間の夜間部分断眠を行わせ、3 日目に 12 時に昼食を摂取させ、13 時にカフェイン 200mg (インスタントコーヒーによる) 摂取、直後より完全暗環境で臥床仮眠 20 分を取らせる条件 (仮眠カフェイン条件) とデカフェ飲用後 20 分間の安静臥床覚醒保持 (脳波の連続記録により覚醒を確認) する条件 (覚醒デカフェ条件) を cross over design で割り付けた。本実験においては、仮眠後の睡眠慣性が結果に影響を及ぼす可能性を考慮して、両条件が終了した後 15 分の間隔において、1 の実験と同じ検査シリーズを行わせ、両条件の比較をなした。

C. 研究結果

実験-1

1) SSS は、実験開始時と終了時ともに 10 時、14 時いずれにおいても、部分断眠条件の方が有意に高値を示した。AAT に関しては、その平均値は、両時間帯とも部分断眠、通常条件の間に差はなかった。しかし、施行セッション別にみると、10 時、14 時ともに 3 回目の施行において、 α パワー比が有意に低下していた。

2) 精神作業課題についてみると、両時間

帯とも 3 課題いずれも正答率、反応時間、速度 CV いずれも部分断眠、通常条件の間で差異はみられなかった。

3) 部分断眠条件では、10 時の検査における車体位置の CV 値と 14 時の検査における車間距離の CV 値が、通常条件に比べて有意に大きかった。なお、運転速度に関しては、平均値、CV 値ともに両条件間で差異は無かった。Attention lapse についてみると、その出現回数は 14 時において部分断眠条件の方が多かった。また、attention lapse の走行シミュレーション開始からの出現潜時は、10 時、14 時ともに部分断眠条件の方が短かった。

実験-2

1) 仮眠カフェイン条件と、覚醒デカフェ条件の SSS を比較した結果、仮眠カフェイン、覚醒デカフェ条件の間で、一連の検査開始前については SSS に差はなかったが、検査シリーズ終了後には覚醒デカフェ条件の方が有意に高得点を示した。AAT については、両条件間の差は無かった。

2) 精神作業機能検査においては、三課題すべての反応速度、CV、正答率に両条件間で差はみられなかった。

3) 運転シミュレーターでの各種指標についてみると、仮眠カフェイン条件では覚醒デカフェ条件に比べて、車間距離の CV 値が有意に小さかった。しかし、その平均値、および車体位置の平均値と CV、速度の平均値と CV については両条件間で差はみられなかった。Attention lapse に関しては、その出現回数は仮眠カフェイン条件の方が有意に少なく、出現潜時も有意に長かった。

D. 考察

本研究で用いたような比較的緩やかな部分断眠でも、多回睡眠潜時反復検査 (MSLT) の入眠潜時が短縮していくことが明らかにされているが²⁾、第一実験での SSS の上昇は、このような眠気の増加傾向を示していると考えていいだろう。しかし、午前・午後の検査ともに、覚醒水準の指標となる AAT の平均値には通常条件と断眠条件の間で差が無く、唯一 AAT の 3 セッション目においてのみ断眠条件での α 波パワー値の低下がみられた。このことは、断眠条件下においても、ある程度安静時間が続かないと覚醒水準低下が生じてこないことを示していると考えられる。

従来、本研究に用いたような単純な精神作業課題成績は、眠気のある状況下では前頭葉機能低下につれて劣化していくといわれているが¹¹⁾、本研究においては、通常条件と断眠条件でのタスク成績には差がみられなかった。この理由は明らかでないが、Baulk ら¹²⁾ が指摘しているように、検査タスクの刺激により覚醒水準が上がり、眠気の影響がマスクされたことが結果に影響しているのかもしれない。

本研究での運転シミュレーターは、Reyner と Horne¹³⁾ の用いたものと類似した仕様の、単純高速走行という眠気の生じやすい条件を模したものである。この検討においては、覚醒度低下を示す attention lapse の出現が部分断眠条件の方が 10 時・14 時ともに早だけでなく、その出現量が部分断眠条件の 14 時で多いという結果が得られた。本所見は、日中の高速道路での眠気による自動車事故の発現が午後の時間

帯にピークを迎えること¹⁴⁾と関連していると思われる。特徴的だったのは、部分断眠条件で Lenne ら⁷⁾ の指摘した運転速度の低下-不安定化が起こらず、車間距離の不安定化-追突リスクの増加と、車体位置の不安定化-脱線リスクの増加がみられた点である(これらはそれぞれの CV 値の増大によって表されている)。特に車間距離の CV が増加することは、重度の眠気を生じる可能性のある閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群で追突事故が多いこと¹⁵⁾と関連している可能性が高いだろう。眠気による重大な事故の危険性を回避するためには、この現象に十分注意すべきと思われる。

第二実験では、眠気の防止に役立つことが知られているカフェインを、摂取後血中濃度の上昇に 20~30 分を要することに注目して、仮眠の直前に高用量摂取させ、仮眠との相加的効果を検討した。本実験結果において、AAT には明瞭な差はみられなかったものの、約 1 時間の検査シリーズ終了時点での SSS が、カフェイン仮眠条件の方が低得点という結果が得られた。また、この条件でのシミュレーター施行中の attention lapse の低値ならびに出現時刻の遅延も同方向の所見であり、仮眠とカフェインの併用が比較的長時間の運転状況でも覚醒水準保持の方向に働きうることを示しているといえるだろう。運転シミュレーターでの車間距離 CV 値の低下は、このような覚醒水準の変化により前方への注意力が改善したことを示しており、Reyner らの指摘¹⁾のごとくカフェイン仮眠併用が眠気による事故防止に役立つ可能性があるものと考えられた。

平成 15 年度

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）では、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することにより、作業エラーや事故が生じやすくなる可能性が指摘されている。1) 病的過眠症での居眠りー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、居眠り運転ー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)¹⁶⁾が11点以上、かつ多回睡眠潜時検査 (MSLT)¹⁷⁾での入眠潜時は正常下限(10分)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特発性過眠症 (idiopathic hypersomnia; IHS) 患者20名を対象とした。IHS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10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ともに正常域の健常若年成人11名 (男性:女性=7:4、26.9歳) を対照とした。

生活の不規則化ー睡眠不足の影響が加わることを避けるために、これらの対象者について、終夜PSG (0-8時施行) を行い、起床後2時間から、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)¹⁸⁾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の手法により odd ball 課題を用い^{19, 20)}、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、すべて対照群>軽症IHS群>重症IHS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IHS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。

単純反応時間に関しては、軽症群と対照群の間で14時においてのみ差がみられ、10時、12時、16時については差がなかった。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、単純反応時間についても、他の 2 群では 14 時に最高値をとる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。P300 潜時に関しても、重症 IHS 群では日内変動が消失していた。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、対照群より有意に低値を示していた。なおこの指標について、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で、一定の差異はみられなかった。

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 IHS 患者で明瞭に異なるだけでなく、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につきやすい時間帯には、睡眠潜時によって表される睡眠傾向が重症水準まで上昇することがわかった。これは、軽症の病的過眠傾向に午睡ゾーン²¹⁾での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、予測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においてのみ劣化するものと判断された。このことから考えて軽症過眠症群では、日中持続する眠気の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かもしれない。一方重症例については、Broughton ら²²⁾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持続性に存在することから、この群では積極的な治療無しには覚醒水準を保持し効率よく作業することがかなり困難であると考えられた。

C: 第二研究; 閉塞性睡眠時無呼吸症候群と原発性過眠症の交通事故リスクの比較

1. 対象と方法

2001 年 4 月から 2003 年 12 月までの間に、

当施設を初診した未治療の OSAHS 患者（男性：女性=521：202、平均年齢 44.2±13.2 歳）と原発性過眠症患者 461 名（ナルコレプシー147 名ならびに IHS314 名を含む、男性：女性=237：224、30.2 歳）を対象とした。原発性過眠症患者の過眠症状発現年齢は平均 17.7±5.6 歳で、一方 OSAHS 患者での無呼吸の存在が確認された年齢（主にベッドパートナーによる）は 35.9±7.9 歳であった。調査時点での年齢は、OSAHS 群に比べて、有意に低かった（ $p < 0.01$ ）。なお自覚的な過眠重症度を示す ESS 得点は、OSAHS 群に比べて原発性過眠症群の方が有意に高かった。

対象患者に対しては、運転免許の有無と日常の運転習慣の有無、過去 5 年間での運転事故の既往の有無についてアンケート調査し、ESS 得点と事故既往との関係を調べた。また、対照として 2002 年 3-4 月に免許センターにおいて運転免許更新した日常的に運転習慣のある一般ドライバー 925 名（男性：女性=511：414、36.3 歳）についても、過去 5 年間での事故既往を調査し、上記 2 群と比較した。

2. 結果

OSAHS 群と原発性過眠症の間で、運転免許保有率には差は無かったが、日常的に運転習慣ありと答えた者の割合は、原発性過眠症群の方が OSAHS 群よりも有意に低かった。運転習慣を有する者の中での過去 5 年間の事故既往者の割合は、一般ドライバー（4.5%）<OSAHS（11.1%）<原発性過眠症（19.1%）の順であり、3 群間の差は有意であった。

ESS 得点についてみた場合、EHS では 16

点以上の重症例が運転習慣を有する者の中に 73 名（33.2%）、11~15 点のグループが 104 名（47.3%）、10 点未満が 43 名（19.5%）した。一方、OSAHS 群では、ESS16 点以上は 44 名（8.4%）、11~16 点が 294 名（56.3%）存在し、原発性過眠症群の方が ESS の高い重症者の割合が高い傾向であった（ $p < 0.01$ ）。ESS 得点別にみた場合、原発性過眠症、OSAHS ともに ESS16 点以上の重症群では、事故既往者が 30%以上存在し、11~15 点の者では 10%台、10 点以下では 10%未満であり、重症度別にみると、両群間に一定の差はなかった。

3. 考察

すでに OSAHS については、多くの研究により一般人口に比べて運転事故率が高く、しかも鼻腔持続陽圧呼吸や外科治療などによって過眠症状が抑制されると改善することが明らかにされているが^{23,24}、原発性過眠症に関しては Aldrich ら²⁵の少数例についての報告を除くと研究が欠如していた。しかしながら、本研究結果において、原発性過眠症患者と OSAHS の間で運転習慣ならびに事故頻度に差があることが明らかになった。第一の特徴的な所見は、原発性過眠症患者では運転免許は取得しているものの、日常生活での運転習慣が OSAHS 患者に比べて少なかった点である。この理由を特定することは困難だが、ひとつの可能性として、原発性過眠症では、発症年齢が低く（多くは 10 歳台に発症）社会生活を始める前に過眠症状が出現するために、事故リスクを考慮して自動車を使わない生活習慣が身についてしまうためではないかと推測される。しかし一方で、運転習慣を有する者の中で

の事故既往者の割合は、有意に原発性過眠症患者の方が OSAHS よりも高かった。この理由は、原発性過眠症患者の方が OSAHS よりも全体的に過眠症度が高く、事故率の高い 16 点以上の重症群の割合が多かったためと判断される。いくつかの研究により、OSAHS 患者での運転事故リスクは、無呼吸低呼吸指数が高くかつ過眠症度の高い症例に限られているとの意見があるが²⁶⁾、原発性過眠症についても同様であり、過眠症度

平成 16 年度

睡眠問題の交通事故発現に及ぼす影響

A. 研究目的

睡眠遮断状況では、居眠り運転ひいては事故リスク増大の可能性が懸念されており^{2,3)}、そのリスク低減のための方策が多面で検討されている。しかし、過去の報告は、実験的に断眠負荷した状況下で運転シミュレーターの成績を検討したものか、OSAS 患者での居眠り運転事故と臨床的なパラメーターの関係について検討した研究が大半であり、日本での状況は明らかにされていない。本研究では、この問題を明らかにする目的で、連続した事故事例についてその背景を検討するにあたり、特に睡眠問題との関係に焦点を当てた解析を行った。

B. 方法

1993 年度から 2003 年度までの間に生じた、つくば地区におけるつくば交通事故調査事務所が調査した連続事故事例を対象とした。対象者 4,871 名のうち、普通車、軽自動車、大型特殊、大型車、政令大型車の

の高い症例に対しては、現行の道路交通法を踏まえて運転を避けるよう厳重に指導することが必要であろう。一般的に OSAHS では、過眠症状が出現する症例は 30%に満たないといわれているが²⁷⁾、原発性過眠症では比較的重症度の高い症例が多いこと²⁸⁾、発症年齢が低いことを考慮して、治療を含めた疾患の知識と事故リスクについて社会一般に広く啓発することも、今後の課題になると考えられた。

事故当事者（発端者）であり、かつ身長・体重・年齢が不明のデータ 1,599 件を除外した 1,929 名を解析対象者とした。うち、男性は 1,406 名（35.3±15.8 歳）、女性 523 名（34.0±13.6 歳）で、平均肥満度（BMI）は 22.5±3.3kg/m²であった。本研究においては、眠気の生じている際の運転パフォーマンスの特性として、運転速度が遅くなりしかも速度の標準偏差が増加するために追突事故が生じやすいこと²⁹⁾、居眠り運転での事故に単独での運転車線外への逸脱による事故が多いこと³⁰⁾に注目して、事故内容を 3 群（追突群 256 人、車線逸脱事故群 383 人、その他 1290 人）に分類した。なお、車線逸脱事故（車両単独）については、転落、中央分離帯への衝突、車線外に設置された電柱、工作物、建築物などへの車両単独追突事故を含めた。これらの各群に属する事故であるか否かを従属変数として、時間帯・年齢・性別・BMI・前日の睡眠時間を独立変数として、ロジスティック回帰分析を用いた時計学的検討を行った。

C. 結果

追突事故に影響を及ぼす因子として、全時間帯でみた場合、深夜（21 時～6 時）で

ないこと、前日の睡眠時間が6時間以下であることが有意な要因となった。さらに、深夜(21時~6時)、日中(6時~21時)、日中の眠気のつきやすいいわゆる午睡ゾーン(14時~17時)⁷⁾に分類して、それぞれの時間帯について検討した結果、日中については男性であることと、前日の睡眠時間が6時間以下であることが有意な要因となっており、深夜についても男性であることと前日の睡眠時間が6時間以下であることが有意な要因であった。

車線逸脱事故については、全時間帯についてみると、深夜であること、若年(25歳以下)であること、前日の睡眠時間が6時間以下であることが有意な因子となっており、日中の時間帯では若年であることが、深夜については若年、前日の睡眠時間が短いことのふたつの背景因子が有意であった。

D. 考察

本研究結果において、追突事故・車線逸脱事故ともに、その背景の中で、前日の睡眠時間が短いことが事故発現の有意な要因であることが明らかになった。このことは、わが国の道路事情下においても、追突・車線逸脱事故が寝不足と関連していることを裏付けるものと思われる。このうち追突事故については、前日の睡眠時間減少-日中の眠気の増加が、先に述べたような車両速度低下と速度の標準偏差増加²⁹⁾をきたし、追突事故多発につながっている可能性が想定される。

また、深夜でないことも追突事故の有意な要因となった。この理由は明らかでないが、深夜で交通量が減少すること、追突事故の要因になるような低速走行の機会が減

少することが関与しているのではないかとと思われる。注目すべきは、日中の時間帯においても追突事故の少ない深夜においても、前日の睡眠不足が追突事故の有意な要因となっていた点である。この所見は、睡眠不足と関連する追突事故が、どの時間帯においても発現しうることを示しているように思える。

一方、車線逸脱事故については、全時間帯についてみた場合、深夜であることと前日の睡眠時間が6時間以下であること、加えて25歳以下であることが有意な要因となっていた。睡眠不足が危険因子になっている可能性があることは追突・車線逸脱事故両者に共通していたが、後者については、若年で状況対応困難なほど高速で運転しているものが多いことも関与しているようである。また、高齢者の方が断眠状況下での眠気の自覚が強いことを考えると³¹⁾、若年者の方が眠気に対する積極的な対処行動(停車して仮眠をとるなど)をとらないためなのかもしれない。しかしながら、眠気の発現が、疲労度やmotivationの水準、走行開始後の連続走行時間などにも影響を受けやすいことを考慮すると、若年ドライバーの行動特性や心理状態も併せて検討しないと、結論づけることは困難だろう。

以上より、睡眠不足が追突事故ならびに逸脱事故に関与している可能性が示唆された。今後、居眠り運転発現リスクと関連した状況要因³²⁾、例えば同乗者の有無(独りで運転している方が居眠り運転が生じやすい)、運転持続時間(長時間運転の方が居眠りにつながりやすい)、道路状況(単調な高速道路運転、もしくは渋滞などで低速化もしくは停止している状態の方が居眠りしや

すい)などの検討を加えたいと考えている。

E. 結論

疫学的検討においても、睡眠時間の不足が、追突ならびに車線逸脱事故発現リスクに関与している可能性が高い事が明らかになった。これを支持する所見として、断眠状況下での覚醒度低下、運転シミュレーター成績の劣化が確認され、対処法として、カフェイン、仮眠の併用が有効な可能性が示唆された。過眠症患者では、軽症例では午睡ゾーンで選択的に、重症例では終日眠気が増大するようである。特に重症例では未治療での運転は避けるべきだが、軽症例では、日常生活の工夫でリスクを低減することが可能である。

過眠症ならびに睡眠不足は、心身の不健康だけでなく事故の重要な原因になりうるが、対応を図れば防ぐことができる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

平成 14 年度

論文発表

1. Inoue Y, Nanba K, Higami S, Honda Y, Takahashi Y, Arai H: Clinical significance of sleep-related breathing disorder in narcolepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56: 269-270, 2002.

2. Inoue Y, Honda Y, Takahashi Y, Nanba K, Ishi A, Saitou K: Clinical significance of cataplexy and HLADR1501

in narcolepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56: 279-280, 2002.

3. Inoue Y, Nanba K, Higami S, Honda Y, Takahashi Y, Arai H: Subjective sleep quality and suggested immobilization test in restless leg syndrome and periodic limb movement disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56: 293-294, 2002.

4. Higami S, Inoue Y, Higami Y, Takeuchi H, Ikoma H: Endoscopic classification of pharyngeal stenosis pattern in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56: 317-318, 2002.

5. Masayuki Kamba, Yuichi Inoue, Shigeru Higami, Yuji Suto: Age-related changes in cerebral lactate metabolism in sleep-disordered breathing. *Neurobiology Aging*, 5796: 1-8, 2003.

6. M Kamba, Y Inoue, S Higami, Y Suto, T Ogawa, W Chen: Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 334-339, 2003.

7. 井上雄一, 難波一義, 水野 康: 高山環境シミュレーション下における睡眠時の呼吸状態と脳内ヘモグロビン濃度の変化. *臨床脳波*, 44:511-517, 2002.

8. 三谷秀明, 吉岡伸一, 前田和久, 小嶋和重, 川原隆造, 井上雄一: 夜間睡眠時の胃の電気活動と睡眠段階の関係. 医学検査 51:1001-1006, 2002.
9. 水野 康, 井上雄一, 田中秀樹, 駒田陽子, 白川修一郎: 短期ベッドレスト時における精神作業能力と自律神経活動—水平位と6度ヘッドダウンベッドレストの比較—. 自律神経, 39: 445-451, 2002.
10. Shinji Teramoto, Yuichi Inoue, Yasuyoshi Ouchi: Clinical significance of geriatric sleep apnea syndrome. Geriatrics Gerontology International 2: 163-171, 2002.
11. 井上雄一: レストレスレッグ症候群の診断・疫学・病態と治療. Prog Med 22: 1455-1460, 2002.
12. 向井淳子, 井上雄一: その他の過眠症について. 睡眠障害カンファレンス. Prog Med 22: 2370-2373, 2002.
13. 井上雄一: 断眠療法. 気分障害の治療ガイドライン. 「精神科治療学」編集委員会編, 精神科治療学, 17 (増): 203-210, 2002.
14. 向井淳子, 井上雄一: ナルコレプシー. 今月の治療, 10: 1297-1299, 2002.
15. 井上雄一: 睡眠障害治療のラインアップ. 今月の治療, 10: 1327-1332, 2002.
16. 井上雄一, 石田雅栄: 時差症候群の防ぎ方. 総合臨床, 52: 185-186, 2003.
- 著書
1. 井上雄一: むずむず脚症候群と周期性四肢運動障害. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン, 内山 真編, じほう, 東京, pp205-212, 2002.
2. 井上雄一: 睡眠時呼吸障害の症状・合併症, 過眠・精神症状. 睡眠時呼吸障害, 井上雄一, 山城義広編著, 日本評論社, 東京, pp65-76, 2002
3. 井上雄一: 睡眠時呼吸障害の治療, 薬物療法. 睡眠時呼吸障害, 井上雄一, 山城義広編著, 日本評論社, 東京, pp149-155, 2002.
4. 井上雄一: 睡眠とパニック障害. パニック障害セミナー2002. 竹内龍雄, 貝谷久宣編, 日本評論社, 東京, pp57-78, 2000.
5. 井上雄一: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAHS). 樋口輝彦, 神庭重信, 染矢俊幸, 宮岡 等編, KEY WORD 精神第3版, 先端医学社, 東京, pp138-139, 2003.
6. 井上雄一: 睡眠障害. 野村総一郎, 樋口輝彦編, こころの医学辞典, 講談社, 東京, pp354-369, 2003.
- 学会発表
1. 井上雄一, 難波一義, 高橋康郎, 西田泰: 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, エーザイ, 東京, 2002年7月13日.