

A. 研究目的

現在の睡眠覚醒リズム障害の診断は患者の主観的訴えにより情報を収集し、『睡眠障害国際分類・診断とコードの手引き』に記載された診断基準に合致するかを検討することで行われる。この方法では客観的な数値などの評価基準がないため、臨床場面における確定診断を下すときに、支障をきたすことがある。

疾患の客観的な指標としては、体内リズムの指標であるメラトニンの分泌や体温リズムの異常があるが、そうした情報を得るには、患者負担が大きく、周囲環境よりさまざまな影響を受ける可能性もあることや、これら指標による疾患の鑑別が、実際上どの程度の感受性や特異性を持っているか明らかでない点もあり、現在のところ確定診断のためには使用しにくい。

こうした現状より、より患者さんへの負担が少なく、より正確な診断を行う目的で、一般に見られる朝型の生活を好む傾向（すなわち朝早起きの生活をも好む傾向）、夜型の生活を好む傾向（＝朝型・夜型傾向）と、睡眠相後退・前進症候群との違いを遺伝子レベルで検討し、診断の助けとすることや疾患の特徴を遺伝子レベルで明らかにすることを目的として、リズムを作り出す遺伝子（本文では今後時計遺伝子と表記する。実際には、*per1*、*per2*、*per3*、*cry1*、*cry2*、*clock*、*bmal1*、*PACAP*、*NPAS2*などをさす）の遺伝子多型と睡眠習慣の傾向を検討することとした。

こうした目的は、睡眠・覚醒リズム睡眠障害の診断や治療法の開発評価へとつながると考えられる。

B. 研究方法

朝型夜型傾向と、時計遺伝子の多型性

朝型・夜型の指標としては、海外でも広く用いられている、Horne-Osbergの朝型夜型尺度（MEQ）を用いた。

・ *hper1*

当時は一塩基置換のデータベースが整理されておらず、10人を対象に、*hper1*のエクソン部分すべてのシーケンスを行い、遺伝子多型を検索した。その結果見いだされた多型（rs2585405（C→G）（当

時はデータベースが整理されておらず、このような表記方法はなかった。））を全被験者を対象に、その遺伝子型を調べ、MEQの結果と比較した。*hper1*は生体リズムを作り出す上で重要な遺伝のひとつとして知られており、生体リズムの多様性に関連している可能性が考えられたため対象とした。

・ *hper2*

*hper2*は、一塩基置換によってアミノ酸置換 S662Gが生じ、その結果睡眠相前進症候群を引き起こすことが報告されている。上記の遺伝子多型により casein kinase I epsilon によるリン酸化を受けることができなくなることが、睡眠相の前進を引き起こす原因であると考えられている。こうした報告より、*hper2*は生体リズムの形成に重要な役割を演じる遺伝子のひとつであると考えられている。特に今回の検討では、casein kinase I epsilon によりリン酸化を受ける部位を含む exon17 内の遺伝子多型を検討し、睡眠習慣の多様性との関連を検討した。

・ PACAP

PACAPは1989年に視床下部より単離された神経ペプチドである。その後の研究はPACAPの中樞神経系での複数の働きを明らかになりつつあるが、そのひとつとして、体内時計の光同調性への関与が指摘されている。PACAPノックアウトマウスを対象とした研究では、恒暗条件での生体リズムには特に異常はないが、恒暗条件下で光刺激を与える実験を行うことで、暗期の遅い段階での光同調反応、すなわち予測される位相前進反応が大きく障害されていることを見出している。一方、暗期の早い段階での光同調反応、すなわち予測される位相後退反応は減少傾向を示すのみであったと報告されている。こうした報告はPACAP遺伝子の機能変化がヒトの睡眠習慣の多様性と関連している可能性を示唆していると考えられたため、PACAPの遺伝子の多型性と朝型夜型習慣を比較した。また、疾患ではないが、朝型・夜型傾向に発現に、PACAPの機能の多型性が関与している可能性が考えられる。そのため今回我々は、まず健康人を対象にPACAPの朝型・夜型傾向への関与を検討することとした。今回は全配列を

研究の対象としたが、今回報告までにすべての解析を終了させることができず、これまで報告されているアミノ酸置換を伴う遺伝子多型のみを対象として、朝型・夜型との関与を検討した。対象とした部位は、rs8192594(A→G)、rs2856966(G→A)、rs11540551(T→A)の三箇所とした。遺伝子配列の決定はすべて direct sequence 法により直接的に決定した。

倫理面への配慮

本研究において得られた結果は、別に情報管理者を置くことで、実験実施者が、実験より得られた情報と個人を結びつけることができない体制をとっており、倫理面への配慮がなされている。その他、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に関する不利益、危険性の排除や説明と理解などの倫理面に対する配慮に関する内容に対しては、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得ている。また、遺伝子解析に関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守している。この点に関して、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得ている。(これら指針は申請時のものであり、現在は倫理指針は更新され新たな指針、法ができてきているが(平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正)、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の施行等について(平成13年3月29日付け文科科学省研究振興局長・厚生労働省大臣官房厚生科学課長・経済産業省製造産業局長連名通知)臨床研究に関する倫理指針(平成15年7月16日厚生労働省告示第255号)、個人情報保護に関する法律(平成15年法律第57号)、実際にはそうしたものに沿った形としている)。

C. 研究結果

朝型夜型傾向と、時間関連遺伝子の多型性

健康人97名を対象に得たMEQ得点は47.6±7.85であった。と米国で報告されるMEQ得点に近いものであり、質問表によって

得られた結果はおおむね問題がないと判断した。

・hper1

10例の遺伝子多型検索によって、発見された遺伝子多型は5個であり、アミノ酸置換を伴う遺伝子多型をひとつ(rs2585405)であった。アミノ酸置換を伴う遺伝子多型は翻訳タンパクにおける機能に影響を与える可能性があり、この多型を対象に、MEQ得点との関連を検討したが、この遺伝子多型とMEQ得点とのあいだに関連は見出されなかった。今後rs2585405多型は、遺伝子マーカーとしては有用であるが、睡眠習慣に影響を与えるものではないことが判明した。

・hper2

遺伝子多型の検索を行った結果、3個のSNPsが見出されたが、アミノ酸置換を伴う遺伝子多型はひとつも見出されなかった。見出された遺伝子多型はどれも既知のものであり、新規には見出されなかった。

上記の見出された遺伝子多系3種類rs2304669、rs2304670、rs2304671に関して、97名分の検体の遺伝子型を検討し、MEQ得点との関連を χ^2 乗検定法にて検討した。検討の結果、rs2304670のallele Aが夜型傾向と有意に関連していることが明らかとなった($\chi^2=17.3891$ 、 $p=0.006$)。他の二つの遺伝子多型に関しては特に関連は見出せなかった。

・PACAP

これまでに報告のあるアミノ酸置換を伴う3つの遺伝子多型部位、rs8192594、rs2856966、rs11540551について調べた。解析が終了している対象は63名(男13名、女50名、平均年齢23±7.3歳)であった。rs8192594、rs11540551部位では塩基に変異は認められなかったが、rs2856966ではA/Aが58名、A/Gが4名、G/Gが1名認められた。一方、日本語版Horne & Ostberg調査表から得られる個人朝型夜型傾向をrs2856966のアレルによって分類したところ、朝型でアレル数がA:G=12:0、非朝型でA:G=76:6であった。これから各アレルと朝型・非朝型の関連を調べたところ、カイ二乗値が0.937915743、フィッシャーの直接確率P値が0.430059692であった。

D. 考察

朝型夜型傾向と、時計遺伝子の多型性

・ hper1

我々の検討では、hper1 遺伝子で認められた、遺伝子多型は睡眠習慣や睡眠相後退症候群との関連は見られなかった。この結果は、hper1 と睡眠周期との関連を否定するものであるが、対象がまだ少ないことから、他の時間遺伝子と並んで、hper1 についても引き続き検討が必要と思われた。

・ hper2

今回の検討では、hper2 遺伝子で認められた、遺伝子多型 2114(G→A) [NCBI dbSNP #rs2304670] の allele A を持つ個人では、夜型の睡眠習慣を持つ傾向があることが示された。しかしこの遺伝子多型はアミノ酸置換を引き起こさず、hper2 タンパク質の機能に影響を与えることは考えにくい。このため今回、睡眠習慣と関連があると考えられた遺伝子多型は mRNA の転写効率や splicing、安定性などに何らかの影響を与え、hper2 タンパクの発現量に影響を与えるのではないかと推測された。すなわち、この結果の意味合いを検討するには、培養細胞を用いた遺伝子の強制発現などにより、mRNA の転写効率や安定

性を測定するなどの実験が必要であると考えられる。

・ PACAP

今回対象とした解析範囲、解析対象の範囲において PACAP の遺伝子多型性と朝型・夜型傾向との間に関連は見出されなかった。

E. 結論

3カ年に亙り3種類の遺伝子における遺伝子多型と朝型・夜型の睡眠習慣の関連を調べた。この研究で見出された結果は、hper2 遺伝子と睡眠習慣との関連のみであった。しかし今回対象とした遺伝子はいずれも睡眠習慣の形成と関連していることはほぼ間違いがなく、今回の検討が網羅的でないことも考え合わせると、今後再び検討する必要が全くなくなったわけではないと考えられる。遺伝子の検索方法の革新や対象者の選択によっては今後も有益な情報が得られると考えられた。また、今回得られた結果の意味合いを知るうえでの引き続きの検討は意味があると考えられる。また、結果の概日リズム睡眠障害患者へのフィードバックも重要なものであると考えられ、検討を急ぐ必要があると考えている。

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

概日リズム、断眠、睡眠薬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、有竹(岡田)清夏、榎本みのり、尾崎章子、栗山健一
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:交代勤務、変形労働時間勤務における、睡眠スケジュール変更や長時間労働による影響か睡眠、遂行能力、認知機能などにどのような影響を与えるか、概日リズム睡眠障害における超短時間型睡眠薬の効果を明らかにするため実験を行った。

平成 15 年度:シフトワークによる睡眠・遂行能力・認知機能への影響を明らかにするため、4名の健常被験者を用いて 8 日間の実験を行った。29 時間にわたる半座位での断眠に引き続いて昼夜逆転した生活を 3 日間を行い、再び 30 時間の半座位での断眠を行った。昼夜逆転した 3 日間は午前 0 時より午前 5 時まで 10,000 lux の高照度光を照射し、覚醒中に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調べた。

高照度光照射により、生体リズム位相の指標である深部体温最下点は平均 6.68 時間後退したが、生体リズム位相と睡眠位相のずれた内的脱同調の状態にとどまった。

逆転第 1 夜の睡眠はコンスタントルーチンによる睡眠不足の蓄積にもかかわらず、睡眠効率が低い不安定な睡眠であった。第 4 夜の睡眠で睡眠段階 2 が増加し、睡眠前半で入眠後覚醒回数が減少していた。シフトワーク中は、睡眠スケジュール変更直後の方が質が悪く、同じ睡眠スケジュールを継続することで、内的脱同調にもかかわらず次第に睡眠の質が向上していくことがわかった。

平成 16 年度:超短時間型睡眠薬の治療効果が服用した際の生体リズム位相により異なるかどうか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。被験者をランダムに、2 日目の午後 6 時にトリアゾラム (TRZ) 0.25mg を服用する者と 3 日目午前 0 時に服用する者に分けた。最初の 28 時間の深部体温リズムについて検討し、深部体温最低点の 6-12 時間に TRZ を服用した者 6 名を Early 群 (E 群)、同 0-6 時間前に TRZ を服用した者 5 名を Late 群 (L 群) として比較した。

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。しかし、その作用は早い生体リズム位相で投与された場合は短時間で消失してしまうことがわかった。また、投与時の生体リズム位相の違いにより、TRZ が逆方向の作用を示す場合がみられた(徐波睡眠、総睡眠時間、徐波睡眠潜時、REM 睡眠潜時)。

平成 17 年度:長時間労働における客観的遂行能力、主観的覚醒度に対して概日リズム位相と睡眠負債がどのように影響を及ぼすかを明らかにするため、12 名の健常被験者でコンスタントルーチンを用いて実験を行った。客観的遂行能力(単純反応時間)は断眠開始後 14 時間から低下し、メラトニン分泌開始時刻(DLMO)その後 2 時間(体内時計の示す夜)が最長で、DLMO 後 12-16 時間(体内時計の示す日中)が最短となる概日リズムを持っていた。その他の身体・精神機能は、主に断眠・睡眠不足によって影響を受けるもの、主に生体リズムによって影響を受けるもの、両者の影響を受けるものがあり、シフトワーク中、特に深夜勤務中には日常の生活におけるこれらの機能の調和がとれなくなり、心身の不調や、ミス・事故を誘発しやすいことが示された。

平成 15 年度

A. 研究目的

睡眠スケジュール変更による遂行能力・認知機能への影響を調べるため、8 日間に渡る実験を行い、このうち 3 日間は睡眠スケジュールを逆転した生活を送らせる。睡眠スケジュール逆転により、睡眠・遂行能力・認知機能にどのような影響が生じるかを検討する。

B. 研究方法

対象は 20 歳代の健常成人男子 4 名である。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。



図1:実験スケジュール

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装着後、0 時より実験第 2 日目の 7 時まで睡眠をとった (図 1)。

第 2 日目朝 7 時より第 3 日目 12 時まで、29 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)。コンスタントルーチン終了後 (第 3 日目 12 時) より第 6 日目 19 時まで、睡眠スケジュールを逆転した生活に入り、12 時より 19 時まで睡眠、19 時より 12 時まで覚醒とし、食事は 20 時、2 時、8 時に与えた。逆転した睡眠スケジュールへの生体リズムの同調を促すため、生体リズム位相後退反応の起こる第 4 日目より第 6 日目の 0 時から 5 時にかけて 10,000 lux の高照度光照射を行った。睡眠・生体リズム研究・治療ユニットのリビングルームの壁面に設置された高照度光照射装置を用い、30 秒に 1 回は照射装置を直視するよう被験者に指示した。

第 6 日目 19 時より再び 29 時間のコンスタントルーチンを行い、前回と同様にポリグラフ、深部体温を連続記録し、1 時間ごとのヴィジュアルアナログスケールによる主観的精神状態評価、7 回の遂行能力・認知機能検査を行った。コンスタントルーチン終了後、被験者には第 8 日目 0 時より 7 時まで睡眠をとらせた。

睡眠中およびコンスタントルーチン中のポリグラフ記録は脳波 4 チャンネル (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1)、眼球運動 2 チャンネル (垂直、水平)、心電図 1 チャンネルよりなり、睡眠中のポリグラフ記録は国際判定基準に従って睡眠段階判定を行った。

深部体温・末梢体温は 1 分ごとに携帯型記録装置に記録され、2 回のコンスタントルーチン中の体温記録をダブルコサイナー法によりフィッティングさせ周期、頂点位相、最下点位相を求めた。2 回のコンスタントルーチンの最下点位相差により、睡眠スケジュールの逆転および高照度光照射による生体リズム位相変化を求めた。

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伏時間を記録した。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

被験者	逆転前最下時刻	逆転後最下時刻	位相変化(時間)
A	6:56	11:41	4.75
B	6:07	13:37	7.62
C	4:22	12:30	8.50
D	6:07	11.59	5.86

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. 生体リズム位相の変化

表に深部体温最下点と睡眠スケジュール逆転・高照度光による位相変化を示した。

逆転前の深部体温最下時刻は 5:53±1:05 であ

ったが、逆転後には 12:34±0:56 になり、位相変化は 6.68±1.69 時間であった。3 日間に渡って 10,000 lux の高照度光を位相後退班のが起こる時間帯に照射したことにより、1 日当たり約 2.23 時間のペースで生体リズム位相が後退した。しかし、睡眠スケジュール逆転による 12 時間の位相変化には追いつけておらず、生体リズム位相と、睡眠位相のずれた内的脱同調の状態である。

2. 睡眠指標の変化

シフトワーク開始直後と数日間経過後の影響を検討するため、全 6 夜の睡眠ポリグラフのうち第 3 日目（逆転第 1 夜）と第 6 日目（逆転第 4 夜）の 1 夜全体および、前半夜、後半夜について対応のある t 検定を用いて比較した。まず、睡眠全体についての比較を示す。「*」は t 検定による有意差を示す。

	逆転第 1 夜	逆転第 4 夜	
総睡眠時間(分)	354.1 ±53.4	401.9 ±12.6	
覚醒(分)	57.5± 54.8	23.2± 10.6	
段階 1(分)	28.2±9.5	36.5± 25.2	
段階 2(分)	143.0 ±27.9	194.5 ±41.9	*
段階 3+4(分)	79.2± 28.4	63.2± 25.2	
レム睡眠(分)	103.2 ±36.4	107.6 ±6.2	
ノンレム睡眠(分)	250.9 ±39.9	294.2 ±10.3	
睡眠効率(%)	86.1± 13.2	94.5±2.5	
覚醒(%)	13.9± 13.2	5.5±2.5	
段階 1(%)	6.9±2.3	8.6±6.0	
段階 2(%)	34.7±6.6	45.7±9.7	*
段階 3+4(%)	19.2±6.7	14.9±5.9	
レム睡眠(%)	25.2±9.3	25.3±1.4	
ノンレム睡眠(%)	60.9±9.1	69.2±2.2	
入眠潜時(分)	12.8±6.4	10.8±5.4	
レム潜時(分)	43.5± 37.0	73.4± 58.6	
入眠後覚醒回数	13.8±5.9	17.5± 10.8	

睡眠段階 2 が逆転第 4 夜で有意に増加していた。逆転第 1 夜は 29 時間の断眠後の睡眠であり、睡眠不足が蓄積しているにもかかわらず、睡眠効率（実際に眠った時間/床上時間）は 86.1%と覚醒

の多い不良な睡眠であることが解る。次に睡眠前半についての比較を示す。

	逆転第1夜	逆転第4夜	
総睡眠時間(分)	195.9 ±5.4	196.4 ±13.7	
覚醒(分)	9.8±5.6	16.0± 12.4	
段階1(分)	12.8±7.8	23.9± 25.1	
段階2(分)	68.8± 20.3	90.6± 14.8	
段階3+4(分)	66.4± 21.1	37.0± 22.8	
レム睡眠(分)	47.9± 21.7	44.9± 12.9	
ノンレム睡眠(分)	148.0 ±18.0	151.5 ±3.0	
睡眠効率(%)	95.3±2.7	92.4±5.9	
覚醒(%)	4.7±2.7	7.6±5.9	
段階1(%)	6.2±3.7	11.3± 12.0	
段階2(%)	33.4±9.7	42.7±6.8	
段階3+4(%)	32.2± 10.0	17.4± 10.7	
レム睡眠(%)	23.3± 10.7	21.1±6.0	
ノンレム睡眠(%)	71.9±8.0	71.3±1.3	
入眠後覚醒回数	4.5±3.0	3.8±1.7	*

入眠後覚醒回数は逆転第1夜で有意に多く不安定な睡眠であることがわかる。有意差はみられなかったが、逆転第4夜では深い睡眠である。段階3,4が減少していることが解る。最後に睡眠後半についての比較を示す。

有意差はみられなかったが、逆転第4夜では覚醒が増加していることが解る。

3 主観的精神状態の変化

第2日目から3日目にかけての1回目のコンスタントルーチンおよび、睡眠スケジュール逆転後の第6日目から7日目にかけてのコンスタントルーチン中のヴィジュアル・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軸はコンスタントルーチン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。○は1回目のコンスタントルーチン中の変化を●は2回目のコンスタントルーチン中の変化を示している。アスタリスクは各試行ごとに対応のあるt検定で有意

差があった項目を示している。

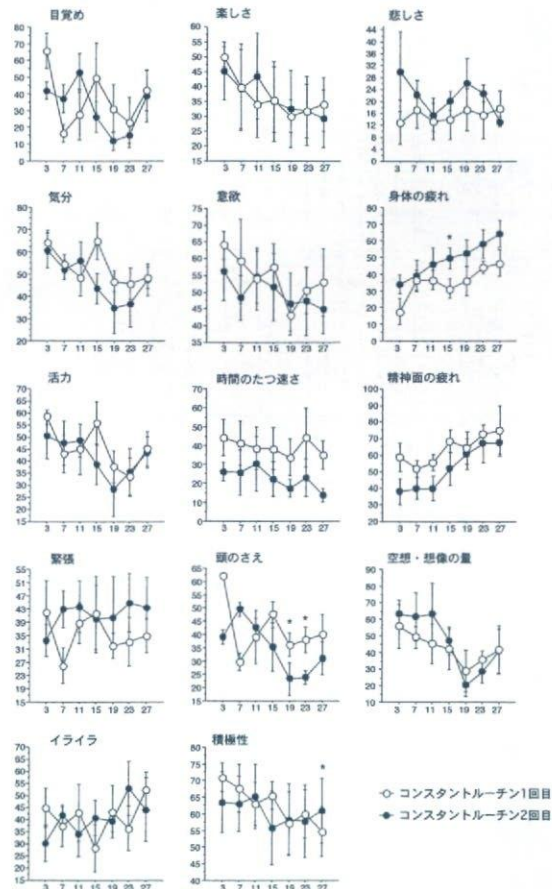


図2: ヴィジュアル・アナログ・スケールによる主観的精神状態の変化1

コンスタントルーチンは1回目2回目とも全く同じ条件で行っているため、1回目2回目で差がなかった項目は断眠による影響を主として受けており、違いがあった項目は睡眠スケジュール逆転による生体リズム位相の変化によって影響を受けたことを示す。コンスタントルーチン中の経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析を行った。

コンスタントルーチン経過時間によって有意な効果が認められた項目は、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、頭のさえ、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れであった。睡眠スケジュール逆転前後によって有意な効果が認められた項目は目覚め、頭のさえであった。

t検定により、同じコンスタントルーチン経過時間で睡眠スケジュール逆転前後で有意な違いがあった項目は、頭のさえ、積極性、身体面の疲れにみられた。

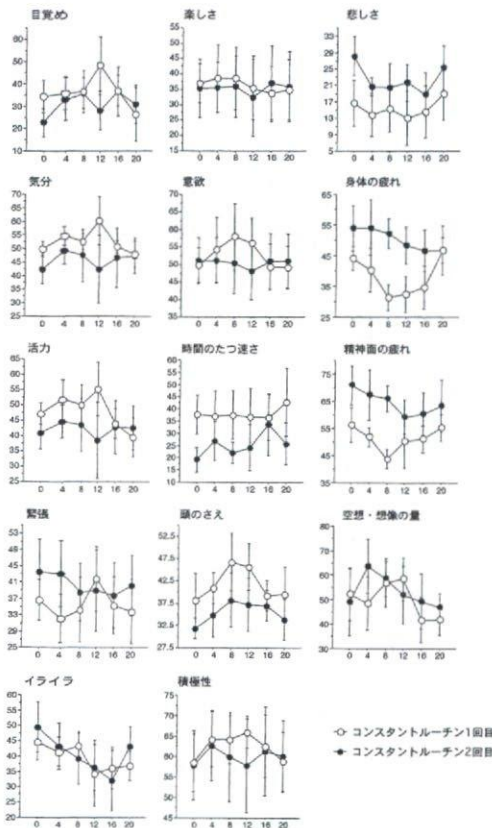


図3：ヴィジュアル・アナログ・スケールによる主観的精神状態の変化2

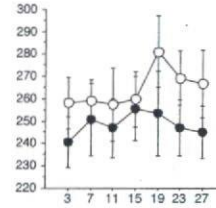
生体リズム位相による影響をより明らかとするため、深部体温最下点を0:00として、解析を行った。図3に深部体温最下点を0:00としてヴィジュアル・アナログ・スケールの変化を示す。X軸は深部体温最下点からの経過時間、Y軸はヴィジュアル・アナログ・スケールによる主観的精神機能の変化、バーは標準誤差を示し、○はコンスタントルーチン1回目の変化を、●は睡眠スケジュール逆転後のコンスタントルーチン中の変化を示す。深部体温最下点からの経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析により解析した。深部体温最下点からの経過時間により有意な効果がみられたのはいろいろ、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れであった。睡眠スケジュール逆転前後で有意な効果がみられた項目はなかった。

4. 単純反応時間の変化

コンスタントルーチン中の単純反応時間の変化を図4に示した。上段はコンスタントルーチン経過時間による変化を、下段は深部体温最下点からの経過時間による変化を示し、X軸は経過時間を、Y軸は反応潜時(msec)を、バーは標準誤差を示している。○はコンスタントルーチン1回目の変化を、●は睡眠スケジュール逆転後のコンスタントルーチン中の変化を示す。

最下点よりの経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析を行ったが、繰り返し要因、睡眠スケジュール逆転前後ともに有意な効果は得られなかった。

コンスタントルーチン経過時間による変化



深部体温最下点からの経過時間による変化

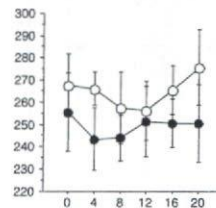


図4：単純反応時間の変化

5. 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コンスタントルーチン経過時間による変化を図5に示した。X軸はコンスタントルーチン経過時間を、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。○はコンスタントルーチン1回目の変化を、●は睡眠スケジュール逆転後のコンスタントルーチン中の変化を示す。コンスタントルーチン経過時間および、深部体温最下点よりの経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析を行った。有関連語の反応時間に睡眠スケジュール逆転による効果がみられた。

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深部体温最下点からの経過時間による変化を図6に示した。X軸は深部体温最下点よりの経過時間を、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。○はコンスタントルーチン1回目の変化を、●は睡眠スケジュール逆転後のコンスタントルーチン中の変化を示す。コンスタントルーチン経過時間および、深部体温最下点よりの経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析を行った。有関連語の反応時間に睡眠スケジュール逆転による効果がみられた。

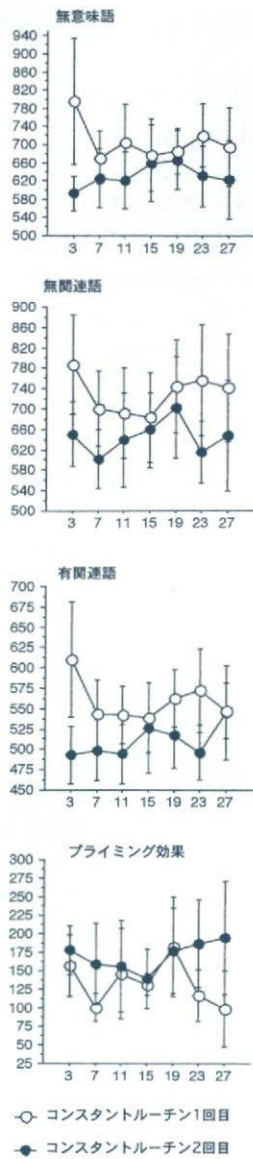


図5：プライミング指標の変化1

6. 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、相関分析を行った。

単純反応時間は主観的な楽しさ ($r=0.64$)、意欲 (0.52)、時間のたつ速さ (0.63) と正の相関を示した。

無意味語に対する反応時間は直腸音と下肢の体表温の差 (0.50)、空想・想像の量 (0.58) と正の相関を、緊張 (-0.53) と負の相関を示した。無関連語に対する反応時間は空想・想像の量 (0.58) と正の相関を示し、緊張 (-0.57) と負の相関を示した。有関連語に対する反応時間は空想・想像の量 (0.58) と正の相関を示し、緊張 (-0.51) と負の相関を示した。プライミング効

果は空想・想像の量 (0.52) と正の相関を示した。

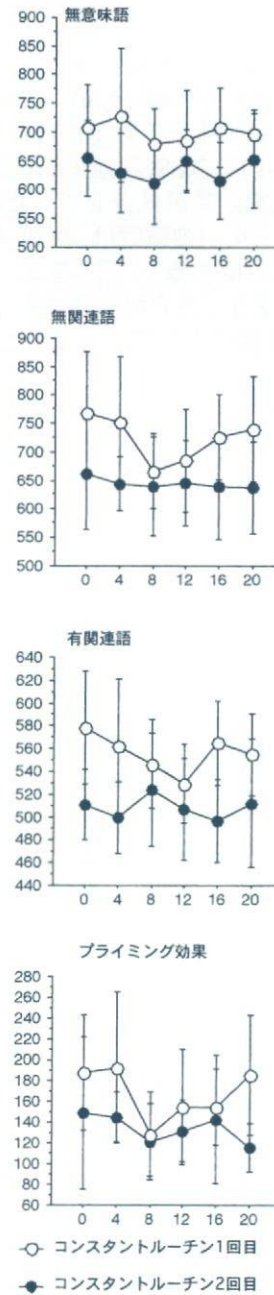


図6：プライミング指標の変化2

D. 考察

シフトワークによる睡眠・主観的精神機能・遂行能力・認知機能への影響を検討するため、逆転した睡眠スケジュールを4日間行い、この前後に生体リズム指標を捉えるのに適したコンスタントルーチンを行い、これらの指標を調べた。実際のシフトワークをシミュレートするため、睡眠スケジュール逆転中には夜中に当たる時間帯に高照度光照射を行った。

高照度光照射により、生体リズム位相の指標である深部体温最下点は平均 6.68 時間後退した。し

かし、睡眠スケジュール逆転による 12 時間の位相変化には及ばず、生体リズム位相と睡眠位相のずれた内的脱同調の状態にとどまった。

睡眠は逆転第 1 夜と第 4 夜のポリグラフを解析し睡眠構造を比較した。逆転第 1 夜はコンスタントルーチンによる睡眠不足の蓄積にもかかわらず、睡眠効率が低い不安定な睡眠であった。第 1 夜と第 4 夜の比較では第 4 夜で睡眠段階 2 が増加し、睡眠前半で入眠後覚醒回数が減少していた。このことより、シフトワーク中の睡眠は、睡眠スケジュール変更直後の方が質が悪く、同じ睡眠スケジュールを継続することで、内的脱同調にもかかわらず次第に睡眠の質が向上していくことがわかった。

主観的精神機能は睡眠スケジュール逆転前後のコンスタントルーチン中にヴィジュアル・アナログ・スケールを用いて、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 項目について測定した。

断眠の影響についてはコンスタントルーチン経過時間によって判定した。時間経過によって有意な効果が認められた項目は、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、頭のさえ、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れであった。睡眠スケジュール逆転前後によって有意な効果が認められた項目は目覚め、頭のさえであった。

生体リズム位相の影響については深部体温最下点からの経過時間によって判定した。深部体温最下点からの経過時間により有意な効果がみられたのはいらいら、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れであった。睡眠スケジュール逆転前後で有意な効果がみられた項目はなかった。

以上より主観的精神機能のうち、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れは睡眠不足と生体リズム位相の両方の影響を受け、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、頭のさえは睡眠不足の影響を、いらいらは生体リズム位相の影響を受けていると考えられる。

客観的眠気の指標である単純反応時間は今回の実験では睡眠不足、生体リズム位相のいずれの影響も受けなかった。しかし、同様にコンスタントルーチンを用いた我々の未発表の研究では、単純反応時間は覚醒維持時間が長くなるほど延長するという結果がえられており、さらに実験を重ね被験者数を増やす必要があると思われた。

無意識下の情報処理を反映するプライミング効果は睡眠不足および生体リズム位相の影響を受けなかった。個々のプライミング指標では有関連語に対する反応時間がコンスタントルーチン 2 回目短縮するという結果が得られた。これに関してはプライミング課題への慣れあるいは順序

効果による影響も除外できないため、今後実験デザインをかえて同様の検討を行う必要がある。主観的精神機能指標、プライミング指標、体温指標相互間の相関解析では様々な指標間で相関がえられた。とくにプライミング効果が空想・想像の量と相関したことは、プライミングが無意識な着想と関連することから興味深い結果といえよう。

E. 結論

人工環境下においてシフトワークをシミュレートした実験を行い、生体リズム位相、睡眠、主観的精神機能、客観的眠気の指標、無意識下の脳内処理過程を反映するプライミング効果を検討した。

連続して夜勤が続く場合には、生体リズム位相が睡眠位相と乖離した内的脱同調の状態が長期間持続するにもかかわらず、睡眠スケジュール変更直後がもっとも睡眠の質が悪く、日数の経過にもとまって睡眠の質は次第に改善してることがわかった。

主観的精神機能のうち、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れは睡眠不足と生体リズム位相の両方の影響を受け、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、頭のさえは睡眠不足の影響を、いらいらは生体リズム位相の影響を受けていた。客観的眠気の指標、プライミング効果は睡眠スケジュールの変更による影響を受けなかった。

平成 16 年度

A. 研究目的

睡眠相後退症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群、時差症候群、交代勤務睡眠障害などの概日リズム睡眠障害の治療では、超短時間型の睡眠薬が投与されることが多いが、効果は限定的であり、注意力低下、ふらつきなどの副作用のみが強く出現することが多い。近年、時間薬理学が注目されるようになり、同じ薬剤でも生体リズム位相によって、主作用や副作用出現の程度が変化することがわかってきた。これに基づいて、抗ガン剤や降圧剤をもっとも効果が大きく、副作用の少ない生体リズム位相に投与する試みが行われ、よい結果を得ている。睡眠は生体リズムと密接な関係があるにもかかわらず、これまで睡眠薬の投与において生体リズム位相が考慮されることはなかった。以上のような点をふまえて、睡眠薬の主作用、副作用が投与された生体リズム位相でどのように異なるかを明らかにするのが本研究の目的である

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。

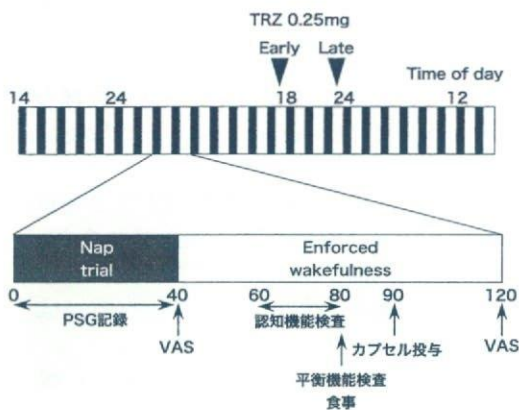


図1：実験スケジュール

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装着後、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、ノンカフェイン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 0.25 mg 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、被験者7名は TRZ 0.25 mg を2日目午後6時に、残りの7名は3日

目午前0時に服用させた。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、認知機能の検査はノートパソコンを用いて座位で行わせた。遂行能力の測定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。

体温の最低点位相に対して、6-12 時間前に TRZ を服用した者を Early 群 (E 群)、0-6 時間前に服用した者を Late 群 (L 群) とした。

TRZ 服用後の 16 時間 (TRZ 日) と BL 日の同時刻の諸指標を、E 群 vs L 群 (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. 被験者の群分け

深部体温の最低点に対して 6-12 時間前に TRZ を服用した者が 6 名 (21.7±1.6 歳)、0-6 時間前に TRZ を服用した者が 5 名 (21.4±3.4 歳)、0-6 時間後に TRZ を服用した者が 1 名 (22 歳)、6-12 時間後に TRZ を服用した者が 2 名 (23.5±2.1 歳) であった。このうち、深部体温最低位相の 6-12 時間前に TRZ を服用した者を E 群、0-6 時間前に TRZ を服用した者を L 群とした。

2. 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 48.5±7.5, L 群 53.6±6.0 で群間で有意差はみられなかった。

3. 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 5:20±0:25, L 群 4:36±0:16 で群間で差はみられなかった。

4. 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。

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 2.5-4.5 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 群で目覚め感の改善が強かった。

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 0.5-2.5 時間にみられ、E 群で悪化の度合いが大きかった。

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 (E 群の方が活力の増大が大きい) と 12.5 時間 (E 群で改善、L 群で悪化) でみられた。

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。

時間のたつ速さは投与後 4.5 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 14.5 時間で TRZ 日で有意に改善した。同時に有意な交互作用が認められ、E 群では改善し、L 群ではわずかに低下した。

積極性は投与後 4.5 時間で TRZ 日に有意に低下した。

疲労は投与後 14.5 時間で TRZ 日で有意に強かった。

緊張、イライラ、食欲にはいずれの効果も認めなかった。

5. 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。

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 15.5 時間で TRZ 日で有意に短縮した。有意な交互作用は服用後 11.5 時間後に認められ、E 群で延長、L 群で短縮した。

最小反応時間は TRZ 服用後 3.5 時間、11.5 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 5.5 時間 (E 群では変化なく、L

群で短縮)、11.5時間(E群で延長、L群で短縮)でみられた。

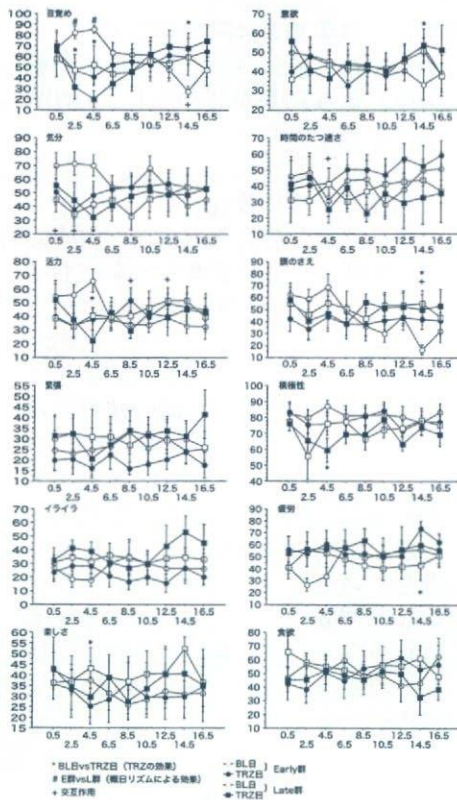


図 2

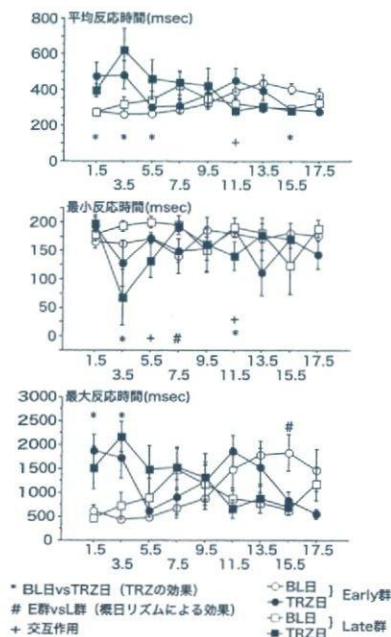


図 3

最大反応時間はTRZ服用後1.5-3.5時間でTRZ日に有意に延長した。服用後15.5時間ではE群で有意に長かった。

6. 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。

7. 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、直腸温は明け方が最低で、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4(次ページ)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。

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)、11-15時間(L群がE群より高い)で群間に有意差がみられた。有意な交互作用は服用5時間後、9時間後にみられ、いずれもE群で有意に上昇していた。

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。有意な交互作用は服用13時間後にみられ、E群では上昇したのに対し、L群では下降していた。

手背直腸温度差では、服用7時間後で、TRZ日に有意な低下がみられた。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。

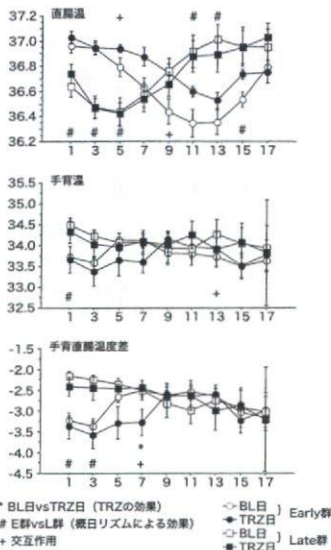


図 4

8. 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アープ (#) で、有意な交互作用が得られた時点を示アープ (+) で表してある。

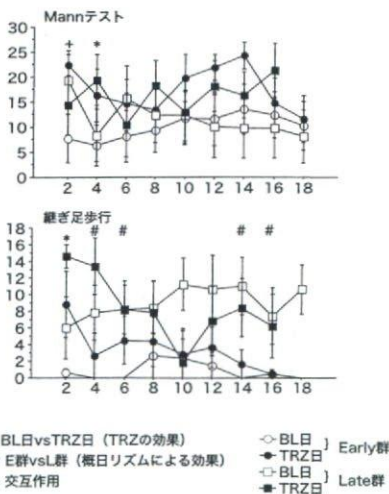


図 5

Mann テストでは TRZ 服用 4 時間後に TRZ 日に

有意にスコアが悪化した。有意な交互作用は服用 2 時間後にみられ、E 群では悪化、L 群では改善していた。

継ぎ足歩行では服用 2 時間後に TRZ 日に有意にスコアが悪化した。服用 4-6、14-16 時間後に投与時刻による有意な効果が認められ、いずれも L 群でふらつきが強かった。

9. 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。

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) が得られた時点を示アステリスク (*) 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アープ (#) で、有意な交互作用が得られた時点を示アープ (+) で表してある。

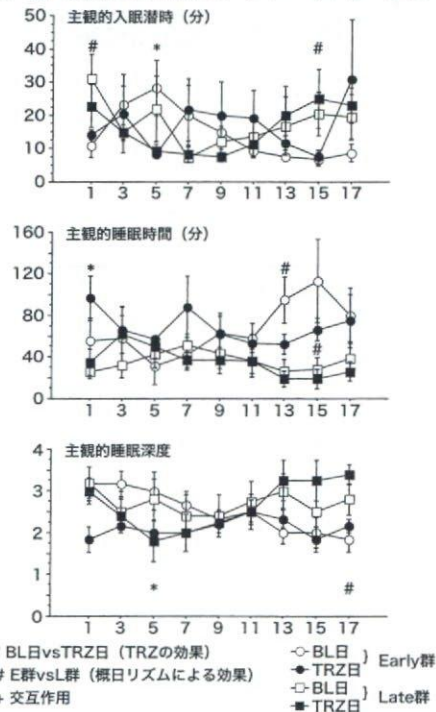


図 6

主観的入眠潜時は TRZ 服用 5 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 1 時間後に TRZ 日でも有意に延長した。服用 13 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 5 時間後で TRZ 日のほう

が有意に深かった。服用 17 時間後に群間で差がみられ、L 群の方が深かった。

10. 客観的睡眠指標の変化

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。

覚醒は TRZ 服用 2.5-4.5 時間後に TRZ 日で有意に減少した。4.5-6.5 時間後に E 群で L 群より有意に多く、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 0.5 時間後にみられ E 群では減少したが、L 群では増加した。

段階 2 は服用 6.5 時間後に TRZ 日で有意にぞかした。有意な交互作用は服用後 4.5 時間 (E 群では増加、L 群では減少) と 6.5 時間 (L 群では増加し、E 群ではわずかに減少) でみられた。

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 (E 群では増加、L 群では減少)、6.5 時間後 (L 群では増加、E 群では減少) でみられた。

段階 REM は TRZ による変化はみられなかったが、服用 4.5-6.5 時間後には L 群で有意に多く、14.5 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 時間後と 6.5 時間後に TRZ 日で有意に増加した。服用 2.5 時間後では L 群の方が有意に多かった。有意な交互作用は服用 4.5 時間後 (E 群は増加、L 群は減少) と 6.5 時間後 (L 群では増加、E 群では減少) にみられた。

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。4.5-6.5 時間後に L 群で E 群より有意に多く、14.5-16.5 時間後に E 群で L 群より有意に多かった。有意な交互作用は 0.5 時間後にみられ L 群では減少したが、E 群では増加した。

段階 1 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 2.5-4.5 時間で TRZ 日に有意に短縮した。服用後 4.5-6.5 時間では E 群の方が有意に長く、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 時間後にみられ、L 群で延長し、E 群で短縮した。

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。服用後 0.5 時間では E 群の方が長かった。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 4.5 時間で TRZ 日に短縮した。服用 6.5 時間後で E 群の方が L 群より長く、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、E 群では短縮し、L 群では延長していた。

D. 結果のまとめと考察

1) 客観的睡眠指標: TRZ 0.25mg は投与された生体リズム位相にかかわらず、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。概日リズムの影響は投与後約 12 時間経過してから出現するが多かったが、覚醒、REM 睡眠、NREM 睡眠、入眠潜時、徐波睡眠潜時、REM 潜時では服用直後や服用 8 時間以内にみられた。TRZ による逆方向の作用を示す交互作用は覚醒、段階 2、徐波睡眠、NREM 睡眠、総睡眠時間、入眠潜時、徐波睡眠潜時、REM 睡眠潜時でみられた。全体として催眠作用は L 群の方が持続した。

2) 主観的睡眠指標: TRZ による主観的睡眠指標の改善は短時間しかみられなかった。

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: 服用直後から 4 時間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 5 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、TRZ の影響はほとんど見られなかった。

健常被験者対し、異なる生体リズム位相で取りアゾラムを投与した場合、約 5 時間にわたって睡眠を改善させるが、その効果の強さは生体リズムにより影響を受け、異なることがわかった。特に早い時間帯に投与された場合睡眠薬の効果は急速に消失すると考えられた。また、睡眠指標の中には異なる生体リズム位相に投与したことにより逆向きの変化が現れる者があることも明らかとなった。概日リズム睡眠障害のうち、健常者が急激な睡眠覚醒スケジュールの変更を行うことによって起きる時差症候群、交代勤務睡眠障害の場合は今回の実験結果と同様の作用・副作用が出現すると考えられた。この場合、内的な生体リズムを考慮せずに睡眠薬を服用しても十分な効果が得られないと考えられる。今回の実験では午後

6時と午前0時投与のみであったが、今後午前6時、正午などの投与時刻を追加して同様の実験を行うことで、様々な生体リズム位相における睡眠薬の作用のデータを蓄積することが、こうした概日リズム睡眠障害の治療に役立つと思われる。

現在のところ原因不明の睡眠相後退症候群や非24時間睡眠覚醒症候群でトリアゾラムなどの超短時間型睡眠薬が全く治療効果を示さないことについては今回の実験ではシミュレートできなかった。この原因として、1)こうした患者の睡眠制御は、健常者の睡眠制御とは異なっているため、2)今回の実験で行ったよりも睡眠薬服用時刻が生体リズム位相に対して前進あるいは後退しているため、などが考えられる。さらに投与時刻を前進あるいは後退させて同様の実験を行うと共に、今後患者で同様の実験を行う必要がある。

E. 結論

超短時間型睡眠薬の作用は異なる生体リズム位相に投与することにより変化する。特に通常の入眠時刻よりも早く投与した場合、効果の持続が短くなる。時差症候群、交代勤務睡眠障害ではこの点を考慮して睡眠薬を服用する必要がある。

F. 健康危険情報

交代勤務者が超短時間型睡眠薬で仮眠をとった後の勤務は、ミスを引き起こしやすい。

平成17年度

A. 研究目的

近年、社会の24時間化にともなって、交代勤務者や変形労働時間勤務者が増加している。旧労働省の平成11年賃金労働時間制度等総合調査3によると、夜勤交代勤務を採用する企業の割合は15-20%で、所定労働時間の一部が深夜帯（午後10時～午前5時）にかかる企業は9%、25%以上の企業が深夜に稼働しており、全労働人口の8.6%（580万人）がこの時間帯に就労している。変形労働時間制（労働時間が週40時間以内であれば8時間以上就労する日を設けられる制度）を採用する企業は53%にのぼっている。また、フレックスタイム制（各自が始業・終業時刻を設定できる制度）、裁量労働制（一律の勤務時間の設定がなされない専門業務、企画業務に対して、業務に対応する「みなし労働時間」を設定）を採用する企業も増え、就労時間帯が多様化している。

夜間や深夜に勤務を行う場合、どうしても睡眠不足となりやすい。勤務者は睡眠不足を仮眠によって解消しようとするが、通常と異なった時間帯に概日リズムに逆らって仮眠をとる必要がある

ため、浅く不安定な睡眠となりやすく、睡眠不足が解消しにくい。睡眠不足がなくても概日リズムの作用により、勤務時間中に遂行能力や覚醒度が低下し、ミスや事故が起こりやすい。

交代勤務や変形労働時間勤務において遂行能力、覚醒度が、概日リズム、睡眠負債によってどのように影響を受けているかを明らかにすることが、この研究の目的である。

今回の研究では、コンスタントルーチンと呼ばれる手法を用いた。コンスタントルーチンは、睡眠、食事、体動などによる影響を除外して、さまざまな生理指標の変化を調べるために、室温、湿度、照度を一定にした恒常環境下でリクライニングチェア上で眠らずに過ごす。食事も短い間隔で少量ずつを与える。健常被験者を用いてさまざまな概日リズム位相からコンスタントルーチンを行い、概日リズム位相と覚醒持続時間が遂行能力や主観的指標、内分泌指標にどのような影響を与えるかを検討した。

B. 研究方法

対象は若年健常成人12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。

実験デザインを図1に示した。被験者は実験一日目の夕刻に、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装着後、0時から7時までの7時間の適応睡眠をとったのち、30時間のコンスタントルーチンを行い、その後十分な回復睡眠をとる。

12名のうち4名は第1回のコンスタントルーチン終了後、12時から19時まで昼夜逆転した睡眠を4日間とり、1回目のコンスタントルーチンによる睡眠不足を解消し、4回目の昼夜逆転した睡眠ののち、19時から2回目の30時間のコンスタントルーチンを行った。

実験期間中は室温24±0.1℃、湿度50±1%に保たれた環境で過ごした。照度は睡眠中は1 lux以下、コンスタントルーチン中は10 lux、これ以外の覚醒中は150 luxとした。コンスタントルーチン中は食事は2時間ごとに150 Kcalを摂取

させ、水分はノンカロリー、ノンカフェインのミネラルウォーターか麦茶を自由にとらせた。深部体温・体表温（肩、手背、足背）を、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連続記録した。就床中は睡眠ポリグラフを記録した。コンスタントルーチン中は前腕静脈に留置したエラストナー針より1時間ごとに採血を行い、成長ホルモン（GH）、コルチゾール、テストステロン、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、メラトニンの血中濃度を測定した。また、気分・眠気等の主観的指標を1時間ごとにヴィジュアル・アナログ・スケール（VAS）を用いて測定し、遂行能力・認知機能試行を4時間ごとにノートパソコンより提示し、結果を記録した。

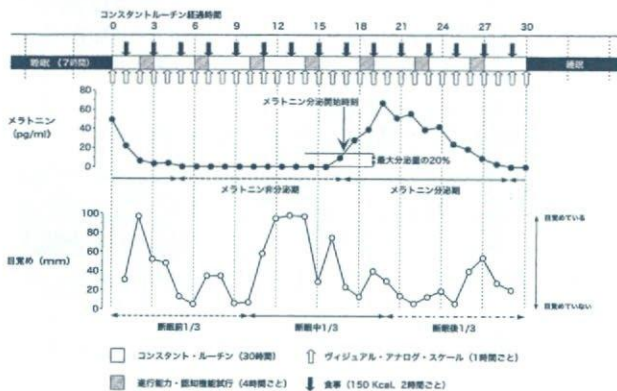


図 1: 実験デザイン

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座位で行われた。遂行能力の測定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。

血中メラトニン濃度の変化より暗所におけるメラトニン分泌開始時刻（DLMO: dim light melatonin onset）を各コンスタントルーチンごとに求めた。DLMOはメラトニン濃度が最大分泌量の20%となった時点とした。

DLMOの後12時間に相当する時間帯を「メラトニン分泌期」DLMOの前12時間に相当する時間帯を「メラトニン非分泌期」とし、コンスタントルーチン開始後0~10時間を「断眠前1/3」、同開始後10~20時間を「断眠中1/3」、同開始後20~30時間を「断眠後1/3」として、分散分析を用いてメラトニン分泌を「概日リズム」断眠経過を「断眠」とした2つの効果について解析した。

すなわち、1)「概日リズム」による有意な効果が観察されれば、その指標は体内時計による概日リズムの影響を受けている、2)「断眠」による有意な効果が観察されれば、その指標は断眠による影響を受けている、3)「概日リズム」と「断眠」の有意な交互作用が観察されれば、体内時計位相と断眠による独立ではない複合的な作用を受けていることが示される。

（倫理面への配慮）

実験プロトコルは国立精神・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. コンスタントルーチンと概日リズム位相の関係

16のコンスタントルーチンのうち、「メラトニン非分泌期」からコンスタントルーチンが開始し

たものが12、「メラトニン分泌期」から開始したものが4であった。メラトニン分泌開始時刻とコンスタントルーチン開始時刻が一致しているものはなく、すべての被験者で「メラトニン分泌期・非分泌期」および「断眠前3分の1・断眠中3分の1・断眠後半3分の1」のいずれかの組み合わせで、1ポイント以上のデータを記録することができた。このデータの平均値を被験者ごとに求め、解析を行った。

2. 単純反応時間の変化

遂行能力を最もよく反映する単純反応時間の変化を図2に示した。縦軸は被験者ごとに標準化したパーセント値(全試行の最大値=100、最小値=0)である。バーは標準誤差を示し、2次関数によってフィットさせた曲線をオーバーラップさせて示した。

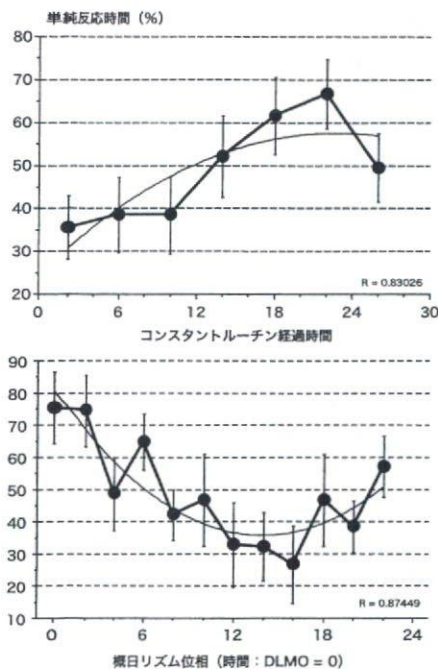


図2:単純反応時間の変化

上段のグラフはコンスタントルーチン中の経過を表し、横軸はコンスタントルーチンの経過時間である。コンスタントルーチン中に4時間ごとに7回試行を行ったが、単純反応時間はコンスタントルーチン開始後10時間までは大きな変化は見られないが、開始後14時間からコンスタントルーチンの経過に伴い延長した。すなわち、断眠によって単純反応時間が増大したことが示されている。

最後の7回目のみ単純反応時間が短縮しているが、この原因は2つ考えられる。1つは被験者がこの回が最後の試行であると考えて、モチベーションが高まったことである。被験者にはこの回

で最後であることは知らせていなかったが、事前の説明で、コンスタントルーチン中の試行は7回であることは被験者に知らされており、この回が最後の試行であるということを知覚している被験者が多かったと思われ、被験者のモチベーションに影響した可能性がある。

もう一つは概日リズムによる影響である。メラトニン非分泌期(体内時計による日中)からコンスタントルーチンがスタートした場合は、最後の回は体内時計による日中になっており、概日リズムにより再び遂行能力が回復してくると考えられる。メラトニン非分泌期からコンスタントルーチンを開始した被験者が多かった(16回のうち12回)ため、概日リズムによる影響が現れてしまったと考えられる。図2下段は概日リズム位相による単純反応時間の変化を示し、横軸は概日リズム位相をメラトニン分泌開始時刻(DLMO)を0時として2時間刻みで表したものである。すなわち、DLMOの2時間前に試行があっていた場合は、DLMOから22時間となる。単純反応時間はDLMOとその後2時間が最長で、DLMO後12-16時間が最短となる概日リズムを持っていることがわかる。このように、遂行能力の変化は、断眠と概日リズム位相からそれぞれ影響を受けていた。

3. 生理指標に対する断眠と生体リズム位相の影響

単純反応時間以外の指標も、断眠と生体リズム位相の影響を受けていることが考えられるため、DLMOの後12時間に相当する時間帯を「メラトニン分泌期」DLMOの前12時間に相当する時間帯を「メラトニン非分泌期」とし、コンスタントルーチン開始後0~10時間を「断眠前1/3」、同開始後10~20時間を「断眠中1/3」、同開始後20~30時間を「断眠後1/3」として、分散分析を用いてメラトニン分泌を「概日リズム」断眠経過を「断眠」とした2つの効果について解析した。

3-1. 内分泌指標

測定した成長ホルモン、コルチゾール、テストステロン、甲状腺刺激ホルモン、メラトニンの変化を図3に示した。横軸が断眠中の経過を、縦軸がホルモンの血中濃度を示し、白抜き四角がメラトニン分泌期、黒丸がメラトニン非分泌期を示している。有意な効果、交互作用が認められたときにp値を示してある。これらのホルモンは通常の規則正しい睡眠・覚醒パターンの条件下で測定するといずれも日内変動を示す。しかし、コンスタントルーチンのような特殊な条件下で、睡眠・覚醒リズムと体内時計による概日リズムの位相をずらした状態で測定すると、コルチゾールとメラトニン以外は体内時計の概日リズムと同調した日内変動が消失し、睡眠覚醒と同調した日内変動が観察されるなることが知られている。

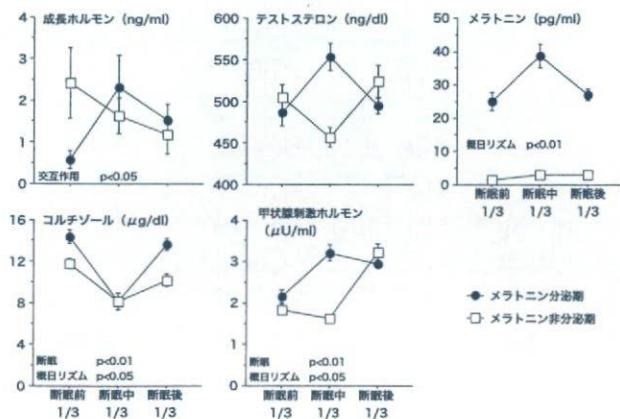


図3: ホルモン血中濃度の変化

成長ホルモンでは有意な交互作用のみが認められた。成長ホルモンは睡眠の最初に出現する深い睡眠期に大量に分泌されることが知られている。断眠を維持した場合にも、被験者によっては普段深い睡眠期が最初に出現する時間帯に少量分泌されることが報告されている。このような被験者による違いが影響していると考えられる。

コルチゾールでは「断眠」と「概日リズム」の両方の有意な効果がみられた。日常的な環境下ではコルチゾールの分泌は明け方の時間帯に多い概日リズムを示す。今回の実験でも、この概日リズムを反映し、メラトニン分泌期にコルチゾール分泌量が多かった。また、断眠中1/3で分泌量が低かった。甲状腺刺激ホルモンは「断眠」と「概日リズム」による有意な効果がみられた。甲状腺刺激ホルモンは日常的環境では明け方に分泌量が増加する概日リズムを示すが、断眠などのストレスにより分泌量が増加することも知られている。メラトニンは「概日リズム」による有意な効果が認められた。テストステロンは「概日リズム」「断眠」による有意な効果、有意な交互作用を示さなかった。テストステロンなどの性ホルモンは睡眠中に分泌が増加し、覚醒中には分泌量が少ないことが知られている。今回のような断眠中の測定では有意な効果がみられなかったと考えられる。

3-2. 体温指標

実験中に直腸深部体温、肩体表温、手背体表温、足背体表温を連続的に測定した。これまでの研究から、1) 深部体温と体幹部体表温は概日変動を示し、活動期(通常は日中)に高く、休息期(通常は夜間)に低く、休息期の終わり間際(通常午前4時頃)に最低となること、2) 末梢体表温は放熱・保温を反映しており、深部体温を下げる際には末梢血管が拡張して高くなり、深部体温を上げる際には末梢血管が収縮して低下すること、3) 眠気が強くなり入眠する際に末梢からの放熱が増加

し、深部体温が急速に低下すること、がわかっている。このため、深部体温と末梢体温の温度差をモニターすることで、眠気やそれに伴う体内環境の変化の指標となることが知られている。通常深部体温の方が末梢皮膚温よりも高いので、放熱が促進されている時期には温度差が小さくなり、放熱が抑制されている時期には温度差が大きくなる。

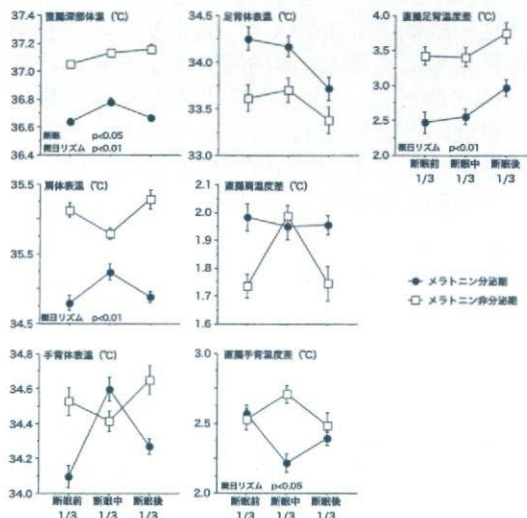


図4: 体温指標の変化

体温は活動や食事摂取、睡眠などによって大きく影響を受ける。今回の実験のように室温・湿度が一定の恒常環境下で、一定の姿勢で断眠を続け、食事は少量を小刻みに与えることで、活動、食事、睡眠による体温変化への影響を最低限とすることによって、概日リズムと断眠による影響を正確に判定することができる。

直腸深部体温、肩体表温、手背体表温、足背体表温、直腸肩温度差、直腸手背温度差、直腸足背温度差を図4(前ページ)に示した。横軸が断眠による経過を、縦軸が温度(摂氏)を示し、白抜き四角がメラトニン分泌期、黒丸がメラトニン非分泌期を示している。有意な効果、交互作用が認められたときにp値を示してある。

直腸深部体温と肩体表温は「概日リズム」による有意な効果がみられ、メラトニン分泌期で低く、メラトニン非分泌期で高い概日リズムを示した。手背と足背の末梢皮膚温には有意な効果がみられなかったが、直腸手背温度差と直腸足背温度差は「概日リズム」による有意な効果がみられ、メラトニン分泌期で温度差が小さく、メラトニン非分泌期で温度差が大きかった。すなわち、メラトニン分泌期に放熱が促進され、休息・睡眠をとりやすい方向に体温も制御されていることが示された。

3-3. 主観的精神状態の指標

ヴィジュアル・アナログ・スケール (VAS) によ

主観的精神状態の変化を図5（次ページ）に示した。横軸が断眠による経過を、縦軸が被験者がVASの10cmのスケール上にチェックした位置を示し、白抜き四角がメラトニン分泌期、黒丸がメラトニン非分泌期を示している。有意な効果、交互作用が認められたときにp値を示してある。主観的な目覚めには「断眠」と「概日リズム」による有意な効果と有意な交互作用が認められた。すなわち、眠らないで覚醒し続けることで直接主観的な目覚めは低下していくが、概日リズム位相も主観的な目覚めに影響し、体内時計による夜の時間帯には体内時計による昼の時間帯よりも主観的な目覚めが低いことを示している。さらに、同じ時間断眠を持続しても、体内時計による夜の時間帯の方が主観的な覚醒度が、より低下することがわかった。

主観的な気分は「断眠」と「概日リズム」の両方で有意な効果が認められた。すなわち、覚醒を持続することによって気分は落ち込むが、体内時計の示す時刻が夜の方が気分の落ち込みが強いことがわかった。

主観的な活力は主観的な気分と同様の変化を示し、「断眠」と「概日リズム」の両方の有意な効果が認められた。すなわち、覚醒を持続することによって活力は低下するとともに、体内時計による夜の時間帯の方が主観的な活力は低いことがわかった。主観的な頭のさえは主観的な気分と同様の変化を示し、「断眠」と「概日リズム」の両方の有意な効果が認められた。すなわち、覚醒を持続することによって主観的な頭のさえは低下するとともに、体内時計による夜の時間帯の方が主観的な頭のさえは低いことがわかった。

積極性は「断眠」による有意な効果が認められ、覚醒を持続することによって、積極性が低下した。主観的な身体の疲れと主観的な精神面の疲れは「断眠」による有意な効果が認められ、覚醒を持続することによって疲労が強まった。

空想・想像の量は「概日リズム」による有意な効果が認められ、体内時計による夜の時間帯の方が空想・想像の量が低下した。

緊張、意欲、時間のたつ速さ、積極性、悲しさには有意な効果、有意な交互作用は認めなかった。

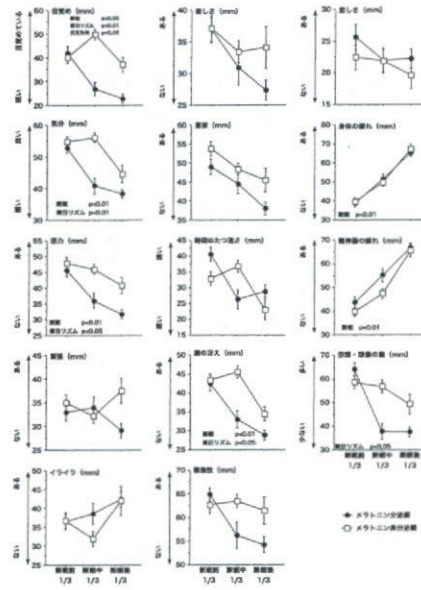


図5：主観的指標の変化

3-4. 単純反応時間・プライミング効果の変化
単純反応時間の変化を図6に示した。横軸が断眠の経過を、縦軸が被験者が単純反応時間とプライミング効果をミリ秒で示し、白抜き四角がメラトニン分泌期、黒丸がメラトニン非分泌期を示している。

単純反応時間には「断眠」と「概日リズム」の両方の有意な効果が認められた。単純反応時間は断眠中に全体としては延長していくが、特に断眠中1/3でが長かった。また、単純反応時間は体内時計による夜の時間帯の方が長かった。

プライミング効果は「断眠」による有意な効果が認められ、覚醒を持続することによって効果が減弱した。

4. 単純反応時間と他の生理指標の相関

単純反応時間は客観的な遂行能力を最もよく反映する指標であり、シフトワーク中や睡眠不足の状態におけるミスや事故の起こりやすさと関連していると考えられる。

単純反応時間の変化とよく相関する他の生理指標があれば、シフトワーク中のミスや事故の予防対策上有効であるため、単純反応時間と他の生理指標について Spearman の順位相関解析を行った。単純反応時間と有意な相関を示す項目はなく、今回計測した生理指標には遂行能力の変化を反映するものがないことがわかった。