

厚生労働科学研究費補助金・こころの健康科学研究事業

日中の過眠の実態とその対策に関する研究

平成16年度～平成18年度 総括研究報告書

平成19(2007)年4月

主任研究者 大川 匡子

目 次

I. 総合研究報告書

- 日中の過眠の実態とその対策に関する研究 1
滋賀医科大学医学部 大川 匡子

分担研究報告書

- 1) 一般住民の睡眠問題に関する疫学研究 40
日本大学医学部 大井田 隆 他
- 2) 総合病院に勤務する交代制看護職員の日中の眠気について 63
秋田大学医学部 本橋 豊
- 3) 看護師の睡眠、健康度と医療ミス 69
滋賀医科大学医学部 大川 匡子 他
- 4) 教育現場での過眠と心の健康調査 73
日本大学医学部 内山 真
- 5) ベンゾジアゼピン系薬物服用時の主観的及び
客観的眠気の実態とその評価法 86
国立精神・神経センター精神保健研究所 三島 和夫
- 6) 高校生における午睡導入の有効性の検討 94
久留米大学医学部 内村 直尚
- 7) 運転手の日中過眠と心の健康調査 104
神経研究所附属睡眠学センター 井上 雄一 他
- 8) 睡眠時無呼吸症候群と日中過眠の関連性、眠気誤認についての研究
トラック運転手の睡眠障害に関する研究 134
滋賀医科大学医学部 宮崎総一郎 他

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 144

III. 研究成果の刊行物・別刷 別添

日中の過眠の実態とその対策に関する研究

主任研究者：大川 匡子 滋賀医科大学精神医学講座教授

研究要旨

日中の過眠に対する社会的関心が高まっている。それは日中過眠を呈する状況が作業能率、学業成績やQOLを低下させ、個人的損失や事故などを引き起す可能性が大きいことによる。しかしその実態は不明である。それは過眠について自覚的眠気、記憶力低下などさまざまな症状として表現されているが、その生理的、生物学的背景について科学的に解明されていないことによる。さらに日中過眠を引き起す夜間の睡眠障害、うつ病を含めた心の健康の障害に伴う社会的損失が増大している。本研究は、1. 過眠に対する簡便な評価法を用いて日中過眠の疫学的研究および心の健康との関連についての調査を職種、教育現場など代表的集団について実施する、2. 眠気についての客観的指標の同定、3. 過眠症状改善についての介入を目的とした。

3年間の研究成果を次のようにまとめた。1) 一般住民では日中過眠の有訴率は、男性3.1%、女性2.4%であり男性、若年者、6時間未満の睡眠生活があげられた。さらに糖尿病と睡眠の関連性について睡眠時間と血糖値に有意な相関を認め、睡眠時間が短い群、長い群に血糖高値がみられた。2) 中・高校生の過眠について熟眠障害は3人に1人、入眠障害は7人に1人、日中の耐え難い眠気は10人に1人の割合でみられた。対処行動として読書、入眠、生活習慣の改善があげられた。介入研究としての午睡は集中力上昇、学習効果の増強、体調改善に効果があった。3) 看護職場では深夜勤務、疲労感、不規則勤務がミスの起こしやすさと有意な関連性を示し、抑うつ症状が有意に高値であった。交通運輸職では運転事故、ニアミスについて頻度の高い者について眠気が強かった。4) 睡眠時無呼吸患者は重症群では従来の眠気尺度として汎用されているエプワース点数と無呼吸重症度との相関がなく質問紙の妥当性を検討する必要があることが明らかにされた。睡眠時無呼吸患者では健常者に比べ不安、緊張、抑うつ、怒り、疲労、混乱が大きく、QOLが有意に低下し、これらは眠気と関連していることが明らかにされた。5) 睡眠薬による眠気は主観的に過小評価されやすいことが明らかになった。また睡眠薬による眠気について投与後の深部体温の低下度が高い薬剤ほど徐波睡眠出現率が減少していた。夜間睡眠薬の服用による翌日の覚醒水準、脳機能、基礎代謝などへの影響、その持続期間、連用時などの評価が必要である。以上の研究から眠気や過眠は睡眠障害の一部でもありこの問題を解明すること、さらに夜間の睡眠を十分に確保し、一方で日中の過眠問題を解決するような方向での介入が必要であることが明らかにされた。その結果として国民の不眠、うつ、生活習慣病などを含めた心身の疾患の改善を望むことが可能である。

研究組織

主任研究者

大川 匡子 滋賀医科大学精神医学講座

分担研究者

内山 真 日本大学医学部精神医学講座

大井田 隆 日本大学医学部公衆衛生学教室

本橋 豊 秋田大学社会環境医学講座

内村 直尚 久留米大学精神神経医学講座

井上 雄一 神経研究所付属睡眠学センター

三島 和夫 秋田大学精神医学講座

宮崎総一郎 滋賀医科大学睡眠学講座

A. 研究目的

近年、新幹線の運転手の居眠り事件を初めとして、日中の過眠が社会的な関心を集めている。日中の過眠は、運転手では交通事故の危険を増大させるため、その結果生じる社会的損失は甚大である。一般労働者にとっては、労働災害の危険が増大するばかりでなく、作業効率の低下を招くため企業にとっての損失は大きい。児童や生徒においては、学習障害を引き起こす。また、日中過眠とうつ病との関連が注目されている。それは現代社会において夜間の睡眠時間を短縮して就労していることなど睡眠不足による日中の過眠が過労やストレスと関連していることが考えられる。さらにこのような状況がうつ病をひき起こしていることが考えられる。

しかし、これまで睡眠障害に関する研究がほとんどであり、日中過眠の疫学的データはない。また、不眠が必ずしも日中過眠を引き起こすわけではなく、睡眠障害の把握だけでは日中の過眠の把握は困難である。更に、現在過眠の程度を正確に且つ簡便に評価する方

法も確立されていない。これらの研究課題の背景を図1.に示した。

従って本研究は、一般地域住民、高齢者、企業労働者、公務員、教育現場、運転手など様々な対象における過眠の実態を調査し、過眠がこれらの人々の心の健康にどのような影響を与えているのかを明らかにする。また、過眠を正確に且つ簡便に評価する方法を作成することを目的とする。

これらの研究結果から、本邦における過眠の疫学的データを提供することができ、過眠の程度を簡便に判定できるため、過眠によって引き起こされる様々な問題を未然に防ぐことができるようになると考えられる。また、労働環境・衛生に改善がみられ、精神疾患、身体疾患の軽減が期待される。

研究計画

平成16年度から平成18年度までの3年間の研究推進のフローを図2.に示した。

新幹線運転手の居眠り事件を初めとして、日中の過眠に対する社会的関心は高まっている。日中の過眠を呈する疾患は睡眠時無呼吸症候群以外にも数多くあるが、その実態は不明なままである。すなわち過眠については自覚的眠気、注意力低下、覚醒度の低下などさまざまな症状として表現されているがその生理的、生物学的背景について科学的に解明されていない。そのため過眠のスクリーニングや評価、その対策に関しては現在も不十分なままであり、今後も、日中の過眠による事故やうつ病を含めた心の健康の障害に伴う社会的損失は増大すると考えられる。これまで睡眠障害に関する研究は行われてきたが、過眠と睡眠障害は必ずしも一致せず、日中の過

図1 研究課題の背景

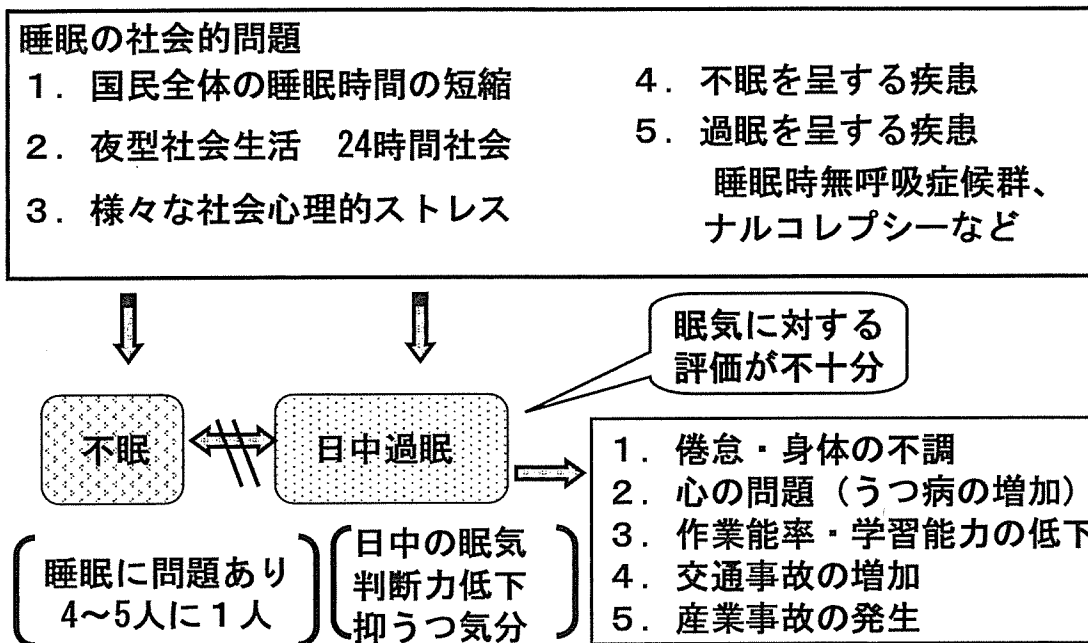
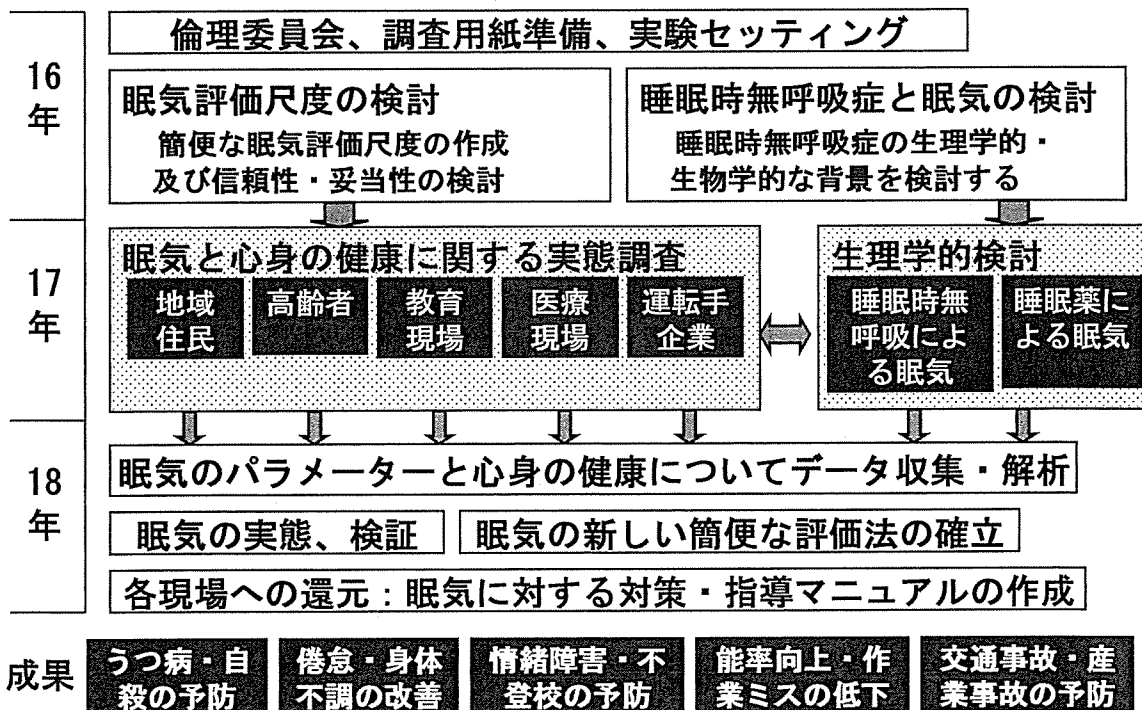


図2 研究推進のフロー



眠と心の健康の関連性も不明である。従って、夜間の睡眠ではなく日中の過眠の観点から研究を進める必要が急務となっている。

(初年度) 1. 過眠に対する簡便な評価法を作成する。それをを用いて、日中の過眠の疫学的研究及び心の健康との関連についての調査を、一般地域住民(大井田、本橋)、高齢者(三島)、企業(内村)、公務員(大川)、教育現場(内山)、トラックやバスなどの運転手(井上)にて行う。

2. 睡眠時無呼吸症と日中の過眠との関連性を科学的な視点から明らかにする(宮崎・内村)

(2年度) 初年度計画を継続させる。

(3年度) 1. 過眠の評価とパラメーターと心身の健康、行動との関連についてデータ解析。

2. 過眠の新しい評価方法の確立

3. 日中の過眠に対する対策・指導マニュアル作成: 企業、学校保健指導者用、医療関係者指導用、さらに研究成果を用いて日中過眠についての介入研究を行う。

B. 研究方法

1. 一般住民調査については平成12年度に全国から無作為抽出された32,022名に対して行われた厚生労働省平成12年度保健福祉動向調査から対象集団について睡眠とその関連事項につき検討した。中高生についてはこのうち13歳から18歳までの2,414名を対象とした。

2. 一般住民について生活習慣病と睡眠との関連について特定地域住民約13万人を対象として空腹時血糖、ヘモグロビンA1cと

睡眠時間との関連について検討した。

3. 看護師集団への質問では、昼間の眠気についてEpworth Sleepiness Scale (ESS)、夜間の睡眠についてPittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)、心身の健康度についてはGeneral Health Questionnaire 28または15を用いた。これらの共通質問紙と共に看護師・医療従事者については生活・勤務状況・医療ミスに関する項目についての質問を設定した。

4. 昼間の眠気が強いとされる集団、睡眠時無呼吸症の患者について終夜ポリソムノグラフィー、簡易型無呼吸計測装置を用いて睡眠中の無呼吸状況を客観的に評価する。昼間の眠気についてEESを用いると共に、気分状態について気分プロフィール検査(Profile of Mood States: POMS)や生活の質(Quality of life: QOL)の調査も試行した。今年度あらたにウイスコンシンカードソーティングテストを追加し眠気と認知を検討した。さらにCPAPおよび口腔歯科装具(マウスピース)治療によるこれらの状況の変化を比較した。

5. 健常者(若年者、高齢者)の眠気についてベンゾジアゼピン系睡眠薬を投与し、その前後で1) 主観的眠気指標: Stanford Sleepiness Scale (SSS), Visual Analog Scale (VAS) 2) 精神運動指標: Digit Symbol Substitution Test (DSST), Choice Reaction Time (CRT) について比較検討した。

(論理面への配慮)

本研究班の疫学調査研究は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日文部科学

省・厚生労働省告示第2号)及び「疫学研究に関する倫理指針の施行について」(平成14年6月17日付け文部科学省研究振興局長・厚生労働省大臣官房厚生科学課長連名通知)に基づいて実施した。

看護師の睡眠調査にあたり1. 本調査は無記名で行い、調査への協力は対象者の自由意志によることを書面で明記したうえで同意を得た。2. 研究の実施については滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を得た。

特定対象の高校生についてアンケート調査および午睡の導入についてはその趣旨を十分に説明し、学校の責任者および生徒に同意を得た上で実施した。

睡眠時無呼吸症候群について本研究のプロトコールは神経研究所倫理委員会および滋賀医科大学倫理委員会の審査を受け採択され、後に関連施設の了解を得た。また、調査への協力は自由意思によりかつ無記名で行うこととし、対象者に対して研究目的を十分に説明し、文書による同意を得た後に研究を開始した。

その他の分担研究のうち患者を対象とした場合には患者にその研究の目的、必要性を説明し同意の得られたものについて実施した。またすべての研究課題はそれぞれの所属倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

日中の眠気、睡眠障害についての一般住民、中・高校生調査

1. 大井田：16-17年度研究

日本人一般成人の寝酒あるいは睡眠薬の使用の頻度および、それらの関連要因を明らか

にすることを目的として実施された。研究は2000年の6月に厚生労働省が実施した平成12年保健福祉動向調査のデータを用いた。本調査は日本中から無作為に抽出した300地区の12歳以上の全住民を対象にして自記式調査票を配布し、対象者が記入したものを回収した。このうち、20歳未満と不完全なデータを除いて寝酒については18,205人、睡眠薬使用については16,804人の回答を解析した。その結果、1週間に1回以上寝酒を行うものは男性で48.3% (95% CI: 47.3% -49.3%)、女性で18.3% (95% CI: 17.5% -19.1%)であり、男性で有意に高い割合であった。1週間に1回以上睡眠薬を使用するものは男性で4.3% (95% CI: 3.8% -4.8%)、女性で5.9% (95% CI: 5.4% -6.4%)であり、女性で有意に高い割合であった。寝酒を行うものの割合は加齢とともに徐々に増えたが、老年期には徐々に減少した。睡眠薬を使用するものの割合は老年期には徐々に増加した。多変量解析で、寝酒と男女共通して有意な関連性が認められたのは、「夜間覚醒」と「抑うつ状態」であった。睡眠薬の使用と男女ともに有意な関連性が認められたのは「年齢」、「入眠障害」、「早朝覚醒」、「抑うつ状態」、「睡眠時間」、「自覚的睡眠充足度」であり、このうち「入眠障害」が最も高いオッズ比を示した。以上のことより日本人では睡眠薬の使用より寝酒のほうが一般的であるが、老年期では睡眠薬の使用が目立って増加する。また、寝酒と睡眠薬の使用では関連する要因が異なる。これらの結果を踏まえて、今後の睡眠衛生に関する公衆衛生活動を推進していくことが重要である。

大井田：18年度研究

最近の研究において、睡眠障害が耐糖能を

悪化させることや糖尿病発症のリスクになることを示唆する知見が集積されつつある。しかしながら、睡眠習慣とHbA_{1c}の関連については、十分に検討されていない。そこで、本研究では地域住民を対象に睡眠時間と空腹時血糖およびHbA_{1c}の関連について検討した。

日本のある地域住民1,062人に対して自記式アンケートへの回答を求めるとともに末梢血液サンプルを用いて空腹時血糖とHbA_{1c}を測定した。空腹時血糖値126mg/dl以上を「血糖高値」とし、HbA_{1c}は6.5%以上を「HbA_{1c}高値」として解析を行った。Logistic regression analysesを用いて空腹時血糖高値と睡眠時間、および、HbA_{1c}高値と睡眠時間の関連性をそれぞれ検討した。その結果、睡眠時間が短い群も長い群も「空腹時血糖高値」「HbA_{1c}高値」のprevalenceは有意に高かった。(p<0.001) Logistic regression analysesでは、「血糖高値」と「睡眠時間」の間に有意な関連性を認め、long sleep durationでは、「血糖高値」についてのオッズ比が有意に高値を示した。また、「HbA_{1c}高値」については、「性別」、「睡眠時間」、「睡眠薬の使用」の3項目に有意な関連性を認めた。Short sleep durationとlong sleep durationの両方において、「HbA_{1c}高値」についてのオッズ比は有意に高値を示した。

2. 内山は、高校生の日中の眠気と睡眠習慣・心身の問題についてコミュニティー研究を行った。調査にはピッツバーグ睡眠質問票、一般健康調査(GHQ)などを用い、3,510名の高校生から回答を得た。高校生の平日の睡眠時間は6時間台前半と短く、女子の方が、高学年ほど短いことがわかった。平日の入床時刻は0:04、起床時刻は6:33であった。入眠

困難が10.8%で、睡眠維持困難が6.0%で、日中の過剰な眠気が43.3%で認められた。日中の過剰な眠気には早い平日起床時刻、遅い平日入床時刻、大きな平日と休日の起床時刻の差、短い入眠潜時、学校外で勉強しない、短い平日睡眠時間、悪い寝室環境が強く関連していた。大都市近郊の高校生においては平日の睡眠時間が短く、日中の過剰な眠気があることがわかった。

さらに平成12年度に全国から無作為抽出された32,022名に対して行われた厚生省平成12年度保健福祉動向調査のデータより、中学1年から高校3年に相当する13歳から18歳(2,414名)のデータを対象として都市部と非都市部の中高校生の睡眠習慣の相違、日中の過眠に関連する要因について解析した。睡眠時間は高学年ほど短縮した。都市規模では、都市に比べて郡部で長かった。日中の過眠に関連する要因について、多変量ロジスティック回帰分析で、睡眠不足(オッズ比2.2)、熟睡感不足(2.1)、起床困難(1.6)、女性(1.3)が得られた。同じデータで不眠について調べると、中高校生における最も頻度の高い不眠は、熟睡感欠如(31.7%)、入眠障害(15.7%)であった。日中の耐え難い眠気は、10.5%にみられた。中高校生においても十分な睡眠を得るための対処行動がみられた。頻度が高かったのは、本を読んだ/音楽を聴いた、入浴、規則正しい生活が続いた。しかし、これらの方策は中高校生で頻度の高い熟睡感欠如や入眠障害に対して抑制効果はなかった。

3. 内村は、高校生の睡眠の現状を把握する目的にて、高校生2,429人に対して睡眠と日常生活についてのアンケート調査を実施した。平日の平均就寝時刻が0時13分、平均起

床時刻が6時22分、平均睡眠時間が6時間1分であり、一方、休日は2時間50分遅く起床し、2時間40分長く眠ることによって平日の睡眠不足を補っていた。しかし、平日と比べて休日の起床時刻が3時間以上遅い場合および睡眠時間が9時間以上、あるいは平日より4時間以上延長すると逆に睡眠の質や健康度が悪い傾向にあった。

平日の日中我慢できない眠気を感じる生徒が84%を占め、いびきをかく生徒が21%であった。帰宅後の携帯電話やメールの平均使用時間が1時間13分で、2時間以上使用する生徒が25%を占めていた。夜8時以降のコンビニ利用は40%を占め、30分以上滞在する生徒が24%であった。

中高校生の過眠に対する介入研究

4. 内村は、明善高校の946名に対して、昼休み15分間の午睡を実施し、6ヶ月以上経過後のアンケートを示した。午睡を実施した者は542名で、内訳は週3回以上の実施者が204名、週1～2回実施者が159名、月1～2回実施者が163名であった。週3回以上午睡をした者は、休日の起床時刻も平日に比較して一定の割合が高く、帰宅後の平均仮眠時間は短かった。週3回以上の午睡をした者は、午前・午後の眠気を感じるものが少なく、午前中及び午後ともに頭がすっきりしていた。また、家での勉強中の眠気も少なかった。さらに、授業や自主学習に集中できた。午睡の効果を実感できた者が76%で、必要だと思った者が83%であった。以上のように、昼休みに午睡をした者は、午後の眠気が軽減し、授業に集中でき、学習効果や体調の維持につながることを示唆されるが、特に週3回以上の

午睡実施者に顕著な効果が認められ、実施者本人も午睡の効果を強く実感していた。

看護職員の日中過眠と関連要因

5. 医療現場でのミスは作業管理上の要因の他、就労者固有の要因として睡眠不足や眠気、健康度の低下が危険因子となることが想定される。大川らは平成17年度には一般病院の看護師195名を対象に無記名の自己記入式質問紙による調査を行い、ミス発生に関連する要因として仕事量が多い、三交代の深夜勤務が多い、眠気が強い、精神的健康度が低いことが判明し、これらの改善はミス防止対策に有用と考えられた。平成18年度はこのデータをもとに縦断的デザインを採用し、同一集団を対象とした前方視的調査の結果、ESSで示される眠気の程度が1点増加するごとに1年後のミス発生の相対危険率 (relative risk) は1.2倍に高まることが判明した。眠気を軽減するため、生体の概日リズム特性をふまえて順方向的勤務ローテーションの三交代制、または十分な仮眠を伴う二交代制についての検証が必要である。

本橋らの研究は、交代制勤務に従事する看護職員の日中の眠気を質問紙調査により評価し、今後の医療安全に資することである。研究対象は、秋田市内の2つの総合病院に勤務する看護師626名（女性603名、男性23名、平均年齢は 35.7 ± 10.5 歳）であった。調査内容は、性、年齢、勤務年数、交代制勤務形態などの基本属性の他、月経状態、自覚症状、睡眠の質に関する質問、Epworthの日中過眠尺度 (ESS)、医療事故の有無などに関する質問であった。多重ロジスティック解析により、日中の過度の眠気と勤務中のミスのしやすさに

関連する要因を明らかにした。その結果、日中の過度の眠気に寄与する要因としては、平均睡眠時間減少、家族における精神的・実質的サポートの不足が有意に関連していた。また、ミスしそうになる頻度の要因には、不規則勤務が多いこと、深夜勤務中の眠気が有意に関連していた。

日中過眠の特に強い集団（睡眠時無呼吸症候群）についての眠気評価とその関連要因

6. 宮崎：平成16年度研究

過眠については自覚的眠気、注意力低下、覚醒度の低下などさまざまな症状として表現されているが、その生理的背景について科学的に解明されておらず、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の過眠のスクリーニングや評価、対策に関して不十分なままである。OSASの約半数は自覚所見に乏しく、家族に指摘されて来院する頻度が多い。成人OSAS34例を対象に眠気の指標であるESS（Epworth sleepiness scale）と睡眠呼吸障害アンケート（粥川氏提案）について簡易型PSGの検査結果と比較しながら自覚症状と睡眠呼吸障害重症度の関係について検討した。また、同様の睡眠呼吸障害アンケートとESS、高血圧、肥満度を加味した基準で、大津市の事務系企業労働者115名でのOSASの有病率について調査した。

研究の結果、OSASの重症度（AHI）と、ESSは、有意な相関を認めなかった。AHI40以上の重症OSASであっても、ESSが8点以下で、眠気を自覚していない例を30%認めた。睡眠呼吸障害アンケートでは、AHI40以上の重症睡眠時無呼吸症候群であっても40%で、呼吸障害またはそれに付随する症状のな

いことがわかった。また、企業の職員115名のスクリーニングからOSASを強く疑った4名中、3名でESSは11点以下であり、ESSによる自覚的な眠気のみでは、睡眠時無呼吸の診断が困難であることがわかった。

宮崎：平成17年度研究

睡眠障害が原因で起こる交通事故は大きな社会問題になっている。本研究の目的はトラック運転手における睡眠障害の実態を明らかにするとともに、OSASのスクリーニング調査である。調査対象は滋賀県内で運輸活動する事業所589箇所、合計12,193人。本年度の調査対象は、21事業所の363人である。調査は2段階式で行った。第1段階は、自己記入式質問紙調査、第2段階は、2次調査質問紙＋終夜SpO₂測定を実施した。

睡眠障害について、不眠は47.1%、過眠は22.9%、Restless Legs Syndrome（RLS）の疑いは34.4%であった。なんらかの睡眠問題を持つ人は全体の47.1%にみられた。不眠の頻度は31.4%であった。入眠困難は12.1%、中途覚醒は13.8%、熟眠感欠如は21.8%であった。習慣性いびきは27%で、睡眠時に観察された呼吸停止（無呼吸）は8.3%であった。

宮崎：平成18年度研究

OSASでは個人のQOLのみならず、産業事故や交通事故で大惨事を招くことがある過眠症状を呈する。ところが臨床現場では、自覚的な眠気が呼吸障害の重症度に比例しないケースが存在する。特に重症例で眠気を自覚しないことが多い。今回我々はOSASの眠気の誤認について、眠気や睡眠に関する質問紙と前頭葉機能検査を用い、OSASの重症度による認知機能の特性について調査検討した。

60歳以下のOSAS患者132名で、初診時

とCPAP治療開始後3ヶ月以内の再診時にEpworth Sleepiness Scale (ESS)、Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)、General Health Questionnaire28 (GHQ28) とWisconsin Card Sorting Test (WCST)、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を実施した。解析では、(1) apnea/hypopnea index (AHI) で20未満(軽症群)と20以上(重症群)について、質問紙得点とWCSTの結果を対比、(2)治療前後の質問紙得点とWCST結果を比較した。

結果:ESS(軽症 8.4 ± 4.7 、重症 9.0 ± 5.2)、PSQI(軽症 5.7 ± 2.3 、重症 6.4 ± 2.7)、GHQ28(軽症 9.2 ± 5.6 、重症 7.9 ± 5.7)の各平均得点は、両群で有意な差を認めなかった($p < 0.05$)。WCSTでは、達成カテゴリー数(軽症 4.5 ± 1.7 、重症 3.7 ± 2.0)においては明らかな有意差はないが($p = 0.065$)、第1カテゴリー達成までの反応数(軽症 5.6 ± 11.8 、重症 10.1 ± 15.2)、全誤反応数(軽症 14.8 ± 6.6 、重症 18.7 ± 7.7)、Milner型保続反応数(軽症 1.8 ± 3.0 、重症 3.0 ± 3.7)はいずれも両群で有意な差が認められた($p < 0.05$)。また、CPAP治療前後の比較(18名)では、治療前後で有意差が認められたのは、ESS(治療前 11.5 ± 5.5 、後 7.0 ± 4.9)、全誤反応数(前 17.9 ± 9.4 、後 14.1 ± 4.8)、Milner型保続反応数(前 3.1 ± 3.8 、後 1.6 ± 1.9)、応答時間(秒)(前 113.2 ± 53.6 、後 88.9 ± 27.2)であった($p < 0.05$)。

本研究により、OSAS患者におけるESSやPSQI、GHQ28などの自覚所見は、治療判定基準となるAHIの重症度を必ずしも反映していないといえる。一方AHI重症群でWCST値の誤反応数や保続反応数が高いことなどから、重症度が高いと前頭葉機能において何らかの障害をきたし、前頭葉機能の一つである

注意判断力低下が出現すると推察した。さらに、CPAP治療により自覚的眠気の改善とともに、WCSTの各値も低下・改善することから、OSAS患者における前頭葉機能の障害は、治療により回復可能なものであることが示唆された。

7. 井上は、過眠に伴う事故リスクを予防するため、1) その重要な原因となる閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)スクリーニング法の開発、2) 実際の労働現場での過眠の実態、3) OSASでの鼻腔持続陽圧呼吸(nasal CPAP)コンプライアンス不良例に対する口腔内装置(OA)の適応についての研究、4) OSAS患者での事故リスク要因に関する研究をシリーズで行った。

1) においては、在宅使用可能な呼吸障害計測用portable monitoring deviceにミニモニションロガー(MML)を併用することにより、OSASスクリーニング能力が向上(ただし重症度評価には不適)することを明らかにした。また、2)により、過眠を伴うOSASは、23%と、諸外国と同水準程度存在するが、OSAS以外の要因による過眠も少なからず存在することを明らかにした。3)では、CPAPでの呼吸障害抑制圧が $10\text{cmH}_2\text{O}$ 程度がOA有効例のカットオフになる可能性があると考えられた。また4)では、無呼吸低呼吸指数60以上、Epworth sleepiness scale11点以上が事故リスクと関連している可能性が示唆されたが、十分な治療が行われた症例では、事故率は一般人並に抑制されることがわかった。

これらは、運転業務を有する労働者での過眠症状を早期発見し、効率よく治療管理して症状を抑止し、職場・交通機関での安全性を向上する上での重要な資料になりうるものと

考えられた。このなかで特に3年目の研究は特筆すべき成果をあげた。

井上は、睡眠時無呼吸症（OSAS）患者で、事故率が高くなるという研究が海外では数多くなされているにもかかわらず、日本ではOSAS患者の事故率について一般人口と比較したコントロールスタディはないことに注目した。またOSAS患者の事故に関係する要因（呼吸障害指標自体なのか？過眠症状水準なのか？）は十分に明らかにされていない。本研究では、OSASの確定診断を得た患者群616名および年齢をマッチさせたコントロール群883名を用いて、事故率の比較を行った。また、OSAS群での事故リスクファクターを検討し、さらに複数回の事故既往歴者の特徴についても検討した。なお、OSAS群の中で、CPAP治療を行った症例については、治療後の事故率を、治療前、対照群と比較した。

背景指標の中では、OSAS群のBMIがコントロール群に比べて、有意に高かったが、他の指標については、群間差は認められなかった。過去5年間における運転事故および過去1年における居眠り運転の既往は、いずれもコントロール群に比べてOSAS群において有意に高かった。運転事故に関連する因子について主観的眠気の増加およびAHI重症度が事故に関連する要因として抽出された。なお、年齢および通常の睡眠時間は有意な要因とはならなかった。運転事故の回数別（単回事故、複数回事故）にAHIおよびESS得点を検討したところ過去5年間に2回以上の運転事故既往を有するOSAS症例は、単回事故既往者に比べてAHIが有意に高かった。一方ESSは、2回以上の運転事故既往者の方が単回事故既往者に比べて有意に低値を示し、CPAP

治療前のOSAS群では事故率は15.9%と、コントロール群の4.7%に比べて有意に事故率が高かったが、CPAP治療によって事故率は有意に減少しCPAP治療中OSAS群とコントロール群では事故率に差はなかった。

以上の研究からOSAS症例での事故リスクが高いことに関連する要因として、呼吸障害度が高いこともしくは自覚的な眠気水準が高いことを示した。一方で、複数回事故者では呼吸障害の程度はさらに上昇していくが、一方で自覚的な眠気は鈍化していく可能性があることを明らかにした。本研究において、OSASが治療可能であることが確認されたが、眠気評価には、他覚的な検査を併用すべきと判断された。

ベンゾジアゼピン服用時の主観的、客観的眠気の実態とその評価法

8. 三島は、ベンゾジアゼピン系薬物服用中に発生するヒューマンエラーの一因に、ベンゾジアゼピン系薬物服用によって精神運動機能が低下していることを十分に自覚できていないと考え、ジアゼパム（DZP）服用後の自覚的な眠気評価が客観的な精神運動機能の低下を正確に反映しているかどうかを、若年者及び高齢者において比較検討した。

一方、ベンゾジアゼピン系薬物服用による催眠作用、精神運動機能低下作用には体温調節機能が介在していることが示唆されている。本研究では、健常若年被験者にゾルピデム10mg, トリアゾラム0.25mg, ニトラゼパム10mgを投与し、主観的眠気、客観的眠気、精神運動機能、体温調節機能、睡眠構築を評価した。その結果、今回用いた3種類のベンゾジアゼピン系薬物では服用後の催眠作用強

度が同等であっても、体温調節作用は薬剤ごとに異なることが明らかになった。放熱強度が大きいものほど、服用後の睡眠中の徐波睡眠の抑制率が高いことが示唆された。

若年者群において、DZP10mg投与後に有意な精神運動機能の低下と自覚的眠気の増大が認められたが、DZP 5 mg投与後のこれらの変化は有意には至らなかった。高齢者群においては、DZP 5 mg投与後に有意な精神運動機能の低下が認められ、これは若年者群DZP10mg投与後とほぼ同等の変化であった。すなわち、高齢者では若年者と比較して半分の用量で同等の精神運動機能の低下を引き起こすことが明らかとなった。

今回の研究では薬物動態の加齢変化は認められなかったため、高齢者でDZP投与後に精神運動機能の低下が強く現れたことはDZPの血中濃度に依存したものではない。

一方、高齢者群DZP 5 mg投与後の自覚的眠気の増大は有意な変化ではなく、若年者群DZP 5 mg投与後とほぼ同等であった。以上のことから、高齢者群ではDZP 5 mg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。

次いで厳密にコントロールされた環境下で、等力価とされるベンゾジアゼピン系薬物を服用した前後の主観的眠気、客観的眠気、精神運動機能の経時的変化、及び服用100分後から180分間の睡眠構築を評価した。その結果、今回用いた3種類のBZPsでは服用後の催眠作用及び精神運動機能低下作用が同等であっても、体温調節作用は薬剤ごとに異なることが明らかになった。放熱強度が大きいものほ

ど、服用後の睡眠中の徐波睡眠の抑制率が高いことが示唆された。今後は、各種のBZPs服用後の熱放散強度や徐波睡眠の減少度の相違が、翌日の覚醒水準、高次脳機能、基礎代謝に及ぼす影響、その持続時間、連用時の変化などの評価が課題となる。

D. 考 察

1. 大井田らの研究は、睡眠時間が短くても、あるいは長くても、糖尿病の発症リスクが高くなることを見出した最初の報告である。これまで西欧では糖尿病と睡眠との関連性を検討したcross-sectional studyにおいて、糖尿病患者では入眠障害、中途覚醒、および昼間の過剰な眠気の有病率が高いことが示されている。本研究結果では、耐糖能障害をplasma HbA_{1c} levelを用いて評価した場合においても、耐糖能障害と睡眠時間との間にU-shaped associationが存在することが認められ、前述の先行研究結果と合理的に一致するものとなった。短睡眠時間と耐糖能障害が関連することの説明には、いくつかのホルモンの働きが想定される。不眠は、大脳皮質、大脳辺縁系、視床下部を刺激して、交感神経節や副腎髄質からのカテコラミン、下垂体副腎皮質系からのコルチゾールの分泌をそれぞれ促進することが知られおり、これらのホルモンの作用によって血糖値が上昇することが考えられる。また、生理学的実験において睡眠を制限した際には、血中のコルチゾール濃度が上昇するとともにインスリン抵抗性が増強することが報告されている。また、近年、睡眠制限によって食欲を抑制的するレプチンの血

中濃度が低下することや、食欲を促進するグレリンの血中濃度が上昇することが明らかにされ、こうした食欲を調節するホルモンによって、短時間睡眠と耐糖能障害の関連性を説明することができるかもしれない。残念ながら、本研究ではホルモンの測定は含まれなかったために、短時間睡眠、耐糖能障害、ホルモン濃度の三者の関連性を明らかにすることはできなかった。この点については、今後検討すべき課題である。

2. 内山らの研究では、中高校生における最も頻度の高い不眠は、熟睡感欠如であり、3人に1人が、この訴えを持っていた。入眠障害がこれに次ぎ7人に1人であった。これは、成人においては、疫学調査において中途覚醒が最も高いことと対照的である。今回の中高校生において日中の耐え難い眠気は、10.5%にみられた。同じデータに基づく成人の頻度が2.5%であることから考えると中高校生における日中の耐え難い眠気の頻度は非常に高く、何らかのこの年代における社会的あるいは生物学的要因との関連が考えられる。成人においても若年者ほど頻度が高いことから考えると、発達と関係した生物学的要因の関与が考えられるが、結論を得るには、社会的な要因や生活スタイルの比較検討が必須である。中高校生においても十分な睡眠を得るための対処行動がみられた。この中で、頻度が高かったのは、本を読んだ/音楽を聴いた、入浴、規則正しい生活が続いた。しかし、これらの方策は中途覚醒および早朝覚醒に対して抑制効果が認められたが、中高校生で頻度の高い熟睡感欠如や入眠障害に対して抑制効果のある方策がみられなかった。

内村らの高校生の日中の眠気に対する介入研究は注目すべき成果が得られた。現在の高校生のおかれた現状では夜間に十分な睡眠をとることは困難である。不登校、いじめ、自殺、うつ病、ひきこもり、学業成績低下など近年の高校生の様々な問題に睡眠不足が大きく影響していると推察される。その対策として最も簡単で実行できるのが昼休みの短時間の午睡であり、この有用性を明確にし、より詳細に具体的な方法を確認立することによって、学校現場で現実に指導することが可能となる。

今回の研究結果より、昼休みに午睡をした者は午後の眠気が軽減し、授業に集中でき、学習効果や体調の維持につながることを示唆され、実施者本人も午睡の効果を強く実感していた。また、週3回以上午睡をした者はそれに加え、昼間の活動性が向上し、夜間の就寝時刻が一定となり、夜間の熟睡感は増し、目覚めも改善し、朝の起床時刻も一定となった。その結果、午前中の眠気も軽減し、1日の規則正しい生活リズムを確立することが可能になると推察される。

本邦では午睡の効用についての介入研究は未だ行われていない。十分な睡眠を必要とする高校生の多くが睡眠不足にあり、日中に我慢できない眠気を感じている中で、短時間の午睡の効果を明らかにすることは大変意義深いと思われる。特に本研究で示唆された週3回以上の午睡が特に有用であるという結果は学校あるいは臨床現場で指導していく上で重要であると思われる。

3. 大川らの看護集団における対象者は一年目、二年目とも195名、有効回答数は一年

目152名、二年目149名であったが、2年間連続して回答を確認し得た対象者は59名にとどまった。これは無記名として職員番号を記載することへの同意が得られた回答のみを照合するとの調査デザインの問題のほか、離職者や新規就労者が多かったことが挙げられる。昨年度の結果との比較では睡眠時間は0.2時間減少し、ESSは0.8、GHQは1.1、PSQIは0.3ポイントそれぞれ悪化した。これらは睡眠・眠気・精神的健康度が悪化したことを示しており、昨今厳しくなる医療現場の就労実態の反映かもしれない。また、いずれかのミスを経験した回答者については昨年度は有効回答数の47%であったが、今年度は52%に増加した。将来のミスを予測する前方視的視点からは、2年目のミスと有意に関連する1年目の特性は、前年のミス経験者、若年者、眠気が強い、であった。GHQは昨年度のみの横断的分析からは有意に関連する項目であったが、今回の縦断的分析では有意差は認められなかった。これは「精神的健康度が低いからミスを起こす」と考えられた因果関係が否定され、予測因子となりえなかったといえる。多変量解析ではESSが1点増加するごとに相対危険率 (relative risk) は1.2倍に高まり、将来のミスを避けるためには眠気を軽減することが肝要であると示された。眠気を軽減するため、生体の概日リズム特性をふまえた勤務ローテーションの研究は緒についたばかりであるが、例えば日勤→準夜→深夜との順方向的 (一日が延長する方が生体は適応しやすい) ローテーションをゆっくりとした周期で繰り返す (ゆっくりと変化する方が生体は適応しやすい)、

また概日リズムの位相を変位させない2交代制勤務に十分な仮眠時間を加える勤務体制を整備し、実際に眠気が軽減するか否か、ミスが減るか否かを実証することが大切である。なお、他の一病院を加えた2年間にわたる調査結果は総括報告書でまとめた。

本橋の研究から看護師という対人接触が多く緊張の強いられる仕事の特性が昼間の眠気が強いすなわちESSの高得点と関与している可能性がある。交代制勤務に従事していることがESSの高得点と関連する可能性については、勤務状態別のESS得点の比較では日勤と交代制勤務者の間で有意差は認められなかった。しかし、深夜勤務に伴う負担という項目に関しては、非常に大きいと回答した群では、小さいと回答した群より得点が有意に高く、深夜勤務に従事することはESSの高得点と関連していることが示された。さらに「落ち着かない」「ゆううつだ」「工作中、強い眠気に襲われる」「以前とくらべて疲れやすい」といった要因がESSの高得点と関連していることが明らかにされた。これらはいずれも慢性蓄積疲労に関連した要因と考えられ、勤務に伴う慢性蓄積疲労状態が日中の眠気を誘発している可能性が考えられた。従って、総合病院に勤務する看護師の日中の眠気を予防するためには、慢性蓄積疲労を早期に発見し、これを予防することが最も効果的な方策であると考えられた。勤務中にミスしそうな頻度については、本研究では頻度の高低とESS得点には関連性が認められなかった。ミスの頻度については主観申告であるので、今後客観的データに基づき、両者の関係をさらに検討する必要がある。

5. 井上らの研究では、OSAS群ではコントロール群に比べて、過去5年間での事故および過去1年間での居眠り運転の既往が有意に高かった。海外の調査から、OSAS患者では非患者に比べて事故率が2～12倍になることが報告されている。井上らの研究では、OSAS患者における事故率はコントロール群の2.6倍、居眠り運転の既往率は7.0倍であった。今回対照とした免許更新者のデータが、一般人口を代表するものであるかどうかについては、検討の余地があるが、OSAS患者における事故率が高いことは、ほとんど確実であると言って良いだろう。事故の回数別にAHIとESSを調べてみると、事故が2回以上の者は1回の者に比べて、AHIが有意に高い一方で、ESSが有意に低いことが示された。この所見は、2回以上の事故経験者は、呼吸障害の程度は重症化していくにもかかわらず、眠気の自覚が鈍化していることを示唆するものである。このような症例では、自覚的な眠気を指標として眠気水準を判断することは適切ではなく、他覚的な眠気評価方法である反復睡眠潜時検査を実施することが肝要であろう。

宮崎らの研究でもSAS患者においてESSやPSQI、GHQ28などの自覚所見は治療判定基準となるAHIの重症度と必ずしも関連しているとはいえないことが明らかにされた。

一方AHI重症群でWCST値の誤反応数や保続反応数が高いことなどから、重症度が高いと前頭葉機能において何らかの障害をきたし、前頭葉機能の一つである注意判断力低下が出現すると推察した。さらに、

CPAP治療により自覚的眠気の改善とともに、WCSTの各値も低下・改善することから、SAS患者における前頭葉機能の障害は、治療により回復可能なものであることが示唆された。

このことからSAS患者のうちで重症群は交通事故などの社会問題として大きくとり上げられているが、客観的眠気についてさらに検討し、適正な対処をすることが急務である。

E. 結 論

本研究のまとめを図3、図4に示した。

睡眠障害と日中の過眠については産業事故、医療ミス、経済的損失、教育現場や企業では心の健康問題として国内外で大きな問題となっている。わが国ではこれまで大規模調査が殆んど行われておらず、その社会的重要性が不明確であった。本研究課題により夜間睡眠のみならず日中の眠気、過眠が抑うつ状態、健康度と大きく関連し、夜間の睡眠不足やさまざまな睡眠障害により眠気が引き起こされることが明らかにされた。わが国は世界でも睡眠時間が短くそれによる心身の健康問題が大きいことが明らかにされた。学童、学生、成人、高齢者まで全ての国民に、睡眠の問題が重要であることが提示された。

近年の職場や教育現場でうつなどの心の健康問題が大きくとり上げられている。本研究から睡眠障害に起因する日中の眠気、過眠が心の健康問題と関連していることが明らかにされてきた。眠気や過眠は睡眠障害の一部でもありこの問題を解明すること、さらに夜間の睡眠を十分に確保し一方で日中の眠気過眠

図3 まとめ1

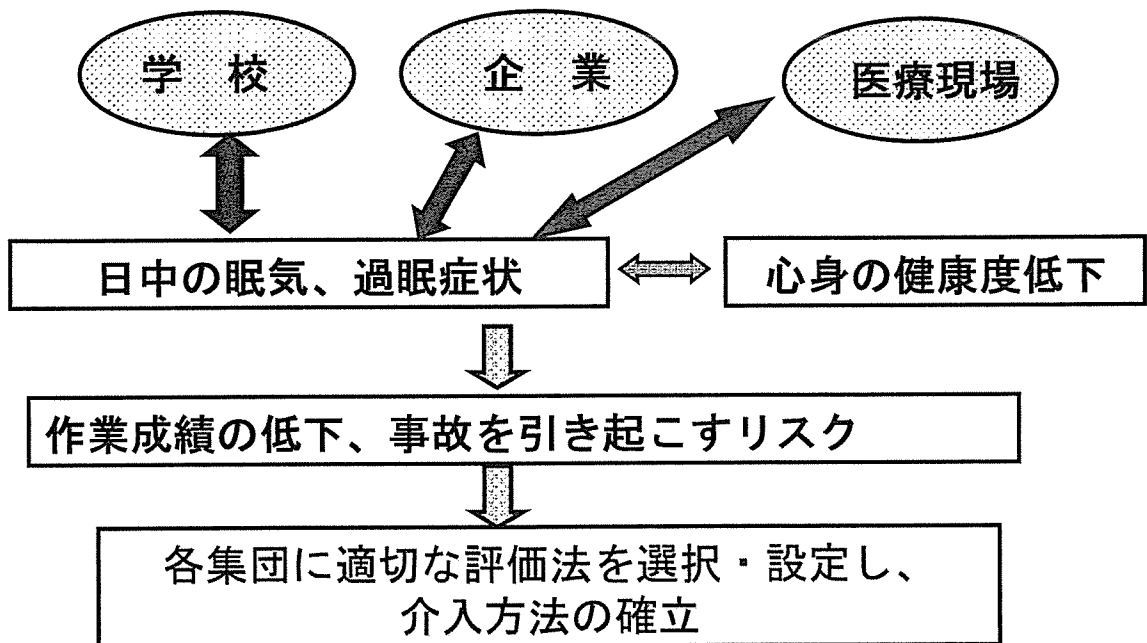
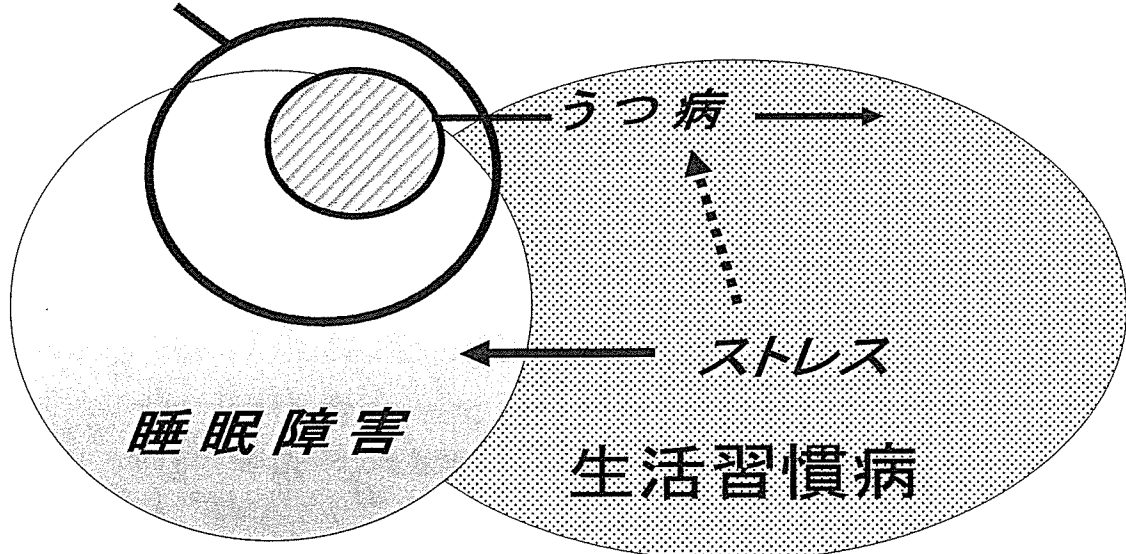


図4 まとめ2

ストレス、睡眠障害、および生活習慣病の関連性

精神障害



(千葉 茂)

問題を解決するような方向での介入が必要である。その結果として国民の不眠、うつ、生活習慣病などを含めた身体症状の改善を望むことが可能である。

F. 健康危険情報

本年度中には研究実施中に問題はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Pallos H, Yamada N, Doi Y, Okawa M: Sleep habits, prevalence and burden of sleep disturbances among Japanese graduate students. *Sleep and Biological Rhythms* 2(1), 37-42, 2004.
- Iwamitsu Y, Shimoda K, Abe H, Tani T, Okawa M: Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. *Psychosomatics* 46 (1), 19-24, 2005.
- Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Tagaya H, Asada T, Okawa M, Urata J, Takahashi K: Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome: A study of 57 consecutively diagnosed cases. *Sleep* 28(8), 945-952, 2005.
- Pallos H, Yamada N, Miyazaki S, Okawa M: Seasonal variations of mood and behavior among Japanese graduate students. *Sleep and Biological Rhythms* 3(1), 27-31, 2005.
- Pallos H, Gergely V, Yamada N, Miyazaki S, Okawa M: Exploring the quality of sleep on long-term sojourn: international graduate students in Japan. *Sleep and Biological Rhythms* 3(3), 142-148, 2005.
- Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M: Sleep-medication for symptomatic insomnia in the general population of Japan. *Sleep and Biological Rhythms* 3(3), 149-157, 2005.
- Hiroki M, Kajimura N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H: Effect of benzodiazepine hypnotic triazolam on the relationship of blood pressure and PaCO₂ to cerebral blood flow during human non rapid eye movement sleep. *Journal of Neurophysiology* Oct 26, 2005.
- Iwamitsu Y, Shimoda K, Abe H, Tani T, Okawa M, Buck R: The relation between negative emotional suppression and emotional distress in breast cancer diagnosis and treatment. *Health Commun* 18(3), 201-215, 2005.
- Pallos H, Yamada N, Okawa M: Graduate student blues: The situation in Japan. *Journal of College Student Psychotherapy* 20 (2), 5-15, 2005.
- Iwamitsu Y, Ozeki Y, Konishi M, Murakami J, Kimura S, Okawa M: Psychological characteristics and the efficacy of hospitalization treatment on delayed sleep phase syndrome patients with school refusal. *Sleep and Biological Rhythms* 5, 15-22, 2007.
- 大川匡子: リズム障害と睡眠異常. *Medical Science Digest* 32(2), 21-25, 2006.
- 市村麻衣、大川匡子: 知っておきたい医学の

- 知識 Q&A 光がからだに与える影響と光療法について. 心とからだの健康 4月号、76-78, 2006.
- 大川 匡子: 快適な生活のための睡眠学. Journal of International Society of Life Information Science (ISLIS) 24 (1) 94-100, 2006.
- 金井裕彦、大川 匡子: 睡眠薬開発の動向. 臨床精神薬理 9, 1987-1994, 2006.
- 今井 眞、大川 匡子: 眠気を主訴として来院する患者の鑑別診断. 精神科治療学 21 (7), 709-712, 2006.
- 大川 匡子: 時間生物学の診断、治療、予防への応用. 時間生物学 12(2), 9-16, 2006.
- 大川 匡子: 生物時計の異常と睡眠障害. 学術月報59(12), 895-902, 2006.
- 大川 匡子: 快適な生活のための「睡眠学」. 心と社会 37(3), 2006.
- 市村麻衣、田中和秀、森信 繁、大川 匡子: 慢性疲労と睡眠. 精神科 9 (5) , 407-412, 2006.
- 田中和秀、市村麻衣、森信 繁、大川 匡子: 加齢による睡眠覚醒の変化. 老年精神医学 17(12), 1259-1264, 2006.
- 藤村俊雅、大川 匡子: 高照度光療法. 精神医学35 増刊号、551-558, 2006.
- 高橋清久、大川 匡子、塩見利明、井上雄一: 座談会 睡眠医学・医療の歴史と展望 (2). 睡眠医療 2, 2007.
- 大川 匡子: 不眠が社会生活に及ぼす影響. 睡眠医療 2, 2007.
- 大川 匡子: 医療現場でいきいきと働くために—現代社会と睡眠—. Nursing BUSINESS 1(3), 28-37, 2007.
- Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Yagi Y, Kaneko A, Tsutsui T, Akashiba T: Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population, Journal of Epidemiology 15:1-8, 2005.
- Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Fujita T: The Relationship Between Depression and Sleep Disturbances: A Japanese Nationwide General Population Survey, Journal of Clinical Psychiatry 67:196-203, 2006.
- Asai T, Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Asai S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Ibuka E, Kaneko A, Tsutsui T, Ohida T: Epidemiological study of the relationship between sleep disturbances and somatic and psychological complaints among the Japanese general population, Sleep and Biological Rhythms 4:55-62, 2006.
- Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Asai T, Tsutsui T, Kaneko A, Nakamura H, Ohida T. Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population, Sleep Medicine (in press).
- Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Yagi y, Kaneko A, Tsutsui T, Akashiba T: Excessive daytime sleepiness among Japanese General population. Journal of Epidemiology 15: 1-8, 2005.
- Suzuki H, Uchiyama M, Tagaya H, Ozaki A,

- Kuriyama K, Aritake S, Shibui K, Tan X, Kamei Y, Kuga R. Dreaming During Non-rapid Eye Movement Sleep in the Absence of Prior Rapid Eye Movement Sleep. *Sleep* 27: 1486-1490, 2004.
- Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Cerebral White Matter Blood Flow Is Constant During Human Non-Rapid Eye Movement Sleep: A Positron Emission Tomographic Study. *J Appl Physiol*. 2004 Dec 23;
- Suzuki K, Ohida T, Kaneita Y, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Yagi Y, Ibuka E, Kaneko A, Tsutsui T, Uchiyama M: Mental health status, shift work, and occupational accidents among hospital nurses in Japan. *J Occup Health* 46: 448-454, 2004.
- Masudomi I, Isse K, Uchiyama M, Watanabe H. Self-help groups reduce mortality risk: a 5-year follow-up study of alcoholics in the Tokyo metropolitan area. *Psychiatry Clin Neurosci* 58: 551-7, 2004.
- Aritake S, Uchiyama M, Tagaya H, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Tan X, Shibui K, Kamei Y, Okubo Y, Takahashi K: Time estimation during nocturnal sleep in human subjects. *Neurosci Res* 49: 387-93, 2004.
- Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimotodani Y, Nakajima T, Ozeki Y, Hori T, Yamada N, Toyoshima R, Ozaki N, Okawa M, Nagai K, Takahashi K, Isojima Y, Yamauchi T, Ebisawa T. A Missense Variation in Human Casein Kinase I Epsilon Gene that Induces Functional Alteration and Shows an Inverse Association with Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 29: 1901-09, 2004.
- Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K: Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study. *Sleep and Biological Rhythms* 2: 57-64, 2004.
- Kajimura N, Nishikawa M, Uchiyama M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Hori T, Nakabayashi T, Sekimoto M, Ogawa K, Takano H, Imabayashi E, Hiroki M, Onishi T, Uema T, Takayama Y, Matsuda H, Okawa M, Takahashi K. Deactivation by benzodiazepine of the basal forebrain and amygdala in normal humans during sleep: a placebo-controlled [¹⁵O]H₂O PET study. *Am J Psychiatry*. 161: 748-51, 2004.
- Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K: Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* vol.2 supplement 1: s5-s6, 2004.
- 内山 真 : 不眠に対する非薬物療法. *こころの科学* 116 : 57-63, 2004.
- 内山 真、田ヶ谷浩邦、尾崎章子、亀井雄一、渋井佳代、譚 新、栗山健一、鈴木