

【研究課題】睡眠状況や薬剤起因性の眠気が運転技能に及ぼす影響に関する研究:近赤外分光法(NIRS)を用いた脳活動性に基づく検討

研究代表者：名古屋大学大学院医学系研究科 発達老年精神医学分野 岩本邦弘
共同研究者：名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野 河野直子
名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野 尾崎紀夫
中部大学臨床検査技術教育・実習センター 野田明子

【まとめ】

24時間社会による睡眠障害の増加と関連する交通事故が社会問題となっているが、その治療薬による影響の検討も不可欠である。本研究は、作用機序の異なる2種類の睡眠薬が、運転シミュレータを用いた運転技能と近赤外分光法による脳活動性に与える影響を検討した。その結果、薬剤により運転技能と脳活動性に異なる影響を与えることを確認した。薬理学的特性の理解とその適正使用が、医師および患者の双方に必要である。

1.研究の目的

現代の24時間社会は利便性や効率を向上させたが、様々な健康問題や社会問題を引き起こしている。例えば、24時間社会を支える交代勤務者は、不眠や睡眠不足、それによる眠気を経験しやすく、深夜運転業務等に伴う交通事故は社会的問題となっている。実際、夜間の交通死亡事故率は昼間の3倍に達し、さらに交代勤務労働者は睡眠障害を来しやすく、その結果、傾眠と関連する交通事故リスクが2倍に上昇する¹⁾。その一方で、不眠に対する睡眠薬服用も交通事故に繋がる可能性があり、交通事故対策上、様々な睡眠状況にある運転者の運転技能と脳活動を把握して、交通事故防止の為の対応策を立案することが喫緊の課題である。そこで、本研究では、睡眠不足が運転技能や脳活動性に与える影響を検討した我々の研究を踏まえ²⁾、睡眠薬が、運転シミュレータによって評価される運転技能や、近赤外分光法(NIRS)により計測される脳活動性に与える影響を検討した。

2.研究の方法

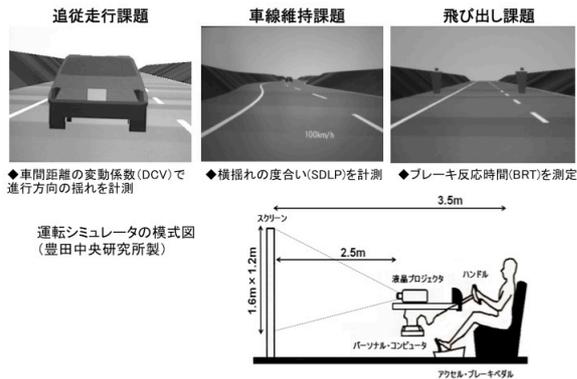
対象：日常的に運転を行う健康男性17名であり、年齢(平均±標準偏差)は34±10歳であった。対象は全て右利きであった。本研究は、名古屋大学医学部倫理委員会の承認に則り、参加者全員から書面により同意を取得した。

課題：

運転技能：運転技能の評価には、20ミリ秒間隔で計測が可能な運転シミュレータ(DS：豊田中央研究所製)を用いた。DSは、パーソナル・コンピュータ内のプログラムをハンドル、ブレーキ、アクセルで構成された専用のコントローラで制御される構造であり、映像は液晶プロジェクターを用いて大型スクリーンに投影された。具体的なDS課題は、先行車との車間距離を一定に維持する追従走行課題(DCV：車間距離の変動係数を指標)、100 km/hで走行し、緩やかなカーブが連続する車線の中央を維持する車線維持課題(SDLP：横揺れの標準偏差を指標)、ランダムに車道の左右から飛び出す人型の刺激に対してブレーキで回避する飛び出し課題(BRT：ブレーキ反応時間を指標)の3種類を用いた。(図1)

認知機能：認知機能の評価には、Continuous Performance Test(CPT：持続的注意)、N-Back Test(NBT：作業記憶)、Trail Making Test(TMT：視覚的注意、処理速度、遂行機能)の3種類の課題を用いた。

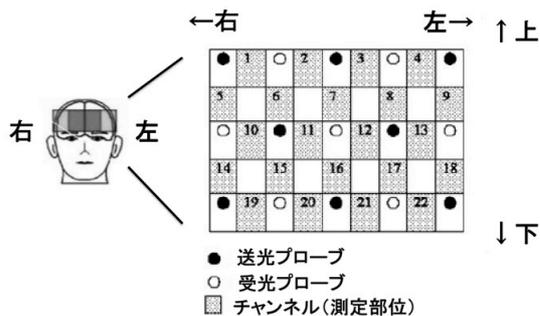
図1 運転課題と運転シミュレータ模式図



主観的眠気: 主観的眠気の評価には、「やる気がある、活発、頭がすっきりしている、はっきり目覚めている (1)」から「まどろんでいる、起きていられない、すぐに眠ってしまいそうだ (7)」までの、7段階で報告するStanford式眠気尺度 (SSS) 用いた。

脳活動性: 脳活動の評価には、近赤外分光法 (NIRS: 島津製作所製FOIRE-3000)を用いた。被験者は前頭部に送光/受光プローブからなる22チャンネル (ch) のパッドを装着し、与えられた頭文字から始まる名詞を口頭で表出するという言語流暢性課題を行った。課題中 (60秒間) の各chにおける酸化型ヘモグロビン値の変化および表出された語数 (課題成績) を計測した。Chの配置は、脳波電極設置で用いられる国際10-20法に基づき、最下端のプローブがFp1-2のラインに沿うように設置し、脳部位としては前頭葉に該当する9cm x 15cmの領域とした (図2)。

図2 近赤外分光法のチャンネル配置

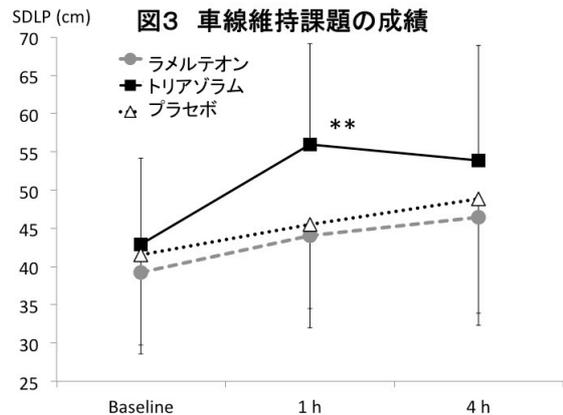


手続: 対象に対して、メラトニン受容体作動性睡

眠薬であるラメルテオン8mg、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラム0.125mg、プラセボのいずれかを実験室にて、午前10時の時間帯において服用させた。各薬剤のwash out期間を1週間以上設け、二重盲検・クロスオーバー試験を行った。服用開始前、服用1時間後、服用4時間後での運転技能、認知機能、覚醒度、脳活動性を評価した。

3. 研究の成果

運転課題については、トリアゾラムは内服1時間後において、車線維持技能成績 (SDLP) をラメルテオンおよびプラセボと比較し有意に低下させた。4時間後では3群間に有意差は認めなかった (図3)。ただし、車線維持課題中のコースアウト人数については、トリアゾラムとラメルテオンはほぼ同数であった。その他の運転課題については、3薬剤間で統計学的有意に異ならなかった。



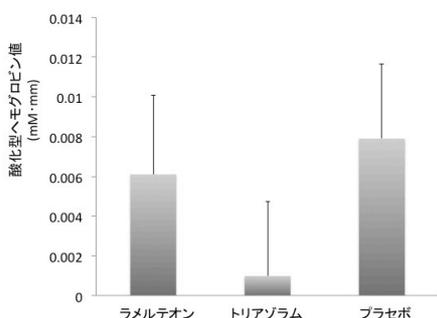
認知課題については、トリアゾラムとラメルテオンの内服1時間後および4時間後において、TMTのpart Aの成績を、プラセボと比較し有意に成績低下させた。その他の認知課題については、3薬剤間で統計学的有意に異ならなかった。

主観的眠気については、トリアゾラムとラメルテオンの内服1時間後において、SSSの評点をプラセボと比較し有意に増加させた。

脳活動性については、トリアゾラムが8ch、12ch、15ch課題施行後の酸化型ヘモグロビン変化量をプラセボと比較し有意に低下させた。ラメルテオン

はプラセボと同水準であった（図4）。

図4 ch12における酸化型ヘモグロビン変化量



トリアゾラムは投与4時間以内では、車線維持技能、遂行機能、処理速度、視覚的注意、脳活動性といった、広範な高次脳機能に有意な影響を及ぼした。トリアゾラムは0.125mgという少量でも運転技能に影響したばかりか、同時に測定した脳活動性も低下しており、少量でもベンゾジアゼピン系睡眠薬は高次脳機能に影響すると考えられる。

一方、ラメルテオンは車線維持技能への影響（コースアウト人数）を伴ったが、運転技能への影響は少なかった。また、ラメルテオンは遂行機能、処理速度、視覚的注意に影響したが、脳活動性に与える影響はプラセボと同等であり、ラメルテオンはトリアゾラムに比較して安全性が高い薬剤であると考えられた。

睡眠不足が運転技能、認知機能、脳活動性に与える影響を検討した我々の研究では、通常8時間程度の睡眠時間を4時間程度に減少させることで、飛び出し課題におけるブレーキ反応時間が有意に遅延し、持続的注意を測定するCPTの成績が低下し、NIRSで計測される前頭葉活動性は低下していた²⁾。これは、本研究結果で得られた薬剤惹起性の眠気とは影響が異なるものの、脳活動性の低下という点では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラムの影響に類似していた。

本結果は薬理学的特性の差異が影響したと考えられる。ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラムは、GABAの作用を増強することによる鎮静作用や筋弛緩作用を有することから運転技能、

認知機能、脳活動性に与える影響が大きかったと考える。一方で、ラメルテオンはメラトニンへの選択的な作用のみであるため、運転技能、認知機能、脳活動性に与える影響が少なかったと考える。交通安全を考える場合、これら睡眠薬の特徴を、医師および患者が理解した上で、適切な睡眠薬を選択し、その用量を決定することが重要である。また、睡眠不足においても、睡眠薬で認められたような脳活動性の低下や運転技能への影響が確認されており、睡眠衛生教育も重要である。

4.今後の課題

本研究は急性の単回投与であったため、今後は連続投与や夜間投薬後の翌朝評価も行う必要がある。また、本研究の対象は健常男性であったが、睡眠障害を有する疾患群を対象とした検討も必要である。それによって、薬剤の治療的効果と副作用の交互作用を検討することが望まれる。

5.研究結果の公表方法

今後、解析をさらに進めて、国際英文誌に投稿予定である。

文献

- 1) Wright KP Jr, Bogan RK, Wyatt JK. Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). *Sleep Med Rev* 17: 41–54, 2013.
- 2) Miyata S, Noda A, Ozaki N, Hara Y, Minoshima M, Iwamoto K, et al. Insufficient sleep impairs driving performance and cognitive function. *Neurosci Lett* 469: 229–33, 2010.