

学 位 論 文 要 旨

氏 名

松永 祐輔



論 文 題 目

「Effects of zolpidem/triazolam on cognitive performance 12 hours after acute administration」

(超短時間型睡眠薬 triazolam と zolpidem 急性投与による認知機能への影響は服用 12 時間後まで持続していた)

指 導 教 授 承 認 印

田口浩行



Effects of zolpidem/triazolam on cognitive performance 12 hours after acute administration
(超短時間型睡眠薬 triazolam と zolpidem 急性投与による認知機能への影響は服用 12 時間後まで
持続していた)

氏名 松永 祐輔

目的

睡眠薬は先進国や新興国において最も一般的に処方されている薬剤の一つであるが、服用の翌日の日中の作業に悪影響を及ぼすことが報告されている。こうした背景から、多くの国では、翌日日中に影響を及ぼさないために、半減期は 6 から 12 時間のよう、より半減期の短い睡眠薬（超短時間型睡眠薬）を使用している。しかし、近年、服用後 9 から 10 時間程度でも、認知機能や車の運転能力に影響を及ぼすことが報告されているが、服用後 10 時間以上経過した時点の認知能力に影響を与えるかどうかは不明である。

本研究では、睡眠薬投与後 12 時間後に、眠気を反映する Psychomotor Vigilance Task (PVT)、注意機能と作業記憶を反映する Digit Symbol Substitution test (DSST)を実施し、さらに、夜間の睡眠の質と翌日のパフォーマンスの関係を調べるために、PSG を測定することで、超短時間型睡眠薬の翌日日中の認知機能へ与える影響について検討することを目的とした。

方法

研究対象者

研究対象者は、18 歳から 40 歳までの健康な男性である。月経周期による睡眠指標への影響や、睡眠薬投与時の妊娠の有無を判定する必要があるため、男性のみとした。除外基準として、1) 医薬品、またはセントジョーンズワートを含む健康食品を試験薬の投与前 7 日間以内に服用した者、2) 過去 1 ヶ月以内に 200 mL 以上、過去 3 ヶ月以内に 400 mL 以上の献血をした者、3) 過去 3 ヶ月以内に睡眠薬、向精神薬、睡眠改善薬など睡眠に影響する薬剤を服用している者とした。

研究デザイン

本研究のプロトコルは、北里大学の倫理委員会によって承認されたものである。文書によるインフォームドコンセント取得後、医師による問診や検査を行い、過去 3 ヶ月以内に不眠症、睡眠時無呼吸症候群、むずむず脚症候群など睡眠障害の存在が明らかである者、梅毒血清反応、HIV 抗原・抗体、HBs 抗原、HCV 抗体が陽性である者、治療を必要とする腎疾患・肝疾患を有する者、心電図の QT 間隔が 460ms 以上の者、BMI が 18 以下、30 以上の者を除外した。研究参加者は 18:00 に北里大学東病院治験管理センターに集合した。22:30 に不透明な胃溶性カプセルに入れた placebo, triazolam(0.25mg)、zolpidem(10mg)いずれかを服用させ、23:00 から翌朝の

7:00 まで PSG を記録した。続いて、翌朝の 11:00 から 12:00 の間に認知機能検査 (PVT と DSST) を実施した。さらに、visual analog scale (VAS) で主観的項目を測定した。本研究は 3 つのセッションから構成され、各セッションは最低でも 5 日以上開け、第 1 回目のセッションは placebo を投与するとともに、睡眠呼吸障害、周期性四肢運動障害などの睡眠障害が認められた被験者を除外した。第 2、第 3 回目のセッションはランダム割り付け二重盲検クロスオーバー試験とし、triazolam、zopiclone いずれかを単回投与した。PSG の記録は、国際判定基準を用いて熟練したスコアラーが睡眠段階、無呼吸低呼吸、周期性四肢運動をスコア化した。

統計解析

繰り返しのある分散分析(ANOVA)によって、投与した睡眠薬 (placebo, triazolam、zopiclone) による違いについて検討した。従属変数を睡眠指標 (総睡眠時間(TST)、睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間 (WASO)、REM 潜時、睡眠段階 1、2、3、4、徐波睡眠(SWS)および REM)、認知機能検査および主観的評価の指標 (PVT、DSST および VAS の測定データ) とした。有意な効果が得られた項目に関しては、多重比較 (post-hoc tests) を行った。さらに、認知機能検査の指標とその他の指標との相関関係を調べるために、スピアマンの順位相関係数を算出した。有意水準は 5%とした。JMP Pro13 を使用した。

結果

15 名の健常男子が参加した。除外基準に当てはまる 2 名を研究から除外し、最終的に 13 名 (23.4 ± 3.2 歳) を対象とした。

睡眠指標

TST、睡眠効率、睡眠段階 2、睡眠段階 4 で placebo に対し triazolam、zopiclone で有意に増加がみとめられた。TST は placebo で 430.0 ± 33.8 分、triazolam 456.7 ± 8.7 分、zopiclone 455.6 ± 10.9 分、睡眠効率は placebo で 89.5 ± 7.0%、triazolam 95.1 ± 1.8%、zopiclone 94.9 ± 2.2%、睡眠段階 2 は placebo で 246.7 ± 32.6 分、triazolam 288.8 ± 32.7 分、zopiclone 275.8 ± 34.1 分、睡眠段階 4 は placebo で 17.4 ± 20.0 分、triazolam 23.3 ± 28.0、zopiclone 28.8 ± 35.5 であった。また、WASO と睡眠段階 1 で placebo に対し triazolam、zopiclone で有意に減少が認められた。WASO は placebo で 50.1 ± 33.8 分、triazolam 22.7 ± 9.5 分、zopiclone 24.0 ± 10.8 分、睡眠段階 1 は placebo で 45.6 ± 21.6 分、triazolam 29.6 ± 12.3 分、zopiclone 31.0 ± 17.1 分であった。

認知機能検査および主観的評価項目

PVT では違いが見られなかったが、DSST で placebo に対し triazolam、zopiclone で有意に減少が認められ、placebo は 44.8 ± 5.7、triazolam 41.5 ± 5.2、zopiclone 42.2 ± 4.2 であった。また、VAS の項目のうち、覚醒度、活力、悲しさの項目で placebo に対し triazolam、zopiclone で有意に悪化した。覚醒度は placebo で 60.3 ± 22.9、triazolam 55.4 ± 20.3、zopiclone 40.1 ± 17.1、活力は placebo で 63.5 ± 20.1、triazolam 58.3 ± 14.1、zopiclone 50.3 ± 15.2、悲しさは placebo で 8.8 ± 14.5、

triazolam 17.1 ± 19.7 、zolpidem 25.4 ± 21.7 であった。

認知機能とその他の指標の相関関係

認知機能とその他の指標との間に有意な相関はなかった。

考察

超短時間型睡眠薬である triazolam と zolpidem は、TST、睡眠効率、睡眠段階 2、4 を増加させ、WASO と睡眠段階 1 を減少させ、睡眠を増強した。さらに、DSST は投与後 12 時間後であっても悪化し、VAS では、覚醒度、活力、悲しさが悪化した。これらの結果は、投与後 12 時間後、つまり翌日の日中であっても認知機能への影響や、主観的な感覚を悪化させることを示唆している。本研究は超短時間型睡眠薬投与後 12 時間後であっても認知機能に影響を及ぼすことを明らかにした初めての研究である。

我々の報告は、たとえ睡眠薬服用した本人が残留効果（眠気）に気づいていなくとも、昼間の認知機能が著しく低下し、転倒、交通事故、労働災害などの問題を引き起こす可能性があることを示しており、睡眠薬の残留効果を検討する指標となりうる。日本では、国土交通省が、飛行の 36 時間前以降、超短時間睡眠薬を除いて、航空便の乗組員が睡眠薬を服用することを禁止しているものの、厚生労働省は、職業運転手に対する睡眠薬投与後の運転に関する規制は行っていない。アメリカの運輸省(The US Department of Transportation states)では、zaleplon を服用してから 5 時間、zolpidem を服用してから 9 時間経過することで、一般的に安全に運転できるとしている。我々の報告は、こうした規制や勧告で定められた時間の枠内であっても、運転技能のような、より複雑な認知機能を必要とする能力が、十分に回復していないことを示唆している。

今回の研究では triazolam、zolpidem とともに SWS に影響を及ぼさなかった。BZD は慢性投与では SWS を減少させることが報告されているが、non-BZD では、SWS を増やすか、変化させないと報告されている。単回急性投与実験では triazolam、zolpidem とともに SWS を増加させるか、変化させないと報告されている。

結語

超短時間型睡眠薬投与による DSST によって測定された認知機能の低下は、投与後 12 時間後でも持続していた。本研究では、慢性的な影響や、不眠症や高齢者などは検討されていないものの、睡眠薬投与に関する運転手やパイロットの既存のガイドラインおよび規制を再検討する必要がある。