

反復性睡眠潜時テストとP300からみた高照度光による眠気の改善法

TAKAHASHI, Toshiharu / 高橋, 敏治

(雑誌名 / Journal or Publication Title)

科学研究費補助金研究成果報告書

(開始ページ / Start Page)

1

(終了ページ / End Page)

6

(発行年 / Year)

2009-05-27

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 5 月 27 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2005～2008

課題番号：17530534

研究課題名 (和文) 反復性睡眠潜時テストと P300 からみた高照度光による眠気の改善法
 研究課題名 (英文) Effects of intermittent bright light exposure during daytime on day time sleepiness, multiple sleep latency test and P300.

研究代表者

高橋 敏治 (TAKAHASHI TOSHIHARU)

法政大学・文学部・教授

研究者番号：10171505

研究成果の概要：健康な大学生 10 名に、高照度条件は、間欠的に 3,000 ルクスの高照度光を浴び、その間 2 時間おきに MSLT、VAS、聴覚のオドボール課題による P300 測定を実施した。200 ルクス以下の室内光を対照実験とした。P300 潜時は高照度条件で有意に短縮し、振幅が増加した。主観的眠気、MSLT による客観的眠気、反応時間は高照度条件下で有意に低下した。この結果は、間欠の高照度光照射が眠気の低下、脳内の注意認知過程の亢進を生じ、精神作業遂行能力を向上させることを示している。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	2,100,000	0	2,100,000
2006年度	500,000	0	500,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	3,600,000	300,000	3,900,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：眠気、P300、高照度光

1. 研究開始当初の背景

日常生活の眠気の問題は、human factor によるミスや事故の大きな原因になっている (Garbarino ら、2001)。様々な睡眠覚醒リズムの調査からも、最近この眠気や過眠症の問題の割合が高くなっており、大きな社会問題となっている。この原因の 1 つには、夜間睡眠がこの 30 年程の間にどんどん短縮化し、その反動としての昼間の眠気の増加の問題があると考えられる (NHK 放送生活研究所、

2006)。そしてこの眠気は、ヒトの自覚症状の中で実は自覚されにくい症状の 1 つであり、自覚的な主観的眠気と脳波などを指標とした客観的眠気とで解離現象の起こることが確かめられている。実際、自動車の運転中や飛行機の操縦中などで眠気を自覚的に感じた時は、脳波モニタリングでは、マイクロスリープのような睡眠が生じていることが実証されている (Rosekind ら、1995)。つまり、眠気を自覚した時には、すでに居眠り運転を

起こしている可能性がある。眠気による損失は、Moore-Ede が米国では年間 160 億ドル、全世界では 800 億ドル以上と見積もっている (Moore-Ede, 1993)。眠気の対策として、カフェインなどの薬物、音楽、仮眠、高照度光照射などが挙げられる。高照度光の場合は、その照射のタイミング、強度、持続時間が関係する。特にシフト勤務や時差ぼけなど生体リズムの障害が原因となって昼間の眠気が生じる場合には、その原因である概日リズム機構のリセット効果を期待して、照射時刻を考慮した高照度光照射が行われる (Honma K, 1986; Czeisler ら, 1990)。これらの生体リズムに関するリズムの位相変化作用は、概日リズム調整作用をもつ松果体から夜間に分泌されるメラトニン分泌抑制によって、体温の上昇や覚醒水準の上昇がもたらされると考えられている (Cajochen ら, 2000)。ただ、メラトニンがほとんど分泌されない昼間の時間帯でも、日中の高照度光照射が眠気の軽減に有効とする報告もいくつかある (高橋, 2005; Kaida ら, 2006)。しかし、眠気解消の発現機序や高照度光の照射の仕方などいくつかの疑問点が残っている。

2. 研究の目的

本研究では、Post-lunch dip を含む生理的な昼間の眠気が、P300 を用いた選択的注意力を介した精神作業課題・眠気・気分 に及ぼす影響について検討した。その眠気が、間欠的な 3000 ルクス以上の高照度光照射により、どの程度軽減変化するかを検討した。

3. 研究の方法

1) 実験参加者

精神および心身とも健康な大学生および大学院生 10 名 (男性 6 名、女性 4 名、平均年齢 21.11 歳、範囲 18-24 歳) を対象とした。実験開始 3 日前に、参加者には研究目的、実験内容を十分に説明し、実験参加への同意を書面で得た。このとき事前説明での実験者効果を考慮し、研究目的は「高照度光が精神作業能力や気分 にどのような影響を及ぼすか検討すること」とし、眠気に対する高照度光の有効性についての説明は含めなかった。参加者には、実験 1 週間前から普投の平均起床時刻、平均就寝時刻から 1 時間以上ずれないような生活スケジュールで過ごすように求めた。その後、睡眠習慣調査票と 1 週間分の

睡眠日誌に回答してもらい、さらに実験前 2 日間を ActiwatchLight (輸入代理店 ITC 社、Mini-Mitter 社、米国) を非利き腕に装着してもらい普段の睡眠覚醒リズムに大きな変化がないことを客観的に確認した上で、実験に参加してもらった。実験参加者には実験前日から実験終了までアルコール、カフェインなどの覚醒作用のある嗜好品や飲食物は摂取しないよう指示した。

2) 実験手順と測定パラメーター

本実験は、高照度光照射を行わずに通常の室内光 (250 ルクス以下) で過ごす室内光 (Ordinary room light: RL) 条件をコントロールとし、10 時から 18 時にかけて 2 時間ごとに繰り返し高照度光を浴びる高照度光 (Bright light: BL) 条件を治療条件とした。実験室には午前 9 時に入室してもらい、20 分程度簡単に前日からの実験参加の指示に沿った生活について質問した。この実験日には、自宅から実験室の間は太陽光への暴露を避けるため、サングラスを用意し、それを着けて来てもらった。脳波は、電極間抵抗は 5k Ω 以下とし、Fz、Cz、Pz の頭皮上 3 部位より記録した。また、眼球運動や瞬きをモニターするため、右眼窩下部と左眼窩下部から眼電図 (electrooculogram: EOG) も同時に記録した。脳波と眼電図は時定数 0.3s、広域遮断周波数 100Hz で増幅記録した。筋電図 (electromyogram: EMG) は右手の短母指屈筋に表面電極を装着し、時定数 0.01s、広域遮断周波数 1.5kHz で増幅記録した。それぞれのデータは 250Hz でサンプリングされた。2 時間ごとに 1 セッションの実験の前半部分は、最初に多相性睡眠潜時テスト (Multiple Sleep Latency Test: MSLT、すなわち日中 2 時間ごとに入眠潜時を脳波により測定し、眠気が強ければ早く入眠してスコアが低下するテスト) を最大 20 分間実施し、次に P300 測定のために 2000Hz トーンバーストを標的とした聴覚オドボール課題による事象関連電位測定を 20 分実施した。非標的の音はそれぞれ 1000Hz と 800Hz で、音強度は 60dB SPL、持続時間は 100ms、立ち上がり/立ち下り時間は 10ms であった。この音を被験者の目元 50cm からスピーカーで両側から呈示した。刺激の呈示確率は 500Hz、1000Hz (非標的の刺激) を 40% ずつ、2000Hz (標的の刺激) を 20% として 800~2400ms (平均 1600ms) の刺激間隔でランダムに呈示した。その後 20 分間に

100mmの直線状で「まったくくない」(0点)から「非常にそうである」(100点)で回答してもらう Visual analog scale (VAS) で、眠気 (Sleepy)・覚醒度 (Alert)・疲労度 (Tired) を、また眠気が最低の「元気で活動的 (1点)」から最高の「直ぐに眠ってしまいそう (7点)」までサーストン間隔法で作成した Stanford Sleepiness Scale (SSS) の質問紙から自覚症状を記入してもらった。高照度光は、実験の開始の9時から照射を開始し、1セッションの実験の後半部分11時、13時、15時、17時から各1時間を、間欠的に3,000ルクス以上の高照度光を浴びる条件で構成した。同一参加者に2条件を実施したため、2週間以上の期間を空け、順序効果を考慮してランダムに行った。P300測定時の脳波のデータでは、刺激呈示前の200msを含む800msが分析された。脳波の部位については、今回の分析では、アーティファクトの混入の少なかったPzを分析に用いた。なお、 $50\mu\text{V}$ 以上の振幅のEOGが混入している試行及び反応間違いを含む試行は加算から除外した。加算後の波形から、各条件・参加者ごとにP300振幅、潜時を測定した。聴覚オドボール課題には聴覚刺激を用い、500Hz、1000Hz、2000Hzのトーンパースト音(強度:60dB SPL、持続時間:100ms、立ち上がり/立ち下り時間:10ms)を被験者の目前50cmからスピーカーで両側から呈示した。刺激の呈示確率は500Hz、1000Hz(非標的刺激)を40%ずつ、2000Hz(標的刺激)を20%として800~2400ms(平均1600ms)の刺激間隔でランダムに呈示した。参加者には標的刺激に対してできるだけ素早くボタン押しをするよう指示した。

3) 統計処理

各変数の測定結果は、平均値±標準誤差で示した。測定結果は、2要因(照度条件×測定時刻)による分散分析(analysis of variance: ANOVA)を行った。主効果が認められたときにはTukey's HSDによる多重比較を行った。また、交互作用が認められたときには下位検定を行った。

4. 研究成果

A. 結果

1) MSLT スコア

MSLTの平均値は、RL条件では、10時は7.2±3.16分、12時は8.4±3.66分、14時は9.2±3.96分、16時は7.9±3.79分、18時は13.0

±3.90分に対し、BL条件では、10時は13.8±4.44分、12時は11.9±3.67分、14時は14.4±4.87分、16時は11.7±4.87分、18時は18.3±2.92分であった。光条件と時刻の2要因ANOVAの結果、BL条件では、有意にRL条件よりMSLTは延長していた($F(1, 9) = 21.19, p < .005$)。また時刻の効果も有意であった($F(4, 36) = 7.31, p < .001$)。なお、2条件の交互作用は有意ではなかった(図1)。

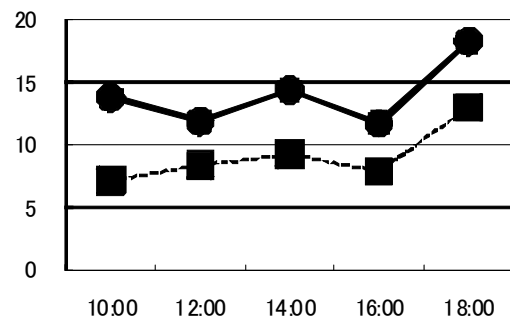


図1. MSLTの比較(■と点線は室内光条件を、●と実線は高照度光条件を示す)、横軸は時刻(時)、縦軸はMSLTスコア(分)を示す。

2) オドボール正反応時間

オドボール正反応時間の平均は、RL条件では、10時は352.1±51.87ミリ秒、12時は350.6±75.48ミリ秒、14時は358.4±70.52ミリ秒、16時は331.9±67.92ミリ秒、18時は325.7±51.60ミリ秒に対し、BL条件では、10時は314.0±33.55ミリ秒、12時は311.1±39.94ミリ秒、14時は308.3±55.49ミリ秒、16時は304.9±48.35ミリ秒、18時は295.1±37.81ミリ秒であった。光条件と時刻の2要因ANOVAの結果、BL条件では、有意にRL条件よりオドボール正反応時間は短縮していた($F(1, 9) = 13.18, p < .01$)。また時刻の効果も有意であった($F(4, 36) = 3.66, p < .05$)。なお、2条件の交互作用は有意ではなかった。

3) P300 潜時

P300潜時の平均は、RL条件では、10時は385.5±24.43ミリ秒、12時は394.0±35.73ミリ秒、14時は394.0±36.19ミリ秒、16時は396.0±29.23ミリ秒、18時は389.0±26.65ミリ秒に対し、BL条件では、10時は355.0±27.49ミリ秒、12時は360.0±20.82ミリ秒、14時は336.5±24.84ミリ秒、16時は353.0±23.24ミリ秒、18時は359.0±38.57ミリ秒

であった。光条件と時刻の2要因ANOVAの結果、BL条件では、有意にRL条件よりP300潜時は短縮していた($F(1, 9) = 33.58, p < .001$)。また時刻の効果や交互作用も有意ではなかった(図2)。

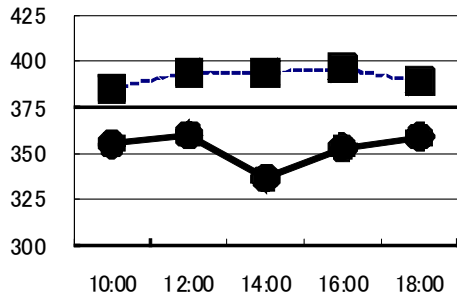


図2. P300潜時の比較図(■と点線は室内光条件を、●と実線は高照度光条件を示す、横軸は時刻(時)、縦軸はP300潜時(ミリ秒)を示す。)

4) P300 振幅

P300 振幅の平均の大きさは、RL条件では、10時は $-2.6 \pm 3.56 \mu V$ 、12時は $-3.1 \pm 3.69 \mu V$ 、14時は $-2.0 \pm 3.53 \mu V$ 、16時は $-1.1 \pm 2.70 \mu V$ 、18時は $-0.5 \pm 3.52 \mu V$ に対し、BL条件では、10時は $-1.5 \pm 4.13 \mu V$ 、12時は $-2.0 \pm 4.76 \mu V$ 、14時は $-4.4 \pm 4.08 \mu V$ 、16時は $-5.1 \pm 7.74 \mu V$ 、18時は $-5.4 \pm 5.20 \mu V$ であった。光条件と時刻の2要因ANOVAの結果、BL条件では、有意にRL条件よりP300潜時は短縮していた($F(1, 9) = 6.47, p < .05$)。また時刻の効果や交互作用も有意ではなかった。

5) VAS(visual analog scale)

VASの中では、Sleepy(眠気度)、Alert(覚醒度)、Tired(疲労度)を検討した。

a. Sleepy

Sleepyの平均値は、RL条件では、10時は 47.3 ± 17.74 、12時は 38.7 ± 20.98 、14時は 43.1 ± 23.40 、16時は 49.6 ± 25.91 、18時は 33.8 ± 23.81 に対し、BL条件では、10時は 42.8 ± 15.18 、12時は 42.7 ± 25.43 、14時は 49.0 ± 21.21 、16時は 37.1 ± 17.31 、18時は 31.6 ± 21.65 であった。光条件と時刻の2要因ANOVAの結果、どちらの主効果や交互作用も有意ではなかった。

b. Alert

Alertの平均値は、RL条件では、10時は 51.6

± 24.97 、12時は 56.2 ± 20.36 、14時は 56.5 ± 18.31 、16時は 54.8 ± 24.05 、18時は 58.1 ± 22.41 に対し、BL条件では、10時は 49.8 ± 17.15 、12時は 52.5 ± 26.81 、14時は 52.9 ± 28.47 、16時は 58.7 ± 24.95 、18時は 62.0 ± 23.82 であった。光条件と時刻の2要因ANOVAの結果、どちらの主効果や交互作用も有意ではなかった。

c. Tired

Tiredの平均値は、RL条件では、10時は 41.2 ± 28.36 、12時は 32.1 ± 26.01 、14時は 32.2 ± 23.99 、16時は 38.3 ± 25.94 、18時は 32.3 ± 25.00 に対し、BL条件では、10時は 38.5 ± 24.91 、12時は 30.4 ± 24.80 、14時は 30.2 ± 21.73 、16時は 34.6 ± 24.14 、18時は 28.9 ± 25.46 であった。光条件と時刻の2要因ANOVAの結果、どちらの主効果や交互作用も有意ではなかった。

6) SSS(Stanford sleepiness scale)

SSSの平均値は、RL条件では、10時は 3.6 ± 0.70 、12時は 3.1 ± 0.74 、14時は 3.3 ± 0.95 、16時は 3.4 ± 0.84 、18時は 2.8 ± 0.79 に対し、BL条件では、10時は 3.0 ± 0.67 、12時は 3.0 ± 0.82 、14時は 3.1 ± 0.74 、16時は 3.0 ± 0.67 、18時は 2.6 ± 1.07 であった。光条件と時刻の2要因ANOVAの結果、BL条件では、有意にRL条件よりSSSは短縮していた($F(1, 9) = 5.26, p < .05$)。また時刻の効果や交互作用は有意ではなかった。

B. 考察・問題点

間欠的な高照度光照射は、持続的でなくとも有意に眠気を客観的にも主観的にも減少させることが、今回の実験から検証できた。Dementらが開発したSSSで唯一有意差が認められる結果となった。この点は、前日まで3日間の睡眠を十分に確保し、特別眠気などを増加させるような実験操作を行わなかったにもかかわらず、高照度光により眠気が低下した点は、重要である。特に、Standardな客観的眠気の測定法として用いられるMSLTでは、高照度光条件では明らかに室内光条件より上昇し、眠気が減少していた。今までの報告では、高照度光を用いた眠気の解消がどの程度まで認知機能に影響しているかを厳密に測定した報告は少ない。そこで、認知機能のうちの選択的注意機能について、間欠的な高照度光照射がどれだけ改善をもたらすのかを検討した。結果は、P300の潜時が有意に

短縮し、P300 の振幅が増加した。P300 の 2 つの指標はそれぞれ注意機能とその情報処理過程を反映すると考えられているが、そのいずれもが改善する方向を示していた。同時に測定したオドボール正反応の反応時間も明らかに高照度条件下で短縮しており、選択的注意からその出力反応であるパフォーマンス能力にその効果が及んでいることがわかった。今回の実験パラダイムでは、MSLT や P300 測定時の検査中は高照度光照射ができないため、持続的ではなく間欠的照射にとどまったが、その効果は十分に認められた。シフト勤務などで精神作業能力の遂行上、眠気の予防が必要な場面では、ミス予防、パフォーマンスの上昇などに、このような間欠的照射でも十分に効果を期待できると考えられる。今回の高照度光照射の効果は、その発現が即時性であること考えると、生体リズム機構を介したリズムの調整作用より、直接的な自律神経の興奮作用の可能性が高く、直接の脳への興奮覚醒作用を考える必要がある。高照度光照射は、心拍や筋交感神経活動など自律神経系を介して、交感神経興奮をもたらすことが報告されている (Myers ら、1993)。今後、この問題の解明のためには、心電図による自律神経解析からのアプローチが必要である。また、今回の高照度光の眠気を解消する効果が、どの程度持続し持ち越すのか、特に夜間の睡眠に与える影響を検討する必要がある。また、日数を重ねて連続照射した際の慣れの現象などについて、さらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① T Takahashi・Y Kuwabara・A Funai・N Mating・M Okuro・S Nishino, 「Effects of intermittent bright light exposure during daytime on daytime sleepiness, cognition, and performance」, Sleep No. 32 (Abstract Supplement), 2009, pp. 1270, 査読有
- ② 高橋敏治, 「概日リズム睡眠障害-時差型 (時差障害)」, 日本臨床 66 巻増刊 2 号、臨床睡眠学、2009、336 頁-340 頁、査読無

- ③ 高橋敏治, 「生物時計」、臨床検査、50 巻、2006、1223 頁-1228 頁、査読無
- ④ 高橋敏治, 「高照度光照射が 10 時間の位相後退シフトにおける夜間睡眠と昼間の眠気・パフォーマンス・気分

[学会発表] (計 6 件)

- ① 桑原義明・高橋敏治・船井彩・松永直樹, 「仮眠の長さが精神作業能力及び P300 に及ぼす影響」、日本睡眠学会第 33 回定期学術集会、2008. 6. 26、福島
- ② 高橋敏治, 「時差症候群 - 時間生物学と睡眠科学の接点 -」、第 14 回日本時間生物学会・日本睡眠学会第 32 回学術集会合同学会、2007. 11. 8、東京
- ③ 桑原義明・高橋敏治・松永直樹・船井彩, 「持続的な高照度光照射が P300 のサーカディアンリズムに与える影響」、第 14 回日本時間生物学会・日本睡眠学会第 32 回学術集会合同学会、2007. 11. 7、東京
- ④ 高橋敏治・松永直樹・伊藤洋, 「交代勤務と睡眠」、第 27 回医学会総会 いのち 17 睡眠とリズム、2007. 4. 7、大阪
- ⑤ 高橋敏治・桑原義明・船井彩・伊藤洋・松永直樹, 「持続的な高照度光照射が眠気やオドボール課題に与える影響」、第 13 回日本時間生物学会学術大会、2006. 12. 2、東京
- ⑥ 高橋敏治・船井彩・松永直樹, 「10 時間の位相後退シフト時の高照度光による眠気、気分、体温リズムの変化」、日本時間生物学会第 12 回学術大会、2005. 11. 25、筑波

[図書] (計 4 件)

- ① 高橋敏治・松永直樹, 「睡眠覚醒リズムと時差、交代勤務」、睡眠学 (日本睡眠学会編)、朝倉書店、2009、pp. 225-228
- ② 高橋敏治, 「概日リズム睡眠障害、時差型 (時差症候群) 時間生物学辞典 (石田直理雄・本間研一編)」, 朝倉書店、2008、pp. 232-233
- ③ 高橋敏治, 「睡眠障害. 知っておきたい精神医学の基礎知識—サイコロジストとコ・メディカルのために— (上島国利・上別府圭子・平島奈津子編)」, 誠心書房、2007、pp. 234-241

- ④ 高橋敏治、「人工的昼夜. 環境生理学 (本間研一・彼末一之編著)」、北海道大学出版会、2007、pp.187-202

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

- ① 高橋敏治、「時差ぼけの話」、日米タイムズ、San Francisco、page5、April 11, 2009
- ② 高橋敏治、塩見利明監修、「じょうずに眠っていますか?」、JAF Mate 45 巻、2 号、pp.23-26、2007.2
- ③ 法政大学学術機関リポジトリ
<http://rose.lib.hosei.ac.jp/dspace/index.jsp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 敏治 (TAKAHASHI TOSHIHARU)

法政大学・文学部・教授

研究者番号：10171505

(2) 研究分担者

無

(3) 連携研究者

無