

主論文の要旨

**Effects of hypnotics on prefrontal cortex activity during
a verbal fluency task in healthy male subjects:
A near-infrared spectroscopy study**

〔睡眠薬が健常成人男性の言語流暢性課題中の前頭葉活動性に
与える影響：近赤外分光法（NIRS）を用いた検討〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

（指導：尾崎 紀夫 教授）

鶴田 義幸

【緒言】

近赤外分光法(NIRS)は、血液中のヘモグロビンが近赤外光を吸収することを利用し、観測領域の血流量の変化を測定する脳機能測定手法である。近年、NIRS は精神疾患に対する診断的有用性が報告されている。我々は睡眠不足(Miyata S, et al., 2010)や鎮静系抗うつ薬服用(Kohmura et al., 2013)が、NIRS により測定された脳活動性所見に影響することを報告した。しかし睡眠薬が NIRS 所見に及ぼす影響については検討されていない。ベンゾジアゼピン受容体作動薬は多くの国でよく使われている睡眠薬だが、翌朝以降に眠気や鎮静作用が生じる持ち越し効果や、認知機能への悪影響が知られている。一方、メラトニン受容体作動薬は、鎮静作用や認知機能への悪影響がより少ない睡眠薬ではあるが、ベンゾジアゼピン受容体作動薬と同様に運転技能に影響を与えることが示されている(Miyata, Iwamoto, et al., 2015)。そこで本研究では、作用機序の異なる睡眠薬であるベンゾジアゼピン受容体作動薬 Triazolam とメラトニン受容体作動薬 Ramelteon とが、健常者において脳血流にどのような影響を与えるか NIRS を用いて検討した。

【方法】

参加者は健常右利き男性 18 名であり、精神科診断面接(SCID)により精神・身体疾患を有さないことを確認した。本研究は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て、参加者全員から書面による同意を得て行われた。Ramelteon 8mg、Triazolam 0.125mg、Placebo を投与する二重盲検・交差試験を行った。各薬剤につき内服前、内服 1 時間後、内服 4 時間後に反復して NIRS 検査を行った。検査には言語流暢性課題を用い、NIRS 装置(22 チャンネル Figure 1,2)により、課題前(30 秒間)、課題施行中(60 秒間)、課題後(60 秒間)の前頭部の各チャンネルの酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)を測定した。NIRS 装置のチャンネルは前頭皮質の上に配置され、言語流暢性課題で賦活された状況で脳血流の oxy-Hb 値の変化を測定する。結果は線形混合モデルにより解析し、5%未満を有意水準とした。

【結果】

Behavioral performance(言語流暢性課題で産生された単語数)の結果と、Stanford Sleepiness Scale(眠気の主観的評価尺度 以下 SSS と略)の結果を Table 1 に示す。

Behavioral performance は、Triazolam の内服 1 時間後、内服 4 時間後で、Ramelteon や Placebo に比べて単語数は有意に多かった。

SSS は、Ramelteon と Triazolam は内服後で、Placebo に比べ有意に高かった。

NIRS 測定では、課題施行中の薬剤と時間の交互作用、薬剤の主効果は認められなかったが、課題後では、薬剤の主効果が複数のチャンネルで認められ、Triazolam 内服 1 時間後でチャンネル 11、12、15 の oxy-Hb 値が低下し、Triazolam 内服 4 時間後でチャンネル 8、12、15 の oxy-Hb 値が低下していた。典型例としてチャンネル 12(左上前頭回)、15(右上前頭回)の oxy-Hb 値を Figure 3 に示す。

【結語】

異なる二種類の睡眠薬を内服し、言語流暢性課題で前頭皮質を賦活した状況で脳血流の oxy-Hb 値を NIRS 装置で測定した。二種類の睡眠薬ともに SSS でスコアが増大したが、Triazolam では課題後の幾つかのチャンネルで Placebo に比べ oxy-Hb 値が低下した、すなわち脳の活動性が低下した、ことが示された。しかし、課題中は oxy-Hb 値に薬ごとの差異は認められなかった。課題後で Triazolam は前頭皮質の中心部付近で活動性を低下させた。先行研究では、PET、fMRI を使った研究でベンゾジアゼピン受容体作動薬が認知機能課題中に脳の活動性が低下することが示されている (Minzer et al., 2006; Licata et al., 2011)。脳波検査でも Triazolam により大脳皮質の機能を低下させたという報告もある (Urata et al., 1996)。NIRS 検査で睡眠薬が言語流暢性課題中の脳の活動性に与える影響を報告した研究はこれまでなかったが、これら先行研究の結果は、前頭皮質の活動性が低下したという本研究の結果と一致している。

他方で、Ramelteon が脳の活動性にどのような影響を及ぼすのかは調べられていない。本研究は、Ramelteon が認知機能課題中に脳の活動性にどのような影響を及ぼすかを調べた最初の報告である。Ramelteon は、課題中と課題後に Placebo と同程度に脳の活動性に有意な影響を与えなかった。

先行研究では、NIRS 検査によって言語流暢性課題中に主観的な眠気によって前頭皮質の活動性が低下することが報告されている (Miyata, Noda et al., 2015; Suda et al., 2008)。本研究でも、Triazolam と Ramelteon は主観的な眠気を増大させているが、それら先行研究と比べ眠気の程度はわずかなため、脳の活動性に与える影響も少ないであろうと考えられる。また、Ramelteon は選択的 MT1/MT2 受容体作動薬であり、Triazolam はベンゾジアゼピン受容体作動薬である。この薬理メカニズムの違いにより、両者の結果に違いが生じたのであろう。

本研究では、Triazolam も Ramelteon も Placebo に対して SSS のスコアが高かったが、言語流暢性課題において Triazolam のみ語産生を増加させた。先行研究でも、ベンゾジアゼピン受容体作動薬が言語流暢性を改善したとの報告 (Mataix - Cols et al., 2002; Kameyama et al., 2006)がある。本研究においても Triazolam で課題後に語産生が増加したことは、oxy-Hb 値に影響を及ぼしているのかもしれないが、語産生と oxy-Hb 値変化との間に統計学的に有意な関係性は認められなかった。

本研究の制限は、NIRS が脳表しか測定できないこと、繰り返し測定デザインにより oxy-Hb 値を低下させてしまう可能性があること、薬剤が低用量で脳の活動性に十分に影響しなかった可能性があること、である。また、本研究参加者は健常若年男性のみであり、精神疾患患者や高齢者、女性での検討が今後必要である。

本研究では、二種類の異なる薬理メカニズムの睡眠薬が脳の活動性に与える影響を NIRS を用いて検討した。ベンゾジアゼピン受容体作動薬である Triazolam は脳の活動性を低下させたが、メラトニン受容体作動薬である Ramelteon は脳の活動性を変化させなかった。薬が脳の活動性にどう影響を与えるのか理解することは、臨床家が個々の患者に適切な睡眠薬を処方しようとする際に有益である。