

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16673

研究課題名（和文）ベンゾジアゼピン系薬剤減量によるMMNの変化

研究課題名（英文）Change of Mismatch Negativity by benzodiazepine reduction

研究代表者

落合 晴香（Ochiai, Haruka）

福島県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：30844930

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,200,000 円

研究成果の概要（和文）：5名の対象者が実験に協力し、全員がベンゾジアゼピン系薬剤を減量・中止もしくは非ベンゾジアゼピン系薬剤へ薬を変更することができた。

MMNでは、潜時が短縮し、振幅の減衰がみられた。P300では、大きな変化はみられなかった。ベンゾジアゼピン系薬剤減量でも、自覚的な不眠症状の悪化はみられなかった。注意や集中力を図る検査では、点数が改善しており注意・処理能力の改善がみられた。このことから、ベンゾジアゼピン系薬剤を減らすことによって、認知機能や注意・集中力の改善へ影響する可能性があり、患者さんの社会参加を促進することに期待できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究結果では、認知機能の改善、注意・集中力の改善が示唆された。これは、ベンゾジアゼピン系薬剤による持ち越し効果や社会参加制限を改善させる可能性があり、患者さんの就労などへの足掛かりになることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Five participants included in this study, and all participants were able to reduce or discontinued benzodiazepine drugs or switch to non-benzodiazepine drug.

In MMN, the latency was shortened and the amplitude was attenuated. There were no major changes in P300. Even when benzodiazepine drugs were reduced, there was not got worse the subjective symptoms of insomnia. In the test of the attention and concentration, the score was improved. This improvement shows to improve the attention and processing capacity.

Therefore, it is possible that benzodiazepine drugs reduction affects to improve the attention and concentration. There is some possibility to be able to expected to promote the patients public participation.

研究分野：薬物脳波

キーワード：MMN P300 ベンゾジアゼピン

1．研究開始当初の背景

本邦では不眠を有する患者に対しベンゾジアゼピン系（以下、BZ系）薬剤を使用することが漫然と行われてきた。効果が認められる一方で、依存性や持ち越し効果、記憶障害等に伴う認知機能低下が問題視されている。その結果、一部の患者では社会参加への制限を認めていた。社会参加促進のためにも、BZ系薬剤の認知機能低下に関して客観的な医学的根拠による判断が必要である。ミスマッチ陰性電位（Mismatch negativity；以下、MMN）やP300という事象関連電位（Event-related potential；以下、ERP）は客観的な認知機能評価が可能な脳波検査であり、複雑な課題を必要とせず簡便に行うことが可能である。本研究の目的は、BZ系薬剤の使用による認知機能低下を、ERPを用いることによって予測することにある。研究方法としては、BZ系睡眠薬減薬予定の患者に対してERP測定を行い、減薬前後での変化を測定し認知社会機能が改善しているか客観的に判断する。減薬により認知社会機能の改善が認められれば、制限された社会生活を緩和させる客観的な判断材料として使用できる可能性がある。

2．研究の目的

BZ系薬剤を減量することにより認知機能が改善し制限された社会生活を緩和させることは、患者の社会参加促進につながる。そのため本研究でBZ系薬剤の減薬での認知機能低下の改善を、MMNを用いて客観的に予測できるかを検証することが目的である。

3．研究の方法

対象者の選定

実験内容およびその意義を十分に理解できると考えられる、BZ系薬剤を継続内服している20歳以上の外来通院患者5名。検査に先立ちオーディオメトリーを施行して聴覚障害がないことも確認する（250~3000 Hzで20 dB以下であることを確認）。以上の手続きを経て、対象者の選定およびエントリーの是非を決定する。

ERP測定

BZ系睡眠薬を内服した翌朝に1回目のERP測定を行う。翌日よりBZ系睡眠薬を減薬して頂き、3か月後の朝に2回目のERP測定を行う。

被験者はシールドルーム内で安楽椅子に着座。脳波測定用の電極キャップを被り、そこに電極を接続する。抵抗を減らすためにペーストのりを使用する。装着が完了したら、イヤホンを装着する。聴覚ERPでは無音のDVDを見ながら、イヤホンから音刺激が提示され、DVDを視聴して頂く。音刺激は2種類のブロック（持続長変化パラダイムと周波数変化パラダイム）から成るオッドボール課題を用い、両ブロックは無作為の順番で提示される。MMN測定では音を無視し、P300測定では稀な音の数を数えるように教示する。

各種心理検査測定

ERP測定と同様のタイミングで測定を行う。

Trail Making Test 日本版（TMT-J）

TMT-A、TMT-Bとで構成されて、それぞれ数字の順や、数字 - ひらがなの順に線を結んでいく。

数文字置換検査（Digit Symbol Substitution；DSST）

2分間の間に数字にあった記号を書き写す。

アテネ不眠尺度（Athens Insomnia Scale；AIS）

示された質問項目において、過去1ヶ月間に少なくとも週3回以上経験したもののについて、感じた程度を選択してもらう。

解析

得られたERP結果、各種心理検査結果を比較し客観的に社会参加に影響を与えたかを検討する。

4．研究成果

研究参加者は5名(男性3名、女性2名)であり、全員が研究期間の3か月でベンゾジアゼピン系薬剤を減量もしくは中止を行うことができ、脱落者はいなかった。

MMNの減量前後での波形を図1に示す。P300の波形を図2に示す。

ジアゼパム換算を用いて減量前後のベンゾジアゼピン系薬剤使用量を表1に示した。また、票1には、MMN、P300それぞれの潜時・振幅の平均値、各種心理検査の結果、t検定結果を示す。

客観的な認知機能評価となるMMN、p300においては明らかな有意差が認められなかった。しかし、幅広い注意、ワーキングメモリ、空間的探索、処理速度、保続、衝動性などを総合的に測定できるTMT-J part A($p=0.01$)、集中力や注意力、情報処理速度を反映するDSST($p=0.025$)において有意な得点の改善がみられた。

この結果は先行研究における社会的機能低下や認知機能低下、BZ系薬剤の投与量との関係性を表した結果と同様の結果である。

本研究は参加者数が5名とサンプルサイズが少ないため、今後も参加者を募っていき、社会参加促進への足掛かりとなることを期待していきたい。

MMN

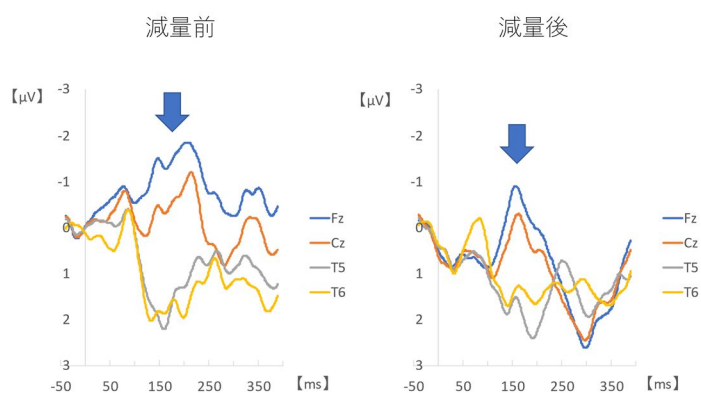


図1 MMN 波形。波形上では振幅縮小し、潜時の短縮が見られた。

P300

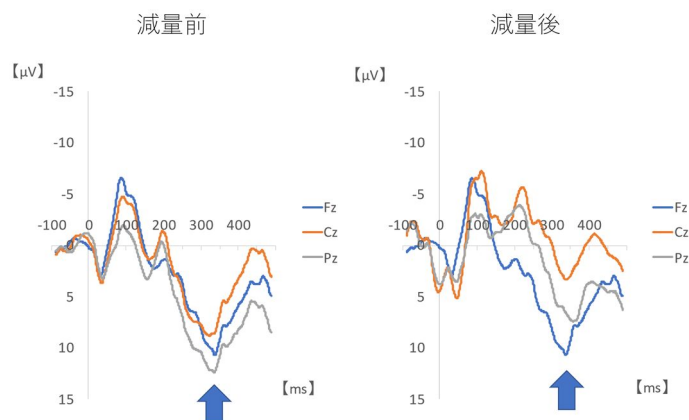


図2 P300 波形。波形上の大きな変化はみられなかった。

	前	後	t 検定
ジアゼパム換算 (mg)	4.66 ± 2.39	1.00 ± 2.24	0.003
MMN・潜時 (ms)	181 ± 23.4	169 ± 19.3	0.333
MMN・振幅 (μ V)	-2.27 ± 2.56	-1.69 ± 1.78	0.419
P300・Fz 潜時 (ms)	316 ± 44.9	343 ± 36.5	0.269
P300・Cz 潜時 (ms)	310 ± 47.8	339 ± 41.6	0.245
P300・Pz 潜時 (ms)	317 ± 40.3	337 ± 38.6	0.366
P300・Fz 振幅 (μ V)	13.2 ± 10.2	7.25 ± 11.0	0.182
P300・Cz 振幅 (μ V)	12.4 ± 13.3	7.15 ± 8.96	0.227
P300・Pz 振幅 (μ V)	15.1 ± 14.4	10.8 ± 8.45	0.285
TMT-J part A (秒)	52.8 ± 10.0	37.6 ± 5.18	0.010
TMT-J part B (秒)	66.2 ± 19.1	63.6 ± 12.6	0.819
DSST	58.0 ± 18.5	67.0 ± 19.5	0.025
AIS	4.4 ± 5.59	2.8 ± 2.28	0.557
	(平均値 ± 標準偏差)	(平均値 ± 標準偏差)	(p 値)

表1 TMT-J part A、DSST にて有意差がみられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 落合晴香、平山緑香、志賀哲也、星野大、羽金裕也、戸田亘、堀越翔、菅野和子、三浦至、矢部博興
2 . 発表標題 MMNを用いてベンゾジアゼピン系睡眠薬減量による認知機能に与える影響の検討
3 . 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会
4 . 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------