

ジアゼパム注入睡眠療法の  
臨床効果と奏功機序に関する研究

山本 玉雄

ジアゼパム注入睡眠療法の臨床効果と奏功機序に関する研究

山 本 玉 雄

## 論文の内容の要旨

論文題目 ジアゼパム注入睡眠療法臨床効果と奏功機序に関する研究

氏名 山本玉雄

不安を客観的定量的に測定するために、我々は高橋・奥瀬と共にジアゼパム鎮静閾値テストを開発した。これは不安を急速かつ強力に鎮静化するため、ジアゼパム注入睡眠療法(Diazepam Infusion Sleeping Therapy; DIST)として治療に応用している。研究1は、このDISTという新しい治療法の紹介のために臨床効果について検討し、研究2で、DISTの奏功機序の一端を探る目的で、DIST前後の自律神経機能およびManifest Anxiety Scale (MAS)について基礎的検討を行った。

DISTの方法は、ジアゼパムを0.05mg/kg/minの割合にて持続的に静注する。注入につれて応答がなくなり「軽い寝息」をたてる。この時点を睡眠点と定め注入を終了する。

研究1では、まず、DISTの臨床効果を調べた。対象は、心身症、神経症およびその関連疾患を有する患者(以下「患者」と略す)122名である。次に、症状別効果を調べるために「患者」310名を対象に、その臨床効果を調べた。治療効果の判定は、患者の訴え等により主治医が著効、有効、無効、悪化の4段階に分類した。著効は症状がほとんど消失したものの、有効は症状が軽度改善したもの、無効は症状が改善しなかったもの、悪化は症状が悪化したものとした。そして、DIST時のジアゼパム投与量と臨床効果の関係を調べた。対象は、「患者」92名である。さらに、ジアゼパム投与量とCornell Medical Index (CMI)との関係も調べた。対象は「患者」79名である。また、副作用調査のために、DIST前後のvital signについても調査した。対象は「患者」44名で、vital sign(血圧、脈拍、呼吸数)を、直前、睡眠点、30分後の3点において測定した。

研究2では、DISTの奏功機序の一端を解明するために、自律神経機能を心拍変動から評価し、MASも施行した。対象は男性6例女性8例の「患者」である。自律神経機能

の評価は、治療当日、翌日さらに6日後の3回施行した。呼吸を0.25Hzと一定に保ち、仰臥位安静時の心電図を収録し、RR間隔を1msecの精度で測定した。データの分析は自己回帰スペクトル分析法に依り、得られた特性関数に波素分析を行い、個々の変動成分の中心周波数とパワーを計算した。0.25Hzの中心周波数を持つものを高周波数 (high frequency; HF) 成分、0.08~0.15Hzを低周波数 (low frequency; LF) 成分とした。HF成分の大きさを早野の提唱したCCV値 (component coefficient of variance 値) で表し、心臓迷走神経活動の指標とした。CCV (%) =  $100 \times \text{HF成分}^{\text{パワー}^{1/2}} / \text{平均RR間隔}$ 。一方、交感神経活動の副交感神経活動に対する優位性の指標としてPaganiらの提唱するLF成分とHF成分のパワーの比 (LF/HF; %) を採用した。また、原則として、各「患者」群には重複はなく、それぞれ独立の集団である。

研究1の結果であるが、DISTの有効疾患は、恐慌性障害、気分変動症、自律神経失調症、全般性不安障害などで、無効のものは、大うつ病、神経性食思不振症、境界型人格障害、脳梗塞後遺症などであった。

臨床症状とDISTの臨床効果との関係であるが、感覚鈍麻・熱感・冷感・耳鳴・胸部圧迫感・頭痛・微熱・胸やけ・動悸・不安・不眠などに有効で、倦怠感・食思不振・妄想などには、無効でむしろ悪化傾向すらあるので注意を要する。

DISTに要したジアゼパム投与量と臨床効果との関係においては、各効果ごとのジアゼパムの平均投与量は無効群;  $0.45 \pm 0.286$  mg, 有効群;  $0.68 \pm 0.384$  mg, 著効群;  $0.79 \pm 0.384$  mgであり、3群の平均値には有意な差を認め、有効群、著効群により多くのジアゼパムを必要とした ( $p < 0.05$ )。なお、悪化群は、0であった。

CMIの各領域ごとのDIST時のジアゼパム平均投与量は、I領域;  $0.42 \pm 0.165$  mg II領域;  $0.48 \pm 0.180$  mg, III領域;  $0.56 \pm 0.244$  mg, IV領域;  $0.85 \pm 0.436$  mgであり、各領域間で有意差を認め、IV領域でより多くのジアゼパムを必要とした ( $p < 0.05$ )。

次に、vital signについては、収縮期および拡張期の血圧は、睡眠点と30分後で有意に減少した。脈拍と呼吸数は、睡眠点で有意に増加した。治療的処置は要しなかった。

研究2の結果であるが、自律神経機能については、CCV値において、直前は $1.78 \pm 1.12$ 、直後は $2.08 \pm 1.35$ 、6日後は $1.98 \pm 1.55$ と、有意差はなかったが、LF/HFにおいては、直前は $85.3 \pm 35.0$ 、直後は $56.8 \pm 22.0$ 、6日後は $55.8 \pm 19.8$ と有意な減少を示し、MASスコアにおいても、直前は $30.0 \pm 10.3$ で、6日後は $26.5 \pm 10.8$ となり有意な減少を示した ( $p < 0.05$ )。

研究1の考察であるが、西園らは、精神科領域におけるジアゼパム注射の臨床効果を発表している。その方法は、ジアゼパム注射液を寝込まない程度にゆるやかに注入し、ジアゼパム10~40mg静注を毎日 (または隔日) で症状が改善するまで続け、好成績をあげている。著効例は、全例ジアゼパム20mg以上投与の症例であった。不安・緊張には個人差があり、この西園の寝込まない程度に注入する方法では、十分鎮静されない症例も出てくるのが予想される。しかし、我々のDISTでは、寝込むまで持続投与するため、必要かつ十分な鎮静が得られ、治療効果をより高めることになると考えられる。他に、ジアゼパム等を用いた睡眠療法の研究は、内外の論文ではみあたらず、当研究が初めてと思われる。

臨床効果との検討では無効群よりも有効群、さらに著効群にジアゼパム投与量が多いという結果であった。すなわち、DISTにより入眠するまでの時間が長いほど、著効を示

したということになる。つまり、大量のジアゼパムで不安・緊張をしっかりと鎮静化したものほど有効であったということになる。不安・緊張の強い群ほど、より大量のジアゼパムが入眠までに必要で、大量のジアゼパムは不安・緊張を鎮静化し、症状をとると考えられる。無効群は、少量のジアゼパムで眠ってしまう人が多く、ヒステリーや強迫傾向及び疾病利得等の心因が深く関与している神経症圏の症例や人格障害が含まれ、心理療法などが必要になる群と思われる。

CM Iの4つの領域とジアゼパム投与量の関係も検討したところ、CM IのIV領域の患者において、より多くのジアゼパムを必要とすることが確認された。

なお、D I S Tの安全性であるが、まず眠気・ふらつきは多少認められるものの、翌朝の目覚めはすっきりすると答える例が多かった。次に、循環器系への影響は、有意に血圧下降と脈拍上昇を認めたが、特に処置を必要とする例はなかった。さらに、呼吸器系への影響であるが、呼吸数は有意に上昇したが、普通は処置を必要とすることはない。ジアゼパム静注の川澄らの論文では、血圧がわずかに下降し、呼吸数は増加傾向を示すと述べ、我々の結果と同様の報告をしている。静注時の血管痛は時に出現するが、いずれも注入を続ける間に痛みは消失し、後遺症は何も残さなかった。小児および65歳以上の老人へのD I S Tの適応は、まだ安全性が確認されておらず、見合わせておいた方がよいと思われる。

研究2の考察であるが、D I S T前後における自律神経機能を検討した。ヒトの心拍変動には少なくとも2つの周波数成分が観察される。1つは呼吸に一致した周波数をもつ成分で呼吸性副交感神経活動（RSA）成分またはHF成分と呼ばれる。もう1つは約0.1Hzの周波数をもつ成分で血圧のMayer waveと関連することからMayer wave sinus arrhythmia（MWSA）成分またはLF成分と呼ばれる。早野らは、propranolol とatropineを組み合わせて心臓副交感神経活動レベルを薬理的に測定し、HF成分の大きさとの関係を分析しCCV値（%）で表すと、心臓副交感神経活動レベルと直線的な比例関係を示すことを見いだした。

一方、交感神経活動にはMayer waveに一致したリズムがあることが知られており、MWSAはこのリズムによって発生すると考えられる。しかし、MWSAは、 $\beta$ 遮断薬で消失せず、むしろatropineで著明に減少する。従って、MWSAの発現機序は、交感神経自体による直接的媒介よりも、動脈圧のMayer waveが迷走神経性（副交感神経性）の圧受容体反射を介して間接的に心拍変動に現れるという機序が主であると考えられる。よって、MWSAの大きさは、動脈圧のMayer waveの大きさ（交感神経性）と圧受容体感受性（副交感神経性）の積に比例すると考えられる。そこで、Paganiらが考案したLF/HFを、心臓の交感神経の副交感神経活動に対する優位性の指標として採用した。LF/HFにおいて、直前の値に比較して、D I S T施行の翌日と6日後の両方において、有意な減少を認めた。このことは、D I S Tが、交感神経活動の副交感神経活動に対する優位性を、減少させていることを示していると思われる。ジアゼパムの健康成人の平均消失半減期は35時間であることから、ジアゼパムがほぼ代謝されている6日後にも、その効果が持続していることになる。臨床的にも、6日後まで、その効果は持続しているようである。

D I S Tの効果は、ジアゼパムがwash outされた後も持続すると推察される。何故に、ジアゼパムがほぼ代謝された後も、効果が持続するのか、そのメカニズムは不明である。今後の研究に委ねられると考える。

## a. 研究の目的および背景

20世紀末の昨今は、物は豊に溢れるようになったが、青少年の自殺の多発にみられるように、精神面での空洞化がみられ、不安を訴えて内科外来を訪れる患者も増えてきているように感じる。21世紀においては、この不安が大きなテーマの一つになると思われる。

さて、不安の定義であるが、「不安とは、漠然とした未分化な怖れの感情」と定義されている。恐怖ははっきりした外的対象に対するものであるのに対し、不安は内的矛盾から発する、対象のない情緒的混乱で、重いものになると、心的矛盾感覚の極であり、情緒生活の完全な解体となる。

歴史的に見て、フロイト S. Freud が、不安と神経症との関係を深く追求し、不安を神経症の基礎的中心的現象として位置づけたことが大きかったと思われる。その後、この不安に対して、様々な研究がなされてきている。

まず、不安を定量的にとらえようとする試みであるが、これには、主観的にとらえようとする試みと客観的にとらえようとする試みがある。

不安を主観的にとらえようとする試みとしては、心理テストの質問紙法等の試みがある。顕在性不安尺度 (MAS ; manifest anxiety scale)、特性-状態不安尺度 (STAI ; state-trait anxiety inventory)、自己評価不安尺度 (SAS ; self-rating anxiety scale)、不安状態尺度 (anxiety status inventory) 等々、が代表的である。

そして、不安を客観的定量的に把握しようとする試みとしては、精神生理学的アプローチ<sup>1)</sup>等が行われている。これには、自律神経機能検査法によるもの、副腎機能を指標とするもの、脳波・ポリグラフを用いるもの、乳酸負荷法などがあげられる。しかし、いずれも十分に不安を定量できているとは言いがたい。ところが、Shagass<sup>2)</sup>の amytal を用いる精神薬理学的方法による鎮静閾値の評定法は、一応の評価がなされると思われる。しかし、注入速度が速すぎたり量が多すぎたりすると昏睡状態となり呼吸麻痺などをおこすため、臨床応用に難渋性がある。この点を補って、より安全で的確に、不安の程度の把握のために、我々は高橋・奥瀬<sup>3)</sup>とともにジアゼパム鎮静閾値テストを考案した。これは、ジアゼパムを一定のスピードで静脈注射し、何分で眠るかを測定し、その数値をもって不安の大きさとしようとしたものである。

なお、不安に対する今日の治療法は、精神療法と薬物療法の双方を組み合わせることが常識になっている。

薬物療法は、穏和と精神安定剤 (minor tranquilizer) すなわち抗不安薬 (antianxiety drug) が主体となる。

穏和と精神安定剤が、はじめて臨床に導入されたのは、プロバンジオール誘導体のメプロバメートであったが、現在では、1959年にSternbachにより開発されたクロルジアゼポキシドに始まるベンゾジアゼピン系が大部分を占め、最も広く用いられているのがジアゼパムである。

ジアゼパムの化学名は、7-Chloro-1, 3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2-1, 4-benzodiazepine-2-oneで、分子量は284.74で1959年に合成されたベンゾジアゼピン誘導体に属し、結晶は白色～微黄色。無臭で、クロロホルムに溶け易く、エタノールにも溶け易いが、水には溶けにくい。

ジアゼパムの薬理作用は、動物実験では、①自覚運動抑制作用、②馴化作用、③抗痙攣作用、④脊髄反射抑制作用、⑤自律神経抑制作用、⑥脳波の速化作用、などをもっている。脳の酸素摂取に抑制的に働き、大脳辺縁系の作用を特異的に抑制する。臨床的には、①抗不安作用 (精神的不安や焦燥感を特異的に鎮静させる作用) が主であるが、このほかに、②中枢性の筋弛緩作用、③自律神経安定化作用、④軽度の催眠鎮静作用、⑤抗痙攣作用、⑥軽い抗抑うつ作用、等をもつとされる。使用上の注意は、常用量では臓器への毒性はほとんどないが、筋弛緩、ねむけ、ふらつきがみられることがあり、長期連用による依存性の出現に注意する必要があることである。

我々は、高橋・奥瀬<sup>3)</sup>とともに、穏和と精神安定剤の中で最も広く用いられているジアゼパムに注目し、不安の程度を客観的・定量的に測定する精神生理学的方法として、上記のジアゼパム鎮静閾値テストを考案した。このテストを、多くの心身症およびその関連疾患の中核機能検査として実施した際に、これらの患者の多くに臨床症状 (主として不安、焦燥、緊張) の改善が認められる事実遭遇した。不安を急速かつ強力に鎮静化するため、このテストは、中核機能検査として有用であるのみならず、心身症およびその関連疾患に対する治療法としても有用であると考え、臨床的検討および自律神経機能の検討を施行しジアゼパム注入睡眠療法 (Diazepam Infusion Sleeping Therapy; 以下D I S Tと略す) として提唱することにした<sup>4)</sup>。このD I S Tは、一言で言えば、不安から派生している機能性の疾患に対して、その機能障害を除くということができると思われる。

なぜ、こう言った治療法が必要かと言うと、不安を中心とした諸々の症状が訪れると、その症状が固定してもう治らないのではないかという不安で、よけいパニックになってゆく。これらの症状を一気にとることで、治る可能性を感じ、余分な不安は去り、主治医への信頼も増し、今後の精神療法を展開しやすくなるわけである。このような効果をねらってこの治療法は開発され、実際の臨床場面では非常に重宝している。

さて、一般に睡眠療法と呼ばれるものは持続睡眠療法を指し、1921年にクレジイによって創始された方法で、わが国では1922年に下田光造によってスルホナールを用いる方法が考案され、近年はフェノチアジン系誘導体を主体とする方法に改良され使用されている。しかし看護上煩雑であること、無視できない副作用（発熱、頻脈、尿閉、血圧降下、腸管麻痺、嚥下性肺炎、悪性症候群など）があること、効果が一過性である場合があることなどのために現在ではあまり用いられていないようである。催眠を用いた睡眠療法もあるが、そのほとんどが症例報告で、系統だった基礎的研究はまだなされていない。その他、薬剤を使用した睡眠療法は報告されていない。DISTは、短期睡眠療法ということもできるが、この睡眠療法に関する研究は意味があると思われる。

この論文では、研究1として、治療法としてのDISTの紹介および臨床効果の研究を施行し、研究2として、DISTの奏功機序の一端を探るためにDIST前後の自律神経機能の研究を施行して基礎的検討を行った。

研究1は、DISTという新しい治療法の紹介のための研究であるが、まず、どういう疾患に効果があるのかを調査し、次にどういう症状に効果があるのかを調査した。そしてDISTに要したジアゼパムの投与量と臨床効果、およびDISTに要したジアゼパムの投与量とコーネル医学指数(Cornell medical index;以下CMIと略す:Appendix参照)の関係について調査した。CMIを採用したのは、日常の心身症の診療で繁用され、身体的または精神的自覚症状の多い少ないによって当治療法の臨床効果がどうなるのかを調査するためである。さらに、DISTがvital signに及ぼす影響を調査した。また一例ではあるが、DIST時のジアゼパムの血中濃度の推移も調査した。

研究2では、DIST前後の自律神経機能および心身症の診療で繁用されている顕在性不安尺度(manifest anxiety scale;以下MASと略す:Appendix参照)について基礎的検討を行った。



なお、自律神経機能検査法の研究の歴史は古く、その判定法や表現法にも様々なものがあり、その解釈は学者によって異なる。このうち、一般臨床外来において、患者にそれほど負担を与えることなく、しかも数値として測定できるものは限られている。立位血圧の変動、深呼吸による脈拍数の変動、立位心電図の第II誘導のT波の減高、心電図R-R間隔変動 (coefficient of variance of R-R 以下CVRRと略す)<sup>8) 9)</sup> 等がある。このうち、我々は当初CVRRを採用しようとした。しかし、CVRRは、連続100心拍の心電図R-R間隔の標準偏差の平均値に対する比率(変動係数)であるが、副交感神経機能に対する特異性が低く、立位による自律神経機能の変化を評価できない<sup>7)</sup>ことがわかった。

最近の研究で、心拍変動には互いに異なった自律神経機能を反映するいくつかの成分によって構成されることがわかってきている。1973年Sayers<sup>8)</sup>は心拍変動のスペクトル分析を行い3種類の変動成分を抽出した。第1は呼吸性変動、第2は約10秒周期の血圧調節系のリズム、第3は0.05Hz以下の一定しない周波数を持つ体温調節リズムである。

第1の呼吸性変動は、呼吸性洞性不整脈 (respiratory sinus arrhythmia 以下RSAと略す) に基づく心拍変動の大きさ<sup>9)</sup>で、アトロピンによって著明に減少することから主として副交感神経活動の指標と考えられている。

第2のリズムは、動脈圧のMayer wave<sup>10)</sup>と関連した変動と考えられている<sup>11)</sup>。これをMayer波関連洞性不整脈 (Mayer wave sinus arrhythmia 以下MWSAと略す) と呼ぶ。このMWSAは、立位時に増加し、その増加がβ遮断薬によって抑制されることから、MWSAに対する交感神経活動の関与が報告されている<sup>12)</sup>。

これらの成分の大きさを分離測定すれば、自律神経機能のすぐれた評価が可能と考えた。そこで、それぞれの成分の大きさをできるだけ正確に測定できる方法を採した。なお、第1の呼吸と同じ中心周波数をもつものを高周波数 (high frequency; 以下HFと略す) 成分、第2の約10秒周期すなわち0.08~0.15Hzの中心周波数をもつものを低周波数 (low frequency; 以下LFと略す) 成分とした。

従来は、これらの成分の大きさを分離測定には、フーリエ解析を利用したスペクトル解析法が、用いられていたが、次のような問題がある。まず、HFやLF成分は、パワースペクトル上で明瞭に分離されたピークとして示されないことがあり、特に各成分のパワーが小さい場合は、その成分の存否または有意性を検討できない。また各成分の周波数は固体によって、測定条件によって異なるにもかかわらず、各成分のパワーを便宜的に区切られたパワーとして計算せざるを得ない<sup>12) 13)</sup>。このため、各成分が、周波帯の区切りからはずれたり、周波帯内に予期しない成分のパワーが混入したりすることがあり、測定値の信頼性が低くなる。

そこで、これらの欠点を克服するために自己回帰スペクトル分析法<sup>14)</sup>と波束分析<sup>15)</sup>を導入した早野<sup>7)</sup>らの測定方法を採用することにした。

すなわち、HF成分の大きさを、早野<sup>7)</sup>の提唱したCCV値 (component coefficient of variance 値; 成分変動係数値) で表し、副交感神経活動 (心臓迷走神経活動) の指標とした。これは副交感神経活動の指標として有用であると考えた。なお、CCV値は次の式で計算した。CCV (%) =  $100 \times \text{HF成分パワー}^{1/2} / \text{平均RR間隔}$ 。

しかし、LF成分においては、その発生機序は確立されておらず、現在研究が進んでいる段階であるが、主に血圧のLF成分が圧受容体反射メカニズムを介して心拍変動に現れたものであろうと考えられている。その反射の遠心路は、心臓副交感神経と交感神経の両者である。つまり、LF成分は、副交感神経と交感神経の両方の影響をうけていることになり、単純に交感神経活動の指標とはなりえないと考えた。そこで、やはり自己回帰スペクトル分析によって心拍変動を分析しているPaganiら<sup>16)</sup>の提唱するLF成分とHF成分のパワーの比 (以下LF/HFと略す) を交感神経活動 (心臓の交感神経活動の副交感神経活動に対する優位性) の指標として採用することにした。

また、MASは不安尺度の一つであるが、短期間で不安の変動をみる場合は、本来はSTAIの状態不安尺度を使用すべきであるが、STAIが、1991年に日本語版が市販されたばかりであったこと、<全くちがう><いくらか><まあそうだ><その通りだ>などの4件法であったことなどより、本研究では、MASを使用することにした。

なお、患者の選択に関しては本来は乱数表などによる無作為抽出が望ましいわけであるが、現実の臨床場面では入院患者には患者はほぼ全員に施行できたが、外来患者では、治療費を貰って施行するため、不安を主体とした患者にねらいをつけて、効果があるであろう症例に施行し、倫理的観点より、DISTの治療を説明した後に、他の治療法もあることを伝え患者に治療の選択権を与え任意性を保つインフォームドコンセントを行った。このため、結果に若干のバイアスがかかったことは否めない。約3人に1人はDISTは希望しなかった。

また、DISTの治療効果の判定は、患者の訴えおよび看護記録に基づいて、主治医が著効、有効、無効、悪化の4段階に分類した。著効は症状が、ほとんど消失したもの、有効は症状が軽度改善したもの、無効は症状が改善しなかったもの、悪化は症状が悪化したものとした。なお、臨床効果の判定は、本来はDISTに直接タッチしないco-workerが判定すべきであるが、業務の多い市立病院では不可能であるため止むを得ず主治医が判定した。

有意差の検定は、3群以上の検討では分散分析を、2群間の検討ではpaired t-testを用いた。

そして、安全性を保つために、原則として18歳未満の学童および65歳以上の高齢者にはDISTは施行しなかった。

#### b. 研究方法および対象

DISTの実施方法であるが、持続注入ポンプを使用してジアゼパムを0.05mg/kg/minの割合にて、患者の正中静脈より持続的に注入する。ジアゼパムの注入について患者は、最初「ふわっ」とする感じになり、次いで「ねむけ」を認める。さらに「言葉のもつれ」が出現し、「瞬きが減少」し、「まどろみ」はじめる。そして、言語的な呼びかけに対して「応答が無く」なり、「軽い寝息」をたてる。この時点を睡眠点と定め、ここでジアゼパムの注入を終了する。ただし、注射用量が60mgを超える場合は睡眠点に至らなくても、注入を終了する。ジアゼパムの注入量は、mg/kgで表示する。正常域は、前掲の論文<sup>2)</sup>において、28例の正常対照群の平均値とその分散( $\pm 2\sigma$ )より、0.15~0.47mg/kgと定めた。この治療は、病棟の消灯前の午後9時頃に施行する。

研究1は、まず、DISTが一体どういう疾患に効果があるのかを調査し、次にどういう症状に効果があるのかを調査した。そしてDISTに要したジアゼパムの投与量と臨床効果およびDISTに要したジアゼパムの投与量とCMIの関係について調査した。さらに、DISTがvital signに及ぼす影響を調査した。また一例ではあるが、DIST時のジアゼパムの血中濃度の推移も調査した。

DISTの有効疾患を調査するために、DISTを臨床応用し、その効果を検討した。対象は、心身症、神経症およびその関連疾患を有する内科および心療内科の患者122名であり、疾患の内訳は、全般性不安障害24例、自律神経失調症16例、恐慮性障害16例、気分変調症8例、過敏性腸症候群8例、慢性頭痛6例、大うつ病5例、過換気症候群4例、慢性腹痛4例、筋痛症4例、神経性嘔吐症3例、境界型人格障害3例、神経性食思不振症3例、脳梗塞後遺症3例、慢性耳鳴2例、老人性痴呆症2例、分裂病質人格障害2例、神経性大食症1例、腰痛症1例、眩暈症1例、気管支喘息1例、躁病1例、書痙1例、甲状腺機能亢進症1例、強迫性人格障害1例、書痙1例、シーハン症候群1例、失声症1例であった。そのうち、男性54名、女性68名で、年齢は19~65歳で、平均年齢は41.3 $\pm$ 11.1歳(男性:40.9 $\pm$ 10.3歳、女性:41.7 $\pm$ 13.7歳)であった。

次に、D I S Tがどういふ症状に効果があるのかを調査した。対象は、心身症、神経症およびその関連疾患を有する内科および心療内科の患者を対象に、延べ人数で310名にD I S Tを施行して、その臨床効果を調査した。症状別に調べたため、症例によっては、多少の重複がある。疾患の内訳は、全般性不安障害48例、自律神経失調症39例、恐慌性障害33例、気分変調症25例、過敏性腸症候群24例、慢性頭痛14例、過換気症候群13例、大うつ病11例、慢性腹痛8例、神経性嘔吐症7例、筋痛症7例、境界型人格障害7例、神経性食思不振症6例、脳梗塞後遺症5例、神経性大食症5例、腰痛症4例、慢性耳鳴4例、老人性痴呆症4例、分裂病質人格障害4例、眩暈症3例、気管支喘息3例、躁病3例、書痙3例、甲状腺機能亢進症2例、強迫性人格障害2例、斜頸1例、シーハン症候群1例、失声症1例の合計287例であった。そのうち、男性136名、女性151名で、年齢は18~64歳で、平均年齢は42.1±10.8歳（男性；41.2±11.0歳、女性；42.8±12.9歳）であった。

そして、D I S Tに要したジアゼパム投与量と臨床効果の関係を調べた。これは、医療現場の実際において、D I S Tにおけるジアゼパムの投与量が多いほど臨床効果がより有効な印象があり、それを裏付けるために施行した。対象は心身症、神経症およびその関連疾患を有する内科および心療内科の患者92名であり、疾患の内訳は、全般性不安障害18例、自律神経失調症15例、恐慌性障害12例、気分変調症9例、過敏性腸症候群8例、慢性頭痛5例、過換気症候群4例、大うつ病3例、慢性腹痛3例、神経性嘔吐症2例、筋痛症2例、境界型人格障害2例、神経性食思不振症2例、神経性大食症2例、腰痛症1例、慢性耳鳴1例、眩暈症1例、気管支喘息1例、書痙1例、甲状腺機能亢進症1例、斜頸1例、であった。そのうち、男性44名、女性58名で、年齢は21~64歳で、平均年齢は42.1±13.1歳（男性；41.7±10.9歳、女性；42.5±15.1歳）であった。

さらに、D I S Tに要したジアゼパム投与量とC M Iとの関係を調べた。これは、実際の臨床場面において、身体的自覚症や精神的自覚症が多いほど（神経症傾向が強いほど）D I S Tで睡眠点に至る時間が長く、より多くのジアゼパムを要す印象があったため調査した。対象は、心身症、神経症およびその関連疾患を有する内科および心療内科の患者79名であり、疾患の内訳は、全般性不安障害15例、自律神経失調症12例、恐慌性障害10例、気分変調症8例、過敏性腸症候群6例、慢性頭痛5例、過換気症候群4例、慢性腹痛3例、神経性嘔吐症2例、筋痛症2例、神経性食思不振症2例、神経性大食症2例、大うつ病2例、腰痛症1例、慢性耳鳴1例、眩暈症1例、気管支喘息1例、書痙1例、境界型人格障害1例、であった。そのうち、男性38名、女性41名で、年齢は20~63歳で、平均年齢は41.5±12.1歳（男性；41.1±11.3歳、女性；41.8±14.3歳）であった。

また、DISTが、重篤な副作用をDIST施行中に患者に及ぼさないかどうかを調査するために、DIST前後のバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数）を、直前、睡眠点、30分後の3点において、測定した。対象は、心身症、神経症およびその関連疾患を有する内科および心療内科の患者44名であり、疾患の内訳は、全般性不安障害9例、自律神経失調症7例、恐慌性障害5例、気分変調症4例、過敏性腸症候群3例、慢性頭痛3例、過敏気候群2例、慢性腹痛2例、神経性嘔吐症1例、筋痛症1例、神経性食思不振症1例、神経性大食症1例、大うつ病1例、腰痛症1例、慢性耳鳴1例、眩暈症1例、気管支喘息1例、であった。そのうち、男性20名、女性24名で、年齢は23~61歳で平均年齢は42.2±12.5歳（男性；41.3±10.8歳、女性；43.1±15.4歳）であった。患者の選択に関しては、上記同様、若干の偏りがある。尚、本来なら、体温も測定項目に入れるべきであったが、その当時、睡眠点において1分以内で測定できる体温計をその市立病院には備え付けられていなかったため、やむおえず体温は測定項目より除外した。

研究2として、DISTの奏効機序の一端を解明するために、DIST前後の自律神経機能を心拍変動から評価し、MASも施行した。これは、その臨時的な持続的有用性から推察するに、自律神経機能の一部に何らかの変化が見られるのではないかと考え、施行した。ジアゼパムが代謝された後もその効果が臨床的には持続している印象があったため、ジアゼパムが代謝されるであろう6日後にも施行した。これ以上長期だと患者は退院してその自律神経機能にいろんな修飾をうけるであろうと思われたため6日後と決めた。また長期間（数カ月）おかないと変化のでないと言われている心理テストのMASにも変化が出るのではないかと推察し、患者の負担も少ないと判断したので、同時に施行することにした。対象は男性6例、女性8例の14症例である。年齢は22~61歳で、平均年齢は40.4±13.4歳（男性；40.2±10.1歳、女性；40.6±16.2歳）であった。対象の疾患内訳は、全般性不安障害4例、恐慌性障害3例、気分変調症2例、不潔恐怖症1例、過敏気候群1例、過敏性腸症候群1例、慢性疼痛1例、境界型人格障害1例であった。診断は、できるかぎり、米国精神医学会のDSM-III-Rに従った。患者の選択に関しては、上記同様、若干の偏りがある。

自律神経機能の評価のために、約1週間前より抗不安薬、睡眠薬などを中止し、検査前日21時よりアルコールまたはカフェインを含む飲料、喫煙を禁止し、DIST当日の午後（15~17時）および翌日の午後さらに6日後の午後の3回、自律神経機能を測定した。

測定においては、30分以上の座位安静の後、さらに10分間の仰臥位安静をとり、心拍数の安定を確認した後、仰臥位安静時の心電図を5分間FMテープレコーダに収録した。呼吸は、4秒に1回（0.25Hz）のメトロノーム信号により、呼吸数を一定に保った。

心電図データよりR波を検出し、1拍ごとのRR間隔とR波の時間的位置を1msecの精度で測定した。データの分析は自己回帰スペクトル分析法<sup>14)</sup>により、さらに得られた特性関数に対して波素分析<sup>15)</sup>を行い、個々の変動成分の中心周波数とパワーを計算した。得られた成分のうち、そのパワーが総パワーの5%以上のものを有意な成分とみなし、さらにそれらのうちで呼吸と同じ中心周波数をもつものを高周波数 (high frequency; 以下HFと略す)、0.08~0.15Hzの中心周波数をもつものを低周波数 (low frequency; 以下LFと略す)成分とした。

本研究では、HF成分の大きさを早野<sup>1)</sup>の提唱したCCV値 (component coefficient of variance 値: 成分変動係数値) で表し、心臓迷走神経活動の指標とした。

一方、心臓の交感神経活動の副交感神経活動に対する優位性の指標としてPaganiら<sup>16)</sup>の提唱するLF成分とHF成分のパワーの比 (以下LF/HFと略す)を採用した。

DIST前後のMASの施行方法は、直前と6日後の2度にわたって施行した。

### c. 結果

まず、研究1の結果であるが、臨床効果においては、DISTが著効の症例の122例中30例、有効の症例が122例中50例、無効の症例が122例中42例、悪化の症例はなかった。有効率は66%であった。各疾患毎で有効率の高い疾患は、恐慌性障害、気分変調症、自律神経失調症、全般性不安障害などであった(表1)。尚、2例以下の症例は有効率とは言えないので表1からは除外した。一応、以下に記載しておく。慢性耳鳴; 著効1例、有効1例。眩暈症; 著効1例。気管支喘息; 有効1例。神経性大食症; 有効1例。甲状腺機能亢進症; 有効1例。分裂病質人格障害; 無効2例。老人性痴呆症; 有効2例。躁病; 無効1例。書痙; 無効1例。腰痛症; 無効1例。シーハン症候群; 無効1例。強迫性人格障害; 無効1例。失声症; 1例。一方、全般性不安障害などで無効の症例もあるのは、心因が深く関与したり、疾病利得的な傾向を持っていたり、人格が未熟であったりすることによると思われる。全般性不安障害、恐慌性障害等の診断は米国精神医学会のDSM-III-Rによった。自律神経失調症の診断基準は、Appendixに記載する。一般に、心身症関連の病名は診断基準が曖昧で現在その確立に心身医学会を挙げて取り組みつつあるところである。

臨床症状とDISTの臨床効果との関係であるが、DISTの有効率が高値であったのは、感覚鈍麻・熱感・冷感・耳鳴・胸部圧迫感・頭痛・微熱・胸やけ・動機・不安・不眠等であった。すなわち、上記の症状にDISTが効果があるということになる。一方、倦怠感・食思不振には悪化例もありほとんど効果もなく、DISTはむしろ施行しない方がよいと思われる。妄想にもDISTは効果が期待できない(表2)。

DISTに要したジアゼパム投与量と臨床効果との関係においては、各効果ごとのジアゼパムの平均投与量は無効群:  $0.45 \pm 0.286$  mg, 有効群:  $0.68 \pm 0.384$  mg, 著効群:  $0.79 \pm 0.384$  mgであり、3群の平均値には有意な差を認め、有効群、著効群により多くのジアゼパムを必要とした ( $p < 0.05$ , 図1)。なお、悪化群は、0であった。DISTに要したジアゼパムの投与量は、無効群よりも有効群に、有効群よりも著効群により多くのジアゼパムが必要とされることがわかる。DISTは入眠したところでジアゼパムの注入を止める。つまり、早く寝ついた人は効果は薄いということになる。早く寝つく人は、従来ヒステリーと言われる人が多い印象があり、早く寝つくわりには症状はとれず、むしろしっかりとした心理療法が必要と思われる。

DISTに要したジアゼパム投与量とCMIとの関係においては、CMIの各領域ごとのジアゼパム平均投与量は以下のようであった。I領域:  $0.42 \pm 0.165$  mg, II領域:  $0.48 \pm 0.180$  mg, III領域:  $0.56 \pm 0.244$  mg, IV領域:  $0.85 \pm 0.436$  mgであった。DISTに要したジアゼパム投与量とCMIの4つの領域の間で有意な差を認め、IV領域においてより多くのジアゼパムを必要とした ( $p < 0.05$ , 図2)。身体的自覚症および精神的自覚症の多いIV領域の患者において、DISTのジアゼパム投与量が有意に多く、入眠にいたるまでにより多くのジアゼパムを要したことを示唆している。図1と兼ね合わせて考えてみるとCMIで神経症傾向の強い患者ほどジアゼパム投与量も増え、効果も有効であるということが推察される。

次に、vital signについては、収縮期および拡張期の血圧は、睡眠点と30分後で有意に減少した。脈拍と呼吸数は、睡眠点で有意に増加した(表3)。しかし、いずれの例も、治療的処置は要しなかった。

1例ではあるが、DIST中および後のジアゼパムの血中濃度を測定した。本例はDIST開始後16分後に入眠した。体重が60kgあったのでジアゼパム48mgまで投与して、終了したことになる。そこで5分後、10分後、13分後、16分後、20分後、30分後、60分後、180分後、300分後、540分後のジアゼパムの血中濃度を示す(表4, 図3)。頂値は16分の4966.9ng/ml(有効治療濃度: 105~1540 ng/ml)で、翌朝には841.2ng/mlまで低下していた。

研究2の自律神経機能の変化については、CCV値において、直前は $1.78 \pm 1.12$ 、直後は $2.08 \pm 1.35$ 、6日後は $1.98 \pm 1.55$ と、有意差はなかったが、LF/HFにおいては、直前は $85.3 \pm 35.0$ 、直後は $56.8 \pm 22.0$ 、6日後は $55.8 \pm 19.8$ と、DIST直後と6日後に有意な減少を示した ( $p < 0.05$ , 表5)。すなわち、副交感神経活動の指標としてのCCVは、やや増加傾向にあったが症例によりばらつきがあり有意差はでなかったが、一方、交感神経活動の指標として採用したLF/HF (心臓の交感神経活動の副交感神経活動に対する優位性)では、DIST翌日と6日後にも有意な低下を認めたことになる。このことは、大量のジアゼパムにより交感神経活動が抑制され、しかもその効果がジアゼパムが代謝された後も持続していることを示唆している。臨床症状も、同様の傾向にあった。

なお、臨床効果は著効1例、有効12例、無効1例で、著効は恐慌性障害、有効は全般性不安障害・恐慌性障害・気分変調症・不潔恐怖症・過換気症候群・過敏性腸症候群・慢性疼痛、無効は境界型人格障害であった。そして、ジアゼパム鎮静閾値の平均は $0.50 \pm 0.26$  mg/kgであった。

また、MASスコアは、DIST前において $30.0 \pm 10.3$ で、DIST6日後においては $26.5 \pm 10.8$ となり、有意な減少を示した ( $p < 0.05$ , 表6)。通常MASが変化するには数カ月を要すると言われているが、DISTでは、短期間で変化したことになる。DISTの不安緩和作用が強力であることが示唆される。



表1 心身症およびその関連疾患に対するジアゼパム注入睡眠療法  
(DIST)の臨床効果(有効率)

疾患名	有効率(内訳)
恐慌性障害(n=16)	100%(著効5例, 有効11例)
気分変調症(n=8)	100%(有効8例)
自律神経失調症(n=16)	88%(著効8例, 有効6例, 無効2例)
全般性不安障害(n=24)	75%(著効6例, 有効12例, 無効6例)
慢性腹痛(n=4)	75%(著効2例, 有効1例, 無効1例)
筋痛症(n=4)	75%(著効1例, 有効2例, 無効1例)
神経性嘔吐症(n=3)	67%(著効2例, 無効1例)
過敏性腸症候群(n=8)	63%(著効2例, 有効3例, 無効3例)
慢性頭痛(n=6)	50%(著効2例, 有効1例, 無効3例)
過換気症候群(n=4)	50%(有効2例, 無効2例)
大うつ病(n=5)	0%(無効5例)
神経性食思不振症(n=3)	0%(無効3例)
脳梗塞後遺症(n=3)	0%(無効3例)
境界型人格障害(n=3)	0%(無効3例)

表2 ジアゼパム注入睡眠療法(DIST)と臨床症状との関係(有効率)

症 状	有効率(内訳)
感覚鈍麻(n=8)	100% (著効2例, 有効6例)
熱感(n=5)	100% (著効2例, 有効3例)
冷感(n=4)	100% (著効2例, 有効2例)
耳鳴(n=4)	100% (著効1例, 有効3例)
胸部圧迫感(n=7)	86% (著効2例, 有効4例, 無効1例)
頭痛(n=37)	84% (著効8例, 有効23例, 無効6例)
微熱(n=6)	83% (著効2例, 有効3例, 無効1例)
胸やけ(n=6)	83% (著効1例, 有効4例, 無効1例)
動悸(n=9)	78% (著効2例, 有効5例, 無効2例)
不安(n=26)	77% (著効7例, 有効13例, 無効6例)
不眠(n=22)	73% (著効7例, 有効9例, 無効6例)
項部硬直(n=14)	71% (著効3例, 有効7例, 無効4例)
腹痛(n=20)	70% (有効14例, 無効6例)
多汗(n=9)	67% (著効1例, 有効5例, 無効3例)
腹部膨満(n=9)	67% (著効1例, 有効5例, 無効3例)
筋肉痛(n=9)	67% (著効3例, 有効3例, 無効3例)
強迫観念(n=6)	67% (著効2例, 有効2例, 無効2例)
めまい(n=17)	65% (著効2例, 有効9例, 無効6例)
頭重感(n=23)	61% (著効1例, 有効13例, 無効9例)
心気状態(n=12)	58% (著効2例, 有効5例, 無効5例)
意志薄弱(n=7)	57% (著効2例, 有効2例, 無効3例)
嘔気嘔吐(n=14)	50% (著効2例, 有効5例, 無効7例)
背部痛(n=7)	43% (有効3例, 無効4例)
抑うつ気分(n=11)	36% (著効2例, 有効2例, 無効7例)
倦怠感(n=23)	26% (著効2例, 有効4例, 無効10例, 悪化7例)
妄想(n=4)	0% (無効4例)
食思不振(n=9)	0% (無効4例, 悪化5例)

ジアゼパム  
投与量  
(mg/kg)

\* :  $P < 0.05$

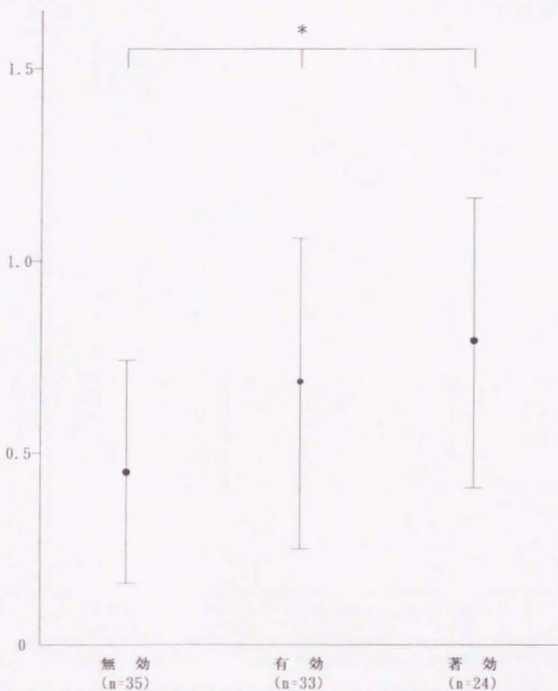


図1 ジアゼパム注入睡眠療法 (D I S T) におけるジアゼパム投与量とその臨床効果 (心身症およびその関連疾患に対する) との比較

D I S T に要したジアゼパムの投与量は、無効群よりも有効群が、有効群よりも著効群により多くのジアゼパムが投与された。D I S T は、入眠したところでジアゼパムの注入を止める。つまり早く寝ついた人ほど効果は薄いということになる。

ジアゼパム  
投与量  
(mg/kg)

\* :  $P < 0.05$

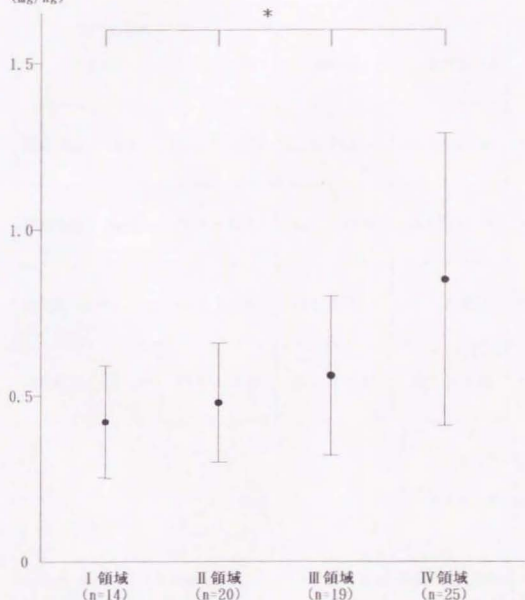


図2 ジアゼパム注入睡眠療法 (DIST) におけるジアゼパム投与量と CMI (心理テスト: Cornell Medical Index) 各領域との関係

CMIのIV領域の患者に対し、DISTにおいて入眠するまでに有意にジアゼパム投与量が多かった。

表3 ジアゼパム注入睡眠療法(DIST)における血圧、心拍数、呼吸数

の変化

(n=44)

	DIST直前	睡眠点	DIST30分後	
収縮期血圧 (mmHg)	128.5 ± 17.76	111.9 ± 13.57	109.5 ± 15.34	***
拡張期血圧 (mmHg)	79.9 ± 11.27	71.5 ± 11.03	69.8 ± 11.16	***
心拍数 (1/分)	69.8 ± 11.62	72.8 ± 10.59	69.8 ± 8.96	*
呼吸数 (1/分)	17.9 ± 3.51	20.4 ± 4.71	18.9 ± 3.30	***

\* : P < 0.05

\*\*\* : P < 0.005

これは、主にDISTの副作用として、バイタルサインに致死的变化をきたさない  
 どうかを調査したものである。血圧は有意に低下する。低血圧では血圧低下の幅は、  
 少なく心電はなかった。心拍数は有意に増加したが、30分後には元に戻った。呼吸数  
 も、有意に増加したが、30分後には元に戻る傾向にあった。

表4 ジアゼパム注入睡眠療法中のジアゼパム血中濃度

時間	ジアゼパム血中濃度
5 (分)	310.2 (ng/ml)
10 (分)	1294.2 (ng/ml)
13 (分)	2191.9 (ng/ml)
16 (分)	4966.9 (ng/ml)
20 (分)	2456.5 (ng/ml)
30 (分)	1798.9 (ng/ml)
60 (分)	1368.5 (ng/ml)
120 (分)	1169.3 (ng/ml)
180 (分)	1166.0 (ng/ml)
300 (分)	1149.1 (ng/ml)
540 (分)	841.2 (ng/ml)

1例ではあるが、DIST施行中および後のジアゼパムの血中濃度を測定した。本例は16分で眠ったので16分の4966.9ng/mlを頂値として、徐々に低下し翌朝6時過ぎには841.2ng/mlまで低下している。正常値が105-1540ng/mlであるので、翌朝には通常の内服量程度の血中濃度に下がっていることになる。

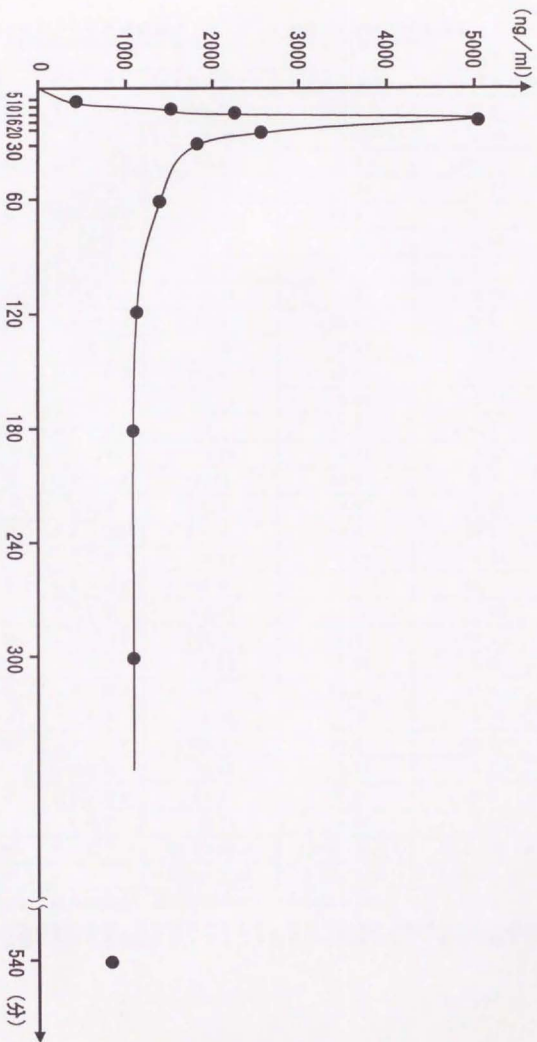


図3 ジアゼパム注入睡眠療法 (DIST) 中および後の  
ジアゼパム血中濃度

表5 ジアゼパム注入睡眠療法(DIST)前後の心拍成分変動係数(CCV)と心拍低周波/高周波成分比(LF/HF)における変化 (n=14)

症例	項目(%)	DIST前	DIST翌日	DIST6日後
K. N.	LF/HF	101.7	93.8	40.8
	CCV	0.78	0.62	1.16
T. O.	LF/HF	56.6	53.9	54.1
	CCV	2.69	2.84	1.87
T. M.	LF/HF	56.6	48.4	51.1
	CCV	1.12	1.63	1.00
M. M.	LF/HF	106.8	71.5	51.7
	CCV	0.44	0.87	0.78
N. K.	LF/HF	40.3	33.8	38.1
	CCV	2.35	2.24	1.54
A. M.	LF/HF	125.6	43.6	41.4
	CCV	3.13	5.44	5.97
Y. K.	LF/HF	39.1	30.5	32.1
	CCV	3.24	3.12	3.15
S. M.	LF/HF	123.4	43.0	73.1
	CCV	1.01	0.77	0.46
H. M.	LF/HF	101.0	75.6	89.4
	CCV	0.61	3.00	3.73
H. T.	LF/HF	106.0	81.5	78.5
	CCV	2.47	1.96	1.99
T. M.	LF/HF	102.1	72.1	92.4
	CCV	1.58	1.28	1.26
K. S.	LF/HF	55.1	42.5	47.0
	CCV	1.15	1.35	0.77
K. M.	LF/HF	137.1	92.9	55.6
	CCV	0.66	0.77	0.71
K. K.	LF/HF	43.3	36.9	35.5
	CCV	3.71	3.33	3.34
平均	LF/HF	85.3±35.0	56.8±22.0*	55.8±19.8*
平均	CCV	1.78±1.12	2.08±1.35	1.98±1.55

LF/HF: 低周波成分と高周波成分のパワーの比×100(%). \* : P < 0.05

交感神経活動の指標として採用したLF/HF(心臓の交感神経活動の副交感神経活動に対する優位性)が, DIST翌日と6日後において有意な低下を示した。



表6 ジアゼパム注入睡眠療法 (DIST) 前後の顕在性不安尺度  
(Manifest Anxiety Scale; MAS) における変化

(n=14)

	DIST前	DIST6日後	
MASスコア	30.0±10.3	26.5±10.8	*

\* :  $P < 0.05$

DIST施行後、顕在性不安尺度(MAS)の有意な低下が認められた。通常MASが変化するには、数カ月を要すると言われているが、6日で変化するとは驚きであった。DISTの不安を和らげる効果が、強力であることが示唆されていると思われる。

#### d. 考 察

##### d-1. 研究1についての考察

###### [ジアゼパムの臨床効果について]

ジアゼパムの臨床効果については、すでに内外に多くの報告<sup>17) 18) 19) 20)</sup> があり、自律神経安定化作用、筋弛緩作用などの身体的薬理作用の他に、鎮静作用、緊張緩解作用、抗抑うつ作用、抗不安・焦燥作用などの精神薬理学的効果が認められている。

さらに、Randall ら<sup>21)</sup> の薬理学的研究によれば、ジアゼパムは、粗暴な動物に対する馴化作用、鎮静作用、筋弛緩作用および抗痙攣作用を有するものとされており、また動物についての脳波学的研究によれば、少量では特異的に扁桃核海馬などの辺縁系に作用し、比較的大量では、皮質に作用することが認められている。

したがって、少量では臨床的には意識に影響を及ぼすことなく、不安・焦燥・緊張感を軽減させる作用のあることが期待されるが、DISTでは、意識がなくなるギリギリまでジアゼパムを投与することにより、不安・緊張をより強く鎮静化しようとするもので、少量投与よりもDISTの方が、強力な臨床効果が期待される。

Hinwich ら<sup>22)</sup> も、ジアゼパムの作用について、chlordiazepoxideと同様に扁桃核への刺激を抑制し、海馬をより敏感にするのだと述べている。本邦においても、高畑ら<sup>23)</sup> がジアゼパム10mg投与後の脳波の全極にわたる持続性 $\beta$ 波の出現を報告しており、児玉<sup>24)</sup> の頭部外傷後遺症の脳波の分類に従い、ジアゼパムの皮質下および辺縁系への作用と考えている。

## [DISTの有効疾患について]

DISTを心身症、神経症およびその関連疾患に施行し、恐慌性障害、気分変調症、自律神経失調症、全般性不安障害などに対して有効率が高く、一方、大うつ病、神経性食思不振症、脳梗塞後遺症、境界型人格障害などには無効であった(表1)。すなわち、DISTは不安や緊張を伴う種々の疾患に有効で、例えば恐慌性障害などにはほぼ100%に近い有効率をもつことがわかってきた。一方、大うつ病や人格障害や人格障害を伴うと考えられる神経性食思不振症や脳梗塞後遺症などの器質性疾患には無効であることもわかってきた。適応症とは言えないが、一応、表1の恐慌性障害、気分変調症、自律神経失調症、全般性不安障害、慢性腹痛、筋痛症、神経性嘔吐症、過敏性腸症候群、慢性頭痛、過換気症候群には一度は使用してみる価値はあると思われる。

なお、表1で用いられている疾患名は、精神疾患に関しては、DSM-III-Rにより内科疾患においては診断基準がしっかりしているが、心身症疾患に対する診断基準は、いまだ曖昧なままである。自律神経失調症の診断基準についてはAppendixに記載したが、これ一つをとっても、まだ心身医学会の統一見解は得られておらず、発展途上である。心身症疾患に対する診断基準は、今後の発展が待たれていると思われる。さらに、表1の診断においては、3人の治療者がそれぞれに診断したため、データ自体の信頼性は薄れるものと思われるが、一般の市立病院の限界までベストを尽くしたつもりである。

効果の判定は、本来は、治療に直接関与しないco-workerが判定すべきであるが、業務の多い市立病院では不可能であるため止むおえず主治医が判定した。

また、本研究では、ブラシーボもおけておらず、市立病院の限界のところである。そして、コントロール・スタディもやれておらずやはり、市立病院の限界のところである。しかし、高橋・奥瀬<sup>3)</sup>とともに考案したジアゼパム鎮静閾値テストにおいては、28例の正常対照群において、一応0.15~0.47mg/kgという正常値は得られている。

さらに、本来は疾患毎のdose findingが必要と思われるが、本研究においては症例数のばらつきが大きく、無理と考えられる。加えて、本研究では、有効疾患の調査に主眼が置かれており詳細なデータが残されておらず、疾患毎のdose findingは、今後の研究課題としてゆきたい。

また、西園ら<sup>28)</sup>は、精神科領域におけるジアゼパム注射の臨床効果を発表している。その方法は、ジアゼパム注射液を20%ブドウ糖液に溶かし、寝込まない程度にゆるやかに注入し、ジアゼパム10~40mg静注を毎日(または隔日で)症状が改善するまで続けるものである。対象は、分裂病8例、神経症3例、境界例2例、うつ状態1例、てんかん1例の15例であった。効果は、著効4例、中等度有効4例、軽度有効3例、無効4例という好成績をあげている。無効例は、分裂病2例、境界例1例、てんかん1例で、著効例は、全例ジアゼパム20mg以上投与の症例であった。

中ら<sup>29)</sup>は、ジアゼパムの内服(投与量は6~45mg/day)で症例数47例ではあるが、有効率が高いのは抑うつ神経症(6/6;100%)、心気症(9/12;75%)、不安神経症(8/11;73%)、うつ病(3/3;100%)で、有効率が低いのは離人神経症(1/4;25%)、強迫神経症(0/1;0%)、分裂病(1/5;25%)、幻覚症(0/1;0%)、脳器質性性格変化(0/2;0%)等と報告し、我々の研究とはほぼ同様である。

田中ら<sup>30)</sup>もジアゼパムの内服(投与量は6~30mg/day)で症例数69例ではあるが、有効率が高いのは、不安神経症(3/4;75%)、抑うつ神経症(5/7;71%)、神経衰弱(4/6;67%)、うつ病(3/4;75%)で、有効率が低いのは精神分裂病(11/23;47%)、ヒステリー(2/4;50%)、器官神経症(1/4;25%)、躁病(0/3;0%)等と報告し、これも我々の研究とはほぼ同様であった。

和田ら<sup>31)</sup>は、ジアゼパムの8mgの内服を症例数20例の内科系疾患に対して検討している。有効率が高いのは、消化性潰瘍(6/6;100%)、甲状腺機能亢進症(1/1;100%)、自律神経失調症(2/3;67%)で、有効率が低いのは、大腸機能異常(2/6;33%)、気管支喘息(0/1;0%)であった。我々の研究では、大腸機能異常には有効率が71%(5/7)で、気管支喘息にも有効であった。おそらく、ジアゼパムの投与量が8mgと少なくとも内服であったためではないかと考えられる。

DISTは、1回服りであるが、不安・緊張の鎮静効果は十分であり、かつ、その効果はジアゼパムが身体からwash outされた後も持続すると推察される。これは、症状の軽減の持続、数日後のL F / H F や M A S スコアにおける有意減少によっても支持される。さらに長くこの鎮静化の状態を維持させるため、我々は、ジアゼパム投与量に見合った抗不安薬の種類と量を決定し、内服にて投与している。

ただし、重症例で再発した症例には、数カ月後に再度D I S Tを施行し、再び鎮静化をはかることもある。具体例を、挙げてみる。43歳女性で、1990年12月に、過敏気候群の発作にて緊急入院した例であるが、D I S Tを施行し、ジアゼパム22mg (0.55mg/kg)にて発作は治まり、少量の抗不安薬の内服にてフォローしていたが、翌年の4月に夫との喧嘩を引き金に、過敏気候群の再発作を起こし、再入院した。D I S Tを再施行し、ジアゼパム60mg (1.50mg/kg 以上)にても入眠しなかったが、発作は治まり、以後大量の抗不安薬によりコントロールした。その後、夫の協力を得て、抗不安薬を漸減でき、2年後に治癒した。この例は、夫が人身死亡事故を起こし交通刑務所から出てきたばかりで、お酒に溺れているという厳しい環境のため、再発したわけであるが、その場合でも、D I S Tにより、きちんと症状をとってあげることで、患者だけでなく夫の信頼も得ることであり、その後の夫へのアプローチをも可能になり、完治したと考えられる。

#### [D I S Tの有効症状について]

また、D I S Tがどのような症状に効果的か(表2)という点、感覚鈍麻・熱感・冷感・耳鳴・胸部圧迫感・頭痛・微熱・胸やけ・動悸・不安・不眠等に有効であった。これらの症状は、いわゆる自律神経失調症状が主である。特に、不安・不眠への効果は、ジアゼパムが主として皮質下および大脳辺縁系に作用していると推察されている<sup>23)</sup>が、大量では間脳・皮質にも作用すると言われている<sup>21)</sup>ことを考慮すると十分に関連性は考えられる。一方、倦怠感・妄想・食思不振等には、あまり効果はなく、むしろ悪化例があるくらいで、これらの症状を目標にD I S Tは使用しないほうが良いと思われる。

症状の効果の判定においては、しっかりした判定基準が必要であった。特に、painの症状においては、pain scale等により厳密に判定すべきであった。しかし、本研究においては、おおまかにどのような症状にD I S Tが有効かを調査するのが目的であるため、主治医の裁量に判定は委ねられた。本来は、治療に直接関与しないco-worker が判定すべきでありしっかりした判定基準が必要であったが、業務の多い市立病院では不可能であるため止むおえず主治医が判定した。

中ら<sup>22)</sup>も、ジアゼパムの内服による症状の改善度を報告している。不眠(改善率81%)、不安定気分(改善率75%)、不安-焦燥-緊張感群(改善率64%)、頭痛、ふらつき、心悸亢進、しびれ感、肩凝りなどの心気症状(改善率60%)であるが、我々の結果とはほぼ同様であった。和田ら<sup>21)</sup>も、不安-緊張感(改善率82%)、頭痛・頭重(改善率79%)、心氣的傾向(改善率67%)、不眠(改善率64%)と報告しているが、これも我々の結果とはほぼ同様であった。

〔DISTに要したジアゼパム投与量と臨床効果について〕

次に、DISTに要したジアゼパム投与量と臨床効果との関係を検討した(図1)。無効群よりも有効群、さらに著効群にジアゼパム投与量が多いという結果であった。DISTの著効群は、不安・緊張が著明に亢進していると考えられる心身症、全般性不安障害、恐慌性障害などの疾患群で、不安・緊張を鎮静化するには必然的に大量のジアゼパムを要すると推測される。そして、DISTによって十分に鎮静化されると、症状発症の原因と考えられる不安・緊張が取り除かれ、症状が改善すると考えられる。一方、無効群は、少量のジアゼパムで眠ってしまう人が多く、ジアゼパムが作用していると推測される皮質下および大脳辺縁系の興奮は軽度で、心身症というよりはむしろヒステリーや強迫傾向及び疾病利得等の心因が深く関与している神経症圏の症例や人格障害が含まれ、しっかりした心理療法などが必要になる群と考えられる。

ジアゼパム投与量が多いほど著効を示すことだけを考慮すると、ジアゼパムに対する容量依存性ということが問題になってくる。しかし、DISTにおけるジアゼパム投与量が多いということはどういうことかという点、ジアゼパムを0.05mg/kg/minのその固体に合わせたスピードで注入して入眠するまでの時間が長いということで、正常値の0.15~0.47mg/kgより多くのジアゼパムが投与されることになる。ジアゼパムの作用点が皮質下および辺縁系であることを考慮すると、その固体の皮質下および辺縁系の興奮がより強い患者ということになる。皮質下および辺縁系の興奮がより強い患者は、極端に言えばジアゼパム30~60mgでもなかなか鎮静できないほど重症ということであり、その重症患者にDISTは、その効果を発揮するということになる。一方、ジアゼパム投与量が少ないということは皮質下および辺縁系の興奮は正常で、DISTが皮質下および辺縁系の興奮が正常な者に対して効果を発揮しないのはその患者の病態が皮質下および辺縁系の興奮を伴うものではないということになる。例えば、以前ヒステリーと呼ばれていた転換性障害などは、この皮質下および辺縁系の興奮が正常な群に入ると思われる。この群のヒステリー等は、別の治療を必要とすると思われる。このように、DISTは、その固体に応じたジアゼパムの必要量がわかる利点も同時に、皮質下および辺縁系の興奮がより強い患者には有効に作用し信頼も得られやすいという両面の利点がある。

また、臨床効果と血圧と心拍数の関連も調査すべきであったが、これも今後の課題になると思われる。

#### 〔D I S Tに要したジアゼパム投与量とC M Iについて〕

C M Iの4つの領域とジアゼパム投与量の関係を検討したところ、身体的自覚症および精神的自覚症の多いC M IのIV領域の患者において、入眠に至るまでにより多くのジアゼパムを必要とすることが確認された(図2)。C M Iは、本来、神経症傾向を知るための心理テストである<sup>32)</sup>が、IV領域に属する患者は、身体的愁訴ならびに精神的愁訴が多い症例で、この中には、不安・緊張の強い神経症と身体的愁訴も多いが不安・緊張も強い心身症が多く含まれているためと考えられる。また、C M Iの質問項目の中には自律神経失調傾向の診断に有用な内容も含まれている<sup>39)</sup>。日大版C M Iとして一部で使用されている。「阿部法による自律神経失調症の分類」として知られている<sup>40)</sup>。このように、C M I自体が自律神経失調症の診断と結びついており、C M IのIV領域の患者は、自律神経失調症という心身症とオーバーラップする部分が多いと考えられる。D I S Tがこの自律神経失調症により多くのジアゼパムを必要とし、図1と考え合わせると、より効果を発揮していると考えられることができる。

D I S Tにおけるジアゼパム投与量が多いということは、その固体の皮質下および辺縁系の興奮がより強いということになる。この皮質下および辺縁系の興奮がより強い患者がC M IにおいてはよりIV領域にたくさんいるということを直接はこの図2は示している。当然と言えば当然かもしれないが、改めて確認したことになる。

#### 〔D I S T中のジアゼパムの血中濃度について〕

D I S T中のジアゼパムの血中濃度は、ジアゼパム鎮静閾値に達する点で頂値となり、ほんの数分であるが、有効治療濃度上限の3倍強の血中濃度となる。このことが、大脳辺縁系の興奮を抑制し、症状の改善をもたらすのではないかと推測される。そして、ジアゼパムは、翌朝まで残るため、この治療には必ず1泊以上の入院が必要と考える。

#### [DISTのその他の利点について]

DISTのその他の利点としては、夜間にベッドサイドにおいてDISTを医師が施行することに加えて、長期間持続していた症状が1回のDISTで著明に改善するため、医師患者間の治療関係をより深くして、その後の心理療法への導入もスムーズになる。また、場合によってはDIST直後患者を起こしてインタビューを施行することにより、より深い内界を告白してくれることもある。Farb<sup>35)</sup>は、ジアゼパム10~30mgの静注が、pre-interview medicationとして、有用であると報告している。浅田ら<sup>36)</sup>は、面接を目的とする場合ジアゼパムを2.5倍の蒸留水に溶かし、0.1mg/kgの量を静注するとよいと述べている。金子ら<sup>37)</sup>も10mgのジアゼパムの静注により、精神療法的接触が容易になり、診断の補助手段としても有用であると述べている。この作用が、ジアゼパムの直接的な作用か、不安がとれたことによる二次的な作用かは今後検討すべきことであるが、Feldman<sup>38)</sup>もジアゼパムがchlordiazepoxideに比較して、accessibilityがいちじるしく強いとのべていることから考えると、ジアゼパム本来の作用の可能性が高いと思われる。

#### [DISTの安全性について]

DISTの副作用であるが、まず眠気・ふらつきは多少認められるものの、翌朝の目覚めはすっきりすると答える例が多かった。次に、循環器系への影響は、表3に示すごとく有意に血圧下降と脈拍上昇を認めたが、特に処置を必要とする例はなかった。

さらに、DISTの呼吸器系への影響であるが、表3に示すごとく呼吸数は有意に上昇したが普通は処置を必要とすることはない。ジアゼパム静注の川澄ら<sup>34)</sup>の論文では、血圧がわずかに下降し、呼吸数は増加傾向を示すと述べ、我々の結果と同様の報告をしている。しかし、過去10年間で1例のみ、喘息患者において呼吸抑制に対しアンビューバックにより呼吸を数回介助した。呼吸器疾患のある患者に、DISTを施行する場合は、アンビューバックの用意が必要と思われる。さらに、静注時の血管痛は時に出現するが、いずれも注入を続ける間に痛みは消失し、後遺症は何も残さなかった。

また、臨床効果と血圧と心拍数との関連についても調査すべきであったが、今回は手が回らなかった。

小児および65歳以上の老人へのDISTの適応は、まだ安全性が確認されておらず、一応見合わせておいた方がよいと思われる。



Greenblattら<sup>33)</sup> は 2 例のジアゼパムによる自殺未遂例を報告している。1 例は、61 歳女性、多発性骨髄腫で、三環系抗うつ薬の治療をうけており、ジアゼパム約 500mg を内服し約 8 時間後に発見され、ジアゼパムの血中濃度は約 4500ng/ml まで上昇し、半減期は 57 時間であったが、24 時間後には意識はすっかり回復し 2 日後に退院している。その間、経過観察だけで他の処置は必要としなかったそうである。もう 1 例は、28 歳男性で、他に病気はなくジアゼパム約 2000mg を内服し、約 10 時間後に発見され、ジアゼパムの血中濃度は約 20000ng/ml まで上昇し、半減期は 17 時間で、2 日後には意識はすっかり回復し、精神病院に転院している。その間、経過観察だけで他の処置は必要としなかったそうである。このように、ジアゼパムの血中濃度が高くても vital sign には、ほとんど影響なく、意識も速やかに回復する。症例によって、半減期に差があるのは、年齢、基礎疾患の有無および抗うつ薬の使用の有無によるのではないかと考察している。D I S T によってジアゼパムの血中濃度が高濃度となる症例もあるのも、一泊の入院は必要と考える。また、ふらつき等を訴える患者には、さらにもう一泊すれば、十分と思われる。

#### d-2. 研究 2 についての考察

〔自律神経機能について〕

D I S T の奏効機構の一端を解明するために、D I S T 前後における自律神経機能を、早野ら<sup>7)</sup> および Pagani ら<sup>16)</sup> の方法により検討した。ヒトの心拍変動には少なくとも 2 つの周波数成分が観察される<sup>7) 16)</sup>。1 つは呼吸に一致した周波数をもつ成分で、呼吸性洞性不整脈 (R S A) 成分または H F 成分と呼ばれる。もう 1 つは約 0.1 Hz の周波数をもつ成分で、血圧の Mayer wave<sup>10)</sup> と関連することから、Mayer wave sinus arrhythmia (M W S A) 成分または L F 成分と呼ばれる。

早野ら<sup>7)</sup> は、propranolol と atropine を組み合わせて心臓副交感神経活動レベルを薬理的に測定し、H F 成分の大きさととの関係を分析し、H F 成分の大きさを C C V 値 (%) で表すと、C C V 値は心臓副交感神経活動レベルと直線的な比例関係を示すことを見いだした。

一方、交感神経活動にはMayer waveに一致したリズムがあることが知られており<sup>11)</sup>、MWSAはこのリズムによって発生すると考えられる。しかし、MWSAは、 $\beta$ 遮断薬で消失せず、むしろatropineで著明に減少する<sup>12)</sup>。従って、MWSAの発現機序は、交感神経自体による直接的媒介よりも、動脈圧のMayer waveが迷走神経性(副交感神経性)の圧受容体反射を介して間接的に心拍変動に現れるという機序が主であると考えられる。よって、MWSAの大きさは、動脈圧のMayer waveの大きさ(交感神経性)と圧受容体感受性(副交感神経性)の積に比例すると考えられる。そこで、Paganiら<sup>10)</sup>が考案したLF/HFを、心臓の交感神経の副交感神経活動に対する優位性の指標として採用した。

その結果、LF/HFにおいて、直前の値に比較して、DIST施行の翌日と6日後の両方において、有意な減少を認めた。このことは、DISTが、交感神経活動の副交感神経活動に対する優位性を、減少せしめていることを示していると思われる。なお腸管の交感・副交感は逆で、DISTは、腸管の運動を亢進することが予想されるが、これも今後の課題となると思われる。

しかも、ジアゼパムの健康成人の平均消失半減期は35時間であることから、ジアゼパムがほぼ代謝されてしまっている6日後にも、その効果が持続していることになる。臨床的にも、ジアゼパムがほぼ代謝されてしまっている6日後まで、その効果は持続しているようである。

何故に、ジアゼパムがほぼ代謝されてしまった後にも、その効果が持続するのか、そのメカニズムは不明であるが、大脳辺縁系の情動興奮がジアゼパムの大量注入によって、強力に鎮静化されたためと思われる。なお、CCV、LF、HFに関しても、Appendixに記載した。

## 〔MASについて〕

なお、不安を測定するために使った質問紙法のMASであるが、心身症の診療で繁用されているため採用したが、本来は特性-状態不安尺度（以下STAIと略す）の「状態不安」尺度でみるべきであった。何故なら、STAIは現在（過去1週間）の不安レベル（状態不安）と性格に根ざした不安「特性」レベル（特性不安）を測定し、MASは、STAIの「特性不安」と相関が高く、「状態不安」尺度よりは治療に敏感に反応しないとされているためである<sup>26) 27)</sup>。MASが測定しているのは、一時的な情動反応である「状態不安」ではなく、不安に陥りやすい性格傾向である「特性不安」であると言われており<sup>27) 28)</sup>、その変化には数カ月を要すると言われていた<sup>28)</sup>が、6日間という短期間に変化することは、驚くに足ると思われる。

## 〔その他〕

他に、ジアゼパムを用いた睡眠療法の研究は、内外の論文ではみあたらず、当研究が初めてと思われる。

なお、DISTの脳波の研究について言及していないが、その研究は、当論文の共著者の竹内及びその病院の福島が、行いつつあるところであり、後進にゆだねている。

## e. まとめ

我々は、ジアゼパム注入睡眠療法（DIST）を開発し、治療に利用しているが、このDISTは、今回の研究で、不安・緊張の強い心身症ならびに神経症の症状（主に不安、焦燥、緊張）の改善には、有効な治療法であり、安全性も高い治療法であることが示唆された。

そして、DISTの奏効機序の一端を探る目的で、自律神経機能検査およびMASを治療前後で施行し、DISTが交感神経の副交感神経に対する優位性を減少せしめ、特性不安を軽減する可能性が示唆された。

## f. 謝辞

本研究は、ジアゼパム鎮静閾値テストを開発された奥瀬哲先生にご助言をいただいた。また、この研究の一部を第11回国際心身医学会および第34回日本心身医学会総会などにおいて発表した。当研究の一部はまた心身医学（35巻：pp274-279, 1995）に掲載された。

CM I : コーネル医学指数 (Cornell medical index) は、ニューヨークのコーネル大学の Brodman や Wolf によって、患者の心身両面にわたる自覚症を、比較的短時間のうちに調査することを目的として考案された質問紙法の心理テストである。わが国では、金久・深町<sup>22)</sup> がその日本語版をつくり、その際臨床に必要と思われる質問項目をいくつか追加し、さらに深町が、内科外来患者を対象に、神経症者判別の基準となる判別図を作製した (1959年)。

質問内容は、身体的自覚症について 160 項目 (女性は 162 項目)、精神的自覚症について 51 項目からなり、<はい><いいえ>の 2 件法である。

神経症判別図は、I から IV 領域までの 4 領域に分けられ、領域 I では神経症であるという仮定が 5% の有意水準で棄却されるという意味において心理的正常と判断して妥当であり、領域 IV では同様の意味で神経症と判定できる。領域 II は、どちらかと言えば心理的正常である可能性が強く、領域 III は、神経症の可能性が強いと判定される。このテストは、各個人の心身の訴えを知ることができるので心療内科ではよく使用されている。

MAS : 顕在性不安尺度 (Manifest anxiety scale) は、J. A. Taylor によって、1953 年に発表された質問紙法による心理テストであるが、そもそもは MMP I (ミネソタ多面人格目録: Minnesota Multiple Personality Inventory) から抽出されたテストであり、以下の内容についての 50 問からなる。① 持続する筋肉系の緊張を伴う (頭頸肩腕部などの痛みや指尖・舌・唇・眼瞼の振戦、姿勢・表情・発語などの身体運動の緊張)。② 持続する内臓系の緊張を伴う (食欲不振、空腹感、はきけ、下痢、四肢冷感など)。③ 精神症状として、集中力低下、仕事の持続性の低下、焦燥感、疲労感、浅眠、多夢、人・仕事など緊張を高める所からの逃避など。テストは、<そう><ちがう><どちらでもない>の 3 件法である。

CCV : 正常者の心拍変動には、呼吸性洞性不整脈 (RSA) と血圧の Mayer wave に関連した洞性不整脈成分 (MWSA) が認められている。RSA は atropine によって著明に減少することから、主として副交感神経の指標と考えられている。

早野<sup>23)</sup> は、RSA の大きさを定量的に表す指標として、成分変動係数 component coefficient of variance (以下 CCV) という新しいパラメータを導入した。波素分析<sup>19)</sup> の結果として得られる各変動成分のパワーは、その変動成分によって説明される RR 間隔が示す分散であると言える。つまり、その変動成分のみが変動要因である時の RR 間隔が示す分散であると言える。そこで、各変動成分のパワーの平方根が平均 RR 間隔に示める比率を % で示した値を求め、これを CCV とした。すなわち、心拍変動が N 個の変動成分からなり、そのパワーが  $P_1, P_2, \dots, P_N$  であったとすると、

$$CCV_n = 100 \cdot P_n^{1/2} / \text{平均 RR 間隔} \quad (n=1, 2, \dots, N) \quad \text{である。}$$

LF/HF ; RSAを高周波 (high frequency : HF) 成分とよび、MWSAを低周波 (low frequency : LF) 成分とよぶ。自己回帰スペクトル分析<sup>14)</sup>の結果、LF、HF成分の大きさはパワーまたは振幅として得られる。両者の間には、

$$\text{振幅} = (2 \times \text{パワー})^{1/2}$$

の関係がある。振幅の単位は測定値の単位 (ms, mmHg など) と同じで、パワーの単位はそれらの2乗である。

Paganira<sup>16)</sup> は心拍変動について総パワーの個人差を考慮し、LF、HF成分を両者の比 (LF/HF) で表すことを主張している。彼らはLF/HFを心臓における交感神経活動の副交感神経活動に対する優位性の指標として用いている。

自律神経失調症の診断基準 ; 阿部ら<sup>11)</sup> は、自律神経失調症を種々の自律神経系の不定愁訴 (めまい、動悸、全身倦怠感、頭痛、頭重など) を有し、しかも器質的変化を見出しえず、顕著な精神障害のないものと定義した。

この定義にしたがって、1983年に関東心身症診断基準研究会で自律神経失調症の診断基準が作成された。

- 
- 1) 全身倦怠感、めまい、頭痛、頭重、動悸、胸部圧迫感、下痢などの不安定で消長しやすい自律神経性身体的愁訴を訴えるもの。
  - 2) 自律神経検査で異常を認めるもの。
  - 3) 除外診断
    - ①面接などにより、神経症を含む精神障害の除外
    - ②器質的疾患の除外
-

#### h. 文 献

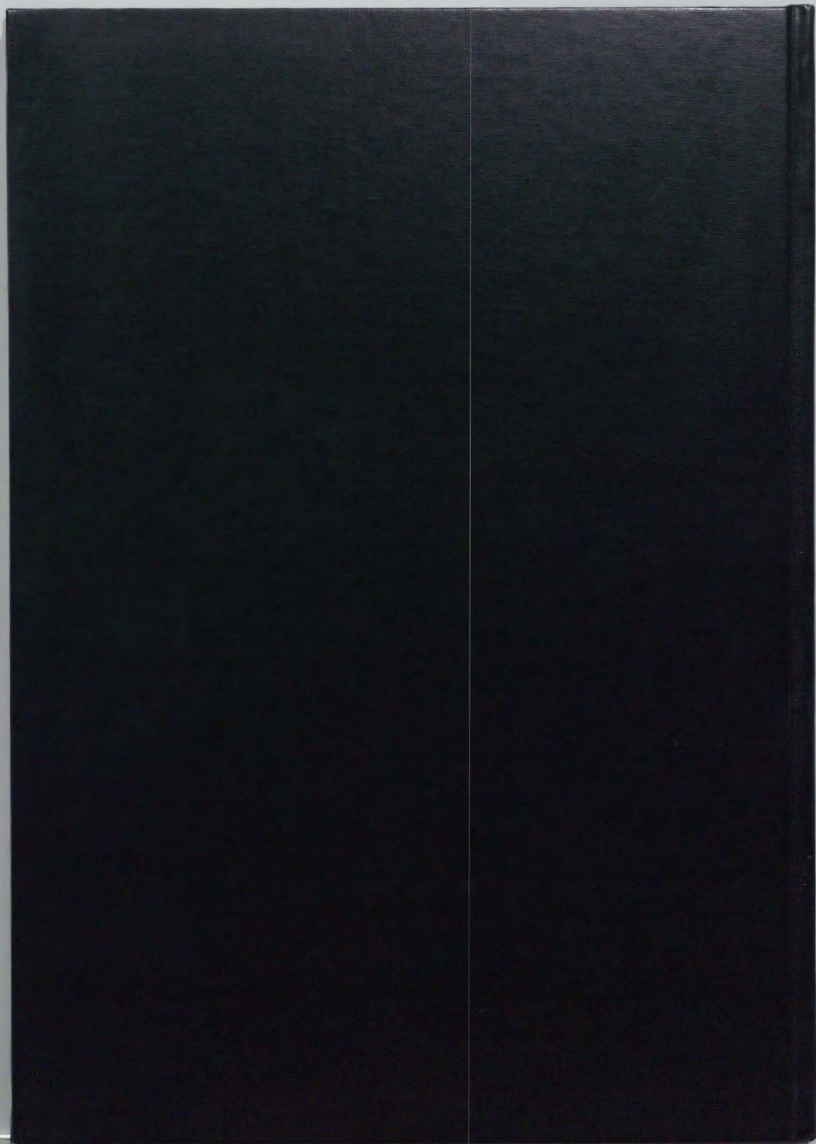
- 1) 白藤美隆, 狭間秀文, 内村英幸, 中沢洋一: 不安の身体的表現. 桜井國南男編: 不安の精神医学, 219-272. 医学書院, 東京: 219-272, 1969.
- 2) Shagass C., Kereny A.: The "Sleep" threshold. A simple form sedation threshold for clinical use. *Canad. Psychiat. J.* 3 : 101-109, 1970
- 3) 高橋成嘉, 奥瀬哲: ジアゼパム鎮静閾値 (Diazepam sedation threshold, DST) の臨床応用に関する研究. *札幌医誌* 47 : 161-173, 1978
- 4) 竹内俊明: ジアゼパム睡眠療法. 中川哲也, 末松弘行 (編): モダンクリニカルポイント心療内科, 金原出版: 74-75, 1992
- 5) 景山茂, 持尾聡一郎, 阿部正和: 定量的自律神経機能検査の提唱. 心電図 R-R間隔の変動係数を用いた非侵襲的検査法. *神経内科*, 9 : 594-596, 1978.
- 6) 吉川信嘉, 小松隆, 森寺邦三郎: 心電図 R-R間隔による自律神経検査法について. *自律神経* 24 : 21-27, 1987
- 7) 早野順一郎: 心拍変動の自己回帰スペクトル分析による自律神経機能の評価-R R間隔変動係数 (CV-RR) との比較. *自律神経* 25 : 334-344, 1988
- 8) Sayers B.: Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16 : 17-32, 1973
- 9) Eckberg D.L.: Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J. Appl. Physiol* 54 : 961-966, 1983
- 10) Penaz J.: Mayer waves. History and methodology. *Automedica* 2 : 135-141, 1978
- 11) Preis G., Polosa C.: Patterns of sympathetic neuron activity associated with mayer waves. *Am. J. Physiol.* 226 : 724-730, 1974
- 12) Pomerantz B., Macaulay R.J.B., Caudil M.A., et al.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 249 : 151-153, 1985

- 13) Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B., et al. : Hemodynamic regulation. Investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 249 : 867-875, 1985
- 14) 高田和之, 渡辺興作, 掛布英辰 : 心拍変動の自己回帰モデルによる生体負担度の評価. *医用電子と生体工学* 22 : 79-102, 1984
- 15) 佐々木隆, 千葉喜彦 : 時間生物学. 朝倉書店 : 322-325, 1978
- 16) Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S., et al. : Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure spectral analysis of variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.* 59 : 178-193, 1986
- 17) Sussex J.N. et al. : Anxiety and depression in "Borderline" schizophrenic states-Treatment with Valium. A librium analog. *Psychosomatics* 2 : 256-264, 1961
- 18) Di Francesco A. : Diazepam. A new tranquilizer. *Amer. J. Psychiat.* 119 : 989-998, 1963
- 19) Collard J. et al. : The treatment of neurotic anxiety with Valium. *Encephale*, 51 : 571-583, 1962
- 20) 桜井関南男, 西園昌久, 村田豊久 : Diazepamの臨床精神薬理. *九州精神医* 10 : 34-38, 1965
- 21) Randall L.O. et al. : Pharmacological and clinical studies on Valium, new psychotherapeutic agent of benzodiazepine class. *Current therap. Res.* 3 : 405-419, 1961.
- 22) Hinwich H.E. et al. : Drugs affecting rhinencephalic structures. *J. Neuropsychiat.* 3 : 15-22, 1962
- 23) 高畑長吉, 津久江一郎, 野村昭太郎 : 脳波, minor tremor, flicker testなどにおよぼすDiazepamの影響. *脳と神経* 17 : 87-91, 1965

- 24) 児玉久：間接誘導による皮質下性異常脳波の研究。特に果症状なき閉鎖性頭部外傷後遺症の脳波を通じて。広島大学医学雑誌 12 : 195-199, 1964
- 25) 西園昌久, 松口良徳, 野入敏彦：精神科領域におけるDiazepam注射の臨床効果。臨床と研究 43 : 1662-1667, 1966
- 26) 阿部満州, 高石昇：顕在性不安検査(MAS)使用手引。三京房：1968
- 27) 一丸藤太郎：スピルバーガーの状態-特性不安インヴェントリー。河野友信, 風祭元(編)：不安の科学と健康。朝倉書店：93-94, 1987
- 28) 高石穠, 中尾和久, 頼藤和寛, 他：MASでみる治療経過。心身医療 5 : 1352-1357, 1993
- 29) 中筋三, 奥田治, 浜中昭彦：Diazepamの精神科領域における使用経験。新薬と臨床15 : 389-395, 1966
- 30) 田中善立, 荒谷道巳, 宮腰孝, 他：Diazepamの臨床的・実験的研究。新薬と臨床14 : 1131-1135, 1965
- 31) 和田武雄, 森田益聿, 藤田伊久雄, 他：内科疾患におけるTranquilizer効果の検討。精神医 5 : 259-265, 1965
- 32) 金久卓也, 深町建：コーネルメディカルインデックス(CM1), その解説と資料。三京房：1972
- 33) Greenblatt D.J., Woo E., Allen M.D., et al. : Rapid recovery from massive diazepam overdose. JAMA. 17 : 1872-1874, 1978
- 34) 川澄正一, 細山田明義, 佐伯志明, 他：麻酔剤投薬の研究-Diazepam静注による前投薬効果について。麻酔19 : 790-796, 1970
- 35) Farb H.H. : Intravenous diazepam as pre-interview medication. Dis. Nerv. Syst. 24 : 233-236, 1965
- 36) 浅田成也, 河村隆弘：Diazepam(Cercine)-interviewの基礎的検討に関する臨床経験。精神医学 8 : 61-66, 1966



- 37) 金子仁郎, 藤井久和, 武貞昌志: Diazepam注射薬の精神症状におよぼす影響とその応用. 精神医学 8 : 57-60, 1966
- 38) Feldman P.E. : An analysis of the efficacy of diazepam. J. Neuropsychiat. 3 : 62-78, 1962
- 39) 桂戴作: 日常に使える心理テスト(3)-CMIについて(その2・日大変法) - . 心身医療 1 : 80-88, 1989
- 40) 阿部達夫, 筒井末春: 不定愁訴症候群と自律神経失調症 1 概念, “自律神経失調症 改訂第2版”. 金原出版: 72-78, 1972
- 41) 阿部達夫, 筒井末春: 自律神経失調症, 金原出版: 108-123, 1967





**Kodak Color Control Patches**

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

**Kodak Gray Scale**

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19



© Kodak, 2007 TM Kodak