

原著

計算能力に対するカフェインの作用

— 二重盲検法による学生実習での検討 —

宇根桐子¹⁾ 今井昭一¹⁾

本学1年次の学生85名(男13人、女72人)に、二重盲検法の原理に従って、市販のカフェイン抜きコーヒー(ネスカフェゴールドブレンド、ネスル社)とカフェイン入りコーヒー(上のカフェイン抜きコーヒーに日本薬局方カフェイン〔丸石製薬〕250mgを添加)を飲用させ、単純な計算能力および心拍数に対するカフェインの作用について検討した。計算能力の検査には、内田・クレペリンの標準型検査用紙(日本精神技術研究所)を用い、練習効果による計算能力の向上がほぼ一段落する時点でコーヒーを飲用させた。その結果、飲用後20分近く経過した時点で、カフェイン入りコーヒー飲用群の計算能力はカフェイン抜きコーヒー飲用群のそれを有意に上回ること、この効果は、飲用後1時間を過ぎ、カフェイン抜きコーヒー飲用群では計算能力の低下が見られるようになった時点でもなお認められ、カフェインには単純な計算能力を向上させる作用と疲労による能力の低下を抑制する作用とがあることがわかった。計算の誤謬率もカフェイン入り飲用群でやや低い傾向を示したが、有意の差ではなかった。心拍数はカフェイン入りコーヒー飲用群で低下した。

キーワード：カフェイン、二重盲検法、計算能力、誤謬数、心拍数

緒言

カフェインは、中枢神経興奮薬として知られているが、中枢作用として最も顕著なのは、大脳皮質に対する作用であり、用量を増すと延髄、脊髄へと作用が広がって行く。大脳皮質に対する作用の結果、眠気・疲労感の消失、思考力の増進、運動機能の亢進が起こるとされている。今回我々は本学の1年次の学生に、カフェイン入りコーヒーとカフェイン抜きコーヒーを飲用させ、カフェイン摂取によって単純な計算の能力に変化が見られるか否かにつき検討した。

研究方法

対象は本学の1年次学生85名(男13人、女72人)で、その年齢構成は、表1に示す通りである(平均年齢18.8歳)。これらの学生に、実験当日はカフェイン含有飲料(コーラ、コーヒー、紅茶、お茶など。コーラ360mlには、30-60mgのカフェインが含まれている)を飲用しないよう予め注意をしておいた上で、カフェイン抜きのインスタントコーヒーおよびカフェイン抜きインスタントコーヒーにカフェインを添加したものを、二重盲検法の原理に従って、これらの学生に無作為に割り当て、実験者のいない所で、飲用させた。

計算能力の検査には、内田・クレペリンの標準型検査用紙(日本・精神技術研究所)を用い、佐久間の方法¹⁾に倣った図1に示すようなプロトコルで、準備期間、

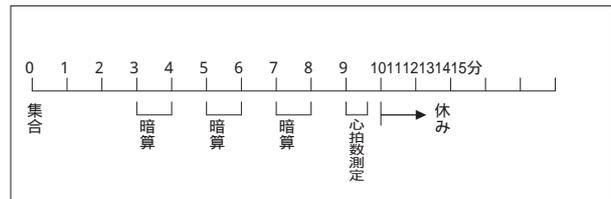


図1. 15分1サイクルの概要

休憩期間を含め15分を1サイクルとし、その間に、繰り返し3回、それぞれ1分間の計算と、1回の心拍数測定を行わせた。心拍数は、橈骨動脈の脈拍を20秒間数えさせ、その値を3倍する事で求めさせた。このサイクルを10回繰り返し、第4サイクルの心拍数測定が終了時点でコーヒーを飲用させた。10サイクル終了後、各サイクルの、3回の計算の作業数の平均(平均作業数)と心拍数を集計用紙に記入させた。

カフェイン抜きコーヒーは、市販のカフェイン抜きインスタントコーヒー(ネスルゴールド)、約2gを、約180mlのお湯に溶かして調製した。カフェイン入りコーヒーは、上のカフェイン抜きコーヒーに日本薬局方のカフェイン(丸石製薬)250mgを加えて作製した。両者の色および味の違いを隠蔽する目的で、両コーヒーに、スプーン一杯のクリームを加えた。砂糖は各人の好みに従って加えさせた

統計的有意差の検定は、Lotus 1-2-3のアドインソフト Multistaff Ver. 5.41 により、二元配置分散分析を行った上で、対応のない2群の平均値の差に関するt検定を用いて行った。

1) 沖縄県立看護大学

表1. 1年次学生の年齢構成

年齢(歳)	女子(人)	男子(人)	全体(人)
18	42	8	50
19	23	4	27
20	4	0	4
21	0	0	0
22	0	1	1
23	0	0	0
24	1	0	1
25	0	0	0
26	1	0	1
27	0	0	0
28	0	0	0
29	0	0	0
30	0	0	0
31	0	0	0
32	0	0	0
33	1	0	1
計	72	13	85

女子72人、男子13人、計85人
(平均年齢 18.8歳)

結果

図2に、第2サイクル以降の各サイクルの平均作業数と第1サイクルの平均作業数との差を示す。第1サイクルの平均作業数は、カフェイン抜きコーヒー飲用群(以下、カフェイン抜き群)で 58.90 ± 13.36 、カフェイン入りコーヒー飲用群(以下、カフェイン入り群)で 62.14 ± 15.25 (何れも平均値 \pm 標準偏差)であり、両群の間に有意の差は認められなかった。

図2から、カフェイン抜き群では、第2、第3サイクルと、練習効果によって平均作業数は急激に増加するが、第5サイクル以降になると、増加の勢いが衰えてくるのに対し、カフェイン入り群では、第5サイクル以降も平均作業数は増大を続ける事がわかる。

このデータについて、コーヒーの種類を因子A、時間を因子Bとして、二元配置の分散分析を行った結果が表2-(a)である。この表から、平均作業数に関しては、カフェイン入り群とカフェイン抜き群との間に有意の差があること、時間による差も有意であること、因子Aと因子Bとの間に相互作用はないことがわかる。

そこで、カフェイン入り群とカフェイン抜き群の各サイクルで平均作業数について t 検定を行った結果、第9、第10サイクルで、カフェイン入り群の平均作業数が

カフェイン抜き群より有意に高い事がわかった。

図3には、コーヒー飲用直前のサイクルである第4サイクルの平均作業数と飲用後の各サイクルの平均作業数との差を示す。第4サイクルの平均作業数はカフェイン入り群で、 70.62 ± 15.93 、カフェイン抜き群で、 67.82 ± 14.30 であり(何れも平均値 \pm 標準偏差)、両群の間に有意の差は認められなかったため、このサイクルでの平均作業数を一括表示したのが図4である。今回の実験では、コーヒー服用直前の平均作業数65-69の学生が85人中18名と最も多かった。

図3からわかるように、コーヒー飲用後20分近く経過した第6サイクルで、カフェイン入り群の平均作業数は 74.17 ± 15.12 、カフェイン抜き群のそれは 69.57 ± 15.63 であり、カフェイン入り群で、平均作業数は有意に高かった($p < 0.05$)。第7、第8サイクルの平均作業数も、カフェイン入り群では、 74.81 ± 14.96 、 75.49 ± 14.10 、カフェイン抜き群では 70.48 ± 15.54 、 70.60 ± 15.45 と、カフェイン入り群で高い傾向を示したものの、その差は有意でなかったが、第9サイクル、第10サイクルになると、平均作業数はそれぞれ 75.73 ± 14.62 、 76.05 ± 15.23 および 69.36 ± 15.67 、 69.65 ± 14.87 と、カフェイン入り群で、再び有意に高値となった(どちらの点でも $p < 0.01$)。

図5に、各サイクルの平均誤謬数を示す。カフェイン入り群でもカフェイン抜き群でも平均誤謬数は第4サイクルまで、練習効果によって減少した。

コーヒー飲用後、カフェイン入り群の誤謬数は、第5サイクルおよび第7サイクルでは、第4サイクルより低値を、第6サイクルおよび第8サイクルでは、第4サイクルとほぼ同じ値を示すと言う様に大きく変動した。第9サイクルの値は第4サイクルの値とほぼ同じであったが、最後の第10サイクルではやや高値を示した。カフェイン抜き群では、コーヒー飲用後誤謬数は増加し、第8サイクルでの低値を除くと終始第4サイクルより高い値であった。

平均誤謬数に関する分散分析の結果を表2-(b)に示す。平均誤謬数に関しては、因子B(時間)による差のみが有意であった。

図6は、心拍数の経過を示すグラフである。カフェイン入り群では、第4サイクルまで、心拍数は余り変化しなかったが、コーヒー飲用後は低値を示した。一方、カフェインなし群では、第4サイクルを除くと第7サイクルまで、心拍数は余り変化せず、カフェイン抜き群では心拍数には作用がないと考えられた。カフェイン抜き群で第4サイクルの心拍数が低値を示した理由は不明である。カフェイン抜き群では、第8、第9サイクルで、カフェイン入り群では、第9サイクルで、心拍数は低下

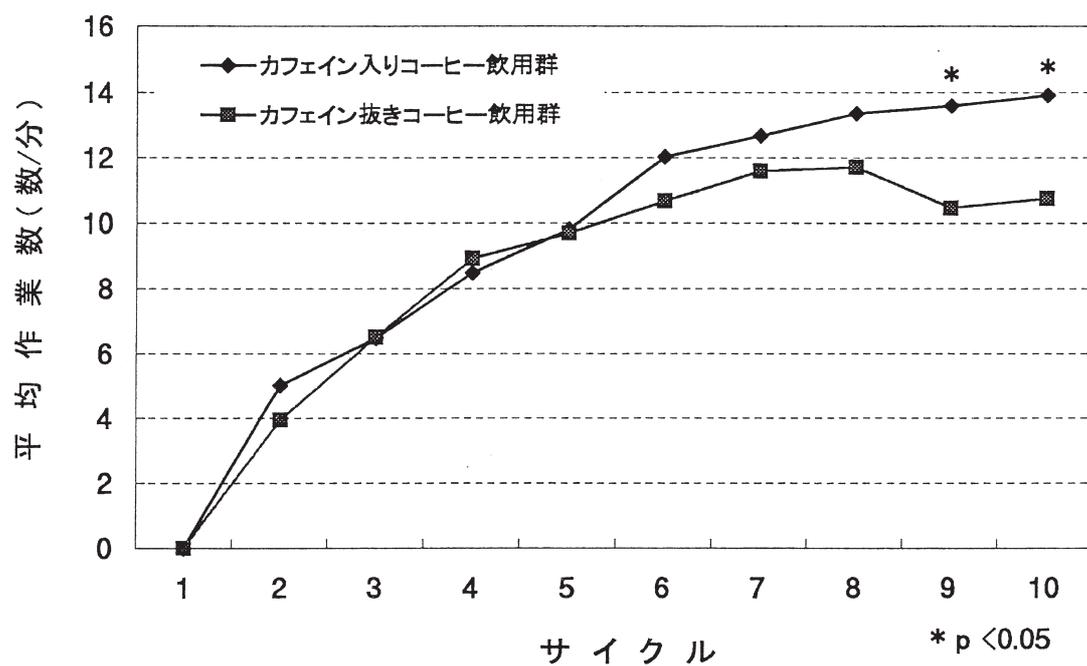


図2. 暗算能力の経過(第1サイクルを基準とした場合)

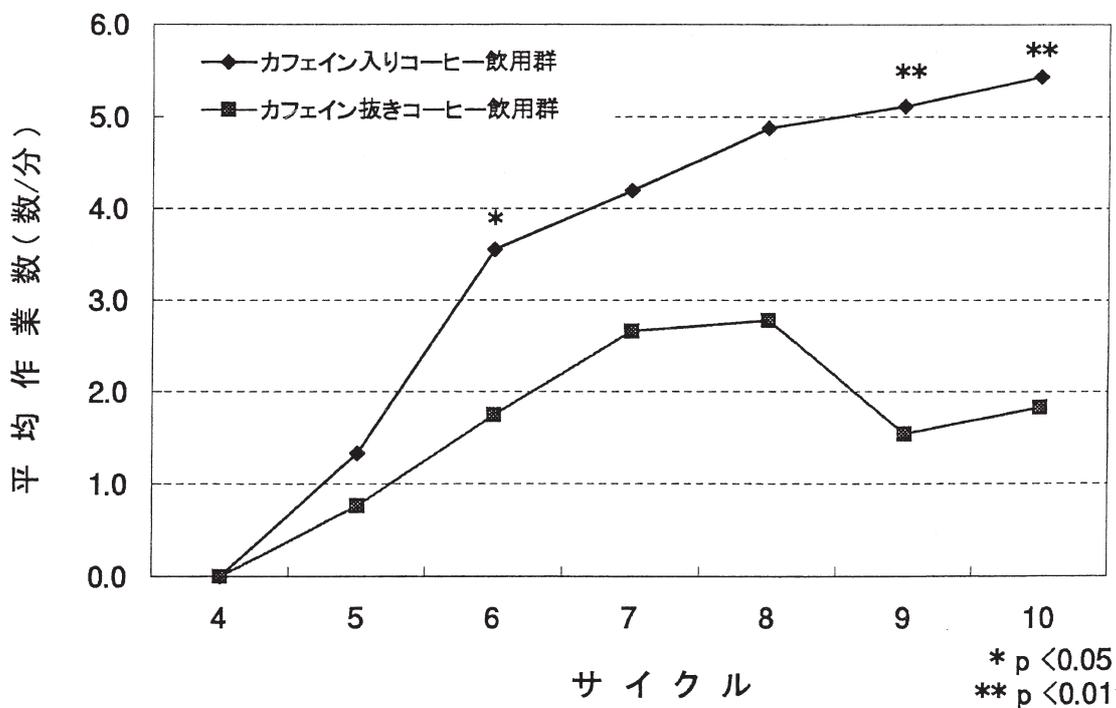


図3. 暗算能力の経過(第4サイクルを基準とした場合)

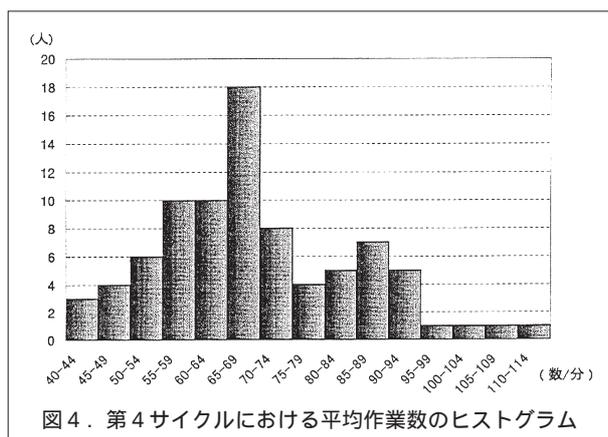


図4. 第4サイクルにおける平均作業数のヒストグラム

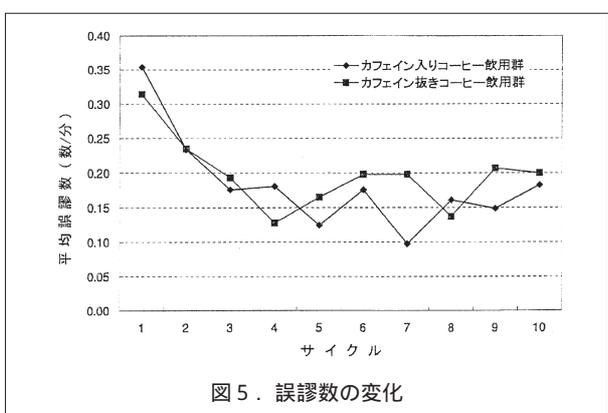


図5. 誤謬数の変化

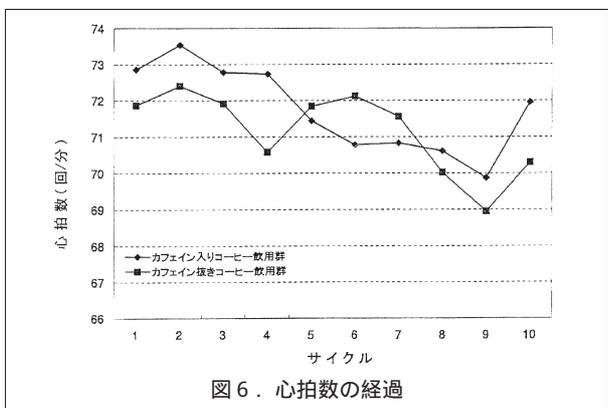


図6. 心拍数の経過

し、第9サイクルで最低値となった後、最後の第10サイクルでは増加した。

表2 - (c) に心拍数に関する分散分析の結果を示す。心拍数に関しては何れの因子に関しても有意の差は認められなかったし、因子間の相互作用も認められていない。

考察

中枢神経興奮薬、就中大脳皮質作用薬の一つである、キサンチン誘導体のカフェインは、適量では、大脳皮質を刺激して、眠気や疲労感を除き、思考力を高め、知的活動の持続性をたかめる作用を發揮するが、心臓作用、

利尿作用、平滑筋弛緩作用など末梢作用も多岐にわたっている。増量すると作用が、延髄、さらには脊髄に及ぶので、中枢作用も複雑となる。

Sollman の教科書²⁾によると、中等量 (300mgまで) のカフェインでは、大脳皮質刺激作用により、「思考の流れはより早く、より明澄になる、疲労が消える、知的活動をより長く続ける事ができるようにする」「感覚刺激の受け入れが早くなり、アイデアの連想が早くなる」「反応速度、特に運動の反応速度が早くなるが、運動特に後天的に獲得した運動技術の精度、絶妙度は落ちる」こと、より大量では、不眠、神経過敏、興奮、振戦、動悸などが現れることが記載されている。

一杯のコーヒー (150-200ml) に含まれるカフェインは、100-150mgであるといわれているが (Benowitz³⁾)によれば、パーコレーターあるいはドリップ法で作られたコーヒー150mlは、平均120mg、インスタントコーヒーは70mg、紅茶は50mgのカフェインを含む)、カフェイン抜きコーヒーに150mgのカフェインを加え、今回と全く同じプロトコルを用い、昨年度 (1999年) の本学1年次学生を対象に行われた我々の研究では、疲労による計算能力低下を抑制する傾向が見られただけで、計算能力の改善は認められなかった (宇根、今井、未発表)、今回の研究では、カフェインの量を250mgに増加した。

その結果、コーヒー飲用後50分あまり経過し、カフェインが充分作用していると考えられる、第9サイクルで、カフェイン入りコーヒー飲用群の平均作業量は、カフェイン抜きコーヒー飲用群のそれより有意に高いという結果が得られた ($p < 0.01$)。15分後の第10サイクルでも、カフェイン入りコーヒー飲用群の平均作業量は、第9サイクルとほぼ同じで相変わらず高い値を維持していたが、カフェイン抜きコーヒー飲用群では、第8サイクルよりも値が低下した。従って両者の間には、 $p < 0.01$ で有意の差が認められた。カフェイン抜きコーヒー飲用群では、それまでの高い計算能力を維持することが困難になっている事を示す結果である。これらの結果は、カフェインに、計算能力を上昇させる作用だけでなく、疲労による計算能力の低下を抑える作用もある事を示唆している。カフェインによる計算能力亢進については、既に 佐久間¹⁾、Horiuchi, Mushiake and Endo⁴⁾、Sato and Nakashima⁵⁾によって報告がなされている。

投与後約30分の第6サイクルでも、カフェイン入りコーヒー飲用群の平均作業量はカフェイン抜きコーヒー飲用群の作業量よりも有意に高値であり、作業能力の改善は飲用後30分で既に現れていると考えられるが、それに続く第7、第8サイクルでは、平均作業量は74.81 vs. 70.48、75.49 vs. 70.60と、カフェイン抜きコーヒー飲用

表 2. 二元配置の分散分析表

(a) 平均作業数

A \ B	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Bの平均
control	58.90	62.84	65.41	67.82	68.58	69.57	70.48	70.60	69.36	69.65	67.32
caffeine	62.14	67.16	68.63	70.61	71.95	74.17	74.81	75.49	75.73	76.05	71.67
Aの平均	60.52	65.00	67.02	69.22	70.27	71.87	72.65	73.05	72.55	72.85	69.4469

	平方和	自由度	平均平方	F	P
A	3974.84	1	3974.84	17.3412	0.0000
B	13120.6	9	1457.84	6.3602	0.0000
A x B	304.532	9	33.8369	0.1476	0.9982
Error	187955	820	229.213		
Total	205306	839			

(b) 平均誤謬数

A \ B	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Bの平均
control	0.31	0.23	0.19	0.13	0.17	0.20	0.20	0.14	0.21	0.20	0.20
caffeine	0.35	0.23	0.18	0.18	0.12	0.18	0.10	0.16	0.15	0.18	0.18
Aの平均	0.33	0.23	0.18	0.15	0.14	0.19	0.15	0.15	0.18	0.19	0.1906

	平方和	自由度	平均平方	F	P
A	0.0413	1	0.0413	0.3524	0.5529
B	2.4893	9	0.27659	2.3605	0.0124
A x B	0.40063	9	0.04451	0.3799	0.9450
Error	96.0825	820	0.11717		
Total	98.9957	839			

(c) 心拍数

A \ B	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Bの平均
control	71.86	72.40	71.91	70.58	71.84	72.12	71.56	70.02	68.95	70.30	71.15
caffeine	72.85	73.54	72.78	72.73	71.44	70.78	70.83	70.61	69.88	71.95	71.74
Aの平均	72.36	72.97	72.34	71.66	71.64	71.45	71.19	70.32	69.42	71.13	1.4393

	平方和	自由度	平均平方	F	P
A	71.9582	1	71.9582	0.7684	0.3810
B	805.159	9	89.4621	0.9553	0.4760
A x B	223.292	9	24.8102	0.2649	0.9837
Error	76789.7	820	93.646		
Total	77888.9	839			

A : コーヒーの種類 B : テストサイクル Control : カフェイン抜き群 Caffeine : カフェイン入り群

群に比しカフェイン入りコーヒー飲用群で何れも高値であったが、その差は有意でなかった。

今回の研究でカフェイン入りコーヒー飲用群では、飲用直後から心拍数の減少が見られた。カフェインは心臓に直接作用して心拍数増加を起こすが、中枢性には延髄の迷走神経中枢の刺激によって徐脈を起こすとされて

いて、心拍数に対する作用は複雑であるが、Robertsonら⁶⁾、Pincombら⁷⁾によると、二杯のコーヒーでは血圧上昇と、軽度の心拍数減少が見られるという。今回使用した 250mg のカフェインでは、延髄に対する作用も考えられるが、呼吸中枢に対する作用以外の中枢作用は、通常末梢作用でおおわれてしまうといわれているので、

我々の観察した心拍数低下も血圧上昇の結果と考えた方がよいのかも知れない。

カフェインなしのコーヒー飲用群でもカフェイン入りコーヒー飲用群でも、第9サイクルで、心拍数が著明に落ちているのは、疲労による被検者の精神緊張の低下を示すものではないかと考える。カフェインなし群では、低下は第8サイクルで始まっている！そう考えると次の第10サイクルで、カフェイン入り群でもカフェインなし群でも、心拍数が突然上がっている事の説明が付く。心拍数のこの上昇は、第10サイクルに入る前に、不注意にしまった「これで最後です」というアナウンスに対する反応と考えられるからである。このアナウンスによって切れかけていた精神緊張がもう一度かき立てられたのであろう。今後の検討課題である。

カフェインの作用機序に関しては、アデノシン受容体に対する拮抗作用が重視されている (Fredholm⁸⁾)。アデノシンはシナプス前に作用してアセチルコリン、ノルアドレナリン、ドパミン、 γ -アミノ酪酸、セロトニンなどの遊離を抑制する物質であり、脳の多くの部位でニューロンの自発放電を減少させ鎮静作用を現す。抗痙攣作用も持っている。カフェインは脳でノルアドレナリン、ドパミンおよびセロトニンを遊離させる。又循環血中のカテコールアミンを増加させる。ヒトでも動物でもカフェインに対しては、比較的速やかに耐性が発現する事が認められているが、動物実験では耐性と関連して、脳でアデノシン受容体の数が増えること、脳受容体の高親和性状態への変換が起こること、アデノシンに対する機能的感受性の増大が起こることが認められている (Boulengerら⁹⁾; Ahljianら¹⁰⁾; Greenら¹¹⁾)。

Benowitz³⁾によると、経口投与した場合、血中濃度は30 - 60分でピークに達する。

結論

本学1年次の学生に、カフェイン入りコーヒーとカフェイン抜きコーヒーを、二重盲検法の原理に従って飲用させ、単純な計算能力と心拍数に対するカフェインの効果について検討した結果、カフェインには、計算能力を改善させる作用がある事、疲労によると思われる計算能力の低下を抑える事、心拍数を低下させる作用のあることが明らかとなった。誤謬数についても改善の傾向が見られた。

文献

- 1) 佐久間 昭: コーヒーの効果—学生実習での試み—. 臨床薬理. 3:314-316, 1972
- 2) Sollmann, T.: Manual of Pharmacology 8th ed. Saunders, 1964
- 3) Benowitz, N.L. : Clinical pharmacology of caffeine. Annu. Rev. Med. 41:277-288,1990
- 4) Horiuchi, K., Mushiake, H. and Endo, M.: Effects of caffeine on arithmetic performance. Jpn. J. Pharmacol. 31:164p, 1981
- 5) Satoh, H and Nakashima, T.: Enhancement of arithmetic skills by coffee-drinking: Double-blind study for caffeine-containing and caffeine-free coffees. J. Nara Med. Ass. 43:247-256, 1992
- 6) Robertson, D., Frolich, J.C., Carr, R.K., Watson, J.T. and Hollifield, J.W.: Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. N. England. J. Med. 298:181-186, 1978
- 7) Pincomb, G.H., Lovallo, W.R., Passey, R.B., Whitesett, T.L. and Silverstein, S.M.: Effects of caffeine on vascular resistance, cardiac output and myocardial contractility in young men. Am. J. Cardiol. 56:119-122, 1985
- 8) Fredholm, B.B.: On the mechanism of action of theophylline and caffeine. Acta Med. Scand. 217:149-153, 1985
- 9) Boulenger, J.P., Patel, J., Post, R.M., Parona, A.M. and Marangos, P.J.: Chronic caffeine consumption increases the number of brain adenosine receptors. Life Sci. 32:1135-1142, 1983
- 10) Ahljian, M.K. and Takemori, A.E.: Cross-tolerance studies between caffeine and (-)-N⁶-(phenylisopropyl)-adenosine(PIA) in mice. Life Sci. 38:577-588, 1986
- 11) Green, R.M. and Stiles, G.L.: Chronic caffeine consumption sensitizes the A₁ adenosine receptor-adenylate cyclase system in rat cerebral cortex. J. Clin. Invest. 77:222-227, 1986

Effects of Caffeine on Arithmetic Performance

— A study in student Laboratory —

Une Kiriko, B.S.A.¹⁾ Imai Shoichi, M.D., Ph.D.¹⁾

Effects of caffeine on the capability of simple numerical calculation and heart rate were examined on 85 first-year class students (male:13; female:72) of this nursing college. For evaluation of capability of simple numerical calculation, standard Uchida-Kraepelin test papers were used. After attainment of a nearly steady high level reflecting the improvement of capability brought about by exercise, students took either caffeine-free (Nescafe, gold blend, Nestle Co) or caffeine-containing coffee (250 mg of caffeine [JP, Maruishi Pharmaceutical. Co] was added to the above caffeine-free coffee) on double-blind principle. After around 20 min after drinking, students taking caffeine-containing coffee showed significantly higher numerical calculation capability. With these students numerical calculation capability was maintained high around 1 hour and even later after drinking, at which times the numerical calculation capability of the students who took caffeine-free coffee began to decline due probably to fatigue. Thus, it may be concluded that caffeine not only improves the capability of numerical calculation but also inhibits the development of fatigue due to repeated calculation. Heart rate was found to decrease with students taking caffeine-containing coffee. Errors in calculation tended to decrease with students taking caffeine-containing coffee as compared with those of the students taking caffeine-free coffee, but the differences were not significant.

Key words: caffeine, double-blind principle, simple numerical calculation, errors in calculation, heart rate

1) Okinawa Prefectural College of Nursing