

睡眠問題とうつ病に関する研究

分担研究者 清水 徹男

秋田大学医学部 教授

研究要旨

1 本研究の目的は、1) うつ病における睡眠障害の実態と治療戦略上の問題点、2) 睡眠・休養のあり方がうつ病の発症や再燃に果たす意義について情報を収集することである。この目的を達成するため、平成 17 年度には上記 1)、2) について文献的にレビューを行った。その結果、睡眠を健やかに保つことは、うつ病の治療戦略上からも、うつ病の発症や再燃を予防する側面からも臨床的意義が大きいことが示唆されたが、不眠症状に効果的に対処でき、かつ常用量依存などの副作用を最小限に抑えるための抗うつ薬の選択並びにベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用法の標準化がなされていないなどの問題が抽出された。

2 文献レビューの結果を踏まえ、平成 18、19 年度には以下の調査を行った。秋田大学医学部付属病院神経科精神科を平成 16 年 10 月～12 月の 3 ヶ月間に受診した通院患者 1116 名のうち、気分障害患者 231 名を初診時から縦断解析し、初診時から 6 ヶ月以上経過観察可能であった大うつ病症例 128 名を調査対象とし、過去 5 年間の病相期および寛解期における睡眠障害の有無とその性状及び精神症状との時間的関連性、薬物治療歴について、診療録をもとに遡及的調査を行った。尚、寛解期はカルテ記載にある HAM-D 該当症状が軽度かつ 6 個以内、もしくは主治医が寛解と判断したときと定義した。

3 遡及的調査の結果、残遺症状では睡眠障害（不眠）、仕事と興味の減退、倦怠感・疲労感、抑うつ気分、精神の不安が多く、特に睡眠障害の頻度が高かった。病相期では不眠は約 90%にみられ、寛解期においてさえも 70%以上と高率に不眠の経験がみられた。抗うつ薬、睡眠薬ともに病相を繰り返すごとに使用量が増加しており、特に再発を多く繰り返している患者群ほど初回病相時より睡眠薬の使用量が多かった。

4 うつ病に合併する不眠はおそらく一般的な認識よりも難治であり、不眠の重症度が後の再発エピソードの予測因子となる可能性が示唆された。一方、睡眠薬は適切な減量がなされていないと考えられる側面もあり、睡眠薬を使用・減量するにあたっての明確なガイドラインが必要である。

A. 研究目的

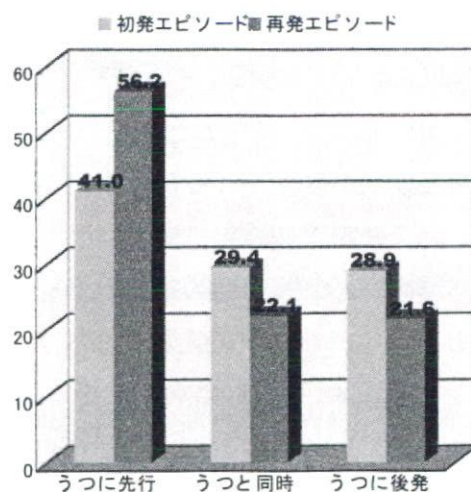
日本人におけるうつ病の有病率は非常に高い。DSM-IV 診断による大うつ病性障害の12ヶ月有病率は2.2%、生涯有病率は6.5%、ICD-10 診断によるうつ病の12ヶ月有病率は2.2%、生涯有病率は7.5%である。すなわち、これまでにうつ病を経験した人は日本人の約15人に1人、過去12ヶ月間にうつ病を経験した人は約50人に1人である。

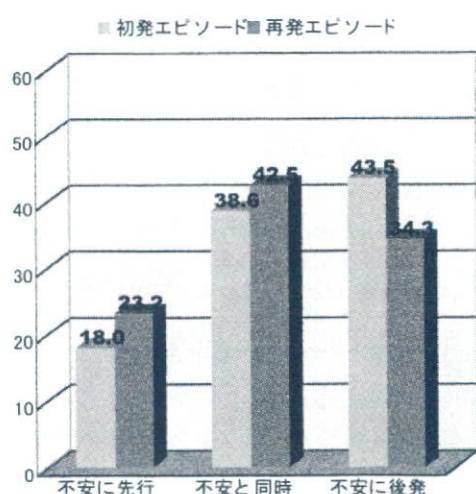
うつ病患者の90%以上で睡眠障害が合併する。逆に睡眠障害の20%がうつ病による。うつ病でみられる睡眠障害の大部分は不眠であり、うつ病患者の多くが休息・休養感の欠如と慢性的な疲労・疲弊感を自覚している。実際、一般医の受診患者の50%前後が不眠を呈し、最大の危険因子はうつ病であったとの報告もある。睡眠障害はうつ病患者の受診動機となるケースも多いという点でも重要である。ある統計によれば、うつ病患者の41%は医療機関を受診せず、50%は精神科以外を受診し、9%のみが精神科を受診するとされる。すなわち、うつ病患者は一般的に病識に乏しいが、睡眠障害は医療機関への受診を促す動機付けとなり得る。

睡眠障害はうつ病の診断及び治療指標としても有用である。レム睡眠潜時の短縮はうつ病の生物学的マーカーとして、過眠症状は冬季うつ病の高照度光療法への治療反応性を予測する因子として知られている。また、睡眠障害の程度はうつ

病の重症度は概ね平行する。例えば、SADSの自殺に関する項目がPSQIと相関すると報告されている。また後述するように、うつ病の前駆症状として不眠が出現することが知られており、重要な臨床的意義をもつ。下図は、Ohayon と Roth らがうつ病と不安障害患者における睡眠障害の出現のタイミングをまとめたものである(2003)。うつ病患者では睡眠障害がうつ病エピソードに先行するものが初発エピソードで44.0%、再発エピソードでは56.2%に達している。一方で、やはり睡眠障害の併発率が高い不安障害患者では、うつ病とは異なり、睡眠障害は病相期に一致して出現する傾向が見られている。

図1：うつ病患者（上）及び不安障害患者（下）における睡眠障害の出現時期





すなわち、睡眠障害はうつ病の随伴症状であると同時に、発症や再発を予測する臨床マーカーにもなり得る。さらには後述するように睡眠障害自体がうつ病の発症を促す危険因子である可能性が示唆されている。したがって、休養としての夜間睡眠を十分に確保することの生理的意義を評価することはうつ病の治療及び予防にとってきわめて有用である。

本研究の目標は、

- 1) うつ病における睡眠障害の実態と治療戦略上の問題点
- 2) 睡眠・休養のあり方がうつ病の発症や再燃に果たす意義

について情報を収集することである。

この目標を達成するため、平成 17 年度には文献的にレビューを行い、平成 18、19 年度にはうつ病患者における睡眠障害の頻度及び残遺率、またそれに対する治療の実態について患者診療録をもとに遡及的解析を行った。

平成 17 年度の文献レビューを以下に示す。

I うつ病における睡眠障害の実態と治療

戦略上の問題点

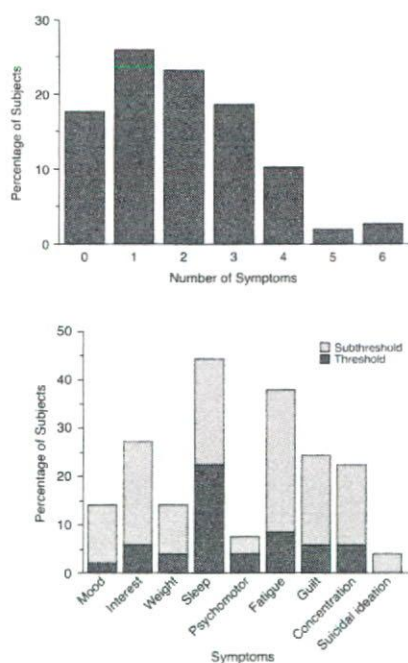
i) うつ病急性期における治療戦略上の課題

a) 不眠コントロールの観点からみた抗うつ薬の選択：現在のうつ病の薬物治療では、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及び選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) の使用頻度が増加している。しかしながら、これら新世代の抗うつ薬は 5-HT_{2A} 受容体刺激作用のため不眠の増悪をもたらす危険性が指摘されている。塩酸トラゾドン等の 5-HT_{2A} 受容体阻害作用を有する抗うつ薬の併用など睡眠改善作用が期待できる薬物の使用法に関する情報が望まれる。

b) ベンゾジアゼピン (BZP) 系睡眠薬の使用法の標準化：幾つかのエキスパートコンセンサスがうつ病患者に対する BZP の過量・長期投与に警告を発している。これは常用量依存形成のリスクを緩和するためであるが、一方で就寝前の BZP 投与は夜間睡眠を確保するための効果的な治療選択肢の一つである。実際、不眠を呈するうつ病患者の多くが急性期治療の一環として BZP 系睡眠薬を服用している。現時点では、BZP 系睡眠薬のうつ病急性期における積極的使用がその後の常用量依存形成の危険因子となるのか明確なエビデンスに乏しい。また、急性期治療時に用いられた BZP の漸減・中止のタイミングに関する治療ガイドラインも作成されていない。

ii) 亜急性期～寛解維持期の治療戦略上の課題：うつ病に随伴して出現する睡眠障害はうつ病の改善と平行して消褪するとされる。しかしながら実際には、急性期を脱してうつ症状の多くが改善した後にも睡眠薬を継続して服用するケースが数多い。Nierenbergらは215人の大うつ病患者を対象にしたopen trialで、fluoxetine 20 mg/dayで8週間治療し、108人(50.2%)が完全寛解(HAM-D \leq 7)に至ったが、残遺症状がなかったのは17.6%のみで、25.9%は一つの残遺症状、56.5%は2つ以上の残遺症状を有しており、残遺症状の中で最も多いものが不眠(44%)であり、次いで倦怠感(38%)、興味の喪失(27%)であったと報告した(1999)。

図2:寛解期における残遺症状数及び各々の残遺症状の頻度
(N = 108)

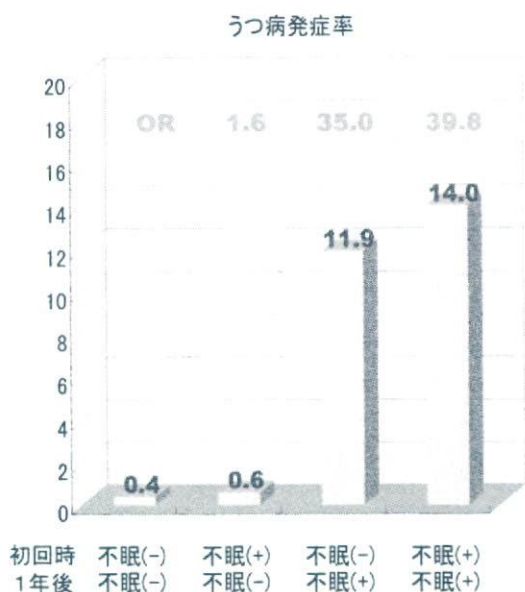


残遺症状を有するうつ病患者では再発リスクが3～5倍に高まるともされる。ただし、うつ病患者において睡眠障害を遷延させる危険要因に関する情報は極めて乏しい。幾つかの可能性が推定されるが、第一の要因としては病相初期にBZP系睡眠薬を積極的に使用することにより、BZPに対する耐性と依存が比較的早期に形成される可能性が挙げられる。この場合には、先にも述べたように依存形成のリスクを最小化するための治療アルゴリズムの作成が至急の課題となる。第二に、病相期に経験した不眠への不快体験や再発への心気不安が固着し、精神生理性不眠の機序が働く可能性が挙げられる。この場合には、薬物療法に加えて、認知行動療法なども有効な選択肢の一つになるであろう。

II 睡眠・休養のあり方がうつ病の発症や再燃に果たす意義

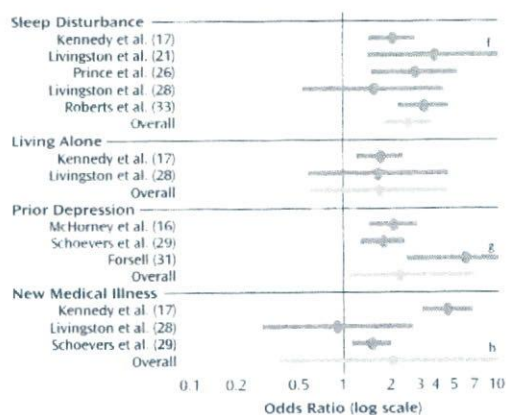
精神科医には、うつ病寛解期において良質な睡眠を確保することが(単なる再燃時の指標としてではなく)より積極的に気分安定に寄与しているという経験則がある。これまでに不眠がうつ病発症の危険因子であることを示唆する幾つかの疫学データがある。下図は、米国一般住民7954名の不眠の有無と1年後のうつ病の発症の危険率を検討した結果である(Ford DE and Kamerow DB, 1989)。

図 3：不眠の有無とうつ病の発症率



この調査では、調査期間の1年間に「新たに不眠が出現」もしくは「1年後も不眠が持続」したものはうつ病を発症する危険率が35.0～39.8倍にまで高まると指摘されている。一方、1年間のあいだに不眠が治癒したものでは危険率は0.6倍と低い。このほかの疫学データでも、不眠症状がうつ病の単なる随伴症状ではなく、うつ病の発症を促す先行危険因子として作用している危険性が示唆されている。Cole MGら(2003)は、地域在住高齢者のうつ病の危険因子に関する過去の研究のメタ解析を行った(図4)。

図 4：地域在住高齢者のうつ病の危険因子 (Cole MG, 2003 から一部抜粋)



その結果、「睡眠障害の存在」は高齢者のうつ病発症危険率を2.6倍(95%CI; 1.9-3.7)に高めると指摘された。これは、「最近の死別」の3.3倍(1.7-4.9)に次ぎ、「うつ病の既往」の2.3倍(1.1-7.19)を上回った。

以上のように、平成17年度の文献レビューの結果、睡眠を健やかに保つことは、うつ病の治療戦略上からも、うつ病の発症や再燃を予防する側面からも臨床的意義が大きいことが示唆されたが、不眠症状に効果的に対処でき、かつ常用量依存などの副作用を最小限に抑えるための抗うつ薬の選択並びにベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用法の標準化がなされていないなどの問題が抽出された。

この結果を踏まえ、平成18、19年度には以下のような調査を行った。

B. 研究対象と方法

a) 研究対象

秋田大学医学部附属病院神経科精神科を平成16年10月～12月の3ヶ月間に受診した通院患者1116名のうち、気分障害患者231名を初診時から縦断解析し、この

うち初診時から6ヶ月以上経過観察可能であった大うつ病症例とした(表1)。

表1

解析対象者数	128名
平均年齢	52.8 ± 15.1 (SD) 歳 (23~84歳)
男女比	57/71
平均観察期間	173 ± 97.8 週(SD) (3.33年)
平均病相週数	8.88 ± 9.6 週
平均病相回数	2.06 ± 1.5 回 (SD) 病相1回 62名 病相2回 34名 病相3回 15名 病相4回以上 17名

b) 調査項目及び調査方法

過去5年間の病相期および寛解期における睡眠障害の有無とその性状及び精神症状との時間的関連性、薬物治療歴について、診療録をもとに遡及的調査を行った。

調査項目:

- ① 全ての受診日における主観的な睡眠障害の有無とその性状: カルテ記載により判断し、記載のない週は有無の判定から除外。
- ② 寛解期: カルテ記載にあるHAM-D 該当症状が軽度かつ6個以内である、もしくは主治医が寛解と判断したとき。
- ③ 病相期: 寛解期以外
- ④ 全ての処方薬物(抗うつ剤, ベンゾジア

ゼピン, 抗精神病薬等については、慶応大学精神神経科臨床精神薬理研究班2001による力価換算を行った。)

C. 結果

臨床経過中の病相期・寛解期間の変化, 初回寛解時の残遺症状数及び各々の残遺症状の割合, 病相期・寛解期の不眠頻度, 病相期・寛解期での抗うつ薬・睡眠薬の使用量, 再発エピソード数によって群分けされた各群での睡眠薬の使用量について解析を行った。

a) 臨床経過中の病相・寛解期間の変化:

病相期では、初回エピソードとそれ以降のエピソードでは有意差はなかった。寛解期では初回エピソード以降で寛解期間が有意に短縮していた(図5)。

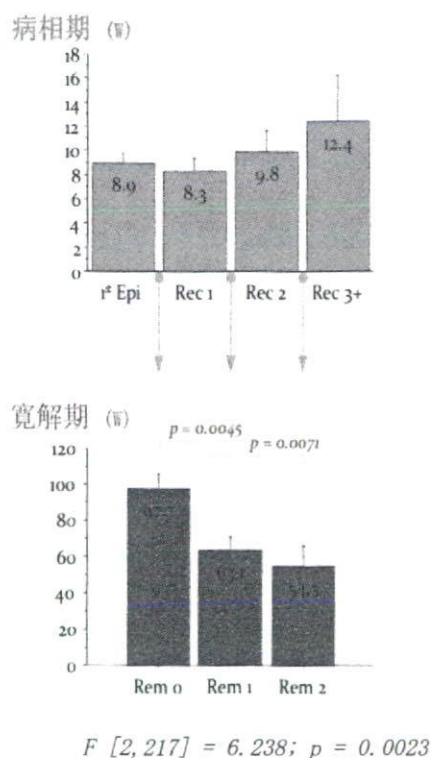


図5 病相期と寛解期間の推移

b) 初回寛解時の残遺症状数及び各々の残遺症状の割合:

初回寛解時に残遺症状の全くなかった患者は約 15%であった。残遺症状を 4 種類以上有していた患者は 30%以上であった。平均残遺症状数は 2.65 であった (図 6)。

各々の残遺症状の割合は、睡眠障害 (65.4%) , 仕事と興味の減退 (43.3%) , 倦怠感・疲労感 (39.4%)、抑うつ気分 (34.6%) , 精神の不安 (32.3%) が多く、特に睡眠障害の頻度が高かった (図 7)。

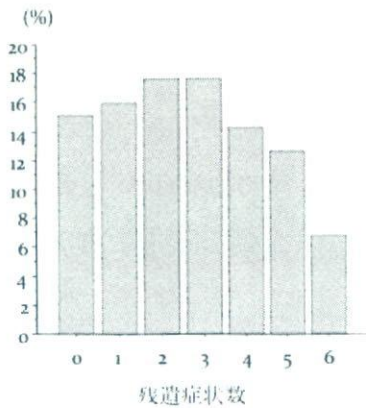


図 6 初回寛解時の残遺症状数

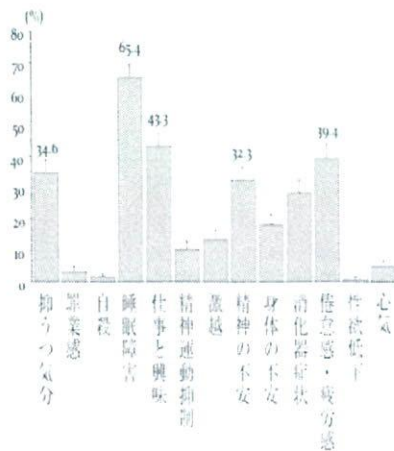


図 7 初回寛解時における各残遺症状の経験患者

c) 病相期・寛解期の不眠頻度及び不眠残遺率:

病相期において主観的不眠を経験した患者は平均 90.9%, 不眠を認めた期間は平均 81.2%であった。寛解期では主観的不眠を経験した患者は平均 71.4%, 不眠を認めた期間は 37.2%であった。寛解期にも関わらず高率に不眠が経験されていた (図 8)。

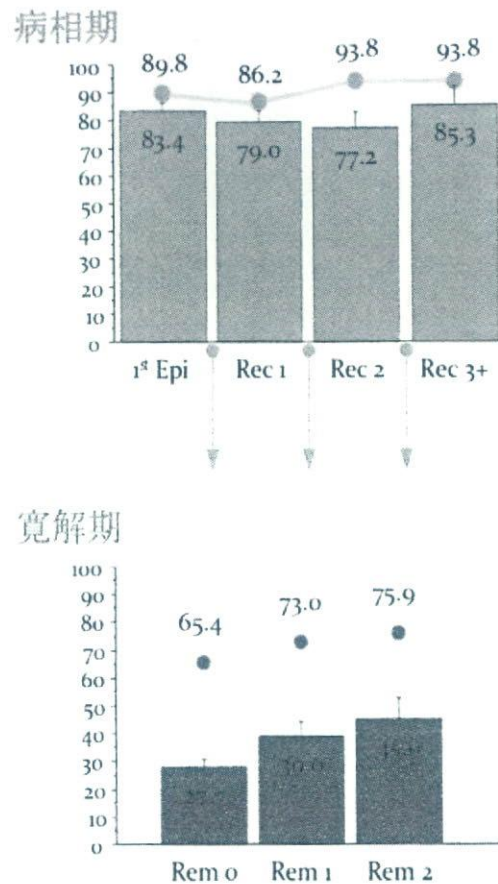


図 8 病相期・寛解期における不眠の頻度及び不眠を認めた期間 (折れ線グラフ: 不眠頻度、棒グラフ: 不眠を認めた期間)

d) 病相期・寛解期での抗うつ薬使用量の推移:

病相期・寛解期ともに再発を繰り返す

ごとに抗うつ薬使用量は増加していた。病相期では初回エピソードと再発2回目、再発3回目を比較すると有意に増加しており(図9),寛解期では初回寛解期と2回目の寛解期を比較すると有意差がみられた(図10)。

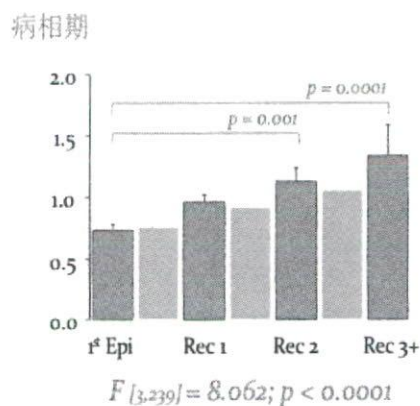


図9 病相期の抗うつ薬使用量の推移

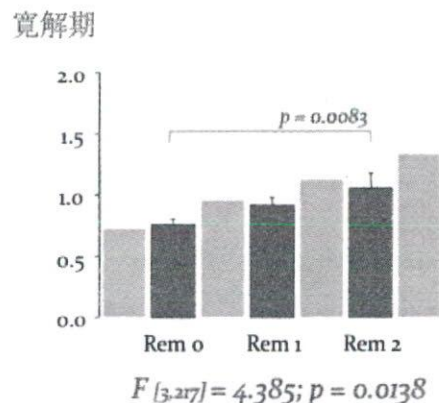


図10 寛解期の抗うつ薬使用量の推移

e) 病相期・寛解期での睡眠薬使用量の推移:

病相期・寛解期ともに再発を繰り返すごとに睡眠薬の使用量は増加していた。病相期では初回エピソードと再発2回目、再発3回目を比較すると有意に増加して

おり(図11),寛解期では初回寛解期と2回目の寛解期を比較すると有意差がみられた(図12)。

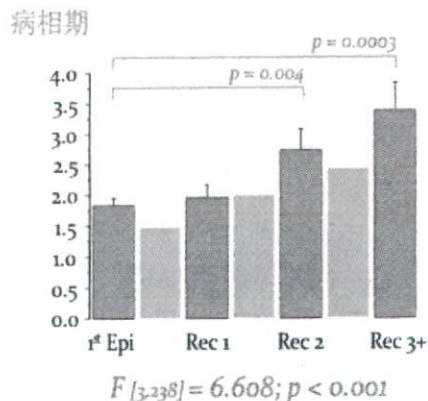


図11 病相期の睡眠薬の使用量の推移

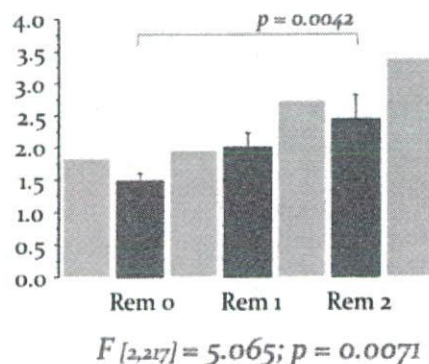


図12 寛解期の睡眠薬の使用量の推移

患者を各々の病相回数により群分けし,病相期・寛解期の睡眠薬の使用量を比べると,3回以上再発を繰り返していた患者群では,多群に比べ睡眠薬の使用量が多かった(図13)。特に初回寛解時の睡眠薬の使用量では,初回エピソードのみの群と,再発が3回以上の群では有意差がみられた(図14)。

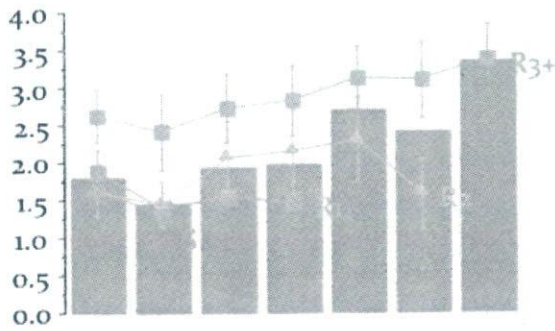


図 13 各々の再発回数群の睡眠薬使用量の推移

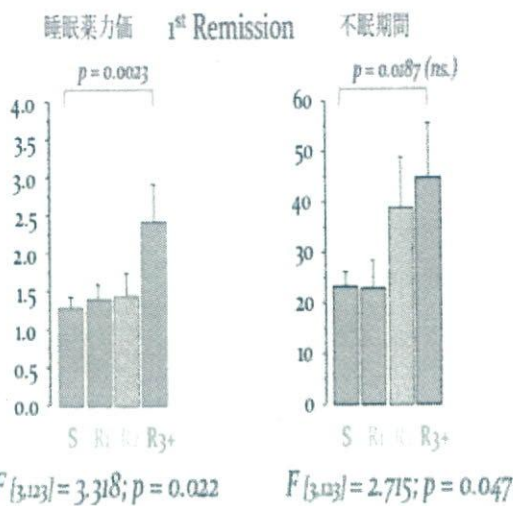


図 14 初回寛解時の各再発回数群の睡眠薬使用量及び有無不眠期間

D. 考察

我々は、1) 気分障害患者の睡眠障害の実態、2) 睡眠のあり方がうつ病の発症や再燃に果たす意義の検討により浮かび上がった諸問題について、当院当科へ平成16年10月～12月の3ヶ月間に受診した解析対象者の診療録をもとに遡及的調査を行った。

うつ病の不眠の合併率は、病相期では1stEpiで89.8%、Rec1 86.2%、Rec2 93.8%、Rec3+ 93.8%と、各病相期で高率に不眠

の合併(平均90.9%)がみられた。これに加え、寛解期の不眠合併率においてもRem0で65.4%、Rem1 73.0%、Rem2 75.9%と、うつ病の改善が見られたにも関わらず高率に不眠の残遺(平均71.4%)が見られた。さらに寛解期に至っても睡眠薬の減量はあまりなされていない現状が明らかであった。

これらから、これまでうつ病に見られていた不眠は、“うつ病に伴う不眠”のみではなく“うつ病の合併症としての不眠”が多く含まれていることが示唆される。前者についてであるが、うつ病患者ではデキサメサゾン負荷試験にてしばしば非抑制であることから推測されるように、HPA axisの過剰活性状態にあるものと考えられている。HPA axisのもっとも上流にある視床下部室傍核より分泌されるCRHには覚醒作用と徐波睡眠を減少させる作用がある。また、CRHには青斑核/ノルエピネフリンシステムを活性化し、それにより上行性網様体賦活系を活性化させ、覚醒を増加させる作用もある。したがってうつ病はHPA axisと青斑核/ノルエピネフリンシステムの両者の活性化を介して不眠を来しているものと推測される。さらに不眠にもHPA axisと青斑核/ノルエピネフリンシステムの両者の活性化をもたらす作用があるので、ここに悪循環が成立することになる。

後者では、病相期に経験した不眠への嫌悪あるいは恐怖が精神生理性不眠をもたらしたために、うつ病がもはや緩解に

至った後にも不眠が慢性化した可能性が考えられる。これらには認知行動療法的アプローチが必要であろう。また、潜在的な何らかの身体合併症による不眠も含まれているかもしれないため、身体的病変の検索も重要である。

一方で、BZP系睡眠薬の常用量依存の可能性も十分に考えられ、医原性に減量が困難となっているのかもしれない。うつ病相の時期にBZP系睡眠薬が漫然と使われた結果、常用量依存が獲得されたためにBZP系睡眠薬の投与が継続されてきた可能性も考えられる。

寛解期の残遺症状をみると、睡眠障害(65.4%)、仕事と興味の減退(43.3%)、倦怠感・疲労感(39.4%)、抑うつ気分(34.6%)、精神の不安(32.3%)が多く、特に睡眠障害の頻度が高かった。これは割合こそ異なるが、Nierenbergらの残遺症状の調査結果に非常に類似している。また、病相回数によって患者を群分けし、それぞれの初回病相時の睡眠薬の使用量を比較すると、3回以上の再発(4回以上の病相)を繰り返している群は、初回病相のみの患者群に対して有意に多かった。

これらから、不眠は残遺症状(あるいはうつ病の合併症)として最も頻度が高く、さらにその後の再発の予測因子であることが示唆された。

不眠症状だけで後年のうつ病増悪の予測因子となりうる(Riemannら)こと、不眠、特に悪夢は自殺傾向と関連する(Bernertら)こと、不眠は頻度の高い障害

であり、病的状態のハイリスクと関連し、そして医療資源使用の増加につながることを示唆する(Terzanoら)という報告がなされているが、我々の調査結果はこれらを支持するものである。

E. 結論

我々はうつ病における不眠の実態について調査し、うつ病と不眠の相互関係が強く示唆され、さらにBZP系睡眠薬の使用方法(治療方法)の問題点が抽出された。

睡眠問題を意識し、積極的に治療を行うことは、うつ病患者の再発を予防する一助となるかも知れない。

不眠の精神・身体に与える影響力についての知識が普及すること、うつ病の発症や再燃を予防する良好な睡眠をとるための有効な手段が開発されることが望まれる。

文献

- 1) Ohayon MM and Roth T : Place of Chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. J Psychiatry Research 2003;37:9-15
- 2) Cole MG et al : Risk Factors for Depression Among Elderly Community Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry 2003;160:1147-1156
- 3) Nierenberg AA et al : Residual symptoms in depressive patients who respond acutely to fluoxetine. J Clin Psychiatry 1999;60:221-225

- 4) Nierenberg AA et al : Evolution of Remission as the New Standard in the Treatment of Depression. J Clin Psychiatry;1999;60;7-11
- 5)Fava M : Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms. J of Psychopharmacology 2006;20;29-34
- 6)Paykel ES et al : Residual symptoms after partial remission : an important outcome in depression. Psychol Med 1995;25;1171-1180;
- 7)Buckely TM et al:On the interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. J Clin Endocrinol Metab 2005;90;3106-3114
- 8)Riemann D et al : Primary insomnia: a risk factor to depression? J of Affective Disorders 2003;76;255-259
- 9)Bernet et al : Suicidality and Sleep Disturbances. SLEEP 2005;28;1135-1141
- 10)Terzano MG et al : Studio Morfeo: insomnia in primary care, a suvey conducted on the Italian population. Sleep Medicine 2004;5;67-75

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 清水徹男 不眠とうつ 分子精神医学 3: 358-363, 2005

2) 清水徹男 うつと睡眠障害 クリニカル プラクティス 24:833-836, 2005

2. 学会発表

3) 清水徹男 うつと不眠 メンタルヘルス. プライマリ (教育講演)、東京、2005. 3.

4) 清水徹男 高齢者の睡眠障害とQOL 第47回日本老年医学会、ランチョンセミナー、2005, 6. 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

休養・睡眠とこころの健康の疫学調査

分担研究者（平成 17～18 年度）

大井田隆 日本大学医学部社会医学系公衆衛生学分野 教授

分担研究者（平成 19 年度）

兼板佳孝 日本大学医学部社会医学系公衆衛生学分野 専任講師

主任研究者

内山真 日本大学医学部精神医学系精神医学分野 教授

研究協力者

鈴木博之 日本大学医学部社会医学系公衆衛生学分野 専修研究員

研究要旨

休養・睡眠とこころの健康に関する疫学知見を集積するために、以下の3つの研究を行った。

【研究1】中学生と高校生を対象に実施された全国調査データを用いて、思春期の不眠について、その有病率と関連要因を検討した。不眠、入眠障害、夜間覚醒、早朝覚醒のそれぞれの有病率は、23.5%、14.8%、11.3%、5.5%であった。ロジスティック回帰分析にて不眠の調整オッズ比が有意に高値となったのは、「男性」、「精神的健康度が低い」、「朝食を欠食する」、「飲酒習慣がある」、「喫煙習慣がある」、「クラブ活動に参加していない」、「大学への進学希望がない」の7項目であった。【研究2】平成15年度国民健康・栄養調査のデータを用いて、睡眠時間と動脈硬化性脂質代謝異常との関連性を解析した。女性では、睡眠時間と高トリグリセライド血症、および低HDLコレステロール血症の間に有意な関連性が認められ、睡眠時間が6～7時間に比べて、それより短時間でも、長時間でも高トリグリセライド血症、および低HDLコレステロール血症に関する調整オッズ比は高値を示した。男性では、睡眠時間と高トリグリセライド血症、および低HDLコレステロール血症の間に有意な関連性は認められなかった。【研究3】平成15年度国民健康・栄養調査のデータを用いて、睡眠による休養の不足に関連する要因を検討した。多重ロジスティック回帰分析の結果、「睡眠による休養の不足」に正に関連する要因は、①女性、②欠食が多い、③外食が多い、④肥満、⑤心理的ストレスの5項目であり、特に、心理的ストレスを有していることは睡眠による休養の不足に関する調整オッズ比が顕著に高いことが示された。一方、負に関連する要因は、①50歳以上、②運動習慣ありの2項目であった。

以上の結果から、休養・睡眠は、他の生活習慣と密接に関連しながら、こころと身体に健康に多大な影響を及ぼす可能性を有していることが示唆された。

A. 研究目的

研究1

思春期は、身体的、精神的および社会的にも発育途上の時期にあり、思春期の睡眠障害については、成人と区別して論じる必要がある。特に思春期の不眠症は、その後の身体的および心理的な影響を及ぼすことが知られており、学校保健において策を講ずるべき重要な課題であるといえる。¹我が国においては、2000年に初めて、思春期の睡眠障害に関する代表性のある疫学調査が実施され、短い睡眠時間や自覚的睡眠不足感に、「女性」、「朝食欠食」、「飲酒」、「喫煙」、「心理的ストレス」が関連することが報告された。²しかしながら、この研究においては不眠症の症状については質問が設定されず、不眠症については十分に検討されなかった。そこで本研究では、10万人の代表性のある対象者を用いて、思春期の日本人における不眠症の有病率とその関連要因を検討した。

研究2

脂質代謝異常のうち、高トリグリセライド血症や低HDLコレステロール血症は冠動脈疾患の発症リスクを増加させることが知られている。そのため、両者は動脈硬化性脂質代謝異常と呼ばれ、糖尿病、肥満、高血圧症とともにメタボリックシンドロームの診断基準にも含まれている。^{3,4}動脈硬化性脂質代謝異常に関連する生活習慣を明らかにして、これらを改善することは、冠動脈疾患を予防するために重要である。しかしながら、これまでのところ動脈硬化性脂質代謝異常と睡眠習慣の関連性につい

ては十分に検討されていない。そこで、本研究では血清トリグリセライド値およびHDLコレステロール値と睡眠時間との関連性について検討した。

研究3

健康日本21では、睡眠による休養を十分にとれていない人を1割以上減少させることが目標のひとつに掲げられている。⁵しかしながら、ベースライン値の23.1%から中間実績値は21.2%となったものの、目標の達成には至っていないことが報告されている。⁶また、平成6年に発表された「健康づくりのための休養指針」は、⁷策定から長い年月が経過していることもあって、現在の国民の生活に応じたより実効性のあるものへと改訂すべきと指摘されている。平成8年に実施された保健福祉動向調査のデータを用いた研究では、睡眠による休養の不足は、被雇用者、市街地の住民、運動習慣の無い人、食生活が不規則な人などに認められやすいことが報告されている。⁸しかしながら、平成8年の保健福祉動向調査では、心理的ストレスに関する質問や身体計測および血液検査が実施されなかったため、これらの情報については解析に加味されなかった。そこで本分担研究では、心理的ストレスに関する質問と身体計測および血液検査情報が含まれた国民健康・栄養調査データを用いて、睡眠による休養の不足に関連する要因を検討した。本研究では、睡眠による休養の不足に関連する要因を明らかにすることによって、今後の休養指針のあり方を考察する際の科学的根拠を提供する

ことを目的とする。

B. 研究方法

研究 1

本研究は分担研究者らが、中学生高校生を対象にして平成 16 年度に実施した調査データを解析したものである。調査に当たり、平成 15 年 5 月の時点で、日本において登録されている全ての中学校 11,060 校および高等学校 4,627 校の中から、中学校 131 校、高等学校 109 校が抽出された。この学校の抽出では、在校生徒数に比例して抽出される確率が決定された。抽出された学校に在籍する全ての生徒が本研究の調査対象であった。サンプルサイズは過去 2 回の調査から得られた回答率、結果の分散に基づく信頼区間を参考に決定された。

本調査で用いた自記式調査票では、入眠障害、夜間覚醒、早朝覚醒についての質問を設定し、それぞれに対して「まったくなかった」、「めったになかった」、「時々あった」、「しばしばあった」、「常にあった」の五者択一で回答させた。「しばしばあった」または「常にあった」の回答をそれぞれの症状が有るものとした。そして、入眠障害、夜間覚醒、早朝覚醒の 3 つの症状のうち、どれかひとつ以上を有することを不眠症と定義して解析を行った。精神的健康度の評価には General health questionnaire(GHQ)の 12 項目版が用いられ、合計が 4 点以上を「精神的健康度が低い」とした。統計解析では、不眠、入眠障害、夜間覚醒、早朝覚醒のそれぞれの有病率を求め、さらに、ロジスティック回帰分析を用いて、不眠の関連要因を検討した。

倫理面への配慮：調査票は無記名方式とし、参加者のプライバシーの保護に努めた。本調査は、国立保健医療科学院の倫理審査委員会にて承認された。

研究 2

本研究は、厚生労働省が 2003 年 11 月に実施した平成 15 年度国民健康・栄養調査によって収集されたデータを利用したものである。本調査は、(1)身体状況、(2)栄養摂取状況、(3)生活習慣の 3 つの部門から構成された。データ収集の実務は対象地区を所管する保健所のスタッフが行った。

身長と体重から Body mass index (BMI) が計算された。日本肥満学会の判定基準に従って、肥満は BMI が 25kg/m^2 以上と定義された。血圧は 2 回測定され、平均収縮期血圧と平均拡張期血圧が算出された。世界保健機関および日本高血圧学会などの基準に従って、高血圧は平均収縮期血圧 140mmHg 以上または平均拡張期血圧 90mmHg 以上と定義された。日本動脈硬化学会の診断基準に従って、高トリグリセライド血症は血清トリグリセライド値が 150mg/dL 以上と、低 HDL コレステロール血症は HDL コレステロール値が 40mg/dL 未満と、それぞれ定義された。さらに、日本糖尿病学会の診断基準に従って高血糖は空腹時血糖が 126mg/dL 以上と定義された。

生活習慣調査票に設定された睡眠時間に関する質問は以下の通りであった「ここ 1 ヶ月間、あなたの一日の平均睡眠時間はどのくらいでしたか？」回答形式は、(a)5 時間未満、(b)5 時間以上 6 時間未満、(c)6 時間以上 7 時間未満、(d)7 時間以上 8 時間未

満、(e)8時間以上9時間未満、(f)9時間以上、の6つの選択肢から一つを選ばせるものであった。統計解析においては、カテゴリー(e)と(f)を統合した。睡眠による休養に関する質問は以下の通りであった。「ここ1ヵ月間、あなたは睡眠で休養が充分とれていますか？」回答形式は、{1 充分とれている、2 まあまあとれている、3 あまりとれていない、4 まったくとれていない}の4つの選択肢から一つを選ばせるものであった。さらに質問票には、精神的ストレスに関する項目も含まれた。「ここ1ヵ月間に、不満、悩み、苦勞などによるストレスなどがありましたか？」の質問に対し、{大いにある/多少ある/あまりない/まったくない}の4つの選択肢が設定された。

国民健康・栄養調査に含まれる3つの部門のいずれかに協力した参加者は、11,630例であり、反応率は約77.5%と計算された。20歳未満(2,199例)、採血検査に参加しなかったもの(4,124例)、妊娠中または出産後6ヶ月を経過していなもの(43例)、採血が食後4時間を経過しないで実施されたもの(1,234例)、採血量不足などの技術的な問題で血清トリグリセライド値やHDLコレステロール値が測定できなかったもの(8例)、睡眠時間の質問に無回答であったもの(27例)を順番に除外して、残った3,995例(男性:1,666例、女性:2,329例)のデータを統計解析に用いた。

統計解析は、対象を男性と女性に分けて実施した。睡眠時間とカテゴリカルデータの関連性は χ^2 検定で、睡眠時間と計数データとの関連性は一元配置分散分析にて検討を行った。ロジスティック回帰分析を行って、睡眠時間と高トリグリセライド血症、

および睡眠時間と低HDLコレステロール血症の関連性を検討した。ロジスティック回帰分析で調整された項目は年齢、血圧、空腹時血糖、喫煙習慣、飲酒習慣、食事習慣、精神的ストレスであった。

倫理面への配慮:貸与された平成15年度国民健康・栄養調査のデータからは個人識別情報は削除されており、参加者のプライバシーは保護された。

研究3

本研究も平成15年度国民健康・栄養調査によって収集されたデータを利用したものである。本研究では、睡眠による休養に関する質問に回答の得られた4,003例(男性:1,669例、女性:2,334例)のデータを統計解析に用いた。

統計解析では、はじめに睡眠による休養に関する質問への回答状況を男女別、年齢階級別に集計して「睡眠による休養の不足」の有訴者率を算出するとともに、 χ^2 検定を行って男女差を検討した。次に、多重ロジスティック回帰分析変数減少法を用いて、睡眠による休養の不足に関連する要因を検討した。この時の共変量は、性別、年齢、運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣、食事習慣(外食、間食、欠食)、高血圧、肥満、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、高血糖、貧血、心理的ストレスであった。すべての統計解析にはSPSS15.0 for Windowsを用いた。

C. 研究結果

研究1

入眠障害、夜間覚醒、早朝覚醒について

の質問に対する回答を性別、学年別に集計して表 1~3 に示した。それぞれの不眠症関連症状の有病率は、入眠障害で 14.8%、夜間覚醒で 11.3%、早朝覚醒で 5.5%であり、入眠障害が最も高頻度であった。入眠障害の有病率は、男性で 14.4%、女性で 15.3%であり、女性で有意に高頻度であった。夜間覚醒の有病率は、男性で 11.0%、女性で 11.7%であり、やはり女性で有意に高頻度であった。一方、早朝覚醒の有病率は、男性で 5.7%、女性で 5.2%であり、男性で有意に高頻度であった。性別、学年別の不眠症の有病率を表 4 に示した。不眠症の有病率は、全体で 23.5%、男性で 23.3%、女性で 23.7%であった。不眠症の有病率については、男女間に統計学的に有意な差は認められなかった。入眠障害および不眠症の有病率は、男女とも中学 1 年生から中学 3 年生にかけて漸増し、高校 1 年生で一旦低下した後、高校 3 年生にかけて再び漸増する傾向を示した。

表 5 は中学生、表 6 は高校生のデータを用いて実施した多重ロジスティック回帰分析の結果である。中学生の早朝覚醒と不眠症、高校生の入眠障害と早朝覚醒と不眠症において、男子の調整オッズ比が有意に高値となった。中学生および高校生の早朝覚醒においては、いずれも低学年ほど調整オッズ比が有意に高値となり、中学生の入眠障害においては、高学年ほど調整オッズ比が有意に高値となった。中学生では、大学への進学希望を有することは、入眠障害に関する調整オッズ比では高値、反対に、早朝覚醒に関する調整オッズ比では低値を示した。高校生の大学への進学希望を有することは、入眠障害、夜間覚醒、早朝覚醒、

不眠症の全ての目的変数の調整オッズ比が有意に低値となった。こころの問題、朝食の欠食、飲酒、喫煙は、中学生と高校生の両方で、全ての目的変数の調整オッズ比が有意に高値となった。クラブ活動に参加することは中学生と高校生の両方で不眠症の調整オッズ比が有意に低値となった。

研究 2

解析対象者の年齢分布を表 7 に示した。高齢者が比較的多い傾向にあった。

男性対象者のうち、睡眠時間が 6 時間未満の者は 23.3%、8 時間以上の者は 13.6%であった。一方、女性では、睡眠時間が 6 時間未満の者は 31.2%、8 時間以上の者は 8.2%であった。睡眠時間において男女間に有意な差が認められた。血清トリグリセライド値の平均[標準偏差]は、男性では 153.9[112.2]mg/dL、女性では 123.2[86.5]mg/dL であり、男性で有意に高値であった。血清 HDL コレステロール値の平均[標準偏差]は、男性では、56.3[15.0]mg/dL、女性では 64.8[15.6]mg/dL であり、男性で有意に低値であった。高トリグリセライド血症の有病率は、男性で 36.5%、女性で 24.0%であり、有意に男性で多かった。低 HDL コレステロール血症の有病率は、男性で 12.1%、女性で 3.4%であり、男性で有意に多かった。

男性対象者の睡眠時間ごとの身体計測・血液検査値を表 8 に、生活習慣に関する回答を表 9 にそれぞれ示した。男性では、睡眠時間の短い対象者において、1 日に 1 回以上の欠食や外食を行うと回答した者が多かった。また、睡眠時間の短い方で、精神的ストレスが大いにあったと回答した者が

多かった。男性では、睡眠時間と、血清トリグリセライド値あるいは血清 HDL コレステロール値の間に有意な関連性は認められなかった。

女性対象者の睡眠時間ごとの身体計測・血液検査値を表 10 に、生活習慣に関する回答を表 11 にそれぞれ示した。女性では、男性と同様に、睡眠時間の短い者で、欠食や外食の習慣や、精神的ストレスがあると回答した者が多かった。血清トリグリセライド値の平均は、睡眠時間が「6 時間から 7 時間」で最低値となり、6 時間より短くなるほどに、および 7 時間より長くなるほどに高値を示した。つまり、睡眠時間と血清トリグリセライド値の間には、U 字型関連性が認められた。反対に、血清 HDL コレステロール値の平均は、睡眠時間が「6 時間から 7 時間」で最高値となり、6 時間より短くなるほどに、および 7 時間より長くなるほどに低値を呈し、逆 U 字型の関連性が認められた。さらに、女性では、睡眠時間と収縮期血圧および空腹時血糖値の間にも、U 字型関連性が認められた。

高トリグリセライド血症と低 HDL コレステロール血症を、それぞれ目的変数として実施したロジスティック回帰分析の結果をそれぞれ表 12 と表 13 に示した。女性では、単変量解析および多変量解析のいずれにおいても、睡眠時間と高トリグリセライド血症および睡眠時間と低 HDL コレステロール血症との間に、それぞれ統計学的に有意な関連性が認められた。そして、それらの関連性はすべて U 字型関連性であり、高トリグリセライド血症および低 HDL コレステロール血症に関するオッズ比は、睡眠時間が「6 時間から 7 時間」で最低値と

なり、それより短くても、長くてもオッズ比は高値となった。一方、男性では、睡眠時間と高トリグリセライド血症および睡眠時間と低 HDL コレステロール血症との間に、統計学的に有意な関連性は認められなかった。

研究 3

睡眠による休養に関する質問への回答状況を男女別、年齢階級別に表 14 に示した。「睡眠による休養の不足」の有訴者率は男性では 15.0% (95%信頼区間：13.3%－16.7%)、女性では 18.7% (95%信頼区間：17.1%－20.3%)と女性で有意に多い結果であった。年齢階級別にみると、男女共通して 50 歳未満は 50 歳以上に比べて「睡眠による休養の不足」の有訴者率が高い結果であった。

多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した「睡眠による休養の不足」に関連する要因を表 15 に示した。「睡眠による休養の不足」に正に関連する要因は、①女性、②欠食が多い、③外食が多い、④肥満、⑤心理的ストレスの 5 項目であった。一方、負に関連する要因は、①50 歳以上、②運動習慣ありの 2 項目であった。特に、心理的ストレスがあることについては、心理的ストレスがないことに比べて、4.72 倍(95%信頼区間：3.81－5.85)と高い調整オッズ比を示した。

D. 考察

研究 1

思春期の不眠症の有病率 23.5%というのは、日本成人の不眠症有病率として報告

されている 21.4%に近似しているようにみえる。しかしながら、思春期の入眠障害、夜間覚醒、早朝覚醒の有病率は、それぞれ 14.8%、11.3%、5.5%であり、成人の 8.3%、15.0%、8.0%と比べて、内容を異にしている。⁹ 特に、思春期の入眠障害の有病率は、不眠症状の中でも最も高く、思春期の睡眠障害のなかでは特に注意を払われるべき症状であるといえる。夜間覚醒と早朝覚醒の有病率に関しては、加齢とともに増加することはこれまでに知られているため、⁹ 成人に比べて思春期で低いことは理解しやすい。中国人の思春期の不眠症、入眠障害、夜間覚醒、早朝覚醒の有病率は、それぞれ、16.9%、10.8%、6.3%、2.1%と報告されており、これら全てにおいて日本人で有病率が高い結果となった。¹⁰

本研究結果では、不眠症を目的変数にした場合には学年との有意な関連性は認められなかったが、それぞれの不眠症状について分割して検討したところ、興味深い結果が得られた。つまり、中学生では入眠障害の調整オッズ比は 学年とともに増加し、反対に、早朝覚醒の調整オッズ比は学年とともに減少する傾向があった。また、高校生においても早朝覚醒の調整オッズ比は学年とともに減少する傾向があった。思春期が有する個々の不眠症状と、学年や年齢との関連性を示した報告は極めて少ない。思春期の中国人では年齢が増すとともに入眠障害と早朝覚醒の有病率は増加するとされているが¹⁰、我々の結果はそれとも一致しない。学年によって社会的環境要因が異なることなどが影響している可能性があるが、本研究の範囲で説明することは難しい。いずれにしても学年によって個々の不眠症状

のリスクに違いがあることは認識すべきである。学年と不眠症の関連性については、さらなる研究が必要である。

こころの問題が中学生、高校生の不眠症および全ての不眠症状と強く関連することが本研究結果で示された。これまでに思春期を対象にした多くの先行研究において、こころの問題と睡眠障害との関連性が認められており、先行研究の知見を裏付けるものである。^{1,11,12} 思春期の睡眠衛生の観点からも、こころの問題の重要性があらためて示唆される。

本研究では、高校生では大学への進学希望を有することが不眠症の調整オッズ比を有意に下げた。大学の入学試験に備えて勉強しなければならない状況では、不眠症を発症しにくいことが示唆される。また、中学生、高校生ともにクラブ活動に参加していることが不眠症の調整オッズ比を有意に下げた。大学への進学希望を有しない、あるいはクラブ活動に参加していない集団においては不眠症の発症リスクが高く、今後こうした集団に対して睡眠を改善するように対策を講じていく必要がある。

研究 2

本研究は、我々の知る限り、睡眠時間と動脈硬化性脂質代謝異常の関連性を示した最初の報告である。それに加えて、本研究では、全国規模の調査データを用いたことと、約 4,000 人という多数の血液検査データを解析したことにおいて、学術的意義があると考えられる。

本研究結果では、女性において、短睡眠時間も長睡眠時間も、高トリグリセライド血症および低 HDL コレステロール血症に

関する調整オッズ比が高値となり、睡眠時間と動脈硬化性脂質代謝異常の間にはU字型関連性があることが示された。45~65歳の米国人女性 71,617人を10年間追跡したコホート研究によって、短睡眠時間および長睡眠時間の両方で冠動脈疾患の相対危険度が有意に高くなり、U字型関連性が存在することが報告されている。¹³ 動脈硬化性脂質代謝異常は冠動脈疾患発症のリスクファクターであるため、^{3,4} 本研究結果は、睡眠時間と冠動脈疾患の間の関連性を説明するうえで重要である。この米国のコホート研究には、血清トリグリセライド値とHDL コレステロール値に関する情報が記載されていないが、睡眠時間と冠動脈疾患の間には、動脈硬化性脂質代謝異常を介した関連性が存在した可能性がある。また、すでに、糖尿病、肥満、高血圧症などの冠動脈疾患のリスクファクターとなるものの多くの病態は、睡眠時間とそれぞれU字型関連性を呈することが報告されている。¹⁴⁻¹⁸ 以上の所見より、短時間睡眠と長時間睡眠の両方で、種々の冠動脈疾患のリスクファクターの罹患率が高まり、結果として冠動脈疾患の相対危険度が高値を呈することは論理的に矛盾しない。しかしながら、睡眠時間、糖尿病、肥満、高血圧症、動脈硬化性脂質代謝異常および冠動脈疾患の間には相互の関係性があり、それぞれが影響し合っただけでなく、交絡現象も生じ得る。そのため、今後は、これらがすべて包括されるような研究デザインにおいて、それぞれの関連性について検討される必要がある。

最近、睡眠が、食欲に関与するホルモンに強く影響を及ぼすことが明らかにされつつある。睡眠制限は、食欲を抑制する作用

のある leptin の血中濃度を低下させ、食欲を促進する作用のある ghrelin の血中濃度を上昇させる。^{17,19-21} そして、睡眠制限は飢餓感を増やし、食欲、特に、エネルギー含有の多い高炭水化物食に対する食欲を増加させる。²¹ また、leptin には血清トリグリセライド値を下げる作用があることも知られている。^{22,23} 睡眠制限による leptin の血中濃度の低下や ghrelin の血中濃度の上昇は、本研究で認められた短い睡眠時間と動脈硬化性脂質代謝異常が関連することの生物学的メカニズムの一端を担っている可能性がある。

一方、長い睡眠時間が動脈硬化性脂質代謝異常と関連する生物学的メカニズムを解釈することは容易ではない。既知のホルモンと睡眠時間に関する知見では、長い睡眠時間と動脈硬化性脂質代謝異常の関連性を説明することはできない。長い睡眠時間によってもたらされる何らかの代謝内分泌学的変化が、血清トリグリセライド値の増加や、HDL コレステロールの減少をきたしている可能性があるが、実験的に長い睡眠時間を作り出すことは難しく、この件に関する知見は乏しい状況にある。また一方で、何らかの要因が長い睡眠時間と動脈硬化性脂質代謝異常の両者に個別の関連性を持つといった、つまり、隠れた交絡要因を介して長い睡眠時間と動脈硬化性脂質代謝異常が関連性を呈する可能性も考慮される。本研究では、年齢、肥満度、血圧、血糖値などが交絡要因となりえるため、これらを含めた種々の共変量をロジスティック回帰モデルに投入したが、長い睡眠時間と動脈硬化性脂質代謝異常の関連性は、これらの要因では説明されない独立したものであった。