

でプラセボ対照治験ガイドラインに関するセミナーを開催した。

#### D. 考察

統合失調症を対象とした抗精神病薬の治験ガイドラインはなく、今後プラセボ対照治験を実施するに当たり、医療、行政、企業が連携して活用できるガイドラインが必要である。今回のガイドライン案はこれまで、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）で議論されてきた諸問題に加え、現場での実践的な疑問に答えられるような記述も加えることとした。また、今後のグローバル治験への対応を視野に入れ、これまでの臨床開発試験の総括を加え、わが国の現状との対比と問題点を指摘した。グローバル試験において、プロトコル上で問題となる点は、治験薬開始までのウォッシュ・アウトの期間、実薬を用いた長期試験移行までの期間などのレスキューの内容などである。また、諸外国とは異なった医療保険制度、および、精神保健福祉法やさまざまな社会福祉制度との併存などの問題点についても整理する。さらに、何よりも医療現場の医師、メディカルの理解の増進と、患者や家族

への啓発も重要な課題である。

最後に、統合失調症の病態・病因はまだ解明されていない。最近の神経画像研究によれば、統合失調症の脳に進行性の形態変化が認められるという報告がある。新規抗精神病薬を含め、現存の抗精神病薬が脳形態の進行性変化を止めることができるかどうかは不明である。しかし、プラセボ対照試験のみならず、統合失調症の臨床治験においては同意説明の際に、統合失調症が進行性の変化を示す疾患である可能性を患者に示す必要がある。さらに、行政、企業、医療者はプラセボが投与された患者を治験終了後も定期的にフォローアップし、画像研究なども加えて、安全性を検証する仕組みを作ることに尽力するべきである。また、プラセボ対照試験においては、治験参加後、自らの意思によつ同意撤回ではなく、症状悪化によって早期に脱落した患者に対して、治療の継続への経済的な保証をするなど、よりいっそうの安全性と倫理性の確保に努めることが、今後の治験を促進することにつながると思われる

#### E. 結論

統合失調症を対象とした抗精神病薬のプラセボ対照治験が倫理性を保ち安全に実施され、治験が推進されることを目的としたガイドライン案の作成のために、委員会を構成し議論を行った。さらに、医療、行政、企業が連携して治験推進に取り組むための現状での問題点を整理し、ガイドラインに反映させる目的で合同のセミナーを開催した。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究成果発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. Hirayasu Y, Odawara T, Sugiyama N, Kawanishi C: Development of Placebo Controlled Clinical Trials for Schizophrenia in Japan. World Psychiatric Association Regional Meeting, Korea, 2007, 4

2. 平安良雄、都甲崇、小田原俊成：プラセボ対照臨床開発試験実施の問題点とガイドライン作成の試み. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 2007, 10

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### (1) 特許取得

なし

##### (2) 実用新案

なし

##### (3) その他

なし

## 第1回 統合失調症における抗精神病薬プラセボ対照試験ガイドライン作成委員会議事録

日時：9月15日（土）

場所：八重洲ホール

参加者：岩田、三好、小田原、松村、都甲、平安（記録）

### 1. 本委員会設立の経緯の説明

- ・樋口班での「統合失調症を対象としたプラセボ対照比較試験を可能にするための条件検討会」での議論を受けて、プラセボ対照試験を実施するためのガイドラインを作成する。
- ・プラセボ対照試験に理解をもつ人が治験を実施する際に役に立つ、「このようにやれば、やれますよ」という、ガイドラインを作成していくことを確認した。

### 2. 横浜市大での予備調査の結果

- ・プラセボ対照試験を実施した横浜市大の治験分担医師を対象とした、プラセボ対照試験に関する意識調査の結果が報告された。

### 3. アンケート調査の概要の説明

- ・横浜市大での予備調査を踏まえ、治験担当医師用と治験参加患者用の2つのアンケートが作成された。現在進行中のパリペリドン ER 治験に参加したすべての医師・患者を対象として2つのアンケート調査を実施することが報告された。

### 4. ガイドラインに盛り込む項目の検討：以下の項目が提案された

- ・プロトコール：レスキューの方法に関して
- ・施設基準：少なくとも精神神経学会の研修施設であること
- ・評価者：トレーニングの方法
- ・CRC
- ・コメディカル
- ・同意取得：取得の方法、代諾者
- ・安全性
- ・倫理性
- ・最後に Q&A 集を掲載する

### 5. 次回の予定

- ・時期委員会は10月5日、大阪での臨床精神神経薬理学会で開催する

### 6. その他

- ・パリペリドン ER 試験で多数例をエントリーした施設を中心に追加の委員を募る

## 第2回 統合失調症における抗精神病薬プラセボ対照試験ガイドライン作成委員会議事録

日時：10月5日（土）

場所：大阪国際交流会館

参加者：三好、小田原、平安（記録）

1. アンケート調査の中間報告
  - ・ パリペリドン ER 臨床試験実施のアンケート調査の結果について、第17回日本臨床精神神経薬理学会で報告する内容が平安から提示された。
2. ガイドラインの内容の検討（第1回委員会での議論を踏まえて詳細を検討した）
  - ・ プロトコール
    - ① 過去3年くらいのプラセボ対象試験のプロトコールをレビューし、共通点を記載する
    - ② 現実にはプラセボ試験を正確に理解している精神科医が少ない
    - ③ プラセボを使用することは無治療ではないことを説明する
    - ④ レスキューの方法として併用薬の記載があること、長期試験に移行できることが必須
    - ⑤ Wash out に関して適切な期間を考慮する
  - ・ CRC・コメディカル
    - ① 適切な連絡体制に関して記載する
  - ・ 同意取得
    - ① アンケートからも患者の理解を得るのが難しいことがわかった。患者への説明の仕方を具体的に記載する（プラセボについては同意書にも記載されているが、より分かり易い説明を考える）
    - ② 適切な患者のインセンティブを記載する
  - ・ Q&A 集を充実させる
3. 次回の予定
  - ・ 時期委員会は年内に1回開催する
4. その他
  - ・ 慶応大学の中川先生に委員として加わっていただけるように依頼する。そのほか、コメディカルの代表として三好先生に武蔵病院から推薦していただく。

### 第3回 統合失調症における抗精神病薬プラセボ対照試験ガイドライン作成委員会議事録

日時：平成19年12月8日（土）

場所：八重洲ホール

参加者：三好、松村、都甲、新垣、平安（記録）

オブザーバー：山田、稲垣、米本

#### 1. これまでの経緯の説明

- (ア)樋口班の検討会を踏まえ、プラセボ対照試験を実施・推進するためのガイドラインを作成すること。
- (イ)これまで2回の委員会を開催し検討を重ねた、年度内にガイドラインの案を完成させることが目的であること。さらに、治験担当医師と患者を対象としてプラセボ対照試験に関するアンケート調査を行った。
- (ウ)これまでの委員に加え、単科精神科病院で治験経験のある、5名の医師に加わっていただき、ガイドラインが実情に適したものであるかの意見をうかがうことになった。

#### 2. ガイドラインの内容

- (ア)ガイドラインの目的：イントロとして治験責任者に対して、プラセボ対照試験に対する知識や考え方を伝える。ICHで議論されている治験に関する諸問題を参考にし、また、治験を実行する際の現場での疑問に答えられるような実用的な記述も加える。（担当：平安）
- (イ)対照：今回は、急性期のプラセボ対照試験に限った内容とし、今後認知機能の改善効果を狙った add on のプラセボ対照試験などにも対応していくことにする。
- (ウ)プロトコールに関して：FDAの臨床試験に関するホームページ（[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)）で検索すると「schizophrenia」「placebo」のキーワードで phase II, III で 160、phase III で 84 の臨床試験が登録されている。この中から承認前試験を選び、期間、wash out の内容、レスキューの方法、長期移行試験の有無、などの詳細を把握する。ただし、ガイドラインはプロトコールの詳細を縛るものではなく、これまでのプロトコールの標準的内容が理解できるものにする。（担当：小田原、都甲、野本で分担して進める）
- (エ)同意と説明：患者の任意性を尊重することを前提に、保護者からの同意を追加するかについては、各施設の IRB の判断とすることを、ガイドラインに載せる。また、統合失調症は経過の中で進行性の脳形態の変化を起こす可能性が示唆されていること、ただし、抗精神病薬による治療が脳形態の変化に与える影響については未知であることを同意書に明記する点を加える。（担当：松村）
- (オ)Q&A：治験担当医師からのアンケートで得られた自由記載を参照し Q&A を作成し、現場の疑問に答えられるものとする。（担当：三好）
- (カ)施設に対する基準はガイドラインでは明記しない。ただし治験責任医師は、日本

精神神経学会専門医、日本臨床精神神経薬理学会専門医または治験登録医、日本臨床薬理学会認定医であることが望ましいとする。

3. グローバルへの対応

(ア)本ガイドラインは、今後臨床治験の主流となるグローバル治験に対応したものとしていくことを確認した。

4. 今後の予定

(ア)次回第4回委員会：平成20年1月17日（土）午後6時～8時、八重洲ホール

(イ)セミナー：平成20年2月23日（土）午後1時から、八重洲ホール

- ① プラセボ治験慎重派の医師、製薬企業担当者、PMDAの代表などを招待し、プラセボ対照治験に関するセミナーを開く。その際にガイドライン案を提示し、さまざまな立場からの意見をもらう。

#### 第4回 統合失調症における抗精神病薬プラセボ対照試験ガイドライン作成委員会議事録

日時：平成20年1月19日（土）

場所：八重洲ホール

参加者：岩田、三好、西山浩介、西山聡、新垣、國元、安里、小田原、松村、都甲、野本

記録：平安

##### 1. これまでの経緯の説明

- (ア)すでに統合失調症を対象とした抗精神病薬プラセボ対照試験が実施されており、今年度中に複数のプラセボ対照試験が計画されている。
- (イ)これまでの委員に加え、単科精神科病院で治験経験のある医師に加わっていただき、ガイドラインが実情に適したものであるかの意見をうかがうことになった。新たに参加した委員を含め自己紹介をおこなった。
- (ウ)これまで3回の委員会を開催し検討を重ねた。2月23日にセミナーを開催し、委員以外の精神科治験領域の専門家および製薬企業の開発担当者を招き、ガイドライン案についての意見交換を行う。
- (エ)年度内にガイドラインの案を完成させることが目的であること。

##### 2. ガイドラインの内容

- (ア)ガイドラインのイントロ部分の案（担当：平安）について議論した。従来の非劣性試験とプラセボ対照試験優越性試験の相違に関しては、項目を立てて詳しく説明を入れることになった。また、グローバル試験についてはイントロの中でもう少し詳しく記載することになった。イントロの最終部分の治験と臨床研究に関する展望について、薬理遺伝を追加する。プラセボ対照試験の安全性と倫理性を調べる目的で、早期脱落群・効果不発揮群の一定期間の診療の保証や年単位での追跡調査などを盛り込む。
- (イ)プロトコールに関して：FDAの臨床試験に関するホームページ ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
- (ウ)に登録された統合失調症プラセボ対照試験のプロトコールの詳細を検討した結果が報告された。薬剤、期間、対象基準、除外基準、評価などは記載されているが、いわゆるレスキューや長期移行試験の有無に関する記載は乏しかった。多くは治験所期を入院で行っており、最短で9日間であった。現在承認されている薬剤は申請時に詳細なプロトコールが公開されているので、そのプロトコールを調べることになった。（担当：小田原、都甲、野本）
- (エ)同意と説明：精神保健福祉法との関係についての議論はガイドラインには載せないことになった。（担当：松村）
- (オ)Q&A：治験担当医師からのアンケートで得られた自由記載を参照しQ&Aの素案が提示された。その中の一部、「プラセボ対照試験が必要な理由」「前投与薬のある場合の注意点」「プラセボ投与期間」に関しては別項目として詳細に提示する

ことになった。(担当：三好)

3. ガイドラインに関するセミナー

(ア)2月23日(土)のセミナーの参加予定者、参加予定企業が報告された。

(イ)プログラムとして、ガイドラインの項目に添った形で担当者がプレゼンテーションを行い、ディスカッションをすることが提示された。

4. 今後の予定

(ア)次回第5回委員会：未定であるが、セミナーの前後に開催することが提案された。

(イ)セミナー：平成20年2月23日(土)午後1時から、八重洲ホール

(ウ)セミナーでの議論を元に、最終のガイドラインをまとめ執筆作業に移る。



## 第5回 統合失調症における抗精神病薬プラセボ対照試験ガイドライン作成委員会議事録

日時：平成20年2月23日（土）

場所：八重洲ホール

参加者：岩田、三好、西山浩介、西山聡、新垣、國元、安里、小田原、松村、都甲、野本

記録：平安

1. これまでの経緯の説明
2. ガイドラインに関するセミナー  
(ア)同日開催のセミナーの打合せを行った
3. 今後の予定  
(ア)セミナーでの議論を元に、平成20年5月中旬を目標に、ガイドライン案を完成させる。

## 「統合失調症におけるプラセボ対照試験ガイドライン」 についてのセミナー

厚生労働科学研究費助成（主任研究者：山田光彦、分担研究者：平安良雄）

日時：平成 20 年 2 月 23 日（土） 13 時 30 分から 16 時

場所：東京八重洲ホール、901 号室

\*\*\*\*\* プログラム \*\*\*\*\*

司会進行：岩田仲生（藤田保健衛生大学）、平安良雄（横浜市立大学）

13：30

・ご挨拶：樋口輝彦（国立精神・神経センター）

13：40

・セミナー

1. ガイドラインの目的：平安良雄（横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門）
2. 急性期プラセボ対照試験プロトコルのレビュー：小田原俊成（横浜市立大学附属市民総合医療センター・精神医療センター）
3. プラセボ対照試験実施に関するアンケート報告：野本宗孝（横浜市立大学医学部精神医学教室）

（休憩：10 分間）

14：50

・セミナー

4. 同意と説明の現状の問題点と倫理性：松村雄彦（藤沢病院）
5. 治験実施上の諸問題と対応：三好出（国立精神・神経センター）
6. 総合討論

16：00

・ご挨拶：岩田仲生（藤田保健衛生大学）

# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 1. 原著論文等

著者氏名	タイトル名	誌名	刊号	頁	出版年
三好出, 山田光彦	精神疾患領域における国際共同治験～実施施設の観点を交えて	PHARMSTAGE	1月号		2008
山田光彦	海外における自殺対策の取り組みとエビデンス	学術の動向	3	20-25	2008
山田光彦	自殺の現状とその対策における精神科医療の役割	日本社会精神医学会雑誌	16	73-780	2007
Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK	Genome-Wide Association for Methamphetamine Dependence, Convergent Results From 2 Samples.	Arch Gen Psychiatry	65	345-355	2007
Yoshida K, Higuchi H, Ozaki N	Successful treatment of severe antidepressant-induced nausea with a combination of milnacipran and olanzapine.	Pharmacopsychiatry	40	84-85	2007

Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T	Gene-gene inter- action analysis of personality traits in a Japanese popu- lation using an electrochemical DNA array chip analysis.	Neurosci Lett	414	209-21 2	2007
Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H	Association study between Apolipo- protein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combi- nation analysis for identifi- cation of multi- locus inter- actions.	J Biosci Bioeng	103	303-31 0	2007
Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T, Furukawa TA	The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training.	Psychiatry Res	153	61-67	2007

## 研究成果の刊行物・別刷・その他資料

## 臨床研究実施計画書

### 部分寛解うつ病患者の不眠に対する，短期睡眠行動療法

#### － 評価者盲検無作為割り付け対照試験 －

研究名

部分寛解うつ病患者の不眠に対する，短期睡眠行動療法 － 評価者盲検無作為割り付け対照試験

	役割	名前	所属	職名
研究責任者	実施計画作成者	渡辺 範雄	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	助教
	精神療法施行者 統計解析責任者			
研究分担者	実施計画作成者	古川 壽亮	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	教授
	精神療法施行者	中野有美	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	助教
	精神療法施行者	勝又 隆太	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	精神科医師
	精神療法施行者	白石 直	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	精神科医師
	精神療法施行者	森川 真子	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	精神科医師
	精神療法施行者	香月 富士日	名古屋市立大学 看護学部 看護学科	準教授
	研究コーディネーター	佐々木 恵	国立長寿医療センター長寿政策科学研究部	研究員
	独立評価者	村田 佳江	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	言語療法士
	研究施設	名古屋市立大学病院 こころの医療センター外来		

#### 0. 試験の概要

高知大学医学部精神科との共同研究であり，同大学でも同じデザインで行う

## 0.1. シェーマ

十分な薬物療法を行っても部分寛解にとどまるうつ病があり、不眠が存在する患者（目標症例数 18）

- SCID による大うつ病性障害の診断
- GRID-HAMD  $\geq 8$  かつ  $\leq 23$
- ISI  $\geq 8$  かつ GRID-HAMD3 睡眠項目のうち、少なくとも一項目  $\geq 2$
- 書面による、研究参加への同意
- ベースライン評価として、SF-36(QOL 評価)、PSQI(睡眠の追加評価)・睡眠日誌も行う

層別ブロック無作為割り付け

- コンピューターで乱数を作成
- UMIN のサービスを使った中央無作為化・割り付け隠蔽化

標準治療(通常の外來診療)

+臨床モニタリング  
+個人短期睡眠行動療法  
(4 週間、全 4 回、週 1 回 50 分)

4 週後 評価 (臨床モニタリング)

- ISI
- GRID-HAMD
- PSQI
- 睡眠日誌

8 週後 評価 (臨床モニタリング)

- ISI
- GRID-HAMD
- PSQI
- SF-36
- 睡眠日誌
- 睡眠導入薬・抗うつ薬用量

標準治療(通常外來診療、典型的には 2 週間ごと)

+臨床モニタリング

4 週後 評価 (臨床モニタリング)

- ISI
- GRID-HAMD
- PSQI
- 睡眠日誌

8 週後 評価 (臨床モニタリング)

- ISI
- GRID-HAMD
- PSQI
- SF-36
- 睡眠日誌
- 睡眠導入薬・抗うつ薬用量

## 0.2. 試験のデザイン

無作為割り付け対照試験。介入群は標準治療・臨床モニタリング・短期睡眠行動療法を合わせたもの、対照群は標準治療と臨床モニタリングとする。精神療法という性格上、短期睡眠行動療法治療者・患者の盲検化は保てず、また主治医としての立場から標準治療の治療者の盲検化も現実的ではないため、行わない。しかし臨床モニタリングのうち自記式検査は患者が記載するため非盲検であるが、他者評価(GRID-HAMD)は独立・盲検においた評価者を設置する。

## 0.3. 目標症例数

- 本院 18 例
- 全体 36 例

## 0.4. 試験期間

- 登録期間：2008 年 1 月 1 日-2008 年 12 月 31 日
- 追跡期間：2008 年 1 月 1 日-2009 年 2 月 28 日

# 1. 本試験を必要とする背景

虚血性心疾患，脳血管性疾患，HIV/AIDS と同様にうつ病は人類にとって最も負荷となる 10 大疾患の中に数えられている<sup>1</sup>。

典型的には、抑うつ気分や意欲低下がうつ病の主症状であるが、不眠はうつ病と強い関連を持つ。例えばうつ病の入院患者の 93%が不眠を呈していた<sup>2</sup>し、日本における調査では 102 人の外来うつ病患者のうち 86%が何らかの不眠を呈しており、その内訳を見ると 60%が入眠の問題を抱え、また 66%が睡眠の維持または早朝覚醒の問題を訴えた<sup>3</sup>。他にも、うつ病に対する薬物療法と精神療法を比較する研究に登録された患者は、研究開始時に 88%が不眠を訴えており、その内訳は 59%が入眠困難、71%が中途覚醒、50%が早朝覚醒だったという報告もある<sup>4</sup>。



不幸なことに、治療によりある程度の効果を認めたうつ病患者にとっても、不眠は継続した問題となっている。ある無作為割り付け対象試験(randomised controlled trial: RCT)では、うつ病患者に対して 20 週間の薬物療法または精神療法により 301 人中 127 人(42%)が寛解に至ったが、寛解した患者の半数以上の患者(51%)がなおも不眠を愁訴として持ち、その内訳は 22%が入眠困難、26%が中途覚醒、17%が早朝覚醒であった<sup>4</sup>。また他にも、薬物療法による急性期治療によって部分寛解・反応した患者のうち、44%がなおも不眠を呈していたとする研究がある<sup>5</sup>。不眠はうつ病患者にとって主要な苦悩であるというだけでなく、日中の倦怠感や眠気から患者の生活の質(QOL)に障害をもたらす<sup>2</sup>。不眠はうつ病の準備因子・促進因子であり<sup>6,7</sup>、またうつ病の改善過程においても完全寛解や回復を達成するための障壁になることが多い<sup>8,9</sup>。

従来、うつ病に付随する不眠は二次性不眠とされ、うつ病の治療が優先されて不眠の治療は積極的には行われてこなかった。しかし最近出版された RCT では、抗うつ薬に加えて睡眠導入薬を併用した方が抗うつ薬単独よりも、不眠の改善に加えてうつ病そのものの重症度を改善させることが示された<sup>10</sup>。また、抗うつ薬と不眠に対する精神療法の併用と、抗うつ薬単独による治療をうつ病患者に行って比較した RCT では、前者では不眠に加えてうつ病そのものも有意に改善した<sup>11</sup>。これらは、うつ病に付随したものであっても、不眠は治療対象として積極的に取り上げるべきであることを示している。

うつ病の不眠に対しては現在では薬物療法が主流を占め、ベンゾジアゼピン(benzodiazepine: BZD)をはじめとした睡眠導入薬が広く用いられている<sup>12</sup>。BZD は一般的に短期的には有効性が高く安全と考えられており、急性の不眠に対して広く利用されている。しかし特に代謝活性の早いベンゾジアゼピンは、日中の鎮静や眠気、失語、精神運動性失調、断薬時の反兆性不眠などの副作用をもたらす<sup>13</sup>。これらの副作用はうつ病そのものにとっても好ましいものとは言えない。

不眠には、抗うつ薬も薬物療法として用いられてきた。抗うつ薬の中でも現在最も使用頻度の高いセロトニン選択性再取り込み阻害剤(SSRI)は不眠をもたらすとされるが、

トラゾドンのような副作用が少なく鎮静が強いと考えられている抗うつ薬は睡眠導入薬として用いられる。しかし、先行研究によるとトラゾドンを使用開始した 25%から 30%のうつ病患者が何らかの認容性の問題から途中で脱落してしまう<sup>14</sup>。また SSRI に使用後に出現した不眠に対する RCT では、トラゾドンはプラセボと同程度の有効性しか示すことはできなかった<sup>15</sup>。それゆえ、薬物療法はうつ病に付随した不眠に対しては、満足な治療法とはいえないかもしれない。

こういった現状を踏まえ、精神療法、特に認知行動療法(cognitive behavioural therapy : CBT)に対する関心が近年高まっている (Table 1)。CBT は気分障害・不安障害に対して有効であると認められており、また不眠に対しても利用されている。睡眠障害に対する治療要素は睡眠衛生教育・睡眠制限・刺激コントロール法を必須要素、認知療法・リラクゼーション トレーニングを付加的要素としている<sup>16</sup>。そして原発性不眠に対してはその有効性が認められている<sup>17,18</sup>。

対照的に、部分寛解のうつ病に並存する不眠に対する精神療法に関しては、方法論的にすぐれた研究は未だ存在しない(Table 2)。ケースシリーズ研究は散見されるが<sup>19, 20</sup>、これらの研究では対照群がなく単なる時間経過によって改善した可能性を否定できない。また身体疾患・精神疾患に伴う二次性不眠を呈した老年期患者を対象に、リラクゼーションや刺激コントロールを治療要素とした精神療法と、無治療群に割り付けた RCT<sup>21</sup>も存在するが、一部うつ病の患者が包含されているものこれらの患者の治療結果はサブグループ分析などで報告されておらず、うつ病診断も明確な基準が報告されていない。またこの研究では、睡眠を標的症候とした薬物療法が行われている患者は除外されている。

最近発表された RCT では escitalopram (SSRI)と CBT の併用療法と、escitalopram とプラセボ精神療法の併用が、不眠を伴ううつ病患者 25 人に対して施行され、有効性が比較された<sup>11</sup>。治療後、うつ病の寛解が前者で優位に見られ、睡眠に関する項目でも有意の改善が見られた。しかしこの研究に包含された患者は、研究以外の介入は厳密に禁止されていた。実際の臨床場面では、既に抗うつ薬やベンゾジアゼピン系薬物等に

より一定期間治療されていても部分寛解を満たすにとどまる難治性うつ病の患者がおり、またこれらの患者の半数に不眠が残存するという現状を鑑みると、この RCT をもってしても実際の臨床現場のニーズに明確な解決策を与えるものとはならない。

既存のエビデンスを概観した結論として、治療によってもある程度の改善しか認めない難治性うつ病患者に存在する不眠は、積極的に治療対象とされるべきにも関わらず高い有効性が証明された治療法は確立されていないという大きな問題が残存する。本研究者は、完全にマニュアル化・構造化され、かつ短期間で患者自身がスキルを身につけることで不眠の問題を解決していけるという、臨床現場で十分に施行可能である精神療法の開発を行った。本研究では、最強のエビデンスとなり臨床現場に決定的な影響を与えうる無作為割り付け対照試験(randomized controlled trial: RCT)の研究方法論を用いることで、国内外で初めてこのような対象群に対する精神療法の有効性を検討する試みを行う。今回の検討を通して短期睡眠行動療法の実施可能性および有用性が示唆されれば、今後、医療機関におけるうつ病の治療戦略を推進する上での貴重な方略の一つを提示することになる。

## 2. 目的

部分寛解うつ病で不眠を呈している患者を対象に、短期睡眠行動療法・標準治療の併用療法と臨床モニタリングを行う群を介入群、標準療法と臨床モニタリングを行う群を対照群とした無作為割り付け試験を行うことにより、短期睡眠行動療法の有効性を検証する。

## 3. 試験治療技法の情報

治療への遵守を高めるために、研究期間中、参加者の全ての短期睡眠行動療法セッションと標準治療セッションの両者は録音され、のちに実施責任者が各グループで無作為に選択された 10 セッションに関して、評価用紙を用いてプロトコルへの遵守を確認する。

## ● 短期睡眠行動療法

毎週、週 1 回、合計 4 回のセッションから成る。1 回のセッションは約 50 分で、患者・治療者 1 人ずつで構成される。プログラムは既に原発性不眠に対して用いられているプログラム<sup>16, 22</sup>から必須治療要素を抽出することで作成されており、完全に構造化・マニュアル化されている(別に添付)。治療者は精神科医師、看護師、心理士が担当する。治療者は事前に 2 日間の集中トレーニングに参加し、また研究期間中にも毎月研究実施責任者からスーパーバイズを受ける。トレーニングは講義、模擬演習、討論からなる。スーパーバイズでは実施責任者は治療者に適切なフィードバックを与えることで、介入の質を維持し、また実際の施行過程で生じた問題を解決する。この治療では 3 つの主要治療要素を中心に行う。

1. 睡眠日記：睡眠の状態を患者本人にモニタリングしてもらうことにより、誤った睡眠習慣の気づき・是正を推奨する。
2. 睡眠衛生教育：患者は睡眠に大きな影響を持つ要素（運動、食事・アルコール、寝室環境など）について学び、適切な対処方法を計画する
3. 睡眠スケジューリング：これには 2 つの治療要素がある。
  - 睡眠制限：患者が記入する睡眠日記によって設定された実際の睡眠時間をもとに就寝・起床時間を厳格に規定し、部分的な睡眠剥奪を行うことでホメオスターシスによる睡眠リズムを増加させる
  - 刺激コントロール：患者に寝室にいるときには睡眠以外のことはしないこと、また眠くなったとき以外は寝室から離れるように指導し、睡眠環境と覚醒との悪循環を断ち切る

補足的治療要素として、治療不遵守への対応や再発予防も後半のセッションで取り扱う。短期睡眠行動療法ではセッション後も患者が習得したことを自分自身に継続適用することで改善が期待されるため、この治療に割り当てられた患者は 4 回の治療セッション終了後も最終アセスメント(8 週時)まで自身で継続するよう求められる。4 回