

200730061A

厚生労働科学研究費補助金・こころの健康科学研究事業

精神疾患に合併する睡眠障害の診断・治療の実態把握と
睡眠医療の適正化に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

平成 20 (2008) 年 3 月

主任研究者 三 島 和 夫

目 次

I. 平成19年度 総括研究報告書

精神疾患に合併する睡眠障害の診断・治療の実態把握と 睡眠医療の適正化に関する研究	1
国立精神・神経センター 精神保健研究所 三島和夫	

II. 平成19年度 分担研究報告書

1) 大うつ病で認められる残遺不眠の臨床的問題点に関する研究	29
国立精神・神経センター 精神保健研究所 三島和夫 他	
2) 不眠・抑うつ患者の受療実態と臨床転帰に関する調査	38
国立精神・神経センター 精神保健研究所 三島和夫 他	
3) 精神疾患に合併する睡眠障害の実態とその治療妥当性に関する調査研究	46
滋賀医科大学医学部 精神医学講座 山田尚登 他	
4) うつ病および統合失調症の睡眠時無呼吸症候群との関連性に関する研究	48
久留米大学 精神神経科 内村直尚 他	
5) 睡眠時パニックの臨床的特徴について	53
財団法人神経研究所附属睡眠学センター 井上雄一 他	
6) 精神的健康度測定尺度General Health Questionnaire(GHQ-12)の 因子分析による背景因子の特定と関連する睡眠習慣の解明	61
日本大学医学部社会医学系公衆衛生学部門 兼板佳孝 他	
7) 気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発	76
秋田大学医学部精神科学講座 清水徹男 他	
8) うつ病の睡眠障害治療における薬剤選択の実態	82
日本大学医学部精神医学系 内山 真 他	
9) 気分障害診療に睡眠医療を展開する際の課題の抽出に関する研究	88
国立精神・神経センター武蔵病院 田ヶ谷浩邦 他	

班員名簿	112
------------	-----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	113
---------------------------	-----

I . 総括研究報告

精神疾患に合併する睡眠障害の診断・治療の実態把握と 睡眠医療の適正化に関する研究

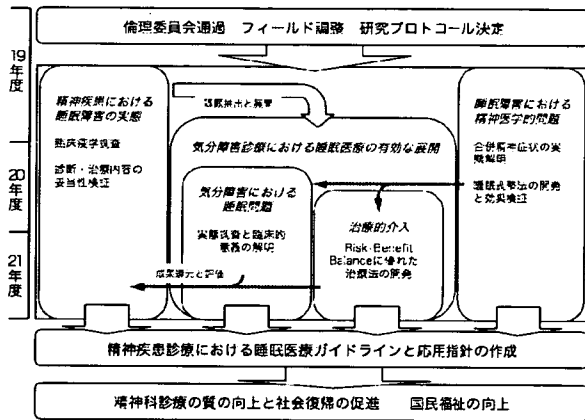
主任研究者 三島和夫

国立精神・神経センター 精神保健研究所 部長(精神生理部)

研究要旨 本研究では精神疾患に合併する睡眠障害の実態と治療内容の妥当性を検証し、今後改善すべき課題を抽出することを目的としている。睡眠障害の適切な診断と対処が精神医療に資する効果とその機序を解明し、得られた成果をもとに精神科診療における実効性の高い睡眠医療ガイドラインと応用指針を作成することをめざす。本年度に得られた成果の概要は以下の通りである。大うつ病で認められる残遺不眠の臨床的問題点:大うつ病患者の臨床転帰に関する縦断調査の結果、寛解期にも高率に不眠が残遺すること、再発ごとに不眠が増悪すること、反復エピソード患者ほど初発時から不眠が重症であることが明らかになった。うつ病診療の際の残遺不眠の管理の重要性とともに、残遺不眠が病相再燃の予測因子となる可能性が示唆された。不眠・抑うつ患者の受療実態と臨床転帰:約34万人分の診療報酬データの解析から、受療患者の4.2%が睡眠薬を、2.8%が抗うつ薬を処方されており、睡眠薬処方の方の3分の2、抗うつ薬処方の方の4分の1は、一般身体科でなされていた。睡眠薬服用者の約3分の1、抗うつ薬服用者の約半数が両薬剤を併用していた。60代以降の女性患者への睡眠薬および抗うつ薬の処方率が極めて高いことが明らかになった。精神疾患に合併する睡眠障害の実態とその治療妥当性に関する調査研究:入院中の精神疾患患者の睡眠障害罹患頻度調査を行った。入院患者108名(統合失調症70名、気分障害14名、その他)における3%ODI>5の症例が50.9%、4%ODI>20の症例が13.0%存在し、これら睡眠呼吸障害患者の頻度が対照健常者でのそれを大きく上回っていることが明らかになった。うつ病および統合失調症の睡眠時無呼吸症候群:うつ病群では睡眠時無呼吸症候群の併発頻度が高く、AHI>15の重度群はうつ病群の33%に認められた。年齢、BMI、SpO₂がAHIと有意な相関を認めた。ESS、PSQIはうつ病群で有意に障害されていた。睡眠時パニックの臨床的特徴:睡眠時にパニック発作を生じる症例(NP)は男性優位で、パニック障害重症度は比較的軽症で経過し、治療予後は日中での発作を主体とする群(DP)に比べて良好であった。DP群の中で睡眠時発作を有する症例では、睡眠障害重症度ならびにパニック障害自体の重症度が高いことが明らかになった。気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発:うつ病性障害/双極性障害を対象として、断眠療法(全断眠)を行い、その効果を維持させる目的で睡眠位相前進と高照度光療法の効果を検証するFSを行った。本年度に対象となった全例でうつ症状の改善を示した。うつ病の睡眠障害治療における薬剤選択の実態:精神科医を対象としてうつ病診療の際の不眠に対する治療選択に関する意識調査を行った。その結果、精神科臨床医は、不眠の症状、その他のうつ病の症状にあわせて、睡眠薬や鎮静系抗うつ薬、抗精神病薬を使い分けられていることが分かった。気分障害診療に睡眠医療を展開する際の課題の抽出:気分障害診療に睡眠医療を展開する際の課題について文献による系統的レビューを行い、睡眠障害がうつ病発病の危険因子・再燃予測因子として重要であること、うつ病では不眠・過眠・悪夢などの睡眠障害により自殺の危険が高まること、悪夢はうつ病と独立した自殺の危険因子であり、自殺ハイリスク者のスクリーニングに活用できる可能性が高いことなどが抽出された。

A. 研究目的

本研究では精神疾患に合併する睡眠障害の実態と治療内容の妥当性を検証し、今後改善すべき課題を抽出することを目的としている。睡眠障害の適切な診断と対処が精神医療に資する効果とその機序を解明し、得られた成果をもとに精神科診療における実効性の高い睡眠医療ガイドラインと応用指針を作成することをめざす。本年度に得られた成果の概要は以下の通りである。



A-1. 大うつ病で認められる残遺不眠の臨床的問題点に関する研究

うつ病診療において睡眠障害を正確に診断し適切に対処することは極めて重要である。持続する不眠は大うつ病の発症のリスクを高めるとされる。また、寛解が得られても残遺不眠のため長期間にわたり睡眠薬を服用する患者が多いと推察されるがその実態は明らかになっていない。本研究の目的は、大うつ病における不眠頻度、特に寛解期における残遺不眠の実態を明らかにし、現在行われている不眠管理の問題点を抽出し、適正化を図ることにある。今年度は、初発エピソードから6ヶ月以上の経過を観察し得た大うつ病患者を対象として、臨床経過中の病相期・寛解期の不眠頻度および不眠残遺率、病相期・寛解期での抗うつ薬・睡眠薬の使用量の変化、および再発エピソード群における病相期・寛解期の抗うつ薬・睡眠薬力価を遡及的に調査した。

A-2. 不眠・抑うつ患者の受療実態と臨床転帰に関する調査

不眠は日本人の約20%に認められるきわめて頻度の高い症状であり、一般臨床場面でも「睡眠」は最もポピュラーな問診項目となっている。一方で、一般医療機関を受診する不眠症患者ではその背景にうつ病が存在する頻度が極めて高いと報告されている。また、不眠はうつ病の前駆症状としても重要であり、不眠症状がうつ病や自殺リスク者の早期発見、早期介入のための有用な臨床マーカーとなる可能性が示唆されている。しかしながら実際の医療現場では、不眠の背景因子が十分に把握されないまま、多くの不眠症患者に対してベンゾジアゼピンを中心とした画一的な睡眠薬処方が年余にわたりなされている現状にある。しかしながら、不眠症患者の受療実態（診療科）や睡眠薬の処方実態に関する大規模な疫学調査は行われていない。そこで本研究では大型健保団体の診療報酬データを用いて日本の臨床現場における睡眠薬および抗うつ薬の使用実態について大規模調査を行う。本年度は2006月末の3ヶ月間の受療データを用いて、各診療科における薬物処方頻度に関する横断調査を行った。

A-3. 精神疾患に合併する睡眠障害の実態とその治療妥当性に関する調査研究

精神疾患患者が罹患している睡眠障害は基礎精神疾患に起因する不眠のみならず、睡眠時呼吸障害、薬剤起因性、内科・神経疾患によるものなど多岐にわたり選択すべき治療法も異なるはずだが、精神医療現場で適切な診断と対処がなされているとは言い難い。本研究では、精神疾患に罹患した患者の睡眠状態を把握し、これらの患者での睡眠時無呼吸の頻度および重症度に関して調査を行う。また、精神疾患と薬物、睡眠時無呼吸症候群の関係などを明らかにし、睡眠時無呼吸症候群を含む睡眠障害を視野にいたれた精神疾患の新しい安全な治療指針の確立を目指す。

A-4. うつ病および統合失調症の睡眠時無呼吸症候群との関連性に関する研究

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は睡眠中の上気道の閉塞により、繰り返し無呼吸や低呼吸を起こし、その際におきる覚醒反応のために睡眠が分断され、睡眠の質の低下がみられる。主な症状は日中の眠気、集中力の低下などがあるが、抑うつ気分、意欲の低下などのうつ病に共通する症状も多く認められる。また、うつ病の患者にはOSASが多いとの報告もあるが、疾患によるものか薬物による影響なのか、詳細は明らかになっていない。また、統合失調症においては、抗精神病薬の影響や陰性症状のための活動性の低下などの関与により、肥満が多く見られ、それに伴うOSASの合併も少なくないと思われる。本研究では、うつ病および統合失調症患者を対象として簡易睡眠ポリグラフ検査(簡易型PSG)を行い、これら精神疾患でのOSASの並存の実態と精神症状に及ぼす影響を検討した。

A-5. 睡眠時パニックの臨床的特徴について

パニック障害(PD)は、睡眠に関連した愁訴が多く、しばしば高度の不眠を呈することが知られている。またPD患者は、夜間にもしばしば発作を生じ、中には睡眠時発作を主体とする症例(いわゆる nocturnal panic; NP)が存在することが知られている。しかし、睡眠時発作のメカニズム・臨床的意義、治療予後に関する系統的な検討はごく少ない。本研究では、NPの臨床的な特徴を日中覚醒時発作(daytime panic; DP)主体群と比較し、その臨床的意義と対応法につき検討した。これらにより、DP群とNP群の臨床背景の違い、睡眠時発作の性状ならびにOSASとの関係を調べ、NP群の臨床的特徴を検討するとともに、睡眠時発作の発現メカニズムについて考察を加えた。

A-6. 精神的健康度測定尺度 General Health Questionnaire(GHQ-12)の因子分析による背景因子の特定と関連する睡眠習慣の解明

精神的健康度は青少年の発達にとって重要な要因であり、精神的健康度を把握することにより精神疾患を早期の段階で検出することが可能となる。精神疾患は睡眠習慣、不眠と強く関連することが疫学研究により示されている。12-item General Health Questionnaire (GHQ-12)は、短い項目数で簡便に精神的健康度を測定でき、高い信頼性と妥当性を示す。GHQ-12は抑うつ、ストレスといった陰性感情因子と、生きがい、日常生活が楽しいといった陽性感情因子の2因子に分かれることが明らかにされており、陰性感情と陽性感情が精神的健康度の把握、精神疾患の予防と治療を行う際の有用な指標となりうる。しかし、これまで代表性のある多数例の青少年に対してGHQ-12を施行し、因子構造を分析した報告はない。さらに、得られた因子にどのような睡眠状態が関係しているかを検討した報告はこれまでなされていない。この点が明らかになれば、発達期である青少年の精神的健康度がどのような概念により構成されているのか、またそれらの概念に影響を及ぼす要因を理解することが可能となり、青少年の精神的発達をサポートするための重要な知見となりうる。本研究では、10万人の日本の青少年について全国調査データにおけるGHQ-12の因子構造を同定し、それらの因子得点と関係する睡眠状態、生活習慣を検討した。

A-7. 気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発

うつ病患者に対して断眠療法が有効であることは広く知られている。断眠療法は、一晩の断眠直後から効果が発現する、有効率が約60%と高い、副作用が少ない、薬物抵抗性の難治性うつ病にも有効である、といった利点がある。一方で、断眠療法後の回復睡眠で逆戻りしてしまうなど効果が持続しにくい欠点があり、我が国では普及しなかった。しかし、最近の知見では、断眠と同時に高照度光照射と睡眠位相の前進を行うことによって断眠療法の効果が持続・増強されることが明らか

になった。また、断眠療法と薬物療法(抗うつ薬、炭酸リチウム、 β 遮断薬 pindolol)の併用によっても効果が持続する。本研究では、大うつ病および双極型障害の患者を対象として断眠、睡眠位相前進、高照度光照射の併用療法の抗うつ効果を検証し、その適応を明らかにする。

A-8. うつ病の睡眠障害治療における薬剤選択の実態

日本ではうつ病の治療において、抗うつ薬投与とともに不眠に対して経験的に睡眠薬を投与するのが一般的であり、多くの臨床家がこの有用性に気づいてきた。一方、80年代および90年代前半までの米国におけるうつ病治療ガイドラインにおいて、うつ病患者の不眠はうつ病による二次的な症状であり、うつ病の治療が進めば改善するものであると考えられ、睡眠薬の投与はあまり必要ないという考え方も示された。しかし、最近、うつ病に伴う不眠に対しては、睡眠薬を用いて積極的に治療した方が不眠以外の抑うつ症状の改善が早いことが二重盲験プラセボ対照試験から明らかにされている。本研究ではうつ病における不眠に対して、どのような治療を行った場合に最も効果的か実証的に検討することを3年間の目標とする。本年度は、精神科医を対象に、うつ病における不眠治療に関する意識調査を行った。これにより、うつ病の睡眠障害治療における薬剤選択がどのように行われているのかを明らかにし、次年度の臨床研究におけるプロトコール作成に役立てる。

A-9. 気分障害診療に睡眠医療を展開する際の課題の抽出に関する研究

精神疾患では睡眠障害が高率に合併する。不眠はほぼすべての精神疾患に伴う症状のひとつであるが、将来の精神疾患罹患の危険因子のひとつであること、精神的健康度を反映すること、精神疾患の再発の危険因子であること、などが近年の疫学調査より明らかになりつつある。睡眠

時無呼吸症候群などの睡眠障害が、精神疾患、特に感情障害の一因となることや、精神疾患治療に伴う有害事象として生じることも判明している。このような観点から、精神疾患に合併する睡眠障害について、その内訳、罹患率、治療の妥当性を明らかにすることが重要である。睡眠障害はさまざまな原因によって引き起こされ、特に精神疾患においては向精神薬投与により患者が本来呈している睡眠障害が隠されてしまったり、新たな睡眠障害を引き起こす場合がある。また、睡眠障害の種類により、精神疾患に与える影響も大きく異なる。このため、これまでこの分野に関する網羅的、かつ詳細な研究は行われておらず、十分な成果が得られていない。このような現状を鑑み、精神疾患、特に気分障害に合併する睡眠障害の実態を明らかにし、現在選択されている睡眠障害に対する治療内容の妥当性を検討するため、うつ・自殺と睡眠に関する、疫学調査、臨床研究、生物研究の系統的レビューを行った。

B. 研究対象と方法

B-1. 大うつ病で認められる残遺不眠の臨床的問題点に関する研究

調査対象者は秋田大学医学部附属病院神経科精神科を2004年9月-11月の3ヶ月間に受診した通院患者1116名の中から、1999年9月以降に初発エピソードで当院を初診し、初発後の治療を当院にて継続して行い、かつ、6ヶ月以上の経過観察がなされている大うつ病患者128名(52.8 ± 15 (SD)歳, 23 - 84歳、男/女=57/71)である。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、精神症状(17項目HAM-D スケールに該当する症状)との時間的関連性、薬物治療歴(全ての受診日における処方薬物名と処方量)について、診療録をもとに遡及的調査を行った。解析に際しては、うつ病相を、初発および再発エピソード1回目、2回目、3回目以降(1st Epi, Rec1, Rec2, Rec3+)の4群に分けて解析した。また寛解期を、初発エピソード後の寛解期

から順に Rem0、Rem1、Rem2 の 3 群に分けて解析した。また、大うつ病患者を初発エピソードのみの単一エピソード群(S 群)、再発 1 回の群(R1 群)、再発 2 回の群(R2 群)、再発 3 回以上の群(R3+群)に群分けして解析を行った。

[倫理面への配慮]

個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」にもとづき厳正に管理した。本研究は秋田大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

B-2. 不眠・抑うつ患者の受療実態と臨床転帰に関する調査

本研究の解析対象は、四つの大型健康保険組合の加入者(計 340,462 名)の中から、2006 年 9 月 1 日～同年 11 月 31 日の期間内に医療機関を受診した男性 97,244 名、女性 90,251 名、計 187,495 名である。日本医療データセンター(JMDC)が保有する診療報酬データを用いて、同期間内のいずれかの時点での受診時に睡眠薬もしくは抗不安薬もしくは抗うつ薬を服用している者を抽出し、連結匿名化したものの提供を受け、これをデータセットとして用いた。解析項目は、年齢、性、診療科、本人・家族、業態、服用している薬物名(睡眠薬もしくは抗不安薬もしくは抗うつ薬)、服用している睡眠薬名と一日服用量、服用している抗不安薬名と一日服用量、服用している抗うつ薬名と一日服用量、S 群に属する疾患への罹患の有無、M 群に属する疾患への罹患の有無、その他の合併している精神疾患、合併している身体疾患である。S 群(睡眠障害群)、M 群(気分障害群)は ICD-10 分類に準拠した。

[倫理面への配慮]

本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された上で供出されたものである。

B-3. 精神疾患に合併する睡眠障害の実態とその治療妥当性に関する調査研究

研究協力病院にて同意が得られた対象者に対し、腕時計型メモリ式パルスオキシメータ(PulseWatch PMP-200G フジレスピロニクス)を患者の非利き手に一夜装着し、睡眠中の SpO₂および活動量を経時的に測定した。精神科的診断は ICD-10 および DSM-IV に準拠した。年齢、性別、体重と身長、腹囲、血圧、内服薬、直近の血液(CBC、LFT、RFT、T-Ch、TG、HDL、BS、HbA1c)等のデータを収集した。睡眠中の SpO₂および活動量の解析は PulseWatch PMP-200G 専用の解析ソフト(SpO₂ Trend Chart G)を用いて ODI3%および ODI4%を算出した。また SPSS を用い多変量解析により、ODI3%および ODI4%に寄与する因子の同定を試みた。

[倫理面への配慮]

研究の実施については滋賀医科大学倫理委員会および B 病院倫理審査委員会の承認を得た。研究について十分に説明を行い、調査への協力は対象者の自由意志によることを書面で明記したうえで同意を得た。

B-4. うつ病および統合失調症の睡眠時無呼吸症候群との関連性に関する研究

平成 19 年 4 月から 9 月までの 6 ヶ月間に久留米大学精神神経科病棟に入院した患者のうち、ICD-10 でうつ病性障害(D 群)と診断された 12 例、統合失調症(Sc 群)と診断された 10 例を対象とした。対象患者において簡易型 PSG(SAS-2100)を実施した。全患者において、年齢、無呼吸低呼吸指数(Apnea-hypopnea index;以下 AHI)、Body mass index;以下 BMI、エプワース眠気評価尺度(Epworth sleepiness scale;以下 ESS)、ピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh sleep quality index;以下 PSQI)、マイナートランキライザー内服量(ジアゼパム換算;以下 DZP)、平均 SpO₂を調査した。D 群ではベックうつ病自己評価尺度(Beck Depression Inventory;以下 BDI)、ハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton-Depression Scale;以下 HAM-D)、抗うつ薬内服量(クロミプラミン換算;以下 CMI)を調査した。Sc 群では陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Symptom Scale;以下

PANSS)、メジャートランキライザー内服量(ハロペリドール換算;以下 HPD)を調査した。

[倫理面への配慮]

全被験者には本研究の目的と方法、考えうる不利益について十分に説明した後、文書にて同意を得た。なお、本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

B-5. 睡眠時パニックの臨床的特徴について

2005年9月から2007年8月の間に神経研究所外来部門を受診した DSM-IVに準拠した未治療 PD 症例のうち、初診後3か月以上にわたって規則的な通院・服薬治療を受けた 88 症例を対象として、retrospective に行った。対象 PD 患者は、NP(睡眠時発作が原発であり、DP 発作があってもその割合が1/4未満であるもの)と、DP(覚醒時発作が原発であり、NP 発作があってもその割合が1/4未満であるもの)に分類した。NP は 35 名(うち、DP 発作合併例は 3 例)、DP は 53 名(NP 発作合併例は 18 名)であった。睡眠中の運動障害ないし行動障害の既往を有する症例は存在しなかった。これら両群の臨床背景、治療内容後 3 ヶ月時点での panic disorder severity scale (PDSS)による PD 重症度評価、Pittsburgh sleep quality index (PSQI)を用いた睡眠障害評価を行った。また NP 症例については、発作の夜間分布、夢体験との関連(発作の生じた中途覚醒時に夢体験が想起されるか否か)を聴取するとともに、ポリソムノグラフィ(PSG)を実施し、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の有無を調べた。

B-6. 精神的健康度測定尺度 General Health Questionnaire(GHQ-12)の因子分析による背景因子の特定と関連する睡眠習慣の解明

1996年と2000年に、これまでに2回の全国規模の横断調査を行って、日本の青少年の飲酒、喫煙、食事、睡眠などの生活習慣について検討してきた。本研究は、3回目の調査の一環として

実施された。調査に当たり、2003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(抽出率 1.2%)、高等学校 109校(抽出率 1.9%)が抽出された。抽出方法は一段クラスターサンプリングであり、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。調査項目は、飲酒、喫煙を含むライフスタイル、睡眠状態、精神的健康度(GHQ-12)、性別等の個人情報である。睡眠状態は、過去1ヶ月における睡眠時間、主観的睡眠評価、就床時刻、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒を尋ねた。

[倫理面への配慮]

本調査は国立保健医療科学院の倫理委員会によって了承された。

B-7. 気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発

研究対象者は、うつ病性障害あるいは双極性障害で現在大うつ病エピソードにあり、17項目 Hamilton Depressive Rating Scale (HAM-D) で 16点以上の患者とした。研究プロトコールは、day1:全断眠、day2: 睡眠(17:00-24:00) + 高照度光療法(0:00-2:00)、day3: 睡眠(19:00-2:00) + 高照度光療法(2:00-4:00)、day4: 睡眠(21:00-4:00) + 高照度光療法(4:00-6:00)(day2-4:睡眠位相前進)、day5-7: 睡眠(23:00-6:00) + 高照度光療法(6:00-8:00)、とした。治療効果の評価は、他覚評価として HAM-D(17項目および6項目)、自覚評価として Self-Rating Depression Scale (SDS)および Visual Analog Scale (VAS)、QOL の評価として SF-36 を用いた。評価期間は day21 までとした。抗うつ薬は対象患者間で統一せず、研究導入前のものを継続使用した。day14 から day21 までは使用中の薬物を固定した。全断眠を完遂できなかった対象患者はその時点で中止とした。

[倫理面への配慮]

本研究は、秋田大学医学部の生命倫理審査委員会で承認を得ている。対象者には、本研究の目的および方法、予想される効果および副作用、他の治療方法の有無およびその方法、個人情報保護の保護、研究への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できることを文書および口頭で説明し、文書による同意を得た。

B-8. うつ病の睡眠障害治療における薬剤選択の実態

うつ病の不眠治療に関する調査用紙を独自に作成し、日本大学医学部精神医学系の同窓会会員の精神科医 150 名に対し郵送で質問紙を送付した。2008 年 1 月 9 現在までに解答のあった 72 名のうちで、すべてについて有効な回答が得られた 64 名について検討した。回答を得た精神科医師の経験年数は、 23.0 ± 13.6 年(平均および標準偏差)である。現在の主たる臨床フィールドは、精神科専門病院が 37.1%と最も多く、次いでクリニックおよび総合病院がそれぞれ 30.6%であり、その他が 1.6%であった。調査項目は、1. うつ病と不眠についての認識調査、2. うつ病の不眠への薬物療法(睡眠薬、鎮静系の抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬)の使用頻度、使用の理由(複数回答)、最も使用する薬剤、うつ病の不眠のタイプ別の処方薬剤、である。

[倫理面への配慮]

調査票に、患者データが入ることがないように作成に留意し、調査協力医師については、無記名で解答するようにした。

B-9. 気分障害診療に睡眠医療を展開する際の課題の抽出に関する研究

「うつ病」と「睡眠」、「うつ病」と「睡眠障害」、「抗うつ薬」と「睡眠」、「抗うつ薬」と「睡眠障害」、「自殺」と「睡眠」、「自殺」と「睡眠障害」などのキーワードにより、文献検索を行い、系統的レビュー

を行った。この中には、疫学研究、臨床研究、生物研究が含まれ、それぞれ、関連するものを対照しながら、現時点での治験をまとめた。

[倫理面への配慮]

本研究は刊行されている論文を元にした系統的レビューであり、倫理的問題点をクリアしている成果に基づいている。

C. 結果

C-1. 大うつ病で認められる残遺不眠の臨床的問題点に関する研究

臨床経過中の寛解期間は再発を繰り返すほど有意に短縮した。寛解期間中における残遺症状数は全体平均で 2.65 ± 1.8 (SD)種類であった。不眠が最も頻度が高く、65.4%の患者が寛解期間中の少なくとも一時期に睡眠障害(不眠)を呈していた。次いで、仕事と興味(43.3%)、一般身体症状(39.4%)、抑うつ気分(34.6%)の順であった。うつ病相期における不眠は、全体平均では 90.9%の患者において、81.2%の期間で認められた。寛解期における不眠は、全体平均では 71.4%の患者において、37.2%の期間で認められた。残遺不眠を呈する期間は再発を繰り返すごとに有意な延長が認められた。うつ病相期・寛解期ともに再発を繰り返すごとに抗うつ薬処方量は有意に増大していた。同様に、うつ病相期・寛解期ともに再発を繰り返すごとに睡眠薬処方量は有意に増大していた。寛解においても睡眠薬はほとんど減量されていなかった。うつ病エピソード回数ごとに群分けして解析した結果、3 回以上の再発エピソード群では睡眠薬使用力価が他群に比較して有意に高かった。特に、初発エピソード終了後の寛解期において、不眠が認められた期間が有意に長く、睡眠薬使用力価が有意に高かった。

C-2. 不眠・抑うつ患者の受療実態と臨床転帰に関する調査

全受療者 187,495 名(全健保加入者 340,462 名)の中にしめる睡眠薬服用者の割合は 4.22%

(2.33%)であった。また、抗うつ薬服用者の割合は2.77% (1.52%)であった。睡眠薬と抗うつ薬を併用している者は2,549名であり、睡眠薬服用者7,915名中の約3分の1、抗うつ薬服用者5,189名中の約半数を占めた。精神科神経科、心療内科から睡眠薬の処方を受けたのは、睡眠薬服用者の約3分の1(35.3%)にとどまり、残りの3分の2の睡眠薬服用者は内科(43.8%)、外科(14.4%)などの一般身体科から処方されていた。一方、抗うつ薬服用者の約4分の3(73.8%)は精神科神経科、心療内科から処方を受けていた。全受療者を性別・年齢階層別に群分けして、その中での睡眠薬および抗うつ薬の被処方率を算出した。その結果、男女ともに年齢が上がるにつれて睡眠薬の被処方率が増加した。特に60代以降での被処方率は女性で顕著に増加し、男性の被処方率を大幅に上回った。一方、抗うつ薬の被処方率には加齢に伴う変動は見られなかった。男性ではうつ病の好初年齢である20代から被処方率が増加し、働く世代である40代にピークがあり、50代以降では顕著に低下した。女性では同様に20代から被処方率が増加したが、50代以降も被処方率が低下せず、男性へのそれを凌駕していた。

C-3. 精神疾患に合併する睡眠障害の実態とその治療妥当性に関する調査研究

有効実施者は108名(有効実施率44.1%、男性63名、女性45名、平均年齢 56.7 ± 15.1 (SD)歳であった。精神科診断の内訳は、器質性精神障害9名、物質依存10名、統合失調症70名、気分障害14名、その他5名であった。平均BMIは22.2、メタボリックシンドロームが5名に認められた。内服している向精神薬の力価は、抗精神病薬(クロルプロマジン換算)が916mg、抗うつ薬(イミプラミン換算)が83.2mg、抗不安薬(ジアゼパム換算)が20.3mgであった。SpO₂解析の結果、患者全体での平均3%ODIは 11.2 ± 13.3 (SD)/h、平均4%ODIは 7.3 ± 9.8 (SD)/hであった。

3%ODIおよび4%ODIに対する寄与因子を抽出したところ、3%ODIには体重(0.20)とウエスト径(0.23)が弱い相関を示し、4%ODIには性別(-0.19)が弱い相関を示した。その他の因子との有意な相関は認めなかった。

C-4. うつ病および統合失調症の睡眠時無呼吸症候群との関連性に関する研究

臨床背景と簡易PSGの比較では、ESS、PSQIの2項目においてSc群に比較してD群の方が5%水準で有意に高い値を示した。AHIの比較では、AHI>5では2群に有意差は認められなかったが、AHI>15ではD群で33%、Sc群で0%と有意な差が認められた。各群におけるAHIとの相関では、D群においてはAHIとの相関が認められるものはなかったが平均SpO₂においてCMI量と正の相関が認められた。またSc群においてAHIと有意な相関を認めたものはDZP量、BMI、平均SpO₂であり、平均SpO₂においてはBMIと負の相関が認められた。

C-5. 睡眠時パニックの臨床的特徴について

DP群では女性比率が高かったのに対し、NP群では男性優位で両群間に有意差が認められた。NP群は、初診時点・発症時点での年齢がDP群より有意に高かった。発症から初診までの罹病期間はNP群の方が有意に長かった。初診時点でのPSQI得点は、NP群・DP群間で差がなかった(6.03 vs. 6.00)。しかし、PDSS得点は発作頻度項目以外すべてDP群の方が有意に高かった。NP群ではPDSSとPSQIが正の有意な相関を示したが($r^2=0.34$, $p<0.001$)、DP群では弱い相関のみ認められた($r^2=0.09$, $p<0.05$)。PDSS得点はNP<DP<DP+NP合併群の順であり、三群間で差異がみられた。PSQI得点には三群間で差はみられなかった。NP群、DP群ともに睡眠時発作は夢体験との関連は乏しく、夜間分布も大半が前期に集中していた。治療後には、NP群、DP群ともにPDSS得点が有意に低下していたが、ANCOVA

にて治療前の得点を共変量として改善度を比較したところ、NP 群が有意に改善度が大きかった。発作完全抑止にいたっていた症例は NP 群で 21 名 (60%)、DP 群で 19 例 (35.8 %) であり、有意に NP 群での抑止率が高かった ($p < 0.05$)。

C-6. 精神的健康度測定尺度 General Health Questionnaire (GHQ-12) の因子分析による背景因子の特定と関連する睡眠習慣の解明

最終的な回収率は中学校で 60.7%、高校で 67.7%、全体で 64.8% であった。99668 名分のデータを解析に用いた。全ての学年で女子の GHQ-12 得点が有意に高く、学年が上がるにつれ、得点が増加した。因子分析の結果、男女ともに「陰性感情の増強」と「陽性感情の減弱」の二因子が抽出された。睡眠自己評価が悪くなるにつれ陰性・陽性ともに得点が増加した。陰性得点は男女ともに睡眠 5 時間以下の得点が最も高く、8-9 時間で最も低くなった。陽性得点も 5 時間以下が最も高く、男子では 8 時間以上-9 時間未満が最も低く、女子では 7 時間以上 8 時間未満が最も低かった。陰性得点とは異なり 9 時間以上の睡眠をとる被験者の要請得点は大きく増加し、明瞭な U 字型の曲線を描いた。陰性感情の増強、陽性感情の低減の両者と有意な関係を示した変数は、性別、学年、睡眠自己評価、睡眠時間、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、喫煙であった。陰性感情の増強は 7 時間よりも短い睡眠時間と関係するが、陽性感情の低減には短い睡眠時間と長い睡眠時間の両方が関係していた。入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒の不眠に関する 3 項目はいずれも症状があることで、陰性・陽性のオッズ比を症状なし群より高くした。説明変数には陰性・陽性の一方にのみ関連するものがみられた。就床時刻は陰性得点に関係し、午後 10 時前に就床する群のオッズ比を 1 とした場合、午前 2 時以降に就床している群のオッズ比は 0.90 と有意に低かった。

C-7. 気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発

平成 19 年度は、4 名の患者を研究プロトコールに導入した。うち 2 名は現時点で治療評価を完了していないが、全例で改善を示した。(個々の症例の経過については分担研究報告書を参照)

C-8. うつ病の睡眠障害治療における薬剤選択の実態

うつ病患者にとって最も苦痛と思われる不眠のタイプとして、入眠障害 59%、中途覚醒 14%、熟眠困難 14%、早朝覚醒 13% が挙げられた。98% がうつ病の不眠に対して積極的薬物療法が必要と答えた。入眠障害への第一選択薬は、睡眠薬が最も多く、次いで鎮静系抗うつ薬であった。中途覚醒への第一選択薬は、睡眠薬、鎮静系抗うつ薬、続いて抗精神病薬であり、抗不安薬との解答はなかった。早朝覚醒への第一選択薬は、鎮静系抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬と続き、抗不安薬との解答はなかった。熟眠障害への第一選択薬は、鎮静系抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬、抗不安薬の順であった。

睡眠薬選択の理由は、入眠障害の改善、中途覚醒の改善、早朝覚醒の改善、即効性を期待する場合であった。鎮静系抗うつ薬の理由は、熟眠感の改善、焦燥感の改善、中途覚醒の改善、早朝覚醒の改善の順であった。抗不安薬の理由は、不安が強い場合、焦燥感が強い場合、入眠障害の改善、熟眠感の改善の順であった。抗精神病薬の理由は、焦燥感が強い、不安が強い、中途覚醒の改善、妄想を伴う場合などであった。

C-9. 気分障害診療に睡眠医療を展開する際の課題の抽出に関する研究

気分障害診療に睡眠医療を展開する際の課題について文献による系統的レビューを行った結果、以下の点が抽出された。うつ病における睡眠障害は、うつ病の病態そのものと関連しており、内分泌系の変化と密接に関連していた。睡眠障害は、将

来のうつ病発病の危険因子であり、寛解後も再燃予測因子として重要であり、気分障害治療においては睡眠障害について常にモニターしておくことが重要である。うつ病に関連する睡眠障害には、睡眠時無呼吸症候群、周期性四肢運動障害なども含まれており、これらは抗うつ薬や睡眠薬は無効であるので、注意が必要である。自殺の大部分がうつ病・うつ状態によって引き起こされていると推定され、うつ病患者の多くが医療機関を受診せず、受診する場合でも精神科を受診しないため、睡眠障害によるスクリーニングが有用である。うつ病では不眠・過眠・悪夢などの睡眠障害により自殺の危険が高まるため、これらの症状のモニターが重要である。悪夢はうつ病と独立した自殺の危険因子であり、自殺予防に活用できる可能性が高い。

D. 考察

D-1. 大うつ病で認められる残遺不眠の臨床的問題点に関する研究

大うつ病患者 128 名を対象として、大うつ病における不眠の実態、および不眠管理のあり方が大うつ病の再発に果たす意義を明らかにするための遡及的調査を行った。反復エピソード型では他群に比較してより高用量の睡眠薬を使用していたにもかかわらず、発症早期から残遺不眠の頻度が高いことが示された。このことは、一部のうつ病患者では重度不眠もしくは治療抵抗性不眠が認められ、その結果として生じる残遺不眠が何らかの機序を介してうつ病の再発を促進した可能性を示唆している。大うつ病患者の一部で不眠症状がうつ病の寛解に連動して改善せず、残遺不眠が高率に生じる病態機序として、1.睡眠薬で対処可能であるという一般的な認識よりもうつ病に伴う不眠は難治性で遷延しやすく、大部分のうつ症状消褪後も不眠消失までに長期間を有する、2.現行の不眠対処法(睡眠薬の選択や使用量等)が最適化されていない、3.レストレスレッグ症候群や周期性四肢運動障害、睡眠

時随伴症、睡眠時無呼吸など、大うつ病に併存する睡眠障害(原発性、薬剤性)に正しく対処されていない、4.うつ病相期に経験した不眠への不快体験や不眠再燃への不安などによって二次性に精神生理性不眠が惹起され、不眠によりHPA axisの亢進をきたし、さらにうつ状態と過覚醒を生じて慢性的な不眠を形成する悪循環に陥る、などの可能性が挙げられた。病相期・寛解期ともに再発を繰り返すごとに睡眠薬の力価は増加しており、寛解期に至っても病相期からの十分な睡眠薬の減量がなされていなかった。これは、寛解期における不眠の残遺のため睡眠薬を減量し切れていないことを反映しているように思われるし、BZP系睡眠薬の常用量依存形成により漸減困難となっている可能性もある。再発エピソード数各群での病相期・寛解期での使用睡眠薬力価では、単一エピソード群、再発回数1回の群、2回の群に比べ、再発エピソード3回以上の反復エピソード群では、初発時から不眠を呈する期間と睡眠薬の使用量が有意に高かった。これは、初発時の睡眠の重症度によりその後の抑うつエピソードの予後が推測でき、うつ病の発症・再燃に不眠が大きく寄与する可能性を示唆していると考えられる。

D-2. 不眠・抑うつ患者の受療実態と臨床転帰に関する調査

約 34 万人分の診療報酬データを用いて、各診療科における睡眠薬および抗うつ薬の処方実態を調査した結果、以下の諸点が明らかになった。1.期間内にいずれかの診療科を受診した患者の 4.2%が睡眠薬を、2.8%が抗うつ薬を処方されていた。2.睡眠薬処方の約 3 分の 1、抗うつ薬処方の約 2 分の 1 が睡眠薬と抗うつ薬を併用処方であった。3.睡眠薬処方者の 3 分の 2、抗うつ薬処方者の 4 分の 1 は、一般身体科から処方を受けていた。4.男女ともに年齢が上がるにつれて睡眠薬処方率が増加し、特に 60 代以降での処方率は女性で顕著に増加した。今回明らかになった一般医療機関受診者における睡眠薬処方率 4.2%、抗うつ

薬処方率 2.8%は、従来の疫学調査で明らかになっている不眠の有症状率約 20%、うつ病の有病率約 6%と比較しても大幅に低い。特に、精神・神経疾患、身体疾患を有している場合の不眠、抑うつ症状の発生率は一般人口中のそれらと比較してもさらに高いことが知られていることから、医療現場では不眠やうつに十分対処されないままに経過している患者が相当数存在すると推測された。睡眠薬の処方を受けている患者の3分の2は抗うつ薬の併用のない睡眠薬の単独使用群であった。この群の中に、仮面うつ病、軽症うつ病、うつ病ハイリスク群などが存在し、見過ごされている可能性が危惧される。今後は、これら睡眠薬単独使用群の臨床転帰を明らかにするための調査が必要である。

D-3. 精神疾患に合併する睡眠障害の実態とその治療妥当性に関する調査研究

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診断に用いる AHI と ODI は相関するといわれており、3%ODI >5 が possible SAS とされ、4%ODI >20 では CPAP の適応が検討される。3%ODI >5 は 55 名(50.9%)、4%ODI >20 は 14 名(13.0%)と一般成人で報告されている有病率を大きく超えていた。腕時計型メモリ式パルスオキシメータ(PulseWatch PMP-200G フジレスピロニクス)の妥当性も問われるため、現在 PSG と同時測定を行っている。3%ODI および 4%ODI に対する寄与因子を検討したが、体重、ウエスト径、性別などで弱い相関がみられたが、疾患・内服などの寄与は有意ではなかった。

D-4. うつ病および統合失調症の睡眠時無呼吸症候群との関連性に関する研究

うつ病群では統合失調症群に比べ有意に OSAS の併発頻度が多かった。この結果の説明として、うつ病では脳内セロトニン機能だけでなく頸部筋群に作用するセロトニン機能も低下しているために筋緊張低下を引き起こし OSAS を発

症させる、長期間 OSAS が存在し、睡眠状態の劣化、日中眠気の増加、QOL 低下などにより、高頻度にうつ病を発症させた結果を反映している可能性がある。また、うつ病患者では、臨床的には昼間でも眠ろうとしても眠れないと訴えることが多い。しかし本研究のうつ病群では統合失調症群に比べ有意に ESS が高得点であったことは、OSAS の併発頻度の高さに関係している可能性がある。今後、うつ病患者でいびきや肥満、日中の眠気を認める場合は積極的に OSAS のスクリーニングを行う必要があると思われる。

D-5. 睡眠時パニックの臨床的特徴について

NP 群と DP 群では、臨床背景に違いがみられた。第一に、DP 群が女性優位であるのに対し、NP は顕著に男性の比率が高く、かつこの群の受診時年齢ならびに発症年齢が高かった。DP、NP 群は PSQI 得点についてはほとんど差がなく、その平均点は正常上限とされている 6 点を若干上回る水準であった。本疾患患者での不眠有病率が半数程度であるとする指摘にほぼ一致しており、この点では NP も DP も同様であると考えられた。発作項目と PDSS 得点には、両群間で大きな隔たりがあった。NP 群では窒息感が主体で、発作項目が DP に比べて少なかった。また、発作頻度には差がないのに対し、発作強度、予期不安、空間恐怖の水準はいずれも DP 群の方が高かった。NP 群での発作重症度が低いことが、DP 群に比べて予期不安・空間恐怖水準が低く、増悪が緩やかである可能性がある。NP 群が治療後の改善度が優っていた点を併せ考えると、本群は比較的軽症水準で推移し、かつ治療反応良好であると判断された。NP 群では、PDSS と PSQI が高い正の相関を示していたことから、発作重症度上昇が自覚的な睡眠障害の悪化と結びついているものと理解された。注目すべき点は、DP 群の中で睡眠時発作を伴う群では、PSQI 得点が睡眠時発作を有さない群より高く、かつ PDSS については睡眠時発作を有さない DP 群だけでなく NP 群よりも高かった。この所見は、DP

に合併する睡眠時発作発現が重症化と関連しているとする指摘を支持する。DP 群に合併する睡眠時発作も、NP 群でのそれも、発作は夜間前期に多く、かつ夢体験と結びつくものはごく少なかった。したがって、睡眠中のパニック発作の病態は REM 病理(特に悪夢障害)との関係はほぼ否定的であった。成人期での夜驚と睡眠時パニック発作の類縁性が指摘されているが、今回の結果もこれを支持している。

D-6. 精神的健康度測定尺度 General Health Questionnaire(GHQ-12)の因子分析による背景因子の特定と関連する睡眠習慣の解明

約 10 万の青少年サンプルから得られた精神的健康度尺度である GHQ-12 に因子分析を行い、陰性感情の増加と、陽性感情の低減という 2 因子を抽出した。精神的健康度には抑うつや不安といったネガティブな感情が無いだけでなく、身体健康、認知、人間関係が良好であることが必要であり、この二つの面を測定し把握することが精神的健康度の把握に必要である。精神疾患の診断においても DSM-IV は、「抑うつ気分」と「興味または喜びの喪失」のどちらかが含まれることを大うつ病エピソードの特徴として記載している。今回、GHQ-12 が陰性感情の増加と陽性感情の低減の 2 因子に分かれたことは、GHQ-12 が測定している精神的健康度は大うつ病エピソードの徴候と類似したものであると考えられる。精神的健康度を把握するための問診、治療効果の検討などの際には陰性感情の増強と陽性感情の低減という二つの異なる徴候をとらえることが必要であることを確認した。睡眠自己評価の悪化は両因子の悪化と関連するが、睡眠時間に関しては、短い睡眠時間は両因子の悪化と関連するのに対して、長時間の睡眠は陽性感情の低減にのみ関連するという異なる関係を持つことが示された。これは主観的睡眠感が精神的健康度と強く関連していることを示している。また、長時間の睡眠は陰性感情の増加とは関連しないが、陽

性感情の低減と関わることが示された。すなわち、長く眠り過ぎると楽しい気分、良好な精神機能が失われ、その状態が抑うつ状態を導く可能性を示している。入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒のある被験者はそれらのない被験者よりも陰性感情が増強、陽性感情が低減していた。これらは不眠の典型的な症状であり、横断的、縦断的研究により青少年の不眠が精神的健康度と関係することがわかっている。特に縦断的研究の結果は不眠と精神的健康度は双方向の因果関係があることを示唆している。本研究の結果は、不眠は青少年の陰性感情と陽性感情の両者に影響を与える、もしくは陰性感情の増強と陽性感情の低減が不眠を引き起こすことを示している。

D-7. 気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発

今までのところ脱落例はなく、現在の研究プロトコルで研究を継続していくことは可能と考えられる。ただし、患者本人の治療意欲が不可欠であるため、思考制止が強い、病識が乏しいといった重症例では導入が困難であり、中等症の症例が中心となると考えられる。

D-8. うつ病の睡眠障害治療における薬剤選択の実態

これまでの米国におけるうつ病治療ガイドラインにおいて、うつ病患者の不眠はうつ病による二次的な症状であり、うつ病の治療が進めば改善するものであるとされることが多かったため、うつ病の不眠治療については、指針がほとんどないままに経過してきた。近年この点について再検討が行われるようになり、うつ病患者の不眠に対し睡眠薬を用いて積極的に治療することで、不眠以外のうつ病症状もより効果的に改善することが明らかにされた。うつ病における不眠に対して睡眠薬を用いることに関して大規模な検討が行われるようになってきたが、実際に臨床医が睡眠薬をどのくらい使っているのか、鎮静系抗うつ薬や抗精神病薬の使

用はどのくらいかについて明らかなデータはなかった。今回の調査では、対象数はまだ少ないものの、睡眠薬だけでなく鎮静系の抗うつ薬をうつ病の不眠に用いていることが明らかになった。特に早朝覚醒や熟眠障害では、最初に選択する薬剤とされている点が注目される。この点を踏まえて次年度は、薬剤別にうつ病の不眠治療への効果について検討を加えたい。

E. 結語

E-1. 大うつ病で認められる残遺不眠の臨床的問題点に関する研究

本年度は主にうつ病における不眠の頻度・重症度を睡眠薬の使用実態とともに調査した。これにより、うつ病と不眠の相互関係が強く示唆され、さらに睡眠薬の使用法(治療法)の問題点が抽出された。今後は、大うつ病の再発防止を True Endpoint としたより効果的なうつ診療における不眠治療ガイドラインを策定する必要がある。

E-2. 不眠・抑うつ患者の受療実態と臨床転帰に関する調査

本年度は、約 34 万人分の診療報酬データを用いて、一般医療機関における睡眠薬および抗うつ薬の処方実態を調査した。その結果、両薬剤の処方率は、不眠およびうつ病の有病率から推定されるそれを大幅に下回っていた。横断的調査で抽出された持続不眠群の臨床的転帰に関する調査が望まれる。

E-3. 精神疾患に合併する睡眠障害の実態とその治療妥当性に関する調査研究

精神疾患で入院中の患者 108 名を対象に睡眠時の SpO₂ 測定を行った。その結果、3%ODI >5、4%ODI >20 の患者比率が、一般成人で報告されている SAS 有病率を大きく超えていた。今後、更に対象患者数を増加させ、精神障害における睡眠の実態を明らかにしていきたい。現在協力病院での調査を継続している。

E-4. うつ病および統合失調症の睡眠時無呼吸症候群との関連性に関する研究

入院中のうつ病および統合失調症患者を対象として簡易型 PSG 検査を行った。2 群の比較では、AHI >15 以上の症例がうつ病群で 33%、統合失調症群で 0%と、うつ病群で有意に OSAS の併発頻度が高かった。各群における AHI との相関では、Sc 群において AHI と有意な相関を認めたものは DZP 量、平均 SpO₂ であり、D 群においては AHI との相関が認められるものはなかった。各群における平均 SpO₂ との相関とでは、D 群において CMI 量と正の相関が認められた。今後、症例を重ね、OSAS の原因となる顎・顔面形態異常や扁桃肥大の有無を詳細に評価した上で、各疾患および薬物と OSAS の関連を調査していく必要がある。

E-5. 睡眠時パニックの臨床的特徴について

NP は、中年以降の男性に好発する。独立した病態の可能性があり、治療予後は良好と考えられる。しかし、DP における睡眠時発作の混在は、重症化のサインである可能性が高く、今後治療的方策の検討が望まれる。今後は、SSRI をはじめとする抗うつ薬の等力価換算を試み、治療効果の詳細な比較を加えたいと考えている。成人の覚醒障害のほとんどが小児期に覚醒障害の既往を有することを考えると、本研究での NP 例で過去にまったく覚醒障害(特に夜驚)の既往が無かったことは、矛盾点になりうる。今後、この点についての検討を加えるとともに、比較的軽症で推移する NP 群での発作と DP の重症化につれて発現する夜間発作が、なぜ同様の発作分布を示すのかという点について、睡眠構造・自律神経活動の比較を含めて検討したい。

E-6. 精神的健康度測定尺度 General Health Questionnaire(GHQ-12)の因子分析による背景因子の特定と関連する睡眠習慣の解明

中高生の代表性のあるサンプルに質問紙調査を実施し、得られた GHQ-12 を因子分析し、陰性

感情の増強と、陽性感情の低減という2因子があることを示した。睡眠時間との関係では陽性感情との間にU字型の関係が見られたが、陰性感情との間には見られず、短時間睡眠は陰性感情の増強、陽性感情の低減の両方に影響するが、長い睡眠時間は陽性感情の低減と関連することが示された。一方、自覚的な睡眠評価は陰性感情、陽性感情の両方に関係することが示された。不眠の徴候である、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒は全て陰性感情の増強、陽性感情の低減と関連し、睡眠が精神的健康度に大きく関わることが示された。生活習慣は、陰性・陽性両方に关わるものもあれば、どちらか一方と関連しているものもあり、精神的健康度が二つの異なる因子から成り立ち、異なる外的な要因の影響を受けることが示された。青少年の精神的健康度をとらえるには、陰性感情、陽性感情という2つの面を見る必要があり、異なる生活習慣、睡眠習慣がそれぞれの感情状態の生起に影響を与えることに気づく必要がある。

E-8. うつ病の睡眠障害治療における薬剤選択の実態

うつ病における不眠に対して治療指針を作成することを3年間の目標とし、本年度はうつ病における不眠治療に関する調査を行った。その結果、精神科臨床医は、不眠の症状、その他のうつ病の症状にあわせて、睡眠薬や鎮静系抗うつ薬、抗精神病薬を使い分けていることが分かった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kusanagi H, Ohkubo T, Shimizu T: Dissociation between objective psychomotor impairment and subjective sleepiness after diazepam administration in the aged people. *Hum psychopharmacol Clin Exp* 2007;22:365-72.
2. Kusanagi H, Hida A, Satoh K, Mishima K, et al.: Expression profiles of ten circadian clock genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Neurosci. Res* (in press), 2007.
3. Aritake S, Uchiyama M, Suzuki H, Mishima K, et al.: Time estimation during sleep depends on the amount of slow wave sleep irrespective of the circadian phase. (submitted), 2007.
4. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Mishima K, et al.: Coping Strategies and Their Correlates with Depression in the Japanese General Population. (submitted), 2007.
5. Suzuki H, Uchiyama M, Aritake S, Mishima K, et al.: Alpha activity of REM sleep and delta activity of non-REM sleep contribute to the overnight improvement in the visual discrimination task. (submitted), 2007.
6. Kaneko Y, Kanbayashi T, Ariei J, Mishima K, et al.: CSF hypocretin-1 measurement in pediatric and teenage patients with sleep disorders. *Sleep and Biological Rhythms* 4:186-189, 2006.
7. Komada Y, Inoue Y, Mizuno K, Mishima K, et al.: Effects of acute simulated microgravity on nocturnal sleep, daytime vigilance, and psychomotor performance: Comparison of horizontal and 6-degree head-down bed rest. *Perceptual and Motor Skills* 103:307-317, 2006.
8. Uchimura N, Nakajima T, Hayashi K, Nose I, Hashizume Y, Ohyama T, Habukawa M, Kotorii

- N, Kuwahara H, Maeda H: Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients: A randomized crossover comparative study with brotizolam. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30:22-29, 2006.
9. Tsuchiya S, Tsuchiya K, Tsuchiya K, Kaku Y, Uchimura N: Familial development of narcolepsy and periodic limb movement disorder. *Sleep and Biological Rhythms* 4:179-182, 2006.
 10. Yamamoto K, Uchimura N, Habukawa M, Takeuchi N, Oshima H, Oshima M, Maeda H: Evaluation of the effects of paroxetine in the treatment of REM sleep behavior disorder. *Sleep and Biological Rhythms* 4:190-192, 2006.
 11. Habukawa M, Uchimura N, Maeda M, Kotorii N, Maeda H: Sleep Findings in Young Adult Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry* 62:1179-1182, 2007
 12. Tsuiki S, Almeida F.R., Lowe A.A., Inoue Y: Undergraduate dental education on oral appliance therapy for obstructive sleep apnea at The University of British Columbia. *Sleep Biol Rhythms* 5(4): 294-299, 2007.10
 13. Tsuiki S, Ryan C.F, Lowe A.A., Inoue Y: Functional contribution of mandibular advancement to awake upper airway patency in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 11(4): 245-251, 2007.12
 14. Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, Yagi T, Urashima M, Honda Y, Itoh H.: Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 61(5):558-63, 2007.10
 15. Usui Y, Tomiyama H, Hashimoto H, Takata Y, Inoue Y, Asano K, Kurohane S, Shiina K, Hirayama Y, Yamashina: A Plasma B-type natriuretic peptide level is associated with left ventricular hypertrophy among obstructive sleep apnoea patients *J Hypertens* 26(1):117-123, 2008.1
 16. Nakamura M, Inoue Y, Matsuoka H : Tractographic imaging of posttraumatic hypersomnia. *Sleep Medicine* 9:98-100, 2008.1
 17. Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Asai T, Tsutsui T, Kaneko A, Nakamura H, Ohida T: Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Medicine* 8:723-732, 2007.
 18. Kaneita Y, Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, Wada K, Kanda H, Hayashi K: Association Between Mental Health Status and Sleep Status Among Adolescents: A Nationwide Cross Sectional Survey. *Journal of Clinical Psychiatry* 68:1426-1435, 2007.
 19. Ohida T, Kaneita Y, Osaki Y, Takemura S, Harano S, Kanda H, Hayashi K, Uchiyama M: Is passive smoking associated with sleep disturbance among pregnant women? *Sleep* 30:1155-1161, 2007.
 20. Yokoyama E, Saito Y, Kaneita Y, Ohida T, Harano S, Tamaki T, Ibuka E, Kaneko A, Nakajima H, Takeda F : Association between subjective well-being and sleep among the elderly in Japan. *Sleep Medicine* 9:157-164, 2008.
 21. Ito SU, Kanbayashi T, Takemura T, Kondo H, Inomata S, Szilagyi G, Shimizu T, Nishino S: Acute effects of zolpidem on daytime alertness, psychomotor and physical

- performance. *Neurosci Res* 59:309-13, 2007.
22. Inoue K, Itoh K, Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Shimizu T, Suzuki T: No association of the G1287A polymorphism in the norepinephrine transporter gene and susceptibility to major depressive disorder in a Japanese population. *Biol Pharm Bull* 30:1996-8 2007.
 23. Naito S, Sato K, Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Ito K, Ohkubo T, Shimizu T: Gender differences in the clinical effects of fluvoxamine and milnacipran in Japanese major depressive patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 61:421-7 2007.
 24. Abe M, Kanbayashi T, Kondo H, Saito Y, Aizawa R, Nagata K, Takemura T, Suzuki A, Shimizu T: Change of the heart rate variability components in stroke patients when falling asleep. *Sleep and Biological Rhythms* 5:50-4 2007.
 25. Ozaki A, Uchiyama M, Tagaya H, Ohida T, Ogihara R.: The Japanese centenarian study: autonomy was associated with health practices as well as physical status. *J Am Geriatr Soc* 55•1:95-101, 2007.
 26. Enomoto M, Li L, Aritake S, Nagase Y, Kaji T, Tagaya H, Mishima K, Matsuura M, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M: Restless legs syndrome and its correlation with somatic and psychological complaints in the Japanese general population. *Medicine* 8•Suppl. 1:S83, 2007.
 27. Aritake S, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Abe Y, Enomoto M, Tagaya H, Mishima K, Matsuura M: Estimated Time Length During Sleep Period Dependents on the Preceding Slow Wave Sleep Amounts. *Sleep and Biological Rhythm* 5•Suppl 1:A20, 2007.
 28. Suzuki H, Aritake S, Enomoto M, Abe Y, Tagaya H, Mishima K, Uchiyama M: Risky Choices Followed Great Losses Change Across Daytime. *Sleep and Biological Rhythm* 5•Suppl 1:A20, 2007.
 29. Tagaya H, Saito Y, Ogawa M, Murata M, Takahashi Y, Suzuki H, Aritake S, Enomoto M, Mishima K: A Case Of Fatal Familial Insomnia Suffered From Severe Sleep-related Apnea/Hypopnea. *Sleep and Biological Rhythm* 5•Suppl 1:A173, 2007.
 30. Tagaya H, Shimizu T: Surveys On Referral Network of Sleep Disorders Between General Practitioners and Sleep Clinics In Japan. *Sleep and Biological Rhythm* 5•Suppl 1:A34, 2007
 31. 阿部又一郎, 三島和夫: 精神疾患, 時間療法の基礎と実践. 大戸茂弘, 吉山友二編. 東京, 丸善株式会社, 2007, pp. 39-46.
 32. 田ヶ谷浩邦, 三島和夫: 睡眠障害, 時間療法の基礎と実践. 大戸茂弘, 吉山友二編. 東京, 丸善株式会社, 2007, pp. 32-38.
 33. 三島和夫: 季節性うつ病における SSRI の効果: SSRI のすべて. 東京: 先端医学社, 2007a.
 34. 三島和夫: 睡眠障害:こころの健康科学研究の現状と課題 -今後の研究のあり方について-. 東京: 精神・神経科学振興財団, 2007b.
 35. 草薙宏明, 三島和夫: 睡眠・覚醒リズム障害, 睡眠医学を学ぶために -専門医の伝える実践睡眠医学-. 立花直子編. 大阪, 永井書店, 2006, pp. 282-292.
 36. 有竹清夏, 三島和夫: 高齢者の睡眠障害の病態と診断・治療, 日常臨床で押さえておきたい睡眠障害の知識. 内村直尚編. 東京, 南山堂, 2007, pp. 121-128.
 37. 越前屋勝, 三島和夫: 睡眠・覚醒リズム障害

- を訴える患者へのアプローチ. *Medicina* 44:1252-1256, 2007.
38. 榎本みのり, 有竹清夏, 三島和夫: 認知症の睡眠障害. *老年医学* 45:739-743, 2007.
 39. 三島和夫: 高齢者、認知症患者の睡眠障害と治療上の留意点. *精神医学* 49:501-510, 2007a.
 40. 三島和夫: 高齢者の不眠とその対処. *カレントセラピー* 25:34-39, 2007b.
 41. 三島和夫, 岩城 忍, 阿部又一郎: 単極性うつ病と睡眠. *睡眠医療* 2:13-20, 2007.
 42. 有竹清夏, 三島和夫: 日常診療で抑えておきたい睡眠障害の知識「高齢者の睡眠障害の病態と診断・治療」. *治療* 89:121-128, 2007.
 43. 内村直尚, 橋爪祐二, 土生川光成, 小鳥居 望, 山本克康, 前田久雄: 生活習慣病と睡眠の深い関係を考える -働く世代の調査から-. *診断と治療* 94:501-511, 2006.
 44. 桑原啓郎, 内村直尚, 小川清司, 大木 薫, 大島悦子, 森槌康貴, 小城鶴美, 宮地律子, 大仁田美和, 大田裕明, 高良史司, 山口由美子, 城間清美, 財部初美, 前田久雄: PSG 共通データを用いた睡眠段階判定における問題点の検討. *臨床脳波* 48:485-492, 2006.
 45. 小曾根基裕, 八木朝子, 伊藤 洋, 田村義之, 井上雄一, 内村直尚, 佐々木三男, Mario Giovanni Terzano, 清水徹男: 睡眠パラメータ CAP を用いたゾルピデムの精神生理性不眠症患者における睡眠の質(安定性)に対する検討 -プラセボを対照とした無作為化クロスオーバー比較試験での検討-. *新薬と臨床* 55:737-753, 2006.
 46. 内村直尚: 慢性疼痛と睡眠障害. *ペインクリニック* 27:94-102, 2006.
 47. 内村直尚: 不眠・せん妄に対する薬剤と注意点. *整形外科看護* 11:39-42, 2006.
 48. 内村直尚: 睡眠薬は癖になって止められなくなるのか? *治療* 88 増刊号:885-889, 2006.
 49. 内村直尚, 土生川光成: 不眠症の原因・診断・分類および治療. *臨床と研究* 83:357-362, 2006.
 50. 内村直尚: 睡眠薬の臨床用量依存をどうみる. *臨床精神薬理* 9:2003-2010, 2006.
 51. 内村直尚: 序論.(特集・睡眠障害の診断と治療) *最新精神医学* 11:417-418, 2006.
 52. 内村直尚, 山本克康: レム睡眠行動障害の診断と治療. *最新精神医学* 11:461-468, 2006.
 53. 内村直尚, 芝山幸久, 筒井末春: うつによる不眠症には速やかな睡眠薬の投与を(生活習慣病時代の睡眠障害の位置づけ). *CLINIC magazine* 1 : 30-35, 2006.
 54. 内村直尚: 生活習慣病と睡眠障害. *PTM 最新の疾患別治療マニュアル* 12月号:9(3), 2006.
 55. 内村直尚: 高齢者の不眠とその対応. *老年精神医学雑誌* 17:1278-1284, 2006.
 56. 内村直尚, 小鳥居 望: 統合失調症にみられる睡眠障害と非定型抗精神病薬の有用性の検討. *精神神経学雑誌* 108:1208-1216, 2006.
 57. 内村直尚: 不眠症に対する薬物療法. *治療* 89:58-64, 2007.
 58. 内村直尚: 最近の睡眠薬の動向と治療指針. *精神医学* 49:519-527, 2007.
 59. 内村直尚: 生活習慣病と不眠との関係. *CURRENT THERAPY* 25:44-47, 2007.
 60. 内村直尚, 山本克康: 睡眠障害とレム睡眠行動障害. *Clinical Neuroscience* 25:421-424, 2007.
 61. 内村直尚: 生活習慣病と睡眠. *日本病院薬剤師会雑誌* 43:759-762, 2007.
 62. 内村直尚: 不眠症の薬物療法 - 睡眠薬の使い方の基本. *Medicina* 44:1276-1279,