

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、本研究の目的及び方法、予想される効果及び副作用、他の治療方法の有無及びその方法、個人情報保護、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及び口頭で説明し、文書による同意を得る。

C. 結果

平成19年度は、4名の患者を研究プロトコルに導入した。うち2名は現時点で治療評価を完了していないが、全例で改善を示している。症例数が少ないため、全体の解析は行っていない。個々の治療経過を以下に示す。

<症例1>34歳、男性、双極II型障害

	HAM-D(17)	HAM-D(6)	SDS
day-1	11	5	32
day1		6	33
day2		8	54
day3		4	45
day4		2	35
day5		1	30
day6		1	32
day7	2	1	30
day14	2		30
day21	2		28

<症例2>30歳、男性、双極II型障害

	HAM-D(17)	HAM-D(6)	SDS
day-1	16	10	40
day1		10	44
day2		10	46
day3		8	42
day4		8	39
day5		8	43
day6		8	41
day7	8	8	40
day14	9		38
day21	11		43

<症例3>55歳、男性、うつ病性障害(現時点で未完了)

	HAM-D(17)	HAM-D(6)	SDS
day-1	18	12	56
day1		12	54
day2		14	61
day3		9	52
day4		5	40
day5		5	49
day6		5	50
day7	7	5	45
day14	6		42
day21	未		未

<症例3>50歳、男性、うつ病性障害(現時点で未完了)

	HAM-D(17)	HAM-D(6)	SDS
day-1	19	13	51
day1		13	45
day2		8	40
day3		4	38
day4		5	40
day5		4	38
day6		4	38
day7	6	5	39
day14	5		34
day21	未		未

D. 考察

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。

E. 結語

今後、症例数を増やし、データを集積・解析していく予定である。

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 22:365-72, 2007.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 石川博康, 徳永純, 森朱音, 菅原純哉, 下村辰雄, 清水徹男: 心嚢液貯留と脳性ナトリウム利尿ペプチド高値を伴った神経性無食欲症の 1 症例. 精神医学 49:539-41, 2007.
7. 武村史, 神林崇, 井上雄一, 内村直尚, 伊藤洋, 内山真, 武村尊生, 清水徹男: 不眠症の治療による日中の QOL の改善 DAY-QOL study. 治療 89:2376-80, 2007.
8. 清水徹男: 睡眠障害と抑うつ. クリニカ 34:295-8, 2007.
9. 清水徹男: うつ病と睡眠障害. 精神医学 49:471-7, 2007.
10. 清水徹男: 不眠とうつ病. 睡眠医療 1:104-8, 2007.
11. 清水徹男: 高齢者によくみられる睡眠障害と治療 夜間せん妄. Geriatric Medicine 45:471-7, 2007.
12. 武村史, 神林崇, 清水徹男: ナルコレプシーの病態と治療. 治療 89: 87-94, 2007.

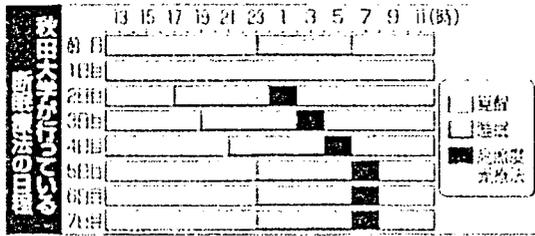
G-2. 学会発表

1. 越前屋勝, 岩城忍, 須田秀可, 佐藤浩徳, 清水徹男: 催眠系薬物の投与により奇異反応を生じた思春期 Non-24 の 2 症例, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
2. 近藤英明, 大木昇, 佐川洋平, 松渕浪子, 武村尊生, 神林崇, 永田晋, 吉田健志, 川崎昭子, 和泉元衛, 菱川泰夫, 清水徹男: Cyclic Alternating Pattern と心拍・血圧変動, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
3. 近藤英明, 大木昇, 佐川洋平, 松渕浪子, 武村尊生, 神林崇, 永田晋, 吉田健志, 川崎昭子, 和泉元衛, 菱川泰夫, 清水徹男: 心拍変動を指標とした睡眠時の自律神経活動, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
4. 川崎昭子, 近藤英明, 永田晋, 吉田健志, 佐川洋平, 松渕浪子, 武村尊生, 神林崇, 和泉元衛, 菱川泰夫, 清水徹男: 睡

- 眠時核心温測定を試み一前額部核心温と直腸温との比較, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
5. 佐川洋平, 近藤英明, 松渕浪子, 武村尊生, 兼子義彦, 神林崇, 菱川泰夫, 清水徹男: アルコールは用量依存的に睡眠中の副交感神経活動を抑制する, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 6. 武村尊生, 武村史, 神林崇, 井上雄一, 内村直尚, 伊藤洋, 内山真, 佐川洋平, 徳永純, 清水徹男: 原発性不眠症の薬物療法による QOL の改善 - プロチゾラムを使用して -, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 7. 北條康之, 越前屋勝, 岩城忍, 安部俊一郎, 三島和夫, 大久保正, 清水徹男: 睡眠導入剤ゾルピデムとセントジョーンズワートとの薬理相互作用, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 8. 田ヶ谷浩邦, 清水徹男, 伊藤洋, 井上雄一, 内村直尚, 江崎和久, 大井田隆, 亀井雄一, 神林崇, 河野正己, 榊原博樹, 塩見利明, 名嘉村博, 古田壽一, 宮崎総一郎, 宮本雅之: 睡眠障害医療における医療機関連携のガイドライン作成に関する研究, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 9. 奥田将人, 児玉亨, 神林崇, 武村尊生, 筒井幸, 佐川洋平, 兼子義彦, 清水徹男: 凍結・解凍を繰り返した脳脊髄液中のヒスタミンの残存率, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 10. 神林崇, 丸山史, 佐藤浩徳, 石川博康, 徳永純, 近藤英明, 佐川洋平, 武村尊生, 筒井幸, 清水徹男: 神経性食思不振症におけるオレキシンとアグーチ関連蛋白 (AgRP), 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 11. 上村(伊藤)佐知子, 神林崇, 近藤英明, 武村尊生, 佐川洋平, 兼子義彦, 奥田将人, 筒井幸, 西野精治, 清水徹男: ナルコレプシーでの髄液トランスフェリンと鉄イオンの増加, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 12. 神林崇, 中島一郎, 高橋利幸, 下畑亨良, 田中恵子, 中村道三, 筒井幸, 林(小川)由理子, 西澤正豊, 清水徹男: 視床下部病変により過眠を来す多発性硬化症とアクアポリン4抗体, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 13. 宮本雅之, 清水徹男, 宮本智之, 平田幸一: 睡眠医療専門施設における神経疾患に関連する睡眠障害の診療の実態, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 14. 相澤里香, 砂原秀樹, 神林崇, 清水徹男: ソーシャルネットワークサービス mixi における「睡眠」関連コミュニティの分析, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
 15. 相澤里香, 砂原秀樹, 神林崇, 清水徹男: CPAP 利用患者における睡眠手帳の導入について, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 東京 2007 年 11 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

睡眠前倒し・高照度光療法… 独自に工夫、効果持続

うつ病 徹夜で改善



睡眠療法は、晩徹夜した直後から効果が表れる

秋田大で臨床研究

徹夜することによってうつ病を治療する「睡眠療法」に、秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野の医師グループが取り組んでいる。一晩眠らないとうつ病が劇的に改善する効果があることは以前から知られていたが、その後眠ると症状が逆戻りするなど欠点もあり、あまり普及しなかった。同グループは断眠だけでなく段階的に睡眠の前倒し、高照度光療法を組み合わせることで、断眠の効果が持続するよう工夫した。十一月から臨床研究を始め、既に効果が出ているという。

即効性が特徴だ。これまで近年その施行方法が進歩する。二日以降は起床後の患者に有効で、副作用が少なく、薬が効きにくい難治性うつ病にも効果がある。薬の副作用が起これやすい患者や高齢者にも実施できるなど利点が多い。

その半面、断眠だけでは効果が長続きしないと国内ではあまり普及しなかったという。しかし、薬を中心とした断眠療法が研究されており、

秋田大のグループは断眠に睡眠位相前進と高照度光療法、抗うつ剤の併用などを加えるなど効果を増やしている。

治療期間は二週間。初日に全断眠（徹夜）し、翌二日は午後五時に就寝。三日目、四日目は就寝時刻を午後七時、午後九時と段階的に遅らせていく。断眠中は観察者が付き添い、眠らないうちにサボットする。まれに疲労感や食欲低下、頭痛などが起きることがある。我慢できない場合は途中で中止することもできる。

同大精神科学分野の越前屋勝講師は「薬物療法

だけでは治療が困難な患者も多い。この治療法を新たに組み入れることによって、病気が長引いている人にも効果が期待できるほか、治療期間の短縮にもつながる可能性が高い」と話している。

問い合わせは秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野 谷 018・884・6122

うつ病の睡眠障害治療における薬剤選択の実態

分担研究者 内山 真

研究協力者 今野千聖

日本大学医学部精神医学系

研究要旨 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。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、2008 年 1 月 9 現在までに有効解答のあった 64 名について検討した。うつ病患者にとって最も苦痛と思われる不眠のタイプはという質問については、入眠障害 59%、中途覚醒 14%、熟眠困難 14%、早朝覚醒 13%であった。うつ病の不眠に対して積極的薬物療法が必要かという質問については、肯定的な解答が 98%あった。入眠障害への第一選択はという問いに対しては、睡眠薬が 88%と最も多く、鎮静系抗うつ薬 6%、抗精神病薬と抗不安薬がそれぞれ 3%であった。中途覚醒に対しては、睡眠薬 53%、鎮静系抗うつ薬 38%、抗精神病薬 9%で、抗不安薬は 0%であった。早朝覚醒については、鎮静系抗うつ薬 47%、睡眠薬が 42%、抗精神病薬が 11%であった。熟眠障害に対しては、鎮静系抗うつ薬 55%、睡眠薬が 27%、抗精神病薬が 13%、抗不安薬が 5%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。鎮静系抗うつ薬では、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。抗不安薬では、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。抗精神病薬では、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。

A. 研究目的

不眠はうつ病の必発症状であり、うつ病患者の生活の質やその苦痛という点からも臨床的に重要な症状である。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と考えられた。したがって、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。

われわれは、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があるかについて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。

B. 研究対象と方法

うつ病の不眠治療に関する調査用紙を独自に作成し、2007年12月に、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日現在までに解答のあった72名のうちで、今回は、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(平均及び標準偏差)であり、現在の主たる臨床の場についての質問では、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。

調査用紙に含めた項目を以下に示す。

1. うつ病と不眠について

- ・うつ病における不眠の頻度
- ・うつ病で最も苦痛が大きい不眠(1つ選択)(入眠困難/中途覚醒/早朝覚醒/熟眠困難)
- ・うつ病の不眠に対応することの重要性

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、抗精神病薬について

それぞれの使用頻度

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

(それぞれ1つ選択)

入眠困難(睡眠薬/鎮静系の抗うつ薬/抗不安薬/抗精神病薬)

中途覚醒(睡眠薬/鎮静系の抗うつ薬/抗不安薬/抗精神病薬)

早朝覚醒(睡眠薬/鎮静系の抗うつ薬/抗不安薬/抗精神病薬)

熟眠困難(睡眠薬/鎮静系の抗うつ薬/抗

不安薬/抗精神病薬)

[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。

C. 結果

うつ病患者にとって最も苦痛と思われる不眠のタイプはという質問については、入眠困難59%、中途覚醒14%、熟眠困難14%、早朝覚醒13%であった(図1)。うつ病の不眠に対して積極的薬物療法が必要かという質問については、肯定的な解答が98%あった。

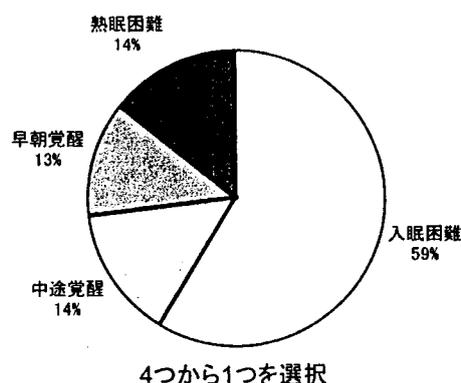


図1: 最も苦痛な不眠のタイプ

入眠障害への第一選択はという問いに対しては、睡眠薬が最も多く、鎮静系抗うつ薬が続いた(図2)。

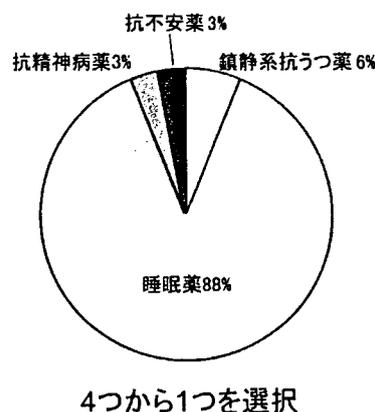
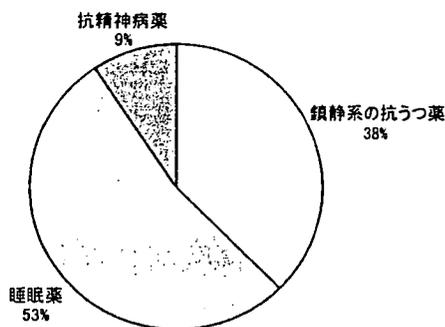


図2: うつ病の入眠障害に使う薬剤

中途覚醒に対しては、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(図3)。

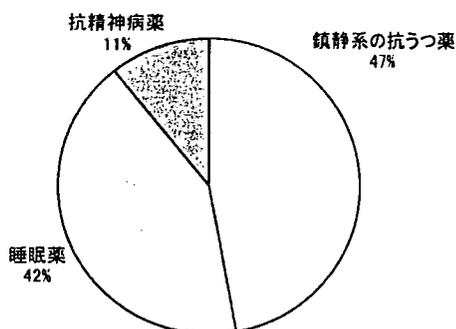
早朝覚醒については、鎮静系抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬と続き、抗不安薬との解答はなかった(図4)。

熟眠障害に対しては、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(図5)。



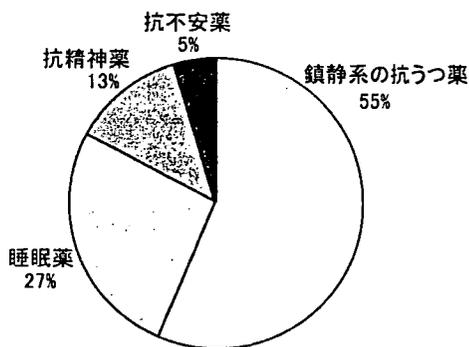
4つから1つを選択

図3:うつ病の中途覚醒に使う薬剤



4つから1つを選択

図4:うつ病の早朝覚醒に使う薬剤



4つから1つを選択

図5:うつ病の熟眠障害に使う薬剤

うつ病の不眠のタイプ別の処方薬剤について、以下から複数選択可能な条件で解答を得た。

- 1: 不安が強い時
- 2: 焦燥感が強い時
- 3: 日中の眠気を防ぎたい時
- 4: 処方回数を減らすため眠前にまとめる時
- 5: 起床時の不調感を改善したい時
- 6: 即効性を期待する時
- 7: 脱力、転倒を防ぎたい時
- 8: 熟眠感の改善を目指したい時
- 9: 入眠困難の改善を目指したい時
- 10: 早朝覚醒の改善を目指したい時
- 11: 中途覚醒の改善を目指したい時
- 12: せん妄を予防したい時
- 13: 妄想を伴ううつ病の時
- 14: その他

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(図6)。

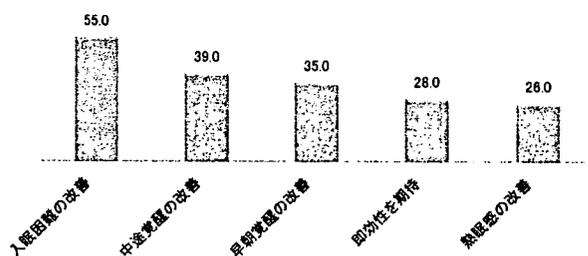


図6:睡眠薬を選択する場合

鎮静系抗うつ薬に関しては、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(図7)。

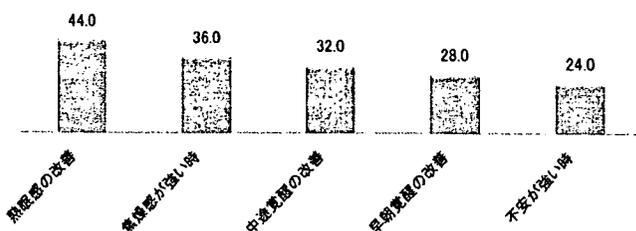


図7:鎮静系抗うつ薬を選択する場合

抗不安薬では、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(図 8)。

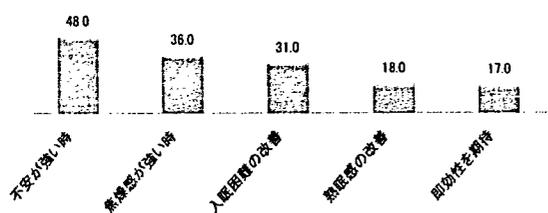


図 8: 抗不安薬を選択する場合

抗精神病薬では、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(図 9)。

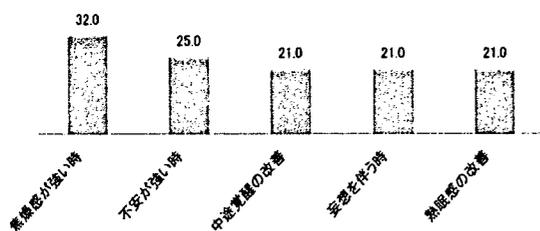


図 9: 抗精神病薬を選択する場合

D. 考察

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。Favaら(2006)は、545例の不眠を伴った大うつ病の患者に対し、朝に SSRI (fluoxetine)を投与することとし、これに加え無作為二重盲験法で就眠前にベンゾジアゼピン受容体作動性の睡眠薬 (eszopiclone)あるいはプラセボを投与して 8 週間の治療経過を観察した。その結果、睡眠薬併用群では睡眠薬非併用群と比べ、4 週後および 8 週後の評価で不眠以外の

抑うつ症状においても有意に大きな改善が認められた。初期に不眠を治療した場合は、初期に睡眠薬による不眠の治療を行わなかった場合に比べて、その後に睡眠薬の投与を中止しても、睡眠の質が良好であることが示されている (Krystal ら, 2007)。

このように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。しかし、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確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

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. Léger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M: An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin* 24:307-17, 2008.
2. Ohida T, Kaneita Y, Osaki Y, Harano S,

- Tanihata T, Takemura S, Wada K, Kanda H, Hayashi K, Uchiyama M: Is passive smoking associated with sleep disturbance among pregnant women? *Sleep* 30:1155-61, 2007.
3. 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 Med* 8:723-32, 2007.
 4. Okawa M, Uchiyama M: Circadian rhythm sleep disorders: characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24-h sleep-wake syndrome. *Sleep Med Rev* 11:485-96, 2007.
 5. 金野倫子, 内山 真: 認知症と睡眠についてのトピックス—レビー小体型認知症と睡眠. *Cognition and Dementia*. 6:52-59, 2007.
 6. 金野倫子, 河合真紀子, 森 宏美, 松崎陽子, 内山 真: 不眠. 女性外来診断マニュアル. 94(suppl.):302-308, 2007.
 7. 内山 真: 睡眠障害の診断と治療. year note 主要病態・主要疾患の論文集 2008. 1603-1619, 2007.
 8. 内山 真: 不眠症とその近接領域. *精神医学*. 49:487-498, 2007.
 9. 内山 真: 睡眠障害. 今日の診断基準. pp. 595-597, 2007.
 10. 内山 真: 眠れない, どうしよう? (うつ病も含む). *糖尿病診療 Q&A*. pp.339-341, 2007.
 11. 内山 真: 不眠・うつ状態の患者にはどう対処すればよいのでしょうか? *糖尿病療養指導 Q&A*. pp.270-272, 2007.
 12. 内山 真: うつ病と睡眠障害. *老年医学*. 45:733-738, 2007.
 13. 内山 真: 不眠を訴える患者へのアプローチ. *medicina*. 44:1242-1245, 2007.
 14. 内山 真: 不眠症の治療による日中の QOL の改善—DAY-QOL study—. *治療*. 89: 2376-2380, 2007.
 15. Sekiguchi K, Shibui K, Li L, Uchiyama M, Akatsuki K, Yoshida M, Masuda Y, Takashima Y: Associations of Daily-Life Related Factors and Occupations Associated with the Accumulation of Somatic or Psychological Complaints in the General Adult Population of Japan. *杏林医学会雑誌*. 37:102-117, 2007.
 16. 金野倫子, 内山 真: 高齢者における睡眠障害とせん妄—その連続性に着目して鑑別と治療を考える—. *精神科治療学*. 22: 991-1000, 2007.
 17. 武村真治, 大井田隆, 兼板佳孝, 内山 真: 睡眠障害の経済的評価. *Geriatric Medicine (老年医学)*. 45:679-685, 2007.
 18. 内山 真: 期待される新規作用機序の睡眠障害治療薬. *臨床精神薬理*. 10:2035-2045, 2007.
 19. 内山 真: 睡眠障害の診断と睡眠薬の使い方. *日本医師会雑誌*. 136:1511-1515, 2007
 20. 内山 真: 季節性感情障害と睡眠. *睡眠医療*. 2:39-44, 2007.
 21. 土井由利子, 岡 靖哲, 堀内史枝, 大川匡子, 内山 真: 子供の睡眠習慣質問票日本語版 The Japanese version of children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-J) の作成. *睡眠医療*. 2:83-88, 2007.
 22. 内山 真: 不眠・睡眠不足とメタボリックシンドローム. *医学のあゆみ*. 223:837-841, 2007.
 23. 内山 真: ナルコレプシー. *こころの病気を知る辞典*. pp.177-180, 2007.
 24. 内山 真: 睡眠障害. *臨床精神医学 必須! 向精神薬の副作用と対策—安全な薬物療法のために—*. 36. 増刊. 98-103, 2007.
 25. 内山 真: 睡眠を調節する 2 つのメカニズム. *薬局*. 59:3-9, 2008.
 26. 内山 真: 睡眠障害治療に有用な臨床検査. *精神科治療学*. 23: 47-53, 2008.

G-2. 学会発表

1. 内山 真: 第27回日本医学会総会. 基調講演 多彩な睡眠障害-パネルディスカッション 日本人の睡眠と生体リズム 睡眠と不眠を科学する-. 主催: 日本医学会. 大阪(大阪国際会議場) 2007.4.6
2. 内山 真: The XV International Congress of The International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. JSPOG seminar 3 (invited lecture) Sleep disorders in women's life. Kyoto (Kyoto International Conference Center) 2007.5.15
3. 金野倫子, 内山 真: 第103回日本精神神経学会総会. シンポジウム5 「精神科一般診療で遭遇する睡眠障害とその対応」 向精神薬による睡眠時随伴症. 高知 2007.5.17
4. 内山 真: 第50回日本糖尿病学会 ランチョンセミナー26. 不眠症と睡眠薬治療. 仙台 2007.5.26
5. 内山 真: 第49回日本老医年学会学術集会 ランチョンセミナー7. 高齢者の不眠とQOL. 第49回日本老医年学会学術集会, 札幌市(ロイトン札幌) 2007.06.21
6. 内山 真: 第10回日本薬物脳波学会学術集会 特別講演. 睡眠障害治療薬剤の効果判定に役立つ睡眠脳波指標 2007.7.6
7. 内山 真: 第29回日本精生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会 シンポジウム: 睡眠のメカニズムと不眠症治療の新展開. 不眠症の病態と不眠症治療の位置づけ. 札幌市(札幌コンベンションセンター) 2007.7.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, Amato D, Roth T.

Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59:1052-60, 2006.

Krystal A, Fava M, Rubens R, Wessel T, Caron J, Wilson P, Roth T, McCall WV. Evaluation of eszopiclone discontinuation after cotherapy with fluoxetine for insomnia with coexisting depression. *J Clin Sleep Med* 3:48-55, 2007.

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

分担研究者 田ヶ谷浩邦¹

研究協力者 三島和夫²、阿部又一郎²

- 1 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部生理機能検査室医長
- 2 国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部

研究要旨 気分障害診療に睡眠医療を展開する際の課題の抽出について、文献による系統的レビューを行った。

- 1) 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。DEX-CRH テストなどの内分泌敬虔さを含めることが有用である。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。

A. 研究目的

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

「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

1. うつ病における不眠

不眠はうつ病の主要症状の一つであり、従来より、視床下部-脳下垂体-副腎系 (HPA axis: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis) との関連が検討されてきた。

a. HPA axis

副腎皮質から分泌されるステロイドホルモンは、ブドウ糖およびタンパク質の代謝に関与する糖質コルチコイド (glucocorticoid)、電解質の貯留、排泄に関与する電解質コルチコイド (鉱質コルチコイド、mineralocorticoid)、性ホルモン (sex hormone) に分類される。糖質コルチコイドは、蛋白、脂質からの糖新生を促進し血糖値を制御しているだけでなく、抗炎症作用、抗発熱作用、抗ショック作用、リンパ球・好酸球・好塩基球数減少作用、赤血球・血小板増加作用、血管収縮作用、胃酸およびペプシン分泌促進作用、抗体産生抑制作用、アレルギー抑制作用などを持ち、とくにストレス負荷時の生体機能維持に深く関わっ

ている。ヒト、サルなどではコルチゾルが、ラット、マウスなどではコルチコステロンが主な糖質コルチコイドである。ステロイドホルモンの作用は、細胞内の受容体を介してDNA転写活性を変化させることにより発現するものと、細胞膜の受容体を介して発現するものがある。糖質コルチコイドの作用は前者による。ステロイドホルモンは細胞膜を容易に通過し、細胞質内の受容体に結合する。この結合体が核内に移行してクロマチンと結合し、DNA転写活性を変化させ、mRNAの生成に影響を与える¹。

HPA axisは糖質コルチコイドの分泌調節を担っているシステムである。視床下部の室傍核 (paraventricular nucleus: PVN) より分泌される副腎皮質ホルモン放出ホルモン (corticotropin releasing hormone: CRH、あるいは副腎皮質ホルモン放出因子 corticotropine releasing factor: CRFとも呼ばれる) は下垂体門脈系により下垂体前葉に運ばれ、副腎皮質ホルモン産生細胞から副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) を分泌させる。ACTHは血流を介して副腎皮質に作用し、糖質コルチコイドを分泌させる¹。CRH受容体は2つ同定されており、CRH1は中枢神経系全体に存在し、下垂体前葉に集中している。CRH2は末梢組織に多く存在し、中枢神経系には少ない²。アルギニン-バソプレッシン (arginine vasopressin) はPVNのCRHニューロンで産生され、単独ではごく弱いACTH分泌作用しか持たないが、CRHによるACTH分泌作用を相乗的に強める^{3,4}。

HPA axisの活動は、1) 体内時計である視交叉上核からの指令による概日リズム (ヒトでは午前中に高く、午後から夜中に低い)、2) 血流中のACTHが視床下部でのCRH分泌を抑制し、血流中の糖質コルチコイドが視床下部からのCRH分泌と下垂体前葉からのACTHの分泌を抑制するというネガティブフィードバック、3) 精神的または身体的ストレス、によって調節されている。ストレスに対する視床下部の反応は、中枢神経系のさまざま

な部位からの入力によって引き起こされるが、中隔野と海馬は HPA axis 活動を抑制し、扁桃核は促進する^{3,4}。中枢神経系には糖質コルチコイド受容体 (GR) と鉱質コルチコイド受容体 (MR) の2つのステロイドホルモン受容体があり、HPA axis のネガティブフィードバックに重要な役割を果たしている。MR は視床下部の PVN では電解質コルチコイドであるアルドステロンと選択的に結合するが、他の部位ではコルチコステロンと選択的に結合する。GR が中枢神経系に広く分布しているのに対し、MR は海馬に多く分布する。MR の方がコルチコステロンに対する親和性が高く、睡眠前半やストレスが少ない状態では糖質コルチコイドの作用は MR によって伝達され、朝や強いストレス下など糖質コルチコイド濃度が高い場合は GR によって伝達されている⁴。

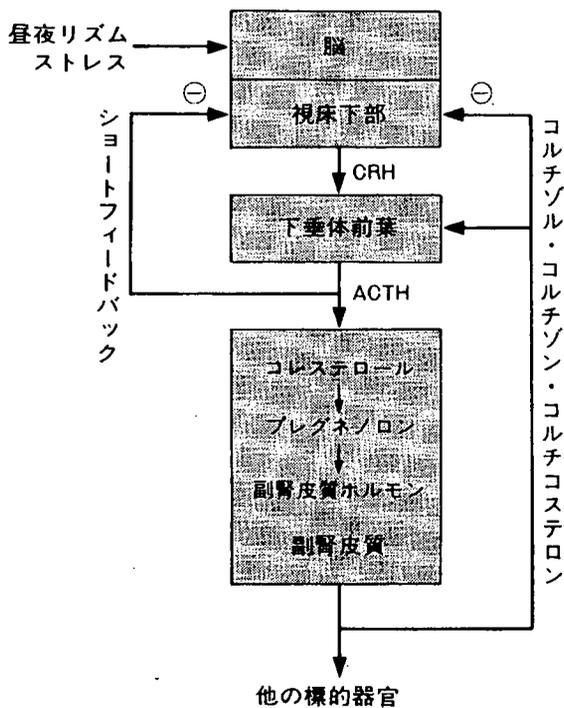


図 1: HPA axis (視床下部-下垂体-副腎皮質系)

HPA axis の活動を評価するには、CRH, ACTH, 糖質コルチコイドの血中、尿中、髄液中濃度測定及び、CRH, デキサメサゾンなどによるホルモン負荷試験が用いられる。

b. HPA axis と睡眠、睡眠障害

従来より、夜間睡眠と多くのホルモンの分泌が密接に関連することが報告されている。とりわけ、成長ホルモン (growth hormone: GH) は睡眠前半の徐波睡眠 (slow wave sleep: SWS) が多く出現する時期に多量に分泌され、コルチゾルは睡眠後半の REM 睡眠や浅い NREM 睡眠が多く出現する時間帯に分泌されることは 1960 年代より報告されており、視床下部を中心としたホルモン系と睡眠が密接に関係していることが明らかになっている^{5,6}。

成長ホルモン放出ホルモン (growth hormone releasing hormone: GHRH) は視床下部より分泌され下垂体前葉の GH 産生細胞からの GH 分泌を促進する。日中にも食事などに伴って少量の GH 分泌がみられるが、睡眠中の多量の GH 分泌 (GH サージ) は睡眠前半の SWS 出現と一致して出現する。断眠などにより睡眠をとる時間帯を変化させると、睡眠中の GH サージの出現は SWS の出現と一致して移動することから、GH サージは睡眠に依存した現象である¹。一方、GHRH を睡眠中に静脈内投与すると SWS が増加する。すなわち、GHRH 系の活動は睡眠によってトリガーされ、同時に睡眠中の GHRH 系活動亢進は睡眠を増強する⁷。

生理的な HPA axis の活動は日常的な睡眠の前半が最低で、睡眠後半から徐々に高まり、朝に最高となり、その後徐々に低下する日内変動を示す。断眠などにより、睡眠をとる時間帯を移動させても ACTH, コルチゾルの分泌リズムは変化しない。恒常環境下で自由継続リズムが出現している状態では ACTH, コルチゾルの分泌が、深部体温リズムやメラトニンリズムと一致する。すなわち、HPA axis 活動の日内変動は体内時計の支配を受けている¹。

CRH 投与は脳波基礎活動の周波数を増加させ、SWS を減少させ、浅い睡眠と覚醒を増加させ、GH サージを抑制する⁸。逆に CRH 分泌を抑制すると、覚醒が減少し、SWS 画像化する。糖質コルチコイド投与はさまざまなフィードバックを介して CRH の

分泌に影響を与えるため、睡眠への作用は投与量によって変化する。少量のヒドロコルチゾンは覚醒を減少させ、SWS を増加させるが、多量のヒドロコルチゾンは覚醒を増加させ、SWS を減少させる^{9,10}。

これらより、日常の睡眠は、睡眠前半には恒常性時機構と関連した GHRH 系の活動が優位で、睡眠後半には概日リズム機構と関連した CRH 系 (HPA axis) の活動が優位になるという 2 つのホルモン系のバランスによって制御されているとされる^{11,12}。

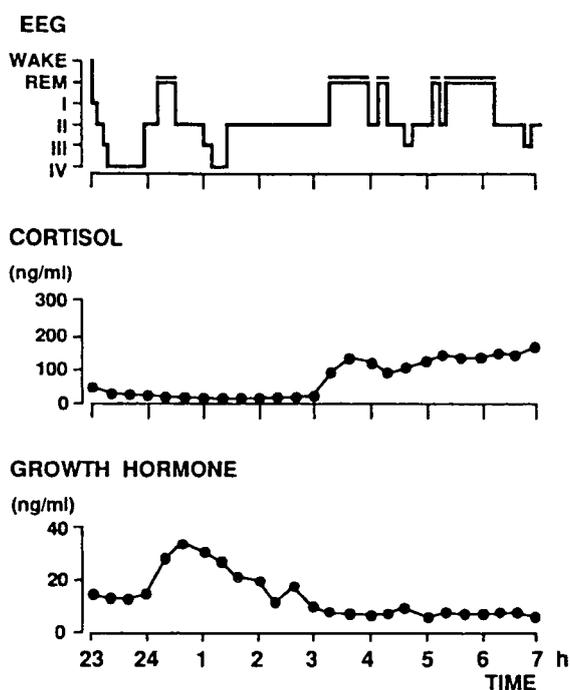


図2: 日常の睡眠スケジュールで見られる睡眠とホルモン分泌の関係

健常者では SWS は睡眠前半に出現し、この時間帯に GH サージがみられ、コルチゾル分泌は最低値となっている。睡眠後半には、SWS、GH 分泌は減少し、コルチゾル分泌が増加する。

断眠は HPA axis の活動を亢進させ、夜間覚醒はパルス状のコルチゾル分泌を引き起こす。朝の覚醒は、自然覚醒か、目覚まし時計による覚醒かにかかわらず、直ちに ACTH とコルチゾルの上昇を引き起こり、約 1 時間これが持続する

(覚醒反応)^{13,14}。

慢性の不眠症においては、HPA axis の活動亢進が睡眠の分断を引き起こし、睡眠の分断がさらに HPA axis の活動亢進を引き起こす悪循環に陥っていると考えられる¹⁵。HPA axis の活動亢進はインタロイキン 6 (IL-6) や腫瘍壊死因子 (TNF) などの疲労を引き起こす免疫因子の分泌異常を引き起こしている可能性がある¹⁶。

睡眠時無呼吸症候群や上気道抵抗症候群ではこれに加えて、頻回の中途覚醒、交感神経系活動の亢進、血中コルチゾル濃度の上昇により、カテコラミン分泌増加、内臓脂肪増加、耐糖能低下などが引き起こされ、メタボリック・シンドロームが引き起こされると考えられる¹⁷。

c. HPA axis とうつ

うつ病患者では、HPA axis の活動亢進が報告されている。ACTH パルス状分泌の頻度が増加し、血中コルチゾル分泌が増加、尿中遊離コルチゾル濃度は健常者の 2 倍にも及び、髄液中コルチゾル濃度、髄液中 CRH 濃度が上昇している^{18,19}。

HPA axis の活動性を評価するホルモン負荷試験では以下のような結果が得られている。未治療のうつ病患者では、CRH の静脈内投与による ACTH 分泌反応が消失している²⁰。これは 1) 慢性の CRH 過剰分泌によって下垂体前葉における CRH 受容体の減少 (ダウンレギュレーション) が起きているため、2) 血中コルチゾル高値による強いネガティブフィードバックのため ACTH 分泌が起こらないため、と考えられる。これらを支持する報告としては、自殺者の死後脳における前頭葉の CRH 受容体減少、コルチゾルの合成阻害剤であるメチラポンを前投与されたうつ病患者において CRH 投与による ACTH 分泌が健常者と同様に出現することがある^{3,18}。

デキサメサゾン抑制試験 (DST) はクッシング病 (下垂体腺腫による ACTH, コルチゾル過剰分泌) とクッシング症候群 (副腎腺腫や異所性ホルモン産生腫瘍によるコルチゾル過剰分泌) などの診

断・鑑別に用いる検査で、GRに選択的に結合する合成ステロイドであるデキサメサゾンを経夜前に投与し、朝のコルチゾール分泌抑制の有無を判定する。うつ病患者の40%程度でDSTによるコルチゾール分泌抑制が欠如している^{3,4,18}。

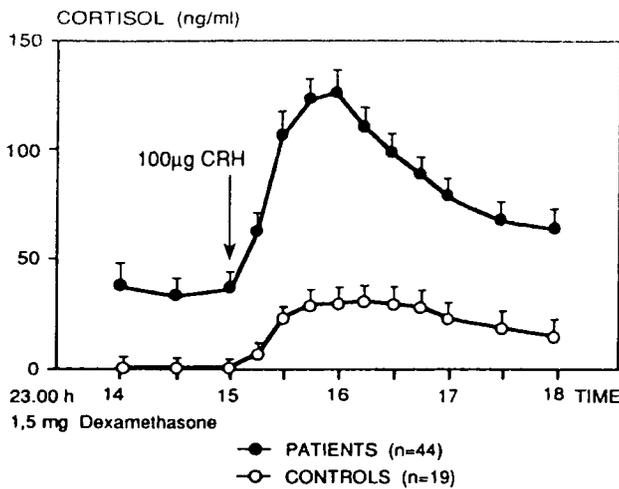


図3:うつ病患者でみられる DEX-CRH テストの異常反応

健常者では前日 23 時にデキサメサゾンを経夜前に投与する(デキサメサゾン抑制試験)と、コルチゾールの分泌が抑制され、15 時に CRH を投与した際に誘発されるコルチゾール分泌量も少ない。うつ病患者では、デキサメサゾンによるコルチゾール分泌抑制が弱いか欠如しており、CRH 投与により大量のコルチゾール分泌が誘発される。

DEX-CRH テストは、DST に CRH 負荷を組み合わせた試験で、翌日 ACTH とコルチゾールを測定しながら、午後に CRH を投与するものである。健常者ではデキサメサゾンにより朝の ACTH とコルチゾール分泌が抑制され、CRH 投与によって ACTH とコルチゾールが少量分泌される。うつ病患者では、健常者よりも強い異常な ACTH とコルチゾールの分泌がみられる^{18,21}。DST でコルチゾール分泌が抑制されるうつ病患者でも、DEX-CRH テストの異常所見が出現する¹⁸。健常者で DEX-CRH テストの際、CRH とバゾプレッシンと同時に投与すると、うつ病患者でみられる反応と

同様の ACTH とコルチゾールの過剰分泌が観察されることから、うつ病患者ではバゾプレッシンの異常も関与していると考えられている¹⁸。抗うつ薬治療によりうつ病が改善すると、この DEX-CRH テストの異常所見が消失する¹⁸。

慢性的な副腎皮質ステロイド高値が、海馬の GR 含有細胞の減少を引き起こし、HP axis 活動の抑制を妨げることで、DST 非抑制のサルでは海馬 GR の選択的減少がみられること、高齢ラットでは海馬 GR が減少しコルチコステロン高値が見られること、うつ病患者のリンパ球で GR が減少していること、などからうつ病患者における HPA axis 活動亢進は GR の機能不全が関与していると考えられる^{3,4}。

中枢神経系の GR が減少する遺伝子変異を持つトランスジェニックマウスは、HPA axis 活動亢進、食欲低下、認知機能障害など、うつ病患者でみられる特徴を示し、多くの行動異常は抗うつ薬投与によって消失した⁴。現在のところメカニズムは不明であるが、抗うつ薬は GR 遺伝子の転写を促進し、GR mRNA を増加させることが動物実験より判明している⁴。ラットでは、抗うつ薬投与後 2~5 週で、海馬と視床下部の MR と GR が増加し、臨床で経験される抗うつ薬の治療効果発現までの時間経過とほぼ一致していることが報告されている^{3,4}。ストレスをかけた場合の ACTH と副腎皮質ステロイドの分泌量は、抗うつ剤を投与されているラットでは低下した。以上より、うつ病患者では辺縁系-視床下部における HPA axis のネガティブフィードバックの機能不全があり、これが HPA axis の活動亢進を引き起こしており、抗うつ薬はこれを正常化すると考えられる^{3,4}。

抗うつ薬の主作用の 1 つであるセロトニン増強作用が、GR や MR を介さずに HPA axis の活動を低下させる可能性も報告されている。不動ストレス下では、GR, MR の変化なしに HPA axis の活動が亢進し、同時にセロトニン系の活動低下がみられる。うつ病患者と同様に、視床下部のセロトニン再取り込みが亢進し、シナプス後セロトニン受容体

(5-HT₂ 受容体)が増加、シナプス前セロトニン受容体(5-HT_{1A} 受容体)が減少する⁴。

うつ病患者に、ハイドロコルチゾン、羊 CRH、プラセボを急性投与した研究では、ハイドロコルチゾンを投与した群で投与翌日にハミルトンうつ病評価尺度の点数が改善した³。ステロイド合成阻害剤であるメチラポンを抗うつ薬治療に上乗せした研究では、メチラポンは抗うつ薬の治療効果を増強するとともに、抗うつ薬の作用発現までの期間を短縮した⁴。

選択的 REM 断眠が抗うつ作用があることが知られている。断眠療法によりうつ症状が改善した患者では、断眠直後にコルチゾル分泌が増加していたが、反応しなかった患者ではベースラインと差がなかった。断眠療法はコルチゾルを増加させることで、うつ病患者の HPA axis に対する負のフィードバックを強化する可能性が示唆されている⁴。

疫学研究より、児童期の虐待経験などの不快な体験が、しばしばうつ病の発病前に存在し、うつ病の重症度、再発危険性、治療抵抗性と関連していることが判明している。動物実験より、周産期、乳児期の強いストレスが、個体の発達に影響を及ぼし、ストレス脆弱性を高めることが判明している。親と長時間分離させられたラットでは視床下部の CRH と CRH mRNA が増加し、静止ストレス負荷後の CRH の回復も有意に延長し、HPA axis の活動が亢進していた³。

うつ病における HPA axis 活動亢進を治療のターゲットとして、CRH 阻害剤や GR 阻害剤が抗うつ薬として開発されている⁴。

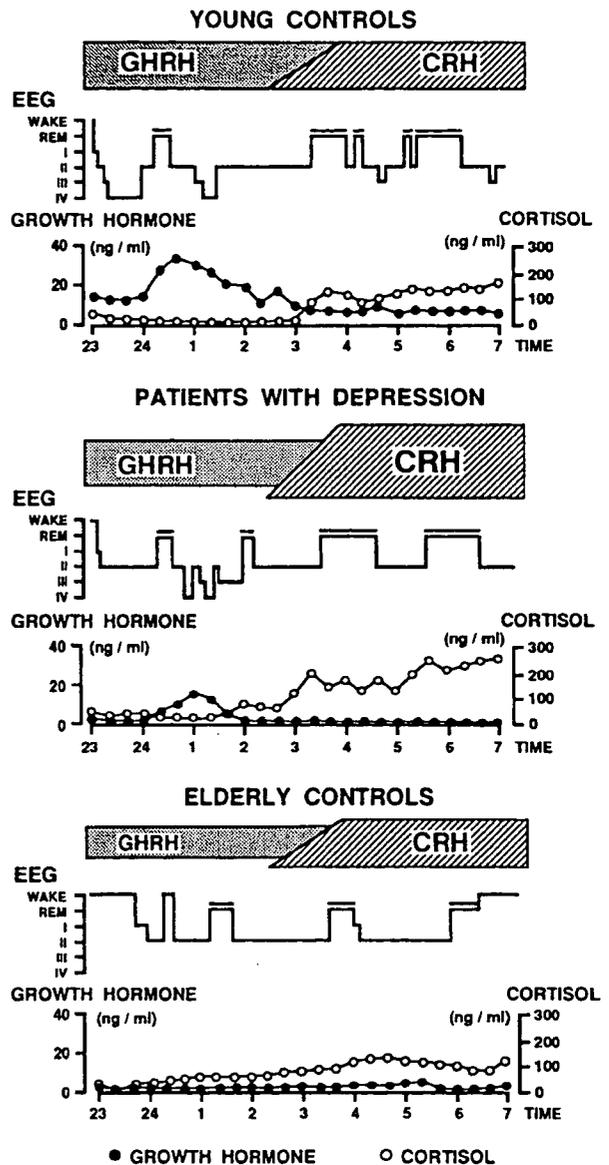


図 4: Ehlers と Kupfer のモデルに基づく若年健常者、うつ病患者、老年健常者の睡眠とホルモン分泌の関係

d. うつ病でみられる睡眠の変化と HPA axis

うつ病患者のほとんどで不眠が出現する。うつ病では、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒のすべての型の不眠が出現するが、早朝覚醒はうつ病に特徴的な不眠であるといわれる。うつ病患者の睡眠を終夜睡眠ポリグラフィを用いて検討した研究では、睡眠が浅く中途覚醒が多い、REM 潜時が短縮、REM 密度が増加、SWS 潜時が増加、NREM 睡眠中の徐波の減少などが報告されている⁹。

うつ病にみられる CRH 系 (HPA axis の活動) が亢進し、GHRH 系とのバランスが崩れた状態を、

Ehlers と Kupfer のモデルを当てはめて、若年健常者と比較してみると以下ようになる。若年健常者では、睡眠前半において GHRH 系の活動が優位で SWS が多量に出現するとともに GH サージが出現する。睡眠後半では CRH 系の活動が優位に切り替わり、コルチゾールの分泌が開始されるとともに SWS は少量となる。うつ病患者では HPA axis (CRH 系) の活動亢進により、CRH が過剰に分泌されるため、睡眠前半の GHRH 系の活動が抑制され GH 分泌が減少するとともに、睡眠が浅くなり、入眠潜時延長、SWS 減少、SWS 潜時延長が引き起こされる。睡眠後半ではさらに CRH 系活動が亢進するため、中途覚醒や早朝覚醒が引き起こされる⁹⁾。

高齢者では、睡眠が浅くなり、入眠困難や、中途覚醒、早朝覚醒がみられる。高齢健常者の睡眠中のホルモン分泌を調べると、コルチゾール分泌は若年者と変化ないが、GH 分泌は低下している。高齢健常者では、うつ病でみられるような HPA axis の活動亢進はないが、GHRH 系の活動が低下しているため、CRH 系と GHRH 系の活動のバランスが崩れ、うつ病でみられるような睡眠の変化が出現すると考えられる⁹⁾。

文献(うつ病における不眠)

- 川上正澄. 入門内分泌生理学. 東京: 南江堂 1986
- Reul JM, de Kloet ER. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*. 1985 Dec;117(6):2505-11.
- Mello AA, Mello MF, Carpenter LL, Price LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003 Oct;25(4):231-8.
- Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004 May;29 (3):185-93.
- Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. Growth hormone secretion during sleep. *Journal of Clinical Investigation*. 1968;47(9):2079-90.
- Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman. LG. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-walking cycles. *Science*. 1969;165 (892):513-5.
- Steiger A, Guldner J, Hemmeter U, Rothe B, Wiedemann K, Holsboer F. Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology*. 1992 Oct;56(4):566-73.
- Holsboer F, von Bardeleben U, Steiger A. Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology*. 1988 Jul;48(1):32-8.
- Friess E, Wiedemann K, Steiger A, Holsboer F. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man. *Advances in neuroimmunology*. 1995;5(2): 111-25.
- Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 May;90(5):3106-14.
- Ehlers CL, Kupfer DJ. Hypothalamic peptide modulation of EEG sleep in depression: a further application of the S-process hypothesis. *Biological Psychiatry*. 1987;22(4):513-7.
- Ehlers CL, Reed TK, Henriksen SJ. Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity

- in rats. *Neuroendocrinology*. 1986;42(6): 467-74.
13. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry*. 1991 Mar 15;29(6): 575-84.
14. Follenius M, Brandenberger G, Bandesapt JJ, Libert JP, Ehrhart J. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep*. 1992 Feb; 15(1): 21-7.
15. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Aug;86(8): 3787-94.
16. Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2002 Mar;31(1):15-36.
17. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 Mar; 85(3):1151-8.
18. Holsboer F, Grasser A, Friess E, Wiedemann K. Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994 Nov 30;746:345-59; discussion 59-61.
19. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 1984 Dec 14;226(4680): 1342-4.
20. von Bardeleben U, Stalla GK, Muller OA, Holsboer F. Blunting of ACTH response to human CRH in depressed patients is avoided by metyrapone pretreatment. *Biol Psychiatry*. 1988 Nov;24(7):782-6.
21. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of psychiatric research*. 1994 Jul-Aug;28(4): 341-56.
2. 単極性うつ病と睡眠
- a. うつ病と睡眠障害の併存
- 単極性うつ病(以降、うつ病、もしくは大うつ病と記載)は一般人口の4%以上(日本人では12ヶ月有病率2.2%、生涯有病率7%)が罹患し、臨床的にも社会経済的にも甚大な影響をもたらす深刻な疾患である¹。うつ病にしばしば睡眠障害が合併する。過眠は不眠ほど一般的ではないが、非定型うつ病を始めとする一部のうつ病で認められる。睡眠障害はうつ病の症候であると同時に予兆・リスク要因であり、また抗うつ薬療法の副作用であり、患者により様々な様式で出現する。
- 従来、メランコリー型など定型的な内因性うつ病では早朝覚醒が特徴的であるとされてきたが、最近の操作型診断基準によるうつ病患者の不眠ではやや異なった特徴が認められる。不眠をともなった大うつ病外来患者の調査によれば、不眠のタイプ別では入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒がそれぞれ1/3を占め、一部の患者ではこれら3タイプの不眠が全て認められたという²。日本人を対象とした大規模疫学調査においても、The Center for Epidemiologic Studies Depression Scaleで高得点を示した気分障害が疑われる群では早朝覚醒よりも入眠障害の頻度が高く、また高頻度に日中の過眠を訴えていた³。
- 臨床現場においても、不眠症患者にもっとも高

頻度で認められる精神疾患はうつ病である。Fordらは、米国のある地域住民約8000人の調査から10%程度が持続性の不眠症状を訴え、その40%が何らかの精神疾患を合併し、その内訳として1/5が気分障害圏であったと報告している⁴。また、PSGで確定診断された不眠症患者を対象とした調査研究では、その35%が精神疾患を有し、さらにその半数は気分障害であったとされる⁵。別のフィールド調査の結果でも、DSM-IV診断による睡眠障害患者では「精神疾患に起因する睡眠障害」の頻度が最も高く、次いで原発性不眠であった⁶。小児・発達期の不眠にもうつ病は高頻度で合併する。717名の11歳児童のうち、睡眠障害を有していた児童の25%が同時に不安もしくはうつ状態を呈していたという⁷。一方、睡眠障害のない児童では精神症状を有していたのは5%に止まっていた。これらのデータからも、持続する不眠を訴える患者ではうつ病を合併している可能性を疑う必要があることが示唆される。

b. うつ病での睡眠構築の特徴

うつ病患者の睡眠特徴として、睡眠効率の低下、徐波睡眠の減少、REM潜時の短縮、REM睡眠などが挙げられる⁸。とりわけREM活動の亢進は、多くの古典的抗うつ薬がREM睡眠を抑制し、REM潜時を延長させること⁹、REM断眠が抗うつ効果を発揮すること^{10,11}などから、うつ病の病因に強い関連性を持った所見であると考えられてきた。うつ病の睡眠特徴と臨床症状との間には相関関係があり、REM活動が活発なほど(NREM睡眠が短いほど、深睡眠が少ないほど)うつ症状が重篤であったという²。ただし、小児・発達期のうつ病患者でも同様な睡眠異常が認められるのか意見の一致をみていない^{12,13,14}。思春期のうつ病患者でもREM活動の亢進が報告されているが、深睡眠などほかのパラメータについては対照健常群に比較して有意な変化を認めなかったとの報告もある^{13,15}。

c. うつ病での残遺症状

うつ病の治療の際には「寛解」が一つの目標になる。一般的には17項目ハミルトンうつ病評価スケール(HAM-D)7点以下の状態が2週間以上6ヶ月未満持続した場合を「寛解」と定義し、「回復」は「寛解」が6ヶ月以上持続した場合と定義されることが多い¹⁶。既存の抗うつ薬は明らかな臨床効果を発揮するものの、うつ病の完治を服用患者の大部分で期待できるほど優れた薬物ではなく、治療を受けた多くのうつ病患者が残遺症状を抱えているという現実がある^{17,18,19,20}。実際、抗うつ薬の服用により患者の1/3は寛解に至るが、1/3は部分寛解にとどまり、1/3は抗うつ薬に反応しない^{19,21}。Favaらによれば、抗うつ薬に反応して寛解状態に至ったケースでも、全般不安、心気、焦燥などの残遺症状がしばしば認められ、残遺症状が全く無かったのは服用患者のわずか12.2%のみであったという²²。すなわち、現行の薬物療法では抑うつ症状を軽減させることは可能であるものの、うつ病を根治させることは容易ではないことが分かる。たとえ寛解に至ったとしてもこれは無症候と同義ではなく、真の回復とは異なる。

残遺症状はうつ病患者の予後を悪化させる大きな要因である。なぜならば、残遺症状は大うつ病の再発^{18,21,23,24}や再燃^{18,25}に関連するからである。残遺症状のあるうつ病患者の再発頻度は、完全寛解者(無症状者)のその3-6倍高いとされる²¹。大うつ病入院患者を対象とした調査では、寛解時に残遺症状のあった群では再発率が76%であったのに対して、残遺症状が無かった群では25%であったという¹⁸。また、残遺症状は社会機能を大きく低下させる^{20,24,26,27,28}。残遺症状があると、それがそれが軽度であっても対人・対社会関係が大きく障害され、経過中の公的補助の受給、精神科入院、希死念慮や自殺企図のリスクが高まるとされる。

d. 予兆・再発リスクとしての残遺不眠

不眠はうつ病患者における最も一般的な残遺

症状の一つである^{17, 29, 30}。Nierenberg らが行った 215 名のうつ病患者を対象にしたオープン試験によれば、フルオキセチン（国内治験中の SSRI/後述、20 mg/日）を 8 週間服用した際に 108 人（50.2%）で寛解が得られたものの、抑うつ症状が完全に消失したのはわずか 6 人に 1 人（17.6%）であり、4 人に 1 人（25.9%）は一つの残遺症状、半数以上（56.5%）は 2 つ以上の残遺症状を抱え、これら残遺症状の中で最も頻度の高いものが不眠であったという¹⁷。

うつ病診療において患者の睡眠状態を注意深く観察することによってうつ病の発症や再発を予見できるかもしれない。なぜならば、睡眠障害はうつ病の予兆として発症・再発に先だって出現する可能性があるからである^{4, 32, 33, 34}。例えば Ford らによる調査研究によれば⁴、調査開始時点と 1 年後の追跡調査時の両方で不眠を有していた群（持続不眠群）では良眠群に比較してうつ病への罹患リスクが 40 倍ほど高かった。逆に、調査開始時点で不眠があっても調査期間中に不眠が解消した群ではうつ病罹患リスクは良眠群と同等程度に低かった。このことは不眠治療がうつ病発症の抑止に有効であることを示している。若年成人のコホートでも同様の結果が得られている。ミシガン州の 21 歳から 30 歳までのランダムサンプルを対象としたコホート研究によれば、調査開始時点でのインタビューで不眠の履歴が確認された者は、履歴のない者に比較してその後 3 年間でのうつ病の罹患リスクが 4 倍高かったという³¹。睡眠状態は小児・思春期におけるうつ病の有意な予測因子にもなり得る。入眠潜時の延長は思春期でのうつ病罹患率の予測因子に、小児・思春期のうつ病患者の寛解期における睡眠効率の低下や入眠時刻の遅延はうつ病の再発の予測因子となる。Emslie らによれば、入眠時刻が遅延している患者では、そうでない者に比較して再発リスクが 2 倍高かったという³⁴。また不眠は治療抵抗性のサインであったり³⁵、自殺のリスクを高めている可能性³⁶も指摘されている。

e. 抗うつ薬が睡眠に及ぼす作用

多くの古典的抗うつ薬は REM 睡眠を抑制し、REM 潜時を延長する⁹。このことから、抗うつ薬の REM 抑制作用は効果発現の作用機序の一端をしめると考えられた時期もあったが¹¹、その後に登場した新規の抗うつ薬は REM 睡眠への作用は乏しいものも多い。うつ病の不眠は主としてセロトニン（5-HT）₂ 受容体刺激から生じると考えられている。各抗うつ薬が有する深睡眠増加作用や副作用としての不眠も 5-HT₂ 受容体への親和性から解釈できる場合が多い。

1) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI)

選択的に 5-HT の再取り込みを阻害する SSRI では、5-HT₂ 受容体刺激作用から生じる不眠と焦燥がもっとも一般的な副作用である。健常者を対象にした試験では、パロキセチン（パキシル®）を 16 日間服用した後にはプラセボ服用時に比較して REM 睡眠の減少、REM 潜時の延長、実質睡眠時間の短縮、睡眠効率の低下が認められた³⁷。うつ病患者を対象にした試験においても、フルオキセチン（国内治験中）を 8 週間服用した後には、中途覚醒の増加、覚醒時間尾の延長、睡眠効率の低下が認められた³⁸。不眠はフルオキセチン服用後の早期に出現することもあれば、後期に出現することもある³⁹。

2) 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI)

ベンラファキシンやデュロキセチン（国内治験中）などの SNRI も SSRI と同様な睡眠修飾作用を有し、高頻度に不眠を誘発する。健常被験者を対象にした試験では、ベンラファキシンを連続 4 日間投与したところ、夜間覚醒時間と stage 1 の有意な増加、stage 2 と stage 3 の有意な減少が認められ、同時に REM 睡眠はほぼ全例で完全に抑制されたという⁴⁰。

3) ネファゾドン (Nefazodone)

ネファゾドン（国内治験中止）はトラゾドンと化学