構造が類似しており、5-HT2 受容体遮断作用と弱い 5-HT 及び NE 再取り込み阻害作用を有する。SSRI とは異なり、睡眠の連続性を改善させ(睡眠効率の上昇、中途覚醒の減少など)、同時に REM 睡眠を増加させる[38, 41, 42]。不眠を合併する大うつ病患者を対象とした薬物比較投与試験によれば[38]、ネファゾドンを8週間にわたり投与した後には睡眠効率の上昇と中途覚醒の減少が認められたが、フルオキセチン投与時にはそれらのパラメータは増悪した。またネファゾドン投与時には REM 睡眠が有意に増加したが、フルオキセチン投与時には逆に減少した。すなわち、ネファゾドンはフルオキセチンと同等の抗うつ作用を有するが、睡眠構築はより改善される。ネファゾドンの睡眠改善作用は 5-HT2 受容体遮断作用によると考えられる。

4)ミルタザピン(Mirtazapine)

ミルタザピン(国内治験中)は三環系の非定型抗うつ薬であり、シナプス前α2 自己受容体およびα2 ヘテロ受容体の拮抗薬であり、結果的に NE および 5-HT の放出を増加させる。また同時にミルタザピンは 5-HT2 および 5-HT3 受容体の強力な遮断作用を持つ。ミルタザピンは入眠潜時を短縮し、睡眠効率を改善し、総睡眠時間を延長する。その作用機序の一部にはヒスタミン受容体拮抗作用も関与しているとされる。健常被験者を対象としたミルタザピンの単回投与試験では、プラセボに比較して入眠潜時の短縮、stage 1 の減少、深睡眠の増加、REM 潜時の延長、夜間中途覚醒の減少など有意な睡眠促進効果が観察された[43]。大うつ病患者を対象とした臨床試験では、ミルタザピンを 2 週間にわたり投与した後には入眠潜時、睡眠効率、WASO などの客観的睡眠パラメータが有意に改善した[44]。ミルタザピンの深睡眠増加作用もまた 5-HT2 受容体遮断作用によると考えられている。

5)ブプロピオン(Bupropion)

ブプロピオンは NE と DA の再取り込み阻害作用を有する。ブプロピオンは刺激性抗うつ薬として知られており、睡眠を障害しやすい[45]。ブプロピオンは SSRI と同等程度に不眠を誘発するが、REM 潜時短縮とレム睡眠増加をもたらす点で SSRI と異なる[46]。REM 睡眠が増加する作用機序は不明である。

6) 三環系抗うつ薬 (Tricyclic Antidepressants; TCAs)

TCAsの睡眠に及ぼす作用は薬剤により異なる。デシプラミンやプロトリプチリンなどは睡眠効率を低下させ、WASO を増加させる。健常被験者を対象とした臨床試験では、デシプラミンはプラセボに比較して睡眠の連続性を低下させた[47]。一方、アミトリプチリンやトリミプラミンには睡眠改善作用があり、それらの効果の一部は強いヒスタミン受容体遮断作用による。アミトリプチリンは投与 2 週間ほどで有意な不眠改善作用を発揮する[35]。その抗うつ作用と睡眠改善作用の様式はミルタザピンと類似している[48]。

7) モノアミン酸化酵素阻害剤 (Monoamine Oxidase Inhibitors: MAOIs)

MAOIs は入眠潜時を延長させ、睡眠効率を低下させる傾向がある。MAOIs は REM 睡眠を著しく抑制し[49]、時には治療初期に REM 睡眠を消失させるときもある。MAOIs の中断時には著しいリバウンドがあり、服用時の 250%まで REM 睡眠が増加すると報告されている[50]。

f. うつ病に合併する不眠の治療

持続する不眠は患者にとって耐え難いものであるため、うつ病に合併した不眠に対して早期に治療介入し、良質な睡眠を維持することは、うつ病患者の日中の機能を回復させ、QOL を著しく向上させる。さらに不眠の改善は、主観的な苦痛を緩和するのみならずうつ病の再発を予防する一助となる。

ただし、うつ病に合併した不眠対処法に関するコンセンサスが十分に得られているとは言い難い。うつ病診療では抗うつ薬の単剤療法が推奨され、睡眠薬の併用は極力避けるべきであるとの主張が

ある。その論拠として、鎮静系薬剤・睡眠薬を併用することは持ち越し効果などの副作用のため服用コンプライアンスを低下させる危惧を挙げる。また、うつ病が改善すれば随伴する不眠や日中の眠気も平行して消失するであろうという期待から、うつ病が持続している間は睡眠障害に対する積極的な治療は無用であるとの意見さえ聞かれる。しかしながら、これらは医学的根拠に乏しい不合理な主張である。現在では睡眠薬の使用に際して、薬動態を十分にコントロールした投与設計が可能であり、認容性も十分高い。また、不眠はうつ病に起因する'secondary insomnia'であるからうつ病の治癒とともに不眠も改善するという発想はこれまで述べた臨床研究の結果からも支持されない。2005 年に報告された NIH Consensus Statement で指摘されているように、'secondary insomnia'の概念はきわめて曖昧であり、その医学生物学的基盤は明らかではなく、むしろ適切な早期治療介入を遅らせる危険性がある [51]。したがって、うつ病患者で認められる不眠は'comorbid insomnia'として捉え、積極的に治療介入すべき併発疾患であると認識すべきである。

治療には、基軸となる抗うつ薬に加えて、睡眠薬、抗けいれん薬、抗ヒスタミン薬、鎮静系抗うつ薬(トラゾドン、少量の三環系)などが選択肢となる。不眠を誘発しやすい SSRI 服用患者の多くは同時に睡眠薬を服用している。メディケイドの 1993 年度のデータによれば、SSRI 服用患者の約 1/3 が抗不安薬系睡眠薬を服用し、15～18%の患者が睡眠薬を服用していたという [52]。内訳は、パロキセチン(パキシル®)服用者の 41.7%、サートラリン(ジェイゾロフト®)服用者の 35.8%、フルオキセチン服用者の 33.1%であった。このように SSRI 服用患者の相当数が睡眠改善薬を服用している背景には、残遺症状としての不眠の存在の他に、副作用としての不眠が高頻度であることも関与している。

不眠が強いうつ病にはしばしばトラゾドンが併用される。Dording らが行った調査によれば [53]、SSRI による不眠に対して米国の臨床医の 78%がトラゾドンを第一選択していた。別の調査では、トラゾドンの処方は主として SSRI 服用患者(27%)に対してなされ、三環系抗うつ薬服用者(13%)に対する処方の倍以上であった [54]。これらのデータは抗うつ薬服用者での不眠対処のニーズが高いことと、トラゾドンの使い勝手の良さを示している。しかし、うつ病患者の不眠に対して、もしくは SSRI 誘発性の不眠に対してトラゾドンを用いることの妥当性を検証した、十分に規模が大きく、エビデンスレベルの高い研究は実は行われていない。うつ病に合併した不眠 [55] および気分変調症に合併した不眠 [56] に対するトラゾドンの単回投与の効果、SSRI 誘発性不眠に対するトラゾドンの急性効果 [57] を観察したごく小規模な研究があるのみで、臨床で行われているようなトラゾドンの長期投与時の睡眠維持作用については情報がない。

うつ病に合併した不眠、残遺不眠に対する薬物療法エビデンスとしては、ロルメタゼパム [58]、ゾルピデム [59]、ロラゼパム [60]、エスゾピクロン [61]、メラトニン [62]、ミルタザピン [53]、ガバペンチン [63] などに関するものがある。ごく最近、Non-BZP 系睡眠薬であるエスゾピクロンを SSRI と併用することの有用性を検証した大規模な偽薬対照無作為化比較試験が行われた [61]。この試験では大うつ病の治療初期からエスゾピクロンを SSRI に併用することにより、SSRI 単剤使用時よりも急速かつ有意に優れた抑うつ症状の改善が得られることを示したほか、少なくとも投与 10 週間目までは認容性に関しても問題が無いことを明らかにした。今後は、睡眠薬と抗うつ薬の併用が、急性期治療だけではなく完全寛解率や残遺症状の減少に貢献するか検討する必要がある。

g. うつ病に合併する日中の眠気とその治療

日中の眠気もまたうつ病患者で認められる頻度の高い症状の一つである [17]。うつ病患者の眠気は、SSRI をはじめとする抗うつ薬の副作用のほか [39]、

睡眠時無呼吸やムズムズ脚症候群などさまざまな睡眠障害が合併した結果として生じている可能性を考慮しなければならない。また、SSRI やSNRI 自体がムズムズ脚[64]や周期性四肢運動障害[65]を増加させるという報告もある。うつ病に合併する眠気の治療に際しては上記のような背景要因の解消が優先される。最近では、うつ病患者、特に SSRI 服用中の患者の日中の眠気や疲労感の改善にモダフィニルが有効であるという報告がなされている[66, 67, 68, 69]。

文献(単極性うつ病と睡眠)

1. Narrow WE, Rae DS, Robins LN, and Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry* 59: 115-123, 2002.
2. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Thase ME, Tu X, and Kupfer DJ. Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables? *Biol Psychiatry* 42: 904-913, 1997.
3. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, and Fujita T. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 67: 196-203, 2006.
4. Ford DE and Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *Jama* 262: 1479-1484, 1989.
5. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, Karacan I, Kupfer DJ, Lemmi H, Miles LE, Orr WC, Phillips ER, Roth T, Sassin JF, Schmidt HS, Weitzman ED, and Dement WC. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *Jama* 247: 997-1003, 1982.
6. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Hauri PJ, Roth T, Stepanski EJ, Thorpy MJ, Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, and et al. Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Am J Psychiatry* 151: 1351-1360, 1994.
7. Johnson EO, Chilcoat HD, and Breslau N. Trouble sleeping and anxiety/depression in childhood. *Psychiatry Res* 94: 93-102, 2000.
8. Thase ME. Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 4: 55-65, 1998.
9. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 17: 28-31; discussion 46-28, 1999.
10. Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, and Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 14: 49-63, 1990.
11. Sharpley AL and Cowen PJ. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 37: 85-98, 1995.
12. Dahl RE, Ryan ND, Birmaher B, al-Shabbout M, Williamson DE, Neidig M, Nelson B, and Puig-Antich J. Electroencephalographic sleep measures in prepubertal depression. *Psychiatry Res* 38: 201-214, 1991.
13. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Rintelmann JW, and Roffwarg HP. Children with major depression show reduced rapid eye movement latencies. *Arch Gen Psychiatry* 47: 119-124, 1990.
14. Khan AU and Todd S. Polysomnographic

findings in adolescents with major depression. *Psychiatry Res* 33: 313-320, 1990.
15. Goetz RR, Puig-Antich J, Dahl RE, Ryan ND, Asnis GM, Rabinovich H, and Nelson B. EEG sleep of young adults with major depression: a controlled study. *J Affect Disord* 22: 91-100, 1991.
16. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62, 1960.
17. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ, 3rd, Rosenbaum JF, and Fava M. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 60: 221-225, 1999.
18. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, and Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25: 1171-1180, 1995.
19. Fava M and Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 19: 179-200, 1996.
20. Kennedy N and Paykel ES. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord* 80: 135-144, 2004.
21. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, and Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci* 27: 241-247, 2002.
22. Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canestrari R, and Morphy MA. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 151: 1295-1299, 1994.
23. Flint AJ and Rifat SL. Two-year outcome of psychotic depression in late life. *Am J Psychiatry* 155: 178-183, 1998.
24. Judd LL, Akiskal HS, and Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord* 45: 5-17; discussion 17-18, 1997.
25. Thase ME, Simons AD, McGeary J, Cahalane JF, Hughes C, Harden T, and Friedman E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry* 149: 1046-1052, 1992.
26. Papakostas GI, Petersen T, Denninger JW, Tossani E, Pava JA, Alpert JE, Nierenberg AA, and Fava M. Psychosocial functioning during the treatment of major depressive disorder with fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 24: 507-511, 2004.
27. Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, and Hwang SS. Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 49: 761-768, 1992.
28. McCall WV. A psychiatric perspective on insomnia. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 10: 27-32, 2001.
29. Fava GA, Fabbri S, and Sonino N. Residual symptoms in depression: an emerging therapeutic target. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 1019-1027, 2002.
30. Menza M, Marin H, and Opper RS. Residual symptoms in depression: can treatment be symptom-specific? *J Clin Psychiatry* 64: 516-523, 2003.
31. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, and Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 39: 411-418, 1996.

32. Riemann D and Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 76: 255-259, 2003.
33. Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA, and Strawbridge WJ. Sleep complaints and depression in an aging cohort: A prospective perspective. *Am J Psychiatry* 157: 81-88, 2000.
34. Emslie GJ, Armitage R, Weinberg WA, Rush AJ, Mayes TL, and Hoffmann RF. Sleep polysomnography as a predictor of recurrence in children and adolescents with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 4: 159-168, 2001.
35. Casper RC, Katz MM, Bowden CL, Davis JM, Koslow SH, and Hanin I. The pattern of physical symptom changes in major depressive disorder following treatment with amitriptyline or imipramine. *J Affect Disord* 31: 151-164, 1994.
36. Agargun MY, Kara H, and Solmaz M. Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 31: 377-381, 1997.
37. Sharpley AL, Williamson DJ, Attenburrow ME, Pearson G, Sargent P, and Cowen PJ. The effects of paroxetine and nefazodone on sleep: a placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 126: 50-54, 1996.
38. Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, Vogel GW, Kaplita SB, Fleming JB, Montplaisir J, Erman MK, Albala BJ, and McQuade RD. Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 44: 3-14, 1998.
39. Zajecka J, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Tamura RN, Sundell KL, Michelson D, and Beasley CM, Jr. Changes in adverse events reported by patients during 6 months of fluoxetine therapy. *J Clin Psychiatry* 60: 389-394, 1999.
40. Salin-Pascual RJ, Galicia-Polo L, and Drucker-Colin R. Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry* 58: 348-350, 1997.
41. Armitage R, Yonkers K, Cole D, and Rush AJ. A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 17: 161-168, 1997.
42. Manber R, Rush AJ, Thase ME, Amow B, Klein D, Trivedi MH, Korenstein SG, Markowitz JC, Dunner DL, Munsaka M, Borian FE, Martin, and Keller B. The effects of psychotherapy, nefazodone, and their combination on subjective assessment of disturbed sleep in chronic depression. *Sleep* 26: 130-136, 2003.
43. Ruigt GS, Kemp B, Groenhout CM, and Kamphuisen HA. Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 38: 551-554, 1990.
44. Winokur A, DeMartinis NA, 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, and Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 64: 1224-1229, 2003.
45. DeVane CL. Differential pharmacology of newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20: 85-93, 1998.
46. Nofzinger EA, Reynolds CF, 3rd, Thase ME, Frank E, Jennings JR, Fasiczka AL, Sullivan LR, and Kupfer DJ. REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. *Am J Psychiatry* 152: 274-276, 1995.

47. Chalon S, Pereira A, Lainey E, Vandenhende F, Watkin JG, Staner L, and Granier LA. Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 177: 357-365, 2005.
48. Kasper S, Zivkov M, Roes KC, and Pols AG. Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. *Eur Neuropsychopharmacol* 7: 115-124, 1997.
49. Landolt HP and de Boer LP. Effect of chronic phenelzine treatment on REM sleep: report of three patients. *Neuropsychopharmacology* 25: S63-67, 2001.
50. Monti JM. Effect of a reversible monoamine oxidase-A inhibitor (moclobemide) on sleep of depressed patients. *Br J Psychiatry Suppl* 6: 61-65, 1989.
51. NIH-Consensus-Statement. NIH State-of-the-Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *NIH Consens State Sci Statements* 22: 1-30, 2005.
52. Rascati K. Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine with antianxiety/sleep medications. *Clin Ther* 17: 786-790, 1995.
53. Dording CM, Mischoulon D, Petersen TJ, Kornbluh R, Gordon J, Nierenberg AA, Rosenbaum JE, and Fava M. The pharmacologic management of SSRI-induced side effects: a survey of psychiatrists. *Ann Clin Psychiatry* 14: 143-147, 2002.
54. Clark NA and Alexander B. Increased rate of trazodone prescribing with bupropion and selective serotonin-reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants. *Ann Pharmacother* 34: 1007-1012, 2000.
55. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Strobl R, Gollner D, Prause W, and Saletu B. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 249-260, 2002.
56. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Semler B, Decker K, Parapatics S, Tschida U, Winkler A, and Saletu B. Insomnia related to dysthymia: polysomnographic and psychometric comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone. *Neuropsychobiology* 44: 139-149, 2001.
57. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, and Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* 151: 1069-1072, 1994.
58. Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, and Duivenvoorden HJ. Hypnotics as concurrent medication in depression. A placebo-controlled, double-blind comparison of flunitrazepam and lormetazepam in patients with major depression, treated with a (tri)cyclic antidepressant. *J Affect Disord* 28: 179-188, 1993.
59. Asnis GM, Chakraburtty A, DuBoff EA, Krystal A, Londborg PD, Rosenberg R, Roth-Schechter B, Scharf MB, and Walsh JK. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry* 60: 668-676, 1999.
60. Nowell PD and Buysse DJ. Treatment of insomnia in patients with mood disorders. *Depress Anxiety* 14: 7-18, 2001.
61. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, Amato D, and Roth T.

Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59: 1052-1060, 2006.

62. Dolberg OT, Hirschmann S, and Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 155: 1119-1121, 1998.
63. Brown ES and Hong SC. Antidepressant-induced bruxism successfully treated with gabapentin. *J Am Dent Assoc* 130: 1467-1469, 1999.
64. Markkula J and Lauerma H. Mianserin and restless legs. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 53-58, 1997.
65. Yang C, White DP, and Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry* 58: 510-514, 2005.
66. DeBattista C, Lembke A, Solvason HB, Ghebremichael R, and Poirier J. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 24: 87-90, 2004.
67. Menza MA, Kaufman KR, and Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 61: 378-381, 2000.
68. Ninan PT, Hassman HA, Glass SJ, and McManus FC. Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue. *J Clin Psychiatry* 65: 414-420, 2004.
69. Fava M, Thase ME, and DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry* 66: 85-93, 2005.

3. 自殺とうつ、睡眠障害

a. 自殺の現状

全世界で毎年約 100 万人が自殺で死亡しており、殺人、戦死者の合計よりも多く、先進国では、自殺の予防が世界的にも大きな課題となっている。自殺は平成17年度の日本人の死因の第6位であり、日本の自殺者数は、1998 年以来年間 3 万人(男性 2 万人強)を超えている[1]。交通事故死者数は 2006 年で 6352 人と減少傾向にあることと比較すると、自殺予防が重要である。2006 年 6 月に自殺対策基本法が成立し、個人、社会、民間、行政が協力して自殺対策を総合的に推進して、自殺の防止、自殺者の親族等に対する支援の充実を図ることとなった[2]。

高齢者層に自殺が多いことは世界的に共通している。日本の特徴は、働き盛り(40～50 代)の男性で増加していることである。自殺の原因で最も多いのは健康問題で、次いで経済・生活問題となっている。1 回の自殺既遂に対して、10～25 回の自殺未遂が発生しているとされる。自殺未遂、自殺関連行動は圧倒的に女性が多いにもかかわらず、既遂は男性が多い。「一度自殺未遂した者は自殺企図を繰り返さない」という誤った認識を持つ者が多いが、実際には、自殺未遂の既往はのちの自殺行動のリスクを高める。希死念慮や自殺未遂を早期に発見し、対策することが重要である。

b. うつ病と自殺

自殺の原因や状況はさまざまであるが、自殺を企図の際に明らかな精神疾患が認められたものは自殺全体の 10～20%といわれている。これ以外に、何らかの精神異常状態が見逃されている場合が多いと考えられる。WHO の報告では自殺者の 90%が精神障害を有し、このうち、気分障害が 60%におよぶという。

精神疾患があると自殺のリスクが高まることが報告されており、一般人口での自殺率に対して、う

つ病 36.1 倍、神経症 18.4 倍、アルコール障害 12.5倍、統合失調症 12.1倍と、うつ病が最も高く、精神疾患患者全体では 15.3 倍である。

生涯自殺率では、反復性大うつ病が 15%、双極性障害が20%、アルコール依存症が18%、統合失調症が 10%、人格障害が 5ー10%と報告されている。

うつ病は非常にありふれた疾患で、人口の10%弱が一生のうちに 1 回以上うつ病・うつ状態になるという。自殺の背景の多くにうつ状態・うつ病があることより、うつ病の予防、早期発見、早期治療によって、自殺者数を減らすことができると期待される。しかし、日本ではうつ病患者の 4 人に 3 人は医療機関を受診しておらず[3]、受診した場合でも半数以上は精神科以外の診療科を受診している[4]。

うつ病患者における自殺の研究では、自殺行動を増加させる症状として、妄想、失望、興味・喜びの喪失、パニック発作、不安症状、不眠、過眠、悪夢などが挙げられている。気分障害患者954 名を 13 ヶ月間追跡した研究[5]では、不安、集中力低下、不眠、アルコール乱用、喜びの喪失が 1 年後の自殺と有意に関連していた。

c. 自殺と睡眠

上記したように、うつ病患者では過眠や不眠は自殺の危険因子である。過去の多くの研究で、うつ病では REM 潜時の短縮、睡眠の連続性の低下、SWS の減少、REM 比率の増加、睡眠効率の低下、覚醒時間の増加など、睡眠指標の悪化がみられることが報告されている。うつ病の再発については、SWS の減少及び REM distribution、そして夢の内容が関連し[6,7,8]、うつ病の再燃に先行して主観的な不眠症状が増悪することが報告されている[9]。8 つ以上の疫学調査が、不眠が1ー3年後のうつ病発症を予測する危険因子となりうることを示している[10]。

うつ病患者における睡眠指標と自殺との関係については、以下のような報告がある。自殺企図の既往のあるうつ病患者では、そうでないうつ病患者と比較して、睡眠効率が低く、入眠潜時が長く、睡眠後半での徐波睡眠が乏しかった[11]。自殺念慮のあるうつ病患者では、入眠潜時が短く、%REM が大きく、夢内容はネガティブなものが多かった[12]。繰り返す脅迫的な悪夢は自殺念慮のあるうつ病患者でより多く認められた[13]。自殺傾向のあるうつ病患者では PSQI による睡眠障害度がより重篤であった[14]。

200 名の精神科急性期病棟入院者の連続例研究では、アルコール依存傾向と睡眠障害が自殺念慮に有意に関連しており、精神疾患の重症度と自殺念慮とは関連がなかった[15]。

165 名の自殺未遂者についての研究では[16]、89%に睡眠障害がみられ、自殺リスクは睡眠障害があると 1.3-1.7 倍、悪夢があると 5.0 倍であった。

一般人口における自殺の研究では、以下のような報告がある。65 歳以上の地域住民(14456 人)を対象とした 10 年間の追跡調査で、自殺既遂者の有意なリスク要因として、抑うつ、自覚的不健康感、不眠、信頼できる肉親や友人がいないこと、が挙げられた。アルコール摂取、身体疾患は関連しなかった。うつ病は自殺の最大のリスク要因だが、睡眠障害はそのリスクを 34%上昇させた[17]。

フィンランドの地域住民 36,211 名を 14 年間追跡した調査では、159 名が自殺し、自殺リスクは時折の悪夢をみる者で 1.57 倍、頻回に悪夢をみる者で 2.05 倍に増加した[18]。

176 人の外来患者で睡眠障害、自殺関連症状、抑うつの調査を行った調査では、うつ病は、不眠、悪夢、睡眠呼吸障害と関連しており、抑うつや性別等で調整すると、悪夢は自殺傾向と有意に関連していた。この関連は女性のほうが強かった[19]。

中国の思春期の若年者 1,662 名を対象にした疫学研究[20]では、悪夢と自殺念慮が有意に関連しており、自殺リスクは、習慣的睡眠が 8 時間以下の者で 2.89 倍、頻回に悪夢をみる者で 2.43 倍であった。

d. 悪夢と精神障害、自殺

上記のように自殺と関連する睡眠障害の中で、悪夢の報告が多い。悪夢は、外傷後ストレス障害(PTSD)の主要症状のひとつであるが、健常者、他の精神障害でもみられる。悪夢と精神障害については以下のような報告がある。

フィンランドの一卵性双生児 1,298 組、二卵性双生児 2,419組での調査[21]では、悪夢の出現一致率は一卵性では二卵性の 2 倍であり、悪夢をみる者では精神疾患の罹患率が高かった

5,622 名のフランス地域住民(15-96 歳)への電話インタビューによる調査[22]では、18.6%に睡眠障害、その 18.3%に悪夢(全体の 3.4%)がみられ、女性に多かった。悪夢は、重篤な睡眠障害、日中の精神機能(注意・記憶・集中)の低下、精神疾患への罹患と有意に関連し、悪夢をみる者の 80%に不安障害、33%に気分障害がみられた。

PTSD による悪夢克服プログラムに参加していた153名の性的外傷後のPTSD女性患者を対象にした研究[23]では、睡眠呼吸障害があるとうつ症状と自殺念慮が強く、夜間の頻回の覚醒反応と睡眠の分断が、自殺行動を引き起こしうる「感情の消耗(emotional exhaustion)」を増悪させる可能性が示唆されている。

悪夢のある解離性障害患者は、自殺傾向が強かった[12]。

悪夢は REM 睡眠中に出現する。自殺企図もしくは自殺念慮の既往のある精神病患者では REM activity が高いこと、これらは抑うつスコアとは相関しなかったと報告されている[24]。

以上より、悪夢はうつと独立して自殺や精神障害と関連する因子であるといえる。

e. 自殺の生物学モデル

上記したような、不眠と自殺の関係、悪夢と自殺の関係などから自殺の生物モデルが提唱されている。

不眠症患者では、前頭葉を中心とした辺縁系の機能障害が報告されており、覚醒から睡眠に移行する際に脳代謝が低下しない、覚醒中には脳代謝が低く、特にセロトニン系神経伝達が障害されているという。これらの障害から、睡眠障害が持続すると、衝動性・攻撃性の亢進、抑制力・判断力の低下、疲労感・絶望感・無力感が増大し、自殺行為が促進されるというものである。うつ病においてもセロトニン系神経伝達が障害されることが判明している。

これらより、セロトニン系神経伝達を促進する抗うつ薬や炭酸リチウム(*Treiser SL 1981, Baldessarini RJ 2003*)による治療に加え、睡眠薬による不眠の軽減(*Fava M 2006*)、prazosin (*Raskind MA 2003*)や行動療法(*Krakow B 2001*)による悪夢の減少などが試みられている。

f. まとめ

系統的文献レビューにより、1)自殺の背景には高率にうつ病・うつ状態がある、2)うつ病患者の多くは医療機関を受診せず、受診する場合でも精神科以外の診療科がほとんどである、3)不眠、過眠、悪夢は、うつ病患者で自殺の危険性が高い、4)不眠は将来のうつ病発病の危険因子である、5)悪夢は精神障害の危険因子である、6)悪夢は自殺の危険因子である、ことがわかった。

以上より、従来より自殺対策として指摘されていたように、医療機関、特に精神科以外の診療科や、職場、家庭において、うつ病を早期発見し、早期治療につなげることの重要性が再確認された。これに加えて、不眠や悪夢といった睡眠障害の症状により、うつ病などの自殺のリスクが高い者をスクリーニングすることが自殺予防に有効である可能性が示唆された。

文献(自殺とうつ、睡眠障害)

1. 自殺者数:警察庁統計資料(2007 年6月発表 警察庁統計資料)
2. 高橋祥友:自殺予防 岩波新書 2006
3. 川上憲人:厚生労働省厚生労働科学研究費

補助金厚生労働科学特別事業「心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究」平成 14 年度分担研究報告書, 2003
4. 三木治：プライマリ・ケアにおけるうつ病の実態と治療、心身医学, 42; 585-591, 2002
5. Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, Clark DC, Young MA, Hedeker D, et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. Am J Psychiatry. 1990;147(9):1189-94.
6. Thase ME, Kupfer DJ, Buysse DJ, Frank E, Simons AD, McEachran AB, et al. Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: I. Comparison during acute depressive states. Biol Psychiatry. 1995;38(8):506-15.
7. Jindal RD, Thase ME, Fasiczka AL, Friedman ES, Buysse DJ, Frank E, et al. Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: II. Comparison during remission. Biol Psychiatry. 2002;51(3):230-6.
8. Cartwright R, Young MA, Mercer P, Bears M. Role of REM sleep and dream variables in the prediction of remission from depression. Psychiatry Res. 1998;80(3):249-55.
9. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Tu X, Kupfer DJ. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. J Affect Disord. 1997;42(2-3): 209-12.
10. Riemann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? J Affect Disord. 2003;76(1-3): 255-9.
11. Sabo E, Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ, Berman SR. Sleep, depression, and suicide. Psychiatry Res. 1991;36(3): 265-77.
12. Agargun MY, Kara H, Ozer OA, Selvi Y, Kiran U, Ozer B. Clinical importance of nightmare disorder in patients with dissociative disorders. Psychiatry Clin Neurosci. 2003;57(6):575-9.
13. Agargun MY, Cilli AS, Kara H, Tarhan N, Kincir F, Oz H. Repetitive and frightening dreams and suicidal behavior in patients with major depression. Compr Psychiatry. 1998;39(4):198-202.
14. Agargun MY, Kara H, Solmaz M. Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. J Psychiatr Res. 1997;31(3):377-81.
15. McCloud A, Barnaby B, Omu N, Drummond C, Aboud A. Relationship between alcohol use disorders and suicidality in a psychiatric population: in-patient prevalence study. Br J Psychiatry. 2004;184:439-45.
16. Sjostrom N, Waern M, Hetta J. Nightmares and sleep disturbances in relation to suicidality in suicide attempters. Sleep. 2007;30(1):91-5.
17. Turvey CL, Conwell Y, Jones MP, Phillips C, Simonsick E, Pearson JL, et al. Risk factors for late-life suicide: a prospective, community-based study. Am J Geriatr Psychiatry. 2002;10(4): 398-406.
18. Tanskanen A, Tuomilehto J, Viinamaki H, Vartiainen E, Lehtonen J, Puska P. Nightmares as predictors of suicide. Sleep. 2001;24(7):844-7.
19. Bernert RA, Joiner TE, Jr., Cukrowicz KC, Schmidt NB, Krakow B. Suicidality and sleep disturbances. Sleep. 2005;28(9): 1135-41.
20. Liu X. Sleep and adolescent suicidal behavior. Sleep. 2004;27(7):1351-8.
21. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Nightmares: familial aggregation and association with psychiatric disorders in a nationwide twin cohort. Am J Med Genet.

1999;88(4): 329-36.
22. Ohayon MM, Morselli PL, Guilleminault C. Prevalence of nightmares and their relationship to psychopathology and daytime functioning in insomnia subjects. Sleep. 1997;20(5): 340-8.
23. Krakow B, Artar A, Warner TD, Melendrez D, Johnston L, Hollifield M, et al. Sleep disorder, depression, and suicidality in female sexual assault survivors. Crisis. 2000;21(4):163-70.
24. Keshavan MS, Reynolds CF, Montrose D, Miewald J, Downs C, Sabo EM. Sleep and suicidality in psychotic patients. Acta Psychiatr Scand. 1994;89(2):122-5.
25. Singareddy RK, Balon R. Sleep and suicide in psychiatric patients. Ann Clin Psychiatry. 2001 Jun;13(2):93-101.
26. Treiser SL, Cascio CS, O'Donohue TL, Thoa NB, Jacobowitz DM, Kellar KJ. Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. Science. 1981;213(4515): 1529-31.
27. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 5:44-52.
28. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2006;59(11):1052-60.
29. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2003;160(2):371-3.
30. Krakow B, Hollifield M, Johnston L, Koss M, Schrader R, Warner TD, et al. Imagery rehearsal therapy for chronic nightmares in sexual assault survivors with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. Jama. 2001;286(5):537-45.

D. 考察

「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」などのキーワードを用いた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敏感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。

E. 結語

自殺リスクが高い者のスクリーニング項目として、睡眠障害が有効である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. 1. 田ヶ谷浩邦: 臨床で処方される睡眠薬の種類と作用, in 眠りの科学とその応用ー睡眠のセンシング技術と良質な睡眠の確保に向けての研究開発ー. Edited by 本多和樹. 東京, シーエムシー出版, pp. 287-301, 2007.
2. 田ヶ谷浩邦, 三島和夫: 睡眠障害, in 時間治療の実践と基礎. Edited by 大戸茂弘, 吉山友二. 東京, 丸善株式会社, 2007.
3. 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: 95-101, 2007.
4. 田ヶ谷浩邦: 不眠症薬物療法の臨床. 日本薬理学雑誌 (Folia Pharmacologia Japonica) 129: 42-6, 2007.
5. 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: A20, 2007.
6. Enomoto M, Li L, Aritake S, Nagase Y, Kaji T, Tagaya H, Mishima M, Matsuura M, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M: Restless legs syndrome and its correlation with somatic and psychological complaints in the Japanese general population. Sleep Medicine 8: S83, 2007.
7. Enomoto M, Li L, Aritake S, Suzuki H, Tagaya H, Mishima K, Matsuura M, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M: Restless Legs Syndrome and Its Correlation With Other Sleep Problem In The General Adult Population of Japan. Sleep and Biological Rhythm 5: A178, 2007.
8. 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: A20, 2007.
9. 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: A173, 2007.
10. Tagaya H, Shimizu T: Surveys On Referral Network of Sleep Disorders Between General Practitioners and Sleep Clinics In Japan. Sleep and Biological Rhythm 5: A34, 2007.
11. 田ヶ谷浩邦, 齋藤勇二, 高橋康郎, 有竹清夏, 榎本みのり, 鈴木博之, 小川雅文, 村田美穂, 三島和夫: 睡眠呼吸障害、夜間異常行動など多彩な症状が出現し終夜睡眠ポリグラフ記録を行った致死性家族性不眠症の一症例. 臨床神経生理学 Japanese Journal of Clinical Neurophysiology 35: 438, 2007.
12. Thorpy M, 平田幸一, 山城義広, 田ヶ谷浩邦, 井上雄一: 座談会:過眠症の診断と治療ー米国における知見からー. 臨床精神薬理 10: 2113-20, 2007.
13. 伊藤洋, 田ヶ谷浩邦, 千葉茂: 座談会 不眠症治療の重要性と治療ターゲット. Medical Tribune: 42-3, 2007.
14. 田ヶ谷浩邦: すべての慢性疾患で睡眠障害の検索を！. 東京医科歯科大学お茶の水会医科同窓会報: 22, 2007a.
15. 田ヶ谷浩邦: 睡眠障害チェックリスト. 日経メディカル: 26, 2007b.
16. 田ヶ谷浩邦: 睡眠障害の診断 不眠の背景にある要因を見極める. 日経メディカル: 14-6, 2007c.
17. 田ヶ谷浩邦: HPA axis と睡眠, うつ. 睡眠医療 Japanese Journal of Sleep Medicine 2:

65-71, 2007d.

18. 田ヶ谷浩邦: Q1 人間はどれくらい寝たらよいのか? medicina 44: 1362, 2007e.
19. 田ヶ谷浩邦: 特集:高齢者睡眠障害の対応と予防 7. 高齢者によくみられる睡眠障害と治療 6)薬剤性睡眠障害. Geriatric Medicine (老年医学) 45: 715-22, 2007f.
20. 田ヶ谷浩邦: Q&A 認知症クリニック 認知症の人の不眠にはどのように対応すればよいですか? りんくる 15: 22, 2007g.
21. 田ヶ谷浩邦: 連用すると効かなくなる? Sound Sleep: 2-3, 2007h.
22. 田ヶ谷浩邦: 睡眠時間帯の異常を呈する患者の鑑別診断. 治療 89: 40-5, 2007i.
23. 田ヶ谷浩邦: 睡眠薬依存. Current Therapy 25: 70, 2007j.
24. 田ヶ谷浩邦: 眠りの科学と睡眠障害の基礎知識. 健康管理: 6-22, 2007k.
25. 田ヶ谷浩邦, 高橋清久: 特集:長寿の秘訣 健康長寿のための方策ーライフスタイルの重要性 4)睡眠. Geriatric Medicine (老年医学) 45: 553-7, 2007.
26. 田ヶ谷浩邦: 睡眠障害の診断と治療. オペリスク: 8-14, 2008.

G-2. 学会発表

1. 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, in 5th World Sleep Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies, Cairns, Australia, 2007.9.2-6.
2. Enomoto M, Li L, Aritake S, Nagase Y, Kaji T, Tagaya H, Mishima M, Matsuura M, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M: Restless legs syndrome and its correlation with somatic and psychological complaints in the Japanese general population, in 2nd World Congress of the World Association of Sleep Medicine, Bangkok, Thailand, 2007.2.5.
3. Enomoto M, Li L, Aritake S, Suzuki H, Tagaya H, Mishima K, Matsuura M, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M: Restless Legs Syndrome and Its Correlation With Other Sleep Problem In The General Adult Population of Japan, in 5th World Sleep Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies, Cairns, Australia, 2007.9.2-6.
4. Suzuki H, Aritake S, Enomoto M, Abe Y, Tagaya H, Mishima K, Uchiyama M: Risky Choices Followed Great Losses Change Across Daytime, in 5th World Sleep Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies, Cairns, Australia, 2007.9.2-6.
5. Tagaya H: Interactions between sleep and circadian rhythms in normal and disordered sleep, in Surrey Sleep Research Center Workshop, Guildford, UK, 2007.11.28-30.
6. 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, in 5th World Sleep Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies, Cairns, Australia, 2007.9.2-6.
7. Tagaya H, Shimizu T: Surveys On Referral Network of Sleep Disorders Between General Practitioners and Sleep Clinics In Japan, in 5th World Sleep Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies, Cairns, Australia, 2007.9.2-6.
8. 田ヶ谷浩邦: 睡眠改善薬の時間生物学的効果, in 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会 第 14 回日本時間生物学会学術大会 合同大

会 シンポジウム, 東京, 2007.11.7-9.

9. 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（第2報), in 日本睡眠学会第32回定期学術集会 第14回日本時間生物学会学術大会 合同大会, 東京, 2007.11.7-9.
10. 田ヶ谷浩邦, 齋藤勇二, 高橋康郎, 有竹清夏, 榎本みのり, 鈴木博之, 小川雅文, 村田美穂, 三島和夫: 睡眠呼吸障害、夜間異常行動など多彩な症状が出現し終夜睡眠ポリグラフ記録を行った致死性家族性不眠症の一症例, in 日本睡眠学会第32回定期学術集会 第14回日本時間生物学会学術大会 合同大会, 東京, 2007.11.7-9.
11. 田ヶ谷浩邦, 齋藤勇二, 高橋康郎, 有竹清夏, 榎本みのり, 鈴木博之, 小川雅文, 村田美穂, 三島和夫: 睡眠呼吸障害、夜間異常行動など多彩な症状が出現し終夜睡眠ポリグラフ記録を行った致死性家族性不眠症の一症例, in 第37回日本臨床神経生理学会学術大会, 宇都宮, 2007.11.21-23.
12. 尾崎章子, 中原るり子, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 大学新入生における睡眠衛生-地域高齢者との比較-, in 日本睡眠学会第32回定期学術集会 第14回日本時間生物学会学術大会 合同大会, 東京, 2007.11.7-9.
13. 有竹清夏, 鈴木博之, 榎本みのり, 佐藤由利香, 阿部又一郎, 栗山健一, 曾雌崇弘, 井上正雄, 田ヶ谷浩邦, 松浦雅人, 樋口重和, 三島和夫: 睡眠経過に伴う脳血流量の変動 -NIRSによる徐波睡眠時の脳血流量計測- in 日本睡眠学会第32回定期学術集会 第14回日本時間生物学会学術大会 合同大会, 東京, 2007.11.7-9.
14. 鈴木博之, 久我隆一, 田ヶ谷浩邦, 三島和夫: 睡眠不足がリスク選択行動に与える影響, in 日本心理学会第71回大会, 東京, 2007.9.18-20.
15. 鈴木博之, 有竹清夏, 榎本みのり, 阿部又一郎, 栗山健一, 曾雌崇弘, 田ヶ谷浩邦, 樋口重和, 三島和夫: 断眠時におけるリスク選択行動と損失・利得の認知, in 日本睡眠学会第32回定期学術集会 第14回日本時間生物学会学術大会 合同大会, 東京, 2007.11.7-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

班 員 名 簿

区分	氏　名	所属施設・職名	住　所 (電話番号)
総括	三島和夫	国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部　部長	〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1 TEL 042-346-2071
分担	清水徹男	国立大学法人秋田大学医学部 神経運動器学講座 精神科学分野　教授	〒010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1 TEL 018-884-6122
分担	内山 真	日本大学医学部 精神医学講座　教授	〒173-0032 東京都板橋区大谷口上町 30-1 TEL 03-3972-8111
分担	井上雄一	財団法人神経研究所 附属睡眠学センター 研究部　部長	〒151-0053 東京都渋谷区代々木 1-24-10 TS ビル 1 階 TEL 03-3374-9112
分担	山田尚登	滋賀医科大学 精神医学講座　教授	〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 TEL 077-548-2291
分担	内村直尚	久留米大学医学部 神経精神科　教授	〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 TEL 0942-31-7564
分担	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	〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 TEL 03-3972-8111
分担	田ヶ谷浩邦	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	〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1 TEL 042-346-2014

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kanbayashi T, Abe M, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S	Symptomatic narcolepsy with cataplexy and without cataplexy or hypersomnia, with and without hypocretin(orexin) deficiency.	C.Bassetti, M.Billiard, E.Mignot	Narcolepsy and Hypersomnia	Informa Healthcare	USA	2007	307-34
桑原啓郎, 内村直尚	トランスジューサの原理		臨床睡眠検査マニュアル	ライフ・サイエンス	東京	2006	2-7
桑原啓郎, 内村直尚	生体アンプ・各種フィルタの特性とデジタル脳波計の特徴		臨床睡眠検査マニュアル	ライフ・サイエンス	東京	2006	8-15
草薙宏明, 三島和夫	睡眠・覚醒リズム障害	立花直子	睡眠医学を学ぶために -専門医の伝える実践睡眠医学-	永井書店	大阪	2006	282-92
内村直尚	時間薬理学		臨床精神神経薬理学テキスト	星和書店	東京	2006	71-7
内村直尚	生活習慣病との関係からみた不眠症治療を探る—実地診療における治療の重要性—		睡眠障害治療の新たなストラテジー	先端医学社	東京	2006	77-82
内山 真	ナルコレプシー	大塚俊男, 上林靖子, 福井 進, 丸山 晋,	こころの病気を知る辞典	弘文堂	東京	2007	177-80
田ヶ谷浩邦	臨床で処方される睡眠薬の種類と作用	本多和樹	眠りの科学とその応用—睡眠のセンシング技術と良質な睡眠の確保に向けての研究開発—	シーエムシー出版	東京	2007	287-301
内山 真	睡眠障害の診断と治療	医療情報科学研究所	year note 主要病態・主要疾患の論文集2008	メディックメディア	東京	2007	1603-19

内村直尚	不眠－睡眠薬の使い方		今日の治療指針	医学書院	東京	2007	708-9
田ヶ谷浩邦,三島和夫	睡眠障害	大戸茂弘,吉山友二	時間治療の基礎と実践	丸善株式会社	東京	2007	32-8
阿部又一郎,三島和夫	精神疾患	大戸茂弘	時間療法の基礎と実践	丸善株式会社	東京	2007	39-46
内村直尚	昼寝（午睡）のススメ－15分間の午睡で頭も体もリフレッシュ－		久留米大学公開講座34 こころとからだの癒しとは －大切な自分のために－	九州大学出版会	福岡	2007	59-76
井上雄一		井上雄一	ササッとわかる「睡眠障害」解消法	講談社	東京	2007	110
内村直尚	急性期における薬物療法－抗うつ薬および睡眠薬－		精神科急性期治療病棟－急性期からリハビリまで－	星和書店	東京	2007	47-54
三島和夫	睡眠障害	久野貞子,樋口輝彦	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－	精神・神経科学振興財団	東京	2007	144-52
内山 真	不眠・うつ状態の患者にはどう対処すればよいでしょうか？	寺内康夫,羽倉稜子	現場の疑問に答える 糖尿病療養指導Q&A	中外医学社	東京	2007	270-2
内山 真	眠れない，どうしよう？（うつ病も含む）	寺内康夫	現場の疑問に答える 糖尿病診療Q&A	中外医学社	東京	2007	339-41
内山 真	睡眠障害	大田健,奈良信雄	今日の診断基準	南江堂	東京	2007	595-7
有竹清夏,三島和夫	高齢者の睡眠障害の病態と診断・治療	内村直尚	治療	南山堂	東京	2007	121-8
井上雄一,内村直尚	レストレスレッグス症候群の治療	井上雄一,内村直尚,平田幸一	レストレスレッグス症候群(RLS) だからどうしても脚を動かしたい	アルタ出版	東京	2008	99-110

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 Rhythms	5・Suppl 1	A173	2007
Matsuo M, Shiino Y, Yamada N, Ozeki Y, Okawa M	A novel SNP in hper2 associates with diurnal preference in a healthy population.	Sleep and Biological Rhythms	5	141-5	2007
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
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
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	102-17	2007
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
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
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

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-Psychophar macology & Biological Psychiatry	30	22-9	2006
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 Rhythms	5• Suppl 1	A20	2007
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	190-2	2006
Kusanagi H, Hida A, Satoh K, Echizenya M, Shimizu T, Pendergast JS, Yamazaki S, Mishima K	Expression profiles of ten circadian clock genes in human peripheral blood mononuclear cells.	Neurosci. Res (in press)			2008
Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, Yagi T, Urashima M, Honda Y, Itoh H	Factors influencing subjective sleepinessin patients with obstructive sleep apnea syndrome	Psychiatry Clin Neurosci.	9	558-63	2007
Tsuchiya S, Tsuchiya K, Tsuchiya K, Kaku Y, Uchimura N	Familial development of narcolepsy and periodic limb movement disorder.	Sleep and Biological Rhythms	4	179-82	2006
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)	245-51	2007
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
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
Yoshimura A, Matsuo M, Imai M, Yamada N, Okawa M	Low-dose oral risperidone lengthened sleep duration in healthy participants.	Sleep and Biological Rhythms	5	277-83	2007