

(Q3)。

4. 熟眠感欠如: 睡眠充足感に関する設問 (Q4. good, fair, insufficient, poor) で、あまり眠れなかった insufficient、もしくはまったく眠れなかった poor と答えた。

不眠症の有無および催眠・鎮静系薬物の服用の有無によって、Good sleep 群 (GS; 不眠症なし・服薬なし)、Improved 群 (I; 不眠症なし・服薬あり)、Untreated 群 (UT; 不眠症あり・服薬なし)、Not-Improved 群 (NI: 不眠症あり・服薬あり) の4群に分類した。このうち I 群、UT 群、NI 群の3群を不眠症群と定義した (図1)。

全患者 557 名を対象として、以下の基準により日中の眠気の有無を診断した。

vi. 日中の眠気: 昼間の眠気の強さに関する設問 (Q6: none, hardly, slight, severe) で、slight (軽度の眠気) がある、severe (重度の眠気) があると答えたとき。

統計解析

睡眠障害各群における睡眠パラメータ (TST, TWT, SE) の比較には student t-test を用いた。夜間、午前、午後の各時間帯における DF 群、S 群、M 群間の平均活動量の比較は、一元配置分散分析で統計的有意性を確認した後に Tukey の多重検定を行った。解析値は平均値±SD で示した。

C. 結果

患者背景

調査対象患者の主たる基礎疾患の内訳を表1に示した。基礎疾患の中では diseases

of the circulatory system が 140 名と最も多く、次いで neoplasms が 127 名、diseases of the respiratory system が 68 名、diseases of the digestive system が 62 名、diseases of the nervous system が 45 名であった。

睡眠障害の内訳と罹患頻度

睡眠障害の診断内訳を図1に示した。調査対象患者 557 名中、睡眠障害主観的睡眠評価に回答できなかった患者 (不完全回答群; Invalid response group) が 136 名 (24.4%) 存在したため、その後の解析から除外した。

解析対象者 421 名中、SAS が 42 名 (10.0%、M/F = 29/13)、RLS が 25 名 (5.9%、M/F = 14/11)、PLM が 17 名 (4.0%、M/F = 11/6)、BD が 29 名 (6.9%、M/F = 19/10) に認められた。SAS、RLS、PMLD、BD のいずれかを有していたのは 94 名 (22.3%) であった。SAS、RLS、PMLD、BD の中の複数の睡眠障害の併存も 18 名にみられた。2 種類の睡眠障害が併存していた患者は 17 名おり、最も多くみられたのは SAS と BD の合併が 10 名、次いで SAS と RLS、SAS と PLM、RLS と PLM の合併がそれぞれ 2 名、PLM と BD の合併が 1 名いた。3 種類の睡眠障害 (RLS、PLM および BD) が併存していた患者も 1 名いた。

解析対象者 421 名中、233 名 (55.3%) が調査時点において不眠症状を有していた。この 233 名に催眠・鎮静系薬物の服用により不眠症状が消失していた 31 名を加えた 264 名 (62.7%) が不眠症群 (I 群、UT 群、NI 群) と診断された。不眠症状の中では中途覚醒が 60.1% と最も多く、次いで入眠困

難 (41.2%)、早朝覚醒 (33.9%)、熟眠感欠如 (31.8%) の順であった。上記の睡眠障害が認められない GS 群はわずか 63 名 (15.0%) であった。

睡眠障害各群における睡眠パラメータ

睡眠障害各群における LC により測定された睡眠パラメータを Table2 に示した。GS 群に比較して、RLS 患者、DBD 患者、不眠症群 (UT 群) では、TST が有意に短く、TWT が有意に長く、SE が有意に低かった ($p < 0.05$, Table 2)。SAS 患者および PLMD 患者についても同様の傾向が認められた ($p < 0.06$)。一方、催眠・鎮静系薬物を服用している不眠症群 (I 群、NI 群) では主観的な改善の有無にかかわらず GS 群との間に睡眠パラメータの群間差は認められなかった。

日中の過眠

解析対象患者 421 名中、229 人 (54.4%) が軽度以上の眠気を自覚し (slight to severe sleepiness)、29 名 (6.9%) は重度の眠気 (severe sleepiness) を自覚していた。重度の眠気は睡眠障害に高率に合併していた。SAS、RLS、PMLD、BD などの睡眠障害が複数併存していた患者で最も頻度が高く (27.8%、5/18)、次いで、次いで PLM (18.2%、2/11)、SAS (17.9%、5/28)、BD (17.7%、3/17) であった (図 2)。夜間の睡眠障害のない患者 (GS 群、63 名) でも重度の眠気を訴えている患者が 2 名みられた。

催眠・鎮静系薬物の服用頻度

解析対象患者 421 名中 116 名 (27.5%) が不眠症状に対処するために何らかの催眠・鎮静系薬物を服用していた。処方薬剤の内訳は、ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (ゾルピデム、ゾピクロンを含む) が処方薬全体の 73.2% (超短時間型 26.1%、短時間型 30.6%、中間型睡眠薬 16.5%)、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が 5.8%、抗精神病薬が 15.6%、その他の薬物が 5.2% を占めた。不眠症群の中で不眠に対して薬物療法を受けていたのは 3 分の 1 (33.7%、I 群+NI 群) にとどまり、残りの 3 分の 2 (66.3%、UT 群) は不眠に対する薬物療法を受けていなかった。また、薬物療法を受けていた患者の 3 分の 2 (65.2%、NI 群) では不眠症状が持続していた。そのほか、RLS 患者の 36.0%、PLMD 患者の 29.4%、SAS 患者の 26.2%、BD 患者の 17.2% が催眠・鎮静系薬物を服用していた。

催眠・鎮静系薬物による活動量への影響

調査対象患者 557 名中、LC の測定が可能であった 539 名を DF 群 (220 名)、S 群 (108 名)、M 群 (18 名) の 3 群に分け、各群における 1 時間毎の平均活動量、夜間、午前、および午後の時間帯における平均活動量を図 3 に示した。一日の活動量推移を視察的に判定すると、M 群では DF 群、S 群に比較して、病棟の平均的な就床時刻である 2100 時過ぎから就床時刻全体にわたって活動量が強く抑制されていることが分かる。この活動量の抑制は平均的な起床時刻である 0600 時以降から正午過ぎにかけて持続していた。実際、DF 群、S 群、M 群の間には、夜間 ($F(2,343)=4.57$, $p=0.011$) および午前中

($F(2,343)=3.57, p=0.029$) の平均活動量に有意な群間差が認められた。M 群では DF 群に比較して、夜間の平均活動量が有意に抑制されていた ($p=0.015$)。同時に、M 群では DF 群 ($p=0.022$) および S 群 ($p=0.049$) に比較して、午前中の平均活動量も有意に抑制されていた。午後の活動量については有意な群間差がみられなかった ($F(2,343)=1.94, p=0.145$)。

催眠・鎮静系薬物の延べ処方件数に占める各薬剤の処方数の割合をみると、M 群ではベンゾジアゼピン系睡眠薬が 65.8% (超短時間型 21.1%、短時間型 23.7%、中間型睡眠薬 21.1%)、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が 2.3%、抗精神病薬が 23.7%、その他の薬物が 5.3% を占めた。S 群では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬が 75.9% (超短時間型 27.8%、短時間型 34.3%、中間型睡眠薬 13.9%)、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が 6.5%、抗精神病薬が 12.0%、その他の薬物が 5.6% を占めた。

D. 考察

本研究では、身体疾患により急性期病棟に入院中の患者 557 名を対象として、主観的および客観的な睡眠評価に加えて、1 分間隔で 24 時間にわたる行動観察を行うことによって、各種の睡眠障害の罹患頻度および催眠・鎮静系薬物の服用実態の調査を行った。

その結果、急性期病棟の入院患者ではきわめて多彩な睡眠障害が併存することが明らかになった。一般人口でも高い有病率が報告されている SAS、RLS、PLMD、BD、および不眠症が本研究の調査対象患者にお

いても高率に認められた (それぞれ、9.6%、5.7%、3.9%、6.6%、および 60.1%)。また、これらの睡眠障害患者では、LC を用いて算出した睡眠パラメータも悪化しており、低質な夜間睡眠状態に陥っていることが客観的に示された。結果的に、解析対象患者 421 名中、診断された各種の睡眠障害、および日中の重度の過眠のいずれも認められない患者はわずか 61 名 (14.5%) のみであり、急性期病棟の入院患者では睡眠問題がきわめて頻度の高い臨床的課題であることが明らかになった。本研究は、主観評価のみならず、綿密な観察と客観的な睡眠評価を同時に施行し、比較的多数の患者サンプルを用いて急性期病棟における睡眠障害の実態を精度高く評価した最初のレポートである。

一般的に加齢および身体疾患の合併によりこれらの睡眠障害の有病率は高くなる。本研究の対象患者の平均年齢は 72.5 歳 (解析対象患者) と高齢であり、かつ増悪期の身体疾患を有しているため、これらの睡眠障害の罹患頻度も地域住民を対象とした既報の有病率よりも高いと予想していた。しかし、実際には、本研究の対象患者における睡眠障害の罹患頻度は、既報のそれと近似していた。

例えば、中高齢者の SAS (AHI=15) の罹患頻度は男性で 9~10%、女性で 4~10% と報告されており (Youg et al., 1993, Kim et al., 2004)、本研究の対象患者での SAS 罹患頻度 9.6% (男性: 12.7% 女性: 6.7%) とほぼ同等であった。また、日本の一般人口を対象とした大規模調査で日本人での RLS の有病率が報告されている (Enomoto et al.,

2006)。この調査は自記式質問票を用いており、RLS の定義も本研究と類似している。この調査によれば、70 歳以上の日本人における RLS の有病率は 4.1% (男性 3.4%、女性 4.6%) であり、本研究の対象患者での RLS 罹患頻度 5.7% (男性: 6.1% 女性: 5.7%) はそれを若干上回る程度であった。

今回の調査では、個人情報の開示に関する制約から調査対象患者の基礎疾患に関する情報は ICD-10 の大分類による主病名のみ得られた。したがって、循環器疾患、慢性腎不全、血液透析療法の有無、鉄欠乏性貧血など SAS や RLS と併存率が高い医学的コンディションについて個別に解析することは出来なかった。睡眠障害の有病率に関する多くの疫学調査では、睡眠評価期間を 1 週間から 1 ヶ月としている。本研究で睡眠評価の期間を調査当日に限定したことは、睡眠障害の罹患頻度を低く評価させた可能性がある。

本調査の対象患者の中で不眠症と定義された者は全患者の 62.7% と高率であった。不眠症状の中では中途覚醒の訴えがもっとも多かった。これは高齢患者の比率が高いことも部分的に影響しているかもしれない。LC を用いた客観的睡眠評価でも未治療の不眠症患者は良眠患者に比較して有意に低質な睡眠状態に陥っていることが確認された。身体疾患患者では不眠を併存することが多い (Taylor et al., 2007, Stewart et al., 2006, Foley et al., 2004)。Primary care や一般入院患者における急性もしくは慢性の身体疾患のある患者における不眠の頻度を調べた研究では、それぞれ 34% と 64% ときわ

めて高率であることが報告されている (Meissener et al., 1998, Terzano et al., 2004)。今回の知見は、これらの先行研究の結果とほぼ合致する。

多くの睡眠障害では、低質な夜間睡眠の代償として日中の眠気が出現することが多い。本研究でも解析対象患者 421 名中、47.5% が軽度以上の眠気を自覚し、6.9% は重度の眠気を自覚していた。重度の眠気は睡眠障害に高率に合併し、とりわけ SAS、RLS、PMLD、BD などの睡眠障害が複数併存していた患者で頻度が高かった。一方、不眠症患者の 4.2% でも重度の眠気が認められた。催眠・鎮静系薬物の影響を受けない未治療の不眠症患者 (UT 群) でも 4.0% で重度の眠気が認められた。一般的に不眠症患者では、夜間、日中ともに覚醒度が高い状態 hyper arousal state にあるとされるが、高齢入院患者の不眠症の少なくとも一部は低質な夜間睡眠と日中の覚醒水準の低下が悪循環を形成している可能性が示唆される。また、睡眠障害のない患者 (GS 群) でも重度の眠気を訴えている患者が 2 名みられた。この患者らは特発性過眠症などの過眠症である可能性が考えられる。

今回の調査対象となった不眠症患者の中で不眠症状に対して薬物療法を受けていたのは約 3 分の 1 (33.7%) に過ぎなかった。また、薬物療法を受けていた不眠症患者の 3 分の 2 (65.2%) では不眠症状が残っていた。Meissner らは入院患者の睡眠問題を調べた結果、33% の患者で不眠がみられたが、睡眠薬を服用していたのは 3 分の 1 にあた

る 11%に過ぎず、担当医が患者の睡眠問題を十分に認識していない危険性を指摘している (Meissener et al., 1994)。この催眠・鎮静系薬物の処方率は本研究と驚くほど一致している。

一方で、身体疾患を有する入院患者、とりわけ高齢患者の不眠に対して催眠・鎮静系薬物を使用することについては絶えず慎重であるべきである。なぜならば、高齢者では加齢に伴う薬物代謝能の低下、薬物感受性の亢進、過鎮静による転倒・骨折、記憶障害や精神機能の抑制、さらに薬物による基礎疾患の増悪などにより催眠・鎮静系薬物の Risk-benefit balance は大きく悪化することが示されているからである (Barbone et al., 1998, Neutel et al., 2002, Glass et al., 2005)。また、睡眠障害の正しい診断がなされていない場合には、投薬された催眠・鎮静系薬物が無効であったり、基礎疾患をむしろ増悪させる危険性がある。実際、本研究における解析対象患者の中でも、SAS 患者の 23.8%がベンゾジアゼピン等の薬物を処方され、RLS 患者の 36.0%はクロナゼパム以外の催眠・鎮静系薬物を服用していた。

催眠・鎮静系薬物がもたらす過剰な鎮静作用も特に高齢患者では問題となる。催眠・鎮静系薬物を 2 剤以上服用している M 群では、S 群および DF 群に比較して夜間の活動量のみならず、翌午前中の活動量が有意に低下していた。この所見は、催眠・鎮静系薬物の多剤併用による鎮静作用の翌午前中への持ち越し効果を反映しているものと推測された。処方されていた催眠・鎮静系薬物の内訳をみると、S 群と比較して M 群では抗精神病薬と中間作用型ベンゾジア

ゼピンの比率が若干高めであったが、いずれの群でも超短時間型および短時間型ベンゾジアゼピンが主流であった。すなわち、半減期の短い催眠・鎮静系薬物であっても多剤併用によって Risk-benefit balance が悪化する危険性に常に注意する必要があると考えられる。多剤併用による持ち越し効果が薬物の総使用力価の増大もしくは薬物相互作用のいずれか、もしくは両方によって生じるのか今後の検討が必要である。また、M 群に占める I 群 (不眠改善群) の割合は S 群におけるそれよりも少なかった (25.0% vs. 34.0%)。このことは M 群には難治性の不眠症患者がより多く含まれていることを示唆する一方、多剤を併用しても必ずしも満足いく治療効果が得られず、むしろ過鎮静などの副作用が前景に出てくる危険性を示唆していると考えられた。

本研究で得られた結果を解釈する上で、いくつかの問題点を指摘しておく必要がある。

第一に、本研究は日本の急性期病棟に入院中の患者における睡眠障害の実態を調査することを目的としたため、対象患者を選択する際に性・年齢については無作為に抽出した。結果的に、557 名の入院患者の平均年齢は 72.8 歳となり、65 歳以上の高齢者が大部分 (78.1%) を占めた。したがって、調査対象患者に認められた睡眠問題は、身体疾患に起因する睡眠障害に加えて、睡眠特性の加齢変化も重畳して生じたものと考えられる。しかしこれらの所見は、現在の日本の急性期病棟での入院患者の睡眠問題の実態を反映したものである。

第二に、本研究では急性期病棟の入院患者を対象とし、調査期間も2日間と短かったため、調査時点において身体疾患の急性増悪、認知症、意識障害などにより主観的睡眠評価に全く、もしくは部分的にしか回答できなかった患者が数多くいた。LCのデータが欠損している患者と合わせると全患者の24.4%が何らかの形で解析から除外された。これらの患者の中には入院期間のいずれか時期に何らかの睡眠障害を発現した可能性がある。

第三に、睡眠評価期間を2日間に限定したことは睡眠障害の罹患頻度を低く評価する要因となった可能性がある。一般的に、特定の疾病の有病率は調査期間に大きく依存する。しかしながら、急性期病棟の入院患者はごく短期間に身体状況が変化し、睡眠状態もまた変化するため調査期間を長く設定することは急性期病棟における睡眠問題の実態を正しく反映しないと考えた。本調査は、調査時点における急性期病棟の入院患者の睡眠障害の実態を明らかにすることを目的としたため、睡眠評価期間はごく短く設定した。

第四に、本研究で定義した不眠症は、ICSD-2の一般基準を満たす不眠症とは異なる。なぜならば、本研究ではICSD-2の不眠症の一般基準に必要な‘不眠による日中の機能障害 daytime impairment’の有無を調査していないためである。本研究では、患者が抱える多様な日中の精神身体症状が不眠および増悪期の身体疾患のどちらに起因する daytime impairment なのか判別が困難であるためこの項目を設けなかった。また、本研究では睡眠評価期間を2日

間に限定しており、一部の不眠症の診断にマッチしていなかった。例えば、ICSD-2における‘Insomnia due to medical condition’の診断基準では不眠症状は少なくとも1ヶ月持続していることが求められている。同様に、ICSD-2の不眠症の下位分類診断を実施することを試みなかった。なぜならば、本研究での調査対象患者では、基礎疾患による睡眠障害のみならず、入院による環境変化や薬物の影響などきわめて複雑・多様な要因に暴露しているため、病因論に基づいた下位分類診断は合理的ではないと考えたためである。

E. 結語

本研究では、身体疾患に罹患し急性期病棟に入院中の患者557名を対象として、主観的および客観的な睡眠評価スケールに加えて1分間隔で24時間にわたる行動観察を行うことによって、各種の睡眠障害の罹患頻度を調査した。また、これらの患者に対して選択されている催眠・鎮静系薬物の処方実態を調査し、薬物療法が身体活動量に及ぼす影響を評価した。

その結果、解析対象患者の22.3%がSAS、RLS、PMLD、BDのいずれかを有し、62.7%が不眠症を有し、6.9%が日中の重度の眠気を有することが明らかになった。夜間の睡眠障害、日中の重度の眠気などの睡眠問題のいずれも認められない患者はわずか14.5%であった。

不眠症患者の33.7%が催眠・鎮静系薬物を服用していたが、その半数以上で不眠症状が残っていた。また、催眠・鎮静系薬物の多剤併用は持ち越し効果により翌日の午

前中の活動量を有意に抑制していた。

本研究で得られた知見は、日本の急性期病棟の入院患者が抱える睡眠問題の実態を明らかにするとともに、向精神薬処方を中心とした現行の睡眠医療の問題点を浮き彫りにしている。我々は、身体疾患には睡眠障害がきわめて高率に併存することを認識し、適切な診断を行い、Risk-benefit balanceに優れた薬物療法ストラテジーを構築することが求められている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

原著論文

1. Miyano T, Tsutsui T. Link of data synchronization to self-organizing map algorithm. IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences Vol.E92-A, No.1, 印刷中
2. Miyano T, Tsutsui T. Finding Major Patterns of Aging Process by Data Synchronization IEICE TRANSACTIONS VOL.E91-A NO.9 p2514-2519 SEPTEMBER 2008
3. Miyano T, Tsutsui T. Collective synchronization as a method of learning and generalization from sparse data. Physical Review E, Vol.77, No.2, pp.026112-1-026112-11, 2008.
4. 大夢賀政昭, 東野定律, 筒井孝子. 介護福祉施設における夜勤介護職員の業務内容の実態に関する研究. 福祉情報研究 (5), 2008.11
5. 筒井孝子, 東野定律. 重症度基準および看護必要度によるICU, ハイケア, 一般病棟入室患者群の特徴-患者の看護の必要性の程度を評価する尺度の開発-. 病院管理, 45(1), 37-48, 2008.1
6. 東野定律, 大夢賀政昭, 筒井孝子, 桐野匡史, 中嶋和夫, 筒井澄栄, 小山秀夫. 老親扶養義務感と介護継続意思との関係, 介護経営, 第2巻第1号, 2-11, 2007.11.
7. 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 2007;8:723-732
8. 筒井孝子. 介護保険制度下の要介護高齢者における認知症の特徴, 厚生指標, vol.54, no.11, 23-30, 2007.10
9. Takako Tsutsui, Naoko Muramatsu. Japan's Universal Long Term Care System Reform of 2005: Containing Costs and Realizing a Long-Term Vision. Journal of American Geriatrics Society. Vol. 55 Issue 9 Page pages 1458-1463, 2007.9

10. 柳漢守, 桐野匡史, 金貞淑, 尹靖水, 筒井孝子, 中嶋和夫. 韓国都市部における認知症高齢者の主介護者における介護負担感と心理的虐待の関連性. 日本保健科学学会誌, vol.10, no.1, 15-22, 2007.6
11. Yoshitaka Kaneita, Tomofumi Sone, Shinji Takemura, Kenshu Suzuki Eise Yokoyama, Takeo Miyake, Satoru Harano, Eiji Ibuka, Akiyo Kaneko, Takako Tsutsui, Takashi Ohida. Prevalence of smoking and associated factors among pregnant women in Japan. Preventive Medicine, vol.45, 15-20, 2007.4
12. 宮野尚哉, 筒井孝子. 集団同期によるデータクラスターリング. 信学技報, 31-35, 2007.3
13. Yuki Yajima, Takako Tsutsui, Kazuo Nakajima. Hui-Ying Li, Tomoko Takigawa, Da-Hong Wang, Keiki Ogino. The Effects of Caregiving Resources on the Incidence of Depression over One Year Family Caregivers of Disabled Elderly. Acta Medica okayama, vol.61, 71-80, 2007
14. Miyano T, Tsutsui T. Data synchronization in a network of coupled phase oscillators. Physical Review Letters, Vol.98, No.2, pp.024102-1-024102-4, 2007.
15. 桐野匡史, 中嶋和夫, 筒井孝子, 小山秀夫. 潜在曲線モデルを用いた介護老人福祉施設入所高齢者におけるADL能力の経年変化とその関連要因の検討. 介護経営1(2):92-100. 2006.11
16. 筒井孝子, 東野定律. 全国の市町村保健師における「連携」の実態に関する研究. 日本公衆衛生雑誌, vo53, no.10, 762-775, 2006.10
17. Takako Tsutsui, Sadanori Higashino, Aya Taneda, Yuki Yajima, Masafumi Kirino, Kazuo Nakajima. Research regarding studies of the factor structure of the Zarit Burden Interview (わが国におけるZarit Burden Interviewの因子構造の検討に関する研究). The Journal of Japan Academy of Health Sciences (日本保健科学学会), vol.9, no.1, 5-15, 2006.6
18. 筒井孝子, 東野定律. わが国の特定集中治療室における入室患者の実態とその特徴に関する研究. 病院管理, vol.43, no.2, 43-52, 2006.4
19. Yoshitaka Kaneita, Yokoyama, Takeo Miyake, Satoru Harano, Takami Asai, Takako Tsutsui, Eiji Ibuka, Kenshu Suzuki, Akiyo Kaneko, Tomofumi Sone, Shinji Takemura, Kazuo Kawahara, Takashi Ohida. Epidemiological study on passive smoking among Japanese infants and smoking behavior of their respective parents: a nationwide cross-sectional

- survey, Preventive Medicine, vol.42, 210-217, 2006.3
20. Akio Kaneko, Yoshitaka Kaneita, Eise Yokoyama, Takeo Miyake, Satoru Harano, Kenshu Suzuki, Eiji Ibuka, Takako Tsutsui, Yuko Yamamoto, Takashi Ohida. Factors Associated with Exclusive Breast-feeding in Japan: for Activities to Support Child-rearing with Breast-feeding. Journal of Epidemiology, vol.16, no.2, 49-56, 2006.3
 21. Takami Asai, Yoshitaka Kaneita, Makoto Uchiyama, Shinji Takemura, Satoshi Asai, Eise Yokoyama, Takeo Miyake, Satoru Harano, Kenshu Suzuki, Eiji Ibuka, Akiyo Kaneko, Takako Tsutsui, Takashi Ohida. Epidemiological study of the relationship between sleep disturbances and somatic and psychological complaints among the Japanese general population. Sleep and Biological Rhythms, vol.4, 55-62, 2006.2
 22. 東野定律, 筒井澄栄, 矢嶋裕樹, 桐野匡史, 筒井孝子, 中嶋和夫. 要援護高齢者の主介護者における精神的健康. 厚生指標, vol.53, no.1, 27-31, 2006.1
 1. 嶋森好子, 筒井孝子監修. マネジメントツールとしての看護必要度第2版—エビデンスに基づく看護配置—. 中山書店, 東京, 2008.10
 2. 筒井孝子. 看護必要度の看護管理への応用—診療報酬に活用された看護必要度—. 医療文化社, 東京, 2008.9
 3. 筒井孝子. 看護必要度の成り立ちとその活用—医療制度改革における意味と役割—. 照林社, 東京, 2008.7
 4. 岩澤和子, 筒井孝子監修. 看護必要度第3版—看護サービスの新たな評価基準. 日本看護協会出版会, 東京, 2008.6
 5. 嶋森好子, 筒井孝子監修. マネジメントツールとしての看護必要度 エビデンスに基づく看護配置. 中山書店, 東京, 2007.5
 6. 岩澤和子, 筒井孝子監修. 看護必要度第2版—看護サービスの新たな評価基準. 日本看護協会出版会, 東京, 2006.8
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

原著論文

Table 1 Illness identified in enrolled patients

System organ/ disease class	Total	SAS, RLS, PLMD and NBD		Insomnia		Good Sleep
		Improved	Not-Improved	Improved	Not-Improved	
	557 (100%)	31 (100%)	58 (100%)	175 (100%)	58 (100%)	63 (100%)
Diseases of the circulatory system	140 (25.1)	7 (22.6)	9 (15.5)	44 (25.1)	9 (15.5)	15 (23.8)
Neoplasms	127 (22.8)	5 (16.1)	26 (44.8)	47 (26.9)	26 (44.8)	8 (12.7)
Diseases of the respiratory system	68 (12.2)	3 (9.7)	8 (13.8)	17 (9.7)	8 (13.8)	9 (14.3)
Diseases of the digestive system	62 (11.1)	2 (6.5)	7 (12.1)	21 (12.0)	7 (12.1)	8 (12.7)
Diseases of the nervous system	45 (8.1)	2 (6.5)	3 (5.2)	9 (5.1)	3 (5.2)	5 (7.9)
Diseases of the genitourinary system	16 (2.9)	1 (3.2)	1 (1.7)	5 (2.9)	1 (1.7)	3 (4.9)
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	14 (2.5)	1 (3.2)	0 (0.0)	7 (4.0)	0 (0.0)	3 (4.9)
Certain infectious and parasitic diseases	8 (1.4)	1 (3.2)	1 (1.7)	3 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
Other diseases	77 (13.8)	9 (29.0)	3 (5.2)	22 (12.6)	3 (5.2)	12 (19.0)

SAS; sleep apnea syndrome, RLS; restless legs syndrome, PLMD; periodic limb movement disorder, NBD; nocturnal behavior disorder.

Table 2 Comparison of objective sleep parameters determined by LC in the insomnia and good sleep patients

	SAS n = 42	RLS n = 25	PLMD n = 17	NBD n = 29	Insomnia		Good sleep n = 63
					Untreated n = 175	Improved n = 31	
TST (min)	367.6 ± 119.2 *	331.9 ± 117.7 ***	354.6 ± 111.5 *	359.8 ± 126.1 **	369.2 ± 102.5 ***	400.7 ± 118.4	409.4 ± 102.4
TWT (min)	172.4 ± 119.2 *	208.1 ± 117.7 ***	185.4 ± 111.5 *	180.2 ± 126.1 **	170.3 ± 102.3 ***	139.4 ± 118.4	129.3 ± 103.3
SE (%)	68.1 ± 22.1 *	61.5 ± 21.8 ***	65.7 ± 20.6 *	66.6 ± 23.4 **	68.4 ± 19.0 ***	74.2 ± 21.9	76.1 ± 19.1

Value are expressed as mean ± SD. TST; Total sleep time, TWT; Total wake time, SE; sleep efficiency.

SAS; sleep apnea syndrome, RLS; restless legs syndrome, PLMD; periodic limb movement disorder, NBD; nocturnal behavior disorder.

*** P < 0.01, ** P < 0.05, * P < 0.06 vs. Good sleep group

図 1 : 調査対象患者の診断フロー

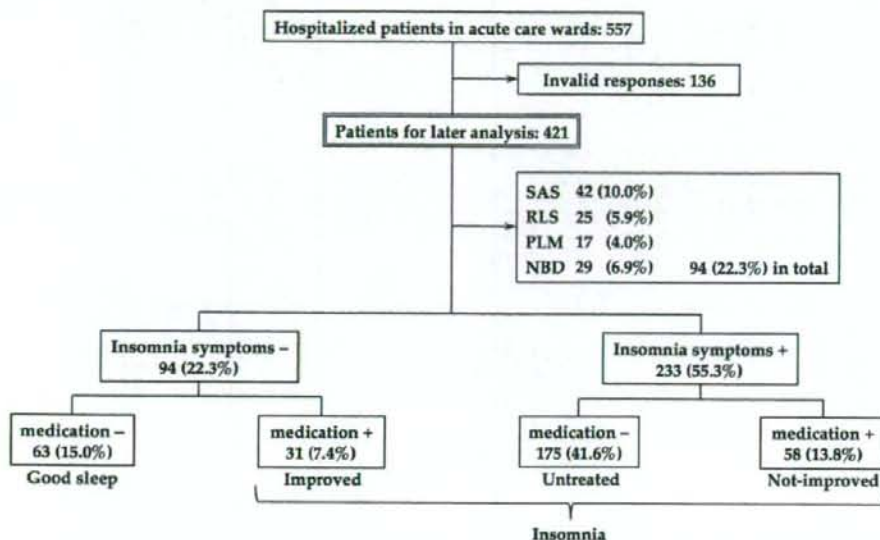
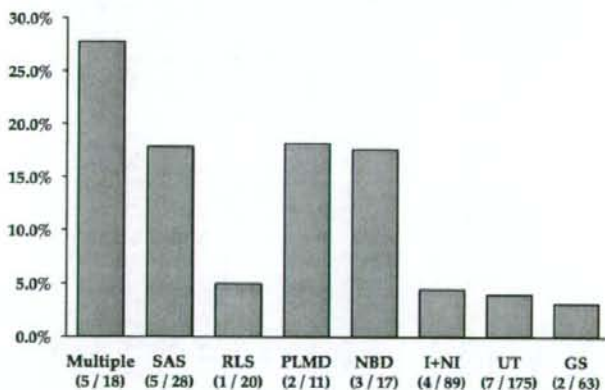


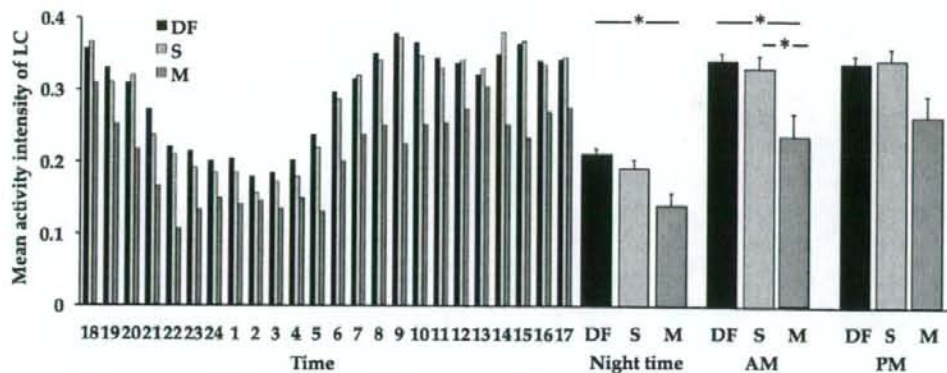
図 2 : 各睡眠障害患者におけるの日中の重度眠気の頻度



SAS (sleep apnea syndrome) : 睡眠時無呼吸症候群、RLS (restless legs syndrome) : むずむず脚症候群、PLMD (periodic limb movement disorder) : 周期性四肢運動障害、NBD (Nocturnal behavior disorder) : 夜間の行動障害、Multiple : 左記 4 睡眠障害に複数罹患

不眠症の有無および催眠・鎮静系薬物の服用の有無によって、Good sleep 群 (GS ; 不眠症なし・服薬なし)、Improved 群 (I; 不眠症なし・服薬あり)、Untreated 群 (UT; 不眠症あり・服薬なし)、Not-Improved 群 (NI : 不眠症あり・服薬あり)

図 3 : 催眠・鎮静系薬物の服用量別の活動量の日内変動



左側は 1 時間ごとの服薬薬剤数別の平均活動量、右側は夜間、午前中、午後の時間帯ごとの服薬薬剤数別の平均活動量を示している。

DF; Patients of drug-free,

S; Patients taking a single medication,

M; Patients taking multiple medications.

新しい携帯型活動量記録計とその睡眠/覚醒判定アルゴリズムの開発

- 睡眠・覚醒、行動障害、向精神薬の影響の評価手法の開発 -

- 分担研究者 三島和夫¹
研究協力者 榎本みのり¹、遠藤拓朗^{2,3}、末永和栄³、三浦直樹⁴、中野 泰志⁵、向
當さや香⁵、田口勇次郎⁵、有竹清夏¹、樋口重和¹
- 1 国立精神・神経センター 精神保健研究所
 - 2 スリープクリニック調布
 - 3 医療法人社団青山会 青木病院
 - 4 電力中央研究所 材料科学研究所
 - 5 キッセイコムテック

研究要旨 本研究の目的は、高齢者における睡眠・行動障害や向精神薬の影響を、経時的、非侵襲的、非干渉的に定量評価を可能にするためのデバイスである新規の腰部装着型アクチグラフ Lifecorder PLUS (LC, Suzuken Co.Ltd) で測定した2分エポックの夜間の身体活動量から睡眠覚醒を判定するためのアルゴリズムを作成し、その妥当性を検証することにある。31名の健常被験者（男性20名、女性11名、平均年齢31.7歳、平均睡眠効率93.5%）が研究に参加し、腰部に装着したLCによる身体活動量測定と夜間睡眠脳波検査（PSG）を同時に一晚施行した。計235時間56分にわたるLCの身体活動量と、対応するPSG-based睡眠/覚醒（S/W）データを用いて、線型モデルに基づいたS/W判定アルゴリズムを判別分析を用いて決定した。作成したLC用S/W判定アルゴリズムを用いて各被験者の身体活動量から各評価エポック（2分、計7078エポック）のS/Wを判定したところ、対応するPSG-based S/Wとの判定合致率は86.9%、判定感度（睡眠検出度）は89.4%、判定特異度（覚醒検出度）は58.2%であった。各睡眠段階における判定合致率は、それぞれ、stage1（60.6%）、stage2（89.3%）、stage3+4（99.2%）、およびstage REM（90.1%）であった。これらの結果は、腰部装着型LCと今回開発したS/W判定アルゴリズムを用いることによって、既存のアクチグラフと同等の信頼性を持って睡眠覚醒状態の判定が可能であることを示している。

A. 研究目的

アクチグラフはヒトの行動量を経時的、非侵襲的、非干渉的に定量評価を可能にす

るためのデバイスである。現在もっとも一般的に睡眠研究に用いられているアクチグラフのタイプは、非利き腕の手首に腕時計

のように装着し、前腕部分の加速度頻度を持続的に測定するものである。アクチグラフで測定した活動量をもとに、装着している人間がある time epoch に睡眠・覚醒のいずれの状態にあるか判別するための判定アルゴリズムが、各種のアクチグラフに合わせて開発されている。これまで、健康成人を対象として、夜間睡眠脳波検査 (PSG) と各種のアクチグラフの睡眠覚醒判定合致率を検討した先行研究では、至適な固有の睡眠覚醒判定アルゴリズムを適用することにより、両者の間に 85% - 96% ときわめて高い判定合致率が得られることが報告されている。

アクチグラフは specific time epoch での睡眠覚醒判定には適しているものの、PSG とは異なり眼球運動、筋活動、心拍、呼吸状態に関するデータを採取できないため、アクチグラフ単独では睡眠障害を確定診断することはできない。しかしながら一方で、PSG と比較した場合、睡眠検査室外においても、被験者のライフスタイルに大きく干渉することなく、長期間にわたり睡眠・覚醒状態を連続記録できることがアクチグラフの優れた点である。そのため、ヒトを対象とした睡眠生理学研究、不眠症患者や概日リズム睡眠障害患者を対象とした臨床研究などに頻用されている。アクチグラフの今後の有効な応用先としては、多数の被験者を対象とした睡眠障害のスクリーニング、睡眠・覚醒状態の継続的な評価が必要となる各種の薬物療法および非薬物療法の効果や副作用評価などが挙げられる。しかし、そのためには、実地臨床においても十分な cost-benefit balance が得られる安価な汎用

型デバイスが必要となる。また、現在主流である腕時計型のアクチグラフは、上肢の随意運動障害がある者、手指振戦などの不随意運動のある者、デバイスへの恣意的干渉のおそれがある小児や認知症患者、多くは water-proof でないため水を用いた作業に従事する者などへの使用は難しいため、体幹部など異なる身体部位に装着が可能なアクチグラフが求められている。

今回我々は、睡眠研究や睡眠医療にアクチグラフを用いる際の新しいオプションの一つとして、腰部部に装着して活動量を測定する安価な活動量測定装置 (LifeCorder PLUS; LC, SUZUKEN Co Ltd, Nagoya, Japan ; 図 1) に着目した。本研究では、健康成人を対象とした測定データを用いて LC を用いた睡眠・覚醒判定のためのアルゴリズムの作成を試み、その妥当性を検証した。



図 1 : LifeCorder PLUS

B. 研究対象と方法

LifeCorder PLUS (LC) の特性

LC は piezoelectric accelerometer を内蔵しており、4 秒ごとに縦軸方向の加速度頻度を測定し、その強度を 0~9 (0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) までの 11 段階に convert する。その後、各 time epoch (2 分間) における

最頻出の強度値をもってそのエポックにおける活動強度として、時刻情報とともに活動強度を約 2 ヶ月以上にわたって継続的に記録することが可能である。記録した活動強度データは、測定終了後に USB ケーブルを介して PC に text data としてダウンロードすることができ、それらを判定アルゴリズムの作成のためのデータとして供した。

対象

健康成人 31 名（男性 20 名、女性 11 名、平均年齢 31.6 ± 10.4 歳）が試験に参加した。測定は医療法人青山会青木病院睡眠脳波測定室および国立精神・神経センター精神保健研究所内の睡眠・生体リズム測定ユニットで行った。被験者は PSG と同時に、LC を用いて睡眠中の身体運動強度を持続測定した。

PSG および LC の測定

PSG に際しては、国際判定基準により脳波（C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1）、眼球運動、オトガイ筋筋電図、心電図、呼吸、前脛骨筋筋電図を 30 秒ごとに測定し、睡眠段階を rules of Rechtschaffen and Kales に従って判定した。PSG の測定には Polymate1524（ティアック株式会社）と COMET PSG (GRASS TELEFACTOR) を用いた。30 秒ごとに判定した PSG の睡眠段階データを用いて、LC の各 time epoch に対応する 2 分間ごとの睡眠 (stage S) / 覚醒 (stage W) を判定した。その 2 分間の中で 1 分以上覚醒がみられた場合は stage W、それ以外の epoch は stage S とした。stage S と判定した epoch はさらに睡眠段階の最頻

値を決定した。stage S と判定された epoch の中で最頻値が 2 つ以上あった場合は、StageREM、Stage1、Stage2、Stage3+4 の順で優先させた。

睡眠/覚醒判定アルゴリズムの作成

被験者 31 人、31 夜、計 235 時間 56 分の記録で得られた計 7078 epoch における LC の活動強度データと対応する stage S (=0) / stage W (=1) データを用いて、判別分析により LC 用 S/W 判定アルゴリズムを作成した。既存の actigraphy の S/W 判定アルゴリズムを参考に、我々は今回、判定される time epoch およびその前後 4 分、計 10 分間における活動強度データを判別に繰り込む線形モデルを想定した。判定される time epoch の 4 分前、2 分前、判定 epoch、2 分後、4 分後の活動強度をそれぞれ x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 とした。重み関数 a_1, a_2, a_3, a_4, a_5 を定めたとき、線形判別関数は次のようになる。

$$z = a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_3 + a_4 x_4 + a_5 x_5$$

ここで与えられる合成変数 z を判別基準とし、 z の値に応じて S、W が判別できるものとした。線形判別関数の決定には判別分析を用いた。LC の活動強度データのうち、睡眠状態にあるものを第 1 群、覚醒状態にあるものを第 2 群とし、各群に属するデータセットの数をそれぞれ n_1, n_2 とした場合、第 k 群 ($k = 1, 2$) のうちの第 i 番目 ($i = 1 \sim n_k$) の合成変数 $z_i^{(k)}$ は以下の式で与えられる。

$$z_i^{(k)} = a_1 x_{1i}^{(k)} + a_2 x_{2i}^{(k)} + a_3 x_{3i}^{(k)} + a_4 x_{4i}^{(k)} + a_5 x_{5i}^{(k)}$$

ここで、 $\{z_i^{(k)}\}$ の変動を表す総平方和 S_T は群間平方和 S_B と群内平方和 S_W とに分解することができる ($S_T = S_B + S_W$)。z により二つの群が判別できているということは、相関比 $\eta^2 = S_B / S_T$ が大きいということであるため、 η^2 を最大にする係数 $\hat{a}_1, \hat{a}_2, \hat{a}_3, \hat{a}_4, \hat{a}_5$ を次の連立方程式の解として求めた。

$$\begin{bmatrix} s_{11} & s_{12} & s_{13} & s_{14} & s_{15} \\ s_{21} & s_{22} & s_{23} & s_{24} & s_{25} \\ s_{31} & s_{32} & s_{33} & s_{34} & s_{35} \\ s_{41} & s_{42} & s_{43} & s_{44} & s_{45} \\ s_{51} & s_{52} & s_{53} & s_{54} & s_{55} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{a}_1 \\ \hat{a}_2 \\ \hat{a}_3 \\ \hat{a}_4 \\ \hat{a}_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \bar{x}_1^{(1)} - \bar{x}_1^{(2)} \\ \bar{x}_2^{(1)} - \bar{x}_2^{(2)} \\ \bar{x}_3^{(1)} - \bar{x}_3^{(2)} \\ \bar{x}_4^{(1)} - \bar{x}_4^{(2)} \\ \bar{x}_5^{(1)} - \bar{x}_5^{(2)} \end{bmatrix}$$

ここで、 $\bar{x}_j^{(k)}$ は第 k 群での第 j 変量の平均であり、 $s_{jj'}$ は第 j 変量と第 j' 変量との群内の共分散であって、それぞれ以下の式を用いて計算した。

$$\bar{x}_j^{(k)} = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} x_{ji}^{(k)}$$

$$s_{jj'} = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} (x_{ji}^{(k)} - \bar{x}_j^{(k)}) (x_{j'i}^{(k)} - \bar{x}_{j'}^{(k)})$$

S/W 判定合致率

作成した S/W 判定アルゴリズムを用いて被験者 31 名、計 7078 epoch における S/W を活動強度データから判定し、対応する PSG に基づく S/W 判定結果との合致率を被験者ごと、睡眠段階ごとに算出した。さらに、PSG-based sleep epoch における判定合致率 (判定感度) および PSG-based wakefulness epoch における判定合致率 (判定特異度) を被験者ごとに算出した。統計解析には SPSS ver.11.5 を使用した。結果は

mean \pm standard deviation で示した。

[倫理面への配慮]

本研究は国立精神・神経センター倫理委員会の承認を得て行われた。被験者には研究の主旨と方法について十分に説明し、実験への参加に際しては書面による同意を得た。

C. 結果

S/W 判定アルゴリズム

31 被験者、計 7078 epoch における活動強度データおよび PSG による睡眠覚醒判定データを用いて判別分析を行った結果、以下の S/W 判定アルゴリズムが得られた。

$$z = 0.635x_1 + 0.427x_2 + 0.701x_3 + 0.805x_4 + 0.718x_5$$

$z \geq 1$ の時を W、 $z < 1$ の時を S と判定する。 x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 はそれぞれ、判定される time frame の 4 分前、2 分前、判定エポック、2 分後、4 分後の活動強度である。

S/W 判定アルゴリズムの妥当性

PSG および LC 活動強度データから算出した各睡眠パラメータを Table 1 に示した。PSG および LC 活動強度データから睡眠効率 sleep efficiency、総睡眠時間 total sleep time、総覚醒時間 wake after sleep onset をそれぞれ算出した (Table 1)。いずれの睡眠パラメータにおいても PSG および LC での判定結果間で統計的な有意差は認められなかった。

LC および PSG 間での睡眠・覚醒状態の判定合致率、LC の判定感度および判定特異

度を Table2 に示した。31 被験者における LC および PSG 間での判定合致率は全体で $86.9 \pm 8.9\%$ であった。睡眠段階別の評価では、stage 1 の判定合致率は約 60% と低かったが、stage2 および stage REM でのそれは約 90%、stage3+4 でのそれは 100% 近くと きわめて高率であった。

S/W 判定アルゴリズムの判定感度 (stage S 検出度) は $89.4 \pm 10.6\%$ 、平均特異度 (stage W 検出度) は $58.2 \pm 30.4\%$ であった。言い換えれば、PSG-based sleep epoch を wakefulness epoch と誤判定する割合は $10.6 \pm 10.6\%$ 、PSG-based wakefulness epoch を sleep epoch と誤判定する割合は $41.8 \pm 30.4\%$ 、であった。

D. 考察

本研究では、31 被験者、計 235 時間 56 分、7078 epoch の記録における「PSG により判定された睡眠覚醒状態」と「LC により記録された活動強度」の対応時系列データを用いて、線形モデルに基づいた判別分析を行うことにより LC 固有の S/W 判定アルゴリズムを作成した。S/W 判定アルゴリズムにより LC データから判定された S/W (0/1) と、PSG データから rules of Rechtschaffen and Kales により判定されたそれとを比較したところ、判定合致率は 31 被験者平均で約 87% であった。この値は、既存の actigraphy とその S/W 判定アルゴリズムから得られるそれら 85% - 96% と比較してもほぼ同等であった。

LC とその S/W 判定アルゴリズムは、stage2 以降の深い睡眠およびレム睡眠では 90% 以上の高い判定合致率を保証したこと

に加えて、stage W においても約 60% と既存のアルゴリズムに比較して高い判定合致率を確保した。これらの知見は、LC と今回開発した S/W 判定アルゴリズムが、既存の actigraphy システムと同等の S/W 判定能力を有する有用な睡眠評価デバイスであることを示している。

一般的に、これまでのアクチグラフによる S/W 判定では、体を動かさずに覚醒している状態 (silent awake) を検出しにくく、睡眠と誤判定する可能性があるため、PSG による判定に比較して総睡眠時間や睡眠効率を過大に評価する傾向がみられる。しかしながら、LC および今回得られた S/W 判定アルゴリズムは、stage S を過剰に判定する傾向は見られず、PSG-based S/W 判定に比較して総睡眠時間や睡眠効率をむしろ低く判定した (Table 1)。実際、LC 用 S/W 判定アルゴリズムの判定特異度 (58.2%) は既存のアクチグラフとその S/W 判定アルゴリズムのそれら (40.6% - 44%) に比較して高い値を示しており、このことは、今回開発した LC 用 S/W 判定アルゴリズムは stage W をより正確に判定できることを示している。

LC およびその S/W 判定アルゴリズムが高い判定特異度を有するのは、本研究の考察で LC との比較に用いた従来のアクチグラフが非利き腕に装着するのに対して、LC は体幹部に装着することに起因するかもしれない。このような装着部位の差異は、睡眠中の四肢末端と体幹部に認められる (多くの場合運動しない) 異なった特性の運動をもとに S/W 判定を行うという差異をもたらし、このことが上記の異なる判定特徴

に帰結している可能性がある。今回検討した LC と S/W 判定アルゴリズムは、睡眠中に認められる微小な体中心部の活動を感知し、また合成変数 z を高めることにより、silent awake をより鋭敏に同定しているのかもしれない。

LC を睡眠判定の新しいオプションとして使用する場合、今後検討すべき幾つかの課題がある。

第一には、既存のアクチグラフ用 S/W 判定アルゴリズムは time epoch が 1 分以下のものが多い。本研究で用いた LC の time epoch は 2 分であるため、より時間分解能が高い機器の方が判定合致率はさらに高くなるのではないかと考期待される。単価が高くなるが time epoch を 4 秒に設定できる LC があるため、その S/W 判定アルゴリズムを作成し、より高い判定合致率が得られるか検証する必要がある。

第二点目は、今回作成した S/W 判定アルゴリズムは判定される time epoch およびその前後 2 epoch (4 分間) のデータを用いて S/W 判定を行うため、PSG 上での入眠から 4 分以上経過しないと判定される time epoch の判定式に入眠前の活動強度データが混入する。このことが、数分のオーダーの入眠潜時の差異を検出することを難しくしている。したがって本研究での解析では入眠潜時の検討を行わなかった。正確な入眠潜時を評価する必要のある研究や試験では、このことが LC を用いる際の制約になるだろう。より時間分解能の高い LC とその S/W 判定アルゴリズムの開発がこの問題を解決することが期待される。

E. 結語

廉価である LC は、多人数を対象とした睡眠障害スクリーニングなどにも応用が期待される。本研究班では、今回の成果を元に、LC とその S/W 判定アルゴリズムを用いて身体疾患に罹患し急性期病棟に入院中の患者を対象として、各種の睡眠障害の罹患頻度を調査した。またこれらの患者に対して選択されている催眠・鎮静系薬物の処方実態を調査し、薬物療法が身体活動量に及ぼす影響を評価した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

原著論文

1. Aritake S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K. Time estimation during stable sleep dependent on progression on sleep. *Neurosci Res* 63:115-121, 2009.
2. Hida A, Kusanagi H, Satoh K, Kato T, Matsumoto Y, Echizenya M, Shimizu T, Mishima K: Expression profiles of PERIOD1, 2, and 3 in peripheral blood mononuclear cells from older subjects. *Life Sci* 84:33-7, 2009.
3. Enomoto M, Endo T, Higuchi S, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Suenaga K, Aritake S, Matsuura M, Mishima K: Newly Developed Waist

- Actigraphy and its Sleep/Wake Scoring Algorithm. *Sleep and Biological Rhythms*, 2009 (in press).
4. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Li L, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T: Coping Strategies and Their Correlates with Depression in the Japanese General Population. *Psychiatry Res*, 2009 (in press).
 5. Kusanagi H, Hida A, Satoh K, Echizenya M, Pendergast JS, Yamazaki S, Mishima K: Expression profiles of circadian clock genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Neurosci Res* 61:136-142, 2008.
 6. Kuriyama K, Mishima K, Suzuki H, Aritake S, Uchiyama M: Sleep accelerates the improvement in working memory performance. *J Neurosci* 28:10145-10150, 2008.
 7. Mishima K, Fujiki N, Yoshida Y, Sakurai T, Honda M, Mignot E, Nishino S: Hypocretin receptor expression in canine and murine narcolepsy models and in hypocretin-ligand deficient human narcolepsy. *SLEEP* 31:1119-1126, 2008.
 8. Higuchi S, Ishibashi K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kozaki T, Motohashi Y, Mishima K: Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. *Neurosci Lett* 440:23-26, 2008.
 9. 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* 22:365-372, 2007.
- 著書
1. 三島和夫. 季節性うつ病におけるSSRIの効果. 東京: 先端医学社, 2007.
 2. 三島和夫. 不眠症とその対処. 河合忠, 亀田治男, 矢富 裕, 編. 睡眠と健康 -心地よい眠りを得るために-. 東京: 富士レビオ株式会社, 2008:118-3.
 3. 三島和夫. 季節性感情障害. 上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, 大野裕, 神庭重信, 尾崎紀夫, 編. 気分障害. 東京: 医学書院, 2008:466-80.
 4. 三島和夫. 老化と概日時計 -Aging of Circadian System-. 石田直理雄, 本間研一, 編. 時間生物学事典. 東京: 朝倉書店, 2008:296-7.
 5. 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, 編. 日常臨床で押さえておきたい睡眠障害の知識. 東京: 南山堂, 2007:121-8.
 6. 田ヶ谷浩邦, 三島和夫. 睡眠障害. 大戸茂弘, 吉山友二, 編. 時間療法の基礎と実践. 東京: 丸善株式会社, 2007:32-8.
 7. 阿部又一郎, 三島和夫. 精神疾患. 大戸茂弘, 吉山友二, 編. 時間療法の基

礎と実践. 東京: 丸善株式会社,
2007:39-46.

総説

1. 三島和夫. 概日リズム障害とは一診断
および治療. 別冊 日本医師会雑誌
2008;137(7):1443-7.
2. 三島和夫. 精神科一般診療で遭遇する
睡眠障害とその対応 気分障害診療に
おける不眠管理の実態とその問題点.
精神神経学雑誌 2008;110(2):108-14.
3. 三島和夫. 加齢, 認知症に伴う睡眠障
害. 医薬ジャーナル 2008;44(5):79-83.
4. 三島和夫. 認知症にみられる睡眠障害
とその対応. 臨牀と研究
2008;85(4):515-9.
5. 三島和夫. 概日リズム睡眠障害 (不規
制型睡眠・覚醒タイプ), 日本臨牀
2008;66(増刊号 (2)):325-30.
6. 三島和夫, 有竹清夏, 高橋清久. 現代社
会と睡眠障害. 精神科
2008;12(3):149-54.
7. 有竹清夏, 三島和夫, 大川匡子. 高齢
期うつとメラトニン. モダン・フィジ
シャン 2007;27(8):1109-12.
8. 樋口重和, 三島和夫. 団塊の世代にと
っての光と健康. 設備と管理
2008;42(2):35-8.
9. 肥田昌子, 三島和夫. ヒトの睡眠・生物
時計機能の加齢変化. 時間生物学
2008;14(2):9-17.
10. 阿部又一郎, 三島和夫. 不眠症の概念
と病態生理. 脳21 2008;3(11):62-8.

G-2. 学会発表

1. 肥田昌子, 加藤美恵, 草薙宏明, 三島和夫. 日本人925例における日周指向性と概日時計遺伝子多型.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
2. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 高橋正也, 三島和夫. 光-概日リズム特性の個体差と体内時計の夜型化について.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
3. 有竹 (岡田) 清夏, 樋口重和, 榎本みのり, 肥田昌子, 田村美由紀, 阿部又一郎, 三島和夫. 睡眠時間帯からメラトニン分泌開始時刻(DLMO)を予測できるか.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
4. 有竹 (岡田) 清夏, 樋口重和, 鈴木博之, 榎本みのり, 栗山健一, 曾雌崇弘, 阿部又一郎, 肥田昌子, 田村美由紀, 松浦雅人, 三島和夫. 短時間睡眠・覚醒スケジュール法による主観的睡眠時間の変動に関する検討.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
5. 曾雌崇弘, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 榎本みのり, 阿部又一郎, 金吉晴, 三島和夫. 断眠による時間知覚と概日位相の乖離に伴う前頭前野の血流変動: 近赤外線分光法.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
6. Mishima K, Mishima Y, Hozumi S, et al. High prevalence of circadian rhythm sleep disorder, irregular sleep-wake type patients with senile