

- dementia of Alzheimer's type. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
7. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Mishima K. Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
 8. Enomoto M, Aritake-Okada S, Higuchi S, Mishima K. Sleep problems and hypnotic-sedative medication use in hospitalized patients. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
 9. Aritake-Okada S, Kaneita Y, Mishima K, Ohida T. Non-pharmacological self-managements for sleep. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
 10. Aritake-Okada S, Suzuki H, Kuriyama K, Abe Y, Hida A, Tamura M, Higuchi S, Mishima K. Time estimation ability and creased cerebral blood flow in the right frontal lobe area during sleep period before wake. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
 11. 三島和夫. 【シンポジウム】光とメラトニンによる人の睡眠・生体リズム調節. : 第30回日本光医学・光生物学会; 松江, 2008年7月.
 12. 三島和夫. 【シンポジウム】24時間社会と健康: 不眠社会への警鐘「高齢者のライフスタイルと睡眠問題」. : 北海道大学サステナビリティ・ウィークシンポジウム「環境と健康・変動する地球環境と人の暮らし」; 札幌, 2008年7月.
 13. 阿部又一郎, 肥田昌子, 大賀健太郎, 三島和夫. 睡眠障害を併存した成人ADHDの一例. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 14. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 鈴木博之, 高橋正也, 三島和夫. 模擬夜勤時の光曝露による概日リズム位相の後退量と睡眠構築の関係. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 15. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 岩切一幸, 高橋正也, 三島和夫. 体内時計の夜型化に関連する光-概日反応の生理的特性について. : 日本生理人類学会第57回大会; 大阪, 2008年6月.
 16. 榎本みのり, 有竹(岡田)清夏, 樋口重和, 三島和夫. 急性期一般病棟の入院患者が抱える不眠・過眠の実態および睡眠薬の使用動向調査. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 17. 有竹(岡田)清夏, 鈴木博之, 榎本みのり, 三島和夫. 睡眠中の時間認知と脳血流量変動. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 18. 有竹(岡田)清夏, 兼板佳孝, 内山真, 三島和夫, 大井田隆. 非薬物的睡眠調節法と日中の過剰な眠気の関連性についての疫学的検討. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 19. 岩城忍, 三島和夫, 佐藤浩徳, ほか. 大うつ病における残遺不眠の実態. : 日

- 本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
20. 尾関祐二, 橋倉都, 堀弘明, 三島和夫, 功刀浩. 睡眠・睡眠衛生と高次脳機能.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 21. 古田光, 阿部又一郎, 梶達彦, 三島和夫. 不眠・抑うつ患者の受療行動と向精神薬の服用実態に関する調査.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 22. 加藤倫紀, 越前屋勝, 佐藤浩徳, 三島和夫. 放熱強度の高い睡眠薬は徐波睡眠を抑制する.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 23. 三島和夫. 【シンポジウム】睡眠医療における時間薬理学的視点の重要性.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 24. 三島和夫. 【講演】不眠とQOL.: 第50回日本老年医学会学術集会; 千葉・幕張メッセ, 2008年6月.
 25. Abe Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Nishikawa T, Ohida T, Mishima K. Stress-Coping, Sleep Hygiene Practices are correlated with Primary insomnia a Japanese General Population. : 22nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies; Baltimore, USA, 2008年6月.
 26. Mishima K, Hozumi S, Satoh K, Mishima K. Poor melatonin synthesis, aging sleep and melatonin replacement: 3-year follow up study. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
 27. Higuchi S, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Correlations between inter-individual differences in non-image forming effects of light. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
 28. Hida A, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Morningness-eveningness preference in 237 couples. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
 29. 榎本みのり, 遠藤拓郎, 末永和栄, 三島和夫. ライフコーダーEXを用いた睡眠/覚醒アルゴリズムの信頼性の検討-健康被験者による検討-. : 第3回関東睡眠懇話会; 東京, 2008年2月.
 30. 三島和夫. 【シンポジウム】光による生物リズム調節-光がもつ多様な非視覚性の生体作用-. : 第31回日本眼科手術学会総会; 横浜, 2008年2月.
 31. 三島和夫. 【シンポジウム】不眠症とその対処.: 第28回メディコピア教育講演シンポジウム「睡眠と健康」; 東京, 2008年1月.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Table 1: Sleep parameters scored by PSG and LC data

Sleep parameters	PSG	LifeCorder	significance
Sleep efficiency (%)	90.2 ± 9.6 (61.8-99.1)	86.8 ± 11.1 (44.1 - 100.0)	t(60) = 1.26, p = 0.21
Total Sleep time (min)	406.6 ± 78.9 (179.3- 587.0)	376.3 ± 76.3 (208.0 - 586.0)	t(60) = 1.53, p = 0.13
Wake after sleep onset (min)	45.2 ± 48.3 (3.67- 232.7)	59.9 ± 68.5 (0- 388.0)	t(60) = 0.98, p = 0.33

Table 2: Decision parameters of S/W prediction algorithm for LC

Agreement rates (%)	Overall	number of epoch
	86.9 ± 8.9	7,078
	Stage W	819
	Stage 1	427
	Stage 2	3,694
	Stage 3+4	838
	Stage REM	1,300
Sensitivity (%)	89.4 ± 10.6	
Specificity (%)	58.2 ± 30.4	
Percentage of S _{PSG} epochs misscored as W _{LC} (%)	10.6 ± 10.6	
Percentage of W _{PSG} epochs misscored as S _{LC} (%)	41.8 ± 30.4	

LC, LifeCorder; W, wakefulness; S, sleep

日本における高齢者のうつ病・不眠症の併存の実態

-抗うつ薬・睡眠薬処方要因の解明に関連して-

分担研究者 兼板佳孝¹

研究協力者 三島和夫²、阿部又一郎¹、榎本みのり¹、有竹清夏¹、内山 眞³、
大井田隆¹

- 1 日本大学医学部公衆衛生学教室
- 2 国立精神・神経センター 精神保健研究所
- 3 日本大学医学部精神医学系

研究要旨 不眠と抑うつは高齢者に向精神薬が処方される大きな要因である。本研究では、大規模疫学調査データを用いて日本の一般人口の各年齢階層、特に高齢者層における不眠症およびうつ病の有症状率、それらの併存率を明らかにすることを目的とした。2000年に日本国内で実施された厚生省保健福祉動向調査標本から抽出した成人日本人24,551人（男性47.7%、20～100歳）のデータを用いて自記式質問紙にある過去1ヵ月間に認められた睡眠問題および日中の精神的・身体的問題に関する項目からInternational Classification of Sleep Disorders second edition (ICSD-2)の一般基準に準拠した不眠症（日中の機能障害を伴う不眠）の有病率を算出した。また、Center for Epidemiological studies Depression Scale (CES-D)の得点から、うつ病の併存率を算出した。ICSD-2一般基準に準拠した不眠症有病率は43.4%（n=10,653、平均48.7歳）であり、女性に有意に高かった。うつ病の併存が疑われる不眠症の有病率は5.5%（n=1357）であり、不眠症者全体の12.7%を占め、年齢とともに著しく増加した。不眠を呈する高齢患者の多くはうつ病を併存している危険性を考慮すべきであり、これら高齢患者に対する向精神薬の適切な使用ガイドラインの策定が必要である。

A. 研究目的

不眠症は頻度の高い疾患であり、これまでに報告されている一般人口における有病率は4.4～48%であり、標本サイズや不眠症の定義に依存して大きな幅がある。しかし、持続する不眠症が、夜間の睡眠を低質にさせるだけではなく、日中の種々の精神的および身体的な機能障害をもたらすことについては数多くの研究で繰り返し報告されている。International Classification of Sleep Disorders second

edition (ICSD-2)や Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)などの、最近の代表的な睡眠障害の国際的診断基準では、不眠症の一般基準として、夜間の不眠症状が存在することと同時に、日中の精神・身体機能障害を伴うことが求められている。実際、持続する不眠症は、QOLの著しい低下をもたらし、ヘルスケアサービス利用を増加させ、交通事故のリスクを増大させる。不眠症は多大な社会的損失を引

き起こすため、不眠症に対する適切な予防法や治療介入法の開発が医学上の急務となっている。

不眠症に併存する精神機能障害で最も頻度の高いものがうつ病である。うつ病は一般人口の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。不眠はうつ病の頻度の高い症候であると同時に、うつ病の予兆・リスク要因であることが数多くの疫学調査から示されており、不眠症状を有する患者ではうつ病の併存をたえず念頭に置く必要がある。しかしながら、我が国での一般人口におけるうつ病と不眠症の併存率、とりわけ不眠症者におけるうつ病患者の占める割合についての信頼性の高い疫学データは得られていない。

本研究では、代表性のある地域在住の日本人24,551名を対象とした睡眠状態およびその関連要因に関して実施された大規模疫学調査のデータを用いて、上記の視点から不眠症およびうつ病の罹患実態、併存実態を明らかにするための解析を行った。

B. 研究対象と方法

本研究は、2000年6月に日本の厚生労働省が実施した保健福祉動向調査のデータの一部を使って行われた。保健福祉動向調査は一般住民を対象とし、日本人の健康と福祉に関する基本情報を収集する目的で計画され、睡眠に関する項目も含まれている。調査サンプルが一般人口を代表するように、国勢調査対象の881,851地区のなかから300地区が無作為抽出され、全国の健康センターを通じて施行された。全参加者から口頭でインフォームドコンセントが得

られた。参加者のプライバシーはヘルシキ宣言のガイドラインに従って保護された。

i. 調査項目

本調査で使用された自記式調査項目は44項目から構成され、1) 年齢や性別などの社会因子、2) 一般健康状態、3) 身体的、心理的愁訴、4) 精神的ストレス、5) 睡眠習慣、睡眠問題を含んでいる。

ii. 不眠症の定義

ICSD-2における不眠症の一般基準に準じて、A) 睡眠問題の存在と、B) 日中の機能障害の存在、の両方の基準を満たす対象群を抽出した。その上で、C) 本調査項目で評価が可能で、かつD) 日本人でも頻度の高いその他の睡眠障害(睡眠時無呼吸症候群およびムズムズ脚症候群)を持つ対象者を除外した。A)~C)の全てを満たす者を本研究における不眠症者と定義した。

A)不眠の存在：過去1ヶ月の間のいずれかの時期に、「なかなか寝付けない(入眠困難)」、「夜中に何度も目が覚める(中途覚醒)」、「朝早く目が覚めてしまう(早朝覚醒)」、「朝起きても熟睡感がなく、睡眠による休養感がない(非回復性睡眠)」のいずれかの睡眠問題が存在した、もしくは持続した場合に、睡眠問題が存在したと判定した。

B)日中の機能障害の存在：過去1ヶ月の間のいずれかの時期に、不眠症で頻度が高い日中の身体的不調6項目(頭重・頭痛、胃部不快、下痢・便秘、肩頸部のこり、疲れやすさ、疲労の残存)のいずれか、もしくは精神的不調5項目(抑うつ、いらいら、不安、心気、日中の眠気)のいずれかが存在した、もしくは持続した場合に、日中の機能障害が存在したと判定した。

C) うつ病の存在：うつ病の存在は、CES-D 日本語版スコアが 26 点以上であると定義した。CES-D は 20 項目 (score range, 0-60) からなり、西欧諸国の研究では 16 点以上の者でうつ病の存在が疑われるとされている。今回我々は、同じアジア圏の韓国での国勢調査研究で用いられた Cho らの基準に従って、うつ病の cutoff point を 26 点と設定した。その結果、調査対象者中で CES-D 得点が 26 点以上であった者は 8.1% であり、2002~2003 年に日本で行われた地域調査で明らかになった DSM 診断基準に準じた気分障害の 12 ヶ月有病率である 6.8% に近似した値となった。

D) 他の睡眠障害の除外：一般人口中でも頻度の高い代表的な睡眠障害である睡眠時無呼吸症候群およびムズムズ脚症候群に罹患した者の除外を試みた。具体的には過去 1 ヶ月の間のいずれかの時期に、「いびきがうるさくて、息苦しくて目が覚める」、もしくは「眠ろうとして横になると足がむずむずする」項目に該当したことがある、もしくは持続している者を除外した。

C. 結果

全体で 32,729 人から質問紙への回答があった。本研究では成人を解析対象とし、20 歳未満の参加者は除外した。また、解析対象となった調査項目に答えていないサンプルを除外した。その結果、最終的に解析対象となったサンプルは成人 24,511 人となった。解析対象者の demographic data を表 1 に示す。対象者の内訳は、男性 11,689 人 (47.7%)、女性 12,862 人 (52.3%) で、平均年齢は 47.1 歳 (範囲 20~100 歳) であった。同時期に行われ国勢調査の結果との比較において、70 歳以上の成人比率がや

や低かったが、他の年齢群の比率は同等であった。厚生労働省は対象地域で接触した住民の総数を公表していないため、回答率は計算できなかった。しかし、今回の調査の 3、4、6 年前に施行された同じ調査での回答率はそれぞれ 87.1%、89.6%、87.3% であった。今回調査も同じ方法で施行されているため、回収率は以前に行われた調査とほぼ同じ程度と推測された。

不眠の有病率及びうつ病の併存率

本研究の解析対象者における、性、年齢層別の不眠症、うつ病の有病率、および両者の併存率を図 1 に示す。調査対象者全体における不眠症の有病率は 43.4% ($n = 10,653$) であった。女性における不眠症の有病率は 44.9% ($5,775/12,862$) であり、男性におけるそれ (41.7%、 $4,878/11,689$) と比較して有意に高かった ($\chi^2 = 25.02$; $p < 0.001$)。また、うつ病に合併した不眠症 (不眠症者の中で、CES-D 日本語版スコアが 26 点以上ある者) の有病率は調査対象者全体の 5.5% ($n = 1,357$) であり、不眠症全体の 12.7% を占めた。図 1 に示すように ICSD-2 の一般基準に準拠した不眠症の有病率は年齢とともに増加した。これに比較して、うつ病の有病率は 20 代に第一のピークがあり、60 代以降に第二のピークが見られた。

D. 考察

本研究は、代表性のある大規模な日本の一般人口サンプル ($n = 24,551$) を対象として、ICSD-2 の一般基準に基づく不眠症の有病率を調査した。その結果、日本の一般人口における不眠症の有病率は 43.4% と高率を示した。より小規模ではあるが、日本人 3,030 人を対象とした先行研究によれば、不眠症状を“しばしば”

もしくは“つねに”有している者は一般人口中の 21.4%であったと報告されている。一方、英国における National mental health survey では、不眠の有症率は 37%であった。本研究で示された日本での不眠症の有病率がこれらより高くなった理由として、本研究で採用した不眠の定義では、ICSD-2 criteria に準じて非回復性睡眠の項目が追加されたこと、不眠症状の持続した期間や頻度を規定していないため、適応性不眠など過去 1 ヶ月間に生じた短期の不眠を包含していることが挙げられる。実際、不眠症の有病率には定義によって大きな variance が生じることが指摘されている。本研究は日本の一般人口において ICSD-2 の一般基準に基づく不眠症の有病率を示したはじめての報告である。

過去の数多くの疫学調査では不眠症の有病率は一般に加齢とともに増加すると報告されているが、本研究で定義した ICSD-2 の一般基準に基づく不眠症の有病率も同様に加齢に伴って増加した。うつ病の有病率もまた加齢に伴い顕著に増加すること、とりわけ 60 代以降の高齢者にうつ状態に陥っている者が多いことが示された。また、不眠症は女性で多く認められた。Zhang らのメタ解析研究でも、不眠は女性で頻度が高いことが指摘されており、本研究の結果はこれら先行研究と一致する。

うつ病の併存が疑われる不眠症の有病率は 5.5%(n=1357)であり、不眠症者全体の 12.7%を占めた。Ford らは、米国地域住居 7954 人を対象とした調査から、不眠症者の 14.0%にうつ病が併存していることを報告している。本研究の結果は、この先行研究の結果に合致しており、

不眠症者、とりわけ高齢の不眠症者では常にうつ病を併存している危険性を考慮すべきであることを示唆している。不眠を主訴として受診した患者においてうつ病が高率に併存する危険性を示唆する知見はほかにも報告されている。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。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。

E. 結語

本研究では、日本の一般人口においても不眠症にうつ病が高率に合併している危険性を明らかにした。不眠症の半数以上が一般診療科に受診し、睡眠薬等の処方を受けている現状を勘案するに、不眠症とうつ病の併存に関する認識を一般医が十分に共有し、診療にあたることが求められる。本研究の結果は、上記啓発にあたる際の重要な根拠の一つとなるであろう。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Harano S, Tamaki T, Ibuka E, Kaneko A, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ohida T: Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. Sleep Medicine 9:745-752, 2008.
2. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N,

Ohida T: Associations of Usual Sleep Duration with Serum Lipid and Lipoprotein Levels. Sleep 31:645-652, 2008.

3. Harano S, Ohida T, Kaneita Y, Yokoyama E, Tamaki T, Takemura S, Osaki Y, Hayashi K: Prevalence of restless legs syndrome with pregnancy and the relationship with sleep disorders in Japanese large population. Sleep and Biological Rhythms 6:102-109, 2008.

G-2. 学会発表

7. 宗澤岳史, 兼板佳孝, 横山英世, 玉城哲雄, 大井田隆: 不眠の疫学, 第4回関東睡眠懇話会, 東京, 2009. 1
4. 兼板佳孝, 横山英世, 原野悟, 玉城哲雄, 鈴木博之, 中島裕美, 大井田隆: 思春期の睡眠障害と精神・心理的状況についての縦断研究. 日本睡眠学会第33回定期学術集会, 郡山, 2008.6
- ウ. 鈴木博之, 兼板佳孝, 尾崎米厚, 簗輪眞澄, 神田秀幸, 鈴木健二, 和田清, 林謙治, 谷畑健生, 大井田隆: 青少年の精神的健康度の背景因子と関連する睡眠習慣の解明. 日本睡眠学会第33回定期学術集会, 郡山, 2008.6
- エ. 有竹(岡田)清夏, 兼板佳孝, 内山真, 三島和夫, 大井田隆: 非薬物的睡眠調節法と日中の過剰な眠気の関連性についての疫学的検討. 日本睡眠学会第33回定期学術集会, 郡山, 2008.6
- オ. 宗澤岳史, 兼板佳孝, 鈴木博之, 横山英世, 大井田隆: 高校生の金縛りの経験に関する調査. 日本睡眠学会第33回定期学術集会, 郡山, 2008.6
- カ. 井谷修, 大井田隆, 横山英世, 兼板佳孝, 玉城哲雄, 村田厚, 城戸尚治, 中村裕美, 宗澤岳史, 鈴木博之, 松井孝輔: 睡眠時間と心血管疾患危険因子との関連性. 第67回日本公衆衛生学会総会, 福岡, 2008.11
- キ. 宗澤岳史, 兼板佳孝, 鈴木博之, 玉城哲雄, 横山英世, 大井田隆: 高校生の睡眠時随伴症に関する疫学調査. 第67回日本公衆衛生学会総会, 福岡, 2008.11
- ク. 宗澤岳史, 兼板佳孝, 横山英世, 鈴木博之, 大井田隆: 不眠症の疫学調査. 第486回日大医学会例会プログラム, 東京, 2008.11
- ケ. 中島裕美, 兼板佳孝, 宗澤岳史, 鈴木博之, 玉城哲雄, 横山英世, 大井田隆: 入眠障害と空腹時血糖高値の関連性について. 第486回日大医学会例会プログラム, 東京, 2008.11
- コ. 井谷修, 大井田隆, 横山英世, 兼板佳孝, 玉城哲雄, 城戸尚治, 中村裕美, 宗澤岳史, 鈴木博之: 睡眠時間と心血管危険因子との関連性. 第486回日大医学会例会プログラム, 東京, 2008.11
- カ. 城戸尚治, 大井田隆, 兼板佳孝, 玉城哲雄, 尾崎米厚, 神田秀幸, 谷畑健生: 青少年における喫煙と睡眠障害の量反応関係について. 第486回日大医学会例会プログラム, 東京, 2008.11

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Table 1. Demographic Characteristics of Analyzed Subjects in a Sample of the Japanese Adult General Population

Age class (years)	Study subjects			Census 2000 (n=100,733,618)	
	Subtotal % (n)	Male % (n)	Female % (n)	Male %	Female %
20 - 29	18.2 (4,468)	18.4 (2,145)	18.0 (2,323)	19.1	17.2
30 - 39	18.4 (4,508)	18.4 (2,152)	18.3 (2,356)	17.5	16.1
40 - 49	18.8 (4,606)	19.2 (2,249)	18.3 (2,357)	17.2	16.0
50 - 59	20.5 (5,036)	21.0 (2,453)	20.0 (2,583)	19.5	18.6
60 - 69	14.0 (3,436)	14.5 (1,691)	13.6 (1,745)	14.6	14.9
70 ≤	10.2 (2,497)	8.5 (999)	11.6 (1,498)	12.1	17.4
Whole	100 (24,551)	100 (11,689)	100 (12,862)	100	100

図 1 : 日本の一般人口における不眠症、うつ病の有病率、およびその併存率



長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法 の開発に関する多施設共同研究

-薬物離脱後の睡眠覚醒状態及び随伴精神行動障害の転帰の検討-

- 分担研究者 三島和夫¹
研究協力者 安部俊一郎^{1,2}、草薙宏明^{1,2}、榎本みのり¹、筒井孝子³、大野賀政昭³、
兼板佳孝⁴、加藤倫紀⁵、穂積 慧⁶、善本正樹^{6,7}、三島由美子⁶
- 1 国立精神・神経センター 精神保健研究所
 - 2 秋田大学医学部運動器学講座精神医学分野
 - 3 国立保健医療科学院福祉サービス部
 - 4 日本大学医学部公衆衛生学教室
 - 5 医療法人祐愛会 加藤病院
 - 6 医療法人 慧眞会 協和病院
 - 7 医療法人 慧眞会 サングレイス

研究要旨 本研究は、抗精神病薬を長期間にわたり服用している認知症高齢者から抗精神病薬を安全に離脱させる手法の開発を目的としている。そのために、睡眠障害もしくは精神行動障害の治療を目的として三ヶ月以上にわたり抗精神病薬を服用している老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）により評価する試験を開始した。研究期間は、離脱前観察期2週、離脱期全6週の計8週間からなる。これらの研究データをもとに、認知症高齢者において慢性的に投与された抗精神病薬からの安全な離脱法の開発のためのデータを取得する。本年度は、国立精神・神経センターおよび研究協力機関における倫理委員会の審査・受諾を受け、偽薬対照無作為化比較試験に着手した。本年度は22名の認知症患者をエントリーし、離脱試験プロトコルに導入した。

A. 研究目的

最近のメタ分析によれば、認知症の睡眠・行動異常に off label で汎用されている定型・非定型抗精神病薬は極めて不十分な Risk-Benefit Balance しか有せず^a (Ballard

2006, Schneider 2006)、生命予後を悪化させる危険性があり推奨できないとの米国 FDA public health advisory が出されている。しかしながら日本国内の高齢者に対する向精神薬の処方量、使用期間、併用薬物に関す

る大規模調査は行われておらず、医学的妥当性についての検証も十分ではない。

そこで本研究は、抗精神病薬を長期間にわたり服用している認知症高齢者から抗精神病薬を安全に離脱させる手法の開発を目的としている。そのために、睡眠障害もしくは精神行動障害に対して抗精神病薬を服用している認知症高齢者から抗精神病薬を離脱させた際の睡眠状態、精神行動等に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験を行う。これらの研究データをもとに、認知症高齢者において慢性的に投与された抗精神病薬からの安全な離脱法の開発のためのデータを取得する。本年度は、国立精神・神経センターおよび研究協力機関における倫理委員会の審査・受諾を受け、偽薬対照無作為化比較試験に着手した。

B. 研究対象と方法

本試験は、偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）である。

研究対象者：老人保健施設に3ヶ月以上入所中の認知症高齢者の中で、以下の研究導入項目 a-c) をすべて満たし、かつ除外項目に合致せず、研究参加の同意が得られたもの。

- a. DSM-IV-TR に準拠して診断された 65 歳以上の認知症患者（アルツハイマー型認知症患者、血管性認知症患者等、病型を問わずに対象とする）
- b. Clinical Dementia Rating scale (CDR) : 1 以上
- c. Neuropsychiatric Inventory : 7 得点以下

除外項目：生命予後が3ヶ月以下と推測される場合、DSM-IV-TR に準拠する気分障害と統合失調症のある場合、10日以内に感染症の既往がある場合、その他の重篤な精神・身体疾患を有する場合、クロロプロマジン換算で200mg/日を越える抗精神病薬を服用している場合とした。

研究方法：睡眠障害もしくは精神行動障害の治療を目的として3ヶ月以上にわたり抗精神病薬を服用している老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）により評価する。研究期間は、離脱前観察期2週、離脱期全6週の計8週間からなる（図1：研究プロトコル参照）。

抗精神病薬の離脱症状として、睡眠障害や焦燥、攻撃性、行動過多などの精神行動障害の増悪、遅発性ジスキネジア、食欲や体重低下などが出現したとの報告がある。そのため、離脱症状の危険性を極力抑えるためにクロロプロマジン換算で50mgを越える抗精神病薬が投与されている場合には離脱期の当初2週間をかけて漸減を行った後に中止することとした。

また、試験期間中に症状の増悪がみられ、分担研究者である主治医が試験の継続が安全に行われないと判断した場合には、「症状増悪例」として記録し、試験から離脱させることとした。

本試験は偽薬対照を用いた無作為化比較

試験であるため、試験期間中に服用した薬剤（実薬、偽薬）の通知は行わない。ただし、試験期間を通じた睡眠状態と精神行動異常の解析結果については家族および代諾者の希望に応じて通知することとした。

上記の研究プロトコルに従って、本年度は22名の認知症患者をエントリーし、離脱試験プロトコルに導入した。薬剤割り付けキーを開示していないためデータの解析はRCTの終了後になる。平成21年度、平成22年度を通じて、50名～75名の患者データを取得する予定である。

[倫理面への配慮]

研究体制を図3に示した。個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」にもとづき厳正に管理する。患者の臨床情報については各試験実施施設において連結可能匿名化がなされた後に国立精神・神経センター内の主任研究者に送付される。主任研究者は割り付けの上、試験用薬剤を試験実施施設に送付する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票などは書類庫に施錠して保管し、試験実施施設の施設長が鍵を管理した上で、研究終了後には速やかに破棄するものとする。書類庫へのアクセスは施設長のみが行えることとする。研究成果の発表に際しては個人を特定可能な情報は含めない。

試験導入に先だって、文書による説明書を作成し、研究対象者に対する不利益、危険の排除について十分な説明を事前に行

う。本研究での対象者は認知機能、現実検討能力が低下しているため、対象者に研究の内容を理解していただくための最大限の努力を行うと同時に、対象者の家族（もしくは精神保健福祉法で定められた保護者、後見人制度で定められた後見人、保佐人等の代諾者）から同意を取得する。研究参加中のいかなる時期においても、研究対象者もしくは保護者の意志で参加を取りやめることができること、これにより不利益を受けることがないことを保証する。文書による説明ののち、本人及び代諾者から書面で同意を取得する。

C. 結果と考察

認知症高齢者の睡眠・行動障害に対しては一般的に催眠・鎮静系向精神薬が用いられるが、薬動態・薬力学の加齢変化のため高齢者では副作用発現率は極めて高いとされる。現在用いられている睡眠薬、向精神薬の多くが、筋弛緩、過鎮静、失調、錐体外路症状などの副作用によりADLを低下させる危険性が高いことを考え合わせると、薬物療法を選択する際にはその適応をより慎重に評価する必要がある。認知症患者の睡眠障害に対する治療ストラテジーとして、

- AD患者の睡眠障害の特徴とその程度には大きな多様性がある。
- AD患者の睡眠衛生を評価し、適宜矯正する。
- 薬物療法はその他の治療介入が無効な際の最終手段とする。
- 薬物療法はRisk・Benefit balanceを考慮して行われるべきである。

の四原則が示されている。しかしながら、認知症患者の睡眠特性を客観的に評価することなしに、効能に関するエビデンスも乏しいまま画一的な薬物療法が行われているのが実状と思われる。ドイツで行われた、アルツハイマー病患者の睡眠障害の第一選択療法に関する調査結果によれば、ハロペリドールなどの定型的抗精神病薬を筆頭に、ベンゾジアゼピン、植物系鎮静剤を用いた薬物療法が主流を占め、いわゆる非薬物的アプローチを選択するドクターは15%程度に過ぎないことが示されている (Stoppe, 1995)。日本でも実情はこれと大差ないものと思われるが実態は明らかになっていない。

残念ながら現時点では、定型的 (古典的) 抗精神病薬、非定型的抗精神病薬、ベンゾジアゼピンのいずれに関しても、治療効果を明確に支持する十分なエビデンスは得られていない。認知症患者が対象者に含まれている小規模なもしくはあまり厳密にコントロールされていない幾つかの薬物に関する臨床研究があるのみである。

最近のメタ分析によれば、認知症の睡眠・行動異常に off label で汎用されている定型・非定形抗精神病薬は極めて不十分な Risk-Benefit Balance しか有せず (Ballard 2006, Schneider 2006)、生命予後を悪化させる危険性があり推奨できないとの米国 FDA public health advisory が出されている。しかしながら日本国内の高齢者に対する向精神薬の処方量、使用期間、併用薬物に関する大規模調査は行われておらず、医学的妥当性についての検証も十分ではない。

薬物療法の基本原則は対処療法であることを認識して、投与期間をできるかぎり短

期間に抑えることである。長期投与になれば大方のケースでは過鎮静、転倒などの有害事象により Risk-Benefit balance は悪化すると考えるべきである。

E. 結語

本研究は、薬物選択・使用法に関する数多くの先行研究やプロバガンダに比較して薬物離脱・中止の基準やプログラムに関する情報が乏しい現状が長期投与を助長しているとの反省から、行われるものである。高齢者で使用頻度が高い向精神薬からの安全な離脱法に関する実証的な研究を行うとともに関連領域の情報整理を行うことを目的としている。向精神薬の長期投与が高齢者の身体的・精神的予後に及ぼす問題点を明らかにし、長期投与中の向精神薬から高齢者を安全に離脱させる手法を開発するための基盤データを取得する。これらのデータに高齢者の睡眠・精神行動障害に対する薬物療法および補完療法としての非薬物アプローチに関する最新の知見を付加することを通じて、合理的で安全性の高い高齢者の不眠・昼夜逆転に対する薬物使用ガイドラインを作成する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

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.
 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. 団塊の世代にとつての光と健康. 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.

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 (不規則型睡眠・覚醒タイプ). 日本臨牀 2008;66(増刊号 (2)):325-30.
- 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. 曾雄崇弘、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 dementia of Alzheimer's type. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月。
 7. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Mishima K. Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月。
 8. Enomoto M, Aritake-Okada S, Higuchi S, Mishima K. Sleep problems and hypnotic-sedative medication use in hospitalized patients. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月。
 9. Aritake-Okada S, Kaneita Y, Mishima K, Ohida T. Non-pharmacological self-managements for sleep. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月。
 10. Aritake-Okada S, Suzuki H, Kuriyama K, Abe Y, Hida A, Tamura M, Higuchi S, Mishima K. Time estimation ability and creased cerebral blood flow in the right frontal lobe area during sleep period before wake. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月。
 11. 三島和夫。【シンポジウム】光とメラトニンによる人の睡眠・生体リズム調節。：第30回日本光医学・光生物学会；松江，2008年7月。
 12. 三島和夫。【シンポジウム】24時間社会と健康：不眠社会への警鐘「高齢者のライフスタイルと睡眠問題」。：北海道大学サステナビリティ・ウィークシンポジウム「環境と健康・変動する地球環境と人の暮らし」；札幌，2008年7月。
 13. 阿部又一郎，肥田昌子，大賀健太郎，三島和夫。睡眠障害を併存した成人ADHDの一例。：日本睡眠学会第33回定期学術集会；福島，2008年6月。
 14. 樋口重和，有竹清夏，榎本みのり，鈴木博之，高橋正也，三島和夫。模擬夜勤時の光曝露による概日リズム位相の後退量と睡眠構築の関係。：日本睡眠学会第33回定期学術集会；福島，2008年6月。
 15. 樋口重和，有竹清夏，榎本みのり，岩切一幸，高橋正也，三島和夫。体内時計の夜型化に関連する光-概日反応の生理的特性について。：日本生理人類学会第57回大会；大阪，2008年6月。

16. 榎本みのり, 有竹(岡田)清夏, 樋口重和, 三島和夫. 急性期一般病棟の入院患者が抱える不眠・過眠の実態および睡眠薬の使用動向調査.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
17. 有竹(岡田)清夏, 鈴木博之, 榎本みのり, 三島和夫. 睡眠中の時間認知と脳血流量変動.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
18. 有竹(岡田)清夏, 兼板佳孝, 内山真, 三島和夫, 大井田隆. 非薬物的睡眠調節法と日中の過剰な眠気に関連性についての疫学的検討.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
19. 岩城忍, 三島和夫, 佐藤浩徳, ほか. 大うつ病における残遺不眠の実態.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
20. 尾関祐二, 橋倉都, 堀弘明, 三島和夫, 功刀浩. 睡眠・睡眠衛生と高次脳機能.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
21. 古田光, 阿部又一郎, 梶達彦, 三島和夫. 不眠・抑うつ患者の受療行動と向精神薬の服用実態に関する調査.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
22. 加藤倫紀, 越前屋勝, 佐藤浩徳, 三島和夫. 放熱強度の高い睡眠薬は徐波睡眠を抑制する.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
23. 三島和夫. 【シンポジウム】睡眠医療における時間薬理学的視点の重要性.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
24. 三島和夫. 【講演】不眠とQOL.: 第50回日本老年医学会学術集会; 千葉・幕張メッセ, 2008年6月.
25. Abe Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Nishikawa T, Ohida T, Mishima K. Stress-Coping, Sleep Hygiene Practices are correlated with Primary insomnia in a Japanese General Population. : 22nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies; Baltimore, USA, 2008年6月.
26. Mishima K, Hozumi S, Satoh K, Mishima K. Poor melatonin synthesis, aging sleep and melatonin replacement: 3-year follow up study. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
27. Higuchi S, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Correlations between inter-individual differences in non-image forming effects of light. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
28. Hida A, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Morningness-eveningness preference in 237 couples. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
29. 榎本みのり, 遠藤拓郎, 末永和栄, 三島和夫. ライフコーダーEXを用いた睡

眠/覚醒アルゴリズムの信頼性の検討
-健常被験者による検討-.: 第3回関東
睡眠懇話会; 東京, 2008年2月.

30. 三島和夫. 【シンポジウム】光による
生物リズム調節 -光がもつ多様な非視
覚性の生体作用-.: 第31回日本眼科手
術学会総会; 横浜, 2008年2月.
31. 三島和夫. 【シンポジウム】不眠症と
その対処.: 第28回メディコピア教育
講演シンポジウム「睡眠と健康」; 東
京, 2008年1月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1-2 : 研究プロトコル 2

	エントリー	導入前評価	介入前評価	離脱前半期 (2W)		離脱後半期 (2W)		維持期 (2W)	
					期末評価		期末評価		期末評価
患者背景	●								
除外項目	●								
患者・家族同意	●								
診断		●							
CDR		●							
薬歴		●							
MMSE			●				●		
NPI			●		●		●		●
GBS			●		●		●		●
SAS/AIMS			●		●		●		●
副作用評価			●		●		●		●
Zarit			●				●		
Actigraph			●		●		●		●
Vital Check			●		●		●		●