

2009 35012A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

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

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成22(2010)年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 精神疾患に合併する睡眠障害の診断・治療の実態把握と睡眠医療の  
適正化に関する研究 ----- 5  
三島和夫

## II. 分担研究報告

1. 不眠・抑うつ患者の受療実態と臨床転帰に関する調査 ----- 37  
三島和夫
2. 統合失調症及び気分障害に合併する睡眠呼吸障害のスクリーニング及び  
危険因子の評価 ----- 99  
山田尚登
3. うつ病および統合失調症における睡眠時無呼吸症候群との関連 ----- 103  
内村直尚
4. 児童精神疾患に合併する睡眠障害の実態評価と対処課題の抽出 ----- 107  
亀井雄一
5. 日本における不眠症の罹患及び治療の実態に関する調査 ----- 113  
兼板佳孝
6. うつに対する不眠のリスク：わが国の一般住民を対象とした縦断的疫学調査 - 139  
井上雄一
7. うつ病と睡眠習慣に関する研究 ----- 157  
内山 真
8. 気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発 ----- 165  
清水徹男

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I . 総括研究報告

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

主任研究者 三島和夫<sup>1</sup>

分担研究者 井上雄一<sup>2</sup>、内村直尚<sup>3</sup>、内山 真<sup>4</sup>、清水徹男<sup>5</sup>、山田尚登<sup>6</sup>、兼板佳孝<sup>7</sup>、  
亀井雄一<sup>8</sup>

1. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部
2. 東京医科大学／神経研究所附属睡眠学センター研究部
3. 久留米大学医学部精神医学講座
4. 日本大学医学部精神医学講座
5. 秋田大学医学部精神科学講座
6. 滋賀医科大学精神医学講座
7. 日本大学医学部公衆衛生学教室
8. 国立国際医療センター国府台病院精神科

本研究では精神疾患に合併する睡眠障害の実態と治療内容の妥当性を検証し、今後改善すべき課題を抽出することを目的としている。睡眠障害の適切な診断と対処が精神医療に資する効果とその機序を解明し、得られた成果をもとに精神科診療における実効性の高い睡眠医療ガイドラインと応用指針を作成することをめざす。本年度に得られた成果の概要は以下の通りである。日本における向精神薬処方の経年的実態調査:約 31~33 万人の 2005 年~2007 年の診療報酬データの解析から、日本の一般人口での推定処方率は睡眠薬 3.66~4.58%、抗うつ薬 2.02~2.53%、抗不安薬 4.42~5.07%、抗精神病薬 0.67~0.84%と経年的に増加していた。とくに高齢者では睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬(女性)の処方率が顕著に経年的に増加していた。若年者~中年期における睡眠薬服用者では気分障害の併存が、高齢者では身体疾患の合併が関連していた。統合失調症及び気分障害に合併する睡眠呼吸障害のスクリーニング及び危険因子の評価に関する研究:統合失調症や気分障害を有する患者における睡眠時無呼吸症候群(Sleep Apnea Syndrome: SAS)の推定有病率とその危険因子の評価を目的に、精神科専門病院入院中の統合失調症圏患者 546 名を対象にスクリーニング調査を行った。その結果、統合失調症への罹患がオッズ比 2.2 と SAS の独立した危険因子と考えられた。また、男性、加齢、BMI、定型向精神薬の使用量も危険因子と考えられた。うつ病および統合失調症における睡眠時無呼吸症候群との関連に関する調査:うつ病および統合失調症患者に簡易型睡眠ポリグラフ検査を行い、SAS との関連性について検討した。AHI が 5 以上は D 群 41.1%、SC 群 40.4%で両群間に有意差はなかったが、N 群より有意に多かった。AHI が 15 以上の SAS 合併症例は D 群で 28.2%、SC 群で 21.1%と D 群で有意に多かった。また、両群とも N 群より有意に多かった。D 群は ESS は N 群より有意に高く、D 群および SC 群とも PSQI は N 群より有意に高かった。

また、D 群は SC 群より ESS および PSQI ともに有意に高かった。AHI との相関がある因子としては D 群は BMI、mean SpO<sub>2</sub>、DZP 量、ESS、HAM-D であり、SC 群では BMI、mean SpO<sub>2</sub>、DZP 量であった。mean SpO<sub>2</sub> との相関がある因子としては D 群は BMI、AHI、DZP 量であり、SC 群でも BMI、AHI、DZP 量であった。以上の様に統合失調症やうつ病では健康者より有意に発現率が高かった。児童精神疾患に合併する睡眠障害の実態評価と対処課題の抽出: 国立国際医療センター国府台病院児童精神科の初診患者のうち広汎性発達障害、多動性障害を対象に両親に対しての質問紙票である CSHQ(The Children's Sleep Habits Questionnaire)の日本語版(CSHQ-J)を用いて児童精神科疾患に関連した睡眠の問題について調査・検討した。10 歳以上の年長児に対しては睡眠についての自己記入式のアンケートを行った。広汎性発達障害、多動性障害ともに睡眠に問題を有する児童は高率であったが、多動性障害では睡眠の問題を自覚していないことが明らかになった。また、児童精神科疾患の睡眠の問題は、その疾患の重症度(中核症状)以外の要因により引き起こされている可能性が示唆された。睡眠を客観的に評価することが大事であり、睡眠を評価することによって児童精神科疾患の併存障害を早期介入できる可能性が考えられた。日本における不眠症の罹患及び治療の実態に関する調査: 全国より層化無作為抽出された 4000 世帯を訪問し、在宅中の 2206 人を調査対象とし、面接聞き取り調査法によってデータを取得した。ICSD2nd に基づく不眠症(日中の QOL 低下を含む)および不眠症状の頻度、睡眠改善薬の使用頻度を算出し、夜間不眠の改善頻度および日中の不調改善との関連性を検討した。その結果、入眠困難(9.6%)、中途覚醒(6.9%)、早朝覚醒(6.4%)、熟眠感の喪失(16.6%)、日中の障害(3.2%)、日中の眠気(3.2%)であった。中等度以上不眠症群、不眠症群、中等度不眠症状群、不眠症状群の4群各々の頻度は 3.1%(38 名/1224 名)、12.6%(155 名/-)、23.4%(287 名/-)、57.9%(709 名/-)であった。医師に相談後の睡眠改善薬の服用頻度は、中等度以上不眠症群においては 28.9%、不眠症群では 13.5%、中等度以上不眠症状群 10.5%、不眠症状群 5.9%であった。服薬による夜間不眠の改善頻度はいずれの群においても 80-90%の改善頻度であったのに対し、日中不調の改善頻度は中等度以上不眠症群では 36.4%、残りの3群では 50%前後と夜間不眠の改善に比べ低かった。うつに対する不眠のリスク: わが国の一般住民を対象とした縦断的疫学調査: 地域住民を対象として、(1) 不眠が 2 年後のうつ症状の存在および継続の関連要因であるかどうか、(2) どのが 2 年後の depression の存在と関連するのかを検討した。ベースライン調査に回答した 2825 名に対し 2 年後に同じ内容の追跡アンケート調査を実施し、1577 名(56%)から有効回答を得た。人口動態的指標(年齢、性、病気治療の有無、喫煙習慣の有無、飲酒の習慣、同居家族の有無)を記載させるとともに、Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)、Center of Epidemiology for Depression Scale (CES-D) 12 項目版を自記させた。両時点での不眠とうつの有症率は、ほぼ一定であった(insomnia: 24.0% at the baseline, 24.3% at the follow-up; depression: 24.9% at the baseline, 24.4% at the follow-up)。多重ロジスティック回帰分析の結果、baseline 時の CES-D (OR=6.0) と PSQI (OR=2.1) が follow-up 時の depression の存在と有意に関連していた。また、PSQI 下位尺度のうち、睡眠の質(C1)、入眠困難(C2)、睡眠困難(C5)、眠剤の使用(C6)、日中の機能障害(C7)が follow-up 時点での depression と関連していた。さらに、follow-up 時点で depression の発現と継続には、ともに insomnia の継続が関連していた(odds ratio: 7.0 and 3.3, respectively)。ROC 曲線の

結果から、baseline 時点での PSQI 得点が 8 点を越えた人は、長期予後においても insomnia が repeatedly appear する可能性が高いことが示された。欧米と同様に、わが国でも insomnia は 2 年後の depression のリスク要因であり、特に insomnia の慢性化は depression の増悪因子となるため、積極的な不眠治療が望まれる。うつ病と睡眠習慣に関する研究:うつ病患者と非うつ病患者の睡眠習慣について、一般人口データを用いて比較し、その特徴を明らかにした。全国の世帯員を対象とし、平成 21 年に我々が行ったうつ病と睡眠障害に関する調査で得られた全国一般成人人口 2559 人のデータを解析し、うつ病とみなされた人の睡眠習慣との関連を調べた。電子住宅地図からの層化 3 段無作為抽出法を行った。訓練を受けた専門の調査員が抽出者の自宅に訪問し、調査の趣旨を文書にて提示し、口頭にて同意を得た。面接を行い、MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) および PSQI-J (ピッツバーグ睡眠質問票日本語版) を含む質問項目について答えてもらった。こうした方法を用いて、全国から無作為抽出した成人一般人口 2600 人からのデータが得られた。これは実際に調査日に該当番地に居住していた人の 54% であった。1 日の実睡眠時間とうつ病の頻度については 6-7 時間の睡眠をとっている人が最もうつ病の頻度が低く 6 時間未満、9 時間以上でうつ病の頻度が高かった。就床時刻とうつ病の関連では、23 時台から 1 時台の間でうつ病の頻度が低く、早寝の人、2 時以降に就床する人でうつ病の頻度が高かった。気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発:うつ病性障害あるいは双極性障害で現在大うつ病エピソードにある薬剤抵抗性患者を対象として、断眠療法(全断眠)を行い、その効果を維持させる目的で睡眠位相前進と高照度光療法を併用した。治療効果の評価は、HAM-D(17 項目および 6 項目)、Self-Rating Depression Scale (SDS)、Visual Analog Scale (VAS)、SF-36 を用いた。治療後、HAM-D、SDS、VAS、SF-36 において統計的有意な改善が認められた。

## A. 研究目的

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

## B. 研究対象と方法

### B-1. 日本における向精神薬処方の方の経年的実態調査

解析対象は、日本医療データセンター(JMDC)が保有する5つの大型健保団体に加入している0歳~74歳までの被保険者約31万~33万名の連

結可能匿名化された診療報酬データを利用した。JMDC社がもつID化技術によって同一被保険者の毎月の診療報酬データを結合しており、調査対象患者を特定することなく個人の受療状況を継続的に追跡することが可能である。被保険者の中で、2005年~2007年の各年4月1日~6月30日の3ヶ月間に医療機関を受診した20~74歳の患者それぞれ約11万名の診療報酬データを解析対象とした。同期間内のいずれかの時点において睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬もしくは抗精神病薬を処方された患者を抽出し、これをデータセットとして用いた。

[倫理面への配慮] 本研究で用いられたデータは複数の大型健保団体からJMDC社に提供された診療報酬データをJMDC内で連結可能匿名

化された上で国立精神・神経センター向けに固有 ID を割り振られて供出されたものであり、患者を特定できる個人情報付帯されていない。

#### B-2. 統合失調症及び気分障害に合併する睡眠呼吸障害のスクリーニング及び危険因子の評価

解析対象は、計 11 施設の精神科病院(計 2459 病床)に調査時に入院中であり、研究の趣旨を十分説明し同意の得られた全ての患者である。解析対象となった949名の内、統合失調症群(統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、短期精神病性障害)546 名であり、対照群として団体職員 383 名に、パルスオキシメーターを用いた測定を実施した。調査期間は平成19年10月から平成20年8月までであった。

腕時計型メモリ式パルスオキシメータを患者の非利き手に一夜装着し、睡眠中の SpO<sub>2</sub>及び活動量を経時的に測定した。睡眠中の SpO<sub>2</sub>及び活動量の解析は PulseWatch PMP-200G 専用の解析ソフト(SpO<sub>2</sub> Trend Chart G)を用いて ODI3%及び ODI4%を算出した。

対象者に対し、背景因子として年齢、性別を調査した。身体的指標として身長、体重、腹囲、血圧、内服薬、直近の血液(CBC、LFT、RFT、T-cho、TG、HDL、BS、HbA1cなど)のデータを収集した。統合失調症群と対照群の比較においては、従属変数を3%ODI 10未満/以上とし、共変量を統合失調症の有無、Body Mass Index (BMI)、年齢、性別、定型抗精神病薬服用の有無、非定型抗精神病薬服用の有無、睡眠薬の服用の有無として、強制投入法を用いた2項ロジスティック回帰分析を実施し、推定 SDB の危険因子を抽出した。全ての解析には SPSS ver.11 (SPSS inc., Chicago, IL)を用いた。

#### [倫理面への配慮]

本研究は、滋賀医科大学倫理委員会で承認さ

れた後に行われた。調査への協力は対象者の自由意志によることを明記した書面を用いて同意を得た。

#### B-3. うつ病および統合失調症における睡眠時無呼吸症候群との関連に関する調査

対象は久留米大学医学部精神神経科に入院治療中のうつ病群(D群)106例(M:F=58:48)平均年齢は41.3±11.3歳、統合失調症群(SC群)102例(M:F=54:48)平均年齢40.2±10.9歳および健常者群(N群)100例(54:46)平均年齢40.6±5.8歳であった。3群間に年齢、性比およびBMIに統計学的な有意差は認められなかった。対象患者に対して簡易型PSG(SAS-2100)を実施した。全患者には本研究の目的と方法を十分に説明し、文書にて同意を得た。全患者において、年齢、AHI、BMI、ESS、PSQI、マイナートランキライザー内服量(DZP換算)、平均SpO<sub>2</sub>。D群ではBDI、HAM-D、抗うつ薬内服量(CMI換算)。SC群ではPANSS、メジャーートランキライザー内服量(HPD換算)を調査した。

#### B-4. 児童精神疾患に合併する睡眠障害の実態評価と対処課題の抽出

対象は、平成20年8月から平成21年7月に、国立国際医療センター国府台病院児童精神科を初診した、4~12歳の患児のうち、向精神薬の服用歴のない患児286名である。The Children's Sleep Habits Questionnaire日本語版(CSHQ-J)を保護者に記入してもらい、10歳以上の児童に対しては、睡眠についての自記式アンケートを併せて行った。これは、睡眠充足感、入眠困難、中と覚醒、熟眠感、過度の眠気について、4段階で判断し記入してもらった。また、東京自閉症行動尺度(Tokyo Autism Behavioral Scale :TABS)、診断・対応のためのADHD評価スケール(Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale: ADHD-RS)、反抗挑戦性評価尺度(Oppositional

Defiant Behavioral:ODBI),Birlson 自己記入式抑うつ評価尺度 (Depression Self-Rating Scale for Children: DSRS) を施行し CSHQ-Jとの比較検討を行った。

#### [倫理面への配慮]

本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された上、プライバシーには十分に配慮した形でとり行われた。

#### B-5. 日本における不眠症の罹患及び治療の実態に関する調査

調査対象は全国より層化無作為抽出された4000世帯を訪問し、在宅していた2206人を調査対象とした。調査時期は2009年11月であり、全国で同時に行われた。訓練を受けた調査員が世帯を訪問し、調査対象に面接による聞き取りを行った。インフォームド・コンセントは口頭によって確認された。質問調査票には、次の4つの項目に区分される20の質問が含まれた:1)基本属性(性別、年齢など)、2)睡眠習慣と睡眠問題、3)日中のQOL、4)睡眠改善薬の服用状況と改善状況、5)睡眠薬に対するスティグマ。調査対象者は過去1ヶ月間における以下の質問をされて、(選択肢)から一つを選ばされた。

#### B-6. うつに対する不眠のリスク:わが国の一般住民を対象とした縦断的疫学調査

本研究は、2005年と2007年に2年間の間隔を置いて行った、質問紙による調査である。対象となった成人住民人口は5,528名(男性;2,521、女性3,007、平均年齢55.2歳)。baseline調査・follow-up調査ともに、地域保健士の協力により、対象者への質問紙配布を行った。Baseline調査では2,825名(51%、男性1,220名、女性1,605名、平均年齢[SD]:57.4歳[17.7])から回答が得られた。Baselineで回答が得られた者に2年後のfollow-up調査を実施し、1,577名(56%、男性683名、女性894名、平均年齢[SD]:58.6歳[16.1])から回答が得られた。

#### [倫理面への配慮]

本研究は、神経研究所倫理委員会の審査にて、採択された後に実施した。参加者からは、質問紙配布時に文書同意を取得し、得られたデータは完全に匿名化してデータ解析を行った。

#### B-7. うつ病と睡眠習慣に関する研究

全国の世帯員を対象とし、電子住宅地図からの層化3段無作為抽出法を行った。電子住宅地図から無作為に抽出された番地を訪れ、居住の有無を確認し、訓練を受けた専門の調査員が抽出者の自宅に訪問し、調査の趣旨を文書にて提示して口頭にて同意を得た。面接を行い、以下の自記式質問票を含む質問項目について答えてもらった。こうした方法を用いて、全国から無作為抽出した成人一般人口2559人からのデータが得られた。これは実際に調査日に該当番地に居住していた人の54%にあたる。これらのデータから、うつ病と睡眠習慣の関連について検討した。

#### B-8. 気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発

計12名(男性7名、女性5名;単極性9名、双極性3名)、の患者を研究プロトコールに導入した。平均年齢41.5±11.1歳、平均発症年齢35.3±12.8歳、現在のうつ病エピソードの平均期間21.0±18.3週間、これまでのうつ病エピソードの平均回数5.2±3.1回、全罹病期間の平均78.2±52.5ヶ月、ベースライン(day-1)のHAM-D score(17項目)平均19.6±3.7点であった。研究対象者の基準は、うつ病性障害あるいは双極性障害で現在大うつ病エピソードにある患者であり、Hamilton Depressive Rating Scale (HAM-D) (17項目)で10点以上、薬剤抵抗性患者(ThaseとRushの基準でStage II以上)とする。除外基準は自殺念慮、精神病症状、他のI軸、II軸疾患の併存、身体疾患による気分障害、妊娠中、てんかんの既往、

アルコール依存、薬物依存の既往とする。研究プロトコールは、day1:全断眠、day2:17:00～24:00 睡眠+0:00～2:00 高照度光療法、day3:19:00～2:00 睡眠+2:00～4:00 高照度光療法、day4:21:00～4:00 睡眠+4:00～6:00 高照度光療法 (day2～4: 睡眠位相前進)、day5～6: 23:00～6:00 睡眠+6:00～8:00 高照度光療法。治療効果の評価は、他覚評価として HAM-D(17 項目および 6 項目)、自覚評価として Self-Rating Depression Scale (SDS)および Visual Analog Scale (VAS)、QOL の評価として SF-36 を用いる。評価期間は day20 までとする(図 2)。抗うつ薬は対象患者間で統一せず、研究導入前のものを継続使用する。day-14 から day20 までは使用中の薬物を固定する。全断眠を完遂できなかった対象患者はその時点で中止とする。

#### [倫理面への配慮]

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

### C. 研究結果および考察

#### C-1. 日本における向精神薬処方率の経年的実態調査

2005 年から 2007 年にかけて一般人口におけるすべての向精神薬の推定処方率が増加していた。(2005-2007 年の 3 ヶ月処方率 睡眠薬: 3.66-4.58%、抗うつ薬: 2.02-2.53%、抗不安薬: 4.42-5.07%、抗精神病薬: 0.67-0.84%) 睡眠薬、抗不安薬の処方率は、男女ともに年齢が上がる

につれて増加し、65 歳以上の特に女性で処方率の経年的増加がみられた。抗うつ薬は、男性では 40 代前後、女性では 65 歳以上に処方のピークがあり、この年代層で処方率の経年的増加がみられた。一方、抗精神病薬の処方率には加齢に伴う目立った増加は見られなかった。睡眠薬・抗不安薬の精神科・心療内科での処方割合は 4 割以下に止まる一方、抗うつ薬、抗精神病薬はその約 7 割が精神神経科・心療内科から処方されていた。睡眠薬と抗不安薬の高齢者での処方率は、一般身体科からの処方が約 8 割を占めていた。抗うつ薬でも高齢者では約 7 割が一般身体科からの処方であった。睡眠薬、抗不安薬では身体疾患数に伴って処方率は顕著に増加し、身体疾患を 10 個以上持っている患者の約半数が睡眠薬、抗不安薬を処方されていた。65 歳以上に限ると、すべての向精神薬で 6 割以上の処方患者が身体疾患を 5 個以上持っていた。

欧米諸国でも、向精神薬の処方率は増加傾向にあるが、我が国での一般医療機関受診者における向精神薬の処方率も 3 年間を通して増加していたことが今回明らかになった。とくに高齢者では睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬(女性のみ)の処方率が顕著に経年的に増加していた。その背景には、高齢者での身体疾患の増加が関連していると推測された。

#### C-2. 統合失調症及び気分障害に合併する睡眠呼吸障害のスクリーニング及び危険因子の評価

3% ODI の平均値は統合失調症群、対照群それぞれ  $12.0 \pm 13.7$ 、 $5.8 \pm 4.8$  であり、3%ODI=10 をカットオフ値とした SAS の推定有病率は統合失調症群、対照群それぞれで 17.1%及び 5.0%であった。統合失調症群と対照群を合わせた母集団において、従属変数を 3%ODI 10 以上・以下、独立変数を年齢、性別、BMI、精神疾患の有無、抗精

神病薬服用量(クロルプロマジン換算)、睡眠薬服用量(ジアゼパム換算)として各々単回帰分析を行った。その結果、性別、BMI、精神疾患の有無、抗精神病薬服用量が各々有意であった。このため、性別、BMI、精神疾患の有無、抗精神病薬服用量を共変量とするロジスティック回帰分析を行った。その結果、性別、BMI、年齢、統合失調症への罹患が各々独立した推定 SDB の危険因子であった。

### C-3. うつ病および統合失調症における睡眠時無呼吸症候群との関連に関する調査

AHIが5以上はD群41.1%、SC群40.4%で両群間に有意差はなかったが、N群6.2%より有意に多かった。AHIが15以上のSAS合併症例はD群で28.2%、SC群で21.1%とD群で有意に多かった。また、両群ともN群3.2%より有意に多かった。D群はESSおよびPSQIはN群より有意に高く、SC群はN群に比べPSQIは有意に高かった(図1)。また、D群はSC群よりESSおよびPSQIともに有意に高かった。DZP換算での睡眠薬および抗不安薬の服用量はD群およびSC群の2群間で有意差はなかった。AHIとの相関がある因子としてはD群はBMI、mean SpO<sub>2</sub>、DZP量、ESS、HAM-Dであり、SC群ではBMI、mean SpO<sub>2</sub>、DZP量であった。mean SpO<sub>2</sub>との相関がある因子としてはD群はBMI、AHI、DZP量であり、SC群でもBMI、AHI、DZP量であった。統合失調症やうつ病では健常者より有意に発現率が高かった。

### C-4. 児童精神疾患に合併する睡眠障害の実態評価と対処課題の抽出

当科初診患者:対象となった児童は286人(男児:200人、女児86人)、平均年齢9.5±2.1歳であった。F8のうち広汎性発達障害(F84)の診断に該当するのは97人、F9のうち多動性障害(F90)に該当するものは63人であった。ICD-10による

診断の内訳を表1に示す。CSHQ-Jの各下位項目の平均点数は表2に示す通りであった。表2にはOwens(2000)らによるものと2008年の睡眠学会で岡らが報告(大都市近郊に位置する小学校全校生徒を対象とした調査)したものを併せて記載する。岡らの報告に基づき、CSHQ-Jの各下位項目の平均値+1SDを各下位項目のカットオフ値(高値群)として各項目の高値群と定め、本研究の結果との比較を行った。CSHQ-Jの何らかの下位項目が高値群に入るものは206例存在し全体の71.8%を占めた。自記式睡眠調査では睡眠充足感、入眠困難、中途覚醒、熟眠感、過度の眠気の何れか1つ以上の訴えをする児童は41.5%におよび項目別では熟眠感欠如(23.7%)が最も多く、過度の眠気(13.5%)、入眠困難(12.8%)と続いた。

広汎性発達障害(F84):CSHQ-Jの下位項目の何れか1つがカットオフ値以上となったのは69.1%(60人)であった。各下位項目の中では「就寝への抵抗」と「日中の眠気」が高値群に入る児童の割合が高かった。CSHQ-Jの各下位項目とTABSとの相関は認めなかった。自記式睡眠調査票(10歳以上の41人に実施)では熟眠感欠如を訴える児童が24%(10人)、入眠困難20%(8人)、過度の眠気12%(5人)、中途覚醒7%(3人)、睡眠充足感の不足2%(1人)であった。また自記式睡眠調査票の各項目の中でいずれかひとつを当てはまると回答したのは広汎性発達障害児全体の55%であった。自記式睡眠調査票を実施した41人の中でCSHQ-Jの下位項目のいずれかがカットオフ以上となったのは32人であり、この32人の中で何らかの睡眠問題を自覚していたのは23人(72%)であった。

多動性障害(F90):CSHQ-Jの下位項目の何れか1つがカットオフ値以上となったのは73.0%(46

人)であった。各下位項目の中では「就寝への抵抗」と「日中の眠気」が高値群に入る児童の割合が広汎性発達障害児と同様に高かった。CSHQ-Jの各下位項目とADHD-RSとの相関は認めなかった。DSRSおよびODBIとCSHQ-Jの下位項目との相関ではDSRSと睡眠持続時間( $p<0.05$ )、睡眠に対する不安( $p<0.05$ )、ODBIとパラソムニア( $p<0.05$ )がそれぞれ相関を認め、DSRS得点が16点以上の抑うつ群では有意にCSHQ得点が高かった。自記式睡眠調査票(10歳以上の25人に実施)では熟眠感欠如を訴える児童が20%(5人)、過度の眠気8%(2人)、中途覚醒8%(2人)、入眠困難4%(1人)、睡眠充足感の不足4%(1人)であった。また自記式睡眠調査票の各項目の中でいずれかひとつを当てはまると回答したのは広汎性発達障害児全体の28.0%(7人)であった。自記式睡眠調査票を実施した25人の中でCSHQ-Jの下位項目のいずれかがカットオフ以上となったのは20人であり、この20人の中で何らかの睡眠問題を自覚していたのは7人(35%)であった。

#### C-5. 日本における不眠症の罹患及び治療の実態に関する調査

平日の睡眠時間と休日の睡眠時間:本研究では平日および休日の睡眠時間は全体では6時間以上7時間未満が最も多かったが、男女別にみると、男性では平日に比べ休日の睡眠時間が1時間ほど延長するのに対し、女性では平日と休日で睡眠時間は変わらなかった。また、平日および休日のいずれにおいても男性に比べ女性で短時間睡眠の傾向が示された。日本人の睡眠問題を明らかにするために厚生労働省が1996年に一般住民を対象として実施した保健福祉動向調査によれば、成人31,260名のうち睡眠時間6時間未満の人の割合は28%であり、男性(26.5%)にくらべ女性(30.2%)の方が短時間睡眠の者の割合が

多いことが報告されている(Ohida et al., 2001)。2000年に成人28,714名を対象にして再度行われた同調査によって、60歳以上の男性、70歳以上の女性を除いた全ての年齢層で睡眠時間が7時間を下回ることで、男性に比べ女性の平均睡眠時間が短いことが改めて示された(Asai et al., 2006)。NHKが行っている国民の生活時間調査によると、1960年頃の平均睡眠時間は約8時間で、年々睡眠時間が減少していることが示されている(日本放送出版協会, 2000)。ごく最近でも、平成18年社会生活基本調査の解析結果が発表され、日本人の睡眠時間が過去20年間にわたり減少を続けていること、女性で睡眠時間が短いという結果が示された(平成18年社会生活基本調査)。本研究の結果はこれらの報告と一致しており、男性に比べ女性での睡眠時間の短縮化が、現在もなお持続していることを示しており、その背景に男性とは異なる女性特有の子育てや女性での出現頻度が高い更年期障害などが影響している可能性が考えられる。

各不眠症状の有症率:本研究では、各々の睡眠障害の有症率を検討した。日本人を対象にした不眠に関する疫学調査によれば(引用文献)、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒の3つの不眠症状のうち、いずれか1つ以上を訴えている場合に不眠症と定義した場合、その有病率は21.4%であったと報告されている。その内訳では、入眠障害8.3%、中途覚醒15.0%、早朝覚醒8.0%であり、入眠障害は年代層の間で有意差は見られなかったが、中途覚醒および早朝覚醒は高齢者で有意に高かった。また、2009年に発表された7カ国を対象に行われた約26000人の調査解析では、入眠困難が10.9%、中途覚醒が23.1%、早朝覚醒が12.3%、熟眠感の喪失が11.1%であり、年代別では中途覚醒、早朝覚醒は年齢が上昇するにつれて頻度が高くなった。本研究における各々の睡眠障害の頻度は、上記報告と比較して全体での中途覚醒、早朝覚醒の割合が低かったが、入眠困難、熟眠感の喪失の頻度はほぼ同程度であっ

た。また、年代との関係も上記報告と一致していることが確認された。本研究で得られた日中の眠気の頻度は、我が国の約30000人を対象とした疫学研究で発表された結果(2.5%;男性 2.8%、女性 2.2%)とおおよそ一致していた。国内外における日中の眠気に関する数多くの研究報告によると、日中の眠気の頻度は0.5%~36%とかなり頻度に幅があるようである。睡眠問題に関するこれらの調査研究間における頻度の違いは、質問方法や質問文によるもの、またカットオフ値設定の相違などからも生じると考えられるが、いずれにしても国内外を問わず、睡眠問題を抱える人が多く存在していることは明らかであり、年代ごとにその頻度が上昇していることも共通の特徴である。

日中の QOL 低下と睡眠問題:我々の不眠に伴う日中の QOL の低下の重要性から、日中の QOL と各不眠症状、睡眠時間との関連を調べた。その結果、日中の QOL 低下が重症であるほど、平日や休日の睡眠時間が6時間未満である頻度が高くなること、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠感の喪失、睡眠の質の低下が高頻度かつ重症化することが明らかになった。これは日中の QOL の低下が不眠症状を増悪させる重要な影響因子となっていることを示唆している。

不眠の医師への相談と睡眠改善薬の服薬頻度、不眠および日中の QOL の改善:さらに我々は、ICSD2ndに基づいて1)中等度以上不眠症群、2)不眠症群の設定、また従来まで用いられてきた不眠症の定義すなわち入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠感の喪失の4つの不眠症状のいずれかをもつ3)中等度不眠症状群、4)不眠症状群の4群を設定した。各群における頻度は、重症化するにしたがって、また日中の QOL を症状として含む群ほど絞り込まれ低頻度になった。しかしながら、不眠を医師に相談する頻度を各群でみると、中等度以上不眠症群では著しく頻度が高く、次いで不眠症群が高かった。頻度を高く示したいいずれの群も日中の QOL 低下を含んでいることから日中の QOL 低下が患者の医療機関受診の頻

度を高める重要性が示唆された。これに加えて、睡眠改善薬の服用頻度も、中等度以上不眠症群で著明に高頻度であり、次いで不眠症群での頻度が高かったことから、不眠症状だけでなく日中の QOL 低下を伴っていることが服薬頻度を高めていると考えられた。また、睡眠改善薬による夜間不眠の改善はいずれの群においてもほぼ同様であり 80-90%と高頻度であったが、それに反して日中の QOL 低下の改善は中等度以上不眠症群では約30%、残りの3群では約半数前後と夜間不眠の改善に比べ低頻度に止まった。このことは、睡眠改善薬によって不眠症状がかなり高い確率で改善されたが、日中の QOL の低下は著しくは改善されないという「不眠症」に対する睡眠薬の不完全な効果を示している。一方、睡眠改善薬と日中の QOL の関連を調べた先行研究によると、睡眠改善薬の服用で QOL が有意に改善したという報告や、1年近く睡眠改善薬を服用している不眠症者と健常者では日中の QOL に違いはみられなかったという報告がある。また一方で、非薬物療法である認知行動療法(Cognitive behavioral therapy:CBT)によって日中の QOL が改善したとの報告もなされている。日中の QOL 改善の程度に差が見られる背景には、重症度とともに睡眠改善薬の服用期間や種類なども大いに関与することが考えられるが、睡眠薬では改善されない不眠に伴う QOL 低下と関連する何らかの要因が存在することが考えられる。

睡眠改善薬への不安要因と安心できる服用期間:今回の調査では睡眠薬に関する誤った認識あるいは副作用や依存性に対する必要以上の警戒心から、睡眠薬を「きちんと指示どおりに服用しない」→「不眠が改善されない、改善されないため止められない」といった負のスパイラルに陥る危険性を軽減するための予備的調査として、その実態調査を行った。その結果、習慣性(依存性)や量が増えることを不安とする人が多かったが、他の要因についても不安とする人が少なからず存在した。安心できる服用期間も1週間以内なら安心で

きる、または1回でも安心できない人が多いことが明らかになった。このことは、睡眠改善薬の服用に対して何らかの不安を抱えている人が多く、患者への睡眠薬に対する知識や情報の提供の重要性が示唆された。

C-6. うつに対する不眠のリスク:わが国の一般住民を対象とした縦断的疫学調査

i. 基本統計データの解析結果; Baseline 時点での調査のみに回答した者 (n = 1247) と baseline、follow-up 調査両方に回答した者 (n = 1577) の背景指標の違いについて検討した結果、年齢に有意差が認められた ( $t_{2394} = -3.56, p < 0.01$ ; mean age [SD]: 55.9 [19.6] vs. 58.6 [16.1]) が、両群の差は 2.7 歳にとどまっていた。性差は認められなかった。また、baseline 調査で不眠ありと判断された 687 名のうち、follow-up 調査に回答した者は 385 名 (56.0%) であり、Baseline 時のみに回答した者と baseline、follow-up 両方に回答した者の間で、年齢差が認められたが ( $t_{471} = -2.20, p < 0.22$ ; 平均年齢 [SD]: 56.9 [19.5] vs. 60.1 [16.0])、性差は認められなかった (男性/女性: 113/143 vs. 154/231、 $\chi^2_{1} = 1.09, p = 0.3$ )。

各調査時点での不眠、もしくはうつ症状を有するものの割合を検討した結果、これらの割合は、両時期で同程度であった (不眠: baseline 24.0%、follow-up 24.3%; うつ症状: baseline 24.9%、follow-up 24.4%)。また、i-category 1 に属する者は 64.2%、i-category 2 に属する者は 9.9%、i-category 3 に属する者は 10.9%、i-category 4 に属する者は 14.5%であった。各調査時期の人口統計学的データと、CES-D 得点、PSQI 得点、PSQI の C6 における眠剤使用頻度得点を Table 1 に示した。各調査時期における C6 の得点はそれぞれ  $0.2 \pm 0.7$  点と  $0.3 \pm 0.9$  点であり、Baseline 調査時

に睡眠薬を週 3 日以上服用 (C6 score = 3) していた者は 82 名、follow-up 調査時では 105 名であった。

ii. ベースラインデータが 2 年後のうつ症状に及ぼす影響: 2 年後の follow-up 時点におけるうつ症状の存在についてのリスク要因を検討するため、我々は、単変量・多変量のロジスティック回帰分析を実施した。その結果、単変量解析では、ベースライン時の喫煙習慣 (OR=1.4)、CES-D $\geq$ 12 (OR=7.4)、PSQI $\geq$ 6 (OR=3.4) が follow-up 時のうつ症状の存在についての有意な関連要因であった。これらの単変量解析で有意であった要因を投入して多変量ロジスティック解析を行ったところ、ベースライン時点における CES-D $\geq$ 12 (OR=6.0)、PSQI $\geq$ 6 (OR=2.1) が follow-up 時のうつ症状の存在の有意な関連要因となった。

フォローアップ時のうつ症状の存在にベースライン時点での insomnia が関連していることが明らかにされた後に、不眠のどの構成症状がフォローアップ調査時のうつと関連しているかという点について、同様に単変量・多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。その結果、ベースライン時の睡眠の質の低下 (C1; OR=1.6)、睡眠潜時 (C2; OR=1.2)、睡眠障害 (頻度) (C5; OR=1.3)、睡眠薬の使用 (C6; OR=1.2)、日中の機能障害 (C7; OR=1.8) がフォローアップ時のうつ症状の存在の有意な関連要因であることが分かった (Table 3)。しかし、睡眠持続時間 (C3)、睡眠効率 (C4) は有意な関連要因とはならなかった。

iii. 不眠症状推移とうつ症状推移の関係: ロジスティック回帰分析の結果、i-category 1 と比較した場合、i-category 2 (OR=10.0)、i-category 4 (OR=7.0) が follow-up 調査時における新たなうつ症状発現の有意な関連要因となった。また、i-category 4 (OR=3.3) が両時点調査での継続的

なうつ症状の存在に関する有意な関連要因であることが明らかになった。

iv. うつ症状の存在を予測する PSQI のカットオフ得点: 上記の結果から、継続的な不眠の存在 (i-group 4) が follow-up 時での新たなうつ症状の発現ならびにうつ症状の継続に影響を及ぼすことが明らかにされたことから、ROC 曲線を用いて、follow-up 時点において反復して不眠が存在した者のベースライン時の PSQI 得点についてのカットオフ値を検討した。その結果、ROC curve での AUC は 0.74 (95% CI: 0.64-0.85)であり、慢性化に関する PSQI のカットオフは 7.5 点であった。このカットオフ値の感受性は 70%、特異度は 74%、LR+は 2.70、と LR-は 0.40 であった。

#### C-7. うつ病と睡眠習慣に関する研究

今回の調査において、MIDI によりうつ病と診断されたのは、総計 2559 名で 5.1%、男性では 5.8%、女性では 4.6%であったが、統計的に有意な差は認めなかった。年齢については、20-39 歳、40-59 歳、60 歳以上で、それぞれ 3.4%、6.2%、5.6%であり、年齢による有意な頻度の差を認めた ( $p < .03$ )。

就床時刻は今回のサンプル全体では、23.3 ± 1.4 時であった。性と年齢による二元配置分散分析では、いずれの主効果も認めなかった。両者の交互作用は認められた ( $p < .0001$ )。これは、若年成人では男性の方が遅いにもかかわらず、中年、老年では女性で就床が遅いことが反映されたものと考えられた。表 1 における 1 時間ごとの時間分布においては、性および年齢による分布に差がみられた (いずれも  $p < .0001$ )。

起床時刻はサンプル全体で 6.8 ± 7.4 時であった。性と年齢による二元配置分散分析では、いずれの主効果、交互作用も認めなかった。表 2 における 1 時間ごとの時間分布においては、性および

年齢による分布に差がみられた (いずれも  $p < .0001$ )。女性でピークが早く、若年者でピークが遅くなっていた。

床上時間については、二元配置分散分析で性および年齢の主効果は認められなかった。両者の交互作用は認められ、若年成人では女性で長かったが、中年以降では女性で短かった。表 3 に示す 1 時間ごとの時間分布では年齢および性による分布の差がみられた (いずれも  $p < .0001$ )。ピークの区間が老年者ではその他の群で 7 時間であったのに対して 8 時間となっていた。

就床時刻による有意なうつ病頻度の差が認められた ( $p < .02$ )。最も頻度の高かったのは、21 時以前に就床する人であった。頻度の低かったのは 1 時と 23 時であった。

図 3 に起床時刻によるうつ病の頻度を示す。起床時刻による有意なうつ病頻度の差は認められなかった。

床上時間による有意なうつ病頻度の差が認められた ( $p < .001$ )。10 時間以上で最も頻度が高く、次いで 5 時間以下であり、6~8 時間で頻度が低く 5%以下であった。

今回の検討において、全国から無作為抽出した成人一般人口 2559 人からのデータを用いて、うつ病と就床時刻、起床時刻、床上時間について検討を行った。この結果、就床時刻と床上時間に関してうつ病と有意な関連がみられた。しかし、起床時刻については有意な関連は見いだせなかった。

就床時刻については、21 時以前の早い時刻でうつ病の頻度が最も高かった。これに 2 時以降が引き続いた。床上時間については、10 時間以上で最も頻度が高く、次が 5 時間以下であった。一方、頻度が低かったのは、就床時刻 1 時と 23 時、床上時間 8 時間と 6 時間であった。これらを簡潔

にまとめると、就床時刻や床上時間はうつ病と関連が強く、中間値に近いところで、うつ病の頻度が低いということが出来る。就床時刻が早くて、床上時間が長いのは、高齢者の特徴であった。このため高齢うつ病患者の睡眠習慣がこの結果に反映されている可能性がある。一方で、床上時間の短い場合にうつ病の頻度が高かったが、就床時刻については遅ければ遅いほどうつ病の頻度が高いというような明らかな傾向は見られなかった。このため、床上時間の長さについて、就床時刻や起床時刻からみた一定の特徴を今回の検討から見いだすことはできなかった。

こうした睡眠習慣とうつ病に関する検討はこれまでにほとんどなかった。関連する研究として Kaneita らによる 25000 人の一般人口データを用いた検討がある。この中で、彼らは、極端に短い睡眠時間や極端に長い睡眠時間の場合に抑うつ得点が高いことを示した。睡眠時間は我々の研究で用いた床上時間と全く同じと見なすことは困難である。なぜならば、睡眠の障害がない場合においては、床上時間が睡眠時間となるが、睡眠障害がある場合に睡眠障害の有無が睡眠時間の決定要因になるからである。このため睡眠時間を睡眠習慣と見なすことに困難が生じる。床上時間が短いために睡眠時間が短縮している場合には、生活指導による介入が可能である。しかし、不眠などの睡眠障害があつて床上時間が長いにもかかわらず、実質的な睡眠時間が短くなっている場合には、不眠に対する介入が必要となる。

#### C-8. 気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発

時間療法により、HAM-D(6 項目)の得点に有意な低下がみられた( $df = 7, F = 23.9, p < 0.0001$ )。ベースライン(day-1)と比較して統計的有意差( $p < 0.05$ )を認めたのは day2、day3、day4、day5、day6

であった。HAM-D(17 項目)の得点に有意な低下がみられた( $df = 3, F = 45.9, p < 0.0001$ )。ベースライン(day-1)と比較して day6、day13、day20 で統計的有意差( $p < 0.05$ )を認めた。HAM-D 得点改善率 50%以上を Response、50%未満への逆戻りを Relapse と定義すると、12 名中 8 名が day6 で Response、そのうち 1 名が day13 で Relapse となった。12 名中 1 名が day13 で Response となった。12 名中 3 名が Response に至らなかった。最終的(day20)に 12 名中 8 名が Response を維持した。治療中断例はなかった。気分についての VAS の得点に有意な改善がみられた( $df = 7, F = 6.54, p < 0.0001$ )。ベースライン(day-1)と比較して day3、day4、day5、day6 で統計的有意差( $p < 0.05$ )を認めた。SDS の得点に有意な改善がみられた( $df = 9, F = 7.47, p < 0.0001$ )。ベースライン(day-1)と比較して day5、day6、day13、day20 で統計的有意差( $p < 0.05$ )を認めた。SF-36 の「身体機能」「日常役割機能(身体)」「身体の痛み」「社会生活機能」「心の健康」の下位尺度得点においては有意な変化を認めなかったが、「全体的健康感」「活力」「日常役割機能(精神)」の下位尺度得点において有意な改善( $p < 0.05$ )を認めた。断眠療法は有効率が高いにも関わらず、回復睡眠後の逆戻りが多いという欠点があると言われているが、本研究では全断眠の後に睡眠位相前進および高照度光療法を併用することで逆戻りを防ぐことができた。HAM-D 得点の改善率 50%以上を Response、50%未満への逆戻りを Relapse と定義すると、Response に達した 9 名のうち Relapse となったのは 1 名のみであり、最終評価の day20 では 8 名が Response を維持することができた。

本研究において、治療期間中に著しい有害事象は認められず、治療中断例はなかった。したがって、断眠療法、睡眠位相前進、高照度光療法

は安全性の高い治療であると言える。

#### D. 結語

##### D-1. 日本における向精神薬処方の実態調査

約 31～33 万人の 2005～2007 年の 3 年間の診療報酬データを用いて、一般医療機関における向精神薬の処方実態を調査した。すべての向精神薬の推定処方率が経年的に増加しており、気分障害と身体疾患の併存が睡眠薬処方に関連していた。

##### D-2. 統合失調症及び気分障害に合併する睡眠呼吸障害のスクリーニング及び危険因子の評価

統合失調症への罹患がオッズ比 2.2 と SAS の独立した危険因子として同定された。また、男性、加齢、BMI、定型向精神薬の使用量も危険因子として同定された。精神疾患では OSAS の合併率が高く、OSAS では精神疾患の合併する割合が高い。OSAS は精神疾患の症状に影響を与えるため、また治療薬物は合併する OSAS を悪化させるため、精神疾患を診断・治療する際には、OSAS の可能性を充分考慮に入れなければならない。

##### D-3. うつ病および統合失調症における睡眠時無呼吸症候群との関連に関する調査

統合失調症およびうつ病ともに健常者より OSAS の発現率は有意に多く、また、SAS との合併頻度は統合失調症よりうつ病の方が多く、昼間の眠気の程度や抑うつ症状との関連がみられた。

##### D-4. 児童精神疾患に合併する睡眠障害の実態評価と対処課題の抽出

広汎性発達障害、多動性障害ともに睡眠に問題を有する児童は高率であった。どちらの疾患も不眠・過眠ともに多動性障害では睡眠の問題を自覚してない患児が多かった。睡眠の問題は各疾患の重症度(中核症状)以外の症状と関連があり、睡眠の問題をとらえることが早期介入につなが

ると考えられた。

##### D-5. 日本における不眠症の罹患及び治療の実態に関する調査

本研究では、一般人口における各睡眠障害および ICSD2nd に基づく日中の QOL 低下をともなった不眠症群の有病率、医療機関への不眠相談の頻度、睡眠改善薬の服薬頻度を検討した。医療機関への不眠の相談頻度および睡眠改善薬の服薬頻度は、日中の QOL 低下を感じている不眠有症者(本研究で設定した ICSD2nd に基づく不眠症群)で最も高く、不眠に伴う QOL 低下の重要性が示唆された。また、睡眠改善薬服用により高頻度に改善する夜間不眠とは相反して、日中の QOL 低下の改善は低頻度にとどまった。このことは不眠症に対する睡眠薬の不完全な効果を示しており、QOL 低下の改善を伴った良好な臨床転帰をもたらすための、日中の QOL にも焦点を当てた治療戦略が極めて重要であると考えられる。

##### D-6. うつに対する不眠のリスク:わが国の一般住民を対象とした縦断的疫学調査

日本においても、不眠はうつ症状の持続、発現のリスク要因であり、特に、睡眠の質の低下、入眠困難、日中覚醒困難などの不眠構成症状がその有意な関連要因となる。また、持続的な不眠は長期予後における新規のうつ症状発現もしくはうつ症状慢性化のリスクを高める可能性が示唆された。特に、未治療の不眠者のうち、PSQI 得点が 8 点以上の者は、不眠が継続する可能性が高く、これによりうつ症状が発現、維持する危険性がある。以上より、うつ病の治療と予防の観点から、不眠は積極的に治療する必要がある。今後は、不眠症状に対する治療介入を行うことの、抑うつ改善/予防効果について検討したい。

##### D-7. うつ病と睡眠習慣に関する研究

本研究においては、就床時間と床上時間が、うつ病と関連し、早い就床時刻、長い床上時間と短い床上時間がリスクになる可能性が示唆された。今後、関連する睡眠障害や年齢や性の交絡を考慮した統計モデルを設定し解析をする必要がある。

#### D-8. 気分障害に対する時間療法の汎用化と効果維持スキルの開発

本研究によって、断眠療法、睡眠位相前進、高照度光療法の併用療法は安全性の高い治療であることが示唆された。薬剤抵抗性で治療に難渋していた症例が数日以内に改善を示したことから、本研究で行った治療法は臨床で応用していくことに大きな期待を持つことができる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

1. Aritake-Okada S, Kaneita Y, Uchiyama M, Mishima K, Ohida T: Non-Pharmacological Self-Management of Sleep Among the Japanese General Population. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 5: 464-9, 2009.
2. Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K: Time estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. *Neurosci Res* 63: 115-21, 2009.
3. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Matsuura M, Takahashi K, Mishima K: Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep and Biological Rhythms* 7: 17-22, 2009.
4. Hida A, Kusanagi H, Satoh K, Kato T, Matsumoto Y, Echizenya M, Shimizu T, Higuchi S, Mishima K: Expression profiles of PERIOD1, 2, and 3 in peripheral blood mononuclear cells from older subjects. *Life Sci* 84: 33-7, 2009.
5. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Li L, Kaji T, Takahashi S, Konno M, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T: Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. *Psychiatry Res* 168: 57-66, 2009.
6. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related Problems and Use of Hypnotics in Inpatients of Acute Hospital Wards.(in press). *General Hospital Psychiatry*, 2010.
7. Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: Sleep deprivation influences diurnal variation of human time perception with prefrontal activity change: a functional near-infrared spectroscopy study. *PLoS One* 5: e8395, 2010.
8. 稲垣正俊, 三島和夫, 山田光彦: II. 精神疾患対策モデルからのアプローチ. *自殺予防と危機介入* 28: 10-4, 2009.
9. 榎本みのり, 三島和夫: 現代社会における睡眠問題とその社会的影響. *Pharma Medica* 27: 21-5, 2009.
10. 田村美由紀, 樋口重和: 【特集/産業社会と睡眠】[コラム]2. 睡眠負債の脳機能イメージング. *睡眠医療* 3: 383-6, 2009.
11. 三島和夫: 【特集/産業社会と睡眠】特集にあたって. *睡眠医療* 3: 331-2, 2009a.

12. 三島和夫: うつ病における併存不眠の治療管理. 精神医学 51: 635-47, 2009b.
13. 三島和夫, 阿部又一郎: 不眠症の病理・病態生理. 日本臨牀 67: 1483-7, 2009.
14. 肥田昌子, 三島和夫: 特集 高齢者の睡眠障害 概日リズム睡眠障害. 睡眠医療 3: 7, 2009.
15. 有竹清夏, 三島和夫: 【睡眠障害・疲労とうつ】慢性疲労症候群(CFS)と睡眠障害・疲労とうつ. 睡眠医療 3: 513-8, 2009.
16. Nishino S, Mishima K, Mignot E, Dement WC: Sedative-Hypnotics, Textbook of Psychopharmacology -4th edition-. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Publishing Inc., 821-41, 2009.
17. 三島和夫: 血中ホルモン測定, 睡眠検査学の基礎と臨床. 松浦雅人. 東京, (株)新興医学出版社, 184-9, 2009a.
18. 三島和夫: 睡眠に関連したところとからだのしくみ, 介護福祉士養成テキスト17 ところとからだのしくみ. 長谷川和夫, 遠藤英俊. 東京, 建帛社, 133-49, 2009b.
19. Yamahara M, Noguchi T, Okawa M, Yamada N: The relationship between subjective sleep disturbance and complexity of 24-hour activity utilizing fractal theory in psychiatric inpatients Sleep and Biological Rhythms, 7(1), 11-16, 2009
20. Gergely V, Pallos H, Mashima K, Miyazaki S, Tanaka T, Okawa M, Yamada N: Evaluation of the usefulness of the Sleep Strip for screening obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in Japan Sleep and Biological Rhythms, 7(1), 43-51, 2009
21. Iwamitsu Y, Mikan O, Konishi M, Aoki T, Masako O, Yamada N: Schizophrenic patients have a preference for symmetrical rectangles: A comparison with preferences of university students International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 13(2): 147-152, 2009
22. Arimura M, Imai M, Okawa M, Fujimura T, Yamada N: Sleep, mental health status, and medical errors among hospital nurses in Japan Industrial Health (in press)
23. 山田尚登: 不眠とうつ病 睡眠医療 3, 202-206, 2009
24. 栗本直樹, 山田尚登: V慢性疾患と運動療法 うつ病 身体活動・運動と生活習慣病—運動生理学と最新の予防・治療— Nippon Rinsho 67, suppl 2, 427-432, 2009
25. 青木崇, 山田尚登: 精神科のくすりのはたらき方 抗不安薬のはたらき方 こころの科学 143: 26-31, 2009
26. 山田尚登: Olanzapine と Well-being MARTA 7, 17-21, 2009
27. 山田尚登: 精神疾患と睡眠時無呼吸症候群 精神医学 51(7), 669-673, 2009
28. 土生川光成, 富松健太郎, 小城公宏, 松山誠一郎. 橋爪祐二, 内村直尚: うつ病における fluvoxamine 投与前後の睡眠ポリグラフ所見と治療反応性予測. 臨床精神医学. 38(8):1073-1081.2009
29. 富松健太郎, 土生川光成, 桑原啓郎, 橋爪祐二, 松山誠一郎, 山本克康, 小城公宏, 内村直尚: 睡眠関連疼痛性陰茎勃起により不眠を呈した1例. 不眠研究. 101-103. 2009
30. Hiroshi Hiejima, Yoshihiro Nishi, Hiroshi Hosoda, Junko Yoh, Hiroharu Mifune, Motoyasu Satou, Hiroyuki Sugimoto, Seiichi Chiba, Yukie Kawahara, Eiichiro Tanaka, Hironobu Yoshimatsu, Naohisa Uchimura,

- Kenji Kangawa, Masayasu Kojima.: Regional distribution and the dynamics of *n*-decanoyl ghrelin, another acyl-form of ghrelin, upon fasting in rodents. *Regulatory Peptides*. 156(1-3):47-56. 2009
31. 亀井雄一:高照度光療法 日本臨床 67:1611-1615,2009.
  32. 岩垂喜貴、亀井雄一:睡眠薬 *Medical Practice* 26:1525-1529,2009.
  33. 岩垂喜貴、亀井雄一、早川達郎: 中時間作用型睡眠薬の特徴と使い方最新精神医学 14:437-442,2009
  34. 亀井雄一:睡眠調節の仕組み 精神疾患における睡眠障害の対応と治療 中山書店、東京、p219-225,2009.
  35. 亀井雄一:長時間睡眠 *睡眠学* 朝倉書店、東京、p551-553, 2009.
  36. 亀井雄一、内山 真:光療法 医療従事者のための補完・代替医療。今西二郎(編)、金芳堂、京都、p328-334, 2009.
  37. 1.Moriwaki H, Inoue Y, Namba K, et al.: Clinical significance of upper airway obstruction pattern during apneic episodes on ultrafast dynamic magnetic resonance imaging.*Auris Nasus. Larynx.*, 36(2):187-191. 2009.04
  38. 2.Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, et al. : Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. *Sleep Med.* 10(5):556-565. 2009.05
  39. 3.Miyamoto T, Miyamoto M, Suzuki K, Ikematsu A, Usui Y, Inoue Y, Hirata K. : Comparison of severity of obstructive sleep apnea and degree of accumulation of cardiac 123I-MIBG radioactivity as a diagnostic marker for idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 10(5):577-580. 2009.05
  40. 4.宗澤岳史, CM Morin, 井上雄一, 根建金男, 日本語版「睡眠に対する非機能的な信念と態度質問票」の開発 *睡眠医療* 3(3):396-403 2009.08
  41. 5.岡 靖哲, 堀内史枝, 谷川 武, 鈴木周平, 近藤富香, 櫻井 進, 斉藤 功, 谷向 知, 上野修一, 井上雄一 , 児童青年期睡眠チェックリスト(Child and Adolescent Sleep Checklist: CASC)による睡眠調査・問診システムの作成と評価 *睡眠医療* 3(3): 404-408. 2009.08
  42. 6.Nishioka K, Ross OA, Ishii K, Kachergus JM, Ishiwata K, Kitagawa M, Kono S, Obi T, Mizoguchi K, Inoue Y, et al.: Expanding the clinical phenotype of SNCA duplication carriers. *Mov Disord.* 24(12):1811-1819. 2009.09
  43. 7.Komada Y, Nishida Y, Namba K, Abe T, Tsuiki S, Inoue Y. Elevated risk of motor vehicle accident for male drivers with obstructive sleep apnea syndrome in the Tokyo metropolitan area. *Tohoku J Exp Med.* 219(1):11-16. 2009.09
  44. 8. Sasai T, Inoue Y, Komada Y, et al. : Comparison of clinical characteristics among narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia without long sleep time, focusing on HLA-DRB1( \*)1501/DQB1( \*)0602 finding. *Sleep Med.* 10(9):961-966. 2009.10

45. 9.Uemura Y, Nomura T, Inoue Y, et al. : Validation of the Parkinson's disease sleep scale in Japanese patients: A comparison study using the Pittsburgh Sleep Quality Index, the Epworth Sleepiness Scale and Polysomnography. J Neurol Sci., 287(1-2):36-40. 2009.12
46. 10.Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y, et al. : The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: Validation study of a Japanese version. Sleep Med., 10(10):1151-1154. 2009.12
47. 11.Inoue Y, Hirata K, Kuroda K, et al. : Efficacy and safety of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: A polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sleep Med., 11(1):11-16. 2010.01
48. 12.Matsuo A, Inoue Y, Satoru T, et al. : Clinical characteristics of Japanese patients with familial obstructive sleep apnoea syndrome. Respirology., 15(1):93-98. 2010.01
49. Makoto Uchiyama, Steven W. Lockley: Non-24-Hour Sleep -Wake Syndrome in sighted and Blind Patients. Sleep Med Clinica 4: 195-211, 2009.
50. Yukihiro Nagase, Makoto Uchiyama, Yoshitaka Kaneita, Lan Li, Tatsuhiko Kaji, Sakae Takahashi, Michiko Konno, Kazuo Mishima, Toru Nishikawa, Takashi Ohida: Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. Psychiatry Research 168: 57-66, 2009.
51. Sayaka Aritake-Okada, Makoto Uchiyama, Hiroyuki Suzuki, Hirokuni Tagaya, Kenichi Kuriyama, Masato Matsuura, Kiyohisa Takahashi, Shigekazu Higuchi, Kazuo Mishima: Time estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. Neuroscience Research 63: 115-121, 2009.
52. Sayaka Aritake-Okada, Yoshitaka Kaneita, Makoto Uchiyama, Kazuo Mishima, Takashi Ohida: Non-pharmacological self-management of sleep among the Japanese general population. Journal of Clinical Sleep Medicine 5: 464-469, 2009.
53. 内山 真: 痛みと睡眠. ペインクリニック 5: 626-633, 2009.
54. 亀井雄一, 内山 真: 光療法. 医療従事者のための補完・代替医療: 328-334, 2009.
55. 内山 真, 金野倫子: 高齢者のレム睡眠行動障害. 総合病院精神医学 1: 24-31, 2009.
56. 金野倫子, 内山 真: Restless legs syndrome の治療. BRAIN and NERVE 5: 549-557, 2009.
57. 内山 真: 睡眠薬の効用と限界. 最新精神医学 5: 449-458, 2009.
58. 内山 真: 睡眠障害. 実験 治療 695: 46-51, 2009.
59. 内山 真: 不眠. 高齢者診療マニュアル 138(2): 114-115, 2009.
60. 内山 真: 睡眠薬. 治療薬 イラストレイテッド 改訂版: 245-249, 2009
61. 内山 真: うつ病の時間生物学. 時間生物学 2: 26-32, 2009.