

眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(テ)室田亜希子, 難波一義, 井上雄一: 四肢にムズムズ感を生じたレストレスレッグ症候群の一例 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(ト)中村真樹, 井上雄一: 拡散テンソル画像とVBMによるナルコレプシーの大脳白質異常所見 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(ナ)作田慶輔, 中村真樹, 山田正三, 川名ふさ江, 井上雄一: 拡散テンソル画像とVBMによるナルコレプシーの大脳白質異常所見 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(ニ)岡島 義, 駒田陽子, 井上雄一: 慢性不眠症患者と残遺不眠を伴ううつ病患者の心理学的、身体的特徴の比較 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(ヌ)武井洋一郎, 笹井妙子, 岡 靖哲, 駒田陽子, 中村真樹, 井上雄一: ナルコレプシー患者における反復睡眠潜時検査(MSLT)所見の特徴 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(ネ)小林美奈, 難波一義, 中村真樹, 對木 悟, 井上雄一: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群スクリーニングにおけるマット型無呼吸計測装置(SD-101)の有用性 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(ノ)岡 靖哲, 堀内史枝, 谷川 武, 鈴木周平, 近藤富香, 櫻井 進, 齊藤 功, 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 日

本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(ハ)對木 悟, 中村真樹, 高嶋重紀代, 大和田理代, 松浦雅人, 井上雄一: 睡眠に関する卒業研修指導: 財団法人神経研究所附属睡眠学センターにおける取り組み 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(ヒ)浅岡章一, 井上雄一, 福田一彦: 深夜帯における1時間の仮眠がエラー反応後の認知的処理過程に与える影響 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009.10
(フ)井上雄一: 不眠治療の戦略—QOLを視野に入れて— 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪, 2009 年 10 月

(ヘ)Inoue Y: Treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists Results of clinical trials with pramipexole in Japan. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society, Osaka, 2009 年 10 月

(ホ)Abe T, Komada Y, Asaoka S, Inoue Y: Short sleep duration, excessive daytime sleepiness, and long distance driving are associated factors for vehicular accidents in Japan. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society, Osaka, 2009 年 10 月

(マ)Sasai T, Inoue Y: The clinical characteristics of periodic limb movements in REM sleep behavior disorder. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society, Osaka, 2009 年 10 月

(ミ)Tsuike S, Kobayashi M, Takashima A, Maeda K, Matsuura M, Inoue Y: A comparison of oral appliance efficacy with CPAP in patients with positional-dependent obstructive sleep apnea. The 6th Congress

of Asian Sleep Research Society, Osaka, 2009年10月

(△)Komada Y, Usui A, Abe T, Okajima I, Asaoka S, Matsuura N, Shirakawa S, Inoue Y : Nap duration, nocturnal sleep habits, and behavior problems among pre-school aged children in Tokyo. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society, Osaka, 2009年10月

(×)Asaoka S, Abe T, Komada Y, Inoue Y : The determinant factors of the preference of taking a nap as the countermeasure for drowsiness driving. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society, Osaka, 2009年10月

(モ)浅岡章一, 難波一義, 對木 悟, 井上雄一: 過度な眠気を訴える交代制勤務の運転士における睡眠障害 第29回日本精神科診断学会, 東京, 2009.10

(ヤ)中村真樹, 杉浦建生, 駒田陽子, 難波一義, 作田慶輔, 林田健一, 渡邊芽里, 井上雄一: 夜間睡眠時パニックの臨床的特徴 第29回日本精神科診断学会, 東京, 2009年10月

(ユ)井上雄一: 不眠の生理機構と対応 第39回日本臨床神経生理学会学術大会, 北九州市, 2009年11月

(ヨ)阿部高志, 浅岡章一, 駒田陽子, 松橋重矢, 野々村智英, 笹井妙子, 碓氷 章, 植野彰規, 井上雄一: 行動的覚醒維持検査中の瞬目指標に及ぼす部分断眠の影響 第39回日本臨床神経生理学会学術大会, 北九州市, 2009年11月

(ラ)浅岡章一, 井上雄一, 福田一彦: 深夜帯の仮眠後における睡眠慣性がエラー反応後の認知的処理に与える影響 第39回

日本臨床神経生理学会学術大会, 北九州市, 2009年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

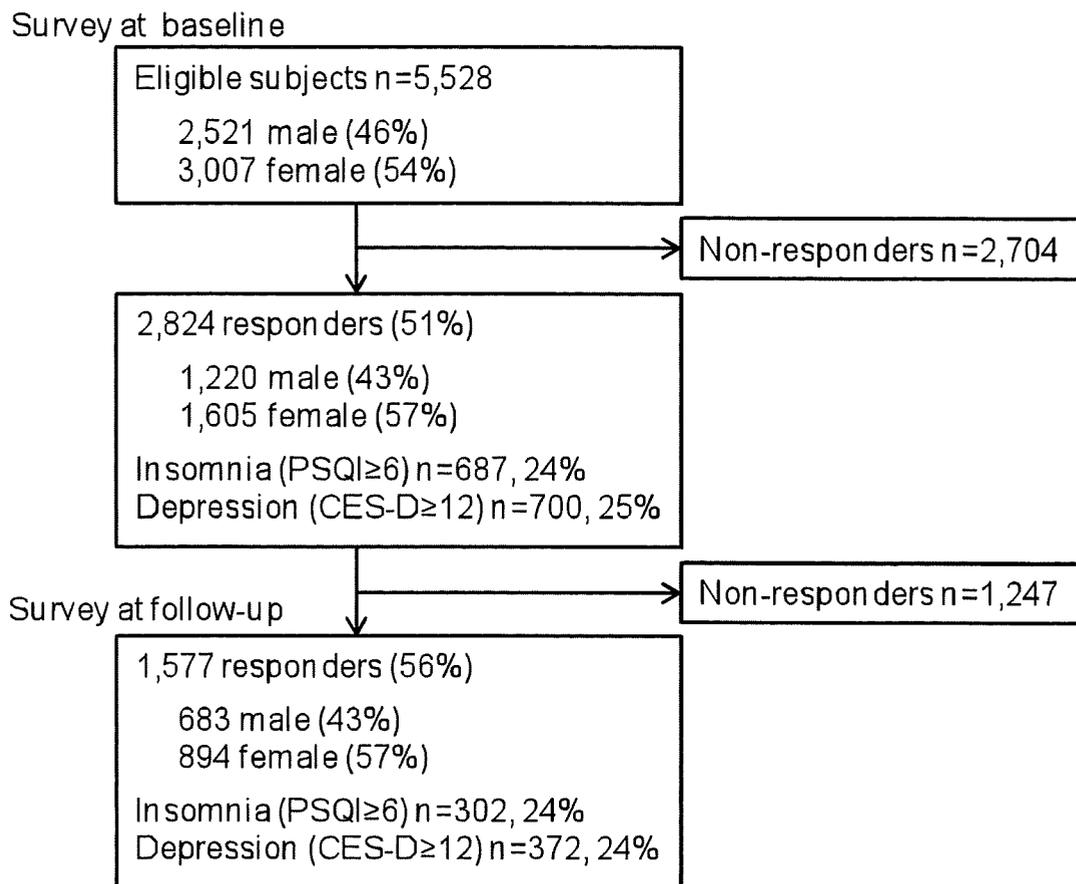
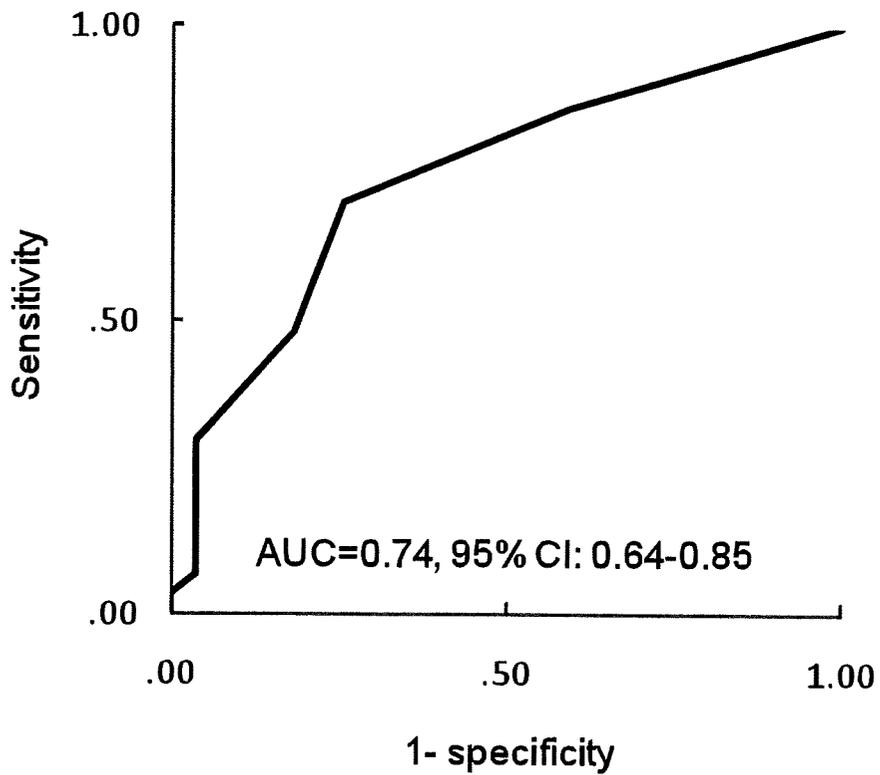


Fig.1 Participants flowchart



Cut-off point	Sensitivity	Specificity	LR+	LR-
5.0	1.00	0.00	1.00	—
6.5	0.86	0.41	1.45	0.34
7.5	0.70	0.74	2.70	0.40
8.5	0.48	0.81	2.61	0.63

Fig.2 Cut-off point of the Pittsburgh Sleep Quality Index for the repeated existence of insomnia estimated with receiver operating characteristic (ROC) curve. AUC=area under the curve. CI denotes confidence intervals.

Table 1 Descriptive statistics of demographic data, the scores of CES-D and PSQI, and frequency of medication use among the subjects

At the baseline		Insomnia negative (n=879)		Insomnia positive (n=299)	
At the follow-up (2 years later)		Insomnia negative (i-category 1, n=762)	Insomnia positive (i-category 2, n=117)	Insomnia negative (i-category 3, n=128)	Insomnia positive (i-category 4, n=171)
Gender (M/F)		357/405	47/70	52/76	72/99
Age, Mean (SD)		58.6 (15.8)	60.3 (16.2)	58.1 (15.8)	62.5 (15.9)
Disease currently treated, n (%)	Baseline	273 (23.2%)	41 (3.5%)	49 (4.2%)	80 (6.8%)
	Follow-up	295 (25.0%)	56 (4.8%)	43 (43.7%)	94 (8.0%)
Habitual alcohol ingestion, n (%)	Baseline	300 (25.6%)	48 (4.1%)	50 (4.3%)	55 (4.7%)
	Follow-up	218 (18.6%)	41 (3.5%)	39 (3.3%)	37 (3.1%)
Smoking habit, n (%)	Baseline	143 (12.2%)	24 (2.0%)	26 (2.2%)	31 (2.6%)
	Follow-up	131 (11.1%)	22 (1.9%)	25 (2.1%)	32 (2.7%)
Living alone, n (%)	Baseline	23 (2.0%)	2 (0.2%)	4 (0.3%)	9 (0.8%)
	Follow-up	25 (2.2%)	4 (0.3%)	5 (0.4%)	9 (0.8%)
CES-D score, Mean (SD)	Baseline	7.1 (4.0)	9.1 (4.4)	10.5 (5.1)	11.9 (5.1)
	Follow-up	7.3 (4.0)	11.5 (4.3)	8.9 (3.9)	12.4 (5.1)
PSQI score, Mean (SD)	Baseline	2.7 (1.4)	3.6 (1.3)	7.1 (1.4)	8.4 (2.3)
	Follow-up	2.8 (1.4)	7.3 (1.5)	3.6 (1.2)	8.2 (2.3)
medication use score ^a , Mean (SD)	Baseline	0.0 (0.1)	0.0 (0.3)	0.4 (1.0)	1.0 (1.3)
	Follow-up	0.0 (0.2)	0.7 (1.2)	0.1 (0.4)	1.0 (1.3)

M=male. F=female. CES-D=Center for Epidemiological Studies Depression Scale. PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index. SD=standard deviation.

^aFrequency of medication use was rated on C6 on PSQI (0: not during the past month, 1: less than once a week, 2: once or twice a week, 3: three or more times a week).

i-category 1; the category without insomnia symptom at both surveys, i-category 2; the category in which subjects did not have insomnia symptom at the baseline but had the symptom at the follow-up, i-category 3; the category in which subjects had insomnia symptom at baseline but did not have the symptom at the follow-up, i-category 4; the category with insomnia symptom at both surveys

Table 2 Logistic regression analysis on the associated factors for the existence of depression (CES-D \geq 12) at the follow-up among the descriptive variables

At the baseline	Total sample	Positive for Depression at the follow-up (%)	Univariate relative risk (95%CI) ^a	p	Multivariate relative risk (95%CI)	p
Gender						
Male	664	148 (22.3)				
Female	871	224 (25.7)		ns		ns
Age^b						
<60	666	169 (25.4)				
\geq 60	868	203 (23.4)		ns		ns
Disease currently treated						
No	933	218 (23.4)				
Yes	602	154 (25.6)		ns		ns
Habitual alcohol ingestion						
No	955	225 (23.6)				
Yes	563	243 (43.2)		ns		ns
Smoking habit						
No	1247	288 (23.1)				
Yes	272	79 (29.0)	1.4 (1.0-1.8)	=0.04		ns
Living alone						
No	1493	348 (24.0)				
Yes	66	22 (34.4)		ns		ns
CES-D						
<12	1131	168 (14.9)				
\geq 12	320	180 (56.3)	7.4 (5.6-9.7)	<0.001	6.0 (4.4-8.0)	<0.001
PSQI						
<6	1052	188 (17.9)				
\geq 6	376	160 (42.6)	3.4 (2.6-4.4)	<0.001	2.1 (1.5-2.8)	<0.001

CES-D=Center for Epidemiological Studies Depression Scale. PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index.

^aRelative risks approximated with odds ratios. CI denotes confidence intervals.

^bThe age category was divided at the median age (= 60 years old).

Table 3 Logistic regression analysis on the associated factor for the existence of depression (CES-D \geq 12) at the follow-up among PSQI variables

At the baseline	Univariate relative risk (95%CI) ^a	p	Multivariate relative risk (95%CI)	p
C1: sleep quality	2.6 (2.1-3.2)	<0.01	1.6 (1.3-2.1)	<0.01
C2: sleep latency	1.7 (1.5-2.0)	<0.01	1.2 (1.0-1.5)	<0.01
C3: sleep duration		ns		ns
C4: habitual sleep efficiency	1.5 (1.3-1.8)	<0.01		ns
C5: sleep disturbance	2.5 (2.0-3.1)	<0.01	1.3 (1.0-1.7)	<0.01
C6: use of sleeping medication	1.5 (1.3-1.8)	<0.01	1.2 (1.0-1.4)	<0.01
C7: daytime dysfunction	2.3 (1.9-2.8)	<0.01	1.8 (1.4-2.2)	<0.01

CES-D=Center for Epidemiological Studies Depression Scale. PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index.

^aRelative risks approximated with odds ratios. CI denotes confidence intervals.

Table 4 Associated risk for the new appearance of depression at the follow-up or the repeated existence of the symptom at two surveys in relation to the variations of insomnia course pattern categories

	Insomnia course pattern categories			
	i-category 1 (n=762)	i-category 2 (n=117)	i-category 3 (n=128)	i-category 4 (n=171)
New appearance of depressive Symptom at follow-up (n, %)	48 (6.3)	39 (33.3)	10 (7.8)	29 (17.0)
Unadjusted odds ratio (95% CI)	—	10.1* (6.0-16.8)	1.8 (0.9-3.7)	6.3* (3.6-10.9)
Adjusted odds ratio ^a (95% CI)	—	10.0* (5.9-16.7)	1.8 (0.9-3.7)	7.0* (3.9-12.2)
Repeated existence of depressive symptom (n, %)	40 (5.3)	16 (13.7)	16 (12.5)	54 (31.6)
Unadjusted odds ratio (95% CI)	—	2.3 (1.0-5.9)	0.7 (0.4-1.6)	2.8* (1.5-5.4)
Adjusted odds ratio (95% CI)	—	2.5 (0.9-6.8)	0.7 (0.3-1.6)	3.3* (1.6-6.6)

* p<0.001

^a Odds ratio adjusted for the factors including gender, age, disease currently treated, habitual alcohol ingestion, smoking habit, and living alone with i-category 1 as the reference. CI denotes confidence intervals.

i-category 1; the category without insomnia symptom at both surveys, i-category 2; the category in which subjects did not have insomnia symptom at the baseline but had the symptom at the follow-up, i-category 3; the category in which subjects had insomnia symptom at baseline but did not have the symptom at the follow-up, i-category 4; the category with insomnia symptom at both surveys

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

うつ病と睡眠習慣に関する研究

分担研究者:内山 真 日本大学医学部精神医学系 教授

研究協力者:今野千聖、降旗隆二、高橋 栄、鈴木正泰、大寄公一、兼板佳孝*

日本大学医学部精神医学系、同社会医学系公衆衛生学分野*

研究要旨

うつ病の治療において、適切な睡眠障害への介入は、経過を短縮し寛解率を上昇させることが報告されている。睡眠障害がない場合においても床の中で過ごす時間の長さというような睡眠習慣が気分に影響する可能性もある。うつ病の睡眠障害に対して適切に対処するためには、どのように睡眠を確保するかという最終的なゴールを設定して治療を行う必要がある。しかし、こうした点についての検討はほとんどない。本研究においては、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。

A. 研究目的

うつ病と睡眠障害は密接な関係を持ち、大うつ病の治療を受けている患者の 60-84% は不眠の症状を持ち、また不眠の症状を持

つ患者の 35-47% はうつ病であると報告されている。うつ病の治療において、適切な睡眠障害への介入は、経過を短縮し寛解率を上昇させることが報告されている。

うつ病の睡眠障害に対して適切に対処するためには、どのような睡眠を確保するかという最終的なゴールを設定して治療を行う必要がある。しかし、こうしたうつ病と睡眠習慣に関する検討はほとんどない。本研究においては、うつ病者と非うつ病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する。

B. 研究方法

1. 対象および方法

信頼をおける専門の調査社が行う定期調査(オムニバス調査)に含めて今回の調査は行われた。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。今回用いた質問項目は以下の通りである。

1) うつ病

MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) を用いて、抑うつ症状を評価した。a から i の 9 項目中に少なくとも a と b のどちらかを含んで 5 つ以上「はい」がある場合にうつ病とした。

- a. 自身について質問します。あなたはこの2週間以上、毎日のように、ほとんど 1 日中ずっと憂うつであったり沈んだ気持ちでいましたか？
- b. あなたはこの2週間以上、ほとんどのことに興味がなくなったり、大抵いつもなら楽しめていたことが楽しめなくなっていましたか？
- c. あなたはこの2週間以上、毎日のように、食欲が低下、または増加していましたか？または、自分では意識しないうちに、体重が減少、または増加しましたか？食欲の変化か、体重の変化のどちらかがある場合、「はい」と答えてください。
- d. この2週間以上、毎晩のように、睡眠に問題(たとえば、寝つきが悪い、夜中に目が覚めたり朝早く目が覚める、寝すぎてしまうなど)がありましたか？
- e. この2週間以上、毎日のように、普段に比べて話し方や動作が鈍くなったり、またはいらいらしたり、落ち着きがなくなったり、静かに座っていられなくなりましたか？
- f. この2週間以上、毎日のように、疲れを感じたり、または気力がないと感じましたか？
- g. この2週間以上、毎日のように、自分に価値がないと感じたり、または罪の意識を感じたりしましたか？
- h. この2週間以上、毎日のように、集中したり決断することが難しいと感じましたか？
- i. この2週間以上、自分を傷つけたり自殺することや、死んでいればよかったと繰り返し考えましたか？

2) 就床時刻と起床時刻

PSQI-J (ピッツバーグ睡眠質問票日本語版) より就寝と起床に関する項目を用い

た。就床時刻から起床時刻までを、床の中で過ごした時間(床上時間)とした。

a. 過去1か月間において、通常何時ごろ寝床につきましたか？

(1. 午前 2. 午後) 時 分 ころ

b. 過去1か月間において、通常何時ごろ起床しましたか？

(1. 午前 2. 午後) 時 分 ころ

2. 解析

うつ病について、年齢は 20-39 歳、40-59 歳、60 歳以上の 3 群に分け、年齢および性別の効果について chi-square 検定を用いて検討した。就床時刻、起床時刻、床上時間については年齢および性別の効果を二元配置分散分析を用いて検討した。うつ病の頻度を算出し、chi-square 検定により、床上時間の効果をみた。床上時間を 6 時間未満、6 時間以上 9 時間未満、9 時間以上の 3 群に分け、床上時間とそれぞれの不眠頻度について、年齢と性を covariate とした多変量ロジスティック解析を行った。P 値は 5% 未満をもって有意差とした。統計処理は、SPSS for windows Ver. 18.0 を用いて行った。

C. 研究結果

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 $p < .0001$)。

表 1. 就床時刻の性・年齢による分布

時刻 (時)	≤ 21	22	23	24	1	2 ≤
男性	12.5%	19.2%	29.6%	20.4%	11.8%	6.5%
女性	9.2%	17.6%	37.4%	22.6%	9.4%	3.8%
20-39y	2.8%	10.9%	31.2%	29.4%	17.0%	8.8%
40-59y	4.6%	14.3%	37.6%	26.6%	12.0%	4.9%
60y	22.9%	28.2%	32.1%	10.6%	3.7%	2.1%
≤	9%	2%	5%	6%	%	%

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。

表 2. 起床時刻の性・年齢による分布

時刻 (時)	≤ 5	6.	7.	8.	9.	10 ≤
男性	16.7%	31.2%	35.7%	10.3%	2.4%	3.6%
女性	16.6%	40.7%	34.4%	6.4%	0.9%	1.1%

20-3	7.2	31.	44.	10.	3.0	4.3
9y	%	1%	0%	5%	%	%
40-5	16.	41.	32.	6.6	0.7	1.7
9y	3%	8%	8%	%	%	%
60y	24.	35.	29.	7.6	1.2	1.0
≦	8%	8%	6%	%	%	%

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。

図 1: 床上時間

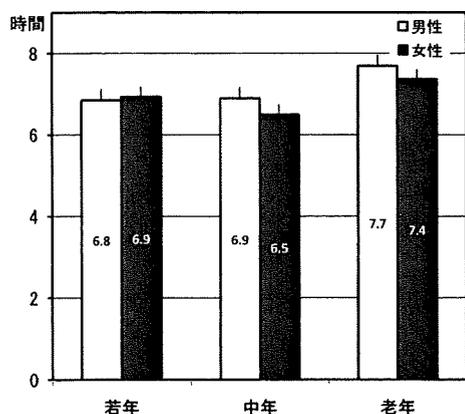


表 3. 床上時間の性・年齢による分布

時間	≦5	6	7	8	9	10
男性	6.9%	16.9%	33.9%	27.3%	11.0%	4.0%
女性	8.6%	20.8%	33.4%	27.2%	7.0%	3.1%
20-3		21.4%	35.4%	25.9%		2.0%
9y	8.8%				6.6%	
40-5	10.7%	26.8%	36.9%	19.3%		1.1%
9y					5.3%	

60y		29.1	35.7	13.9	7.0
≦	4.3%	9.9%	%	%	%

図 2 に就床時刻によるうつ病の頻度を示す。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。

図 4 に床上時間によるうつ病の頻度を示す。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。

図 2. 就床時刻とうつ病の頻度

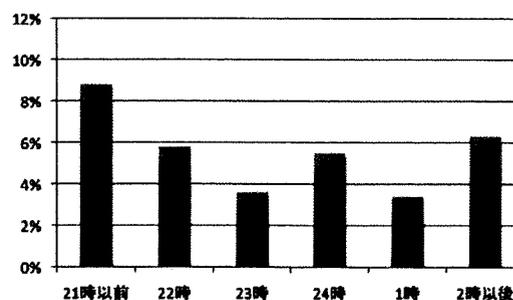


図 3. 起床時刻とうつ病の頻度

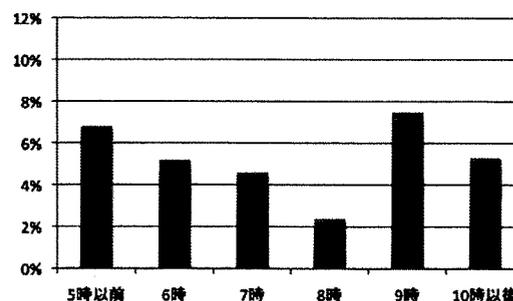
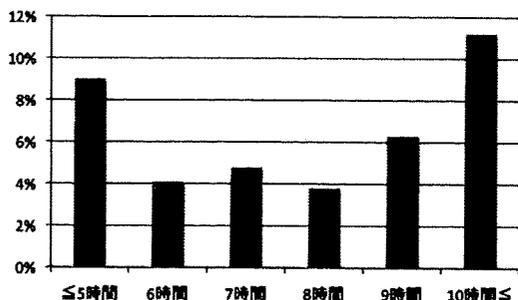


図 4. 床上時間とうつ病の頻度



D. 考察

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えることができる。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。

E. 結論

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。

参考文献

American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders; 2nd ed, Diagnostic and Coding Manual, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005.

睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会,
内山 真(編):睡眠障害の対応と治療ガイド
ライン, じほう, 2002.

Kryger MH, Roth T, Dement WC eds :
Principles and Practice of Sleep Medicine 4th
Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia,
USA, 2005.

Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura
S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T,
Harano S, Suzuki K, Fujita T. The
relationship between depression and sleep
disturbances: a Japanese nationwide general
population survey. J Clin Psychiatry.
67:196-203, 2006.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Makoto Uchiyama, Steven W. Lockley:
Non-24-Hour Sleep –Wake Syndrome in
sighted and Blind Patients. Sleep Med
Clinica 4: 195-211, 2009.
2. 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.
3. 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.

4. 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.

和文

1. 内山 真: 痛みと睡眠. ペインクリニック
5: 626-633, 2009.
2. 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.
3. 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.
4. 金野倫子, 内山 真: Restless legs
syndrome の治療. BRAIN and NERVE
5: 549-557, 2009.
5. 内山 真: 睡眠薬の効用と限界. 最新
精神医学 5: 449-458, 2009.
6. 内山 真: 睡眠障害. 実験 治療 695:
46-51, 2009.
7. 内山 真: 不眠. 高齢者診療マニユア
ル 138(2): 114-115, 2009.
8. 内山 真: 睡眠薬. 治療薬 イラストレイ

- テッド 改訂版: 245-249, 2009
9. 内山 真: うつ病の時間生物学. 時間生物学 2: 26-32, 2009.
 10. 内山 真: 不眠とうつ病における疫学から臨床を見直す. PSYCHIATRIST 2009 13: 20-28, 2009.
 11. 内山 真: ナルコレプシー. 健康教室 15: 76-79, 2009.
 12. 内山 真: せん妄の薬物療法. 臨床精神薬理ハンドブック 第2版: 399-412, 2009.
 13. 金野倫子, 内山 真: 高齢者のうつ病の電気けいれん療法. 老年医学 Geriatric Medicine 11: 1417-1475, 2009.
 14. 内山 真: 睡眠障害の現状と睡眠薬の使用状況. ねむりと医療 2: 1-7, 2009.
 15. 内山 真: 睡眠障害における工夫. 精神科 6: 552-557, 2009.
 16. 内山 真: 老年期の睡眠障害. 老年精神医学雑誌 11: 1242-1249, 2009.
 17. 内山 真: 概日リズム睡眠障害. 睡眠学: 518-530, 2009.
 18. 高橋 栄, 小島卓也, 鈴木正泰, 松島英介, 内山 真: 統合失調症の endophenotype としての探索眼球運動. 精神神経学雑誌 12: 1469-1478, 2009.
- 2. 学会発表**
1. 内山 真: 日本病院薬剤師会精神科薬物療法認定薬剤師講習会. 睡眠障害～病態と診断～. 大阪市(大阪コスモスクエア国際交流センター) 2009.6.14
 2. 内山 真: 平成21年度第2回千葉県精神科専門・認定薬剤師講習会. 不眠の病態と薬物療法. 2009.7.26
 3. Makoto Uchiyama: IUPS Congress (XXXVI International Congress of Physiological Sciences) Whole Day Symposium 2009/7/30 Temporal Organization of Physiology and Behavior. Humans suffering from disorganized rhythms. Kyoto (Kyoto International Conference Center). 2009.7.30
 4. 内山 真: International Symposium on Biological Rhythm. Physiology and pathology of human circadian organization. 札幌市. 2009.8.1-4
 5. 内山 真: 平成21年度新潟県自殺対策事業・中越大震災被災地における心の健康づくり事業 新潟県自殺対策推進月間イベント. 眠りを知ろう～心の休養とねむり. 長岡市(ホテルニューオータニ長岡). 2009.8.22
 6. 内山 真: 第4回日本睡眠学会・生涯教育セミナー. 不眠・睡眠不足の心身におよぼす影響. 2009.8.30
 7. 内山 真: 第34回日本睡眠学会 シンポジウム S1-5 ナルコレプシーの診断と治療ガイドライン. ナルコレプシーの自覚症状の捉え方と鑑別. 大阪. 2009.10.25
 8. Makoto Uchiyama: ASRS, JSSR, JSC Joint Congress 2009. Melatonin as a drug. Osaka. 2009.10.26
 9. 内山 真: 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会. 気分障害の時間生物学的治療. 2009.11.14
 10. 内山 真: 第39回日本臨床神経生理

学会学術大会. 睡眠の神経生理学.

2009.11.20

11. 鈴木正泰, 高橋 栄, 松島英介, 内山真, 小島卓也: 第 29 回日本神経科診断学会. 探索眼球運動を用いた統合失調症の客観的診断. 東京, 新宿区(ハイアットリージェンシー東京).

2009.10.16-17

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

分担研究者 清水徹男

研究協力者 越前屋勝

秋田大学医学部精神科学講座

研究要旨 うつ病患者に対する断眠療法は、その高い有効性が古くから知られているが、効果が持続しにくく、断眠療法後の回復睡眠で逆戻りしてしまうことが多いこと等から、今日までわが国では普及してこなかった。しかし、断眠療法の効果を持続させる方法はいくつか知られており、その研究はヨーロッパを中心に行われている。本研究では、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、その効果を持続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。平成21年度は4名の対象者を追加し、計12名を研究プロトコルに導入した。本研究の治療後、HAM-D、SDS、VAS、SF-36において統計的に有意な改善が認められた。薬剤抵抗性うつ病患者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と言える。

A. 研究目的

うつ病患者を一晩眠らせないことが抗うつ効果を示すという断眠療法は、30年以上前から知られており、これまで多くの報告がなされ、その高い有効性が広く知られている。断眠療法は、一晩の断眠直後から効果が発現する、有効率が約60%と高い、副作用が少ない、薬剤抵抗性の難治性うつ病にも有効である、といった利点がある。一方で、効果が持続しにくく、断眠療法後の回復睡眠で逆戻りしてしまうことがある、断眠中覚醒を維持させるために工夫が必要、治療者の負担が大きい、患者の治療を受けるモチベーションが必要、診療報酬請求ができない、といった欠点があり、今日までわが国ではあまり一般化されてこなかった。しかし、断眠療法の効果を持続・増強させる方法はいくつか知られており、その研究がヨーロッパを中心に近年積極的に行われてきている。

断眠療法の効果を持続・増強させる方法は、以下のものが知られている。

1) 高照度光療法(bright light therapy)

断眠療法の施行後に高照度光療法を行うことで断眠療法の効果が持続することが知られている。Neumeisterら(1996)は大うつ病性障害の患者において夜間後半部分断眠を施行した後、6日間にわたって朝と夕方に2時間ずつbright light(3000ルクス)あるいはdim light(100ルクス)を照射し、bright light群では部分断眠の効果が持続したがdim light群では回復睡眠後に逆戻りしたと報告した。また、Benedettiら(2005)は、薬物抵抗性の双極性うつ病患者に対し全断眠と光療法の組み合わせが有効であったことを報告した。

2) 睡眠位相前進(sleep phase advance)

断眠療法の後で睡眠相の位相前進を行う(通常よりも早い時間帯に睡眠をとらせる)ことで断眠療

法の反応者の約 60%で逆戻りを防ぐことができる
ことがいくつかの臨床研究によって示されてきた。
これまでの研究によると、断眠療法後の睡眠はう
つ病患者の気分が悪化や逆戻りをもたらし、特に
早朝から正午にかけての“critical phase”と言われ
る時間帯に眠ると顕著に逆戻りすることが知られ
ている。そこで、断眠療法後に睡眠相を前進さ
せると、この時間帯(critical phase)に眠ることを防
ぎ、それによって断眠療法の効果が逆戻りしてし
まうリスクを最小限にすると考えられている。睡眠
位相前進は、全断眠あるいは部分断眠の後の回
復睡眠を極端に早い時間帯にとり、5 日間かけて
少しずつ元の睡眠時間帯に戻していくという方法
で行われていた。近年では、患者やスタッフの労
力を省くために 3 日間で元の睡眠時間帯に戻す
方法が行われ、5 日間の方法と比べて遜色ないこ
とが示されている。

3)薬物治療

1回の断眠療法の急性効果に関しては、薬物治
療を併用しているか否かによって効果の違いはな
いというのが多数の研究から認められている。一
方、断眠療法の効果を持続させるという点では、
薬物併用群は非併用群に比較して効果が長く続
くということが示されている。炭酸リチウムの併用が
断眠療法の効果を持続させることは古くから多く
の報告がある。また、双極性うつ病患者において、
 β 遮断薬の pindolol の併用が全断眠の効果の増
強および持続に有効であったとの報告もある。断
眠療法と抗うつ薬の併用が有用であるということは、
nortryptiline、clomipramine、amitriptyline、
fluoxetine 等で報告されている。

本研究では、薬剤抵抗性のうつ病エピソード
の患者に全断眠を施行し、その効果を維持する
目的で睡眠位相前進と高照度光療法を併用し、
その治療効果を評価する。そして、どのような患
者群がこのような治療に適しているのかを考察し、
断眠療法の適応を考えるうえでの指針を提唱す
る。

B. 研究対象と方法

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(図1)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。

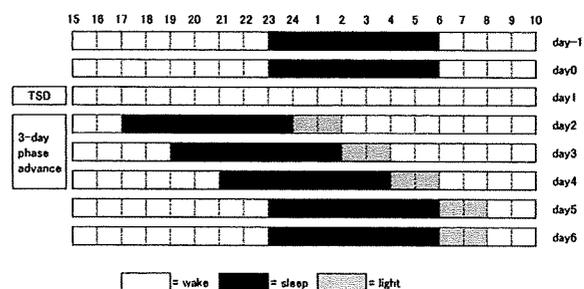


図1 研究プロトコール

	HAM-D(17)	HAM-D(6)	SDS	VAS(8.00,13.00,18.00)	SF-38
day-1	○	○	○	○	○
day0		○	○	○	
day1		○	○	○	
day2		○	○	○	
day3		○	○	○	
day4		○	○	○	
day5		○	○	○	
day6	○	○	○	○	
day13	○		○		
day20	○		○		○

図2 評価スケジュール

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 の保護、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. 結果

平成21年度は4名の対象者を追加し、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ルに導入した(表1)。以下、計12名のデータを示す。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。

Demographic variables of patients

N	12
Male/Female	7/5
Age, y	41.5±11.1
Age at onset, y	35.3±12.8
Duration of current episodes, wk	21.0±18.3
No. of previous depressive episodes	5.2±3.1
Total duration of illness, m	78.2±52.5
Unipolar/Bipolar	9/3
HAM-D score at baseline, 17items	19.6±3.7

Values are expressed as mean ± SD

表1 対象者のプロフィール

表2に示すように、対象者全員が抗うつ薬およびベンゾジアゼピン系薬物を服用していた。他に、炭酸リチウムを3名、抗精神病薬を3名、甲状腺ホルモン剤を3名が服用していた。

Ongoing medication

Paroxetine	2
Sertraline	2
Milnacipran	2
Imipramine	1
Amitriptyline	1
Amoxapine	4
Mianserin	1
Trazodone	3
Lithium carbonate	3
Benzodiazepines	12
Quetiapine	1
Levomepromazine	2
Levothyroxine sodium (T4-Na)	3

表2 服用中の薬剤

薬剤抵抗性について、ThaseとRushの基準に当てはめると、2名がStage II、8名がStage III、1名がStage IV、1名がStage Vであった(表3)。

ThaseとRushの基準		N
Stage I	少なくとも1つの十分な抗うつ薬治療に非反応	-
Stage II	Stage I + 異なる薬理学的特性の1つの十分な抗うつ薬治療に非反応	2
Stage III	Stage II + 1つのTCAの十分な治療に非反応	8
Stage IV	Stage III + 1つのMAOIの十分な治療に非反応	1
Stage V	Stage IV + ECTに非反応	1

表3 薬剤抵抗性

HAM-D(6項目)の得点推移を図3に示す。1元配置の分散分析の結果、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。

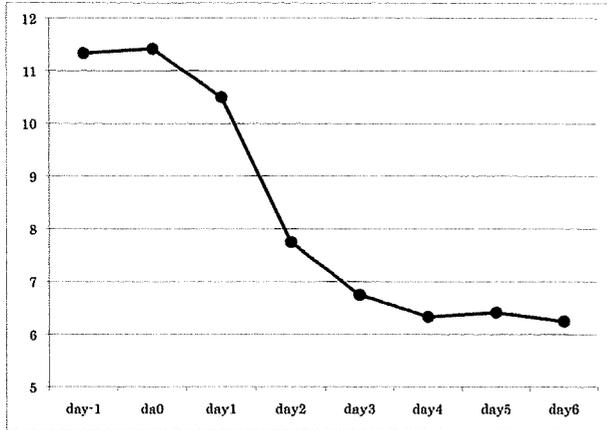


図3 HAM-D(6項目)の推移

HAM-D(17項目)の得点推移を図4に示す。1元配置の分散分析の結果、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。

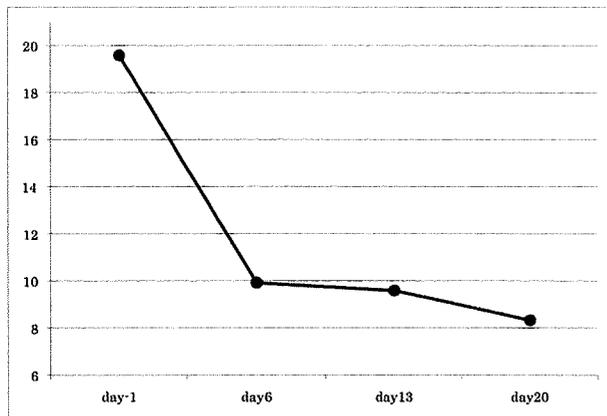


図4 HAM-D(17項目)の推移

HAM-D(17項目)改善率の対象者別データを図5に示す。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。

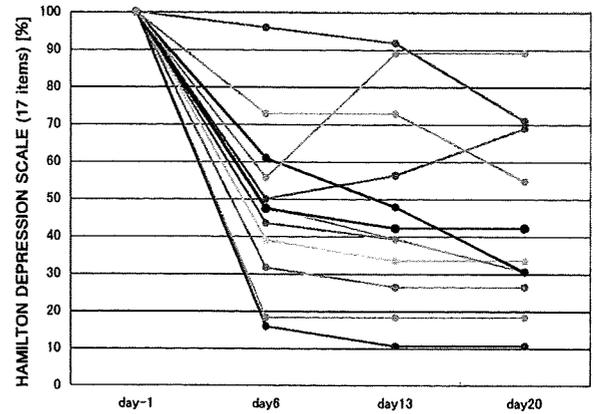


図5 HAM-D(17項目)改善率の対象者別データ

気分についての VAS の推移を図6に示す。1元配置の分散分析の結果、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。

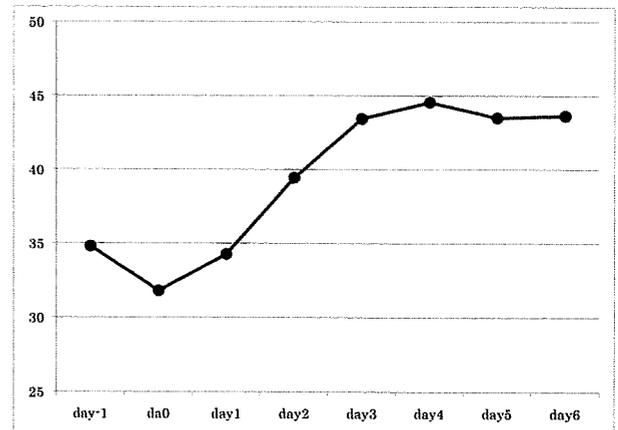


図6 VAS(気分)の推移; 0:気分がとても悪い、50:普通、100:気分がとてもいい

SDS の推移を図7に示す。1元配置の分散分析の結果、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。