

図6-a 熟眠感の喪失（中等度以上）

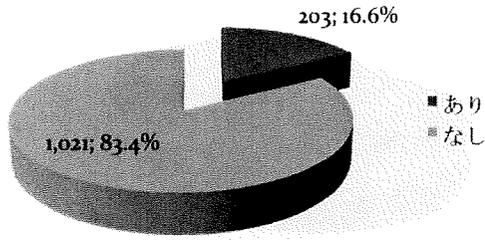


図6-b 熟眠感の喪失（軽度以上）

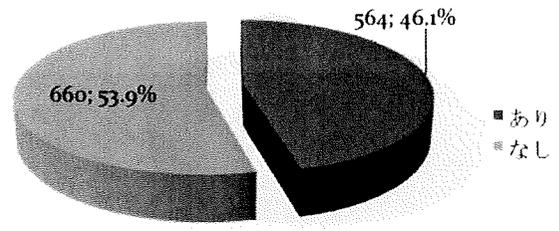


図6-c 熟眠感の喪失 (%)

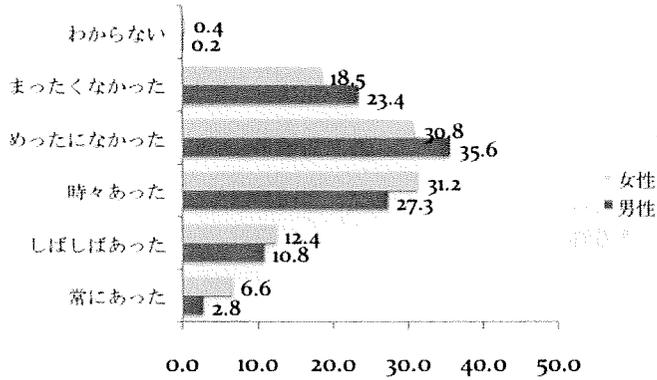


図6-d 熟眠感の喪失（男性）

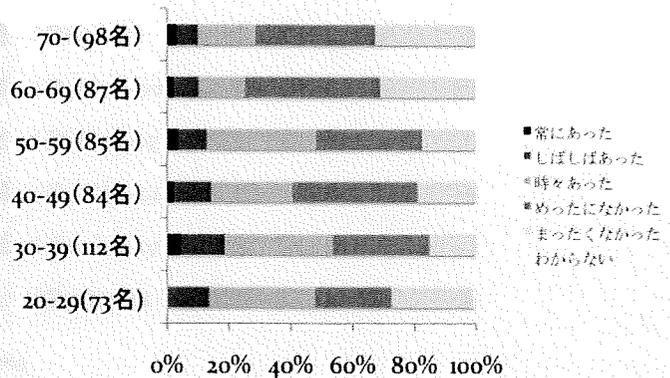


図6-e 熟眠感の喪失（女性）

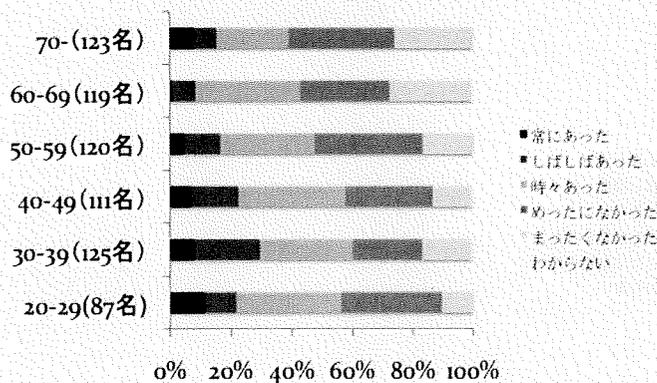


図7-a 日中の障害（中等度以上）

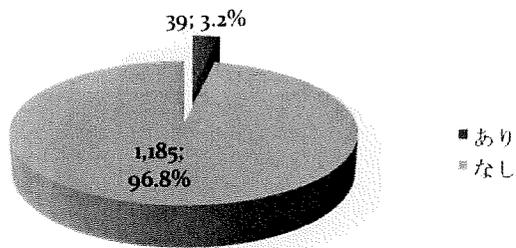


図7-b 日中の障害（軽度以上）

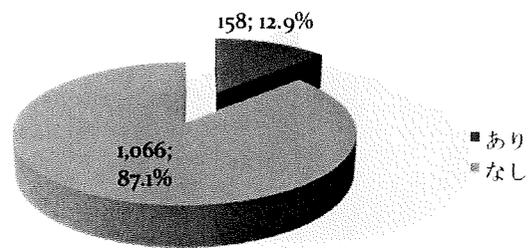


図7-c 日中の障害（%）

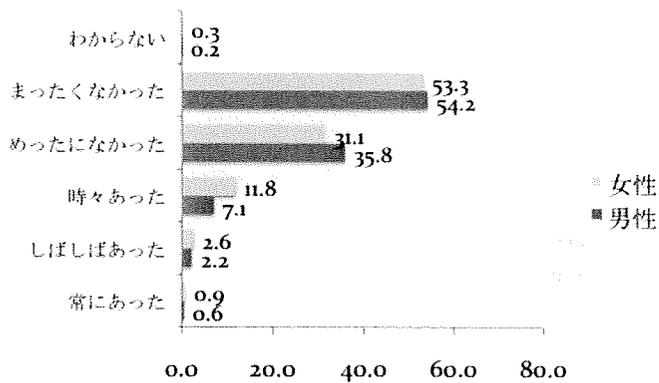


図7-d 日中の障害（男性）

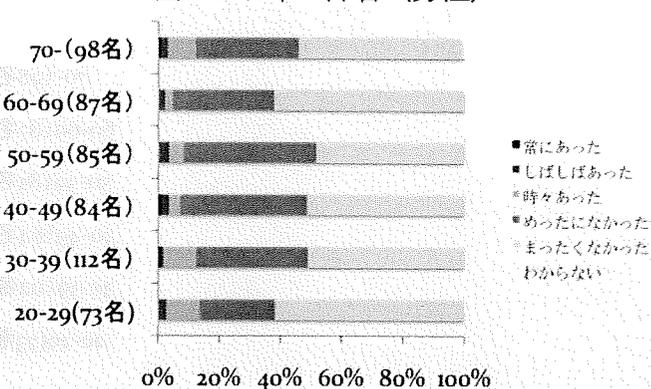


図7-e 日中の障害（女性）

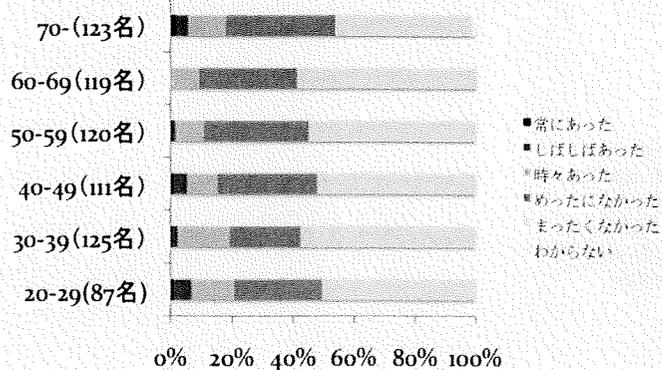


図8-a 日中の眠気（中等度以上）

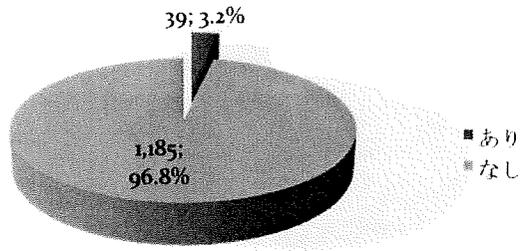


図8-b 日中の眠気（軽度以上）

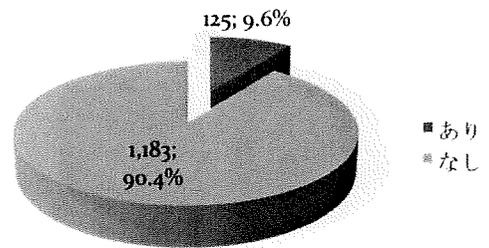


図8-c 日中の眠気 (%)

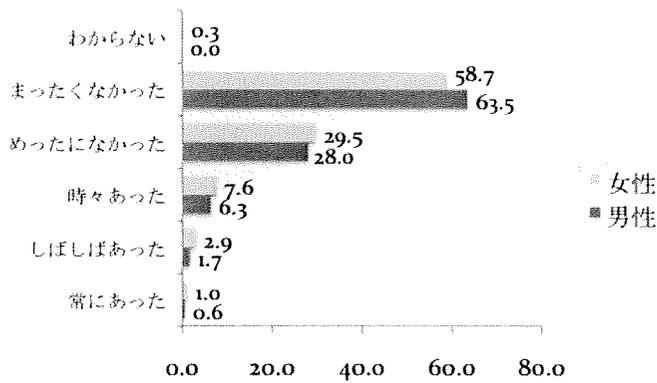


図8-d 日中の眠気（男性）

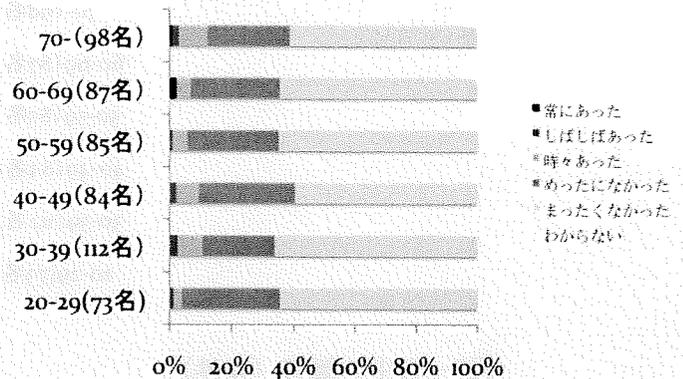


図8-e 日中の眠気（女性）

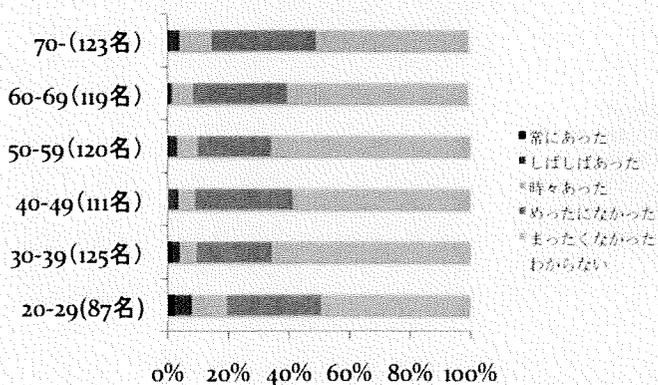


図9-a 睡眠の質

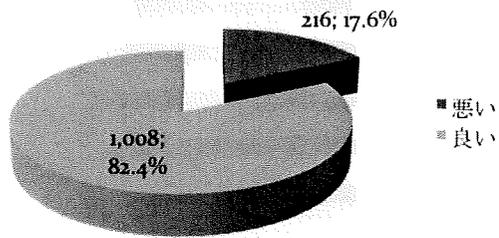


図9-b 睡眠の質 (%)

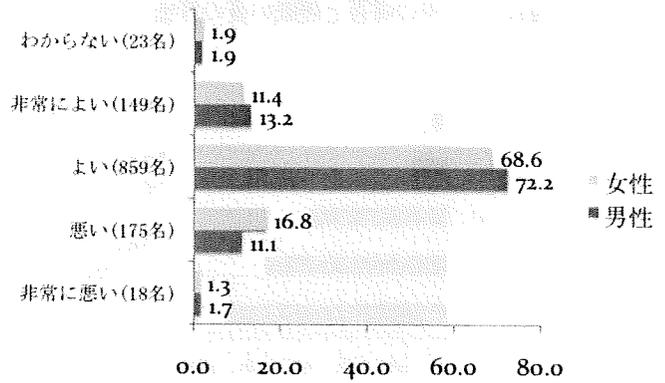


図9-c 睡眠の質 (男性)

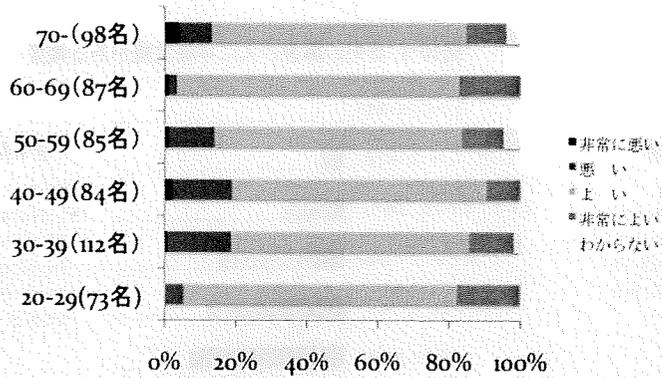


図9-d 睡眠の質 (女性)

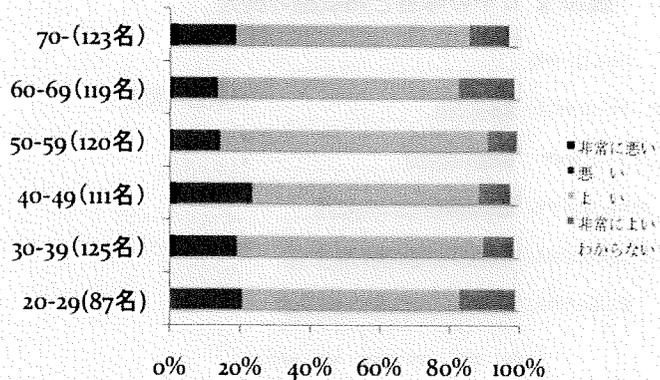


図10-a 日中の障害と平日の睡眠時間

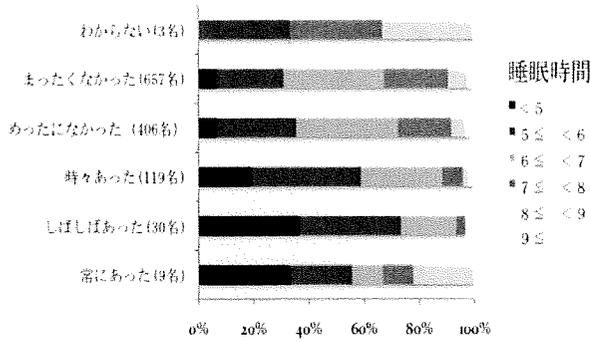


図10-b 日中の障害と休日の睡眠時間

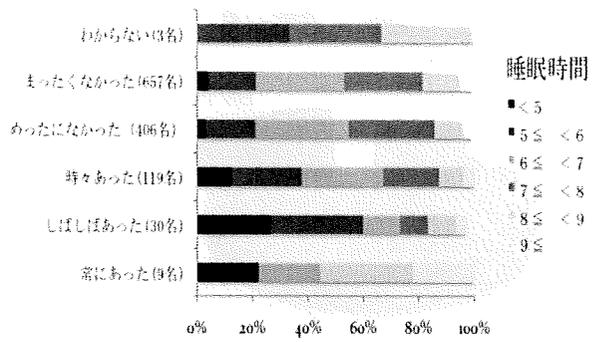


図10-c 日中の障害と睡眠の質の評価

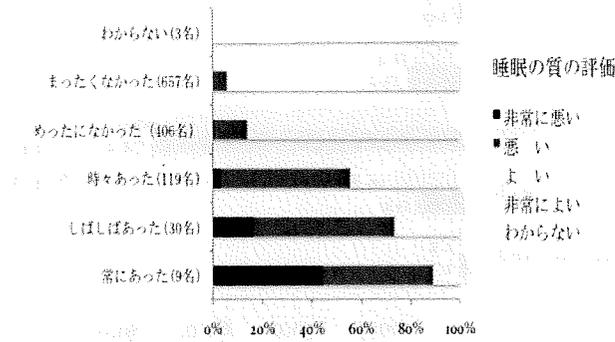


図10-d 日中の障害の人に入眠困難がある頻度

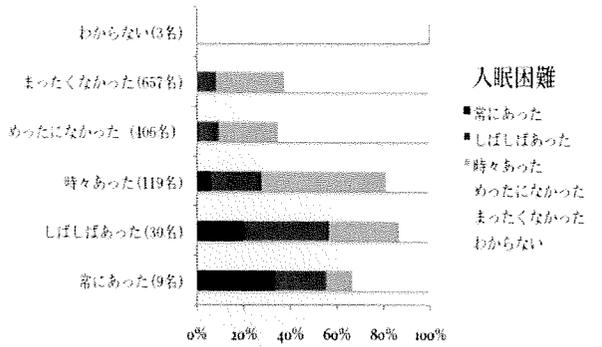


図10-e 日中の障害の人に中途覚醒がある頻度

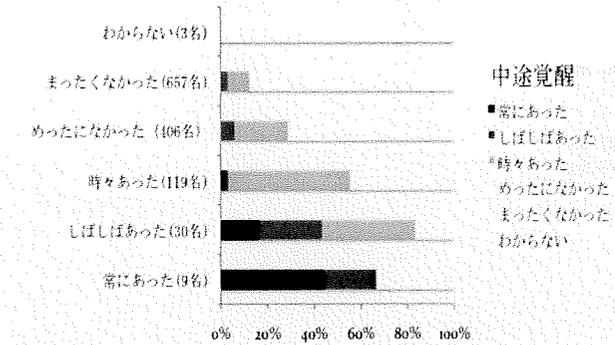


図10-f 日中の障害の人に早朝覚醒がある頻度

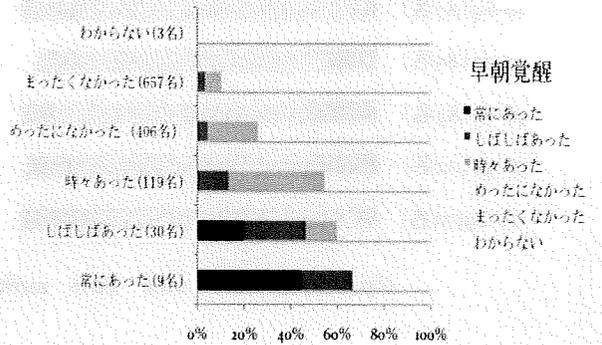


図10-g 日中の障害と熟眠感の喪失

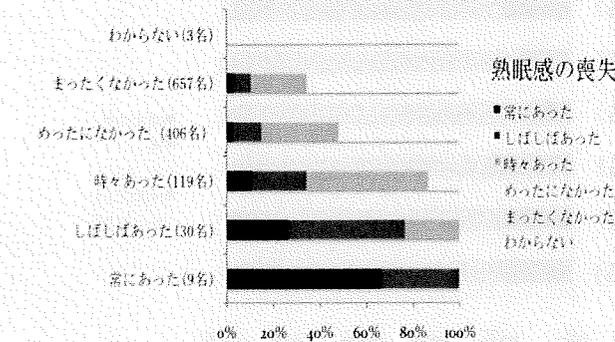


図11-a 不眠を医師に相談したか

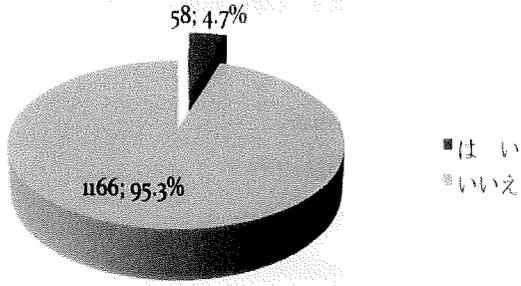


図11-b 医師に相談しなかった理由
「いいえ」と答えた人 (n=456)

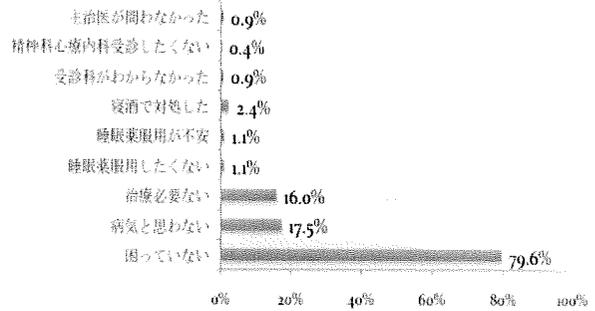


図11-c 不眠を医師に相談の有無による
入眠困難の頻度

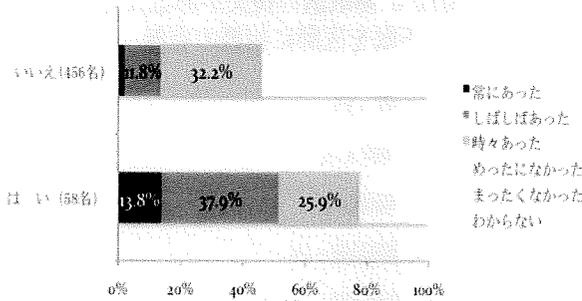


図11-d 不眠を医師に相談の有無による
中途覚醒の頻度

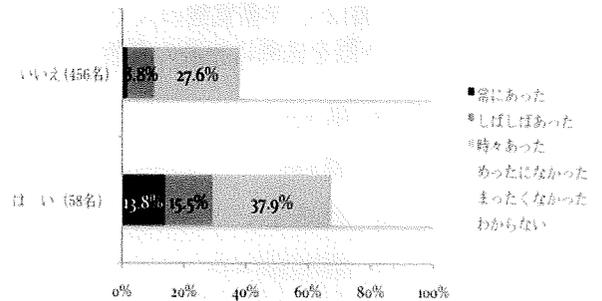


図11-e 不眠を医師に相談の有無による
早朝覚醒の頻度

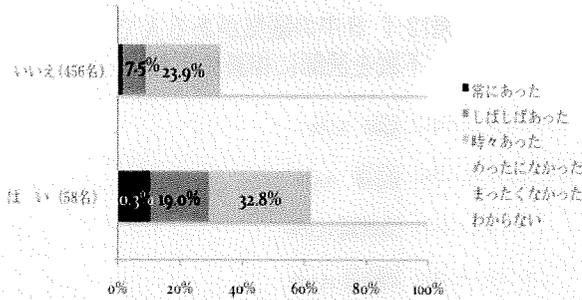


図11-f 不眠を医師に相談の有無による
熟眠感の喪失の頻度

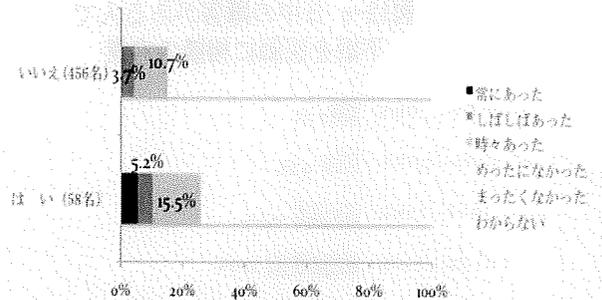


図11-g 不眠を医師に相談の有無による
日中障害の頻度

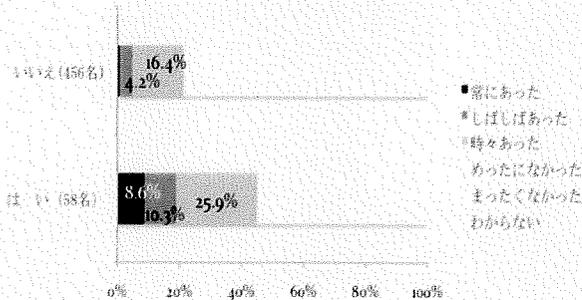


図11-h 不眠を医師に相談の有無による
日中の眠気の頻度

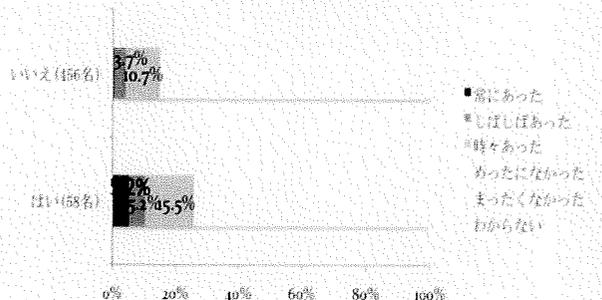


図12-a 入眠障害の人で
不眠を医師に相談の有無

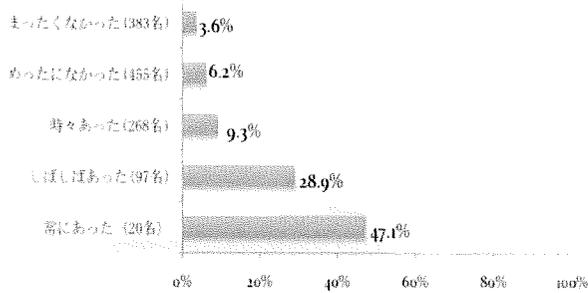


図12-b 中途覚醒の人で
不眠を医師に相談の有無

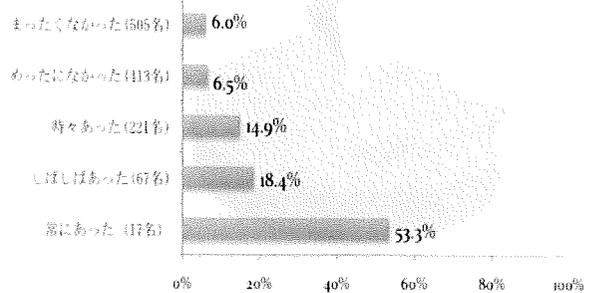


図12-c 早朝覚醒の人で
不眠を医師に相談の有無

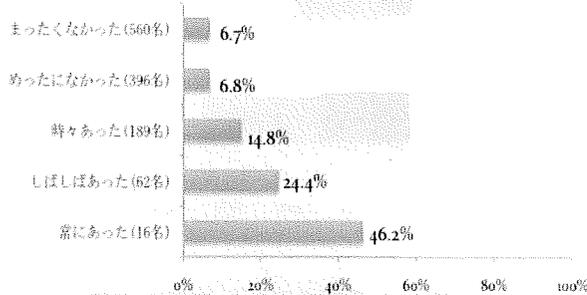


図12-d 熟眠感の喪失がある人で
不眠を医師に相談の有無

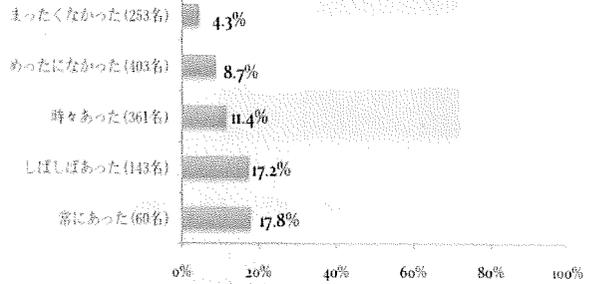


図12-e 日中の障害がある人で
不眠を医師に相談の有無

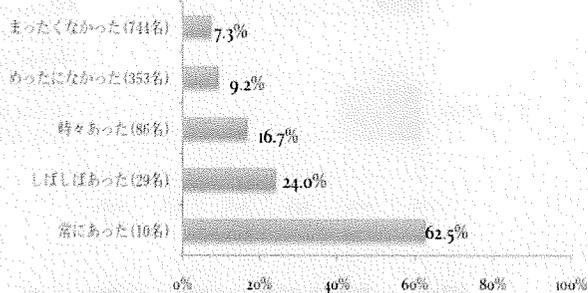


図12-f 日中の眠気がある人で
不眠を医師に相談の有無

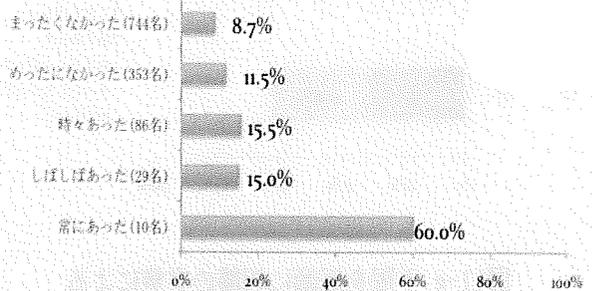


図13 各不眠症群、不眠症状群の頻度

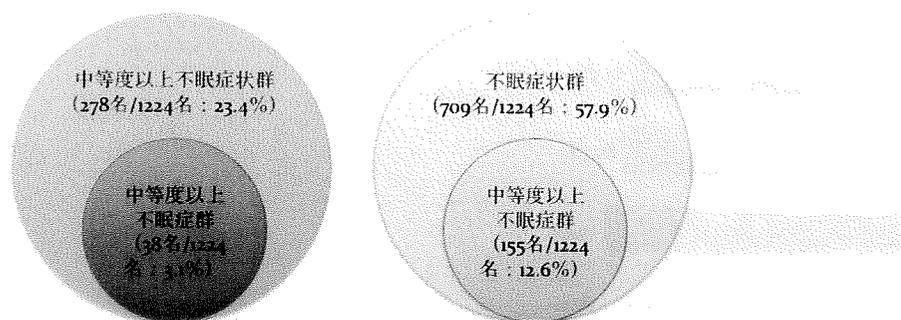


図14 各群における医師に相談した頻度

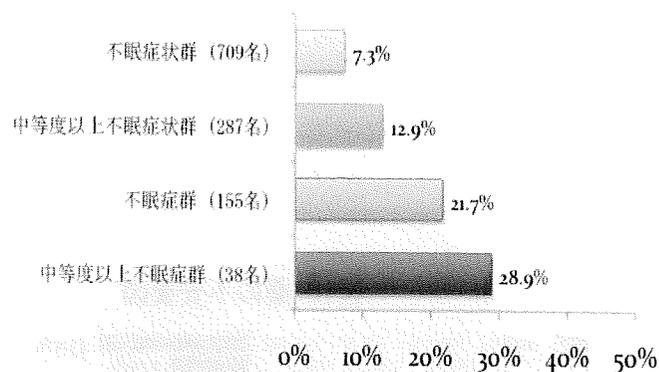


図15 各群における睡眠薬の服用頻度

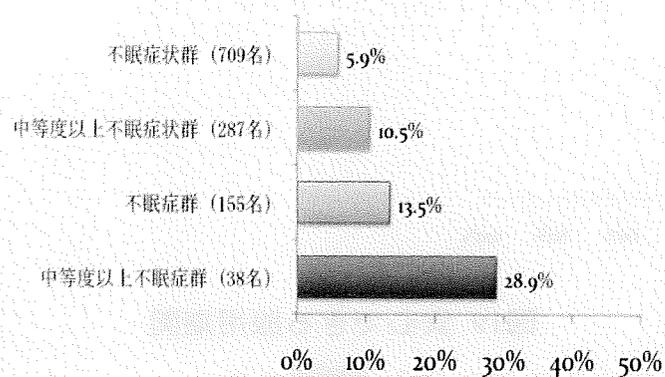


図16 各群における夜間不眠の改善頻度

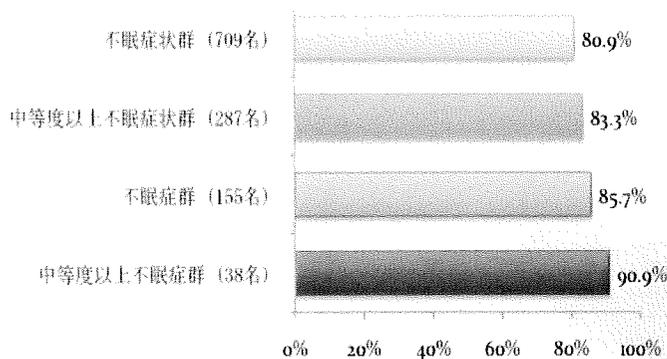


図17 各群における日中の不調の改善頻度

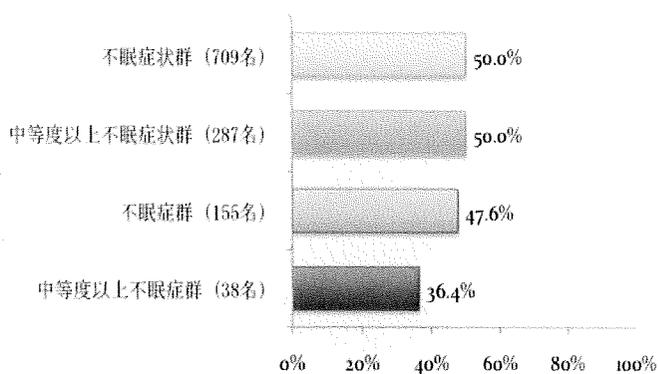


図18 薬の不安要因

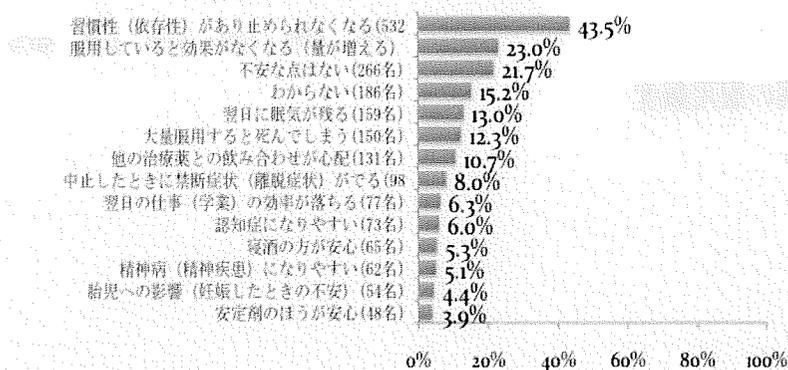
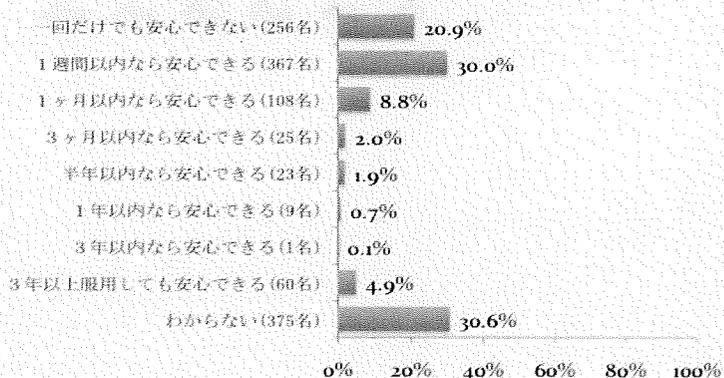


図19 安心できる服用期間



不安障害・うつ病態における睡眠マネジメントの意義について

分担研究者 井上 雄一^{1, 2)}

研究協力者 駒田陽子^{1, 2)}、杉浦建生¹⁾、難波一義¹⁾

中村真樹¹⁾、小林美奈¹⁾、對木悟¹⁾

岡島義¹⁾

1 神経研究所附属睡眠学センター

2 東京医科大学睡眠学講座

研究要旨

初年度は、睡眠時主体にパニック発作を生じる症例 (nocturnal panicker ; NP) と、日中での発作を主体とする群 (daytime panicker ; DP) での臨床背景ならびにパニック障害症度と睡眠障害の程度、治療転帰を比較し、睡眠時発作の病態について検討を加えた。

NP 群は、男性有意で、比較的高齢発症することが確認された。またこの群では、呼吸関連症状が主体で、パニック障害としての重症度は比較的軽症水準で経過し、治療予後は DP に比べて良好であった。一方、DP 群の中で睡眠時発作を有する症例では、睡眠障害重症度ならびにパニック障害自体の症度が高かったことから、パニック障害自体の増悪過程で睡眠時発作が生じている可能性が示唆された。睡眠時発作は、夜間前半に多く、夢体験との因果関係が乏しかったことから、覚醒障害特に夜驚と共通したメカニズムが推測された。

2 年目においては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を合併していたパニック障害(PD)患者12例に対し、OSAS 治療の first line 治療とされる鼻腔持続陽圧呼吸治療(n-CPAP)の呼吸障害イベントを完全抑止しうる適正圧と無効圧(sham-CPAP)を randomized crossover 法を用いて各 4 週間割付け、両期間中における PD 症状をパニック障害評価尺度(PDSS)を用いて評価・比較した。適正圧 n-CPAP 期間においては、ベースライン期間ならびに sham 期間に比べて PDSS 得点が低下しており、特に発作頻度が減少していた。また、苦悶感、仕事への妨げ、社会生活への妨げについても、適正圧使用期間において有意な改善が得られた。なお、CPAP 治療器のコンプライアンスは、適正圧 CPAP、shamCPAP 共に、使用率 80% 程度、平均使用時間 5 時間前後と良好であった。

OSAS を合併している PD 患者では、積極的な OSAS 治療が、PD 症状改善にも貢献しうることが明らかとなった。

3 年目においては、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。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。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。

A. 研究目的

パニック障害 (以下 PD) は、睡眠に関連した愁訴が多く¹⁾、しばしば高度の不眠を呈することが知られている²⁾。また PD 患者は、夜間にもしばしば発作を生じ、中には睡眠時発作を主体とする症例 (いわゆる nocturnal panic ; NP) が存在することが知られている。しかし、睡眠時発作のメカニズム・臨床的意義、治療予後に関する系統的な検討はごく少ない。一年目の研究では、NP の臨床的な特徴を、日中覚醒時発作 (daytime panic ; DP) 主体群と比較し、その臨床的意義と対応法につき検討した。これらにより、DP 群と NP 群の臨床背景の違い、睡眠時発作の性状ならびに OSAS との関係性を調べ、NP 群の臨床的特徴を検討するとともに、睡眠時発作の発現メカニズムについて考察を加えた。

一般人口における閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の有病率は成人の 3% 以上³⁾、パニック障害 (PD) でのそれは 4% 以上⁴⁾と、ともに頻度の高い common disease である。そのため、両疾患はしばしば合併し、一部には睡眠時の呼吸障害イベントがパニック発作を誘発するとの指摘もある⁵⁾。また一方で、PD での発作抑制に頻用されるベンゾジアゼピン製剤は、呼吸筋トーンスを抑制し、OSAS 増悪性に働く可能性もある

ため、OSAS 合併例での使用は慎重を期すべきである。いずれにしても、PD、OSAS はともに心血管系合併症を含めたメタボリック症候群のリスク要因になるので⁶⁻⁷⁾、両者合併例を効果的に治療することは、重要な課題であるといえよう。

OSAS においては、長年にわたり、睡眠時に陽圧気流を負荷し、これにより上気道虚脱抑制を図る鼻腔持続陽圧呼吸 (nasal-CPAP) 治療が first line 治療とされているが、PD 合併 OSAS 症例での至適使用法は、明らかにされていない。二年目の研究では、PD と OSAS の併存する症例に対し、nasal-CPAP 治療を試み、その効果と、PD 患者での使用上の注意点につき、考察を加えた。

不眠とうつ病との関連性に関する報告は数多く、これまでの縦断的疫学研究の結果から、baseline 時点から数年後の追跡調査時まで持続的に不眠を患っている人は、うつ病を呈する危険率がそうでない人に比べて著しく増加することが明らかにされている⁸⁻¹⁰⁾。したがって、不眠はうつ病発現の重要な危険因子と考えられる。しかしながら、現在のところ、日本ではこの問題についての縦断的な調査は行われていない。また、これまでの研究では、不眠の症状構造のどの部分がうつ病のリスク要

因となるかという点は、明らかにされていない。さらに、長期間のインターバル中の不眠症状の発現・維持・消失とうつ症状の動向との関係は、十分明らかにされていない^{9, 11)}。そして、不眠の慢性化が抑うつ症状発現に関与するとしても、どのくらいの重症度の不眠が慢性化するのかという点も、まだ明らかではない。三年目の研究では、これらの諸問題を明らかにすることを目的として、特定の地域住民を対象として、2年間の間隔をおいた自記式無記名アンケートによる縦断調査を行った。

B. 研究対象と方法

【1年目】

本研究は、2005年9月から2007年8月の間に神経研究所外来部門を受診した未治療PD症例(DSM-IVの診断基準を満たす)のうち、初診後3か月以上にわたって規則的な通院・服薬治療を受けた88症例を対象として、retrospectiveに行った。対象PD患者は、NP(発作が完全に夜間睡眠中に限局しているか、仮に覚醒時に発作があったとしても、明らかに睡眠時発作が原発であり、覚醒時発作の自覚的な割合が1/4未満であるもの)と、DP(覚醒時発作が原発のもの、NPを部分的に含む場合もあるが、その割合が1/4未満のもの)に分類された。この分類によるNPは35名(うち、覚醒時発作合併例は3例)、DPは53名(うちDPのみのもの35例、DP・NP合併例18名)であった。なお、初診時問診所見において、対象者の中には、睡眠中の運動障害ないし行動障害の既往を有する症例は存在しなかった。

これら両群の、demographic な背景を調べ

るとともに、初診時ならびに治療(認知行動療法は行わず、すべてSSRI群ならびにベンゾジアゼピン類による薬物療法)後3ヶ月時点でのpanic disorder severity scale (PDSS)¹²⁾によるPD重症度評価、Pittsburgh sleep quality index (PSQI)を用いた睡眠障害評価¹³⁾(初診時点のみ)を行った。また特に睡眠時発作を有する症例については、その夜間分布、夢体験との関連(発作の生じた中途覚醒時に夢体験が想起されるか否か)を聴取するとともに、ポリソムノグラフィ(PSG)を実施し、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)⁵⁾の有無を調べた。

【2年目】

DSM-IVの基準を満たし、かつ研究実施前の終夜ポリソムノグラフィ(PSG)で無呼吸低呼吸指数(AHI)が20以上でn-CPAP治療の適応と判断された19名の男性PD症例(夜間型パニックは存在せず、全例日中～夕方に発作が存在していた)が研究対象候補となった。これらの患者はいずれもPDについて未治療であるか、本研究検査開始前3ヶ月以内に薬剤の変更を受けていなかった(いずれも、paroxetine20～40mg/日もしくはfluvoxamine50～125mg/日の投与を受けており、週に1ないし2回程度、少量のベンゾジアゼピン系抗不安薬を頓用していた)。これらに対し、PSGを実施しながらいびきを含めた呼吸障害を完全に抑制しうる適正圧を標準的方法¹⁵⁾により検索し、試験的に2週間この圧水準でCPAP夜間装着を行わせ、脱落した7症例(いずれもCPAP使用による不快感による)を除いた12例を研究対象とした。対象者の背景を表1に示す。

←表 1

対象患者に対し、図 1 のプロトコールで、shamCPAP と適正圧 CPAP を、間隔を 4 週間置いて各 4 週間割付け、PD 治療薬用量を固定した状態で連続使用させた。その前後にそれぞれ panic disorder severity scale (PDSS)¹⁶⁾ を自記させ、研究期間を通じて発作日記記録を行わせた。これにより、baseline 期間、適正圧 CPAP 期間と shamCPAP 期間における症状を評価した。

←図 1

【3年目】

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。

アンケートには以下の 1~3 の内容を盛り込んだ。

1) 人口動態的指標: 年齢、性別、病気治療の有無、喫煙の有無、飲酒習慣の有無、同居家族の有無について回答を求めた。

2) 日本語版 Pittsburgh Sleep Quality Index¹⁷⁾: PSQI では、総得点(病的レベルのカットオフは 5.5 点とした)だけでなく、睡眠の質 (C1)、睡眠潜時 (C2)、持続時間 (C3)、睡眠効率 (C4)、睡眠障害 (頻

度) (C5)、睡眠薬の服用 (C6)、日中の機能障害 (C7) の諸項目を評価した。

3) Kaneita et al.¹⁸⁾ の報告と同様、12 項目版の Center for Epidemiological Studies Depression Scale¹⁹⁾ を、抑うつ症状評価のために使用し、11 点以下を正常、12 から 20 点までを軽度上昇、21 ~ 36 点を評価した¹⁹⁾。我々は、この基準を参考にして、非抑うつ群 (CES-D < 12) と抑うつ群 (CES-D ≥ 12) に分類した。

我々は、上記した PSQI と CES-D それぞれの標準的なカットオフ得点を用いて、両調査の不眠の有無、うつ症状の有無によって分類した。この分類を用いて、follow-up 調査時点でのうつ症状の有無を従属変数、上記の人口動態的指標と不眠の有無を独立変数としたロジスティック回帰分析を行った。また、Follow-up 時点でのうつ症状の存在と関連する不眠の構成症状を検討するため、follow-up 時点での抑うつの有無を従属変数、PSQI の下位項目得点を独立変数としたロジスティックも併せ行った。

両調査の結果から、参加者は 4 群に分類された (i-category 1; 両調査時に不眠なし、 i-category 2; baseline 調査時には不眠が無かったが follow up 調査時には不眠を有したもの、 i-category 3; 初回調査では不眠を有したが、追跡調査時には無かったもの、 i-category 4; 両調査時に不眠を有したもの)。他方、うつ症状の動向によっても、4 分類した (d-category 1; 両調査時点でうつ症状なし、 d-category 2; 初回調査時にはうつ症状がなく、追跡調査時にのみ認められたもの、 d-category 3; 初回調査時にはうつ症状が

存在したものの追跡調査時にはみられなかったもの、d-category 4; 両調査時点ともうつ症状がみられたもの)。

これらの分類をもとに、不眠症状の推移とうつ症状の推移の関連性を明らかにするために、我々は、追跡調査時での新たなうつ症状の発現の有無 (d-category 1 vs. d-category 2) ならびに追跡調査時でのうつ症状継続の有無 (d-category 3 vs. d-category 4) をそれぞれ従属変数、上述した不眠症状経過パターンのカテゴリー (i-category 1、2、3、4) を独立変数とし、背景要因を統制したロジスティック回帰分析を行った。また、追跡調査時における不眠症状の継続を指標として、初回調査時点での PSQI 得点についての Receiver-operating characteristic (ROC) curves²⁰⁾ をプロットし、area under the curve (AUC) を作製した。カットオフ値は、感受性、特異度、positive likelihood ratio (LR+) と negative likelihood ratio (LR-) (LR+ > 2.0、LR- < 0.5 の場合に、カットオフ得点が適性と判断された)²¹⁾ を基に決定した。

3 [倫理面への配慮]

本研究は、神経研究所倫理委員会の採択を受け、対象症例に、目的と起こりうる不利益、副作用を説明し文書同意を取得した上で行った。なお、本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された。

C. 結果

【1年目】

DP 群と NP 群の背景比較を示す (表 2)。DP 群では女性比率が高かったのに対し、NP 群

では顕著に男性優位で両群間に有意差が認められた。また NP 群は、初診時点・発症時点での年齢が DP 群より有意に高かった。発症から初診までの罹病期間は NP 群の方が有意に長かった。肥満度 (BMI; kg/m²) は、若干 NP 群の方が高かったが、OSAS (無呼吸低呼吸指数 15/時間以上) は 3 名に過ぎず、NP を有する DP 群でも、OSAS を認めたのは 1 例のみであった。なお、PSG 検査終了時点において、無呼吸・低呼吸からの中途覚醒時の呼吸困難感ならびに日常経験している発作が存在したと述べた症例は存在しなかった。

←表 2

初診時点での PSQI 得点は、NP 群・DP 群の間で差がなく (6.03 vs 6.00) かった。しかし、PDSS 得点は、発作頻度項目以外すべて DP 群の方が有意に高く、総得点にも隔たりがみられた (図 2)。

←図 2

DSMIV での発作項目の有無を集計した結果を示す (表 3)。NP 群では窒息感に関する項目を有する者の割合が、DP 群に比べて有意に高かったが、身震い、胸痛、腹部症状、めまい、現実感消失、コントロールを失う感じ、死の恐怖感などの項目は DP 群が有意に高かった。全体として、発作項目数は、DP 群が NP 群に比べて有意に多かった (図 3)。

←図 3・4

初診時点での PDSS と PSQI の関係を示す (図 4)。NP 群は両者が正の有意な相関を示したが ($p < 0.001$)、DP 群では相関はみられた ($p < 0.05$) もの、 r^2 値は NP 群に比べて小さかった (r^2 値; NP 0.34、DP 0.09)。

NP 群と、DP のみの群、DP に NP が合併していた群の PDSS ならびに PSQI 得点を比較した (図 5)。その結果、PDSS は NP < DP < DP・NP 合併群の順であり、三群間で差異がみられた。PSQI については、三群間で差はみられなかった。NP 群での睡眠時発作と DP 群で合併していた睡眠時発作の性状を自覚症状の面から比較したが (表 4)、発作頻度得点が後者の方が高かった以外は、両群とも同様に夢体験との関連は乏しく、夜間分布も大半が前期に集中しており、これらの点で有意差はみられなかった。

←表 4

治療後の症状変化について検討したところ、NP 群、DP 群ともに PDSS 得点が有意に低下 (DP 群の中で睡眠時発作の有無による差異はなし) していたが (図 6)、ANCOVA にて治療前の得点を共変量として改善度を比較したところ、NP 群が有意に低下度が大きかった。発作完全抑止にいたっていた症例は NP 群で 21 名 (60%)、DP 群で 19 例 (35.8%) で、その割合は有意に前者が高かった ($p < 0.05$)。

←図 6

【2年目】

- i. 対象 12 例での適正 CPAP 圧水準は、 $10.2\text{cmH}_2\text{O}$ であり、両条件での CPAP 使用率・平均使用時間には差が無かった (使用率; $80.3 \pm 6.3\%$ (sham 期間) vs $75.0 \pm 6.9\%$ (適正圧期間)、使用時間 5.1 ± 0.7 時間 (sham 期間) vs 4.6 ± 0.4 時間 (適正圧期間))。
- ii. 各期間における平均発作頻度については、baseline 期間と sham 期間の間では一定の差異は無かったが、適正圧期間については、他の両期間に比べて頻度が有意

に低値を示した (図 7)。PDSS 得点についても、同様の差が認められた (図 8)。

←図 7・8

- iii. 両治療期間における発作頻度をそれぞれ

1 週ごとに検討したところ、二元配置 ANOVA で差がみられ、特に 3 週目・4 週目で、両治療期間の発作頻度に差がみられた。PDSS 下位項目について検討したところ (表 5)、発作頻度、苦悶感、社会生活の妨げの項目で、適正圧期間での得点が baseline 期間ならびに sham 期間に比べて有意な低下傾向を示していた。仕事上の妨げの項目に関しては、適正圧期間での得点は baseline 期間に比して低値を示したが、sham 期間と適正圧期間との一定の差異はみられなかった。

←表 5

【3年目】

- 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表 6 に示した。各調査時期における C6 の得点はそれぞれ 0.2 ± 0.7 点と 0.3 ± 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。

←表 6

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 時点におけるよく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 ≥ 12 (OR=7.4)、PSQI ≥ 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 ≥ 12 (OR=6.0)、PSQI ≥ 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 (表 7)。

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 (表 8)。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。

←表 7・8

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 (表 9)。

←表 9

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(図 9)。

D. 考察

【1 年目】

本研究結果において、NP 群と DP 群では、臨床背景にいくつかの違いがみられた。第一に、DP 群が女性優位であるのに対し、NP は顕著に男性の比率が高く、かつこの群の受診時年齢ならびに発症年齢が高かった。一般的に PD は本研究での DP 群と同様、女性の有病率が高く、20-30 歳代に発症ピークがあるとの報告が大多数を占めており 6)、この点からみると NP 群はかなり異なっているといえるだろう。また、後述するように NP 群は PDSS 得点が DP 群よりかなり低いにもかかわらず、罹病期間が有意に長かった。本研究は retrospective study であるため、縦断的経過の詳細は明らかでないが、NP 群での進行は DP 群でのそれ 2) に比べて緩徐である可能性が推定される。

本研究での DP、NP 群は、PSQI 得点についてはほとんど差がなく、その平均点は正常上限とされている 6 点 7) を若干上回る水準であった。PD において、PSQI を用いて睡眠障害の水準を検討した報告が無いため比較が困難だが、われわれの結果は、本疾患患者での不眠有病率が半数程度であるとする指摘 8) にほぼ一致しており、この点では NP も DP も同様であると考えられた。一方で、発作項目と PDSS 得点には、両群間で大きな隔たりがあった。すなわち、NP 群では窒息感が主体で、発作項目が DP

に比べて少なかった。また、発作頻度には差がないのに対し、発作強度、予期不安、空間恐怖の水準はいずれも DP 群の方が高かった。これらの得点の差異が、生物学的な基盤の違いをどの程度反映しているのかは不明だが、少なくとも NP 群での発作重症度が低いことが、DP 群に比べて予期不安・空間恐怖水準が低く、上に述べた増悪が緩やかであることと、関連している可能性が疑われる。いずれにせよ、NP 群が治療後の改善度が優っていた点を併せ考えると、本群は比較的軽症水準で推移し、かつ治療反応良好であると判断された。今後 SSRI をはじめとする抗うつ薬の等力価換算 9) を試み、さらに治療効果の詳細な比較を加えたいと考えている。

NP 群では、PDSS と PSQI が高い正の相関を示していたことから、発作重症度上昇が直接自覚的な睡眠障害の悪化と結びついていものと理解された。注目すべき点は、DP 群の中で睡眠時発作を伴う群での PDSS/PSQI の動向である。本群では、PSQI 得点が睡眠時発作を有さない群より高く、かつ PDSS については睡眠時発作を有さない DP 群だけでなく睡眠時発作群よりも高かった。この所見は、DP に合併する睡眠時発作発現病態が重症化と関連しているとする諸家の指摘 10) を支持するものといえよう。

DP 群に合併する睡眠時発作も、NP 群でのそれも、発作は夜間前期に多く、かつ夢体験と結びつくものはごく少なかった。したがって、睡眠中のパニック発作の病態は REM 病理 (特に悪夢障害) との関係はほぼ否定的であった。このような分布形態は、睡眠障害国際診断分類での覚醒障害に近

いものとの印象を受ける。Lloretnte ら²²⁾は、少数例での経過観察の結果から、成人期での夜驚と睡眠時パニック発作の類縁性を指摘している(11)が、われわれの結果も、これと同方向の所見であると言えよう。しかし成人の覚醒障害のほとんどが小児期に覚醒障害の既往を有することを考えると、本研究での NP 例で過去にまったく覚醒障害(特に夜驚)の既往が無かったことは、矛盾点になりうると考えられる。今後、この点についての検討を加えるとともに、比較的軽症で推移する NP 群での発作と DP の重症化につれて発現する夜間発作が、なぜ同様の発作分布を示すのかという点について、睡眠構造・自律神経活動の比較を含めて検討したいと考えている。

2 年目研究での PD 症例は、いびき発現の方が PD 発現よりも先行したものの、夜間に発作が認められた症例は無く、OSAS が直接発作発現を誘発していたと考えられる症例は存在しないものと判断される。しかしながら、適正圧 CPAP は、日中の PD 発作を抑制し、さらにこれに関連した PD 症状項目得点改善をもたらしていた。また、PD に対する CPAP マスクの使用は、窒息感を助長し、コンプライアンスが低くなる可能性が懸念されたが、試用期間での脱落例(その脱落率は、非 PD の一般 OSAS 患者でのそれと、ほぼ同水準)を除くと、コンプライアンスは良好であった。したがって、OSAS を合併する PD 患者には、積極的に CPAP 治療を行うことは、PD 治療に関しても好ましい結果をもたらす可能性があると言っていいたいだろう。もちろん、本研究結果でみられるように、PD 自体を寛解させることは不可能であり、筆者の印象としては、症状改

善は部分的な水準にとどまると思われる。しかし、先に述べたように PD 治療に必要なベンゾジアゼピン投与が OSAS 増悪性に働くことを考えると、CPAP で OSAS を抑止しておくことは、PD 治療の上でも有益であると言えよう。

Nasal-CPAP による OSAS 治療(末梢の呼吸安定化)が、中枢性の病態である PD を改善させる理由は、本研究結果からは明らかにできなかった。しかし、OSAS が高頻度に高血圧の発現をはじめとして少なくとも末梢レベルでの交感神経活動を上昇せしめ²³⁾、しかも PD において青斑核群の中枢性交感神経活動が高水準にあることを考えると、nasal-CPAP 治療により交感神経活動水準を抑制することが、部分的な PD 症状改善に貢献するのかもしれない。この点を明らかにするためには、PD と OSAS 合併例の脳代謝を、青斑核を含む脳幹部を中心に評価し、CPAP 治療後で変化を計測する必要があるだろう。

3 年目の研究では、地域住民を対象に、2 年間の間隔をおいた縦断調査を実施し、日本においても不眠がうつ病の発現リスク要因となるかどうかについて、多変量ロジスティック解析を用いて検討した結果、ベースライン時点で不眠をもつ者は、2 年後の follow-up 時点でうつ症状を有するリスクが OR=2.1 に達することがわかった。ベースライン時のうつ症状の存在を統制しても不眠の存在がその関連要因として残ることから、欧米での調査結果と同様^{8, 10)}に不眠は明らかにうつ病の危険因子であると考えられる。また、そのリスク水準は、欧米での調査結果^{8, 24, 25)}とほぼ同水準と判断された。

本研究は、baseline 時点での不眠の症状項目と予後調査時点でのうつ症状の存在との関連性について検討した最初の研究である。その結果、睡眠の質 (C1)、睡眠潜時 (C2)、睡眠障害 (頻度) (C5)、睡眠薬の使用 (C6)、日中の機能障害 (C7) がフォローアップ時の抑うつ症状の存在と有意に関連していることが分かった。これまで、うつ症状と関連する不眠の症状構造について検討した研究は少ない (Chang ら²⁶⁾。これまで、うつ病では、早朝覚醒が特徴的な症状であると指摘されていた²⁷⁾。しかし、最近では、入眠困難も抑うつ症状の存在についての関連要因になることが示されている^{18, 28)}。例えば、Kaneita et al.¹⁸⁾ による、20 歳以上の一般人を対象とした横断調査においては、不眠の症状構成項目の中で睡眠問題の存在、入眠障害がうつ病との関連に関するオッズが最も高かった。本研究において、baseline 調査時点での入眠困難が、長期経過後のうつ症状の持続ないし発現のリスク要因になる可能性が示唆されたことからみても、入眠困難がうつ病発現につながる可能性を考慮して、予防的に対応する必要があるだろう。

不眠症状、うつ症状両者の継時的推移の関連について検討した結果、follow-up 時点でのうつ症状の新規発現に対して不眠の新規発現ならびに継続が、うつ症状の慢性化には不眠の継続が有意に関連していることが明らかになった。これまでの研究では、調査のある時点で不眠が 2 週間以上持続している人は、その後の調査時点でのうつ症状の発現オッズが上昇する (OR = 1.6) ことが報告されている¹¹⁾。また、不眠が 1 年間持続している人は、1 年後のうつ病の

発症リスクオッズが 40 程度になると報告されている⁹⁾。本研究の結果では、不眠が 2 年間継続している人は、follow-up 時点での新規のうつ症状発現とうつ症状慢性化のリスクオッズがそれぞれ約 7 倍、約 3 倍になることが示された。このことから考えると、対象人口ないし調査手法の違いによって研究間でオッズ比は一定しないものの、不眠の持続とうつ症状の発現ないし継続との関連は強いと言える²⁹⁾。これを踏まえると、うつ病予防の観点から、不眠の慢性化ないし再発の抑制は極めて重要だろう。

興味深い所見として、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不眠が慢性化する可能性が高いことが示された。一般的に、臨床現場に受診する慢性不眠症患者の PSQI 得点である平均 10~12 点^{30, 31)} に比べて、本研究対象者における不眠の慢性化についての PSQI のカットオフ得点 (7.5 点) は低い。この違いの原因は明らかではないが、1 つの要因として、臨床場面での慢性不眠症患者の大半が睡眠薬を服用している³²⁾ のに対し、本調査の対象者において、睡眠薬使用の頻度が極めて低かったことが関与している可能性がある。以上のことから、うつ症状の後発を予防するという観点から、睡眠薬非服用下で PSQI 得点が 8 点以上の症例については、積極的な治療が必要と推測される。

E. 結語

NP は、中年以降の男性に好発する。独立した病態の可能性があり、治療予後は良好と考えられる。しかし、DP における睡眠時

発作の混在は、重症化のサインである可能性が高く、今後治療の方策の検討が望まれる。

OSAS は、PD 病態を修飾する可能性があり、CPAP 治療は、OSAS 合併例での本疾患治療を効率化する上で、重要なオプションになりうる。

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ある。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。すなわち、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と判断された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

【1年目】

1. 井上 雄一, 本多 裕, 高橋 康郎, 菱川 泰夫, 村崎 光邦: 日本人ナルコレプシー患者におけるモダフィニルの有効性と安全性の検討 -プラセボ対照多施設並行群間二重盲検比較試験-, 睡眠医療 (1)4, 85-97, 2007. 7
2. 宗澤岳史, 井上雄一: 原発性不眠症における睡眠薬の服用長期化に関連する要因の検討, 精神科治療学, 22 (9), 1035-1041,

2007

3. Tsuiki S, Almeida F.R., Lowe A.A., Inoue Y: Undergraduate dental education on oral appliance therapy for obstructive sleep apnea at The University of British Columbia. Sleep Biol Rhythms 5(4): 294-299, 2007.10
4. Tsuiki S, Ryan C.F, Lowe A.A., Inoue Y: Functional contribution of mandibular advancement to awake upper airway patency in obstructive sleep apnea. Sleep Breath 11(4):245-251, 2007.12
5. Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, Yagi T, Urashima M, Honda Y, Itoh H. : Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Psychiatry Clin Neurosci. 61(5):558-63, 2007.10
6. Usui Y, Tomiyama H, Hashimoto H, Takata Y, Inoue Y, Asano K, Kurohane S, Shiina K, Hirayama Y, Yamashina: A Plasma B-type natriuretic peptide level is associated with left ventricular hypertrophy among obstructive sleep apnoea patients J Hypertens 26(1):117-123, 2008.1
7. Nakamura M, Inoue Y, Matsuoka H: Tractographic imaging of posttraumatic hypersomnia. Sleep Medicine 9:98-100, 2008.1

【2年目】

1. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, et al : Clinical Characteristics of Restless Legs Syndrome in End-Stage Renal Failure