

効果について検討を加えたい。

<平成 20 年度>

今回の調査で我々は初めて日本の大規模な一般人口サンプルを用いて、十分な睡眠を得るために行った対処行動の割合と性差、年代差を明らかにし、うつ病との関連を調査した。

今回の調査では、“睡眠薬などの薬を使用した”が男女でうつ病と有意な正の関連を示した。うつ病において、不眠はほぼ必発の症状であり、診断治療を行う上で最も重要な症状のひとつである。大うつ病の治療を受けている患者の 60-84%は不眠の症状を持つと報告されている。アミトリプチリン、ミアンセリンといった抗うつ薬は鎮静催眠作用を持ち、本邦においてもうつ病の不眠に対して頻繁に使用されている。本研究でうつ病と考えられた対象者には既に種々の原因による不眠で薬物治療を受けているものが含まれていた影響が考えられる。

“軽く食べたりのんびりした”が男女で有意な正の関連を示した。睡眠はエネルギー代謝と密接な関連があり、げっ歯類を用いた研究では飢餓は睡眠の減少をもたらすこと、断眠は食欲の増加をもたらすことが報告されている。日本における大規模な疫学調査において、不眠と消化器系の愁訴の関連が指摘されている。視床下部の神経ペプチド **hypocretins (orexins)** が睡眠と摂食行動に作用することが明らかとなり、両者の間には分子生物学的基盤が存在する可能性が考えられている。これまでの睡眠衛生教育では、入眠時に胃腸が活発に活動していると睡眠が障害されるため、規則正しい食事を取り、夕食は入眠の 3 時間以上前にし、就寝前に

大食することを避けることが勧められているが、今回の調査では睡眠のために飲食を行うとする解答が男性の 40-59 歳をピークとして、平均 31.8%おり、対処行動として広く行われていることが明らかとなり、うつ病との関連が認められた。今後更なるデータの蓄積が必要と考えられる。

近年、不眠とうつ病の関連についての疫学データがいくつか示されている。横断調査において、Kim らは日本の大規模疫学調査において、興味の低下、心配、イライラ感、体重減少などうつ病と共通する症状が不眠と有意に関連する愁訴であることを示した。Kancita らは大規模疫学調査において抑うつと不眠および睡眠時間、自覚的睡眠不足感が有意に関連することを明らかにした。追跡調査においては、Breslau らは、1,007 名の一般人口 (21 歳-31 歳) を対象に 3 年間の追跡評価を行い、不眠の既往歴のある場合、3 年後のうつ病の危険率が高まることを報告した。Livingston らは、705 名の 65 歳以上の高齢者を 3 年後の追跡調査で検討し、不眠のある人は 3 年後にうつ病の危険率が 3.22 倍になることが明らかになった。Brabbins らは、1,070 名の 65 歳以上の高齢者を対象に 3 年後の追跡調査を行った。追跡開始時点から不眠が改善した人では、不眠が継続していた人と比べて 3 年後の抑うつ度が低かった。Foley らは、6,899 名の 65 歳以上の高齢者を対象に 3 年後に追跡調査を行った。その結果、調査開始時点で不眠があった人は、不眠が無かった人の 3 倍うつ病になる可能性が高かったことを報告した。Paffenbarger らは、1916 年から 1950 年までにハーバード大学に入学した 10,201 人に対して 1962 年または 1966 年に調査を開始し、

1977年と1988年に追跡調査を行った。その結果1960年代に不眠のあった人ではうつ病の相対危険率が1960年代に不眠の無かった人の約3倍であった。Changらは、1948年から1963年までのジョンスホプキンス大学の医学生について90年代になって調査を行った(中間値で34年後)。在学中に不眠のあった人では、そうでなかった人と比べて、うつ病のリスクが2.1倍であった。

また不眠治療は、うつ病の抗うつ薬治療に促進的に働くことも示されている。Favaらはうつ病患者の不眠に対し睡眠薬を併用した群と併用しない群の無作為二重盲験を行い、睡眠薬の治療を併用することで、不眠以外のうつ病症状もより効果的に改善することが明らかにされた。Taylorらは不眠を合併したうつ病入院患者に対して不眠に対する認知行動療法(cognitive behavior therapy of insomnia: CBTi)を行い、睡眠潜時、入眠後覚醒時間、総睡眠時間、睡眠効率、睡眠の質といった睡眠評価項目のみならず、Beck Depression Inventory (BDI)で評価したうつ病症状も有意に改善したことを報告した。

今回の結果では睡眠習慣や睡眠の問題で多変量調整した上でも、規則正しい生活を心がけたものと抑うつへの負の相関がみられた。これらは睡眠障害により交絡された結果ではなく直接の関連を示すものと考えられる。このことから、不眠などの睡眠の問題を予防するような生活スタイルを持つ場合には、睡眠の問題を起しやすような生活スタイルを持っている場合に比べて睡眠不足や不眠の発現とは独立してうつ病のリスクが減少する可能性が示唆された。うつ病のリスクを減少させる睡眠対処行動を啓発することで、うつ病予防施策に大きく貢献する可能性が

ある。なお、今回の調査は横断的なものであり、因果関係については言及することは限界がある。この点について縦断的な調査が必要と考える。

<平成21年度>

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。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っても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

<平成 19 年度>

うつ病における不眠に対して治療指針を作成することを 3 年間の目標とし、本年度はうつ病における不眠治療に関する調査を行った。その結果、精神科臨床医は、不眠の症状、その他のうつ病の症状にあわせて、睡眠薬や鎮静系抗うつ薬、抗精神病薬を使い分けていることが分かった。

<平成 20 年度>

睡眠のために“軽く食べたりのんびりする”対処行動はうつ病のリスクを上昇させ、“規則正しい生活をこころがける”とする対処行動はうつ病のリスクを低下させる可能性が示唆された。本研究で明らかとなった点を認識したうえで、睡眠衛生対策を講じていく必要があると考えた。

<平成 21 年度>

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

<平成 19 年度>

1. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, Amato D, Roth T.
2. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59:1052-60, 2006.
3. Krystal A, Fava M, Rubens R, Wessel T, Caron J, Wilson P, Roth T, McCall WV. Evaluation of eszopiclone discontinuation after cotherapy with fluoxetine for insomnia with coexisting depression. *J Clin Sleep Med* 3:48-55, 2007.
4. American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders; 2nd ed, Diagnostic and Coding Manual, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005.
5. 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.

<平成 20 年度>

1. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 1989;262:1479-84.
2. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *Br J Psychiatry*. 1989;154:201-6.
3. Hatoum HT, Kong SX, Kania CM, Wong JM, Mendelson WB. Insomnia, health-related quality of life and healthcare resource consumption. A study of managed-care organisation enrollees. *Pharmacoeconomics*. 1998;14:629-37.
4. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Hauri PJ, Roth T, Stepanski EJ, Thorpy MJ, Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, et al. Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1351-60.
5. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, Karacan I, Kupfer DJ, Lemmi H, Miles LE, Orr WC, Phillips ER, Roth T, Sassin JF, Schmidt HS, Weitzman ED, Dement WC. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA*. 1982;247:997-1003.
6. McCall WV, Reboussin BA, Cohen W. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res*. 2000;9:43-8.
7. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996;39:411-8.
8. Livingston G, Blizard B, Mann A. Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. *Br J Gen Pract*. 1993;43:445-8.
9. Brabbins CJ, Dewey ME, Copeland JRM, Davidson IA, McWilliam C, Saunders P, Sharma VK, Sullivan C. Insomnia in the elderly: prevalence, gender differences and relationships with morbidity and mortality. *Int Geriatr Psychiatry* 1993;8:473-480.
10. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep* 1999;22 Suppl 2:S366-72.
11. Paffenbarger RS Jr, Lee IM, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;377:16-22.
12. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 1997;146:105-14.
13. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, Amato D, Roth T. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1052-60.

14. Taylor DJ, Lichstein KL, Weinstock J, Sanford S, Temple JR. A pilot study of cognitive-behavioral therapy of insomnia in people with mild depression. *Behav Ther.* 2007;38:49-57.
 15. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005;65:927-47.
 16. Smith AH, Naylor GJ. The antidepressant properties of mianserin and its effect on sleep. *Acta Psychiatr Belg* 1978;78:813-26.
 17. Kaynak H, Kaynak D, Gozukirmizi E, Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med* 2004;5:15-20.
 18. Tajima O. Mental health care in Japan: recognition and treatment of depression and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 13):39-44.
 19. Kamijima K, Higuchi T, Kanba S. Consideration about medication for depression. *Nihon Iji Shinpou* 2005;4262:18-24. [in Japanese].
 20. Danguir J, Nicolaidis S: Dependence of sleep on nutrients' availability. *Physiol Behav* 1979;22:735-740.
 21. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res* 1995;69:55-63.
 22. Kim K, Uchiyama M, Liu X, Shibui K, Ohida T, Ogihara R, Okawa M. Somatic and psychological complaints and their correlates with insomnia in the Japanese general population. *Psychosom Med.* 2001;63:441-6.
 23. Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Ann Rev Neurosci* 2002;25:283-313.
 24. 睡眠治療の対応と治療ガイドライン (編集 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会, 編集 内山真), p 121-127, じほう, 東京, 2002年.
 25. 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.* 2006;67:196-203.
- <平成 21 年度>
1. Kryger MH, Roth T, Dement WC eds: *Principles and Practice of Sleep Medicine 4th Edition.* Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.
 2. 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. Léger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin* 24:307-17, 2008.
2. Ohida T, Kaneita Y, Osaki Y, Harano S, Tanihata T, Takemura S, Wada K, Kanda H, Hayashi K, Uchiyama M. Is passive smoking associated with sleep disturbance among pregnant women? *Sleep* 30:1155-61, 2007.
3. Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Asai T, Tsutsui T, Kaneko A, Nakamura H, Ohida T. Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med* 8:723-32, 2007.
4. Okawa M, Uchiyama M. Circadian rhythm sleep disorders: characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24-h sleep-wake syndrome. *Sleep Med Rev* 11:485-96, 2007.
5. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida Y: Associations of Usual Sleep Duration with Serum Lipid and Lipoprotein Levels, *SLEEP*,31: 645-652,2008.
6. Uchiyama M: PREFACE, *Sleep and Biological Rhythms*, 6:127,2008.
7. Uchiyama M, Lockley SW: Non-24-Hour Sleep –Wake Syndrome in sighted and Blind Patients. *Sleep Med Clinica* 4: 195-211, 2009.
8. 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 Research* 168: 57-66, 2009.
9. 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. *Neuroscience Research* 63: 115-121, 2009.
10. 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: 464-469, 2009.
11. 金野倫子, 内山真. 認知症と睡眠についてのトピックス—レビー小体型認知症と睡眠. *Cognition and Dementia*. 6:52-59, 2007
12. 金野倫子, 河合真紀子, 森 宏美, 松崎陽子, 内山真. 不眠. 女性外来診断マニュアル. 94(suppl.):302-308, 2007
13. 内山真. 睡眠障害の診断と治療. year note 主要病態・主要疾患の論文集 2008. 1603-1619, 2007.
14. 内山真. 不眠症とその近接領域. *精神医学*. 49:487-498, 2007.
15. 内山真. 睡眠障害. 今日の診断基準. pp. 595-597, 2007.

16. 内山真. 眠れない, どうしよう? (うつ病も含む). 糖尿病診療 Q&A. pp.339-341, 2007.
17. 内山真. 不眠・うつ状態の患者にはどう対処すればよいでしょうか? 糖尿病療養指導 Q&A. pp.270-272, 2007
18. 内山真. うつ病と睡眠障害. 老年医学. 45:733-738, 2007
19. 内山真. 不眠を訴える患者へのアプローチ. medicina. 44:1242-1245, 2007
20. 内山真. 不眠症の治療による日中のQOLの改善-DAY-QOL study-. 治療. 89: 2376-2380, 2007.
21. Sekiguchi K, Shibui K, Li L, Uchiyama M, Akatsuki K, Yoshida M, Masuda Y, Takashima Y. Associations of Daily-Life Related Factors and Occupations Associated with the Accumulation of Somatic or Psychological Complaints in the General Adult Population of Japan. 杏林医学会雑誌. 37:102-117, 2007.
22. 金野倫子, 内山真. 高齢者における睡眠障害とせん妄-その連続性に着目して鑑別と治療を考える-. 精神科治療学. 22: 991-1000, 2007.
23. 武村 真治, 大井田 隆, 兼板 佳孝, 内山真. 睡眠障害の経済的評価. Geriatric Medicine (老年医学). 45:679-685, 2007.
24. 内山真. 期待される新規作用機序の睡眠障害治療薬. 臨床精神薬理. 10:2035-2045, 2007.
25. 内山真. 睡眠障害の診断と睡眠薬の使い方. 日本医師会雑誌. 136:1511-1515, 2007
26. 内山真. 季節性感情障害と睡眠. 睡眠医療. 2:39-44, 2007
27. 土井由利子, 岡 靖哲, 堀内史枝, 大川 匡子, 内山真. 子供の睡眠習慣質問票日本語版 The Japanese version of children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-J) の作成. 睡眠医療. 2:83-88, 2007.
28. 内山真. 不眠・睡眠不足とメタボリックシンドローム. 医学のあゆみ. 223:837-841, 2007.
29. 内山真. ナルコレプシー. こころの病気を知る辞典. pp.177-180, 2007.
30. 内山真. 睡眠障害. 臨床精神医学 必須! 向精神薬の副作用と対策-安全な薬物療法のために-. 36. 増刊. 98-103, 2007.
31. 内山真. 睡眠を調節する2つのメカニズム. 薬局. 59:3-9, 2008.
32. 内山真. 睡眠障害治療に有用な臨床検査. 精神科治療学. 23: 47-53, 2008.
33. 内山真, 大川匡子: 睡眠障害の概念と国際分野, 臨床睡眠学, 66 増刊: 11-20, 2008.
34. 降籙隆二, 久保英之, 鈴木正泰, 松崎大和, 内山真: Huntington 病に伴う幻覚妄想状態に Risperidone が奏功した1例, 東京精神医学会誌, 25:21-25, 2008.
35. 内山真: 1.特集企画にあたって~睡眠障害の適切な理解と治療にむけて~, 医薬ジャーナル 44:71-72, 2008.
36. 内山真: 7.睡眠薬の適正使用と服薬指導, 医薬ジャーナル, 44:110-114, 2008.
37. 内山真: 睡眠を科学する, 臨床麻醉, 32:885-893, 2008.

38. 内山真: 高齢者の睡眠障害,最新精神医学,13:347-353, 2008.
39. 内山真: 『ねむりと医療』の創刊にあたって,ねむりと医療,1:巻頭言, 2008.
40. 内山真: 不眠・睡眠不足とメタボリックシンドローム,ねむりと医療, 1:1-4, 2008.
41. 内山真: ねむりの達人がお応えします—Q&A 第1回 高齢者の睡眠障害にどう対応するか?, ねむりと医療, 1:40-42, 2008.
42. 内山真: 睡眠不足が代謝と内分泌機能に与える影響,ねむりと医療, 1: 43-45, 2008.
43. 内山真: 睡眠障害—総論,心療内科, 12:341-344, 2008.
44. 内山真: 睡眠障害の診断の進め方,日本医師会雑誌, 137:1412-1416, 2008.
45. 内山真: 脳を休ませるしくみ,環境と健康,21:404-414, 2008.
46. 内山真: 睡眠薬の使用法とそのはたらき,こころの科学, 143, 32-39, 2008.
47. 内山真: 睡眠障害の診断と治療, Year Note Selected Articles 主要病態・主要疾患の論文集 2008-2009, 1603-1619, 2008, メディックメディア.
48. 内山真: 41 コンスタントルーチン,時間生物学辞典,114-115,2008,朝倉書店.
49. 内山真: 42 脱同調プロトコール,時間生物学辞典,116-117,2008,朝倉書店.
50. 内山真, 126 睡眠薬とリズム,時間生物学辞典,310-311,2008,朝倉書店.
51. 内山真, 栗山健一: 時間生物学,気分障害,253-260, 2008, 医学書院.
52. 内山真: 睡眠障害:生物学的背景を中心に,精神医学対話, 373-392, 2008, 弘文堂.
53. 内山真, 第23回 生活習慣病指導専門職セミナー「不眠症への対応」—生活指導と薬物療法—,けんこうぶんか 37: 2-13, 2008, (財)日本健康文化振興会.
54. 内山真,脳を守る,脳を知る・創る・守る・育む 10, 93-124, 2008, 株式会社クパプロ.
55. 内山真: 痛みと睡眠. ペインクリニック 5: 626-633,2009.
56. 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.
57. 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.
58. 金野倫子, 内山真: Restless legs syndrome の治療. BRAIN and NERVE 5: 549-557, 2009.
59. 内山真: 睡眠薬の効用と限界. 最新精神医学 5: 449-458, 2009.
60. 内山真: 睡眠障害. 実験 治療 695: 46-51, 2009.
61. 内山真: 不眠. 高齢者診療マニュアル 138(2): 114-115, 2009.
62. 内山真: 睡眠薬. 治療薬 イラストレイテッド 改訂版: 245-249, 2009
63. 内山真: うつ病の時間生物学. 時間生物学 2: 26-32, 2009.
64. 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.
65. 内山真: ナルコレプシー. 健康教室 15: 76-79, 2009.

66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 内山真: 睡眠障害における工夫. 精神科 6: 552-557, 2009.
70. 内山真: 老年期の睡眠障害. 老年精神医学雑誌 11: 1242-1249, 2009.
71. 内山真: 概日リズム睡眠障害. 睡眠学: 518-530, 2009.
72. 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. Uchiyama M. The XV International Congress of The International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. JSPOG seminar 3 (invited lecture) Sleep disorders in women's life. Kyoto (Kyoto International Conference Center) . 2007.5.15.
2. 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).
3. Uchiyama M: International Symposium on Biological Rhythm. Physiology and pathology of human circadian organization. Sapporo, 2009.8.1-4
4. Uchiyama M: ASRS, JSSR, JSC Joint Congress 2009. Melatonin as a drug. Osaka. 2009.10.26
5. 内山真. 第 27 回日本医学会総会. 基調講演 多彩な睡眠障害-パネルディスカッション 日本人の睡眠と生体リズム 睡眠と不眠を科学する-. 主催: 日本医学会. 大阪 (大阪国際会議場) . 2007.04.06.
6. 金野倫子, 内山真. 第 103 回日本精神神経学会総会. シンポジウム 5 「精神科一般診療で遭遇する睡眠障害とその対応」 向精神薬による睡眠時随伴症. 高知. 2007.5.17.
7. 内山真. 第 50 回日本糖尿病学会 ランチョンセミナー26. 不眠症と睡眠薬治療. 仙台. 2007.05.26.
8. 内山真. 第 49 回日本老医年学会学術集会 ランチョンセミナー7. 高齢者の不眠と QOL. 第 49 回日本老医年学会学術集会, 札幌市 (ロイトン札幌). 2007.06.21.
9. 内山真. 第 10 回日本薬物脳波学会学術集会 特別講演. 睡眠障害治療薬剤の効果判定に役立つ睡眠脳波指標. 2007.07.06 .
10. 内山真. 第 29 回日本精生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会合同年会シンポジウム: 睡眠のメカニズムと不眠症治療の新展開. 不眠症の病態と不眠症治療の位置づけ. 2009.7.30

- 札幌市（札幌コンベンションセンター）. 2007.07.11.
11. 内山真:精神科臨床に必要な睡眠医学の知識, 専門医特別講座 4, 第 104 回日本精神神経学会総会, 2008/05/30.
 12. 内山真:精神科専門医に必要な睡眠医学の知識, 専門医特別講座 4, 第 3 回日本精神神経学会生涯教育研修会, 2008/06/01.
 13. 内山真:女性の心のケアに必要な睡眠障害の知識, ランチョンセミナー, 第 15 回日本産業精神保健学会大会, 2008/06/07.
 14. 金野倫子, 内山真:睡眠障害治療におけるメラトニン受容体作動薬等の応用, シンポジウム 3 睡眠障害治療薬開発の最前線, 第 18 回臨床精神神経薬理学会 第 38 回日本神経精神薬理学会, 2008/10/01.
 15. 内山真:過眠症治療におけるメチルフェニデートの位置づけ, シンポジウム 6 メチルフェニデートの有用性と依存性その基礎と臨床, 第 18 回臨床精神神経薬理学会 第 38 回日本神経精神薬理学会, 2008/10/02.
 16. 内山真:不眠症の病態と治療, 特別講演, 第 3 回中四国睡眠医療研究会, 08/10/04.
 17. 内山真:眠りと夜の歴史, 睡眠文化研究フォーラム, 睡眠文化を学ぶ人のために, 08/10/25.
 18. 内山真:精神科における睡眠障害への対応法, イブニングセミナー, 第 49 回中国・四国精神神経学会, 08/11/21
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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. 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、今日まで我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。大うつ病エピソードの患者12名(うつ病性障害9名/双極性障害3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

うつ病患者を一晚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、一晚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、今日まで我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。

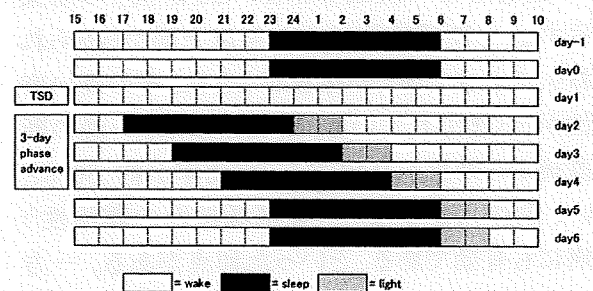


図1 研究プロトコール

	HAM-D(17)	HAM-D(6)	SDS	VAS(8.00,13.00,18.00)	SF-36
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

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)。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)を認められたのはday2、day3、day4、day5、day6であった。

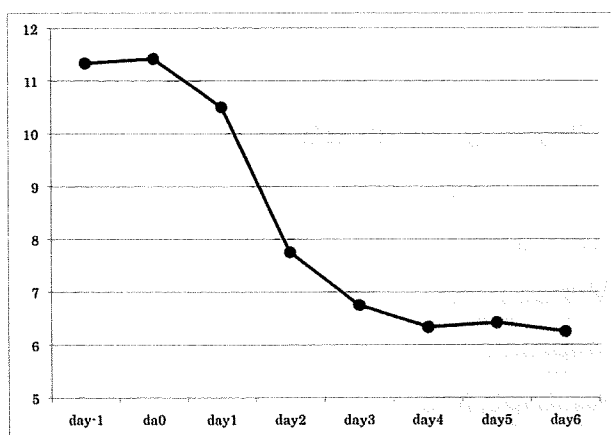


図3 HAM-D(6項目)の推移

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。

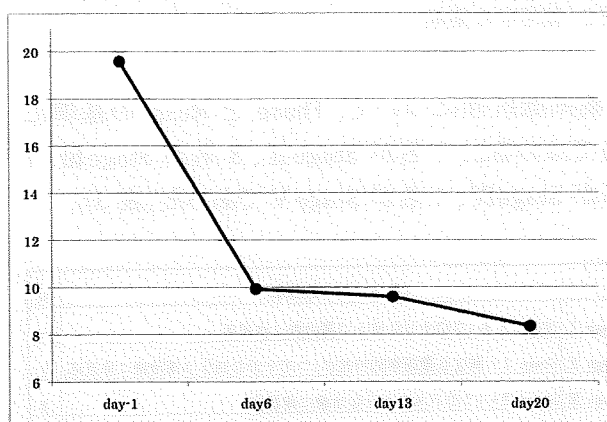


図4 HAM-D(17項目)の推移

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。

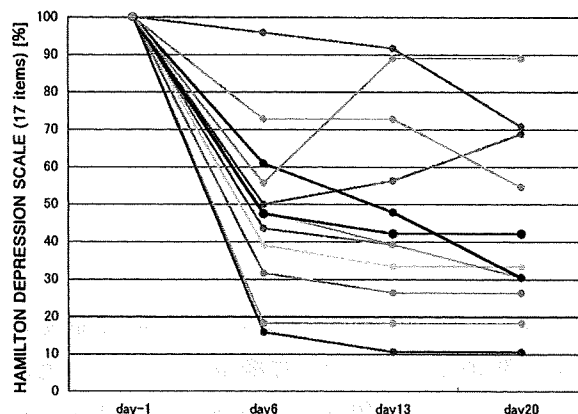


図5 HAM-D(17項目)改善率の対象者別データ

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。

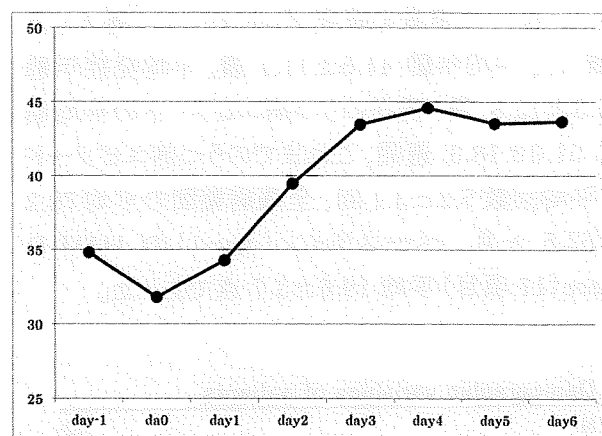


図6 VAS(気分)の推移; 0:気分がとても悪い、50:普通、100:気分がとてもいい

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。

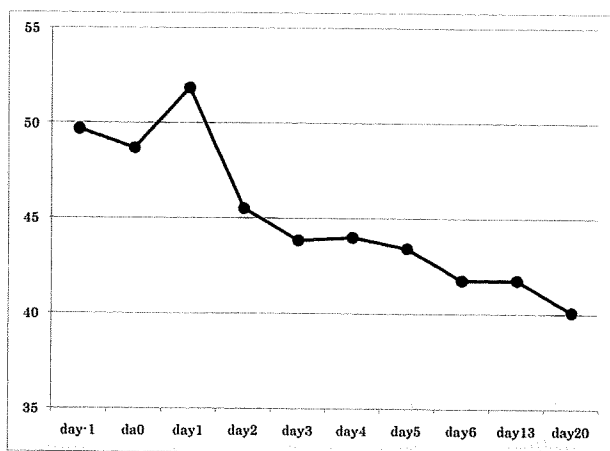


図7 SDSの推移

表4に day-1 と day20 の間における SF-36 の変化を示す。対応のある t 検定の結果、「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。

	day-1	day20	p値
身体機能	77.0 ± 20.3	87.0 ± 15.8	0.104
日常役割機能(身体)	65.6 ± 28.6	86.3 ± 25.3	0.053
身体の痛み	87.4 ± 21.6	90.2 ± 13.1	0.726
社会生活機能	35.6 ± 16.2	49.7 ± 18.6	0.071
全体的健康感	33.1 ± 14.1	54.4 ± 23.6	0.015
活力	58.8 ± 19.6	78.8 ± 17.7	0.041
日常役割機能(精神)	52.5 ± 15.7	76.7 ± 27.2	0.034
心の健康	43.5 ± 19.6	65.0 ± 22.8	0.094

Values are expressed as mean ± SD

表4 SF-36

D. 考察

本研究では、薬剤抵抗性、遷延性、反復性、難治性といった特徴を有するうつ病エピソード患者において、全断眠とそれに続く睡眠位相前進および高照度光療法を併用した治療を行い、他覚的評価、自覚的評価ともに有意な改善を示した。

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。

断眠療法を行う際に抗うつ薬や炭酸リチウムを併用することで、断眠療法の効果が維持されやすいことが報告されている。本研究では治療期間中、全対象者が抗うつ薬を服用していたが、それが断眠療法の効果維持に関与していた可能性も考えられる。しかし、対象者間で使用薬剤のコントロールは行っていないため、薬剤の影響を検証することは困難である。

全断眠による改善は断眠直後から現れるという報告が多いが、本研究では、断眠直後(day1)では有意な変化を認めず、睡眠位相前進および高照度光療法を行っている期間に次第に改善していく傾向があり、day-1 と比較して有意な改善を認めたのは HAM-D では day2 から、VAS では day3 から、SDS では day5 からであった。睡眠位相前進および高照度光療法は全断眠の効果を維持させるだけでなく、効果を後から増強させる作用もある可能性を示唆している。また、双極性障害に比較して単極性障害では、断眠療法の効果発現が遅いという報告がある。本研究の対象者は 12 名中 9 名が単極性障害であったため、効果発現が遅かったのかもしれない。

SF-36 で調査した QOL は、断眠前と比較して最終評価日(day20)で、「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が認められた。これは、うつ状態の改善によって QOL も改善したと考えられるが、本研究の治療では有害事象を伴わなかったことも QOL の改善に寄与していると言えるかもしれない。

断眠療法は患者本人が治療に対し積極的である必要があるため、思考制止が強い症例や自殺念慮、妄想を伴うような症例では不適と考えられる。

したがって、重症例に断眠療法を行うことは困難であり、軽症～中等症で遷延している症例が適していると考えられる。また、高齢者も断眠療法のような負担の大きい治療スケジュールは受け入れにくいと考えられる。本研究では62歳の対象者が最高齢であった。70歳以上は困難で、50歳代までが導入しやすいと考えられる。

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。

E. 結語

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. 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 Clin Exp* 22:365-372, 2007.
2. Ito SU, Kanbayashi T, Takemura T, Kondo H, Inomata S, Szilagy G, Shimizu T, Nishino S: Acute effects of zolpidem on daytime alertness, psychomotor and physical performance. *Neurosci Res* 59:309-313, 2007.
3. Inoue K, Itoh K, Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Shimizu T, Suzuki T: No association of the G1287A polymorphism in the norepinephrine transporter gene and susceptibility to major depressive disorder in a Japanese population. *Biol Pharm Bull* 30:1996-1998, 2007.
4. Naito S, Sato K, Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Ito K, Ohkubo T, Shimizu T: Gender differences in the clinical effects of fluvoxamine and milnacipran in Japanese major depressive patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 61:421-427, 2007.
5. Abe M, Kanbayashi T, Kondo H, Saito Y, Aizawa R, Nagata K, Takemura T, Suzuki A, Shimizu T: Change of the heart rate variability components in stroke patients when falling asleep. *Sleep and Biological Rhythms* 5:50-54, 2007.
6. Kusanagi H, Hida A, Satoh K, Echizenya M, Shimizu T, Pendergast JS, Yamazaki S, Mishima K: Expression profiles of 10 circadian clock genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Neurosci Res* 61:136-142, 2008.
7. Aizawa R, Sunahara H, Kume S, Tsuchiya H, Adachi T, Kanbayashi T, Shimizu T: Status of narcolepsy-related information available on the Internet in Japan and its effective use. *Sleep and Biological Rhythms* 6:201-207, 2008.
8. Kanbayashi T, Kodama T, Kond H, Satoh S, Inoue Y, Chiba S, Shimizu T, Nishino S: CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *SLEEP* 32:181-187, 2009.
9. Echizenya M, Iwaki S, Suda H, Shimizu T: Paradoxical reactions to hypnotic agents in adolescents with free-running disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 63:428, 2009.
10. Asai H, Hirano M, Furiya Y, Udaka F, Morikawa M, Kanbayashi T, Shimizu T, Ueno S: Cerebrospinal fluid-orexin levels and sleep attacks in four patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 111:341-344, 2009.
11. Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, Shimizu T,

- Nishino S. :Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. Arch Neurol 66:1563-1566, 2009.
12. 石川博康, 徳永純, 森朱音, 菅原純哉, 下村辰雄, 清水徹男:心嚢液貯留と脳性ナトリウム利尿ペプチド高値を伴った神経性無食欲症の1症例. 精神医学 49:539-541, 2007.
 13. 武村史, 神林崇, 井上雄一, 内村直尚, 伊藤洋, 内山真, 武村尊生, 清水徹男:不眠症の治療による日中のQOLの改善 DAY-QOL study. 治療 89:2376-2380, 2007.
 14. 清水徹男:睡眠障害と抑うつ. クリニカ 34:295-298, 2007.
 15. 清水徹男:うつ病と睡眠障害. 精神医学 49:471-477, 2007.
 16. 清水徹男:不眠とうつ病. 睡眠医療 1:104-108, 2007.
 17. 清水徹男:高齢者によくみられる睡眠障害と治療 夜間せん妄. Geriatric Medicine 45:471-477, 2007.
 18. 武村史, 神林崇, 清水徹男:ナルコレプシーの病態と治療. 治療 89:87-94, 2007.
 19. 吉田祥, 神林崇, 清水徹男:ナルコレプシーの臨床. 脳 21 11:448-451, 2008.
 20. 吉田祥, 江村成就, 神林崇, 清水徹男:過眠を来す疾患の診断のポイントと対応. 日本医師会雑誌 137:1431-1435, 2008.
 21. 近藤英明, 吉田 健志, 西智加子, 川崎昭子, 武村尊生, 神林崇, 和泉元衛, 清水徹男:睡眠不足が Multiple Sleep Latency Test(MSLT)に及ぼす影響について MSLT でナルコレプシー様の検査結果を呈した睡眠不足症候群. 睡眠医療 2:475-479, 2008.
 22. 清水徹男:24時間の自律神経活動リズム. 生体医工学 46:154-159, 2008.
 23. 武村史, 神林崇, 清水徹男:近年承認されたオーファンドラッグ ナルコレプシー治療薬. 薬事 50:895-901, 2008.
 24. 清水徹男:高齢者の睡眠障害. 老年精神医学雑誌 19:540-548, 2008.
 25. 武村尊生, 武村史, 神林崇, 清水徹男:高齢者の睡眠障害. 臨床精神医学 37:641-648, 2008.
 26. 宮本雅之, 宮本智之, 井上雄一, 清水徹男:睡眠関連運動障害(SRMD)の診断・治療・連携ガイドライン. 睡眠医療 2:290-295, 2008.
 27. 田ヶ谷浩邦, 清水徹男:一般医療機関における睡眠障害スクリーニングガイドライン. 睡眠医療 2:267-270, 2008.
 28. 清水徹男, 名嘉村博, 井上雄一, 田ヶ谷浩邦:睡眠医療における政策医療ネットワーク構築のための医療機関連携のガイドライン作成に関する研究(総論). 睡眠医療 2:263-266, 2008.
 29. 清水徹男:精神疾患と睡眠障害. 精神科 12:185-90, 2008.
 30. 清水徹男:心身・精神疾患 せん妄. 総合臨床 57:1462-1463, 2008.
 31. 清水徹男, 武田忠厚:医学生の司法精神医療に関する知識と意識についての調査. 司法精神医学 3:53-55, 2008.
 32. 清水徹男:総論 睡眠障害の社会的問題 睡眠障害の心身への影響. 日本臨床 66:53-56, 2008.
 33. 神林崇, 中村道三, 丸山史, 武村尊生, 清水徹男:ナルコレプシーの原因ペプチドである髄液オレキシン測定にまつわる最近の知見. 分子精神医学 8:160-163, 2008.
 34. 清水徹男:睡眠、精神症状・自律神経症状の概リズム(サーカディアンリズム)と周期性. 臨床精神医学 37:255-261, 2008.
 35. 神林崇, 近藤英明, 中村道三, 筒井幸, 佐川洋平, 徳永純, 清水徹男:視床下部病変によりオレキシン神経障害を来して生じた2次性の過眠症. 睡眠医療 2:157-164, 2008.
 36. 清水徹男:睡眠と精神疾患のかかわりを探る. Life Style Medicine, 3:221-227, 2009.
 37. 清水徹男:転倒予防と睡眠. ねむりと医療

- 2:31-34, 2009.
38. 清水徹男: 私の睡眠研究事始め. 総合臨牀 58:452-455, 2009.
39. 吉尾隆, 清水徹男: 眠れなくて困っている人のために薬剤師の皆さんが出来ること. 薬局, 60:149-152, 2009.
40. 武村尊生, 武村史, 神林崇, 清水徹男: 不眠症の概念, 定義. 日本臨牀, 67:1459-1462, 2009.
41. 清水徹男: 精神症状を呈する, 忘れてはならない内科疾患. Medical Practice 26:1482-1485, 2009.
42. 細川敬輔, 櫻井滋, 神林崇, 清水徹男: 過眠症の薬物治療. Pharma Medica, 27:57-60, 2009.
43. 清水徹男: 高齢者のうつ病と睡眠障害. Geriatric Medicine 47:1445-1448, 2009.
44. 清水徹男: 睡眠障害とうつ. MEDICAMENT NEWS 1997:5-6, 2009.
45. 清水徹男: 不眠とうつの因果(総論). 睡眠医療 3:142-145, 2009.
46. 武村尊生, 武村史, 神林崇, 清水徹男: 高齢者の睡眠障害の診断と治療導入. 睡眠医療 3:183-190, 2009.
47. 伏見雅人, 工藤康嗣, 村田勝敬, 清水徹男, 関雅幸, 齊藤征司: 秋田県の職域におけるメンタルヘルス実態調査について. 産業衛生学雑誌 51:145, 2009.

G-2. 学会発表

- (ア) 越前屋勝, 岩城忍, 須田秀可, 佐藤浩徳, 清水徹男: 催眠系薬物の投与により奇異反応を生じた思春期 Non-24 の 2 症例, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (イ) 近藤英明, 大木昇, 佐川洋平, 松渕浪子, 武村尊生, 神林崇, 永田晋, 吉田健志, 川崎昭子, 和泉元衛, 菱川泰夫, 清水徹男: Cyclic Alternating Pattern と心拍・血圧変動, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (ウ) 近藤英明, 大木昇, 佐川洋平, 松渕浪子, 武村尊生, 神林崇, 永田晋, 吉田健志, 川崎昭子, 和泉元衛, 菱川泰夫, 清水徹男: 心拍変動を指標とした睡眠時の自律神経活動, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (エ) 川崎昭子, 近藤英明, 永田晋, 吉田健志, 佐川洋平, 松渕浪子, 武村尊生, 神林崇, 和泉元衛, 菱川泰夫, 清水徹男: 睡眠時核心温測定を試み一前額部核心温と直腸温との比較, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (オ) 佐川洋平, 近藤英明, 松渕浪子, 武村尊生, 兼子義彦, 神林崇, 菱川泰夫, 清水徹男: アルコールは用量依存的に睡眠中の副交感神経活動を抑制する, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (カ) 武村尊生, 武村史, 神林崇, 井上雄一, 内村直尚, 伊藤洋, 内山真, 佐川洋平, 徳永純, 清水徹男: 原発性不眠症の薬物療法による QOL の改善 - プロチゾラムを使用して -, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (キ) 北條康之, 越前屋勝, 岩城忍, 安部俊一郎, 三島和夫, 大久保正, 清水徹男: 睡眠導入剤ゾルピデムとセントジョーンズワートとの薬理相互作用, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (ク) 田ヶ谷浩邦, 清水徹男, 伊藤洋, 井上雄一, 内村直尚, 江崎和久, 大井田隆, 亀井雄一, 神林崇, 河野正己, 榊原博樹, 塩

- 見利明, 名嘉村博, 古田壽一, 宮崎総一郎, 宮本雅之: 睡眠障害医療における医療機関連携のガイドライン作成に関する研究, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (ケ) 奥田将人, 児玉亨, 神林崇, 武村尊生, 筒井幸, 佐川洋平, 兼子義彦, 清水徹男: 凍結・解凍を繰り返した脳脊髄液中のヒスタミンの残存率, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (コ) 神林崇, 丸山史, 佐藤浩徳, 石川博康, 徳永純, 近藤英明, 佐川洋平, 武村尊生, 筒井幸, 清水徹男: 神経性食思不振症におけるオレキシンとアグーチ関連蛋白(AgRP), 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (サ) 上村(伊藤)佐知子, 神林崇, 近藤英明, 武村尊生, 佐川洋平, 兼子義彦, 奥田将人, 筒井幸, 西野精治, 清水徹男: ナルコレプシーでの髄液トランスフェリンと鉄イオンの増加, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (シ) 神林崇, 中島一郎, 高橋利幸, 下畑亨良, 田中恵子, 中村道三, 筒井幸, 林(小川)由理子, 西澤正豊, 清水徹男: 視床下部病変により過眠を来す多発性硬化症とアクアポリン4抗体, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (ス) 宮本雅之, 清水徹男, 宮本智之, 平田幸一: 睡眠医療専門施設における神経疾患に関連する睡眠障害の診療の実態, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (セ) 相澤里香, 砂原秀樹, 神林崇, 清水徹男: ソーシャルネットワークサービス mixi における「睡眠」関連コミュニティの分析, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (ソ) 相澤里香, 砂原秀樹, 神林崇, 清水徹男: CPAP 利用患者における睡眠手帳の導入について, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学術大会合同大会, 東京 2007 年 11 月
- (タ) 岩城忍, 三島和男, 佐藤浩徳, 松本康宏, 越前屋勝, 加藤倫紀, 草薙宏明, 清水徹男: 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
- (チ) 武村尊生, 神林崇, 高橋勉, 野口篤子, 武村史, 金山浩信, 松渕浪子, 林由理子, 大沼俊, 筒井幸, 佐川洋平, 徳永純, 佐藤雅俊, 清水徹男: 症候性に Cataplexy をきたし、Niemann-Pick Disease Type C が疑われた 2 症例, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (ツ) 佐藤紳一, 神林崇, 近藤英明, 松渕浪子, 尾野恭一, 清水徹男: ヒト REM 睡眠時における瞬時および 2 分平均呼吸数の増大, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (テ) 加藤倫紀, 越前屋勝, 佐藤浩徳, 松渕浪子, 大久保正, 清水徹男, 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
- (ト) 川崎昭子, 吉田健志, 西智加子, 近藤英明, 和泉元衛, 神林崇, 清水徹男: Cheyne-Stokes 呼吸に対する治療後にナルコレプシーが明らかとなった 1 例, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (ナ) 宮本雅之, 清水徹男, 宮本智之, 平田幸一: 睡眠関連運動障害における睡眠医療

- の実態調査, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (ニ) 吉田健志, 西智加子, 川崎昭子, 近藤英明, 神林崇, 清水徹男, 和泉元衛: 発症後数十年後に診断されたナルコレプシーの 2 例について, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (ヌ) 有井潤子, 神林崇, 伊藤若子, 佐藤雅俊, 徳永純, 佐川洋平, 兼子義彦, 上村佐知子, 武村尊生, 清水徹男: 小児ナルコレプシー診断における髄液中オレキシン濃度測定の有用性 第 2 報, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (ネ) 徳永純, 佐藤雅俊, 佐川洋平, 武村史, 武村尊生, 兼子義彦, 小川由里子, 神林崇, 清水徹男: リタリン処方制限に伴い当院へ紹介となったナルコレプシー疑い患者の最終診断, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (ノ) 相澤里香, 砂原秀樹, 糸和彦, 土屋智, 足立浩祥, 神林崇, 清水徹男: ナルコレプシー患者のインターネット利用状況について, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (ハ) 小曾根基裕, 八木朝子, 伊藤洋, 田村義之, 井上雄一, 内村直尚, 佐々木三男, 中山和彦, Giovanni Terzano Mario, 清水徹男: Paradoxical insomnia における睡眠のマイクロ構造について-CAP 法を用いた研究-, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (ヒ) 清水徹男: 【シンポジウム】Mild sleep restriction for 5 days: its impact on MSLT, ESS and HPA axis, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (フ) 清水徹男: 【シンポジウム】睡眠に関連した異常行動と暴力, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 福島 2008 年 6 月
- (ヘ) 武村尊生, 神林崇, 近藤英明, 佐川洋平, 武村史, 鈴木稔, 大沼俊, 林由理子, 筒井幸, 徳永純, 菅原結花, 佐藤雅俊, 清水徹男: 過眠症患者の CSF オレキシンの「中間値」は何を意味するのか?, 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪 2009 年 10 月
- (ホ) 細川敬輔, 細川理絵, 伊東若子, 徳永純, 佐川洋平, 神林崇, 清水徹男: ナルコレプシーに統合失調症を併発した 1 例, 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪 2009 年 10 月
- (マ) 越前屋勝, 佐藤浩徳, 細川敬輔, 草薙宏明, 須田秀可, 寺門靖太郎, 清水徹男: 深部体温リズムの前進に伴い睡眠覚醒リズムが改善した概日リズム睡眠障害、睡眠相後退型の 3 症例, 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪 2009 年 10 月
- (ミ) 上村佐知子, 若狭正彦, 伊東若子, 清水和美, 菅原結花, 神林崇, 清水徹男: 健常高齢者に対する睡眠導入剤の一回服用が精神運動や主観的評価に及ぼす影響, 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪 2009 年 10 月
- (ム) 若狭正彦, 上村佐知子, 大澤諭樹彦, 神林崇, 伊東若子, 清水和美, 清水徹男: 睡眠導入起床後における覚醒度と運動機能評価 -経時的推移による検討-, 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪 2009 年 10 月
- (メ) 越前屋勝, 葛西菜摘, 岡根初美, 神原篤司, 清水徹男: 看護師の深夜勤務前の仮眠が深夜勤務中の自覚的眠気及び作業能率に及ぼす影響, 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪 2009 年 10 月
- (モ) 相澤里香, 川添英里子, 砂原秀樹, 神林崇, 清水徹男, 高橋清久: インターネットにおける塩酸メチルフェニデート製剤関連情報の分析, 日本睡眠学会第 34 回定期学術集会, 大阪 2009 年 10 月
- (ヤ) 伊東若子, 神林崇, 児玉亨, 細川敬輔, 菅原結花, 林由理子, 清水和美, 相澤里香, 千葉茂, 清水徹男: 様々な疾患におけるヒス