

2. 平成 21 年度活動報告

千里金蘭大学看護学部 浅見恵梨子

1. 乳幼児の睡眠の縦断調査

関西地区で登録している被験者（60 ケース）に対し、睡眠状態に関するアンケート調査、10 日間の睡眠日誌記録調査、CBCL 調査を半年ごと（今年度計 2 回）実施。関西地区の結果は福岡地区と合わせて分析。

2. 睡眠啓発セミナーの運営協力

平成 21 年 9 月 23 日に福岡市で開催した「乳幼児の睡眠健康教育講座」の運営協力。

3. 登録会員に対するニュースレターの編集および発行作業

「チャイスコップニュースレター」の第 4 号（8 月）と、第 5 号（平成 22 年 3 月予定）の編集と、関西地区会員への発行作業

4. 研究成果の発表

昨年度の第 67 回日本公衆衛生学会において発表した内容（「乳幼児の睡眠問題と成長発達および精神気質との関連に関する横断研究」）の論文化（日本公衆衛生雑誌への投稿予定）。

3. 平成21年度 大牟田市報告
西岡 和男 大牟田保健所長

1. 3年を経過した。保健所職員・委託助産師さんを始め、この研究班に係った多くの関係者は、乳児の睡眠の重要性を自ら十二分に認識し、納得した。

調査を通して、母親と乳児の睡眠という、新しい視点を見つけることが出来た。

生後間もない赤ん坊の、睡眠に関する母親の不安を知り、この研究調査を通して得た知識と経験によって、それに対応することが出来た。さらに、この調査で得たものを、保育園で活用することも始めている。

この研究班に参加することで、実務的に市民の健康福祉に、大きく貢献していると実感している。今後とも、さらなる研究費を得て、この研究が継続されることを希求している。

2. 調査票について

- ・ 112名の調査を実施 調査票は新小田春美班長に送付
- ・ 21年度については、21年度調査報告ケースのフォローアップは実施していない。
- ・ 睡眠調査とは別に、前年度に引き続きフォローしているケースはない。ただし、睡眠調査以外で、母親のフォローをしているケースはある。

3. 「乳幼児の睡眠 健康教育講座 眠育」

平成21年9月23日(祝日) 13:30 アクロス福岡 円形ホール

主催 厚生省研究班: ChiSCoP Child Sleep Cohort Project

後援 福岡県 福岡県看護協会 福岡県保育協会 ほか

大牟田市からの参加は7名 発言・コメントしたこと:

① 「産婦・新生児訪問」と「こんにちは赤ちゃん訪問」の2本柱で、赤ちゃんへの関わりを早期に実現している。

「産婦新生児訪問」では、第1子は全戸訪問、第2子以降は希望者の訪問としており、第1子については、89.5%・全体では、51%を訪問している。「こんにちは赤ちゃん訪問」は、全戸訪問している。

※産婦新生児訪問…助産師会へ委託

※こんにちは赤ちゃん訪問…民生委員・児童委員協議会と協力して実施している。

② 大牟田市においては、産婦新生児訪問時に睡眠調査とは別に、「早起き元気さんのおやくそく」のリーフレットを渡し、健康の3要素について説明している。また、昼夜逆転や夜泣きはいつまで続くのか?、いつまでこのような生活が続くのか、など不安な母親も多く「正常乳児の睡眠覚醒リズムの発達」(神山班員の著書による)を利用して説明すると、納得される資料となっており大変役立っている。

③ 研究班に入って職員や（事業を委託している）助産師さんがたが、睡眠の大切さを学び、母親たちにその大切さを伝えている。

④ 班員西岡はシンポジウム「伝えよう 眠育の大切さ」の座長を、樗木九州大学教授と努めた

4. 育児支援連絡会

・月に1回、職員・未健診者訪問嘱託員・産婦新生児訪問委託助産師により定例会を開催している。支援が必要なケース報告や母子保健についての情報交換を行っており、睡眠の大切さや睡眠調査の必要性についても認識を深めた。

・特に、産婦新生児訪問やその他育児支援が必要なケースのフォローの質を高めることができている。

5. 大牟田市独自の事業として

・市の保育士を対象に新小田先生、に睡眠の講話をしていただき、リーフレットを作成し、園外に情報発信している。

大牟田市役所児童家庭課・保健所・福祉課・7地区公民館・市立総合病院・小児科医院の窓口に置いている。

また、保育所の各クラスの懇談会時に、睡眠の大切さを話し「早起き元気さんのおやくそく」10か条とシートの利用をすすめた。

・出前講座等では、子どもの成長発達とともに「早起き元気さんのおやくそく」10か条をもとに講話にも取り入れている。

6. その他

九州大学医学部保健学科学生の実習の健康教育の内容にも、規則正しい生活リズム作り・睡眠の大切さを指導し、同様の健康教育を、つどいの広場を利用する親子に対しても行った。

乳幼児の睡眠状態に関する研究は、平成 19 年度厚生労働科学研究（こころの科学研究事業）として、九州大学保健学科の新小田准教授を班長として、3 年間に渡り実施した研究事業である。

大牟田市においては「産婦新生児訪問」の中で、母子の睡眠状況や授乳方法等に関して、350 件の聞き取り調査を実施した。

授乳方法と母子の睡眠に関する項目で関連が見られたものは、授乳方法と新生児の就寝・起床時間であった。

授乳方法で新生児の就寝時間を比較すると、就寝時間が決まっている者の中では、母乳のみが早寝で、母乳とミルクの混合は遅寝であった。この関係は、平日と休日も同様であった（図 1）。

また、授乳方法で起床時間を比較すると、起床時間が決まっている者の中では、平日は母乳のみが早起傾向で、母乳とミルクの混合が遅起傾向であり、休日はその逆であった（図 2）。

これらの結果をまとめると、平日は、母乳のみの場合に早寝（有意）・早起（傾向）で、母乳とミルクの場合は、遅寝（有意）・遅起（傾向）であり、休日は、母乳のみの場合に早寝（有意）・遅起（傾向）で、母乳とミルクの場合は、遅寝（有意）・早起（傾向）であった。このことから、母乳のみと母乳とミルクの場合で就寝・起床時間に差が見られたが、休日の起床時間が逆転することから、新生児の睡眠には母親のライフサイクルの影響を考慮する必要があるかもしれない。

今回の調査で、訪問は生後平均 36 日目付近で実施したが、聞き取りをしたスタッフは、「いつまで昼夜逆転の生活が続くのか不安」「赤ちゃんが夜寝ない」「おっぱいを飲ませても飲ませても泣くので、おっぱいで育てたいと思ってもミルクを足してしまう」「泣き止まない」などの報告が多数行われ、育児面で疲れている母親像が浮かび上がってきた。

このようなことから、スタッフは訪問時に、頑張っている母親に寄り添いながら、母乳育児の重要性と具体的な方法、また、乳幼児期の睡眠等について助言を行った。また、対象の母親へは、瀬川昌世が提唱する「正常乳児の睡眠覚醒リズムの発達」を資料として説明するととても安心していた。

十分体重増加が見込めるのにミルクを与えている母親（母乳不足感がある者）に対して、母乳の回数を増やしミルクを減らすよう助言すると、ミルク回数が減り、新生児が熟睡し楽になったというエピソードも聞

かれた。

母乳を与えることは、母親の睡眠の質をよくするといわれるが、実際に母乳を多く与えている母親は表情が良く、元気な印象を受けた。また、母乳を与えていることが嬉しく、育児を楽しむことにつながっているように感じられた。このような母親は表情が穏やかで、子どもへの話しかけやタッチングも多く、子育てに対する自信もうかがえた。

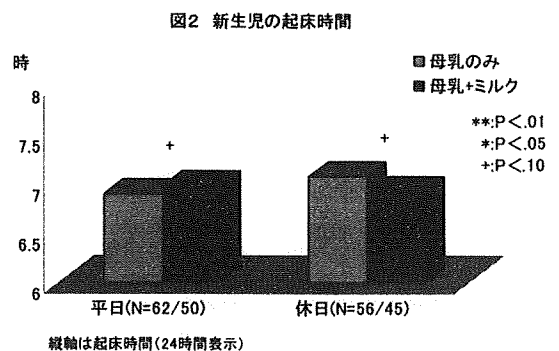
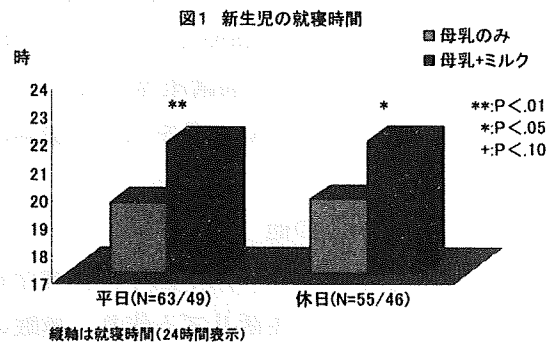
これらの調査を通して、母乳によって望ましい愛着形成が出来ることに加え、自然な生活リズムの形成に繋がるのではないかと考える。今後も子どもの睡眠の重要性と妊娠期からの母乳育児への関心を強く持ってもらえるように、行政と関係機関と連携して推進していきたいと思う。

大牟田市保健所長 西岡 和男

大牟田市役所 児童家庭課

内田 美知代・横山 和子・西本 サチ子

藤田 裕美子・今岡 春奈



お子様の睡眠・生活リズムに関するアンケート 乳児用

--	--	--	--

該当するものに○、または（ ）の中にことばまたは数字をご記入ください。

お母様の年齢：（ ）歳 お仕事（ ）

お子様の年齢：（ ）日齢 記載者続柄（ ）

1. 以下のことについておたずねします。

- 1) お子さまの性別はいずれですか？ 1. 男の子 2. 女の子
- 2) お産は在胎（ ）週で、（ ）グラムで出生。（母子健康手帳をご参照）
- 3) 4か月健診では体重（ ）グラム、身長（ ）cm。
- 4) お昼間の保育者はどなたですか？
 1. お母様
 2. お母様以外の身内（どなたですか？ ）
 3. 保育園
 4. その他（ ）



2. 現在の授乳についておたずねします。

- 1) 授乳方法はどれですか？ 1. 母乳だけ 2. 母乳とミルク 3. ミルクだけ
- 2) 授乳の間隔と1日の総授乳回数について教えてください。

昼間が約（ ）時間おき、夜（0時～朝6時）が約（ ）時間おきで、1日（ ）回。

3. ここ1～2週間のお子さまの睡眠状態・生活状態についておたずねします。

- 1) 就寝時間は決まってきましたか？ 1. 決まってきた 2. 特に決まってきていない
- 2) 1)で「決まってきた」と答えた方におうかがいします。

就寝時間は、平日は（ ）時（ ）分頃で、休日は（ ）時（ ）分頃。
- 3) 起床時間は決まってきましたか？ 1. 決まってきた 2. 特に決まってきていない
- 4) 3)で「決まってきた」と答えた方におうかがいします。

起床時間は、平日は（ ）時（ ）分頃で、休日は（ ）時（ ）分頃。
- 5) ふとんに入ってからのどのくらいで寝つきますか。 （ ）分くらいかかる
- 6) 以下のことはありますか？（いくつでも回答可能 該当するものを○で囲んでください）
 - ①寝つくまでに時間がかかる ②夜泣きをする ③眠りが浅い
 - ④夜中に驚いたように泣く ⑤夜中に授乳以外にも泣く
 - ⑥その他（ ）
- 7) お子様は昼間どのくらい寝ていますか。（ ）時（ ）分～（ ）時（ ）分まで／合計（ ）時間（ ）分くらい。
- 8) テレビやビデオは毎日何時間くらいつけていますか？（合計（ ）時間（ ）分）くらい。

4. 成長・発達に関することで該当するものはありますか？

（該当するものすべてを○で囲んでください）

- ①よく吐く ②お乳（ミルク）の飲みが悪い ③便秘 ④下痢
- ⑤湿疹 ⑥よく泣く ⑦表情が乏しいように思う
- ⑧その他

（気になることをお書きください。）

5. お母さまご自身の睡眠状態についておたずねします。

- 1) 就寝時刻は、平日が（ ）時（ ）分頃で、休日が（ ）時（ ）分頃。
- 2) 起床時刻は、平日が（ ）時（ ）分頃で、休日が（ ）時（ ）分頃。

最後までご協力ありがとうございました。 大牟田市保健所

(裏面)

- 1) 赤ちゃんの睡眠は、発育・成長に大切だと思いますか? … ①はい ②いいえ
- 2) 就寝スタイル … ①添い寝 ②独立した布団 ③その他 ()
- 3) 就寝場所 … ①朝方、陽ざしが入る部屋 ②テレビのある部屋
③その他 ()
- 4) 父親の仕事 … ()
- 5) 勤務形態 … ①常昼勤 ②交代制 ③夜勤 ④自営 ⑤その他 ()
- 6) 父親の帰宅時間 … () 時頃

上のお子様の状況

- 7) 兄弟の有無(上の子の年齢) … 有り ・ 無し
() 歳 () 歳 () 歳
- 8) 保育の状態 … ①保育園通園・幼稚園通園 ②自宅 ③その他 ()

<家族構成>

メモ

9) 第 子



「子どもは夜になったら眠る」 わけではありません

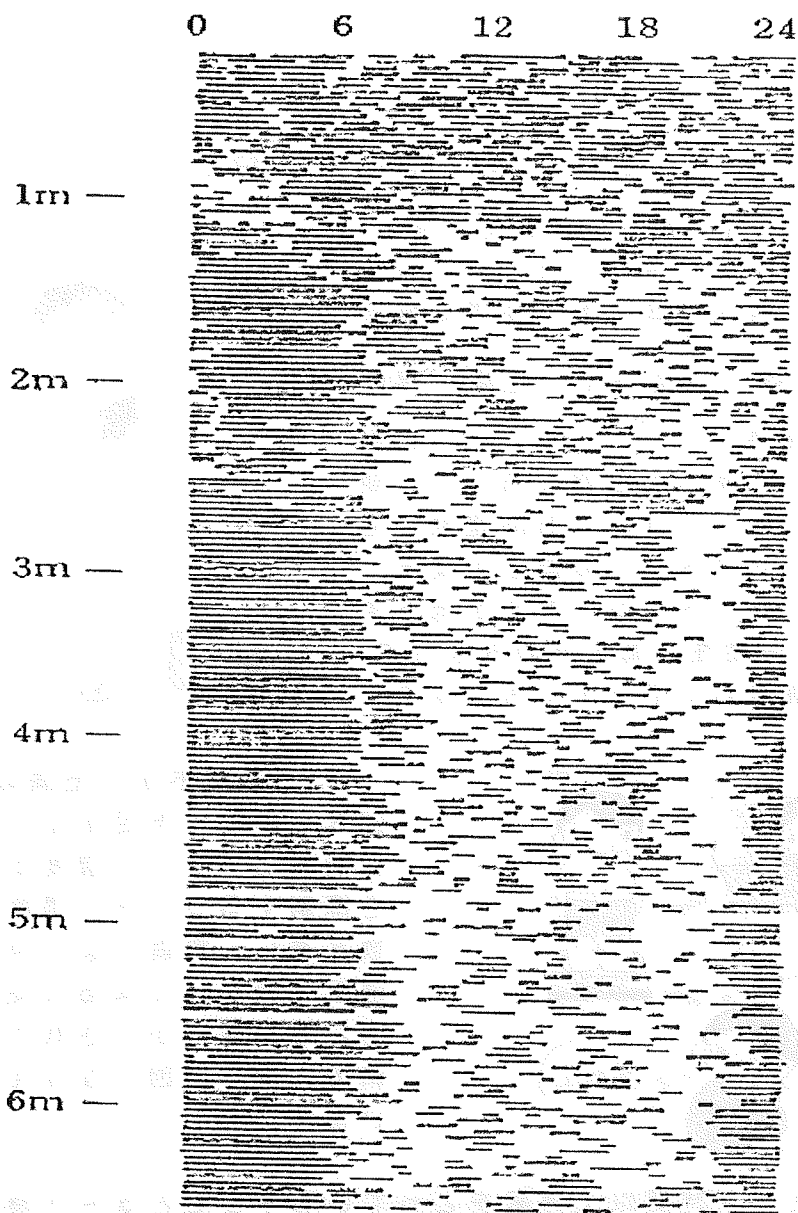
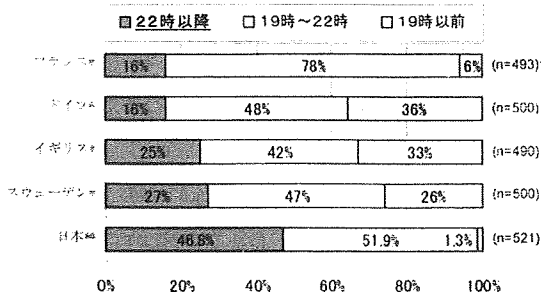


図1 正常乳児の睡眠覚醒リズムの発達。横軸は1日の時刻、縦軸は月齢。1日1行で黒塗りの部分が睡眠を示す。(瀬川昌也。睡眠機構とその発達。小児医学 20 巻、5 号、1987、844 ページより引用)

生後 1～3 ヶ月のころには毎日の生活リズムにズレを見せていた赤ちゃんも、生後 3～4 ヶ月を過ぎると朝の起きる時刻と夜の寝付く時刻が一定します。周期が 24 時間よりも長い生体時間を朝の光・食事・社会的環境を手がかりに周期 24 時間の地球時間に同調させることができるようになった結果です。

日本の子どもたちは世界で一番眠っていません



* P&G Pampers.com による調査による (2004年3-1月実施、対象0～36ヵ月の子供)
 ** パンパース赤ちゃん研究所調べ (2004年12月実施、対象0～48ヵ月の子供)

図2 赤ちゃんが寝る時刻の国際比較

ヒトは昼に活動するような身体の仕組みになっている動物であるにもかかわらず、日本では社会の24時間化を何の疑問もなく受け入れ、無防備な子どもたちは24時間社会にさらされています。

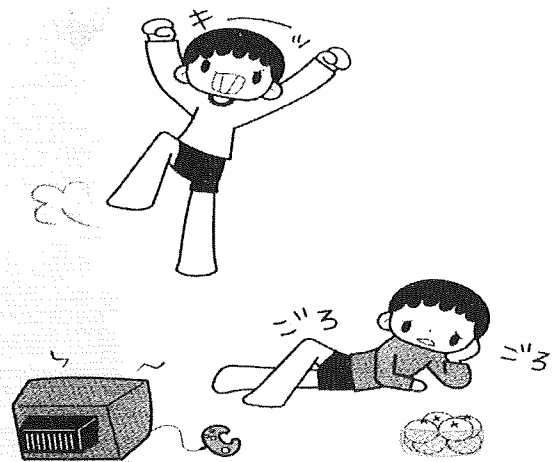
「夜ふかし」の問題点

慢性の時差ぼけ 睡眠不足 明るい夜生活習慣病 低セロトニン症候群

セロトニンは心を穏やかにする

セロトニンは、脳内にある神経伝達物質で、気持ちの安定に大切な役割を持っている心を穏やかにする脳内物質です。リズムカルな筋肉運動(歩行・ハイハイ・咀嚼・深呼吸)・朝の光の働きによってセロトニンの働きが高まります。夜ふかし朝寝坊では、朝の光も浴びず、リズムカルな筋肉運動量も減ってしまうとセロトニンの働きが低くなるのです。セロトニンの働きが低下すると、攻撃性や衝動性の高まりのみならず、気分が滅入り精神的に不安定にもなります。

セロトニン低下の影響



睡眠不足と肥満の関係

図3：睡眠が不足すると空腹を感じ、摂食を促進するグレリン濃度が上昇し、一方、摂食を抑制するレプチン濃度が低下するため、食欲亢進し、肥満になりやすい。睡眠時間が短くなるに従って肥満度も増加することが明らかにされており、睡眠不足が肥満の大きな原因になりえることが示唆されています。

小学校5年生で8時間以上睡眠をとっている子どもと5～7時間睡眠の子どもの成績を比較すると前者の方が良いことが示されています。さらに、6～11歳の小学生に対して行われた2005年度文部科学省の体力・運動能力調査においても、持久力(20メートル往復持久走)は8時間以上の睡眠をとる子どもの方が6時間未満の子どもを上回った。

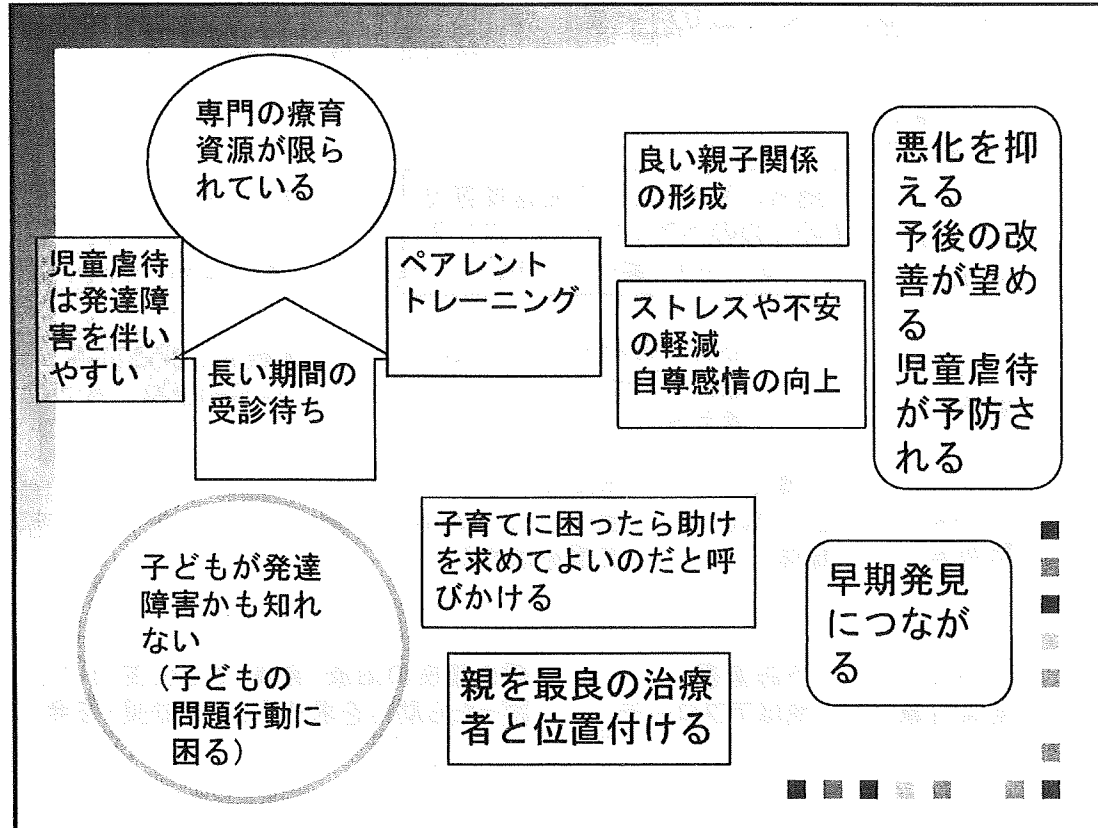
十分な睡眠をとることが、成績・体力および意欲向上や気分安定にもつながることが示唆されている。

引用：神山潤「誤解がいっぱいこどもの眠り」社団法人母子保健推進会議 (2007)

内村直尚(特別講演)睡眠と子どもの健康・発達～よりよい睡眠が子どもの脳・体・心を育てる～

4. トリプルP（前向き子育てプログラム）と睡眠教育
加藤則子 国立保健医療科学院生涯保険部長

生活習慣の確立・児童虐待予防・発達障害早期発見支援に親介入が重要であるわけ



《親が子育てに困っている》

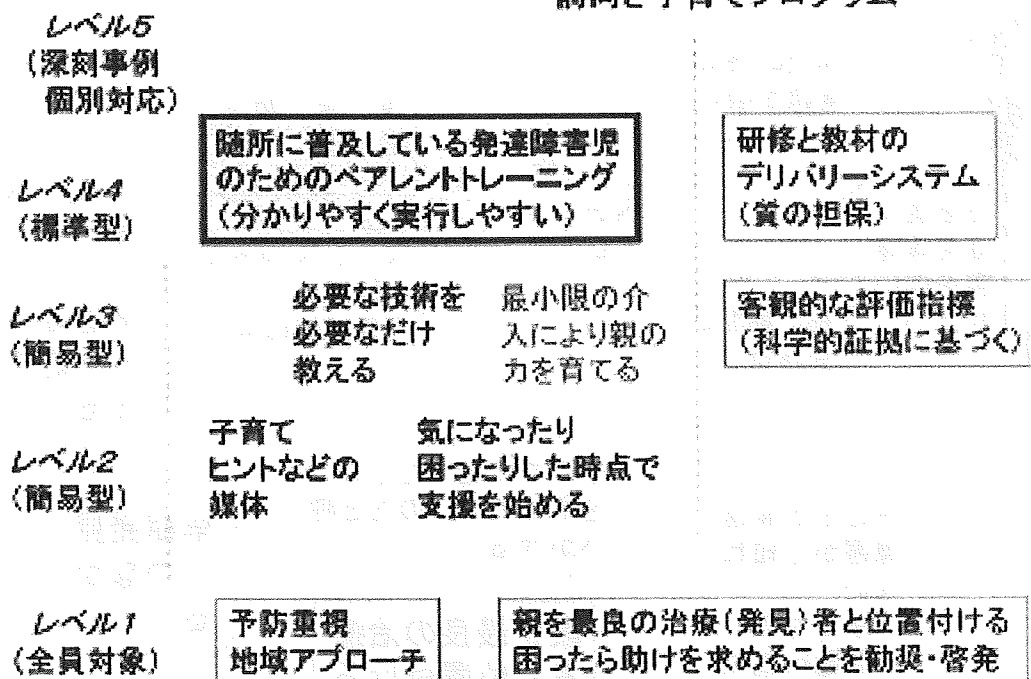
発達障害ならびに発達に疑いのある子どもをもつ家庭と、児童虐待の相関性があると言われている（あいち小児保健医療総合センター心療科の統計によると、虐待関連の57%に、不登校の50%に何らかの発達障害を抱えているとの報告がある）。しかし、それらの子どもを持つ家庭や保護者への体系的な介入方法があまり存在しない。発達障害の早期発見と、発達障害を抱える子どもを持つ家庭への実践的な子育てスキルや知識の教授は、虐待の防止につながると考えられる。

発達障害児は仮にその素因を持って生まれたにしても、養育の関わりによって、比較的良好な経過を取ったり、逆に悪化が速くなったりする。子どもの行動が少し気になっている親や、子どもの行動に困っている親に、早くから子どもとの適切な関わり方を身につけてもらうことで、専門的な療育機関や医療機関の受診までの間の状況を良好なものに持って行けるし、すでに医療機関にかかっている場合でも、経過を良くして行くことが出来る。

トリプルPシステムは、親子・家族支援に有効である

トリプルPシステムの特徴

トリプルP Triple P
Positive Parenting Program
前向き子育てプログラム



親子のメンタルヘルスサポートプログラムの一つに、オーストラリアで20年前に開発されたトリプルP (Positive Parenting Program、前向き子育てプログラム) がある。認知行動理論に基づいたペアレントトレーニングの一つである。8週間にわたる標準的なセッションは多くのペアレントトレーニングと共通であるが、標準化された尺度による客観的な効果判定が出来ることと、人材育成や教材提供において質が担保されていること、そして、予防を視점에置いた地域アプローチを目指していることに特徴がある。健全で前向きな親支援をめざし、支援を受けることに決して引け目を感じさせないで介入に持って行こうとしている。親を最良の発見者であり治療者であると位置付けているからである。

諸外国での研究成果

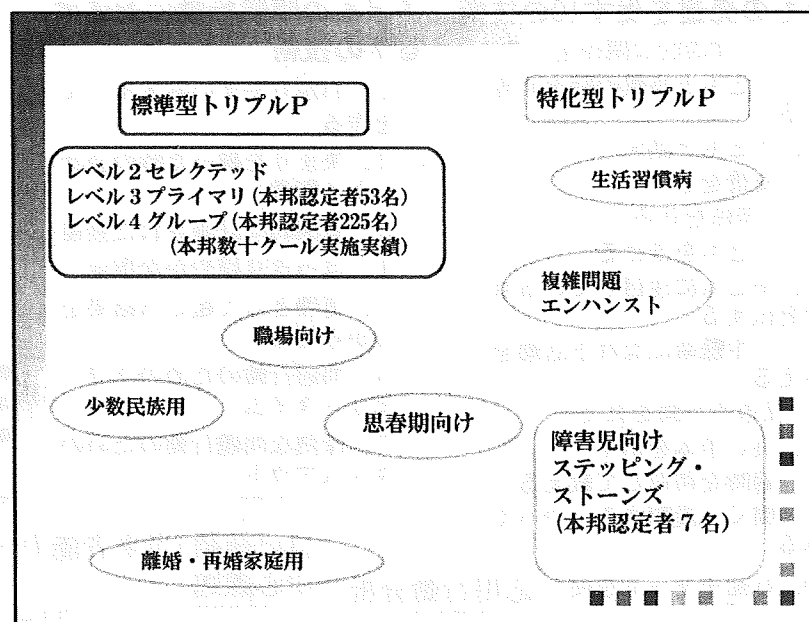
日本ではいまだに地域に丸ごと介入していったような実績はないが、諸外国では貴重な研究成果が上がっている。米国サウスカロライナ州の研究は、10億円かけて7年間で行われた。Prinz RJ et al. Prev Sci. 2009 ;10(1):1-12.

地域ベースの介入成果(海外)

- サウスカロライナ州7年間の研究
 - 9の介入群(トリプルP5段階の介入)
 - 9の対照群(通常の母子保健サービス)
 - 効果-8歳未満の10万人の子供に対し
 - 1年間で児童虐待を688人減らす
 - 同里親に引き取られる子どもを240人減らす
 - 同児童虐待による外傷での入院救急受診を60人減らす
- ノースカロライナ大学の医療経済研究
 - トリプルPの5段階介入による予防的接近をすれば、その投資は1年間で元が取れる

このほか、英国の国家家族精神保健プログラムでは、臨床レベルの問題行動が22%減少してことが分かっており、それまで最大の効果を示した喫煙防止の国家プログラムが7%減の効果であったのに対し、格段の差で有効であったことが示されている。

トリプルPには標準型と特化型がある



トリプルPを構成する基本要素（論理構築）

問題行動の原因

- 間違っで与えるほうび
- あいまいなメッセージ
- エスカレートのみ
- 好ましい行動の無視
- 人の行動をまねる

社会学習モデル

- 感情的なメッセージ
- 効果のない罰し方
- 一貫性のないしつけ
- 帰因的な考え(例:わざとやっている、私のせい-わたしは悪い親)

社会情報処理モデル

- 親の関係、精神状態、ストレス

- 遺伝的な感情や行動の傾向

指示のしかた

- 多すぎる
- 少なすぎる
- 難しすぎる
- タイミングが悪い
- あいまい
- 質問形式
- 遠距離から

トリプル P の主要な特徴の一つは行動療法の手法であり、それは、「17 の子育て技術」に表されている。

介入の方法-育児講座の内容

子どもの発達を促す10の技術

- 子どもとの建設的な関係を作る
 - 1. 子どもと良質の時を共有する
 - 2. 子どもと話す
 - 3. 愛情を示す
- 好ましい関係を作る
 - 4. 子どもをほめる
 - 5. 子どもに注目している気持を伝える
 - 6. 一生懸命になれる活動を与える
- 新しい技術や行動を教える
 - 7. 良い手本を示す
 - 8. 適時を利用して教える
 - 9. 聞く、説明する、やってみる
 - 10. 行動チャートを使う

応用行動分析

子どもの問題行動に対応する7の技術

- 1. わかりやすい基本ルールを作る
- 2. 決まりを破った時の会話による指導
- 3. 意図的に計画された無視
- 4. はっきり穏やかな指示
- 5. 道理として起こる結果を分からせる
- 6. 問題行動のためのクワイエットタイム
- 7. 深刻な問題行動のためのタイムアウト

自己統制(当事者能力)中心課題

レベル4グループトリプルPの実際

指導者養成コースのカリキュラムと認定試験の内容は以下のとおりである。

<p>■ レベル4グループトリプルP指導者養成コース</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 第1日1限 <ul style="list-style-type: none"> ■ 問題行動とその有効な介入 ● 第1日2限 <ul style="list-style-type: none"> ■ グループトリプルPの計画と実行 ● 第1日3限 <ul style="list-style-type: none"> ■ 1週目（ポジティブな子育てとは何か）への導入 ● 第1日4限 <ul style="list-style-type: none"> ■ 1週目のまとめ方と2週目（子どもの発達を促す10の方法）への導入 	<p>■ レベル4グループトリプルP指導者養成コース</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 第2日1限 <ul style="list-style-type: none"> ■ 2週目（子どもの発達を促す10の方法）の続き ● 第2日2限 <ul style="list-style-type: none"> ■ 3週目（子どもの問題行動に対応する7つの方法）の続き ● 第2日3限 <ul style="list-style-type: none"> ■ しつけのルーティン等についてのロールプレイの体験 ● 第2日4限 <ul style="list-style-type: none"> ■ 育児ストラテジーの応用
<p>■ レベル4グループトリプルP指導者養成コース</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 第3日1限 <ul style="list-style-type: none"> ■ ファシリテーター実習 ● 第3日2限 <ul style="list-style-type: none"> ■ グループで起こりうる問題とその対応 ● 第3日3限 <ul style="list-style-type: none"> ■ 電話セッションによるフィードバック ● 第3日4限 <ul style="list-style-type: none"> ■ 8週目まとめのセッション、認定試験について 	<p>■ レベル4グループトリプルP指導者養成コース</p> <h3>認定試験</h3> <ul style="list-style-type: none"> ■ ペーパーテスト 50問 ■ パフォーマンス <ul style="list-style-type: none"> ■ しつけのルーティン（必須） ■ 電話セッション（必須） ■ 好ましい行動を促す ■ アスク・セイ・ドゥ ■ 当然の報いとしての結果 ■ 会話による指導

講師用のマニュアルの柱立ては、以下のようになっている。300ページに近い大部であるので、8週間にわたるグループワークを行うにあたって必要な情報のほとんどが盛り込まれている。

<p>ファシリテーターマニュアル (全262頁)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 第1部 トリプルPについての解説 ■ 第2部 プログラムのコーディネーション <ul style="list-style-type: none"> ■ グループの設定、実践の準備 ■ 評価法（質問紙）、実践上起こる問題 ■ 第3部 グループセッションの概要 <ul style="list-style-type: none"> ■ セッション1からセッション8まで
--

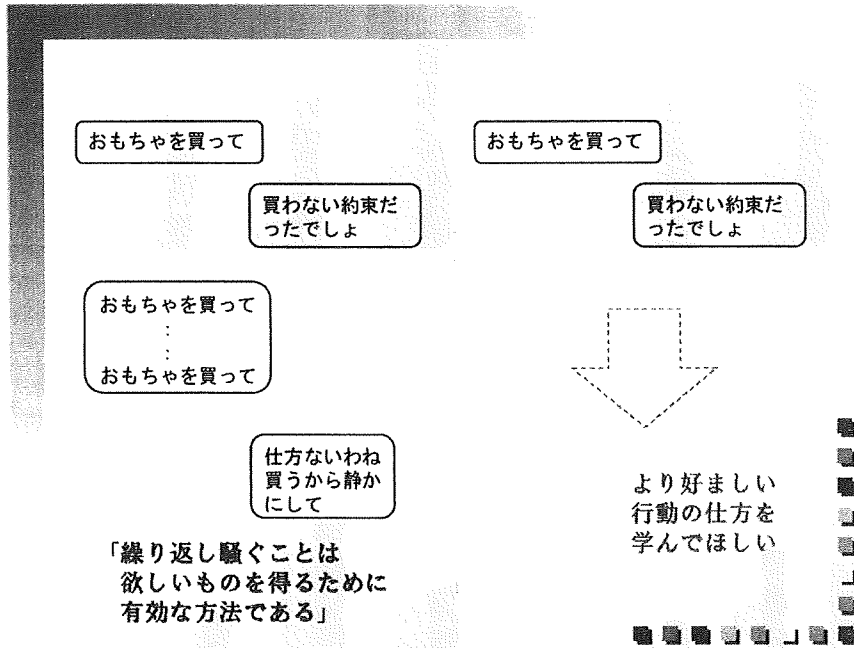
レベル4 グループトリプルPの子育て講座のカリキュラムは、以下の8週間である。

介入の方法 レベル4 グループトリプルP

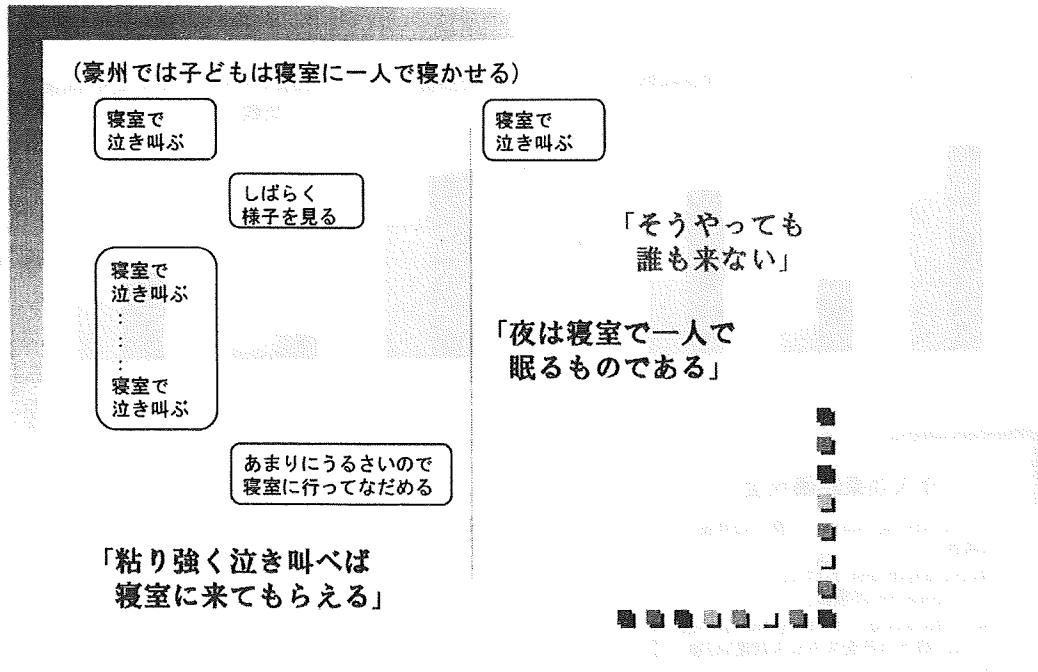
- 1週目 前向き子育ての原理
問題行動の原因 目標の設定 (2時間)
- 2週目 子どもの発達を促す
10の技術 (2時間)
- 3週目 子どもの問題行動に
対応する7の技術 (2時間)
- 4週目 技術の組み合わせ
ハイリスクな状況に備える
(2時間)
- 5週目 電話相談 (20分)
- 6週目 電話相談 (20分)
- 7週目 電話相談 (20分)
- 8週目 成果の振り返りと
今後に向けて (2時間)

トリプルPの技術は睡眠習慣についても応用できる

駄々をこねる子どもに対する対応：繰り返し騒ぐことでほしいものが手に入ると、良い行動方法が身につかない



寝ずに叫んでいれば来てくれて構ってくれることを知ってしまうと、寝ることを覚えられない



❖研究報告

うつ病における fluvoxamine 投与前後の
睡眠ポリグラフ所見と治療反応性予測

土生川光成 富松健太郎 小城 公宏
松山誠一郎 橋爪 祐二 内村 直尚

抄録：大うつ病性障害患者8名に fluvoxamine を単剤投与し、投与前 (drug free 下) と投与4週時に睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を行い、PSG 所見の変化から12週時の抗うつ効果を予測できるかどうかを検討した。

投与12週時の最終評価時点で、ハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD) の改善率が50%以上の responder 群は8名中5名 (62.5%)、改善率が50%未満の non-responder 群は3名 (37.5%) であった。PSG 上の REM 潜時変化量 (投与前, 4週) と12週時の HRSD 改善率は強い正の相関を示し、4週時の REM 潜時変化量から12週時の治療効果を予測できる可能性が示唆された。一方、4週時の臨床症状の改善度からは、12週時の治療効果の予測は困難であった。以上より、大うつ病性障害の fluvoxamine 療法において、PSG を導入することにより、より早期に治療効果を予測できる可能性が示唆された。

臨床精神医学 38 : 1073 ~ 1081

Key words : うつ病 (depression), 睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography), 治療反応性予測 (treatment prediction), レム潜時 (REM latency)

(2009年4月9日受理)

1 緒言

現在、大うつ病性障害の薬物療法においてはいくつかの治療ガイドラインが存在し^{1,4,7)}、そのいずれにおいても選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor ; 以下 SSRI) あるいはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor ; 以下 SNRI) が第一選択薬として推奨されている。しかしこれら薬物療法の大きな問題点の一つは、効果発現までに2~4週間を要すること、最終的な効果判定までには十分量の抗うつ薬を8~10週間は投与して経過をみる必要がある

ことである^{16,21)}。さらに初回の抗うつ薬に効果を示すうつ病患者は50~75%であることが、多くのプラセボ対照の二重盲検比較試験により確認されている^{1,8)}。初回抗うつ薬が無効であった場合には、別の抗うつ薬に切り替え、さらに8~10週間後に治療効果を判定する必要がある、各患者に効果的な薬剤決定までに相当の時間を要してしまう。また治療の長期化は、うつ病の遷延化や慢性化にもつながりかねない。

しかしながら現時点では、抗うつ効果を判定・予測できるような客観的な生物学的指標が存在しないため、薬剤の選択や効果判定に関しては各臨床医の裁量や主観的判断に委ねられているのが現状である。これまでにうつ病の生物学的研究に関

しては、睡眠脳波でのレム(rapid eye movement；以下REM)睡眠の異常(特にREM潜時の短縮)⁹⁾、内分泌検査での視床下部-下垂体-副腎系の異常(コルチゾールの過剰分泌とデキサメサゾン抑制試験でのコルチゾールの非抑制)³⁾などが示唆されてきたが、実際の臨床現場で診断や治療効果の判定・予測を行える生物学的マーカーにはなっていない。

今回われわれは、ほとんどの抗うつ薬が強力なREM睡眠抑制作用(REM潜時の延長、% Stage REMの減少)を有すること、それらの変化は比較的早期に出現すること¹⁰⁾、SSRIやSNRIでの初回抗うつ薬療法に反応する患者は50～75%前後であること^{1,8)}、われわれの予備的研究では同一のSSRIを投与しても顕著にREM潜時が延長する症例としない症例が存在することに注目し、SSRI投与前後におけるREM睡眠指標(特にREM潜時)の変化からその後の治療反応性を予測できるのではないかという仮説を立てた。

本研究では、大うつ病性障害患者にSSRIであるfluvoxamineを単剤で投与し、投与前(drug free下)と投与4週時に睡眠ポリグラフ検査(polysomnography；以下PSG)を行い、fluvoxamine投与4週時のPSG所見の変化から投与12週時の抗うつ効果を予測できるかどうかを検討した。

2 研究対象および研究方法

【対象】

久留米大学精神神経科を受診した大うつ病性障害患者8名(女性6名、男性2名、平均年齢27.9±12.8歳)を対象とした。大うつ病性障害の診断はDSM-IV-TR¹⁸⁾を用いた構造化面接にて行い、双極性障害、不安障害、物質乱用/依存、人格障害など他の精神疾患を併発する患者は除外した。

【方法】

1)初診時(ベースライン時)に17項目Hamiltonうつ病評価尺度(Hamilton-rating scale for depression；以下HRSD)⁶⁾と21項目Beckうつ病調査票(Beck Depression Inventory；以下BDI)²⁾を用いてうつ病症状の重症度を、ピッツバーグ

睡眠質問票(Pittsburgh sleep quality index；以下PSQI)⁵⁾を用いて主観的な睡眠の質の重症度を評価した。

2)全患者に対し、fluvoxamine投与前(ベースライン時)にdrug-free下に睡眠ポリグラフ検査(PSG)を施行した。PSGは4端子の脳波(C3, C4, O1, O2)、2端子の眼球運動、頤筋電図、両側前脛骨筋の筋電図、鼻口気流、胸腹部呼吸運動、酸素飽和度を測定した。PSGでの就床時刻はAM1:00を超えない時刻で、患者の普段の就床時刻に合わせ、起床は自然覚醒を原則とした。睡眠段階判定は、Rechtschaffen and Kalesの手法¹⁴⁾に従い、20秒1エポックで視察にて行った。PSG解析後の客観的睡眠指標として、総睡眠時間(分)、睡眠効率(%), 睡眠潜時(分)、中途覚醒時間(分)、各睡眠段階(Stage 1, 2, 3 + 4, REM)が占める割合(%), REM潜時, REM密度を用いた。入眠はstage 1睡眠以外の睡眠段階(stage 2, 3, 4, REM睡眠)が出現した時点とし、睡眠潜時は就床から入眠までの時間(分)と定義した。REM潜時は入眠から最初のREM睡眠出現までの時間から、その間の覚醒時間を除外した時間(分)と定義した。REM密度は、REM期間全体を2秒間隔のエポックに分け、少なくとも1つの眼球運動を含むエポックがREM期間に占める割合を算出した。

3)ベースライン時(drug-free下)のPSG終了後、全患者にfluvoxamine 50mg/日の単剤投与を開始し、2～4週は100mg/日を投与した。投与4週の時点で、再度PSGを施行した。その後の4～12週は臨床的なうつ病症状に応じて、忍用性が許す範囲で最高150mg/日まで増量した。

4) fluvoxamine投与後、初診時同様に、うつ病症状の重症度をBDI, HRSDにて2週間毎(投与2週, 4週, 6週, 8週, 10週, 12週)に、主観的な睡眠の質の重症度をPSQIにて4週間毎(投与4週, 8週, 12週)に評価し、投与12週時を最終評価時点とした。

5)データ解析は、まずはfluvoxamine投与前後での抑うつ症状(HRSD, BDI)および主観的な睡眠の質(PSQI)の経時の変化を、期間を要因とする1要因分散分析(被験者内)にて統計学的に検討した。多重比較検定にはLSD法を用いた。

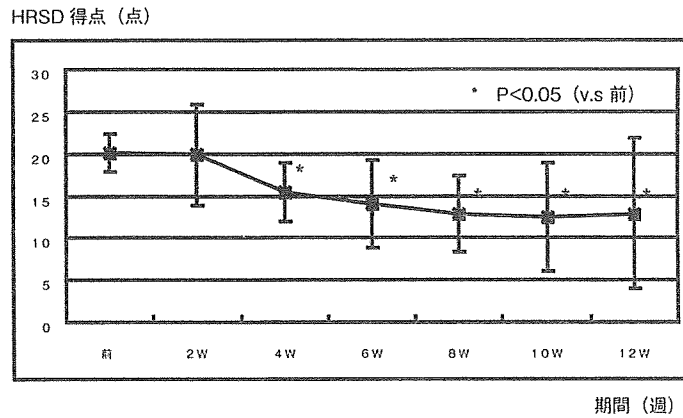


図1 fluvoxamine 投与前後の Hamilton うつ病評価尺度 (HRSD) の変化 (N=8)

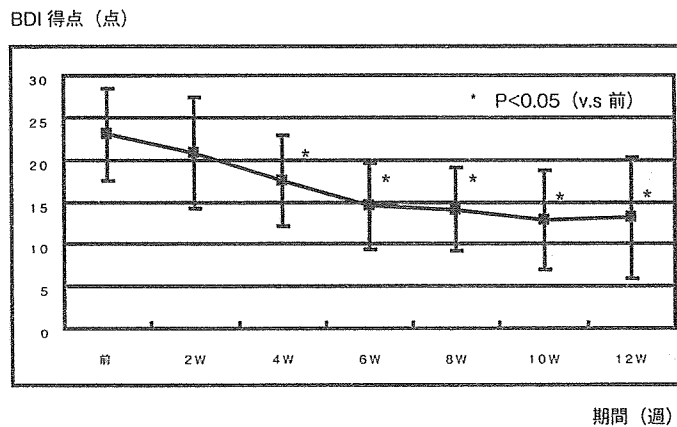


図2 fluvoxamine 投与前後の Beck うつ病調査票 (BDI) の変化 (N=8)

fluvoxamine 投与前と4週時の PSG 上の各睡眠指標の比較は、対応のある t 検定を用いて行った。

6) 次に fluvoxamine 投与4週時の PSG 所見の変化および臨床症状の変化から最終評価時点の抗うつ効果を予測できるか否かを知るために、投与4週時の PSG 上の各睡眠指標の変化、臨床症状の変化(4週時の HRSD 改善率)と投与12週時の HRSD 改善率との相関を Spearman の順位相関係数を用いて検討した。なお統計解析には JavaScript-STAR (version 4.4.4j) を用いた。

全患者には、事前に研究主旨、副作用の出現の可能性や危険性、データの論文使用、プライバシーの保護について口頭・書面にて説明し、同意を得た。なお本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。

3 結果

1. fluvoxamine 投与による抗うつ効果

最終評価時点(12週時)での fluvoxamine 平均投与量は 135.7 ± 24.4 mg であった。図1に fluvoxamine 投与前後の Hamilton うつ病評価尺度 (HRSD) の変化を示した。投与前(ベースライン時)の HRSD は 20.1 ± 2.3 点と中等症の抑うつ症状を示した。fluvoxamine 投与後2週時は、HRSD が 19.9 ± 5.9 点で治療前に比べ有意な改善がみられなかったが、4週時は 15.5 ± 5.5 点、6週時は 14.0 ± 5.2 点、8週時は 12.9 ± 4.5 点、10週時は 12.5 ± 6.4 点、12週時は 12.9 ± 9.0 点と投与前に比べ、HRSD 得点は有意に改善した(すべて $p < 0.05$) (図1)。

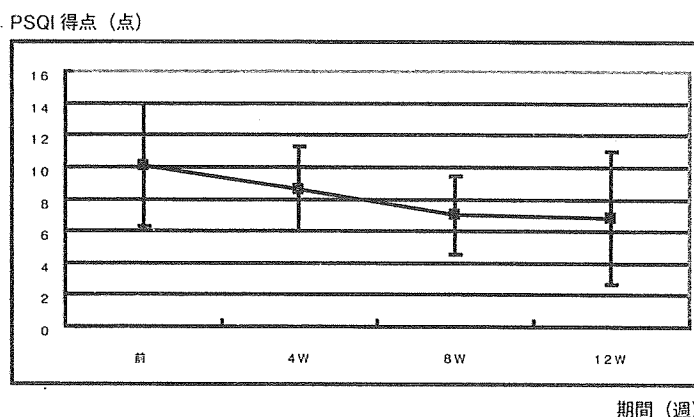


図3 fluvoxamine 投与前後のピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) の変化 (N=8)

表1 fluvoxamine 投与前後の睡眠ポリグラフ (PSG) 所見 (N=8)

	投与前 (Drug free)	投与4W	P 値
総睡眠時間 (分)	427.6 ± 51.5	408.7 ± 67.3	n.s
睡眠効率 (%)	85.7 ± 7.1	83.5 ± 7.7	n.s
睡眠潜時 (分)	31.2 ± 27.9	27.3 ± 16.9	n.s
中途覚醒時間 (分)	36.1 ± 26.8	50.5 ± 37.9	n.s
%Stage 1 睡眠 (%)	9.0 ± 6.7	14.5 ± 6.5	<.05
%Stage 2 睡眠 (%)	51.5 ± 9.2	47.0 ± 6.9	n.s
%Stage 3 + 4 睡眠 (%)	11.8 ± 5.5	10.4 ± 7.1	n.s
%REM 睡眠 (%)	19.8 ± 4.1	17.3 ± 3.5	n.s
REM 潜時 (分)	87.4 ± 26.7	134.3 ± 26.5	<.01
REM 密度 (%)	22.1 ± 8.7	23.3 ± 5.6	n.s

paired t-test

図2に fluvoxamine 投与前後の Beck うつ病調査票(BDI)の変化を示した。BDIも HRSD 同様の推移を示し、投与2週時には有意な改善は示さなかったが、4週、6週、8週、10週、12週と経時的に投与前に比べ有意に改善した($p < 0.05$) (図2)。

2. fluvoxamine 投与による主観的な睡眠の質の変化

図3に fluvoxamine 投与前後のピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)の変化を示した。PSQIは投与前(ベースライン時)が 10.1 ± 3.8 点で、投与4週時が 8.6 ± 2.6 点、8週時が 7.0 ± 2.4 点、12週時が 6.9 ± 4.2 点と順次減少したが、統計学的に有意な改善には至らなかった。

3. fluvoxamine 投与による客観的睡眠指標の変化

fluvoxamine 投与前(drug free 下)と投与4週時

の睡眠ポリグラフ(PSG)所見の比較を表1に示した。最も顕著な睡眠指標の変化はREM潜時において認められ、投与前の 87.4 ± 26.7 分から投与4週時には 134.3 ± 26.5 分と有意な延長を認めた($P < 0.01$)。%REM、REM密度に関しては、投与前と投与4週後で有意な変化は認めなかった。

総睡眠時間、睡眠効率、睡眠潜時、中途覚醒時間などの入眠・睡眠維持指標と深睡眠の割合(% Stage 3 + 4)に関しては、fluvoxamine 投与前後で統計学的に有意な差はなかったが、% Stage 1が $9.0 \pm 6.7\%$ から $14.5 \pm 6.5\%$ と有意に増加した($P < 0.05$)。

4. fluvoxamine 投与4週時の睡眠ポリグラフ(PSG)変化および臨床症状変化と最終評価時(12週時)の抗うつ効果

最終評価時(12週時)のHRSD改善率が50%