

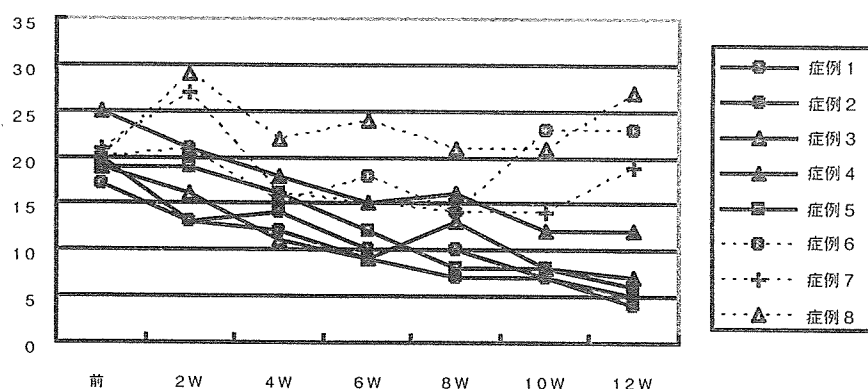


図4 全症例 (N=8) の Hamilton うつ病評価尺度 (HRSD) の推移

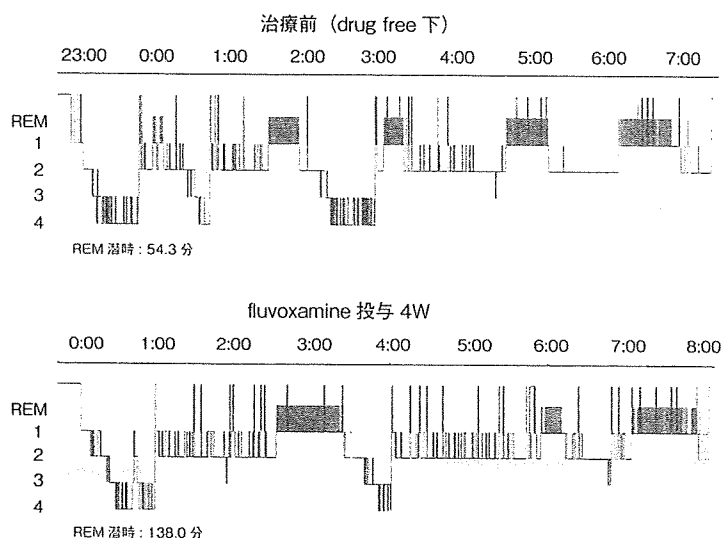


図5 症例1の治療前と fluvoxamine 投与4週時の睡眠ポリグラフ (PSG) 所見

以上の群を responder 群, 50%未満の群を non-responder 群と定義した。図4に全症例(n=8)の経時的な Hamilton うつ病評価尺度(HRSD)の推移を示したが, 実線で示した症例1~5の5例(62.5%)が responder 群, 点線で示した症例6~8の3例(37.5%)が non-responder 群であった(図4)。

図5に responder であった症例1の, 図6に non-responder であった症例6の投与前(drug free 下)と fluvoxamine 投与4週時の睡眠ポリグラフ (PSG)所見を提示した。図5の症例1では治療前 (drug free 下)のREM潜時が54.3分であったが, fluvoxamine 投与4週時(100mg/日投与)のPSGではREM潜時は138.0分と顕著に延長し, その後100mg/日の投与を継続したが抑うつ症状は順調

に改善し, 最終評価時(12週時)には, HRSD改善率は76.5%となり, fluvoxamine への反応は非常に良好であった。

一方, 図6の症例6では治療前(drug free 下)のREM潜時が95.7分で, fluvoxamine 投与4週時(100mg/日投与)でもREM潜時は100.3分とほとんど変化しなかったが, その後の抗うつ効果は不十分であり, 用量を150mg/日まで増量したが, 結局最終評価時点(12週時)においても抑うつ症状の改善が得られず, むしろ悪化傾向を示したため, 抗うつ薬の変更を余儀なくされた。

投与4週時のPSG上の睡眠指標変化と最終評価時(12週)の治療反応性との相関においては, REM潜時変化量(投与4週時のREM潜時-投与

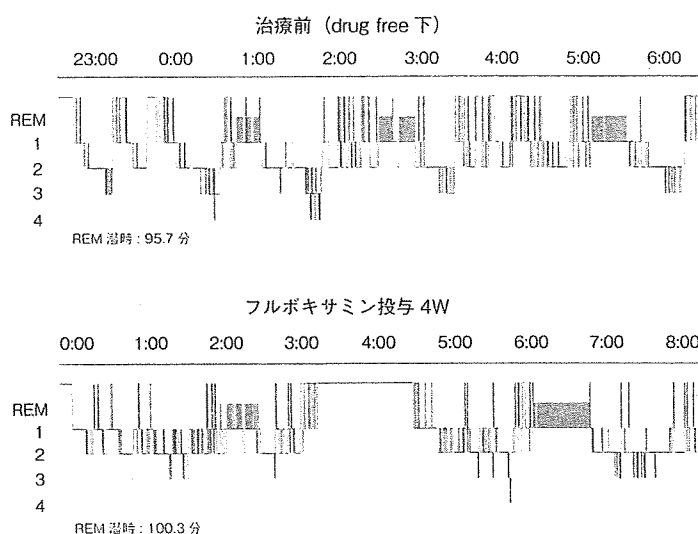


図6 症例6の治療前と fluvoxamine 投与4週時の睡眠ポリグラフ (PSG) 所見

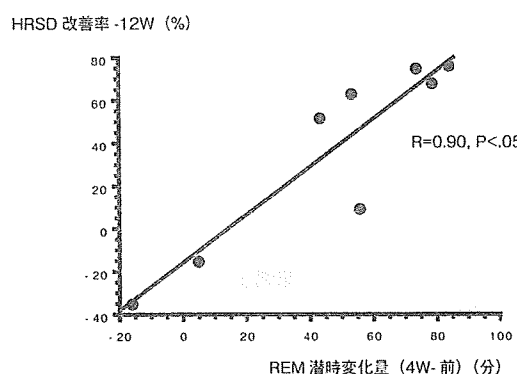


図7 REM 潜時変化量と投与12週時の Hamilton うつ病評価尺度 (HRSD) 改善率の相関

前のREM潜時)と投与12週時のHamiltonうつ病評価尺度(HRSD)改善率は強い正の相関を示した($R=0.90$, $p<0.05$) (図7)。つまり投与4週時のPSG上のREM潜時変化量から、12週時のうつ病症状の改善度を予測できる可能性が示唆された。REM潜時以外の他の睡眠指標変化と12週時のHRSD改善率との間には有意な相関は認めなかった。

一方、4週時の臨床症状の変化と最終評価時(12週)の治療反応性との相関においては、投与4週時のHamiltonうつ病評価尺度(HRSD)改善率と投与12週時のHRSD改善率との間には有意な相関はみられなかった(図8)。つまり、fluvoxamine投与4週時の臨床症状の改善度からは、12週時の臨

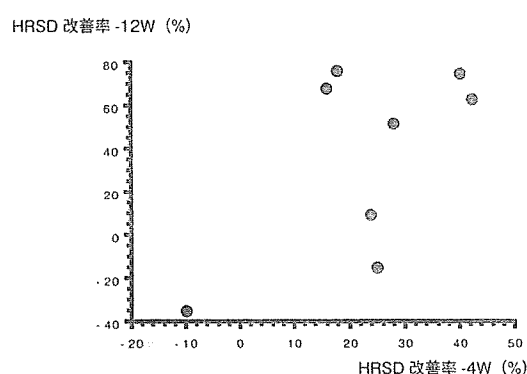


図8 投与4週時と12週時の Hamilton うつ病評価尺度 (HRSD) 改善率の相関

床症状の改善度を予測することは困難である可能性が示唆された。

4 考察

うつ病の薬物療法急性期では、十分量の抗うつ薬を十分期間(8～12週間)投与したうえでその薬剤の抗うつ効果を判定する必要がある、各患者に効果的な薬剤を決定するまでに相当の時間を要してしまう。このため、うつ病治療をより迅速かつ有効に行うためには、抗うつ効果を早期に予測できる臨床的あるいは生理学的指標の確立が期待される。

本研究の主な結果は、うつ病患者での

fluvoxamine単剤投与において、投与4週時の臨床的な症状の改善度からは投与12週時の治療効果を予測することは困難と考えられたが、経時的な睡眠ポリグラフ検査(PSG)を行うことにより、投与4週時のREM潜時の変化から、12週時の治療効果を予測できる可能性が示唆されたことである。

同様にPSG所見を活用したうつ病患者での治療反応性予測に関しては、Kupferらが1970年代後半～1980年代にかけて三環系抗うつ薬を用いた研究を精力的に行っている。彼らは最初の反応予測研究において、18名のうつ病患者にamitriptylineを投与し、投与2日目のPSG所見において、REM潜時の延長や% REMの減少に反映されるようなREM睡眠の抑制が大きい患者ほど、その抗うつ薬によく反応することを報告した¹¹⁾。2番目の研究では、amitriptylineの投与を30名のうつ病患者に拡大し、最初の研究結果を再現すると同時に、REM潜時の延長が持続する患者ほど治療反応性がよい可能性を指摘した¹⁰⁾。また別の研究では、プロトコルの異なった期間での睡眠脳波変化を検討した結果、amitriptyline投与初期での睡眠変化が最終的な臨床反応性と最もよく相関した¹²⁾。さらに1981年には、それまでの広範なうつ病スペクトラムを含んだ患者群から、より内因性の要素が強いうつ病患者34名に同様の研究を行い、amitriptyline投与初期の臨床所見からは、その後の治療反応性は予測できないが、amitriptyline投与2日目のREM潜時延長と入眠困難の軽減が治療反応性を最も予測することを示した¹³⁾。

上述したKupferらの一連の研究は、すべて三環系抗うつ薬であるamitriptylineを用いている点、治療予測のためのPSGをamitriptyline投与早期(数日後)に行っている点、最終的な抗うつ効果判定を投与3～4週で行っている点でわれわれの研究とは異なるが、治療反応予測には臨床症状よりも睡眠脳波所見の変化(特にREM潜時延長の程度)が非常に有用であったという点で共通しており、うつ病治療におけるPSG検査の臨床応用への可能性が強く示唆される。

うつ病患者での投薬前(drug free 下)のPSG所

見のみからの治療反応予測に関する研究もある。Rushら¹⁵⁾は42名のうつ病患者に三環系抗うつ薬(amitriptylineあるいはdesipramine)を投与し、投与6週後の治療反応性を検討したが、投薬前のREM潜時が短縮(65分未満)した群(n=20)では80%が治療に反応したのに対し、投薬前のREM潜時短縮がみられなかった群(n=22)では50%しか反応しなかったことを示し、投薬前のPSGでのREM潜時短縮は良好な抗うつ効果を予測する指標であると考えた。しかし、responder群(n=27)では、投薬前のREM潜時が平均 69.4 ± 29.3 分、non-responder群(n=15)では平均 79.5 ± 20.4 分であり、両群で投薬前のREM潜時に統計学的な有意差は認めなかった。

一方、Kupferらの研究では、投薬前のREM潜時は、responder群が平均 57.4 ± 6.2 分であるのに対し、non-responder群では平均 39.2 ± 5.6 分と有意に短縮しており、Rushらの研究結果とは逆の結果であり、投薬前にREM潜時短縮が著しい症例ではうつ病症状が重篤であるために、抗うつ効果が得られにくいと考察している¹³⁾。われわれの8例のみの検討では、投薬前のREM潜時は、responder群(n=5)が平均80.7分、non-responder群が98.6分(n=3)であり、サンプル数が少なく、統計学的な比較はできないが、両群ともに正常閾に近い値であった。これらの研究結果の不一致を考えると、投薬前(drug free 下)のPSG所見のみからでは、投薬後の抗うつ効果を予測することは困難であると考えられる。なお、本研究での投薬前のREM潜時は平均87.4分とほぼ正常閾であり、うつ病患者で特徴的なPSG所見とされてきたREM潜時の短縮⁹⁾を認めなかった。この一つの理由として、本研究では投薬前には一夜のみのPSGしか施行しておらず、第一夜効果(first night effect)による影響も考えられる。

上述したように、うつ病治療における睡眠研究においては、抗うつ薬が睡眠脳波に与える影響だけでなく、治療反応性予測との関連性が注目されてきたが、これまでは三環系抗うつ薬での研究がほとんどであり、SSRIなどの新規抗うつ薬での研究は非常に少ない。Wilsonらは、12名の外来うつ病患者に、携帯用PSG装置を用い

て、ベースライン時(投薬前), fluvoxamine投与2日, 3週, 12週の経時的な睡眠脳波記録を行った²⁰⁾。投与3週(fluvoxamine 100mg/日)後の有意な睡眠指標の変化は, REM潜時の延長(平均56.8分から142.9分), % Stage 1の増加(平均12.0%から18.0%), 睡眠潜時の延長(平均30.0分から48.9分)であり, 睡眠潜時を除いては本研究結果と類似するものであった。さらに彼らはREM潜時の延長だけは12週後も持続したと報告しているが, 12週後の最終評価時点でのresponder群とnon-responder群において, 早期のREM睡眠指標(REM潜時, % Stage REM)に有意差はなく, 早期のREM睡眠変化が治療反応性を予測するようには思えなかったと述べており, われわれの研究結果とは異なっているため, 今後さらなる研究が必要と思われる。

最後に, 本研究で得られたfluvoxamine投与4週時のREM潜時延長(REM睡眠抑制)の程度の相違により治療反応性が異なる点について, 薬理学的観点から若干の考察を加える。REM睡眠は脳幹でのコリン作動性ニューロンにより調節されており, それらはセロトニンおよびノルアドレナリン作動性ニューロンからの入力により抑制される。SSRIでの治療は, REM睡眠の産生と関係のある脳幹領域において, 5HTの早期の増加を引き起こし, コリン作動性ニューロンに抑制的に働き, REM睡眠を抑制することが知られている⁷⁾。本研究でみられた, responder群でのfluvoxamine投与4週時の顕著なREM潜時延長(REM睡眠抑制)は, responder群ではnon-responder群に比べ, 後シナプスでの5HT受容体への刺激がより大きいことを示唆しており, それらが治療反応性の相違をもたらしたと推測される。

しかし本研究は被験者数が少なく, さらにそのサンプルは平均年齢が27.9歳と若年成人に偏っており, 今後幅広い年齢層のうつ病患者で, 症例数を増やし検討していく必要がある。また, 本研究では治療反応性予測のための睡眠ポリグラフ検査(PSG)をfluvoxamine投与4週時に行ったが, もっと早期のPSGにおいても, 同様の結果が得られるかを検討していく必要がある。

5 結論

大うつ病性障害のfluvoxamine療法において, 投与初期の臨床症状から, その後の治療効果を予測することは困難かもしれないが, 睡眠ポリグラフ検査(PSG)を導入することにより, 早期に治療効果を予測でき, より効率的な薬物療法を行える可能性が示唆された。

文献

- 1) American Psychiatric Association : Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) . Am J Psychiatry 157 (Suppl4) : 1-45, 2000
- 2) Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al : An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4 : 561-571, 1961
- 3) Carroll BJ : The dexamethasone suppression test for melancholia. Br J Psychiatry 140 : 292-304, 1982
- 4) Crismon ML, Madhukar T : The Texas Medication Algorithm Project : Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depression Disorder. J Clin Psychiatry 60 : 142-156, 1999
- 5) 土井由利子, 蓑輪真澄, 内山 真ほか : ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. 精神科治療学13 : 755-763, 1998
- 6) Hamilton M : A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatr 23 : 56-62, 1960
- 7) Jones BE : Paradoxical sleep and its chemical / structural substrates in the brain. Neuroscience 40 : 637-656, 1991
- 8) Khan A, Warner HA, Brown WA : Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials : an analysis of the Food and Drug Administration database. Arch Gen Psychiatry 57 : 311-317, 2000
- 9) Kupfer DJ : REM latency ; A psychobiological marker for primary depressive disease. Biol Psychiatry 11 : 159-174, 1976
- 10) Kupfer DJ : The application of EEG sleep for the differential diagnosis and treatment of affective disorders. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 11 : 17-26, 1978

- 11) Kupfer DJ, Foster FG, Reich L et al : EEG sleep changes as predictors in depression. *Am J Psychiatry* 133 : 622-626, 1976
- 12) Kupfer DJ, Spiker DG, Coble PA et al : Depression, EEG sleep, and clinical response. *Compr Psychiatry* 21 : 212-220, 1980
- 13) Kupfer DJ, Spiker DG, Coble PA et al : Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am J Psychiatry* 138 : 429-434, 1981
- 14) Rechtschaffen A, Kales A : A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. U.S. Government Printing Office, Washington DC, 1968
- 15) Rush AJ, Giles DE, Jarrett RB et al : Reduced REM latency predicts response to tricyclic medication in depressed outpatients. *Biol Psychiatry* 26 : 61-72, 1989
- 16) Rush RJ, Kupfer DJ : Strategies and tactics in the treatment of depression. In Gabbard GO (ed) : *Treatment of Psychiatric Disorders*, 3rd ed. American Psychiatric Publishing, Washington DC, pp1417-1439, 2001
- 17) 塩江邦彦, 平野雅己, 神庭重信 : 大うつ病性障害の治療アルゴリズム. 精神科薬物療法研究会編 : 気分障害の薬物治療アルゴリズム. じほう, 東京, pp27, 2003
- 18) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸 : DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引き. 医学書院, 2002
- 19) Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, Hennessey A : Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 14 : 49-63, 1990
- 20) Wilson SJ, Bell C, Coupland NJ et al : Sleep changes during long-term treatment of depression with fluvoxamine -a home-based study. *Psychopharmacology (Berl)* 149 : 360-365, 2000
- 21) 山田和男 : 経過と予後. 上島国利, 樋口輝彦ほか編 : 気分障害. 医学書院, 東京, pp191-200, 2008

*

*

*

うつ病患者の不眠に対する超短時間型と長時間型ベンゾジアゼピン(BZ)系睡眠薬の有用性の検討

内村 直尚

久留米大学医学部精神神経科 教授

はじめに

うつ病においては、睡眠障害が高い頻度で併発する。睡眠障害の中でも不眠は、患者の苦痛が大きいと、抗うつ薬と並行して睡眠薬による治療も臨床上必要となる場合が多い。睡眠薬は、血中濃度半減期の長短によって分類され、不眠の症状に応じた使い分けが推奨されている¹⁾。うつ病に伴う不眠では中途・早朝覚醒が特徴的で重篤度にも相関する症状と考えられている。うつ病患者の不眠、特に中途・早朝覚醒に対して睡眠薬を用いる場合は、半減期による使い分けから考えると、半減期の長い(長時間型)睡眠薬が適していることとなる。

また、気分障害(大うつ病)に対するわが国の治療アルゴリズムでは、ファーストラインの選択として、選択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)などの抗うつ薬による治療と並行してのベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤の使用が認められているが、4週間以上の併用は、BZ系薬剤による副作用の危険性が有用性を上回るとして、中止することが推奨されている²⁾。一般的に睡眠薬は、半減期により中止のしやすさが異なると考えられ、半減期の長い睡眠薬は短いものより中止しやすいとされる³⁾。このことから、うつ病に伴う不眠にBZ系睡眠薬を用いる場合、アルゴリズムのように4週間に処方限定すると、中止のしやすい長時間型が有利となる可能性が考えられる。

このように、うつ病に伴う不眠に対する薬物治療では、2つの面から長時間型BZ系睡眠薬が有利となる可能性が考えられるが、このことを検証した報告はない。

そこで今回、SSRIで治療を開始するうつ病患者の不眠に対して、長時間型BZ系睡眠薬であるクアゼパムおよび超短時間型BZ系睡眠薬であるトリアゾラムの有用性および不眠が改善した後の薬剤中止の容易さに関して、比較検討を行ったので報告する。

方 法

対象者は、久留米大学病院精神神経科を受診し、DSM-IV-TRにより大うつ病と診断された外来患者20名である。大うつ病の診断後、パロキセチン(10mgから開始し、40mg/日まで1週ごとに増量した後、40mg/日を維持)1回×夕食後を処方すると同時に、トリアゾラム(0.125mg/日から開始、4日後に増・減量を判断し、用量固定)か、クアゼパム(15mg/日から開始、4日後に増・減量を判断し、用量固定)のどちらかを就寝前に処方した。どちらの睡眠薬にするかは、患者の受診順に交互に割り振った。

睡眠薬を4週間処方した時点で、患者の不眠が改善しており、さらに睡眠薬の減量に対する患者の同意が得られた場合に、減量を開始した。減量に際しては、各睡眠薬の特性を考慮した減量法をそれぞれの処方患者に用いた。すなわち、超短時間型睡眠薬であるトリ

アゾラムでは、4週ごとに4分の1ずつ用量を減らし、最終的に中止した(漸減法、図1)。一方、長時間型睡眠薬であるクアゼパムでは、まず4分の1量ずつの漸減法を用いて半錠まで減らした後、4週ごとに服薬日の間隔を1日、2日と空けていき、最終的に中止した(漸減法+隔日法、図2)。

睡眠状態については患者記入式の間診票(表1)および睡眠日誌を用い、うつ病の状態についてはハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)を用いた。両評価とも、投与前、投与開始1週後、2週後、4週後、6週後、8週後に行い、経過を追った。

薬効評価として睡眠問診点数およびHAM-Dの総得点の服薬前からの変化量を、最終評価時点である8週

後、途中経過の検出である1および2週後に対して、評価した。各時点で両群間の差を検討した。それぞれの解析には、服薬前からの変化については対応あり、群間の比較については対応のないStudentのt検定をそれぞれ用い、いずれも有意水準5%未満を有意差ありと判断した。

結 果

それぞれの睡眠薬を処方した患者群の、治療開始前の背景には、いずれの項目にも両群間に差はなかった(表2)。

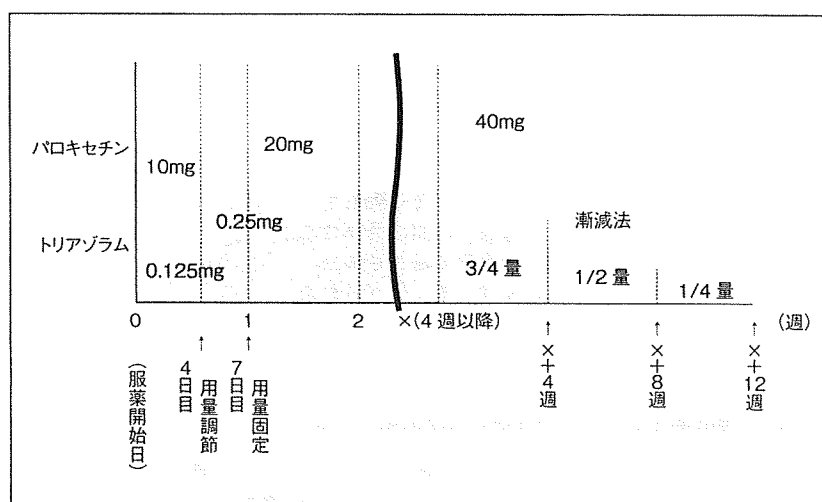


図1 超短時間型睡眠薬処方患者への処方計画

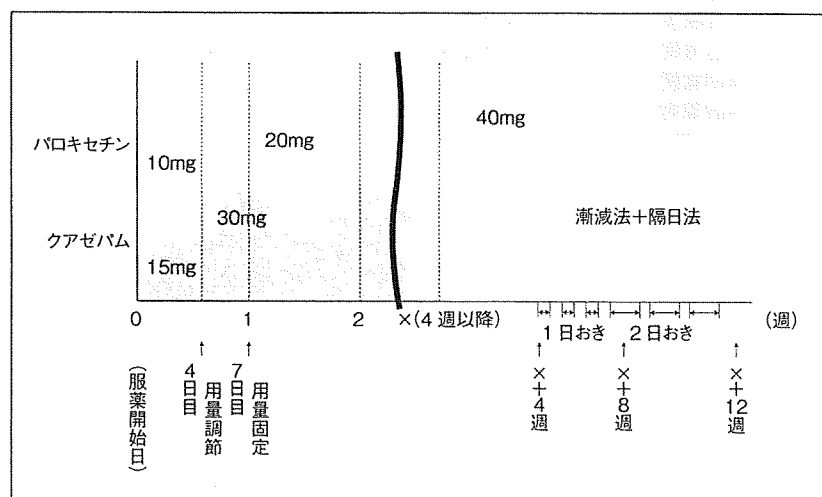


図2 長時間型睡眠薬処方患者への処方計画

表1 問診票

入眠障害	寝つき*	1. すぐ眠ってしまった(15分以内)	1
		2. 少し時間がかかった(15～30分)	2
		3. かなり時間がかかった(30～60分)	3
		4. なかなか寝つけなかった(61分以上)	4
熟眠障害	睡眠状態*	1. ぐっすり眠れた	1
		2. 普通に眠れた	2
		3. あまり眠れなかった	3
		4. ほとんど眠れなかった	4
	夢の回数	1. みなかった	1
		2. みたような気がする	2
		3. 少しみた	3
		4. 多くみた	4
	夢の内容	1. 嫌な夢ではない	1
		2. 嫌な夢だった	2
中途覚醒	中途覚醒の回数*	1. なし	1
		2. 1回	2
		3. 2～4回	3
		4. 5回以上	4
	中途覚醒後の寝つきの状態	1. 起きなかった	1
		2. すぐ眠れた	2
		3. 少したってから眠れた	3
		4. なかなか寝つけなかった	4
早朝覚醒	覚醒時刻*	1. 普通より長く眠れた	1
		2. 普通の時間に目がさめた	2
		3. やや早く目がさめた	3
		4. 非常に早く目がさめた	4

*睡眠状態の評価に使用した項目

表2 睡眠薬を処方した患者群の治療開始前背景

	トリアゾラム群	クアゼバム群	有意差
人数	10名(男5, 女5)	10名(男5, 女5)	N.S.
年齢	52.0 ± 8.5歳	51.7 ± 9.2歳	N.S.
HAM-D総スコア	24.5 ± 5.6	24.0 ± 5.4	N.S.
〈睡眠状態〉			
入眠障害	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.4	N.S.
中途覚醒	3.7 ± 0.5	3.8 ± 0.4	N.S.
早朝覚醒	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.3	N.S.
熟眠障害	3.7 ± 0.5	3.8 ± 0.4	N.S.

うつ病症状について

HAM-Dの総得点は、いずれの群も1週後から有意に減少し、8週後にはほぼ最低となった(図3)。2週後にはクアゼパム群がトリアゾラム群より有意に優れていた($p < 0.05$)。

睡眠状態について

入眠障害は、両群とも1週後から有意な改善がみられ(トリアゾラム群およびクアゼパム群： $p < 0.01$)、8週目には全例で症状が消失した。両群間の効果に差はなかった(図4)。熟眠障害に対しては、クアゼパム群で1週後から($p < 0.05$)、トリアゾラム群で2週後から($p < 0.05$)、有意な改善がみられたが、8週後でも両群のスコアはトリアゾラム群 2.4 ± 0.49 、クアゼパム群

2.2 ± 0.40 (平均値 $\pm$ SD)と、改善効果は限定的で、両群間に差はなかった(図5)。中途覚醒については、両薬剤とも1週後から有意な改善がみられたが(トリアゾラム群およびクアゼパム群： $p < 0.01$)、1, 2, 8週後のすべての時点でクアゼパム群の改善がトリアゾラム群を有意に上回った(各時点とも $p < 0.01$, 図6)。早朝覚醒については、トリアゾラム群は2週後から($p < 0.05$)、クアゼパム群は1週後から($p < 0.01$)改善がみられ、1, 2週後の効果はクアゼパム群で優れていたが(両時点とも $p < 0.01$)、8週後には両群間に差はなかった(図7)。HAM-Dの睡眠状態に関連する3項目を別にして解析を行った結果、HAM-Dの睡眠以外の項目では両薬剤の数値に有意差がなかった(図8)。

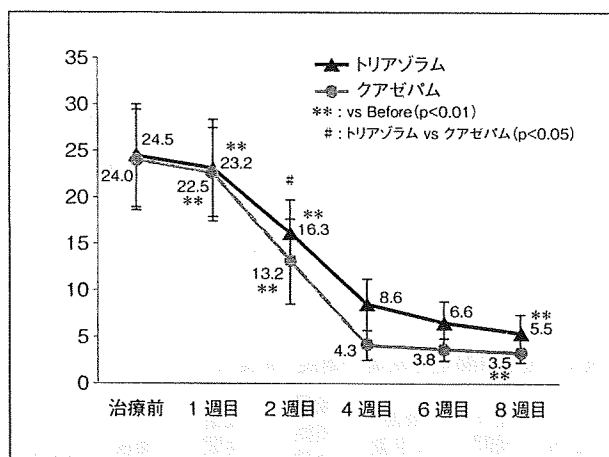


図3 HAM-D総スコア

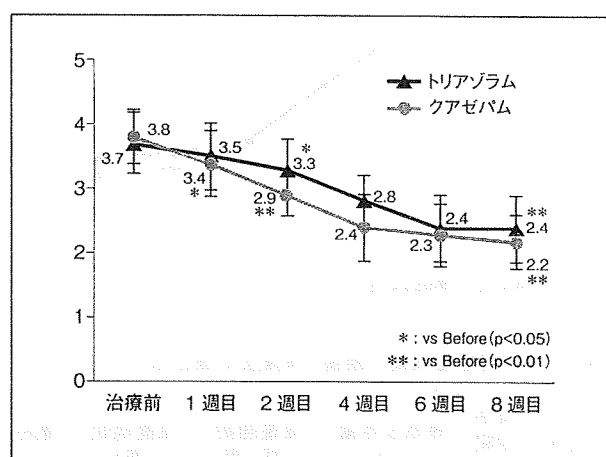


図5 熟眠障害

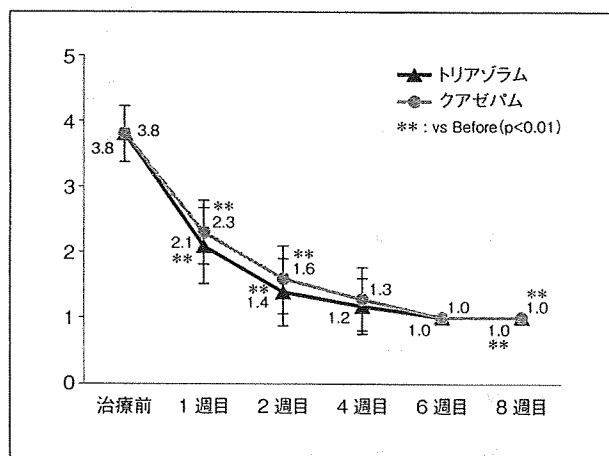


図4 入眠障害

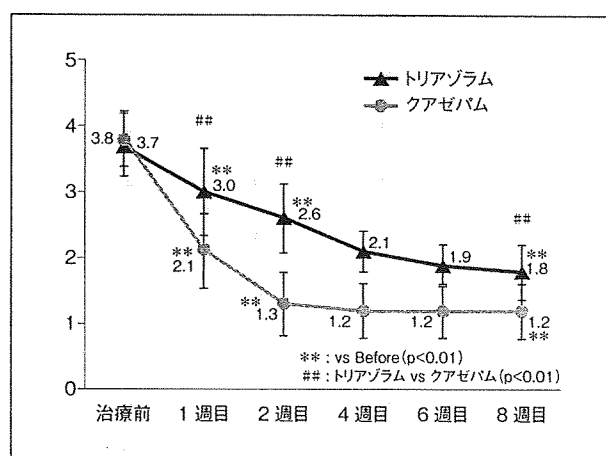


図6 中途覚醒

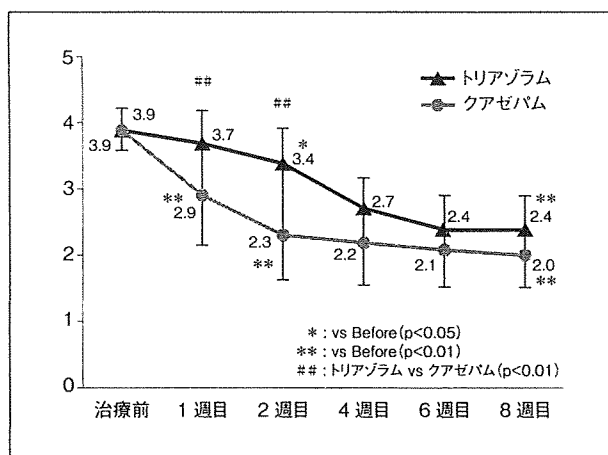


図7 早朝覚醒

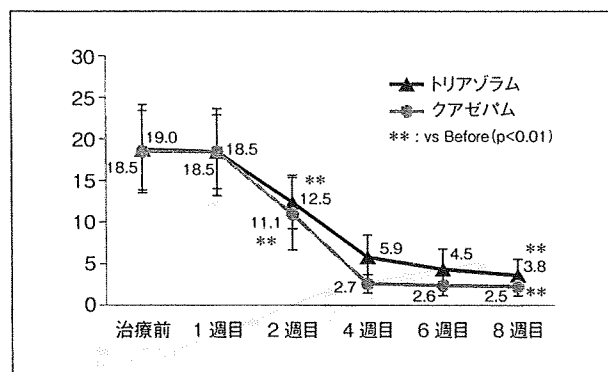


図8 HAM-D (睡眠以外)

表3 長時間型睡眠薬の離脱(漸減法十隔日法)

症例	投与期間(週)	最高投与量(mg)	減量開始時期(週)	減量期間(週)	離脱
1	20	30	8	12	○
2	20	30	8	12	○
3	22	30	10	12	○
4	20	15	8	12	○
5	20	15	8	12	○
6	20	15	8	12	○
7	20	15	8	12	○
8	22	15	10	12	○
9	20	15	8	12	○
10	22	15	10	12	○

睡眠薬の中止について

両群の全症例で、治療開始8～12週後に不眠症状が改善・安定した(表3, 4)。全症例から減量に対する同意が得られ、減量・中止を試みることができた。その結果、クアゼパム群では全10例が中止に成功した(表3)。一方、トリアゾラム群10例では中止に成功したのは4例であった。中止に失敗した6例について、クアゼパムへの置換後、同様の方法で減量・中止を試みたところ、6例中5例が中止できた(表4)。

考 察

うつ病には睡眠障害、中でも不眠が高頻度で存在し、中途・早朝覚醒が特徴的な症状である。睡眠薬はその薬物動態学的特徴、すなわち血中濃度半減期の長短によって分類され、不眠の症状に対して、入眠障害には半減期の短い睡眠薬、中途・早朝覚醒には半減期の長い睡眠薬を使用することが推奨されている¹⁾。このことから、うつ病で見られる中途・早朝覚醒の治療にも、半減期の長い睡眠薬がより効果的である可能性が推定されるが、現在までにその検証は行われていない。

うつ病に伴う不眠では、不眠治療だけでなく、原疾患であるうつ病の治療を行うことが必須である³⁾。一

表4 超短時間型睡眠薬の離脱(漸減法)

症例	投与期間(週)	最高投与量(mg)	減量開始時期(週)	減量期間(週)	離脱	クアゼパムへの置換後の離脱
1	20	0.25	8	12	× (0.125)	○
2	20	0.25	8	12	× (0.125)	○
3	24	0.125	12	12	× (0.125)	×
4	22	0.125	10	12	× (0.125)	○
5	20	0.125	8	12	○	—
6	20	0.125	8	12	○	—
7	22	0.125	10	12	○	—
8	20	0.25	8	12	× (0.125)	○
9	24	0.25	12	12	× (0.125)	○
10	20	0.125	8	12	○	—

*離脱の項の数値はクアゼパム置換時のトリアゾラム投与量(mg)

般に、抗うつ薬の効果発現には1-2週間必要であることから、対症療法ではあるものの、うつ病の治療初期の治療継続性を高めるために、BZ系薬剤の併用が有用とされている²⁾。一方で「うつ病が改善すれば、不眠も改善するため、特に睡眠薬を処方する必要はない」とする考えがあるが、うつ病の治療によってうつ病の症状が改善した後に必ずしも不眠は改善しない。抑うつ症状が改善した後まで不眠症状が残る症例は臨床でしばしば経験するところである。最近では不眠を含む残遺症状がうつ病の再燃リスクとなることも報告されている⁴⁾。これらのことから、うつ病患者に不眠が見られる場合、抗うつ薬による治療と並行して、BZ系睡眠薬による治療を行うことは、今日でも有用と考えてよいであろう。

今回我々は、うつ病に伴う不眠に対して、抗うつ薬パロキセチンの処方開始時に、超短時間型睡眠薬であるトリアゾラムと長時間型睡眠薬であるクアゼパムを併用し、不眠に対する有効性、抗うつ効果に及ぼす影響、ならびに不眠が改善した後の中止の容易さについて比較検討した。

両睡眠薬の半減期の違いから、血中濃度が定常状態になり効果が最大になると予測されるまでの期間が異なり、効果発現の早さにも違いが出る可能性が予想された。そこで、今回の検討では、両睡眠薬の不眠に対する有効性および抗うつ効果に及ぼす影響の評価について、通常の最終効果判定に加え、両剤の血中濃度が定常状態になる時期で効果の比較を行った。具体的には、統一プロトコルによる最終効果判定の8週後に加え、超短時間型トリアゾラムの血中濃度が定常状態になると予想される1週後、長時間型クアゼパムの血中濃度が定常状態になる2週後に、薬剤間で比較検討を行うこととした。

その結果、睡眠状態に関しては、入眠障害、熟眠障害に対しては薬剤間の効果に明らかな差は認められなかった一方で、中途覚醒、早朝覚醒については薬剤間の効果に有意な差がみられた。すなわち、中途覚醒については1、2、8週後の時点で、早朝覚醒については1、2週後の時点でクアゼパム群の効果がトリアゾラム群より上回った。

本研究では例数が両群各10例と不十分で、睡眠状態の評価に睡眠時脳波測定 (PSG) やアクチグラムによる活動度測定などの客観的方法を用いていない点などに

問題はあるものの、両薬の睡眠に対する効果の違いが正しいとすれば、従来言われている不眠の症状別に半減期の長短を対応させた睡眠薬を選択するのが合理的、つまり中途・早朝覚醒には半減期の長い睡眠薬がより適することが、うつ病に伴う不眠に対してあてはまることを初めて示唆したデータといえるであろう。

うつ病症状に対しては、両群ともに8週後にHAM-D総得点がほぼ最低まで改善した。うつ病に伴う不眠治療薬としての両薬剤は、半減期の長短に関わらずパロキセチンの抗うつ効果に悪影響を及ぼさないことが確認され、抗うつ薬の治療初期にBZ系薬剤の併用が有益なことを示唆した結果といえよう。

ただ、うつ病患者にとっては、十分な治療期間後にどこまで改善するかという点に加え、治療開始からどれだけ早く治療効果が現れ、苦しい症状から逃れられるかという点がQOLの改善だけでなく治療アドヒアランスの観点からも重要となる。そこで、うつ病症状の経過についてHAM-D総得点の推移をみると、両薬剤で違いが見られた。すなわち、2週後にクアゼパム群におけるHAM-D総得点はトリアゾラム群のそれを有意に下回っていたことから、パロキセチンにクアゼパムを併用した場合、トリアゾラムの併用よりもパロキセチンの抗うつ効果の発現が早くなる可能性が示唆された(図3)。つまり、両薬剤は同じBZ系睡眠薬ではあるが、抗うつ薬に併用した場合にその抗うつ効果の立ち上がりに違いが生じる可能性を示したものと考えられる。抗うつ薬に睡眠薬を併用することで抗うつ薬の効果が増強されることは大うつ病や全般性不安障害で報告されているが^{5) 6)}、併用する睡眠薬の違いで、抗うつ薬の効果発現に差が出る可能性は、恐らく本研究が初めて示した。

HAM-Dの評価項目の中には睡眠状態を評価する項目があるために、この部分を除外して解析を行った。その結果、HAM-Dの睡眠状態以外の項目では両薬剤の数値に有意差はなかった。このことは、両睡眠薬の特性の違いがもたらす不眠改善効果の違いが、抗うつ薬の抗うつ効果として評価される全体像への影響が大きいことを意味すると考えられる。睡眠状態以外の抗うつ効果については、超短時間型の睡眠薬と抗うつ薬との併用でプラセボと比較して有意な改善が報告されているが⁵⁾、今回の検討では、睡眠薬の特性が異なっても実薬同士の比較だったため、効果に差が出なかつ

Sleep Findings in Young Adult Patients with Posttraumatic Stress Disorder

Mitsunari Habukawa, Naohisa Uchimura, Masaharu Maeda, Nozomu Kotorii, and Hisao Maeda

Background: Laboratory sleep studies in posttraumatic stress disorder (PTSD) have not provided consistent evidence of sleep disturbance, despite apparent sleep complaints. Most of these studies have investigated middle-aged chronic PTSD subjects with a high prevalence of comorbidities such as substance dependence and/or personality disorder.

Methods: Ten young adult PTSD patients (aged 23.4 ± 6.1 years) without comorbidities of substance dependence and/or personality disorder underwent 2-night polysomnographic recordings. These sleep measures were compared with those of normal control subjects and were correlated with PTSD symptoms.

Results: Posttraumatic stress disorder patients demonstrated significantly poorer sleep, reduced sleep efficiency caused by increased wake time after sleep onset, and increased awakening from rapid eye movement (REM) sleep (REM interruption). We found significant positive correlations between the severity of trauma-related nightmare complaints and the percentage of REM interruption, as well as wake time after sleep onset.

Conclusions: The results indicate that trauma-related nightmares are an important factor resulting in increased REM interruptions and wake time after sleep onset in PTSD.

Key Words: Increased wake time after sleep onset, posttraumatic stress disorder, REM interruption, sleep disturbance, trauma-related nightmares, young adult sample

Impaired sleep is a common complaint among patients with posttraumatic stress disorder (PTSD). However, laboratory sleep studies of PTSD have not provided consistent evidence of sleep disturbances. Most studies have tested middle-aged chronic PTSD subjects typically decades after the traumatic events, except for a handful of studies that were conducted during the immediate aftermath of trauma (Lavie 2001). There are likely a number of factors affecting sleep when PTSD persists for many years. Possible factors considered to explain the discrepancies of objective findings may include differences of 1) the amount of time since the trauma, 2) the age of subjects, 3) the source of the trauma, 4) the acuity of the trauma, 5) many comorbid psychiatric disorders, 6) comorbidities of substance dependence, and 7) the administration of psychotropic medications.

Therefore, we investigated young adult and drug-naïve or drug-free PTSD patients without comorbidities of substance dependence and/or personality disorders, although we could not exclude patients with concomitant major depressive disorder due to its high prevalence. We tested polysomnographic recordings within 1 to 3.5 years after the trauma in these patients and correlated sleep measures with PTSD symptoms.

Methods and Materials

Ten PTSD patients were recruited from the inpatient unit and outpatient clinic in the Department of Neuropsychiatry, Kurume University Hospital. The diagnoses of all patients were confirmed

as PTSD according to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (American Psychiatric Association 1994) criteria and by exceeding the cutoff value of 50 for the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) (Blake *et al.* 1995). Subjects with comorbidities of substance dependence and/or personality disorders and those who could not be kept off psychotropic medication for at least 2 weeks prior to this study were excluded. Table 1 shows the background of all PTSD patients. Six of 10 patients had never been treated with any psychotropic medications. Four patients (patients 3, 5, 6, and 8) had been receiving a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or benzodiazepines and were required to undergo a washout period of at least 2 weeks.

Control data were obtained from 10 age- and sex-matched healthy subjects. The control subjects were recruited from medical school students and through newspaper advertisements. Their average age was 24.4 ± 9.7 years, which did not significantly differ from that of the PTSD patients. All patients and control subjects were free of physical diseases and other sleep disorders. Written informed consent was obtained from both groups.

All subjects underwent 2 consecutive nights of standard polysomnographic study. They went to bed at their chosen time, and all woke up naturally without an alarm. The records were hand-scored in 20-second epochs according to the criteria of Rechtschaffen and Kales (1968) by a technician blind to the subject's identity.

The extracted sleep measures included indices of sleep initiation and maintenance, sleep architecture, and rapid eye movement (REM) latency, REM interruption (minutes), percentage of REM interruption (%), and REM density. Rapid eye movement periods were determined according to the recently reported procedure (Mellman *et al.* 2002). For each REM period, we determined REM interruptions by summing the intrusive wake times during the REM period and adding the subsequent wake time to the last epoch of REM period before emerging to more than 2 minutes of non-REM sleep. However, if final awakening was derived from the final REM period, the subsequent wake time was not included as REM interruptions. Rapid

From the Department of Neuropsychiatry, Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan.

Address reprint requests to Mitsunari Habukawa, M.D., Department of Neuropsychiatry, Kurume University School of Medicine, 67 Asahimachi Kurume, Fukuoka, 830-0011 Japan; E-mail: hmitsu@med.kurume-u.ac.jp.

Received August 31, 2006; revised December 25, 2006; accepted January 17, 2007.

0006-3223/07/\$32.00
doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.007

BIOL PSYCHIATRY 2007;62:1179–1182
© 2007 Society of Biological Psychiatry

Table 1. Background of PTSD Subjects

Case	Age (years)	Sex	Nature of Trauma	Time Since Trauma (months)	Concurrent Diagnoses	Trauma-Related Nightmare	Total Score in CAPS
1	18	M	Sea accident	8	MDD, PD	+	96
2	18	M	Sea accident	8	MDD	—	78
3	19	M	Sea accident	21	MDD	+	77
4	25	F	Vehicle crash	3	MDD	+	84
5	36	F	Vehicle crash	40	—	+	83
6	19	F	Vehicle crash	19	MDD	+	107
7	23	M	Vehicle crash	3	—	—	60
8	31	F	Vehicle crash	39	MDD	+	108
9	25	F	Rape survivor	10	MDD, PD	+	66
10	23	M	Fire accident	4	MDD	+	83
Mean	23.4			15.4			84.4
SD	6.1			14.1			17.1

CAPS, Clinician-Administered PTSD Scale; F, female; M, male; MDD, major depressive disorder; PD, panic disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder.

eye movement interruption was calculated as the sum of REM interruptions for each REM period and the percentage of REM interruption was defined as (REM interruption [min]/total REM time [min] + REM interruptions [min]) $\times$ 100. Rapid eye movement density was determined by calculating the percentage of 2-second intervals containing at least one horizontal eye movement.

Sleep measures from the second night in both groups were compared by Mann-Whitney *U* test, with .05 as the level of significance. Furthermore, sleep measures were correlated with the total score and subscale scores in CAPS by Spearman rank correlation, with .05 as the level of significance. Multiplicity controlling experimental-wise *p*-value was not applied, since the correlation analysis was performed in an exploratory manner.

Results

The average bedtime of the PTSD subjects (11:01 PM) did not significantly differ from that of the control subjects (10:56 PM). Table 2 shows the comparison of sleep data between both groups. Rapid eye movement interruption and the percentage of REM interruption in the PTSD group was significantly increased compared with the control group. The PTSD group demon-

strated significantly reduced sleep efficiency caused by increased wake time after sleep onset. The percentage of slow-wave sleep (SWS) in the PTSD group was significantly decreased compared with the control group. An apnea-hypopnea index in the PTSD group did not significantly differ from the control group (.93 and 1.23 events per hour).

Table 3 shows the correlations between the total score and subscale scores in CAPS and polysomnographic data. There were significant positive correlations between the nightmare score (Criterion B-2) and the percentage of REM interruption, as well as wake time after sleep onset ($R = .82$, $p = .0142$ and $R = .71$, $p = .0358$, respectively). There were significant negative correlations between the nightmare score (Criterion B-2) and sleep latency. In addition, there was a significant negative correlation between the avoidance of stimuli (Criterion C) and total sleep time.

Discussion

The presence of repeated nightmares in PTSD has been hypothesized as a dysfunction of REM sleep mechanisms (Ross *et al.* 1989) and several studies have reported elevated REM sleep phasic events such as greater REM density and motor activity

Table 2. Comparison of Sleep Data Between PTSD and Control Groups

Measurement	PTSD Group (<i>n</i> = 10)		Control Group (<i>n</i> = 10)		Analysis <i>p</i> Value
	Mean	SD	Mean	SD	
Total Sleep Time (min)	450.3	76.0	466.7	72.4	n.s.
Sleep Efficiency (%)	85.5	2.5	94.9	2.1	.0002
Sleep Latency (min)	25.6	21.0	12.9	7.5	n.s.
Waking Time After Sleep Onset (min)	35.9	19.7	11.1	6.6	.0041
Number of Arousals	22.7	10.1	12.1	7.3	.0280
Stage 1 Sleep (%)	11.6	5.7	6.8	2.8	n.s.
Stage 2 Sleep (%)	52.5	10.2	50.6	8.2	n.s.
Stage 3 and 4 Sleep (%)	7.9	7.4	18.1	7.9	.0041
REM Sleep (%)	20.7	4.6	22.7	4.9	n.s.
REM Latency (min)	88.8	37.3	92.5	46.0	n.s.
REM Density (%)	30.8	9.0	25.6	7.0	n.s.
REM Interruption (min)	12.8	12.1	2.3	1.8	.0354
Percentage of REM Interruptions (%)	10.6	8.1	2.2	1.8	.0247

Analysis, Mann-Whitney *U* Test.

n.s., nonsignificant; PTSD, posttraumatic stress disorder; REM, rapid eye movement.

Table 3. Correlations Between the Total Score and Subscale Scores in CAPS and Polysomnographic Data

	TST (min)	SE (%)	SL (min)	WASO (min)	Number Arousals	%SWS (%)	REM Density (%)	Percentage of REM Interruptions (%)
Total Score in CAPS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Re-experiencing (Criterion B)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Nightmare (Criterion B-2)	n.s.	n.s.	-.78 ($p = .014$)	.71 ($p = .036$)	n.s.	n.s.	n.s.	.82 ($p = .014$)
Avoidance of Stimuli (Criterion C)	-.65 ($p = .049$)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Hyperarousal (Criterion D)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Difficulty Initiating and Maintaining Sleep (Criterion D-1)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

The correlation coefficient and p value by Spearman's rank correlation are shown.

CAPS, Clinician-Administered PTSD Scale; n.s., nonsignificant; REM, rapid eye movement; SE, sleep efficiency; SL, sleep latency; SWS, slow wave sleep; TST, total sleep time; WASO, wake-time-after-sleep-onset.

during REM sleep in chronic combat-related PTSD patients (Mellman *et al.* 1997; Ross *et al.* 1994a, 1994b).

One of the most notable findings in this study is the observation of REM interruption in PTSD patients, replicating the results of two recent studies (Breslau *et al.* 2004; Mellman *et al.* 2002). Mellman *et al.* (2002) tested prospective polysomnographic recordings in 21 injured subjects within a month of injury and found a more fragmented pattern of REM sleep in subjects developing PTSD by calculating the average duration of continuous REM sleep. Breslau *et al.* (2004) compared polysomnographic measures between 71 lifetime PTSD subjects and 212 control subjects in a community sample and reported increased brief arousal from REM sleep in PTSD subjects by calculating the rate per hour of shifts to stage 1 sleep and waking from REM sleep.

Another noteworthy observation is the significant positive correlation between the severity of trauma-related nightmares and the percentage of REM interruptions, as well as wake time after sleep onset. Adapting the REM sleep measures in the aforementioned studies (Breslau *et al.* 2004; Mellman *et al.* 2002) to our small sample, we could not find significant correlations between the nightmare score and those measures. Therefore, it may be important that the measurements of fragmented REM sleep should include not only intrusive wake times during the REM period but also the subsequent wake time to REM period to understand the relationships between nightmares and REM mechanisms in PTSD.

We do not have sufficient explanation for the negative correlations between trauma-related nightmares and sleep latency, but they may be in part related to prior observations that nightmares are rarely observed in the sleep laboratory (Fisher *et al.* 1970; Hartmann 1984) and the "guarded environment" may facilitate sleep initiation for patients with frequent nightmares. Regarding the negative correlations between the avoidance of stimuli and total sleep time, we speculate that avoidance symptoms may result in decreased going out into the sun and consequently produce reduced total sleep time.

Generally, our PTSD patients demonstrated unequivocal sleep maintenance impairments, along with decreased slow-wave sleep. These results diverge from most previous studies (Hurwitz *et al.* 1998; Klein *et al.* 2002; Ross *et al.* 1994a, 1994b). These different findings may be mainly due to the high sleep efficiency (94.9%) of the control group in this study; however, in fact, we found significant improvements of these sleep measures, along with the amelioration of PTSD symptoms after psychotropic medication (unpublished data).

Our PTSD subjects were young adult and drug-naïve or drug-free PTSD patients without history of substance dependence; therefore, they may be vulnerable to PTSD-related sleep disturbances. They demonstrated no evidence of sleep apnea, although several previous studies tested middle-aged patients with chronic PTSD and reported a high incidence of sleep-related breathing disorders (Krakow *et al.* 2001). These different findings may result from differences of the age of subjects among studies.

Finally, confidence in these findings is tempered by several study limitations. The first limitation is the modest sample size in this study. The second limitation is the high comorbidity (80%) of major depressive disorder (MDD); therefore, we could not determine particularly whether the decreased percentage of SWS was derived from PTSD or concomitant MDD. Other limitations include the differences in the amount of time since the trauma and trauma characteristics. Despite these limitations, our findings suggest that trauma-related nightmares may be an important factor resulting in REM interruptions and wake time after sleep onset in PTSD. Attempts to test these findings under controlled conditions in larger samples may further advance the understanding of the relationship between sleep and PTSD.

We thank Jyunji Tanaka, M.D., for providing control polysomnographic data and Tatsuyuki Kakuma, Ph.D., for help with the statistical analysis. We are indebted to Hiroo Kuwahara for technical assistance.

American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.

Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, *et al.* (1995): The development of a Clinician-Administered PTSD scale. *J Trauma Stress* 8:75–90.

Breslau N, Roth T, Burduvali E, Kapke A, Schultz L, Roehrs T (2004): Sleep in lifetime posttraumatic stress disorder: A community-based polysomnographic study. *Arch Gen Psychiatry* 61:508–516.

Fisher C, Byrne J, Edwards A, Kahn E (1970): A psychophysiological study of nightmares. *J Am Psychoanal Assoc* 18:747–782.

Hartmann E (1984): *The Psychology and Biology of Terrifying Dreams*. New York: Basic Books.

Hurwitz TD, Mahowald MW, Kuskowski M, Engdahl BE (1998): Polysomnographic sleep is not clinically impaired in Vietnam combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 44: 1066–1073.

Klein E, Koren D, Arnon I, Lavie P (2002): No evidence of sleep disturbance in posttraumatic stress disorder: A polysomnographic study in injured victims of traffic accidents. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 39:3–10.

- Krakov B, Melendrez D, Pedersen B, Johnston L, Hollifield M, Germain A, *et al.* (2001): Complex insomnia: Insomnia and sleep-disordered breathing in a consecutive series of crime victims with nightmares and PTSD. *Biol Psychiatry* 49:948–953.
- Lavie P (2001): Current concepts: Sleep disturbances in the wake of traumatic events. *N Engl J Med* 345:1825–1832.
- Mellman TA, Bustamante V, Fins AI, Pigeon WR, Nolan B (2002): REM sleep and the early development of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 159:1696–1701.
- Mellman TA, Nolan B, Hebding J, Kulick-Bell R, Dominguez R (1997): A polysomnographic comparison of veterans with combat-related PTSD, depressed men, and non-ill controls. *Sleep* 20:46–51.
- Rechtschaffen A, Kales A (1968): *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- Ross RJ, Ball WA, Dinges DF, Kribbs NB, Morrison AR, Silver SM, *et al.* (1994a): Rapid eye movement sleep disturbance in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 35:195–202.
- Ross RJ, Ball WA, Dinges DF, Kribbs NB, Morrison AR, Silver SM, *et al.* (1994b): Motor dysfunction during sleep in posttraumatic stress disorder. *Sleep* 17:723–732.
- Ross RJ, Ball WA, Sullivan KA, Caroff SN (1989): Sleep disturbance as the hallmark of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 146: 697–707.

不眠症の治療による日中のQOLの改善

—DAY-QOL study—

武村 史¹⁾ 神林 崇¹⁾ 井上雄一²⁾ 内村直尚³⁾
伊藤 洋⁴⁾ 内山 真⁵⁾ 武村尊生¹⁾ 清水徹男¹⁾

1) 秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野 2) 神経研究所附属睡眠学センター
3) 久留米大学医学部精神神経医学 4) 東京慈恵医科大学精神医学 5) 日本大学医学部精神医学系

はじめに

不眠症は日常診療で最も高頻度に遭遇する疾患の一つである。現代社会は「24時間社会」と呼ばれるとおり、生活時間の多様化が進み、それに伴い睡眠時間が短縮しているといわれている。また、現代はストレス化社会とも呼ばれており、不眠の頻度を増す因子の一つとしてあげられる「精神的ストレス」が、不眠症のリスクファクターとしても重要と考えられる¹⁾。

現在、日本人の5人に1人はなんらかの睡眠障害を抱えているといわれている¹⁾。しかし、睡眠障害、とりわけ不眠に悩む人々が多いものの、不眠症状を訴えて医療機関を受診する患者はその一部に過ぎず、多くは適切な治療を受けることなく放置されているのが現状である²⁾。慢性化した不眠は睡眠不足や日中の眠気を引き起こし、日中の認知機能や作業効率を低下させ、社会的な事故を引き起こすリスクを高めることが報告されている³⁾。このように不眠は健康および社会面に大きな影響を及ぼす症状であり、早期に適切な治療を行うことが重要である。

これらの背景のもと、最新の国際睡眠障害分類

(International Classification of Sleep Disorders : ICSD)-2 (2005) では、不眠症の定義として、夜間に眠れないことだけではなく、眠れないことにより「日中の活動に悪影響をきたしている場合」という文言が追加され⁴⁾、不眠に伴う日中のQOL (quality of life) の低下が問題視されるようになってきた。海外では実際に、不眠症患者でQOLが障害されていること、不眠症が重症であるほどQOLの低下も著しいこと、重度不眠症患者におけるQOLはうつ血性心不全やうつなどと同程度に低下していることなどが報告されている^{5, 6)}。しかしながら、睡眠薬による不眠症治療が、日中のQOLに及ぼす影響を検討した報告は少ない。そこで本研究 (Daytime Activity affected by Yesterday's Quality Of sLeep study : DAY-QOL study) では、不眠症患者を対象として、睡眠薬による不眠症の改善が、患者の日中のQOLに及ぼす影響について検討した。なお、本研究における試験薬としては、わが国で汎用されている短時間作用型睡眠薬であるプロチゾラム (以下、BZL) を用いた。



方 法

本研究は国内5施設において実施された多施設オープンラベル法による、当該施設の精神科に通院している20～70歳の患者で、DSM-IVの原発性不眠症(307.42)の診断基準に合致し、過去1ヵ月以上睡眠薬を服用していない患者に対し、本研究の目的を詳細に説明し、文書による同意を得られた25例全員を対象とした。なお、精神神経疾患合併患者、重症筋無力症患者、急性狭隅角緑内障患者、呼吸機能が高度に低下している患者、そのほか担当医師が本研究への参加を不適当とした患者については対象から除外した。

被験者に対し、4週間以上にわたってBZL 0.125mgまたは0.25mgを就寝30分前に一日1回投与した。なお、効果不十分な場合は一日0.5mgまで増量できることとした。また、観察期間中は

BZL以外の睡眠薬、そのほか睡眠に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止した。

評価項目は、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)^{7, 8)}による睡眠障害(不眠)の改善、Short Form-36 Version2 (SF-36v2)^{9, 10)}によるQOLの改善、自己評価式抑うつ性尺度(SDS)^{11, 12)}によるうつ症状の改善とし、BZL投与前および投与終了後に評価した。なお、SF-36は、身体的健康度と精神的健康度とに分け、各々のサマリースコアで評価した。また、安全性評価項目は、観察期間中の有害事象の発現とした。

各評価項目の成績は平均値±標準偏差で表示し、統計学的有意差は、Wilcoxon signed rank testで検定し、有意水準は5%とした。



結 果

対象患者25例(男性14例、女性11例)の年齢は 30.5 ± 12.9 歳、罹病期間は 43.1 ± 40.2 ヵ月であった。投与前の患者背景を表1に示す。BZLの一日投与量は0.125mgまたは0.25mgであり、平均投与期間は37.4日であった。なお、試験薬中止例は

認められず、全例が規定どおりの観察期間を終了した。

PSQIスコアは、11.4(投与前)から5.2(投与後)へ有意に低下し($p < 0.001$)、睡眠障害(不眠)に対して改善が認められた(図1)。6つの下位尺度

表1 患者背景

背景因子		値(構成比)	背景因子		値(構成比)
総症例数		25	SF-36 サマリースコア (身体的健康度)	Mean ± SD min, max	50.7 ± 10.4 27.0, 62.9
性 別	男 性	14 (56.0%)	SF-36 サマリースコア (精神的健康度)	Mean ± SD min, max	42.2 ± 9.2 17.2, 60.4
	女 性	11 (44.0%)			
年 齢 (歳)	Mean ± SD min, max	30.5 ± 12.9 21, 58	SF-36 下位尺度 ・ 身体機能 ・ 日常役割機能 (身体) ・ 体の痛み ・ 全体的健康感 ・ 活 力 ・ 社会生活機能 ・ 日常役割機能 (精神) ・ 心の健康	Mean ± SD	54.6 ± 4.2 44.2 ± 13.5 53.6 ± 8.8 45.4 ± 9.7 42.3 ± 8.3 43.7 ± 14.0 44.3 ± 9.8 42.4 ± 8.6
罹病期間 (月)	Mean ± SD min, max	43.1 ± 40.2 1, 145			
PSQI	Mean ± SD min, max	11.4 ± 2.2 6, 16			
SDS	Mean ± SD min, max	42.4 ± 7.7 28, 57			

のうち睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、日中覚醒困難では有意な改善 ($p < 0.001$) が、睡眠困難では改善傾向 ($p = 0.063$) が認められた。また、総睡眠時間は、BZL投与前には 5.30 ± 1.15 時間であったが、投与後には 6.61 ± 0.83 時間に有意に延長した ($p < 0.0001$)。なお、本研究では全症例に対して睡眠薬が投与されたため、PSQIスコアの集計に際してC6 (眠剤の使用) は除外した。

SF-36については、身体的健康度サマリースコアは50.7から54.6へ増加したが、BZL投与前後で有意な変動は認められなかった (図2a)。一方、精神的健康度サマリースコアは42.2から50.5へ有意に増加し ($p < 0.001$)、精神的健康度の改善が認められた (図2b)。

SDSスコアは42.4から35.4へ有意に低下した ($p < 0.001$)。

なお、本研究において反跳性不眠や依存性症状などを含めた有害事象は認められなかった。

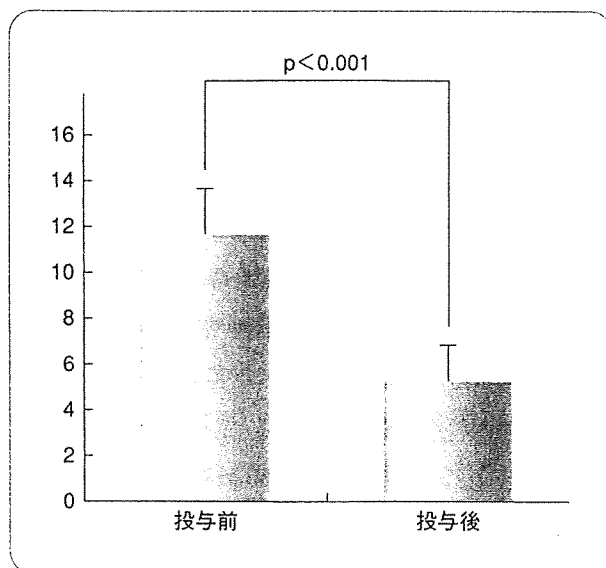


図1 プロチゾラム投与前後のPSQIスコアの変化 (n=25)
※C6 (眠剤の使用) は除外

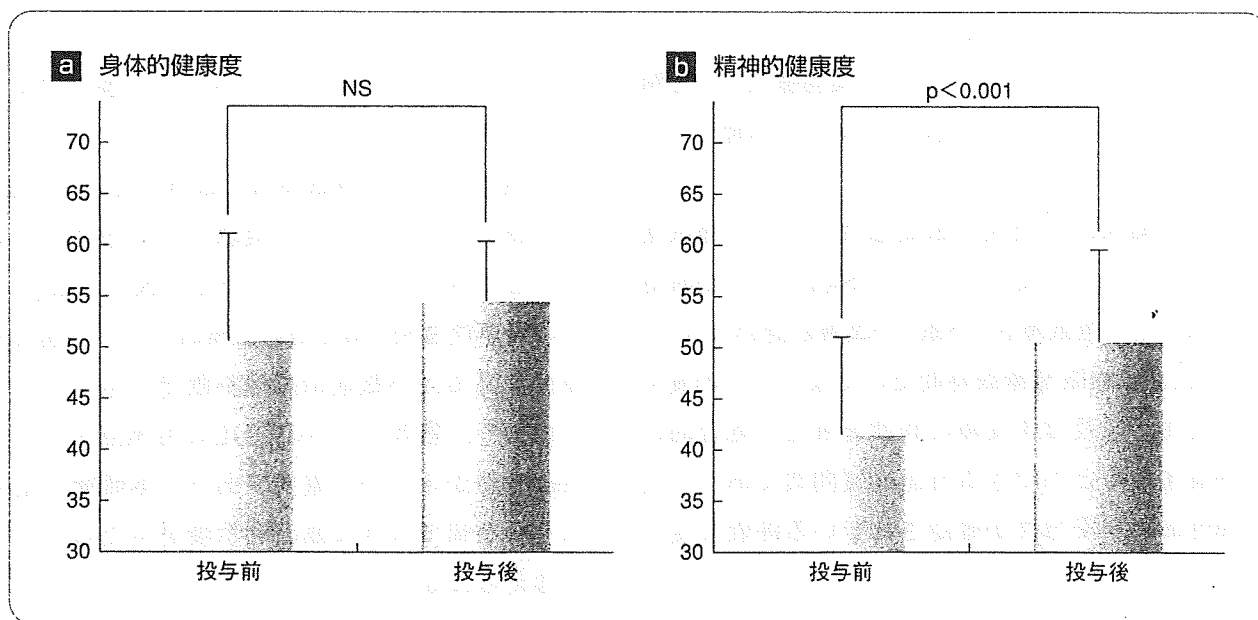


図2 SF-36スコアの変化 (n=25)



考 察

近年、慢性疾患の診断や治療では、症状を改善させ、生命予後を改善するだけでなく、患者の

QOLや治療満足度に留意した治療を行うことが重要視されるようになってきている。慢性的な不

眠は、それ自体が直接的に生命を危険にさらすわけではないが、昼間の眠気を引き起こし、認知機能や作業効率を低下させ、社会的に重大な事故を引き起こすリスクを高めるなど³⁾、日常生活に及ぼす影響度は大きいと考えられる。そのため、不眠患者のQOLの低下が注目され、不眠がQOLに及ぼす影響度が研究されるようになった。Legerら⁵⁾は、睡眠状態が良好な者に比べて、不眠患者ではSF-36で評価した健康関連QOLがあらゆる面で障害されていること、その障害の程度は不眠の重症度と相関することを、またKatzら⁶⁾は、不眠はほかの慢性疾患とは独立してQOLを障害する因子であり、その障害の程度はうつやうっ血性心不全と同レベルであることを報告している。一方で、実際に不眠症に対して薬物治療を行った際に患者のQOLにどのような影響を及ぼすかを検討した報告は、海外ではいくつか報告されているものの¹³⁾、わが国での報告は少ない¹⁴⁾。そこで本研究では、不眠症患者に対して、薬物療法による睡眠障害の改善が日中のQOLに及ぼす影響について検討した。

その結果、原発性不眠症患者に対する睡眠薬(プロチゾラム)投与により、PSQIスコアが有意に低下し、睡眠障害(不眠)の改善が認められた。PSQIは、睡眠を睡眠時間だけでなく、その質や日常生活に及ぼす支障の程度を併せて総合的に評価することのできる自記式質問票であり、信頼性および妥当性が確認されている評価尺度である⁸⁾。

また、SF-36は健康関連QOLの評価に用いられる包括的な評価尺度であり、疾患の種類を問わず、健康に関連したQOLを評価することができる¹⁰⁾。なお、SF-36のスコアの国民標準値は50であり、スコアが低いほどQOLが低下していることになる。本研究において、「身体機能」、「体の痛

み」といった項目をまとめた身体的健康度サマリースコアでは、有意な変動は認められなかった。これは、今回の対象患者では投与開始前の身体的健康度サマリースコアが国民標準値を超えており、身体面でのQOLが障害されていなかったことによると考えられる。一方、精神的健康度サマリースコアは投与開始前において50を大きく下回っていた。不眠症患者では「活力」、「心の健康」といった精神面でのQOLが低下していると従来から指摘されており、それを示す結果であった。このような不眠症患者に対して薬物治療を行った結果、SF-36の精神的健康度サマリースコアは国民標準値にまで有意に改善した。

以上の結果から、不眠症に対する適切な治療を行い睡眠障害を改善することが、不眠症患者の日中のQOLの改善に結びつくことが示された。不眠症治療は生活習慣の是正から始められるが、さらに適切な薬物療法を行うことで、不眠症に悩む患者の症状を早期に改善し、仕事や学業などの日常生活に適応できるようにすることはきわめて重要である。睡眠障害の改善とQOLに関連性があることは従来から経験的に予想されていたことであったが、今回の「DAY-QOL study」はその関連性をSF-36を用いて検討したわが国初の研究である。不眠症治療は不眠そのものの改善に加えて、患者の日中のQOLにも焦点を当てた治療戦略がきわめて重要であり、本研究の結果はその意味で大きな臨床的示唆をもたらすものと考えられる。

なお、今回の研究の限界としては、オープンラベル法でありプラセボを含めた対照薬との効果の比較が検討できていないこと、また、症例数も十分とはいえないことがあげられる。将来の研究においては、二重盲検法など厳密で詳細な手法に基づいた多数例での検討が望まれる。



参考文献

- 1) Kim K, Uchiyama, M Okawa M, et al : An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*, 23 : 41-47, 2000.
- 2) 清水徹男 : 不眠. 総合臨床, 52 : 2961-2966, 2003.
- 3) Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF : The cumulative cost of additional wakefulness : dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26 : 117-126, 2003.
- 4) American Academy of Sleep Medicine : International Classification of Sleep Disorders, revised edition, 2005.
- 5) Leger D, Scheuermaier K, Philip P, Paillard M, Guilleminault C : SF-36 : evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med*, 63 : 49-55, 2001.
- 6) Katz DA, McHorney CA : The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract*, 51 : 229-235, 2002.
- 7) Buysse D, Reynolds CⅢ, Monk T, et al : The Pittsburgh sleep quality index : a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28 : 193-213, 1989.
- 8) 土井由利子, 蓑輪真澄, 内山 真, 大川匡子 : ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学*, 13 : 755-763, 1998.
- 9) Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O' Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L : Validating the SF-36 Health Survey Questionnaire : New outcome measure for primary care. *Britis Med J*, 305 : 160-164, 1992.
- 10) Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K : Translation, adaptation and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiology*, 51 : 1037-1044, 1998.
- 11) Zung WWK : A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiat*, 12 : 63-70, 1965.
- 12) 福田一彦, 小林重雄 : 自己評価式抑うつ性尺度の研究. *精神経誌*, 75 : 673-679, 1973.
- 13) Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA : An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*, 6 : 487-495, 2005.
- 14) 永田勝太郎 : ストレス関連ホルモン, QOL による睡眠障害改善効果の評価—ゾルピデムおよびエチゾラムによる比較—*日本醫事新報*, 4249 : 27-32, 2005.