

201025001A

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者に対する向精神薬の使用実態と
適切な使用方法の確立に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者に対する向精神薬の使用実態と
適切な使用方法の確立に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 高齢者に対する向精神薬の使用実態と適切な使用方法の確立に関する研究 ----- 1
主任研究者 三島 和夫

II. 分担研究報告

1. 日本における向精神薬の処方実態に関する経年的調査 ----- 17
三島 和夫
2. 日本における向精神薬の処方実態に関する経年的調査 2 ----- 67
三島 和夫
3. 日本における睡眠薬の長期服用の実態に関する縦断調査 ----- 89
筒井 孝子, 三島 和夫
4. 向精神薬の長期服用がもたらす転倒骨折リスクに関する薬剤疫学調査 ----- 113
三島 和夫
5. High prevalence of circadian rhythm sleep disorder, irregular
sleep-wake type in patients with senile dementia of Alzheimer's type - 127
Kazuo Mishima
6. 生活習慣病罹患患者における睡眠薬の使用実態に関する調査 ----- 139
兼板 佳孝, 三島 和夫
7. 長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法の開発に関する
多施設共同研究
-薬物離脱後の睡眠覚醒状態及び随伴精神行動障害の転帰の検討- ----- 169
三島 和夫

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 177

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 179

I . 総括研究報告

高齢者に対する向精神薬の使用実態と適切な使用方法の確立 に関する研究

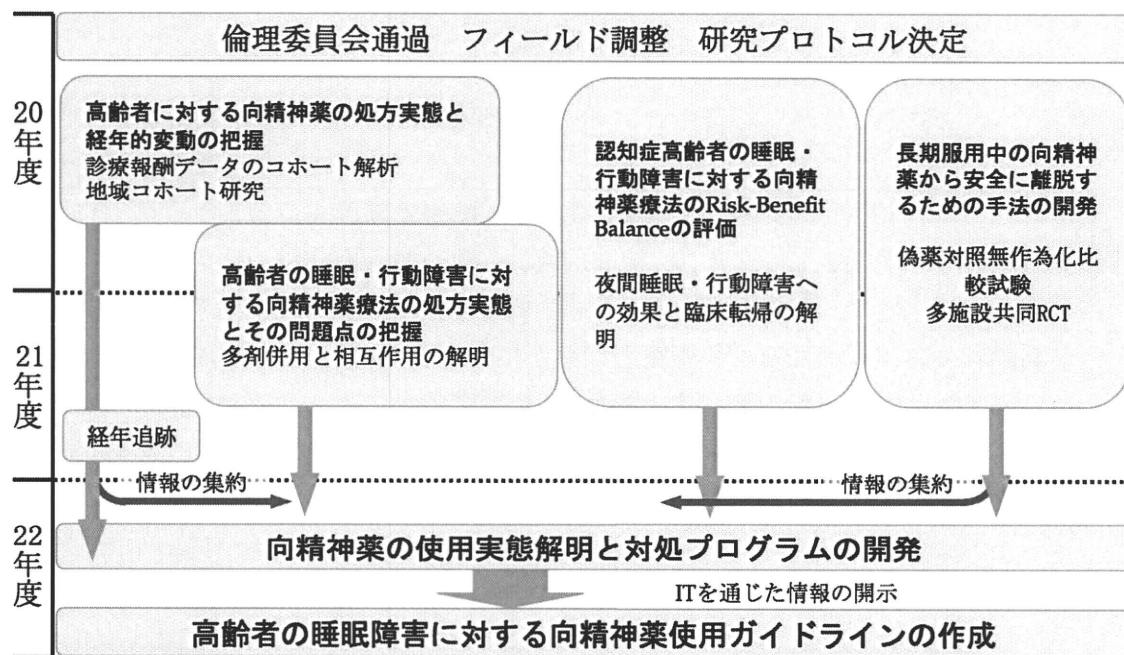
主任研究者 三島和夫

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部

本研究では、高齢者ならびに認知症患者の睡眠障害と随伴する精神行動障害に対して汎用される睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬等の向精神薬の処方実態と臨床的問題点を、疫学、臨床薬理、睡眠生理学的視点から調査した。向精神薬の長期投与が高齢者の臨床転帰に及ぼす影響を明らかにし、向精神薬からの離脱法を開発するための臨床試験を行った。高齢者の睡眠・精神行動障害に対する薬物療法および補完療法としての非薬物的アプローチに関する最新の知見を付加することで、合理的で安全性の高い高齢者の不眠・昼夜逆転に対する薬物使用ガイドラインを作成することをめざした。

- ① 大型診療報酬データを用いた日本における向精神薬処方実態及びその臨床的問題点に関する調査を行った。
 - 1) 日本における向精神薬処方実態の経年的及び縦断的調査：大型健康保険組合加入者、計約 33 万人分の連結可能匿名化された診療報酬データを用いて、2005 年～2009 年までの 5 年間の向精神薬（睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬もしくは抗精神病薬）の処方実態の推移について経年的に解析した。向精神薬服用患者 54,937 人を対象として 3 年間の retrospective cohort 調査を行い服用期間及び服用量の長期転帰を解析した。
 - 2) 向精神薬の長期服用がもたらす転倒骨折リスクに関する薬剤疫学調査：向精神薬服用による大腿部骨折（ICD-10 コード S72）リスクを、時間依存型比例ハザードモデルによって解析した。
 - 3) 高齢者において睡眠薬の服用頻度が増大する背景要因（精神疾患、身体疾患、特に気分障害と生活習慣病の併存実態）について検討した。
- ② 高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握と対処課題の抽出：アルツハイマー病患者の睡眠障害の臨床類型化と向精神薬を用いた薬物療法のリスク・ベネフィット比の検討：アルツハイマー病患者 110 名を対象として、睡眠表及びアクチグラフでの定量的睡眠状態評価を行い、睡眠障害の類型化を行った。また、各睡眠障害タイプにおける向精神薬への治療反応性の検討を行った。
- ③ 長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法の開発に関する多施設共同研究：睡眠障害もしくは精神行動障害の治療のため抗精神病薬を服用して

いる老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響を、偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群、離脱前観察期 2 週、離脱期全 6 週）により評価した。



A. 研究目的

本研究では、高齢者ならびに認知症患者（以下、**高齢者**）の睡眠障害と随伴する精神行動障害に対して汎用される睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬等の向精神薬の処方実態、それらと相互作用を有する合併症治療薬との多剤併用の実態を、疫学、臨床薬理、睡眠生理学的視点から調査する。これらと並行して、向精神薬の長期投与が高齢者の身体的・精神的予後に及ぼす問題点を明らかにし、長期投与中の向精神薬から高齢者を安全に離脱させる手法を開発するための臨床試験を行う。これらのデータに高齢者の睡眠・精神行動障害に対する薬物療法および補完療法としての非薬物アプローチに関する最新の知見を付加することを通じて、合理的で安全性の高い高齢者の不眠・昼夜逆転に対する薬物使用ガイドラインを作成することを目指している。

B. 研究対象と方法

B-1. 日本における向精神薬の処方実態に関する経年的調査

調査対象者の内訳を表1に示した。本研究では、株式会社日本医療データセンター（JMDC）が保有する複数の健康保険組合に加入している0歳～74歳の勤労者及びその家族、計約31～33万名の被保険者のうち、2005年～2009年の各年の4月1日～6月30日の3ヶ月間に表2に示したいずれかの向精神薬（睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬もしくは抗精神病薬）、を処方された20～74歳の患者を抽出した。これをデータセットとして用い、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬もしくは抗精神病薬の2005～2009年の5年間の処方実態について経年的に解析した。

[倫理面への配慮]

本研究で用いられたデータは複数の大型健保団体から JMDC 社に提供された診療報酬データに対して JMDC 社内で連結可能匿名化された上で国立精神・神経医療研究センター向けに固有 ID を割り振られて供出された。患者を特定できる個人情報は付帯されていない。患者が期間内に複数回受診した場合でも、診療報酬データはすべて同一 ID でリンケージされた。本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て行われた。

B-2. 日本における睡眠薬の長期服用の実態に関する縦断調査

株式会社日本医療データセンター (JMDC) が保有する複数の健康保険組合に加入している 0 歳～74 歳の勤労者及びその家族、計約 33 万名の被保険者のうち、2005 年 4 月～2008 年 3 月 (エントリー期間) の間に睡眠薬を 1 度でも処方された患者の 2009 年 3 月までの診療報酬データを ID によるリンケージが可能な形で抽出した。この睡眠薬処方患者 6,384 人のうち、2005 年 3 月以前に睡眠薬を処方されたことがない、年齢 20 歳～74 歳の患者で、睡眠薬の処方後 12 ヶ月間の間に健康保険組合を脱会しなかった 3,670 人を対象とした。

B-3. 向精神薬の長期服用がもたらす転倒骨折リスクに関する薬剤疫学調査

複数の大型健康保険組合に加入している 0 歳～95 歳の勤労者及びその家族、計約 33 万人分の連結可能匿名化された診療報酬データを用いて、2005 年～2009 年までの向精神薬 (睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、その他の向精神薬) を処方された患者を抽出し、これをデータセッ

トとして用いた。転倒骨折事象は大腿部骨折 (ICD-10 コード S72) を対象とし、時間依存型比例ハザードモデルによって向精神薬処方患者内での転倒骨折リスクについて解析した。

B-4. 高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握と対処課題の抽出

Total of 137 sleep data were gather from 110 patients with senile dementia of Alzheimer' s type (average age, 77.3 yrs old) and age-matched 43 healthy non-demented elderly controls (78.1 yrs old). Among the demented patients, 45 subjects were repeatedly studied at two to three different dementia stages. Subjects had been residents of the geriatric ward for demented elderly or the nursing home in the same hospital for at least 3 months before participating in the study, and all were free from tobacco, alcohol, any neuroleptics, benzodiazepines, hypnotics, or moderate to severe sleep related breathing and movement disorders. All demented subjects met the NINCDS-ADRDA work group criteria for probable primary degenerative dementia of the Alzheimer' s type, senile or presenile onset. All subjects were capable of independent ambulation, and those suffering from moderate to severe pyramidal as well as extrapyramidal motor symptoms. All subjects were under entrained conditions and were exposed to the similar daily schedules: meals were provided three times a day at 0730 h, 1200 h and 1730 h, and nursing staffs

turned off the lights at 2130 - 2230 h and gave wake-up call at 0600 - 0700 h, the times assigned for bedtime and waking. Informed consent to participate was obtained from each subject or his/her family.

Sleep quality was continuously assessed for 2 - 4 weeks using an actigraph (AMI Inc., Ardsley, NY) fitted to each subject's non-dominant wrist. Simultaneously, sleep logs were recorded at 30- and 15-minute intervals during nighttime and daytime respectively by nursing staffs trained for the sleep study. We estimated sleep-wake status every 1-minute using Cole's mean-1-minute algorithm with optimal parameters. Nocturnal and daytime sleep parameters were defined per subject as follows:

Time in bed (TIB): time from bedtime to wake time estimated by sleep log for each subjects

Nocturnal sleep time (NST): number of 1-minute epochs estimated as asleep by actigraph in TIB

Sleep efficiency (SE): NST as a percentage of TIB

Daytime sleep time (DST): number of 1-minute epochs estimated as asleep by actigraph outside the TIB.

Total sleep time (TST): NST plus DST, total amount of sleep time a day

As the silent awake state is susceptible to be misjudged as 'asleep' by actigraph recordings especially during daytime, we matched and corrected the actigraph-based

sleep-wake data by sleep log data.

Types of sleep-wake disturbances were classified into the following four patterns, using average \pm 2SD values of SE, NST, DST and TST in the non-demented control group as cutoff points. Normal type: sleep-waking with SE, NST, DST and TST values identical to the non-demented controls (within average \pm 2SD values in the controls). Irregular sleep-wake type: sleep-waking with poor nocturnal sleep (lower SE and shorter NST), excessive daytime sleep (longer DST) combined with irregular sleep-wake patterns showing multiple (at least three) irregular sleep bouts lasting for over 1 hour during a day. Insomniac type: sleep-waking with poor nocturnal sleep (lower SE and shorter TST), no excessive compensatory daytime sleep (normal or less DST) and no sleep-wake irregularity. Hypersomniac type: possessing excessive sleep time throughout a day (longer TST).

B-5. 生活習慣病罹患者における睡眠薬の使用実態に関する調査

大型健保団体に加入していた20歳～74歳の被保険者215,988名(男性128,273名、女性87,715名)の連結可能匿名化された診療報酬データから年齢、性別、睡眠薬の処方の有無、精神疾患および睡眠障害のICD-10コード、生活習慣病(糖尿病、高血圧、高脂血症)病名のICD-10コード、糖尿病治療薬・高血圧治療薬・高脂血症治療薬の処方の有無を抽出した。これらの要素をクロス集計し、生活習慣病と睡眠薬処方の実態について解析した。

B-6. 長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法の開発に関する多施設共同研究

本試験では、睡眠障害もしくは精神行動障害の治療を目的として3ヶ月以上にわたり抗精神病薬を服用している老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）により評価する。研究期間は、離脱前観察期2週、離脱期全6週の計8週間からなる。偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）である。

老人保健施設に3ヶ月以上入所中の認知症高齢者の中で、以下の研究導入項目a~c)をすべて満たし、かつ除外項目に合致せず、研究参加の同意が得られたもの。

- a. DSM-IV-TRに準拠して診断された65歳以上の認知症患者（アルツハイマー型認知症患者、血管性認知症患者等、病型を問わずに対象とする）
- b. Clinical Dementia Rating scale (CDR) : 1以上
- c. Neuropsychiatric Inventory : 7得点以下
除外項目：生命予後が3ヶ月以下と推測される場合、DSM-IV-TRに準拠する気分障害と統合失調症のある場合、10日以内に感染症の既往がある場合、その他の重篤な精神・身体疾患を有する場合、クロルプロマジン換算で200mg/日を越える抗精神病薬を服用している場合とした。

[倫理面への配慮] 個人情報については、「個

人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」にもとづき厳正に管理する。患者の臨床情報については各試験実施施設において連結可能匿名化がなされた後に国立精神・神経センター内の主任研究者に送付される。主任研究者は割り付けの上、試験用薬剤を試験実施施設に送付する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票などは書類庫に施錠して保管し、試験実施施設の施設長が鍵を管理した上で、研究終了後には速やかに破棄するものとする。書類庫へのアクセスは施設長のみが行えることとする。研究成果の発表に際しては個人を特定可能な情報は含めない。

試験導入に先だって、文書による説明書を作成し、研究対象者に対する不利益、危険の排除について十分な説明を事前に行う。本研究での対象者は認知機能、現実検討能力が低下しているため、対象者に研究の内容を理解していただくための最大限の努力を行うと同時に、対象者の家族（もしくは精神保健福祉法で定められた保護者、後見人制度で定められた後見人、保佐人等の代諾者）から同意を取得する。研究参加中のいかなる時期においても、研究対象者もしくは保護者の意志で参加を取りやめることができること、これにより不利益を受けることがないことを保証する。文書による説明ののち、本人及び代諾者から書面で同意を取得する。

C. 研究結果および考察

C-1. 日本における向精神薬の処方実態に関する経年的調査

本調査により、以下の諸点が明らかになった。

1. 2005年から2009年にかけて一般人口におけるすべての向精神薬の推定処方率が増加していた。(2005-2009年の推定処方率(3ヶ月) 睡眠薬:3.66-4.72%、抗うつ薬:2.02-2.62%、抗不安薬:4.42-5.00%、抗精神病薬:0.67-0.89%)であった。
2. 【睡眠薬、抗不安薬】 男女ともに加齢に伴って処方率が増加しており、65歳以上の女性で処方率の経年的増加がみられた。【抗うつ薬】 男性では40代前後、女性では65歳以上に処方率のピークがあり、この年代層で処方率の経年的増加がみられた。【抗精神病薬】 男女とも加齢に伴う目立った処方率の変動は見られなかった。処方力価については経年的変化は見られなかった。
3. 睡眠薬・抗不安薬の精神科・心療内科からの処方割合は4割以下に止まる一方、抗うつ薬、抗精神病薬はその約7割が精神科・心療内科から処方されていた。一般身体科の睡眠薬の処方力価だけが5年間で増加していた。
4. 高齢者での向精神薬、とくに睡眠薬と抗不安薬の処方率は、一般身体科からの処方が約8割を占めていた。抗うつ薬でも高齢者では約7割が一般身体科からの処方であった。
5. 複数年睡眠薬を処方されていた患者を処方述べ年数ごとに処方力価を比較したところ、27.3%の患者で5年間毎年睡眠薬を処方されていた。また、処方述べ年数が長期になると処方力価がより高くなることが推測された。

欧米諸国でも、向精神薬の処方率は増加傾向にあるが、今回明らかになった我が国での向精

神薬の推定処方率も5年間を通して増加していた。とくに高齢者では睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬(女性のみ)の処方率が顕著に経年的に増加していた。その背景には、高齢者での身体疾患の増加が関連していると推測され、一般身体科における睡眠薬の処方力価の急増も明らかとなり、高齢者が一般身体科を受診した際の睡眠障害を含む精神疾患の診断および治療ストラテジーの構築の重要性を示した。また、本調査で日本における睡眠薬長期処方の実態が初めて明らかとなった。

C-2. 日本における睡眠薬の長期服用の実態に関する縦断調査

本調査により、以下の諸点が明らかになった。

1. 初めて睡眠薬を処方された患者の大半が短期処方で、初処方月の1ヶ月間だけ処方されていた患者が49.4%を占めた。一方、初処方月から12ヶ月間処方され続けていた患者は睡眠薬を初めて処方された患者全体の7.7%のみであった。
2. 平均処方力価および処方初月の平均力価とも男性の方が有意に高かった。年齢階層別にみると男性では30代の若年層に平均力価のピークがあった。60歳以上の高齢群では男女の差はなかった。
3. 処方期間別に処方力価を比較すると、処方期間が長い群では処方力価はすでに初処方時でより高く、同じ処方期間群の中でも処方初月から最終月にかけて徐々に増加していた。
4. その他の向精神薬(抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬)との併用については、初めて睡眠薬を処方された患者の6割以上が何らかの向精神薬を処方されていた。睡

眠薬単独処方患者と向精神薬併用処方患者の合計処方期間を比較すると、向精神薬併用処方患者でより長かった。向精神薬併用処方患者では年齢による合計処方期間の内訳に目立った差はみられなかったが、女性の睡眠薬単独処方患者では加齢に伴って合計処方期間は増加する傾向にあった。

本調査では、大規模診療データを用いて日本における睡眠薬の長期処方の実態を明らかにした。処方が長期の患者では処方力価が高く、その他の向精神薬を併用している患者も多いことが明らかとなった。今後は併存疾患や処方診療科のデータなども合わせ、さらに睡眠薬の長期処方の背景要因を明らかにする必要がある。

C-3. 向精神薬の長期服用がもたらす転倒骨折リスクに関する薬剤疫学調査

加入者約 33 万人のうち追跡可能な 54,937 人 (平均年齢 26.7±18.3 歳、男性=54.7%) を対象とした。大腿部骨折の診断記録は 63 例あり、このうち 2005 年 3 月以前に骨折の診断がなされていない 54,922 名中では 51 例 (0.09%) であった。年齢階層別にみると、0 歳代~50 歳代では 0.1%水準とほぼ横ばいであったが、60 歳代で 0.2%、70 歳以上で 3.4%と著名に増大した。54 例のうち、34 例 (66.7%) は骨折に先行した向精神薬処方がみられ、骨折と向精神薬処方が同月であった例は 10 例 (19.6%) であった。現在、時間依存型比例ハザードモデルを用いた向精神薬処方の転倒骨折リスクについて解析を進めている。

C-4. 高齢者における精神行動障害ならびに睡

眠障害の実態把握と対処課題の抽出

Alzheimer's patients showed significant and constant decline in sleep efficiency with the progression of dementia scored by FAST: Functional Assessment Staging Test ($F[4,175] = 33.24; p < 0.001$). Sleep efficiency in later dementia stage, especially after FAST5, was less than 60% on average. While TST showed no significant change across the dementia stage, DST constantly increase with progression of dementia ($F[4,175] = 31.81; p < 0.001$). Patients with poor night sleep (lower SE and shorter NST) or excessive daytime sleepiness (longer DST) drastically increase with progression of dementia. By contrast, short sleeper (shorter TST) or long sleeper (longer TST) remained only one-tenth of the patients on average, suggesting most of the Alzheimer's patients retained normal average daily amount of sleep time. In total, 58.4% of Alzheimer's cases (80 out of 137) suffered from sleep disturbances. Prevalence of sleep disturbances steeply increased with progression of dementia. Irregular sleep-wake type constituted one-fourth of these sleep disturbances, and the prevalence of irregular sleep-wake type in advanced-staged patients (FAST5 or later) was beyond that for hypersomniac and insomniac types. Generally, irregular sleep-wake type is believed to be very rare sleep disorder, however, it may be more popular than we expected in persons with

organic brain damages. In this study, we showed that approximately 60% of Alzheimer's patients suffered various types of disturbed sleep-waking, and irregular sleep-wake type constituted almost one-fourth of these sleep disturbances.

C-5. 生活習慣病罹患患者における睡眠薬の使用実態に関する調査

生活習慣病なしの者に比べて、生活習慣病の有病者では有意に睡眠薬処方率が高かった。高血圧と高脂血症では糖尿病よりも睡眠薬処方率が高かったが、有意差は認めなかった。生活習慣病の合併数による睡眠薬処方率の差は認めなかった。図表に示したどの場合においても女性の睡眠薬処方率が高かった。睡眠薬処方率には精神疾患の有無が交絡要因として強く働いている。そこで精神疾患に罹患していない者のみを対象として生活習慣病の有無で睡眠薬処方率をみると、生活習慣病罹患患者では精神疾患の有無とは独立して睡眠薬処方率が高いことが示された（図6）。また、生活習慣病の有無にかかわらず、年齢が高くなるほど睡眠薬の処方率は高くなる傾向が、精神疾患の影響を除いても認められた。

糖尿病、高血圧、高脂血症といった生活習慣病の罹患患者は、それらの生活習慣病を有していない者に比べると、有意に睡眠薬の服用率が高いことが示された。本研究で得られた睡眠薬の処方率は症候論的に定義された不眠の有病率とは異なるが、少なくとも睡眠薬を用いた医療を要するような中等度以上の不眠症が生活習慣病に併存しやすいことを明瞭に示している。生活習慣病が1つであっても複数合併しても

睡眠薬服用率には有意な差は認めなかったため、生活習慣病の合併数ではなく、その有無が重要であるものと考えられる。

C-6. 長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法の開発に関する多施設共同研究

研究プロトコルに従って、本年度は68名の認知症患者をエントリーし、46名が離脱試験プロトコルを完遂した。薬剤割り付けキーを開示していないためデータの解析はRCTの終了後になる。75名の患者データを取得する予定である。

D. 結語

本研究では、高齢者の向精神薬の使用実態を明らかにしつつ、Risk-benefit balance に乏しいにもかかわらず高頻度で向精神薬を使用しなくてはならない社会的、医学的背景要因を明らかにできた。特に、向精神薬の処方動向、長期的な処方転帰について精度の高い情報が得られたことは実地臨床にも役立つ研究成果であると考ええる。また、高齢者において高頻度に見られる睡眠障害及び随伴行動障害を看過せず、正しく診断し早期に適切な治療介入を行うことの重要性について明らかにした。現在、睡眠医療専門医を中心としたエキスパートグループを組み、得られた研究成果をもとに“高齢者の睡眠障害に対する向精神薬の使用ガイドラインと応用指針”としてまとめる作業に着手している。得られた研究成果について広く啓発し、実地臨床に展開することで、睡眠障害に罹患した高齢者の臨床転帰の改善に寄与することが可能であると考ええる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

原著論文

1. Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K: Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans. *Neurosci Res* 2010; 68: 225-231.
2. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related Problems and Use of Hypnotics in Inpatients of Acute Hospital Wards. *General Hospital Psychiatry* 2010; 32: 276-283.
3. Kaji T, Mishima K, Kitamura S, Enomoto M, Nagase Y, Li L, Kaneita Y, Ohida T, Nishikawa T, Uchiyama M: Relationship between late-life depression and life stressors: Large-scale cross-sectional study of a representative sample of the Japanese general population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 426-434.
4. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K: Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1797-1812.
5. Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: Sleep deprivation influences diurnal variation of human time perception with prefrontal activity change: a functional near-infrared spectroscopy study. *PLoS One* 2010; 5: e8395.
6. Kuriyama K, Mishima K, Soshi T, Honma M, Kim Y: Effects of sex differences and regulation of the sleep-wake cycle on aversive memory encoding. *Neurosci Res* 2011 (inpress); 2011: 27.
7. Abe Y, Mishima K, Kaneita Y, Li L, Ohida T, Nishikawa T, Uchiyama M: Stress coping behaviors and sleep hygiene practices in a sample of Japanese adults with insomnia. *Sleep and Biological Rhythms* 2011; 9: 35-45.
8. Aritake S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K. Time estimation during stable sleep dependent on progression on sleep. *Neurosci Res* 63:115-121, 2009.
9. Hida A, Kusanagi H, Satoh K, Kato T, Matsumoto Y, Echizenya M, Shimizu T, Mishima K: Expression profiles of PERIOD1, 2, and 3 in peripheral blood mononuclear cells from older subjects. *Life Sci* 84:33-7, 2009.
10. Enomoto M, Endo T, Higuchi S, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Suenaga

- K, Aritake S, Matsuura M, Mishima K: Newly Developed Waist Actigraphy and its Sleep/Wake Scoring Algorithm. *Sleep and Biological Rhythms*, 2009 (in press).
11. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Li L, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T: Coping Strategies and Their Correlates with Depression in the Japanese General Population. *Psychiatry Res*, 2009 (in press).
 12. Kusanagi H, Hida A, Satoh K, Echizenya M, Pendergast JS, Yamazaki S, Mishima K: Expression profiles of circadian clock genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Neurosci Res* 61:136-142, 2008.
 13. Kuriyama K, Mishima K, Suzuki H, Aritake S, Uchiyama M: Sleep accelerates the improvement in working memory performance. *J Neurosci* 28:10145-10150, 2008.
 14. Mishima K, Fujiki N, Yoshida Y, Sakurai T, Honda M, Mignot E, Nishino S: Hypocretin receptor expression in canine and murine narcolepsy models and in hypocretin-ligand deficient human narcolepsy. *SLEEP* 31:1119-1126, 2008.
 15. Higuchi S, Ishibashi K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kozaki T, Motohashi Y, Mishima K: Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. *Neurosci Lett* 440:23-26, 2008.
 16. Takako Tsutsui : The Current State and Future Development of the Long-term Care Insurance System in Japan. *Journal of the National Institute of Public Health* Vol. 59, no. 4, 365-370, 2010
 17. Takaya Miyano , Sadanori Higashino, Takako Tsutsui : Feature Extraction and Hypothesis Testing Using Collective Synchronization in a Network of Nonsymmetrically Coupled Phase Oscillators. *Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE* vol.2, no.1, 128-138, 2011.01
 18. Akahoshi T, Uematsu A, Akashiba T, Nagaoka K, Kiyofuji K, Kawahara S, Hattori T, Kaneita Y, Yoshizawa T, Takahashi N, Uchiyama M, Hashimoto S. Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome. *Respirology*, 15, 1122-1126, 2010
 19. Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Tamaki T, Munezawa T, Matsuzaka M, Danjo K, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ohida T. Insomnia symptoms associated with hyperglycemia. *Sleep and Biological Rhythms*: 8, 203-211 , 2010
 20. Yokoyama E, Kaneita Y, Saito Y, Uchiyama M, Matsuzaki Y, Tamaki T,

- Munezawa T, Ohida T. Association between Depression and Insomnia Subtypes: A Longitudinal Study on the Elderly in Japan. *Sleep*, 33: 1693-1702, 2010
21. Kaneita Y, Munezawa T, Suzuki H, Ohtsu T, Osaki Y, Kanda H, Minowa M, Suzuki K, Tamaki T, Mori J, Yamamoto R, Ohida T. Excessive daytime sleepiness and sleep behavior among Japanese adolescents: A nationwide representative survey. *Sleep and Biological Rhythms* 8: 282-294, 2010
22. Munezawa T, Kaneita Y, Osaki Y, Kanda H, Ohtsu T, Suzuki H, Minowa M, Suzuki K, Higuchi S, Mori J, Ohida T. Nightmare and Sleep Paralysis among Japanese Adolescents: A Nationwide Representative Survey. *Sleep Medicine* 12: 56-64, 2010
23. Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Konno C, Suzuki M, Osaki K, Kaneita Y, Ohida T. Self-help behaviors for sleep and depression: A Japanese nationwide general population survey. *Journal of Affective Disorders*, 130: 75-82, 2011
24. Itani O, Kaneita Y, Murata A, Yokoyama E, Ohida T. Association of onset of obesity with sleep duration and shift work among Japanese adults. *Sleep Medicine* 12: 341-345, 2011
25. Suzuki H, Kaneita Y, Osaki Y, Minowa M, Kanda H, Suzuki K, Wada K, Hayashi K, Tanihata T, Ohida T. Clarification of the factor structure of the 12-item General Health Questionnaire among Japanese adolescents and associated sleep status. *Psychiatry Research*, In press
26. Yamamoto R, Kaneita Y, Harano S, Yokoyama E, Tamaki T, Munezawa T, Suzuki H, Ohtsu T, Aritake S, Ohida T. New onset and natural remission of excessive daytime sleepiness and its correlates among high school students. *Sleep and Biological Rhythms*, In press
27. Munezawa T, Kaneita Y, Osaki Y, Kanda H, Ohtsu T, Minowa M, Suzuki K, Higuchi S, Mori J, Yamamoto R, Ohida T. The Association Between Use of Mobile Phones After Lights Out and Sleep Disturbances Among Japanese Adolescents: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Sleep*, In press

著書

1. 三島和夫: 睡眠障害. 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫編: 改訂第3版 EBMに基づく脳神経疾患の基本的治療指針. (株)メジカルレビュー社, 東京, pp613-8, 2010.
2. 三島和夫: 不眠症の病態生理学的特徴. 大川匡子, 三島和夫, 宗澤岳史編: 不眠の医療と心理援助. 金剛出版, 東京, pp34-45, 2010.
3. 宗澤岳史, 三島和夫: CBT-Iを用いた睡眠薬の減薬・中止. 大川匡子, 三島和夫,

宗澤岳史編：不眠の医療と心理援助. 金剛出版, 東京, pp166-74, 2010.

4. 三島和夫：メラトニンによる睡眠・生体リズムの調節. 太陽紫外線防御研究委員会編：からだと光の事典. 朝倉書店, 東京, pp324-31, 2010.
5. 三島和夫：人工光環境が人睡眠・リズムへ及ぼす影響. 太陽紫外線防御研究委員会編：からだと光の事典. 朝倉書店, 東京, pp345-8, 2010.
6. 三島和夫：概日リズム睡眠障害と眠気. 井上雄一, 林 光緒編：眠気の科学-そのメカニズムとその対応-. 朝倉書店, 東京, pp158-72, 2011.
7. 筒井孝子. 看護必要度の開発と研究経過, 他. 岩澤和子, 筒井孝子監修. 看護必要度第4版-看護サービスの新たな評価基準 日本看護協会出版会, 東京：2010.10：10-16, 他
8. 筒井孝子. 第8章 地方主権における教育サービスの評価方法. 戸瀬信之, 西村和雄編, 教育における評価とモラル：東信堂, 東京：2011, 169-188

総説

1. 三島和夫：【特集/睡眠を科学する】生体時計の老化 -睡眠・覚醒リズムの加齢変化の背景因子-. ANTI-AGING MEDICINE 2010; 6: 26-31.
2. 三島和夫：睡眠と国民の健康. 精神科治療学 2010; 25: 547-551.
3. 三島和夫：高照度光療法の理論と実際-冬期うつ病と睡眠・覚醒リズム障害. 日本医事新報 2010; 4489: 74-75.
4. 三島和夫：高齢者に多い病気-「睡眠障

害と不眠症」. ふれあいの輪 2010; 24: 17-19.

5. 三島和夫：メラトニン・メラトニン受容体アゴニストが生物時間に及ぼす影響. 睡眠医療 増刊号 2010; 4: 184-194.
6. 三島和夫：【特集：睡眠学の発展を目指して】2. 睡眠医歯薬学の発展に向けて 1) 精神科学の立場から. 睡眠医療 2010; 4: 226-231.
7. 三島和夫：睡眠の制御メカニズムとその加齢変化. 老年精神医学雑誌 2010; 21: 939-949.
8. 三島和夫：こころのセルフメンテ「光を浴びよう」. 笑顔 2010; 41(12): 14-15.
9. 宗澤岳史, 三島和夫：【特集2：認知行動療法】不眠症に対する認知行動療法. 精神保健研究 2010; 55: 71-78.
10. 榎本みのり, 三島和夫：睡眠障害をもつ患者のケアと専門医との医療連携. PROGRESS IN MEDICINE 2010; 30: 1527-1531.
11. 榎本みのり, 三島和夫：季節とうつ病. カレントセラピー 2011; 29: 8-12.
12. 三島和夫, 中林哲夫：睡眠薬の臨床評価方法のあり方について. 臨床精神薬理 2011; 14: 445-452.
13. 三島和夫：睡眠. おはよう 21 2011; 22: 80-87.
14. 三島和夫：日本における向精神薬の処方実態 -ベンゾジアゼピン系薬物を中心に. 医学のあゆみ 2011; 236: 968-974.
15. 三島和夫：高齢者の睡眠とその障害. 治療 2011; 93: 205-211.
16. 三島和夫：不眠症の認知行動療法. Sound Sleep Pharma 2011.

17. 三島和夫：生活習慣病の治療と予防における睡眠医療のあり方. 医学のあゆみ 2011; 236: 5-10.
 18. 筒井孝子：地域連携のための情報共有の課題と展望. 福祉情報研究10周年記念号, 47 -60, 2010. 6
 19. 筒井孝子：在宅サービス種類別主観的介護負担感への影響に関する研究. 訪問看護と医療vol. 15, no. 8, 630-639, 2010
 20. 筒井孝子：介護連携パスの考え方-ケアの統合化をすすめる手法として-. 医療アドミニストレータ 14-19, 2010. 8
 21. 筒井孝子, 東野定律, 大冢賀政昭：全国の地域包括支援センターの職員における資格別配置状況および連携活動能力に関する研究. 介護経営 vol. 5, no. 12-14, 2010. 11
 22. 東野定律, 筒井孝子, 大冢賀政昭：認知症対応型グループホーム入所高齢者のBPSD等の状態と提供されるケア内容の関連に関する研究. 介護経営 vol. 5, no. 1, 15-25, 2010. 11
 23. 山内康弘, 筒井孝子：地域包括支援センターの活動開始時期に関する計量分析. 介護経営 vol. 5, no. 1, 39-47, 2010. 11
 24. 張英恩, 筒井孝子, 小山秀夫, 中嶋和夫：家族介護者の介護否定感と介護継続意思に対する介護コミットメントの効果. 介護経営 vol. 5, no. 1, 69-77, 2010. 11
 25. 筒井孝子, 東野定律：介護保険制度化における介護支援専門員の位置付けと政策的課題. 経営と情報 vol. 23, no. 1, 85-96, 2010. 12
 26. 東野定律, 筒井孝子：病院併設型乳児院入所児童の状態像と提供されたケア実態に関する研究-急性期入院医療の患者評価における患者分類を用いて-. 経営と情報 vol. 23, no. 2, 1-12, 2011
 27. 筒井孝子, 大冢賀政昭, 東野定律：要保護児童における「要ケア度」の開発に関する研究-情緒・行動上の問題の有無データを用いた評価の数量化-. 経営と情報 vol. 23, no. 2, 15-27, 2011
 28. 大冢賀政昭, 東野定律, 筒井孝子, 山内康弘, 高橋紘士：地域包括ケアシステムの経年的な整備状況とその関連要因に関する研究-地域包括支援センターの整備実態と介護保険料の変動-. 福祉情報研究, 2011 (印刷中)
 29. 森川美絵, 筒井孝子：日本の高齢者介護の特徴と課題-OECDデータによる給付規模と利用アクセスに関する比較研究. 保健医療科学, 2011 (印刷中)
- G-2. 学会発表
1. 北村真吾, 榎本みのり, 亀井雄一, 小山智典, 黒田美保, 稲田尚子, 森脇愛子, 辻井弘美, 神尾陽子, 三島和夫. 地域在住の2歳児における睡眠習慣及び睡眠障害に関する調査. 第5回関東睡眠懇話会. 東京, 2010年2月.
 2. 榎本みのり, 北村真吾, 古田光, 草薙宏明, 兼板佳孝, 三島和夫. 日本における向精神薬の処方実態 -3年間の縦断解析から-. 第5回関東睡眠懇話会. 東京, 2010年2月.
 3. 肥田昌子, 渡邊真紀子, 北村真吾, 加藤美恵, 有竹清夏, 榎本みのり, 守口善也, 角谷寛, 内山真, 海老澤尚, 井上雄一, 三島和夫. 概日リズム障害と時計遺伝子

- 多型の相関研究. 第5回関東睡眠懇話会. 東京, 2010年2月.
4. 三島和夫. 【シンポジウム】睡眠障害: その分子メカニズムの解明と治療法の開発「ヒトの睡眠・生物時計の調節機構とその障害」. 第40回慶應ニューロサイエンス研究会. 東京, 2010年5月.
 5. 三島和夫. 【シンポジウム】精神疾患に伴存する睡眠障害の診断と治療. 第106回日本精神神経学会学術集会. 広島, 2010年5月.
 6. Enomoto M, Kitamura S, Aritake-Okada S, Watanabe M, Hida A, Moriguchi Y, Kusanagi H, Kaneita Y, Tsuitsui T, Mishima K. Five-year trends of sedative-hypnotics use in Japan. Sleep2010, 24th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. SanAntonio TX, 2010年6月.
 7. Hida A, Watanabe M, Kitamura S, Kato M, Aritake S, Enomoto M, Moriguchi Y, Mishima K. Association of circadian gene polymorphisms with sleep characteristics in Japanese population. Sleep2010, 24th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. SanAntonio TX, 2010年6月.
 8. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K. Evening preference relates to the incidence of depressive state independently of sleep-wake conditions. Sleep2010, 24th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. SanAntonio TX, 2010年6月.
 9. 三島和夫. 【市民公開シンポジウム】生活習慣病の治療と予防における睡眠医療のあり方. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
 10. 三島和夫. 睡眠薬の開発と臨床試験のあり方について-現状と今後の課題-. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
 11. 三島和夫. 【シンポジウム】日本国内における睡眠薬処方現状と今後の睡眠薬の臨床試験における課題. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
 12. 三島和夫. 【教育セミナー(医師向け)】概日リズム睡眠障害の時間生物学的背景について. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
 13. 三島和夫. 【教育講演】うつの不眠はうつ症状、では済まされない -精神科医のための睡眠学-. 第10回日本外来精神医療学会. 東京, 2010年7月.
 14. 北村真吾, 榎本みのり, 亀井雄一, 小山智典, 黒田美保, 稲田尚子, 神尾陽子, 三島和夫. 【口演・ポスター発表】地域在住の2歳児における睡眠習慣及び睡眠障害に関する調査. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
 15. 岡田(有竹)清夏, 筒井孝子, 大野賀政昭, 榎本みのり, 北村真吾, 渡邊真紀子, 守口善也, 肥田昌子, 三島和夫. 【口演・ポスター発表】在宅および施設高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態と対処課題の抽出. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.

- 月.
16. 榎本みのり, 北村真吾, 有竹清夏, 肥田昌子, 守口善也, 草薙宏明, 兼板佳孝, 筒井孝子, 三島和夫. 【ポスター発表】日本における5年間の睡眠薬の処方実態. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
 17. 渡邊真紀子, 肥田昌子, 加藤美恵, 北村真吾, 有竹清夏, 榎本みのり, 守口善也, 三島和夫. 【ポスター発表】末梢循環血細胞、毛根細胞における末梢時計リズム特性解析. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010年7月.
 18. 肥田昌子, 渡邊真紀子, 加藤美恵, 北村真吾, 榎本みのり, 有竹清夏, 守口善也, 亀井雄一, 角谷寛, 内山真, 井上雄一, 海老澤尚, 高橋清久, 三島和夫. 【ポスター発表】概日リズム睡眠障害と時計遺伝子多型の関連解析. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010年7月.
 19. Enomoto M, Kitamura S, Aritake-Okada S, Watanabe M, Hida A, Moriguchi Y, Kusanagi H, Kaneita Y, Tsutsui T, Mishima K. Trends in prescription of hypnotics in Japan, 2005-2009. 20th Congress of the European Sleep Research Society. Lisbon, Portugal, 2010年9月.
 20. Hida A, Watanabe M, Kato M, Kitamura S, Enomoto M, Moriguchi Y, Kamei Y, Kadotani H, Uchiyama M, Inoue Y, Takahashi K, Mishima K. Association study of circadian gene polymorphisms with circadian sleep disorders in Japanese population. 20th Congress of the European Sleep Research Society. Lisbon, Portugal, 2010年9月.
 21. 三島和夫. 【ランチョンセミナー】メラトニン—生物時計—睡眠調節、そして心身の健康との関わり. Neuro 2010. 神戸, 2010年9月.
 22. 三島和夫. 【ランチョンセミナー】睡眠障害と生物時計との関わり—不眠症を概日リズムの視点から診る—. 第2回 ISMSJ学術集会. 東京, 2010年9月.
 23. 田村美由紀, 樋口重和, 肥田昌子, 有竹清夏, 榎本みのり, 北村真吾, 渡邊真紀子, 守口善也, 三島和夫. 【ポスター発表】睡眠負債による表情認知機能の変化. Neuro 2010. 神戸, 2010年9月.
 24. 肥田昌子, 三島和夫. 【シンポジウム】生体時計から時間医学への展開—ヒト生物時計機能の生理および分子レベルでの評価. Neuro 2010. 神戸, 2010年9月.
 25. 三島和夫. 【シンポジウム】『睡眠研究の動向』概日リズム睡眠障害の病態生理研究の動向. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡, 2010年10月.
 26. 北村真吾, 肥田昌子, 榎本みのり, 渡邊真紀子, 野崎健太郎, 村上裕樹, 守口善也, 岡田(有竹)清夏, 樋口重和, 三島和夫. 【一般口演】日周指向性による睡眠恒常性維持機構への修飾. 日本生理人類学会第63回大会. 千葉, 2010年10月.
 27. 三島和夫. トランスレーショナル研究・実用化研究の推進をめざして. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月.
 28. 北村真吾, 肥田昌子, 渡邊真紀子, 榎本みのり, 野崎健太郎, 村上裕樹, 守口善

- 也，清夏 岡有，樋口重和，三島和夫。
 【ポスター発表】生体リズムの個人特性と睡眠恒常性維持反応との関連。第 17 回日本時間生物学会学術大会。東京，2010 年 11 月。
29. 栗山健一，本間元康，三島和夫，金吉晴。
 【ポスター発表】習慣的睡眠時刻前後の恐怖記憶特性における性差。第 17 回日本時間生物学会学術大会。東京，2010 年 11 月。
30. 榎本みのり，岡田(有竹)清夏，樋口重和，肥田昌子，北村真吾，三島和夫。【ポスター発表】メラトニン分泌開始時刻 (DLMO) と入眠潜時の関係。第 17 回日本時間生物学会学術大会。東京，2010 年 11 月。
31. 樋口重和，肥田昌子，金城陽平，福田知美，三島和夫。【ポスター発表】ヒトのメラノプシン遺伝子の一塩基多型と瞳孔の光調節反応の関係。第 17 回日本時間生物学会学術大会。東京，2010 年 11 月。
32. 肥田昌子，三島和夫。【シンポジウム】概日リズム睡眠障害の診断法の確立に向けて。第 17 回日本時間生物学会学術大会。東京，2010 年 11 月。
33. 肥田昌子，渡邊真紀子，加藤美恵，北村真吾，榎本みのり，亀井雄一，角谷寛，内山真，井上雄一，三島和夫。【ポスター発表】概日リズム睡眠障害および睡眠特性と時計遺伝子多型の関連解析。第 17 回日本時間生物学会学術大会。東京，2010 年 11 月。
34. 榎本みのり，有竹清夏，樋口重和，肥田昌子，北村真吾，三島和夫。メラトニン分泌開始時刻 (DLMO) と入眠潜時の関係。第 26 回不眠研究会。東京，2010 年 12 月。
35. 三島和夫。【記念講演】概日リズム睡眠障害の病態生理と治療 -ヒト生物時計障害の高精度診断技法の開発をめざして-。日本生理学会第 243 回東京談話会。埼玉，2010 年 12 月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし