

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.

G-2) 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.

7. 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.

8. 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.

9. 三島和夫: 睡眠. おはよう 21 2011; 22: 80-87.

10. 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.

11. 三島和夫: 高齢者の睡眠とその障害. 治療 2011; 93: 205-211.

12. 三島和夫: 不眠症の認知行動療法. Sound Sleep Pharma 2011.

13. 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.

G-3) 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】精神疾患に併存

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、では済まされないー精神科医のための睡眠学ー. 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, 大塚賀政昭, 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.

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】メラトニンー生物時計ー睡眠調節、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ー不眠症を概日リズムの視点から診るー. 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ー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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

Table.1 対象者の属性

	全体			転倒骨折非罹患者			骨折罹患者		
	全体	男性	女性	全体	男性	女性	全体	男性	女性
人数	7,500	3,993	3,507	7466	3988	3478	34	5	29
(%)		(53.2)	(46.8)		(53.4)	(46.6)		(14.7)	(85.3)
平均年齢	57.1	56.3	58.0	57.1	56.3	57.9	66.4	57.6	67.9
標準偏差	6.2	4.5	7.5	6.1	4.5	7.4	11.2	3.4	11.3
最小年齢	50	50	50	50	50	50	50	54	50
最高年齢	95	90	95	95	90	95	85	63	85
50歳代	5,821	3,261	2,560	5,807	3,257	2,550	14	4	10
(%)		(56.0)	(44.0)		(56.1)	(43.9)		(28.6)	(71.4)
60歳代	1,263	664	599	1,258	663	595	5	1	4
(%)		(52.6)	(47.4)		(52.7)	(47.3)		(20.0)	(80.0)
70歳代	280	42	238	271	42	229	9	0	9
(%)		(15.0)	(85.0)		(15.5)	(84.5)		(0.0)	(100.0)
80歳代	127	24	103	121	24	97	6	0	6
(%)		(18.9)	(81.1)		(19.8)	(80.2)		(0.0)	(100.0)
90歳代	9	2	7	9	2	7	0	0	0
(%)		(22.2)	(77.8)		(22.2)	(77.8)		(0.0)	(0.0)

Table.2 向精神薬の被処方者数

	全体		転倒骨折非罹患者		転倒骨折罹患者	
	被処方人数	%	被処方人数	%	被処方人数	%
睡眠薬	2114	(17.7%)	2099	(17.7%)	15	(24.6%)
抗不安薬	2466	(20.7%)	2453	(20.7%)	13	(21.3%)
抗うつ薬	773	(6.5%)	767	(6.5%)	6	(9.8%)
抗精神病薬	306	(2.6%)	303	(2.6%)	3	(4.9%)
抗てんかん薬	413	(3.5%)	409	(3.4%)	4	(6.6%)
抗ヒスタミン薬	5636	(47.2%)	5621	(47.3%)	15	(24.6%)
その他の向精神薬	230	(1.9%)	225	(1.9%)	5	(8.2%)

Table.3 転倒骨折発生率(全体)

	人年	骨折発生数	発生率 (10000人年)
全体	26357.3	34	12.9
処方なし	18742.7	12	6.4
被処方期間	7614.7	22	28.9

Table.4 転倒骨折発生率(性別・年齢階層別)

	全体			男性			女性		
	人年	発生数	発生率 (10000人年)	人年	発生数	発生率 (10000人年)	人年	発生数	発生率 (10000人年)
50歳代	21459.2	14	6.52	12317.3	4	3.25	9141.8	10	10.94
60歳代	3707.4	5	13.49	1787.2	1	5.60	1920.3	4	20.83
70歳代	847.5	9	106.19	117.4	0	—	730.1	9	123.27
80歳代	323.4	6	185.52	64.4	0	—	259.0	6	231.66
90歳代	19.8	0	—	3.4	0	—	16.4	0	—

Table.5 各薬剤処方期間中の転倒骨折発生率(全体)

	全体			男性			女性		
	人年	発生数	発生率 (10000人年)	人年	発生数	発生率 (10000人年)	人年	発生数	発生率 (10000人年)
処方なし	18742.7	12.0	6.4	10483.2	1	0.95	8259.5	11	13.32
向精神薬全体	7614.7	22.0	28.9	3806.6	4	10.51	3808.1	18	47.27
睡眠薬	2332.1	15.0	64.3	1127.2	4	35.49	1204.9	11	91.29
抗不安薬	2651.6	6.0	22.6	1167.8	0	0.00	1483.8	6	40.44
抗うつ薬	1030.1	2.0	19.4	539.1	0	0.00	491.0	2	40.73
抗精神病薬	350.5	2.0	57.1	133.9	1	74.67	216.6	1	46.17
抗てんかん薬	440.1	1.0	22.7	236.7	0	0.00	203.4	1	49.16
抗ヒスタミン薬	3136.9	2.0	6.4	1680.9	0	0.00	1456.0	2	13.74
その他の向精神薬	291.8	1.0	34.3	118.0	0	0.00	173.8	1	57.55

Table.6 向精神薬処方リスク

A. 調整なし			
	相対リスク	95% 信頼区間	P値
向精神薬全体	4.377	(2.163 - 8.857)	<0.001 ***
睡眠薬	8.120	(4.121 - 16.000)	<0.001 ***
抗不安薬	1.868	(0.773 - 4.513)	0.165
抗うつ薬	2.327	(0.711 - 7.612)	0.163
抗精神病薬	4.515	(1.082 - 18.840)	0.039 *
抗てんかん薬	1.743	(0.238 - 12.750)	0.584
抗ヒスタミン薬	0.402	(0.096 - 1.683)	0.212
その他の向精神薬	2.554	(0.349 - 18.690)	0.356
B. 性・年齢調整			
	相対リスク	95% 信頼区間	P値
向精神薬全体	3.431	(1.668- 7.057)	<0.001 ***
睡眠薬	5.148	(2.550- 10.396)	<0.001 ***
抗不安薬	1.292	(0.529- 3.154)	0.573
抗うつ薬	2.098	(0.639- 6.888)	0.222
抗精神病薬	2.622	(0.619- 11.107)	0.191
抗てんかん薬	1.641	(0.224- 12.019)	0.626
抗ヒスタミン薬	0.463	(0.111- 1.940)	0.292
その他の向精神薬	0.787	(0.104- 5.975)	0.816

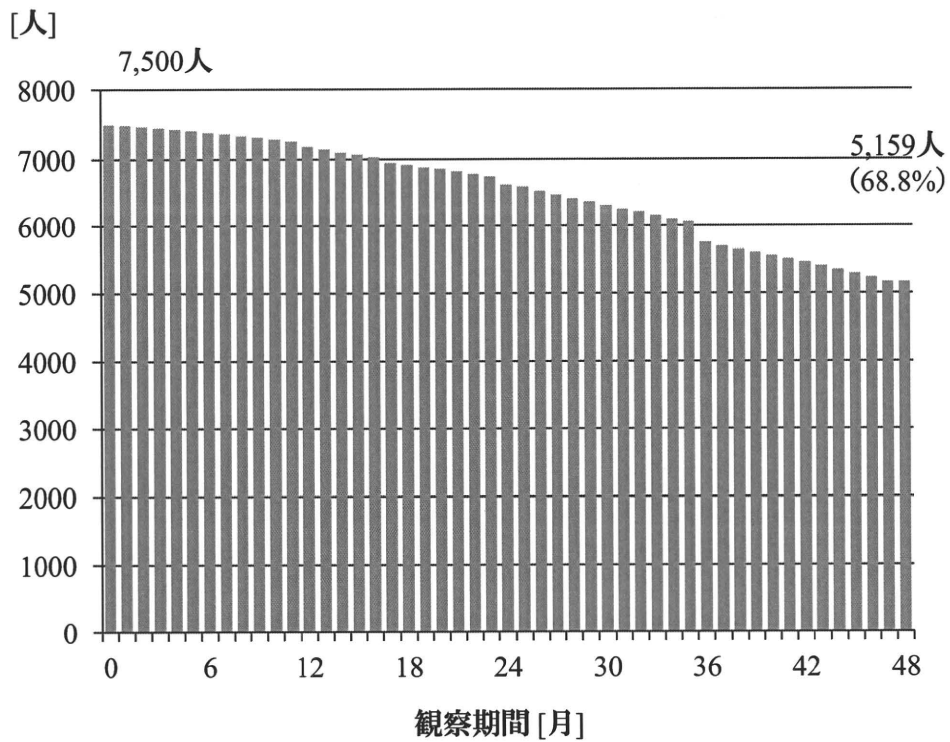


Fig.1 対象者数の推移

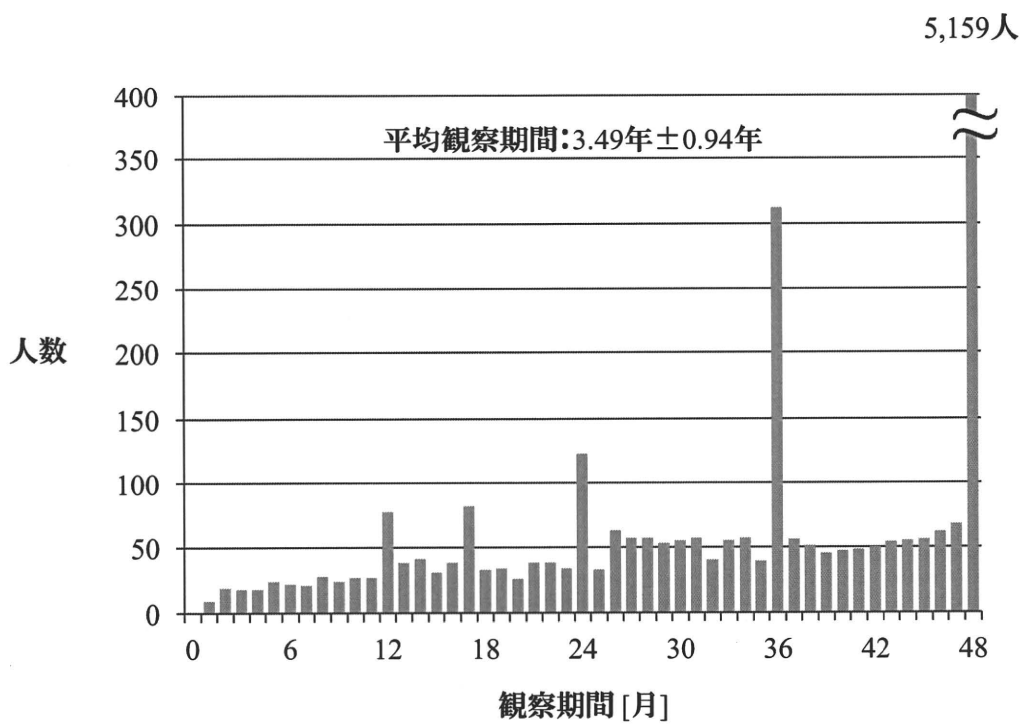


Fig.2 観察期間のヒストグラム

平成 22 年度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
分担研究報告書

High prevalence of circadian rhythm sleep disorder, irregular sleep-wake type in patients with senile dementia of Alzheimer's type

主任研究者 Kazuo Mishima¹

研究協力者 Shigekazu Higuchi¹, Akiko Hida¹, Sayaka Aritake¹, Minori Enomoto¹

1 Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center for Neurology & Psychiatry

A. Background

DISORGANIZED SLEEP-WAKE PATTERNS are often observed in elderly people with organic brain damages such as dementia or neurodegeneration, and sometimes in elderly people who suffer insufficient social time cues due to retirement, hypoactive lifestyles, cognitive or physical impairment. In clinical settings, we often observed demented elderly who show very severely fragmented sleep-waking, sleep period were divided into 3 or more segments due to chronic insomnia and daytime sleepiness. Irregular sleep-waking in these demented patients are usually classified as circadian rhythm sleep disorder, irregular sleep-wake type (International Classification of Sleep disorders, 2nd edition, 2005). However,

we have very few available data about prevalence of this sleep disorder in patients with dementia. In this study, we tried to estimate the characteristics of sleep disturbances in patients with senile dementia of Alzheimer's type.

B. Subjects & Methods

ONE HUNDRED THIRTY SEVEN 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:

1. Time in bed (TIB): time from bedtime to wake time estimated by sleep log for each subjects
2. Nocturnal sleep time (NST): number of 1-minute epochs estimated as asleep by actigraph in TIB
3. Sleep efficiency (SE): NST as a percentage of TIB
4. Daytime sleep time (DST): number of 1-minute epochs estimated as asleep by actigraph outside the TIB.
5. 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)

1. 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.
2. 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.
3. Hypersomniac type: possessing excessive sleep time throughout a day (longer TST)
4. Unspecified type: sleep-waking that cannot be classified elsewhere, for instance, delayed/advanced sleep phase or free-running type, short sleeper, day-by-day diversified sleep patterns such as transient sleep disturbances or rapid cycling of short/long sleep, etc.

C. Results

1. 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.
2. While TST showed no significant change across the dementia stage, DST constantly increase with progression of dementia ($F_{[4,175]} = 31.81$; $p < 0.001$)
3. Patients with poor night sleep (lower SE and shorter NST) or excessive daytime sleepiness (longer DST) drastically increase with progression of dementia.
4. 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.
5. 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.

D. Conclusion

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.

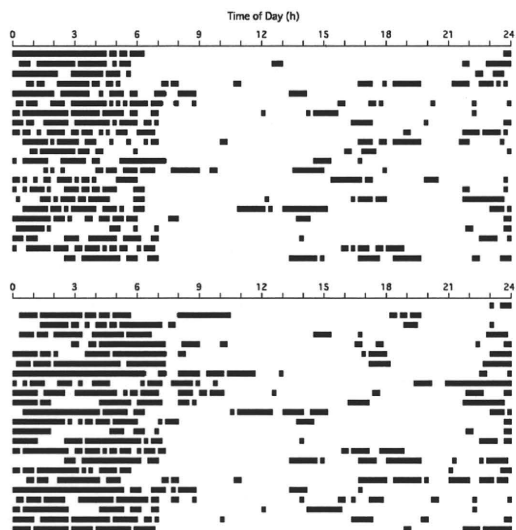


Figure: Two cases of irregular sleep-wake type

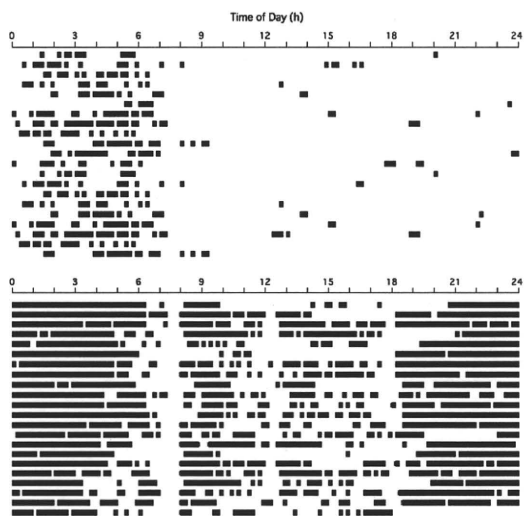


Figure: A case of insomniac type & A case of hypersomniac type

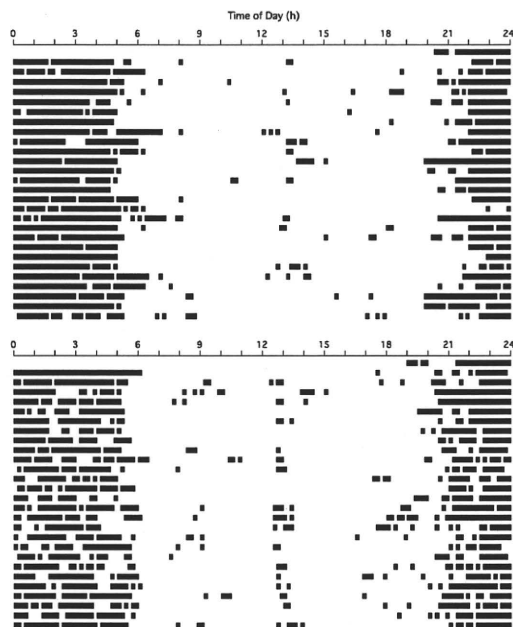


Figure: A case of Alzheimer's patient who suffered diverse patterns of sleep-wake disturbance with the progression of dementia. Upper to bottom panels show sleep-wake patterns at the stage of FAST3 to FAST6 in the same subject.

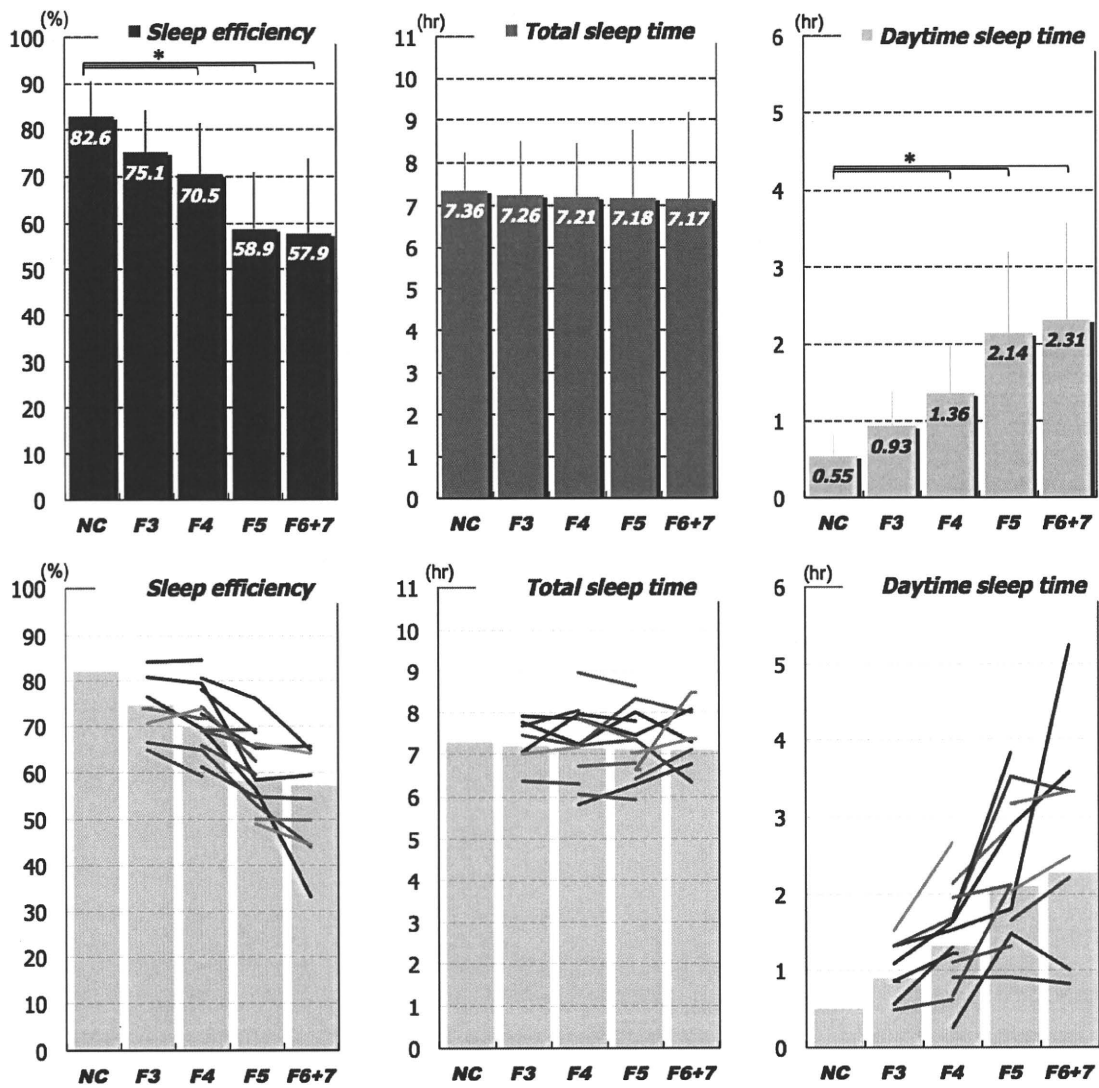
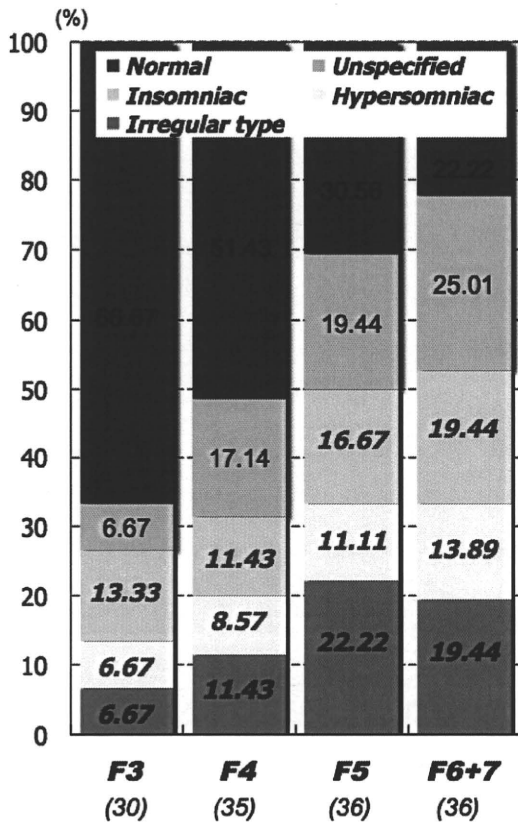
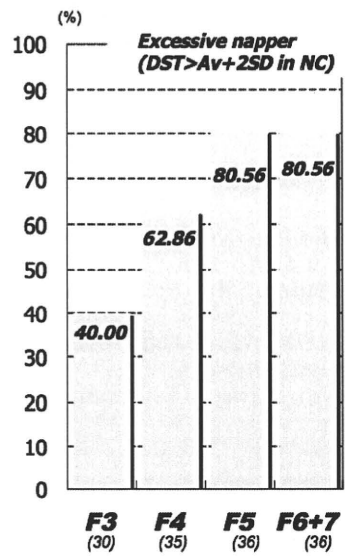
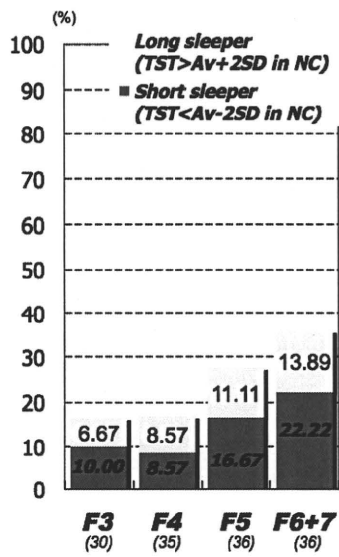
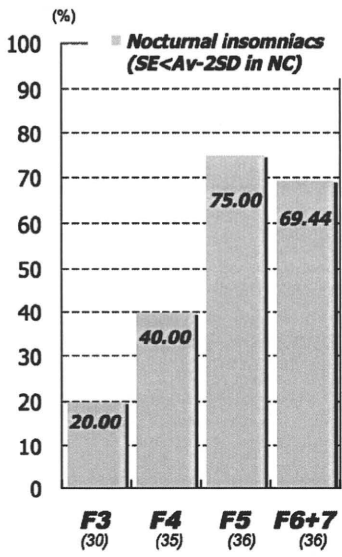


Figure: Changes in sleep efficiency, total sleep time, and daytime sleep time in Alzheimer's patients with the progression of dementia. NC: non-demented control group. F3 to F6+7: FAST3 to FAST6+7 groups

Figure: Forty-five demented patients were repeatedly studied at two to three FAST stages. Left panels show changes in sleep parameters in each subject.



E. 研究発表

G-1) 論文発表

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.

G-2) 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.
7. 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.
8. 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.
9. 三島和夫: 睡眠. おはよう 21 2011; 22: 80-87.
10. 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.
11. 三島和夫: 高齢者の睡眠とその障害. 治療 2011; 93: 205-211.
12. 三島和夫: 不眠症の認知行動療法. Sound Sleep Pharma 2011.
13. 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.
- G-3) 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】精神疾患に併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.
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,