

C07A 塩酸カルテオロール  
C07A カルベジロール  
C07A 塩酸セリプロロール  
C07A 塩酸ソタロール  
C07A 塩酸チリソロール  
C07A ナドロール  
C07A ニプラジロール  
C07A フマル酸ビソプロロール  
C07A ピンドロール  
C07A 塩酸ブニトロロール  
C07A 塩酸ブフェトロール  
C07A 塩酸ブプラノロール  
C07A 塩酸プロプラノロール  
C07A 塩酸ベタキシノロール  
C07A 塩酸ベバントロール  
C07A 硫酸ペンプトロール  
C07A マロン酸ボビンドロール  
C07A 酒石酸メプロロール  
C07A 塩酸ラベタロール  
C07A 塩酸ランジオロール

---

C08A カルシウム拮抗剤

C08A アゼルニジピン  
C08A ベシル酸アムロジピン  
C08A アラニジピン  
C08A 塩酸エホニジピン  
C08A 塩酸ジルチアゼム  
C08A シルニジピン  
C08A 塩酸ニカルジピン  
C08A ニソルジピン  
C08A ニトレンジピン  
C08A ニフェジピン  
C08A ニルバジピン  
C08A 塩酸バルニジピン  
C08A フェロジピン  
C08A 塩酸ベニジピン  
C08A 塩酸ベプリジル  
C08A 塩酸ベラパミル  
C08A 塩酸マニジピン

---

C09A レニン・アンジオテンシン系作用薬(ACE阻害剤、単味剤)

C09A アラセプリル  
C09A 塩酸イミダプリル  
C09A マレイン酸エナラプリル

C09A カプトプリル  
C09A 塩酸キナプリル  
C09A シラザプリル  
C09A 塩酸テモカプリル  
C09A 塩酸デラプリル  
C09A トランドラプリル  
C09A 塩酸ベナゼプリル  
C09A ペリンドプリルエルブミン  
C09A リシノプリル

---

C09C レニン・アンジオテンシン系作用薬(アンジオテンシンII受容体拮抗剤、単味剤)

C09C イルベサルタン  
C09C オルメサルタン メドキシミル  
C09C カンデサルタンシレキセチル  
C09C テルミサルタン  
C09C バルサルタン  
C09C ロサルタンカリウム

---

C09D1 レニン・アンジオテンシン系作用薬(アンジオテンシンII受容体拮抗剤、配合剤)

C09D1 カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロチアジド  
C09D1 バルサルタン・ヒドロクロチアジド  
C09D1 ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド

---

表 4-3 解析対象高脂血症治療薬

C10AA	スタチン製剤(HMG-CoA 還元酵素阻害剤)
	シンバスタチン
	プラバスタチンナトリウム
	フルバスタチンナトリウム
	アトルバスタチンカルシウム
	ロスバスタチンカルシウム
	ピタバスタチンカルシウム
C10AB	フィbrate系製剤
	クリノフィbrate
	クロフィbrate
	ベザフィbrate
	クロフィbrateアルミニウム
	フェノフィbrate
C10A3	イオン交換樹脂製剤
	コレスチミド
	コレスチラミン
C10A9	その他のコレステロール/脂質調整剤
	エゼチミブ
	エラストーゼ
	デキストラン硫酸ナトリウムイオウ
	ニコチン酸トコフェロール
	ニコモール
	ニセリトール
	プロブコール
C10B	天然起源の動脈硬化用剤
	イコサペント酸エチル
	ソイステロール
	ポリエノホスファチジルコリン

表5-1:生活習慣病の罹患者数とその割合(対被保険者%)

	男性	女性	男女合計
糖尿病あり	2,322 (1.81%)	1,136 (1.30%)	3,458 (1.60%)
高血圧あり	6,242 (4.87%)	4,274 (4.87%)	10,516 (4.87%)
高脂血症あり	3,671 (2.86%)	2,838 (3.24%)	6,509 (3.01%)
いずれかあり	9,440 (7.36%)	6,228 (7.10%)	15,668 (7.25%)
生活習慣病1つ	6,986 (5.45%)	4,473 (5.10%)	11,459 (5.31%)
生活習慣病2つ	2,113 (1.65%)	1,490 (1.70%)	3,603 (1.67%)
生活習慣病3つ	341 (0.27%)	265 (0.30%)	606 (0.28%)

括弧の前の数値は罹患者数を、括弧の中の数値は被保険者に対する割合を示している。

表5-2:生活習慣病の罹患者数とその割合(一般人口における推定値)

	男性	女性	男女合計
糖尿病あり	1,674,669 (3.69%)	1,255,641 (2.72%)	2,930,310 (3.20%)
高血圧あり	4,949,117 (10.9%)	4,929,133 (10.68%)	9,878,250 (10.78%)
高脂血症あり	2,316,167 (5.10%)	3,370,405 (7.30%)	5,686,572 (6.21%)
いずれかあり	6,725,130 (14.81%)	6,916,162 (14.98%)	13,641,293 (14.89%)
生活習慣病1つ	4,786,264 (10.54%)	4,640,065 (10.05%)	9,426,329 (10.29%)
生活習慣病2つ	1,662,911 (3.66%)	1,913,177 (4.14%)	3,576,088 (3.90%)
生活習慣病3つ	275,955 (0.61%)	362,920 (0.79%)	638,875 (0.70%)

括弧の前の数値は罹患者数を、括弧の中の数値は被保険者に対する割合を示している。

表6-1:生活習慣病の罹患者における睡眠薬処方率(対被保険者%)

	男性	女性	男女合計
生活習慣病なし	1.56%	2.01%	1.74%
糖尿病あり	5.99%	8.98%	6.97%
高血圧あり	7.23%	10.51%	8.56%
高脂血症あり	7.11%	11.06%	8.83%
いずれかあり	6.75%	10.48%	8.23%
生活習慣病1つ	6.43%	10.42%	7.98%
生活習慣病2つ	7.67%	10.87%	8.99%
生活習慣病3つ	7.62%	9.43%	8.42%

表6-2:生活習慣病の罹患者における睡眠薬処方率(一般人口における推定値)

	男性	女性	男女合計
生活習慣病なし	2.11%	2.72%	2.42%
糖尿病あり	7.72%	13.08%	10.02%
高血圧あり	8.67%	13.07%	10.86%
高脂血症あり	9.02%	13.37%	11.60%
いずれかあり	8.16%	13.08%	10.66%
生活習慣病1つ	7.35%	12.81%	10.04%
生活習慣病2つ	10.60%	13.90%	12.36%
生活習慣病3つ	7.61%	12.19%	10.21%

表7-1:精神疾患および生活習慣病と睡眠薬処方率(対被保険者%)

	生活習慣病なし		生活習慣病あり	
	精神疾患あり	精神疾患なし	精神疾患あり	精神疾患なし
男性	37.80%	0.59%	37.43%	3.85%
女性	33.61%	0.84%	31.70%	6.02%
男女合計	35.79%	0.69%	34.31%	4.71%

表7-2:精神疾患および生活習慣病と睡眠薬処方率(一般人口における推定値)

	生活習慣病なし		生活習慣病あり	
	精神疾患あり	精神疾患なし	精神疾患あり	精神疾患なし
男性	39.74%	0.90%	69.71%	11.05%
女性	36.58%	1.21%	76.31%	16.40%
男女合計	37.91%	1.06%	73.94%	13.60%

## 新しい携帯型活動量記録計とその睡眠/覚醒判定アルゴリズムの開発

－ 睡眠・覚醒、行動障害、向精神薬の影響の評価手法の開発 －

分担研究者 三島和夫<sup>1</sup>

研究協力者 榎本みのり<sup>1</sup>、遠藤拓朗<sup>2,3</sup>、末永和栄<sup>3</sup>、三浦直樹<sup>4</sup>、中野 泰志<sup>5</sup>、向當さや香<sup>5</sup>、田口勇次郎<sup>5</sup>、有竹清夏<sup>1</sup>、樋口重和<sup>1</sup>

1 国立精神・神経センター 精神保健研究所

2 スリープクリニック調布

3 医療法人社団青山会 青木病院

4 電力中央研究所 材料科学研究所

5 キッセイコムテック

研究要旨 本研究の目的は、高齢者における睡眠・行動障害や向精神薬の影響を、経時的、非侵襲的、非干渉的に定量評価を可能にするためのデバイスである新規の腰部装着型アクチグラフ Lifecorder PLUS (LC, Suzuken Co.Ltd) で測定した2分エポックの夜間の身体活動量から睡眠覚醒を判定するためのアルゴリズムを作成し、その妥当性を検証することにある。31名の健常被験者（男性20名、女性11名、平均年齢31.7歳、平均睡眠効率93.5%）が研究に参加し、腰部に装着したLCによる身体活動量測定と夜間睡眠脳波検査（PSG）を同時に一晚施行した。計235時間56分にわたるLCの身体活動量と、対応するPSG-based睡眠/覚醒（S/W）データを用いて、線型モデルに基づいたS/W判定アルゴリズムを判別分析を用いて決定した。作成したLC用S/W判定アルゴリズムを用いて各被験者の身体活動量から各評価エポック（2分、計7078エポック）のS/Wを判定したところ、対応するPSG-based S/Wとの判定合致率は86.9%、判定感度（睡眠検出度）は89.4%、判定特異度（覚醒検出度）は58.2%であった。各睡眠段階における判定合致率は、それぞれ、stage1（60.6%）、stage2（89.3%）、stage3+4（99.2%）、およびstageREM（90.1%）であった。これらの結果は、腰部装着型LCと今回開発したS/W判定アルゴリズムを用いることによって、既存のアクチグラフと同等の信頼性を持って睡眠覚醒状態の判定が可能であることを示している。

## A. 研究目的

アクチグラフはヒトの行動量を経時的、非侵襲的、非干渉的に定量評価を可能にするためのデバイスである。現在もっとも一般的に睡眠研究に用いられているアクチグラフのタイプは、非利き腕の手首に腕時計のように装着し、前腕部分の加速度頻度を持続的に測定するものである。アクチグラフで測定した活動量をもとに、装着している人間がある time epoch に睡眠・覚醒のいずれの状態にあるか判別するための判定アルゴリズムが、各種のアクチグラフに合わせて開発されている。これまで、健常成人を対象として、夜間睡眠脳波検査 (PSG) と各種のアクチグラフの睡眠覚醒判定合致率を検討した先行研究では、至適な固有の睡眠覚醒判定アルゴリズムを適用することにより、両者の間に 85% - 96%と きわめて高い判定合致率が得られることが報告されている。

アクチグラフは specific time epoch での睡眠覚醒判定には適しているものの、PSG とは異なり眼球運動、筋活動、心拍、呼吸状態に関するデータを採取できないため、アクチグラフ単独では睡眠障害を確定診断することはできない。しかしながら一方で、PSG と比較した場合、睡眠検査室外においても、被験者のライフスタイルに大きく干渉することなく、長期間にわたり睡眠・覚醒状態を連続記録できることがアクチグラフの優れた点である。そのため、ヒトを対象とした睡眠生理学研究、不眠症患者や概日リズム睡眠障害患者を対象とした臨床研究などに頻用されている。アクチグラフの今後の有効な応用先としては、多数の被験者を対象とした睡眠障害のスクリーニング、睡眠・覚醒状態の継

続的な評価が必要となる各種の薬物療法および非薬物療法の効能や副作用評価などが挙げられる。しかし、そのためには、実地臨床においても十分な cost-benefit balance が得られる安価な汎用型デバイスが必要となる。また、現在主流である腕時計型のアクチグラフは、上肢の随意運動障害がある者、手指振戦などの不随意運動のある者、デバイスへの恣意的干渉のおそれがある小児や認知症患者、多くは water-proof でないため水を用いた作業に従事する者などへの使用は難しいため、体幹部など異なる身体部位に装着が可能なアクチグラフが求められている。

今回我々は、睡眠研究や睡眠医療にアクチグラフを用いる際の新しいオプションの一つとして、腰部部に装着して活動量を測定する安価な活動量測定装置 (LifeCorder PLUS; LC、SUZUKEN Co Ltd, Nagoya, Japan ; 図 1) に着目した。本研究では、健常成人を対象とした測定データを用いて LC を用いた睡眠・覚醒判定のためのアルゴリズムの作成を試み、その妥当性を検証した。



図 1 : LifeCorder PLUS

## B. 研究対象と方法

### LifeCorder PLUS (LC) の特性

LC は piezoelectric accelerometer を内蔵しており、4 秒ごとに縦軸方向の加速度頻度



を測定し、その強度を 0~9 (0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) までの 11 段階に convert する。その後、各 time epoch (2 分間) における最頻出の強度値をもってそのエポックにおける活動強度として、時刻情報とともに活動強度を約 2 ヶ月以上にわたって継時的に記録することが可能である。記録した活動強度データは、測定終了後に USB ケーブルを介して PC に text data としてダウンロードすることができ、それらを判定アルゴリズムの作成のためのデータとして供した。

#### 対象

健康成人 31 名 (男性 20 名、女性 11 名、平均年齢 31.6 ± 10.4 歳) が試験に参加した。測定は医療法人青山会青木病院睡眠脳波測定室および国立精神・神経センター精神保健研究所内の睡眠・生体リズム測定ユニットで行った。被験者は PSG と同時に、LC を用いて睡眠中の身体運動強度を持続測定した。

#### PSG および LC の測定

PSG に際しては、国際判定基準により脳波 (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1)、眼球運動、オトガイ筋筋電図、心電図、呼吸、前脛骨筋筋電図を 30 秒ごとに測定し、睡眠段階を rules of Rechtschaffen and Kales に従って判定した。PSG の測定には Polymate1524 (ティアック株式会社) と COMET PSG (GRASS TELEFACTOR) を用いた。30 秒ごとに判定した PSG の睡眠段階データを用いて、LC の各 time epoch に対応する 2 分間ごとの睡眠 (stage S) / 覚醒 (stage W) を判定した。その 2 分間の中で 1 分以上覚醒がみられた場合は stage W、それ以外の epoch は stage S とした。stage S

と判定した epoch はさらに睡眠段階の最頻値を決定した。stage S と判定された epoch の中で最頻値が 2 つ以上あった場合は、StageREM、Stage1、Stage2、Stage3+4 の順で優先させた。

#### 睡眠/覚醒判定アルゴリズムの作成

被験者 31 人、31 夜、計 235 時間 56 分の記録で得られた計 7078 epoch における LC の活動強度データと対応する stage S (= 0) / stage W (= 1) データを用いて、判別分析により LC 用 S/W 判定アルゴリズムを作成した。既存の actigraphy の S/W 判定アルゴリズムを参考に、我々は今回、判定される time epoch およびその前後 4 分、計 10 分間における活動強度データを判別に繰り返す線形モデルを想定した。判定される time epoch の 4 分前、2 分前、判定 epoch、2 分後、4 分後の活動強度をそれぞれ  $x_1$ 、 $x_2$ 、 $x_3$ 、 $x_4$ 、 $x_5$  とした。重み関数  $a_1$ 、 $a_2$ 、 $a_3$ 、 $a_4$ 、 $a_5$  を定めたとき、線形判別関数は次のようになる。

$$z = a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_3 + a_4 x_4 + a_5 x_5$$

ここで与えられる合成変量  $z$  を判別基準とし、 $z$  の値に応じて S、W が判別できるものとした。線形判別関数の決定には判別分析を用いた。LC の活動強度データのうち、睡眠状態にあるものを第 1 群、覚醒状態にあるものを第 2 群とし、各群に属するデータセットの数をそれぞれ  $n_1$ 、 $n_2$  とした場合、第  $k$  群 ( $k = 1, 2$ ) のうちの第  $i$  番目 ( $i = 1 \sim n_k$ ) の合成変量  $z_i^{(k)}$  は以下の式で与えられる。

$$z_i^{(k)} = a_1 x_{1i}^{(k)} + a_2 x_{2i}^{(k)} + a_3 x_{3i}^{(k)} + a_4 x_{4i}^{(k)} + a_5 x_{5i}^{(k)}$$

ここで、 $\{z_i^{(k)}\}$ の変動を表す総平方和  $S_T$  は群間平方和  $S_B$  と群内平方和  $S_W$  とに分解することができる ( $S_T = S_B + S_W$ )。  $z$  により二つの群が判別できているということは、相関比  $\eta^2 = S_B/S_T$  が大きいということであるため、 $\eta^2$  を最大にする係数  $\hat{\omega}_1, \hat{\omega}_2, \hat{\omega}_3, \hat{\omega}_4, \hat{\omega}_5$  を次の連立方程式の解として求めた。

$$\begin{bmatrix} s_{11} & s_{12} & s_{13} & s_{14} & s_{15} \\ s_{21} & s_{22} & s_{23} & s_{24} & s_{25} \\ s_{31} & s_{32} & s_{33} & s_{34} & s_{35} \\ s_{41} & s_{42} & s_{43} & s_{44} & s_{45} \\ s_{51} & s_{52} & s_{53} & s_{54} & s_{55} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\omega}_1 \\ \hat{\omega}_2 \\ \hat{\omega}_3 \\ \hat{\omega}_4 \\ \hat{\omega}_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \bar{x}_1^{(1)} - \bar{x}_1^{(2)} \\ \bar{x}_2^{(1)} - \bar{x}_2^{(2)} \\ \bar{x}_3^{(1)} - \bar{x}_3^{(2)} \\ \bar{x}_4^{(1)} - \bar{x}_4^{(2)} \\ \bar{x}_5^{(1)} - \bar{x}_5^{(2)} \end{bmatrix}$$

ここで、 $\bar{x}_j^{(k)}$  は第  $k$  群での第  $j$  変量の平均であり、 $s_{jj'}$  は第  $j$  変量と第  $j'$  変量との群内の共分散であって、それぞれ以下の式を用いて計算した。

$$\bar{x}_j^{(k)} = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} x_{ji}^{(k)}$$

$$s_{jj'} = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} (x_{ji}^{(k)} - \bar{x}_j^{(k)}) (x_{j'i}^{(k)} - \bar{x}_{j'}^{(k)})$$

#### S/W 判定合致率

作成した S/W 判定アルゴリズムを用いて被験者 31 名、計 7078 epoch における S/W を活動強度データから判定し、対応する PSG に基づく S/W 判定結果との合致率を被験者ごと、睡眠段階ごとに算出した。さらに、PSG-based sleep epoch における判定合致率 (判定感度) および PSG-based wakefulness epoch における判定合致率 (判定特異度) を被験者ごとに算出した。統計解析には SPSS ver. 11.5 を使用した。結果は mean  $\pm$  standard deviation で示した。

#### [倫理面への配慮]

本研究は国立精神・神経センター倫理委員会の承認を得て行われた。被験者には研究の主旨と方法について十分に説明し、実験への参加に際しては書面による同意を得た。

#### C. 結果

##### S/W 判定アルゴリズム

31 被験者、計 7078 epoch における活動強度データおよび PSG による睡眠覚醒判定データを用いて判別分析を行った結果、以下の S/W 判定アルゴリズムが得られた。

$z =$

$$0.635x_1 + 0.427x_2 + 0.701x_3 + 0.805x_4 + 0.718x_5$$

$z \geq 1$  の時を W、 $z < 1$  の時を S と判定する。

$x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$  はそれぞれ、判定される time frame の 4 分前、2 分前、判定エポック、2 分後、4 分後の活動強度である。

##### S/W 判定アルゴリズムの妥当性

PSG および LC 活動強度データから算出した各睡眠パラメータを Table 1 に示した。PSG および LC 活動強度データから睡眠効率 sleep efficiency、総睡眠時間 total sleep time、総覚醒時間 wake after sleep onset をそれぞれ算出した (Table 1)。いずれの睡眠パラメータにおいても PSG および LC での判定結果間で統計的な有意差は認められなかった。

LC および PSG 間での睡眠・覚醒状態の判定合致率、LC の判定感度および判定特異度を Table 2 に示した。31 被験者における LC およ

び PSG 間での判定合致率は全体で  $86.9 \pm 8.9\%$ であった。睡眠段階別の評価では、stage 1 の判定合致率は約 60%と低かったが、stage2 および stage REM でのそれは約 90%、stage3+4 でのそれは 100%近くときわめて高率であった。

S/W 判定アルゴリズムの判定感度 (stage S 検出度) は  $89.4 \pm 10.6\%$ 、平均特異度 (stage W 検出度) は  $58.2 \pm 30.4\%$ であった。言い換えれば、PSG-based sleep epoch を wakefulness epoch と誤判定する割合は  $10.6 \pm 10.6\%$ 、PSG-based wakefulness epoch を sleep epoch と誤判定する割合は  $41.8 \pm 30.4\%$ 、であった。

#### D. 考察

本研究では、31 被験者、計 235 時間 56 分、7078 epoch の記録における「PSG により判定された睡眠覚醒状態」と「LC により記録された活動強度」の対応時系列データを用いて、線形モデルに基づいた判別分析を行うことにより LC 固有の S/W 判定アルゴリズムを作成した。S/W 判定アルゴリズムにより LC データから判定された S/W (0/1) と、PSG データから rules of Rechtschaffen and Kales により判定されたそれとを比較したところ、判定合致率は 31 被験者平均で約 87%であった。この値は、既存の actigraphy とその S/W 判定アルゴリズムから得られるそれら 85% - 96%と比較してもほぼ同等であった。

LC とその S/W 判定アルゴリズムは、stage2 以降の深い睡眠およびレム睡眠では 90%以上の高い判定合致率を保証したことに加えて、stage W においても約 60%と既存のアルゴリズムと比較して高い判定合致率を確保した。

これらの知見は、LC と今回開発した S/W 判定アルゴリズムが、既存の actigraphy システムと同等の S/W 判定能力を有する有用な睡眠評価デバイスであることを示している。

一般的に、これまでのアクチグラフによる S/W 判定では、体を動かさずに覚醒している状態 (silent awake) を検出しにくく、睡眠と誤判定する可能性があるため、PSG による判定と比較して総睡眠時間や睡眠効率を過大に評価する傾向がみられる。しかしながら、LC および今回得られた S/W 判定アルゴリズムは、stage S を過剰に判定する傾向は見られず、PSG-based S/W 判定と比較して総睡眠時間や睡眠効率をむしろ低く判定した (Table 1)。実際 LC 用 S/W 判定アルゴリズムの判定特異度 (58.2%) は既存のアクチグラフとその S/W 判定アルゴリズムのそれら (40.6% - 44%) に比較して高い値を示しており、このことは、今回開発した LC 用 S/W 判定アルゴリズムは stage W をより正確に判定できることを示している。

LC およびその S/W 判定アルゴリズムが高い判定特異度を有するのは、本研究の考察で LC との比較に用いた従来のアクチグラフが非利き腕に装着するのに対して、LC は体幹部に装着することに起因するかもしれない。このような装着部位の差異は、睡眠中の四肢末端と体幹部に認められる (多くの場合連動しない) 異なった特性の運動をもとに S/W 判定を行うという差異をもたらし、このことが上記の異なる判定特徴に帰結している可能性がある。今回検討した LC と S/W 判定アルゴリズムは、睡眠中に認められる微小な体中心部の活動を感知し、また合成変量  $z$  を高めることにより、silent awake をより鋭敏に同定

しているのかもしれない。

LC を睡眠判定の新しいオプションとして使用する場合、今後検討すべき幾つかの課題がある。

第一には、既存のアクチグラフ用 S/W 判定アルゴリズムは time epoch が 1 分以下のものが多い。本研究で用いた LC の time epoch は 2 分であるため、より時間分解能が高い機器の方が判定合致率はさらに高くなるのではないかと考期待される。単価が高くなるが time epoch を 4 秒に設定できる LC があるため、その S/W 判定アルゴリズムを作成し、より高い判定合致率が得られるか検証する必要がある。

第二点目は、今回作成した S/W 判定アルゴリズムは判定される time epoch およびその前後 2 epoch (4 分間) のデータを用いて S/W 判定を行うため、PSG 上での入眠から 4 分以上経過しないと判定される time epoch の判定式に入眠前の活動強度データが混入する。このことが、数分のオーダーの入眠潜時の差異を検出することを難しくしている。したがって本研究での解析では入眠潜時の検討を行わなかった。正確な入眠潜時を評価する必要のある研究や試験では、このことが LC を用いる際の制約になるだろう。より時間分解能の高い LC とその S/W 判定アルゴリズムの開発がこの問題を解決することが期待される。

#### E. 結語

廉価である LC は、多人数を対象とした睡眠障害スクリーニングなどにも応用が期待される。本研究班では、今回の成果を元に、LC とその S/W 判定アルゴリズムを用いて身

体疾患に罹患し急性期病棟に入院中の患者を対象として、各種の睡眠障害の罹患頻度を調査した。またこれらの患者に対して選択されている催眠・鎮静系薬物の処方実態を調査し、薬物療法が身体活動量に及ぼす影響を評価した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

統括研究報告書に記載

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1: Sleep parameters scored by PSG and LC data

Sleep parameters	PSG	LifeCorder	significance
Sleep efficiency (%)	90.2 ± 9.6 (61.8 -99.1)	86.8 ± 11.1 (44.1 - 100.0)	t(60) = 1.26, p = 0.21
Total Sleep time (min)	406.6 ± 78.9 (179.3- 587.0)	376.3 ± 76.3 (208.0 - 586.0)	t(60) = 1.53, p = 0.13
Wake after sleep onset (min)	45.2 ± 48.3 (3.67- 232.7)	59.9 ± 68.5 (0- 388.0)	t(60) = 0.98, p = 0.33

Table 2: Decision parameters of S/W prediction algorithm for LC

			number of epoch
Agreement rates (%)	Overall	86.9 ± 8.9	7,078
	Stage W	58.2 ± 30.4	819
	Stage 1	60.6 ± 26.2	427
	Stage 2	89.3 ± 10.6	3,694
	Stage 3+4	99.2 ± 2.1	838
	Stage REM	90.1 ± 17.5	1,300
Sensitivity (%)		89.4 ± 10.6	
Specificity (%)		58.2 ± 30.4	
Percentage of $S_{PSG}$ epochs misscored as $W_{LC}$ (%)		10.6 ± 10.6	
Percentage of $W_{PSG}$ epochs misscored as $S_{LC}$ (%)		41.8 ± 30.4	

LC, LifeCorder; W, wakefulness; S, sleep

## 日本における高齢者のうつ病・不眠症の併存の実態

-抗うつ薬・睡眠薬処方要因の解明に関連して-

分担研究者 兼板佳孝<sup>1</sup>

研究協力者 三島和夫<sup>2</sup>、阿部又一郎<sup>1</sup>、榎本みのり<sup>1</sup>、有竹清夏<sup>1</sup>、内山 眞<sup>3</sup>、  
大井田隆<sup>1</sup>

1 日本大学医学部公衆衛生学教室

2 国立精神・神経センター 精神保健研究所

3 日本大学医学部精神医学系

研究要旨 不眠と抑うつは高齢者に向精神薬が処方される大きな要因である。本研究では、大規模疫学調査データを用いて日本の一般人口の各年齢階層、特に高齢者層における不眠症およびうつ病の有症状率、それらの併存率を明らかにすることを目的とした。2000年に日本国内で実施された厚生省保健福祉動向調査標本から抽出した成人日本人24,551人（男性47.7%、20～100歳）のデータを用いて自記式質問紙にある過去1ヵ月間に認められた睡眠問題および日中の精神的・身体的問題に関する項目からInternational Classification of Sleep Disorders second edition (ICSD-2)の一般基準に準拠した不眠症（日中の機能障害を伴う不眠）の有病率を算出した。また、Center for Epidemiological studies Depression Scale (CES-D)の得点から、うつ病の併存率を算出した。ICSD-2一般基準に準拠した不眠症有病率は43.4%（n=10,653、平均48.7歳）であり、女性に有意に高かった。うつ病の併存が疑われる不眠症の有病率は5.5%（n=1357）であり、不眠症者全体の12.7%を占め、年齢とともに著しく増加した。不眠を呈する高齢患者の多くはうつ病を併存している危険性を考慮すべきであり、これら高齢患者に対する向精神薬の適切な使用ガイドラインの策定が必要である。

### A. 研究目的

不眠症は頻度の高い疾患であり、これまでに報告されている一般人口における有病率は4.4～48%であり、標本サイズや不眠症の定義に依存して大きな幅がある。しかし、持続する不眠症が、夜間の睡眠を低質にさせるだけでなく、日中の種々の精神および身体的な機能障害をもたらすことについては数多くの研究で繰り返

報告されている。International Classification of Sleep Disorders second edition (ICSD-2)やDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)などの、最近の代表的な睡眠障害の国際的診断基準では、不眠症の一般基準として、夜間の不眠症状が存在することと同時に、日中の精神・身体機

能障害を伴うことが求められている。実際、持続する不眠症は、QOLの著しい低下をもたらし、ヘルスケアサービス利用を増加させ、交通事故のリスクを増大させる。不眠症は多大な社会的損失を引き起こすため、不眠症に対する適切な予防法や治療介入法の開発が医学上の急務となっている。

不眠症に併存する精神機能障害で最も頻度の高いものがうつ病である。うつ病は一般人口の4%以上(日本人では12ヶ月有病率2.2%、生涯有病率7%)が罹患し、臨床的にも社会経済的にも甚大な影響をもたらす深刻な疾患である。不眠はうつ病の頻度の高い症候であると同時に、うつ病の予兆・リスク要因であることが数多くの疫学調査から示されており、不眠症状を有する患者ではうつ病の併存をたえず念頭に置く必要がある。しかしながら、我が国での一般人口におけるうつ病と不眠症の併存率、とりわけ不眠症者におけるうつ病患者の占める割合についての信頼性の高い疫学データは得られていない。

本研究では、代表性のある地域在住の日本人24,551名を対象とした睡眠状態およびその関連要因に関して実施された大規模疫学調査のデータを用いて、上記の視点から不眠症およびうつ病の罹患実態、併存実態を明らかにするための解析を行った。

## B. 研究対象と方法

本研究は、2000年6月に日本の厚生労働省が実施した保健福祉動向調査のデータの一部を使って行われた。保健福祉動向調査は一般住民を対象とし、日本人の健康と福祉に関する基本情報を収集する目的で計画され、睡眠に関する項目も含まれている。調査サンプルが一般人口を代表するように、国勢調査対象の881,851地区のな

かから300地区が無作為抽出され、全国健康センターを通じて施行された。全参加者から口頭でインフォームドコンセントが得られた。参加者のプライバシーはヘルシンキ宣言のガイドラインに従って保護された。

### i. 調査項目

本調査で使用された自記式調査項目は44項目から構成され、1) 年齢や性別などの社会因子、2) 一般健康状態、3) 身体的、心理的愁訴、4) 精神的ストレス、5) 睡眠習慣、睡眠問題を含んでいる。

### ii. 不眠症の定義

ICSD-2における不眠症の一般基準に準じて、A) 睡眠問題の存在と、B) 日中の機能障害の存在、の両方の基準を満たす対象群を抽出した。その上で、C) 本調査項目で評価が可能で、かつD) 日本人でも頻度の高いその他の睡眠障害(睡眠時無呼吸症候群およびムズムズ脚症候群)を持つ対象者を除外した。A)~C)の全てを満たす者を本研究における不眠症者と定義した。

A) 不眠の存在: 過去1ヶ月の間のいずれかの時期に、「なかなか寝付けない(入眠困難)」、「夜中に何度も目が覚める(中途覚醒)」、「朝早く目が覚めてしまう(早朝覚醒)」、「朝起きても熟睡感がなく、睡眠による休養感がない(非回復性睡眠)」のいずれかの睡眠問題が存在した、もしくは持続した場合に、睡眠問題が存在したと判定した。

B) 日中の機能障害の存在: 過去1ヶ月の間のいずれかの時期に、不眠症で頻度が高い日中の身体的不調6項目(頭重・頭痛、胃部不快、下痢・便秘、肩頸部のこり、疲れやすさ、疲労の残存)のいずれか、もしくは精神的不調5項目(抑うつ、いらいら、不安、心気、日中の眠気)のいずれかが存

在した、もしくは持続した場合に、日中の機能障害が存在したと判定した。

C) うつ病の存在：うつ病の存在は、CES-D 日本語版スコアが 26 点以上であることと定義した。CES-D は 20 項目 (score range, 0-60) からなり、西欧諸国の研究では 16 点以上の者でうつ病の存在が疑われるとされている。今回我々は、同じアジア圏の韓国での国勢調査研究で用いられた Cho らの基準に従って、うつ病の cutoff point を 26 点と設定した。その結果、調査対象者中で CES-D 得点が 26 点以上であった者は 8.1% であり、2002~2003 年に日本で行われた地域調査で明らかになった DSM 診断基準に準じた気分障害の 12 ヶ月有病率である 6.8% に近似した値となった。

D) 他の睡眠障害の除外：一般人口中でも頻度の高い代表的な睡眠障害である睡眠時無呼吸症候群およびムズムズ脚症候群に罹患した者の除外を試みた。具体的には過去 1 ヶ月の間のいずれかの時期に、「いびきがうるさくて、息苦しくて目が覚める」、もしくは「眠ろうとして横になると足がむずむずする」項目に該当したことがある、もしくは持続している者を除外した。

### C. 結果

全体で 32,729 人から質問紙への回答があった。本研究では成人を解析対象とし、20 歳未満の参加者は除外した。また、解析対象となった調査項目に答えていないサンプルを除外した。その結果、最終的に解析対象となったサンプルは成人 24,511 人となった。解析対象者の demographic data を表 1 に示す。対象者の内訳は、男性 11,689 人 (47.7%)、女性 12,862 人 (52.3%) で、平均年齢は 47.1 歳 (範囲 20

~100 歳) であった。同時期に行われ国勢調査の結果との比較において、70 歳以上の成人比率がやや低かったが、他の年齢群の比率は同等であった。厚生労働省は対象地域で接触した住民の総数を公表していないため、回答率は計算できなかった。しかし、今回の調査の 3、4、6 年前に施行された同じ調査での回答率はそれぞれ 87.1%、89.6%、87.3% であった。今回調査も同じ方法で施行されているため、回収率は以前に行われた調査とほぼ同じ程度と推測された。

### 不眠の有病率及びうつ病の併存率

本研究の解析対象者における、性、年齢層別の不眠症、うつ病の有病率、および両者の併存率を図 1 に示す。調査対象者全体における不眠症の有病率は 43.4% (n = 10,653) であった。女性における不眠症の有病率は 44.9% (5,775/12,862) であり、男性におけるそれ (41.7%、4,878/11,689) と比較して有意に高かった ( $\chi^2 = 25.02$ ;  $p < 0.001$ )。また、うつ病に合併した不眠症 (不眠症者の中で、CES-D 日本語版スコアが 26 点以上ある者) の有病率は調査対象者全体の 5.5% (n = 1,357) であり、不眠症全体の 12.7% を占めた。図 1 に示すように ICD-2 の一般基準に準拠した不眠症の有病率は年齢とともに増加した。これに比較して、うつ病の有病率は 20 代に第一のピークがあり、60 代以降に第二のピークが見られた。

### D. 考察

本研究は、代表性のある大規模な日本の一般人口サンプル (n = 24,551) を対象として、ICD-2 の一般基準に基づく不眠症の有病率を調査した。その結果、日本の一



般人口における不眠症の有病率は 43.4%と高率を示した。より小規模ではあるが、日本人 3,030 人を対象とした先行研究によれば、不眠症状を”しばしば”もしくは”つねに”有している者は一般人口中の 21.4%であったと報告されている。一方、英国における National mental health survey では、不眠の有症状率は 37%であった。本研究で示された日本での不眠症の有病率がこれらより高くなった理由として、本研究で採用した不眠の定義では、ICSD-2 criteria に準じて非回復性睡眠の項目が追加されたこと、不眠症状の持続した期間や頻度を規定していないため、適応性不眠など過去 1 ヶ月間に生じた短期の不眠を包含していることが挙げられる。実際、不眠症の有病率には定義によって大きな variance が生じることが指摘されている。本研究は日本の一般人口において ICSD-2 の一般基準に基づく不眠症の有病率を示したはじめての報告である。

過去の数多くの疫学調査では不眠症の有病率は一般に加齢とともに増加すると報告されているが、本研究で定義した ICSD-2 の一般基準に基づく不眠症の有病率も同様に加齢に伴って増加した。うつ病の有病率もまた加齢に伴い顕著に増加すること、とりわけ 60 代以降の高齢者にうつ状態に陥っている者が多いことが示された。また、不眠症は女性で多く認められた。Zhang らのメタ解析研究でも、不眠は女性で頻度が高いことが指摘されており、本研究の結果はこれら先行研究と一致する。

うつ病の併存が疑われる不眠症の有病率は 5.5% (n=1357) であり、不眠症者全体

の 12.7%を占めた。Ford らは、米国地域住居 7954 人を対象とした調査から、不眠症者の 14.0%にうつ病が併存していることを報告している。本研究の結果は、この先行研究の結果に合致しており、不眠症者、とりわけ高齢の不眠症者では常にうつ病を併存している危険性を考慮すべきであることを示唆している。不眠を主訴として受診した患者においてうつ病が高率に併存する危険性を示唆する知見はほかにも報告されている。PSG で確定診断された不眠症患者を対象とした調査研究では、その 35%が精神疾患を有し、さらにその半数は気分障害であったとされる。別のフィールド調査の結果でも、DSM-IV 診断による睡眠障害患者では「精神疾患に起因する睡眠障害」の頻度が最も高く、次いで原発性不眠であった。

#### E. 結語

本研究では、日本の一般人口においても不眠症にうつ病が高率に合併している危険性を明らかにした。不眠症の半数以上が一般診療科に受診し、睡眠薬等の処方を受けている現状を勘案するに、不眠症とうつ病の併存に関する認識を一般医が十分に共有し、診療にあたることが求められる。本研究の結果は、上記啓発にあたる際の重要な根拠の一つとなるであろう。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

統括研究報告書に記載

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Demographic Characteristics of Analyzed Subjects in a Sample of the Japanese Adult General Population

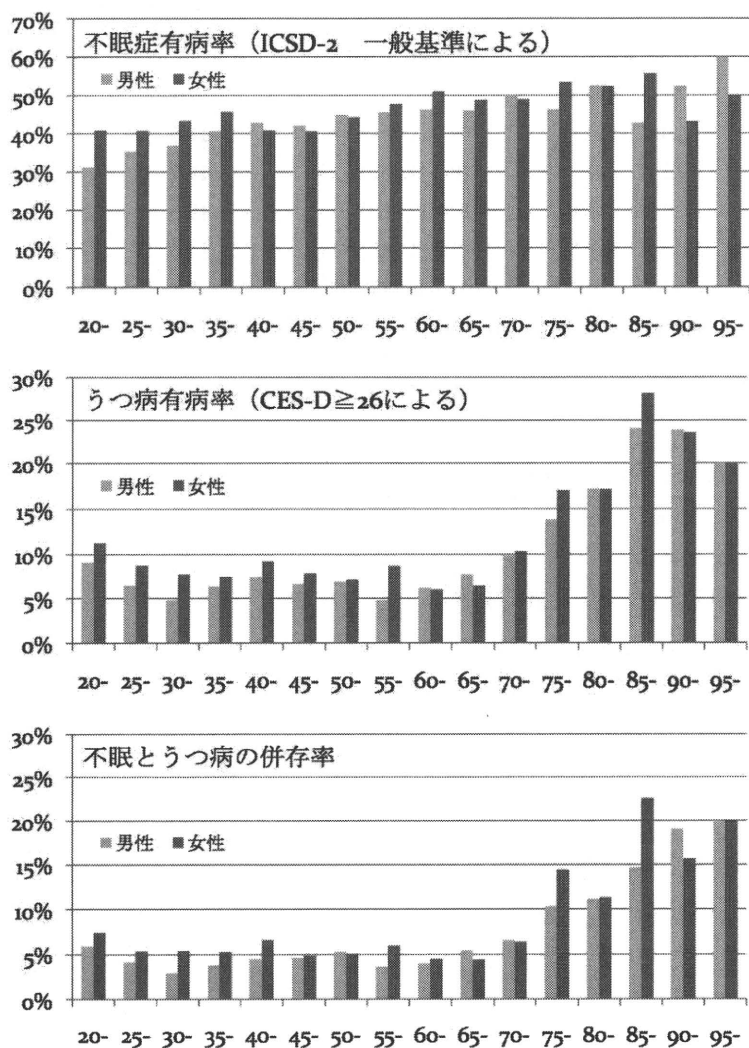
Age class (years)	Study subjects			Census 2000 (n=100,733,618)	
	Subtotal % (n)	Male % (n)	Female % (n)	Male %	Female %
20 - 29	18.2 (4,468)	18.4 (2,145)	18.0 (2,323)	19.1	17.2
30 - 39	18.4 (4,508)	18.4 (2,152)	18.3 (2,356)	17.5	16.1
40 - 49	18.8 (4,606)	19.2 (2,249)	18.3 (2,357)	17.2	16.0
50 - 59	20.5 (5,036)	21.0 (2,453)	20.0 (2,583)	19.5	18.6
60 - 69	14.0 (3,436)	14.5 (1,691)	13.6 (1,745)	14.6	14.9
70 ≤	10.2 (2,497)	8.5 (999)	11.6 (1,498)	12.1	17.4
Whole	100 (24,551)	100 (11,689)	100 (12,862)	100	100

Table2: Prevalence of Insomnia in The Japanese Adult General Population

Age class (years)	Insomnia		
	Subtotal % (n)	Male % (n)	Female % (n)
20 - 29	37.1 (1661)	33.4 (716)	40.7 (945)
30 - 39	41.7 (1881)	38.8 (834)	44.4 (1047)
40 - 49	41.5 (1911)	42.3 (953)	40.6 (958)
50 - 59	45.5 (2290)	45.1 (1107)	45.8 (1183)
60 - 69	48.1 (1653)	46.1 (780)	50.0 (873)
70 ≤	50.3 (1257)	48.8 (488)	51.3 (769)
Total	43.4 (10653)	41.7 (4878)	44.9 (5775) †

† Significant difference between men and women ( $p < 0.001$ , Chi-square test)

図1：日本の一般人口における不眠症、うつ病の有病率、およびその併存率



## Sleep-related problems and use of hypnotics in inpatients of acute hospital wards

Minori Enomoto, B.Sc.<sup>a,c</sup>, Takako Tsutsui, Ph.D.<sup>b</sup>, Sadanori Higashino, Ph.D.<sup>b</sup>,  
Masaaki Otaga, M.S.W.<sup>b</sup>, Shigekazu Higuchi, Ph.D.<sup>a</sup>, Sayaka Aritake, Ph.D.<sup>a</sup>,  
Akiko Hida, Ph.D.<sup>a</sup>, Miyuki Tamura, Ph.D.<sup>a</sup>,  
Masato Matsuura, M.D., Ph.D.<sup>c</sup>, Yoshitaka Kaneita, M.D., Ph.D.<sup>d</sup>,  
Kiyohisa Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>e</sup>, Kazuo Mishima, M.D., Ph.D.<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo 187-8553, Japan

<sup>b</sup>Department of Social Services, National Institute of Public Health, Ministry of Health, Labour and Welfare, Saitama 351-0197, Japan

<sup>c</sup>Section of Biofunctional informatics, Graduate School of Health Care Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8519, Japan

<sup>d</sup>Division of Public Health, Department of Social Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo 173-8610, Japan

<sup>e</sup>Aino University, Osaka 567-0012, Japan

Received 6 November 2009; accepted 26 January 2010

### Abstract

**Objective:** Although sleep disorders are highly prevalent among patients with physical disorders, only limited information is available about the actual status of sleep-related problems in inpatients of acute hospital wards. We conducted a multicenter cross-sectional observational survey investigating the prevalence of sleep disorders and use of hypnotic-sedative drugs among inpatients of acute wards in 44 general hospitals in Japan.

**Method:** Questionnaire-, actigraph- and observation-based sleep evaluations were simultaneously performed in 557 adult inpatients [mean age 72.8±12.8 (S.D.) years] of acute wards during a one-month period in July 2007.

**Results:** Of the 421 patients with data available, 22.3% had at least one of the following sleep disorders: sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and nocturnal behavior disorder. Similarly, 62.7% had insomnia, 6.9% had severe daytime sleepiness and 12.8% had other sleep-related symptoms. Only 13.8% were free of any sleep-related problem. Although 33.7% of insomnia patients were taking hypnotic-sedative drugs, 65.2% of them complained of residual insomnia symptoms.

**Conclusion:** The findings obtained in this study have revealed the remarkably high prevalence of sleep-related problems experienced by inpatients of acute hospital wards in Japan. Proper diagnosis of sleep disorders should be made among patients with physical disorders.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Sleep disorders; Insomnia; Acute hospital wards; Physical illness; Hypnotic use

### 1. Introduction

Sleep disorders, including insomnia, sleep apnea syndrome (SAS), restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD), are highly prevalent and particularly common in elderly patients with physical disorders. Sleep disorders reduce patients' quality of life (QOL) by causing symptoms such as daytime sleepiness and cognitive impairment and may also exacerbate underlying disorders by inhibiting respiratory, cardiovascular and

\* Corresponding author. Tel.: +81 42 346 2014; fax: +81 42 346 2072.

E-mail addresses: [minorin@ncnp.go.jp](mailto:minorin@ncnp.go.jp) (M. Enomoto), [tsutsui@niph.go.jp](mailto:tsutsui@niph.go.jp) (T. Tsutsui), [sadanori@u-shizuoka-ken.ac.jp](mailto:sadanori@u-shizuoka-ken.ac.jp) (S. Higashino), [otaga@niph.go.jp](mailto:otaga@niph.go.jp) (M. Otaga), [shige@ncnp.go.jp](mailto:shige@ncnp.go.jp) (S. Higuchi), [sayaca@ncnp.go.jp](mailto:sayaca@ncnp.go.jp) (S. Aritake), [hida@ncnp.go.jp](mailto:hida@ncnp.go.jp) (A. Hida), [tamuram@ncnp.go.jp](mailto:tamuram@ncnp.go.jp) (M. Tamura), [matsu.mtec@tmd.ac.jp](mailto:matsu.mtec@tmd.ac.jp) (M. Matsuura), [kaneita@med.nihon-u.ac.jp](mailto:kaneita@med.nihon-u.ac.jp) (Y. Kaneita), [ktaka@ncnp.go.jp](mailto:ktaka@ncnp.go.jp) (K. Takahashi), [mishima@ncnp.go.jp](mailto:mishima@ncnp.go.jp) (K. Mishima).