

**Table 2**  
Prevalence of Depression and Mean Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) score by gender and age group.

Age group (year)	CES-D-16 Depression			CES-D-25 Depression			Mean + S.D. CES-D Score
	Total (%)	Male (%)	Female (%)	Total (%)	Male (%)	Female (%)	
20–29	30.0	28.6	31.3	10.1	8.9	11.2	13.4 ± 8.4
30–39	26.3	23.2	29.2	7.7	6.2	9.1	12.5 ± 8.0
40–49	27.9	26.7	29.1	8.9	8.2	9.5	13.1 ± 8.1
50–59	26.6	24.4	28.7	7.6	6.6	8.7	12.9 ± 7.5
60–69	24.8	23.5	26.0	7.5	8.1	7.0	12.8 ± 7.7
70–	36.0	32.3	38.6	15.7	14.1	16.7	15.0 ± 9.2
Total	28.1	25.9	30.1	9.1	8.1	10.1	13.2 ± 8.1

CES-D-16 Depression was defined from the CES-D score using a cut-off point of 16 or higher.

CES-D-25 Depression was defined from the CES-D score using a cut-off point of 25 or higher.

“Snacking on food and/or beverages” was associated with an increased odds ratio for CES-D-25 depression after adjustment for sociodemographic variables, sleep problems and other SHBS (OR = 1.37, 95% CI = 1.20–1.58). “Maintaining lifestyle regularity” was associated with a decreased odds ratio for CES-D-25 depression after adjustment for sociodemographic variables, sleep problems and other SHBS (OR = 0.70, 95% CI = 0.61–0.80). “Drinking alcoholic beverages,” “having a bath,” and “reading books or listening to music” were associated with an increased odds ratio for CES-D-25 depression in the crude analysis, but only “drinking alcoholic beverages” remained significant after adjusting for sociodemographic variables and sleep problems. However, these associations disappeared in the multivariate model after adjustment for sociodemographic variables, sleep problems and other SHBS.

#### 4. Discussion

This report represents one of the first attempts to investigate the association between SHBS and depression among the general adult population in Japan.

“Maintaining lifestyle regularity” was independently associated with a decreased odds ratio for CES-D-25 depression after adjustment for sociodemographic variables, sleep problems and other SHBS. Possible preventive effects of a regular lifestyle and possible risks of an irregular lifestyle on mental health have been documented in previous studies in clinical or community settings (Hayakawa et al., 2005; Regestein and Monk, 1995; Scott et al., 1997; Shen et al., 2008). Those studies indicated that shift work was a risk factor for mood disorders via the influences of an irregular lifestyle and psychological stress due to a shift work schedule. In their epidemiological survey, Scott et al. identified a high prevalence of major depressive disorder during or after shift work, and found that the longer an individual was engaged in shift work, there was a higher lifetime risk of depression. Shen and co-workers investigated 414 college students and found that lifestyle irregularity prospectively predicted the survival time to affective episodes during a 33-month study period. Depression was reported to be a prevalent comorbid condition with chronic lifestyle deterioration due to intrinsic circadian rhythm sleep disorders. Regestein et al. studied 33 sleep disorder clinic outpatients with delayed sleep phase syndrome and found that 25 (76%) of them were, or had been, depressed. Hayakawa et al. investigated 55 patients diagnosed as having non-24-hour sleep-wake syndrome and found that 34% of them without a history of mood disorders developed major depressive disorder after the onset of non-24-hour sleep-wake syndrome. These previous studies clearly demonstrated that an irregular lifestyle may have caused depression, and indicated that the likely pathophysiological mechanism was related to disruption of circadian rhythms, as has been proposed for classical circadian rhythm theories of mood disorders (Kripke, 1983; Wehr and Goodwin, 1981; Wehr et al., 1979).

In line with the above assumption, maintenance of lifestyle regularity may be considered to have a beneficial effect for patients with mood disorders (Ehlers et al., 1988; Frank et al., 1997; Frank et al., 1999; Leibenluft and Suppes, 1999). However, there has been no clear epidemiological evidence to confirm the favorable effect of such interventions. In the present cross-sectional study, we found, for the first time, a decreased odds ratio between depression and

**Table 3**  
Prevalence of self-help behaviors for sleep by gender and age group.

	Male					Female					
	Total (%)	20–39 y (%)	40–59 y (%)	>60 y (%)	Sig. 1	Total (%)	20–39 y (%)	40–59 y (%)	>60 y (%)	Sig. 1	Sig. 2
Drinking alcoholic beverages	48.3	37.0	59.6	47.9	$\chi^2 = 373.44^*$	18.3	16.8	23.5	11.5	$\chi^2 = 123.98^*$	$\chi^2 = 1848.08^*$
Snacks and/or beverages	36.1	36.1	40.0	27.4	$\chi^2 = 62.82^*$	27.9	29.0	30.4	20.7	$\chi^2 = 56.41^*$	$\chi^2 = 127.85^*$
Exercising	26.2	23.6	27.3	30.3	$\chi^2 = 25.04^*$	29.4	26.1	32.7	30.6	$\chi^2 = 38.90^*$	$\chi^2 = 21.77^*$
Taking a bath	59.0	50.4	64.2	68.1	$\chi^2 = 191.03^*$	64.4	56.3	72.1	66.7	$\chi^2 = 204.99^*$	$\chi^2 = 52.75^*$
Reading a book or listening to music	43.4	48.8	38.9	39.5	$\chi^2 = 74.70^*$	49.4	51.9	50.0	42.7	$\chi^2 = 41.66^*$	$\chi^2 = 60.65^*$
Maintaining lifestyle regularity	49.0	36.9	54.2	65.7	$\chi^2 = 394.93^*$	58.6	49.8	63.6	67.8	$\chi^2 = 224.92^*$	$\chi^2 = 160.15^*$

Sig, significance.

Sig 1:  $\chi^2$  test, 2 (each SHBS-Yes or No; Drinking alcoholic beverages, Snacks and/or beverages, Exercising, Taking a bath, Reading a book or listening to music, Maintaining lifestyle regularity)  $\times$  3 (age groups; 20–39, 40–59, 61+).

Sig 2:  $\chi^2$  test, 2 (each SHBS-Yes or No; Drinking alcoholic beverages, Snacks and/or beverages, Exercising, Taking a bath, Reading a book or listening to music, Maintaining lifestyle regularity)  $\times$  2 (gender effect; male, female).

\*  $p < .01$ .

**Table 4**  
Association between self-help behaviors for sleep and depression.

	CES-D-16 depression						CES-D-25 depression					
	Crude		Adjusted <sup>a</sup>		Adjusted <sup>b</sup>		Crude		Adjusted <sup>a</sup>		Adjusted <sup>b</sup>	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
Drinking alcoholic beverages												
No	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	1.22	1.14–1.31 **	1.25	1.14–1.36 **	1.10	1.00–1.21 *	1.13	1.02–1.26 *	1.16	1.01–1.33 **	1.05	0.90–1.22
Snacks and/or beverages												
No	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	1.67	1.55–1.79 **	1.56	1.44–1.69 **	1.44	1.31–1.57 **	1.54	1.38–1.72 **	1.41	1.24–1.59 **	1.37	1.20–1.58 **
Exercising												
No	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	1.10	1.02–1.19 *	1.07	0.98–1.16	0.94	0.86–1.04	1.10	0.98–1.24	1.05	0.92–1.21	1.03	0.88–1.19
Taking a bath												
No	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	1.33	1.24–1.43 **	1.34	1.24–1.45 **	1.28	1.17–1.40 **	1.16	1.04–1.30 *	1.12	0.99–1.27	1.08	0.94–1.24
Reading a book or listening to music												
No	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	1.33	1.24–1.42 **	1.22	1.13–1.32 **	1.15	1.05–1.25 **	1.24	1.12–1.39 **	1.11	0.98–1.25	1.10	0.96–1.26
Maintaining lifestyle regularity												
No	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	0.79	0.74–0.84 **	0.82	0.76–0.88 **	0.70	0.64–0.76 **	0.74	0.66–0.82 **	0.77	0.68–0.87 **	0.70	0.61–0.80 **

OR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>a</sup> Adjusted for age group, sex, size of community, short sleep duration, subjective sleep insufficiency, insomnia (difficulty initiating sleep, difficulty maintaining sleep, early morning awakening), and taking hypnotic medication.

<sup>b</sup> Adjusted for age group, sex, size of community, short sleep duration, subjective sleep insufficiency, insomnia (difficulty initiating sleep, difficulty maintaining sleep, early morning awakening), taking hypnotic medication, and other SHBS.

\*  $p < .05$ .

\*\*  $p < .01$ .

relationship was not determined because of the limitation of the cross-sectional approach. From a clinical viewpoint, there may be several different interpretations regarding the association between lifestyle regularity and depression. One interpretation can be drawn from the hypothesized etiological roles of circadian rhythm disturbances on mood disorders (Kripke, 1983; Wehr and Goodwin, 1981; Wehr et al., 1979); subjects who had maintained lifestyle regularity were freer from depression risk than those who had not. In this survey, a considerable number of the sampled subjects had attempted to maintain lifestyle regularity to achieve sufficient sleep, but this might have been beneficial to their mental health independently of sleep states. Another possible interpretation can be derived in terms of depressive symptomatology; only subjects who did not suffer from depression were able to maintain lifestyle regularity because the hypoactive tendency attributable to psychomotor retardation, or the hyperactive tendency attributable to psychomotor agitation, together with severe insomnia in depressive patients, would have been likely to disturb lifestyle regularity (Monk et al., 1991; Szuba et al., 1992).

A prospective study is warranted to examine the causal relationship between maintenance of lifestyle regularity for obtaining enough sleep, and depression. Given the fact that maintaining a regular lifestyle to obtain sufficient sleep decreases the risk for depression, this SHBS may be included in clinical assessments for interventions aimed at prevention and treatment of depression.

"Snacking on food and/or beverages" to obtain enough sleep, which was found in 31.8% (male 36.1%, female 27.9%) of the adult general population in the present study, was

depression. It has been well documented that hunger at bedtime disturbs the ability to fall asleep, finally leading to snacking before going to bed (Vanitallie, 2006). By contrast, eating an excessive amount of food before the bedtime is assumed to activate neural activities associated with digestion for several hours, and to disturb sleep quality thereafter. Likewise, most non-pharmacological interventions for insomnia, such as stimulus control therapy or sleep hygiene education, have indicated the potentially unfavorable effect of snacking on sleep (Morin, 2000). Since disturbed sleep naturally leads to an uncomfortable feeling or bad mood the following morning (American Psychiatric Association, 2000; American Academy of Sleep Medicine, 2005), it is possible to assume that snacking before bedtime may disturb mood by aggravating sleep quality. However, in the present study, the positive association between bedtime snacking and depression remained significant after adjustment for sociodemographic variables, sleep problems and other SHBS, indicating that this association was unlikely to be mediated by parameters of insomnia or sleep insufficiency. One possible interpretation can be made with respect to sleep apnea syndrome, which we did not use as a confounding factor in the present multivariate model. Many reports have indicated that chronic poor sleep quality due to obstructive sleep apnea, which is aggravated and sometimes caused by night-time eating and obesity, is frequently associated with depressive mood (Froese et al., 2008; Nabi et al., 2006; Ohayon, 2003; Peppard et al., 2006). It may also be possible to postulate that obesity associated with night-time eating may pose a risk for depression, since some epidemiological studies have

indicated that obesity is a risk factor for depression (Roberts et al., 2003; Johnston et al., 2004; Ohayon and Hong, 2006; Onyike et al., 2003; Ross, 1994; Simon et al., 2006). A chronobiological interpretation may be derived based on the effect of feeding schedule on circadian rhythms (Grandin et al., 2006; Monk et al., 1991). Snacking before going to bed could disturb the timing of the circadian pacemaker. Disturbance of circadian rhythms and/or their dissociation of sleep timing have been postulated to be of etiological importance in the genesis of depression (Kripke, 1983; Wehr and Goodwin, 1981; Wehr et al., 1979). It is possible to interpret that “snacking on food and/or beverages” was a consequence of depressive symptomatology. Some patients with depression show an abnormally increased appetite and weight gain, although at a frequency lower than that of appetite loss. Previous studies have documented that 28–42% of depressed outpatients show increased appetite and weight during depressive episodes (Nierenberg et al., 1998; Robertson et al., 1996; Sidney et al., 1993). Therefore, in such depressed patients, the tendency to eat at bedtime might be influenced by an abnormally increased appetite. However, this possibility is unlikely because those who provided an affirmative response to this question primarily considered “snacking on food and/or beverages” to be a method for obtaining enough sleep.

Although further longitudinal studies are needed to replicate this finding, and to explore the causal link, snacking on food and/or beverages to obtain enough sleep may be considered a risk factor for depression. Because a considerable number of people sampled in this study attempted this SHBS, it will be important in future public health activities to inform the Japanese populace that snacking on food and/or beverages in order to obtain enough sleep may pose a risk for depression.

“Drinking alcoholic beverages,” “having a bath,” and “reading books or listening to music” were associated with an increased odds ratio for CES-D-25 depression in crude analyses, but only “drinking alcoholic beverages” remained significant after adjustment for sociodemographic variables and sleep problems. However, the significance of all these associations disappeared after adjustment for sociodemographic variables, sleep problems and other SHBS.

In the present study, “having a bath” and “reading books or listening to music” were associated with an increased odds ratio for depression in crude analysis. However, the significance of the association disappeared after adjustment for sociodemographic variables and sleep problems, suggesting that the associations between these SHBS and depression are mediated by sleep problems. Previous cross-sectional studies have found that the prevalence of “reading and listening to music” in insomniacs is higher than in non-insomniacs (Ancoli-Israel and Roth, 1999; Morin et al., 2006). Studies on the effects of bathing on sleep reported that bathing at an appropriate temperature (approximately 40 °C) before going to bed tended to deepen nocturnal sleep (Dorsey et al., 1996; Horne and Reid, 1985; Horne and Staff, 1983) in healthy subjects and to improve sleep efficiency in insomniacs (Dorsey et al., 1996). However, no studies have examined the relationship between these SHBS and depression. The association between drinking alcoholic beverages and depression remained significant after adjustment for socio-

demographic variables and sleep problems, indicating that the association of drinking alcoholic beverages at bedtime with depression was partly a direct one. A prospective study is warranted to examine the complex interactions among SHBS, sleep problems and depression.

There were some limitations to this study. First, it was a cross-sectional one, and therefore causal relationships between SHBS and symptoms of depression could not be determined. Second, depression defined in this study may have included other psychiatric disorders such as anxiety disorders. Third, respondents who neglected to answer six or more questions out of 20 in the CES-D questionnaire were excluded from the analysis, and thus a non-response bias regarding CES-D may have been generated. Fourth, a self-reported approach was adopted, and the percentage of respondents aged 70 years or older was less than that of persons aged 70 years or older in the general population as revealed by the census. It was assumed that physical difficulties of old age, such as poor eyesight, difficulty in writing, long-term physical pain and low self-recognition for health, might have made it difficult for elderly subjects to respond to the questionnaire. Further improvements, such as the introduction of an interview method, would be helpful in the future. Fifth, questions on sociodemographic factors, such as working status, size of family, education, and income, were not included in the questionnaire. These factors could possibly influence both depression and SHBS. In future studies, items on the above-mentioned points, which were not included in the present study, must be included in the questionnaires in order to improve the validity of studies on SHBS and depression. Sixth, no previous study had demonstrated the reliability of the questions for assessing self-help behavior for sleep.

This report represents one of the first to investigate the association between SHBS and depression among the general adult population. It was concluded that individual SHBS were differentially associated with depression. These results may provide important clues for establishing sleep hygiene for treatment and prevention of depression, and appear to warrant further study of this issue.

#### Role of funding source

This study was partly supported by Health Science Research Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of the Japanese Government (H18-JUNKANKITOU-005 and H20-JUNKANKITOU-IPPAN-002), and by a Research Grant from the Japan Society for Promoting Science and Technology Agency (18603012, 2006–2007). The authors report no other financial affiliation or relationship relevant to the subject of the article.

#### Conflict of interest

This was not an industry supported study. Dr. Uchiyama has received research support from Astellas, Meiji Seika, Nippon Boehringer Ingelheim, Pfizer Japan, Sanofi-Aventis, Schering Plough, and Takeda Pharmaceuticals; has consulted for Pfizer Japan, Sanofi-Aventis and Takeda Pharmaceuticals. All other authors declare that they have no conflicts of interest.

#### Acknowledgement

This study was partly supported by Health Science Research Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of the Japanese Government (H18-JUNKANKITOU-005 and H20-JUNKANKITOU-IPPAN-002), and by a Research Grant from the Japan Society for Promoting Science and Technology Agency

(18603012, 2006–2007). The authors report no other financial affiliation or relationship relevant to the subject of the article.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at doi:10.1016/j.jad.2010.09.019.

## References

- American Academy of Sleep Medicine, 2005. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL.
- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Ancoli-Israeli, S., Roth, T., 1999. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. *J. Sleep* 22 (Suppl 2), S347–S353.
- Barnes, G.E., Currie, R.F., Segall, A., 1988. Symptoms of depression in a Canadian urban sample. *Can. J. Psychiatry* 33, 386–393.
- Benca, R.M., 2000. Mood Disorders. In: Kryger, M.H., Roth, T. (Eds.), Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd ed. WB Saunders Company, Philadelphia, Pa, pp. 1140–1157.
- Brabbins, C.J., Dewey, M.E., Copeland, J.R.M., Davidson, I.A., McWilliam, C., Saunders, P., Sharma, V.K., Sullivan, C., 1993. Insomnia in the elderly: prevalence, gender differences and relationships with morbidity and mortality. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 8, 473–480.
- Chang, P.P., Ford, D.E., Mead, L.A., Cooper-Patrick, L., Klag, M.J., 1997. Insomnia in young men and subsequent depression. *The Johns Hopkins Precursors Study*. *Am. J. Epidemiol.* 146, 105–114.
- Cho, M.J., Nam, J.J., Suh, G.H., 1998. Prevalence of symptoms of depression in a nationwide sample of Korean adults. *Psychiatry Res.* 81, 341–352.
- Dorsey, C.M., Lukas, S.E., Teicher, M.H., Harper, D., Winkelmann, J.W., Cunningham, S.L., Satlin, A., 1996. Effects of passive body heating on the sleep of older female insomniacs. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 9, 83–90.
- Eaton, W.W., Kessler, L.G., 1981. Rates of symptoms of depression in a national sample. *Am. J. Epidemiol.* 114, 528–538.
- Ehlers, C.L., Frank, E., Kupfer, D.J., 1988. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 948–952.
- Fava, M., McCall, W.V., Krystal, A., Wessel, T., Rubens, R., Caron, J., Amato, D., Roth, T., 2006. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 59, 1052–1060.
- Foley, D.J., Monjan, A., Simonsick, E.M., Wallace, R.B., Blazer, D.G., 1999. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep* 22 (Suppl 2), S366–S372.
- Ford, D.E., Kamerow, D.B., 1989. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 262, 1479–1484.
- Frank, E., Hlastala, S., Ritenour, A., Houck, P., Tu, X.M., Monk, T.H., Mallinger, A.G., Kupfer, D.J., 1997. Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biol. Psychiatry* 41, 1165–1173.
- Frank, E., Swartz, H.A., Mallinger, A.G., Thase, M.E., Weaver, E.V., Kupfer, D.J., 1999. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: effects of changing treatment modality. *J. Abnorm. Psychol.* 108, 579–587.
- Froese, C.L., Butt, A., Mulgrew, A., Cheema, R., Speirs, M.A., Gosnell, C., Fleming, J., Fleetham, J., Ryan, C.F., Ayas, N.T., 2008. Depression and sleep-related symptoms in an adult, indigenous, North American population. *J. Clin. Sleep Med.* 4, 356–361.
- Grandin, L.D., Alloy, L.B., Abramson, L.Y., 2006. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* 26, 679–694.
- Hayakawa, T., Uchiyama, M., Kamei, Y., Shibui, K., Tagaya, H., Asada, T., Okawa, M., Urata, J., Takahashi, K., 2005. Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome: a study of 57 consecutively diagnosed cases. *Sleep* 28, 945–952.
- Horne, J.A., Reid, A.J., 1985. Night-time sleep EEG changes following body heating in a warm bath. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 60, 154–157.
- Horne, J.A., Staff, L.H., 1983. Exercise and sleep: body-heating effects. *Sleep* 6, 36–46.
- Hsu, K., Marshall, V., 1987. Prevalence of depression and distress in a large sample of Canadian residents, interns, and fellows. *Am. J. Psychiatry* 144, 1561–1566.
- Jackson, A., Cavanagh, J., Scott, J., 2003. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J. Affect. Disord.* 74, 209–217.
- Johnston, E., Johnson, S., McLeod, P., Johnston, M., 2004. The relation of body mass index to depressive symptoms. *Can. J. Public Health* 95, 179–183.
- Kaneita, Y., Ohida, T., Uchiyama, M., Takemura, S., Kawahara, K., Yokoyama, E., Miyake, T., Harano, S., Suzuki, K., Fujita, T., 2006. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J. Clin. Psychiatry* 67, 196–203.
- Kripke, D.F., 1983. Phase-Advance Theories for Affective Illness. In: Wehr, T.A., Goodwin, F.K. (Eds.), *Circadian Rhythms in Psychiatry*. Boxwood Press, Pacific Grove, CA, pp. 41–69.
- Leibenluft, E., Suppes, T., 1999. Treating bipolar illness: focus on treatment algorithms and management of the sleep-wake cycle. *Am. J. Psychiatry* 156, 1976–1981.
- Livingston, G., Blizzard, B., Mann, A., 1993. Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. *Br. J. Gen. Pract.* 43, 445–448.
- Londberg, P.D., Smith, W.T., Claudin, V., Painter, J.R., 2000. Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine: anxiety, sleep disturbance and core symptoms of depression. *J. Affect. Disord.* 61, 73–79.
- Madianos, M.G., Tomaras, V., Kapsali, A., Vaidakis, N., Vlachonicolis, J., Stefanis, C.N., 1988. Psychiatric case identification in two Athenian communities: estimation of the probable prevalence. *Acta Psychiatr. Scand.* 78, 24–31.
- Manber, R., Edinger, J.D., Gress, J.L., San Pedro-Salcedo, M.G., Kuo, T.F., Kalista, T., 2008. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep* 31, 489–495.
- Mellinger, G.D., Balter, M.B., Uhlenhuth, E.H., 1985. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch. Gen. Psychiatry* 42, 225–232.
- Monk, T.H., Kupfer, D.J., Frank, E., Ritenour, A.M., 1991. The Social Rhythm Metric (SRM): measuring daily social rhythms over 12 weeks. *Psychiatry Res.* 36, 195–207.
- Morin, C.M., 2000. Psychological and Behavioral Treatments for Primary Insomnia. In: Kryger, M.H., Roth, T. (Eds.), Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd ed. WB Saunders Company, Philadelphia, Pa, pp. 726–737.
- Morin, C.M., 2004. Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *J. Clin. Psychiatry* 65 (Suppl 16), 33–40.
- Morin, C.M., LeBlanc, M., Daley, M., Gregoire, J.P., Merette, C., 2006. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med.* 7, 123–130.
- Nabi, H., Gueguen, A., Chiron, M., Lafont, S., Zins, M., Lagarde, E., 2006. Awareness of driving while sleepy and road traffic accidents: prospective study in GAZEL cohort. *BMJ* 333, 75.
- Nagase, Y., Uchiyama, M., Kaneita, Y., Li, L., Kaji, T., Takahashi, S., Konno, M., Mishima, K., Nishikawa, T., Ohida, T., 2009. Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. *Psychiatry Res.* 168, 57–66.
- Nierenberg, A.A., Alpert, J.E., Pava, J., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 1998. Course and treatment of atypical depression. *J. Clin. Psychiatry* 59 (Suppl 18), 5–9.
- Ohayon, M.M., 2003. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J. Clin. Psychiatry* 64, 1195–1200 quiz, 1274–1196.
- Ohayon, M.M., Hong, S.C., 2006. Prevalence of major depressive disorder in the general population of South Korea. *J. Psychiatr. Res.* 40, 30–36.
- Onyike, C.U., Crum, R.M., Lee, H.B., Lyketsos, C.G., Eaton, W.W., 2003. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 158, 1139–1147.
- Paffenbarger Jr., R.S., Lee, I.M., Leung, R., 1994. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 377, 16–22.
- Peppard, P.E., Szklo-Coxe, M., Hla, K.M., Young, T., 2006. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch. Intern. Med.* 166, 1709–1715.
- Perlis, M.L., Giles, D.E., Buysse, D.J., Tu, X., Kupfer, D.J., 1997. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J. Affect. Disord.* 42, 209–212.
- Radloff, L.S., 1977. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* 1, 385–401.
- Regestein, Q.R., Monk, T.H., 1995. Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am. J. Psychiatry* 152, 602–608.
- Roberts, R.E., Deleger, S., Strawbridge, W.J., Kaplan, G.A., 2003. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27, 514–521.

- Robertson, H.A., Lam, R.W., Stewart, J.N., Yatham, L.N., Tam, E.M., Zis, A.P., 1996. Atypical depressive symptoms and clusters in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 94, 421–427.
- Ross, C.E., 1994. Overweight and depression. *J. Health Soc. Behav.* 35, 63–79.
- Scott, A.J., Monk, T.H., Brink, L.L., 1997. Shiftwork as a risk factor for depression: a pilot study. *Int. J. Occup. Environ. Health* 3, S2–S9.
- Shen, G.H., Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Sylvia, L.G., 2008. Social rhythm regularity and the onset of affective episodes in bipolar spectrum individuals. *Bipolar Disord.* 10, 520–529.
- Shima, S., Shikano, T., Kitamura, T., Asai, M., 1985. A new self-rating scale for depression. *Clin. Psychiatry* 27, 717–723.
- Sidney, Z., Stephen, R.S., Thomas, G., Paul, S., 1993. Atypical depression in an outpatient psychiatric population. *Depression* 1, 268–274.
- Simon, G.E., Von Korff, M., Saunders, K., Miglioretti, D.L., Crane, P.K., van Belle, G., Kessler, R.C., 2006. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 824–830.
- Szuba, M.P., Yager, A., Guze, B.H., Allen, E.M., Baxter Jr., L.R., 1992. Disruption of social circadian rhythms in major depression: a preliminary report. *Psychiatry Res.* 42, 221–230.
- Taylor, D.J., Lichstein, K.L., Weinstock, J., Sanford, S., Temple, J.R., 2007. A pilot study of cognitive-behavioral therapy of insomnia in people with mild depression. *Behav. Ther.* 38, 49–57.
- Tsuno, N., Besset, A., Ritchie, K., 2005. Sleep and depression. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1254–1269.
- Vanitallie, T.B., 2006. Sleep and energy balance: interactive homeostatic systems. *Metabolism* 55, S30–S35.
- Wehr, T.A., Goodwin, F.K., 1981. Biological Rhythms and Psychiatry. In: Arieti, S., Brodie, H.K.H. (Eds.), *American Handbook of Psychiatry*. Basic Books, New York, pp. 46–74.
- Wehr, T.A., Wirz-Justice, A., Goodwin, F.K., Duncan, W., Gillin, J.C., 1979. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 206, 710–713.

# 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

Actual status of prescription patterns of psychotropic medication in Japan



三島 和夫

Kazuo MISHIMA

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

◎欧米諸国と同様に、日本国内でも向精神薬(睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬および抗精神病薬)の処方頻度は増加傾向にある。各向精神薬の処方率や処方力価には、性別や年齢によって差異がみられる。睡眠薬や抗不安薬の主剤であるベンゾジアゼピン系薬物の処方率は男女ともに加齢に伴って増加するのに対して、抗うつ薬の処方率は男性では働き盛りの40代前後、女性では65歳以上にピークを示す。また、睡眠薬および抗不安薬は半数以上が一般身体科で処方され、高齢者や身体合併症を有する患者など、有害事象の生じやすいハイリスク群に対しても高頻度に処方されている。向精神薬のリスク・ベネフィットや薬物相互作用に関する臨床薬理情報は不足しており、安全性に優れた治療ストラテジーや長期処方を回避するための減薬方法を含め、適正使用に関するガイドラインを整備する必要がある。



Key word : 向精神薬, 処方率, 処方力価, 睡眠薬, 抗うつ薬, 抗不安薬, 抗精神病薬

精神医療のみならず一般身体科の実地診療でも、向精神薬(睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬など)は繁用される。既報では一般人口における向精神薬の服用率は1.5~10%とされ、年齢階層で変動はあるものの一般的に女性で高く、また加齢に伴って増大する。欧米諸国と同様に、日本でも向精神薬の処方増加傾向にある。その背景には心理・社会的ストレスの増大、高齢者の増加、メンタルヘルスに対する社会的関心の高まりやそれに対応する精神科医療の普及などの多数の要因が考えられる。近年の精神医療の受療患者数の増加を考え合わせると、向精神薬のニーズが高まっていることは間違いない。一方で、向精神薬が広く使用されるにつれて耐性、依存、乱用などの事例も増加し社会問題となっている。また、エビデンスが乏しいままに、適応疾患以外にも向精神薬がoff labelで汎用されている現状も危惧される。欧米諸国では多剤併用や薬物の適切でない服用の弊害に関心が高まっており、診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態に関する報告(薬剤疫学

研究)が増加している。著者らは、厚生労働科学研究事業として約33万人の加入者を有する複数の健保団体の診療報酬データをソースとして、2005年から現在まで日本国内での向精神薬の処方量、使用期間、併用薬物に関する経年的調査を継続している<sup>1)</sup>。

本稿では主として2005年の解析値をもとに、ベンゾジアゼピン系薬物をはじめとする向精神薬の日本国内での処方の現状と問題点について解説する。

## ● 薬剤疫学調査

向精神薬の処方実態とその背景要因の調査には、患者を対象とした処方薬剤名、処方頻度、処方量、処方月のみならず、基礎疾患の重症度、薬物療法以外の治療、実施した検査などに関する付加情報が必要である。しかし、これらの情報を一括して収集することは容易ではない。連続例研究などでは調査対象患者数が限られるほか、サンプルバイアスが強く、またそもそも調査集団や服用

表 1 各向精神薬の一般人口における推定処方率

	1カ月処方率			3カ月処方率	
	4月	5月	6月	4~6月	
睡眠薬	一般男性	2.16	2.07	2.06	3.02
	一般女性	3.02	2.99	2.99	4.29
	一般人口	2.59	2.56	2.55	3.66
抗うつ薬	一般男性	1.36	1.37	1.40	1.74
	一般女性	1.70	1.72	1.70	2.27
	一般人口	1.54	1.56	1.56	2.02
抗不安薬	一般男性	2.37	2.29	2.30	3.37
	一般女性	3.81	3.91	3.87	5.53
	一般人口	3.08	3.09	3.08	4.42
抗精神病薬	一般男性	0.41	0.43	0.43	0.55
	一般女性	0.70	0.67	0.72	0.87
	一般人口	0.53	0.52	0.55	0.67

一般人口における推定処方率は、2005年国勢調査・年齢別人口データを用いて算出した。

者の母数が不明であるため、処方頻度や副作用の発現頻度を明らかにすることができない。大規模診療報酬データは加入者(調査コホート)と受療者(母数)が明確であり、かつ上記の臨床情報が時系列で得られるメリットがある。一方、医科レセプトで得られる情報には(薬局の調剤レセプトと異なり)、処方内容が1カ月単位でしか取得できない、あくまでも処方量であり服用量ではない、病名がいわゆる“レセプト病名”の可能性があり精度が十分ではない、などの制約がある。薬剤疫学研究では、このような利点と限界を踏まえながら診療報酬データを利用・解釈することになる。

本稿で紹介する著者らの調査は、日本医療データセンター(東京)に委託して抽出した診療報酬情報を得てデータセットとして用いた。複数の健康保険組合に加入している0~74歳の勤労者およびその家族、計約33万名の被保険者の診療報酬データのなかから、医療機関を受診していずれかの向精神薬(睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬あるいは抗精神病薬)を処方された患者の診療情報を連結可能匿名化して抽出したものである。処方率については、本調査で対象とした健康保険組合加入者の性・年齢構成を2005年国勢調査の性・年齢別人口データおよび2006年、2007年の推定総人口データを用いて補正し、一般人口における各向精神薬の1カ月処方率(毎月の処方率)および3カ月処方率(3カ月に、すくなくとも1回処方される

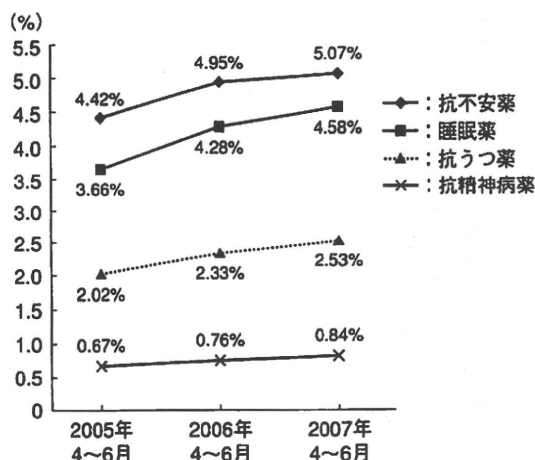


図 1 日本の一般人口における向精神薬の3カ月推定処方率の年次推移

2005~2007各年の4~6月における各向精神薬の処方率を示した。いずれの向精神薬も処方率が増加している(国勢調査の性・年齢別人口データで調整済み;文献<sup>1)</sup>から作成)。

率)を算出した。また、各薬剤の処方量から各薬剤固有の等価換算値を用いて、処方力価をそれぞれ算出した。各薬剤の等価換算値は、日本国内のエキスパートが決定した既報データをもとにして設定した。睡眠薬は flunitrazepam, 抗不安薬は diazepam, 抗うつ薬は imipramine, 抗精神病薬は chlorpromazine をそれぞれ基準薬とした。処方力価は、各年3カ月間の調査期間において各対象者の初処方月から2カ月間をウィンドウとして合計処方量を求め、1日当りの処方力価を算出した。なお、etizolamについては、日中投与を抗不安薬、眠前投与を睡眠薬として扱った。また、sulpirideについては300mg未満/dayを抗うつ薬、300mg以上/dayを抗精神病薬として扱った。

### 性別・年代層別の向精神薬の処方率

表1は、2005年における各向精神薬の一般人口における1カ月および3カ月推定処方率を示したものである。日本国内では、向精神薬のなかでは抗不安薬の処方率がもっとも高く、ついで睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬の順であった。図1では、2005~2007年にかけての各向精神薬の処方率の経年的推移を示してある。すべての向精神薬において処方率は増加しており、欧米諸国でのトレ

ンドと合致している。また、性別・年齢階層別での解析では、すべての向精神薬において男性に比較して女性での処方率が高いことが明らかとなっている。これは不眠症、うつ病、不安障害、重度ストレス反応、摂食障害など、向精神薬を処方される多くの精神疾患の罹患率が女性で高いことが一因であると推測される。

### 1. 睡眠薬

著者らの調査で得られた睡眠薬の1カ月推定処方率は約2.6%であった。一方、2000年に行われた2つの自記式調査では、“過去1カ月間に、週3回以上眠るために何らかの薬を用いている”あるいは“過去1カ月間に、眠るために何らかの薬を用いている”者の頻度は男性で3.5~4.3%、女性で5.4~5.9%と若干高い値が報告されている<sup>2,3)</sup>。ただし上記の2調査では睡眠薬の定義が異なるため、鎮静作用のある抗うつ薬や抗精神病薬、OTC、ハーブ類なども含まれている可能性があり、このことが睡眠薬の服用率を押し上げているものと考えられる。欧米での調査結果をみると、Kassamらは2002年にカナダ在住の18歳以上の約3万5千人を対象として実施されたCanadian Community Health Surveyでのデータを用いて、ATCコードに準じたベンゾジアゼピンおよび同様の効能を有する催眠・鎮静系薬物の男性および女性成人での調査時点での服用率を調査し、それぞれ2.5%および4.2%であったと報告している<sup>4)</sup>。処方率は対象薬剤と調査組み入れ期間に大きく依存するため、サンプリング方法の異なる研究報告間で比較することは難しいが、著者らの調査で得られた調査データはこれら既報値と近似していた。北ヨーロッパにおける薬物処方実態を調査したNOMESCOによれば、1999~2003年にかけての北ヨーロッパ5カ国・3自治領全体における睡眠薬の処方率は顕著に増加している<sup>5)</sup>。とくに、zolpidem, zopiclone, eszopicloneなどの $\omega 1$ 受容体選択性睡眠薬が登場して以降の睡眠薬処方率はより高くなったと推測される。日本国内では2000年にzolpidemが製造販売承認されて以降新薬がなかったが、2010年に新しいタイプの睡眠薬であるメラトニン受容体作動薬ramelteonが承認されたため、今後の睡眠薬の処方率に影響を与える可能

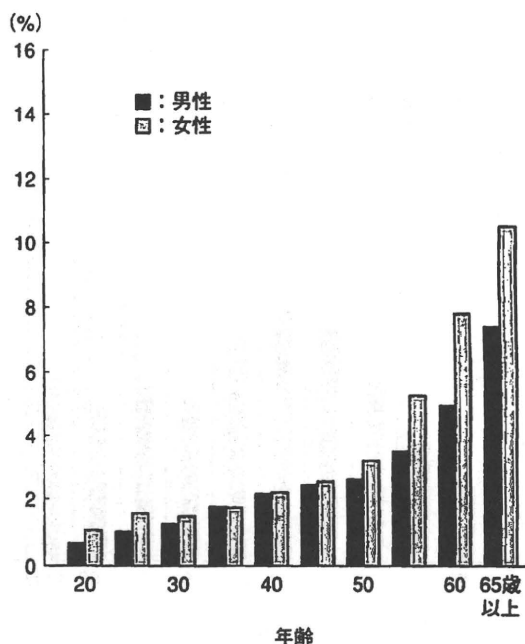


図2 睡眠薬の3カ月推定処方率(男女別)  
横軸は5歳ごとの各年齢層を、縦軸は各年齢階層における3カ月推定処方率(%)を示す(文献<sup>1)</sup>から2005年のデータをもとに作成)。

性がある。

性別・年代層別の睡眠薬の処方率の解析から、睡眠薬の処方率は男性に比較して女性で高いことが明らかになった(3カ月処方率; 3.02% vs. 4.29%, 表1)。また、睡眠薬の処方率は男女ともに加齢にしたがって顕著に増加していた(図2)。過去の疫学研究では、不眠症の有病率は女性および高齢者で高いと報告されている。本研究の結果は、わが国における睡眠薬の処方動向もこれらの知見に合致していることを示している。同様に、日本<sup>2)</sup>およびスウェーデン<sup>6)</sup>で行われた睡眠薬の服用率調査でも、70歳代男性で約9~14%、女性で約12~23%、80歳代男性で10~22%、女性で22~35%であり、今回の調査結果と同様に加齢とともに服用率が上昇すること、女性で服用率が高いことが示されている。

高齢者層で睡眠薬の処方率が高いという現状は、臨床薬理学的な側面からも注意が必要である。一般的に、高齢者では睡眠薬の主流であるベンゾジアゼピン系薬物に対する感受性が亢進し、また薬物代謝能の低下から血中濃度が高まりやすい。



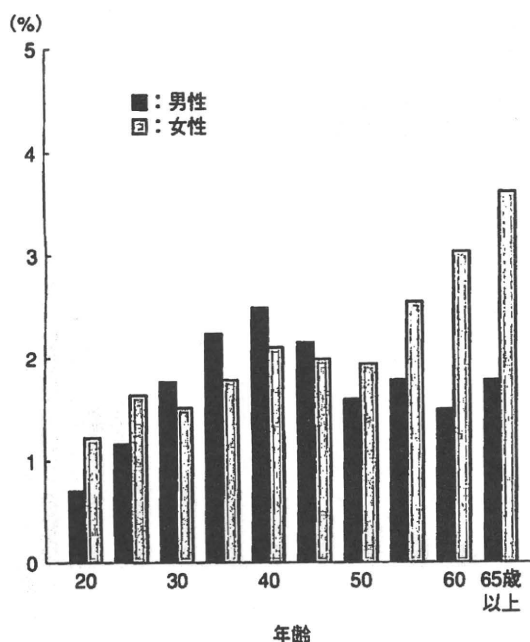


図3 抗うつ薬の3カ月推定処方率(男女別)  
横軸は5歳ごとの各年齢層を、縦軸は各年齢階層における3カ月推定処方率(%)を示す(文献<sup>1)</sup>から2005年のデータをもとに作成)。

その結果、ベンゾジアゼピン系薬物は、日中の眠気、認知機能低下、健忘、反跳現象、運動失調、めまいなどを引き起こしやすく、とくに高齢者において転倒や骨折などの重大な有害事象を引き起こす要因となるとされる<sup>7-11)</sup>。高齢者に対するベンゾジアゼピン系睡眠薬の有用性に関するメタ解析では、60歳以上の不眠高齢者に対するベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用は、十分なりスク・ベネフィット比が担保されないことが指摘されている<sup>12)</sup>。ベンゾジアゼピン系薬物のおもなユーザーである高齢者が同時に副作用のハイリスク者であることを認識し、今後は安全性の高い代替薬物や補完療法を開発する必要がある。

## 2. 抗不安薬

抗不安薬の処方率のトレンドは睡眠薬のそれと類似しており、男女ともに処方率は加齢にしたがって増加し、また中・高齢者では女性のほうが男性に比べて処方率が高い。抗不安薬の処方なかで眠前投与はごく限られており、抗不安薬を睡眠薬代りに用いているケースの影響は限定的である。睡眠薬および抗不安薬の処方トレンドは、不

安障害や不眠症などベンゾジアゼピン系薬剤の適応疾患の罹患年齢や性差に依存した特徴であると思われる。

## 3. 抗うつ薬

抗うつ薬の3カ月推定処方率は2.02%であった。男女別では女性のほうが抗うつ薬の処方率が高かった(1.74% v.s. 2.27%)。これは、日本人におけるうつ病有病率は女性で高いという疫学研究の結果に合致している。抗うつ薬の使用量は先進諸国で顕著に増加しており<sup>13-19)</sup>、欧米では成人人口の8~10%がすくなくとも過去1年間に抗うつ薬を服用しているとされる<sup>14,18,19)</sup>。一方、日本では比較的低い処方率にとどまっており、同じアジア圏の先進国である台湾でもやはり2.2~4.4%と、日本と近似した処方率が報告されている<sup>20)</sup>。日本ではセロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)など、上市されている新規の抗うつ薬の種類が欧米に比較して極端に少ないこと、精神科受診に対するスティグマが強いなどの文化的な背景により、抗うつ薬の処方率が欧米での既報値より低い水準に止まっているものと推測される。

抗うつ薬の処方率は、男性ではうつ病の好初年齢である20代から処方率が増加し、働く世代である40代にピークがあり、50代以降では低下傾向がみられた。女性では同様に20代から40代にかけて処方率が増加したが、60代以降ではさらに増大し、男性の処方率を上まわる結果となった(図3)。これまでの疫学調査では男性、女性ともに加齢に伴ってうつ病の有病率、自殺率は増大することが知られており、中高年男性で有病率が下がるということはない。したがって、50歳以上の男性で抗うつ薬の処方率が低下していることは、何らかの事情により精神医療へのアクセスが乏しくなっている可能性が危惧される。この点については本研究で対象とした診療報酬データだけでなく、その他の要因を含めたより詳細な分析が必要である。

## 4. 抗精神病薬

抗精神病薬の処方率には加齢に伴う目立った変化はみられなかったが、65歳以上の男性において処方率の上昇がみられた。この背景には統合失調症患者の高齢化だけでなく、認知症患者等に対

する off-label 投与がなされている結果と推測される。日本老年精神医学会の調査によれば、現在でも認知症患者の睡眠障害および夜間覚醒時に出現する徘徊や焦燥性興奮などの精神および行動障害 (behavioral and psychological symptoms in dementia : BPSD) に対して定型的抗精神病薬が頻用されている。認知症患者でみられる BPSD は家族のもっとも切迫した訴えのひとつであるため治療者側の焦りを引き出し、薬物療法の効果に関して疑念があったとしても、BPSD に多少なりとも効果があればよしとする発想をもたらす。しかし、最近行われた複数のメタ解析によれば、すくなくとも定型的抗精神病薬の BPSD に対する効果は否定されており、また非定型抗精神病薬の効果もきわめて限定的であるとされている<sup>21,22)</sup>。すなわち、睡眠障害のみならず BPSD に対しても、定型的抗精神病薬による薬物療法を支持するエビデンスは確立されていない。2005 年にはアメリカ FDA が、認知症患者に対する非定型抗精神病薬の使用が患者の生命予後を悪化させる危険性について勧告を出している (Public Health Advisory : Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances)<sup>23)</sup>。非定型抗精神病薬の認知症患者の睡眠・行動障害に対する治療研究はいまだ数が限られており、今後の大きな検討課題である。

### 向精神薬の処方力価

表 2 に各向精神薬の 1 日当り処方力価を示した。患者全体での平均処方力価は、ほぼ臨床的な推奨用量に近似していることがわかる。また、すべての向精神薬で男性患者での処方力価は女性患者でのそれよりも高値であった。性別・年齢階層別に解析した結果では睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬ではいずれも 40 代前後に処方力価のピークが存在し、50 代以降の中老年患者に対する処方力価はやや低下する傾向がみられた。抗不安薬においては女性、抗うつ薬では男性の高齢者で 1 日当りの処方力価がピークの年代の約 2/3 までに減量されていた。抗精神病薬では特定の年齢階層をピークとする分布はみられなかったが、男女ともに 65 歳以上の高齢者で処方力価が低下していた。処方

表 2 向精神薬の1日当り処方力価

向精神薬	性別	処方力価
睡眠薬	男性	1.00
	女性	0.92
	全体	0.96
抗うつ薬	男性	86.53
	女性	66.89
	全体	78.22
抗不安薬	男性	5.06
	女性	4.40
	全体	4.72
抗精神病薬	男性	227.6
	女性	249.2
	全体	239.1

1 日当り処方力価：初処方月から 2 カ月間における 1 日当りの平均処方力価。

睡眠薬は flunitrazepam, 抗不安薬は diazepam, 抗うつ薬は imipramine, 抗精神病薬は chlorpromazine をそれぞれ基準薬とした。

力価の性差では、抗うつ薬の処方力価が 20 代から 40 代の男性患者において、女性患者に比較してより高力価処方となされていたが、55 歳以降では男女の差はみられなかった。そのほかの向精神薬では顕著な性差はみられなかった。

### 向精神薬の処方診療科

図 4 に日本国内における各向精神薬のおもな処方診療科の内訳を示した。睡眠薬処方件数全体に占める精神科・心療内科での処方割合は約 4 割に止まり、半数以上は一般身体科からの処方であることがわかる。同様の傾向は抗不安薬にも認められた。一方、抗うつ薬、抗精神病薬はそれぞれおよそ 6~7 割が精神・心療内科から処方されている。さらに各年代層での処方診療科の解析によれば、睡眠薬および抗不安薬では 20~40 代で精神科・心療内科からの処方のピークがみられたが、加齢に伴って一般身体科からの処方が増加し、男女とも 65 歳以上では約 8 割が一般身体科からの処方であった。抗うつ薬でも 20~40 代では約 7 割以上が精神科・心療内科からの処方であったが、男女ともに高齢者になると一般身体科からの処方が増加していた。

### 併存疾患と向精神薬処方

一般身体科において睡眠薬・抗不安薬の処方頻

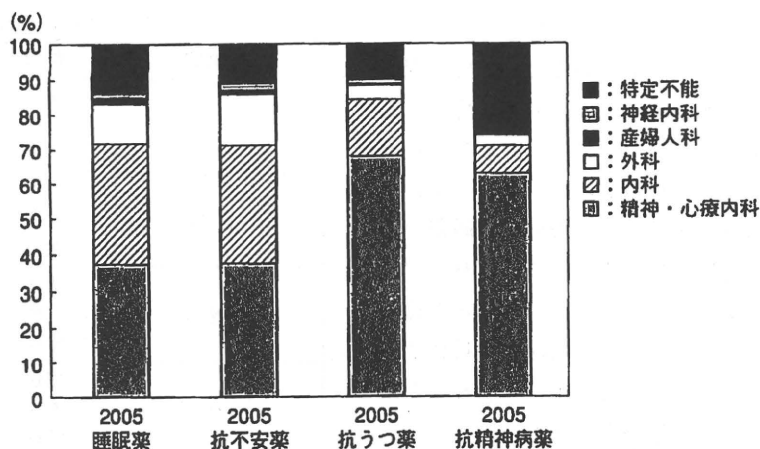


図4 各向精神薬のおもな処方診療科の内訳  
文献<sup>1)</sup>から2005年のデータをもとに作成。

度が高い背景には、ベンゾジアゼピン系薬物を主流とする睡眠薬・抗不安薬は一般的に安全域も大きく処方しやすい薬物であることに加え、両薬剤の処方対象となる不眠、神経症性障害、ストレス関連障害、身体表現性障害などは一般人口中の有病率が高く、また身体疾患と併存する頻度が高いことがあげられる。実際、著者らの調査でも睡眠薬・抗不安薬の処方率は、合併身体疾患数に伴って顕著に増加していた。一方、抗うつ薬や抗精神病薬の大部分はうつ病や統合失調症患者に対して使用されるため、精神科や心療内科など向精神薬に関してより専門性の高い診療科で処方される傾向が強いものと推測される。

### おわりに

本稿では著者らが行った厚生労働科学研究事業での薬剤疫学研究データをもとに、日本国内における向精神薬の処方実態について紹介した。現在、2009年までのデータを収集しており、2011年中に直近5年間の処方トレンドを解析して速報値として公開する予定である。日本国内での向精神薬の処方率は欧米諸国と同様に増加しており、一部の向精神薬は精神科・心療内科に限らず、むしろ一般身体科での使用頻度が高い。また、高齢者や身体合併症を有する有害事象の生じやすいハイリスク患者でも高頻度に処方されている実態が明らかになった。しかし、向精神薬のリスク・ベネフィットや薬物相互作用に関する臨床薬理情報は、いま

だ不足しているのが現状である。向精神薬の適正使用に関するガイドラインの整備に向けて、安全性に優れた治療ストラテジーや長期処方を回避するための減薬方法などに関する臨床試験を推進する必要性が改めて示されたといえる。

### 文献/URL

- 1) 三島和夫：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。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20年度総括・分担研究報告書，2009，pp.5-19.
- 2) Doi, Y. et al. : Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *J. Epidemiol.*, 10(2) : 79-86, 2000.
- 3) Kaneita, Y. et al. : Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med.*, 8(7-8) : 723-732, 2007.
- 4) Kassam, A. and Patten, S. B. : Hypnotic use in a population-based sample of over thirty-five thousand interviewed Canadians. *Popul. Health Metr.*, 4(15) : 15, 2006.
- 5) NOMESCO, Health Statistics in the Nordic Countries. <http://nomesco-eng.nom-nos.dk/>
- 6) Asplund, R. : Sleep and hypnotics among the elderly in relation to body weight and somatic disease. *J. Intern. Med.*, 238(1) : 65-70, 1995.
- 7) Hemmelgarn, B. et al. : Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly [see comments]. *JAMA*, 278(1) : 27-31, 1997.
- 8) Morgan, K. : Hypnotics in the elderly. What cause for concern? *Drugs*, 40(5) : 688-696, 1990.
- 9) Ray, W. A. et al. : Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 48(6) : 682-685, 2000.

- 10) Wang, P.S. et al. : Zolpidem use and hip fractures in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 49(12) : 1685-1690, 2001.
- 11) Woods, J.H. and Winger, G. : Current benzodiazepine issues. *Psychopharmacology(Berl)*, 118(2) : 107-115, 1995.
- 12) Glass, J. et al. : Sedative hypnotics in older people with insomnia : meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 331(7526) : 1169, 2005.
- 13) Olfson, M. et al. : National trends the outpatient treatment of depression. *JAMA*, 287(2) : 203-209, 2002.
- 14) Mojtabai, R. and Olfson, M. : National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers : results from the national comorbidity survey replication. *J. Clin. Psychiatry*, 69(7) : 1064-1074, 2008.
- 15) McManus, P. et al. : Use of antidepressants by general practitioners and psychiatrists in Australia. *Aust. NZ. J. Psychiatry*, 37(2) : 184-189, 2003.
- 16) Guaiana, G. et al. : Antidepressant drug consumption and public health indicators in Italy, 1955 to 2000. *J. Clin. Psychiatry*, 66(6) : 750-755, 2005.
- 17) Helgason, T.H. et al. : Antidepressants and public health in Iceland. Time series analysis of national data. *Br. J. Psychiatry*, 184 : 157-162, 2004.
- 18) Patten, S.B. and Beck, C. : Major depression and mental health care utilization in Canada : 1994 to 2000. *Can. J. Psychiatry*, 49(5) : 303-309, 2004.
- 19) Harman, J.S. et al. : Trends antidepressant utilization from 2001 to 2004. *Psychiat. Serv.*, 60(5) : 611-616, 2009.
- 20) Chien, I.C. et al. : Trends the use of psychotropic drugs in Taiwan : a population-based national health insurance study, 1997-2004. *Psychiat. Serv.*, 58(4) : 554-557, 2007.
- 21) Ballard, C. and Howard, R. : Neuroleptic drugs in dementia : benefits and harm. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7(6) : 492-500, 2006.
- 22) Lee, P.E. et al. : Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia : systematic review. *BMJ*, 329(7457) : 75, 2004.
- 23) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm>

\* \* \*

# 生活習慣病の治療と予防における睡眠医療のあり方

Sleep medicine for the treatment and prevention of life style disease



三島和夫

Kazuo MISHIMA

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

○快眠を健康のバロメータと感じている国民は多い。しかし多くの現代人は、通勤や長時間労働による短時間睡眠、夜型生活や交代勤務による不規則な生活リズムなど、さまざまな睡眠問題を抱えている。近年行われた数多くの疫学研究や生理学的研究によって、長期にわたる睡眠習慣の偏りや慢性の睡眠障害が循環器疾患、糖尿病、肥満、うつ病などの罹患リスクを高め、生命予後を悪化させることが明らかになっている。逆に睡眠問題に対して適切に対処することが、生活習慣病の臨床予後の改善に貢献することを示すエビデンスが積み重ねられている。生活習慣病の予防と治療の際には睡眠習慣の改善を含めた生活指導が求められており、また併存する不眠や睡眠時無呼吸症候群などの睡眠障害を軽視することなく適切な治療介入を行うべきである。



Key word: 生活習慣病、健康日本21、睡眠不足、シフトワーク、睡眠障害

生活習慣病の発症には、不適切な栄養・食事、運動、喫煙、飲酒などが深く関与している。“21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)”ではこれらと並び、睡眠もまた重要な生活習慣のひとつとして取り上げられ、健康寿命の延伸のため適切な睡眠をとることで十分な休養が得られている国民を増やすことを目標としている<sup>1)</sup>。健康日本21は、2000年(平成12年)に当時の厚生省によりはじめられた第三次国民健康づくり運動である。わが国の平均寿命は1984年から今日まで世界一の水準を維持している。日本人の寿命が伸びた第1の要因には感染症などの急性期疾患が激減したことがあげられるが、一方で心疾患、脳血管障害、癌などが増加するなど、日本人の疾病構造は大きく変化している(図1)。その背景には、糖尿病や高血圧などの生活習慣病の増加がある。生活習慣病の予防・治療のためには、予防医学の視点から継続的に生活習慣を改善し健康を増進していくことが必要であるとの考えから、健康日本21の取組みがはじめられた。

## ● 予防医学的な視点からの睡眠への対応

2002年(平成14年)に国民の健康維持と現代病予防を目的として健康増進法が制定され、都道府県、市町村においても健康日本21の事業が推進されている。①食生活・栄養、②身体活動・運動、③休養・こころの健康づくり、④タバコ、⑤アルコール、⑥歯の健康、⑦糖尿病、⑧循環器病、⑨癌の9つの分野について、2010年をめどとする具体的な数値目標を設定し、目的達成のため、自己管理能力の向上、専門家などによる支援と定期管理、保健所などによる情報管理と普及啓発の推進の3つを柱とする対策が行われてきた。睡眠習慣・睡眠障害の問題については“休養・こころの健康づくり”のなかで“睡眠への対応”として扱われている。近年行われた数多くの疫学研究や生理学的研究によって、長期にわたる睡眠習慣の偏りや慢性の睡眠障害が循環器疾患、糖尿病、肥満、うつ病などの罹患リスクを高め、生命予後を悪化させるというエビデンスが積み重ねられていることから、健康日本21事業のなかで生活習慣病対策と睡眠問題への取組みが連動してなされていることは医科学的にも理にかなっている(図2)。

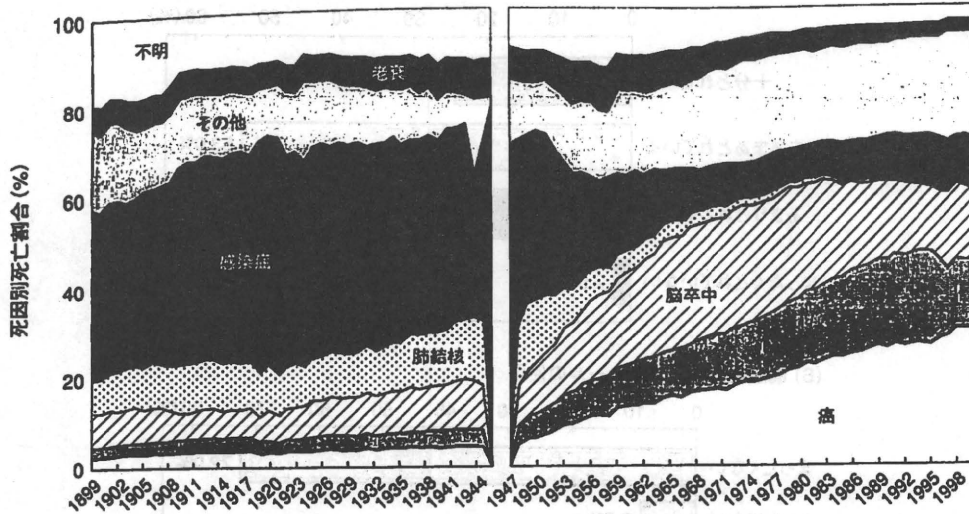


図1 わが国における死因別死亡割合の経年変化(1899~1998年)<sup>1)</sup>  
厚生省人口動態統計より。

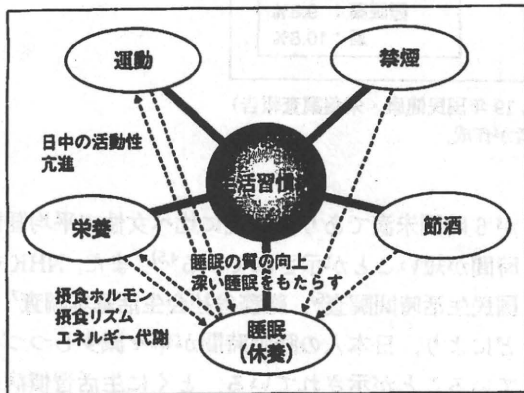


図2 健康日本21での取り組みにおける睡眠への対応の意義

### 睡眠への対応の現状

“休養・こころの健康づくり”では、適度な運動やバランスのとれた栄養・食生活、心身の疲労の回復と充実した人生をめざす“休養”を含む心身両面からのアプローチが推奨されている。こころの健康を保つ生活のためのポイントとして、①休養、②ストレスへの対応、③睡眠への対応、の3つがあげられている。睡眠への対応に関する目標値は、平成8年(1996)の健康・体力づくり事業財団の調査結果をもとに設定されている<sup>2)</sup>。平成8年における本調査の解析値では、日本人成人の23.1%に睡眠に関連した健康問題があり、14.1%が眠りを助けるために睡眠薬やアルコールを飲むこ

表1 睡眠への対応における数値目標(休養・こころの健康づくり)<sup>1)</sup>

睡眠による休養を十分にとれていない人の減少

[とれない人の割合]	1996年	2010年の目標値
全国平均	23.1%	21%以下

睡眠の確保のために睡眠補助品(睡眠薬・精神安定剤)やアルコールを使うことのある人の減少

[使用する人の割合]	1996年	2010年の目標値
全国平均	14.1%	13%以下

平成8年度健康づくりに関する意識調査(財団法人健康・体力づくり事業財団)。

とがあると示されている。このことから、健康日本21では2010年までに“睡眠によって休養が十分にとれていない人”の割合を1割以上減少するとともに、“眠りを助けるために睡眠補助品(睡眠薬・精神安定剤)やアルコールを使うことのある人”の割合を1割以上減少することが目標とされた(表1)。

しかし、これらの取り組みの成果は十分に得られていないのが現状である。平成19年(2007)国民健康・栄養調査報告によれば、“睡眠によって休養が十分にとれていない人”は22.8%とほぼ横ばい、“眠りを助けるために睡眠補助品(睡眠薬・精神安定剤)やアルコールを使うことのある人”は19.5%とむしろ増加している(図3)<sup>3)</sup>。調査方法が異なるため単純比較はできないが、現代人が抱える睡眠

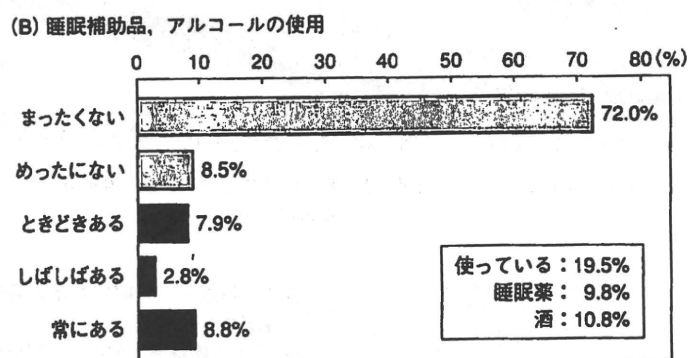
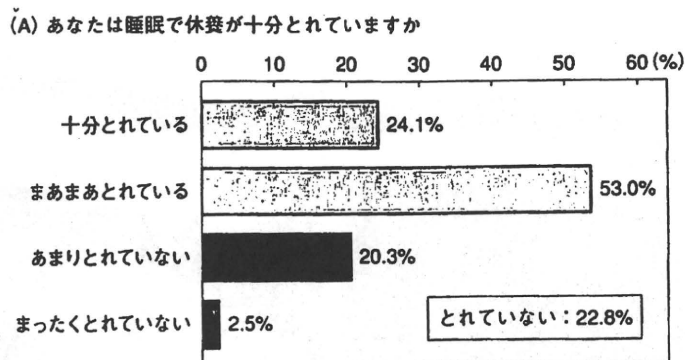


図3 現代人の睡眠問題の実態(平成19年国民健康・栄養調査報告)  
文献<sup>3)</sup>から著者が作成。

問題にはいまだ改善傾向が認められないといえる。この背景には、失われた10年ともいわれる厳しい経済事情にさらされた日本の社会状況も関連していると思われる。睡眠は心理・社会・生物学的な要因によって大きく影響を受けるためである。今後、より適切な睡眠への対応を促すためにいっそうの啓発活動が求められる。その際には、現代人が抱える睡眠問題を睡眠習慣と睡眠障害の両面からとらえて対処方策を考える必要がある。

### 睡眠習慣の問題

現代社会ではシフトワーク(交代勤務)の増加、通勤や受験勉強をこなすための短時間睡眠、夜型生活の増加など、睡眠や体内時計の変調を引き起こすさまざまな睡眠習慣の問題を抱えやすい。そのなかでも日本人の睡眠不足は深刻で、男女ともに世界でもっとも睡眠時間が短い国民として知られている(図4)。約3万人の一般住民を対象として1996年および2000年に実施された保健福祉動向調査によれば、約3割の日本人では睡眠時間

が6時間未満であり、男性に比べ女性の平均睡眠時間が短いことが示されている<sup>4,5)</sup>。また、NHKの国民生活時間調査<sup>6)</sup>、総務省社会生活基本調査<sup>7)</sup>などにより、日本人の睡眠時間が年々減少しつづけていることが示されている。とくに生活習慣病の好発年齢である40代、50代の働き盛りの年代層の睡眠時間が平均でも7時間そこそこであり、睡眠による休養感が乏しい生活を送っている点が問題である。

大人のライフスタイルの変化は、子供たちの睡眠習慣にも大きな影響を及ぼしている。日本小児保健協会が1980年、1990年、2000年に行った幼児期の睡眠習慣に関する調査によると、1歳6カ月児、2歳児、3歳児、4歳児、5~6歳児のすべてにおいて22時以降に就寝する割合が増加しており、子供の生活リズムが年々夜型傾向にあることが指摘されている<sup>8)</sup>。厚生労働省が行っている21世紀出世児縦断調査では、2001年に出生した4万人以上の対象児について年1回の追跡調査を実施している<sup>9)</sup>。第2回調査(1歳6カ月)から小

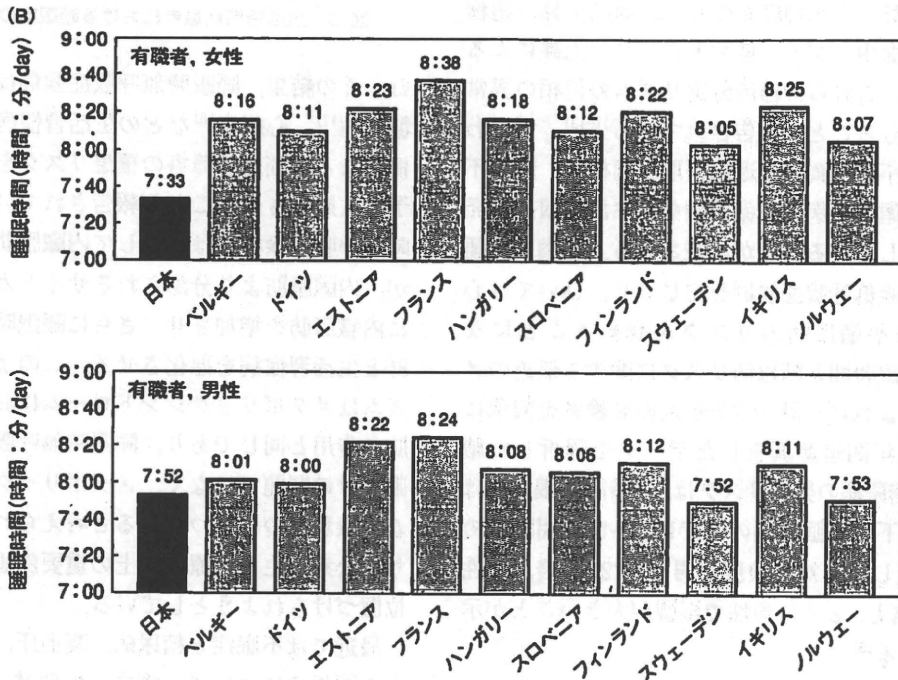
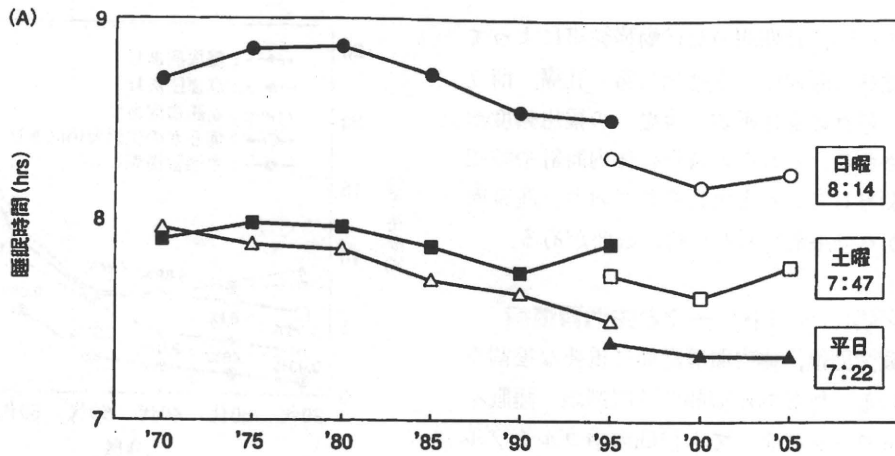


図4 日本人の睡眠時間の経年的推移(A)<sup>23)</sup>と睡眠時間の各国比較(B)<sup>24)</sup>

児の睡眠習慣(就寝時刻, 起床時刻など)に関する項目が設けられ, これまで過去4回にわたり就寝時刻に関する調査結果がだされている。いずれの回においてももっとも多かった就寝時刻は21時台であり, ついで22時台であった。22時以降に就寝する小児の割合は第3回目の調査(2歳6か月)をピークに, 年々わずかながら減少している。しかし, 母親が就業している家庭では, 母の労働時間が長いほど22時以降に就床する小児の割合が多くなっている。労働生産人口の減少のなかにあつて女性の社会進出は今後ますます進むと思わ

れるが, 小児の睡眠が両親のライフスタイルによって大きな影響を受けている一例といえる。

交代勤務者の睡眠問題も看過できない。交代勤務者では変動するベッドタイムに体内時計が同調できず, 慢性的な不眠症状や眠気に悩むケースが多い。日本人の交代勤務者を対象にした調査では, 交代勤務者の38%に不眠症状がみられ, 非交代勤務者のそれに比べて有意に高いことが明らかになっている<sup>10)</sup>。日中の過剰な眠気は交代勤務者の4~5%にみられる。また, 交代勤務者では睡眠時間が短く, 飲酒や睡眠薬の使用の頻度が高いとき



れる。そのほか、長期間の交代勤務従事によって自律神経症状、高血圧、耐糖能異常、乳癌、前立腺癌など、種々の身体不調・疾患への罹患頻度が高まるとされる。これらの背景に体内時計や睡眠の障害が関与していると考えられており、産業衛生の視点から効果的な対処を行う必要がある。

### 睡眠不足、シフトワークと生活習慣病

睡眠は疲労回復、体内環境調節に重要な役割を果たしている。比較的短期間の睡眠制限・睡眠不足、シフトワークによっても夜間血中コルチゾル濃度の上昇、交感神経系の亢進、血圧上昇、耐糖能低下、血中レプチン低下とグレリン上昇による食欲増進、これら神経内分泌リズムの位相の異常などが生じることが報告されている<sup>11-13)</sup>。すなわち、運動不足や食事の過剰摂取と同様に、睡眠不足もまた循環器疾患や糖尿病など生活習慣病の発症に関与していることが示唆される。肥満は、睡眠時無呼吸低呼吸症候群を生じさせ、ひいては心血管疾患や糖尿病のリスクを高めることになる<sup>14)</sup>。睡眠時間と糖尿病リスクに関する最近のメタ解析によれば、計 107,756 人の被験者を対象に平均 9.5 年間追跡調査したデータを解析した結果、2 型糖尿病の発症リスクは、短時間睡眠または 5 時間以下の睡眠時間の者では 7~8 時間睡眠の者に比較して相対危険度が男性で 2.07 倍、女性で 1.07 倍と、とくに男性で影響が大きいことが示されている<sup>15)</sup>。

### 睡眠障害と生活習慣病

慢性的な睡眠障害は、糖代謝、脂質代謝、血圧調節にかかわるさまざまな神経内分泌や自律神経機能の障害を直接的に引き起こすことが知られている。端的な例として、睡眠時無呼吸症候群が生活習慣病のリスクファクターであることは広く知られている。睡眠時無呼吸症候群では入眠後に気道が狭窄して呼吸が停止し、動脈血酸素分圧が低下すると覚醒することを一晩中繰り返すため、不眠や日中の過剰な眠気を呈する。夜間の頻回の低酸素血症により交感神経の緊張(血管収縮)、酸化ストレスや炎症、代謝異常(レプチン抵抗性、インスリン抵抗性)などの生活習慣病の準備状態が進

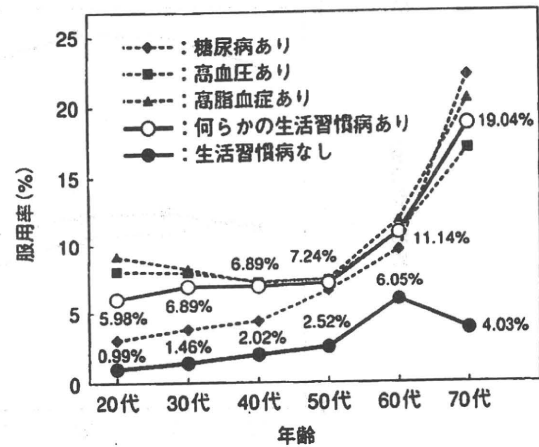


図 5 生活習慣病患者における睡眠薬の服用率<sup>20)</sup>

む。その結果、睡眠時無呼吸症候群は高血圧<sup>16)</sup>、糖尿病<sup>17)</sup>、心疾患<sup>18)</sup>などの生活習慣病のほか、脳梗塞などの脳血管障害の罹患リスクを高め、その予後も悪化させることが報告されている<sup>19)</sup>。睡眠時無呼吸症候群では主として内臓脂肪が蓄積するが、内臓脂肪より分泌されるサイトカインがさらに内臓脂肪を増加させ、さらに睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病を悪化させる。このようなメカニズムはメタボリックシンドロームにおける内臓脂肪の作用と同じであり、睡眠時無呼吸症候群は睡眠だけの問題ではなく、メタボリックシンドロームの表現形のひとつであると考えられるようになり、公衆衛生・医療政策上の重要疾患のひとつに位置づけられようとしている。

最近では不眠症と糖尿病、高血圧、脂質異常症との関係性についても疫学、生理学、分子生物学の諸面から検討されている。実際、生活習慣病患者では不眠症の合併率が高いことが知られている。図 5 は、32 万人の健保団体加入者を対象として調査した生活習慣病患者の睡眠薬服用率を示したものである<sup>20)</sup>。睡眠薬の服用率は加齢とともに増加するが、どの年代層においても何らかの生活習慣病を有している患者群での服用率がより高いことがわかる。さきに示した睡眠時間と糖尿病リスクに関する大規模なメタ解析では、不眠症状(入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒)のある者はない者に比較して相対危険度が入眠困難型で 1.5 倍、睡眠維持困難型(中途覚醒、早朝覚醒)で 2 倍高いことが示されている<sup>15)</sup>。この背景には、多尿や末梢神

経炎の疼痛など物理的な要因による不眠が生じやすいことがあげられる。一方で、不眠症状や抑うつを治療することで耐糖能の改善が認められることが知られている。時計遺伝子のノックアウトやRNA干渉による肥満、脂質代謝異常、高血圧などの病態研究など基盤的研究の進展もめざましい。最近では、2型糖尿病の疾患感受性遺伝子部位として生物時計の調整作用を有するメラトニンの2型受容体の多型が同定された<sup>21,22)</sup>。今後、睡眠と生物時計、生活習慣病に対する生理基盤の解明が進むであろう。

## ● おわりに

生活習慣病と同様に睡眠障害もきわめて頻度の高い疾患である。また、多くの現代人が短時間睡眠やシフトワークなど、生理的な睡眠を阻害する睡眠習慣上の問題を抱えている。当然ながら生活習慣病と睡眠問題の両者を合併している患者も数多くいる。最近の医学的知見により生活習慣病と睡眠障害、あるいは睡眠習慣の問題との間に病態生理学的な関係性があることが明らかになった。生活習慣病の予防と治療の際には睡眠習慣を含めた生活指導が求められており、また併存する不眠や睡眠時無呼吸症候群などの睡眠障害を軽視することなく適切な治療介入を行うべきである。睡眠問題に対する適切な対処が生活習慣病の臨床予後の改善に貢献することを示す多くのエビデンスが積み重ねられている。

## 文献/URL

- 1) 健康日本 21 計画策定検討会：21 世紀における国民健康づくり運動(健康日本 21)について。健康日本 21 企画検討会, 2000.
- 2) 健康・体力づくり事業財団：平成 8 年健康づくりに関する意識調査報告書, 1996.
- 3) 厚生労働省：平成 19 年国民健康・栄養調査報告, 2010. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoud9/>
- 4) Ohida, T. et al.: The influence of lifestyle and health status factors on sleep loss among the Japanese general population. *Sleep*, 24 : 333-338, 2001.
- 5) Asai, T. et al.: Epidemiological study of the relationship between sleep disturbance and somatic and psychological complaints among the Japanese general population. *Sleep Biol. Rhythms*, 4 : 55-62, 2006.
- 6) NHK 放送文化研究所編：データブック国民生活

- 時間調査 2000. 日本放送出版協会, 2000.
- 7) 総務省：平成 18 年社会生活基本調査, 2007. <http://www.stat.go.jp/data/shakai/2006/index.htm>
- 8) 社団法人日本小児保健協会：平成 12 年度幼児健康度調査報告書, 2000.
- 9) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：第 2 回～第 5 回 21 世紀出生児縦断調査結果の現況, 2004～2007.
- 10) Doi, Y.: An epidemiologic review on occupational sleep research among Japanese workers. *Ind. Health*, 43 : 3-10, 2005.
- 11) Spiegel, K. et al.: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354 : 1435-1439, 1999.
- 12) Spiegel, K. et al.: Brief communication : Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann. Intern. Med.*, 141 : 846-850, 2004.
- 13) Scheer, F. A. et al.: Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106 : 4453-4458, 2009.
- 14) Bray, G. A.: Medical consequences of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89 : 2583-2589, 2004.
- 15) Cappuccio, F. P. et al.: Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33 : 414-420, 2010.
- 16) Peppard, P. E. et al.: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 342 : 1378-1384, 2000.
- 17) Tasali, E. et al.: Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*, 133 : 496-506, 2008.
- 18) Oldenburg, O. et al.: Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur. J. Heart Fail.*, 9 : 251-257, 2007.
- 19) Yaggi, H. K. et al.: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med.*, 353 : 2034-2041, 2005.
- 20) 三島和夫：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。厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究事業統括研究報告書, 2009.
- 21) Lyssenko, V. et al.: Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat. Genet.*, 41 : 82-88, 2009.
- 22) Chambers, M. S. et al.: Identification of a novel, selective GABA(A)alpha5 receptor inverse agonist which enhances cognition. *J. Med. Chem.*, 46 : 2227-2240, 2003.
- 23) NHK 放送文化研究所：2005 年国民生活時間調査報告書, 2006. [http://www.nhk.or.jp/bunken/research/life/life\\_20060210.pdf](http://www.nhk.or.jp/bunken/research/life/life_20060210.pdf)
- 24) 太田美音：さらなる利活用を目指して—平成 18 年社会生活基本調査の集計及び 13 年社会生活基本調査特別集計から。統計, 7 : 35-40, 2006.

