

を行った。

B. 研究対象と方法

本研究は東京女子医科大学遺伝子研究倫理委員会の承認を得て行った。

15名の東京女子医科大学病院神経精神科に通院中の患者で、現在BZ系薬剤を定期的に服用しており、今後漸減中止を予定している患者を対象とした。書面により十分な説明を行い、同意の得られたものを対象とした。

【離脱症状の評価】

BZ系薬剤の漸減中止を行うと同時に、自記式質問紙による離脱症状の評価を行った。質問紙はTyrerらの作成したThe Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire¹⁰⁾を日本語訳するとともに、回答選択肢をありなしの2段階として使用した。

【遺伝子多型解析】

対象者から採取した全血血液サンプルからDNAを抽出し、Wagaら¹¹⁾の方法に倣い、PCR法によりDBI+529A/T遺伝子多型を検出した。

【統計解析】

患者群を質問紙における離脱症状の有無から、3つ以上の離脱症状を発現した群と2つ以下の離脱症状発現であった群の2群に分類した。この2群間において、患者背景情報、BZ服用歴、併用薬剤の有無、遺伝子多型について統計学的手法により検討した。BZの服用量は稲垣ら⁴⁾の等価換算表に従ってdiazepam換算を行い、総量を評価した。2群間の比較はt検定を用い、アレル発現頻度と遺伝子多型に関しては χ^2 乗検定を行った。

C. 結果

患者背景情報について、2群間での有意な差は認められなかった。BZ服用期間、服用の剤数は2群間での差を認めなかつ

た。

BZ服用量の等価換算総量は症状2以下の群で 10.8 ± 6.8 (mg)、症状3以上の群で 23.9 ± 22.2 (mg)と症状が多い群では有意に服用量が多かった($p=0.04$)。

遺伝子多型、アレル頻度共に2群間での有意な差は認められなかった。

D. 考察

BZ依存の特徴としては、渴望や耐性の形成は少ないが、長期使用により中断後の退薬症候が生じる常用量依存が多いことが指摘されている。その危険因子として長期間投与、多剤併用、アルコールとの併用、薬剤特性として作用時間の短いもの、抗不安作用の強いもの、他の薬剤依存の既往歴や受動的・依存的な性格傾向などがあげられている⁵⁻⁷⁾。

今回の研究対象となった15名のうちにも、用量の増加や乱用をきたしているものではなく、全員が医師からの処方を守り服薬している。一方で、BZの中断により、すべての対象者が何らかの離脱症候を経験していた。すなわち、常用量依存の形をとっていたと考えられる。

【離脱方法の評価方法】

離脱症状の評価方法について、今回はTaylor¹⁰⁾らの質問紙を用いた。この質問紙には発現頻度は少ないものの、比較的特長的に現れる知覚過敏症状が多く組み入れられていることから、BZ離脱症状の特異性は高いと考えられる。一方で、不眠のような非特異的ながら発現頻度の多い症状は組み入れられておらず、今後の検討においては、評価方法の再検討が必要と考えられた。

離脱症候のうち、治療前の症状と比べ症状数、強さともに増大することを狭義の離脱現象、BZ投与前から存在していた症状が、投与中止後に症状数不変のまま増強されて生じるものを反跳現象、投与中止後抑制されていた症状が軽度出現してくる現

象は relative rebound と定義される⁵⁾。この観点から、本研究では3つ以上の離脱症状を生じた群と、2つ以下の離脱症状しか生じなかった群の2群に分類し、狭義の離脱症状を生じた群と、反跳現象あるいは relative rebound を生じた群を想定して比較を行った。症状数で分類することが妥当であるかについては、今後の検討課題であるが、BZ 依存を形成しやすい傾向の有無を把握することは可能であると考えた。

【BZ 服用歴との関係】

本研究では、離脱症状の多少で分けた2群において、BZ 服用期間、剤数について有意な差は見られなかった。他方、diazepam 等価換算による服薬総量は離脱症状数が3以上の群において有意に服用量が多かった。

既報では、離脱症状の発現は6ヶ月以上の長期服用によって増加することが示されている⁹⁾。また、服用量については、高用量は長期服用につながりやすいものの、離脱症状の発現とは相関しなかった⁶⁾とされている。今回の結果はこれらと反するものであるが、服用期間については、症状発現2以下群も3以上群も平均服用期間が90ヶ月を超えており、既報の分岐点となる6から9ヶ月を大幅に超過している。したがって、服薬期間を検討するにはより短時間で服用を中止する群と比較する必要がある。

【遺伝子多型との関係】

本研究では、離脱症状の多少で分けた2群において、遺伝子多型、アレル頻度のいずれとも有意な差は見られなかった。本研究では検討症例数が非常に少なかったために、有意差を見出せなかった可能性がある。今後はより多数例での検討が必要である。

【今後の展望】

BZ 依存症の対策として、さまざまな危

険因子が指摘されているものの、生物学的マーカーと呼べるような客観的指標は見出されていなかった。今回の研究で、DBI 遺伝子多型は生物学的マーカーとなりうるかについて検討を行ったが、症例数が15例と非常に少なかったこともあり、結論を導き出すには至らなかった。しかしながら、このような研究を継続することにより、生物学的マーカーを見出し、さらには対策を立てる上で役立てられるものと考えられ、有意義な研究であったと考えた。今後も研究を継続し、BZ 系薬剤の依存を防ぎ、対策を立て、適切な医薬品の使用を広めることに役立てたいと考えている。

E. 結語

ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬剤服用中の患者15名の離脱症状発現と患者背景、BZ 服用状況、DBI 遺伝子多型について検討した。発現した離脱症状が2つ以下の群と3つ以上の群で比較した場合、服用しているBZのdiazepam換算総量が有意に異なっていた。他方、他の患者背景情報、DBI 遺伝子多型、アレル頻度については有意な差は認められなかった。薬物依存対策と医薬品の適正使用の観点からはBZの処方量を低用量とすることが重要と考えられた。今後症例数を増やし、DBI 遺伝子多型が生物学的マーカーとなりうるか更なる検討を要すると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1) 論文発表

なし

G-2) 学会発表

1. Ken Inada, Hiroko Sugawara, Hidehiro Oshibuchi, Ryong- Na, Daisuke Hasegawa, Hitoshi Takahashi, Jun Ishigooka: Diazepam-binding

inhibitor polymorphism as a risk factor for benzodiazepine dependence XXVII CINP Congress 6-10 JUNE Hong Kong, China, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

I. 引用文献

- 1) Corda MG, Ferrari M, Guidotti A et al: Isolation, purification and partial sequence of a neuropeptide (diazepam-binding inhibitor) precursor of an anxiogenic putative ligand for benzodiazepine recognition site. *Neurosci Lett* 47:319-324, 1984
- 2) Guidotti A, Toffano G, Costa E: An endogenous protein modulates the affinity of GABA and benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* 275: 553-555, 1978
- 3) Guidotti A, Forchetti CM, Corda MG et al: Isolation, characterization, and purification to homogeneity of an endogenous polypeptide with agonistic action on benzodiazepine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80:3531-3535, 1983
- 4) 稲垣中、稲田俊也: 向精神薬の等価換算 2006年版向精神薬等価換算. *臨床精神薬理* (1343-3474)9巻7号 Page1443-1447, 2006
- 5) 石郷岡純: ベンゾジアセピン系睡眠薬の副作用と処方上の留意点. *臨床精神医学講座* (松下正明編) 13睡眠障害, p148-158, 1999
- 6) Ishigooka J, Sugiyama T, Suzuki M et al: Survival analytic approach to long-term prescription of benzodiazepine hypnotics. *Psychiatry Clin Neurosci* 52:541-545, 1998
- 7) 井澤志名野、早川達郎、和田清: 各論 IV Benzodiazepine Benzodiazepine系薬物の使用原則と臨床用量依存の診断と治療. *アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン*、じほう、PP207-222, 2003
- 8) 桂昌司: 薬物依存形成に伴う脳内 diazepam binding inhibitor (DBI) の機能的変化とその意義. *日本薬理学雑誌*117巻3号 Page159-168, 2001
- 9) Rickels K, Case WG, Downing RW et al: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 250:767-771, 1983
- 10) Tyrer P, Murphy S, Riley P: The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *J Affect Disord* 19: 53-61, 1990
- 11) Waga C, Ikeda K, Iwahashi K: The relationship between alcoholism and DBI gene polymorphism in Japanese- genotyping of the +529A/T in DBI gene polymorphism based on PCR. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 42:629-634, 2007

日本語版不眠重症度評価表 (insomnia severity index) の 有用性と妥当性に関する研究

分担研究者 井上 雄一¹⁾

研究協力者 宗澤 岳史²⁾、駒田 陽子¹⁾

- 1 財団法人神経研究所附属睡眠学センター
- 2 日本大学医学部公衆衛生学教室

研究要旨； 本研究では、不眠症の訴えを簡易に測定するツールとして不眠重症度質問票の日本語版 (ISI-J) を開発し、不眠症者と健常者を対象として、その信頼性、併存的妥当性、弁別的妥当性とカットオフ得点、および治療反応評価性の確認を行った。その結果、ISI-Jは高い信頼性と妥当性を有する質問票であることが確認された。また、病的水準を示すカットオフ得点として、10点が適していると判断された。本スケールが、本邦における不眠症の症状評価ひいては適正な臨床試験ガイドライン作成に貢献することが期待される。

A. 研究目的

臨床現場においては、不眠症の訴えを評価するための簡易かつ有用な自記式のツールが必要である。これまでに、睡眠障害に関する自記式質問票が幾つか開発されているが、その中でも過去一ヶ月間の睡眠の質と問題についての評価を行う the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)²⁾は最も代表的な質問票である。また、睡眠日誌を記録することは不眠症の症状ならびに睡眠衛生評価で使われる標準的な方法であり、コストパフォーマンスにも優れている。これらの方法は共に睡眠状態の全般的な把握に有用であり、また比較的簡易に実施することができるという利点を有している。しかし、不眠症の症状としては、夜間睡眠状態の悪化だけではなく、不眠がもたらす身体的な影響や気分・感情的な問題も含まれている。しかし、PSQI や睡眠日誌はこれらの評価が困難であり、不眠症の訴えを評価するツールとしては不十分である。このため、睡眠状態だけでな

く、これらの問題についても評価可能なツールが切望されている。

The Insomnia Severity Index (ISI)^{1,3)}は、不眠症の重症度の評価を目的とした自記式質問票である。ISIの英語版については、既に信頼性と妥当性が実証されており¹⁾、その日本語版を作成し、信頼性と妥当性の検討を行うことは、本邦における不眠症の症状評価の手助けとなることが期待できる。ISIは不眠症者の主観的な症状評価、不眠症がもたらす影響、および気分と感情の問題の評価を同時に行うことができる。ISIは過去2週間の不眠に関連した症状として、7項目：(1-a) 入眠障害 (initial)、(1-b) 中途覚醒 (middle)、(1-c) 早朝覚醒 (terminal)、(2) 睡眠への満足度 (satisfaction)、(3) 日中への障害 (interference)、(4) 他者からの気付き (noticeability)、(5) 心配 / 不快 (distress)、を評価するものである。各項目は0~4点のLikert尺度である。ISIは、不眠の評価に必要な項目を全て網羅し

ており、記入に5分以内、得点チェックは1分以内に済むため、非常に簡易で効率的なツールと言える¹⁾。

本研究では、日本語版不眠重症度質問票 (the Japanese version of the Insomnia Severity Index: ISI-J) を作成し、その信頼性と妥当性、および治療反応評価性の検討を行った。

B. 研究対象と方法

オリジナルのISIの開発者であるMorin C.M.の許可の下、ISIの日本語版を作成し、原著者のMorin C.M.によるバックトランスレーションによって行われた。

1) 信頼性と併存的妥当性の検討

不眠症者158名(男性79名、女性79名、平均年齢50.1(SD=16.8)歳)に対し、ISI-Jを自記させ、それと同時に睡眠障害全般の評価を行うための質問票として信頼性と妥当性が確認されているPSQIの日本語版(PSQI-J)も自記させた。不眠症者は、DSM-IVの原発性不眠症の診断基準を満たした患者であり、確定診断は2名以上の精神科医によって行われた。大うつ病の合併ないし既往を有する症例は研究対象から除外した。最尤法プロマックス回転による因子分析を用いてISI-Jの因子構造を確認し、Cronbachの α 係数を算出することで尺度の信頼性を検討した。併存的妥当性はISI-JとPSQI-Jとの相関を確認することによって検討した。なお、ISI-J得点について、得点分布の正規性が認められなかったことから、この評価にはSpearmanの順位相関係数を用いた。

2) 弁別的妥当性とカットオフ得点の検討

不眠症者84名(男性44名、女性40名、平均年齢50.2(SD=17.3)歳)と健常者77名(男性45名、女性32名、平均年齢51.7(SD=12.6)歳)に対し、ISI-JとPSQI-Jを実施した。不眠症者の診断は前述したものと同様である。弁別的妥当性はMann-WhitneyのU検定を用いて評価し、

カットオフ得点はROC分析(receiver operating characteristic analysis)を用いて検討した。

3) 治療反応評価性の検討

不眠症者103名(男性44名、女性59名、平均年齢49.0(SD=16.4)歳)に対し、ISI-JおよびPSQI-Jを初診時と治療終了時にそれぞれ実施した。初診時と患者本人が不眠症状が改善したと自覚し、希望により治療終了とした時点のISI-J得点について、Wilcoxonの符号付き順位和検定を用いて比較した。さらに治療前後のISI-J得点の差、およびPSQI-J得点の差の相関を算出した。治療反応評価性は、症状改善によるISI-J得点の変化、および治療前後のISI-J得点の差とPSQI-J得点の差の相関をSpearmanの順位相関係数を用いて検討した。

[倫理面への配慮]

本研究では以下の倫理的配慮を行った。1)研究の実施について財団法人神経研究所倫理審査委員会の承認を得た。2)対象者の本研究への協力は自由意思によるものであり、対象者へのインフォームドコンセントを実施した上で、調査の協力意思を口頭で確認した。

C. 結果

最尤法プロマックス回転による因子分析の結果、二因子が抽出されたものの、一因子との固有値に落差が大きく、また因子間相関も高い値($r=0.62$)であったことから一因子構造が妥当であると判断された。またCronbachの α 係数は0.84であった。ISI-Jの各項目、および合計得点の平均値と、ISI-JとPSQIの下位要因、および合計得点とのSpearmanの順位相関係数を表1に示す。ISI-Jの合計得点とPSQI-Jの合計得点との相関係数は0.62($p<0.01$)であり、中程度の有意な正の相関が認められた。

Mann-WhitneyのU検定の結果、ISI-Jの各得点、および合計得点は、健常者と比

較して不眠症者のほうが全て有意に高い値を示していた（表 2）。また ROC 分析によって描かれた ROC 曲線を図 1 に示す。ROC 曲線下面積（the area under ROC curve: AUC）はカットオフ得点が 9.5 点の時に最も大きくなることが示され（ $AUC=0.93$ ($p<0.01$; $95\%CI:0.89-0.97$)), ISI-J の合計得点が 9.5 点を越える場合、すなわち 10 点以上を示す者は不眠症者の 88.7%が陽性とされ、健常者の 85.8%が陰性とされることが示された。

Wilcoxon の符号付き順位和検定の結果、ISI-J の各得点、および合計得点は、初診時と比較して治療終了時のほうが全て有意に低い値を示していた（表 3）。また治療前後の ISI-J 合計得点の差と PSQI-J 合計得点の差の Spearman の順位相関係数は 0.51 ($p<0.01$) であり、中程度の有意な正の相関が認められた（表 4）。

D. 考察

ISI-J の信頼性を検討した結果、ISI-J は一因子構造が妥当であると判断された。また、Cronbach の α 係数は 0.84 であり、この値は ISI-J の信頼性が十分であることを示すものと言えよう。

併存的妥当性を検討した結果、ISI-J の合計得点と PSQI-J の合計得点との間に中程度の正の相関が認められた ($r=0.62$, $p<0.01$)。この相関の強さは ISI-J の併存的妥当性が十分であることを示すものと言える。また、ISI-J の各項目と、PSQI-J の下位要因との関連のうち、項目 1-a 「入眠障害」と C2 「入眠時間」 ($r=0.68$, $p<0.01$)、項目 2 「睡眠への満足度」と C1 「睡眠の質」 ($r=0.66$, $p<0.01$) との間に中程度の正の相関が認められた。これらは内容が近似したものであることから、妥当な結果であると言えよう。項目 5 「心配/不快」と C1 「睡眠の質」は必ずしも近似した内容とは言えないに関わらず、中程度の正の相関が認められた ($r=0.63$, $p<0.01$)。この理由として、不眠症者は自らの睡眠を実際よりも悪

く見積もるなど、睡眠に対して過敏な場合が多いため、睡眠の質を悪く評価することが、彼らの心配や不快などの感情的な問題の水準と密接に関連している可能性が想定される。また、項目 1-b 「中途覚醒」および項目 1-c 「早朝覚醒」は睡眠維持の困難を示す内容である。そのため PSQI-J の C3 「睡眠時間」および C4 「睡眠効率」との関連が想定されたが、弱いか中程度の相関に留まった ($r=0.34\sim 0.43$, $p<0.01$)。C3 「睡眠時間」と C4 「睡眠効率」の得点は中途覚醒や早朝覚醒だけでなく、睡眠習慣や他の睡眠障害の影響を受けるものと考えられる。ISI-J の項目内容にはこれら問題は含まれていないため、若干低めの相関水準に留まったものと考えられる。項目 3 「日中への障害」と C7 「日中覚醒困難」の関連については中程度の相関が認められたことから ($r=0.47$, $p<0.01$)、妥当な結果であると解釈できる。

弁別的妥当性を検討した結果、ISI-J の各得点、および合計得点は、健常者と比較して不眠症者のほうが全て有意に高い値を示していた。この結果は、ISI-J の弁別的妥当性を示すものとして十分なものであり、ISI-J によって不眠症者と健常者が弁別可能であることが示された。またカットオフ得点の検討を行った結果、ISI-J の合計得点を 10 点に設定することが最も適していると判断された。これまで、オリジナルの ISI のカットオフ得点については厳密な検討が行われていなかったが、Bastien et al.¹⁾ は 10 点が好ましいと指摘している。本研究結果はこの指摘を裏付けるものであると言えよう。なお、オリジナルの ISI は、原発性不眠症に限らず、他の障害が合併している患者の不眠症状の評価にも用いられている^{1,3)}。ただし、本研究では原発性不眠症の患者のみを対象としたため、ISI-J の弁別的妥当性およびカットオフ得点は、現段階では原発性不眠症の患者に限られるものとするべきである。

治療反応評価性を検討した結果, 初診時と治療終了時の ISI-J の各得点, および合計得点は, 初診時と比較して治療終了時のほうが全て有意に低い値を示し, 治療終了時の ISI-J の合計得点の平均値は 8.5 点と, カットオフ得点である 10 点を下回っていた。この結果は, 治療による不眠症状の軽減に伴い ISI-J の得点が正常域まで低下したことを示すものである。また治療前後の ISI-J 合計得点の差と PSQI-J 合計得点の差に中程度の相関が認められ ($r=0.51$, $p<0.01$), 治療前後の両質問票の得点の変化が関連していることが明らかとなった。この結果は, 本質問票の治療反応評価性が良好なものであることを示すものである。

本研究では, ISI-J と客観的指標との関連が未検討である。睡眠ポリグラフや, 日常的な睡眠状態を調べることができるアクチウォッチの測定結果との関連が認められれば, ISI-J は客観的にも妥当な指標であると言えるかもしれない。ただし, 前述したように不眠症者の主観的評価と客観的評価は乖離することが多く, 不眠症の訴えは客観的指標の測定結果には反映されないことも多い。この問題は不眠症の症状評価を行う場合に必ず生じ得るものであり, また乖離が生じるメカニズムは現時点では明らかとなっていない。ISI-J と客観的指標との関連をみる場合には, 症状評価に乖離があることを十分に考慮した上で妥当性の検討を行う必要があるだろう。また, 本研究では, 他の精神障害と合併する不眠症状の評価は行っていない。今後, 精神疾患特にうつ病での不眠の評価における妥当性評価が重要な課題となるであろう。

E. 結語

ISI-J の信頼性と妥当性が十分であることを確認することができた。今後, ISI-J が簡易かつ有用な自記式ツールとして, 本邦における不眠症の症状評価の手助けになることを期待したい。

文献

1. Bastien, C. H., Vallières, A., and Morin, C. M. : Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2, 297-307, 2001.
2. Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H. et al. : The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213, 1989.
3. Morin, C. M. : *Insomnia: psychological assessment and management*. New York: Guilford Press, 1993.

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E. : Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life. *Sleep Med.* 11(5):452-7. 2010.05
2. Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y. : Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 11(5):458-61. 2010.05
3. Tsuiki S, Kobayashi M, Namba K, Oka Y, Komada Y, Kagimura T, Inoue Y. : Optimal positive airway pressure predicts oral appliance response to sleep apnoea. *Eur Respir J.* 35(5):1098-105. 2010.05
4. Asaoka S, Komada Y, Fukuda K,

- Sugiura T, Inoue Y, Yamazaki K. : Exploring the daily activities associated with delayed bedtime of Japanese university students. *Tohoku J Exp Med.* 221(3):245-9. 2010.05
5. Abe T, Komada Y, Nishida Y, Hayashida K, Inoue Y. : Short sleep duration and long spells of driving are associated with the occurrence of Japanese drivers' rear-end collisions and single-car accidents. *J Sleep Res.* 19(2):310-6. 2010.06
6. Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T. : Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary restless legs syndrome. *J Neurological Sci.* 294(1-2):62-6. 2010.07
7. Asaoka S, Kazuyoshi N, Tsuiki S, Komada Y, Inoue Y. : Excessive daytime sleepiness among Japanese public transportation drivers engaged in shiftwork. *J Occup Environ Med.* 52(8):813-8. 2010.08
8. Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T. : Efficacy, safety, and dose-response of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: randomized trial *Neuropsychopharmacology.* 63(1):35-42. 2011.01
9. Okajima I, Komada Y, Inoue Y. : A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep Biol Rhythms.* 9(1):24-34. 2011.01
10. Sasai T, Inoue Y, Matsuo A, Matsuura M, Matsushima E. : Changes in respiratory disorder parameters during the night in OSA. *Respirology.* (in press)
11. Inoue Y, Oka Y, Matsuda H, Kagimura T, Kuroda K, Hirata K, Nozawa T. : Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome in a clinical trial setting. *Sleep Med.* (in press)
12. Matsuo A, Inoue Y, Namba K, Chiba H. : Changes in cerebral hemoglobin indices in obstructive sleep apnea syndrome with nasal continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath.* (in press)
13. Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y. : The relationship among insomnia symptoms, sleep medication use, and depressive symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci.* (in press)
14. Nakamura M, Kanbayashi T, Sugiura T, Inoue Y. : Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin-A level. *J Sleep Res.* (in press)

G-2. 学会発表

1. 浅岡章一, 阿部高志, 福田一彦, 井上雄一 : エラーモニタリング機能に与える覚醒時間延長の影響—行動指標およびP3との脆弱性の比較— 第28回日本生理心理学会大会, 茨城 2010.05.15
2. 高江洲義和, 井上雄一, 駒田陽子, 飯森眞喜雄 : パニック障害と閉塞性睡眠時無呼吸症候群合併例における鼻腔持続陽圧呼吸療法のパニック症状に対する効果 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島 2010.05.20

3. 井上雄一, 駒田陽子 : 睡眠関連食行動障害の臨床的意義と対応 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島 2010.05.20
4. 井上雄一 : 睡眠薬の開発と臨床試験のあり方について現状の臨床試験の問題点と改善策 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
5. 井上雄一 : レム睡眠行動障害と周期性四肢運動 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
6. 井上雄一 : レストレスレッグス症候群の病態と治療—ドーパミン仮説を中心に— 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
7. 小池茂文, 田中春仁, 山本勝徳, 井上雄一, 河合 真 : 日本人透析患者のRLSにおけるドーパミンアゴニストの薬物血中動態 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
8. 岡島 義, 林田健一, 中村真樹, 渡邊芽里, 碓氷 章, 渋井佳代, 井上雄一 : 慢性不眠症患者に対する薬物療法と認知行動療法の効果—改善者と非改善者の特徴比較— 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
9. 浅岡章一, 阿部高志, 福田一彦, 井上雄一 : 眠気による認知的パフォーマンスの減衰—エラーモニタリングに着目して— 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
10. 阿部高志, 浅岡章一, 駒田陽子, 野々村智英, 松橋亜矢, 笹井妙子, 碓氷 章, 植野彰規, 井上雄一 : 行動的覚醒維持検査中の無反応に伴う眼球指標の特徴 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
11. 弓野 大, 山城義広, 小林美奈, 井上雄一 : 睡眠呼吸障害と心血管系疾患を検討する他施設前向き研究: デザイン、目的、方法 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
12. 臼井靖博, 高田佳史, 浅沼亮子, 庄司香津子, 小寺香澄, 猿原大和, 加藤浩太, 橋村雄城, 浅野毅弘, 椎名一紀, 井上雄一, 山科 章 : 重症閉塞性睡眠時無呼吸における混合性無呼吸イベントは左室拡張能障害に関与する 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
13. 對木 悟, 小林美奈, 井上雄一 : 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者のCPAP適正圧から口腔内装置の治療効果を予測できるか 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
14. 小林美奈, 難波一義, 對木 悟, 井上雄一 : 高齢者閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態と臨床的特徴に関する検討 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
15. 駒田陽子, 岡島 義, 野村哲志, 井上雄一 : 慢性不眠がQOLに及ぼす影響 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
16. 鍵村達夫, 野村哲志, 楠見公義, 中島健二, 井上雄一 : 閉鎖コホートによる2年間のRLS症状の自然経過調査 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
17. 作田慶輔, 駒田陽子, 岡島 義, 中村真樹, 井上雄一 : 周期性四肢運動障害における眠気規定因子及び周期性四肢運動指数の妥当性の検討 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
18. 中村真樹, 作田慶輔, 林田健一, 井上雄一 : 特発性過眠症における大脳微細構造異常所見 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
19. 伊東若子, 若井正一, 杉浦建生, 前田哲也, 服部優子, 安部俊一郎, 高野大樹, 近藤英明, 井上雄一, 神林 崇, 清水徹男 : パーキンソン病と進行

- 性核上麻痺において過眠症状へのオレキシン神経系の関与 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
20. 植木洋一郎, 林田健一, 中村真樹, 渡邊芽里, 小林美奈, 井上雄一 : ナルコレプシー患者の受診行動に関する実態調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
21. 肥田昌子, 渡邊真紀子, 加藤美穂, 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 : ナルコレプシー患者の受診行動に関する実態調査 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
22. 野村哲志, 井上雄一, 植村佑介, 和田健二, 中島健二 : レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症のレム睡眠行動障害と睡眠ポリグラフの比較 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
23. 笹井妙子, 井上雄一 : レム睡眠行動障害に合併する周期性四肢運動障害の臨床的意義 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
24. 前田恵子, 對木 悟, 井上雄一 : 小下顎と歯列弓狭窄を伴う小児閉塞性睡眠時無呼吸症候群の一例 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋 2010.07.01
25. Inoue Y, Namba K : Changes in cerebral haemoglobin indices in obstructive sleep apnoea syndrome with nasal continuous positive airway pressure treatment. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16
26. Inoue Y, Uchiyama N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N : Open-label study of the long-term efficacy and safety of ASP8825 in patients with primary restless legs syndrome. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16
27. Sasai T, Inoue Y : The clinical significance of periodic leg movements in REM sleep behavior disorder. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16
28. Sakuta K, Komada Y, Okajima I, Nakamura M, Inoue Y : Associated factors for the occurrence of excessive daytime sleepiness in patients with periodic limb movements during sleep. 20th of Congress of the European Sleep Research Society, Lisbon 2010.09.16
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 ISI-JとPSQI-Jの相関

| ISI-J | | PSQI-J | | | | | | | 合計得点 |
|------------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 項目 | 平均値(SD) | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | C7 | |
| 1-a 入眠障害 | 2.2(1.3) | 0.52** | 0.68** | 0.24** | 0.34** | 0.27** | 0.13 | 0.17* | 0.57** |
| 1-b 中途覚醒 | 2.2(1.3) | 0.53** | 0.40** | 0.34** | 0.43** | 0.33** | 0.07 | 0.14 | 0.52** |
| 1-c 早朝覚醒 | 2.0(1.4) | 0.45** | 0.22** | 0.35** | 0.39** | 0.28** | 0.00 | 0.10 | 0.42** |
| 2 睡眠への満足度 | 3.2(0.8) | 0.66** | 0.34** | 0.28** | 0.35** | 0.20* | 0.02 | 0.34** | 0.51** |
| 3 日中への障害 | 2.3(1.1) | 0.43** | 0.32** | 0.17* | 0.17* | 0.19* | 0.00 | 0.48** | 0.41** |
| 4 他者からの気付き | 1.8(1.1) | 0.33** | 0.30** | 0.04 | 0.07 | 0.20* | 0.05 | 0.32** | 0.27** |
| 5 心配/不快 | 2.8(1.0) | 0.63** | 0.32** | 0.19* | 0.31** | 0.18* | 0.23** | 0.30** | 0.51** |
| 合計得点 | 16.5(5.8) | 0.66** | 0.53** | 0.31** | 0.42** | 0.33** | 0.09 | 0.30** | 0.62** |

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

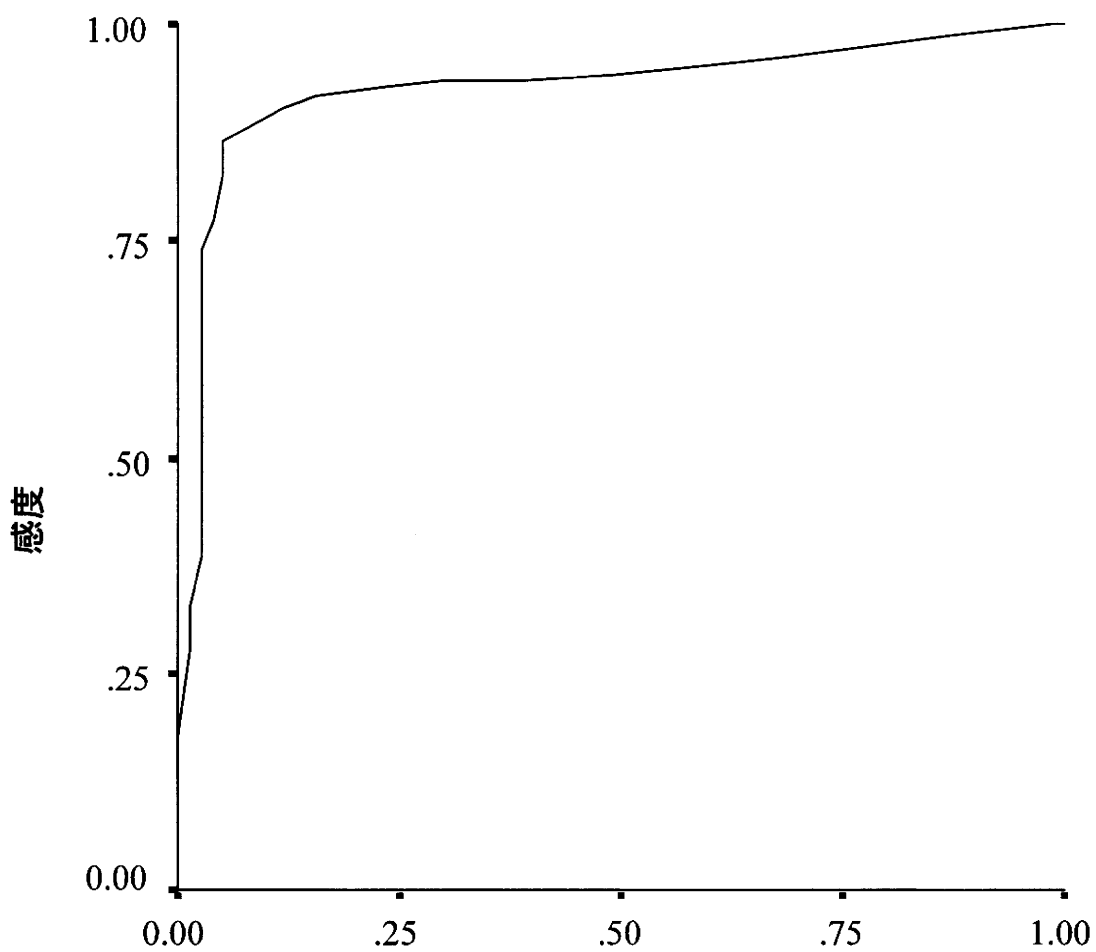
ISI-J: the Japanese version of the Insomnia Severity Index

PSQI-J: the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index

C1: 睡眠の質, C2: 入眠時間, C3: 睡眠時間, C4: 睡眠効率, C5: 睡眠困難, C6: 眠剤使用, C7: 日中覚醒困難

表2 不眠症者と健常者の得点比較

| 項目 | 平均値(SD) | | P値 |
|------------|-----------|----------|--------|
| | 不眠症者 | 健常者 | |
| 1-a 入眠障害 | 2.1(1.3) | 0.3(0.6) | <0.001 |
| 1-b 中途覚醒 | 2.3(1.3) | 0.5(0.8) | <0.001 |
| 1-c 早朝覚醒 | 2.0(1.4) | 0.5(0.8) | <0.001 |
| 2 睡眠への満足度 | 3.3(0.8) | 1.9(0.7) | <0.001 |
| 3 日中への障害 | 2.3(1.1) | 0.9(0.9) | <0.001 |
| 4 他者からの気付き | 1.9(1.2) | 0.6(0.9) | <0.001 |
| 5 心配/不快 | 2.9(1.0) | 0.6(0.9) | <0.001 |
| 合計得点 | 16.6(5.5) | 5.2(3.9) | <0.001 |



1 - 特異度

図1 ROC 曲線

表3 初診時と治療終結時の得点比較

| 項目 | 平均値(SD) | | P値 |
|------------|-----------|----------|--------|
| | 初診時 | 治療終結時 | |
| 1-a 入眠障害 | 2.4(1.3) | 1.0(0.8) | <0.001 |
| 1-b 中途覚醒 | 2.5(1.2) | 1.2(1.0) | <0.001 |
| 1-c 早朝覚醒 | 1.9(1.3) | 1.0(0.9) | <0.001 |
| 2 睡眠への満足度 | 3.4(0.6) | 2.2(0.8) | <0.001 |
| 3 日中への障害 | 2.3(1.0) | 1.0(0.9) | <0.001 |
| 4 他者からの気付き | 1.8(1.0) | 0.7(0.7) | <0.001 |
| 5 心配/不快 | 3.1(0.8) | 1.4(0.8) | <0.001 |
| 合計得点 | 17.4(4.2) | 8.5(4.1) | <0.001 |

表4 治療前後のISI-JとPSQI-Jの得点差の相関

| 項目 | PSQI-J | | | | | | | 合計得点 |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
| | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | C7 | |
| 1-a 入眠障害 | 0.31** | 0.71** | 0.10 | 0.25* | 0.29** | 0.19 | 0.18 | 0.45** |
| 1-b 中途覚醒 | 0.33** | 0.11 | 0.20* | 0.35** | 0.26** | 0.11 | 0.08 | 0.32** |
| 1-c 早朝覚醒 | 0.20* | 0.04 | 0.30** | 0.36** | 0.16 | 0.09 | 0.06 | 0.28** |
| 2 睡眠への満足度 | 0.45** | 0.34** | 0.15 | 0.26* | 0.31** | 0.15 | 0.28** | 0.43** |
| 3 日中への障害 | 0.29** | 0.25* | 0.00 | 0.09 | 0.22* | -0.04 | 0.39** | 0.25** |
| 4 他者からの気付き | 0.21* | 0.15 | -0.15 | 0.02 | 0.09 | -0.10 | 0.37** | 0.10 |
| 5 心配/不快 | 0.36** | 0.25* | 0.02 | 0.21* | 0.09 | 0.18 | 0.16 | 0.29** |
| 合計得点 | 0.51** | 0.43** | 0.18 | 0.38** | 0.33** | 0.16 | 0.32** | 0.51** |

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

ISI-J: the Japanese version of the Insomnia Severity Index

PSQI-J: the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index

C1: 睡眠の質, C2: 入眠時間, C3: 睡眠時間, C4: 睡眠効率, C5: 睡眠困難, C6: 眠剤使用, C7: 日中覚醒困難

睡眠医療及び臨床試験の推進のための課題提出

分担研究者 大川匡子
滋賀医科大学 睡眠学講座

研究要旨 近年睡眠薬の重要性がクローズアップされており、不眠治療においても睡眠障害の特徴に併せた薬物選択や睡眠の質を改善して生理的睡眠に近づける治療が模索されている。本研究では睡眠薬を使用する背景にある社会的問題、すなわち日本人の睡眠の実態、不眠症の疫学、対処法などから診断法としての睡眠薬についてその開発の歴史、今後の問題点などを検討した。

日本人の睡眠時間は年々減少傾向を示し、夜型化している。日本人の4~5人に1人は睡眠に何らかの問題を持ち、その対処法としてアルコール、睡眠薬を使用している。睡眠薬使用は20人に1人と報告されているが、これは市場で睡眠薬としての抗ヒスタミン薬が市販される前であり、現在はさらに睡眠薬使用者が増加している。不眠をはじめとする睡眠の問題は青少年においても大きな社会問題であり、飲酒や喫煙など好ましくない生活習慣と関連している。

現代の睡眠薬の開発はベンゾジアゼピン睡眠薬として多くの製剤が開発・市販されている。作用機序についてGABA系作用を介して良好な催眠作用の発現がみられる一方で、筋弛緩、健忘などの副作用も無視することはできない。このような副作用を軽減する薬物としてメラトニンアゴニストなどが開発され、さらにBZ睡眠薬改善型の開発が試みられている。今後の発展に向けての問題点として対象者の選択、評価法、使用期間を考慮した開発が望まれる。

A. 研究目的

近年、さまざまな領域で睡眠に関する問題が取り上げられている。それは現代社会に生活する人の“睡眠”が危機的な状況にあり、眠れない人、眠らない人が増加していることにより、さまざまな弊害が生じているからである。1990年代後半に行われた疫学調査から、日本人の4~5人に1人は不眠に悩んでいることがわかった。また、別の調査によると、最近の50年間に日本人の睡眠時間が1時間も短縮していること、就床時刻が遅くなっていることがわかった。さらに高

齢化社会の到来により、睡眠障害患者はますます増加することが予想される。不眠に加え、慢性の睡眠不足に陥っている人々を合わせると、今や睡眠障害は日本人の国民病と言っても過言ではない。

夜間不眠や睡眠不足の影響として、昼間の眠気、倦怠感、頭重感、不安、焦燥感などの精神的・身体的症状がみられる。このような状態を長く続けていると、注意力・集中力の低下、生産・作業・学習能率低下につながり、さらにはミスが増加、医療事故や交通事故などの発生を引き起こすこともある。これらの負の連鎖

は、社会経済問題をも引き起こし、国益の損失につながる。したがって、睡眠の問題は単に医学、医療だけの問題だけでなく、社会的かつ経済的な問題としても認識されるべきである。

睡眠に問題を持つ人、不眠を訴える人はその対処法として睡眠薬、抗不安薬、アルコールを常時使用している場合が多く、睡眠薬は20人に1人と高率であり、加齢とともに高くなる。また、近年、睡眠を犠牲にしたことへの反動がメタボリックシンドロームという形で跳ね返ってきていることが明らかになってきた。睡眠不足や不眠の予防が生活習慣病・うつ病の発症リスクを低下させ、また不眠の治療が生活習慣病・うつ病を改善し、ひいては国民の健康増進につながり、医療費削減という経済効果をもたらすと言えるであろう。

ここでは睡眠障害、特に不眠症を取り上げ、その社会的背景、不眠治療の意義さらに睡眠薬開発の歴史、睡眠薬の問題点など今後の方向性について、これまでの文献、研究報告書などとともに概観する。

B. 研究対象と方法

キーワードとして不眠、睡眠障害、疫学、対処法、ベンゾジアゼピン、GABA受容体、ゾルピデム、ゾピクロン、ラメルテオンをあげ、該当文献、参考図書を中心に分担課題である「睡眠医療および臨床試験推進のための課題抽出：睡眠薬開発の歴史と今後の方向性について」のための総説とした。

C. 結果

i. 睡眠時間と睡眠休息充足度

わが国の不眠に関する大規模な疫学研究として有名なのは、1997年、一般成人3,030人を対象に健康・体力づくり事業財団が行った調査があげられる。これによると、平均睡眠時間が「6～7時間未

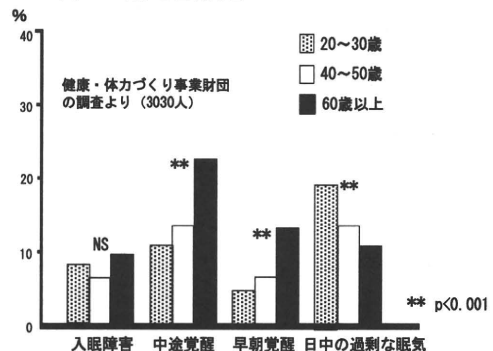
満」という人が37.1%と最も多く、次いで「7～8時間未満」が25.2%、「5～6時間未満」が24.0%と続き、平均睡眠時間は6.6時間である。性、年齢別にみると、男性60歳代以上、女性70歳以上の高年齢層でやや多い傾向にあり、逆に最も少ないのは40歳代女性である。

さらにこの調査では、睡眠休息充足度についても調べている。平均睡眠時間「6～7時間未満」の充足度が40.0%と最も多く、次いで「7～8時間未満」の31.6%となっており、「睡眠は8時間取らなくてはいけない」という神話は必ずしも適切ではないことが示唆される。また、「睡眠時間8～9時間未満」よりも「睡眠時間5～6時間未満」の人の充足度が高くなっていることから、必要な睡眠時間には個人差があると考えられる。

ii. 不眠

前述の調査は、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒の三つの不眠関連症状についても詳細に調べている。有病率は、入眠障害が8.3%、中途覚醒が15.0%、早朝覚醒が8.0%である。これら3つの不眠症状のうち、どれか一つでも有している場合を不眠症と定義すると、その有病率は21.4%となり、約5人に一人は何らかの睡眠の問題を抱えているという実態がうかがえる。また、入眠障害は年代による有意差はなく、中途覚醒、早朝覚醒については60歳以上で有意に高くなっている(図1)。

図1 年齢と睡眠障害



この調査から、「高齢」、「雇用されていない」、「運動習慣がない」、「健康感の欠如」、「精神的ストレス」、「ストレスにうまく対処できない」などが睡眠障害の有症率と有意な関係にあったことがわかっており、不眠発症の大きな要因として注目されている。

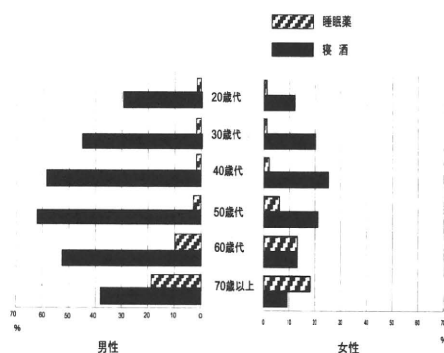
同時期に、土井らも一般成人1,871人を対象に睡眠と健康に関する全国調査を行った。これによると、不眠の有症率は男性で17.3%、女性で21.5%を示し、健康・体力づくり事業財団の調査とほぼ同様の結果となっている。また、男女ともに加齢とともに有症率は高くなっており、特に80歳以上の男性では30.5%、女性で40.3%と高い値を示し、高齢者にとって不眠は大きな健康問題の一つであるといえるであろう。

iii. 不眠の対処法

先述の3,030人に対する調査によると、眠りを助けるために睡眠薬・安定剤やアルコールを使用する人が14.1%で、性・年齢別にみると男性の方が睡眠補助品を使用する割合が高い。これは飲酒も含まれることが要因と考えられる。また、Doiらの調査では過去1ヶ月間に睡眠薬を使用した人は男性で3.5%、女性で5.4%という結果が出ている。性差に関わらず年齢とともに睡眠薬を常用する人の割合が高くなる傾向にあり、特に80歳以上の女性ではその割合が20%を超え、顕著であった。図2は兼板らが2007年に発表した全国レベルの調査結果である。

これらをまとめると日本では成人のおよそ20人に1人が過去1ヶ月間に睡眠薬を使用しており、女性、高齢者で使用頻度が高いことになる。この調査が行われたのは1997年と2000年で、処方箋を必要としない睡眠改善薬である抗ヒスタミン薬が市販される以前なので、医師処方箋による使用と考えられる。

図2 寝酒と睡眠薬使用者の割合



iv. 一般勤労者の睡眠

土井らは首都圏の企業に勤務する20～59歳の一般勤労者約6,000人を対象に1999年と2000年の2回にわたり、睡眠と健康に関する疫学調査を行った。性・年齢別にみたところ、睡眠の質の悪さでは男性16.1～22.9%、女性16.4～28.6%、睡眠不足感では男性30.4～54.1%、女性43.4～61.3%という結果が得られ、睡眠の質の悪さと睡眠不足感の有症率は男性では若年者の方が高くなり、女性では年齢が高くなるほど有症率が高くなる傾向があると報告している。眠れない理由としては、「トイレに起きる」、「仕事上の問題」、「健康上の問題」、「悩み事」、「子どもの世話や親の介護」などをあげる人が多かったという。

また、厚生労働省によると2000年には夜勤交代勤務を採用する企業の割合は15～20%、交代勤務でも残業でもなく、所定労働時間の一部が深夜帯(22～5時)に及ぶ企業の割合は9%となっている。合計すると3～4社に1社は深夜に働いていることになり、深夜勤務者は全労働人口の8.6%(580万人)を占める。交代勤務者・深夜勤務者はヒト本来が持っている睡眠・覚醒リズムに逆らって日中に睡眠を取らなくてはいけないので、不眠をはじめ何らかの睡眠障害に悩まされている人が60～80%にも上る。

v. 思春期の青少年の睡眠習慣

現代は 24 時間社会と言われるようになって久しく、私たちは夜でも昼間と同じように快適な生活を享受している。大人たちが作り出した“眠らない社会”は青少年の世界にも波及し、中学生、高校生の睡眠時間は大幅な短縮傾向にある。2000～2001 年に大井田らが行った全国の中高生 106,300 人を対象に行った調査によると、平均睡眠時間が 6 時間未満であった生徒は全体で 30.6%にも上り、学年があがるにつれ、睡眠時間の短い学生が増えている。同じ研究グループが 2004～2005 年に実施した調査では、有病率は不眠症 23.5%、入眠障害 14.8%、中途覚醒 11.3%、早朝覚醒 5.5%となっており、成人に比べて特に入眠障害の割合が高いことがわかる。

また、この調査によると、不眠症と有意に関連していた要因は、高いものから順に「精神的健康度が低い」、「朝食をぬく」、「喫煙習慣がある」、「飲酒習慣がある」、「就寝時刻が 0 時よりも遅い」、「部活動に参加していない」、「男子生徒」、「大学への進学希望がない」と報告されている。

以上のような調査報告から国民全体が睡眠に大きな問題を抱え、これによる生活への影響も大きいと言える。

vi. 不眠症の定義

睡眠障害が一般臨床で取り上げられるようになったのは最近のことである。不眠を訴える患者が増加したことから、初期には不眠症の分類に着手された。次に、睡眠障害は不眠症状ばかりではなく、昼間にも過度の眠気があることに着目されるようになり、19 世紀末に過眠症状の一種を呈する疾患としてナルコレプシーが取り上げられ、さらに生物時計の異常に関連した概日リズム睡眠障害など次々に睡眠障害として取り上げられるようになった。最新の国際診断分類と

しては、2005 年に改訂された ICSD-2 (初版は 1990 年発表、ICSD: International Classification of Sleep Disorders) で、大きく不眠症、睡眠関連呼吸障害、中枢性過眠症、概日リズム睡眠障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、などが取り上げられている (表 1)。

表 1 ICSD-2 の診断大分類

-
1. 不眠症 (Insomnias)
 2. 睡眠関連呼吸障害
(Sleep related breathing disorders)
 3. 中枢性過眠症
(Hypersomnias of central origin)
 4. 概日リズム睡眠障害
(Circadian rhythm sleep disorders)
 5. 睡眠時随伴症 (Parasomnias)
 6. 睡眠関連運動障害
(Sleep related movement disorders)
 7. 孤発性の諸症状、正常範囲内と思われる異型症状、未解決の諸問題
(Isolated symptoms, apparently normal variants, and unresolved issues)
 8. その他の睡眠障害
(Other sleep disorders)
-

睡眠障害の中で不眠症 (Insomnias) はプライマリーケア医を訪れることのもっとも多い疾患で、その人の健康を維持するために必要な睡眠時間が量的、または質的に低下し、そのために社会生活に支障を来し、自覚的にも悩んでいる状態をいう。睡眠時間が短くても本人が満足し、心身ともに健康で昼間に正常な活動ができるなら、不眠症とは言わない。2005 年に発表された診断分類 ICSD-2 (The International Classification of Sleep Disorders; 2nd edition) によると、不眠症は 11 種類に下位分類されている (表 2)。

表2 ICSD-2 不眠症 Insomnias

1. 適応障害性不眠症 (急性不眠症) Adjustment Insomnia (Acute Insomnia)*
2. 精神生理性不眠 Psychophysiological Insomnia
3. 逆説性不眠症 Paradoxical Insomnia**
4. 特発性不眠症 Idiopathic Insomnia***
5. 精神障害による不眠症 Insomnia Due to Mental Disorder
6. 不適切な睡眠衛生 Inadequate Sleep Hygiene
7. 小児期の行動的不眠 Behavioral Insomnia of Childhood
8. 薬剤もしくは物質による不眠症 Insomnia Due to Drug or Substance
9. 内科的疾患による不眠症 Insomnia Due to Medical Condition
10. 物質あるいは既知の生理学的症状によらない、特定不能の不眠症 (非器質性不眠症, NOS)
Insomnia Not Due to Substance or Known Physiological Condition, Unspecified (Nonorganic Insomnia, NOS)
11. 特定不能の生理的 (器質的) 不眠症 Physiological (Organic) Insomnia, Unspecified

*明確なストレスの要因によって起こり、ストレスの要因がなくなると不眠も解消する短期間の不眠症

**不眠となるような確かな要因はないものの深刻な不眠を訴える不眠症

***確たる要因は見当たらないが子どもの頃から現在に至るまで頑固に長期間にわたり持続する不眠症

不眠症に共通した診断基準として、1) 入眠困難 (入眠障害)、2) 睡眠維持困難 (中途覚醒)、3) 早朝覚醒、4) 回復感欠如 (熟眠障害) などの夜間の睡眠困難を主訴とし、夜間の睡眠困難により注意・集中力の低下、疲労、不調感、気分変調といった昼間の活動性に問題が生じていることが明記されており、日中の QOL 低下は睡眠障害を判断する上で重要な指標となっている。不眠症の主訴のうち、1つのタイプだけ生じることもあれば、2つあるいは3つのタイプが重複して起こることもある。このような不眠症に悩む人を治療することにより、日中 QOL が上昇し、快適な日常生活を送ることができる。

vii. 睡眠薬開発の歴史

古代からよい眠りのためにアルコールをはじめ多くの植物が利用されてきたが、睡眠薬として最初に登場したのは1832年の抱水クロラルである。その後いくつかの物質が合成され、1903年にバルビタールが登場した頃から約半世紀にわたり

バルビツール酸系睡眠薬の時代が続いた。バルビツール酸系薬物はバルビツール環を基本として種々の置換基をつけることにより、2,500種類もの薬物が合成され、その一部は静脈麻酔薬と抗てんかん薬として用いられている。

しかし睡眠薬としてのバルビツール剤には多くの副作用がみられ、安全性の問題から今日ではほとんど用いられていない。その副作用としては1) かなり早期に耐性が形成され、依存に陥る場合が多い、2) 離脱時にはアルコールと同じように振戦せん妄などの退薬症状を来しやすく、3) 常用量の約10倍で昏睡となり、さらに高用量では脳幹の生命維持機構を麻痺させ、死に至る危険性が高いことなどがあげられ、安全性に大きな問題があった。

このようなバルビツール酸系薬物の欠点を克服する薬物として、1950年以後にはさらに多くの薬物の合成が行われ使用されていたが、効果と安全性についてはまだ解決できなかった。その代表はメプロバメートの耐性形成と退薬症状、サリ

ドマイドの催奇性、メタカロンの睡眠薬遊びなどで大きな社会的問題に波及した。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬

このような副作用を取り除く薬物として1961年にベンゾジアゼピン系睡眠薬が登場し、今日まで世界の市場を席巻することになる。ベンゾジアゼピン (Benzodiazepine: BZ) 系睡眠薬は初期には抗不安作用の強いクロルジアゼポキシド、シアゼパム、オキサゼパムがあげられる。わが国には1967年にニトラゼパムが最初に導入され、その後10数種のBZ系睡眠薬が使用されるようになった。BZ系睡眠薬は優れた鎮静・催眠作用があり、さらに副作用が少なく安全性の高い薬物として今日まで広く用いられ、睡眠薬は怖いという世評を払拭してきた。しかし睡眠薬に対する悪い印象がいまだに残っているのは、作用、副作用の面でまだ完全ではないことによる。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の作用、副作用

BZ系睡眠薬は抑制性神経伝達物質であるGABA作用を増強し、塩素イオン流入を促進することにより薬理効果を発揮する。BZ系薬剤は高用量服用しても死亡リスクが低いのは次のように説明される。BZはBZ受容体に結合することでGABA受容体の感受性を高めるとともにGABA受容体から塩素チャネルの結合機能に作用して塩素チャネルの開口頻度を増加させるといったGABA系の活性を高める方向へ動く。一方、バルビツレートは塩素チャネルに結合部を持ち、低用量ではGABA受容体に作用するのでBZと類似した臨床作用を発揮するが、高用量になるとGABA型を介さず直接塩素チャネルに作用してその開口時間を延長させる。この点がBZとバルビツレート系との決定的な違いであり、生命的安全性に関連している。

しかしBZ系薬剤が主役となって多く使用

されるようになると、いくつかの副作用が大きな問題となった。特にトリアゾラムの奇異反応、前向き健忘 (Rothschild, 1992)、離脱後の反跳性不眠、常用量依存 (Oswald, 1999) などの副作用で、一部の国では製造販売が中止となった。

BZ系薬物の α 、 β 、 γ のサブユニットから成り、サブユニットの組み合わせにより中枢には2種類の受容体、 ω_1 と ω_2 受容体が存在する。 ω_1 受容体は α_1 サブユニットを含み、主に大脳、脳幹、小脳に分布し、催眠作用、抗けいれん作用に、 ω_2 受容体は α_2 、 α_3 、 α_5 のいずれかのサブユニットを含み、主に脊髄や大脳辺縁系に分布し、抗不安作用、筋弛緩作用に関わっていると考えられている。

これまでの多くのBZ系薬物は ω_1 と ω_2 の両方の作用を有している。 ω_2 作用としての筋弛緩作用は高齢者においては夜間排尿のための覚醒時に脱力、転倒などの危険性がある。また睡眠時呼吸障害の患者では上気道周囲の筋弛緩の可能性があるので睡眠時無呼吸症を悪化させることが問題となった。BZ系薬物の副作用を表3に示した。このような経緯から ω_1 受容体に選択的作用を持ち、筋弛緩作用の少ない薬剤が開発され、作用時間のみならず受容体への特異性を考慮した薬剤選択が可能となった。 ω_1 選択性が高い薬物としてわが国では1980年代以後ゾピクロン、ゾルピデム、クアゼパムが採用されている。ゾピクロン、ゾルピデムは超短時間作用型に属し、服薬後早期に入眠効果が得られるとともに半減期が短いことから覚醒時には熟睡感が得られるとされる。しかし不安の強い患者では早朝に目覚めて不安症状が増強する場合もあり、 ω_1 、 ω_2 の両方に作用する従来型のBZがよい症例もみられる。

表3 BZ系薬物の副作用（村崎、1997より改変）

持ち越し効果

翌朝まで眠気、ふらつき、めまい、頭痛、頭重、倦怠感、脱力感、構音障害などが残る。作用時間の長い薬物ほど、高用量ほど出やすい。また高齢者にも出現しやすい。

精神運動機能への影響

熟練・習熟を要する精神作業能力を低下させ、注意・集中力の低下、反射運動能力の低下をきたす。

作用時間の短いものはこの影響が少ない。

健忘作用

前向き健忘で、高用量・アルコールとの併用時に出現しやすい。

すべてのBZ系睡眠薬に認められるが、作用時間の短いものほど報告が多い。用量依存적이다。

早朝不眠

作用時間の短いものでは、早朝に作用が切れて早く目が覚めてしまう。

日中不安

作用時間が短いほど、日中に作用が切れて、反跳性に不安が増大する。

作用時間の短いものは早朝から強く、長いものは数日後から弱く出現する。

退薬症候

突然の退薬時に不安、不眠、振戦、発汗、せん妄、けいれんなどの症状が一過性に現れる。

作用時間の短いものほど早朝から強く出現する。高い用量からの退薬時に出現しやすい。

臨床用量依存

反跳性不眠と退薬症候のために服用をやめられず、長期にわたって臨床用量の服用を続け、依存状態となる。

筋弛緩作用と転倒・骨折

高齢者が夜間覚醒時にトイレに立った際、ふらつきから転倒し、大腿骨骨頭を中心とする骨折(hip fracture)をきたす、筋弛緩作用が弱く、作用時間の短いものはこの危険性が少ない。

奇異反応

ごくまれに本来のBZの作用とは逆の易刺激性、不安、多動、攻撃性あるいはうつ状態がみられる。

呼吸抑制

閉塞性肺疾患を有する患者、特に高齢者にみられやすい。

催奇性

危険性は少ないが、妊娠前期1/3には使用しないのが原則である。

アルコールとの相互作用

作用、副作用とも強く出現する。BZ健忘の報告例は多くがアルコールとの併用による。

2000年以降の睡眠薬開発

これまでのBZ睡眠薬の作用、副作用に関するさまざまな問題点を解決する睡眠薬としていくつかの薬物が開発中、あるいは最近市販された。ラメルテオンはメラトニンアゴニストとしてわが国で開発された。これまでの睡眠薬とは異なり、GABA神経系に対する作用を持たない。本剤は視交叉上核に存在するメラトニン受容体1型(M1)、2型(M2)のアゴニストであり、入眠作用に関連するとされるM1作用力価はメラトニン自体の6倍、生体リズム位相変位作用は3倍に達する(Miyamoto 2004, Sleep)。本剤は乱用や依存が起こらないことやGABA形を解す

る筋弛緩、記憶障害などさまざまな副作用が出現しないことから、米国では2005年から、わが国での2010年から販売された。

エソピクロンは従来のゾピクロンの活性光学異性体(S型)であり、作用機序の面では新奇性は乏しいが、安定した入眠効果を有し、不眠改善とともに抑うつ症状の改善がみられること(Fava, 2006)やQOL改善(Walsh, 2007)をもたらしことが評価されている。わが国では2011年末には販売される予定である。

本稿ではもっぱら不眠症治療薬についての開発と治験上の問題点を重点に置いたが、不眠症以外の睡眠障害、睡眠関連