

3)一般人口の5人に一人が不眠症状を訴えている⁶。諸外国の研究でも,1年以上の慢性不眠を訴える人の数は20%を超えると報告されている。しかしながら,そのほとんどは医師にかからず未治療のままである。近年 ICSD2nd において,不眠の診断基準に“日中の QOL の低下”が新たに加えられた。この背景には不眠がもたらす日中の QOL 低下に関する多数の報告とともに,うつ病や心不全へのリスクが指摘され,臨床上の大きな問題となっている⁷。しかしながら,日中の QOL 低下をもたらす睡眠関連症状はほとんど明らかになっていない。そこで本研究では,一般成人を対象にどの睡眠関連症状が不眠自覚者の QOL 低下を規定しているかを検討した。

B. 研究対象と方法

1) 方法：減薬効果を検討している先行研究1の結果を用いて Power analysis を行い,各群を34名ずつに設定した。

対象者は,睡眠総合ケアクリニック代々木に受診した治療抵抗性の慢性不眠症患者のうち,①入眠潜時,中途覚醒時間が30分以上の日が週に3日以上,②Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)が6点以上,③3ヶ月以上,睡眠薬を毎日服用している,他の精神疾患,睡眠障害が存在しない,という基準を満たした68名であった。インフォームドコンセントの後,通常治療群(TAU;平均治療期間 2.32 ± 0.49 ヶ月)かCBTi-BA+TAU群(平均治療期間 2.43 ± 0.62 ヶ月)に割り付けられた。CBTi-BAは,1回50分,合計6セッションで校正された。

実施尺度は,①PSQI,②Athens Insomnia Scale (AIS),③Self-rating Depression Scale (SDS)であった。

2)鳥取県大山町に居住する20歳以上の全住民5,528名(男性2,521名)を対象としてベースライン調査と2年後のフォローアップ調査を実施した。ベースライン調査の回答者は2,822名(男性1,222名)で回収率は51%であ

った。ベースライン調査の回答者を対象として,フォローアップ調査を実施した(回収率56%)。調査票は,保健師を介して配布した。

調査項目は,人口統計学的データ(年齢,性別,病気治療の有無,喫煙の有無,飲酒の有無),ピッツバーグ睡眠調査票(PSQI),抑うつスケールとしてThe Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D),QoL尺度としてMedial Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey (SF-8)であった。

両調査に回答した1,577名(男性683名,平均年齢 60.8 ± 16.1 歳)を解析対象とした。PSQIは,下位項目(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)得点ならびに総得点を算出した。ベースライン・フォローアップ各時点で,総得点5.5点をカットオフ値とし,良眠群・不眠発症群・不眠解消群・慢性不眠群に分類した。CES-Dは総得点を,SF8は精神的健康度(Mental component summary, MCS),身体的健康度(Physical component summary, PCS)の下位尺度得点を算出した。

3)インターネット調査により得られた一般人口10,016名(回収率44%, 43.12 ± 16.5 歳)を対象とした。調査項目は,基本属性(年齢,性別,職業,居住地域),不眠症の自覚の有無,ピッツバーグ睡眠調査票:PSQI,抑うつ状態自己評価尺:CES-D,健康関連QOL:SF8を用いた。PSQIは,下位項目(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)得点ならびに総得点(5.5点以上を睡眠障害あり)を算出した。CES-Dは総得点(16点以上を抑うつ症状あり)を,SF8は精神的健康度(MCS),身体的健康度(PCS)の下位尺度得点(両者とも50点未満をQOL低下)を算出した。不眠自覚の頻度を算出し,不眠の関連要因を検討した。ロジスティック回帰分析を用いて不眠自覚群におけるQOL低下の規定要因を検討した。

[倫理面への配慮]

これらの研究は、すべて神経研究所倫理委員会での採択を得た上で開始した。研究で用いられたデータは連結不可能匿名化された上で解析処理した。なお、参加者には、すべて文書同意を取得した。

C. 結果

1) 2 要因分散分析の結果、CBTi-BA 実施群では、すべての尺度および服薬量において、治療後に有意に減少した。TAU 群では、PSQI, AIS が有意に減少した。また、治療後の PSQI と AIS 得点、および服薬量は、CBTi-BA 実施群の方が TAU 群よりも有意に減少していた。また、治療後の改善率を算出した結果、CBTi-BA 実施群は、不眠症改善者が 71% (TAU: 24%), うつ症状改善者が 60% (TAU: 25%), 50%減薬成功者は 79% (TAU: 24%), 服薬中止成功者は 38% (TAU: 4%) であった。

2) 良眠群・不眠発症群・不眠解消群・慢性不眠群の割合は、56.4%、12.9%、12.0%、18.7% であった。ベースライン、フォローアップいずれかの時点で不眠を呈した者は 30.7%、31.6% であった。ベースライン時に不眠を示した者のうち 60.9% で、2 年後も不眠が持続していた。不眠発症群と慢性不眠群で、PSQI 下位尺度得点を比較すると、慢性不眠群では、C2、C4、C6、総得点が有意に悪かった(C2: $t(442)=4.9$, $p<0.01$, C4: $t(436)=2.7$, $p<0.01$, C6: $t(442)=3.5$, $p<0.01$, PSQI total score: $t(451)=6.4$, $p<0.01$)。また慢性不眠群における PSQI 下位尺度得点を縦断的に比較すると (1 回目と 2 回目を比較)、C4 のみ有意に悪化していた ($t(255)=3.2$, $p<0.01$)。2 回目調査時点での CES-D、MCS、PCS 得点を比較すると、慢性不眠群は他の群に比べて CES-D 得点、PCS 得点が悪化していた (いずれも $p<0.01$)。MCS については、慢性不眠群と不眠発症群とで有意な差はみられなかった。また不眠解消群は不眠発症群に比べて、2 回目の MCS 得点が有意に高かった ($p<0.01$)。2 回目

の PCS 得点には差はなかった。

慢性不眠群のうち、ベースライン時点で PSQI 得点が 9 点以上であった重症群と PSQI 得点が 6 点以上 9 点未満であった中等度群の PSQI 下位尺度得点の推移を比較した。重症群と中等度群とでは、C1、C2、C4、C5、PSQI 総得点の推移が異なっており (C1: $t(262)=3.2$, C2: $t(259)=3.8$, C4: $t(254)=4.0$, C5: $t(261)=3.5$, total PSQI score: $t(2566)=6.4$, いずれも $p<0.01$)、中等度群では得点が悪化していた。CES-D、MCS、PCS 得点推移には、有意な差は認められなかった。

3) 有効回答 7,027 名における不眠自覚の頻度 (不眠自覚群) は 12.0% ($n=860$) であった。PSQI5.5 以上の睡眠障害ありの人は 48.7%、PSQI5.5 以上でかつ不眠自覚がある人は 23.9% であった。不眠の自覚は男性 (11.0%) に比べ女性 (13.4%) で高かった ($p=0.002$)。一方、年齢、職業、居住地域による不眠自覚の頻度に差はみられなかった。PSQI および CESD 得点は不眠自覚群で有意に高く、PCS および MCS 得点は不眠自覚群で有意に低く QOL の低下が認められた。ロジスティック回帰分析を行った結果、不眠自覚の関連要因は、高齢、身体的・精神的 QOL、睡眠障害、抑うつ症状であった ($p<0.001$)。不眠自覚群に対しロジスティック回帰分析を行った結果、身体的 QOL 低下の規定要因として、睡眠困難 (C5)、日中の機能低下 (C7) が抽出され ($p<0.001$)、精神的 QOL の規定要因として、年齢、入眠潜時 (C2)、眠剤使用 (C6)、日中の機能低下 (C7) が抽出された ($p<0.001$)。抑うつ症状の規定要因として年齢、入眠潜時 (C2)、眠剤使用 (C6)、日中の機能低下 (C7) が抽出された。

D. 考察

1) CBTi-BA は、睡眠薬による治療抵抗性の慢性不眠症患者の不眠・うつ症状の改善効果が高いといえる。また、従来の CBTi では 50%減薬成功者が 47%、服薬中止成功者は 29% であ

ったことから²、CBTi-BA は減薬促進効果が高いといえる。

2) 本研究では2年間の縦断調査を行い、PSQIを指標とした不眠の推移とQoLとの関係を検討した。いずれかの時点で不眠を呈した者は3割にのぼり、ベースライン時に不眠を呈した者のうち6割が2年後も不眠状態であった。2時点ともに不眠であった者は全体の18.7%であった。海外での報告と同様、不眠は慢性的な状態が続くことが示唆された⁸⁻¹⁰。慢性不眠では、睡眠効率を中心にした不眠症状の悪化が認められた。

不眠が発症すると精神的健康度 (Mental QoL) が悪化し、2年間の不眠の持続で身体的健康度 (Physical QoL) が悪化していた。重症不眠に比べて中等度不眠の方が、2年間における不眠症状や日中機能の悪化が顕著であった。このことから、不眠には軽症例でも早期介入、治療が必要であると考えられた。

3) 不眠自覚群における精神的QOL低下をもたらす最も強い要因に抑うつ症状が抽出されたが、不眠を呈するうつ病あるいは不眠による二次性の抑うつ症状がとりわけ精神的QOL低下の要因になっている可能性¹¹が示された。一方、不眠自覚群において主観的入眠潜時の延長が精神的QOLの低下に影響するという結果は、主観的に寝付けないという認識が不眠自覚者の入眠時間に対する予期不安 (こだわり) を生み、結果的に精神的QOLを悪化させている可能性を示している。本研究では精神的QOLの規定要因と同様に、抑うつ症状の規定要因に、青年、入眠潜時、薬剤の服用、日中の機能低下が抽出された。このことは精神的QOLと抑うつ症状が密接に関わっていること¹²が示され、とりわけ主観的入眠潜時の延長が精神的QOLおよび抑うつ症状の双方にダメージを与える可能性が考えられた。入眠潜時の評価は不眠の夜間症状の中でもとりわけ重要であり、抑うつ症状＝中途覚醒を呈するという先入観にも警鐘をならすべきであろう。

E. 結語

主観的な睡眠感障害は、明瞭にQOL悪化につながるし、慢性化の可能性は著しく高い。CBTiにより、不眠症状軽減、睡眠薬減量が十分期待できる。

文献

1. Belleville G, Guay C, Guay B, Morin CM. (2007). : Hypnotic taper with or without self-help treatment of insomnia: a randomized clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75: 325-335, 2007.
2. Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. : Psychological treatment for insomnia in the management of long-term hypnotic drug use: A pragmatic randomised controlled trial. *British Journal of General Practice*, 53: 923-928, 2003.
3. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallieres A. : Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *American Journal of Psychiatry*, 161: 332-342, 2004.
4. Soeffing JP, Lichstein KL, Nau SD, McCrae CS, Wilson NM, Aguillard RN, Bush AJ. : Psychological treatment of insomnia in hypnotic-dependant older adults. *Sleep Med*, 9: 165-171, 2008.
5. Leger D, Scheuermaier K, Philip P, Paillard M, Guilleminault C. SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med*. 63: 49-55, 2001.

6. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. : An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*. 23(1):41-47, 2000.
7. Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. : Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2011.
8. Katz DA, McHorney CA. : Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med*. 158:1099-107, 1998.
9. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. : Insomnia, depression, and physical disorders in late life: a 2-year longitudinal community study in Koreans. *Sleep*. 32: 1221-1228, 2009.
10. Jansson-Frojmark M, Linton SJ. : The course of insomnia over one year: a longitudinal study in the general population in Sweden. *Sleep*. 31: 881-886, 2008.
11. Kuehner C, Buehner C. Determinants of subjective quality of life in depressed patients: the role of self-esteem, response styles, and social support. *J Affect Disord*. 86(2-3): 205-213, 2005.
12. Baune BT, Adrian I, Jacobi F. : Medical disorders affect health outcome and general functioning depending on comorbid major depression in the general population. *J Psychosom Res*. 62(2): 109-118, 2007.
1. Komada Y, Abe T, Okajima I, Asaoka S, Matsuura N, Usui A, Shirakawa S, Inoue Y. Short sleep duration and irregular bedtime are associated with increased behavioral problems among Japanese preschool-age children. *Tohoku J Exp Med*; 224(2):127-36, 2011
2. Yoritaka A, Shimo Y, Inoue Y, Yoshino H, Hattori N. Nonmotor Symptoms in Patients with PARK2 Mutations. *Parkinsons Dis*; 2011:473640, 2011
3. 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. *Neuropsychobiology*; 63(1):35-42, 2011
4. Okajima I, Komada Y, Inoue Y. A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia *Sleep and Biological Rhythms*; 9(1):24-34, 2011
5. Uchiyama M, Inoue Y, Uchimura N, Kawamori R, Kurabayashi M, Kario K, Watada H. Clinical significance and management of insomnia. *Sleep and Biological Rhythms*; 9(2):63-72, 2011
6. Abe T, Komada Y, Asaoka S, Ozaki A, Inoue Y. Questionnaire-based evidence of association between sleepiness while driving and motor vehicle crashes that are subjectively not caused by falling asleep. *Sleep and Biological Rhythms*.; 9(3):134-43, 2011
7. Nomura T, Inoue Y, Hogg B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, Namba K, Nakashima K. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin*

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- Neurosci; 65(3):264–71, 2011
8. Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med*; 12(7):711–3, 2011
 9. Abe T, Inoue Y, Komada Y, Nakamura M, Asaoka S, Kanno M, Shibui K, Hayashida K, Usui A, Takahashi K. Relation between morningness–eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med*; 12(7):680–4, 2011
 10. Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y. Correlations among insomnia symptoms, sleep medication use and depressive symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*; 65(1):20–9, 2011
 11. Almeida FR, Tsuki S, Hattori Y, Takei Y, Inoue Y, Lowe AA. Dose–dependent effects of mandibular protrusion on genioglossus activity in sleep apnoea. *Eur Respir J*; 37(1):209–12, 2011
 12. Sasai T, Inoue Y, Matsuo A, Matsuura M, Matsushima E. Changes in respiratory disorder parameters during the night in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology*; 16(1):116–23, 2011
 13. Nakamura M, Kanbayashi T, Sugiura T, Inoue Y. Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin–A levels. *J Sleep Res*; 20(1 Pt 1):45–9, 2011
 14. Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, Kanetaka H, Nakamura M, Miyamoto T, Sasai T, Iwamoto T. Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*; 18(5):784–8, 2011
 15. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M. Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol*; 258(11):1971–8, 2011
 16. Kagimura T, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Inoue Y. Prospective survey on the natural course of restless legs syndrome over two years in a closed cohort. *Sleep Med*; 12(9):821–6, 2011
 17. Uchimura N, Kuwahara H, Kumagai Y, Mishima K, Inoue Y, Rayner CR, Toovey S, Davies BE, Hosaka Y, Abe M, Prinssen EP. Absence of adverse effects of oseltamivir on sleep: a double–blind, randomized study in healthy volunteers in Japan. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*; 109(4):309–14, 2011
 - 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*; 15(3):487–92, 2011
- G-2. 学会発表
1. Inoue Y. Measures of sleep tendency. Advisory board on excessive daytime sleepiness meeting agenda; Paris 2011.04.01.
 2. 井上雄一. PDに伴う睡眠障害. 第52回日本神経学会学術大会; 名古屋, 2011.05.18.
 3. 浅岡章一, 阿部高志, 有竹清夏, 笹井妙子, 駒田陽子, 井上雄一. 夜間睡眠の質の低下がエラー反応後の認知的処理に与える影響. 第29回日本生理心理学会大会; 高知, 2011.05.21.
 4. 井上雄一. 老年期睡眠障害の理解と対応. 第53回日本老年医学会学術集会; 東京, 2011.06.16.
 5. 井上雄一. 透析患者における restless legs 症候群の対応. 第56回日本透析医学会学術集会; 横浜, 2011.06.19.
 6. 井上雄一. 生体リズムと不眠/抑うつの関係

- をめぐって. 第 59 回山陰精神神経学会; 島根, 2011.07.09.
7. 中島 俊・岡島 義・小林美奈・井上雄一. 構造方程式モデリングを用いたストレス誘発性の認知過覚醒に基づく不眠メカニズムの検討. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
 8. 岡島義. 慢性不眠症に対する認知行動療法の現状. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
 9. 井上雄一. 高齢者の睡眠障害—その評価と対応—. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
 10. 井上雄一. 不眠症状の臨床評価を治療ストラテジーにどう生かすか?. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
 11. 伊藤永喜. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の CPAP 至適圧と顎顔面形態. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
 12. Okada-Aritake S. Current situation and future of sleep technologists in Japan. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
 13. Inoue Y. "A dandomaized, double-blind, placebo-controlled trial of rotigotine in patients with restless legs syndrome in Japan". 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会; 京都, 2011.10.15-16.
 14. Uchiyama M, Inoue Y, Uchimura N, Kawahara R, Kurabayashi M, Kario K. Making Japanese consensus report on the management of insomnia in general practice. *Worldsleep2011*; Kyoto, 2011.10.16-20.
 15. Tsuiki S. Anatomical balance of the upper airway in Japanese and caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Worldsleep2011*; Kyoto, 2011.10.16-20.
 16. Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y. The relationship between circadian rhythm sleep disorder and melatonin secretion in angelman syndrome. *Worldsleep2011*; Kyoto, 2011.10.16-20.
 17. Tagaya H, Uchiyama M, Suzuki H, Okada-Aritake S. Effects of triazolam were influenced by circadian timing of administration. *Worldsleep2011*; Kyoto, 2011.10.16-20.
 18. Sasai T, Inoue Y. Personality trait is not related with the occurrence of rem sleep behavior disorder. *Worldsleep2011*; Kyoto, 2011.10.16-20.
 19. Ozaki A, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Usui A, Komada Y, Kobayashi M, Takahashi K. "Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time". *Worldsleep2011*; Kyoto, 2011.10.16-20.
 20. Okajima I, Hayashida K, Nakamura M, Kanno M, Akira U, Nakajima S, Inoue Y. Effects of cognitive behavioral therapy on patients with pharmacological treatment-resistant insomnia. *Worldsleep2011*; Kyoto, 2011.10.16-20.
 21. Okada-Aritake S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y. Appearance of periodic limb movements during sleep on the night of continuous positive airway pressure in obstructive apnea syndrome. *Worldsleep2011*; Kyoto, 2011.10.16-20.
 22. Nomura T, Inoue Y, Takagiwa H, Nakashima K. Comparison of polysomnographic findings and rem sleep behavior disorder between patients with progressive supranuclear palsy and those with parkinson disease. *Worldsleep2011*; Kyoto, 2011.10.16-20.
 23. Nomura T, Inoue Y. Significance of rem sleep

- behavior disorders in synucleinopathies such as parkinson disease. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
24. Nakamura M, Nishida S, Ueki Y, Hayashida K, Inoue Y. The brain microstructural abnormalities in narcolepsy those cause daytime sleepiness and cataplexy. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 25. Moriwaki H, Murota A, Chiba S, Inoue Y. Acoustic rhinometry in osa patients. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 26. Maeda K, Tsuiki S, Nakata S, Okawara Y, Inoue Y. Are children easily predisposed to obstructive sleep apnea? Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 27. Komada Y, Nomura T, Okajima I, Sasai T, Inoue Y. The course of insomnia and health-related quality of life over two years: a longitudinal study in the general population in Japan. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 28. Katayose Y, Kitamura S, Enomoto M, Aritake S, Nozaki K, Hida M, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K. Residual sedative effects on next-day alertness and psychomotor performance of bedtime administered antihistamine-randomized controlled trial. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 29. Inoue Y, Komada Y. Accidents risk in sleep disorders. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 30. Inoue Y. Restless legs syndrome in endstage renal disease. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 31. Inoue Y. Spectrum concept of narcolepsy and its clinical significance. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 32. Fukuda K, Asaoka S. Impact of obligatory daytime nap in Japanese nursery schools on children's nighttime sleep and morning moodiness. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 33. Asaoka S. Associated factors of positive shiftwork disorder in nurses working with rapid rotation schedule in Japan. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 34. Abe T, Nonomura T, Komada Y, Asaoka S, Sasai T, Ueno A, Inoue Y. Detecting deteriorated performance using percentage of eyelid closure time during oxford sleep resistance tests. Worldslepp2011; Kyoto, 2011.10.16-20.
 35. Inoue Y. An overview on the history of RBD research in Japan. The 5th international REM sleep behavior disorder (RBD) symposium; Shiga, 2011.10.20.
 36. Takei Y, Komada Y, Namba K, Sasai T, Nakamura M, Sugiura T, Hayashida K, Inoue Y. Differences in findings of nocturnal polysomnography an multiple sleep latency test between narcolepsy and idiopathic hypersomnia. Worldslepp2011; Kyoto international conference center 2011.10.25.
 37. 井上雄一. REM睡眠と自律神経系の関わり. 第64回日本自律神経学会総会; 秋田ビューホテル、秋田 2011.10.27.
 38. 鍵村達夫, 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. 第168回東京医科大学医学会総会; 東京医科大学病院 2011.11.05.
 39. 井上雄一. 日中過眠と睡眠時無呼吸症候群. 第41回日本臨床神経生理学学会; グランシップ、静岡市 2011.11.12.
 40. 井上雄一. SAS. 第41回日本臨床神経生理学学会学術大会; グランシップ、静岡市 2011.11.12.
 41. 中島俊, 岡島義, 井上雄一. ストレス誘発性の過覚醒傾向と不眠症状に認知行動療法が及ぼす効果. 第27回日本ストレス学会学術総会; 東京国際交流館、東京 2011.11.18.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

慢性不眠症に対する集団認知行動療法の試み

分担研究者 山寺 亘

研究協力者 大淵敬太、岩下正幸、青木 亮、原田大輔、小曾根基裕、伊藤 洋、
中山和彦

東京慈恵会医科大学精神医学講座

研究要旨：本年度、分担研究者は自施設の慢性不眠症に対する集団認知行動療法（g-CBT-I）の現状について報告した。解析対象は、DSM-IVの原発性不眠症と診断され、g-CBT-Iを希望した患者 25 例（♂/♀：14/11、平均年齢 61.7 歳、平均罹病期間 8.0 年）である。g-CBT-I は、3～4 人を 1 グループとして、1)睡眠衛生指導、2)認知療法、3)刺激コントロール法、4)睡眠時間制限法、を組み合わせ、1 回 60～90 分の講義を 2 回施行した。施行前後で、睡眠日誌と携帯型活動量連続測定計（活動計）を 7 日間連続測定した。Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale (DBAS)、PSQI、MAS、CMI、SCL-90-R を施行前後に各 1 回施行した。期間中、投与薬剤の変更はしなかった。その結果、g-CBT-I 施行前と比較して施行後 4 週間では、1)睡眠日誌における入眠潜時の短縮と総睡眠時間の増加、2)活動計における総就床時間と中途覚醒時間の減少と睡眠効率の増加、3)PSQI や DBAS からみた主観的睡眠評価の向上と不眠に対する不安の軽減、4)睡眠日誌と活動計の共通項目の乖離に関する入眠時刻と入眠潜時におけるずれ幅とそのばらつき減少、が認められた。また、施行後 6 ヶ月時点の治療転帰について、7 例(28.0%)が当院における不眠症治療を終結した。g-CBT-I 施行後の主観的および客観的睡眠評価における解離の減少は、治療による誤った認知の修正と関係付けて考えられた。

A. 研究目的

慢性不眠症の第 1 選択的な治療法として、欧米では認知行動療法の有用性が実証され、一般臨床に普及している。本研究の目的は、慢性不眠症患者に対する集団認知行動療法の治療効果を、主観的・客観的指標を用いて治療前後において比較検討し、その有効性を確認し、本邦における慢性不眠症に対する集団認知行動療法（group cognitive behavioral therapy for insomnia; g-CBT-I）を確立することにある。

B. 研究対象と方法

解析対象は、東京慈恵会医科大学附属病院精神神経科睡眠障害外来において DSM-IVの原発性不眠症と診断された患者 25 名であり、主治医からの申し出に対する g-CBT-I 施行希望者である。男性/女性：14/11、平均年齢（以下、±標準偏差）61.7±11.3 歳、平均罹病期間 8.0±6.4 年、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の平均投与量 1.9±1.1mg〔フルニトラゼパム 1mg 換算〕であった。参加に同意した 29 名中 4 名が脱落した。

方法は、以下の通りである。（図. 1）

・g-CBT-I 内容：1 回目：睡眠衛生指導、2

回目：認知療法・刺激制御療法・睡眠時間制限法を主な内容として、計2回、各60～90分間の講義を行った。後半の質疑応答を重視した。講義後4週の経過観察期間中、1～2回は個人外来精神療法としてg-CBT-Iの内容を確認した。

・測定項目：g-CBT-I 施行前、施行後1ヶ月の各7日間、睡眠日誌(主観的睡眠評価)と携帯型活動計(客観的睡眠評価)を連続測定した。そして睡眠に関する知識と不眠に対する不安の評価にDysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale (DBAS)を、主観的睡眠評価にピッツバーグ睡眠質問用紙(PSQI)、心身状況の把握を目的としてMAS、CMI、SCL-90-Rを施行前後の各1回測定した。期間中、投与薬剤の変更はしなかった。

図.1 集団認知行動療法(g-CBT-I)の実際

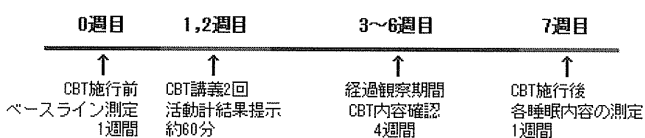
- 1回目：睡眠衛生指導・認知療法
- 2回目：刺激制御療法・睡眠時間制限法
- 3～5人を1グループとして、計2回、各60～90分の講義。後半の質疑応答
- 4週間の経過観察期間中、最低1回の外来受診

【測定項目】

- 1) 睡眠日誌
- 2) 腕時計型活動量連続測定計(活動計)
- 3) PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)
- 4) DBAS (Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep scale)
- 5) CMI (Cornell Medical Index)
- 6) MAS (Manifest Anxiety Scale)
- 7) SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised)

【薬剤について】

施行前後で投与内容の変更は行わない



[倫理面への配慮]

本研究の研究計画に関して、本学の倫理委員会において審査され、その実施について承諾されている。

C. 結果

g-CBT-I を施行した慢性不眠症患者 25 名の施行前後での比較において、施行1ヶ月後の評価でDBAS(睡眠を制御できない不安の減少)、PSQI(平均総点の減少、睡眠の質(C1)の向上、

入眠潜時(C2)の短縮) CMI (CIJ 得点、M-R 得点の減少)、SCL-90-R(症状苦悶指数の減少)で、幾つかの主観的睡眠評価および自覚的心身状況に有意な改善を認めた。また、睡眠日誌における主観的睡眠評価において、就床時刻の後退、離床時刻の前進、覚醒時刻の後退、入眠潜時の短縮、総睡眠時間の増加を認め(表. 1)、活動計における客観的睡眠内容において、総就床時間の短縮、中途覚醒時間の減少や睡眠効率の増加を認めた(表. 2)。

表.1 g-CBT-I施行前後における主観的指標(睡眠日誌)の比較

n=25	就床時刻(時)	離床時刻(時)	入眠時刻(時)	覚醒時刻(時)	入眠潜時(分)	総睡眠時間(分)
施行前	22.4±4.4	7.1±1.1	23.2±4.5	5.8±1.4	47.3±51.3	324.3±87.0
施行後	22.6±4.3 ***	6.7±1.0 ****	23.1±4.4	6.0±1.2 *	31.5±26.5 ***	348.0±63.3 ***

Wilcoxon符号付順位検定 * p<0.05 *** p<0.005 **** p<0.001

表.2 g-CBT-I施行前後における客観的指標(活動計)の比較

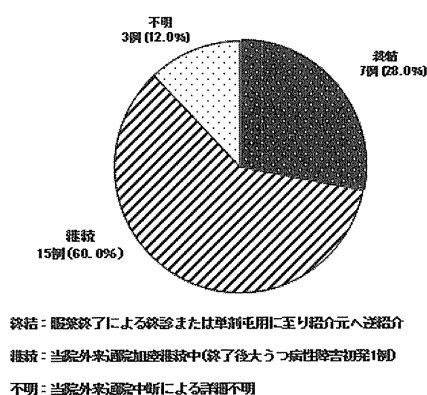
n=24	入眠時刻(時)	覚醒時刻(時)	入眠潜時(分)	中途覚醒回数(回)	中途覚醒時間(分)
施行前	22.7±4.4	6.6±1.2	20.1±23.6	1.5±1.4	15.9±18.9
施行後	22.9±4.4*	6.5±1.1	20.1±25.2	1.4±1.2	12.5±15.3*
	総睡眠時間(分)	総就床時間(分)	睡眠効率(%)	夜間体動量(counts/分)	
施行前	367.7±72.3	458.1±72.7	85.5±10.9	8.3±5.6	
施行後	376.0±63.3 *	428.3±54.0 ****	88.5±9.3 ****	7.9±5.0	

Wilcoxon符号付順位検定 * p<0.05 **** p<0.001

そして、睡眠日誌(主観的睡眠評価)と活動計(客観的睡眠内容)の同一夜におけるずれ幅の減少(乖離の改善)を認め、入眠時刻、覚醒時刻、入眠潜時に関するずれ幅のばらつきが有意に減少した。また、g-CBT-I 施行前後における主観

的指標と客観的指標の相関について検討すると、客観的に睡眠効率が向上することが、主観的な不眠症状(植物神経系)や身体的愁訴(身体症状)を軽減させることと関係付けて考えられた。最後に、g-CBT-I 施行後 6 ヶ月時点での治療転帰を検討すると、28%(7 例)が当院での不眠症治療を終結するに至っており(図.2)、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の平均投与量は有意に減少していた [1.9±1.1→1.1±1.0mg、フルニトラゼパム 1mg 換算]。

図-2 g-CBT-I終了後6ヶ月時点の治療転帰



D. 考察

慢性不眠症患者に対する g-CBT-I は、主観的及び客観的睡眠内容を改善させると共に、患者の睡眠に対する誤った認知を修正する効果があることが示唆された。また、g-CBT-I 施行症例の 3 割弱が、不眠症治療を終結するに至り、治療継続例における睡眠薬投与量も g-CBT-I 施行前に比較して減少していた。これらの結果から、g-CBT-I が一般臨床に普及することは、増加し続ける本邦における睡眠薬消費を抑制する一助になると考えられた。今後の課題として、本邦における g-CBT-I の治療経験の蓄積と施行法の標準化が急務であると考えられた。今後の研究を通して、計 50 例程度での解析を目標としている。

E. 結語

分担研究者の施設において、慢性不眠症患者 25 例に g-CBT-I を施行したところ、施行後 1 ヶ月の評価で主観的および客観的睡眠内容が改善するだけでなく、主観的睡眠評価と客観的睡眠内容の解離に関しても改善を認めた。また、g-CBT-I 施行後 6 ヶ月時点での経過追跡において、施行症例の 3 割弱で当院での不眠症治療が終結していた。今後とも対象患者数を増やし、改善・非改善群の比較や個人認知行動療法との比較などについて、解析していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. 山寺 亘, 伊藤洋. 心因性疾患とメタボリック シンドローム. MB ENT 2011;123:75-80.
2. 山寺 亘. 概日リズム睡眠障害患者の社会・心理学的問題. 睡眠医療 2011;5(1):35-9.
3. 山寺 亘. 不眠症患者の基本的診察法. 診断と治療 2011;99(8):1307-1311.
4. 山寺 亘, 伊藤洋. 睡眠薬服用のアドヒアランスを良くする患者指導のポイントは? 睡眠医療 2011;5(2):194-196.
5. 山寺 亘. 不眠の治療(2)ー不眠症に対する非薬物療法ー. こころのりんしょう a・la・carte 2011;30(3):351-356.
6. 山寺 亘. 不眠症の診断と睡眠薬. 公衆衛生 2011;75(10):769-773.
7. 山寺 亘. 不眠症治療における精神医学の役割. 最新精神医学 2011;16(6):657-663.

G-2. 学会発表

1. 山寺 亘. 睡眠障害と交通. (シンポジウム)運輸業務従事者の労働衛生管理ー健康管理、労務管理を踏まえてー. 第 84 回日本産業衛生学会総会. 東京. 2011 年. 5 月.
2. Yamadera W. The clinical trial of group

cognitive behavioral therapy for primary insomnia in outpatients. (Abstract Symposium) The clinical efficacy and indications of cognitive behavioral therapy for insomnia. World Sleep 2011. Kyoto. 2011. Oct.

3. 山寺 亘. 職域における睡眠障害への対応—睡眠時無呼吸症候群を中心に—. (シンポジウム)職域にみられる新たな精神医学的諸問題—総合病院として関与できること—. 第24回日本総合病院精神医学会総会. 福岡. 2011年. 11月.
4. 山寺 亘. 不眠症の鑑別と治療. (シンポジウム)総合病院精神医学における睡眠障害の重要性. 第24回日本総合病院精神医学会総会. 福岡. 2011年. 11月.
5. 原田大輔、山寺 亘、佐藤幹、青木亮、岩下正幸、大淵敬太、小曾根基裕、伊藤洋、中山和彦. 精神生理性不眠症外来患者に対する認知行動療法の治療効果. 日本睡眠学会第36回定期学術集会. 京都. 2011年. 10月.
6. 小曾根基裕、八木朝子、黒田彩子、青木公義、岩下正幸、守屋達一郎、原田大輔、青木亮、山寺 亘、伊藤洋. Cyclic Alternating Pattern (CAP) 法を用いた最近の研究. (シンポジウム)睡眠の新たな情報抽出の可能性を探る. 日本睡眠学会第36回定期学術集会. 京都. 2011年. 10月.
7. 岩下正幸、山寺 亘、青木亮、原田大輔、大淵敬太、小曾根基裕、伊藤洋、中山和彦. 総合病院精神科医療におけるメラトニン受容体作動薬の使用経験—好適症例に関する検討—. 第24回日本総合病院精神医学会総会. 福岡. 2011年. 11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

うつ病不眠の QOL: 短期睡眠行動療法の効果に関する研究

分担研究者 渡辺 範雄¹

研究協力者 なし

1 名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学

研究要旨

うつ病では薬物治療を十分に行ってもしばしば不眠が残存し、そのために QOL が低下した状態で継続する患者も多い。本研究分担者らは、通常治療後も不眠が残存した部分寛解うつ患者を対象に、名古屋市立大学・高知大学を中心に 37 症例をエントリーして無作為割り付け対照試験を行った。結果として、不眠対象の行動療法のうつ病不眠患者の QOL 全般を改善させ、特に対照群と比較して身体機能、社会生活機能、心の健康が改善することを明らかにした。

A. 研究目的

不眠は日本人の約 20% に認められるきわめて頻度の高い症状であり、不眠治療介入の強いエビデンスを確立するためには、無作為割り付け対照試験 (randomized controlled trial: RCT) が必須である。またそれを医療施策にまで昇華するためには、治療による疾患重症度だけでなく、Quality of Life (QOL) や治療にかかる直接・間接費用、また患者の就労状況や家族の介護負担などを系統的に測定し、分析する必要がある。本研究ではうつ病不眠に対する短期睡眠行動療法 (bBTi: brief behavioral therapy for insomnia) の無作為割り付け対照試験で得られた QOL データを分析し、部分寛解うつ病患者が不眠に対する短期睡眠行動療法を受けたのちに、全般的 QOL が改善するかどうか、また改善があれば QOL のどの側面で改善が見られるのか検証した。

B. 研究対象と方法

解析対象は、多施設共同臨床試験で部分寛解うつ病と残遺不眠を呈する患者を、薬物療法を中心とした通常治療に短期睡眠行動療法を追

加する介入群と、通常治療のみを継続する対照群とに無作為割り付けし、ベースラインと治療終了 4 週間 (ベースラインから 8 週間) に QOL を測定した。短期睡眠行動療法は精神科医または精神科看護師が施行する週 1 回、1 回 1 時間の個人精神療法とし、QOL 測定は一般的に広く使われている MOS Short Form 36 (SF-36) を使用した。SF-36 は 8 つの下位尺度で構成され、国民標準値に基づいたスコアリングが確立されている。各々についてベースライン値を調整した共分散分析を行い、介入群と対照群の差を検定した。

[倫理面への配慮]

「臨床研究に関する倫理指針」に従って、「ヘルシンキ宣言」のもと、被験者の人権擁護、個人情報保護に十分留意し行った。

同意の際は説明文書を患者本人に渡して説明を行い、文書にて患者本人から同意を得た。説明文書中には患者はいつでも理由を特定することなしに研究参加をとりやめることができること、またそれによって治療的不利益を受けることがないことが明示され、実際に保障し

た。

また患者が同定されうるデータは、電子媒体ではなくノートを使って管理し、暗号化して施錠した金庫内にて保管した。治療成績や社会人口統計学的データを学会や医学雑誌で発表する際には、本人と同定できないように留意した。

本研究で用いられる研究計画書は研究参加施設の倫理委員会に於いて審査承認された。

C. 結果

37 人の患者を登録し、その全てについてベースラインと治療終了4週後のQOLデータを得た。通常治療に短期睡眠行動療法を加えた介入群では、国民標準値には届かなかったものの8つの下位尺度全ての平均値において改善を認めた。それに対し、通常治療のみの対照群では4つの下位尺度で逆に悪化を認めた。治療終了4週後に対照群と比較して、介入群では身体機能 (P=.006)、社会生活機能 (P=.002)、心の健康 (P=.041)の各下位尺度で統計学的有意に優れていた(図1)。

D. 考察

本研究では不眠対象の行動療法が、うつ病不眠患者のQOL全般を改善させ、特に対照群と比較して身体機能、社会生活機能、心の健康が改善することを明らかにした。今後の医療施策への提言のためには、さらに費用や生活状況を含めたデータ収集を含めた費用対効果研究などが望まれる。

E. 結語

本年度は、うつ病不眠に対する短期睡眠行動療法はQOLにも改善をもたらすことが明らかにされた。今後は費用対効果研究などを計画する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Watanabe, N., Omori, I. M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., Churchill, R., Furukawa, T. A. (2011). Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD006528.
2. Watanabe, N., Furukawa, T. A., Shimodera, S., Morokuma, I., Katsuki, F., Fujita, H., Sasaki, M., Kawamura, C., Perlis, M. L. (2011). Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 72(12), 1651-1658.
3. Kinoshita, Y., Shimodera, S., Nishida, A., Kinoshita, K., Watanabe, N., Oshima, N., Akechi, T., Sasaki, T., Inoue, S., Furukawa, T. A., Okazaki, Y. (2011). Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophr Res*, 126(1-3), 245-251.
4. Furukawa, T. A., Akechi, T., Shimodera, S., Yamada, M., Miki, K., Watanabe, N., Inagaki, M., Yonemoto, N. (2011). Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^_^)D study protocol. *Trials*, 12, 116.
5. Azuma, H., Yamada, A., Shinagawa, Y., Nakano, Y., Watanabe, N., Akechi, T., Furukawa, T. A. (2011). Ictal physiological characteristics of remitters during bilateral electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*, 185(3), 462-464.
6. Watanabe, N. (2011). Fluoxetine, trazodone and ritanserin are more

effective than placebo when used as add-on therapies for negative symptoms of schizophrenia. *Evid Based Ment Health*, 14(1), 21.

7. 渡辺範雄. (2011). 自分でできる「不眠」克服ワークブック—短期睡眠行動療法自習帳. 大阪: 創元社.
8. 渡辺範雄. (2011). メタアナリシス. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 1006). 東京: 弘文堂.
9. 渡辺範雄. (2011). 多重比較. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 682). 東京: 弘文堂.
10. 渡辺範雄. (2011). コクランライブラリー. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 335). 東京: 弘文堂.
11. 渡辺範雄. (2011). NNT. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 109). 東京: 弘文堂.
12. 渡辺範雄. (2011). ITT解析. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 4-5). 東京: 弘文堂.
13. 渡辺範雄. (2011). コラム: うつ病不眠への認知行動療法. In 大野裕 (Ed.), うつ病治療ハンドブック (pp. 289-292). 東京: 金剛出版.

G-2. 学会発表

1. Watanabe, N., Furukawa, T. A., Shimodera, S., Morokuma, I., Katsuki, F., Fujita, H., Sasaki, M., Kawamura, C., Perlis, M. L. (2011). 134: Change in quality of life after brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: a randomized controlled trial. SLEEP 2011 25th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Minneapolis, MN.
2. Watanabe, N. (2011, October 21-22). Young Investigators Symposium: Challenges in adapting research evidence to real-world clinical practice: a plan departing from an experience from a multi-center randomized controlled trial. International Conference on Affective Disorders, Tokyo, JAPAN.
3. Watanabe, N. (2011, November 3-5). Parallel Symposia-3F: Challenges in conducting a clinical trial on psychosocial intervention: an experience from a multi-center randomized controlled trial. 2011 World Psychiatric Association Regional Meeting, Kaohsiung, TAIWAN.
4. 渡辺範雄. (2011, 10月26日-27日). S20-2 精神科専門医の養成: 一般臨床の教育研修 (学習者の主体的学習と屋根瓦式教育). 第107回日本精神神経学会学術総会, 東京.
5. 渡辺範雄. (2011, 10月26日-27日). S21-4 不眠症に対する精神療法が気分障害の改善に資する効果. 第107回日本精神神経学会学術総会, 東京.
6. 渡辺範雄. (2011). WS-27: 不眠症に対する短期睡眠行動療法. 第11回日本認知療法学会, 大阪.
7. 加藤正樹, 渡辺範雄, 中野和歌子, 稲田健, 岡田俊, 吉村匡史. (2011, 10月27日-29日). スタディグループ4: 治療に難渋するうつ状態を呈する疾患における抗うつ薬の使用法. 第21回日本臨床精神

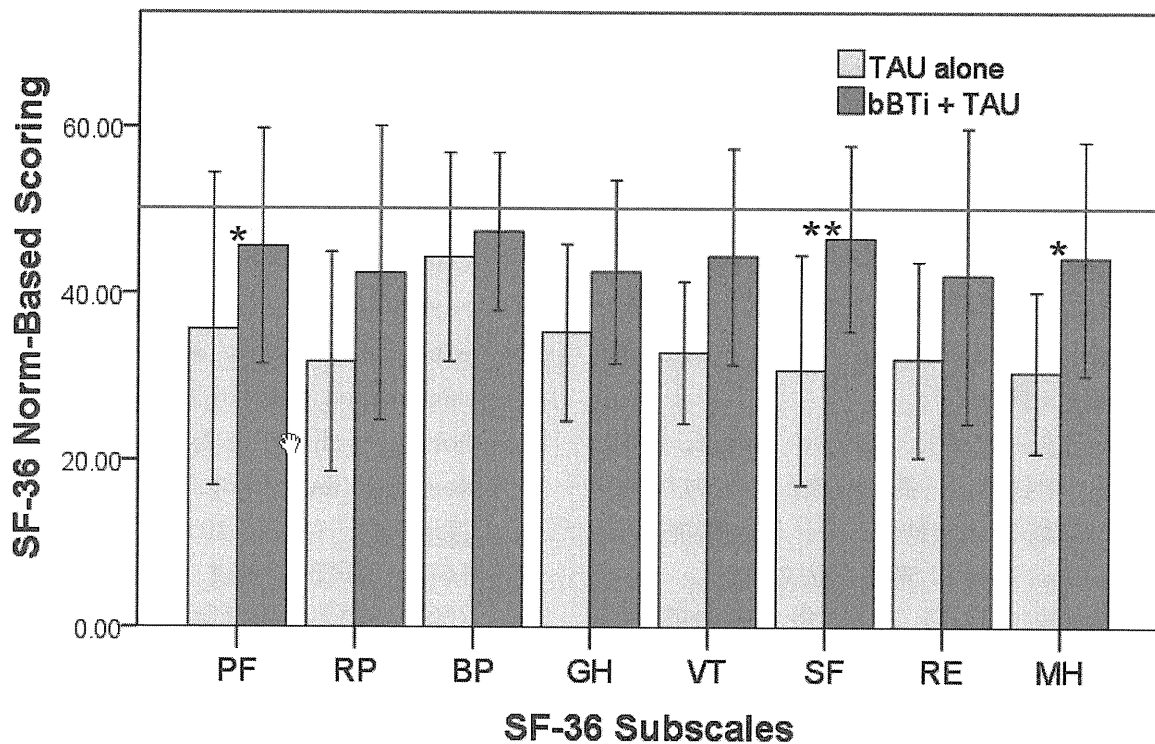
H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図 1: 8週時点における SF-36 得点 (国民標準値に基づいたスコアリング)

bBTi, 短期睡眠行動療法; TAU, 通常治療

PF, 身体機能; RP, 日常役割機能(身体); BP, 体の痛み; GH, 全体的健康感; VT, 活力; SF, 社会機能; RE, 日常役割機能(精神); MH, 心の健康

* $p < .05$, ** $p < .005$



主観的睡眠時間と急性ストレスを負荷した際の 心理生物学的ストレス反応との関連性

分担研究者 内村直尚¹

研究協力者 土生川光成¹、小鳥居 望¹、岡村尚昌²

1 久留米大学医学部神経精神医学講座

2 久留米大学高次脳疾患研究所

研究要旨 本研究では、Washio et al. (2004)を参考に睡眠時間が 6~8 時間を最適睡眠 (adequate sleep : AS) 群、5 時間以下を短時間睡眠 (short sleep : SS) 群、9 時間以上を長時間睡眠 (long sleep : LS) 群 と操作的に定義し、実験室場面でメンタルストレス・テストを負荷した際の心理生物学的反応性が被験者の主観的睡眠時間いかんによって異なることを比較検討した。

その結果、実験的に急性ストレスを負荷した際に生じる心理生物学的ストレス反応性は 6~8 時間睡眠よりも短い個人で著明であること、一方で長時間睡眠の個人では反応性が低いことが明らかとなった。睡眠時間いかんによって、急性ストレスに対する反応性が異なることが示唆された。

A. 研究目的

近年、成人の 1 日あたりの最適睡眠時間は 6~8 時間と報告されている。しかしながら、睡眠時間の長さが急性ストレスを負荷した際の心理生物学的反応の変化に及ぼす影響を包括的に検討した報告は少ない。そこで本研究では、実験室場面でメンタルストレス・テストを負荷した際の心理生物学的反応性(精神神経免疫学的 (PNI) 反応、主観的ストレス反応) が被験者の睡眠時間いかんによって異なることを検討した。

本研究では、Washio et al. (2004)を参考に睡眠時間が 6~8 時間を最適睡眠 (adequate sleep : AS) 群、5 時間以下を短時間睡眠 (short sleep : SS) 群、9 時間以上を長時間睡眠 (long sleep : LS) 群 と操作的に定義した。

B. 研究対象と方法

被験者:参加の同意が得られた健康な大学生 205 名 (男性 110 名, 女性 95 名, 年齢 20.6±1.0) を対象に睡眠時間を調査し、AS 群を 35 名、SS 群 25 名及び LS 群 11 名をそれぞれ抽出した。

手続き:実験室に入室後、15 分間の順応期をおき、唾液を採取すると同時にストレス状態質問紙への記入を求めた。9 分間のストループ干渉課題を施行し、ストレス負荷終了後と 15 分間の回復期終了後に再度唾液を採取し、ストレス状態質問紙への記入を求めた。

主観的ストレス反応:ストレス状態質問紙を用いて、快適気分を反映するエネルギー覚醒と、不快な気分を反映する緊張覚醒を測定した。さらに課題に対する負担感を測定するために仕事負担評定を測定した。

唾液の採取法および PNI 反応の測定:唾液の採取は、口内を水で洗浄した後、唾液採取専用ス

ピッツ(サリソフト)を用いて採取した。なお、唾液は試料分析まで -80°C で冷凍保存した。free-MHPG 含有量の測定はガスクロマトグラフィー質量分析計を用いて測定した。s-IgA 抗体産生量の測定は MBL 社製(名古屋)専用キットを用いて EIA 法で行なった。

[倫理面への配慮]

本研究は、大学内の倫理委員会の承認を受けている。参加者の安全を第一に考えるとともに、研究結果のデータは、本研究の目的以外には利用しないこと、プライバシーを完全に厳守することを対象者に口頭と書面で説明し、同意を得た。

C. 結果

主観的ストレス反応に関して、AS 群と SS 群では、メンタルストレス・テスト負荷によって有意にエネルギー覚醒が低下し、緊張覚醒が上昇した。一方、LS 群ではエネルギー覚醒、緊張覚醒ともに変化は認められなかった (Fig. 1)。しかしながら、メンタルストレス・テストに対する負担感については、睡眠時間の長さによる差は認められなかった。

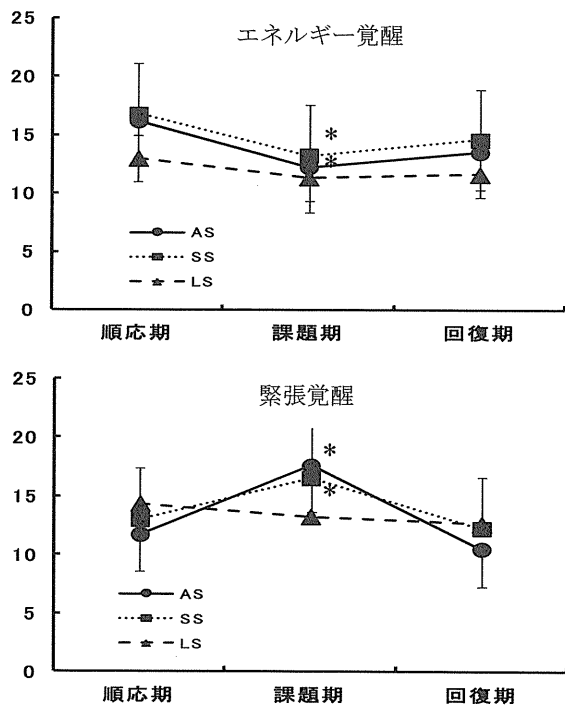


Fig. 1 睡眠時間と主観的ストレス反応との関連性 * $p < 0.05$ (vs 順応期)

PNI 反応に関しては、AS 群は MHPG と IgA ともにメンタルストレス・テスト負荷中に有意に上昇し、回復期で順応期の水準に戻った。習慣的に 6~8 時間睡眠の個人はアロスタシス反応、すなわちストレスに対する適応反応を有していることが明らかとなった。これに対して、SS 群の MHPG は、メンタルストレス・テスト負荷による上昇は認められなかったが、課題後に有意に上昇した。さらに、LS 群の MHPG 及び s-IgA はメンタルストレス・テスト負荷による変化が認められなかった (Fig. 2)。慢性的な睡眠の乱れは、急性ストレスに対する適応反応を低下させることが示唆された。

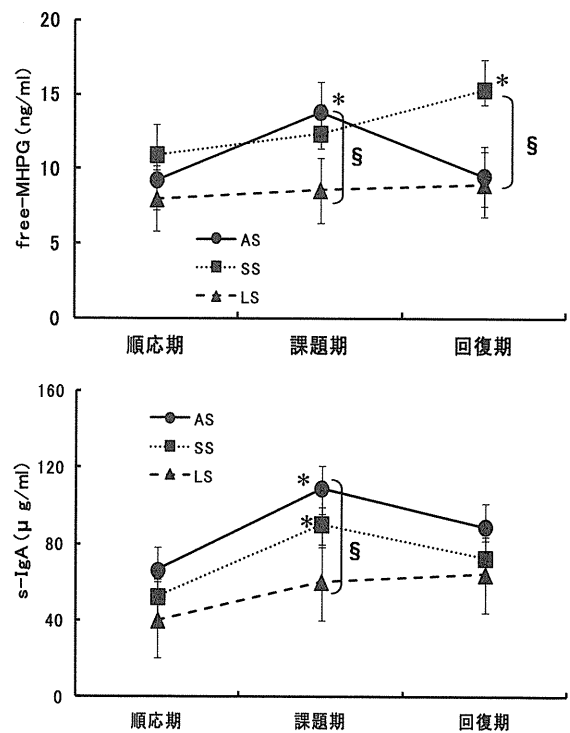


Fig. 2 睡眠時間と PNI 反応との関連性 * $p < 0.05$ (vs 順応期), § $p < 0.05$

E. 結語

本研究では、大学生を対象にして、実験室でメンタルストレス・テストを負荷した際の心理生物学的ストレス反応と睡眠時間との関連性

を検討した。その結果、実験的に急性ストレスを負荷した際に生じる心理生物学的ストレス反応性は6~8時間睡眠よりも短い個人で著明であること、一方で長時間睡眠の個人では反応性が低いことが明らかとなった。睡眠時間いかんによって、急性ストレスに対する反応性が異なることが示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Uchimura N, Ogawa A, Hamamura M, Hashimoto T, Nagata H, Uchiyama M: Efficacy and safety of ramelteon in Japanese adults with chronic insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Expert Reviews* 11 (2); 215-224, 2011
2. Uchimura N, Kuwahara H, Kumagai Y, Mishima K, Inoue Y, Rayner C. R, Toovey S, Davies B. E, Hosaka Y, Abe M, Prinszen E. P: Absence of Adverse Effects of Oseltamivir on Sleep: A Double-Blind, Randomised Study in Healthy Volunteers in Japan. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 109 (4) ; 309-314, 2011
3. Uchiyama M, Hamamura M, Kuwano T, Nishiyama H, Nagata H, Uchimura N: Evaluation of subjective efficacy and safety of ramelteon in Japanese subjects with chronic insomnia. *Sleep Medicine* 12; 119-126, 2011
4. Uchiyama M, Hamamura M, Kuwano T, Nagata H, Hashimoto T, Ogawa A, Uchimura N: Long-term safety and efficacy of ramelteon in Japanese patients with chronic insomnia 12; 127-133, 2011

5. 内村直尚 : 睡眠呼吸障害と精神疾患. *medicina* 48(6); 1014-1018, 2011
6. Uchiyama M, Inoue Y, Uchimura N, Kawamori R, Kurabayashi M, Kario K, Watada H: Clinical significance and management of insomnia. *Sleep and Biological Rhythms* 9 (2) : 63-72, 2011

G-2. 学会発表

内村直尚: せん妄に対する光療法の有効性の検討. 第17回日本時間生物学会学術大会, 東京 2010. 11. 20

1. 内村直尚 : 「心の健康」を保ち、生きがいのある人生を送るためには. 第1回生きがい学会, 久留米 2010. 12. 4
2. 内村直尚 : 水辺でのメンタルヘルス対策. 川での福祉・医療と教育の全国大会, 久留米 2011. 10. 22
3. 内村直尚 : 睡眠障害と生体リズム. 第21回日本臨床精神神経薬理学会, 東京 2011. 10. 27

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

中枢性過眠症患者の QOL—長期予後調査

分担研究者 本多 真^{1,2}

研究協力者 土井 由利子³、本多 裕²

- 1 財団法人東京都医学総合研究所
- 2 財団法人神経研究所附属睡眠学センター/睡眠総合ケアクリニック代々木
- 3 国立保健医療科学院疫学調査研究分野

研究要旨 睡眠覚醒中枢の機能異常によって生じる中枢性過眠症は、日中の強い眠気に伴う著しい QOL 低下を示し、慢性不治の病とされてきた。しかし長期経過は明らかにされていない。そこで初診時に睡眠専門外来にてナルコレプシー(情動脱力発作を伴う)と診断され、5-50 年経過した過眠症症例を対象にアンケートによる長期予後調査を行った。

対象となる情動脱力発作を伴うナルコレプシーは 954 例で、有効回答が得られた 306 例(男:女=203:103, 平均初診後経過年数 24.6 年、平均年齢 61.1 歳)を解析対象とした。通院中が 227 名、現在通院していないものが 79 名だった。日中の眠気が完全に消失するのは 6.3%に存在、また情動脱力発作は 11.2%で完全に消失、症状が稀に出現する例も改善に含めると改善率は日中の眠気 13.0%、情動脱力発作 28.1%であった。通院群と非通院群を比較すると、眠気が完全消失する割合はそれぞれ、4.0%と 15.4%、情動脱力発作が完全消失する割合は 10.7%と 13.2%であって、非通院群の方が有意に高い改善率を示した。また初診時症状との比較について、「ほぼ改善」「かなり改善」の回答が半数以上に見られた。

ナルコレプシーにおいても、一定の割合で自然寛解があること、また経過とともに症状改善がみられた。ナルコレプシーは必ずしも不治の病ではないこと、医療関係者や患者家族の認識を改める必要があると考えられた。

A. 研究目的

日中の過剰な眠気があり、睡眠時間が延長する、または不適切な時間に眠りこんでしまうことと継続するものを過眠症とよぶ。このうち睡眠不足や睡眠時無呼吸症候群など、夜間睡眠の質的量的な障害を主な原因とせず、睡眠覚醒中枢の機能異常によって過眠を生じる睡眠障害が中枢性過眠症である。睡眠障害における最大の QOL 障害は、日中の過剰な眠気とそれに伴う高次脳機能障害であるが、中枢性過眠症ではそれ

が顕著であり、非常に強い日中の眠気のため、学業、職業生活、家庭生活に著しい QOL 障害をきたす。

中枢性過眠症は、従来慢性不治で予後不良の病とされてきた。しかし我々の臨床経験からは長期経過中に諸症状が改善する場合が少なくない。今回中枢性過眠症の代表であるナルコレプシー患者について、日中の過剰な眠気を含むナルコレプシーの症状や生活上の具体的な支障が、長期の経過とともにどのように変化するか