

201224057A

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業

睡眠障害患者のQOLを改善するための  
科学的根拠に基づいた診断治療技術の開発

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成25(2013)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

睡眠障害患者のQOLを改善するための  
科学的根拠に基づいた診断治療技術の開発

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成25（2013）年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

東日本大震災2011による日本人の睡眠、QOLおよびメンタルヘルスへの影響-----1

主任研究者 三島 和夫

## II. 分担研究報告

1. 睡眠障害患者のQOLを改善するための科学的根拠に基づいた  
診断治療技術の開発 -----9

井上 雄一

2. 慢性不眠症に対する集団認知行動療法の試み -----19

山寺 亘

3. 慢性不眠症患者のQOL改善プログラムの開発 -----23

渡辺 範雄

4. 日中の覚醒困難と睡眠困難が精神的健康度に及ぼす影響 -----29

内村 直尚

5. ナルコレプシーに対するL-カルニチンの有効性 -----35

本多 真

6. 睡眠障害患者のQOLを改善するための科学的根拠に基づいた  
診断治療技術の開発 -----39

肥田 昌子

7. 不眠症のQOL評価に関する脳機能画像研究 -----45

守口 善也

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----63

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----65

# I . 総括研究報告



## 東日本大震災 2011 による日本人の睡眠、QOL および メンタルヘルスへの影響

分担研究者 三島和夫

研究協力者 片寄泰子、野崎健太郎

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

### 研究要旨

2011 年の東日本大震災とその後生じた大規模津波と原子力事故は日本人に甚大な身体的および心理的影響をもたらした。本研究は震災が日本人の不眠症の罹患率とメンタルヘルスに及ぼした影響とその臨床的特徴を明らかにするために実施された。震災の 1 年 4 ヶ月前（2009 年 11 月）、震災 4 ヶ月後（2011 年 7 月）、および 1 年 6 ヶ月後（2012 年 9 月）の 1 ヶ月間に、国内 157 地点から層化無作為抽出法で選択したそれぞれ 1,224 人、1,259 人および 1,289 人を対象として、不眠症状および不眠による機能障害の有無とその頻度、K6 を用いたメンタルヘルス評価のための面接法調査を実施した。2011 年における不眠症の罹患率は日本全体で 21.2%であり、2009 年の 11.8%に比較して 1.79 倍に有意に増加していた。不眠症の罹患率の増加は被災強度の大きい地域においてもっとも顕著であった（2.48 倍）。一方、2012 年における不眠症の罹患率は日本全体で 10.6%と震災前の水準に低下していた。不眠症の罹患率は被災強度の大きい地域で 14.0%、対 2009 年比で 1.50 倍と高止まりしていたが、その他の地域では震災前の水準にまで回復していた。2011 年に比較して 2012 年の K6 得点はすべての area で低下傾向にあったが、不眠症者の K6 得点は非不眠群に比較して有意に高止まっていた。

震災後の不眠症についてはレジリアンスが認められたが、被災強度の大きいエリアでは震災 1 年 6 ヶ月後においても慢性不眠群が残存しており、これらの多くは治療抵抗性と推察され、メンタルヘルスの改善も十分ではないことから、今後の長期的なケアと観察を要すると思われる。

### A. 研究目的

2011 年 3 月 11 日 14 時 46 分に発生した東日本の太平洋沖合を震源とするモーメントマグニチュード 9.0 の巨大地震（東日本大震災 The 2011 Great East Japan Earthquake）とその後襲来した津波は、1 万 9 千人におよぶ死者・行方不明者をもたらす大惨事となった。さらに、震源地沿岸に所在する福島第一原子力発

電所は地震と津波の直撃による全交流電源喪失状態（Station blackout）のため、International Nuclear Event Scale (INES) で最も深刻であることを意味するレベル 7 の原子力事故 Nuclear and radiation accidents に陥り、震災後も長期間にわたり日本人の多くが放射線被爆や停電に対する不安を抱える結果となった。

過去に生じた大規模な自然災害後に被災地に居住する住民を対象に実施されたメンタルヘルスに関する調査では、震災1~2ヶ月後の早期フェーズでは、どの報告でも共通して約60%前後の住民で不眠症状が認められることが明らかになっている。1989年におけるロマ・プリータ地震（サンフランシスコ）の発生から3週間後の調査では、震源地域に居住する学生は対照地域在住の学生より、悪夢を見る頻度が2倍高く、かつ地震に関連した悪夢を多く見ていた。1999年における台湾地震発生から1ヶ月の間に精神科を受診した生存者525人のうち69.1%に不眠症状がみられた。同年ギリシャで発生したアテネ地震の1年後に実施された被災者305人に対する調査では、対象者の55%が震災による睡眠状態の変化を自覚し、そのなかで最も多い症状は不眠（90%）であり、次いで悪夢（25%）であった。今回の東日本大震災と同様に大地震後に巨大な津波に見舞われた2004年のスマトラ沖地震の6週間後に実施された住民調査では、避難者の約60%に不眠症状がみられた。日本国内で1995年におこった阪神淡路大震災においても、震災3週間後ではおよそ60%の、8週間後ではおよそ45%の被災地住民で不眠症状がみられている。

平常時には、一般成人の20~30%が入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠困難（非回復性睡眠）のいずれかの不眠症状を有することが知られている。不眠症状を有する人の一部では、日中の眠気、倦怠や抑うつ、精神運動機能の低下、消化器症状など不眠症状に起因する種々の機能障害が生じる。Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, Text Revision (DSM-IV-TR)におけるPrimary insomniaや、International Classification of Sleep Disorders-2nd edition (ICSD-2)におけるGeneral criteria for insomniaの診断基準では不眠症状に加えて不眠に起因する機能障害が存在することが

定義づけられており、これらの基準に合致する不眠症 Insomnia の有病率は一般人口の6%以上と推定されている。

不眠症の存在は患者のQuality of Life (QOL)を低下させ、長期欠勤 absenteeism の増加、能力の低下 disability、生産性 productivity の低下、産業事故の増加、医療費 health care costs の増大など人的及び社会経済的損失を引き起こす。また、不眠症は気分障害や不安障害などの精神疾患と併存することが多い。不眠症はうつ病相の出現に先立って出現する前駆症状であると同時に、慢性不眠 chronic insomnia やうつ病寛解後の残遺不眠 residual insomnia は、うつ病の発症および再発のリスク要因であることが明らかにされている。

今回我々は、東日本大震災前の2009年と震災4ヶ月後に全国の一般住民を対象として実施した二つの調査結果を比較解析することにより、日本に甚大な心理・社会的・経済的なネガティブインパクトをもたらした東日本大震災が、日本人の睡眠状態、QOL およびメンタルヘルスに及ぼした影響とその臨床的特徴、被災強度との関連について検討した。

## B. 研究対象と方法

### 1. 調査対象者の選定および調査方法

我々は、震災の1年4ヶ月前（2009年11月）、震災4ヶ月後（2011年7月）、および震災から1年6ヶ月後（2012年9月）のそれぞれ1ヶ月間で同一の調査手法で日本人の睡眠状態に関する二つの住民調査（注1、2）を実施した。2009年の調査は日本人の生活習慣、労働環境、睡眠習慣、不眠症状を明らかにするために実施された。2011年の調査は東日本大震災の発生を受けて、2009年の不眠症状の項目に加えて、QOL および精神的健康度に関する項目を設定した。

両調査ではともに、調査対象者の代表性を確

保するため、日本国内に居住する満 20 歳以上の男女 4,000 名を対象とした層化無作為抽出法を実施した。全国市町村を県または市を単位とした 12 ブロック（北海道・東北・関東・京浜・甲信越・北陸・東海・近畿・阪神・中国・四国・九州）と市町村の人口規模（20 大市、その他の市、郡部）で層化した 36 層から、2005 年の国勢調査時に設定された調査区を使用し、1 調査区あたりの標本となる対象者が 25 名となるように調整し、157 地点を抽出した。電子地図データベース（OA-TOWN II、ゼンリン製）を用い、抽出された調査地点から 3 軒おきに対象となる世帯を抽出し、それぞれの対象世帯内で、調査実施月から最も早く誕生日を迎える 20 歳以上のものを調査対象者とした。調査対象者が選定された後、調査員が調査月中（1 ヶ月間）に調査対象者の自宅 4000 世帯を訪問した結果、在宅していたのは 2,206 人（2009 年）、2,254 人（2011 年）、および 2,238 人（2012 年）であり、インフォームドコンセントと回答が得られた 1,224 人（回答率 55.5%、2009 年）、1,259 人（回答率 55.9%、2011 年）、および 1,289 人（回答率 57.6%、2012 年）を対象として、面接法の訓練を受けた調査員による面接聴取法による調査を実施した。本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て行った。

## 2. 被災強度による地域の分類

調査対象者が居住する県から以下の 3 つの地域を設定した（Figure 1）；1）震源地に近く県内の最大震度が 6 以上でかつ津波の遡上による被害あった東日本の太平洋沿岸 5 県（岩手、宮城、福島、茨城、千葉：Central disaster area）、2）県内の最大震度が 6 以上だが津波被害を受けなかった、または県の最大震度が 5 以上 6 以下の 12 県（青森、秋田、山形、新潟、群馬、栃木、埼玉、東京、神奈川、山梨、長野、静岡：Outer disaster area）、3）上記以外で比較的被害が少なかった地域（Other area）。

## 3. 調査項目

### 1) 基本属性

両年の調査では、調査対象者の性別、年齢、居住地（県）のデータを採取した。不眠症罹患率との関連を検討するために年齢は以下の 3 群を設定した；1) 若年群（20-39 歳：young age group）、2) 中年群（40-59 歳：middle age group）、3) 高齢群（60 歳以上：old age group）。

### 2) 不眠症状の評価

両年の調査では、調査時点における不眠症状および不眠症状に起因する機能障害 functional impairment の有無と頻度に関する以下の 5 つの質問（Q1-Q5）を設定した。

- Q1. あなたは、過去 1 か月において、夜、眠りにつきにくいことがありましたか。（difficulty initiating sleep; DIS）
- Q2. あなたは、過去 1 か月において、夜、眠ってから目が覚めてしまい、もう一度眠ることが困難なことがありましたか。（difficulty maintaining sleep; DMS）
- Q3. あなたは、過去 1 か月において、朝早くや明け方に目が覚めてしまい、もう一度眠ることが困難なことがありましたか。（early morning awakening; EMA）
- Q4. あなたは、過去 1 か月において、睡眠の質を全体的としてどのように評価していますか。（deteriorated sleep quality; DSQ）
- Q5. あなたは、過去 1 か月において、上記のように睡眠がうまくとれないことで、日中の生活や行動に支障が生じたことがありましたか（例えば疲労、仕事の出来、集中力、記憶、気分、眠気など）。（不眠に起因する機能障害）

Q1-Q3 および Q5 については「常にあった」「し

ばしばあった」「時々あった」「めったになかった」「まったくなかった」の5つの回答肢から、Q4については「非常によい」「よい」「悪い」「非常に悪い」の4つの回答肢から最も当てはまるものを選択させた。

### 3) 不眠症の定義

本研究では ICSD-2 における general criteria for insomnia に準拠して不眠症を定義した。すなわち、DIS、DMS、EMA (Q1-3) のいずれかが「時々あった」以上の頻度であった者、もしくは DSQ (Q4) が「悪い」以上であった者の中で、不眠に起因する機能障害 (Q5) が「時々あった」以上の頻度であった者を不眠症患者 subjects with insomnia (IS subjects) と定義した。

### 4) 震災後の日本人の QOL 評価

2011 年の調査では、SF-36 を用いて震災後の QOL を評価した。SF-36 は QOL を測定する包括的尺度であり、8 つの下位尺度である身体機能 (Physical functioning : PF)、日常役割機能-身体 (Role physical : RP)、日常役割機能-精神 (Role emotional : RE)、社会生活機能 (Social functioning : SF)、心の健康 (Mental health : MH)、身体の痛み (Bodily pain : BP)、活力 (Vitality : VT)、全体的健康感 (General health perceptions : GH) で表され、日本人でも標準化されている [。得点は各項目とも 0-100 点の範囲であり、得点が高いほど健康感が高いことを表わす。

### 6) 震災後の日本人の精神的健康度 mental health の評価

2011 年および 2012 年の調査では、K6 を用いて震災後の精神的健康度を評価した。K6 はうつ病および不安障害のスクリーニングを目的に開発された 6 つの質問からなるクエスチョネアであり、日本人でも標準化されている。得点は 0-24 点の範囲であり、5 点以上を心理的

ストレス相当、10 点以上を気分・不安障害相当、13 点以上を重症精神障害相当とするカットオフ値が設定されている。

### 3. 統計解析

2009 年と 2011 年の各不眠症状の頻度および不眠症の罹患率については各調査年の有効回答者数を母数として対象者の属性ごとに  $\chi^2$  検定を行った。また、K6 における 3 つのカットオフ値で分けられた「心理的ストレス相当群」「気分・不安障害群」「重症精神障害群」の 3 群の頻度については不眠症の有無および地域間で  $\chi^2$  検定を行い、地域間で有意差があった場合には多重比較を実施した。K6 の平均点に対しては、各属性毎に調査年間で Mann-Whitney の U 検定を行った。SF-36 の下位尺度得点については、不眠症の有無では Mann-Whitney の U 検定、地域間における差は一元配置の分散分析を用いた差の検定を行った。さらに、両年における対象者属性に関する共通の調査項目である性別、年齢、および居住地を共変量としてロジスティック回帰分析 (強制投入法) を行い、調整済みオッズ比 (OR : odds ratio) および 95% 信頼区間 (95%CI : 95% confidence interval) を求めた。統計解析ソフトは SPSS for Windows 11.5.1 (SPSS 社製) を用い、 $p < 0.05$  をもって有意差ありとした。

## C. 結果

### 1. 調査対象者の demographical data

Table 1 に 2009 年、2011 年、および 2012 年の調査対象者の demographical data を示した。どの調査年とも男女比は 4.5:5.5、平均年齢は 2009 年で 51.0 歳 (20-98 歳)、2011 年で 51.9 歳 (20-93 歳)、2012 年で 52.9 歳 (20-93 歳) と年齢性別比に偏りはなかった。また、Central disaster area における調査対象者の割合は全対象者の約 12% であった (Table. 1)。



## 2. 不眠症状の頻度

Table 2 に 2009 年、2011 年、および 2012 年の調査対象者の不眠症状の頻度を示した。対象者全員の解析では、2011 年の DIS、DMA、EMA、DSQ を有する者の割合は、いずれも、2009 年のそれらに比較して有意に増加していた。性別、年齢階層別、居住地域別の解析でも、ほぼ同様に震災後に各不眠症状の頻度の増大が認められた。

## 3. 不眠症の罹患率

2009 年および 2011 年の調査時点における地域別の不眠症の罹患率を Figure 1 に示した。

2011 年における不眠症の罹患率は日本全体で 21.2% であり、2009 年の 11.8% に比較して 1.79 倍に有意に増加していた。不眠症の罹患率の増加は Central disaster area においてもっとも顕著であり (2.48 倍)、Outer disaster area および Other area がそれに次いでいた (ともに 1.71 倍)。

## 4. 不眠症罹患の相対危険度

不眠症罹患の相対危険度を Table. 3 に示した。2009 年に対する 2011 年での不眠症罹患の相対危険度は日本全体で 2.05 倍に増大していた。

地域別では 2009 年に対して 2011 年ではすべての地域で有意な危険度の増大が認められ、特に Central disaster area における危険度が顕著に増大していた (OR, 3.32)。

性別では、2009 年に対して 2011 年では男女ともに有意な危険度の増大が認められ (OR, 2.42/1.87 for M/F)、特に男性における危険度が顕著に増大していた。

年齢階層別では、2009 年に対して 2011 年ではすべての年齢階層で有意な危険度の増大が認められ、特に middle age group における危険度が顕著に増大していた (OR, 2.94)。また、2011 年では old age group に対して young および middle age group での危険度が有意に増

大していた (OR, 1.59/1.59 for young/middle)。

## 5. 震災後の QOL

SF-36 の解析から得られた震災後の QOL を Table 4 に示した。SF-36 の 8 つの下位尺度 (PF、RP、RE、SF、MH、BP、VT、GH) のすべてにおいて、IS subjects では non-IS subjects に比較して有意に得点が低かった。一方、SF-36 の得点には有意な地域間差は認めなかった。

## 6. 震災後の精神的健康度

K6 の解析から得られた震災後の日本人の精神的健康度を Table 4 に示した。

IS subjects の K6 得点は non-IS subjects に比較して有意に高かった。IS subjects では non-IS subjects に比較して、心理的ストレス相当 (5 点以上、34.4% vs. 7.8%)、気分・不安障害相当 (10 点以上、8.8% vs. 1.5%)、および重症精神障害相当 (13 点以上、3.4% vs. 0.2%) に該当する者の割合が有意に高かった。

Outer disaster area における K6 得点は Other area におけるそれに比較して有意に高かった。Central disaster area における K6 得点も Other area におけるそれに比較して高い傾向がみられたが、統計的有意には至らなかった。

## D. 考察

2009 年、2011 年及び 2012 年に連続して実施された層化無作為抽出法による全国調査をもとに、東日本大震災が日本人の睡眠状態およびメンタルヘルスに与えた影響について検討した。震災後には不眠症の罹患率が顕著に増大し、被災中心部に近いほど罹患率は増加していた。不眠症の罹患率は、男女ともに、全年齢階層において増加していたが、とりわけ中年期の男性において相対危険度が増大していた。被災強度の強い地域住民、とりわけ不眠症群におけるメンタルヘルスの悪化が示された。一方、震災 1 年 6 ヶ月後には日本全体では不眠症の有病率、

K6 得点ともに低下しており、不眠症についても顕著なレジリアンスが認められた。ただし、被災強度の大きいエリアでは震災1年6ヶ月後においても不眠症罹患率は高止まりしていた。これらの慢性不眠群の多くは治療抵抗性と推察され、また同時にメンタルヘルスの改善も十分ではなく、今後の長期的なケアと観察を要すると思われる。

#### E. 結語

2009年、2011年及び2012年に実施された層化無作為抽出法による全国調査をもとに、東日本大震災が日本人の睡眠状態およびメンタルヘルスに与えた影響について検討した。震災後には不眠症の罹患率が顕著に増大し、被災中心部に近いほど罹患率は増加していた。不眠症の罹患率は、男女ともに、全年齢階層において増加していたが、とりわけ middle age の男性において相対危険度が増大していた。2012年の調査から、震災後の不眠症についてはレジリアンスが認められたが、被災強度の大きいエリアでは震災1年6ヶ月後においても慢性不眠群が残存しており、これらの多くは治療抵抗性と推察され、メンタルヘルスの改善も十分ではないことから、今後の長期的なケアと観察を要すると思われる。

#### F. 健康危険情報特になし

#### G. 研究発表

##### G-1) 論文発表

1. Higuchi S, Hida A, Tsujimura S, Mishima K, Yasukouchi A, Lee SI, Kjyo Y, Miyahira M. Melanops Gene Polymorphism I394T Is Associated with Pupillary Light Responses a Dose-Dependent Manner. PLoS One. 2013;8(3):e60310.
2. Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Hida A,

Moriguchi Y, Higuchi S, Mishima K. Sleep Debt Elicits Negative Emotional Reaction through Diminished Amygdala-Anterior Cgulate Functional Connectivity. PLoS One. 2013;8(2):e56578

3. Kitamura S, Hida A, Enomoto M, Watanabe M, Katayose Y, Nozaki K, Aritake S, Higuchi S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K. trsic circadian period of sighted patients with circadian rhythm sleep disorder, free-runng type. Biol Psychiatry. 2013;73(1):63-9.
4. Kasukawa T, Sugimoto M, Hida A, Mami Y, Mori M, Honma S, Honma KI, Mishima K, Soga T, Ueda HR. Human blood metabolite timetable dicates ternal body time. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109(37): 15036-41.
5. Katayose Y, Aritake S, Kitamura S, Enomoto M, Hida A, Takahashi K, Mishima K. Carryover effect on next-day sleepess and psychomotor performance of nightttime admistered antihistamic drugs: a randomized controlled trial. Hum Psychopharmacol. 2012;27(4):428-36.
6. Hida A, Kitamura S, Enomoto M, Nozaki K, Moriguchi Y, Echizenya M, Kusanagi H, Mishima K. dividual traits and environmental factors fluencg sleep timg: a study of 225 Japanese couples. Chronobiol t. 2012;29(2):220-6.
7. Aritake S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Hida A, Mishima K. creased cerebral blood flow the right frontal lobe area durg

- sleep precedes self-awakenings in humans. *BMC Neurosci.* 2012;13(1):153.
8. Watanabe M, Hida A, Kitamura S, Enomoto M, Ohsawa Y, Katayose Y, Nozaki K, Moriguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Tamura M, Kato M, Mishima K. Rhythmic expression of circadian clock genes in human leukocytes and beard hair follicle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;425(4):902-7.
  9. Tamura M, Moriguchi Y, Higuchi S, Hida A, Enomoto M, Umezawa J, Mishima K. Neural network development late adolescents during observation of risk-taking action. *PLoS One.* 2012;7(6):e39527.
  10. Tamura M, Moriguchi Y, Higuchi S, Hida A, Enomoto M, Umezawa J, Mishima K. Activity during the action observation network enhances emotion regulation during observation of risk-taking: an fMRI study. *Neurol Res.* 2013;35(1):22-8.
  11. Suzuki H, Aritake S, Kuga R, Uchiyama M, Kuriyama K, Enomoto M, Mishima K. Alpha activity during REM sleep contributes to overnight improvement in performance on a visual discrimination task. *Perceptual & Motor Skills.* 2012;115(2):1-12.
  12. Iwaki S, Satoh K, Matsumoto Y, Echizenya M, Katoh T, Kusanagi H, Kitamura S, Shimizu T, Mishima K. Treatment-resistant residual somnolent patients with recurrent major depressive episodes. *Sleep and Biological Rhythms.* 2012;10(3):202-11.
  13. Hida A, Kitamura S, Mishima K. Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. *J Physiol Anthropol.* 2012;31(1):7.
  14. Abe S, Enomoto M, Kitamura S, Hida A, Tachimori H, Tsutsui T, Kaneita Y, Kusanagi H, Shimizu T, Mishima K. Prescription hypnotics and associated background factors: a large-scale Japanese database. *Sleep and Biological Rhythms.* 2012:319-27.
  15. Ohtsu T, Kaneita Y, Aritake S, Mishima K, Uchiyama M, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Shimada N, Kokaze A, Ohida T. Preferable forms of relaxation for health promotion, and the association between recreational activities and self-perceived health. *Acta Med Okayama.* 2012;66(1):41-51.
- G-2) 著書
1. 三島和夫. 高齢者の不眠. 井上雄一, 岡島義編. 不眠の科学. 東京: 朝倉書店; 2012. p. 128-35.
  2. 三島和夫. 睡眠障害の評価・検査法/生体リズム検査. 千葉茂編. 脳とこころのプライマリケア 5 意識と睡眠. 東京: 学樹書院; 2012. p. 474-83.
  3. 三島和夫. 睡眠に関わる液性調節/メラトニン. 千葉茂編. 脳とこころのプライマリケア 5 意識と睡眠. 東京: 学樹書院; 2012. p. 317-27.
  4. 三島和夫. うつ病. プライマリ・ケア医のための睡眠障害. 東京: 南山堂; 2012. p. 46-52.
  5. 三島和夫. 9章 概日リズムと睡眠. 海老原史樹文, 吉村崇編. 時間生物学. 東京: 化学同人; 2012. p. 118-28.
  6. 三島和夫. 睡眠相前進症候群. 樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信, 朝田隆, 中込和幸編. 今日精神疾患治療方針. 東京: 医

学書院; 2012. p. 546-9.

7. 三島和夫. 睡眠ポリグラフ. 樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信, 朝田隆, 中込和幸編. 今日の精神疾患治療方針. 東京: 医学書院; 2012. p. 705-6.
  8. 三島和夫. 断民療法. 樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信, 朝田隆, 中込和幸編. 今日の精神疾患治療方針. 東京: 医学書院; 2012. p. 792-4.
  9. 三島和夫. 高照度光療法. 樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信, 朝田隆, 中込和幸編. 今日の精神疾患治療方針. 東京: 医学書院; 2012. p. 794-5.
  10. 亀井雄一, 三島和夫. 食欲がなく、やる気が起きない. 内村直尚編. プライマリ・ケア医のための睡眠障害. 東京: 南山堂; 2012. p. 8-12.
- G-3) 総説
1. Hida A, Kitamura S, Mishima K. Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. Journal of Physiological Anthropology. 2012;31:7.
  2. 北村真吾, 肥田昌子, 三島和夫. クロノタイプによる睡眠覚醒パターン 気分調節の特徴. 時間生物学. 2012. 08;18(2):68-75.
  3. 片寄泰子, 三島和夫. 抗ヒスタミン薬の睡眠改善効果. 睡眠医療. 2012;6(1):76-7.
  4. 肥田昌子, 三島和夫. 肥満と睡眠・生体リズム. プラクティス. 2012;29(3):275-80.
  5. 三島和夫. 高照度光療法. 精神科治療学. 2012;27(増刊号):187-90.
  6. 三島和夫. 日本人の睡眠状況—睡眠不足、不眠、眠気、睡眠薬服用など—. 実験治療. 2012;707:128-33.
  7. 三島和夫. 不眠症の病態生理—発症および悪化のメカニズム—. 精神科治療学. 2012;27(8):989-97.
  8. 三島和夫. メラトニンによる睡眠・生体リズム調節. 日本臨牀. 2012;70(7):1139-49.
  9. 三島和夫. 抗うつ薬が睡眠に及ぼす作用. 睡眠医療. 2012;6(2):223-30.
  10. 三島和夫. リズム障害による不眠症治療におけるラメルテオンの使い方. 日本臨牀. 2012;70(6):1069-78.
  11. 三島和夫. 加齢、うつ病、そして睡眠と生体リズムの関係について. 生体の化学. 2012;63(2):140-8.
  12. 三島和夫. 不眠症治療のゴールとは何か—今後の睡眠薬に求められること—. 睡眠医療. 2012;6(suppl):172-8.
  13. 三島和夫. リズム障害. Mebio. 2012;29(3):70-9.
  14. 三島和夫. 不眠症の診断・治療ガイドライン. CLICIAN. 2012;59(2):22-9.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## Ⅱ. 分担研究報告



## 睡眠障害患者の QOL を改善するための科学的根拠に基づいた

### 診断治療技術の開発

分担研究者 井上雄一<sup>1,2,3</sup>

研究協力者 高江洲義和<sup>3</sup>

駒田陽子<sup>1,2</sup>

岡島義<sup>1,2</sup>

中島俊<sup>1,2</sup>

- 1 公益財団法人神経研究所
- 2 東京医科大学睡眠学講座
- 3 東京医科大学精神医学講座

#### 研究要旨

140 例の原発性不眠症考について、治療開始 6 カ月時点での治療終結可能であったか否かについて調査し、治療長期化（6 か月以上）の関連要因について検討した。治療長期化例は 50% を上回り、背景要因としては PSQI 高得点のみが有意であった。ROC カーブ解析により、長期化予測のカットオフとなる PSQI 特典は 13.5 点であった。また、ロジスティック解析の結果、先行治療の存在（＝耐性形式）と睡眠維持障害の存在が有意な治療長期化要因となることが示唆された。

#### A. 研究目的

不眠患者では、睡眠薬とくにベンゾジアゼピン類（BZP）による治療が汎用され第一選択の位置を占めているが、実際には十分な改善が得られないために連用を余儀なくされる症例が少なくなく、この現象は薬剤用量の増加・多剤併用に結びつく可能性が強く懸念される。本研究では、BZP 単剤治療で良好な反応が得られず、治療が長期化する症例の特性を明らかにし、高用量投与を抑制する資料とすることを目的とした。

#### B. 研究対象と方法

2005 年 4 月から 2009 年 3 月までの間に受診し

た原発性不眠症患者のうち、BZP 単剤での治療が開始され、かつ規則的な治療（睡眠衛生指導と薬剤服用）を受けた 140 例を対象とした。これらについて、治療開始後 6 ヶ月以内での自覚的な改善とこれによる治療終結が得られた症例と、6 ヶ月を超えての治療継続となった症例に二分し、薬剤内容を含めた臨床指標の解析を行った。

#### [倫理面への配慮]

本研究は、財団法人神経研究所の倫理委員会で採択を得た上で開始した。対象者には、全員文書同意を取得した上で調査を実施した。本研究で用いられたデータは連結不可能匿名化され

た。

### C. 結果

表 1 に示すように、治療終結例は 64 名 (45.4%) に過ぎず、残りの 76 症例は治療非終結例で、そのうち 28 名 (20%) は同一薬剤を連用、41 例は増量、7 名は変更されていた。終結例・非終結例の間で、ベースライン (当該施設での治療開始時点) 時点の臨床指標を比較した結果、睡眠障害の重症度水準を示す Pittsburgh SleepQuality Index (PSQI) 得点が非終結群の方が高かった。また、6 ヶ月時点での治療の終結・非終結を従属変数として、ベースラインでの臨床背景指標を独立変数としてロジスティック解析を行った結果、PSQI のみが有意な関連要因となった。また、PSQI の指標 (C1~C7) を独立変数として同様のロジスティック解析を行った結果、睡眠の質 (C1)、睡眠の持続 (C3)、睡眠効率 (C4)、睡眠薬の使用 (C6) は有意な関連要因であったが、入眠潜時 (C2)、日中機能 (C7) は終結の有無とは関連していなかった (表 2)。また、ROC 曲線を用いて終結/非終結を規定するカットオフ PSQI スコアを算出した結果、13.5 点が LR が最も良好であった (AUC は 0.86) (図 1)。

### D. 考察

本研究では、治療長期化例が Ohayon らの研究と同様半数を上回っていた<sup>1</sup>。また、不眠症における単剤睡眠薬治療反応性に関与するのは、睡眠障害重症度であることがわかった。この点では、不眠発症が性差、年齢に依存するのとは異なっている<sup>2</sup>。また、抑うつ症状得点は、不眠患者での QOL 低下に資することが明らかだが、睡眠薬治療の反応性とは関連しないようである。PSQI 得点からみた、非終結例の重症度は、あきらかに重症域にあるので、重症例には他の代替療法を導入すべきだろう。

興味深い点として、PSQI 項目の構造についてみた場合、BZP 治療の終結/非終結には、入

眠潜時は関係なく、睡眠維持障害と結びつく C1, C3, C4 の項目が関連していた。これは、多くの睡眠薬が半減期の長短にかかわらず、比較的入眠障害には有効な反面、睡眠維持障害の改善には弱いという特性を反映しているものと考えられた<sup>3</sup>。また、C6 の項目が、終結/非終結と関連していた点については、C6 高得点者は、当院での治療に先立って他の医療機関で BZP 治療をすでに受けており、これに対して非反応ないし耐性が形成されていたためではないかと推測された<sup>4</sup>。

### E. 結語

重症不眠症、特に睡眠維持障害型不眠では、BZP 治療への反応性が低く、代替薬物療法もしくは認知行動療法を早期に検討・導入すべきと考えられる。

### 文献

1. Ohayon MM, Caulet M. Psychotropic medication and insomnia complaints in two epidemiological studies. Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie. 1996;41:457-64.
2. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. Sleep. 2000;23:41-7.
3. Rosenberg RP. Sleep maintenance insomnia: strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists. 2006;18:49-56.
4. 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. The American journal of psychiatry. 2004;161:332-42.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

##### 1) 国内

##### 論文発表

1. Asaoka S, Abe T, Komada Y, Inoue Y. The factors associated with preferences for napping and drinking coffee as countermeasures for sleepiness at the wheel among Japanese drivers. *Sleep Med*; 13(4):354-61, 2012.
2. Nomura T, Inoue Y, Takigawa H, Nakashima K. Comparison of REM sleep behavior disorder variables between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*; 18(4):394-6, 2012.
3. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M. Do patients with rapid eye movement sleep behavior disorder have a disease-specific personality? *Parkinsonism Relat Disord*; 18(5):616-8, 2012.
4. Asaoka S, Fukuda K, Murphy TI, Abe T, Inoue Y. The effects of a nighttime nap on the error-monitoring functions during extended wakefulness. *Sleep*; 35(6):871-8, 2012.
5. Aritake-Okada S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y. Change in frequency of periodic limb movements during sleep with usage of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci*; 317(1-2):13-6, 2012.
6. Sakuta K, Komada Y, Kagimura T, Okajima I, Nakamura M, Inoue Y. Factors associated with severity of daytime sleepiness and indications for initiating treatment in patients with periodic limb movements during sleep. *Sleep Biol Rhythms*; 10(3):187-94, 2012.
7. Sasai T, Matsuura M, Wing YK, Inoue Y. Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Med*; 13(7):913-8, 2012.
8. Tsuiki S, Shiga T, Maeda K, Matsuzaki-Stromberger R, Inoue Y. A dentist's role: prevention of snoring at temporary refuges for victims of the East Japan earthquake and the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident on March 11, 2011. *Sleep Breath*; 16(3):587-9, 2012.
9. Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Shimada K, Tomiyama H, Nishihata Y, Kato K, Shiina K, Yamashina A. Coexistence of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Sleep Breath*; 16(3):677-84, 2012.
10. Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y. A two-year follow-up study on the symptoms of sleep disturbances/insomnia and their effects on daytime functioning. *Sleep Med*; 13(9):1115-21, 2012.
11. Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman

syndrome patients. Sleep Med;  
13(9):1164-70. 2012.

G-2. 学会発表

1. 井上雄一:生活習慣病を視野に入れた不眠治療ストラテジー 第53回日本神経学会学術大会, 東京 2012.05.23
2. 井上雄一:睡眠障害の診断と治療計画 第108回日本精神神経学会学術総会, 札幌 2012.05.24
3. 井上雄一:日中の眠気と医療連携 第85回日本産業衛生学会, 名古屋 2012.05.31
4. 高江洲義和, 鍵村達夫, 井上雄一, 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169回東京医科大学医学会総会, 東京 2012.06.02
5. 井上雄一:不眠・睡眠不足と心不全 第48回日本循環器病予防学会, 東京 2012.06.15
6. 井上雄一:レストレスレッグス症候群の臨床 第7回城北睡眠障害研究会, 東京 2012.06.15
7. 井上雄一, 笹井妙子:レム睡眠行動障害 第27回日本老年精神医学会, 大宮 2012.06.21
8. 井上雄一:不眠治療のゴールは何か? 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
9. 井上雄一:高齢期の睡眠時無呼吸症候群の臨床的意義と対応 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
10. 中村真樹, 井上雄一:過眠症の画像研究 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
11. 古舘直典, 駒田陽子, 井上雄一:小児RLS患者の臨床特性に関する検討 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
12. 井上雄一:終末期腎障害とrestless legs syndrome 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
13. 西田慎吾, 中村真樹, 伊藤永喜, 植木洋一郎, 菅野芽里, 林田健一, 井上雄一:メラトニン受容体アゴニストramelteonの睡眠相後退症候群(DSPS)における有効性と治療反応性規定要因に関する研究 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
14. 井上雄一:閉塞性睡眠時無呼吸症候群の残遺眠気へのアプローチ 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
15. 對木 悟, 志賀寿三, 岡島 義, 井上雄一:避難所におけるTongue Stabilizing Deviceを用いたいびき対策 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
16. 井上雄一:高齢者不眠の予防と対策 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
17. 井上雄一:Restless legs syndromeの治療ストラテジー 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
18. 伊藤永喜, 對木 悟, 滝瀬雄二, 前田恵子, 井上雄一:肥満を呈する閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における重症度と顎顔面形態の関連 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
19. 福田竜弥, 對木 悟, 前田恵子, 磯野史朗, 滝瀬雄二, 小林美奈, 鍵村達夫, 井上雄一:歯科矯正治療における抜歯は閉塞型睡眠時無呼吸症候群を将来的に重症化させるか 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
20. 林田健一, 小林美奈, 難波一義, 植木洋一郎, 樋上 茂, 井上雄一:閉塞性睡眠時無呼吸症候群における呼吸関連指標の自然経過に関する検討 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30

21. 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: パーキンソン病における睡眠時無呼吸の特徴 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
22. 志村哲祥, 岡田 (有竹) 清夏, 駒田陽子, 井上雄一: 睡眠薬多剤併用の特徴と背景要因の検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
23. 浅岡章一, 岡田 (有竹) 清夏, 駒田陽子, 井上雄一: 二交替制勤務に従事する看護師における夜勤中の仮眠取得が睡眠問題および QOL・抑うつ傾向に与える影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
24. 中村真樹, 望月芳子, 浅岡章一, 西田慎吾, 伊藤永喜, 高江洲義和, 植木洋一郎, 林田健一, 井上雄一: 重度閉塞性睡眠時無呼吸症候群の注意・意欲障害 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
25. 臼井靖博, 高田佳史, 西畑庸介, 加藤浩太, 井上雄一, 山科 章: 閉塞性睡眠時無呼吸を合併する心不全患者における混合性無呼吸の解釈 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
26. 小林美奈, 難波一義, 西田慎吾, 伊藤永喜, 中村真樹, 對木 悟, 井上雄一: 日本人男性における睡眠時無呼吸患者の予測に有効な身体的所見は何か 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
27. 普天間国博, 浅岡章一, 駒田陽子, 井上雄一: 交代制勤務に従事する看護師の睡眠薬使用状況と服用の影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
28. 中島 俊, 岡島 義, 井上雄一: 高橋清久薬剤性パラソムニアおよび睡眠相後退を伴う気分障害に対して認知行動療法が奏功した 1 例 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
29. 高江洲義和, 駒田陽子, 浅岡章一, 井上雄一: 不眠症における睡眠薬治療の長期化に関連する要因の検討 (2) 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
30. 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: 神経変性疾患について 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
31. 弓野 大, 山城義広, 田中春仁, 小川晃弘, 吉嶺裕之, 津田 徹, 安藤真一, 井上雄一: 睡眠呼吸障害と心血管系疾患を検討する多施設前向き研究 (SCCS) 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
32. 尾崎章子, 浅岡章一, 井上雄一: 交替勤務に従事する看護師の睡眠と職務満足感との関連 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 横浜 2012. 06. 28-30
33. Inoue Y: Sleep research networks 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012. 09. 04
34. Fukuda T, Tsuiki S, Kobayashi M, Maeda K, Sasai T, Kagimura T, Inoue Y: Treatment success is affected by responder criteria in oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012. 09. 04
35. Inoue Y, Komada Y, Furudate N: Clinical characteristics of restless legs syndrome in children 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012. 09. 04
36. Sasai T, Komada Y, Inoue Y: Association between mild cognitive impairment and electroencephalographic slowing in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012. 09. 04
37. Komada Y, Asaoka S, Sasai T, Inoue Y: The prevalence and associated factors



with sleep-related eating disorder:  
results of internet survey for Japanese  
young adults 21st Congress of the  
European Sleep Research Society, Paris  
2012. 09. 04

38. 浅岡章一, 駒田陽子, 井上雄一: 就職に伴  
う睡眠習慣の変化が精神的健康に与える  
影響 日本心理学会第76回大会, 東京  
2012. 09. 11

39. Inoue Y: Narcolepsy treatment; an  
update Asian narcolepsy forum 2012, Hong  
Kong 2012. 10. 19

40. 井上雄一: 呼吸睡眠系 第65回日本自律神  
経学会総会, 東京 2012. 10. 25

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

**表1. Comparison of demographic variables between treatment completers and non-completers**

Variable	Total patients (n = 140)	Treatment completer (n = 64)	Non-completer (n = 76)	p-value
Age at the time of investigation (years)	53.8 ± 10.8	53.3 ± 10.5	54.1 ± 11.1	ns
Age at onset (years)	50.8 ± 11.0	50.3 ± 10.9	51.3 ± 11.0	ns
Sex (male : female)	68 : 72	29 : 35	39 : 37	ns
Duration of insomnia morbidity (years)	2.91 ± 2.31	3.0 ± 2.4	2.9 ± 0.3	ns
Marital status (married : unmarried)	101 : 39	45 : 19	56 : 20	ns
Educational background (college education : not)	48 : 92	16 : 48	32 : 44	p < 0.05
Occupation (employed : unemployed)	79 : 61	36 : 28	38 : 38	ns
Half-lives of BZPs (ultra-short/short/ Intermediate/long)	(49/ 64/ 19/ 8)	(23/ 32/ 7/ 2)	(26/ 32/ 12/ 6)	ns
SDS score (points)	39.70 ± 8.86	41.1 ± 9.9	38.5 ± 7.8	ns
PSQI total score (points)	13.6 ± 2.0	12.3 ± 1.8	14.8 ± 1.4	p < 0.01

Values are expressed as mean ± SD. Student's t test was used for the comparison of continuous variables: age; duration of insomnia morbidity; SDS and PSQI scores between the 2 groups. The chi-square test was used for the comparison of categorical variables: sex; marital status; educational background; occupation; and type of BZPs between the 2 groups. ns = not significant; SDS = Zung Self-Rating Depression Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index