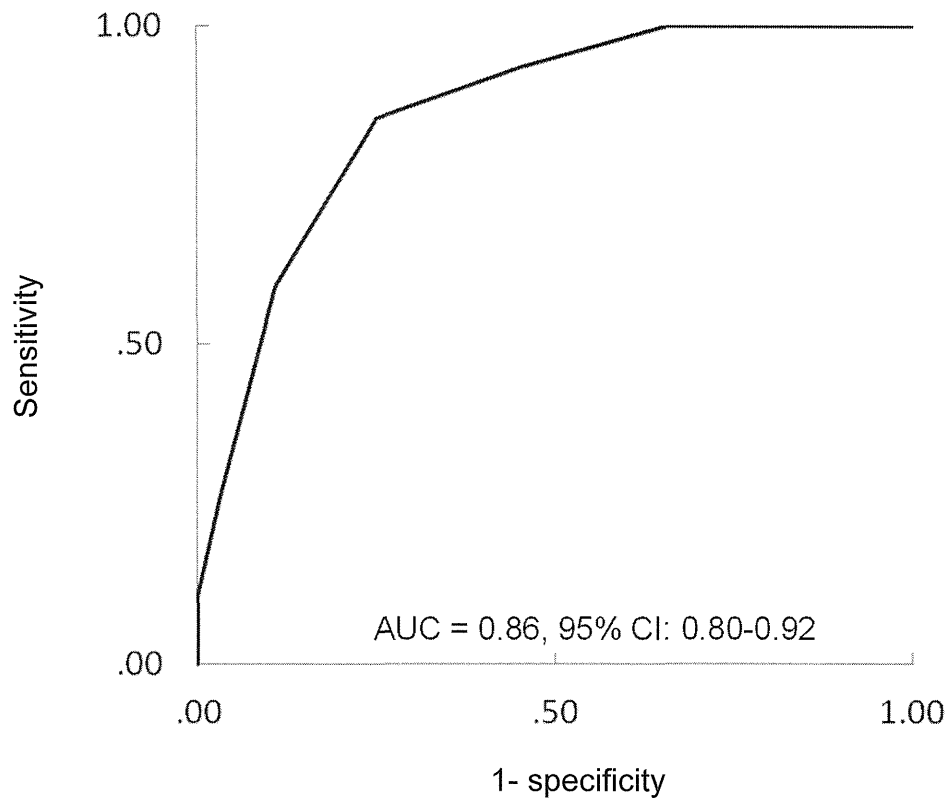


表2. Logistic regression analysis of the associated factors for discontinuation of benzodiazepines using PSQI sub-item scores as explanatory variables

PSQI sub-item	Univariate relative risk (95% CI)	p-value	Multivariate relative risk (95% CI)	p-value
C1: sleep quality	12.1 (4.9 – 29.5)	p < 0.01	8.4 (2.4 – 30.0)	p < 0.01
C2: sleep latency		ns		ns
C3: sleep duration	2.2 (1.1 – 4.4)	p < 0.05	3.6 (1.1 – 11.5)	p < 0.05
C4: habitual sleep efficiency	8.7 (3.7 – 20.5)	p < 0.01	11.1 (3.6 – 33.9)	p < 0.01
C5: sleep disturbance		ns		ns
C6: use of sleeping medication	3.9 (2.5 – 6.0)	p < 0.01	3.4 (1.9 – 6.2)	p < 0.01
C7: daytime dysfunction	0.56 (0.3 – 1.0)	p < 0.05		ns

Relative risks approximated with odds ratios. CI denotes confidence intervals.
 ns = not significant; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index



Cut-off point	Sensitivity	Specificity	LR +	LR -
11.5	1.00	0.34	1.52	-
12.5	0.93	0.55	2.06	0.12
13.5	0.86	0.75	3.42	0.19
14.5	0.59	0.89	5.43	0.46

Figure 1 Predictive cut-off point of the Pittsburgh Sleep Quality Index for the non-completers estimated with the receiver operating characteristic (ROC) curve.

CI denotes confidence intervals. AUC = area under the curve

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30例（♂/♀：15/15、平均年齢57.8歳、平均罹病期間7.3年）である。g-CBT-Iは、3～5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、9例（30.0%）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30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：15/15、平均年齢（以下、±標準偏差）57.8±14.1歳〔範囲：30～81〕、平均罹病期間7.3±6.2年〔範囲：0.25～21〕、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の平均投与量1.8±1.1mg（フルニトラゼパム1mg換算）〔範囲：0.33～4〕、修学期間14.7±2.0年〔範囲：9～18〕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

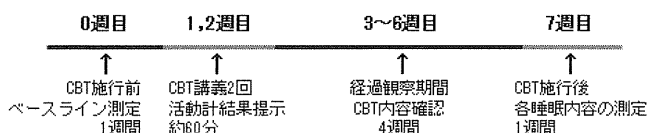
- 1回目：睡眠衛生指導・認知療法
- 2回目：刺激制御療法・睡眠時間制限法
- 3~5人を1グループとして、計2回、各60~90分の講義。後半の質疑応答
- 4週間の経過観察期間中、最低1回の外来受診

【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】

施行前後で投薬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 30 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(不眠の影響に関する不安・不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など)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、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、入眠時刻の前進、覚醒時刻の前進、総就床時間・総睡眠時間の短縮、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施行前後の比較-主観的指標(睡眠日誌)

n=30	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	23.6±1.4	7.3±1.3	24.5±1.7	6.0±1.7	50.5±56.0	330.8±84.3
施行後	23.8±1.2	6.9±1.3	24.3±1.3	6.2±1.4	32.6±30.8	350.7±67.1

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

表.2 g-CBT-I施行前後の比較-客観的指標(活動計)

n=30	入眠時刻 (時) *	覚醒時刻 (時) *	入眠潜時 (分)	中途覚醒数 (回)	中途覚醒時間 (分) *
施行前	24.0±1.5	6.8±1.5	18.9±23.1	1.6±1.6	15.9±18.6
施行後	24.1±1.3	6.7±1.4	18.7±24.1	1.3±1.4	12.6±16.0

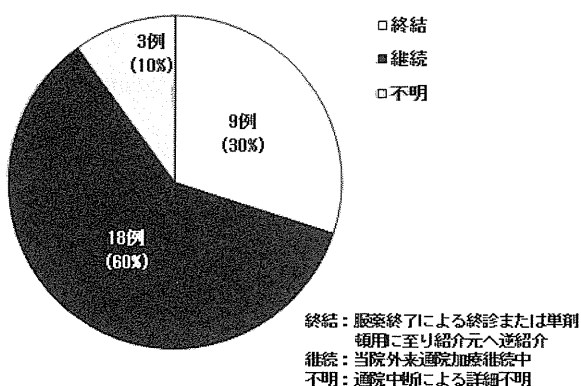
n=30	総睡眠時間 (分) ***	総就床時間 (分) ****	睡眠効率 (%) ****	夜間体動量 (counts/分)
施行前	395.9±73.1	462.7±70.8	86.2±10.5	8.4±5.4
施行後	379.7±62.9	430.0±56.5	89.2±9.2	7.9±5.0

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

g-CBT-I 施行後6ヶ月時点での治療転帰を検討すると、30.0% (9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[$1.8 \pm 1.1 \rightarrow 1.0 \pm 0.9$ mg、フルニトラゼパム1mg換算]。治療終結群9例と治療継続群18例を、重回帰分析を用いて比較すると、DBASにおける不眠の影響に関する不安の改善が、転帰に影響を与えていた。

図.2 g-CBT-I終了後6ヶ月時点の転帰



D. 考察

g-CBT-I 施行前に著明であった対象患者における主観的睡眠評価(睡眠日誌)と客観的睡眠評価(活動計)の乖離(過小評価)は、施行後に減少し、主観的・客観的睡眠評価に改善を認めた。主観的睡眠評価の中で、DBASにおける「不眠の影響に対する不安」の改善は、不眠症治療の終結に影響を与える可能性が示唆された。

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30%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。

E. 結語

分担研究者の施設において、慢性不眠症患者30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30%で当院での不眠症治療が終結していた。本邦における g-CBT-I が標準化され一般臨床に普及することは、睡眠薬消費の増加を抑制することにつながると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Yamadera W, Chiba S, Iwashita M, Aoki R, Harada D, Sato M, Moriwaki H, Obuchi K, Ozone M, Nishino S, Itoh H, Nakayama K. Factors Associated with Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea Syndrome under CPAP Treatment. International Journal of Clinical Medicine, 2012; 3(3): 194-9.
2. 山寺 亘. 睡眠不足・眠気と事故—安全管理の視点から. Medical Technology, 2012; 40(9): 946-7.
3. 山寺 亘. 睡眠関連呼吸障害の医療における精神医学の役割. 耳展, 2012; 55(4): 241-7.

4. 山寺 亘. 睡眠障害の非薬物療法. 日精協誌, 2012; 31(11): 19-24.
 5. 岩下正幸, 山寺 亘, 青木亮, 原田大輔, 川村諭, 大淵敬太, 伊藤洋. 総合病院精神科でのメラトニン受容体作動薬ラメルテオンの使用経験—好適症例に関する検討—. Therapeutic Research 2012; 33(7): 1081-7.
 6. Nishino S, Deguzman C, Yamadera W, Chiba S, Kanbayashi T. Neurochemistry and biomarker of narcolepsy and other primary and secondary hypersomnia. Sleep Medicine Clinics, 2012; 7(2): 233-48.
 7. 山寺 亘. 不眠の診断と治療. 内科, 2013; 111(2): 253-8.
- G-2. 学会発表
1. 山寺 亘, 伊藤洋. 不眠症治療薬の開発戦略. (シンポジウム 7) 不眠症治療薬開発の現状と未来. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会. 横浜. 2012 年. 6 月.
 2. 山寺 亘. 慢性不眠症に対する認知行動療法の効果—個人療法と集団療法の比較—. (シンポジウム 30) 我が国における不眠症に対する認知行動療法の現状. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会. 横浜. 2012 年. 6 月.
 3. 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集団認知行動療法の治療効果. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会. 横浜. 2012 年. 6 月.
 4. 岩下正幸, 佐藤幹, 青木亮, 原田大輔, 品川俊一郎, 大淵敬太, 小曾根基裕, 山寺 亘, 須江洋成, 伊藤洋, 中山和彦. Multiple Sleep Latency (MSLT) からみた中枢性過眠症に対する臨床的検討. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会. 横浜. 2012 年. 6 月.
 5. 黒田彩子, 小曾根基裕, 青木公義, 平林万紀彦, 岩下正幸, 青木亮, 大淵敬太, 山寺 亘, 伊藤洋. 精神科外来患者の消化器症状および睡眠障害が QOL に与える影響. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会. 横浜. 2012 年. 6 月.
 6. Yamadera W. Comparisons of short term efficacy between individual and group cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. (Symposium21) Non-pharmacological treatments for insomnias. The 7th Asian Sleep Research Society Congress. Taipei. 2012. Dec.
 7. Iwashita M, Sato M, Aoki R, Harada D, Shinagawa S, Obuchi K, Ozone M, Yamadera W, Sue S, Ito H, Nakayama K. Clinical Investigation of Hypersomnia of Central Origin through Multiple Sleep Latency Test (MSLT). The 7th Asian Sleep Research Society Congress. Taipei. 2012. Dec.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

慢性不眠症患者の QOL 改善プログラムの開発

研究分担者 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

研究要旨

近年、不眠症に対しては新しい選択肢として、非薬物療法である認知行動療法 (CBT-I) が注目されている。本研究では、① 本邦で初めて原発性不眠に関する CBT-I の効果を確認するべく無作為割り付け比較試験を実施すること、② うつ病不眠に対して有効性が証明されている短期睡眠行動療法の普及と一般化可能性を確認するために、インターネットを介した治療法の開発とパイロット研究を行うことを目的とした。結果として残念ながら①に関しては年度内に目標症例数に到達することができず、②に関しては期待された程度の有効性は得られなかった。今後は、さらに研究を遂行してより効果的な治療法の開発を行う必要がある。

A. 研究目的

不眠症に対して多く用いられる治療に薬物療法があるが、長期服用で常用量依存、日中における眠気、精神運動機能および認知機能の障害等を引き起こす危険性が考えられる。

近年、不眠症治療の新しい選択肢として非薬物療法である認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia: CBT-I) が注目されている。この治療では、覚醒の条件づけ、不適切な睡眠習慣と睡眠スケジュール、睡眠に関する誤った考え方等睡眠に対して非機能的な認知・行動パターンを修正し、不眠症を改善する。本研究者は、前年度まで

に CBT-I をより簡便に実施可能なものとするよう、短期睡眠行動療法を開発し、精神科臨床でよく見られるうつ病不眠に対する有効性を既に検証している。

本研究では、分担研究者として平成 24 年度は以下の 2 つの研究を行なうことを目的とした。

第一に原発性不眠に関して、欧米ではランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) によって CBT-I の有効性が実証された研究が多くあるものの、本邦では RCT による研究報告はない。そこで原発性不眠症患者に対して、通常の診療でも行われている睡眠衛生指導あるいは CBT-I による介入を行い、

CBT-I の有効性について検証した。この研究では、本研究者は平成 24 年度を中心に分担研究者として研究デザイン、無作為割り付けのためのシステム構築、割付システムの運営に携わった。

第二に、前述のうつ病不眠に対して有効性が証明された短期睡眠行動療法の、普及と一般化可能性を確かめるために、インターネットを用いた本治療の開発を行い、RCT を開始する前段階として数名の患者を対象にパイロット研究を行った。

B. 研究方法

1) 原発性不眠の認知行動療法

研究デザインは、通常治療 (Treatment as Usual: TAU) を受けながら本試験終了後に CBT-I を実施する待機群か、CBT-I の 2 群にそれぞれ 1 : 1 の割合で無作為に割り付ける 2 群間並行ランダム化比較試験 (RCT) である。研究症例数として、TAU30 例、CBT-I 30 例の計 60 例を予定した。

試験期間は介入前評価期 (2 週間)、治療介入期 (10 週間: 全 5 セッション)、介入後評価期 (2 週間: 治療介入終了から 2 週間後)、フォローアップ評価期 (2 週間: 介入後評価終了から 4 週間後) の 4 つで構成される。TAU および CBT-I は 2 週間間隔で配置された 5 セッションからなる。

治療介入期では TAU 群に対しては睡眠衛生指導のみ、CBT-I 群に対しては TAU と同様の睡眠衛生指導に加え CBT-I を実施する。治療開始 8 週間後 (セッション 4) よ

り減薬指導を行い、投薬内容の減量を試みるが、その際参考として臨床全般印象尺度 (Clinical Global Impression: CGI) を用いる。

評価項目として、QOL・日中の機能障害に関するもの (SF-36、SDS、K6、SDISS)、夜間睡眠に関するもの (睡眠日誌、PSQI、ISI-J、AIS、FIRST)、睡眠状態に関する客観的指標 (アクチグラフ)、睡眠薬服用量 (ジアゼパム換算による力価量) を測定する。

多施設共同試験として、国立精神・神経医療研究センター病院、財団法人神経研究所附属代々木睡眠クリニック、久留米大学病院、東京慈恵会医科大学、東京医科大学で患者エントリー・介入を行う。

また特に RCT では無作為割り付けの隠蔽化を図るため、これら患者エントリー・介入を行う施設とは全く別の中央割り付けセンターを作成し、無作為割り付け表の作成と、割り付け表の管理、他の研究共同施設から連絡があるたびに、患者個々に割り付け結果を交付するシステムが必要である。

割り付け表は無作為の割り付け番号を得るため、専用ソフトウェアを用いて作成するものとした。さらに割り付けの隠蔽化を担保させるため、名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野の医局にある施錠された金庫内に割り付け表を保管した。また割り付けをスムーズに間違いなく行うために割り付け表手順書を作成し、同意取得前に各施

設は電子メールを用いて本分担研究者に連絡し、割付当日はヒューマンエラーを防ぐために口頭ではなく FAX で割り付け結果を交付するシステムを作成した。

2) インターネット短期睡眠行動療法
一般的状況で数多くの患者に対する有効性を検証する目的で、場所・時間等の制約にとらわれずアクセス可能であるインターネット短期睡眠行動療法を開発し、その効果を見ながらより改善させるべく少数例のパイロット研究を行った。

対象は名古屋市立大学病院精神科に入院中の 20-70 才の外来患者で、薬物療法を 2 か月以上行っても不眠の愁訴を 6 か月以上持つ患者とした。なお、不眠の定義として原発性不眠、気分障害・不安障害に合併する不眠とした。

(倫理面への配慮)

医学研究の倫理的原則である「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省告示第 255 号「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)」に忠実に従うように行った。特に本研究では、本分担研究者との割り付け結果に FAX を介するため、患者の臨床情報については各試験実施施設において連結可能匿名化がなされた後に当施設に送付されるよう徹底して個人情報が外部にもれる可能性を排除した。

またインターネット短期睡眠行動療法では、本研究者の所属する施設の倫理委

員会から承認を得て、患者からは書面によって同意を取得した。

C. 研究結果

1) 原発性不眠の認知行動療法

前年度に総合医療統計ソフトウェア (STATA 11. 2) を用いて割り付け表を作成し、また割付手順書を作成して研究協力施設に回覧して方法を共有した。その後割り付けのためのメールアドレス取得や補助する人材を確保するなどシステムを構築し、同年 9 月からは実際に割り付け業務を行っている。平成 23 年度になってからも割り付け業務を順調に行って、残念ながら目標症例数には未到達ながらも、国立精神・神経医療研究センター病院で 11 例、財団法人神経研究所附属代々木睡眠クリニックで 2 例、久留米大学病院で 4 例、東京慈恵会医科大学で 1 例の計 18 例の割り付けを行い、何らトラブル等は経験していない。今後も引き続き、研究遂行のために割り付けシステムを維持・稼働していく予定である。

2) インターネット短期睡眠行動療法

6 名の患者から同意が得られ、エントリーした。そのうち 2 名は開始後一週間以内に脱落したが、他の 4 名は 8 週間まで治療を完遂し、睡眠日記を用いた治療へのアドヒアランスは平均 93%程度であった。

完遂したもののうち、結果として不眠が治療で反応・寛解したものは 1 例、睡眠効率 85%を達成できたものは 2 名、抑う

つ・不安が改善したものは1例であった。

D. 考察

期待した程度の効果は得られなかったが、もともと軽症・原発性不眠を対象に作成したがうつ病不眠など治療困難な患者が混じっていたこと、また同意・治療・評価が全てインターネットで完結するプログラムのため、ヒューマンコンタクトが欠如したことが、この原因とも考えられる。今後は対象患者の再検討を行うとともに、さらにプログラムを改良していく方針である。

E. 結論

現時点では RCT による主要結果は残念ながらまだ公表する段階にはないが、今後も本研究を継続していくことで国民全体の QOL 改善に寄与できるものと考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Shiraishi N, Watanabe N, Kinoshita Y, Kaneko A, Yoshida S, Furukawa TA, Akechi T. Brief Psychoeducation for Schizophrenia Primarily Intended to Change the Cognition of Auditory Hallucinations: An Exploratory Study. J Nerv Ment Dis. in press.
2. Kawaguchi A, Watanabe N, Nakano Y, Ogawa S, Suzuki M, Kondo M, Furukawa

TA, Akechi T. Group cognitive behavioral therapy for patients with generalized social anxiety disorder in Japan: Outcomes at a 1-year follow up and outcome predictors. Neuropsychiatr Dis Treat. in press.

3. Furukawa TA, Nakano Y, Funayama T, Ogawa S, Ietsugu T, Noda Y, Chen J, Watanabe N, Akechi T. CBT modifies the naturalistic course of social anxiety disorder: Findings from an ABA design study in the routine clinical practices. Psychiatry and Clinical Neuroscience. In press.
4. Yamada A, Kato M, Suzuki M, Watanabe N, Akechi T, Furukawa TA. Quality of life of parents raising children with pervasive developmental disorders. BMC Psychiatry. 2012;12(1):119.
5. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y. Help seeking behaviors among Japanese school students who self-harm: Results from a self-report survey with 18,104 adolescents. Neuropsychiatr Dis Treat. 2012;8:561-569.
6. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y. Deliberate Self-Harm in Adolescents Aged 12-18: A Cross-Sectional Survey

- of 18,104 Students. Suicide Life Threat Behav. 2012;42(5):550-560.
7. Shimodera S, Kato T, Sato H, Miki K, Shinagawa Y, Kondo M, Fujita H, Morokuma I, Ikeda Y, Akechi T, Watanabe N, Yamada M, Inagaki M, Yonemoto N, Furukawa TA. The first 100 patients in the SUN(^_^)D trial (strategic use of new generation antidepressants for depression): examination of feasibility and adherence during the pilot phase. *Trials*. 2012;13(1):80.
 8. Kinoshita K, Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Inoue K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y. Not only body weight perception but also body mass index is relevant to suicidal ideation and self-harming behavior in Japanese adolescents. *J Nerv Ment Dis*. 2012;200(4):305-309.
 9. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD006534.
 10. 渡辺範雄. うつ病の経過と不眠. In: 井上雄一, 岡島義, ed. *不眠の科学*. 東京: 朝倉書店; 2012:135-142.
- 学会発表
1. 渡辺範雄. S30 短期睡眠行動療法: エビデンスと段階的ケアモデル. Paper presented at: 日本睡眠学会第37回定期学術集会; 2012年6月28日-30日, 2012; 横浜.
 2. 渡辺範雄. S16 非薬物療法はどこまで不眠医療に貢献できるか - 認知行動療法を中心に. Paper presented at: 日本睡眠学会第37回定期学術集会; 2012年6月28日-30日, 2012; 横浜.
 3. 渡辺範雄. OS3-2: 不眠に対するインターネット短期睡眠行動療法. Paper presented at: 第12回日本認知療法学会; 11月23日, 2012; 東京.
 4. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y. NR8-14: Help seeking behaviors among adolescents with self harm - Representative self-report survey of 18104 students. Paper presented at: APA Annual Meeting; May 5-9, 2012, 2012; Philadelphia, PA.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得なし。
 2. 実用新案登録なし。
 3. その他特記すべきことなし。

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

分担研究者：内村直尚^{1, 2}

研究協力者：岡村尚昌²、小城公宏¹、小鳥居 望¹、土生川光成¹

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

本研究は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）と精神健康調査票（GHQ-28）を用いて、精神的健康度に影響を及ぼす睡眠の要素を多変量解析によって特定することを試みた。同意が得られた大学生125名（男性56名、女性69名、年齢 21 ± 4.9 ）を対象にして、講義時に一斉に、質問紙への回答を求めた。

PSQIによって測定された主観的な睡眠の質の7つの要素の内、日中の覚醒困難と睡眠困難はGHQ-28によって測定された全般的な精神的健康度（総得点）と4つの下位症状（身体症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ）のほぼ全ての悪化を有意に予測した。PSQIの下位尺度で評価される睡眠の質（熟眠感）の低下もまた、GHQ-28による精神的健康度の低下を予測した。

GHQ-28によって評価された精神的健康度に関連する睡眠の要素として、日中の覚醒困難と睡眠困難が関連することが明らかになった。精神的健康度に影響を及ぼす睡眠の質として、日中の覚醒困難と睡眠困難が重要であることが示唆された。

A. 研究目的

近年、精神的健康度が睡眠時間（岡村ら、2009）や睡眠の質（菅ら、2010）と関連することがますます示されている。睡眠の質には入眠時間や睡眠効率など様々な要素が含まれているが、各要素と精神的健康度との関連について詳細に検討した研究は非常に少ない。これらの関連を明らかにすることは、睡眠を介した精神の健康維持と増進、生活習慣病や精神疾患の予防に繋がる。

そこで本研究は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）と精神健康調査票（GHQ-28）を用いて、精神的健康度に影響を及ぼす睡眠の要素を多変量解析によって特定すること

を目的とした。

B. 研究方法

対象者：参加の同意が得られた大学生125名（男性56名、女性69名、年齢 21 ± 4.9 ）を対象にした。

方法：大学の午後の講義時に、集団一斉法にて睡眠時間調査票とGHQ-28への記入を求め、口内を水で洗浄した後、唾液の採取を行なった。

質問紙：PSQIは主観的な睡眠の質を評価する18項目の尺度で、睡眠の質、睡眠時間、入眠時間、睡眠効率、睡眠困難、睡眠導入剤の使用、日中の覚醒困難の7つの下位尺

度からなる（土井ら，1998）。GHQ-28 は精神的健康度を評価する 28 項目の質問紙で、身体的症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ傾向の 4 つの下位尺度からなる（中川ら，1985）。

（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. 研究結果

Table 1、2 に PSQI および GHQ-28 の平均値と標準偏差を示した。本研究の全対象者 125 名の PSQI 総得点の平均値は 7.39 ± 2.65 であり、カットオフ値の 5.5 点より高かった。また、GHQ-28 の総得点も 7.59 ± 5.3 とカットオフ値である 5 点より高く、さらに全下位尺度の平均得点が軽度の症状レベルであった。

Table 1 PSQI の平均値および標準偏差

	平均	標準偏差
PSQI 総得点	7.39	2.65
睡眠の質	1.57	0.75
睡眠時間	1.67	0.93
入眠時間	1.46	0.98
睡眠効率	0.44	0.82
睡眠困難	1.02	0.49
睡眠導入剤の使用	0.09	0.46
日中の覚醒困難	1.21	0.88

Table 2 GHQ-28 の平均点および標準偏差

	平均	標準偏差
GHQ-28 総得点	7.59	5.30
身体的症状	2.62	1.75
不安と不眠	2.65	1.89
社会的活動障害	1.13	1.35
うつ症状	1.20	1.82

PSQI の下位尺度得点を説明変数、GHQ-28 の総得点と下位尺度得点を目的変数とした重回帰分析を行った。Fig. 1-5 に示す通り、PSQI によって測定された主観的な睡眠の質の 7 つの要素の内、日中の覚醒困難と睡眠困難は GHQ-28 によって測定された全般的な精神的健康度（総得点）と 4 つの下位症状（身体症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ）のほぼ全ての悪化を有意に予測した。PSQI の下位尺度で評価される睡眠の質（熟眠感）の低下もまた、GHQ-28 による精神的健康度の低下を予測した。しかしながら、主観的な睡眠の質を左右していると目されている入眠時間や睡眠導入剤の使用、睡眠効率などの要素は、精神的健康度と有意な関連はなかった。

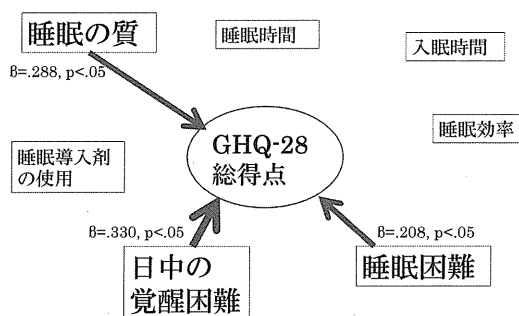


Fig. 1 GHQ-28 総得点と PSQI 下位尺度との関連

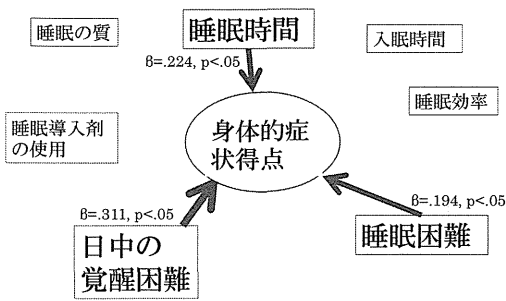


Fig. 2 身体的症状得点とPSQI下位尺度との関連

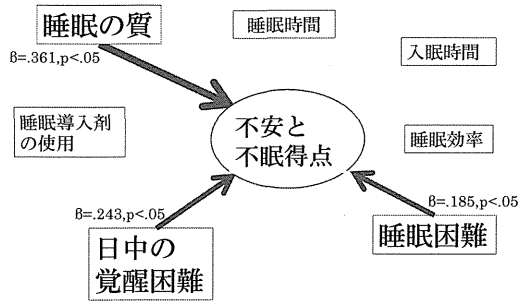


Fig. 3 不安と不眠得点とPSQI下位尺度との関連

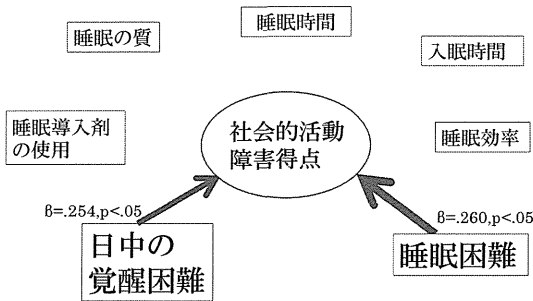


Fig. 4 社会的活動障害得点とPSQI下位尺度との関連

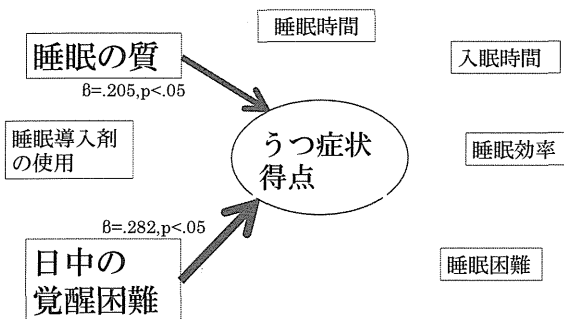


Fig. 5 うつ症状得点とPSQI下位尺度との関連

D. 考察

青年期後期である大学生は睡眠問題を抱えている者の割合が高く、夜更かしなど睡眠相の後退に起因した朝の起床時間の遅れといったリズム障害が問題となっている

(粥ら, 2003)。本研究のPSQIおよびGHQ-28得点においても、このような大学生の乱れた睡眠習慣の特徴を表していると考えられる。

GHQ-28によって評価された精神的健康度に関連する睡眠の要素として、日中の覚醒困難と睡眠困難が関連することが明らかになった。日中の覚醒困難は、日中の眠気を反映する。日中の眠気が強い人は、日中の居眠りや仮眠をすることにより就寝時間が遅くなり、生活リズムが乱れるとされている(石原・福田, 2004)。また、睡眠困難は注意・集中力の低下や疲労感を生じさせるなど、昼間の活動性を損ねる(大川, 2007)。これらのことから、精神的健康度に影響を及ぼす睡眠の質として、日中の覚醒困難と睡眠困難が重要であることが示唆された。

1) 達成度について

平成24年度当初の研究計画どおりに研究自体は進行している。また、本抄録で報告した評価指標に加え、唾液中のバイオリジカルマーカーであるノルアドレナリンの最終代謝産物のfree-MHPGや、代表的なストレスホルモンの一つであり、睡眠リズムと関連すると目されるコルチゾールを測定するために対象者全員から唾液を採取し、全サンプルの測定も終了している。しかし

ながら、これらバイオリジカルマーカーと本抄録で報告した PSQI および GHQ-28 の結果との関連性の検討については十分に行われていない。

データは全て揃っている状況であるため、当初の計画通りの統計解析については、すぐに達成できると考える。

2) 研究成果の学術的意義について

精神的健康度 (QOL) に影響を及ぼす睡眠の要素を主観的評価と客観的評価を同時に用いて明らかにできれば、QOL 低下の心理生物学的基礎過程が因果論的かつ実証的に説明可能となる。

3) 研究成果の行政的意義について

睡眠の質には入眠時間や睡眠効率など様々な要素が含まれているが、各要素と精神的健康度との関連について詳細に検討し、これらの関連を明らかにすることは、睡眠を介した精神の健康維持と増進、生活習慣病や精神疾患の予防に繋がる。

E. 結論

本研究は、同意が得られた大学生 125 名を対象にして、PSQI と GHQ-28 を用いて、精神的健康度に影響を及ぼす睡眠の要素を多変量解析によって特定することを試みた。その結果、大学生において精神的健康に影響を与える要素として日中の覚醒困難と睡眠困難が重要であることが示された。睡眠習慣に問題を抱えている人の多くは、日中の不調感などの心身の不定愁訴が多い (Kim et al, 2001)。また、日中の眠気などの不調感は生活の質 (QOL) の低下につながるということが報告されている (内村, 2007)。これらの知見から、大学生における睡眠の問題は、

睡眠不足、睡眠習慣の乱れだけでなく、心身の QOL の低下の観点も含め多面的にとらえる必要があることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 内村直尚 : インターネット調査にみる現代社会の睡眠の実態と意識の変化. 実験治療 2012 ; (707) : 114-118
2. 新小田春美, 末次美子, 加藤則子, 浅見恵梨子, 神山 潤, 内村直尚, 樗木晶子, 西岡和男, 大久保一郎, 松本一弥, 南部由美子, 加来恒壽 : 幼児の遅寝をもたらす親子の睡眠生活習慣の分析. 福岡医学雑誌 2012 ; 103 (1) : 12-23
3. Yuuki Matsumoto, Kouji Toyomasu, Naohisa Uchimura : Assessment of Physical and Mental Health in Male University Students with Varying Sleep Habits. Kurume Medical Journal 2011 ; 58 (4) : 105-115
4. Naohisa Uchimura, Atsuchi Kamijo, Takao Takase : Effects of eszopiclone on safety, subjective measures of efficacy, and quality of life in elderly and nonelderly japanese patients with chronic insomnia, both with and without comorbid psychiatric disorders : a 24-week, randomized, double-blind study. Annals of General Psychiatry 2012 ; 11 (15) : 1-15
5. Kosuke Ito, Tomotaka Kawayama, Yoshihisa Shoji, Noriko Fukushima, Kazuko Matsunaga, Nobutaka Edakuni,

Nnaohisa Uchimura, Tomoaki Hoshino : Depression, but not sleep disorder, is an independent factor affecting exacerbations and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17: 940-949

2. 学会発表

1. 内村直尚:【シンポジウム】地域におけるうつ病ネットワークの構築と実践. 第4回福岡県医学会総会, 福岡 2012. 1. 29
2. 内村直尚:【シンポジウム】うつ病・不安障害と睡眠障害の関係-メンタルヘルスにおける睡眠の重要性-. 第85回日本産業衛生学会, 名古屋 2012. 5. 31
3. 内村直尚:【シンポジウム】不眠症の薬物療法における理想の睡眠薬. 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012. 6. 28-30
4. 内村直尚:【シンポジウム】睡眠医療認定施設における安全管理の必要性と今後の認定登録機関制度について. 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012. 6. 28-30
5. 内村直尚:【シンポジウム】在宅における睡眠の重要性とQOLに対する影響. 第3回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会, 福岡 2012. 9. 1-2

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

なし

ナルコレプシーに対する L-カルニチンの有効性

分担研究者 本多 真^{1,2}

研究協力者 宮川 卓³

1 公益財団法人東京都医学総合研究所

2 公益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 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝学教室

研究要旨 外来通院中のナルコレプシー患者 30 名を対象に、L-カルニチンの有効性を計 16 週間の二重盲検プラセボ対照クロスオーバー臨床研究によって検証した。L-カルニチン服用により睡眠日誌上の一日あたりの居眠時間が 58 分から 49 分へ有意に減少した。また中性脂肪の減少と血清アシルカルニチンの増加が見られた。L-カルニチン補充によって、脂肪酸代謝指標が改善しうること、さらにそれがナルコレプシーの症状である日中の眠気の改善につながることを示唆された。

A. 研究目的

ナルコレプシー患者は日中の過剰な眠気、情動脱力発作に加えて様々な随伴症状を持つ。特に肥満傾向と 2 型糖尿病になりやすい傾向は、若年からみられ、その健康面の影響だけでなく自信喪失にもつながり、QOL 低下に関わるものである。この基盤に基礎代謝の低下などエネルギー代謝異常の存在が想定されている。我々は全ゲノム遺伝子関連解析により長鎖脂肪酸の β 酸化律速酵素である CPT1B 遺伝子がナルコレプシーと関連することを見出した。その機能検討の過程で、CPT1B mRNA レベルはナルコレプシー群特異的な発現変化を示すこと、CPT1 の産物である血清アシルカルニチンレベルがナルコレプシー患者の一部で異常低値を示すことを見出した。我々は CPT1 の基質である L-カルニチンを補充して脂肪酸酸化を促進することが、ナルコレプシーの症状に対する治療効果を持つとの仮説を立てた。そこでナルコレプシーにおける L-カルニチン補充の有効性を確認することを目的に臨床研究を行った。

B. 研究対象と方法

睡眠障害国際分類第 2 版の診断基準をみたす、外来通院中のナルコレプシー患者 30 名に対して、L-カルニチン 510mg 投与の臨床効果を評価するプラセボ対照クロスオーバー法による臨床研究を行った。臨床研究期間中、ナルコレプシーの症状に関わる薬物療法は一定とした。このうち 28 症例（男性 15 人、 41.2 ± 15.9 歳、BMI 26.1 ± 5.9 、全員 HLA-DQB1*06:02 陽性）が研究を完了した。患者は研究期間中睡眠日誌を記録し、主観的な症状変化と客観的な血液解析が 8 週間のプラセボ期および 8 週間のカルニチン期の最後に行われた。睡眠表記録での居眠り時間、JESS 得点などの主観的評価と血液代謝指標を評価項目とした。この研究内容は倫理審査委員会で承認された方法であり、研究参加者に十分な説明を行った上で文書による同意を得た。

C. 結果

L-カルニチンは血清アシルカルニチン分画を効率的に上昇させ ($p < 0.001$)、中性脂肪濃度を低下させた。[図 1: 左プラセボ期、右カルニチン期]

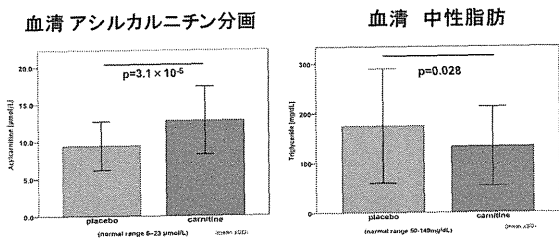


図1：代謝指標への効果

眠気に対する効果として、睡眠日誌に基づいて計算した日中の居眠り時間(本人が意図せずうとうとしてしまう時間)の6週間の平均値は、プラセボ期では0.96時間(58分)であったものが、カルニチン期では0.82時間(49分)へと有意な減少を示した(p=0.049)。日本版エプワース眠気尺度(JESS)は有意な変化を示さなかった。[図2]

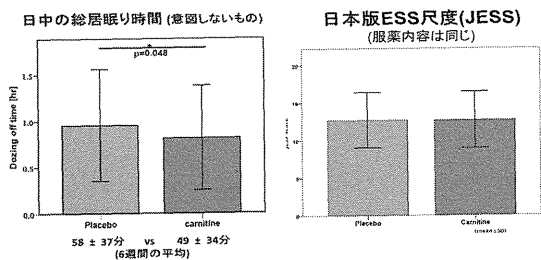


図2：眠気に対する効果

日中の居眠り時間と JESS 得点は高い相関を示した(Pearson 相関係数 0.36(p=0.058))ことから、日中の居眠り時間と JESS 得点は共通した日常生活上の眠気を評価していると考えられたが、過去 2-4 週間を振り返って評価する JESS より、毎日睡眠記録をつけその平均値として算出された日中の居眠り時間の方がより正確な評価ができていると考えられた。

平行して評価を行った SF36 のサブスケールである活力と気分の得点については、活力の指標はカルニチン期で改善傾向を示した。なお活力の指標は日本の一般人口の平均値 50 と比べ低下していることが判明した。一方精神的健康の指標は国民標準値と同様で、カルニチン投与による変化もなかった。[図3]

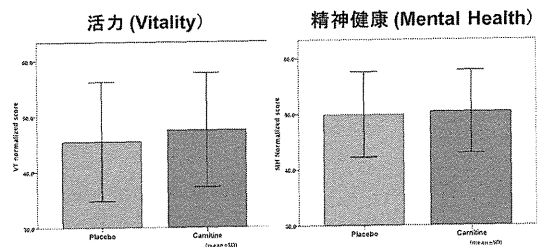


図3：SF36 下位尺度に対する効果

L-カルニチンは中性脂肪の低下と、アシルカルニチン分画の上昇をもたらし、脂肪酸酸化を促進するとともに、日中の居眠り合計時間を57分から49分へ有意に減少させた。L-カルニチンはナルコプシーの新たな治療法となることが示唆された。

D. 考察

L-カルニチン補充によって、脂肪酸代謝指標が改善しうること、さらにそれがナルコレプシーの症状である日中の眠気の改善につながることを示唆された。また SF36 下位尺度での活力も改善傾向を示したことから、L-カルニチン補充が脳全体を賦活し、活力の改善を通じた QOL 改善効果ももつ可能性が示唆された。

この結果は、末梢の脂肪酸代謝指標の改善により、中枢性過眠症の症状が改善しうることを示すものである。また現在、過眠症の治療の中心は中枢神経刺激薬による対症療法であるが、副作用のため治療が難航する場合もあり、また依存形成のリスクも存在する。中枢神経刺激薬と全く作用機序が異なる食品(L-カルニチン)が過眠症に治療効果をもつことを示した本研究では、食品による安全な治療法の開発にもつながる内容をもつ。

学術的には、遺伝子関連解析によって同定された新規ナルコレプシー関連遺伝子の機能検討が、実際の治療応用に結び付いたものである。こうした臨床効果の背景となる機序については今後の課題である。

また今回の臨床研究では BMI の改善は見られなかった。肥満研究には一般に半年以上の観察期間が必要とされるため、8週間では十分な

変化が観察されなかった可能性が考えられた。今後 L-カルニチン補充が有効な症例を判別すること、長期の検討期間を設けた検討が必要と考えられた。

E. 結語

L-カルニチンによる脂肪酸代謝促進は過眠症に対する新規治療法となりうることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Miyagawa T, Kawamura H, Obuchi M, Ikesaki A, Ozaki A, Tokunaga K, Inoue Y, Honda M. Effects of oral L-carnitine administration in narcolepsy patients: a randomized, double-blind, cross-over and placebo-controlled trial. PLoS ONE 8:e53707, 2013.
2. Scammell TE, Matheson JK, Honda M, Thannickal TC, Siegel JM: Coexistence of narcolepsy and Alzheimer's disease. Neurobiol of Aging 33:1318-1319, 2012 55.
3. Tokunaga K, Honda M. HLA and narcolepsy. In: (Thorpy M, Shaw T, Tafti M eds) The Genetic Basis of Sleep & Sleep Disorders. Cambridge University Press, UK (in press)
4. 本多真:中枢性過眠症 内科 111:259-263, 2013
5. 本多真:特発性過眠症(長時間睡眠を伴う) In:意識と睡眠(千葉茂編)脳とこころのプライマリ・ケア第5巻 意識と睡眠 シナジー、東京 pp655-660, 2012
6. 本多真:ナルコレプシー In:睡眠医学アトラス(野沢胤美編) pp55-61 真興交易医書出版部, 東京, 2012
7. 本多真:特発性過眠症 In:睡眠医学アトラス(野沢胤美編) pp62-66 真興交易医書出版部, 東京, 2012
8. 本多真:日中過眠の診断と評価 In:睡眠医学アトラス(野沢胤美編) pp252-260 真興交易医書出版部, 東京, 2012

G-2. 学会発表

1. Honda M, Miyagawa T, Inoue Y, Tokunaga K. Fatty acid metabolism in narcolepsy: Efficacy of L-carnitine supplementation. In Asian Narcolepsy Forum 2012, Hong Kong 2012年10月
2. Miyagawa T, Kawamura H, Obuchi M, Ikesaki A, Ozaki A, Tokunaga K, Inoue Y, Honda M. Effects of oral L-carnitine administration in narcolepsy patients. ASHG2012 meeting, San Francisco USA 2012年11月
3. Kodama T, Tanaka S, Honda Y, Honda K, Honda M. Orexin changes in experimentally immunized rats by TRIB2. 21st Congress of European Sleep Research Society, Paris, France 2012年9月
4. Honda M, Miyagawa T, Shigematsu Y, Ozaki A, Inoue Y, Tokunaga K. Clinical efficacy of L-carnitine supplementation for narcolepsy symptoms, Sleep 2012 (26th APSS meeting), Boston, USA 2012年6月
5. 本多真 ナルコレプシーの病態と免疫系自己免疫仮説と環境因子 In シンポジウム過眠症の病態研究の進歩 第37回日本睡眠学会, 横浜 2012年6月
6. 宮川卓, 本多真, 徳永勝士 ナルコレプシーの疾患感受性遺伝子の探索及び治療への応用 In シンポジウム過眠症の病態研究の進歩 第37回日本睡眠学会, 横

浜 2012年6月

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況