

201224057B

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22年度～平成24年度 総合研究報告書

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22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成25（2013）年 3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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 -----1

主任研究者 三島 和夫

## II. 分担総合研究報告

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 -----11

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 -----43

山寺 亘

3. 慢性不眠症患者のQOL改善プログラムの開発 -----49

渡辺 範雄

4. 睡眠時間と主観的健康観及び精神神経免疫学的反応との関連性 -----57

内村 直尚

5. 過眠症患者のQOL について -----65

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 -----73

肥田 昌子

7. 不眠症のQOL評価に関する脳機能画像研究 -----83

守口 善也

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----123

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----125

# I . 総合研究報告

## 睡眠障害者の 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

主任研究者 三島 和夫（国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所）

分担研究者 井上 雄一（公益財団法人神経研究所）

内村 直尚（久留米大学医学部神経精神医学講座）

山寺 亘（東京慈恵会医科大学精神医学講座）

渡辺 範雄（名古屋市立大学大学院医学研究科）

守口 善也（国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所）

肥田 昌子（国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所）

本多 真（東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野）

**研究要旨：** 本研究班では、睡眠障害患者の QOL 障害の実態調査を行い、難治性不眠症による QOL 障害群の臨床特徴と心理・社会・生物学的な背景要因を明らかにするとともに、現行の不眠症の薬物療法の問題点を検証することを通じて、QOL 改善に資する効果的な不眠治療のあり方を明らかにすることをめざした。3 年間の研究期間で実施した主な研究課題は以下の通りである。

1) 震災ストレスによる不眠症・QOL 障害とレジリエンス(回復過程)に関する実態調査

2) 睡眠障害患者の QOL 障害の実態と背景要因に関する多施設共同調査

3) 不眠症および QOL 障害の臨床転帰と悪化要因に関する縦断調査

4) 非臨床不眠症者の QOL 障害の実態と関連要因に関するインターネット調査

5) 慢性不眠症に対する認知行動療法 CBT の有効性に関する検証試験

①CBT-i を用いた薬物療法抵抗性不眠症の治療・減量プログラムに関する多施設共同試験、②慢性不眠症に対する CBT+行動解析 (CBTi-BA) の効果検証試験、③慢性不眠症に対する集団認知行動療法 (group CBT for insomnia; g-CBT-I) の効果検証試験、④うつ病残遺不眠に対する短期睡眠行動療法 (bBT-i) の効果検証試験、⑤インターネット短期睡眠行動療法の開発

6) 睡眠障害に伴う QOL 低下の病態生理学的研究

①睡眠負債が情動認知に及ぼす影響と責任脳領域に関する研究、②慢性不眠症患者で抑うつが高頻度に併存するメカニズムに関する研究、③睡眠時間と主観的健康観及び精神神経免疫学的反応との関連研究、高齢期不眠と HPA 系機能亢進に関する研究を推進した。

研究の結果、睡眠障害患者の不眠、過眠、随伴症状に加えて、併存する QOL 障害を正しく診断し適切に対処することが治療効果とアドヒアランスを向上させることを示唆する知見が得られた。睡眠薬を主剤とする薬物療法のみならず、適宜、認知行動療法や睡眠衛生指導を併用することでリスク・ベネフィット比に優れた不眠治療プログラムを提供できることが示唆された。

## A. 研究目的

本研究班では、睡眠障害患者の臨床転帰が向上しない主因である QOL 障害の実態調査を行い、難治性不眠症による QOL 障害群の臨床特徴と心理・社会・生物学的な背景要因を明らかにするとともに、現行の不眠症の薬物療法の問題点を検証することを通じて、QOL 改善に資する効果的な不眠治療のあり方を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究対象と方法

本研究班では以下の研究事業を実施した。

### 1) 震災ストレスによる不眠症・QOL 障害とレジリエンス（回復過程）に関する実態調査

震災前（2009 年 11 月）、震災 4 ヶ月後（2011 年 7 月）、震災 1 年 6 ヶ月後（2012 年 9 月）における不眠症の罹患率及び QOL 障害を明らかにするため、電子住宅地図 DB を用いた層化 3 段無作為抽出した全国（12 ブロック、157 地点）の 20 歳以上の男女 1,224 人（51.0 歳、回答率 55.5%、2009 年）、1,259 人（51.9 歳、回答率 55.9%、2011 年）、1,289 人（51.8 歳、回答率 57.6%、2012 年）を対象として不眠症状評価、PSQI、SF-36、SDISS、K6 を用いた個別面接聴取を行い、不眠症罹患率と QOL 障害の頻度およびその脆弱群の臨床特徴と背景要因を検討した。

### 2) 睡眠障害患者の QOL 障害の実態と背景要因に関する多施設共同調査

調査協力施設を受診した睡眠障害患者 450 名（不眠症、中枢性過眠症、概日リズム睡眠障害、睡眠関連呼吸障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害）を対象に、PSQI（睡眠状態の全般評価）、AIS および ISI（不眠重症度）、FIRST（ストレス過敏・脆弱性）、MEQ（リズム）、ESS（日中の眠気強度）、SF36（包括的 QOL）、SDISS（生活 3 領域における支障度）、SDS（抑うつ重症度）、K6（抑うつ、不安、精神疾患）、STAI-Trait（日常的な不安水準）、M. I. N. I.（薬物依存）

の計 12 種類の睡眠症状、QOL 障害、薬物依存、パーソナリティ評価尺度による連続例調査を実施した。不眠症患者 122 名および全国調査で抽出された不眠症者のデータから QOL 障害に関連する因子を抽出し、不眠症の QOL 障害尺度を作成した。

### 3) 不眠症および QOL 障害の臨床転帰と悪化要因に関する縦断調査

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、回収率 51%）を対象として、人口統計学的項目（年齢、性別、病氣治療の有無、喫煙の有無、飲酒の有無）、PSQI、CES-D、SF-8 を用いて不眠症および QOL 障害の臨床転帰と悪化要因に関する縦断調査（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。

### 4) 非臨床不眠症者の QOL 障害の実態と関連要因に関するインターネット調査

同意を得られた Web 調査登録者 10,016 名（43.1 歳、回収率 44%）を対象として、不眠症状の有無、PSQI、CES-D、SF8 を用いた Web 調査を行い、不眠群において QOL を低下させる要因をロジスティック回帰分析を用いて抽出した。

### 5) 慢性不眠症に対する認知行動療法 CBT の有効性に関する検証試験

薬物療法が奏功しない慢性不眠症に対する代替療法として、不眠症に対する認知行動療法 CBT-i の有効性に関する複数の検証試験を実施した。

① CBT-i を用いた薬物療法抵抗性不眠症の治療・減量プログラムに関する多施設共同試験：3 ヶ月以上睡眠薬を服用しながら不眠症状が改善していない治療抵抗性慢性不眠症患者を、通常治療 TAU 群（本試験終了後に CBT-i を実施する待機群）および CBT-i 群に無作為に割り付け、各治療施行

後の QOL・日中の機能障害 (SF-36、SDS、K6、SDISS)、主観的睡眠パラメーター(睡眠日誌、PSQI、ISI-J、AIS、FIRST)、客観的睡眠パラメーター(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)を評価した。(1回60分、計6セッション)

- ② 慢性不眠症に対する CBT+行動解析 (CBTi-BA) の効果検証試験：慢性不眠症患者 68 名を通常治療 TAU 群および CBTi-BA+TAU 群に無作為割り付けし、各治療施行後の不眠改善効果、うつ症状改善率、50%減薬成功率、服薬中止成功率を評価した。(1回50分、計6セッション)
- ③ 慢性不眠症に対する集団認知行動療法 (group CBT for insomnia; g-CBT-I) の効果検証試験：原発性不眠症患者 30 名 (15/15、57.8 歳) を、睡眠衛生指導 (第1回目)、認知療法・刺激制御療法・睡眠時間制限法・質疑応答 (第2回目) から構成される g-CBT-I に導入し、治療施行後の不眠重症度、主観的睡眠パラメーター、活動計における客観的睡眠パラメーター、DBAS (不眠に関する不安)、SCL-90-R (症状苦悶) を評価した。(1回60~90分、計2セッション)
- ④ うつ病残遺不眠に対する短期睡眠行動療法 (bBT-i) の効果検証試験：部分寛解うつ病と残遺不眠を呈する患者 37 名を、薬物療法を中心とした TAU 群と、TAU に短期睡眠行動療法を追加する bBT-i 群に無作為割り付けし、各治療施行後の SF-36 による QOL 障害の改善度を評価した。(1回60分、計4セッション)
- ⑤ インターネット短期睡眠行動療法の開発：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 bBT-i を開発し、その効果を見ながらより改善させるべく、薬物療法を2か月以上行っても不眠の愁訴を6か月以

上持つ原発性不眠症患者、気分障害・不安障害に合併する不眠患者を対象にした少数例のパイロット研究を行った。

## 6) 睡眠障害に伴う QOL 低下の病態生理学的研究

慢性不眠症患者において薬剤抵抗性の QOL 障害が生じるメカニズムを明らかにするために、以下の脳機能画像研究を実施した。

- ① 睡眠負債が情動認知に及ぼす影響と責任脳領域に関する研究：14 名の健康成人男性 (24.1 歳、20-32 歳) が各 5 日間の充足睡眠セッション (8 時間) および睡眠負債セッション (4 時間) から構成される within-subject crossover study に参加した。各セッション最終日に睡眠ポリグラフ、主観的気分 (STAI-S、POMS)、emotional face viewing task 施行時の fMRI データを採取した。
- ② 慢性不眠症患者で抑うつが高頻度に併存するメカニズムに関する研究：慢性不眠症患者 13 名 (59.0 歳)、健常対照者 8 名 (53.2 歳) を対象として、主観的気分 (STAI-S、POMS)、emotional face viewing task 施行時の fMRI データを採取した。

(倫理面への配慮)

すべての研究は所属施設の倫理委員会において承認を得て実施した。研究で用いられたデータは適宜連結可能・不可能匿名化された上で解析処理に供した。

## C. 結果と考察

### 1) 震災ストレスによる不眠症・QOL 障害とレジリアンス (回復過程) に関する実態調査

震災1年4ヶ月前の2009年11月に比較して、震災4ヶ月後の2011年7月時点では、日本国内全体で、不眠症状の頻度が1.3~1.4倍に、HRQOLの障害を伴う不眠症の罹患率が1.79倍 (11.8% vs. 21.1%) に顕著に増加していた。

また、震災による不眠症の増加は震災強度と関連が見られた。震度6以上の地震に加えて津波被害を受けた被災中心地 Central disaster area では、震災による不眠症 insomnia due to earthquake がみられる頻度が他地域に比較して突出して高く(33.6%)、震度5以上の地震があったが津波被害を受けなかった地域 Outer disaster area がこれにつき(16.1%)、震度4以下の地震のみで済んだ残りの地域 Other area では最も低値であった(18.1%)。

また、K6得点は不眠症者では非不眠症者に比較して有意に得点が高かった。また、Other area に比較して、Outer disaster area では有意にK6得点が高かった。不眠症者では非不眠症者に比較して、心理的ストレス相当(5点以上、34.4% vs. 7.8%)、気分障害および不安障害相当(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く、メンタルヘルスの悪化が強く示唆された。

一方、震災1年6ヶ月後には、不眠症の罹患率は10.6%と震災前の水準にまで回復していた。ただし、Outer disaster area (12.6% vs. 10.3%) および Other area (11.6% vs. 10.2%) では震災前の水準にまで回復したのに対して、Central disaster area では未だ罹患率が高止まりしていた(10.3% vs. 14.0%)。また、女性では震災前に水準を下回る改善を示したのに対して(14.1% vs. 11.2%)、男性では震災前の水準を未だ上回っており(8.9% vs. 10.0%)、やはり男性での睡眠問題が残遺していることが明らかになった。さらに、不眠症群には精神疾患レベルに達しないがK6が比較的高い値を示す心理的ストレス相当の住民が非常に数多く含まれていることが明らかになった。気分障害に先行して不眠症が出現している prodromal group が存在することや、慢性不眠症が発症・再発リスクを高める事実を勘案すれば、これら被災地の不眠症群を看過せずに長期的な転帰をフォローす

る必要がある。

## 2) 睡眠障害患者のQOL 障害の実態と背景要因に関する多施設共同調査

不眠症、過眠症、概日リズム睡眠障害、睡眠関連呼吸障害、睡眠時運動障害のいずれにおいても良眠者に比較して有意に強いQOL 障害が認められた。とりわけ不眠症、睡眠関連運動障害および概日リズム睡眠障害患者においてQOL が強く障害されていた。全ての睡眠障害において抑うつが存在がQOL 障害(精神的健康度)に強く関連していることが明らかになった。

同程度の不眠症状を有しながら生活機能が障害されず医療機関で診療を受けていない前臨床群との比較研究から、受療不眠患者群では入眠潜時や総睡眠時間などの睡眠パラメーターとは独立してQOL を阻害する因子群(うつ症状の存在、仕事や学業を達成することの困難感、決断力の低下など)が抽出された。

慢性不眠症患者におけるQOL 障害に関連する症状群を重回帰分析により抽出し、不眠症状項目と生活機能項目、メンタルヘルス項目からなるQOL 障害評価尺度を作成した。

## 3) 不眠症およびQOL 障害の臨床転帰と悪化要因に関する縦断調査

鳥取県大山町の住民5527名での2年間の追跡調査の結果、不眠群(n=2140)では非不眠群(n=360)に比較して精神的健康度(MCS)、身体的健康度(PCS)ともに有意に低下していた。ロジスティック回帰分析の結果、MCSの低下関連要因として女性であること、若年であること、抑うつを有すること、不眠が強いこと、日中覚醒困難を有することが有意であった。一方、PCSの低下関連要因としては、年齢が高いこと、抑うつを有すること、不眠が強いこと、日中覚醒困難を有することに加え、治療中の疾病を有すること、睡眠薬を使用していることが抽出された。不眠症は精神的・身体的健康度に悪影響を及ぼすことが明らかになった。睡眠薬治療は必



ずしも QOL の向上には寄与せず、身体的健康度に悪影響を及ぼす可能性がある点は注意を要する。

#### 4) 非臨床不眠症者の QOL 障害の実態と関連要因に関するインターネット調査

有効回答 7,027 名における不眠の頻度は 12.0% (n=860) であった。不眠は女性で高頻度であった (11.0% vs. 13.4%, p=0.002)。不眠群では非不眠群に比較して CES-D 得点が有意に高く、PCS および MCS 得点が有意に低かった (QOL 低下)。ロジスティック回帰分析の結果、PCS には睡眠困難、日中の機能低下が、MCS には年齢、入眠潜時、眠剤使用、日中の機能低下が抽出された。

#### 5) 慢性不眠症に対する認知行動療法 CBT の有効性に関する検証試験

- ① CBT-i を用いた薬物療法抵抗性不眠症の治療・減量プログラムに関する多施設共同試験 : 現在まで 18 症例を割り付け RCT を継続中である (TAU30 例、CBT-I 30 例の計 60 例を予定)。有害事象の発生は認めていない。
- ② 慢性不眠症に対する CBT+行動解析 (CBTi-BA) の効果検証試験 : CBTi-BA 実施群では TAU 群に比較して有意に強い不眠改善効果が認められた。CBTi-BA 実施群では不眠症改善率が 71% (TAU: 24%)、うつ症状改善率が 60% (TAU: 25%)、50%減薬成功率が 79% (TAU: 24%)、服薬中止成功率が 38% (TAU: 4%) と優れた治療効果を発揮した。
- ③ 慢性不眠症に対する集団認知行動療法 (group CBT for insomnia; g-CBT-I) の効果検証試験 : 施行 1 ヶ月後における 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) および SCL-90-R (症状苦悶指数の減少など) に有意な改善を認めた。また、主観的睡眠パラメーターの改善 (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) および、活動計にお

ける客観的睡眠パラメーターの改善 (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、睡眠効率の増加) を認めた。また、施行後には、主観的および客観的睡眠評価の乖離が減少した。ベンゾジアゼピン系睡眠薬の平均服用量は施行後 6 か月時点で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]。

- ④ うつ病残遺不眠に対する短期睡眠行動療法 (bBT-i) の効果検証試験 : bBT-i 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 TAU 群では 4 つの下位尺度で逆に悪化を認めた。治療終了 4 週後の時点で bBT-i 群では TAU 群に比較して身体機能 (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。
  - ⑤ インターネット短期睡眠行動療法の開発 : 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。
- #### 6) 睡眠障害に伴う QOL 低下の病態生理学的研究
- ① 睡眠負債が情動認知に及ぼす影響と責任脳領域に関する研究 : 5 日間の短時間睡眠は Fear 表情刺激に対する左扁桃体の活動を増加させた。一方、Happy 表情刺激では同変化は惹起されなかった。短時間睡眠時には、睡眠負債度 (徐波睡眠量比率および  $\delta$  波パワー) に比例して左扁桃体-腹側前帯状皮質 (vACC) 間の機能的接続性 (FC<sub>amg-vACC</sub>) が有

意に低下していた。また、 $FC_{\text{amg-vACC}}$ の低下は左扁桃体の活動亢進および主観的気分の悪化と有意に相関していた。本研究の結果は、日常生活で経験し得る程度の睡眠負債が、vACCによる扁桃体の機能的抑制の低下と、それに基づく負の情動刺激に対する扁桃体の活動亢進を惹起する可能性を示唆している。このような情動制御の機能的変化は睡眠負債時の情動的な不安定性の神経基盤の一部を構成していると推測される。

- ② 慢性不眠症患者群では対照群に比較して、Fear 表情呈示時に扁桃体および下前頭回（ミラーシステムの一部）が有意に強く賦活された。一方、患者群では対照群に比較して、Happy 表情呈示時における被殻および右島皮質前部の賦活が有意に減弱していた。被殻は報酬系の一部であり、右島は主観的な情動の生起と関連することから、慢性不眠症患者ではネガティブ表情に対する感受性が亢進（過剰反応）すると同時に、ポジティブ表情に対する感受性が低下していることを示唆している。このような情動認知の変容はうつ病における変化と類似しているおり（うつ患者ではHappy 表情に対する扁桃体の賦活低下、治療後に回復）、慢性不眠症の罹患が大うつ病リスクを高めること、慢性不眠症患者で大うつ病の併存率が極めて高いことの生物学的基盤の一部を形成している可能性がある。
- ③ 睡眠時間と主観的健康観及び精神神経免疫学的反応との関連研究、高齢期不眠とHPA系機能亢進に関する研究を推進した。

#### E. 結語

睡眠障害患者の不眠、過眠、随伴症状に加えて、併存するQOL障害を正しく診断し適切に対処することが治療効果とアドヒアランスを向上させることを示唆する知見が集まりつつある。また、睡眠薬を主剤とする薬物療法のみならず、適宜、認知行動療法や睡眠衛生指導を併

用することでリスク・ベネフィット比に優れた不眠治療プログラムを提供でき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

原著論文による発表 97件

1. Iwaki S, Satoh K, Matsumoto Y, Echizenya M, Katoh T, Kusanagi H, Kitamura S, Shimizu T, Mishima K. Treatment-resistant residual insomnia in patients with recurrent major depressive episodes. *Sleep and Biological Rhythms*. 2012;10(3):202-11.
2. 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 in a large-scale Japanese database. *Sleep and Biological Rhythms*. 2012:319-27.
3. Abe Y, Mishima K, Kaneita Y, Li L, Ohida T, Nishikawa T, Uchiyama M. Stress coping behaviors and sleep hygiene practices in a sample of Japanese adults with insomnia. *Sleep and Biological Rhythms*. 2011;9(1):35-45.
4. Katayose Y, Aritake S, Kitamura S, Enomoto M, Hida A, Takahashi K, Mishima K. Carryover effect on next-day sleepiness and psychomotor performance of nighttime administered antihistaminic drugs: a randomized controlled trial. *Hum Psychopharmacol*. 2012 Jul;27(4):428-36.

5. Hida A, Kitamura S, Enomoto M, Nozaki K, Moriguchi Y, Echizenya M, Kusanagi H, Mishima K. Individual traits and environmental factors influencing sleep timing: a study of 225 Japanese couples. *Chronobiol Int*. 2012 Mar;29(2):220–6.
6. Kasukawa T, Sugimoto M, Hida A, Minami Y, Mori M, Honma S, Honma KI, Mishima K, Soga T, Ueda HR. Human blood metabolite timetable indicates internal body time. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Aug 27;2012:27.
7. 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 Feb;66(1):41–51.
8. Tamura M, Moriguchi Y, Higuchi S, Hida A, Enomoto M, Umezawa J, Mishima K. Activity in the action observation network enhances emotion regulation during observation of risk-taking: an fMRI study. *Neurological Research* (in press). 2012.
9. 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.
10. Kitamura S, Hida A, Enomoto M, Watanabe M, Katayose Y, Nozaki K, Aritake S, Higuchi S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K. Intrinsic Circadian Period of Sighted Patients with Circadian Rhythm Sleep Disorder, Free-Running Type. *Biol Psychiatry*. 2012 Jul 28;2012:28.
11. 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.
12. Asaoka S, Namba K, 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Uchiyama M, Inoue Y, Uchimura N, Kawamori R, Kurabayashi M, Kario K, Watada H. Clinical significance and management of insomnia. *Sleep Biol Rhythms*; 9(2):63-72, 2011.
  19. Okajima I, Komada Y, Nomura T, Nakashima K, Inoue Y. Insomnia as a risk for depression: a longitudinal epidemiologic study on a Japanese rural cohort. *J Clin Psychiatry*; 73(3):377-83, 2011.
  20. Abe T, Inoue Y, Komada Y, Hori T. Effect of post-learning sleep versus wakefulness on advantageous decision-making: A preliminary study. *Sleep Biol Rhythms*; 10(1):72-4, 2012.
  21. Okajima I, Komada Y, Nomura T, Nakashima K, Inoue Y. Insomnia as a risk for depression: A longitudinal epidemiological study on a Japanese rural cohort. *J Clin Psychiatry*; 73(3):377-83, 2012.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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
  25. 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
  26. 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.
  27. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML. Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. Mar 8 2011;72(12):1651-1658.
  28. Terasawa Y, Shibata M, Moriguchi Y, Umeda S. Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2012.
  29. Gondo M, Moriguchi Y, Kodama N, Sato N, Sudo N, Kubo C, Komaki G. Daily physical complaints and hippocampal function: An fMRI study of pain modulation by anxiety. *NeuroImage*. 2012.
  30. Moriguchi Y, Negreira A, Weierich M, Dautoff R, Dickerson BC, Wright CI,

Barrett LF. Differential hemodynamic response in affective circuitry with aging: an fMRI study of novelty, valence, and arousal. J Cogn Neurosci. 2011;23(5):1027-41.

G-2. 学会発表  
口頭発表 172 件

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## Ⅱ. 分担総合研究報告

## 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>1,2,4</sup>

研究協力者 【平成 22 年度】 笹井妙子<sup>1,2</sup>、駒田陽子<sup>1,2</sup>、野村哲志<sup>3</sup>、

【平成 23 年度】 駒田陽子<sup>1,2</sup>、岡島義<sup>1,2</sup>、有竹清夏<sup>2</sup>

【平成 24 年度】 高江洲義和<sup>4</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 鳥取大学医学部脳神経内科部門
- 4 東京医科大学精神医学講座

#### 研究要旨

##### 【平成 22 年度】

本研究では、地域住民5528名へ不眠の有無と程度、SF8を用いた健康関連 QOL、人口動態的な項目についての質問紙を配布し、睡眠問題と睡眠薬の服用、QOLの関係について検討を加えた。本調査の有効回答率は51%であった。不眠が存在した群では非不眠群より精神的健康度(MCS)が悪く、睡眠薬服用により不眠が消失していた群は、持続群よりも MCS が高得点を示した。身体的な健康度(PCS)も不眠群の方が悪かった。MCS を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果では、PCS、MCS ともに、不眠が有意な悪化関連要因となった。

不眠が QOL 悪化要因であること、治療が QOL 改善性に働くことが示唆された。

##### 【平成 23 年度】

1) 睡眠薬による治療抵抗性の慢性不眠症患者 68 名を対象に、認知行動療法を行い、不眠症状および抑うつ症状の改善効果、および睡眠薬の減量・中止効果について検討した。対照群として通常治療群を設定した。その結果、認知行動療法の方が有意に軽減・減少し、認知行動療法を行うことによって 71%が不眠症の改善、60%が抑うつ症状の改善、79%が 50%減薬に成功、38%が服薬中止に成功することが明らかとなった。

2) 地域住民 1,500 名を対象として、2 年間のインターバルで、不眠と QoL に関する縦断調査を実施した。初回に不眠を呈した者のうち、2 年後も不眠状態である者は 6 割にのぼっていた。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。不眠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) 一般成人における不眠とこれに関係した項目および QOL との関連を調べ、不眠の自覚がある人での QOL 悪化の規定要因を検討した。ネット調査で得られた成人 8258 例のデータを解析に用いた。不眠の自覚がある人の頻度は 12.0% であり、不眠の自覚がない人 비해 身体的/精神的 QOL スコアが低く、PSQI 得点、CESD 得点が高かった。ロジスティック回帰分析の結果、不眠の自覚は身体的/精神的 QOL の低下、高齢、睡眠障害、抑うつ症状と正の関連を示した。また、不眠の自覚がある人の身体的 QOL の低下には睡眠困難が、精神的 QOL の低下には自覚的入眠潜時が関連していた。

#### 【平成24年度】

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

##### 【平成22年度】

不眠症は入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒といった夜間睡眠困難だけでなく<sup>1</sup>、日中の眠気<sup>2</sup>、倦怠感<sup>3</sup>、認知機能の低下<sup>4</sup>といった日中への影響が重視されている<sup>5</sup>。また、耐糖能障害<sup>6</sup>や免疫機能低下<sup>7</sup>等、身体機能に影響を及ぼすことや、うつや不安障害といった精神症状との関連性も注目されている<sup>8</sup>。過去の研究において、不眠症患者では集中力、記憶力、日常の仕事をやり返る能力、他人との関わりを楽しむ能力の低下により QOL (quality of life) 水準が悪化することが報告されており<sup>9,10</sup>、SF-36 を用いた調査においては、精神的健康度と身体的健康度を示す 8 つの下位項目全てにおいて健康者 > 中等症不眠患者 > 重症不眠患者と得点の低下がみられ、不眠が重症化するにつれて QOL が低下することが報告されている<sup>11</sup>。不眠症の治療には睡眠薬投与が第一選択であるが、長期使用による耐性や依存性を考慮するとその使用方法には留意すべきであり<sup>12,13,14</sup>、睡眠薬による不眠症の治療が睡眠そのものの改

善だけでなく QOL の改善につながるか否かも明らかにすべき点である<sup>15</sup>。しかし不眠や睡眠薬使用と QOL との直接的な関係についての報告は未だ少なく、特に睡眠薬使用が QOL の改善につながるか否かについて見解は一致していない。本研究では不眠と睡眠薬使用が QOL (身体的健康度と精神的健康度) に及ぼす影響について検討すると共に、QOL 低下の関連要因について検討した。

##### 【平成23年度】

1) 認知行動療法 (CBTi) は、不眠症状の改善効果だけではなく、睡眠薬の減薬・中止を促進する効果も報告されているが、睡眠薬による治療抵抗性の慢性不眠症患者に対しては、効果が限定的である<sup>14</sup>。そこで本研究では、睡眠薬では改善が見られない治療抵抗性の慢性不眠症患者に対して、①新しい認知行動療法 (CBTi-BA) が症状改善に有効か、②CBTi-BA が睡眠薬の減量・中止を促進するかどうかを検討した。

2) 不眠は QoL を障害することが報告されて



いる<sup>5</sup>が、不眠の慢性化に伴う QoL への影響は明らかではない。本研究では、不眠の慢性化に伴う不眠症状の変化ならびに QoL に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

3) 一般人口の 5 人に一人が不眠症状を訴えている<sup>6</sup>。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<sup>7</sup>。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。

#### 【平成 24 年度】

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

##### 【平成 22 年度】

2005 年 11 月に鳥取県大山町に居住する 20 歳以上の住民に調査票を配布し、基本属性、ピッツバーグ睡眠質問表 (PSQI)、抑うつ症状評価のための CES-D、QOL 評価のための SF-8、治療中の疾病の有無、飲酒・喫煙歴の有無に関する回答を得た。5528 名に配布し、回収された 2937

名 (回収率 53.1%) のうちデータ不備のあったものを除く 2822 名を解析対照とした (有効回答率 51.0%)。有効回答者は男性 1222 名、女性 1600 名、平均年齢  $57.4 \pm 17.7$  歳であった。PSQI の下位項目 (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: 眠剤の使用、C7: 日中覚醒困難) のうち C1~C5 と C7 の総和を不眠得点とし、対象者全体の平均値および標準偏差を算出し、平均値 (4.0 点) から 1SD (2.4 点) 以上高い値 (6.4 点) 以上を示した者を不眠群と定義した。また、過去一ヶ月における睡眠薬使用の頻度 (C6 の回答) が週 1 回以上の者を睡眠薬使用群 (服薬群)、週一回未満もしくは使用なしの者を睡眠薬非使用群 (非服薬群) とした。また、SF-8 の下位尺度を用いて精神的健康度をあらわす Mental Component Summary (MCS)、身体的健康度をあらわす Physical Component Summary (PCS) の平均値を各々算出し、QOL の評価を行った。MCS、PCS 両得点について、上記の PSQI を用いた不眠得点に基づき定義された非服薬・非不眠群、非服薬・不眠群、服薬・非不眠群、服薬・不眠群について比較を行った。

MCS、PCS は国民標準値である 50 点をカットオフ値とし、50 点以下のものを QOL poor とした。CES-D に関しては 0~11 点を抑うつ無し、12~30 点を抑うつ有りとして分類し、他の回答項目と共に変数として投入し、ロジスティック回帰分析により MCS、PCS の低下に関連する要因について検討した。

#### [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。

#### 【平成 23 年度】

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 Medical 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。

【平成 24 年度】

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

#### 【平成22年度】

不眠群(n=2140)と非不眠群(n=360)の間で MCS と PCS を各々比較したところ、両指標とも不眠群は非不眠群に比して有意に低値を示した(図1)。さらに、MCS について非服薬・非不眠群(n=2070)、非服薬・不眠群(n=280)、服薬・非不眠群(n=95)、服薬・不眠群(n=85)の四群間で比較を行ったところ、不眠、非不眠各群間では睡眠薬使用群が睡眠薬非使用群に比して有意に低値を示したが、睡眠薬使用下における非不眠群の MCS は睡眠薬非使用の不眠群よりも有意に高値を示した(図2)。PCS についても同様の比較を行ったところ、睡眠薬非使用下における不眠群は非不眠群に比して低値を示したが、睡眠薬使用下においては不眠群、非不眠群間で有意な差を得られなかった(図3)。

年齢、性別、治療中の疾病の有無、抑うつの有無、不眠得点、睡眠薬の使用頻度(C6 得点)、日中覚醒困難(C7 得点)の7変数を投入し、ロジスティック回帰分析を行い、MCS、PCS 両得点の低下関連要因を検討した。MCS の低下関連要因として女性であること、年齢が低いこと、抑うつを有すること、不眠を呈すること、日中覚醒困難を有することが有意であった(表1)。一方、PCS の低下関連要因としては、年齢が高いこと、抑うつを有すること、不眠を呈すること、日中覚醒困難を有することに加え、治療中の疾病を有すること、睡眠薬を使用していることが抽出された(表2)。

#### 【平成23年度】

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。

#### 【平成 24 年度】

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

##### 【平成 22 年度】

不眠は身体的にも精神的にも QOL の低下と関連していることが示された。精神的健康度については、睡眠薬を服薬せずに不眠を呈しているものより服薬により不眠が解消されたものの方が精神的健康度は高く、不眠患者には適切な (規則的な) 睡眠薬の使用が QOL 改善をもたらしている可能性がある。一方で、睡眠薬の使用は不眠の改善の有無にかかわらず、身体的健康度の低下と関連している。この点については、睡眠薬の副作用の影響等によるものと考えられた。

##### 【平成 23 年度】

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<sup>2</sup>、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<sup>8-10</sup>。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