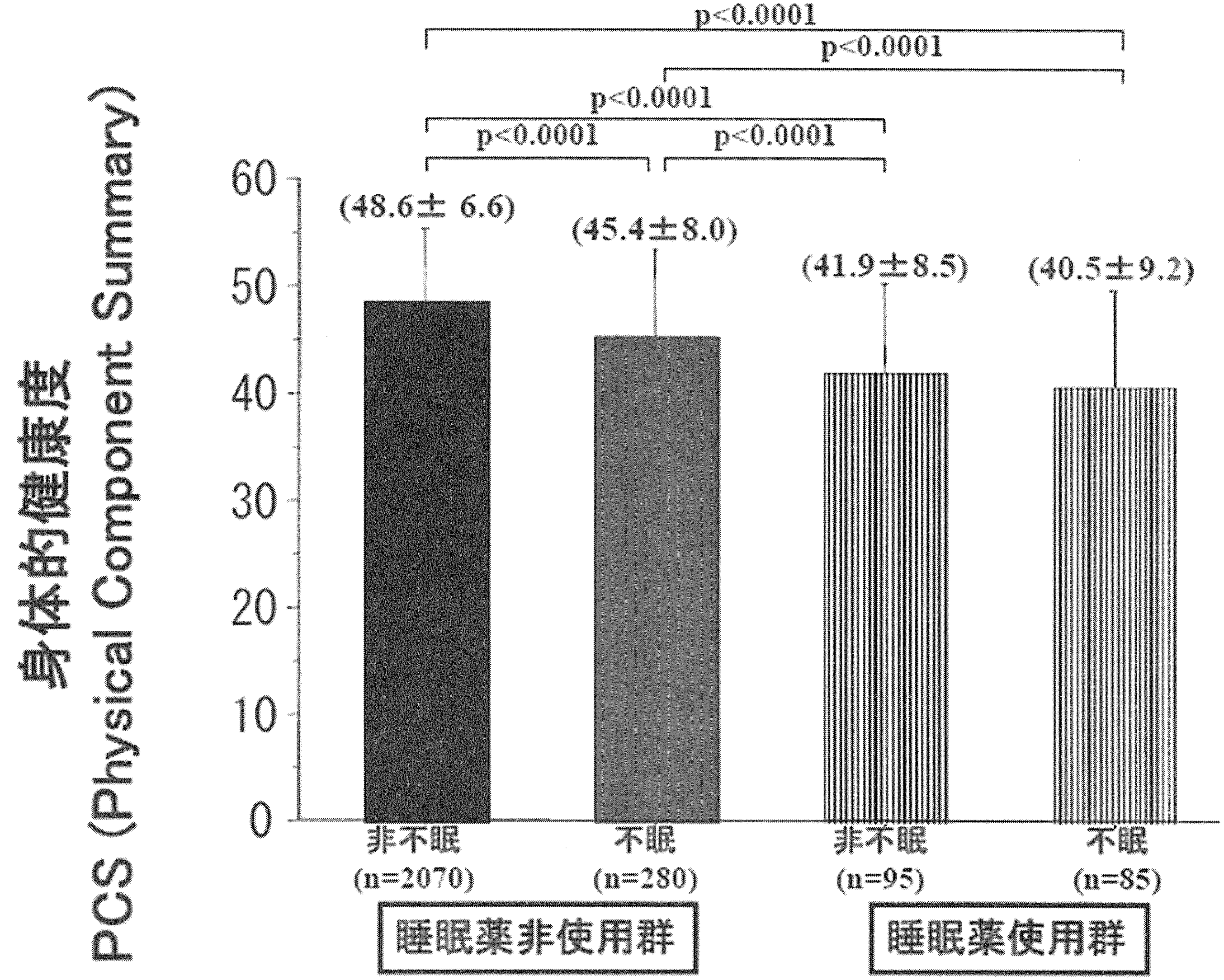


図3. 睡眠薬の使用と不眠が身体的健康度に及ぼす影響

表1. 精神的健康度に関する要因

要因	総計 n	MCS poor (≦50) n	%	Univariate Relative Risk (95% CI)	*P*	Multivariate Relative Risk (95% CI)	*P*
性別							
男性	1222	497	40.7				
女性	1600	726	45.4	1.25（1.07-1.46）	*<.01*	1.34（1.12-1.60）	*<.01*
年齢							
<58	1357	652	48.0				
≧58	1465	571	49.0	0.75（0.64-0.87）	*<.001*	0.76（0.62-0.92）	*<.01*
治療中の疾病							
なし	1822	784	43.0				
あり	1000	439	43.9		*ns*		*ns*
抑うつ(CES-D)							
無（≦11）	2052	713	34.7				
有（>11）	609	484	79.5	7.69（6.15-9.61）	*<.0001*	5.17（4.05-6.59）	*<.0001*
不眠得点(C1～C5総和)							
not poor（<5.6）	2110	842	39.9				
poor（≧5.6）	419	281	67.1	3.17（2.53-3.97）	*<.0001*	1.64（1.26-2.14）	*<.001*
C6; 眠剤の使用	2530			1.40（1.25-1.57）	*<.0001*		*ns*
C7; 日中覚醒困難	2530			2.97（2.58-3.43）	*<.0001*	2.16（1.84-2.53）	*<.0001*

表2. 身体的健康度に関する要因

要因	総計 n	PCS poor (≦50) n	%	Univariate Relative Risk (95% CI)	P	Multivariate Relative Risk (95% CI)	P
性別							
男性	1171	625	53.4				
女性	1512	857	56.7		*ns*		*ns*
年齢							
<58	1325	522	39.4				
≧58	1358	960	70.7	3.71 (3.16-4.36)	*<.0001*	3.07 (2.54-3.71)	*<.0001*
治療中の疾病							
なし	1736	800	46.1				
あり	947	682	72.0	3.01 (2.54-3.57)	*<.0001*	1.95 (1.60-2.39)	*<.0001*
抑うつ(CES-D)							
無 (≦11)	2015	1033	51.3				
有 (>11)	599	402	67.1	1.94 (1.60-2.35)	*<.0001*	1.45 (1.15-1.83)	*<.01*
不眠得点(C1〜C5総和)							
not poor (<5.6)	2087	1071	51.3				
poor (≧5.6)	412	289	70.1	2.23 (1.78-2.80)	*<.0001*	1.42 (1.09-1.85)	*<.01*
C6; 眠剤の使用	2530			1.85 (1.59-2.15)	*<.0001*	1.32 (1.13-1.55)	*<.001*
C7; 日中覚醒困難	2530			1.53 (1.34-1.74)	*<.0001*	1.55 (1.33-1.81)	*<.0001*

【平成24年度】

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

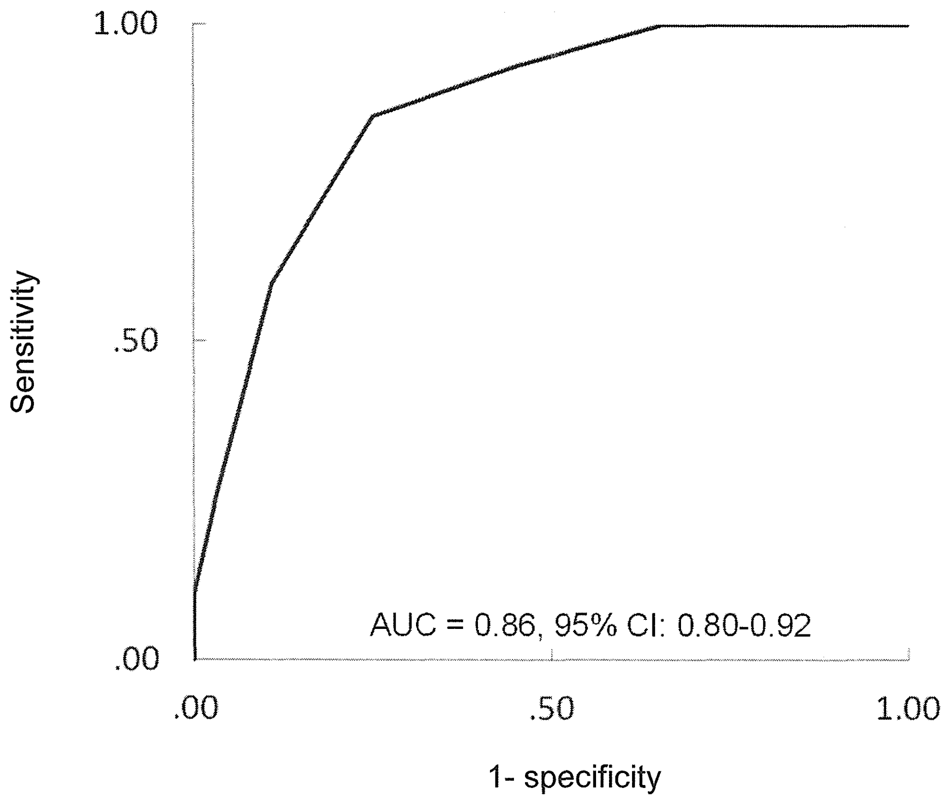
Values are expressed as mean ± SD. Student's t test was used for the comparison of continuous variables: age; duration of insomnia morbidity; SDS and PSQI scores between the 2 groups. The chi-square test was used for the comparison of categorical variables: sex; marital status; educational background;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

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

【平成24年度】



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

図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

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担総合研究報告書

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　大渕敬太、岩下正幸、青木　亮、原田大輔、小曽根基裕、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　平成23～24年度にかけて、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の減少、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]、平均罹病機関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

[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。(図.2,3)

図.2 g-CBT-I施行前後の比較
－ 睡眠日誌と活動計の乖離・ばらつき －

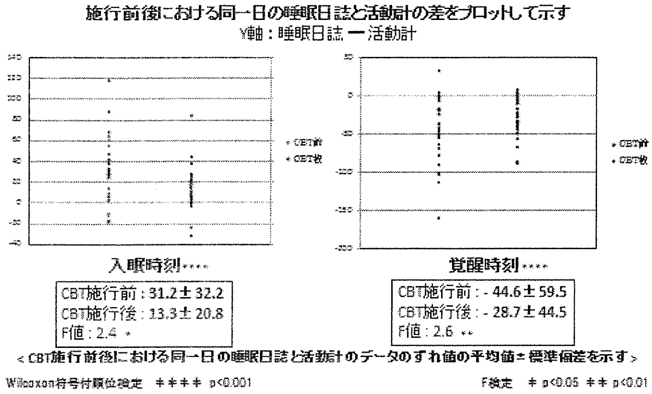
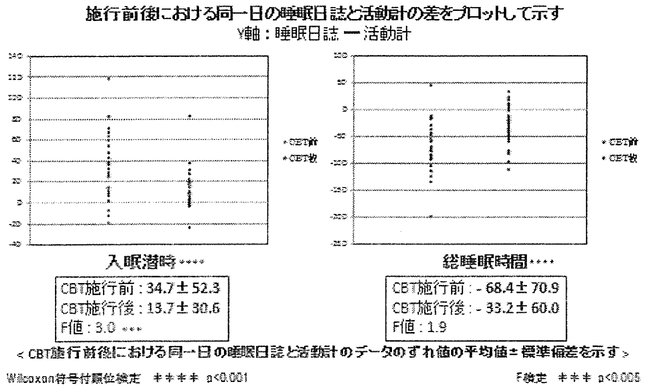
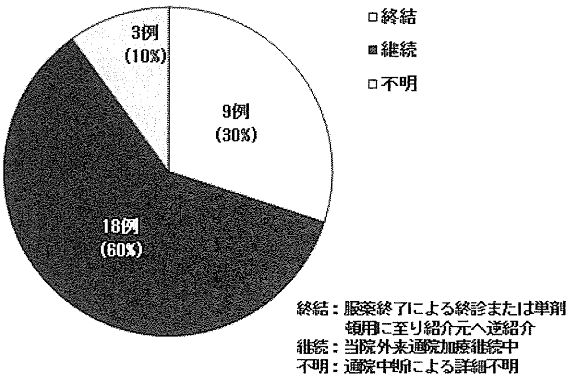


図.3 g-CBT-I施行前後の比較
－ 睡眠日誌と活動計の乖離・ばらつき －



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.4)、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±1.1→1.0±0.9mg、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.4　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、g-CBT-I が効果的であった改善例と非改善例の比較や、治療形態として個人 CBT-I と集団 CBT-I との比較などに関する検討が必要であり、これらを通して本邦における 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. 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)－不眠症に対する非薬物療法―. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 山寺　亘. 睡眠障害の非薬物療法. 日精協誌, 2012; 31(11): 19－24.
12. 岩下正幸, 山寺　亘, 青木亮, 原田大輔, 川村諭, 大渕敬太, 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.
13. 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.
14. 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. 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－健康管理、労務管理を踏まえて－. 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、大渕敬太、小曽根基裕、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 36 回定期学術集会. 京都. 2011 年. 10 月.
6. 小曽根基裕、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、大渕敬太、小曽根基裕、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.
8. 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.
9. 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.
10. 原田大輔、山寺　亘、佐藤幹、青木亮、岩下正幸、大渕敬太、小曽根基裕、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.
11. 岩下正幸、佐藤幹、青木亮、原田大輔、品川俊一郎、大渕敬太、小曽根基裕、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.
12. 黒田彩子、小曽根基裕、青木公義、平林万紀彦、岩下正幸、青木亮、大渕敬太、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.
13. 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.
14. 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

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担総合研究報告書

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　精神・認知・行動医学

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 うつ病不眠に対して，既に不眠・うつには有効性が証明されている，CBT-I を改訂した短期睡眠行動療法が，実際にQOL改善にまで寄与すかどうか分析すること，② 本邦で初めて原発性不眠に関するCBT-I の効果を確かめるべく無作為割り付け比較試験を実施すること，③ 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かめるために，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① 短期睡眠行動療法群では，QOL の8つの下位尺度全ての平均値において改善を認め，対照群と比較して身体機能，社会生活機能，心の健康の各下位尺度で統計学的有意に優れていた．残念ながら②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，③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

不眠症は一般臨床で最も多い疾患の一つであり，本邦においても、一般人口の 21%が一過性もしくは慢性の不眠症が認められている。不眠症は夜間の睡眠障害の問題だけではなく、倦怠感、記憶力や集中力の低下、日中の眠気など日中のQOL (Quality of Life) をも大きく低下させる。

現在、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，分担研究者として3つの研

究を行なうことを目的とした

まず第一に，平成 23 年度にはうつ病で薬物治療を十分に行っても不眠が残存して QOL が低下した状態の患者に，典型的 CBT-I を改定して開発した短期睡眠行動療法(bBTi: brief behavioral therapy for insomnia)を通常治療に追加した群と，通常治療のみの群とに割り付けた無作為割り付け試験を行い，bBTi 追加群で全般的 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。

また第二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．

第三に，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) うつ病不眠の短期睡眠行動療法

解析対象は、名古屋市立大学・高知大学の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 37 名を，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 週後(ベースラインから 8 週後)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．

2) 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。

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儒手順書を作成し，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.

3) インターネット短期睡眠行動療法

1)で行ったうつ病不眠の短期睡眠行動療法研究の限界点として、8週間と短期であったこと，サンプルサイズが小さいこと，大学病院での治療のため広く一般にアクセスしやすいものではないことが挙げられる. そのためさらに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bBTi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通院中の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．特に原発性不眠研究では，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。
うつ病不眠の短期睡眠行動療法，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) うつ病不眠の短期睡眠行動療法

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．

2) 原発性不眠の認知行動療法

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，実際に割り付け業務を行っている．割り付け業務は順調ではあるが，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．

3) 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

うつ病不眠に対しては，認知行動療法を基礎とした短期睡眠行動療法はうつ病不眠患者の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。原発性不眠やインターネット治療のRCT結果に関しては，現時点では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. Pschiatry 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. Aug 20 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. Oct 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. Apr 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. 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; 2011.

11. 渡辺範雄. うつ病不眠の診療と指導の実際. メディカルプラクティス. 2011;28(10):1801-1805.

12. 渡辺範雄. 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. 東京: 金剛出版; 2011:289-292.

13. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;12:CD006528.

14. 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.

15. Watanabe N. Fluoxetine, trazodone and ritanserin are more effective than placebo when used as add-on therapies for negative symptoms of schizophrenia. Evid

Based Ment Health. Feb 2011;14(1):21.
16. Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Kinoshita K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y. Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. Schizophr Res. Mar 2011;126(1-3):245-251.
17. Furukawa TA, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Yonemoto N. Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^_^)D study protocol. Trials. 2011;12:116.
18. Azuma H, Yamada A, Shinagawa Y, Nakano Y, Watanabe N, Akechi T, Furukawa TA. Ictal physiological characteristics of remitters during bilateral electroconvulsive therapy. Psychiatry Res. Feb 28 2011;185(3):462-464.
19. 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML. 134: Change in quality of life after brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: a randomized controlled trial. Paper presented at: SLEEP 2011 25th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies2011; Minneapolis, MN.
5. Watanabe N. 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. Paper presented at: International Conference on Affective Disorders; October 21-22, 2011; Tokyo, JAPAN.

6. Watanabe N. Parallel Symposia-3F: Challenges in conducting a clinical trial on psychosocial intervention: an experience from a multi-center randomized controlled trial. Paper presented at: 2011 World Psychiatric Association Regional Meeting; November 3-5, 2011; Kaohsiung, TAIWAN.

7. 渡辺範雄. S21-4 不眠症に対する精神慮法が気分障害の改善に資する効果. Paper presented at: 第107回日本精神神経学会学術総会; 10月26日-27日, 2011; 東京.

8. 渡辺範雄. WS-27: 不眠症に対する短期睡眠行動療法. Paper presented at: 第11回日本認知療法学会 2011; 大阪.

9. 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.

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。

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担総合研究報告書

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

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　本研究では、大学生を対象にフィールド-実験的研究のパラダイムを用いて睡眠時間及び睡眠の質と精神的健康度との関連性の検討を行った。その結果、①大学生においても6〜8時間睡眠が最も心身の健康と関連していること、一方、適時間睡眠の学生に比較して短時間または長時間睡眠の学生ほど心身の不定愁訴を強く自覚しているとともに、客観的なNA系神経及び免疫系機能の不調と関連すること、②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、③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。

A. 研究目的

現在わが国では，睡眠に問題があると訴える者が5ないし4人に1人いるとされており（白川ら，1996）、その内10人に1人は1カ月以上の長期的な睡眠の問題に悩まされている（内村，2009）。とくに、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、さらには日中の眠気に併存した講義への頻繁な遅刻や社会的活動の低下など、いわゆる日常生活の質（QOL）の低下が問題となっている（粥川ら,2003)。

しかしながら、睡眠習慣が心身に与える影響性を報告した研究の多くが疫学的な調査が主であり、生理学的指標を用いた報告は極めて少ない。特に、大学生を対象にして、睡眠習慣の乱れの慢性化がQOL低下に及ぼすメカニズムを心理的評価と生理指標などの客観的評価を用いて包括的に検証した研究は皆無であり、本邦での取り組みも遅れている。

そこで本研究では、大学生を対象にフィールド-実験的研究のパラダイムを用いて以下に挙げることを目的とした。

1）睡眠時間と主観的健康感及び精神神経免疫学的反応との関連性
2）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
3）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