

厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合研究事業）

総括研究報告書

臨床評価指標を踏まえた睡眠障害の治療ガイドライン作成及び難治性の睡眠障害の治療法開発に関する研究

不眠の認知行動療法による治療反応予測変数の検討

主任研究者 井上雄一 公益財団法人神経研究所研究部 客員研究員

研究要旨

これまで、睡眠に関する非機能的信念(DBAS)が不眠の認知行動療法(CBT-I)の治療効果を予測することが指摘されてきたが、従属変数が不眠の部分症状であり、重症度との関連性は検討されていない。近年では、ストレス誘発性の過覚醒反応(FIRST)とCBT-Iの治療反応との関連性が指摘されていることから、本研究では両変数によるCBT-Iの治療の反応予測性を検討した。61名の慢性不眠症患者を対象にCBT-Iを行い、治療前のデモグラフィックデータ、FIRST、DBASを独立変数、不眠症の改善/非改善を従属変数としたロジスティック解析を実施した。その結果、治療の改善を予測するのはFIRSTのみであり、ROC曲線によって、治療前のFIRST得点が24点以上の者は、CBT-Iでは十分な改善が得られにくいことが明らかとなった。

A. 研究目的

Spielman et al.¹による不眠症の経過モデルでは、準備因子(predisposing factor)誘発因子(precipitating factor)、維持因子(perpetuating factor)が不眠症の発症と維持に関連していることが指摘されている。これまでの研究では、準備因子として、ストレス誘発性の過覚醒と特性不安、維持因子としては睡眠に関する非機能的な信念と不眠症状との関連性が多く報告されている。特に、ストレス誘発性の過覚醒は、不眠症

の発症要因として極めて重要視されている²。

現在、不眠症に対する有効な治療法として認知行動療法(cognitive behavioral therapy for insomnia; CBT-I)の有効性が明らかにされており、治療前の睡眠に関する非機能的信念、不安の高さは、CBT-I終了後の睡眠の質、睡眠効率、日中機能障害の改善と関連するといわれている^{3,4}。しかし、過去の研究で扱われているこれらの従属変数は不眠の部分症状であった可能性があり、不眠

の包括的な重症度の軽減と非機能的信念の
関係は明らかにされているとは言えない。
また、睡眠に関する非機能的信念の改善と
不眠症状の改善は関連がないとする指摘⁵、
CBT-I 実施者は非実施者よりも治療後のス
トレス誘発性の過覚醒反応が減少するとの
指摘⁶ などから考えて、ストレス誘発性の
過覚醒の方が治療反応予測に適している可
能性がある。本研究では、現時点での不眠
治療の重要な tool と考えられる CBT-I の適
応症例の選択を可能とすることを目的とし
て、CBT-I を実施した慢性不眠症患者を対
象として、retrospective に治療反応と関連す
る変数を解析した。

B. 研究方法

対象者：睡眠総合ケアクリニック代々木
を受診し、CBT-I を受けた慢性不眠症患者
61 名(平均年齢 50.8 ± 16.2 歳, 男性 32 名,
女性 29 名; 平均罹病期間 4.6 年)を対象と
した。

実施尺度：以下の尺度を、CBT-I 実施前お
よび治療終結直後に対象患者に自記させた。

1. Athens Insomnia Scale 日本語版 (AIS)⁷：
不眠の重症度を測定する尺度であり、8 項
目 4 件法 (0-3) で構成される。値が大きい
ほど重症度が高いことを示している。病的
水準のカットオフ値は 5.5 点である。

2. Ford Insomnia Response to Stress Test 日本
語版 (FIRST)⁸：ストレス誘発性の過覚醒
反応を測定する尺度であり、9 項目 4 件法
(1-4) で構成される。値が大きいほど過覚
醒反応が強いことを示している。

3. Dysfunctional Attitudes and Beliefs about

Sleep scale 日本語版 (DBAS)⁹：睡眠に対
する非機能的信念を測定する尺度であり 16
項目 11 件法 (0-10) で構成される。値が大
きいほど非機能的信念が強いことを示して
おり、全項目の平均値が得点として利用さ
れる。

CBT-I プログラム：Okajima et al.¹⁰ のプロ
グラム (心理教育、睡眠衛生指導、睡眠ス
ケジュール法、漸進的筋弛緩法) を利用し、1
回 50 分、4~6 セッション (平均セッシ
ョン回数：5.6 回) 実施した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対しては、介入開始にあたり
、カウンセリングで得られた情報は研究報
告などで使用する可能性があること、その
際は個人のプライバシーは十分保護され、
個人が特定されることはないこと、利用に
同意・撤回されなくても不利益にはつな
がらないことを説明し、書面による同意を得
ている。

解析方法：CBT-I による重症度の変化と各
変数の変化の関連性を検討するため、変化
量 (治療後得点 - 治療前得点) を算出し、
相関分析を行った。次に、CBT-I による不
眠症の改善者 (AIS < 5.5) と非改善者 (AIS
≤ 5.5) それぞれの治療前の特徴を明らかに
するため、*t* 検定を用いて治療前のデー
タ (前記の評価尺度と症例背景指標) を比較
した。さらに、治療反応を予測する変数を
明らかにするため、症例背景指標 (性別、
年齢、罹病期間、睡眠薬の服薬量) と各種

スケール得点 (AIS , FIRST , DBAS) を説明変数 , AIS からみた改善者/非改善者を説明変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。なお , 本解析にあたって , 服薬量 (ジアゼパム換算一日服薬量) , AIS , FIRST , DBAS については , 平均値に基づいて二値変数にカテゴリ化した。

C. 研究結果

本研究対象不眠患者での症状改善者 (AIS < 5.5) の割合は 62% (38 名) であった。

相関分析の結果 , AIS と FIRST の間 ($r = 0.26$, $p < 0.05$) , および FIRST と DBAS の間 ($r = 0.33$, $p < 0.05$) に比較的弱いものの有意な正の相関が認められた。

t 検定の結果 , 治療前の AIS 得点は , 非改善者の方が有意に高く ($p < 0.05$) , FIRST と DBAS に関しても , 非改善者の方が有意ではないが高い傾向にあった (いずれも $p < 0.10$; 図 1) 。

多重ロジスティック解析の結果 , FIRST のみが治療反応 (改善者) に有意に関連しており , そのオッズ比は 5.08 (95% CI : 1.03-25.07 , $p < 0.047$) であった (表 1) 。そこで , 治療前の FIRST 得点を用いて ROC 曲線を描いたところ , 改善を予測する本スケールのカットオフ値は 23.5 点であった (AUC = 0.67 , 95% CI : 0.52-0.81 , $p = 0.04$; 図 2) 。

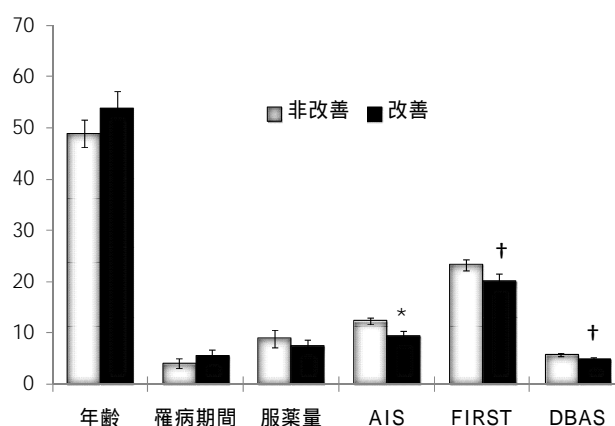


図1 治療反応者と非反応者の治療前データの比較
* $p < 0.05$ † $p < 0.10$

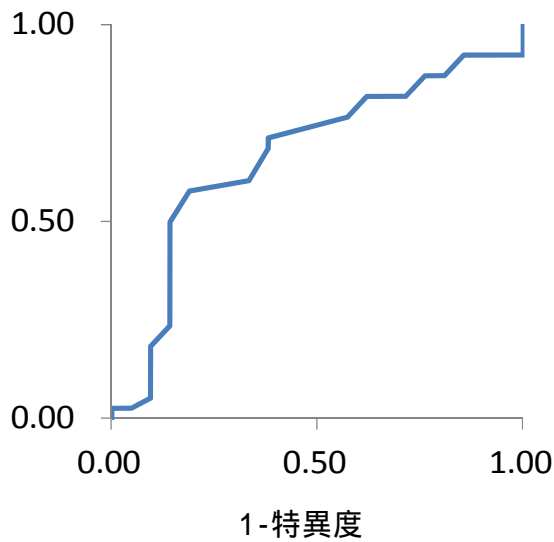
表1 治療前データによる治療反応者の予測

治療前データ	オッズ比	95% CI	P値
性別	1.28	0.28-5.83	0.75
年齢	2.01	0.46-8.87	0.36
罹病期間	0.27	0.06-1.33	0.11
服薬量	0.73	0.15-3.49	0.70
AIS	0.61	0.15-2.53	0.61
FIRST	5.08	1.03-25.07	0.047
DBAS	2.30	0.44-11.98	0.32

独立変数は平均値に基づいてカテゴリ化

D. 考察

本研究の結果から , CBT-I による不眠症の非改善者は , 改善者に比べて治療前の AIS , DBAS , FIRST 得点が高い傾向にあったことから , 不眠の重症度が高い者や , 非機能的信念 , ストレス誘発性の過覚醒反応が強い者ほど , CBT-I は効果が得られにくいことが分かった。これは , DBAS の高さが CBT-I による治療反応を予測するという先行研究^{3,4}を一部指示する結果である。



得点	感度	特異度	LR+	LR-
22.5	0.61	0.67	1.82	0.59
23.5	0.58	0.81	3.04	0.52
24.5	0.50	0.86	3.50	0.58

図2 治療前FIRST得点を用いたROC曲線とカットオフ値

一方で、多重ロジスティック解析では、FIRSTのみが治療反応と関連していたことから、不眠症の改善にはストレス誘発性の過覚醒反応が影響していると考えられる。つまり、先行研究^{3,4}で指摘されている睡眠に関する非機能的信念の影響は、睡眠の質や睡眠効率といった不眠の部分症状の改善に対してであり、重症度の変化に関しては、ストレス誘発性の過覚醒反応の沈静化の方が重要であると考えられる。DBASの変化は、CBT-Iによる不眠症の改善を媒介しないことが指摘されていることから⁵、DBASは不眠症の改善には直接影響を及ぼさない可能性が考えられる。

またROC曲線によって治療前のFIRST

得点が24点以上の慢性不眠症患者は、CBT-Iを提供しても十分に改善しない可能性が高いと考えられる。ただし、AUCの値は十分ではないため¹¹、今後サンプル数を増やして検証する必要があるだろう。

以上のことから、治療前のFIRSTの評定は、CBT-Iの治療反応を予測する有用なtoolとなりうる。今後は、薬物治療とCBT-Iとの棲み分けを考える上で、FIRSTが有用なtoolとなり得るかを検証する必要がある。

文献

1. Spielman A, Glovinsky P: The varied nature of insomnia. In: Hauri PJ (Ed.). *Case studies in insomnia*. New York, Plenum Press, pp. 1-15, 1991.
2. Jefferson C, Roth T, Roehrs T, et al.: Sleep reactivity to stress in insomniacs. In: Penzel T, Fietze I, Chokroverty S (Eds.). *Proceedings of the World Association of Sleep Medicine*. Berlin, Germany: Medimond, pp. 79-82, 2005.
3. Edinger JD, Carney CE, Wohlgemuth WK: Pretherapy cognitive dispositions and treatment outcome in cognitive behavior therapy for insomnia. *Behav Ther* **39**: 406-416, 2008.
4. Jansson-Frojmark M, Linton SJ: The role of sleep-related beliefs to improvement in early cognitive behavioral therapy for insomnia. *Cogn Behav Ther* **37**: 5-13, 2008.
5. 岡島 義, 中島 俊, 井上雄一: 機能分析に基づく認知行動療法による不眠

症改善に認知変容は媒介するのか？
日本行動療法学会第38回大会発表論文集，96-97，2012.

6. Nakajima S, Okajima I, Nakamura M, et al: *Effects of Cognitive behavioral therapy on Stress-induced sleep disturbance and arousal: An open trial*. Oral presentation at World Association of Sleep Medicine, Sep. 2011, Canada.
7. Okajima I, Nakajima S, Kobayashi M, et al.: Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale. *Psychiatry Clin Neurosci* **67**: 420-425, 2013.
8. Nakajima S, Okajima I, Sasai T. et al: Validation of the Japanese version of the Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST-J) and the association of sleep reactivity with trait anxiety and insomnia. *Sleep Medicine*, in press.
9. 宗澤岳史, Morin CM, 井上雄一, ほか: 日本語版「睡眠に対する非機能的な信念と態度質問票」の開発 不眠症者の認知と行動に関する問題の評価. *睡眠医療* **3**: 396-403, 2009.
10. Okajima I, Nakajima S, Kobayashi M, et al.: Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale. *Psychiatry Clin Neurosci* **67**: 420-425, 2013.
11. Swets JA: Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* **240**: 1285-1293, 1988.