

201419040A

厚生労働科学研究補助金

障害者対策総合研究事業

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

平成 26 年度研究報告書

研究代表者 井上 雄一

平成 27 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究補助金

障害者対策総合研究事業

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

平成 26 年度研究報告書

研究代表者 井上 雄一

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告

- 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 慢性不眠症の睡眠薬治療抵抗性の要因と多剤併用の影響に関する研究 1
井上 雄一

II. 分担研究報告

- 1-1. 慢性不眠症に併存する気分障害の神経基盤に関する脳機能画像学研究 11
三島 和夫
- 1-2. 認知行動療法を用いた睡眠薬の減量プログラムの開発 -多施設共同ランダム化比較試験- 17
三島 和夫
2. ベンゾジアゼピン離脱症状評価尺度の開発 22
石郷岡 純
3. うつ病の残遺不眠のバイオマーカーについての研究 25
清水 徹男
4. うつ病における残遺不眠発現メカニズムと代替療法の確立 31
山下 英尚
5. 不眠症に対する認知行動療法における睡眠時間制限療法 33
山寺 亘

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍
2. 雑誌

IV. 研究成果の刊行物・別冊

障害者対策総合研究事業

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班

班員名簿（平成 26 年度）

厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合研究事業）分担研究報告書

井上班 名簿

区分	氏名	所属
主任研究者	井上 雄一	公益財団法人神経研究所研究部
分担研究者	三島 和夫	国立精神・神経医療研究センター精神生理研究部
	石郷岡 純	東京女子医科大学医学部精神医学教室
	清水 徹男	秋田大学医学部大学院医学系研究科精神科学講座
	山下 英尚	広島大学病院精神科
	山寺 亘	東京慈恵会医科大学葛飾医療センター精神神経科
研究協力者	大川 匡子	公益財団法人神経研究所研究部
	碓氷 章	公益財団法人神経研究所研究部
	岡島 義	公益財団法人神経研究所研究部、 東京医科大学睡眠学講座
	中島 俊	東京医科大学睡眠学講座、 国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センター
	越智 萌子	東京医科大学睡眠学講座
	高江洲義和	東京医科大学精神医学講座
	普天間国博	東京医科大学精神医学講座
	松井健太郎	公益財団法人神経研究所研究部
	小林 美奈	公益財団法人神経研究所研究部
	元村 祐貴	国立精神・神経医療研究センター精神生理研究部
	綾部 直子	国立精神・神経医療研究センター精神生理研究部
	亀井 雄一	国立精神・神経医療研究センター精神生理研究部、 国立精神・神経医療研究センター病院睡眠障害検査室
	渡辺 範雄	国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディ カルセンター 情報管理・解析部 臨床研究計画・解析室
	野崎健太郎	カウンセリングルーム東松山
	大淵 敬太	東京慈恵会医科大学精神医学講座
	内村 直尚	久留米大学医学部医学科神経精神医学講座
	小鳥居 望	久留米大学医学部医学科神経精神医学講座
	小城 公宏	久留米大学医学部医学科神経精神医学講座

本多 真	東京都医学総合研究所
佐藤 幹	新橋スリープ・メンタルクリニック
原田 大輔	東京慈恵会医科大学精神医学講座
岩下 正幸	東京慈恵会医科大学精神医学講座
青木 亮	東京慈恵会医科大学精神医学講座
小曾根基裕	東京慈恵会医科大学精神医学講座
伊藤 洋	東京慈恵会医科大学精神医学講座
中山 和彦	東京慈恵会医科大学精神医学講座
稲田 健	東京女子医科大学医学部精神医学教室
草薙 宏明	秋田大学医学部大学院医学系研究科精神科学講座

I. 総括研究報告

慢性不眠症の睡眠薬治療抵抗性の要因と 多剤併用の影響に関する研究

分担研究者 井上雄一^{1,2)}

研究協力者 高江洲義和²⁾、普天間国博²⁾、中村真樹¹⁾、碓氷章¹⁾、小林美奈¹⁾

- 1) 公益財団法人神経研究所
- 2) 東京医科大学精神医学講座

研究要旨：慢性不眠症患者での通常用量の睡眠薬使用による治療抵抗性の実態と、その背景要因について検討した。140名の患者連続例（男性68名、女性72例、平均年齢53.8±10.8歳）を対象として、6か月間の前方視調査を行い、期間終了時点までの改善・睡眠薬中止者を反応例、改善が不十分であった者を抵抗例と定義したが、前者は45.4%に過ぎなかった。人口動態的指標、罹病期間、Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)、Zung self-rating depression scale (SDS)得点を独立変数として、治療抵抗性についてのロジスティック回帰分析を行った。その結果、多重ロジスティック解析において、唯一PSQI総得点のみが有意な関連指標となり、さらに追加解析において、睡眠維持障害に関する項目（C1、C3、C4、過去の睡眠薬使用に関する項目（C6）が有意に関連していた。以上より、慢性不眠症の睡眠薬治療抵抗性には、重症化とともに睡眠薬の睡眠維持障害への効果が不十分であること、および先行する睡眠薬治療によって耐性がすでに獲得されていることが関与しているものと考えられた。

A. 研究目的

不眠症は人口の10%前後が罹患するcommon diseaseであり^{1~4)}、特にその慢性化は全身倦怠感、作業効率低下を招き、QOLを確実に低下せしめる⁵⁾し、近年メタボリック症候群への発展リスク、うつ病への発展リスクを上昇させることが分かっている^{6~10)}。このため、治療の適正化の必要性が重視されている。

ベンゾジアゼピン誘導体ないしベンゾジアゼピン受容体アゴニスト（以下ベンゾジアゼピン系薬剤とする）は、長年にわたり睡眠薬治療の主役であった。しかしながら、この種の薬剤では、急性投与における副作用のみならず長期投与下で生じる耐性と依存形成リスクが懸念

される^{11,12)}。このため、欧米ではこの種の薬剤は短期不眠でのみ使用すべきであると多方面で強調されているが^{11~14)}、実際には慢性不眠で睡眠薬を服用しており、しかも反応性不良な慢性不眠症例はかなり多い¹⁵⁾。

本研究は、慢性不眠症に対するベンゾジアゼピン系睡眠薬の不適切な使用を抑制するために、同系薬剤治療に対する抵抗例の特性を明らかにすることを目的として行った。

[倫理面への配慮]

この研究はヒトを対象とする臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言、及び「臨床研究に関する倫理指針」、日本神経科学会倫理指針

(pp.15-21)「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針」に基づき実施された。なお本研究は、神経研究所倫理委員会にて採択を受けてから開始した。

B. 研究方法

B.1 被験者

睡眠総合ケアクリニック代々木を2004年から2010年の間に初診し、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)に準拠して原発性不眠症 primary insomnia と診断され、BZP系睡眠薬単剤常用量による治療開始となった患者連続例140名(男性68名、女性72例、平均年齢 53.8 ± 10.8 歳)を研究対象とした。対象患者には精神疾患の既往は無く、他の向精神薬ないし抗うつ薬の服用も無かった。また、他の睡眠障害が疑われる症例については、全例終夜ポリソムノグラフィもしくは2週間以上記録した睡眠日誌により、睡眠障害専門医師が除外診断を行った。これらの結果として、研究対象者は6か月以上の罹病継続を示すという慢性不眠症の基準¹⁶⁾を満たす者となった。

B.2 研究プロトコル

対象不眠症患者に対しクリニック外来において研究の内容を説明し、書面での同意を取得した。

対象患者に対しては、指定された睡眠薬の服用開始前に、性別、年齢、不眠の発症年齢と罹病期間、婚姻状況(既婚/独身)、教育歴、雇用状況などの情報を採取した。また、Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)^{17, 18)}を自記させた。PSQIは自覚的な睡眠障害を総合評価するものであり、C1(睡眠の質)、C2(入眠潜時)、C3(睡眠時間)、C4(睡眠効率)、C5(睡眠障害頻度)、C6(睡眠薬の服用頻度)、C7(日中機能)の7項目について、0~3点で評価するものである。同様に対象者には、Zungのself-rating depression scale (SDS)を自記させた¹⁹⁾。

本研究は、BZP系睡眠薬での耐性・依存形成が服用開始6か月以上経過時点で上昇し始めることに注目し^{20,21)}、予後観察期間を6か月とした。この期間中、すべての患者は4週間間隔で受診し、睡眠衛生指導²²⁾とともに睡眠薬の処方を受け、自覚的に十分な改善が得られた場合には1/4錠づつ減量するよう指示された。認知行動療法を受けた患者は存在しなかった。

追跡終了時点で、対象患者は睡眠薬中断群(期間中に十分な症状改善が得られ、処方中止が可能だった群)と長期使用群(終了時点までに十分な改善が得られず服用継続となった群)に二分された。なお、PSQIは前者群では服用終了時点で、後者群では6か月後の観察終了時点で自己評価させた。

B.3 解析手法

Mann-Whitney U test と Chi-Square test により、上記各種指標の比較、Wilcoxon signed rank test にて治療前後のPSQI得点の変化量(総得点ならびに各項目得点)の変化を検定した。

また、ロジスティック回帰分析により治療長期化の関連要因を検討した。本解析にあたっては、上記各種指標を独立変数として投入し、最初に単回帰分析で有意となった指標を多重回帰分析に投入して、因子間の交絡を防いだ。

また、ロジスティック回帰分析で有意となった因子については、睡眠薬服用長期化を予測するカットオフ水準を receiver operator characteristics (ROC) カーブ解析²³⁾を用いて実施した。本解析では、area under the curve (AUC)、感度、特異度、positive likelihood ratio、negative likelihood ratio を評価した。すべての解析の有意水準は $p < 0.05$ とした。

C. 研究結果

対象患者の特性を table 1 に示す。本研究で

6か月追跡時点での治療終結者は64例(45.4%)にとどまった。残りの長期服用者(76名、54.6%)において、28名は同一薬剤を同用量服用しており、41例では追跡期間中に増量もしくは多剤の追加が、7例では多剤への変更がなされていた。

中止・長期服用の二群間では、教育歴、ベースライン時点でのPSQI総得点に有意差が診られたが、その他の指標については群間差はみられなかった(table 1)。

治療前後のPSQI得点変化についての検討では、C1~C5の得点は両群ともに治療後に低下していた。しかし、C7得点が長期服用群で終了時点で上昇したのに対し、中止群では低下を示していた(Table 2)。

ロジスティック回帰分析の結果では、単回帰、重回帰ともに、PSQI総得点が服用中止/長期継続に関連していた(教育歴は単回帰でのみ有意)(Table 3)。そこで、PSQIを指標として6か月時点での服用中止予測のためのROCカーブ解析を行ったところ(AUCは0.86)、服用長期化を予測するカットオフ得点は13.5点であった(Figure 1)。

そのうち、ロジスティック回帰分析を再度用いて、ベースライン時点でのPSQIの下位項目を独立変数として、治療長期化との関連指標を検討した。その結果、C1、C3、C4、C6が有意な関連要因となった(Table 4)。

D. 考察

本研究では、過去の報告と同様¹⁵⁾、睡眠薬の服用が6か月を超えた症例が半数を上回り、綿製不眠症における睡眠薬治療が長期化する危険性が極めて高いことが確認された。長期化例に関しては、性差や年齢⁴⁾、罹病期間¹⁵⁾、随伴する抑うつ症状^{24,25)}などに関する特徴的な所見は得られなかった。しかしながら、本研究に参加した患者がPSQI得点上比較的重症に属しており^{17, 18, 26, 27)}、しかもROCカーブ解析でもPSQI得点の高い重症例が長期化し

ていたことを考えると、不眠の重症化がもっとも睡眠薬単剤による治療を困難にしている(重症例では認知行動療法などの併用が必要)²⁸⁾との印象を受けた。

ロジスティック回帰分析において、最終的にPSQI得点(=不眠重症度)以外の指標が睡眠薬治療の長期化と関連しなかったという結果は興味深い。一般的に不眠は女性、高齢者に多いが⁴⁾、本研究から見てこのような人口動態的な特性は治療抵抗性とは関連しないようである。また、一般的にうつ病者では睡眠薬を必要とする不眠を呈するケースはかなり多くしかも治療抵抗例が少なくないが、本研究では睡眠薬治療の長期化と抑うつ症状の存在は関連しなかった。しかし、本研究では一次性的うつ病を有する患者は研究開始時点で除外しており、二次的に抑うつ症状を呈していた症例²⁹⁾でもその水準は軽度にとどまっていたので、抑うつ症状の存在が長期化と関連しないとする結論に導くのは早計であろう。

本研究におけるもっとも特筆すべき点は、PSQIの下位項目と治療長期化の関係である。この中でC6得点(睡眠薬の服用)が有意な治療抵抗性の関連要因となった点は、治療開始時点ですでに過去から同系の薬剤を服用していたために耐性が形成されて効果が得られなかったことを示している可能性がある。また、不眠の症状構造に関する項目群の中で、睡眠維持障害に関連する項目(C1,C3,C4)が治療反応性と有意に関連し、入眠障害に関連するC2(文献18)ならびに睡眠薬の血中濃度半減期分類は関連していなかった。このことは、睡眠薬は半減期によらず入眠障害には有効性が高いが、睡眠維持障害への効果は全般的に入眠障害に比べて劣るという一般的な特性³⁰⁻³³⁾と関連しているのではないかと推測される。

E. 結論

不眠患者における睡眠薬治療への抵抗性は、重症度と関連しており、そのカットオフとして

PSQI13.5 点が抽出された。また、睡眠維持障害の水準も治療反応と関連することがわかった。先に述べた認知行動療法が、睡眠薬耐性形成例にも有効であること³⁴⁾、薬剤減量の補助としても重要³⁵⁾であることを考えると、本研究で明らかになった睡眠薬治療抵抗性の予測される慢性不眠症例には、積極的に本治療を導入することを検討すべきであろう。

引用文献

1. Ancoli-Israel S, Roth T (1999) Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep* 22 Suppl 2: S347–353.
2. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M (2000) Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res* 9: 35–42.
3. Ohayon MM (2002) Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 6: 97–111.
4. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R (2000) An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 23: 41–47.
5. Zammit GK, Weiner J, Damato N, Sillup GP, McMillan CA (1999) Quality of life in people with insomnia. *Sleep* 22 Suppl 2: S379–385.
6. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E (1999) Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354: 1435–1439.
7. Suka M, Yoshida K, Sugimori H (2003) Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health* 45: 344–350.
8. Roth T, Ancoli-Israel S (1999) Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II. *Sleep* 22 Suppl 2: S354–358.
9. Johnson EO, Roth T, Breslau N (2006) The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res* 40: 700–708.
10. Roane BM, Taylor DJ (2008) Adolescent insomnia as a risk factor for early adult depression and substance abuse. *Sleep* 31: 1351–1356.
11. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A (1999) Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol* 14: 287–303.
12. Roehrs T, Pedrosi B, Rosenthal L, Roth T (1996) Hypnotic self administration and dose escalation. *Psychopharmacology (Berl)* 127: 150–154.
13. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M (2008) Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 4: 487–504.
14. Lader MH (1999) Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? *Eur Neuropsychopharmacol* 9 Suppl 6: S399–405.
15. Ohayon MM, Caulet M (1996) Psychotropic medication and insomnia complaints in two epidemiological studies. *Can J Psychiatry* 41: 457–464.
16. (2005) NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations

- and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements* 22: 1–30.
17. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, et al. (2000) Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res* 97: 165–172.
 18. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28: 193–213.
 19. Zung WW (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry* 12: 63–70.
 20. Rickels K, Case WG, Downing RW, Winokur A (1983) Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 250: 767–771.
 21. Lader M (2014) Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol* 77: 295–301.
 22. Stepanski EJ, Wyatt JK (2003) Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev* 7: 215–225.
 23. Shapiro DE (1999) The interpretation of diagnostic tests. *Stat Methods Med Res* 8: 113–134.
 24. Swets JA (1988) Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 240: 1285–1293.
 25. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C (2006) Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med* 7: 123–130.
 26. Morgan K, Thompson J, Dixon S, Tomeny M, Mathers N (2003) Predicting longer-term outcomes following psychological treatment for hypnotic-dependent chronic insomnia. *J Psychosom Res* 54: 21–29.
 27. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, et al. (2007) Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 23: 2597–2605.
 28. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, Beauchemin JP, Gregoire JP, et al. (2003) Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ* 169: 1015–1020.
 29. Riemann D, Voderholzer U (2003) Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 76: 255–259.
 30. Dundar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, et al. (2004) Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 19: 305–322.
 31. Allain H, Delahaye C, Le Coz F, Blin P, Decombe R, et al. (1991) Postmarketing surveillance of zopiclone in insomnia: analysis of 20,513 cases. *Sleep* 14: 408–413.
 32. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, et al. (2007) The efficacy and safety of drug treatments

for chronic insomnia in adults: a metaanalysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 22: 1335–1350.

33. Rosenberg RP (2006) Sleep maintenance insomnia: strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. *Ann Clin Psychiatry* 18: 49–56.
34. Soeffing JP, Lichstein KL, Nau SD, McCrae CS, Wilson NM, et al. (2008) Psychological treatment of insomnia in hypnotic-dependant older adults. *Sleep Med* 9: 165–171.
35. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, et al. (2004) Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 161: 332–342.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Comparison of demographic variables between the discontinued group and the long-term use group.

Variable	Total patients (n = 140)	Discontinued (n = 64)	Long-term use (n = 76)	p
Age at the time of investigation (years)	53.8±10.8	53.3±10.5	54.1±11.1	ns
Age at the onset of insomnia (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	<0.05
Occupation (employed:unemployed)	79:61	36:28	38:38	ns
Half-life of hypnotic (ultra-short/short/intermediate/long)	(49/64/19/8)	(23/32/7/2)	(26/32/12/6)	ns
Dose of hypnotic (mg/day in diazepam equivalents)	6.0±2.2	6.1±2.2	5.9±2.1	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	<0.01

Values are expressed as means ±SD. The Mann-Whitney U test was used for the comparison of continuous variables between the 2 groups as follows: age, duration of insomnia morbidity, dose of hypnotics, and SDS and PSQI scores. The chi-square test was used for the comparison of categorical variables between the 2 groups as follows: sex, marital status, educational background, occupation, and half-life of hypnotic.
 ns = not significant; SDS = Zung Self-Rating Depression Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index.

Table 3. Logistic regression analysis of the associated factors for the long-term use of hypnotics (n = 140).

	Univariate odds ratio (95% CI)	p	Multivariate odds ratio (95% CI)	p
Sex (male/female)		ns		ns
Age at the time of investigation (years)		ns		ns
Age at onset (years)		ns		ns
Duration of morbidity (years)		ns		ns
Marital status (married/unmarried)		ns		ns
Educational background (college educated/not)	2.2 (1.1-4.5)	<0.05		ns
Occupation (employed/unemployed)		ns		ns
Half-life of hypnotic (ultrashort/short/intermediate/long)		ns		ns
SDS score (points)		ns		ns
PSQI total score (points)	2.8 (2.0-3.99)	<0.01	2.8 (2.0-4.0)	<0.01

CI denotes confidence intervals.

ns = not significant; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; SDS = Zung Self-Rating Depression Scale.

Table 2. Comparison of PSQI total and sub-item scores between the baseline and the end of the treatment period, and comparison of changes in these scores between the discontinued group and the long-term use group from the baseline to the end of the treatment period.

	Total patients ^{a)} (n = 140)		Discontinued ^{a)} (n = 64)		Long-term use ^{a)} (n = 76)		Change in scores between the 2 time points ^{b)}	
	Baseline	End of follow-up	Baseline	End of follow-up	Baseline	End of follow-up	Discontinued	Long-term use
PSQI total score	13.6±2.0	9.3±2.5	12.3±1.8	6.9±1.2	14.8±1.4	11.2±1.3	5.4±2.0	3.6±2.0*
C1: sleep quality	2.2±0.6	1.5±0.7	1.9±0.6	1.0±0.6	2.6±0.5	1.9±0.5	0.8±0.8	0.7±0.7
C2: sleep latency	2.5±0.6	1.1±0.5	2.6±0.6	0.9±0.3	2.4±0.5	1.3±0.5	1.6±0.7	1.1±0.7*
C3: sleep duration	2.3±0.5	1.2±0.4	2.2±0.5	1.1±0.2	2.4±0.5	1.4±0.5	1.1±0.6	1.0±0.6
C4: habitual sleep efficiency	2.1±0.6	1.4±0.6	1.8±0.6	1.0±0.3	2.4±0.5	1.8±0.6	0.8±0.6	0.7±0.8
C5: sleep disturbance	2.2±0.6	1.4±0.6	2.2±0.7	1.0±0.0	2.2±0.5	1.8±0.6	1.2±0.7	0.5±0.7
C6: use of sleeping medication	1.8±1.1	2.4±0.8	1.1±1.0	1.9±0.8	2.4±0.8	2.7±0.5	-0.8±1.3	-0.3±1.1
C7: daytime dysfunction	0.5±0.6	0.3±0.5	0.7±0.6	0.0±0.1	0.4±0.6	0.5±0.6	0.6±0.6	-0.1±0.6

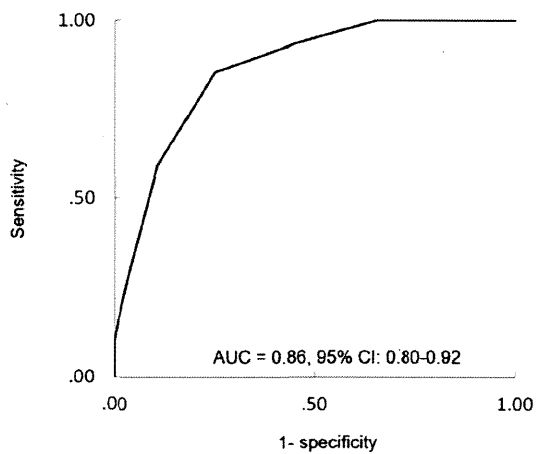
^{a)}The Wilcoxon signed rank test was used for comparison of the scores between the 2 time points.

^{b)}The Mann-Whitney U test was used for comparison of the changes in these scores between the 2 groups.

Values are expressed as means ±SD for continuous variables.

**p*<0.01;

***p*<0.05; 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 long-term use of hypnotics estimated with the receiver operating characteristic (ROC) curve. CI denotes confidence intervals. AUC = area under the curve.

Table 4. Logistic regression analysis of the associated factors for discontinuation of hypnotics using PSQI sub-item scores as explanatory variables.

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

CI denotes confidence intervals.

ns = not significant; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index.

doi:10.1371/journal.pone.0113753.t004

II. 分 担 研 究 報 告

慢性不眠症に併存する気分障害の神経基盤に関する 脳機能画像学研究

分担研究者 三島和夫¹

研究協力者 元村祐貴¹、綾部直子¹、亀井雄一²

1 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神生理研究部

2 国立精神・神経医療研究センター病院 睡眠障害センター

研究要旨：慢性不眠症患者で高頻度に併存する気分障害（抑うつ）の神経基盤を明らかにするために脳機能画像学的な検討を行った。対象は国立精神・神経医療研究センター病院に通院中の原発性不眠症患者 14 名(59.43±16.73 歳)および性・年齢をマッチさせた健常者 28 名(59.6±15.56 歳)である。恐怖、幸せ、ニュートラル表情呈示時の脳活動反応を不眠症群および健常群で比較した。その結果、不眠症群では健常群に比較して、意識下の幸せ表情呈示時の線条体、中脳腹側被蓋野、眼窩前頭皮質、背側前帯状皮質、補足運動野の活動が有意に低下していた(FWE corrected $p < 0.05$)。本研究の結果は慢性不眠症がうつ病の罹患リスクを増大させる神経基盤の一部にポジティブ情動刺激に対する報酬・情動関連領域の感受性低下が関与している可能性を示唆している。

A. 研究目的

近年行われたいくつかの大規模調査において、成人の約 4 分の 1 が自らの睡眠に不満を持っており、10-15%が不眠による日中の不調（機能障害）を訴えていることが示されている。さらに一般人口の 6-10%が慢性不眠症の臨床的な診断基準に当てはまることが示されている^[1]。不眠症は罹患率が高く、抑うつ、精神運動機能低下、易疲労性など種々の精神身体症状を惹起するため、公衆衛生学上も看過できない Common disease の一つとして注目されている。不眠はうつ病をはじめとして多くの精神疾患にも付随してみられる症状の一つであり、うつ病患者に対して不眠治療を行うと不眠とともにうつ症状も軽減することが示されていることから^[2, 3]不眠と情動機能の間には強い結びつきがあることが予想される。

逆に慢性化した不眠はうつ病のリスクファクターとなることが指摘されている。一般住民 7,954 名を対象に行った Ford らによる調査研究によれば、調査開始時点と 1 年後の追跡調査時の両者で不眠を有していた群では良眠群に比較してうつ病への罹患リスクが 40 倍ほど高かった^[4]。その後のコホート調査^[5]においても前駆症状が持続するとは考え難い 3.5 年後のうつ病リスクも約 2 倍に上昇していたこと、さらに、これまでの報告のメタ解析においてうつ病リスクが 2.1 倍であることが示され^[6]、慢性不眠がうつ病の発症リスク要因であることは確定している。

Koffel と Watson の研究^[7]において、不眠と抑うつ、不安などの情動機能障害との関連に関わる興味深い研究結果が示されている。この研究においては、349 名の健常若年者、213 名の

高齢者、213名の患者を対象に、不眠における夜間の問題(入眠潜時の延長、睡眠維持の困難)と日中の問題(疲労感、眠気)のそれぞれについて、抑うつ、不安との関連を調査した。その結果、日中・夜間の両方の問題が不安、抑うつ、PTSD症状、社会恐怖症状などと関連していたが、不安、抑うつとより強く関連していたのは日中の問題の方であった。さらに、日中の問題は、PANASによって調査したネガティブな情動反応性の高さ、ポジティブな情動反応性の低さと関連した。したがって、不眠の日中症状がより強く抑うつ症状と関連していることが示唆された。

これらの知見を踏まえると、慢性不眠症患者における日中の機能障害に起因する抑うつの神経基盤について詳細に検討する必要があると考えられるが、慢性不眠症での情動機能に関わる脳機能画像研究は非常に少なく、その詳細は明らかになっていない。そこで本研究では不眠症患者における情動機能について検討することを目的とする。

[倫理面への配慮]

この研究はヒトを対象とする臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言、及び「臨床研究に関する倫理指針」、日本神経科学会倫理指針(pp.15-21)「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針」に基づき実施された。

B.研究方法

B.1 被験者

国立精神・神経医療研究センター病院睡眠外来を受診し、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)に準拠して原発性不眠症 primary insomnia と診断された患者 14名(59.43±16.73歳)、さらに age-gender matched の健常者 28名(59.6±15.56歳)をリクルートした。

B.2 実験プロトコル

不眠症患者:病院外来において実験の内容を説明し、書面での同意を取得した。担当医師の管理下での3日間の休薬後、MRI実験を実施した。

健常者:不眠症患者の実験が終了後、リクルートを開始した。14名それぞれの不眠症患者と同じ性別で、年齢が±5歳の範囲にあるものをそれぞれ2名ずつ募集した。MRI実験の一週間前に一度来所し、実験の説明、同書面での同意を得た。その際Web上で質問紙に回答して頂くことによって睡眠障害がないことを確認した。その後一週間、アクチグラフによる睡眠覚醒スケジュールの調査と、在宅初夜にはパルスオキシメータを用いた睡眠時無呼吸、睡眠脈拍の検査を在宅で実施した。

健常被験者の除外基準は以下に該当する者であった:不眠症、過眠症、睡眠時無呼吸、睡眠時随伴症、睡眠時行動障害、概日リズム睡眠障害のいずれかの睡眠障害に罹患している者、重篤な身体合併症に罹患している者、研究の結果に影響を及ぼす治療薬もしくは物質(睡眠薬、抗ヒスタミン薬などの眠気のでる薬剤、ステロイド剤等)を摂取している者、精神疾患に罹患している者、心臓ペースメーカーなど、体内に金属製の埋め込み物がある者、色覚異常を含めた眼疾患が認められる者、交代勤務に従事している者、試験開始前3か月以内に6時間以上の時差のある海外へ旅行した者。

B.3 MRI 課題

fMRIの課題として、以下の様な表情呈示課題を作成した。Fear, Happy, Neutralの3つの情動カテゴリの画像を準備した。注視点を1000ms呈示した後、Fear, Happy, Neutralのいずれかの表情を200ms提示した。画像呈示は8トライアルを1ブロックとし、画像への注意を促し、また課題中の居眠りを防ぐため、1ブロック中に1回ランダムにターゲット刺激を呈示してボタン押し反応を行わせた。顔呈示

のブロック終了後には Rest のブロックを挟み、Rest のブロックでは注視点画像を 15s 呈示した。3つの情動カテゴリ (Fear, Happy, Neutral) のそれぞれ2ブロックずつ、6ブロックを1セッションとし、1~2分の休憩をはさんで2セッションを行った。セッション間では各ブロックの順番はカウンターバランスをとった。

B.4 データの取得・解析

MR 画像の撮像には Siemens 社の 3T MRI Verio を使用した。脳機能画像の解析には SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience) を用いた。各機能画像に体動補正、スライスタイミング補正、MPRAGE 構造画像へのコレジストレーション、Montreal Neurological Institute template を用いた空間的標準化、8mm FWHM Gaussian Kernel を用いたスムージングを行った。各被験者の 3D の BOLD 信号を含む時系列データは、First-level Fixed model effect による一般線形モデル (GLM) を用いて解析された。血流動態関数として、SPM に装備されている canonical HRF を用い、各条件での刺激呈示に対応して HRF を畳み込み積分し、セッションの時系列で、各条件に対応すると仮定される血流動態モデルを作成した。3つの情動カテゴリ (Happy, Fear と Neutral) に対応する時系列の血流モデルと、6つの体動に関わる変数の時系列データはリグレッサーとしてデザインマトリクスに組み込まれた。実際の BOLD 信号を一般線形モデルによって voxel by voxel に解析し、各リグレッサーに対応するベータ値を算出した。

被験者間検定は、random-effect model により、検定された。各ボクセルにおいて、興味のある条件間で B の値を paired-test で検定し、t 値が算出された。

不眠症患者の情動機能について検討するために、恐怖、幸せ表情呈示時の脳活動からコントロール条件であるニュートラル表情呈示時

の脳活動を引いた差分をそれぞれ算出し、不眠症群と健常群で比較した。

C. 研究結果

不眠症群では健常群に比較して、意識下の幸せ表情呈示時の線条体、中脳腹側被蓋野、眼窩前頭皮質、背側前帯状皮質、補足運動野の活動が有意に低下していた (FWE corrected $p < 0.05$)。

他の条件においては表情呈示時の脳活動に有意な差は認められなかった。

