

FWE corrected  $p < 0.05$   
(Small volume correction)

#### D. 考察

本研究では線条体、中脳腹側被蓋野、眼窩前頭前野において、健常群に比較して意識下呈示された幸せ表情に対する低い反応性を持つことを示した。これは不眠症患者においてポジティブ情動に関する脳機能の変化が起こっている事を示した初めての報告である。線条体は被殻、尾状核、側坐核などからなる脳構造で、多くの研究において、動機づけ、情動調節との関連が報告されており<sup>[10, 11]</sup>、ポジティブな情動価や報酬の要素を持つ刺激に対して、その主観的な情動価の評価に比例して大きな活動を示す<sup>[12-14]</sup>。食物や金銭などの報酬に動機づけられた目標指向行動にはこの線条体と、眼窩前頭前野、島皮質などが関与していることが明らかにされている<sup>[15-18]</sup>。中脳腹側被蓋野から線条体に至るドーパミン投射系は眼窩前頭皮質とともにポジティブ情動や動機づけ、報酬のプロセスに関わる神経ネットワークを形成している。<sup>[10, 11]</sup>。過去に双極性障害の患者、大うつ病患者において幸せ表情に対する報酬ネットワーク領域の活動低下が報告されており<sup>[20, 21]</sup>、これらの反応の部分的な類似は慢性不眠における高い抑うつ、うつ病の発症リスク増大などと関連している可能性がある。

#### E. 結論

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た。

#### 引用文献

1. Morin CM, Benca R: Chronic insomnia. *Lancet* 2012, 379(9821):1129-1141.
2. Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF, Kalista T: Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep* 2008, 31(4):489-495.
3. Edinger JD, Olsen MK, Stechuchak KM, Means MK, Lineberger MD, Kirby A, Carney CE: Cognitive behavioral therapy for patients with primary insomnia or insomnia associated predominantly with mixed psychiatric disorders: a randomized clinical trial. *Sleep* 2009, 32(4):499-510.
4. Ford DE, Kamerow DB: Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989, 262(11):1479-1484.
5. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P: Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996, 39(6):411-418.
6. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C, Riemann D: Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011, 135(1-3):10-19.
7. Koffel E, Watson D: The two-factor structure of sleep complaints and its relation to depression and anxiety. *J Abnorm Psychol* 2009, 118(1):183-194.
8. Ogawa T, Oda M, Yoshikawa S, Akamatsu S: Evaluation of Facial Expressions Differing in Face Angles : Constructing a Database of Facial Expressions. The Institute of Electronics, Information and

- Communication Engineers, technical report, HIP, Human Information Processing 1997, 97(388):47-52.
9. Ekman P, Friesen WV: Constants across cultures in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol* 1971, 17(2):124-129.
  10. Schultz W: Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 2006, 57:87-115.
  11. Knutson B, Cooper JC: Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol* 2005, 18(4):411-417.
  12. Delgado MR, Locke HM, Stenger VA, Fiez JA: Dorsal striatum responses to reward and punishment: effects of valence and magnitude manipulations. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003, 3(1):27-38.
  13. Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D: fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage* 2000, 12(1):20-27.
  14. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D: Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001, 21(16):RC159.
  15. Tsukamoto T, Kotani Y, Ohgami Y, Omura K, Inoue Y, Aihara Y: Activation of insular cortex and subcortical regions related to feedback stimuli in a time estimation task: an fMRI study. *Neurosci Lett* 2006, 399(1-2):39-44.
  16. Izuma K, Saito DN, Sadato N: Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* 2008, 58(2):284-294.
  17. Hikosaka K, Watanabe M: Delay activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards. *Cereb Cortex* 2000, 10(3):263-271.
  18. Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ: Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci* 2007, 30(5):220-227.
  19. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F et al: Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatr Neurosci* 2009, 34(6):418-432.
  20. Liu J, Blond BN, van Dyck LI, Spencer L, Wang F, Blumberg HP: Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. *Bipolar Disord* 2012, 14(4):432-441.
  21. Norbury R, Taylor MJ, Selvaraj S, Murphy SE, Harmer CJ, Cowen PJ: Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces. *Psychopharmacology (Berl)* 2009, 206(2):197-204.
- F. 健康危険情報  
特になし
- G. 研究発表
- G-1. 論文発表
1. Späti J, Aritake S, Meyer AH, Kitamura S, Hida A, Higuchi S, Moriguchi Y, Mishima K: Modeling circadian and sleep-homeostatic effects on short-term

- interval timing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 9, 2015.
2. Mishima K, DiBonaventura M, Gross H: The burden of insomnia in Japan. *Nat Sci Sleep*, 7, 1-11, 2015.
  3. Nakazaki K, Kitamura S, Motomura Y, Hida A, Kamei Y, Miura N, Mishima K: Validity of an algorithm for determining sleep/wake states using a new actigraph. *J Physiol Anthropol*, 33 (1), 31, 2014.
  4. Hida A, Kitamura S, Katayose Y, Kato M, Ono H, Kadotani H, Uchiyama M, Ebisawa T, Inoue Y, Kamei Y, Okawa M, Takahashi K, Mishima K: Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder. *Sci Rep*, 4, 6309, 2014.
  5. Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Hida A, Moriguchi Y, Higuchi S, Mishima K: Sleepiness induced by sleep-debt enhanced amygdala activity for subliminal signals of fear. *BMC Neurosci*, 15 (1), 97, 2014.
  6. Ikeda M, Kaneita Y, Uchiyama M, Mishima K, Uchimura N, Nakaji S, Akashiba T, Itani O, Aono H, Ohida T: Epidemiological study of the associations between sleep complaints and metabolic syndrome in Japan. *Sleep and Biological Rhythms*, 12 (4), 269-278, 2014.
  7. Kitamura S, Hida A, Aritake S, Higuchi S, Enomoto M, Kato M, Vetter C, Roenneberg T, Mishima K: Validity of the Japanese version of the Munich ChronoType Questionnaire. *Chronobiol Int*, 31 (7), 845-850, 2014.
  8. Lee SI, Hida A, Kitamura S, Mishima K, Higuchi S: Association between the melanopsin gene polymorphism OPN4\*Ile394Thr and sleep/wake timing in Japanese university students. *J Physiol Anthropol*, 33 (1), 9, 2014.
  9. Ohnishi T, Murata T, Watanabe A, Hida A, Ohba H, Iwayama Y, Mishima K, Gondo Y, Yoshikawa T: Defective craniofacial development and brain function in a mouse model for depletion of intracellular inositol synthesis. *J Biol Chem*, 289 (15), 10785-10796, 2014.
  10. Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Hida A, Moriguchi Y, Higuchi S, Mishima K: Sleep Debt Elicits Negative Emotional Reaction through Diminished Amygdala-Anterior Cingulate Functional Connectivity. *PloS one* 8(2): e56578, 2013.
  11. 元村祐貴, 三島和夫: 特集 日常生活の脳科学 睡眠と情動—情動調節における睡眠の役割. *BRAIN and NERVE*, 66 (1), 15-23, 2014.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 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—

分担研究者 三島和夫<sup>1</sup>

研究協力者 綾部直子<sup>1</sup>、亀井雄一<sup>2</sup>、渡辺範雄<sup>3</sup>、井上雄一<sup>4</sup>、岡島 義<sup>4</sup>、  
中島 俊<sup>4</sup>、山寺 亘<sup>5</sup>、内村直尚<sup>6</sup>

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 同病院 睡眠障害センター

3 同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

4 財団法人神経研究所附属睡眠学センター

5 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科精神医学

6 久留米大学医学部神経精神医学講座

研究要旨：欧米では不眠症に対する認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia: CBT-I）の有効性は数多くのランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）によって実証されている。日本人を対象にした臨床試験でも CBT-I の有効性は確認されているが、睡眠薬が十分に奏功しない治療抵抗性の慢性不眠症患者を対象にした有効性に関する臨床データは乏しい。そこで本研究では、睡眠薬を服用中にも関わらず不眠症状が残存する原発性不眠症患者を対象として、CBT-I が不眠症状の改善と睡眠薬の減量に資する効果に関する睡眠衛生指導を対照とした多施設共同 RCT を実施した。被験者は CBT-I 群および通常治療（Treatment as Usual: TAU）群に無作為に割り付けられた。研究予定症例数：TAU30 例、CBT-I 30 例の計 60 例を予定している。現在まで計 48 例が本試験に組み入れられた（CBTI：24 例、TAU：24 例）。今後、目標症例数を確保するためリクルートを継続する。

#### 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、一般成人の約 1/3 は不眠症状を訴え、約 6% は不眠症の診断基準に合致すると報告されている<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。不眠症は夜間の睡眠障害に問題があるだけではなく、倦怠感の増大、記憶力や集中力の低下、日中の眠気など、多岐に渡る日中の機

能障害をきたし、不眠症患者の QOL（Quality of Life）を大きく低下させている<sup>3)</sup>。

現在、不眠症に対して用いられることが多い治療方法の 1 つに薬物療法が挙げられる。治療初期は薬物療法による治療を行うことが多く<sup>4)</sup>、短期間の睡眠薬使用は急性不眠に対して効果的であるとされている<sup>5)</sup>。しかしながら、睡眠薬の長期的な服用による治療効果が明確ではない<sup>6)</sup>にもかかわらず、不眠症患者が継続

して睡眠薬を服用していることが現状としてある。睡眠薬の長期服用によって常用量依存、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<sup>7)</sup>、薬物療法以外の不眠症に対する治療選択肢を新たに作成する必要がある。

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。CBT-Iにおいては、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によって、不眠症は生起、維持されると認知・行動論的理解をしている<sup>8)</sup>。このような観点から、睡眠に対して非機能的な認知・行動パターンを修正し、不眠症を改善するという治療方法がCBT-Iである。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り、実際に睡眠潜時の短縮、総睡眠時間の延長、中途覚醒回数の減少等、睡眠の改善をもたらしている<sup>9)</sup>。また、原発性不眠症の他、うつ病に伴う不眠等、二次性の不眠に対してもCBT-Iの有効性が実証されている<sup>10)</sup>。さらに、CBT-Iが睡眠薬の減薬についても有効であるとする研究結果も見られる<sup>11)</sup>。

本邦においても日本人を対象にしてCBT-Iの有効性を検証した研究報告がある<sup>12)</sup>。しかし、睡眠薬が十分に奏功しない治療抵抗性の慢性不眠症患者を対象にしたCBT-Iの有効性に関する臨床データは乏しい。そこで本研究では、睡眠薬を服用中にも関わらず不眠症状が残存する原発性不眠症患者を対象として、CBT-Iが不眠症状の改善と睡眠薬の減量に資する効果に関する睡眠衛生指導を対照とした多施設共同RCTを実施した。

#### [倫理面への配慮]

国立精神・神経医療研究センターおよび研究協力施設の倫理委員会で承認を受けており、臨

床研究及び疫学研究の倫理指針に基づく手続きを遵守した。個人情報をはじめとした情報のみを分析に用いており個人のプライバシーは保護されている。

## B.研究方法

### 1. 研究対象者

各共同研究機関において外来に受診した睡眠薬常用歴が3ヶ月以上の原発性不眠症患者で、以下の研究導入項目（a～c）をすべて満たし、かつ除外項目に合致しない20歳以上の患者を対象とした。

a) 主診断としてDSM-IV-TRにおける原発性不眠症の診断基準を満たす

b) The Japanese version of the Insomnia Severity Index (ISI-J) の合計得点が8点以上である

c) 睡眠薬を服用していても、エントリー時の直近の1週間に3日以上、31分以上の入眠潜時あるいは31分以上の中途覚醒時間が見られる（睡眠日誌を用いた評価）

### 2. 除外項目：

1) 他の精神疾患（例：大うつ病性障害、統合失調症）の経過中にのみ起こる不眠症状である

2) 物質（例：乱用薬物、投薬）または一般身体疾患の直接的な生理学的作用による不眠症状である

3) 睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群、概日リズム睡眠障害等のその他睡眠障害の経過中にのみ起こる不眠症状である

### 3. 試験デザイン

割り付けは、コンピューターを用いて作成した乱数を2-6個（こちらも乱数で決定）ずつ1ブロックとした、ブロック無作為割り付けを行う。割り付けは患者登録しない施設（担当：名古屋市立大学 渡辺範雄）による中央無作為化方式で行うため、隠蔽化は保たれる。CBT-I群および通常治療（Treatment as Usual: TAU）

群の研究開始時における同等性を守るため、割り付けは登録施設ごと、不眠重症度（ISI-Jによる）ごとに stratum とした層別割り付けを行う。TAU 群は本試験終了後に CBT-I を実施する待機群とする。

4. 研究予定症例数：TAU30 例、CBT-I 30 例の計 60 例を予定している。

#### 5. プロトコル

本試験は介入前評価期（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 つの試験期間で構成される。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。

#### 6. 介入方法

TAU では、一般的な睡眠衛生指導が記載されたパンフレットを患者に手渡し、これを元に診療を行う。CBT-I では、どの施設においても等質な治療を保証するため治療マニュアルを使用し、TAU に加え漸進的筋弛緩法や刺激制御法、睡眠制限法などの認知行動的介入を行う。

両介入方法とも治療介入開始後 6 週間（セッション 1～3）は投薬内容の変更および減量は行わない。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。介入後評価期～フォローアップ評価期では、通常診療内での減量を引き続き実施する。1 回あたりの減薬量は処方薬剤の 1/4 量を基準とし、その際参考として臨床全般印象尺度（Clinical Global Impression: CGI）を用いる。

#### 7. 評価項目

治療介入後の不眠症状の改善および睡眠薬

減量率をダブルプライマリエンドポイントとする。

1) 対象者の基本情報：年齢、性別、身長、体重、既往歴、アルコール摂取量。

2) 有効性の評価：介入前評価期および介入後評価期、フォローアップ評価期にて、不眠症の症状特性、重症度、治療反応性、日中の機能障害、睡眠薬服用量について対面式による評価を行う。フォローアップ評価期において、対面式が不可能な場合は郵送による評価を行う。

・夜間睡眠に関するもの：睡眠日誌、PSQI、ISI-J、AIS、FIRST

・日中の機能障害に関するもの：SF-36、SDS、K6、SDISS

・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

8. 実施施設：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附属病院、東京医科大学病院（※医科大では実施していない）

#### 9. 中止基準：

1) 担当医師が有害事象などにより中止が被験者にとって最良の選択と判断した場合

2) 同意が撤回された場合

3) 追跡不能になった場合

#### 10. 統計解析方法

質問紙などから得られた評価項目について、介入前評価期および介入後評価期、フォローアップ評価期における TAU 群と CBT-I 群、2 群間の比較を行う。

#### C. 結果

現在まで計 48 例が本試験に組み入れられた（CBTI：24 例、TAU：24 例）。各群の内訳は以下のとおりである。

CBTI 群：平均年齢 60.83±13.06 歳（レンジ

37-78 歳) 男性 9 名、女性 15 名 (内脱落 5 例)

TAU 群 : 平均年齢 57.33±16.88 歳 (レンジ 20-78 歳) 男性 9 名、女性 15 名 (内脱落 3 例)

#### D. 考察

今後、目標症例数を確保するためリクルートを継続する。

#### E. 結論

睡眠薬を服用中にも関わらず不眠症状が残存する原発性不眠症患者を対象として、CBT-I が不眠症状の改善と睡眠薬の減量に資する効果に関する睡眠衛生指導を対照とした多施設共同 RCT を実施した。

#### 引用文献

1. Ohayon M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 6: 97-111, 2002.
2. Kim K., et al. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*: 23:41-7, 2000.
3. Morin CM., et al. Psychological and Behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep* 29:1398-1414, 2006.
4. Morin CM., et al. Psychological and pharmacological approaches to treating insomnia. *Clin Psychol Rev* 6: 521-42, 1996.
5. National Institutes of Health. Consensus development conference statement: the treatment of sleep disorders of older people. *Sleep* 14: 169-177, 1991.
6. Morin CM., et al. Behavioral and Pharmacological Therapies for Late-life

insomnia: A randomized Controlled Trial. *JAMA* 281: 991-999, 1999.

7. Jacobs GD., et al. Cognitive Behavior Therapy and Pharmacotherapy for Insomnia: A Randomized Controlled Trial and Direct Comparison. *Arch Intern Med* 164: 1888-96, 2004.
8. Edinger JD., et al. Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev* 25: 539-58, 2005.
9. Edinger JD., et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 285: 1856-64, 2001.
10. Manber R., et al. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Enhances Depression Outcome in Patients with Comorbid Major Depressive Disorder and insomnia. *Sleep* 31: 489-95, 2008.
11. Morin CM., et al. Cognitive Behavioral Therapy, Singly and Combined With Medication, for Persistent Insomnia: A Randomized Controlled trial. *JAMA* 301: 2005-15, 2009
12. 岡島義ら 睡眠薬を長期服用している慢性不眠症患者に対する認知行動療法の効果 行動療法研究 36 : 195-203、2010.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

1. Späti J, Aritake S, Meyer AH, Kitamura S, Hida A, Higuchi S, Moriguchi Y, Mishima K: Modeling circadian and sleep-homeostatic effects on short-term interval timing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 9, 2015.

2. Mishima K, DiBonaventura M, Gross H: The burden of insomnia in Japan. *Nat Sci Sleep*, 7, 1-11, 2015.
  3. Nakazaki K, Kitamura S, Motomura Y, Hida A, Kamei Y, Miura N, Mishima K: Validity of an algorithm for determining sleep/wake states using a new actigraph. *J Physiol Anthropol*, 33 (1), 31, 2014.
  4. Hida A, Kitamura S, Katayose Y, Kato M, Ono H, Kadotani H, Uchiyama M, Ebisawa T, Inoue Y, Kamei Y, Okawa M, Takahashi K, Mishima K: Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder. *Sci Rep*, 4, 6309, 2014.
  5. Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Hida A, Moriguchi Y, Higuchi S, Mishima K: Sleepiness induced by sleep-debt enhanced amygdala activity for subliminal signals of fear. *BMC Neurosci*, 15 (1), 97, 2014.
  6. Ikeda M, Kaneita Y, Uchiyama M, Mishima K, Uchimura N, Nakaji S, Akashiba T, Itani O, Aono H, Ohida T: Epidemiological study of the associations between sleep complaints and metabolic syndrome in Japan. *Sleep and Biological Rhythms*, 12 (4), 269-278, 2014.
  7. Kitamura S, Hida A, Aritake S, Higuchi S, Enomoto M, Kato M, Vetter C, Roenneberg T, Mishima K: Validity of the Japanese version of the Munich ChronoType Questionnaire. *Chronobiol Int*, 31 (7), 845-850, 2014.
  8. Lee SI, Hida A, Kitamura S, Mishima K, Higuchi S: Association between the melanopsin gene polymorphism OPN4\*Ile394Thr and sleep/wake timing in Japanese university students. *J Physiol Anthropol*, 33 (1), 9, 2014.
  9. Ohnishi T, Murata T, Watanabe A, Hida A, Ohba H, Iwayama Y, Mishima K, Gondo Y, Yoshikawa T: Defective craniofacial development and brain function in a mouse model for depletion of intracellular inositol synthesis. *J Biol Chem*, 289 (15), 10785-10796, 2014.
  10. Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Hida A, Moriguchi Y, Higuchi S, Mishima K: Sleep Debt Elicits Negative Emotional Reaction through Diminished Amygdala-Anterior Cingulate Functional Connectivity. *PloS one* 8(2): e56578, 2013.
  11. 元村祐貴, 三島和夫: 特集 日常生活の脳科学 睡眠と情動—情動調節における睡眠の役割. *BRAIN and NERVE*, 66 (1), 15-23, 2014.
- 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）  
分担研究報告書

ベンゾジアゼピン離脱症状評価尺度の開発

分担研究者 石郷岡純 東京女子医科大学医学部精神医学教室 主任教授

研究要旨：

現在睡眠薬の主流となっているベンゾジアゼピン(BZ)系薬には、減薬・断薬時に離脱症状を生じる。現存する BZ 系薬の離脱症状評価尺度には、BWSQ、CIWA-B などがある。しかし、実際の臨床においては、BWSQ と CIWA-B には標的とする症状に偏りがあり、両者を併用すると項目数が多く被験者に負担が生じるといった問題がある。このため、調査項目に偏りがなく、項目数は少なく、十分な感度と特異度をもった評価尺度の作成が必要とされている。今回、BZ 系薬の離脱症状を適切に評価するための新規評価尺度を開発することを目的に研究を行った。

東京女子医科大学病院と代々木睡眠クリニックに通院または入院中で、BZ 系薬を 4 週間以上服用中の患者を対象とした。過去に BZ 系薬を中断した際に生じた離脱症状について、BWSQ と CIWA-B の項目を列挙した質問紙（33 項目）を用いて、調査した。

141 名から調査票を回収した。調査票の結果を解析し、項目 Q7, Q11, Q12, Q13, Q18, Q19, Q22, Q25, Q26, Q27, Q30, Q31 の 12 項目が抽出された。

今後、この 12 項目版の妥当性について、調査する。

A. 研究目的

ベンゾジアゼピン (benzodiazepien;BZ) 系睡眠薬として、不眠症治療に広く使用されている。BZ 系及び非 BZ 系睡眠薬は依存性があり、退薬時の離脱症状（退薬症候）を把握することは临床上重要である。

BZ 系薬剤の離脱症状を評価する評価尺度としては、ベンゾジアゼピン退薬症候質問票（BWSQ: The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire）、The Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale-Benzodiazepines (CIWA-B) などが発表されている。しかし、実際の臨床においては、BWSQ は身体感覚症状に偏り、CIWA-B は自律神経症状と精神症状に偏っている。また、両者を併用すると項目数が多く被験者に負担が

生じるといった問題がある。

このため、調査項目に偏りがなく、項目数は少なく、十分な感度と特異度をもった評価尺度の作成が必要とされている。

今回、報告者らは、ベンゾジアゼピン系薬剤の退薬症候を適切に評価するための新規評価尺度を開発することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認（承認番号 3037）のもと行った

東京女子医科大学病院と代々木睡眠クリニックに通院または入院中で、BZ 系薬を 4 週間以上服用中の患者を対象とした。

対象者に対し、研究について十分な説明を行い、文書での同意を得た。同意取得後、BZ 系

薬の離脱症状として出現しうる症状(33項目)  
(表1参照)を列挙した調査票を提示し、退薬  
症候として自覚したことがあるか否かを、いい  
え、はい、はいとても、の3択で調査した。

得られたデータを統計学的に解析し、12項目  
目のアンケートに再構成することを目指した。

統計解析は、公益財団法人 先端医療振興財  
団 臨床研究情報センター 菊池隆氏に依頼  
した。

- 25 心臓がドキドキした(動悸)
- 26 頭の圧迫感や頭痛があった
- 27 不安感、神経質、神経過敏を感じた
- 28 怒りっぽさを感じた
- 29 安眠できなかった
- 30 脱力感を感じた
- 31 十分に眠れなかった
- 32 恐怖感を感じた
- 33 良くないことが起こりそうだと心配  
していた

<表1 調査票に用いた33項目>

- 1 現実感がない
- 2 音に非常に敏感
- 3 光に非常に敏感
- 4 においに非常に敏感
- 5 触られるのに非常に敏感
- 6 口の中に変な味を感じる
- 7 筋肉の痛み
- 8 筋肉がひきつる
- 9 ふるえ/身震い
- 10 (手、腕や足の)しびれ
- 11 めまい
- 12 ふらふらする
- 13 気分が悪い
- 14 気持ちが落ち込む
- 15 目の疲れ
- 16 静物が動いているように感じる
- 17 実際にないものが見えたり、聞こえたりする(幻覚症状)
- 18 自分の動きをコントロールできない
- 19 記憶力の低下
- 20 食欲がない
- 21 イライラを感じました
- 22 疲労感を感じました
- 23 緊張感を感じました
- 24 集中力が低下しました

### C. 研究結果

141名より調査票を回収した。

重複する内容となった29番、選択肢として  
不適切と考えられた16番は削除し、31項目の  
特性を検討した。

因子分析による選抜の結果、12項目(Q7,  
Q11, Q12, Q13, Q18, Q19, Q22, Q25, Q26,  
Q27, Q30, Q31)を抽出した。

この12項目について、1因子の因子分析を  
実施した。そのモデルの寄与率は0.36であり、  
一次元性があると考えられ、また、 $\alpha$ 係数及び  
 $\omega$ 係数は、それぞれ0.86及び0.87であった  
ため、内的整合性の程度が良好と判断できた。

12項目において、被験者の素点合計は、離  
脱症状の程度に従ってほぼ線形に単調増加し  
ており、被験者の能力値に応じた分類は可能で  
あることが示唆された。特にQ22「疲労感を  
感じました」の質問は、離脱症状の程度を問う  
質問として有効であることは示唆された。

<表 2>

最終選抜された 12 項目

Q7 筋肉の痛み

Q11 めまい

Q12 ふらふらする

Q13 気分が悪い

Q18 自分の動きをコントロールできない

Q19 記憶力の低下

Q22 疲労感を感じました

Q25 心臓がドキドキした (動悸)

Q26 頭の圧迫感や頭痛があった。

Q27 不安感、神経質、神経過敏を感じた

Q30 脱力感を感じた

Q31 十分に眠れなかった

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

#### D. 考察

自記式調査と統計学的解析により、33 項目の調査票を 12 項目の調査票に集約した。

特に Q22 「疲労感を感じました」の質問は、離脱症状の程度を問う質問として有効であることは示唆された。

今後は、この 12 項目について、外部標準との照合を行い、外的妥当性を検証する必要がある。

#### E. 結論

BZ 系薬の離脱症状評価尺度を作成した。自記式調査と統計学的解析により、従前の 33 項目を 12 項目に集約した。今後は、この 12 項目について、妥当性を検証する。

#### F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

うつ病の残遺不眠のバイオマーカーについての研究

研究分担者 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 教授

研究要旨

本研究ではうつ病寛解後に睡眠薬が漫然と続けられることがないように、うつ病の残遺不眠に関係する客観的指標の候補の1つとして、サイトカインについて検証することを目的とした。本年度はこれらの項目について個人間差、個人内変動を確認するために、1週間以上の間を空けて2回測定を行った。抗炎症性サイトカインの値にばらつきが生じるような状況下であってもIL-1 $\beta$ とIL-8以外の炎症性サイトカインは値のばらつきは小さい傾向が認められた。今後はうつ病の残遺不眠のバイオマーカーとしての適否について炎症性サイトカインを中心に検証を行っていく方針である。

研究協力者 草薙宏明

秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻  
病態制御医学系 精神科学講座 助教

A. 研究目的

うつ病の急性期には不眠症状はほぼ必発であり、睡眠薬などによる治療が行われている。うつ病が寛解したと見なされる状態になった時点で、睡眠薬を中止できるかどうか、すなわち残遺不眠があるかどうかを見極める必要があるが、これに関する客観的な指標はなく、多くの場合は睡眠薬を漸減中止して不眠症状が出現するかどうかといった試行錯誤による判定がなされているものと推察される。症状が安定しているときにはこのような試験的な減薬は医師

側も患者側も及び腰になることがあり、必要性が明確に確認されないまま漫然と睡眠薬を投与されていることがある。睡眠薬を長期に服用しているケースでは依存の問題も併存している可能性があるため、睡眠薬中止の可否判断はより難しくなる。不要な睡眠薬投与をなくしていくためには、うつ病の残遺不眠の有無を客観的に判断するための有用なバイオマーカーの特定が望まれる。我々がその候補として考えているのはサイトカインである。

IL-1やTNF- $\alpha$ といった炎症性サイトカインは、徐波睡眠を増やすことが示されているが、炎症性サイトカインはHPA axisに対しての刺激シグナルでもある。このため、HPA axisの亢進をきたすほどの濃度の

炎症性サイトカインの存在下ではむしろ睡眠を妨げる可能性も指摘されている。うつ病では炎症性サイトカインである IL-1, IL-2, IL-6 の増加を認める群があり, IL-1 や TNF- $\alpha$  の血中濃度は身体疾患に伴ううつ症状の重症度と正の相関があるという報告がある。このように不眠とうつの両方にサイトカインが関係している可能性が考えられている。

一方で, うつ病の治療後には抗炎症性サイトカインである TGF- $\beta$ 1 が増加しているという報告がある。抗炎症性サイトカインは生理的な睡眠を妨げるとされており, うつ病の寛解期の残遺不眠には抗炎症性サイトカインが関係している可能性も否定できない。

本研究ではうつ病の残遺不眠に関係する要因の1つとしてサイトカインの影響について検証することを目的とする。本年度は, 健常被験者の個人間差, 個人内変動について評価し, 設定した測定項目の妥当性について検証した。

## B. 研究方法

本年度の対象者は健常被験者である。それぞれにおいて血液中の炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ ), 抗炎症性サイトカイン (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1), BDNF, 血漿 ACTH およびコルチゾール値を測定した。各被験者の睡眠状態は活動量計 (FS-750, エステラ社製) を用いて評価した。

健常被験者には普段通りの生活をさせ, 1週間以上の間隔を空けて2回採血し, 上記測定項目の個人内変動を評価した。

(倫理面への配慮)

被験者に最も侵襲的であるのは採血である。採血方法は診療上で行われているものと同じ方法であり, 採血量は約 20mL である。疼痛や感染のリスクや神経損傷のリスクおよびその回避方法についても通常の診療の範囲と同程度である。個人情報については, 研究者がデータを連結可能匿名記号化した上で使用した。すべてのデータや, データ入力・分析に使用するコンピューターは鍵のかかるところに保管した。個人情報に関わるデータ入力や分析に使用するコンピューターは, インターネットにつながらないものを使用することとした。

以上のような内容を含む説明文書を作成し, 倫理委員会の承認を得て, それを用いて被験者への説明を行い, 書面にて同意を得た。

## C. 研究結果

エントリーしたのは15名 (男性4名, 女性11名, 年齢は18-26歳 (平均21.5歳), 被験者 ID: NS001~NS015) であったが, 採血時に血管収縮を起こすなどして分量の採血ができなかった者, およびコントロールは良好であるもののてんかんを有する者があり, それらの者を除外して2回とも採血が可能であった者は11名であった。

活動量計による睡眠パラメーターを平均値±標準偏差で示すと, 入眠時刻は 0:50±1:02, 覚醒時刻は 8:26±1:17, 総睡眠時間は5時間38分±59分, 睡眠効率は72.9±9.7%であった。

血液サンプルから測定したサイトカインなどについては, 測定限界値以下であったものは値を0として扱った。基準値があるものは ACTH, コルチゾール, IL-6 の3つ

であり、これらについては今回の対象者は全員基準値内の値を示していた。被験者データとその平均値をグラフにした者を図1に示し、測定結果を集計したものを表1に示す。NS005（女性）はIL-18とBDNFが1回目測定時に平均値からかなり離れた値を取っており、IL-10は2回とも平均から離れた値であった。またNS011（男性）においてIL-4は平均よりもかなり高値で、IL-8は全被験者の中で唯一測定限界値以上の値を示した。統計学的には、すべての測定項目において1回目と2回目の値に有意差を認めなかった。なお検定に関しては、今回のデータが正規分布になると仮定した場合とならないと仮定した場合の両方でt検定を行った。

#### D. 考察

今回対象とした健常被験者は大学生であり、主睡眠の入眠時刻が遅く短時間睡眠の者が多い傾向にあった。また睡眠覚醒パターンも不規則な者が多かった。被験者全員が運動部員であったため、軽度の打撲や運動による筋肉負荷の影響でサイトカインの値のばらつきが大きくなる可能性が予め懸念されていた。実測値を見ると、BDNF、IL-18、IL-4、IL-8、IL-10では平均値から離れた値をとる被験者が2名いた。NS005はIL-18とIL-10、NS011はIL-8とIL-4が高値であり、これら炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインという組み合わせになっている。これらの被験者では何らかの原因で炎症性および抗炎症性サイトカインが誘導されたと推測されるが、その原因の特定はできなかった。ただ、それと同じ状況下でありながら他の炎症性サイトカイン

は平均から大きく外れた値にはなっていない。

また、NS005において1回目の採血時のみBDNFが低下していて2回目の採血時には他の被験者と同等の範囲になっていたことに関しては、原因は特定できなかった。

以上より、本研究で設定した測定項目のうち、ACTH、cortisol、IL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$ は、他のサイトカインが影響を受けるような何らかの原因が存在する状況下でも値がばらつきにくいものである可能性が考えられた。

#### E. 結論

本研究で今回測定した血液検査項目においては、日常生活の中で起こっている何らかの原因によってその値が平均からかけ離れているものがある一方で、それと同じ状況下でありながらも影響を受けていないと考えられるものを認めた。来年度は、うつ病患者からのサンプリングを行い、変動の少なかった一部の炎症性サイトカインを中心として、うつ病の残遺不眠のバイオマーカーの適否について検証を行っていくこととする。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

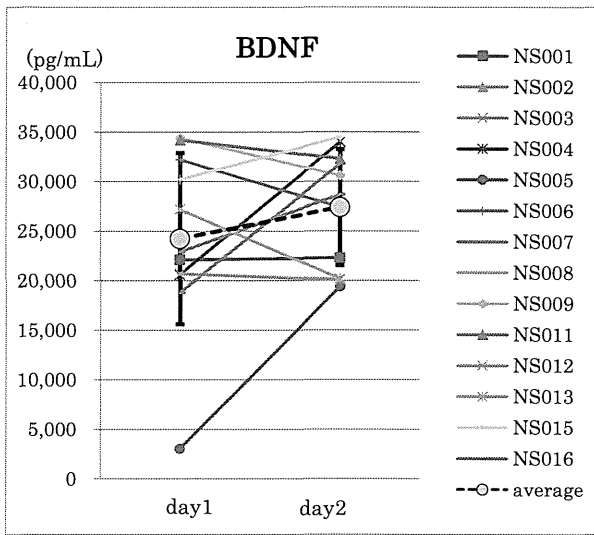
(図 1 別紙)

図 1 各被験者における不眠のバイオマーカー候補項目の測定値のグラフ  
平均値を大きい灰色の丸で示し，標準偏差はバーで示した。

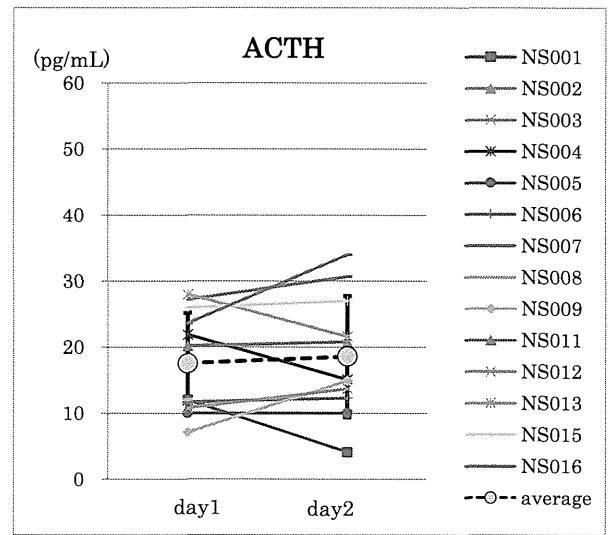
	1 回目測定	2 回目測定	p (Paired)	p (Wilcoxon)
BDNF	24211.8 ± 9064.6	27390.9 ± 5868.6	0.22	0.374
ACTH	18.0 ± 7.8	18.6 ± 9.2	0.77	0.575
Cortisol	7.0 ± 1.6	8.0 ± 1.9	0.17	0.182
IL-1 $\alpha$	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		
IL-1 $\beta$	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.2	0.59	0.917
IL-4	32.3 ± 43.5	28.5 ± 41.2	0.57	0.477
IL-6	0.7 ± 0.3	1.0 ± 0.5	0.09	0.159
IL-8	1.1 ± 3.6	1.1 ± 3.6	0.34	
IL-10	1.8 ± 2.8	2.1 ± 3.7	0.33	0.386
IL-12	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		
TNF $\alpha$	1.3 ± 0.6	2.2 ± 1.8	0.09	0.221
TGF $\beta$	3.2 ± 2.2	3.9 ± 1.9	0.11	0.11

表 1 不眠のバイオマーカー候補項目の測定値 (平均±標準偏差)

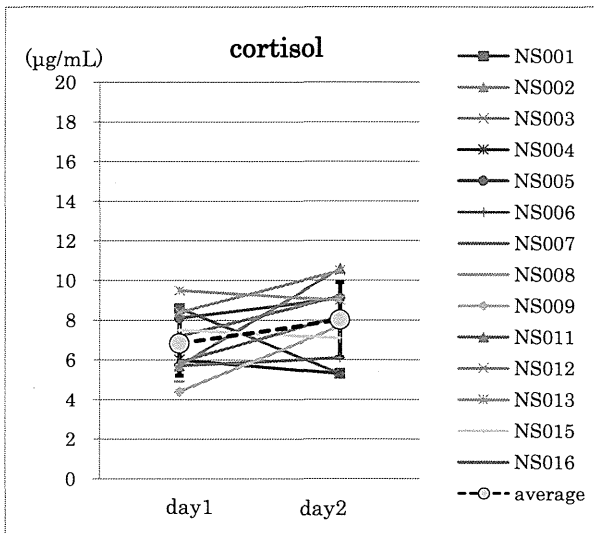
単位は cortisol が  $\mu\text{g/mL}$ ，その他は  $\text{pg/mL}$ 。検定は有意水準 5%で Paired t-test および Wilcoxon signed-rank test を行った。



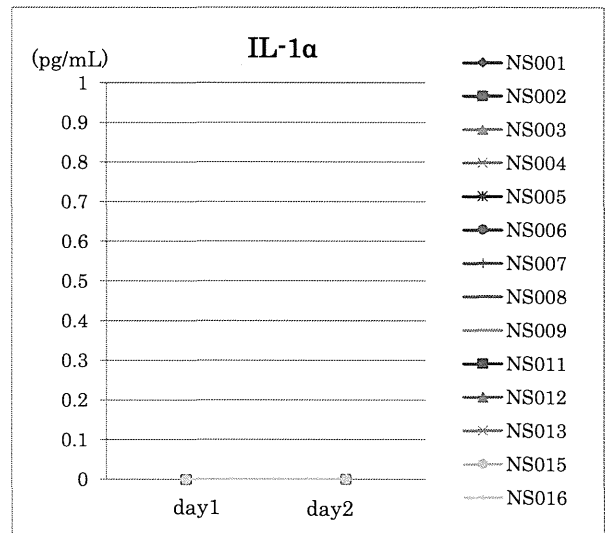
(a)



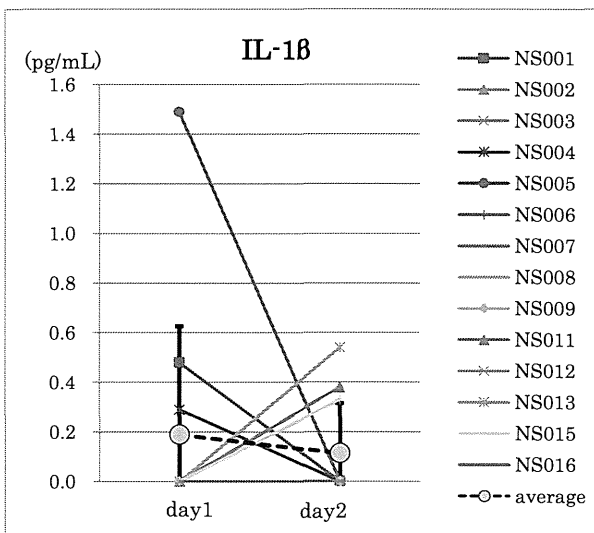
(b)



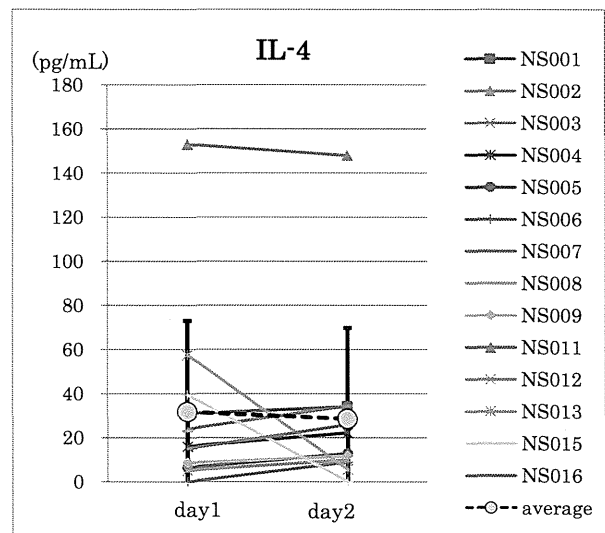
(c)



(d)

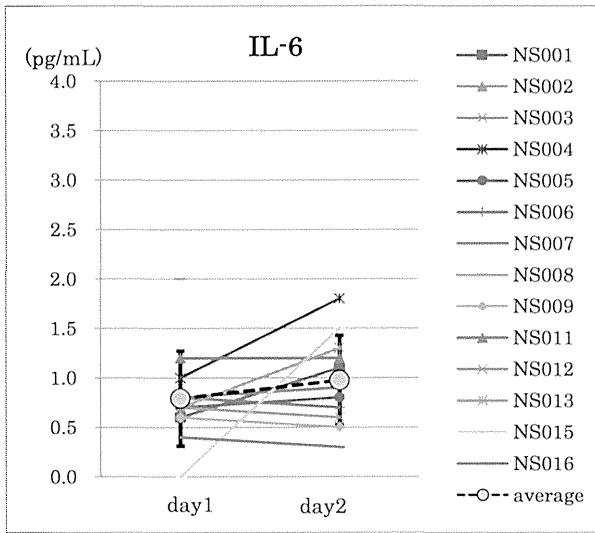


(e)

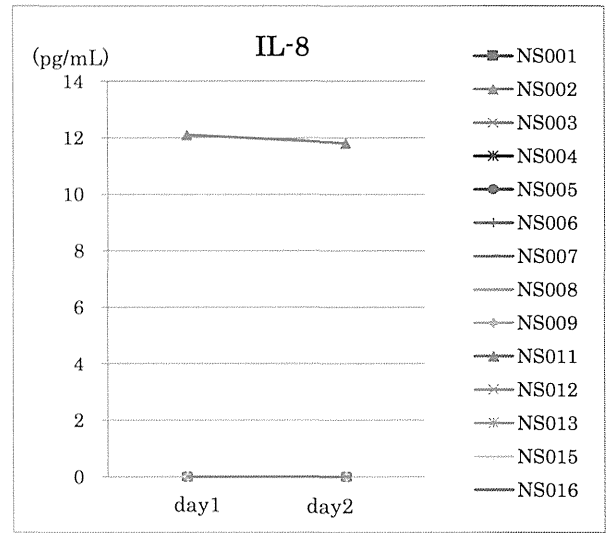


(f)

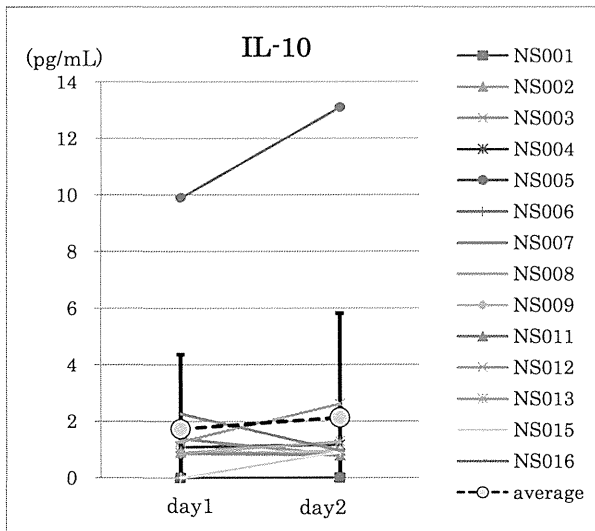




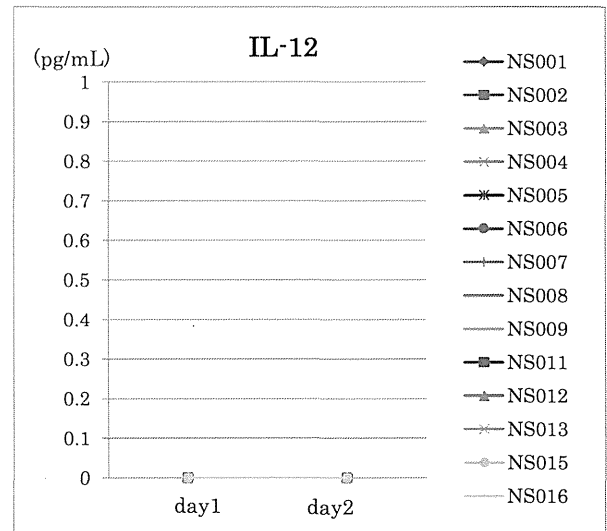
(g)



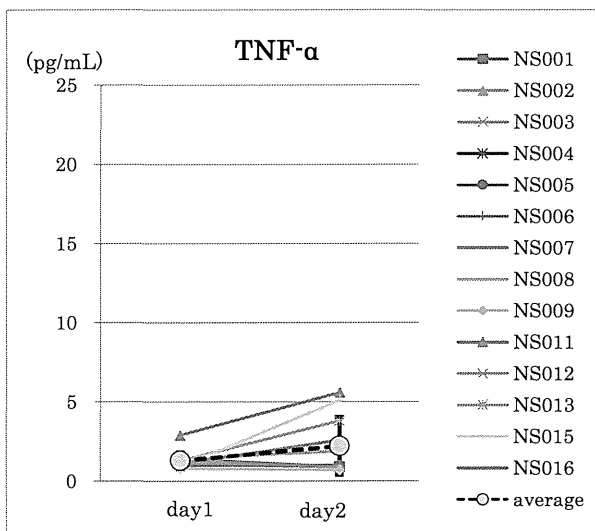
(h)



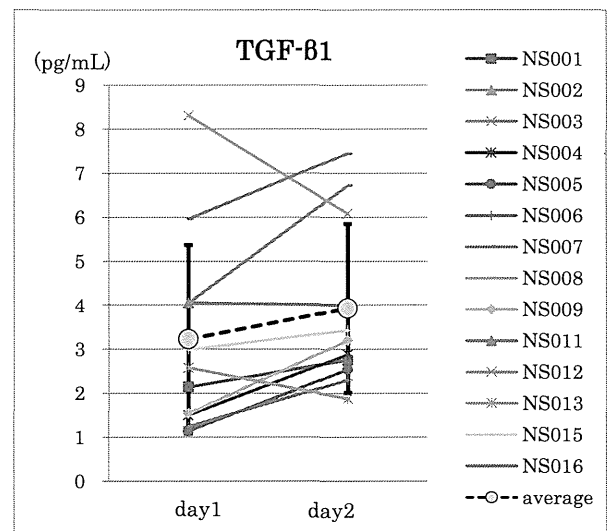
(i)



(j)



(k)



(l)



と程度を説明変数として用いて回帰分析を行った。精神科25巻3号 Page356-362, 2014

(倫理面への配慮)

全ての研究参加者には、広島大学倫理委員会(承7) Psychosocial functioning is correlated with activation in the anterior cingulate cortex and left lateral prefrontal cortex during a verbal fluency task in euthymic bipolar disorder: a preliminary fMRI study. Yoshimura Y, Okamoto Y, Onoda K, Okada G, Toki S, Yoshino A, Yamashita H, Yamawaki S. Psychiatry Clin Neurosci. 2014, 68:188-96.

### C. 研究結果

うつ病患者群では健常対照者群と比較して前帯状皮質、前頭前野、小脳において灰白質体積が有意に減少していることが明らかとなった。また、うつ病群内において上記領域の一部と不眠の程度が相関していた。本研究の対象はうつ病の寛解に至らない患者であり、両者の共通した神経学的基盤の存在を示すものと考えられた。

### D. 考察

本研究では標準的な抗うつ薬治療をおこなっても抑うつ症状が残っているため、病前の社会適応を回復できていない遷延性うつ病患者を対象として灰白質体積を健常対照者と比較して評価した。遷延性うつ病患者では前帯状皮質、前頭前野、小脳において灰白質体積が有意に小さく、遷延性うつ病患者ではうつ状態が持続することによりこれらの部分の灰白質の体積が減少していることが更なるうつ状態の遷延を招くという悪循環に至っていることが推測された。更にうつ病患者群において不眠の程度と灰白質体積とが相関する脳領域を全脳解析で検討した結果では、右側前頭葉、小脳を含む領域の灰白質体積の減少と相関を示しており、上記の領域には一部重複があった。前年度の研究結果で不眠の存在が認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy: CBT) の長期的な治療効果を低下させることを報告したが、不眠がCBTの長期的な効果に影響を与えた要因のひとつに不眠と抑うつに共通した神経学的基盤が存在するため不眠が存在するとCBTの効果が阻害される可能性が示唆された結果であると考えられた。今後は不眠とうつ病の共通した神経学的基盤について更に検討を深めるとともにうつ状態の改善と関連する要因の検討もおこなう必要がある。

### E. 結論

本研究の結果はうつ病と不眠の共通した神経学的基盤の存在を示すものと考えられるが、因果関係や治療法の開発など更なる検討が必要であると考えられた。

### F. 健康危険情報

特になし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

#### 1. 特許取得

特になし

#### 2. 実用新案登録

特になし

#### 3. その他

特になし

厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合研究事業）  
「臨床評価を踏まえた睡眠障害の治療ガイドライン作成および難治  
性の睡眠障害の治療法開発に関する研究」  
平成 26 年度 分担研究報告書

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

研究分担者 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 診療部長

研究協力者

原田大輔、岩下正幸、青木亮、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

【目的】慢性の不眠症患者に対する集団認知行動療法(group cognitive behavioral therapy for insomnia; g-CBT-I)における睡眠時間制限法に焦点を当てて、その意義や適応について検討する。

【対象と方法】対象は、ICSD-IIの精神生理性不眠症と診断された患者 33 例(男性/女性：16/17、平均年齢：58.4±13.8 歳)である。g-CBT-I 施行前と施行後 1 か月時点で、睡眠日誌、ピッツバーグ睡眠質問票、睡眠に対する非機能的な信念と態度質問票を主観的評価として、腕時計型活動量連続測定計を客観的評価として測定した。対象を、施行後 1 か月後の測定において、主観的総就床時間が、睡眠時間制限法に基づいて指示された総就床時間±15 分の範囲、あるいは、主観的な睡眠効率が、85%以上を示した睡眠時間制限法に関する達成群 15 例と、それ以外の非達成群 18 例の 2 群に分類し、背景因子や各評価項目を比較検討した。

【結果】達成群は非達成群に比して、男性が多く、g-CBT-I 施行前における主観的入眠潜時が短く、客観的夜間体動量が多く、また、入眠潜時と総睡眠時間に関する主観的評価と客観的評価の乖離度が少ない、などの所見が得られた。

【結語】g-CBT-I における睡眠時間制限法は技法の中核であり、その有効性が指摘されているが、今回の結果は、CBT-I 構成要素の設定や適応症例を選択する際の指標の 1 つになりうると考えられた。