

**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 25 年度研究報告書**

**研究代表者 井上 雄一**

平成 26 ( 2014 ) 年 3 月

# 目 次

## 班員名簿

### ・ 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 不眠の認知行動療法による治療反応予測変数の検討	XX
井上 雄一	

### ・ 分担研究報告

1. 不眠症の QOL 尺度 (QOLI) の開発に関する研究	XX
三島 和夫	
2. ベンゾジアゼピン適正使用啓発パンフレット配布の効果検	XX
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	XX
清水 徹男	
4. 治療抵抗性うつ病と睡眠障害の関連性 残遺うつ症状に対する認知行動療法の効果に不眠が及ぼす影響の検討	XX
山下 英尚	
5. 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研究 -	XX
山寺 亘	

### ・ 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍	XX
2. 雑誌	XX

### ・ 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 25 年度）**

**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 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
	松井健太郎	公益財団法人神経研究所研究部
	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
	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

**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 25 年度研究報告書**

**研究代表者 井上 雄一**

平成 26 ( 2014 ) 年 3 月

## ・ 總 括 研 究 報 告

## · 分 担 研 究 報 告



**・ 研究成果の刊行に関する一覧表**

・ **研究成果の刊行物・別冊**

## 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.<sup>1</sup>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<sup>2</sup>。

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<sup>3,4</sup>。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<sup>5</sup>、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<sup>6</sup>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)<sup>7</sup>：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)<sup>8</sup>：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)<sup>9</sup>：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.<sup>10</sup> 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 ) 。

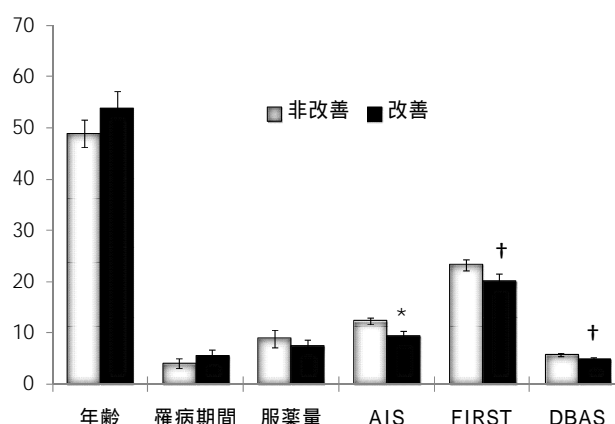


図1 治療反応者と非反応者の治療前データの比較  
\*  $p < 0.05$  †  $p < 0.10$

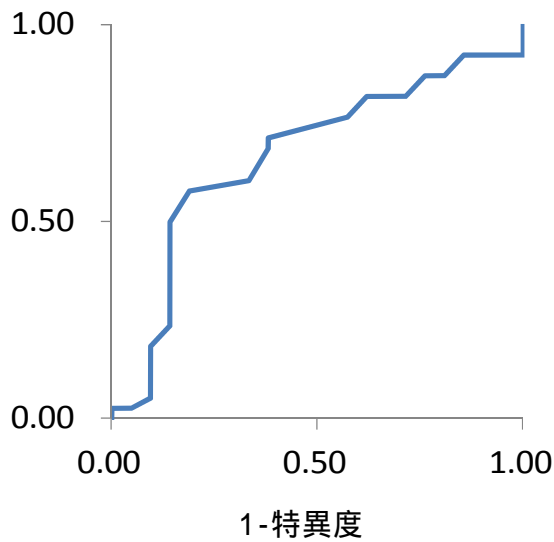
表1 治療前データによる治療反応者の予測

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<sup>3,4</sup>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<sup>3,4</sup>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<sup>5</sup>、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<sup>11</sup>、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.

## · 分 担 研 究 報 告



**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**

**不眠症の QOL 尺度 (QOLI) の開発に関する研究**

**研究分担者** 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 部長

**研究要旨**

日本人の成人の約 10% が不眠症に罹患していることが知られており、きわめて有病率の高い公衆衛生学上の大きな問題となっている。不眠症は夜間の睡眠の困難さに加えて、日中の機能の低下が重要な判断指標となる。これまで不眠症患者の日中の機能障害は、SF-36 などの健康関連 QOL 尺度を用いて測定されてきた。しかしながら、これらは人間の健康全体を測定する包括的尺度である。そこで、不眠症の QOL 尺度 (QOLI) を作成することを目的とした多施設共同研究を行った。医療施設に通院する原発性不眠症患者 122 名 (平均年齢  $53.8 \pm 17.1$  歳) を対象に抑うつ、不眠の重症度、日中の機能障害、睡眠状態等に関する質問紙調査を行い、日中の支障度 (SDISS) に関連する 11 項目の QOL 項目を抽出し、不眠症の QOL 尺度 (QOLI) を作成した。その後、一般地域住民 262 名 (平均年齢  $38.8 \pm 10.5$  歳) を対象として、作成した QOLI と睡眠状態や精神的健康度等との関連について調査を行ったところ、不眠症状の程度が重いほど QOLI が低いことが示された。

## A. 研究目的

日本人の成人の約 10% が不眠症に罹患していることが知られており、きわめて有病率の高い公衆衛生学上の大きな問題となっている。不眠症の基本的な病態は生活の質 (Quality of Life: QOL) の障害である。DSM-IV-TR や ICSD-2 など不眠症の診断基準においては、不眠症と診断するための必須要件として夜間の不眠症状に加えて日中に生じるさまざまな精神的もしくは身体的な機能障害を合併していることを求めている。不眠症に随伴しやすい機能障害としては、眠気をはじめ、倦怠感、抑うつ、精神運動機能低下、消化器症状、疼痛閾値の低下など多岐にわたる。さらに、不眠へのこだわりや睡眠薬依存、ドクターショッピングなどの行動変容も含まれる。逆に、睡眠の生理的な加齢変化の一部などのように不眠症状があっても機能障害が認められず QOL が保たれている場合には臨床病理学的な意味合いは乏しいとされる。

ところで、QOL の概念には、身体的状態、心理的状态、社会的交流を含むとされている (Spilker, B., 1994)。これまで不眠症患者の日中の機能障害は、SF-36 などの健康関連 QOL (HRQOL: Health Related Quality of Life) 尺度を用いて測定されることが多かった。SF-36 は、身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康、の 8 つの側面から、人間に共通した健康状態を評価する尺度である。国際保健機関 (World Health Organization: WHO) についても、人間の健康状態を「単に疾病がないということではなく、完全に身体的・心理的および社会的に満足のいく状態

にあること」と定義しており、これらの QOL の概念は、不眠症患者の日中の機能障害の概念と一致していると考えられる。しかしながら、SF-36 は人間の健康全体を測定する包括的尺度という位置づけであるため、必ずしも不眠症患者の睡眠問題が QOL に及ぼす影響を測定しているとは言えない。

その一方で、たとえば、がんなどの慢性疾患患者の QOL 尺度の存在が知られており、このようないわゆる疾患特異的な QOL 尺度は、対象となる疾患が患者の日常生活に及ぼす影響だけでなく、治療効果の検証においても有効であることが示されている (Frosch, DL et al., 2004; Spertus, J et al., 2004)。

これらをふまえると、包括的な QOL 尺度で不眠症患者の QOL を測定する場合、不眠症以外の疾患の影響が含まれている可能性も考えられる。そこで、本研究では、多施設共同研究を行い、睡眠問題に焦点を当てた不眠者の QOL 尺度 (QOLI) を作成し (研究 1)、一般地域住民を対象に作成した QOLI と睡眠問題や精神的健康に関する指標との関連を調査すること (研究 2) を目的とした。

## B. 研究対象と方法

### 1. QOLI 尺度の作成 (研究 1)

#### 1) 調査対象者

2011 年 4 月 ~ 2013 年 3 月まで、睡眠障害外来を有する医療施設に通院する原発性不眠症患者を対象に質問紙を用いた調査を他施設共同研究として行った。原発性不眠症の診断は DSM-IV の診断基準に基づいて行われた。最終的に回答に漏れのない 122 名を解析対象とした。122 名の平均年齢は

53.76±17.11 歳であった。性別の内訳は、男性 61 名(平均年齢 50.39±17.48 歳)、女性 61 名(平均年齢 57.13±16.18 歳)であった。

## 2) 調査項目

1. 日中の支障度( Sheehan Disability Scale 日本語版 ; SDISS )
2. 睡眠の質( 日本語版ピッツバーグ睡眠質問票 ; PSQI )
3. 朝型夜型タイプ( 朝型夜型質問紙 ; MEQ )
4. 不眠症リスク ( Ford Insomnia Response to Stress Test ; FIRST )
5. 不眠の重症度 ( Athens Insomnia Scale ; AIS、日本語版不眠重症度質問票 ; ISI )
6. 不安 ( STAI 状態-特性不安検査 )
7. 不安・抑うつスクリーニング ( K6 質問票日本語版 ; K6 )
8. 抑うつ ( Self-rating Depression Scale ; SDS )
9. 健康関連 QOL ( HRQOL: Health Related Quality of Life : SF-36 )

## 3) 項目抽出の手続き

本研究では、睡眠問題による日中の支障度と関連する項目を抽出するため、包括的に日中の支障度を評価する SDISS を基準指標として用いた。

まず、対象者の服薬量を統制するため、ジアゼパム換算した服用している睡眠薬の総力価を共変量とし、SDISS 合計得点と、SDISS 以外の調査項目 ( PSQI、MEQ、FIRST、K6、AIS、ISI、SDS、SF36 ) の下位項目との相関係数を算出した。

次に、睡眠医療に従事する複数の専門家 ( 医師、臨床心理士 ) によって、相関係数

±0.3 以上を目安とする項目を抽出した ( 資料 )。その際、不眠症の QOL 障害と関連性が低いと判断したものについては除外した。なお、抽出された項目のうち類似したものについては代表的な内容を含む一項目に収束させることとした。その結果、最終的に 11 項目が抽出され、先述の複数の専門家によって不眠症の QOL の指標としてふさわしい平易な日本語に修正を行った。

## 2. 一般地域住民を対象とした調査(研究 2)

### 1) 調査対象者

東京近郊エリアに配布した広告媒体を用いてこれまで交代勤務に従事したことの無い一般成人男女対象に調査を行った。広告配布は 2013 年 9 月 21 日から開始し、最終的にすべての質問票に回答した者は 288 名であった。本研究では、288 名の回答者のうち、睡眠障害、気分障害、不安障害のいずれかの精神疾患があると回答した 26 名を除いた 262 名を解析対象とした。

### 2) 調査項目

1. デモグラフィックデータ ( 性別、年齢、職業、職種、持病 )
2. 作成した不眠の QOL 尺度 ( QOLI )
3. 抑うつ ( CES-D )
4. 不安 ( 新版 STAI 状態-特性不安検査 )
5. 睡眠障害 ( 日本語版ピッツバーグ睡眠質問票 ; PSQI )
6. 朝型夜型タイプ ( 朝型夜型質問紙 ; MEQ、Munich ChronoType Questionnaire ; MCTQ )
7. 不眠症リスク ( Ford Insomnia Response to Stress Test ; FIRST )
8. 日中の眠気 ( エプワース眠気尺度 ; ESS )

9. 日中の支障度 (Sheehan Disability Scale 日本語版 ; SDISS)
10. 不眠の重症度 (Athens Insomnia Scale ; AIS、日本語版不眠重症度質問票 ; ISI)
11. 気分状態 (日本語版 POMS (Profile of Mood Status) 短縮版)
12. ストレス (知覚されたストレス尺度 (Perceived Stress Scale) 日本語版 ; PSS)
13. 性格・人格検査 (NEO FFI)
14. 健康関連 QOL (HRQOL: Health Related Quality of Life ; SF-8)
15. 対処行動 (3次元モデルにもとづく対処方略尺度 (Tri-axial Coping Scale-24 ; TAC-24))

なお、データはすべて平均値 ± 標準偏差の形式で表した。統計解析の有意確率は 5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を受けており、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。

## C. 結果

### 1. QOL 尺度の作成

本研究で作成した不眠症の QOL 尺度 (QOLI) を Table 1 に示す。なお、QOLI は、本研究で抽出した「11 項目の QOL 評価: QOLI (B)」に加えて、不眠症状 (入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠困難) を確認する「睡眠に関する 5 項目: QOLI (A)」とあわ

せて用いるものとした。睡眠 5 項目 (QOLI(A)) は、「まったく (1 点)」~「常に (5 点)」の 5 件法で評価する。得点範囲は 5 点~25 点であり、得点が高いほど不眠症状が重症であることを示す。QOLI11 項目 (QOLI(B)) は、「非常に (1 点)」~「まったく (5 点)」の 5 件法で評価する。得点範囲は 11 点~55 点であり、得点が高いほど QOL が高いことを示す。

## 2. 一般地域住民を対象とした QOLI の検討

### 1) 調査対象者の属性

262 名の平均年齢は  $38.56 \pm 10.46$  歳であった。内訳は、男性 102 名 (平均年齢  $41.02 \pm 10.87$  歳)、女性 160 名 (平均年齢  $37.00 \pm 9.90$  歳) であった。対象者の属性、および各指標の基本統計量を以下に示す (年齢: Figure2、職業: Table2-2、職種: Table2-3、各指標の基本統計量: Table2-4)。

### 2) QOLI 尺度得点の分布

262 名の QOLI(B) 得点の分布を Figure3 に示す。平均得点は  $42.55 \pm 8.91$  点 (男性 102 人:  $43.83 \pm 8.51$  点、女性 160 人:  $41.73 \pm 9.09$  点) であった。性別と年代を独立変数、QOLI(B) 得点を従属変数とした 2 要因分散分析を行った結果、交互作用が認められた ( $F(4, 252) = 2.811, p < .05$ )。単純主効果の検定を行ったところ、50 代の男女の QOLI(B) 得点に有意な差異が認められ、男性と比較して女性の得点が低かった ( $p < .05$ ; Figure4)。

### 3) 各指標との関連

QOLI 得点と睡眠指標との相関分析を行った。その結果、QOL 項目 (QOLI(B)) と、睡眠の質 (PSQI)、不眠の重症度 (AIS、ISI)

眠気(ESS)、不安(STAI)、ストレス(PSS)と有意な高い相関関係が示された(Table3)。また、日中の支障度(SDISS)やSF-8とも有意な相関関係が示されたことから(精神的サマリースコア;Figure5-1、身体的サマリースコア;Figure5-2)、不眠が重症傾向にある者ほどQOLが低いこと、日中の支障度が高いほど、また、精神的健康度が低いほどQOLが低いことが示された。さらに気分状態(POMS)とQOLI得点と相関分析を行った結果、特にネガティブな気分とQOLI(B)得点に強い関連が認められた(Table4)。

#### 4) 睡眠指標のカットオフポイントを基準としたQOLI得点の比較

不眠の重症度(AIS、ISI)、睡眠の質(PSQI)、不眠症リスク(FIRST)、抑うつ(CESD)の各カットオフポイントを基準とした2群(高群:カットオフ値を超えた臨床群、低群:非臨床群)におけるQOLの比較をするため、それぞれの指標における2群を独立変数、QOLI(B)得点を従属変数とする $t$ 検定を行った。その結果、PSQI( $t(260) = 4.149, p < .01$ )、ISI( $t(260) = 5.854, p < .01$ )、FIRST( $t(260) = 4.149, p < .01$ )、CESD( $t(149.556) = 10.594, p < .01$ )のいずれの指標においても、高群のほうが低群と比較してQOL得点が低かった(Figure6-1、6-2、6-3、6-4)。また、AISにおいては、不眠の重症度のカットオフポイントによって3群設定されていることから、その3群を独立変数、QOLI(B)得点を従属変数とする一要因分散分析を行った。その結果、有意な群間差が認められたため( $F(2,259) = 64.888, p < .01$ )、多重比較を行ったところ、不眠症なし群 > 不眠症疑い(少

し) > 不眠症疑い群の順でQOL得点が有意に高かった( $p < .01$ , Figure6-5)。これらの結果をふまえると、カットオフポイントによる群ごとにQOL得点に有意な差異が認められ、それぞれの指標が示す臨床群は非臨床群と比較して有意にQOL得点が低いことが示された。

#### D. 考察

本研究では、受療中の不眠症患者を対象として不眠症のQOL尺度(QOLI)を作成し(研究1)、作成したQOLIを用いて一般地域住民を対象に不眠の重症度などの睡眠状態とQOLとの関連を調査すること(研究2)を目的とした。

##### 1. QOLI 尺度について

本研究では、SDISSを睡眠に焦点を当てて評価してもらうため、SDISSの合計得点を基準としてQOLIの作成を行った。SDISSは仕事/学業、社会生活、家庭内のコミュニケーションや役割の3項目について、それぞれの支障度を「0点(支障なし)」~「10点(極めて支障あり)」の11段階で回答するものである。したがって、本研究では、不眠症による日中の機能障害を包括的に評価できるQOL指標(目的変数)として採用した。相関分析の結果、最終的にQOLに関連する11項目が抽出され、不眠症の重症度を評価する5項目とあわせて合計16項目の尺度を作成した。合計16項目のQOLIは、不眠症患者が負担無く回答できる項目数であると考えられる。

##### 2. 一般地域住民を対象とした調査

一般地域住民を対象として、作成した

QOLI と睡眠関連の指標や精神的健康度との関連を調査した。その結果、不眠症状が重いほど QOL が低い状態にあることが示された。したがって、不眠症患者の場合においても、QOLI の評価によって、不眠症状が重症であるほど QOL が悪化している状態が示されることが示唆される。なお、本研究の結果、一般地域住民の QOLI (B) の平均点は 42.55 点と高い値を示していた。精神疾患を有する者を除外していることから、今回の対象者は QOL の低下が見られない比較的健常な群であると考えられる。また、50 代の男女で QOL の得点に差異がみられたことについては、本研究の対象者に高齢世代が少ないことが要因のひとつとして考えられる。そのため、睡眠の質が悪化する高齢世代の対象者を追加してもなお同様の結果になるかどうか再度検証する必要があると考えられる。

今後の展望として、不眠症の疾患群における QOLI の測定を行い、QOLI の信頼性、妥当性、およびカットオフポイントの検討を行うことが必要であると考えられる。また、非薬物療法である不眠の認知行動療法 (CBTI) においても不眠症患者の QOL の向上は有用な効果指標のひとつである。したがって、CBTI 前後での QOLI 得点の比較を行うなど患者の臨床経過や治療前後の症状の推移とあわせて QOLI を評価することで、より具体的な QOLI の臨床的有用性の検証が望まれる。

## E. 結論

1. 不眠症の QOL 尺度 (QOLI) を作成した。
2. 一般地域住民を対象に QOLI を用いた調査を行った結果、不眠が重症傾向にある

ほど QOL が低いことが示された。

3. 今後、不眠症患者群を対象として同様の調査を実施し、QOLI の信頼性、妥当性の検討を行い、臨床的有用性を検証する。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

論文発表

原著

1. Hida A, Kitamura S, Ohsawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Motomura Y, Moriguchi Y, Nozaki K, Watanabe M, Aritake S, Higuchi S, Kato M, Kamei Y, Yamazaki S, Goto Y, Ikeda M, Mishima K.: In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference. *Sci Rep*, 3 (2074): 1-7, 2013
2. Lee SI, Hida A, Tsujimura SI, Morita T, Mishima K, Higuchi S.: Association between melanopsin gene polymorphism (I394T) and pupillary light reflex is dependent on light wavelength. *J Physiol Anthropol*, 32 (1): 16-, 2013
3. Ohtsu T, Kaneita Y, Aritake S, Mishima K, Uchiyama M, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Kokaze A, Ohida T.: A Cross-sectional Study of the Association between Working Hours and Sleep Duration among the

Japanese Working Population.. J  
Occup Health, 2013

#### 総説

1. 三島和夫: 不眠症治療の今日的課題. CLINICIAN, 60 ( ): 18-24, 2013
2. 三島和夫: 睡眠と depression. 神経内科, 79 (1): 92-99, 2013
3. 片寄泰子, 兼板佳孝, 野崎健太郎, 井上雄一, 内村直尚, 山寺亘, 渡辺範雄, 本多真, 北村真吾, 肥田昌子, 守口善也, 岡島義, 中島俊, 三島和夫: 東日本大震災による不眠症頻度およびメンタルヘルスへの影響. 不眠研究 2013, ( ): 23-24, 2013
4. 三島和夫: II . 概日リズムと疾患睡眠障害. 日本臨牀, 71 (12): 2103-2108, 2013

#### 学会発表・招待講演等

1. 三島和夫: 精神科臨床に役立つ睡眠障害の診断と治療. 第 109 回日本精神神経学会学術総会 .福岡: 20130523 - 20130525
2. Mishima K: Rhythm and blues: Mismatch of social and body clocks in depressive people . WFSBP Congress 2013, 11th World Congress of Biological Psychiatry . 京都: 20130623 - 20130627
3. 三島和夫: 大規模自然災害の被災地における「睡眠障害」の実態とフェーズに配慮した対策 東日本大震災後の日本人の睡眠とメンタルヘルス: ストレス反応とレジリアンス. 日本睡眠学会第 38 回定期学術集会 .

秋田: 20130627 - 20130628

4. 三島和夫: 難治性うつ病の作用点としての不眠、過眠、過覚醒. 第 3 回治療抵抗性うつ病研究会 . 秋田: 20130712
5. 三島和夫: 不眠症治療の Up to date . 日本睡眠学会第 38 回定期学術集会 . 秋田: 20130627 - 20130628
6. 三島和夫: 睡眠薬の適正使用ガイドライン 出口を見据えた不眠治療に向けて . 日本睡眠学会第 38 回定期学術集会 .秋田: 20130627 - 20130628
7. 三島和夫: うつ病と睡眠障害の関連. 第 10 回日本うつ病学会総会 . 福岡: 20130719
8. 三島和夫: アレルギー性鼻炎に伴う睡眠障害と QOL . 第 18 回那須ティーチン . 東京: 20130727
9. 三島和夫: 睡眠薬の適正な使用と休薬のためのガイドライン - 出口を見据えた不眠症治療に向けて - . 不眠症治療 特別講演会 .熊本: 20131004

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table1 不眠の QOL 尺度 (QOLI)

**あなたの睡眠と、からだやこころの状態についてお聞きします。以下の質問にお答えください。**

**A. 不眠症状に関する睡眠5項目**

この1カ月間のあなたの睡眠の状態についてお聞きします。もっともあてはまるところを○で囲んでください。

	常に	しばしばあった	時々	めったに	まったく
1 寝つきが悪く、時間がかかった	5	4	3	2	1
2 夜中に目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった	5	4	3	2	1
3 朝早く目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった	5	4	3	2	1
4 睡眠の質を悪いと感じた	5	4	3	2	1
5 睡眠に満足できなかった	5	4	3	2	1

**B. QOLに関する11項目**

この1ヶ月間、睡眠の問題により、あなたのからだところの状態にどの程度支障がみられましたか？  
もっともあてはまるところを○で囲んでください。  
(睡眠の問題がなかった頃の状態とくらべてお答えください)

	非常に	かなり	少し	わずかに	まったく
1 ものごとを決断するのが難しかった	1	2	3	4	5
2 仕事、家事、学業をやり遂げるのが大変であった	1	2	3	4	5
3 人付き合いが面倒に感じた	1	2	3	4	5
4 仕事や趣味などに意欲がわかなかった	1	2	3	4	5
5 些細なことでもいらいらを感じた	1	2	3	4	5
6 そわそわとして、落ち着かない感じがした	1	2	3	4	5
7 気が沈んで憂うつだった	1	2	3	4	5
8 活力が乏しかった	1	2	3	4	5
9 いろいろ気になり頭から離れなかった	1	2	3	4	5
10 疲れやすかった	1	2	3	4	5
11 身体の不調があった(頭痛、肩こり、動悸、など)	1	2	3	4	5

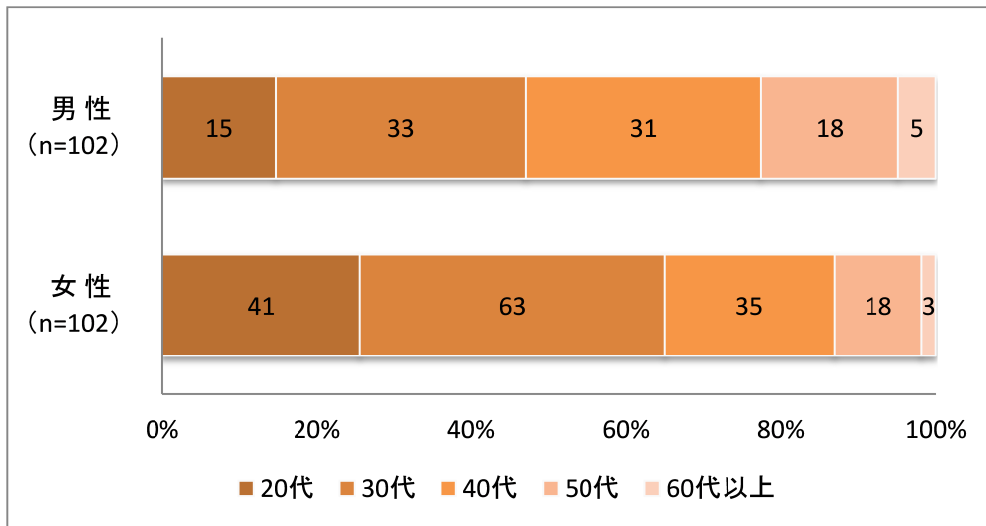


Figure2 男女別の各年代の割合



Table2-2 職業

職業	男性(n=102)		女性(n=160)	
	n	%	n	%
建設業	3	2.9	12	7.5
製造業	19	18.6	11	6.9
情報通信業	21	20.6	3	1.9
運輸業	1	1.0	4	2.5
卸売・小売業	6	5.9	7	4.4
金融・保険業	3	2.9	1	.6
不動産業	1	1.0	3	1.9
医療・福祉	6	5.9	18	11.3
教育・学習支援業	7	6.9	14	8.8
サービス業(警備・理容・旅行・郵便局)	9	8.8	8	5.0
公務員	5	4.9	4	2.5
その他	21	20.6	75	46.9
合計	102	100.0	160	100.0

Table2-3 職種

職種	男性(n=102)		女性(n=160)	
	n	%	n	%
管理職	20	19.6	2	1.3
専門職	9	8.8	23	14.4
技術職	25	24.5	8	5.0
事務職	16	15.7	36	22.5
サービス職	4	3.9	18	11.3
技術要する生産技能職	3	2.9	3	1.9
身体を使う生産技能職	3	2.9	5	3.1
その他	22	21.6	65	40.6
合計	102	100.0	160	100.0

Table2-4 基本統計量

質問票	男性		女性		p	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
年齢(歳)	41.02	10.87	36.99	9.90	0.002	** 男性>女性
QOLI						
QOLI(A:睡眠5項目)	11.48	3.76	11.59	4.21	0.835	
QOLI(B:QOL11項目)	43.83	8.51	41.73	9.09	0.062	
睡眠関連の指標						
PSQI	5.53	2.25	5.48	2.50	0.875	
CE-D	12.53	8.10	13.98	9.07	0.191	
FIRST	18.62	5.63	22.30	6.00	0.000	** 男性<女性
AIS	4.54	2.93	4.69	3.28	0.699	
ISI	5.72	3.93	5.88	4.14	0.757	
ESS	7.63	3.34	9.14	4.10	0.001	** 男性<女性
不安						
STAI-S	41.52	10.53	41.10	10.47	0.753	
STAI-T	44.03	10.01	43.97	10.58	0.963	
ストレス	26.31	8.20	26.95	7.78	0.528	
SIDSS						
SDISS(仕事/学業)	1.25	2.10	1.71	2.13	0.082	
SDISS(社会生活)	1.15	1.87	1.54	2.15	0.134	
SDISS(家庭)	1.08	1.90	1.35	2.14	0.297	
SF-8						
全体的健康感	50.33	6.74	49.41	7.02	0.290	
身体機能	49.90	5.37	49.02	6.60	0.261	
日常役割機能(身体)	50.11	6.39	48.42	6.67	0.043	* 男性>女性
体の痛み	53.14	7.31	50.12	8.15	0.003	** 男性>女性
活力	49.66	6.83	49.20	6.58	0.593	
社会生活機能	50.19	7.61	47.63	8.27	0.012	* 男性>女性
心の健康	50.07	7.04	47.15	7.61	0.002	** 男性>女性
日常役割機能(精神)	49.38	5.90	48.34	5.58	0.149	
身体的サマリースコア	49.99	6.31	48.81	7.20	0.176	
精神的サマリースコア	48.58	7.20	46.64	7.22	0.034	* 男性>女性

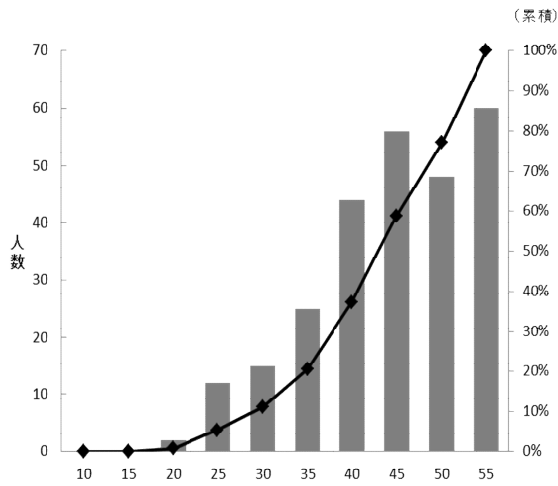


Figure3 QOLI(B)の得点分布

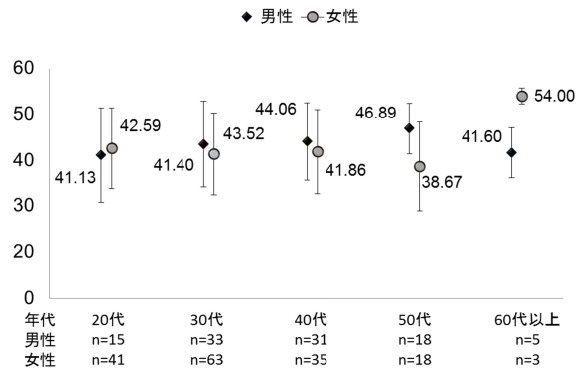


Figure4 性別・年代別の QOLI(B)得点

Table3 QOLI と睡眠指標との相関

	QOLI(A)	QOLI(B)	PSQI	CES-D	FIRST	AIS	ISI	ESS
QOLI(A)	-	-.555**	.649**	.394**	.311**	.707**	.696**	.145*
QOLI(B)		-	-.454**	-.666**	-.316**	-.597**	-.550**	-.248**
PSQI			-	.480**	.304**	.718**	.697**	.218**
CES-D				-	.295**	.552**	.503**	.158*
FIRST					-	.305**	.320**	.168**
AIS						-	.820**	.286**
ISI							-	.247**
ESS								-

\*\* :  $p < .01$ , \* :  $p < .05$

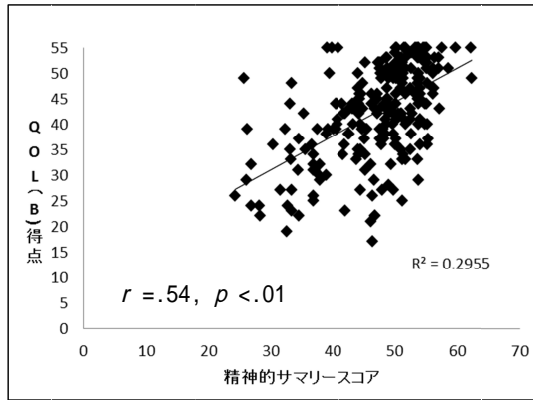


Figure5-1 精神的サマリースコアとQOLI(B)得点

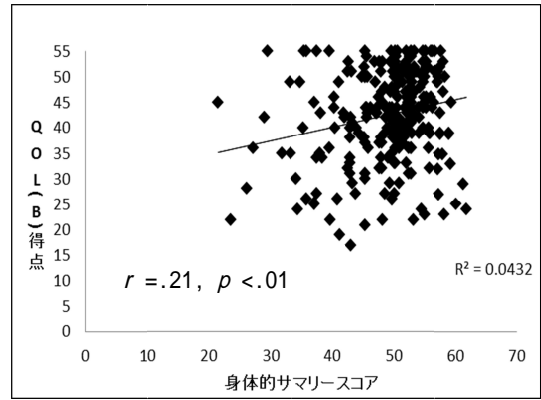


Figure5-2 身体的サマリースコアとQOLI(B)得点

Table4 QOLIとPOMSの下位尺度との相関

	緊張 - 不安	抑うつ - 落込み	怒り - 敵意	活気	疲労	混乱
QOLI (A)	.357**	.298**	.287**	-.279**	.434**	.351**
QOLI (B)	-.574**	-.639**	-.407**	.334**	-.603**	-.588**

\*\*: $p < .01$ , \*: $p < .05$

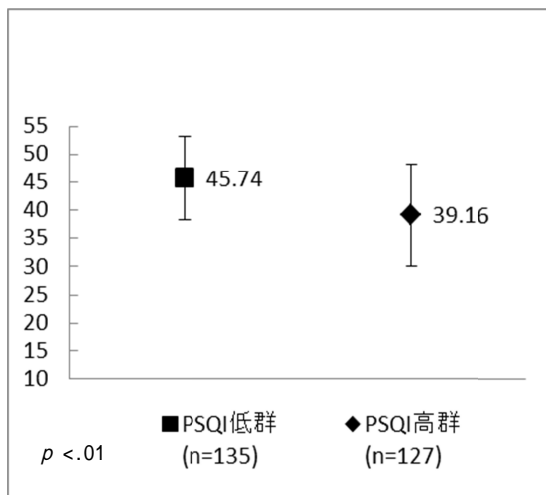


Figure6-1 PSQI 高低群とQOLI(B)得点

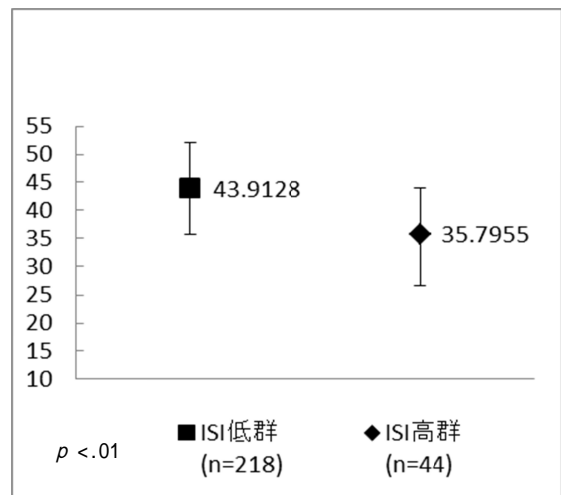


Figure6-2 ISI 低群とQOLI(B)得点

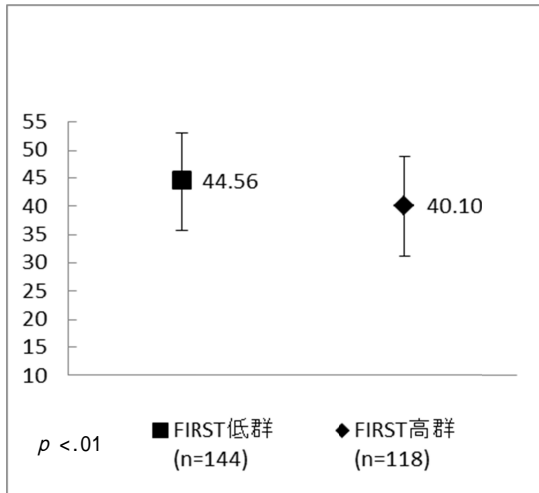


Figure6-3 FIRST 高低群と QOLI(B)得点

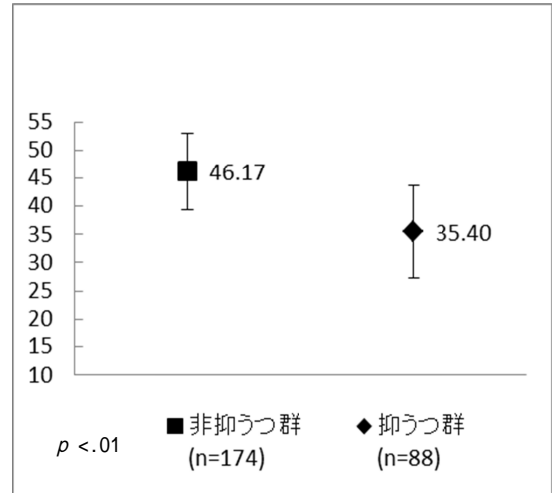


Figure6-4 CESD 高低群と QOLI(B)得点

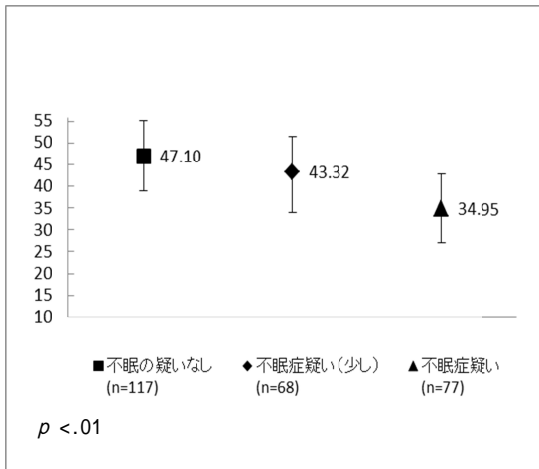


Figure6-5 AIS3群と QOLI(B)得点

$p < .01$

(資料) SDISS 得点を基準に抽出した QOLI 項目一覧

指標	相関係数	抽出された項目	QOL尺度項目 <i>斜体: 睡眠に関する5項目(QOLI(A))</i>
PSQI2	0.26	過去1ヶ月間において、寝床についてから眠るまでにどれくらい時間を要しましたか。	<i>寝つきが悪く、時間がかった</i>
PSQI5B	0.27	夜間または早朝に目が覚めた	<i>夜中に目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった 朝早くに目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった</i>
PSQI6	0.42	過去1ヶ月間における、ご自分の睡眠の質を全体としてどのように評価しますか。	<i>睡眠の質を悪いと感じた</i>
PSQI9	0.52	過去1ヶ月間において、物事をやり遅げるのに必要な意欲を維持するうえで、どのくらい問題がありましたか。	<i>仕事や趣味などに意欲がわかない</i>
AI51	0.39	寝床についてから実際に眠るまで、どのくらいの時間がかりましたか？	(PSQI2に収束)
AI52	0.43	夜間、睡眠の途中で目が覚めましたか？	(PSQI5Bに収束)
AI53	0.4	希望する起床時刻より早く目覚めて、それ以降、眠れないことはありましたか？	(PSQI5Bに収束)
AI54	0.34	夜の眠りや昼寝も合わせて、睡眠時間は足りていましたか？	(PSQI6に収束)
AI55	0.44	全体的な睡眠の質について、どう感じていますか？	(PSQI6に収束)
AI56	0.57	日中の気分は、いかがでしたか？	(SDS1に収束)
AI57	0.54	日中の身体的および精神的な活動の状態は、いかがでしたか？	(K65に収束)
ISI2	0.4	現在の(ここ2週間)あなたの不眠症の問題の重症度を評価してください。睡眠維持の困難	(PSQI5Bに収束)
ISI3	0.32	現在の(ここ2週間)あなたの不眠症の問題の重症度を評価してください。目が覚めるのが早すぎる問題	(PSQI5Bに収束)
ISI4	0.43	あなたは現在の睡眠パターンにどの程度、満足/不満足ですか？	<i>睡眠に満足できなかった</i>
ISI5	0.53	あなたは自分の睡眠の問題が、あなたの日中の機能(例えば、日中の疲労、仕事/日常の雑務の能力、集中力、記憶、気分、など)をどの程度妨げていると考えますか？	(SDS1、SF31、SF18、K65、等に収束)
ISI6	0.55	他人の人から見たら、睡眠の問題があなたの生活の質を妨げている程度はどのくらいだと思いますか？	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
ISI7	0.48	あなたは現在の睡眠の問題が、どの程度、心配/不快ですか？	(ISI4に収束)
FIRST5	0.42	怖い映画や怖いテレビを見た後	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
FIRST9	0.37	翌日、休日で出かける前夜	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
MEQ5	-0.33	ふだん、起床後30分間の目覚めくあいほ、どの程度ですか。	(ISI4に収束)
MEQ7	-0.42	ふだん、起床後30分間のけだるさは、どの程度ですか。	(ISI4に収束)
K6_1	0.28	<b>神経過敏に感じましたか</b>	<i>些細なことでもいらいらを感じた</i>
K6_2	0.36	絶望的だと感じましたか	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
K6_3	0.32	<b>そわそわ、落ち着かなく感じましたか</b>	<i>そわそわとして、落ち着かない感じがした</i>
K6_4	0.51	気分が沈み込んで、何が起っても気が晴れないように感じましたか	(SDS1に収束)
K6_5	0.53	何をしても骨折りと感じましたか	(SF18に収束)
K6_6	0.39	自分は価値のない人間だと感じましたか	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
SF1	-0.34	あなたの健康状態は？	(SDS1、K61、K65等に収束)
SF18	-0.32	過去1ヶ月間、仕事やふだんの活動(家事など)をするにあたって、心理的な理由で(例えば、気分がおちこんだり・不安を感じたりしたために)、次のような問題がありましたか、仕事やふだんの活動が思ったほど、できなかった	<i>仕事、家事、学業をやり遅れるのが大変であった</i>
SF19	-0.32	過去1ヶ月間、仕事やふだんの活動(家事など)をするにあたって、心理的な理由で(例えば、気分がおちこんだり・不安を感じたりしたために)、次のような問題がありましたか、仕事やふだんの活動いつもほど、集中してできなかった	(SF18に収束)
SF20	-0.58	過去1ヶ月間、家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。	<i>人とのつきあいが面倒に感じた</i>
SF23	-0.53	<b>元気いっぱいでしたか</b>	<i>活力が乏しかった</i>
SF25	-0.32	どうにもならないくらい、気分がおちこんでいましたか	(SDS1に収束)
SF26	-0.42	おちついていて、おだやかな気分でしたか	(SF23に収束)
SF27	-0.39	活力(エネルギー)にあふれていましたか	(SF23に収束)
SF28	-0.31	おちこんで、ゆううつな気分でしたか	(SDS1に収束)
SF30	-0.37	楽しい気分でしたか	(SF23に収束)
SF31	-0.29	<b>疲れを感じましたか</b>	<i>疲れやすかった</i>
SF32	-0.45	過去1ヶ月間、友人や親せきを訪ねるなど、人とのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、時間的にどのくらい妨げられましたか。	(SF20に収束)
SF36	-0.4	私の健康状態は非常に良い	(SDS1、K61、K65等に収束)
STAI1	-0.42	楽しい気分になる	(SF23に収束)
STAI4	0.32	とりのこされたように感じる	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
STAI7	0.51	困ったことが次々におこり克服できないと感じる	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
STAI8	0.35	本当はそうたいしたことでないのに心配しすぎる	(K61に収束)
STAI10	0.49	<b>いろいろ頭にくらなくて仕事や勉強が手につかない</b>	<i>いろいろ気になって頭から離れなかった</i>
STAI13	-0.41	すぐにものごとをきめることができる	(SDS16に収束)
STAI15	-0.45	心が満ち足りている	(SF23に収束)
STAI17	0.36	ひどく失望するとそれが頭から離れない	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
STAI20	-0.33	うれしい気分になる	(SF23に収束)
SDS1	0.57	<b>気が沈んで憂うつだ</b>	<i>気が沈んで憂うつだった</i>
SDS2	0.47	泣いたり、泣きたくなる	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
SDS4	0.54	夜よく眠れない	(PSQI2、PSQI5B、P16、PSQI9に収束)
SDS9	0.34	<b>ふだんよりも動悸がする</b>	<i>身体の不調があった(頭痛、肩こり、動悸、など)</i>
SDS10	0.34	何となく 疲れる	(SF31に収束)
SDS11	-0.38	気持は いつもさっぱりしている	(SF23に収束)
SDS12	-0.35	いつもとかわりなく 仕事をやれる	(SF18に収束)
SDS15	0.35	いつもよりいらいらする	(K61に収束)
SDS16	-0.34	<b>たやすく 決断できる</b>	<i>ものごとを決めるのが難しかった</i>
SDS18	0.42	生活は かなり充実している	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
SDS19	0.39	自分が死んだほうが ほかの者は楽に暮らせると思う	(不眠QOLとの妥当性低と判断)
SDS20	-0.45	日頃していることに 満足している	(不眠QOLとの妥当性低と判断)

## 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

# ベンゾジアゼピン適正使用啓発パンフレット配布の効果検討

**研究分担者** 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

ベンゾジアゼピン(BZ)系薬は、睡眠薬として広く使用されている一方、依存性などの副作用があり、適正使用が求められている。先行研究において、BZ系薬の副作用についてパンフレットなどを用いて情報提供することの有用性が示されていることから、BZ系薬剤適正使用啓発冊子を作成し、配布した。配布した冊子の有用性を検討するために、H24年3月とH25年3月の1か月間のBZ系薬剤の処方調査を行った。この結果、BZ系薬剤が処方されていた実患者数は、H24年の8,588人からH25年の7,054人となり、前年比82.1%で17.9%減少した。冊子の配布は有用であり、大きな問題は生じないことが明らかとなった。

### A. 研究目的

ベンゾジアゼピン(BZ)系薬は、睡眠薬や抗不安薬として広く使用されている。一方、BZ系薬には依存性などの副作用があり、適正使用が求められている。適正使用には、適切な対象を選択すること、副作用を生じさせないことのほか、適切な時期に中止することなどの意義を含む。

先行研究において、BZ系薬の副作用や長期服用についての懸念を、パンフレットなどを用いて情報提供することの有用性が示されている。したがって、我が国の実情に合わせた情報提供を行い、どのような課題が存在するのかを把握することは有意義である。そこで、本研究では、東京女子医科大学病院において行った、ベンゾジアゼピ

ン系薬剤適正使用啓発活動において、冊子を作成し、配布し、その効果を検討した。さらに、今後のBZ系薬中止方法の開発において、情報提供冊子の作成についても検討することを目的とした。

### B. 研究方法

東京女子医科大学病院において、BZ系薬剤の適正使用を啓発するために、啓発冊子を作成し配布した。

啓発冊子は、精神科医と精神科専門薬剤師、臨床心理士が共同で作成した。内容は、ベンゾジアゼピン系薬剤の名称（一般名と商品名）、BZ系薬の効果、BZ系薬の副作用、BZ系薬の中止の方法、不眠や不安への薬以外の対処方法、専門科受診のご案内 など

である。実際の冊子は、当院精神科ホームページに公開しており、ダウンロード・閲覧が可能である。

冊子は、平成 24 年 11 月より精神科外来、各診療科病棟、外来お薬相談窓口で配布した。配布対象は、おおむね、3 剤以上の併用がされているものや 6 か月以上の継続内服をしているものを目安とし、各医師あるいは薬剤師の判断により配布した。薬剤師が配布した場合には、必ず服薬指導を行った。

配布した冊子の有用性を検討するために、冊子配布の前後、H24 年 3 月と H25 年 3 月の 1 か月間の BZ 系薬剤の処方調査を行った。処方調査を行う際には、当院倫理委員会の承認を受けるとともに、患者のプライバシー保護に十分な配慮を行った。

また、実際に中心となって配布したのは、薬剤師であったことから、薬剤師の BZ 系薬剤の取り組みに対する意識、配布状況等について、薬剤師へアンケートを実施した。

### C. 研究結果

表 1 に H24 年 3 月と H25 年 3 月の各 1 か月間における、BZ 系薬の処方人数と全処方患者数に対する割合を診療科別に示した。H24 年 3 月の 1 か月間、BZ 系薬剤は 8,588 名に処方されていた。処方を行った診療科は精神科が最も多く、33.7%を占めていたが、院内のほぼすべての診療科において処方は行われていた。さらに、3 剤以上の BZ 系薬の処方がなされていた患者数をみると、3 剤以上の処方は、685 名になされており、その 504 名(73.6%)は精神科からなされていた。

以上より、BZ の適正使用対策は病院全体で取り組むべき課題であるが、特に精神科が十分な対策を行う必要があること確認された。

次に、1 年後の平成 25 年 3 月との比較においては、BZ 系薬剤が処方されていた実患者数は、H24 年の 8,588 人から H25 年の 7,054 人となり、前年比 82.1%で 17.9%減少した。(表 2)診療科別に比較を行うと、精神科の BZ 系薬剤処方患者数は 2,897 人から 2,149 人に減少し、精神科以外の診療科では、5,691 人から 4,905 人に減少していた。同じ期間に、当院で BZ 系薬の処方患者数と処方箋が発行された全患者数を表 2 に示した。全処方患者数は、H24 年 40,591 人、H25 年 40,310 人とほぼ変化がなかったが、BZ 系薬剤の処方数と処方率がいずれも減少していた。

表 3 に BZ 系薬の併用薬剤数別の変化を示した。最も減少したのは、単剤患者の 6,349 人から 4,915 人への減少(22.6%減少)であり、臨床的に問題視される 3 剤以上の併用患者数は、H24 年 685 人から H25 年 639 人への減少であった。

薬剤別に変化を比較したところ、BZ 系薬剤を睡眠薬と抗不安薬に区別した場合、睡眠薬は 5,969 人から 5,549 人へと 7.0%、抗不安薬は 5,026 人から 4,415 人へと 12.2%処方患者数が減少した。

薬剤別の処方動向をさらに検討するため、100 人以上に処方されていた薬剤について、薬剤ごとに処方数を解析した。結果は表 4 のとおりである。減少率の大きかったもの

に注目すると、ゾルピデム酒石酸塩とエチゾラム、ロラゼパムの減少率がそれぞれ、1804人から1671人(-133人、-7.4%)、1595人から1370人(-358人、-14.1%)、506人から360人(-145人、-18.9%)であった。この2剤を処方していた診療科の内訳は、表のとおりで、ロラゼパム錠は精神科、エチゾラム錠は精神科以外の診療科で多く処方されていた。

薬剤師へのアンケートの結果を表5-1と表5-2に示した。啓発冊子の認知度は100%であった。また、回答があった薬剤師のうち現在病棟業務に関わっている薬剤師は52名で、そのうちパンフレットを渡した経験のある薬剤師は16名で、30.8%であった。その多くは精神科の業務を経験、または精神科領域勉強会に所属している薬剤師であった。配布した16名中12名がパンフレットは役に立ったと答え、16名すべてがパンフレットを患者さんに渡しても不都合はなかったと回答していた。

#### D. 考察

院内研修を行い、薬剤師が啓発冊子を配布したことによって当院でのBZ系薬剤の処方患者数が約18%減少した。また処方せんが発行された実患者数におけるBZ系薬剤が処方された割合も21.2%から17.5%と減少した。当院でのBZ系薬剤の適正使用に向けた取り組みは、BZの処方数を減少させる効果があることが示唆された。当院でのBZ系薬剤処方数の減少は、診療患者数によるものではないことは、全処方患者数は減少していないことから、推察される。精神科の処方患者数は13.8%減少し、精神

科以外の診療科では25.8%減少した。精神科以外の診療科において、薬剤師がBZ系薬剤を服用している患者に実際に服薬指導を行い減量出来たかどうかについては、当院の平均在院日数が14.6日と短く、入院患者の多くは紹介元の病院に戻るため把握できていないが、処方患者数が減少したことから精神科以外の診療科の医師にもBZ系薬剤の適正使用について一定の理解が得られたと考えられる。

2剤以上服用している患者数は大きな変化はなかったが、単剤の患者数は22.6%減少した。さらに、BZ系薬剤を睡眠薬と抗不安薬に区別した場合、睡眠薬は7.0%、抗不安薬は12.2%処方患者数が減少した。これは不安を主体とする患者の訴えに対して安易にBZ系薬剤を処方しなくなった結果であることなどが推察される。一方、臨床的に問題となりやすい、多剤併用患者の患者数が大きな減少を見せていないことは、すでに依存形成が進行したものについては、冊子の配布のみの効果は限定的である可能性がある。つまり、今回の啓発冊子の配布は、依存形成や長期使用に至ることを抑制することには貢献したが、すでに形成された、依存や長期使用に対しては、減薬プログラムを開発し、プログラムを行うことなどが必要であると考えられる。啓発冊子についても、注意喚起から、減薬方法の教示へ発展させる必要があると考えられた。

薬剤別の解析では、ゾルピデム酒石酸塩とエチゾラム錠、ロラゼパム錠の処方数減少が多くみられた。一般に、血中半減期が短く、高力価の薬剤は、離脱症状を生じや



すく依存を形成しやすいとされる。今回の検討では、これらの薬剤の減少率が高かったことから、高力価の薬剤であっても、処方する医師の処方行動によって処方数は減少できる可能性が示唆された。エチゾラム錠とロラゼパム錠を分析すると、ロラゼパム錠は精神科、エチゾラム錠は精神科以外の診療科で多く処方されていた。エチゾラム錠は精神科以外の診療科の医師にとって処方しやすい薬剤であることが示唆される。今回精神科以外の診療科でも処方患者数が減少したことは意義があり、今後も適正使用に向けた取り組みを継続していく必要性があると考えられる。

薬剤師が冊子を配布し、服薬指導を行うことには問題ないと考えられる。パンフレットを配布した薬剤師の多くは、精神科領域の業務経験を有するものであった。このような啓発活動が広まるには、より多くの薬剤師や医療者が活動を行い、結果をフィードバックする必要があると考えられた。

#### 【本研究の限界と今後の発展】

本調査研究は、適正使用についての取り組み前後での処方動向を調査したものである。前向きの介入研究ではないため、我々の取り組みとBZ系薬の処方動向の変化の因果関係は証明できない。また、今回の取り組みは、BZ系薬の処方数を減少させることを目的としたものではない。BZ系薬の処方量を減少させること目的とするのであれば、減量プログラムの開発と前向きの介入が必要である。さらに、BZ系薬の処方について、患者個別の要因については検討されていない。BZ系薬服用中の利益と不利益を勘案す

ると、利益が著しく高い症例において、無理な減薬を行う意義は乏しく、処方量が減少したことのみを取り上げることは危険であることに留意する必要がある。BZの減量においては、離脱症状が問題となることが多いが、離脱症状を適切に把握する評価方法の開発と対処法の開発が必要である。

これら、本調査研究から明らかとなった課題を踏まえ、今後の適正使用への取り組みを発展させる必要がある。

## E. 結論

東京女子医科大学病院における、ベンゾジアゼピン系薬剤の適正使用に関する啓発冊子の作成と配布の有用性について検討した。冊子の配布は有用であり、大きな問題は生じないことが示された。

薬剤を減量するためには新たな冊子とプログラムの作成が必要であり、そのためには離脱症状を評価する方法の開発が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

(学会発表)

高橋結花、高橋賢成、稲田健、石郷岡純．ベンゾジアゼピン系薬剤の適正使用に向けた東京女子医科大学病院での取り組み(第3報)．第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会 2013．沖縄

高橋結花、高橋賢成、稲田健、石郷岡純．ベ

ンゾジアゼピン系薬剤の適正使用に向けた  
東京女子医科大学病院での取り組み(第2報).  
第23回日本医療薬学会年会 2013. 仙台  
稲田健. ガイドラインを適切に活かすための  
薬物療法 - そのために必要な考え方とは?  
不安障害. 第109回日本精神神経学会学術総  
会. ワークショップ. 2013. 福岡  
稲田健. 離脱症状か再燃か-睡眠薬依存の診  
立て方-. 日本睡眠学会第38回学術集会シン  
ポジウム. 2013. 秋田  
稲田健. 不安障害の薬物療法～ベンゾジアゼ  
ピンの注意を含めて～. 第23回日本臨床精  
神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理  
学会合同年会. セミナー. 2013. 沖縄

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. H24 年 3 月と H25 年 3 月の各 1 か月間における、BZ 系薬の処方人数と全処方患者数に対する割合

診療科名	平成24年3月		平成25年3月		前年比
	BZ系薬の 処方人数	全処方数に 対する割合	BZ系薬の 処方人数	全処方数に 対する割合	
精神科	2897	33.7%	2149	30.5%	74.2%
循環器内科	625	7.3%	577	8.2%	92.3%
脳神経外科	624	7.3%	581	8.2%	93.1%
神経内科	586	6.8%	498	7.1%	85.0%
糖尿内科	538	6.3%	495	7.0%	92.0%
消化器	527	6.1%	525	7.4%	99.6%
内分泌内科	352	4.1%	266	3.8%	75.6%
腎臓内科	282	3.3%	234	3.3%	83.0%
呼吸器内科	244	2.8%	189	2.7%	77.5%
小児	211	2.5%	188	2.7%	89.1%
泌尿器	161	1.9%	128	1.8%	79.5%
整形	143	1.7%	101	1.4%	70.6%
腎臓外科	143	1.7%	113	1.6%	79.0%
小児外・外科	131	1.5%	129	1.8%	98.5%
心臓血管外科	126	1.5%	109	1.5%	86.5%
耳鼻	124	1.4%	53	0.8%	42.7%
総合診療	116	1.4%	87	1.2%	75.0%
呼吸器外科	114	1.3%	87	1.2%	76.3%
内分泌外科	102	1.2%	45	0.6%	44.1%
血内	88	1.0%	111	1.6%	126.1%
皮膚	72	0.8%	75	1.1%	104.2%
緩和ケア	64	0.7%	50	0.7%	78.1%
血液浄化	45	0.5%	31	0.4%	68.9%
婦人	41	0.5%	45	0.6%	109.8%
麻酔科	41	0.5%	29	0.4%	70.7%
救命救急	38	0.4%	25	0.4%	65.8%
循環器小児	35	0.4%	23	0.3%	65.7%
リウマチ内科	19	0.2%	15	0.2%	78.9%
眼	18	0.2%	8	0.1%	44.4%
形成	15	0.2%	16	0.2%	106.7%
救急診療	13	0.2%	12	0.2%	92.3%
口腔外科	12	0.1%	4	0.1%	33.3%
腎小児	8	0.1%	5	0.1%	62.5%
核医学・画像診断	7	0.1%	2	0.0%	28.6%
産科・母子母性	4	0.0%	2	0.0%	50.0%
リウマチ外科	1	0.0%	9	0.1%	900.0%
放射線	0	0.0%	4	0.1%	
2科以上で処方	21	0.2%	34	0.5%	161.9%
合計	8588	100.0%	7054	100.0%	82.1%

表 2. BZ系薬の処方患者数と処方せんが発行された全患者数

	平成24年 3月	平成25年 3月	平成24年3月に対 する平成25年3月 の減少率
BZ系薬剤が処方されていた実患者数	8,588人	7,054人	17.90%
処方せんが発行された実患者数	40,591人	40,310人	0.70%
処方せんが発行された全患者数に対するBZ系薬剤が処方された割合	21.20%	17.50%	

表 3. 併用薬剤数別の処方人数

BZ系薬処方数	処方人数(人)	
	H24年	H25年
単剤	6349	4915
2剤併用	1554	1500
3剤併用	513	474
4剤併用	124	126
5剤併用	38	29
6剤併用	10	9
7剤併用	0	1

表 4. 100人以上処方されたBZ系薬剤の処方患者数の比較

	H24.3の 処方人数	H25.3の 処方人数	H24に対する H25の割合
ゾルピデム酒石酸塩	1804	1671	92.60%
エチゾラム	1595	1370	85.90%
プロチゾラム	1283	1208	94.20%
クロナゼパム	935	925	98.90%
トリアゾラム	667	588	88.20%
フルニトラゼパム	665	623	93.70%
ロフラゼブ酸エチル	660	557	84.40%
ロラゼパム	506	360	71.10%
ジアゼパム	412	350	85.00%
ゾピクロン	404	377	93.30%
ニトラゼパム	385	339	88.10%
アルプラゾラム	320	318	99.40%
エスタゾラム	227	211	93.00%
クロチアゼパム	183	162	88.50%
フェノバルビタール	153	154	100.70%
プロマゼパム	149	138	92.60%
リルマザホン塩酸塩水和物	133	104	78.20%
ロルメタゼパム	129	157	121.70%
クアゼパム	102	94	92.20%
その他	283	258	91.20%

表 5-1. 薬剤師への調査結果

	YES	NO
院内のBZの講習会に1回以上参加しましたか	61人	0人
パンフレットがあることを知っていますか	61人	0人
パンフレットの内容を知っていますか	61人	0人
パンフレットを渡したことがありますか	16人	45人

表 5-2. パンフレットを配布した薬剤師に対する調査

パンフレットは役に立ちましたか

役に立った	12人
役に立たなかった	1人
どちらともいえない	3人

パンフレットを渡した患者さんのBZの処方に変更になりましたか(重複あり)

変更になった	11人
変更にならなかった	3人
わからない	5人

パンフレットを患者さんに渡して何か不都合なことはありましたか

特に不都合はなかった	16人
患者さんが不安になってしまった	0人
医師から困る、止めてほしいと言われた	0人
看護師から困る、止めてほしいと言われた	0人

**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**

うつ病の急性期に不眠症状に対して用いた睡眠薬を、うつ病症状が寛解した後で中止できる状態にあるか否かを判断する客観的な指標はないため、漫然と睡眠薬の処方が継続される危険性がある。本研究では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。本年度は倫理委員会への申請と承認、検体測定外部委託業者との契約締結、測定備品の確保を行った。来年度早々から健常被験者の測定を開始し、その結果をもってうつ病患者での測定を行う。

**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、睡眠薬などでの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のかどうか、すなわち残遺不眠があるの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ような試行錯誤による判定がなされているものと推察される。うつ症状が軽快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、明確な必要性が確認されることが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、HPA axis の亢進をきたすような濃度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間にはサイトカインという共通点がある。また再発を繰り返すうつ病の患者では、初回エピソードが寛解した時点での睡眠薬の量が有意に高いという報告もあり、残遺不眠の正しい評価がうつ病の再発予防に役立つ可能性もある。

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{Lee, 2006 #145}。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考えられる。

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。

#### B. 研究方法

(1)秋田大学医学部附属病院および関連する精神科病院にて治療中の大うつ病性障害(DSM-IV)の寛解期(HAM-D 7)において不眠症状がある者、(2)同じく大うつ病性障害の寛解期において残遺不眠がない(睡眠薬を処方されておらず、かつ不眠症状がない)者、(3)健常被験者の3群の被験者を対象とし、血液中の炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ )、抗炎症性サイトカイン(IL-10、IL-13、TGF- $\beta$ 1)、BDNF、血漿 ACTH およびコルチゾール値を測定する。それぞれの被験者の睡眠状態は活動量計(FS-750, エステラ社製)を用いて評価する。

#### C. 研究結果

本年度は倫理委員会への申請と承認、検体測定外部委託業者との契約締結、測定備品の確保を行った。来年度早々から健常被験者の測定を開始し、その結果をもってうつ病患者での測定を行う。

#### D. 考察・結論

サイトカインが睡眠と関連することを示

す報告は数多く存在するが、当然のことながら、サイトカインは免疫系が働く状況では変動が起こる。そのため、健常被験者でのばらつきとその要因(感染、外傷、運動、肥満、睡眠状態、アルコールなど)について解析を行い、うつ病患者における測定条件を設定する必要がある。

#### E. 研究発表

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 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

「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」

研究：治療抵抗性うつ病と睡眠障害の関連性  
残遺うつ症状に対する認知行動療法の効果に不眠が及ぼす影響の検  
討

研究分担者 山下英尚 広島大学病院精神科 講師

## 研究要旨

標準的な抗うつ薬治療をおこなっても抑うつ症状が残遺しているために認知行動療法のグループ療法に参加した 90 名のうつ病患者の認知行動療法の治療効果に対して不眠が及ぼす影響を検討した。認知行動療法の治療効果はグループ療法参加前のハミルトンうつ病評価尺度の総点数に対するグループ療法終了直後と終了 1 年後の改善率によって評価した。グループ療法参加前に何らかの不眠症状が存在していた患者群と不眠症状が存在しなかった患者群を比較するとグループ療法終了直後には症状改善率に差は認められなかったが、グループ療法終了 1 年後には不眠症状が存在しなかった患者群では抑うつ症状が更に改善していたのに対して不眠症状が存在していた患者群では更なる改善はみられず、1 年後の改善率が有意に低かった。不眠の存在はうつ病患者に対する認知行動療法の長期的な効果に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

## A. 研究目的

うつ病患者において不眠はほぼ必発の症状であり、うつ病の治療によってももっとも残遺しやすい症状のひとつでもある。更に残遺症状としての不眠はうつ病再発の重要な危険因子であることが示されている。このようにうつ病治療において不眠はうつ病に付随した二次的なものではなく、重要な併存症あるいは共通した神経学的基盤が

存在するものと考えられるべきであると考えられる。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遺して認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy: CBT）に参加したうつ病患者において残遺性の不眠が CBT の治療効果に与える影響を検討した。

## B. 研究方法



対象：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、広島大学病院精神科で認知行動療法に参加したうつ病患者 90 名（平均年齢 41.2±9.7 歳、男性 53 名、女性 37 名、参加前のハミルトンうつ病評価尺度：HRSD 11.2±5.2 点）

方法：認知行動療法：4-6 名の参加者に対して 3 名のスタッフ（精神科医、臨床心理士）でおこなうグループ療法、週 1 回、約 1.5 時間で合計 12 回のセッションをおこなった。グループ療法参加前、合計 12 回のグループ療法終了直後、グループ療法終了 1 年後の 3 時点において HRSD17 項目合計点でうつ症状の評価をおこなった。

統計解析：グループ療法参加前の HRSD に対するグループ療法終了直後、終了 1 年後の HRSD 改善率をグループ療法参加前の不眠症状の有無で比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は広島大学倫理委員会で審査・承認を得た上でおこなわれており、得られたデータは統計学的に処理されるものであり、個人のプライバシーを特定できる内容は含まれない。

### C. 研究結果

認知行動療法参加者全体でみると、12 回の CBT 終了直後には HRSD17 項目合計点で評価したうつ症状は開始前の 64.5% に改善しており、CBT 終了 1 年後には CBT 開始前の 53.3% まで更に改善していた。CBT による改善率を CBT 開始前の不眠症状の有無で比較すると CBT 終了直後には有意な差を認めなかった（不眠あり 64.4% 対不眠なし 66.5%）が、CBT 終了 1 年後には開始前に不眠を認めなかった群で有意にうつ症

状の改善率が高かった（不眠あり 60.9% 対不眠なし 33.9%）。不眠の CBT の治療効果に対する影響を症状の下位分類別（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒）に比較したところ、有意差は認めなかった。

### D. 考察

認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy: CBT）はうつ病に対する精神療法のひとつで、悲観的な気持ちに陥りやすい認知や行動のパターンを同定して自ら修正していき、うつ病の再発予防や適応的行動を増やしていくために用いられている。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うつ病患者が CBT に参加され、約 3 か月の CBT 終了直後には抑うつ症状は約 2/3 に減少し、その後も抑うつ症状は徐々に改善し、1 年後には約 1/2 まで改善していた。このように CBT は残遺性のうつ症状に効果を認めたのであるが、不眠の有無により CBT の効果を比較したところ、CBT 終了直後にはほぼ同じような効果を認めたが、CBT 参加前に不眠が存在しなかった患者では終了後も徐々に症状が改善していたのに対して CBT 参加前に不眠が存在していた患者では終了後の更なる改善が認められなかった。このように不眠の有無によって CBT の長期的な効果に有意な差が認められたことはうつ病の CBT の長期的な治療効果を改善させるために重要な情報となるものと考えられる。不眠が CBT の長期的な効果に影響を与えた原因は本研究の結果からは導き出すことはできないが、不眠が存在する事によって認知機能に影響を与え、CBT 終了後に自らが継続して認知や行動パターンを修

正していくことを妨げていた可能性や不眠と抑うつに共通した神経学的基盤が存在するために不眠が存在するとCBTの効果が阻害される可能性などが考えられる。今後は不眠とうつ病の共通した神経学的基盤についての検討をおこなう必要がある。

## E. 結論

不眠の存在はうつ病患者に対する認知行動療法の短期的な効果には影響を与えなかったが、長期的な効果に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1) 不眠-睡眠薬の使い方

山下英尚 今日の治療指針、2014、医学書院、東京

#### 2) 血管性うつ病はなぜ DSM-5 に採択されなかったのか

山下 英尚, 福本 拓治, 町野 彰彦, 志々田 一宏, 吉野 敦雄, 岡本 泰昌

臨床精神医学 42 巻 8 号 Page951-957、2013

#### 3) 認知症・せん妄・うつ病の違いを知らう 非薬物療法の違い

小早川 誠, 山下 英尚 看護技術 59 巻 5 号 Page459-469、2013

4) Murakami T, Hama S, Yamashita H, Onoda K, Kobayashi M, Kanazawa J, Yamawaki S, Kurisu K.

Neuroanatomic Pathways Associated With

Poststroke Affective and Apathetic Depression.

Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21:840-7.

5) Automatic and intentional brain responses during evaluation of face approachability: correlations with trait anxiety.

Toki S, Okamoto Y, Onoda K, Kinoshita A, Shishida K, Machino A, Fukumoto T, Yamashita H, Yoshida H, Yamawaki S.

Neuropsychobiology. 2013;68:156-67.

6) Distinctive neural responses to pain stimuli during induced sadness in patients with somatoform pain disorder: An fMRI study.

Yoshino A, Okamoto Y, Yoshimura S, Shishida K, Toki S, Doi M, Machino A, Fukumoto T, Yamashita H, Yamawaki S.

Neuroimage Clin. 2013;2:782-9.

### 2. 学会発表

#### 1) サイコオンコロジー領域の不眠患者への治療工夫

山下英尚 第 38 回日本睡眠学会、2013 年 6 月 27-28 日、秋田

#### 2) 不眠症の補完的薬物療法の光と影

山下英尚 第 38 回日本睡眠学会、2013 年 6 月 27-28 日、秋田

#### 3) 血管性うつ病と認知機能障害

山下英尚 第 10 回日本うつ病学会、2013 年 7 月 19-20 日、北九州

4) Neuroanatomical pathways associated with post-stroke affective and apathetic

depression.

Yamashita H, Murakami T, Hama S, Yamawaki S.

13th Annual meeting of International  
College of Geriatric  
Psychoneuropharmacology October  
30-November 2, 2013, Pittsburgh, PA, USA

( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

#### 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）**  
**分担研究報告書**

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研究 -

**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

**研究要旨**

【目的】慢性の不眠症に対する認知行動療法(CBT-I)において、個人療法(個人 CBT-I)と集団療法(集団 CBT-I)の治療効果を比較検討する。

【対象と方法】対象は、精神神経科睡眠障害専門外来を受診し CBT-I を施行した DSM-IV によって診断された原発性不眠症患者である。CBT-I の内容は、両群共に刺激調整法、睡眠時間調整法、認知療法、睡眠衛生教育からなり、同一の治療期間を設定した。施行者は両群共に、睡眠医療を専門とする精神神経科医師であった。個人 CBT-I(計 3 回の個人療法)施行例 20 例と集団 CBT-I(1 グループ 3~5 人、計 2 回の講義形式)施行例 25 例について、施行後 1 ヶ月時点での治療効果を 1)睡眠日誌、2)アクチグラフ(活動計)、3)ピッツバーグ睡眠質問紙(以下 PSQI)、4)睡眠に対する非機能的な信念と態度質問票(以下 DBAS)を用いて比較検討した。両群間で年齢、性別、罹病期間、睡眠薬投与量には差異を認めなかった。

【結果】施行前に比較して施行後 1 ヶ月には、両群共に主観的及び客観的睡眠内容や主観的な睡眠評価に有意な改善が認められた。その中で、1)主観的(睡眠日誌)及び客観的(活動計)入眠潜時、2)客観的(活動計)睡眠効率及び夜間体動時間、3)主観的(PSQI)な睡眠の質及び実睡眠時間、4)DBAS の内、不眠の影響に対する不安、睡眠を制御できない不安、睡眠に対する過剰な期待、眠るための過剰な努力、に関する施行後の改善度が、集団 CBT-I に比較して個人 CBT-I において有意に優れていた。一方で、集団 CBT-I に比較して個人 CBT-I で改善度に有意差を示した評価項目は認められなかった。

【結語】原発性不眠症に対する個人 CBT-I は、同様の内容、期間、施行者による集団 CBT-I に比較して、施行後 1 ヶ月の短期治療成績において、若干ながら優れている可能性が示唆された。

## A. 研究背景

本邦一般人口の5人に1人が不眠の訴えを持ち、20人に1人が睡眠薬を使用している。増加の一途を辿って医療経済を圧迫している睡眠薬市場を抑制するために、不眠症に対する非薬物療法の確立と普及は、喫緊の課題である。不眠症の中核は、DSM- の原発性不眠症(ICSD- の精神生理性不眠症)である。欧米において、原発性不眠症に対する標準的な治療法は、認知行動療法(cognitive behavioral therapy for insomnia; CBT-I)である。CBT-Iによって慢性不眠症患者の70~80%で症状が軽減し、治療終了半年後にも効果が維持され、睡眠薬の減量にも有用であることが実証されている。本邦の『不眠症診断・治療・医療連携ガイドライン』も、治療的初期対応(睡眠衛生指導と適切な薬物療法)で改善が認められない難治例に対して、CBT-Iの導入を推奨している。しかし、その臨床実践は、端緒を開いたに過ぎず、未熟な段階にあると言わざるを得ない。

当院では最近の10年間ほどかけて、慢性の不眠症患者に対してCBT-Iを試行してきた。当初の個人療法のCBT-Iから2009年以降は集団療法に移行させ、同一の内容、施行者、評価時点によって、その治療効果を蓄積してきた。

## B. 研究目的

慢性不眠症(DSM- の原発性不眠症、ICSD-2の精神生理性不眠症)に対するCBT-Iについて、同一の内容、施行期間、施行者による個人療法(個人CBT-I)と集団療法(集団CBT-I)に関する短期治療効果(施行後1か月)を比較検討する。

## C. 研究方法

対象は、東京慈恵会医科大学付属病院精神神経科睡眠障害専門外来を受診し、CBT-I施行を希望した、DSM-IVによって診断された原発性(精神生理性)不眠症患者である。CBT-Iの内容は、両群共に刺激調整法、睡眠時間調整法、認知療法、睡眠衛生教育からなり、同一の治療期間を設定した。施行者は両群共に、睡眠医療を専門とする精神神経科医師であった(表.1)。

表.1 個人あるいは集団CBT-Iプロトコルの概要

	個人CBT-I	集団CBT-I
CBT-Iの内容	睡眠衛生指導 睡眠時間制限療法	刺激制御療法 認知療法
施行回数	3回 第1セッション : 60分 第2・3セッション : 15-20分	2回: 60-90分 (講義と質疑応答) 1回の個人療法による内容確認(10分)
対象人数	個人	3~5人
施行者	精神神経科 睡眠医療認定医師	
施行後の評価時期	第1セッション後4週	第2セッション後4週

個人CBT-I(計3回の個人療法)施行例20例と集団CBT-I(1グループ3~5人、計2回の講義と討論形式)施行例25例について、施行後1ヶ月時点での治療効果を1)睡眠日誌、2)アクチグラフ(活動計)、3)ピッツバーグ睡眠質問紙(PSQI)、4)睡眠に対する非機能的な信念と態度質問票(DBAS)を用いて比較検討した。両群間で年齢、性別、罹病期間、睡眠薬投与量、不眠症重症度および導入例中の脱落率には差異を認めなかった(表.2)。

表.2 個人CBT-I群と集団CBT-I群の背景因子の比較

	個人CBT-I (N=20)	集団CBT-I (N=25)
年齢(歳, [範囲])	56.9±12.6 [27-76]	61.7±11.3 [35-81]
性比(男性:女性, [%男性])	6:14 [30.0]	14:11 [56.0]
罹病期間(年, [範囲])	8.9±6.2 [1-22]	8.0±6.4 [0.5-21]
睡眠薬1日投与量 [範囲] (flunitrazepam mg=1)	1.6±1.2 [0-4.0]	1.9±1.1 [0.33-4.0]
施行前 global PSQI-J scores [範囲]	12.7±3.0 [6-18]	12.2±2.4 [9-17]
脱落例/導入例 (%)	4/24 (16.7)	4/29 (13.8)

mean±SD or N Unpaired T test, Chi-square test: N.S.  
PSQI-J: the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index

[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。

D. 研究結果

施行前に比較して施行後1ヶ月には、両群共に主観的及び客観的睡眠内容や主観的な睡眠評価に関する多くの指標で有意な改善が認められた。

その中で、1)主観的(睡眠日誌)入眠潜時[個人: 69.3±8.5 26.3±3.4、集団: 46.9±6.0 31.5±2.7。(分)]および客観的(活動計)な入眠潜時[個人: 30.4±6.2 7.2±1.0、集団: 20.0±2.2 20.1±2.8。(分)]、2)客観的(活動計)な睡眠効率[個人: 84.4±1.9 92.1±0.8、集団: 85.5±1.7 88.5±1.4。(%)]および夜間体動時間[個人: 10.4±1.0 8.4±0.8、集団: 8.2±0.9 7.9±0.8。(counts/min)]、3)主観的(PSQI)な睡眠の質(C1) [個人: 2.3±0.1 1.2±0.1、集団: 2.1±0.1 1.5±0.1。(点)] および実睡眠時間(C3) [個人: 2.3±0.2 1.4±0.2、集団: 1.8±0.2 1.6±0.1。(点)]、4)DBAS(図.1)の、不眠の影響に対する不安、睡眠を制御できない不安、睡眠に対する過剰な期

待、眠るための過剰な努力、に関する施行後の改善度が集団 CBT-I に比較して個人 CBT-I において有意に優れていた。[]内は、両群の施行前後の変化について、平均±標準誤差で表示した。一方で、集団 CBT-I に比較して個人 CBT-I で改善度に有意差を示した評価項目は認められなかった。

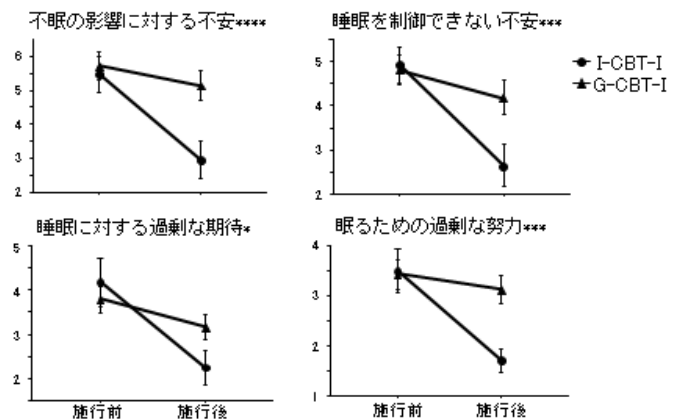


図.1 個人あるいは集団CBT-I施行前後における睡眠に関する認知(DBAS-J)の変化の比較

DBAS-J: Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep scale Japanese version  
mean±SE, ANOVA with repeated measures, \*: P<0.05, \*\*\*: P<0.005, \*\*\*\*: P<0.001

E. 考察

過去に、個人 CBT-I と集団 CBT-I の治療効果を直接的に比較検討した研究は数少ないが、主観的な睡眠評価の改善度には、両者で大きな差異はないと結論付けられている。今回の検討では、原発性不眠症に対する個人 CBT-I は、同様の内容、期間、施行者による集団 CBT-I に比較して、施行後1ヶ月の短期治療成績において、主観的および客観的指標の改善度は若干ながら優れている可能性が示唆された。Edinger らは、個人 CBT-I における治療スケジュール設定の柔軟性と患者個別の対応がしやすいこと、集団 CBT-I における経済効率を利点として挙げる一方で、集団 CBT-I には実施する上での治療スペースの確保を問題点としている。筆者らは、

集団 CBT-I には他の集団精神療法と同様に、同一疾患患者間で生じる治療的相互作用がありうると想定していたが、結果として明らかにすることができなかった。個人 CBT-I における患者個々の問題に焦点を当てた個人精神療法的アプローチが、特に DBAS などによって表現される患者の誤った認知の修正に効果的であったことが示唆された。今後、より多数症例に対する長期間の経過観察による検討が必要であると考ええる。

## F. 結論

不眠症に対する認知行動療法について、自施設における個人療法と集団療法の比較検討を試みた。今後、不眠症に対する精神療法による治療システムが構築され、一般臨床に広く普及することが望まれる。その役割を、CBT-I が担うべきであると考ええる。なぜならば、重症かつ治療抵抗性の慢性不眠症患者に対する高強度な個人 CBT-I の治療有効性が実証されている上に、より軽症例に対する初期治療あるいは公衆衛生的観点からの不眠症発症予防としての低強度な CBT-I の有用性が期待され、より広範囲な臨床場面で活用され得るからである。ただし、強度の高低に関わらず、施行者には睡眠学全般にわたる正しい知識、つまり、睡眠衛生に関する知識の習得が不可欠である。

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yamadera W, Sato M, Harada D, Iwashita M,

Aoki R, Obuchi K, Ozone M, Itoh H, Nakayama K. Comparisons of short term efficacy between individual and group cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep and Biological Rhythms*, 2013; 11(3): 176-84.

- 2) 山寺 亘 . 不眠症に対する認知行動療法 . 外来精神医療 , 2013 ; 13(2) : 19 - 22 .
  - 3) 山寺 亘 . 不眠症の診断・治療・連携ガイドラインの要点 . 日本臨床 , 2013 ; 71(増 5) : 292-6 .
  - 4) 山寺 亘 . 高齢者の睡眠障害に対する非薬物療法 . *Geriatr Med*, 2013 ; 51(11) : 1195-7.
  - 5) 山寺 亘 . 不眠の認知行動療法 - 個人と集団の進め方とその効果 . *睡眠医療* , 2013 ; 7(4) : 544 - 7 .
  - 6) 山寺 亘、伊藤洋 . 原発性不眠症 1 . 原発性不眠症 2 . 堀川直史(編) . あらゆる診療科でよく出会う精神疾患を見極め対応する . 東京 : 羊土社 . 2013 : 34 - 9 .
- ### 2. 学会発表
- 1) 山寺 亘 . (旅行医学のトピックス) 旅と睡眠と時差対策 第 12 回日本旅行医学会大会 . 東京 . 2013 年 . 4 月 .
  - 2) 山寺 亘 . (指定発言) 勤労者の睡眠時無呼吸症候群に合併しやすいその他の睡眠障害 . 第 9 回交通における安全と産業衛生の研究会 . 第 86 回日本産業衛生学会総会 . 松山 . 2013 年 . 5 月 .
  - 3) 山寺 亘、江藤亜沙美、千葉倫子、尾作恵理、伊藤洋、中山和彦 . てんかんとして治療されていたインスリノーマの一症例 . 第 54 回日本心身医学会総会学術講演会 . 横浜 . 2013 年 . 6 月 .

- 4) 山寺 亘 . 不眠症に対する森田療法の実践 .  
(シンポジウム)不眠症に対する非薬物療法  
- 認知行動療法と森田療法 - . 日本睡眠学会  
第 38 回定期学術集会 . 秋田 . 2013 年 . 6 月 .
- 5) 山寺 亘 . オリエンテーション、総論 . (ワ  
ークショップ)不眠症の認知行動療法 . 日本  
睡眠学会第 38 回定期学術集会 . 秋田 . 2013  
年 . 6 月 .
- 6) 山寺 亘 . 時が変える日本人の眠り . 第 17  
回日本精神医学史学会学術講演会 . 東京 .  
2013 年 . 11 月 .
- 7) 山寺 亘 . 眠りの養生訓 - 睡眠衛生 - . (イ  
ブニングセミナー)未病と睡眠 . 第 20 回日本  
未病システム学会学術総会 . 東京 . 2013 年 .  
11 月 .
- 8) 原田大輔、山寺 亘、佐藤幹、青木亮、岩  
下正幸、大淵敬太、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臨床効果 . 日本睡眠学会  
第38回定期学術集会 . 秋田 . 2013年 . 6月 .
- 9) 岩下正幸、山寺 亘、青木亮、原田大輔、  
小曽根基裕、樺島司、林文明、伊藤洋、中山  
和彦 . 夜間異常行動を呈する睡眠障害につい  
ての臨床的経験 . 第 26 回日本総合病院精神  
医学会総会 . 京都 . 2013 年 . 11 月 .

#### **I. 知的財産権の出願・登録状況**

なし



**・ 研究成果の刊行に関する一覧表**

1 . 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡島 義	精神生理性不眠症とは；逆説性不眠症とは；認知行動療法とは；刺激制御療法とは；睡眠制限療法とは	松浦雅人	睡眠とその障害の臨床的アプローチ200	診断と治療社	東京	2014	104-111
井上雄一	催眠・鎮静薬	樋口輝彦	精神・神経の治療薬事典	総合医学社	東京	2013	157-159
山下英尚	不眠-睡眠薬の使い方	福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2014	946-947
山寺亘、 伊藤洋	原発性不眠症 1、 原発性不眠症 2	堀川直史	あらゆる診療科でよく出会う精神疾患を見極め対応する	羊土社	東京	2013	34-9

2 . 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakajima S, Okajima I, Sasai T, Kobayashi M, Furudate N, Drake CL, Roth T, Inoue Y.	Validation of the Japanese version of the First Night Insomnia Response to Stress Test (FIRST-J) and the association of sleep reactivity with trait anxiety and insomnia	Sleep Medicine	15	196-202	2014
Okajima I, Nakamura M, Nishida S, Usui A, Hayashida K, Kanno M, Nakajima S, Inoue Y.	Cognitive behavioural therapy with behavioural analysis for pharmacological treatment-resistant chronic insomnia	Psychiatry Research	210	515-521	2013
Okajima I, Nakajima S, Kobayashi M, Inoue Y.	Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale (AIS-J)	Psychiatry and Clinical Neurosciences	67	420-425	2013
Nomura T, Inoue Y, Kobayashi M, Namba K, Nakashima K.	Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease.	Journal of the Neurological Sciences	327(1-2)	22-24	2013
Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S, Nakamura M, Hayashi M, Mieno Y, Imizu H, Fujita S, Yoshikawa A, Sakakibara H, Inoue Y.	Validity of sheet-type portable monitoring device for screening obstructive sleep apnea syndrome.	Sleep & Breathing	17(2)	589-595	2013
Asaoka S, Aritake S, Komada Y, Ozaki A, Odagiri Y, Inoue S, Shimomitsu T, Inoue Y.	Factors associated with shift work disorder in nurses working with rapid-rotation schedules in Japan: the nurses' sleep health project.	Chronobiology International	30(4)	628-636	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura M, Sugiura T, Nishida S, Komada Y, Inoue Y.	Is nocturnal panic a distinct disease category? Comparison of clinical characteristics among patients with primary nocturnal panic, daytime panic, and coexistence of nocturnal and daytime panic.	Journal of Clinical Sleep Medicine	9(5)	461-467	2013
Nishida S, Hitsumoto A, Namba K, Usui A, Inoue Y.	Persistence of Secondary Restless Legs Syndrome in a Phantom Limb Caused by End-stage Renal Disease.	Internal Medicine	52(7)	815-818	2013
Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Högl B, Manconi M, Montplaisir J, Inoue Y, Allen RP.	The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group.	Sleep Medicine	14(7)	675-684	2013
Komada Y, Asaoka S, Abe T, Inoue Y.	Short sleep duration, sleep disorders, and traffic accidents.	IATSS Research.	37	1-7	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue Y, Takasaki Y, Yamashiro Y.	Efficacy and safety of adjunctive modafinil treatment on residual excessive daytime sleepiness among nasal continuous positive airway pressure-treated Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome: a double-blind placebo-controlled study.	Journal of Clinical Sleep Medicine	9(8)	751-757	2013
Schenck CH, Montplaisir JY, Frauscher B, Hogl B, Gagnon JF, Postuma R, Sonka K, Jennum P, Partinen M, Arnulf I, Cochen de Cock V, Dauvilliers Y, Luppi PH, Heidbreder A, Mayer G, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Unger M, Young P, Wing YK, Ferini-Strambi L, Ferri R, Plazzi G, Zucconi M, Inoue Y, Iranzo A, Santamaria J, Bassetti C, Möller JC, Boeve BF, Lai YY, Pavlova M, Saper C, Schmidt P, Siegel JM, Singer C, St Louis E, Videnovic A, Oertel W.	Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy--a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group.	Sleep Medicine	14(8)	795-806	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuiki S, Ito E, Isono S, Ryan CF, Komada Y, Matsuura M, Inoue Y.	Oropharyngeal crowding and obesity as predictors of oral appliance treatment response to moderate obstructive sleep apnea.	Chest.	144(2)	558-563	2013
Inoue Y, Oka Y, Kagimura T, Kuroda K, Hirata K.	Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome in a clinical trial setting.	Psychiatry and Clinical Neurosciences	67(6)	412-419	2013
Sasai T, Matsuura M, Inoue Y.	Change in heart rate variability precedes the occurrence of periodic leg movements during sleep: an observational study.	BMC Neurology	13	139-146	2013
Inoue Y, Shimizu T, Hirata K, Uchimura N, Ishigooka J, Oka Y, Ikeda J, Tomida T, Hattori N; Rotigotine Trial Group.	Efficacy and safety of rotigotine in Japanese patients with restless legs syndrome: a phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study.	Sleep Medicine	14(11)	1085-1091	2013
Nakamura M, Nishida S, Hayashida K, Ueki Y, Dauvilliers Y, Inoue Y.	Differences in brain morphological findings between narcolepsy with and without cataplexy.	PloS one.	8(11)	e81059	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasai T, Matsuura M, Inoue Y.	Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder.	Sleep.	36(12)	1893-1899	2013
井上雄一	メラトニン・メラトニンアゴニストによる降圧作用	月刊循環器	3(4)	123-126	2013
駒田陽子, 西田慎吾, 井上雄一	睡眠関連摂食障害の病態・診断と対応	日本医事新報	4645	53-57	2013
井上雄一	エスゾピクロンの国内エビデンス	クリニシア	60(6)	75-81	2013
高江洲義和, 井上雄一	最新薬物療法新規睡眠薬 Eszopiclone	最新精神医学	18(3)	249-255	2013
井上雄一	認知症と睡眠・概日リズムの変化	老年医学	51(8)	846-849	2013
高江洲義和, 井上雄一	うつと睡眠	調剤と情報 「うつ病パーフェクトガイド」	19(増)	24-25	2013
高江洲義和, 井上雄一	睡眠とうつ	調剤と情報 「うつ病パーフェクトガイド」	19(増)	62-68	2013
井上雄一	不眠の病態・診断と心身機能への影響	東京都医師会雑誌	66(8)	29-36	2013
井上雄一	睡眠と自律神経・内分泌・免疫系の関係	皮膚の科学	12(20)	31-36	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hida A, Kitamura S, Ohsawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Motomura Y, Moriguchi Y, Nozaki K, Watanabe M, Aritake S, Higuchi S, Kato M, Kamei Y, Yamazaki S, Goto Y, Ikeda M, Mishima K.	In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference.	Sci Rep	3 (2074)	1-7	2013
Lee SI, Hida A, Tsujimura SI, Morita T, Mishima K, Higuchi S.	Association between melanopsin gene polymorphism (I394T) and pupillary light reflex is dependent on light wavelength.	J Physiol Anthropol	32 (1)	16	2013
Ohtsu T, Kaneita Y, Aritake S, Mishima K, Uchiyama M, Akashiba T, Uchimura N, Nakaji S, Munezawa T, Kokaze A, Ohida T.	A Cross-sectional Study of the Association between Working Hours and Sleep Duration among the Japanese Working Population.	J Occup Health	55(4)	307-11	2014
三島和夫	不眠症治療の今日的課題.	CLINICIAN	60 (6)	18-24	2013
三島和夫	睡眠と depression.	神経内科	79 (1)	92-99	2013
Kondo H, Ozone M, Ohki N, Sagawa Y, Yamamichi K, Fukuju M, Yoshida T, Nishi C, Kawasaki A, Mori K, Kanbayashi T, Izumi M, Hishikawa Y, Nishino S, Shimizu T.	Association between Heart Rate Variability, Blood Pressure and Autonomic Activity in Cyclic Alternating Pattern during Sleep.	Sleep	37(1)	187-194	2014
清水徹男	意外と多い?むずむず脚症候群	心とからだのオアシス	7(4)	18-23	2014



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue Y, Shimizu T, Hirata K, Uchimura N, Ishigooka J, Oka Y, Ikeda J, Tomida T, Hattori N; Rotigotine Trial Group.	Efficacy and safety of rotigotine in Japanese patients with restless legs syndrome: a phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study.	Sleep Medicine	14(11)	1085-1091	2013
Kikuchi Y, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y,	Clozapine-induced cardiomyopathy: a first	Schizophrenia Research			
清水徹男	睡眠薬の現状と今後の展望	内科	111(2)	203-208	2013
清水徹男	睡眠障害	Cognition and Dementia	12(2)	72-73	2013
山下英尚, 福本拓治, 町野彰彦, 志々田一宏, 吉野敦雄, 岡本泰昌	血管性うつ病はなぜ DSM-5 に採択されなかったのか	臨床精神医学	42/8	951-957	2013
小早川 誠, 山下 英尚	認知症・せん妄・うつ病の違いを知ろう 非薬物療法の違い	看護技術	59/5	459-469	2013
Murakami T, Hama S, Yamashita H, Onoda K, Kobayashi M, Kanazawa J, Yamawaki S, Kurisu K.	Neuroanatomic Pathways Associated With Poststroke Affective and Apathetic Depression.	Am J Geriatr Psychiatry	J21/9	840-847	2013
Yoshino A, Okamoto Y, Yoshimura S, Shishida K, Toki S, Doi M, Machino A, Fukumoto T, Yamashita H, Yamawaki S.	Distinctive neural responses to pain stimuli during induced sadness in patients with somatoform pain disorder: An fMRI study.	Neuroimage Clin	2	782-789	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toki S, Okamoto Y, Onoda K, Kinoshita A, Shishida K, Machino A, Fukumoto T, Yamashita H, Yoshida H, Yamawaki S.	Automatic and intentional brain responses during evaluation of face approachability: correlations with trait anxiety.	Neuropsychobiology	68/3	156-167	2013
Yamadera W, Sato M, Harada D, Iwashita M, Aoki R, Obuchi K, Ozone M, Itoh H, Nakayama K	Comparisons of short term efficacy between individual and group cognitive-behavioral therapy for primary insomnia	Sleep and Biological Rhythms	11(3)	176-84	2013
山寺 亘	不眠症に対する認知行動療法	外来精神医療	13(2)	19-22	2013
山寺 亘	不眠症の診断・治療・連携ガイドラインの要点	日本臨床	71(増5)	292-6	2013
山寺 亘	高齢者の睡眠障害に対する非薬物療法	Geriat Med	51(11)	1195-7	2013
山寺 亘	不眠の認知行動療法 - 個人と集団の進め方とその効果	睡眠医療	7(4)	544-7	2013

・ **研究成果の刊行物・別冊**