様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　４ 年　６ 月 １３ 日現在

機関番号：８２６１１
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2021
課題番号：１９Ｋ１７０９８

研究課題名（和文）統合失調症スペクトラム障害における概日リズム特性と社会機能障害の検討

研究課題名（英文）Circadian rhythm sleep-wake disorder in outpatients with schizophrenia and its association with psychosocial functioning

研究代表者
松井　健太郎（Matsui, Kentaro）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院　臨床検査部・医長

研究者番号：３０６４７１５２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症患者における、概日リズム睡眠・覚醒障害（CRSWD）の併存率や、CRSWDが併存することによる精神病症状の悪化との関連、社会機能障害との関連については明らかではなかった。外来通院中の統合失調症患者105例を対象とした横断調査では、19例（18.1%）にCRSWDの併存を認めた。CRSWD併存群とCRSWD非併存群とで比較した結果、CRSWD群では非CRSWD群に比べて簡易精神症状評価尺度（BPRS）スコアが高く、機能の全体的評価（GAF）スコアが低い傾向が見られた。BPRSの下位項目のうち、不安のスコアがCRSWD群において非CRSWD群よりも有意に高かった（p<0.01）。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究は維持期の統合失調症患者における概日リズム睡眠・覚醒障害（CRSWD）の有病率や、精神病症状・社会機能との関係について調べた初めての研究であり、実臨床において極めて重要な情報を提供することができたと考えている。統合失調症に併存するCRSWDにより二次的に生じた不眠症状はしばしば見過ごされている可能性があり、適切な診断および介入が、患者の社会機能の向上に寄与する可能性がある。今後の研究でCRSWDの併存が統合失調症患者の長期予後に及ぼす影響について検証されることが望ましい。

研究成果の概要（英文）：The prevalence of circadian rhythm sleep-wake disorder (CRSWD) among patients with schizophrenia was not clear. The effect of comorbid CRSWD on such patients has also not been fully evaluated yet. Of the 105 patients with schizophrenia, 19 (18.1%) had CRSWD. There were trends toward higher Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and lower Global Assessment of Functioning (GAF) scores in the CRSWD group than in the non-CRSWD group, although these did not reach statistical significance following a false discovery rate correction. Among the BPRS subitems, the anxiety scores were significantly higher in the CRSWD group than in the non-CRSWD group (p < 0.01). Comorbidities of CRSWD may affect psychopathological characteristics and psychosocial functioning.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症　概日リズム睡眠・覚醒障害　有病率　精神病症状　社会機能障害

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

(1) 統合失調症は、生涯有病率 0.72%の慢性精神疾患である。幻聴や妄想などの陽性症状に加え、意欲や興味の欠如、情動の平板化といった陰性症状や認知機能障害が生じ、社会機能の障害が問題となっている。統合失調症の急性期には、入眠困難、中途覚醒、熟眠障害といった不眠症状を高率に認めるが、急性期の陽性症が改善した後も同様の不眠症状が持続することが多い。同時に、治療薬である抗精神病薬が日中の眠気を生じることに加え、寛解期においても陰性症状が遷延し、社会的引きこもりを呈するケースが少なくないことから、概日リズムが乱れがちである。実際に、統合失調症患者では概日リズムを制御するホルモンであるメラトニンの分泌不全が認められると報告されている。

(2) 概日リズム睡眠覚醒障害（Circadian rhythm sleep-wake disorder：CRSWD）は、概日リズムが外界の明暗周期と同調せず、夜間に眠り昼間に起きるという通常社会的に望ましい睡眠・覚醒スケジュールを維持することが出来ない睡眠障害の総称である。統合失調症に CRSWD が併存した場合、睡眠相後退型および前進型、不規則睡眠覚醒型、自由継続型（非 24 時間型）が見られたとの報告がある一方で、それらの有病率についての報告や、CRSWD の併存との関連要因については検討されていなかった。さらに、CRSWD の併存が精神病理学的特徴および心理社会的機能におよぼす影響も明らかではなかった。

２．研究の目的

(1) 本研究は、維持期の統合失調症外来患者における CRSWD の有病率を明らかにし、CRSWD が患者の精神病理学的特徴および心理社会的機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

３．研究の方法

(1) 東京女子医科大学病院神経精神科を受診した安定期の統合失調症患者を対象とした。①精神病症状および躁・うつ症状の急性期、②3 ヶ月以内の精神科入院歴、③3 ヶ月以内の交代勤務従事者、④睡眠時無呼吸障害、レストレスレッグス症候群など他の睡眠障害合併者（質問紙によるスクリーニングを実施する）、⑤アルコールまたは薬物依存者、⑥重篤な身体疾患を合併している者、⑦切迫した希死念慮を認めている者、は研究対象から除外した。人口統計学的情報（年齢、性別、身長、体重）、併存疾患、統合失調症の期間、処方薬の使用については診療録より抽出した。習慣的な飲酒や喫煙、就労、精神科リハビリテーションプログラムへの参加など、ライフスタイルや習慣に関する項目は質問紙を用いて聴取した。精神症状の重症度の評価には Brief Psychiatric Rating Scale（BPRS）および Clinical Global Impressions－severity Illness Scale（CGI-S）を、心理社会的機能の評価には Global Assessment of Functioning (GAF)および WHO Disability Assessment Schedule II（WHO-DAS II）を、不眠の重症度の評価には Insomnia Severity Index (ISI)を、クロノタイプの評価には Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)を用いた。睡眠日誌（2 週間以上、最長 4 週間）を用いて、患者の睡眠習慣について確認した。睡眠問題についての臨床面接と、睡眠日誌の結果をもとに日本睡眠学会専門医である申請者が CRSWD の併存の有無およびその亜型を特定した。

(2) CRSWD 群、Non-CRSWD 群の 2 群間で、ISI、MEQ、BPRS（合計スコア、陽性症状サブスケール、陰性症状サブスケール）、CGI-S、GAF、WHO-DAS II のそれぞれのスコアに対して、Mann-Whitney's U test を用いて 2 群比較を実施した。さらに、BPRS の下位項目についても Mann-Whitney's U test を用いて 2 群比較を実施した。多重比較によるタイプ I エラーの可能性を最小化とするため Benjamini & Hochberg 法による False Discovery Rate（FDR）の補正を実施した。

４．研究成果

(1) 139 人の統合失調症患者のうち、105 人が解析に含まれた。2 週間以上睡眠記録を作成しなかった 31 人と、同意を撤回した 3 人は除外された。105 人の患者のうち、19 人（18.1%）が ICSD-3 の CRSWD の基準を満たした。CRSWD の下位分類では、睡眠・覚醒相後退障害が 13 名と一番多く、その他不規則睡眠・覚醒リズム障害が 5 名、睡眠・覚醒相前進障害が 1 名であった。非 24 時間睡眠・覚醒障害の併存はなかった（図 1）。我々の知る限り、本研究は統合失調症患者における CRSWD の有病率に関する最初の研究である。本研究での統合失調症維持期の外来患者の CRSWD の

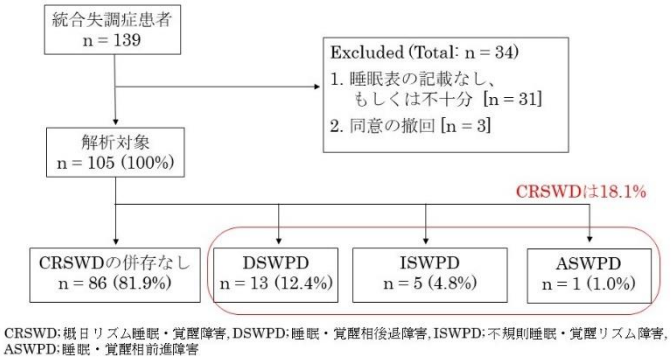

図 1 CRSWD の有病率と内訳

併存率 18.1%は双極性障害の維持期における CRSWD と DSWPD の共存率（それぞれ 32.4%と 10.4%～26.0%） や大うつ病性障害の維持期における CRSWD の共存率（9.6%）近く、一般人口における割合（<1%～5.3%）よりも高いことが示唆された。

(2) 非 CRSWD 群と比較して、CRSWD 群では ISI スコアが有意に高く（p＜0.001）、MEQ スコアが有意に低かった（p＜0.001）。CRSWD 群は非 CRSWD 群と比較して、若年（p＜0.01）、高 BMI（p＜0.01）、スボレキサント使用者が多い（p＜0.05）傾向があったが、FDR 補正後では有意差はなかった。抗精神病薬やベンゾジアゼピン受容体作動薬の投与量やその他の記述変数は、両群間で同等であった。統合失調症における不眠症状の一部は、CRSWD、特に本研究で CRSWD の約 70%を占めた睡眠・覚醒相後退障害と関連する可能性がある。また、CRSWD 患者のスボレキサントの使用量が CRSWD でない患者より多かったのは、入眠困難または入眠後の覚醒度の増加に対する治療の結果であった可能性がある。

表 1　BPRS の下位項目の 2 群比較

	CRSWD 群（n=19）	非 CRSWD 群（n=86）	*p*
心気的訴え	2.21 (1.27)	1.74 (1.13)	0.046
不安	3.21 (1.32)	2.07 (1.13)	0.001*
感情的な引きこもり	1.63 (0.60)	1.77 (0.81)	0.644
思考解体	1.84 (0.90)	1.92 (0.97)	0.776
罪悪感	2.00 (1.29)	1.52 (0.85)	0.097
罪業感	1.37 (0.68)	1.17 (0.41)	0.244
衒気的な行動や姿勢	1.11 (0.46)	1.35 (0.72)	0.077
誇大性	1.26 (0.73)	1.24 (0.70)	0.853
抑うつ気分	1.90 (1.10)	1.61 (0.86)	0.339
敵意	1.00 (0.00)	1.06 (0.36)	0.411
疑惑	2.21 (1.47)	1.86 (1.36)	0.237
幻覚	2.68 (1.95)	1.95 (1.48)	0.103
運動減退	2.90 (1.29)	2.55 (1.38)	0.263
非協調性	1.05 (0.23)	1.01 (0.11)	0.239
思考内容の異常	1.90 (1.49)	1.63 (1.36)	0.314
感情鈍麻	1.74 (0.65)	1.84 (0.88)	0.875
興奮	1.00 (0.00)	1.05 (0.26)	0.411
失見当識	1.00 (0.00)	1.01 (0.11)	0.638

すべてのデータは平均値（標準偏差）で表示。Mann-Whitney's U 検定。*は FDR 補正後に有意であったものを指す

(3) BPRS の総スコアは、CRSWD 群の方が非 CRSWD 群よりも高い傾向があった（p＜0.05）；しかしこれは FDR 補正後では有意ではなかった。BPRS 陽性・陰性下位尺度および CGI-S 得点は、2 群間で同等であった。BPRS の下位項目のうち、不安のスコアは CRSWD 群で非 CRSWD 群より高く（p＜0.01）、これは FDR 補正後も有意に保たれた。身体的心配の得点は、CRSWD 群では非 CRSWD 群よりも高い傾向があった（p＜0.05）；しかしこれは、FDR 補正後は有意ではなかった。他の BPRS 下位項目得点は、両群間で同等であった（表 1）。CRSWD は不安の病的な裏付けと関連していることが報告されており、これは統合失調症患者にも当てはまるかもしれない。特に、DSWPD は不安や心理的ストレスによる入眠前の過覚醒から発症する可能性がある。不安は統合失調症の病態の根底にあるドーパミン機能異常ではなく、セロトニン作動性またはノルアドレナリン作動性機能異常と関係があると考えられており、統合失調症における CRSWD に関する今後の研究では、精神病の症状に対する従来の薬物療法とは異なる治療介入を模索する必要があるがあるかもしれない。

(4) 心理社会的機能については、就業率および外来リハビリテーションプログラムへの定期参加率が低く（p＜0.05）、GAF スコアが CRSWD 群の方が非 CRSWD 群よりも高い傾向があった（p＜0.05）。しかしいずれも FDR 補正後では有意でなかった。WHO-DASII スコアは、2 群間で同等であった。本研究は CRSWD が心理社会的機能のスコアだけでなく、就労能力にも関連しうることを示唆した。就労やリハビリテーションプログラムへの参加は社会的同調因子ともなるので、社会活動への参加が概日リズムの乱れに影響を与えるのか、あるいは概日リズムの乱れが社会活動への参加を妨げるのかについては不明であるが、睡眠・覚醒リズムの改善を目標とした治療介入が、統合失調症患者の社会活動への参加を促す可能性は今後検証されるべきである。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計8件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　5件）

１．著者名 Matsui Kentaro、Inada Ken、Kuriyama Kenichi、Yoshiike Takuya、Nagao Kentaro、Oshibuchi Hidehiro、Akaho Rie、Nishimura Katsuji	４．巻 10
２．論文標題 Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder in Outpatients with Schizophrenia and Its Association with Psychopathological Characteristics and Psychosocial Functioning	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Journal of Clinical Medicine	６．最初と最後の頁 1513～1513
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10071513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Matsui Kentaro、Kuriyama Kenichi、Kobayashi Mina、Inada Ken、Nishimura Katsuji、Inoue Yuichi	４．巻 -
２．論文標題 The efficacy of add-on ramelteon and subsequent dose reduction of benzodiazepine derivatives/Z-drugs for the treatment of sleep-related eating disorder and night eating syndrome: a retrospective analysis of consecutive cases	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Journal of Clinical Sleep Medicine	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5664/jcsm.9236	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Matsui Kentaro、Kuriyama Kenichi、Yoshiike Takuya、Nagao Kentaro、Ayabe Naoko、Komada Yoko、Okajima Isa、Ito Wakako、Ishigooka Jun、Nishimura Katsuji、Inoue Yuichi	４．巻 76
２．論文標題 The effect of short or long sleep duration on quality of life and depression: an internet-based survey in Japan	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Sleep Medicine	６．最初と最後の頁 80～85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.sleep.2020.10.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Matsui Kentaro、Ishibashi Mikiko、Kawano Masahiko、Oshibuchi Hidehiro、Ishigooka Jun、Nishimura Katsuji、Inada Ken	４．巻 35
２．論文標題 Clozapine‐induced agranulocytosis in Japan: Changes in leukocyte/neutrophil counts before and after discontinuation of clozapine	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hup.2739	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Matsui Kentaro、Komada Yoko、Nishimura Katsuji、Kuriyama Kenichi、Inoue Yuichi	4．巻 9
2．論文標題 Prevalence and Associated Factors of Nocturnal Eating Behavior and Sleep-Related Eating Disorder-Like Behavior in Japanese Young Adults: Results of an Internet Survey Using Munich Parasomnia Screening	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6．最初と最後の頁 1243～1243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9041243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Matsui Kentaro、Yoshiike Takuya、Tsuru Ayumi、Otsuki Rei、Nagao Kentaro、Ayabe Naoko、Hazumi Megumi、Utsumi Tomohiro、Yamamoto Kentaro、Fukumizu Michio、Kuriyama Kenichi	4．巻 11
2．論文標題 Psychological burden of attention-deficit/hyperactivity disorder traits on medical workers under the COVID-19 outbreak: a cross-sectional web-based questionnaire survey	5．発行年 2021年
3．雑誌名 BMJ Open	6．最初と最後の頁 e053737～e053737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2021-053737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Matsui Kentaro、Komada Yoko、Okajima Isa、Takaesu Yoshikazu、Kuriyama Kenichi、Inoue Yuichi	4．巻 13
2．論文標題 A Cross-Sectional Study of Evening Hyperphagia and Nocturnal Ingestion: Core Constituents of Night Eating Syndrome with Different Background Factors	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Nutrients	6．最初と最後の頁 4179～4179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu13114179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Matsui Kentaro、Yoshiike Takuya、Nagao Kentaro、Utsumi Tomohiro、Tsuru Ayumi、Otsuki Rei、Ayabe Naoko、Hazumi Megumi、Suzuki Masahiro、Saitoh Kaori、Aritake-Okada Sayaka、Inoue Yuichi、Kuriyama Kenichi	4．巻 18
2．論文標題 Association of Subjective Quality and Quantity of Sleep with Quality of Life among a General Population	5．発行年 2021年
3．雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6．最初と最後の頁 12835～12835
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph182312835	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計6件（うち招待講演　5件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 松井健太郎
2．発表標題 統合失調症における睡眠・生体リズム変化と治療戦略
3．学会等名 日本睡眠学会（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 松井健太郎
2．発表標題 認知症に併存するレム睡眠行動障害の診断と治療を考える
3．学会等名 日本精神神経学会（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 松井健太郎、吉池卓也、都留あゆみ、大槻怜、長尾賢太朗、綾部直子、羽澄恵、内海智博、山元健太朗、福水道郎、栗山健一
2．発表標題 COVID-19の流行がわが国の医療関係者の心理的健康に与える影響
3．学会等名 日本精神神経学会
4．発表年 2021年

1．発表者名 松井健太郎
2．発表標題 コロナ禍における医療従事者の睡眠とメンタルヘルス
3．学会等名 日本睡眠学会（招待講演）
4．発表年 2021年

１．発表者名 松井健太郎
２．発表標題 抗精神病薬の多剤併用について
３．学会等名 日本臨床精神神経薬理学会（招待講演）
４．発表年 2021年

１．発表者名 松井健太郎
２．発表標題 パンデミックと睡眠問題
３．学会等名 日本時間生物学会（招待講演）
４．発表年 2021年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関