

平成 22 年 5 月 26 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790828
 研究課題名 (和文) 気分障害の時間生物学的治療とその作用機序に関する研究
 研究課題名 (英文) Chronotherapy to mood disorders and It' s mechanism
 研究代表者
 越前屋 勝 (ECHIZENYA MASARU)
 秋田大学・医学部・講師
 研究者番号：60420056

研究成果の概要 (和文)：うつ病患者に対する断眠療法は、その高い有効性が古くから知られているが、効果が持続しにくく、断眠療法後の回復睡眠で逆戻りしてしまうことが多いこと等から、今日までわが国では普及してこなかった。しかし、断眠療法の効果を持続させる方法はいくつか知られており、その研究はヨーロッパを中心に行われている。本研究では、うつ病性障害あるいは双極性障害で現在大うつ病エピソードにある薬剤抵抗性患者を対象として、断眠療法 (全断眠) を行い、その効果を維持させる目的で睡眠位相前進と高照度光療法を併用した。治療効果の評価は、HAM-D(17 項目および 6 項目)、SDS、VAS、SF-36 を用いた。大うつ病エピソードの患者 12 名 (うつ病性障害 9 名 / 双極性障害 3 名) を研究プロトコルに導入した。本研究の治療後、HAM-D、SDS、VAS、SF-36 において統計的有意な改善が認められた。薬剤抵抗性うつ病患者が数日以内に改善を示したことから、本研究で行った治療法は臨床で応用していくことに大きな期待を持つことができると言える。

研究成果の概要 (英文) : Sleep deprivation induces a rapid amelioration of mood in about 60% of depressed patients. After the next night of sleep, however, most patients experience a relapse. Previous studies demonstrated that some interventions could prevent a relapse. In this study, we tried total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy to drug-resistant depression. Treatment effects were evaluated by HAM-D (17 items and 6 items), SDS, VAS and SF-36. Twelve depressive patients (Unipolar/Bipolar = 9/3) were treated in this protocol. According to the results, significant improvements were observed in HAM-D (17 items and 6 items), SDS, VAS and SF-36. Combined treatments in this study can be expected as clinically beneficial because drug-resistant patients improved in several days.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

うつ病患者を一晩眠らせないことが抗うつ効果を示すという断眠療法は、30年以上前から知られており、これまで多くの報告がなされ、その高い有効性が広く知られている。断眠療法は、一晩の断眠直後から効果が発現する、有効率が約60%と高い、副作用が少ない、薬剤抵抗性の難治性うつ病にも有効である、といった利点がある。一方で、効果が持続しにくく、断眠療法後の回復睡眠で逆戻りしてしまうことがある、断眠中覚醒を維持させるために工夫が必要、治療者の負担が大きい、患者の治療を受けるモチベーションが必要、診療報酬請求ができない、といった欠点があり、今日まで我が国ではあまり一般化されてこなかった。しかし、断眠療法の効果を持続・増強させる方法はいくつか知られており、その研究がヨーロッパを中心に近年積極的に行われてきている。

断眠療法の効果を持続・増強させる方法は、以下のものが知られている。

1)高照度光療法(bright light therapy)：断眠療法の施行後に高照度光療法を行うことで断眠療法の効果が持続することが知られている。

2)睡眠位相前進(sleep phase advance)：断眠療法の後で睡眠相の位相前進を行う（通常よりも早い時間帯に睡眠をとらせる）ことで断眠療法の反応者の約60%で逆戻りを防ぐことができるということがいくつかの臨床研究によって示されてきた。これまでの研究によると、断眠療法後の睡眠はうつ病患者の気分が悪化や逆戻りをもたらす、特に早朝から正午にかけての“critical phase”と言われる時間帯に眠ると顕著に逆戻りすることが知られている。そこで、断眠療法の後には睡眠相を前進させると、この時間帯(critical phase)に眠ることを防ぎ、それによって断眠療法の効果が逆戻りしてしまうリスクを最小限にすると考えられている。

3)薬物治療：1回の断眠療法の急性効果に関しては、薬物治療を併用しているか否かによって効果の違いはないというのが多数の研究から認められている。一方、断眠療法の効果を持続させるという点では、薬物併用群は非併用群に比較して効果が長く続くということが示されている。炭酸リチウムの併用が断眠療法の効果を持続させることは古くから多くの報告がある。また、双極性うつ病患者において、 β 遮断薬の pindolol の併用が全断眠の効果の増強および持続に有効であったとの報告もある。断眠療法と抗うつ薬の併用が有用であるということは、nortryptiline、

clomipramine、amitriptyline、fluoxetine 等で報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、薬剤抵抗性の大うつ病エピソードの患者に全断眠を施行し、その効果を維持する目的で睡眠位相前進と高照度光療法を併用し、その治療効果を評価する。そして、どのような患者群がこのような治療に適しているのかを考察し、断眠療法の適応を考えるうえでの指針を提唱する。

3. 研究の方法

研究対象者の基準は、うつ病性障害あるいは双極性障害で現在大うつ病エピソードにある患者であり、Hamilton Depressive Rating Scale (HAM-D) (17項目)で10点以上、薬剤抵抗性患者(Thase と Rush の基準で Stage II 以上)とする。除外基準は自殺念慮、精神病症状、他の I 軸、II 軸疾患の併存、身体疾患による気分障害、妊娠中、てんかんの既往、アルコール依存、薬物依存の既往とする。

研究プロトコル(図1)は、day1:全断眠、day2:17:00~24:00 睡眠+0:00~2:00 高照度光療法、day3:19:00~2:00 睡眠+2:00~4:00 高照度光療法、day4:21:00~4:00 睡眠+4:00~6:00 高照度光療法 (day2~4:睡眠位相前進)、day5~6: 23:00~6:00 睡眠+6:00~8:00 高照度光療法。治療効果の評価は、他覚評価として HAM-D(17項目および6項目)、自覚評価として Self-Rating Depression Scale (SDS)および Visual Analog Scale (VAS)、QOL の評価として SF-36 を用いる。評価期間は day20 までとする(図2)。抗うつ薬は対象患者間で統一せず、研究導入前のものを継続使用する。day-14 から day20 までは使用中の薬物を固定する。全断眠を完遂できなかった対象患者はその時点で中止とする。本研究は、秋田大学医学部の生命倫理審査委員会で承認を得ている。対象者には、本研究の目的及び方法、予想される効果及び副作用、他の治療方法の有無及びその方法、個人情報保護、研究への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できることを文書及び口頭で説明し、文書による同意を得た。

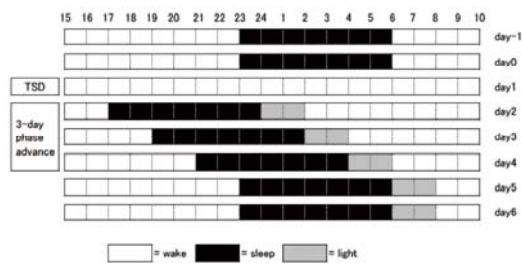


図1 研究プロトコール

	HAM-D(17)	HAM-D(6)	SDS	VAS(8.00,13.00,18.00)	SF-36
day-1	○	○	○	○	○
day0		○	○	○	
day1		○	○	○	
day2		○	○	○	
day3		○	○	○	
day4		○	○	○	
day5		○	○	○	
day6	○	○	○	○	
day13	○		○		
day20	○		○		○

図2 評価スケジュール

4. 研究成果

12名（男性7名、女性5名；単極性9名、双極性3名）の患者を研究プロトコールに導入した（表1）。平均年齢41.5±11.1歳、平均発症年齢35.3±12.8歳、現在のうつ病エピソードの平均期間21.0±18.3週間、これまでのうつ病エピソードの平均回数5.2±3.1回、全罹病期間の平均78.2±52.5ヶ月、ベースライン（day-1）のHAM-D score（17項目）平均19.6±3.7点であった。

表2に示すように、対象者全員が抗うつ薬およびベンゾジアゼピン系薬物を服用していた。他に、炭酸リチウムを3名、抗精神病薬を3名、甲状腺ホルモン剤を3名が服用していた。

薬剤抵抗性について、ThaseとRushの基準に当てはめると、2名がStage II、8名がStage III、1名がStage IV、1名がStage Vであった（表3）。

HAM-D(6項目)の得点推移を図3に示す。1元配置の分散分析の結果、HAM-D(6項目)の得点に有意な低下がみられた(df = 7, F = 23.9, p < 0.0001)。ベースライン(day-1)と比較して統計的有意差(p < 0.05)を認めたのはday2、day3、day4、day5、day6であった。

HAM-D(17項目)の得点推移を図4に示す。1元配置の分散分析の結果、HAM-D(17項目)の得点に有意な低下がみられた(df = 3, F = 45.9, p < 0.0001)。ベースライン(day-1)と比較してday6、day13、day20で統計的有意差(p < 0.05)を認めた。

HAM-D(17項目)改善率の対象者別データを図5に示す。HAM-D得点改善率50%以上をResponse、50%未満への逆戻りをRelapseと定義すると、12名中8名がday6でResponse、そのうち1名がday13でRelapseとなった。12名中1名がday13でResponseとなった。12名中3名がResponseに至らなかった。最

終的（day20）に12名中8名がResponseを維持した。治療中断例はなかった。

気分についてのVASの推移を図6に示す。1元配置の分散分析の結果、VASの得点に有意な改善がみられた(df = 7, F = 6.54, p < 0.0001)。ベースライン(day-1)と比較してday3、day4、day5、day6で統計的有意差(p < 0.05)を認めた。

SDSの推移を図7に示す。1元配置の分散分析の結果、SDSの得点に有意な改善がみられた(df = 9, F = 7.47, p < 0.0001)。ベースライン(day-1)と比較してday5、day6、day13、day20で統計的有意差(p < 0.05)を認めた。

表4にday-1とday20の間におけるSF-36の変化を示す。対応のあるt検定の結果、「身体機能」「日常役割機能（身体）」「身体の痛み」「社会生活機能」「心の健康」の下位尺度得点においては有意な変化を認めなかったが、「全体的健康感」「活力」「日常役割機能（精神）」の下位尺度得点において有意な改善(p < 0.05)を認めた。

Demographic variables of patients

N	12
Male/Female	7/5
Age, y	41.5±11.1
Age at onset, y	35.3±12.8
Duration of current episodes, wk	21.0±18.3
No. of previous depressive episodes	5.2±3.1
Total duration of illness, m	78.2±52.5
Unipolar/Bipolar	9/3
HAM-D score at baseline, 17items	19.6±3.7

Values are expressed as mean ± SD

表1 対象者のプロフィール

Ongoing medication

Paroxetine	2
Sertraline	2
Milnacipran	2
Imipramine	1
Amitriptyline	1
Amoxapine	4
Mianserin	1
Trazodone	3
Lithium carbonate	3
Benzodiazepines	12
Quetiapine	1
Levomepromazine	2
Levothyroxine sodium (T4-Na)	3

表2 服用中の薬剤

ThaseとRushの基準		N
Stage I	少なくとも1つの十分な抗うつ薬治療に非反応	-
Stage II	Stage I + 異なる薬理学的特性の1つの十分な抗うつ薬治療に非反応	2
Stage III	Stage II + 1つのTCAの十分な治療に非反応	8
Stage IV	Stage III + 1つのMAOIの十分な治療に非反応	1
Stage V	Stage IV + ECTに非反応	1

表 3 薬剤抵抗性

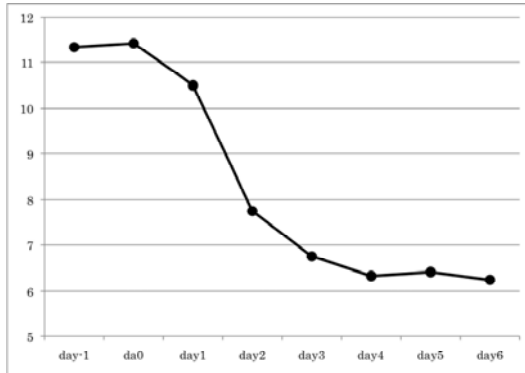


図 3 HAM-D (6 項目)の推移

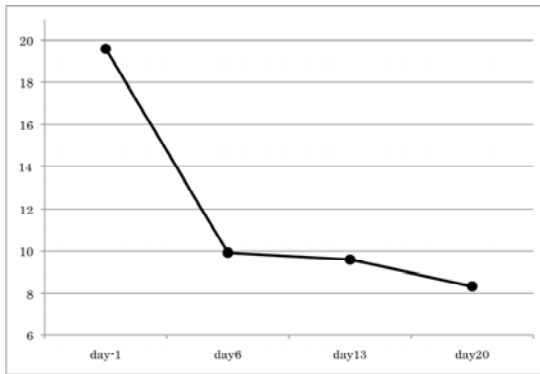


図 4 HAM-D (17 項目)の推移

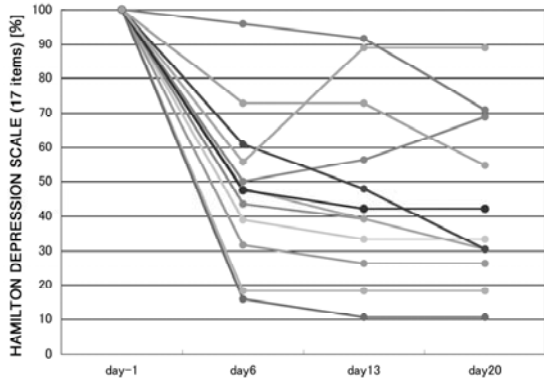


図 5 HAM-D (17 項目)改善率の対象者別データ

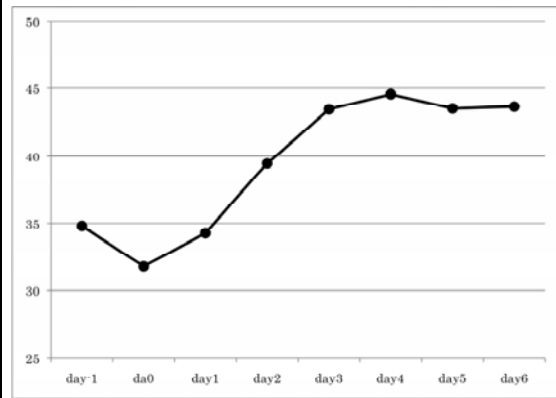


図 6 VAS(気分)の推移; 0:気分がととても悪い、50:普通、100:気分がととてもいい

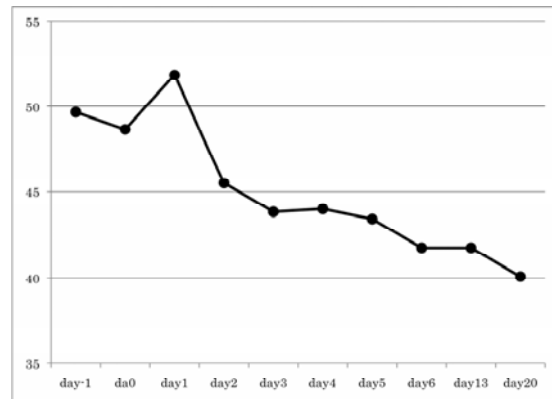


図 7 SDS の推移

	day-1	day20	p値
身体機能	77.0 ± 20.3	87.0 ± 15.8	0.104
日常役割機能(身体)	65.6 ± 28.6	86.3 ± 25.3	0.053
身体の痛み	87.4 ± 21.6	90.2 ± 13.1	0.726
社会生活機能	35.6 ± 16.2	49.7 ± 18.6	0.071
全体的健康感	33.1 ± 14.1	54.4 ± 23.6	0.015
活力	58.8 ± 19.6	78.8 ± 17.7	0.041
日常役割機能(精神)	52.5 ± 15.7	76.7 ± 27.2	0.034
心の健康	43.5 ± 19.6	65.0 ± 22.8	0.094

Values are expressed as mean ± SD

表 4 SF-36

本研究では、薬剤抵抗性、遷延性、反復性、難治性といった特徴を有する大うつ病エピソード患者において、全断眠とそれに続く睡眠位相前進および高照度光療法を併用した治療を行い、他覚的評価、自覚的評価ともに有意な改善を示した。

断眠療法は有効率が高いにも関わらず、回復睡眠後の逆戻りが多いという欠点があると言われているが、本研究では全断眠の後に睡眠位相前進および高照度光療法を併用することで逆戻りを防ぐことができた。HAM-D得点の改善率 50%以上を Response、50%未満への逆戻りを Relapse と定義すると、Response に達した 9 名のうち Relapse とな

ったのは1名のみであり、最終評価の day20 では8名が Response を維持することができた。

断眠療法を行う際に抗うつ薬や炭酸リチウムを併用することで、断眠療法の効果が維持されやすいことが報告されている。本研究では治療期間中、全対象者が抗うつ薬を服用していたが、それが断眠療法の効果維持に関与していた可能性も考えられる。しかし、対象者間で使用薬剤のコントロールは行っていないため、薬剤の影響を検証することは困難である。

全断眠による改善は断眠直後から現れるという報告が多いが、本研究では、断眠直後 (day1) では有意な変化を認めず、睡眠位相前進および高照度光療法を行っている期間に次第に改善していく傾向があり、day-1 と比較して有意な改善を認めたのは HAM-D では day2 から、VAS では day3 から、SDS では day5 からであった。睡眠位相前進および高照度光療法は全断眠の効果を維持させるだけでなく、効果を後から増強させる作用もある可能性を示唆している。また、双極性障害に比較して単極性障害では、断眠療法の効果発現が遅いという報告がある。本研究の対象者は12名中9名が単極性障害であったため、効果発現が遅かったのかもしれない。

SF-36 で調査した QOL は、断眠前と比較して最終評価日 (day20) で、「全体的健康感」「活力」「日常役割機能 (精神)」の下位尺度得点において有意な改善が認められた。これは、うつ状態の改善によって QOL も改善したと考えられるが、本研究の治療では有害事象を伴わなかったことも QOL の改善に寄与していると言えるかもしれない。

断眠療法は患者本人が治療に対し積極的である必要があるため、思考制止が強い症例や自殺念慮、妄想を伴うような症例では不適と考えられる。したがって、重症例に断眠療法を行うことは困難であり、軽症～中等症で遷延している症例が適していると考えられる。また、高齢者も断眠療法のような負担の大きい治療スケジュールは受け入れにくいと考えられる。本研究では62歳の対象者が最高齢であった。70歳以上は困難で、50歳代までが導入しやすいと考えられる。

本研究において、治療期間中に著しい有害事象は認められず、治療中断例はなかった。したがって、断眠療法、睡眠位相前進、高照度光療法は安全性の高い治療であると言える。

薬剤抵抗性で治療に難渋していた症例が数日以内に改善を示したことから、本研究で行った治療法は臨床で応用していくことに大きな期待を持つことができる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① Echizenya M, Iwaki S, Suda H, Shimizu T. Paradoxical reactions to hypnotic agents in adolescents with free-running disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 63, 428, 2009

[学会発表] (計3件)

- ① 越前屋勝; (シンポジウム) うつ病に対する断眠療法、日本睡眠学会第34回定期学術集会、2009.10月、大阪
- ② 越前屋勝, 佐藤浩徳, 細川敬輔, 草薙宏明, 須田秀可, 寺門靖太郎, 清水徹男; 深部体温リズムの前進に伴い睡眠覚醒リズムが改善した概日リズム睡眠障害、睡眠相後退型の3症例、日本睡眠学会第34回定期学術集会、2009.10月、大阪
- ③ 越前屋勝, 葛西菜摘, 岡根初美, 神原篤司, 清水徹男; 看護師の深夜勤務前の仮眠が深夜勤務中の自覚的眠気及び作業能率に及ぼす影響、日本睡眠学会第34回定期学術集会、2009.10月、大阪

[その他]

ホームページ等

http://www.med.akita-u.ac.jp/~seisin/sleep_deprivation/web-content/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

越前屋 勝 (ECHIZENYA MASARU)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号：60420056

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：