

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07956

研究課題名（和文）ポータブル睡眠脳波計を用いたうつ病個別化医療の実現に関する研究

研究課題名（英文）Research on personalized medicine for depression using a portable sleep electroencephalograph

研究代表者

鈴木 正泰（SUZUKI, Masahiro）

日本大学・医学部・教授

研究者番号：20526107

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ポータブル睡眠脳波計のうつ病臨床における有用性を検討した。抗うつ治療への反応群は非反応群に比較し、入眠までの時間（入眠潜時）が短く、レム睡眠時間が短かった。また、反応群ではレム睡眠中の波活動が低かった。既存データを用いた検討では、主観的不眠と抑うつ症状との関連は主要精神疾患において共通してみられる特徴であること、睡眠の質を表す睡眠休養感は将来のうつ病発症の予測や自殺リスクの評価に有用な指標である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポータブル睡眠脳波計で取得した睡眠脳波情報が、うつ病の治療反応予測に利用できる可能性が示唆された。主要な精神疾患において、主観的不眠が抑うつ症状と関連することが明らかとなった。睡眠の質を表す「睡眠休養感」に着目することによって、より有効なうつ病予防や自殺予防が実践できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The usefulness of a portable sleep electroencephalograph in clinical practice for depression was examined. Patients who responded to depression treatment showed shorter sleep latency and a shorter rapid eye movement (REM) sleep period than those who did not respond. In addition, beta activity during REM sleep was lower in patients who responded. Analyses using existing data suggest that the association between subjective insomnia and depressive symptoms is a transdiagnostic feature of major psychiatric disorders, and that nonrestorative sleep could be a useful indicator for predicting incident depression and assessing suicide risk.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 睡眠

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

うつ病と不眠との間には密接な関連があることが知られている。不眠はうつ病患者の 8 割以上で見られる頻出の症状であるとともに、発症や再発のリスク因子になることが知られている。このように、うつ病と不眠は双方向性の関係にあり、良好な治療経過を得るためには早期から適切に睡眠問題に対処する必要がある。

うつ病患者の約 7 割は薬物療法によって寛解に至るが、初回治療で寛解に至るのはその半数程度である。そのため、有効な薬物を事前に見極める手法の確立が求められている。うつ病では高頻度で睡眠異常（睡眠持続性の障害やレム睡眠圧の上昇、深睡眠の減少など）を認めるが、睡眠異常のパターンは個々の患者によって異なる。一方、うつ病治療薬である抗うつ薬についても睡眠への作用（睡眠持続性の改善、レム睡眠の抑制など）は薬剤クラスによって異なる。したがって、事前に睡眠異常のパターンを見極め、その異常の是正に適した抗うつ薬を選択することにより、初回治療反応率を高められる可能性がある。しかしこれを実臨床で実践するためには評価法に関する限界があった。

従来、睡眠状態の評価には、終夜ポリグラフ (PSG) が用いられてきたが、本検査は入院環境下で行う必要があり、簡便性やコストの面で通常のうつ病診療での利用は現実的ではなかった。しかし近年、PSG と同等の精度の睡眠脳波を自宅で簡便に計測できるポータブル睡眠脳波計とその自動解析プログラムが登場し、日常臨床における睡眠脳波のバイオマーカーとしての利用が現実的になった。

2. 研究の目的

本研究は、うつ病の個別化医療におけるポータブル睡眠脳波計の利用可能性および有用性を検討することを主たる目的とした。また、最近の睡眠精神医学や睡眠疫学の知見に基づいた、睡眠障害の病態的意義に関する既存データを用いた検討も行った。

3. 研究の方法

(1) 睡眠脳波による治療反応予測

短期で抗うつ効果が得られる断眠療法を受けた 31 名の抑うつ状態患者の治療前の睡眠脳波情報と治療反応性との関連を検討した。断眠療法は、現在国際的に最も汎用されている 1 日おきに 3 回全断眠を行うプロトコルを採用した。睡眠脳波は 1 チャンネル睡眠脳波計スリープスコープを用いて記録した。抑うつ症状はハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) で評価し、50%以上の改善を反応と定義した。

(2) 主要精神疾患における不眠と抑うつ症状との関連

うつ病においては、不眠と抑うつ症状との間に密接な関連があることが知られている。この関係が他の精神疾患においても認められるか明らかにするため、144 名の主要精神疾患患者（うつ病 71 名、統合失調症 25 名、双極性障害 22 名、不安障害 26 名）を対象に不眠と抑うつ症状との関連を横断的に検討した。不眠の評価は、アテネ不眠尺度 (AIS) および睡眠脳波 (1 チャンネル睡眠脳波計スリープスコープで取得) で行い、抑うつ症状の評価にはベックうつ病調査票 (BDI) を用いた。

(3) 睡眠休養感とうつ病発症との関連

近年、睡眠疫学の領域において睡眠の質を表す指標として注目されている「睡眠休養感」と将来のうつ病発症との関連を縦断的に検討した。米国で実施された Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HSHS/SOL) に参加した 1196 名の一般住民データを用いて、休養感のない睡眠 (nonrestorative sleep: NRS) を含む不眠関連症状と 1-2 年後のうつ病発症との関連を縦断的に検討した。

(4) 睡眠休養感と希死念慮との関連

(3) の関連研究として、NRS と希死念慮との関係についても検討した。Nihon University Sleep and Mental Health Epidemiology Project に参加した日本在住の一般成人 2559 名のデータを利用し、NRS を含む不眠関連症状と希死念慮との関連を横断的に検討した。

4. 研究成果

(1) 睡眠脳波による治療反応予測

31 名中 24 名が断眠療法に反応した。反応群は非反応群と比較し、睡眠脳波上、入眠までの時間 (入眠潜時) が短く、REM 睡眠時間が短かった。スペクトル解析では、反応群で REM 睡眠中の波活動が低かった。少数例での検討ではあるが、うつ病の治療反応予測にポータブル睡眠脳波計で取得した睡眠脳波情報が利用できる可能性が示された。

(2) 主要精神疾患における不眠と抑うつ症状との関連

対象とした4疾患(うつ病、統合失調症、双極性障害、不安障害)全てにおいて、主観的不眠(AIS)と抑うつ症状(BDI)との間に有意な関連を認めた。抑うつ症状は、あらゆる精神疾患で共通してみられる症状であり、生活の質の低下や自殺リスクの上昇、治療反応性の低下など臨床的に重要な課題と関連する。うつ病以外の精神疾患においても睡眠の状態に着目することが、治療経過や予後の改善に重要である可能性が示唆された。

(3) 睡眠休養感とうつ病発症との関連

観察期間中に235名(19.6%)がうつ病を発症した。不眠関連症状(入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、再入眠困難、NRS)はいずれも1-2年後のうつ病発症に関連していたが、これら全てを説明変数とした多重ロジスティック回帰分析では、NRSのみがうつ病発症に有意に関連していた(調整オッズ:2.2)。この結果から、NRSは、その他の不眠関連症状の予測能も包含するうつ病発症のリスク因子であることが明らかとなった。

(4) 睡眠休養感と希死念慮との関連

NRSは不眠症状(入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒)より、希死念慮に強く関連しており(調整オッズ比:2.3)、自殺リスク評価に「睡眠休養感」が有用である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計48件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Nakajima S, Kaneko Y, Fujii N, Kizuki J, Saitoh K, Nagao K, Kawamura A, Yoshiike T, Kadotani H, Yamada N, Uchiyama M, Kuriyama K, Suzuki M	4. 巻 14
2. 論文標題 Transdiagnostic association between subjective insomnia and depressive symptoms in major psychiatric disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 114945
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsy.2023.1114945	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 Kaneko Y, Konno C, Saitoh K, Furihata R, Kaneita Y, Uchiyama M, Suzuki M	4. 巻 20
2. 論文標題 Association of insomnia symptoms and non-restorative sleep with Typus melancholicus: a Japanese general population survey	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 391-395
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s41105-022-00383-8	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 Saitoh K, Yoshiike T, Kaneko Y, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Otsuki R, Aritake-Okada S, Kadotani H, Kuriyama K, Suzuki M	4. 巻 39
2. 論文標題 Associations of nonrestorative sleep and insomnia symptoms with incident depressive symptoms over 1-2 years: longitudinal results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos and Sueno Ancillary Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Depression and Anxiety	6. 最初と最後の頁 419-428
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/da.23258	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 木附隼, 鈴木正泰	4. 巻 78
2. 論文標題 睡眠操作による気分障害治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 683-688
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 鈴木正泰	4. 巻 15
2. 論文標題 睡眠障害診療におけるPersonalized Medicine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 97-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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48件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 鈴木正泰
2. 発表標題 うつ病と睡眠
3. 学会等名 日本睡眠学会第47回定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木正泰
2. 発表標題 不眠症および精神疾患に併存する不眠の治療 up-to-date
3. 学会等名 第13回兵庫県総合病院精神医学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木正泰
2. 発表標題 うつ病と関連する睡眠生理学・医学・疫学
3. 学会等名 日本睡眠学会第47回定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木正泰
2. 発表標題 最新の断眠（覚醒）療法の効果と実際
3. 学会等名 第19回日本うつ病学会総会/第5回日本うつ病リワーク協会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斎藤かおり, 吉池卓也, 大槻 怜, 金子宜之, 内海智博, 長尾賢太郎, 松井健太郎, 有竹清夏, 角谷 寛, 栗山健一, 鈴木正泰
2. 発表標題 睡眠による休養感の欠如とうつ病発症リスクとの関連
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木正泰
2. 発表標題 覚醒療法の即効性と効果予測
3. 学会等名 日本睡眠学会第46回定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木正泰, 斎藤かおり, 吉池卓也, 金子宜之, 内海智博, 松井健太郎, 長尾賢太郎, 大槻怜, 有竹清夏, 角谷寛, 栗山健一
2. 発表標題 睡眠休養感と精神健康との関連
3. 学会等名 日本睡眠学会第46回定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木正泰
2. 発表標題 最新の断眠（覚醒）療法の効果と実際
3. 学会等名 第18回日本うつ病学会総会/第21回日本認知療法・認知行動療法学会（合同開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤かおり，吉池卓也，大槻怜，金子宜之，内海智博，長尾賢太郎，松井健太郎，有竹清夏，角谷寛，栗山健一，鈴木正泰
2. 発表標題 睡眠による休息感とうつ病発症との関連
3. 学会等名 第13回精神科臨床睡眠懇話会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 日本睡眠学会	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 712
3. 書名 睡眠学	

〔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
研究 分担者	谷口 哲也 (TANIGUCHI Tetsuya) (10383556)	日本大学・医学部・准教授 (32665)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	横瀬 宏美 (YOKOSE Hiromi) (40465274)	日本大学・医学部・助教 (32665)	
研究分担者	金子 宜之 (KANEKO Yoshiyuki) (50774147)	日本大学・医学部・准教授 (32665)	
研究分担者	斎藤 かおり (SAITOH Kaori) (60838902)	日本大学・医学部・助手 (32665)	
研究分担者	久保 英之 (KUBO Hideyuki) (70451367)	日本大学・医学部・助教 (32665)	

	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
研究協力者	吉池 卓也 (YOSHIIKE Takuya)		

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