

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 28 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25515006

研究課題名(和文) 不眠症を対象とした認知行動療法による睡眠構造および自律神経活動に与える影響

研究課題名(英文) The effects of Cognitive-Behavioral Therapy for insomnia on sleep structure and autonomic nervous function in patients with insomnia

研究代表者

小曾根 基裕 (OZONE, MOTOHIRO)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50246386

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：不眠症に対する認知行動療法(CBTi)が注目されている。しかし、その効果について睡眠脳波検査を用いた実証は行われていない。本研究では、日本人不眠症患者17名を対象にCBTiを行い、睡眠の不安定性を示すCyclic Alternating Pattern法を用いて評価した。結果、睡眠の不安定性がより高い不眠症の方が有効であること、またその効果は施行後3ヶ月経った頃に明確になる傾向がみられた。

研究成果の概要(英文)：Lately, it is reported that overdosing hypnotics is an issue on the treatment of insomnia. Cognitive-Behavioral Therapy for insomnia(CBTi) has been used for insomniac overseas, instead of pharmacological therapy. However, the therapeutic effects have not been revealed objectively by means of the electroencephalography.

17 Japanese patients with insomnia participated in this study and were administered CBTi. The changes in encephalogram during sleep were evaluated after CBTi using the Cyclic Alternating Pattern method, which is able to measure the instability of sleep. As the result, it was high in the instability of sleep of patients with insomnia, compared with normal level. Furthermore, it was found that the more instability of sleep in baseline, the more effective to CBTi. In addition, the therapeutic effect of CBTi appeared approximately three months after CBTi.

研究分野：Sleep medicine

キーワード：Cognitive therapy insomnia instability of sleep

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 睡眠学の発展により、不眠症は日中の眠気を引き起こすのみならず、精神疾患(うつ病、アルコール症など)や身体疾患の発症(型糖尿病(Spiegel K,1996)、高血圧(Tochikubo O,1996)など)にも関連しており、その治療が心身の健康維持において重要な役割を果たしていることが明らかになっている。

(2) その一方で近年、睡眠薬の使用量が年々増加していることが社会問題となっている。その対応は急務であり、「睡眠薬の適正使用および減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」が障害者対策総合研究事業の一環として平成24年度より活動している。

(3) 睡眠薬使用量の抑制において有効な対策の一つとして、非薬物療法(CBTi)の導入が有力な手段として、平成24年度日本睡眠学会シンポジウムでも指摘されている。

(4) 現時点において本邦ではCBTiは十分に普及していないものの、米国睡眠学会作成の不眠症治療ガイドラインによると、不眠症治療のFirst choiceはCBTiとされており、睡眠薬の使用は限定的なものとされている。

(5) 今後本邦においても、睡眠薬主体の不眠症治療からの脱却法として、欧米と同様のガイドライン作成がなされる方向で進められている。

(6) しかし、CBTiの有効性に関する過去の研究では、主観的評価尺度を用いて評価した報告はみられるものの、睡眠ポリグラフ検査(Polysomnography: PSG)を用いた客観的評価を行った報告はみられない。

(7) 我々はこれまでPSGデータの解析法としてCyclic Alternating Pattern (CAP)法を用いた新しい研究を行っており、従来法と比較してより詳細な睡眠内容の変化をとらえることが出来ることを示してきた。さらにCAPは自律神経活動との関連性が深く、精神および身体的機能との関連性が示されている。

## 2. 研究の目的

(1) 近年、睡眠薬の使用量が年々増加し社会問題になっている。米国睡眠学会による不眠症治療ガイドラインによると、First choiceは認知行動療法(Cognitive behavioral Therapy for insomnia: CBTi)であり、睡眠薬の使用は限定的なものとされる。

(2) 今後本邦でも睡眠薬治療の受け皿として普及する見込みであるが、CBTiの有効性に関する検証は、自己記入式の主観的評価によるもののみであり、睡眠ポリグラフ(PSG)を用いた客観的評価による報告はない。

(3) 本研究は、CBTi施行不眠症患者を対

象に、施行前後でPSG検査を行い、睡眠構造の変化を明確化する。

(4) さらに副次的に自律神経活動について心拍変動を用いた客観的評価を行い、身体機能に与える影響についても検証することが目的である。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

- ・年齢 20才から75才の不眠患者
- ・診断 原発性不眠(DSM-TR)
- ・除外基準:  
不規則勤務者(夜間勤務者含む)  
重篤な精神および身体疾患を有するもの  
睡眠障害を引き起こす身体疾患(睡眠時無呼吸症を含む)や薬物を使用し

ているもの

(2) 介入: 8週間の個人認知行動療法(CBTi)

(3) 研究実施施設: 慈恵医大本院(リクルート、同意取得、集団CBTi、心拍変動データ解析)

太田総合病院(PSG検査および判読)

(4) 評価項目: CBTi施行前、施行後、施行後3ヶ月で以下の測定を行う。

夜間睡眠ポリグラフ検査(PSG: polysomnography): CAP法およびR&K法による解析

心拍変動解析: CDM法による解析

不眠症尺度: ISI

睡眠に関する認知尺度: DBAS

睡眠日誌

アクチグラフ(活動量計)

ピッツバーグ睡眠調査票

セントマリー病院睡眠質問票

気分: Visual analog scale (VAS)

Quality of Life(QOL)尺度: SF36

精神作業能力: Psychomotor vigilance task (PVT)(10分間)

解析項目

・主要評価項目(終夜): CAPに関するパラメータ: CAP率

・副次的評価項目

CAPに関するパラメータ: CAP時間、CAP配列回数、CAP配列時間、CAPサイクル回数、CAPサイクル時間、CAPサブタイプ(A1、A2+A3)回数

睡眠段階に関するパラメータ: 総睡眠時間、睡眠潜時、睡眠効率、睡眠後覚醒時間、睡眠後覚醒回数、stage wake時間、徐波睡眠時間(stage 3+4時間)、stage REM時間

主観的睡眠評価: 睡眠の深さ、睡眠後覚醒回数、睡眠時間、睡眠の良さ

客観的精神作業能力評価: PVT(mean RT(reaction time), mean SD, mean SRT)

心拍変動: LF, HF, LF/HF比、CAPサブタイプ(A1-A3)別の各指標の割合

新しい睡眠脳波解析法: CAP法

(Cyclic Alternating Pattern)

現在、睡眠内容の客観的評価法として睡眠ポリグラフィ(PSG)が主にもちいられているが、その解析は1968年に発表されたR&K法に従い行われる。しかし、R&K法による睡眠脳波の解析では総睡眠時間、睡眠効率、睡眠潜時、各睡眠ステージの出現量などマクロレベルの睡眠構造は評価できるものの、従来法で異常が指摘されないものの、日中の過眠を認めたり、熟眠感が障害される疾患(精神生理性不眠、睡眠状態誤認、小児睡眠呼吸障害など)が臨床上散見され、その精度に限界がある。

新しい睡眠脳波の解析法であるCAP法はイタリアのM.Terzanoらが考案したもので、既に欧米において研究が盛んに行われている。睡眠のミクロ構造を示し、その増加は睡眠の不安定性を反映する。サブタイプA1からA3の判定により皮質覚醒から皮質下覚醒まで評価が可能である。またCAP率(total CAP time/ total Non-REM time)は不眠症、睡眠時無呼吸などの睡眠障害においては高値を示し(60-80%)、CAP率は、従来法における指標より主観的な睡眠の質に強く相関することが報告されている。

#### 4. 研究成果

(1) 当研究に登録された被験者は17例(53.6±18.0、m/f: 9/8)であった。

(2) 診断はDSM-TRにて原発性不眠と診断された。

(3) CBTi 施行前のCAP率は高値を示した(40.0±10.0%)。

(4) CAP率はCBTi 施行後に一時的に増加、施行後3ヶ月で減少する傾向が見られた(CBTi 後: 52.3±8.4%, 施行後3ヶ月: 36.8±6.2%)、

(5) 特にCAPサブタイプA1%がCBTi 施行後に増加し、3ヶ月後に低下した(施行前: 7.0±3.0, 施行後: 11.8±6.3%, 施行後3ヶ月: 8.7±3.3%)。

(6) CBTi 有効例、無効例で比較した結果、有効例の施行前CAP率は無効例に比較し(無効例: 28.8±6.3%)て高値を示した。

(7) 有効例ではCBTi 施行後CAPサブタイプA1(%)が施行前と比較して増加していた。

結語:

今回CAP法を用いた検討を行った結果、CBTiは主観的睡眠感の改善のみならず、客観的指標を改善する可能性が示唆された。この結果からCBTiは睡眠に対する認知や行動のみならず睡眠中脳波活動の安定性を高める効果を有する可能性が示唆された。

さらにCBTiが有効であった症例を検討した結果、従来の治療によってもCAP率が高値である症例で効果が高かったことから、CBTiを導入する際の治療予測において、CAP法による事前評価がCBTiの適応を決める際に有効である可能性が示唆された。またCBTi施行3ヶ月後からCAP率が低下し、また認知機能と関連の深いことが示唆されているCAPサブタイプA1がCBTi施行後に増加したことから、睡眠に対する認知の改善や不眠に対する行動の変化がCBTiにより徐々に効果が発現し、そのため治療効果(客観的な指標の改善)が数ヶ月の時間を要して発現した可能性が推察された。

#### <引用文献>

A Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Rechtschaffen A and Kales A, editors. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1968.

Atras, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. Terzano, M. G., Parrino, L., Sherieri, A. et al. Sleep Med. 2: 537-553, 2001.

The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, et al. Sleep 18(4):288-302.1995

The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kuper DJ. Psychiatry Res 228:193-213.1989

The St. Mary's hospital sleep questionnaire; A study of reliability. Ellis BW, Johns MW, Lancaster R, Raptopoulos, Angelopoulos N, Priest RG. Sleep 4:1317-1318.1995

Reliability, validity, and clinical application of the visual analog mood scale. Folstein MF, Luria R. Psychol Med 3:479-486.1973

Hayano J, Taylor JA, Yamada A, et al. Continuous assessment of hemodynamic control by complex demodulation of cardiovascular variability. Am J Physiol 1993;264:H1229-38.

CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia. Terzano, M. G., Parrino, L., Spaggiari, M. C. et al. Clin.

Neurophysiol., 114 : 1715-1723, 2003.

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

(1) Ozone M: Symposium: The benefits of using the analysis method based on Cyclic Alternating Pattern in sleep study. The benefits of the CAP method in clinical conditions causing sleep disturbance. The 10th ICME International Conference on Complex Medical Engineering. 2016.8.5. Utsunomiya.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕(計 0 件)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

小曾根 基裕 (OZONE, Motohito)

東京慈恵会医科大学・精神医学講座・准教授

研究者番号 : 50246386

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者 なし