

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861032

研究課題名(和文) 難治性うつ病に対する在宅覚醒療法の開発に関する研究

研究課題名(英文) Development of home-based wake therapy for drug-resistant depression

## 研究代表者

鈴木 正泰 (SUZUKI, Masahiro)

日本大学・医学部・助教

研究者番号：20526107

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：近年、覚醒療法(断眠療法)の効果を増強・維持させる方法に関する知見が蓄積されつつある。今回我々は、複数回断眠に高照度光療法を併用した治療プロトコルの薬剤抵抗性うつ病における有効性を検討した。その結果、本治療プロトコルは薬剤抵抗性うつ病において持続的な抗うつ効果を発揮することが確認された。覚醒療法は特別な医療設備を必要としないことから、薬剤抵抗性うつ病に対する新たな治療選択肢として幅広い医療機関で利用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Several methods for heightening and sustaining the antidepressant effect of wake therapy (sleep deprivation) have recently been reported. In this study, we investigated the effect of repeated sleep deprivation combined with bright light therapy on drug-resistant depression. Our treatment protocol resulted in a sustained antidepressant effect on drug-resistant depression. No special equipment is needed for wake therapy; therefore, it could be a new treatment option for drug-resistant depression in both psychiatric hospitals and clinics.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 覚醒療法 光療法 時間生物学

### 1. 研究開始当初の背景

(1) うつ病患者の約 3 割は複数の抗うつ薬の投与によっても改善がみられない薬剤抵抗性を示す。薬剤抵抗性うつ病に対しては電気けいれん療法 (ECT) が有効であるが、より安全な修正型 ECT の施行はほぼ総合病院に限られているのが現状である。現在、日本では全てのライフステージにおいてうつ病患者が増えていることから、あらゆる医療機関において実施可能な薬剤抵抗性うつ病に対する新たな治療法の確立が望まれている。

(2) 覚醒療法 (断眠療法) は、特別な医療機器を必要とせず、抗うつ効果も高いことから、その候補の 1 つと考えられるが、長年効果が持続しにくいことが問題となっていた。しかし近年これを克服するための方法がいくつか報告されており、高照度光療法の併用や断眠の複数回施行などが抗うつ効果の維持に有効であることが示されている。

### 2. 研究の目的

(1) これまでの知見からより高い抗うつ効果とその効果維持が期待できる覚醒療法プロトコルを薬剤抵抗性うつ病に実施し、その安全性および有効性を検証する。

(2) その上で、本治療があらゆる精神科医療機関において実施可能な薬剤抵抗性うつ病への新たな治療選択肢となり得るかを検討する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象

2 種類の異なる薬理学的特性の抗うつ薬による十分な抗うつ薬治療に非反応であった大うつ病性障害 (DSM- ) 患者 6 名 (男性 2 名、女性 4 名 平均年齢  $47.3 \pm 12.4$  歳)。

#### (2) 治療プロトコル (図 1)

高い抗うつ効果およびその効果の持続が期待できる複数回断眠に高照度光療法を併用した治療プロトコルを入院環境で行った。

#### 複数回断眠

夜間を全く眠らないで過ごす全断眠を 1 日おきに 3 回行った (1、3、5 日目)。断眠中は個室でテレビや DVD 鑑賞、読書などをして過ごすよう指示した。断眠の翌日は、19 時までは覚醒を維持し、それ以降は患者の好きな時間に就床して良いこととした。

#### 高照度光療法

断眠翌日の睡眠 (回復睡眠) による抗うつ作用の減弱を防ぐため、初回断眠時より 7 日間高照度光療法を行った。開始時刻は、Morningness-Eveningness Questionnaire にて算出し、その時刻より 10,000 ルクス of 白色光を 30 分照射した。

#### 服薬

入院前に服用していた内服は継続とし、断眠時のみ睡眠薬の服用は中止した。

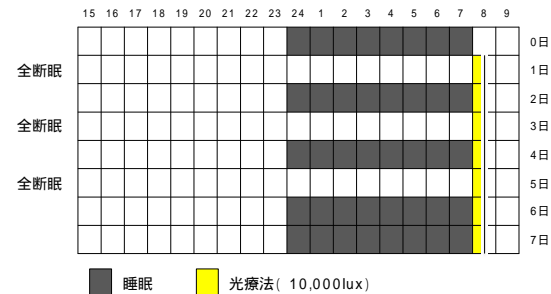


図 1 治療プロトコル

#### (3) 安全性の評価

治療プロトコル中に出現した有害事象に基づき安全性を評価した。

#### (4) 治療アドヒアランスの評価

照度を同時計測できる腕時計型加速度センサー (Actiwatch spectrum®) のデータに基づき、断眠をスケジュール通り行えたか、決められた時間以外は睡眠をとっていないか、定刻に高照度光療法を行えたかを評価した。

#### (5) 有効性の検討

治療開始時 (1 日目)、治療終了時 (7 日目)、治療終了 1 週間後 (14 日目) に 17 項目版ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) を用いて症状評価を行った。評価日間の HAM-D 得点の差をノンパラメトリック検定にて評価し、有効性を検討した。また、HAM-D 得点が 50% 以上改善した者を反応者、HAM-D 得点が 7 点以下となった者を寛解者とし、治療終了時 (7 日目) および治療終了 1 週間時点 (14 日目) での反応者および寛解者の割合からも治療効果を評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) 安全性

治療プロトコル中に明らかな有害事象が発現した者はおらず、本治療プロトコルは安全な治療であると考えられた。

#### (2) 治療アドヒアランス

Actiwatch spectrum® に記録されたデータ上、全ての被験者が 3 回の全断眠を行い、決められた時間以外に睡眠をとっていないかった。また、高照度光療法についても全ての被験者がスケジュール通り行っていた。このことから、本治療プロトコルでは高いアドヒアランスが得られると考えられた。

#### (3) 有効性

##### 平均 HAM-D 得点の変化

ノンパラメトリック検定の結果、平均 HAM-D 得点は、治療開始時 (1 日目:  $20.2 \pm 1.7$ )

に比べ、治療終了時(7日目:  $9.7 \pm 2.9$ )、治療終了1週間後(14日目:  $8.8 \pm 2.3$ )で有意に低かった(図2)。このことから、本治療プロトコルは薬剤抵抗性うつ病に有効であり、治療終了1週間後も効果が持続することが確認された。

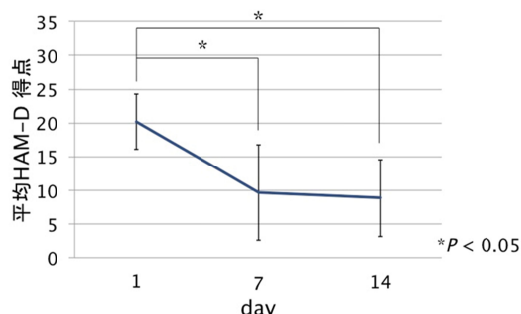


図2 平均 HAM-D 得点の変化

#### 反応率、寛解率

反応者は、治療終了時では50%であったが、1週間後では83%に上昇した。また、寛解者は、治療終了時では33%であったが、1週間後では50%に上昇した。このことから、本治療プロトコルは遅効性の効果も有する可能性が示唆された。

#### (4) 結果のまとめと今後の展望

複数回断眠に高照度光療法を併用した本治療プロトコルは、薬剤抵抗性うつ病に対して安全かつ有効な治療法と考えられた。日本人のうつ病患者に対して複数回断眠の治療が行われるのは初めてであったことから、安全性モニタリングのため全患者とも入院環境で治療を実施した。しかし、本治療プロトコルでは高いアドヒアランスが得られ、実施については在宅でも可能と推測された。

今後多数例にて有効性および在宅での実施可能性が確認されれば、医療機関を問わず実施できる薬剤抵抗性うつ病に対する新たな治療選択肢を確立することになり、このことは我が国のうつ病寛解率の向上、ひいては自殺率の低下に寄与すると思われる。

今回、本治療の効果の一部が遅効性である可能性を示唆する所見が得られたが、このような所見は双極性障害を対象とした先行研究では認められていない。両疾患の病態の差異と関連している可能性があり、今後さらなる検討が望まれる。

#### 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18件)

鈴木正泰, 内山真, 時間生物学的治療—薬剤抵抗性症例への応用—, 診断と治療, 査読無, 2015, 印刷中

内山真, 降旗隆二, 鈴木正泰, うつ病と睡眠, 最新精神医学, 査読無, 2015, 印刷中

Furihata R, Uchiyama M, Suzuki M, et al., Association of short sleep duration and short time in bed with depression: A Japanese general population survey, Sleep Biol Rhythm, 査読有, 13, 136-145, 2015 DOI: 10.1111/sbr.12096

鈴木正泰, 山田幸樹, 内山真, 時間生物学的治療, 精神科治療学, 査読無, 30, 653-659, 2015

横瀬宏美, 鈴木正泰, 金野倫子ほか, 女子大学生における月経前不快気分障害の有病率と関連要因, 女性心身医学, 査読有, 19, 310-321, 2015

鈴木正泰, 斎藤かおり, 宮本武ほか: 覚醒療法により寛解状態に至った薬剤抵抗性うつ病の1例, 精神科治療学, 査読有, 29, 393-397, 2014

鈴木正泰, 金野倫子, 内山真, 概日リズムと気分障害, 睡眠医療, 査読無, 8, 225-230, 2014

他11件

[学会発表](17件)

鈴木正泰, 金子宜之, 斎藤かおり, 永井康ほか, 複数回断眠と高照度光療法を併用した治療プロトコルの薬剤抵抗性うつ病における有効性, 第111回日本精神神経学会学術集会, 2015年6月4-6日, 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

内山真, 金野倫子, 鈴木正泰, 時間生物学的介入による睡眠障害治療(シンポジウム: 概日時計を活用した疾患の予防・診断・治療), 第21回日本時間生物学会学術集会, 2014年11月8-9日, 九州大学医学部百年講堂(福岡県・福岡市)

鈴木正泰, 金野倫子, 内山真: 概日リズム睡眠障害の薬物治療(アブストラクトシンポジウム: 概日リズム睡眠障害の治療は進歩したか), 日本睡眠学会第39回定期学術集会, 2014年7月3-4日, あわぎんホール(徳島県・徳島市)

鈴木正泰, 斎藤かおり, 宮本武ほか, 覚醒療法により寛解に至った薬剤抵抗

性うつ病の1例, 第2回日本精神科医学会学術集会, 2013年11月13-14日, 大宮ソニックシティ(埼玉県・さいたま市)

鈴木正泰, 斎藤かおり, 宮本武ほか, 複数回全断眠と高照度光療法の併用により寛解した薬剤抵抗性うつ病の1例, 第20回日本時間生物学会学術大会, 2013年10月8-9日, 近畿大学東大阪キャンパス(大阪府・東大阪市)

鈴木正泰, 斎藤かおり, 宮本武ほか, 覚醒療法が奏効した薬剤抵抗性うつ病の1例, 東京精神医学会第99回学術集会, 2013年10月1日, 昭和大学16号館講義室(東京都・品川区)

他11件

〔図書〕(計2件)

鈴木正泰ほか: 新興医学出版社, 精神科薬物療法グッドプラクティス(日本精神神経学会 精神科薬物療法研修特別委員会 編), 2015, 印刷中

鈴木正泰ほか: 診断と治療社, 睡眠とその障害のクリニカルクエスチョン, 2013, 298-299, 299-300, 301-302

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

鈴木 正泰 (SUZUKI, Masahiro)  
日本大学・医学部・助教  
研究者番号: 20526107

### (2)研究協力者

内山 真 (UCHIYAMA, Makoto)  
金野 倫子 (KONNO, Michiko)  
山田 幸樹 (YAMADA, Koju)  
金子 宜之 (KAKEKO, Yoshiyuki)