

平成30年6月16日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19747

研究課題名(和文) 双極性障害と概日リズム睡眠障害の関連と時間生物学的治療介入の再発予防効果の検討

研究課題名(英文) Relationship between bipolar disorder and circadian rhythm sleep-wake disorders and effectiveness of chronobiological intervention on the prevention of relapse of mood episodes.

研究代表者

高江洲 義和 (Yoshikazu, Takaesu)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：90421015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：寛解期双極性障害患者104例と年齢・性別をマッチさせた寛解期大うつ病性障害患者73例を対象に概日リズム睡眠・覚醒障害(Circadian Rhythm Sleep-wake Disorders:CRSWD)の合併率の比較を行った結果、双極性障害患者におけるCRSWDの合併率は大うつ病性障害における合併率と比較して有意に高く、CRSWDの合併は、双極性障害の診断と有意に関連していた。

104例の寛解期双極性障害患者に対して48週間の縦断調査を行い、CRSWDの双極性障害の病相再燃に与える影響を検討した結果、CRSWDの合併は寛解期双極性障害患者の再燃期間に関連する有意な要因であることが示された。

研究成果の概要(英文)：One hundred four BD (41 type I and 63 type II) outpatients and 73 age- and sex-matched major depressive disorder (MDD) outpatients participated in this study. Circadian rhythm sleep-wake disorders (CRSWD) was diagnosed by clinical interview and sleep logs based on the International Classification of Sleep Disorders, third edition. As a result, the rate of CRSWD in BD subjects was significantly higher than that in MDD subjects. A multiple logistic regression analysis revealed that comorbid CRSWD was significantly associated with BD in patients with remitted mood disorders.

Of the total 104 BD subjects, 51 (49.0%) subjects experienced relapse during the 48-week follow-up period. Multivariate Cox hazard regression analyses revealed that two or more previous mood episodes within the past year and comorbidity of CRSWD were significantly associated with the time to relapse of mood episodes.

研究分野：精神医学

キーワード：双極性障害 概日リズム睡眠障害 再燃 時間生物学 うつ病 気分障害

## 1. 研究開始当初の背景

双極性障害では高頻度に睡眠障害がみられることが知られており、不眠症のみならず、概日リズム睡眠障害 (Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders:CRSWD) の合併が多いことが示唆されている。申請者研究施設においても双極性障害患者の約半数に CRSWD の合併が見られた。双極性障害の病態については、これまで HPA 系過活動仮説やモノアミン系の調節障害仮説等が重要視されてきたが、これらの仮説では躁状態を説明することが困難であり、近年、概日リズム調節異常の方が双極性障害の病態をより明確に説明しうると考えられつつある (Lee et al: Psychiatry Investig, 2013)。双極性障害患者における時計遺伝子変異の報告や、時計遺伝子を変化させたマウスにおけるヒトの躁病相を思わせる過活動や睡眠時間の減少と、うつ病相での活動の減少や不安症状様の行動の発現 (Scotti et al: Physiol Behav, 2011) は、概日リズム調節障害が双極性感情障害の重要な基本病態の一つであることを支持するものである。また、CLOCK 遺伝子の T3111C 多型をもつ双極性障害はもたない患者と比較して病相の再発率が高いことから (Benedetti et al: Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2003)、概日リズムの異常は双極性障害の重症化にも関与している可能性がある。双極性障害の病態解明のためには、概日リズムと病相発現の関係を明らかにすることがきわめて重要な課題と考えられるが、双極性障害の実臨床においてアクチグラフやメラトニンなどの時間生物学的指標を用いて多数例の概日リズム特性を調査した研究はほとんど無い。双極性障害は病相の変化に伴い概日リズムが変化することが報告されているが、申請者の予備的研究によると寛解期においては概日リズムの後退化が想定され、これが双極性障害の病相に影響しているものと考えられる。

双極性障害は再発率が非常に高いことが知られており、約 60% が 2 年以内に症状が再発すると報告されている。双極性障害においては寛解期の不眠症状の残遺がその後の病相の再燃に関わる有意な危険因子であることから、病相の再発予防において寛解期の不眠症状の治療が重要視されている。このようなことから、睡眠薬治療抵抗性の不眠症状の重要な原因となる概日リズム障害の存在が双極性障害の症状再発に関連している可能性は高い。しかしながら、双極性障害での CRSWD 合併の実態ならびに CRSWD の症状の再発性ならびに病相重症度への影響を系統的に検討した報告は皆無に等しい。

## 2. 研究の目的

本研究では、これまでの研究を基に、「双

極性障害には睡眠相後退型を中心とした CRSWD が多く合併しており、その存在が寛解期における再発の危険因子となるとの仮説を設定し、下記点につき明らかにする。

(1) 外来通院中の双極性障害患者を対象として、質問紙と概日リズム指標、専門医による面接を用いて横断調査を行い、双極性障害における CRSWD の合併率を明らかにし、CRSWD と双極性障害の病相経過の関連を明らかにする。また、CRSWD 合併双極性障害患者と、患者背景をマッチさせた大うつ病性障害患者群との間で概日リズム指標の比較検討を行うことにより双極性障害患者における概日リズム障害と双極性障害の病態の関連を明らかにする。(2)(1) により抽出された双極性障害患者のうち、寛解状態の患者を対象に 48 週の前向き縦断調査を行い、その期間における躁病相およびうつ病相の再発の有無を調査する。これにより、CRSWD の存在と双極性障害の病相再発との関連を検討するとともに、病相再発を早期に予測しうる睡眠覚醒パターン変化を探索する。

## 3. 研究の方法

(1) 申請者研究施設で予備的に行った外来調査によると、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- (DSM-V) の診断基準に基づく双極性障害の患者 242 名のうち、睡眠-覚醒スケジュールの問題を有する者が全体の約半数(112人)存在しており、CRSWD の合併例はかなり多いものと予想され、その多くに睡眠相後退化がみられている。本研究では外来通院中の双極性障害患者を対象に横断調査を行い、患者との面接を基に双極性障害の発症から現在までの躁・うつ病相数や周期を後方視的に調査する。次に 4 週間連続記録した睡眠表および質問紙による調査を基に CRSWD のスクリーニングを行い、睡眠学会認定の専門医の診察により、症状評価を行い、International Classification of Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3) の診断基準に基づく CRSWD 及びその下位分類について確定診断を行うとともに、双極性障害の発現及びその後の病相経過と CRSWD 発現の経時的な関連について検討する。

次に CRSWD 合併の双極性障害患者に、年齢、性別をマッチさせた寛解期大うつ病性障害患者群に対しても双極性障害患者と同様の横断調査を実施し、2 群間での患者背景や概日リズム指標を比較検討する。双極性障害における表現型としての CRSWD の有無と概日リズム指標の障害との関連について明らかにする。

(2) 寛解期双極性障害の再発と CRSWD の縦断調査。上記横断研究で得られたデータを基に、下記基準を満たす患者を対象とし 48 週間の前向き調査を実施する。

選択基準： 18 歳～75 歳の双極性障害患者  
Montgomery Asberg Depression Rating

Scale (MADRS) 13 点未満、Young Mania Rating Scale (YMRS) 7 点未満の双極性障害寛解状態の患者。

除外基準： 双極性障害寛解期になって1ヶ月以内の者、 交代勤務従事者、 睡眠時無呼吸症候群またはレストレスレッグス症候群などの他の睡眠障害合併者（質問紙によるスクリーニング）、 アルコールまたは薬物依存の者、 認知症の診断を受けている者。

1 ヶ月毎に面接を行い、MADRAS 及び YMARS の双極性障害の症状評価と PSQI と睡眠日誌の連続記録による睡眠、概日リズムの評価を行う。MADRS13 点以上、YMARS7 点以上を双極性障害の病相再発とみなし、12 ヶ月間の縦断調査により、再発群と非再発群に分け、睡眠覚醒リズムの変化と病相再発の継時的な関係を検討し、概日リズム障害と双極性障害の再発やその重症度との関連について明らかにする。

#### 4. 研究成果

(1) 双極性障害患者における概日リズム睡眠・覚醒障害の合併率とその要因

東京医科大学病院メンタルヘルス科通院中の寛解期双極性障害患者 104 例を対象に、質問紙、4 週間以上の睡眠表の連続記録、睡眠専門医の面接をもとに概日リズム睡眠・覚醒障害 (Circadian Rhythm Sleep-wake Disorders:CRSWD) の合併率とその関連要因を検討した。104 例の寛解期双極性障害患者のうち 35 例 (32.4%) に CRSWD の合併を認めた。ロジスティック回帰分析の結果、若年発症および自殺の家族歴があることが CRSWD 合併の関連要因であることが示された。この結果は、双極性障害においては気分症状の寛解期においても CRSWD の合併が多く存在し、双極性障害と概日リズム障害に共通した生物学的基盤が存在している可能性を示唆した (Takaesu Y, et al. Plos One 2016)。

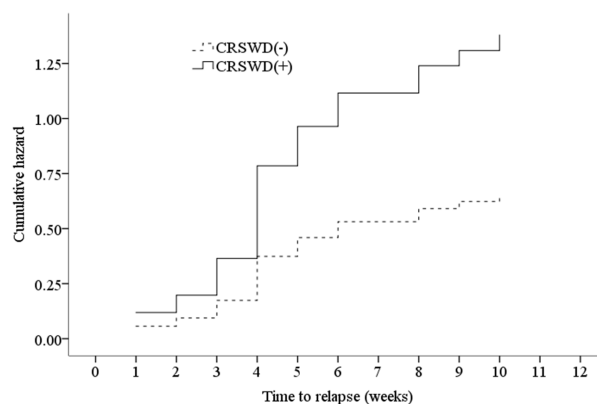
(2) 気分障害における双極性障害の診断関連要因としての概日リズム睡眠・覚醒障害

東京医科大学メンタルヘルス通院中の寛解期双極性障害患者 104 例と年齢・性別をマッチさせた寛解期うつ病性障害患者 73 例を対象に CRSWD の合併率の比較を行った。双極性障害患者における CRSWD の合併率はうつ病性障害における合併率と比較して有意に高かった。気分障害患者における双極性障害の診断予測因子 (若年発症、過去の気分エピソードの数、双極性障害家族歴、抗うつ薬による躁転、自傷行為歴) に加えて CRSWD の合併を独立変数としてロジスティック回帰分析を行った結果、CRSWD の合併は、抗うつ薬による躁転、過去の気分エピソード回数と同様に、寛解期気分障害における双極性障害の診断と有意に関連していた。この結果より、気分障害の臨床場面において概日リズム睡眠障害に着目することが、双極性障害の診断

の糸口になりうることを示された (Takaesu Y, et al. J Affect Disord 2017)。

(3) 双極性障害における再燃予測因子としての概日リズム睡眠・覚醒障害

104 例の寛解期双極性障害患者に対して 48 週間の前向き縦断調査を行い、CRSWD の双極性障害の病相再燃に与える影響を検討した。CRSWD 合併双極性障害群は、CRSWD 非合併群と比較して再燃までの期間が有意に長かった。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果 CRSWD の合併は寛解期双極性障害患者の再燃期間に関連する有意な要因であることが示された。この結果より、概日リズム障害は寛解期双極性障害患者の再燃予測因子であることが示され、これに注目した時間生物学的治療介入が双極性障害患者の再燃予防に有効である可能性が示された (Takaesu Y, et al. J Clin Psychiatry 2018)。



#### 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 4 件)

Takaesu Y. Circadian Rhythm in Bipolar Disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 Jun 5. doi: 10.1111/pcn.12688. (査読あり)

Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y & Inoue T : Circadian rhythm sleep-wake disorders predict shorter time to relapse of mood episodes in euthymic patients with bipolar disorder: a prospective 48-week study. *J Clin Psychiatry* 2018. doi: 10.4088/JCP.17m11565. (査読あり)

Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y & Inoue T: Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. *J*

Affect Disord 220:57-61, 2017. doi:  
10.1016/j.jad.2017.05.041. (査読あり)

Takaesu Y, Inoue Y, Murakoshi A, Komada Y, Otsuka A, Futenma K & Inoue T:  
Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders and Associated Factors in Euthymic patients with Bipolar Disorder. PLoS One 11(7): e0159578, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0159578. (査読あり)

〔学会発表〕(計 7件)

Takaesu Y. Circadian rhythm sleep-wake disorders predict shorter time to relapse of mood episodes in euthymic patients with bipolar disorder: a prospective 48-week study. World Sleep Congress, 2017

高江洲義和: 気分障害における睡眠障害を考える, 58回日本心身医学会総会, 2017

高江洲義和: 双極性障害の診断と治療における睡眠・覚醒リズム. 第113回日本精神神経学会学術総会, 2017

高江洲義和: 概日リズムと気分障害の関連性について. 第14回日本うつ病学会学術総会, 2017

高江洲義和: 概日リズム睡眠障害に着目した双極性障害の診断と治療. 第13回日本うつ病学会総会, 2016

高江洲義和, 井上雄一, 村越晶子, 普天間国博, 駒田陽子, 井上猛. 双極性障害患者における概日リズム睡眠障害の症状再燃に与える影響の検討, 第46回日本精神神経薬理学会年会, 2016

高江洲義和: 概日リズム睡眠障害に着目した双極性障害の診断と予後予測, 第26回日本臨床精神神経薬理学会, 2016

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高江洲 義和 (TAKAESU, Yoshikazu)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号: 90421015