

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15494

研究課題名(和文) 双極性障害における概日リズム障害と認知・社会機能障害の複合的相互関係の検討

研究課題名(英文) Relationships between circadian rhythm and cognitive function in patients with bipolar disorders

研究代表者

高江洲 義和 (Takaesu, Yoshikazu)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90421015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では気分障害における睡眠・覚醒リズム障害と気分症状、不眠症状、認知機能の関連を検討した。31例のうつ病患者と58例の双極性障害患者が本研究の対象となった。睡眠・覚醒リズムの評価にはアクチグラフィを用いて、認知機能の評価にはBACSを用いて検討を行った。うつ病患者群において睡眠・覚醒リズムの不規則性と認知機能の低下に有意な相関がみられた。双極性障害患者群においては睡眠・覚醒リズムの不規則性と不眠重症度に有意な相関がみられた。本研究結果から、気分障害患者における睡眠・覚醒リズム障害が不眠の重症度、気分症状、認知機能障害と関連していることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から、うつ病や双極性障害を含む気分障害の患者に疾患横断的に睡眠・覚醒リズム障害の併存がみられること、また、睡眠・覚醒リズム障害が認知機能や不眠、気分症状、社会機能障害に影響を与えていることが明らかとなった。この結果から睡眠・覚醒リズム障害を糸口とした気分障害の診断や重症度の評価の有用性が示された。また気分障害に併存する睡眠・覚醒リズム障害に焦点を当てた時間生物学的治療の有用性が示唆された。本研究結果は再燃・再発を繰り返す、認知・社会機能の低下が問題となる気分障害患者の病態解明や治療法の確立に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to assess the relationship between sleep-wake rhythm, mood symptoms, and social and cognitive function in patients with major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD). Thirty-one major depressive disorder patients and 58 bipolar disorder patients were enrolled in this study. In MDD group, there was a significant correlation between irregular sleep-wake rhythm assessed by actigraphy and cognitive function assessed by Brief Assessment of Cognitive in Schizophrenia. In BD group there was a significant correlation between irregular sleep-wake rhythm and subjective sleep quality assessed by insomnia severity index.

The results of this study suggested that irregularity of sleep-wake rhythm in patients with mood disorders (MDD and BD) were associated with deteriorated cognitive function, mood dysregulation, and severity of insomnia symptoms. Treatment focusing on sleep-wake rhythm could be effective in patients with MDD and BD.

研究分野：双極性障害

キーワード：双極性障害 うつ病 睡眠障害 概日リズム 睡眠・覚醒リズム障害 認知機能

1. 研究開始当初の背景

うつ病や双極性障害などの気分障害には高頻度に睡眠障害が合併す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が高率に合併することが報告されている。104 名のお気分症状の寛解基準を満たす双極性障害患者において 35 例 (33.7%) の概日リズム睡眠障害の合併が見られることを報告した (Takaesu Y et al: Plos One 2016)。また、うつ病と双極性障害における概日リズム睡眠障害合併率の比較では、双極性障害における概日リズム睡眠障害の合併率はうつ病における合併率より有意に高く (33.7% vs 9.6%, $p < 0.001$)。概日リズム障害は気分障害のなかでも、双極性障害の病態により特異的に関連していることが示されている (Takaesu et al: J Affect Disord 2017)。さらに、概日リズム障害の双極性障害の臨床経過に与える影響を縦断的に検討したところ、双極性障害患者の寛解期における概日リズム睡眠障害の合併はその後の病相再燃の予測因子になることを明らかにした (Takaesu et al: J Clin Psychiatry 2017 in press)。これらの研究結果より、概日リズム障害は双極性障害の病態に密接に関連しており、双極性障害患者の臨床経過の悪化に影響していることが考えられる。近年の研究では、双極性障害における概日リズム障害に焦点を当てた時間生物学的治療が双極性障害の病相再燃・再発予防効果を示しており、その重要性が認識されつつある (Takaesu et al: Psychiatry Clin Neurosciences 2018)。

うつ病や双極性障害のお気分障害の臨床経過において、再燃・再発を繰り返す度に認知機能の低下がみられ、長期経過においては認知機能の低下が社会機能の改善の妨げになっていると考えられている。精神科臨床現場においては、双極性障害の再燃・再発予防のみが治療目標ではなく、社会機能の改善も含めた回復が長期的な治療目標として定着しつつある。しかしながら、双極性障害において薬物療法で寛解状態を維持したとしても機能上の回復には到達しにくいことが示されている。したがって、双極性障害における回復を目指した治療を行う上では、気分障害の病相再燃・再発予防のみではなく、認知機能障害や社会機能障害に焦点を当てた研究が必要不可欠であると考えられる。近年の研究では双極性障害の生物学的な基盤の一つと考えられている概日リズム障害が認知機能や社会機能障害に寄与していることが示唆されている。

2. 研究の目的

うつ病や双極性障害などの気分障害は病相の再燃・再発を繰り返すことが認知機能を低下させ、やがては社会機能を低下させていることが指摘されている。しかしながら、これまで気分障害の長期的な認知機能の低下や社会機能の低下に対する詳細な検討や、その改善のための方策は十分な検討がなされていない。近年、概日リズム睡眠障害の合併が、気分障害の再燃・再発の予測因子となることや、認知・社会機能障害に影響を与えていることが示されており、気分障害の病態に概日リズム障害が密接に関連していることが示唆されている。しかしながら、気分患者の概日リズム障害と長期的な認知・社会機能障害との関連について生物学的、心理学的、社会的側面を同時に検討した臨床研究は存在しない。そこで本研究では、気分障害における概日リズム障害に着目し、認知機能障害や社会機能障害に与える複合的な相互関係を検討する。

3. 研究の方法

(1) 研究の方法

同意が得られ選択基準に該当した研究参加者のうち、気分障害の診断がついたのちに寛解した患者を対象に調査を実施する。研究参加者に自記式の質問紙の記入、認知機能検査の実施、アクチグラフィを 4 週間装着することを依頼する。これらの指標の取得は 1 回のみ実施する。取得データをもとに、気分障害の概日リズム指標、気分症状、認知機能、社会機能、生活の質 (Quality of life; QOL) 等、症状の経過について検討する。

(2) 対象

包含基準

外来に通院中のうつ病、双極性障害患者

研究参加に関して文書で同意の得られた 20 歳以上 75 歳以下の方

除外基準

双極性障害寛解期になって 1 カ月以内の患者

3 カ月以内の交代勤務従事者

睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群など他の睡眠障害合併者 (

アルコールまたは薬物依存者

認知症の診断を受けている者

重篤な身体疾患を合併している者

切迫した希死念慮を認めている者

(3) 評価方法及び評価項目

主要評価項目

概日リズム指標：4週間のアクチグラフィ連続記録

就床時刻、入眠時刻、中途覚醒時間、覚醒時刻、離床時刻のデータを取得する。

気分症状：日本語版 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS-J)

ヤング躁病評価尺度 (Young Mania Rating Scale; YMRS)

不眠重症度：不眠重症度調査票 (Insomnia Severity Index; ISI)

認知機能障害：統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (Japanese-language version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BACS-J)

社会機能障害：WHO Disability Assessment Schedule (WHO-DAS2.0)

自己記入式 Sheehan Disability Scale (SDISS) 日本語版

QOL: Euro Qol Dimension (EQ-5D)

4. 研究成果

(1) うつ病患者の睡眠・覚醒リズムと認知機能との関連の検討

2019年4月から2020年3月までの1年間に杏林大学病院の外来を受診したうつ病の患者31名を対象とした。客観的な睡眠覚醒の評価尺度であるアクチグラフィと認知機能の評価尺度である Brief Assessment of Cognitive in Schizophrenia (BACS) を用いて解析を行なった。アクチグラフィと BACS の相関はピアソンの積率相関係数を用いて解析した。対象者は、男性15名、女性16名で年齢は平均 51.1 ± 14.5 歳であった。うつ病患者においてアクチグラフィによる入眠時刻、離床時刻、睡眠の midpoint はそれぞれ BACS における言語流暢性 ($p=0.003$, $r=-0.57$, $p=0.025$, $r=-0.45$, and $p=0.004$, $r=-0.56$, respectively) とコンポジットスコア ($p=-0.03$, $r=-0.44$, $p=0.039$, $r=-0.42$, and $p=0.019$, $r=-0.47$, respectively) と負の相関が見られた。また、起床時刻の標準偏差、睡眠の midpoint の標準偏差は BACS における注意と処理速度 ($p=0.021$, $r=-0.46$ and $p=0.011$, $r=-0.50$, respectively) と有意な負の相関を認めた。うつ病患者において、睡眠覚醒リズムの後退化は BACS におけるコンポジットスコアや言語流暢性と関係しており、睡眠覚醒リズムの不規則化は BACS における注意と情報処理速度障害との関係していることが示された。

(2) 双極性障害患者における不眠重症度と睡眠・覚醒リズムの関連についての検討

2019年4月から2020年5月までの期間にA大学病院を受診した双極性障害患者58例を対象として研究を実施した。客観的な睡眠指標としてはアクチグラフィの2週間の連続記録の平均値を用いた。不眠重症度については自記式質問紙の Insomnia Severity Index (ISI) を用いた。両指標間における相関についてピアソンの積率相関係数を用いて検討した。対象者は男性29名、女性29名、年齢は平均 44.9 ± 14.8 歳であった。睡眠・覚醒リズムを示すアクチグラフィにおける入眠時刻 ($r=0.35$, $p=0.023$)、起床時刻 ($r=0.43$, $p=0.003$)、睡眠の midpoint 時刻 ($r=0.42$, $p=0.004$)、就床時刻の標準偏差 ($r=0.32$, $p=0.034$)、睡眠の midpoint 時刻の標準偏差 ($r=0.32$, $p=0.035$) と不眠の重症度を示す ISI との間には有意な正の相関がみられた。一方で、アクチグラフィにおける総睡眠時間 ($r=0.14$, $p=0.361$)、中途覚醒時間 ($r=0.22$, $p=0.147$)、睡眠効率 ($r=-0.25$, $p=0.097$) と ISI との間には有意な相関がみられなかった。本研究結果から、双極性障害における不眠の重症度と睡眠・覚醒リズムの後退化、不規則性が関連していることが示された。双極性患者に対して、睡眠覚醒リズムに焦点を当てた治療を行うことがその予後の改善に繋がることに期待したい。

< 引用文献 >

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* 2016 Jul 21;11(7):e0159578.

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* 2017;220:57-61.

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 Jan/Feb;79(1):17m11565.

Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018 Sep;72(9):673-682.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kanda Y, Takaesu Y, Kobayashi M, Komada Y, Futenma K, Okajima I, Watanabe K, Inoue Y.	4. 巻 81
2. 論文標題 Reliability and validity of the Japanese version of the Biological Rhythms Interview of assessment in neuropsychiatry-self report for delayed sleep-wake phase disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 288-293
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.sleep.2021.02.009	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 Takeshima M, Utsumi T, Aoki Y, Wang Z, Suzuki M, Okajima I, Watanabe N, Watanabe K, Takaesu Y.	4. 巻 74
2. 論文標題 Efficacy and safety of bright light therapy for manic and depressive symptoms in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 247-256
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.12976	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 高江洲義和	4. 巻 7
2. 論文標題 Psychiatric Lecture 病態 双極性障害における睡眠・覚醒リズム障害	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神科臨床Legato	6. 最初と最後の頁 152-156
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 高江洲義和	4. 巻 9
2. 論文標題 双極性障害の再発予測因子としての概日リズム睡眠・覚醒障害	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 DEPRESSION JOURNAL	6. 最初と最後の頁 26-27
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 高江洲義和	4. 巻 67
2. 論文標題 睡眠・覚醒リズム障害に着目した双極性障害の診断と治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 九州神経精神医学	6. 最初と最後の頁 3-8
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高江洲義和
2. 発表標題 双極性障害に対する多面的な治療 概日リズムをコントロールすることの有用性
3. 学会等名 第17回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高江洲義和
2. 発表標題 気分障害に併存する概日リズム睡眠・覚醒障害に対するアリピプラゾールの適用と限界
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 高江洲義和
2. 発表標題 双極性障害に併存する睡眠・覚醒リズム障害の診断と治療を考える
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

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------