

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03578

研究課題名（和文）睡眠状態誤認の病態解明を通じた難治性不眠症の診断治療アプローチに関する研究

研究課題名（英文）Research on diagnostic and treatment approach of intractable insomnia through elucidation of the pathophysiology of sleep state misperception

研究代表者

三島 和夫（Mishima, Kazuo）

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40239223

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,060,000円

研究成果の概要（和文）：慢性不眠症の睡眠状態誤認のリスク要因分析を行った。治療抵抗性の慢性不眠症患者31名（平均年齢63.2歳）、健康対照群42名（59.6歳）を対象に、睡眠日誌とアクチグラフMTNの同時記録、日中機能障害の評価を行った。不眠症群は対照群に比較して、主観的総睡眠時間は62分短く、中途覚醒時間は39分長く、睡眠潜時を28分長く報告した。不眠症群の総就床時間は有意に延長していた（45分間）。不眠症群では有意に日中機能障害が不良であった。不眠症群では、就床時間が長いほど、就床時刻が早いほど、睡眠状態誤認が大きかった。以上の結果から、不眠症群での睡眠状態誤認の存在と、就床行動との関連が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性不眠症の治療抵抗要因の中で最も対応に困窮するのが睡眠状態誤認（Sleep state misperception; SSM）である。SSMは客観的睡眠が改善しているにも関わらず主観的な睡眠評価が低く留まる病態像で、薬物療法が奏功せず難治性である。睡眠薬の多剤併用・長期投与に陥る主な原因一つであり、その抑止の観点からもSSMのリスク要因分析、臨床診断および治療法の開発が求められている。本研究の成果は不眠症に対する認知行動療法の主要コンポーネントである睡眠制限法の理論的根拠とも合致した所見であり、睡眠薬の適正使用の推進にも寄与する。

研究成果の概要（英文）：A risk factor analysis of sleep state misperception in chronic insomnia was conducted. Thirty-one patients with treatment-resistant chronic insomnia (mean age 63.2 years) and 42 healthy controls (59.6 years) were simultaneously recorded in a sleep diary and actigraph MTN and evaluated for daytime functional impairment. The insomnia group reported 62 minutes less subjective total sleep time, 39 minutes longer wake time after sleep onset, and 28 minutes longer sleep latency than the control group. The insomnia group had a significantly longer total bedtime (45 minutes). The insomnia group had significantly poorer daytime dysfunction. In the insomnia group, the longer the time-in-bed and the earlier the bedtime, the greater the sleep state misperception. These results indicate that the presence of sleep state misperception in the insomnia group is associated with bedtime behavior.

研究分野：精神医学

キーワード：不眠症 睡眠状態誤認 認知行動療法

## 1. 研究開始当初の背景

慢性不眠症のパラドックスの一つが、自覚的重症度や睡眠薬に対する心理的依存（執着）の大きさが客観的睡眠パラメーターと相関しない点で、その代表的な病態が睡眠状態誤認（Sleep state misperception; SSM）である。SSMは主観的および客観的睡眠パラメーター間に乖離が生じることを特徴する状態像で、睡眠障害の国際診断分類においても慢性不眠症の奇妙かつ頻度の高い症状・病型として取り上げられている。

SSMが臨床で問題となるのは、1) 患者の陳述（主観評価）を診断根拠とすることが多い不眠診療では患者・医療者側ともに重症度を過大評価する傾向が大きい；2) その結果として、睡眠薬や催眠鎮静系抗うつ薬などの過量投与、多剤併用、長期投与に陥りやすい；3) 薬物の持ち越し効果による眠気や注意・認知機能の低下により、不眠症の治療の真のエンドポイントである日中機能（認知・社会機能、QOL）の回復を妨げる要因になっている、などが挙げられる。SSMは、診療報酬改定で処方箋料等の減算対象となった多剤併用・長期投与に陥る主な原因の一つであり、その抑止の観点からも実地臨床で展開可能な臨床診断法と治療法の開発が求められている。

## 2. 研究の目的

本研究では、慢性不眠症の治療抵抗要因の中で最も対応に困窮する睡眠状態誤認のリスク要因分析を行う。SSMの病態生理は未だ全く不明である。1) 入眠潜時および中途覚醒の過大評価には認知的過覚醒（不安・抑うつ）が、2) 総睡眠時間の過小評価には時間認知（インターバルタイマー）の機能低下が関与し、これらが3) 睡眠に対する非機能的信念を惹起して長時間就床や睡眠薬への執着など不眠症を悪化させる睡眠習慣を招く、などの仮説が提起されているが実証的な研究はほとんどない。SSMの病態に関して一致した研究結果が得られず頓挫している最大の原因は、1) 普段の就寝環境での睡眠データが得られていない（第一夜、二夜効果が除外できていない）、2) 慢性不眠症におけるSSMの動揺性（日間変動）が捉えられていないことにある。国際診断基準上は週に3日以上の主観的不眠+日中機能障害の存在を持って不眠症と診断することになっているが、SSMの強い患者ではとりわけ症状の日間変動が大きく、まさにこの予見不能性こそが不眠症状に対する不安と過大評価を惹起する要因となっている。従来のように非日常就寝環境である脳波室内で、長くても連続2、3夜程度の睡眠ポリグラフ検査を行う研究手法ではSSMの臨床特徴を捉え、リスク分析を行うための質のよいデータは採取できない。そこで本研究ではePRO(electric patient reported outcomes)およびアクチグラフを用いて普段の就寝環境での主観的および客観的睡眠状態を連続夜にわたって測定した。

## 3. 研究の方法

### ・対象者

不眠症群として、睡眠障害の専門外来へ通院中の原発性不眠症と診断され、かつ薬物療法を3ヶ月以上受けても症状が残存する人を対象として、35歳～79歳の31名（平均年齢63.2歳、男性6名）が研究に参加した。参加者は、口頭と文書で研究の目的と内容について十分に説明を受け、自発的な参加に同意した。また対照群として、チラシ、ポスター、インターネット等を通じて被験者募集に応じた地域在住の35歳～74歳の42名（平均年齢59.6歳、男性16名）が研究に参加した。全ての参加者はWeb上での研究説明を読み書面で同意した。睡眠薬（市販薬を含む）を内服しておらず、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)による原発性不眠症を含めた精神疾患の診断をされていない事が確認された。

### ・研究方法

#### 客観的睡眠パラメータ

腰部装着型アクチグラフであるMTN240(アコーズ社製)を使用し記録した。小型で軽量の直径27mm大のボタン型の装置であり、内蔵の3軸加速度センサー(静電容量センサー)により活動量を記録する。一定以上の加速度を検知し2分間の間に閾値を超えた回数を記録する。記録された活動量からアクチグラフの活動量データから固有の解析アルゴリズムを用いて、客観的総睡眠時間(oj-TST)、客観的睡眠潜時(oj-SOL)、客観的中途覚醒時間(oj-WASO)を算出した。アルゴリズムは先行研究にてPSGとの比較により妥当性を確認されている[中崎先生の論文]。

#### 主観的睡眠パラメータ

睡眠日誌への日々の記録を行った。起床時に直前の睡眠に関する①消灯時刻②入眠潜時③中途覚醒時間の合計時間④最終覚醒時刻⑤起床時刻を記録した。客観的睡眠パラメータに対応する、

主観的睡眠パラメータ (sj-TST、sj-SOL、sj-WASO、TIB) を睡眠日誌データからそれぞれ算出した。

睡眠記録は任意の 14 日間とし、睡眠医療プラットフォームでの睡眠日誌とアクチグラフでの同時記録を行った。睡眠日誌の記載が無い場合やアクチグラフが正しく動作していないと判断された場合(夜間にアクチグラフが一度も加速度を検出していない場合)は、その日を計算から除外した。睡眠日誌から消灯時刻、離床時刻、及びその差異である在床時間を算出した。SSM の程度を表す指標として各睡眠パラメータの主観と客観の差異を  $\Delta$ TST (sj-TST-oj-TST)、 $\Delta$ SOL (sj-SOL-oj-SOL)、 $\Delta$ WASO (sj-WASO-oj-WASO) として算出した。各パラメータに関して、不眠症群と対照群の比較をするとともに就床行動と睡眠パラメータ、日中機能障害との関連を調べた。

睡眠及び日中機能障害

自記式質問紙を使用し、①デモグラフィックデータ (年齢、性別)、②睡眠障害簡易スクリーニング、③病歴、④不眠 (アテネ不眠尺度 [AIS]) ⑤日中機能障害 (Sheehan Disability Scale [SDISS]) ⑦睡眠状態 (ピッツバーグ睡眠質問票 [PSQI]) を収集した。

統計解析

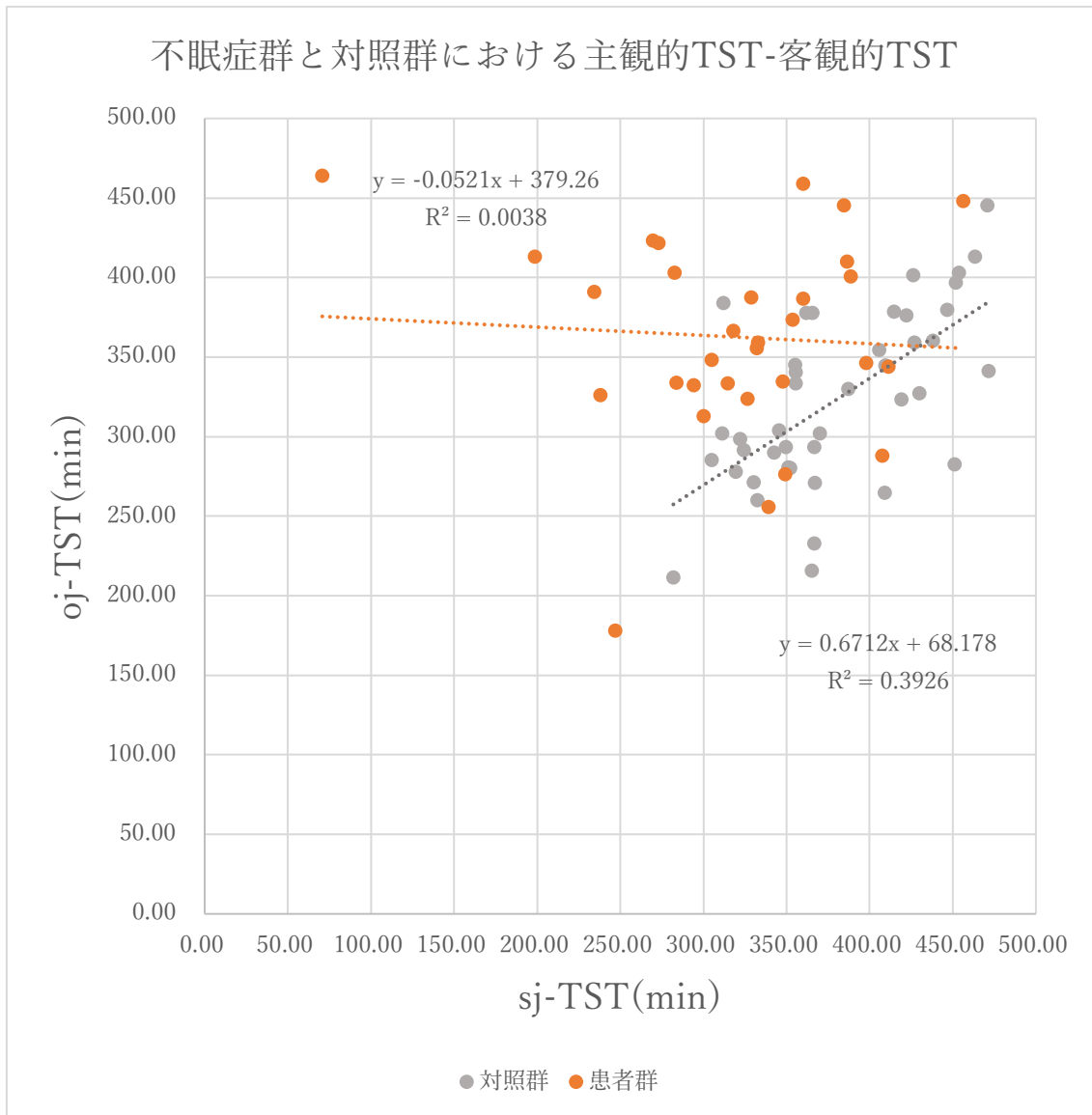
患者群と不眠症群の各睡眠パラメータをスチューデントの T 検定を用いて比較した。解析値は平均 $\pm$ SD で表した。また 2 群に対して就床行動と睡眠パラメータの関連性を調べるためそれぞれ相関分析を用いて相関性を検討した。統計的有意性は  $P < .05$  とした。データの解析には SPSS 28.0 を使用した。

#### 4. 研究成果

サンプルのデモグラフィックデータは表 1 の通りである。不眠症群は平均年齢約 63 歳で約 20% が男性であった。一方で健常者群は平均年齢約 60 歳で 38% が男性であった。年齢と性別の比率には有意差を認めなかった。

表 1

	不眠症群		対照群		P
	平均値	SD	平均値	SD	
n(人)	31		42		
年齢(歳)	63.2	11.7	59.6	9.4	0.146
男性	19.40%		38.10%		0.085
sj-TST(分)	319.0	74.3	381.0	51.5	<0.001
sj-WASO(分)	49.6	52.5	10.4	13.3	<0.001
sj-SL(分)	40.9	33.0	13.2	8.5	<0.001
oj-TST(分)	362.6	63.0	323.9	55.1	0.007
oj-WASO(分)	76.9	42.9	71.2	39.6	0.561
oj-SL(分)	16.0	9.8	19.3	12.1	0.219
$\Delta$ TST	-43.7	100.3	57.1	46.2	<0.001
$\Delta$ WASO	-27.3	52.7	-60.8	40.7	0.003
$\Delta$ SL	24.8	35.1	-6.2	12.9	<0.001
消灯時刻	23:15	70.7	23:48	60.8	0.037
離床時刻	7:03	62.9	6:50	62.6	0.304
TIB(分)	467.5	65.1	422.8	51.9	0.002
AIS	9.0	5.2	5.0	3.8	<0.001
SDISS	8.1	6.1	3.9	4.7	0.003
PSQI	11.3	6.6	5.5	3.2	<0.001



#### 1) 睡眠パラメータの比較

不眠症群と対照群の間で睡眠パラメータを比較した。不眠症群は対照群に比較して、sj-TSTは62分短く ( $p < 0.001$ )、sj-WASOは39分長く ( $p < 0.001$ )、sj-SOLを28分長く報告していた ( $p < 0.001$ )。一方で不眠症群は対照群に対して、oj-TSTは39分長く ( $p = 0.007$ )、oj-WASO ( $p = 0.561$ )、oj-SL ( $p = 0.219$ )は有意な差を認めなかった。不眠症群では対照群に対して、 $\Delta$ TSTが有意に短く(101分、 $p < 0.001$ )、 $\Delta$ WASO(34分、 $p = 0.003$ )、 $\Delta$ SOL(31分、 $p < 0.001$ )はそれぞれ有意に長く、睡眠状態をより悪く認識していることが明らかになった。

#### 2) 就床行動の比較

不眠症群と対照群の間で就床行動を比較した。不眠症群は対照群に比較して、就床時刻が有意に早かったが(33分、 $p = 0.037$ )、起床時刻は両群間で差を認めず( $p = 0.304$ )、その結果、総就床時間(Time in Bed; TIB)は有意に延長していた(45分間、 $p = 0.002$ )。

#### 3) 睡眠および日中機能障害

不眠症群と対照群の間で睡眠および日中機能障害を比較した。不眠症群は対照群に比較して、AIS(9.0 vs. 5.0点、 $p < 0.001$ )、SDISS(8.1 vs. 3.9点、 $p = 0.003$ )、PSQI(11.3 vs. 5.5点、 $p < 0.001$ )と、全ての尺度で有意に睡眠および日中機能障害が不良であった。

#### 4) 睡眠時間の認知

sj-TST と oj-TST 間の相関関係を調べた結果、対照群 ( $R=0.627$ ,  $p<0.001$ ) では強い有意な正の相関を認めた一方で、不眠症群では全く相関を認めなかった ( $R=-0.061$ ,  $p=0.743$ )。すなわち睡眠時間を正しく認知できていないことが示唆された。

#### 5) 就床行動と SSM との関連

不眠症群と対照群において就床行動と SSM との関連を検討した。不眠症群では、TIB と  $\Delta$ TST との間に負の相関を認めた ( $R=-0.428$ ,  $p=0.016$ )。すなわち就床時間が長いほど主観的および客観的 TST の解離が大きくなっていた。一方、対照群では両者間の有意な相関は認められなかった ( $R=0.028$ ,  $p=0.859$ )。

不眠症群では、就床時刻と  $\Delta$ TST との間に正の相関を認めた ( $R=0.375$ ,  $p=0.038$ )。すなわち就床時刻が早いほど睡眠時間を過小評価しやすい傾向を認めた。一方、対照群では両者間の有意な相関は認められなかった ( $R=-0.049$ ,  $p=0.757$ )。

#### 考察

不眠症群と対照群を比較した結果、主観的な TST、WASO、SOL に関しては有意な差を示した一方で、対応する客観的睡眠パラメータでは WASO と SL では有意差を認めず、TST はむしろ不眠症群の方が有意に延長していた。TIB も不眠症で有意に大きく、客観的 TST の延長は TIB が長い事との関連が示唆された。この事は不眠症患者が健常者と比較して長い睡眠を目的としてより長くベッドに滞在しようとするなど就床行動が変化していることを示していると考えられる。同時にこれはアクチグラフの機械的特性としてサイレントアウェイクを睡眠と判別困難であることから、実際の睡眠状態よりも過大評価している可能性がある。先行研究において PSG 検査との妥当性を評価しているが、被検者の疾患特性などの影響から乖離している可能性は否定できない。

不眠症群は客観的睡眠パラメータからだけでは対照群に対する相対的な不眠傾向を指摘することができなかった。これは不眠症の診断において PSG 等の睡眠測定機器を用いて計測される客観的睡眠パラメータ自体が診断に直接用いない事とも整合する。図 1 において主観的 TST と客観的 TST の間の相関性が対照群にのみ認められ、不眠症群では相関性が失われている事は、不眠症群が睡眠状態を誤認する強い傾向を有している事を直接示していると考えられる。睡眠状態の誤認は社会認知障害の現れと報告されている。薬物療法の奏功しない治療抵抗性不眠症患者を対象とした調査であったため、同様の社会認知障害が認められることは妥当と考えられる。ベッド滞在時間の長さは両群の睡眠パラメータの一部への影響が認められた。特に不眠症群においては  $\Delta$ TST と負の相関を持ち、言い換えるとベッドに長く滞在するほど TST の過小評価の程度が大きくなる傾向が示された。TIB は消灯時刻と離床時刻の差であるが、特に消灯時刻が早まるほど睡眠パラメータが悪化する傾向を認め、この傾向は不眠症群においてより明瞭であった。したがって単純に就床時刻が早いほど睡眠が悪化するだけではなく、睡眠に不安がある事などにより就床行動が変化している可能性を示唆する。本研究では因果関係を指摘する事は出来なかったが、これは CBTi における睡眠衛生の指導の要点の一つである、睡眠制限や睡眠圧縮と合致する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Enomoto Minori, Kitamura Shingo, Tachimori Hisateru, Takeshima Masahiro, Mishima Kazuo	4. 巻 62
2. 論文標題 Long-term use of hypnotics: Analysis of trends and risk factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Hospital Psychiatry	6. 最初と最後の頁 49 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.genhosppsy.2019.11.008	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 Inada Ken, Enomoto Minori, Yamato Kentaro, Marumoto Tatsuro, Takeshima Masahiro, Mishima Kazuo	4. 巻 281
2. 論文標題 Effect of residual insomnia and use of hypnotics on relapse of depression: a retrospective cohort study using a health insurance claims database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 539 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2020.12.040	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 Motomura Yuki, Katsunuma Ruri, Ayabe Naoko, Oba Kentaro, Terasawa Yuri, Kitamura Shingo, Moriguchi Yoshiya, Hida Akiko, Kamei Yuichi, Mishima Kazuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Decreased activity in the reward network of chronic insomnia patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79989-2	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 Enomoto Minori, Kitamura Shingo, Tachimori Hisateru, Takeshima Masahiro, Mishima Kazuo	4. 巻 62
2. 論文標題 Long-term use of hypnotics: Analysis of trends and risk factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Hospital Psychiatry	6. 最初と最後の頁 49 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.genhosppsy.2019.11.008	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 Inada Ken, Enomoto Minori, Yamato Kentaro, Marumoto Tatsuro, Takeshima Masahiro, Mishima Kazuo	4. 巻 281
2. 論文標題 Effect of residual insomnia and use of hypnotics on relapse of depression: a retrospective cohort study using a health insurance claims database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 539 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2020.12.040	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 Motomura Yuki, Katsunuma Ruri, Ayabe Naoko, Oba Kentaro, Terasawa Yuri, Kitamura Shingo, Moriguchi Yoshiya, Hida Akiko, Kamei Yuichi, Mishima Kazuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Decreased activity in the reward network of chronic insomnia patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79989-2	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 Itoh Yu, Takeshima Masahiro, Kaneita Yoshitaka, Uchimura Naohisa, Inoue Yuichi, Honda Makoto, Yamadera Wataru, Watanabe Norio, Kitamura Shingo, Okajima Isa, Ayabe Naoko, Nomura Kyoko, Mishima Kazuo	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Associations Between the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami and the Sleep and Mental Health of Japanese People: A 3-Wave Repeated Survey	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature and Science of Sleep	6. 最初と最後の頁 61 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/nss.S338095	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	榎本 みのり (Enomoto Minori) (60415578)	東京工科大学・医療保健学部・講師  (32692)	

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	竹島 正浩  (Takeshima Masahiro)  (60778736)	秋田大学・医学部附属病院・講師     (11401)	

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