

平成 22 年 6 月 20 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008 年 ～ 2009 年

課題番号：20830145

研究課題名（和文） 不眠症に対する認知行動療法プログラムの治療効果と反応予測に関する研究

研究課題名（英文） The Effect of cognitive behavior therapy for insomnia and prediction of response to the treatment.

研究代表者

岡島 義（OKAJIMA ISA）

財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：50509867

## 研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、わが国における慢性不眠症に対して、欧米で積極的に導入が進められている認知行動療法を実施し、その効果を明らかにすることであった。本研究では、(1) 不眠とうつの関連性を調べるための縦断的調査、(2) 慢性不眠症に対する認知行動療法（CBT-I）に関するメタ分析、(3) 睡眠薬長期服用中の慢性不眠症患者に対するCBT-Iの実施を行った。その結果、(1) 不眠の慢性化がうつの発症・継続のリスク要因になること、(2) 慢性不眠症に対してCBT-Iが有効であること、(3) CBT-Iは睡眠薬を減量しても不眠症状と抑うつ症状の軽減をもたらすことが明らかとなった。

## 研究成果の概要（英文）：

The aims of this study were to conduct cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) by which the effect has been clarified in western countries, and to examine the efficacy of the treatment in Japan. In this study, (1) a community based longitudinal study of relationship between insomnia and depression, (2) meta-analysis of standard CBT-I for chronic insomnia, and (3) effectiveness of CBT-I on patients with hypnotics-dependent chronic insomnia were examined. These results suggested that (1) the new appearance and continued existence of depression at the follow-up were related to the persistent insomnia, (2) standard CBT-I was the effective treatment for chronic insomnia, and (3) conducting CBT-I decreased insomnia and depressive symptoms, despite reducing the amount of the hypnotics.

## 交付決定額

（金額単位：円）

|         | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2008 年度 | 1,370,000 | 411,000 | 1,781,000 |
| 2009 年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 総計      | 2,570,000 | 771,000 | 3,341,000 |

研究分野：心理学

科研費の分科・細目：臨床心理学

キーワード：不眠症，認知行動療法，メタ分析，抑うつ，縦断的調査，睡眠薬

## 1. 研究開始当初の背景

睡眠障害の中でも不眠症は有病率の高い疾患であり、一般人口のうち21%~36%が一過性もしくは慢性の不眠症であることが報告されている (Ancoli-Israel & Roth: Sleep 22 (suppl 2); S347-S353, 1999; Kim et al.: Sleep 23; 41-47, 2000)。また、不眠はうつ病の発症・再発の関連要因であることが指摘されている (Buysse et al.: Sleep 31; 473-480, 2008)。しかしながら、治療を受けている人はその2~3割に過ぎず、しかもその内容はあきらかに睡眠薬に偏っている (Ohayon & Caulet: Can J Psychiatry 41; 457-464, 1996)。さらに、欧米で積極的に導入が進められている認知行動療法の効果に関する系統的な研究は、未だわが国では行われていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、(1) 我が国における不眠とうつの関連性、(2) 慢性不眠症に対する認知行動療法 (CBT-I) の有効性、(3) 睡眠薬長期服用中の慢性不眠症患者に対する CBT-I の有効性について検討した。

## 3. 研究の方法

(1) 地域住民を対象に2年間の縦断調査を行った。調査は2回実施し、各調査では、人口統計学的変数 (性別、年齢など)、不眠症状尺度 (PSQI) と抑うつ症状尺度 (CES-D12 項目版) を実施した。両調査に回答が得られた1577名 (回収率56%, 男性683名, 女性894名, 平均年齢: 58.6±16.1歳) を分析対象とした。

(2) 論文検索サイト (PsycInfo, Medline) を用いて、これまでに刊行された慢性不眠症患者に対する standard CBT-I (睡眠衛生, 睡眠スケジュール法, リラクゼーション, 認知療法) に関する論文を検索し、無作為化抽出比較試験 (RCT) を実施している14論文を抽出し、メタ分析を行った。

(3) 睡眠薬を長期服用しているにもかかわらず、症状が改善しない慢性不眠症患者12名 (男性3名, 女性9名, 平均年齢51.82±14.23歳, 平均不眠持続期間6.7年, 平均睡眠薬服用年数4.1年) に対して CBT-I を実施した。CBT-I は1回50分, 合計6~8セッション実施し、治療前, 治療後, 1ヶ月後フォローアップ時に睡眠日誌, PSQI, 不眠重症度尺度

(AIS), 抑うつ症状尺度 (SDS) を実施した。

## 4. 研究成果

(1) ロジスティック回帰分析の結果, 1回目調査時の不眠 (PSQI ≥ 6) の存在は, 2年後のうつ (CES-D ≥ 12) の存在リスクを2倍に高めること (Table 1), 不眠の持続は, 2年後のうつの発症, 継続のリスクをそれぞれ7倍, 3倍に高めること (Table 2) が分かった。また, 不眠症状の中でも, 睡眠の質 (OR = 1.6), 入眠困難 (OR = 1.2), 睡眠困難 (OR = 1.3), 睡眠薬の使用 (OR = 1.2), 日中の機能障害 (OR = 1.8) が2年後のうつ状態と関連していることが分かった。さらに, ROC 曲線を用いて, ベースライン時の不眠得点が7.5点以上の地域住民は, 不眠が慢性化しやすいことを明らかにした。

Table 1. Logistic regression analysis on the associated factors for the existence of depression (CES-D≥12) at the follow-up among the descriptive variables

| At the baseline            | Total sample | Positive for Depression at the follow-up (%) | Univariate relative risk (95%CI) <sup>a</sup> | p      | Multivariate relative risk (95%CI) | p      |
|----------------------------|--------------|--|---|--------|------------------------------------|--------|
| Gender                     |              |  |   |        |                                    |        |
| Male                       | 664          | 148 (22.3)                                   |   |        |                                    |        |
| Female                     | 871          | 224 (25.7)                                   |   | ns     |                                    | ns     |
| Age <sup>b</sup>           |              |  |   |        |                                    |        |
| <60                        | 666          | 169 (25.4)                                   |   |        |                                    |        |
| ≥60                        | 868          | 203 (23.4)                                   |   | ns     |                                    | ns     |
| Disease currently treated  |              |  |   |        |                                    |        |
| No                         | 933          | 218 (23.4)                                   |   |        |                                    |        |
| Yes                        | 602          | 154 (25.6)                                   |   | ns     |                                    | ns     |
| Habitual alcohol ingestion |              |  |   |        |                                    |        |
| No                         | 955          | 225 (23.6)                                   |   |        |                                    |        |
| Yes                        | 563          | 243 (43.2)                                   |   | ns     |                                    | ns     |
| Smoking habit              |              |  |   |        |                                    |        |
| No                         | 1247         | 288 (23.1)                                   |   |        |                                    |        |
| Yes                        | 272          | 79 (29.0)                                    | 1.4 (1.0-1.8)                                 | =0.04  |                                    | ns     |
| Living alone               |              |  |   |        |                                    |        |
| No                         | 1493         | 348 (24.0)                                   |   |        |                                    |        |
| Yes                        | 66           | 22 (34.4)                                    |   | ns     |                                    | ns     |
| CES-D                      |              |  |   |        |                                    |        |
| <12                        | 1131         | 168 (14.9)                                   |   |        |                                    |        |
| ≥12                        | 320          | 180 (56.3)                                   | 7.4 (5.6-9.7)                                 | <0.001 | 6.0 (4.4-8.0)                      | <0.001 |
| PSQI                       |              |  |   |        |                                    |        |
| <6                         | 1052         | 188 (17.9)                                   |   |        |                                    |        |
| ≥6                         | 376          | 160 (42.6)                                   | 3.4 (2.6-4.4)                                 | <0.001 | 2.1 (1.5-2.8)                      | <0.001 |

CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Scale. PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index.

<sup>a</sup> Relative risks approximated with odds ratios. CI denotes confidence intervals.

<sup>b</sup> The age category was divided at the median age (= 60 years old).

本研究は、わが国において不眠がその後のうつ状態のリスク要因となることを明らかにした初めての研究であるだけでなく、不眠症状別の影響、および不眠の慢性化による影響を明らかにしたところに意義がある。また、慢性化のカットオフ得点の算出は、うつの発症、再発予防の観点からも重要な成果といえる。

Table 2. Associated risk for the new appearance of depression at the follow-up or the repeated existence of the symptom at two surveys in relation to the variations of insomnia course pattern categories

|  | Insomnia course pattern categories <sup>b</sup> |                         |                         |                         |
|--|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|  | i-category 1<br>(n=762)                         | i-category 2<br>(n=117) | i-category 3<br>(n=128) | i-category 4<br>(n=171) |
| New appearance of depressive Symptom at follow-up (n, %) | 48 (6.3)  | 39 (33.3)               | 10 (7.8)                | 29 (17.0)               |
| Unadjusted odds ratio (95% CI)                           | —   | 10.1*<br>(6.0-16.8)     | 1.8<br>(0.9-3.7)        | 6.3*<br>(3.6-10.9)      |
| Adjusted odds ratio <sup>a</sup> (95% CI)                | —   | 10.0*<br>(5.9-16.7)     | 1.8<br>(0.9-3.7)        | 7.0*<br>(3.9-12.2)      |
| Repeated existence of depressive symptom (n, %)          | 40 (5.3)  | 16 (13.7)               | 16 (12.5)               | 54 (31.6)               |
| Unadjusted odds ratio (95% CI)                           | —   | 2.3<br>(1.0-5.9)        | 0.7<br>(0.4-1.6)        | 2.8*<br>(1.5-5.4)       |
| Adjusted odds ratio (95% CI)                             | —   | 2.5<br>(0.9-6.8)        | 0.7<br>(0.3-1.6)        | 3.3*<br>(1.6-6.6)       |

\* p < 0.001

<sup>a</sup> Odds ratio adjusted for the factors including gender, age, disease currently treated, habitual alcohol ingestion, smoking habit, and living alone with i-category 1 as the reference. CI denotes confidence intervals.

<sup>b</sup> i-category 1; the category without insomnia symptom at both surveys, i-category 2; the category in which subjects did not have insomnia symptom at the baseline but had the symptom at the follow-up, i-category 3; the category in which subjects had insomnia symptom at baseline but did not have the symptom at the follow-up, i-category 4; the category with insomnia symptom at both surveys.

(2) 治療前後の比較, および統制群との比較のいずれにおいても, 主観的(睡眠日誌), 客観的(ポリソムノグラム, アクチグラフ)な睡眠指標(例えば, 入眠潜時, 中途覚醒時間, 睡眠効率など)に対するCBT-Iの改善効果は高いことが分かった。また, その効果は治療後も維持されることが明らかとなった。さらに, 自記式尺度による自覚的な不眠感や重症度, 抑うつ症状の改善にも有効であることが明らかとなった。しかしながら, 睡眠指標の結果には, 公開バイアス(publication bias: File-drawer studies > Fail-safe index)の可能性が残されていることも明らかとなった(Table 3,4)。

Table 3. Effect size of CBT-I vs. control groups at the end of treatment for sleep variables

| Outcomes                               | k  | d     | 95% CI    | File-drawer studies (k) | Fail-safe index (p = .05) |
|--|----|-------|-----------|-------------------------|---------------------------|
| Subjective evaluation on sleep diaries |    |       |           |                         |                           |
| SOL                                    | 10 | 0.44* | 0.26-0.61 | 60                      | 56.00                     |
| TST                                    | 13 | -0.00 | 0.16-0.17 | 75                      | -12.93                    |
| TWT                                    | 5  | 0.59* | 0.29-0.85 | 35                      | 17.28                     |
| <u>WASO</u>                            | 10 | 0.75* | 0.54-0.89 | 60                      | 256.35                    |
| <u>EMA</u>                             | 4  | 1.09* | 0.73-1.24 | 30                      | 54.50                     |
| TIB                                    | 3  | 0.71* | 0.36-0.99 | 25                      | 16.82                     |
| SE                                     | 12 | 0.86* | 0.66-0.95 | 70                      | 410.58                    |
| Objective measures on PSG and/or ACT   |    |       |           |                         |                           |
| SOL                                    | 5  | 0.24  | 0.01-0.46 | 35                      | 14.62                     |
| TST                                    | 10 | 0.13  | 0.06-0.31 | 60                      | 7.74                      |
| TWT                                    | 3  | 0.73* | 0.25-1.11 | 25                      | 12.38                     |
| <u>WASO</u>                            | 7  | 0.42* | 0.21-0.61 | 45                      | 50.25                     |
| <u>SE</u>                              | 10 | 0.53* | 0.34-0.69 | 60                      | 142.69                    |

Notes. CBT-I=cognitive behavioral therapy for insomnia. d=Cohen's effect size (1988). Tx=treatment. k=number of studies. CTL=control. CI=confidence interval. PSG=Polysomnogram. ACT=Actigraphic evaluation. SOL=sleep onset latency. TST=total sleep time. TWT=total wake time. WASO=wake after sleep onset. EMA=early morning awakening. TIB=time in bed. SE=sleep efficiency.

An underline indicates that the value of file-drawer studies was larger than that of fail-safe index.

\*p < .05

Table 4. Effect sizes of CBT-I for self-rating measures

| Outcomes                              | k | d     | 95% CI    | File-drawer studies (k) | Fail-safe index (p = .05) |
|---------------------------------------|---|-------|-----------|-------------------------|---------------------------|
| Baseline to end of treatment          |   |       |           |                         |                           |
| <u>Insomnia index</u>                 | 5 | 0.94* | 0.68-1.06 | 35                      | 105.28                    |
| <u>PSQI</u>                           | 3 | 0.83* | 0.56-1.00 | 25                      | 33.41                     |
| ISQ                                   | 2 | 1.28* | 0.75-1.46 | 20                      | 17.96                     |
| <u>Psychological index</u>            | 5 | 1.03* | 0.68-1.19 | 35                      | 46.63                     |
| BDI                                   | 3 | 0.56* | 0.18-0.88 | 25                      | 1.90                      |
| <u>DBAS</u>                           | 4 | 1.17* | 0.76-1.31 | 30                      | 102.62                    |
| Baseline to follow-up                 |   |       |           |                         |                           |
| <u>Insomnia index</u>                 | 4 | 1.13* | 0.82-1.21 | 30                      | 70.78                     |
| <u>PSQI</u>                           | 3 | 1.13* | 0.81-1.22 | 25                      | 56.90                     |
| <u>Psychological index</u>            | 5 | 0.88* | 0.51-1.12 | 35                      | 71.95                     |
| BDI                                   | 3 | 0.55* | 0.26-0.81 | 25                      | 13.41                     |
| <u>DBAS</u>                           | 4 | 1.09* | 0.75-1.21 | 30                      | 83.44                     |
| CBT-I vs. CTL at the end of treatment |   |       |           |                         |                           |
| <u>Insomnia index</u>                 | 5 | 0.93* | 0.67-1.06 | 35                      | 94.14                     |
| <u>PSQI</u>                           | 3 | 0.48* | 0.23-0.71 | 25                      | 12.33                     |
| ISQ                                   | 2 | 2.16* | 1.53-2.78 | 20                      | 34.51                     |
| <u>Psychological index</u>            | 7 | 0.71* | 0.51-0.86 | 45                      | 193.67                    |
| BDI                                   | 3 | 1.30* | 0.81-1.43 | 25                      | 30.18                     |
| <u>DBAS</u>                           | 4 | 1.04* | 0.68-1.21 | 30                      | 57.02                     |
| CBT-I vs. CTL on follow-up            |   |       |           |                         |                           |
| <u>PSQI</u>                           | 2 | 0.77* | 0.48-0.97 | 20                      | 16.97                     |
| <u>DBAS</u>                           | 3 | 0.83* | 0.52-1.04 | 25                      | 52.58                     |

Notes. CBT-I=cognitive behavioral therapy for insomnia. d=Cohen's effect size (1988). k=number of studies. PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index. ISQ=Insomnia Symptoms Questionnaire. BDI=Beck Depression Inventory. DBAS=Dysfunctional Beliefs About Sleep Scale. CTL=control. CI=confidence interval.

Insomnia index included all the insomnia scales including PSQI, ISQ, and SII. Psychological index included all the psychological scales including DBAS, SES, BDI, STAI, and POMS.

An underline indicates that the value of file-drawer studies was larger than that of fail-safe index.

\*p < .05

本研究によって, 現在, 世界で標準的に行われているCBT-Iが慢性不眠症患者に有効であること, それらの効果の中には公開バイアスが存在することを明らかにした。これまでのCBT-Iに関するメタ分析では, 自記式尺度を扱っておらず, また公開バイアスの影響を考慮に入れていないため, この点を明らかにしたところに意義がある。

(3) 睡眠指標では, 入眠潜時(SOL), 中途覚醒時間(WASO), 総覚醒時間(TST), 睡眠効率(SE)の項目で改善が認められ, 自記式尺度では, PSQI, AISだけでなく, SDSにも大きな治療効果が認められた(効果サイズ: d = 1.9, d = 1.7, d = 1.1)。また, その効果は1ヵ月後も維持されていた(効果サイズ: d = 2.1, d = 1.7, d = 1.4; Table 5)。

CBT-Iの実施によって, 治療後に睡眠薬の平均服用量が有意に減少し, その効果は1ヵ月後も維持されていた。対象者のうち7名(64%)に臨床的な改善(SE > 85%)が認められ, その効果は終了1ヵ月後も維持していた(71%)。

Table 5. Descriptive statistics and effect sizes for self-rating scales and sleep parameters with cognitive behavioral therapy for insomnia.

|  | Mean (SD)         |                   |                   | Post-ES<br>(95% CI)  | FU-ES<br>(95% CI)    |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------------------|
|  | Pretreatment      | Posttreatment     | 1-month FU        |                      |                      |
| <b>Self-rating scales</b>                      |                   |                   |                   |                      |                      |
| Pittsburgh Sleep Quality Index                 | 12.10<br>(3.48)   | 7.30<br>(1.16)    | 6.70<br>(1.34)    | 1.85<br>(0.79-2.91)  | 2.05<br>(0.95-3.15)  |
| Athens Insomnia Scale                          | 9.64<br>(4.84)    | 3.55<br>(1.75)    | 3.45<br>(1.86)    | 1.67<br>(0.69-2.65)  | 1.69<br>(0.70-2.68)  |
| Self-rating Depression Scale                   | 43.55<br>(6.30)   | 35.46<br>(8.85)   | 35.82<br>(4.83)   | 1.05<br>(0.15-1.95)  | 1.38<br>(0.44-2.32)  |
| <b>Sleep parameters</b>                        |                   |                   |                   |                      |                      |
| Sleep onset latency<br>(min)                   | 61.74<br>(47.87)  | 27.03<br>(20.45)  | 25.88<br>(22.48)  | 0.94<br>(0.05-1.83)  | 0.96<br>(0.07-1.85)  |
| wake after sleep onset (min)                   | 20.75<br>(20.39)  | 5.12<br>(3.81)    | 3.24<br>(2.09)    | 1.07<br>(0.07-2.07)  | 1.21<br>(0.20-2.22)  |
| Total wake time<br>(min)                       | 126.29<br>(75.86) | 63.87<br>(25.00)  | 52.01<br>(28.37)  | 1.11<br>(0.11-2.11)  | 1.30<br>(0.27-2.33)  |
| Total sleep time<br>(min)                      | 358.32<br>(49.51) | 368.50<br>(45.05) | 375.64<br>(58.79) | 0.22<br>(-0.62-1.06) | 0.32<br>(-0.52-1.16) |
| Sleep efficiency<br>(%)                        | 76.24<br>(12.19)  | 87.38<br>(6.83)   | 89.34<br>(6.34)   | 1.13<br>(0.22-2.04)  | 1.35<br>(0.42-2.28)  |
| Depth of sleep                                 | 5.48<br>(1.57)    | 6.62<br>(1.57)    | 6.95<br>(2.15)    | 0.73<br>(-0.23-1.69) | 0.78<br>(-0.18-1.74) |
| Daytime dysfunction                            | 3.95<br>(1.37)    | 3.35<br>(1.39)    | 3.24<br>(2.09)    | 0.44<br>(-0.55-1.43) | 0.40<br>(-0.59-1.39) |
| Medication (lorazepam<br>dose equivalent [mg]) | 2.39<br>(1.63)    | 0.52<br>(0.72)    | 0.46<br>(0.73)    | 1.48<br>(0.57-2.39)  | 1.53<br>(0.61-2.45)  |

Note. FU = follow-up. SD = standard deviation. ES = effect size. CI = confidence intervals.

本研究は、わが国ではじめて行われた、慢性不眠症患者に対する睡眠薬減量プログラムである。睡眠薬減量プログラムは世界的に見ても研究数が少ないため、我が国でもその有効性が示されたことに意義がある。今後、対象者数を増やしたり、比較対照群を設定した検討を行う必要がある。

## 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2件)

岡島 義・井上雄一(2009). 慢性不眠症に対する認知行動療法の歴史と現状 睡眠医療, 3, 529-534.

岡島 義・井上雄一(2009). 睡眠薬治療中にも不眠症状が持続する2症例に対する認知行動療法 不眠研究, 81-85.

[学会発表](計3件)

Okajima, I., & Inoue, Y.: *CBT for insomnia: A meta-analysis on treatment effectiveness*. The 43rd Annual meeting of the Association for Behavioral and Cognitive Therapies, 2009年11月20日, New York.

岡島 義・井上雄一: 睡眠薬を長期服用している慢性不眠症患者に対する認知行動療法の効果. 第35回日本行動療法学会, 2009年10月12日, 千葉.

岡島 義・駒田陽子・野村哲志・井上雄一: 不眠が抑うつ症状に及ぼす影響—地域住民を対象とした縦断的検討—. 第6回日本うつ病学会, 2009年7月31日,

東京.  
〔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

<http://sites.google.com/site/isaokajimaphd/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岡島 義(OKAJIMA ISA)  
財団法人神経研究所・研究部・研究員  
研究者番号: 50509867

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし