

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：臨床評価指標を踏まえた睡眠障害の治療ガイドライン作成及び難治性の睡眠障害の治療法開発に関する研究

2. 研究開発代表者： 公益財団法人神経研究所 客員研究員 井上雄一

3. 研究開発の成果

本研究は不眠症患者の難治化とその背景ならびに難治化に関連した睡眠薬依存形成の実態を把握しつつ、患者の臨床像を総合的に判断できる評価尺度を作成し、具体的な減薬手順の開発に資するとともに、最も有力な代替療法となる CBT-I の意義づけを明確化し、かつその実践を促進するという臨床実用的な研究と、不眠症とうつ病の病態・治療上の接点を探索するという疾患研究の側面を併せた総合的な研究である。

第一の成果として、夜間不眠症状、日中機能を含めた不眠症の臨床症状の全体像を把握しうる 11 項目からなるスケール (QOL-I) と、睡眠薬減量・中止の最大の障害要因となる薬剤中止時の離脱症状を簡便かつ鋭敏に検出・重症度評価しうるスケールを作成し、その妥当性を確認した。また、個人面談により実施する行動分析的アプローチ (behavioral analysis ; BA) を付加した不眠のための認知行動療法 (CBT-I) が難治性不眠に有効であることを明らかにするとともに、個人面接 CBT-I に要する労力と時間を低減しうる簡便法である Web パッケージ版 CBT-I (Web CBT-I) を開発した。さらに重要なオプションとなる、多人数をカバーしかつ短期間で終結する集団療法 CBT-I の軽症～中等症の不眠症への有用性も確認でき、睡眠薬治療に依存してきた不眠治療体系を変化させる環境を整えつつある。CBT-I の普及を図るためには Web 上の教育システムの開発が不可欠であることから、CBT-I 実施手技の細部をチェックし、注意点と改善点を遠隔的に議論・指導する Web 上でのスーパーバイズシステムを作成、実際の運用を開始した。

本研究では、現状の睡眠薬による治療において、単剤 BZDs 睡眠薬の良好な反応例は中等症水準以下にとどまること、単剤治療での緩解例は少なく、特に作用時間の長さに関係なく睡眠維持障害への反応性が低いことが示唆された。また、睡眠薬使用の多剤併用化と関連した要因は、症状が重症であることとともに睡眠スケジュールの夜型化が関与していること、睡眠薬依存は他の薬物依存と同様高用量使用例、若年者に生じやすいことが確認された。したがって、若年者や不規則な生活習慣を有する症例には睡眠薬の慎重投与が重要であろう。もう一つ不眠重症例「治療抵抗性症例」も、依存形成の関連要因になっていたため、このような症例では上記 CBT-I を早期導入することが肝要と考えられた。

不眠症は、高頻度とうつ病に発展することが知られているが、本研究ではいくつかの点でうつ病と不眠の接点が示された。すなわち、幸せな表情を提示した場合の不眠症者での脳活動の低下がうつ病者と共通していたこと、うつ病と不眠に共通した脳構造異常 ((前帯状皮質、小脳) が存在すること、うつ病と同様の過覚醒傾向が不眠患者でも認められしかも過覚醒傾向の不眠症者は 1 年後にうつ状態へ移行していたことなどは、両者の病態の近接性を示していると言える。難治性うつ病に対する認知行動療法 (定型的なうつ病に対する CBT : CBT-D) の長期的な効果は、残遺不眠 (うつ症状正常化後に不眠が残るものを指す) の存在により減弱すること、ごく軽症期の閾値下うつ病であれば行動活性的なアプローチでうつ・不眠症状両方が抑制されることも明らかになったので、うつ症状の水準と臨床病期に応じた不眠症状へのフレキシブルな対応が重要であると考えられた。