

精神疾患における睡眠状態と抑うつ症状との関連

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系精神医学専攻

氏名:中島英

修了年:2022年

指導教員:鈴木正泰

精神疾患における睡眠状態と抑うつ症状との関連

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系精神医学専攻

氏名:中島英

修了年:2022年

指導教員:鈴木正泰

目次

1. 概要	1
2. 緒言	6
2.1. 精神疾患における抑うつ症状	7
2.2. うつ病における不眠と抑うつ症状との関連	7
2.3. 精神疾患における不眠	8
2.4. 抑うつ症状の主観・客観の乖離	9
2.5. 本研究の目的	9
3. 対象と方法	11
3.1. 対象	12
3.2. 患者背景情報	13
3.3. 臨床症状	13
3.3.1. 全疾患に対して行った評価と使用した質問紙	14
3.3.2. 疾患別に行った評価	15
3.4. 睡眠脳波	17
3.5. 統計解析	18
3.5.1. 不眠と抑うつ症状との関連	18
3.5.2. 睡眠脳波指標と抑うつ症状との関連	19
3.5.3. 抑うつ症状と統合失調症症状および不安障害症状との関連	19
3.5.4. 解析	19
4. 結果	20
4.1. 対象症例数	21
4.2. 自覚的不眠の有症率	21
4.3. AISによる不眠あり群と不眠なし群の背景情報の比較	21
4.3.1. 年齢・性別	21
4.3.2. 服薬情報	22
4.4. 自覚的不眠と抑うつ症状との関連	22
4.4.1. 主観的抑うつ症状	22
4.4.2. 客観的抑うつ症状	23
4.5. 客観的不眠の有症率	23
4.6. 睡眠脳波指標による不眠あり群と不眠なし群の背景情報の比較	24
4.6.1. 年齢・性別	24
4.6.2. 服薬情報	24
4.7. 睡眠脳波指標による不眠と抑うつ症状との関連	25
4.8. 抑うつ症状と統合失調症症状および不安障害症状との関連	25
4.8.1. 主観的・客観的抑うつ症状と統合失調症症状との関連	25

4.8.2. 主観的・客観的抑うつ症状と不安障害症状との関連	26
5. 考察	27
5.1. 不眠と抑うつ症状との関連	29
5.2. 睡眠脳波指標と抑うつ症状の関連	31
5.3. 背景情報	32
5.4. 抑うつ症状と臨床症状との関連	33
6. 研究の限界	35
7. まとめ	38
8. 謝辞	40
9. 表	42
10. 図	46
11. 引用文献	54
12. 研究業績	64

1. 概要

背景

抑うつ症状は、うつ病や双極性障害などの気分障害のみならず、統合失調症や不安障害などにおいても頻繁に認められる。抑うつ症状は、あらゆる精神疾患においてQOL 低下や自殺リスク上昇など臨床的に重要な問題と関連することから、注目すべき症候と考えられている。近年、うつ病においては、不眠と抑うつ症状との間に密接な関連があることが明らかにされているとともに、積極的に不眠の改善を図ると抑うつ症状の改善も高まることが報告されている。うつ病以外の精神疾患においても、不眠が抑うつ症状に関連していることが推測されるが、この点を明らかにした研究はない。

目的

本研究は、不眠と抑うつ症状との関連は、うつ病以外の精神疾患においてもみられるという仮説を立て、代表的な精神疾患であるうつ病、統合失調症、双極性障害、不安障害を対象に、睡眠の状態と抑うつ症状との関連を検討することを目的とした。また、統合失調症と不安障害については、抑うつ症状が疾患特異的症状にどのように関連するか検討した。

方法

2017年4月～2018年3月に日本大学医学部附属板橋病院および滋賀医科大学

医学部附属病院精神科で実施された「睡眠脳波を用いたうつ病の客観的評価法の実用化に関する研究 多施設共同探索的前向き研究～SEEDs Study 2～」に参加した185名の患者のうち、うつ病患者71名、統合失調症患者25名、双極性障害患者22名、不安障害患者29名の計147名を対象とした。本研究では、SEEDs Study 2で収集されたデータを二次利用した。

睡眠状態は、アテネ不眠尺度 (Athens Insomnia Scale: AIS) および携帯型脳波計で取得された睡眠脳波で評価された。主観的抑うつ症状はベック抑うつ尺度 (Beck Depression Inventory: BDI) で、客観的抑うつ症状はハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Scale: HAM-D) で評価された。疾患毎に、睡眠状態 (AIS で定義した自覚的不眠および睡眠脳波で定義した不眠) と主観的・客観的抑うつ症状との関連を検討した。

統合失調症と不安障害については、それぞれ陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)、状態-特性不安尺度 (State-Trait Anxiety Inventory: STAI) で評価された重症度と主観的・客観的抑うつ症状との関連を検討した。

結果

全疾患において、自覚的不眠 (AIS 総得点 ≥ 6) を有する患者は、そうでない患者に

比較し、主観的抑うつ症状が強かった。客観的抑うつ症状については、うつ病でのみ自覚的不眠との間に関連を認め、それ以外の疾患では関連を認めなかった。

統合失調症においては、睡眠脳波で定義した不眠(入眠潜時または中途覚醒が31分以上)を有する患者は、そうでない患者に比較し、主観的抑うつ症状が強かった。うつ病、双極性障害、不安障害においては、睡眠脳波で定義した不眠は、主観的・客観的抑うつ症状いずれとも関連しなかった。

統合失調症では、統合失調症症状が重度になるほど、主観的抑うつ症状が重度であった。不安障害においても、不安障害症状が重度になるほど、主観的抑うつ症状が重度であった。

結語

自覚的不眠と主観的抑うつとの関連は、うつ病に限定されたものではなく、疾患横断的にみられる特徴であることが明らかになった。統合失調症においては、自覚的睡眠感に加え、睡眠脳波によっても抑うつに関連する睡眠の悪化を検出できる可能性が示唆された。統合失調症および不安障害においては、主観的抑うつ症状の重症度が各疾患に特異的な症状の重症度に関連することが明らかとなった。

本研究の結果から、うつ病以外の精神疾患においても不眠への積極的介入により抑うつ症状が軽減し、それによって疾患自体の治療転帰が改善する可能性が推測さ

れる。今後、介入研究によってこの点が明らかにされることが期待される。

2. 緒言

2.1. 精神疾患における抑うつ症状

抑うつ気分、意欲低下、希死念慮などの抑うつ症状は、うつ病や双極性障害などの気分障害のみならず、統合失調症や不安障害といった他の精神疾患においても頻繁に認められる(1-3)。統合失調症を対象とした検討においては、約 40-50%で臨床的な抑うつ状態を認めることが報告されている(1,2)。統合失調症における抑うつ症状の合併は、再発の危険因子となるほか(4)、QOL 低下、アルコールや違法薬物使用率の上昇、自殺リスクの上昇、服薬アドヒアランスの不良さなどの臨床的課題と関連することが知られている(5)。不安障害については、45-95%で臨床的な抑うつ状態を合併することが報告されている(3)。不安障害においても、抑うつ症状の合併は不安症状の増悪につながるとともに、自殺リスクを上昇させるなど疾患予後を不良にすることが指摘されている(6,7)。このように、抑うつ症状はあらゆる精神疾患において臨床上重要な症候であり、予後の改善に資する有効な治療法を確立するためにも、その背景に存在する病態を明らかにすることが望まれる。

2.2. うつ病における不眠と抑うつ症状との関連

うつ病においては不眠を高頻度に認め、米国で実施された大規模臨床試験においても 85%の患者でみられたことが報告されている(8)。うつ病において不眠の併存は、治療反応性の不良さ(9,10)や自殺リスクの上昇(11)など、臨床上重要な問題と関連

することが指摘されている。このようなことから、近年、うつ病治療における併存不眠への介入の意義が検討されており、抗うつ薬治療と並行して、睡眠薬の投与や認知行動療法によって積極的に不眠の改善を図ると、抑うつ症状の改善も高まることが複数の臨床研究で示されている(12,13)。また、疫学研究においては、不眠は、うつ病の発症および再発の危険因子であることが明らかにされている(14,15)。

2.3. 精神疾患における不眠

うつ病のみならず、その他の精神疾患においても不眠は頻出の症状であることが知られている(16)。一般人口における不眠の頻度が 20%程度であるのに対して(17)、統合失調症では 50～80%(18)、不安障害では 70%程度(19)で不眠を認める。双極性障害では病期によってその有症率は異なるが、うつ病相では 81%で不眠を認めるとの報告がある(20)。

前述のように、うつ病においては、不眠と抑うつ症状との間に密接な関連があることが明らかになっている(21)。また、一般成人においても不眠と抑うつ症状との間に関連があることが示されている(22,23)。これらを踏まえると、他の精神疾患においても不眠と抑うつ症状との間に関連があることが推測されるが、これまでに気分障害以外の精神疾患についてこの関連を詳細に検討した研究はない。

不眠と抑うつ症状との関連が、うつ病に限らず他の精神疾患でもみられることが明ら

かになれば、これらの疾患においてもうつ病と同様に積極的な不眠へのアプローチにより抑うつ症状の改善を図れる可能性がある。

2.4. 抑うつ症状の主観・客観の乖離

近年、うつ病においては医療者の評価による客観的抑うつ重症度と患者自身の評価による主観的抑うつ重症度の間にしばしば乖離が生じることが報告されている(24,25)。客観的重症度に対して主観的重症度が高いうつ病患者では、物事を悲観的に捉える認知バイアスが強く、そのような患者では抗うつ治療が奏功しにくいことが報告されている(26,27)。また、罪責感や自殺念慮などの評価については患者の精神状態をより直接的に反映する主観的手法の方が優れているとされている(28)。このことから、抑うつ症状の重症度評価においては、その評価が医療者によって行われたのか(客観的評価)、患者自身によって行われたのか(主観的評価)を区別して結果を解釈する必要がある。

2.5. 本研究の目的

本研究は、不眠と抑うつ症状との関連は、うつ病以外の精神疾患においてもみられるという仮説を立て、その検証を行うことを目的とした。代表的な精神疾患であるうつ病、統合失調症、双極性障害、不安障害を対象に、睡眠の状態が抑うつ症状にどのように

関連しているかを疾患横断的に検討した。睡眠状態については、質問紙を用いた自覚的睡眠感とともに睡眠脳波によっても評価した。また、抑うつ症状の評価については、主観・客観両面から評価した。これに加え、統合失調症と不安障害については、抑うつ症状の臨床的意義を確認するため、抑うつ症状と疾患特異的症状との関連を検討した。

3. 対象と方法

3.1. 対象

2017年4月～2018年3月に日本大学医学部附属板橋病院および滋賀医科大学医学部附属病院精神科で実施された多施設共同研究「睡眠脳波を用いたうつ病の客観的評価法の実用化に関する研究 多施設共同探索的前向き研究～SEEDs Study 2～」(RK-170411-5)に参加した通院中及び入院中の患者を対象とした。

SEEDs Study 2は、うつ病患者と非うつ病(統合失調症、双極性障害、不安障害、認知症、不眠症)患者の判別に資する睡眠脳波情報を同定することを主たる目的に行われた研究である。同研究では、睡眠に関するデータのほか、患者背景情報(年齢、性別、既往歴、罹病期間、服薬データなど)、臨床症状のデータ収集も行われた。各疾患の診断は、精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5)に基づき行われた(29)。SEEDs Study 2には、185症例が参加した。

本研究は、日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認(倫理委員会承認番号 RK-210413-2)および滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た後に行われた(整理番号 R2021-049)。SEEDs Study 2で得られたデータを二次利用するにあたり、研究の目的を含む研究に関する情報を日本大学医学部附属板橋病院のホームページに掲載することで研究対象者に拒否できる機会を提供した。同様に滋賀医科大学でも研究の目的を含む研究に関する情報を公

開し、研究対象者に拒否できる機会を提供した。いずれの機関においても拒否の申し出はなかった。本研究では SEEDs Study 2 で得られたデータのうち、うつ病および統合失調症、双極性障害、不安障害のデータを二次利用した。

双極性障害については、寛解状態ないし抑うつ状態にある患者を対象とし、躁症状を認める患者(躁状態もしくは躁うつ混合状態)は解析対象から除外した。躁症状については、ヤング躁病評価尺度(30,31)によって評価し、臨床的に有意な躁症状を有すると判断される 12 点以上の患者(躁状態もしくは躁うつ混合状態の患者)5 名は除外した。

3.2. 患者背景情報

対象者の背景情報として、年齢、性別、服薬データを利用した。服薬データについては抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬・睡眠薬について、それぞれの服用量をクロルプロマジン換算値、イミプラミン換算値、ジアゼパム換算値に置換した。

3.3. 臨床症状

臨床症状の評価については、全疾患に対して共通で行ったもの、疾患別に行ったものがあった。

3.3.1. 全疾患に対して行った評価と使用した質問紙

(1) 不眠症状評価:アテネ不眠尺度 (Athens Insomnia Scale: AIS) (表 1) (32)

AIS は、世界保健機構 (World Health Organization: WHO) が中心となって作成した不眠の自己評価尺度であり、客観的な指標である疾病及び関連保健問題の国際統計分類第 10 版 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision: ICD-10) をゴールド・スタンダードとして、高い信頼性と妥当性をもつことが検証されている (32)。本質問紙では、睡眠困難に関する「寝つき」、「夜間中途覚醒」、「早朝覚醒」、「総睡眠時間の充足度」、「睡眠の質の満足度」の 5 項目と、日中の機能障害に関する「日中の気分」、「日中の活動度 (身体的および精神的)」、「日中の眠気」の 3 項目について、過去 1 ヶ月間の状態を評価する。各項目の得点は 0~3 点であり、合計は 0~24 点になる。

先行研究において、6 点を不眠症のカットオフとするのが妥当であることが確認されている (33)。これに基づき、AIS 6 点以上を「不眠あり」、6 点未満を「不眠なし」と定義した。

(2) 主観的抑うつ症状:ベック抑うつ尺度 (Beck Depression Inventory: BDI) (34)

BDI は、抑うつ症状に関する全 21 項目の質問で構成されており、患者自身が最近 2 週間の状態について回答する。各項目の得点は 0~3 点であり、合計は 0~63 点にな

る。14～19 点は軽症、20～28 点は中等症、29 点以上は重症とされる。

本研究では、不眠との関連を検討することから、総得点から睡眠に関連する項目「16. 睡眠習慣の変化」の得点を除した、修正 BDI(modified Beck Depression Inventory: mBDI)得点も算出した。

(3) 客観的抑うつ症状:ハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Depression Scale: HAM-D) (35)

HAM-D は、抑うつ症状に関する全 21 項目の質問で構成される。各項目の重症度は 0～2 点の 3 段階評価、0～3 点の 4 段階評価、0～4 点の 5 段階評価のいずれかになっており、合計は 0～63 点になる。HAM-D では評価面接および評価期間内における被験者の行動観察に基づいて重症度を決定する。

本研究では、不眠との関連を検討することから、総得点から睡眠に関連する項目「4. 入眠障害」、「5. 熟眠障害」、「6. 早朝睡眠障害」の得点を除した、修正 HAM-D (modified Hamilton Depression Scale: mHAM-D)得点も算出した。

3.3.2. 疾患別に行った評価

(1) 統合失調症

陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS) (36, 37)

PANSS は、臨床面接と家族などから得られた過去 1 週間の情報によって医療者が統合失調症の臨床症状を評価する尺度である。全 30 項目あり、陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度の 3 つのカテゴリーに分かれる。各尺度の点数は、陽性尺度が 7～49 点(7 項目)、陰性尺度が 7～49 点(7 項目)、総合精神病理尺度が 7～112 点(16 項目)であり、総得点は 21～210 点となる。

(2) 双極性障害

ヤング躁病評価尺度 (Young Mania Rating Scale: YMRS) (30, 31)

YMRS は 11 の項目で構成される躁症状評価のための尺度であり、医療者によって評価される。各尺度の得点は 0～4 点(7 項目)または 0～8 点(4 項目)で、総得点は 0～60 点となる。12 点以上で有意な躁症状を有していると判断される。

(3) 不安障害

状態-特性不安尺度 (State-Trait Anxiety Inventory: STAI) (38, 39)

STAI は、評価時の不安状態を評価する状態不安尺度 (STAI-I) と、不安になりやすいパーソナリティ特性を評価する特性不安尺度 (STAI-II) で構成される。各 20 項目、4 段階評定であり、得点範囲は両尺度ともに 20～80 点となる。

3.4. 睡眠脳波

睡眠脳波の記録には、スリープウェル社製 1 チャンネル小型脳波計「スリープスコープ」(医療機器認証 225ADBZX00020000)を用いた(図 1)。本機器の測定精度は、睡眠検査のゴールデン・スタンダードである睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography: PSG)と同等(判定一致率 86.89%、カッパ値 0.753)であることが確認されている(40)。サンプリング周波数は 128Hz である。

睡眠脳波の記録については、外来・入院患者ともに患者自身での測定を基本としたが、支援が必要な患者については、家族(外来患者)もしくは研究者(入院患者)が測定を支援した。

脳波は、前額部中央と耳介後部に貼付した電極によって記録された。測定は就寝から最終覚醒までの時間行われ、連続する2晩について計測された。取得されたデータは、オンライン上の解析サイトにアップされ自動解析された。2 晩目のデータを解析に利用したが、2 晩目の記録が不良だった場合については1 晩目の記録を用いた。

電極貼付の不具合やスイッチの切り忘れなどで、2 晩とも有効な睡眠指標を検出できなかった症例は、うつ病 1 例、統合失調症 1 例、双極性障害 1 例であった。したがって、本研究では3 例を除いた 144 例(うつ病 70 例、統合失調症 24 例、双極性障害 21 例、不安障害 29 例)の睡眠脳波データを解析した。

睡眠脳波による睡眠状態の評価については、睡眠薬の治験や臨床研究で汎用され

ている以下の睡眠指標を用いた(図 2)。

- 入眠潜時(sleep latency: SL): 就寝から入眠までの時間
- 中途覚醒時間(wake time after sleep onset: WASO): 睡眠時間内での覚醒時間

先行研究において、SL 31 分以上もしくは WASO 31 分以上を不眠のカットオフとする定義が用いられている(41)。これに倣い、SL 31 分以上もしくは WASO 31 分以上のいずれかを満たした場合を「不眠あり」、SL および WASO がともに 31 分未満の場合を「不眠なし」と定義した。

3.5. 統計解析

3.5.1. 不眠と抑うつ症状との関連

疾患毎に AIS 得点で 2 群化した不眠あり群と不眠なし群の背景情報を比較した。年齢や服薬データの比較には t 検定を、性別の比較には χ^2 検定を用いた。その上で、各疾患における、不眠あり群と不眠なし群の抑うつ症状の重症度(mBDI、mHAM-D)を比較した。抑うつ症状の重症度の比較には t 検定を用いたが、2 群間で背景情報に差を認めた場合には、その背景情報を共変量とした共分散分析 (analysis of covariance:ANCOVA)を用いた。

3.5.2. 睡眠脳波指標と抑うつ症状との関連

疾患毎に睡眠脳波指標で 2 群化した不眠あり群と不眠なし群の背景情報を比較した。年齢や服薬データの比較には t 検定を、性別の比較には χ^2 検定を用いた。その上で、各疾患における、不眠あり群と不眠なし群の抑うつ症状の重症度 (mBDI、mHAM-D) を比較した。抑うつ症状の重症度の比較には t 検定を用いたが、2 群間で背景情報に差を認めた場合には、その背景情報を共変量とした共分散分析 (analysis of covariance: ANCOVA) を用いた。

3.5.3. 抑うつ症状と統合失調症症状および不安障害症状との関連

統合失調症と不安障害について、抑うつ症状の重症度 (mBDI、mHAM-D) がこれらの疾患に特異的な臨床症状の重症度 (統合失調症: PANSS、不安障害: STAI) に関連するかを Pearson 相関解析にて検討した。

3.5.4. 解析

統計解析には、SPSS version 25 (IBM Corp., NY, USA) を使用し、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

4. 結果

4.1. 対象症例数

解析対象となったのは、うつ病患者 71 名、統合失調症患者 25 名、双極性障害患者 22 名、不安障害患者 29 名の計 147 名であった。このうち、日本大学医学部附属板橋病院の患者は 60 名(うつ病患者 22 名、統合失調症患者 14 名、双極性障害患者 11 名、不安障害患者 13 名)であり、滋賀医科大学医学部附属病院の患者は 87 名(うつ病患者 49 名、統合失調症患者 11 名、双極性障害患者 11 名、不安障害患者 16 名)であった。

4.2. 自覚的不眠の有症率

各疾患における AIS で定義した不眠の有症率は、うつ病 77.1%、統合失調症 36.0%、双極性障害 63.6%、不安障害 72.4%であった。

4.3. AIS による不眠あり群と不眠なし群の背景情報の比較(表 2)

4.3.1. 年齢・性別

双極性障害患者において、不眠あり群の年齢は、不眠なし群の年齢より低かった($t=3.59$, $p=0.002$)。うつ病、統合失調症、不安障害においては、不眠あり群と不眠なし群との間に年齢差は認めなかった。性差は全疾患において認めなかった。

4.3.2. 服薬情報

(1) 抗精神病薬

全疾患において抗精神病薬の服用者が含まれていた。全疾患において、不眠あり群と不眠なし群の間に抗精神病薬の服用量に差はなかった。

(2) 抗うつ薬

全疾患において抗うつ薬の服用者が含まれていた。うつ病において、不眠あり群は不眠なし群に比べて抗うつ薬の服用量が少なかった ($t=3.66$, $p=0.001$)。統合失調症、双極性障害、不安障害においては、不眠あり群と不眠なし群で抗うつ薬の服用量に差はなかった。

(3) 抗不安薬・睡眠薬

全疾患において抗不安薬・睡眠薬の服用者が含まれていた。全疾患において、不眠あり群と不眠なし群で抗不安薬・睡眠薬の服用量に差はなかった。

4.4. 自覚的不眠と抑うつ症状との関連

4.4.1. 主観的抑うつ症状 (図 3)

全疾患において、主観的抑うつ症状 (mBDI) の重症度は、不眠なし群に比べ不眠あ

り群で高かった。うつ病では、不眠あり群と不眠なし群の mBDI の得点はそれぞれ 25.6 ± 10.7 点、 12.1 ± 6.9 点であった ($F=15.9$, $p<0.001$)。統合失調症では、不眠あり群と不眠なし群の mBDI の得点はそれぞれ 22.8 ± 8.6 点、 11.1 ± 7.0 点であった ($t=-3.7$, $p=0.001$)。双極性障害では、不眠あり群と不眠なし群の mBDI の得点はそれぞれ 28.6 ± 9.5 点、 14.5 ± 7.4 点であった ($F=8.3$, $p=0.009$)。不安障害では、不眠あり群と不眠なし群の mBDI の得点はそれぞれ 23.3 ± 11.5 点、 12.5 ± 8.8 点であった ($t=-2.4$, $p=0.023$)。

4.4.2. 客観的抑うつ症状 (図 4)

HAM-D について有効回答が得られなかったうつ病患者 1 例を解析から除外した。うつ病でのみ、不眠あり群と不眠なし群との間で、客観的抑うつ症状 (mHAM-D) の重症度に差を認めた。不眠あり群と不眠なし群の mHAM-D の得点はそれぞれ 13.0 ± 6.1 点、 7.3 ± 4.0 点であり、不眠なし群に対して不眠あり群で客観的抑うつ症状が重度であった ($F=6.7$, $p=0.012$)。

統合失調症、双極性障害、不安障害では、不眠あり群と不眠なし群との間で客観的抑うつ症状の重症度に差を認めなかった。

4.5. 客観的不眠の有症率

各疾患における睡眠脳波で定義した不眠の有症率は、うつ病 82.9%、統合失調症 70.8%、双極性障害 81.0%、不安障害 72.4%であった。

4.6. 睡眠脳波指標による不眠あり群と不眠なし群の背景情報の比較(表 3)

4.6.1. 年齢・性別

全疾患において、不眠あり群と不眠なし群で年齢差および性差を認めなかった。

4.6.2. 服薬情報

(1) 抗精神病薬

全疾患において抗精神病薬の服用者が含まれていた。双極性障害において、不眠あり群は不眠なし群に比べて抗精神病薬の服用量が多かった($t=-2.11$, $p=0.048$)。うつ病、統合失調症、不安障害においては、不眠あり群と不眠なし群で抗精神病薬の服用量に差はなかった。

(2) 抗うつ薬

全疾患において抗うつ薬の服用者が含まれていた。うつ病において、不眠あり群は不眠なし群に比べて抗うつ薬の服用量が多かった($t=-2.05$, $p=0.004$)。統合失調症、双極性障害、不安障害においては、不眠あり群と不眠なし群で抗うつ薬の服用量に

差はなかった。

(3) 抗不安薬・睡眠薬

全疾患において抗不安薬・睡眠薬の服用者が含まれていた。全疾患において、不眠あり群と不眠なし群で抗不安薬・睡眠薬の服用量に差はなかった。

4.7. 睡眠脳波指標による不眠と抑うつ症状との関連(図 5)

統合失調症でのみ、睡眠脳波で定義した不眠あり群と不眠なし群との間で、主観的抑うつ症状(mBDI)の重症度に差を認めた。不眠あり群と不眠なし群の mBDI の得点はそれぞれ 18.1 ± 9.3 点、 9.9 ± 7.1 点であり、不眠なし群に比べて不眠あり群で主観的抑うつ症状が重度であった($t=-2.1$, $p=0.047$)。一方、睡眠脳波で定義した不眠あり群と不眠なし群との間で、客観的抑うつ症状の重症度に差は認めなかった。

うつ病、双極性障害、不安障害では、睡眠脳波で定義した不眠あり群と不眠なし群との間に主観的および客観的抑うつ症状の重症度に差は認めなかった。

4.8. 抑うつ症状と統合失調症症状および不安障害症状との関連

4.8.1. 主観的・客観的抑うつ症状と統合失調症症状との関連(図 6A、6B)

統合失調症では、全般的な統合失調症症状(PANSS 総合得点)が強くなるほど、主

観的抑うつ症状 (mBDI) が重度であった ($r=0.52, p=0.011$) (図 6A)。また、陽性症状尺度 ($r=0.74, p<0.001$)、陰性症状尺度 ($r=0.61, p=0.002$)、総合精神病理尺度 ($r=0.81, p<0.001$)、いずれの下位尺度においても同様の関係を認めた。

一方、客観的抑うつ症状 (mHAM-D) については、全般的な統合失調症症状 (PANSS 総合得点) との間に相関は認めなかった (図 6B)。下位尺度については、陽性症状 ($r=0.47, p=0.022$) と総合精神病理 ($r=0.51, p=0.014$) では正の相関を認めたものの、陰性症状では相関を認めなかった ($r=0.32, p=0.14$)。

4.8.2. 主観的・客観的抑うつ症状と不安障害症状との関連 (図 7A、7B)

不安障害では、状態不安 ($r=0.63, p<0.001$) や特性不安 ($r=0.83, p<0.001$) が強くなるほど、主観的抑うつ症状 (mBDI) が重度であった (図 7A)。

客観的抑うつ症状 (mHAM-D) については、特性不安 ($r=0.66, p<0.001$) との間に正の相関を認めたものの (図 7B)、状態不安との間には相関を認めなかった ($r=0.31, p=0.11$)。

5. 考察

本研究では、代表的な精神疾患である、うつ病、双極性障害、統合失調症、不安障害を対象に、睡眠の状態が抑うつ症状にどのように関連しているかを疾患横断的に検討した。また、抑うつ症状が統合失調症および不安障害の症状にどのように関連しているか検討した。主な結果は以下の通りである。

- 1) 全疾患において、自覚的不眠(AISで定義)は主観的抑うつ症状の強さと関連していた。客観的抑うつ症状については、うつ病でのみ自覚的不眠との間に関連を認められた。
- 2) 統合失調症においては、睡眠脳波で定義した不眠と主観的抑うつ症状の強さとの間に関連を認めた。うつ病、双極性障害、不安障害においては、睡眠脳波で定義した不眠と抑うつ症状との間に関連は、主観的抑うつ、客観的抑うつともに認めなかった。
- 3) 統合失調症および不安障害においては、主観的抑うつ症状の重症度が各疾患に特異的な症状の重症度に相関することが明らかとなった。一方、客観的抑うつ症状については、部分的な相関を認めるにとどまった。

5.1. 不眠と抑うつ症状との関連

これまで、うつ病においては不眠の併存が、抑うつ症状の悪化や遷延化に関与することが報告されてきたが(21)、同様の関係が統合失調症や双極性障害、不安障害においても認められるかについては十分に検討されてこなかった。今回、自記式質問票である BDI で評価した主観的抑うつ症状については、うつ病のみならず、統合失調症、双極性障害、不安障害においても自覚的不眠と関連していた。すなわち、不眠と主観的抑うつとの関連は、うつ病に限定されたものではなく、疾患横断的にみられる特徴であることが明らかになった。

一方で、医療者による HAM-D で評価した客観的抑うつ症状については、うつ病でのみ不眠との間に関連を認め、統合失調症や双極性障害、不安障害では不眠との間に関連を認めなかった。HAM-D は、もともとうつ病患者の重症度を評価するための尺度として開発されたが、現在はうつ病以外の精神疾患の抑うつ症状評価にも使用されている。しかし、HAM-D の評価項目には、不安、妄想、活動性など、今回対象とした精神障害に罹患している場合、うつ状態でなくてもみられる症状が含まれている。そのため、統合失調症や双極性障害、不安障害については、うつ状態でなくても HAM-D 得点が高くなることが考えられる。これらの疾患において、客観的抑うつ症状と不眠との間に関連を認めなかった要因として、このような HAM-D の評価項目の特性が関係していた可能性がある。

うつ病においては、主観的抑うつの軽減を図ることが自殺念慮の改善につながる事が報告されており、罪責感や自殺念慮などの評価については患者の精神状態をより直接的に反映する主観的手法による評価が優れているとされている(28)。また、今回の検討において、統合失調症や不安障害については、原疾患の症状に対して客観的抑うつよりも主観的抑うつの方が関わりの強いことが明らかになった。したがって、罪責感や自殺念慮など患者にとって強い苦痛となる症状のほか、気分障害以外の精神疾患の臨床転帰の改善のためには、主観的抑うつの把握に努めることが重要と考えられる。

近年うつ病においては、うつ病に対する抗うつ薬投与と並行して併存不眠に対する積極的な介入が、抑うつ症状の改善にも良好な転帰をもたらすことが報告されている(12,13)。今回、統合失調症や双極性障害、不安障害においても、主観的抑うつと不眠との間に関連がみられたことを踏まえると、うつ病以外の精神疾患においても不眠への積極的介入を行うことにより抑うつ症状が軽減し、それによって疾患自体の治療転帰が改善する可能性が考えられる。

従来用いられていた三環系・四環系抗うつ薬は、抗ヒスタミン作用や抗コリン作用など鎮静に関連する作用を有していたことから、治療者が意識しなくとも、うつ病の治療を行うことが不眠の治療にもつながっていた。1980年代以降(日本においては1990年代以降)、うつ病治療の第一選択薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective

serotonin reuptake inhibitor: SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor: SNRI) にとって変わったが、これらの薬剤は三環系・四環系抗うつ薬が有していた鎮静作用をもたない。したがって、これらの新規抗うつ薬を第一選択として用いる現代のうつ病治療においては、より併存不眠に着目した治療戦略が必要と考えられている(42)。現在、不安障害においてもこれらの新規抗うつ薬が主剤として用いられていることや、統合失調症や双極性障害で用いられる抗精神病薬についても鎮静作用をもたない薬剤が多数使用されていることを考えると、うつ病以外の精神疾患においても併存不眠に着目した治療戦略が抑うつ症状の軽減、ひいては原疾患の症状改善に有効である可能性が考えられる。今後、介入研究によってこの点が明らかにされることが期待される。

5.2. 睡眠脳波指標と抑うつ症状の関連

うつ病、双極性障害、不安障害においては、睡眠脳波指標で定義した不眠と抑うつ症状との間に関連は見出されなかった。これは、AIS を用いて評価した自覚的不眠の検討と異なる結果であった。

うつ病、双極性障害のうつ病相、不安障害の患者は、自己の症状を実際より悪く捉える傾向(悲観的認知)を認める(43-47)。このような心理判断の偏りによって、不眠症状が客観的所見(睡眠脳波所見)よりも過大に評価された可能性が考えられる。これら

の疾患においては、睡眠脳波指標などの客観的指標よりも心理状態を強く反映する自覚的睡眠感の方が抑うつ症状の重症度の推測に有用である可能性がある。

一方で、統合失調症においては、睡眠脳波指標で定義した不眠(入眠潜時の延長、中途覚醒時間の増加)が、主観的抑うつ症状に関連していた。統合失調症患者では、気分障害や不安障害患者のような悲観的認知による不眠の過大評価が生じにくいため、客観的評価方法によっても睡眠の不良さを検出できた可能性がある。統合失調症においては、自覚的睡眠感に加え、睡眠脳波指標によっても抑うつに関連する睡眠の悪化を検出できる可能性が示唆された。

不眠症患者(48)やうつ病患者(49)においては、睡眠時間を過小評価する睡眠状態誤認の傾向が強いことが知られている。一方で、統合失調症患者、とくに慢性期の患者においては約 4 割が睡眠時間を過大評価することが報告されている(50)。本研究においても、統合失調症では AIS で定義した自覚的不眠と睡眠脳波で定義した不眠の有症率が大きく乖離していた(36.0% vs. 70.8%)。慢性期統合失調症では認知機能障害の進行により、自己の状態を正確に把握することが困難になっている場合が少なく、このような患者の睡眠評価に本研究で用いたような携帯型睡眠脳波計は有用と考えられる。今後、多数例での検討が望まれる。

5.3. 背景情報

いずれの疾患においても、AIS もしくは睡眠脳波で定義した不眠あり群と不眠なし群の比較において、抗精神病薬または抗不安薬・睡眠薬の服用量に差はなかった。抗精神病薬や抗不安薬には催眠作用を有する薬剤も少なくないことから、不眠を有する患者ではこれらの薬剤の服用量が多いことが予想されるが、異なる結果であった。

実臨床においては、原疾患に特異的な症状、例えば統合失調症であれば幻覚や妄想の改善が最優先される傾向がある。今回の結果は、このような主症状について十分な改善が得られた場合、不眠のような非特異的症状が残存していても副作用の観点から薬剤の増量が行われにくいことを示唆している可能性がある。現状では十分な治療が行われていない可能性もあることから、この点に関しては今後詳細な検討が行われることが望まれる。

5.4. 抑うつ症状と臨床症状との関連

統合失調症や不安障害ではしばしば抑うつ症状を認め、これは各疾患の臨床症状の重症化や治療転帰に関与することが報告されている(4-7)。

今回、抑うつ症状と統合失調症症状および不安障害症状との関連を検討したところ、主観的抑うつ症状の重症度は、統合失調症症状(PANSS 総合得点)および不安障害症状(状態不安および特性不安)の重症度と相関していた。また、統合失調症については、全ての PANSS の下位尺度において正の相関を認めた。

一方、客観的抑うつ症状については、統合失調症においてPANSS 総合得点との間に相関は認めなかった。2 つの下位尺度(陽性症状尺度と総合精神病理尺度)との間に正の相関を認めたものの、相関の強さは主観的抑うつ症状よりも弱かった。また、不安障害については、特性不安($r=0.66$, $p<0.001$)との間に正の相関を認めたものの、状態不安との間には相関を認めなかった。

これまでに、気分障害以外の精神疾患について、抑うつ症状が原疾患の症状にどのように関連するかについて、主観的抑うつ・客観的抑うつ両面から検討した研究はない。今回、統合失調症および不安障害の症状に対する抑うつ症状の関連は、客観的抑うつよりも主観的抑うつで強いことが明らかになった。したがって、これらの疾患の抑うつ症状の評価にあたっては、客観的に観察される抑うつ症状のみならず、患者自身が感じている内的な抑うつにも注目することが現疾患の病状把握・予後改善の上で重要と考えられる。

6. 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。

第 1 の限界は、今回対象になった患者には、アンケートに回答できない患者や、睡眠脳波検査が不可能な患者が含まれていない点である。特に統合失調症やうつ病、双極性障害では重度になるとこれらが困難になるため、今回の結果には重症例が含まれていない可能性がある。さらに、大学病院に通院もしくは入院していた患者を対象としており、サンプルは代表性に欠けていると考えられる。重症例や大学病院以外の施設において、今回と同様の結果が得られるかについては不明である。今後、重症者や大学病院以外の医療機関の患者を対象に含んだ研究を実施することが望まれる。

第 2 の限界は、サンプルサイズが小さい点である。そのため、統計学的検出力の低さから、有意差を認めていない検討項目が含まれてる可能性がある。また、うつ病患者数が、他の精神疾患患者数に比べて多く、この点も結果に影響を与えた可能性がある。今後、疾患による偏りがなく、かつ、より大きなサンプル数で同様の結果を得られるか確認する必要がある。

第 3 の限界は、対象患者の学歴や年収などの背景情報が不足している点があげられる。より多くの背景情報を収集し、これらの交絡を加味した解析によって同様の結果が得られるか検証する必要がある。

第 4 の限界は、疾患特異的に使用している薬剤の影響について言及できない点である。今回の研究では、抗精神病薬などの服用量をそれぞれの換算値に置換すること

で疾患間の差を比較したが、それ以外の疾患特異的に使用している薬剤の影響については不明である。

第 5 の限界は、AIS では過去 1 ヶ月間の状態を評価するのに対して、睡眠脳波検査では 1 晩の結果のみを用いている点である。睡眠状態は日ごとにばらつきがあるため、1 晩の結果のみを用いたことによって、AIS と睡眠脳波指標との結果に差異が生じた可能性がある。

第 6 の限界は、今回の研究は既存データを用いた横断研究のため、関連のあった要因との因果関係について言及できない点である。不眠症状と抑うつ症状の因果関係を明らかにするためには、縦断研究を行いこれらの症状を経時的に評価する必要がある。

7. まとめ

自覚的不眠と主観的抑うつとの関連は、うつ病に限定されたものではなく、疾患横断的にみられる特徴であることが明らかになった。統合失調症においては、自覚的睡眠感に加え、睡眠脳波によっても抑うつに関連する睡眠の悪化を検出できる可能性が示唆された。統合失調症および不安障害においては、主観的抑うつ症状の重症度が各疾患に特異的な症状の重症度に関連することが明らかとなった。

本研究の結果から、うつ病以外の精神疾患においても不眠への積極的介入により抑うつ症状が軽減し、それによって疾患自体の治療転帰が改善する可能性が推測される。今後、介入研究によってこの点が明らかにされることが期待される。

8. 謝辭

本研究の機会を与えてくださり、終始親身なご指導、ご鞭撻を賜りました日本大学
医学部精神医学系精神医学分野 鈴木正泰教授に謹んで感謝の意を表します。また
本研究の遂行にあたり、親身なご指導、貴重な御助言を賜りました東京足立病院院長
(日本大学医学部精神医学系精神医学分野 客員教授)内山真先生、日本大学医学
部精神医学系精神医学分野 金子宜之先生に謹んで感謝申し上げます。

9. 表

表 1 不眠症状評価:アテネ不眠尺度 (Athens Insomnia Scale: AIS)

1	寝床についてから実際に寝るまで、時間がかかりましたか？	0	いつもより寝つきは良い
		1	いつもより少し時間がかかった
		2	いつもよりかなり時間がかかった
		3	いつもより非常に時間がかかった、あるいは全く眠れなかった
2	夜間、睡眠の途中で目が覚めましたか？	0	問題になるほどのことはなかった
		1	少し困ることがある
		2	かなり困っている
		3	深刻な状態、あるいは全く眠れなかった
3	希望する起床時間より早く目覚めて、それ以降、眠れないことはありましたか？	0	そのようなことはなかった
		1	少し早かった
		2	かなり早かった
		3	非常に早かった、あるいは全く眠れなかった
4	夜の眠りや昼寝も合わせて、睡眠時間は足りてましたか？	0	十分である
		1	少し足りない
		2	かなり足りない
		3	全く足りない、あるいは全く眠れなかった
5	全体的な睡眠の質について、どう感じていますか？	0	満足している
		1	少し不満である
		2	かなり不満である
		3	非常に不満である、あるいは全く眠れなかった
6	日中の気分はいかがでしたか？	0	いつもどおり
		1	少し減入った
		2	かなり減入った
		3	非常に減入った
7	日中の身体的および精神的な活動の状態は、いかがでしたか？	0	いつもどおり
		1	少し低下した
		2	かなり低下した
		3	非常に低下した
8	日中の眠気はありましたか？	0	全くなかった
		1	少しあった
		2	かなりあった
		3	激しかった
			合計

過去1ヶ月に、少なくとも週3回以上経験したものを選択する。6点を不眠症のカットオフとするのが妥当とされている(33)。

表 2 AIS による不眠あり群と不眠なし群の背景情報の比較

	全体	不眠あり	不眠なし	t or χ^2	p
	平均(標準偏差)または n				
うつ病	n=70	n=54	n=16		
年齢(歳)	45.5 (13.3)	45.2 (13.0)	46.3 (14.6)	0.27	n.s
性別 (男性/女性)	22 / 48	14 / 40	8 / 8	3.32	n.s
クロルプロマジン(mg/日)	52.0 (139.4)	24.5 (67.0)	144.7 (248.4)	1.92	n.s
イミプラミン(mg/日)	122.8 (101.8)	100.5 (86.2)	198.0 (116.6)	3.66	0.001
ジアゼパム(mg/日)	8.4 (19.8)	9.1 (22.0)	5.9 (8.8)	-0.57	n.s
統合失調症	n=25	n=9	n=16		
年齢(歳)	42.8 (9.9)	44.8 (6.0)	41.6 (11.6)	-0.76	n.s
性別 (男性/女性)	7 / 18	2 / 7	5 / 11	0.23	n.s
クロルプロマジン(mg/日)	523.0 (335.6)	499.8 (318.7)	536.0 (354.3)	0.25	n.s
イミプラミン(mg/日)	9.50 (32.9)	16.7 (50.0)	5.5 (18.8)	-0.81	n.s
ジアゼパム(mg/日)	10.8 (15.0)	12.4 (15.3)	9.9 (15.3)	-0.38	n.s
双極性障害	n=22	n=14	n=8		
年齢(歳)	44.7 (12.6)	38.9 (11.2)	54.9 (7.5)	3.59	0.002
性別 (男性/女性)	5 / 17	3 / 11	2 / 6	0.037	n.s
クロルプロマジン(mg/日)	235.7 (384.5)	203.9 (310.8)	291.4 (508.5)	0.50	n.s
イミプラミン(mg/日)	51.0 (91.8)	30.4 (53.0)	87.0 (133.1)	1.15	n.s
ジアゼパム(mg/日)	17.4 (20.9)	17.9 (23.4)	16.6 (17.2)	-0.13	n.s
不安障害	n=29	n=21	n=8		
年齢(歳)	41.8 (14.6)	41.8 (14.3)	42.0 (16.1)	0.031	n.s
性別 (男性/女性)	8 / 21	6 / 15	2 / 6	0.04	n.s
クロルプロマジン(mg/日)	7.1 (28.5)	0.9 (4.1)	23.5 (52.8)	1.20	n.s
イミプラミン(mg/日)	65.1 (88.4)	64.9 (100.0)	65.6 (52.1)	0.020	n.s
ジアゼパム(mg/日)	9.1 (20.7)	11.8 (23.9)	1.8 (2.9)	-1.17	n.s

表 3 睡眠脳波指標による不眠あり群と不眠なし群の背景情報の比較

	全体	不眠あり	不眠なし		
		平均(標準偏差)または n		t or χ^2	p
うつ病	n=70	n=58	n=12		
年齢(歳)	45.8 (13.6)	45.0 (13.9)	49.9 (11.8)	1.15	n.s
性別 (男性/女性)	23 / 47	18 / 40	5 / 7	0.51	n.s
クロルプロマジン(mg/日)	52.0 (139.4)	51.9 (133.1)	52.3 (173.6)	0.010	n.s
イミプラミン(mg/日)	119.7 (98.8)	130.5 (100.6)	67.7 (71.7)	-2.05	0.044
ジアゼパム(mg/日)	8.3 (19.8)	6.3 (10.4)	17.8 (42.1)	0.94	n.s
統合失調症	n=24	n=17	n=7		
年齢(歳)	41.9 (9.2)	43.3 (7.7)	38.6 (12.0)	-1.16	n.s
性別 (男性/女性)	6 / 18	4 / 13	2 / 5	0.067	n.s
クロルプロマジン(mg/日)	523.9 (342.8)	533.6 (310.3)	500.3 (439.0)	-0.21	n.s
イミプラミン(mg/日)	9.9 (33.6)	4.4 (18.2)	23.2 (56.1)	0.87	n.s
ジアゼパム(mg/日)	10.7 (15.3)	9.3 (13.0)	13.9 (9.4)	0.65	n.s
双極性障害	n=21	n=17	n=4		
年齢(歳)	45.2 (12.6)	45.8 (11.5)	43.0 (18.8)	-0.39	n.s
性別 (男性/女性)	5 / 16	5 / 12	0 / 4	1.54	n.s
クロルプロマジン(mg/日)	247.0 (390.3)	290.4 (423.2)	62.5 (66.1)	-2.11	0.048
イミプラミン(mg/日)	53.4 (93.3)	62.6 (101.3)	14.1 (28.1)	-0.93	n.s
ジアゼパム(mg/日)	17.6 (21.4)	18.5 (22.2)	13.8 (20.5)	-0.39	n.s
不安障害	n=29	n=21	n=8		
年齢(歳)	41.8 (14.6)	42.3 (14.7)	40.6 (15.1)	-0.28	n.s
性別 (男性/女性)	8 / 21	5 / 16	3 / 5	0.54	n.s
クロルプロマジン(mg/日)	7.1 (28.5)	9.8 (33.4)	0	-0.83	n.s
イミプラミン(mg/日)	65.1 (88.4)	78.6 (99.2)	29.7 (34.0)	-1.35	n.s
ジアゼパム(mg/日)	9.1 (20.7)	5.3 (7.3)	18.9 (37.6)	1.01	n.s

10. ☒



図1 小型脳波計「スリープスコープ」

本機器の測定精度は、睡眠検査のゴールドン・スタンダードである睡眠ポリグラフ検査と同等(判定一致率 86.89%、カッパ値 0.753)である。サンプリング周波数は128Hz である。

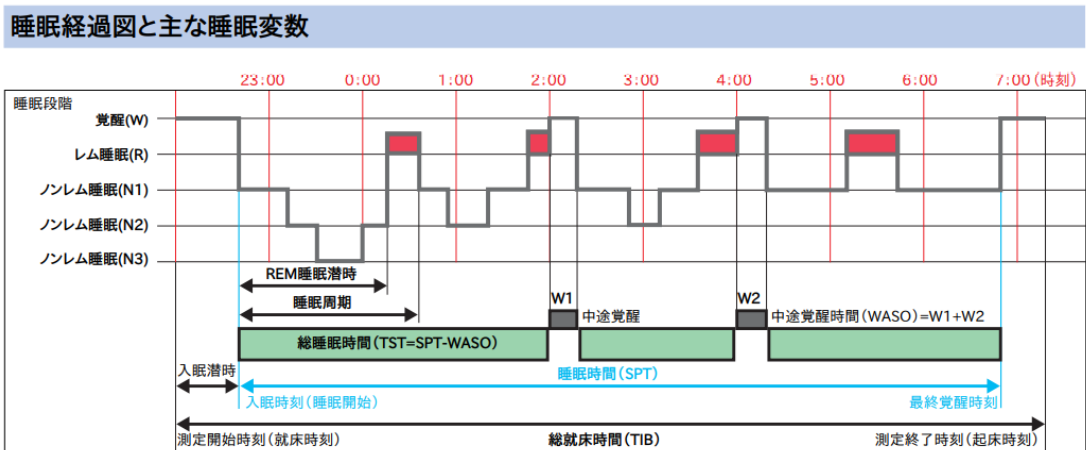


図 2 睡眠指標

睡眠構築の解析にあたっては、以下の睡眠脳波指標を利用した。

- 入眠潜時 (sleep latency: SL): 就寝から入眠までの時間
- 中途覚醒時間 (wake time after sleep onset: WASO): 睡眠時間内での覚醒時間

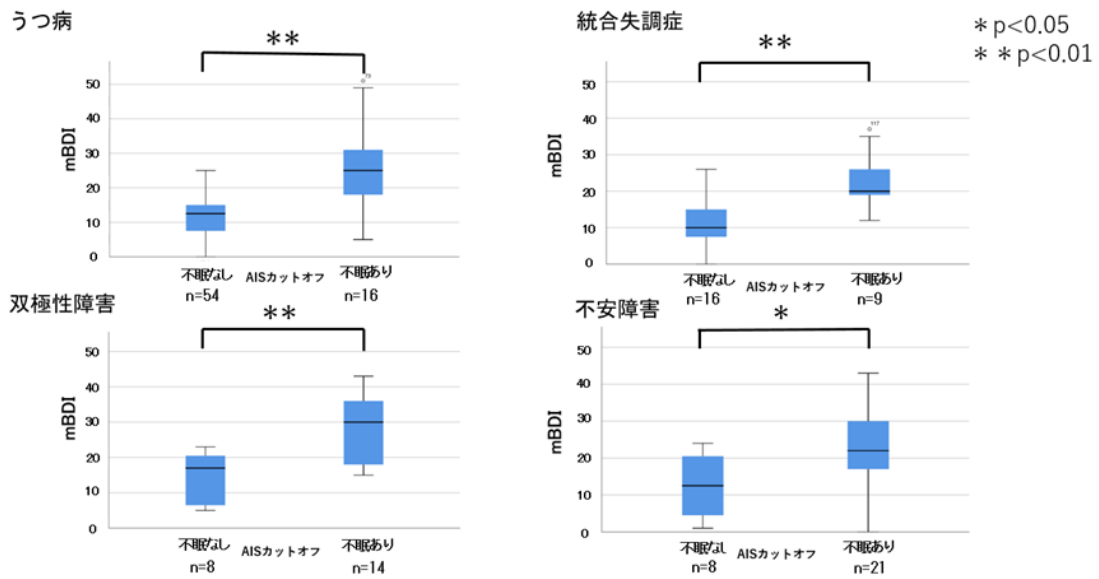


図3 不眠と主観的抑うつとの関連

統計手法として t 検定、もしくは背景情報を共変量とした共分散分析を用いた。

全疾患において、主観的抑うつ (mBDI) は、不眠なし群より不眠あり群で高かった。

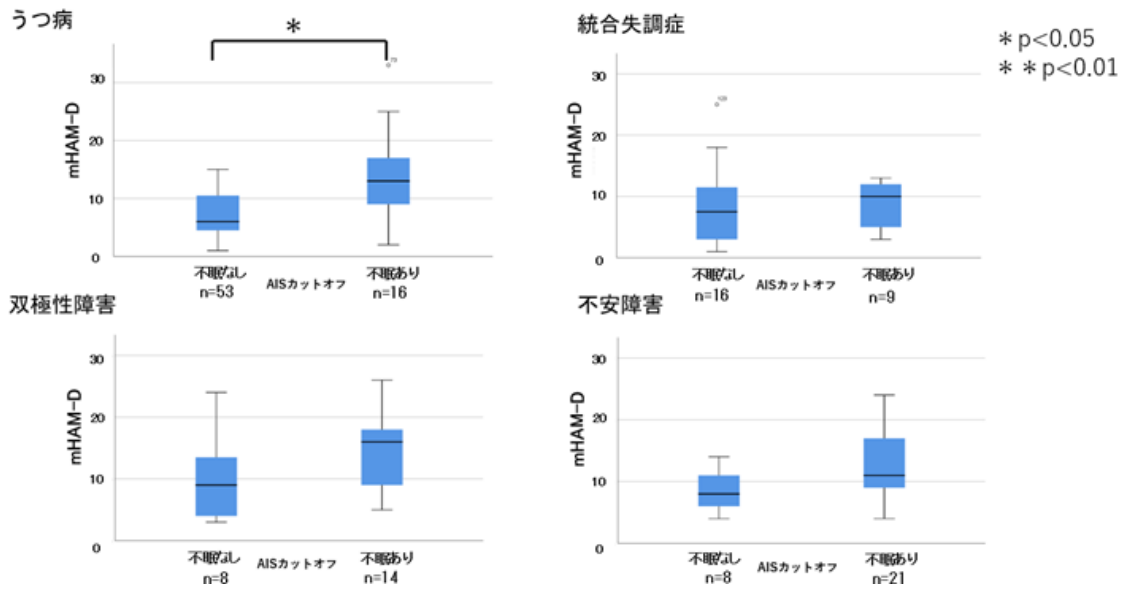


図 4 不眠と客観的抑うつとの関連

統計手法として t 検定、もしくは背景情報を共変量とした共分散分析を用いた。

うつ病でのみ、不眠あり群と不眠なし群との間で、客観的抑うつ症状 (mHAM-D) の重症度に差を認めた。一方で、統合失調症や双極性障害、不安障害では、不眠あり群と不眠なし群との間で客観的抑うつ症状の重症度に差を認めなかった。

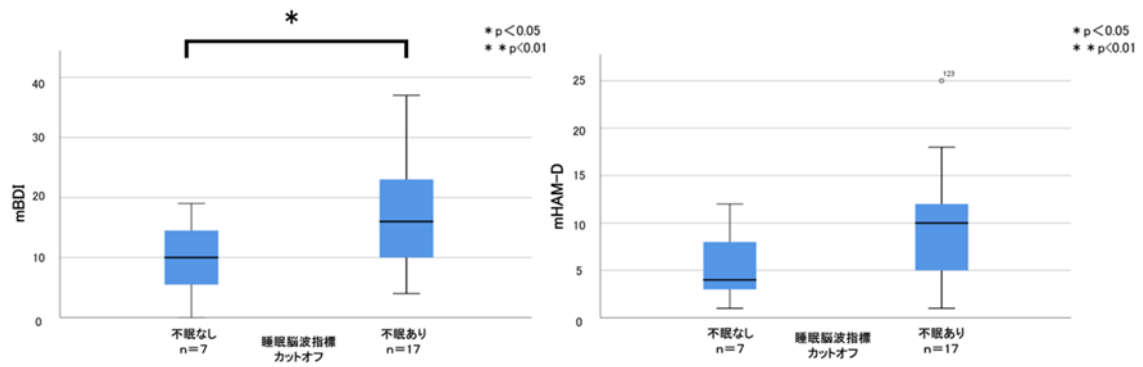


図 5 統合失調症における睡眠脳波指標と抑うつ症状との関連

統計手法として t 検定、もしくは背景情報を共変量とした共分散分析を用いた。

統合失調症でのみ、不眠あり群と不眠なし群との間で、主観的抑うつ症状 (mBDI) の重症度に差を認めた。一方で、客観的抑うつ症状の重症度に差を認めなかった。

うつ病、双極性障害、不安障害では、不眠あり群と不眠なし群との間で主観的・客観的抑うつ症状の重症度に差を認めなかった。

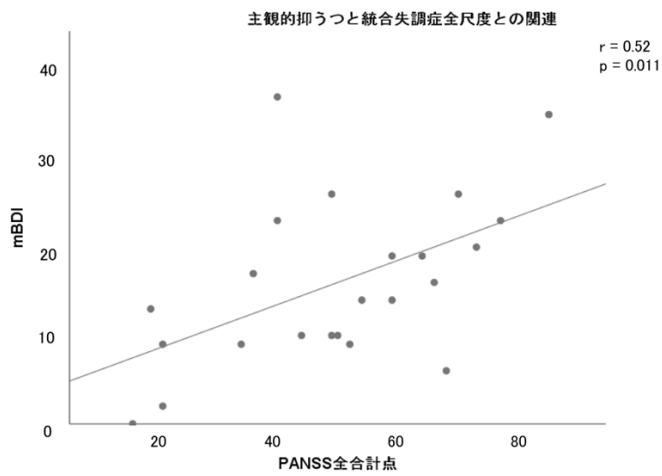


図 6A 統合失調症における主観的抑うつと全尺度との関連

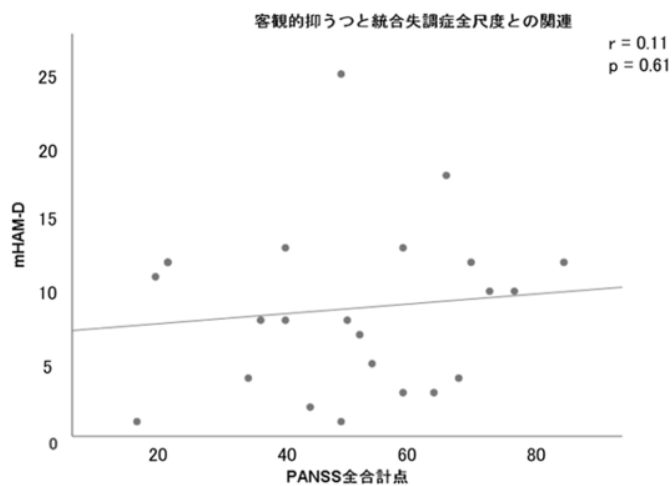


図 6B 統合失調症における客観的抑うつと全尺度との関連

統計手法として Pearson 相関解析を用いた。

全般的な統合失調症症状 (PANSS 総合得点) が強くなるほど、主観的抑うつ症状 (mBDI) が重度であった。一方、客観的抑うつ症状 (mHAM-D) については、全般的な統合失調症症状 (PANSS 総合得点) との間に相関は認めなかった。

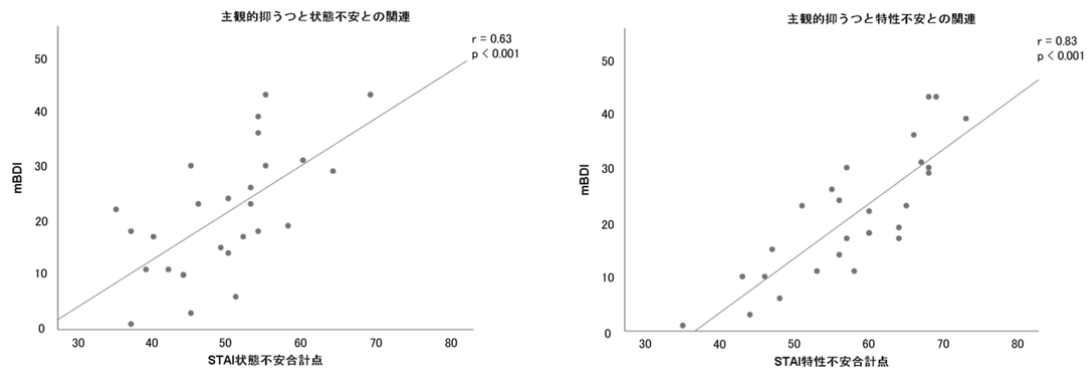


図 7A 不安障害における主観的抑うつと状態不安および特性不安との関連

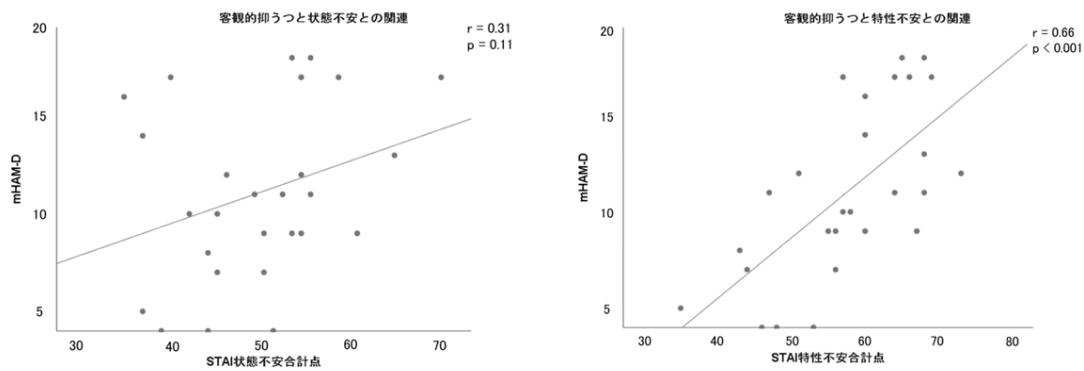


図 7B 不安障害における客観的抑うつと状態不安および特性不安との関連

統計手法として Pearson 相関解析を用いた。

状態不安や特性不安が強くなるほど、主観的抑うつ症状 (mBDI) が重度であった。

一方、客観的抑うつ症状 (mHAM-D) については、特性不安との間に正の相関を認め

たものの、状態不安との間には相関を認めなかった。

11. 引用文献

1. Xu YM, Li F, Liu XB, Zhong BL. Depressive symptoms in Chinese male inpatients with schizophrenia: Prevalence and clinical correlates. *Psychiatry research*. 2018;264:380-4.
2. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):383-402.
3. Noyes R, Jr. Comorbidity in generalized anxiety disorder. *The Psychiatric clinics of North America*. 2001;24(1):41-55.
4. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biological psychiatry*. 1999;46(3):365-73.
5. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;90(1-3):186-97.
6. Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depression and anxiety*. 2002;16(4):162-71.

7. Unick GJ, Snowden L, Hastings J. Heterogeneity in comorbidity between major depressive disorder and generalized anxiety disorder and its clinical consequences. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197(4):215-24.
8. Sunderajan P, Gaynes BN, Wisniewski SR, Miyahara S, Fava M, Akingbala F, et al. Insomnia in patients with depression: a STAR*D report. *CNS spectrums.* 2010;15(6):394-404.
9. Thase ME, Buysse DJ, Frank E, Cherry CR, Cornes CL, Mallinger AG, et al. Which depressed patients will respond to interpersonal psychotherapy? The role of abnormal EEG sleep profiles. *The American journal of psychiatry.* 1997;154(4):502-9.
10. Pigeon WR, Hegel M, Unützer J, Fan MY, Sateia MJ, Lyness JM, et al. Is insomnia a perpetuating factor for late-life depression in the IMPACT cohort? *Sleep.* 2008;31(4):481-8.
11. McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R, Jr., Kimball J, Boggs N, Lasater B, et al. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep medicine.* 2010;11(9):822-7.
12. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia

coexisting with major depressive disorder. *Biological psychiatry*.

2006;59(11):1052-60.

13. Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF, Kalista T. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*. 2008;31(4):489-95.

14. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011;135(1-3):10-9.

15. Cho HJ, Lavretsky H, Olmstead R, Levin MJ, Oxman MN, Irwin MR. Sleep disturbance and depression recurrence in community-dwelling older adults: a prospective study. *The American journal of psychiatry*. 2008;165(12):1543-50.

16. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(8):589-99.

17. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*. 2000;23(1):41-7.
18. Detre T. Sleep disorder and psychosis. *Canadian Psychiatric Association journal*. 1966;11 Suppl:Suppl:169-77.
19. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of psychiatric research*. 2003;37(1):9-15.
20. Saiz-Ruiz J, Cebollada A, Ibañez A. Sleep disorders in bipolar depression: hypnotics vs sedative antidepressants. *Journal of psychosomatic research*. 1994;38 Suppl 1:55-60.
21. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(4):473-81.
22. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, et al. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(2):196-203.

23. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC psychiatry*. 2016;16(1):375.
24. Möller HJ, von Zerssen D. Self-rating procedures in the evaluation of antidepressants. *Psychopathology*. 1995;28(6):291-306.
25. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-8.
26. Rane LJ, Fekadu A, Wooderson S, Poon L, Markopoulou K, Cleare AJ. Discrepancy between subjective and objective severity in treatment-resistant depression: prediction of treatment outcome. *Journal of psychiatric research*. 2010;44(15):1082-7.
27. Dunlop BW, Li T, Kornstein SG, Friedman ES, Rothschild AJ, Pedersen R, et al. Concordance between clinician and patient ratings as predictors of response, remission, and recurrence in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(1):96-103.

28. Feiten JG, Mosqueiro BP, Ueque M, Passos IC, Fleck MP, Caldieraro MA. Evaluation of major depression symptom networks using clinician-rated and patient-rated data. *J Affect Disord.* 2021;292:583-91.
29. American Psychiatric Association(日本語版用語監修：日本精神神経学会) DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 2014.
30. 稲田俊也（編）. YMRS を使いこなす.改訂版ヤング躁病評価尺度日本語版（YMRS-J）による躁病の臨床評価. 東京じほう. 2012.
31. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 1978;133:429-35.
32. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of psychosomatic research.* 2000;48(6):555-60.
33. Okajima I, Miyamoto T, Ubara A, Omichi C, Matsuda A, Sumi Y, et al. Evaluation of Severity Levels of the Athens Insomnia Scale Based on the Criterion of Insomnia Severity Index. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(23).

34. Kojima M, Furukawa TA, Takahashi H, Kawai M, Nagaya T, Tokudome S. Cross-cultural validation of the Beck Depression Inventory-II in Japan. *Psychiatry research*. 2002;110(3):291-9.
35. 中根允文 JBWW. HAM-D 構造化面接 SIGH-D. 星和書店. 2007.
36. その他 (訳) SRKea 著山. 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店. 1991.
37. Igarashi Y, Hayashi N, Yamashina M, Otsuka N, Kuroki N, Anzai N, et al. Interrater reliability of the Japanese version of the Positive and Negative Syndrome Scale and the appraisal of its training effect. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 1998;52(5):467-70.
38. Spielberger CD GR, Lushene RE. STAI Manual. Consulting Psychologist Press. 1970.
39. al INe. Psychometric properties of the State-Trait Anxiety Inventory among Japanese clinical outpatients. *J Clin Psychol*. 2000;56(6), 793-806.
40. スリープウェル株式会社ホームページ. スリープスコープの製品詳細 <https://sleepwell.co.jp/sleepscope/>.

41. Lichstein KL, Durrence HH, Taylor DJ, Bush AJ, Riedel BW. Quantitative criteria for insomnia. *Behaviour research and therapy*. 2003;41(4):427-45.
42. 日本うつ病学会治療ガイドライン II.うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 2016
<https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/20190724-02.pdf>.
43. Enns MW, Larsen DK, Cox BJ. Discrepancies between self and observer ratings of depression. The relationship to demographic, clinical and personality variables. *J Affect Disord*. 2000;60(1):33-41.
44. Tsujii N, Akashi H, Mikawa W, Tsujimoto E, Niwa A, Adachi T, et al. Discrepancy between self- and observer-rated depression severities as a predictor of vulnerability to suicide in patients with mild depression. *J Affect Disord*. 2014;161:144-9.
45. Suzuki M, Dallspezia S, Locatelli C, Uchiyama M, Colombo C, Benedetti F. Discrepancy between subjective and objective severity as a predictor of response to chronotherapeutics in bipolar depression. *J Affect Disord*. 2016;204:48-53.

46. Miskowiak KW, Petersen JZ, Ott CV, Knorr U, Kessing LV, Gallagher P, et al. Predictors of the discrepancy between objective and subjective cognition in bipolar disorder: a novel methodology. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2016;134(6):511-21.
47. Shin KE, Newman MG. Self- and other-perceptions of interpersonal problems: Effects of generalized anxiety, social anxiety, and depression. *Journal of anxiety disorders*. 2019;65:1-10.
48. Manconi M, Ferri R, Sagrada C, Punjabi NM, Tettamanzi E, Zucconi M, et al. Measuring the error in sleep estimation in normal subjects and in patients with insomnia. *Journal of sleep research*. 2010;19(3):478-86.
49. Edinger JD, Fins AI. The distribution and clinical significance of sleep time misperceptions among insomniacs. *Sleep*. 1995;18(4):232-9.
50. Bian Y, Wang ZX, Han XL, Chen L, Zhu Y, Wu CJ. Sleep state misperception in schizophrenia: Are negative symptoms at work? *Comprehensive psychiatry*. 2016;67:33-8.

12. 研究業績

研究業績

中島 英

I 発表	①一般発表	2
	②特別発表	0
II 論文	①原著論文	0
	②症例報告	1
	③総説	1
III 著書		0

以上

I 発表

①一般発表

1. 中島英, 金子宜之, 鈴木正泰, 内山真, 稲原裕也, 梶原遼, 小林真人, 五十嵐崇浩, 吉野篤緒: 日中の眠気を主訴に来院した脳腫瘍の 1 例, 東京精神医学会第 113 回学術集会, 東京, 2018 年 7 月
2. 中島英, 金子宜之, 鈴木正泰, 内山真, 稲原裕也, 梶原遼, 小林真人, 五十嵐崇浩, 吉野篤緒: 睡眠-覚醒リズムの乱れと日中の眠気を主訴に受診した脳腫瘍の 1 例, 第 48 回日本臨床神経生理学会学術集会, 東京, 2018 年 11 月

②特別発表

なし

II 論文

①原著論文

なし

②症例報告

1. Suguru Nakajima, Masahiro Suzuki, Yoshiyuki Kaneko, Yuya Inahara, Ryo Kajiwara, Masato Kobayashi, Takahiro Igarashi, Atsuo Yoshino,

Makoto Uchiyama: Irregular sleep–wake cycle associated with malignant brain tumor in an adolescent, *Sleep and Biological Rhythms* volume 17, pages459–461, 2019

③総説

1. 中島英, 鈴木正泰:不眠症の診断と治療, 診断と治療, 診断と治療社, Vol18, No.12, pages1589-1592, 2020

Ⅲ 著書

なし