29-1 社会機能/QOL 改善と出口戦略を見据えた 睡眠障害のクリニカルパスの開発

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部 栗山 健一

総括研究報告

1. 研究目的

精神疾患に随伴する不眠症、過眠症(眠気)、概日リズム睡眠-覚醒障害(夜型生活や昼夜逆転)に対する効果的な睡眠障害用クリニカルパスを作成する。クリニカルパスには患者の要望が大きいshared decision makingと出口戦略(維持療法か治療終結かの判断)の視点を取り入れる。クリニカルパスを用いた睡眠医療によって患者の日常機能の大きな阻害要因である社会機能/QOL障害の向上に資するか検証する。研究事業は以下の3ステップで行う。

【睡眠障害による社会機能/QOL障害の実態調査】 睡眠障害による社会機能/QOL障害の同定に適した臨床評価尺度を選択・作成し、睡眠障害の存在が精神疾患患者の社会機能/QOL障害に及ぼす寄与度を明らかにするための多施設共同実態調査を行う。

【睡眠障害用クリニカルパスの作成】 睡眠症状と社会機能/QOL障害のアセスメント、治療、寛解・回復基準、減薬・休薬までの流れを明示的に示す睡眠医療クリニカルパスを作成する。そのために、不眠、過眠、睡眠リズム異常に対する薬物療法をベースとして、認知行動療法(CBT-I、CBT-R)を活用することでリスクベネフィットと社会機能/QOLの向上を図る診療マニュアルを作成する。

【検証試験】 NCNP病院および共同研究機関において、睡眠障害用クリニカルパスの有効性を検証する多施設共同試験を実施する。

2. 研究組織

主任研究者

栗山健一 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研 究部 分担研究者

住吉 太幹 同センター 精神保健研究所 児 童・予防精神医学研究部

三島 和夫 秋田大学大学院医学系研究科精神 科学講座

亀井 雄一 医療法人超年会上諏訪病院

井上 雄一 公益財団法人神経研究所·研究部

稲田 健 東京女子医科大学医学部精神医学 講座

内村 直尚 久留米大学医学部神経精神医学講 座

内山 真 日本大学医学部精神医学系

吉村 篤 滋賀医科大学精神医学講座

高江洲義和 杏林大学医学部精神神経科学教室

3. 研究成果

I. 睡眠障害の社会機能/QOL 評価に関わる調査 (住吉)

統合失調症患者における客観的社会機能尺度と して国内外で標準的に用いられている Specific Levels of Functioning Assessment Scale (SLOF)の日本 語版を作成し、上記の機能的転帰の各指標を用い、 発症早期の患者におけるベースライン時及び 1年 後の社会機能転帰(SLOF で測定)を、特に、神経認 知機能 (The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS) 、 日常生活技能(UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief: UPSA-B) の各指標が予測するか検討した。その結果、ベース ラインの SLOF 得点についての修正済決定係数は 0.218 であり、独立変数の中で BACS 得点のみ 1% 水準で有意であった。1年後の SLOF 得点について は、修正済決定係数は 0.280 であり、BACS、 UPSA-B の各得点が 5%水準で有意な予測変数であ った。これらの結果は睡眠障害により生じる社会・ 認知機能障害を評価する上でも有用な所見となる。

II. 精神科領域における睡眠障害のクリニカルパス・診療マニュアルの作成

CBT-Iの開発 (三島・栗山)

睡眠スケジュール法、漸進的筋弛緩法を柱にした CBT-Iの実施マニュアル、ラーニングビデオは厚生 労働科学研究事業で作成済みである。栗山らは、精 神科医療の現場で活用可能な実施プログラムの作 成を進め、集団作業療法で実施しうるプログラムに 応用し、行動療法・作業療法的特性を場面に応じて 活用可能な CBT-I プログラムの有効性検証を進め ている。

② CBT-R の開発 (三島)

海外で発表された、睡眠・覚醒相後退障害 (Delayed sleep-Wake phase Disorder: DSWPD) に対 する認知行動療法プログラムや、時間生物学的治療 として有効性が示されているクロノセラピーや高 照度光治療法の応用可能性を検討した。また、就 床・起床時刻のスケジューリング法(1~2週間単 位での無理のない前進)を定式化し、睡眠・覚醒時 間帯の遵守方法、光の利用法、睡眠衛生指導、薬物 療法を含めた、一般精神科医、心理職、看護師、コ メディカル等でも実施できる治療者用マニュアル を作成した。三島らは、DSWPD 患者を対象に本プ ログラムを実施し、ユーザビリティの連続例調査を 行った。数例を対象とした結果から、本プログラム を実施することにより、睡眠薬を増やすことなく改 善が認められることが推測された。今後は、DSWPD 患者を対象に本プログラムを用いた介入試験を行 い、プログラムの妥当性や有効性の検証を行う必要 がある。

III. 原発性および二次性 (精神疾患) 睡眠障害患者 を対象にした多施設共同調査

(栗山、三島、亀井、井上、稲田、内村、内山、 吉村、高江洲)

睡眠障害が社会機能(認知機能)、QOLを低下させる実態調査のための多施設共同プロトコルを完成させた。全共同研究施設の倫理申請を済ませ、調

査を実施し、227名がエントリーする調査を終了し た。国立精神・神経医療研究センター病院には 75 名、秋田大学病院には 42 名、上諏訪病院には 12 名、神経研究所には 26 名、久留米大学病院には 3 名、日本大学病院には13名、滋賀医科大学病院に は29名、東京女子医科大学病院には5名、杏林大 学病院には11名の被検者が参加した。そのうち、 原発性不眠症が 11 例、過眠症が 27 例、概日リズム 睡眠・覚醒障害が30例、統合失調症が28例、大う つ病が34例、双極性障害が23例、不安障害が17 例、健常対照が 46 例であった。全 227 名のうち、 「同意撤回」、「脱落・中止」、「質問票への回答に欠 損が多い」のいずれかに該当した計 11 名を除いた 216名を解析対象とした。社会機能評価には、客観 評価指標として Specific Levels of Functioning Scale (社会機能的転帰評価尺度; SLOF)、主観評価指標 として WHO Disability Assessment Schedule2.0 (WHODAS 2.0; WHO 障害評価 2.0) を用いた。認 知機能の評価指標として Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (統合失調症認知機能評 価尺度; BACS) を用いた。生活の質(Quality of Life; QOL) 評価指標として Health Related Quality of Life (健康関連 QOL; SF-8) を用いた。調査の結果、 睡眠障害は社会機能・QOL 障害に関連し、精神疾 患を合併することで障害度は高度になる傾向が明 らかになった。また、不眠、過眠、睡眠-覚醒リズ ム障害といった睡眠症状の差異により、社会機能・ QOL に及ぼす影響が異なることが明らかになった。

IV.まとめ

睡眠障害を有する精神疾患患者における社会機能/QOLの評価に際しては、精神疾患に共通して感受性を有する既存の社会機能(認知機能)、QOL評価尺度を用いて評価を行うプロトコルを作成し、多施設共同調査を行った。調査の結果、睡眠障害によりもたらされる社会機能・QOL障害の実態が明らかとなった。

CBT-I および CBT-R の最終プロトコルに基づく 実施マニュアルを組み入れた睡眠医療クリニカル パスと診療マニュアルを作成し、社会機能/QOL、 治療アドヒアランスの向上をアウトカムにした多施設共同試験を行う予定であったが、実施に至らなかった。今後は、上記到達目標を、別プロジェクトの中で達成させることを目指す。

倫理面における配慮の状況 (生命倫理・安全対策等 の遵守)

研究の実施に当たっては、被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることを最優先として、「臨床研究に関する倫理指針」、国立精神・神経医療研究センター「ヒトを対象とする医学系研究に関する業務手順書」および「人体から取得された試料及び情報等の保管に関する手順書」に従って、研究の遂行ならびに個人情報の取り扱いを行っている。

研究成果

論文 計(59)件 うち査読付論文(46)件

- Yoshiike T, Kuriyama K, Nakasato Y, Nakamura M: Mutual relationship between somatic anxiety and insomnia in maintaining residual symptoms of depression. Journal of Behavioral and Cognitive Therapy 30(2):83-93, 2020.
- Yoshiike T, Dallaspezia S, Kuriyama K, Yamada N, Colombo C, Benedetti F: Association of circadian properties of temporal processing with rapid antidepressant response to wake and light therapy in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders 263: 72-77, 2020.
- 3. 栗山健一: ストレス障害と不眠【特集ストレスと睡眠】. ねむりとマネージメント 6(2): 20-23, 2019.
- 4. 栗山健一:ヒトの睡眠生理と高次脳機能. 睡 眠医療 13(3): 315-320, 2019.
- Takaesu Y, Utsumi T, Okajima I, Shimura A, Kotorii N, Kuriyama K, Yamashita H, Suzuki M, Watana N,Mishima K.: Psychosocial intervention for discontinuing benzodiazepine hypnotics in patients with chronic insomnia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 48:101-214, 2019.

- Ayabe N, Okajima I, Nakajima S, Inoue Y, Watanabe N, Yamadera W, Uchiyama M, Tachimoti H, Kamei Y, Mishima K: Effectiveness of cognitive behavioral therapy for pharmacotherapy-resistant chronic insomnia: a multi-center randomized controlled trial in Japan. Sleep Med 50:105-112, 2018.
- Suzuki M, Furihata R, Konno C, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M: Stressful events and coping strategies associated with symptoms of depression: a Japanese general population survey. Journal of Affective Disorders 238: 482-488, 2018.
- 8. Benedetti F, Avery D, Bauer M, Bunney W, Caliyurt O, Camardese G, Colombo C, Dallaspezia S, Henriksen TEG, Kasper S, Kuriyama K, Lam R, Martiny K, Meesters Y, Mishima K, Schulte P, Suzuki M, Swiecicki L, Uchiyama M, Veale D, Winkler D, Wu J, Yorguner Kupeli N: Evidence for the Efficacy of Bright Light for Bipolar Depression. Am J Psychiatry 175:905-906, 2018.
- Furihata R, Konno C, Suzuki M, Takahashi S, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M: Unhealthy lifestyle factors and depressive symptoms: A Japanese general adult population survey. Journal of Affective Disorders 234:156-161, 2018.
- 10. Habukawa M, Uchimura N, Maeda M, Ogi K, Hiejima H, Kakuma T: Differences in rapid eye movement (REM) sleep abnormalities between posttraumatic stress disorder (PTSD) and major depressive disorder patients: REM interruption correlated with nightmare complaints in PTSD. Sleep Med. 43:34-39, 2018.
- 11. 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. Journal of Clinical Psychiatry 79: 17m11565, 2018.
- 12. Morita Y, Sasai-Sakuma T, Inoue Y: Effects of

- acute morning and evening exercise on subjective and objective sleep quality in older individuals with insomnia. Sleep Med 34:200-208, 2017.
- Okada M, et al. Reliability and validity of a brief sleep questionnaire for children in Japan. J Physiol Anthropol, 36: 35, 2017
- 14. Igaki M, et al. Effects of bedtime periocular and posterior cervical cutaneous warming on sleep status in adult male subjects: A preliminary study. Sleep and Biological Rhythms. 2017(in press)
- Sumiyoshi T, et al. Reliability and validity of the California Verbal Learning Test-II - Japanese version. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 71: 417-8, 2017
- Morita Y, er al. Effects of acute morning and evening exercise on subjective and objective sleep quality in older individuals with insomnia. Sleep Med. 34: 200-8, 2017
- Furihata R, Konno C, Suzuki M, Takahashi S, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M. Unhealthy lifestyle factors and depressive symptoms: A Japanese general adult population survey. J Affect Disord.234:156-161,2018.
- Ito W, Komada Y, Okajima I, Inoue Y. Excessive daytime sleepiness in adults with possible attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a web-based cross-sectional study. Sleep Med.32:4-9,2017.
- Nakajima S, Komada Y, Sasai-Sakuma T, Okajima I, Harada Y, Watanabe K, Inoue Y. Higher sleep reactivity and insomnia mutually aggravate depressive symptoms: a cross-sectional epidemiological study in Japan. Sleep Med. 33:130-133,2017.
- Sumiyoshi T, Toyomaki A, Kawano N, Kitajima T, Kusumi I, Ozaki N, Iwata N, Nakagome K. Reliability and validity of the California Verbal Learning Test-II Japanese version. Psychiatry Clin Neurosci. 71:417-418,2017.
- 21. Sumiyoshi T, Toyomaki A, Kawano N, Kitajima T,

- Kusumi I, Ozaki N, Iwata N, Sueyoshi K, Nakagome K. Verbal memory impairments in bipolar disorder: Effect of type of word learning tasks. Psychiatry Clin Neurosci. 71:570-571,2017.
- 22. Takahashi H, Nakahachi T, Stickley A, Ishitobi M, Kamio Y. Stability of the acoustic startle response and its modulation in children with typical development and those with autism spectrum disorders: A one-year follow-up. Autism Res. 10:673-679,2017.

分担研究課題名:睡眠障害における社会機能・認知機能 評価手法の確立

分担研究者:住吉太幹1)

研究協力者:吉村直記2、白間 綾1, 末吉一貴1,

長谷川由美1)

所属施設: 国立精神・神経医療研究センター 1) 精神保健研究所児童・予防精神医学研究部

2) 病院・第一精神診療部

緒言

情報知覚、記憶、注意/集中、課題解決などの領域からな る認知機能(cognitive function)の障害が、精神疾患に おいて注目されている。これは、認知機能が社会機能 (social function; 個人がコミュニティーや社会的関係 の中で相応の役割を果たすための機能)と強く関連する ことによる(Keefe ら 2006; 住吉 2015, 2017; 福島ら 2017)。例えば、睡眠障害を高率にきたす統合失調症患者 では健常者と比較し、認知機能が-1~-2.5SDの低下して おり、社会機能や生活の質(QOL)に影響を与える(Keefe ら 2006; 住吉 2015, 2017; 福島ら 2017)。これまで分担 研究者らは、統合失調症の認知機能障害の測定法として 国内外で広く用いられている統合失調症認知機能簡易評 価尺度 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS)、日常生活技能を測定する UCSD 日常生活技能簡易評価尺度 (UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief: UPSA-B)、および面接法を用 いた客観的社会機能尺度 Specific Levels of Functioning Assessment Scale (SLOF)の日本語版を作成 した。今回、当センター病院の統合失調症早期診断・治 療センター(EDICS)と協働し、上記の機能的転帰の各指 標を用い、発症早期の患者におけるベースライン時及び 1年後の社会機能転帰(SLOFで測定)を、特に、神経認知

(BACS で測定)、日常生活技能(UPSA-B で測定)の各指標が 予測するか検討した。

方法

EDICS に登録されている早期(発症後 5 年以内)統合失調症患者 60 名を対象とした。ベースライン(EDICS 登録時)における BACS、 心の状態推論質問紙(Social Cognition Screening Questionnaire: SCSQ)(社会認知機能)、UPSA-B の各得点を独立変数、ベースラインと 1年後における SLOF の評価者得点を従属変数とする重回帰分析を行った。

結果

ベースラインの SLOF 得点についての修正済決定係数は 0.218 であり、独立変数の中で BACS 得点のみ 1%水準で 有意であった。一方、1年後の SLOF 得点については、修正済決定係数は 0.280 であり、BACS、UPSA-B の各得点が 5%水準で有意な予測変数であった。

考察

本研究で得られた結果より、初期統合失調症患者の1年後の機能的転帰は、特に神経認知機能や日常生活技能により予測されると考えられる。

結論

今後は、さらに長期間の観察から得られるデータの解析、および、種々の社会認知機能を対象とした検討などが望まれる。

- Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 31: 2033-46, 2006
- 2. 住吉太幹: 統合失調症の神経認知機能障害: BACS による評価を中心に. 中村 純 編、「精神疾患のバイオマーカー」、星和書店、東京、p.85-95, 2015.
- 住吉太幹: 認知機能の簡便な測定法-基本的事項の確認-. 精神科 31:426-429, 2017
- 福島和郎、末吉一貴、住吉太幹:異なる水準の社会機能の評価方法.精神科 31:1-5,2017
- Sumiyoshi T, Nishida K, Niimura H, et al. Cognitive insight and functional outcome in schizophrenia; a multi-center collaborative study with the specific level of functioning scale-Japanese version. Schizophr Res Cogn. 6:9-14, 2016
- Nishida K, et al. Social cognition and metacognition contribute to accuracy for self-evaluation of real-world functioning in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2018;202:426.

分担研究課題名: 概日リズム障害・覚醒障害に対する認知行動療法プログラムの開発〜ユーザビリティに関する実践報告〜

分担研究者:三島和夫^{1、2)}研究協力者:綾部直子²⁾

所属施設: 1) 秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座、2) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究

所睡眠, 覚醒障害研究部

緒言

生体内の睡眠・覚醒リズム(体内時計)と、外部の明暗サイクルとの間にずれが生じることにより社会生活に支障が生じる「概日リズム睡眠・覚醒障害(Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: CRSWD)」がある。CRSWDは、睡眠・覚醒リズムのパターンにより数種類に分類されるが、慣習上あるいは社会的に許容される睡眠時間帯より通常2時間以上相対的に後退するものを「睡眠・覚醒相後退障害(Delayed sleep-Wake phase Disorder: DSWPD)」と定義している。DSWPDは、学校や仕事の前夜に十分な睡眠時間を取るために必要な時間帯に入眠することや、通常の登校時刻や出勤時刻に起床することに対して著しい困難をきたすだけでなく、気分の低下や抑うつなど気分障害との合併のしやすさも明らかにされている。また、DSWPDは特に思春期から若年成人に多く、その有病率は7~16%とされているが「、根治は難しい。

概日リズム睡眠・覚醒障害に対しては、高照度光療法等の時間生物学的治療に、認知行動的アプローチを加えた心理社会支援の有用性が提唱されている²。しかしながら研究数は限られており、検証が十分とは言えない。そこで、昨年度はDSWPDに対する認知行動療法プログラムを構築しマニュアルを作成した。今年度は、概日リズム睡眠・覚醒障害を有する患者を対象に本プログラムを実施し、ユーザビリティの連続例調査を行った。

方法

代表的な症例を提示する。

症例: DSWPD を抱える 50 代女性

主訴:他院で不眠症だと診断され、長年睡眠薬を服用しているが眠れない。子どもの頃から朝起きられず遅刻が多かった。

介入前の睡眠覚醒リズム:1時ごろ就床するが、 $4\sim5$ 時頃まで寝つけず、起床は正午近くになる生活を送っている。ICSD-3のDSWPDに回答した。

プログラム内容:海外で発表されたDSWPD に対する認知 行動療法プログラム ³や、時間生物学的治療として有効 性が示されているクロノセラピーや高照度光治療法に ついて、睡眠医療を専門とする精神科医と、臨床心理士 2名で検討を行ったものである。以下からの内容から構 成される。

① 概日リズム睡眠・覚醒障害に関する知識

② 治療概要

#0) 治療導入・アセスメント:治療動機、罹患歴、社会 生活への支障度、不眠症状、夜型の程度、生活環境(光 暴露量)、服薬の有無等の確認事項

#1) 睡眠衛生指導・心理教育: 睡眠の仕組み、概日リズム睡眠・覚醒障害のメカニズム、睡眠衛生指導

#2) クロノセラピー:睡眠スケジューリングの定式化

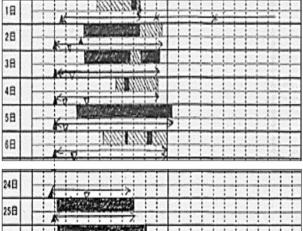
#3) リラクセーション:漸進的筋弛緩法、ストレス対処

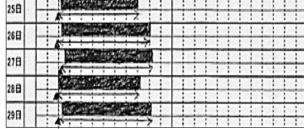
#4)終結・再発予防:振り返り、再発リスクの検討

結果

介入前の睡眠表を見ると、睡眠薬を服用しても寝付くまでに2時間程度布団で悶々と過ごしているとのことであった。また、翌朝に用事があるときは徹夜をするためほとんど寝られない様子が伺えた。そこで、DSWPD に対する認知行動療法プログラムに則り、睡眠スケジュールとして、睡眠・覚醒リズムを毎週30分ずつ前進させていった。

その結果、治療を開始後、翌月後半には就床時刻が2時まで前進し、翌朝9時半頃に目覚まし時計で起床することができるようになった(図)。本人の報告からも、寝つきの改善と気分の安定が報告された。





老安

本症例では、長年睡眠薬を服用していたものの寝つきが改善されなかった患者に対して、DSWPD の心理教育および睡眠スケジュールのプログラムを実施することにより、睡眠薬を増やすことなく改善が認められた。

今後は、DSWPD 患者を対象に本プログラムを用いた 介入試験を行い、プログラムの妥当性や有効性の検証を 行う必要がある。

結論

構築した概日リズム睡眠・覚醒障害に対する認知行動療法プログラムを患者に適用し改善を認めた。

- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2015; 11(10): 1199-1236.
- 3. Jansson-Frojmark M, Danielsson K, Markstrom A, Broman JE. Developing a cognitive behavioral therapy manual for delayed sleep—wake phase disorder. *Cogn Behav Ther.* 2016; 45(6): 518-532.

分担研究課題名:精神神経疾患ににおける睡眠障害に伴う社^た (PCS: R^2 0.21、p < 0.01; MCS: R^2 = 0.27、p < 0.01)。

社会機能/QOL評価尺度の有用性の検証

分担研究者: 亀井雄一

研究協力者: 松本紀子、浜石千賀子、井上昭子

所属施設: 医療法人超年会 上諏訪病院

緒言

精神神経疾患では、不眠、過眠、睡眠-覚醒リズム障害などの睡眠障害が高率に認められる。睡眠障害の存在は原疾患の症状のみならず、社会機能/QOLも悪化させる。寛解期においても、残遺性の睡眠障害は高率に認められ、これが社会機能/QOLを低下させている可能性がある。そこで本研究では、精神神経疾患の治療ゴールである日中の社会昨日/QOLを改善させることを目標に、精神神経疾患に随伴する睡眠障害と社会機能/QOLの関連を検討する。

方法

- (1) パーキンソン病 (PD) の社会機能/QOL と睡眠の関連を検討した。対象は、PD 患者 141名 (男性 79名、女性 62名、平均年齢 68.7±8.7歳) である。睡眠評価指標として、Insomnia Severity Index (ISI)、Epworth Sleepiness Scale (ESS)、Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)、REM 睡眠行動障害の指標として RBD screening questionnaire (RBDSQ)、QOL の指標として SF-36を、PD の重症度の指標として H-Y を用いて、QOL に及ぼす睡眠関連因子について解析した。
- (2) 精神疾患の社会機能/QOL と睡眠の問題の関連について検討した。調査項目は、社会機能/QOL に関しては、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)、Japanese Adult Reading Test (JART)、Specific Levels of Functioning Scale (SLOF)、Sheehan Disability Scale (SDISS)、SF-8、睡眠問題に関しては、ISI、ESS、PSQI、Biological Rhythms Interview of Assessment in neuropsychiatry (BRIAN)、睡眠日誌、活動量計測定、などを実施した。

結果

(1) ISI の平均は 9.2±6.1、PSQI の平均は 6.9±3.4、SF-36 の身体的健康度 (PCS) の平均は 26.8±15.5、精神的健康度 (MCS) の平均は 46.9±10.8 であった。ISI が 8 点以上を示した人数は 81 人であり、全体の 57.4%であった。ISI が 8 点以上の不眠症 (+) 群と、8 点未満の不眠症 (-) の 2 群間で、年齢、H-Y 重症度、RBDSQ、SF-36 について比較した(対応のないt検定)。その結果、年齢、H-Y 重症度、SF-36 PCS には変化は見られなかった。RBDSQ 得点は不眠症 (+) 群で有意に高く、SF-36 総得点、SF-36 MCS は、不眠症 (+) 群で有意に低かった。次に、SF-36 を従属変数、年齢、H-Y 重症度、RBDSQ、PSQIの下位項目得点を従属変数として重回帰分析を行った。その結果、PCS、MCS いずれの決定係数に有意差が見られ

- PCS では H-Y 重症度、MCS では H-Y 重症度、RBDSQ 得点、PSQI の下位項目のうち入眠時間、日中覚醒困難において標準偏回帰係数が有意であった(β = $-0.31\sim0.23、<math>p$ $<0.01\sim p$ <0.05)。
- (2) 対象患者 12 名で、双極 I 型障害 4 名 (男性 3 名 43 歳~53 歳、女性 1 名 44 歳)、統合失調症 5 名 (男性 1 名 57 歳、女性 4 名 30 歳~47 歳)、大うつ病性障害 3 名 (女性 3 名 25 歳~44 歳)である。 ISI の平均は 10.3 ±6.1、8 点以上を示したのは 7 名 (58.3%)、15 点以上を示したのは 3 名 (25.0%) であった。 ESS の平均は 7.6 ±4.6、11 点以上を示したのは 5 名 (441.7%) であった。 PIQI の平均は、12.3±5.4、5.5 点以上を示したのは 10 名 (83.3%) であった。 PSQI による、平均入眠潜時は 59.5 ±37.2 分、平均 1 日睡眠時間は 7.6 ±2.3 時間であった。 健康関連 QOL の SF-8 による、身体的健康度 (PCS) の平均は 47.7±6.7、精神的健康度 (MCS) の平均は 37.0±7.1 であった。

考察

- (1) PD 患者の約 57%が軽症以上の不眠症と考えられ、 非常に多くの PD 患者が不眠症を並存していることが明 らかになった。PD 患者における非運動症状、特に睡眠障 害の並存は、QOL 障害を引き起こすことが指摘されてい る。本研究においても、不眠症状を並存した PD 患者で はSF 36 の精神的健康度が有意に低く、不眠症はQOL障 害を引き起こしていた。PD 患者の QOL 障害に与える睡眠 関連因子としては、寝つきまでの時間と日中の覚醒困難、 であることが明らかになった。以上のことから、PD患者 の QOL を改善させるためには、不眠症状の中で、寝つき を良くすること、日中の覚醒度をあげること、が重要で あることが分かった。この結果から、不眠症を並存する PD 患者に対する薬剤療法としては、翌日への持ち越し効 果の少ない睡眠薬が重要であることになる。しかし、PD 患者の不眠症錠に対しては、夜間の転倒、幻覚、過鎮静、 認知機能低下、などの副作用の点から、非薬物的治療が 推奨されている。本研究の結果からは、寝つきを良くす るためのリラクゼーションや就床時刻を遅くすること、 日中の覚醒度を高めるための日中のエクササイズや短 時間の昼寝の導入、などが効果的ではないかと考えられ た。また、本格的な CBT-I なども考慮すべきではないか と考えられた。
- (2) 精神疾患患者では、睡眠の問題が非常に多いことが再確認された。精神疾患患者のQOLであるので、精神的健康度のほうが身体的健康度より低いのは当然であるが、1名でPCSが32.5と非常に低い値を示した患者がいた。この患者は統合失調症(女性、30歳)で、睡眠の問題として睡眠相後退と長時間睡眠を認めた。PSQIによる平均就床時刻は4時、起床時刻は19時、平均睡眠時間は13時間であった。MCS、PCSともに低く、SDISS仕事/学業は10点、社会生活は10点、家庭内のコミュ

ニケーションや役割は7点、といずれの項目の支障度もきわめて高かった。この症例が、他の症例と大きく異なる背景として、他の精神疾患では不眠が併存しているのに対して、この症例では、概日リズム睡眠-覚醒障害と長時間睡眠を併存しているという点である。身体的QOLの低下に概日リズム睡眠-覚醒障害と長時間睡眠のどちらが、または両方が関連しているかどうか検討すべき課題であると考えられる。

結論

精神神経疾患では、睡眠障害の併存が高く、QOL を悪化させる要因となっている。治療的介入のポイントを明確にすることが、QOL 改善につながる。

- 1. Prakash KM et al: The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. Eur J Neurol; 23:854-860, 2016.
- 2. Wulff K, et al: Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. British Journal of Psychiatry; 308-316, 2012.

分担研究課題名:睡眠障害に伴う社会機能/QOL評価尺度の有用性の検証 CBT-I/プレゼンティーイズム

分担研究者:井上雄一

研究協力者: 岡島義、小林美奈、駒田陽子、高江洲義和 (H29・30 年度)、尾棹万純(H30・R1 年度)、西澤(齋藤) 若奈(H30・R1 年度)、神田優太(R1 年度)、萱場桃子(R1 年度)

所属施設: 公益財団法人神経研究所

緒言

不眠に伴う社会機能低下の評価は十分に行われておらず、評価方法の確立が望まれる。また、機能障害が睡眠により生じているのか睡眠以外の要因に起因しているのか十分に検討されていないことも問題点となる。勤労者における社会機能評価の一つとして、presenteeism(出勤しているものの健康問題によって業務効率が低下している状態)による労働生産性の評価が行われている。先行研究では不眠とpresenteeismとの関連について報告されてはいるものの「る」、職種や交代制勤務、労働時間等の仕事に関連した背景/要因はほとんど考慮されていない。そこで、当課題では、勤労者集団における労働生産性と関連する職業特性・就業状況を特定し、不眠との関連について検討することを目的とした。

方法

全国土木健康国民健康保険組合に加入している被保険者本人の健診時アンケート22,903 例を分析対象とした。調査項目には、対象者の基本属性、仕事関連要因(職種、労働時間、夜勤を含む交代勤務の有無)、睡眠習慣(平日と休日の就寝時刻・起床時刻)、不眠症状の有無(不眠症状はありますか?ない/ある)、不眠症状(入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒)、presenteeism(病気やけががない時に発揮できる仕事の出来を100%として過去4週間の自身の仕事を評価してください。0%(悪い)~100%(良い)4)を含む。

結果

1. 対象者の特性と仕事関連要因 対象者の年齢は46.3±12.9 歳、男性86.4%、女性 13.6%

であった。69.7%の対象者が家族と同居していた。 職種は、ブルーカラー(現場勤務、現場監督)が48%、ホワイトカラー(設計職、営業職、事務職、管理職)が52%であった。夜勤を含む交代勤務に従事している者は7.0%、週の労働時間は40時間未満17.2%、40-60時間66.5%、60-80時間12.9%、80時間以上2.3%であった。2.睡眠習慣と不眠

平日の睡眠時間は 6.4±1.0 時間 (平均就床時刻 23:31- 平均起床時刻5:55)、休日の睡眠時間は7.7±1.3 時間 (平均就床時刻23:36-平均起床時刻7:19) であった。

不眠症状ありと回答したのは5,884 名(25.7%)であり、 不眠症状の有症割合は入眠困難 8.3%、中途覚醒 15.0%、 早朝覚醒11.4%であった。

3. Presenteeism との関連要因

「病気やけががない時に発揮できる仕事の出来を100% として過去 4 週間の自身の仕事を評価してください」という項目の回答「80%以上 (n=15, 972)」 / 「80%未満 (n=6, 155)」を説明変数としたロジスティック回帰分析を実施した結果、年齢 (オッズ比, OR: 0.98, 95%信頼 区間, 95%CI: 0.97-0.98)、睡眠時間 (OR: 1.03, 95%CI: 1.00-1.01)、女性 (OR: 1.1, 95%CI: 1.0-1.2)、ブルーカラー(OR: 1.4,

95%CI: 1.4-1.5)、交代勤務 (OR: 1.4, 95%CI: 1.2-1.5)、 労働

時間週「40-60 時間」(OR: 0.8, 95%CI: 0.7-0.9)、労働時間

「80 時間以上」(OR: 1.4, 95%CI: 1.1-1.7)、不眠症状「入眠困難のみ」(OR: 1.7, 95%CI: 1.4-1.9)、「中途覚醒のみ」(OR: 1.8, 95%CI: 1.6-2.1)、「早朝覚醒のみ」(OR: 1.5, 95%CI:

1.3-1.7)、「入眠困難+中途覚醒」(OR: 2.3, 95%CI: 1.8-2.8)

「入眠困難+早朝覚醒」(OR: 1.8, 95%CI: 1.3-2.5)、「中途覚醒+早朝覚醒」(OR: 1.9, 95%CI: 1.6-2.2)、「入眠困難+ 中途覚醒+早朝覚醒」(OR: 2.5, 95%CI: 2.0-3.3)において有意な関連がみとめられた。同居家族の有無では有意な関連はみとめられなかった。

考察

不眠症状は構成症状一つ (OR: 1.5 ~ 1.8) でも

presenteeism と関連するが、入眠困難+中途覚醒(OR: 2.3), 入眠困難+中途覚醒+早朝覚醒(OR: 2.5)と症状の複合によりオッズ比が高くなること、すなわち不眠が重症であるほどpresenteeism が悪化することが示唆された。

結論

勤労者集団において、ブルーカラー、交代勤務、労働 時間とpresenteeism との間に関連がみとめられた。また、不眠症状と presenteesim にも関連がみられ、一般の勤労集団においても不眠症状改善の必要性が示唆された。本課題で得られた知見は、不眠に伴う社会機能の評価方法 を検討するうえでエビデンスとなり得る。これらエビデンスの蓄積は、新しい社会機能評価方法の確立に寄与す るものと期待できる。

- Espie CA, Pawlecki B, Waterfield D, et al. Insomnia symptoms and their association with workplace productivity: cross-sectional and pre-post intervention analyses from a large multinational manufacturing company. Sleep Health, 4 (3), 307-312, 2018.
- 2. Bolge SC, Doan JF, Kannan H, et al. Association of insomnia with quality of life, work productivity, and activity impairment. Qual Life Res, 18 (4), 415-422, 2009.
- 3. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey. Sleep, 34(9), 1161-1171, 2011.
- 4. Kessler RC, Barber C, Beck A, et al. The World Health Organization

Health and Work Performance Questionnaire (HPQ). Journal of Occupational and Environmental Medicine, 45 (2), 156-174, 2004.

分担研究課題名:睡眠障害に伴う社会機能/QOL 評価尺度の有用性の検証 依存・離脱症状

分担研究者:稲田健

所属施設:東京女子医科大学医学部精神医学講座

緒重

睡眠障害は、社会機能やQOLと大きく関係する重大な問題である。

睡眠障害の治療方法の一つである睡眠薬を用いた薬物療法では、ふらつきや転倒、認知機能障害、交通事故の増加などの問題が知られており、リスクとして長期使用が指摘されている。長期使用となる要因には、依存性や離脱症状の発現が考えられており、睡眠薬の適正使用を推進するためには、睡眠薬の減薬・離脱症状を把握し、対処することが必要である。そこで、本研究班の分担研究として、睡眠薬を適切に減薬・中止するための方法についての文献エビデンスレビューを行った。

エビデンスレビューの結果、ベンゾジアゼピン系睡眠薬については、心理社会的介入(文献1)、薬物療法的介入(文献2)が様々な形で行われていることが明らかとなり、同時に、強いエビデンスを持った解決方法は存在せず、症例に合わせた様々な試みがなされていることがわかった。

また、文献的検討とは別に、多職種が連携してカンファレンスを開催することによって、ベングジアゼピン系薬の処方用量を減らし、適正試使用を推進することができることも示すことができた(文献 3)。

検討を進める中で、睡眠障害の社会機能やQOLの障害は、睡眠障害そのものに起因する障害と薬物療法によって引き起こされる障害が混在している可能性が考慮された。したがって、睡眠薬による薬物療法をいつまで継続するのかという出口戦略を考える際には、睡眠障害と薬物療法による副作用の両者について考える必要がある。上記の通り、減薬を行う際の介入としては、様々なものが検討されているが、睡眠障害の社会機能評価と依存や離脱症状との関連は明らかではない。これらの実態を把握することによって、減薬の介入がより安全に行える可能性がある。

そこで、本研究において、睡眠障害の社会機能評価と 依存・離脱症状評価尺度の関係を解析し、社会機能障害 の実態を明らかにすることを目指した。

方法

多施設共同研究として、睡眠障害に伴う社会機能/QOL 評価尺度の有用性の検討をおこなった。

対象は、東京女子医科大学病院神経精神科および他の 共同研究施設に通院中の患者で不眠症、過眠症、概日リ ズム障害、統合失調症、大うつ病、双極性障害、不安障 害と診断されたものとした。

睡眠状況は、アクチグラフによる客観的評価と自記式

睡眠表による主観評価を行った。社会機能、認知機能、QOL 等については、自記式評価尺度と対面式面接による評価を行った。依存の評価尺度は Benzodiazepine dependence self-Report Questionnaire (Bendep-SRQ)、離脱症状の評価尺度は、ベンゾジアゼピン系睡眠薬離脱症状スケール (Bbenzodiazepine hypnotics withdrawal scale: BHWSS) を用いた。

結果

多施設共同研究のデータ収集を完了した。データの整理、解析は現在進行中である。

今後

多施設共同研究のデータ収集を完了した。今後、解析を行い、依存・離脱症状と社会機能関連を明らかにし、 睡眠薬の減薬・中止方法についてのエビデンスレビュー と併せて、妥当性のある減薬・中止方法につなげていく ことが望まれる。

- Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JO, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;3:Cd011481.
- 2. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(5):Cd009652.
- Geka M, Inada K, Shimizu S, et al. Effectiveness of Pharmacist-convened Multidisciplinary Clinical Team Meetings in Promoting Appropriate Benzodiazepine Receptor Agonist Use. YAKUGAKU ZASSHI. 2019;139(6).

分担研究課題名:過眠症における社会機能/QOL評価尺度の作成と検証

分担研究者:内村直尚

研究協力者: 小曽根 基裕、小鳥居望、土生川光成、 比江嶋啓至、森裕之、和佐野研二郎、大島勇人、加藤隆 郎、兵頭佑規、瀧井稔

所属施設: 久留米大学 神経精神医学講座

緒言

かつて、睡眠クリニックを訪れる患者の大部分は不眠 症患者であったが、最近では、昼間の眠気を訴えて多く の過眠症患者が来院するようになった。眠気の要因は、 ナルコレプシーや特発性過眠症といった原発性過眠症 から、睡眠不足によるもの、睡眠時無呼吸症候群や Restless Legs Syndrome などの睡眠随伴疾患あるいは脳血 管障害、腫瘍、頭部外傷、あるいはパーキンソン病など の変性疾患が背景にある場合など多岐に渡る。さらに気 分障害を始め多くの精神疾患においても過眠を呈する 患者は多く、残遺症状として多く残り、患者の社会機能 と QOL を貶め、それ自体が再発のリスクファクターに なりえる。これらの過眠症状の本態もやはり生活機能障 害であり、臨床転帰を向上させるには日中の眠気の軽減 に止まらず、社会機能と QOL の改善が必須である。よ って診断と治療効果判定の際にも睡眠・覚醒症状に加え て、社会機能(認知機能)および QOL の側面からディ メンジョナルな評価が求められる。しかしながら、現状 の睡眠医療では、睡眠症状ベースでのカテゴリカル診断 と薬物療法を中心にした初期治療(治療導入期)に基づ くガイドラインしかなく、社会機能と QOL の向上を評 価指標としたディメンジョナル診断の視点に欠けてい る。また、薬物療法の継続期間、減薬・休薬基準、日中 の眠気の軽減や身体合併症の予防を目的とした睡眠衛 生指導や認知行動療法の活用など、リスク管理を取り入 れたクリニカルパスが存在しない。そこで、過眠症状に 対して適切なタイミングで介入し、生活機能障害の軽減 に導き、慢性経過を辿るのであれば安全で効率的な維持 療法を提供するための実用的な治療マニュアルとして、 診断治療ガイドラインとクリニカルパスの作成をする ことが、当研究の目的である。

方法

下記2つの目標を立て、研究を行った。

①過眠症状に対して従来から実施されている診断と薬物療法の再評価を行う。他疾患担当の分担研究者と協同し、疾患横断的なアセスメント、治療ガイドラインのアップデートおよび、主要な精神機能ドメインのアセスメントツール作成を行う。

②過眠障害のクリニカルパス作成に向け、原発性過眠症及び2次性過眠症に共通する過眠症状の特性を考慮し、社会機能/QOL障害の評価尺度、治療抵抗例の定義と非薬物療法による補完・併用療法(認知行動療法を含む)

のマニュアルを作成し、クリニカルパスに反映する。治療抵抗性を予測する臨床尺度基準(カットオフ)の検索を並行して行う。

①、②の目標を達するために、先行文献レビューを行い、過眠性障害に共通する生活機能障害の特徴を明らかにし、他疾患担当の分担研究者と協議を行い、共通項目、特異的項目を検討した。

アセスメントの中核となる社会機能/QOL 障害の評価尺度については、1997年以降に過眠症及び睡眠時無呼吸症候群患者の社会機能/QOL を評価した主要な論文30編をピックアップし、その評価方法を検討した。30編中、2編以上に使用された評価尺度を挙げると、約半数の14編では36-Item Short Form(SF-36)¹⁾⁻¹⁴が、5編に Functional Outcomes in Sleep Questionnaire (FQSQ)¹⁴⁾⁻¹⁸⁾が、4編ではSF36の短縮版である12-Item Short Form(SF-12)¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾が、3編にthe Quebec Sleep Questionnaire (QSQ)¹⁴⁾¹⁸⁾²²⁾が、2編にThe Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index¹⁷⁾²⁵⁾と a questionnaire adapted for adolescents (VSP-A)²³⁾²⁴⁾が使用されていた。

SF-36 で評価されたナルコレプシー患者では、全8領 域で低下するが、中でもエネルギー/生命力と社会的機能 化の領域に低下が認められた。 眠気を反映する ESS スコ アとは「自身の仕事予定の制御」、「症状によるパートナ ーとの離婚や別れ」、「症状による転職」、「他者からのサ ポートの認知」などの項目で関連が認められた。また気 分状態も HRQoL に負の影響をもたらした。まだ SAS に おける HRQoL の予測因子として、うつ病スコアは SAS の重症度よりも鋭敏であった。また3か月のCPAP治療 は眠気とともにうつ病症状や HRQoL も改善させた。 SF-36,SF-12 を使用した多くの研究では天井効果がその limitation として記載されていたが、身体的、心理的、社 会的な領域に亘ってスコアリング可能であり、過眠症の 他に気分障害や統合失調症、不安障害などの疾患、さら には健常対象群を対象とする本研究においては、包括的 尺度であり、その信頼性と妥当性が証明されている SF-36 ないし SF-12、SF-8 が最適と判断した。また、本 研究では HRQoL の他にも共通評価項目として、社会機 能(SLOF、SDISS)、認知機能(BACS、JART25)、精神症 状重症度評価(PHQ-9)などもあわせて評価するため、患 者の負担を考慮して回答項目を絞った SF-8 を選択する こととした。また、HRQoL とよく関連する「眠気」と 「うつ症状」については、それぞれ疾患共通評価尺度と して、ESS と PHQ-9 を評価することとした。

これらの協議の元、用いる評価尺度の共通項目を PSQI、ISI、ESS、BRIAN、PHQ-9、SLOF、SDISS、WHODAS、BACS、JART25、SF-8、HAS に決定し、診断治療ガイドラインとクリニカルパスの作成に向けて、まずは疾患横断的な社会機能/QOL評価のアセスメントのため、症例組み入れを行った。過眠症については疾患特異的な項目は追加しなかった。尚、リクルート範囲の限界を配慮して、症例の登録においては、各研究分担施設担当の疾患

にとどまらず、全ての分担施設がすべての研究対象疾患 の登録を順次行うこととした。

結果

共有された集計データ(アップロード済のものに限る)によると、BACS の結果では統合失調症でのスコア低値が明らかであり、相応の妥当性を持つデータであることが分かった。以下、解析途中の概略であるため、詳細な数値や統計学的解析は未。

過眠症のデータについて健常群と比較すると、ESSにおいては不眠症と並んで高値であった。BACSにおいては数字順列やトークン運動課題でパフォーマンス低下を認めた。社会機能評価尺度については、客観的な評価である SLOFについては大差なかったが、主観的な評価である WHODAS と SDISSにおいては健常群より高値であった。SF8では、他疾患群ほどではないが健常群より低値を示した。PHQ-9と HASにおいては、健常人と比較して高値であった。PSQIでは、日中の覚醒障害や睡眠時間が高値の他、睡眠の質の障害も高値であった。一方、睡眠効率の障害は健常人より低値であった。ISIにおいては、不眠症群や概日リズム障害群程ではないが、健常群と比較すると高値であった。他、JART、BRIANにおいては、健常群と明らかな差は認められなかった。

考察

BACS でのパフォーマンス低下は日中の眠気を反映し たものであると考えられる。ISI が健常群より高値であ ったのは、睡眠パターン、日中の機能障害や QOL の項 目を含むため眠気が反映された結果と考える。PSQI で睡 眠効率や睡眠時間に問題がない一方で熟眠感に乏しい 結果を示したことは、日中の眠気が関連していると考え る。過眠症において、日中の強い眠気によって、パフォ ーマンスが低下し、それが社会機能低下に影響し、その ことで不適応的にうつ状態や不安症状に繋がっていく 構図が示唆されたものと考える。中でも、同じ社会機能 障害を示す SLOF が健常群とあまり差がない一方で、 WHODS、SDISS においては健常群より高値であったこ とは興味深い。これには、SLOF が技能評価の側面があ ることや「周囲にどれだけ援助を要したか」でスコア化 するのに対して、WHODS、SDISS は主観的な「困難さ」 や「支障の度合い」について問うものであるためと考え られる。これには、過眠症における一般社会の疾病認知 や理解が乏しく、また技能的な障害をきたしにくいため、 周囲に援助を求めにくく、自身での問題解決を迫られて いる現状も関連していると想像する。

結論

今回の研究期間において、当初の目的であった治療ガイドラインやクリニカルパス作成の段階まで進めることは出来なかった。ただ、過眠障害における社会機能/QOL評価尺度の検証を、SF-8のみでなく、PHQ-9やSLOF、

SDISS などを行うことで補いつつ身体的、心理的、社会的領域に特化したより詳細にスコアリングを多角的に行うことが出来た。前述の先行研究では、過眠障害において、一次性、二次性に関わらず、身体的、心理的、社会的領域の全てにわたって機能が障害され、眠気やSASなど一次的な治療ターゲットは疾患によって違うものの、治療により最終的には「眠気」の改善を経て、うつ病症状とともにHRQoLが改善に向かう傾向が示されており、今回の研究結果を礎として、過眠症の改善による社会機能改善の評価方法を模索する段階に研究が進展することが望まれる。

- David A,et al.:Health-related quality of life in Portuguese patients with narcolepsy.Sleep Med,2012
- 2. Yang EH,et al.:Sleep apnea and quality of life.Sleep,2000
- 3. Daniels E,et al.:Health-related quality of life in narcolepsy.J Sleep Res,2001
- Becker PM,et al.:Effect of modafinil on fatigue, mood, and health-related quality of life in patients with narcolepsy. Psychopharmacology(Berl),2003
- 5. Goncalves MA,et al.:Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life.Chest,2004
- 6. Ervik S,et al.:Health-related quality of life in narcolepsy.Acta Neurol Scand.2006
- Hassan A.,et al.:Sleepiness, Quality of Life, and Sleep Maintenance in REM versus non-REM Sleep-disordered Breathing AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE,2010
- 8. Ozaki A,et al.:"Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time:comparison between patients on psychostimulants, drug-naive patients and the general Japanese population."Sleep Med,2011
- 9. Bilgic A,et al.:Daytime sleepiness and quality of life in peritoneal dialysis patients. Ther Apher Dial, 2011
- Campbell AJ,et al.: "Narcolepsy in New Zealand:pathway to diagnosis and effect on quality of life." N Z Med J,2011
- Vignatelli L,et al.: A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. Sleep Med, 2011
- Wu, Rui Wang,et al.: Excessive daytime sleepiness assessed by the Epworth Sleepiness Scale and its association with health related quality of lifeBMC Public Health,2012
- 13. Dodel R,et al.:Health-related quality of life in patients with narcolepsy.Sleep Med.2007
- 14. Catalan Pet al.:Internal consistency and validity of the Spanish version of the "Quebec Sleep

- Questionnaire"quality-of-life questionnaire for obstructive sleep apnea. Arch Bronconeumol. 2011
- Weaver TE,et al.: A randomized trial evaluating the effectiveness of sodium oxybate therapy on quality of life in narcolepsy. Sleep, 2006
- 16. Barbara Riegel,et al.:"Double jeopardy:the influence of excessive daytime sleepiness and impaired cognition on health-related quality of life in adults with heart failure"European Journal of Heart Failure,2012
- Rahavi-Ezabadi S,et al.:Translation, cultural adaptation, and validation of the Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) in Persian-speaking patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath, 2015
- Stucki A,et al.:Content comparison of health-related quality of life instruments for obstructive sleep apnea.Sleep Med.2007
- Pamidi S,et al.:"Depressive symptoms and obesity as predictors of sleepiness and quality of life in patients with REM-related obstructive sleep apnea: cross-sectional analysis of a large clinical population."Sleep Med.2011
- 20. Amador-Licona Net al.:"Daytime sleepiness and quality of life:are they associated in obese pregnant women?"Arch Gynecol Obstet.2012
- Jimenez KM et al.:Val158Met polymorphism in the COMT gene is associated with hypersomnia and mental health-related quality of life in a Colombian sample. Neurosci Lett.2017
- Campos-Rodriguez F,et al.:Continuous Positive Airway Pressure Improves Quality of Life in Women with Obstructive Sleep Apnea. J Respir Crit Care Med. 2016
- Maurice M,et al.:The Link Between Excessive Quantity
 of Sleep and Deteriorated Quality of
 Wakefulness.Implications for the DSM-5 Ann
 Neurol,2013
- 24. Inocente CO,et al.: Quality of life in children with narcolepsy.Maurice,2014
- 25. Flemons WW,et al.:Quality of life consequences of sleep-disordered breathing.J Allergy Clin Immunol,1997

分担研究課題名:

社会機能/QOL 改善と出口戦略を見据えた気分障害に併 存する睡眠障害のクリニカルパスの開発

分担研究者:内山 真

研究協力者:鈴木正泰、金子宜之、斎藤かおり

所属施設: 日本大学医学部精神医学系精神医学分野

緒言

気分障害においては、80%以上の患者で不眠を認め 1)、 10~20%の患者で過眠を認める 2。その他、概日リズム睡 眠・覚醒障害³⁾やレストレスレッグス症候群などの睡眠 関連運動障害 4の併存も多いことが知られている。この ように気分障害では睡眠障害の併存を高率に認め、これ らによって患者の社会機能(認知機能)/QOL は大きく 押し下げられている可能性があるが、その実態は明らか にされていない。

睡眠障害の本態は日中の機能障害であり 5)、臨床転帰 を向上させるには睡眠症状の軽減のみならず、社会機能 と QOL の改善が必須である。しかしながら、現在、気分 障害の併存睡眠障害に限らず、睡眠障害治療において、 社会機能と QOL の向上までを視野に入れた治療戦略は取 られていない。

このような背景から、本研究では、社会機能と QOL の 向上を視野に入れた気分障害に併存する睡眠障害のク リニカルパス開発を最終目標とする。それにあたり、 2019 年度は、気分障害における併存睡眠障害の社会機能 およびQOLへの影響に関する実態調査を多施設共同研究 として行なった。

方法

本研究事業では、個々の分担研究毎にクリニカルパス 開発を担当する疾患が定められているが、限られた研究 期間内に効率的にデータを収集するため、担当疾患に関 わらず、全参加施設 (9 施設) で以下の対象のデータ収 集を行なった。実施に当たっては、事前に日本大学医学 部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た (RK-181113-4)

対象

成人の原発性および二次性睡眠障害患者(不眠症、過 眠症、概日リズム睡眠-覚醒障害)。二次性睡眠障害とは 精神疾患(統合失調症、気分障害、不安障害)に伴う睡 眠障害である。

調査内容

一般的な臨床情報(性・年齢、診断名、服薬内容など)、 睡眠障害の主観的重症度 (PSQI、ISI など)、睡眠障害の 主観的重症度(アクチグラフを 2 週間計測)、精神疾患 の重症度(疾患に応じた評価尺度を使用。気分障害では QIDS-J および PHQ-9)、社会機能 (SLOF など)、認知機能 (BACS)、QOL (SF-8 など)、プレゼンティーイズム (WLQ)

結果

研究期間内に全施設で200例超のデータを収集した。 日本大学においては、精神疾患患者のデータ収集を重点 的に行い、大うつ病性障害6名、双極性障害3名、統合 失調症4名、不安障害2名、不眠症1名のデータを収集 した。

考察

2016 年に改訂された日本うつ病学会治療ガイドライ ンに「うつ病患者の睡眠障害とその対応」が加えられた。 しかし、現状では、睡眠症状ベースでのカテゴリカル診 断と薬物療法を中心にした治療導入期のガイドライン しかなく、社会機能と QOL の向上を評価指標としたディ メンジョナル診断の視点は欠けている。

今後、今年度に得られたデータを用いて、睡眠障害の 存在が気分障害患者の社会機能(認知機能)/QOL障害 に及ぼす寄与度を明らかにする予定である。その上で、 睡眠症状と社会機能/QOL 障害のアセスメント、治療、 寛解・回復基準、減薬・休薬までの流れを明示的に示す クリニカルパスを作成する。

結論

社会機能と QOL の向上を視野に入れた気分障害に併存 する睡眠障害のクリニカルパス開発のための基礎デー タの収集を行った。

- Sunderajan Pet al: Insomnia in patients with depression: a STAR*D report. CNS Spectr 2010; 15: 394-404.
- Reynolds CF, 3rd and Kupfer DJ: Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987. Sleep 1987; 10:199-215.
- Takaesu Y et al: Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. J Affect Disord 2017; 220: 57-61.
- Koo BB et al: Restless Legs Syndrome and Depression: Effect Mediation by Disturbed Sleep and Periodic Limb Movements. Am J Geriatr Psychiatry 2016; 24: 1105-1116.
- American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. 2014, Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.

分担研究課題名:睡眠障害に伴う社会機能/QOL 評価尺度の有用性の検証-不安障害に伴う睡眠障害

分担研究者: 吉村 篤 (栗山 健一 2019年1月交代)研究協力者: 眞田 陸、角 幸頼、藤井 彰夫、金尾 亮、上西 祐輝、松田 有史、小泉 葉月、河村 葵

所属施設:滋賀医科大学

緒言

近年、種々の精神疾患からのリカバリーにおいて、社会機能/QOL障害に対する評価・介入が重要視されている。 実臨床では精神疾患に合併する睡眠障害が社会機能/QOL低下の主要因もしくは増悪因子として注目されているものの、睡眠障害に対する標準化された社会機能/QOL評価尺度は未だ確立されていない。

不安障害及び外傷性ストレス障害 (PTSD) をはじめとするストレス関連障害 (SRD) が、睡眠障害を高率に合併することは周知の事実であり ¹⁾、全般性不安障害、急性ストレス障害や PTSD に至っては、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 第 5 版において、その診断基準に睡眠障害に関連する項目が含まれる。不安障害及びSRD患者の睡眠障害に伴う社会機能/QOL障害を正確かつ詳細に把握することは、リカバリーを念頭においた治療ターゲットを浮き彫りにする上で非常に有用である。

本研究では、不安障害及びSRDに随伴する睡眠障害における適切な介入・治療をシステマチックに模索し、治療介入戦略の開発につながるディメンジョナルな評価を開発することで、不安障害、SRD患者の社会機能/QOLを向上させる可能性を検討することを目標においた。

方法

- ① 新規の評価尺度を作成するにあたり、不安障害や SRD に随伴する睡眠障害に関する既知の病態 生理及びそれに基づいた治療戦略について文献 検索を行った。
- ② 不安障害及び SRD を含む代表的な種々の精神障害・睡眠障害を対象とした社会機能/QOL 評価尺度開発にあたり作成された、共通研究計画に則り、評価尺度の標準化を目的とした多施設共同調査を施行した。社会機能/QOL 障害の客観性を担保するために、他疾患担当の分担研究者と協同して共通尺度及び共通アセスメントツールを開発し、疾患特異的な症状評価に関しても、全施設共通の症状評価尺度を用いた評価を行った。

種々の精神障害・睡眠障害患者(目標数 210 名) 及び健常者(目標数 50 名)を対象とした本調査 において、当施設では、精神障害・睡眠障害患者 の評価を担当し、評価目標数を 30 名と設定した。

本調査は、滋賀医科大学倫理審査委員会にて審査・承認を受け、実施された。

結果

- (1) 不安障害、SRD に合併する睡眠障害の多くは不眠 症状であり、これは就寝前の不安・緊張が睡眠に影 響を及ぼす結果と考えられている1-3)。さらに、SRD に特有の睡眠症状として、悪夢が挙げられ、これは 睡眠ポリグラフィーを用いた研究で見出されてい るレム睡眠の増加と関連し、かつ心的外傷体験の侵 入性想起と関連した症状であると理解されてい る 4-6)。不安障害、PTSD はストレス記憶の過剰想起 と消去障害を中核病理とし、ストレス記憶消去を促 進し再学習を促す暴露型認知行動療法が本質的治 療手法として高い治療成績を示す 7)。不安障害、 PTSD に併発する睡眠障害は、PTSD の治療に伴い改 善が期待できる可能性があるが 8、一部不安症状、 PTSD 症状が軽減した後も頑固に残存するケースも 少なからず存在する%。睡眠中にストレス記憶の消 去学習が促進されることが指摘されており10-120、遷 延する不眠症状が不安障害、PTSD 慢性化の主因と なることが指摘されている。さらに社会機能/QOL を低下させる一因である悪夢症状に関しては、不安 障害、PTSD の中核症状の一表現型であると考えら れているが、病態促進作用を有することが推測され ている ^{13,14)}。 不安障害、SRD 合併不眠症状に対して は、睡眠薬や不眠を標的とした認知行動療法が、不 眠の改善とともに不安・SRD 症状の軽減にも寄与す るとされる報告もある1,150。
- ② 当施設で治療を受ける種々の精神障害・睡眠障害 患者30名のデータを開発した共通尺度及び共通ア セスメントツールを以て収集し、主幹施設と共有し た。

考察・結論

不安障害及びSRDの疾患特異的な病態と睡眠障害をもたらす病態との病態生理的差異・関連性に関しては明確な結論が出ていない。不安障害、SRDにおける不眠の病態生理は、慢性(原発性)不眠と共通点が多く、ストレス因の遷延に基づく過覚醒を背景に持つと考えらえる。不安障害及びSRDに残存する不眠症状に対しては原疾患特異的な治療に加えて、慢性不眠症に準じた治療が奏功し、かつ不眠の治療が原疾患の症状を軽減し、社会機能/QOLを改善する可能性がある。

今後、他疾患担当の分担研究者と協同の下、収集したデータの解析・解釈をすすめることで、社会機能/QOL障害の評価尺度の標準化のみならず、不安障害及び SRD に対する有用なクリニカルパス作成につながることが期待される。また、本研究成果は、不安障害及び SRD と慢性(原発性)不眠症患者をはじめとする睡眠障害の病態相互作用に関する理解を促進させうる。

参考文献

1. Michael R. Dolsen, Lauren D. Asarnow, Allison G.

- Harvey: Insomnia as a Transdiagnostic Process in Psychiatric Disorder. Curr Psychiatry Rep: September 16(9): 471, 2014
- Mochcovitch MD, da Rocha Freire RC, Garcia RF, et al: A systematic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: evaluating its neural and cognitive basis. J Affect Disord: 167:336-42, 2014
- Mellman TA, Kulick-Bell R, Ashlock LE et al: Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry; 152: 110– 115, 1995
- 4. Spielman AJ, Nunes J, Glovinsky PB: Insomnia. Neurol Clin; 14:513-543, 1996
- 5. Woodward SH, Arsenault NJ, Murray C et al: Laboratory sleep correlates of nightmare complaint in PTSD inpatients. Biol Psychiatry; 48: 1081-1087, 2000
- Mellman TA, Nolan B, Hebding J, et al: A polysomnographic comparison of veterans with combat-related PTSD, depressed men, and non-ill controls. Sleep: Jan;20(1):46-51, 1997
- 7. Schnyder, U., Ehlers, A., Elbert, T. et al.: Psychotherapies for PTSD: what do they have in common? Eur, J, Psychotraumatol., 6:28186, 2015.
- 8. Cook JM, Harb GC, Gehrman PR, et al: Imagery rehearsal for posttraumatic nightmares: a randomized controlled trial. J Trauma Stress; 23:553-563, 2010
- 9. Zayfert C, DeViva JC: Residual insomnia following cognitive behavioral therapy for PTSD. J Trauma Stress: 17:69-73, 2004
- Kuriyama, K., Honma, M., Yoshiike, T. et al.: Memory suppression trades prolonged fear and sleep-dependent fear plasticity for the avoidance of current fear. Sci, Rep.,3:2227,2013.
- 11. Pace-Schott,E.F., Milad,M.R., Orr,S.P. et al.: Sleep promotes generalization of extinction of conditioned fear. Sleep.,32:19-26,2009.
- Pawlyk,A.C., Jha,S.K., Brennan,F.X. et al.: A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: the role of context after fear conditioning. Biol, Psychiatry.,57:268-277,2005.
- 13. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. Nat Rev Neurosci; 11:114-126, 2010
- 14. van der Helm E, Yao J, Dutt S, et al: REM sleep depotentiates amygdala activity to previous emotional experiences. Curr Biol: 21: 2029-2032, 2011
- Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, et al: Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. Sleep: 37: 327-341, 2014

分担研究課題名:睡眠障害による社会機能/QOL 障害の 実態調査

分担研究者: 栗山健一

研究協力者:綾部直子、吉村道孝、北村真吾、吉池卓也 所属施設: 国立精神・神経医療研究センター精神保健

研究所睡眠, 覚醒障害研究部

緒言

睡眠障害におけるもっとも重要な治療アウトカムは日中機能の障害であり、臨床転帰を向上させる上では睡眠症状の軽減よりむしろ、社会機能(認知機能)とQOLの改善が重要である。社会機能(認知機能)およびQOLの評価は多くの睡眠障害の国際診断基準で共通して求められているが、標準化され臨床に広く用いられている評価尺度はない。そのため、睡眠障害の存在が患者の社会機能(認知機能)/QOLを低下させる実態が明らかになっていない。特に睡眠障害の合併率が高い精神疾患患者では、精神疾患自体により低下する上記障害との関連に注目が集まっている。

本研究では、1) 原発性不眠症、過眠症、概日リズム 睡眠-覚醒障害患者、2) 睡眠障害を合併する精神疾患患 者、3) 健常対照成人を対象にした多施設共同調査によ り、睡眠障害により生じる社会機能(認知機能)/QOL 障害の実態を明らかにする。

方法

1) 調査対象者

同意取得時において年齢が20歳以上59歳以下で次のいずれかに該当する者: a) 原発性不眠症、b) 過眠症、c) 概日リズム睡眠-覚醒障害患者、d) 大うつ病、e) 統合失調症、f) 双極性障害、g) 不安障害、h) 健常対照成人

なお、患者(a~g)については、本研究に参加する 9 施設(国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院、秋田大学病院、医療法人超年会上諏訪病院、公益財団法人神経研究所、久留米大学病院、日本大学病院、滋賀医科大学病院、東京女子医科大学病院、杏林大学病院)に受診した患者を対象とした。健常対照成人(h)については、The Mini-International Neuropsychiatric Interview(精神疾患簡易構造化面接法)及び、Pittsburgh Sleep Quality Index(ピッツバーグ睡眠質問票)により、睡眠障害および精神疾患の疑いが低い者とした。

2) 調査材料

- ・人口統計学的指標:性別、年齢、診断病名、服用薬剤 等
- ・睡眠障害の重症度 (主観評価) : PSQI、Insomnia Severity Index (不眠症重症度; ISI)、Epworth Sleepiness Scale (眠気尺度; ESS)
- ・睡眠状態の評価(主観評価):睡眠日誌

- ・社会機能(客観評価): Specific Levels of Functioning Scale (社会機能的転帰評価尺度; SLOF)
- ・社会機能(主観評価): WHO Disability Assessment Schedule2.0 (WHODAS 2.0; WHO 障害評価 2.0)
- ・認知機能(客観評価): Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia(統合失調症認知機能評価尺度; BACS)
- ・生活の質(Quality of Life; QOL): Health Related Quality of Life(健康関連 QOL; SF-8)

認知機能、社会機能、QOLの評価内容及び基準/解釈は次のとおりである。

検査名	評価	主観/客観	項目名	評価内容	基準/解釈				
			言語性記憶課題	言語性学習記憶					
			数字順列課題	ワーキングメモリ	1				
		70°268	トークン運動課題	運動機能	数値が高いと各認知機能が高い				
BACS	認知機能		言語性流暢性課題	言語流暢性					
		(III)9c)	符号課題	注意と処理速度	ĺ				
			ロンドン塔検査	遂行機能	1				
			Composite Z-Score	全下位検査の標準得点の平均	健常者の平均値を0とする				
SLOF	社会概能	客観	SI DEA#	①対人関係(7項目)、②活動(11項	全項目1~5点で評価し、得点が高いと各スキ				
JEOI	T.L. 3X 19X HC	(面接)	SLOI HAI	目)、③労働技能(6項目)	ルを有している(得点範囲:24~120点)				
WHODAS2.0					1点(全く問題なし)~5点(全く何もできな				
(12項目版)	社会機能	主観	WHODAS2.0	障害評価(活動制限や参加への制約)	い)で評価し、得点が高いと機能が障害されて				
(12-94 EMX)			いる(得点範囲:12~60点)						
	OOL (#/#)	+ tri	pcs	食体的サフリーフコア	日本人の国民標準値を50とし、得点が低いと身				
SF8	QUL (NH)	-1.00C	1 63	MADO TO AND	体的QOLが低い				
0.0	OOI (###)	± #8	MCS	特徴的サマリーマコア	日本人の国民標準値を50とし、得点が低いと精				
	QUL (INTT)	-1.00C	WGS	HEITELD TO A - O	神的QOLが低い				

3) 調査方法

各施設において、対象患者から同意取得後、主観評価に基づく各種自記式質問票による評価とあわせて、睡眠日誌および活動量計による睡眠状態を2週間評価した。睡眠評価の前後いずれかにおいて臨床心理士により客観評価に基づくSLOF、BACSおよび対面調査による評価が行われた。なお、本研究は、国立精神・神経医療研究センター及び各施設の倫理委員会の承認を得て実施された。

4) 統計解析

主要アウトカムである社会機能(主観・客観)・認知機能、QOL について、疾患別(原発性不眠症、過眠症、概日リズム睡眠-覚醒障害患者、大うつ病、統合失調症、双極性障害、不安障害)、及び症状別(不眠症状、過眠症状、睡眠-覚醒リズム異常)に、一要因分散分析を用いた健常群との比較を行った。また、原発性睡眠障害と睡眠症状を合併する精神疾患の比較においては t 検定を用いて主要アウトカムの比較を行った。さらに、原発性疾患と睡眠症状合併の精神疾患による社会機能(認知機能)/QOL との関連について相関分析を行った。本研究においては、有意水準は p < .05 とした。統計解析ソフトは IBM SPSS Statistics 26 を使用した。

結果

2018 年 12 月~2020 年 2 月にエントリーした 227 名のうち、「同意撤回」、「脱落・中止」、「質問票への回答に 欠損が多い」のいずれかに該当した計 11 名を除いた 216 名を解析対象とした。

1) 疾患分類

睡眠障害・精神疾患分類および合併睡眠症状のクロス 集計表を表1に示す。

表1 疾患分類と睡眠症状

		睡眠症状				
	不眠症状	過眠症状	睡眠-覚醒 リズム異常	不明/なし	健常群	合計
原発性不眠症	11	0	0	0	0	11
過眠症	0	27	0	0	0	27
概日リズム睡眠-覚醒障害	0	0	30	0	0	30
統合失調症	16	5	4	3	0	28
大うつ病	27	3	4	0	0	34
双極性障害	14	1	7	1	0	23
不安障害	16	0	1	0	0	17
健常群	0	0	0	0	46	46
合計	84	36	46	4	46	216

疾患別の年齢、性別データを表 2 に示す。大うつ病のみ性別による年齢に有意差が認められ、男性は女性に比べて約 10 歳平均年齢が高かった(t (30.03) = 3.01, p < .01)。

表 2 疾患別の年齢、性別の比較

	男性					女性		全体			
	n	Mean	SD		n	Mean	SD	n	Mean	SD	
原発性不眠症	6	40.0	13.6	-	5	41.6	13.8	11	40.7	13.0	
過眠症	10	33.1	6.8		17	32.2	12.8	27	32.2	12.8	
概日リズム睡眠-覚醒障害	15	32.7	7.6		15	29.5	9.8	15	31.1	8.8	
統合失調症	10	41.9	10.0		18	40.6	8.5	28	41.0	8.9	
大うつ病	16	48.6	7.7		18	38.7	11.4	34	43.4	10.9	
双極性障害	6	44.5	13.6		17	43.9	9.9	23	44.1	10.7	
不安障害	6	40.2	15.1		11	40.6	10.4	17	40.5	11.8	
健常群	17	40.7	12.2		29	40.1	13.6	46	40.3	13.0	

2) 人口統計学的指標

夜勤の有無、シフトワークの有無、配偶者もしくはパートナーの有無、同居人数(独居の場合を 1 とする)、喫煙習慣、服薬している向精神薬のカテゴリ数(睡眠薬、過眠症治療薬、その他の向精神薬、にカテゴリ化)について表 3 に示す。

表3 人口統計学的指標

		原発性 不眠症	過眠症	概日リズム 睡眠-覚醒障害	統合 失調症	大うつ病	双極性障害	不安障害	健常群	合計
		(n=11)	(n=27)	(n=30)	(n=28)	(n=34)	(n=23)	(n=17)	(n=46)	(n=216)
夜勤の有無	有	0	2	2	1	0	1	3	1	10
	無	11	25	28	25	34	22	13	44	202
	不明				2			1	1	4
シフト	有	2	7	4	5	5	3	2	1	29
ワーク	無	9	19	26	21	29	20	14	44	182
	不明		1		2			1	1	5
配偶者/	有	1	6	9	6	17	12	7	22	80
バートナー	無	10	21	21	22	17	11	10	24	136
同居人数	平均	2.2	2.4	2.8	2.8	2.8	2.2	2.9	2.7	2.6
(独居=1)	SD	1.1	1.3	1.6	1.3	1.3	1.2	1.1	1.5	1.4
						(1名不明)				
教育年数	平均	15.1	14.9	14.7	13.8	14.1	14.5	13.7	14.9	14.5
	SD	1.9	2.8	3.2	1.9	2.4	1.6	2.1	1.7	2.3
喫煙習慣	有	1	3	6	7	12	10	1	1	41
	無	10	24	24	21	22	12	16	44	173
	不明				2		1		1	2
服薬カテゴリ	服薬無	3	5	2	0	5	0	3	46	64
① 睡眠薬	1種類	8	18	17	11	7	8	7	0	76
②過眠症治療薬	2種類	0	3	10	17	22	15	7	0	74
③他の向精神業	3種類	0	1	1	0	0	0	0	0	2

3) 睡眠日誌

2 週間の睡眠日誌の記録から、入床時刻、離床時刻、 臥床時間、中央時刻を算出した。健常群と比較すると、 概日リズム睡眠-覚醒障害患者の離床時刻 (p<.01)、臥床 時間 (p <.01)、中央時刻 (p <.05)、統合失調症の臥床時間 (p <.01) において有意な差異が認められ、いずれも健常群よりも長いことが示された (表 4)

表 4 疾患別の睡眠日誌

		入床	時刻	離床時	持刻	臥床	寺間	中央時刻	
	n	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
原発性不眠症	11	23:43:21	1:08:07	7:27:06	1:23:30	7:43:44	1:23:55	3:35:13	1:03:36
過眠症	27	24:20:38	0:59:55	7:37:20	1:24:32	7:15:42	1:18:51	3:59:22	1:00:11
概日リズム睡眠-覚醒障害	30	25:02:20	1:42:00	9:44:13 **	1:59:39	8:41:52 **	1:51:55	5:21:47 *	1:33:48
統合失調症	28	24:04:48	3:37:54	8:47:34	4:05:01	9:42:53 **	2:08:14	4:45:20	4:34:30
大うつ病	34	23:32:41	1:55:18	7:38:47	1:27:55	8:18:28	1:15:11	3:43:26	1:50:11
双極性障害	22	23:26:12	1:43:59	7:43:09	1:15:30	8:11:14	1:46:51	3:32:51	1:03:21
不安障害	16	24:17:28	2:20:34	8:00:26	2:01:04	8:24:50	1:37:54	3:52:53	1:26:42
健常群	41	24:03:58	1:16:57	7:23:24	1:26:33	7:18:49	0:57:15	3:44:34	1:16:39
全体	209	24:05:30	2:02:10	8:04:18	2:12:53	8:11:13	1:43:09	4:07:18	2:10:35

**p<.01, *p<.05(健常群との比較における有意差)

4) 社会機能 (認知機能) · QOL

①疾患別による社会機能(認知機能)・QOL

疾患を要因とする一要因分散分析を行い、Bonferroni による多重比較補正により健常群と比較した結果につ いて、主要アウトカム別に示す。

WHODAS2.0:健常群と比較すると、概日リズム睡眠-覚醒障害、統合失調症、大うつ病、双極性障害、不安障害において有意に社会機能が低下していた (いずれもp<.01) (図 1)。

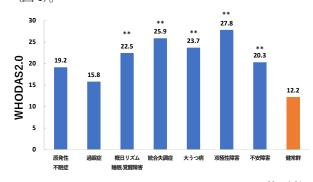


図1 疾患別 WHODAS2.0 (有意差検定の結果は健常群との比較)

BACS: 本研究に参加した健常群のデータは、Kaneda, Y., et al. (2013) ¹による日本人を対象とした BACS の標準 データと比較するとほぼ同等の結果であった (表 5)。

表 5 BACS の健常者データ

	本研究の (n=		Kaneda, Y., et al (2013 (n=292)										
_	Mean SD		Mean	SD									
年齢	40.3	13.0	36.7	13.5									
教育年数	14.9	1.7	14.6	2.2									
BACS下位検査													
言語性記憶課題	44.2	8.1	49.2	9.9									
数字順列課題	20.2	3.8	21.0	4.0									
トークン運動課題	79.3	19.5	86.5	12.7									
言語性流暢性課題	46.8	9.4	47.8	11.2									
符号課題	68.0	11.7	67.4	12.4									
ロンドン塔検査	17.6	2.7	18.1	2.3									
Cmposite Z-Score	-0.4	1.3	0.0	0.6									

下位検査における各構成課題成績において、疾患を要因とする一要因分散分析を実施し、Bonferroniによる多重比較補正を行った。健常群と比較すると、言語性記憶課題は、過眠症、概日リズム睡眠-覚醒障害、統合失調症 (all p<.01)、数字順列課題は、不安障害 (p<.01)、トークン運動課題は、統合失調症、大うつ病、不安障害 (all p<.01)、言語性流暢性課題は統合失調症 (p<.01)、符号課題は、統合失調症と双極性障害 (all p<.01)、ロンドン塔検査は、統合失調症 (p<.01) において、課題成績が有意に低かった。

Composite Z-Score では、健常群に比べて統合失調症と双極性障害において有意な認知機能の低下が示された(図 2)。なお、統合失調症は双極性障害と比較しても有意に認知機能が低かった(p < .05)。

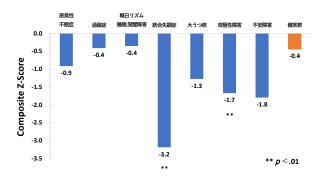


図2 疾患別 Composite Z-Score (有意差検定の結果は健常群との比較)

SLOF: 健常群と比較すると、統合失調症、大うつ病、 双極性障害、不安障害において、有意な低下が示された (図3)。

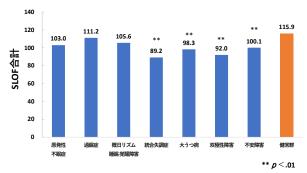
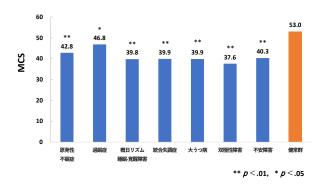


図3 疾患別 SLOF 合計(有意差検定の結果は健常群との比較)

SF-8: MCS (精神的健康度) は、健常群と比較すると、いずれの疾患においても有意に低いことが示された。 PCS (身体的健康度) については、不眠症、統合失調症、大うつ病、双極性障害、不安障害において有意に低かった(図4:上段 MCS、下段 PCS)



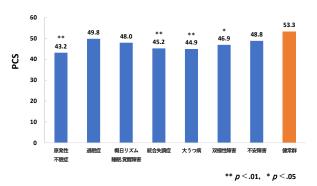


図4 疾患別 SF-8:上段 MCS、下段 PCS (有意差検定の結果は健常群との比較)

②睡眠症状別による社会機能(認知機能)/QOL

睡眠症状を要因とする一要因分散分析を行い、 Bonferroni による多重比較補正により健常群と比較し た結果について、主要アウトカム別に示す。

なお、睡眠症状(不眠症状、過眠症状、睡眠-覚醒リズム異常)のいずれにも該当しなかった「不明/なし(表1)」の4名は除外し、212名で解析を行った。

WHODAS2.0: 健常群と比較すると、不眠症状、過眠症状、睡眠-覚醒リズム異常ともに有意に社会機能が低かった(いずれもp < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p < p

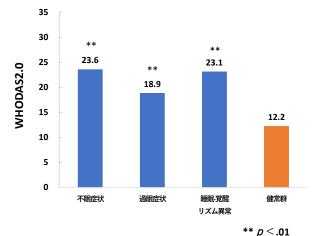


図 5 症状別 WHODAS2.0 (有意差検定の結果は健常群との比較)

BACS: 数字順列課題 (p < .05)、トークン運動課題 (p < .01)、符号課題 (p < .01) において、健常群と比較して不眠症状群で有意な認知機能低下が示された。なお、言語流暢性課題、言語性記憶課題、ロンドン塔検査においては有意な課題成績の低下は認められなかった。

Composite Z-Score では、すべての症状において有意な認知機能低下が示された(図 6)。なお、不眠症状、過眠症状、睡眠-覚醒リズム異常間には有意差は認められなかった。

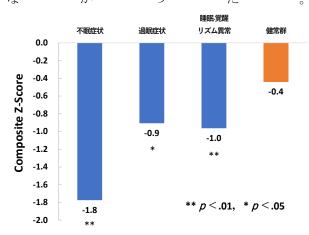


図 6 症状別 Composite Z-Score (有意差検定の結果は健常群との比較)

SLOF: 健常群と比較するといずれの症状群においても有意に成績が低かった(図7)。

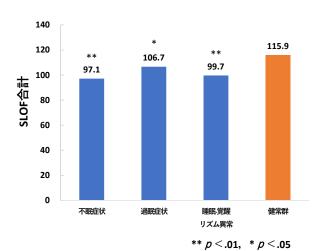
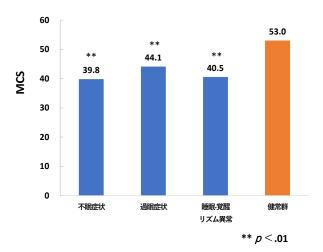


図7 症状別 SLOF 合計(有意差検定の結果は健常群との比較)

SF-8: 不眠症状、過眠症状、睡眠-覚醒リズム異常ともに、健常群と比較し MCS、PCS 両方の評価値で低下が認められた(図8)



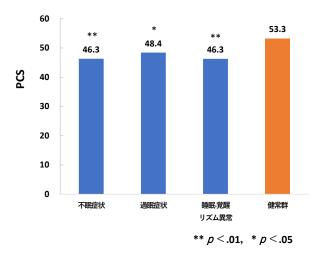


図8 症状別 SF-8:上段 MCS、下段 PCS (有意差検定の結果は健常群との比較)

③原発性疾患と睡眠症状合併の精神疾患による社会機能(認知機能)/QOLの差異

原発性不眠症(n=11)と不眠症状を合併する精神疾患(n=73)、過眠症(n=27)と過眠症状を合併する精神疾患(n=9)、概日リズム睡眠—覚醒障害(n=30)と睡眠—覚醒リズム異常を合併する精神疾患(n=15)のそれぞれについて社会機能(認知機能)、QOL 得点の差をt検定した(表 6)。

BACS については、言語流暢性課題、符号課題、Composite Z-score において、すべての睡眠症状において睡眠症状合併精神疾患のほうが、課題成績が低下していた。それらに加えて、過眠症群においては言語性記憶課題、トークン運動課題、概日リズム睡眠-覚醒障害群においては言語性記憶課題、トークン運動課題、ロンドン塔課題において、睡眠症状が合併している精神疾患のほうが有意に課題成績が低下していた。すなわち、BACSの下位課題については、不眠症群<過眠症群<概日リズム睡眠-覚醒障害群の順で、原発性疾患に比べて合併精

神疾患のほうがより認知機能が低下していると考えられる。

また、SLOF は過眠症群、概日リズム睡眠-覚醒障害群において、WHODAS2.0は、不眠症群、過眠症群において、合併精神疾患のほうが社会機能の低下が示された。さらに SF-8 の MCS は過眠症群においてのみ合併精神疾患のほうが有意に低かった。SF-8 の PCS については原発性疾患と合併精神疾患において有意な差異は示されなかった。

表 6 原発性疾患と睡眠症状合併精神疾患の社会機能/QOLの比較

	原発性 不眠症						通順	合併精神疾患 過眠症(過眠症状)				概日!		合併精神疾患 (睡眠・覚醒リズム異常) (n=16)		
	(n=	11)		(n=			(n=27)		(n=9)		(n=30)					
	Mean	SD	Mean	SD	р	Mean	SD	Mean	SD	р	Mean	SD	Mean	SD	р	
BACS																
言語性記憶課題	10.0	6.6	11.2	7.1		51.9	7.6	37.2	14.7	<.01	52.7	9.2	39.8	10.8	<.01	
数字順列反応	18.2	3.7	18.0	4.4		20.7	4.8	18.1	4.5		20.9	3.5	18.1	5.0		
トークン運動課題	66.4	19.9	55.4	25.0		72.0	16.2	50.4	33.5	<.05	73.4	14.1	61.9	16.4	<.05	
言語流暢性	49.8	7.1	41.1	11.1	<.01	46.3	8.9	37.1	7.2	<.01	48.8	10.6	40.2	15.4		
符号課題	64.4	12.3	55.2	13.5	<.05	69.6	13.4	53.1	17.1	<.01	71.0	13.5	54.1	13.8	<.01	
ロンドン塔検査	18.1	2.0	16.6	3.3		18.7	1.5	17.7	3.5		19.0	1.5	16.4	5.8	<.05	
Composite Z-Score	-0.9	1.4	-1.9	1.9	<.05	-0.4	1.1	-2.4	2.0	<.01	-0.4	1.2	-2.1	2.2	<.01	
SLOF合計	103.0	15.1	96.2	15.7		111.2	9.6	93.1	21.4	<.01	105.6	13.2	88.6	26.5	<.01	
WHODAS2.0	19.2	5.7	24.2	8.4	<.05	15.8	3.4	28.0	11.0	<.01	22.5	8.4	24.4	8.2		
SF-8 (PCS)	43.2	6.4	46.8	8.1		49.8	5.4	44.4	11.7		48.0	7.1	43.2	13.0		
SF-8 (MCS)	42.8	7.5	39.4	9.1		46.8	6.4	36.0	11.1	<.01	39.8	8.3	42.0	11.0		

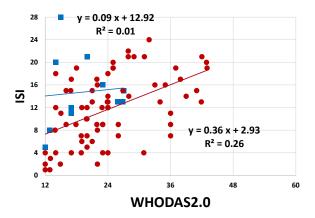
④原発性疾患と睡眠症状合併の精神疾患による社会機能(認知機能)・QOL との関連

睡眠障害の重症度と、原発性疾患と合併疾患の関係に ついて相関分析を行った。

Composite Z-score: 不眠重症度(ISI)、過眠重症度(ESS)、睡眠-覚醒リズム位相偏移度(睡眠日誌の中央時刻)とComposite Z-scoreとの相関分析を行ったところ、原発性睡眠障害、合併精神疾患、両群含めた全体において有意な相関関係は認められなかった。

SLOF 合計点: 不眠重症度(ISI)、過眠重症度(ESS)、睡眠-覚醒リズム位相偏移度(睡眠日誌の中央時刻)と SLOF 合計点との相関分析を行ったところ、原発性睡眠障害、合併精神疾患、および全体において有意な相関関係は認められなかった。

WHODAS2.0: 不眠重症度 (ISI) と WHODAS2.0 との相関分析を行ったところ、原発性不眠症では有意な相関関係は認められず、合併精神疾患 (不眠症状) において有意な相関関係が認められた (r=.51, p <.01) (図中 \blacksquare)。また、全体においても有意な相関関係が認められた (r=.41, p <.01) (図 9)。

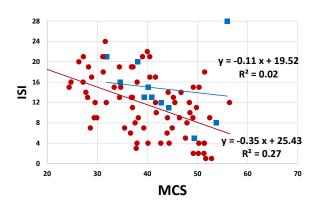


■原発性不眠症 ●合併精神疾患(不眠症状)

図9 不眠症群における ISI と WHODAS2.0 の相関関係

過眠重症度 (ESS)、及び睡眠-覚醒リズム位相偏移度 (睡眠日誌の中央時刻) と WHODAS2.0 との相関分析を行ったところ、原発性睡眠障害、合併精神疾患、全体のいずれにおいても有意な相関関係は認められなかった。

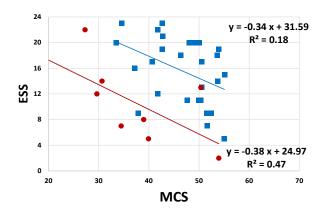
MCS (SF-8): 不眠重症度 (ISI) と MCS との相関分析を行った。その結果、原発性不眠症においては有意な相関関係は認められなかったが、合併精神疾患 (不眠症状)では有意な相関関係が認められ (r=.-52, p <.01) (図中lacktriangledown)、不眠症群全体においても有意な相関関係が認められた (r=.-48, p <.01) (図 10)。



■ 原発性不眠症 ● 合併精神疾患 (不眠症状)

図 10 不眠症群における ISI と MCS の相関関係

過眠重症度 (ESS) と MCS との相関分析を行った。その結果、原発性過眠症においては有意な相関関係が認められ (r=.-42, p <.05) (図中 \blacksquare)、合併精神疾患 (過眠症状) でも有意な相関関係が認められた (r=.-68, p <.05) (図中 \blacksquare)。過眠症群全体においても有意な相関関係は認められなかった (図 11)。

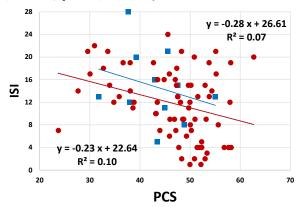


■過眠症 ●合併精神疾患(過眠症状)

図 11 過眠症群における ESS と MCS の相関関係

概日リズム睡眠-覚醒障害(睡眠日誌の中央時刻)とMCSとの相関分析を行った。その結果、概日リズム睡眠-覚醒障害、合併精神疾患(睡眠-覚醒リズム異常)、概日リズム睡眠-覚醒障害群全体において有意な相関関係は認められなかった。

PCS (SF-8): 不眠重症度 (ISI) と PCS との相関分析を行った。その結果、原発性不眠症においては有意な相関関係は認めなかった。合併精神疾患(不眠症状)では有意な相関関係が認められ (r=.-31, p<.01) (図中 \bullet)、不眠症群全体においても有意な相関関係が認められた (r=.-32, p<.01) (図 12)。



■原発性不眠症 ●合併精神疾患(不眠症状)

図 12 不眠症群における ISI と PCS の相関関係

過眠重症度 (ESS) 及び睡眠-覚醒リズム位相偏移度 (睡眠日誌の中央時刻) と、PCS との相関分析を行った。その結果、原発性睡眠障害、合併精神疾患、全体において有意な相関関係は認められなかった。

考察

本研究は、睡眠障害及び睡眠症状を合併する精神疾患における社会機能(認知機能)/QOL 低下の実態を明らかにした。

先行研究において、統合失調症患者 58 名に調査した SLOF 合計得点は 90.7 \pm 15.7 点であり 2 、本研究の 89.2 \pm 22.8点 (年齢 35.9 \pm 9.6歳) はほぼ同等の値であると考えられる。BACS の健常者データについても先行研究の標準化データとほぼ近い値であった。

疾患別の結果からは、原発性不眠症、過眠症、概日リズム睡眠-覚醒障害は、健常群に比べて主観的な社会機能及び精神的QOLの低下が示されたが、精神疾患と比べて低下度は小さく、唯一、概日リズム睡眠-覚醒障害の主観的社会機能は精神疾患と同等の低下度を示した。。

他方で、社会機能や認知機能の低下と QOL の低下は必ずしも一致しない。たとえば、原発性不眠症患者は、客観的指標による認知機能 (BACS) や社会機能 (SLOF) においては、健常群と有意な差異は認められなかった一方で、主観評価である社会機能 (SDISS) や QOL 評価では、健常群と比較して低い結果が示された。すなわち、原発性不眠症患者は、認知機能は低下していないにもかかわらず、自身の社会機能や QOL の低下を自覚している。

また症状別でみると、不眠症状、過眠症状は精神疾患を合併する群の方がWHODAS2.0による社会機能が低下した一方で、概日リズム睡眠-覚醒障害においては、精神疾患の合併有無の影響は受けなかった。すなわち、不眠症状、過眠症状は精神疾患に合併するとより社会機能の低下につながるが、睡眠-覚醒リズムの異常については、精神疾患と独立して社会機能を低下させる要因となると言える。

睡眠障害重症度と社会機能(認知機能)、QOLとの相関分析の結果からは、不眠症は、不眠重症度が高いほど主観的評価による社会機能およびQOLの低下が示され、精神疾患合併群で有意な相関を示した。過眠症、概日リズム睡眠-覚醒障害においては、症状の重症度と主観的評価における社会機能との関連は示さなかった。しかし、過眠症状は精神疾患の合併有無にかかわらず精神的 QOL (MCS) の低下と強く相関した。

本研究より、不眠症状は主観的な社会機能、QOLの低下に関連し、精神疾患の合併によりより顕著になる傾向が示された。過眠症状は主観的なQOLを低下させ、症状の重症度と密な相関が認められるが、主観的・客観的社会機能は他の睡眠障害に比し比較的保たれる傾向があり、概日リズム睡眠・覚醒障害は症状の重症度によらず、主観的社会機能の低下と関連することが示された。

本研究の限界として、年齢の上限が59歳までだったため不眠症患者が少なく、原発性疾患と合併疾患の人数の偏りがあり、本研究の結果を一般化する上では上記を考慮する必要がある。

結論

睡眠障害は社会機能/QOL 低下に関連し、精神疾患を合併することで高度になる傾向が明らかになった。また、不眠、過眠、睡眠-覚醒リズム障害といった睡眠障害の表現型によって、社会機能/QOL に異なるインパクトを

与えることが初めて明らかになった。

- Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Nakagome, K., Ikezawa, S., Ohmori, T., & Noboru, Y. (2013). Evaluation of cognitive functions in a normal population in Japan using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version (BACS-J). Seishin Igaku, 55(2), 167-175.
- Sumiyoshi, T., Nishida, K., Niimura, H., Toyomaki, A., Morimoto, T., Tani, M., ... & Katsuki, A. (2016). Cognitive insight and functional outcome in schizophrenia; a multi-center collaborative study with the specific level of functioning scale–Japanese version. Schizophrenia Research: Cognition, 6, 9-14.

分担研究課題名:睡眠障害に伴う社会機能/QOL評価尺

度の有用性の検証:気分障害に伴う睡眠障害

分担研究者:高江洲義和 研究協力者:神田優太

所属施設: 杏林大学医学部精神神経科学教室

緒言

うつ病や双極性障害を含む気分障害は病相の再燃・再 発を繰り返す疾患であり、認知機能や社会機能の低下を きたすことが指摘されている。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。気分障害の病態に概日リズム障害が密接に関連 しており、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が示されている。近年の 研究では、気分障害における概日リズム障害が認知・社 会機能障害に影響を与えていることが示唆されている。 しかしながら、気分障害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、社会学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、うつ病と双極性障害における 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。

方法

杏林大学医学部付属病院並びに共同研究医療機関の 外来通院中のうつ病および双極性障害の患者を対象と して質問紙と面接及び概日リズム障害の生物学的指標 の測定による横断調査を行った。対象者に対して以下の 概日リズム障害の生物学的指標の測定、面接による気分 症状の評価、認知機能障害の測定、社会機能障害の測定 を実施する。概日リズム指標:4週間のアクチグラフィ 一連続記録および自記式睡眠表の記録を行う。気分症 状:面接により MADRS および YMRS による躁・うつ症状 の評価を実施する。認知機能障害:認知機能簡易評価尺 度 (BACS-J)。社会機能障害: WHO-DAS により社会機能障 害を定量評価する。QOL:WHO-QOLによりQOLを評価する。 これらの指標の複合的な交互作用、媒介作用について構 造方程式モデリングと階層的重回帰分析を用いて解析 を実施する。その結果より気分障害における気分症状の 変動、概日リズム障害、認知機能障害、社会機能障害の 因果関係モデルを構築する。本横断調査により、双極性 障害における認知・社会機能障害に影響を及ぼす要因の 複合的な相互関係の解明を目指す。本研究は杏林大学倫 理審査委員会の承認を得て実施した。

結果

現在、双極性障害 51 例、うつ病 15 例が登録しており、 最終的には双極性障害 60 例、うつ病 60 例の登録を見込 んでいる。現在は双極性障害群のみでの予備的な解析を 行っており、気分症状と概日リズム指標、認知機能、社 会機能、QOL との関連を検討している。今後は両群で十分な症例数が集まった後に、群間における概日リズム指標や認知機能、社会機能、QOL の比較を行う予定である。

結論

うつ病と双極性障害における気分症状、概日リズム、 社会機能、QOL についての検討を行っている。今後はさらなる症例数の蓄積により、両群における認知機能、社 会機能、QOL に影響を与える複合的な要因にを明らかに する予定である。

- Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, Inoue T. (2018) Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders Predict Shorter Time to Relapse of Mood Episodes in Euthymic Patients With Bipolar Disorder: A Prospective 48-Week Study. The Journal of clinical psychiatry, 79(1).
- Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, Inoue T. (2017) Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. Journal of affective disorders, 220: 57-61.
- Takaesu Y, Inoue Y, Murakoshi A, Komada Y, Otsuka A, Futenma K, Inoue T. (2016) Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders and Associated Factors in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. PloS one, 11: e0159578.

Development of a clinical pathway with an exit strategy for sleep disorders to improve social functioning and quality of life

Principal investigator: Kenichi Kuriyama, M.D., Ph.D.

Department of Sleep-Wake Disorders, National Institute of Mental Health,

National Center of Neurology & Psychiatry

Aim of study

This research aims to establish a safe and effective clinical pathway for sleep disorders associated with mental illness. In addition to an exit strategy, the concept of shared decision-making will be incorporated into the clinical pathway to reflect requests that have been made by many patients. We will then verify that application of the clinical pathway in sleep medicine improves impairments of social functioning and quality of life (QOL), both of which restrict patients' daily functioning. This research project will be carried out in 3 steps.

Step 1: Survey of social functioning/QOL impairments due to sleep disorder: After the selection or development of clinical assessment scales that identify social functioning/QOL impairments associated with sleep disorders, a multicenter collaborative study will be conducted to elucidate to what extent sleep disorders affect social functioning/QOL in patients with psychiatric disorders.

Step 2: Development of a clinical pathway for sleep disorders: A clinical pathway will be developed that clearly specifies the flow of sleep medicine (from assessment of sleep-related symptoms and social functioning/QOL to treatment, criteria for remission and recovery, and dose reduction and tapering). To realize this, we will develop a clinical practice manual designed to improve risk-benefit ratios and social functioning/QOL impairments by incorporating cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) and for circadian rhythm sleep-wake disorders (CBT-R) while using pharmacological therapy.

Step 3: Verification: A multicenter collaborative study will be conducted at the National Center Hospital at NCNP and collaborating research institutions to verify the effectiveness of the clinical pathway for sleep disorders.

Research outcomes

I. Feasibility assessments of the scales for social functioning/QOL associated with sleep disorders

It was investigated that whether cognitive functions (measured using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS) and daily living skills (measured using the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief: UPSA-B) are able to predict outcomes of social functioning (measured using the Specific Levels of Functioning Scale: SLOF) at a year later in schizophrenia patients. Results indicated that cognitive functions (BACS scores) can significantly predict the social functioning (SLOF scores) at both the baseline (p < 0.01) and a year later (p < 0.05). Daily living skills (UPSA-B scores) just predicted the social functioning (SLOF scores) at a year later (p < 0.05). These results suggest that the BACS could work a potential predictor for prospective declines in social functioning reflected in the SLOF score.

- II. Developments of a clinical pathway and practice guideline for sleep disorders associated with psychiatric disorders
- i) Development of CBT-I

We planned a constructive and versatile CBT-I which is highly acceptable in clinical fields of psychiatry. Group

occupational therapy is comprehensively utilized for improving the social functioning and activities of daily living of patients in clinical fields of psychiatry. We harmonized the essential CBT-I manner with the traditional group occupational therapy. Furthermore, we are developing and verifying practical effectiveness of the novel CBT-I applicable to various psychiatric disorders.

ii) Development of CBT-R

The utility of CBT-R for Delayed Sleep-Wake phase Disorder (DSWPD) developed internationally and applicability of chronotherapy and bright light therapy for sleep-wake rhythm disorders in patients with psychiatric disorders were investigated. In addition, the utility of a treatment manual for DSWPS, in which gradual sleep-wake phase advance, keeping the regular sleep-wake rhythms, bright light exposure therapy, adequate sleep habits, and medication are included, was established. Then, we tested feasibility of the manual in several DSWPD patients, and found good efficacy and tolerability of the manual for DSWPD without increasing of hypnotics.

III. A multicenter trial for evaluating decline in social functioning/QOL associated with sleep disorders comorbid with psychiatric disorders

To evaluate decline in social functioning/QOL in sleep disorders with psychiatric comorbidity, a multicenter clinical trial is designed. We carefully selected clinical questionnaires of SLOF, WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0), BACS, Health Related Quality of Life (SF-8) for assessing social functioning/QOL with severity of sleep and psychiatric disorders for establishing the entire study protocol. We have applied the study protocol to every ethical committees of participating facilities (9 hospitals), and all committees have given approval. Total of 227 participants including 11 patients with primary insomnia, 27 patients with central hypersomnolence, 30 patients with circadian rhythm sleep-wake disorders (CRSWD), 28 patients with schizophrenia, 23 patients with bipolar disorders, 34 patients with major depressive disorders, 17 patients with anxiety disorders, and 46 healthy volunteers were participated in the study. Data of eleven participants were excluded from the analyses due to withdrawal the consent, dropout, or large amounts of missing data. Thus, data form 216 participants were analyzed. Results indicated that sleep disorders including primary insomnia, central hypersomnolence, and CRSWD significantly associate with disturbances in social functioning and QOL, and comorbid psychiatric disorders tend to accelerate disturbances in social functioning and QOL. Furthermore, it also suggested that the variation in sleep-related symptoms such as insomnia, hypersomnia, and sleep-wake phase shifts affect the disturbances in social functioning and QOL in patients with psychiatric disorders.

Summary: We have conducted a multicenter clinical trial for evaluating social functioning/QOL in patients with psychiatric disorders accompanied by sleep disorders. We revealed the figure of disturbances in social functioning/QOL caused by sleep disorders. We simultaneously developed and assessed feasibility of a practice manual and non-pharmacological treatment protocols in sleep disorders in mental healthcare settings, for final goal as establishing the clinical pathway for sleep disorders. However, we could not reach the final goal, thus we are going to plan a multicenter feasibility investigation of the clinical pathway for sleep disorders on the other research project.