

第 103 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

気分障害診療における不眠管理の実態とその問題点

三 島 和 夫 (国立精神・神経センター精神保健研究所・精神生理部)

うつ病患者の 9 割以上が臨床経過中に不眠 (過眠) を呈し、休養感の欠如と慢性的な疲労を自覚している。持続する睡眠障害は認知機能を低下させ、不定愁訴を増加させ、身体的不健康感を増悪させる。うつ病では高率に残遺症状が認められるが、不眠は最も頻度の高いものの一つであり、うつ病の再発リスクを高める危険因子であると指摘されている。睡眠障害はうつ病の発症を予測する指標としても有用である。うつ病の初発・再発例の半数では睡眠障害が先行症状として出現する。不眠や悪夢は自殺傾向の強いものでより顕著である。また睡眠障害はうつ病患者や自殺ハイリスク者を早期に適切な精神医療に導入する契機となる。実際、一般医の受診患者の半数以上が不眠を呈し、その最大の危険因子はうつ病であるとされる。うつ病診療に睡眠医療を効果的に取り入れることは、うつ病の治療効率を高め、長期予後を改善する上で有用であると期待される。

1. うつ病で認められる睡眠障害の特徴

気分障害には高率に睡眠障害、特に不眠が合併する。過眠は不眠ほど一般的ではないが、非定型うつ病をはじめとする一部のうつ病で認められる。逆に、不眠を訴える患者にもっとも高頻度で認められる精神疾患はうつ病である。米国の地域住民約 8000 人の調査から 10 % 程度が持続性の不眠症状を訴え、その 40 % が何らかの精神疾患を合併し、その内訳として 1/5 が気分障害圏であったと報告している¹⁶⁾。PSG で確定診断された不眠症患者を対象とした調査研究でも、その 35 % が精神疾患を有し、さらにその半数は気分障害であったとされる⁹⁾。DSM-IV 診断による睡眠障害を受けたクリニック受診者では「精神疾患に起因する睡眠障害」の頻度が最も高く、原発性不眠の頻度を上回るとされる⁴⁾。すなわち、持続する不眠を訴える患者ではうつ病を合併している可能性を疑う必要がある。

うつ病患者の睡眠特徴として、睡眠効率の低下、徐波睡眠の減少、REM 潜時の短縮、REM 睡眠などが挙げられる。とりわけ REM 活動の亢進は、

多くの古典的抗うつ薬が REM 睡眠を抑制し、REM 潜時を延長させること、REM 断眠が抗うつ効果を発揮することなどから、うつ病の病因に強い関連性を持った所見であると考えられてきた。うつ病の睡眠特徴と臨床症状との間には相関関係があり、REM 活動が活発なほど (NREM 睡眠が短いほど、深睡眠が少ないほど) うつ症状が重篤であったという²⁸⁾。

2. 高率に認められるうつ残遺症状

うつ病の治療の際には「寛解」が一つの目標になる。一般的には 17 項目ハミルトンうつ病評価スケール (HAM-D) 7 点以下の状態が 2 週間以上 6 ヶ月未満持続した場合を「寛解」と定義し、「回復」は「寛解」が 6 ヶ月以上持続した場合と定義されることが多い。既存の抗うつ薬は明らかな臨床効果を発揮するものの、うつ病の完治を服用患者の大部分で期待できるほど優れた薬物ではなく、治療を受けた多くのうつ病患者が残遺症状を抱えているという現実がある^{13,17,22,27)}。実際、抗うつ薬の服用により患者の 1/3 は寛解に至るが、

1/3 は部分寛解にとどまり、1/3 は抗うつ薬に反応しない^{13,34)}。Fava らによれば、抗うつ薬に反応して寛解状態に至ったケースでも、全般不安、心気、焦燥などの残遺症状がしばしば認められ、残遺症状が全くなかったのは服用患者のわずか 12.2 % のみであったという¹²⁾。すなわち、現行の薬物療法では抑うつ症状を軽減させることは可能であるものの、うつ病を根治させることは容易ではないことがわかる。たとえ寛解に至ったとしてもこれは無症候と同義ではなく、真の回復とは異なる。

残遺症状はうつ病患者の予後を悪化させる大きな要因である。なぜならば、残遺症状は大うつ病の再発や再燃リスクを高めるためである。残遺症状のあるうつ病患者の再発頻度は、完全寛解者（無症状者）のその 3～6 倍高いとされる³⁴⁾。大うつ病入院患者を対象とした調査では、寛解時に残遺症状のあった群では再発率が 76 % であったのに対して、残遺症状がなかった群では 25 % であったという²⁷⁾。また、残遺症状は社会機能を大きく低下させる。残遺症状があると、それが軽度であっても対人・対社会関係が大きく障害され、経過中の公的補助の受給、精神科入院、希死念慮や自殺企図のリスクが高まることが報告されている。

3. 予兆・再発リスクとしての残遺不眠

不眠はうつ病患者における最も一般的な残遺症状の一つである^{11,19,22)}。Nierenberg らが行った 215 名の大うつ病患者を対象にしたオープン試験によれば、フルオキセチン（20 mg/日）を 8 週間服用した際に 108 人（50.2 %）で寛解が得られたものの、抑うつ症状が完全に消失したのはわずか 6 人に 1 人（17.6 %）であり、4 人に 1 人（25.9 %）は一つの残遺症状、半数以上（56.5 %）は 2 つ以上の残遺症状を抱え、これら残遺症状の中で最も頻度の高いものが不眠であったという（図 1）²²⁾。

うつ病診療において患者の睡眠状態を注意深く観察することによってうつ病の発症や再発を予見

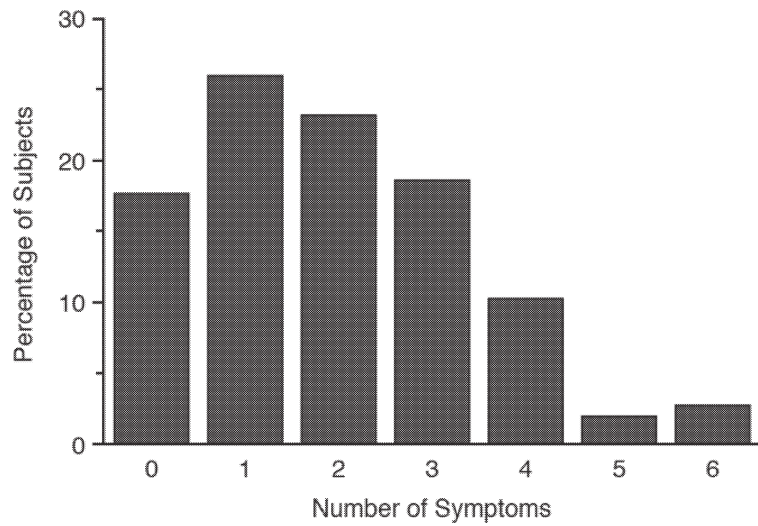
できるかもしれない。なぜならば、睡眠障害はうつ病の予兆として発症・再発に先だって出現する場合があるからである^{2,10,16,30,31)}。例えば Ford らによる調査研究によれば、調査開始時点と 1 年後の追跡調査時の両方で不眠を有していた群（持続不眠群）では良眠群に比較してうつ病への罹患リスクが 40 倍ほども高かった¹⁶⁾。逆に、調査開始時点で不眠があっても調査期間中に不眠が解消した群ではうつ病罹患リスクは良眠群と同等程度に低かった。このことは不眠治療がうつ病発症の抑止に有効であることを示している。若年成人のコホートでも同様の結果が得られている。ミシガン州の 21 歳から 30 歳までのランダムサンプルを対象としたコホート研究によれば、調査開始時点でのインタビューで不眠の履歴が確認された者は、履歴のない者に比較してその後 3 年間でうつ病の罹患リスクが 4 倍高かったという²⁾。

4. Comorbid insomnia としての不眠対処

持続する不眠は患者にとって耐え難いものであるため、うつ病に合併した不眠に対して早期に治療介入し、良質な睡眠を維持することは、うつ病患者の日中の機能を回復させ、QOL を著しく向上させる。さらに不眠の改善は、主観的な苦痛を緩和するのみならずうつ病の再発を予防する一助となる。

ただし、うつ病に合併した不眠対処法に関するコンセンサスが十分に得られているとは言い難い。うつ病診療では抗うつ薬の単剤療法が推奨され、睡眠薬の併用は極力避けるべきであるとの主張がある。その論拠として、鎮静系薬剤・睡眠薬を併用することは持ち越し効果などの副作用のため服用コンプライアンスを低下させる危険を挙げる。また、うつ病が改善すれば随伴する不眠や日中の眠気も平行して消失するであろうという期待から、うつ病が持続している間は睡眠障害に対する積極的な治療は無用であるとの意見さえ聞かれる。しかしながら、これらは医学的根拠に乏しい不合理な主張である。現在では睡眠薬の使用に際して、薬動態を十分にコントロールした投与設計が可能

残遺症状数の分布



残遺症状の種類

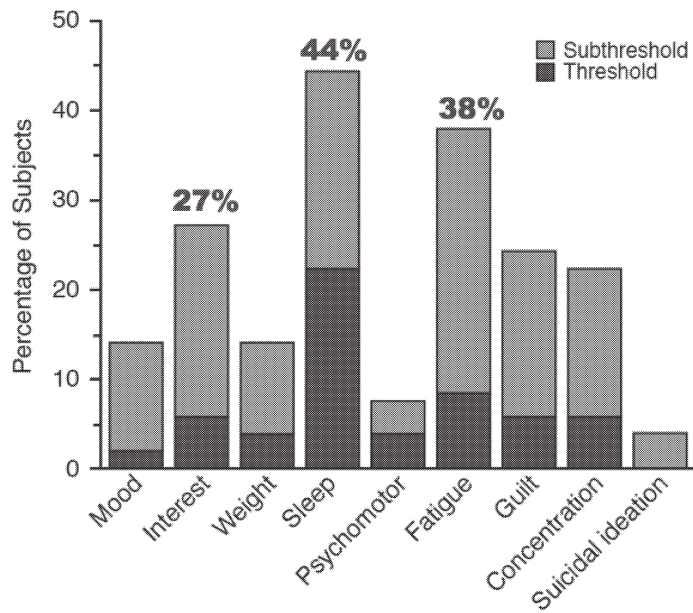


図1 フルオキシセチン服用後の残遺症状数とその内訳 (文献 22) から改変して引用)

下図中の Threshold は診断基準を満たす症状を, Subthreshold は持続期間などが基準に至らない症状をさす. 残遺症状の中で睡眠障害が最も頻度が高い.

であり、認容性も十分高い。また、不眠はうつ病に起因する‘secondary insomnia’であるからうつ病の治療とともに不眠も改善するという発想はこれまで述べた臨床研究の結果からも支持されない。2005年に報告された NIH Consensus Statement で指摘されているように、‘secondary insomnia’の概念はきわめて曖昧であり、その医学生物学的基盤は明らかではなく、むしろ適切な早期治療介入を遅らせる危険性がある²³⁾。したがって、うつ病患者で認められる不眠は‘comorbid insomnia’として捉え、積極的に治療介入すべき併発疾患であると認識すべきである。

5. うつ病に合併する不眠の治療

治療には、基軸となる抗うつ薬に加えて、睡眠薬、抗けいれん薬、抗ヒスタミン薬、鎮静系抗うつ薬（トラゾドン、少量の三環系）などが選択肢となる。不眠を誘発しやすい SSRI 服用患者の多くは同時に睡眠薬を服用している。メディケイドの 1993 年度のデータによれば、SSRI 服用患者の約 1/3 が抗不安薬系睡眠薬を服用し、15～18% の患者が睡眠薬を服用していたという²⁹⁾。内訳は、パロキセチン（パキシル®）服用者の 41.7%、サートラリン（ジェイゾロフト®）服用者の 35.8%、フルオキセチン服用者の 33.1% であった。このように SSRI 服用患者の相当数が睡眠改善薬を服用している背景には、残遺症状としての不眠の存在の他に、副作用としての不眠が高頻度であることも関与している。

不眠が強いうつ病にはしばしばトラゾドンが併用される。Dording らが行った調査によれば⁹⁾、SSRI による不眠に対して米国の臨床医の 78% がトラゾドンを第一選択としていた。別の調査では、トラゾドンの処方箋は主として SSRI 服用患者（27%）に対してなされ、三環系抗うつ薬服用者（13%）に対する処方箋の倍以上であった⁵⁾。これらのデータは抗うつ薬服用者での不眠対処のニーズが高いことと、トラゾドンの使い勝手の良さを示している。しかし、うつ病患者の不眠に対して、もしくは SSRI 誘発性の不眠に対してトラゾドン

を用いることの妥当性を検証した、十分に規模が大きく、エビデンスレベルの高い研究は実は行われていない。うつ病に合併した不眠³²⁾ および気分変調症に合併した不眠³³⁾ に対するトラゾドンの単回投与の効果、SSRI 誘発性不眠に対するトラゾドンの急性効果²¹⁾ を観察したごく小規模な研究があるのみで、臨床で行われているようなトラゾドンの長期投与時の睡眠維持作用については情報が無い。

うつ病に合併した不眠、残遺不眠に対する薬物療法エビデンスとしては、ロルメタゼパム²⁵⁾、ゾルピデム¹⁾、ロラゼパム²⁶⁾、エスゾピクロン¹⁴⁾、メラトニン⁸⁾、ミルタザピン⁹⁾、ガバペンチン³⁾ などに関するものがある。ごく最近、Non-BZP 系睡眠薬であるエスゾピクロンを SSRI と併用することの有用性を検証した大規模な偽薬対照無作為化比較試験が行われた¹⁴⁾。この試験では大うつ病の治療初期からエスゾピクロンを SSRI に併用することにより、SSRI 単剤使用時よりも急速かつ有意に優れた抑うつ症状の改善が得られることを示したほか、少なくとも投与 10 週間目までは認容性に関しても問題がないことを明らかにした（図 2）。今後は、睡眠薬と抗うつ薬の併用が、急性期治療だけではなく完全寛解率や残遺症状の減少に貢献するか検討する必要がある。

6. うつ病に合併する日中の眠気とその治療

日中の眠気もまたうつ病患者で認められる頻度の高い症状の一つである²²⁾。うつ病患者の眠気は、SSRI をはじめとする抗うつ薬の副作用のほか³⁶⁾、睡眠時無呼吸やムズムズ脚症候群などさまざまな睡眠障害が合併した結果として生じている可能性を考慮しなければならない。また、SSRI や SNRI 自体がムズムズ脚¹⁸⁾ や周期性四肢運動障害³⁵⁾ を増加させるという報告もある。うつ病に合併する眠気の治療に際しては上記のような背景要因の解消が優先される。最近では、うつ病患者、特に SSRI 服用中の患者の日中の眠気や疲労感の改善にモダフィニルが有効であるという報告がなされている^{7,15,20,24)}。

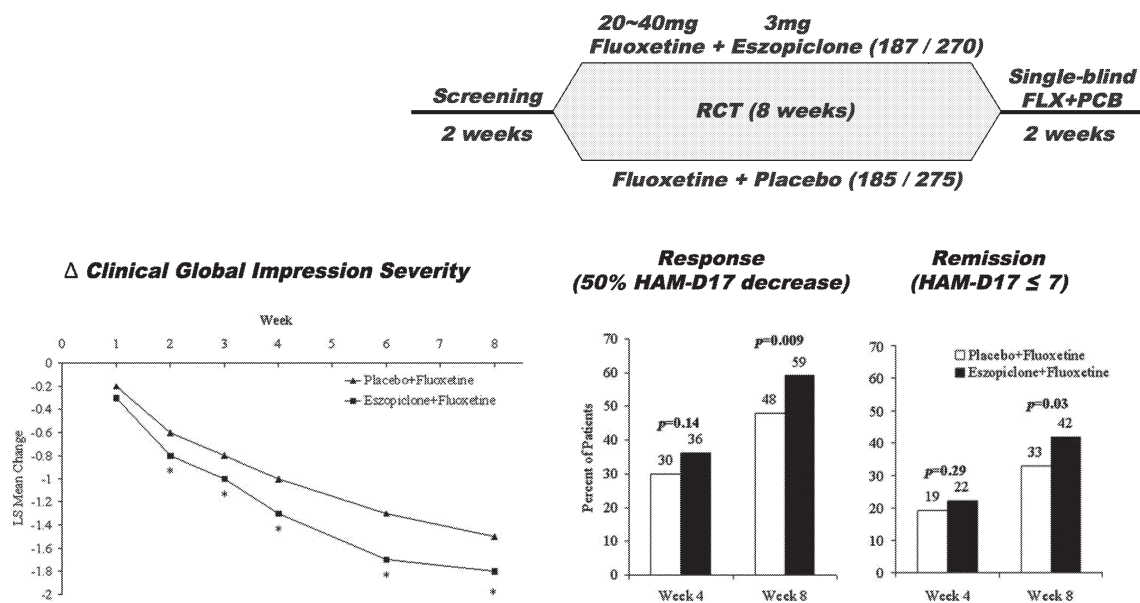


図2 フルオキシセチンとエスゾピクロンを併用することの有用性に関する偽薬対照無作為化比較試験 (文献14) から改変して引用)

治療初期からエスゾピクロンをSSRIに併用することにより、SSRI単剤使用時よりも急速かつ有意に優れた抑うつ症状の改善が得られる。

文 献

- 1) Asnis, G.M., Chakraburttty, A., DuBoff, E.A., et al.: Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry*, 60; 668-676, 1999
- 2) Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L., et al.: Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*, 39; 411-418, 1996
- 3) Brown, E.S., Hong, S.C.: Antidepressant-induced bruxism successfully treated with gabapentin. *J Am Dent Assoc*, 130; 1467-1469, 1999
- 4) Buysse, D.J., Reynolds, C.F., 3rd, Hauri, P.J., et al.: Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Am J Psychiatry*, 151; 1351-1360, 1994
- 5) Clark, N.A., Alexander, B.: Increased rate of trazodone prescribing with bupropion and selective serotonin-reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants. *Ann Pharmacother*, 34; 1007-1012, 2000
- 6) Coleman, R.M., Roffwarg, H.P., Kennedy, S.J., et al.: Sleep-wake disorders based on a polysomnogra-

phic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA*, 247; 997-1003, 1982

7) DeBattista, C., Lembke, A., Solvason, H.B., et al.: A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 24; 87-90, 2004

8) Dolberg, O.T., Hirschmann, S., Grunhaus, L.: Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 155; 1119-1121, 1998

9) Dording, C.M., Mischoulon, D., Petersen, T.J., et al.: The pharmacologic management of SSRI-induced side effects: a survey of psychiatrists. *Ann Clin Psychiatry*, 14; 143-147, 2002

10) Emslie, G.J., Armitage, R., Weinberg, W.A., et al.: Sleep polysomnography as a predictor of recurrence in children and adolescents with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 4; 159-168, 2001

11) Fava, G.A., Fabbri, S., Sonino, N.: Residual symptoms in depression: an emerging therapeutic target. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26;

1019-1027, 2002

12) Fava, G.A., Grandi, S., Zielesny, M., et al.: Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 151; 1295-1299, 1994

13) Fava, M., Davidson, K.G.: Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*, 19; 179-200, 1996

14) Fava, M., McCall, W.V., Krystal, A., et al.: Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 59; 1052-1060, 2006

15) Fava, M., Thase, M.E., DeBattista, C.: A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry*, 66; 85-93, 2005

16) Ford, D.E., Kamerow, D.B.: Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*, 262; 1479-1484, 1989

17) Kennedy, N., Paykel, E.S.: Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord*, 80; 135-144, 2004

18) Markkula, J., Lauerma, H.: Mianserin and restless legs. *Int Clin Psychopharmacol*, 12; 53-58, 1997

19) Menza, M., Marin, H., Opper, R.S.: Residual symptoms in depression: can treatment be symptom-specific? *J Clin Psychiatry*, 64; 516-523, 2003

20) Menza, M.A., Kaufman, K.R., Castellanos, A.: Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry*, 61; 378-381, 2000

21) Nierenberg, A.A., Adler, L.A., Peselow, E., et al.: Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*, 151; 1069-1072, 1994

22) Nierenberg, A.A., Keefe, B.R., Leslie, V.C., et al.: Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 60; 221-225, 1999

23) NIH-Consensus-Statement: NIH State-of-the-Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *NIH Consensus State Sci Statements*, 22; 1-30, 2005

24) Ninan, P.T., Hassman, H.A., Glass, S.J., et

al.: Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue. *J Clin Psychiatry*, 65; 414-420, 2004

25) Nolen, W.A., Haffmans, P.M., Bouvy, P.F., et al.: Hypnotics as concurrent medication in depression. A placebo-controlled, double-blind comparison of flunitrazepam and lormetazepam in patients with major depression, treated with a (tri) cyclic antidepressant. *J Affect Disord*, 28; 179-188, 1993

26) Nowell, P.D., Buysse, D.J.: Treatment of insomnia in patients with mood disorders. *Depress Anxiety*, 14; 7-18, 2001

27) Paykel, E.S., Ramana, R., Cooper, Z., et al.: Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*, 25; 1171-1180, 1995

28) Perlis, M.L., Giles, D.E., Buysse, D.J., et al.: Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables? *Biol Psychiatry*, 42; 904-913, 1997

29) Rascati, K.: Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine with antianxiety/sleep medications. *Clin Ther*, 17; 786-790, 1995

30) Riemann, D., Voderholzer, U.: Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord*, 76; 255-259, 2003

31) Roberts, R.E., Shema, S.J., Kaplan, G.A., et al.: Sleep complaints and depression in an aging cohort: A prospective perspective. *Am J Psychiatry*, 157; 81-88, 2000

32) Saletu-Zyhlarz, G.M., Abu-Bakr, M.H., Anderer, P., et al.: Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26; 249-260, 2002

33) Saletu-Zyhlarz, G.M., Abu-Bakr, M.H., Anderer, P., et al.: Insomnia related to dysthymia: polysomnographic and psychometric comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone. *Neuropsychobiology*, 44; 139-149, 2001

34) Tranter, R., O'Donovan, C., Chandarana, P., et al.: Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*, 27; 241-247, 2002

35) Yang, C., White, D.P., Winkelman, J.W.: Antidepressants and periodic leg movements of sleep.

Biol Psychiatry, 58; 510-514, 2005

36) Zajecka, J., Amsterdam, J.D., Quitkin, F.M., et al.: Changes in adverse events reported by patients during 6 months of fluoxetine therapy. *J Clin Psychiatry*, 60; 389-394, 1999
