

特集 睡眠医学と精神医療のリンケージによる効果的な治療プログラムの提案

睡眠・生体リズム操作は難治性うつ病の有用な補助療法になり得る

越前屋 勝

うつ病の治療は、抗うつ薬を主体とした薬物療法が基本であるが、薬物抵抗性の難治性うつ病も少なくない。うつ病に対する非薬物療法の1つとして、睡眠・覚醒スケジュールや生体リズムに操作を及ぼすことでうつ病を改善させるという時間生物学的治療（断眠療法、高照度光療法、睡眠位相前進）がある。うつ病に対する断眠療法は、一晩の断眠直後から効果が発現する、有効率が約60%と高い、副作用が少ない、薬物抵抗性の難治性うつ病にも実施できる、といった利点がある。一方で、効果が持続しにくい、患者側・治療者側の負担が大きい、診療報酬請求ができない、といった欠点があり、今日まで我が国では普及してこなかった。しかし、断眠療法の効果を増強・持続させる方法について多くの研究報告が集積されてきている。断眠療法単独ではなく、抗うつ薬、炭酸リチウムなどの薬物療法、高照度光療法あるいは睡眠位相前進等を併用することで、断眠療法の効果を増強・持続させ得ることが知られている。うつ病の治療においては一般的な薬物療法のみでは難渋・遷延する場合も少なからずあるため、断眠療法を治療選択肢の1つとして組み入れることは難治例の解決や治療期間の短縮につながると期待できる。

<索引用語：うつ病，断眠療法，高照度光療法，睡眠位相前進，非薬物療法>

1. はじめに

うつ病の治療は、抗うつ薬を中心とした薬物療法が基本であるが、薬物療法のみで十分な寛解に至らない薬物抵抗性うつ病患者は少なくない^{12,13)}。最近のメタアナリシスによると、抗うつ薬への反応率は53%程と報告されている²⁰⁾。また、アメリカで行われた大規模臨床試験（Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression；STAR*D）によると、33%のうつ病患者が複数の抗うつ薬に反応せず、治療反応者も6~12ヶ月以内に約50%が再燃すると報告されている²⁴⁾。このように、うつ病の治療は薬物療法のみでは限界があるため、非薬物療法も期待される場所である。比較的一般的に行われている非薬物療法は電気けいれん療法であるが、より安全な修正型電気けいれん療法ができるのは、ほぼ総合病院に限られているのが現状である。

一方、うつ病に対する非薬物療法として、睡眠・覚醒スケジュールや生体リズムに操作を及ぼすことでうつ病を改善させるという時間生物学的治療（Chronotherapy）がある^{4,36)}。うつ病に対する時間生物学的治療には、断眠療法、高照度光療法、および睡眠位相前進があるが、うつ病治療において中心的な役割を果たすのは断眠療法である。

うつ病患者を一晩眠らせないことが抗うつ効果を示すことを1971年にPflugとTolle²¹⁾が報告して以来、うつ病に対する断眠療法は各国で行われ、その高い有効性と安全性が知られている。断眠療法（表1）は、①一晩の断眠直後から効果が発現する、②有効率が約60%と高い、③副作用が少ない、④薬物抵抗性の難治性うつ病にも効果が期待できる、といった利点がある。一方で、

①効果が持続しにくく、断眠療法後の回復睡眠

表1 断眠療法の特徴

〈利点〉	効果発現が早い 有効率が高い (約 60%) 副作用が少ない 薬物抵抗性患者にも実施できる
〈欠点〉	効果が持続しにくい 覚醒を維持させる工夫が必要 患者側のモチベーションが必要 診療報酬請求ができない

で再燃してしまうことがある、②断眠中覚醒を維持させるために工夫が必要、③患者の治療を受ける十分なモチベーションが必要、④診療報酬請求ができない、といった欠点があり、今日まで我が国では一般化されてこなかった。しかし、断眠療法の効果を増強・持続させる方法は、ヨーロッパを中心に積極的に研究され、数多くの報告が集積されてきた。

2. 断眠療法の種類

断眠療法には、一晚全く睡眠をとらない全断眠 (total sleep deprivation: TSD)、通常の就寝時刻に眠った後、深夜 (午前2時頃) に覚醒させて以後は眠らせない夜間後半部分断眠 (late partial sleep deprivation: LPSD)、夜間の前半部分を眠らせない夜間前半部分断眠 (early partial sleep deprivation: EPSD)、REM睡眠のみを選択的に遮断する選択的REM断眠 (selective REM-sleep deprivation: REM-SD) といった方法がある。

Pflug と Tolle による最初の報告²¹⁾ が TSD だったこともあり、断眠療法の基本は TSD である。TSD は1回の断眠直後から抗うつ効果が発現し、その有効率は約60%である¹⁶⁾。LPSD の効果は、TSD の効果と同等であるとする報告²⁶⁾ と、TSD よりは劣るとする報告がある¹⁵⁾。EPSD の効果は、LPSD の効果と同等であるとする報告¹⁴⁾ もあるが、LPSD よりは劣るとする報告の方が優勢のようである²⁵⁾。REM-SD も有効であるが³²⁾、脳波上でREM睡眠を確認しながら行う必要がある

という煩雑さから一般臨床では行われていない。したがって、現在では断眠療法を行う場合は TSD か LPSD を選択するのが一般的である。

3. 断眠療法の実施方法

断眠療法を実施する際は、睡眠を許可する時間帯および睡眠を禁止する時間帯のスケジュールを患者に明示する。断眠中は、読書、映画鑑賞、音楽鑑賞、ゲームなど患者が希望することをして過ごしてよい。ヨーロッパで断眠療法が積極的に行われている病院では、集団療法として患者同士で会話、料理、ゲーム、軽作業などをして過ごしている。

夜間の断眠中のみならず、日中の短時間の睡眠であっても、断眠療法の効果を減弱させてしまう。特に早朝から正午にかけての時間帯は“critical phase”と言われ、この時間帯に睡眠をとると断眠療法の効果は減弱しやすい。したがって、計画された睡眠時間帯以外は眠らないように治療者側がよく観察していることが必要である。行動計 (アクチグラフなど) を用いて、睡眠-覚醒の状況を客観的に確認することも有用である。

4. 断眠療法の副作用

断眠療法中には、眠気、倦怠感、疲労感、頭痛などが生じることがあるが、治療非反応者ほどこれらの症状が生じやすく、抑うつ症状の悪化と区別が付きにくいと言われている。抑うつ症状の悪化は2~7%で起こると報告されているが、多くは軽度の悪化のみである¹⁶⁾。全断眠中に最も眠気が強くなりやすい時間帯は早朝であり、それを過ぎると眠気は比較的弱くなりやすい。一方、治療反応者はあまり眠気を訴えない。

双極性障害の患者では断眠療法によって躁状態あるいは軽躁状態に転じる割合は約10%であり、抗うつ薬による治療によって躁転する割合と同程度であると報告されている⁹⁾。

5. 断眠療法の効果を増強・持続させる併用療法

上述したように、断眠療法は効果発現が早く有

効率が高いという利点がある反面、効果が持続しにくく、断眠療法単独では、回復睡眠や短い昼寝の後でさえ部分的あるいは完全に再燃してしまうという欠点がある³⁷⁾。このような断眠療法最大の欠点を克服し、抗うつ効果を増強・持続させる方法として様々な方法が研究されてきた。その例を以下に述べる。

1) 薬物治療の併用

1回の断眠療法の急性効果に関しては、薬物治療を併用しているか否かによって効果の違いはないというのが多数の研究から知られている¹⁶⁾。一方、断眠療法の効果を持続させるという点では、薬物併用群は非併用群に比較して効果が長く続くということが示されている¹⁸⁾。炭酸リチウムの併用が断眠療法の効果を持続させることは古くから多くの報告がある^{2,7,30)}。Benedettiら⁷⁾は双極性うつ病患者40名に全断眠の繰り返し(1日おき、計3回)を施行し、炭酸リチウムを併用した群と断眠療法だけの群を比較した。その結果、1回目の全断眠直後には両群の間で抗うつ効果に差はなかったものの、それ以後は断眠療法だけの群に比較して、炭酸リチウムを併用した群では抗うつ効果が大きく、かつ持続したことが示された。また、双極性うつ病患者において、 β 遮断薬のpindololの併用が全断眠の効果の増強および持続に有効であったとの報告もある²⁸⁾。断眠療法と抗うつ薬の併用が有用であるということは、amitriptyline¹⁷⁾、clomipramine¹¹⁾、nortryptiline²⁷⁾、fluoxetine⁶⁾などで報告されている。

2) 高照度光療法 (bright light therapy) の併用

断眠療法の施行後に高照度光療法を行うことで断眠療法の効果が持続しやすいことが知られている。Neumeisterら¹⁹⁾は大うつ病性障害の患者において夜間後半部分断眠を施行した後、6日間にわたって午前7時~9時と午後5時~7時にbright light (3,000ルクス)あるいはdim light (100ルクス)を照射し、bright light群では部分

断眠の効果が持続したがdim light群では回復睡眠後に再燃したと報告した。Colomboら¹⁰⁾は双極性うつ病患者において全断眠に高照度光療法および炭酸リチウムを併用しその増強効果を調査した。その結果、光療法、炭酸リチウムのいずれも全断眠の効果を増強させることを示したが、高照度光療法と炭酸リチウムの両方を同時に併用しても全断眠の増強効果が付加的に大きくなることはないと報告した。

3) 睡眠位相前進 (sleep phase advance) の併用

断眠療法の後で睡眠相の位相前進を行う(通常よりも早い時間帯に睡眠をとらせる)ことで断眠療法の反応者の約60%で再燃を防ぐことができるということがいくつかの臨床研究によって示されてきた^{3,8,22,29,31,33)}。断眠療法後に睡眠位相前進を組み合わせるという方法は、夜間前半部分断眠と後半部分断眠を比較した研究³⁴⁾や断眠療法後の昼寝の研究^{23,35)}に基づいている。これらの研究は、断眠療法後の睡眠はうつ病患者の気分が悪化や再燃をもたらす、特に早朝から正午にかけての“critical phase”と言われる時間帯に眠ると顕著であるということを示した。断眠療法後に睡眠相を前進させると、この時間帯から睡眠を遠ざけることができ、それによって断眠療法の効果が減弱してしまうリスクを小さくすると考えられている。

睡眠位相前進は従来、全断眠あるいは部分断眠の後の回復睡眠を極端に早い時間帯にとり、5日間かけて少しずつ元の睡眠時間帯に戻していくという方法で行われていた。近年では、患者やスタッフの労力を小さくするために3日間で元の睡眠時間帯に戻す方法が行われ、5日間の方法と比べて遜色ないことが示されている。Voderholzerら³¹⁾は、大うつ病性エピソードの患者において、断眠療法後の睡眠を午後5時~午前0時、午後7時~午前2時、午後9時~午前4時と2時間ずつ3日間かけて元の時間帯(午後11時~午前6時)に戻していく方法で断眠療法の効果持続を調

表2 時間生物学的治療の組み合わせとその治療反応

時間生物学的治療の組み合わせ	治療反応潜時	反応期間
Total sleep deprivation (TSD)	Hours	~1 day
Partial sleep deprivation (PSD)	Hours	~1 day
Repeated TSD or PSD	Hours	Days/weeks
Repeated TSD or PSD with antidepressant	Hours	Weeks/months
Phase advance of the sleep-wake cycle	~3 days	1~2 weeks
TSD followed by sleep phase advance	Hours	1~2 weeks
Single or repeated TSD or PSD followed by light therapy	Hours	Weeks
Single or repeated TSD or PSD followed by phase advance and light therapy	Hours	Weeks
Single or repeated TSD or PSD combined with lithium, pindolol, or SSRIs	Hours	Months

査した。その結果、断眠療法の治療反応者25人のうち68%の患者で断眠療法の治療効果が持続したことが示された。

4) 断眠療法の繰り返し (repeated sleep deprivation)

全断眠もしくは部分断眠を、1回のみではなく、繰り返し施行することでその効果を増強・持続させる方法である。全断眠を1日おきに3回繰り返すという方法での治療が報告されている^{1,5,7)}。

これらの方法は、断眠療法との様々な組み合わせ方が可能である。併用療法を数多く組み合わせるほど、治療効果をより長く維持できると考えられている(表2)^{4,36)}。Benedettiら⁵⁾は、双極性うつ病患者60人に対し、薬物治療を継続しながら全断眠の繰り返しと高照度光療法の組み合わせで治療を行い、薬物抵抗性でない患者と薬物抵抗性患者を比較した。その結果、治療開始後7日目の時点で、薬物抵抗性でない患者の70% (23/33) に治療反応がみられたのに対し、薬物抵抗性患者では44% (12/27) に治療反応がみられた。さらに9ヶ月後も治療反応が継続していたのは、薬物抵抗性でない患者で57% (13/23)、薬物抵抗性患者で17% (2/12)であった。また、Wuら³⁸⁾は、双極性障害のうつ病エピソード患者を、薬物治療のみの群と薬物治療と時間生物学的治療(全断眠、高照度光療法、及び睡眠位相前進)を併用した群に分けて、2つの群の治療効果を比較

した。その結果、薬物治療のみの群に比較して、薬物治療と時間生物学的治療を併用した群の方が改善度は有意に大きく、かつその有意差は観察期間の7週間持続した。

6. 時間生物学的治療の適応

断眠療法は、あらゆる抑うつ状態に効果が期待できるが、なかでも内因性の重型や気分の日内変動がある患者において、より効果が期待しやすいと言われている⁴⁾。また、単極性障害と双極性障害を比較した研究では、単極性障害よりも双極性障害において、より治療反応が大きいと報告されている¹⁾。

高齢者のうつ病患者は、薬物抵抗性であることが多く、薬物による副作用も出現しやすいことから、時間生物学的治療の適応を期待したいところである。しかし、全断眠や睡眠位相前進のような患者側の負担が大きい方法は実施しにくいことが多いと考えられる。そのような場合、患者の状態に応じて、部分断眠や高照度光療法といった比較的負担の小さい方法を選択することも可能である。

断眠療法は、患者側が治療の趣旨をよく理解し、治療の意志をしっかりと持つことが必要である。したがって、病識が欠如している、自殺念慮が強い、妄想が目立つ、精神運動制止が著しい、といった場合は不適である。重度のうつ病では断眠療法の実施は困難であり、軽度~中等度がよい適応と考えられる。

また、てんかんやパニック障害を併存している

患者は、断眠によっててんかん発作やパニック発作を誘発する恐れがあるため断眠療法は実施できない。

7. おわりに

うつ病に対する時間生物学的治療について、断眠療法を中心に概説した。時間生物学的治療は、抗うつ薬に比べて効果発現が早く、副作用が少ないといった大きな利点があり有効な治療法であるが、我が国ではまだあまり普及していないのが現状である。その背景には、これらの治療法についての知識が一般精神科医の間に浸透していない、施行が煩雑に感じる、診療報酬請求ができないといった点が考えられる。しかし、うつ病の治療においては薬物療法のみでは難渋する場合も多いため、時間生物学的治療を治療選択肢の1つとして組み入れることは、薬物抵抗性の難治性うつ病の解決や治療期間の短縮につながると思われる。今後、我が国でも時間生物学的治療が広く普及していくことを期待したい。

文 献

- 1) Barbini, B., Colombo, C., Benedetti, F., et al.: The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Res*, 79; 43-50, 1998
- 2) Baxter, L.R., Jr., Liston, E.H., Schwartz, J.M., et al.: Prolongation of the antidepressant response to partial sleep deprivation by lithium. *Psychiatry Res*, 19; 17-23, 1986
- 3) Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., et al.: Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? *J Psychiatr Res*, 35; 323-329, 2001
- 4) Benedetti, F., Barbini, B., Colombo, C., et al.: Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev*, 11; 509-522, 2007
- 5) Benedetti, F., Barbini, B., Fulgosi, M.C., et al.: Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin*

Psychiatry, 66; 1535-1540, 2005

- 6) Benedetti, F., Barbini, B., Lucca, A., et al.: Sleep deprivation hastens the antidepressant action of fluoxetine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 247; 100-103, 1997
- 7) Benedetti, F., Colombo, C., Barbini, B., et al.: Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. *J Clin Psychopharmacol*, 19; 240-245, 1999
- 8) Berger, M., Vollmann, J., Hohagen, F., et al.: Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry*, 154; 870-872, 1997
- 9) Colombo, C., Benedetti, F., Barbini, B., et al.: Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res*, 86; 267-270, 1999
- 10) Colombo, C., Lucca, A., Benedetti, F., et al.: Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res*, 95; 43-53, 2000
- 11) Elsenga, S., van den Hoofdakker, R.H.: Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *J Psychiatr Res*, 17; 361-374, 1982
- 12) Fava, M., Davidson, K.G.: Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*, 19; 179-200, 1996
- 13) Fawcett, J., Barkin, R.L.: Efficacy issues with antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 58 (Suppl 6); 32-39, 1997
- 14) Giedke, H., Geilenkirchen, R., Hauser, M.: The timing of partial sleep deprivation in depression. *J Affect Disord*, 25; 117-128, 1992
- 15) Giedke, H., Klingberg, S., Schwarzler, F., et al.: Direct comparison of total sleep deprivation and late partial sleep deprivation in the treatment of major depression. *J Affect Disord*, 76; 85-93, 2003
- 16) Giedke, H., Schwarzler, F.: Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev*, 6; 361-377, 2002
- 17) Kuhs, H., Farber, D., Borgstadt, S., et al.:

Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study. *J Affect Disord*, 37 ; 31-41, 1996

18) Leibenluft, E., Wehr, T.A. : Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry*, 149 ; 159-168, 1992

19) Neumeister, A., Goessler, R., Lucht, M., et al. : Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry*, 39 ; 16-21, 1996

20) Papakostas, G.I., Fava, M. : Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19 ; 34-40, 2009

21) Pflug, B., Tolle, R. : Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *Int Pharmacopsychiatry*, 6 ; 187-196, 1971

22) Riemann, D., Hohagen, F., Konig, A., et al. : Advanced vs. normal sleep timing : effects on depressed mood after response to sleep deprivation in patients with a major depressive disorder. *J Affect Disord*, 37 ; 121-128, 1996

23) Riemann, D., Wiegand, M., Lauer, C.J., et al. : Naps after total sleep deprivation in depressed patients : are they depressiogenic? *Psychiatry Res*, 49 ; 109-120, 1993

24) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., et al. : Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps : a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163 ; 1905-1917, 2006

25) Sack, D.A., Duncan, W., Rosenthal, N.E., et al. : The timing and duration of sleep in partial sleep deprivation therapy of depression. *Acta Psychiatr Scand*, 77 ; 219-224, 1988

26) Schilgen, B., Tolle, R. : Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry*, 37 ; 267-271, 1980

27) Shelton, R.C., Loosen, P.T. : Sleep deprivation accelerates the response to nortriptyline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 17 ; 113-123, 1993

28) Smeraldi, E., Benedetti, F., Barbini, B., et al. :

Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 20 ; 380-385, 1999

29) Souetre, E., Salvati, E., Pringuey, D., et al. : Antidepressant effects of the sleep/wake cycle phase advance. Preliminary report. *J Affect Disord*, 12 ; 41-46, 1987

30) Szuba, M.P., Baxter, L.R., Jr., Altshuler, L.L., et al. : Lithium sustains the acute antidepressant effects of sleep deprivation : preliminary findings from a controlled study. *Psychiatry Res*, 51 ; 283-295, 1994

31) Voderholzer, U., Valerius, G., Schaerer, L., et al. : Is the antidepressive effect of sleep deprivation stabilized by a three day phase advance of the sleep period? A pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 253 ; 68-72, 2003

32) Vogel, G.W., Vogel, F., McAbee, R.S., et al. : Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Arch Gen Psychiatry*, 37 ; 247-253, 1980

33) Vollmann, J., Berger, M. : Sleep deprivation with consecutive sleep-phase advance therapy in patients with major depression : a pilot study. *Biol Psychiatry*, 33 ; 54-57, 1993

34) Wehr, T.A. : Manipulations of sleep and phototherapy : nonpharmacological alternatives in the treatment of depression. *Clin Neuropharmacol*, 13 (Suppl 1) ; S54-65, 1990

35) Wiegand, M., Berger, M., Zulley, J., et al. : The influence of daytime naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. *Biol Psychiatry*, 22 ; 389-392, 1987

36) Wirz-Justice, A., Benedetti, F., Berger, M., et al. : Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med*, 35 ; 939-944, 2005

37) Wu, J.C., Bunney, W.E. : The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse : review and hypothesis. *Am J Psychiatry*, 147 ; 14-21, 1990

38) Wu, J.C., Kelsoe, J.R., Schachat, C., et al. : Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 66 ; 298-301, 2009

Chronotherapy Can be a Useful Adjunctive Therapy in Treatment-resistant Depression

Masaru ECHIZENYA

Department of Neuropsychiatry, Bioregulatory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

Although the treatment of depression is mainly based on antidepressant drugs, depressive patients are often resistant to drug treatments. Chronotherapy (sleep deprivation, bright light therapy, and sleep phase advance) is one of the non-drug treatments of depression, which ease depression by manipulation of sleep-wake schedule or biological rhythms. There are several advantages to using sleep deprivation for treatment of depression, including early response, a high efficacy rate (approximately 60%), few side effects, and efficacy for drug-resistant depression. On the other hand, relapse is common; there is substantial burden for patients and doctors; and no medical fee is obtained. Therefore, this treatment is not widely used in Japan. However, methods for increasing and sustaining the efficacy of sleep deprivation have been reported. It is possible to increase and sustain the efficacy of sleep deprivation in combination with medication (antidepressant drug, lithium, etc.), bright light therapy and/or sleep phase advance. Because we sometimes encounter patients who are resistant to general drug treatment, adding sleep deprivation to the treatment choices may overcome drug-resistant depression and shorten treatment duration.

<Author's abstract>

<**Key words**: depression, sleep deprivation, bright light therapy, non-drug treatment>
