

## 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

## うつ病に対する不眠精神療法の臨床的有効性

渡辺 範雄

## 1. はじめに

精神科の臨床をしていると、不眠はうつ病患者にとって切っても切れない関係にあるのをいつも痛感する。そもそも不眠をはじめとした睡眠障害は、米国精神医学会の定めた診断基準 DSM-IV における大うつ病エピソードの症状の1つである。実際に不眠はうつ病症状の中でも最も多くみられ、海外の横断研究ではうつ病入院患者の93%に不眠があった<sup>9)</sup>し、わが国でも外来うつ病患者の86%に何らかの不眠があった<sup>7)</sup>。

それにもかかわらず、うつ病に伴う不眠は今まで治療上注目されてきたとは言いがたい。筆者が精神科に入局した頃の頃は、うつ病の不眠は二次的なものだから、うつが良くなるまでは仕方がないと言われた。しかし最近、薬物療法・精神療法の両面から、うつ病と言えども不眠を標的的症状として治療することで、不眠だけではなくうつ病の全般的症状そのものが改善するという研究結果が出てきている。本稿では、まずうつ病と不眠の関係についても一度考察し、うつ病不眠に対する治療技法について概観する。そして筆者らの研究グループによって行われた、うつ病不眠に対する精神療法の無作為割り付け対照試験(RCT)を紹介し、最後にこの領域における今後の課題について考察する。

## 2. うつ病と不眠

不眠は数ある精神疾患のなかでも、準備因子・促進因子としてうつ病との関連が強い。米国で無作為抽出された21~30歳の1200人を3.5年間追

跡した縦断的疫学研究では、過去に不眠の既往がある者はない者と比較してオッズ比4.0(95%信頼区間:2.2~7.0)で有意に多く大うつ病を発症した(図1)<sup>1)</sup>。特にわが国では自殺とうつの関係が大きく取り上げられ、不眠は患者本人が早期から自覚しやすいうつ病初期症状として考えられており、内閣府は不眠によるうつ病の早期発見を啓発するキャンペーンを自殺対策の一環として行っている。

また、不眠はうつ病で最もよく見られる残遺症状である。薬物療法や認知行動療法でうつ病自体が寛解(17項目HAM-Dで7点以下)しても、不眠は50%近くの患者に残る(図2)<sup>14)</sup>。近年続々と結果が公表されているうつ病治療の大規模臨床試験STAR\*Dでも、最初の治療であるcitalopramで33%にあたる943人が寛解を達成したが、その55%に中途覚醒が残った<sup>15)</sup>。

さらに、このような残遺症状としての不眠は、うつ病再発の重要な危険因子である。一般社会のうつ病既往がある60歳以上145人を2年間追跡した米国の研究では、睡眠障害がある者はない者に比較して調整ハザード比4.8(95%信頼区間1.4~16.7)でうつ病の再発率が高かった<sup>2)</sup>。

このような背景から、うつ病に伴う不眠は、うつに付随した二次的なものではなく、うつ病に並行した併存症と見なして積極的に治療対象とすべきと近年提唱されている。

## 3. うつ病不眠の薬物療法

一般に薬物療法は治療の質を担保しやすく、ま

たその分配性に優れている。不眠の薬物療法としては、ベンゾジアゼピン系の睡眠導入薬が広く用いられている。抗うつ薬が臨床的に有用な効果を示すのに服用開始後2~4週間はかかるのとは異なり、睡眠導入薬は不眠に対して即効性がある。また、ある無作為割り付け対照試験 randomized controlled trial (RCT) では、うつ病の初期治療として抗うつ薬と睡眠薬の併用療法を、抗うつ薬とプラセボ併用とを比較すると、前者は後者と比較して不眠のみならず不眠項目を除いたうつ病重症度も HAM-D で1点程度ではあるが有意に減少させることが示された (図3)<sup>5)</sup>。さらに、睡眠薬は自殺目的で大量に服薬されることもありうるが、経口ベンゾジアゼピン系睡眠薬のみで死に

至ることはほとんどなく、安全域の広い治療と言える。

しかしベンゾジアゼピン系睡眠導入薬は、日中の鎮静や眠気、失語、精神運動性失調をきたしうるし<sup>17)</sup>、高用量ならば依存をきたす。4~6週間の継続使用後、特に短時間作用型の睡眠薬では断薬時の反兆性不眠が見られることもある。これらの副作用はうつ病治療そのものの障害にもなりうる。そのため、ベンゾジアゼピン系の睡眠薬を高用量で長期に使用するのは好ましいとは言えない。

一方、抗うつ薬も不眠の薬物療法として用いられてきた。抗うつ薬の中でも現在最も使用頻度の高いセロトニン選択性再取り込み阻害剤 (SSRI) は不眠を副作用としてもつことが多いが、トラゾドンやアミトリプチリンのような鎮静作用が強い抗うつ薬は、時に睡眠導入目的で用いられる。しかし比較的副作用が少ないとされるトラゾドンのような抗うつ薬でも、服用を始めた25%から30%の患者が忍容性の問題から途中で脱落する<sup>10)</sup>。また仮に自殺目的で大量服薬がされた場合、特にアミトリプチリンのような三環系抗うつ薬ではベンゾジアゼピンと異なって安全域が狭い。

そのためうつ病の不眠に対する薬物療法は、初期治療として試みるのは良いかもしれないが、むやみに長期投与するのは避け、適切に使用する必要がある。

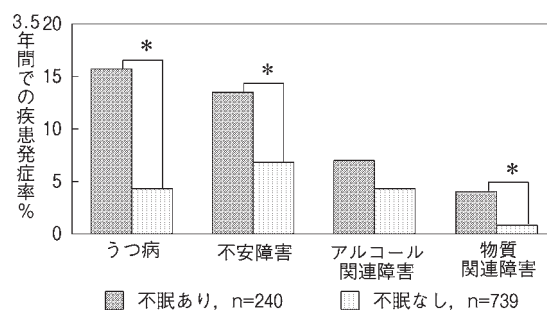


図1 精神疾患の危険因子としての不眠 (文献1) より引用

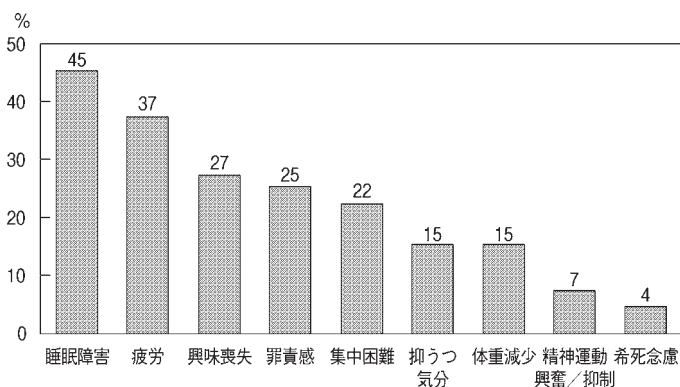


図2 治療により寛解したうつ病不眠患者の残存症状 (文献14) より引用

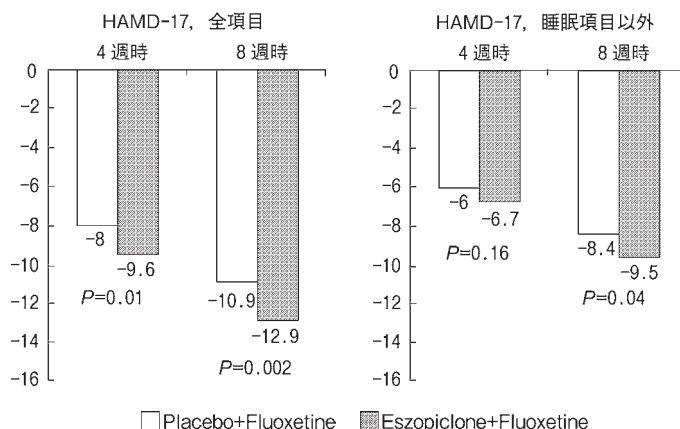


図3 睡眠薬の併用による不眠以外のうつ病症状への影響 (文献5) より引用)

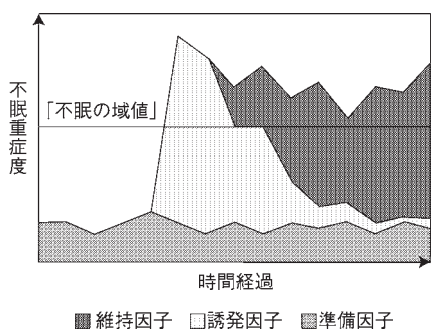


図4 Spielman の慢性不眠成立のモデル

#### 4. うつ病不眠の精神療法

近年精神療法、特に認知行動療法 cognitive behavioral therapy (CBT) が注目されている。CBT は気分障害・不安障害などに対して有効性が示されており、また原発性不眠に対しても有効性が認められている。CBT では、まずその疾患の成立を認知行動モデルで患者に説明し、モデルの中の要素が個々の患者では何に当たるか、治療者と患者が協同的に検討していく。不眠の行動モデルとして代表的な Spielman のモデル (図4) では、遺伝要因や性格傾向などの準備因子しかない状態では、不眠は存在しないが、うつの発病やストレスなどの誘発因子が上積みされることで不眠が発症すると説明する。不眠になると、患者は

就床時間を早くしたり、寝床で考え込んだり読書をしたり、昼寝したり寝酒を始めるなどの好ましくない習慣が身につく。これを維持因子と呼び、誘発因子が消失した後も不眠が慢性化する要因となる。そのため、CBT では維持因子の除去を初期の基本的目標とする。

CBT は治療パッケージであり、その中に様々な治療要素が確立されている。不眠のCBT では、睡眠日記、睡眠衛生教育・睡眠制限・刺激コントロール法を第一治療要素とし、認知療法・リラクゼーショントレーニングを付加的要素としている<sup>16)</sup>。

うつ病不眠に対するCBTの効果研究は今までほとんど見られなかったが、近年になって徐々に臨床試験が行われてきている。米国のRCTでは、うつ病初期治療としてCBTを抗うつ薬と併用して行った治療群と、抗うつ薬とプラセボ精神療法の併用療法群を比較し、前者では後者と比較して睡眠状態・うつ病の両方とも有意に改善した<sup>8)</sup>。しかしこの研究は、精神療法をうつ病初期治療として行っている。実際には初期治療からの精神療法は治療者確保などの治療資源の面から困難であるし、精神療法は治療者の質を保つのも難しい。薬物療法は質も簡単に担保できるので、今後も初期治療の中核であり続けるだろう。残された疑問

は、十分な薬物療法を受けているのに改善しない難治性の不眠やうつ病の患者に、不眠の精神療法が有効かどうかである。

## 5. うつ病不眠に対する短期睡眠行動療法の RCT

この問題に回答を与えるべく、筆者らは名古屋市立大学・高知大学の2施設共同の RCT として、薬物療法後も改善がない難治性の不眠・うつをもつ患者に対し、不眠 CBT を基礎とする精神療法を行い、その不眠・うつに及ぼす効果を検証した。

まず既存の不眠の CBT が6~8セッションと多く多忙な臨床現場では実施性に困難と考えられたため、海外のエキスパートに相談しながら治療要素を厳選して、短期治療の開発を計画した。さらに質を担保するために構造化し、短期睡眠行動療法 (bBTi : brief Behavioural Therapy for insomnia) としてマニュアルを作成した。そして実際の研究開始前に数人の実際の患者を対象としたパイロットランを行い、治療内容を洗練させた。

最終的には、bBTi は毎週1回50分、全4回セッションの個人精神療法で、患者がセッション終了後も自分で継続ができるよう、心理教育と宿題設定・実践を重視するものとなった。治療要素として以下の3点に絞り、1週間ごとに睡眠スケジュールの見直しを行うことで睡眠の自覚的評価を改善することを目標とした。

### 1. 睡眠日記

睡眠の状態を患者本人にモニタリングしてもらい、誤った睡眠習慣の気づき・是正を推奨する。1週間ごとにその週の睡眠サマリーを計算し、そのデータを利用して睡眠スケジューリングで就床時間や起床時間を決定する。

### 2. 睡眠衛生教育

睡眠に大きな影響をもつ環境要因(運動、食事・アルコール、寝室環境など)について、患者個々の状況を検討することで、適切な環境を作るように計画する。

### 3. 睡眠スケジューリング

この治療で最も重要な部分で、2つの治療要素

がある。睡眠日記をもとにスケジュールを立案し、次の週にまた睡眠日記のデータから見直していく。

- i) 睡眠制限法：患者が記入する睡眠日記によって設定された実際の睡眠時間をもとに就寝・起床時間を厳格に規定し、部分的な睡眠剝奪を行うことでホメオスターシスによる睡眠リズムを増加させる。
- ii) 刺激コントロール法：患者に寝室にいるときには睡眠以外のことはしないこと、また眠くなったとき以外は寝室から離れるように指導し、睡眠環境と覚醒との古典的条件付けを断ち切る。

RCT の実施計画書は2施設の倫理審査委員会の承認を受け、患者登録は書面による研究説明に同意が得られた者を対象に行った。登録基準は DSM-IV 大うつ病性障害の成人外来患者、抗うつ薬2種類以上を一定期間使用済み、日本語版 Insomnia severity index (ISI) (自記式不眠重症度評価表)<sup>11,12)</sup> で8点以上、日本語版17項目 GRID-HAMD (他者評価のうつ病重症度評価表)<sup>6)</sup> で8点以上23点以下(部分寛解に相当)とした。割り付けの隠蔽化を担保するために国立精神・神経センターに割り付けセンターを置き、精神科医の薬物療法を含む通常治療と bBTi の併用群(治療群)と、通常治療のみの単独群(対照群)へ中央ブロック無作為割り付けを行った。評価は試験登録時、介入開始後4週、8週の3時点とした。分析は intention-to-treat (ITT) で行い、8週時点の ISI 平均変化点を主要アウトカムとしてサンプルサイズを計算し、各群18人ずつを登録予定とした。二次アウトカムは、ISI による不眠寛解率、睡眠効率などの睡眠パラメーター、GRID-HAMD 総得点の平均変化点・睡眠3項目を除いた14項目 HAMD の変化点、抗うつ薬・睡眠薬用量、自殺企図・入院などの有害事象の発生頻度を設定した。GRID-HAMD の評価者は患者がどちらの治療群かわからないように、ブラインド化を行った。統計はベースラインの値を調整した共分散分析で行った。

結果として、治療群20人・対照群17人の患者

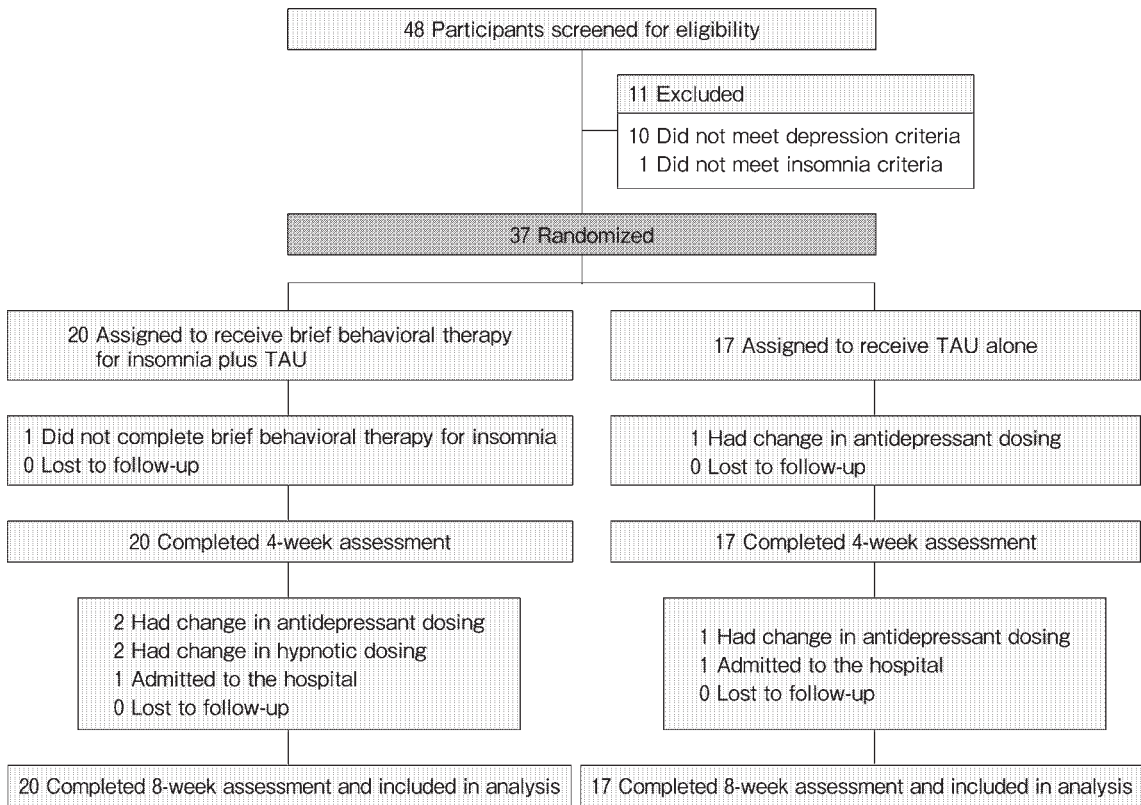


図5 短期睡眠行動療法 RCT のフローチャート (文献 19) より引用  
TAU：通常治療

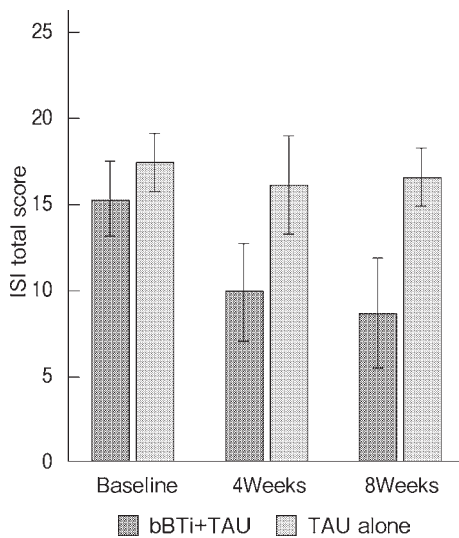


図6 短期睡眠行動療法の不眠 (ISI) への影響 (文献 19) より引用

bBTi：短期睡眠行動療法, TAU：通常治療

を登録した。両群で1人ずつうつ病増悪の入院があり、また治療群で1人 bBTi から脱落したが、8週時評価まで全員行った (図5)。通常治療に bBTi を加えた介入群では主要アウトカムの不眠重症度得点は共分散分析で調整済みの値で 9.2 (標準誤差 1.1)、通常治療のみの対照群は 15.9 (1.2) となり、介入群で重症度は有意に低かった ( $P < .0005$ ) (図6)。これはベースラインの他の臨床因子を調整後も有意であった ( $P = .036$ )。二次アウトカムでは、睡眠効率 ( $P = .015$ )、うつ病重症度総合評価 ( $P = .013$ )、不眠項目を除いたうつ病重症度 ( $P = .008$ ) とも介入群で有意に優れていた (図7)。また臨床的有意性では、8週に不眠の寛解 (50% [10/20] vs 0% [0/17])。治療効果発現最小必要症例数

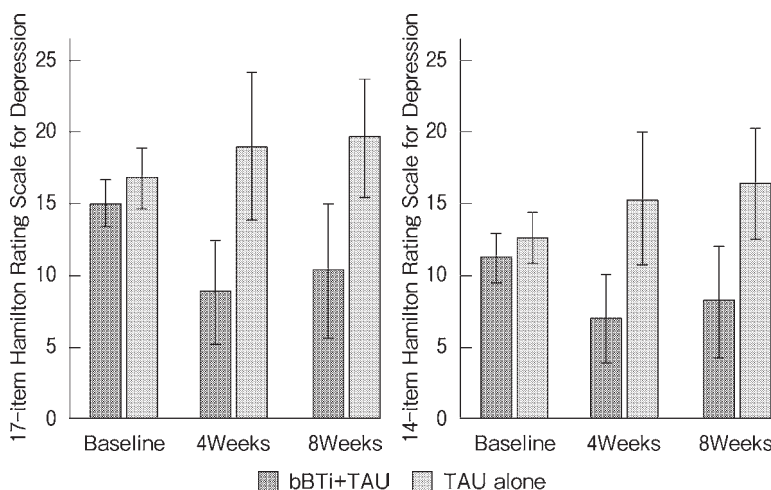


図7 短期睡眠行動療法のうつ（17項目HAM-Dと睡眠3項目を除いた14項目HAM-D）への影響（文献19）より引用  
bBTi：短期睡眠行動療法，TAU：通常治療

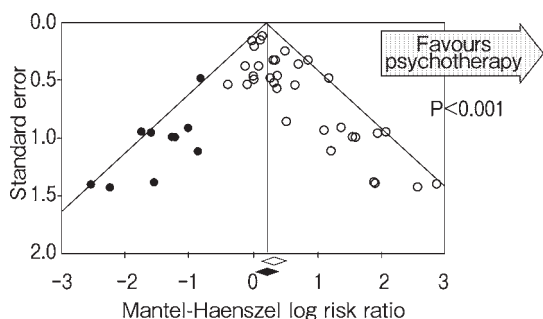


図8 児童・思春期うつ病に対する精神療法の系統的レビューの漏斗図（文献20）より引用  
○：同定されたRCT，●：出版バイアスのために未出版と想定されるRCT，◇：同定されたRCTを統合したlog risk ratioと95%信頼区間，◆：同定されたRCTと出版バイアスを想定して補充されたRCTを統合したlog risk ratioと95%信頼区間

(NNT)<sup>7)</sup>，うつの寛解（50% [10/20] vs 6% [1/17]．NNT<sup>7)</sup>とも介入群で有意に優れていた．詳細な研究の概要や結果は，英文総合精神医学雑誌に発表し<sup>19)</sup>，また治療マニュアルは患者自身が行うワークブックとして出版した<sup>18)</sup>．

振り返ると，先行研究<sup>8)</sup>が初期治療なのに対し，本研究は難治うつ・不眠への精神療法のRCTで

は世界初である．また本研究の通常治療では，全ての患者が抗うつ薬と睡眠薬の両方を服用していた．通常治療を薬物療法と読み替えるならば，薬物療法に対するbBTiと薬物療法の併用治療は，うつ病重症度において効果サイズ1.01（95%信頼区間0.30～1.67）で優れていたが，これはある包括的な系統的レビューで示された薬物療法に対するうつCBTフルパッケージと薬物療法の併用治療の効果サイズ0.32（0.11～0.53）<sup>3)</sup>よりも優れていた．精神療法を初期から行うのは治療資源の観点から難しい<sup>4)</sup>が，不眠が残るうつ病患者の治療にsecond-lineとしてbBTiを追加するのは，実現可能性・治療効果の両面から有用であるかもしれない．

しかし，本研究には重要な限界点もある．第一に，統計学的検出力をもとにサンプルサイズを事前に計算したとは言え，登録患者数は37人と小規模のため，結果が偶然誤差により修飾されている可能性を否定できない．例えば，児童・思春期のうつ病を対象とした精神療法RCTを収集した系統的レビューでは，小サンプルサイズのRCTほど精神療法の効果を高く見積もっていた（図8）<sup>20)</sup>．実際に同定された35の比較を統合すると，

対照群と比較した精神療法の「反応」のリスク比は1.39だが、trim and fillという統計学的方法論を使用して未出版と想定されるRCTを補って統合すると、リスク比は1.23と小さくなる。つまり、ある治療の真の有効性は、ポジティブな結果が出た小サンプルのRCTによって過大評価されうるのである。

また第二に、本研究では追跡期間が8週間と短い。3ヶ月後や半年後もこの効果が持続できているのかどうか疑問が残る。それを確かめるためには、長期間の追跡を伴う研究が必要になる。

第三に、本研究は複数施設が参加したとは言え、大学病院で精神科医・精神科看護師が治療者となって実施された。大学病院では来院する患者の特性や、治療者の職種や質・治療に割ける時間などが、市中病院やクリニックとは異なる可能性がある。そのため、一般臨床場面で本研究の結果がそのまま再現できるとは断定できず、これを確かめるためにはやはり新たな研究が必要である。

最後に、本研究では1時間ずつ4回とは言え、治療者が重点的に不眠治療に関わっている。うつ病もあって難治性の不眠なのでこれは必要だったと考えられるが、軽症から中等症の原発性不眠であるならば、患者自身がセルフヘルプで行うワークブックや人的負担が少ないインターネットを介した短期睡眠行動療法で同効果が得られれば、医療経済的には優れている。実際、英国のNICEガイドラインでは軽症から中等症のうつ病の治療には低強度精神療法として自学用の本やコンピューターを介した認知行動療法を推奨している<sup>13)</sup>。短期睡眠行動療法の普及のためには、これらを準備し、またその有効性を検討することが必要だろう。

## 6. おわりに

薬物療法後も不眠と部分寛解のうつ病が残る患者にも、短期睡眠行動療法を追加することで不眠のみならずうつにも改善をもたらせることが示された。現在筆者らは、一般臨床場面での短期睡眠行動療法の効果を見るための教育ワークショップ

開催・効果研究の企画や、インターネット短期睡眠行動療法の作成を行っている。これらの研究では、長期的に患者を追跡したアウトカムや、医療施策に役立つデータを収集する予定である。精神療法は薬物療法と異なり治療者確保や質の担保が困難であるが、これらの問題を克服して、有効な治療を患者診療に実際に施行できるようにするために、さらなる努力が必要だろう。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Cho, H.J., Lavretsky, H., Olmstead, R., et al.: Sleep disturbance and depression recurrence in community-dwelling older adults: a prospective study. *Am J Psychiatry*, 165: 1543-1550, 2008
- 3) Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S.D., et al.: Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 70: 1219-1229, 2009
- 4) Edinger, J.D., Means, M.K.: Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev*, 25: 539-558, 2005
- 5) 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
- 6) Furukawa, T., Akechi, T., Ozaki, N., et al.: GRID-HAMD-17. The Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology, Tokyo, 2003
- 7) Kamei, Y.: Sleep disorders associated with mood disorders. *Prog Med*, 24: 1007-1012, 2004
- 8) Manber, R., Edinger, J.D., Gress, J.L., et al.: Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*, 31: 489-495, 2008
- 9) McCall, W.V., Reboussin, B.A., Cohen, W.: Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep J Res*, 9: 43-48, 2000
- 10) Mendelson, W.B.: A review of the evidence for

the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*, 66 : 469-476, 2005

11) Morin, C.M., Espie, C.A. : *Insomnia : A clinical guide to assessment and treatment*. Guilford Press, New York, 2004

12) Munezawa, T., Morin, C.M., Inoue, Y., et al. : Development of the Japanese version of the Insomnia Severity Index (ISI-J). *Japanese Journal of Psychiatric Treatment*, 24 : 219-225, 2009

13) NICE : *Depression: the treatment and management of depression in adults (update)* [<http://www.nice.org.uk/CG090>]

14) 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

15) Nierenberg, A.A., Husain, M.M., Trivedi, M.H., et al. : Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse :

a STAR\*D report. *Psychol Med*, 40 : 41-50, 2010

16) Perlis, M.L., Jungquist, C., Smith, M.S., et al. : *Cognitive behavioral treatment of insomnia : A session-by-session guide*. Springer Science, New York, 2005

17) Soldatos, C.R., Dikeos, D.G., Whitehead, A. : Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics : a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 14 : 287-303, 1999

18) 渡辺範雄 : 自分でできる「不眠」克服ワークブック—短期睡眠行動療法自習帳。創元社, 大阪, 2011

19) Watanabe, N., Furukawa, T.A., Shimodera, S., et al. : Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression : an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 72 : 1651-1658, 2011

20) Watanabe, N., Hunot, V., Omori, I.M., et al. : Psychotherapy for depression among children and adolescents : a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 116 : 84-95, 2007



## Clinical Efficacy of Psychotherapy Targeted for Insomnia in Comorbid Depression

Norio WATANABE

*Department of Psychiatry, Nagoya City University Medical School*

Insomnia often persists despite adequate pharmacotherapy in depression and represents an obstacle to its full remission. It is unclear whether psychotherapy targeted for insomnia can improve clinical outcomes for patients with residual depression and treatment refractory insomnia. We aimed to evaluate the added value of brief Behavioral Therapy for insomnia (bBTi) over treatment as usual (TAU) for residual depression and refractory insomnia.

Randomized controlled trial in 37 adults with residual depression and refractory insomnia was conducted. Twenty patients received TAU plus bBTi, consisting of 4 weekly 1-hour individual sessions, administered by psychiatrists or nurses. The rest received TAU alone. The Insomnia Severity Index (ISI) scores at 8 weeks were defined as the primary outcome. The Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) scores assessed by blind raters, and remission rates for both insomnia and depression were also evaluated. Analysis of covariance was used to test group effects while controlling for the baseline scores. The protocol was approved by the Ethics Committees of all the recruiting centers. Written informed consent was obtained from all participants.

The bBTi plus TAU resulted in significantly lower ISI scores than TAU alone at 8 weeks ( $P < .0005$ ). Significant differences were observed in favor of the combination group for both on the total HAMD scores ( $P = .013$ ) and on the HAMD scores after removing the three sleep items ( $P = .008$ ). The combination treatment produced higher rates of remission than TAU alone, both in terms of insomnia (50% [10/20] vs. 0% [0/17]) with a number-needed-to-treat (NNT) of 2 (95% confidence intervals, 1 to 4), and in terms of depression (50% [10/20] vs. 6% [1/17]) with an NNT of 2 (1 to 5).

For the purpose of dissemination of bBTi, we are planning two additional trials taking account of the intensity of bBTi and of the effectiveness in a real-world situation.

<Author's abstract>

---