

特集

うつ病・うつ状態の睡眠障害

熊谷 怜子* 北島 剛司**

はじめに

うつ病・うつ状態においては不眠をはじめとした様々な睡眠障害を呈する。睡眠障害と抑うつ症状は相互に影響し関連が深いことから、日本うつ病学会によるうつ病治療ガイドラインは1章を割いてうつ病患者の睡眠障害について記載している¹⁾。うつ病に伴う不眠に対して積極的な加療が望ましく、また概日リズム睡眠・覚醒障害、閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA)、むずむず脚症候群 (restless legs syndrome : RLS) などの睡眠障害も抑うつ症状と関連があるため、評価と対応が必要である。

I. うつ病・うつ状態における睡眠障害

うつ病患者において睡眠障害は初期から高頻度に見られる症状であり、大うつ病性患者では8割以上に不眠を認める^{2,3)}。そのため不眠は歴代の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM ; diagnostic and statistical manual of mental disorders) 等のうつ病の診断基準に含まれており、うつ病の「症候」として捉えられてきた。一方、近年は後述の様に、不眠はうつ病の「併存症」としてもあり得るとの考え方に変わりつつある。

不眠の内訳としては入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟睡感欠如などがあり、日本の一般人口を対象とした調査では、この順にうつ病との関連が高いことが示されている⁴⁾。うつ病患者の睡眠ポリグラフ検査では睡眠潜時 (就寝から入眠までの時間) の延長、睡眠維持の不良 (中途覚醒)、深睡眠 (徐波睡眠) の減少、REM 睡眠潜時 (入眠からREM 睡眠出現までの時間) の短縮が報告されており、特に深睡眠の減少やREM 睡眠潜時の短縮によるREM 睡眠圧の上昇は大うつ病性障害などの気分障害との関連が強い²⁾。

過眠は不眠よりは頻度が低く、大うつ病性患者の27%にみとめられる³⁾。過眠は特に女性や冬季うつ病、非定型うつ病で多くみられ、DSMではうつ病の診断基準に不眠と並んで含まれるほか、非定型うつ病の診断基準の一つとなっている⁵⁾。双極性障害のうつ状態でも過眠がみられる⁶⁾。

II. うつ病の「併存症」としての不眠

不眠をベースに考えた場合、先行する不眠がある人は、ない人に比べて大うつ病性障害を後に発症する確率が2~3倍高いという報告がある^{7,8)}。また日本における65歳以上を対象とした疫学研究においては、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などの不眠症状の中でも特に入眠障害が3年後のうつ病リスクと関連したという報告がある⁹⁾。

一方、うつ病に伴う不眠は、うつ病の改善と共に軽快することが多い反面、うつ病の寛解後に“残遺”することもしばしばある。うつ病の残遺症状で不眠は最も頻度が高く7割を超えると報告や¹⁰⁾、不眠の残遺はうつ病の再発のり

—Key words—

睡眠障害, うつ病の併存症, うつ病リスク

* Reiko Kumagai : 仁大病院 / 藤田医科大学医学部 精神神経科学講座

** Tsuyoshi Kitajima : 藤田医科大学医学部 精神神経科学講座

スクを高めるという報告もある¹¹⁾。一方、後述の様に、うつ病に伴う不眠を改善することがうつ病そのものの改善にもつながるとの報告が近年多い。

これらより、うつ病における不眠は、うつ病の経過に従属するという従来の見方から、うつ病と不眠は相互に影響しつつ独立した経過を持ち得ると捉えられるようになってきている。最新のDSM-5において不眠が「不眠障害」と記載され、他方で、「原発性不眠症」もしくは「二次性不眠」という用語が廃止された⁵⁾のは、うつ病をはじめとする心身の疾患と不眠とのこうした関連が明らかにされた事による。

Ⅲ. 他の睡眠障害とうつ病・うつ状態との関係

不眠以外の睡眠障害では、概日リズム睡眠・覚醒障害、OSA、RLSがうつ病ないしは気分障害と密接な関連があることが知られている。

概日リズム睡眠・覚醒障害とは、生体の概日リズムを外界のスケジュールに同調できない睡眠障害の総称である。その代表である睡眠・覚醒相後退障害 (delayed sleep-wake phase disorder : DSWPD)では、入眠・覚醒の時刻が望ましい時間より後退し、起床困難や日中の眠気により社会適応の悪化をきたす。頭痛、倦怠感、意欲の低下、抑うつ感などの心身の症状を示すこともある。DSWPDの6割以上が疲労感や精神運動抑制などの症状を有するうつ状態であったという報告がある¹²⁾。一方で、うつ病を含めた気分障害、強迫症、注意欠如・多動症、その他の神経発達症などの精神疾患を持った患者で睡眠相後退を含めた概日リズムの乱れを生じることが知られている¹³⁾。また双極性障害の患者において概日リズム睡眠・覚醒障害の併存が気分エピソードの早い再発と関連していたという報告がある¹⁴⁾。

OSAとは、睡眠中に上気道の閉塞による無呼吸・低呼吸が繰り返し生じ睡眠の質が低下する疾患である。熟睡感の欠如、日中の眠気、倦怠感などの症状を訴え、しばしばうつ病の症状にも類似する。OSAは日中の眠気や認知機能低下による機能障害によりうつ病を悪化させる。またうつ病

患者では向精神薬使用による体重増加、睡眠薬の使用による筋弛緩作用などによりOSAを来しやすい。うつ病患者にOSAが合併する頻度は一般人口より多く¹⁵⁾、OSAに対する持続性陽圧呼吸 (CPAP)の治療により、うつ病と診断された群とそうでない群のいずれにおいてもうつ症状が改善したというメタ解析の報告がある¹⁶⁾。

RLSとは四肢(多くは下肢)に生じる不快感から四肢を動かしたい欲求を生じる疾患である。入眠障害や中途覚醒の原因となり、日中の眠気や倦怠感なども生じ得る。RLS患者におけるうつ病の合併率、うつ病患者におけるRLS合併率はいずれも対照群より高く¹⁷⁾、RLSの重症度とうつ・不安症状に正の相関関係が認められている¹⁸⁾。RLSの治療を行うことでうつ症状が改善したという報告もある¹⁹⁾。一方、抗うつ薬がRLSもしくは関連する周期性四肢運動を増悪させ得ることも報告されている²⁰⁾。

Ⅳ. うつ病・うつ状態に伴う睡眠障害の治療

前述したように不眠とうつ病・うつ状態は相互に関連しあっており、近年はうつ病に伴う不眠であっても不眠障害と同様の重みづけで対応する潮流となっている。不眠に対する認知行動療法 (cognitive behavioral therapy for insomnia : CBT-I)や睡眠薬併用により不眠を積極的に治療することでうつ症状も改善することが報告されている^{21, 22)}。うつ病に伴う不眠であっても、不眠障害と同様に、不眠のタイプや日中の機能障害の度合いなどから重症度の評価を行い、それに応じて睡眠衛生指導、CBT-I、薬物療法を行う¹⁾。うつ病の残遺不眠に対してもCBT-Iが有効である²¹⁾。

過眠については系統的な治療指針はない¹⁾。冬季うつ病においては高照度光療法が抑うつ気分とともに日中の眠気を改善させるという報告がある²³⁾。過眠が見られた場合は、抗うつ薬や睡眠薬による鎮静の可能性について検討する必要があるだろう¹⁾。後述の様に、他の睡眠障害の併存も十分検討が必要である。

睡眠衛生指導については厚生労働省が発表している「健康づくりのための睡眠衛生指針2014」²⁴⁾

が具体的で臨床において参考になる。薬物療法を含めた不眠治療全体については我が国のガイドラインである「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」²⁵⁾に詳しく、ベンゾジアゼピン系薬剤、あるいは非ベンゾジアゼピン系薬剤の単剤投与、またリズム異常を伴う場合には、メラトニン受容体作動薬が推奨されている。またこのガイドラインによると、うつ病に伴う不眠に対してはトラゾドン、ミルタザピンなどの鎮静効果のある抗うつ薬の使用も許容されている。抗うつ薬の選択においてはセロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)では中途覚醒が増加すること、ミルタザピンはRLSや周期性四肢運動障害の誘因となる可能性があり²⁰⁾、また体重増加を介したOSAにも注意が必要となる。うつ病治療中に夜間の異常行動が見られた際は、抗うつ薬に誘発されたREM睡眠行動障害、非ベンゾジアゼピン薬による睡眠時遊行症も疑う必要がある。

回復期のうつ状態・うつ病では、自記式の睡眠日誌を用いた睡眠覚醒リズムのモニタリングにより、患者の状況に合わせた細かな睡眠衛生指導、薬剤の見直しなどを行うことで速やかな社会復帰を促す。不眠やリズムの異常などが遷延する場合は、前述のようにうつ病と関連する不眠以外の睡眠障害や薬剤に誘発される睡眠障害を疑って、さらなる睡眠状況の聴取や終夜睡眠ポリグラフ検査(polysomnography: PSG)などを行い、治療方針の見直しが必要であろう。夜間の断眠やいびきが聴取される場合はOSAを疑いPSGを行う。OSAがある場合、多くのベンゾジアゼピン系睡眠薬は筋弛緩作用によりOSAを悪化させるため、治療としては避けるべきである。また入眠困難や夕方から夜間にかけて足に虫が這うような違和感がある場合はRLSを疑う。RLSはPSGを行わなくても、病歴聴取によりRLSの診断基準を満たせば診断できる。RLSを疑う場合、ミルタザピンはRLSを誘発する可能性があるため避けた方がいいだろう。急性期に用いたベンゾジアゼピン系その他の薬物がそのまま継続されている場合もしばしばあり、維持療法に必要な薬剤以外は整理を検討することが望ましい。

おわりに

我が国では24時間社会、夜遅くに及ぶ家事や仕事、IT機器の使用過多などで、日常生活における睡眠は重要視されているとはいえず、多くの人が睡眠に問題を抱えている²⁶⁾。気分障害と睡眠障害は相互に深く関係しており、睡眠について聴取することや適切な睡眠衛生指導など、睡眠の問題に積極的に介入していくことは、うつ病の予防、あるいはうつ病からの速やかなリカバリーに重要である。うつ病の経過中には複数の睡眠障害が重畳することもあり、前述した疾患を念頭に置いて一歩踏み込んだ問診、精査をおこなってほしい。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本うつ病学会, 気分障害の治療ガイドライン作成委員会: 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害 2016. <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/20190724.pdf> (2022年12月15日閲覧)
- 2) Baglioni C, et al: Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull* 2016; 142: 969-990.
- 3) Murphy MJ, et al: Sleep disturbances in depression. *Sleep Med Clin* 2015; 10: 17-23.
- 4) Kaneita Y, et al: The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 196-203.
- 5) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition 2013; American Psychiatric Association: Arlington, VA.
- 6) Dauvilliers Y, et al: Hypersomnia and depressive symptoms: methodological and clinical aspects. *BMC Med* 2013; 11: 78.
- 7) Johnson EO, et al: The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 700-708.
- 8) Baglioni C, et al: Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011; 135: 10-19.
- 9) Yokoyama E, et al: Association between depression

- and insomnia subtypes : a longitudinal study on the elderly in Japan. *Sleep* 2010 ; 33 : 1693-1702.
- 10) Daly EJ, et al : Health-related quality of life in depression : a STAR*D report. *Ann Clin Psychiatry* 2010 ; 22 : 43-55.
 - 11) Karp JF, et al : Relationship of variability in residual symptoms with recurrence of major depressive disorder during maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 1877-1884.
 - 12) Abe T, et al : Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med* 2011 ; 12 : 680-684.
 - 13) Meyer N, et al : Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. *Lancet* 2022 ; 400 : 1061-1078.
 - 14) Takaesu Y, et al : Circadian rhythm sleep-wake disorders predict shorter time to relapse of mood episodes in euthymic patients with bipolar disorder : a prospective 48-week study. *J Clin Psychiatry* 2018 ; 79.
 - 15) Gupta MA, et al : Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders : a systematic review. *J Clin Sleep Med* 2015 ; 11 : 165-175.
 - 16) Habukawa M, et al : Effect of CPAP treatment on residual depressive symptoms in patients with major depression and coexisting sleep apnea : Contribution of daytime sleepiness to residual depressive symptoms. *Sleep Med* 2010 ; 11 : 552-557.
 - 17) Picchietti D, et al : Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005 ; 28 : 891-898.
 - 18) 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.
 - 19) Chenini S, et al : Depressive symptoms and suicidal thoughts in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2022 ; 37 : 812-825.
 - 20) Kolla BP, et al : The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements : A systematic review. *Sleep Med Rev* 2018 ; 38 : 131-140.
 - 21) Watanabe N, et al : Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression : an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : 1651-1658.
 - 22) Fava M, et al : A post hoc analysis of the effect of nightly administration of eszopiclone and a selective serotonin reuptake inhibitor in patients with insomnia and anxious depression. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : 473-479.
 - 23) Pail G, et al : Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011 ; 64 (3) : 152-162.
 - 24) 厚生労働省健康局：健康づくりのための睡眠指針 2014, 平成 26 年 3 月. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047221.pdf> (2022 年 12 月 15 日閲覧)
 - 25) 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ：「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」- 出口を見据えた不眠医療マニュアル - 2013.
 - 26) 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全企画課：令和 3 年度 健康実態調査結果の報告, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/11131500/000904748.pdf> (2022 年 12 月 15 日閲覧)