

## 睡眠脳波に基づいた抗うつ薬治療の最適化に関する研究

鈴木正泰<sup>1)</sup>, 吉池卓也<sup>2)</sup>

- 1) 日本大学 医学部 精神医学系
- 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

### 【研究の背景】

気分障害においては高頻度に睡眠の問題を認める。抑うつ状態において最も頻度が高い睡眠障害は不眠であり、不眠への積極的な介入は抑うつ症状の改善も高めることが報告されている<sup>1)</sup>。抑うつ状態においては、レム睡眠圧の上昇、徐波睡眠の低下、睡眠持続性の低下などの睡眠異常を認めるが、このうちどの異常が優勢かは個々の患者によって異なる<sup>2)</sup>。したがって、各患者の睡眠異常の改善に適した治療を選択することができれば、初回治療寛解率を向上できる可能性がある。

以前より睡眠脳波をうつ病のバイオマーカーとして臨床応用する考えはあったが、終夜睡眠ポリグラフ (PSG) の利用はコストの面から現実的ではなかった。しかし近年、PSG に近い精度の睡眠脳波を自宅で簡便に計測できる携帯型睡眠脳波計とその自動解析プログラムが開発されたことにより、睡眠脳波を日常臨床で手軽に利用することが可能になった。

### 【目 的】

本研究の目的は、個々の患者の睡眠異常の是正に適した治療法を選択することによって、抑うつ状態の初回治療寛解率が向上するか明らかにすることである。そのための予備的検討として、本助成期間においては、携帯型睡眠脳波計で取得した睡眠脳波データが抗うつ治療の反応性予測に利用可能であるか短期に抗うつ効果が現れる断眠療法で検討した。

### 【方 法】

31 名 (男性 11 名, 女性 20 名) の双極性うつ病患者 (平均年齢:  $50.5 \pm 11.5$  歳) を対象に現在最も汎用されている 1 日おきに 3 回の全断眠を行う 1 週間の断眠療法プロトコル<sup>3)</sup> を実施した。治療前の睡眠脳波は 1 チャンネル睡眠脳波計スリープスコープを用いて記録した。抑うつ症状はハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) にて評価し、50% 上の改善を反応と定義した。治療前の睡眠脳波所見 (睡眠構築およびスペクトル解析結果) と断眠療法への反応性との関連を調べ、抗うつ治療の反応性予測における睡眠脳波データの利用可能性を検討した。

### 【結 果】

治療前および治療後の平均 HAM-D 得点はそれぞれ  $17.4 \pm 3.6$  点と  $5.0 \pm 5.7$  点であり、24 名が治療に反応 (HAM-D にて 50% 上の改善) した。断眠療法への反応群は非反応群と比較し、入眠までの時間 (入眠潜時) が短く ( $P=0.04$ )、REM 睡眠が短かった ( $P=0.01$ )。スペクトル解析では、反応群で REM 睡眠中の  $\beta$  波活動が低かった ( $P=0.03$ )。

### 【考 察】

断眠療法への反応者と非反応者では、治療前の睡眠脳波に違いがあったことから、睡眠脳波データは本治療の反応性予測に利用できる可能性が示唆された。断眠は徐波睡眠を顕著に増加させる睡眠操作であることから、治療前に徐波睡眠

の異常を認める患者で良好な反応が得られることが予想されたが、徐波睡眠関連指標のうち治療反応性と関連を示した指標はなかった。断眠療法は、睡眠への直接的な作用のほかに、モノアミンやグルタミン酸、神経栄養因子などへの作用も有することが知られており<sup>4)</sup>、このことが仮説と異なる結果が得られた理由の 1 つとして挙げられた。一方で、今回の結果から、抑うつ状態でみられる睡眠異常のうち、入眠潜時の延長やレム睡眠の異常が、断眠療法の治療反応予測に寄与する可能性が示された。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在汎用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)はレム睡眠の異常を是正し、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)は睡眠持続性および徐波睡眠の異常を是正する<sup>5)</sup>。抗うつ薬のクラス毎に反応しやすい患者の睡眠脳波所見を同定することができれば、初回治療寛解率の向上を目指した気分障害の個別化医療が実現する可能性がある。

#### 【参考・引用文献】

1. Fava M et al: Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006; **59**: 1052-1060.
2. Steiger A and Kimura M: Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res* 2010; **44**: 242-252.
3. Suzuki M et al: Does early response predict subsequent remission in bipolar depression treated with repeated sleep deprivation combined with light therapy and lithium? *J Affect Disord* 2018; **229**: 371-376.
4. Dallaspazia S et al: Chronobiological Therapy for Mood Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2015; **17**: 95.