

特集 うつと睡眠をめぐって

8. うつ病の時間生物学的治療

越前屋 勝*

はじめに

うつ病は、特に誘因がなくても病相期と寛解期を繰り返すという周期性がみられることがある。また、うつ病の症状は、朝が最も重く、夕方にかけて軽減してくるという日内変動を示す特徴がある。うつ病に早朝覚醒が多いこともよく知られている。このような周期性を示す特徴から、うつ病の病態には何らかのリズム異常に基づく時間生物学的側面があるのではないかと古くから考えられ、様々な研究が行われてきた。うつ病患者では、体温リズムの位相が前進している¹⁾、体温リズムの振幅が小さい²⁾、夜間の血中メラトニンレベルが低下している³⁾、REM睡眠の潜時間が短縮している⁴⁾など、うつ病のリズム異常を示唆する報告があるが、これらに対し否定的な報告もあり、一定の見解は得られていない。しかしながら、生体リズムを操作することによって、うつ病が改善することは実証されており、その方法についての研究は近年進歩してきている。生体リズムに作用を及ぼす治療法は時間生物学的治療といわれ、その代表的なものとして、断眠療法、高照度光療法、睡眠位相前進があり、ここではそれらの研究の進展を紹介する。

断眠療法

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Tolleが報告⁵⁾して以来、断眠療法について多くの報告がなされてお

り、その高い有効性が広く知られている。断眠療法は、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有効である、といった利点がある。一方で、効果が持続しにくく、断眠療法後の回復睡眠で逆戻りしてしまうことがあるという欠点があり、今までわが国ではあまり一般化されてこなかった。しかし、断眠療法の効果を持続・増強させる方法はいくつか知られており、その研究がヨーロッパを中心に近年積極的に行われてきている。

1. 断眠療法の種類とその効果

断眠療法には、一晩全く眠らせない全断眠(total sleep deprivation: TSD)、通常の就寝時刻に眠った後、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⁵⁾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⁶⁾。LPSDの効果はTDSの効果と同等であるとする報告⁷⁾と、TDSよりは劣るとする報告がある⁸⁾。EPSDの効果はLPSDの効果と同等であるとする報告⁹⁾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¹⁰⁾。REM-SDも有効であるが¹¹⁾、脳波上でREM睡眠

* えちぜんや まさる：秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野

を確認しながら行う必要があるという煩雑さから一般化されていない。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。TSDとLPSDのうち、どちらを選ぶかは患者と相談して決めてよい。

2. 断眠療法の実際

断眠療法中は、読書、映画鑑賞、音楽鑑賞など患者が希望することをして過ごしてよい。短時間の睡眠でも断眠療法の効果を減弱させてしまうため、治療者が観察していることが必要である。ヨーロッパで断眠療法が積極的に行われている施設では、集団療法として患者同士で会話、料理、ゲームなどをして過ごしている。

断眠療法による気分の改善は、治療反応者の場合は図1に示したように断眠夜中から改善傾向を示し、朝には顕在化し、午後から夕方にかけてピークに達する¹²⁾。しかし回復夜の睡眠によって逆戻りをしてしまう場合が多いので、効果を持続させるために後述する方法を併用する必要がある。

3. 断眠療法の副作用

断眠療法中には、眠気、疲労感、倦怠感などがあることがあるが、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つきにくいといわれている。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⁶⁾。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¹³⁾。

4. 断眠療法後の効果を増強・持続させる方法

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、回復睡眠や短い昼寝の後でさえ、部分的あるいは完全に逆戻りしてしまうという欠点がある¹²⁾。特に、早朝から正午にかけての時間帯は“critical phase”といわれ、この時間帯に睡眠をとると断眠療法の効果は逆戻りしやすい。

このような断眠療法最大の欠点を克服し、抗うつ効果を持続させる方法として様々な試みが研究

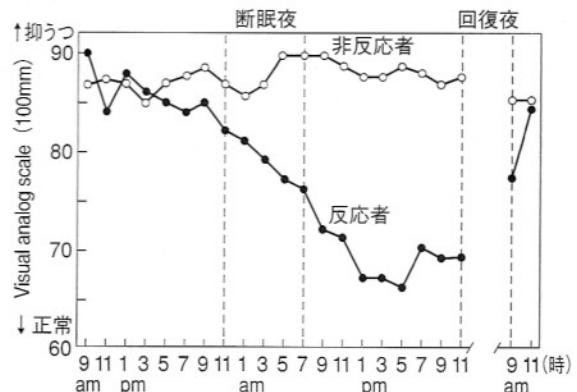


図1 断眠療法による反応者・非反応者の自覚的気分評価の推移¹²⁾

されてきた。その例を以下に述べる。

1) 薬物治療

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認められている⁶⁾。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¹⁴⁾。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^{15~17)}。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¹⁸⁾。断眠療法と抗うつ薬の併用が有用であるということは、nortriptyline¹⁹⁾、clomipramine²⁰⁾、amitriptyline²¹⁾、fluoxetine²²⁾などで報告されている。

2) 高照度光療法(bright light therapy)

断眠療法の施行後に高照度光療法(以下、光療法と略す)を行うことで、断眠療法の効果が持続することが知られている。Neumeisterら²³⁾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日間にわたって朝と夕方に2時間ずつ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群では回復睡眠の後に逆戻りしたと報告した(図2)。Colomboら²⁴⁾は、双極性うつ病患者において全断眠に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

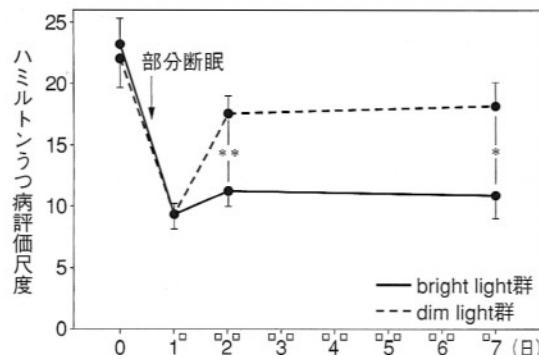


図2 部分断眠後のハミルトンうつ病評価尺度の推移²³⁾
横軸の□は光療法(午前7～9時, 午後5～7時)

*: p<0.05, **: p<0.01

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、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。また、Benedetti ら²⁵⁾は、薬物抵抗性の双極性うつ病患者に対し、全断眠と光療法の組み合わせが有効であったことを報告した。

3) 睡眠位相前進(sleep phase advance)

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%で逆戻りを防ぐことができることが、いくつかの臨床研究によって示されてきた²⁶⁻³⁰⁾。断眠療法の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³¹⁾や断眠療法後の昼寝の研究^{32,33)}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に悪化や逆戻りをもたらし、特に早朝から正午にかけての“critical phase”といわれる時間帯に眠ると顕著であるということを示した。断眠療法の後に睡眠相を前進させると、この時間帯に眠ることを防ぎ、それによって断眠療法の効果が逆戻りしてしまうリスクを最小限にすると考えられている。

睡眠位相前進は、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日間かけて少しづ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省くために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遙かに

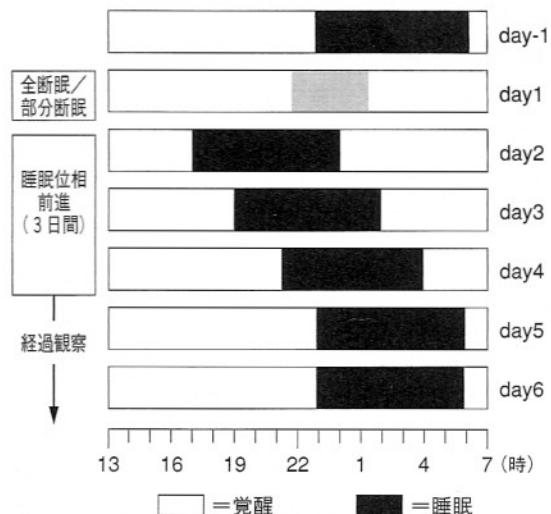


図3A 断眠とそれに続く睡眠位相前進(3日間)の治療プロトコール²⁹⁾

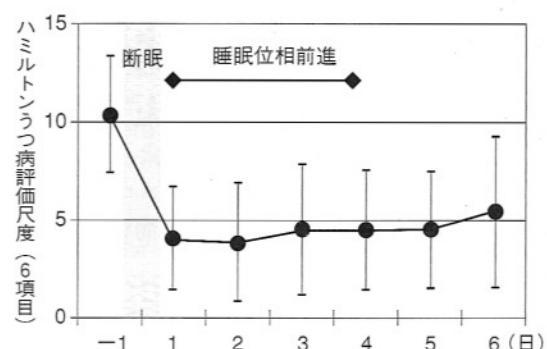


図3B 断眠とそれに続く睡眠位相前進(3日間)の治療によるハミルトンうつ病評価尺度の推移²⁹⁾

ことが示されている。Voderholzer ら²⁹⁾は、大うつ病エピソードの患者において、断眠療法の後の睡眠を午後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査した(図3A)。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維持されたことが示された(図3B)。

高照度光療法

断眠療法の効果維持のために光療法が有効であることは先に述べたが、光療法は本来、季節性うつ病の治療法として開発され、その第一選択治療

法として認知されるようになった³⁴⁾。現在では、季節性うつ病に加え、主に概日リズム睡眠障害においても治療効果が確立され、さらには月経前感情障害、神経性大食症、アルツハイマー型認知症でも効果が証明されている³⁵⁾。非季節性うつ病への光療法の応用もこれまで研究されてきたが、その最近の知見を中心に以下で紹介する。

1. 光療法の実際

光療法には蛍光灯を組み合わせた光照射器が用いられ、患者の眼球の位置で2,500ルクス以上の照度が必要である。多くは移動可能な装置を使用するが、天井や壁面に光照射装置が埋め込まれた光照射室を使用している施設もある。光源からの距離が長くなるほど照度は減衰するので、実際に患者が坐った位置で照度計を用いて照度を計測し、2,500ルクス以上が確保されていることを確認することが重要である。光療法中は、患者は光照射器を持続的に凝視する必要はないが、1分間に数秒以上は見つめる必要がある。光照射器の前で読書や食事をしてよいが、その間もときどきは光照射器を見つめるよう指示する。うつ病の治療においては、早朝から午前中に2時間程度の光療法を施行するのが一般的である。

2. 光療法の副作用

光療法施行中の副作用としては、頭痛、眼精疲労、吐気、イライラ感、めまいなどが報告されているが、頻度は稀である。これらの副作用は、光療法を中止すると速やかに消失する。副作用のために光療法の中止が必要となる症例は、実際にはごく少数である³⁶⁾。

3. 非季節性うつ病への光療法の応用

光療法は、季節性うつ病の治療法としては第一選択治療として確立してきたが、非季節性うつ病への応用については古くから検討されてきたものの、有効³⁷⁾、無効³⁸⁾の報告があり、有効性の証拠はあまり明らかではなかった。初期の研究の多くは試験期間が短かったために、効果の判定にある程度の限界があったのかもしれない。Kripke³⁹⁾は、非季節性うつ病に対する光療法の効果を薬物治療の効果と比較し、抗うつ薬よりも光療法の効

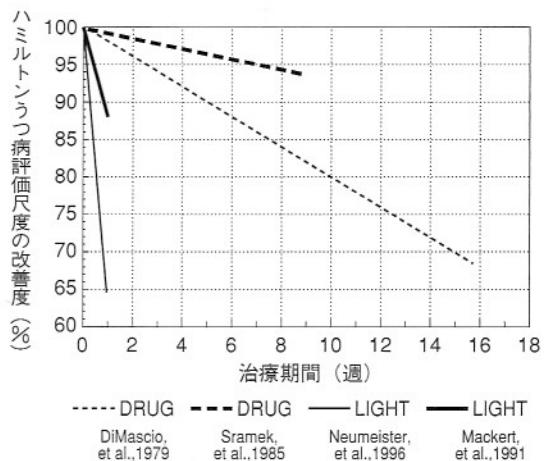


図4 非季節性うつ病に対する光療法と抗うつ薬の治療効果の比較³⁹⁾

果発現が早いと報告した(図4)。Martiny⁴⁰⁾は、102人の非季節性うつ病患者で sertraline を投与しながら10,000ルクス×1時間/日のbright light群と、50ルクス×30分/日のdim light群とで5週間にわたって治療効果を比較した。その結果、dim light群に比較して bright light 群の方でうつ症状の改善が有意に大きく、光療法は非季節性うつ病において抗うつ薬の付加治療として有効であることを示した。また、最近の2つのメタアナリシスも注目されている^{41,42)}。その中で、「光療法は非季節性うつ病において抗うつ効果を示し、特に治療の最初の1週間で朝に施行されること、断眠療法に反応した人への補助療法として施行されることで効果的である」と光療法を推奨している⁴²⁾。

おわりに

うつ病の時間生物学的治療について、断眠療法と光療法を中心に概説した。これらの治療は、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益な治療法であるが、わ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、保険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治療のみでは難渋するケースも多く、時間生物学的治療を新たな一手として組み入れることは、遷延例の解決や治療期間の短縮につながると思わ

れる。今後、わが国でもこれらの治療法が広く普及していくことを期待したい。

文 献

- 1) Wehr TA et al : 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry* 1982; **39**: 559-565.
- 2) Avery DH et al : Nocturnal temperature in affective disorder. *J Affect Disord* 1982; **4**: 61-71.
- 3) Mendlewicz J et al : Abnormal 24 hour pattern of melatonin secretion in depression. *Lancet* 1979; **2**: 1362.
- 4) Kupfer DJ et al : The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. *Am J Psychiatry* 1978; **135**: 69-74.
- 5) Pflug B and Tolle R : Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *Int Pharmacopsychiatry* 1971; **6**: 187-196.
- 6) Giedke H and Schwarzler F : Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; **6**: 361-377.
- 7) Schilgen B and Tolle R : Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980; **37**: 267-271.
- 8) Giedke H et al : Direct comparison of total sleep deprivation and late partial sleep deprivation in the treatment of major depression. *J Affect Disord* 2003; **76**: 85-93.
- 9) Giedke H et al : The timing of partial sleep deprivation in depression. *J Affect Disord* 1992; **25**: 117-128.
- 10) Sack DA et al : The timing and duration of sleep in partial sleep deprivation therapy of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988; **77**: 219-224.
- 11) Vogel GW et al : Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Arch Gen Psychiatry* 1980; **37**: 247-253.
- 12) Wu JC and Bunney WE : The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; **147**: 14-21.
- 13) Colombo C et al : Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999; **86**: 267-270.
- 14) Leibenluft E and Wehr TA : Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992; **149**: 159-168.
- 15) Baxter LR Jr et al : Prolongation of the antidepressant response to partial sleep deprivation by lithium. *Psychiatry Res* 1986; **19**: 17-23.
- 16) Benedetti F et al : Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. *J Clin Psychopharmacol* 1999; **19**: 240-245.
- 17) Szuba MP et al : Lithium sustains the acute antidepressant effects of sleep deprivation: preliminary findings from a controlled study. *Psychiatry Res* 1994; **51**: 283-295.
- 18) Smeraldi E et al : Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999; **20**: 380-385.
- 19) Shelton RC and Loosen PT : Sleep deprivation accelerates the response to nortriptyline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; **17**: 113-123.
- 20) Elsenga S and van den Hoofdakker RH : Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *J Psychiatr Res* 1982; **17**: 361-374.
- 21) Kuhs H et al : Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study. *J Affect Disord* 1996; **37**: 31-41.
- 22) Benedetti F et al : Sleep deprivation hastens the antidepressant action of fluoxetine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; **247**: 100-103.
- 23) Neumeister A et al : Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1996; **39**: 16-21.
- 24) Colombo C 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* 2000; **95**: 43-53.
- 25) Benedetti F 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* 2005; **66**: 1535-1540.
- 26) Berger M 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* 1997; **154**: 870-872.
- 27) Riemann D 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* 1996; **37**: 121-128.
- 28) Souetre E et al : Antidepressant effects of the sleep/wake cycle phase advance. Preliminary report. *J Affect Disord* 1987; **12**: 41-46.
- 29) Voderholzer U 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* 2003; **253**: 68-72.
- 30) Vollmann J and Berger M: Sleep deprivation with consecutive sleep-phase advance therapy in patients with major depression: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1993; **33**: 54-57.
- 31) Wehr TA: Manipulations of sleep and phototherapy: nonpharmacological alternatives in the treatment of depression. *Clin Neuropharmacol* 1990; **13**(Suppl 1): S54-65.
- 32) Riemann D et al: Naps after total sleep deprivation in depressed patients: are they depressogenic? *Psychiatry Res* 1993; **49**: 109-120.
- 33) Wiegand M et al: The influence of daytime naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1987; **22**: 389-392.
- 34) Rosenthal NE et al: Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; **41**: 72-80.
- 35) Wirz-Justice A et al: Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005; **35**: 939-944.
- 36) Kogan AO and Guilford PM: Side effects of short-term 10,000-lux light therapy. *Am J Psychiatry* 1998; **155**: 293-294.
- 37) Yamada N et al: Clinical and chronobiological effects of light therapy on nonseasonal affective disorders. *Biol Psychiatry* 1995; **37**: 866-873.
- 38) Mackert A et al: Phototherapy in nonseasonal depression. *Biol Psychiatry* 1991; **30**: 257-268.
- 39) Kripke DF: Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J Affect Disord* 1998; **49**: 109-117.
- 40) Martiny K: Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; **425**: 7-28.
- 41) Golden RN et al: The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; **162**: 656-662.
- 42) Tuunainen A et al: Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev* CD004050, 2004.