



■ Summary Title

行動療法は、うつ病の残遺症状がある難治性不眠症患者の睡眠を改善する

Behavioral Therapy Improves Sleep in Patients with Residual Depression and Refractory Insomnia

■ Original Article

Brief Behavioral Therapy for Refractory Insomnia in Residual Depression: An Assessor-Blind, Randomized Controlled Trial

Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, et al.

J Clin Psychiatry 2011;72(12):1651-1658

日本で実施された無作為化対照比較試験の結果から、うつ病の残遺症状がある患者において、通常治療(TAU)に簡易行動療法を追加することにより不眠とうつ症状の両方に有意な効果があることが明らかになった。うつ病治療を受けた患者では不眠が持続することが多く、そのことが寛解と回復にマイナスの影響を及ぼすことを考慮すると、この試験の結果はこのような患者集団において有望な治療選択肢となる。

この試験は、渡辺範雄氏(名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学分野)らによって実施されたもので、軽度または中等度のうつ病の残遺症状と難治性の不眠症がある患者において、不眠症の簡易行動療法をTAUに追加する有用性を評価することを目的とした。計37例の患者を、簡易行動療法+TAUの併用療法(20例)またはTAU単独(17例)のいずれかに無作為に割り付けた。患者の評価は4週後および8週後に実施した。8週後の不眠重症度質問票(ISI)の総スコアを主要評価項目とした。副次的評価項目は、4週後および8週後の17項目GRIDハミルトンうつ病評価尺度(GRID-HAMD)スコアおよび14項目GRID-HAMDスコア(睡眠に関する3項目を除く)、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)、GRID-HAMDの睡眠に関する3項目の合計、ならびに4週後のISIスコアであった。

TAUは、うつ症状についての話し合いと、投薬を伴う2週間に1回10分間の担当精神科医による面接であった。併用療法群は、TAUに加え、週1回50分間、計4回の不眠症に対する認知行動療法を受け、試験の後半4週間には、認知行動療法で学習したスキルを自分で実施するよう指示された。認知行動療法を実施するセラピストの大部分は、正式な認知行動療法の訓練を受けていなかった。うつ病の急激な悪化があった場合を除き、前半4週間の抗うつ薬の種類および用量の変更は禁止した。

併用療法群では2例が完了できず、TAU単独群では1例が完了できなかったが、いずれも試験のすべての評価を完了し、解析対象とした。

併用療法群の8週後の平均ISIスコア(9.2)は、TAU単独群(15.9)よりも有意に低かった($P < 0.0005$) (表)。ベースライン時の推定される臨床的交絡因子について調整した感度解析後も、この結果は依然として有意であった($P = 0.036$)。4週後の平均ISIスコアも併用療法群(10.6)においてTAU単独群(15.9)と比較して有意に改善した($P = 0.01$)。平均PSQIスコアは、併用療法群(4週後: 8.6、8週後: 8.4)の方がTAU単独群(4週後: 12.9、8週後: 12.5)よりも有意に優れていた(4週後: $P = 0.004$ 、8週後: $P = 0.003$)。平均総睡眠効率は、併用療法群(4週後: 83.1%、8週後: 84.5%)でTAU単独群(4週後: 67.5%、8週後:

Adding brief behavioral therapy to treatment as usual (TAU) in patients with residual depression provided significant benefits in terms of both insomnia and depression according to the results of a randomized controlled trial conducted in Japan. Given that insomnia often persists in patients treated for depression and can negatively impact remission and recovery, the results of this study offer a promising treatment option for this patient population.

The aim of this study, led by Dr. Norio Watanabe (Department of Psychiatry and Cognitive-Behavioral Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan) and colleagues, was to assess the value of adding brief behavioral therapy for insomnia to TAU in patients with residual mild or moderate depression and refractory insomnia. A total of 37 patients were randomized to brief behavioral therapy plus TAU ($N=20$) or TAU alone ($N=17$). The patients were assessed at 4 and 8 weeks. The primary outcome was the total Insomnia Severity Index (ISI) score at 8 weeks. Secondary outcomes were the 17-item GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD) score and 14-item GRID-HAMD score (excluding the 3 sleep items), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the sum of the 3 sleep items on the GRID-HAMD at 4 and 8 weeks, and the ISI score at 4 weeks.

The combination treatment arm received cognitive-behavior therapy for insomnia in 4 weekly individual sessions of 50 minutes each. The patients were instructed to self-administer the skills learned in the cognitive-behavioral therapy for the second 4 weeks of the study. Most of the therapists administering the therapy had no formal cognitive-behavioral therapy training. TAU consisted of biweekly 10-minute patient meetings with their psychiatrists to discuss depression symptoms and obtain medication. Changes in types or doses of depression medication were not allowed during the first 4 weeks unless rapid exacerbation of depression occurred.

Two patients did not complete the brief behavioral therapy plus TAU and 1 patient did not complete the TAU alone. All 3 of these patients completed all study assessments and were included in the analysis.

The mean ISI score at 8 weeks was significantly lower in the combination therapy group (9.2) compared with the TAU only group (15.9) ($P < 0.0005$) (Table). This result was still significant after a sensitivity analysis adjusted

69.3%)と比較して有意に改善した(4週後: $P = 0.003$, 8週後: $P = 0.015$)。

併用療法群では、4週後および8週後の17項目GRID-HAMDスコア(9.9, 11.3)がTAU単独群(17.8, 18.4)よりも有意に改善した(4週後: $P = 0.004$, 8週後: $P = 0.013$)。睡眠に関する3項目を除外した後も、併用療法群の4週後($P = 0.005$)および8週後($P = 0.008$)のGRID-HAMDスコアはTAU単独群よりも有意に改善していた。

8週後に不眠症が寛解した患者の割合は、併用療法群では50%、TAU単独群では0%であった(図)。8週後にうつ病が寛解した患者の割合は、併用療法群では50%であったのに対し、TAU単独群では5.9%であった(リスク比=8.50, 95%CI:1.21-59.8)。

研究者らは、不眠症の簡易行動療法のTAUへの追加は、うつ病の残遺症状と難治性不眠症のある多くの患者にとって有望な治療選択肢であると結論した。この試験結果を裏づけるため、より大規模な患者集団を対象とした試験やさまざまな文化的背景における長期の経過観察が必要と思われる。

for possible clinical confounders at baseline ($P = 0.036$). The mean ISI score at 4 weeks also was significantly improved in the combination therapy group (10.6) versus the TAU only group (15.9) ($P = 0.01$). The combination therapy group had a significantly better mean PSQI score at 4 weeks (8.6) and 8 weeks (8.4) versus the TAU only group at 4 weeks (12.9) and 8 weeks (12.5) (4 week $P = 0.004$; 8 week $P = 0.003$). The combination therapy group had significantly improved mean total sleep efficiency at 4 weeks (83.1%) and 8 weeks (84.5%) versus the TAU only group at 4 weeks (67.5%) and 8 weeks (69.3%) (4 week $P = 0.003$; 8 week $P = 0.015$).

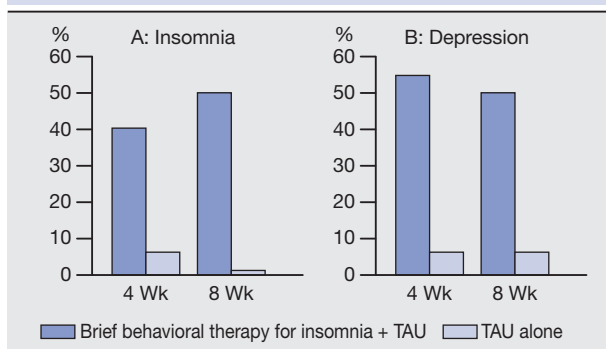
The combination therapy group scored significantly better on the 17-item GRID-HAMD at 4 and 8 weeks (9.9; 11.3) versus the TAU only group (17.8; 18.4) (4 week $P = 0.004$; 8 week $P = 0.013$). After removing the 3 sleep items, the GRID-HAMD scores significantly favored the combination therapy group at 4 weeks ($P = 0.005$) and 8 weeks ($P = 0.008$).

At 8 weeks, 50% of patients in the combination therapy group and 0% of patients in the TAU only group achieved remission of insomnia (Figure). At 8 weeks, depression remission was achieved by 50% in the combination group versus 5.9% in the TAU only group (risk ratio = 8.50; 95% CI 1.21-59.8).

The investigators concluded that adding brief behavioral therapy for insomnia to TAU is a promising treatment option for many patients with residual depression and refractory insomnia. Studies with a larger patient population and long-term follow-up in different cultural settings may be needed to confirm the results of this study.

図 4週および8週後の不眠症およびうつ病の寛解率

Figure Proportions of treatment remitters in terms of insomnia and depression at 4- and 8-week follow ups



Abbreviation: TAU=treatment as usual.

表 4週および8週後の睡眠、うつ病、薬剤投与量(調整後)

Table Adjusted results^a for sleep, depression, and medication usage at 4 and 8 weeks

Measure	4 weeks				8 weeks			
	Brief behavioral therapy for insomnia + TAU	TAU alone	F _{1,34}	P value	Brief behavioral therapy for insomnia + TAU	TAU alone	F _{1,34}	P value
Questionnaire, mean (SE)								
Insomnia Severity Index score	10.6 (1.1)	15.9 (1.2)	7.19	.01	9.2 (1.1)	15.9 (1.2)	15.38	<.0005
Pittsburgh Sleep Questionnaire Index score	8.6 (0.9)	12.9 (1.0)	9.78	.004	8.4 (0.8)	12.5 (0.9)	10.36	.003
HDRS sleep items score	2.0 (0.5)	3.6 (0.5)	5.66	.023	2.1 (0.4)	3.3 (0.5)	3.31	.078
Subjective sleep parameter								
Sleep efficiency, mean (SE), %	83.1 (3.3)	67.5 (3.6)	10.43	.003	84.5 (4.0)	69.3 (4.4)	6.60	.015
Total sleep time, mean (SE), min	357.7 (16.6)	300.7 (18.0)	5.36	.027	362.8 (21.3)	309.9 (23.1)	2.81	.103
Sleep onset latency, mean (SE), min	26.9 (8.2)	59.3 (8.9)	7.16	.011	48.9 (23.1)	75.9 (25.0)	0.63	.432
Wake after sleep onset, mean (SE), min	38.3 (14.4)	89.3 (15.6)	5.74	.022	43.6 (12.9)	59.7 (14.0)	0.71	.404
GRID-HAMD score, mean (SE)								
Total score (17 items)	9.9 (1.7)	17.8 (1.9)	9.35	.004	11.3 (1.8)	18.4 (2.0)	6.81	.013
Without sleep items (14 items)	7.6 (1.5)	14.5 (1.7)	8.96	.005	9.0 (1.5)	15.4 (1.7)	7.83	.008
Medication, mean (SE), DDD								
Antidepressants	1.6 (0.0)	1.6 (0.0)	1.14	.293	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	0.46	.503
Hypnotics	0.9 (0.0)	0.9 (0.0)	NA	NA	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.00	.979

^aEach analysis is adjusted for its baseline score.

Abbreviations: DDD= defined daily dose, GRID-HAMD=GRID-Hamilton Depression Rating Scale, NA=not applicable, TAU=treatment as usual.