

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	小川 淳
論文題目	<b>Night-to-night variability of sleep latency significantly predicts the magnitude of subsequent change in sleep latency during placebo administration</b> (睡眠潜時の Night-to-night variability はプラセボ投与時の睡眠潜時の変動量に対する重要な予測因子である)		
(論文内容の要旨)			
<p>偽薬 (プラセボ) の投与により疾病状態の改善が認められる現象 (プラセボ反応) は、高血圧、疼痛、うつ病などの多くの疾患において報告されている。不眠症に対するプラセボ反応についてもいくつかの研究結果が報告されているが、どのような患者背景がプラセボ反応に影響を与えるかについての報告はこれまでなされていない。</p> <p>本研究では、ラメルテオンについての日本人外来不眠症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験のプラセボ群データ (380 例) を用いて、年齢、性別、不眠症罹病期間等の患者背景に加え、睡眠日誌を用いて収集した前観察期の睡眠パラメータ (睡眠潜時、総睡眠時間) がプラセボ反応に与える影響について検討した。なお、本研究において「プラセボ反応」は、二重盲検期第 1 または 2 週目の平均睡眠潜時 (または総睡眠時間) の前観察期からの変動と定義した。</p> <p>本研究に用いた臨床試験では、主要評価項目である二重盲検割付 1 週後の自覚的睡眠潜時の改善において、実薬群とプラセボ群に統計的に有意な差が認められなかったものの、割り付け前の前観察期の睡眠潜時の変動 (前観察期 7 日間の睡眠潜時データの最終 3 日間の平均値と最初 3 日間の平均値の差) が比較的少ない層 (<math>\pm 30</math> 分以内) では実薬群とプラセボ群に統計的に有意な差が認められた。このため、前観察期の睡眠潜時の変動が大きい層では、プラセボ反応性が高かったために実薬群との差がみられにくかった可能性が考えられた。</p> <p>そこで、本試験ではまず「前観察期の睡眠潜時の変動」がプラセボ反応に与える影響をプラセボ群のデータを用いて検討した。二重盲検割付後 1 週間の睡眠潜時の減少効果は、前観察期 1 週間の睡眠潜時の変動が比較的少ない層 (<math>\pm 30</math> 分以内; 平均変化量 9.0 分) と比べ、前観察期に睡眠潜時が大きく減少した層 (<math>&lt; -30</math> 分; 平均変化量 30.7 分) あるいは増加した層 (<math>\geq 30</math> 分; 平均変化量 32.7 分) で有意に大きかった (ともに <math>P &lt; 0.0001</math>)。同様の傾向は前観察期の変動のカットオフを <math>\pm 15</math> 分、<math>\pm 45</math> 分、<math>\pm 60</math> 分とした場合でも認められ、前観察期の睡眠潜時の変動 (の絶対値) がプラセボ反応に影響を与える因子であることが示唆された。</p> <p>前観察期の睡眠潜時の変動 (の絶対値) に影響を与える患者背景を単回帰及び重回帰分析で検討したところ、重回帰分析では前観察期の睡眠潜時の個人内標準偏差が統計的に有意な独立因子であることが示された (<math>P &lt; 0.0001</math>)。</p> <p>さらに、プラセボ反応に影響を与える患者背景、前観察期睡眠パラメータを単回帰分析及び重回帰分析で検討したところ、単回帰分析では、患者が普段寝るまでにかかる時間、普段の睡眠時間、前観察期の睡眠潜時 (平均、標準偏差)、総睡眠時間 (平均、標準偏差) 及び睡眠薬の使用経験の影響が示唆された。これらの因子の重回帰分析では、前観察期の睡眠潜時の平均及び標準偏差が統計</p>			

的に有意な独立因子であることが示された (いずれも  $P < 0.0001$ ; 決定係数 ( $R^2$ ) = 0.44)。同様の傾向は前観察期の総睡眠時間の平均及び標準偏差とその後の変化量に対しても認められたが、その関連は睡眠潜時においてみられたものに比べ小さかった ( $R^2 = 0.13$ )。

睡眠潜時 (及び総睡眠時間) の個人内のばらつき (標準偏差) がその後のプラセボ反応を予測する因子であることは新しい知見である。近年、不眠症の症状の夜ごとのばらつき (Night-to-night variability) と不眠症の病態との関連が示唆されており、今後の不眠症の臨床試験において注目すべき因子であると考えられ、不眠症の臨床試験を実施する際には前観察期の睡眠潜時のばらつきに配慮した試験デザイン・解析方法が推奨される。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、不眠症患者におけるプラセボ反応に影響を与える因子について検討した。

まず、本二次解析研究に用いた臨床試験において有効性評価への影響が示唆された「前観察期の睡眠潜時の変動」 (前観察期 7 日間の睡眠潜時データの最終 3 日間の平均値と最初 3 日間の平均値の差) に関して、プラセボ群データ (380 例) を用いてプラセボ反応の影響を検討した。二重盲検割付後 1 週間の睡眠潜時の減少効果は、前観察期 1 週間の睡眠潜時の変動が少ない層と比べ、前観察期に睡眠潜時が大きく減少した層あるいは増加した層で有意に大きかった。

さらに、プラセボ反応に影響を与える患者背景、前観察期睡眠パラメータを重回帰分析で検討したところ、前観察期の睡眠潜時の平均及び標準偏差が統計的に有意な独立因子であることが示された ( $R^2 = 0.44$ )。同様の傾向は総睡眠時間についても認められたが、その関連は睡眠潜時においてみられたものに比べ小さかった ( $R^2 = 0.13$ )。

以上の研究は、不眠症状の日間変動 (Night-to-night variability) が臨床試験での有効性評価に影響を与えうることを解明することに貢献した。不眠症状の日間変動は不眠症の病態との関連が近年示唆されており、日間変動も評価する不眠症評価指標の必要性が指摘されている。本研究は、不眠症の臨床試験においても不眠症状の日間変動が有効性評価に影響を与えうることを初めて示したものであり、今後の不眠症臨床試験デザインの向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (社会健康医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 7 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降