

e. 薬物相互作用

ベンゾジアゼピン薬剤投与時は、他薬剤との相互作用に注意する。肝の代謝酵素を阻害してベンゾジアゼピン薬剤の血中濃度を高める作用をもつものとして、シメチジン、ジスルフィラム、グレープフルーツに含まれるフルノクマリンなどが挙げられる。消化管運動を抑制する薬物は、ベンゾジアゼピン薬剤の吸収を遅延させる。

6 患者への注意事項

- 1) 現在使用されているベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系（ゾルピデムおよびゾピクロン）睡眠薬は治療に用いる用量においては安全性が高く、長期に服用しても比較的安全である。
- 2) アルコールと睡眠薬を併用すると、両者の有害作用が増強されるため、同時に使用することは絶対的禁忌である。併用時の記憶障害が最も特徴的副作用であるが、これ以外にも脱抑制による異常行動、翌日の持ち越し作用、ふらつき、めまいなどが起こりやすい。
- 3) 自分で勝手に量を減らしたり、中止したりせず医師に相談しながら調節する。
- 4) 薬は睡眠をとるために服用する。服薬後は仕事などせずに30分で入床すること。途中で起きなければならない時は服用しない。
- 5) 睡眠薬服薬中でも生活習慣や睡眠衛生に十分注意する。

● 日中の過剰な眠気を主訴とする睡眠障害 ●

日中の過剰な眠気を主訴とする場合、まず第一に睡眠不足を疑う。自覚的睡眠不足は、日本成人の23.1%にみられ、若年者ほど訴えが多い。睡眠不足が明らかな場合には生活指導を行う。生活習慣上の明らかな原因が見いだせない場合、あるいは生活指導で改善しない場合は、いずれも診断のための終夜睡眠ポリグラフ検査と繰り返し睡眠潜時検査（multiple sleep latency test）が必要なため専門医に紹介する。

a. ナルコレプシー

ナルコレプシーは、昼間の耐え難い眠気と、笑ったりびっくりすると全身の力が抜けてしまう情動脱力発作、寝入りばなに出現するかなしぱり様症状である睡眠麻痺や寝入りばなの幻覚（入眠時幻覚）を主徴とする代表的な過眠症である。この病気は、10歳代に発症する場合がほとんどで、中年期以降の発症はまれである。最初は昼間の眠気で発症し、情動脱力発作は1～2年たってから出現するのが普通だが、ときには、昼間の眠気が10歳代に始まり、30歳代になって初めて情動脱力発作が出現することもある。診断には、臨床的に明らかな過眠の症状があることと、情動脱力発作のあることで十分であるが、客観的な補助診断として、終夜睡眠ポリグラフ検査による夜間睡眠の評価と引き続く、繰り返し睡眠潜時検査（multiple sleep latency test：MSLT）による眠気および入眠期レム睡眠の確認ができると診断は確実になる。HLADR2について調べることも参考になる。日中の眠気に対してはメチルフェニデート

10～60mgやペモリン25～100mgを用いる。メチルフェニデートは、眠気に対して比較的効果がシャープであるが血中半減期が短いため、3～5時間おきに服用する必要がある。最大限で1日量60mgとし、18時以降は、不眠を起こす可能性があるため服用させないことが重要である。臨床的によくみられる副作用としては、頻脈、動悸、火照り感などが多い。一方、ペモリンは血中半減期がより長いいため、朝のみ、または朝昼の服用で1日をカバーできる点で有利だが、眠気に対する作用がシャープでない。ペモリンを使用する場合、肝機能障害が出現することに注意すべきである。情動脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚などのレム睡眠関連症状に対しては、強いレム睡眠抑制作用をもつ三環系抗うつ薬クロミプラミンあるいはイミプラミンを1日量で10～50mg程度用いる。

b. 特発性過眠症

特発性過眠症では、日中の過眠を特徴とし、1時間以上の昼寝をすることが多い。しかし、患者はこの昼寝によってもリフレッシュせず、ますます眠気が増加し、夜間睡眠も増加する。昼寝をしないでいると、ますます記憶力、集中力が低下し何もできなくなる。無理矢理に起こされると、睡眠酔酩がみられる。この疾患をもつ患者は過眠症を示す家族歴があり、またレイノー氏病や起立性調節障害、失神などの自律神経障害をもつ場合がある。さらに患者は、mononucleosisやウイルス性肺炎、Guillan-Barre症候群やウイルス性脳炎などウイルス性感染症の既往をもつ場合がある。薬物療法としては精神刺激薬を対照的に用いる。使用法は、ナルコレプシーで述べたとおりである。

c. 睡眠時無呼吸症候群

患者は、睡眠中の舌の沈下により気道が塞がれ、大きないびきをかき、呼吸が停止する。呼吸が停止すると血液中酸素濃度の低下により覚醒反応が起こる。睡眠の質的低下のため、昼間の強い眠気、気力や集中力の低下をもたらす。このため日中の眠気を主訴として受診する。高血圧、不整脈などの循環器系疾患の発症・悪化要因ともなる。アルコールや通常不眠に頻用される睡眠薬は、筋弛緩作用や呼吸抑制作用をもつため、かえって無呼吸を促進し睡眠障害を悪化させる。診断には、終夜睡眠ポリグラフ検査および夜間の血中酸素飽和度の測定が必要であるため、専門医へ紹介する。現在行われる治療は、経鼻的持続気道陽圧法、体重減少、歯科装具による舌沈下防止が主体である。以前は、中枢性抗コリン作用のある抗うつ薬（アナフラニール）やプロゲステロン製剤の投与が行われたが、現在はほとんど用いられない。

●ねぼけを主訴とする睡眠障害●

ねぼけを主訴とする睡眠障害に出合った場合、夜間にみられる複雑部分発作との鑑別が重要である。このため一般脳波検査を行い、てんかん性脳波異常の検索が必要である。夜驚症と睡眠時遊行症は生活指導と経過観察、レム睡眠行動障害は専門医へ紹介を原則とする。

1 睡眠時驚愕症（夜驚症）と睡眠時遊行症（夢中遊行）

夜驚症や睡眠時遊行症は学童期に多い睡眠時随伴症であるが、エピソード自体が暴力的な動作を含むことはまれである。しかし、行

表3. ねぼけの鑑別診断

	レム睡眠行動障害	睡眠時遊行症・夜驚症	てんかん発作	睡眠時無呼吸症候群
暴力的行動	しばしば	まれ	まれ	なし
大声	大きな寝言	叫び, 泣き声	あり	呼吸再開時のあえぎ
尿失禁	なし	なし	あり	なし
刺激による覚醒	速やか	困難	困難	速やか
障害物など外界の認知	不可能	可能	不可能	完全
外傷	多い	少ない	少ない	なし
イビキ・呼吸停止	なし	なし	ときに	常に
悪夢	常に	なし	なし	少ない
瞳孔の変化	なし	散瞳	散瞳	なし
好発年齢・性差	老年, 男>女	小児	小児・老年	肥満者, 男>女

動を止めようとした場合や覚醒させようとした場合に、完全に覚醒できず錯乱に陥り、覚醒させようとした人間に対して暴力的行動をとることがある。通常、夢体験は伴わず、速やかに覚醒させることが困難である。異常行動中の記憶はほとんどの場合はない。通常は、1～2週の経過で自然に消失するため、このことを家族に十分説明する。ねぼけ中は、なだめようとする、かえって興奮することがあるため、転落や転倒の原因になりうる障害物を片づけ危険に配慮した対策を立てたうえで見守る。頻度や程度が著しくねぼけ中の危険が避けられない場合にのみ、薬物療法を行う。薬物療法としては、ジアゼパム2mgまたはクロナゼパム0.5mgなど少量のベンゾジアゼピンを就寝時に投与する。

2 レム睡眠行動障害

成人、特に中年以降の男性に、ねぼけがみられる場合に、第一に考えるべきものはレム睡眠行動障害である。レム睡眠行動障害では、睡眠中に素早い暴力的動作が多くみられ、こ

のために同室者を殴ってしまったり、室内のドアや障子などを壊してしまう場合が少なくない。こうした行動中であっても、大声で呼びかけ、体を揺るなどすると完全に覚醒させることができる。レム睡眠行動障害では、悪夢、ねごとを伴う点、暴力的動作が夢内容と一致している点特徴的である。多くは、特発性で50～60歳代以上に多くみられる。診断に際しては、終夜睡眠ポリグラフ検査が必要となるため専門医に紹介する。レム睡眠行動障害の診断がなされたら、薬物療法を開始する。ベンゾジアゼピン系薬剤であるクロナゼパムを就寝前に投与する。0.5mgから開始し、筋弛緩作用や持ち越し効果などの副作用に注意しながら、異常行動が観察されなくなるところをめぐりに増量する。ほとんどの場合0.5～1mgで改善するが、ときに2mg程度までの増量が必要なこともある。さらに、患者および家族にこの病態をよく説明し、ねぼけ中の激しい行動がもとで家族関係が悪化することを防ぐ。転倒が極めて多く起こるため、寝室の障害物を片づけ、ベッドの使用を中止

し、マットなどでより低い位置で眠るようにする。

文 献

- 1) 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会
編：睡眠障害の対応と治療ガイドライン：じほう, 2002
- 2) 久保木富房, 井上雄一 監：睡眠障害診断マニュアル：ライフサイエンス, 2003
- 3) 太田龍朗, 大川匡子 編：睡眠障害 臨床精神医学講座13：中山書店, 1999
- 4) 太田龍朗ほか 編：臨床睡眠医学：朝倉書店, 1999
- 5) Kryger MH et al eds: Principles and Practice of Sleep Medicine 4th Edition: Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005
- 6) American Academy of Sleep Medicine: The international classification of sleep disorders, second edition, diagnostic and coding manual: American Academy of Sleep Medicine, 2005
- 7) Roffwarg HP et al: Ontogenic development of the human sleep-dream cycle. Science 152: 604-619, 1966

J-3 睡眠障害の診断と治療

Q1

不眠について正しいのはどれか。

- (1) 老人では入眠障害が特徴である。
 (2) 躁病では不眠を来すことは少ない。
 (3) うつ病ではしばしば熟眠感が失われる。
 (4) 振戦せん妄では強い不眠のみられることが多い。
 (5) 神経症性の不眠は早朝覚醒が多い。
 a (1), (2) b (1), (5) c (2), (3)
 d (3), (4) e (4), (5)

【解説】

- ×(1) 老人の睡眠障害の特徴は夜間の眠りが浅く、熟眠感がなく、かつ早朝覚醒がみられること。また、日中も居眠りが多く、いわゆる多相性の睡眠・覚醒リズムを呈すること、等である。
 しかし、入眠はむしろ良く、夜の早い時間から眠くなり、入眠することが多い(不眠の項, 2. c. 老年者の不眠参照)。したがって、この設問は誤りである。
- ×(2) 躁状態の時には興奮、気分の高揚などと共に不眠が高率に出現する(不眠の項, 2. b. (2) 参照)。したがって、この選択肢は誤りである。
- (3) うつ病では睡眠障害が高率に認められる。特に早朝覚醒と熟眠感の喪失が特徴的である(不眠の項, 2. b. (1) 参照)。したがってこの設問は正解である。
- (4) アルコールは睡眠構造をゆがめ、睡眠障害を起こすことが少なくない。また、アルコール離脱症状である、振戦せん妄状態では強い自律神経症状とともに

に、興奮、不穏、不眠を呈する(不眠の項, 2. d. 参照)。したがってこの設問は正解である。

- ×(5) 神経症でみられる不眠は、寝ることに注意が集中し、なかなか寝つかれないといった、入眠の障害が多い(不眠の項, 2. a. 参照)。したがってこの設問は誤答である。

正解 d

Q2

不眠の原因となるものは次のうちどれか。

- (1) ステロイドの使用
 (2) 睡眠薬の中断
 (3) 睡眠時無呼吸
 (4) restless legs 症候群

- a (1), (3), (4)のみ b (1), (2)のみ
 c (2), (3)のみ d (4)のみ
 e (1)~(4)のすべて

【解説】

不眠はさまざまな原因によって引き起こされる。例えばステロイドやアルコール、カフェイン、甲状腺ホルモン、ある種の降圧薬などの薬物によって引き起こされるし、睡眠時無呼吸や足のむずむずした感じなどの異常知覚をとともなう restless legs 症候群などの病態と関連して生じたり、ときにはそれまで用いていた睡眠薬を中断することによって、いわゆる反跳現象 rebound phenomenon を起こして、不眠が招来されることもある(表5, 不眠の原因, 参照)。

したがって、設問のすべてが正しいといえる。

正解 e

Q3 up to date

REM睡眠の特徴として正しいのはどれか。

- (1) 筋肉の緊張が低下する。
- (2) 自律神経系の機能のバランスがくずれる。
- (3) 脳波で大徐波が出現する。
- (4) 睡眠の初期に出現することが多い。
- (5) 夢を見ることが多い。

- a (1), (2), (3) b (1), (2), (5)
 c (1), (4), (5) d (2), (3), (4)
 e (3), (4), (5)

【解説】

REM睡眠の時期には脳波は低振幅速波を呈し、急速眼球運動がみられる。一般には入眠して60～90分くらいで最初のREM睡眠が出現し、一晩のうちに3～4回みられる。REM睡眠の時期には抗重力筋の緊張が低下し、血圧の変動や体温の変化、呼吸変化、発汗などの自律神経系の乱れが起こり、狭心症や胃潰瘍などの身体疾患の発症との関連が指摘されている。またREM睡眠に一致して夢をみていることが多く、脳の働きの上からも重要な睡眠ステージである。(本文、睡眠・覚醒リズム, b, 異なる質の睡眠の項参照)

正解 b

Q4 up to date

正しいのはどれか。

- (1) REM睡眠時に夢をみることが多い。
- (2) 老人の不眠では入眠困難が特徴的である。
- (3) 躁病では睡眠障害は少ない。
- (4) 交代勤務では睡眠・覚醒リズム障害が多い。
- (5) うつ病では熟眠感が失われることが

多い。

- a (1), (2), (3) b (1), (2), (5)
 c (1), (4), (5) d (2), (3), (4)
 e (3), (4), (5)

【解説】

REM睡眠が夢と関連深いことは良く知られた事実ある。また、老人では早朝覚醒が多くみられ、時には熟眠感の喪失や中途覚醒もみられる。うつ病では熟眠感の喪失と早朝覚醒がしばしば出現する。交代勤務では、睡眠・覚醒リズムの障害を示すことが多い。

正解 c

Q5

日中の過眠を来す疾患はどれか。

- (1) ナルコレプシー
- (2) 躁病
- (3) アルコール依存症
- (4) パニックディスオーダー
- (5) 睡眠時無呼吸症候群

- a (1), (2) b (1), (5) c (2), (3)
 d (3), (4)

【解説】

ナルコレプシーの中心的症状として、日中の耐え難い眠気がある。また、睡眠時無呼吸症候群では睡眠時に無呼吸状態が頻発するため、夜間の睡眠が障害され、浅い睡眠が多くなりその結果、日中の眠気が強くなる。躁病ではむしろ、睡眠時間が短縮し、本人は不眠を気につけないことが多い。アルコールが夜間の睡眠構造を変えることはあるが、そのために日中の過眠が招来されることはまれである。パニックディスオーダーでは不眠感が強く、昼間の過眠は一般にはない。

正解 b

Q6

睡眠中に異常行動（パラソミア）を呈することの多い疾患はどれか。

- (1) 睡眠時てんかん発作
- (2) 睡眠相遅後退症候群
- (3) ナルコレプシー
- (4) Kleine-Levin 症候群
- (5) 夢中遊行

- a (1),(2) b (1),(5) c (2),(3)
d (3),(4)

【解 説】

睡眠中に出現する行動の異常には、夢中遊行、夜驚症、てんかん発作、歯ぎしり、睡眠麻痺や悪夢によるものの他、REMに関連して生じる喘息や心臓の発作などを含むこともある。これらの異常は睡眠に伴い脳の機能変化が起こったり、REM睡眠に関連して生じたりする。また、睡眠時無呼吸やてんかん発作によるものもある。側頭葉や大脳辺縁系のような睡眠によって機能変化が起こりやすい部分と関連していることが少なくない。

正解 b

特集

睡眠と精神医学：「睡眠精神医学」の推進

不眠症とその近接領域

内山 真

精 神 医 学

第49巻 第5号 別刷

2007年5月15日 発行

医学書院



睡眠と精神医学：「睡眠精神医学」の推進

不眠症とその近接領域*

内山 真**

Key words

Insomnia, Epidemiology, Hypnotics, Antidepressant, Melatonin

はじめに

不眠は、一般人口において最も高頻度にみられる精神医学的問題であり、一般身体科患者においても3割以上と非常に頻度が高い。うつ病では9割以上が不眠の訴えを持つように、精神疾患における不眠の合併率の高さは、改めて言うまでもない。こうしたことから、不眠症の専門家へのニーズは高いが、実際に専門家はわずかしかない。臨床においては、しばしば精神科医がその役割を期待される。しかし、精神科医は、不眠の訴えを持つ患者を最も多く扱っているものの、基本的にはそれぞれの精神疾患治療の一部としての知識や経験であり、睡眠学の最近の進歩に基づいて不眠症に包括的な診療を行えるとは必ずしもいえない。諸外国においても、精神科医が睡眠医学から遠ざかりつつあり、同様な問題を抱えている。

1980年代までの不眠症研究では、性格と睡眠特性関係が中心のテーマであったが、1990年代になり疫学的なエビデンスが徐々に蓄積し、1990年代後半からは終夜睡眠ポリグラフ検査を中心にした睡眠薬治験が行われるようになった。その後

は、より臨床的な観点から不眠症についてアプローチする研究が増え、生物学的な成因についての研究や不眠が他の疾患の経過に与える影響などについての研究もなされるようになってきた。

これらの点をふまえ、本稿では、不眠の疫学に関して最近の報告をまとめ、不眠症の薬物療法の現状について展望し、新規開発中の睡眠薬について紹介する。

不眠の疫学

1. 不眠の訴えを持つ人はどのくらいいるのか

日本で不眠を訴える人がどのくらいいるのかについてわかったのは、1990年代の後半になってからだ。一般人口を対象とした不眠に関する3つの代表的疫学調査がある。これらでは、成人のおよそ5人に1人が不眠の訴えを持っており、高齢者ほど頻度が高いことが報告されている。

全国成人3,030人を対象とした平成8年度健康づくりに関する意識調査におけるデータを解析した報告では、過去1か月の入眠障害は8.3%、中途覚醒は15.0%、早朝覚醒は8.0%であり、いずれかの訴えがあった人を不眠とした場合、不眠の頻度は21.4%であった¹⁴⁾。

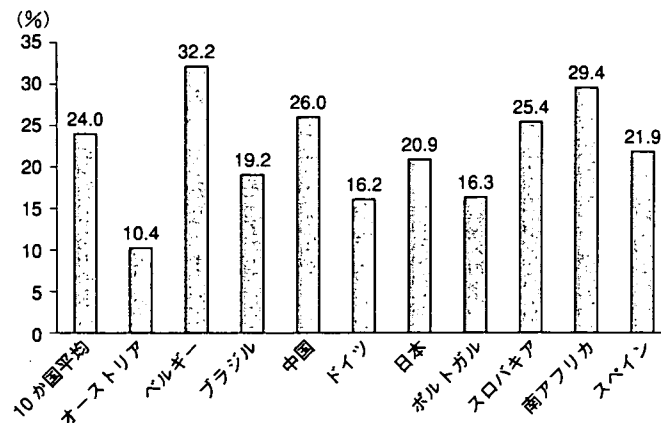
Doiらが1997年に行った全国成人1,871人を対象とした疫学調査⁹⁾においては、過去1か月に入眠障害があった人は、男性8.6%、女性12.6%で、中途覚醒は男性12.9%、女性16.2%で、

* Sleep-psychiatry Related to Insomnia Research

** 日本大学医学部精神医学系(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町), UCHIYAMA Makoto: Department of Psychiatry, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

表 1 不眠の定義の違いによる頻度推定値の違い^{6,27,28)}

不眠の定義	不眠の頻度推定値の範囲(%)
不眠症状の存在	30~48
不眠症状(週に3回以上, しばしば, または常に)	16~21
不眠症状(中等度または重度)	10~28
不眠症状と日中への影響	9~15
量的または質的不満足	8~18
DSM-IV による不眠症の診断 (1 か月以上の不眠症状と日中への影響)	4.7~11.7

図1 不眠の訴えのある人の国際比較³⁹⁾

いずれかの訴えがあった人を不眠とすると、男性 17.3%、女性 21.5%であった。

不眠の定義は、不眠の頻度に最も大きく影響する。最近の総説論文から、定義による頻度の違いについて表1にまとめた^{6,27,28)}。臨床的な慢性不眠症に近い、DSM-IVの定義による不眠症の数%から不眠があるかどうかを尋ねた場合の約50%まで、定義により10倍以上の範囲があることには驚かされる。国際比較の難しさがここにある。

日本の不眠について、国際的位置づけは正確にはどうなのだろうか。2002年に、フランスのサノフィ・サンテラボ社がオーストリア、ベルギー、ブラジル、中国、ドイツ、日本、ポルトガル、スロバキア、南アフリカ、スペインの10か国において、主に企業勤労者を中心とした睡眠障害に関する疫学調査を行った³⁹⁾。これにより35,327人からのデータが得られた。各国のサン

プリングの方法について異なる部分があり、必ずしも各国を代表するサンプルかについて統一性は得られていないが、アテネの不眠尺度とエプワースの眠気尺度という同一の質問紙を用いて同時期に調べた点で比較の参考になる。各国の比較について述べると、“全体的にみてよく眠れていない”と答えた人は10か国平均では24.0%であった。最も頻度が高かったのが、ただ1国、医療機関の待合室におけるデータを含んでいるベルギーの32.2%で、最も低いのがオーストリアの10.4%であった。日本は20.9%であり、全体で6位であった(図1)。アテネの不眠尺度において夜間不眠に日中の症状を伴い、DSM-IVの原発性不眠の診断基準を満たすものについては、10か国平均12.1%であり、日本は10.3%と平均よりやや低かった(図2)。これらから、この国際睡眠疫学調査において、日本は不眠の頻度に関し平均的かあるいは低いということが出来る⁴⁵⁾。

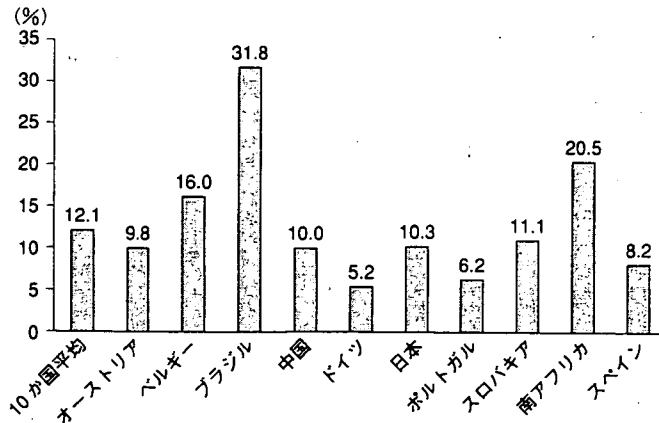


図2 DSM-IV 原発性不眠症の頻度の国際比較³⁹⁾

表2 不眠に関連する要因¹⁴⁾

	総数	不眠 頻度 (%)	単変量モデル		多変量調整	
			オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
年齢						
20~39歳	986	18.1	1.0			
40~59歳	1,278	18.9	1.1	0.9~1.3	1.1	0.9~1.3
60歳以上	766	29.5	1.9	1.5~2.4**	2.1	1.6~2.7**
職業						
有職	2,051	19.3	1.0			
無職	979	25.6	1.4	1.2~1.7**	1.2	1.0~1.5**
運動習慣						
有	836	17.2	1.0			
無	2,194	22.9	1.4	1.2~1.8**	1.3	1.0~1.6*
休養感						
有	2,206	20.4	1.0			
無	824	23.8	1.2	1.0~1.5**		
生活満足感						
有	2,320	19.5	1.0			
無	710	27.3	1.6	1.3~1.9**		
健康感						
有	2,362	17.1	1.0			
無	668	36.4	2.8	2.3~3.4**	2.1	1.7~2.6**
精神的ストレス						
無	1,376	15.9	1.0			
有	1,654	25.8	1.8	1.5~2.2**	1.8	1.5~2.2**
ストレス対処						
できる	2,562	19.1	1.0			
できない	468	31.2	1.9	1.5~2.3**	1.4	1.1~1.8**

*p<0.05 **p<0.001

2. 不眠の背景因子

平成8年度健康づくりに関する意識調査のデータからは、不眠と生活習慣の関連について新たな知見が得られている¹⁴⁾。性、年齢、仕事の有無、社会階層、学歴、運動習慣、余暇時間、喫煙、飲

酒、ストレスなどについて関連を調べたところ、表2に示すように最終的に6個の関連要因がわかった。ストレスが不眠と関連を有すると同時に、運動習慣のなさ、無職などもそれぞれ独立して不眠の関連因子となることがわかった。つまり、心

理要因(ストレスあり, ストレス対処不良), 身体要因(年齢, 健康感欠如), 生活習慣(運動習慣なし, 無職)と整理できる。性差に関しては, 有意な差がみられず, 女性で20.5%, 男性で22.3%であった点が注目された。欧米の報告で指摘されている教育レベルの低さや低収入^{3,42)}は, 不眠の危険因子とはならなかった。

不眠と生活の質について心身に関する愁訴からみると, 心身の愁訴が増えるにしたがって不眠の頻度が高かった¹³⁾。日中の眠気と不眠との関連では, 入眠障害, 中途覚醒, 早朝覚醒のいずれも日中の眠気の有意な予測因子であり, この3つの訴えをすべて有する場合には, 睡眠時間が6時間未満に匹敵するオッズ比が得られた¹⁶⁾。

先に述べた Doi らの調査⁹⁾では, 女性の頻度がいずれも高いことが注目される。背景因子の分析から, 入眠障害について男性では未婚者, 女性では未亡人でリスクが高く, 中途覚醒については男性では離婚または別居, 女性では未亡人でリスクが高いことがわかった。

不眠の背景要因について多数例の一般人口で, 調べたものは非常に少ないが, ここに挙げた要因はこれまでの報告にほぼ一致している³¹⁾。日本で調べられていない点としては, 一般人口で不眠の調査をすると不眠者は気分障害, 不安障害, アルコール乱用などの精神疾患を合併することが多いという点である。この点については, 今後の検討が待たれる。

3. うつ病における睡眠障害の訴え

うつ病において, 不眠はほぼ必発の症状であり, 診断治療を行ううえで最も重要な症状の一つである。不眠, あるいは睡眠の過剰などの睡眠障害は, 米国精神医学会の診断基準 DSM-IV の大うつ病エピソードの診断基準⁴³⁾においても重要な診断基準となっている。不眠は, 抑うつ気分, 悲哀感, 興味の喪失, 精神運動制止といったうつ病に特徴的な精神症状に先行して出現することが多い。また, うつ病の治療経過を見る場合でも, 不眠の悪化・改善は臨床的に有用な指標となる³²⁾。

うつ病にみられる不眠は, 入眠障害, 中途覚醒, 早朝覚醒, 熟眠障害など, 臨床的に多彩である⁴³⁾。経験的に, 内因性うつ病に特徴的な不眠としては, 早朝覚醒の診断的重要性が指摘されており, 実際に多くの古典的な教科書においても記載がなされている。最近の米国精神医学会の診断基準 DSM-IV においても, 伝統的な内因性うつ病像に相当する「メランコリー型の特徴を伴う大うつ病エピソード」の診断基準として, 睡眠障害のうちでは早朝覚醒を臨床特徴の一つにすることが取り上げられている⁴³⁾。しかし, うつ病にみられる睡眠障害についての実証的な検討はきわめて少ない。数少ない多数例研究として, 大熊ら²⁹⁾による247人のうつ病患者調査がある。その結果, 全体として94.1%の患者になんらかの不眠がみられ, 入眠障害が73.3%, 熟眠障害が89.9%, 早朝覚醒が47.0%であったと報告された。近年, 亀井¹¹⁾は外来初診患者で DSM-IV により大うつ病性障害と診断された102名に対してピッツバーグ睡眠質問票日本語版⁹⁾ (Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI)を用いて, 睡眠障害の特徴を検討した。その結果, 入眠障害は59.8%, 中途・早朝覚醒は65.7%, 熟眠障害は63.3%, 日中の眠気は33.3%に認められ, 大うつ病性障害全体でなんらかの睡眠障害を持っている割合は86.3%であった。うつ病にみられる睡眠障害として, 必ずしも早朝覚醒の頻度が高いわけでないことが注目される。

最近, Kaneita ら¹²⁾は, 日本全国から無作為に抽出された一般成人24,686人について調べ, うつ病と睡眠について検討した。この調査においては, 疫学調査用に開発された自記式うつ病尺度である CES-D 日本語版を用い, 抑うつ得点が基準点以上の対象をうつ病と定義し, 各種不眠や睡眠時間との関連を検討した。その結果, 入眠障害, 夜間覚醒, 早朝覚醒, 日中の過眠はそれぞれ独立してうつ状態と関連し, このうち入眠障害が最も強い関連性を示した。睡眠の充足感については, 充足しているほど抑うつ得点が低く, 不足しているほど高かった。睡眠時間と抑うつ得点につ

いては、いずれの年代においても7時間台の対象者で抑うつ度が低く、それより多くとも短くとも抑うつ得点が高いことが明らかになった(図3)。

不眠症治療に関する研究

これまで不眠症の薬物療法については、1984年にNIMHによる睡眠薬使用に関するConsensus Statementの考え方が紹介されてきた²³⁾。すなわち、有害作用や依存などの観点から、不眠症治療におけるベンゾジアゼピン使用は、不眠症が急性か慢性にかかわらず短期使用のみに限られるべきであるとのものである。慢性不眠症についての知見がないまま1984年の不眠症治療のConsensus Statementが作成され、その後も少数例検討や実験的研究に基づいて耐性や依存性についての論議がなされてきた。この原則がくり返されてきたにもかかわらず、実地臨床における睡眠薬の慢性的な投与は多く行われてきた。睡眠薬投与は短期使用のみに限られるべきという原則が、現実を無視したものなのか、あるいは原則に従わぬ臨床家が誤っているのか、論議があった。こうした中で、2000年頃から米国において、睡眠薬の効果、副作用、安全性について、特に長期使用を焦点にしたプラセボ対象比較研究が行われるようになり、ベンゾジアゼピンおよび非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の治療用量における安全性が改めて確認されることになった⁴⁸⁾。これらの研究結果をふまえ、不眠症の薬物療法に対する考え方に大きな変化が起こりつつある。米国では2005年新たに認可されたベンゾジアゼピン受容体作動性の睡眠薬eszopicloneでは、後に紹介する長期臨床試験の結果に基づき、投与に関する日数制限はなくなった^{46,50)}。

1. 不眠症治療における睡眠薬の有用性

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の催眠作用を自覚評価や終夜睡眠ポリグラフ(PSG)を用いて明らかにした研究が多くある。これまでの報告をまとめると、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は睡眠潜時を短縮し、ほとんどは総睡眠時間を増加させる。睡眠潜時の短縮は催眠作用の急速な開始によ

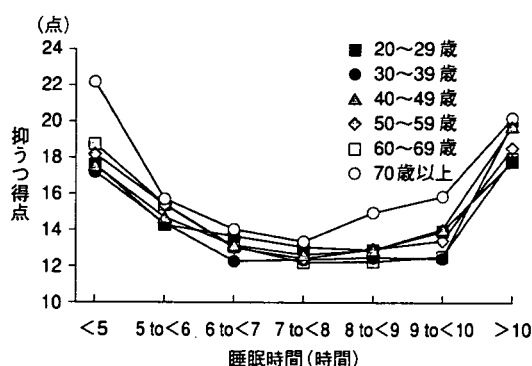


図3 抑うつ得点と睡眠時間

各年代別に睡眠時間と抑うつ得点の関係をプロットしてある。抑うつ得点はいずれの年代においても7時間前後で最も低く、睡眠時間が短くても長くても抑うつ得点が高い。日本における一般成人24,686人を対象とした疫学調査から。文献12)より改変

る。中途覚醒回数や中途覚醒時間などの睡眠維持作用については、薬物の作用時間が長いほど、つまり長半減期の薬物を使用した場合や高用量を使用した場合に強いことがわかっている^{26,46)}。

耐性は、一定用量の繰り返し投与による薬物作用の減弱、あるいは一定の薬物効果レベルを維持するために用量を増やす必要性により定義される。これまでベンゾジアゼピン受容体作動薬について繰り返し推測されているにもかかわらず、少なくとも治療用量で研究を行った場合において催眠作用の耐性は実証的に明らかにされていない⁴⁶⁾。耐性形成の根拠としてMitlerら²³⁾の研究が引用されることが多いが、現在の標準からすれば耐性を証明するには不十分なプロトコールである。

Oswaldらは不眠症患者に対し、ロルメタゼパム、ニトラゼパムの効果を6か月にわたるランダム化プラセボ比較試験で観察した³⁰⁾。この研究において2つの睡眠薬は投与期間中にわたって入眠効果を持続した。PSG検査を用いた慢性不眠症患者を対象にしたランダム化プラセボ比較試験において、5週にわたるゾルピデム10mgおよび15mgの毎晩の使用で効果は持続し、耐性がみられなかったことが報告されている³⁷⁾。

数百例の原発性不眠患者を対象にした最近のラ

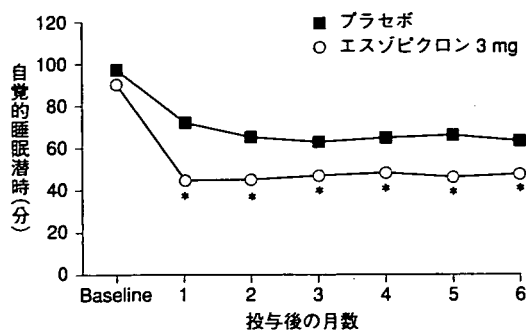


図4 エスゾピクロン3 mgとプラセボを投与された場合の6か月にわたる睡眠潜時の変化〔文献15〕より改変引用〕

エスゾピクロン3 mgは、プラセボ投与と比べて毎月の評価において、6か月の試験期間を通じて有意に自覚的睡眠潜時を短縮し、耐性を示さなかった。 $*p < 0.0001$

ランダム化プラセボ比較試験において、6か月の毎晩の使用においてエスゾピクロンの効果が減弱することがない、すなわち耐性を示さないことが明らかにされている¹⁵⁾。エスゾピクロン3 mgはプラセボと比べて毎月の評価において、有意に自覚的睡眠潜時と中途覚醒時間を短縮した(図4, 5)。この他に、総睡眠時間、中途覚醒回数、睡眠の質も、各月の評価時点でプラセボに対して有意に改善していた。

ゾルピデム10 mgを原発性不眠症に対して、一定の規則で必要時に服用させるプロトコルを用い、12週にわたる間欠投与に関するランダム化プラセボ比較試験もなされている^{33,51)}。これらの研究において、睡眠潜時、総睡眠時間、中途覚醒回数、睡眠の質について、実薬使用時にはプラセボ使用時に比べて有意に改善していた。さらに、実薬服用の次の晩に薬物を服用しなかった場合について検討したところ、反跳性不眠の兆候はみられなかった⁵¹⁾。

近年使われている不眠の定義のほとんどは夜間睡眠の分断の結果として起こるなんらかの形の日中の機能障害を含んでいる。最新のものは、2005年の睡眠障害国際分類改訂版である²⁾。これによれば、A) 入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒、回復感欠如などの夜間の睡眠困難、B) 適切なタイミングと適切な環境下で起こること、C) 夜間

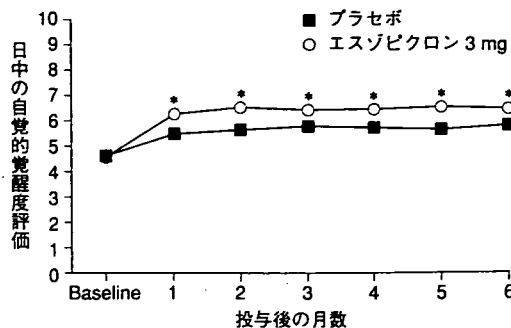


図5 エスゾピクロン3 mgとプラセボを投与された場合の6か月にわたる日中の自覚的覚醒度の変化〔文献15〕より改変引用〕

自覚的日中覚醒度は、プラセボ投与に比べてエスゾピクロン投与で有意に改善し、これが6か月の試験期間にわたり持続した。 $*p < 0.0001$

の睡眠困難により、たとえば、疲労、不調感、注意・集中力低下、気分変調などの日中の問題が起きていることとされる。すなわち、夜間睡眠の困難があり、これによって日中に悪影響が出ている場合を臨床的な不眠とするものである。不眠に関連した日中の機能障害が起こり得ること、治療により不眠が改善すれば、日中の機能障害も改善することが予想されるが、こうした点について焦点を当てた研究は少なかった。

原発性不眠症患者は、日中の眠気や覚醒度とその他の生理的な覚醒度の指標が亢進していることが観察されている^{41,53)}。原発性不眠症患者における夜間睡眠の障害とその結果起こると考え得る睡眠の量的不足からは、日中の眠気の増大が考えやすい。しかし、実際にむしろ患者は年齢をマッチした健常対照者と比べて夜間と同様に日中も睡眠潜時が延長している⁴¹⁾。原発性不眠症患者においては代謝率、体温、コルチゾール血中濃度が上昇しており⁵³⁾、ポジトロンCTによる検討においても過覚醒が指摘されている²⁵⁾。すなわち、健常対照者に比べて原発性不眠症患者では、覚醒に関連した部位において入眠期の代謝の低下が起こりにくい(図6)。夜間睡眠の障害の結果というより、原発性不眠症患者の夜間睡眠の障害をもたらす過覚醒素因を反映していると考えられている⁵⁰⁾。

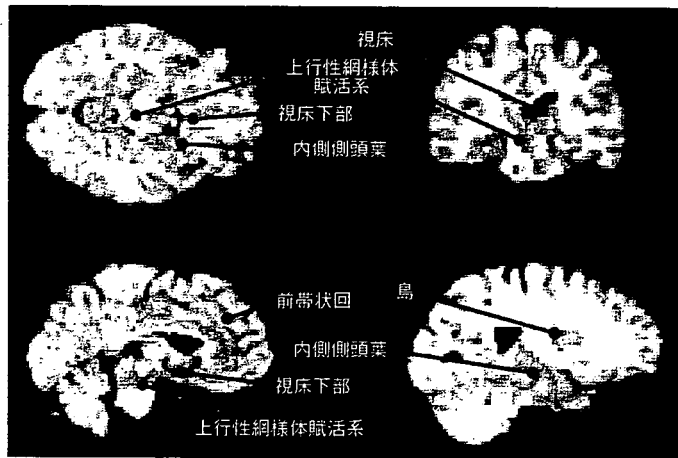


図6 原発性不眠症患者のポジトロン CT (文献 25)より改変引用) 覚醒からノンレム睡眠に入っていく時には、脳のブドウ糖代謝が低下するが、不眠症患者では健常対照者と比べて、この相対的な代謝の低下が、上行性網様体賦活系、視床下部、視床、島、扁桃体、内側側頭葉、前帯状回、などの部位でうまく行われていないことが示された。

表3 連邦司法省の薬物規制局が指定する scheduled drug⁴⁷⁾

区分	治療薬	乱用可能性	身体依存	精神依存	薬物例
I	no	高度	高度	高度	ヘロイン, LSD, マリワナ
II	yes	高度	高度	高度	モルフィン, PCP, コカイン, メサドン, メタアンフェタミン
III	yes	IIより低い	軽度～中等度	高度	蛋白同化ステロイド, コデイン類, バルビツール酸系薬物
IV	yes	IIIより低い	軽度(限定的)	IIIより軽度	ベンゾジアゼピン系薬物, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬
V	yes	IVより低い	IVより軽度	IVより軽度	コデインを含有した市販の鎮咳薬など

2. 睡眠薬長期投与について

米国において、医療保険によっては1月を超えた睡眠薬の処方カバーしないことが知られている。この背景には、連邦司法省の薬物規制局 (Drug Enforcement Administration) による scheduled drug (表3) に指定されているように⁴⁷⁾、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性薬物としての性質に対する考え方がある。もう一つ重要な点は、過去に慢性不眠症の疫学や病態研究の欠如から、これらの治療に関するデータが得られていなかった点である。1984年のNIMHによ

る睡眠薬使用に関する Consensus Statement にあるように²³⁾、一過性あるいは短期不眠に対する睡眠薬の有用性は疑いのないものであったが、慢性の長期不眠については、コンセンサスが得られぬまま、またエビデンスを欠いたまま睡眠薬療法の不適切性が強調されてきた。不眠症の薬物療法は、4週間以下の一過性あるいは短期の不眠に対する適切な治療選択の一つとされたが、慢性不眠の治療に関しては明言を避け、1か月未満の睡眠薬投与が行動療法と併用した場合に適応となるのみ書かれている。慢性不眠は背景に内科疾患や

表 4 2002 年に不眠のために米国で最も使われた薬剤の相対処方頻度⁵⁰⁾

薬剤	正式な適応	処方件数 (百万)
1 Trazodone	うつ病	2.730
2 Zolpidem	不眠	2.074
3 Amitriptyline	うつ病	0.774
4 Mirtazapine	うつ病	0.662
5 Temazepam	不眠	0.558
6 Quetiapine	統合失調症	0.459
7 Zaleplon	不眠	0.405
8 Clonazepam	てんかん, パニック障害	0.394
9 Hydroxyzine	不安	0.293
10 Alprazolam	不安, パニック障害	0.287
11 Lorazepam	不安	0.277
12 Olanzapine	統合失調症	0.216
13 Flurazepam	不眠	0.205
14 Doxepin	うつ病	0.199
15 Cyclobenzaprine	筋硬直	0.195
16 Diphenhydramine	アレルギー, 乗り物酔い	0.192

精神科疾患が存在する場合の一症状であり、こうした背景疾患の治療によって改善させるのが本来的な治療であり、姑息的に睡眠薬を投与することは慢性不眠治療の第一選択ではないというものだった。不眠症治療にオフラベルで抗うつ薬が多く使われるようになった背景も、こうしたベンゾジアゼピン受容体作動薬に対する考え方による^{48,53)}(図4)。こうした原則が強調されてきたにもかかわらず、現実には過去20年間において睡眠薬の長期使用は稀ならず行われてきた。米国において、睡眠薬使用者のおよそ20%が4か月以上連用していることが明らかになっている⁴⁾。1990年代後半からいくつかの長期投与による治験が積み重ねられ、2005年に認可されたeszopicloneでは長期投与試験の結果に基づき、こうした投与に関する制限がなくなった⁴⁶⁾。

近年、慢性不眠、その精神科疾患や内科疾患との関連についての理解が進み、新たな睡眠薬の開発が続いていることから、多くの臨床家や研究者が慢性不眠に対する薬物療法を再評価するようになった¹⁹⁾。不眠は、長期経過において気分障害の危険因子の一つであり^{5,7)}、睡眠を改善すると抗

うつ治療の反応が改善し³²⁾、自殺の危険性が低下する¹⁾ことが示されている。1984年のConsensus Statementと異なり、実際には背景にあるうつ病の治療が進んだからといって必ずしも不眠が改善するわけではないことを示唆するデータも示されている⁴⁰⁾。このような変化を認識し、睡眠薬の長期使用は長期という理由だけで不適切と考える必要はないとされるようになった^{18,19,34)}。特に、2005年に米国NIHで行われたState-of-the-science Conference on Manifestations and Management of Chronic Insomniaにおいて、現在使用できる睡眠薬の作用および安全性のプロファイルは否定的なものではなく、投与量の段階的増大がみられないようならば、慢性不眠症患者への睡眠薬の投与を、一定時間経ったからといって機械的に中止する医学的あるいは科学的な理由はないとの考えが取り上げられている²⁴⁾。

3. 鎮静的抗うつ薬の使用

米国における不眠に使われた薬剤の処方件数に関するデータをみると、上位16位に抗うつ薬が4剤入っており、上位4位のうち3種は抗うつ薬である⁵⁰⁾(表4)。ベンゾジアゼピン受容体作動薬についてはよく研究されてきたが、表4に挙げられた鎮静的抗うつ薬(trazodone, amitriptyline, doxepin, mirtazapine)の不眠症治療における有用性と安全性についてはほとんど知られていない。これらの抗うつ薬の鎮静効果に関する情報のほとんどは、うつ病治療の経験を通して得られたものである。さらに、うつ病に伴わない不眠症の治療におけるこれら薬物の有用性と安全性については、全くデータを欠いた状態である。

Trazodone 50 mg と zolpidem 10 mg を原発性不眠症の治療で比較したプラセボ比較試験がある⁴⁹⁾。治験の最初の週においてどちらの薬剤もプラセボに対して有意な睡眠潜時短縮作用を認めたが、trazodone は zolpidem と比較してその効果は有意に弱かった。第2週になると zolpidem は有意な睡眠潜時短縮作用を持ち続けたが、trazodone はプラセボとの有意差がみられなくなった。どちらの薬物も総睡眠時間に対しては同様

な効果を示した。

三環系抗うつ薬とその他の鎮静系抗うつ薬はベンゾジアゼピン受容体作動薬と比較してより副作用の頻度が高く、副作用は全般的により重篤である。致死量と有効量のマージンはベンゾジアゼピン受容体作動薬と比べて抗うつ薬で明らかに狭い。鎮静系抗うつ薬の消失率は明らかに遅く、代謝産物を除いても平均で9~30時間である。このように、残遺性の鎮静が評価されてはいないが、こうした薬物動態から朝の持ち越し効果は起こりやすいものと考えられる。

Trazodone は1980年代および1990年代の報告において三環系抗うつ薬より安全で副作用が少ないと報告されたことから、睡眠薬として用いるのに安全であるとみなされがちである。しかし、起立性低血圧、脱力、虚脱感がしばしばみられる。心疾患のある患者では、trazodone は心伝導障害、低血圧やその他の心血管系の副作用が多く報告されていることにも注意を払うべきである。大量服薬時の安全性の面で、ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比べて明らかに劣ると考えてよい。

睡眠薬の開発

ここでは、現在国内あるいは海外で治験が進行中の薬物について紹介する。先に述べたように現在日本の臨床現場で使用されるベンゾジアゼピン受容体作動薬は、米国連邦司法省薬物規制局の scheduled drug 指定において、Schedule IV に分類される(表3)が、いくつかの薬物は、これらの指定から解かれることを目標に開発が進められており、すでにメラトニン受容体作動薬の ramelteon は、初めての scheduled drug に指定されなかった睡眠薬となった。

1. Eszopiclone³⁸⁾

光学異性体の分離技術を持つベンチャー企業である米国 sepracor 社が、日本やヨーロッパですでに使用されている zopiclone (R, S 異性体混合) について、中枢作用は S-異性体である eszopiclone によることを見だし、これを単離したもので、薬物動態および薬物特性は zopiclone

と変わらない。中枢作用のない R-異性体を含めぬため、用量あたりの力価が2倍となる。従来の zopiclone は日本において7.5 mg および10 mg の錠剤が販売されているが、eszopiclone では、1 mg, 2 mg および3 mg 錠が用いられ、同等以上の効果があるという。用量依存的に出現する、zopiclone でみられる翌朝の苦みが生じにくいという特徴がある。2005年4月から米国で販売されている。

2. Zolpidem CR³⁶⁾

Zolpidem CR (CR: controlled release) は、すでに日本を含む世界各国で使用されている超短時間作用型 imidazopyridine 系睡眠薬ゾルピデムの徐放製剤である。ゾルピデムは、ベンゾジアゼピン受容体サブタイプの $\omega 1$ 受容体により高い選択性を持ち、半減期が2時間程度と短いことから入眠障害を主に広く使われている。Zolpidem CR の錠剤は、入眠障害だけでなく中途覚醒などを伴う睡眠維持障害に対する有効性を得るため、そのまま急速に溶解する層と徐放層の2層からなり、より長い有効血中濃度持続時間を得ている。

3. Gaboxadol²¹⁾

Gaboxadol は、Merck 社および Lundbeck 社が開発したシナプス外 GABAA 受容体の選択的作動薬であり、シナプスの GABAA・ベンゾジアゼピン複合体に対する作用を持たない。不眠症を対象とした終夜睡眠ポリグラフ検査を用いた睡眠検査室試験の結果では、プラセボと比較して総覚醒時間を短縮し、総睡眠時間を延長し、徐波睡眠を増加させることが報告されている¹⁷⁾。ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比べて、筋弛緩作用や持ち越し効果が少ないため高齢者への使用において安全性が高いと考えられている。米国において、臨床試験が進行中であったが、2007年3月28日に Merck 社は、開発を中止したことを発表した²⁰⁾。

4. Ramelteon (TAK 375)⁴⁴⁾

Ramelteon は、武田薬品が開発した選択的なメラトニン MT1 および MT2 受容体作動薬である。これまでの睡眠薬とは異なり、GABA 神

経系に対する作用を持たない。この薬剤は乱用や依存が起こらないことが明らかにされ、米国では、連邦司法省の薬物規制局(Drug Enforcement Administration)による scheduled drug(表3)に指定されなかった初めての睡眠薬¹⁰⁾として2005年9月から販売が開始された。入眠障害に対して効果を持ち³⁵⁾、これまでのベンゾジアゼピン受容体に作用する睡眠薬と異なり、筋弛緩作用および記憶障害惹起作用が認められない。さらに、メラトニンMT2受容体を介した体内時計への作用から、概日リズム睡眠障害に対する有効性も期待されている。

おわりに

本稿では、不眠症とその近接領域に関する最近の研究について、精神科臨床に直接関係する問題として、不眠の疫学に関して最近の報告をまとめ、不眠症の薬物療法の現状について展望し、新規開発中の睡眠薬について紹介した。臨床の現場において、睡眠の問題を解決するには、心と体の両面から患者にアプローチできる専門家が必須である。精神科医が睡眠医学の知識を持ち、臨床現場で包括的なリーダーシップをとれるようになることが重要である。こうした中から、睡眠精神医学が精神医学の中で subspeciality を確立していくことが望まれる。

文献

- 1) Agargun MY, Kara H, Solmaz M : Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *J Clin Psychiatr* 58 : 249-251, 1997
- 2) American Academy of Sleep Medicine : The international classification of sleep disorders, second edition, diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005
- 3) Ancoli-Israel S, Roth T : Characteristics of insomnia in the United States : Results of the 1991 National Sleep Foundation Survey : 1. *Sleep* 22 : S347-S353, 1999
- 4) Balter MB, Uhlenhuth EH : New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. *J Clin Psychiatry* 53(Suppl 12) : 34-39, 1992
- 5) Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al : Sleep disturbance and psychiatric disorders : A longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 39 : 411-418, 1996
- 6) Buysse DJ : Overview of insomnia : Definitions, epidemiology, differential diagnosis, and assessment. In : Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, fourth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp702-713, 2005
- 7) Chang PP, Ford DE, Mead LA, et al : Insomnia in young men and subsequent depression : The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 146 : 105-114, 1997
- 8) Doi Y, Minowa M, Okawa M, et al : Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *J Epidemiol* 10 : 79-86, 2000
- 9) 土井由利子, 蓑輪真澄, 内山真, 他 : ビッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学* 13 : 755-763, 1988
- 10) Johnson MW, Suess PE, Griffiths RR : Ramelteon : A novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 1149-1157, 2006
- 11) 亀井雄一 : 気分障害にみられる睡眠障害. *Prog Med* 24 : 1007-1012, 2004
- 12) Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, et al : The relationship between depression and sleep disturbances : A Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 67 : 196-203, 2006
- 13) Kim K, Uchiyama M, Liu X, et al : Somatic and psychological complaints and their correlates with insomnia in the Japanese general population. *Psychosom Med* 63 : 441-446, 2001
- 14) Kim K, Uchiyama M, Okawa M, et al : An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 23 : 41-47, 2000
- 15) Krystal AD, Walsh JK, Laska E, et al : Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment : Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 26 : 793-799, 2003
- 16) Liu X, Uchiyama M, Kim K, et al : Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan : The national epidemiological survey. *Psychiatry Res* 93 : 1-11, 2000
- 17) Mathias S, Zihl J, Steiger A, et al : Effect of repeated gaboxadol administration on night sleep and next-day performance in healthy elderly subjects. *Neuropsychopharmacology* 30 : 833-841, 2005
- 18) McCall WV : Pharmacologic treatment of insomnia. In : Lee-Chiong TL Jr, Sateia MJ, Carskadon MA eds. *Sleep Medicine*. Hanley &

- Belfus, Philadelphia, pp169-176, 2002
- 19) Mendelson WB, Roth T, Cassella J, et al : The treatment of chronic insomnia : Drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) meeting symposium. *Sleep Med Rev* 8 : 7-17, 2004
 - 20) Merck & Co., Inc. and Lundbeck Discontinue Joint Development Program for Gaboxadol, an Investigational Compound for Insomnia (http://www.merck.com/newsroom/press_releases/research_and_development/2007_0328.html)
 - 21) Merck Inc : Phase II Clinical Results Announced for Gaboxadol, First in a New Class of Sleep Medicines Known as Selective Extrasynaptic GABAA Agonists(SEGA) (http://www.merck.com/newsroom/press_releases/research_and_development/2006_0621.html)
 - 22) Mitler MM, Seidel WF, Van Den Hoed J, et al : Comparative hypnotic effects of flurazepam, triazolam, and placebo : A long-term simultaneous nighttime and daytime study. *J Clin Psychopharmacol* 4 : 2-13, 1984
 - 23) National Institute of Mental Health Consensus Development Conference : Drugs and insomnia : The use of medications to promote sleep. *JAMA* 251 : 2410-2414, 1984
 - 24) NIH State-of-the-science Conference on Manifestations and Management of Chronic Insomnia : National Institute of Mental Health, 2005
 - 25) Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al : Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 161 : 2126-2128, 2004
 - 26) Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, et al : Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia : A meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA* 278 : 2170-2177, 1997
 - 27) Ohayon MM : Epidemiology of insomnia : What we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 6 : 97-111, 2002
 - 28) Ohayon MM, Partinen M : Insomnia and sleep dissatisfaction in Finland. *J Sleep Res* 11 : 339-346, 2002
 - 29) 大熊輝雄, 今井司郎, 中村貫一 : うつ病と睡眠. *臨床脳波* 16 : 277-285, 1974
 - 30) Oswald I, French C, Adam K, et al : Benzodiazepine hypnotics remain effective for 24 weeks. *Br Med J(Clin Res Ed)* 284 : 860-863, 1982
 - 31) Partinen M, Hublin C : Epidemiology of sleep disorders. In : Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, fourth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp626-647, 2005
 - 32) Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, et al : Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord* 42 : 209-212, 1997
 - 33) Perlis M, McCall WV, Krystal A, et al : Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiat* 65 : 1128-1137, 2004
 - 34) Roehrs T, Roth T : Hypnotics : An update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3 : 181-184, 2003
 - 35) Roth T, Stubbs C, Walsh JK : Ramelteon(TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep* 28 : 303-307, 2005
 - 36) Sanofi-Synthelabo Inc : Ambien CR Prescribing Information (http://products.sanofi-aventis.us/ambien_cr/ambienCR.html, 2005)
 - 37) Scharf MB, Roth T, Vogel GW, et al : A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry* 55 : 192-199, 1994
 - 38) Sepracor Inc : Lunesta Prescribing Information (<http://www.sepracor.com/>)
 - 39) Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, et al : How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Med* 6 : 5-13, 2005
 - 40) Stark P, Hardison CD : A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 46 : 53-58, 1985
 - 41) Stepanski E, Zorick FJ, Roehrs TA, et al : Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 11 : 39-46, 1988
 - 42) Sutton DA, Moldofsky H, Badley EM : Insomnia and health problems in Canadians. *Sleep* 24 : 665-670, 2001
 - 43) 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸 訳 : DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 医学書院, pp 335-411, 2002
 - 44) Takeda Pharmaceuticals North America Inc : Rozerem Prescribing Information (<http://www.rozerem.com/>)
 - 45) 内山真 : 日本人の睡眠の特徴 : 国際睡眠疫学調査の結果を踏まえて. *医学の歩み* 205 : 529-532, 2003
 - 46) 内山真 : 睡眠薬に関する臨床治験の現状と課題. *臨床精薬理* 9 : 41-48, 2006
 - 47) U.S. Drug Enforcement Administration : Drug Scheduling (<http://www.usdoj.gov/dea/pubs/scheduling.html>)
 - 48) Walsh JK : Pharmacologic management of insomnia. *J Clin Psychiatry* 65(Suppl 16) : 41-45, 2004
 - 49) Walsh JK, Erman M, Erwin CW, et al : Subjected sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord* 42 : 209-212, 1997

- tive hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM III-R primary insomnia. Hum Psychopharmacol 13 : 191-198, 1988
- 50) Walsh JK, Roehrs T, Roth T : Pharmacologic treatment of primary insomnia. In : Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine, fourth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp749-760, 2005
- 51) Walsh JK, Roth T, Randazzo AC, et al : Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. Sleep 23 : 1087-1096, 2000
- 52) Walsh JK, Schweitzer PK : Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. Sleep 22 : 371-375, 1999
- 53) Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al : Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis : Clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 86 : 3787-3794, 2001

次号 予告

精神医学 第**49**巻 第**6**号

- 〔巻頭言〕 がん対策基本法—緩和ケアチームに精神科のより積極的な
参画を国立がんセンター 内富 庸介
- 〔オピニオン〕 発達障害に関連する諸概念と診断基準について
注意欠陥/多動性障害は発達障害圏の中に包括し得るのか?近畿大学 花田 雅憲
注意欠陥/多動性障害は発達障害圏の中に包括し得るのか?
.....国立精神・神経センター国府台病院 齋藤万比古
アスペルガー症候群の診断学的妥当性は、どこまで確立されて
いると考えるのか?目白大学 山崎 晃資
アスペルガー症候群の診断学的妥当性は、どこまで確立されて
いると考えるのか?あいち小児保健医療総合センター 杉山登志郎
- 〔展 望〕 職場復帰についてNTT 東日本関東病院 秋山 剛
- 〔研究と報告〕 慢性疲労症候群患者における精神障害の comorbidity
について大阪市立大学 松井 徳造・他
自閉症スペクトラム障害の簡易精神機能テスト(臺)の結果金沢大学 棟居 俊夫・他
統合失調症の障害認識を改善するためのプログラムの効果への
非定型抗精神病薬の影響帝京大学 池淵 恵美・他
中高齢者における集団音楽療法の身体・心理的ストレス指標
に及ぼす影響大阪府立健康科学センター 西村亜希子・他
- 〔短 報〕 抗精神病薬中止後に舞踏運動が出現した Fahr 病
の 1 症例国立病院機構岡山医療センター 清水 義雄・他
- 〔動 き〕 精神医学関連学会の最近の活動—国内学会関連(22)
- 〔私のカルテから〕 Risperidone と Fluvoxamine の併用によって著明な発動性の改善を
認めた統合失調型パーソナリティ障害の一例東京慈恵会医科大学 品川俊一郎・他
(編集頁の都合により掲載論文が若干変更になることがあります。編集室)