

の治療セッションの期間内において、急激なうつ病状の増悪のために向精神薬の増量が通常治療で行われた場合には、短期睡眠行動療法もその時点で中止となる。しかしこのような場合でも、患者は4週時・8週時のアセスメントは受けるように求められる。4回のセッションのうち、うつ病状の急激な増悪ではない理由で中止になってしまう回があるならば、治療者は患者と話し合っって同じ週の他の日に行うようにするなど、欠損が起こらないように最大限の努力を払う。

● 標準治療

標準治療では患者は主治医である精神科医に2週間ごとに診察を受け、うつ病の各症状について話し合い、抗うつ薬と睡眠導入薬を主体とした薬物療法を継続される。それまで2週間おきの診察ではなかった患者に関しては、試験期間中の8週間は2週間ごとに来てもらう。主治医は支持的態度で患者の症状に耳を傾けるが、研究登録後最初の4週間は急激な増悪がない限り抗うつ薬・睡眠導入薬の変更は認められない。この期間中に急激な増悪があれば、主治医にはこれらの薬物の調整とそれを実施責任者に報告することが求められる。4週経過後は、患者を評価してこれらの薬物を調節することが認められる。

標準治療では、短期睡眠行動療法で行われるような集約的な睡眠衛生則教育や睡眠スケジュールリングは施設を問わず行われていないため、短期睡眠行動療法の治療要素が標準治療に混在することは通常考えられない。しかし、標準治療で取り上げられる可能性があると考えられる範囲内の睡眠衛生則に関しては、介入群・対照群すべての標準治療の治療者にあらかじめ睡眠衛生に関する資料(別に添付)が配布され、その範囲内で患者と話し合うことは認められる。この資料を使用するか否かの決定は各治療者にゆだねられる。

短期睡眠行動療法と同様に、各セッションは全て録音され、無作為に選択された10セッションについて実施責任者が評価用紙を用いて、短期睡眠行動療法の治療要素混濁の有無や、研究開始4週間の薬物療法変更の有無を確認する。

標準治療・臨床モニタリング群に割り付けられた患者は、もし望めば研究期間終了後 1 ヶ月以上経過してから(研究登録後 3 ヶ月以上)短期睡眠行動療法を受けることができる。

4. 診断基準

日本語版 Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID)²³による、DSM-IV 大うつ病性障害

5. 試験の対象

5.1. 疾患の診断基準

上記 4 による

5.2. 選択基準

- 1) 上記 4 を満たす
- 2) 性別を問わず、研究登録時 20 歳以上、70 歳以下
- 3) 研究登録時に当科外来通院中
- 4) 既に二種類以上の抗うつ薬を十分量で各 4 週間以上使っているか、または認容性に問題が生じたため十分量までは達していないが二種類以上の抗うつ薬を総計で 2 ヶ月以上現在のエピソードに対して使っている、かつ研究登録前の 1 ヶ月投薬内容が変わっていないと認められる
- 5) 日本語版 17 項目 GRID-HAMD²⁴の睡眠 3 項目のうち少なくとも一項目が 2 点以上、かつ日本語版 Insomnia Severity Index (ISI)^{22, 25}で 8 点以上。(評価項目に関しては後述)
- 6) 日本語版 17 項目 GRID-HAMD の合計点が 8 点以上 23 点以下(うつ病軽症-中等症に相当する)
- 7) 研究登録後 4 週間は薬物の変更がないことに同意され、かつアドヒアランスを確認する目的で研究中の各治療セッションは録音されることに同意される

5.3. 除外基準

- 1) 研究登録時の精神症状が入院を要すると判断される
- 2) 自殺の危険がある。例えば GRID-HAMD の自殺項目で 3 点
- 3) 研究登録時に何らかの構造的な精神療法を受けている
- 4) 主診断が不安障害、人格障害、うつ病に付随するものではない不眠症、重要な身体症状、包含時に薬物・アルコール使用障害または依存症、精神病症状、統合失調症または双極性気分障害の診断の既往、のどれかを満たす
- 5) うつ病の罹病期間が 2 ヶ月以下
- 6) 不眠の原因として、閉塞性睡眠時無呼吸症が考えられる (Berlin questionnaire²⁶の日本語版ベルリン質問表(菊池ら、未出版データ)で高リスク群に分類される)
- 7) 夜勤を伴う仕事に従事している
- 8) 登録時にメチルフェニデートまたはモダフィニルを使用している。これらの薬物は精神・神経刺激作用があるため、除外項目とした。

6. 登録・割り付け

6.1. 登録の手順

登録は名古屋市立大学こころの医療センター外来で行う。外来主治医により選択基準を満たす可能性を判断され、さらに研究に興味を示した患者は前述の自記式検査 (ISI, GRID-HAMD の睡眠 3 項目, ベルリン質問表) をスクリーニングとして完成させたのち、ウェイティング・リストに登録される。研究実施責任者はこれらの結果とカルテから患者の今回のうつ病エピソードの期間・薬物療法歴(前述の登録基準参照)を見て適格性を判断し、研究コーディネーターを通じて参加者に適格性の結果を電話で連絡する。適格患者に関しては登録基準アセスメント日を予約する。アセスメント日には、短期睡眠行動療法を担当する精神科医または心理士により、患者は詳しい研究の概要説明と、他者式評価として構造化診断基準である SCID とうつ病評価項目である 17 項目 GRID-HAMD, 自記式検査として ISI による評価を受ける。評価者は患者が全ての選

択基準を満たし、除外基準に該当しないかどうかチェックをする。これらの基準を満足するものは、書面により研究の説明を受け、一定時間研究の参加に同意するか否か考える時間が与えられる。その後研究参加の同意を表明した患者からは書面による研究参加同意書を得て、ベースライン・アセスメントとして自記式評価項目である PSQI(睡眠評価項目、後述)、SF-36(健康関連 QOL 評価項目、後述)による評価を施行する。

引き続き、患者はすぐに割り付け段階へと移行する(次項参照)。私たちの概算では一施設あたり2週に一人の患者をリクルートできるため、1年未満でリクルートが終了し、その後の半年間で統計・論文の作成を完了できると考えている。

6.2. 割り付け方法・割り付け調整因子

3個の“0”(短期睡眠行動療法群)と3個の“1”(対照群)でなる6個の乱数を1ブロックとし、UMIN(大学病院医療情報ネットワーク)内 INDICE(インターネット医学研究データセンター：<http://indice.umin.ac.jp>)の無作為化比較試験症例割付システムを利用してブロック無作為割付けを行う。割り付け結果は担当者が割り付け時にこのシステムにインターネットを介してアクセスすることで初めて得られる。乱数の作成はこのシステム内で行い、かつ研究責任者・分担者全てが患者を登録するまで割り付け結果を知ることができない中央無作為化方式で行うため、割り付けの隠蔽化(研究開始後の盲検化に関しては後述する)は保たれる。割り付けは介入群と対照群の研究開始時における同等性を守るため、施設(当院と高知大学)、うつ病の重症度(後述の HAMD において14点以上と、14点未満)を *stratum* とした層別割付けを行なう。

開始日に短期睡眠行動療法治療者は、患者の ID 番号を上記システムに登録し、割り付け結果を得る。治療者は結果を患者に伝え、短期睡眠行動療法に割り付けられた患者(介入群)には直ちに第1回セッションを開始する。

対照群に割り付けられた患者に対しては、次回の主治医による標準治療施行日と、4週時・8週時のアセスメント予定日について確認を短期睡眠行動療法の施行予定者がそのまま行い、その後帰宅してもらう。

評価者のブラインド性を保つため、研究に参加する全ての患者は登録時に、割り付け結果を以後のアセスメントで評価者に公表しないよう求められる。また評価時の脱

落を最小にするため、参加者は4週・8週時のアセスメントに万が一来院が出来ない時には、電話等の手段でアセスメントを受けることがあり得ると説明される。

7. (試験方法) 治療計画

7.1. 短期睡眠行動療法

- 実施する場所：名古屋市立大学病院 こころの医療センター外来
- ウォッシュアウト期間：なし
- 使用機材：クオリティコントロールのため録音を行い、のちにアドヒアランスを実施責任者が確認する

7.2.・7.3. 容量・スケジュール変更基準・治療の中止

短期睡眠行動療法は構造化された治療技法であり、4回のセッションそれぞれで扱うものが違うため、毎回の参加を患者には促す。ある回が患者の都合等により来院できない時は、同じ週の他の日にその回の内容を行って全4回のセッション全ての完遂を目標とする。ただし患者から参加同意の撤回があった際にはこの限りではない。またうつ病症状の増悪により、研究に登録後4週以内に標準治療において抗うつ薬または睡眠導入薬の増量が行われた場合には、この患者における短期睡眠行動療法は中止とする。

7.4. 併用療法・支持療法

標準治療を併用療法として行う。ただし、標準治療においては配布資料(前述)を超えた範囲での睡眠行動療法的介入は行わない。そのため、標準治療では短期睡眠行動療法の実質上の治療コンポーネントを含まない。また、併用療法として他の構造化された精神療法は受けないように患者には指導する。

7.5. 後治療

行わないが、介入群では患者自身による短期睡眠行動療法スキルの実践を研究終了時(登録後8週)まで継続してもらう。

8. 有害事象の評価・報告

8.1.有害事象の定義

精神療法のため理学的な有害事象は起きえないと考えられる。しかし、元疾患であるうつ病の急激な増悪(治療中抗うつ薬の増量を要する程度)、自傷、自殺、希死念慮の増悪は有害事象として定義する。

8.2.有害事象の評価と報告

治療期間中に起こった上記事象については報告する。

8.3.予期される有害事象

上記。頻度は不明である。

8.4.有害事象の緊急報告と対応

短期睡眠行動療法治療者あるいは主治医が上記の有害事象を評価し、試験責任者に報告する。短期睡眠行動療法の4回の治療セッション期間内において、急激なうつ病状の増悪のために向精神薬の増量が標準治療で行われた場合には、短期睡眠行動療法もその時点で試験責任者が治療者に中止を勧告する。自殺などの重篤な有害事象があった場合は、試験責任者は病院長および必要に応じて厚生労働省に報告する。

9. 評価項目・評価基準

評価時期：

冒頭のシェーマ参照。試験登録時(ベースライン)、介入開始後4週、8週の3時点で行う。他者式評価は患者の治療内容を知らない、独立評価者によって行われ盲検化は保たれる。仮に都合等によりアセスメント日に患者が来院できない場合は、4週時アセスメントは予定日から前後に1週間、8週時アセスメントは予定日から前後に2週間は許容される。またそれも都合等により来院できない場合は、自記式検査は郵送または電話によるインタビュー、他者式評価は電話インタビューにより評価を行い、脱落者を最小限にする努力が払われる。全てのデータに **intention-to-treat (ITT)**分析(下記)が該当される。

1) 不眠重症度

- i. 主要評価項目は後述。二次的評価項目として、群別の日本語版 ISI 総得点によって定義される寛解(8週時評価を主, 4週時評価を従とする)率を評価する。Insomnia severity index (ISI)^{22, 25}は、睡眠状態、睡眠に対する患者の満足度、日中の社会機能、不眠による患者の自覚的苦悩を総合的に評価する自記式評価である。オリジナルは直近の2週間を評価するか、本試験では1週間版を使用する。7個の質問からなり、合計28点満点で、それぞれ0-7点が臨床的な不眠状態ではない、8-14点が閾値下不眠症、15-21点が臨床的不眠(中等症)、22-28点が臨床的不眠症(重症)とされ、原版の英語²⁵と、既に作成された日本語版(宗澤ら, 2007. 未出版)について妥当性も検証されている。英語原版では不眠者の平均 ISI 値は15.4 (SD 4.2)であり²⁵、日本語版では不眠者は16.5 (SD 5.8)、健康睡眠者は5.2 (SD 3.9)であった。本研究では二次的アウトカムとして寛解を設定したが、原版に沿って寛解を ISI 総得点7点以下と定義した。
- ii. 群別の日本語版 PSQI 総得点の平均変化点(ベースラインと4週時評価、ベースラインと8週時評価のそれぞれ)。Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)²⁷は睡眠状態と不眠による障害を評価する自記式検査で、オリジナルは直近の1ヶ月間を評価するが、本試験では1週間版を使用する。19項目からなり、総合点の0から21点で不眠重症度を評価する。ISIと比較して、ISIでは評価項目に入っていない睡眠導入薬の使用を評価点に包含しているため、不眠が寛解していても毎日これらの薬を使用しているとそれだけで3点がつくという特徴がある。5/6点が不眠を示唆するカットオフとされており²⁷、日本語版が既に作成され妥当性も検証されている²⁸が、本研究ではうつ病の治療を既に受けている患者を対象としているため睡眠導入薬の使用はほぼ全例で見られると予想されるため、このカットオフは使用せず総合点の変化を評価する。
- iii. 群別の GRID-HAMD-17 の、3睡眠項目の平均変化点(ベースラインと4週時

評価, ベースラインと 8 週時評価のそれぞれ). 日本語版 17 項目 GRID-HAMD²⁴はうつ病の全般的重症度を評価する他者式評価で, 抑うつ気分・意欲低下・罪責感などのうつの中核症状とともに, 睡眠・食欲などの付帯症状の評価を系統的・総合的に行い, 0-52 点の得点域をとり, 得点が高くなれば重症度は増す. GRID-HAMD は, 各症状の強度と頻度から二次的に重症度を評価するため, アンカーポイントが他のうつ病評価尺度と比較して明瞭であり, 妥当性に加えて訓練されていない評価者群でも治療者間一致率は 0.7 以上と高い²⁹. 本試験では割り付けにブラインドな評価者が施行する.

2) うつ病重症度

- i. 群別の GRID-HAMD-17 総合得点の平均変化点(ベースラインと 4 週時評価, ベースラインと 8 週時評価のそれぞれ)
- ii. 群別の GRID-HAMD-17 総合得点から 3 睡眠項目を除いたものの平均変化点(ベースラインと 4 週時評価, ベースラインと 8 週時評価のそれぞれ)

3) 日中の社会機能

- i. 群別の日本語版 Short Form 36 (SF-36)³⁰ の 8 ドメイン各々の平均変化点(ベースラインと 8 週時評価のそれぞれ). 4 週時には患者の負担軽減を目的に SF-36 の評価は行わない. SF-36 は自記式の検査で, 身体的健康状態・精神的健康状態の両方を評価する. 日本語版は既に作成され, 妥当性が証明されている³¹.

4) 睡眠効率と総睡眠時間

- i. 8 週時の睡眠効率 (実際の睡眠時間が, 寝床に横になっている時間に占める比率)
- ii. 4 週時の睡眠効率
- iii. 8 週時の総睡眠時間
- iv. 4 週時の総睡眠時間

5) ジアゼパム換算した, 睡眠導入薬の総容量の変化 (ベースラインと 8 週時を比

較)

- 6) イミプラミン換算した抗うつ薬の総容量の変化 (ベースラインと 8 週時を比較)
- 7) 認容性の指標としての、研究期間中の群別脱落率
- 8) 試験登録後 4 週以内の薬物療法変更率
- 9) 急激かつ重篤な有害事象の質的データ

10. 主要評価項目の定義

各群別の、割り付け時の人数を分母とした 8 週時点における群別の日本語版 ISI 総得点の平均変化点(ベースラインと 8 週時評価の差)を主要評価項目とする。また各群別の、割り付け時の人数を分母とした 4 週時点における群別の日本語版 ISI 総得点の平均変化点(ベースラインと 4 週時評価の差)も従として評価する。

11. 統計学的考察

11.1. 目標症例数の設定根拠

うつ病に付随した不眠に対する短期睡眠行動療法の効果を見た先行研究は数少ない。あるケースシリーズ研究では 10 人が CBT による治療後、完遂者 8 人全員が不眠の定義に該当しなくなり、残り二人は脱落した²⁰。この研究の不眠の定義は、i) 睡眠潜時が 30 分以上の日が週 3 日以上、ii) 入眠後覚醒時間が 30 分以上の日が週 3 日以上、iii) これら二つを同時に満たす日が週に 3 日以上、となっていた。しかしこの研究では、治療抵抗性のうつ病患者を対象にはしておらず、サンプルサイズの計算に使えるデータに乏しい。

本研究と同様に ISI を睡眠状態の評価に使用した RCT では、認知行動療法と抗うつ薬を併用した群で開始時の ISI 総得点 22 点(SD 3)が治療後に 8 点(SD 6)となり、また抗うつ薬単独の群では ISI 総得点 22 点(SD 4)が治療後 14 点(SD 5)となった¹¹。本研究では ISI 総得点における研究開始時と 8 週時の得点変化を主要アウトカムとしている。

本研究では治療抵抗性(通常治療後も部分寛解にとどまる)うつ病に不眠を呈している患者を対象とするため、介入群で6点・対照群では2点の平均点減少を見込み、各々のSDを3と想定した。統計学的検出力を90%、 α を0.05(両側検定)として統計パッケージSTATAを用いて計算したところ、各群12人の症例が必要であった。脱落者を約30%・各群6人と想定し、最終的にサンプルサイズは各群18人と定義した。二施設協同研究であるため、当施設では治療群9人、対照群9人の計18人を登録予定である。この想定は、全く同じ対照群ではないものの老年期の不眠に対する認知行動療法の有効性を見たRCTでは介入群18例、対照群16例の登録を行い、有意差を見出した先行研究¹⁷とも類似している。

11.2. 解析対象集団

無作為割り付けされた全ての患者を解析対象とする。

11.3. 解析項目・方法

統計解析は研究責任者が行う。試験中、患者のデータは統計解析者とは別の研究コーディネーターによって管理され、統計解析時も個人情報のみならずどちらが短期行動睡眠療法割付群であるかも伏せた状態で解析を行うため、統計解析者の盲検化は保たれる。主要評価項目を含めた全ての連続変数評価項目は、平均年齢・性別・最終学歴・HAMD得点をSPSS for Windows 15.0³²を用いてコントロールしたうえで、介入群・対照群間で上記の各アウトカムについてANOVAを用いて比較する。二値変数はカイ二乗検定を行う

ITT分析が全ての分析に適用される。連続変数に関しては、ベースライン・4週時・8週時のデータが利用される。途中脱落しても4週時・8週時にアセスメントを受けた患者ではそのデータがそのまま利用され、途中脱落して4週時・8週時にアセスメントを受けなかった患者ではhierarchical linear modelを使用して統計学的に補完する。二値変数に関しては、途中脱落しても4週時・8週時にアセスメントを受けた患者ではそのデータがそのまま利用され、途中脱落して4週時・8週時にアセスメントを受けなかった患者は非反応者としてカウントされる。二値変数で二群間に有意差が観察され

た場合には、number-needed to treat (NNT) が計算される。

サブグループ分析は多重比較となるため、偽陽性の結論を導きやすい³³が、本試験では治療者間における治療効果の均質性を見るため、補足的にこれを行う。感度分析としては、完遂者分析を行う。

11.4. 中間解析

症例数が少ないということもあり、中間解析は行わないが有害事象による脱落率が50%を超える場合には試験中止を検討する。

14. 倫理的事項

14.1. 遵守すべき諸規則

世界医師会ヘルシンキ宣言の内容を遵守する。

14.2. 説明同意文書

別途添付する。

14.3. 説明と同意

同意取得の方法：

ベースライン・アセスメントの日に、同意説明文書を患者本人に渡した上で説明を行い、文書にて患者本人から同意を得る。原本は1部作成してこころの医療センターで保存し、複写を患者本人に渡す。同意書は説明文書と一体化様式で作成する。説明文書中に、患者はいつでも理由を特定することなしに研究参加をとりやめることができること、またそれによって治療的不利益を受けることがないことが明示され、実際に保障される。

14.4 個人情報保護

患者が同定されうるデータは、電子媒体ではなくノートを使って管理し、名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学医局 (研究棟 10F)内の、暗号化して施錠した金庫内にて保管する。また治療成績データ等は実名を使わず順番に割り付けられた番号を使用して保存し、情報を解析するコンピューターは鍵のかかる部屋で管理

する。治療成績や社会人口統計学的データを含む情報を学会や医学雑誌などで発表する際には、本人と同定できないように留意する。

15. 試験の費用負担

15.1. 本試験の資金源

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）：

精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究（19230201）

15.2. 試験治療に関する費用

患者に対する短期睡眠行動療法，各種アセスメントに対する費用負担・試験参加への謝礼はないが，交通費は厚生労働省科学研究費の手引が定める範囲である，地下鉄カード・バスカード等の形態で一回 1000 円が支払われる。通常治療は保険診療として患者が負担する。

16. 健康被害に関する補償

本臨床試験により患者になんらかの健康被害が生じた場合，その患者のこうむる損失は患者の加入している健康保険により支払われる。

17. プロトコルの改訂

試験開始後にプロトコルを改訂する場合は事前に倫理委員会に通告し，改訂版を作成する。改訂が認められるまでは旧プロトコルを続行する。

18. 記録の保存

保存すべき記録の種類：文書，アセスメント結果，電子カルテ記事

保存期間：試験終了より 6 年間とする。その後個人情報と同定できないようにして廃棄する。

研究成果の帰属：名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学

公表論文の著者決定方法：研究責任者(渡辺)・研究分担者(古川)が決定する

19. 研究の組織

名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学

- ① 研究責任者：渡辺 範雄 (精神科 助教), 連絡先 下記
- ② 研究事務局：名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学 内線 8271
- ③ 実施計画作成者：渡辺 範雄 (精神科 助教), 古川 壽亮(精神科 教授)
- ④ 研究施設および研究者の一覧

	役割	名前	所属	職名
研究責任者	実施計画作成者 精神療法施行者 統計解析責任者	渡辺 範雄	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	助教
研究分担者	実施計画作成者 精神療法施行者	古川 壽亮	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	教授
	精神療法施行者	中野有美	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	助教
	精神療法施行者	勝又 隆太	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	精神科 医師
	精神療法施行者	白石 直	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	精神科 医師
	精神療法施行者	森川 真子	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	精神科 医師
	精神療法施行者	香月 富士日	名古屋市立大学 看護学部 看護学科	準教授
	研究コーディネーター	佐々木 恵	国立長寿医療センター長寿政策科学研究部	研究員
	独立評価者	村田 佳江	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	言語療法士
	研究施設	名古屋市立大学病院 こころの医療センター外来		

⑤ 効果・安全性評価委員会

特に置かないが、試験分担医師で本臨床研究の安全性データ等を適切に評価していく

20. 参考文献

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. May 27 2006;367(9524):1747-1757.
2. McCall WV, Reboussin BA, Cohen W. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res*. Mar 2000;9(1):43-48.
3. 亀井 雄一. 気分障害にみられる睡眠障害. *Prog Med*. 2004;24:1007-1012.
4. Carney CE, Segal ZV, Edinger JD, Krystal AD. A comparison of rates of residual insomnia symptoms following pharmacotherapy or cognitive-behavioral therapy for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. Feb 2007;68(2):254-260.
5. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. Apr 1999;60(4):221-225.
6. Tan TL, Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Bixler EO. Biopsychobehavioral correlates of insomnia. IV: Diagnosis based on DSM-III. *Am J Psychiatry*. Mar 1984;141(3):357-362.
7. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*. Mar 15 1996;39(6):411-418.
8. Dew MA, Reynolds CF, 3rd, Houck PR, et al. Temporal profiles of the course of depression during treatment. Predictors of pathways toward recovery in the elderly. *Arch Gen Psychiatry*. Nov 1997;54(11):1016-1024.
9. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res*. Jan-Feb 2003;37(1):9-15.
10. Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. Jun 1 2006;59(11):1052-1060.
11. Manber R, Edinger J, San Pedro M, Kuo T. Combining escitalopram oxalate (EsCIT) and individual cognitive behavioral therapy for insomnia (CBTI) to improve depression outcome. Paper presented at: Associated Professional Sleep Societies annual meeting, 2007; Minneapolis.
12. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. Apr 2002;6(2):97-111.
13. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with

- rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol*. Sep 1999;14(5):287-303.
14. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*. Apr 2005;66(4):469-476.
 15. Kaynak H, Kaynak D, Gozukirmizi E, Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med*. Jan 2004;5(1):15-20.
 16. Perlis ML, Jungquist C, Smith MS, Posner D. *Cognitive behavioral treatment of insomnia: A session-by-session guide*. New York: Springer science; 2005.
 17. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, et al. Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. Jun 28 2006;295(24):2851-2858.
 18. Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the regulation of long-term hypnotic drug use. *Health Technol Assess*. Feb 2004;8(8):iii-iv, 1-68.
 19. Dashevsky BA, Kramer M. Behavioral treatment of chronic insomnia in psychiatrically ill patients. *J Clin Psychiatry*. Dec 1998;59(12):693-699; quiz 700-691.
 20. Taylor DJ, Lichstein KL, Weinstock J, Sanford S, Temple JR. A pilot study of cognitive-behavioral therapy of insomnia in people with mild depression. *Behav Ther*. Mar 2007;38(1):49-57.
 21. Lichstein KL, Wilson NM, Johnson CT. Psychological treatment of secondary insomnia. *Psychol Aging*. Jun 2000;15(2):232-240.
 22. Morin CM, Espie CA. *Insomnia: A clinical guide to assessment and treatment*. New York: Guilford Press; 2004.
 23. 北村俊則, 富田拓郎, 岡野禎治, 菊池安希子, 高橋三郎. *精神科診断面接マニュアル SCID-使用の手引き・テスト用紙(日本語版)*. 東京: 日本評論社; 2003.
 24. Furukawa T, Akechi T, Ozaki N, et al. *GRID-HAMD-17 構造化面接ガイド(日本語版)*. 東京: 日本臨床精神薬理学会; 2003.
 25. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. Jul 2001;2(4):297-307.
 26. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. Oct 5 1999;131(7):485-491.
 27. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research.

- Psychiatry Res.* May 1989;28(2):193-213.
28. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res.* Dec 27 2000;97(2-3):165-172.
 29. Tabuse H, Kalali A, Azuma H, et al. The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression (GRID-HAMD) demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. *Psychiatry Research.* in press.
 30. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care.* Jan 1994;32(1):40-66.
 31. Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol.* Nov 1998;51(11):1037-1044.
 32. Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD003161.
 33. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med.* Jan 1 1992;116(1):78-84.
 34. Davies R, Lacks P, Storandt M, Bertelson AD. Countercontrol treatment of sleep-maintenance insomnia in relation to age. *Psychol Aging.* Sep 1986;1(3):233-238.
 35. Morin CM, Azrin NH. Behavioral and cognitive treatments of geriatric insomnia. *J Consult Clin Psychol.* Oct 1988;56(5):748-753.
 36. Milby JB, Williams V, Hall JN, Khuder S, McGill T, Wooten V. Effectiveness of combined triazolam-behavioral therapy for primary insomnia. *Am J Psychiatry.* Aug 1993;150(8):1259-1260.
 37. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry.* Jul 1994;151(7):1069-1072.
 38. King AC, Oman RF, Brassington GS, Bliwise DL, Haskell WL. Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults. A randomized controlled trial. *Jama.* Jan 1 1997;277(1):32-37.
 39. McCurry SM, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Successful behavioral treatment for reported sleep problems in elderly caregivers of dementia patients: a controlled study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* Mar 1998;53(2):P122-129.
 40. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological

- therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. Mar 17 1999;281(11):991-999.
41. Lichstein KL, Riedel BW, Wilson NM, Lester KW, Aguillard RN. Relaxation and sleep compression for late-life insomnia: a placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. Apr 2001;69(2):227-239.
 42. Bastien CH, Morin CM, Ouellet MC, Blais FC, Bouchard S. Cognitive-behavioral therapy for insomnia: comparison of individual therapy, group therapy, and telephone consultations. *J Consult Clin Psychol*. Aug 2004;72(4):653-659.
 43. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallieres A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry*. Feb 2004;161(2):332-342.
 44. Simon GE, Heiligenstein JH, Grothaus L, Katon W, Revicki D. Should anxiety and insomnia influence antidepressant selection: a randomized comparison of fluoxetine and imipramine. *J Clin Psychiatry*. Feb 1998;59(2):49-55.
 45. Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry*. Oct 1999;60(10):668-676.
 46. Thase ME, Rush AJ, Manber R, et al. Differential effects of nefazodone and cognitive behavioral analysis system of psychotherapy on insomnia associated with chronic forms of major depression. *J Clin Psychiatry*. Jun 2002;63(6):493-500.
 47. Morawetz D. Insomnia and depression: which comes first? *Sleep Research Online*. 2003;5(2):77-81.
 48. Winokur A, DeMartinis NA, 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry*. Oct 2003;64(10):1224-1229.
 49. Benedetti F, Pontiggia A, Bernasconi A, Colombo C, Florita M, Smeraldi E. Lormetazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines. *Int Clin Psychopharmacol*. Sep 2004;19(5):311-317.
 50. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, et al. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry*. Feb 2006;67(2):196-203.

Table 1. Previous studies on psychotherapy for insomnia

Study ID	Study Type	Diagnosis	No. participants	Characteristics of participants	Interventions	Outcomes
Davies 1986 ³⁴	RCT	"Sleep maintenance insomnia" of at least 6 months' duration. Sleep maintenance insomnia was defined as WASO of at least 30 min. per night at least one night per week	34	Mean age: 58.6	1: Counter control therapy 2: wait-list control	Sleep diaries
Morin 1988 ³⁵	RCT	Sleep maintenance insomnia	24	Mean age: 67.1	1: Group CBT 2: Wait list	Sleep diaries, polysomnography
Milby 1993 ³⁶	RCT	Primary insomnia (without any other psychiatric disorders)	15	Mean age: 35 years (men) and 30.4 (women)	1: Triazolam plus BT 2: Triazolam plus sleep-related information	Sleep diaries
Nierenberg 1994 ³⁷	RCT	AD-associated insomnia (defined as sleep duration less than 75% of normal)	17	No prn hypnotics (patients with BZDs or neuroleptics that were ineffective as hypnotics were enrolled)	1: trazodone 50 mg 2: placebo	PSQI: improvement was defined as a change in total PSQI of 5 or more
King 1997 ³⁸	RCT	Insomnia reported as moderate sleep complaints	48	Older people living in the community	1: community-based exercise training 2: No treatment, waiting-list control	Sleep diaries, PSQI
McCurry 1998 ³⁹	RCT	Insomnia "endorsed at least one sleep problem" on a sleep problems screening questionnaire	36	Caregivers of those with dementia, who were at the mean age of 68.7	1: Group behavioural treatment (sleep hygiene, stimulus control, sleep compression, relaxation and education) 2: Individual behaviour treatment 3: Wait list	Sleep diaries, PSQI
Morin 1999a ⁴⁰	RCT	Chronic primary insomnia	78	Mean age: 65	1: CBT (stimulus control, sleep restriction, sleep hygiene and cognitive therapy) 2: temazepam 3: temazepam + CBT 4: placebo hypnotic	Sleep diaries, polysomnography, reports from bed partners
Lichstein 2001 ⁴¹	RCT	Insomnia judged following two weeks of self-report data using sleep diaries	83	Mean age: 68.1	1: Relaxation 2: Sleep compression 3: Placebo, defined as "quasi-desensitisation"	Sleep diaries
Bastien 2004 ⁴²	RCT	Chronic primary insomnia	45	Mean age: 47.8	1: Individual CBT 2: Group CBT 3: Telephone consultations 1: CBT in sleep clinics plus TAU 2: TAU	Sleep diaries, the Insomnia Severity Index, The Beliefs and Attitudes about Sleep Scale, BAL, BDI, PSQI, Epworth Sleepiness Scale, HADS, SF-36
Morgan 2004 ¹⁸	RCT	Chronic insomnia with long-term use of hypnotics	209	Mean age: 63.3 in clinic group and 67.7 in control group	1: medically supervised taper of BZD alone 2: supervised taper plus CBT 3: CBT alone	Sleep diaries, perceived self efficacy
Morin 2004 ⁴³	RCT	Insomnia	76	Mean age: 63.0 All of the participants took benzodiazepines at inclusion.	1: CBT 2: Zopiclone 3: Placebo	Polysomnography, sleep diaries
Sivertsen 2006 ¹⁷	RCT	Chronic primary insomnia	46	Mean age: 60.8		

Table 2. Previous studies on insomnia in patients with depression

Study ID	Study type	Diagnosis and inclusion criteria	No. of participants	Characteristics of participants	Interventions	Outcomes
Dashvevsky 1998 ¹⁹	Case series	DSM-IV "psychiatrically ill" including 54% of depression; "chronic insomnia" diagnosed without any formal criteria	48		Individual "behavioral treatment"	Sleep diaries: "subjective sleep related characteristics of daytime state adapted from Morin", sleep quality adapted from Morin; use of hypnotic medication
Simon 1998 ⁴⁴	RCT	Depression (not diagnosed with formal criteria)	336		1. Fluoxetine 2. Imipramine	HAMD-17; Insomnia (defined as 3 HAMD sleep items ≤ 3); SCL
Asnins 1999 ⁴⁵	RCT	DSM-IV MDD, dysthymia, minor depressive disorder; on SSRIs; HAMD ≤ 12 ; at least 3 nights a sleep latency of ≥ 30 mins or a total sleep time < 6.5 hrs and clinically significant sleep impairment	192		1. Placebo 2. Zolpidem	Sleep diary; VAS for daytime concentration, refreshed feelings and morning sleepiness; HAMD, CGI; SF-36; sleep related QOL questionnaire
Thase 2002 ⁴⁶	RCT	DSM-IV/DSM-III-R major depressive episode; HAMD-24 ≤ 20	597		1. Nefazodone 2. CBASP	$\geq 50\%$ reduction on 3 HAMD sleep items; HAMD-24; insomnia on the IDS-SR-30
Morawetz 2003 ⁴⁷	Case series	Participants were referred to the author but it seemed that no rigorous diagnostic criteria were applied.	86	Mean age 42	3. Nefazodone + CBASP Self-help CBT program at home for 6 weeks	No explicit outcome measures
Winkur 2003 ⁴⁸	RCT	DSM-IV MDD; HAMD-21 ≥ 18 ; 3 HAMD sleep items ≥ 4	22		1. Mirtazapine 2. Fluoxetine	HAMD total; 3 HAMD sleep items; polysomnography; CGI
Benedetti 2004 ⁴⁹	Cross over	Inpatients; DSM-IV major depressive episode without psychotic features	38		1. Placebo on day 1 2. Lormetazepam on day 2 3. Placebo on day 3	PSQI; Epworth sleepiness scale; Zung depression rating scale and VAS for depression; HAMD-21
Kaynak 2004 ¹⁶	Cross over		12		1. Trazodone 2. Placebo	PSQI, HAMD
Fava 2006 ¹⁰		DSM-IV MDD already on fluoxetine; TST ≤ 6.5 hrs; sleep latency ≥ 30 mins; WAS ≥ 46 mins; HAMD-14 (excluding sleep items) ≥ 14	645	HAMD mean: 22	1. Escitaloprone 2. Placebo	HAMD-17; CGI; Insomnia Severity Index; Sleep diaries
Kaneita 2006 ⁶⁰	Cross-sectional	CESD ≥ 16	24686			6 sleep questions
Taylor 2007 ³⁰	Case series	Self-report of insomnia for 6 months or longer; SOL longer than 30 minutes at least three nights a week; WASO longer than 30 minutes at least three nights a week; SCID-I major depressive episode during past 6 months	10	Mean age 36.7 years. Mean BDI score at the baseline was 14.	Six weekly 30- to 60-minute individual sessions of CBT-insomnia. No sleep active or psychotropic medications.	Sleep diaries, BDI
Manber 2007 ¹¹	RCT	DSM-IV-TR criteria for MDD. score ≥ 14 on the HRSD17, have sleep onset latency ≥ 30 minutes and/or wake after sleep onset ≥ 30 minutes ≥ 3 nights / week; and sleep ≥ 6.5 hours ≥ 3 times/week	25	9 men and 16 women; Mean ISI score at the baseline was 22	1. Escitalopram + CBT for insomnia (12 weeks, 7 sessions) 2. Escitalopram + attention placebo control	Insomnia Severity Index; HRSD; sleep diaries