

200935069A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

「地域における一般診療科と精神科の連携による  
うつ病患者/自殺ハイリスク者の発見と支援」

平成21年度 総括・分担 研究報告書

研究代表者 稲垣正俊

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総括研究報告書

地域における一般診療科と精神科の連携によるうつ病患者/自殺ハイリスク者の  
発見と支援

研究代表者：

稲垣正俊

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所自殺予防総合対策センター

分担研究者：

三島和夫 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理部

山田光彦 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神薬理研究部

石蔵文信 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

研究要旨 自殺総合対策大綱にも謳われているように、近年、かかりつけ医機能を担う内科等の身体科診療科においてうつ病患者を適切な治療に導入する役割が期待されつつある。しかし、近年の我が国の内科を受診する外来患者中におけるうつ病有病率および主治医によるうつ病認識率や治療実態は明らかでない。そこで、本研究は、地域における一般診療科と精神科の連携によるうつ病患者/自殺ハイリスク者の発見と支援に資する調査検討として、1) うつ病および自殺ハイリスク者のスクリーニング項目として不眠症状を用いることの妥当性に関する研究、2) 人口密集地域で効果的な自殺予防対策の開発・海外事例の詳細な検討、3) 内科外来における身体疾患治療とうつ病患者/自殺ハイリスク者の実態把握、4) 一般診療科医師の意見を反映した実践的な地域医療連携モデルの検討、の課題で研究を行った。

研究方法は、1) 大規模診療報酬データを用いて、日本の実地診療におけるうつ病患者に対する睡眠薬および抗うつ薬の処方動向を解析し、うつ病診療の際の不眠管理の重要性を明らかにすることを試みた。2) ニュージーランドは、近年、自殺予防戦略とその戦略に基づく活動計画を策定してきた。この自殺予防戦略および活動計画を詳細に検討することは、我が国の自殺対策活動計画を作成・実施するうえで参考となる。そこで、ニュージーランド自殺予防戦略を翻訳し紹介した。3) 一般医と精神科医の連携を目的としたG-Pネット活動による会員の

意識変化についてアンケート調査を行なった。4) 一般病院の内科外来において、うつ病の有病率、うつ病患者に対する主治医の精神障害の認識率を調査した。

以下にそれぞれの結果を示す。1) 大型健康保険組合加入者約 32 万人を元にした解析の結果、3 ヶ月推定処方率は、睡眠薬 3.7%、抗うつ薬 2.0%であった。気分障害患者のうち、睡眠薬処方患者の 34.7%、抗うつ薬処方患者の 41.9% が両薬剤を併用していた。また、かなりの睡眠薬および抗うつ薬がメンタルヘルスの専門医以外から処方されている実態が明らかになった。2) ニューージーランド自殺予防戦略と活動計画では、エビデンスに基づき活動内容を決定し、実施責任組織を決め、期間、評価法を予め決めることで、実施可能性を高め効果を上げる工夫がなされていた。3) 一般医と精神科医の交流はある程度進んで、一般医の精神疾患へ対応はやや積極的になったようではあるが、まだ十分とは言えないという結果であった。4) 内科外来においてうつ病の頻度は高いが、見逃されており、単なる不眠として対応されていた。

これらの結果から、内科等の一般身体科と精神科の連携の必要性が再確認された。更に、不眠とのみ診断されている患者のうつ病症状をスクリーニングすることで、見逃されているうつ病患者を適切な治療に導入できる可能性が示された。しかし、そのためには、少なくとも一般身体科においてうつ病をスクリーニング、モニタリングする必要がある、一般身体科医のうつ病に対する態度を変えていく介入が必要であろう。また、引き続き、一般身体科と精神科との連携を深める必要性が示された。

#### A. 研究目的

我が国の自殺者数は年間 3 万人を超える高率で横ばい状態が続いている。我が国で行われたほとんどの地域介入研究は対象が地方郡部の自殺多発地帯に限定されていたため、都市部においても、地方郡部で試みられてきた地域介入方法が有効に機能するか不明である。一方、高齢自殺既遂者や自殺死亡急増が観察された中高年自殺既遂者の多くは、様々な愁訴により自殺前に一般診療科を受診してい

ると言われている。一般診療科医師が診療場面で、自殺の危険の高い人を発見し、働きかけ、専門家へ紹介することができれば、自殺予防にとって重要な一歩となる。

本研究班では、うつ病患者等の自殺ハイリスク者に適切なサポートを早期に提供することを可能とするために、一般診療科医師の意見を反映した、現場で広く活用され得るセイフティーネット機能としての「実践的な地域医療連携モデル」

の提案に必要な情報、資材の提供を自殺予防総合対策センターと密接に連携して行うことを目的とした。このモデルは、地方郡部ではもちろんであるが、精神症状の治療可能性について自覚することの少ない中高年男性や高齢者、都市部などの人口密集地域で効果的な自殺予防対策となるであろう。

諸外国では、自殺した人の 80~100% が生前に精神障害に罹患していたことが報告されている (WHO 資料, 2000)。逆に、自殺の生涯危険率は、うつ病、アルコール依存症、統合失調症などで高いことが知られている。一方、警視庁の発表によると、我が国の自殺の原因・動機の第 1 位は健康問題である。実際、自殺した人の 40~60% は自殺する以前の 1 ヶ月間に医師のもとを受診していたことが報告されているが、その多くは精神科医ではなく、一般診療科を受診していたことが明らかになっている (WHO 資料, 2000)。したがって、プライマリケアの場において一般診療科の医師がうつ病患者等の自殺ハイリスク者を早期に発見し、専門医等に紹介し、適切な治療や支援を早期に提供することは、自殺予防の重要な第一歩となる。

そこで、今年度、本研究では、1) うつ病及び自殺ハイリスク者のスクリーニング項目として不眠症状を用いることの妥当性に関する研究、2) 人口密集地域で効果的な自殺予防対策の開発・海外事例の詳細な検討、3) 内科外来における

身体疾患治療とうつ病患者/自殺ハイリスク者の実態把握、4) 一般診療科医師の意見を反映した実践的な地域医療連携モデルの検討、の課題で研究を行った。

## B. 研究方法

1) うつ病及び自殺ハイリスク者のスクリーニング項目として不眠症状を用いることの妥当性に関する研究：

大規模診療報酬データを用いて、日本の実地診療におけるうつ病患者に対する睡眠薬及び抗うつ薬の処方動向を解析することで、うつ病診療の際の不眠管理の重要性を明らかにすることを試みた。複数の大型健康保険組合加入者約 32 万人のうち、2005 年 4 月 1 日~6 月 30 日の 3 ヶ月間に医療機関を 1 回以上受診し、睡眠薬もしくは抗うつ薬のいずれかを処方された成人患者 6,892 名 (男性 3,700 名、女性 3,192 名、平均 43.9±12.4 歳) を抽出し、処方薬剤の種類と処方力価、処方科、ICD-10 の F3 病名の有無について調査・解析を行った。

2) 人口密集地域で効果的な自殺予防対策の開発・海外事例の詳細な検討：

ニュージーランドは、近年、自殺予防戦略とその戦略に基づく活動計画を策定してきた。このニュージーランドの自殺予防戦略および活動計画を詳細に検討することは、我が国の自殺対策活動計画を作成・実施するうえで参考となる。そこで、ニュージーランド政府の許可を得た

上で、ニュージーランド自殺予防戦略 2006-2016 を翻訳した。本年度は、さらにニュージーランド自殺予防活動計画 2008-2012 を翻訳するとともに、その内容について議論を行った。

### 3) 内科外来における身体疾患治療とうつ病患者/自殺ハイリスク者の実態把握：

これまでに本分担研究で実施した、G-P ネット会員を対象としたアンケート調査から、気分・不安障害に対する一般医と精神科医それぞれの役割についての認識に差が認められたため、一般医と精神科医の間で積極的にケースカンファレンスを行うなど、双方それぞれ治療に対する役割について共通の認識を持つ必要性が伺えた。この結果を G-P ネットにフィードバックした結果、研究会や勉強会が開催され、一般医が精神科へ紹介するための紹介状のフォーマット製作などが行なわれた。そこで、本年度は 3 年間の活動を通じて、G-P ネットの会員（一般医 236 名、精神科医 65 名）の意識がどう変化したのかのアンケート調査を行なった。

### 4) 一般診療科医師の意見を反映した実践的な地域医療連携モデルの検討：

地方郡部に位置する、精神科の設置されていない一般病院の内科外来において、うつ病の有病率、うつ病患者に対する主治医の精神障害の認識率および向精神薬の処方率を明らかにすることを目的とした。

2009 年 6 月の 6 日間、地方郡部に位置する病院内科外来において受診患者を連続的に調査した。うつ病の有無は自記式質問紙調査票である Patient Health Questionnaire (PHQ) を用いて評価した。主治医による患者の精神障害の認識はうつ病評価の結果をブラインドの状態で診察後に回答を得た。向精神薬の処方率は診察日後にカルテから調査した。対象者には書面および口頭で研究の内容を説明し同意を得た。本研究は国立精神・神経センターの倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1) うつ病及び自殺ハイリスク者のスクリーニング項目として不眠症状を用いることの妥当性に関する研究：

大型健康保険組合加入者約 32 万人を元にした解析の結果、3 ヶ月推定処方率は、睡眠薬 3.65%、抗うつ薬 2.01%であった。気分障害患者のうち、睡眠薬処方患者の 34.7%、抗うつ薬処方患者の 41.9%が両薬剤を併用していた。睡眠薬処方患者のうち、気分障害群では非気分障害群に比較して睡眠薬の処方力価が有意に高かった。また、かなりの睡眠薬及び抗うつ薬がメンタルヘルスの専門医以外から処方されている実態が明らかになった。

### 2) 人口密集地域で効果的な自殺予防対策の開発・海外事例の詳細な検討：

ニュージーランドが近年策定した自殺予防戦略と活動計画では、エビデンスに

基づき活動内容を決定し、実施責任組織を決め、期間、評価法を予め決めることで、実施可能性を高め効果を上げる工夫がなされていた。我が国の自殺総合対策大綱はいわば、エキスパートコンセンサスという形で形成されており、各項目の背景に有るエビデンスが詳細に記述されていないと言う点で、ニュージーランドの自殺予防戦略・活動計画と異なっている。

### 3) 内科外来における身体疾患治療とうつ病患者/自殺ハイリスク者の実態把握：

G-P ネット会員を対象としたアンケートの結果、44名（回答率14.6%）から回答を得た。33名が一般医、11名が精神科医であった。アンケートの結果から、一般医と精神科医の交流はある程度進んで、一般医の精神疾患へ対応はやや積極的になったようではあるが、保険診療上、紹介状に関して優遇処置がとられたものの、ほとんど利用されていないという結果であった。精神科へ紹介したときの一般医の治療方針もやや改善しているが、全般的にまだ十分とは言えない。

### 4) 一般診療科医師の意見を反映した実践的な地域医療連携モデルの検討：

地方郡部に位置する、精神科の設置されていない一般病院の内科外来において、うつ病の有病率、うつ病患者に対する主治医の精神障害の認識率および向精神薬の処方率調査の結果、コンタクトミス、

同意拒否、脱落は7.1%で対象者は312名であった。平均年齢は72.9歳であった。うつ病の有病率は8.7%、その他のうつ病を含めた全気分障害の有病率は16.7%であった。主治医は大うつ病患者の77.8%に対して何らかの精神障害があると認識していたが、気分障害と認識した割合は11.1%であり、半数以上を不眠と認識していた。大うつ病患者のうち、主治医から抗うつ薬が処方されていたのは7.4%であり、59.3%は抗不安薬・睡眠薬が処方されていた。40.7%は向精神薬が処方されていなかった。

### D. 考察

うつ病の早期発見において不眠症を同定すること、不眠に対して早期に適切な対処を行うことの臨床的重要性が示唆された。また、内科外来においてうつ病はまれな疾患ではないが、内科医師はうつ病という診断を積極的には行っておらず、不眠とのみ診断していることがわかった。また、一般診療科と精神科の連携の一つのモデルとして、例えば、ニュージーランドの自殺予防戦略と活動計画や、ヨーロッパで行われている Europe Alliance Against Depression 活動などの海外の先進的な自殺予防戦略・活動が医療制度の異なる我が国においても参考となることがわかった。

### E. 結論

内科等の一般身体科と精神科の連携の

必要性が再確認された。更に、不眠とのみ診断されている患者のうつ病症状をスクリーニングすることで、見逃されているうつ病患者を適切な治療に導入できる可能性が示された。しかし、そのためには、少なくとも一般身体科においてうつ病をスクリーニング、モニタリングする必要があり、一般身体科医のうつ病に対する態度を変えていく介入が必要であろう。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

##### 原著論文

1. Aritake-Okada S, Kaneita Y, Uchiyama M, Mishima K, Ohida T: Non-Pharmacological Self-Management of Sleep Among the Japanese General Population. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 5: 464-469, 2009.
2. Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K: Time estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. *Neurosci Res* 63: 115-121, 2009.
3. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Matsuura M, Takahashi K, Mishima K: Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep and Biological Rhythms* 7: 17-22, 2009.
4. Hida A, Kusanagi H, Satoh K, Kato T, Matsumoto Y, Echizenya M, Shimizu T, Higuchi S, Mishima K: Expression profiles of PERIOD1, 2, and 3 in peripheral blood mononuclear cells from older subjects. *Life Sci* 84: 33-37, 2009.
5. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Li L, Kaji T, Takahashi S, Konno M, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T: Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. *Psychiatry Res* 168: 57-66, 2009.
6. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related Problems and Use of Hypnotics in Inpatients of Acute Hospital Wards. (in press). *General Hospital Psychiatry*, 2010.
7. Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: Sleep deprivation

influences diurnal variation of human time perception with prefrontal activity change: a functional near-infrared spectroscopy study. PLoS One 5: e8395, 2010.

8. Ohtsuki T, Inagaki M, Oikawa Y, Saitoh A, Kurosawa M, Muramatsu K, Yamada M. Multiple barriers against successful care provision for depressed patients in general internal medicine in a Japanese rural hospital: a cross-sectional study. BMC Psychiatry 10(1): 30, 2010.
9. Kodaka M, Postuvan V, Inagaki M, Yamada M: A Systematic Review of Scales that Measure Attitudes toward Suicide. Int J Social Psychiatry, 2009 (in press).

#### 著書

1. Nishino S, Mishima K, Mignot E, Dement WC: Sedative-Hypnotics, Textbook of Psychopharmacology 4th edition. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Publishing Inc., 821-41, 2009.
2. 三島和夫: 血中ホルモン測定, 睡眠検査学の基礎と臨床. 松浦雅人. 東京, (株)新興医学出版社, 184-9, 2009a.

3. 三島和夫: 睡眠に関連したところとからだのしくみ, 介護福祉士養成テキスト 17 ところとかだらのしくみ. 長谷川和夫, 遠藤英俊. 東京, 建帛社, 133-49, 2009b.

#### 総説

1. 榎本みのり, 三島和夫: 現代社会における睡眠問題とその社会的影響. Pharma Medica 27: 21-25, 2009.
2. 田村美由紀, 樋口重和: 【特集/産業社会と睡眠】 [コラム] 2. 睡眠負債の脳機能イメージング. 睡眠医療 3: 383-386, 2009.
3. 三島和夫: 【特集/産業社会と睡眠】 特集にあたって. 睡眠医療 3: 331-332, 2009a.
4. 三島和夫: うつ病における併存不眠の治療管理. 精神医学 51: 635-647, 2009b.
5. 三島和夫, 阿部又一郎: 不眠症の病理・病態生理. 日本臨牀 67: 1483-1487, 2009.
6. 肥田昌子, 三島和夫: 特集 高齢者の睡眠障害 概日リズム睡眠障害. 睡眠医療 3: 7, 2009.
7. 有竹清夏, 三島和夫: 【睡眠障害・疲労とうつ】 慢性疲労症候群(CFS)と睡眠障害・疲労とうつ. 睡眠医療 3: 513-518, 2009.
8. 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺防止に向けての国の取り組み. 精神科治療学 24 (10) : 1289-1293, 2009.



9. 稲垣正俊, 三島和夫, 山田光彦: 精神疾患対策モデルからのアプローチ. 自殺予防と危機介入 28 (1): 10-14, 2009.
10. 山田光彦: 自殺予防 いま薬剤師だからできること. 精神科薬剤師ジャーナル P-CUBE 5: 1-2, 2009.
11. 石蔵文信: 自殺予防の地域自薦活動について 大阪での GP ネットの取り組みとその背景. 自殺予防と危機介入 29: 2-5, 2008.
12. 石蔵文信: ライフスタイルは心血管不全にどう関与するのか? ストレスと心血管不全 Life Style Medicine 12: 2008.
13. 石蔵文信: 心不全とうつ・不安障害. 睡眠医療 2(4): 413-416, 2008.
14. 石蔵文信: 男性更年期障害 医療における心理行動科学的アプローチ. 糖尿病・ホルモン疾患の患者と家族のために 内分泌糖尿病心理行動研究会編 232-237, (東京) 2008.
15. 石蔵文信: 高齢者のうつ病をめぐって 心疾患のある高齢者の抑うつ患者への対応. Geriatric Medicine (老年医学) 47: 1489-1491, 2009.
16. 石蔵文信: 現代日本の“こころ”と精神科医療の現状 専門医への紹介が必要とされる患者への対応 一般医と精神科医の連携の必要性. 月刊保団連 1015: 11-16, 2009.
1. 榎本みのり, 古田 光, 肥田昌子, 有竹清夏, 北村真吾, 渡邊真紀子, 田村美由紀, 樋口重和, 筒井孝子, 大冨賀政昭, 兼板佳孝, 三島和夫: 診療報酬データに基づく睡眠薬の処方実態に関する横断的および縦断的調査, in 第6回アジア睡眠学会・日本睡眠学会第34会定期学術集会・第16回日本時間生物学会学術大会合同大会, 大阪, 2009年10月.
2. 榎本みのり, 北村真吾, 古田光, 草薙宏明, 兼板佳孝, 三島和夫: 日本における向精神薬の処方実態 -3年間の縦断解析から-, in 第5回関東睡眠懇話会, 東京, 2010.2.27, 2010年2月.
3. 話会, 東京, 2010.2.27, 2010年2月.
4. 古田光, 榎本みのり, 草薙宏明, 安部俊一郎, 梶達彦, 三島和夫: 不眠・抑うつ患者の受療行動と向精神薬の服用実態に関する調査, in 第105回日本精神神経学会学術大会, 神戸, 2009.8.21-23, 2009年8月.
5. 古田光, 榎本みのり, 草薙宏明, 阿部俊一郎, 梶達彦, 肥田昌子, 有竹清夏, 筒井孝子, 大冨賀政昭, 兼板佳孝, 三島和夫: 診療報酬に基づく日本における睡眠薬・抗うつ薬の処方実態に関するデータ, in 第6回アジア睡眠学会・日本睡眠学会第34会定期学術集会・第16回日本時間生物学会学術大会合同大会, 大阪, 2009年10月.
6. 三島和夫: 【セミナー】不眠とうつ

学会発表

病の接点, in 第4回日本睡眠学会・生涯教育セミナー, 東京, 2009年8月.

7. 三島和夫: 【教育講演】“うつ”と不眠 -その病態と治療に関する話題-, in 富士市医師会講演会, 富士市, 2009年11月.
8. 山田光彦: 自殺の予防 いま、薬剤師だからできること. 第3回精神科専門薬剤師セミナー (2009.4.29, 東京)
9. 山田光彦: 自殺未遂者支援を効果的に実施するためには. 第3回自殺総合対策企画研修 (2009.8.25, 東京)
10. 及川雄悦、稲垣正俊、黒澤美枝、大

槻露華、村松公美子、斉藤顕宜、山田光彦. まごころ病院内科外来におけるうつ病有病率と主治医によるうつ病認識率. 地域医療研究会「秋季集会」. 盛岡. 平成21年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

うつ病及び自殺ハイリスク者のスクリーニング項目として不眠症状を用いること  
の妥当性に関する研究

分担研究者 三島和夫

研究協力者 古田光、榎本みのり、北村真吾

国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部

研究要旨 大規模診療報酬データを用いて、日本の実地診療におけるうつ病患者に対する睡眠薬及び抗うつ薬の処方動向を解析することで、うつ病診療の際の不眠管理の重要性を明らかにすることを試みた。複数の大型健康保険組合加入者約32万人のうち、2005年4月1日～6月30日の3ヶ月間に医療機関を1回以上受診し、睡眠薬もしくは抗うつ薬のいずれかを処方された成人患者6,892名（男性3,700名、女性3,192名、平均43.9±12.4歳）を抽出し、処方薬剤の種類と処方力価、処方科、ICD-10のF3病名の有無について調査・解析を行った。3ヶ月推定処方率は、睡眠薬3.65%、抗うつ薬2.01%であった。気分障害患者のうち、睡眠薬処方患者の34.7%、抗うつ薬処方患者の41.9%が両薬剤を併用していた。睡眠薬処方患者のうち、気分障害群では非気分障害群に比較して睡眠薬の処方力価が有意に高かった。また、かなりの睡眠薬及び抗うつ薬がメンタルヘルスの専門医以外から処方されている実態が明らかになった。今回の知見はうつ病の早期発見において不眠症を同定すること、不眠に対して早期に適切な対処を行うことの臨床的重要性を強く示唆している。

A. 研究目的

うつ病の有病率は非常に高く、過去の疫学調査では12ヶ月有病率が3～5%、生涯有病率が3～20%と試算されている。また一般的にうつ病の罹患期間は長期にわたり、臨床的にも社会経済的にも甚大な影響をもたらす。うつ病患者の生活機能やwell-beingは著しく障害され、心肺

疾患、関節炎、高血圧、糖尿病のような慢性的身体疾患を抱える患者と同等かそれ以上の社会機能の低下が認められるという。そのため、WHO (World health organization) による Disability-adjusted life-year (DALY) 指標では、2030年にはうつ病は生活者に健康面での多大な負担を強いる第一位の疾患になる

と推定されている。

不眠はうつ病患者で最も高頻度に認められる症状の一つである。不眠は、DSM-IV-TR (Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, Text Revision) で定義されたうつ病エピソードの 9 つのクライテリアの一つを占め、病相期にあるうつ病患者の 80~90%、外来通院中のうつ病患者の 40%~60%に認められる。逆に、不眠を呈している一般住民の約 20~30%が大うつ病を含む気分障害圏に該当するとされる。

不眠が単なるうつ症状の一つであるとすれば、うつ病エピソードの終了とともに不眠も消褪することが期待されるが、実際にはその多くが治療抵抗性である。実際、不眠は薬物療法を受けた大うつ病患者における最も一般的な残遺症状の一つである。Nierenberg らは 215 人の大うつ病患者を対象にした fluoxetine の薬効試験の中で、寛解が得られた患者ですら 80%以上が 1 つ以上の残遺症状を有し、その中で最も頻度が高かったのが不眠であると報告した。また、うつ病の寛解期における不眠の残遺率は、認知行動療法および抗うつ薬による薬物療法との間で差異はなく、ともに約半数の患者で認められたと報告されている。

不眠とうつ病との間の病態生理学的な緊密性を指摘する報告もある。うつ病患者では、睡眠効率の低下、徐波睡眠の減少、レム睡眠潜時の短縮、レム睡眠活動

の亢進などの睡眠特性の変化が認められ、これらの睡眠パラメータの変化とうつ症状の重症度との間に相関が認められる。また、うつ病患者における不眠の遷延や睡眠感の悪化、徐波睡眠量、レム睡眠活動などの主観的及び客観的睡眠パラメータの異常が薬物療法への治療抵抗性やうつ病エピソードの再発など臨床予後を予測する因子となることが報告されている。これらの知見はうつ病診療における不眠治療のあり方に重要な示唆をもたらしている。2005 年に報告された NIH Consensus Statement では、うつ病患者で認められる不眠を‘二次性不眠症’ではなく‘併存する不眠症’として捉え、病初期から積極的に治療介入すべき併発疾患であると指摘している。実際、Fava らは、大うつ病の治療開始後の少なくとも 8 週目までの治療初期における fluoxetine と eszopiclone の併用療法が、fluoxetine 単剤療法に比較して、うつ症状の改善を優位に早くまた強く促進すること偽薬対照無作為化臨床試験で示した。

これらの先行研究で示されたうつ病診療における不眠治療に関する臨床的示唆は、精神科医もしくは睡眠医療専門医によって行われた小規模から中規模のサンプルサイズの患者群を対象とした連続例研究や RCT で示されてきた。しかしながら、一般医を含めた実地診療におけるうつ病及び不眠の治療実態、特に医師による抗うつ薬及び睡眠薬の処方行動に関する大規模な疫学調査はこれまでに行われ

ていない。本研究では、日本の保険診療で行われているうつ病及び不眠治療の実態と、その背景要因を明らかにするため、計 30 万人を超える加入者を有する健康保険組合から診療報酬データの提供を受け、抗うつ薬及び睡眠薬の処方頻度と処方力価、及び併用率を調査した。

## B. 研究方法

調査対象者の内訳を Table. 1 に示した。本研究では、複数の健康保険組合に加入している勤労者及びその家族、計 318,904 名の中から、20～74 歳の 215,988 人（成人加入者）を抽出した。2005 年 4 月 1 日～6 月 30 日の 3 ヶ月間に医療機関を 1 回以上受診した成人患者 109,844 名の診療報酬データを匿名化した上で解析に用いた。抗うつ薬もしくは睡眠薬のいずれかを処方された患者を抽出し、年齢、性別、4～6 月の各月における処方薬剤名及び総処方量、ICD-10 (the International Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10) による F3 病名の有無、処方された診療科を調べた。患者の匿名化と診療報酬データの抽出は株式会社日本医療データセンターにより行われ、国立精神・神経センター向けに固有 ID を割り振られて供出された。患者が期間内に複数回受診した場合でも、診療報酬データはすべて同一 ID でリンケージされ、すべて統合した後に解析に供した。本研究は、国立精神・神経センター倫理委員会の承

認を得て行われた。

### i. 解析対象薬剤

調査対象薬剤は、調査時点において日本国内で保険調剤が可能な睡眠薬及び抗うつ薬とした。調査対象となった睡眠薬及び抗うつ薬の一般名、2010 年度版 ATC (The Anatomical Therapeutic Chemical) 分類のコード名を Table. 2&3 に示した。日本では Etizolam は抗不安薬及び睡眠薬の両用途に頻用されるため、眠前に処方された場合のみ睡眠薬として扱った。また、Sulpiride は抗うつ薬及び抗精神病薬の両用途に用いられるため、一日の総処方量が 300 mg 未満の場合に抗うつ薬として扱った。睡眠薬のうち、benzodiazepine 系及び非 benzodiazepine 系睡眠薬については消失半減期に従って、超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型及び長時間作用型に分類した。

### ii. 睡眠薬及び抗うつ薬の処方率

本患者コホートにおける 5 歳階級・男女別の睡眠薬及び抗うつ薬の処方頻度を、2005 年の国勢調査・年齢別人口データ (5 歳階級) で調整することで、日本の一般成人人口 (20～74 歳) における睡眠薬及び抗うつ薬の 3 ヶ月推定処方率を算出した。

### iii. 処方力価

個々の患者に対して処方された睡眠薬及び抗うつ薬の 1 日当たりの処方力価 (以下、処方力価) を次の方法で算出し

た：各薬剤の 3 ヶ月間の総処方量を、Table. 2&3 に示した各薬剤固有の力価を用いてそれぞれ等価換算した。各薬剤の等価換算値は、既報の論文データを参考にして日本国内のエキスパートが決定した値を元にして設定した。睡眠薬は flunitrazepam 換算、抗うつ薬は imipramine 換算で表記した。同一患者が 3 ヶ月間に処方された睡眠薬及び抗うつ薬の力価を総計し、90 で除したものをそれぞれ睡眠薬及び抗うつ薬の 1 日処方力価とした。

#### iv. 処方診療科

処方診療科は、それぞれの向精神薬が処方された医療施設の診療科名をもとに、精神科・心療内科と、それ以外の一般身体科の二群に分類した。

#### v. 睡眠薬と抗うつ薬の併用実態とその臨床的背景

抗うつ薬と睡眠薬の併用実態とその背景因子を解析する目的で、以下の 6 群を設定した (図 1)。

G1 群：F3 病名を有し、かつ、対象期間に抗うつ薬を処方されているが睡眠薬を処方されていない群 (不眠を伴わない気分障害群)

G2 群：F3 病名を有し、かつ、対象期間に抗うつ薬及び睡眠薬を処方されている群 (不眠を伴う気分障害群)

G3 群：F3 病名を有し、かつ、対象期間に睡眠薬を処方されているが抗うつ薬を処方されていない群 (不眠が残遺する気分障害群)

G4 群：F3 病名がなく、かつ、対象期間に抗うつ薬を処方されているが睡眠薬を処方されていない群 (気分障害以外の抗うつ薬服用群)

G5 群：F3 病名がなく、かつ、対象期間に睡眠薬を処方されているが抗うつ薬を処方されていない群 (不眠症群)

Gx 群：F3 病名がなく、かつ、対象期間に睡眠薬及び抗うつ薬を処方されている群 (その他の群)

G1~G5 の 5 群を対象として以下の解析を行った。

A) 睡眠薬を処方されている 3 群 (G2 群、G3 群及び G5 群) における、睡眠薬の 5 歳階級別の 1 日処方力価

B) 抗うつ薬を処方されている 3 群 (G1 群、G2 群、G4 群) における、抗うつ薬の 5 歳階級別の 1 日処方力価

C) G2 群における、睡眠薬処方力価 (flunitrazepam 換算 1mg 階級) 別の抗うつ薬処方力価

D) G2 群における、抗うつ薬処方力価 (imipramine 換算 50mg 階級) 別の睡眠薬処方力価

E) 睡眠薬を処方されている 3 群 (G2 群、G3 群及び G5 群) における、睡眠薬作用時間サブタイプでの処方パターン

F) 睡眠薬を処方されている 3 群 (G2 群、G3 群及び G5 群) における睡眠薬の処方診療科および診療科別の 1 日平均処方力価

G) 抗うつ薬を処方されている 3 群 (G1 群、

G2 群、G4 群) における抗うつ薬の処方診療科および診療科別の 1 日平均処方力価

#### vi. 統計解析

睡眠薬及び抗うつ薬の処方率の性差、睡眠薬サブタイプ（超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型及び長時間作用型）の処方頻度の偏りの検定には  $\chi^2$  検定を用いた。各 G 群における 5 歳階級別の睡眠薬及び抗うつ薬の処方力価の比較には 2 元配置分散分析（群 x 年齢階級）を用い、その後の平均処方力価の群間多重比較には 1 元配置分散分析及び Bonferonni のポストホック解析を用いた。G2 群における睡眠薬（抗うつ薬）処方力価別の抗うつ薬（睡眠薬）処方力価の変動の解析には 1 元配置分散分析及び Bonferonni のポストホック解析を用いた。各 G 群における診療科別の睡眠薬及び抗うつ薬の処方力価の比較には 2 元配置分散分析（群 x 診療科）を用い、その後の平均処方力価の群間多重比較には 1 元配置分散分析及び Bonferonni のポストホック解析を用いた。解析値は平均値 ± 標準誤差（SEM）で示した。有意確率は調整済み p 値で表記し、 $p < 0.05$  を統計的有意とした。統計解析には SPSS version 11.5J (SPSS Inc.) を用いた。

### C. 研究結果

#### i. 抽出された患者の特性

本研究で解析対象として抽出された患者の内訳を Table. 1 に示した。2005 年 4

月 1 日～6 月 30 日の 3 ヶ月間の受診患者者の中から、抗うつ薬もしくは睡眠薬のいずれかを 1 回以上処方された成人患者 6,892 人（男 3,700 人、女 3,192 人、平均年齢  $43.9 \pm 12.4$  歳）が抽出された。そのうち、睡眠薬及び抗うつ薬を処方された患者はそれぞれ 4,782 人、3,944 人であった。

#### ii. 睡眠薬及び抗うつ薬の処方率

20 歳から 74 歳までの加入者における、睡眠薬及び抗うつ薬の処方頻度は、それぞれ 2.21%、及び 1.83% であった。2005 年の国勢調査・年齢別人口データで調整した日本の一般人口における睡眠薬及び抗うつ薬の 3 ヶ月推定処方率はそれぞれ 3.65%、及び 2.01% であった。男女別の睡眠薬の 3 ヶ月推定処方率はそれぞれ 1.95%、及び 2.61% であり、女性に対する処方率が有意に高かった ( $\chi^2=105.524$ ,  $P < 0.01$ )。一方、男女別の抗うつ薬の 3 ヶ月推定処方率はそれぞれ 1.78%、及び 1.90% であり、女性に対する処方率が有意に高かった ( $\chi^2=4.566$ ,  $P=0.03$ )。

#### iii. 睡眠薬と抗うつ薬の併用実態

抽出された G1 群、G2 群、G3 群、G4 群、G5 群はそれぞれ、1,652 人、1,646 人、321 人、458 人及び 2,627 人であり、20 歳から 74 歳までの加入者に占める割合はそれぞれ、0.76%、0.76%、0.15%、0.21% 及び 1.22% であった。気分障害患者（F3 病名有り）のうち、睡眠薬を処方されている患者の 34.4%、抗うつ薬を処方されている患者の 41.7% が両薬剤を併用して

いた (G2 群)。

#### iv. 睡眠薬及び抗うつ薬の処方力価

図 2 に睡眠薬を服用している 3 群 (G2 群、G3 群及び G5 群) における、5 歳階級別の睡眠薬処方力価を示した。2 元配置分散分析 (群 x 5 歳階級) の結果、3 群間において睡眠薬の処方力価について有意な主効果が認められた ( $F(2, 4564)=223.699, P<0.01$ )。G2 群、G3 群及び G5 群における睡眠薬の平均処方力価はそれぞれ  $1.26\pm 0.03\text{mg}$  (95%CI: 1.20-1.33)、 $1.38\pm 0.09\text{mg}$  (95%CI: 1.19-1.56)、及び  $0.52\pm 0.01\text{mg}$  (95%CI: 0.49-0.55) であり、多重比較の結果、G2 群及び G3 群では G5 群に比較して睡眠薬の処方力価が有意に高かった ( $P<0.01$ )。

図 3 に抗うつ薬を服用している 3 群 (G1 群、G2 群及び G4 群) における、5 歳階級別の抗うつ薬処方力価を示した。2 元配置分散分析 (群 x 5 歳階級) の結果、3 群間において抗うつ薬の処方力価について有意な主効果が認められた ( $F(2, 4564)=223.699, P<0.01$ )。G1 群、G2 群及び G4 群における抗うつ薬の平均処方力価はそれぞれ  $62.7\pm 1.6\text{mg}$  (95%CI: 59.6-65.8mg)、 $90.9\pm 2.1\text{mg}$  (95%CI: 86.8-95.1mg) 及び  $36.9\pm 1.7\text{mg}$  (95%CI: 33.5-40.3mg) であり、多重比較の結果、G2 群、G1 群、G4 群の順に抗うつ薬の処方力価が高かった ( $P<0.01$ )。

#### v. 睡眠薬及び抗うつ薬の処方力価の相互関係

図 4a に G2 群における睡眠薬処方力価

(flunitrazepam 換算 1mg 階級) 別の抗うつ薬処方力価を G1 群の抗うつ薬処方力価と併せて示した。1 元配置分散分析の結果、G2 群では睡眠薬の処方力価が高くなるのと並行して抗うつ薬の処方力価が有意に高くなった ( $F(5, 3292)=79.310, P<0.01$ )。

図 4b に G2 群における抗うつ薬処方力価 (imipramine 換算 50mg 階級) 別の睡眠薬処方力価を G5 群の睡眠薬処方力価と併せて示した。1 元配置分散分析の結果、G2 群では抗うつ薬の処方力価が高くなるのと並行して睡眠薬の処方力価が有意に高くなった ( $F(6, 4266)=154.225, P<0.01$ )。

#### vi. 睡眠薬の作用時間別処方頻度

図 5 に G2 群、G3 群及び G5 群における消失半減期別の睡眠薬サブタイプ (超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型及び長時間作用型) の処方頻度を示した。G2 群、G3 群及び G5 群の間には処方された睡眠薬サブタイプの頻度に有意な偏りが認められた ( $\chi^2=553.805, P<0.01$ )。G5 群に対して処方された睡眠薬の中で、超短時間作用型睡眠薬は 46.0%、短時間作用型睡眠薬は 34.5% を占め、中間作用型及び長時間作用型は合わせて 19.5% を占めるに過ぎなかった。一方、G2 群及び G3 群では、超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型睡眠薬の占める割合が近似していた。

#### vii. 睡眠薬及び抗うつ薬の処方診療科

図 6 に睡眠薬及び抗うつ薬の処方診療科を示した。睡眠薬の処方件数全体の



64.6%は一般身体科で処方されていた。非気分障害圏のG5群における睡眠薬の処方件数に占める一般身体科での処方割合は90.6%と高かった一方、気分障害圏のG2群、G3群では逆に精神科神経科・心療内科での処方割合がそれぞれ72.4%、53.4%を占めた。一方、抗うつ薬の処方件数全体の35.4%が一般身体科で処方されていた。気分障害圏のG1群とG2群における抗うつ薬の処方件数に占める精神科神経科・心療内科での処方割合は68.0%、72.4%と高かった一方、非気分障害圏のG4群では逆に一般身体科での処方割合が68.8%を占めた。

#### viii. 睡眠薬及び抗うつ薬の診療科別処方力価

図7に睡眠薬及び抗うつ薬の診療科別処方力価を示した。2元配置分散分析(群 x 診療科)の結果、睡眠薬の平均処方力価について処方診療科間で有意な主効果がみられた( $F(1, 2348)=65.395, P<0.01$ )。多重比較の結果、G2群、G3群及びG5群のいずれにおいても精神科神経科・心療内科での処方力価が高かった( $P<0.01$ )。抗うつ薬の平均処方力価についても同様に処方診療科間で有意な主効果がみられた( $F(1, 1995)=34.968, P<0.01$ )。多重比較の結果、G1群、G2群及びG4群のいずれにおいても精神科神経科・心療内科での処方力価が高かった( $P<0.01$ 、G4群のみ $P<0.05$ )。

#### D. 考察

本研究では、約32万人が加入する健康保険組合から入手した診療報酬データを用いて、睡眠薬および抗うつ薬の処方率及び処方力価、両薬剤の併用率、気分障害患者に対する睡眠薬の消失半減期別の処方頻度などを解析することで、日本の実地診療における不眠及びうつ病治療の動向を明らかにすることを試みた。

本研究で対象となった大規模患者コホート集団から算出された睡眠薬の3ヶ月推定処方率は3.65%であった。睡眠薬の処方率は女性で高かったが(1.95% vs. 2.61%)、これは不眠症の有病率が女性で高いという先行疫学研究の結果に合致している。Doiらが2000年に行った1,871人の成人日本人を対象にした調査では「過去1ヵ月間に、週3回以上眠るために何らかの薬を用いている」者の頻度は男性で3.5%、女性で5.4%であった。2000年に行われたより大規模な16,804人以上を対象とした保健福祉動向調査においても、「過去1ヵ月間に、眠るために何らかの薬を用いている」者の頻度が男性で4.3%、女性で5.9%であった。ただし、この研究報告における調査対象薬剤には、睡眠薬のほか、鎮静作用のある抗うつ薬や抗精神病薬、OTC、ハーブ類なども含まれている。Kassamらは、2002年にカナダ在住の18歳以上の約3万5千人を対象として実施されたCanadian Community Health Surveyでのデータを用いて、ATCコードに準じた

benzodiazepine 系催眠・鎮静系薬物の男性及び女性成人での調査時点での服用頻度 (current use) を調査し、それぞれ 2.5%及び 4.2%であったと報告している。処方率は対象薬剤と調査組み入れ期間に大きく依存するため、サンプリング方法の異なる研究報告間で比較することは難しいが、本研究で得られた 3 ヶ月推定処方率はこれら既報値と近似していた。

一方、抗うつ薬の 3 ヶ月推定処方率は 2.01%であった。男女別では女性の方が抗うつ薬の処方率が高かった (1.78% vs. 1.90%)。これは、日本人におけるうつ病有病率は女性で高いという先行疫学研究の結果に合致している。抗うつ薬の使用量は先進諸国で顕著に増加している。欧米での成人人口の 8~10%が少なくとも過去 1 年間に抗うつ薬を服用していると報告されている。日本と同じアジア圏の先進国である台湾では、抗うつ薬の処方率が 2.2~4.4%と日本と近似していることが知られている。日本では、上市されているセロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) などの新規の抗うつ薬の種類が欧米に比較して少ないこと、精神科受診に対するスティグマが強いなど文化的な背景により、抗うつ薬の処方率が欧米での既報値より低い水準に止まっているものと推測される。

本研究では、日本の実地診療におけるうつ病患者に対する睡眠薬の処方動向に関する幾つかの特徴が明らかになった。

1) 今回調査対象となった患者コホート集団では、睡眠薬を処方されている患者の約 3 割が抗うつ薬を併用し、抗うつ薬を処方されている患者の約 4 割が睡眠薬を併用していることが明らかになった。本研究で得られた診療報酬データでは、これら薬剤が入院診療及び外来診療のいずれで処方されたのか区別できなかったが、うつ病における不眠の出現率が病相期で 80~90%、外来通院期で 40%~60%であるとの報告を勘案すると、抗うつ薬服用患者における睡眠薬の使用頻度は有症状率に比較して低い水準に止まっている印象がある。

2) うつ病患者に対する睡眠薬の消失半減期別の選択に特色が認められた。G5 群 (不眠症群) では、約 9 割の患者が超短時間作用型及び短時間作用型を処方されていたのに対して、睡眠薬を服用している気分障害群 (G2、G3 群) では抗うつ薬の服用の有無にかかわらず中間作用型の処方比率が顕著に高かった。従来、うつ病では早朝覚醒が特徴的とされてきたが、近年の調査では、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒の頻度に大きな差は認められないとされており、今回の研究で観察された実地診療での薬剤選択もそれに合致していた。

3) 本研究では、睡眠薬及び抗うつ薬の処方力価の解析から、不眠とうつ病の重症度の相関関係を示唆するデータが得られた。G2、G3 群 (不眠を伴う気分障害群) での睡眠薬の処方力価は、G5 群 (不

眠症群)に比較して有意に高いことが明らかになった。また、G2群ではG1群(不眠のない気分障害群)に比較して抗うつ薬の処方力価が有意に高いことが明らかになった。これらの知見は、不眠症状が併存する気分障害群がうつ症状、不眠症状ともに臨床的により重症であることを間接的に示している。さらに、G2群では、睡眠薬(抗うつ薬)の処方力価が高いほど抗うつ薬(睡眠薬)の処方力価が高いという相互関係性が認められた。G2群では、睡眠薬の一日当たり処方力価が日本人における最少推奨用量である1mgを下回っている少量服用群では、抗うつ薬の処方力価はG1群(不眠のない気分障害群)とほぼ同等であった(図4a)。逆に、抗うつ薬の一日当たり処方力価が日本人における推奨維持用量である75mg~150mgを超える患者層では1.5mg以上の高用量の睡眠薬を服用しており、G5群での睡眠薬処方力価である0.52mgを大きく上回っていた(図4b)。これらの知見は、強度の不眠がうつ病の重症度や治療抵抗性と相関するという従来の知見を支持している。

抗うつ薬を用いた薬物療法の進展にもかかわらず、うつ病の臨床的な予後は決して良好ではない。多くの患者はうつ病エピソードから脱した後も残遺症状を抱え、そのこと自体が再燃および再発リスクを増大させることが多くの研究から明らかにされている。大うつ病患者における残遺症状の中でも、不眠は最も頻度の

高い症状の一つである。また、持続する不眠はうつ病の前駆症状として重要であり、またうつ病や自殺の発現リスクを高めることが示唆されている。逆に、不眠の改善や発病早期における不眠治療がうつ病の発症予防や速やかなうつ症状の改善に寄与することも明らかにされている。

今回の研究は横断的調査であり、不眠が併存し、より高用量の睡眠薬を用いる必要のある患者の臨床的予後、例えば抗うつ薬に対する治療抵抗性や再発を予測するものではない。しかしながら、上記の先行研究からも明示されるように、本研究で得られた知見は、うつ病診療を行う際に不眠の重症度や治療反応性を評価することの重要性を間接的ながら示唆している。

また、今回の知見は、実地診療で行われている睡眠薬及び抗うつ薬の処方動向を反映する大規模な診療報酬データから導き出されたことに臨床的意義がある。今回の患者コホート集団では、睡眠薬の約6割、抗うつ薬の約4割が一般身体科で処方されていることが明らかになった。中でも、気分障害患者への睡眠薬処方箋の3割、気分障害患者への抗うつ薬処方箋の3割が一般身体科から発行されていた。すなわち、不眠症及び気分障害患者の治療の相当部分が精神疾患を専門としていない一般医のもとで行われていることが示された。一方で、一般身体科ではいずれの気分障害群、不眠群に対しても睡眠薬及び抗うつ薬の処方力価が低い水

準で止まっていた。今後は、一般身体科における実地診療において、不眠に併存するうつ病の鑑別が適切になされているか、うつ病患者における薬物療法が十分に行われているか検証する必要がある。

#### E. 結論

本研究では、大規模な診療報酬データの解析により、気分障害患者に対する睡眠薬及び抗うつ薬の処方実態を明らかにした。今回の知見はうつ病に併存する不眠症の評価を行うことの臨床的重要性を強く示唆している。今後は、治療抵抗性の不眠症状を有するうつ病患者の臨床転帰を調査し、不眠症状を早期に同定して、適切な対処を行うことがうつ病診療に果たす意義を明らかにする必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

##### 原著論文

1. Aritake-Okada S, Kaneita Y, Uchiyama M, Mishima K, Ohida T: Non-Pharmacological Self-Management of Sleep Among the Japanese General Population. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 5: 464-9, 2009.
2. Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K,

Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K: Time estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. *Neurosci Res* 63: 115-21, 2009.

3. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Matsuura M, Takahashi K, Mishima K: Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep and Biological Rhythms* 7: 17-22, 2009.
4. Hida A, Kusanagi H, Satoh K, Kato T, Matsumoto Y, Echizenya M, Shimizu T, Higuchi S, Mishima K: Expression profiles of PERIOD1, 2, and 3 in peripheral blood mononuclear cells from older subjects. *Life Sci* 84: 33-7, 2009.
5. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Li L, Kaji T, Takahashi S, Konno M, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T: Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. *Psychiatry Res* 168: 57-66, 2009.
6. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related Problems and Use