

- 会, 岩手, 2008. 4. 18-19.
80. 小高真美, ヴィタ・ポシュトヴァン, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺に対する態度を測定する尺度の系統的レビュー. 第32回日本自殺予防学会 総会, 岩手, 2008. 4. 18-19.
81. 大内幸恵, 米本直裕, 渡辺恭江, 田島美幸, 稲垣正俊, 山田光彦: マスメディアの自殺報道と実際の自殺行動との関連. 第32回日本自殺予防学会 総会, 岩手, 2008. 4. 18-19.
82. 米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山田光彦: 臨床試験データベースに登録された自殺予防およびその関連領域の研究. 第32回日本自殺予防学会 総会, 岩手, 2008. 4. 18-19.
83. 平安良雄, 山田光彦: 自殺総合対策大綱にみる精神医学の重要性とその役割. 第27回日本社会精神医学会シンポジウム, 福岡, 2008. 2. 28-29.
84. 山田光彦: 特別講演「自殺の現状と対策～いま薬剤師だからできること」. 東京都病院薬剤師会 精神科領域小委員会研究会, 東京, 2008. 2. 7.
85. Yamada M, Inagaki M, Yonemoto A, Ouchi Y, Watanabe K, Takahashi K: Japanese Multimodal Intervention Trials for Suicide Prevention, J-MISP. XXIV World Congress International Association for Suicide Prevention, Killarney Ireland, 2007. 8. 28-9. 1.
86. 山田光彦: 自殺の現状とその対策「未  
来に向けて」. 第29回日本中毒学会 総会・学術集会シンポジウム, 東京, 2007. 7. 27-28.
87. 山田光彦: 自殺総合対策大綱における精神科医療の重要性について. 日本精神科病院協会 講演, 東京, 2007. 7. 13.
88. 山田光彦: 中高年の心の健康. 第4回明治薬科大学オープン・リサーチ・センター公開講座, 東京, 2007. 7. 7.
89. 山田光彦: 精神科概論. 人事院事務総局職員福祉局 講演, 東京, 2007. 5. 29.
90. 山田光彦, 高橋清久: 自殺対策のための戦略研究: J-MISP について. 第103回日本精神神経学会総会シンポジウム, 高知, 2007. 5. 17-19.
91. 河西千秋, 平安良雄, 有賀徹, 石塚直樹, 山田光彦, 高橋清久: 自殺企図の再発防止法略開発のための多施設共同研究 ACTION-J (厚労科学研究費補助金事業自殺対策のための戦略研究): その背景と研究の概要. 第103回日本精神神経学会総会 シンポジウム, 高知, 2007. 5. 17-19.
92. 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。) 特許権の取得を要しない。

1. 特許取得 特許権の取得を要しない。

2. 実用新案登録 特許権の取得を要しない。

3. 特許出願 特許権の取得を要しない。

4. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

5. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

6. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

7. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

8. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

9. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

10. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

11. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

12. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

13. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

14. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

15. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

16. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

17. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

18. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

19. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

20. 特許出願の撤回 特許権の取得を要しない。

なし。

3. その他 特許権の取得を要しない。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

なし。

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 榎本みのり、北村真吾、田ヶ谷浩邦、阿部又一郎、古田光

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 （研究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ついて、文献による系統的レビューを行った。1）睡眠障害は、うつ病発病の危険因子であり、寛解後も再燃予測因子として重要であり、気分障害治療においては睡眠障害について常にモニターしておくことが重要である。2）自殺の大部分がうつ病・うつ状態によって引き起こされていると推定され、うつ病患者の多くが医療機関を受診せず、受診する場合でも精神科を受診しないため、睡眠障害によるスクリーニングが有用である。

（研究2）日本の一般人口における不眠症の有症状率（過去1ヶ月間の不眠の存在）を2000年に日本国内で実施された厚生省保健福祉動向調査標本から抽出した成人日本人24,551人（男性47.7%、20～100歳）のデータを用いて明らかにし、これら不眠症者におけるうつ病の併存率を明らかにすることを目的とした。不眠の有症状率は43.4%、うつ病の併存が疑われる不眠症の有病率は5.5%であり、不眠症者全体の12.7%を占めた。不眠を呈する患者を診療する際には常にうつ病を併存している危険性を考慮すべきであることを示唆している。

（研究3）加入者約32万人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。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）を抽出し解析した結果、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。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

(研究 1) 精神疾患、特に気分障害に合併する睡眠障害の実態を明らかにし、現在選択されている睡眠障害に対する治療内容の妥当性を検討するため、うつ・自殺と睡眠に関する、疫学調査、臨床研究、生物研究の系統的レビューを行った。

(研究 2) 不眠症は頻度の高い疾患であり、これまでに報告されている一般人口における有病率は 4.4~48%であり、標本サイズや不眠症の定義に依存して大きな幅がある。しかし、持続する不眠症が、夜間の睡眠を低質にさせるだけでなく、日中の種々の精神のおよび身体的な機能障害をもたらすことについては数多くの研究で繰り返し報告されている。International Classification of Sleep Disorders second edition (ICSD-2)や Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)などの、最近の代表的な睡眠障害の国際的診断基準では、不眠症の一般基準として、夜間の不眠症状が存在することと同時に、日中の精神・身体機能障害を伴うことが求められている。実際、持続する不眠症は、QOL の著しい低下をもたらし、ヘルスケアサービス利用を増加させ、交通事故の

リスクを増大させる。不眠症は多大な社会的損失を引き起こすため、不眠症に対する適切な予防法や治療介入法の開発が医学上の急務となっている。

不眠症に併存する精神機能障害で最も頻度の高いものがうつ病である。うつ病は一般人口の 4%以上(日本人では 12 ヶ月有病率 2.2%、生涯有病率 7%)が罹患し、臨床的にも社会経済的にも甚大な影響をもたらす深刻な疾患である。不眠はうつ病の頻度の高い症候であると同時に、うつ病の予兆・リスク要因であることが数多くの疫学調査から示されており、不眠症状を有する患者ではうつ病の併存をたえず念頭に置く必要がある。しかしながら、我が国での一般人口におけるうつ病と不眠症の併存率、とりわけ不眠症者におけるうつ病患者の占める割合についての信頼性の高い疫学データは得られていない。

本研究では、代表性のある地域在住の日本人 24,551 名を対象とした睡眠状態およびその関連要因に関して実施された大規模疫学調査のデータを用いて、上記の視点から不眠症およびうつ病の罹患実態、併存実態を明らかにするための解析を行った。

(研究 3) 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。

#### A. 研究方法

(研究 1) 「うつ病」と「睡眠」、「うつ病」と「睡眠障害」、「抗うつ薬」と「睡眠」、「抗うつ薬」と「睡眠障害」、「自殺」と「睡眠」、「自殺」と「睡眠障害」などのキーワードにより、文献検索を行い、系統的レビューを行った。この中には、疫学研究、臨床研究、生物研究が含まれ、それぞれ、関連するものを対照しながら、現時点での治験をまとめた。本研究は刊行されている論文を元にした系統的レビューであり、倫理的問題点をクリアしている成果に基づいている。

(研究 2) 本研究は、2000 年 6 月に日本の厚生労働省が実施した保健福祉動向調査の

データの一部を使って行われた。保健福祉動向調査は一般住民を対象とし、日本人の健康と福祉に関する基本情報を収集する目的で計画され、睡眠に関する項目も含まれている。調査サンプルが一般人口を代表するように、国勢調査対象の 881,851 地区のなかから 300 地区が無作為抽出され、全国の健康センターを通じて施行された。全参加者から口頭でインフォームドコンセントが得られた。参加者のプライバシーはヘルシンキ宣言のガイドラインに従って保護された。

#### 2-i. 調査項目

本調査で使用された自記式調査項目は 44 項目から構成され、1) 年齢や性別などの社会因子、2) 一般健康状態、3) 身体的、心理的愁訴、4) 精神的ストレス、5) 睡眠習慣、睡眠問題を含んでいる。

#### 2-ii. 不眠症の定義

ICSD-2 における不眠症の一般基準に準じて、A) 睡眠問題の存在と、B) 日中の機能障害の存在、の両方の基準を満たす対象群を抽出した。その上で、C) 本調査項目で評価が可能で、かつ D) 日本人でも頻度の高いその他の睡眠障害（睡眠時無呼吸症候群およびムズムズ脚症候群）を持つ対象者を除外した。A)～C)の全てを満たす者を本研究における不眠症者と定義した。

2-ii-A) 不眠の存在：過去 1 ヶ月の間のいずれかの時期に、「なかなか寝付けない（入眠困難）」、「夜中に何度も目が覚める（中途覚醒）」、「朝早く目が覚めてしまう

(早朝覚醒)」、「朝起きても熟睡感がなく、睡眠による休養感がない(非回復性睡眠)」のいずれかの睡眠問題が存在した、もしくは持続した場合に、睡眠問題が存在したと判定した。

2-ii-B) 日中の機能障害の存在：：過去1ヵ月の間のいずれかの時期に、不眠症で頻度が高い日中の身体的不調6項目(頭重・頭痛、胃部不快、下痢・便秘、肩頸部のこり、疲れやすさ、疲労の残存)のいずれか、もしくは精神的不調5項目(抑うつ、いらいら、不安、心気、日中の眠気)のいずれかが存在した、もしくは持続した場合に、日中の機能障害が存在したと判定した。

2-ii-C) うつ病の存在：うつ病の存在は、CES-D 日本語版スコアが26点以上であることと定義した。CES-Dは20項目(score range, 0-60)からなり、西欧諸国の研究では16点以上の者でうつ病の存在が疑われるとされている。今回我々は、同じアジア圏の韓国での国勢調査研究で用いられたChoらの基準に従って、うつ病のcutoff pointを26点と設定した。その結果、調査対象者中でCES-D得点が26点以上であった者は8.1%であり、2002~2003年に日本で行われた地域調査で明らかになったDSM診断基準に準じた気分障害の12ヶ月有病率である6.8%に近似した値となった。

2-ii-D) 他の睡眠障害の除外：一般人口中でも頻度の高い代表的な睡眠障害である睡

眠時無呼吸症候群およびムズムズ脚症候群に罹患した者の除外を試みた。具体的には過去1ヵ月の間のいずれかの時期に、「いびきがうるさくて、息苦しくて目が覚める」、もしくは「眠ろうとして横になると足がむずむずする」項目に該当したことがある、もしくは持続している者を除外した。

(研究3) 調査対象者の内訳をTable.3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。

### 3-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. 4&5 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、眼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。

### 3-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。

### 3-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

キスペ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。

### 3-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。

### 3-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

### 3-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。

## B. 研究結果

### （研究1）1-A. 単極性うつ病と睡眠

うつ病への罹患及び自殺のリスクが高い者のスクリーニング項目として、睡眠障害が有効である。

#### 1-A-a. うつ病と睡眠障害の併存

単極性うつ病（以降、うつ病、もしくはは大うつ病と記載）は一般人口の4%以上（日本人では12ヶ月有病率 2.2%、生涯有病率 7%）が罹患し、臨床的にも社会経済的にも甚大な影響をもたらす深刻な疾患である<sup>1)</sup>。

うつ病にしばしば睡眠障害が合併する。過眠は不眠ほど一般的ではないが、非定型うつ病を始めとする一部のうつ病で認められる。睡眠障害はうつ病の症候であると同時に予兆・リスク要因であり、また抗うつ薬療法の副作用であり、患者により様々な様式で出現する。

従来、メラニコリー型など定型的な内因性うつ病では早朝覚醒が特徴的であるとされてきたが、最近の操作型診断基準によるうつ病患者の不眠ではやや異なった特徴が認められる。不眠をともなった大うつ病外来患者の調査によれば、不眠のタイプ別では入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒がそれぞれ1/3を占め、一部の患者ではこれら3タイプの不眠が全て認められたという<sup>2</sup>。日本人を対象とした大規模疫学調査においても、The Center for Epidemiologic Studies Depression Scaleで高得点を示した気分障害が疑われる群では早朝覚醒よりも入眠障害の頻度が高く、また高頻度に日中の過眠を訴えていた<sup>3</sup>。

臨床現場においても、不眠症患者にもっとも高頻度で認められる精神疾患はうつ病である。Fordらは、米国のある地域住民約8000人の調査から10%程度が持続性の不眠症状を訴え、その40%が何らかの精神疾患を合併し、その内訳として1/5が気分障害圏であったと報告している<sup>4</sup>。また、PSGで確定診断された不眠症患者を対象とした調査研究では、その35%が精神疾患を有し、さらにその半数は気分障害であったとされる<sup>5</sup>。別のフィールド調査の結果でも、

DSM-IV診断による睡眠障害患者では「精神疾患に起因する睡眠障害」の頻度が最も高く、次いで原発性不眠であった<sup>6</sup>。小児・発達期の不眠にもうつ病は高頻度で合併する。717名の11歳児童のうち、睡眠障害を有していた児童の25%が同時に不安もしくはうつ状態を呈していたという<sup>7</sup>。一方、睡眠障害のない児童では精神症状を有していたのは5%に止まっていた。これらのデータからも、持続する不眠を訴える患者ではうつ病を合併している可能性を疑う必要があることが示唆される。

#### 1-A-b. うつ病での睡眠構築の特徴

うつ病患者の睡眠特徴として、睡眠効率の低下、徐波睡眠の減少、REM潜時の短縮、REM睡眠などが挙げられる<sup>8</sup>。とりわけREM活動の亢進は、多くの古典的抗うつ薬がREM睡眠を抑制し、REM潜時を延長させること<sup>9</sup>、REM断眠が抗うつ効果を発揮すること<sup>10, 11</sup>などから、うつ病の病因に強い関連性を持った所見であると考えられてきた。うつ病の睡眠特徴と臨床症状との間には相関関係があり、REM活動が活発なほど（NREM睡眠が短いほど、深睡眠が少ないほど）うつ症状が重篤であったという<sup>2</sup>。ただし、小児・発達期のうつ病患者でも同様な睡眠異常が認められるのか意見の一致をみていない<sup>12, 13, 14</sup>。思春期のうつ病患者でもREM活動の亢進が報告されているが、深睡眠などほかのパラメータについては対照健常群に比較して有意な変化を認めなかったとの報告もある<sup>13, 15</sup>。

#### 1-A-c. うつ病での残遺症状

うつ病の治療の際には「寛解」が一つの目標になる。一般的には17項目ハミルトンうつ病評価スケール (HAM-D) 7点以下の状態が2週間以上6ヶ月未満持続した場合を「寛解」と定義し、「回復」は「寛解」が6ヶ月以上持続した場合と定義されることが多い<sup>16</sup>。既存の抗うつ薬は明らかな臨床効果を発揮するものの、うつ病の完治を服用患者の大部分で期待できるほど優れた薬物ではなく、治療を受けた多くのうつ病患者が残遺症状を抱えているという現実がある<sup>17, 18, 19, 20</sup>。実際、抗うつ薬の服用により患者の1/3は寛解に至るが、1/3は部分寛解にとどまり、1/3は抗うつ薬に反応しない<sup>19, 21</sup>。Favaらによれば、抗うつ薬に反応して寛解状態に至ったケースでも、全般不安、心気、焦燥などの残遺症状がしばしば認められ、残遺症状が全く無かったのは服用患者のわずか12.2%のみであったという<sup>22</sup>。すなわち、現行の薬物療法では抑うつ症状を軽減させることは可能であるものの、うつ病を根治させることは容易ではないことが分かる。たとえ寛解に至ったとしてもこれは無症候と同義ではなく、真の回復とは異なる。

残遺症状はうつ病患者の予後を悪化させる大きな要因である。なぜならば、残遺症状は大うつ病の再発<sup>18, 21, 23, 24</sup>や再燃<sup>18, 25</sup>に関連するからである。残遺症状のあるうつ病患者の再発頻度は、完全寛解者（無症状者）のその3~6倍高いとされる<sup>21</sup>。大う

つ病入院患者を対象とした調査では、寛解時に残遺症状のあった群では再発率が76%であったのに対して、残遺症状が無かった群では25%であったという<sup>18</sup>。また、残遺症状は社会機能を大きく低下させる<sup>20, 24, 26, 27, 28</sup>。残遺症状があると、それが軽度であっても対人・対社会関係が大きく障害され、経過中の公的補助の受給、精神科入院、希死念慮や自殺企図のリスクが高まるとされる。

#### 1-A-d. 予兆・再発リスクとしての残遺不眠

不眠は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<sup>17, 29, 30</sup>。Nierenbergらが行った215名の大うつ病患者を対象にしたオープン試験によれば、フルオキセチン（国内治験中のSSRI/後述、20 mg/日）を8週間服用した際に108人（50.2%）で寛解が得られたものの、抑うつ症状が完全に消失したのはわずか6人に1人（17.6%）であり、4人に1人（25.9%）は一つの残遺症状、半数以上（56.5%）は2つ以上の残遺症状を抱え、これら残遺症状の中で最も頻度の高いものが不眠であったという<sup>17</sup>。

うつ病診療において患者の睡眠状態を注意深く観察することによってうつ病の発症や再発を予見できるかもしれない。なぜならば、睡眠障害はうつ病の予兆として発症・再発に先だてて出現する場合があるからである<sup>4, 32, 33, 34</sup>。例えばFordらによる調査研究によれば<sup>4</sup>、調査開始時点と1年後の追跡調査時の両者で不眠を有していた群

(持続不眠群) では良眠群に比較してうつ病への罹患リスクが40倍ほども高かった。逆に、調査開始時点で不眠があっても調査期間中に不眠が解消した群ではうつ病罹患リスクは良眠群と同等程度に低かった。このことは不眠治療がうつ病発症の抑止に有効であることを示している。若年成人のコホートでも同様の結果が得られている。ミシガン州の21歳から30歳までのランダムサンプルを対象としたコホート研究によれば、調査開始時点でのインタビューで不眠の履歴が確認された者は、履歴のない者に比較してその後3年間でのうつ病の罹患リスクが4倍高かったという<sup>31</sup>。睡眠状態は小児・思春期におけるうつ病の有意な予測因子にもなり得る。入眠潜時の延長は思春期でのうつ病罹患率の予測因子に、小児・思春期のうつ病患者の寛解期における睡眠効率の低下や入眠時刻の遅延はうつ病の再発の予測因子となる。Emslieらによれば、入眠時刻が遅延している患者では、そうでない者に比較して再発リスクが2倍高かったという<sup>34</sup>。また不眠は治療抵抗性のサインであったり<sup>35</sup>、自殺のリスクを高めている可能性<sup>36</sup>も指摘されている。

#### 1-A-e. 抗うつ薬が睡眠に及ぼす作用

多くの古典的抗うつ薬はREM睡眠を抑制し、REM潜時を延長する<sup>9</sup>。このことから、抗うつ薬のREM抑制作用は効果発現の作用機序の一端をしめると考えられた時期もあったが<sup>11</sup>、その後に登場した新規の抗うつ薬はREM睡眠への作用は乏しいものも多

い。うつ病の不眠は主としてセロトニン(5-HT) 2受容体刺激から生じると考えられている。各抗うつ薬が有する深睡眠増加作用や副作用としての不眠も5-HT<sub>2</sub>受容体への親和性から解釈できる場合が多い。

1) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 ( Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI) 選択的に5-HTの再取り込みを阻害するSSRIでは、5-HT<sub>2</sub>受容体刺激作用から生じる不眠と焦燥がもっとも一般的な副作用である。健常者を対象にした試験では、パロキセチン (パキシル®) を16日間服用した後にはプラセボ服用時に比較してREM睡眠の減少、REM潜時の延長、実質睡眠時間の短縮、睡眠効率の低下が認められた<sup>37</sup>。うつ病患者を対象にした試験においても、フルオキセチン (国内治験中) を8週間服用した後には、中途覚醒の増加、覚醒時間尾の延長、睡眠効率の低下が認められた<sup>38</sup>。不眠はフルオキセチン服用後の早期に出現することもあれば、後期に出現することもある<sup>39</sup>。

2) 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ( Selective Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI) ベンラファキシンやデュロキセチン (国内治験中) などのSNRIもSSRIと同様な睡眠修飾作用を有し、高頻度に不眠を誘発する。健常被験者を対象にした試験では、ベンラファキシンを連続4日間投与したところ、夜間覚醒時間とstage 1の有意な増加、stage 2とstage 3の有意な減少が認められ、同時にREM睡眠

はほぼ全例で完全に抑制されたという<sup>40</sup>。

3) ネファゾドン (Nefazodone) ネファゾドン (国内治験中止) はトラゾドンと化学構造が類似しており、5-HT<sub>2</sub>受容体遮断作用と弱い5-HT及びNE再取り込み阻害作用を有する。SSRIとは異なり、睡眠の連続性を改善させ (睡眠効率の上昇、中途覚醒の減少など)、同時にREM睡眠を増加させる<sup>38, 41, 42</sup>。不眠を合併する大うつ病患者を対象とした薬物比較投与試験によれば<sup>38</sup>、ネファゾドンを8週間にわたり投与した後は睡眠効率の上昇と中途覚醒の減少が認められたが、フルオキセチン投与時にはそれらのパラメータは増悪した。またネファゾドン投与時にはREM睡眠が有意に増加したが、フルオキセチン投与時には逆に減少した。すなわち、ネファゾドンはフルオキセチンと同等の抗うつ作用を有するが、睡眠構築はより改善される。ネファゾドンの睡眠改善作用は5-HT<sub>2</sub>受容体遮断作用によると考えられる。

4) ミルタザピン (Mirtazapine) ミルタザピン (国内治験中) は三環系の非定型抗うつ薬であり、シナプス前 $\alpha_2$ 自己受容体および $\alpha_2$ ヘテロ受容体の拮抗薬であり、結果的にNEおよび5-HTの放出を増加させる。また同時にミルタザピンは5-HT<sub>2</sub> および5-HT<sub>3</sub>受容体の強力な遮断作用を持つ。ミルタザピンは入眠潜時を短縮し、睡眠効率を改善し、総睡眠時間を延長する。その作用機序の一部にはヒスタミン受容体拮抗作用も関与しているとされる。健常被験者を対象としたミルタザピンの単回投与試験で

は、プラセボに比較して入眠潜時の短縮、stage 1の減少、深睡眠の増加、REM潜時の延長、夜間中途覚醒の減少など有意な睡眠促進効果が観察された<sup>43</sup>。大うつ病患者を対象とした臨床試験では、ミルタザピンを2週間にわたり投与した後は入眠潜時、睡眠効率、WASOなどの客観的睡眠パラメータが有意に改善した<sup>44</sup>。ミルタザピンの深睡眠増加作用もまた5-HT<sub>2</sub> 受容体遮断作用によると考えられている。

5) ブプロピオン (Bupropion) ブプロピオンはNEとDAの再取り込み阻害作用を有する。ブプロピオンは刺激性抗うつ薬として知られており、睡眠を障害しやすい<sup>45</sup>。ブプロピオンはSSRIと同等程度に不眠を誘発するが、REM潜時短縮とレム睡眠増加をもたらす点でSSRIと異なる<sup>46</sup>。REM睡眠が増加する作用機序は不明である。

6) 三環系抗うつ薬 (Tricyclic Antidepressants ; TCAs) TCAsの睡眠に及ぼす作用は薬剤により異なる。デシプラミンやプロトリプチリンなどは睡眠効率を低下させ、WASOを増加させる。健常被験者を対象とした臨床試験では、デシプラミンはプラセボに比較して睡眠の連続性を低下させた<sup>47</sup>。一方、アミトリプチリンやトリミプラミンには睡眠改善作用があり、それらの効果の一部は強いヒスタミン受容体遮断作用による。アミトリプチリンは投与2週間ほどで有意な不眠改善作用を発揮する<sup>35</sup>。その抗うつ作用と睡眠改善作用の様式はミルタザピンと類似している<sup>48</sup>。

7) モノアミン酸化酵素阻害剤

( Monoamine Oxidase Inhibitors : MAOIs) MAOIsは入眠潜時を延長させ、睡眠効率を低下させる傾向がある。MAOIsはREM睡眠を著しく抑制し<sup>49</sup>、時には治療初期にREM睡眠を消失させるときもある。MAOIsの中断時には著しいリバウンドがあり、服用時の250%までREM睡眠が増加すると報告されている<sup>50</sup>。

#### 1-A-f. うつ病に合併する不眠の治療

持続する不眠は患者にとって耐え難いものであるため、うつ病に合併した不眠に対して早期に治療介入し、良質な睡眠を維持することは、うつ病患者の日中の機能を回復させ、QOLを著しく向上させる。さらに不眠の改善は、主観的な苦痛を緩和するのみならずうつ病の再発を予防する一助となる。

ただし、うつ病に合併した不眠対処法に関するコンセンサスが十分に得られているとは言い難い。うつ病診療では抗うつ薬の単剤療法が推奨され、睡眠薬の併用は極力避けるべきであるとの主張がある。その論拠として、鎮静系薬剤・睡眠薬を併用することは持ち越し効果などの副作用のため服用コンプライアンスを低下させる危険を挙げる。また、うつ病が改善すれば随伴する不眠や日中の眠気も平行して消失するであろうという期待から、うつ病が持続している間は睡眠障害に対する積極的な治療は無用であるとの意見さえ聞かれる。しかしながら、これらは医学的根拠に乏しい不合理な主張である。現在では睡眠薬の使用に際

して、薬動態を十分にコントロールした投与設計が可能であり、認容性も十分高い。また、不眠はうつ病に起因する‘secondary insomnia’であるからうつ病の治癒とともに不眠も改善するという発想はこれまで述べた臨床研究の結果からも支持されない。2005年に報告されたNIH Consensus Statementで指摘されているように、‘secondary insomnia’の概念はきわめて曖昧であり、その医学生物学的基盤は明らかではなく、むしろ適切な早期治療介入を遅らせる危険性がある<sup>51</sup>。したがって、うつ病患者で認められる不眠は‘comorbid insomnia’として捉え、積極的に治療介入すべき併発疾患であると認識すべきである。

治療には、基軸となる抗うつ薬に加えて、睡眠薬、抗けいれん薬、抗ヒスタミン薬、鎮静系抗うつ薬（トラゾドン、少量の三環系）などが選択肢となる。不眠を誘発しやすいSSRI服用患者の多くは同時に睡眠薬を服用している。メディケイドの1993年度のデータによれば、SSRI服用患者の約1/3が抗不安薬系睡眠薬を服用し、15～18%の患者が睡眠薬を服用していたという<sup>52</sup>。内訳は、パロキセチン（パキシル®）服用者の41.7%、サートラリン（ジェイゾロフト®）服用者の35.8%、フルオキセチン服用者の33.1%であった。このようにSSRI服用患者の相当数が睡眠改善薬を服用している背景には、残遺症状としての不眠の存在の他に、副作用としての不眠が高頻度であることも関与している。

不眠が強うつ病にはしばしばトラゾドンが併用される。Dordingらが行った調査によれば<sup>53</sup>、SSRIによる不眠に対して米国の臨床医の78%がトラゾドンを第一選択していた。別の調査では、トラゾドンの処方では主としてSSRI服用患者（27%）に対してなされ、三環系抗うつ薬服用者（13%）に対する処方の倍以上であった<sup>54</sup>。これらのデータは抗うつ薬服用者での不眠対処のニーズが高いことと、トラゾドンの使い勝手の良さを示している。しかし、うつ病患者の不眠に対して、もしくはSSRI誘発性の不眠に対してトラゾドンを用いることの妥当性を検証した、十分に規模が大きく、エビデンスレベルの高い研究は実は行われていない。うつ病に合併した不眠<sup>55</sup>および気分変調症に合併した不眠<sup>56</sup>に対するトラゾドンの単回投与の効果、SSRI誘発性不眠に対するトラゾドンの急性効果<sup>57</sup>を観察したごく小規模な研究があるのみで、臨床で行われているようなトラゾドンの長期投与時の睡眠維持作用については情報がない。

うつ病に合併した不眠、残遺不眠に対する薬物療法エビデンスとしては、ロルメタゼパム<sup>58</sup>、ゾルピデム<sup>59</sup>、ロラゼパム<sup>60</sup>、エスゾピクロン<sup>61</sup>、メラトニン<sup>62</sup>、ミルタザピン<sup>53</sup>、ガバペンチン<sup>63</sup>などに関するものがある。ごく最近、Non-BZP系睡眠薬であるエスゾピクロンをSSRIと併用することの有用性を検証した大規模な偽薬対照無作為化比較試験が行われた<sup>61</sup>。この試験では大うつ病の治療初期からエスゾピクロンをSSRIに併用することにより、SSRI単剤使用

時よりも急速かつ有意に優れた抑うつ症状の改善が得られることを示したほか、少なくとも投与10週間目までは認容性についても問題が無いことを明らかにした。今後は、睡眠薬と抗うつ薬の併用が、急性期治療だけではなく完全寛解率や残遺症状の減少に貢献するか検討する必要がある。

#### 1-A-g. うつ病に合併する日中の眠気とその治療

日中の眠気もまたうつ病患者で認められる頻度の高い症状の一つである<sup>17</sup>。うつ病患者の眠気は、SSRIをはじめとする抗うつ薬の副作用のほか<sup>39</sup>、睡眠時無呼吸やムズムズ脚症候群などさまざまな睡眠障害が合併した結果として生じている可能性を考慮しなければならない。また、SSRIやSNRI自体がムズムズ脚<sup>64</sup>や周期性四肢運動障害<sup>65</sup>を増加させるという報告もある。うつ病に合併する眠気の治療に際しては上記のような背景要因の解消が優先される。最近では、うつ病患者、特にSSRI服用中の患者の日中の眠気や疲労感の改善にモダフィニルが有効であるという報告がなされている<sup>66, 67, 68, 69</sup>。

#### 文献（1-A. 単極性うつ病と睡眠）

1. Narrow WE, Rae DS, Robins LN, and Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry* 59: 115-123, 2002.

2. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Thase ME, Tu X, and Kupfer DJ. Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables? *Biol Psychiatry* 42: 904-913, 1997.
3. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, and Fujita T. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 67: 196-203, 2006.
4. Ford DE and Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *Jama* 262: 1479-1484, 1989.
5. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, Karacan I, Kupfer DJ, Lemmi H, Miles LE, Orr WC, Phillips ER, Roth T, Sassin JF, Schmidt HS, Weitzman ED, and Dement WC. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *Jama* 247: 997-1003, 1982.
6. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Hauri PJ, Roth T, Stepanski EJ, Thorpy MJ, Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, and et al. Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Am J Psychiatry* 151: 1351-1360, 1994.
7. Johnson EO, Chilcoat HD, and Breslau N. Trouble sleeping and anxiety/depression in childhood. *Psychiatry Res* 94: 93-102, 2000.
8. Thase ME. Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 4: 55-65, 1998.
9. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 17: 28-31; discussion 46-28, 1999.
10. Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, and Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 14: 49-63, 1990.
11. Sharpley AL and Cowen PJ. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 37: 85-98, 1995.
12. Dahl RE, Ryan ND, Birmaher B, al-Shabbout M, Williamson DE, Neidig M, Nelson B, and Puig-Antich J. Electroencephalographic sleep measures in prepubertal depression. *Psychiatry Res* 38: 201-214, 1991.
13. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Rintelmann JW, and Roffwarg HP. Children with major depression



- show reduced rapid eye movement latencies. *Arch Gen Psychiatry* 47: 119-124, 1990.
14. Khan AU and Todd S. Polysomnographic findings in adolescents with major depression. *Psychiatry Res* 33: 313-320, 1990.
  15. Goetz RR, Puig-Antich J, Dahl RE, Ryan ND, Asnis GM, Rabinovich H, and Nelson B. EEG sleep of young adults with major depression: a controlled study. *J Affect Disord* 22: 91-100, 1991.
  16. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62, 1960.
  17. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ, 3rd, Rosenbaum JF, and Fava M. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 60: 221-225, 1999.
  18. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, and Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25: 1171-1180, 1995.
  19. Fava M and Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 19: 179-200, 1996.
  20. Kennedy N and Paykel ES. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord* 80: 135-144, 2004.
  21. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, and Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci* 27: 241-247, 2002.
  22. Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canevari R, and Morphy MA. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 151: 1295-1299, 1994.
  23. Flint AJ and Rifat SL. Two-year outcome of psychotic depression in late life. *Am J Psychiatry* 155: 178-183, 1998.
  24. Judd LL, Akiskal HS, and Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord* 45: 5-17; discussion 17-18, 1997.
  25. Thase ME, Simons AD, McGeary J, Cahalane JF, Hughes C, Harden T, and Friedman E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry* 149: 1046-1052, 1992.
  26. Papakostas GI, Petersen T, Dennin-

- ger JW, Tossani E, Pava JA, Alpert JE, Nierenberg AA, and Fava M. Psychosocial functioning during the treatment of major depressive disorder with fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 24: 507-511, 2004.
27. Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, and Hwang SS. Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 49: 761-768, 1992.
28. McCall WV. A psychiatric perspective on insomnia. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 10: 27-32, 2001.
29. Fava GA, Fabbri S, and Sonino N. Residual symptoms in depression: an emerging therapeutic target. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 1019-1027, 2002.
30. Menza M, Marin H, and Opper RS. Residual symptoms in depression: can treatment be symptom-specific? *J Clin Psychiatry* 64: 516-523, 2003.
31. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, and Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 39: 411-418, 1996.
32. Riemann D and Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 76: 255-259, 2003.
33. Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA, and Strawbridge WJ. Sleep complaints and depression in an aging cohort: A prospective perspective. *Am J Psychiatry* 157: 81-88, 2000.
34. Emslie GJ, Armitage R, Weinberg WA, Rush AJ, Mayes TL, and Hoffmann RF. Sleep polysomnography as a predictor of recurrence in children and adolescents with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 4: 159-168, 2001.
35. Casper RC, Katz MM, Bowden CL, Davis JM, Koslow SH, and Hanin I. The pattern of physical symptom changes in major depressive disorder following treatment with amitriptyline or imipramine. *J Affect Disord* 31: 151-164, 1994.
36. Agargun MY, Kara H, and Solmaz M. Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 31: 377-381, 1997.
37. Sharpley AL, Williamson DJ, Attenburrow ME, Pearson G, Sargent P, and Cowen PJ. The effects of paroxetine and nefazodone on sleep: a placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 126: 50-54, 1996.
38. Rush AJ, Armitage R, Gillin JC,

- Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, Vogel GW, Kaplita SB, Fleming JB, Montplaisir J, Erman MK, Albala BJ, and McQuade RD. Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 44: 3-14, 1998.
39. Zajecka J, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Tamura RN, Sundell KL, Michelson D, and Beasley CM, Jr. Changes in adverse events reported by patients during 6 months of fluoxetine therapy. *J Clin Psychiatry* 60: 389-394, 1999.
40. Salin-Pascual RJ, Galicia-Polo L, and Drucker-Colin R. Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry* 58: 348-350, 1997.
41. Armitage R, Yonkers K, Cole D, and Rush AJ. A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 17: 161-168, 1997.
42. Manber R, Rush AJ, Thase ME, Amow B, Klein D, Trivedi MH, Korenstein SG, Markowitz JC, Dunner DL, Mun-saka M, Borian FE, Martin, and Keller B. The effects of psychotherapy, nefazodone, and their combination on subjective assessment of disturbed sleep in chronic depression. *Sleep* 26: 130-136, 2003.
43. Ruigt GS, Kemp B, Groenhout CM, and Kamphuisen HA. Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 38: 551-554, 1990.
44. Winokur A, DeMartinis NA, 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, and Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 64: 1224-1229, 2003.
45. DeVane CL. Differential pharmacology of newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20: 85-93, 1998.
46. Nofzinger EA, Reynolds CF, 3rd, Thase ME, Frank E, Jennings JR, Fasiczka AL, Sullivan LR, and Kupfer DJ. REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. *Am J Psychiatry* 152: 274-276, 1995.
47. Chalon S, Pereira A, Lainey E, Vandenhende F, Watkin JG, Staner L, and Granier LA. Comparative effects of duloxetine and desipra-

- mine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 177: 357-365, 2005.
48. Kasper S, Zivkov M, Roes KC, and Pols AG. Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. *Eur Neuropsychopharmacol* 7: 115-124, 1997.
49. Landolt HP and de Boer LP. Effect of chronic phenelzine treatment on REM sleep: report of three patients. *Neuropsychopharmacology* 25: S63-67, 2001.
50. Monti JM. Effect of a reversible monoamine oxidase-A inhibitor (moclobemide) on sleep of depressed patients. *Br J Psychiatry Suppl* 6: 61-65, 1989.
51. NIH-Consensus-Statement. NIH State-of-the-Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *NIH Consens State Sci Statements* 22: 1-30, 2005.
52. Rascati K. Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine with antianxiety/sleep medications. *Clin Ther* 17: 786-790, 1995.
53. Dording CM, Mischoulon D, Petersen TJ, Kornbluh R, Gordon J, Nierenberg AA, Rosenbaum JE, and Fava M. The pharmacologic management of SSRI-induced side effects: a survey of psychiatrists. *Ann Clin Psychiatry* 14: 143-147, 2002.
54. Clark NA and Alexander B. Increased rate of trazodone prescribing with bupropion and selective serotonin-reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants. *Ann Pharmacother* 34: 1007-1012, 2000.
55. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Strobl R, Gollner D, Prause W, and Saletu B. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 249-260, 2002.
56. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Semler B, Decker K, Parapatics S, Tschida U, Winkler A, and Saletu B. Insomnia related to dysthymia: polysomnographic and psychometric comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone. *Neuropsychobiology* 44: 139-149, 2001.
57. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E,