

201224085A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業

睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための
診療ガイドラインに関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成25(2013)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための
診療ガイドラインに関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究 -----1

主任研究者 三島 和夫

II. 分担研究報告

1. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----13
研究1：妊娠中の睡眠薬の適正使用ガイドライン作成に関する研究
研究2：睡眠薬と他の薬剤の適正併用ガイドライン作成に関する研究
研究3：加齢を考慮した睡眠薬の適正使用ガイドライン作成に関する研究

清水 徹男

2. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----21
研究1：睡眠薬増量の効果と安全性に関する研究
研究2：睡眠薬多剤併用の効果と安全性に関する研究
研究3：睡眠薬の依存性形成リスクに関する研究

井上 雄一

3. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----33
研究1：睡眠薬の離脱症状に関する研究
研究2：睡眠薬とアルコールの併用に関する研究

石郷岡 純

4. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----39
研究1：睡眠薬の耐性に関する研究

大熊 誠太郎

5. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----45
研究1：痒みによる不眠に対する抗ヒスタミン薬の有効性に関する研究
研究2：痒みによる不眠に対する睡眠薬の有効性に関する研究

大塚 邦明

6. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----55
研究1：疼痛に伴う不眠に対する睡眠薬の有効性に関する研究
研究2：頻尿に伴う不眠に対する睡眠薬の有効性に関する研究

弘世 貴久

7. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----59
研究1：脳神経疾患による二次性不眠への睡眠薬の安全性に関する研究
研究2：睡眠時の呼吸状態に対する睡眠薬の影響に関する研究
研究3：睡眠薬の長期投与と認知症発症リスクに関する研究

宮本 雅之

8. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----69
研究1：睡眠薬が自動車運転に及ぼす影響に関する研究
研究2：不眠症の治療を目的とした薬剤の名称に関する研究

新野 秀人

9. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----75
研究1：二次性不眠に対する睡眠薬の有用性と安全性に関する研究
研究2：原発性不眠・二次性不眠に対する抗うつ薬の有効性と安全性に関する研究

山下 英尚

10. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----83
研究1：深夜に睡眠薬を投与する安全性に関する研究
研究2：就寝前のアルコール摂取が睡眠に与える影響に関する研究

北島 剛司

11. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----89
研究1：睡眠薬は服用してからどれ（何日）くらいで効果が出ますか？
研究2：睡眠薬によって効果も違うのですか？
研究3：せん妄治療の際の睡眠薬の使い方

内村 直尚

12. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----99
研究1：睡眠薬の多剤併用および高用量使用による依存・耐性以外の副作用に及ぼす影響に関する研究
研究2：睡眠薬の多剤併用および高用量使用による致死性に及ぼす影響に関する研究

小曾根 基裕

13. 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と今後の検討課題に関する研究 -----105
研究1：睡眠薬の適正な服薬時刻に関する研究
研究2：更年期不眠に対する睡眠薬の有効性に関する研究

亀井 雄一

14. 中高年者不眠症の薬物療法と不眠の認知行動療法：
GRADEアプローチガイドラインの作成 -----115

渡辺 範雄

15. 高齢者不眠に対する薬物療法に関する系統的レビュー（その1） -----129

中川 敦夫

I . 総括研究報告

睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための 診療ガイドラインに関する研究

主任研究者	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）
分担研究者	井上雄一（東京医科大学睡眠医学講座）
	大熊誠太郎（川崎医科大学薬理学教室）
	清水徹男（秋田大学医学部精神科学講座）
	亀井雄一（国立精神・神経医療研究センター）
	渡辺範雄（名古屋市立大学精神医学教室）
	北島剛司（藤田保健衛生大学精神医学教室）
	山下英尚（広島大学大学院精神神経医科学）
	新野秀人（香川大学医学部精神神経医学講座）
	小曾根基裕（東京慈恵会医科大学精神医学講座）
	内村直尚（久留米大学医学部神経精神医学講座）
	大塚邦明（東京女子医科大学附属青山病院）
	石郷岡純（東京女子医科大学医学部精神医学講座）
	弘世貴久（順天堂大学大学院代謝内分泌内科学）
	宮本雅之（獨協医科大学神経内科）
	中島亨（杏林大学医学部附属病院精神神経科）
	中川敦夫（国立精神・神経医療研究センター）

研究要旨： 本研究班では、睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインを作成した。本ガイドラインは、不眠医療を安全かつ効果的に行うために必要となる、最新のエビデンスに立脚した実践的フレームワークを提供することを目的として策定された。不眠医療の各ステージにおいて遭遇する代表的な 40 のクリニカルクエスチョンを設定し、関連する既存のエビデンスに基づき、また十分なエビデンスが存在しないクリニカルクエスチョンに関してはコンセンサスに基づき、理解しやすい患者向けの解説および治療者向けの勧告（推奨）を行った。作成担当者は各自の専門性に従い、臨床疑問を設定したうえで出版バイアスにとらわれない包括的な文献検索を行い、該当する国内外の既存のエビデンスを抽出した。具体的な検索方法としては、メタ検索エンジン (ACCESSSS Federated search)、コクラン・ライブラリー (CENTRAL)、MEDLINE (PubMed) を用いて、Patients (患者もしくは問題)、Intervention (介入方法)、Comparison (対照とする介入方法)、Outcome (アウトカム)、いわゆる PICO キーワードをかけてエビデンスを抽出した。採用した文献には Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence に準じてエビデンスレベルを付与した。また、各クリニカルクエスチョンでの治療者向け勧告（推奨）には Minds (Medical Information Network Service) に準じて推奨グレードを付けた。一部のクリニカル

クエスチョンについては、必要に応じてデータ抽出やメタアナリシスを施行し、コクラン・ライブラリーでもサマリー作成に使用されているエビデンスの質と推奨の強さを系統的に段階付けする GRADE アプローチで評価した。上記の方法で国内外の既存データの収集と精査・整理を行い、最終ガイドラインに反映すべき事項についてエキスパートによる直接討議を十分な回数実施することでコンセンサスを形成した。

A. 研究目的

不眠症は罹患頻度の高い代表的な睡眠障害の一つである。成人の 30%以上が入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠困難などのいずれかの不眠症状を有し、6~10%が不眠症（原発性不眠症、精神生理性不眠症、その他の二次性不眠症など）に罹患している。不眠症は睡眠に関する夜間の苦痛のみならず、日中の眠気、倦怠、集中困難、精神運動機能低下、抑うつや不安などの多様な精神・身体機能の低下（daytime impairment、health-related quality of life QOL の障害）を惹起する。そのため、不眠症は、長期欠勤の増加、生産性の低下、産業事故の増加、医療費の増大などさまざまな人的及び社会経済的損失をもたらす、公衆衛生学上の大きな課題となっている。

睡眠薬の処方率は近年一貫して増加を続け、2009 年の日本の一般成人における 3 ヶ月処方率（少なくとも 3 ヶ月に一回処方を受ける成人の割合）は 4.8%に至っている。一部の患者に対しては高用量処方が見られ、睡眠薬の処方率および多剤併用比率は漸増傾向にある。とりわけ 50 歳以上の中老年層では、うつ病や生活習慣病などの罹患率が増加するため不眠も高頻度にみられるが、この年齢層では睡眠薬のリスク・ベネフィット比が不良であることがメタ解析等で明らかにされている。また、認知症や発達障害など不眠の出現率が高いにもかかわらずその有効な対策法が開発されていない疾患も数多く、エビデンスが乏しいままに睡眠薬以外の催眠鎮静系薬物が off label で汎用されている現状も危惧される。

不眠症の薬物療法の主剤は、非バルビツール酸系およびバルビツール酸系睡眠薬などの依存性の強い睡眠薬から、より認容性の高いベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系

睡眠薬、メラトニン受容体作動系に移行した。しかし、睡眠薬の処方頻度が高まる中、一部の患者でみられる長期服用時の常用量依存や乱用、多剤併用、過量服用などの事例が社会問題化している。実際、睡眠薬へのスティグマなどもあいまって服用患者のアドヒアランスは極めて低い。この背景には、睡眠薬の投薬期間や休薬指針が明確でないことも一因である。

これまで、国内外の複数の不眠症の診断治療ガイドラインが作成されているが、主として不眠症の診断と急性期治療に主眼が置かれており、中長期的な睡眠薬使用のあり方に関する指針は未だ整備されていない。そこで、本研究班では、睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインを作成することをめざした。本ガイドラインの目的は、不眠医療を安全かつ効果的に行うために必要となる、最新のエビデンスに立脚した実践的フレームワークを提供することにある。とりわけ、本ガイドラインは睡眠薬の適正使用に焦点を当てた。

B. 研究対象と方法

不眠症の初期治療から始まり、薬物療法の最適化、睡眠衛生指導や認知行動療法など非薬物療法の活用、各診療科に特有の不眠医療の課題、慢性不眠症への対応、常用量依存や耐性など長期服用時の臨床的問題点、そして、治療のゴール設定と睡眠薬の減薬・休薬方法など、各治療ステージにおいて遭遇する代表的な 40 のクリニカルクエスチョンを設定した。

担当者は各自の専門性に従い、臨床疑問を設定したうえで出版バイアスにとらわれない包括的な文献検索を行い、該当する国内外の既存のエビデンスを抽出した。

具体的な検索方法としては、メタ検索エンジン（ACCESSSS Federated search）、コクラン・

ライブラリー (CENTRAL)、MEDLINE (PubMed) を用いて、Patients (患者もしくは問題)、Intervention (介入方法)、Comparison (対照とする介入方法)、Outcome (アウトカム)、いわゆる PICO キーワードをかけてエビデンスを抽出した。採用した文献には Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence に準じてエビデンスレベルを付与した (表1)。また、各クリニカルクエスチョンでの治療者向け勧告 (推奨) には Minds (Medical Information Network Service) に準じて推奨グレードを付けた (表2)。

表1：エビデンスレベルの分類

レベル	治療・予防・害
1a	RCT のシステマティック・レビュー
1b	個々のRCT
1c	悉無研究
2a	コホート研究のシステマティック・レビュー
2b	個々のコホート研究
2c	アウトカム研究:エコロジー研究
3a	ケースコントロール研究のシステマティック・レビュー
3b	個々のケースコントロール研究
4	症例集積研究
5	系統的な批判的吟味を受けていない、または生理学や基礎実験、原理に基づく専門家の意見

表2：推奨グレード (Minds)

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行うよう勧められない。 (*)
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

(*) MindsにおけるC2 は「科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。」であるが、本ガイドラインでは「科学的根拠がなく、行うよう勧められない。」と変更して用いた。

一部のクリニカルクエスチョンについては、必要に応じてデータ抽出やメタアナリシスを施行し、コクラン・ライブラリーでもサマリー作成に使用されているエビデンスの質と推奨の強さを系統的に段階付けする GRADE アプローチで評価した。

上記の方法で国内外の既存データの収集と精査・整理を行い、最終ガイドラインに反映すべき事項についてエキスパートによる直接討議を十分な回数実施することでコンセンサスを形成した。

C. 結果と考察

本ガイドラインでは、不眠医療の各ステージにおいて遭遇する睡眠薬に関する代表的なクリニカルクエスチョンを設定した (図1)。不眠医療で留意すべきポイントと本ガイドラインで設定したクリニカルクエスチョンとの対応を表3に示した。

1. 不眠症の治療アルゴリズム

この項では、不眠の訴えがある患者の診断、治療介入、評価、減薬・休薬、フォローアップに至る治療アルゴリズムを示す。

1) 不眠治療の基本的な考え方

現在の不眠症治療の主流は睡眠薬を用いた薬物療法である。しかし、現行の薬物療法はエフェクトサイズおよび安全性の両面で改善の余地があり、薬物療法単独では十分に満足できる長期予後とアドヒアランスが得られないケースも多いことに留意する必要がある。過去の疫学調査によれば、1ヶ月以上持続する慢性不眠症に陥ると、その後も遷延しやすく、きわめて難治性であることが明らかにされている。慢性不眠症患者の70%では1年後も不眠が持続し、約半数では3〜20年後も不眠が持続する。また、慢性不眠症患者の約半数は薬物療法などで一旦寛解しても、さらにその半数は再発する。一般的に、慢性・難治性疾患の治療では、必然的に治療薬は長期使用かつ高用量となりがちであるが、睡眠薬についても例外ではなく、国内で睡眠薬を長期服用する患者は増加しており、一日あたりの服用量も増加傾向にある。

しかしながら、難治性・治療抵抗性であることは無期限、無制限の処方をも正当化するものではない。あくまでも、治療の最終エンドポイント（良眠による日中の機能改善）を達成する方策として有効であること、かつ、リスク・ベネフィットバランスの観点から十分な臨床的妥当性があることが求められる。治療途中で薬物療法の妥当性を適宜評価することなしに、漫然とした長期処方をするのは厳に戒められるべきである。このような観点から、不眠治療においては、薬物療法と平行して、できるだけ早期から睡眠衛生指導や認知行動療法などの心理・行動的介入を行うことが推奨される。

2) 不眠症の薬物療法の現状（初期治療）

不眠症の薬物療法に関する臨床研究や新薬治験の多くは、初期治療に焦点が当たってきた。それらの中には、服用後1日〜8週間の主観

的・客観的有効性、消失半減期に基づく薬物選択、精神・身体疾患による二次性不眠症の鑑別診断と治療適応、適切な服用法などが含まれる。多数の臨床試験の結果、GABAA-ベンゾジアゼピン受容体作動薬であるベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を用いた初期治療のストラテジーは概ね完成していると言ってよい。また、近年上市されたメラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）については、従来の睡眠薬と作用機序が異なるため、治療適応（生体リズム障害に筋する不眠など）やGABAA受容体作動薬の代替薬物としての位置づけについて検討が進められている。

3) 不眠症の薬物療法の現状（亜急性期〜慢性期治療）

長期服用時の有効性と安全性を担保するため、効果の持続性（耐性の有無）、副作用とその対処、減薬・休薬法などに関する研究が多くなされてきた。臨床薬理研究により頻度の高い代表的な副作用（健忘、筋脱力・転倒、催奇形性、薬物依存など）に関する知見が積み上げられている。とりわけ、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬およびメラトニン受容体作動薬については6〜12ヶ月の長期投与試験データが集積しており、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に比較して長期服用時の有効性と安全性が格段に向上していることが確認されている。しかし、慢性不眠症患者では、長期服用、高用量、多剤併用などにより薬物依存や認知機能抑制などの副作用リスクが高くなるため、薬物療法の戦略の見直しを迫られることも多い。加えて、日本では睡眠薬・鎮静剤として販売されたサリドマイドを妊娠初期に服用することによって重い先天性欠損症（四肢欠損）や死産が発生した薬害事例や、一部の患者での睡眠薬の乱用や依存に関する報道を通じて、世界的に見ても日本人は睡眠薬に対して群を抜いて強い心理的抵抗感を有する国民性であることが明らかになっている。実際、日本人は睡眠薬へのスティグマを数多く抱えており、服用患者のアドヒアランスは

極めて低い。不眠症に対する薬物療法は、患者が持つこれらの不安・心配について適切に答えられ、ベネフィットがリスクを上回る妥当な方法で行われる必要がある。

4) 治療アルゴリズム

上記の現状を踏まえて作成された不眠症の治療アルゴリズムを図2に示した。本治療アルゴリズムは、不眠症の薬物療法、認知行動療法、減薬・休薬トライアルから構成されている。ただし、不眠症の症状と病態は患者ごとに多様であるため、個々のケースごとに適宜判断の上で本アルゴリズムは援用されるべきである。

2. 睡眠薬の適正な使用と休薬のための Q&A

具体的な Q&A の内容については分担研究報告書に記載した。なお、分担研究報告書の内容を最終的に検討してガイドラインに反映したため、最終的な患者向け回答、治療者向け勧告および解説は報告書の内容と一部異なることに留意されたい。

E. 結語

本研究では不眠医療における睡眠薬の適正使用のあり方に関わる最新のエビデンスに立脚したガイドラインの策定を行った。分担研究者は睡眠医療、臨床・基礎薬理、エビデンス精神医療等の研究に関わる国内の中核施設の研究者に加え、日本睡眠学会、日本臨床精神神経薬理学会等関連諸団体の責任ある立場の者から構成し、睡眠薬を用いた不眠医療のあり方に関する既存のエビデンスを検討するとともに、学際的な視点からガイドラインを策定した。

本ガイドラインは、実地臨床で応用しやすい実用性の高い診療情報を数多く含んでおり、本ガイドラインを用いることで、日本の不眠医療の質の向上と均てん化が進むことが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

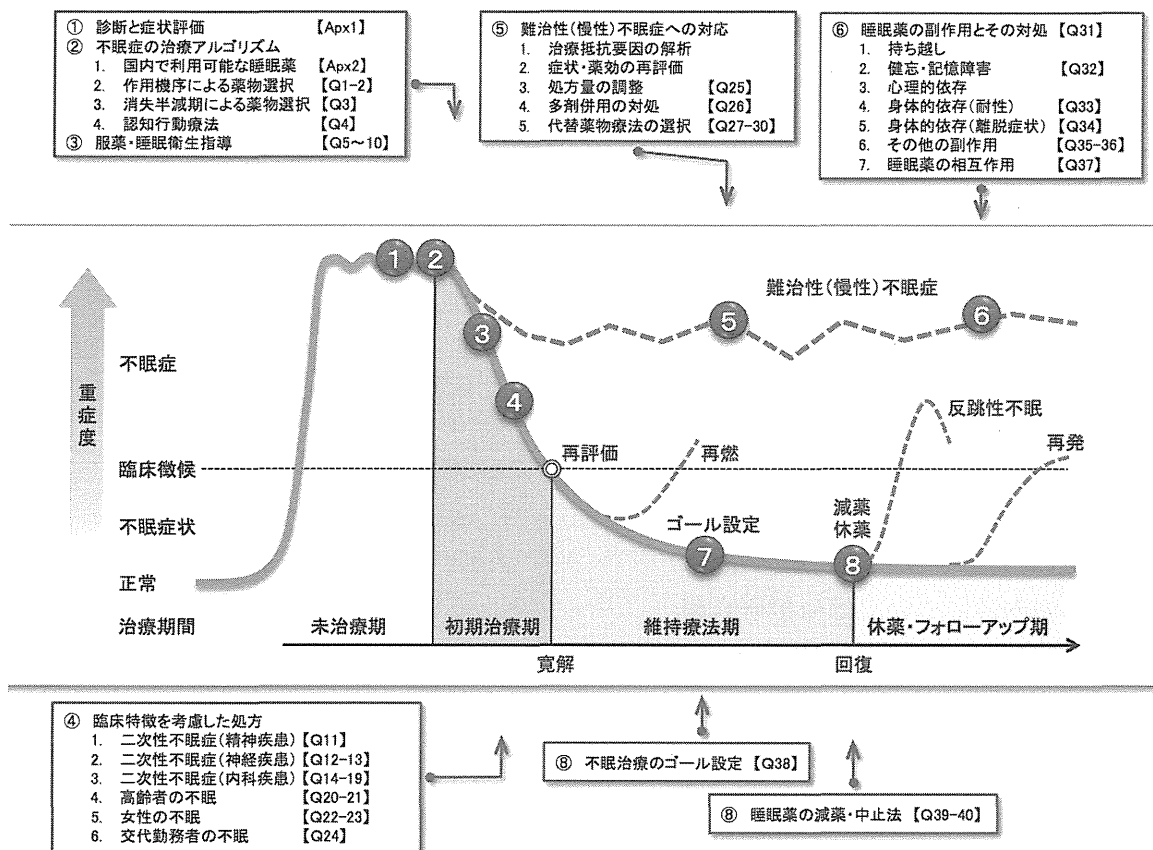


図1：不眠医療のステージと代表的なクリニカルアクション

表4：不眠医療で留意すべきポイントと対応するクリニカルアクション

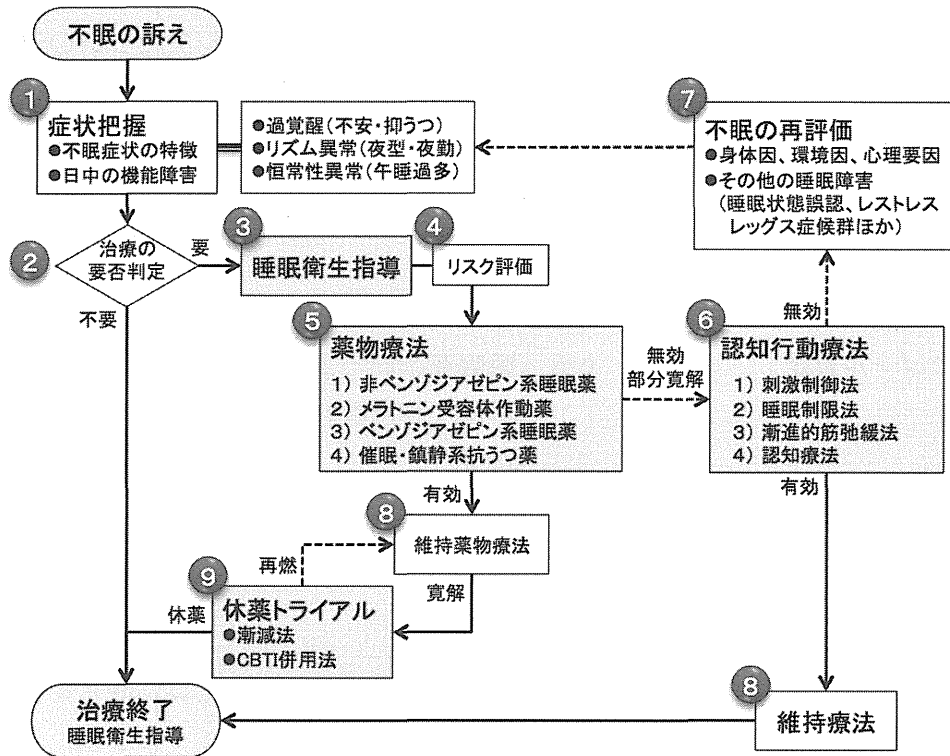
不眠医療で留意すべきポイント	対応するCQ、章およびAppendix
① 診断と症状評価	
1. 不眠症の診断基準	p. xx 「不眠症の診断基準」
2. 鑑別診断	
3. 主観的不眠症状評価	
1) 睡眠表	
2) 評価尺度	
4. 客観的不眠症状評価	
1) ポリソムノグラム	
2) アクチグラフ	
5. QOL 障害評価	p. xx 「Appendix 1：不眠症のQOL 評価尺度」
② 不眠症の治療アルゴリズム	p. xx 「不眠症の治療アルゴリズム」
1. 国内で利用可能な睡眠薬	p. xx 「Appendix 2：不眠治療に用いられる主たる睡眠薬リスト」
2. 作用機序による薬物選択	Q1 睡眠薬によって効果も違うのですか？

- 1) ベンゾジアゼピン系睡眠薬
 - 2) 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬
 - 3) メラトニン受容体作動薬
3. 消失半減期による薬物選択
4. 認知行動療法
- 1) 刺激制御法
 - 2) 睡眠制限法
 - 3) 漸進的筋弛緩法
 - 4) 認知療法
- ③ 服薬指導・睡眠衛生指導
- Q2 睡眠薬は服用してからどのくらいで効果が出ますか？
- Q3 睡眠薬、睡眠導入剤、安定剤の違いは何でしょうか？
- Q4 薬を使わない治療法はあるのでしょうか？
- Q5 睡眠薬はいつ服用すればよいのでしょうか？
- Q6 眠れない時だけ睡眠薬を服用してもよいのでしょうか？
- Q7 寝付けないときや、夜間に目を覚ましたときは何時頃まで追加服用してもよいのでしょうか？
- Q8 睡眠薬より寝酒の方が安心のような気がします。
- Q9 睡眠薬は、晩酌後何時間くらい空けてから服用したらよいのでしょうか？
- Q10 睡眠薬を服用した翌朝に運転しても大丈夫ですか？
- ④ 臨床特徴を考慮した処方
1. 二次性不眠症（精神疾患）
- Q11 ストレスや精神的な病気が原因の不眠にも睡眠薬は効果がありますか？
2. 二次性不眠症（神経疾患）
- Q12 脳神経の持病があります。睡眠薬を服用しても大丈夫でしょうか？
- Q13 認知症の不眠や昼夜逆転に睡眠薬は効果があるでしょうか？
3. 二次性不眠症（内科的疾患）
- Q14 痒みで眠れません。眠気のでる抗ヒスタミン薬を服用すれば一石二鳥だと言われましたが・・・。
- Q15 痒みで眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
- Q16 痛みで眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
- Q17 トイレが近く、眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
- Q18 睡眠時無呼吸症候群の治療中です。睡眠薬を服用しても大丈夫でしょうか？

4. 高齢者の不眠	Q19	せん妄治療における睡眠薬の使い方
	Q20	高齢者の不眠症にも睡眠薬は効果があるでしょうか？
	Q21	高齢なので睡眠薬の副作用が心配です。
5. 女性の不眠	Q22	睡眠薬を服用中に妊娠に気づきました。胎児に影響はないでしょうか？
	Q23	更年期障害で眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
6. 小児の不眠		
7. 交代勤務による不眠	Q24	夜勤明けに眠りたいのですが、睡眠薬を服用してもよいでしょうか？
⑤ 難治性（慢性）不眠症への対応		
1. 治療抵抗要因の解析	p. xx	「5. 不眠症の治療アルゴリズム」
2. 症状・薬効の再評価		
3. 処方量の調整	Q25	睡眠薬を服用しても眠れません。増量すれば効果が出ますか？
4. 多剤併用の対処	Q26	睡眠薬を服用しても眠れません。何種類か組み合わせれば効果がでますか？
5. 代替薬物療法の選択		
1) 催眠・鎮静系抗うつ薬	Q27	抗うつ薬も不眠症に効果がありますか？
2) 非定型抗精神病薬		
3) その他の向精神薬		
4) メラトニン	Q28	漢方薬やメラトニンも不眠症に効果があるでしょうか？
5) 漢方薬	Q28	漢方薬やメラトニンも不眠症に効果があるでしょうか？
6) OTC（ジフェンヒドラミン）	Q29	市販の睡眠薬も不眠症に効果があるでしょうか？
7) その他のサプリメント	Q30	市販のサプリメント（機能性食品、飲料など）は不眠症に効き目があるでしょうか？
⑥ 睡眠薬の副作用とその対処		
1. 持ち越し	Q31	睡眠薬を何種類か服用しているので副作用が心配です。
	Q10	睡眠薬を服用した翌朝に運転しても大丈夫ですか？
2. 健忘・記憶障害	Q32	睡眠薬服用後の記憶がありません。
3. 心理的依存	p. xx	「Appendix 3：ベンゾジアゼピン依存性自己記入式質問票（簡易版）」
4. 身体的依存（耐性）	Q33	徐々に睡眠薬の効果が弱くなり、量が増えるのが心配です。

5. 身体的依存（離脱症状）	Q34 睡眠薬を止められなくなるのではないかと心配です。
6. その他の副作用	p. xx 「Appendix 4：ベンゾジアゼピンの退薬症候評価スケール（CIWA-B）」
7. 睡眠薬の相互作用	Q35 睡眠薬を服用していると認知症になると聞いて心配です。
⑦ 不眠治療のゴール設定	Q36 睡眠薬の飲み過ぎで死亡した人がいると聞いて不安です。
1. 不眠症の寛解（治癒）基準	Q37 他の治療薬との飲み合わせが心配です。
2. 長期服用のハイリスク要因	Q38 睡眠薬はいつまで服用すればよいのでしょうか？服用すれば眠れますが、治っているのでしょうか？
3. 減薬・休薬のタイミング	Q39 禁断症状がでるため睡眠薬が減らせません。
4. 長期服用の許容例	Q40 睡眠薬の減量法を教えてください。
⑧ 睡眠薬の減薬・中止法	「Appendix 4：ベンゾジアゼピンの退薬症候評価スケール（CIWA-B）」
1. 減薬・中止法	
1) 漸減法	
2) 認知行動療法	
3) 補助薬物療法	
4) 心理的サポート	
2. 離脱症状とその評価	
1) 反跳性不眠	
2) 退薬症候	
3) 評価尺度	

図2 不眠症の治療アルゴリズム



【解説】

① 症状把握

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に加えて、メラトニン受容体作動薬が登場した。各薬剤は、消失半減期、抗不安作用の有無、リズム調整効果の有無など作用特性が異なる。不眠症状の特徴（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒）に加えて、情動的・生理的過覚醒（不安・抑うつ）、リズム異常（夜型・夜勤）、恒常性異常（午睡過多）など、患者の不眠症の病理を正確に捉え、薬剤選択（⑤）に反映させるべきである。

② 治療の要否判定

表3の診断基準に明示されているように、不眠症患者では夜間の不眠症状に加えて、種々の日中の機能障害（眠気、倦怠、不安、こだわり、抑うつ等のQOL障害）を有する。治療の要否判定では、不眠の特徴を把握するとともに、QOL障害についても能動的に聴き取る必要がある（Q38）。不眠の重症度とQOL障害は必ずしも相関しない。逆に、生理的な加齢変化による不眠症状などではQOL障害を伴わないこともあり、真に治療が必要か慎重に判断すべきである。

③ 睡眠衛生指導

良質な睡眠を確保するために、睡眠に関する適切な知識を持ち、生活を改善するための指導法。代表的な指導内容を例示する。

指導項目	指導内容
定期的な運動	なるべく運動のスケジュールを入れましょう。運動すれば寝つきやすくなりますし、睡眠が深いものになりやすくなるでしょう。
寝室環境	快適で騒音のない睡眠環境があれば、夜中に目が覚めてしまうことは減るでしょう。じゅうたんを敷いたり、カーテンを替えたり、ドアをきっちり閉めることも手助けとなります。寝室を快適な温度に保ちましょう。暑すぎたり寒すぎたりすれば、睡眠の妨げとなります。
規則正しい食生活	規則正しい食生活をして、すきっ腹で寝ないようにしましょう。空腹で寝ると睡眠は妨げられます。睡眠前に軽い軽食（特に炭水化物）をとると睡眠の助けになります。ただし、脂っこいものや重い食べ物は避けましょう。
就寝前の水分	夜に水分を取りすぎないようにしましょう。夜中にトイレに行く必要が減ります。脳梗塞や狭心症など血液循環に問題のある方は主治医の指示に従ってください。
就寝前のカフェイン	就寝4時間前以降はカフェインの入ったものは摂らないようにしましょう。カフェインの入った飲料や食べ物（例：日本茶、コーヒー、紅茶、コーラ、チョコレートなど）をとると、寝つきにくくなったり、夜中に目が覚めやすくなったり、睡眠が浅くなったりします。
就寝前のお酒	眠るための飲酒は逆効果です。アルコールを飲むと一時的に寝つきが良くなりますが、徐々に効果は弱まり、夜中に目が覚めやすくなってしまいます。
就寝前の喫煙	夜は喫煙を避けましょう。ニコチンには精神刺激作用があります。
寝床での考え事	昼間の悩みを寝床に持っていかないようにしましょう。自分の問題に取り組んだり、翌日の行動について計画したりするのは、翌日にしましょう。心配した状態では、寝つくのが難しくなるし、寝ても浅い眠りになってしまいます。

④ リスク評価

睡眠薬を処方する際に、長期服用に陥りやすいハイリスク群であるか事前に評価することが望ましい（Q38）。減薬・休薬を困難にさせる要因として、重度不眠、高用量、多剤併用、抗不安作用の強い薬物の服用、高齢、合併症、ストレスの存在、ほかの薬物依存の履歴、アルコールとの併用、性格特性（受動的、依存的、慢性不安、心氣的）などが挙げられる。難治性不眠症をもたらす合併症としては、うつ病等の精神疾患、器質性脳障害、掻痒、疼痛、頻尿など睡眠を阻害する身体疾患などがある。これらのリスク要因については専門診療科との連携、心理カウンセリング、環境調整などが必要である。

⑤ 薬物療法

薬物選択の具体的手順については、クリニカルクエスチョンを参照のこと（Q1, Q11-24）。ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の選択基準として、不眠症を入眠困難型、睡眠維持障害型（中途覚醒、早朝覚醒）に分類し、入眠困難型には消失半減期の短い睡眠薬、睡眠維持障害型には消失半減期がより長い睡眠薬が推奨されている（Q1）（Appendix 2：不眠治療に用いられる主たる睡眠薬リスト）。ただし、入眠困難と睡眠維持障害の両者を有する患者に対して、異なる半減期を有する複数の睡眠薬を併用することに科学的根拠はなく、むしろ副作用のリスクを高める可能性がある（Q26）。少なくとも治療初期には、可能な限り単剤（用量調整）で対処することが望ましい。また、リズム異常を有する不眠症に対してはメラトニン受容体作動薬が第一選択肢となる。恒常性異常（午睡過多）が認められる患者には睡眠衛生指導を最初に行うべきである。H1、 α 1/ α 2、5-HT₂受容体遮断作用を有する抗うつ薬（Q27）など、異なる作用機序を有する不眠改善薬を、各々の患者の病態に合わせて選択することで、臨床転帰が改善することが期待される。

⑥ 認知行動療法

薬物療法と同時に、状況が許す限り、できるだけ早期から心理的・行動的介入も活用することが推奨されている [Schutte-Rodin, 2008 #6574]。代表的な介入方法が不眠症に対する認知行動療法である。本ガイドラインでは薬物療法が十分に奏功しない場合のセカンドラインに位置づけたが、第一選択療法として、もしくは薬物療法との併用療法としても有効であることが示されている (Q4を参照)。

⑦ 不眠の再評価

不眠症の薬物療法、認知行動療法が奏功しない場合には、いったん診断や治療抵抗を生じる要因について再評価を行う。特に、脳波上では睡眠状態にあっても自覚的には眠っていない感じる睡眠状態誤認 (不眠症の一型) では、患者の愁訴のままに睡眠薬を処方・増量しても不眠症状は消失せず、高用量処方、多剤併用に陥りやすい。睡眠ポリグラフ試験やアクチグラフなどによる睡眠状態の客観的判定ができない施設では、定型的処方によっても不眠が改善されない場合には、睡眠状態誤認の可能性も検討すべきである。また、レストレスレッグス症候群や睡眠時無呼吸症候群など不眠症と誤診されやすい睡眠障害についても再検討すべきである。これらの可能性も含めて治療計画について専門医のセカンドオピニオンを求めることが推奨される。

⑧ 維持療法

不眠症状が改善したら、維持療法をどの程度の期間続けるべきか患者ごとに検討する。すなわち治療のゴールを設定する (Q38)。減薬・休薬を実施する前提として、不眠症状とQOL障害の両面が改善する、すなわち不眠症が寛解 (回復) していることが求められる。寛解 (回復) に至ってから減薬・休薬を開始するまでの間には、再燃 (再発) リスクを低減させるのに十分な期間をおくべきである。また、一部の患者では安全性に留意しながらも睡眠薬の長期服用が許容される (Q38)。

⑨ 休薬トライアル

適切な時期に適切な方法で睡眠薬の減薬・休薬を試みる。減薬・休薬のタイミングについてはQ38を、具体的な減薬・休薬法についてはQ40を参照のこと。睡眠薬の減量には、1) 漸減法、2) 認知行動療法の併用、3) 補助薬物療法、4) 心理的サポートなどを適宜用いる。

II. 分担研究報告

睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と 今後の検討課題に関する研究

研究1：妊娠中の睡眠薬の適正使用ガイドライン作成に関する研究

研究2：睡眠薬と他の薬剤の適正併用ガイドライン作成に関する研究

研究3：加齢を考慮した睡眠薬の適正使用ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 清水徹男¹

研究協力者 草薙宏明¹

1 秋田大学医学部精神科

研究要旨

研究1: 現在得られる報告について文献検索を行ったが、妊娠中に薬剤を使用することの危険性と安全性については臨床試験を行うことができない分野であるだけに、一定の結論を出すことが難しい。意見の乱立は医療者、患者の双方を混乱させることになりかねないため、均質な情報を得られるように専門機関である「妊娠と薬情報センター」への問い合わせを推奨することがよいものと考えられた。

研究2: 睡眠薬と他の薬剤の併用について、添付文書・インタビューフォームをもとに情報を整理した。これらの文書の記載様式は一定ではなく、解釈しづらい表記も認められた。内容を把握しやすいように可能な限り一定のルールに従った表記の案として、併用注意情報について添付文書情報をまとめ直したものを作成した。

研究3: 高齢者への薬剤の使用について、添付文書・インタビューフォームをもとに情報を整理した。高齢者に対しては副作用が起こりやすいこと、低用量が推奨されることが書かれてあったが、具体的な数値で示された薬剤はわずかであった。ガイドラインでは薬物代謝に関わる高齢者の特性について注意すべき点を記載したうえで、添付文書情報を参照して処方を行うことを推奨することがよいと考えられた

A. 研究目的 (研究1)

過去に、睡眠薬として使用されていたサリドマイドはその催奇形性が問題となった。妊娠期間中の薬物の使用を控えるにこしたことはないが、妊娠中は全期間にわたり、睡眠上の問題が生じうる。また、妊娠前から睡眠薬を使用している患者もいる。本研究は、現在使用できる睡眠薬に関する催奇形性の問題について明らかにすることを目的とする。

B. 研究対象と方法 (研究1)

動物実験での催奇形性のリスクをそのままヒトに当てはめることはできないため、ヒトでのデータを検索した。米国 NLM による PubMed、およびコクランライブラリーを用いて、human に加えて、teratogenesis または congenital malformation または congenital abnormality と解析対象薬剤名 (amobarbital, barbital, bromovalerylurea,

brotizolam, butoctamide, chloral hydrate, clonazepam, estazolam, etizolam, flunitrazepam, flurazepam, haloxazolam, lormetazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, passiflora extract, pentobarbital, phenobarbital, quazepam, rilmazafone, secobarbital, triazolam, triclofos sodium, zolpidem, zopiclone, Ramelteon, Eszopiclone) および benzodiazepine をキーワードに催奇形性に関する論文を検索した。また添付文書情報、FDA pregnancy category、オーストラリア基準、国内の成書も参照した。

C. 結果 (研究1)

妊娠中に薬剤を服用することの安全性について臨床試験を行うことは倫理的観点から困難であり、メタアナリシスを除くと、最もエビデンスレベルの高いものはコホート研究であり、エビデンスレベルはIVaであった。ベンゾジアゼピンについては症例対照研究(エビデンスレベルIVb)のメタアナリシスとコホート研究(エビデンスレベルIVa)のメタアナリシスとがあり、前者では大奇形、口唇裂、口蓋裂との関連が見られたという結論であったが、後者では妊娠第1三半期の曝露と大奇形、口唇裂、口蓋裂との関連は見られなかったという相反する結論であった。最終的によりエビデンスレベルの高い後者の結論が採用されている[1]。にもかかわらず、添付文書では奇形発生との関連を示す報告についての情報みが記載されているものが多かった。最も一般的に処方されていると思われる経口ベンゾジアゼピン系睡眠薬単独についての報告は、flunitrazepam 13件、nitrazepam 11件、zolpidem 10件、zopiclon 5件で、適応上は抗てんかん薬であるclonazepamは45件であった。その他のベンゾジアゼピン系薬剤については0件であった。

バルビツール系で最も報告の多いPhenobarbitalについては、抗てんかん薬でもあることから報告は多いが、奇形との関連があるとする複数の報告と[2][3][4][5]ないとする報告が1件[6]があった。

D. 考察 (研究1)

倫理的観点から臨床試験を行うことは困難な分野であるため、エビデンスレベルの高い報告が得られにくく、その解釈も難しくなる。厚生労働省からの委託機関である「妊娠と薬情報センター」でも、一定の結論を出すことなく、その都度その時点での情報を複数の専門家が討議して情報提供を行っている現状を考えると、妊娠に対する睡眠薬の影響についてガイドラインとして一定の結論を出すことはできないものとする。国内で均質な情報を得られるように、「妊娠と薬情報センター」へのアクセスについて提示することがよいと考えた。

E. 結語 (研究1)

ガイドラインとしては以下のように、専門機関へのアクセス方法を提示する。

薬剤の催奇形性に関しては、実験的に確認することが倫理的にできないため、危険性や安全性についての結論を出すことが難しい。厚生労働省からの委託機関である「妊娠と薬情報センター」へ相談されることを推奨する。

妊娠と薬情報センター

TEL:03-5494-7845

受付時間:平日 10:00 - 12:00, 13:00 - 16:00

ホームページ:

<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>

同センターから情報を得る方法は3通りある。

1つは患者が直接電話で相談する方法、もう1つは、2013年1月の時点で全国に20カ所ある「妊娠と相談外来」(北海道大学病院、岩手医科大学附属病院、仙台医療センター、前橋赤十字病院、筑波大学附属病院、千葉大学医学部附属病院、埼玉医科大学病院、横浜市立大学附属病院、信州大学医学部附属病院、金沢医療センター、長良医療センター、名古屋第一赤十字病院、京都府立医科大学附属病院、大阪府立