

よると睡眠薬の服用は未服用者に比較して死亡リスクを1～12倍増加する結果だった。しかし、いずれのデータも健康状態や年齢など背景因子は様々であり、交絡因子が存在する可能性がある。また直接的な関連も示されておらず、健常者において睡眠薬の服用が死亡率を高めると結論づけることは出来ない。

そこで、これまでの教科書レベルの知見から以下の通り考察した。

睡眠薬の過量服薬による自殺は、バルビツール酸(BA)系睡眠薬が広く用いられた時代においてしばしば発生した¹⁰⁾。BA系睡眠薬は、覚醒系である脳幹網様体に作用して睡眠作用を発現するが、それ以外にも大脳皮質や脳幹部を含めた広い範囲に抑制作用をもつ¹¹⁾。BA系睡眠薬を低用量投与した場合、GABAA受容体に対してアロステリックに作用してGABA系を促進的に働き、Clイオンチャンネルの開口時間を延長させる。つまりClイオンチャンネルに対してGABA系を介した間接的な作用である。しかし高用量投与した場合、GABA系を介さずGABA-BZ-Clイオンチャンネル複合体のClイオンチャンネル自体に存在する結合部位に作用し、Clイオンチャンネルの開口時間を直接的に延長させる。このClイオンチャンネルへの直接的な作用は過量服薬による致死性に関連する。一方、ベンゾジアゼピン(BZ)系睡眠薬は、情動系をコントロールする大脳辺縁系を抑制することで、覚醒系である脳幹網様体への入力を抑制する結果、睡眠作用を発現する¹²⁾。またBZ系睡眠薬はGABAAレセプター内に存在するBZ結合部位に結合し、間接的にClイオンチャンネルの透過性を亢進させる。高用

量投与した場合では、BZ受容体が飽和状態に達した後、BZ系睡眠薬がアロステリックな作用しか持たないことから、ある一定以上の効果発現は起こらない¹³⁾。つまりBZ系睡眠薬は、Clイオンチャンネルへの直接的な作用を持たないため、BA系睡眠薬に比較して安全性を高い。

一方BZ系および非BZ系睡眠薬は、健常者が常用量を用いる範囲内では呼吸抑制を認めない(0.1%未満)^{14,15,16,17,18,19)}。しかし、呼吸機能が高度に低下している場合、特に子供²⁰⁾やアルコール依存症などの肝障害患者²¹⁾において、呼吸抑制が発生した報告があるため注意が必要である。さらに、BZ系睡眠薬を高用量用いた場合、肺胞換気量を低下させ、呼吸性アシドーシスを引き起こす²²⁾。特に慢性閉塞性肺疾患(COPD)において顕著であり炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある。またCO₂に対する換気反応の低下や上気道筋の制御の低下は、睡眠関連呼吸障害を悪化させる。この作用は重度のCOPD患者における低換気や低酸素の原因になる。

E. 結語 (研究2)

睡眠薬の服用は未服用者に比較して死亡リスクを1～12倍増加させる。しかし、いずれのデータも健康状態や年齢など背景因子は様々であり、交絡因子がある可能性があり、また直接的な関係も示されていないため、健常者において睡眠薬の服用が死亡率を高めると結論づけることは出来ない。

一方BZ系睡眠薬はCOPDや睡眠関連呼吸障害を悪化させる可能性があることに留意する必要がある。

文献 (研究 2)

1. Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hammond EC. Short and long sleep and sleeping pills: Is increased mortality associated? *Arch Gen Psychiatry* 1979 Jan;36(1):103-16.
2. Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Assmus JD, Garfinkel L. Mortality hazard associated with prescription hypnotics. *Biol Psychiatry* 1998 May 1;43(9):687-93.
3. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Feb;59(2):131-6.
4. Merlo J, Hedblad B, Ogren M, Ranstam J, Ostergren PO, Ekedahl A, Hanson BS, Isacsson SO, Liedholm H, Melander A. Increased risk of ischaemic heart disease mortality in elderly men using anxiolytics-hypnotics and analgesics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49(4):261-5.
5. Phillips B, Mannino DM. Does insomnia kill? *Sleep*. 2005 Aug 1; 28(8):965-71.
6. Rod NH, Vahtera J, Westerlund H, Kivimaki M, Zins M, Goldberg M, Lange T. Sleep Disturbances and Cause-Specific Mortality: Results From the GAZEL Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2011 Feb 1; 173(3):300-9.
7. Thorogood M, Cowen P, Mann J, Murphy M, Vessey M. Fatal myocardial infarction and use of psychotropic drugs in young women. *Lancet*. 1992 Oct 31; 340(8827):1067-8.
8. Winkelmayr WC, Mehta J, Wang PS. Benzodiazepine use and mortality of incident dialysis patients in the United States. *Kidney Int*. 2007 Dec;72(11):1388-93.
9. Belleville G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry*. 2010 Sep;55(9):558-67.
10. 村崎光邦. 睡眠薬開発の歴史と展望. *臨床精神薬理* 4:9-23, 2001
11. 井上雄一(2009): 31-3 睡眠薬 開発の歴史と薬剤の種類. *睡眠学* (日本睡眠学会編集), 朝倉書店. 657-662. 2009. 東京.
12. 碓氷章(2009): 31-3 睡眠薬 薬理・作用機序. *睡眠学* (日本睡眠学会編集), 朝倉書店. 662-665. 東京.
13. Haefely W. Benzodiazepine receptor and ligands; Structural and functional differences. *Benzodiazepines; Current concept* (Hindmarch I, Beaumont G, Brondon S, et al eds), John Wiley & Sons, New York, 1-18.
14. ハルシオンインタビューフォーム (改訂第7版). 2010年10月
15. レンドルミンインタビューフォーム

- (改訂第 10 版) .2011 年 6 月
16. サイレースインタビューフォーム
(改訂第 6 版) .2010 年 11 月改訂
 17. ベンザリンインタビューフォーム
(改訂第 15 版) 2012 年 5 月改訂
 18. マイスリーインタビューフォーム
(改訂第 20 版) .2012 年 3 月
 19. ルネスタインタビューフォーム (第 3 版) . 2012 年 9 月改訂
 20. Kriel RL, Cloyd JC, Pellock JM.
Respiratory depression in children receiving diazepam for acute seizures: A prospective study. Dev Med Child Neurol, 2000 Jun;42(6):429-30.
 21. Guglielminotti J, Maury E, Alzieu M, Delhotel Landes B, Becquemont L, Guidet B, Offenstadt G. Prolonged sedation requiring mechanical ventilation and continuous flumazenil infusion after routine doses of clonazepam for alcohol withdrawal syndrome. Intensive Care Med, 1999 Dec;25(12):1435-6.
 22. S. John Mihic, R. Adron Harris. Chapter 17. Hypnotics and Sedatives. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition. Mc Graw-Hill Companies. Inc. New York. 457-481

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

特になし

G-2. 学会発表

小曾根基裕, 伊藤 洋. シンポジウム 不眠症の薬物療法の今日的問題点 -睡眠薬の功罪-. 日本睡眠学会 第 37 回定期学術集会. 横浜. 2012.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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：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

分担研究者 亀井雄一¹

研究協力者

1 国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨

研究1：睡眠薬を何時に服用するのが効果的かどうかという臨床疑問に対して、文献検索を行った。しかし、睡眠薬の最適な服用時刻についてはエビデンスがないことが明らかになった。その副作用と食事摂取の影響を考慮すると、夕食からある程度時間をおき、就床時刻の直前に服用し、服用したら速やかに就床することが望ましいと考えられた。

研究2：更年期障害の不眠症に睡眠薬が効果的かどうかという臨床疑問に対して、文献検索を行った。Meta-analysis 研究はなく、RCT 研究の結果から、更年期障害の不眠に対しては、エスゾピクロン、ゾルピデムなどの非ベンゾジアゼピン系睡眠薬がプラセボに対して有効であった。しかし、長期使用に関する治療効果と安全性については検討がされておらず、長期使用に関しては慎重にすべきであると考えられた。

A. 研究目的（研究1）

睡眠薬の適正な服薬時刻に関する研究

B. 研究対象と方法（研究1）

睡眠薬は就寝前または就寝直前に服用するように添付文書に記されている。しかし、就寝時刻は人によってバラバラであり、何時を目安に服用すべきかどうかについては不明である。睡眠薬を何時に服用するのが効果的かどうかという臨床疑問に対して、文献検索を行い、ガイドライン作製を試みた。

臨床疑問を定式化すると、不眠症患者に対して (P)、睡眠薬を早く服用した場

合は (I)、睡眠薬を遅く服用した場合に比べて (C)、不眠症状を改善させるか、有害事象は増加するか (O)、あるいは、不眠症患者に対して (P)、睡眠薬を毎日同じ時刻に服用した場合は (I)、睡眠薬を服用する時刻を決めないで服用した場合に比べて (C)、不眠症状を改善させるか、有害事象は増加するか (O)、という PICO が考えられる。そこで、まず hypnotic と time of taking medicine を検索語として Pub-Med に投入して検索した。フィルターで article type を meta-analysis または systematic review または RCT または Clinical trial また

は Review としたところ、同定された研究数は 39 個であった。このすべてのタイトル・アブストラクトを閲覧したが、服薬時刻と有効性の検討を行った研究は 0 個であった。次に、hypnotic AND (early midnight OR late midnight) という検索式を Pub-Med に投入して検索したところ、同定された研究数は 3 個であった。しかし、服薬時刻と有効性の検討を行った研究は 0 個であった。検索語の hypnotic を insomnia と変更して同様の検索を行ったが、選定された研究は 0 個であった。医中誌において、“睡眠薬 服用時刻”を検索語として投入し検索したところ、1 個の研究が、“不眠症 服用時刻”では 0 個の研究が、“不眠症 服用時刻”では 1 個の研究が得られたが、睡眠薬の服薬時刻に関する検討を行った研究はなかった。

C. 結果 (研究 1)

検索された研究や検索で得られたレビュー論文のいずれも、服薬時刻に関しては、就寝前、就寝前 30 分、23 時服薬後就寝などと条件を一致させて有効性をみる研究であり、服薬時刻自体を介入条件として検討した研究はないことが明らかになった。

D. 考察 (研究 1)

以上の結果より、服薬時刻に関する臨床疑問に答えるために、睡眠薬を早く服薬した場合の副作用にまず注目した。睡眠薬を早く服用し就寝しない場合の問題となる副作用の第 1 は、入眠までのあるいは就床までの記憶がなくなる一過性前向き健忘である。国内での製造販売後調

査によれば、この副作用の発現頻度は、0.1%~5%未満と幅がある。ベンゾジアゼピン系睡眠薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬ともに出現することが報告されている。早い時刻に服薬し、就床しないと、このような前向き健忘が出現する可能性があるため、就床時刻に合わせて服薬すべきであると考えられる。第 2 に、転倒やそれによる骨折の問題がある。高齢者や入院患者において、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬とも、転倒や骨折などの重大な有害事象を引き起こす要因となることが多く報告されている¹⁷⁻²⁴⁾。健常者を対象とした、睡眠薬投与によるバランスの障害を検討したメタアナリシスの報告では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬(ニトラゼパム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、フルラゼパム)、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(ゾルピデム、ゾピクロン)ともに、有意にバランスが障害されたことが示されている²⁵⁾。また、健常者を対象として、超短時間型睡眠薬が姿勢動揺に与える影響をみた RCT では、トリアゾラム、ゾルピデム両方とも姿勢の動揺を引き起こし、睡眠薬の血中濃度と相関していたと報告されている²⁶⁾。早い時刻に服薬し、就床しないと、このようなふらつきや転倒が出現する可能性があるため、就床時刻に合わせて服薬すべきであると考えられる。

睡眠薬を早く服用する場合、夕食後さほど時間がたたずに服用すると推測される。そこで、食事摂取が睡眠薬の血中濃度や最高血中濃度到達時間に与える影響について検討した。インタビューフォームによると、エスゾピクロンとラメルテ

オンは、食後摂取で最高血中濃度が低下し、最高血中濃度到達時間は延長した。ゾルピデムは、食後摂取で最高血中濃度到達時間は延長したが、最高血中濃度は変化無かった。クアパムでは、食後摂取で最高血中濃度が増加し、最高血中濃度到達時間には変化無かった。その他の睡眠薬では、食事摂取が血中濃度に与える影響についての報告はなかった。

E. 結語 (研究1)

睡眠薬の最適な服用時刻についてはエビデンスがない。しかし、その副作用と食事摂取の影響を考慮すると、夕食からある程度時間をおき、就床時刻の直前に服用し、服用したら速やかに就床することが望ましいと考えられる (C1)。

文献 (研究1)

1. ニ ト ラ ゼ パ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124003C1092_1_09/
2. フルラゼパム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124002M2022_1_09/
3. エ ス タ ゾ ラ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124001B1039_1_08/
4. ニ メ タ ゼ パ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124004F1042_2_05/
5. ハ ロ キ サ ゾ ラ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124005C1032_1_03/
6. ト リ ア ゾ ラ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124007F1020_3_03/
7. フ ル ニ ト ラ ゼ パ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124008F1024_1_12/
8. リ ル マ ザ ホ ン
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129006F1021_1_11/
9. ロルメタゾラム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124010F1030_3_01/
10. エ チ ゾ ラ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179025C1054_2_08/
11. ク ア パ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124030F1029_2_09/
12. ズ ピ ク ロ ン
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129007F1026_1_18/
13. ブ ロ チ ゾ ラ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124009F1223_1_07/
14. ズ ル ピ デ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129009F1025_3_15/
15. エスゾピクロン
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129010F1028_1_04/
16. ロ ゼ レ ム
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190016F1024_1_03/

17. Shuto H, Imakyure O, Matsumoto J, Egawa T, Jiang Y, Hirakawa M, Kataoka Y, Yanagawa T. Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute care hospital: a case-crossover study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 May;69(5):535-42. (4)
18. Cashin RP, Yang M. Medications prescribed and occurrence of falls in general medicine inpatients. *Can J Hosp Pharm.* 2011 Sep;64(5):321-6. (2b)
19. Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging,* 2005;22(9):749-65. (2a)
20. Allain H, Bentué-Ferrer D, Tarral A, Gandon JM. Effects on postural oscillation and memory functions of a single dose of zolpidem 5 mg, zopiclone 3.75 mg and lormetazepam 1 mg in elderly healthy subjects. A randomized, cross-over, double-blind study versus placebo. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Jul;59(3):179-88. (1b)
21. Frels C, Williams P, Narayanan S, Gariballa SE. Iatrogenic causes of falls in hospitalised elderly patients: a case-control study. *Postgrad Med J.* 2002 Aug;78(922):487-9. (3b)
22. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoipe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M, Martinez B, Lagnaoui R, Fourrier A, Bégaud B, Dangoumau J, Moore N. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ.* 2001 Mar 24;322(7288):704-8. (3b)
23. Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA.* 1989 Dec 15;262(23):3303-7. (2b)
24. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Dec;49(12):1685-90. (3b)
25. Mets MA, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. *Sleep Med Rev.* 2010 Aug;14(4):259-67. (1a)
26. Nakamura M, Ishii M, Niwa Y, Yamazaki M, Ito H. Temporal changes in postural sway caused by ultrashort-acting hypnotics: triazolam and zolpidem. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2005;67(2):106-12. (1b)

A. 研究目的 (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

B. 研究対象と方法 (研究2)

不眠は更年期年代の女性に高率に認められる症状であり、更年期障害の主症状のひとつと考えられている。更年期障害の不眠症に睡眠薬が効果的かどうかという臨床疑問に対して、文献検索を行い、ガイドライン作製を試みた。

臨床疑問を定式化すると、更年期の不眠症患者に対して (P)、睡眠薬 (向精神薬、OTC、サプリメントを含む) の治療は (I)、プラセボに対して (C)、不眠症状を改善させるか、有害事象は増加するか (O)、となる。(menopaus* OR climacteric*) AND hypnotic*という検索式を Pub-Med に投入して検索した。フィルターで article type を meta-analysis または systematic review としたところ、同定された研究数は 0 個であった。フィルターを RCT としたところ、7 個の研究が得られた。そのため、フィルターを Clinical Trial と Review として再検索したところ、19 個の研究が得られた。医中誌において、“更年期 睡眠薬”を検索語として投入し検索したところ、52 個の研究が得られたが、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験の研究はなく、オープンラベル試験が 1 個得られた。

文献検索結果から得られた合計 19 本の研究と、検索で得られたレビュー論文

からも該当する可能性のある研究を抽出し、最終的に合わせて 43 本の研究論文を選定した。これらのフルテキストを評価した結果、13 本の研究をガイドライン作成に使用し、30 本の研究を除外した。

C. 結果 (研究2)

更年期障害の不眠に対して、睡眠薬の有効性を検討したシステマティックレビューやメタアナリシスの報告はなかった。睡眠薬の有効性を検討した RCT は、3 個の研究が得られた。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のエスゾピクロン 3mg の有効性をプラセボ対照とした RCT で検討した結果、自覚的睡眠潜時、中途覚醒時間、睡眠効率、睡眠の質、日中機能などが改善したと報告されている¹⁻²⁾。また、同じく非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデム 10mg の有効性をプラセボ対照とした RCT で検討した結果、自覚的総睡眠時間、中途覚醒時間、日中機能などが改善したと報告されている³⁾。ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるクアパム 15mg 又は 20mg の有効性を非比較試験で検討した結果、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒の割合が低下したと報告されている⁴⁾。メラトニン受容体刺激薬であるラメルテオンが有効だったと報告されているが、RCT の検討はなく、非比較試験のみである⁵⁾。睡眠薬以外に、抗うつ薬が有効であったとする報告もある。エスタロプラムが有効であったとする RCT の報告があるが、この抗うつ薬は日本では認可されていない⁶⁾。また、抗うつ薬であるトラゾドンが、更年期障害の自律神経に有効であり、不眠にも有効であった

とする非比較試験の報告がある⁷⁾。

不眠に効果があるとされるサプリメントが、更年期障害の不眠に対して有効だったとする報告がある。バレリアン（セイヨウカノコソウ）が更年期障害の不眠に有効であったとする RCT⁸⁾、イソフラボンが有効であった RCT⁹⁾ がある。更年期障害の不眠に対して、ミルタザピンにメラトニンの追加投与が有効であったとするケースシリーズがある¹³⁾。

D. 考察（研究1）

更年期障害の不眠に対して、睡眠薬の有効性を検討したシステマティックレビューや、RCT のメタアナリシスなどの、エビデンスレベル 1a の論文はなかった。睡眠薬では、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬である、ゾルピデムとエソゾピクロンが有効であったとする RCT があり、エビデンスレベル 1b の論文は合計3個であった。しかし、いずれも4週から11週投与での評価であり、長期投与による効果や副作用を検討した報告はない。そのため、更年期障害不眠に対して、これらの睡眠薬は短期的には有効であるとは言えるが、長期的に有効であるというエビデンスは得られていない。また、PSG によって客観的な睡眠を評価した報告はない。メラトニン受容体刺激薬や抗うつ薬が、更年期不眠に有効であるとする報告は、いずれも非比較試験であるため、エビデンスレベルは低いものである。

バレリアンは不眠症に対して使用されるハーブであるが、その有効性については限定的であり、軽症から中等症の不眠に対しては有効あるいは不眠の主観的指

標に対しては有効であるが客観的・量的指標に対する有効性は認められていない。不眠症に対するバレリアンの有効性について最近のシステマティックレビューでは、弱いあるいは支持されないエビデンスレベルとされている¹⁰⁾。また、高用量イソフラボンの長期服用の人体に対する影響については、結論が出ていない^{11, 12)}。更年期障害の不眠に対して、ミルタザピンにメラトニンの追加投与が有効であったとするケースシリーズがある¹³⁾。こうしたサプリメントについては、様々な種類や吸収率の違いなどがあり、一概には推奨出来るものではないと考えられる。

E. 結語（研究2）

更年期障害の不眠に対しては、エソゾピクロン、ゾルピデムなどの非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が推奨される (B)。長期使用に関する治療効果と安全性については検討がされておらず、長期使用に関しては慎重にすべきである。

文献（研究2）

1. Joffe H, Petrillo L, Viguera A, Koukopoulos A, Silver-Heilman K, Farrell A, Yu G, Silver M, Cohen LS. Eszopiclone improves insomnia and depressive and anxious symptoms in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized,

- double-blinded,
 placebo-controlled crossover
 trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010
 Feb;202(2):171.e1-171.e11. (1b)
2. Soares CN, Joffe H, Rubens R,
 Caron J, Roth T, Cohen L.
 Eszopiclone in patients with
 insomnia during perimenopause and
 early postmenopause: a randomized
 controlled trial. *Obstet Gynecol.*
 2006 Dec;108(6):1402-10. (1b)
 3. Dorsey CM, Lee KA, Scharf MB.
 Effect of zolpidem on sleep in
 women with perimenopausal and
 postmenopausal insomnia: a 4-week,
 randomized, multicenter,
 double-blind, placebo-controlled
 study. *Clin Ther.* 2004
 Oct;26(10):1578-86. (1b)
 4. 後山尚久、池田篤、土田茂、別府謙
 一、工藤卓 更年期女性の睡眠障害
 に対するクアパムの臨床校歌と
 quality of life の改善への寄与に
 ついて 2007 産婦人科治療
 94(3):339-344. (4)
 5. Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL,
 Allen LA, Marin H, Gara MA.
 Ramelteon for the treatment of
 insomnia in menopausal women.
Menopause Int. 2009
 Mar;15(1):13-8. (4)
 6. Ensrud KE, Joffe H, Guthrie KA,
 Larson JC, Reed SD, Newton KM,
 Sternfeld B, Lacroix AZ, Landis CA,
 Woods NF, Freeman EW. Effect of
 escitalopram on insomnia symptoms
 and subjective sleep quality in
 healthy perimenopausal and
 postmenopausal women with hot
 flashes: a randomized controlled
 trial. *Menopause.* 2012
 Aug;19(8):848-55. (1b)
 7. Pansini F, Albertazzi P,
 Bonaccorsi G, Zanotti L, Porto S,
 Dossi L, Campobasso C, Mollica G.
 Trazodone: a non-hormonal
 alternative for neurovegetative
 climacteric symptoms. *Clin Exp
 Obstet Gynecol.* 1995;22(4):341-4.
 (4)
 8. Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan
 M, Haghani H. Effect of valerian
 on sleep quality in
 postmenopausal women: a
 randomized placebo-controlled
 clinical trial. *Menopause.* 2011
 Sep;18(9):951-5 (1b)
 9. Hachul H, Brandão LC, D'Almeida V,
 Bittencourt LR, Baracat EC, Tufik
 S. Isoflavones decrease insomnia
 in postmenopause. *Menopause.* 2011
 Feb;18(2):178-84. (1b)
 10. Sarris J, Byrne GJ. A systematic
 review of insomnia and
 complementary medicine. *Sleep Med
 Rev* 2011 Apr;15(2):99-106.

11. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gómez P, Calbó-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials Sleep Med. 2010 Jun;11(6):505-11
 12. Nunes A, Sousa M. Use of valerian in anxiety and sleep disorders: what is the best evidence? Acta Med Port. 2011 Dec;24 Suppl 4:961-6.
 13. Dolev Z. Case series of perimenopausal women with insomnia treated with mirtazapine followed by prolonged-release melatonin add-on and monotherapy. Arch Womens Ment Health. 2011 Jun;14(3):269-73. (4)
- F. 健康危険情報
特になし
- G. 研究発表
- G-1. 論文発表
1. 亀井雄一、岩垂喜貴：子どもの睡眠 保健医療科学 1:11-17, 2012.
 2. M Usami, A Oiji, K Saito, K Watanabe, Y Iwaware, M Kodaira, Y Kamei :Sleep problems among junior high school students with major depressive disorder. Kitasato Med J 42:91-97, 2012.
 3. S Kitamura, A Hida, M Enomoto, M Watanabe, Y Katayose, K Nozaki, S Aritake, S Higuchi, Y Moriguchi, Y Kamei, K Mishima :Intrinsic Circadian Period of Sighted Patients with Circadian Rhythm Sleep Disorder, Free-Running Type. Biol Psychiatry 73(1):63-69, 2013.
 4. 亀井雄一：睡眠のメカニズム 調剤と情報 10:15-21、2012.
- G-1. 学会発表
1. 亀井雄一：神経内科疾患に伴う不眠に対する認知行動療法の試み 日本睡眠学会 シンポジウム 2012. 6. 28-30. 横浜
 2. 清水聡一郎、古澤嘉彦、亀井雄一、村田美穂 パーキンソン病関連疾患における睡眠と QOL に関する研究 日本睡眠学会 2012. 6. 28-30. 横浜
 3. 肥田昌子、北村真吾、大澤洋介、榎本みのり、片寄泰子、野崎健太郎、加藤美穂、守口善也、亀井雄一、三島和夫：生体組織を利用したヒト生物時計機能評価-概日リズム睡眠障害患者への応用- 日本睡眠学会 2012. 6. 28-30. 横浜
 4. 牧野和紀、岩垂喜貴、亀井雄一、宇佐美政英、小平雅基、渡部京太、齊藤万比古：注意欠如多動性障害児における睡眠の質とフェリチンの関連 日本睡眠学会 2012. 6. 28-30. 横浜
 5. 坂本岳之、島崎みゆき、亀井雄一：入院による不眠症状の変化に関する検討 日本睡眠学会 2012. 6. 28-30.

横浜

6. 塚田恵鯉子、谷口豪、村田佳子、亀井雄一、渡辺雅子：睡眠時無呼吸・低呼吸と関連した痙攣発作を認めた睡眠関連てんかんの一例 日本睡眠学会 2012. 6. 28-30. 横浜
7. 北村真吾、榎本みのり、塚田恵鯉子、亀井雄一、小山智典、稲田尚子、森脇愛子、神尾陽子、三島和夫：小中学生を対象とした睡眠習慣と睡眠問題に関する全国調査 日本睡眠学会 2012. 6. 28-30. 横浜
8. 岩垂喜貴、宇佐美政英、小平雅基、牧野和紀、渡部京太、齊藤万比古、亀井雄一：東日本大震災後の宮城県石巻市における小児の睡眠調査 日本睡眠学会 2012. 6. 28-30. 横浜
9. 山田麻紀、亀井雄一、野田隆政、有馬邦正：高照度光療法により睡眠覚醒リズムと抑うつ状態が改善した概日リズム睡眠障害の1例 東京精神医学会 2012. 11. 17. 東京
10. 野崎健太郎、亀井雄一、三島和夫：認知的要因を検討することで改善良いたった不眠症患者の一治療例 認知行動学会 2012. 11. 24. 東京
11. Y. Kamei :Cognitive behavior therapy for secondary insomnia, Asian Sleep Research Society Congress symposium, 2012. 12. 2. Taipei, Taiwan.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

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

研究分担者 渡辺範雄¹

研究協力者 なし

1 名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学

研究要旨

慢性不眠はわが国でも高い有病率があり、社会的損失も大きい。特に中高年層では睡眠薬の処方率が高いが、リスク・ベネフィット比に関しては不十分なエビデンスしかないまま処方が行われてきた。また薬物療法抵抗性の不眠に対する認知行動療法(CBT-I)の効果も期待されているが、有効性に関して強く結論づけるエビデンスも存在しない。本研究では、これら2つのテーマに対して、世界的に標準的となりつつある GRADE アプローチを用いて、エビデンスの評価とガイドライン作成を行った。結果として、不眠症の認知行動療法に関する主要結果は残念ながらまだ公表する段階にはないが、中高年層の不眠に対する薬物療法に関しては一部の薬剤を除いて慎重に投与する必要があることを明確に示した。

A. 研究目的

慢性不眠症は日本人の約5%にみられ、社会的損失も莫大である。それに伴い、2009年の日本の一般成人における睡眠薬の3ヶ月処方率は4.8%と高率にのぼる。しかし睡眠薬には認知機能障害や転倒・骨折などの副作用、また常用量依存や乱用などの長期使用時の問題が知られている。

とりわけ50歳以上の中高年層では高い処方率にも関わらず睡眠薬のリスク・ベネフィット比が不良であることが一部の先行研究からは示されている。また中高年層に限らずとも、睡眠薬では副作用のために治療継続が困難であったり、睡眠

薬でも不眠が不十分にしか改善しない患者や、精神疾患や身体疾患に伴う二次性不眠があり合併症から睡眠薬の使用が適切でない患者も臨床ではよく見られる。このような患者の不眠に対しては、認知行動療法を中心とした非薬物療法の効果が期待される。

しかしながら、これらの想定に明確な回答を提供しうる、方法論的に優れたエビデンス・レビュー研究はわが国のみならず世界でもいまだに不十分であり、それがために不眠治療は不十分なエビデンスを根拠として行われているという現状である。

本研究では実際の患者・医療者から得られた、エビデンスの消費者の本当に必要とする疑問から出発し、出版バイアスにとらわれない包括的な文献検索を行って該当する国内外の全ての既存エビデンスを同定する。さらに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、方法論的に優れた GRADE アプローチで評価する。

本研究で取り扱うテーマは次の 2 つである。

第一に中高年者の原発性不眠に関して、睡眠薬がプラセボと比較して、不眠重症度の改善、日中の眠気の改善、転倒・骨折の発生率などの点で有用であるか、既存のエビデンスの包括的・系統的レビューを行うことにより確定する。さらに本テーマでは、睡眠薬の高用量が低用量と比較して、これらのアウトカムで有用であるかという疑問も合わせて取り扱う。

第二に、薬物抵抗性の原発性不眠または薬物抵抗性の身体疾患・精神疾患に合併する二次性不眠の患者に対して、不眠に対する認知行動療法を追加することが追加薬物療法や現行療法のみを継続するのと比較して、不眠の重症度や日中の眠気・倦怠感の改善に寄与するかどうかを、既存の研究の包括的・系統的レビューを行うことにより明らかにする。さらに本テーマでは、原発性不眠患者で長期的に薬物療法を受けている患者が、減薬指導

に加えて不眠の認知行動療法を受けることが、減薬指導のみ受けることと比べて不眠の改善度や減薬に関して有用であるかも、合わせて検証する。

B. 研究方法

本研究で取り組んだテーマは、患者・医療者から得られた疑問から出発した。得られた疑問から、臨床現場で有用かつ研究として回答可能な形の臨床疑問に定義しなおし、PICO(患者, 介入方法, 対照介入, アウトカム)形式とした。次に臨床疑問を GRADE アプローチに基づいて研究デザイン、患者、診断、介入、アウトカムごとに詳細に定義した。さらに、統計解析についても定義した。これらは実際にレビューを始める前に前もって設定することで、のちに研究者の恣意が入らずかつ再現性を持てるよう、最大限に配慮した。

1) 中高年原発性不眠の薬物療法

a) 研究デザイン：

治療者・患者・評価者が盲検化されている RCT。クロスオーバーデザイン RCT も含める。骨折アウトカムでは、RCT では通常行われない長期的経過観察が必要と考えられるため、対照群のある前向きコホート研究や症例対照研究のメタアナリシスがあれば利用する。

b) 患者：

55 才以上で国籍、男女問わず。研究によってこの年齢よりも高齢者サブグループのデータが抽出できれば、それも利用す

る。

c) 診断：

DSM, ICSD などの診断基準に準拠して原発性不眠、精神生理性不眠、精神疾患・身体疾患による不眠、睡眠時無呼吸症やレストレスレッグ症候群による不眠は除外する。

診断基準に準拠しないが、日中の機能障害に関する言及にかかわらず閾値を設けて不眠を定義したものも含める。ただし、GRADE ではエビデンスの非直接性の限界点として質を下げる方向で検討する。

d) 介入：

睡眠の問題を解決するための薬物を 1 週間以上使用しているものとする。OTC も含むが、食品は除く。

低用量 vs 高用量 vs プラセボの 3 アームでは、低用量 vs プラセボを研究 a、高用量 vs 低用量を研究 b として抽出する。薬 A vs 薬 B vs プラセボでは、薬 A vs プラセボを研究 a、薬 B vs プラセボを研究 b として抽出。メタアナリシスでは、unit of analyses errors を回避するため、プラセボの分母は 2 で割る。

e) アウトカム：

不眠重症度	9 重大
日中の眠気または倦怠感	8
転倒・骨折の発生率	7
副作用による脱落	6 重要
何らかの副作用発生率	6
総睡眠時間	5
入眠潜時	4
睡眠効率	3 重要でない

中途覚醒時間・回数	3
肝機能障害	3
頭痛	2
易刺激性, 錯乱	2
前向性健忘	1

・全アウトカム共通

クロスオーバーデザイン RCT では、持ち越し効果の危険があるため、最初の割り付け時のみを使用する。使用できないものは除外する。

・転倒・骨折に関するアウトカム

RCT だけからの情報では出現頻度・長期的観測の問題から、不十分となることが考えられ、観察研究の系統的レビューが既にあるならば質の評価を行ったうえで、それを利用する。

f) 統計分析：

薬物の各クラスでメタアナリシスを行い、クラス内の各薬剤でサブグループ分析する。アウトカム定義のばらつきが大きく予想されるため、連続変数では standardised mean difference を用いる。二値変数では臨床的解釈の有用性を考え、risk ratio を用いる。

脱落者は連続変数では LOCF されていればそれを用いる。LOCF されていない研究では completer 分析せざるを得ないが、脱落率が高ければ(e. g. 10-20%以上)ならば、研究の限界点の所でエビデンスの質の高さを下げることが検討する。

脱落者は二値変数では、そのイベントが起きなかったものと仮定する。

連続変数で SD が与えられていない数字が

あれば、同じ尺度を使った同様の臨床疑問を扱った研究から借用する。

文献検索は Trip

<http://www.tripdatabase.com/> (既に質評価済みのエビデンスを収集したメタ検索エンジン)、Clinical Evidence

<http://clinicalevidence.bmj.com/> (EBMに基づいた教科書)、UpToDate

<http://www.uptodate.com/> (EBMに基づいた教科書)、PubMed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (一次研究論文のデータベース)、Scopus
<http://www.scopus.com/> (一次研究論文のデータベース)、医中誌 Web

<http://search.jamas.or.jp/> (わが国の医学雑誌データベース)でそれぞれ適切な検索語を定義して行った。

適格基準からのエビデンス選択は、骨折以外のアウトカムに関しては、文献検索結果から、タイトル・アブストラクトを閲覧して適格基準に該当する可能性のある研究を抽出。また検索で得られたレビュー論文からも該当する可能性のある研究を抽出した。骨折アウトカムに関しては、1966年から2005年までの骨折をアウトカムとした症例対照研究・コホート研究を対象に、網羅的な検索と厳格な方法論を用いて、向精神薬内服と内服しないのとを比較して、骨折のリスク比がどのように変化するかを探索した系統的レビューを検索した。

研究の質の評価・抽出・メタアナリシ

スは他の分担研究者(中川 敦夫)と二人で独立して行った。本研究者がエビデンスのグレード付、推奨の草案作成を行い、他のパネリスト(三島 和夫)とディスカッションを行った。

2) 不眠症の認知行動療法

a) 研究デザイン：

RCT。クロスオーバーRCTも含める。研究の出版言語は問わない。

b) 患者：

国籍、男女問わず。18歳以上。

c) 診断：

薬剤抵抗性原発性不眠：

DSM, ICSDなどの診断基準に準拠して原発性不眠、精神生理性不眠。精神疾患・身体疾患による不眠、睡眠時無呼吸症やレストレスレッグ症候群による不眠は除外する。

診断基準に準拠しないが、日中の機能障害に関する言及にかかわらず閾値を設けて不眠を定義したものも含める。ただし、GRADEではエビデンスの非直接性の限界点として質を下げる方向で検討する。

薬剤抵抗性の定義として、向精神薬を量・期間を定義した上でそれを服用していても上記不眠の定義を満たすもの、または向精神薬を服用したが副作用で継続できずかつ上記不眠の定義を満たすもの、とする。

二次性不眠：

精神疾患、身体疾患が主診断、または先行している不眠。身体疾患に睡眠時無呼

吸症やレストレスレッグ症候群も含む。不眠の定義として、診断基準に準拠せず日中の機能障害に関する言及にかかわらず閾値を設けて不眠を定義したものも含める。

薬剤抵抗性の定義として、向精神薬を量・期間を定義した上でそれを服用していても上記不眠の定義を満たすもの、または向精神薬を服用したが副作用で継続できずかつ上記不眠の定義を満たすものとする。

d) 介入：

CBTI の定義として、精神科医・看護師・心理士・PSW 等の精神科関連の何らかの資格を持つものが、マニュアルをもととして、1-10 セッション、1 セッション 30 分以上の介入を行うものとする。またこの介入とは、刺激コントロール法、睡眠制限法、睡眠衛生、リラクゼーション、認知療法のうちいずれか 2 つ以上を含むものとする。

低強度 vs 高強度 vs 対照群等の複数アーム研究では、低強度 vs 対照群を研究 a、高強度 vs 対照群を研究 b とし、データ抽出時は unit of analyses errors を回避するため、対照群の分母は 2 で割る。

対照群のうち精神療法のプラセボの定義として、サイコドラマや CBTI 治療要素のないディスカッションが含まれるが、CBTI 治療要素のうち 1 つのみのものがあればそれも対照群として定義する。

減薬指導の定義として、週毎などの一定期間ごとに睡眠薬の用量を減らすよう指

導しているものとする。

e) アウトカム：

・全アウトカム共通

クロスオーバーデザイン RCT では、持ち越し効果の危険があるため、最初の割り付け時のみを使用する。使用できないものは除外する。介入開始から 4 週間以上経過時点でのアウトカムを抽出する。長期間追跡している研究では、治療終了時、治療終了 1-3 か月後、治療終了 4-12 か月後、の 3 時点で分けて抽出する。

自覚的不眠重症度	9 重大
自覚的不眠の寛解/反応	8
日中の眠気または倦怠感	7
何らかの理由による脱落	6 重要
何らかの副作用発生(二値変数)	6
睡眠効率	5
睡眠薬総量(連続変数)	4
総睡眠時間	3 重要でない
入眠潜時	3
中途覚醒時間・回数	3
肝機能障害	2
頭痛	2
易刺激性, 錯乱	2
前向き健忘	1

f) 統計分析：

薬物の各クラスでメタアナリシスを行い、クラス内の各薬剤でサブグループ分析する。アウトカム定義のばらつきが大きく予想されるため、連続変数では standardised mean difference を用いる。二値変数では臨床的解釈の有用性を考え、risk ratio を用いる。

脱落者は連続変数ではLOCF されていればそれを用いる。LOCF されていない研究では completer 分析せざるを得ないが、脱落率が高ければ (e. g. 20%以上) ならば、研究の限界点の所でエビデンスの質の高さを下げることが検討する。

脱落者は二値変数では、そのイベントが起きなかったものと仮定する。

連続変数でSD が与えられていない数字があれば、同じ尺度を使った同様の臨床疑問を扱った研究から借用する。

文献検索は Trip

<http://www.tripdatabase.com/> (既に質評価済みのエビデンスを収集したメタ検索エンジン)、Clinical Evidence

<http://clinicalevidence.bmj.com/> (EBM に基づいた教科書)、UpToDate

<http://www.uptodate.com/> (EBM に基づいた教科書)、PubMed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (一次研究論文のデータベース)、Scopus

<http://www.scopus.com/> (一次研究論文のデータベース)、PsycINFO

<http://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/index.aspx> (行動科学・精神医学の一次研究論文データベース) 医中誌

Web <http://search.jamas.or.jp/> (わが国の医学雑誌データベース) でそれぞれ

適切な検索語を定義して行った。他にも、Dissertation Abstract International

や trial register の検索を個別に行い、医学論文として出版されていない研究の同定に努めた。

適格基準からのエビデンス選択は、文献検索結果から、タイトル・アブストラクトを閲覧して適格基準に該当する可能性のある研究を抽出。また検索で得られたレビュー論文からも該当する可能性のある研究を抽出した。

研究の質の評価・抽出・メタアナリシスは他の分担研究者(中川 敦夫) と二人で独立して行った。本研究者がエビデンスのグレード付、推奨の草案作成を行い、他のパネリスト(三島 和夫) とディスカッションを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、一次研究の集積・統合による再分析であるため、各一次研究の倫理面での配慮が問題となる。全ての一次研究が、医学研究の倫理的原則である「ヘルシンキ宣言」に基づいて行われていたため、倫理面での問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1) 中高年原発性不眠の薬物療法

a) ベンゾジアゼピン系薬物

6つの無作為割り付け比較(4つのRCT. 全患者134人)のメタアナリシスでは、不眠の重症度においてベンゾジアゼピン系睡眠薬は、プラセボと比較して減少傾向はあったが統計学的有意差はなかった(2-8週時 SMD -0.44, 95%CI -2.42 to 0.40)。日中の眠気、転倒ではRCTによるエビデンスの報告はなく、副作用による脱落では減少傾向はあったが統計学的有意差は

なく(2週時 RR 0.17, 0.01 to 1.50, 絶対リスク増加 1000人当たり-119人, -141人 to 71人)、何らかの副作用経験では増加傾向はあったが統計学的有意差はなかった(2週時 RR 1.81, 0.74 to 2.83, 絶対リスク増加 1000人当たり 231人, -74人 to 523人)。総睡眠時間では中程度の増加傾向が統計学的有意にあり(2-8週時 SMD 0.60, 0.11 to 1.09)、睡眠潜時では減少傾向があったが統計学的有意ではなかった(2週時 SMD -0.29, -0.99 to 0.41)。

観察研究のメタアナリシスでは、骨折の起こる頻度の増加が統計学的有意であり(RR 1.34, 1.24 to 1.45)、老年期不眠患者の骨折率が他の一般人口の転倒による入院率と同程度と仮定するならば、骨折の増加がベンゾジアゼピンでは服用しないのと比較して60-79歳では統計学的有意にあり(絶対リスク増加 100万人当たり 374人, 264人 to 495人)、80歳以上では統計学的有意にであった(100万人当たり 1122人, 792人 to 1485)。

クラス内の各薬剤のサブグループ分析は、包含されたRCT・患者の数が少なく偶然誤差の影響が大きいと考えられるため、ガイドラインの推奨作成には使用できない。

結論として、患者にとって重大なアウトカムは「低」であり、推奨は「原発性不眠症で他に精神疾患や重篤な身体疾患のない高齢患者に対しては、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を推奨しない(「低」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)」と

なった。

b) 新規睡眠薬(z-drugs)

7つの無作為割り付け比較(6つのRCT、全患者 1280人)のメタアナリシスでは、新規睡眠薬(z-drugs)は、不眠の重症度においてプラセボと比較して小程度の減少傾向が統計学的有意にであった(2-6週時 SMD -0.28, 95%CI -0.48 to 0.08)。日中の眠気ではプラセボと比較して小程度の減少傾向が統計学的有意にあり(2-12週時 SMD -0.23, -0.40 to 0.06)、転倒では増加傾向が統計学的有意にであった(2-12週時 RR 2.0, 0.18 to 21.76, 絶対リスク増加 1000人当たり 4人, 3人 to 76人)。副作用による脱落では増加傾向はあったが統計学的有意差はなく(2-12週時 RR 1.23, 0.70 to 2.11, 絶対リスク増加 1000人当たり 11人, -15人 to 55人)、何らかの副作用経験では統計学的有意差はなかった(2-12週時 RR 1.06, 0.94 to 1.17, 絶対リスク増加 1000人当たり 31人, -31人 to 87人)。総睡眠時間では小程度の増加傾向が統計学的有意にあり(2-12週時 SMD 0.31, 0.03 to 0.65)、睡眠潜時では小程度の減少傾向が統計学的有意にであった(2-12週時 SMD -0.24, -0.38 to 0.10)。

観察研究のメタアナリシスでは、このクラスの薬剤に関する骨折頻度の報告はなかった。

クラス内の各薬剤のサブグループ分析は、eszopicloneで比較的質の高いエビデンスが得られ、睡眠重症度ではプラセボ

と比較して小程度の減少傾向が統計学的有意にあり(2-6週時 SMD -0.28, -0.54 to 0.01)、日中の眠気では小程度の減少傾向が統計学的有意にあったが(2-12週時 SMD -0.23, -0.40 to 0.06)、転倒では増加傾向が統計学的有意にあった(2-12週時 RR 2.0, 0.18 to 21.76. 絶対リスク増加 1000人当たり 4人, 3人 to 76人)。

結果として、患者にとって重大なアウトカムの質は「中」となり、推奨は「原発性不眠症で他に精神疾患や重篤な身体疾患がなく、かつ転倒や骨折のリスクが少ないと考えられ、これらの増加する可能性に関しても理解が得られる高齢患者に対しては、新規睡眠薬(z-drugs)を推奨する(「中」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)」となった。

c) メラトニン受容体アゴニスト

3つの無作為割り付け比較(3つの RCT. 全患者 1414人)のメタアナリシスでは、不眠重症度、日中の眠気、転倒・骨折の全ての重大アウトカムのエビデンスの報告がなかった。副作用による脱落では統計学的有意差はなく(5週時 RR 0.97, 0.37 to 2.51, 絶対リスク増加 1000人当たり -1人, -18人 to 44人)、何らかの副作用経験で統計学的有意差はなかった(5週時 RR 1.06, 0.90 to 1.22, 絶対リスク増加 1000人当たり 31人, -51人 to 113人)。総睡眠時間では統計学的有意差はなく(5週時 SMD 0.06, -0.10 to 0.23)、睡眠潜時ではごく小程度の統計学的有意差を伴う減少があった(3-5週時 SMD -0.15,

-0.26 to -0.05)。

観察研究のメタアナリシスでは、高用量と低用量を比較した骨折頻度の報告はなかった。

各薬剤のサブグループ分析は、包含された RCT の数が少なく偶然誤差の影響が大きいと考えられるため、ガイドラインの推奨作成には使用できない。

結果として、患者にとって重大なアウトカムの質は「中」となり、推奨は「原発性不眠症で他に精神疾患や重篤な身体疾患がなく、かつ転倒や骨折のリスクが少ない高齢患者に対しては、メラトニン受容体アゴニスト投与は推奨しない(「中」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)」となった。

d) 抗うつ薬

2つの無作為割り付け比較(2つの RCT. 全患者 395人. すべてが doxepin)のメタアナリシスでは、抗うつ薬は、不眠の重症度においてプラセボと比較して小程度の減少傾向が統計学的有意にあった(4-12週時 SMD -0.32, 95%CI -0.52 to 0.12)。日中の眠気ではプラセボと比較して大程度の減少傾向が統計学的有意にあり(12週時 SMD -2.99, -3.47 to -2.50)、転倒では減少傾向があったが統計学的有意ではなかった(4週時 RR 0.19, 0.01 to 3.97. 絶対リスク増加 1000人当たり -13人, -16人 to 48人)。副作用による脱落では減少傾向はあったが統計学的有意差はなく(4-12週時 RR 0.50, 0.09 to 2.70, 絶対リスク増加 1000人当たり -10人, -18