

人 to 33 人)、何らかの副作用経験では統計学的有意差はなかった(4-12 週時 RR 0.90, 0.66 to 1.19, 絶対リスク増加 1000 人当たり-33 人, -114 人 to 64 人)。総睡眠時間では中程度の増加傾向があったが統計学的有意差はなく(4-12 週時 SMD 0.39, 0.11 to 0.88)、睡眠潜時では中程度の減少傾向が統計学的有意にあった(12 週時 SMD -0.56, -0.89 to -0.22)。

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 1.60, 1.38 to 1.86)、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、骨折の増加が抗うつ薬を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 660 人、418 人 to 946 人)、80 歳以上では統計学的有意にあった(100 万人当たり 1980 人、1254 人 to 2838 人)。

クラス内の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「低」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い高齢患者に対しては、抗うつ薬を推奨しない(「低」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)」となった。

e) 抗精神病薬

該当する RCT はなく、全てのアウトカムで判断材料となる強いエビデンスはな

かった。

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 1.59, 1.27 to 1.98)、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、折の増加が抗精神病薬を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 649 人、297 人 to 1078 人)、80 歳以上では統計学的有意にあった(100 万人当たり 1947 人、891 人 to 3234 人)。

結果として、患者にとって重大なアウトカムの質は「低」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い高齢患者に対しては、抗精神病薬を推奨しない(「低」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)」となった。

f) ベンゾジアゼピン・新規睡眠薬・抗うつ薬・抗精神病薬以外の他の物質

2 つの無作為割り付け比較(2 つの RCT. 全患者 278 人. Indiplon と、メラトニン・マグネシウム・亜鉛の合剤)のメタアナリシスでは、これらは、不眠の重症度においてプラセボと比較して大程度の減少傾向があったが統計学的有意ではなかった(2-8 週時 SMD -1.05, 95%CI -2.64 to 0.54)。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(メラトニン・マグネシウム・亜鉛の合剤。8 週時 SMD -1.12, -1.77 to 0.47)、転倒ではエビデンスの報告はなかった。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 (Indiplon . 2 週時 RR 5.95, 0.74 to 36.49, 絶対リスク増加 1000 人当たり 42 人, -2 人 to 303 人)、何らかの副作用経験では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 RR 0.76, 0.51 to 1.08, 絶対リスク増加 1000 人当たり -87 人, -178 人 to 29 人)。総睡眠時間、睡眠潜時のアウトカム報告はなかった。

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に関する報告はなかった。

クラス内の各薬剤のサブグループ分析は、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「高」でとなり、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い高齢患者に対しては、ベンゾジアゼピン・新規睡眠薬・抗うつ薬・抗精神病薬以外の他のカテゴリーの物質を推奨しない (利益・害の方向が不明瞭なことに基づく、弱い推奨)」となった。

g) 高用量と低用量の比較

7 つの無作為割り付け比較 (7 つの RCT. 全患者 1857 人) のメタアナリシスでは、高用量睡眠薬は低用量睡眠薬と比較して、不眠の重症度において統計学的有意差はなかった (2-12 週時 SMD -0.10, 95%CI -0.28 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あったが統計学的有意差はなく (2-12 週時 SMD

-0.41, -0.77 to 1.59)、転倒アウトカムが報告された 1RCT では両群とも 0 人で判断できる程度のエビデンスは得られなかった。副作用による脱落では統計学的有意差はなく (1-12 週時 RR 0.95, 0.56 to 1.60, 絶対リスク増加 1000 人当たり -2 人, -17 人 to 23 人)、何らかの副作用経験では増加が統計学的有意に観察された (1-12 週時 RR 1.57, 1.41 to 1.74, 絶対リスク増加 1000 人当たり 166 人, 120 人 to 216 人)。総睡眠時間ではごく小程度の増加傾向が統計学的有意にあり (2-12 週時 SMD 0.11, 0.05 to 0.28)、睡眠潜時では統計学的有意差はなかった (2-12 週時 SMD -0.06, -0.17 to 0.04)。

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、eszopiclone で比較的質の高いエビデンスが得られ、睡眠重症度では高用量は低用量と比較して小程度の減少傾向が統計学的有意にあった (2 週時 SMD -0.41, -0.73 to 0.09)。日中の眠気では小程度の減少があったが有意差がなく (2 週時 SMD -0.19, -0.51 to 0.13)、副作用による脱落は増加傾向があったが統計学的有意差はなく (2 週時 RR 1.82, 0.16 to 16.27, 絶対リスク増加 1000 人当たり 11 人, -12 人 to 212 人)、転倒アウトカムが報告された 1RCT では両群とも 0 人で判断できる程度のエビデンスは得られなかった。また doxepin は、睡眠重症度では高用量は

低用量と比較して統計学的有意差はなかったが（12週時 SMD -0.06, -0.39 to 0.27）、日中の眠気では大きな増加があって統計学的有意であった（2週時 SMD 1.01, 0.66 to 1.36）。Ramelteon は不眠重症度、眠気、転倒のエビデンス報告がなく、副作用による脱落は有意差がなく（5週時 RR 0.89, 0.33 to 2.40, 絶対リスク増加 1000 人当たり -3 人, -19 人 to 40 人）、何らかの副作用経験では高用量では統計学的有意に増加した（5週時 RR 20.58, 14.03 to 26.45, 絶対リスク増加 1000 人当たり 557 人, 371 人 to 725 人）。Zalepon, indiplon では統計学的有意差はなかった。

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、「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、低用量と比較して高用量の睡眠薬投与は推奨しない（「中」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨）」となった。

2) 不眠症の認知行動療法

残念ながら、本報告書作成時点においては、まだ研究実施中である。結果が出次第、速やかにガイドラインに反映する予定である。

D. 考察

1) 達成度について

中高年原発性不眠症に対する薬物療法のガイドラインは完遂して結論を導くことができた。不眠症の認知行動療法に関

しては残念ながら未完成ながらも、順調に研究は進行しているため、今後エビデンスの創出に寄与できるものと考えられる。

2) 研究成果の学術的意義について

研究者らの知る限り、今回の研究で取り上げたテーマに対する、GRADE アプローチを用いた方法論的に質の高い研究は本邦のみならず国際的にも例がなく、学術的意義は十分高いと考えられる。

3) 研究成果の行政的意義について

冒頭で述べたように、わが国では不眠症や睡眠薬の処方率が高く、特に睡眠薬の乱用やそれに代わる治療のリソースが不足していることが大きな問題となっている。本研究により、これらの治療に関するリスクとベネフィットのエビデンスが明らかになり、今までになく研究方法論的に正しいガイドラインが作成されたことにより、今後のわが国の不眠治療に寄与できると考えられる。

E. 結論

現時点では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、中高年者不眠に対する薬物療法のリスクとベネフィットが明らかになった。今後も本研究を継続していくことで国民全体の不眠治療に寄与できるものと考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

論文発表

1. 渡辺範雄. うつ病の経過と不眠. In: 井上雄一, 岡島義, ed. 不眠の科学. 東京: 朝倉書店; 2012:135-142.

論文発表

1. Shiraishi N, Watanabe N, Kinoshita Y, Kaneko A, Yoshida S, Furukawa TA, Akechi T. Brief Psychoeducation for Schizophrenia Primarily Intended to Change the Cognition of Auditory Hallucinations: An Exploratory Study. J Nerv Ment Dis. in press.
2. Kawaguchi A, Watanabe N, Nakano Y, Ogawa S, Suzuki M, Kondo M, Furukawa TA, Akechi T. Group cognitive behavioral therapy for patients with generalized social anxiety disorder in Japan: Outcomes at a 1-year follow up and outcome predictors. Neuropsychiatr Dis Treat. in press.
3. Furukawa TA, Nakano Y, Funayama T, Ogawa S, Ietsugu T, Noda Y, Chen J, Watanabe N, Akechi T. CBT modifies the naturalistic course of social anxiety disorder: Findings from an ABA design study in the routine clinical practices. Psychiatry and Clinical Neuroscience. In press.
4. Yamada A, Kato M, Suzuki M, Watanabe N, Akechi T, Furukawa TA. Quality of

life of parents raising children with pervasive developmental disorders. BMC Psychiatry. Aug 20 2012;12(1):119.

5. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y. Help seeking behaviors among Japanese school students who self-harm: Results from a self-report survey with 18,104 adolescents. Neuropsychiatr Dis Treat. 2012;8:561-569.
6. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y. Deliberate Self-Harm in Adolescents Aged 12-18: A Cross-Sectional Survey of 18,104 Students. Suicide Life Threat Behav. Oct 2012;42(5):550-560.
7. Shimodera S, Kato T, Sato H, Miki K, Shinagawa Y, Kondo M, Fujita H, Morokuma I, Ikeda Y, Akechi T, Watanabe N, Yamada M, Inagaki M, Yonemoto N, Furukawa TA. The first 100 patients in the SUN(^_^)D trial (strategic use of new generation antidepressants for depression): examination of feasibility and adherence during the pilot phase. Trials. 2012;13(1):80.
8. Kinoshita K, Kinoshita Y, Shimodera

- S, Nishida A, Inoue K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y. Not only body weight perception but also body mass index is relevant to suicidal ideation and self-harming behavior in Japanese adolescents. *J Nerv Ment Dis.* Apr 2012;200(4):305-309.
9. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD006534.
- Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y. NR8-14: Help seeking behaviors among adolescents with self harm - Representative self-report survey of 18104 students. Paper presented at: APA Annual Meeting; May 5-9, 2012, 2012; Philadelphia, PA.
- 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. その他特記すべきことなし。

学会発表

1. 渡辺範雄. S30 短期睡眠行動療法：エビデンスと段階的ケアモデル. Paper presented at: 日本睡眠学会第37回定期学術集会; 2012年6月28日-30日, 2012; 横浜.
 2. 渡辺範雄. S16 非薬物療法はどこまで不眠医療に貢献できるか - 認知行動療法を中心に. Paper presented at: 日本睡眠学会第37回定期学術集会; 2012年6月28日-30日, 2012; 横浜.
 3. 渡辺範雄. OS3-2: 不眠に対するインターネット短期睡眠行動療法. Paper presented at: 第12回日本認知療法学会; 11月23日, 2012; 東京.
1. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S,

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）

研究分担者 中川敦夫 国立精神・神経医療研究センターTMC 臨床研究教育研修室
渡辺範雄 名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学
三島和夫 国立精神・神経医療研究センター精神生理研究部

研究要旨

高齢者の不眠症に対する睡眠薬の有用性と安全性を検討するため、系統的レビューを行った。55才以上の男女でDSMやICSDなどの操作的診断基準に準拠して原発性不眠、精神生理性不眠と定義される者を対象患者とした睡眠薬のRCTを本系統レビューの解析対象とした。文献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RCTも抽出し、最終的に17本のRCTが該当した。これらを、系統的レビューならびにメタアナリシスした結果、ベンゾジアゼピン系薬に関しては、不眠の重症度において、プラセボと比較して減少傾向はあったものの統計学的有意差は認められず、一方、骨折の増加はベンゾジアゼピンでは服用しない者と比較して60-79歳群では統計学的有意を認めた（絶対リスク増加100万人当たり374人）。新規睡眠薬(z-drugs)では、プラセボと比較して重大アウトカムのうち不眠重症度と日中眠気の減少に関して小程度の有用性が認められ、一方、転倒のリスクは1000人当たり最大4人程度が認められた。このようなことから、もし高齢者の不眠にベンゾジアゼピン系薬または新規睡眠薬(z-drugs)処方する場合、そのリスクを検討したうえで処方するべきであろう。

A. 研究目的

加齢とともに睡眠覚醒のリズムや睡眠構築、睡眠の質が変化する。高齢になるほど寝つきにくく、眠りが浅く、よく眠ったと感じる睡眠時間が短くなり、早朝覚醒・熟睡困難などさまざまな睡眠に関する問題がみられる。

当分担研究では、このような高齢者の不眠症に対する睡眠薬の有用性と安全性を検討するため、系統的レビューを行ったので報告する。

B. 研究方法

①研究疑問の定式化

高齢者の不眠症に対する睡眠薬の有用性と安全性を検証するために、PICOにもとづいて

以下の3つの研究疑問を定式化した。

1.有用性

「高齢の原発性不眠患者において、睡眠薬はプラセボと比べて急性期での不眠改善度で上回るか？」

Patient (P)：原発性不眠患者（高齢）

Intervention (I)：睡眠薬

Comparison (C)：プラセボ

Outcome (O)：不眠改善度（1週-6カ月）

2. 安全性

2-1)「高齢の原発性不眠患者において、高用量の睡眠薬は低用量の睡眠薬またはプラセボと

比べて①日中の眠気の度合い、②転倒・骨折の発生率、③その他副作用の発生率が高いか？」

Patient (P)：原発性不眠患者（高齢）

Intervention (I)：高用量睡眠薬

Comparison (C)：低用量睡眠薬orプラセボ

Outcome (O-1)：日中の眠気の用量反応性（1週-6カ月）

Outcome (O-2)：転倒・骨折の発生率の用量反応性（1週-6カ月）

Outcome (O-3)：その他副作用の発生率の剤数反応性（1週-6カ月）

2-2)「高齢の原発性不眠患者において、睡眠薬多剤併用は睡眠薬単剤または無投薬と比べて①日中の眠気の度合い、②転倒・骨折の発生率、③その他副作用の発生率が高いか？」

Patient (P)：原発性不眠患者（高齢）

Intervention (I)：睡眠薬多剤併用

Comparison (C)：睡眠薬単剤or無投薬

Outcome (O-1)：日中の眠気の用量反応性（1週-6カ月）

Outcome (O-2)：転倒・骨折の発生率の用量反応性（1週-6カ月）

Outcome (O-3)：その他副作用の発生率の剤数反応性（1週-6カ月）

② 本系統的レビューで疾患定義・適格基準

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 のメタアナリシス、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 も含めた。これらが無い場合のみ、対照群のある前向きコホート研究があれば利用することにした。

b) 対象患者：

55 才以上で国籍、男女問わない。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、それも利用することにした。

c) 診断：

DSM や ICS D などの操作的診断基準に準拠して原発性不眠、精神生理性不眠と定義される者。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。ただし、診断基準に準拠しないものの、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ことにした。

d) 介入：

睡眠の問題を解決するための薬物で OTC も含む。ただし、食品は除くことにした。

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 として抽出した。

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、プラセボの分母は 2 で割った。

e) アウトカム：

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した。使用できないものは除外することにした。

2) 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、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、それを利用することにした。

f) 統計解析：

薬物のクラスごとにメタアナリシスを行い、薬剤ごとにサブグループ分析した。研究間の臨床的異質性が大きく予想されるため、統計モデルとして random effects model を全分析で採用した。アウトカム定義のばらつきも大き

く予想されるため、連続変数では **standardized mean difference** を用いることにした。二値変数では臨床的解釈の有用性を考え、**risk ratio** を用いた。脱落者は連続変数では **LOCF** されていればそれを用いた。**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した。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した。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ことにした。

③ 文献検索法

” primary insomnia elderly random*” ” primary insomnia elderly” “不眠症 高齢者”を検索語として投入し、以下の電子データベースを検索した。

- a) Trip database <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)
- b) Clinical Evidence
<http://clinicalevidence.bmj.com>
(EBM に基づいた教科書)
- c) UpToDate <http://www.uptodate.com/>
(EBM に基づいた教科書)
- d) PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- e) Scopus <http://www.scopus.com/>
- f) 医中誌 Web <http://search.jamas.or.jp/>
(わが国の医学雑誌データベース)

④ 適格基準に該当するエビデンス抽出結果

1) 全アウトカム共通

文献検索を 2012 年 12 月 13 日実施し、その検索結果から、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て、最終的に合わせて 58 本の研究論文を選定した。これらすべてのフルテキストを入手し、パネリストが評価した結果、17 本の研究が該当したためガイドライン作成に使用し、41 本の研究を除外した。

2) 転倒・骨折アウトカム

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結果、下記の系統的レビュー(メタアナリシスを含む)を 1 本同定した : Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. Drug Saf. 2007;30(2):171-184.

またこの論文には対照群の骨折イベント率の記載がなかったため、不眠に局限していないが一般人口における年代別の転倒による入院率を提示している、下記のコホート研究から類推した :

Neutel CI, Hirdes JP, Maxwell CJ, Patten SB. New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor. Age Ageing. 1996;25(4):273-278.

⑤ 研究の質の評価

研究の包含基準チェック、データ抽出、エビデンスの質評価はパネリストが行った。1 人のパネリストがメタアナリシス、エビデンスのグレード付、推奨の草案作成を行い、他のパネリストとディスカッションを行った。

研究の質の評価に関する概要は、図 1 ならびに図 2 に示した。

図1 研究全体(全アウトカム)のバイアス

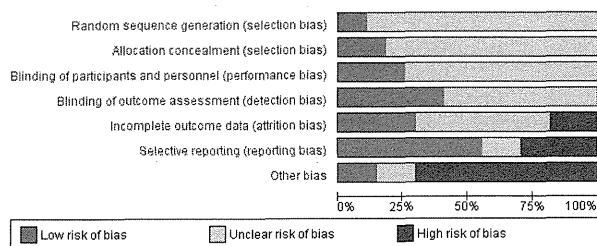
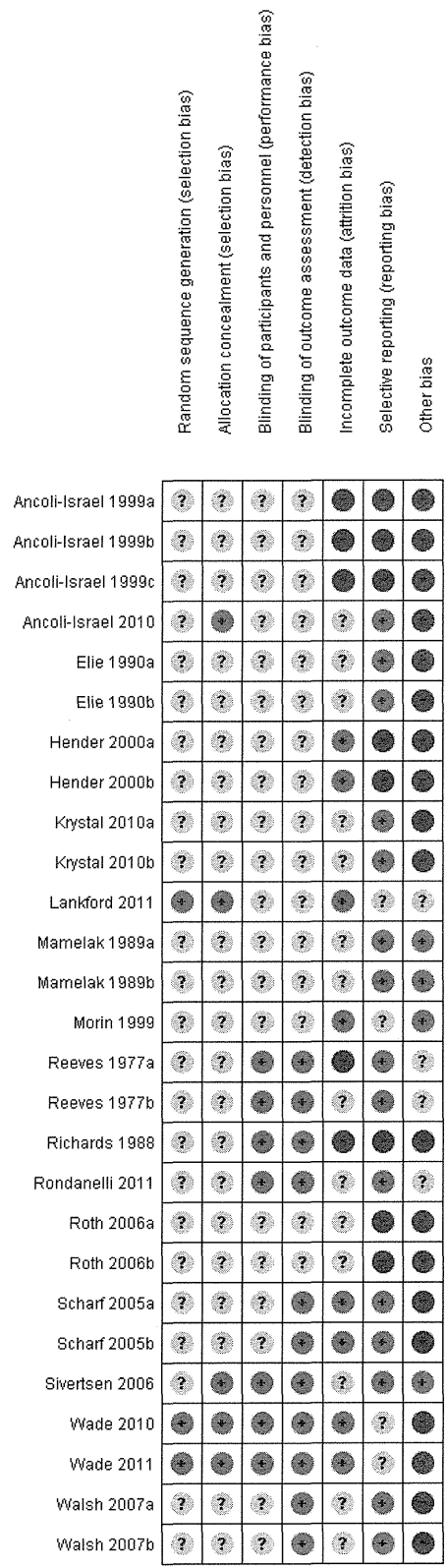


図2 各研究(全アウトカム)のバイアス



C. 研究結果

1. ベンゾジアゼピン系薬物

エビデンスの要約：

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、含まれた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、使用できなかった。

エビデンスの質：

4つのRCTのうち、3つには深刻な限界点は

認めなかった(エビデンスの質「高」)が、1つは製薬会社のスポンサーが明らかでかつ原発性不眠症に診断基準を採用していなかったため質を1段階低下させた。結果、RCT全体のエビデンスの質は「中」となった。

観察研究のメタアナリシスは、適切な適格基準は確立しているものの追跡期間に関する言及がなく、老年期不眠に限局したものではないためエビデンスの質の上下は行わず、結果的にエビデンスの質は「低」となった。

各重大アウトカムが介入に関して利益と害の両方向を示したため、全体的なエビデンスの質は「低」となった。

ベンゾジアゼピン系薬物のまとめ：

利用できる情報からは、プラセボと比較して不眠重症度に関して利益がなく、服用しない者との比較し100万人当たり最大1000人程度の骨折のリスクを上げうる。

2. 新規睡眠薬(z-drugs)

エビデンスの要約：

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)。

エビデンスの質：

6 つの RCT のうち、5 つには深刻な限界点は認めなかった(エビデンスの質「高」)が、1 つは製薬会社のスポンサーが明らかでかつ原発性不眠症に診断基準を採用していなかったため質を 1 段階低下させた。結果、RCT 全体のエビデンスの質は「中」となった。各重大アウトカムが介入に関して利益と害の両方向を示したため、全体的なエビデンスの質は「中」となる。

新規睡眠薬(z-drugs)のまとめ：

利用できる情報からは、プラセボと比較して重大アウトカムのうち不眠重症度と日中眠気の減少に関して小程度の利益があり、1000 人当たり最大 4 人程度だが転倒のリスクを上げる。骨折に関する比較的強いエビデンスの報告はなく、このアウトカムに関する利益・害のバランスは不明である。重要アウトカムのうち、小程度の総睡眠時間増加、睡眠潜時

減少という利益を考えても、ほとんどの患者には不眠・日中の眠気の改善という利益と、転倒増加・骨折アウトカム不明という害とのトレードオフになるであろう。

3. メラトニン受容体アゴニスト

エビデンスの要約：

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 0.06, 0.10 to 0.23)。

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。

エビデンスの質：

3 つの RCT のすべてに深刻な限界点は認めなかった(エビデンスの質「高」)が、各重大アウトカムの報告がないのは選択的アウトカム報告バイアスの可能性があり、ガイドラインパネルは最終的に質を 1 つ下げてエビデンスの質を「中」とした。

メラトニン受容体アゴニストのまとめ：

利用できる情報からは、メラトニン受容体ア

ゴニストは重大アウトカムに関する強いエビデンスの報告がなく、プラセボと比較して脱落・副作用では有意差がなく、睡眠潜時にごく小程度の改善をもたらす可能性がある。利益がごく小程度に限られる。

4. 抗うつ薬

エビデンスの要約：

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であった(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 RR0.50, 0.09 to 2.70, 絶対リスク増加 1000 人当たり-10 人, -18 人 to 33 人)、何らかの副作用経験では統計学的有意差はなかった(4-12 週時 RR 0.90, 0.66 to 1.19, 絶対リスク増加 1000 人当たり-33 人, -114 人 to 64 人)。総睡眠時間では中程度の増加傾向があったが統計学的有意差はなく(4-12 週時 SMD 0.39, 0.11 to 0.88)、睡眠潜時では中程度の減少傾向が統計学的有意であった(12 週時 SMD -0.56, -0.89 to -0.22)。

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 1.60, 1.38 to 1.86)、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、骨折の増加が抗うつ薬を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 660 人, 418 人 to 946 人)、80 歳以上では統計学的有意

にあった(100 万人当たり 1980 人, 1254 人 to 2838 人)。

クラス内の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。

エビデンスの質：

2つの RCT のうち、すべてには深刻な限界点は認めなかった(エビデンスの質「高」)が、骨折アウトカムは観察研究からエビデンスが得られているため、全体のエビデンスの質は「低」となった。

抗うつ薬のまとめ：

利用できる情報からは、プラセボと比較して重大アウトカムのうち不眠重症度と日中眠気の減少に関して利益があるが、エビデンス形成に用いられている薬剤がわが国では 2013 年 1 月現在保険診療で認められていないため、適用可能性の判断は難しい。また抗うつ薬全体では、100 万人当たり 2000 人、つまり 1000 人当たり 2 人程度の骨折のリスクを上げる害がある。

抗精神病薬

エビデンスの要約：

該当する RCT はなく、全てのアウトカムで判断材料となる強いエビデンスはなかった。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 1.59, 1.27 to 1.98)、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、骨折の増加が抗精神病薬を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 649 人, 297 人 to 1078 人)、80 歳以上では統計学的有意であった(100 万人当たり 1947 人, 891

人 to 3234 人)。

エビデンスの質：

重要なアウトカムを提供する RCT はなく、骨折アウトカムは観察研究からエビデンスが得られているため、全体のエビデンスの質は「低」となった。

抗精神病薬のまとめ：

利益に関して判断材料となる強いエビデンスがなく、また骨折のリスクを上げる害が明確。

5. ベンゾジアゼピン・新規睡眠薬・抗うつ薬・抗精神病薬以外その他の物質

エビデンスの要約：

2 つの無作為割り付け比較(2 つの RCT. 全患者 278 人。Indiplon と、メラトニン・マグネシウム・亜鉛の合剤)のメタアナリシスでは、これらは、不眠の重症度においてプラセボと比較して大程度の減少傾向があったが統計学的有意ではなかった(2-8 週時 SMD -1.05, 95%CI -2.64 to 0.54)。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(メラトニン・マグネシウム・亜鉛の合剤。8 週時 SMD -1.12, -1.77 to 0.47)、転倒ではエビデンスの報告はなかった。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(Indiplon . 2 週時 RR 5.95, 0.74 to 36.49, 絶対リスク増加 1000 人当たり 42 人, -2 人 to 303 人)、何らかの副作用経験では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 RR 0.76, 0.51 to 1.08, 絶対リスク増加 1000 人当たり -87 人, -178 人 to 29 人)。総睡眠時間、睡眠潜時のアウトカム報告はなかった。

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に関する報告はなかった。

クラス内の各薬剤のサブグループ分析は、含まれた 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。

エビデンスの質：

2 つの RCT のうち、すべてには深刻な限界点は認めなかった(エビデンスの質「高」)。

その他の物質のまとめ：

利用できる情報からは、プラセボと比較して重大アウトカムのうち不眠重症度では有意差がなく、日中眠気の減少に関しては利益がある。副作用による脱落、何らかの副作用経験の 2 つのアウトカムでは、利益と害の方向が統計学的有意差はないながらも逆方向であった。これは、包含した物質の種類による違いの可能性もあるが、いずれにせよ RCT・登録患者が少ないことによる偶然誤差の可能性があり、強い結論づけをすることができない。

低用量に対する高用量睡眠薬

エビデンスの要約：

7 つの無作為割り付け比較(7 つの RCT. 全患者 1857 人)のメタアナリシスでは、高用量睡眠薬は低用量睡眠薬と比較して、不眠の重症度において統計学的有意差はなかった(2-12 週時 SMD -0.10, 95%CI -0.28 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あったが統計学的有意差はなく(2-12 週時 SMD -0.41, -0.77 to 0.159)、転倒アウトカムが報告された 1RCT では両群とも 0 人で判断できる程度のエビデンスは得られなかった。副作用による脱落では統計学的有意差はなく(1-12 週時 RR 0.95, 0.56 to 1.60, 絶対リスク増加 1000 人当たり -2 人, -17 人 to 23 人)、何らかの副作用経験では増加が統計学的有意に観察された(1-12 週時 RR 1.57, 1.41 to 1.74, 絶対リスク増加 1000 人当たり 166 人, 120 人 to 216 人)。総睡眠時間ではごく小程度の増加傾向が

統計学的有意にあり(2-12 週時 SMD 0.11, 0.05 to 0.28)、睡眠潜時では統計学的有意差はなかった(2-12 週時 SMD -0.06, -0.17 to 0.04)。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、eszopiclone で比較的質の高いエビデンスが得られ、睡眠重症度では高用量は低用量と比較して小程度の減少傾向が統計学的有意にあった(2 週時 SMD -0.41, -0.73 to 0.09)。日中の眠気では小程度の減少があったが有意差がなく(2 週時 SMD -0.19, -0.51 to 0.13)、副作用による脱落は増加傾向があったが統計学的有意差はなく(2 週時 RR 1.82, 0.16 to 16.27, 絶対リスク増加 1000 人当たり 11 人, -12 人 to 212 人)、転倒アウトカムが報告された 1RCT では両群とも 0 人で判断できる程度のエビデンスは得られなかった。また doxepin は、睡眠重症度では高用量は低用量と比較して統計学的有意差はなかったが(12 週時 SMD -0.06, -0.39 to 0.27)、日中の眠気では大きな増加があつて統計学的有意であった(2 週時 SMD 1.01, 0.66 to 1.36)。Ramelteon は不眠重症度、眠気、転倒のエビデンス報告がなく、副作用による脱落は有意差がなく(5 週時 RR 0.89, 0.33 to 2.40, 絶対リスク増加 1000 人当たり -3 人, -19 人 to 40 人)、何らかの副作用経験では高用量では統計学的有意に増加した(5 週時 RR 20.58, 14.03 to 26.45, 絶対リスク増加 1000 人当たり 557 人, 371 人 to 725 人)。Zalepon, indiplon では統計学的有意差はなかった。

エビデンスの質：

7 つの RCT のうち、6 つには深刻な限界点は認めなかった(エビデンスの質「高」)が、1 つは脱落者が他の治療群へ移動するという深刻な問題があつたため質を 1 段階低下させたため、この研究が包含されたアウトカムである

副作用による脱落、何らかの副作用経験に関してはエビデンスの質は「中」となった。

各重大アウトカムが介入に関して利益・害の方向性が示せなかったため、全体的なエビデンスの質は「中」となる。

低用量に対する高用量睡眠薬のまとめ：

利用できる情報からは、高用量は低用量と比較して重大アウトカムの全てで統計学的有意差がなく、総睡眠時間でごく小程度の利益が得られたが何らかの副作用経験が有意に増加傾向にある。

D. 健康危機情報

特記すべきことなし

E. 研究発表

特記すべきことなし

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特記すべきことなし。

Ⅲ. 資料

Appendix 1 : 不眠症の QOL 評価尺度

不眠症の QOL 評価尺度
 あなたの睡眠と、体やこころの状態についてお聞きします。以下の質問にお答えください。

この1カ月間のあなたの睡眠の状態についてお聞きします。もっとも当てはまるものを○で囲んでください。	常に	しばしばあった	ときどき	めったに	まったく
1 寝つきが悪く、時間がかかった	5	4	3	2	1
2 夜中に目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった	5	4	3	2	1
3 朝早くに目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった	5	4	3	2	1
4 睡眠の質を悪く感じた	5	4	3	2	1
5 睡眠に満足できなかった	5	4	3	2	1

この1ヶ月間、睡眠の問題により、あなたのからだとこころの状態にどの程度支障がみられましたか？ もっともあてはまるところを○で囲んでください。(睡眠の問題がなかった頃の状態とくらべてお答えください)	非常に	かなり	少し	わずかに	まったく
1 ものごとを決断するのが難しかった	5	4	3	2	1
2 仕事、家事、学業をやり遂げるのが大変であった	5	4	3	2	1
3 人付き合いが面倒に感じた	5	4	3	2	1
4 仕事や趣味などに意欲がわかなかった	5	4	3	2	1
5 些細なことでいらいらを感じた	5	4	3	2	1
6 そわそわとして、落ち着かない感じがした	5	4	3	2	1
7 気が沈んで憂うつだった	5	4	3	2	1
8 活力が乏しかった	5	4	3	2	1
9 いろいろ気になり頭から離れなかった	5	4	3	2	1
10 疲れやすかった	5	4	3	2	1
11 身体の不調があった(頭痛、肩こり、動悸、など)	5	4	3	2	1

三島和夫：厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業「睡眠障害患者の QOL を改善するための科学的根拠に基づいた診断治療技術の開発」平成 23 年度総括研究報告書より

Appendix 2 : 不眠治療に用いられる主たる睡眠薬リスト

分類	一般名	商品名	作用時間	半減期 (hr)	用量 (mg)
メラトニン受容体 作動薬	ラメルテオン	ロゼレム		1	8
非ベンゾジアゼピ ン系	ゾルピデム	マイスリー	超短時 間 作用型	2	5~10
	ゾピクロン	アモバン		4	7.5~10
	エスゾピクロ ン	ルネスタ		5~6	1~3
ベンゾジアゼピン 系	トリアゾラム	ハルシオン	短時間 作用型	2~4	0.125~ 0.5
	エチゾラム	デパス		6	1~3
	プロチゾラム	レンドルミン		7	0.25~ 0.5
	リルマザホン	リスミー		10	1~2
	ロルメタゼパ ム	エバミール・ロラ メット		10	1~2
	ニメタゼパム	エリミン		21	3~5
	フルニトラゼ パム	サイレース		24	0.5~2
	エスタゾラム	ユーロジン		24	1~4
	ニトラゼパム	ベンザリン・ネル ボン		28	5~10
	クアゼパム	ドラーレ		36	15~30
	フルラゼパム	ダルメート		65	10~30
	ハロキサゾラ ム	ソメリン		85	5~10

Appendix 3 : ベンゾジアゼピン依存性自己記入式質問票 (簡易版)

Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire (Short Version) (Bendep-SQR (SV))

氏名 : 性別 : 男性/女性 年齢 (歳) :
 処方されているベンゾジアゼピン系薬物 :

本質問票の質問は、現在あなたに処方されている睡眠薬あるいは精神安定薬のみに関するものです。過去6ヵ月間でご自身に最も当てはまるものに○をつけてください。

質問	全く当てはまらない	当てはまらない	一部当てはまるが、当てはまらないところもある	当てはまる	非常に当てはまる
1. 薬を飲まないで辛くなりそう で、もっと飲んでしまう	1	2	3	4	5
2. 薬が手元にないと不安になる	1	2	3	4	5
3. 周囲から薬を減らすように促されている	1	2	3	4	5
4. 指示された投与量以上の量の薬を飲む	1	2	3	4	5
5. 薬が手元にあると安心する	1	2	3	4	5
6. 以前より薬が効かなくなった	1	2	3	4	5
7. 薬がすぐに無くなってしまう	1	2	3	4	5
8. 薬のせいでトラブルにまきこまれる	1	2	3	4	5
9. 処方箋に書かれている内容を変えてしまう	1	2	3	4	5
10. 薬の服用を止めようと考えている	1	2	3	4	5
11. 薬を飲む直前は、そのこと以外は考えられない	1	2	3	4	5
12. 薬のことばかり考えて時間を費やしている	1	2	3	4	5
13. 薬のせいで生活が台無しになっていると思う	1	2	3	4	5
14. 予定よりも早く新たな処方箋を取りに行く	1	2	3	4	5
15. 一度にたくさんの薬を飲んでいく	1	2	3	4	5

今まで一度も薬の量を減らしたり、服用を中止しようと思ったことがない場合は、以下の質問に答える必要はありません。これで質問は終了です。

薬の量を減らしたり、止めようとしたことがある方は、続けてお読みください。

睡眠薬や精神安定剤の量を減らすことにより、何らかの症状があらわれることがあります。以下に示す症状のうち、最近、薬の量を減らしたり、止めようとした時の状況について、最も当てはまるものに○をつけてください。

症状	全くあるいはほとんどない	わずかに症状がある	やや症状がある	かなり強い症状がある	きわめて強い症状がある
16. 憂うつな気分	1	2	3	4	5
17. 疲労感	1	2	3	4	5
18. ふるえ	1	2	3	4	5
19. いらいら	1	2	3	4	5
20. 落ち着かない	1	2	3	4	5

スコア算出方法： 素点を2つに分類してください ●1 または 2→0 ●3, 4, または 5→1

問題のある服用法	3	6	8	10	13	合計	基準
素点							0=ごく軽度；1=中等度；2=重度；3, 4, 5=非常に重度
分類したスコア							
執着	1	2	5	11	12		基準
素点							0=ごく軽度；1=軽度；2=中等度；3=重度；4, 5=非常に重度
分類したスコア							
服薬非遵守	4	7	9	14	15		基準
素点							0=軽度；1=重度；2, 3, 4, 5=非常に重度
分類したスコア							
退薬症候	16	17	18	19	20		基準
素点							0=ごく軽度；1=軽度；2=中等度；3, 4=重度；5=非常に重度
分類したスコア							

Appendix 4 : ベンゾジアゼピンの退薬症候評価スケール (CIWA-B)

Guide to the use of the clinical withdrawal assessment scale for benzodiazepines (CIWA-B)

患者の自己評価：以下の質問に関し、ご自身の感覚に最も当てはまる数字に○をつけてください。

患者による回答							
1. イライラを感じますか	全く感じない	0	1	2	3	4	強く感じる
2. 疲労感を感じますか	全く感じない	0	1	2	3	4	機能しない
3. 緊張感を感じますか	全く感じない	0	1	2	3	4	強く感じる
4. 集中力が低下していますか	全くない	0	1	2	3	4	集中できない
5. 食欲が低下していますか	全くない	0	1	2	3	4	食欲がなく食べられない
6. しびれやヒリヒリ感を感じますか (顔、手や足)	しびれは全くない	0	1	2	3	4	強いしびれやヒリヒリ感がある
7. 心臓がドキドキすることはありますか (動悸)	乱れは全くない	0	1	2	3	4	常にドキドキしている
8. 頭が痛くなったりうずくことはありますか	全くない	0	1	2	3	4	激しい頭痛がある
9. 筋肉痛や筋肉のこわばりはありますか	全くない	0	1	2	3	4	激しいこわばり、痛みがある
10. 不安感、神経質、ビクビクすることがありますか	全くない	0	1	2	3	4	強く感じる
11. 気が動転することがありますか	全くない	0	1	2	3	4	強く感じる
12. 昨夜は安眠できましたか	安心して眠れた	0	1	2	3	4	全くリラックスできなかった
13. 脱力感を感じますか	全くない	0	1	2	3	4	強く感じる
14. 昨夜十分に眠れましたか	十分に眠れた	0	1	2	3	4	全く眠れなかった
15. 視覚が障害されていますか (光に対し敏感、視界がぼやける)	全くない	0	1	2	3	4	光に対して非常に敏感、視界がぼやける
16. 恐怖感を感じますか	全くない	0	1	2	3	4	強く感じる
17. 最近、不幸が起こるかもしれないことを心配していますか	全くない	0	1	2	3	4	強く心配している