

睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン

Clinical guide line for proper usage and tapering of hypnotics

三島和夫¹⁾

Kazuo Mishima

I. はじめに

本稿では平成25年6月に新たに策定した「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」の概要について紹介する。本ガイドラインは、平成24年度厚生労働科学研究・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班（H24-精神-一般-004）」および「日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ」の構成員（巻末参照）によって作成された。メンバーは睡眠医療、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、日本の不眠医療の現状を踏まえた上で、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策定を行った。

II. ガイドラインの目的

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て作成された。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、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。各クリニカルクエスチョンに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場合にはエキスパート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。

III. 不眠症の疫学とその不利益

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、

表1：不眠症の一般診断基準（睡眠障害国際分類第二版；ICSD-II）

A. 入眠困難、睡眠維持困難（中途覚醒）、早朝覚醒、慢性的に非回復性または睡眠の質の悪さの訴えがある 小児では睡眠困難がしばしば養育者から報告され、就寝時のぐずりや1人で眠れないなどのこともある
B. 上記の睡眠困難は、睡眠にとり適切な状況、環境にかかわらずしばしば生ずる
C. 患者は夜間睡眠困難と関連した日中機能障害を以下の少なくとも1つの形で報告する 1) 疲労感、不快感 2) 注意力、集中力、記憶力の低下 3) 日中の眠気 4) 社会的、職業的機能低下、または学業低下 5) 気分の障害またはいらいら感 6) 動機づけ（モチベーション）、活動性、積極性の減弱 7) 仕事のミスや運転中の事故のおこしやすさ 8) 睡眠不足による緊張、頭痛、胃消化器症状 9) 睡眠についての心配、悩み など

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 精神生理研究部
Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.

早朝覚醒、熟眠困難など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[4,8,12,13,14,17]。表1にアメリカ睡眠障害学会による睡眠障害国際分類（The International Clas-

sification of Sleep Disorders –2nd edition-, ICSD-2, 2005) [9] の基準 (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) を示した。不眠 (特に慢性不眠) は、眠気、倦怠、集中困難、精神運動機能低下、抑うつや不安など多様な精神・身体症状 (daytime impairment、health-related quality of life QOL の障害) を伴うことが多い [1,2,3,9,19]。その結果、不眠症は、長期欠勤や医療費の増加、生産性の低下、産業事故の増加など、さまざまな人的及び社会経済的損失をもたらすことが明らかとなり、公衆衛生学上の大きな課題の一つとなっている [5,18,22,23]。

IV. 国内の睡眠薬の使用状況

図1左の折れ線グラフは大型健保団体加入者約33万人の診療報酬データから算出された2005年～2009年にかけての日本人成人における3ヶ月推定処方率の経年的推移を示したものである [24]。3ヶ月推定処方率とは少なくとも3ヶ月に1回睡眠薬の処方を受けている者の一般成人に占める割合を国勢調査による人口動態データから換算したものである。国内の睡眠薬の処方率は年々増加傾向にあるが、その2008年以降伸び率は鈍化している。しかし、2011年4月の東日本大震災後に実施された全国調査では不眠症の罹患率が20%以上に倍増していたことから2012年以降に再び増加に転じる可能性がある。

また、睡眠薬の一日処方量 (図1左の棒グラフ) および多剤併用が漸増傾向にあることが判明している。2008年以降、患者一日当たりの睡眠薬処方量は推奨用量 (フルニトラゼパム換算で1mg) を超え、2009年には1.1に至っている。また、睡眠薬服用患者のうち2剤併用している者が21.2%、3剤以上併用している者が6.1%おり、2005年以降漸増傾向にある。多剤併用は副作用の出現リスクを高めること、一日処方量が増加するケースが多いことが懸念される。向精神薬の多量・多剤併用の見直しを促すため、2012年の診療報酬改定で、抗不安薬または睡眠薬が3剤以上処方されている場合は「精神科継続外来支援・指導料 (55点)」を所定点数の8割で算定する見直しがなされた。

睡眠薬の処方率は男性に比較して女性で高いことが明らかになっている (3ヶ月処方率; 3.02% vs. 4.29%)。また、睡眠薬の処方率は男女ともに加齢に従って顕著に増加していた (図1右)。高齢者層で睡眠薬の処方率が高いという現状は、臨床薬理学的な側面からも注意が必要である。一般的に、高齢者では睡眠薬の主流であるベンゾジアゼピン系薬物に対する感受性が亢進し、また薬物代謝能の低下から血中濃度が高まりやすい。その結果、ベンゾジアゼピン系薬物は筋脱力や健忘などの副作用を生じやすく、特に高齢者において転倒や骨折リスクを高めることが危惧されるためである。ベンゾジアゼピン系薬物の主たるユーザーである高齢者が同時に副作用のハイリスク者であることを認識し、服薬指導をする必要がある。

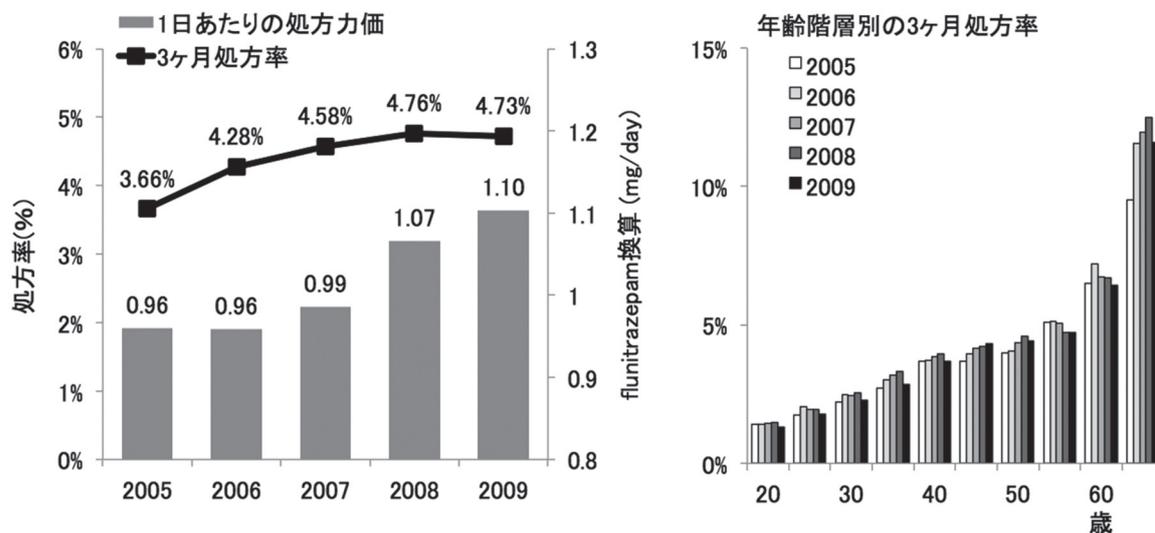


図1 国内の睡眠薬の3ヶ月処方率、年齢階層別3ヶ月処方率および一日処方量の経年的推移(文献 [24] から改変して引用)

V. 不眠医療の臨床経過とクリニカルクエスチョン

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2、表2)。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は以下の通りである。

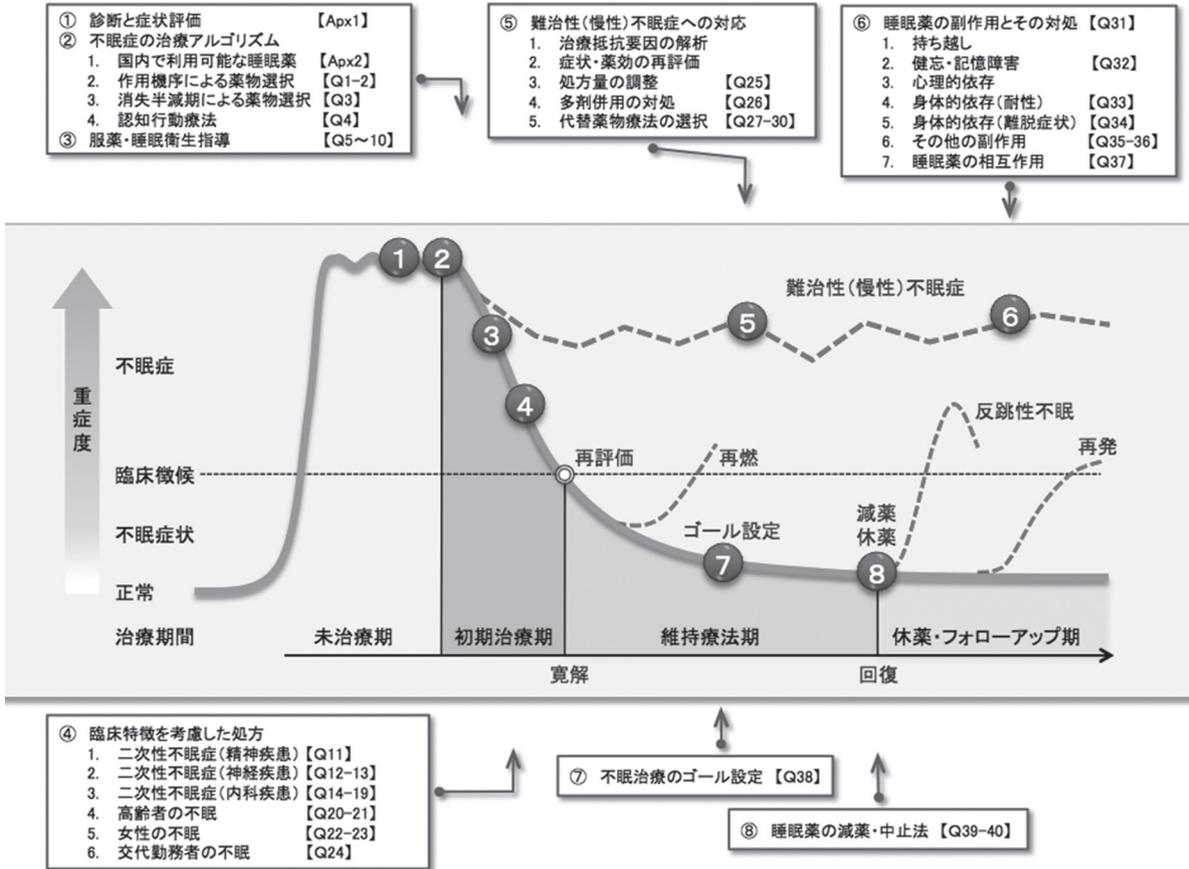


図2 不眠医療のステージと代表的なクリニカルクエスチョン

表2 不眠医療のステージと代表的なクリニカルクエスチョン

番号	クリニカル・クエスチョン
治療について、睡眠薬について	
Q1	睡眠薬によって効果も違うのですか？
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？
服薬、睡眠習慣について	
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？

さまざまな病気の不眠について	
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？
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？
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？
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。
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？
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？
不眠症が治りにくいとき	
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？
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？
Q27	抗うつ薬も不眠症に効果がありますか？
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？
Q29	市販の睡眠薬も不眠症に効果があるでしょうか？
Q30	市販のサプリメントも不眠症に効果があるでしょうか？
睡眠薬の副作用	
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（主に依存・耐性以外の副作用について）
Q32	睡眠薬服用後の記憶がありません。
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。
Q34	睡眠薬を止められなくなるのではないかと心配です。
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。
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。
Q37	他の治療薬との飲み合わせが心配です。
不眠治療のゴールとは	
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？
睡眠薬の減量・中止法	
Q39	禁断症状がでるため睡眠薬が減らせません。
Q40	睡眠薬の減量法を教えてください。

VI. 不眠症の治療アルゴリズム

本ガイドラインでは、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した。

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[16]、約半数では3～20年後も不眠が持続する[4,6,7,10,11,15,20]。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 [15]。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 [25]。

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に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（Q4を参照）などの心理・行動的介入を行うことが推奨される [21]。

2. 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3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。

3. 治療アルゴリズムの応用指針

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、過覚醒（例：不安・抑うつによる緊張）、リズム異常（例：夜型や睡眠相後退による入眠困難、夜勤による不眠）、恒常性異常（例：午睡による睡眠ニー

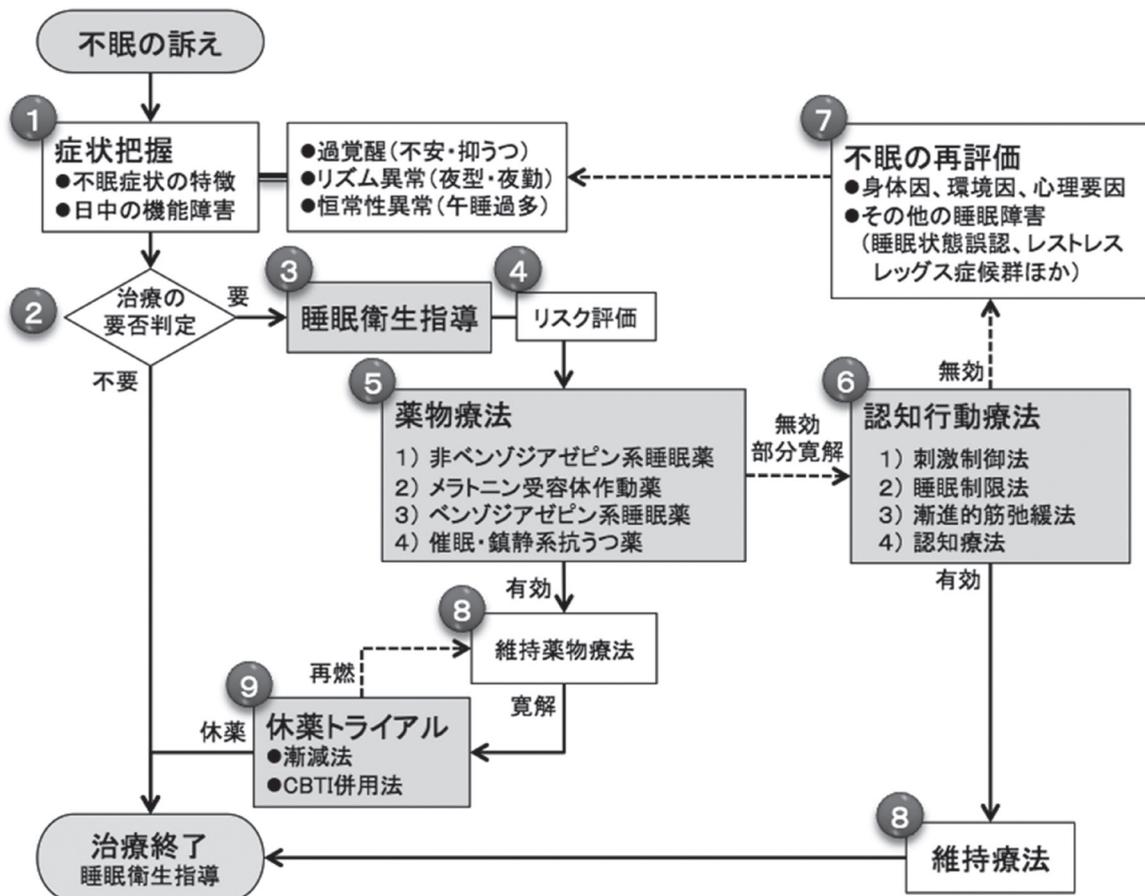


図3 不眠症の治療アルゴリズム

ズの減少)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1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。一方で、不眠症状の存在が生活習慣病リスクの増大に結びつくとの知見もあり、合併症がある場合には留意すべきである。

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である。本稿では詳細は割愛する。

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)。治療前に留意すべき点として、不眠が重度であること、抗不安薬(主としてベンゾジアゼピン系薬物)の服用もしくは服用歴、高齢、合併症の存在、ストレスの存在、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。減薬・休薬を困難にさせる要因としては、服用中の睡眠薬が高用量、多剤併用であること、うつ病や器質性脳障害等の精神神経疾患の存在、掻痒、疼痛、頻尿など睡眠を阻害する身体疾患の存在が挙げられる。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)。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。代表的なリズム異常とは、睡眠時間帯(自然な眠気が訪れる時間帯、睡眠相)が社会的に望ましい時間帯よりもずれている(多くの場合遅れている)ケースが挙げられ、このような患者には強い夜型や軽度の概日リズム睡眠障害(睡眠相後退型など)が含まれ、訴えは入眠困難が主体である。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、 $\alpha 1/\alpha 2$ 、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[21]。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、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、脳波上は睡眠状態にあっても自覚的には眠っていないと感じる睡眠状態誤認(不眠症の一型)に留意する必要がある。睡眠状態誤認では、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。睡眠状態誤認の確定診断は、自記式の睡眠日誌とともに、睡眠ポリグラフ試験やアクチグラフなどを用いた睡眠状態の客観的判定が必要になる。しかし、このような睡眠検査ができない場合にも、定型薬物療法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。多くの慢性不眠症患者では程度の違いはあっても睡眠状態を誤認していることを理解する必要がある。

また、レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害、概日リズム睡眠障害、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。定型的な薬物療法によっても不眠が改善されない場合には、再診断やその後の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、現在行っている薬物療法（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障害の両面が改善している、すなわち不眠症が寛解（回復）していることが必要である。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・休薬を試みるべきである。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。

Ⅶ. おわりに

本稿では新たに策定した「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」の概要について紹介した。睡眠薬を用いた不眠症の薬物療法の適応と最適化が明示された本ガイドラインを遵守することは、認知機能障害等の副作用や、社会問題化している常用量依存や乱用、多剤併用、高用量処方などの睡眠薬の長期服用時の臨床的問題の抑止に寄与すると考える。

Ⅷ. ガイドライン作成者

本ガイドラインは、平成24年度厚生労働科学研究・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班（主任研究者：三島和夫）（H24-精神-一般-004）」および「日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ（委員長：三島和夫）」の構成員によって作成された。

（五十音順）*は厚生労働科学研究班の主任・分担研究者
石郷岡純*（東京女子医科大学医学部精神医学講座）、伊藤 洋（東京慈恵会医科大学葛飾医療センター）、稲田 健（東京女子医科大学医学部精神医学講座）、井上雄一*（東京医科大学睡眠医学講座）、内村直尚*（久留米大学医学部神経精神医学講座）、大熊誠太郎*（川崎医科大学薬理学教室）、大塚邦明*（東京女子医科大学東医療センター）、岡島 義（睡眠総合ケアクリニック代々木）、小曾根基裕*（東京慈恵会医科大学精神医学講座）、片寄泰子（国立精神・神経医療研究センター）、亀井雄一*（国立精神・神経医療研究センター）、北島剛司*（藤田保健衛生大学精神医学教室）、草薙宏明（秋田大学医学部精神科学講座）、小鳥居望（久留米大学医学部神経精神医学講座）、清水徹男*（秋田大学医学部精神科学講座）、新野秀人*（香川大学医学部精神神経医学講座）、鈴木真由美（東京女子医科大学附属青山病院睡眠総合診療センター）、中川敦夫*（国立精神・神経医療研究センター）中島 俊（東京医科大学睡眠医学講座）、中島 亨*（杏林大学医学部附属病院精神神経科）、野崎健太郎（国立精神・神経医療研究センター）、土生川光成（久留米大学医学部神経精神医学講座）、平田幸一（獨協医科大学神経内科）、弘世貴久*（東邦大学医学部内科学講座）、堀口淳（島根大学医学部精神医学講座）、三島和夫*（国立精神・神経医療研究センター）、宮本雅之*（獨協医科大学神経内科）、山下英尚*（広島大学大学院精神神経医学）、渡辺範雄*（名古屋市立大学精神医学教室）

Ⅸ. 文 献

1. Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN Chronic insomnia and stress system. *Sleep Med Clin* 2: 279-291. 2007
2. Bonnet MH, Arand DL 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 18: 581-588. 1995
3. Buysse DJ Chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 165: 678-686. 2008
4. Buysse DJ, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep* 31: 473-480. 2008
5. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire

- JP, Savard J, et al. Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Med* 10: 427-438. 2009
6. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep* 22 Suppl 2: S366-372. 1999
 7. Foley DJ, Monjan AA, Izmirlan G, Hays JC, Blazer DG Incidence and remission of insomnia among elderly adults in a biracial cohort. *Sleep* 22 Suppl 2: S373-378. 1999
 8. Ford DE, Kamerow DB Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 262: 1479-1484. 1989
 9. American Academy of Sleep Medicine The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. ICSD-2: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois, 2005.
 10. Janson C, Lindberg E, Gislason T, Elmasry A, Boman G Insomnia in men-a 10-year prospective population based study. *Sleep* 24: 425-430. 2001
 11. Jansson-Frojmark M, Lundquist D, Lundquist N, Linton SJ How is persistent insomnia maintained? A prospective study on 50-60 years old adults in the general population. *Br J Health Psychol* 13: 121-133. 2008
 12. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogi-hara R An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 23: 41-47. 2000
 13. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry* 42: 225-232. 1985
 14. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med* 7: 123-130. 2006
 15. Morin CM, Vallieres A, Guay B, Ivers H, Savard J, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *Jama* 301: 2005-2015. 2009
 16. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep* 30: 274-280. 2007
 17. Ohayon MM, Smirne S Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med* 3: 115-120. 2002
 18. Ozminkowski RJ, Wang S, Walsh JK The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep* 30: 263-273. 2007
 19. Pigeon WR, Perlis ML Sleep homeostasis in primary insomnia. *Sleep Med Rev* 10: 247-254. 2006
 20. Quan SF, Katz R, Olson J, Bonekat W, Enright PL, et al. Factors associated with incidence and persistence of symptoms of disturbed sleep in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Am J Med Sci* 329: 163-172. 2005
 21. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 4: 487-504. 2008
 22. Simon GE, VonKorff M Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry* 154: 1417-1423. 1997
 23. Sivertsen B, Overland S, Neckelmann D, Glozier N, Krokstad S, et al. The long-term effect of insomnia on work disability: the HUNT-2 historical cohort study. *Am J Epidemiol* 163: 1018-1024. 2006
 24. 三島和夫 (2010) 平成 22 年度厚生労働科学研究・特別研究事業：向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究「診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究」.
 25. 三島和夫 診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究. 厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」平成 22 年度分担研究報告書：15-32. 2011