

【特集 出口を見据えた精神医療 —何処をめざし如何に診るか—】

不眠症が治るとは何か？睡眠薬は止められるのか？

Clinical pathway for insomnia treatment : -What does recovery from insomnia mean? What do we need for discontinuation of pharmacotherapy?-

三島和夫¹⁾

Kazuo Mishima

はじめに

重篤な基礎疾患や恒常的ストレスなど特殊な心身状況にある場合を除き、不眠症は基本的に治る病気である。よく聞かれる疑問として「高齢者では中途覚醒や早朝覚醒が持続するようになる、高齢者の不眠は治らない」というものがあるが、高齢者の“不眠症状”は睡眠の加齢変化であって全例が不眠症に陥っているわけではない。国内で処方される睡眠薬の約7割は50歳以上の中高年が対象だが、必ずしも医学的に妥当な処方ばかりではない。生活習慣病などで通院している医療機関から“不眠症状”に対して安易に処方され、その後漫然と服用しているケースが少なくない。このような長期処方が蔓延しているのは治療を要する不眠症の臨床的定義が十分に理解されていないことに起因している。過剰医療に関わる問題であるため後ほど改めて取り上げる。

改めて強調するが不眠症は治る病気である。高齢の不眠症患者であれば、例え治療がうまくいっても「若いときのように」眠れるようになるはずもないが、不眠症に陥る前の「年相応の」睡眠常態に復することはできるようになる。したがって服薬により不眠症が治れば減薬・休薬を試みるのが至極当然であるが、「眠れているから良いではないか（医師）」「薬があるから眠れる（患者）」という暗黙の了解が働きやすい。結果的に睡眠薬はしばしば漫然と処方され、一日当たりの服用量も増加傾向にある。

患者は睡眠薬に対してアンビバレントな感情を持っている

1) 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 & Psychiatry

「薬があるから眠れる」と頼っていても、患者は安心して睡眠薬を服用しているわけではない。長期服用を不安に感じて自己断薬を行い退薬症状に苦しむことが少なくない。世界的に見ても日本人は睡眠薬に対して群を抜いて不安が強い国民であることが明らかになっている(30)。特に長期服用、耐性による増量、離脱症状による減薬・休薬困難など依存に関する不安が代表的な心配事である(19)。睡眠薬をはじめ、向精神薬を長期服用する不安や不満の背景には精神医療のゴールが見えにくいという問題がある。睡眠薬の減量を希望して来院する患者からは「風邪や花粉症の薬ならば熱が下がるまで、季節が終わるまでと指示があるのに、睡眠薬では聞いたためしがない」「処方されてから1年たっても何も言われない」などの不満がよく聞かれるが、決して一部の特殊な意見ではないだろう。生活習慣病に対するインスリンや血圧降下剤のように生涯使えというなら納得させるだけの根拠が必要であることは言うまでもない。再発リスクがあること、イコール、終わりのない医療では患者も納得しない時代である。

減薬・休薬を見据えた出口戦略が必要

患者の不安や不満を緩和するためにも、医師には減薬・休薬を見据えた「出口の見える」不眠治療を呈示する責任がある。睡眠薬の減薬・休薬には不眠症状だけではなくQOL障害の改善が必要条件となる。そのためには日中の心身状態や生活機能に関する医療者側からの能動的な聴き取りが必要である。減薬時に問題となるのは退薬症状であり、特に反跳性不眠の防止が課題となる。そのためには漸減法で時間をかけて減量すると同時に、誤った睡眠習慣を正すことで不眠の条件付けを緩和する認知行動療法を併用するのが効果的である。また、初期治療時

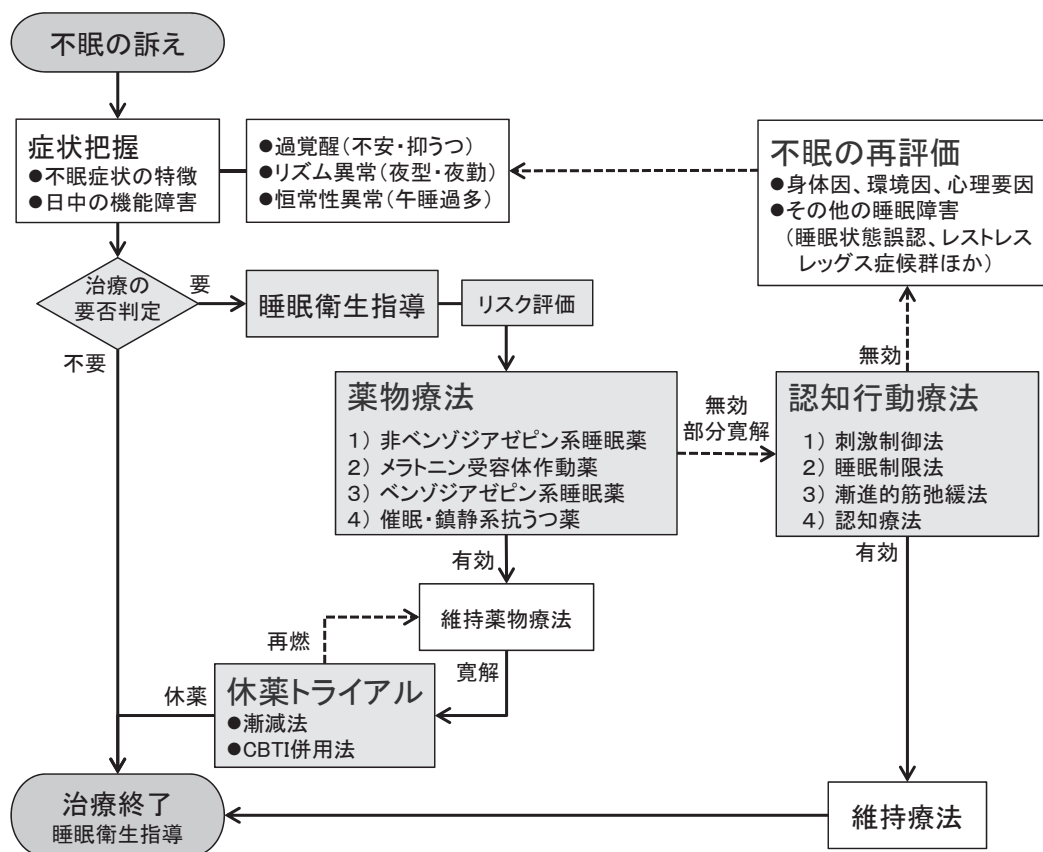
から減薬・休薬を念頭にした薬剤選択を行うことが望ましい。

ただし残念ながら、不眠症の治療の出口（終結、維持）、睡眠薬の減薬・休薬の目安を明示できる無作為化比較試験やコホート研究に基づく有力なエビデンスはごく限られている。本稿では平成25年6月に「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」が発出された(20)。本ガイドラインに準じて、既存のエビデンスとエキスパートコンセンサスをベースに現在の考え方を以下に概説する。本ガイドラインでは不眠症の診断と初期薬物療法だけではなく、認知行動療法を治療選択肢のセカンドラインに組み込み、睡眠薬の減薬・休薬を治療アルゴリズムに明示した(図)。

るだけ早く休薬するには、手段は問わず、不眠がこじれる前に良眠体験を積み重ねることが望ましい。なぜなら、不眠がさらなる不眠脆弱性を高めるためである。特に高齢、合併症の存在（精神疾患、器質性脳障害、掻痒疼痛など）、罹病歴が長い、向精神薬の服用歴（抗不安薬や抗うつ薬など）、ストレスの存在、習慣性飲酒、性格特性（受動的、依存的、慢性不安、心氣的）などのリスク要因がある患者の場合には、「こじれ」やすい。

慢性不眠症の診断基準は幾つかあるが、不眠症状による日中の機能障害が1～3ヶ月以上持続していることが目安となる。このような期間、不眠症状が遷延するとその後不眠症状が自然消褪する者の割合は低く、罹病期間が長くなる、すなわち慢性

図1：不眠治療のアルゴリズム（文献(20)から引用）



いったん慢性化すると治りにくい

慢性経過を辿る難治性不眠症ケースでは、発症初期の対応が不適切である場合が多いとされる。難治化する最大の要因は不眠による苦痛を繰り返すことで不眠恐怖を悪化させるためである。睡眠薬をでき

化することが知られている。慢性不眠を有する者の70%では1年後も不眠が持続し(22)、約50%では3～20年後も不眠が持続する(3, 7, 8, 12, 13, 21, 27)。このような不眠症患者は睡眠障害を専門としない診療科でもしばしば遭遇するが、一般に難治性であり治療も長期化しやすい。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、その半数は

再発する(21)。とりわけうつ病患者の残遺不眠はその名の示す通りうつ病寛解後も残遺しやすく、また症状も強く難治性である(4, 11, 16, 17, 24)。治りにくいのは精神疾患に伴う不眠だけの話ではない。睡眠外来などで原発性不眠症を診療していても、うつ病などと同様に年余の単位で診療が必要になることが多い。不眠症患者の多くはかかりつけ医の元で診療を受けているが、不眠治療に難渋している事情は同じで、一般身体科において長期処方、高用量処方のケースが徐々に増加している(18)。

「不眠は症状である(二次性不眠症)」 という考え方の誤り

不眠が難治性であると言われても漠然としたイメージしか持っていない医師が多いのではないだろうか。うつ病や統合失調症が治りにくいことはよく知られているが、それらの患者の不眠を考えてほしい。治療経過中に一旦不眠をこじらせたら最後、睡眠薬をなかなか手放せなくなるケースが少なくないのは周知の通りである。このような症例をみたとき、「不眠は精神症状の一つであるから仕方がない」「うつ病(統合失調症)が治れば不眠も改善するだろう」という考えは二つの理由で間違いである。第一の理由は、既にその段階で慢性不眠は単なる精神症状ではなく併存症となっている(25)。すなわち不眠症が一人歩きを始めているため、たとえ精神症状が改善しても平行して不眠が消失することはあまり期待できない。第二の理由は、精神疾患の治療とは別個に慢性不眠に対処すべきで、それこそが慢性化を防ぐ最良の手立てだからである。難治性うつ病にしばしばみられる残遺不眠を「いずれは治る」と対処が後手に回るのは睡眠薬の休薬を目指す上からも、うつ病診療の上からも損である。例えばうつ病の不眠に対する薬物療法や認知行動療法を行うことでうつ病の改善も促進されることが知られている(5, 6, 14, 34)。

難治化の背景にあるもの

我々がストレス後にしばしば経験する一過性不眠は情動的過覚醒によって生じる一種の正常反応である。例えば東日本大震災やテロリズムを経験した人々の約6割は一過性不眠を経験した(通常は2

～3割)。ただし生体維持に必要な睡眠には強いレジリエンスが働き、一過性不眠の大部分は自然寛解する。一方で、数ヶ月以上持続する慢性不眠に陥ると情動的過覚醒から生理的過覚醒に移行する危険性が高い(1-3)。生理的過覚醒に陥ると交感神経系やHPA軸機能の過緊張、代謝亢進などが持続するようになり、葛藤状況や生活環境が改善しても不眠が持続しやすい体内環境になる。また、慢性不眠に陥った患者では眠気の乏しい早い時間帯での就床、寝室内での不安を反芻することにより、寝室に向かうだけで不眠症状が出現する条件付けが形成される。患者はしばしば早い時間帯から“瞼が重い”“横になりたい”と訴えるが、これは疲労感、倦怠感であって生理的な睡眠のドライブとは異なることが多く、例え寝落ちしても持続性が低い。

睡眠薬の早めの休薬を目指すのであれば生理的過覚醒を固定させないためにも不眠の初期対応が大事であり、いったん慢性不眠に移行した場合に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ている(29)。

睡眠薬はいつまで服用すればよいのか

睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドラインでは、睡眠薬の服用期間について以下のように総括している。「不眠症が寛解した後は、睡眠薬は可能な限り速やかに減薬・休薬すべきである。減薬・休薬を成功させるためには、不眠症状が十分に消褪しているとともに、QOL障害が改善していることが必要である。一部の不眠症患者では、睡眠薬の長期服用が必要である。その場合には、患者の不安を緩和しながら、睡眠薬を安全に長期服用する治療選択肢も許容される。ただし、その場合でも、睡眠薬を継続服用することの是非を常に判断しつつ、状況に合わせて減薬を心がけ、可能な限り休薬をめざす、薬物療法の出口を見据えた治療が求められる。(推奨グレードB)」

睡眠薬は対処療法か？

睡眠薬は長期服用が必要だと主張する根拠の一つに「不眠治療は対処療法」というのがあるが、これは誤りである。不眠症の本質は毎晩繰り返す不眠体

験によって生じた不眠恐怖、寝室恐怖による不眠悪化の悪循環である。寝室環境に条件付けられた就床時の緊張が入眠困難や浅眠をもたらす。この悪循環を断ち切るために必要になるのが「自宅の寝室でもよく眠れた」という体験である。睡眠薬や認知行動療法（就床スケジューリング）によって効率よく眠ること、そのための治療薬や就床スキルを身につけたという安心感自体が不眠症の根治的な治療介入になっているのである。したがって、慢性不眠症に陥った場合には、治療を躊躇して生理的過覚醒を悪化させるよりも、必要に応じて薬物療法を集中的に行い改善後に減薬・休薬を試みる方が合理的である。

患者との治療契約

「治療の見通しをどのように伝えるか」不眠症の治療では肝心の治療契約が交わされないことが多い。不眠治療（睡眠薬の服用）に関して医師から明確な治療計画（クリニカルパス）が示されることは稀で、患者はそこに不安や不満を持っている。「不眠症は治るのか」「治るとすれば治療期間はどのくらいになるか」、その問いに答えるのは容易ではないが大まかな治療計画で良いので患者に伝えるべきである。例えその答えが「治癒は難しい」「予測がつかない」などの悲しい回答であっても伝えないよりマシである。なぜならその答えに応じて患者側は主治医を信頼して治療を受けるか、セカンドオピニオンを求めるか自ら判断を下すことができるためである。医療者側にもこの時点から新たな治療契約を始められるメリットがある。提示すべき治療期間について一般則はないが短ければよいというものではない。むやみに短い治療期間を伝えることは医療者

側にとってはリスクになるし、短期治療でなくては満足できない患者とはそもそも治療契約が成り立たないからである。3ヶ月以上続いている慢性不眠症の場合には、診断、薬剤調整、寛解までの期間は最低3か月～半年程度かかる。継続・減薬・休薬の判断をするのはその先になる。

減薬・休薬のタイミングを決定する要因

ICSD-3やDSM-5では、不眠症（原発性不眠症、不眠障害）は夜間の不眠症状に加えて、不眠に起因する日中の精神・身体機能の低下（QOL障害）が生じる疾患として定義されている。不眠症の本態はQOL障害であると言っても過言ではない。したがって、不眠症が寛解するとは不眠症状が（完全にでなくてよいので）十分に消褪しているとともにQOL障害が改善することであり、減薬・休薬を成功させるための必要条件となる。QOL障害については患者自ら訴えることが少ないため、不眠症状に加えて「日中の調子は大丈夫ですか」「不眠以外では何かお困りですか」、不眠症状が改善した後も「眠れるようになって何が楽になりましたか」など、QOL障害の有無を医療者側から積極的に尋ねる工夫が求められる。不眠症で認められる代表的なQOL障害としては、日中の眠気や倦怠感、注意・集中困難、作業能率低下のほか、抑うつ気分、不安、焦燥などの精神症状、頭痛など痛みの増強、食欲不振や交代性便通障害などの胃消化器症状などが挙げられる。また、睡眠についての際限のない心配や悩み、医療機関への頻回の受診など不眠問題にとらわれることによる弊害もQOL障害に含まれる。

表1：睡眠薬の服用期間（減薬・休薬までの期間）にかかわる臨床的な検討事項

不眠症が寛解（治癒）しているか。 Yesであれば以下の項目について順不同で検討する	
検討すべき項目	留意点
1. 治療期間を長引かせる要因の有無	重症不眠、向精神薬服用歴、高齢、薬物依存・習慣性飲酒、性格特性、精神疾患、睡眠を阻害する合併症など
2. 長期服用が許容されるか	再発リスクの高い精神疾患、痙攣性疾患、中等度以上の生活習慣病など休薬によって悪化する併存症がある場合は休薬のデメリットも慎重に判断すべき
3. 減薬・休薬を認容しているか（患者自身が希望しているか）	希望にそぐわない無理な減薬はQOL改善につながらない。ただし薬物依存の場合はこの限りではない
4. 減薬・休薬を理解し完遂できるか	定型的な漸減法、認知行動療法は多くの患者が完遂可能であるが、精神神経疾患、知的障害、発達障害などのために実施困難なケースもある
5. 離脱症状に耐えられるか	心循環器疾患、てんかんなどの痙攣性疾患、精神疾患など離脱症状により悪化する可能性の高い合併症があるか
6. 休薬後の再発リスクを許容できるか	再発率に関する信頼のおけるデータが存在しない。再発があり得ることを前提として予防のための睡眠衛生指導、再発時の対処について協議する

減薬・休薬までの見通しを知るために 必要な情報

先にも述べたが、睡眠薬の服用期間の見通しを患者に伝えるのは容易ではない。睡眠薬をどの程度の期間にわたって継続すべきか、減薬・休薬が可能かという難題を判定する標準化されたアルゴリズムは存在しない。したがって、表1に挙げた事項に留意しながらケースごとに判断する経験値が試される診療となる。当然ながら主治医によって同一症例でも結論は異なることがある。

減薬・休薬のタイミング

減薬・休薬を実施する前提として、先述の通り不眠が寛解している、すなわち不眠症状とQOL障害の両面が改善していることが前提となる。また、寛解後すぐに減薬・休薬を開始するのではなく、生理的過覚醒が緩和されることを期待してある程度期間をおくことが望ましいとされる。不眠症状が消褪してから生理的過覚醒がクールダウンするのにどのくらい期間を要するのか現時点では不明である。個人差もかなり大きいと思われる。一つの目安としては、不眠症状が改善し、日中機能に大きな支障がなくなり、不眠や睡眠薬に対するこだわり、固執や依存、不安が緩和されたのち4～8週間を経てから、減薬・休薬に取りかかるなどする。

睡眠薬の長期服用が許容される症例

不眠症患者の一部では、重度不眠、高齢、合併症、ストレスや性格的要因などのために睡眠薬の長期服用が必要になる。治療の中断によって深刻なQOL障害が残存もしくは再燃することがあるため、ベネフィットがリスクを上回っていることを確認しつつ、副作用リスクに留意して睡眠薬を長期服用する選択肢があり得る。その場合、睡眠薬に対する過度の不安は薬効を減弱させる要因となるため、可能な限り依存形成（耐性、離脱症状）、転倒・骨折、認知機能障害などの深刻な副作用リスクの低い薬剤を選択し、安全性に関する十分な説明とフォローアップが求められる。睡眠薬の長期服用のベネフィットが期待されるケースとしては、精神疾患やけいれん

性疾患を有する患者が睡眠薬により良眠できている、高齢者で低用量を継続できている、生活習慣病や心血管系疾患などの合併症があり不眠が悪影響を及ぼす可能性が高い、睡眠薬を適切な方法で減薬しても不眠症が再発する、重度の不安やアルコール依存がある（睡眠薬の中止によりアルコールやほかの薬物への依存が生じやすい）などのケースが挙げられる（15, 23, 35）。ただし、長期服用の適否は患者ごとに判断されるべきである。

表2：睡眠薬の長期服用が許容される臨床例

- ✓ 慢性的な精神疾患やけいれん性疾患、中等度以上の心血管系疾患など重篤な基礎疾患を有する患者が睡眠薬により不眠が改善しており、不眠症の再燃により基礎疾患に悪影響が生じる可能性が高いケース
- ✓ 重度不眠症があり、治療を継続しないと、もしくは中止により深刻なQOL障害が出現する可能性が高いケース
- ✓ 睡眠薬を適切な方法で減薬・休薬したが、不眠症が再燃・再発した既往があるケース
- ✓ 高齢者で、常用量を（耐性なしに）、副作用なく継続できているケース
- ✓ 強い慢性不安がある、睡眠薬の中止によりアルコールやほかの薬物への依存が生じる可能性が高い、などの性格上のハンディキャップがあるケース

睡眠薬の減薬・休薬時の留意点

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の減量時に最も問題となる退薬症状は反跳性不眠である（10, 28）。反跳性不眠とは、退薬時に治療以前よりも強度の不眠症状が惹起される現象である。また、反跳性不眠ほど重篤ではないが、軽度の不眠症状の再燃や悪化（入眠潜時の延長や熟眠感の低下など）が生じることも多い。このような退薬時に生じる不眠の中には休薬したことへの緊張や不安による心因性の不眠も含まれる。したがって、離脱症状か不安症状か、もしくは不眠症の再燃か鑑別に窮することも多い。メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンは6ヶ月間にわたり長期服用した後に急な断薬（プラセボ置換）を

しても反跳性不眠が生じないことが示されている(31)。また、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるエスゾピクロンについての同様の試験では、プラセボ置換の当夜に約20分の入眠潜時の延長、約10分の中途覚醒の延長が見られているが、やはり数日後には改善している(33)。すなわち、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に比較して、メラトニン受容体作動薬や非ベンゾジアゼピン系睡眠薬では反跳性不眠などの強い退薬症状のリスクは低く、将来的な減薬・休薬を考えるとより優れていると言える。また、このような休薬時の離脱症状に関する情報を患者に伝え、退薬症状が出現したときの対応の判断材料として活用してもらうとよいだろう。一方、不眠症状が重度もしくは持続する場合には、不眠症が回復していない、もしくは再燃したと判断して今しばらく治療を継続するように患者と話し合うことになる。減薬・休薬の重要性が再認識されつつある今だからこそ、休薬できなければ重症例、失敗例であるという間違っただけの思い込みで服用が必要な患者が追い詰められないように丁寧な説明でフォローすることが大事である。

減薬・休薬法

ベンゾジアゼピン系薬物(抗不安薬、睡眠薬)の減薬法に関する多くの報告がなされている。2つのメタ解析研究の結果を中心に紹介する(26, 32)。以下の個別の事項に関する文献については割愛する。過去の減薬法に関する臨床研究で対象となったベンゾジアゼピン系薬物(抗不安薬、睡眠薬)の服用患者の基礎疾患としては、不眠症のほか、パニック障害、不安障害、うつ病、統合失調症などが含まれていることに留意して解釈していただきたい。

離脱症状のリスクを低減するための減薬ストラテジーとして以下の方法が挙げられる。1) 薬物を漸減する、2) 認知行動療法(Cognitive Behavioural Therapy; CBT)、3) 補助薬物療法、4) 心理的サポート、である。これらの減薬法は必ずしも睡眠薬(不眠症)について検証されたものだけではないが、実地臨床では外挿する価値が十分にある。漸減法単独よりも、認知行動療法や心理的サポートを併用した方が、減薬達成率、減薬量、再発防止に有効であることが示されている。

1) 漸減法:

標準法では1~2週ごとに、服用量の25%ずつ、

4~8週間かけて減薬・中止する。一般的に、多剤併用例では半減期の短い睡眠薬から先に減薬を始める。超短時間作用型の睡眠薬を単剤で服用している場合には、そのまま漸減しても良い。特に離脱性の不眠症状が気になる場合には等力価のより半減期の長い睡眠薬(ジアゼパムなど)に置換してから漸減する方法もある。

2) 認知行動療法:

認知行動療法を併用することでベンゾジアゼピン系薬物の減薬・休薬がより確実になる。不眠の認知行動療法の基本は(A)刺激制御療法と(B)睡眠制限療法である。このほかプログラムには(C)ベンゾジアゼピンの長期服用の利益と不利益に関する心理教育、(D)リラクゼーション法の理解と実践、(E)離脱症状に関する理解の再構築、などが含まれる。

3) 補助薬物療法

抑うつを伴う時にはイミプラミン(150 mg/日まで漸増)の併用が有用なこともある。パロキセチン(20 mg/日)やトラゾドンの有効性を支持する報告もある。ただし、最近の報告では、他の向精神薬を使用することがベンゾジアゼピン系薬物の減量に役立つ症例は少ないとも指摘されている。あくまでもうつ症状がある患者での補助的治療法と考えるべきである。ほかには、減薬と同時にプロプラノロール(60-120 mg/日)、カルバマゼピン(200-800 mg/日)、メラトニン(2 mg/眠前)を併用することで離脱症状や不眠の悪化が軽減されたとの報告もある。また、ごく最近行われた連続例研究では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を服用中の原発性不眠症および(精神疾患に起因する)二次性不眠症患者に、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオン8mgを併用(追加)することで、その後のベンゾジアゼピン系睡眠薬の漸減が容易になり、33%の患者ではラメルテオンの単剤療法に切り替えることができたという(9)。

4) 心理的サポート

上記のほかに、心理的サポートとして、減薬の必要性と減薬方法を記載した月に1回程度の定期的な手紙、ベンゾジアゼピン系薬物の知識や減薬時の恐怖や不安を和らげるテクニック(コーピングストラテジー)を記載した小冊子の配付、グループサポートなども有効であるとされる。手紙には、自分一人では減薬が困難であると感じた際にコンサルテ

ションを受けられる連絡先を記載することもある。

おわりに

不眠症の有病率は非常に高い。そのため睡眠薬の処方率も高い水準で推移しており最も認知度の高い薬剤の一つである。それだけに睡眠薬の服用の要否については一般の関心も高い。バルビツール酸系、非バルビツール酸系睡眠薬からみれば、不眠治療で現在主流のベンゾジアゼピン系睡眠薬は安全域の大きい使いやすい薬剤である。一方で、過去40年間医療現場で用いられてきた実績の中で、精神科医はもちろん、一般医も睡眠薬の処方に無頓着になっている側面がある。患者の不安、減薬の訴えは必然的に生じた要請であると言える。不眠に悩みながらも治療を躊躇している患者にとってこそ、出口の見える不眠医療は重要である。睡眠薬のリスクとベネフィットを患者自身が理解し、タイムリーかつ能動的に治療に参加するアドヒアランスの高い不眠医療が一般的になれば、患者もアクセスしやすくなる。依存症ができてからでは休薬も難しいのは周知の通りである。初期診療から慎重に薬剤を選択し、減薬・休薬までの道筋を明示できる不眠医療が広く行われるように期待したい。不眠症患者にとって、終結(出口)の見える不眠医療の存在は重要である。さらにいえば、睡眠薬のリスクとベネフィットを患者自身が理解し、積極的に治療に参加するアドヒアランスの高い不眠医療が一般的になれば、睡眠薬をいたずらに恐れず、慢性不眠をこじらせる前に医療にアクセスしてくれるのではないだろうか。

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, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep*;31:473-480. 2008.
4. Fava GA, Fabbri S, Sonino N. Residual symptoms in depression: an emerging therapeutic target. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*;26:1019-1027. 2002.
5. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, Amato D, Roth T. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*;59:1052-1060. 2006.
6. Fava M, Schaefer K, Huang H, Wilson A, Iosifescu DV, Mischoulon D, Wessel TC. A post hoc analysis of the effect of nightly administration of eszopiclone and a selective serotonin reuptake inhibitor in patients with insomnia and anxious depression. *J Clin Psychiatry*;72:473-479. 2011.
7. 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.
8. 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.
9. Furuya M, Miyaoka T, Wake R, Nagahama M, Kawano K, Yamashita S, Ieda M, Ezoe S, Horiguchi J. Possibility of early withdrawal of benzodiazepine hypnotics by combination with ramelteon for the treatment of insomnia: A pilot study. *Sleep and Biological Rhythms*;11:55-61. 2013.
10. Gillin JC, Spinweber CL, Johnson LC. Rebound insomnia: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*;9:161-172. 1989.
11. Iwaki S, Satoh K, Matsumoto Y, Echizenya M, Katoh T, Kusanagi H, Kitamura S, Shimizu T, Mishima K. Treatment-Resistant Residual Insomnia in Patients with Recurrent Major Depressive Episodes. *Sleep and Biological Rhythms*;10:202-211. 2012.
12. 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.
13. 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.
 14. Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF, Kalista T. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*;31:489-495. 2008.
 15. Marks J. Techniques of benzodiazepine withdrawal in clinical practice. A consensus workshop report. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*;3:324-333. 1988.
 16. McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Trivedi MH, Cook I, Morris D, Warden D, Rush AJ. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol*;31:180-186. 2011.
 17. Menza M, Marin H, Opper RS. Residual symptoms in depression: can treatment be symptom-specific? *J Clin Psychiatry*;64:516-523. 2003.
 18. 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.
 19. 三島和夫. 日本人における睡眠薬の使用実態とその問題点に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究事業「高齢者に対する向精神薬の使用実態と適切な使用方法の確立に関する研究」平成20～22年度総合研究報告書:165-188. 2011.
 20. 三島和夫. 睡眠薬の適正使用および減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策研究事業「睡眠薬の適正使用および減量・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:1-12. 2013.
 21. Morin CM, Vallieres A, Guay B, Ivers H, Savard J, Merette C, Bastien C, Baillargeon L. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*;301:2005-2015. 2009.
 22. 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.
 23. 村崎光邦. 抗不安薬の臨床用量依存. *精神神経学雑誌* ;98:612-621. 1996.
 24. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ, 3rd, Rosenbaum JF, Fava M. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry*;60:221-225. 1999.
 25. 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.
 26. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, Mc DYR. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction*;104:13-24. 2009.
 27. Quan SF, Katz R, Olson J, Bonekat W, Enright PL, Young T, Newman A. 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.
 28. Roehrs T, Vogel G, Roth T. Rebound insomnia: its determinants and significance. *Am J Med*;88:39S-42S. 1990.
 29. 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.
 30. Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, Dikeos DG. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Med*;6:5-13. 2005.

31. Uchimura N, Ogawa A, Hamamura M, Hashimoto T, Nagata H, Uchiyama M. Efficacy and safety of ramelteon in Japanese adults with chronic insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Expert Rev Neurother*;11:215-224. 2011.
32. Voshaar RC, Couvee JE, Van Balkom AJ, Mulder PG, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: Meta-analysis. *Br J Psychiatry*;189:213-220. 2006.
33. Walsh JK, Krystal AD, Amato DA, Rubens R, Caron J, Wessel TC, Schaefer K, Roach J, Wallenstein G, Roth T. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep*;30:959-968. 2007.
34. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML. Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*;72:1651-1658. 2011.
35. Woodward M. Hypnotics. Options to help your patients stop. *Aust Fam Physician*;29:939-944. 2000.