

200821063A

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年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成21（2009）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

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	-----	5
三島和夫		

II. 分担研究報告

1. 日本における性別・年齢階層別の向精神薬処方実態調査 三島和夫	-----	23
2. 急性期一般病棟の入院患者における睡眠障害の実態と 催眠・鎮静系薬物の処方実態 筒井孝子	-----	61
3. 新しい携帯型活動量記録計とその睡眠/覚醒判定アルゴリズムの開発 - 睡眠・覚醒、行動障害、向精神薬の影響の評価手法の開発 - 三島和夫	-----	76
4. 日本における高齢者のうつ病・不眠症の併存の実態 - 抗うつ薬・睡眠薬処方要因の解明に関連して - 兼板佳孝	-----	87
5. 長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法の開発に関する 多施設共同研究 - 薬物離脱後の睡眠覚醒状態及び随伴精神行動障害の転帰の検討 - 三島和夫	-----	93

補足資料 :

向精神薬の薬物動態、高齢者へ投与する際の注意点、 併用禁忌・併用注意に関する情報	-----	105
---	-------	-----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I . 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

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

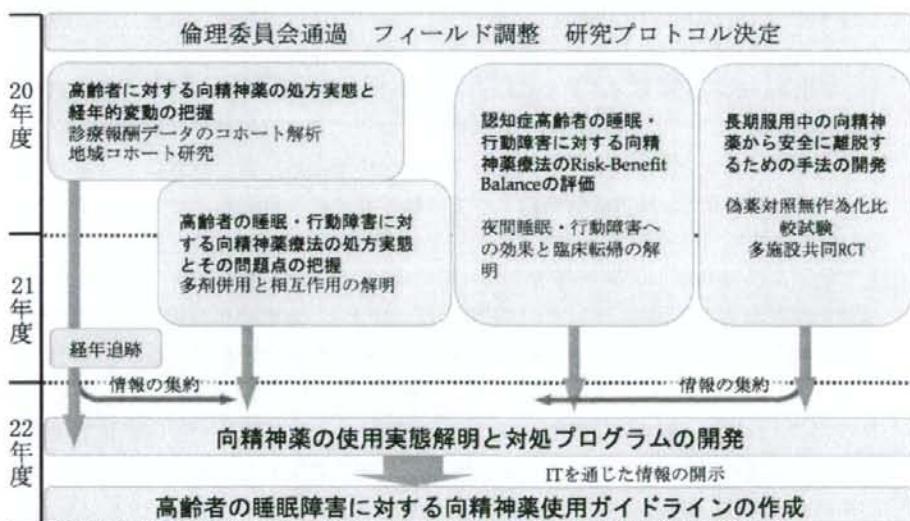
主任研究者 三島和夫

国立精神・神経センター 精神保健研究所 部長

本研究は、疫学研究・臨床研究を通じて、高齢者の睡眠障害（不眠、せん妄、昼夜逆転等）と随伴精神行動障害に対する睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬等の催眠・鎮静系向精神薬（以下、向精神薬）の使用実態と臨床転帰を調査し、医学的問題点と対処方策を明らかにすることを通じて、高齢者の睡眠障害に対する向精神薬の使用ガイドラインと応用指針を作成することを目的としている。本年度の研究成果は以下の通りである。

日本における性別・年齢階層別の向精神薬処方実態調査：約 32 万人分の診療報酬データの解析から、日本の一般人口での処方率は睡眠薬 2.90%、抗不安薬 3.81%、抗うつ薬 1.64%、抗精神病薬 0.55% と推定された。睡眠薬、抗不安薬の処方率は、男女ともに年齢が上がるにつれて増加し、特に 60 代以降の女性で顕著に増加した。向精神薬、とりわけ睡眠薬、抗不安薬の処方率は併存する身体疾患数と並行して増大していた。睡眠薬・抗不安薬処方件数全体に占める精神科神経科・心療内科での処方割合は 4 割以下に止まる一方、抗うつ薬、抗精神病薬はその約 7 割が精神神経科・心療内科から処方されていた。高齢者で推奨されている向精神薬処方量の減量は十分になされていなかった。また、処方診療科によって向精神薬の処方行動に大きな隔たりが認められた。急性期一般病棟の入院患者における睡眠障害の実態と催眠・鎮静系薬物の処方実態：急性期病棟の入院患者 557 名（平均年齢 72.8 歳）を対象として睡眠障害の罹患頻度を調査した結果、62.7% が不眠症を、22.3% が睡眠時無呼吸症候群、むずむず脚症候群等のその他の睡眠障害を、6.9% が日中の重度眠気を有することが明らかになった。いずれの睡眠問題も認められない患者はわずか 14.5% であった。不眠症患者の 33.7% が催眠・鎮静系薬物を服用していたが、その半数以上で不眠症状が残遺していた。催眠・鎮静系薬物の多剤併用は持ち越し効果により翌午前中の活動量を有意に抑制していた。身体疾患には睡眠障害がきわめて高率に併存することを認識し、適切な診断を行い、Risk-benefit balance に優れた治療ストラテジーを構築する必要性が示唆された。新しい携帯型活動量記録計とその睡眠/覚醒判定アルゴリズムの開発：高齢者における睡眠・行動障害や向精神薬の影響を、経時的、非侵襲的、非干渉的かつ廉価に定量評価することを可能にするためのデバイスである新規の腰部装着型アクチグラフについて、夜間の身体活動量から睡眠覚醒を判定するためのアルゴリ

ズムを作成しその妥当性を検証した。判別分析法を用いて作成したアルゴリズムにより睡眠覚醒判定一致率 86.9%、判定感度（睡眠検出度）は 89.4%、判定特異度（覚醒検出度）は 58.2%と、既存のアクチグラフと同等の信頼性を持って睡眠覚醒状態の判定が可能であることが示された。日本における高齢者のうつ病・不眠症の併存の実態: 大規模疫学調査データを用いて日本的一般人口の各年齢階層、特に高齢者層における不眠症とうつ病の有病率、およびそれらの併存率を調査した。その結果、不眠症有病率は 43.4%であり女性に有意に高かった。うつ病の併存が疑われる不眠症の有病率は 5.5%であり不眠症者全体の 12.7%を占め、年齢とともに著しく増加した。不眠を呈する高齢患者の多くはうつ病を併存しており、これら高齢患者に対する向精神薬の適切な使用ガイドラインの策定であることが示唆された。長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法の開発に関する多施設共同研究: 睡眠障害もしくは精神行動障害の治療を目的として 3 ヶ月以上にわたり抗精神病薬を服用している老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）により評価する試験を開始した。本年度は、国立精神・神経センターおよび研究協力機関における倫理委員会の審査・受諾を受け、偽薬対照無作為化比較試験に着手した。本年度は 22 名の認知症患者をエントリーし、離脱試験プロトコルに導入した。



A. 研究目的

本研究では、高齢者ならびに認知症患者（以下、高齢者）の睡眠障害と随伴する精神行動障害に対して汎用される 睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬等の向精神薬の処方実態、

それらと相互作用を有する合併症治療薬との多剤併用の実態を、疫学、臨床薬理、睡眠生理学的視点から調査する。これらと並行して、向精神薬の長期投与が高齢者の身体的・精神的予後に及ぼす問題点を明らかにし、長期投与中の向精神薬から高齢者を安全に離脱させる手法

を開発するための臨床試験を行う。これらのデータに高齢者の睡眠・精神行動障害に対する薬物療法および補完療法としての非薬物アプローチに関する最新の知見を付加することを通じて、合理的で安全性の高い高齢者の不眠・昼夜逆転に対する薬物使用ガイドラインを作成することを目指している。

B. 研究対象と方法

B-1. 日本における性別・年齢階層別の向精神薬処方実態調査

日本医療データセンター（JMDC）が保有する5つの大型健保団体に加入している0歳～74歳までの被保険者314,309名の連結可能匿名化された診療報酬データを利用した。被保険者の中で、2005年4月1日～同年6月30日の3ヶ月間に医療機関を受診した患者174,471名（加入者の55.5%）、男性91,509名、女性82,962名の診療報酬データを解析対象とした。同期間内のいざれかの時点において向精神薬（睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬もしくは抗精神病薬）を処方された患者を抽出し、これをデータセットとして用いた。

【倫理面への配慮】 本研究で用いられたデータは複数の大型健保団体からJMDC社に提供された診療報酬データをJMDC内で連結可能匿名化された上で国立精神・神経センター向けてに固有IDを割り振られて供出されたものであり、患者を特定できる個人情報は付帯されていない。

B-2. 急性期一般病棟の入院患者における睡眠障害の実態と催眠・鎮静系薬物の処方実態

研究に協力の得られた日本国内の44総合病院の急性期病棟（精神病棟、結核病棟を除く）

に入院中の20歳以上の患者の中からランダムに抽出した。その結果、557名（男性316名、女性241名、22歳～96歳、平均年齢=72.8±12.8(SD)歳）を対象として、2007年7月の1ヶ月間に全病院一斉に調査を行った。

調査項目は、患者による自記式の主観的睡眠評価、看護者による視察的睡眠評価、小型活動量記録装置を用いた客観的睡眠評価、および診療記録による服薬状況調査から構成された。

B-3. 新しい携帯型活動量記録計とその睡眠/覚醒判定アルゴリズムの開発

健常成人31名（男性20名、女性11名、平均年齢31.6±10.4歳）を対象としてPSGとともに、新型アクチグラフを用いて睡眠中の身体運動強度を持続測定した。

被験者31人、31夜、計235時間56分の記録で得られた計7078epochにおける新型アクチグラフの活動強度データと対応するstage S/stage Wデータを用い、判定されるtime epochおよびその前後4分、計10分における活動強度データを判別に繰り込む線形モデルを想定し、判別分析により新型アクチグラフ用S/W判定アルゴリズムを作成した。

【倫理面への配慮】 本研究は国立精神・神経センター倫理委員会の承認を得て行われた。被験者には研究の主旨と方法について十分に説明し、実験への参加に際しては書面による同意を得た。

B-4. 日本における高齢者のうつ病・不眠症の併存の実態

本研究は、2000年6月に日本の厚生労働省が実施した保健福祉動向調査のデータの一部を使って行われた。保健福祉動向調査は一般住

民を対象とし、日本人の健康と福祉に関する基本情報を収集する目的で計画され、睡眠に関する項目も含まれている。

ICSD-2 における不眠症の一般基準に準じて、A) 睡眠問題の存在と、B) 日中の機能障害の存在、の両方の基準を満たす対象群を抽出した。その上で、C) 本調査項目で評価が可能で、かつ D) 日本人でも頻度の高い他の睡眠障害（睡眠時無呼吸症候群およびムズムズ脚症候群）を持つ対象者を除外した。A)～C)の全てを満たす者を本研究における不眠症者と定義した。うつ病の存在は、CES-D 日本語版スコアが 26 点以上であることと定義した。

[倫理面への配慮] 参加者のプライバシーはヘルシンキ宣言のガイドラインに従って保護された。

B-5. 長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法の開発に関する多施設共同研究

本試験では、睡眠障害もしくは精神行動障害の治療を目的として 3 ヶ月以上にわたり抗精神病薬を服用している老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）により評価する。研究期間は、離脱前観察期 2 週、離脱期全 6 週の計 8 週間からなる。偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）である。

老人保健施設に 3 ヶ月以上入所中の認知症高齢者の中で、以下の研究導入項目 a～c)をすべて満たし、かつ除外項目に合致せず、研究参

加の同意が得られたもの。

- a. DSM-IV-TR に準拠して診断された 65 歳以上の認知症患者（アルツハイマー型認知症患者、血管性認知症患者等、病型を問わずに対象とする）
- b. Clinical Dementia Rating scale (CDR) : 1 以上
- c. Neuropsychiatric Inventory : 7 得点以下
除外項目：生命予後が 3 ヶ月以下と推測される場合、DSM-IV-TR に準拠する気分障害と統合失調症のある場合、10 日以内に感染症の既往がある場合、その他の重篤な精神・身体疾患有する場合、クロルプロマジン換算で 200mg/日を越える抗精神病薬を服用している場合とした。

[倫理面への配慮] 個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」にもとづき厳正に管理する。患者の臨床情報については各試験実施施設において連結可能匿名化がなされた後に国立精神・神経センター内の主任研究者に送付される。主任研究者は割り付けの上、試験用薬剤を試験実施施設に送付する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票などは書類庫に施錠して保管し、試験実施施設の施設長が鍵を管理した上で、研究終了後には速やかに破棄するものとする。書類庫へのアクセスは施設長のみが行えることとする。研究成果の発表に際しては個人を特定可能な情報は含めない。

試験導入に先だって、文書による説明書を作成し、研究対象者に対する不利益、危険の排除について十分な説明を事前に実行する。本研究での対象者は認知機能、現実検討能力が低

下しているため、対象者に研究の内容を理解していただくための最大限の努力を行うとともに、対象者の家族（もしくは精神保健福祉法で定められた保護者、後見人制度で定められた後見人、保佐人等の代諾者）から同意を取得する。研究参加中のいかなる時期においても、研究対象者もしくは保護者の意志で参加を取りやめることができること、これにより不利益を受けることがないことを保証する。文書による説明ののち、本人及び代諾者から書面で同意を取得する。

C. 研究結果および考察

C-1. 日本における性別・年齢階層別の向精神薬処方実態調査

今回解析対象となった医療機関受診患者における各向精神薬の処方率は、睡眠薬 2.82%、抗うつ薬 2.39%、抗不安薬 4.70%および抗精神病薬 0.79%であった。

平成 17 年国勢調査・年齢別人口データを用いて一般人口における各向精神薬の推定処方率を算出した結果、一般人口における推定処方率は睡眠薬 2.90%、抗うつ薬 1.64、抗不安薬 3.81%および抗精神病薬 0.55%であった。同様に、20 歳以上の成人での推定処方率は、睡眠薬 3.62%、抗うつ薬 2.00%、抗不安薬 4.52% および抗精神病薬 0.65%と考えられた。すべての向精神薬において男性に比較して女性に対する処方率が高いことが明らかとなった。

受診患者を性別・年齢階層別に群分けして、その中の各向精神薬の処方率を算出した結果、睡眠薬、抗不安薬については、男女ともに年齢が上がるにつれて処方率が増加した。特に 60 代以降での処方率は女性で顕著に増加し、男性の被処方率を大幅に上回っていた。すなわ

ち、睡眠薬および抗不安薬は主として中高年齢層の受療患者に対して処方されており、とりわけ高齢女性に対する処方が多いことが明らかとなった。一方、抗うつ薬の処方率には加齢に伴う変動は見られなかった。男性ではうつ病の好初年齢である 20 代から処方率が増加し、働く世代である 40 代にピークがあり、50 代以降では低下傾向が見られた。女性では同様に 20 代から 50 代にかけて処方率が増加したが、60 代以降ではさらに処方率が増大し、男性へのそれを凌駕していた。抗精神病薬の処方率には加齢に伴う目立った変動は認められなかった。60 代以降の年代層でも抗精神病薬の処方率の低下は認めなかった。

受診患者を性別・年齢階層別に群分けして、その中の各向精神薬の処方力価を算出した結果、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬のいずれの向精神薬についても 20 代から 40 代に処方力価のピークが存在した。50 代以降の中高年患者に対する処方力価は低下する傾向がみられたが、その減量率はごくわずかであった。最も処方力価の低下がみられたのは抗精神病薬であるが、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬については目立った減量がなされていないことが明らかになった。

診療報酬データに記載された疾患病名数別に向精神薬の処方率を算出したところ、併存疾患数が増加するにつれて睡眠薬及び抗不安薬の処方率が著しく増加することが示された。抗うつ薬、抗精神病薬ではそのような傾向はごく軽微であった。一方、向精神薬の処方力価に関しては、処方率の増大とは乖離して、疾患病名数との間に有意な関連は認められなかった。

うつ病は認知症と並んで高齢者においても高頻度に認められる代表的な精神疾患の一つ

である。本研究の結果、睡眠薬服用者の約4割、抗うつ薬服用者の約半数が両薬剤を併用していることが明らかになった。睡眠薬+抗うつ薬の併用群では、抗うつ薬単剤服用群に比較して、抗うつ薬の使用力価が有意に高かった。同様に、睡眠薬+抗うつ薬の併用群では、睡眠薬単剤服用群に比較して、睡眠薬の使用力価が有意に高かった。このことは、うつ病に伴う不眠は、うつ病以外の不眠に比較して不眠症状が重度であるため、より高用量の睡眠薬で対処されているものと思われる。

向精神薬の処方診療科は多岐にわたっていた。睡眠薬処方件数全体に占める精神科神経科・心療内科での処方割合は4割以下(38.8%)に止まり、睡眠薬服用患者の半数以上はそれ以外の標榜診療科から処方を受けていた。同様の傾向は抗不安薬にも認められた(35.8%)。一方、抗うつ薬、抗精神病薬はその約7割が精神神経科・心療内科から処方されていた。

C-2. 急性期一般病棟の入院患者における睡眠障害の実態と催眠・鎮静系薬物の処方実態

調査対象患者557名中、有意なデータの得られた解析対象者421名中、睡眠時無呼吸症候群が42名(10.0%、M/F=29/13)、むずむず脚症候群が25名(5.9%、M/F=14/11)、周期性四肢運動障害が17名(4.0%、M/F=11/6)、夜間行動障害が29名(6.9%、M/F=19/10)に認められた。上記の複数の睡眠障害の併存も18名にみられた。

解析対象者421名中、233名(55.3%)が調査時点において不眠症状を有していた。この233名に催眠・鎮静系薬物の服用により不眠症状が消失していた31名を加えた264名(62.7%)が不眠症群と診断された。上記の睡

眠障害が認められないGS群はわずか63名(15.0%)であった。

GS群に比較して、睡眠障害患者では有意な睡眠パラメータの悪化が認められた。

解析対象患者421名中、229人(54.4%)が軽度以上の眠気を自覚し、29名(6.9%)は重度の眠気を自覚していた。重度の眠気は睡眠障害に高率に合併していた。

解析対象患者421名中116名(27.5%)が不眠症状に対処するために何らかの催眠・鎮静系薬物を服用していた。処方薬剤の内訳は、ベンゾジアゼピン系睡眠薬(ゾルビデム、ソビクロンを含む)が処方薬全体の73.2%(超短時間型26.1%、短時間型30.6%、中間型睡眠薬16.5%)、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が5.8%、抗精神病薬が15.6%、その他の薬物が5.2%を占めた。不眠症群の中で不眠に対して薬物療法を受けているのは3分の1(33.7%)にとどまり、残りの3分の2(66.3%)は不眠に対する薬物療法を受けていなかった。また、薬物療法を受けた患者の3分の2(65.2%)では不眠症状が持続していた。

調査対象患者557名中、LCの測定が可能であった539名について解析した結果、催眠・鎮静系薬物の多剤併用群では未服薬群、単剤服薬群に比較して、病棟の平均的な就床時刻である2100時過ぎから就床時刻全体にわたって活動量が強く抑制されていた。この活動量の抑制は平均的な起床時刻である0600時以降から正午過ぎにかけて持続していた。

催眠・鎮静系薬物の延べ処方件数に占める各薬剤の処方数の割合をみると、M群ではベンゾジアゼピン系睡眠薬が65.8%(超短時間型21.1%、短時間型23.7%、中間型睡眠薬21.1%)、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が2.3%、抗精神

病薬が 23.7%、その他の薬物が 5.3% を占めた。S 群では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬が 75.9%（超短時間型 27.8%、短時間型 34.3%、中間型睡眠薬 13.9%）、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が 6.5%、抗精神病薬が 12.0%、その他の薬物が 5.6% を占めた。

C-3. 新しい携帯型活動量記録計とその睡眠/覚醒判定アルゴリズムの開発

31 被験者、計 7078 epoch における活動強度データおよび PSG による睡眠覚醒判定データを用いて判別分析を行った結果、以下の S/W 判定アルゴリズムが得られた。

$$z = 0.635x_1 + 0.427x_2 + 0.701x_3 + 0.805x_4 + 0.718x_5$$

PSG および活動強度データから睡眠効率 sleep efficiency、総睡眠時間 total sleep time、総覚醒時間 wake after sleep onset のいずれの睡眠パラメータにおいても PSG および新型アクチグラフでの判定結果間で統計的な有意差は認められなかった。

31 被験者における新型アクチグラフおよび PSG 間での判定合致率は全体で $86.9 \pm 8.9\%$ であった。睡眠段階別の評価では、stage 1 の判定合致率は約 60% と低かったが、stage2 および stage REM でのそれは約 90%、stage3+4 でのそれは 100% 近くときわめて高率であった。

S/W 判定アルゴリズムの判定感度 (stage S 検出度) は $89.4 \pm 10.6\%$ 、平均特異度 (stage W 検出度) は $58.2 \pm 30.4\%$ であった。言い換れば、PSG-based sleep epoch を wakefulness epoch と誤判定する割合は $10.6 \pm 10.6\%$ 、PSG-based wakefulness epoch を sleep epoch と誤判定する割合は $41.8 \pm 30.4\%$ 、であった。

新型アクチグラフとその S/W 判定アルゴリズムは、stage2 以降の深い睡眠およびレム睡眠

では 90% 以上の高い判定合致率を保証したことに加えて、stage W においても約 60% と既存のアルゴリズムに比較して高い判定合致率を確保した。これらの知見は、LC と今回開発した S/W 判定アルゴリズムが、既存の actigraphy システムと同等の S/W 判定能力を有する有用な睡眠評価デバイスであることを示している。

C-4. 日本における高齢者のうつ病・不眠症の併存の実態

調査対象者全体における不眠症の有病率は 43.4% であった。女性における不眠症の有病率は 44.9% であり、男性における有病率 (41.7%) と比較して有意に高かった。また、うつ病に合併した不眠症の有病率は調査対象者全体の 5.5% であり、不眠症全体の 12.7% を占めた。ICSD-2 の一般基準に準拠した不眠症の有病率は年齢とともに増加した。これに比較して、うつ病の有病率は 20 代に第一のピークがあり、60 代以降に第二のピークが見られた。

本研究の結果は、不眠症者、とりわけ高齢の不眠症者では常にうつ病を併存している危険性を考慮すべきであることを示唆している。

C-5. 長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法の開発に関する多施設共同研究

研究プロトコルに従って、本年度は 22 名の認知症患者をエントリーし、離脱試験プロトコルに導入した。薬剤割り付けキーを開示していないためデータの解析は RCT の終了後になる。平成 21 年度、平成 22 年度を通じて、50 名～75 名の患者データを取得する予定である。

D. 結語

D-1. 日本における性別・年齢階層別の向精神薬処方実態調査

本研究では計約 32 万人の加入者を有する複数の健保団体の診療報酬データを用いて、2005 年 4 月 1 日～同年 6 月 30 日の 3 ヶ月間に医療機関を受診した患者に対する向精神薬（睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬もしくは抗精神病薬）の処方実態を調査した結果、以下の諸点が明らかになった。

1. 一般人口における推定処方率は睡眠薬 2.90%、抗不安薬 3.81%、抗うつ薬 1.64% および抗精神病薬 0.55% であった。20 歳以上の成人での推定処方率は、睡眠薬 3.62%、抗不安薬 4.52%、抗うつ薬 2.00% および抗精神病薬 0.65% と考えられた。
2. すべての向精神薬において男性に比較して女性に対する処方率が高いことが明らかとなった。
3. 睡眠薬、抗不安薬の処方率は、男女ともに年齢が上がるにつれて増加した。特に 60 代以降での処方率は女性で顕著に増加し、男性の被処方率を大幅に上回っていた。一方、抗うつ薬、抗精神病薬の処方率には加齢に伴う増加は見られなかった。
4. 向精神薬の処方率は併存する身体疾患数と並行して増大していた。とりわけ、睡眠薬、抗不安薬でその傾向が顕著であった。
5. 睡眠薬服用者の約 4 割、抗うつ薬服用者の約半数が両薬剤を併用していた。睡眠薬+抗うつ薬の併用群では、単剤服用群に比較して、それぞれ抗うつ薬および睡眠薬の使用力価が有意に高かった。
6. 向精神薬の処方診療科は多岐にわたっていた。睡眠薬・抗不安薬処方件数全体に

占める精神科神経科・心療内科での処方割合は 4 割以下に止まり、半数以上はそれ以外の標榜診療科から処方を受けていた。一方、抗うつ薬、抗精神病薬はその約 7 割が精神神経科・心療内科から処方されていた。

本年度は、約 32 万人分の診療報酬データを用いて、一般医療機関における向精神薬の処方実態を調査した。今後は、横断的調査で抽出された向精神薬を服用中の高齢者の臨床的転帰に関する調査を実施する予定である。

D-2. 急性期一般病棟の入院患者における睡眠障害の実態と催眠・鎮静系薬物の処方実態

本研究では、身体疾患により急性期病棟に入院中の患者 557 名を対象として、主観的および客観的な睡眠評価に加えて、1 分間隔で 24 時間にわたる行動観察を行うことによって、各種の睡眠障害の罹患頻度および催眠・鎮静系薬物の服用実態の調査を行った。

その結果、急性期病棟の入院患者ではきわめて多彩な睡眠障害が併存することが明らかになった。

LC を用いた客観的睡眠評価でも未治療の不眠症患者は良眠患者に比較して有意に低質な睡眠状態に陥っていることが確認された。多くの睡眠障害では、低質な夜間睡眠の代償として日中の眠気が出現することが多い。本研究でも解析対象患者 421 名中、47.5% が軽度以上の眠気を自覚し、6.9% は重度の眠気を自覚していた。重度の眠気は睡眠障害に高率に合併していた。

今回の調査対象となった不眠症患者の中で不眠症状に対して薬物療法を受けていたのは約 3 分の 1 (33.7%) に過ぎなかった。また、

薬物療法を受けていた不眠症患者の3分の2(65.2%)では不眠症状が残っていた。一方で、身体疾患を有する入院患者、とりわけ高齢患者の不眠に対して催眠・鎮静系薬物を使用することについては絶えず慎重であるべきである。なぜならば、高齢者では加齢に伴う薬物代謝能の低下、薬物感受性の亢進、過鎮静による転倒・骨折、記憶障害や精神機能の抑制、さらに薬物による基礎疾患の増悪などにより催眠・鎮静系薬物の Risk-benefit balance は大きく悪化することが示されているからである。また、睡眠障害の正しい診断がなされていない場合には、投薬された催眠・鎮静系薬物が無効であったり、基礎疾患をむしろ増悪させる危険性がある。実際、本研究における解析対象患者の中でも、睡眠時無呼吸症候群患者の 23.8% がベンゾジアゼピン等の薬物を処方され、むずむず脚症候群患者の 36.0% はクロナゼパム以外の催眠・鎮静系薬物を服用していた。

催眠・鎮静系薬物の多剤併用による鎮静作用の翌午前中への持ち越し効果が確認された。半減期の短い催眠・鎮静系薬物であっても多剤併用によって Risk-benefit balance が悪化する危険性に常に注意する必要があることが示唆された。

D-3. 新しい携帯型活動量記録計とその睡眠/覚醒判定アルゴリズムの開発

廉価である LC は、多人数を対象とした睡眠障害スクリーニングなどにも応用が期待される。本研究班では、今回の成果を元に、LC とその S/W 判定アルゴリズムを用いて身体疾患に罹患し急性期病棟に入院中の患者を対象として、各種の睡眠障害の罹患頻度を調査した。またこれらの患者に対して選択されている催

眠・鎮静系薬物の処方実態を調査し、薬物療法が身体活動量に及ぼす影響を評価した。

D-4. 日本における高齢者のうつ病・不眠症の併存の実態

本研究では、日本的一般人口においても不眠症にうつ病が高率に合併している危険性を明らかにした。不眠症の半数以上が一般診療科に受診し、睡眠薬等の処方を受けている現状を勘案するに、不眠症とうつ病の併存に関する認識を一般医が十分に共有し、診療にあたることが求められる。本研究の結果は、上記啓発にあたる際の重要な根拠の一つとなるであろう。

C-5. 長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法の開発に関する多施設共同研究

本研究は、薬物選択・使用法に関する数多くの先行研究やプロトコルに比較して薬物離脱・中止の基準やプログラムに関する情報が乏しい現状が長期投与を助長しているとの反省から、行われるものである。高齢者で使用頻度が高い向精神薬からの安全な離脱法に関する実証的な研究を行うとともに関連領域の情報整理を行うことを目的としている。向精神薬の長期投与が高齢者の身体的・精神的予後に及ぼす問題点を明らかにし、長期投与中の向精神薬から高齢者を安全に離脱させる手法を開発するための基盤データを取得する。これらのデータに高齢者の睡眠・精神行動障害に対する薬物療法および補完療法としての非薬物アプローチに関する最新の知見を付加することを通じて、合理的で安全性の高い高齢者の不眠・昼夜逆転に対する薬物使用ガイドラインを作成する予定である。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

原著論文

1. Aritake S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K: Time estimation during stable sleep dependent on progression on sleep. *Neurosci Res* 63:115-121, 2009.
2. Hida A, Kusanagi H, Satoh K, Kato T, Matsumoto Y, Echizenya M, Shimizu T, Mishima K: Expression profiles of PERIOD1, 2, and 3 in peripheral blood mononuclear cells from older subjects. *Life Sci* 84:33-7, 2009.
3. Enomoto M, Endo T, Higuchi S, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Suenaga K, Aritake S, Matsuura M, Mishima K: Newly Developed Waist Actigraphy and its Sleep/Wake Scoring Algorithm. *Sleep and Biological Rhythms*, 2009 (in press).
4. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Li L, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T: Coping Strategies and Their Correlates with Depression in the Japanese General Population. *Psychiatry Res*, 2009 (in press).
5. Kusanagi H, Hida A, Satoh K, Echizenya M, Pendergast JS, Yamazaki S, Mishima

K: Expression profiles of circadian clock genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Neurosci Res* 61:136-142, 2008.

6. Kuriyama K, Mishima K, Suzuki H, Aritake S, Uchiyama M: Sleep accelerates the improvement in working memory performance. *J Neurosci* 28:10145-10150, 2008.
7. Mishima K, Fujiki N, Yoshida Y, Sakurai T, Honda M, Mignot E, Nishino S: Hypocretin receptor expression in canine and murine narcolepsy models and in hypocretin-ligand deficient human narcolepsy. *SLEEP* 31:1119-1126, 2008.
8. Higuchi S, Ishibashi K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kozaki T, Motohashi Y, Mishima K: Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. *Neurosci Lett* 440:23-26, 2008.
9. Miyano T, Tsutsui T: Link of data synchronization to self-organizing map algorithm. *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences* Vol.E92-A, No.1, 印刷中
10. Miyano T, Tsutsui T: Finding Major Patterns of Aging Process by Data Synchronization IEICE

11. Miyano T, Tsutsui T. Collective synchronization as a method of learning and generalization from sparse data. *Physical Review E*, Vol.77, No.2, pp.026112-1 – 026112-11, 2008.
12. 大多賀政昭, 東野定律, 筒井孝子. 介護福祉施設における夜勤介護職員の業務内容の実態に関する研究. *福祉情報研究* (5), 2008.11
13. 筒井孝子, 東野定律. 重症度基準および看護必要度によるICU, ハイケア, 一般病棟入室患者群の特徴－患者の看護の必要性の程度を評価する尺度の開発－. *病院管理*, 45(1), 37-48, 2008.1
14. Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Harano S, Tamaki T, Ibuka E, Kaneko A, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ohida T: Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. *Sleep Medicine* 9:745-752, 2008.
15. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T: Associations of Usual Sleep Duration with Serum Lipid and Lipoprotein Levels. *Sleep* 31:645-652, 2008.
16. Harano S, Ohida T, Kaneita Y, Yokoyama E, Tamaki T, Takemura S, Osaki Y, Hayashi K: Prevalence of restless legs syndrome with pregnancy and the relationship with sleep disorders in Japanese large population. *Sleep and*

著書

1. 三島和夫. 季節性うつ病におけるSSRIの効果. 東京: 先端医学社, 2007.
2. 三島和夫. 不眠症とその対処. 河合 忠, 亀田治男, 矢富 裕, 編. 睡眠と健康 -心地よい眠りを得るために-. 東京: 富士レビオ株式会社, 2008:118-3.
3. 三島和夫. 季節性感情障害. 上島国利, 桶口輝彦, 野村総一郎, 大野裕, 神庭重信, 尾崎紀夫, 編. 気分障害. 東京: 医学書院, 2008:466-80.
4. 三島和夫. 老化と概日時計 -Aging of Circadian System-. 石田直理雄, 本間研一, 編. 時間生物学事典. 東京: 朝倉書店, 2008:296-7.
5. 嶋森好子, 筒井孝子監修. マネジメントツールとしての看護必要度第2版 ～エビデンスに基づく看護配置～. 中山書店, 東京, 2008.10
6. 筒井孝子. 看護必要度の看護管理への応用－診療報酬に活用された看護必要度－. 医療文化社, 東京, 2008.9
7. 筒井孝子. 看護必要度の成り立ちとその活用－医療制度改革における意味と役割－. 照林社, 東京, 2008.7
8. 岩澤和子, 筒井孝子監修. 看護必要度第3版－看護サービスの新たな評価基準. 日本看護協会出版会, 東京, 2008.6

総説

1. 三島和夫. 概日リズム障害とは—診断および治療. 別冊 日本医師会雑誌 2008;137(7):1443-7.
2. 三島和夫. 精神科一般診療で遭遇する睡眠障害とその対応 気分障害診療における不眠管理の実態とその問題点. 精神神経学雑誌 2008;110(2):108-14.
3. 三島和夫. 加齢、認知症に伴う睡眠障害. 医薬ジャーナル 2008;44(5):79-83.
4. 三島和夫. 認知症にみられる睡眠障害とその対応. 臨牀と研究 2008;85(4):515-9.
5. 三島和夫. 概日リズム睡眠障害(不規制型睡眠・覚醒タイプ). 日本臨牀 2008;66(増刊号 (2)):325-30.
6. 三島和夫, 有竹清夏, 高橋清久. 現代社会と睡眠障害. 精神科 2008;12(3):149-54.
7. 有竹清夏, 三島和夫, 大川匡子, 高齢期うつとメラトニン. モダン・フィジシャン 2007;27(8):1109-12.
8. 樋口重和, 三島和夫. 団塊の世代にとつての光と健康. 設備と管理 2008;42(2):35-8.
9. 肥田昌子, 三島和夫. ヒトの睡眠・生物時計機能の加齢変化. 時間生物学 2008;14(2):9-17.
10. 阿部又一郎, 三島和夫. 不眠症の概念と病態生理. 脳21 2008;3(11):62-8.
2. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 高橋正也, 三島和夫. 光-概日リズム特性の個体差と体内時計の夜型化について.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
3. 有竹(岡田)清夏, 樋口重和, 榎本みのり、肥田昌子、田村美由紀、阿部又一郎、三島和夫. 睡眠時間帯からメラトニン分泌開始時刻(DLMO)を予測できるか.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
4. 有竹(岡田)清夏, 樋口重和, 鈴木博之、榎本みのり、栗山健一、曾雌崇弘、阿部又一郎、肥田昌子、田村美由紀、松浦雅人、三島和夫. 短時間睡眠・覚醒スケジュール法による主観的睡眠時間の変動に関する検討.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
5. 曾雌崇弘, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 榎本みのり, 阿部又一郎, 金吉晴、三島和夫. 断眠による時間知覚と概日位相の乖離に伴う前頭前野の血流変動: 近赤外線分光法.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
6. Mishima K, Mishima Y, Hozumi S, et al. High prevalence of circadian rhythm sleep disorder, irregular sleep-wake type patients with senile dementia of Alzheimer's type. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
7. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Mishima K. Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. : 19th Congress of the

G-2. 学会発表

1. 肥田昌子, 加藤美恵, 草薙宏明, 三島和夫. 日本人925例における日周指向性と概日時計遺伝子多型.: 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.

- European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
8. Enomoto M, Aritake-Okada S, Higuchi S, Mishima K. Sleep problems and hypnotic-sedative medication use in hospitalized patients. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
9. Aritake-Okada S, Kaneita Y, Mishima K, Ohida T. Non-pharmacological self-managements for sleep. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
10. Aritake-Okada S, Suzuki H, Kuriyama K, Abe Y, Hida A, Tamura M, Higuchi S, Mishima K. Time estimation ability and increased cerebral blood flow in the right frontal lobe area during sleep period before wake. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
11. 三島和夫. 【シンポジウム】光とメラトニンによる人の睡眠・生体リズム調節. : 第30回日本光医学・光生物学会; 松江, 2008年7月.
12. 三島和夫. 【シンポジウム】24時間社会と健康：不眠社会への警鐘「高齢者のライフスタイルと睡眠問題」. : 北海道大学サステナビリティ・ウイークリンボジウム「環境と健康・変動する地球環境と人の暮らし」; 札幌, 2008年7月.
13. 阿部又一郎, 肥田昌子, 大賀健太郎, 三島和夫. 睡眠障害を併存した成人ADHDの一例. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
14. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 鈴木博之, 高橋正也, 三島和夫. 模擬夜勤時の光曝露による概日リズム位相の後退量と睡眠構築の関係. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
15. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 岩切一幸, 高橋正也, 三島和夫. 体内時計の夜型化に関連する光-概日反応の生理的特性について. : 日本生理人類学会第57回大会; 大阪, 2008年6月.
16. 榎本みのり, 有竹(岡田)清夏, 樋口重和, 三島和夫. 急性期一般病棟の入院患者が抱える不眠・過眠の実態および睡眠薬の使用動向調査. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
17. 有竹(岡田)清夏, 鈴木博之, 榎本みのり, 三島和夫. 睡眠中の時間認知と脳血流量変動. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
18. 有竹(岡田)清夏, 兼板佳孝, 内山真, 三島和夫, 大井田隆. 非薬物的睡眠調節法と日中の過剰な眠気の関連性についての疫学的検討. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
19. 岩城忍, 三島和夫, 佐藤浩徳, ほか. 大うつ病における残遺不眠の実態. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
20. 尾閔祐二, 橋倉都, 堀弘明, 三島和夫, 功刀浩. 睡眠・睡眠衛生と高次脳機能. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
21. 古田光, 阿部又一郎, 梶達彦, 三島和夫. 不眠・抑うつ患者の受療行動と向精神薬

- の服用実態に関する調査.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
22. 加藤倫紀, 越前屋勝, 佐藤浩徳, 三島和夫. 放熱強度の高い睡眠薬は徐波睡眠を抑制する.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
23. 三島和夫. 【シンポジウム】睡眠医療における時間薬理学的視点の重要性.: 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
24. 三島和夫. 【講演】不眠とQOL.: 第50回日本老年医学会学術集会; 千葉・幕張メッセ, 2008年6月.
25. Abe Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Nishikawa T, Ohida T, Mishima K. Stress-Coping, Sleep Hygiene Practices are correlated with Primary insomniacs a Japanese General Population. : 22nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies; Baltimore, USA, 2008年6月.
26. Mishima K, Hozumi S, Satoh K, Mishima K. Poor melatonin synthesis, aging sleep and melatonin replacement: 3-year follow up study. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
27. Higuchi S, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Correlations between inter-individual differences in non-image forming effects of light. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
28. Hida A, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Morningness-eveningness preference in 237 couples. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
29. 横木みのり, 遠藤拓郎, 末永和栄, 三島和夫. ライフコーダーEXを用いた睡眠/覚醒アルゴリズムの信頼性の検討 -健常被験者による検討-. : 第3回関東睡眠懇話会; 東京, 2008年2月.
30. 三島和夫. 【シンポジウム】光による生物リズム調節 -光がもつ多様な非視覚性の生体作用-. : 第31回日本眼科手術学会総会; 横浜, 2008年2月.
31. 三島和夫. 【シンポジウム】不眠症とその対処.: 第28回メディコピア教育講演シンポジウム「睡眠と健康」; 東京, 2008年1月.
32. 宗澤岳史, 兼板佳孝, 横山英世, 玉城哲雄, 大井田隆: 不眠の疫学, 第4回関東睡眠懇話会, 東京, 2009. 1
33. 兼板佳孝, 横山英世, 原野悟, 玉城哲雄, 鈴木博之, 中島裕美, 大井田隆: 思春期の睡眠障害と精神・心理的状況についての縦断研究. 日本睡眠学会第33回定期学術集会, 郡山, 2008.6
34. 鈴木博之, 兼板佳孝, 尾崎米厚, 篠輪眞澄, 神田秀幸, 鈴木健二, 和田清, 林謙治, 谷畑健生, 大井田隆: 青少年の精神的健康度の背景因子と関連する睡眠習慣の解明. 日本睡眠学会第33回定期学術集会, 郡山, 2008.6
35. 有竹(岡田)清夏, 兼板佳孝, 内山真, 三島和夫, 大井田隆: 非薬物的睡眠調節

- 法と日中の過剰な眠気の関連性についての疫学的検討. 日本睡眠学会第33回定期学術集会, 郡山, 2008.6
36. 宗澤岳史, 兼板佳孝, 鈴木博之, 横山英世, 大井田隆: 高校生の金縛りの経験に関する調査. 日本睡眠学会第33回定期学術集会, 郡山, 2008.6
37. 井谷修, 大井田隆, 横山英世, 兼板佳孝, 玉城哲雄, 村田厚, 城戸尚治, 中村裕美, 宗澤岳史, 鈴木博之, 松井孝輔: 睡眠時間と心血管疾患危険因子との関連性. 第67回日本公衆衛生学会総会, 福岡, 2008.11
38. 宗澤岳史, 兼板佳孝, 鈴木博之, 玉城哲雄, 横山英世, 大井田隆: 高校生の睡眠時随伴症に関する疫学調査. 第67回日本公衆衛生学会総会, 福岡, 2008.11
39. 宗澤岳史, 兼板佳孝, 横山英世, 鈴木博之, 大井田隆: 不眠症の疫学調査. 第486回日大医学会例会プログラム, 東京, 2008.11
40. 中島裕美, 兼板佳孝, 宗澤岳史, 鈴木博之, 玉城哲雄, 横山英世, 大井田隆: 入眠障害と空腹時血糖高値の関連性について. 第486回日大医学会例会プログラム, 東京, 2008.11
41. 井谷修, 大井田隆, 横山英世, 兼板佳孝, 玉城哲雄, 城戸尚治, 中村裕美, 宗澤岳史, 鈴木博之, : 睡眠時間と心血管危険因子との関連性. 第486回日大医学会例会プログラム, 東京, 2008.11
42. 城戸尚治, 大井田隆, 兼板佳孝, 玉城哲雄, 尾崎米厚, 神田秀幸, 谷畠健生: 青少年における喫煙と睡眠障害の量反応関係について. 第486回日大医学会例会プログラム, 東京, 2008.11
- 43.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

日本における性別・年齢階層別の向精神薬処方実態調査

分担研究者 三島和夫¹

研究協力者 榎本みのり¹、草薙宏明^{1,2}、安部俊一郎^{1,2}、古田 光¹、阿部又一郎¹、筒井孝子³、大多賀政昭³、兼板佳孝⁴、大井田隆⁴

1 国立精神・神経センター 精神保健研究所

2 秋田大学医学部運動器学講座精神医学分野

3 国立保健医療科学院福祉サービス部

4 日本大学医学部公衆衛生学教室

研究要旨 【目的】高齢者の睡眠・行動障害に対しては一般的に催眠・鎮静系向精神薬が用いられるが、薬動態・薬力学の加齢変化のため高齢者では副作用発現率は極めて高いとされる。本研究では医療機関における向精神薬の処方実態を調査し、実地臨床で選択されている薬物療法の臨床的問題を明らかとすることを目的とした。【対象と方法】約32万人の加入者を有する複数の健保団体の診療報酬データを用いて、2005年4月1日～同年6月30日の3ヶ月間に医療機関を受診した患者に対する向精神薬（睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬もしくは抗精神病薬）の処方実態を調査した【結果】以下の諸点が明らかになった。

1. 医療機関受診患者における各向精神薬の処方率は、睡眠薬2.82%、抗うつ薬2.39%、抗不安薬4.70%および抗精神病薬0.79%であった。20歳以上の成人患者に対象を限ると、睡眠薬4.36%、抗うつ薬3.61%、抗不安薬6.49%および抗精神病薬1.15%であった。
2. 一般人口における推定処方率は睡眠薬2.90%、抗うつ薬1.64%、抗不安薬3.81%および抗精神病薬0.55%であった。20歳以上の成人での推定処方率は、睡眠薬3.62%、抗うつ薬2.00%、抗不安薬4.52%および抗精神病薬0.65%であった。
3. 睡眠薬、抗不安薬の処方率は、男女ともに年齢が上がるにつれて増加し、特に60代以降での処方率は女性で顕著に増加した。一方、抗うつ薬、抗精神病薬の処方率には加齢に伴う増加は見られなかった。向精神薬の処方率は併存する身体疾患数と並行して増大していた。とりわけ、睡眠薬、抗不安薬でその傾向が顕著であった。
4. 睡眠薬・抗不安薬の精神科神経科・心療内科での処方割合は4割以下に止まる一方、抗うつ薬、抗精神病薬はその約7割が精神科神経科・心療内科から処方されていた。一般身体科に比較して精神科神経科・心療内科では処方力価が有意に高かった。

【考察】今回明らかになった一般医療機関受診者における睡眠薬、抗うつ薬の処方率は、欧米での処方率と比較しても大幅に低かった。高齢者に対する向精神薬の処方力価は十分