

201025001B

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～平成 22 年度  
総合研究報告書

平成23(2011)年 3月

研究代表者 三島 和夫

National Institute of  
Mental Health  
National Center of  
Neurology and Psychiatry

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～平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 三島 和夫

平成23(2011)年 3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

- 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 ----- 1  
主任研究者 三島 和夫

## II. 分担総合研究報告

1. 日本における向精神薬の処方実態に関する経年的調査 ----- 29  
三島 和夫
2. 日本における睡眠薬の長期服用の実態に関する縦断調査 ----- 73  
筒井 孝子, 三島 和夫
4. 向精神薬の長期服用がもたらす転倒骨折リスクに関する薬剤疫学調査 ----- 97  
三島 和夫
5. High prevalence of circadian rhythm sleep disorder, irregular  
sleep-wake type in patients with senile dementia of Alzheimer's type -- 107  
Kazuo Mishima
6. 生活習慣病罹患患者における睡眠薬の使用実態に関する調査 ----- 115  
兼板 佳孝, 三島 和夫
7. 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 - ----- 143  
三島 和夫
8. 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 - ----- 151  
兼板 佳孝
9. Sleep-related problems and use of hypnotics in inpatients  
of acute hospital wards ----- 157  
Kazuo Mishima

10. 日本における睡眠薬の使用実態とその問題点に関する調査	165
兼板 佳孝, 三島 和夫	
11. 高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握と 対処課題の抽出	189
筒井 孝子, 三島 和夫	
12. 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-	221
三島 和夫	
補足資料1: 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・注意情報	229
補足資料2: 併用注意薬剤による逆引きシート	333
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	451
IV. 研究成果の刊行物・別刷	453

# I . 総合研究報告

## 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

主任研究者 三島和夫

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

分担研究者 兼板佳孝 日本大学医学部公衆衛生学教室

筒井孝子 国立保健医療科学院福祉サービス部

研究協力者 草薙宏明<sup>1,2</sup>、榎本みのり<sup>1</sup>、北村真吾<sup>1</sup>、大冢賀政昭<sup>3</sup>

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

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

本研究では、高齢者ならびに認知症患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と臨床的問題点を、疫学、臨床薬理、睡眠生理学的視点から調査した。向精神薬の長期投与が高齢者の臨床転帰に及ぼす影響を明らかにし、向精神薬からの離脱法を開発するための臨床試験を行った。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的アプローチに関する最新の知見を付加することで、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めざした。

本研究班で実施した主な研究課題は以下の通りである。

1. 大型診療報酬データを用いた日本における向精神薬処方実態及びその臨床的問題点に関する調査

1) 日本における向精神薬処方実態の経年的調査：大型健康保険組合加入者、計約33万人分の連結可能匿名化された診療報酬データを用いて、2005年～2009年までの5年間の向精神薬（睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬もしくは抗精神病薬）の処方実態の推移について経年的に解析した。向精神薬服用患者54,937人を対象として3年間のretrospective cohort調査を行い服用期間及び服用量の長期転帰を解析した。

2) 高齢者における睡眠薬の服用頻度の増大とその背景要因に関する調査：高齢者において睡眠薬の服用頻度が増大する背景要因（精神疾患、身体疾患、特に気分障害と生活習慣病の併存実態）について検討した。

3) 向精神薬の長期服用がもたらす転倒骨折リスクに関する薬剤疫学調査：向精神薬服用による大腿部骨折（ICD-10コードS72）リスクを、時間依存型比例ハザードモ

デルによって解析した。

2. 一般住民を対象とした睡眠薬の服用実態、睡眠薬による機能改善状況、及び睡眠薬の服用に関する意識調査：全国より 4000 世帯を層化無作為抽出し、全国で同時（2009 年 11 月）に行われた調査訪問時に在宅していた 2206 人を対象として面接による聞き取り調査を行った。インフォームド・コンセントは口頭によって確認された。質問調査票には、次の 4 つの項目に区分される 20 の質問が含まれた：1) 基本属性、2) 睡眠習慣と睡眠問題、3) 日中の QOL、4) 睡眠改善薬の服用状況と改善状況、5) 睡眠薬に対するスティグマ。

3. 急性期一般病棟の入院患者を対象とした睡眠障害の罹患実態、及び、向精神薬の服用状況とその副作用の実態に関する調査研究：研究に協力の得られた 44 総合病院の急性期一般病棟に入院中の成人患者の中からランダムに抽出した 557 名（男性 316 名、女性 241 名、22 歳～96 歳、平均年齢 = 72.8 ± 12.8 (SD) 歳）を対象として不眠症状（早朝覚醒、入眠困難、中途覚醒、熟眠感欠如）、日中の眠気、催眠・鎮静系薬物の服用、睡眠時呼吸障害、睡眠関連運動障害、睡眠時随伴症、睡眠中のその他の精神身体症状および行動異常の有無に関する質問紙調査及び看護師による視察判定を行った。同時に連続 2 日間にわたり小型活動量計による身体活動量の連続記録を行い、睡眠/覚醒判定アルゴリズムを用いて客観的睡眠パラメータを算出した。

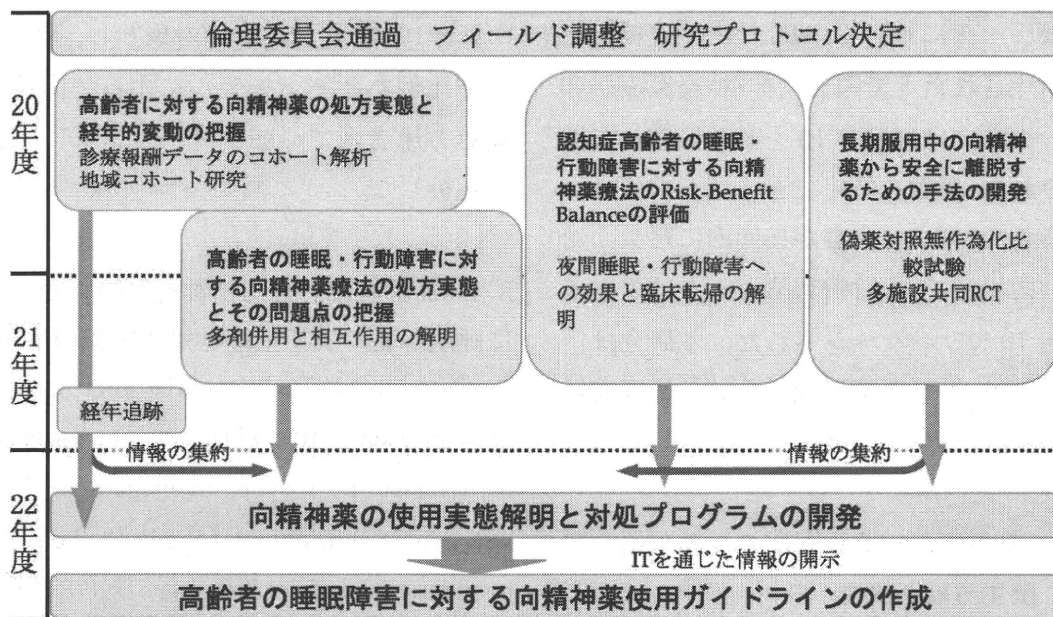
4. 高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握と対処課題の抽出

1) 要介護在宅高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握調査：調査協力の得られた 65 歳以上の要介護在宅高齢者 477 名およびグループホーム入所高齢者 152 名の計 629 名を対象として高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握に関する調査を行った。各高齢者における認知機能、精神行動障害と睡眠障害の種類・頻度は、高齢者状態調査票（介護者による記入）を用いて調査した。

2) アルツハイマー病患者の睡眠障害の臨床類型化と向精神薬を用いた薬物療法のリスク・ベネフィット比の検討：アルツハイマー病患者 110 名を対象として、睡眠表及びアクチグラフでの定量的睡眠状態評価を行い、睡眠障害の類型化を行った。また、各睡眠障害タイプにおける向精神薬への治療反応性の検討を行った。

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：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、離脱前観察期 2 週、離脱期全 6 週）により評価した。

S



### 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. 日本における向精神薬の処方実態に関する経年的調査

調査対象者の内訳を表1に示した。本研究では、株式会社日本医療データセンター（JMDC）が保有する複数の健康保険組合に加入している0歳～74歳の勤労者及びその家族、計約31～33万名の被保険者のうち、2005年～2009年の各年の4月1日～6月30日の3ヶ月間に表2に示したいずれかの向精神薬（睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬もしくは抗精神病薬）、を処方された20～74歳の患者を抽出した。これをデータセットとして用い、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬もしくは抗精神病薬の2005～2009年の5年間の処方実態について経年的に解析した。

[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



報酬データに対して JMDC 社内で連結可能匿名化された上で国立精神・神経医療研究センター向けに固有 ID を割り振られて供出された。患者を特定できる個人情報付帯されていない。患者が期間内に複数回受診した場合でも、診療報酬データはすべて同一 ID でリンケージされた。本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て行われた。

#### B-2. 日本における睡眠薬の長期服用の実態に関する縦断調査

株式会社日本医療データセンター (JMDC) が保有する複数の健康保険組合に加入している 0 歳～74 歳の勤労者及びその家族、計約 33 万名の被保険者のうち、2005 年 4 月～2008 年 3 月 (エントリー期間) の間に睡眠薬を 1 度でも処方された患者の 2009 年 3 月までの診療報酬データを ID によるリンケージが可能な形で抽出した。この睡眠薬処方患者 6,384 人のうち、2005 年 3 月以前に睡眠薬を処方されたことがない、年齢 20 歳～74 歳の患者で、睡眠薬の処方後 12 ヶ月間の間に健康保険組合を脱会しなかった 3,670 人を対象とした。

#### B-3. 向精神薬の長期服用がもたらす転倒骨折リスクに関する薬剤疫学調査

複数の大型健康保険組合に加入している 0 歳～95 歳の勤労者及びその家族、計約 33 万人分の連結可能匿名化された診療報酬データを用いて、2005 年～2009 年までの向精神薬 (睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、その他の向精神薬) 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。転倒骨折事象は大腿部骨折

(ICD-10 コード S72) を対象とし、時間依存型比例ハザードモデルによって向精神薬処方患者内での転倒骨折リスクについて解析した。

#### B-4. 高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握と対処課題の抽出

Total of 137 sleep data were gathered from 110 patients with senile dementia of Alzheimer's type (average age, 77.3 yrs old) and age-matched 43 healthy non-demented elderly controls (78.1 yrs old). Among the demented patients, 45 subjects were repeatedly studied at two to three different dementia stages. Subjects had been residents of the geriatric ward for demented elderly or the nursing home in the same hospital for at least 3 months before participating in the study, and all were free from tobacco, alcohol, any neuroleptics, benzodiazepines, hypnotics, or moderate to severe sleep related breathing and movement disorders. All demented subjects met the NINCDS-ADRDA work group criteria for probable primary degenerative dementia of the Alzheimer's type, senile or presenile onset. All subjects were capable of independent ambulation, and those suffering from moderate to severe pyramidal as well as extrapyramidal motor symptoms. All subjects were under entrained conditions and were exposed to the similar daily schedules: meals were provided three times a day at 0730 h, 1200 h and 1730 h, and nursing staffs

turned off the lights at 2130 - 2230 h and gave wake-up call at 0600 - 0700 h, the times assigned for bedtime and waking. Informed consent to participate was obtained from each subject or his/her family.

Sleep quality was continuously assessed for 2 - 4 weeks using an actigraph (AMI Inc., Ardsley, NY) fitted to each subject's non-dominant wrist. Simultaneously, sleep logs were recorded at 30- and 15-minute intervals during nighttime and daytime respectively by nursing staffs trained for the sleep study. We estimated sleep-wake status every 1-minute using Cole's mean-1-minute algorithm with optimal parameters. Nocturnal and daytime sleep parameters were defined per subject as follows:

Time in bed (TIB): time from bedtime to wake time estimated by sleep log for each subjects

Nocturnal sleep time (NST): number of 1-minute epochs estimated as asleep by actigraph in TIB

Sleep efficiency (SE): NST as a percentage of TIB

Daytime sleep time (DST): number of 1-minute epochs estimated as asleep by actigraph outside the TIB.

Total sleep time (TST): NST plus DST, total amount of sleep time a day

As the silent awake state is susceptible to be misjudged as 'asleep' by actigraph recordings especially during daytime, we matched and corrected the actigraph-based sleep-wake data by

sleep log data.

Types of sleep-wake disturbances were classified into the following four patterns, using average  $\pm$  2SD values of SE, NST, DST and TST in the non-demented control group as cutoff points. Normal type: sleep-waking with SE, NST, DST and TST values identical to the non-demented controls (within average  $\pm$  2SD values in the controls). Irregular sleep-wake type: sleep-waking with poor nocturnal sleep (lower SE and shorter NST), excessive daytime sleep (longer DST) combined with irregular sleep-wake patterns showing multiple (at least three) irregular sleep bouts lasting for over 1 hour during a day. Insomniac type: sleep-waking with poor nocturnal sleep (lower SE and shorter TST), no excessive compensatory daytime sleep (normal or less DST) and no sleep-wake irregularity. Hypersomniac type: possessing excessive sleep time throughout a day (longer TST).

#### B-5. 生活習慣病罹患患者における睡眠薬の使用実態に関する調査

大型健保団体に加入していた20歳～74歳の被保険者215,988名(男性128,273名、女性87,715名)の連結可能匿名化された診療報酬データから年齢、性別、睡眠薬の処方の有無、精神疾患および睡眠障害のICD-10コード、生活習慣病(糖尿病、高血圧、高脂血症)病名のICD-10コード、糖尿病治療薬・高血圧治療薬・高脂血症治療薬の処方の有無を抽出した。これらの要素をクロス集計し、生活習慣病と睡眠薬処

方の実態について解析した。

#### B-6. 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・身体疾患を有する場合、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行う。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同時に、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。

#### B-7. 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 と同時に、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 7078 epoch 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 分間における活動強度データを判別に繰り返す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。

#### B-8. 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その他の睡眠障害(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。

#### B-9. 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 =  $72.8 \pm 12.8$  (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-10. 日本における睡眠薬の使用実態とその問題点に関する調査

調査対象は全国より層化無作為抽出された 4000 世帯を訪問し、在宅していた 2206 人を調査対象とした。調査時期は 2009 年 11 月であり、全国で同時に行われた。訓練を受けた調査員が世帯を訪問し、調査対象に面接による聞き取りを行った。インフォームド・コンセントは口頭によって確認された。

質問調査票には、次の 4 つの項目に区分される 20 の質問が含まれた：1) 基本属性(性別、年齢など)、2) 睡眠習慣と睡眠問題、3) 日中の QOL、4) 睡眠改善薬の服用状況と改善状況、5) 睡眠薬に対するスティグマ。

2) から 5) に関する質問内容と回答は以下の通りである。調査対象者は過去 1 ヶ月間における以下の質問をされて、{選択肢}から一つを選ばされた。

#### B-11. 高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握と対処課題の抽出

平成 19 年 7 月に財団法人日本公衆衛生協会が行った「高齢者介護実態調査」に際して、調査協力の得られた介護サービスを

受けている 65 歳以上の在宅高齢者 477 名 およびグループホームに入所高齢者 152 名の計 629 名を対象として調査を行った。各高齢者における認知機能のグレード、BPSD と睡眠障害の種類・頻度は、高齢者状態調査票（介護者による記入）を用いて調査した。

### C. 研究結果および考察

#### C-1. 日本における向精神薬の処方実態に関する経年的調査

本調査により、以下の諸点が明らかになった。

1. 2005 年から 2009 年にかけて一般人口におけるすべての向精神薬の推定処方率が増加していた。（2005-2009 年の推定処方率（3 ヶ月） 睡眠薬：3.66-4.72%、抗うつ薬：2.02-2.62%、抗不安薬：4.42-5.00%、抗精神病薬：0.67-0.89%）であった。
2. 【睡眠薬、抗不安薬】 男女ともに加齢に伴って処方率が増加しており、65 歳以上の女性で処方率の経年的増加がみられた。【抗うつ薬】 男性では 40 代前後、女性では 65 歳以上に処方のピークがあり、この年代層で処方率の経年的増加がみられた。【抗精神病薬】 男女とも加齢に伴う目立った処方率の変動は見られなかった。処方力価については経年的変化は見られなかった。
3. 睡眠薬・抗不安薬の精神科・心療内科からの処方割合は 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・心療内科から処方されていた。一般身体科の睡眠薬の処方力価だけが 5 年間で増加していた。
4. 高齢者での向精神薬、とくに睡眠薬と

抗不安薬の処方は、一般身体科からの処方が約 8 割を占めていた。抗うつ薬でも高齢者では約 7 割が一般身体科からの処方であった。

5. 複数年睡眠薬を処方されていた患者を処方述べ年数ごとに処方力価を比較したところ、27.3%の患者で 5 年間毎年睡眠薬を処方されていた。また、処方述べ年数が長期になると処方力価がより高くなることが推測された。

欧米諸国でも、向精神薬の処方率は増加傾向にあるが、今回明らかになった我が国での向精神薬の推定処方率も 5 年間を通して増加していた。とくに高齢者では睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬（女性のみ）の処方率が顕著に経年的に増加していた。その背景には、高齢者での身体疾患の増加が関連していると推測され、一般身体科における睡眠薬の処方力価の急増も明らかとなり、高齢者が一般身体科を受診した際の睡眠障害を含む精神疾患の診断および治療ストラテジーの構築の重要性を示した。また、本調査で日本における睡眠薬長期処方の実態が初めて明らかとなった。

#### C-2. 日本における睡眠薬の長期服用の実態に関する縦断調査

本調査により、以下の諸点が明らかになった。

1. 初めて睡眠薬を処方された患者の大半が短期処方で、初処方月の 1 ヶ月間だけ処方されていた患者が 49.4% を占めた。一方、初処方月から 12 ヶ月間処方され続けていた患者は睡眠薬を初めて処方された患者全体の 7.7%のみであった。
2. 平均処方力価および処方初月の平均力価とも男性の方が有意に高かった。

年齢階層別にみると男性では30代の若年層に平均力価のピークがあった。60歳以上の高齢群では男女の差はなかった。

3. 処方期間別に処方力価を比較すると、処方期間が長い群では処方力価はすでに初処方時でより高く、同じ処方期間群の中でも処方初月から最終月にかけて徐々に増加していた。
4. その他の向精神薬（抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬）との併用については、初めて睡眠薬を処方された患者の6割以上が何らかの向精神薬を処方されていた。睡眠薬単独処方患者と向精神薬併用処方患者の合計処方期間を比較すると、向精神薬併用処方患者でより長かった。向精神薬併用処方患者では年齢による合計処方期間の内訳に目立った差はみられなかったが、女性の睡眠薬単独処方患者では加齢に伴って合計処方期間は増加する傾向にあった。

本調査では、大規模診療データを用いて日本における睡眠薬の長期処方の実態を明らかにした。処方が長期の患者では処方力価が高く、その他の向精神薬を併用している患者も多いことが明らかとなった。今後は併存疾患や処方診療科のデータなども合わせ、さらに睡眠薬の長期処方の背景要因を明らかにする必要がある。

#### C-3. 向精神薬の長期服用がもたらす転倒骨折リスクに関する薬剤疫学調査

加入者約33万人のうち追跡可能な54,937人（平均年齢 $26.7 \pm 18.3$ 歳、男性=54.7%）を対象とした。大腿部骨折の診断記録は63例あり、このうち2005年3月以前に骨折の診断がなされていない

54,922名中では51例（0.09%）であった。年齢階層別にみると、0歳代～50歳代では0.1%水準とほぼ横ばいであったが、60歳代で0.2%、70歳以上で3.4%と著名に増大した。54例のうち、34例（66.7%）は骨折に先行した向精神薬処方がみられ、骨折と向精神薬処方が同月であった例は10例（19.6%）であった。現在、時間依存型比例ハザードモデルを用いた向精神薬処方の転倒骨折リスクについて解析を進めている。

#### C-4. 高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握と対処課題の抽出

Alzheimer's patients showed significant and constant decline in sleep efficiency with the progression of dementia scored by FAST: Functional Assessment Staging Test ( $F[4, 175] = 33.24; p < 0.001$ ). Sleep efficiency in later dementia stage, especially after FAST5, was less than 60% on average. While TST showed no significant change across the dementia stage, DST constantly increase with progression of dementia ( $F[4, 175] = 31.81; p < 0.001$ ). Patients with poor night sleep (lower SE and shorter NST) or excessive daytime sleepiness (longer DST) drastically increase with progression of dementia. By contrast, short sleeper (shorter TST) or long sleeper (longer TST) remained only one-tenth of the patients on average, suggesting most of the Alzheimer's patients retained normal average daily amount of sleep time. In total, 58.4% of Alzheimer's cases (80 out of 137) suffered from sleep

disturbances. Prevalence of sleep disturbances steeply increased with progression of dementia. Irregular sleep-wake type constituted one-fourth of these sleep disturbances, and the prevalence of irregular sleep-wake type in advanced-staged patients (FAST5 or later) was beyond that for hypersomniac and insomniac types. Generally, irregular sleep-wake type is believed to be very rare sleep disorder, however, it may be more popular than we expected in persons with organic brain damages. In this study, we showed that approximately 60% of Alzheimer's patients suffered various types of disturbed sleep-waking, and irregular sleep-wake type constituted almost one-fourth of these sleep disturbances.

#### C-5. 生活習慣病罹患患者における睡眠薬の使用実態に関する調査

生活習慣病なしの者に比べて、生活習慣病の有病者では有意に睡眠薬処方率が高かった。高血圧と高脂血症では糖尿病よりも睡眠薬処方率が高かったが、有意差は認めなかった。生活習慣病の合併数による睡眠薬処方率の差は認めなかった。図表に示したどの場合においても女性の睡眠薬処方率が高かった。睡眠薬処方率には精神疾患の有無が交絡要因として強く働いている。そこで精神疾患に罹患していない者のみを対象として生活習慣病の有無で睡眠薬処方率をみてみると、生活習慣病罹患患者では精神疾患の有無とは独立して睡眠薬処方率が高いことが示された(図6)。また、生活習慣病の有無にかかわらず、年齢が高くなるほど睡眠薬の処方率は高くな

る傾向が、精神疾患の影響を除いても認められた。

糖尿病、高血圧、高脂血症といった生活習慣病の罹患患者は、それらの生活習慣病を有していない者に比べると、有意に睡眠薬の服用率が高いことが示された。本研究で得られた睡眠薬の処方率は症候論的に定義された不眠の有病率とは異なるが、少なくとも睡眠薬を用いた医療を要するような中等度以上の不眠症が生活習慣病に併存しやすいことを明瞭に示している。生活習慣病が1つであっても複数合併しても睡眠薬服用率には有意な差は認めなかったため、生活習慣病の合併数ではなく、その有無が重要であるものと考えられる。

#### C-6. 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68名の認知症患者をエントリーし、46名が離脱試験プロトコルを完遂した。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。75名の患者データを取得する予定である。

#### C-7. 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 ± 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、stage 2 および stage REM でのそれは約 90%、stage 3+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 ± 10.6%、平均特異度 (stage W 検出度) は 58.2 ± 30.4%であった。言い換えれば、PSG-based sleep epoch を wakefulness epoch と誤判定する割合は 10.6 ± 10.6%、PSG-based wakefulness epoch を sleep epoch と誤判定する割合は 41.8 ± 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、stage 2 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と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-8. 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-9. 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（ゾルピデム、ゾピクロンを含む）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たのは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、薬物療法を受けていた患者の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-10. 日本における睡眠薬の使用実態とその問題点に関する調査

医師に相談後の睡眠改善薬の服薬頻度は、日中のQOL低下を感じている不眠有症

者（本研究で設定したICSD2ndに基づく不眠症群）の方が高く、不眠に伴うQOL低下の重要性が示唆された。また、睡眠改善薬服用により夜間不眠はほぼ改善するが、日中のQOL低下の改善は50%前後であり中等重度の不眠症群では約30%にとどまった。これは不眠症に対する睡眠薬の不完全な効果を示しており、QOL低下の改善を伴った良好な臨床転帰をもたらすための対応策が必要と考えられた。

#### C-11. 高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態把握と対処課題の抽出

解析対象594名のうち睡眠障害（50.8%）、拒絶（33.2%）、自閉（32.5%）、被害妄想（30.1%）の順に高頻度であった。睡眠障害の中では睡眠維持障害（34.7%）が最も高い頻度であり、昼夜逆転（26.9%）、入眠困難（15.8%）と一般高齢者の頻度と類似していた。また睡眠障害と認知機能低下の進行度（G0～G6、およびND（non dementia）の8段階）の間には明らかな相関はなかった。26のBPSD症状を4つのBPSDカテゴリ（攻撃的行動、行動の過多と変質、不安と焦燥、その他の諸症状）に分類した結果、『不安と焦燥』（62.8%）が最も高かった。さらに、『攻撃的行動』は認知機能低下に伴い出現頻度が高くなったが、他の3カテゴリは認知機能が保たれる早期から高頻度であった。認知機能の進行度からG0-6群とND群の2つの群に分けて検討した結果、いずれのBPSDカテゴリもND群に比べG0-6群で有意に頻度が高かった。一方、昼夜逆転があると全てのBPSDカテゴリの頻度が高く、各カテゴリ内のBPSD症状の併発頻度も高かった。さらに、G0-6群とND群間でBPSDの重症度と睡眠

障害の関係を比較すると、G0-6 群では各 BPSD の重症度が高いほど昼夜逆転の頻度が高くなった。ロジスティック回帰分析を行った結果、いずれの BPSD カテゴリも「認知機能の低下」「昼夜逆転」と正の関連が、さらに『攻撃的行動』と『その他の諸症状』のカテゴリは「グループホーム入所」と正の関連があった。本研究結果から、在宅やグループホームで介護を受けている高齢者では睡眠障害と BPSD の併存が高頻度であることが確認された。睡眠障害は認知症の発症早期から終末期に至るまで慢性的に出現することが明らかになった。BPSD のカテゴリによっては認知症の発症早期から出現するもの、認知症の進行が進むにつれて増悪していくものがあった。このことは、認知症の各進行段階で現れる BPSD の種類が異なることを意味し、認知症治療・介護の各ステージでそれらに応じた適切な方策が必要である。夜間睡眠障害（昼夜逆転）による BPSD 症状の重症化が介護負担度を増大させており、要介護高齢者の睡眠問題に対する適切な対処が介護負担度を軽減させる 1 つの糸口になると考えられる。

#### D. 結語

本研究では、高齢者の向精神薬の使用実態を明らかにしつつ、Risk-benefit balance に乏しいにもかかわらず高頻度で向精神薬を使用しなくてはならない社会的、医学的背景要因を明らかにできた。特に、向精神薬の処方動向、長期的な処方転帰について精度の高い情報が得られたことは実地臨床にも役立つ研究成果であると考え。また、高齢者において高頻度にみられる睡眠障害及び随伴行動障害を看過せず、正しく診断し早期に適切な治療介入を行うこ

との重要性について明らかにした。現在、睡眠医療専門医を中心としたエキスパートグループを組み、得られた研究成果をもとに“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”としてまとめる作業に着手している。得られた研究成果について広く啓発し、実地臨床に展開することで、睡眠障害に罹患した高齢者の臨床転帰の改善に寄与することが可能であると考え。

#### 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. 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.
2. Kuriyama K, Mishima K, Suzuki H, Aritake S, Uchiyama M: Sleep accelerates the improvement in working memory performance. *J Neurosci* 28:10145-10150, 2008.
3. 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.

4. 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.
5. Takaya Miyano , Takako Tsutsui . Finding major patterns of aging process by data synchronization. IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics . Communications and Computer Sciences 2008;E91-A(9) :2514-2519.
6. Takaya Miyano, Takako Tsutsui. Collective synchronization as a method of learning and generalization from sparse data. Physical Review E, 2008;77(2) :026112-1-026112-11.
7. Miyano T, Tsutsui T. Finding Major Patterns of Aging Process by Data Synchronization IEICE TRANSACTIONS VOL. E91-A NO. 9 p2514-2519 SEPTEMBER 2008
8. 筒井孝子, 東野定律, 柳漢守, 尹靖水, 筒井澄栄, 大夙賀政昭, 桐野匡史, 中嶋和夫, 小山秀夫. 要介護高齢者の主介護者におけるソーシャル・サポートの評価に関する研究. 介護経営 2008;3(1) :2-9.
9. 大夙賀政昭, 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 2008 (5) 印刷中
10. 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 2008;45(1) :37-48.
11. 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.
12. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T: Associations of Usual Sleep Duration with Serum Lipid and Lipoprotein Levels. *Sleep* 31:645-652, 2008.
13. 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 Biological Rhythms* 6:102-109, 2008.
14. 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.
15. 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.
16. 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).
  17. 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).
  18. 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).
  19. 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).
  20. Rosanne Burton-Smith, Keith R McVilly, Marie Yazbeck, Trevor R. Parmenter, and Takako Tsutsui. Quality of Life of Australian Family Carers: Implications for Research, Policy, and Practice. *Journal of Policy, and Practice in Intellectual Disabilities* 2009;6(3):189-198.
  21. Rosanne Burton-Smith, Keith R McVilly, Marie Yazbeck, Trevor R. Parmenter, Takako Tsutsui. Service and support needs of Australian carers supporting a family member with disability at home. *Journal of Intellectual & Developmental Disability* .2009;34(3):239-247.
  22. Takaya Miyano , Takako Tsutsui. Link of data synchronization to self-organizing map algorithm. *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences* 2009;92-A(1):263-269.
  23. Takako Tsutsui, Sadanori Higashino, Masaaki Otaga, Sumiei Tsutsui, Masafumi Kirino, Kazuo Nakajima. Research on the development of coping indexes for main caregivers providing long-term care to seniors . *The Journal of Japan Academy of Health Sciences* 2009;11(3):103-114.
  24. 宮野尚哉, 筒井孝子. 移相振動子ネットワークにおけるデータ同期と定数検出型同期の関連について. *信学技報* 2009 ; NLP2009-98:91-95.
  25. 原祥子, 實金栄, 太湯好子, 中嶋和夫, 小野光美, 沖中由美, 筒井孝子, 小山秀夫. ユニット型介護老人保健