

表4 睡眠薬と併用している向精神薬の内訳

	全体		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%
睡眠薬のみ	1345	36.65	761	34.50	584	39.89
睡眠薬と何らかの向精神薬併用	2325	63.35	1445	65.50	880	60.11%
併用薬剤の内訳						
抗うつ薬	219	6.0	171	7.8	48	3.3
抗不安薬	789	21.5	415	18.8	374	25.6
抗うつ薬、抗不安薬	927	25.3	625	28.3	302	20.6
抗精神病薬	31	0.8	22	1.0	9	0.6
抗うつ薬、抗精神病薬	26	0.7	20	0.9	6	0.4
抗不安薬、抗精神病薬	53	1.4	36	1.6	17	1.2
抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬	280	7.6	156	7.1	124	8.5

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

分担研究者 三島和夫¹

研究協力者 北村真吾¹、榎本みのり¹、片寄泰子¹

1 国立精神・神経医療研究センター精神生理研究部

股関節部骨折は加齢に伴い顕著に増加することが知られ、健康度の悪化や生活の質の低下などをもたらす重要な公衆衛生的問題である。向精神薬は転倒による股関節部骨折のリスク要因であることが指摘されているが、本邦においては検討がされていない。本研究では複数の健保団体の計約 33 万人の加入者の中で、2005 年 4 月 1 日～2008 年 3 月 31 日の 36 ヶ月間に、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 50～95 歳の患者 7,500 名のデータをもとに、時間依存型比例ハザードモデルによるリスク解析を行い、向精神薬の転倒骨折罹患に対するリスクを評価することを目的とした。

本研究により、以下の諸点が明らかになった。

1. 転倒骨折の罹患がみられたものは 7,500 名中 34 名であった。平均年齢は転倒骨折罹患患者で非罹患患者よりも有意に高く、また女性の比率も高かった。
2. 転倒骨折罹患患者では、非罹患患者に比べ睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、その他の向精神薬における高い処方率みられた。
3. 10000 人年当たりの転倒骨折発生率は全体で 12.9 (34 例 / 26357.3 人年) であり、向精神薬処方の有無で約 4.5 倍の発生率の増加を示した。また、男性より女性で高く、年齢に伴う発生率の上昇がみられた。
4. 抗ヒスタミン薬を除くすべての向精神薬において、非罹患患者に対して罹患患者での転倒骨折発生率の増加がみられ、とくに睡眠薬で高い発生率がみられた。
5. 向精神薬の処方転倒骨折リスクを有意に高め、正・年齢によって調整してもその関係は変化しなかった。薬剤別では、睡眠薬で顕著に高い相対リスクが示された。

A. 研究目的

股関節部骨折は、健康度の悪化や生活の質の低下、家族の負担の増大、死亡といった公衆衛生における重要な問題につながる。日本における一年間の人口 1 万人当たり股関節部骨折発生率は、男性で 0.30 (40

歳以下) ~128.9 (90 歳以上)、女性で 0.13 (40 歳以下) ~281.0 (90 歳以上) と加齢に伴い顕著に増加することが知られる (Orimo et al, 2000)。股関節部骨折は特に 65 歳以上の高齢者に多くみられるが、若年～中年でもみられ、年齢調整済みの発

生頻度は増加の傾向にある (Marks, 2010)。股関節部骨折の 90%以上は転倒によるものであり、股関節部骨折と同様に転落や転倒の頻度においても加齢に伴う急激な増加がみられる (Masud & Morris, 2001; Francis, 2001; Guo et al, 1998)。特に 65 歳以上の高齢者のうちおよそ三分の一が一年に一回以上経験し、そのうち 5~10%は重度の障害を来す (Ryynanen et al, 1991; Talbot et al, 2005)。転倒のリスク要因は多数あり、関節炎、抑うつ症状、視覚や認知の障害、精神的健康度、身体のバランス、歩様、筋力などがあるが (Anstey et al, 2006, 2008; Tinetti, 2003)、向精神薬が転倒による股関節部骨折のリスク要因であることが指摘されている。98 の研究を対象としたメタ解析によれば、研究対象薬剤としては睡眠薬が最も多く選ばれており、相対危険度ではバルビツール系の抗てんかん薬が最も高く、抗うつ薬、抗精神病薬、睡眠薬 (ベンゾジアゼピンとその他の睡眠薬) が続く (Takkouche et al, 2007)。

以上のように向精神薬が股関節部骨折に対して一定のリスクをもつことが明らかとされているが、本邦においては検討がされていない。また診療処方パターンの変化を詳細に検討した報告はない。そのため本研究では、大規模診療処方データを対象として、股関節部骨折に対する向精神薬処方リスクを検討することを目的とした。

B. 研究対象と方法

解析対象は、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~95 歳まで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とした。JMDC

社がもつ ID 化技術によって同一被保険者の毎月の診療報酬データを結合しており、調査対象患者を特定することなく個人の受療状況を継続的に追跡することが可能である。

対象母集団は、2005 年 4 月 1 日時点での加入者で観察期間中の加入脱退情報がある 50 歳以上の被保険者 17,702 人である。この母集団の診療報酬データを対象に、2005 年 4 月 1 日~2008 年 3 月 31 日の 36 ヶ月間をエントリー期間に設定し、別表に示したいずれかの向精神薬 (睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、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。

転倒骨折発生の定義は、各月の診療処方データへの国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) における S72「大腿骨骨折」の記載とした。観察期間はエントリー後、2009 年 3 月までの 12~48 ヶ月と設定し、転倒骨折の発生または健保団体からの脱退を打ち切りとした。

リスク因子としては、いずれかの向精神薬 (睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、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) の処方とした。

曝露期間は、全解析対象者の観察期間における向精神薬の処方がみられた月とし、それ以外の月を非曝露期間とした。ただし、薬剤の影響が及ぶ期間を考慮して、処方の記載があった翌月までは、記載がなかった場合でも曝露期間として取り扱った。

転倒骨折の罹患の有無による平均年齢の比較には unpaired t-test を、性別の比率の比較にはカイ二乗検定をそれぞれ用いた。向精神薬処方のリスク解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。通常、比例

ハザードモデルで用いられる共変量(リスク因子)は固定的な要因で、エントリー時に定義可能なものに限定される。この要因は内因性の要因(性別など)や、過去の罹患歴(これまでの転倒骨折経験など)、またはエントリー時の何らかの曝露(ある薬剤の服用など)が用いられるが、本研究のように時間によって変動する共変量を扱うには適さないことが知られる。比例ハザードモデルでは、個人間のハザード比が時間によらず共変量のみ関数とする比例ハザード性の仮定を置くためである。そのため本研究では、時間依存型共変量を近似解法で取り扱い可能とする Mayer-update モデル (Murtaugh et al, 1994) による比例ハザードモデルでの解析を行った。

Mayer-update モデルでは、一人の患者から生成された複数個の観測ベクトルを互いに独立として取扱い、推定されたベースライン生存関数から予後予測を行う。このことから、同一個人の非曝露期間に対する向精神薬の曝露期間における転倒骨折リスクを算出することになる。

比例ハザードモデルの解析では、まず、向精神薬全体のリスクを概括する目的で、7剤いずれかの処方が行われていた場合のリスクについて、調整なし (Crude) と、正・年齢調整 (Adjusted) でそれぞれ解析を行った。次に、向精神薬各薬剤単独 (Crude)、性・年齢調整 (Adjusted) でのリスクをそれぞれ解析した。また、薬剤間の併用が転倒骨折リスクに及ぼす影響の検証として、睡眠薬とその他6剤との各組み合わせについても併せて評価を行った。統計解析には、Cox 比例ハザードモデルでは R version 2.12.1 (R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org/>) の coxph 関数 (Survival

パッケージ) を用い、その他の解析には SPSS version 11.5J (SPSS Inc.) を用いた。数値は平均値±標準偏差で示し、股関節部骨折発生率及び処方率については、10000人年当たりの値で示した。全ての危険水準は5%とした。

[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を JMDC 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ものであり、患者を特定できる個人情報付帯されていない。

C. 結果と考察

1. 対象者の属性

導入基準に該当した対象者の総数は7,500名で、男性が3,993名、女性3,507名と男性の比率がやや高い構成であった (Table. 1)。全体の平均年齢±標準偏差は 57.1 ± 6.2 歳 (50~95歳) で、男性で 56.3 ± 4.5 歳、女性で 58.0 ± 7.5 歳と女性の年齢が高い ($t(7498)=-11.410$, $p<0.001$)。年齢階層別にみると、50歳代、60歳代では男性の比率が高いが、70歳以上では女性の比率が高くなっていた。

2. 向精神薬の被処方者数

全体、転倒骨折非罹患患者、転倒骨折罹患患者での向精神薬処方内訳を Table. 2 に示す。全体では抗ヒスタミン薬が5,636名 (47.2%) と最も多く、ほぼ半数の対象者で処方があった。ついで抗不安薬が2,466名 (20.7%)、睡眠薬が2,114名 (17.7%) と2000名以上の処方がみられた。転倒骨折罹患患者では、抗ヒスタミン薬の比率が大

幅な低下を示し、抗不安薬ではほぼ同水準の比率であった。その他の5剤では全般的な比率の増加がみられ、とりわけその他の向精神薬では約4倍の比率の増加がみられた。

3. 転倒骨折の発生数と10000人年当たり発生率

3-1. 全体での傾向

転倒骨折の罹患がみられたものは7,500名中34名(0.45%)であった(Table. 1)。平均年齢は転倒骨折非罹患者の57.1±6.1歳に対して転倒骨折罹患患者で66.4±11.2歳と有意に高く($t(7498)=-11.410$, $p<0.001$)、また女性の比率が転倒骨折非罹患者の46.6%に対して85.3%と高かった($\chi^2(1)=20.372$, $p<0.001$)。

対象者7500名のうち、健保団体からの脱退または転倒骨折発生による観察打ち切りには2,341名が該当し、48ヶ月間の観察が可能であった例は5,159名(68.8%)であった(Fig. 1)。観察期間のヒストグラムをみると、年度の節目に脱退が集中していることがわかる(Fig. 2)。

10000人年当たりの転倒骨折発生率をTable. 2に示す。全体での発生率は12.9であり(34例/26357.3人年)、向精神薬処方の有無で比較すると、向精神薬の処方がない期間の6.4(12例/18742.7人年)に対し、処方がある期間では28.9(22例/7614.7人年)と約4.5倍の発生率の増加を示した。

3-2. 性別、年齢階層別転倒骨折発生率

性別、年齢階層別の転倒骨折発生率をTable. 4に示す。全体では、50歳代では10000人年当たり6.52であった転倒骨折率は、80歳代では185.52と年齢階層が上

がるにつれて著名な増加を示した。なお、90歳代では、同階層に属する対象者が9名(19.8人年)のみであることも影響し、転倒骨折発生がみられなかった。性別では、同年齢階層では女性で発生率が高く、年齢階層の上昇に伴った発生率の増加は、特に女性において顕著に示された。男性では、総数3,993名中3,925名と、98.3%が50歳代、60歳代に集中していることから、70歳以上での転倒骨折発生はみられなかった。

2000年に実施された日本における股関節部骨折推定発生数の全国調査では、10000人・年当たり男性で2.00(50~59歳)、5.12(60~69歳)、17.3(70~79歳)、57.4(80~89歳)、女性で2.39(50~59歳)、9.07(60~69歳)、40.8(70~79歳)、147.8(80~89歳)と報告されている(Orimo et al., 2000)。この報告と比較すると、向精神薬を服用している本研究の対象者では高水準の発生率となっており、特に女性においてはOrimoらと比較して約2倍の発生率を示している。

3-3. 向精神薬処方の有無による転倒骨折発生率

向精神薬各薬剤の10000人年当たりの転倒骨折発生率をTable. 5に示す。薬剤別では睡眠薬が64.3(15例/2332.1人年)と、もっとも高い発生率を示した。その他の向精神薬においても、抗ヒスタミン薬(6.4)を除いて、すべて向精神薬処方なし(6.4)よりも高い発生率を示した。性別では、女性において同様の比率がみられ、やはり睡眠薬で91.29(11例/1204.9人年)と高い発生率を示した。

4. 転倒骨折に対する向精神薬処方のリス

ク評価

Table.6 に、Cox 比例ハザードモデル

(Meyer-update)による向精神薬全体の処方による転倒骨折リスクの推定値を、調整なし、性・年齢調整でそれぞれ示した。

調整因子を考慮しない場合、向精神薬の処方、処方がない期間に比べて、4.377

($p < 0.001$, 95% CI=2.163~8.857)の相対

リスクを示した。薬剤別では、睡眠薬で8.120と非常に高い相対リスクがみられ

($p < 0.001$, 95% CI=4.121~16.000)、抗精

神病薬でも4.515の有意な相対リスクが得られた($p = 0.039$, 1.082~18.840)。そ

他の5剤では、有意な関連が得られなかった。

性・年齢調整後においても、向精神薬の処方は3.431と有意な相対リスクを示した

($p < 0.001$, 1.668~7.057)。薬剤別では、

睡眠薬のみが有意なリスク因子として得られ、5.148 ($p < 0.001$, 95% CI=2.550~

10.396)と高い相対リスクを示した。

D. 結論

本研究では複数の健保団体の計約33万人の加入者の中で、2005年4月1日~2008年3月31日の36ヶ月間に、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50~95歳の患者7500名のデータをもとに、向精神薬の転倒骨折罹患のリスク解析を行った。

6. 転倒骨折の罹患がみられたものは7,500名中34名であった。平均年齢は転倒骨折罹患患者で非罹患患者よりも有意に高く、また女性の比率も高かった。

7. 転倒骨折罹患患者では、非罹患患者に比べ睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗て

んかん薬、その他の向精神薬における高い処方率みられた。

8. 10000人年当たりの転倒骨折発生率は全体で12.9(34例/26357.3人年)

であり、向精神薬処方の有無で約4.5倍の発生率の増加を示した。また、男性より女性で高く、年齢に伴う発生率の上昇がみられた。

9. 抗ヒスタミン薬を除くすべての向精神薬において、非罹患患者に対して罹患患者での転倒骨折発生率の増加がみられ、とくに睡眠薬で高い発生率がみられた。

10. 向精神薬の処方は転倒骨折リスクを有意に高め、正・年齢によって調整してもその関係は変化しなかった。薬剤別では、睡眠薬で高い相対リスクが示された。

E. 結語

約33万人の健康保険組合加入者のうち、2005年4月1日~2009年3月31日の36ヶ月間に向精神薬(睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、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)の処方をうけた50歳以上の7,500名を対象に向精神薬処方の転倒骨折リスクを解析した。転倒骨折発生率は年齢とともに増加を示し、特に女性で高い発生率がみられた。向精神薬のうちとくに睡眠薬で高い相対リスクがみられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

統括研究報告書に記載

Table.1 対象者の属性

	全体			転倒骨折非罹患者			骨折罹患者		
	全体	男性	女性	全体	男性	女性	全体	男性	女性
人数	7,500	3,993	3,507	7466	3988	3478	34	5	29
(%)		(53.2)	(46.8)		(53.4)	(46.6)		(14.7)	(85.3)
平均年齢	57.1	56.3	58.0	57.1	56.3	57.9	66.4	57.6	67.9
標準偏差	6.2	4.5	7.5	6.1	4.5	7.4	11.2	3.4	11.3
最小年齢	50	50	50	50	50	50	50	54	50
最高年齢	95	90	95	95	90	95	85	63	85
50歳代	5,821	3,261	2,560	5,807	3,257	2,550	14	4	10
(%)		(56.0)	(44.0)		(56.1)	(43.9)		(28.6)	(71.4)
60歳代	1,263	664	599	1,258	663	595	5	1	4
(%)		(52.6)	(47.4)		(52.7)	(47.3)		(20.0)	(80.0)
70歳代	280	42	238	271	42	229	9	0	9
(%)		(15.0)	(85.0)		(15.5)	(84.5)		(0.0)	(100.0)
80歳代	127	24	103	121	24	97	6	0	6
(%)		(18.9)	(81.1)		(19.8)	(80.2)		(0.0)	(100.0)
90歳代	9	2	7	9	2	7	0	0	0
(%)		(22.2)	(77.8)		(22.2)	(77.8)		(0.0)	(0.0)

Table.2 向精神薬の被処方者数

	全体		転倒骨折非罹患者		転倒骨折罹患者	
	被処方人数	%	被処方人数	%	被処方人数	%
睡眠薬	2114	(17.7%)	2099	(17.7%)	15	(24.6%)
抗不安薬	2466	(20.7%)	2453	(20.7%)	13	(21.3%)
抗うつ薬	773	(6.5%)	767	(6.5%)	6	(9.8%)
抗精神病薬	306	(2.6%)	303	(2.6%)	3	(4.9%)
抗てんかん薬	413	(3.5%)	409	(3.4%)	4	(6.6%)
抗ヒスタミン薬	5636	(47.2%)	5621	(47.3%)	15	(24.6%)
その他の向精神薬	230	(1.9%)	225	(1.9%)	5	(8.2%)

Table.3 転倒骨折発生率(全体)

	人年	骨折発生数	発生率 (10000人年)
全体	26357.3	34	12.9
処方なし	18742.7	12	6.4
被処方期間	7614.7	22	28.9

Table.4 転倒骨折発生率(性別・年齢階層別)

	全体			男性			女性		
	人年	発生数	発生率 (10000人年)	人年	発生数	発生率 (10000人年)	人年	発生数	発生率 (10000人年)
50歳代	21459.2	14	6.52	12317.3	4	3.25	9141.8	10	10.94
60歳代	3707.4	5	13.49	1787.2	1	5.60	1920.3	4	20.83
70歳代	847.5	9	106.19	117.4	0	—	730.1	9	123.27
80歳代	323.4	6	185.52	64.4	0	—	259.0	6	231.66
90歳代	19.8	0	—	3.4	0	—	16.4	0	—

Table.5 各薬剤処方期間中の転倒骨折発生率(全体)

	全体			男性			女性		
	人年	発生数	発生率 (10000人年)	人年	発生数	発生率 (10000人年)	人年	発生数	発生率 (10000人年)
処方なし	18742.7	12.0	6.4	10483.2	1	0.95	8259.5	11	13.32
向精神薬全体	7614.7	22.0	28.9	3806.6	4	10.51	3808.1	18	47.27
睡眠薬	2332.1	15.0	64.3	1127.2	4	35.49	1204.9	11	91.29
抗不安薬	2651.6	6.0	22.6	1167.8	0	0.00	1483.8	6	40.44
抗うつ薬	1030.1	2.0	19.4	539.1	0	0.00	491.0	2	40.73
抗精神病薬	350.5	2.0	57.1	133.9	1	74.67	216.6	1	46.17
抗てんかん薬	440.1	1.0	22.7	236.7	0	0.00	203.4	1	49.16
抗ヒスタミン薬	3136.9	2.0	6.4	1680.9	0	0.00	1456.0	2	13.74
その他の向精神薬	291.8	1.0	34.3	118.0	0	0.00	173.8	1	57.55

Table.6 向精神薬処方リスク

A. 調整なし			
	相対リスク	95% 信頼区間	P値
向精神薬全体	4.377	(2.163 - 8.857)	<0.001 ***
睡眠薬	8.120	(4.121 - 16.000)	<0.001 ***
抗不安薬	1.868	(0.773 - 4.513)	0.165
抗うつ薬	2.327	(0.711 - 7.612)	0.163
抗精神病薬	4.515	(1.082 - 18.840)	0.039 *
抗てんかん薬	1.743	(0.238 - 12.750)	0.584
抗ヒスタミン薬	0.402	(0.096 - 1.683)	0.212
その他の向精神薬	2.554	(0.349 - 18.690)	0.356

B. 性・年齢調整			
	相対リスク	95% 信頼区間	P値
向精神薬全体	3.431	(1.668 - 7.057)	<0.001 ***
睡眠薬	5.148	(2.550 - 10.396)	<0.001 ***
抗不安薬	1.292	(0.529 - 3.154)	0.573
抗うつ薬	2.098	(0.639 - 6.888)	0.222
抗精神病薬	2.622	(0.619 - 11.107)	0.191
抗てんかん薬	1.641	(0.224 - 12.019)	0.626
抗ヒスタミン薬	0.463	(0.111 - 1.940)	0.292
その他の向精神薬	0.787	(0.104 - 5.975)	0.816

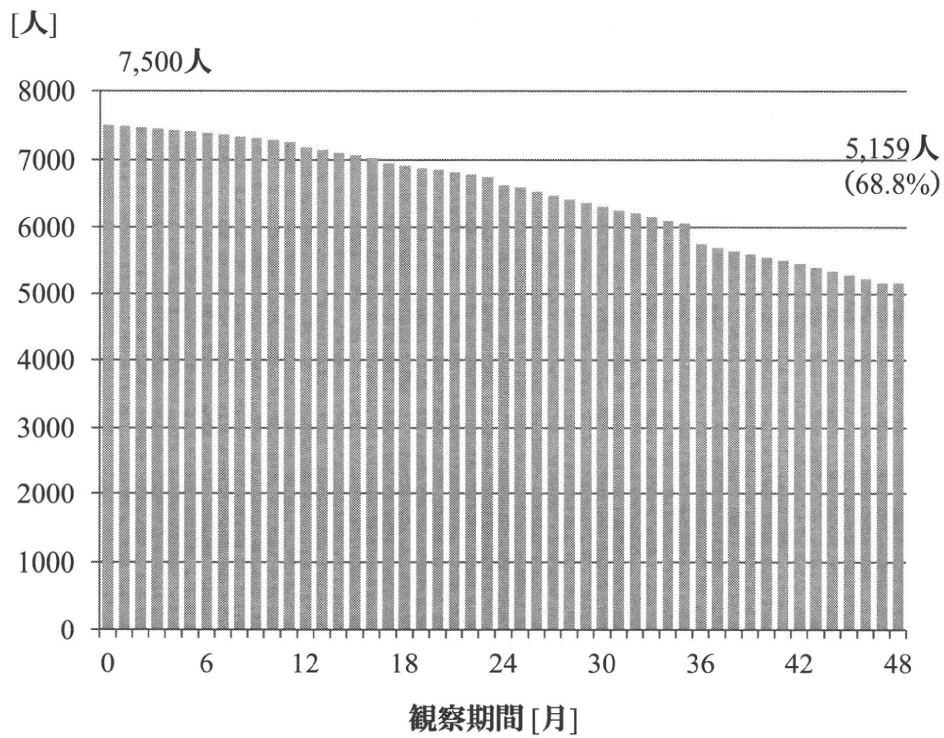


Fig.1 対象者数の推移

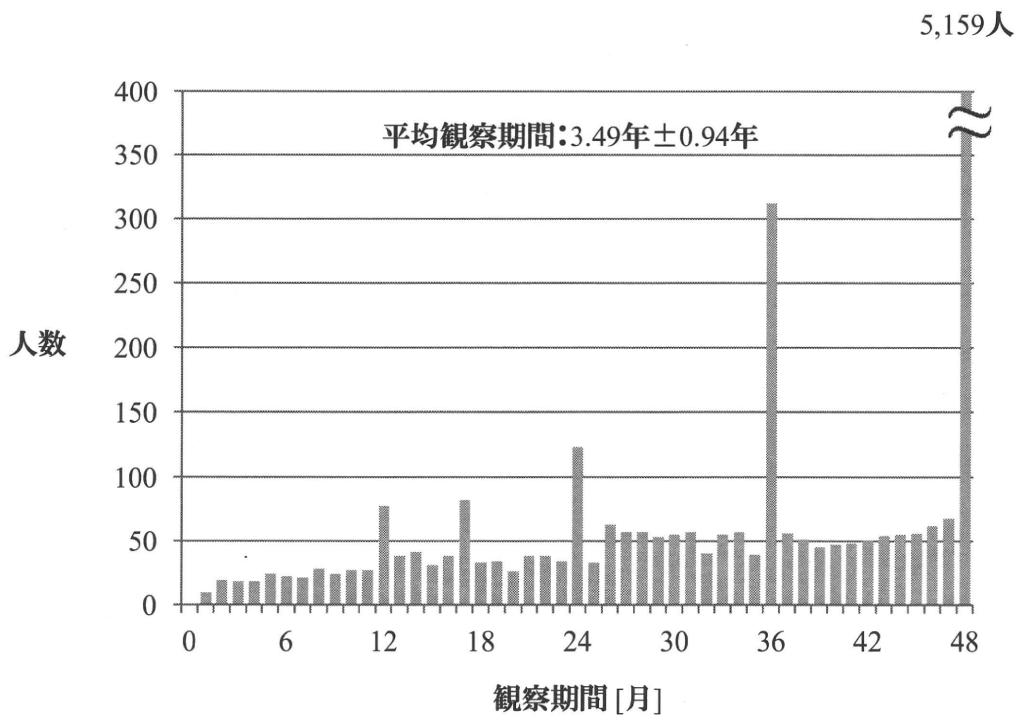


Fig.2 観察期間のヒストグラム

平成 22 年度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
分担研究報告書

High prevalence of circadian rhythm sleep disorder, irregular sleep-wake type in patients with senile dementia of Alzheimer' s type

主任研究者 Kazuo Mishima¹
研究協力者 Shigekazu Higuchi¹, Akiko Hida¹, Sayaka Aritake¹, Minori Enomoto¹

1 Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center for Neurology & Psychiatry

A. Background

DISORGANIZED SLEEP-WAKE PATTERNS are often observed in elderly people with organic brain damages such as dementia or neurodegeneration, and sometimes in elderly people who suffer insufficient social time cues due to retirement, hypoactive lifestyles, cognitive or physical impairment. In clinical settings, we often observed demented elderly who show very severely fragmented sleep-waking, sleep period were divided into 3 or more segments due to chronic insomnia and daytime sleepiness. Irregular sleep-waking in these demented patients are usually classified as circadian rhythm sleep disorder, irregular sleep-wake type (International Classification of Sleep disorders, 2nd edition, 2005). However,

we have very few available data about prevalence of this sleep disorder in patients with dementia. In this study, we tried to estimate the characteristics of sleep disturbances in patients with senile dementia of Alzheimer' s type.

B. Subjects & Methods

ONE HUNDRED THIRTY SEVEN sleep data were gather 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:

1. Time in bed (TIB): time from bedtime to wake time estimated by sleep log for each subjects
2. Nocturnal sleep time (NST): number of 1-minute epochs estimated as asleep by actigraph in TIB
3. Sleep efficiency (SE): NST as a percentage of TIB
4. Daytime sleep time (DST): number of 1-minute epochs estimated as asleep by actigraph outside the TIB.
5. 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)

1. 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.

2. 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.
3. Hypersomniac type: possessing excessive sleep time throughout a day (longer TST)
4. Unspecified type: sleep-waking that cannot be classified elsewhere, for instance, delayed/advanced sleep phase or free-running type, short sleeper, day-by-day diversified sleep patterns such as transient sleep disturbances or rapid cycling of short/long sleep, etc.

C. Results

1. 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.

2. While TST showed no significant change across the dementia stage, DST constantly increase with progression of dementia ($F_{[4,175]} = 31.81; p < 0.001$)
3. Patients with poor night sleep (lower SE and shorter NST) or excessive daytime sleepiness (longer DST) drastically increase with progression of dementia.
4. 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.
5. 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.

D. Conclusion

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.

G. 研究発表

統括研究報告書に記載

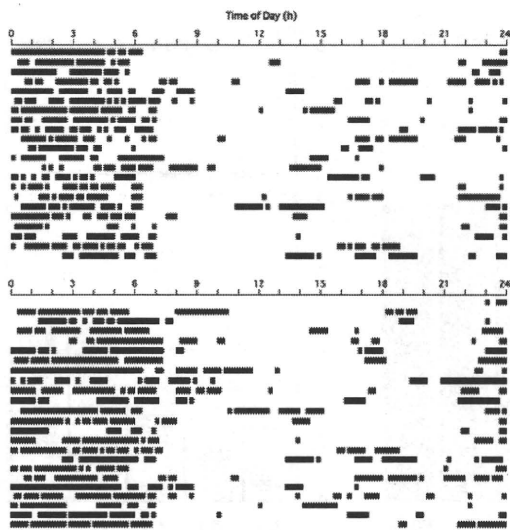


Figure: Two cases of irregular sleep-wake type

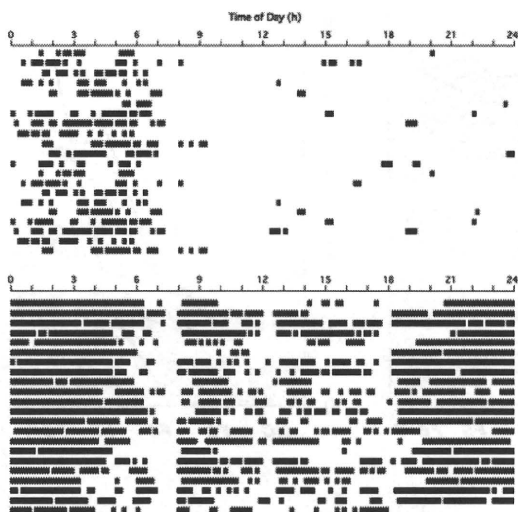
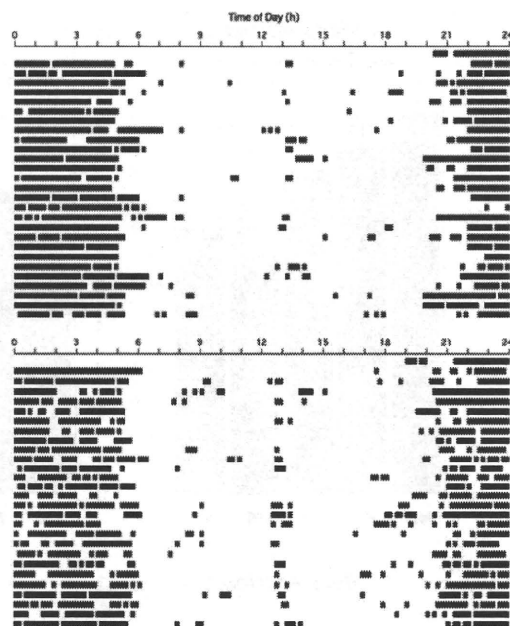


Figure: A case of insomniac type & A case of hypersomniac type



Figure: A case of Alzheimer's patient who suffered diverse patterns of sleep-wake disturbance with the progression of dementia. Upper to bottom panels show sleep-wake patterns at the stage of FAST3 to FAST6 in the same subject.

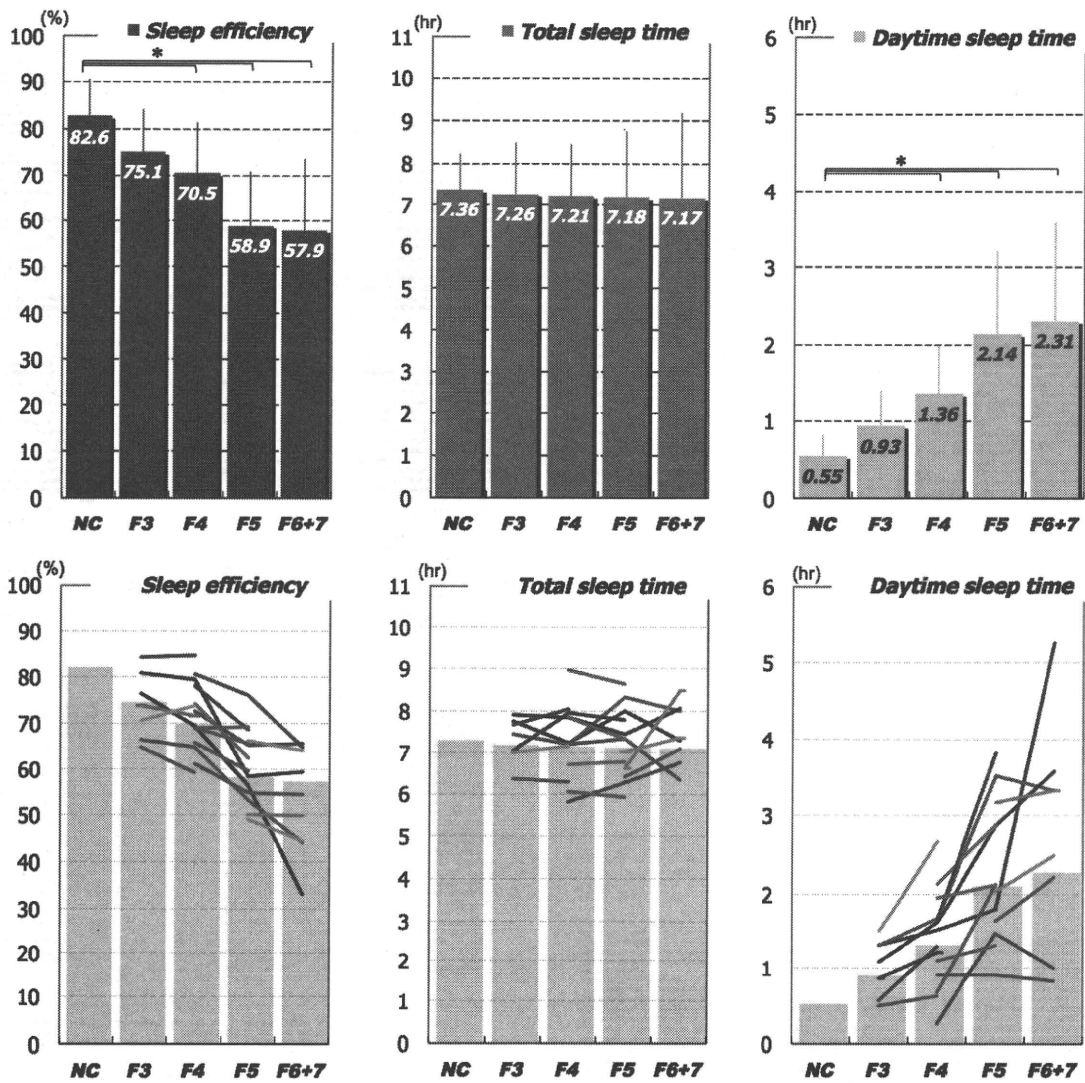
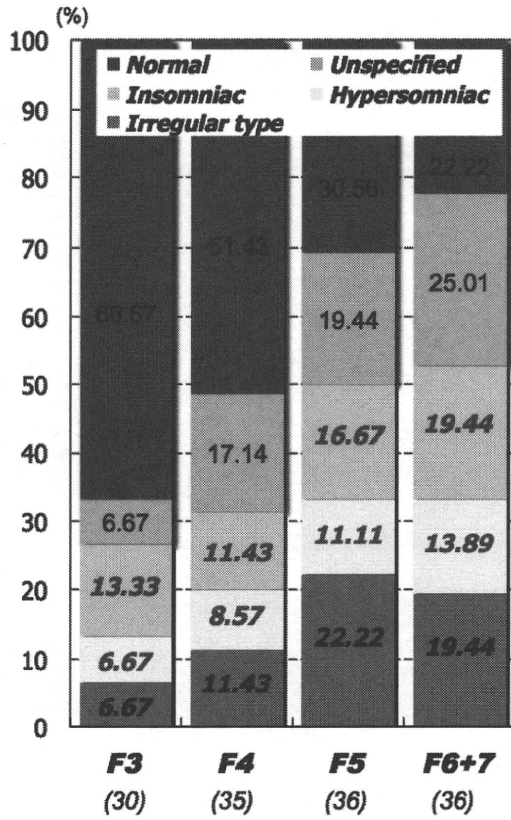
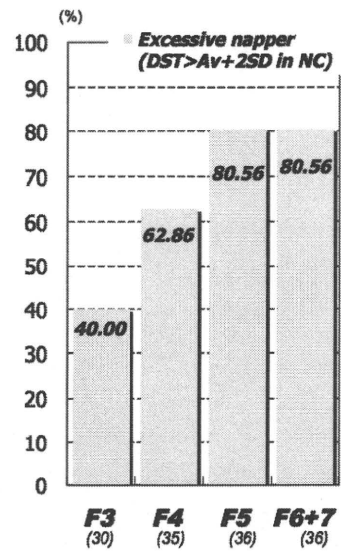
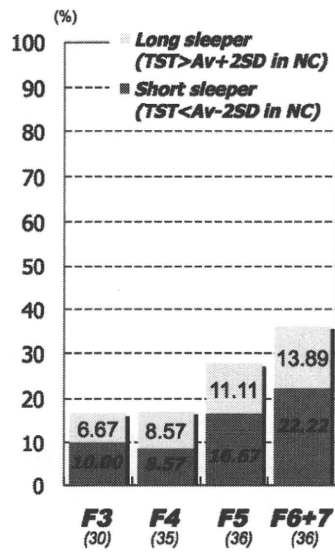
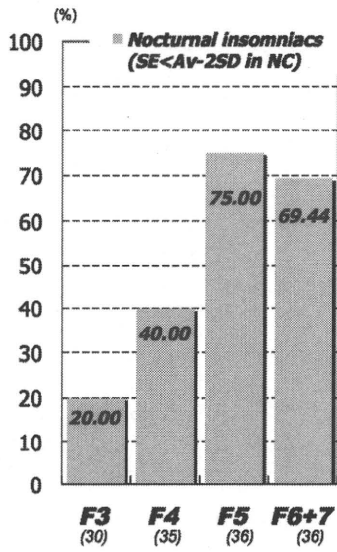


Figure: Changes in sleep efficiency, total sleep time, and daytime sleep time in Alzheimer's patients with the progression of dementia. NC: non-demented control group. F3 to F6+7: FAST3 to FAST6+7 groups

Figure: Forty-five demented patients were repeatedly studied at two to three FAST stages. Left panels show changes in sleep parameters in each subject.



平成 22 年度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
分担研究報告書

生活習慣病罹患における睡眠薬の使用実態に関する調査

主任研究者 兼板佳孝¹、三島和夫²

研究協力者 草薙宏明^{2,3}、榎本みのり²、北村真吾²、筒井孝子⁴、大冢賀政昭⁴

1 日本大学医学部公衆衛生学教室

2 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

3 秋田大学医学部運動器学講座精神医学分野

4 国立保健医療科学院福祉サービス部

研究要旨

【目的】慢性不眠症は生活習慣病罹患のリスク要因であり、逆に生活習慣病は不眠の原因となる。また、生活習慣病の有病率は加齢とともに増加するため、睡眠薬の服用の際には Risk-benefit balance や薬物相互作用に留意が必要である。本研究では診療報酬データを用いて生活習慣病治療と不眠治療の罹患実態について調査を行った。

【対象と方法】複数の健保団体加入者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 ヶ月間に被保険者となっていた 20 歳～74 歳の 215,988 名について、生活習慣病(糖尿病、高血圧、高脂血症)病名、生活習慣病治療薬処方、睡眠障害病名、睡眠障害を除く精神疾患病名、睡眠薬処方について調査した。

【結果】以下の諸点が明らかになった。

1. 生活習慣病の罹患患者数は高血圧、高脂血症、糖尿病の順に多かった。
2. 睡眠薬処方率は、生活習慣病非罹患患者(1.74%、一般人口における推定値では 2.42%)に比較して生活習慣病罹患患者(8.23%、同 10.66%)と高かった。
3. いずれの生活習慣病罹患患者においても女性の睡眠薬処方率が高かった。
4. 睡眠薬処方率の交絡要因として強くはたらいっている精神疾患罹患患者を対象からはずしても、生活習慣病罹患患者の睡眠薬処方率が非罹患患者よりも各年齢層で高かった。

【考察】生活習慣病罹患患者は非罹患患者に比べて睡眠薬処方率が有意に高いことが示された。これは精神疾患による不眠という交絡要因の1つを取り除いても同様であった。実際に処方されている患者でもこれだけの差があることが確認されたため、受療していない者を含めると生活習慣病における不眠の頻度は更に高い可能性がある。生活習慣病における不眠リスク、睡眠医療の実態に関する啓発は今後も重要と考えられた。

A. 研究目的

平成 12 年(2000 年)から 21 世紀における国民健康づくり運動(健康日本 21)が推進されている。その後医療制度改革が進められる中で、国民の健康づくりを推進するための法的基盤として、健康日本 21 を中核とする健康増進法が平成 14 年(2002 年)に成立し、生活習慣病はこれまで以上に重要視されるようになった。さらに平成 15 年(2003 年)3 月には、健康日本 21 に定められた睡眠に関する目標を達成するために、健康づくりのための睡眠指針が策定された。

生活習慣病は、生活習慣により発症すると考えられる疾患すべての総称である。その中でも糖尿病、高血圧、高脂血症は生活習慣病の中の 3 大疾患として重要視されている。これらの生活習慣病は動脈硬化を引き起こし、動脈硬化性疾患である脳血管性疾患や虚血性心疾患を引き起こす原因となる。脳血管疾患と心疾患は悪性新生物に次ぐ日本国民の死因の上位を占めるものであり、死に至らずとも発症以後の QOL を著しく低下させる。

睡眠も健康のための重要な要素である。慢性不眠は日中の眠気や認知機能の低下を招き、社会機能を低下させる。したがって国民の健康を推進する上で、生活習慣病も睡眠障害もどちらも積極的に取り組むべき問題であるといえる。特に高齢者では、動脈硬化性疾患による ADL 低下や認知機能低下、認知機能の低下に続く認知症症状の増悪や徘徊、焦燥、興奮、暴力行為などの行動障害、不眠に伴うせん妄、などを引き起こす。これらは家族を含む介護者を疲弊させるほかに、医療費や介護費用の増大にもつながる。

糖尿病では入眠困難、中途覚醒が多く、

HbA1c 高値や糖尿病神経障害の存在といった重症度が高い患者ほど不眠の頻度が高まると言われている。また不眠によってインスリン抵抗性が増悪して血糖値が上昇し、睡眠障害が改善すると糖尿病治療による HbA1C の改善幅が大きくなるという報告もある。高血圧も不眠と関係がある。一晚の断眠だけでも圧受容体反射のセットポイントが変化して血圧が上昇する。前向き研究では、入眠困難や中途覚醒のある群で高血圧の発症リスクが約 2 倍に高まるという結果が報告されている。高血圧の患者は、頭重感、肩こり、動悸、めまい、疲労感、いらいら感などを訴えることがあるが、これらの症状が不眠の原因となりうる。高脂血症(脂質異常症)も不眠と切り離せない。短時間睡眠のときには食欲と空腹感が増すが、これは短時間睡眠によって空腹シグナルであるグレリンが終日高値を示し、満腹のシグナルであるレプチンが終日低値を示す結果と考えられている。睡眠時間は短すぎても長すぎても肥満度が高くなるという報告がある。また肥満度が高いほど閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)での無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index: AHI)は高値を示し、夜間の睡眠の質が低下する。肥満は糖尿病、高血圧、高脂血症の危険因子であり、それぞれ相互に危険因子や増悪因子となる。

このように生活習慣病と睡眠障害は独立したものではなく相互に影響しあう。しかし生活習慣病の治療を受けている患者の 6 割はかかりつけ医に不眠の相談をしておらず、生活習慣病の治療に当たる医師の 7 割が不眠についての問診を行っていないというアンケート調査報告もある。そこで本研究では、大型診療報酬データを用いて日本の臨床現