

母子保健総合医療センター、奈良県立医科大学附属病院、神戸大学医学部附属病院、広島大学病院、香川小児病院、九州大学病院、鹿児島市立病院、H24年12月31日時点)で相談する方法、もう1つは「妊娠と薬情報センター」からの情報を主治医に送付してもらい、主治医から説明を受ける方法、である。送付するための書類は上記 website からダウンロードできる。

#### 文献(研究1)

1. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Bmj*. 1998 Sep 26;317(7162):839-43.
2. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*. 1999 Sep;40(9):1231-6.
3. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1999 Feb;33(2-3):145-58.
4. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*. 1999 Nov;46(5):739-46.
5. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):673-8.
6. OP H. Birth Defect and Drugs in Pregnancy. Publishing Science Group. 1977:336.

\*\*\*\*\*

#### A. 研究目的(研究2)

不眠症への罹患の危険因子には、精神疾患[1-4]および身体疾患[2, 5]への罹患、女性であること[4-8]、高齢者であること[4, 5]などが挙げられている。我が国においても、約32万人の加入者からなる複数の健保団体の診療報酬データの解析で身体疾患病名数や年齢の増加とともに、睡眠薬の処方率が上昇していく傾向が認められている[9]。身体疾患や精神疾患と不眠が合併すると、睡眠薬と他の治療薬とが併用されることになることになる。併用禁忌や併用注意情報は、添付文書やインタビューフォームに記載されており、臨床ではそれを参照しながら処方を行うことになる。これらの情報は医療従事者のみならず、インターネットに接続できる環境があればだれでも検索・閲覧できるようなシステムが独立行政法人医薬品医療機器総合機構によって運営されている([http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html))。有害事象による訴訟が起こった場合、添付文書の記載内容が重視されているため、添付文書情報を正しく理解することは基本的なことであるが、時に解釈に悩む記載も散見される。本研究では、添付文書およびインタビューフォームの併用薬情報の記載内容実態を調査する。

#### B. 研究対象と方法(研究2)

不眠症に適応のある薬剤 28 種(amobarbital, barbital, bromovalerylurea, brotizolam, butoctamide, chloral hydrate, clonazepam, estazolam, etizolam, flunitrazepam, flurazepam, haloxazolam, lormetazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, passiflora extract, pentobarbital, phenobarbital, quazepam, rilmafazone, secobarbital, triazolam, triclofos sodium, zolpidem, zopiclone, ramelteon, eszopiclone)を解析対象薬剤とした。H24年12月

31 日までの時点で独立行政法人医薬品医療機器総合機構の website で公開されている上記睡眠薬の添付文書およびインタビューフォームに記載されている併用禁忌および併用注意情報について内容の確認と記載様式の比較を行った。

### C. 結果 (研究 2)

併用注意情報の記載様式は一定しておらず、臨床症状の欄に併用により危険が生じる機序が記載されているものもあった。エチゾラムでは、MAO 阻害薬との併用について「代謝阻害によって血中濃度が増加して作用が増強し、過鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮などが現れることがある」という記載がされていたが、痙攣発作は高まった血中濃度からの離脱症状として起こると考えられるものであり、作用の増強によって痙攣が起こるのではないことから、誤解を招きかねない表現であった。セコバルビタールでは臨床症状の欄に「クマリン系抗凝血薬の作用に影響を与える」としか記載しておらず、一見して作用を増強させるのか減弱させるのかがわかりづらかった。併用により危険が生じる機序の欄には「バルビツール酸系薬剤は肝の代謝酵素を誘導し、クマリン系抗凝血薬の代謝を促進させる。」と記載されてあるため、「セコバルビタールはクマリン系抗凝血薬の作用を減弱させる」と解釈することはできるが、婉曲的な表現であった。「作用の増強」という記載がされているものの中には、血中濃度の上昇によって副作用を含むすべての作用が増強することを指しているものと、併用薬と共通している作用(たとえば中枢神経抑制作用)のみが相加的に増強されることを指しているものが混在していた。

### D. 考察 (研究 2)

臨床症状と機序が混同されていたり、表現が婉曲的であったり、注意すべき症状が薬剤を併用時の症状を指しているのか併用後に中断した時の離脱症状を指しているのかが記載されていなかったり、解釈に手間取るものがいくつか認められた。併用注意情報は後日更新される可能性もあること

を含め、すべてを暗記し、内容を把握した状態を保つことは容易ではない。このため、内容を理解しやすくするために、誤解を招くような記載や婉曲的な表現を避け、内容が同一であれば同一の表現で記載できるような表記の雛形があったほうがよいものと考えられた。もちろん雛形におさまらないような特殊な事例もあることから、すべてを雛形に当てはめるということではない。内容に差支えない範囲でなるべく一定の表現形式に集約させたほうが俯瞰性や情報検索速度の上昇に役立つものと考えられた。

また、単剤使用が原則であるとはいえ、相加的効果(鎮静効果の増強)のためにあえて薬剤を併用せざるを得ないことも実際はありえる。添付文書やインタビューフォームを見た患者やその家族が併用注意を一概に有害なものにとらえないように、併用にあたっては医師または薬剤師へ説明を求めるよう促すことも、ガイドライン上は必要なことと考えられた。

### E. 結語 (研究 2)

表記方法が一定していない添付文書の併用注意情報について、迅速な検索と内容理解のためには添付文書情報の併用注意情報の俯瞰性を高めるための表記方法の枠づくりが必要と考えられた。その表記案を別添する。これは臨床症状をその内容に差支えない範囲で、なるべく「本剤の作用↑」「本剤の作用↓」「併用薬の作用↑」「併用薬の作用↓」「〇〇作用↑」「〇〇作用↓」といった一定の表記に置換したものである。

睡眠薬適正使用ガイドラインとしては以下の内容を提案する。

薬剤の併用禁忌および併用注意情報は添付文書やインタビューフォームに記載されており、都度アップデートされている。インターネットを介して独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu>)

\_tenpu\_base.html) から最新の薬剤添付文書やインタビューフォームにアクセスできる。添付文書に書かれている併用注意薬剤の中には、相互作用はないにもかかわらず、類似の効果をもつ薬剤との併用で効果が強まる、というごく当たり前のことが書かれていることもある。例えば、睡眠薬と睡眠薬の併用は鎮静効果を強める、といったものである。処方上の必要に迫られて併用する場合もあり得る。インターネットにより患者自身が薬の添付文書を容易に閲覧できるため、患者からの問い合わせがあるかもしれないが、先に述べたように併用注意情報は必ずしも有害事象を示すものではないため、その内容をよく理解して患者へ説明できるようにしておく必要がある。

#### 文献 (研究 2)

1. Weissman MM, Greenwald S, Nino-Murcia G, Dement WC. The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997 Jul;19(4):245-50.
2. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med*. 1998 May 25;158(10):1099-107.
3. Ohayon MM, Caulet M, Lemoine P. Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Compr Psychiatry*. 1998 Jul-Aug;39(4):185-97.
4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002 Apr;6(2):97-111.
5. Dodge R, Cline MG, Quan SF. The natural history of insomnia and its relationship to respiratory symptoms. *Arch Intern Med*. 1995 Sep

- 11;155(16):1797-800.
6. Olson LG. A community survey of insomnia in Newcastle. *Aust N Z J Public Health*. 1996 Dec;20(6):655-7.
7. Chevalier H, Los F, Boichut D, Bianchi M, Nutt DJ, Hajak G, et al. Evaluation of severe insomnia in the general population: results of a European multinational survey. *J Psychopharmacol*. 1999;13(4 Suppl 1):S21-4.
8. Krystal AD. Insomnia in women. *Clin Cornerstone*. 2003;5(3):41-50.
9. Abe S, Enomoto M, Kitamura S, Hida A, Tachimori H, Tsutsui T, et al. Prescription hypnotics and associated background factors in a large-scale Japanese database. *Sleep and Biological Rhythms*. 2012;10(4):319-27.

\*\*\*\*\*

#### A. 研究目的 (研究 3)

不眠症への罹患の危険因子には、精神疾患 [1-4] および身体疾患 [2, 5] への罹患、女性であること [4-8]、高齢者 [4, 5] であることなどが挙げられている。我が国においても、約 32 万人の加入者からなる複数の健保団体の診療報酬データの解析で、身体疾患病名数や年齢の増加とともに、睡眠薬の処方率が上昇していく傾向が認められている [9]。有害事象による訴訟が起こった場合、添付文書の記載内容が重視されているため、添付文書情報を正しく理解することは基本的なことであるが、時に解釈に悩む記載も散見される。本研究では、高齢者での睡眠薬の使用方法について、薬剤の添付文書とインタビューフォームの内容を元に、睡眠薬の適正使用についての検討を行う。

#### B. 研究対象と方法 (研究 3)

不眠症に適応のある薬剤 28 種(amobarbital, barbital, bromovalerylurea, brotizolam, butoctamide, chloral hydrate, clonazepam, estazolam, etizolam, flunitrazepam, flurazepam, haloxazolam, lormetazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, passiflora extract, pentobarbital, phenobarbital, quazepam, rilmazafone, secobarbital, triazolam, triclofos sodium, zolpidem, zopiclone, ramelteon, eszopiclone)を解析対象薬剤とした。H24 年 12 月 31 日までの時点で独立行政法人医薬品医療機器総合機構の website で公開されている上記睡眠薬の添付文書およびインタビューフォームに記載されている併用禁忌および併用注意情報について内容の確認と記載様式の比較を行った。

### C. 結果 (研究 3)

Butoctamide および passiflora extract では、添付文書、インタビューフォームが検索で抽出されなかった。それ以外のすべての対象薬剤の添付文書またはインタビューフォームにおいて、高齢者での使用上の注意が記載されていた。内容は、「副作用が起りやすいので用量設定に注意」という漠然としたものが多く、具体的な用量設定や薬物動態などの数値を提示している薬剤は対象薬剤 26 種類中 11 種類(brotizolam、etizolam、midazolam、nitrazepam、quazepam、rilmazafone、triazolam、zolpidem、zopiclone、ramelteon、eszopiclone)であった。高齢者への注意事項が「慎重投与」や「重大な副作用」や「基本的注意事項」のところに分散して書かれてあり、「高齢者への投与」の欄を見ただけでは高齢者への注意事項を把握できない添付文書が複数認められた。

### D. 考察 (研究 3)

近年新たに認可された薬剤を除き、多くの薬剤の添付文書やインタビューフォームでは、高齢者の注意事項に「副作用が現れやすい」「高齢者では一般に生理機能が低下しているので注意」といった漠然とした記載が多かったが、高齢者への睡

眠薬適正使用ガイドラインでは、その背景となる高齢者の生理機能について言及する必要があると考えられた。また、基礎疾患のない高齢者は少ないため、他の薬剤と併用になっていることが多いと思われることから、薬物相互作用についても考慮すべきであると考えられた。

### E. 結語 (研究 3)

睡眠薬適正使用ガイドラインとして以下の内容を提案する。

65 歳以上の高齢者では 20 歳代と比べると総体水分量が 17~25%低下し、筋肉量も 25%低下する一方で、体内脂肪は約 35%と多くなる[10-14]。そのため脂溶性薬物であるバルビツレートやベンゾジアゼピンは体内にとどまりやすくなる。脂溶性薬物はいったん糸球体から排泄されても尿細管で再吸収を受けたり、肝内胆管で再吸収されたりするため、排泄のためには肝臓で水溶性の高い代謝産物に変える必要がある。このため肝臓と腎臓の両方が薬物の排泄に関係している。

60 歳を超えると薬物クリアランスが低下し、薬物血中半減期が延長する[15]。この原因の 1 つとして肝実質量が減少する[16]ことが挙げられる。また肝の繊維化があれば有効肝血流量も低下する。薬物代謝過程に主要な働きをするチトクローム P450 量は加齢に伴い減少する[12, 17-19]。薬物クリアランス低下のもう 1 つの要因として腎機能の低下もある。加齢に伴い糸球体数は 30~50% 低下する[12, 15, 20]。また糸球体硬化症、輸入管の動脈硬化などが進展する影響も受ける。にも関わらず加齢とともに筋肉量が減少することによってクレアチニン値が減少するため、腎機能が低下しているにもかかわらず血清クレアチニン値は正常となることがあるので[21]注意を要する。

特に高齢者では先に述べたようにベンゾジアゼピンの血中濃度が高まりやすい。そのため日中の眠気、認知機能障害、健忘、運動失調、めまい、反跳性不眠などを引き起こし、転倒や骨折といった重大な有害事象を引き起こす要因になるとされ

る[22][23][24][25][26]。また、60歳以上の高齢者では、不眠に対してベンゾジアゼピン系睡眠薬を使っても十分な risk-benefit balance が得られないことがメタ解析で指摘されている[27]。このためベンゾジアゼピンの多剤併用は必ずしも効果的でなく副作用のリスクが高まる。どうしても複数の薬剤の併用が必要なときもあるが、その場合には薬剤選択を工夫すべきである。このほかに、高齢者では基礎疾患が多く、他の治療薬と併用することがしばしばあるため、相互作用にも留意すべきである。

### 文献 (研究3)

1. Weissman MM, Greenwald S, Nino-Murcia G, Dement WC. The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997 Jul;19(4):245-50.
2. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med* 1998;1099-107.
3. Ohayon MM, Caulet M, Lemoine P. Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Compr Psychiatry*. 1998 Jul-Aug;39(4):185-97.
4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002 Apr;6(2):97-111.
5. Dodge R, Cline MG, Quan SF. The natural history of insomnia and its relationship to respiratory symptoms. *Arch Intern Med*. 1995 Sep 11;155(16):1797-800.
6. Olson LG. A community survey of insomnia in Newcastle. *Aust N Z J Public Health*. 1996 Dec;20(6):655-7.
7. Chevalier H, Los F, Boichut D, Bianchi M, Nutt DJ, Hajak G, et al. Evaluation of severe insomnia in the general population: results of a European multinational survey. *J Psychopharmacol*. 1999;13(4 Suppl 1):S21-4.
8. Krystal AD. Insomnia in women. *Clin Cornerstone*. 2003;5(3):41-50.
9. Abe S, Enomoto M, Kitamura S, Hida A, Tachimori H, Tsutsui T, et al. Prescription hypnotics and associated background factors in a large-scale Japanese database. *Sleep and Biological Rhythms*. 2012;10(4):319-27.
10. 石崎高志. 老年期における薬物体内動態の特徴. *神経精神薬理*. 1982;4(2):85-96.
11. GJ Y. Altered pharmacokinetics in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1990;6:257-67.
12. 大西明弘 岩. 老年者の肝機能と薬物療法. *老年消化器病*. 1995;7:31-7.
13. Masoro EJ SD. Exploration of aging and toxic response issues. Peer review report prepared for the US Environmental Protection Agency. 2001.
14. 大西明弘 岩. 薬物動態・薬効に基づく高齢者医療. *内科*. 2001;87:215-23.
15. Ginsberg G HD, Russ A, Sonawane B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1243-9.
16. 門奈丈之 伊. 加齢と肝機能. *老年消化器病*. 1992;4:1-5.
17. O'Malley K CJ, Duke E, Stevenson IH. Effect of age and sex on human drug

- metabolism. Br Med J. 1971;3:607-9.
18. Soteniemi EA, Pelkonen O, Pasanen M. Age and Cytochrome P450-linked drug metabolism in human: an analysis of 226 subject with equal histopathologic conditions. Clin Pharmacol Ther. 1997;61:331-9.
  19. Nakamura H, Ishikawa A, Fukao K, Tsuji K, Ohkawa H. Agerelated changes in hepatic drug-oxidizing activity using trimethadione as a probr drug in human. Hepatol Res. 1998;12:85-92.
  20. Muhlberg W PD. Age-dependent changes of the kideny: pharmacological implications. Gerontology. 1999;45:245-53.
  21. 大西明弘 岩. 高齢者における薬物動態の特徴. 臨床薬理. 2008;39(1):2-5.
  22. Woods JH, Winger G. Current benzodiazepine issues. Psychopharmacology (Berl). 1995 Mar;118(2):107-15; discussion 18, 20-1.
  23. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. Jama. 1997 Jul 2;278(1):27-31.
  24. Morgan K. Hypnotics in the elderly. What cause for concern? Drugs. 1990 Nov;40(5):688-96.
  25. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. J Am Geriatr Soc. 2000 Jun;48(6):682-5.
  26. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. J Am Geriatr Soc. 2001 Dec;49(12):1685-90.
  27. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. Bmj. 2005 Nov 19;331(7526):1169.
- F. 健康危険情報  
特になし
- G. 研究発表  
G-1. 論文発表  
なし
- G-2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と 今後の検討課題に関する研究

研究1：睡眠薬増量の効果と安全性に関する研究

研究2：睡眠薬多剤併用の効果と安全性に関する研究

研究3：睡眠薬の依存性形成リスクに関する研究

分担研究者 井上雄一<sup>1</sup>

研究協力者 碓氷章<sup>1</sup>、岡島義<sup>1</sup>

1 財団法人神経研究所附属睡眠学センター

### 研究要旨

研究1：睡眠薬増量の効果と安全性に関する研究

保険適応範囲内での増量については、副作用リスクと効果のバランスを十分考慮すべきである。また、常用量睡眠薬の連用で耐性が形成されていないかどうか、不眠が他疾患による二次性の障害であるために薬剤の効果が得られていない可能性についても、検討すべきである。

研究2：睡眠薬多剤併用の効果と安全性に関する研究

他種のベンゾジアゼピン系睡眠薬の併用は、最小限にとどめるべきで、三種以上の併用は必ず避けなくてはならない。代替療法として、ramelteon、催眠鎮静性抗うつ薬の使用、不眠に対する認知行動療法が適応となり得る。

研究3：睡眠薬の依存性形成リスクに関する研究

睡眠薬の短期間使用であれば、依存形成の可能性は極めて少ないので、まず症状改善のために、医師の指示下で適切な量・回数・服用時刻を遵守して服用すべきである。しかし、高用量・長期間の服用は避けるべきで、症状改善が得られたら、減量・中止の計画を立てるべきだろう。

### A. 研究目的（研究1）

原発性不眠症患者が、単剤連用下で効果不十分な場合の治療方針変更の選択肢として、同一薬剤を増やすことで、効果の向上は期待できるか、副作用リスクはどうか、という点について検討する。

### B. 研究対象と方法（研究1）

使用データベース;MEDLINE, コクランライブ

ラリーCENTRAL, TRIP

PICO

P; 原発性不眠症患者で、現在の薬物治療で十分な改善が得られていない場合

I; 同薬剤を増量すると

C; 現状の薬物用量と比べて

O; 症状改善（もしくは寛解）が得られるのか？

有害事象はどうか？

以下のキーワードを使用した。

キーワード insomnia, hypnotics, high dose, benzodiazepine, Z-drugs, improvement, treatment outcome, Pittsburgh sleep quality index, Insomnia severity scale, adverse event, tolerance, dependence 文献数 ; 41

主に、臨床開発治験の論文がヒットし、実臨床の population での研究成果はごく少なかった。薬物減量方向の知見が多く、これを整理して、結果をまとめた。

#### C. 結果 (研究 1)

睡眠薬の用量効果関係については、エビデンスが良く集積されている近年開発された睡眠薬の用量設定試験のデータをみると、低用量群に比べて高用量投与群の方が clinical global impression (CGI) からみた有効例の割合が高い<sup>1)</sup>、同一薬剤で低用量では入眠障害のみしか改善されなくても、用量の上昇により夜間の中途覚醒時間の減少がもたらされることがわかっている<sup>2)</sup>。しかし一方で、flexible dose で不眠症例をフォローし、用量変化に伴う効果の改善度の推移を縦断的に調べた臨床研究はほとんど存在しない。したがって、低用量使用下で効果が不十分な症例については、副作用リスクの高い高齢者、身体疾患患者（慢性閉塞性肺疾患等）を除くと増量を考慮してもよいとは考えられるものの、有効性の向上は絶対的ではないし、保険適用量を超えた水準までの増量は必ず避け、あくまで単剤常用量の水準にとどめるべきである。ベンゾジアゼピン製剤、ベンゾジアゼピンアゴニスト睡眠薬の使用には、ふらつき、翌日への持ち越し効果、前向き健忘などの発現リスクがあるし、高齢者ではさらにせん妄の増悪、ふらつきによる腰部・大腿骨折の危険性にも注意すべきである。これらの薬剤の増量ないしアルコールの併用は、副作用発現リスクを上昇せしめ

るので、十分に risk/benefit を考慮した上で、増量について検討すべきだろう。

睡眠薬治療抵抗性の不眠については、診断学的に原発性不眠症か他疾患による二次性不眠の可能性が無いかどうか、長期間睡眠薬を連用したことにより耐性が形成されている可能性がないか、などについて十分鑑別すべきである。もし耐性形成の可能性があれば、薬剤の増量は依存・乱用のリスク上昇につながるので<sup>3)</sup> 避けるべきであり、これよりも認知行動療法<sup>4)</sup> や抗うつ薬使用<sup>5)</sup> などが代替療法の候補となる。原発性不眠との鑑別に最重要なのはうつ病であり、気分・意欲変化が無いかどうか、あるとすれば不眠症状の動向に依存したものかどうか（不眠によるうつ症状は、夜間自覚的に十分眠れた翌日には軽減・消失することが多い<sup>6)</sup>）を鑑別すべきである。なお、うつ病での不眠は早朝不眠が多いとの認識があるが、実際には入眠障害がかなり多い点には注意すべきであろう<sup>7,8)</sup>。また、夜間疼痛や咳嗽、痒みなどを呈する身体疾患も鑑別の候補となる<sup>9)</sup>。もちろん、潜在する概日リズム睡眠障害（睡眠相後退型では入眠障害が、睡眠相前進型では早朝覚醒が生じる）、レストレスレッグ症候群（むずむず脚症候群；入眠障害が多い）、睡眠時呼吸障害（睡眠維持障害が多い）も不眠の原因になりうるので、これらについても注意したい。同様に、睡眠薬を不適切に早い時間帯に服用して一日の中で最も眠りにくい forbidden zone に入床している可能性や、概日リズム調整に必要な日中の受光量が少なくなかないか、運動量が不足していないかどうか<sup>10)</sup>、なども確認すべきであろう。

#### D. 考察 (研究 1)

薬剤の増量に関する前方視的な研究は、ほとんど皆無で、同一用量であっても、投与期間が長くなれば依存形成しやすいことの注意を喚



起するものが多いようである。印象としては、初期の治療計画を立てる際に、投与期間、増量ないし減量のタイミングについて、医師・患者間で、綿密に話し合っておくことが必要であろう。また、予想と異なって薬剤治療の効果が得られない症例では、睡眠専門医療機関ないし精神科と相談して、他疾患の鑑別を図ることも視野に入れるべきだろう。

#### E. 結語 (研究1)

保険適応範囲内の増量は、耐性形成の可能性、患者の年齢と身体状況を検討して判断すべきであるし、不眠が他疾患の二次性障害である可能性にも注意すべきである。臨床常用量を超えた睡眠薬の使用量は、副作用リスク発現リスクが高いので絶対に避けるべきである。

#### 文献 (研究1)

1. Rosenberg R, Caron J, Roth T, Amato D. An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med.* 6(1)15-22, 2005 (1b)
2. Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seiden D, McCall WV, Amato D, Wessel TC. A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep.* 28(6) : 720-7, 2005 (1b)
3. Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry.* 66 Suppl 9:31-41, 2005 (5)
4. Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, Bastien C, Baillargeon L. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 301(19)2005-15, 2009 (1b)
5. McCall C, McCall WV. What is the role of sedating antidepressants, anti-psychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? *Curr Psychiatry Rep.* 14(5)494-502, 2012 (5)
6. Mayer G, Jennum P, Riemann D, Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases--occurrence and management. *Sleep Med Rev.* 15(6) 369-78, 2011 (5)
7. Okajima I, Komada Y, Nomura T, Nakashima K, Inoue Y. Insomnia as a risk for depression: a longitudinal epidemiologic study on a Japanese rural cohort. *J Clin Psychiatry.* 73(3)377-83, 2012 (2b)
8. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Fujita T. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry.* 67(2)196-203, 2006 (2a)
9. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev.* 8(2)119-32, 2004 (1a)
10. Yang PY, Ho KH, Chen HC, Chien MY. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother.*

### A. 研究目的 (研究2)

原発性不眠症患者が、単剤常用量で一定期間治療を受け、効果不十分な場合、他剤との併用(すなわち multi-medication) ないしは認知行動療法との併用で、効果の向上は期待できるか、副作用リスクはどうか、という点について検討する。

### B. 研究対象と方法 (研究2)

使用データベース;MEDLINE, コクランライブラリー-CENTRAL, TRIP

PICO

P; 原発性不眠症患者で、現在の薬物治療で十分な改善が得られていない場合

I; 多剤を併用すると(二剤以上の睡眠薬を併用すると)、あるいは代替療法(抗うつ薬、認知行動療法)を実施すると

C; 現状の治療と比べて

O; 症状改善(もしくは寛解)が得られるのか? 有害事象はどうか?

以下のキーワードを使用した。

キーワード insomnia, high dose, benzodiazepine, Z-drugs, improvement, treatment outcome, Pittsburgh sleep quality index, Insomnia severity scale, adverse event, alternative treatment, trazodone, antidepressant, cognitive behavioral therapy,

文献数; 54

やはり、実臨床の population での研究成果はごく少なかった。抗うつ薬については、ベンゾジアゼピンならびに Z-drug との併用の治療効果を期待したが、これについての研究報告は得られなかった。一方、認知行動療法は、睡眠薬との併用の論文が増えつつあり、効果も positive なものが出てきているとの印象を受ける。

### C. 結果 (研究2)

睡眠薬は、医療保険で認可されている処方量のレンジが狭いため、単剤常用量使用で十分な効果が得られない場合、他の睡眠薬との併用を余儀なくされることが少なくない。また、超短半減期型睡眠薬は入眠障害には有効なものの睡眠維持障害には効果が乏しく、時に早朝不眠の原因になることもある<sup>1, 2)</sup>ので、睡眠維持障害への効果を期待して中時間以上の半減期の薬剤の使用を推奨する(逆のケースで中～長時間型薬剤に短半減期型薬剤を併用するケースもある)考え方もある。しかしながら、多剤睡眠薬併用、特に半減期の異なる睡眠薬併用の効果についてのエビデンスは存在しないし、安易な併用は、副作用発現リスク、依存形成のリスク<sup>3)</sup>から考えても極力避けるべきである。平成24年の医療保険改訂以来、三剤以上の睡眠薬の併用は診療報酬減点の対象になっており、睡眠薬の多剤併用は、上記の理由から、日本の医療者が避けるべき重要な課題となっている。

単剤常用量のベンゾジアゼピン系睡眠薬で効果が得られない場合の代替療法として、薬物療法としては、メラトニン受容体アゴニストである ramelteon<sup>4)</sup>, trazodone などの催眠・鎮静効果を有する抗うつ薬が挙げられる<sup>5)</sup>。しかし、抗うつ薬では、睡眠薬とは異なる倦怠感や認知機能への悪影響などが出現するリスクが存在するし<sup>6)</sup>、投与タイミングも入念に調整する必要がある。同様に、比較的low力価の抗精神病薬(quetiapine など)も候補になりうるが、気分障害、統合失調症などでの不眠に対する効果は確立されているものの、原発性不眠でのエビデンスは乏しいので、推奨できる水準にはない。不眠のための認知行動療法も、睡眠薬との併用での効果が確立されてきており、重要なオプションとなりうる

が<sup>7,8)</sup>、これについてもどのような症例が睡眠薬と本治療の併用の適応になるかという点はまだ明らかでなく、今後の研究課題となっている点には注意を払うべきであろう。

【まとめ】C2; 常用量睡眠薬が無効な場合の他種の睡眠薬の併用は、効果が確立されていないので、起こり得る副作用を考慮して最小限にとどめるべきである。三種以上のベンゾジアゼピンないしアゴニスト睡眠薬の併用は必ず避けなくてはならない。代替療法として、ramelteon, 催眠鎮静性抗うつ薬の使用、不眠に対する認知行動療法が適応となり得るが、その実施にあたっては、症例に応じた工夫が必要である。

#### D. 考察 (研究2)

海外では、二剤以上の睡眠薬併用に関する研究は、副作用と依存形成に関するものが大半を占めており、治療効果に言及した報告はほぼ皆無である。海外文献では、睡眠薬治療無効例に対して認知行動療法という選択肢がかなり確立されてきており、これが今後の主流となる可能性が高い。

#### E. 結語 (研究2)

常用量睡眠薬が無効な場合の他種の睡眠薬の併用は、効果が確立されていないので、起こり得る副作用を考慮して最小限にとどめるべきである。三種以上のベンゾジアゼピンないしアゴニスト睡眠薬の併用は必ず避けなくてはならない。代替療法として、ramelteon, 催眠鎮静性抗うつ薬の使用、不眠に対する認知行動療法が適応となり得るが、その実施にあたっては、症例に応じた工夫が必要である。

#### 文献 (研究2)

1. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Early morning insomnia with rapidly eliminated benzodiazepines. *Science*. 220(4592)95-7, 1983 (4)
2. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO. Benzodiazepine side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacology*. 51(4)205-23, 1995 (5)
3. de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 167 (3) 297-303, 2003 (1a)
4. 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 Biol Rhythms*. 11: 55-61, 2013 (4)
5. Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 13(12)1707-17, 2012 (1a)
6. Roth AJ, McCall WV, Liguori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *J Sleep Res*. 20(4) : 552-8, 2011 (1a)
7. Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, Bastien C, Baillargeon L. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 301(19)2005-15, 2009 (1b)
8. Okajima I, Komada Y, Inoue Y. A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia *Sleep*

### A. 研究目的 (研究3)

不眠症に対する睡眠薬治療は、依存形成しやすいという先入観を持たれがちだが、実際にはどの程度依存形成されるのか？依存形成リスクが上昇するのはどういうケースか？という点について検討する。

### B. 研究対象と方法 (研究3)

使用データベース;MEDLINE, コクランライブラリー-CENTRAL, TRIP

PICO

P; 原発性不眠症患者で、睡眠薬を連用している場合

I; このまま使用を継続すると

C; 減量・中止した場合と比べて

O; 依存は形成されるのか？依存形成が生じるとすればいつ頃発現するのか？

以下のキーワードを使用した。

キーワード insomnia, hypnotics, dependence, tolerance, adverse event, benzodiazepine, Z-drugs, Pittsburgh sleep quality index, Insomnia severity scale

文献数; 47

物質(薬物)依存の中で、ベンゾジアゼピン依存に触れたものは少なくないが、原発性不眠からの依存発現の実態を調べた研究は、臨床開発試験成績を除くと、ほとんど存在しない。しかし、高用量・長期投与はベンゾジアゼピン依存のリスク要因であり、この傾向は抗不安薬も睡眠薬も共通していると考えられる。

### C. 結果 (研究3)

睡眠薬の依存形成に関して、過敏になる向きは少なくない。しかし、短期間であれば、自由に服用させても用量が上昇することはなく<sup>1)</sup>、依存形成の可能性は否定的である。ベンゾジアゼピン系薬剤に関しては、

6週間以内であれば、退薬症状(強い不眠、てんかんや意識障害、知覚過敏、焦燥感などの精神症状出現)はなく、3-6か月でわずかに上昇、8か月以上で明らかに上昇してくるとされている。近年開発された睡眠薬では、単剤を6か月程度連用した場合、急激に中止した場合に若干の不眠症状増悪の可能性はあるが<sup>2, 3, 4)</sup>、退薬症状を示唆する治療開始前以上の水準への悪化が生じる可能性は否定されている(12か月まで、安全性が確認されている)。しかしながら、長期服用者に心理・身体依存が形成される可能性は否定できず、特に心理依存が形成される可能性が高いようである<sup>5)</sup>。一般に依存形成はGABA-A受容体の $\alpha 2, 3$ サブユニットへの親和性と関連すると考えられている。GABA-A受容体結合能の詳細が明らかにされている睡眠薬は少ないが、これらへの親和性が比較的強く $\alpha 1$ 受容体への親和性が高いゾルピデムやエスゾピクロンでは、依存形成の可能性は低いと考えられている<sup>6)</sup>。しかし、これらについても、心理・身体依存形成リスクは存在する<sup>7, 8, 9)</sup>。依存形成は、力価が高い(各睡眠薬の力価は十分明らかにされていないが、少なくとも高用量使用はこれに該当する)、服用期間が長いことが、最も重要な関連要因と考えられている。半減期の短い薬剤の方が、半減期の長めの薬剤に比べて離脱が難しいとの意見もあるが、従来言われてきたような、前者の方が離脱症状の重症度が高いという事実は無いようである<sup>10)</sup>。常用量の睡眠薬使用であっても、依存傾向が形成される可能性は否定できないが、これが身体依存なのか、心理依存なのかを明確に示した研究は現在までのところみられない。

睡眠薬の依存形成を避けるためには、連日使用ではなく、必要に応じて週に4-5回程度頓用するやり方も考慮すべきであり、これに加えて睡眠衛生調整、刺激制御(眠

れなければ、寝室を離れる)などの行動療法的手法も強化したい<sup>11)</sup>。長期間のベンゾジアゼピン系睡眠薬連用を避けるためには、これを意図した単回の面接を設けること、長期間使用の問題点とこれを避けるべきとする文書を患者に送付すること、などが有効であるとされている<sup>12)</sup>し、いくつかのアプローチ法を組み合わせるとより効果的であるとの意見もある<sup>13)</sup>。睡眠薬減量・離脱に貢献しうる併用薬としては、カルバマゼピンが最も有用と考えられ、特にジアゼパム換算量 20mg/日以上服用中の患者では本剤による置き換えが効果的とされているが、その用量と使用開始時期については十分な検討がなされていない<sup>10)</sup>。メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンも置き換えに用いる薬剤の候補となり得るが<sup>14)</sup>、まだ系統的なエビデンスは確立されていない<sup>15)</sup>。

#### D. 考察 (研究3)

依存形成に関する、authorizeされたスケールを用いた前方視的な研究は少なく、大多数が横断面研究である。常用量依存という概念もあるが、これが程度のごく軽い反跳現象を示すものを指すのかどうか、その解釈に一定の合意は現時点で得られていない。また、依存形成される、用量のカットオフレベルも、今後の研究で明らかにしなくてははいけないだろう。

いずれにせよ、症状改善後の as needed medication、漸減などの指針を提示すること、心理依存を徐々にコントロールすることが肝要であると考えられる。

#### E. 結語 (研究3)

睡眠薬の短期間使用であれば、依存形成の可能性は極めて少ないが、高用量・長期間の投与が依存形成リスクを上昇させるので、これらは必ず避けるべきである。不眠症状が改善すれば、患者の状態に応じて、頓用、漸減、休薬日を設

けるなどの方法がある。症状の推移に対応した治療計画を立てることが肝要であろう。

#### 文献 (研究3)

1. Roehrs T, Pedrosi B, Rosenthal L, Roth T. Hypnotic self administration and dose escalation. *Psychopharmacology (Berl)*. 127(2)150-4., 1996
2. 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(8)959-68, 2007
3. Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 6(6):487-95, 2005
4. Uchimura N, Kamijo A, Takase T. Effects of eszopiclone on safety, subjective measures of efficacy, and quality of life in elderly and nonelderly Japanese patients with chronic insomnia, both with and without comorbid psychiatric disorders: a 24-week, randomized, double-blind study. *Ann Gen Psychiatry*. 11(1):15, 2012
5. de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 167(3)297-303, 2003
6. Siriwardena AN, Qureshi Z, Gibson S, Collier S, Latham M. Improving the use of benzodiazepines--is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. GPs' attitudes to benzodiazepine and

- 'Z-drug' prescribing: a barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics. *Br J Gen Pract.* 56(533)964-7, 2006 (2c)
7. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol.* 64(2)198-209, 2007
  8. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction.* 98(10)1371-8, 2003
  9. Wang LJ, Ree SC, Chu CL, Juang YY. Zolpidem dependence and withdrawal seizure--report of two cases. *Psychiatr Danub.* 23(1)76-8, 2011
  10. Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD005194, 2006
  11. Hajak G, Bandelow B, Zulley J, Pittrow D. As needed" pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia--assessment of a novel intervention strategy in a primary care setting. *Ann Clin Psychiatry.* 14(1)1-7, 2002
  12. Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 61(590):e573-8, 2011
  13. Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines--is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Serv Res.* 10:321, 2010
  14. 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 Biol Rhythms.* 11: 55-61, 2013
  15. Liu J, Wang LN. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 66(9)867-73, 2012
- F. 健康危険情報  
特になし
- G. 研究発表
- G-1. 論文発表
1. Asaoka S, Abe T, Komada Y, Inoue Y. The factors associated with preferences for napping and drinking coffee as countermeasures for sleepiness at the wheel among Japanese drivers. *Sleep Med;* 13(4):354-61, 2012.
  2. Nomura T, Inoue Y, Takigawa H, Nakashima K. Comparison of REM sleep behavior disorder variables between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord;* 18(4):394-6, 2012.
  3. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M. Do patients with rapid eye movement sleep behavior disorder have a disease-specific personality? *Parkinsonism Relat Disord;*

- 18(5):616-8, 2012.
4. Asaoka S, Fukuda K, Murphy TI, Abe T, Inoue Y. The effects of a nighttime nap on the error-monitoring functions during extended wakefulness. *Sleep*; 35(6):871-8, 2012.
  5. Aritake-Okada S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y. Change in frequency of periodic limb movements during sleep with usage of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci*; 317(1-2):13-6, 2012.
  6. Sakuta K, Komada Y, Kagimura T, Okajima I, Nakamura M, Inoue Y. Factors associated with severity of daytime sleepiness and indications for initiating treatment in patients with periodic limb movements during sleep. *Sleep Biol Rhythms*; 10(3):187-94, 2012.
  7. Sasai T, Matsuura M, Wing YK, Inoue Y. Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Med*; 13(7):913-8. 2012.
  8. Tsuiki S, Shiga T, Maeda K, Matsuzaki-Stromberger R, Inoue Y. A dentist's role: prevention of snoring at temporary refuges for victims of the East Japan earthquake and the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident on March 11, 2011. *Sleep Breath*; 16(3):587-9, 2012.
  9. Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Shimada K, Tomiyama H, Nishihata Y, Kato K, Shiina K, Yamashina A. Coexistence of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Sleep Breath*; 16(3):677-84, 2012.
  10. Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, Inoue Y. A two-year follow-up study on the symptoms of sleep disturbances/insomnia and their effects on daytime functioning. *Sleep Med*; 13(9):1115-21, 2012.
  11. Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med*; 13(9):1164-70. 2012.
- G-2. 学会発表
1. 井上雄一:生活習慣病を視野に入れた不眠治療ストラテジー 第53回日本神経学会学術大会, 東京 2012.05.23
  2. 井上雄一:睡眠障害の診断と治療計画 第108回日本精神神経学会学術総会, 札幌 2012.05.24
  3. 井上雄一:日中の眠気と医療連携 第85回日本産業衛生学会, 名古屋 2012.05.31
  4. 高江洲義和, 鍵村達夫, 井上雄一, 飯森眞喜雄:パニック障害と閉塞性睡眠時無呼吸症候群合併例における鼻腔持続陽圧呼吸療法のパニック症状に対する効果 第169回東京医科大学医学会総会, 東京 2012.06.02
  5. 井上雄一:不眠・睡眠不足と心不全 第48回日本循環器病予防学会, 東京 2012.06.15
  6. 井上雄一:レストレスレッグス症候群の臨床 第7回城北睡眠障害研究会, 東京 2012.06.15
  7. 井上雄一, 笹井妙子:レム睡眠行動障害 第27回日本老年精神医学会, 大宮 2012.06.21
  8. 井上雄一:不眠治療のゴールは何か? 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30

9. 井上雄一：高齢期の睡眠時無呼吸症候群の臨床的意義と対応 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
10. 中村真樹，井上雄一：過眠症の画像研究 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
11. 古舘直典，駒田陽子，井上雄一：小児 RLS 患者の臨床特性に関する検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
12. 井上雄一：終末期腎障害と restless legs syndrome 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
13. 西田慎吾，中村真樹，伊藤永喜，植木洋一郎，菅野芽里，林田健一，井上雄一：メラトニン受容体アゴニスト ramelteon の睡眠相後退症候群 (DSPS) における有効性と治療反応性規定要因に関する研究 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
14. 井上雄一：閉塞性睡眠時無呼吸症候群の残遺眠気へのアプローチ 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
15. 對木 悟，志賀寿三，岡島 義，井上雄一：避難所における Tongue Stabilizing Device を用いたいびき対策 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
16. 井上雄一：高齢者不眠の予防と対策 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
17. 井上雄一：Restless legs syndrome の治療ストラテジー 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
18. 伊藤永喜，對木 悟，滝瀬雄二，前田恵子，井上雄一：肥満を呈する閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における重症度と顎顔面形態の関連 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
19. 福田竜弥，對木 悟，前田恵子，磯野史朗，滝瀬雄二，小林美奈，鍵村達夫，井上雄一：歯科矯正治療における抜歯は閉塞性睡眠時無呼吸症候群を将来的に重症化させるか 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
20. 林田健一，小林美奈，難波一義，植木洋一郎，樋上 茂，井上雄一：閉塞性睡眠時無呼吸症候群における呼吸関連指標の自然経過に関する検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
21. 野村哲志，井上雄一，中島健二：パーキンソン病における睡眠時無呼吸の特徴 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
22. 志村哲祥，岡田（有竹）清夏，駒田陽子，井上雄一：睡眠薬多剤併用の特徴と背景要因の検討 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
23. 浅岡章一，岡田（有竹）清夏，駒田陽子，井上雄一：二交替制勤務に従事する看護師における夜勤中の仮眠取得が睡眠問題および QOL・抑うつ傾向に与える影響 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
24. 中村真樹，望月芳子，浅岡章一，西田慎吾，伊藤永喜，高江洲義和，植木洋一郎，林田健一，井上雄一：重度閉塞性睡眠時無呼吸症候群の注意・意欲障害 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
25. 臼井靖博，高田佳史，西畑庸介，加藤浩太，井上雄一，山科 章：閉塞性睡眠時無呼吸を合併する心不全患者における混合性無呼吸の解釈 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
26. 小林美奈，難波一義，西田慎吾，伊藤永喜，中村真樹，對木 悟，井上雄一：日本人男性における睡眠時無呼吸患者の予測に有効な身体的所見は何か 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会，横浜 2012. 06. 28-30
27. 普天間国博，浅岡章一，駒田陽子，井上雄



- 二: 交代制勤務に従事する看護師の睡眠薬使用状況と服用の影響 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
28. 中島 俊, 岡島 義, 井上雄一: 高橋清久薬剤性パラソムニアおよび睡眠相後退を伴う気分障害に対して認知行動療法が奏功した1例 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
29. 高江洲義和, 駒田陽子, 浅岡章一, 井上雄一: 不眠症における睡眠薬治療の長期化に関連する要因の検討(2) 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
30. 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: 神経変性疾患について 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
31. 弓野 大, 山城義広, 田中春仁, 小川晃弘, 吉嶺裕之, 津田 徹, 安藤真一, 井上雄一: 睡眠呼吸障害と心血管系疾患を検討する多施設前向き研究(SCCS) 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
32. 尾崎章子, 浅岡章一, 井上雄一: 交替勤務に従事する看護師の睡眠と職務満足感との関連 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.06.28-30
33. Inoue Y: Sleep research networks 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04
34. Fukuda T, Tsuiki S, Kobayashi M, Maeda K, Sasai T, Kagimura T, Inoue Y: Treatment success is affected by responder criteria in oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04
35. Inoue Y, Komada Y, Furudate N: Clinical characteristics of restless legs syndrome in children 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04
36. Sasai T, Komada Y, Inoue Y: Association between mild cognitive impairment and electroencephalographic slowing in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04
37. Komada Y, Asaoka S, Sasai T, Inoue Y: The prevalence and associated factors with sleep-related eating disorder: results of internet survey for Japanese young adults 21st Congress of the European Sleep Research Society, Paris 2012.09.04
38. 浅岡章一, 駒田陽子, 井上雄一: 就職に伴う睡眠習慣の変化が精神的健康に与える影響 日本心理学会第76回大会, 東京 2012.09.11
39. Inoue Y: Narcolepsy treatment; an update Asian narcolepsy forum 2012, Hong Kong 2012.10.19
40. 井上雄一: 呼吸睡眠系 第65回日本自律神経学会総会, 東京 2012.10.25
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 睡眠薬の適正使用に関するエビデンス抽出と 今後の検討課題に関する研究

研究1：睡眠薬の離脱症状に関する研究

研究2：睡眠薬とアルコールの併用に関する研究

分担研究者 石郷岡純<sup>1</sup>

研究協力者 稲田健<sup>1</sup>

1. 東京女子医科大学 医学部 精神医学

### 研究要旨

研究1:睡眠薬とアルコールの併用に関し、患者から問い合わせの多い「睡眠薬は、晩酌後何時間くらい明けてから服用したらよいでしょうか?」という疑問に答える形で、文献的検討を行った。検討の結果、アルコールと睡眠薬の併用は、原則禁忌である。その理由は副作用を多く生じる可能性があるためである。アルコールを代謝したのちに睡眠薬を服用することは可能であるが、アルコールの代謝には一般に考えられているよりも長い時間を要するという事に注意すべきである。との結論に至った。

研究2:睡眠薬の離脱症状に関し、患者から問い合わせの多い「睡眠薬を中止したときに禁断症状がでないか心配です。」という疑問に答える形で、文献的検討を行った。検討の結果、睡眠薬の離脱症状は、極軽度の relative rebound も含めると、多くの症例において生じている。その症状は、自律神経症状や不安などの非特異的なものが中心で、睡眠薬を必要とする患者が治療前から有する症状であるため、鑑別が困難になることも少なくない。長期間、高用量、多剤併用が離脱症状発現の危険因子とされている。これらを踏まえ、睡眠薬の中止時には離脱症状を軽減することが中止を成功に導くことにつながる。との結論に至った。

### A. 研究目的（研究1）

睡眠薬の離脱症状に関し、患者から問い合わせの多い「睡眠薬を中止したときに禁断症状が出ないか心配です。」という疑問に答える形で、文献的検討を行う。

### B. 研究対象と方法（研究1）

睡眠薬とアルコールの相互作用について文献検索を行った。データベースはMEDLINEを使用し、検索語としては、benzodiazepine, withdrawal

symptom とした。

### C. 結果（研究1）

睡眠薬の離脱については、離脱症状の定義を確認した。睡眠薬と離脱症状に関する研究結果について文献的検討を行い、以下のようにまとめた。

離脱症状(withdrawal symptoms)とは、精神作用物質が長期間にわたり体内に存在した結果とし

て生体が適応した状態になり、精神作用物質の効果減弱や、消失によって身体の恒常性が喪失するために出現する神経・精神・身体症状をいう。過去には禁断症状という用語が使用されていたが、完全な禁断(断薬)がなされなくとも摂取量が減少すれば生じるので、離脱症状という用語が正確である。

離脱症状は、治療開始前よりも症状数が多くなる狭義の離脱症状と、治療開始前よりは少ない症状数で生じる反跳症状、治療前よりも軽い程度で少ない症状数で生じる relative rebound などに細分される。<sup>1)</sup>

DSM-IV 診断基準<sup>2)</sup>の鎮静薬、睡眠薬または抗不安薬離脱(292.0)の診断基準では、B 項目として離脱症候を挙げており、次の 8 項目をあげている。すなわち、1)自律神経系過活動、2)手指振戦の増加、3)不眠、4)嘔気または嘔吐、5)一過性の幻視、体幹幻覚、または聴覚性の幻覚、または錯覚、6)精神運動興奮、7)不安、8)けいれん大発作である。ここに掲載されている症状は、非特異的なものがほとんどであり、睡眠薬や抗不安薬を必要とする患者が治療前から有する症状である。このため、離脱症状と原病の増悪を弁別することは時に困難である。

睡眠薬の離脱症状は the Benzodiazepine Dependence Self-Report questionnaire (Bendep-SRQ)<sup>3)</sup>などの自記式評価尺度で評価されることが多いが、2 週間程度の短期間の臨床試験においては、離脱症状は検出されない<sup>4)</sup>。例えば zolpidem で 4 週間治療されたのちに断薬し 1 週間の経過観察期間には DSM 離脱症状の B 項目の 2 つ以上を呈したものはなかった。

一方で、長期間にわたり内服継続した後では、ごく軽度の不眠の増悪(relative rebound)を含めればほぼ必ず生じるが、通常は短期間ののちに消失する。ただし、離脱状態の診断基準となる 2 つ以上の離脱症状の出現は、20%程度にとどまる。たとえば、Lemoine らの報告<sup>5)</sup>によれば平均 7.4 か月の zolpidem 内服者を 3 週間で中止したところ、3 つ以上の離脱兆候を認めた者は 24~38%であ

った。同様の試験で zopiclone では 20~38%に離脱兆候を認めている<sup>5)</sup>。不眠症という慢性疾患を考慮した場合、薬物療法を中止して反跳性不眠が一時的なもので収束しない場合には、不眠の再燃とみるべきであろう。

離脱症状の発現は依存形成とほぼ同様と考えられるが、危険因子としては、高用量の使用、長期間の使用、低学歴、アルコールや他の薬剤への依存症を併存していることが指摘されている。<sup>6)</sup>(レベル 2b)

抗不安薬ではあるが睡眠薬と同様の作用機序を持つ benzodiazepine 系抗不安薬の dizepam においては 8 カ月未満の使用では 5%に脱症状を認めたのみであったが、8 カ月以上の使用では 43%に離脱症状を認めた<sup>7)</sup>。

代謝消失半減期の短い短時間作用型の薬剤は、長時間作用型に比べて、反跳性不眠や離脱症状を発現しやすいと考えられている<sup>8,9)10)</sup>。(レベル 1a-4)不眠症患者を対象とした臨床試験では、ももとの不眠症の再燃と反跳性不眠を区別することは難しくなる。そこで、健常者を対象とした睡眠実験室研究での評価が重要となるが、これらをまとめたメタ解析では、brotizolam, midazolam, zolpidem, zopiclone, triazolam のいずれでも反跳性不眠を認めている。<sup>10)</sup>(レベル 1a)

薬剤による特徴として、離脱症状は非 BZ 系の睡眠薬(zolpidem, zopiclone)では高力価の BZ よりも離脱症状の発現は少なく、あっても軽度である。

睡眠薬の中止は、離脱症状を回避あるいは軽減することが中止を成功に導くことにつながる。睡眠薬の中止には、BZ 中止のための方法について 29 本の研究を解析したメタ解析論文がある<sup>11)</sup>。医師や心理士による集団精神療法や認知行動療法を用いた系統的な介入はもちろん効果的である。一方で単純な助言、レターの提示などといった最小限の介入であっても、中止時には効果的であることが示されている。三環系抗うつ薬である imipramine を併用することは、睡眠薬を中止するために効果的であることが示されているが、

imipramine の副作用リスクを考慮する必要がある。  
(レベル 1a)

#### D. 考察 (研究 1)

睡眠薬の離脱症状については、その定義が困難であるために、不明な点が多い。離脱症状を軽減することが睡眠薬の中止につながると考えられた。

#### E. 結語 (研究 1)

睡眠薬の離脱症状は、極軽度の relative rebound も含めると、多くの症例において生じている。その症状は、自律神経症状や不安などの非特異的なものが中心で、睡眠薬を必要とする患者が治療前から有する症状であるため、鑑別が困難になることも少なくない。長期間、高用量、多剤併用が離脱症状発現の危険因子とされている。これらを踏まえ、睡眠薬の中止時には離脱症状を軽減することが中止を成功に導くことにつながる。

#### 文献 (研究 1)

1. 石郷岡純: ベンゾジアセピン系睡眠薬の副作用と処方上の留意点 臨床精神医学講座 (松下正明編) 13 睡眠障害, p148-158, 1999
2. 高橋三郎、大野裕、染谷俊幸: DSM-IV - TR 精神疾患の診断・統計マニュアル (新訂版) 東京、医学書院, 2004
3. Oude Voshaar RC, Mol AJ, Gorgels WJ et al: Cross-validation, predictive validity, and time course of the Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire in a benzodiazepine discontinuation trial. *Compr Psychiatry* 44:247-255, 2003
4. Dundar Y, Boland A, Strobl J et al: Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 8:iii x, 1-125, 2004
5. Lemoine P, Allain H, Janus C et al: Gradual withdrawal of zopiclone (7.5 mg) and zolpidem (10 mg) in insomniacs treated for at least 3 months. *Eur Psychiatry* 10 Suppl 3:161s 165s, 1995 (レベル 1b)
6. Kan CC, Hilberink SR, Breteler MH: Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Compr Psychiatry* 45:88-94, 2004 (レベル 2b)
7. Rickels K, Case WG, Downing RW et al: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 250:767-771, 1983 (レベル 1b)
8. Lader M, Lawson C: Sleep studies and rebound insomnia: methodological problems, laboratory findings, and clinical implications. *Clin Neuropharmacol* 10:291-312, 1987 (レベル 4)
9. Gillin JC, Spinweber CL, Johnson LC: Rebound insomnia: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 9:161-172, 1989 (レベル 3a)
10. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A: Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol* 14:287-303, 1999 (レベル 1a)
11. Voshaar RC, Couvee JE, van Balkom AJ et al: Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 189:213-220, 2006 (レベル 1a)