

\*\*\*\*\*

#### A. 研究目的（研究2）

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、文献的検討を行う。

#### B. 研究対象と方法（研究2）

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, alcohol, interaction, accidentとした。

#### C. 結果（研究2）

Benzodiazepine と alcohol の相互作用に関する文献は、主にアルコール離脱せん妄の予防と治療に関するものがほとんどであった。このため、accident を検索語として、併用における危険性についての文献を検索した。

この結果いくつかの、交通事故に関する危険度を示した研究があり、これらをもとに、睡眠薬とアルコールの併用の危険について、以下のようにまとめた。

アルコールと睡眠薬の併用は原則禁忌である。すべての睡眠薬の添付文書において、併用注意の項目において、「できるだけ飲酒は避けさせること」との記載がある。

睡眠薬とアルコールが併用注意とされる理由は、併用により、両者の作用と副作用が増強されるためである。睡眠薬はベンゾジアゼピン (benzodiazepine:BZ)受容体に作用するが、BZ 受容体とアルコール受容体は、ともに GABA-BZ-受容体複合体に存在している。BZ 受容体作動薬とアルコールはともにこの受容体に作用し、クロールイオンの細胞内流入を増加させる<sup>12)</sup>。同じ部位に作用することから同様の作用を生じやすく、BZの副作用として知られる、①ふらつき、②健忘、③奇異反応、④脱抑制などの副作用は、アルコールとの併用により強く生じる。

一般社会生活上、重大事故につながる可能性のあるものとしては、自動車の運転があり、睡眠薬を含む向精神薬の運転への影響が検討されている<sup>3,4)5)</sup>(レベル 3b)。

1980年~1997年の研究をまとめた研究では、BZは自動車運転事故のリスクを約2倍に引き上げることが示されている<sup>6)</sup>(レベル 4)。さらに、2010年までのデータを集積したメタ解析により、BZ服用下では交通事故発生のリスクは1.81倍に増加し、アルコールとの併用では7.7倍にリスクは増加することが示されている<sup>7)</sup>(レベル 3a)。

アルコールの飲用後、アルコールの影響が消失してから睡眠薬を服用するという使用方法も理論的には存在する。しかし、アルコールの中樞神経系への影響は、一般的に考えられるよりも長時間に及ぶことに注意する必要がある。アルコールの体内代謝は、体質や体重などで異なるが、体重約60kgの成人男性が、1時間に代謝する純アルコールは4g程度である<sup>8)</sup>。例えば500mlのビールに含まれるアルコールは約20gであり、代謝には約5時間を要する。夜更けに飲酒し、翌朝早くの出勤などで運転するような場合、酒気帯び運転の恐れがある程度である。つまり、アルコールの影響を排除したのちに睡眠薬を服薬するとすれば、グラス1杯(約180ml)のビールでも2時間程度の時間が必要である。しかも、多くの問題は、通常よりも少し多く飲みすぎた日、少し体調の悪い日、少し薬を早く服用した日、などに問題を生じる。アルコールや睡眠薬が脱抑制を生じる可能性を考慮すれば、アルコールと睡眠薬は併用しないことを原則とすべきであろう。

#### D. 考察（研究2）

アルコールと睡眠薬の併用は原則禁忌であると考えられた。

#### E. 結語（研究2）

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。(推奨レベル C2)

#### 文献 (研究 2)

1. Sancar F, Ericksen SS, Kucken AM et al: Structural determinants for high-affinity zolpidem binding to GABA-A receptors. Mol Pharmacol 71:38-46, 2007
2. Santhakumar V, Wallner M, Otis TS: Ethanol acts directly on extrasynaptic subtypes of GABA receptors to increase tonic inhibition. Alcohol 41:211-221, 2007
3. Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ et al: The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part ii: the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. Accid Anal Prev 32:623-632, 2000 (レベル 3b)
4. Movig KL, Mathijssen MP, Nagel PH et al: Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. Accid Anal Prev 36:631-636, 2004 (レベル 3b)
5. Are benzodiazepines a risk factor for  
なし

road accidents?

'Benzodiazepine/Driving'

Collaborative Group. Drug Alcohol Depend 33:19-22, 1993 (レベル 3b)

6. Thomas RE: Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association. Can Fam Physician 44:799-808, 1998 (レベル 3b)
7. Dassanayake T, Michie P, Carter G et al: Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Saf 34:125-156, 2011 (レベル 3a)
8. : Alcohol Metabolism. Alcohol Alert, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism No. 35; PH 371 January, 1997

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

特になし

##### G-2. 学会発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 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：睡眠薬の耐性に関する研究

分担研究者 大熊 誠太郎<sup>1</sup>

研究協力者 黒川 和宏<sup>1</sup>、水野 晃治<sup>1</sup>

1 川崎医科大学薬理学教室

#### 研究要旨

研究1:ベンゾジアゼピンの耐性発現には GABAA 受容体の機能変化、とくに受容体の細胞内陥入に伴う desensitization が関与していると推測される。ベンゾジアゼピンの不眠に対する耐性は作用時間の短い薬物程早期に出現するが、“Z-薬物”であるゾルピデム、ザレプロン<sup>1</sup>、およびエスゾピクロンの不眠に対する耐性は生じにくいとされている。また、最近開発されたメラトニン受容体作動薬であるラメルテオンも耐性発現の少ない催眠薬である。

#### A. 研究目的 (研究1)

薬物の長期投与に伴い、その薬物の薬理作用が漸次減少する事象は耐性としてよく知られており、現用の睡眠薬使用の主流をなすベンゾジアゼピンの場合にも耐性が生じることが知られている。一方、近年ベンゾジアゼピンに見られる有害作用を減弱し、より選択的な催眠作用を臨床応用する目的で、いわゆる Z-薬物といわれているゾルピデム (マイスリー<sup>RT</sup>)、ザレプロン (本邦では未承認)、およびエスゾピクロン (ルネスタ<sup>RT</sup>)、あるいは睡眠調節に重要な役割を果たすメラトニン受容体を活性化するアゴニストであるラメルテオン (ロゼレム<sup>RT</sup>) などが臨床応用されるに至っているが、耐性発現に対する評価は必ずしも十二分に認識されていない。従って、本研究ではベンゾジアゼピンを含む上述の薬物の臨床使用に際しての耐性発現について文献的検索とその評価を行った。

#### B. 研究対象と方法 (研究1)

本研究における文献検索では MEDLINE により主に 1990 年以降の文献を渉猟した。

検索に用いたキーワードは催眠薬 hypnotics、ベンゾジアゼピン、ゾルピデム、ザレプロン、エスゾピクロンおよびラメルテオンのそれぞれに対し、desensitization ないしは tolerance を掛け合わせて検索を行った。Desensitization と各薬物との組み合わせで得られた文献数はそれぞれ 6、25、1、33、78、0 であり、tolerance ではそれぞれ 162、268、33、22、8 であった。また、併せて上記のキーワード(催眠薬、ベンゾジアゼピン、ゾルピデム、ザレプロン、エスゾピクロンおよびラメルテオン)と review との組み合わせによる検索も行い、抽出された文献数はそれぞれ 4448、194、78、35、3565 であった。前者の文献ではエビデンスレベルが 2c 以上と判断される文献を使用した。

#### C. 結果および D. 考察 (研究1)

睡眠薬の耐性に関し、現在臨床的に頻用され

ているベンゾジアゼピンおよび“Z-薬物”を中心に述べる。

臨床的に、ベンゾジアゼピンに対する耐性は、作用時間の短い薬物程早期に出現されると言われており、特にトリアゾラムでは他のベンゾジアゼピンに比して著明である<sup>5)</sup>。ベンゾジアゼピンの薬効のうち、鎮静・催眠作用、協調運動抑制作用などに対する耐性は投与期間に依存して生じるが、抗不安作用や記憶障害(健忘)に対する耐性は生じないとされている<sup>6-10)</sup>。

ベンゾジアゼピンはGABAA受容体/ベンゾジアゼピン受容体複合体(以下GABAA受容体)の $\alpha$ および $\gamma$ サブユニットの境界領域に存在するベンゾジアゼピン結合部位(ベンゾジアゼピン受容体)に結合して作動するアゴニストである<sup>1)</sup>。In vivo実験では、フルニトラゼパムを初代培養神経細胞に曝露することにより細胞内に陥入するGABAA受容体が増加する<sup>2)</sup>、あるいはGABA結合部位とベンゾジアゼピン結合部位との相互作用が減弱すること<sup>3, 4)</sup>が報告されており、特に後者の機序は比較的長時間ベンゾジアゼピンに曝露した場合に生じる現象であり、これらに実験成績がベンゾジアゼピン投与に伴う耐性の神経化学的機序の一部を説明しているものと考えられる。

近年使用頻度が増加している“Z-薬物”であるゾルピデム(マイスリー<sup>RT</sup>)<sup>11-13)</sup>、ザレプロン(本邦では未承認)<sup>14, 15)</sup>、およびエスゾピクロン(ルネスタ<sup>RT</sup>)<sup>16)</sup>における耐性に関する臨床研究では、いずれの薬物においてもその発現が認められないとする報告がほとんどである。最近ベンゾジアゼピンおよび“Z-薬物”以外の催眠薬として、メラトニンが睡眠に重要な役割を果たしていることが認められ、その受容体であるメラトニン受容体の活性化による睡眠パターンはベンゾジアゼピンなどによる睡眠に比して自然睡眠により近いと考えられ、その作動薬であるラメルテオン(ロゼレム<sup>RT</sup>)が本邦でも使用されつつある。本薬物も睡眠に対する耐性の発現が比較的少なく、耐

性発現が生じた場合に使用可能な薬物であるといえる<sup>17, 18)</sup>。

なお、患者に対する睡眠薬の対せに対する会等は以下の通りに行うのが妥当と考えられる。

「現在多く用いられている睡眠薬には、睡眠薬としての効果が減弱する薬と減弱するのが比較的弱い薬とがあります。また、効果が弱くなる薬の中でも、薬を飲み始めてから早い時期に効果が減ってくるものと、長い期間飲んだ場合に減ってくる薬とがあります。医師が患者さんの不眠の状態を考慮して、最も適切と考えられる睡眠薬を選択し処方しており、また効果が減ってきた場合には効果が減りにくい薬に変更するなどして、睡眠が十分とれるようにしていますので、効果が減ったからといって、自分の判断で睡眠薬を飲む量を増やすなどの変更を行うことは、睡眠薬の他の副作用(体がだるくなる、体が思うように動かない、頭痛がおこる、めまいがする、など)が出現する能性があり危険です。従って、睡眠薬の効果が弱くなってきたと感じたら必ず医師に相談して下さい。」

## E. 結語(研究1)

ベンゾジアゼピンの耐性発現にはGABAA受容体の機能変化、とくに受容体の細胞内陥入に伴うdesensitizationが関与していると推測される。ベンゾジアゼピンの不眠に対する耐性は作用時間の短い薬物程早期に出現するが、“Z-薬物”であるゾルピデム、ザレプロン、およびエスゾピクロンの不眠に対する耐性は生じにくいとされている。また、最近開発されたメラトニン受容体作動薬であるラメルテオンも耐性発現の少ない催眠薬である。

## 文献(研究1)

1. Rudolph U and Knoflach F: Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA receptor subtypes. Nature Rev. Drug

- Discovery 2011; 10; 685-697.
2. Tehrani MH and Barnes EM Jr: Agonist-dependent internalization of gamma-aminobutyric acid A/benzodiazepine receptors in chick cortical neurons. *J Neurochem.* 1991; 57(4); 1307-1312.
  3. Rocca DJ et al: Chronic agonist exposure induces down-regulation and allosteric uncoupling of the g-aminobutyric acid/benzodiazepine receptor complex. *Mol Pharmacol.* 1990; 37(1); 37-43.
  4. Rocca DJ et al: g-Aminobutyric acidA receptor regulation in culture: altered allosteric interactions following prolonged exposure to benzodiazepine, barbiturates and methylxanthine. *Mol Pharmacol.* 1990; 37(5); 710-719.
  5. Kirkwood CK: Management of insomnia. *J Am Pharm Assoc.* 1999; 39(5); 686-696.
  6. Rickels K et al: Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and busipirone. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(5); 444-450.
  7. Shader RI and Greenblatt DJ: Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med.* 1993; 328(19), 1398-1345.
  8. Cowley DS et al: Benzodiazepine sensitivity in panic disorder: effect of chronic alprazolam treatment. *Neuropsychopharmacology.* 1995; 12(2); 147-157.
  9. Griffiths RR and Weerts EM: Benzodiazepine self-administration in human and laboratory animals - implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology (Berl).* 1997; 134; 1-37.
  10. Stoop WW and Rush CR: Differential effects in humans after repeated administrations of zolpidem and triazolam. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2003; 29; 281-299.
  11. Perlis ML et al: Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65; 1128-1137.
  12. Lahmeyer H et al: Subjective efficacy of zolpidem in outpatients with chronic insomnia: A double-blind comparison with placebo. *Clin Drug Invest.* 1997(3); 13; 134-144.
  13. Sharf M et al: Safety of long-term zolpidem treatment in patients with insomnia. *Curr Ther Res.* 1994; 55(9); 1100-1111.
  14. Walsh JK et al: A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med.* 2000; 1(1); 41-49.
  15. Fry L et al: Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15(3); 142-152.
  16. Krystal A et al: Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep.* 2003; 26; 793-799.
  17. Dubokovich M: Melatonin receptors:

Role on sleep and circadian rhythm regulation. Sleep Medicine. 2007; 8; S34-S42.

18. Miyamoto M: Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist: A novel therapeutic drug for sleep disorders. CNS Neurosci Ther. 2009; 15; 32-51

## F. 健康危険情報 特になし

## G. 研究発表

### G-1. 論文発表

1. Mizuno K, Kurokawa K, Ohkuma S. Activation of GABAA receptors suppresses ethanol-induced upregulation of type 1 IP3 receptors. Synapse 2013; 67: 51-55.
2. Shibasaki M, Kurokawa K, Mizuno K, Suzuki T, Ohkuma S. Actin dynamics in development of behavioral sensitization after withdrawal from long-term ethanol administration to mice. Alcohol Clin Exp Res 2012; 36:1385-1396.
3. Mizuno K, Kurokawa K, Ohkuma S. Dopamine D1 receptors regulate type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor expression via both AP-1- and NFATc4-mediated transcriptional processes. J Neurochem 2012; 122: 702-713.
4. Kurokawa K, Mizuno K, Ohkuma S. Increase of ryanodine receptors by dopamine D1 receptors is negatively regulated by g-aminobutyric acid type B receptors in primary cultures of mouse cerebral cortical neurons. J Neurosci Res 2012; 90: 1626-1638
5. Kurokawa K, Mizuno K, Ohkuma S. Possible

involvement of type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptors up-regulated by dopamine D1 and D2 receptors in mouse nucleus accumbens neurons in the development of methamphetamine-induced place preference. Neuroscience 2012; 227: 22-29.

6. Shibasaki M, Kurokawa K, Mizuno K, Ohkuma S. Effect of aripiprazole on anxiety associated with ethanol physical dependence and on ethanol-induced place preference. J Pharmacol Sci 2012; 118: 215-224.
7. Kurokawa K, Mizuno K, Shibasaki M, Ohkuma S. Regulation of type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor by dopamine receptors in cocaine-induced place conditioning. Synapse 2012; 66:180-186.

### G-2. 学会発表

1. 黒川和宏、水野晃治、大熊誠太郎: アルコール身体依存形成における ryanodine receptors の関与。第18回創薬・薬理フォーラム岡山、岡山、2012
2. 水野晃治、黒川和宏、大熊誠太郎: Ethanol 誘発性 type 1 IP<sub>3</sub> 受容体発現増加に対する GABA<sub>A</sub> 受容体の役割。第122回日本薬理学会近畿部会、大阪、2012
3. 水野晃治、黒川和宏、大熊誠太郎: Ethanol による 1 型 IP<sub>3</sub> 受容体 (IP<sub>3</sub>Rs-1) の発現調節機構。第42回日本精神薬理学会宇都宮、栃木、2012
4. 水野晃治: 薬物依存における 1 型 IP<sub>3</sub> 受容体 (IP<sub>3</sub>R-1) の発現と病態生理学的役割。平成24年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、札幌、2012
5. 黒川和宏、水野晃治、大熊誠太郎: アルコール依存形成における細胞内 Ca<sup>2+</sup>動態

- 変化の役割-Ryanodine receptors を中心に。平成 24 年度アルコール薬物依存関連学会合同学術総会、札幌、2012
6. 水野晃治、黒川和宏、大熊誠太郎 : Dopamine D2-like receptor による Type 1 IP<sub>3</sub> receptor (IP<sub>3</sub>R-1) 発現調節機構、平成 24 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、札幌、2012
  7. 水野晃治、黒川和宏、大熊誠太郎 : アルコールによる細胞内カルシウムチャンネル発現調節機序の解明。「アルコールと健康」研究会 第 21 回研究報告会、東京、2012
  8. 水野晃治、黒川和宏、大熊誠太郎 : Ethanol による dopamine を介した Type 1 IP<sub>3</sub> receptors (IP<sub>3</sub> Rs-1) の発現調節機構。第 17 回 創薬・薬理フォーラム岡山、岡山市、2012
  9. 水野晃治、黒川和宏、大熊誠太郎 : Dopamine D2-like receptor を介した Type 1 IP<sub>3</sub> receptors (IP<sub>3</sub>Rs-1) 発現調節機構。第 121 回 日本薬理学会近畿部会、徳島、2012
  10. Mizuno Koji, Kurokawa Kazuhiro, Ohkuma Seitaro Intracellular calcium channels in alcohol dependence. ISBRA 2012, Satellite Symposium in Kyoto recent progress in Biomedical Research on Alcoholism, Kyoto, Japan
  11. Kurokawa Kazuhiro, Mizuno Koji, Ohkuma Seitaro Dopamine D1 receptor signaling system regulates ryanodine receptor expression in ethanol physical dependence. 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Sapporo, Japan
  12. Mizuno Koji, Kurokawa Kazuhiro, Ohkuma Seitaro Mechanisms of an increase of type 1 IP<sub>3</sub> receptor via dopamine D2-like receptors. 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Sapporo, Japan
- 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：痒みによる不眠に対する抗ヒスタミン薬の有効性に関する研究

研究2：痒みによる不眠に対する睡眠薬の有効性に関する研究

分担研究者 大塚 邦明<sup>1</sup>

研究協力者 鈴木 真由美<sup>2</sup>

1 東京女子医科大学東医療センター 内科

2 東京女子医科大学附属青山病院 睡眠総合診療センター

### 研究要旨

研究1：アトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹では、痒みのために不眠となる患者は多い。抗ヒスタミン薬（抗ヒ薬）は、痒みの軽減と夜間の搔破を防ぐ目的で広く用いられ、睡眠薬の代用効果を期待して、鎮静性抗ヒ薬が処方されていることも知られている。今回、痒みによる不眠に、鎮静性抗ヒ薬が有効であるかを明らかにするため、PubMed、医学中央雑誌のWeb版より文献検索を行い、アトピー性皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹患者が、抗ヒ薬により不眠の改善が検討されている二重盲検化ランダム化比較試験（RCT）研究を検討した。対象研究報告は極めて少なく、慢性蕁麻疹症例に、日本で流通していないデスロラタジン（非鎮静性第2世代抗ヒ薬）を投与し、痒みおよび睡眠状態が改善した1報告であった。抗ヒ薬の鎮静作用より、痒みが改善すれば不眠は改善すると推測し、日本で流通している抗ヒ薬の症状改善効果について文献で調べた。痒みの症状改善効果は、大規模RCTで第1世代抗ヒ薬の多くで認められなかった。一方、第2世代抗ヒ薬では塩酸フェキソフェナジン、塩酸オロパタジン、ロラタジン、ケトチフェン、塩酸エピナスチン、セチリジン、セチリジン、レボセチリジンに効果が認められている。また、第1世代抗ヒ薬は翌日の眠気、パフォーマンスの低下などが認められたが、第2世代抗ヒ薬は少なかったと報告されている。脳内H1受容体占拠率はその薬剤のヒト脳内移行性を示し、鎮静作用の強さに比例し、その程度は薬剤間で大きく異なる。痒みによる不眠には、第2世代非鎮静性または軽度鎮静性抗ヒ薬を選択することが望ましく、鎮静作用の強い第1世代抗ヒ薬は有効とは言えない。

研究2：アトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹では、痒みのために不眠を呈することが知られている。臨床現場では皮膚症状、痒みの治療と併せて睡眠薬も処方されていることが多い。今回、痒みによる不眠に睡眠薬が有効であるか、PubMed、医学中央雑誌のWeb版より文献検索を行い、アトピー性皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹患者が、睡眠薬により不眠の改善が検討されているRCT研究を検討した。ベンゾジアゼピン、抗うつ薬など



の睡眠薬が有効であるかを検討した報告はきわめて少なく、RCT 研究は 2 報告であった。アトピー性皮膚炎症例にニトラゼパムを投与し、ビデオカメラにより睡眠中の状態を観察した報告と、アトピー性皮膚炎症例に三環系抗うつ薬のトリメプラジン、トリミプラミンを異なる夜に頓服させ、睡眠中の EEG、EOG、EMG、前腕の筋電図を検査した報告である。前者で搔破回数の減少、総睡眠時間の延長を認め、後者で搔破回数と時間、浅睡眠時間、浅睡眠からの覚醒時間の減少を認めた。いずれの報告も症例数も少なく、ベンゾジアゼピンや三環系抗うつ薬が有効か、現段階では十分なエビデンスを見いだせない。一方アトピー性皮膚炎では入眠潜時の延長、中途覚醒の増加、睡眠効率の悪化、総睡眠時間の短縮が報告されている。皮膚症状、痒みを軽減する治療を十分に行なった上に睡眠障害が残存する場合、睡眠状態を考慮して睡眠薬を頓用することは許容できると考える。翌日の眠気などに配慮が必要である。

## 研究 1. 痒みによる不眠に対する抗ヒスタミン薬の有効性に関する研究

### A. 研究目的 (研究 1)

アトピー性皮膚炎や、慢性蕁麻疹などによる痒みのために不眠となる患者は多い。現在抗ヒスタミン薬(抗ヒ薬)は、痒みの軽減と夜間の搔破を防ぐ目的で広く用いられている。抗ヒ薬はジフェンヒドラミンやクロルフェニラミンなどに代表される第1世代抗ヒ薬と、それと比較して鎮静作用や抗コリン作用の弱い第2世代抗ヒ薬に大別される。第2世代抗ヒ薬はヒスタミン以外のメディエーターにも作用することより、我が国では抗アレルギー薬とも呼ばれている。また、脳への移行性による鎮静作用の違いにより、鎮静性、軽度鎮静性、非鎮静性抗ヒ薬にも分類される<sup>1)</sup>。我が国の実際の臨床現場では、効果が強い薬は眠気が強いと考えられる風潮があり、また、睡眠薬の代用効果を期待して、鎮静性抗ヒ薬が処方されていることも知られている。

しかし、痒みによる不眠に、眠気の強い抗ヒスタミン薬が有効であるか不明である。そこで、今回文献検索によりエビデンスを集積し、痒みによる不眠に対する抗ヒスタミン薬の有効性について、検討することを目的として本研究を行

なった。

### B. 研究対象と方法 (研究 1)

1. 研究の疑問を下記のように定式化した。

Patients: アトピー性皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹患者

Intervention: 抗ヒスタミン薬

Control: プラセボ

Outcome: 不眠の改善

検索した文献研究デザインは、治療者・患者・評価者が盲検化されているRCTのメタアナリシス、治療者・患者・評価者が盲検化されているRCTで、クロスオーバーデザインRCTも含める。

対象患者は、年齢、国籍、男女問わず。

アウトカムは、不眠の改善について、PSG、アクチグラフィー、ビデオカメラなどによる客観的指標を利用する。主観的指標として、PSQI、アテネ不眠尺度、Quality of life(QOL)を評価する尺度の中の睡眠に関する項目などを利用する。

2. 下記のように文献検索を行った。

海外の文献は、PubMedに、Atopic dermatitis OR pleuritis AND antihistaminesを検索語として投入し、フィルターで、humans, English,

Clinical trial に設定し、102 個の研究を得た。

本邦の文献は、医学中央雑誌の Web 版に、アトピー性皮膚炎、抗ヒスタミン薬を検索語とし、フィルターで、原著論文、治療に関する副目標、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究に設定し、82 個の研究を得た。同様に、そう痒症、蕁麻疹、抗ヒスタミン薬を検索語とし、フィルターで、原著論文、治療に関する副目標、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究に設定し、29 個の研究を得た。

上記 2012 年 10 月 31 日までの文献検索結果から、タイトル、アブストラクトを閲覧して適格基準に該当する可能性のある研究を抽出、また検索で得られたレビュー論文からも該当する可能性のある研究を抽出し、51 研究を得た。これらすべてのフルテキストを入手し、睡眠に関する記載のある 4 研究より本研究に使用できる RCT 研究を探した。その結果、エビデンスレベル 1b の 1 研究を得た。

この研究で用いられた抗ヒ薬は日本では流通しておらず、我が国で一般臨床に用いることができないため、この研究結果から得られた論理を参考に、我が国で流通している抗ヒ薬について、以下の検索をさらに行った。すなわち、抗ヒ薬の鎮静作用より、痒みが抗ヒ薬により改善されたことにより不眠が改善したと推定し、上述の文献検索結果より、我が国で流通している抗ヒ薬の痒み改善効果について検討された研究を、上記検索結果よりさらに抽出し、43 研究を得た。その中で対象症例数 100 人以上の RCT 研究 15 個を採用した。

### C. 研究結果 (研究 1)

痒みの治療に抗ヒ薬を用い、その睡眠改善効果を検討した報告は極めて少なかった。アトピー性皮膚炎、慢性

蕁麻疹、そう痒症に抗ヒ薬を用い、睡眠改善効果を検討した研究は、PSG、アクチグラフィー、ビデオカメラなどによる客観的指標を用いた研究において見出すことはできなかった。PSQI、アテネ不眠尺度を用いた研究も見いだせず、フランスの報告であるが、Dermatology Life Quality Index (DLQI)、VQ-Dermato を指標に用いて、プラセボと比較し優位に睡眠状態が改善した 1 研究を見出した。

この研究は、慢性蕁麻疹症例にデスロラタジンを投与し QOL を問うアンケートの中で、睡眠状態が改善したとするランダム化比較試験 (RCT) の報告である<sup>2)</sup>。痒み、睡眠、昼間の活動度などの状態を 0 点(全くなし)~3 点(重度)に点数化し、治療後点数が下がった割合をプラセボと比較した報告で、痒み、睡眠、昼間の活動度などが改善した。これ以上睡眠の詳細は検討されていない。デスロラタジンはロラタジン(クラリチン<sup>R</sup>)の活性代謝産物で、非鎮静性第 2 世代抗ヒ薬に分類される。本研究より、抗ヒ薬の鎮静作用より、痒みを改善したことにより不眠が改善したと推測した。

デスロラタジンは、日本では流通していない。そこで、日本で一般臨床に用いられている抗ヒ薬で、痒みの改善効果がエビデンスで認められている研究を検索結果より検討した。抗ヒ薬によるアトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹、そう痒症などの症状改善効果は、第 1 世代抗ヒ薬の多くにおいて、大規模 RCT によって認められなかった<sup>3,4)</sup>。一方、第 2 世代抗ヒ薬ではアトピー性皮膚炎に塩酸フェキソフェナジン(アレグラ<sup>R</sup>)<sup>5)</sup>、塩酸オロパタジン(アレロック<sup>R</sup>)<sup>6,7)</sup>、ロラタジン(クラリチン<sup>R</sup>)<sup>8)</sup>、ケトチフェン(ザジデン<sup>R</sup>)<sup>9)</sup>、塩酸エピナスチン(アレジオン<sup>R</sup>)<sup>10)</sup>、セチリジン(ジルテック<sup>R</sup>)<sup>11)</sup>が RCT によって症状改善効果が評価されて

いる。また、慢性蕁麻疹、そう痒症にセチリジン（ジルテック<sup>®</sup>）、レボセチリジン（ザイザル<sup>®</sup>）、フェキソフェナジン（アレグラ<sup>®</sup>）、ロラタジン（クラリチン<sup>®</sup>）<sup>12,13</sup>、オロパタジン（アレロック<sup>®</sup>）<sup>14</sup>、ベポタシン（タリオン<sup>®</sup>）<sup>15</sup>がRCTによって症状改善効果が評価されていた。

#### D 考察（研究1）

第1世代抗ヒ薬の多くで痒み改善効果が認められず、第2世代抗ヒ薬の多くに痒み改善効果を認め、その中で、非鎮静性抗ヒ薬の1剤に睡眠改善効果が認められたことがROC報告されていた。さらに、第1世代抗ヒ薬は翌日の眠気、パフォーマンスの低下などが認められるが、第2世代抗ヒ薬は常用量を用いれば、それら副作用も少なく、QOLが保たれ、より安全であると報告されている<sup>4,5,12</sup>。抗ヒ薬の鎮静作用は、脳内ヒスタミン1(H1)受容体占拠率が50%を超えると出現すると報告されている<sup>16</sup>。脳内H1受容体占拠率はその薬剤のヒト脳内移行性を示し、鎮静作用の強さに比例する。そして、その程度は薬剤間で大きく異なり<sup>16</sup>、第2世代抗ヒ薬の中でも、脳への移行性の違いにより、翌日の眠気の強さ、集中力、判断力、作業能率の低下など副作用が大きく異なる。鎮静性抗ヒ薬では、翌日、眠気を自覚しなくても認知機能と精神運動能は障害されていると報告されている<sup>20</sup>。それは、鎮静性抗ヒ薬を就前に内服しても、認知機能と精神運動能の低下という副作用はその翌朝から出現するからであり、翌日の日常生活や労働に影響を及ぼすことになる<sup>20</sup>。

局所でアレルギー症状を引き起こすヒスタミンは、脳では覚醒中枢に働きパフォーマンスを維持するために必要不可欠な役割を担っている。抗ヒ薬を選択するにあたり、脳内ヒスタミ

ンの働きを維持しながら局所のヒスタミン刺激を抑制する薬剤が望ましい<sup>17</sup>。従って、痒みによる不眠には、第2世代非鎮静性もしくは軽度鎮静性抗ヒ薬を用いることが有用であると考える。

我が国ではアレルギーを専門としない診療科で第1世代鎮静性抗ヒ薬が比較的多く処方されている<sup>16</sup>。特に欧米と比較して第1世代鎮静性抗ヒ薬が使用されることが多く、欧米人から大変奇異にみられているとの指摘もある<sup>1</sup>。日本皮膚科学会より発表された、「蕁麻疹診療ガイドライン」<sup>18</sup>でも第2世代抗ヒ薬が推奨され、「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」<sup>19</sup>でも、さらに細分類された非鎮静性抗ヒ薬が推奨されている。

#### E 結語（研究1）

痒みによる不眠に、鎮静作用の強い第1世代抗ヒ薬は有効とは言えない[C2]。第2世代抗ヒ薬の中でも鎮静作用は異なるため（表）、翌日の眠気やパフォーマンスの低下などに与える影響を考慮して、非鎮静性もしくは軽度鎮静性抗ヒ薬を用いることが有用であると考える。

表 抗ヒスタミン薬の鎮静作用による分類

フェキソフェナジン塩酸塩（アレグラ）（120mg）	非鎮静性
塩酸エピナスチン（アレジオン）（20mg）	非鎮静性
エバスチン（エバステル）（10mg）	非鎮静性
ロラタジン（クラリチン）（10mg）	非鎮静性
セチリジン塩酸塩（ジルテック）（10mg）	非鎮静性
オロパタジン塩酸塩（アレロック）（5mg）	非鎮静性
ベポタシン（タリオン）（10mg）	非鎮静性
アゼラスチン塩酸塩（アゼプチン）（1mg）	軽度鎮静性
メキタジン（ゼスラン）（3mg）	軽度鎮静性
セチリジン塩酸塩（ジルテック）（20mg）	軽度鎮静性
d-クロルフェニラミンマレイン酸（ボララミンなど）（2mg）	鎮静性
オキサトミド（セルテクト）（30mg）	鎮静性
ジフェンヒドラミン塩酸塩（レスタミンコーフなど）（30mg）	鎮静性
ヒドロキシジン塩酸塩（アタラックスなど）（30mg）	鎮静性
ケトチフェンフマル酸塩（ザジデン）（1mg）	鎮静性
d-クロルフェニラミンマレイン酸（ボララミンなど）（5mg <sup>1</sup> v.1）	鎮静性

（文献1より作成 谷内一彦ほか）

#### 【参考文献】

1. 谷内一彦, 田代学, 岡村信行. 中枢に移行しない第2世代抗ヒスタミン薬: PETによる脳内移行性に関する

- 研究。西日皮 2009. 71:3-6. [1a]
2. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Jan;22(1):87-93. [1b]
  3. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedziski Z, Wankiewicz A, Marks R, Protas-Drozd F, Mikaszewska M. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology*. 2002;205(1):40-5. [1b]
  4. Herman SM, Vender RB. Antihistamines in the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(6):467-73. [1a]
  5. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2003 ;148(6):1212-21. [1b]
  6. 川島眞, 原田昭太郎. 抗アレルギー薬を併用した標準的薬物療法がアトピー性皮膚炎患者の痒みと Quality of Life(QOL)に及ぼす影響に関する調査. *臨床皮膚科*. 2006; 60: 661-67. [1b]
  7. 川島眞, 中川秀己. オロパタジン塩酸塩の小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験. *西日本皮膚科*. 2011;73(3):278-289. [1b]
  8. 川島眞, 谷川原祐介, 鈴木五男, 原田昭太郎, 中川秀己, 古江増隆, 久木田淳, 中島光好. ロラタジンドライシロップの小児アトピー性皮膚炎に対する第 III 相二重盲検比較試験 フマル酸ケトチフェンドライシロップに対する非劣性の検討. *臨床医薬*. 2007; 23: 991-1016. [1b]
  9. Yoshida H, Niimura M, Ueda H, Imamura S, Yamamoto S, Kukita A. Clinical evaluation of ketotifen syrup on atopic dermatitis: a comparative multicenter double-blind study of ketotifen and clemastine. *Ann Allergy*. 1989;62: 507-12. [2b]
  10. 塩酸エピナスチンドライシロップ小児アトピー性皮膚炎研究会. 塩酸エピナスチンドライシロップの小児アトピー性皮膚炎に対する第 III 相臨床試験 フマル酸ケトチフェンドライシロップを対照薬とした二重盲検群間比較試験. *西日本皮膚科*. 2004;66: 60-79. [1b]
  11. 中川秀己, 川島眞. 小児アトピー性皮膚炎患者に対するセチリジン塩酸塩ドライシロップの第 III 相臨床試験 ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験. *臨床医薬*. 2010;26(2):155-67. [1b]
  12. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1139-50. [1a]
  13. Ortonne JP. Urticaria and its subtypes: The role of second-generation antihistamines. *Eur J Intern Med*. 2012; 23(1):26-30. [1a]
  14. 室田浩之, 佐野栄紀, 幸野 健, 片山

- 一朗. 慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の痒みに対する効果と QOL による評価-塩酸フェキソフェナジンと塩酸オロパタジンの比較-. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2007;1(1):63-70. [2b]
15. Lyseng-Williamson KA. Oral Bepotastine In Allergic Disorders. Drugs. 2010;70(12):1579-91. [1b]
16. Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. Pharmacol Ther .2007 ;113(1):1-15. [2a]
17. 片山一郎, 谷内一彦, Alford C, Gelfand E, Hindmarch I, 幸野健, 大久保公裕, Zuberbier T. 抗ヒスタミン薬の選択～最適な治療の視点から～COA-BOAT:Consensus Meeting on Achieving the Best Outcomes on Anti-histamine Therapy-(第一報). アレルギー免疫. 2010;17:456-68. [1a]
18. 秀道広, 森田栄伸, 古川福実, 塩原哲夫, 相馬良直, 亀好良一, 三原祥一, 猪俣直子, 堀川達弥, 矢上昌子, 大路昌孝, 幸野健. 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌. 2011;121(7):1339-1388
19. 片山一郎, 河野陽一. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009:協和企画 ; 2009. p67-72
20. 室田浩之, 北場俊, 谷守, 金田真理, 梅垣知子, 片山一郎. かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミン H1 拮抗薬による改善効果の検討. Prog. Med. 2009;29:1842~1848. [1a]

研究 2. 痒みによる不眠に対する睡眠薬の有効性に関する研究

A. 研究目的 (研究 2)

アトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹では、痒みのために、入眠障害や中途覚醒を呈することが知られている<sup>1,2)</sup>。皮膚症状が重症化するほど、搔破の持続時間や回数が増えることが報告されており<sup>1,2,3)</sup>、実際の臨床現場では皮膚症状、痒みの治療と併せて睡眠薬も処方されていることが多い。しかし痒みによる不眠に、ベンゾジアゼピンなどの睡眠薬が有効であるかを検討した報告は、きわめて少ない。そこで、今回文献検索によりエビデンスを集積し、痒みによる不眠に対する睡眠薬の有効性について検討した。

B. 研究対象と方法 (研究2)

1. 研究の疑問を下記のように定式化した。

Patients: アトピー性皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹患者  
 Intervention: 睡眠薬、ベンゾジアゼピン、抗うつ薬  
 Control: プラセボ  
 Outcome: 不眠の改善

検索した文献研究デザインは、治療者・患者・評価者が盲検化されている RCT のメタアナリシス、治療者・患者・評価者が盲検化されている RCT で、クロスオーバーデザイン RCT も含める。

患者は、年齢、国籍、男女問わず。

アウトカムは、不眠の改善について、PSG, アクチグラフィー、ビデオカメラなどによる客観的指標を利用する。主観的指標として、PSQI, アテネ不眠尺度、Quality of life(QOL)を評価する尺度の中の睡眠に関する項目などを利用する。

2. 下記のように 文献検索を行った。

海外の文献は、PubMed に、Atopic dermatitis OR pleuritis AND benzodiazepine を検索語として投入し、15 個の研究が得られた。同様に、Atopic dermatitis OR pleuritis AND hypnotics、次いで Atopic dermatitis

OR pleuritis AND antidepressants をそれぞれ検索語として投入し、24 個、次いで 17 個の研究を得た。

本邦の文献は、医学中央雑誌の Web 版に、アトピー性皮膚炎、ベンゾジアゼピンを検索語として投入し、原著論文のフィルターをかけ、5 個の研究を得た。同様に、アトピー性皮膚炎、睡眠薬、次いで、そう痒症、睡眠薬を検索語として投入し、原著論文、ヒトのフィルターをかけ、11 個次いで 6 個の研究を得た。さらに、そう痒症、抗うつ薬を検索語として投入し、原著論文、ヒトのフィルターをかけ、12 個の研究を得た。

上記 2012 年 10 月 31 日までの文献検索結果から、タイトル、アブストラクトを閲覧して適格基準に該当する可能性のある研究を抽出、また検索で得られたレビュー論文からも該当する可能性のある研究を抽出し 14 研究を得た。これらすべてのフルテキストを入手し、本研究に利用できる RCT 研究を探した。その結果、エビデンスレベル 1b の 2 研究を得た。

### C. 結果 (研究 2)

痒みによる不眠に、ベンゾジアゼピン、抗うつ薬などの睡眠薬が有効であるかを検討した報告は、きわめて少なく、RCT 研究は 2 報告であった。搔破の状態と不眠の改善について、ビデオカメラを用いた研究と、EEG、EOG、EMG、前腕の筋電図を用いた研究であった。

1 番目の研究は、アトピー性皮膚炎症例に、平常内服している抗ヒスタミン薬に加え、ニトラゼパム (ベンザリン<sup>R</sup>) を投与し、ビデオカメラにより、睡眠中の搔破の持続時間や回数を数えたランダム化比較試験 (RCT) の研究である<sup>4)</sup>。ニトラゼパムは搔破の持続時間を減らせなかったが、搔破の回数を減少させた。また、10 秒以上動かなかった場合を睡眠状態と定義したと

ころ、ニトラゼパムの内服により、総睡眠時間が延長したと報告している。この報告は症例数も少なく、睡眠状態についてこれ以上検討されておらず、痒みで眠れない場合ベンゾジアゼピンが有効か、現段階では十分なエビデンスを見いだせないと言わざるを得ない。

また実際の臨床現場では、抗ヒスタミン薬難治例のアトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹などに、三環系抗うつ薬が用いられている。2 番目の研究は、アトピー性皮膚炎症例に、4 夜入院し、第 2、3、4 夜に、二重盲検で、プラセボ、トリメプラジン、トリミプラミン投与し、睡眠中の EEG、EOG、EMG、前腕の筋電図を検査した研究である。終夜を通して、睡眠時間や睡眠潜時、中途覚醒時間に有意差はなかったが、就寝後 6 時間の睡眠状態において、トリメプラジンや、トリミプラミンを内服した日のほうが、搔破の回数や時間が短く、睡眠段階 1 (浅い睡眠) からの覚醒回数や覚醒時間も少なく、睡眠段階 1 の時間も少なかった。この結果より、トリメプラジン、トリミプラミンがアトピー性皮膚炎の痒み改善について有効であったと報告されている<sup>5)</sup>。しかし、大規模 RCT の報告はなく、三環系抗うつ薬に痒み改善効果があるか現在まだ一定の見解を得られていない<sup>6)</sup>。睡眠改善効果についての報告も少なく、現段階ではベンゾジアゼピンと同様に、十分なエビデンスを見いだせないと言わざるを得ない。

### D. 考察 (研究 2)

文献検索より、痒みによる不眠に睡眠薬が有効か十分なエビデンスを得られなかった。

アトピー性皮膚炎では入眠潜時 (寝付くまでの時間) の延長、中途覚醒の増加がみられ、それに伴い、睡眠効率 (床上時間中の睡眠時間の割合) が悪化し、総

睡眠時間が短縮することが報告されている<sup>1,2)</sup>。搔破は浅い睡眠(睡眠段階 1)に多く観察され、次いで睡眠段階 2、REM 期の順に観察される<sup>1,7,8)</sup>。また、重症になるほど搔破の回数、持続時間が増え、それに伴い中途覚醒が増える<sup>2)</sup>。しかも重症になるほど、入眠早期の搔破が増えることが報告されている<sup>9)</sup>。さらに、アトピー性皮膚炎の皮疹がおちついている状態で、終夜睡眠ポリグラフィ検査所見を検討した小児の報告で、入眠潜時、総睡眠時間、睡眠効率は対照群と有意差がなかったが、覚醒反応指数が多く、睡眠構築が分断していた報告がある<sup>10)</sup>。しかも、総覚醒反応数の 15%のみが搔破によるものであったということは、皮疹がおちついている状態では、痒みの感覚により覚醒反応が起きるが搔破までにはいたらず、睡眠の分断化のみが生じ、その結果、熟眠障害や翌日の眠気、活動に影響していると考えられる。

痒みによる不眠に睡眠薬が有効かエビデンスを得られていない現状としては、皮膚症状、痒みを軽減する治療を、非鎮静性もしくは軽度鎮静性抗ヒスタミン薬を含めて充分に行い(研究 1 参照)、それでも睡眠障害が残存する場合、上記のようなアトピー性皮膚炎の睡眠状態を考慮して、睡眠薬を頓用することは許容できると考える。症例に応じて、入眠障害が強い場合は、超短期作用型、短期作用型を、中途覚醒、熟眠障害を訴える場合、皮疹がおちついている状態では中期作用型を選択することが有効であろう。年齢、基礎疾患、さらに日中の眠気などの薬剤の副作用も考慮して、睡眠薬を選択することが重要だと考える。

#### E. 結語 (研究 2)

痒みによる不眠に睡眠薬が有効か、現時点でエビデンスがない。皮膚症状、痒みをおさえる治療を充分におこなった後も不眠が残存する場合、個々の症例に応じて睡眠薬を頓用することは許容で

きると考える[C1]。日中の眠気や転倒などの副作用に配慮が必要である。

#### 【参考文献】

1. Bender B.G. Ballard R. Canono B. Murphy J.R. Leung D.Y.M. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:415-420. [4]
2. Endo K, Sumitsuji H, Fukuzumi T, Adachi J, Aoki T. Evaluation of scratch movements by a new scratch-monitor to analyze nocturnal itching in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1997 Nov;77(6):432-5. [1b]
3. Ebata T, Iwasaki S, Kamide R, Niimura M. Use of a wrist activity monitor for the measurement of nocturnal scratching in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):305-309. [3b]
4. Ebata T, Izumi H, Aizawa H, Kamide R, Niimura M. Effects of nitrazepam on nocturnal scratching in adults with atopic dermatitis: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Br J Dermatol.* 1998;138:631-34. [1b]
5. Savin JA, Paterson WD, Adam K, Oswald I. Effects of trimeprazine and trimipramine on nocturnal scratching in patients with atopic eczema. *Arch Dermatol.* 1979 Mar;115(3):313-5. [1b]
6. Steinhoff M, Cevikbas F, Ikoma A, Berger TG. Pruritis: Management Algorithms and Experimental Therapies. *Semin Cutan Med Surg* 2011. 30:127-137. [1a]
7. Aoki T, Kushimoto H, Hishikawa Y, Savin JA. Nocturnal scratching and

- its relationship to the disturbed sleep of itchy subjects. Clin Exp Dermatol. 1991 Jul;16(4):268-72. [2b]
8. Monti JM, Vignale R, Monti D. Sleep and nighttime pruritus in children with atopic dermatitis. Sleep. 1989 Aug;12(4):309-14. [4]
9. Hon KL, Lam MC, Leung TF, Kam WY, Lee KC, Li MC, Fok TF, Ng PC. Nocturnal wrist movements are correlated with objective clinical scores and plasma chemokine levels in children with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2006 Apr;154(4):629-35. [1b]
10. Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarasiuk A. Sleep Fragmentation in Children With Atopic Dermatitis. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153(3):249-253. [1b]

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 研究1 日本睡眠学会第38回定期学術集会(2013.6 秋田)にて、発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



## 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: 疼痛に伴う不眠に対する睡眠薬の有用性に関する研究

研究2: 頻尿に伴う不眠に対する睡眠薬の有用性に関する研究

分担研究者 弘世貴久: 東邦大学医学部内科学講座糖尿病代謝内分泌学分野  
教授

### 研究要旨

研究1: 痛みに対する睡眠薬の使用はその原因疾患とそこに横たわる精神的問題点により薬剤選択、期待効果度が異なる。漫然と使用することなく一定の期間で効果を判定し、副作用に注意を払うべきである。

研究2: 頻尿が原因の不眠に対する睡眠薬の使用はその原因疾患とそこに横たわる精神的問題点により薬剤選択、期待効果度が異なる。漫然と使用することなく一定の期間で効果を判定し、副作用に注意を払うべきである。

### A. 研究目的 (研究1)

疼痛に伴う不眠に対する睡眠薬の有用性について文献検索により明らかとする。

### B. 研究対象と方法 (研究1)

主にPubMedを使用して過去の疼痛に伴う不眠に関するエビデンスを検索した。設定した検索語彙は insomnia, hypnotics, pain, sleep 等。抽出された論文数は10余りでエビデンスレベルは最高1bであった。

### C. 結果 (研究1)

痛みにより引き起こされる不眠にはさまざまな要因があることが知られている。その要因には、①痛みそのものによる不眠、②痛みにより引き起こされるうつ状態による不眠、③痛みの治療、特に投与された薬剤により引き起こされる不眠などがあげられる。このような不眠の治療の原則として重要なのは、まず患者の訴えに対して共感する態度で接することである。また、痛みの原因となる疾患と関連し、不眠を起こしてくる精神的問題点を明ら

かにすることが必要である<sup>1)</sup>。慢性疼痛により引き起こされる不眠に対する薬物療法としてデータが蓄積しているものには①ベンゾジアゼピン、②抗うつ薬、③抗精神病薬、④その他の向精神薬があげられる。ベンゾジアゼピンは精神的、身体的疾患により引き起こされる2次性の不眠の薬物療法の中心的存在である<sup>2)</sup>。しかしベンゾジアゼピンの慢性疼痛に伴う不眠に対する治療効果については懐疑的なデータも報告されており、効果がはっきりしないまま1年以上投与されている状況も報告されている<sup>3,4)</sup>。原則、最大4週間以内の投薬とし、副作用の確認を行い、突然の治療中断を行ってはならない<sup>2-4)</sup>。同薬の内服は作業効率低下や運転ミス、落下や骨折、致死的な中毒症、日中の身体活動量の低下などを誘引することが報告されている<sup>5)</sup>。抗うつ薬は痛みにより抑うつ状態となった患者の不眠の治療に効果的である<sup>6)</sup>。これは抗うつ薬が痛みにより生じたうつ状態の改善に加えて、痛みの閾値を低下させる鎮痛作用を併せ持

っているからである。抗うつ薬の中では三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンでその有効性が確認されている<sup>7,8,9)</sup>。抗精神病薬の有効性に関する報告は少なくレボメプロマジン等に限られる<sup>10)</sup>。その他の向精神薬についても少数例の有効性報告は散在するがここでは割愛する。

#### D. 考察 (研究1)

疼痛に伴う不眠に対する睡眠薬の有効性にかかわるエビデンスは認められるもののそのエビデンスレベルは高くなかった。ただし、報告はいずれも効果を認めるものであり痛みの原因検索・治療を進めながらであればある程度推奨されるものと考えられる。

#### E. 結語 (研究1)

痛みに対する睡眠薬の使用はその原因疾患とそこに横たわる精神的問題点により薬剤選択、期待効果度が異なる。いずれにしても漫然と使用することなく一定の期間で効果を判定し、副作用に注意を払うべきである。

【推奨レベル】B

#### 文献 (研究1)

1. Stiefel F, Stagno D. Management of insomnia in patients with chronic pain conditions. *CNS Drugs* 18(5): 285-296, 2004. (1b)
2. Smith MT, Perlis ML, Park a et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 159(1): 5-11, 2002. (4)
3. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et al. Nonpharmacologic treatment of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach *CMAJ* 162(2): 216-220, 2000.
4. Stiefel F, Berney A, Mazzocato C. Psychopharmacology in supportive care in cancer: a review for the

- clinician: I. Benzodiazepines. *Support Care Cancer* 7(6): 379-385, 1999.
5. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia *CMAJ* 162(2): 225-238, 2000. (3a)
6. Berney A, Stiefel F, Mazzocato C et al. Psychopharmacology in supportive care in cancer: a review for the clinician: III. Antidepressants. *Support Care Cancer* 8: 278-286, 2001.
7. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence. *Drugs* 42(5): 730-748, 1991.
8. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 49(2): 205-219, 1992.
9. Max MB, Culnane M, Schafer SC et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 37(4): 589-596, 1987.
10. Bloomfield S, Simard-Savoy S, Bernier J et al. Comparative analgesic activity of levopromazine and morphine in patient with chronic pain. *Can Med Assoc J* (90): 1156-1159, 1964.

\*\*\*\*\*

#### A. 研究目的 (研究2)

頻尿に伴う不眠に対する睡眠薬の有用性について文献検索により明らかとする。B. 研究対象と方法 (研究2)

主に PubMed を使用して過去の頻尿に伴う不眠に関するエビデンスを検索した。設定した検索語彙は insomnia, hypnotics, nocturia, pollakiuria, sleep 等。抽出される論文は insomnia を含めると殆どなく hypnotics→nocturia の関係を示す者のみであった。エビデンスレベルでも 4 を超えるものはなく高い推奨レベルとはならなかった。

### C. 結果 (研究 2)

頻尿を起こす疾患にはさまざまなものが知られている。比較的高齢者に多いとされているが、特に女性には若年でもしばしば認められる。代表的な疾患としては加齢による尿産生増大による頻尿、膀胱の進展性の低下、コントロール不良な糖尿病、前立腺肥大、鬱血性心不全、下肢静脈還流不全、過活動膀胱、睡眠時無呼吸症候群などがあげられる 1)。頻尿による不眠に対し、睡眠薬が摘要となるのはむしろ精神的要因によっておこる頻尿に伴うものである。抑うつや不安、ストレス状態により起こる頻尿である。これらを原因とする頻尿による不眠は高齢者では早朝覚醒、若年者では入眠障害として訴えられることが多い 2)。頻尿による睡眠障害に睡眠薬を使用する前に、午後の昼寝を 30 分以内にす、カフェインの摂取を避けることに加え、アルコールも入眠できても途中覚醒につながるのを控えるように指導する 3,4,5)。睡眠障害自体が夜間頻尿の原因となっている場合も多い。少数例の解析ではあるが、下部尿路症状にて 2-3 回以上の夜間頻尿を訴え、8 週以上の  $\alpha$  ブロッカーを内服中の夜間頻尿患者に対しゾルピデムの追加投与により頻尿の減少と QOL の改善が報告されている 6)。加齢に伴って睡眠物質のメラトニンの血中濃度が低下し、睡眠障害の頻度は増加する。メラトニンの値は高齢夜間頻尿群では極端に低下しており、睡眠は浅い状態で、少しの尿意で目覚めてしまう、すなわち尿意覚醒閾値が低下しているものと考えられ、このような場合は睡眠薬やメラトニンの積極的な適応となる。しかし、現状の臨床治験での有用性の報告は限定されており 7)、

高いエビデンスレベルにおいて有意性が示された報告はない 8)。睡眠薬の使用に関しては原則、短期間用いることとする。

### D. 考察 (研究 2)

頻尿に伴う不眠に対する睡眠薬の有効性にかかわるエビデンスは乏しく睡眠薬により頻尿が減少し、結果的に不眠が改善した可能性があり、と飛躍的な解釈をせざるを得なかった。

### E. 結語 (研究 2)

頻尿が原因の不眠に対する睡眠薬の使用はその原因疾患とそこに横たわる精神的問題点により薬剤選択、期待効果度が異なる。いずれにしても漫然と使用することなく一定の期間で効果を判定し、副作用に注意を払うべきである。

#### 【推奨レベル】 C1

### 文献 (研究 2)

1. Gorbien MJ. When your older patient can't sleep: how to put insomnia to rest. *Geriatrics* 48(9): 65, 67-8, 71-2, 1993.
2. Roehrs T, Lineback W, Zorick F et al. Relationship of psychopathology to insomnia in elderly. *J Am Geriatr Soc* 30: 312-315, 1982.
3. Roth T. Pharmacological and medical considerations in hypnotic use. *Sleep* 5: S46-52, 1982.
4. Greenblatt D, Allen M, Shader R. Toxicity of high dose flurazepam in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 21: 355-361, 1986.
5. Tinetti M, Williams T, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med* 80:429-434, 1986.
6. Song YJ, Ku JH. Zolpidem pharmacotherapy combined with

alpha-blocker therapy for nocturia unresponsive to alpha-blocker monotherapy in men with lower urinary tract symptoms: a preliminary study. Int Urol Nephrol 39: 1147-1152, 2007 (4).

7. 清水信貴. 泌尿器外科 24: 1473-79, 2011. (4)
8. Drake MJ, Mills IW, Noble JG. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. J Urol 171: 1199-1202, 2004. (4)

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

Iwasaki M, Hirose T, Mita T et al. Morningness-eveningness questionnaire score correlates with HbA1c in middle-aged male workers with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Invest in press.

##### G-2. 学会発表

特になし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。