

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：脳神経疾患による二次性不眠への睡眠薬の安全性に関する研究 (CQ27)

研究2：睡眠時の呼吸状態に対する睡眠薬の影響に関する研究 (CQ28)

研究3：睡眠薬の長期投与と認知症発症リスクに関する研究 (CQ29)

分担研究者 宮本雅之

研究協力者 平田幸一

獨協医科大学内科学(神経)

研究要旨

研究1:脳神経疾患に併存する二次性不眠に対する睡眠薬の安全性を検討した大規模試験はなくエビデンスやコンセンサスは確立されていない。不眠によるデメリットと不眠に対する治療によるメリットを比較の上で、原因病態や疾患に対する治療を進めつつ、併存病態を悪化させぬように、原発性不眠症の治療に準じた対応を考慮する。

研究2：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) に不眠を併存する場合、軽症例から中等症例ではベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用にて呼吸状態の悪化を認めないとの報告があるが、重症例に対しては呼吸状態に対し悪影響を及ぼす可能性があるため、OSAS を十分に治療した状態で投薬することが望まれる。また OSAS で CPAP 療法の導入にあたり初期に睡眠薬を併用することにより効率的に CPAP 圧の設定とその後の CPAP アドヒランスの向上を期待できる。また ramelteon は軽症から中等症の OSAS で睡眠中の呼吸イベントや SaO₂ に悪影響を及ぼさない。

研究3：ベンゾジアゼピン(BZD)の長期投与による副作用として認知機能低下が起こりうるが、認知症発症のリスクについては相反する結果が存在し結論が得られていない。これは研究の方法や転帰の評価法の相違が原因であると思われ、今後も議論の余地がある。また、不眠自体も認知機能低下のリスク因子になりうるため、結果の解釈には不眠など薬物以外の交絡因子の影響も考慮する必要がある。ゆえに、不眠症患者への BZD の投与は risk-benefit を考慮し、特に中高齢者においては、認知行動療法などの非薬物療法を併用しながら、不眠症状の改善の状況を随時確認し、薬物の投与を最小限かつ漫然と行わずに、つねに薬物を中止することを念頭に置きつつ投与を進めていく必要があると思われる。

A. 研究目的 (研究1)

脳神経疾患 (主に脳血管障害、パーキンソン病) に併存した二次性不眠に対する睡眠薬の安全性を文献的に検証し、クリニカルクエスチョン (CQ) およびその回答を作成する。

B. 研究対象と方法 (研究1)

①クリニカルクエスチョン (CQ) を作成のため臨床上的問題点 (PICO) を設定し、メタ検索エンジン、コクランライブラリー (central)、PubMed (MEDLINE) でPICOキーワードをかけて文献を検索し、CQに対する回答を作成した。回答に推奨レベル (Minds) を付記し、参考文献にはエビデンスレベル (Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence) を標記した。

②設定したPICO

P: 脳神経疾患患者 (脳卒中、神経変性疾患、パーキンソン病、認知症、頭部外傷)

I: 睡眠薬の内服

C: プラセボと比較して

O: 安全性は?

③検索用キーワード

P: neurological disorders, stroke, cerebrovascular disease, neurodegenerative disease, Parkinson's disease, dementia, brain injury, insomnia

I: hypnotics, benzodiazepines, benzodiazepine use

C: placebo

O: safety

④抽出された文献数とその選択基準

上記の検索エンジンの利用と検索エンジン以外から入手した総説・レビューをもとに 10 件の論文を採択した。

C. 結果 (研究1)

①作成したCQ

「脳神経疾患があります。睡眠薬を処方されま

したが服用しても大丈夫でしょうか? (CQ27)」

②回答:

中枢性神経疾患における不眠は高頻度であり¹⁾、患者の認知機能、身体機能、精神機能にも影響をもたらす生活の質 (quality of life) の低下の要因になりうる。まず、不眠の治療は、原因病態や基礎疾患の治療を行い、次に、副作用に対するハイリスクの可能性が除外されれば、原発性不眠症に準じ、睡眠薬による短期的な治療が推奨される¹⁾[C1]。

D. 考察 (研究1)

コクランレビューによるとBZDと非BZD薬物について、緩和ケアをうける患者 (がん、AIDS、運動ニューロン疾患、多発性硬化症、パーキンソン病、慢性閉塞性肺疾患) の不眠に対する効果と安全性について1960年から2001年の期間のrandomized controlled trial (RCT) を検討したがエビデンスのある文献は得られなかった²⁾。

神経変性疾患における不眠は、良好な睡眠衛生の維持のみでは効果が得られると限らず薬物療法の考慮が必要となる³⁾。BZDなど睡眠薬の長期の使用は耐性や身体的・精神的依存をきたしうること³⁾、特に高齢者では転倒、骨折、認知機能障害のリスク等をもたらすため長期の使用は推奨されない^{3,4)}。2010年に発表されたパーキンソン病の不眠に対するeszopicloneの6週間のRCTによると⁵⁾、中途覚醒回数の減少や睡眠の質に対し有意な改善が得られ、重篤な副作用はなかった。

脳血管疾患において、BZPに対する脆弱性を示す報告があるが^{6,7)}、脳卒中発症後の回復過程において認知機能障害の発症の原因にならないことが報告されている^{8,9)}。

E. 結語 (研究1)

今後、内科・神経疾患や精神疾患に併存する二次性不眠に対する睡眠薬の効果と安全性に対する検証とエビデンスの集積が必要と思わ

れる¹⁰⁾。

文献 (研究 1)

1. Mayer G, Jennum P, Riemann D, Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases- Occurrence and management. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 369-378. [1a]
2. Hirst A, Sloan R. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4):CD003346. Review. PubMed PMID:12519593. [1a]
3. Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med* 2007; 8 Suppl. 4; S27-S34. [5]
4. Conn DK, Madan R. Use of sleep-promoting medications in nursing home residents Risk versus benefits. *Drugs Aging* 2006; 23 (4): 271-287. [5]
5. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: A Controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord* 2010; 25(11): 1708-1714. [1b]
6. Viukari M, Linnila M, Aalto U. Efficacy and side effects of flurazepam, fosazepam, and nitrazepam as sleeping aids in psychogeriatric patients. *Acta psychiatr scand* 1978; 57: 27-35. [2b]
7. Goldstein LB and the Sygen in Acute Stroke Study Investigators. Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* 1995; 45: 865-871. [2b]
8. Kim CR, Chun MH, Han EY. Effects of hypnotics on sleep patterns and functional recovery of patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(4): 315-322. [2b]

9. Li Pi Shan RS, Ashworth NL. Comparison of lorazepam and zolpidone for insomnia in patients with stroke and brain injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83 (6): 421-427. [2b]
10. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: A review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 205-214. [1a]

A. 研究目的 (研究 2)

睡眠時無呼吸症候群 (主に閉塞性睡眠時無呼吸症候群) に併存した二次性不眠に対する睡眠薬の呼吸への影響と安全性について文献的に検証し、クリニカルクエスチョン (CQ) およびその回答を作成する。

B. 研究対象と方法 (研究 2)

①クリニカルクエスチョン (CQ) を作成のため臨床上の問題点 (PICO) を設定し、メタ検索エンジン、コクランライブラリー (central)、PubMed (MEDLINE) でPICOキーワードをかけて文献を検索し、CQに対する回答を作成した。回答に推奨レベル (Minds) を付記し、参考文献にはエビデンスレベル (Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence) を標記した。

②設定したPICO

P: 不眠症状のある睡眠時無呼吸症候群の患者

I: 睡眠薬の内服

C: プラセボと比較して

O: 睡眠時の呼吸状態を悪化させるのか (影響を与えるのか)

③検索用キーワード

P: sleep apnea, sleep apnea syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, sleep disordered breathing

I: hypnotics, benzodiazepines,
benzodiazepine use

C: placebo

O: AHI, RDI, ODI, polysomnography, etc,
respiratory effect

④抽出された文献数とその選択基準

上記の検索エンジンの利用と検索エンジン以外から入手した総説・レビューをもとに、レビュー、メタ解析、RCTを中心に16件の論文を採択した。

C. 結果 (研究2)

①作成したCQ

「睡眠時無呼吸症候群の治療中です。睡眠薬を服用しても影響ないでしょうか？(CQ28)」

②回答

1) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)に不眠を併存する場合、軽症例から中等症例ではベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用により呼吸状態の悪化を認めないとの報告があるが、重症例では呼吸状態に対し悪影響を及ぼす可能性があるため、OSASを十分に治療した状態で睡眠薬を投与することが望まれる。[B]

2) OSASでCPAP療法の導入にあたり初期に睡眠薬(zolpidem, eszopiclone)を併用することにより効率的にCPAP圧の設定とその後のCPAPアドヒランスの向上が期待できる。[B]

3) ramelteonは、軽症から中等症のOSASにおいて睡眠中の呼吸イベントやSaO₂に悪影響を及ぼさない。[B]

D. 考察 (研究2)

1) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)における睡眠薬の呼吸への影響

睡眠関連呼吸障害における不眠の併存率は39から55%とされている¹⁾。閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)に不眠を併存する場合に、OSASに対する治療とともに併存する不眠に対しても治療が必要となる。OSASの患者におけるBZP

系睡眠薬の使用は上気道筋のトーンスの低下や低酸素血症に対する換気応答の減少をもたらす呼吸イベントの増加や呼吸イベント時間の延長を伴うとされ^{1,2)}、OSASの重症例に対して triazolam 0.25mg を投与した場合、プラセボ投与時に比べて、NREM 睡眠期における無呼吸の持続時間の延長、SaO₂ nadir の低下、気道狭窄に対する覚醒反応に対し悪影響を及ぼすという報告がある³⁾。以上より OSAS で不眠を併存する患者に対する呼吸への影響について、ベンゾジアゼピン(BZD)系(flurazepam, temazepam, nitrazepam)、非BZD系(zolpidem)およびメラトニン受容体作動薬(ramelteon)で主に randomized, double-blind, crossover trial による検証が行われ、これらは睡眠を改善させるが、睡眠関連呼吸障害の軽減あるいは悪化とは関係しないとされている⁴⁾。BZD系では、triazolam (0.125mg, 0.25mg) は5例を対象とした4日間の randomized, double-blind, crossover trial でプラセボに比べて総睡眠時間の増加と arousal 数の有意な減少と中枢性睡眠時無呼吸指数(central sleep apnea index)の減少も認め、BZDが arousal-induced ventilatory overshoot を抑制することにより呼吸を安定化させる作用を持つ可能性が報告された⁵⁾。一方で、OSAS 男性14例を対象とした randomized, double-blind, controlled trial においては、nitrazepam 10mg で総睡眠時間の増加を認めたが、無呼吸低呼吸指数(apnea-hypopnea index: AHI)、動脈血酸素飽和度低下度指数(oxygen desaturation index: ODI)、最低動脈血酸素飽和度のいずれも有意な変化がみられなかった⁶⁾。Camacho らは軽度の睡眠時無呼吸の高齢者15例に対し temazepam の呼吸に対する影響をみたところ投薬群と非投薬群で比較したところ投薬群で temazepam 15~30mg の投与前後で無呼吸の増悪を認めなかった⁷⁾。

非BZD系については、BZD系との比較試験あるいは単独の試験が報告されている。

randomized, double-blind, crossover trial で OSAS 12 例で zolpidem 20mg (single dose) または flurazepam 30mg (single dose) の投与でそれぞれプラセボと比較したところ、両薬物において総睡眠時間および睡眠効率の増加と睡眠潜時の短縮がみられる一方で AHI の増加がみられたが有意差はなかった⁸⁾。zolpidem 5mg または 10mg (single dose) と triazolam 0.25mg (single dose) では、不眠と軽度から中等症の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を合併した患者において、randomized, double-blind study にて総睡眠時間および睡眠効率の増加がみられたが、薬物投与群とプラセボ群と比較して睡眠時無呼吸や夜間の SaO₂ 下降 (desaturation) において有意な増悪はみられなかった⁹⁾。ただし注意点として、ほとんどの報告が OSAS において、重症例ではなく軽症例から中等症例を対象としたものであることを念頭におく必要がある。ゆえに、OSAS で不眠を併存する例では特に重症例では CPAP 療法などで十分に呼吸イベントがコントロールされている状態で睡眠薬を使用するべきであると思われる。

2) OSAS に対する CPAP 治療のアドヒランスと睡眠薬

OSAS に対する持続陽圧呼吸 (CPAP) 治療のアドヒランスの向上のために補助的に睡眠薬を使用した場合の成績も示されている。

Zolpidem は、randomized, double-blind, crossover trial にて、OSAS 重症例 16 例においてプラセボに比べて CPAP 治療に支障をきたさないことが報告された¹⁰⁾。eszopiclone 3mg (single dose) は OSAS 226 例を対象にした検討で、プラセボ投与群に比べて総睡眠時間の増加、中途覚醒時間の短縮、睡眠効率の改善および睡眠潜時の短縮を認めるとともに、CPAP 圧の最終設定圧時の残存 AHI が有意に低かった¹¹⁾。後向き研究では睡眠薬 (zolpidem または eszopiclone) の使用により CPAP タイトレーション中の睡眠の質の改善 (総睡眠時間および睡

眠効率の増加と睡眠潜時の短縮) がみられることと、CPAP 最終圧設定時の残存 AHI の減少とともに短期間の CPAP アドヒランスの改善がみられた¹²⁾。最近では、OSAS 重症例 (160 例) の CPAP 開始後 14 日間、eszopiclone 3mg 投与群と同期間にプラセボを投与した群で CPAP の使用状況を 6 ヶ月間 randomized trial により前向きに観察したところ、eszopiclone 投与群でアドヒランスを向上させる効果がみられた¹³⁾。OSAS で CPAP 導入にあたり初期に睡眠薬を併用することにより効率的に CPAP 圧の設定とその後の CPAP アドヒランスの向上を期待できることを示した結果であると思われる。

③ramelteon の呼吸への影響

ramelteon は、選択的メラトニン (MT₁/MT₂) 受容体作動薬であるが、軽症から中等症の OSAS 26 例を対象に、ramelteon 16mg 投与群とプラセボ投与群で randomized double-blind crossover trial を施行したところ、ramelteon は夜間の呼吸イベントや SaO₂ に悪影響を及ぼさなかった¹⁴⁾。また OSAS 以外にも軽症から重症の COPD において randomized double-blind crossover trial で SaO₂ 指標の変化や異常呼吸イベントの有無をみたところ呼吸抑制効果がみられないことが示された^{15,16)}。

E. 結語 (研究 2)

OSAS に併存する不眠に対し BZD 系あるいは非 BZD 系睡眠薬を投与したとき軽症から中等症例では呼吸へ影響を与えないとされているが重症例においては呼吸状態を悪化させる可能性があるため OSAS の治療を十分に行った上で投薬を行うべきである。ramelteon は軽症から中等症の OSAS で睡眠中の呼吸イベントや SaO₂ に悪影響を及ぼさないと報告されている。また、OSAS に対する CPAP 療法の際に睡眠薬 (非 BZD 系) の投与により CPAP の圧設定の効率化や治療アドヒランスの向上が期待できる。

文献 (研究 2)

1. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo Jr PJ. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: Challenges for clinical practice and research. *J Clin sleep Med* 2010; 6(2): 196-204. [5]
 2. Lavie P. Insomnia and sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007; 8 Suppl 4: S21-S25. [5]
 3. Berry RB, Kouchi K, Bower J, Prosser G, Light RW. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2 Pt 1):450-454. [1b]
 4. Series F. Can Improving Sleep Influence Sleep-Disordered Breathing? *Drugs* 2009; 69: Suppl.2: 77-91. [1a]
 5. Series F. Can Improving Sleep Influence Sleep-Disordered Breathing? *Drugs* 2009; 69: Suppl.2: 77-91. [1a]
 6. Hoiyer U, Hedner J, Ejnell H, et al. Nitrazepam in patients with sleep apnea: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1994; 7: 2011-2015. [1b]
 7. Camacho ME, Morin CM. The effect of temazepam on respiration in elderly insomniacs with mild sleep apnea. *Sleep* 1995; 18(8): 644-645. [1b]
 8. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, et al. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29: 807-809. [1b]
 9. Steens RD, Pouloot Z, Millar TW, et al. Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1993; 16: 318-326. [1b]
 10. Berry RB, Patel PB. Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006; 29: 1052-1056. [1b]
 11. Lettieri CJ, Quast TN, Ellasson AH, et al. Eszopiclone improves overnight polysomnography and continuous positive airway pressure titration: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Sleep* 2008; 31: 1310-1316. [1b]
 12. Collen J, Lettieri C, Kelly W, et al. Clinical and polysomnographic predictors of short-term continuous positive airway pressure compliance. *Chest* 2009; 135: 704-709. [2b]
 13. Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, et al. Effects of a short course of eszopiclone on continuous positive airway pressure adherence A Randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 696-702. [1b]
 14. Kryger M, Wang-Weigand S, Roth T. Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11: 159-164. [1b]
 15. Kryger M, Wang-Weigand S, Zhang J, et al. Effect of ramelteon, a selective MT(1)/MT(2)-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. *Sleep Breath* 2008; 12: 243-250. [1b]
 16. Kryger M, Roth T, Wang-Weigand S, et al. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath* 2009; 13: 79-84. [1b]
- *****
- A. 研究目的 (研究3)
- ベンゾジアゼピン (BZD) 系睡眠薬の内服による認知症発症リスクについて文献的に検証し、クリニカルクエスチョン (CQ) およびその回答を作成する。
- B. 研究対象と方法 (研究3)
- ①クリニカルクエスチョン (CQ) を作成のた

め臨床上的問題点 (PICO) を設定し、メタ検索エンジン、コクランライブラリー (central)、PubMed (MEDLINE) でPICOキーワードをかけて文献を検索し、CQに対する回答を作成した。回答に推奨レベル (Minds) を付記し、参考文献にはエビデンスレベル (Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence) を標記した。

②設定したPICO

P: 不眠症患者において (高齢者)

I: 睡眠薬の内服

C: プラセボと比較して

O: 認知症発症リスクを高めるのか?

③検索用キーワード

P: insomnia,

I: hypnotics, benzodiazepines, benzodiazepine use, long-term, long-term use

C: placebo,

O: cognitive decline, dementia, amnesia

④抽出された文献数とその選択基準

上記の検索エンジンの利用と検索エンジン以外から入手した総説・レビューをもとに、レビュー、メタ解析、RCT、コホート研究を中心に15件の論文を採択した。

C. 結果 (研究3)

①作成したCQ

「睡眠薬を服用していると認知症になると聞いて心配です。(CQ29)」

②回答

BZDの長期投与による副作用として認知機能低下がおりうるが、認知症発症のリスクは結果が相反し結論が得られていない。また、不眠自体も認知機能低下の危険因子になりうる。ゆえに、不眠など薬物以外の交絡因子の影響も含めて今後も議論の余地がある。不眠症に対しBZDを投与するときはrisk-benefitを考慮し、特に中高齢者では、認知行動療法などの非薬物療法を併用しながら、不眠症状の状況を随時確

認し、薬物の投与量を最小限に、かつ漫然と行わずに、つねに薬物を中止することを念頭に置く必要があると思われる。[B]

D. 考察 (研究3)

BZDの長期投与により、visuospatial ability, speed of processing, verbal learning のようないくつかの認知機能の系列の障害が指摘されている¹⁾。BZDの長期使用による認知機能への影響については、Barkerらの13件の研究のメタ解析によるとすべての認知機能の系列 (sensory processing, nonverbal memory, speed of processing, attention/concentration, general intelligence, working memory, psychomotor speed, visuospatial, problem solving, verbal memory, motor control/performance, verbal reasoning の12系列) において、対照者に比べて認知機能の低下がみられることを示され²⁾、その後Barkerらは、BZDの長期使用者がBZDを中止後の認知機能の変化について10件の研究をメタ解析したところBZDからの離脱後に認知機能の改善がみられたが、大部分の認知機能の系列でその回復レベルは対照者や正常値には及ばなかったことを示した³⁾。

BZDの長期使用と認知機能との関連について、その後、疫学調査の結果が報告されたが報告者によりその結果に相反がみられた。Hanlonらは、地域に居住する65歳以上の高齢者を対象とした3年間の前向き調査 (EPESE study) にてBZDの過去の使用や現在の使用は認知機能低下に関連がないことを報告した⁴⁾。Fastbomらは、BZDの使用とアルツハイマー病や血管性認知症との関連について検討した。この研究は75歳以上の668例の患者対照研究からの3年間の縦断的データに基づくものであり、BZD使用例ではBZD非使用例に比べて、年齢、性別、教育歴、非ステロイド系抗炎症薬の内服、エストロゲンのような要因を調整後もアルツハイマー病の発症頻度が有意に低いこと

を示した⁵⁾。Allardらは、Eugeria longitudinal studyの372例の高齢者(平均75.7歳)データをベースラインと1年目と2年目で解析したところ、向精神薬の慢性的な使用と認知機能低下の間の関連はなかった⁶⁾。これらはBZDの長期使用と認知機能低下や認知症発症リスクとの関連を否定ものであった。

一方Dealbertoらはpopulation-based study (EPSE study)において、2765例(65歳以上)を対象とした1982年から1986年の6年間の前向きコホート研究にて、一時的なBZDの使用者で認知機能低下のリスクを減少させるが、新規のBZD使用者では認知機能低下のリスクを増加させると報告した⁷⁾。Lagnaouiらはフランス・ボルドー地方の住民で1989～1997年にかけてフォローされた3777名の65歳以上の高齢者を対象としたnested case-control studyにおいて認知症を発症例と認知症を非発症例とでBZDの使用状況を調査したところ、150名が認知症(DSM-IIIで診断)を発症し、年齢、性別、教育歴、独居、ワインの摂取、精神疾患の既往、うつ症状を調整した後の認知症の発症リスクをみたところ、BZDを常用する例(ever use)とBZDの使用歴のある例(former use)では危険率の有意な増加がみられた⁸⁾。Parternitiらは、The Epidemiology of Vascular Aging Studyで研究に参加した60から70歳の1176例をベースライン評価ののちに、2年後、4年後にフォローアップを行い、BZDの慢性的な使用者は全般的な認知機能低下や一部の注意機能の低下を高める危険因子であることが示された。これらは年齢、性別、教育、アルコールと喫煙、BZP以外の向精神薬の使用とは独立したものであった⁹⁾。最近の報告では、Wuらは、1997～2004年の期間のNational Health Insurance Research Database (Taiwan)よりのpopulation-based nested case-control studyにて、認知症を発症例ではBZDの累積投与量が多く、投与期間も長かった¹⁰⁾。その後、彼らは、BZDの長期使用者の

BZDの中止による認知症発症リスクへの影響をみたところ、current userはformer userよりも認知症発症のリスクが高いが、過去にBZD使用したことがある例ではBZDの中止期間が長いほど認知症発症リスクが減少することを示した¹¹⁾。Chenらは、Taiwan's Longitudinal Health Insurance Dataから住民を対象とした後向きコホート研究にて長期の不眠を伴う5693例と不眠を伴わない28465例を対象とし、高血圧、糖尿病、脂質異常、脳卒中を調整後、長期の不眠症の例では認知症(ICD-9-CMのpre-senile dementia, senile dementia, アルツハイマー病)の発症リスクが約2倍と有意に高く、特に50～65歳の年代で高い傾向にあり、睡眠薬(BZDまたは非BDZ)の使用では半減期が長い薬物の使用や投与用量が多い程、認知症の発症リスクが高くなる傾向にあった¹²⁾。Gallacherらは、1920～1939年生まれの男性1134例を対象に45～64歳時(1979～1983年)と1983～1988年、1989～1991年、1993～1995年、2002～2004年の5期(22年)にわたる前向き調査でBZDの使用が認知症(認知症; DSM-IVの診断基準、アルツハイマー病; NINCDS-ADDAの診断基準、血管性認知症; NINCDS-AIRENの診断基準)発症のリスクの増加と関連するとしている¹³⁾。Billioti de Gageらは、1063例の高齢者(平均78.2歳)を対象とした前向き住民調査(prospective PAQUID cohort study)を報告したが、15年間の長期追跡調査(中央値6.2年)で、BZD非使用例が年間100人あたり3.2人に対し、BZD使用例では年間100人あたり4.8人において認知症を発症するリスクがあることを示した(オッズ比1.60)¹⁴⁾。しかし同研究では新規にBZDを使用した例が95例と少ないこと、薬物以外にも認知症の発症リスクとなりうる不安、不眠¹⁵⁾などの交絡因子についての検討がなされていないことから同研究の結果の解釈については注意を要する。

E. 結語 (研究3)

ベンゾジアゼピン(BZD)の長期投与による副作用として認知機能低下がおこりうるが、認知症発症のリスクについては相反する結果が存在し結論が得られていない。これは研究の方法や転帰の評価法の相違が原因であると思われる。また、不眠自体も認知機能低下のリスク因子であるため、結果の解釈には不眠など薬物以外の交絡因子の影響も考慮する必要がある。ゆえに、特に中高齢者の不眠症患者へのBZDの投与はrisk-benefitを考慮し、認知行動療法などの非薬物療法を併用しながら、不眠症状の改善の状況を随時確認し、薬物の投与を最小限かつ漫然と行わずに、薬物を中止することをつね念頭に置く必要があると思われる。

文献 (研究3)

1. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 suppl 2: 9-13. [5]
2. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use : A meta-analysis. *CNS Drugs* 2004; 18(1): 37-48. [1a]
3. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2004; 19: 437-454. [1a]
4. Hanlon JT, Horner RD, Schmader KE, et al. Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64(6): 684-692. [2b]
5. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1998; 12(1): 14-17. [3b]
6. Allard J, Artero S, Ritchie K. Consumption of psychotropic medication in the elderly: a re-evaluation of its effect on cognitive performance. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 874-878. [2b]
7. Dealberto MJ, Mcavay GJ, Seeman T, et al. Psychotropic drug use and cognitive decline among older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 567-574. [2b]
8. Lagnaoui R, Begaud B, Moore N, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case-control study. *J of Clinical Epidemiology* 2002; 55: 314-318. [3b]
9. Parterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: The epidemiology of vascular aging study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 285-293. [2b]
10. Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 614-620. [3b]
11. Wu CS, Ting TT, Wang SC, et al. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 151-159. [2b]
12. Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, et al. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: A population-based retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2012; 7(11): e49113. doi:10.1371/journal.pone.0049113 [2b]
13. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the caerphilly prospective study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 869-873. [2b]
14. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012 Sep 27; 345: e6231. doi: 10.1136/bmj.e6231. [2b]

15. Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging populations. Sleep Med. 2009;10 Suppl 1:S7-11. [5]

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：睡眠薬が自動車運転に及ぼす影響に関する研究

研究2：不眠症の治療を目的とした薬剤の名称に関する研究

分担研究者 新野 秀人

所 属 香川大学医学部精神神経医学講座

研究要旨

研究1:睡眠薬を服用した翌朝に自動車運転を行うことは推奨できない(D)。ただし、不眠症のために日中の眠気や集中力低下を生じるので、不眠症を治療することは必要である。睡眠薬を処方する際には、運転をしないように指導する必要がある。

研究2:不眠症の治療を目的として用いられる鎮静催眠薬は睡眠薬と呼ばれている。睡眠薬の中でも、作用時間が短い薬剤は入眠障害の治療に用いられることが多く、睡眠導入剤と呼ばれる。精神安定剤の多くは、BZ系である。不安や緊張を和らげるために日中に服用する場合もあるし、睡眠薬として用いられることもある。

A. 研究目的(研究1)

本研究は、睡眠薬服用が自動車運転に及ぼす影響に関するエビデンスを抽出することにより、睡眠薬の適正使用についての課題を検証することを目的としている。

B. 研究対象と方法(研究1)

1) 臨床上の疑問の定式化

患者もしくは問題(P1):不眠症患者、介入方法(I):睡眠薬またはベンゾジアゼピン系(BZ)系薬剤使用、対照(C):無投薬、アウトカム(O1):自動車運転に影響があるか、(O2):交通事故発生率、(O3):シミュレーターテストでの成績(運転技能、重心動揺など)。そして、(P2)健常者においても前述した(I),(C),(O1-3)を設定した。

2) 文献検索

検索エンジンとしてはPubMedを用いた。
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

検索用キーワードは、以下の通りであり、随時組み合わせで検索した。"hypnotics", "benzodiazepines", "driving activity", "driving simulator", "automobile accident"

article typeとして(systematic) reviews または randomized controlled trial (RCT)のフィルターを用いた。17件の文献を抽出した。採用した論文は、systematic review (RCT) 1件、RCT3件、systematic review (Cohort study) 3件、systematic review (Case Control study) 4件、Case control study 2件など計14件であった。

C. 結果と考察(研究1)

多くの睡眠薬の添付文書には、重要な基本的注意として「本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転などの危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」と記載されている。アメリカ食品医薬品局(FDA)は、不

眠の治療に用いられるすべての薬物が、服用した翌朝に運転技能や注意力を低下させると警告している。ただし、不眠症になると服薬しなくても、日中に眠気、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることも少なくない。そこで、不眠症の治療を受けないままにしていることでも、事故の危険が増す可能性がある。運転等を控えるよう指導したうえで、治療を始めることが望ましい。

(1) 路上の事故率と睡眠薬服用の関係について。

睡眠薬服用により通常交通状況での自動車事故率が増加することが報告されている^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}。初回事故を対象とした大規模研究では、ベンゾジアゼピン系薬剤(BZ)服用による事故オッズ比は1.61 (95% 信頼区間: 1.24-2.12)であった²。複数の case-control study の解析からも BZ 服用により事故率は倍増することが示されている^{1, 5}。BZ を服用している場合にも、i) 半減期が長い薬剤、ii) 高用量、iii) 服用時刻が遅い、iv) 服用開始からの期間が短い、などは事故率がより高いとされる^{4, 5, 6, 8}。しかし、(超)短時間作用型 BZ の場合でも、深夜に服用すると用量依存的に危険率が増すという報告があるので、慎重に投与する必要がある。

さらに、アルコールとの併用でオッズ比は 7.7 倍となることも報告されている¹。

(2) 睡眠薬が翌日の運転能力等に及ぼす影響

対象に BZ 服用歴のある人を選んで路上運転テストをおこなった RCT のメタ解析では、推奨用量を服用して 10-11 時間後にプラセボと比べて運転技能に有意な障害を認めた(走行時の側方へのずれ、蛇行:weaving index に差があった)⁹。2倍用量を用いた場合には、16-17 時間後まで有意差を認めた⁹。

運転シミュレーターを用いた運転技能評価により、睡眠薬が運転に及ぼす影響を検証した報告が幾つかある。シミュレーターにより、スピード、ハンドル操作、側方への偏り、反応時間、ブレーキの精度、運転ミス(方向変換、間隔認識、シグナル、車間のミスなど)、衝突などがデータ化される。

不眠症患者を対象として精神運動テストと運転シミュレーターを用いて運転技能を評価したプラセボ対照二重盲験試験では、短時間作用型睡眠薬を服用して 5.5 時間後に精神運動能力は有意差がなかったが、車線内での偏りは有意差を認めた¹⁰。運転シミュレーターを用いた別の試験でも、9-11 時間後に衝突回数の増加または速度制限からの逸脱を認めた¹¹。さらに、41 文献を基におこなわれた系統的レビューでは、結果は多様であったが、側方への偏りや反応時間低下が目立つことが示されている¹²。

BZ 系抗不安薬を健常ボランティアで検証した高速走行テストでは、アルプラゾラム徐放剤、アルプラゾラム速放剤、プラセボで服用後 1 から 5.5 時間までの認知機能、精神運動テスト、標準化運転テストを比較した¹³。徐放剤の方が速放剤に比べて運転技能や精神運動低下が軽度だったが、両群ともプラセボと比べて運転への悪影響が有意だった。薬剤の特性などにより運転技能への影響度は差異があるものの、数時間以内では有意に運転技能低下を生じている点で BZ 系睡眠薬と同様と言える。

ゾルピデムなど非 BZ 系睡眠薬も最近よく使用されている。ゾルピデムが低用量であれば、BZ 系睡眠薬と比較して運転技能への影響が比較的小さいことを示す報告も散見される。しかし、服用した翌朝の血中薬物濃度が運転等の注意力を要する活動を損ねるのに十分な水準を示す患者がいることを示すデータが得られている。そこで、FDA は就寝前の服用量を少なくすることを勧告しており、製造会社にも推奨用量を下げるよう求めている¹⁴。

D. 結語 (研究 1)

睡眠薬を服用した翌朝に自動車運転を行うことは推奨できない (D)。ただし、不眠症のために日中の眠気や集中力低下を生じるので、不眠症を治療することは必要である。睡眠薬を処方する際には、運転をしないように指導する必要がある。

文献 (研究 1)

1. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf.* 2011; 34(2): 125-156. (3a)
2. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accident with benzodiazepine use. *Lancet.* 1998; 352(9137): 1331-6. (3b)
3. Orriols L, Salmi LR, Philip P, Moore N, Delorme B, Castot A, Lagarde E. The impact of medicinal drugs on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(8): 647-658. (3a)
4. Smink BE, Egberts AC, Lusthof KJ, Uges DR, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS drugs.* 2010; 24(8): 639-653. (2a)
5. Thomas RE. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association. *Can Fam Physician.* 1998; 44: 799-808. (2a)
6. Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. *CNS drugs.* 2004; 18(5): 297-328. (3a)
7. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Med Rev.* 2004; 8: 309-325. (3a)
8. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Gilbert P. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA.* 1997; 278(1): 27-31. (3b)
9. Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A, Olivier B, Volkerts ER. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Current Drug Safet.* 2006; 1: 63-71. (1a)
10. Partinen M, Hirvonen K, Hublin C, Halavaara M, Hiltunen H. Effects of after-midnight intake of zolpidem and temazepam on driving ability in women with non-organic insomnia. *Sleep Med.* 2003; 4: 553-561. (1b)
11. Staner L, Ertlé S, Boeijinga P, Rinaudo G, Arnal MA, Muzet A, Luthringer R. Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. *Psychopharmacology.* 2005; 181: 790-798. (1b)
12. Rapoport MJ, Baniña MC. Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS drugs.* 2007; 21(6): 503-519. (2a)
13. Leufkens TR, Vermeeren A, Smink BE, van Ruitenbeek P, Ramaekers JG. Cognitive, psychomotor and actual driving performance in healthy volunteers after immediate and extended release formulations of alprazolam 1 mg. *Psychopharmacol.* 2007; 191(4): 951-959. (1b)
14. US. Food and Drug Administration. Zolpidem containing products: Drug safety communication -FDA requires lower recommended doses. Safety Alerts for Human Medical Products. January,

2013.

A. 研究目的（研究2）

睡眠障害の治療で用いられる薬剤の呼称は幾つかある。国内で広く用いられている呼称の異同について明らかにする。

B. 研究対象と方法（研究2）

睡眠障害の治療法や治療薬に関する総説などのうちから文献を3件抽出した。それらの文献から「睡眠薬」、「睡眠導入剤」、「精神安定剤」についての解説を要約した。さらに、エキスパート・コンセンサスを得るために、厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業)「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究」研究班研究分担者・日本睡眠学会ワーキンググループ構成員による討議内容を反映させた。

C. 結果と考察（研究2）

不眠症の治療を目的として用いられる鎮静催眠薬(sedative hypnotics)のうち現在使用されているものには、ベンゾジアゼピン(BZ)系、非 BZ 系などがある。鎮静催眠薬は、一般に睡眠薬と呼ばれている。睡眠薬の中でも、作用時間が短い(超短時間作用型ないし短時間作用型)薬剤は入眠を促進する作用が期待されており睡眠導入剤とも呼ばれる。睡眠薬の多くはベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤である。中枢性 BZ 受容体には、サブタイプ $\omega 1$ 、 $\omega 2$ がある。 $\omega 1$ が催眠作用に、 $\omega 2$ が抗不安や筋弛緩作用と関連がある。薬剤によって作用に特徴があるが、 $\omega 1$ と $\omega 2$ のいずれにも作用する。これに対して、非 BZ 系(ゾピクロン、ゾルピデム)は、 $\omega 1$ 選択性が高く、BZ 系睡眠薬に比べて筋弛緩作用が弱いとされる。2010 年には、メラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)が上市された。

精神安定剤は、抗不安薬とも呼ばれる。不安や緊張の緩和を目的として服用される。セロトニン作

動性薬剤が 1 種類(タンドスピロン)があるが、BZ 系薬剤が主である。抗不安薬には多くの薬剤があり、 $\omega 1$ と $\omega 2$ 両者に作用する。薬剤により抗不安作用、催眠作用、筋弛緩作用の強さが異なる。また、効果の持続時間もさまざまである。それらの特徴によって、症状により使い分けられる。不安や緊張を和らげるために日中に服用する場合もあるし、睡眠薬として用いられることもある。

D. 結語（研究2）

不眠症の治療を目的として用いられる鎮静催眠薬は睡眠薬と呼ばれている。睡眠薬の中でも、作用時間が短い薬剤は入眠障害の治療に用いられることが多く、睡眠導入剤と呼ばれる。精神安定剤の多くは、BZ 系である。不安や緊張を和らげるために日中に服用する場合もあるし、睡眠薬として用いられることもある。

文献（研究2）

1. 中込和幸、菅野道. 治療法概論. 臨床精神医学講座 13 巻. 睡眠障害. 中山書店. 1999.
2. 風祭元. 主な向精神薬の特徴. 向精神薬療法ハンドブック 3 版. 風祭編. 南江堂. 1999.
3. 今日の治療薬 解説と便覧 浦部, 島田編. 南江堂 2012.

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

F-1. 論文発表

1. 老年期精神障害の不眠.
新野秀人.
精神科治療学 27(9): 1161-1165 2012.
2. がん患者での睡眠障害の病態.
新野秀人.
精神科 21 (6) : 716-720, 2012.
3. メマンチン投与により BPSD が改善したレ

ビー小体型認知症の1例.

石川一朗、新野秀人、松村義人、中村祐.
精神科 21 (2) : 224-228 2012.

4. A patient with type II citrullinemia who developed refractory complex seizure.
Sakamoto S, Shinno H, Ikeda M, Miyoshi H, Nakamura Y.
General Hospital Psychiatry 35(1) : 103e1-e3, 2013.

F-2. 学会発表

1. Effect of herbal medicine on restless legs syndrome and comorbid anxiety symptoms.
Shinno H, Ishikawa I, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y:
Sleep 2012 (American Academy of Sleep Medicine), Boston, June 2012.
2. Are any polysomnography variables predictive of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease?
Shinno H, Ishikawa I, Ando N, Mori T, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y.
Neuroscience 2012 (Society for Neuroscience), New Orleans, October 2012.
3. Sleep architectures in subjects with dementia -Comparison among Alzheimer's disease, Dementia with Lewy bodies, and control-

Shinno H.

4. 4th Kagawa University - Chiang Mai University Joint Symposium 2012, Takamatsu September 2012.
5. レストレスレッグス症候群と不安症状
新野秀人
日本睡眠学会第37回定期学術総会 シンポジウム「睡眠関連運動障害」、横浜、2012.
6. 認知症と睡眠障害
新野秀人
日本睡眠学会第37回定期学術総会 シンポジウム「精神疾患と睡眠障害」、横浜、2012.
7. 認知症患者でみられる睡眠障害にメマンチンが及ぼす効果について
石川一朗、新野秀人、木戸瑞江、松村義人、臼井愛、坂本成映、森崇洋、中村祐
日本睡眠学会第37回定期学術総会、横浜、2012.
8. 睡眠障害治療が疼痛緩和に有効であった難治性鼠径部痛の1例
武田敏宏、中條浩介、新野秀人、植村直哉、澤登慶治、野萱純子、白神豪太郎.
第22回 中国・四国ペインクリニック学会、倉敷、2012.

- G. 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1：二次性不眠に対する睡眠薬の有用性と安全性に関する研究

研究2：原発性不眠・二次性不眠に対する抗うつ薬の有用性と安全性に関する研究

分担研究者 山下英尚^{1,2}

研究協力者

- 1 広島大学病院精神科
- 2 広島大学大学院精神神経医科学

研究要旨

研究1:うつ病患者の不眠に対して睡眠薬は抗うつ薬との併用で効果が認められる可能性が高い。PTSD 患者の不眠には睡眠薬は効果がある可能性があるが、エビデンスが限られている。アルコール使用による不眠やアルコール依存症患者の不眠には睡眠薬の使用はしないことが勧められる。

研究2:うつ病の部分症状としての不眠に対しては抗うつ薬は効果があり、抗うつ薬の中ではSSRIよりはミアンセリン、ミルタザピン、トラゾドンなどの効果が高い可能性がある。一次性不眠症に対して抗うつ薬を使用することは適応外使用であり勧められないが、抑うつ症状がある患者には効果がある可能性はある。

A. 研究目的 (研究1)

身体疾患や精神疾患に合併して、あるいは薬物の使用や中断に伴って起こる二次性不眠症の中でも精神疾患に起因する二次性不眠症に対する睡眠薬の有用性と安全性について検討する。

B. 研究対象と方法 (研究1)

1. 患者・医療者の臨床疑問
 精神的な病気が原因の不眠にも睡眠薬は効果がありますか？

2. 疑問の定式化

要素	要素	キーワード 1	キーワード2	キーワード 3
P	二次性	secondar	depre	PTSD,

患者も しくは 問題	不眠症に おいて	y insomnia	ssion	alcohol, dependen ce
I 介入 方法	睡眠薬 は	hypnotic s	benzo diazepines	
C 対照と する介 入方 法	プラセボ に比較し て	placebo		
O アウト カム	不眠症 状や抑う つ症状を 有意に改	sleep latency, total sleep	HAM-D , SDS, BDI,	side effects (hang-ov er,

善させる か、容認 性はどうか か	time, PSQI, AIS, polysomn ography, etc	etc	psychomo tor, sleepine ss, etc)
----------------------------	---	-----	--

3. 検索方法

使用したデータベース

- a) Trip <http://www.tripdatabase.com/> (既に評価済みのエビデンスを収集したメタ検索エンジン)
- b) PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (一次研究論文のデータベース)
- c) 医中誌 Web <http://search.jamas.or.jp> (我が国の医学雑誌データベース)

適格基準

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、クロスオーバーデザインのRCTも含める。これらが無い場合は対照群のある前向きコホート、ケースコントロール研究、症例集積研究、原理に基づく専門家の意見も利用する。

検索方法

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た。

4. 検索

上記方針に基づき検索した結果、a) Trip では148件のエビデンスが同定されたが、適格と考えられる文献は得られなかった。b) PubMed、c) 医中誌 Web では計48件のエビデンスが同定され、そのうち15件を採用した。

C. 結果 (研究1)

うつ病患者の不眠に対する睡眠薬の使用

抗うつ薬と睡眠薬を併用することで不眠に関しては終夜睡眠ポリグラフなどで評価した睡眠の量、持続、質を改善、質問紙による評価でも睡眠の質、

量を有意に改善しただけでなく、うつ病の症状やQOLも改善することが複数のRCTで報告されている(1-4)。これらの報告で使用されている抗うつ薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI)であり、睡眠薬はエスゾピクロンやゾルピデムなどの非ベンゾジアゼピン系睡眠薬である。うつ病患者の不眠は再発(5)や自殺念慮(6)の危険因子となるという報告もあり不眠に対する対処は非常に重要であるが、うつ病患者の不眠に対して、抗うつ薬と睡眠薬の併用による治療が抗うつ薬単独の使用と比較して自殺や再発を減少させたとのRCTは現在まで報告されていない。

PTSD患者の不眠に対する睡眠薬の使用

不眠や過覚醒、悪夢などの睡眠障害はPTSDで高頻度に認められる症状であり、患者にとっては苦痛で、日中の機能障害を引き起こす(7)。また、不眠の存在はPTSDからの回復を妨げる(8)とも報告されている。PTSDの薬物治療アルゴリズムでは第一選択薬としてSSRIの使用が推奨されている(9)がSSRIを投与してもしばらくの間は睡眠障害が持続することが多く、場合によっては増悪することもある。PTSD患者に対する睡眠薬の使用は臨床的には頻用されているにも関わらずエビデンスには乏しい。オープンラベル試験ではゾピクロンの6ヶ月間の使用前後に睡眠効率に変化はなかったと報告されている(10)。RCTではSSRIの治療にゾルピデムの付加を比較した研究ではゾルピデムに効果は認められなかった(11)。エスゾピクロン3mgはプラセボと比較した研究(12)では入眠潜時と質問紙による評価、PTSDの症状が改善したとしているが、いずれも小規模な研究である。睡眠薬以外の薬物療法では、 $\alpha 1$ アドレナリン拮抗薬であるプラゾシンの有効性が少数のRCTで報告されている。

アルコール関連障害患者の不眠に対する睡眠薬の使用

健常人がアルコール摂取を開始した場合、初期には催眠効果が生じるが、慢性的に摂取を継続した場合、睡眠導入効果は減少し、睡眠後半の

睡眠の分断化は増強して睡眠の質を低下させる。このような経緯で生じた不眠に対して睡眠薬の処方求めて医療機関を受診する患者は数多く見られるが、アルコールと睡眠薬を併用すると中枢神経系が過度の抑制が起こり、眠気、脱力などの作用が過剰となり、呼吸抑制などの思わぬ副作用がおこる可能性があることなどから勧められない(13)。アルコール依存症患者では、睡眠薬の使用は睡眠薬に対する依存を引き起こしてしまう可能性が高いこと(14)から、急性期のアルコール離脱症状を予防する目的以外には使用しないことが強く推奨される。上述の理由からアルコール依存症患者の不眠を対象とした睡眠薬の効果に関するエビデンスは非常に乏しい。トリアゾラムの効果調べた試験では睡眠時間の増加が報告されているが、この試験では半数近くの患者がドロップアウトしており、17%の患者に再飲酒が認められている(15)。

D. 考察 (研究1)

睡眠薬の効果は一次性不眠症に対しては確かめられているが、二次性不眠症に対する睡眠薬の効果は原因疾患によって大きく異なるため、不眠の原因疾患ごとに検討が必要である。うつ病患者の不眠に対しては睡眠薬は抗うつ薬との併用で効果が認められる可能性が高い。PTSD患者の不眠には睡眠薬は効果がある可能性があるが、エビデンスが限られている。アルコール使用による不眠やアルコール依存症患者の不眠には睡眠薬の使用はしないことが勧められる。

E. 結語 (研究1)

二次性不眠症に対する睡眠薬の効果は原因疾患によって大きく異なるため、不眠の原因疾患ごとに検討が必要である。

文献 (研究1)

1. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, Amato D, Roth T. Eszopiclone co-administered with

fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006, 59:1052-60.

2. McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R Jr, Kimball J, Boggs N, Lasater B, Haskett R, Krystal A, McDonald WM, Rosenquist PB. Treatment of insomnia in depressed insomniacs: effects on health-related quality of life, objective and self-reported sleep, and depression. *J Clin Sleep Med*. 2010, 6:322-9.
3. Fava M, Schaefer K, Huang H, Wilson A, Iosifescu DV, Mischoulon D, Wessel TC. A post hoc analysis of the effect of nightly administration of eszopiclone and a selective serotonin reuptake inhibitor in patients with insomnia and anxious depression. *J Clin Psychiatry*. 2011, 2:473-9.
4. Fava M, Asnis GM, Shrivastava RK, Lydiard B, Bastani B, Sheehan DV, Roth T. Improved insomnia symptoms and sleep-related next-day functioning in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia following concomitant zolpidem extended-release 12.5 mg and escitalopram treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011, 72:914-28.
5. Dombrowski AY, Cyranowski JM, Mulsant BH, Houck PR, Buysse DJ, Andreescu C, Thase ME, Mallinger AG, Frank E. Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? *Depress Anxiety*. 2008, 25:1060-6.
6. McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R Jr,

- Kimball J, Boggs N, Lasater B, Rosenquist PB. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med.* 2010, 11:822-7.
7. Kramer, T.L., Booth, B.M., Han, X., Williams, D.K. Service utilization and outcomes in medically ill veterans with posttraumatic stress and depressive disorders. *Journal of Traumatic Stress.* 2003, 16:211-219.
 8. Babson, K.A., Feldner, M.T. Temporal relations between sleep problems and both traumatic event exposure and PTSD: a critical review of the empirical literature. *Journal of Anxiety Disorders,* 2010. 24:1-15.
 9. Davidson JR. Pharmacologic treatment of acute and chronic stress following trauma: *J Clin Psychiatry.* 2006, 67 Suppl 2:34-9.
 10. Alderman, C.P., Gilbert, A.L. A qualitative investigation of long-term zopiclone use and sleep quality among Vietnam War Veterans with PTSD. *The Annals of Pharmacotherapy,* 2009. 43,1576-1582.
 11. Abramowitz, E.G., Barak, Y., Ben-Avi, I., Knobler, H.Y. Hypnotherapy in the treatment of chronic combat-related PTSD patients suffering from insomnia: a randomized, zolpidem-controlled clinical trial. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis.* 2008. 56:270-280.
 12. Pollack MH, Hoge EA, Worthington JJ, Moshier SJ, Wechsler RS, Brandes M, Simon NM. Eszopiclone for the treatment of posttraumatic stress disorder and associated insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011, 72:892-7.
 13. 鳥居成二、上島国利 アルコールと睡眠薬、臨床と研究、2005, 82: 820-824. (5)
 14. Hajak G, Muller 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* 2003, 98:1371-1378.
 15. Fabre LF, Gainey A, Kemple S et al. Pilot open-label study of triazolam in the treatment of insomnia following alcohol withdrawal. *J Stud Alcohol.* 1977, 38:2188-92.

A. 研究目的 (研究2)

原発性不眠・二次性不眠に対する抗うつ薬の有用性と安全性を検討する。

B. 研究対象と方法 (研究2)

1. 患者・医療者の臨床疑問

抗うつ薬も不眠症に対して効果はありますか？

2. 疑問の定式化

要素	要素	キーワード 1	キーワード 2	キーワード 3
P 患者もしくは問題は	不眠症患者において	primary insomnia	Secondary insomnia	depression
I 介入方法	抗うつ薬は	antidepressants	trazodone, mirtazapine	

			ine, doxepin	
C 対照とする介入方法	プラセボに比較して	placebo		
O アウトカム	不眠症状を有意に改善させるか、容認性かどうか	sleep latency, total sleep time, PSQI, etc	polysomnography, actigraph, etc	side effects (hang-over, sleepiness, etc)

3. 検索方法

使用したデータベース

a) Trip <http://www.tripdatabase.com/>(既に評価済みのエビデンスを収集したメタ検索エンジン)

b) PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>(一次研究論文のデータベース)

c) 医中誌 Web <http://search.jamas.or.jp>(我が国の医学雑誌データベース)

適格基準

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、クロスオーバーデザインの RCT も含める。これらが無い場合は対照群のある前向きコホート、ケースコントロール研究、症例集積研究、原理に基づく専門家の意見も利用する。

検索方法

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た。

4. 検索

上記方針に基づき検索した結果、a) Trip では 410 件のエビデンスが同定されたが、適格と考えられる文献は得られなかった。b) PubMed、c) 医中誌 Web では計 152 件のエビデンスが同定され、その

うち 15 件を採用した。

C. 結果 (研究 2)

不眠はうつ病患者の大多数に認められる症状であるので 1)、従来はうつ病の不眠に対しては抗うつ薬を使用することで不眠症状も改善するとされていた 2)が、現在、第一選択として使用されることの多い選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) ではプラセボと比較して不眠の発現率が多いとの報告もなされており 3)、うつ病患者の不眠症状に対しては睡眠薬の併用がおこなわれるほか、抗うつ薬の中でも抗ヒスタミン作用、抗セロトニン作用が強いミアンセリン、アミトリプチリン、ミルタザピン、トラゾドンなどが使用されることが多い。これらの薬剤のうつ病患者の不眠に対する効果はトラゾドンやミルタザピンでは SSRI との間で比較がなされている。トラゾドンは SSRI によって引き起こされた不眠に対して、終夜睡眠ポリグラフで評価した睡眠の量、持続、質、主観的評価でも有意に改善したと報告されている 4)。SSRI との直接比較でも不眠に対してはトラゾドンの効果が高かった 5)。ミルタザピンと SSRI の比較でも終夜睡眠ポリグラフ試験での入眠潜時や睡眠効率 6)、質問紙による睡眠の質 7) とともにミルタザピンで効果が高かったと報告されている。ミアンセリンは三環系抗うつ薬との比較で副作用としての不眠の出現が少なかった 8) こと、アミトリプチリンではオープンラベル試験で睡眠の持続が改善された事が報告されている 9)。

本邦で使用可能な抗うつ薬の中で一次性不眠症患者に対して RCT の報告があるのはトラゾドンとトリミプラミンのみである。トラゾドン 50mg を 1 週間連続服用することで自覚的な入眠困難感が減少し、終夜睡眠ポリグラフにおいて中途覚醒時間が減少、徐波睡眠時間が増加していたが、認知機能、運動機能はプラセボと比較して低下していた 10)。トリミプラミンも睡眠効率や自覚的な睡眠の質を改善していたが、認知機能や運動機能に対する影響は調べられていない 11)。ミルタザピンは翌日への持ち越し効果について健常者を対