

象に調べられており、服用初期に運転機能や注意機能の低下が認められたと報告されている 12)。本邦で認可されていない抗うつ薬では三環系抗うつ薬であるドキシペミンは FDA からうつ病だけでなく不眠症を対象にも認可されており、複数の RCT で自覚的な睡眠の量、質、終夜睡眠ポリグラフにおける睡眠の量、質を改善したと報告されているが 13-15)、使用されている用量は 3-6mg であり、抗うつ薬としての用量 (25-150mg/日) よりもかなり少量である。

D. 考察 (研究 2)

抗うつ薬の不眠症状に対する効果はうつ病の部分症状としての不眠と一次性不眠症に対する効果を分けて考える必要がある。うつ病の部分症状としての不眠に対しては抗うつ薬は全般に効果があることが多くの研究で示されているが、抗うつ薬の種類毎に神経伝達物質への親和性に違いがあるため、抗うつ薬の種類毎に不眠への効果に多少の違いがある。セロトニン神経系を活性化する作用の強い選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) は副作用として不眠の出現率が高いことが報告されており、うつ病患者の不眠への対処としては適切ではないと考えられる。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薬剤は不眠に対して SSRI より効果が高いことが予想され、ミルタザピン、トラゾドンでは SSRI との比較で不眠に対して効果が高いことが報告されている。

一次性不眠症に対する抗うつ薬の使用は睡眠薬だけで効果が不十分な場合、臨床的に頻用されており、RCT でも抗ヒスタミン作用、抗セロトニン作用が強いトラゾドンやトリミプラミンの効果についての報告がなされているが、本邦では一次性不眠症に対して保険適応を持つ抗うつ薬はなく、いずれも適応外使用であることに留意する必要がある。

不眠症に対する睡眠薬の薬剤選択は超短時間型あるいは短時間型の薬剤が推奨されることが多いが、上述の抗うつ薬は半減期が長く、睡眠薬では中-長時間作用型に近い。トラゾドンの半減期

は 6-7 時間で、睡眠薬では短時間作用型に近い。作用機序による選択では風邪薬で眠気が出たことがあれば、抗ヒスタミン作用の強いミアンセリン、ミルタザピン、過去に SSRI によって不眠気味となった既往があれば抗セロトニン作用が強いトラゾドンが選択される事は合理的であると考えられる。

E. 結語 (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全般に効果があり、抗うつ薬の中では SSRI よりミアンセリン、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。

文献 (研究 2)

1. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005, 66:1254-1269.
2. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs*. 2005, 65:927-47.
3. Beasley CM Jr, Koke SC, Nilsson ME, Gonzales JS. Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Clin Ther*. 2000, 22:1319-30.
4. Kaynak H, Kaynak D, Gözükirmizi E, Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med*. 2004, 5:15-20.
5. Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder.

- Curr Med Res Opin. 2006, 22:1703-13.
6. Winokur A, DeMartinis NA 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. J Clin Psychiatry. 2003, 64:1224-9.
 7. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJ, Schutte AJ. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. CNS Drugs. 2005, 19:137-46.
 8. Hoc J. The clinical efficacy and side-effects of mianserin and nortriptyline in depressed out-patients: a double-blind randomized trial. Curr Med Res Opin. 1982, 8:282-9.
 9. Mendlewicz J, Kempnaers C, de Maertelaer V. Sleep EEG and amitriptyline treatment in depressed inpatients. Biol Psychiatry. 1991, 30:691-702.
 10. Riemann D, Voderholzer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Hajak G, Rüther E, Wiegand MH, Laakmann G, Baghai T, Fischer W, Hoffmann M, Hohagen F, Mayer G, Berger M. Trimipramine in primary insomnia: results of a polysomnographic double-blind controlled study. Pharmacopsychiatry 2002, 35: 165-74.
 11. Roth AJ, McCall WV, Liguori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. J Sleep Res. 2011, 20:552-8.
 12. Wingen M, Bothmer J, Langer S, Ramaekers JG. Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: a crossover trial. J Clin Psychiatry. 2005, 66:436-43.
 13. Roth T, Heath Durrence H, Jochelson P, Peterson G, Ludington E, Rogowski R, Scharf M, Lankford A. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a model of transient insomnia. Sleep Med. 2010, 11:843-7.
 14. Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, Ludington E, Jochelson P, Rogowski R, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. Sleep. 2011, 34:1433-42.
 15. Lankford A, Rogowski R, Essink B, Ludington E, Heath Durrence H, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. Sleep Med. 2012, 13:133-8.
- F. 健康危険情報
特になし
- G. 研究発表
- G-1. 論文発表
精神科領域の不眠症患者におけるラメルテオン無効例において、服用時刻を変更した場合の有効性・安全性の検討
山下 英尚, 日域 広昭, 福本 拓治, 町野 彰彦, 志々田 一宏, 山脇 成人
Progress in Medicine, 2012,32:1297-1298
- 不眠症の薬物治療とその課題
山下英尚、福本拓治、町野彰彦、志々田一宏、吉野敦雄、山脇成人
Clinical Neuroscience, in press(2013,2)
- G-2. 学会発表

不眠症の薬物療法の今日の問題点 -代替薬物
療法にエビデンスはあるか-

山下英尚

第 37 回日本睡眠学会シンポジウム、横浜、

2012/6/29

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：深夜に睡眠薬を投与する安全性に関する研究

研究2：就寝前のアルコール摂取が睡眠に与える影響に関する研究

分担研究者 北島 剛司

研究協力者 土屋 晶子、江崎 悠一、廣瀬真里奈、鳥井悠美加

藤田保健衛生大学医学部 精神神経科学講座

研究要旨

研究1:睡眠薬を入眠困難あるいは中途覚醒によって深夜に内服する場合の有効性と安全性について文献的に検討を行った。通常就床時刻より遅くに睡眠薬を内服することはエビデンスが乏しいながら一定の睡眠への有効性が期待できる。ただし、持ち越し効果は半減期よりはるかに長く持続するため、使用する場合は超短時間型とすること、起床時刻の6～7時間前までを限度とすることが望ましいと考えられた。

研究2:睡眠の改善目的で就寝前にアルコール摂取することによる睡眠への影響について文献的に検討を行った。アルコールを摂取することは、睡眠に対しては短期的にも長期的にも有害であると考えられ、睡眠薬の代わりに寝酒を用いることは推奨出来ないと考えられた。ただし、睡眠薬をアルコールの代わりに安易に連用することを推奨するものではなく、睡眠衛生指導を含めた医学的管理の下で使用することが条件である。

A. 研究目的 (研究1)

睡眠薬は通常、就寝前に投与することが前提で有効性と安全性が検証されている。しかし、実際の臨床場面では、患者はしばしば入眠困難を感じてから初めて、あるいはいったん他の睡眠薬を内服した上で追加するという形で、比較的遅い時刻に睡眠薬を内服する場合も多い。また、いったん入眠した後であっても中途覚醒した場合、再入眠困難な場合には深夜に睡眠薬を内服する場合もある。このような睡眠薬の使用方法について、有効性と安全性、望まれる使用方法(特に許容される内服時刻)についてこれまで報告されている研究を基に検討を行うのが目的である。

B. 研究対象と方法 (研究1)

文献検索データベース PubMed を用い、「hypnotics」「middle of the night」を検索語として合致する文献の検索をおこなった。また、関連する文献の引用文献などからハンドサーチによって検索を加えた。

C. 結果 (研究1)

我が国で用いられている超短時間型睡眠薬であるゾルピデムについて、プラセボを対象とした4つのRCTが検出された。就床4時間後に強制的に覚醒させ zolpidem10mg を内服させたところ、プラセボに比べて内服後の入眠潜時が有意に短縮し、総睡眠時間は延長、また睡眠潜時の短縮は内服

7 時間後、主観的な集中力低下は 6 時間後、覚醒度の低下は 4 時間後、認知機能の低下は 5 時間後まで有意に認められた¹⁾。zolpidem 10mg を朝の起床前 2~5 時間前に内服した場合、認知機能の低下は 4 あるいは 5 時間前の内服においても認められた²⁾。zolpidem 10mg を午前 5 時あるいは 6 時半に内服し、4 時間後の運転能力はプラセボに比べて軽度ながら有意に低下したが、6 時間後の認知機能はプラセボとほとんど差はなかった³⁾。zolpidem 10mg を午前 4 時に内服し、3.5~4.5 時間後の psychomotor performance および 5~6 時間後の運転能力はプラセボに比べていずれも有意に低下した⁴⁾。

D. 考察 (研究 1)

睡眠薬を通常の就床時刻より遅くに内服した場合の有効性を直接検証した報告は乏しい。睡眠に対する有効性の報告は上記の文献 1 で報告されているのみで、就床時刻に既に睡眠薬を内服しており、なおかつ入眠が得られていない場合、あるいは中途覚醒した場合に追加して睡眠薬を内服した場合の睡眠に対する有効性は検索した範囲では報告は認められなかった。翌日に持ち越しを生じないようにするためには、追加頓服として使用する睡眠導入剤は超短時間型あるいは短時間作用型のものとし、中時間型以上の半減期を持つ薬剤は回避するのが合理的と考えられる。現在我が国で利用できる睡眠薬で最も半減期の短いのは zolpidem である ($t_{1/2}=1.78 \sim 2.30\text{h}$)。上記のように zolpidem を夜間 (Middle-of-the-Night) に服用した場合の翌日への持ち越しについては複数研究報告があり、超短時間型の zolpidem においても持ち越し効果は半減期よりはるかに長く持続すると考えられ、半減期が長い他の睡眠導入剤では更に長い時間の持ち越し効果が推測される。また追加頓服と考える場合、通常の就床時刻に中時間型~長時間型などを含めた他の睡眠薬を既に内服した上であることが多いと考えられ、翌朝への持ち越しは相加的になる可能性がある。朝に持ち越さないためには、頓服の内服時刻は超

短時間型としても翌朝起床時刻の 6~7 時間前 (午前 8 時起床なら午前 1~2 時、7 時起床なら午前 0~1 時) までとし、常用量の半量にすることも推奨されるべきであろう。眠気や認知機能には概日リズムの影響もあるため、夜勤あるいは交代勤務の場合においては別途に考慮する必要がある。

E. 結語 (研究 1)

通常の就床時刻より遅くに睡眠薬を内服することはエビデンスが乏しいながら一定の睡眠への有効性が期待できる。ただし、持ち越し効果は半減期よりはるかに長く持続するため、使用する場合は超短時間型とすること、起床時刻の 6~7 時間前までを限度とすることが望ましい。

文献 (研究 1)

1. Zammit, G. K., Corser, B., Doghramji, K., Fry, J. M., James, S., Krystal, A., and Mangano, R. M. (2006) Sleep and residual sedation after administration of zaleplon, zolpidem, and placebo during experimental middle-of-the-night awakening. *J Clin Sleep Med* 2. 417-423.
2. Danjou, P., Paty, I., Fruncillo, R., Worthington, P., Unruh, M., Cevallos, W., and Martin, P. (1999) A comparison of the residual effects of zaleplon and zolpidem following administration 5 to 2 h before awakening. *Br J Clin Pharmacol* 48. 367-374.
3. Verster, J. C., Volkerts, E. R., Schreuder, A. H., Eijken, E. J., van Heuckelum, J. H., Veldhuijzen, D. S., Verbaten, M. N., Paty, I., Darwish, M., Danjou, P., and Patat, A. (2002) Residual effects of middle-of-the-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and

psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol* 22. 576-583.

4. Leufkens, T. R., Lund, J. S., and Vermeeren, A. (2009) Highway driving performance and cognitive functioning the morning after bedtime and middle-of-the-night use of gaboxadol, zopiclone and zolpidem. *J Sleep Res* 18. 387-396.

A. 研究目的 (研究 2)

我が国では睡眠を改善するために睡眠薬よりアルコールを使用する人の割合が高く、Kaneita らは睡眠薬の使用が男性 4.3%、女性 5.9%であるのに対しアルコールの使用は男性 48.3%、女性 18.3%と報告している¹⁾。睡眠障害で医療機関に受診することに対する敷居が依然高いこと、アルコールが手軽に睡眠を促す実感が得られるものであることが要因として考えられる。しかし、アルコールの依存性の問題に加え、睡眠そのものに対しても悪影響を来すことは一般市民において依然理解が乏しい。今回の研究は、アルコールの睡眠に対する影響についてのこれまでの報告をまとめ、一般市民や臨床家において利用しやすい情報とすることを目的とする。

B. 研究対象と方法 (研究 2)

文献検索データベース PubMed を用い、「alcohol」「sleep」を検索語として合致する文献の検索をおこない、ヒットした文献の中でアブストラクトから「アルコールが睡眠に対する影響」について記述したと判断される原著論文および総説を選定した。また、関連する文献の引用文献などからハンドサーチによって検索を加えた。

C. 結果 (研究 2)

4 つの原著論文および 1 つの総説を検討の対象

とした。アルコールの急性効果としては一晩の睡眠の前半では徐波睡眠の増加、REM 睡眠と覚醒時間の減少など睡眠の促進がもたらされる一方、後半では反跳性に徐波睡眠の減少、REM 睡眠と覚醒時間の増加が生じる²⁻⁴⁾。睡眠前半でみられる睡眠の促進も数日単位で耐性が生じる²⁾。アクチグラフにて行われた検証では、同一被験者においてアルコールの摂取した日はしなかった日に比べ睡眠の質・量共に悪化が認められている⁵⁾。アルコール依存症患者においては、アルコール使用下での睡眠の質の悪化および中断時の睡眠障害が数多く報告されている⁶⁾。

D. 考察 (研究 2)

上記の証左より、睡眠の改善目的でアルコールを摂取することは、睡眠に対しては短期的にも長期的にも有害であると考えられる。前述のように我が国では睡眠を改善するために睡眠薬よりアルコールを使用する人の割合が高く、睡眠改善のためのアルコール使用を許容することは習慣的な飲酒、ひいてはアルコール依存症への進展の危険を増すことになると考えられ、推奨されない。連用した場合に睡眠薬とアルコールがより有害であるかを直接比較することは困難であるが、医学的な管理下で他の睡眠衛生指導を同時に行いながら、長期連用に注意しつつ睡眠薬を使用した方がより安全であろうと考えられる。

E. 結語 (研究 2)

睡眠を改善する目的で、睡眠薬の代わりに寝酒を用いることは推奨されない。ただし、睡眠薬をアルコールの代わりに安易に連用することを推奨するものではなく、睡眠衛生指導を含めた医学的管理の下で使用することが条件である。

文献 (研究 2)

1. Kaneita, Y., Uchiyama, M., Takemura, S., Yokoyama, E., Miyake, T., Harano, S., Asai, T., Tsutsui, T., Kaneko, A., Nakamura, H., and Ohida, T. (2007) Use of

- alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med* 8.723-732. (NA)
2. Prinz, P. N., Roehrs, T. A., Vitaliano, P. P., Linnoila, M., and Weitzman, E. D. (1980) Effect of alcohol on sleep and nighttime plasma growth hormone and cortisol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 51.759-764. (5)
 3. Williams, D. L., MacLean, A. W., and Cairns, J. (1983) Dose-response effects of ethanol on the sleep of young women. *J Stud Alcohol* 44.515-523. (5)
 4. Yules, R. B., Freedman, D. X., and Chandler, K. A. (1966) The effect of ethyl alcohol on man's electroencephalographic sleep cycle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 20.109-111. (5)
 5. Geoghegan, P., O'Donovan, M. T., and Lawlor, B. A. (2012) Investigation of the effects of alcohol on sleep using actigraphy. *Alcohol Alcohol* 47.538-544. (2b)
 6. Roehrs, T., Roth, T. (2001) Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep Med Rev* 5.287-297. (5)
- F. 健康危険情報
特になし
- G. 研究発表
- G-1. 論文発表
1. Tomita, S., Kitajima, T., Mekata, T., Tsuchiya, A., Sano, W., Esaki, Y., Hirose, M., and Iwata, N. Comparison between sleep diary and actigraphy to evaluate total sleep time in hypersomnia patients. *Sleep and Biological Rhythms* in press 2013
 2. Sano, W., Nakamura, T., Yoshiuchi, K., Kitajima, T., Tsuchiya, A., Esaki, Y., Yamamoto, Y., and Iwata, N. Enhanced persistency of resting and active periods of locomotor activity in schizophrenia. *PLoS One* 7 (8).e43539, 2012
 3. Matsunaga, S., Ikeda, M., Kishi, T., Fukuo, Y., Aleksic, B., Yoshimura, R., Okochi, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Umene-Nakano, W., Inada, T., Kunugi, H., Kato, T., Yoshikawa, T., Ujike, H., Nakamura, J., Ozaki, N., Kitajima, T., and Iwata, N. An evaluation of polymorphisms in casein kinase 1 delta and epsilon genes in major psychiatric disorders. *Neurosci Lett* 529 (1).66-69, 2012
 4. Kishi, T., Ichinose, H., Yoshimura, R., Fukuo, Y., Kitajima, T., Inada, T., Kunugi, H., Kato, T., Yoshikawa, T., Ujike, H., Musso, G. M., Umene-Nakano, W., Nakamura, J., Ozaki, N., and Iwata, N. GTP cyclohydrolase 1 gene haplotypes as predictors of SSRI response in Japanese patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 142 (1-3).315-322, 2012
 5. Kishi, T., Fukuo, Y., Okochi, T., Kawashima, K., Kitajima, T., Inada, T., Ozaki, N., Musso, G. M., Kane, J. M., Correll, C. U., and Iwata, N. Serotonin 6 receptor gene and schizophrenia: case-control study and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 27 (1).63-69, 2012
 6. 粥川裕平, 北島剛司, 岡田保. 【現代社会と増加する睡眠障害】 各種睡眠障害の診断と治療 むずむず脚症候群(ウイリス・エックボム病). *臨牀と研究* 89 (6).749-754, 2012

7. 粥川裕平, 北島剛司, 岡田保. 【睡眠障害にまつわる患者さんの訴えに正しく対処する】睡眠障害とは 概念と国際分類. Mebio(0910-0474) 29 (3).28-35,2012
8. 岸太郎, 土屋晶子, 廣瀬真里奈, 北島剛司, 渡邊英一. 【体内リズムと循環器病】識る時計遺伝子と概日リズムの関連する睡眠障害、気分障害. Heart View 16 (8).821-830,2012
9. 土屋晶子, 北島剛司, 粥川裕平. 【うつ病と睡眠】気分障害の光療法と暗闇療法. 睡眠医療 6 (2).247-252,2012
10. 土屋晶子, 北島剛司. 生体リズムと睡眠. 井上雄一, 岡島義, 編. 不眠の科学. 20-26. 朝倉書店. 2012
11. 北島剛司. 気分障害の治療ガイドライン 第12章 いくつかの特殊な問題 4. 睡眠障害との関連. 精神科治療学 27 (増刊号).363-372,2012
12. 北島剛司. 自由継続型, 不規則型睡眠・覚醒障害. 野沢胤美, 編 睡眠医学アトラス 検査と臨床. 37-41. 真興交易(株)医書出版部. 2012
- G-2. 学会発表
1. 江崎悠一, 北島剛司, 土屋晶子, 廣瀬真里奈, 岩田仲生. 「睡眠覚醒リズム障害の評価尺度」を用いた入院治療中の経過評価の試み. 日本睡眠学会第37回定期学術集会;横浜, 2012.
 2. 北島剛司. 職域で問題となる日中眠気と概日リズム障害(スポンサードシンポジウム「労働現場に見合った過眠症治療」). 日本睡眠学会第37回定期学術集会;横浜, 2012.
 3. 北島剛司. 不眠症と体内リズムの乱れ(シンポジウム「不眠症と人間生活の相互関係」). 日本睡眠学会第37回定期学術集会;横浜, 2012.
- 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

睡眠薬の適正使用ガイドラインの作成にあたり、以下のクリニカルクエスションに対して、エビデンスに立脚した回答の作成にあたった。

研究1: 睡眠薬は服用してからどれ(何日)くらいで効果が出ますか？

研究2: 睡眠薬によって効果も違うのですか？

研究3: せん妄治療の際の睡眠薬の使い方

分担研究者 内村直尚¹

研究協力者 小鳥居望¹、植田健嗣^{1,2}、森 裕之¹

1 久留米大学医学部精神神経科

2 植田病院

研究要旨

研究 1: 「睡眠薬は服用してからどれ(何日)くらいで効果が出ますか？」というクエスションに対して、①大半の睡眠薬は 10 分～30 分未満で催眠作用が発現する、②不眠症への有効性は、BZ 系薬物も非 BZ 系薬物も概ね 1 週未満で発現するが、服用を 1～2 週間以上継続することでさらなる改善が得られる、③新規のラメルテオンは服用開始後 12 週で治療反応率が最大になる、旨の回答を作成した。

研究 2: 「睡眠薬によって効果も違うのですか？」というクエスションに対して、①薬剤間では半減期が大きくことなり、標的症状や状況によって薬剤選択が行われるべきである、②長期服用下における有効性の持続や反跳性不眠の少なさは非 BZP 系でのみ検証されている、③副作用は非 BZP 系で有意に少ないこと、④メラトニン受容体作動薬は安全性がさらに高い、旨の回答を作成した。

研究 3: 「せん妄治療の際の睡眠薬の使い方」というクエスションに対して、①せん妄の薬物治療に際しては、睡眠薬は抗精神病薬や鎮静系抗うつ薬による治療では改善が不十分な場合にのみ補助的に使用するべきである、②せん妄への予防にも睡眠薬を単剤で使用することは積極的には推奨されない、③せん妄の予防の観点では、メラトニンあるいはメラトニンアゴニストが有用である可能性がある、旨の回答を作成した。

A. 研究目的 (研究 1)

「睡眠薬は服用してからどれ(何日)くらいで効果が出ますか？」というクリニカルクエスションに対してエビデンスに立脚した回答を作成することを目的とした。

B. 研究対象と方法 (研究 1)

「睡眠薬は服用してからどれ(何日)くらいで効果が出ますか？」というクエスションに対する読者の解釈については、①服用後から効果が現れるま

での時間的關係、②安定した効果が得られるまでの期間、という 2 つの解釈が考えられたため、PICO にはそれぞれ①Tmax, hypnotic, insomnia ② benzodiazepine, non-benzodiazepine, Randomized Controlled Study (以下 RCT), meta-analysis, primary insomniaなどを設定し、メタ検索エンジンと Pubmed などを利用して文献を収集した。最終的には①については各薬剤の Tmax を多く明記している論文、②については薬剤別の服用後の主観的な睡眠評価で最も大規模な研究)の他、各薬剤の効果を RCT 試験にて比較検討した個々の RCT で信頼区間が狭いもの(エビデンスレベル 1b)を優先して計 9 本の文献を採用して、「患者向け」と「医師向け」双方の回答を作成した。

C. 結果・考察 (研究 1)

【患者向け Answer】睡眠薬のほとんどは、服用後すみやかに効果が出る速効性のお薬です。これらは主に「作用する時間」によってタイプ分けされていますが、「効果が出るまでの時間」は薬剤でそれほど大きな差はなく、多くは 10 分～30 分未満で眠気が生じてきます。これらの効果は、昔からあるベンゾジアゼピン系薬物も最近開発された非ベンゾジアゼピン系薬物も、通常服用を開始して 1 週未満で安定した効果を発揮します。最近発売された新しい作用の仕方をするラメルテオン(商品名:ロゼレム)も、速効性の催眠作用を有しますが、この効果は続けて 3 ヶ月程度服用した頃に大きくなりやすいようです。

【医師向け Answer】現在、医療機関で処方可能な主要な睡眠薬は、ベンゾジアゼピン(BZ)系睡眠薬と、構造は異なるが作用機序はほぼ同じ非ベンゾジアゼピン(非 BZ)系睡眠薬である。これらは消失半減期の長さによって超短時間～長時間作用型に分類されているが、効果発現に要する時間は反映されていない。通常、効果発現に要する時間は、最高血中濃度到達時間(Tmax)を目安に推察される⁷⁾。Tmax は超短時間型のゾルピデム(0.9 時間)・トリアゾラム(1.2 時間)・ゾピクロン

(0.8 時間)・エスゾピクロン(1 時間)だけでなく、短時間作用型のプロチゾラム(0.8 時間)や中間作用型のフルニトラゼパム(1 時間)など総じて 1 時間前後で薬剤間の違いは乏しい⁷⁾。実際の催眠作用は Tmax より早く訪れ、薬理的にはどの睡眠薬も概ね 10 分～30 分未満で効果が発現すると考えられる。

これらの睡眠促進効果の安定化に要する期間について系統だった分析はされていないが、服用開始の当日から効果が発現することが多くの RCT 試験で示されている。例えばゾルピデムはポリソムノグラフィと主観的評価の双方で、投与初日に投与 29 日目と同等の入眠効果と睡眠維持効果をもたらしている⁸⁾。1 週おきに効果に対する主観的な満足度を比較したプロチゾラムの試験¹⁾では、1 週から 3 週までいずれもプラセボに比べて効果への高い満足度が示され、特に 2 週目(8-14 日)が最も満足した割合が高かった。トリアゾラムでは主観的な睡眠潜時に関して 12 研究中 9 研究で 1 週未満でプラセボ対照群より有意に短縮したが、1 週以上の評価では有意な短縮は 9 研究中 5 研究のみとむしろその割合は低下した⁴⁾。長時間作用型のクアゼパムは投与初日から自覚的睡眠の質が有意に改善し、3 日目からは睡眠全般尺度も改善している⁹⁾。

主観的な睡眠評価で最も大規模な研究²⁾(n=1507)では、プラセボ、ゾピクロン、トリアゾラム、フルニトラゼパム群で主観的ないくつかの項目が連日、1 ヶ月間継続して評価されたが、「薬剤に反応した患者数」と「日中の幸福度」は、いずれの薬剤でも投与初日から 2 日目まで大きく上昇し、その後 1 ヶ月間概ね上昇を続け、特にゾピクロン群とトリアゾラム群は期間中、常にプラセボを上回った。一方、睡眠の質についての評価では、3 剤ともに期間を通してプラセボを上回ったが、服用後 6 日目前後をピークにやや下降傾向を示した。

メラトニンよりも強力なメラトニン(MT)受容体親和性(MT1:メラトニンの約 6 倍, MT2:約 3 倍)を有するラメルテオンは、Tmax は 45 分と短い³⁾。単回投与でも睡眠潜時の短縮や総睡眠時間の延

長をもたらす⁹⁾など早期に効果が発現する一方で、12 週の継続投与で効果が最高域に達する⁸⁾ことが示されている。この遅発性効果には、MT2 受容体を介する概日リズムの位相変位作用が関与する可能性があるが、この関連性についてはまだエビデンスが十分ではない。

D. 結語(研究1)

大半の睡眠薬は 10 分～30 分未満で催眠作用が発現する。不眠症への有効性は、BZ 系薬物も非 BZ 系薬物も概ね 1 週未満で発現するが、服用を 1～2 週間以上継続することでさらに主観的な睡眠潜時の短縮や睡眠の質の改善が得られる割合は増加する。また新規の睡眠薬のラメルテオンも早期に効果は発現するが、睡眠潜時の短縮効果が得られる割合は服用を開始して 12 週あたりでもっとも高くなる。

文献(研究1)

1. Dominguez, R.A., Goldstein, B.J., Jacobson, A.F. et al.: Hypnotic efficacy of a modified triazolodiazepine, brotizolam. *Clinical pharmacology and therapeutics* 37; 674-679.1985.
2. Hajak, G., Clarenbach, P., Fischer, W. et al.: Zopiclone improves sleep quality and daytime well-being in insomniac patients: comparison with triazolam, flunitrazepam and placebo. *International clinical psychopharmacology* 9; 251-261.1994.
3. Kato, K., Hirai, K., Nishiyama, K. et al.: Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology* 48; 301-310.2005.
4. Klett, C.J.: Review of triazolam data. *The Journal of clinical psychiatry* 53 Suppl; 61-67; discussion 68.1992.
5. O’Hair, D.E., Winsauer, H.J.: Evaluation of short-term treatment with 30 mg of

quazepam in insomniac outpatients. *Clinical therapeutics* 4; 291-301.1981.

6. Scharf, M.B., Roth, T., Vogel, G.W. et al.: A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *The Journal of clinical psychiatry* 55; 192-199.1994.
7. Sullivan, S.S.: Insomnia pharmacology. *The Medical clinics of North America* 94; 563-580.2010.
8. Uchiyama, M., Hamamura, M., Kuwano, T. et al.: Long-term safety and efficacy of ramelteon in Japanese patients with chronic insomnia. *Sleep medicine* 12; 127-133.2011.
9. Zammit, G., Schwartz, H., Roth, T. et al.: The effects of ramelteon in a first-night model of transient insomnia. *Sleep medicine* 10; 55-59.2009.

A. 研究目的(研究2)

「睡眠薬によって効果も違うのですか？」というクリニカルクエスチョンに対してエビデンスに立脚した回答を作成することを目的とした。

B. 研究対象と方法(研究2)

PICOには benzodiazepine, non-benzodiazepine, Randomized Controlled Study, meta-analysis, primary insomniaなどを設定し、メタ検索エンジンと Pubmed などを利用して文献を収集した。最終的には、benzodiazepine 系薬物と non-benzodiazepine 系薬物の効果や副作用を検討した RCT のシステマティックレビュー(エビデンスレベル 1a)や、個々の薬剤の影響を RCT 試験にて比較検討した RCT で信頼区間が狭いもの(エビデンスレベル 1b)を優先的に計 14 本の文献を採用して、「患者向け」と「医師向け」双方の回答を作成した。

C. 結果・考察(研究2)

【患者向けAnswer】医療の場で主に用いられる睡眠薬にはベンゾジアゼピン系(BZP系)と非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(非BZP系)がありますが、これらは作用時間の長さで①超短時間作用型、②短時間作用型、③中間作用型、④長時間作用型に分類され、不眠のタイプによって使い分けられるのが一般的です。

睡眠の短期的な改善についてはBZP系と非BZP系は同等の効果があります。非BZP系は、作用部位の違いから中断後の不眠、筋肉に力が入らなくなるための転倒、認知機能の悪化といった悪影響が少なく、安全性の高さに特徴があります。ただ服用後の記憶障害やふらつきにはなお注意が必要です。

メラトニン受容体作動薬は、睡眠と覚醒のリズムに深く関わるメラトニンの働きを活性化させて自然な睡眠を促します。不眠症には確かな有効性が証明されており、開始して6ヶ月経っても効果が減弱しないことも特徴のひとつです。また安全性は格段に高いお薬と言えます。ただ高齢者やBZP系薬剤による治療歴のある慢性不眠症の方には効果が得られにくい可能性があります。

【医師向けAnswer】医療薬品としての睡眠薬は、①バルビツール酸系(BA系)、②非バルビツール酸系(非BA系)、③ベンゾジアゼピン系(BZP系)、④非ベンゾジアゼピン系(非BZP系)、⑤メラトニン受容体作動薬に大別される。このうちメラトニン受容体作動薬以外は、どれもGABA_A受容体への作用を介して睡眠作用をもたらす^{10, 14)}。BAおよび非BA系が脳皮質だけでなく脳幹網様体も直接抑制し、高用量では死亡の危険性も生じるのに対し、BZP系に感受性を持つGABA_A受容体が視床下部と大脳辺縁系に集中し、高用量でもCl⁻チャンネルに直接作用はしない^{7, 14)}ことから、過量服用による

死亡のリスクは低く、耐性や依存性も生じにくい。そのため、現在はBZPと非BZP系薬剤が主に使用されている。

BZP系および非BZP系薬剤は、消失半減期により①超短時間作用型(2~5時間)、②短時間作用型(6~10時間)、③中間作用型(20~30時間)、④長時間作用型(50~100時間)に分類される。一般的には、不眠の現象型(入眠障害・中途覚醒・熟眠障害・早朝覚醒)と、半減期およびそれに影響を与える患者背景(年齢、不安の強度、身体状況、相互作用を有する他剤の服薬状況)を勘案して薬剤を選択する¹⁰⁾。

睡眠構築への影響については、両者とも入眠潜時を短縮し、中途覚醒時間を減らし、紡錘波を増加させて睡眠段階2を著明に増加させる¹⁰⁾。メタ解析の結果では、BZP系¹⁾と非BZP系^{1, 4)}はいずれも主観的評価(睡眠日誌)と客観的評価(ポリソムノグラフィ)の双方で、プラセボに比して有意に睡眠潜時を短縮させていた。両者のプラセボに対する効果を比較すると、主観的評価ではBZP系(-19.6分 v.s. -17分)、客観的評価では非BZP系(-10.0分 v.s. -12.8分)の効果が優勢だったがいずれも有意差はなく¹⁾、睡眠潜時に対する影響に大差はないと思われる。

もっとも大規模な比較試験³⁾では、開始4週時の主観的評価による治療反応率は非BZP系のゾピクロン群がBZP系のトリアゾラム、フルニトラゼパム群を有意に上回っていた。ただし、BZP系 v.s. 非BZP系の比較試験(ゾルピデム v.s. ニトラゼパム、テマゼパムや、ゾピクロン v.s. ロルメタゼパム、ニトラゼパム、テマゼパム)のメタ解析²⁾では、睡眠時間、睡眠の質などの項目でも首尾一貫した優劣性は見いだされていない。また、非BZP系同士の比較(エスゾピクロン v.s. ザレプロン v.s. ゾルピデム)でも同様に差は示されなかった⁴⁾。

近年、エスゾピクロン⁹⁾やゾルピデム⁸⁾といった非BZP系を長期(6ヶ月~12ヶ月)に使用しても効果

が持続し、中断による反跳性不眠が少ないことが示された。BA系と比べれば軽微ながらBZP系は徐波睡眠やREM睡眠には抑制的に働くが、非BZP系はレム睡眠の抑制作用がほとんどなく徐波睡眠を増加させる¹¹⁾など、自然な睡眠構築を維持できるため、反跳性不眠を生じにくいと考えられる。

BZP系は鎮静催眠作用を担う ω 1受容体に加え、筋弛緩作用や抗不安作用に関与する ω 2受容体にも親和性があるため、ふらつきや反跳性不眠、失調、健忘などのリスクが高い¹⁰⁾。非BZP系は ω 1受容体への高い選択性から筋弛緩作用が少なく、メタ解析でも安全性において非BZP系がBZP系より勝ることが示唆されている¹⁾。しかしながら、非BZP系でもふらつきはBZP系と同程度に認められる⁶⁾など注意すべき副作用は残されている。

メラトニン受容体作動薬のラメルテオンと、BZP系や非BZP系薬剤との効果の直接比較はされていないが、RCT試験のメタ解析⁵⁾による主観的な睡眠潜時の短縮は-14.26分(対プラセボ)でBZP系や非BZP系と遜色のない効果が認められた。ただし、対象を65歳以上に限るとプラセボへの有意性は認められなかった。またBZP系薬剤使用歴のある慢性不眠症患者(1年以上)には効果が乏しかった¹²⁾。一方、服用後6ヶ月を経ても睡眠潜時や総睡眠時間の改善が持続する¹³⁾など長期使用における効果の持続が確認されている。またメタ解析でプラセボより多く発現した有害事象はないなど高い安全性が示されている。

D. 結語(研究2)

薬剤間では半減期に大きな違いがあり、不眠のあり方と患者の背景を考慮して慎重に薬剤の選択をおこなうべきである。短期的効果ではBZP系と非BZP系間で大きな差はないが、長期服用下における有効性の持続は非BZP系でのみ検証されており、

また中断後も反跳性不眠が生じないことが示されている。副作用は非BZP系で有意に少ないがふらつきにはなお留意する必要がある。メラトニン受容体作動薬は非BZP系より副作用がさらに少なく、安全性を第一に考慮すれば軽症の場合や高齢者にはまず推奨される薬剤である。

文献(研究2)

1. Buscemi, N., Vandermeer, B., Friesen, C. et al.: The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *Journal of general internal medicine* 22; 1335-1350.2007.
2. 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.
3. Hajak, G., Clarenbach, P., Fischer, W. et al.: Zopiclone improves sleep quality and daytime well-being in insomniac patients: comparison with triazolam, flunitrazepam and placebo. *International clinical psychopharmacology* 9; 251-261.1994.
4. Huedo-Medina, T.B., Kirsch, I., Middlemass, J. et al.: Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 345; e8343.2012.
5. Liu, J., Wang, L.N.: Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical practice* 66; 867-873.2012.
6. Nakamura, M., Ishii, M., Niwa, Y. et al.: Temporal changes in postural sway caused by ultrashort-acting hypnotics: triazolam and zolpidem. *ORL; journal for*

- oto-rhino-laryngology and its related specialties 67; 106-112.2005.
7. Roehrs, T., Roth, T.: Insomnia pharmacotherapy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 9; 728-738.2012.
 8. Roehrs, T.A., Randall, S., Harris, E. et al.: Twelve months of nightly zolpidem does not lead to rebound insomnia or withdrawal symptoms: a prospective placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 26; 1088-1095.2012.
 9. Roth, T., Walsh, J.K., Krystal, A. et al.: An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep medicine* 6; 487-495.2005.
 10. Sullivan, S.S.: Insomnia pharmacology. *The Medical clinics of North America* 94; 563-580.2010.
 11. Uchimura, N., Nakajima, T., Hayash, K. et al.: Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients: a randomized crossover comparative study with brotizolam. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 30; 22-29.2006.
 12. Uchimura, N., Ogawa, A., Hamamura, M. et al.: Efficacy and safety of ramelteon in Japanese adults with chronic insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Expert review of neurotherapeutics* 11; 215-224.2011.
 13. Uchiyama, M., Hamamura, M., Kuwano, T. et al.: Long-term safety and efficacy of ramelteon in Japanese patients with chronic insomnia. *Sleep medicine* 12; 127-133.2011.
 14. Winsky-Sommerer, R.: Role of GABAA

receptors in the physiology and pharmacology of sleep. *The European journal of neuroscience* 29; 1779-1794.2009.

A. 研究目的(研究3)

「せん妄治療の際の睡眠薬の使い方」というクリニカルクエスチョンに対してエビデンスに立脚した回答を作成することを目的とした。

B. 研究対象と方法(研究3)

PICO には delirium, benzodiazepine, non-benzodiazepine, Randomized Controlled Study, meta-analysis, hypnoticなどを設定し、メタ検索エンジンと Pubmed などを利用して文献を収集したが、せん妄に対する睡眠薬の単剤使用による治療および予防効果については系統だった RCT 試験は行われていなかったため、最終的には、個々のコホート研究(エビデンスレベル 2b)や、個々のケースコントロールスタディ(エビデンスレベル 3b)など計 13 本の文献を採用し、「医師向け」の回答を作成した。

C. 結果・考察(研究3)

【医師向け Answer】せん妄の多くは睡眠覚醒リズムが乱れて夕方から夜間にかけて好発し、睡眠障害がほぼ必発する。そのため、睡眠障害や概日リズム障害の予防と治療自体が、せん妄を予防し治療することと重なり合う。これまで、せん妄の予防および治療におけるベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果については一切の RCT 試験は行われておらず、確かなエビデンスはない。ICU 患者において、ベンゾジアゼピン系抗不安薬のロラゼパムがせん妄罹患への独立した危険因子⁹⁾であることが示されている一方で、米国で行われた調査では、20%の医師が重篤なせん妄状態に対する薬物療法としてロラゼパムによる単剤治療を選択すると回答している³⁾。

せん妄と睡眠薬の関連については、まず睡眠薬

がその誘因あるいは増悪因子になりうることに留意する必要がある。ベンゾジアゼピン系薬剤は皮質の GABA 受容体の作動を介して、皮質線条体の線条体のグルタミン酸刺激を抑制し、視床フィルタ機能低下することでせん妄を誘発すると考えられている⁵⁾。そのため抗不安薬を単独で使用することは推奨されていないし、抗不安作用の少ない睡眠薬はなおそのリスクが高い可能性があり単剤で使用するべきではない。しかしながら睡眠障害はせん妄の促進因子であり、治療ターゲットとしては極めて重要である。

わが国においてせん妄の治療に保険適応を有する薬剤は、長らくベンザミド系抗精神病薬のチアプリドのみであったが、実際にはその他の抗精神病薬や鎮静系抗うつ薬が別の保険病名のもとに使用されてきた。実際の病態が保険病名に適切に反映されない状況を鑑み、平成 23 年 9 月に厚生労働省がハロペリドール、クエチアピン、リスペリドン、ペロスピロンの 4 剤の「器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性」に対する使用を認めた。また日本精神神経学会は、オランザピン、アリピプラゾール両剤の適応外薬の要望を提出しており、せん妄に対して使用可能な薬剤は増加しつつある。リスペリドン、クエチアピン、オランザピン、ペロスピロンといった非定型抗精神病薬にもせん妄に対してハロペリドールと同等の効果があり、また錐体外路症状などの副作用は少ないことが報告され^{6) 12)}、近年では実臨床でも多く使用されている。またわが国ではミアンセリン¹³⁾やトラゾドン⁸⁾などの鎮静系抗うつ薬もしばしば治療に利用されている。これらの薬剤は、ペロスピロンを除いていずれも睡眠に対しては促進的な作用を有し¹¹⁾、それらの眠前使用だけでも睡眠は改善しうる。これのみでは睡眠が確保されない場合のみ、睡眠薬の併用が考慮されるべきと考えられる。使用する際には鎮静、持ち越し効果、筋弛緩作用などの副作用に留意し、昼夜を問わず転倒に注意を要する必要がある。また症例報告レベルではあるが、近年発売されたメラトニン受容体アゴニストのラメルテオンがせん妄に効果があったとす

る報告もある^{4) 7)}。

予防的観点では、術後 3 日間にジアゼパムの筋肉注射とフルニトラゼパムの持続静注をした群が対照群よりせん妄の発現が少なかったとする小規模な前向き研究¹⁾があるように、不眠の予防がせん妄の予防につながる可能性がある。しかしながら、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の単剤使用による予防効果のエビデンスは乏しく、上述したように諸刃の刃的な要素があり推奨されない。

せん妄の予防に関してはメラトニンが注目されている。開腹手術後にせん妄を呈した患者ではメラトニンが正常に分泌されないことが報告されている¹⁰⁾。最近、ICU で治療されている 65 歳以上の高齢者に対し、プラセボを対照とするメラトニン 0.5mg の RCT 試験²⁾がなされ、せん妄に関するメラトニンの有効性が確かめられた。作用機序を考慮すると、ラメルテオンにも同様にせん妄を予防する効果がある可能性がある

D. 結語 (研究3)

せん妄の促進因子である睡眠障害は治療ターゲットとして重要だが、薬物治療は抗精神病薬や鎮静系抗うつ薬を柱とし、睡眠薬はそれらの治療で改善が不十分な場合のみ補助的に使用するべきである。せん妄への予防を目的に睡眠を確保することも重要な視点だが、同様に睡眠薬を単剤で使用することは積極的には推奨されない。せん妄の予防の観点では、メラトニンあるいはメラトニンアゴニストが有用である可能性がある。

文献 (研究3)

1. Aizawa, K., Kanai, T., Saikawa, Y. et al.: A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surgery today* 32; 310-314.2002.
2. Al-Aama, T., Brymer, C., Gutmanis, I. et al.: Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *International journal of geriatric*

- psychiatry 26; 687-694.2011.
3. Carnes, M., Howell, T., Rosenberg, M. et al.: Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. Journal of the American Geriatrics Society 51; 234-239.2003.
 4. Furuya, M., Miyaoka, T., Yasuda, H. et al.: Marked improvement in delirium with ramelteon: five case reports. Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society 12; 259-262.2012.
 5. Gaudreau, J.D., Gagnon, P., Harel, F. et al.: Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23; 6712-6718.2005.
 6. Grover, S., Kumar, V., Chakrabarti, S.: Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. Journal of psychosomatic research 71; 277-281.2011.
 7. Ohta, T., Murao, K., Miyake, K. et al.: Melatonin Receptor Agonists for Treating Delirium in Elderly Patients with Acute Stroke. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association.2012.
 8. Okamoto, Y., Matsuoka, Y., Sasaki, T. et al.: Trazodone in the treatment of delirium. Journal of clinical psychopharmacology 19; 280-282.1999.
 9. Pandharipande, P., Shintani, A., Peterson, J. et al.: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. Anesthesiology 104; 21-26.2006.
 10. Shigeta, H., Yasui, A., Nimura, Y. et al.: Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. American journal of surgery 182; 449-454.2001.
 11. Sullivan, S.S.: Insomnia pharmacology. The Medical clinics of North America 94; 563-580.2010.
 12. Takeuchi, T., Furuta, K., Hirasawa, T. et al.: Perospirone in the treatment of patients with delirium. Psychiatry and clinical neurosciences 61; 67-70.2007.
 13. Uchiyama, M., Tanaka, K., Isse, K. et al.: Efficacy of mianserin on symptoms of delirium in the aged: an open trial study. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 20; 651-656.1996.
- F. 健康危険情報
特になし
- G. 研究発表
- G-1. 論文発表
1. 内村直尚 : インターネット調査にみる現代社会の睡眠の実態と意識の変化. 実験治療 2012;(707):114-118
 2. 新小田春美, 末次美子, 加藤則子, 浅見恵梨子, 神山潤, 内村直尚, 樗木晶子, 西岡和男, 大久保一郎, 松本一弥, 南部由美子, 加来恒壽 : 幼児の遅寝をもたらす親子の睡眠生活習慣の分析. 福岡医学雑誌 2012;103 (1):12-23
 3. Yuuki Matsumoto , Kouji Toyomasu , Naohisa Uchimura : Assessment of Physical and Mental Health in Male University Students with Varying Sleep Habits. Kurume Medical Journal 2011; 58(4):105-115
 4. Naohisa Uchimura, Atsuchi Kamijo, Takao Takase : 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. *Annals of General Psychiatry* 2012;11 (15):1-15

5. Kosuke Ito, Tomotaka Kawayama, Yoshihisa Shoji, Noriko Fukushima, Kazuko Matsunaga, Nobutaka Edakuni, Nnaohisa Uchimura, Tomoaki Hoshino : Depression, but not sleep disorder, is an independent factor affecting exacerbations and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:940-949

G-2. 学会発表

1. 内村直尚:【シンポジウム】地域におけるうつ病ネットワークの構築と実践. 第4回福岡県医学会総会, 福岡 2012.1.29

2. 内村直尚:【シンポジウム】うつ病・不安障害と睡眠障害の関係-メンタルヘルスにおける睡眠の重要性-. 第85回日本産業衛生学会, 名古屋 2012.5.31
3. 内村直尚:【シンポジウム】不眠症の薬物療法における理想の睡眠薬. 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.6.28-30
4. 内村直尚:【シンポジウム】睡眠医療認定施設における安全管理の必要性和今後の認定登録機関制度について. 日本睡眠学会第37回定期学術集会, 横浜 2012.6.28-30
5. 内村直尚:【シンポジウム】在宅における睡眠の重要性とQOLに対する影響. 第3回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会, 福岡 2012.9.1-2

- 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：睡眠薬の多剤併用および高用量使用による依存・耐性以外の副作用に及ぼす影響に関する研究

研究2：睡眠薬の多剤併用および高用量使用による致死性に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 小曾根基裕¹

研究協力者 伊藤 洋²、黒田 彩子¹

1 東京慈恵会医科大学精神医学講座

2 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター

研究要旨

研究1:睡眠薬の多剤併用および高用量使用により、依存・耐性以外の副作用に及ぼす影響について、Clinical Evidence, Pubmed, 医中誌を用いて文献的な考察を行った。その結果、該当する研究がなかった。

研究2:睡眠薬の多剤併用および高用量使用が、致死性に及ぼす影響について、Clinical Evidence, Pubmed, 医中誌を用いて文献的な考察を行った。結果は、睡眠薬の服用は未服用者に比較して死亡リスクを1~12倍増加する結果であった。しかし、いずれのデータも健康状態や年齢など背景因子は様々であり、交絡因子が存在する可能性があるため、健常者において睡眠薬の服用が死亡率を高めると結論づけられない。一方 BZ 系睡眠薬は COPD や睡眠関連呼吸障害を悪化させる可能性があるため、投薬の際には留意する必要がある。

A. 研究目的 (研究1)

睡眠薬の多剤併用および高用量使用により、依存・耐性以外の副作用に及ぼす影響を、文献的な考察を行い、その弊害について明確化すること。

polypharmacy (多剤併用), Comparison(対照とする介入方法)→placebo/monotherapy (単剤治療もしくはプラセボ), Outcome(アウトカム) → falls, amnesia, sleepiness, performance

抽出された文献数なし

B. 研究対象と方法 (研究1)

データベースは Clinical Evidence, Pubmed, 医中誌を用いた。検索キーワードは、PICO として Patients(患者)→insomnia patients, insomniacs, intervention(介入)→

C. 結果 (研究1)

いずれの文献検索によっても有用な研究報告はみられなかった。

D. 考察 (研究 1)

いずれの文献検索によっても有用な研究報告はみられなかった。しかしこれまでの教科書レベルの知見から以下の通り考察した。

現在睡眠薬はバルビツール(BA)酸系、ベンゾジアゼピン(BZ)系、非 BZ 系、メラトニン受容体作動薬に分類される。バルビツール酸系睡眠薬 (Amobarbital, Phenobarbital など) については、睡眠維持作用や入眠潜時の短縮作用などの睡眠促進作用をもつ一方、高い依存性、激しい離脱症状、過量服薬による致死性などを認め、限定した使用に留めるべき薬剤である^{1,2,3)}。

BZ 系薬剤は γ -アミノ酪酸 (GABA) A 受容体に作用し、1) 催眠作用、2) 抗不安作用、3) 抗けいれん作用といった薬理作用に加え、4) 筋弛緩作用や5) 健忘作用をもつ。BZ 系睡眠薬 (Brotizolam, Triazolam, Fulunitrazepam など) の副作用には、眠気 (1%以上)、ふらつき・転倒 (1%以上)、日中の精神作業能力低下 (5%未満)、前行性健忘 (服薬後の記憶が欠損する) (0.1%未満)、頭痛 (1%未満)、消化器症状がみられる^{4,5,6,7,8)}。また非 BZ 系睡眠薬は BZ 受容体のうち、 $\omega 1$ 受容体により選択的に作用する薬剤であるが、BZ 系睡眠薬と同様の副作用が認められている^{9,10)}。一方、メラトニン受容体作動薬 (Ramelteon) はメラトニン受容体 (MT1/MT2) に作用する睡眠薬であるが、眠気 (5%未満)、めまい (5%未満) がみられる¹¹⁾。

BZ 系薬物は一般に用量により作用が異なる¹⁾。BZ 系薬物の用量を増加させて

いくと、まず抗不安作用が現れ、その後抗けいれん作用、筋弛緩作用、鎮静催眠作用、健忘作用の順で効果が発現する。多剤併用は結果として BZ 系薬物の総量を増加させることになるため、筋弛緩作用や鎮静作用、健忘作用といった副作用に関連した作用を生じやすい状態となる^{13,14)}。

また高用量を用いると呼吸機能に影響を与える。さらに中間型や長時間作用型の併用例では、その半減期の長さから持ち越し効果を生じやすく、日中の眠気や精神作業能力の低下など副作用の出現につながる^{6,7,8,15)}。さらに、BA 系睡眠薬および BA 系睡眠薬を含む合剤 (ベゲタミン A,B[®]) の併用は、BZ 系薬剤による増強作用が認められているため、過剰な鎮静作用が生じる可能性があり、併用注意とされている¹²⁾。

E. 結語 (研究 1)

睡眠薬の多剤併用が副作用の頻度や程度を高めるエビデンスは現時点ではない。しかし教科書レベルの知見から検討すると多剤併用による高用量使用は副作用の程度や頻度を高める原因となる危険性があることが推察された。

文献 (研究 1)

1. 村崎光邦. 睡眠薬開発の歴史と展望. 臨床精神薬理. 2001 (4):9-23.
2. フェノバルビタール インタビューフォーム (第 5 版) 2011 年 3 月改訂
3. イソミタールインタビューフォーム (第 2 版) 2012 年 3 月改訂
4. ハルシオンインタビューフォーム

- (改訂第7版).2010年10月
5. レンドルミンインタビューフォーム
(改訂第10版).2011年6月
 6. サイレースインタビューフォーム
(改訂第6版).2010年11月改訂
 7. ベンザリンインタビューフォーム
(改訂第15版)2012年5月改訂
 8. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO.
Benzodiazepine side effects: role
of pharmacokinetics and
pharmacodynamics.
Pharmacology. 1995
Oct;51(4):205-23. (4)
 9. マイスリーインタビューフォーム
(改訂第20版).2012年3月
 10. ルネスタインタビューフォーム(第
3版).2012年9月改訂
 11. ロゼレムインタビューフォーム(改
訂第4版).2011年7月改訂
 12. ベゲタミンA・Bインタビューフォー
ム(改訂第16版).2012年11月
改訂
 13. Dundee JW, Wilson DB: Amnesic
action of midazolam. Anaesthesia.
1980 May 35(5):459-61.
 14. George KA, Dundee JW: Relative
amnesiac actions of diazepam,
flunitrazepam and lorazepam in man.
Br J Clin Pharmacol. 1977
Feb;4(1):45-50.
 15. Dement WC. Objective measurements
of daytime sleepiness and
performance comparing quazepam
with flurazepam in two adult
populations using the Multiple
Sleep Latency Test. J Clin

Psychiatry, 1991 Sep;52
Suppl:31-7.

A. 研究目的(研究2)

睡眠薬の多剤併用および高用量使用による致死性に及ぼす影響について文献的な考察を行い、その弊害について明確化すること。

B. 研究対象と方法(研究2)

データベースは Clinical Evidence, Pubmed, 医中誌を用いた。検索キーワードは、PICO として Patients(患者)→insomnia patients, insomniacs, intervention(介入)→hypnotics(睡眠薬), polypharmacy (多剤併用), Comparison(対照とする介入方法)→placebo (プラセボ), nonuser(未使用者), Outcome(アウトカム)→mortality(死亡率), respiratory inhibition(呼吸抑制)
その結果、エビデンスレベル2b以上の9つの mortality をアウトカムとする報告があった。一方 respiratory inhibition をアウトカムとする報告はみられなかった。

C. 結果(研究2)

睡眠薬の服用と死亡率との関連を示した報告は数多くみられた^{1,2,3,4,5,6,7,8,9)}。それらによると睡眠薬の服用は未服用者に比較して死亡リスクを1~12倍増加する。しかし、いずれの報告における対象者も健康状態や年齢など背景因子は様々であった。

D. 考察(研究2)

睡眠薬の服用と死亡率との関連を示した報告は数多くみられた^{1,2,3,4,5,6,7,8,9)}。それらに