

Table1 不眠の QOL 尺度(QOLI)

あなたの睡眠と、からだやこころの状態についてお聞きします。以下の質問にお答えください。

**A. 不眠症状に関する睡眠5項目**

この1カ月間のあなたの睡眠の状態についてお聞きします。もっともあてはまるところを○で囲んでください。

	常に	しばしばあった	時々	めったに	まったく
1 寝つきが悪く、時間がかかった	5	4	3	2	1
2 夜中に目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった	5	4	3	2	1
3 朝早くに目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった	5	4	3	2	1
4 睡眠の質を悪いと感じた	5	4	3	2	1
5 睡眠に満足できなかった	5	4	3	2	1

**B. QOLに関する11項目**

この1ヶ月間、睡眠の問題により、あなたのからだやこころの状態にどの程度支障がみられましたか？  
もっともあてはまるところを○で囲んでください。  
(睡眠の問題がなかった頃の状態とくらべてお答えください)

	非常に	かなり	少し	わずかに	まったく
1 ものを決断するのが難しかった	1	2	3	4	5
2 仕事、家事、学業をやり遂げるのが大変であった	1	2	3	4	5
3 人付き合いが面倒に感じた	1	2	3	4	5
4 仕事や趣味などに意欲がわかなかった	1	2	3	4	5
5 些細なことでいらいらを感じた	1	2	3	4	5
6 そわそわとして、落ち着かない感じがした	1	2	3	4	5
7 気が沈んで憂うつだった	1	2	3	4	5
8 活力が乏しかった	1	2	3	4	5
9 いろいろの気になり頭から離れなかった	1	2	3	4	5
10 疲れやすかった	1	2	3	4	5
11 身体の不調があった(頭痛、肩こり、動悸、など)	1	2	3	4	5

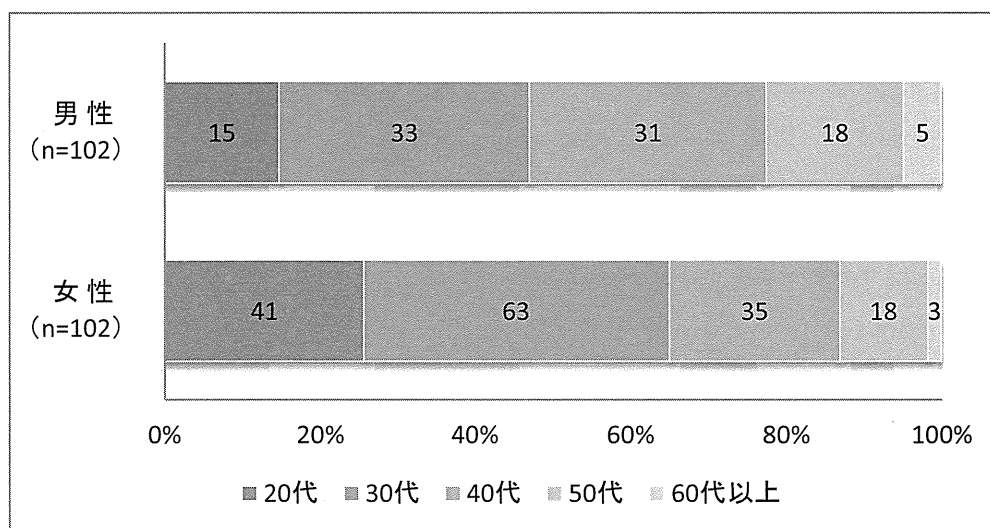


Figure2 男女別の各年代の割合

Table2-2 職業

職業	男性(n=102)		女性(n=160)	
	n	%	n	%
建設業	3	2.9	12	7.5
製造業	19	18.6	11	6.9
情報通信業	21	20.6	3	1.9
運輸業	1	1.0	4	2.5
卸売・小売業	6	5.9	7	4.4
金融・保険業	3	2.9	1	.6
不動産業	1	1.0	3	1.9
医療・福祉	6	5.9	18	11.3
教育・学習支援業	7	6.9	14	8.8
サービス業(警備・理容・ 旅行・郵便局)	9	8.8	8	5.0
公務員	5	4.9	4	2.5
その他	21	20.6	75	46.9
合計	102	100.0	160	100.0

Table2-3 職種

職種	男性(n=102)		女性(n=160)	
	n	%	n	%
管理職	20	19.6	2	1.3
専門職	9	8.8	23	14.4
技術職	25	24.5	8	5.0
事務職	16	15.7	36	22.5
サービス職	4	3.9	18	11.3
技術要する生産技能職	3	2.9	3	1.9
身体を使う生産技能職	3	2.9	5	3.1
その他	22	21.6	65	40.6
合計	102	100.0	160	100.0

Table2-4 基本統計量

質問票	男性		女性		p	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
年齢(歳)	41.02	10.87	36.99	9.90	0.002	** 男性>女性
QOLI						
QOLI(A:睡眠5項目)	11.48	3.76	11.59	4.21	0.835	
QOLI(B:QOL11項目)	43.83	8.51	41.73	9.09	0.062	
睡眠関連の指標						
PSQI	5.53	2.25	5.48	2.50	0.875	
CE-D	12.53	8.10	13.98	9.07	0.191	
FIRST	18.62	5.63	22.30	6.00	0.000	** 男性<女性
AIS	4.54	2.93	4.69	3.28	0.699	
ISI	5.72	3.93	5.88	4.14	0.757	
ESS	7.63	3.34	9.14	4.10	0.001	** 男性<女性
不安						
STAI-S	41.52	10.53	41.10	10.47	0.753	
STAI-T	44.03	10.01	43.97	10.58	0.963	
ストレス	26.31	8.20	26.95	7.78	0.528	
SIDSS						
SDISS(仕事/学業)	1.25	2.10	1.71	2.13	0.082	
SDISS(社会生活)	1.15	1.87	1.54	2.15	0.134	
SDISS(家庭)	1.08	1.90	1.35	2.14	0.297	
SF-8						
全体的健康感	50.33	6.74	49.41	7.02	0.290	
身体機能	49.90	5.37	49.02	6.60	0.261	
日常役割機能(身体)	50.11	6.39	48.42	6.67	0.043	* 男性>女性
体の痛み	53.14	7.31	50.12	8.15	0.003	** 男性>女性
活力	49.66	6.83	49.20	6.58	0.593	
社会生活機能	50.19	7.61	47.63	8.27	0.012	* 男性>女性
心の健康	50.07	7.04	47.15	7.61	0.002	** 男性>女性
日常役割機能(精神)	49.38	5.90	48.34	5.58	0.149	
身体的サマリースコア	49.99	6.31	48.81	7.20	0.176	
精神的サマリースコア	48.58	7.20	46.64	7.22	0.034	* 男性>女性

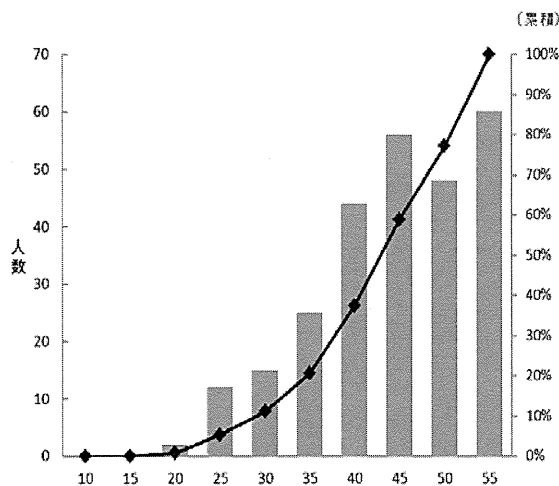


Figure3 QOLI(B)の得点分布

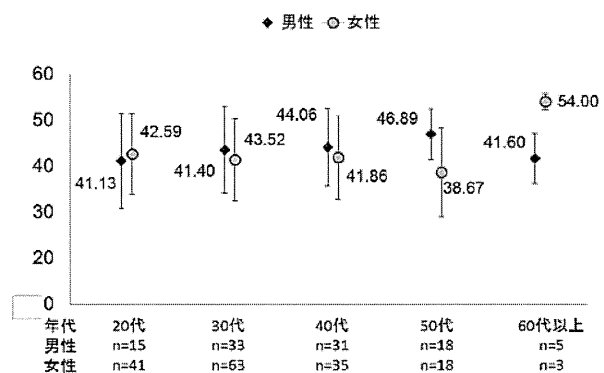


Figure4 性別・年代別の QOLI(B)得点

Table3 QOLI と睡眠指標との相関

	QOLI (A)	QOLI (B)	PSQI	CES-D	FIRST	AIS	ISI	ESS
QOLI (A)	—	-.555**	.649**	.394**	.311**	.707**	.696**	.145*
QOLI (B)		—	-.454**	-.666**	-.316**	-.597**	-.550**	-.248**
PSQI			—	.480**	.304**	.718**	.697**	.218**
CES-D				—	.295**	.552**	.503**	.158*
FIRST					—	.305**	.320**	.168**
AIS						—	.820**	.286**
ISI							—	.247**
ESS								—

\*\*: $p < .01$ , \*: $p < .05$

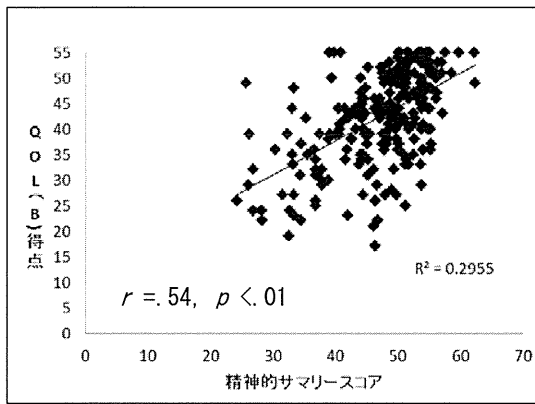


Figure5-1 精神的サマリースコアと QOLI(B)得点

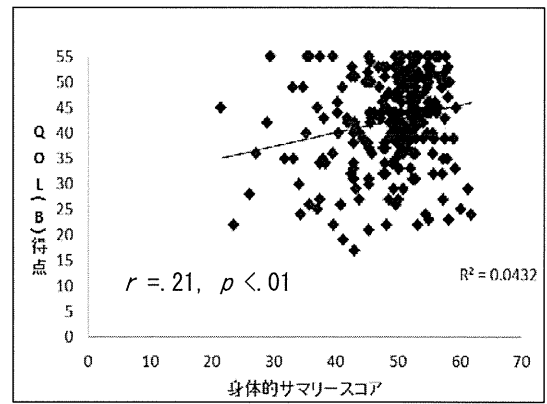


Figure5-2 身体的サマリースコアと QOLI(B)得点

Table4 QOLIとPOMSの下位尺度との相関

	緊張—不安	抑うつ—落込み	怒り—敵意	活気	疲労	混乱
QOLI (A)	.357**	.298**	.287**	-.279**	.434**	.351**
QOLI (B)	-.574**	-.639**	-.407**	.334**	-.603**	-.588**

\*\*: $p < .01$ , \*: $p < .05$

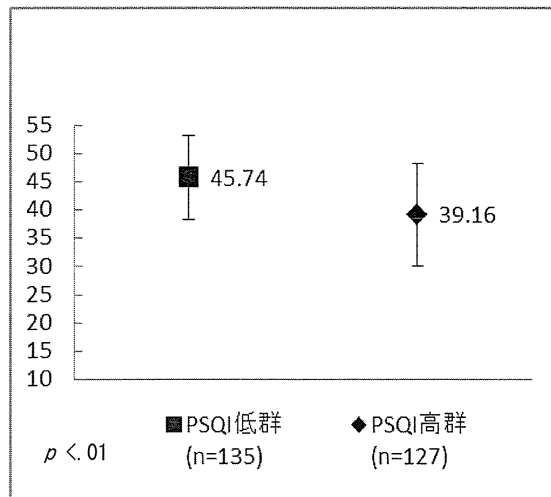


Figure6-1 PSQI 高低群と QOLI(B)得点

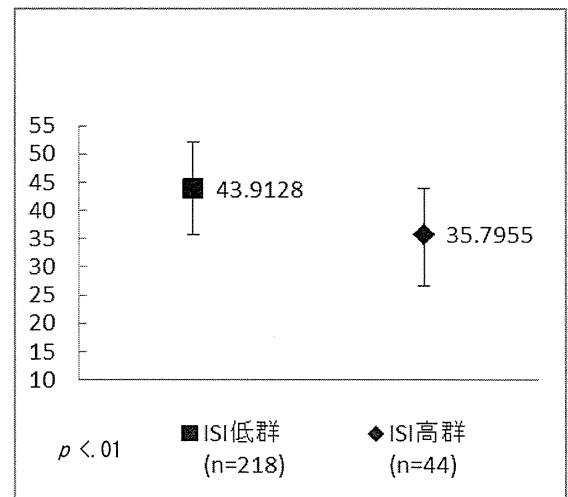


Figure6-2 ISI 低群と QOLI(B)得点

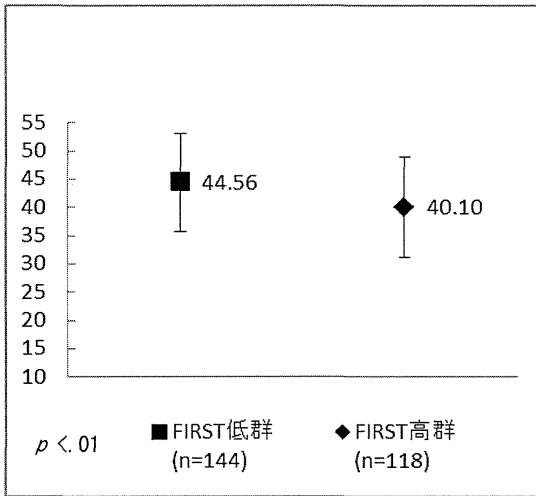


Figure6-3 FIRST 高低群と QOLI(B)得点

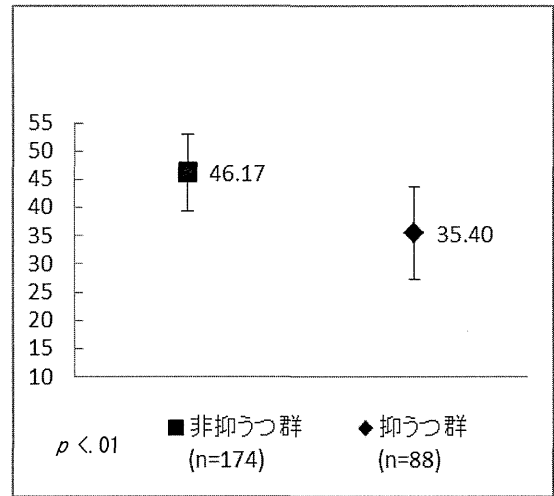


Figure6-4 CESD 高低群と QOLI(B)得点

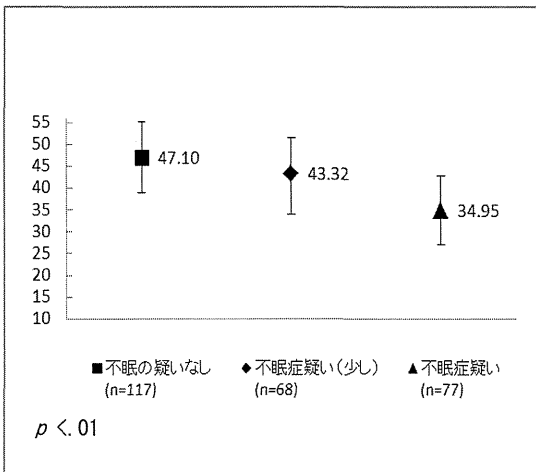


Figure6-5 AIS3群と QOLI(B)得点

$p < .01$

(資料) SDISS 得点を基準に抽出した QOLI 項目一覧

指標	相関係数	抽出された項目	QOL尺度項目	※斜体: 睡眠に関する5項目(QOLI(A))
PSQI2	0.26	過去1ヶ月間において、寝床についてから眼までどれくらい時間を要しましたか。	寝つきが悪く、時間がかかった	
PSQI5B	0.27	夜間または早朝に目が覚めた	夜中に目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった 朝早くに目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった	
PSQI6	0.42	過去1ヶ月間における、ご自分の睡眠の質を全体としてどのように評価しますか。	睡眠の質を悪いと感じた	
PSQI9	0.52	過去1ヶ月間において、物事をやり遂げるのに必要な意欲を持続するうえで、どのくらい問題がありましたか。	仕事や趣味などに意欲がわかない	
AIS1	0.39	寝床についてから実際に眠るまで、どのくらいの時間がかかりましたか？	(PSQI2に収束)	
AIS2	0.43	夜間、睡眠の途中で目が覚めましたか？	(PSQI5Bに収束)	
AIS3	0.4	希望する起床時刻より早く目覚めて、それ以降、眠れないことはありましたか？	(PSQI5Bに収束)	
AIS4	0.34	夜の眠りや昼寝も合わせて、睡眠時間は足りていましたか？	(PSQI6に収束)	
AIS5	0.44	全体的な睡眠の質について、どう感じていますか？	(PSQI6に収束)	
AIS6	0.57	日中の気分は、いかがでしたか？	(SDS1に収束)	
AIS7	0.54	日中の身体的および精神的な活動の状態は、いかがでしたか？	(K65に収束)	
ISI2	0.4	現在の(ここ2週間)あなたの不眠症の問題の重症度を評価してください。睡眠維持の困難	(PSQI5Bに収束)	
ISI3	0.32	現在の(ここ2週間)あなたの不眠症の問題の重症度を評価してください。目が覚めるのが早すぎる問題	(PSQI5Bに収束)	
ISI4	0.43	あなたは現在の睡眠パターンにどの程度、満足/不満足ですか？	睡眠に満足できなかった	
ISI5	0.53	あなたは自分の睡眠の問題が、あなたの日中の機能(例えば、日中の疲労、仕事/日常の雑務の能力、集中力、記憶、気分、など)をどの程度妨げていると考えますか？	(SDS1、SF31、SF18、K65等に収束)	
ISI6	0.55	他の人から見たら、睡眠の問題があなたの生活の質を妨げている程度はどのくらいだと思いますか？	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
ISI7	0.48	あなたは現在の睡眠の問題が、どの程度、心配/不快ですか？	(ISI4に収束)	
FIRST5	0.42	怖い映画や怖いテレビを見た後	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
FIRST9	0.37	翌日、休暇で出かける前夜	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
MEQ5	-0.33	ふだん、起床後30分間の目覚めぐあいは、どの程度ですか。	(ISI4に収束)	
MEQ7	-0.42	ふだん、起床後30分間のけだるさは、どの程度ですか。	(ISI4に収束)	
K6_1	0.28	神経過敏に感じましたか	些細なことでいらいらを感じた	
K6_2	0.36	絶望的だと感じましたか	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
K6_3	0.32	そわそわ、落ち着かなく感じましたか	そわそわとして、落ち着かない感じがした	
K6_4	0.51	気分が沈み込んで、何が起ころても気が晴れないように感じましたか	(SDS1に収束)	
K6_5	0.53	何をするのも骨折りと感じましたか	(SF18に収束)	
K6_6	0.39	自分は価値のない人間だと感じましたか	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
SF1	-0.34	あなたの健康状態は？	(SDS1、K61、K65等に収束)	
SF18	-0.32	過去1ヶ月間に、仕事やふだんの活動(家事など)をするにあたって、心理的な理由で(例えば、気分がおちこんだり、不安を感じたりしたために)、次のような問題がありましたか。仕事やふだんの活動が思ったほど、できなかった	仕事、家事、学業をやり遂げるのが大変であった	
SF19	-0.32	過去1ヶ月間に、仕事やふだんの活動(家事など)をするにあたって、心理的な理由で(例えば、気分がおちこんだり、不安を感じたりしたために)、次のような問題がありましたか。仕事やふだんの活動いつもほど、集中してできなかった	(SF18に収束)	
SF20	-0.58	過去1ヶ月間に、家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。	人とのつきあいが面倒に感じた	
SF23	-0.53	元気いっぱいでしたか	活力が乏しかった	
SF25	-0.32	どうにもならないくらい、気分がおちこんでいましたか	(SDS1に収束)	
SF26	-0.42	おちついていて、おだやかな気分でしたか	(SF23に収束)	
SF27	-0.39	活力(エネルギー)にあふれていましたか	(SF23に収束)	
SF28	-0.31	おちこんで、ゆううつな気分でしたか	(SDS1に収束)	
SF30	-0.37	楽しい気分でしたか	(SF23に収束)	
SF31	-0.29	疲れを感じましたか	疲れやすかった	
SF32	-0.45	過去1ヶ月間に、友人や親せきを訪ねるなど、人とのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、時間的にどのくらい妨げられましたか。	(SF20に収束)	
SF36	-0.4	私の健康状態は非常に良い	(SDS1、K61、K65等に収束)	
STAI1	-0.42	楽しい気分になる	(SF23に収束)	
STAI4	0.32	どりのこされたように感じる	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
STAI7	0.51	困ったことが次々におこり克服できないと感じる	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
STAI8	0.35	本当はそうしたいことでもないのに心配しすぎる	(K61に収束)	
STAI10	0.49	いろいろ頭にかんできて仕事や勉強が手につかない	いろいろ気になって頭から離れなかった	
STAI13	-0.41	すぐにものごとをきめることができる	(SDS16に収束)	
STAI15	-0.45	心が満ち足りている	(SF23に収束)	
STAI17	0.36	ひどく失望するとそれが頭から離れない	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
STAI20	-0.33	うれしい気分になる	(SF23に収束)	
SDS1	0.57	気が沈んで憂うつだ	気が沈んで憂うつだった	
SDS2	0.47	泣いたり、泣きたくなる	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
SDS4	0.54	夜よく眠れない	(PSQI2、PSQI5B、P16、PSQI9に収束)	
SDS9	0.34	ふだんよりも動悸がする	身体の不調があった(頭痛、肩こり、動悸、など)	
SDS10	0.34	何となく疲れる	(SF31に収束)	
SDS11	-0.38	気持ちはいつもさっぱりしている	(SF23に収束)	
SDS12	-0.35	いつもとかわりなく仕事をやる	(SF18に収束)	
SDS15	0.35	いつもよりいらいらする	(K61に収束)	
SDS16	-0.34	たやすく決断できる	ものごとを決めるのが難しかった	
SDS18	0.42	生活は かなり充実している	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
SDS19	0.39	自分が死んだほうが ほかの者は楽に暮らせると思う	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	
SDS20	-0.45	日頃していることに 満足している	(不眠QOLとの妥当性低と判断)	

## 厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合研究事業）

### 分担研究報告書

## ベンゾジアゼピン適正使用啓発パンフレット配布の効果検討

研究分担者 石郷岡純 東京女子医科大学医学部精神医学教室 主任教授

### 研究要旨

ベンゾジアゼピン(BZ)系薬は、睡眠薬として広く使用されている一方、依存性などの副作用があり、適正使用が求められている。先行研究において、BZ系薬の副作用についてパンフレットなどを用いて情報提供することの有用性が示されていることから、BZ系薬剤適正使用啓発冊子を作成し、配布した。配布した冊子の有用性を検討するために、H24年3月とH25年3月の1か月間のBZ系薬剤の処方調査を行った。この結果、BZ系薬剤が処方されていた実患者数は、H24年の8,588人からH25年の7,054人となり、前年比82.1%で17.9%減少した。冊子の配布は有用であり、大きな問題は生じないことが明らかとなった。

### A. 研究目的

ベンゾジアゼピン(BZ)系薬は、睡眠薬や抗不安薬として広く使用されている。一方、BZ系薬には依存性などの副作用があり、適正使用が求められている。適正使用には、適切な対象を選択すること、副作用を生じさせないことのほか、適切な時期に中止することなどの意義を含む。

先行研究において、BZ系薬の副作用や長期服用についての懸念を、パンフレットなどを用いて情報提供することの有用性が示されている。したがって、我が国の実情に合わせた情報提供を行い、どのような課題が存在するのかを把握することは有意義である。そこで、本研究では、東京女子医科大学病院において行った、ベンゾジアゼピ

ン系薬剤適正使用啓発活動において、冊子を作成し、配布し、その効果を検討した。さらに、今後のBZ系薬中止方法の開発において、情報提供冊子の作成についても検討することを目的とした。

### B. 研究方法

東京女子医科大学病院において、BZ系薬剤の適正使用を啓発するために、啓発冊子を作成し配布した。

啓発冊子は、精神科医と精神科専門薬剤師、臨床心理士が共同で作成した。内容は、ベンゾジアゼピン系薬剤の名称（一般名と商品名）、BZ系薬の効果、BZ系薬の副作用、BZ系薬の中止の方法、不眠や不安への薬以外の対処方法、専門科受診のご案内 など

である。実際の冊子は、当院精神科ホームページに公開しており、ダウンロード・閲覧が可能である。

冊子は、平成24年11月より精神科外来、各診療科病棟、外来お薬相談窓口で配布した。配布対象は、おおむね、3剤以上の併用がされているものや6か月以上の継続内服をしているものを目安とし、各医師あるいは薬剤師の判断により配布した。薬剤師が配布した場合には、必ず服薬指導を行った。

配布した冊子の有用性を検討するために、冊子配布の前後、H24年3月とH25年3月の1か月間のBZ系薬剤の処方調査を行った。処方調査を行う際には、当院倫理委員会の承認を受けるとともに、患者のプライバシー保護に十分な配慮を行った。

また、実際に中心となって配布したのは、薬剤師であったことから、薬剤師のBZ系薬剤の取り組みに対する意識、配布状況等について、薬剤師へアンケートを実施した。

## C. 研究結果

表1にH24年3月とH25年3月の各1か月間における、BZ系薬剤の処方人数と全処方患者数に対する割合を診療科別に示した。H24年3月の1か月間、BZ系薬剤は8,588名に処方されていた。処方を行った診療科は精神科が最も多く、33.7%を占めていたが、院内のほぼすべての診療科において処方は行われていた。さらに、3剤以上のBZ系薬剤の処方がなされていた患者数をみると、3剤以上の処方は、685名になされており、その504名(73.6%)は精神科からなされていた。

以上より、BZの適正使用対策は病院全体で取り組むべき課題であるが、特に精神科が十分な対策を行う必要があること確認された。

次に、1年後の平成25年3月との比較においては、BZ系薬剤が処方されていた実患者数は、H24年の8,588人からH25年の7,054人となり、前年比82.1%で17.9%減少した。

(表2)診療科別に比較を行うと、精神科のBZ系薬剤処方患者数は2,897人から2,149人に減少し、精神科以外の診療科では、5,691人から4,905人に減少していた。同じ期間に、当院でBZ系薬剤の処方患者数と処方箋が発行された全患者数を表2に示した。全処方患者数は、H24年40,591人、H25年40,310人とほぼ変化がなかったが、BZ系薬剤の処方数と処方率がいずれも減少していた。

表3にBZ系薬剤の併用薬剤数別の変化を示した。最も減少したのは、単剤患者の6,349人から4,915人への減少(22.6%減少)であり、臨床的に問題視される3剤以上の併用患者数は、H24年685人からH25年639人への減少であった。

薬剤別に変化を比較したところ、BZ系薬剤を睡眠薬と抗不安薬に区別した場合、睡眠薬は5,969人から5,549人へと7.0%、抗不安薬は5,026人から4,415人へと12.2%処方患者数が減少した。

薬剤別の処方動向をさらに検討するため、100人以上に処方されていた薬剤について、薬剤ごとに処方数を解析した。結果は表4のとおりである。減少率の大きかったもの



に注目すると、ゾルピデム酒石酸塩とエチゾラム、ロラゼパムの減少率がそれぞれ、1804人から1671人(-133人、-7.4%)、1595人から1370人(-358人、-14.1%)、506人から360人(-145人、-18.9%)であった。この2剤を処方していた診療科の内訳は、表のとおりで、ロラゼパム錠は精神科、エチゾラム錠は精神科以外の診療科で多く処方されていた。

薬剤師へのアンケートの結果を表5-1と表5-2に示した。啓発冊子の認知度は100%であった。また、回答があった薬剤師のうち現在病棟業務に関わっている薬剤師は52名で、そのうちパンフレットを渡した経験のある薬剤師は16名で、30.8%であった。その多くは精神科の業務を経験、または精神科領域勉強会に所属している薬剤師であった。配布した16名中12名がパンフレットは役に立ったと答え、16名すべてがパンフレットを患者さんに渡しても不都合はなかったと回答していた。

#### D. 考察

院内研修を行い、薬剤師が啓発冊子を配布したことによって当院でのBZ系薬剤の処方患者数が約18%減少した。また処方せんが発行された実患者数におけるBZ系薬剤が処方された割合も21.2%から17.5%と減少した。当院でのBZ系薬剤の適正使用に向けた取り組みは、BZの処方数を減少させる効果があることが示唆された。当院でのBZ系薬剤処方数の減少は、診療患者数によるものではないことは、全処方患者数は減少していないことから、推察される。精神科の処方患者数は13.8%減少し、精神

科以外の診療科では25.8%減少した。精神科以外の診療科において、薬剤師がBZ系薬剤を服用している患者に実際に服薬指導を行い減量出来たかどうかについては、当院の平均在院日数が14.6日と短く、入院患者の多くは紹介元の病院に戻るため把握できていないが、処方患者数が減少したことから精神科以外の診療科の医師にもBZ系薬剤の適正使用について一定の理解が得られたと考えられる。

2剤以上服用している患者数は大きな変化はなかったが、単剤の患者数は22.6%減少した。さらに、BZ系薬剤を睡眠薬と抗不安薬に区別した場合、睡眠薬は7.0%、抗不安薬は12.2%処方患者数が減少した。これは不安を主体とする患者の訴えに対して安易にBZ系薬剤を処方しなくなった結果であることなどが推察される。一方、臨床的に問題となりやすい、多剤併用患者の患者数が大きな減少を見せていないことは、すでに依存形成が進行したものについては、冊子の配布のみの効果は限定的である可能性がある。つまり、今回の啓発冊子の配布は、依存形成や長期使用に至ることを抑制することには貢献したが、すでに形成された、依存や長期使用に対しては、減薬プログラムを開発し、プログラムを行うことなどが必要であると考えられる。啓発冊子についても、注意喚起から、減薬方法の教示へ発展させる必要があると考えられた。

薬剤別の解析では、ゾルピデム酒石酸塩とエチゾラム錠、ロラゼパム錠の処方数減少が多くみられた。一般に、血中半減期が短く、高力価の薬剤は、離脱症状を生じや

すく依存を形成しやすいとされる。今回の検討では、これらの薬剤の減少率が高かったことから、高力価の薬剤であっても、処方する医師の処方行動によって処方数は減少できる可能性が示唆された。エチゾラム錠とロラゼパム錠を分析すると、ロラゼパム錠は精神科、エチゾラム錠は精神科以外の診療科で多く処方されていた。エチゾラム錠は精神科以外の診療科の医師にとって処方しやすい薬剤であることが示唆される。今回精神科以外の診療科でも処方患者数が減少したことは意義があり、今後も適正使用に向けた取り組みを継続していく必要性があると考えられる。

薬剤師が冊子を配布し、服薬指導を行うことには問題ないと考えられる。パンフレットを配布した薬剤師の多くは、精神科領域の業務経験を有するものであった。このような啓発活動が広まるには、より多くの薬剤師や医療者が活動を行い、結果をフィードバックする必要があると考えられた。

#### 【本研究の限界と今後の発展】

本調査研究は、適正使用についての取り組み前後での処方動向を調査したものである。前向き介入研究ではないため、我々の取り組みとBZ系薬の処方動向の変化の因果関係は証明できない。また、今回の取り組みは、BZ系薬の処方数を減少させることを目的としたものではない。BZ系薬の処方量を減少させること目的とするのであれば、減量プログラムの開発と前向き介入が必要である。さらに、BZ系薬の処方について、患者個別の要因については検討されていない。BZ系薬服用中の利益と不利益を勘案す

ると、利益が著しく高い症例において、無理な減薬を行う意義は乏しく、処方量が減少したことのみを取り上げることは危険であることに留意する必要がある。BZの減量においては、離脱症状が問題となることが多いが、離脱症状を適切に把握する評価方法の開発と対処法の開発が必要である。

これら、本調査研究から明らかとなった課題を踏まえ、今後の適正使用への取り組みを発展させる必要がある。

## E. 結論

東京女子医科大学病院における、ベンゾジアゼピン系薬剤の適正使用に関する啓発冊子の作成と配布の有用性について検討した。冊子の配布は有用であり、大きな問題は生じないことが示された。

薬剤を減量するためには新たな冊子とプログラムの作成が必要であり、そのためには離脱症状を評価する方法の開発が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

(学会発表)

高橋結花、高橋賢成、稲田健、石郷岡純. ベンゾジアゼピン系薬剤の適正使用に向けた東京女子医科大学病院での取り組み(第3報). 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会 2013. 沖縄

高橋結花、高橋賢成、稲田健、石郷岡純. ベ

ンゾジアゼピン系薬剤の適正使用に向けた  
東京女子医科大学病院での取り組み(第2報).  
第23回日本医療薬学会年会 2013. 仙台  
稲田健. ガイドラインを適切に活かすための  
薬物療法 - そのために必要な考え方とは?  
不安障害. 第109回日本精神神経学会学術総  
会. ワークショップ. 2013. 福岡  
稲田健. 離脱症状か再燃か-睡眠薬依存の診  
立て方-. 日本睡眠学会第38回学術集会シン  
ポジウム. 2013. 秋田  
稲田健. 不安障害の薬物療法～ベンゾジアゼ  
ピンの注意を含めて～. 第23回日本臨床精  
神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理  
学会合同年会. セミナー. 2013. 沖縄

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. H24 年 3 月と H25 年 3 月の各 1 か月間における、BZ 系薬の処方人数と全処方患者数に対する割合

診療科名	平成24年3月		平成25年3月		前年比
	BZ系薬の 処方人数	全処方数に 対する割合	BZ系薬の 処方人数	全処方数に 対する割合	
精神科	2897	33.7%	2149	30.5%	74.2%
循環器内科	625	7.3%	577	8.2%	92.3%
脳神経外科	624	7.3%	581	8.2%	93.1%
神経内科	586	6.8%	498	7.1%	85.0%
糖尿内科	538	6.3%	495	7.0%	92.0%
消化器	527	6.1%	525	7.4%	99.6%
内分泌内科	352	4.1%	266	3.8%	75.6%
腎臓内科	282	3.3%	234	3.3%	83.0%
呼吸器内科	244	2.8%	189	2.7%	77.5%
小児	211	2.5%	188	2.7%	89.1%
泌尿器	161	1.9%	128	1.8%	79.5%
整形	143	1.7%	101	1.4%	70.6%
腎臓外科	143	1.7%	113	1.6%	79.0%
小児外・外科	131	1.5%	129	1.8%	98.5%
心臓血管外科	126	1.5%	109	1.5%	86.5%
耳鼻	124	1.4%	53	0.8%	42.7%
総合診療	116	1.4%	87	1.2%	75.0%
呼吸器外科	114	1.3%	87	1.2%	76.3%
内分泌外科	102	1.2%	45	0.6%	44.1%
血内	88	1.0%	111	1.6%	126.1%
皮膚	72	0.8%	75	1.1%	104.2%
緩和ケア	64	0.7%	50	0.7%	78.1%
血液浄化	45	0.5%	31	0.4%	68.9%
婦人	41	0.5%	45	0.6%	109.8%
麻酔科	41	0.5%	29	0.4%	70.7%
救命救急	38	0.4%	25	0.4%	65.8%
循環器小児	35	0.4%	23	0.3%	65.7%
リウマチ内科	19	0.2%	15	0.2%	78.9%
眼	18	0.2%	8	0.1%	44.4%
形成	15	0.2%	16	0.2%	106.7%
救急診療	13	0.2%	12	0.2%	92.3%
口腔外科	12	0.1%	4	0.1%	33.3%
腎小児	8	0.1%	5	0.1%	62.5%
核医学・画像診断	7	0.1%	2	0.0%	28.6%
産科・母子母性	4	0.0%	2	0.0%	50.0%
リウマチ外科	1	0.0%	9	0.1%	900.0%
放射線	0	0.0%	4	0.1%	
2科以上で処方	21	0.2%	34	0.5%	161.9%
合計	8588	100.0%	7054	100.0%	82.1%

表 2. BZ 系薬の処方患者数と処方せんが発行された全患者数

	平成24年 3月	平成25年 3月	平成24年3月に対 する平成25年3月 の減少率
BZ系薬剤が処方されていた実患者数	8,588人	7,054人	17.90%
処方せんが発行された実患者数	40,591人	40,310人	0.70%
処方せんが発行された全患者数に対するBZ系薬剤が処方された割合	21.20%	17.50%	

表 3. 併用薬剤数別の処方人数

BZ系薬処方数	処方人数(人)	
	H24年	H25年
単剤	6349	4915
2剤併用	1554	1500
3剤併用	513	474
4剤併用	124	126
5剤併用	38	29
6剤併用	10	9
7剤併用	0	1

表 4. 100人以上処方されたBZ系薬剤の処方患者数の比較

	H24.3の 処方人数	H25.3の 処方人数	H24に対する H25の割合
ゾルピデム酒石酸塩	1804	1671	92.60%
エチゾラム	1595	1370	85.90%
ブロチゾラム	1283	1208	94.20%
クロナゼパム	935	925	98.90%
トリアゾラム	667	588	88.20%
フルニトラゼパム	665	623	93.70%
ロフラゼプ酸エチル	660	557	84.40%
ロラゼパム	506	360	71.10%
ジアゼパム	412	350	85.00%
ゾピクロン	404	377	93.30%
ニトラゼパム	385	339	88.10%
アルプラゾラム	320	318	99.40%
エスタゾラム	227	211	93.00%
クロチアゼパム	183	162	88.50%
フェノバルビタール	153	154	100.70%
ブロマゼパム	149	138	92.60%
リルマザホン塩酸塩水和物	133	104	78.20%
ロルメタゼパム	129	157	121.70%
クアゼパム	102	94	92.20%
その他	283	258	91.20%

表 5-1. 薬剤師への調査結果

	YES	NO
院内のBZの講習会に1回以上参加しましたか	61人	0人
パンフレットがあることを知っていますか	61人	0人
パンフレットの内容を知っていますか	61人	0人
パンフレットを渡したことがありますか	16人	45人

表 5-2. パンフレットを配布した薬剤師に対する調査

パンフレットは役に立ちましたか

役に立った	12人
役に立たなかった	1人
どちらともいえない	3人

パンフレットを渡した患者さんのBZの処方に変更になりましたか(重複あり)

変更になった	11人
変更にならなかった	3人
わからない	5人

パンフレットを患者さんに渡して何か不都合なことはありましたか

特に不都合はなかった	16人
患者さんが不安になってしまった	0人
医師から困る、止めてほしいと言われた	0人
看護師から困る、止めてほしいと言われた	0人

厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

うつ病の残遺不眠のバイオマーカーについての研究

研究分担者 清水徹男 秋田大学医学部大学院医学系研究科精神科学講座 教授

研究要旨

うつ病の急性期に不眠症状に対して用いた睡眠薬を、うつ病症状が寛解した後で中止できる状態にあるか否かを判断する客観的な指標はないため、漫然と睡眠薬の処方が継続される危険性がある。本研究ではうつ病の残遺不眠に関係する客観的指標の候補の1つとして、サイトカインについて検証することを目的とした。本年度は倫理委員会への申請と承認、検体測定外部委託業者との契約締結、測定備品の確保を行った。来年度早々から健常被験者の測定を開始し、その結果をもってうつ病患者での測定を行う。

A. 研究目的

うつ病の急性期には不眠症状はほぼ必発であり、睡眠薬などでの治療が行われている。うつ病が寛解したと見なされる状態になった時点で睡眠薬を中止できるのかどうか、すなわち残遺不眠があるのかどうかを見極める必要があるが、これに関する客観的な指標はなく、多くの場合は睡眠薬を漸減中止して不眠症状が出現するかどうかといったような試行錯誤による判定がなされているものと推察される。うつ症状が軽快しているときにはこのような試験的な減薬は医師側も患者側も及び腰になることがあり、明確な必要性が確認されることがないまま漫然と睡眠薬を投与されていることがある。睡眠薬を長期に服用しているケースでは依存の問題も併存している可能性があるため、睡眠薬中止の可否判断はより難しくなる。不要な睡眠薬投与をなくしていく

ためには、うつ病の残遺不眠の有無を客観的に判断するための有用なバイオマーカーの特定が望まれる。我々がその候補として考えているのはサイトカインである。

IL-1 や TNF- $\alpha$  といった炎症性サイトカインは、徐波睡眠を増やすことが示されているが、HPA axis の亢進をきたすような濃度ではむしろ睡眠を妨げる可能性も指摘されている。うつ病では炎症性サイトカインである IL-1、IL-2、IL-6 の増加を認める群があり、IL-1 や TNF- $\alpha$  の血中濃度は身体疾患に伴ううつ症状の重症度と正の相関があるという報告がある。このように不眠とうつの間にはサイトカインという共通点がある。また再発を繰り返すうつ病の患者では、初回エピソードが寛解した時点での睡眠薬の量が有意に高いという報告もあり、残遺不眠の正しい評価がうつ病の再発予防に役立つ可能性もある。

一方で、うつ病の治療後には抗炎症性サイトカインである TGF- $\beta$ 1 が増加しているという報告がある{Lee, 2006 #145}。抗炎症性サイトカインは生理的な睡眠を妨げるとされており、うつ病の寛解期の残遺不眠には抗炎症性サイトカインが関係している可能性も考えられる。

本研究ではうつ病の残遺不眠に関係する要因の1つとしてサイトカインの影響について検証することを目的とする。

## B. 研究方法

(1) 秋田大学医学部付属病院および関連する精神科病院にて治療中の大うつ病性障害 (DSM-IV) の寛解期 (HAM-D $\leq$ 7) において不眠症状がある者、(2) 同じく大うつ病性障害の寛解期において残遺不眠がない (睡眠薬を処方されておらず、かつ不眠症状がない) 者、(3) 健常被験者の3群の被験者を対象とし、血液中の炎症性サイトカイン (IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ )、抗炎症性サイトカイン (IL-10、IL-13、TGF- $\beta$ 1)、BDNF、血漿 ACTH およびコルチゾール値を測定する。それぞれの被験者の睡眠状態は活動量計 (FS-750, エステラ社製) を用いて評価する。

## C. 研究結果

本年度は倫理委員会への申請と承認、検体測定外部委託業者との契約締結、測定備品の確保を行った。来年度早々から健常被験者の測定を開始し、その結果をもってうつ病患者での測定を行う。

## D. 考察・結論

サイトカインが睡眠と関連することを示

す報告は数多く存在するが、当然のことながら、サイトカインは免疫系が働く状況では変動が起こる。そのため、健常被験者でのばらつきとその要因 (感染、外傷、運動、肥満、睡眠状態、アルコールなど) について解析を行い、うつ病患者における測定条件を設定する必要がある。

## E. 研究発表

なし

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし



# 厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合研究事業） 分担研究報告書

「臨床評価指標を踏まえた睡眠障害の治療ガイドライン作成及び難  
治性の睡眠障害の治療法開発に関する研究」

研究：治療抵抗性うつ病と睡眠障害の関連性  
残遺うつ症状に対する認知行動療法の効果に不眠が及ぼす影響の検  
討

研究分担者 山下英尚 広島大学病院精神科 講師

## 研究要旨

標準的な抗うつ薬治療をおこなっても抑うつ症状が残遺しているために認知行動療法のグループ療法に参加した 90 名のうつ病患者の認知行動療法の治療効果に対して不眠が及ぼす影響を検討した。認知行動療法の治療効果はグループ療法参加前のハミルトンうつ病評価尺度の総点数に対するグループ療法終了直後と終了 1 年後の改善率によって評価した。グループ療法参加前に何らかの不眠症状が存在していた患者群と不眠症状が存在しなかった患者群を比較するとグループ療法終了直後には症状改善率に差は認められなかったが、グループ療法終了 1 年後には不眠症状が存在しなかった患者群では抑うつ症状が更に改善していたのに対して不眠症状が存在していた患者群では更なる改善はみられず、1 年後の改善率が有意に低かった。不眠の存在はうつ病患者に対する認知行動療法の長期的な効果に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

## A. 研究目的

うつ病患者において不眠はほぼ必発の症状であり、うつ病の治療によってももつとも残遺しやすい症状のひとつでもある。更に残遺症状としての不眠はうつ病再発の重要な危険因子であることが示されている。このようにうつ病治療において不眠はうつ病に付随した二次的なものではなく、重要な併存症あるいは共通した神経学的基盤が

存在するものと考えられるべきであると考えられる。本研究では標準的な抗うつ薬治療をおこなっても抑うつ症状が残遺して認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy: CBT）に参加したうつ病患者において残遺性の不眠が CBT の治療効果に与える影響を検討した。

## B. 研究方法

対象：標準的な抗うつ薬治療をおこなっても抑うつ症状が残っているため、広島大学病院精神科で認知行動療法に参加したうつ病患者 90 名（平均年齢 41.2±9.7 歳、男性 53 名、女性 37 名、参加前のハミルトンうつ病評価尺度：HRSD 11.2±5.2 点）

方法：認知行動療法：4-6 名の参加者に対して 3 名のスタッフ（精神科医、臨床心理士）でおこなうグループ療法、週 1 回、約 1.5 時間で合計 12 回のセッションをおこなった。グループ療法参加前、合計 12 回のグループ療法終了直後、グループ療法終了 1 年後の 3 時点において HRSD17 項目合計点でうつ症状の評価をおこなった。

統計解析：グループ療法参加前の HRSD に対するグループ療法終了直後、終了 1 年後の HRSD 改善率をグループ療法参加前の不眠症状の有無で比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は広島大学倫理委員会で審査・承認を得た上でおこなわれており、得られたデータは統計学的に処理されるものであり、個人のプライバシーを特定できる内容は含まれない。

### C. 研究結果

認知行動療法参加者全体でみると、12 回の CBT 終了直後には HRSD17 項目合計点で評価したうつ症状は開始前の 64.5%に改善しており、CBT 終了 1 年後には CBT 開始前の 53.3%まで更に改善していた。CBT による改善率を CBT 開始前の不眠症状の有無で比較すると CBT 終了直後には有意な差を認めなかった（不眠あり 64.4% 対不眠なし 66.5%）が、CBT 終了 1 年後には開始前に不眠を認めなかった群で有意にうつ症

状の改善率が高かった（不眠あり 60.9%対不眠なし 33.9%）。不眠の CBT の治療効果に対する影響を症状の下位分類別（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒）に比較したところ、有意差は認めなかった。

### D. 考察

認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy: CBT）はうつ病に対する精神療法のひとつで、悲観的な気持ちに陥りやすい認知や行動のパターンを同定して自ら修正していき、うつ病の再発予防や適応的行動を増やしていくために用いられている。本研究では標準的な抗うつ薬治療をおこなっても抑うつ症状が残っているため、病前の社会適応を回復できていないうつ病患者が CBT に参加され、約 3 か月の CBT 終了直後には抑うつ症状は約 2/3 に減少し、その後も抑うつ症状は徐々に改善し、1 年後には約 1/2 まで改善していた。このように CBT は残遺性のうつ症状に効果を認めたのであるが、不眠の有無により CBT の効果を比較したところ、CBT 終了直後にはほぼ同じような効果を認めたが、CBT 参加前に不眠が存在しなかった患者では終了後も徐々に症状が改善していたのに対して CBT 参加前に不眠が存在していた患者では終了後の更なる改善が認められなかった。このように不眠の有無によって CBT の長期的な効果に有意な差が認められたことはうつ病の CBT の長期的な治療効果を改善させるために重要な情報となるものと考えられる。不眠が CBT の長期的な効果に影響を与えた原因は本研究の結果からは導き出すことはできないが、不眠が存在する事によって認知機能に影響を与え、CBT 終了後に自らが継続して認知や行動パターンを修

正していくことを妨げていた可能性や不眠と抑うつに共通した神経学的基盤が存在するために不眠が存在すると CBT の効果が阻害される可能性などが考えられる。今後は不眠とうつ病の共通した神経学的基盤についての検討をおこなう必要がある。

## E. 結論

不眠の存在はうつ病患者に対する認知行動療法の短期的な効果には影響を与えなかったが、長期的な効果に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1) 不眠-睡眠薬の使い方

山下英尚 今日の治療指針、2014, 医学書院, 東京

#### 2) 血管性うつ病はなぜ DSM-5 に採択されなかったのか

山下 英尚, 福本 拓治, 町野 彰彦, 志々田 一宏, 吉野 敦雄, 岡本 泰昌

臨床精神医学 42 巻 8 号 Page951-957、2013

#### 3) 認知症・せん妄・うつ病の違いを知ろう 非薬物療法の違い

小早川 誠, 山下 英尚 看護技術 59 巻 5 号  
Page459-469、2013

4) Murakami T, Hama S, Yamashita H, Onoda K, Kobayashi M, Kanazawa J, Yamawaki S, Kurisu K.

Neuroanatomic Pathways Associated With

Poststroke Affective and Apathetic Depression.

Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21:840-7.

5) Automatic and intentional brain responses during evaluation of face approachability: correlations with trait anxiety.

Toki S, Okamoto Y, Onoda K, Kinoshita A, Shishida K, Machino A, Fukumoto T, Yamashita H, Yoshida H, Yamawaki S.

Neuropsychobiology. 2013;68:156-67.

6) Distinctive neural responses to pain stimuli during induced sadness in patients with somatoform pain disorder: An fMRI study.

Yoshino A, Okamoto Y, Yoshimura S, Shishida K, Toki S, Doi M, Machino A, Fukumoto T, Yamashita H, Yamawaki S.

Neuroimage Clin. 2013;2:782-9.

### 2. 学会発表

#### 1) サイコオンコロジー領域の不眠患者への治療工夫

山下英尚 第 38 回日本睡眠学会、2013 年 6 月  
27-28 日、秋田

#### 2) 不眠症の補完的薬物療法の光と影

山下英尚 第 38 回日本睡眠学会、2013 年 6 月  
27-28 日、秋田

#### 3) 血管性うつ病と認知機能障害

山下英尚 第 10 回日本うつ病学会、2013 年 7 月  
19-20 日、北九州

4) Neuroanatomical pathways associated with post-stroke affective and apathetic

depression.

Yamashita H, Murakami T, Hama S, Yamawaki S.

13th Annual meeting of International  
College of Geriatric  
Psychoneuropharmacology October  
30–November 2, 2013, Pittsburgh, PA, USA

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし