

睡眠薬の適正使用、出口戦略に向けた エキスパートコンセンサスの作成に関する研究

研究代表者	高江洲義和	琉球大学大学院医学研究科精神病態医学講座
研究分担者	青木裕見	聖路加国際大学大学院看護学研究科
	三島和夫	秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座
研究協力者	竹島正浩	秋田大学
	櫻井準	杏林大学医学部精神神経科学教室
	松井健太郎	国立精神神経医療研究センター
	内海智博	国立精神神経医療研究センター
	志村哲祥	東京医科大学
	岡島義	東京家政大学
	小鳥居望	小鳥居諫早病院
	山下英尚	みんなの睡眠ストレスケアクリニック
	鈴木正泰	日本大学
	栗山健一	国立精神神経医療研究センター

研究要旨

本研究では、1) 臨床状況に応じて催眠薬と非薬物療法を使い分ける方法、2) 代替薬学的・非薬物療法を用いてベンゾジアゼピン系催眠薬を減量・中止する方法についてエキスパートコンセンサスを作成することを目的とした。196名の専門家に不眠症に関する10の臨床的質問に基づく治療法の選択肢を、9段階のリッカート尺度（1＝「同意しない」～9＝「同意する」）を用いて評価した。その結果、入眠障害に対する第一選択薬物療法として lemborexant（ 7.3 ± 2.0 ）が、睡眠維持障害に対する第一選択推奨として lemborexant（ 7.3 ± 1.8 ）と suvorexant（ 6.8 ± 1.8 ）が推奨された。一次治療の非薬物療法については、睡眠衛生指導が入眠障害（ 8.4 ± 1.1 ）、睡眠維持障害（ 8.1 ± 1.5 ）ともに第一選択となり、フルパッケージの不眠に対する認知行動療法が入眠障害（ 5.6 ± 2.3 ）、睡眠維持障害（ 5.7 ± 2.4 ）ともに第二選択の治療法に分類された。他の薬剤への切り替えによりベンゾジアゼピン系催眠薬を減量または中止する場合、lemborexant（ 7.5 ± 1.8 ）と suvorexant（ 6.9 ± 1.9 ）は第一選択薬として推奨された。以上より、専門医のコンセンサスにより、不眠症の治療には、多くの臨床場面でオレキシン受容体拮抗薬と睡眠衛生指導が第一選択治療として推奨されることが示された。

A. 研究目的

不眠症の一般人口における発症率は15%～20%である。科学的根拠に基づく不眠症の治療ガイドラインはいくつか存在するが、一般的な推奨事項を示すに留まり、専門医が不眠症の効果的な治療戦略を管理・開発し、患者の臨床的疑問や治療情報を提供する実用的なガイドラインが必要で

ある。

ベンゾジアゼピンおよびベンゾジアゼピン受容体作動薬（BZD）は、世界中で不眠症の治療によく使用される。しかし、これまでの研究でBZD系催眠薬の大量・長期使用には、認知機能障害、転倒・骨折のリスク、耐性・依存の発現などの問題点が報告されている。そのため、不眠症患者に対す

る治療戦略を検討する際に、BZD催眠薬の使用を可能な範囲で避け、長期的にはBZDを中止する治療方針が必要である。

オレキシン受容体拮抗薬とメラトニン受容体作動薬は、不眠症の代替治療薬であり、日本では、2種類のオレキシン受容体拮抗薬スボレキサントとレンボレキサントが使用可能である。メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンは、安全性の高い代替催眠療法候補である。トラゾドンやクエチアピンは、リスクと利益の比率はまだ明らかではないが、不眠症に対して比較的高頻度に処方されている。漢方薬もわが国の不眠症診療で用いられることがあるが、その有用性に明確な科学的根拠は示されていない。しかし、それぞれの薬剤の使用法について臨床ガイドラインで明確な方針がないことから、臨床場面での使い分けは定まっていない。

不眠症の治療には、睡眠衛生指導や不眠症の認知行動療法 (CBT-I) などの非薬物療法も有用である。しかし、我が国においてCBT-Iは専門家や実施可能な医療機関が不足しており、すべての患者に提供することは困難である。特にプライマリケア領域においては、より現実的な非薬物療法を考慮する必要がある。

本研究では、1) 個々の臨床状況に応じて各薬物療法と非薬物療法をどのように使い分けるか、2) 現在の診療ガイドラインでは示されていないどのようにBZD系催眠薬を減量・中止するかを焦点を当てたエキスパートコンセンサスを作成することを目的とした。

B. 研究方法

前述の2つの臨床課題に関して、14名の不眠症治療専門医、1名のプライマリケア提供者、1名の専門心理士、1名の専門看護師でパネルメンバーが構成された。不眠症の治療戦略を立てるために、DSM-5の診断基準に基づき、精神疾患の併存がない不眠症の管理に関する10の臨床質問を特定した。その質問は以下の通りである。Q1：入眠困難が主体の不眠症患者に対してどのような薬物療法をどの程度推奨するか。Q2：入眠困難が主体の不眠症患者に対してどのような非薬物療法をどの程度推奨するか。Q3：睡眠維持障害（中途覚醒や早期覚醒）が主体の不眠症患者に対してどのような薬物療法をどの程度推奨するか。Q4：睡眠維持障害（中途覚醒や早期覚醒）が主体の不眠症患者

者に対してどのような非薬物療法をどの程度推奨するか。Q5：BZDで不眠症状が改善しない場合どのような薬物療法をどの程度推奨するか。Q6：BZDで不眠症状が改善しない場合、対応／非薬物療法をどの程度推奨するか。Q7：BZDで不眠症状改善後、どの程度の期間でBZDを減量・中止することを推奨するか。Q8：どのような患者に対してBZD継続もやむを得ないと考えるか。Q9：BZD減量・中止するためにどのような方法を推奨するか。Q10：BZD減量・中止する場合に代替薬としてどの薬を推奨するか。

2022年6月29日～同年7月31日の間、日本臨床神経精神薬理学会、日本睡眠学会の専門医、日本不安障害学会の評議員に調査への参加を依頼し、参加に同意した専門家が、全ての項目に対して1-9点（全く推奨しない～強く推奨する）を入力された結果について、エキスパートコンセンサスに関する先行研究を参考に、以下のように合意形成を行い、推奨ランクを設定した。

- ・-3点、4-6点、7-9点の3群間のカイ二乗検定の結果、投票人数の割合に有意差がない ($p \geq 0.05$) 場合は、「合意形成なし」とする。
- ・各項目の平均値の95%信頼区間の下限値が6.5点以上であれば「第一選択として推奨」、3.5点以上であれば「第二選択として推奨」、それ以下であれば「推奨しない」の合意形成とした。
- ・投票者の半分以上が9点に投票した項目は「最も推奨する」の合意形成とした。

倫理面への配慮

本研究は、聖路加国際大学の倫理審査委員会（承認番号：2021-604）の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. 研究協力者

196人の専門医から回答を得た。回答者の平均年齢は 52.5 ± 9.5 歳で、男女比はそれぞれ 84.1%、14.9%であった。回答者のうち、日本臨床神経精神薬理学会専門医が89名（45.6%）、日本睡眠学会専門医が102名（52.3%）、日本不安障害学会の評議員が13名（6.7%）であった。

2. 不眠症の一次治療方針

不眠症における入眠のための一次薬物療法については、レンボレキサント (7.3±2.0) が第一選択薬に分類され、エスゾピクロン (6.2±1.8)、スボレキサント (6.0±2.1)、ゾピクロン (4.7±2.0)、漢方薬は第二選択薬に分類され、ラメルテオン (5.4±2.2)、ゾルピデム (4.9±2.2) は“コンセンサスなし”に分類された。また、トラゾドンやクエチアピンなどの他の BZD は、3 次治療 (推奨されない) に分類された。同様に、睡眠維持障害の一次薬理学的治療に関しても、レンボレキサント (7.3±1.8) とスボレキサント (6.8±1.8) は第一選択として推奨に分類され、エスゾピクロン (5.2±2.0)、クエチアピン (4.0±2.3)、漢方 (3.9±2.2) は二次治療として、ラメルテオン (5.2±2.2)、trazodone (4.8±2.3) は“コンセンサスなし”として、分類された。その他の BZD は 3 次治療 (推奨されない) に分類された。

入眠障害に対する非薬物療法については、睡眠衛生指導 (8.4±1.1)、リラクゼーション法 (7.0±2.0) が第一選択、刺激制御法 (6.5±2.1)、睡眠制限療法 (6.4±2.2)、フルコンポーネント CBT-I (5.6±2.3) は第二選択に分類されたほか、「最善の治療」としては睡眠衛生指導が示された。同様に、睡眠維持障害では、睡眠衛生指導 (8.1±1.5) が第一選択として推奨され、リラクゼーション法 (6.6±2.1)、睡眠制限療法 (6.5±2.3)、刺激制御 (6.2±2.2)、フルコンポーネント CBT-I (5.7±2.4) は第二選択の治療に分類された。

3. BZD 系催眠薬が有効でない場合の治療方針

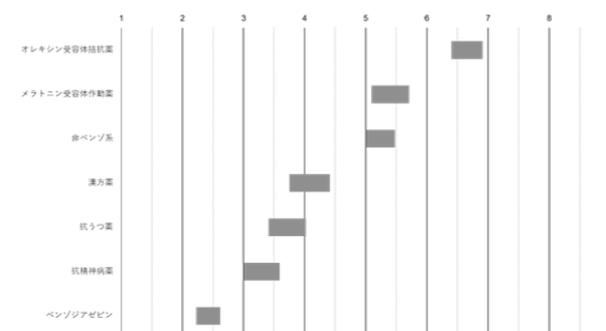
BZD 系催眠薬で不眠症状が改善しない場合、第一選択薬の推奨はなかった。レンボレキサント (6.7±2.2) およびスボレキサント (6.1±2.3) への切り替え、レンボレキサント (6.3±2.3) およびスボレキサント (5.9±2.3) との併用療法は、第 2 選択の治療法に分類された。また、BZD 系催眠薬の増量も第 2 選択薬に分類された。他の薬剤への切り替えでは、トラゾドン (5.3±2.4)、他の BZD (4.9±2.4)、クエチアピン (4.7±2.5)、ラメルテオン (4.5±2.3) が“コンセンサスなし”と分類された。また、トラゾドン (5.4±2.5)、ラメルテオン (5.1±2.4)、クエチアピン

(4.7±2.5) との併用療法も「コンセンサスなし」に分類された。非薬物療法では、他の精神疾患の鑑別診断 (8.2±1.3)、睡眠衛生教育 (8.1±1.4)、他の睡眠障害の鑑別診断 (8.0±1.6)、リラクゼーション法 (7.0±1.9) が第一選択として推奨された。専門医への相談 (6.8±2.0)、睡眠制限療法 (6.5±2.2)、刺激制御 (6.5±2.1)、多成分 CBT-I (5.9±2.4) は第二選択の治療法に分類された。

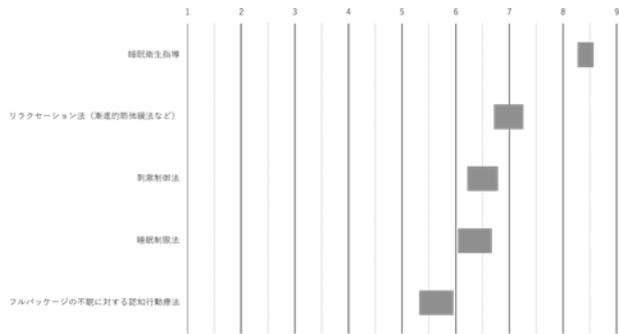
4. BZD 系催眠薬の投与中止

不眠症状改善後の BZD 系催眠薬の減量・中止のタイミングについては、第一選択として推奨されるものはなかった。BZD 系催眠薬を継続する理由としては、「中止時の心身の悪化が予想される場合」 (6.9±1.8) が第一選択となり、「過去の睡眠薬中止時の不眠症状再発歴」 (6.4±1.9)、「心身の状態や QOL が不安定」 (6.1±2.1)、「睡眠薬が単剤または少量で継続できている」 (5.8±2.0)、「患者が睡眠薬の継続を希望している」 (5.2±2.1)、「睡眠薬の重大な副作用なし」 (4.9±2.1) が第 2 選択の治療とされた。BZD 系催眠薬の減量・中止方法では、漸減法 (8.1±1.2)、睡眠衛生指導 (7.9±1.5) が第一選択とされた。BZD 系催眠薬を減量または中止時に他の薬剤に置換する方法としては、レンボレキサント (7.5±1.8) およびスボレキサント (6.9±1.9) は第一選択薬として分類された。また、ラメルテオン (5.7±2.3) は第二選択薬に分類され、トラゾドン (5.3±2.3)、クエチアピン (4.4±2.4)、漢方 (4.4±2.5) は「コンセンサスなし」となった。

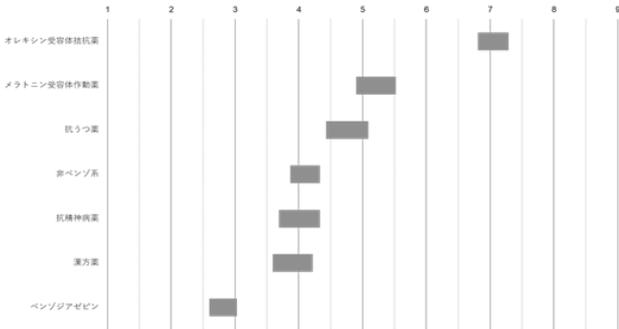
問 1 【入眠困難】が主体の不眠症患者に対して、以下の「薬物療法」をどの程度推奨しますか？



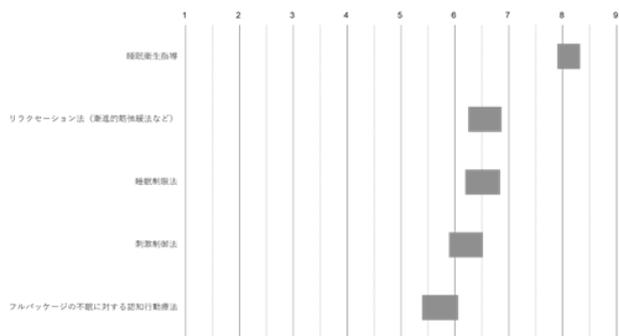
問2【入眠困難】が主体の不眠症患者に対して、以下の「非薬物療法」をどの程度推奨しますか？



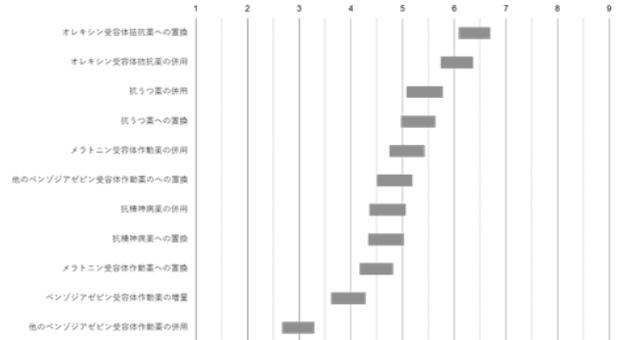
問3【睡眠維持障害 (中途覚醒や早朝覚醒)】が主体の不眠症患者に対して、以下の「薬物療法」をどの程度推奨しますか？



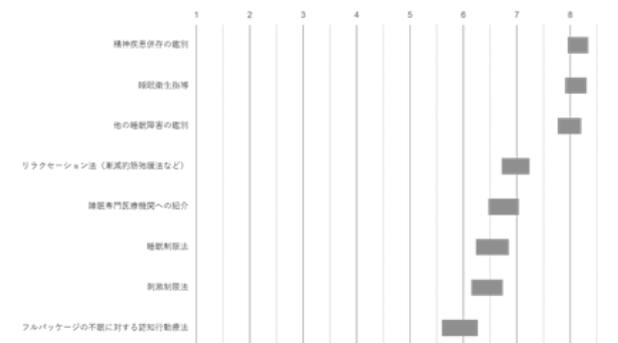
問4【睡眠維持障害 (中途覚醒や早朝覚醒)】が主体の不眠症患者に対して、以下の「非薬物療法」をどの程度推奨しますか？



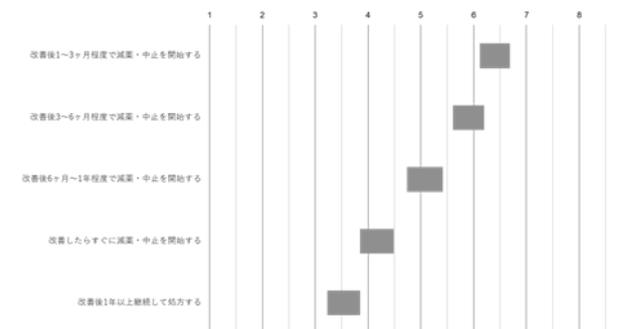
問5 ベンゾジアゼピン系睡眠薬により「不眠症状が改善しない場合」、以下の「薬物療法」をどの程度推奨しますか？



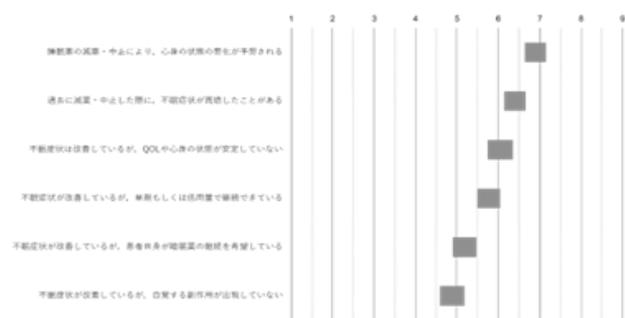
問6 ベンゾジアゼピン系睡眠薬により「不眠症状が改善しない場合」、以下の「対応/非薬物療法」をどの程度推奨しますか？



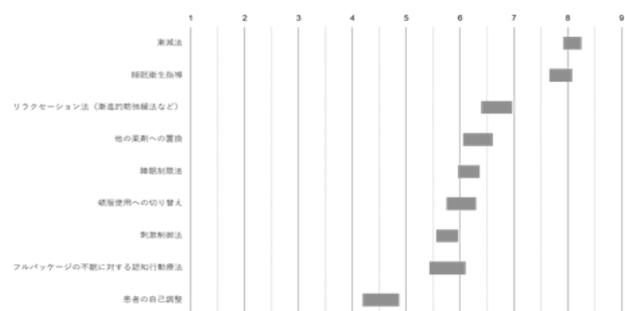
問7 ベンゾジアゼピン系睡眠薬により不眠症状が改善した後、「どの程度の期間」で、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を減薬・中止することを推奨しますか？



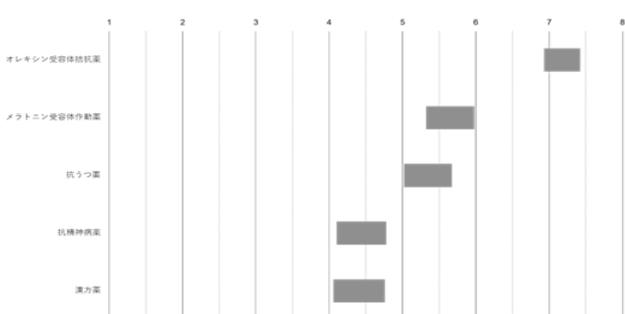
問8 どのような患者に対してベンゾジアゼピン系睡眠薬の「継続も止むを得ない」と考えますか？



問9 ベンゾジアゼピン系睡眠薬の減薬が望ましいと判断した場合、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の「減薬・中止」に際して、以下の方法をどの程度推奨しますか？



問10 ベンゾジアゼピン系睡眠薬の減薬が望ましいと判断した場合ベンゾジアゼピン系睡眠薬の「減薬・中止」に際して、「他の睡眠薬や向精神薬等と置換する(置換方法は上乘せ漸減、漸増・漸減法、急速切り替え法の全てを含む)場合」、以下の薬への置換をどの程度推奨しますか？



D. 考察

本研究は、エキスパートコンセンサスにより、個々の臨床状況に応じた薬物療法と非薬物療法の推奨を示した最初の研究である。レンボレキサントは、入眠障害および睡眠維持障害の両方の不眠症の一次治療の第一選択として推奨された。スボレキサントは、睡眠維持障害の一次治療の第一選

択薬として推奨された。BDZ 催眠薬を減量または中止し、他の薬に切り替える場合、レンボレキサントとスボレキサントが第一選択薬として推奨された。非薬物療法については、入眠障害、睡眠維持障害ともに、睡眠衛生指導が第一選択として推奨された。BDZ 催眠薬を減量または中止する場合は、漸減法と睡眠衛生指導が第一選択として推奨された。

一次薬物療法では、オレキシン受容体拮抗薬が第一選択薬であった。さらに、BDZ 受容体作動薬であるエスゾピクロンは、他のほとんどの BZD が 3 次治療 (推奨されない) または「コンセンサスなし」であるにもかかわらず、入眠障害と睡眠維持障害の両方において有用であることが示された。注目すべきは、不眠症に対する 36 の薬理学的治療の急性および長期的有効性を比較した最近のネットワークメタ解析で、エスゾピクロンとレンボレキサントの有用性が示されており、レンボレキサントとエスゾピクロンの有用性を示した我々のエキスパートコンセンサスの結果と一致していた。

主要な非薬物療法については、睡眠衛生指導が入眠障害と睡眠維持障害の両方で第一選択治療であった。日本の臨床現場で CBT-I の実施可能医療機関は限られているため、CBT-I を強く推奨することは困難であり、米国睡眠医学会による推奨と日本の専門家の合意との間にエビデンス-実践ギャップがある可能性があると考えられた。

本研究の結果、多くの専門医が不眠症状改善後 6 ヶ月以内に BZD 系催眠薬を中止することを推奨していることがわかった。しかし、日本の専門医は、特に離脱した場合に心身の状態が悪化することが予想される患者から、BZD の長期使用をすべて中止することは困難であり、不合理であることも示唆している。また、BZD 系催眠薬を減量または中止する場合、専門医は睡眠衛生指導と漸減法を第一選択とし、刺激制御、睡眠制限療法、リラクゼーション法、フルコンポーネントの CBT-I を第二選択としていた。今回のエキスパートコンセンサスから、プライマリケア医が睡眠薬の減量を試みる際に、まずは睡眠衛生指導と漸減法を使用して BZDs の中止を試みることを望ましいとしている。その上で、BZD 系催眠薬の中止が困難な場合は、専門医に紹介し、CBT-I を受けることが現実的な不眠症の治療戦略であることが示唆された。

BZD系催眠薬を減量または中止し、他の薬剤に切り替える場合、オレキシン受容体拮抗薬が第一選択薬として推奨された。BZDsの減薬に対するオレキシン受容体拮抗薬の有用性を確認するためには、さらなる研究が必要である。

E. 結論

日本の専門医は、治療開始時の入眠障害および睡眠維持障害の両不眠症にレンボレキサントを推奨した。スボレキサントは、治療開始時の睡眠維持障害に推奨された。睡眠衛生指導は、不眠症のすべての臨床場面において推奨された。CBT-Iは、我が国においては実現可能性の観点から、条件付きでの推奨となった。これらの知見は、臨床現場で治療方針を決定する際に判断の一助になると考えられた。今後、本研究結果を基に臨床場面での睡眠薬の適正使用と出口戦略を実装化することが、不眠に苦しむ患者の予後改善に繋がることに期待したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshikazu Takaesu, Hitoshi Sakurai, Yumi Aoki, Masahiro Takeshima, Kenya Ie, Kentaro Matsu, Tomohiro Utsumi, Akiyoshi Shimura, Isa Okajima, Nozomu Kotorii, Hidehisa Yamashita, Masahiro Suzuki, Kenichi Kuriyama, Eiji Shimizu, Kazuo Mishima, Koichiro Watanabe, Ken Inada.

Treatment Strategy for Insomnia Disorder: Japanese Expert Consensus. Front Psychiatry in press.

Takaesu Y, Suzuki M, Moline M, Pinner K, Inabe K, Nishi Y, Kuriyama K. Effect of discontinuation of lemborexant following long-term treatment of insomnia disorder: Secondary analysis of a randomized clinical trial. Clin Transl Sci. 2022 Dec 23.

Tsuboi T, **Takaesu Y**, Hasegawa N, Ochi S, Fukumoto K, Ohi K, Muraoka H, Okada T, Kodaka

F, Igarashi S, Iida H, Kashiwagi H, Hori H, Ichihashi K, Ogasawara K, Hashimoto N, Iga J, Nakamura T, Usami M, Nagasawa T, Kido M, Komatsu H, Yamagata H, Atake K, Furihata R, Kikuchi S, Horai T, Takeshima M, Hirano Y, Makinodan M, Matsumoto J, Miura K, Hishimoto A, Numata S, Yamada H, Yasui-Furukori N, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Effects of electroconvulsive therapy on the use of anxiolytics and sleep medications: a propensity score-matched analysis. Psychiatry Clin Neurosci 77(1):30-37, 2023

高江洲義和:薬物療法についてどのように当事者に説明すればよいのだろうか 不眠症における睡眠薬治療. 臨床精神薬理 25(11): 1205-1212, 2022.

普天間国博, **高江洲義和**: 睡眠-覚醒障害 治療の基本 不眠症の薬物療法. 精神科 Resident 3(3):179-181, 2022.

竹島正浩, **高江洲義和**: 精神医学のフロンティア 認知行動療法は不安症患者のベンゾジアゼピン系薬剤の中止を補助するか? システムティックレビューとメタ解析. 精神神経学雑誌 124(5):285-292, 2022.

2. 学会発表

高江洲義和: 不眠症治療の新展開 睡眠薬出口戦略のそのさきを目指して. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 193, 2022.

高江洲義和, 鈴木正泰, Moline Margaret, Pinner Kate, 井鍋佳菜子, 西友理恵, 栗山健一: 不眠症治療薬レンボレキサント長期投与後の中止の影響について. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 237, 2022.

青木裕見, **高江洲義和**, 鈴木正泰, 岡島義, 竹島正浩, 志村哲祥, 内海智博, 小鳥居望, 山下英尚, 栗山健一, 渡辺範雄, 三島和夫: ベンゾジア

ゼピン系睡眠薬の継続・中止を共同意思決定で決めるための Decision Aid の開発. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47: 238, 2022.

高江洲義和, 家研也, 青木裕見, 高橋結花, 宇田川健: 多職種や当事者も含めたベンゾジアゼピン受容体作動薬の適正使用・出口戦略. 日本臨床精神神経薬理学会 NPNPPP4 学会合同年会プログラム 63: 2022.

高江洲義和, 睡眠薬の減量方法: スマートな精神科療法とは. 日本臨床薬理学会学術総会 シンポ

ジウム, 2022.

高江洲義和: 睡眠薬・抗不安薬出口戦略のエキスパートコンセンサス作成から考える一般医に向けた教育・啓発. 日本不安症学会学術大会 シンポジウム 7 疾患啓発・障害教育委員会企画, 2022.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
該当なし