

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24621011

研究課題名(和文) 睡眠薬の長期服用と多剤併用の関連因子とQOL変化・服用後の睡眠時随伴症発現機序

研究課題名(英文) Associated factors of long-term use of hypnotics and polypharmacy. And mechanism of parasomnia after hypnotics use.

研究代表者

西田 慎吾(NISHIDA, Shingo)

東京医科大学・医学部・兼任助教

研究者番号：90406140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠薬服用中の精神科外来患者における睡眠薬依存症の有病率は7.9%となった。睡眠薬依存は、若年者、ピッツバーグ睡眠調査票(PSQI)総得点の高値、睡眠薬高用量服用者と有意に関連した。睡眠薬依存症患者は、頻繁に睡眠薬による自覚的な副作用や不眠症状があるにもかかわらず、高用量の睡眠薬の服用を続けていた。睡眠薬服用中の精神科外来患者における睡眠関連食行動障害(SRED)の有病率は8.4%と比較的高かった。SRED発症は、若年者、睡眠薬高用量服用者、向精神病薬の併用と有意に関連した。睡眠薬による2次性SREDは、他のSREDと比較して発症年齢が高く、症状の記憶が欠落する特徴をもつことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The prevalence of hypnotic dependence was 7.9 percent in psychiatric outpatients taking hypnotics. Hypnotic dependence was significantly associated with younger age, higher total Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score, and higher daily dose of hypnotics. Even though patients with hypnotic dependence frequently suffered from subjective side effects and had greater sleep difficulty, they continue taking high dose of hypnotics. The prevalence of sleep-related eating disorder (SRED) was relatively high with 8.4 percent in psychiatric outpatients taking hypnotics. The occurrence of SRED was significantly associated with younger age, higher bedtime diazepam-equivalent dose of hypnotics and combination with antipsychotic drugs. It is suggested that the age of onset of hypnotic induced secondary SRED was high compared with other SRED, and hypnotic induced secondary SRED was characterized by lack memory of symptoms.

研究分野：睡眠科学

キーワード：不眠症 睡眠薬 副作用 睡眠時随伴症 薬物依存 睡眠関連食行動障害 (SRED) 睡眠相後退症候群 (DSPS) むずむず脚症候群 (RLS)

1. 研究開始当初の背景

本邦では不眠症患者における睡眠薬の長期服用ならびに多剤併用に陥るケースが多く、余剰薬を使用した自殺企図、転売、犯罪への使用、睡眠薬による事故など様々な弊害が社会問題となっている。しかし、不眠症患者に対する睡眠薬治療の長期経過に関する研究は乏しく、睡眠薬の服用長期化や服用量増加の関連因子が、不眠症状の重症度もしくは経過が関与するのか、その他の患者素因ないし外的因子が関与するのかが明らかにされておらず、上記の問題の解決の糸口も見出されていない。

また、超短時間作用型の睡眠薬使用時に睡眠中に摂食する、歩き回るなどの睡眠時随伴症に伴う睡眠中の異常行動が出現する症例の存在が注目されている。これらの睡眠中の異常行動出現中により受傷、事故につながるケースもあり、睡眠薬による異常行動出現の危険性について、アメリカ食品医薬品局 (FDA) や厚生労働省より警告が発せられている。睡眠薬の使用が睡眠時随伴症の発現に関与していることは予想されているものの、睡眠薬使用による睡眠時随伴症が、睡眠薬の投与量、投与時刻、その他の素因ないし外的因子など、どの発現促進因子によるものかについての系統的な研究はまだ十分でない。

睡眠薬の長期連用や多剤併用が起こる原因として、睡眠相後退症候群 (DSPS) やむずむず脚症候群 (RLS) などの睡眠薬抵抗性不眠を呈する睡眠障害の合併による影響が考えられる。DSPS では、有力な治療薬候補であるメラトニン受容体作動性睡眠薬ラメルテオンの治療効果と治療反応規定因子の研究、RLS では、治療薬であるドーパミン作動薬プラミベキソール (PPX) の長期使用時に治療抵抗性が出現する症状増強 (augmentation) の実態と発現関連因子の研究について、本邦ではまだ研究がすすんでいないのが現状である。

2. 研究の目的

(1) 睡眠薬の服用長期化ならびに服用量増加の関連因子を明らかにして、不眠症の治療計画作成に役立つ実用的かつ重要な資料を提供する。

(2) 睡眠薬服用下で出現する睡眠時随伴症による夜間異常行動の特徴や発現促進因子を明らかにして、効果的な予防法を作成する。

(3) 睡眠薬の長期連用や多剤併用の原因となる睡眠薬抵抗性不眠の睡眠相後退症候群やむずむず脚症候群の治療法を検討する。

3. 研究の方法

(1) 不眠症における睡眠薬の服用長期化と服用量増加の関因子に関する検討

大学病院精神科外来受診中の睡眠薬服用者 1043 名を研究対象とし、年齢、性別、身長・体重、同居家族の有無、交替制勤務の有無、最終学歴などの患者背景調査と、日本語版ピッツバーグ睡眠調査票 (PSQI-J) を実施した。また、睡眠薬の服用期間、普段の睡眠薬の服用時刻、就寝時の飲酒習慣の有無、睡眠薬の各副作用症状 (ふらつき、だるさ、日中眠気、健忘、寝ぼけ) の有無と程度についての質問項目を設けた。さらに薬剤への依存傾向を依存性調査票 D 2-A を用いて評価した。各服用期間カテゴリー間 (1 か月未満、1 か月以上~6 か月未満、6 か月以上~1 年未満、1 年以上~5 年未満、5 年以上) での、就寝前ジアゼパム換算ベンゾジアゼピン系睡眠薬服用量を比較した。D 2-A で cut off 値以上の依存群と cut off 値以下の非依存群の 2 群間で、年齢、性別、身長・体重、同居家族の有無、交代制勤務の有無、最終学歴、PSQI、睡眠薬の服用期間、睡眠薬の服用時間、就寝時の飲酒習慣、睡眠薬の自覚的副作用各項目の頻度を比較した。D 2-A で cut off 値以上の依存群であることを従属変数にロジスティック回帰分析を行った。

(2) 睡眠薬使用による睡眠時随伴症の実態

並びにその発現促進因子の検討

大学病院精神科受診中の睡眠薬服用者における睡眠関連食行動障害 (SRED) を中心とした睡眠時異常行動に関する実態と SRED 発現因子の検討

大学病院精神科外来受診中の睡眠薬服用者 1048 名を対象に、患者背景調査と日本語版ピッツバーグ睡眠調査票 (PSQI-J)、睡眠関連食行動障害 (SRED) に注目した睡眠時異常行動の有無についてのアンケートを実施した。

SRED 症状が陽性群と陰性群の 2 群間で比較検討を行い、SRED 発現因子についてロジスティック回帰分析による検討を行った。

睡眠専門外来受診中の睡眠関連食行動障害 (SRED) と診断された患者における 1 次性 SRED と睡眠薬などによる 2 次性 SRED の比較

睡眠専門外来を受診し SRED と確定診断を受けた患者 60 名についてカルテや検査所見の後方視的な調査を行った。病理的形態がパラソムニアと推定される症例を 1 次性 SRED 群、睡眠薬使用を契機として発症した症例を Med-SRED 群、DSPS に伴い SRED が発現した症例を DSPS-SRED 群と定義し、各 SRED 群の患者背景や SRED 症状の特徴について検討した。

(3) 睡眠薬抵抗性不眠をきたす睡眠相後退症候群とむずむず脚症候群の治療法の検討

睡眠相後退症候群のメラトニン受容体作動性睡眠薬ラメルテオンの治療効果と治療反応規定因子の検討

睡眠障害国際分類第 2 版 (ICSD-2) の診断基準で DSPS と診断を受けた睡眠専門外来受診中の 16 歳以上 (ただし未成年者では、保護者の同意が得られた者) の患者 44 名について調査を実施した。なお、精神疾患や他の重度の睡眠障害、身体疾患がある者、研究期間中、睡眠薬や向精神薬を併用した者、過去にメラトニン使用歴のある者は除外した。ラメルテオン投与時刻は、先行研究から入眠時刻の 7 時間前が最適投与時刻と推測し、この時刻を基本に患者の生活スケジュールも考

慮して服用時刻を設定し、投与 4 週まで原則、同じ時刻での投与を継続した。ラメルテオン投与量は、8mg (1 錠) または 4mg (1/2 錠) とし、投与 4 週まで投与量を変えずに継続した。性別、投与開始時の DSPS 罹病期間、朝型夜型スケール (MEQ)、抑うつ評価スケール (SDS) を問診とアンケートにて評価した。投与前、投与 4 週間後の入眠・覚醒時刻について、問診と睡眠表にて評価した。ラメルテオン服薬状況については問診や睡眠表により確認し、コンプライアンス不良者は研究から除外した。投与前の入眠時刻と覚醒時刻の mid point と比較して、投与 4 週後の mid point が、1 時間以上前進したものを DSPS の治療反応ありと定義した。DSPS の治療反応規定因子として、性別、DSPS 罹病期間、MEQ 得点 (朝型夜型)、SDS 得点 (抑うつ)、DSPD 重症度 (投与前入眠覚醒時刻の mid point の中央値から前を軽症、後を重症と判定) の 5 項目について、治療反応の有無でロジスティック回帰分析による治療反応規定因子の検討を行った。

むずむず脚症候群のドーパミン作動薬ブラムペキソールの症状増強 (augmentation) の実態と発現関連因子の検討

国際レストレスレッグス症候群研究グループ (IRLSSG) により 2003 年に発表された RLS 診断基準により RLS と診断され、PPX 以外のドーパミン作動薬を併用していない睡眠専門外来受診中の患者 280 名について調査を実施した。研究対象となった RLS 患者 280 名について後方視的なカルテ調査により、性別、body mass index (BMI)、初診時 RLS 重症度 (IRLS score)、RLS の family history、RLS の発症年齢、PPX による治療開始年齢、PPX1 日投与量の項目を調査した。Augmentation の診断基準は、2007 年に IRLSSG が作成した診断基準に基づき、augmentation 発症者を特定した。さらに Augmentation 発症の関連因子を検討するため、ロジスティッ

ク回帰分析を実施し、ロジスティック回帰分析によって有意となった関連因子について ROC (Receiver-operator characteristics) 曲線を作成し、augmentation 予防の cut off 水準について探索した。

4. 研究成果

(1) 不眠症における睡眠薬の服用長期化と服用量増加の関連因子に関する検討

本研究の対象症例 1043 名のうち、82 名 (7.9%) が睡眠薬依存と診断された。睡眠薬の服薬期間は、5 年以上 471 名 (48.4%) と、半数近くが 5 年以上睡眠薬を服薬継続していた。服用していたベンゾジアゼピン系睡眠薬の平均ジアゼパム換算量は、 10.9 ± 9.0 mg であった。他の向精神薬の併用状況としては、抗精神病薬 416 名 (39.9%)、抗うつ薬 592 名 (56.8%)、抗てんかん薬 171 名 (16.4%)、抗不安薬 557 名 (53.4%) であった。対象者の調査時点での PSQI の平均総得点は 9.8 ± 3.6 点、D 2-A 平均総得点は 3.8 ± 3.5 であった。睡眠薬依存群・非依存群の比較では、依存群では非依存群に比較して、有意に調査時の年齢が低かった。また依存群では、就寝時飲酒習慣を有する者の割合が高く、低学歴者が多かった。さらに依存群では、眠前ベンゾジアゼピン系睡眠薬のジアゼパム換算量が多く、PSQI 総得点も高かった。睡眠薬服用期間と睡眠薬服用量については、服用期間が「1 か月未満」ならびに「1 か月以上 6 か月未満」に比べて、「1 年以上 5 年未満」では睡眠薬用量が多かった。また服用期間が「5 年以上」群では他のどの服用期間群よりも有意に用量が高かった。依存群と非依存群の間での D-2-A 下位項目分布および他の副作用出現者の比較結果では、両群の D 2-A スコア下位項目の陽性者の割合を比較解析したところ、依存群では非依存群に比較して、すべての依存症状項目 (頭の回転が良くなる、嫌なことが気にならなくなる、言動が多くなる、気が大

きくなる、ふわふわした気分になる、薬効が切れる頃にいらいらする、ずっと続けて服用したい、効かなくなってきた、もっと多く服用したい、薬効が切れる頃に四肢振戦がでる) の割合が高かった。睡眠薬の副作用各項目の陽性頻度を両群間で比較した結果、依存群では非依存群に比較して、副作用 (ふらつき、起床後や昼間のだるさ、起床後や昼間の眠気、健忘、頭痛) のすべての症状項目の陽性者の割合が高かった。睡眠薬依存との関連要因のロジスティック回帰分析結果では、若年者 (オッズ比 0.96, 95% 信頼区間 0.94-0.98)、PSQI 総得点が高いこと (オッズ比 1.19, 95% 信頼区間 1.10-1.27)、睡眠薬のジアゼパム換算量が多いこと (オッズ比 1.03, 95% 信頼区間 1.00-1.06) が睡眠薬依存の有意な関連因子であることが示唆された。

本研究より、睡眠薬の服用長期化と服用量増加に関与する睡眠薬依存の関連因子として、若年者、PSQI 総得点が高値 (不眠症状の自覚的重症度が高い)、睡眠薬の高用量服用者が示唆された。また、睡眠薬依存症患者では高用量の睡眠薬を服用していても自覚的な不眠症状は改善しておらず、睡眠薬による副作用を高頻度に生じても睡眠薬の服用を続けていることが推測された。この状況は、患者の安全管理の点から非常に危険である。対策として、不眠症患者の睡眠薬無効例に対しては積極的な不眠症の認知行動療法 (CBT-i) の導入や睡眠薬抵抗性不眠をきたす睡眠障害を鑑別するなどの対策が有効であろう。

(2) 睡眠薬使用による睡眠時随伴症の実態並びにその発現促進因子の検討

大学病院精神科受診中の睡眠薬服用者における睡眠関連食行動障害 (SRED) を中心とした睡眠時異常行動に関する実態と SRED 発現因子の検討

1048 名中 88 名が SRED を経験し、その有病率は 8.4% であった。SRED 群は非 SRED 群と

比較して年齢が若く、向精神病薬の併用があり、PSQI 総得点が高く、就寝時のジアゼパム換算の睡眠薬の使用量が多いという特徴がみられた。また SRED 群では非 SRED 群よりもより高い割合で睡眠薬の副作用が確認された。ロジスティック回帰分析の結果、若年者 (オッズ比 0.98, 95%信頼区間 0.96-0.99)、向精神病薬を併用していること (オッズ比 1.81, 95%信頼区間 1.14-2.86)、就寝時のジアゼパム換算の睡眠薬の使用量が多いこと (オッズ比 1.03, 95% 信頼区間 1.01-1.05) が SRED 発現の有意な関連因子であることが示唆された。

本研究より、睡眠薬服用中の精神科外来患者において、SRED の有病率は比較的高く、特に若年者において就寝前の睡眠薬の投与量や抗精神病薬の併用に注意することで SRED を予防できる可能性や催眠鎮静作用が SRED の原因となっていることが示唆された。

睡眠専門外来受診中の睡眠関連食行動障害 (SRED) と診断された患者における 1 次性 SRED と睡眠薬などによる 2 次性 SRED の比較
初診時年齢、発症年齢は、Med-SRED 群は他の群に比べて有意に高かった。完全に摂食の記憶がない症例の割合は、Med-SRED 群で有意に高く、DSPS-SRED 群で有意に低かった。夜間前半に症状が発現する割合は、1 次性 SRED 群で有意に高く、DSPS-SRED 群では低かった。小児期に睡眠時遊行の既往が認められた者の割合は、1 次性 SRED 群 (46.9%) では、Med-SRED 群 (10.0%)、DSPS-SRED 群 (22.2%) に比して高かった。

本研究より、1 次性 SRED は症状が夜間前半に発現して小児期睡眠時遊行の既往が高く、パラソムニアの特徴を有するのに対して、睡眠薬による 2 次性 SRED は発症年齢が高く、症状の記憶が欠落している症例が多いが、DSPS による 2 次性 SRED では記憶が欠落している症例が少ないことが示唆された。

(3) 睡眠薬抵抗性不眠をきたす睡眠相後退

症候群とむずむず脚症候群の治療法の検討

睡眠相後退症候群のメラトニン受容体作動性睡眠薬ラメルテオンの治療効果と治療反応規定因子の検討

睡眠相後退症候群 (DSPS) 患者 44 名に、ラメルテオンを 4mg または 8mg 投与前入眠時刻の 6 時間 38 分前に 4 週間投与することで、入眠時刻が 1 時間 24 分、覚醒時刻が 2 時間 2 分前進し、治療反応者は 63.6%であった。ラメルテオン 4mg と 8mg で投与量による有意差はなかった。治療反応規定因子の解析では、SDS 得点(抑うつ)のみで有意差が確認され、SDS 得点が低い者ほど治療反応が良かった。

本研究より DSPS 治療においてラメルテオンは有効である可能性と SDS 得点の高い抑うつ症状の強い患者では治療に注意が必要となることが示唆されたが、本研究ではプラセボとの比較や投与回数や投与量、投与時刻などの検討は出来ていないため、この点について今後の研究では検討が必要だろう。

むずむず脚症候群のドーパミン作動薬ブラミペキソールの症状増強 (augmentation) の実態と発現関連因子の検討

むずむず脚症候群 (RLS) 患者 280 名のうち、8.93%(25 名)が症状増強 (augmentation) を発症し、発症年齢は 67.0 ± 13.7 歳、発症時平均 PPX 投与量 0.432 ± 0.161 mg、PPX 処方開始から augmentation 発症までの平均投与期間は 38.7 ± 19.3 カ月であった。Augmentation 発現関連因子のロジスティック回帰分析では、PPX1 日投与量が多いことが危険因子となり、PPX0.125mg 増加のオッズ比は 4.42(95%信頼区間 2.60-7.52)となった。ROC 曲線から augmentation 発症予防の PPX 投与量 cut off 値は 0.3125mg/日となった。

本研究より RLS 患者における augmentation 予防には、高齢 RLS 患者の症状悪化時には、マッサージなどの非薬物療法の強化、PPX の頓服使用や分割投与、投与時刻前進、ドーパミンアゴニスト以外の治療薬への切り替え

や上乘せを実施して PPX の 1 日総用量を 0.3125mg/ 日以上に増やさないと、augmentation 予防の観点から重要となろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

西田慎吾、碓氷章、中村真樹、伊藤永喜、松井健太郎、林田健一、植木洋一郎、菅野芽里、高橋清久、井上雄二、睡眠相後退障害 (DSPD) 治療におけるメラトニン受容体アゴニスト ramelteon の有効性 予備的な非盲検試験、精神科治療学、29 巻、4 号、2014、pp.527-533、査読有

駒田陽子、井上雄二、睡眠関連摂食障害の摂食生理機構と睡眠覚醒の概日リズム、自律神経、50 巻、4 号、2013、pp.233-235、査読無

駒田陽子、西田慎吾、井上雄二、睡眠関連摂食障害の病態・診断と対応、日本医事新報、4645 号、2013、pp.53-57、査読無

西田慎吾、駒田陽子、井上雄二、睡眠関連摂食障害 (SRED) の病態把握と治療、精神科治療学、27 巻、9 号、2012、pp.1203-1210、査読無

[学会発表](計 19 件)

西田慎吾、碓氷章、中村真樹、伊藤永喜、松井健太郎、林田健一、植木洋一郎、菅野芽里、駒田陽子、高橋清久、井上雄二、睡眠相後退障害 (DSPD) 治療におけるメラトニン受容体アゴニスト ramelteon の治療反応規定因子の検討、第 39 回日本睡眠学会、あわぎんホール(徳島県・徳島市)、2014/7/4

石川純、高江洲義和、村越晶子、飯森眞喜雄、浅岡章一、駒田陽子、井上雄二、睡眠薬服用下での睡眠関連摂食障害 (SRED) の背景と関連要因の検討、第 172 回東京医科大学医学学会総会、東京医科大学病院(東京都・新宿区)、2013/11/2

村越晶子、高江洲義和、石川純、飯森眞喜雄、駒田陽子、井上雄二、ベンゾジアゼピン系睡眠薬依存に関連する要因の検討、第 172 回東京医科大学医学学会総会、東京医科大学病院(東京都・新宿区)、2013/11/2

Murakoshi A、Takaesu Y、Komada Y、Ishikawa J、Inoue Y.: Factors associated with development of benzodiazepine dependence. 5th World Congress on Sleep Medicine. Valencia (Spain), 2013/9/28-10/2

Komada Y、Takaesu Y、Nishida S、Sasai T、Furudate N、Inoue Y. : Comparison of clinical features between primary and secondary sleep-related eating syndrome. 5th World congress on sleep medicine, Valencia (Spain), 2013/9/28-10/2

Komada Y、Ishikawa J、Inoue Y. Factors associated with development of

benzodiazepine dependence. 5th World Congress on Sleep Medicine. Valencia (Spain), 2013/9/28-10/2

西田慎吾: アブストラクトシンポジウム 1 Restless legs 症候群の病態と治療の問題点; レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome: RLS) 患者の pramipexole 治療下における augmentation 発症の実態、第 38 回日本睡眠学会、秋田キャッスルホテル(秋田県・秋田市)、2013/6/27

駒田陽子、西田慎吾、碓氷章、中村真樹、菅野芽里、笹井妙子、井上雄二、1 次性睡眠関連摂食障害と睡眠薬服用・リズム障害に伴う 2 次性睡眠関連摂食障害の臨床的特徴の比較、第 38 回日本睡眠学会、にぎわい交流館あう(秋田県・秋田市)、2013/6/27

石川純、駒田陽子、高江洲義和、村越晶子、浅岡章一、飯森眞喜雄、井上雄二、睡眠薬服用下での睡眠関連摂食障害 (SRED) の背景と関連要因の検討、第 38 回日本睡眠学会、にぎわい交流館あう(秋田県・秋田市)、2013/6/27

村越晶子、高江洲義和、駒田陽子、石川純、普天閣国博、井上雄二、ベンゾジアゼピン系睡眠薬依存に関連する要因の検討、第 38 回日本睡眠学会、にぎわい交流館あう(秋田県・秋田市)、2013/6/27

[図書](計 4 件)

西田慎吾 他、総合医学社、催眠・鎮静薬精神・神経の治療薬辞典 専門医からのアドバイス 2014-2015、2013、369

西田慎吾 他、中外医学社、睡眠薬プラクティカルガイド 正しい知識で誤用を防ぐ、2012、189

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 慎吾 (NISHIDA, Shingo)

東京医科大学・医学部・兼任助教

研究者番号: 90406140

(2) 研究分担者

井上 雄一 (INOUE, Yuichi)

公益財団法人神経研究所・その他部局等・センター長

研究者番号: 50213179

駒田 陽子 (KOMADA, Yoko)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 40451380

中村 真樹 (NAKAMURA, Masaki)

公益財団法人神経研究所・その他部局等・研究員

研究者番号: 70375054

石川 純 (ISHIKAWA, Jun)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号: 90424465