

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01496

研究課題名(和文) 各種の睡眠薬(オレキシシン阻害、メラトニン、BZ賦活作用)が健常高齢者に及ぼす影響

研究課題名(英文) Residual effects of suvorexant, zolpidem and ramelteon in healthy elderly subjects: a randomized double-blind study

研究代表者

伊藤 佐知子(上村佐知子)(Ito Uemura, Sachiko)

秋田大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40271829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：14名の高齢者を対象に、オレキシシン拮抗薬のスボレキサント(10mg)とメラトニン作動薬のラメルテオン(4mg)、BZ系のゾルピデム(5mg)を用いて、二重盲ランダム比較試験を行った。方法は、睡眠導入剤がプラセボのいずれかを就寝時(23時)に服用させ、早朝から日中にかけて残余効果を調べた。その結果、ゾルピデム、スボレキサント、ラメルテオン3種の睡眠薬について、高齢者の1回服用に関して、有害な副作用は認められなかった。スボレキサントは、ゾルピデムに比べて、REM睡眠が有意に長かった。閉眼時の重心動揺ではゾルピデムがラメルテオンよりも有意に動きが小さかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の転倒理由として睡眠導入剤の使用も数多く指摘されている。しかし、実際の高齢者の睡眠導入剤服薬後の運動機能や認知機能を検査した研究は数少ない。GABA作動薬であるBZ系睡眠導入剤は筋弛緩作用などを持つことから、最近ではオレキシシン拮抗薬のスボレキサントやしばらく前にはメラトニン作動薬のラメルテオンが導入されている。ラメルテオンやスボレキサントは、筋弛緩作用がほとんどなく、中途覚醒時に筋の弛緩による転倒のリスクが少ないと考えられている。このように、転倒の恐れが少ない安全な睡眠導入剤を、高齢者の日常生活を踏まえて検討する取り組みは重要であり、有意義であると考えている。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to evaluate the residual effects of the new agent in elderly subjects. Six men and eight women aged 63-75 years received a single tablet (at 23:00), suvorexant 10 mg, zolpidem 5mg, ramelteon 4mg or placebo in a randomized, double-blind and crossover design. Measures of objective parameters and subjective ratings were obtained every 2 hours from 4:00 to 16:00. During our study, no subjects showed serious side effects from physical observations and vital sign checks done before and after hypnotics were taken. None of the three drugs was significantly inferior to placebo in all parameters. There was a significant difference among three drugs and placebo in REM sleep time, and suvorexant was significantly longer than zolpidem. For the body sway test with closed eye, we found the main effects of the medicines and zolpidem was significantly better than suvorexant and ramelteon.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：スボレキサント ラメルテオン ゾルピデム 残余効果 運動機能 精神機能

1. 研究開始当初の背景

我が国の高齢者の不眠症罹患率は17-21%で、そのうちの睡眠導入剤の使用頻度は4-5%に上るとの報告がある[1-3]。睡眠導入剤の利用は、高齢者の転倒や認知障害との関連が指摘されている[4-6]。こうした状況を受けて、我が国でも近年、高齢者に対する睡眠導入剤使用のガイドラインが示された()。この中では、GABA 作動薬であるBZ 系睡眠導入剤は筋弛緩作用を持つことから転倒リスクが高く、オレキシン拮抗薬のスボレキサントやメラトニン作動薬のラメルテオンが推奨されている。ラメルテオンやスボレキサントは筋弛緩作用がないことが利点である。また、スボレキサントは、半減期が長い(10 時間)ことから高齢者に多い中途覚醒や早朝覚醒の睡眠障害に有利である。

厚生労働科学研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ作成「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」2013年6月25日初版 2013年10月22日改訂

2. 研究の目的

筋弛緩作用の少ない最新のオレキシン拮抗薬のスボレキサント、メラトニン作動薬のラメルテオン、汎用されるBZ 系のゾルピデムに対して、簡易脳波を用いた同様の実験を行い、高齢者に安全な睡眠導入剤を検討する。

3. 研究の方法

健常高齢者を対象に、ゾルピデム(マイスリー、アステラス社)5 mg、スボレキサント(ベルソムラ、MSD 社)10mg、ラメルテオン(ロゼレム、武田)4mg、エスゾピクロン(ルネスタ、エーザイ社)1 mg の一回服用における運動機能と認知機能を二重盲ランダム比較試験によって検証し、翌日の早朝および日中の残余効果を明らかにした。本研究は、申請者らの所属する秋田大学倫理委員会の承認を受けた(承認番号:1580)。

対象者14名(男性6名,女性8名,68.0±3.4歳)を対象に、睡眠導入剤かプラセボのいずれかをランダムに就寝時(23 時)に服用した。翌日4 時に起床させ、評価をしたのち、6 時まで就寝させる。客観的・主観的評価は服薬前後から翌日まで、それぞれ5 回と8 回測定する(Figure.1)。就寝中は簡易脳波計(脳波センサZA-9:プロアシスト社)を装着し、睡眠の評価を行った。

各実験の間隔はwash-outのため1週間とし、実験の間の6 日間は平常の生活を送ってもらった。実験場所は、宿泊施設を利用し、服薬後の観察と実験の安全管理を徹底させる。また、服薬20 時間後は、被験者の安全を確認したうえで帰宅させた。

実験の詳細なパラメーターは以下のとおりである。
睡眠指標: 総睡眠時間(TST),睡眠潜時(SL),
中途覚醒時間(WASO),中途覚醒回数(WASOT),
睡眠効率(SE)、各睡眠段階(stage1~4)の時間
客観的評価: 重心動揺テスト(静的立位バラン

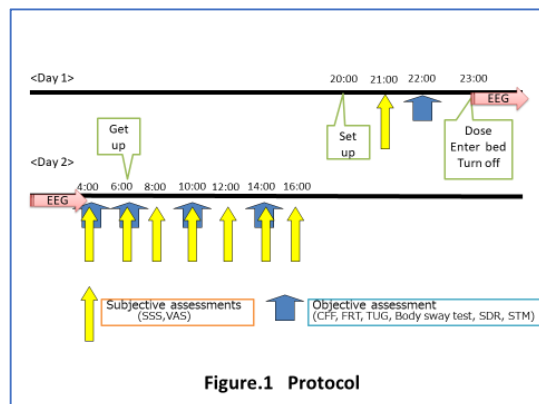


Figure.1 Protocol

ス)、 単純弁別反応課題(目と手の反応)、 フリック検査 (CFF)(覚醒レベル)、 Functional reach test (動的立位バランス)、 重心動揺テスト(静的立位バランス)、 Timed Up & Go Test(起立歩行・方向転換)

主観的評価: Stanford Sleepiness Scale (SSS)、 目覚め感(alertness)、居心地(well-being)、疲労感(fatigue)のVisual analogue scale (VAS, 100mm)

4. 研究成果

実験中、有害事象が生じたり、不調を訴える対象者はいなかった。簡易脳波計による睡眠指標について、薬(4条件)と時間の主効果および交互作用を検討したところ、(1)レム睡眠時間において薬の主効果が見られ($p < 0.01$)、多重比較(Bonferroni)の結果、スポレキサントのREM睡眠時間は有意にゾルピデムよりも長かった(Figure.2)。また、(2)第3ステージの長さについても薬の主効果が認められた($p < 0.05$)が、多重比較の結果では有意水準に満たなかった(Figure.3)。(3)閉眼時の重心動揺距離において薬の主効果($p = 0.012$)が認められた。多重比較を行った結果、ゾルピデムは、スポレキサントやラメルテオンに対して有意に動揺が小さかった(Figure.4)。主観的指標では、すべてにおいて時間の主効果が認められた。薬の主効果は有意水準には満たなかった。

今回の研究は、睡眠薬の持ち越し効果が残しやすい早朝から日中にかけて、転倒を反映する指標である動的バランス指標(TUG, FRT)や認知機能、主観評価等を用いて、安全性を検証するところに特徴がある。しかし、ゾルピデム、スポレキサント、ラメルテオン3種の睡眠薬に対して、高齢者が就寝時の23時に1回服用した際の運動・認知機能を比較したところ、明らかな差は認められなかった。また、重大な有害事象は認められなかったことから、これらの3薬は高齢者の1回服用に問題はないと考える。

ゾルピデムとスポレキサントのREM睡眠時間に有意な差があったことは、ゾルピデムがREM睡眠を抑制する一方で、スポレキサントはREM抑制が少ないためと考えられる[10]。このことから、スポレキサントはゾルピデムより自然な眠りに近いことが示唆された。

また、スポレキサントは15mgで持ち越しがあるとの報告がある[11]が、今回我々が用いた10mgでは、概ね持ち越しはないと発表されている[12]。また、スポレキサントは、ベンゾジアゼピン系や非ベンゾジアゼピン系のようにGABA系に影響を及ぼし睡眠を促すのではなく、オレキシン受容体における拮抗作用を介して、不眠症に作用するため、筋弛緩作用と呼吸抑制が少なく、高齢者にも比較的 safely 使用できる[13]。今回の結果からも有害性は認められなかった。

ラメルテオンは、視交叉上核に存在するメラトニン受容体に作用するメラトニン受容体アゴニストであり、体内リズムを調整する作用を持つ。今回の結果からは、ラメルテオンは、他の2剤と同様に高齢者の使用に問題はないと考える。しかし、ラメルテオンは継続投与がより有効だと言われている[14]ため、本研究のような1回投与では、入眠効果は少なかった可能性がある。

転倒の最適な指標である動的バランス指標(FRT, TUG)においては、薬間の有意差は認められなかった。一方で、治験で用いられる閉眼時の重心動揺ではゾルピデムがラメルテオンよりも有意に

動きが小さかった。その理由はゾルピデムの半減期が1~2時間と短いことにより、持ち越し効果が少ないためであり、これまでの我々の研究でも確認されている [9]。

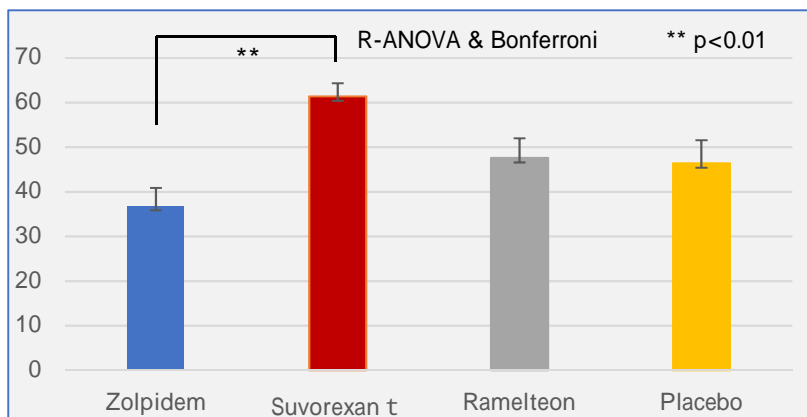


Figure.2 REM の長さ

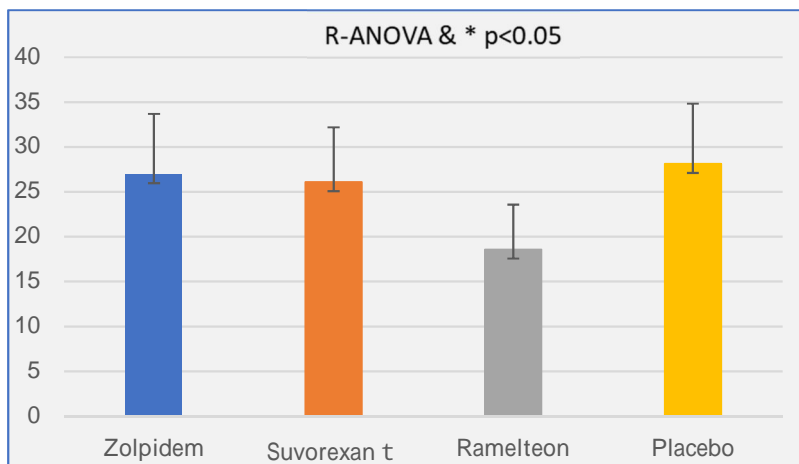


Figure.3 第3ステージの長さ

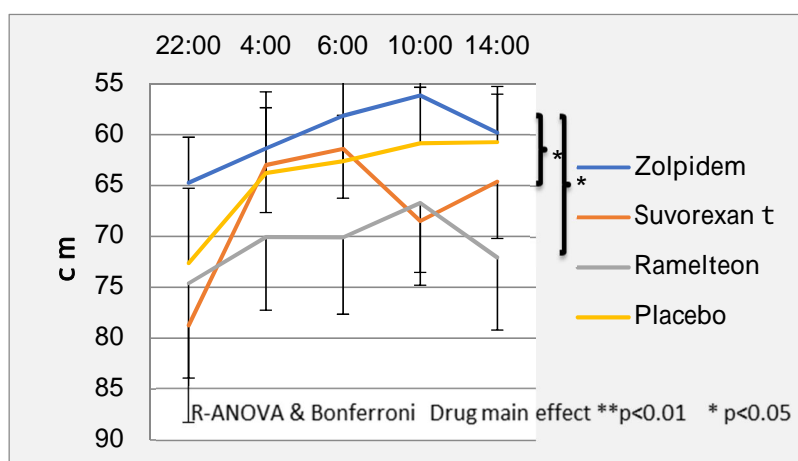


Figure.4 閉眼時の重心動揺距離

引用文献

1. Doi Y, M.M., Okawa M, Uchiyama M., *Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population*. J Epidemiol. , 2000 Mar;: **10**((2)): p. 79-86.
2. Kaneita, Y., et al., *Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population*. Sleep Med, 2007. **8**(7-8): p. 723-32.
3. Kim, K., et al., *An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population*. Sleep, 2000. **23**(1): p. 41-7.
4. Bauer, T.K., et al., *Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly - evidence from administrative data*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012. **21**(12): p. 1321-7.
5. Landi, F., et al., *Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. **60**(5): p. 622-6.
6. Roy, A.N. and M. Smith, *Prevalence and cost of insomnia in a state Medicaid fee-for-service population based on diagnostic codes and prescription utilization*. Sleep Med, 2010. **11**(5): p. 462-9.
7. Ito, S.U., et al., *Acute effects of zolpidem on daytime alertness, psychomotor and physical performance*. Neurosci Res, 2007. **59**(3): p. 309-13.
8. Ito, W., et al., *The evaluation of physical and cognitive functions, arousal levels and moods in healthy university students after zaleplon administration*. SLEEP, 2010. **33**(Abstract Supplement): p. A309-310.
9. Uemura, S.I., et al., *Residual effects of zolpidem, triazolam, rilmazafone and placebo in healthy elderly subjects: a randomized double-blind study*. Sleep Med, 2015. **16**(11): p. 1395-1402.
10. Gotter, A.L., et al., *Differential sleep-promoting effects of dual orexin receptor antagonists and GABAA receptor modulators*. BMC Neurosci, 2014. **15**: p. 109.
11. Michelson, D., et al., *Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol, 2014. **13**(5): p. 461-71.
12. Herring, W.J., et al., *Suvorexant in Patients With Insomnia: Results From Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials*. Biol Psychiatry, 2016. **79**(2): p. 136-48.
13. Abad, V.C. and C. Guilleminault, *Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management*. Drugs Aging, 2018. **35**(9): p. 791-817.
14. Kuriyama, A., M. Honda, and Y. Hayashino, *Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis*. Sleep Med, 2014. **15**(4): p. 385-92.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 上村佐知子・神林崇	4. 巻 14
2. 論文標題 競技成績に対しての睡眠薬の影響について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 61～64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 上村佐知子・神林崇	4. 巻 36
2. 論文標題 睡眠薬が運動能力に与える影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床スポーツ医学	6. 最初と最後の頁 778～782
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Omori Yuki, Kanbayashi Takashi, Imanishi Aya, Tsutsui Ko, Sagawa Yohei, Kikuchi Yuka S, Takeshima Masahiro, Yoshizawa Kazuhisa, Uemura Sachiko, Shimizu Tetsuo	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 451～457
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S158651	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Jun, Kanbayashi Takashi, Ito Uemura Sachiko, Sagawa Youhei, Tsutsui Kou, Takahashi Yuya, Omori Yuki, Imanishi Aya, Takeshima Masahiro, Satake Masahiro, Shimizu Tetsuo	4. 巻 15
2. 論文標題 Residual effects of eszopiclone and placebo in healthy elderly subjects: a randomized double-blind study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 235～241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s41105-017-0101-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ito W, Kanbayashi T, Shimizu K, Uemura S I, Wakasa M, Inoue Y, Shimizu T, Nishino S	4. 巻 176
2. 論文標題 Acute effects of zaleplon on daytime functions on the following day: psychomotor and physical performances, arousal levels and mood	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche.176(5):257-64, 2017	6. 最初と最後の頁 257 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suda H., Kanbayashi T., Ito S. U., Sagawa Y., Imanishi A., Tsutsui Ko, Takahashi J., Kikuchi Y., Takahashi Y., Shimizu T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Residual effects of eszopiclone on daytime alertness, psychomotor, physical performance and subjective evaluations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 311 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s41105-017-0112-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Ito SU, Kanbayashi T, Ito A, Kimoto Y, Ono T, Satake M, Shioya T, Shimizu T, Nishino S
2. 発表標題 Residual Effects of Suvorexant, Zolpidem and Ramelteon in Healthy Elderly Subjects: A Randomized Double-Blind Study.
3. 学会等名 SLEEP 2017, the 31th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Boston, USA, June 3-7, 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahashi J, Takashi K, Ito Uemura S, Sagawa Y, Tsutsui K, Takahashi Y, Omori Y, Imanishi A, Takeshima M, Satake M, Shimizu T
2. 発表標題 Residual Effects of Eszopiclone and Placebo in Healthy Elderly Subjects, A Randomized Double-Blind Study.
3. 学会等名 SLEEP 2017, the 31th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Boston, USA, June 3-7, 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sachiko Ito Uemura , Takashi Kanbayashi, Akira Ito, Yusuke Kimoto, Yoshino Terui, Masahiro Satake , Takanobu Shioya , Tetsuo Shimizu, Seiji Nishino
2. 発表標題 Residual Effects of Suvorexant, Zolpidem and Ramelteon in Healthy Elderly Subjects.
3. 学会等名 WCPT-AWP & PTAT CONGRESS 2017, Bangkok, Thailand, June 28-30 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sachiko Ito Uemura, Takashi Kanbayashi , Akira Ito, Yuusuke Kimoto, Masahiro Satake, Takanobu Shioya, Yuka Kikuchi, Riho Suzuki, Tetsuo Shimizu
2. 発表標題 Residual Effects of Suvorexant, Zolpidem and Ramelteon in Healthy Elderly Subjects: A Randomized Double-Blind Study
3. 学会等名 アメリカ睡眠学会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sachiko Uemura, Takashi Kanbayashi, Akira Ito, Yuusuke Kimoto, Yoshino Terui, Masahiro Satake, Takanobu Shioya, Tetsuo Shimizu, Seiji Nishino
2. 発表標題 Residual Effects of Suvorexant, Zolpidem and Ramelteon in Healthy Elderly Subjects
3. 学会等名 世界理学療法連盟アジア西太平洋学会 & タイ理学療法学会2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上村佐知子, 神林 崇, 小野太輔, 齊藤 明, 木元 稔, 照井佳乃, 佐竹将宏, 塩谷隆信, 清水徹男, 西野精治
2. 発表標題 オレキシン受容体拮抗薬、メラトニン受容体作動薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の一回服用が健常高齢者の運動・認知機能に及ぼす影響
3. 学会等名 日本睡眠学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 上村佐知子, 神林 崇	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 246
3. 書名 スポーツ精神医学改訂第2版 pp196-199(分担)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	神林 崇 (Kanbayashi Takashi) (50323150)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授 (12102)	