

機関番号：11401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20500438

研究課題名 (和文) 睡眠導入剤一回服用が及ぼす健常高齢者の運動・認知機能の変化

研究課題名 (英文) The Effects of Zolpidem and Triazolam, Rilmazafone Hydrochloride on The Physical and Cognitive Functions in Healthy, Elderly Persons

研究代表者 伊藤 佐知子 (上村 佐知子) (Ito Sachiko) Uemura Sachiko)

秋田大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：40271829

研究成果の概要 (和文) : 高齢健常者 14 名を対象に、ゾルピデム (マイスリー、アステラス社) 5 mg, 塩酸リルマザホン (リスミー、塩野義社) 1mg、トリアゾラム (ハルシオン、ファイザー) 0.125 mg の一回服用における翌日の運動機能と認知機能について、プラセボとの比較試験を行った。その結果、客観的指標に関してはゾルピデム 5 mg が良好な結果を示し、主観的評価についてはトリアゾラム 0.125 mg が良好な結果を示していた。これにより、睡眠導入剤の就寝前一回服用における高齢健常者の運動機能と認知機能の変化について、プラセボとの二重盲ランダム比較試験によって (1) 半減期においては、超短時間型で、(2)  $\omega$  1 選択性の有る、(3) ノンベンゾジアゼピン系の睡眠薬が高齢者に好適な薬剤である可能性が高いことが示唆された。

研究成果の概要 (英文) : Many problems have been reported on the use of hypnotics on the elderly, such as balance disorders, falling, and memory disorders. A safer use of hypnotics is being anticipated. We investigate the effects of a single dose of Zolpidem and Triazolam, Rilmazafone hydrochloride on the physical and cognitive function in healthy, elderly persons. We performed a double-blind crossover trial on 14 healthy elderly subjects (mean age 64.5 years) in order to investigate the residual effect of a single administration of Zolpidem (5mg) and Triazolam(0.125g), Rilmazafone hydrochloride(1mg). The subjects were given either hypnotics or a placebo at 11PM before going to bed. Objective assessments were conducted at 10PM before the subjects took the hypnotic, and at 4, 6, 10AM and 2PM the next day.

The result of the Total Sway Pass was that Rilmazafone was significantly better than those of the placebo. However the results of Rilmazafone was not as good for the CFF and TUG, memory test than those of placebo and Zolpidem. The FRT results of Zolpidem and Triazolam were significantly better than those of the placebo. Triazolam showed little effect on the cognitive functions and the sleepiness of the subjects the day after hypnotic administration.

It is known that clinical parameters which focus on the 'dynamic balance' are more useful than those which focus on 'statistic balance' in order to evaluate the accidental falls in the elderly. This study suggests that Rilmazafone hydrochloride may increase the risk of falling down because both hypnotics cause the lost of 'dynamic balance'. However, the feeling of Rilmazafone medication was not good for subjective feelings than that of a placebo. These effects may be due to Rilmazafone hydrochloride's long half-life. Therefore, subjects feel sleepiness early the next morning. It may have a good affect for the people who have interrupted sleep and early morning awakenings. Zolpidem and Triazolam have a hypnotic activity without disturbing objective and subjective performance on the following day when given to healthy elders.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000

2009年度	100,000	30,000	130,000
2010年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：理学療法学 臨床心理学 睡眠  
 科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学  
 キーワード：薬剤反応性、臨床、脳・神経、老化、医療・福祉

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者の転倒による骨折や記憶障害は我が国の医療上の大きな問題点であり、高齢者の転倒理由の一つとして睡眠導入剤の使用も数多く指摘され、また、睡眠導入剤投与後の記憶障害も問題にされている。不眠症治療において頻繁に用いられる睡眠薬、とりわけ高齢者に用いる薬剤は、理想的には平衡機能障害や筋弛緩作用、記憶障害を有するものであってはならない。

### 2. 研究の目的

本研究に先立ち、申請者らは、健常成人に対する睡眠導入剤の影響を、運動機能や認知機能、気分の面から検討を行った。その結果、健常成人における睡眠導入剤の効果は、気分などのわずかな主観的評価を除いては良好であり、睡眠導入剤によって十分な睡眠を確保できたことが、むしろ翌日の注意機能（フリッカーテストにて測定）の向上をもたらす可能性も示唆された。しかしながら、不眠症の多い高齢者においては未だ報告は少ないため、近年高頻度に使用される睡眠導入剤に対して、服薬後の運動機能や認知機能、気分からみた残余効果を調べ、高齢者に安全な睡眠導入剤を検討する必要がある。

具体的には、ゾルピデム（マイスリー、アステラス社）5 mg、塩酸リルマザホン（リスミー、塩野義社）1mg、トリアゾラム（ハルシオン、ファイザー）0.125 mg の一回服用における翌日の運動機能と認知機能について、プラセボとの二重盲ランダム比較試験によって明らかにする。(1)半減期においては、短時間型と超短時間型、(2)ω1 選択性の有るなし、(3)ベンゾジアゼピン系の睡眠薬であるか否かの3項目に注目し、高齢者に好適な薬剤選択の指針を検討する。

### 3. 研究の方法

高齢健常者 14 名を対象に、ゾルピデム（マイスリー、アステラス社）5 mg、塩酸リルマザホン（リスミー、塩野義社）1mg、トリ

アゾラム（ハルシオン、ファイザー）0.125 mg の一回服用における翌日の運動機能と認知機能について、プラセボとの二重盲ランダム比較試験を行うため、4 晩にかけて実験に参加できる被験者を募集した。対象者は、事前に健康診断を実施し、深刻な疾患に罹患していない 60 歳以上の健常高齢者であり、睡眠導入剤をはじめとする向精神薬の薬剤処方がなく、重篤なアルコール乱用や一日 10 本以上の喫煙行動のないものとした。

各実験の間隔は wash-out のため 1 週間とし、被験者に睡眠導入剤かプラセボのいずれかを就寝時に服用するように指示した。客観的評価および主観的評価を服薬直後、5 時間後、7 時間後、9 時間後、12 時間後、15 時間後の 6 回行う（一部のテストは服薬後と 12 時間後の 2 回のみ実施する）。実験の詳細なパラメーターは以下のとおりである。

客観的評価：

- フリッカー検査 (CFF)
- 重心動揺テスト(開・閉眼)
- Functional Reach Test (FRT)
- Timed Up and Go test (TUG)
- 単純弁別課題(CRT)

また、以下の主観的評価は服薬翌日の起床後 2 時間ごとに記録した。

- Stanford Sleepiness Scale (SSS)
- 目覚め感(alertness) (VAS)
- 居心地(well-being) (VAS)
- 疲労感(fatigue) (VAS)

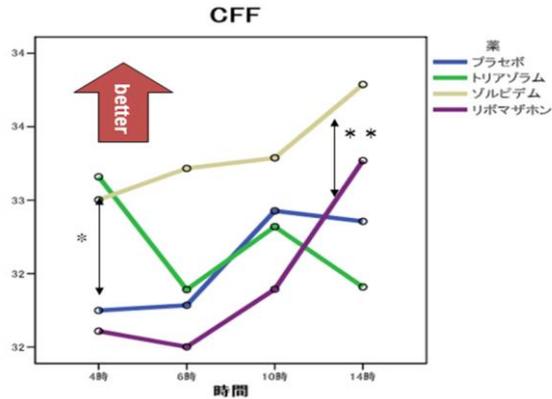
実験場所は、1 週間毎 4 晩にかけて大学の近くの宿泊施設を利用した。服薬後の観察と実験の安全管理を徹底した。この実験は秋田大学倫理委員会の倫理規定に準拠している。

### 4. 研究成果

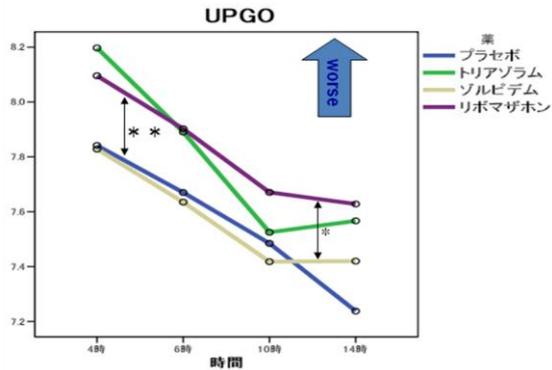
高齢健常者 14 名(男性 3 名、女性 11 名；平均年齢 64 歳)を対象に、ゾルピデム（マイスリー、アステラス社）5 mg、塩酸リルマザホン（リスミー、塩野義社）1mg、トリアゾラム（ハルシオン、ファイザー）0.125 mg の一回服用における翌日の運動機能と認知機能に

ついて、プラセボとの比較試験を行った。

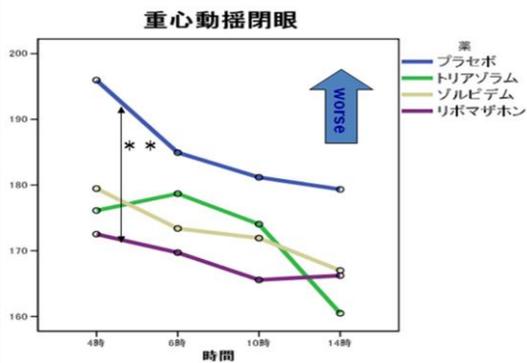
服薬 1 時間前の 22 時のデータを共変量とし、薬と時間を要因とした共分散分析を行った。交互作用を確認したのち、薬の主効果について Bonferroni の多重比較を行った。有意水準は  $p < 0.05$  とした。CFF については、ゾルピデムがプラセボやリルマザホンと比較して有意に良好であり、覚醒の高さを示していた。



TUG では、ゾルピデムとプラセボがリルマザホンと比較し有意に素早く動き、動的バランスが向上していた。

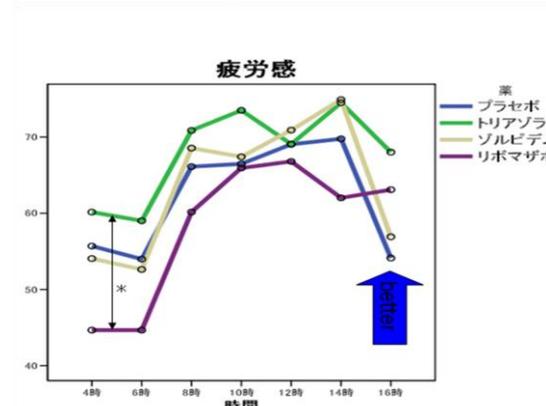
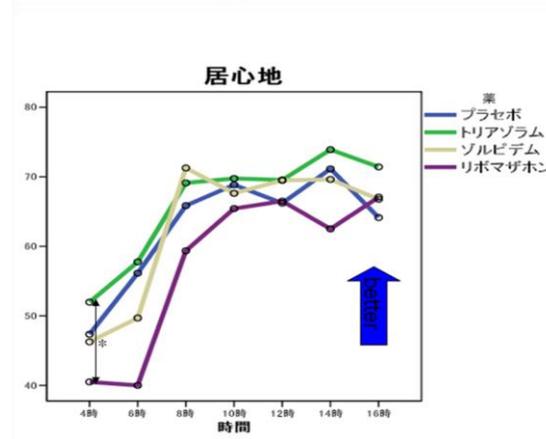
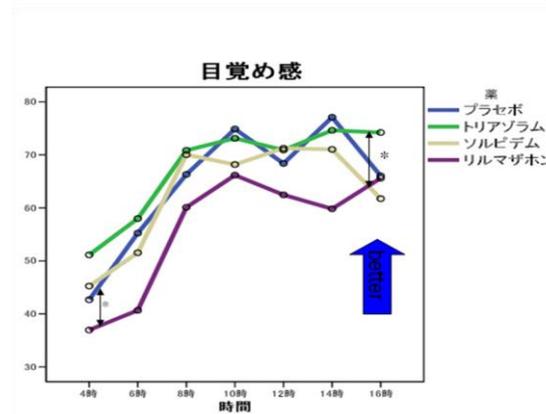
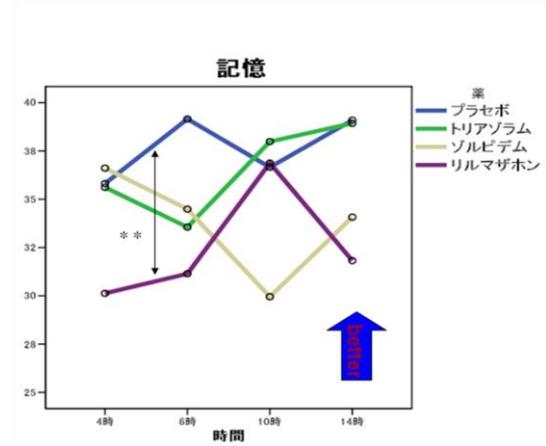


重心動揺閉眼においては、リルマザホンがプラセボよりも有意に安定しており、静的バランスが良好であった。



記憶テスト、主観的評価においては、リル

マザホンがプラセボやトリアゾラムよりも不良な結果となった。



高齢者の転倒を反映するパラメーターとし

て、静的なバランス能力よりも動的なバランス能力が有効とされている。リルマザホンは性的バランスは良好であったが、動的バランスが不良であり、転倒リスクが高いことが予想された。また、記憶や眠気などの主観的評価においても不良であった。しかし、本剤は他のものよりも半減期が長く、中途覚醒や早朝覚醒に効果があるため、薬効から判断すると妥当な結果と考える。

ゾルピデムは特に動的バランスにおいて、またトリアゾラムは主観的評価において良好な結果を示していた。これにより、睡眠導入剤の就寝前一回服用における高齢健常者の運動機能と認知機能の変化について、プラセボとの二重盲ランダム比較試験によって(1)半減期においては、超短時間型で、(2)ω1選択性の有る、(3)ノンベンゾジアゼピン系の睡眠薬が高齢者に好適な薬剤である可能性が高いことが示唆された。

#### 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4件)

- (1) 若狭正彦、上村佐知子、大澤諭樹彦、佐々木誠 早朝起床直後における覚醒度と身体運動機能評価。総合リハ 39(5),463-469,2011.(査読あり)
- (2) Ito S U, Kanbayashi T, et.al The Effects of Zolpidem and Triazolam, Rilmafone Hydrochloride on The Physical and Cognitive Functions in Healthy, Elderly Persons. SLEEP33, 2010,A4. (査読あり)
- (3) Wakasa M, Ito S U, Kanbayashi T, et.al The Assessment of Physical Motor Functions And Arousal Level After Awakening From An Early Morning 4:00 Till Afternoon 14:00. SLEEP33, 2010, A261. (査読あり)
- (4) Ito S U, Wakasa M, Osawa Y, Shimizu K, Ito W, Aizawa R, Satake M, Shindo S, Kanbayashi T, Shimizu T The Effects of Zolpidem on Phychomotor and Subjective Evaluation in Healty Elderly Persons. SLEEP32, 2009 A38. (査読あり)

[学会発表] (計6件)

- (1) Ito S U, Kanbayashi T, et.al The Effects of Zolpidem and Triazolam, Rilmafone Hydrochloride on The Physical and Cognitive Functions in Healthy, Elderly Persons. 24th Annu

al Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC San Antonio, TexasUSA, June 5-9, 2010

- (2) Wakasa M, Ito S U, Kanbayashi T, et.al The Assessment of Physical Motor Functions And Arousal Level After Awakening From An Early Morning 4:00 Till Afternoon 14:00. 24th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC San Antonio, Texas USA, June 5-9, 2010
- (3) Ito S U, Wakasa M, Osawa Y, Shimizu K, Ito W, Kanbayashi T, Shimizu T The Effects of Zolpidem on Psychomotor and Subjective Evaluation in Healthy Elderly Persons SLEEP 2009 23rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC Seattle, Washington June 6-11
- (4) 伊藤(上村)佐知子、伊東若子、若狭正彦 大澤諭樹彦、清水和美、神林崇、清水徹男 トリアゾラム、リルマザホンが健常高齢者の運動機能、認知機能に与える影響。第4回北日本睡眠研究会 2009年9月、札幌
- (5) 伊藤(上村)佐知子、若狭正彦、大澤諭樹彦、伊東若子、清水和美、菊池結花、神林崇、清水徹男 健常高齢者に対する睡眠導入剤の一回服用が精神運動や主観的評価に及ぼす影響。日本睡眠学会第34回定期学術集会2009年10月、大阪
- (6) 伊藤(上村)佐知子、若狭正彦、大澤諭樹彦、清水和美、伊東若子、神林崇、清水徹男 ゾルピデム一回服用が及ぼす健常高齢者の運動・認知機能の変化。不眠研究会 2009年12月、東京

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 佐知子 (上村 佐知子)  
(Ito Sachiko) Uemura Sachiko)  
秋田大学大学院医学系研究科 助教  
研究者番号：40271829

### (2) 研究分担者

神林 崇 (Kanbayashi Takashi)  
秋田大学大学院医学系研究科 准教授  
研究者番号：50323150

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：