

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07933

研究課題名(和文)ベンゾジアゼピン受容体作動薬の減量・中止をめざして：うつ病治療での前向き研究

研究課題名(英文) Tapering and discontinuation of benzodiazepine receptor agonists: prospective study for depression

研究代表者

土生川 光成 (Habukawa, Mitsunari)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：40343701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：不眠を有するうつ病治療において、抗うつ薬単剤では不眠のコントロールが困難なため、睡眠薬としてベンゾジアゼピン受容体作動薬(BzRAs)が併用される。しかしBzRAsの長期使用は依存の形成、転倒・骨折、認知機能低下が問題となる。我々が以前に行ったうつ病患者330名の後方視研究では、BzRAsの1年間の長期使用率が70.3%と高率であった。

このため本研究ではうつ病患者20名に対して、治療早期にBzRAsを中止できない場合に、作用機序が異なるスボレキサントを追加投与したところ、BzRAsの1年間の長期使用率は25%まで減らすことができ、スボレキサント追加投与はBzRAsの中止に効果があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不眠にベンゾジアゼピン受容体作動薬(BzRAs)が高頻度で使用されるが、BzRAsの長期使用は依存形成、高齢者での転倒・骨折、認知機能低下と関連し社会問題となっている。長期使用者の約半数はうつ病患者である。睡眠薬の減量法としては漸減法や認知行動療法が有用であるとされるが、本邦でのBzRAsの減量・休薬に関する研究は絶対的に不足している。

本研究で不眠を併存するうつ病患者20名に早期にBzRAsを中止できない場合に作用機序が異なるスボレキサントを追加することでBzRAsの1年間の長期使用を著しく減少させることができた。これはうつ病でのBzRAsの減量・休薬指針となり社会的意義が非常に大きい。

研究成果の概要(英文)：Patients with major depressive disorder (MDD) and comorbid insomnia often take co-prescribed benzodiazepine receptor agonists (BzRAs) as hypnotics with antidepressants (ADs) to manage persistent insomnia. However, their long-term use is associated with adverse outcomes, including dependence, falls and hip fractures, and cognitive impairments. In previous our retrospective study involving 330 MDD patients, the prevalence of long-term use of BzRAs as hypnotics was 70.3%.

In this study, we assessed the effect of additional suvorexant for tapering and discontinuation of BzRAs. 20 MDD patients started ADs with co-prescribed BzRAs as hypnotics, and then when they could not discontinue BzRAs, they received additional suvorexant as hypnotics at early stage of treatment.

As a result, 15 patients (75%) discontinued BzRAs within 12 months of treatment, while 5 (25%) continued BzRAs for 12 months. We concluded that additional suvorexant might reduce long-term use of BzRAs among MDD patients.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 不眠 ベンゾジアゼピン受容体作動薬 長期使用 減薬 スボレキサント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 不眠はうつ病患者の80%以上に出現する。うつ病の寛解とともに不眠は改善すると考えられてきたが、最近の知見では残遺症状として不眠が持続することは少なくないことがわかっている¹⁾。また不眠の持続はうつ病再発のリスクや自殺のリスクを高めることが明らかになっている^{2), 3)}。このため、うつ病診療において不眠の治療は極めて重要であるが、現存するうつ病治療ガイドラインでは「必要に応じて睡眠薬を使用する」程度の記載しかなく^{4), 5)}、うつ病の不眠治療に関する包括的治療ガイドラインは世界的に確立されていない⁵⁾。

(2) うつ病治療においては抗うつ薬単剤療法が推奨されているが、うつ病に併存する不眠は抗うつ薬単剤療法ではコントロール不良であることが多く、実際の臨床現場ではベンゾジアゼピン(以下BZD)系睡眠薬や非BZD系睡眠薬などのBZD受容体作動薬(BzRAs)が睡眠薬として併用されることが多い⁶⁾。いくつかの臨床研究では、抗うつ薬単剤療法よりもBZD受容体作動薬(睡眠薬)を併用した方がうつ病症状自体の改善も良好であり⁷⁾、ベンゾジアゼピンを併用することで治療早期の脱落率を減らすことも示されている⁸⁾。

(3) しかし近年、BZD受容体作動薬を長期使用すると依存の形成、高齢者での転倒・骨折、認知機能低下と関連することが社会問題となっている⁹⁻¹³⁾。またBZD長期使用者の約60%はうつ病患者であることが報告されている¹⁴⁾。それゆえに、うつ病での適切な不眠治療およびBZD受容体作動薬(睡眠薬)の減量・中止法を確立する必要がある。これまでにうつ病治療での、抗不安薬および睡眠薬としてのBZD併用療法に関連する要因を検討した後方視研究はいくつか存在するが¹⁵⁻¹⁸⁾、うつ病治療において睡眠薬としてBZD受容体作動薬を使用した場合に睡眠薬長期使用に至る頻度や関連する要因を検討した研究は存在しない。さらに、うつ病治療においてBZD受容体作動薬(睡眠薬)を減量・中止する適切な方法についても確立されていない⁵⁾。

2. 研究の目的

本研究の目的は、不眠を有するうつ病患者を対象に、治療早期にBZD受容体作動薬(BzRAs)を中止できない症例に、作用機序の異なるオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントを投与することで、どの程度BzRAsの長期使用を減らせるか及びBzRAs長期使用の要因を明確にすることである。

3. 研究の方法

(1) 久留米大学精神神経科を受診する20歳以上の不眠を有するうつ病患者20名を対象とする。ベースライン時に17項目ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)にてうつ病症状の重症度を、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)にて不眠の重症度を評価し、同意が得られた被験者には客観的睡眠指標を測定するためのアクチグラフを装着する。

(2) 薬物療法は抗うつ薬(デュロキセチン)とBZD受容体作動薬(BzRAs)の併用療法を行う。デュロキセチンは20mgより投与を開始し、うつ病症状に応じて最高60mgまで増量する。睡眠薬(BzRAs)については、ベースライン時にBzRAsを内服している場合はそのまま継続投与し、未内服の場合はBzRAsとしてエスゾピクロン2mgを投与する。治療早期にBzRAsを中止できない場合にオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサント15mgを追加投与し、治療1年時のBzRAs

の長期使用をどの程度減らせるか及び BzRAs 長期使用の要因を明確にする。

(3) 治療 1 年時の BzRAs の長期使用率を算出し、我々が以前に行ったうつ病患者 330 名の後方視研究 (オレキシン受容体拮抗薬の追加投与なし) の結果 (BzRAs の 1 年間の長期使用率: 70.3%) と比較し、本研究でのエスゾピクロンの使用とスボレキサント追加投与がどの程度 BzRAs の長期使用を減らせるかを明確にする。BzRAs 長期使用に関連する可能性のある要因 (年齢、性別、うつ病発症以前の不眠症の既往、ベースライン時の HAM-D、PSQI、経時的な HAM-D、PSQI、アクチグラフによる客観的睡眠指標の変化) を継続群と中止群で比較検討し、BzRAs (睡眠薬) 長期投与の要因を明確にする。

4. 研究成果

(1) 20 名中 15 名 (75.0%) で治療 1 年後までに BzRAs を中止でき、5 名 (25.0%) が治療 1 年後も BzRAs を継続していた。つまり BzRA の中止率は 75% で 1 年間の長期使用率は 25.0% であった。BzRAs を中止できた 15 名のうち 6 名ではスボレキサントの追加投与が行われる前に BzRAs が早期に中止されたが、9 名では早期の BzRAs 中止が困難であったため治療 1~4 ヶ月にスボレキサントが追加投与され、その後に BzRAs が中止された。BzRAs を中止できなかった 5 名のうち 2 名は BzRAs が 1 年間継続され、3 名はスボレキサントの追加投与が行われたが治療 1 年後までに BzRAs を中止できなかった。

(2) 我々が以前に行ったうつ病患者 330 名の後方視研究 (オレキシン受容体拮抗薬の追加投与なし) の結果 (BzRAs の 1 年間長期使用率: 70.3%) に比べ、BzRAs の長期使用を著しく減少させることができた。不眠を併存するうつ病治療において、BzRAs としてエスゾピクロンを使用し、治療早期に BzRAs を中止できない場合にスボレキサントを追加投与することにより、BzRAs の長期投与を顕著に減少させることができると考えられる。

(4) BzRAs の継続群と中止群での人口統計学的および臨床的変数の比較では、継続群 (長期使用群) で有意に年齢が高く (77.4 ± 7.2 vs 58.8 ± 17.4 , $p=0.023$)、女性の割合が高く (100% vs 46.7%, $p=0.035$)、うつ病発症前の慢性不眠症が存在した割合が高く (80% vs 26.7%, $p=0.035$)、ベースライン時の不眠重症度が高得点であった (16.6 ± 0.9 vs 12.8 ± 2.6 , $p=0.023$) (表 1)。

表 1. 継続群と中止群での人口統計学的および臨床的変数の比較 (n=20)

人口統計学的および臨床的変数	全体 (n=20)	継続群 (n=5)	中止群 (n=15)	P-value
年齢 (歳)	63.5 ± 17.4	77.4 ± 7.2	58.8 ± 17.4	0.023
性 (男/女)	8/12	0/5	8/7	0.035
うつ病発症前の慢性不眠症の存在 (%)	8(40.0%)	4(80%)	4(26.7%)	0.035
ベースライン時の HAM-D (得点)	21.6 ± 4.5	22.8 ± 4.9	21.1 ± 4.4	0.430
ベースライン時の PSQI (得点)	13.8 ± 2.8	16.6 ± 0.9	12.8 ± 2.6	0.011
治療開始時の睡眠薬量 (ジアゼパム等 価換算量) (mg)	4.1 ± 0.4	4.3 ± 0.8	4.0 ± 0.0	0.083

(5) 睡眠薬の減量・中止法としては漸減法、認知行動療法、心理的サポートなどが有効であることが報告されている¹⁹⁾。国外では特に認知行動療法がベンゾジアゼピン(BZD)系睡眠薬の減量・中止に有効であることが数多く報告されている²⁰⁾⁻²⁴⁾。一方国内ではメラトニン受容体作動薬であるラメルテオン追加投与がBZD系睡眠薬の減量に効果があったという報告²⁵⁾や認知行動療法が通常治療に比べBZD系睡眠薬の減量効果は有意でなかったが、不眠の改善には有効であったという報告²⁶⁾があるものの、BzRAsの減量・休薬法に関する研究は絶対的に不足している。

(6) 本研究で不眠を併存するうつ病患者20名にBzRAsとしてエスゾピクロン2mgを開始し、早期にBzRAsを中止できない場合には作用機序が異なるオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントを追加投与することでBzRAsの1年間の長期使用を著しく減少させることができた。これはうつ病でのBzRAsの減量・休薬指針となり、うつ病での適切な不眠治療法の確立にもつながるため社会的意義が非常に大きい。

<引用文献>

- 1) McClintock SM, et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 180-186.
- 2) Dombrovski AY, et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord* 2007; 103: 77-82.
- 3) Kay DB, et al. Insomnia is associated with suicide attempt in middle-aged and older adults with depression. *Int Psychogeriatr* 2016; 28: 613-619.
- 4) Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in American and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: Suppl E1, e04.
- 5) 内山 真, 他. 第6章 うつ病患者の睡眠障害とその対応. 日本うつ病学会治療ガイドライン . うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害 2016, pp55-63.
- 6) Thase ME, et al. Clinical relevance of disturbances of sleep and vigilance in major depressive disorder: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12: PCC.08m00676.
- 7) Fava M, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1052-1060.
- 8) Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2(2): CD001026.
- 9) Murakoshi A, et al. Prevalence and associated factors of hypnotics dependence among Japanese outpatients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 2015; 230: 958-963.
- 10) Bryant SM, et al. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med* 2017; 376: 2397-2398.
- 11) Wang PS, et al. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 892-898.
- 12) Pat McAndrews M, et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use in older adults. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 51-57.
- 13) Gray SL, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive

- decline: prospective population based study. *BMJ* 2016; 352: i90.
- 14) Pelissolo A, et al. Anxiety and Depressive Disorders in 4,425 Long Term Benzodiazepine Users in General Practice *Encephale* 2007; 33: 32-38.
 - 15) van Dijk KN, et al. Concomitant prescribing of benzodiazepines during antidepressant therapy in the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1049-1053
 - 16) Valenstein M, et al. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 654-661.
 - 17) Demyttenaere K, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESMeD). *J Affect Disord* 2008; 110: 84-93.
 - 18) Sanyal C, et al. The utilization of antidepressants and benzodiazepines among people with major depression in Canada. *Can J Psychiatry* 2011; 667-676.
 - 19) 睡眠薬の適正使用及び中止のための診療ガイドラインに関する研究班：睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン,じほう(三島和夫編),東京,2014
 - 20) Morin CM, et al. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 332-342.
 - 21) Baillargeon L, et al. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioral therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ* 2003; 169: 1015-1020.
 - 22) Oude Voshaar RC, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioral therapy: three-condition, randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 498-504.
 - 23) O'Connor K, et al. Cognitive-behavioral, pharmacological and psychosocial predictors of outcome during tapered discontinuation of benzodiazepine. *Clin Psychol Psychother* 2008; 15: 1-14.
 - 24) Otto MW, et al. Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation. *Behav Res Ther* 2010; 48: 720-727
 - 25) Naona-Nagatomo K, et al. A survey of the effects of ramelteon on benzodiazepine-dependence: Comparison between a ramelteon add-on group and a continuous benzodiazepine administration group. *Asian J Psychiatry* 2018; 36: 20-24.
 - 26) Ayabe N, et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for pharmacotherapy-resistant chronic insomnia: a multi-center randomized controlled trial in Japan. *Sleep Med* 2018; 50: 105-112.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 土生川光成, 小城公宏, 植田健嗣, 小浦冬馬, 藤井優樹, 横山 遼, 水木慧, 瀧井 稔, 兵頭佑規, 加藤隆郎, 和佐野研二郎, 森裕之, 比江嶋啓至, 小曾根基裕, 内村直尚
2. 発表標題 不眠を併存するうつ病での睡眠薬（ベンゾジアゼピン受容体作動薬）の減量・中止に関する予備的研究
3. 学会等名 日本睡眠学会第45回定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土生川光成, 小城公宏, 植田健嗣, 小浦冬馬, 藤井優樹, 横山 遼, 水木慧, 瀧井 稔, 兵頭佑規, 加藤隆郎, 和佐野研二郎, 森裕之, 比江嶋啓至, 小曾根基裕, 内村直尚
2. 発表標題 不眠を併存するうつ病患者での睡眠薬としてのベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期使用の頻度とそれに関連する 要因（第2報）
3. 学会等名 日本睡眠学会第45回定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土生川光成, 小城公宏, 植田健嗣, 小浦冬馬, 藤井優樹, 横山 遼, 水木慧, 瀧井 稔, 兵頭佑規, 加藤隆郎, 和佐野研二郎, 森裕之, 比江嶋啓至, 小曾根基裕, 内村直尚
2. 発表標題 不眠を併存するうつ病患者での睡眠薬としての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の長期使用の頻度とそれに関連する 要因
3. 学会等名 日本睡眠学会第47回定期学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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	内村 直尚 (UCHIMURA Naohisa) (10248411)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	

6. 研究組織（つづき）

	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	森 裕之 (MORI Hiroyuki) (20461460)	久留米大学・医学部・助教 (37104)	
研究分担者	小曾根 基裕 (OZONE Motohiro) (50246386)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	角間 辰之 (KAKUMA Tatsuyuki) (50341540)	久留米大学・付置研究所・教授 (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関