様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２６ 年　 ６ 月 ２３ 日現在

機関番号：８２６４４
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2012～2013
課題番号：２４７９１２５６

研究課題名（和文）睡眠薬の長期処方の実態とそのリスク因子解明

研究課題名（英文）Long-term use of hypnotics in Japan

研究代表者
榎本　みのり（Enomoto, Minori）

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：６０４１５５７８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,200,000円、（間接経費）　960,000円

研究成果の概要（和文）：大規模診療報酬データを用いて睡眠薬の長期使用の実態及びリスク因子を明らかにした。加入者約33万人の複数の健保団体の診療報酬データを利用した。2005年4月〜2008年3月の間に睡眠薬を初めて処方された患者3,981人の処方初月から12ヶ月間を観察期間とし、睡眠薬の処方継続のリスク因子を明らかとするために時間依存型Cox比例ハザードMayo updated モデルを用いた。対象患者は3,981人（M:2,382、F:1,599）平均年齢40.3±12.4歳であった。解析の結果、うつ病と不眠症を合併している患者において長期処方となるリスクが高いことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：This study aimed at revealing the current status of long-term hypnotics use and the risk factor accounting for long-term use among Japanese, with the use of large-sized health insurance data. Data were derived from medical fee receipts of approximately 330,000 people enrolled in multiple health insurance associations in Japan. We selected adult patients who were prescribed at least one hypnotic for the first time between April 2005 and March 2008. Follow-up was extended to March 2009. To reveal the risk factor of long-term use of hypnotics, we performed Cox regression analyses with time-dependent variables in those patients who were followed up for up to 12 months. A total of 3,981 patients (M:2,382 F:1,579, 40.3plus or minus12.4) were prescribed hypnotics first time during the study period. The present findings indicate that insomnia comorbid with depression patients were likely to continue to be prescribed hypnotics for a longer period of time.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 精神神経科学

キーワード：睡眠薬　常用量依存　診療報酬情報

１．研究開始当初の背景

日本人の約 20%は不眠症状を有し、5～6%は慢性不眠症に罹患しているとされており、女性で多く、加齢とともに増加する。不眠症治療には、睡眠薬などによる薬物療法と認知行動療法などの非薬物療法がある。イギリスでは、National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines により、非薬物療法が第一選択で、第二選択には短期作用型のベンゾジアゼピン系および“z-dugs”と呼ばれている非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬による薬物療法が推奨されているが、実際の臨床現場では睡眠薬などによる薬物療法が選択されることの方が圧倒的に多い。これまでに行われた疫学調査および診療報酬データ調査でも、睡眠薬などの薬物療法の処方率は、不眠症の有病率と同様に女性で多く、加齢とともに増加することが報告されている。しかし、日本における睡眠薬に関する疫学データはこれまで多人数のものでも、1,871 人、16,804 人を対象とした調査があるのみで、調査方法も「過去 1 ヵ月間に、眠るために何らかの薬を用いている」かどうかの自記式アンケート調査であった。そのため、処方薬だけでなく市販薬やサプリメントのようなものも含めた頻度であった。申請者らはこれまでに診療報酬データを用いた予備的横断調査により、平成 17 年から平成 21 年の最近 5 年間において、日本において睡眠薬の処方率が増加を続けており、特に身体診療科からでの増加が著しいという結果を得ている。

現在の日本で用いられている睡眠薬のほとんどはベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるが、これらは従来のバルビツレート系睡眠薬に比較して耐性を生じにくい、離脱症状が軽度、依存形成が弱い、大量服薬による生命の危険が少ないなどの特徴を持つ。この特徴により、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は精神・心療内科のみならず広く臨床各科で処方される頻度の高い薬物である。しかし、1980 年代に入り、臨床用量の範囲内でも長期服用のうちに身体依存が形成され、離脱時に退薬症候が現れるとの指摘がなされるようになった。ベンゾジアゼピン系睡眠薬の依存形成で問題とされているのは、通常の臨床用量の使用でありながら、服用を中止すると離脱症状が現れるので容易に中断できないが、服用を続けている限り薬物摂取に対する精神依存も目立たず、臨床的には大きな問題が生じない「静かな依存」である。これは常用量依存と呼ばれ、安易なベンゾジアゼピン系薬物の長期投与への警鐘となっている。米国においてはベンゾジアゼピン系薬物が schedule drug に指定されており、医療保険によっては 35 日を超えた睡眠薬の処方をカバーしないことが知られている。これと逆行して日本では漫然と長期処方がなされているとも言われているが、睡眠薬の長期処方に関する大規模な疫学調査研究は申請者らの知る限りない。そこで、本研究では約 31 万人の大規模診療報酬データを用いて、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を含む睡眠薬の長期処方の実態およびそのリスク因子を明らかにする。

２．研究の目的

日本人における不眠症の有病率は約 20%と高く、近年睡眠薬の処方率も増加を続けている。その中で治療の主体となっているベンゾジアゼピン系睡眠薬の常用量依存による長期処方は常に問題とされてきたが、これまで睡眠薬の長期処方の実態についてはエビデンスがないままに論議されてきた。また、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の長期処方を大規模データを用いて明らかとした研究はこれまで行われていない。本研究では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を含む睡眠薬の長期処方の実態およびその長期処方のリスク因子について、31 万人の大規模診療報酬データを用いて前向き追跡調査を行う。本研究は、診療報酬データを用いて睡眠薬長期処方の実態およびそのリスク因子を明らかとする我が国で初めての大規模調査となる。

３．研究の方法

Source of data：本研究では、株式会社日本医療データセンターが保有する、5 つの大型健康保険組合に加入している勤労者及びその家族の平成 17 年 4 月～平成 20 年 3 月の診療報酬データベースを用いた。このデータセットは、複数の医療機関より発行された診療報酬データが名寄せ済みであり、診療報酬データはすべて匿名化されており、患者が期間内に複数回受診した場合でも、同一 ID でリンケージすることが可能である。平成 17 年における加入者数は 314,309 名。

対象：前述のデータベースより平成 17 年 4 月～平成 19 年 3 月の間に、表 1 の対象薬剤リストにおけるいずれかの睡眠薬を初めて処方された 20～74 歳の成人患者の診療報酬データ（薬剤ごとの処方の有無、処方力価、処方診療科、診断名、性、年齢）を 1 ヶ月ごとに抽出した。

方法：各月ごとに向精神薬（睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬）の処方の有無、処方力価を算出した。その上で、処方期間について処方量の変動、併用薬剤、処方診療科、診断名、性、年齢との関連を見た。

睡眠薬の処方力価については、flunitrazepam を基準薬として、各薬剤固有の等価換算値を用いて、各薬剤の処方量から処方力価をそれぞれ算出した。各薬剤の等価換算値は、日本国内のエキスパートが決定し

た既報データを元に設定する。診断名は、診療報酬データに記載された国際疾病分類第10 版（ICD-10）による疾患名をもとにした。さらに睡眠薬長期処方のリスク因子を明らかにするために統計解析を用いて 12 ヶ月間の前向き追跡調査解析を行った。本研究で用いる診療報酬データは月ごとに抽出されているデータであるため、共変量（リスク因子）は時間によって変動する。通常の比例ハザードモデルで用いられる共変量は固定的な要因でエントリー時に定義可能なものに限定されるため、本研究には適さない。そのため、本研究の統計解析には、時間依存型共変量を近似解法で取り扱い可能とする Mayer-update モデルよるによる Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。

４．研究成果

対象患者は 3,981 人（M:2,382、F:1,599）平均年齢 40.3±12.4 歳であった。健保団体からの脱退または処方中止による観察打ち切りは 3,579 人、12 ヶ月間の観察が可能であった患者は 402 人（10.1%）であった（図 1 参照）。

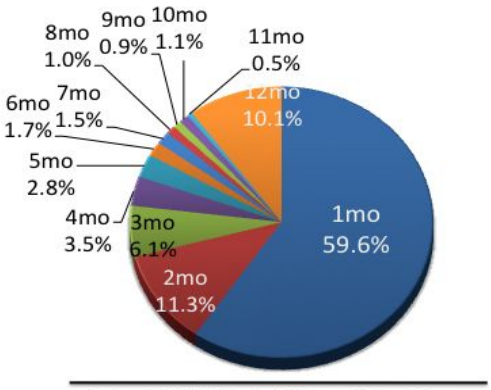

図1 睡眠薬処方期間の割合(月)

睡眠薬の処方期間別の平均処方量を図 2 に示した。

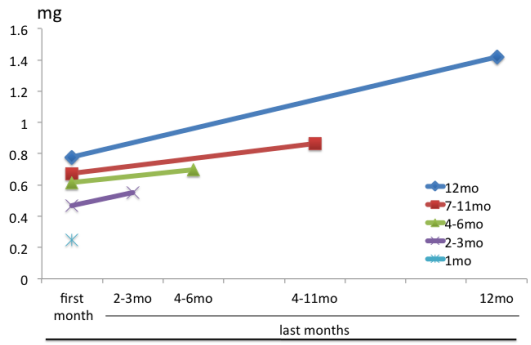

図2 処方期間別平均処方量

Mayer-update モデルよるによる Cox 比例ハザードモデル単変量解析の結果、併用薬剤（抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬）、睡眠薬を初めて処方した処方診療科、平均処方量、性、年齢のリスク因子は睡眠薬の中止とすべて有意に関連していた（$p<0.05$）。さらに Mayer-update モデルよるによる Cox 比例ハザードモデル多変量解析の結果、抗うつ薬の併用、高い平均処方量、高い年齢が睡眠薬の処方中止のリスクを有意に下げていた（$p<0.01$）。

まとめ：抗うつ薬の併用、高い平均処方量、加齢が睡眠薬の処方中止の相対リスクを下げていた。言い換えると処方継続の相対リスクを増大させていた。うつ病と不眠症を合併している患者において長期処方となるリスク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　6 件）

① Hida A, Kitamura S, Enomoto M, et al. In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference. SCIENTIFIC REPORTS, 査読有, vol.3, 2013, 2074,
DOI: 10.1038/srep02074

② Motomura M, Kitamura S, Enomoto M, et al. Sleep Debt Elicits Negative Emotional Reaction through Diminished Amygdala-Anterior Cingulate Functional Connectivity. PLOS ONE, 査読有, vol.8, 2013, e56578,
DOI:10.1371/journal.pone.0056578

③ Kitamura S, Hida A, Enomoto M, et al. Intrinsic circadian period of sighted patients with circadian rhythm sleep disorder, free-running type. Biol Psychiatry, 査読有, vol.73, 2013, 63-69,
DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.02

④ Tamura M, Enomoto M, et al. Activity in the action observation network enhances emotion regulation during observation of risk-taking: an fMRI study. Neurol Res., 査読有, vol.35, 2013, 22-28,
DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000109.

⑤ 榎本みのり, 三島和夫. 高齢者の PSG 記録と判定のピットフォール. 睡眠医療, 査読無, vol.6, 2012, 325-311.

⑥ Kitamura S, Hida A, Enomoto M, et al. Intrinsic Circadian Period of Sighted Patients with Circadian Rhythm Sleep Disorder, Free-Running Type. BIOL PSYCHIATRY, 査読有, vol.73, 2012, 73-79, http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.027

〔学会発表〕（計　5 件）
① 榎本みのり、草薙宏明、北村真吾、三島和夫．不眠症とうつ病の合併患者の受療行動．日本睡眠学会第 38 回定期学術集会，2013 年 6 月 27 日～2013 年 6 月 28 日，秋田県県民会館（秋田県　秋田市）
② 榎本みのり、草薙宏明、北村真吾、三島和夫．不眠症とうつ病の合併患者の受療行動．第 10 回日本うつ病学会総会，　2013 年 7 月 19 日～2013 年 7 月 20 日，北九州国際会議場（福岡県　北九州市）
③ 榎本みのり，北村真吾，野崎健太郎，片寄泰子，肥田昌子，三島和夫．不眠症状と抑うつリスク　－レセプトデータ解析から－．第 37 回日本睡眠学会定期学術集会．2012 年 06 月 28 日～2012 年 06 月 30 日．パシフィコ横浜（神奈川県　横浜市）
④ 榎本みのり，北村真吾，草薙宏明，三島和夫．不眠症患者の受療行動からの抑うつリスクの検討．第 42 回日本精神神経薬理学会．2012 年 10 月 18 日～2012 年 10 月 20 日．栃木県総合文化センター（栃木県　宇都宮市）
⑤ Enomoto M, Kitamura S, Kusanagi H, and Mishima K. Patterns of hypnotics and antidepressants prescription in Japan. The 7th Asian Sleep Research Society Congress. 2012 年 11 月 30 日～2012 年 12 月 02 日. Taipei International Convention Center (Taipei, Taiwan)

〔図書〕（計　0 件）

６．研究組織
(1)研究代表者
榎本　みのり（ENOMOTO MINORI）
研究者番号：60415578