

健康長寿社会に向けた新規睡眠薬の 追加効果の探索と安全性検討

2020年 1月

鳥 井 栄 貴

目 次

略語一覧.....	3
序論.....	4

本論

第一章

ラメルテオンの服用による血中脂質検査値に対する影響の検討

1-1. 緒言	8
1-2. 方法	10
1-2-1. 対象患者の抽出	
1-2-2. 患者医療データの収集	
1-2-3. 脂質検査値の収集期間の設定と値の比較	
1-2-4. 統計解析	
1-2-5. 倫理的配慮	
1-3. 結果	13
1-3-1. 対象患者の抽出結果と特徴	
1-3-2. 各種睡眠薬服用の LDL-C、non-HDL-C および HDL-C に対する影響	
1-3-3. 各種睡眠薬服用開始前の LDL-C、non-HDL-C および HDL-C 値の変動	
1-4. 考察	28

第二章

75歳以上の入院患者にける転倒事故と睡眠薬服用との関連調査

- ケース・クロスオーバー法を用いた後ろ向きカルテ調査研究 -

2-1. 緒言	33
2-2. 方法	35
2-2-1. 研究デザインの概要	
2-2-2. ケース・クロスオーバー研究デザインによるケース日とコントロール日の定義	

2-2-3. せん妄の評価	
2-2-4. 対象患者の選択	
2-2-5. データの統計学的解析	
2-2-6. 倫理的承認	
2-3. 結果	38
2-3-1. 対象患者の特徴	
2-3-2. 睡眠薬の服用と転倒リスクとの関連	
2-3-3. 睡眠薬の連続服用日数の分布	
2-4. 考察	46
総括.....	50
参考資料.....	52
主論文.....	56
謝辞.....	57
引用文献.....	58

略語一覧

ALT	: alanine aminotransferase
AST	: aspartate aminotransferase
CHD	: coronary heart disease
CI	: confidence interval
CM	: chylomicron
Cre	: creatinine
DM	: diabetes mellitus
DST	: delirium screening tool
EAS	: european atherosclerosis society
eGFR	: estimated glomerular filtration rate
ESC	: european society of cardiology
GABA	: gamma-aminobutyric acid
γ -GTP	: gamma-glutamyl transpeptidase
HDL	: high-density lipoprotein
IDL	: intermediate-density lipoprotein
JAS	: japan atherosclerosis society
LDL	: low-density lipoprotein
MT1	: melatonin receptor type 1
MT2	: melatonin receptor type 2
NGSP	: national glycohemoglobin standardization program
non-HDL	: non-high-density lipoprotein
OX1	: orexin receptor type 1
OX2	: orexin receptor type 2
SD	: standard deviation
sd-LDL	: small dense low-density lipoprotein
SEM	: standard error of the mean
TC	: total cholesterol
TG	: triglyceride
UA	: uric acid
VLDL	: very low-density lipoprotein

序 論

一般に、総人口に占める65歳以上人口の割合（高齢化率）が21%を超える場合に超高齢社会と呼称され¹⁾、わが国は、2007年に超高齢社会へとすでに突入しており、現在も高齢化率は急上昇している。内閣府が示す平成30年版高齢社会白書をみると、高齢化率は2065年（令和47年）に38.4%に達し、65歳以上の者1人に対して現役世代が1.3人という比率になると推計され²⁾、かつてない超高齢社会へと突き進んでいることがわかる（Figure S1）。また毎年、健康寿命と平均寿命の推移から男女ともに平均寿命と健康寿命のどちらも延伸していることがみてとれる³⁾。2016年（平成28年）時点で平均寿命は、男性80.98歳、女性87.14歳と報告される一方、健康寿命は男性72.14歳、女性74.79歳であり、その差は男性8.84歳、女性12.35歳と大きい。つまりこの差は、健康上の問題で日常生活に制限があるために介護や他の支援を必要とする状態の期間であり、健康長寿社会を実現するためには、高齢者のいきいきとした暮らしを支援する医療の推進が喫緊かつ当面の課題である。

狭心症や心筋梗塞などの冠動脈疾患（CHD）は、この健康寿命に対する脅威の1つであり、近年、世界の死亡原因の1位を継続的に占めている⁴⁾。また、わが国の死因別死亡数においても、心疾患は悪性新生物に次いで2番目に多い疾患である（Figure S2）⁵⁾。加齢は動脈硬化の大きなリスク因子であり、年齢階級が上がるにつれて男女ともに虚血性心疾患の患者数が増加すると報告される⁶⁾。高齢化率は今後も上昇の一途を辿ることから、なおいっそうCHD罹患者数の増加が見込まれており、健康寿命への大きな脅威に成長しつつある。

近年、CHDおよびそのリスク因子である脂質異常症の発症を高める原因として、睡眠障害が大きな注目されている。これまでに、睡眠持続時間の短縮が低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）値、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）値もしくはトリグリセライド（TG）値の悪化に関連すると報告される⁷⁾。また、都市部に勤める日本人の男性275名を対象に、睡眠時間と総コレステロール（TC）値、LDL-C値の関係を調べたところ負の相関を示し⁷⁾、睡眠時間とCHDによる死亡率の関係がU字カーブを描くことが明らかとなった⁸⁾。これらの知見から、適切な不眠症治療による睡眠時間の適正化によって脂質代謝異常が改善されることで、CHDの発症リスクが低減されるものと推察する。

加齢性変化に伴って睡眠誘発ホルモンであるメラトニンの分泌は低下し⁹⁾、これが不眠症の大きな原因として広く支持されている。メラトニンはその多くが主に夜間に松果体から分泌され、視交叉上核に存在するメラトニン受容体1型（MT1受容体）および2型（MT2受容体）にメ

メラトニンが作用して睡眠誘発効果や体内時計の同調化効果を示す¹⁰⁾。思春期をピークに、それ以降はメラトニンの分泌が著しく減少することから⁹⁾、中年期以降の入眠時間、睡眠持続時間、睡眠覚醒サイクルやこれらに依存した生活リズムなどに大きく影響を及ぼすと考えられる。これらの関連を裏付けるように、不眠症の罹患率と睡眠薬の服用率は同調的な変化と考えられ、これらはともに年齢階級に正の相関を示して増加している (Figure S3) ¹¹⁾。無作為抽出した一般成人を対象とする疫学調査によって、日本国民の約21%が不眠症の症状を有し、約6%が睡眠薬の使用者であったと報告されることから¹²⁾、わが国の不眠症の有病者数は莫大な数であると推察される。このメラトニンと同様の作用機序を示し、その効果を補填する非鎮静性の新規睡眠薬ラメルテオン (ロゼレム®錠) が2010年に販売された¹³⁾。ラメルテオンはメラトニン受容体1型 (MT1受容体) および2型 (MT2受容体) に選択的かつ高親和性に結合し、不眠症による入眠困難に用いられる薬剤である。本剤は、肝初回通過効果を大きく受け、半減期が約1時間と短いことから、体への負荷が少ない薬剤と考えられる¹⁴⁾。

メラトニン投与による血清脂質プロファイルの改善効果は、これまでに多数報告される¹⁵⁻¹⁷⁾。仮説ではあるが、メラトニンによる脂質代謝異常の改善には、前述した睡眠時間の適正化の他にも、コレステロールの排泄促進作用¹⁸⁾、吸収阻害作用¹⁹⁾や合成阻害作用²⁰⁾といった薬理作用による可能性も考えられる。このメラトニンと作用機序が同一かつ、受容体との親和性が増強されたラメルテオンによる血清脂質値の改善効果を検討することは大変興味深く、第一章に実臨床での検証結果を報告する。これは、新規睡眠薬による脂質検査値の改善効果を検討した初めての報告である。

現在、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、メラトニン受容体作動薬、およびオレキシン受容体拮抗薬の3種が主な不眠症治療薬である (Figure S4)。治療薬の開発の歴史は、鎮静作用を示すGABAA受容体のバルビツール酸結合部位への作動薬であるバルビツール酸系薬が18世紀に開発されたことに始まる²¹⁾。しかし、処方数は副作用や依存形成などへの危惧から年々減少している。その後、1960年代にベンゾジアゼピン系薬が²²⁾、1980年代に非ベンゾジアゼピン系薬が開発された²³⁾。これらいわゆるベンゾジアゼピン受容体作動薬は、GABAA受容体のベンゾジアゼピン受容体結合部位への結合を介してアロステリックに鎮静作用を示す。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用にも、多くの副作用を伴う可能性がある²⁴⁾。鎮静作用があり、翌日への持ち越し効果によって日中の眠気、もうろう状態、倦怠感やめまいなどを生じうる。また、服用後に認知機能の異常を認めるなど、運動協調性に影響することで転倒や骨折に繋がることも少なくないと考えられる。高齢者は若年者と比べて骨強度が低下し、軽度の外力で脆弱性骨折を

起こしやすい状態にある。特にフレイル状態の高齢者では、転倒は骨折だけでなく頭蓋内損傷など致命傷にも繋がることから²⁵⁻²⁷⁾、その予防が重要である。先進国が次々と高齢社会へ突入するなか、より安全な非鎮静性の睡眠薬としてメラトニン受容体作動薬ラメルテオンが2005年に¹³⁾、オレキシン受容体拮抗薬スボレキサント（ベルソムラ[®]錠）が2014年に上市された²⁸⁾。高齢者の薬物代謝能は低下しており、副作用のリスクが高まることから、投与に際してはより安全な睡眠薬の適用が望ましい。

スボレキサントの睡眠薬としての効果は、覚醒に関与する生理ペプチドであるオレキシン（オレキシンA、オレキシンB）のオレキシン受容体（OX1、OX2）への結合を競合拮抗し、脳の覚醒を睡眠にシフトさせる作用の促進によるものと考えられる²⁸⁾。鎮静性薬剤のベンゾジアゼピン受容体作動薬と比較して、ラメルテオンやスボレキサントは脳への作用範囲が限定的であり、重篤な副作用を起こしにくく、高齢者に対して適用しやすいと薬剤であると考えられる。しかし、上市されて間もないことから、実臨床における高齢者への有効性と安全性の情報は不足している。そこで第二章では、今後の睡眠薬治療の主役となりうるこれら新規睡眠薬が高齢者の転倒事故に関連するかを、ベンゾジアゼピン受容体作動薬も含めて包括的に調査した。本研究は、新規睡眠薬の転倒リスクについてケース・クロスオーバー法を用いて確認した最初の報告である。

これら第一章および第二章の研究は、兵庫県神戸市の基幹病院である神戸市立医療センター中央市民病院にて実施した。本研究は、健康長寿社会に向けた新規睡眠薬の追加効果の探索と実用上の安全性を検討することを目的に、新規睡眠薬の血清脂質値への影響と服用による転倒リスクを検討した初めての臨床報告である。

本 論

第一章:

「 ラメルテオンの服用による血中脂質検査値に対する影響の検討 」

本章の一部は、以下の学術雑誌に掲載された。

- Torii H, Shimizu R, Tanizaki Y, Omiya Y, Yamamoto M, Kamiike S, Yasuda D, Hiraoka Y, Hashida T, Kume N. Effects of Ramelteon and Other Sleep-Promoting Drugs on Serum Low-Density Lipoprotein and Non-high-density Lipoprotein Cholesterol: A Retrospective Comparative Pilot Study. *Biol. Pharm. Bull.*, **41**, 1778–1790 (2018).

Research Overview

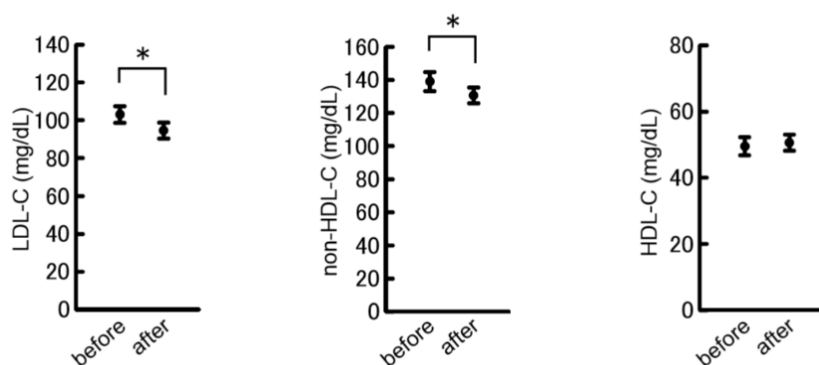
Patients who were treated with ramelteon for no less than 8 weeks (n=365)

Enrolled patients in ramelteon group (n=35)

LDL-C data
(n=31)

non-HDL-C
data (n=32)

HDL-C data
(n=34)



Ramelteon have ability of reducing serum LDL-C and non-HDL-C, but not affecting HDL-C

I mean±S.E.M.

before: values before drug treatment
after: values after drug treatment

* $p < 0.05$ by paired t -test

1-1. 緒言

現代社会は、文明の発展に伴って夜間労働や交替勤務など夜間も光に曝露される環境であることから、度々「24時間社会」と形容される。Ohayonらは、不眠症の有病率が先進国で増加し続けており、特にこれらの主要都市で極めて高いことを報告しており²⁹⁻³¹⁾、わが国でも国民の約20%もが罹患していると報告される¹²⁾。このような不眠症、睡眠不足や不規則な睡眠時間に加え、座位中心型の生活習慣、食生活の欧米化などの現代社会の文化が脂質異常症を誘発し、悪化させる^{7,32)}。また、不眠症患者の多くが、高血圧、糖尿病、脂質異常症などCHDのリスク因子である生活習慣病を保有することも報告される³³⁾。世界をみるとCHDを原因とする死亡が最も多く⁴⁾、わが国でも癌に次いで心疾患が死因別死亡数の第2位に位置する。

欧米やわが国の疫学調査によって高コレステロール血症、特にLDL-C値の上昇がCHDの危険因子であることが確認されている³⁴⁾。LDL-C値は、測定精度を考慮し、血清TG値が400mg/dL未満の場合はFriedewaldの計算式(F式) ($LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$) によって求めた値が、400mg/dL以上の場合は直接法によって求めた値が採用される。また、近年non-HDL-Cが動脈硬化性疾患の発症予測の新たな指標として注目される。Non-HDL-C値は、簡便な計算式 ($Non-HDL-C = TC - HDL-C$) によって求められ、これは、LDL、超低比重リポ蛋白 (VLDL)、中間比重リポ蛋白 (IDL)、カイロミクロン (CM) レムナントなどのすべての動脈硬化惹起性リポ蛋白に含まれるコレステロールの量を反映した値とされる (Figure S5)。Non-HDL-CはLDL-Cと同様に心筋梗塞の発症に関連し、両者の心筋梗塞発症予測能は同等もしくはそれ以上であるとも報告される³⁵⁻³⁷⁾。特にメタボリックシンドローム、糖尿病、食直後など血中TG値が高値を示す状態において、non-HDL-CはLDL-Cより正確なCHD発症予測因子と考えられる³⁷⁾。事実、わが国の一般住民を対象とする前向きコホート研究によって、TGおよびnon-HDL-Cの両者が高値である群の心筋梗塞発症リスクが有意に高いことが確認されている³⁸⁾。ESC/EAS合同脂質異常症管理ガイドライン³⁹⁾や本邦のJAS2017-GL³⁴⁾ (Figure S6) では、各リスク区分に対応した脂質検査値の管理目標を設定し、厳重な管理を促している。

近年の大規模調査から、睡眠障害や睡眠時間と脂質異常症との関連がわかってきた。Kaneitaらは、厚生労働省による国民健康・栄養調査の結果から、女性において至適睡眠時間を6~7時間とし、これより短時間睡眠、長時間睡眠の場合にTG値およびHDL-C値が悪化するという実態を報告している³²⁾。また、Toyamaらは、都市部に勤務する男性の睡眠時間とTC値、LDL-C値との間に負の相関があることを報告している⁷⁾。さらに、Ikeharaらによる大規模コホート研究に

よって、日本人の睡眠時間と全死亡リスクがU字カーブを描く関係にあり、女性の短時間睡眠と冠動脈疾患死亡リスクが関連することも分かってきた⁴⁰⁾。これらの報告から、不眠症の改善もしくは睡眠時間の適正化が血中脂質値を改善させ、このことが、**CHD**発症リスクの低減に寄与する可能性が示唆される。

適切な睡眠は、睡眠誘発ホルモンであるメラトニンが主に夜間に松果体から分泌され、視交叉上核に発現する**MT1**受容体および**MT2**受容体に結合することで、傾眠が誘発され、概日リズム調節が行われることによって導かれる^{9,10)}。新規睡眠薬ラメルテオンは、これら2つの受容体に特異的かつ高親和性に結合する薬剤であり、メラトニンと同様の作用機序によって睡眠が促進される^{14,41)}。ラメルテオンは経口投与によってラットで**80%**、サルで**78%**とその大部分が吸収されるのに対して、バイオアベイラビリティはラットで**6.3%**、サルで**0.3%**であることから、肝初回通過効果を大きく受けると推察される。肝臓での代謝は主に**CYP1A2**（一部は**CYP3A4**）によって行われ、主な代謝物として**M-II**が生成される。ラメルテオンの半減期は約**1時間**、**M-II**の半減期は約**2時間**（代謝には**CYP3A4**が関与）と短く、蓄積性を認めないことから比較的安全と考えられ、今後ますます高齢の不眠症患者に処方されると推察される。

メラトニンがメタボリックシンドロームや脂質異常症に有効であるといった報告は数多くなされている^{15,16,18)}。また、糖尿病に罹患しない統合失調症患者における肥満と血清脂質値をラメルテオンが改善するといった報告もあるが⁴²⁾、試験的な検討であったことから、実臨床における検証は十分と言えない。ラメルテオンは、その効果発現までに時間を要するため、一般に2～4週間の継続投与の後に効果判定を行うことが推奨される薬剤であり、長期間の服用による一定の忍容性が確認されて上市された薬剤である。そこで本研究では、全身状態が良好かつ一般市民病院に通院可能な不眠症患者を対象として、ラメルテオンの長期間服用が血中の**LDL-C**値、**non-HDL-C**値および**HDL-C**値を改善させるか否かを確認するため、ラメルテオン以外の睡眠薬を対照群とする後ろ向きカルテ調査によって検討した。

1-2. 方法

1-2-1. 対象患者の抽出

2011年10月から2014年9月までの3年間に神戸市立医療センター中央市民病院において、新規睡眠薬ラメルテオン錠（8mg/日）またはその他の睡眠薬が処方されて内服を開始した外来患者のうち、8週間以上の継続服用を行った者を診療録より後方視的に抽出した（ラメルテオン群および他の睡眠薬群）。これらの睡眠薬による不眠症治療の開始前後の血清LDL-C値またはnon-HDL-C値の記録があり、電子カルテから抽出可能であった患者を本研究に登録した。この際、他の睡眠薬は対照群として抽出しており、そのなかでも最も使用頻度が多かった薬剤種であるエチゾラムもラメルテオンとの比較対照に設定した（エチゾラム群）。抽出の際、慢性腎不全の罹患者、これに伴って定期的に血液透析を要する患者、細胞障害性の抗がん剤で治療された患者など全身状態が悪化した可能性のある者については、全身状態の変動が検査値に影響することを考慮して除外した。また、脂質低下薬の使用量の増減や他剤への処方変更を受けた患者も、検査値の変動が結果に影響することを鑑みて対象から除外した。

1-2-2. 患者医療データの収集

対象集団の基本情報として、電子カルテ上の記載から年齢、性別、既往疾患、および併用薬の種類を抽出し、記録した。また、脂質検査値であるTC、LDL-C、HDL-C、およびnon-HDL-Cに加えて、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）、クレアチニン（Cre）、尿酸値（UA）、血糖値（Glc）および糖化ヘモグロビン（HbA1c）の値を収集した。なお、HbA1c値は国際基準値（NGSP）値を収集した。

1-2-3. 脂質検査値の収集期間の設定と値の比較

LDL-C値には、F式（血清TG値<400mg/dL）もしくは直接法（血清TG値 \geq 400mg/dL）で求めた値を用い、Non-HDL-C値には、同時に測定されたTCとHDL-Cから算出した値を用いた。

これら脂質検査値において、各種睡眠薬の内服前の値（before値）と内服後の値（after値）がともに掲載されている患者を選出した。Before値は、各種睡眠薬の内服前（内服開始2～24週間前の期間の値）の値と定義し、after値は、これら薬剤が最も長く服用された時点の検査値と定義した（Figure 1-1）。本剤が脂質検査値に及ぼす影響は、これらのbefore値とafter値を比較する

ことによって検討した。

また、各種睡眠薬の内服継続期間が4～8週間を初期（early phase）、9～16週間を中期（middle phase）、17～24週間を後期（late phase）と期間を定め、期間ごとにafter値を集積し、before値との比較検討を行った。この際、各期間中に脂質検査値が複数回に渡って測定されていた場合には、睡眠薬が最も長く服用された時点の検査値を、その期におけるafter値とした。また、各種睡眠薬の内服前後の値の変化を調査するに際して、内服開始直前の脂質検査値の自然変動が内服開始後の検査値の変化に影響しないことを前提に実施する必要があるため、before値の収集日より以前かつ直近の脂質検査値（pre-before値）を収集し、before値と比較検討した。これらの調査は、ラメルテオン内服群、他の睡眠薬群、エチゾラム群ともに同一方法で実施した。

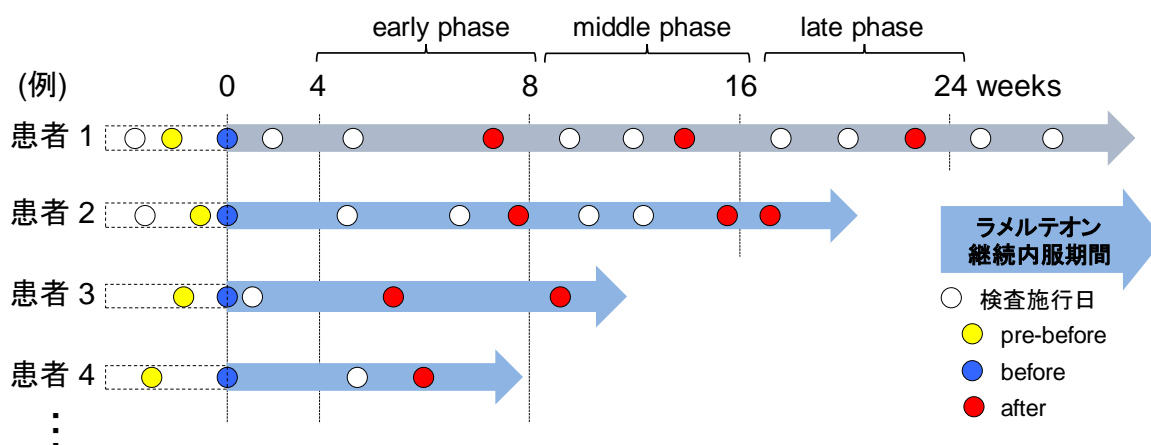


Figure 1-1. Lipid data collection protocol

1-2-4. 統計解析

連続変数は平均値±標準誤差（mean±S.E.M.）で表した。標本が正規分布を示し、等分散である場合、対応のあるサンプルデータを比較する際は対応のある t 検定を用い、対応のないサンプルデータ比較には、対応のない t 検定によって各平均値の差の統計的有意性を分析した。標本が非正規分布を示す場合は、Mann-Whitney U 検定を適用した。カテゴリー変数は、カイ二乗検定またはFisherの直接検定を用い統計学的に評価を行った。なお、危険率 (p) 5%未満 ($p<0.05$) を統計学的有意水準として解析した。

1-2-5. 倫理的配慮

本研究は対象患者への介入を伴わないことから、患者個々からのインフォームドコンセント

を必要としなかった。この後ろ向きカルテ調査研究は、神戸市立医療センター中央市民病院の倫理委員会において倫理的承認を得ており、かつヘルシンキ宣言（東京、2004年改訂版）の規定に従って実施された。

1-3. 結果

1-3-1. 対象患者の抽出結果と特徴

本調査における対象患者の抽出結果をFigure 1-2に示す。2011年10月1日から 2014年9月30日までの3年間に神戸市立医療センター中央市民病院の外来にてラメルテオン錠（8mg/日）を処方され、8週間以上の継続服用を行った患者は365名であった。一方、他の種の睡眠薬を継続服用した患者は855名であり、その中でもエチゾラムは135名と最も多く処方された薬剤であった。これらのうち、LDL-Cもしくはnon-HDL-Cの値がbefore値とafter値セットで診療録に掲載されていた者は、ラメルテオン群76名、他の睡眠薬群153名、エチゾラム群28名であった。慢性腎不全の罹患者やこれによって定期的な血液透析を要する患者、細胞障害性の抗がん剤治療が実施された患者など全身状態が悪化した可能性のある者については、検査値に対する全身状態の影響を配慮して除外した。また、脂質低下薬の服用用量の増減や他剤への処方変更があった者は、検査値の変動への影響を避けることを目的として除外した。その結果、ラメルテオン群36名、他の睡眠薬群46名、エチゾラム群20名が対象患者として抽出された。Table 1-1に示す通り、他の睡眠薬群46名に投与された睡眠薬の種類および各患者数を調べた結果、エチゾラムが20名と最も使用頻度が高かったことから、本群（エチゾラム群）もラメルテオン群の比較対照とした。使用頻度はこれに次いで、ゾピクロン12名、ブロチゾラム6名、エスゾピクロン4名の順に多かった。エチゾラム群20名の治療前後のLDL-C値もしくはnon-HDL-C値は、男性10名、女性10名の患者から得られた（Table 1-2）。これら患者のうち、ラメルテオン群において、LDL-Cは31名、non-HDL-Cは32名、HDL-Cは34名で測定されていた。また、他の睡眠薬群において、LDL-Cは40名、non-HDL-Cは42名、HDL-Cは45名で測定されていた。そして、エチゾラム群において、LDL-Cは18名、non-HDL-Cは18名、HDL-Cは19名で測定されていた（Figure 1-2）。

Table 1-1. Contents of other sleep-promoting drugs

Classification	Details	<i>n</i> = 46
Benzodiazepines	Lormetazepam	1
	Brotizolam	6
	Etizolam	20
Non-benzodiazepines	Zolpidem	3
	Eszopiclone	4
	Zopiclone	12

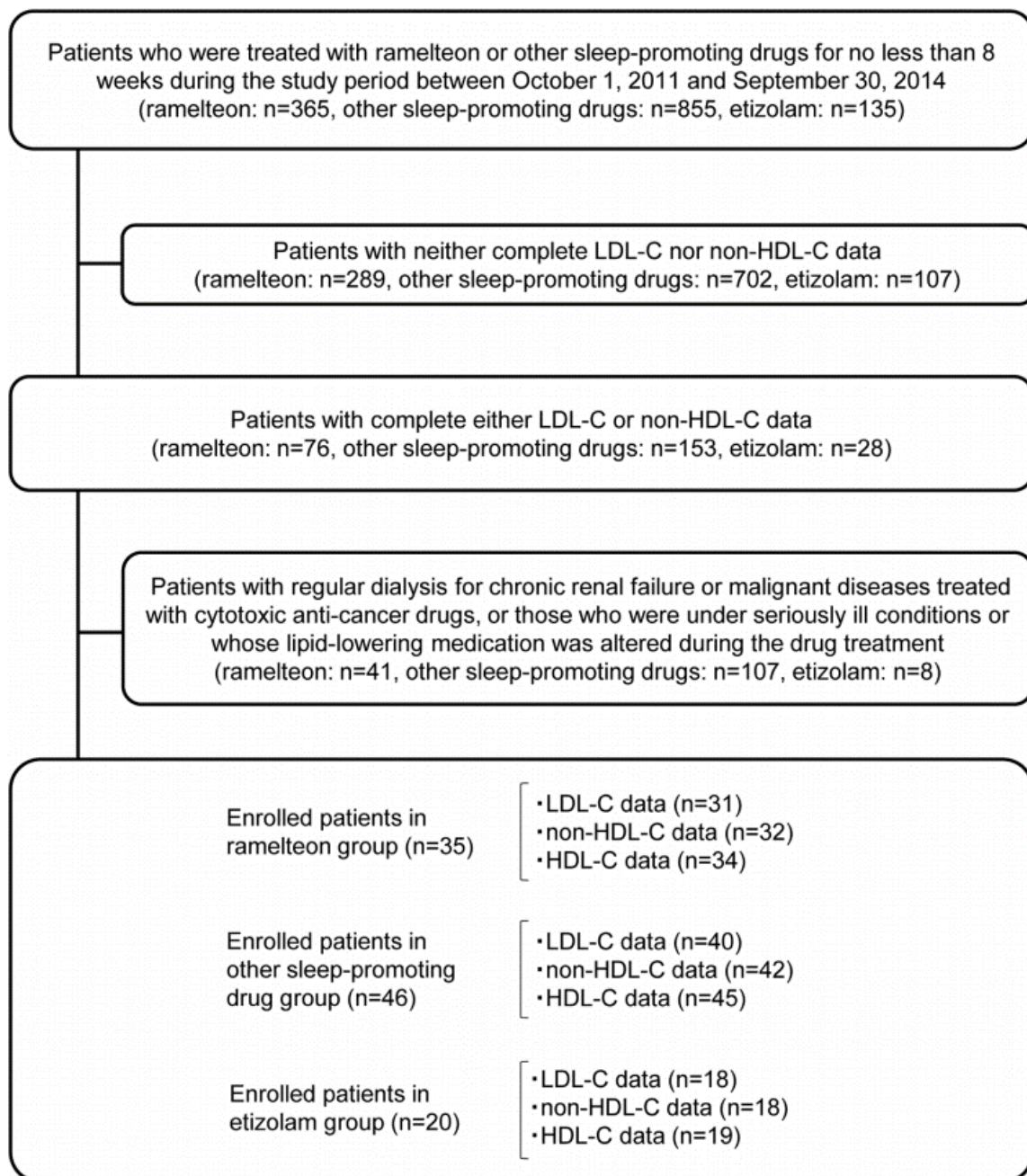


Figure 1-2. Schematic illustration of the patient enrollment

本研究に登録された患者の特徴をTable 1-2に示す。ラメルテオン群と他の睡眠薬群の平均年齢は、それぞれ67.1歳および67.3歳と比較的多くの高齢者を含む集団であることを示しており、両群間に有意差を認めなかった。また、ラメルテオン群の男女比は 1 : 0.9、他の睡眠薬群の男女比は 1 : 1.3 であり、群間に性別の差は有意ではなく、エチゾラム群との比較においても年齢、性別ともにラメルテオン群との差を認めなかった。また、75歳をカットオフとする若年者と高齢者の両集団においても平均年齢、性別割合に群間差を認めず、エチゾラム群との比較においても同様の結果であった。

次に、患者の各種検査値の結果をTable 1-3に示す。LDL-C値は、ラメルテオン群と他の睡眠薬群との間に有意差はなく、エチゾラム群とも差を認めなかった。Non-HDL-C値についても同様に群間に差を認めなかった。一方、HDL-C値はラメルテオン群で49.5mg/dL、他の睡眠薬群で54.6mg/dLであり、ラメルテオン群では有意に低いことが明らかとなった ($p<0.05$)。しかし、エチゾラム群の平均値は52.6 mg/dLであり、ラメルテオン群との差を認めなかった ($p=0.40$)。さらに、ラメルテオン群のHbA1c値が6.7%と高値であったのに対して、他の睡眠薬群で6.2%、エチゾラム群で6.3%とラメルテオン群と比較して低値であったが、各群間に有意差を認めなかった。他の検査値は概ね基準値範囲にあり、かつ各群間に有意差を認めなかった。

対象集団の併存疾患の内訳をTable 1-4に示す。ラメルテオン群では心不全の罹患率が11.4%であるのに対して、他の睡眠薬群では32.6%とラメルテオン群で有意に少なかった ($p<0.05$)。しかし、エチゾラム群では5%と有意差を認めなかった ($p=0.64$)。また、他の併存疾患をみると、これらすべての群で生活習慣病である代謝疾患（糖尿病、高血圧症、脂質異常症および高尿酸血症）の罹患率が高値を示した。また、CHDの既往率もラメルテオン群28.6%、他の睡眠薬群28.3%、エチゾラム群15.0%と高くかつ有意差を認めなかった。

対象集団の併用薬の服用率をTable 1-5に示す。ラメルテオン群では、他の睡眠薬群と比較して経口糖尿病薬 ($p<0.05$)、特にDPP-4阻害薬 ($p<0.05$) がより多く投与されていたが、他の薬剤の併用率は群間に有意差を認めなかった。しかし、エチゾラム群との比較において、いずれの併用薬の服用率においても有意差を認めなかった。また、すべての群で脂質低下薬、降圧薬および抗凝固薬の服用率が高く有意差を認めなかった。そして、すべての群において、ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系薬またはバルビツール酸系薬が一定の割合で調査期間中に併用処方されていたが、これら併用率に群間の有意差を認めなかった。

Table 1-2. Characteristics of enrolled patients in ramelteon, other sleep-promoting drug and etizolam groups

	Ramelteon	Other drugs ^{a)}	<i>p</i> value	Etizolam	<i>p</i> value
Total patients (male/female)	35 (18/17)	46 (20/26)	0.48 ^{b)}	20 (10/10)	1.00 ^{b)}
Elderly (male/female)	11 (4/7)	22 (7/15)	1.00 ^{c)}	8 (2/6)	1.00 ^{c)}
Non-elderly (male/female)	24 (14/10)	24 (13/11)	0.77 ^{b)}	12 (8/4)	0.72 ^{b)}
Age (years), mean \pm S.E.M. (range)	67.1 \pm 2.3 (31–86)	67.3 \pm 2.3 (28–91)	0.76 ^{d)}	61.9 \pm 3.8 (28–81)	0.31 ^{d)}

Values are expressed as *n* (male/female) or median (range). a) Patients who were prescribed with other sleep-promoting drug, benzodiazepines or non-benzodiazepines, as indicated in Table 1. b) *p* value calculated using Chi-square test. c) *p* value calculated using Fisher's exact test. d) *p* value calculated using Mann-Whitney *U*-test.

Table 1-3. Baseline laboratory data in ramelteon and other sleep-promoting drug and etizolam group

Parameters	Ramelteon	Other drugs ^{a)}	<i>p</i> value	Etizoram	<i>p</i> value
LDL-C (mg/dL)	103.1 \pm 4.4 (31)	109.2 \pm 4.3 (40)	0.33 ^{b)}	116.4 \pm 6.4 (18)	0.08 ^{c)}
Non-HDL-C (mg/dL)	138.8 \pm 6.0 (32)	133.2 \pm 4.8 (42)	0.74 ^{c)}	140.3 \pm 7.6 (18)	0.80 ^{c)}
HDL-C (mg/dL)	49.5 \pm 2.7 (34)	54.6 \pm 2.0 (45)	0.04 ^{c)}	52.6 \pm 3.5 (19)	0.40 ^{c)}
AST (IU/L)	22.9 \pm 1.9 (34)	27.4 \pm 2.8 (45)	0.22 ^{c)}	25.3 \pm 6.0 (19)	0.27 ^{c)}
ALT (IU/L)	22.5 \pm 2.6 (34)	25.9 \pm 3.8 (45)	0.93 ^{c)}	27.2 \pm 7.3 (19)	0.64 ^{c)}
γ -GTP (IU/L)	44.6 \pm 10.7 (32)	45.3 \pm 10.1 (43)	0.79 ^{c)}	49.2 \pm 21.0 (18)	0.63 ^{c)}
Cre (mg/dL)	0.8 \pm 0.05 (35)	1.1 \pm 0.1 (45)	0.30 ^{c)}	1.0 \pm 0.3 (19)	0.52 ^{c)}
UA (mg/dL)	5.4 \pm 0.2 (34)	5.4 \pm 0.3 (43)	0.92 ^{b)}	5.3 \pm 0.4 (18)	0.78 ^{b)}
Glc (mg/dL)	136.7 \pm 9.3 (21)	127.1 \pm 9.4 (35)	0.15 ^{c)}	130.9 \pm 18.5 (14)	0.30 ^{c)}
HbA1c (%)	6.7 \pm 0.3 (22)	6.2 \pm 0.2 (24)	0.17 ^{c)}	6.3 \pm 0.3 (11)	0.47 ^{c)}

Values are expressed as mean \pm S.E.M. (*n*). a) Patients who were prescribed with other sleep-promoting drugs, benzodiazepines or non-benzodiazepines, as indicated in Table 1. b) *p* value calculated using Unpaired *t*-test. c) *p* value calculated using Mann-Whitney *U*-test

Table 1-4. Comorbidities of ramelteon, other sleep-promoting drug and etizolam group

Classification	Detail	Ramelteon	Other drugs ^{a)}	<i>p</i> value	Etizoram ^{a)}	<i>p</i> value
Cancer	Solid cancer	5.7 (2)	19.6 (9)	0.10 ^{c)}	20.0 (4)	0.18 ^{c)}
	Hematologic cancer	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Heart disease	Coronary heart disease	28.6 (10)	28.3 (13)	0.98 ^{b)}	15.0 (3)	0.33 ^{c)}
	Heart failure	11.4 (4)	32.6 (15)	0.03 ^{b)}	5.0 (1)	0.64 ^{c)}
	Arrhythmia	20.0 (7)	39.1 (18)	0.06 ^{b)}	10.0 (2)	0.46 ^{c)}
Cerebrovascular disease	Non-cardiogenic cerebral infarction	14.3 (5)	10.9 (5)	0.74 ^{c)}	0.0 (0)	0.15 ^{c)}
	Cerebral hemorrhage	5.7 (2)	2.2 (1)	0.58 ^{c)}	0.0 (0)	0.53 ^{c)}
Peripheral arterial disease	Arteriosclerosis obliterans	2.9 (1)	15.2 (7)	0.13 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
Endocrine metabolic disease	Diabetes mellitus	68.6 (24)	47.8 (22)	0.06 ^{b)}	50.0 (10)	0.17 ^{b)}
	Hypertension	48.6 (17)	56.5 (26)	0.48 ^{b)}	35.0 (7)	0.33 ^{b)}
	Dyslipidemia	48.6 (17)	43.5 (20)	0.65 ^{b)}	20.0 (4)	0.80 ^{b)}
	Hyperuricemia	22.9 (8)	19.6 (9)	0.72 ^{b)}	5.0 (1)	0.13 ^{c)}
	Hyperthyroidism	0.0 (0)	6.5 (3)	0.25 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
	Hypothyroidism	2.9 (1)	8.7 (4)	0.38 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
	Pheochromocytoma	0.0 (0)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
	Osteoporosis	2.9 (1)	6.5 (3)	0.63 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Liver disease	Fatty liver	8.6 (3)	4.3 (2)	0.65 ^{c)}	0.0 (0)	0.29 ^{c)}
	Hepatitis B virus	5.7 (2)	0.0 (0)	0.18 ^{c)}	0.0 (0)	0.53 ^{c)}
	Hepatitis C virus	5.7 (2)	0.0 (0)	0.18 ^{c)}	0.0 (0)	0.53 ^{c)}
Kidney disease	Chronic kidney disease	34.3 (12)	43.5 (20)	0.57 ^{b)}	20.0 (4)	0.19 ^{b)}
Respiratory disease	Bronchial asthma	8.6 (3)	8.7 (4)	1.00 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
	Mycobacterium tuberculosis	2.9 (1)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2.9 (1)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
	Interstitial pneumonia	2.9 (1)	6.5 (3)	0.63 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Central nervous system disease	Epilepsy	5.7 (2)	8.7 (4)	0.69 ^{c)}	10.0 (2)	0.62 ^{c)}
	Clinical depression	2.9 (1)	15.2 (7)	0.29 ^{c)}	15.0 (3)	0.34 ^{c)}
	Schizophrenia	0.0 (0)	6.5 (3)	0.25 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
	Alzheimer's disease	0.0 (0)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Autoimmune disease	Rheumatoid arthritis	0.0 (0)	6.5 (3)	0.25 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
	Systemic lupus erythematosus	0.0 (0)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}

Values are expressed as percentages (*n*). a) Patients who were prescribed with other sleep-promoting drugs, benzodiazepines or non-benzodiazepines, as indicated in Table 1. b) *p* value calculated using Chi-square test. c) *p* value calculated using Fisher's exact test.

Table 1-5. Concomitant medication in ramelteon, other sleep-promoting drug and etizolam groups

Classification	Ramelteon	Other drugs ^{a)}	<i>p</i> value	Etizoram	<i>p</i> value	Detail	Ramelteon	Other drugs ^{a)}	<i>p</i> value	Etizoram	<i>p</i> value
Lipid-lowering drugs	45.7 (16)	52.2 (24)	0.56 ^{b)}	45.0 (9)	0.96 ^{b)}	HMG-CoA reductase inhibitors	42.9 (15)	43.5 (20)	0.96 ^{b)}	45.0 (9)	0.88 ^{b)}
						NPC1L1 inhibitor ezetimibe	8.6 (3)	4.3 (2)	0.65 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
						Omega-3 fatty acids	5.7 (2)	8.7 (4)	0.69 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
						Nicotinic acid derivative	0.0 (0)	4.3 (2)	0.50 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Anti-diabetic drugs	54.3 (19)	28.3 (13)	0.02 ^{b)}	40.0 (8)	0.31 ^{b)}	DPP-4 inhibitors	34.3 (12)	13.0 (6)	0.02 ^{b)}	25.0 (5)	0.47 ^{b)}
						Biguanides	17.1 (6)	8.7 (4)	0.32 ^{c)}	10.0 (2)	0.70 ^{c)}
						Sulfonylureas	8.6 (3)	13.0 (6)	0.72 ^{c)}	20.0 (4)	0.24 ^{c)}
						α -Glucosidase inhibitors	5.7 (2)	2.2 (1)	0.58 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
						Aldose reductase inhibitors	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
						Thiazolidine derivative	2.9 (1)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
						Rapid-acting insulin secretagogue	0.0 (0)	4.3 (2)	0.50 ^{c)}	5.0 (1)	0.36 ^{c)}
Anti-hypertensive drugs	71.4 (25)	65.2 (30)	0.55 ^{b)}	55.0 (11)	0.22 ^{b)}	Calcium channel blockers	45.7 (16)	34.8 (16)	0.32 ^{b)}	40.0 (8)	0.68 ^{b)}
						Angiotensin II receptor blockers	40.0 (14)	32.6 (15)	0.49 ^{b)}	25.0 (5)	0.26 ^{b)}
						Beta adrenergic blocking drugs	40.0 (14)	32.6 (15)	0.49 ^{b)}	35.0 (7)	0.71 ^{b)}
						Loop diuretics	20.0 (7)	32.6 (15)	0.21 ^{b)}	10.0 (2)	0.46 ^{b)}
						Aldosterone receptor antagonists	11.4 (4)	8.7 (4)	0.72 ^{c)}	5.0 (1)	0.64 ^{c)}
						Thiazide diuretics	2.9 (1)	6.5 (3)	0.63 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
						Vasopressin receptor antagonists	0.0 (0)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Anti-hyperuricemic drugs	20.0 (7)	21.7 (10)	0.85 ^{b)}	15.0 (3)	0.73 ^{c)}	Urate synthesis inhibitors	17.1 (6)	21.7 (10)	0.61 ^{b)}	15.0 (3)	1.00 ^{c)}
						Uricosuric drugs	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Anti-thrombotic drugs	54.3 (19)	56.5 (26)	0.84 ^{b)}	55.0 (11)	0.96 ^{b)}	Antiplatelet drugs	45.7 (16)	37.0 (17)	0.43 ^{b)}	40.0 (8)	0.68 ^{b)}
						Novel oral anticoagulants	8.6 (3)	0.0 (0)	0.08 ^{c)}	0.0 (0)	0.29 ^{c)}
Other heart disease drugs	25.7 (9)	21.7 (10)	0.68 ^{b)}	15.0 (3)	0.50 ^{c)}	Organic nitrates	8.6 (3)	6.5 (3)	1.00 ^{c)}	10.0 (2)	1.00 ^{c)}
						Antiarrhythmic drugs	11.4 (4)	13.0 (6)	1.00 ^{c)}	5.0 (1)	0.64 ^{c)}
						Drugs for heart failure	8.6 (3)	10.9 (5)	1.00 ^{c)}	25.0 (5)	0.12 ^{c)}
Sleep-inducing drugs/Anti-anxiety drugs	40.0 (14)	39.1 (18)	0.94 ^{b)}	60.0 (12)	0.15 ^{b)}	Benzodiazepines	20.0 (7)	28.3 (13)	0.39 ^{b)}	35.0 (7)	0.22 ^{b)}
						Non-benzodiazepines	25.7 (9)	19.6 (9)	0.51 ^{b)}	35.0 (7)	0.47 ^{b)}
						Barbiturate	2.9 (1)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}

Values are expressed as percentages (*n*). a) Patients who were prescribed with other sleep-promoting drugs, benzodiazepines or non-benzodiazepines, as indicated in Table 1. b) *p* value calculated using Chi-square test. c) *p* value calculated using Fisher's exact test.

Table 1-5. Concomitant medication in ramelteon, other sleep-promoting drug and etizolam groups (Continued)

Hormone preparations	8.6 (3)	10.9 (5)	1.00 ^{c)}	15.0 (3)	0.66 ^{c)}	Steroids	2.9 (1)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
						Thyroid hormone preparations	8.6 (3)	10.9 (5)	1.00 ^{c)}	15.0 (3)	0.66 ^{c)}
						Estrogen preparations	2.9 (1)	0.0 (0)	0.44 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
						Progesterone preparations	2.9 (1)	0.0 (0)	0.44 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
						Growth hormone preparations	2.9 (1)	0.0 (0)	0.44 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Vasodilators	0.0 (0)	4.3 (2)	0.50 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}	Prostaglandin	0.0 (0)	4.3 (2)	0.50 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
						Endothelin receptor antagonists	0.0 (0)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Anti-osteoporosis drugs	5.7 (2)	8.7 (4)	0.69 ^{c)}	10.0 (2)	0.62 ^{c)}	Bisphosphonates	5.7 (2)	2.2 (1)	0.58 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
						Activated forms of vitamin D3	2.9 (1)	6.5 (3)	0.63 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
Typical antipsychotics	5.7 (2)	0.0 (0)	0.18 ^{c)}	0.0 (0)	0.53 ^{c)}	Benzamide antipsychotics	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
						Phenothiazine antipsychotics	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
						Butyrophenone antipsychotics	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Atypical antipsychotics	8.6 (3)	6.5 (3)	1.00 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}	Serotonin-dopamine antagonists	5.7 (2)	6.5 (3)	1.00 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
						Dopamine and 5-HT stabilizer quetiapine	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Antidepressants /Mood stabilizer	17.1 (6)	17.4 (8)	0.98 ^{c)}	30.0 (6)	0.32 ^{c)}	Selective serotonin reuptake inhibitors	11.4 (4)	10.9 (5)	1.00 ^{c)}	20.0 (4)	0.44 ^{c)}
						Lithium carbonate	2.9 (1)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
						Tricyclic antidepressants	0.0 (0)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
						Sodium valproate	2.9 (1)	8.7 (4)	0.38 ^{c)}	15.0 (3)	0.13 ^{c)}
Immunosuppressant drugs	0.0 (0)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}	Cyclosporin	0.0 (0)	2.2 (1)	1.00 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Therapeutic drugs for allergy	8.6 (3)	4.3 (2)	0.65 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}	Antihistamines	5.7 (2)	4.3 (2)	1.00 ^{c)}	5.0 (1)	1.00 ^{c)}
						Chemical mediator release inhibitors	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}
Anti-viral drugs	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}	Anti-HBV drugs	2.9 (1)	0.0 (0)	0.43 ^{c)}	0.0 (0)	1.00 ^{c)}

Values are expressed as percentages (*n*). a) Patients who were prescribed with other sleep-promoting drugs, benzodiazepines or non-benzodiazepines, as indicated in Table 1. b) *p* value calculated using Chi-square test. c) *p* value calculated using Fisher's exact test

1-3-2. 各種睡眠薬服用のLDL-C、non-HDL-CおよびHDL-Cに対する影響

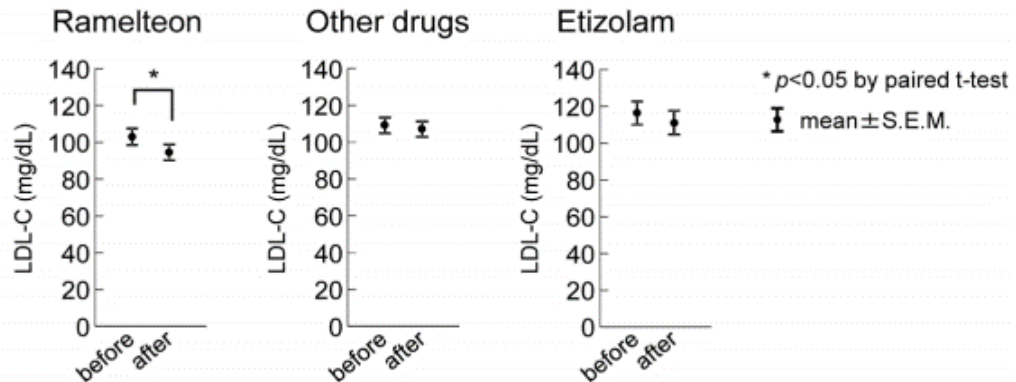
ラメルテオン群、他の睡眠薬群およびエチゾラム群において、各種睡眠薬の投与前後の、LDL-C、non-HDL-CおよびHDL-Cの値を比較した結果をFigure 1-3に示す。ラメルテオン群において、LDL-C値の有意な減少を認めるが（8.2%減少：103.1±4.4から94.6±4.2mg/dL）、他の睡眠薬群では有意な変動を認めず、もう一つの対照群であるエチゾラム群においても変動を認めなかった（Figure 1-3A）。さらに、ラメルテオン群においてnon-HDL-C値の有意な減少を認めたが（5.9%減少：138.8±6.0から130.6±4.9 mg/dL）、他の睡眠薬群では有意な変動を認めず、エチゾラム群においても変動を認めなかった（Figure 1-3B）。しかし、ラメルテオン内服はHDL-C値に影響を与えなかったが、一方で他の睡眠薬群では減少を認めた（3.5%減少：54.6±2.0から52.6±1.8mg/dL）。なお、エチゾラム群において値は低下したが（5.3%減少：52.6±3.5から49.8±2.6mg/dL）、その変動に有意差を認めなかった（Figure 1-3C）。

さらに睡眠薬の内服期間ごとに脂質検査値の変化を調査した（Figure 1-4—Figure 1-6）。方法に示す通り、睡眠薬の継続服用期間を、early phase、middle phase、late phaseの3期間に区分し、これらの変動を調査した。その結果、ラメルテオン群において、early phaseで9.3%（Figure 1-4A）、middle phaseで10.9%（Figure 1-4B）、late phaseで15.6%（Figure 1-4C）と、LDL-C値は全期間で有意に減少したが、対照群における変動を認めなかった。Non-HDL-C値に関しても、early phaseで8.8%（Figure 1-5A）、middle phaseで6.3%（Figure 1-5B）、late phaseで10.5%（Figure 1-6C）と全期間で有意に減少したが、対照群では変動を示さなかった。一方、HDL-C値の調査に関して、ラメルテオン群における全ての期間で値に有意な変動を認めなかった（Figure 1-6）。しかし、他の睡眠薬群およびエチゾラム群では、middle phase（Figure 1-6B）、late phase（Figure 1-6C）と長期内服によって値は変動しなかったが、他の睡眠薬群のearly phaseにおいて値は有意に減少し（5.9%減少：54.1±3.1から50.9±2.6mg/dL）、エチゾラム群においても有意に減少した（10.6%減少：54.6±6.2から48.8±4.8mg/dL）（Figure 1-6A）。

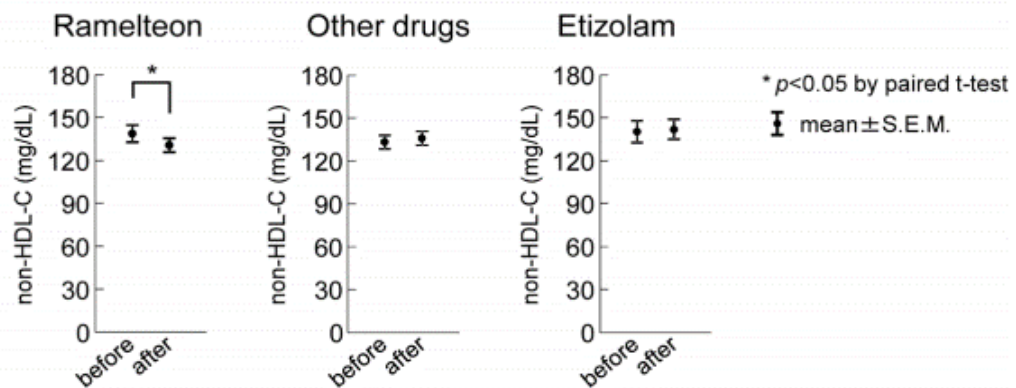
以上の結果を踏まえ、ラメルテオン群における心不全の罹患率と睡眠薬投与前のHDL-Cのベースライン値が他の睡眠薬群よりも有意に低く、経口糖尿病薬の処方率、特にDPP-4阻害薬の処方率が高かったことから、これら両群の患者背景の差が睡眠薬服用後のLDL-C値、non-HDL-C値の変動に影響した可能性を確かめることによって、これらの作用がラメルテオンに特異的であるかを検証した。対象集団を心不全の罹患者と非罹患者の2群に分け、LDL-C変化率を比較した。その結果、両群間に有意差を認めなかった（罹患者：+4.5±4.0%、非罹患者：-5.5±2.5%）（p=0.05）。Non-HDL-C変化率（中央値〔四分位範囲〕）においても群間に差を認めなかった

(罹患者: -3.6 [-9.1, 4.3] %, 非罹患者: -1.1 [-8.9, 8.7] %) ($p=0.69$)。HDL-Cの中央値をカットオフとし、それ以上 (High群) と未満 (Low群) の2群に分けてLDL-C変化率を比較した。その結果、両群間に有意差を認めず (High: $-1.7 \pm 2.7\%$ 、Low: $-4.1 \pm 3.6\%$) ($p=0.59$)、Non-HDL-C変化率においても差を認めなかった (High: $-3.0 [-7.5, 9.2]\%$ 、Low: $-2.5 [-9.6, 6.9]\%$) ($p=0.72$)。対象集団を経口糖尿病薬の服用者と非服用者の2群に分け、LDL-C変化率を比較した。その結果、両群間に有意差を認めなかった (服用者: $-5.7 \pm 3.7\%$ 、非服用者: $-1.4 \pm 2.7\%$) ($p=0.35$)。Non-HDL-C変化率においても群間に差を認めなかった (服用者: $-1.2 [-8.0, 6.3]\%$ 、非服用者: $-3.0 [-8.9, 10.1]\%$) ($p=0.56$)。対象集団をDPP-4阻害剤の服用者と非服用者の2群に分け、LDL-C変化率を比較した。その結果、両群間に有意差を認めなかった (服用者: $-4.0 \pm 4.1\%$ 、非服用者: $2.8 \pm 2.6\%$) ($p=0.82$)。Non-HDL-C変化率においても群間に差を認めなかった (服用者: $-2.1 [-7.8, 2.6]\%$ 、非服用者: $-2.9 [-8.9, 10.1]\%$) ($p=0.38$)。以上の結果より、心不全の罹患率、睡眠薬投与前のHDL-Cのベースライン値、経口糖尿病薬やDPP4阻害薬の服用率は、血中のLDL-C値やnon-HDL-C値に影響しなかったと推察される。

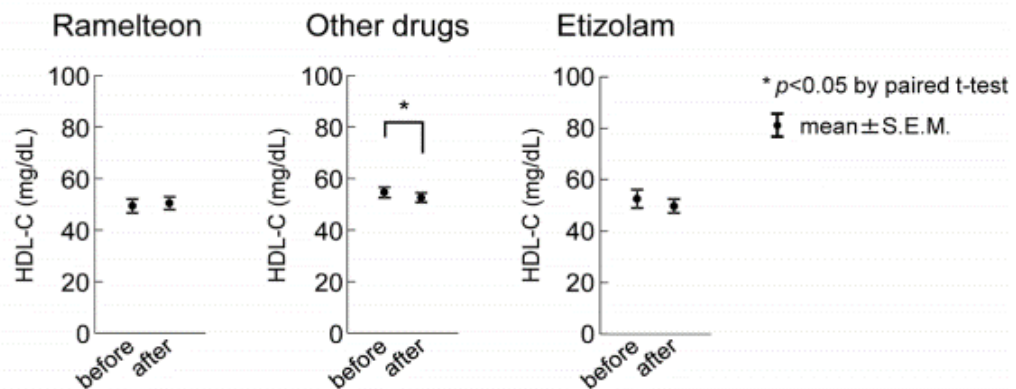
A LDL-C



B Non-HDL-C



C HDL-C



before: values before drug treatment
after: values after drug treatment

Figure 1-3. Changes in serum LDL-C, non-HDL-C and HDL-C levels after treatment with ramelteon, other sleep-promoting drugs, or etizolam in total patient
Serum LDL-C (panel A), non-HDL-C (panel B) and HDL-C (panel C) levels before and after treatment with ramelteon or other sleep-promoting drugs, such as benzodiazepines and non-benzodiazepines, are shown. Data are indicated as mean \pm S.E.M..

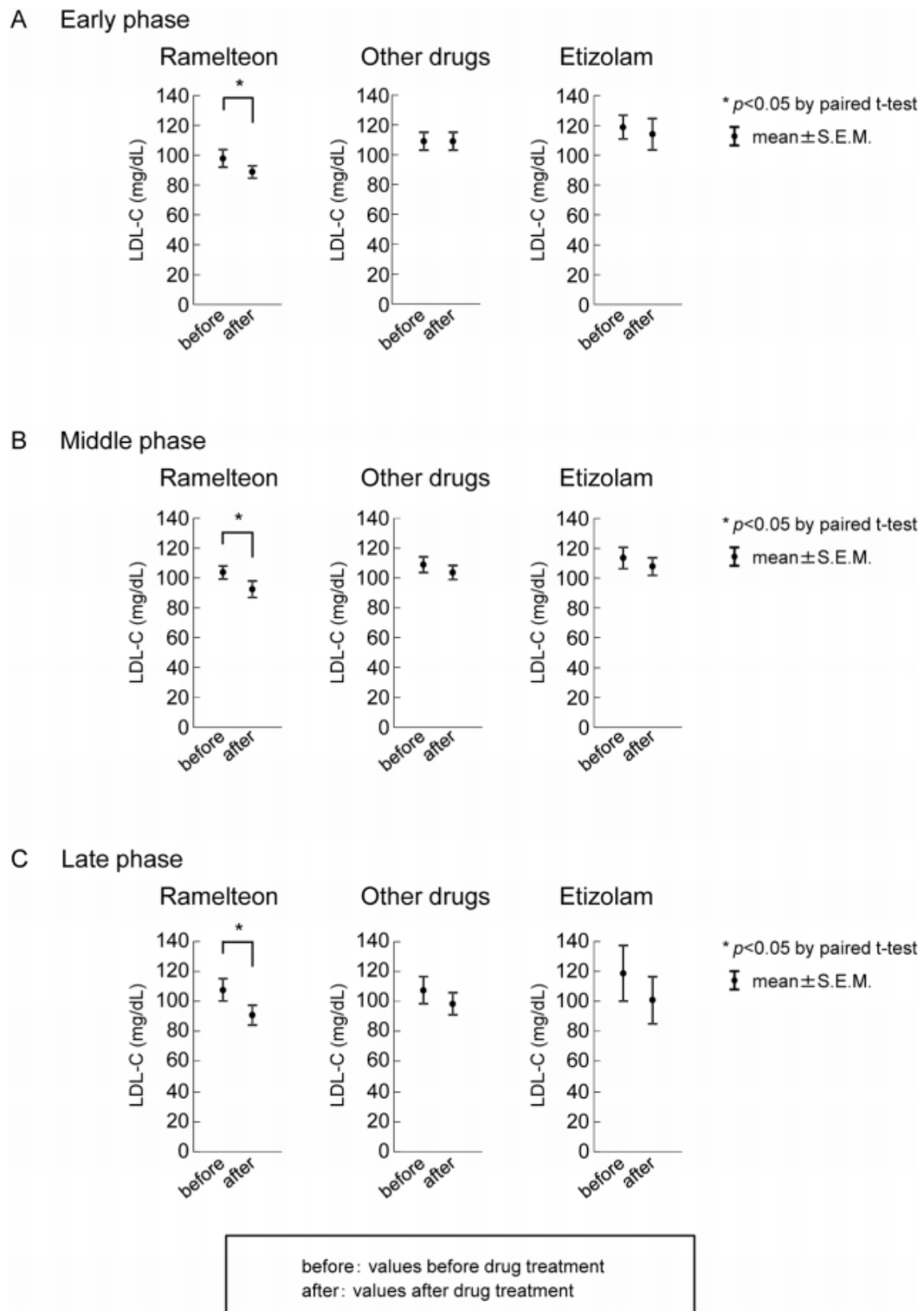


Figure 1-4. Comparison of serum LDL-C changes after treatment with ramelteon, other sleep-promoting drugs or etizolam among different treatment periods
 Serum LDL-C levels before and after treatment with ramelteon, other sleep-promoting drugs or etizolam for 4–8 weeks (early phase, panel A), 9–16 weeks (middle phase, panel B) and 17–24 weeks (late phase, panel C) are shown. Data are indicated as mean \pm S.E.M..

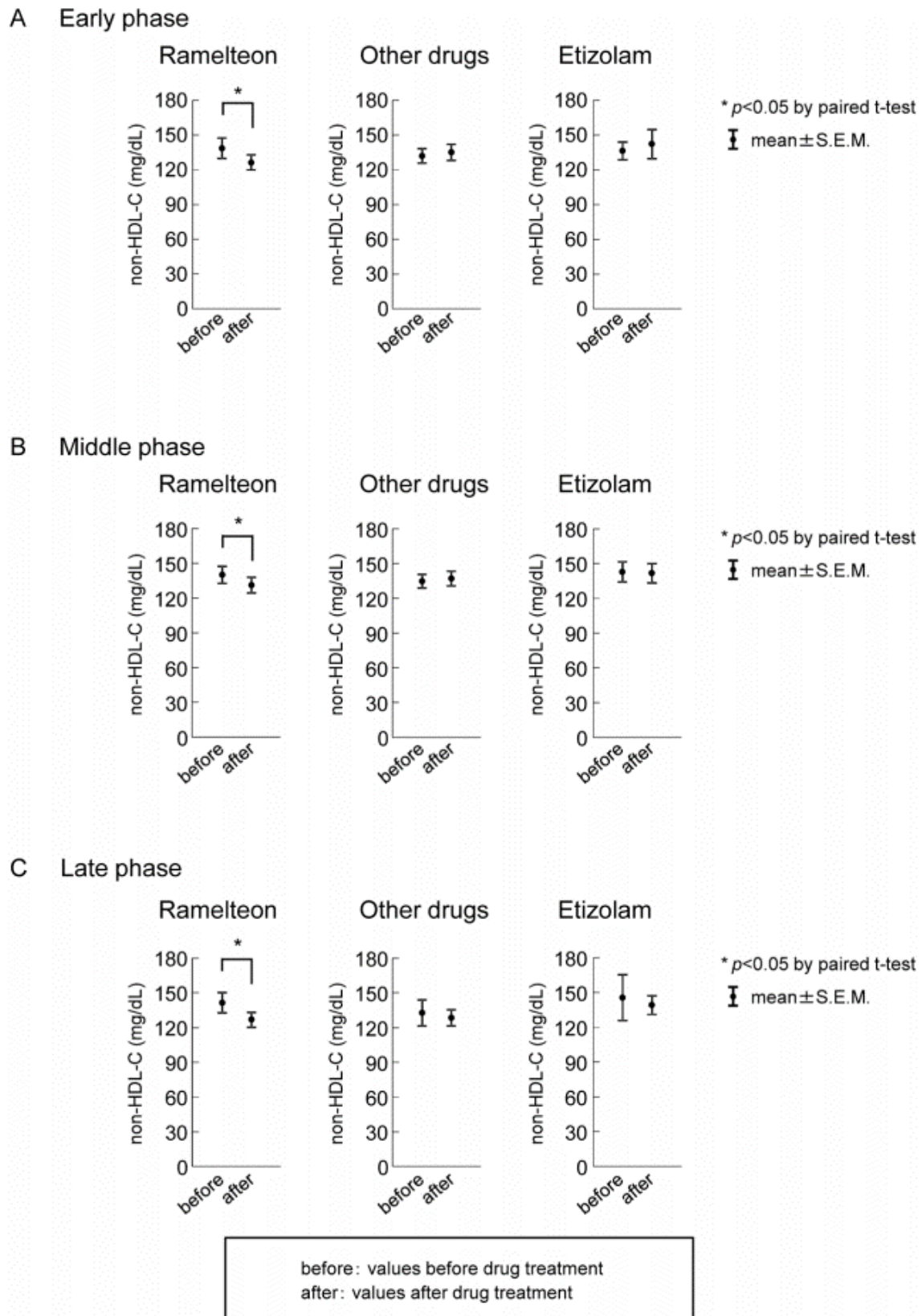
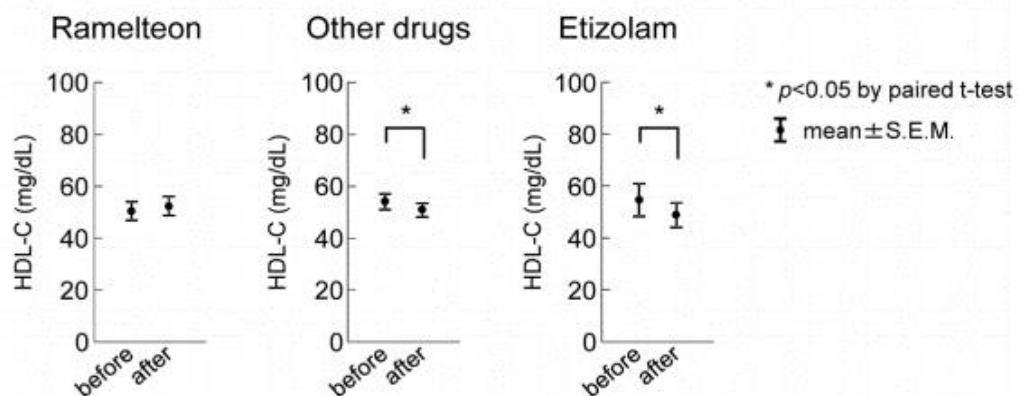


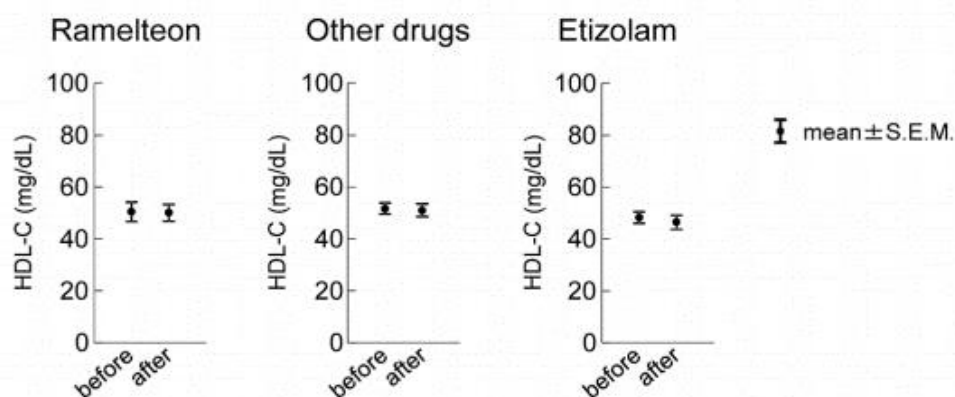
Figure 1-5. Comparison of Serum Non-HDL-C Changes after Treatment with Ramelteon, Other Sleep-Promoting Drugs or Etizolam among Different Treatment Periods

Serum non-HDL-C levels before and after treatment with ramelteon, other sleep-promoting drugs or etizolam for 4–8 weeks (early phase, panel A), 9–16 weeks (middle phase, panel B) and 17–24 weeks (late phase, panel C) are shown. Data are indicated as mean \pm S.E.M..

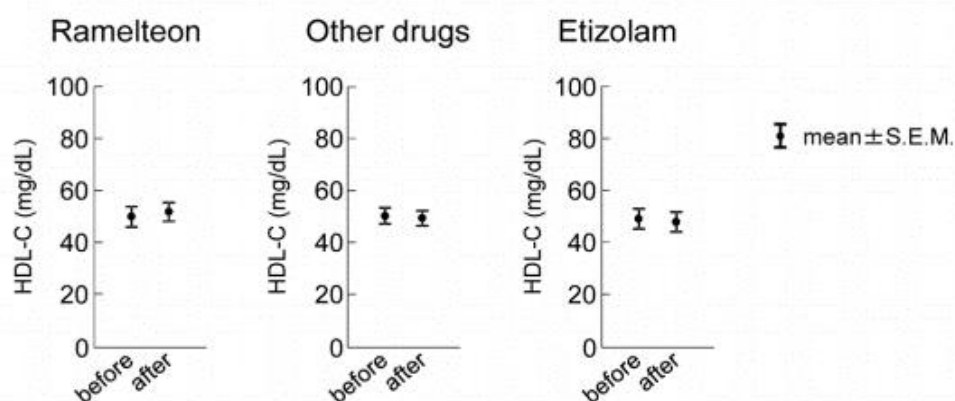
A Early phase



B Middle phase



C Late phase



before: values before drug treatment
after: values after drug treatment

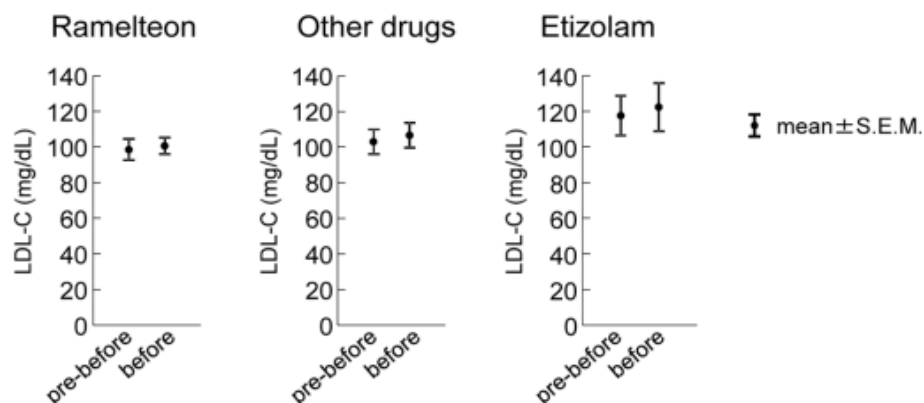
Figure 1-6. Comparison of Serum HDL-C Changes after Treatment with Ramelteon, Other Sleep-Promoting Drugs or Etizolam among Different Treatment Periods

Serum HDL-C levels before and after treatment with ramelteon, other sleep-promoting drugs or etizolam for 4–8 weeks (early phase, panel A), 9–16 weeks (middle phase, panel B) and 17–24 weeks (late phase, panel C) are shown. Data are indicated as mean \pm S.E.M..

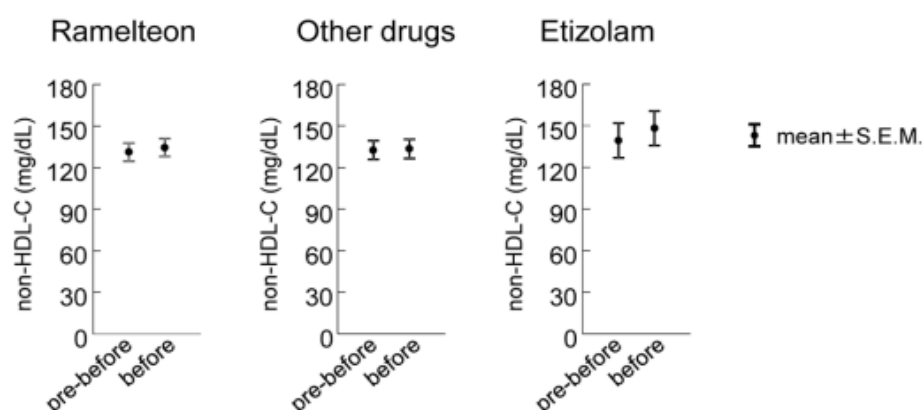
1-3-3. 各種睡眠薬服用開始前のLDL-C、non-HDL-CおよびHDL-C値の変動

睡眠薬の内服開始直前の脂質検査値の自然変動が、内服開始後の検査値の変化に影響した可能性を排除し、結果に示されるLDL-C値、non-HDL-C値の低下が、ラメルテオンもしくは他の睡眠薬による特異的影響であることを確認するため、睡眠薬投与前のLDL-C、non-HDL-CおよびHDL-Cの値の変動を評価した。睡眠薬服用前のLDL-C、non-HDL-CもしくはHDL-Cの値、およびその直前(2～24週間前)の内服前々値(pre-before値)がともに測定されていた患者において、これらの値を比較調査した。その結果、ラメルテオン群、他の睡眠薬群、エチゾラム群の全ての群において、LDL-C値の有意な変動を認めず(Figure 1-7A)、また、non-HDL-C値とHDL-C値も有意な変動しなかった(Figure 1-7B、Figure 1-7C)。

A LDL-C



B Non-HDL-C



C HDL-C

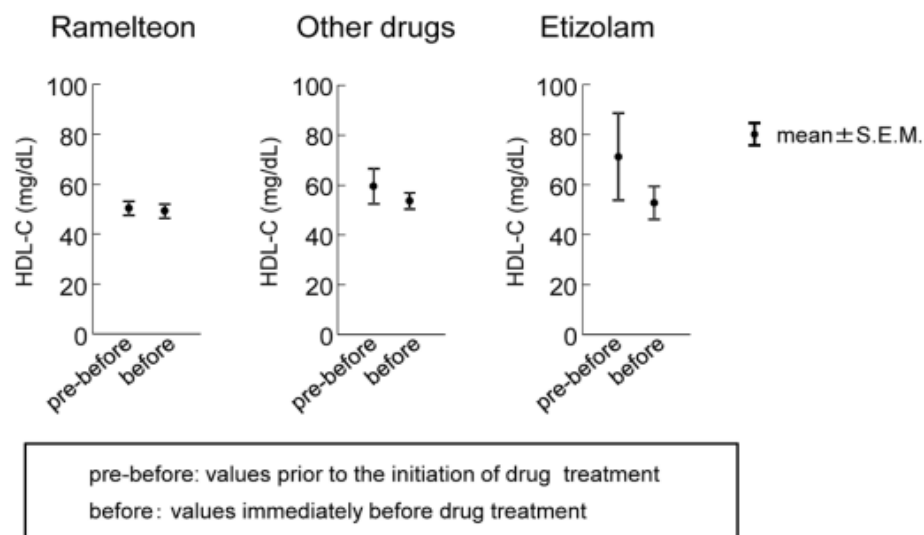


Figure 1-7. Changes in Serum LDL-C, Non-HDL-C and HDL-C Levels Prior to Ramelteon, Other Sleep-Promoting Drug or Etizolam Treatment
LDL-C (panel A), non-HDL-C (panel B) and HDL-C (panel C) levels prior to the initiation of ramelteon, other sleep-promoting drug or etizolam treatment (pre-before levels) and immediately before the treatment with these drugs (before levels) are shown. Data are indicated as mean±S.E.M..

1-4. 考察

一般に、睡眠障害は加齢を原因とする仮説が有力視されている。メラトニンは、思春期をピークにそれ以降著しく分泌の低下を認めるため⁹⁾、中年期以降の不眠症と大きく関連すると考えられる。また、睡眠障害や不眠症は先進国の主要都市で増加し続けており^{12,29-31,43)}、昼夜を問わず散光下に生活する現代のライフスタイルがメラトニン分泌低下を促進し⁴⁴⁾、不眠症の罹患率の増加に拍車をかけていると考えられる。近年、睡眠薬の処方頻度は増加の一途にあり、これに伴い睡眠薬による健康被害はますます増加すると予想される^{24,45,46)}。ラメルテオンは、ベンゾジアゼピン系もしくは非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の作用部位であるベンゾジアゼピン受容体に作用を示さないことから、これらに特有の副作用や薬物中毒などは発生しないと考えられる⁴¹⁾。血清LDL-Cおよびnon-HDL-C値の上昇がCHDの主要リスク因子であることは既に明らかとされており⁴⁷⁻⁵¹⁾、加えて、不眠症もしくは短時間睡眠が脂質異常症と関連すること^{7,32)}、CHD発症リスクに関連することが指摘されている^{8,52)}。

現在、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、メラトニン受容体作動薬、およびオレキシン受容体拮抗薬の主に3種の薬剤が不眠症治療に用いられる。実臨床におけるこれら睡眠薬と脂質代謝との関連に関する報告は限られる。過去に、メラトニン（5mg/日）を2ヵ月間連続投与することによって、メタボリックシンドローム患者のLDL-C値、収縮期および拡張期血圧が有意に低下することが報告され¹⁵⁾、メラトニンがメタボリックシンドロームの成因に関わる項目を改善することも示されている¹⁶⁾。一方で、メラトニン（8mg/日）を糖尿病非罹患メタボリックシンドローム患者に投与することによって、統計学的有意差を認めないもののLDL-C値が中等度減少することが無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験によって確かめられている¹⁷⁾。また、Borbaらは、糖尿病を合併しない統合失調症の外来患者にラメルテオン（8mg/日）を8週間継続投与することによってLDL-Cの値に有意な変動を認めないものの、TC、TC/HDL比、およびLDL粒子数が統計学的に有意に減少することを無作為化プラセボ対象二重盲検試験によって報告した⁴²⁾。特にラメルテオンに関する報告は限られており、未だメラトニンやラメルテオンの脂質代謝における臨床的意義には議論の余地が残される。

本研究では、糖尿病を合併する不眠症患者を多く含む患者集団にラメルテオン（8mg/日）を8週間以上投与することで、血清中のLDL-Cとnon-HDL-Cの値が統計学的に有意に減少することを報告した（Figure 1-3）。調査の結果、他の睡眠薬がLDL-Cおよびnon-HDL-Cの値を変化させないことから、これら脂質検査値の改善がラメルテオン特異的な作用であり、一過性に不眠症

もしくは短時間睡眠が改善された結果から生じたものではないと考えられた。これらのことから、ラメルテオンが糖尿病を合併する脂質異常症に対して治療効果を示しうることを明らかにした。また、本研究はラメルテオンの脂質低下作用を対照薬群（他の睡眠薬群もしくはエチゾラム群）との比較調査によって示した初めての報告であった。

ラメルテオンの内服期間ごとの調査において、LDL-Cおよびnon-HDL-Cは、9～24週間にわたるラメルテオンの長期的治療によって顕著に減少した（Figure 1-4、Figure 1-5）。対照的に、ラメルテオン群ではHDL-C値の改善はみられず、他の睡眠薬による短期的治療によってHDL-C値の一過性の悪化が観察された（Figure 1-6）。これらの結果から、ラメルテオン以外の睡眠薬（主にベンゾジアゼピン受容体作動薬）による治療が、CHDの発症リスクを増加させる可能性があることが示唆された。ラメルテオンもしくは他の睡眠薬の投与前値とそれ以前（2～24週間前）の値との間の脂質検査値の変化について調査したものの、検査値の変動には有意差を認めなかったことから、観察された脂質検査値の変化は、ラメルテオンや他の睡眠薬の服用に特異的であり、他の要因に依存しない変化であると考えられる。

本研究の対象患者の患者背景を調査した結果、糖尿病の罹患率が高いことが明らかとなった（Table 1-4）。糖尿病は血清TG値を高め、粒子の小さい動脈硬化惹起性のsmall dense LDL（sd-LDL）粒子とVLDLを増加させ、その結果、non-HDL-Cが増加すると考えられる。そのため、ラメルテオンの投与によって、LDL-Cのみならずnon-HDL-Cが低下したことは、ラメルテオンによるCHD発症抑制に対する有効性を類推し、今後の検討に生かすための知見として興味深い。睡眠薬投与前の対象患者の平均LDL-C値は103.1～109.2mg/dL、平均non-HDL-C値は138.8～133.2mg/dLであった。動脈硬化性疾患予防ガイドラインによると、糖尿病患者におけるLDL-C管理目標値は、120mg/dL、non-HDL-C管理目標値は150mg/dL未満である。また、CHD二次予防におけるLDL-C管理目標値は100mg/dL未満、non-HDL-C管理目標値は130mg/dL未満に設定されている³⁴⁾。対象集団の約6割が糖尿病を、約3割がCHDを発症しており（Table 1-4）、CHDの発症リスクが高い患者が多く含まれていると推察され、対象患者の約半数が脂質低下薬による治療を受けているものの（Table 1-5）、その多くがLDL-Cもしくはnon-HDL-Cの管理目標値に十分到達していないと考えられる。不眠症に脂質異常症をはじめとする生活習慣病が高率に合併することから、ラメルテオンが不眠症と脂質異常症を同時に改善することは非常に好ましい。

さらに、ラメルテオン群では起こらなかった一過性のHDL-C低下を、他の睡眠薬群、エチゾラム群で認めた（Figure 1-6）。このHDL-Cの悪化に関する詳細なメカニズムは不明である。しかし、ラメルテオン以外の睡眠薬が鎮静性の薬剤であることから、服用によって睡眠過多に陥

り、身体的活動が一過性に低下したことが生活習慣をはじめとする患者背景に影響を与え、これがHDL-Cを減少させる方向に影響した可能性がある。

総じて、本研究成果から、脂質異常症を罹患する患者に対してのみならず、脂質異常症に他の生活習慣病を合併する場合や、CHD二次予防に該当するより高リスク患者の睡眠障害に、ラメルテオンはベンゾジアゼピン受容体作動薬よりも安全に治療できる可能性を示すものである。

あくまで推測ではあるが、ラメルテオンの脂質値改善作用の機序には複数の可能性が挙げられる。不眠症とメタボリックシンドロームの合併は、インスリン抵抗性に導く結果、VLDLの合成を高める可能性が示唆される。これに対して、ラメルテオンは鎮静性薬剤では成し得ない適切な睡眠サイクルへの誘導を介して血中LDL-Cを低下させた可能性がある。また、高コレステロール血症ラットモデルに対して、メラトニンを腹腔内投与した結果、コレステロール生成の抑制を認めないものの、クリアランスが増強されたことでLDL-Cが減少したとする動物実験の報告もある¹⁹⁾。一方で、メラトニンがコレステロール吸収を阻害する可能性を示唆する実験報告もある²⁰⁾。MT1およびMT2受容体は、脳だけでなく、脂肪細胞、膵島細胞、冠状動脈にも発現が認められるが⁵³⁻⁵⁶⁾、ラメルテオンがLDL-Cとnon-HDL-Cを低下させる分子メカニズムは調査されておらず、この点を解明するためには適切な実験動物モデルを用いた研究が必要である。ラメルテオンは肝初回通過効果を大きく受けると推察され、また、半減期は約1時間であり、主要な代謝物M-IIの半減期も約2時間と短い。このことから、体内の蓄積毒性を認めないことが利点と考えられているが、代謝物M-IIもメラトニン受容体と結合することから、体内において脂質代謝への薬理作用を示す濃度が一定期間保たれる可能性があり、これによって脂質低下作用が発現している可能性もある。

本研究は後ろ向き観察研究であり、最大の研究限界は対象患者の人数が少ないことである。これは、脂質検査値への交絡が予測される因子を含む患者を除外した結果、対象患者の人数が限定されたためである。そのため、ラメルテオンによるリポタンパク質代謝への有益性や、CHD発症リスク低減効果を本質的に検証するためには、将来的に大規模臨床試験による前向き研究が必要と考えられる。しかしながら、本研究において、慢性腎不全の罹患者やこれによって定期的な血液透析を要する患者、細胞障害性の抗がん剤治療を実施した患者など全身状態が著しく悪化した可能性がある患者については、これら全身状態の経過が血清脂質値に影響を及ぼす可能性があることを考慮して対象患者から除外している。また、本研究は、対照集団との比較、内服前後の検査値の変動を比較して検討しており、十分に結果の信頼性を保った条件下で実施した。

結論として、本研究結果は、ラメルテオンが血清中のLDL-C値とnon-HDL-C値を特異的に低下させることを示唆するものであり、不眠症患者のCHD発症リスクの低減に寄与しうる薬剤であると考察する。

第二章:

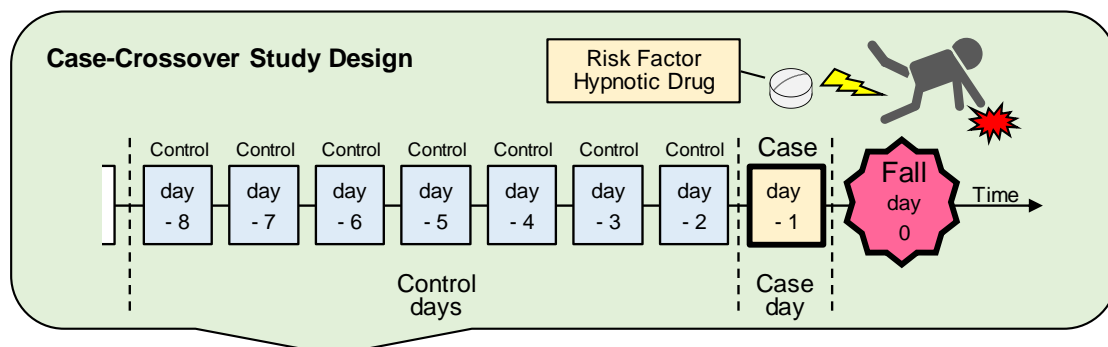
「75歳以上の入院患者にける転倒事故と睡眠薬服用との関連調査

- ケース・クロスオーバー法を用いた後ろ向きカルテ調査研究 - 」

本章の一部は、以下の学術雑誌に現在投稿中の内容を含む。

- Torii H, Ando M, Tomita H, Kobaru T, Tanaka M, Fujimoto K, Shimizu R, Ikesue H, Okusada S Hashida T, Kume N. Association of Hypnotic Drug Use with Fall Incidents in Hospitalized Elderly Patients: A Case-Crossover Study. *Biol. Pharm. Bull.*, Regular Article, Submitted date: 2019. 8.14

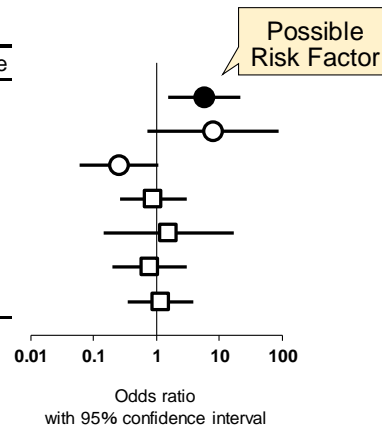
Research Overview



Multivariate conditional logistic regression analysis

Predictive risk factor	OR	95% CI	p value
Benzodiazepine receptor agonists	5.79	(1.52 - 22.1)	0.01
Ramelteon	7.95	(0.72 - 87.9)	0.09
Suvorexant	0.25	(0.06 - 1.06)	0.06
Anti-hypertensives	0.89	(0.26 - 3.07)	0.86
Anti-depressants	1.57	(0.14 - 17.0)	0.71
Anti-psychotics	0.78	(0.20 - 3.10)	0.73
Opioid analgesics	1.15	(0.35 - 3.83)	0.82

OR, odds ratio; CI, confidence interval



2-1. 緒言

過去の疫学調査によって、毎年、65歳以上の高齢者の約28～35%もが転倒事故を経験することが明らかとなっている⁵⁷⁻⁵⁹⁾。また、介護施設における転倒事故によって、入居者の約4%に骨折が、約12%に頭部外傷、軟部組織損傷、重度の裂傷など重篤な外傷が発生している⁶⁰⁾。さらに、複数年にわたる観察研究によって、高齢者の転倒事故の多くが股関節骨折や頭部外傷の直接的な原因となっており⁶¹⁾、このことから、転倒が致命的な事故でと見て取れる。また、自宅で転倒し、入院加療を余儀なくされた患者の約半数が介護施設に転出したという報告もある⁶²⁾。転倒を原因とする外傷によって、自宅外の医療施設、介護施設での滞在が長期化し、患者の身体的・精神的な負担が増すため、高齢者にとっての転倒事故は深刻な問題である。一般に居住施設内における転倒は、75歳をカットオフとする若年者より、75歳以上のフレイル状態の高齢患者に高い頻度で発生しており⁶³⁾、このようなフレイル状態の高齢者の転倒は死亡にも繋がる^{25,26)}。転倒事故の発生頻度が1年間に1病床あたり約1.5件と高いことから⁶⁰⁾、入院患者の転倒予防への取り組みは、医療従事者に課せられた使命である。また、薬剤性の要因を含め、転倒事故を誘発する多様な危険因子を可能な限り排除すべく、厳密な患者管理が必要とされる。

高齢者は睡眠障害を罹患しやすい状態にあり⁶⁴⁾、睡眠薬が頻繁に処方されがちである。最近までの不眠症治療には、ベンゾジアゼピン受容体作動薬（ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系薬）が主体的に用いられてきた。この種の薬剤は鎮静性薬剤に分類され、日中の眠気や認知機能の低下など薬物代謝能の低下した高齢者に不利益な副作用を生ずることが指摘されている^{24,65)}。例えば、内服後から翌朝までの間に、記憶がほとんど喪失した状態で歩き回る「睡眠時遊行症」、これと同様の状態で摂食をする「睡眠関連摂食障害」といった奇行に走る症例の増加が指摘されており⁶⁶⁾、これら無自覚な行動は、転倒リスクの増加と密接に関連すると思われる。

高齢者のQOLを維持するためには、有害事象が極力少ない睡眠薬の選択が必要である。これらの背景を鑑みて、メラトニン受容体作動薬ラメルテオンが2005年に¹³⁾、オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントが2014年に²⁸⁾、より安全な非鎮静性睡眠薬として新しく開発されてきた^{14,67)}。これらは、ベンゾジアゼピン受容体に作用しないため比較的安全な薬剤と考えられる (Table S1)。しかし、実臨床において従来型の鎮静性睡眠薬とこれら非鎮静性の新規睡眠薬の転倒リスクを包括的に調査した報告はこれまでなされていない。そこで、本研究ではケース・クロスオーバー研究デザインを用い、後期高齢者である75歳以上の入院患者を対象とし、ベンゾジアゼピン

受容体作動薬、メラトニン受容体作動薬、およびオレキシン受容体拮抗薬の3種の薬剤服用と転倒リスクとの関連を検討した。

2-2. 方法

2-2-1. 研究デザインの概要

転倒事故を、「膝、上肢、臀部、腰部など身体の一部の領域が、意図せずに誤って床や地面などより低い位置に接触したイベント」、と定義した。病院に保管される入院患者の転倒インシデントレポートから、対象患者のID番号と転倒事故の発生日を抽出した。転倒事故の発生時点に入院治療の主体を担っていた診療部門、患者の年齢、性別および各種睡眠薬の投薬情報など、患者個々の医療データを電子カルテから抽出し、記録した。病棟では、患者が睡眠障害を度々訴えるが、これは環境の変化、臨床状態からの精神的苦痛もしくは手術や怪我による創傷部位の痛みなど、多種多様な要因から生じる可能性がある。したがって、医師はこれらに対処するため、睡眠薬が新たに処方される。転倒事故の発生に睡眠薬の服用が関連するかを、研究デザインとしてケース・クロスオーバー法^{68,69)}を用いて調査を行った。

2-2-2. ケース・クロスオーバー研究デザインによるケース日とコントロール日の定義

過去に行われたケース・クロスオーバー研究デザイン^{46,70)}を参考にケース日とコントロール日を設定した。記録された転倒インシデントレポートから、転倒事故の前日をケース日 (day-1) とし、転倒事故の2～8日前 (day-2～day-8) までの各日をコントロール日と定義した (Figure 2-1)。1人の患者に転倒事故が複数回発生していた場合、調査期間の時系列順において最初に発生した際の転倒事故を、研究対象の転倒事故として用いることにした。入院前の期間は、薬剤の服用に関する正確なデータの入手が不可能であるため、これらをケース日もしくはコントロール日とすることを避けた。なお、持ち越し効果を調査する目的で行った研究では、転倒事故の前々日をケース日 (day-2) とし、転倒事故の3～8日前 (day-3～day-8) までの各日をコントロール日と定義した (Figure 2-1)。

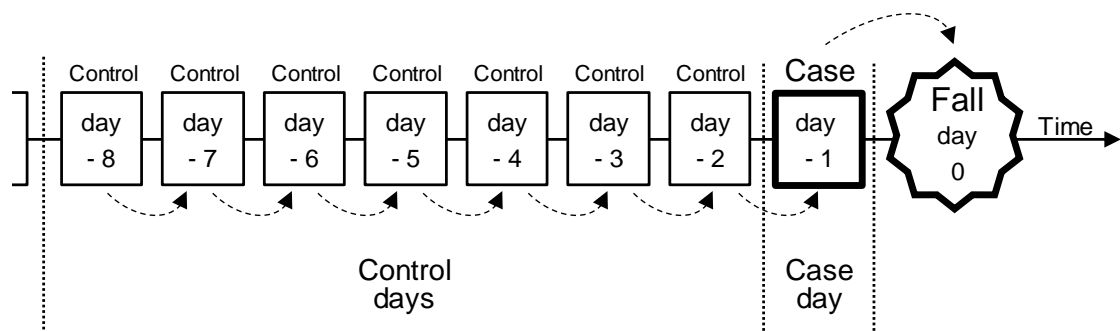


Figure 2-1. Schematic illustration for definition of the case and control days

2-2-3. せん妄の評価

当院では、入院患者がせん妄状態であるか否かを判別するために、病棟の看護師がせん妄の可能性の有無を日々確認し、カルテに記録している。せん妄の評価は、DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) ⁷¹⁾のせん妄基準に準拠して日本で開発されたせん妄スクリーニングツール (DST: Delirium Screening Tool) ⁷²⁾を用いて実施された。DSTは、せん妄の可能性を検出する98%の感度と70%の特異度を持ち、かつ看護師によるスクリーニングはおよそ1名に対して5分程度と短く済む。また、このツールは、3つの項目 (A、B、およびC) で構成され、11のサブカテゴリーを持つ。項目Aは意識・覚醒・環境認識のレベルの7項目を、項目Bは認知の変化に関する2項目を、項目Cは症状の変動に関する2項目を含んでいる。これら3つの各々の項目の少なくとも1つのサブカテゴリーに当てはまる場合、せん妄状態であると判断した。

2-2-4. 対象患者の選択

本研究における対象患者の登録方法を、フローチャートとしてFigure 2-2に示す。2016年11月1日～2017年10月31日に、転倒事故を起こした患者を電子カルテの記録から抽出した。Figure 2-1に示すケース・クロスオーバー研究のプロトコルに従って、転倒患者のコントロール日が入院期間内に位置しない場合は、薬剤服用に関する正確な服薬情報を得られないことから、これらの患者を除外した。また、入院期間中に死亡した者、ケース日もしくはコントロール日にせん妄状態の可能性のある者および75歳未満の者は除外した。本研究では、転倒事故を起こした期間の患者のせん妄スクリーニングの結果から、転倒事故発生の直前のせん妄状態の可能性を整理した。せん妄状は転倒リスクの要因であると報告されており、他の薬剤、手術後の全身状態や不眠症それ自身による影響によるせん妄が転倒を誘発した可能性があるため、これらの交絡による結果への影響を避けるために対象患者から除外した。また、ラメルテオンやスボレキサントなどの新規睡眠薬には、せん妄予防効果があることが報告されており⁷³⁻⁷⁶⁾、この効果を狙うことを目的とするクリニカルパスに従った使用による薬剤選択バイアスを避ける上でも意義深いと考えられる。

2-2-5. データの統計学的解析

得られた値が連続変数の場合は、平均値および標準偏差 (SD) を、カテゴリー変数の場合は、数値と割合 (%) で示した。睡眠薬の服用と転倒リスクとの関連性は、EZR (version 1.33、自治

医科大学附属さいたま医療センター)⁷⁷⁾を用い、患者を層とする条件付き多変量ロジスティック回帰分析によって評価した。この解析のために、新規睡眠薬であるラメルテオンおよびスボレキサントに加えて、降圧薬、抗うつ薬、抗精神病薬およびオピオイド鎮痛薬など他の予測リスク因子が包括的解析に用いられた。これらの結果は、オッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)として示した。なお、危険率(p) 5%未満($p<0.05$)を統計学的有意水準として解析した。

2-2-6. 倫理的承認

本研究は対象患者への介入を伴わないことから、患者個々からのインフォームドコンセントを必要としなかった。この後ろ向きカルテ調査研究は、神戸市立医療センター中央市民病院の倫理委員会で倫理的承認を得ており、かつヘルシンキ宣言（東京、2004年改訂版）の規定に従って実施された。

2-3. 結果

2-3-1. 対象患者の特徴

調査期間に転倒事故を起こした434名の患者のうち、入院期間内にケース日もしくはコントロール日がなく、除外となった者は125名であった。さらに、入院期間中に死亡した者は15名、ケース日もしくはコントロール日にせん妄状態の可能性があった者は73名、そして75歳未満の者は110名であり、これら除外基準に合致した合計323名を除外し、入院患者111名を対象患者として登録した (Figure 2-2)。

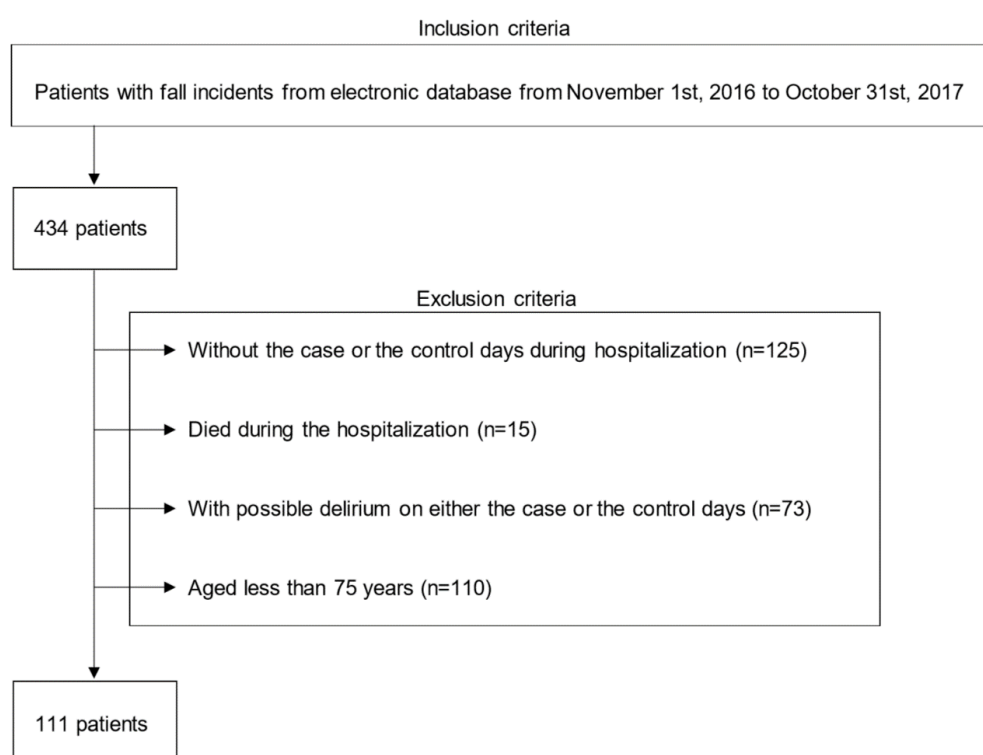


Figure 2-2. Flowchart of patient enrollment

対象患者の年齢は75～97歳（平均81.1±4.7歳）であり、登録された患者の大半が75歳から89歳までの年齢区分に分類された（95.5%、106名）（Figure 2-3A）。性別は男性が60名（54.1%）、女性が51名（45.9%）とわずかに男性が多く、男女比は1.2：1であった（Figure 2-3B）。転倒事故は、合計17の診療部門で報告され、呼吸器内科（14.4%、16名）、消化器内科（12.6%、14名）、外科（9.9%、11名）の順に多かった（Table 2-1）。

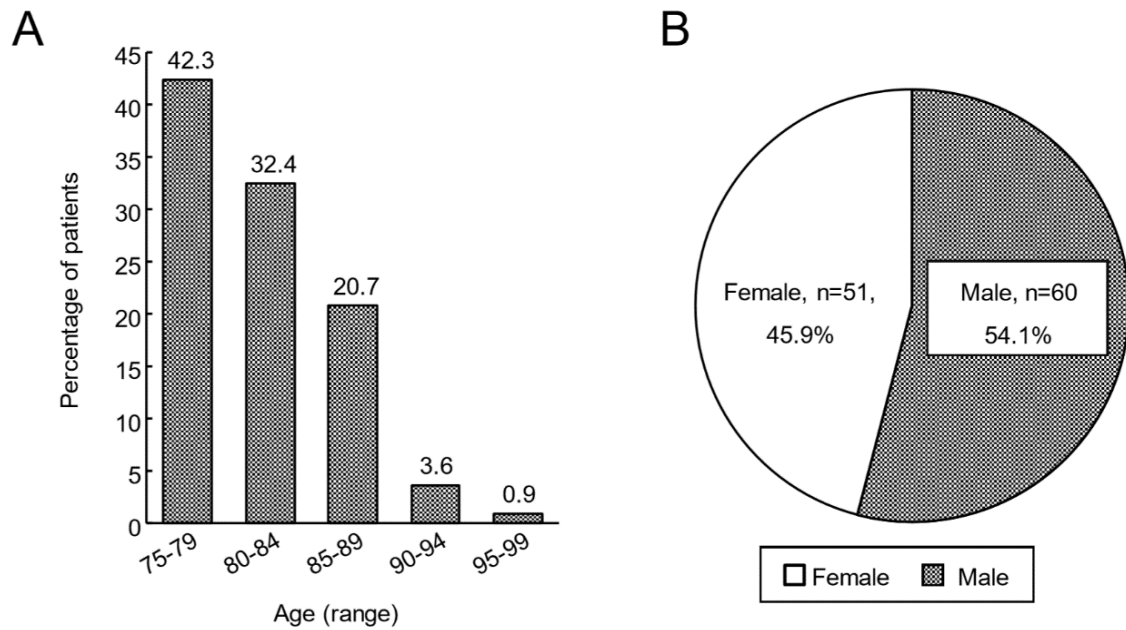


Figure 2-3. Age and gender distribution in the enrolled patients
Age and gender distribution are shown in panel A and B, respectively.

Table 2-1. Distribution of fall incidents among different clinical departments

Departments	%	(n)
Respiratory medicine	14.4	(16)
Gastroenterology	12.6	(14)
Surgery	9.9	(11)
General internal medicine	7.2	(8)
Cardiovascular medicine	7.2	(8)
Orthopedic surgery	6.3	(7)
Nephrology	6.3	(7)
Neurology	6.3	(7)
Hematology	5.4	(6)
Neurosurgery	5.4	(6)
Cardiovascular surgery	5.4	(6)
Urology	3.6	(4)
Dermatology	3.6	(4)
Medical oncology	3.6	(4)
Emergency medicine	0.9	(1)
Breast surgery	0.9	(1)
Head and neck surgery	0.9	(1)

Variables are expressed as percentages (%) and numbers (n)

また、対象患者の主要な合併症の罹患率は、がん（24.3%、27名）、心不全（10.8%、12名）、脳血管疾患（9.9%、11名）の順に多かった（Table 2-2）。

Table 2-2. Major comorbidities of study subjects

Comorbidities	% (n)
Cancer	24.3 (27)
Congestive heart failure	10.8 (12)
Cerebral vascular accident	9.9 (11)
Peripheral vascular disease	4.5 (5)
Metastatic cancer	3.6 (4)
Renal disease	3.6 (4)
Diabetes	2.7 (3)
Peptic ulcer	2.7 (3)
Pulmonary disease	1.8 (2)
Acute myocardial infarction	1.8 (2)

Variables are expressed as percentages (%) and numbers (n)

Figure 2-1に示す調査期間の範囲に相当する、ケース日（day-1）～コントロール日（day-2～day-8）までを患者個々に当てはめ、ケース日とコントロール日に抽出が可能であった患者日を算出したところ、合計665患者日（ケース日：111患者日、コントロール日：554患者日）で調査が可能であった（Table 2-3）。さらに、これら患者日のうち睡眠薬および各種睡眠薬クラスが服用された延べ患者日の割合を調査した結果、約半数に近い、延べ277患者日（41.7%）（ケース日：42.3%、コントロール日：41.5%）において、いずれかの睡眠薬が投与されていた。3種の睡眠薬クラス別にみると、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は延べ102患者日（15.3%）（ケース日：19.8%、コントロール日：14.4%）、ラメルテオンは延べ174患者日（26.2%）（ケース日：24.3%、コントロール日：26.5%）、スボレキサントは延べ79患者日（11.9%）（ケース日：7.2%、コントロール日：12.8%）に投与されていた。これらの結果から、睡眠薬はケース日で多く服用され、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用もケース日に多かった。しかし、他の睡眠薬はケース日よりコントロール日に多く服用されていた（Table 2-3）。

治療薬ごとにベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用状況をみると、ケース日、コントロール日ともにゾルピデムが最も多く服用されており、ゾピクロン、プロチゾラムおよびエスゾピクロンも多く服用されていた（Figure 2-4）。

Table 2-3. Proportion of the hypnotic drug use in the case and the control days

Number of accumulated patient days	Control days (n=554)	Case days (n=111)	Total periods (n=665)
Hypnotic drugs	41.5 (230)	42.3 (47)	41.7 (277)
Hypnotic drug classes			
Benzodiazepine receptor agonists	14.4 (80)	19.8 (22)	15.3 (102)
Ramelteon	26.5 (147)	24.3 (27)	26.2 (174)
Suvorexant	12.8 (71)	7.2 (8)	11.9 (79)
Anti-hypertensives	56.1 (311)	53.2 (59)	55.6 (370)
Anti-depressants	6.9 (38)	5.4 (6)	6.6 (44)
Anti-psychotics	12.6 (70)	11.7 (13)	12.5 (83)
Opioid analgesics	21.7 (120)	19.8 (22)	21.4 (142)

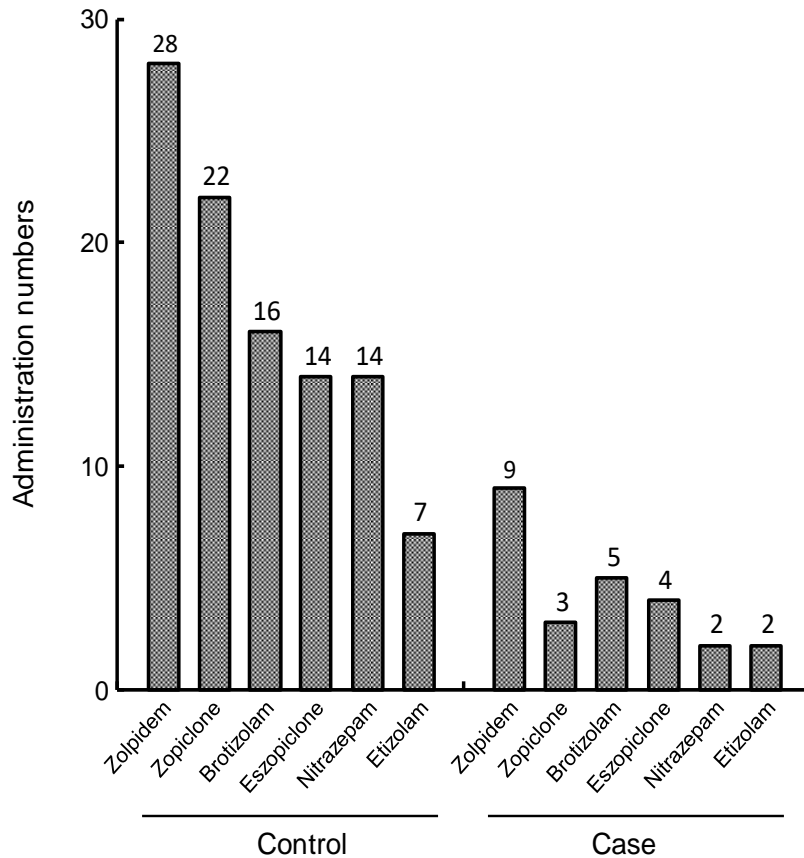


Figure 2-4. Proportion of the contents of benzodiazepine receptor agonists administered during the case and the control days

Accumulated patient numbers of benzodiazepine receptor agonists, as indicated, in the total 102 accumulated patients treated by this hypnotic drug class.

2-3-2. 睡眠薬の服用と転倒リスクとの関連

調査の結果、いずれの対象患者においても、ケース日からコントロール日の間に睡眠薬の使用量は変更されていなかった。このことから、これら睡眠薬投与量の変動による転倒リスクへの影響は無視できると考えられる。さらに、対照集団のうち入院中に手術を受けた患者は31名であり、Figure 2-1に示す期間に手術を受けた患者は3名（ケース日に手術を受けた患者1名、コントロール期間に手術を受けた患者2名）であった。残りの28名は、これらケース日からコントロール日の期間に手術は実施されておらず、また、手術日から転倒事故が発生するまでの平均日数は、 20.5 ± 16.2 日と離れていることから、手術による転倒リスクへの影響は無視可能な程度と推察される。

条件付きロジスティック回帰分析の結果、睡眠薬の服用と転倒リスクとの間に統計学的に有意な関連が示された（OR: 2.85、95%CI: 1.03-7.90、 $p=0.04$ ）。しかし、。降圧薬、抗うつ薬、抗精神病薬およびオピオイド鎮痛薬など他の予測リスク因子との間に有意な関連を認めなかった（Figure 2-5）。

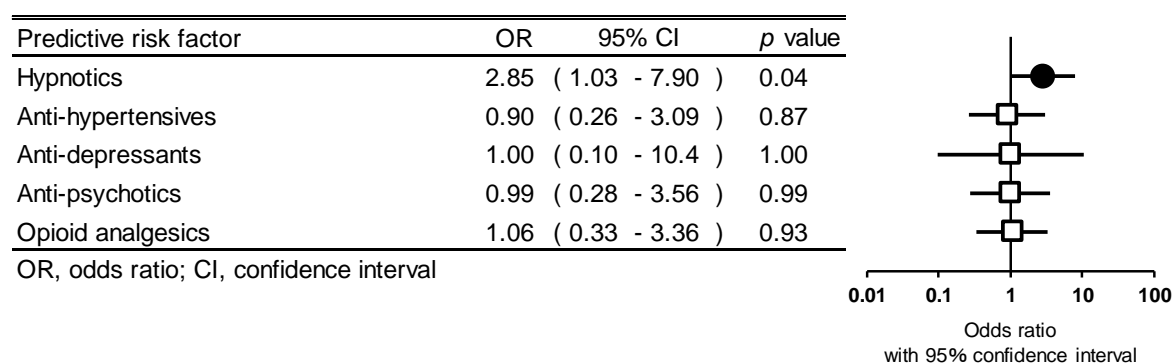


Figure 2-5. Association of fall risk with use of hypnotic drugs
Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for the prediction of fall incidents by use of hypnotic drugs (benzodiazepine receptor agonists, ramelteon and suvorexant combined) or other drugs as indicated, are shown. Filled symbols indicate statistically significant association with fall incidents ($p<0.05$), and open symbols indicate statistically insignificant association with fall incidents ($p\geq 0.05$) by multivariate conditional logistic regression analyses.

さらに、各種睡眠薬クラスと転倒リスクとの関連を調査した結果、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用と転倒リスクが有意に関連していた（OR : 5.79、95%CI : 1.52-22.1、 $p=0.01$ ）。しかし、ラメルテオン（OR : 7.95、95%CI: 0.72-87.9、 $p=0.09$ ）もしくはスボレキサント（OR : 0.25、95%CI : 0.06-1.06、 $p=0.06$ ）の服用と転倒リスクとの間に有意な関連を認めず、また他の予測リスク因子とも関連を認めなかった（Figure 2-6）。各種睡眠薬の持ち越し効果が、投与2日後の転倒リスクの上昇に関連したか否かを調査することを目的に、別途異なるケース・クロスオーバー研究プロトコルを用いてリスクを調査した（Figure 2-7）。その結果、合計541患者日（ケース

日：98患者日、コントロール日：443患者日）で調査が可能であった（Table 2-4）。

Predictive risk factor	OR	95% CI	<i>p</i> value
Benzodiazepine receptor agonists	5.79	(1.52 - 22.1)	0.01
Ramelteon	7.95	(0.72 - 87.9)	0.09
Suvorexant	0.25	(0.06 - 1.06)	0.06
Anti-hypertensives	0.89	(0.26 - 3.07)	0.86
Anti-depressants	1.57	(0.14 - 17.0)	0.71
Anti-psychotics	0.78	(0.20 - 3.10)	0.73
Opioid analgesics	1.15	(0.35 - 3.83)	0.82

OR, odds ratio; CI, confidence interval

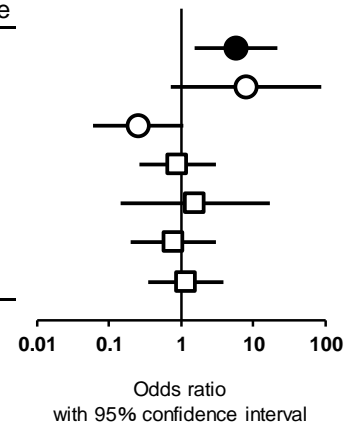


Figure 2-6. Association of fall risk with use of each hypnotic drug class
Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for the prediction of fall incidents by use of each hypnotic drug class (benzodiazepine receptor agonists, ramelteon or suvorexant) or other drugs as indicated, are shown. Filled symbols indicate statistically significant association with fall incidents ($p < 0.05$), and open symbols indicate statistically insignificant association with fall incidents ($p \geq 0.05$) by multivariate conditional logistic regression analyses.

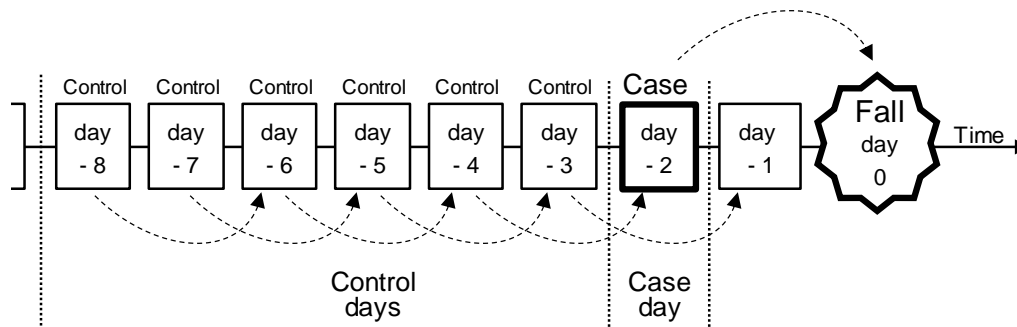


Figure 2-7. Schematic illustration for definition of the case and the control days to detect the prolonged drug effects on the day two days after drug administration

Table 2-4. Proportion of the hypnotic drug use in the case and the control days according to the protocol as shown in Figure 2-7

Number of accumulated patient days	Control days (n=443)	Case days (n=98)	Total periods (n=541)
Hypnotic drugs	42.4 (188)	41.8 (41)	42.3 (229)
Hypnotic drug classes			
Benzodiazepine receptor agonists	14.4 (64)	15.3 (15)	14.6 (79)
Ramelteon	27.3 (121)	26.5 (26)	27.2 (147)
Suvorexant	14.0 (62)	9.2 (9)	13.1 (71)
Anti-hypertensives	57.3 (254)	55.1 (54)	56.9 (308)
Anti-depressants	7.0 (31)	7.1 (7)	7.0 (38)
Anti-psychotics	12.6 (56)	13.3 (13)	12.8 (69)
Opioid analgesics	21.4 (95)	22.4 (22)	21.6 (117)

条件付きロジスティック回帰分析の結果、睡眠薬の服用と転倒リスクとの間に、統計学的に有意な関連を示さなかった（Figure 2-8）。また、降圧薬、抗うつ薬、抗精神病薬およびオピオイド鎮痛薬など他の予測リスク因子との間にも有意な関連を認めなかった。各種睡眠薬クラスの服用と転倒リスクとの関連調査においても、いずれの睡眠薬の服用と転倒リスクとの間に有意な関連を認めなかった。また他の予測リスク因子とも統計学的に有意な関連はなかった（Figure 2-9）。

Predictive risk factor	OR	95% CI	<i>p</i> value
Hypnotics	1.46	(0.53 - 4.03)	0.47
Anti-hypertensives	0.49	(0.13 - 1.77)	0.27
Anti-depressants	4.77	(0.34 - 66.2)	0.25
Anti-psychotics	1.23	(0.35 - 4.32)	0.74
Opioids	2.27	(0.60 - 8.64)	0.23

OR, odds ratio; CI, confidence interval

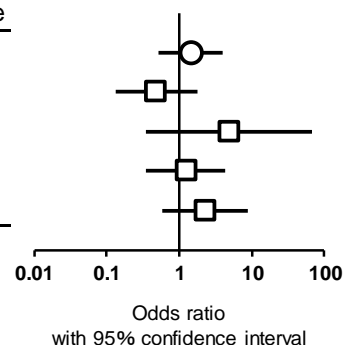


Figure 2-8. Association of fall risk with use of hypnotic drugs

Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for the prediction of fall incidents by use of hypnotic drugs (benzodiazepine receptor agonists, ramelteon and suvorexant combined) or other drugs as indicated, are shown. Open symbols indicate statistically insignificant association with fall incidents ($p \geq 0.05$) by a multivariate conditional logistic regression analysis.

Predictive risk factor	OR	95% CI	<i>p</i> value
Benzodiazepine receptor agonists	1.68	(0.48 - 5.84)	0.42
Ramelteon	3.36	(0.33 - 34.6)	0.31
Suvorexant	0.31	(0.08 - 1.27)	0.11
Anti-hypertensives	0.48	(0.13 - 1.75)	0.26
Anti-depressants	5.44	(0.36 - 81.2)	0.22
Anti-psychotics	1.11	(0.30 - 4.16)	0.87
Opioids	2.41	(0.62 - 9.37)	0.20

OR, odds ratio; CI, confidence interval

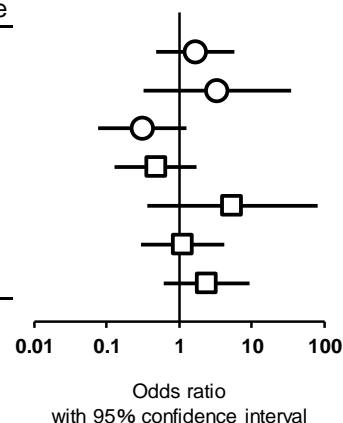


Figure 2-9. Association of fall risk with use of each hypnotic drug class

Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for the prediction of fall incidents by use of each hypnotic drug class (benzodiazepine receptor agonists, ramelteon or suvorexant) or other drugs as indicated, are shown. Open symbols indicate statistically insignificant association with fall incidents ($p \geq 0.05$) by a multivariate conditional logistic regression analysis.

2-3-3. 睡眠薬の連続服用日数の分布

Figure 2-10に、調査期間であるケース日（day-1）～コントロール日（day-8）までの計8日間における睡眠薬の連続服用日数の分布を示す。ベンゾジアゼピン受容体作動薬は、最も高い頻度で単日服用されていた。これと対照的にラメルテオンは、少なくとも8日間の継続服用するケースが最も多かった。一方、スボレキサントは単日服用のみならず、2～8日間にわたって様々な日数で継続投与服用され、服用パターンに特徴を認めなかった。このように睡眠薬の連続的な内服はラメルテオンにおいて最も多く、そしてベンゾジアゼピン受容体作動薬において最も少なかった。これは高齢患者における睡眠薬服用の特徴の違いを示している。

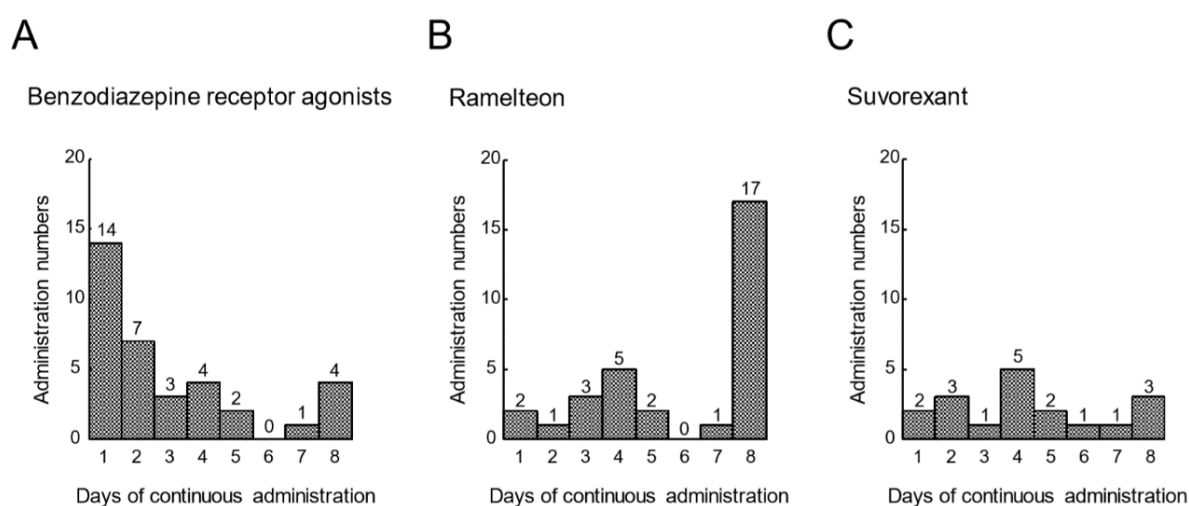


Figure 2-10. Distribution in the length of continuous hypnotic drug administration during the case and the control days Continuous administration numbers of benzodiazepine receptor agonists (panel A), ramelteon (panel B) and suvorexant (panel C), are shown.

2-4. 考察

本研究は、従来型の睡眠薬であるベンゾジアゼピン受容体作動薬のみならず、新規睡眠薬メラトニン受容体作動薬ラメルテオンとオレキシシン受容体拮抗薬のスボレキサントの服用と転倒リスクとの間の関連について、ケース・クロスオーバー研究デザインを用いて包括的に分析した初めての研究報告である。

本調査では、対象集団における睡眠薬服用が転倒リスクと有意に関連することを最初に報告した。次に各種催眠薬クラスの服用と転倒リスクとの関連を評価した。予想通りベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用が転倒事故と統計学的に有意な関連を示した。しかし、ラメルテオンおよびベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用と転倒リスクとの間に、統計学的に有意な関連を認めなかった。

ベンゾジアゼピン受容体作動薬は、ヒトの脳内で、GABAA (γ -アミノ酪酸、A型) 受容体-ベンゾジアゼピン受容体-Clイオンチャネル複合体に結合する。ほとんどのGABAA受容体は3種類のサブユニットは、 α -、 β -および γ -サブユニットを含み、それぞれに複数のアイソフォームである $\alpha 1$ -6、 $\beta 1$ -3および $\gamma 1$ -3を有している⁷⁸⁻⁸⁰⁾。これらの中で、 $\alpha 1$ サブユニットは催眠鎮静作用に、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ および $\alpha 5$ サブユニットが筋弛緩作用に関与すると考えられており、これらの影響によって転倒リスクが高まりうる^{79,80)}。事実、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は、転倒事故もしくは転倒関連傷害に関与する重大な危険因子として、これまでも度々報告されている⁸¹⁾。

本研究において、ベンゾジアゼピン受容体作動薬としてゾルピデムの内服率が最も高かった。ゾルピデムは、 $\alpha 1$ サブユニットに選択的な薬剤であり、筋弛緩作用は比較的低いと考えられる。しかしベンゾジアゼピン受容体作動薬の転倒リスクは有意に高く、あくまでも推測ではあるが、仮にゾルピデムが被疑薬であった場合、筋弛緩作用以外の作用が転倒事故を誘発した可能性を否定できない。これらサブユニットの選択性と転倒リスクとの関係性を調査することは、複数のベンゾジアゼピン受容体作動薬から適切な処方選択を行う際の情報となるため、意義深いと思われる。しかし、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の受容体サブユニットへの親和性と転倒リスクとの本質的な因果関係を明らかにするには、対象集団のサンプルサイズが小さいため、この解明は将来の研究に委ねたい。

一方、ラメルテオンは、MT1受容体とMT2受容体の両方のサブタイプに対して、睡眠誘発ホルモンであるメラトニンよりもはるかに高い親和性を示す¹⁴⁾。スボレキサントはオレキシシン受容体の2つのサブタイプであるOX1受容体とOX2受容体の両方にオレキシシンが結合するのを競

合的に阻害することによって眠気を生じさせる⁶⁷⁾。ラメルテオンやスボレキサントがベンゾジアゼピン受容体を介して薬理作用を示さないことから考察すると、ベンゾジアゼピン受容体に関連する転倒事故や、その他の副作用は発生し得ない。

本研究の結果、ラメルテオンもしくはベンゾジアゼピン受容体作動薬が転倒リスクと有意に関連することが証明された。蓄積された数多くの研究報告⁸¹⁾に加え、ケース・クロスオーバー研究の報告においても、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用と転倒事故、または転倒による骨折との関連が示唆されており^{25,46,70,82)}、これらの報告は、我々の研究結果を強く裏付ける。ラメルテオンの服用と転倒事故との間に有意な関連を認めなかったものの、増加傾向を観察した ($p=0.09$)。この結果を踏まえ、ラメルテオンの処方開始時に頻繁に投与されたベンゾジアゼピン受容体作動薬の持ち越し効果に起因して、転倒リスクが上昇した可能性があると考えた。しかし、ケース日にラメルテオンを内服した患者の半数以上 ($n=17/27$ 、63.0%) が、コントロール日 (day-8) からラメルテオンを継続的に服用しており、この原因に該当した可能性は低いと考える (Figure 2-10B)。さらに、ケース日におけるラメルテオン服用患者のベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用率 ($n=5/27$ 、18.5%) とラメルテオン非服用患者のベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用率 ($n=17/84$ 、20.2%) に顕著な差を認めなかった ($p=1.00$ 、Fisherの直接検定)。したがって、ラメルテオン内服後に転倒リスクが増加傾向を示した原因は現時点で不明である。興味深いことに、ベンゾジアゼピン受容体作動薬と異なり、スボレキサントの服用は転倒リスクと統計学的に有意な関連を示さなかった。この結果は、スボレキサントが高齢者の不眠症治療の新規かつ安全な薬剤選択の一つになる可能性を示している。また、本研究に登録された高齢者は、がんや心不全などを高率に罹患しており、過去の報告⁸³⁻⁸⁵⁾から考察すると、これによって不眠症を高頻度に合併した可能性も考えられる。したがって、スボレキサントに関する研究結果を周知することによって、転倒リスクが既に高い高齢者の入院時に、医療従事者が介入開始後早期からより安全な治療の提供が可能になると思われる。

本研究にはいくつかの研究限界がある。まず、転倒事故の発生時刻と睡眠薬の服用時刻を基準とせず、転倒事故の発生日の前日を薬剤曝露による転倒の危険日、つまりケース日のタイムフレームとして定義し、ケース・クロスオーバー研究を設計したことが挙げられる。睡眠薬に関連する直接的な有害事象は、投与翌日以降まで続かないという根拠を踏まえてケース・クロスオーバー研究がこれまでも実施されており^{46,70)}、そのため、我々はこれらの研究プロトコルを本研究のプロトコル用に修正し適用した。当院の平均入院期間が2017年に10.4日であるという条件の下で、各ケース日とコントロール日の時間枠を24時間、すなわちその日の0時～24時ま

でと定義した。調査の結果、ケース日とコントロール日の延べ患者日は多くはなかったが、同一患者内でケース日とコントロール日を比較し解析するため、日々急変する様な因子を除き、患者背景がケース日とコントロール日の間で本質的に全く同条件下にあるとみなせる。つまり、年齢、性別、過去の病歴、ライフスタイルなどは短期間に変化しないと考えられ、これら患者背景を含む交絡因子は患者内でよく一致しているから見なされることから、研究対象が少数の患者集団であっても統計学的解析が十分可能と考えられ⁶⁸⁾、このことがケース・クロスオーバー研究デザインを用いる最大の利点である。このことから、本研究の対象患者より多くの患者を対照患者と比較検討するケース・コントロール研究よりも分析精度は高いと思われる。しかし、本研究によって導き出される結果と結論の正確性をより慎重に検証するには、他施設もしくは複数施設で同様の方法を用いて検証する必要がある。また、ケース・クロスオーバー研究デザインを用いて統計解析することで、仮説的な因果関係の関連性を検出することは可能であるが、必ずしもこれらの間に直接的な因果関係を証明できるものではない。例えば、睡眠薬を除く他の因子によって医師が睡眠薬を処方するように促され、間接的に転倒事故に繋がった可能性もあり、これが転倒事故の本当の原因であるかもしれない。これら予測される要因には、認知機能障害、サルコペニア、フレイル、他の薬剤などが含まれる。したがって、本研究の成果を確認するには、より多くの患者を対象とした前向き研究が必要となる。加えて、75歳未満の若年者の対象集団者との比較調査も必要と考えられる。

以上をまとめると、本研究は、急性期病院に入院中の75歳以上の後期高齢患者において、従来型の鎮静性睡眠薬ベンゾジアゼピン受容体作動薬と、より安全な薬剤として近年開発された非鎮静性睡眠薬ラメルテオン、スボレキサントを含む複数種の睡眠薬クラスの転倒リスクを、転倒に関連が疑われる他のリスク因子と同時かつ包括的に解析した初めての報告である。この研究では、睡眠薬の中でも特にベンゾジアゼピン受容体作動薬が転倒事故の重大なリスク因子であり、スボレキサントがより安全な代替薬となる可能性を明らかにした。したがって、本研究成果は臨床的に重要な知見と考えられる。なお、ラメルテオンと転倒リスクとの関係については、今後、大規模集団を対象とする疫学研究を検討し、明らかにしていく必要がある。

総 括

本研究では、病院の診療録に記載された患者情報を後方視的に調べ、得られたデータを整理し、これを統計解析によって評価することで、以下の結果を得た。

第一章

本検討では、メラトニン受容体作動薬ラメルテオンの投与が血中のLDL-Cとnon-HDL-Cに良好に影響することを予想し、これらの検査値に及ぼす影響を調査した。その結果、ベンゾジアゼピン受容体作動薬を主体とする対照薬と比較して、ラメルテオンの内服によって血中のLDL-Cとnon-HDL-Cが有意に低下した。一方、対照薬投与群ではHDL-C値が一過性に悪化した。対象患者の特徴を調べた結果、二次予防の対象となる患者が多く含まれ、高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症などの代謝疾患に加えて、CKDの罹患率も高く、CHD発症のリスクの高い患者が多く含まれていた。ラメルテオンは、対照薬と比較して冠動脈疾患の発症リスクの高い患者に悪影響を及ぼさず、むしろ治療的に作用したことから、本研究成果から不眠症治療をより安全に実施できる可能性が見いだされた。また、不眠症を合併した脂質異常症の初期の患者に単独で投与する、あるいは脂質低下薬を服用する高リスク患者に追加投与することで、動脈硬化の進展を遷延させる可能性が示唆された。

第二章

本検討では、前述のラメルテオンや、2014年とごく近年に開発され、臨床応用が一般化しつつあるスボレキサントなどの新規睡眠薬の服用が、高齢者の転倒事故の発生リスクに影響するかどうかを検証すべく調査を行った。本研究では、これら2つの新規睡眠薬に従来型の鎮静性薬剤であるベンゾジアゼピン受容体作動薬をリスク因子に含め、ケース・クロスオーバー研究の手法を用いて得られた情報の統計解析を行い、個々の薬剤種の転倒リスクを包括的に分析した。その結果、興味深いことに、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用と転倒リスクとの間に有意な関連を認めるも、ラメルテオンやスボレキサントの服用と転倒リスクと間に関連は認めなかった。この結果から、これら新規睡眠薬が高齢者の不眠症治療の新規かつ安全な薬剤選択の一つになる可能性がある。あくまで推測ではあるが、本研究に登録された高齢者は、がんや心不全などを高率に罹患しており、調査によって、これらの疾患が不眠症を高率に誘起した可能性も浮かび上がってきた。

現在、わが国を含む多くの国が、高齢者を65歳以上と定義しているが、慣例的なものであって医学的、生物学的な根拠はない。国民の栄養状態の改善、健康意識の向上、診療ガイドラインの整備、医療技術の革新などによって高水準の医療が提供可能になったことなどから、65～74歳の前期高齢者では、その大多数が心身の健康を保つことができていると考えられる。このことから、日本における高齢者の定義は見直されつつある⁸⁶⁾。また、急速な高齢化によって総人口に対する高齢者の割合はますます増加するため、高齢者医療のさらなる充実化が求められる。加齢はアテローム性動脈硬化の大きなリスク因子であることから、今後、超高齢化社会の進展に伴って、動脈硬化性疾患の患者数や治療に対する医療費の急増は避けられないと考えられる。

これら一連の調査によって、従来型睡眠薬であるベンゾジアゼピン受容体作動薬と比較して新規睡眠薬ラメルテオンがアテローム性動脈硬化のリスク因子であるLDL-C値やnon-HDL-C値を有意に低下させること、転倒リスクの検討によってラメルテオンやスボレキサントがより安全な薬剤であることが示された。これらの結果から、高齢者に対してベンゾジアゼピン受容体作動薬の代替薬としてラメルテオンやスボレキサントなど新規睡眠薬を適用することで、健康長寿に寄与できる可能性が見いだされた。著者が取り組んだこれら一連の研究成果が、高齢者のいきいきとした暮らしを支える一助となることを願う次第である。

参考資料

Supplementary Figures

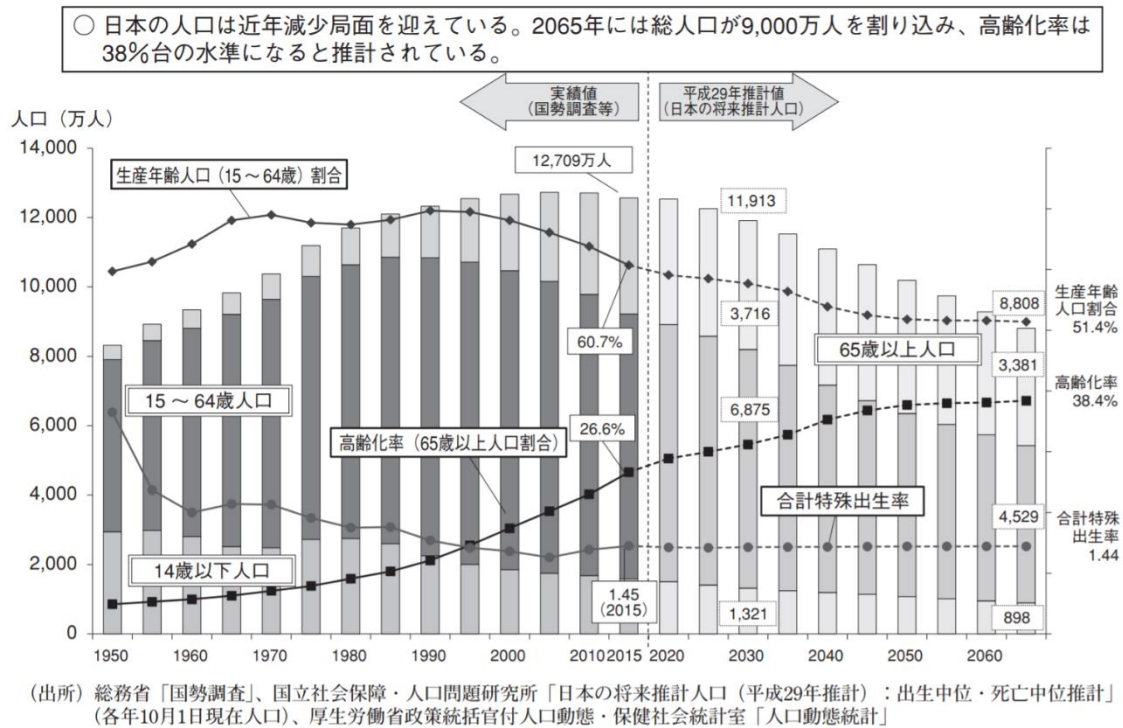


Figure S1. Population changes in Japan⁵⁾

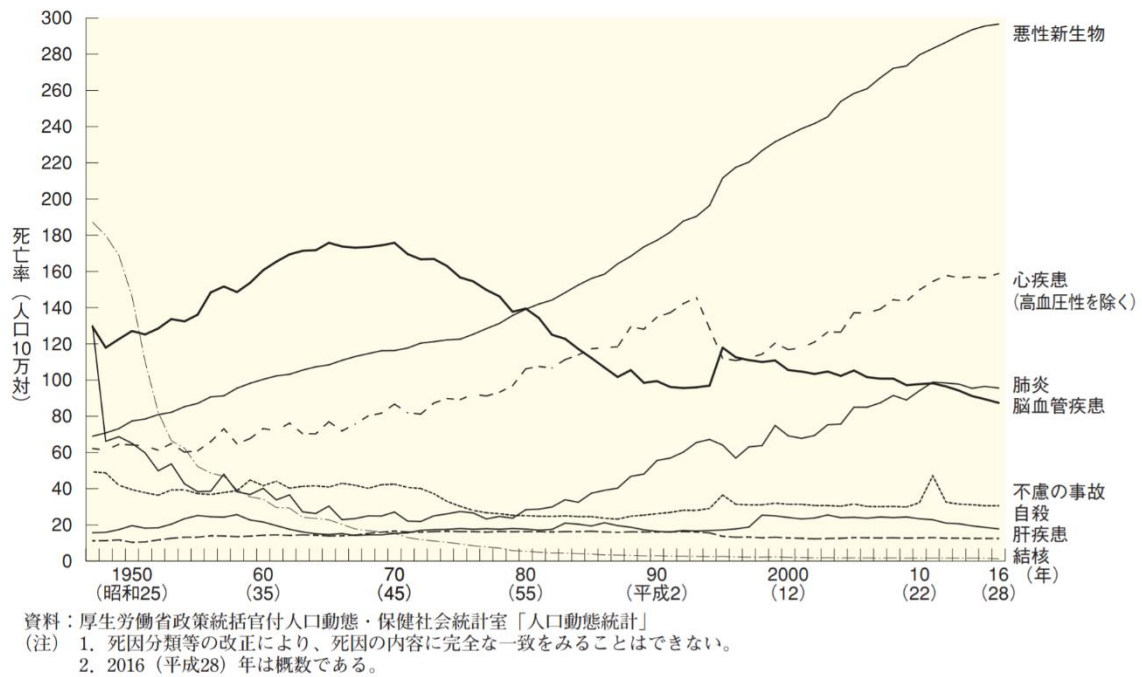
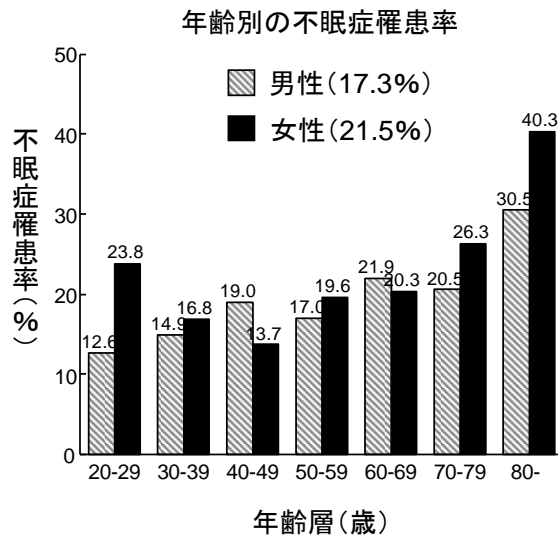
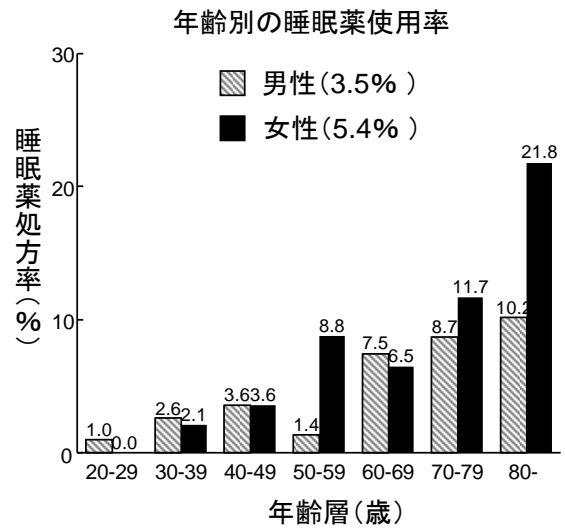


Figure S2. Trends in death rates for leading causes of death (per 100,000 population) ⁵⁾

A

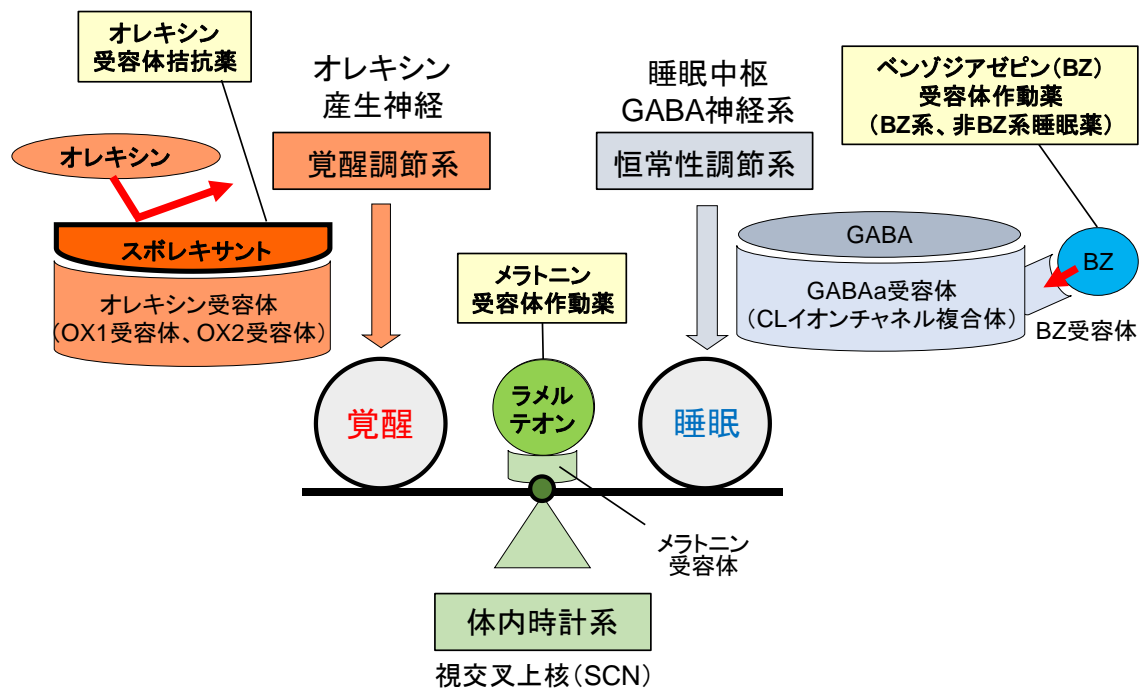


B



Doi Y et al: J epidemiol 10-79 2000

Figure S3. The association between age groups and the Insomnia prevalence (A), or and the prescription rate of hypnotic drugs(B), in Japan



内山 真, Mebio, 29 (3), 97-103, 2012,
Swanson CM, et al., J Bone Miner Res, 30(2),199-211, 2015.より引用改変

Figure S4. Three types of hypnotic drug used in clinical practice in 2019

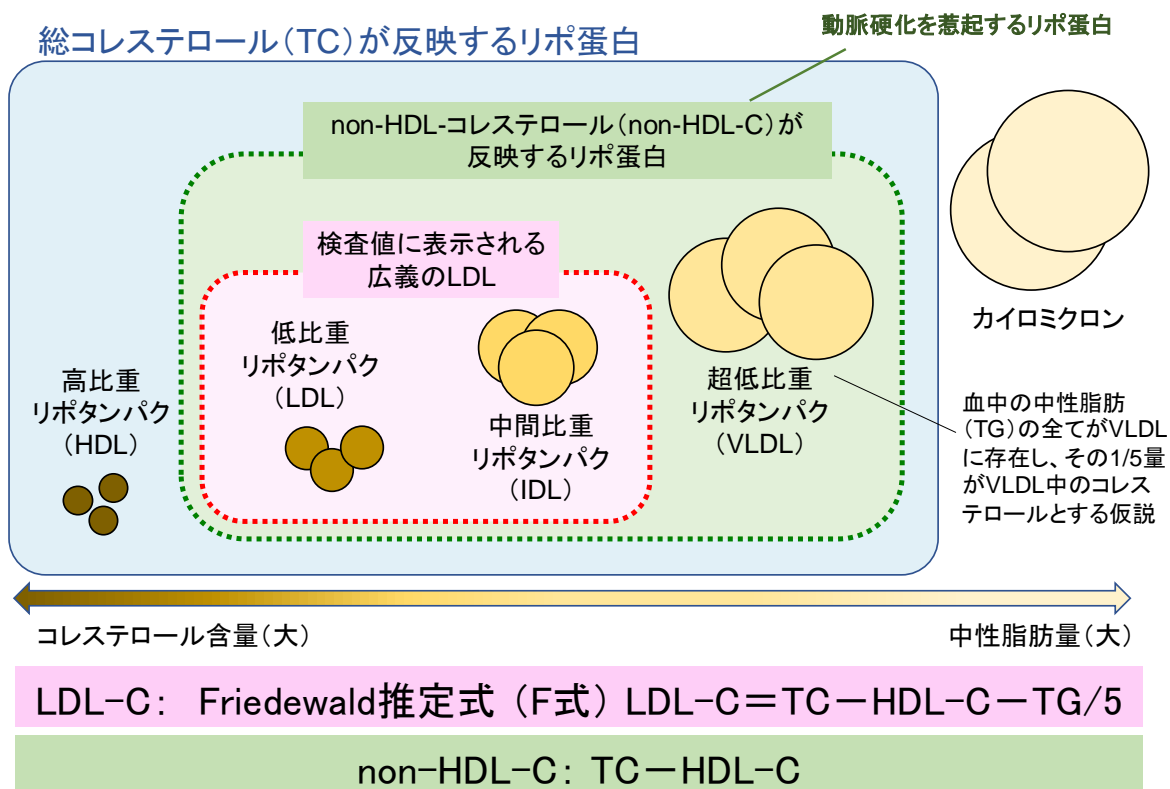


Figure S5. Lipoprotein classification and calculation of LDL-C and non-HDL-C

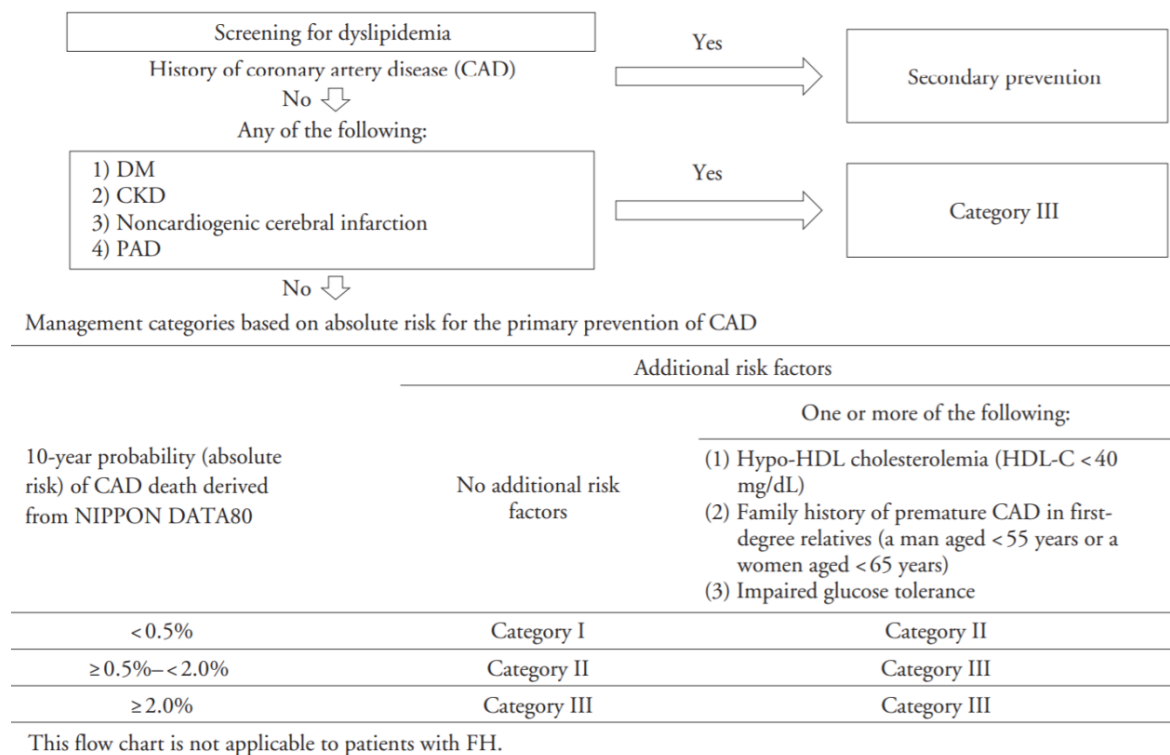


Figure S6. Flow chart for setting management targets for LDL cholesterol³⁴⁾

Supplementary Table

Table S1. Development history and drug safety of hypnotic drugs

年代	分類	代表的な薬剤	主な副作用	効果型
1950年代	バルビツール酸系薬	バルビタール ペントバルビツール	記憶障害、運動障害 依存性、耐性など	鎮静型
1960年代	ベンゾジアゼピン系薬 (ベンゾジアゼピン受容体作動薬)	ブロチゾラム ニトラゼパム エチゾラム	記憶障害、運動障害 依存性、耐性、反跳性不眠など	鎮静型
1989年	非ベンゾジアゼピン系薬 (ベンゾジアゼピン受容体作動薬) (比較的 $\omega 1$ 受容体選択性が高い)	ゾルピデム ゾピクロン エスゾピクロン	記憶障害、運動障害 依存性、反跳性不眠など (副作用は軽減)	鎮静型
2010年	メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	重大な副作用は特になし	生理的睡眠
2014年	オレキシン受容体拮抗薬	スボレキサント	重大な副作用は特になし	覚醒の抑制

Nippon Rinsho Vol 67, No 8, 2009-8より引用改変

主論文

本研究の一部は、以下の学術誌に掲載されたもの、もしくは投稿中のものから構成される。

第一章: ラメルテオンの服用による血中脂質検査値に対する影響の検討

- Torii H, Shimizu R, Tanizaki Y, Omiya Y, Yamamoto M, Kamiike S, Yasuda D, Hiraoka Y, Hashida T, Kume N. Effects of Ramelteon and Other Sleep-Promoting Drugs on Serum Low-Density Lipoprotein and Non-high-density Lipoprotein Cholesterol: A Retrospective Comparative Pilot Study. *Biol. Pharm. Bull.*, 41, 1778–1790 (2018).

第二章: 75歳以上高齢入院患者にける転倒事故と睡眠薬服用との関連調査

- Torii H, Ando M, Tomita H, Kobaru T, Tanaka M, Fujimoto K, Shimizu R, Ikesue H, Okusada S, Hashida T, Kume N. Association of Hypnotic Drug Use with Fall Incidents in Hospitalized Elderly Patients: A Case-Crossover Study. *Biol. Pharm. Bull.*, Regular Article, Submitted date: 2019. 8.14

謝 辞

本研究を遂行するに際し、研究計画の立案から遂行、論文作成に至るまで丁寧にご指導、ご鞭撻を賜りました本学 臨床薬学部門 病態代謝研究室 久米 典昭 教授に深く感謝を申し上げます。本研究を行うに際し、様々なご助言、ご高配を賜りました同研究室 平岡 義範 助教、臨床薬学部門 清水るみ子 実験助手、安藤基純 レクチャラー、同研究室 博士課程 安田大将 氏に感謝申し上げます。

本研究は、神戸学院大学薬学研究科と、独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院の「教育・研究協力に関する協定」のもと実施しました。共同研究施設の神戸市立医療センター中央市民病院にて、研究を実施するにあたり、暖かくご支援を賜りました 院長補佐 兼 薬剤部長 橋田亨 先生、薬剤部長代行 室井延之 先生、薬剤部副部長 奥貞智 先生、薬剤部副部長代行 池末裕明 先生、富田秀明 先生に厚くお礼申し上げます。

また、病態代謝研究室に所属し、本研究の作業に協力頂いた、薬学部学生 谷崎百合子 氏、大宮由梨奈 氏、山本美和 氏、小原智子 氏、田中茉歩子 氏および藤本一秀 氏をはじめ苦楽を共に過ごした在学生、卒業生の皆様に心から感謝いたします。

末筆ではございますが、博士課程への進学を支援し、これまで暖かく見守って下さいました家族に心より感謝の意を表します。

引用文献

- 1) 荒井秀典. 高齢者の定義について. 日本老年医学会雑誌, **56**, 1–5 (2019).
- 2) “平成 30 年版高齢社会白書（全体版）第 1 章, 第 1 節, 1. 高齢化の現状と将来像”. 内閣府
<https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/html/zenbun/s1_1_1.html>, (参照 2019 年 7 月 1 日).
- 3) “平成 30 年版高齢社会白書（全体版）第 1 章, 第 2 節, 2. 健康福祉”. 内閣府
<https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/html/zenbun/s1_2_2.html>, (参照 2019 年 7 月 1 日).
- 4) “The top 10 causes of death”. World Health Organization.: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>, cited 1 September, 2019.
- 5) “Overview of the system and the basic statistics”. In: Annual Health, Labour and Welfare Report 2017. Ministry of Health, Labour and Welfare: <<https://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp-hw11/dl/01e.pdf>>, cited 2 September, 2019.
- 6) Komatsu A, Sakurai I. A study of the development of atherosclerosis in childhood and young adults: risk factors and the prevention of progression in Japan and the USA. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Pathol. Int.*, **46**, 541–547 (1996).
- 7) Toyama Y, Chin K, Chihara Y, Takegami M, Takahashi K-I, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S-I, Mishima M, Kadotani H. Association between sleep apnea, sleep duration, and serum lipid profile in an urban, male, working population in Japan. *Chest*, **143**, 720–728 (2013).
- 8) Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, Hu FB. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch. Intern. Med.*, **163**, 205–209 (2003).
- 9) Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the “light of night” in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*, **2**, 6 (2007).
- 10) Brzezinski A. Melatonin in humans. *New England journal of medicine*, **336**, 186–195 (1997).
- 11) Doi Y, Minowa 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*, **10**, 79–86 (2000).
- 12) Liu X, Uchiyama M, Kim K, Okawa M, Shibui K, Kudo Y, Doi Y, Minowa M, Ogihara R. Sleep loss

- and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. *Psychiatry Res*, **93**, 1–11 (2000).
- 13) Kato K, Hirai K, Nishiyama K, Uchikawa O, Fukatsu K, Ohkawa S, Kawamata Y, Hinuma S, Miyamoto M. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology*, **48**, 301–310 (2005).
 - 14) Miyamoto M. Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist: a novel therapeutic drug for sleep disorders. *CNS Neurosci Ther*, **15**, 32–51 (2009).
 - 15) Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.*, **50**, 261–266 (2011).
 - 16) Nduhirabandi F, du Toit EF, Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta Physiol (Oxf)*, **205**, 209–223 (2012).
 - 17) Goyal A, Terry PD, Superak HM, Nell-Dybdahl CL, Chowdhury R, Phillips LS, Kutner MH. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*, **6**, 124 (2014).
 - 18) Chan TY, Tang PL. Effect of melatonin on the maintenance of cholesterol homeostasis in the rat. *Endocr. Res.*, **21**, 681–696 (1995).
 - 19) Hussain SA-R. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *J. Pineal Res.*, **42**, 267–271 (2007).
 - 20) Müller-Wieland D, Behnke B, Koopmann K, Krone W. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **203**, 416–421 (1994).
 - 21) López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat*, **1**, 329–343 (2005).
 - 22) Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm*, **28**, 538–548 (2013).
 - 23) Marrs JC. Indiplon: a nonbenzodiazepine sedative-hypnotic for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother*, **42**, 1070–1079 (2008).
 - 24) Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*, **22**, 90–93 (2010).
 - 25) Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*, **173**, 754–761 (2013).

- 26) Thompson HJ, McCormick WC, Kagan SH. Traumatic brain injury in older adults: epidemiology, outcomes, and future implications. *J Am Geriatr Soc*, **54**, 1590–1595 (2006).
- 27) Spaniolas K, Cheng JD, Gestring ML, Sangosanya A, Stassen NA, Bankey PE. Ground level falls are associated with significant mortality in elderly patients. *J Trauma*, **69**, 821–825 (2010).
- 28) Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: the first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother*, **6**, 118–121 (2015).
- 29) Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*, **6**, 97–111 (2002).
- 30) Ford ES, Cunningham TJ, Giles WH, Croft JB. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among U.S. adults from 2002 to 2012. *Sleep Med.*, **16**, 372–378 (2015).
- 31) Calem M, Bisla J, Begum A, Dewey M, Bebbington PE, Brugha T, Cooper C, Jenkins R, Lindesay J, McManus S, Meltzer H, Spiers N, Weich S, Stewart R. Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys. *Sleep*, **35**, 377–384 (2012).
- 32) Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep*, **31**, 645–652 (2008).
- 33) Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, **21**, 57–64 (2014).
- 34) Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K, Japan Atherosclerosis Society. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J. Atheroscler. Thromb.*, **20**, 517–523 (2013).
- 35) Farwell WR, Sesso HD, Buring JE, Gaziano JM. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for a first nonfatal myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **96**, 1129–1134 (2005).
- 36) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*, **203**, 587–592 (2009).

- 37) Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, **98**, 1363–1368 (2006).
- 38) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Atherosclerosis*, **209**, 290–294 (2010).
- 39) European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.*, **32**, 1769–1818 (2011).
- 40) Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A, JACC Study Group. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*, **32**, 295–301 (2009).
- 41) Cajochen C. TAK-375 Takeda. *Curr Opin Investig Drugs*, **6**, 114–121 (2005).
- 42) Borba CPC, Fan X, Copeland PM, Paiva A, Freudenreich O, Henderson DC. Placebo-controlled pilot study of ramelteon for adiposity and lipids in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, **31**, 653–658 (2011).
- 43) Pallesen S, Sivertsen B, Nordhus IH, Bjorvatn B. A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population. *Sleep Med.*, **15**, 173–179 (2014).
- 44) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, **210**, 1267–1269 (1980).
- 45) Weaver MF. Prescription sedative misuse and abuse. *Yale J Biol Med*, **88**, 247–256 (2015).
- 46) Kang D-Y, Park S, Rhee C-W, Kim Y-J, Choi N-K, Lee J, Park B-J. Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. *J Prev Med Public Health*, **45**, 219–226 (2012).
- 47) Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai T, Ohira T, Nakamura M, Yamagishi K, Ikeda A, Shimamoto T, Iso H. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med*,

- 52**, 381–386 (2011).
- 48) Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis*, **233**, 343–348 (2014).
 - 49) Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.*, **55**, 33–50 (1961).
 - 50) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ, National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, **110**, 227–239 (2004).
 - 51) Li C, Ford ES, Tsai J, Zhao G, Balluz LS, Gidding SS. Serum Non-high-density lipoprotein cholesterol concentration and risk of death from cardiovascular diseases among U.S. adults with diagnosed diabetes: the Third National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality study. *Cardiovascular Diabetology*, **10**, 46 (2011).
 - 52) Nakazaki C, Noda A, Koike Y, Yamada S, Murohara T, Ozaki N. Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens*, **25**, 1149–1155 (2012).
 - 53) Brydon L, Petit L, Delagrèze P, Strosberg AD, Jockers R. Functional expression of MT2 (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes. *Endocrinology*, **142**, 4264–4271 (2001).
 - 54) Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D, Huang GC, Amiel SA, Jones PM, Persaud SJ. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J. Pineal Res.*, **44**, 273–279 (2008).
 - 55) Ekmekcioglu C, Thalhammer T, Humpeler S, Mehrabi MR, Glogar HD, Hölzenbein T, Markovic O, Leibetseder VJ, Strauss-Blasche G, Marktl W. The melatonin receptor subtype MT2 is present in the human cardiovascular system. *J. Pineal Res.*, **35**, 40–44 (2003).
 - 56) Mazzucchelli C, Pannacci M, Nonno R, Lucini V, Fraschini F, Stankov BM. The melatonin receptor in the human brain: cloning experiments and distribution studies. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **39**, 117–126 (1996).
 - 57) Prudham D, Evans JG. Factors associated with falls in the elderly: a community study. *Age Ageing*,

- 10**, 141–146 (1981).
- 58) Campbell AJ, Reinken J, Allan BC, Martinez GS. Falls in old age: a study of frequency and related clinical factors. *Age Ageing*, **10**, 264–270 (1981).
 - 59) Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ, Dallosso H, Ebrahim SB, Arie TH, Fentem PH, Bassey EJ. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing*, **17**, 365–372 (1988).
 - 60) Rubenstein LZ, Josephson KR, Osterweil D. Falls and fall prevention in the nursing home. *Clin. Geriatr. Med.*, **12**, 881–902 (1996).
 - 61) Deprey SM, Biedrzycki L, Klenz K. Identifying characteristics and outcomes that are associated with fall-related fatalities: multi-year retrospective summary of fall deaths in older adults from 2005–2012. *Inj Epidemiol*, **4**, (2017).
 - 62) Sattin RW, Lambert Huber DA, DeVito CA, Rodriguez JG, Ros A, Bacchelli S, Stevens JA, Waxweiler RJ. The incidence of fall injury events among the elderly in a defined population. *Am. J. Epidemiol.*, **131**, 1028–1037 (1990).
 - 63) Bath PA, Morgan K. Differential risk factor profiles for indoor and outdoor falls in older people living at home in Nottingham, UK. *Eur. J. Epidemiol.*, **15**, 65–73 (1999).
 - 64) Kayukawa Y, Kogawa S, Tadano F, Imai M, Hayakawa T, Ohta T, Nakagawa T, Shibayama H. Sleep problems in the aged in relation to senility. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **52**, 190–192 (1998).
 - 65) Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs*, **18**, 297–328 (2004).
 - 66) Dolder CR, Nelson MH. Hypnosedative-induced complex behaviours : incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*, **22**, 1021–1036 (2008).
 - 67) Citrome L. Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *International Journal of Clinical Practice*, **68**, 1429–1441.
 - 68) Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am. J. Epidemiol.*, **133**, 144–153 (1991).
 - 69) Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annu Rev Public Health*, **21**, 193–221 (2000).
 - 70) Tang Y-J, Ho S-Y, Chu F-Y, Chen H-A, Yin Y-J, Lee H-C, Chu WC-C, Yeh H-W, Chiang W-S, Yeh C-L, Huang H-L, Tzeng N-S. Is zolpidem associated with increased risk of fractures in the elderly

- with sleep disorders? a nationwide case cross-over study in Taiwan. *PLoS One*, **10**, (2015).
- 71) Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *JAMA*, **272**, 828–829 (1994).
 - 72) 町田いづみ, 青木孝之, 上月清司, 岸泰宏, 保坂隆. せん妄スクリーニング・ツール (DST) の作成. *総合病院精神医学*, **15**, 150–155 (2003).
 - 73) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H, DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*, **71**, 397–403 (2014).
 - 74) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Ito S, Kurata A, Murakami K, Sugita M, Usui C, Nakamura H, DELIRIA-J Group. Preventive effects of suvorexant on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, (2017).
 - 75) Masuyama T, Sanui M, Yoshida N, Iizuka Y, Ogi K, Yagihashi S, Nagatomo K, Sasabuchi Y, Lefor AK. Suvorexant is associated with a low incidence of delirium in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Psychogeriatrics*, (2018).
 - 76) Booka E, Tsubosa Y, Matsumoto T, Takeuchi M, Kitani T, Nagaoka M, Imai A, Kamijo T, Iida Y, Shimada A, Takebayashi K, Niihara M, Mori K, Onitsuka T, Takeuchi H, Kitagawa Y. Postoperative delirium after pharyngolaryngectomy with esophagectomy: a role for ramelteon and suvorexant. *Esophagus*, **14**, 229–234 (2017).
 - 77) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics’. *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452–458 (2013).
 - 78) Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat. Rev. Neurosci.*, **9**, 331–343 (2008).
 - 79) Rowlett JK, Platt DM, Lelas S, Attack JR, Dawson GR. Different GABAA receptor subtypes mediate the anxiolytic, abuse-related, and motor effects of benzodiazepine-like drugs in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 915–920 (2005).
 - 80) Attack JR. The benzodiazepine binding site of GABA(A) receptors as a target for the development of novel anxiolytics. *Expert Opin Investig Drugs*, **14**, 601–618 (2005).
 - 81) Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **62**, 1172–1181 (2007).
 - 82) Shuto H, Imakyure O, Matsumoto J, Egawa T, Jiang Y, Hirakawa M, Kataoka Y, Yanagawa T. Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute care hospital: a case-crossover study. *Br*

- J Clin Pharmacol*, **69**, 535–542 (2010).
- 83) Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Social Science & Medicine*, **54**, 1309–1321 (2002).
- 84) Redeker NS. Sleep disturbance in people with heart failure: implications for self-care. *J Cardiovasc Nurs*, **23**, 231–238 (2008).
- 85) Friedman MM, King KB. Correlates of fatigue in older women with heart failure. *Heart Lung*, **24**, 512–518 (1995).
- 86) Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, Akishita M, Ito H, Toba K, Kai I, Joint Committee of Japan Gerontological Society (JGLS) and Japan Geriatrics Society (JGS) on the definition and classification of the elderly. Redefining the elderly as aged 75 years and older: proposal from the joint committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int*, **17**, 1045–1047 (2017).