

予備審査の学位論文の要旨  
(又は、学位論文の要旨)

No.....

論文題名 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	
氏 名 鳥井 栄貴	学籍番号若しくは 9415102 所 属 機 関 名
主 論 文  1. <b>Torii H.</b> , 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. <i>Biol. Pharm. Bull.</i> , 41, 1778–1790 (2018). 2. <b>Torii H.</b> , 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. <i>Biol. Pharm. Bull.</i> , Regular Article, Submitted date: 2019. 8.14	
要 旨  わが国は、かつてない超高齢化社会に突入し、高齢者人口が急速に増加している。内閣府が示す高齢社会白書によると、人口の高齢化率は令和47(2065)年には38.4%に達し、65歳以上の者1人に対して、1.3人が現役世代という比率になると推計される。内閣府が示す平成30年版高齢社会白書を見ると、平均寿命、健康寿命ともに毎年右肩上がりに増加している。しかし、依然としてその差は男性が8.84歳、女性が12.35歳と大きく、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。このような人口の高齢化を背景に、狭心症や心筋梗塞などの冠動脈疾患(CHD)の患者数が増加しており、健康への脅威であることから対策が急務である。近年の食の欧米化を背景とする脂質異常症、糖尿病、高血圧や肥満などの生活習慣病は、動脈硬化の進展と密接に関連する。脂質異常症は、動脈硬化性疾患予防ガイドライン(JAS-GL)に掲載される検査項目である低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)もしくは非高比重リポ蛋白コレステロール(non-HDL-C)の値から診断される。また、脂質低下療法によるLDL-C、non-HDL-Cの制御が、CHD発症リスクの低下に寄与することが周知されている。近年、これら脂質異常症のリスク因子として睡眠障害が注目される。短時間睡眠が脂質異常症と関連することや、不適切な睡眠時間がCHDによる死亡に関連することが指摘されており、不眠症治療の適正化がCHD発症予防に重要と考えられる。高齢者の不眠症の発症機序として、加齢性変化によるメラトニン(睡眠誘発ホルモン)分泌低下が有力な説に挙げられる。このメラトニンの作用を補填する機序を持つ非鎮静型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。そこで、第一章では、メラトニンの投与が血清脂質を改善したとする過去の研究報告を参考にし、ラメルテオン投与による脂質検査値の改善効果について検討した。これは、睡眠薬の脂質検査値への有効性を臨床で検討した初めての報告である。また、わが国では不眠症の有病率は年齢の増加とともに高くなり、これに相関して睡眠薬の処方率が高まることが指摘される。高齢者では薬物代謝能が低下し、副作用リスクが高まることから、高齢者にやさしい睡眠薬が一層求められる。このような社会を背景に、2014年にスボレキサント(ベルソムラ錠®)が上市さ	

れた。これは覚醒に関与するオレキシン受容体に拮抗し、脳の覚醒が睡眠にシフトするのを助ける機序を持つ非鎮静型の新規睡眠薬である。これらラメルテオンやスボレキサントは、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脳への作用範囲が限定的であり、重大な副作用を起こしにくく、高齢者に適用しやすいと思われる。しかし、臨床応用されて間もないことから、実臨床における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否かを検討した。転倒事故は高齢者に致命的な有害事象であるため、避けなければならない。これは、新規睡眠薬の転倒リスクを、ケース・クロスオーバー法を用いて確認した初めての臨床報告である。

## 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

不眠症の有病率は先進諸国において増加しており、わが国でも国民の約20%が罹患している。睡眠不足や不規則な睡眠時間がヒトの脂質異常症を誘発し、悪化させることが報告されており、また不眠症患者の多くが、脂質異常症、糖尿病、高血圧などCHD発症のリスク因子を保有している。主に、夜間に松果体から分泌される睡眠誘発ホルモンであるメラトニンは、視交叉上核に発現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)に結合し、概日リズムを制御し、傾眠を誘発する。ラメルテオンはこれら2つの受容体の選択的かつ特異的な高親和性薬剤であり、これら受容体を介して睡眠を誘発する。これまでも、メラトニンがメタボリックシンドロームに有益に作用するとする報告があり、さらに、メラトニン受容体作動薬のラメルテオンが糖尿病に罹患しない統合失調症患者の肥満と血清脂質の値を改善することも報告される。したがって、本検討では、メラトニン受容体作動薬である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、これらの値に及ぼす影響を後ろ向きカルテ調査によって検討した。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、冠動脈疾患二次予防の対象患者が多く含まれ、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の発症リスクの高い患者が多く含まれた。この研究成果によって、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、むしろ良好に作用する可能性が示唆され、本剤の使用によって、より安全な不眠症治療が可能になると考えられた。また、不眠症を合併した初期の脂質異常症患者に対する単独投与や、脂質低下薬を服用するCHD発症リスクの高い患者に対して、追加投与を行うことで動脈硬化の進展抑制に寄与する可能性ある。

## 第二章：75歳以上の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

### - ケース・クロスオーバーデザインを用いた後ろ向きカルテ調査研究 -

疫学調査によって、毎年、65歳以上の高齢者の約28～35%が転倒事故を経験することが報告される。転倒を原因とする外傷によって、医療施設や介護施設での滞在が長期化し、患者の身体的かつ精神的負担が増すことから、高齢者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歳以上の患者に高頻度に発生すると報告され、高齢の入院患者に対する転倒予防ケアは重要課題である。高齢者は不眠症に罹患しやすく、睡眠薬が高頻度に処方される。本検討では、2010年に販売が開始されたラメルテオンに加えて、2014年に開発され、今後も臨床での使用がより一層増加しつつあるスボレキサントを服用することが、高齢者における転倒事故の発生リスクに影響するか否かを検証すべく、調査を行った。本研究では、これら非鎮静性の新規睡眠薬に加えて、鎮静性睡眠薬であるベンゾジアゼピン受容体作動薬を仮説的に予想リスク因子とし、ケース・クロスオーバー研究の手法を用いて患者を層とする多変量ロジスティック回帰分析により個々の薬剤種のオッズ比を割り出した。その結果、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の服用と転倒事故リスクとの間に有意な関連を認めた。一方、新規睡眠薬の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は関連を認めなかった。本研究の成果は、高齢者の不眠症治療において、より安全な薬剤選択の一助になる情報と思われる。また、本研究に登録された高齢者には、がんや心不全などを罹患する患者が多く含まれた。これら疾病の病態や治療による副作用が不眠症の要因となり、睡眠薬が処方された可能性が考えられる。この様な患者に対して睡眠障害を治療する際

は、可能な限りベンゾジアゼピン受容体作動薬の処方を避ける、あるいは新規睡眠薬を代替薬として優先的に使用することが望ましいと考える。

本研究によって、ラメルテオンの服用がCHD発症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が示された。このことから、ラメルテオンの服用によって脂質異常状態の改善効果が期待でき、CHD発症リスクを低減できる可能性が示された。また、鎮静性のベンゾジアゼピン受容体作動薬は有意に転倒リスクと関連したが、非鎮静性のラメルテオンとは関連しなかったことから、ラメルテオンは、高齢者に比較的安全に使用が可能と思われる。ラメルテオンはその作用機序から、長期間の服用で適切な睡眠へと次第に導く薬剤である。定期的に忍容性を確認し、効果を確認しつつ継続投与することで、不眠症と脂質異常症を併発する高齢者の健康増進に寄与しうるものとする。また、スボレキサントの服用も転倒事故と関連しなかったことから、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の代替薬として高齢者の転倒リスク低下に有用な薬剤と考えられる。ただし、これら新規睡眠薬が効果を示さないにも関わらず、漫然と長期間投与することは、薬物代謝能の低下した高齢者においては望ましくない。薬剤師は医師と協同して効果の判定を適宜行い、継続使用の適正を見定める必要がある。健康長寿社会の実現に向けて、著者の研究成果が少しでも高齢者の健康増進に役立つことを願う次第である。