

睡眠薬の服薬状況と転倒・転落についての検討

千崎 美恵¹⁾ 奈良 あかね¹⁾ 山門 浩太郎²⁾

要 旨：ベンゾジアゼピン系薬剤(BZD 薬群)は耐性や依存性の問題のみならず，筋弛緩作用や持ち越し効果による転倒リスクが指摘されてきた．これに対し，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(Z 薬群)は BZD 薬群に比較して，高い入眠効果に加えて，ふらつき等の副作用低減といった利点があるとされる．本研究の目的は，転倒転落の安全性における Z 薬群の BZD 薬群に対する優位性を検証することとし，転倒転落事例について診療録を用いて後ろ向きに検討した．期間中の転倒転落事例発生数は 99 件あり，睡眠薬服用下の転倒事例は 33 件であった．BZD 薬群処方例(102 例)中 2 件(2%)の転倒が発生し，Z 薬群処方例(251 例)中 18 件(7.2%)で転倒が発生した．転倒発生における Z 薬群の BZD 薬群に対する優位性は認められず，むしろ Z 薬群において統計学的有意ではないものの転倒発生率の増大傾向が観察された．($p = 0.055$)．Z 薬群は，BZD 薬群よりも転倒を誘発する可能性があり，注意する必要があると考える．

(福井医療科学雑誌 19:36-40, 2022)

【Key words】 睡眠薬，転倒・転落，Z 薬群，BZD 薬群

緒 言

睡眠障害に対して使用されるトリアゾラム，プロチゾラム，フルニトラゼパム，エスタゾラム，ニトラゼパム等のベンゾジアゼピン系薬剤(以下 BZD 薬群)は耐性が生じやすく依存性が高いことのみならず，筋弛緩作用や持ち越し効果による転倒リスクの存在が指摘されてきた¹⁾．これに対し，BZD 薬群に類似した作用をもちつつ，ふらつきといった副作用を低減した，ベンゾジアゼピン骨格をもたない非ベンゾジアゼピン系薬剤が開発処方されている．これらの非ベンゾジアゼピン系薬剤の多くはゾピクロン(Zopiclone)，ゾルピデム(Zolpidem)といった Z の文字からはじまる名称をもつため，Z 薬群と通称される．薬剤の作用機序として，BZD 薬群/Z 薬群はともに BZD 受容体を介して睡眠・鎮静作用をあらわす¹⁾．BZD 受容体の代表的なサブタイプとして，主に大脳皮質や小脳に存在して催眠・鎮静作用に関わる $\omega 1$ 受容体と，主に線条体や脊髄に存在して抗不安・筋弛緩作用に関わる $\omega 2$ 受

容体がある¹⁾．BZD 薬群は $\omega 1$ と $\omega 2$ の両受容体に結合するため，筋弛緩作用による易転倒性がデメリットとなる^{1, 2)}．これに対して Z 薬群は $\omega 1$ 受容体に比較的，選択的に作用するため，高い入眠効果を維持しつつ依存性やふらつき等の副作用を低減すると考えられている^{1, 2)}．今回の目的は，転倒転落の安全性における Z 薬群の BZD 薬群に対する優位性を検証することを目的に調査を行った．

対象と方法

A 病院の全病棟で 2728 名の患者を対象に，2020 年 7 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の調査期間に生じた転倒転落事例について，睡眠薬の服薬状況を診療録から後ろ向きに調査した．調査項目として，総睡眠薬処方箋発行数，転倒転落事例発生数，睡眠薬を内服した転倒例の患者背景(年齢，性別，長谷川式スケール，基礎疾患，入院診療科)を検討した．発行された睡眠薬処方箋数を睡眠薬

1) 福井総合病院 看護部(看護師)

2) 福井総合病院 整形外科

(採択日 2022年12月)

総処方人数として計上した。同一患者の入院は、全て 1 患者と計上した。睡眠薬の持ち越し効果を考慮し、転倒転落発生事例のうち転倒発生 1 週間以内に睡眠薬を内服していた患者数を睡眠薬服用下の転倒事例とした。また、入院期間中に複数回転倒転落している場合は、「1 転倒事例」として計上した。各々の転倒事例について睡眠薬服用状況を確認し、BZD 薬群と Z 薬群を内服している患者における転倒発生率について、 χ^2 検定を用いて検定をおこなった(危険率 5%)。

本研究は、新田塚医療福祉センター倫理審査委員会の承認(新倫 2021-2)を得て実施した。

結 果

期間中の転倒転落事例発生数は 99 件あり、睡眠薬服用下の転倒事例は 33 件(脳疾患 24%、消化器疾患 15%、整形外科疾患 49%、呼吸器疾患 9%、内科的疾患 3%)であつ

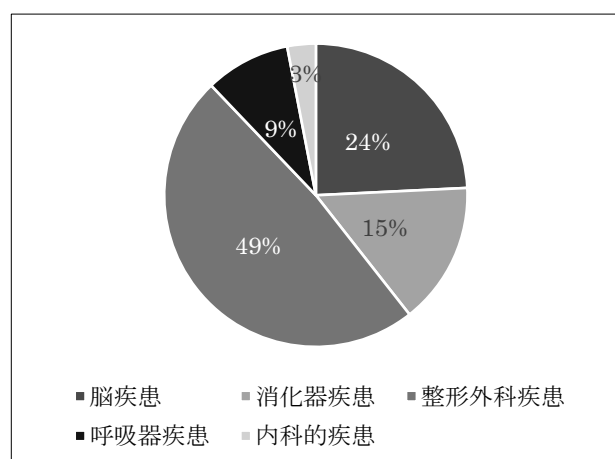


図 1. 睡眠薬服用下の転倒事例の患者背景(疾患別)

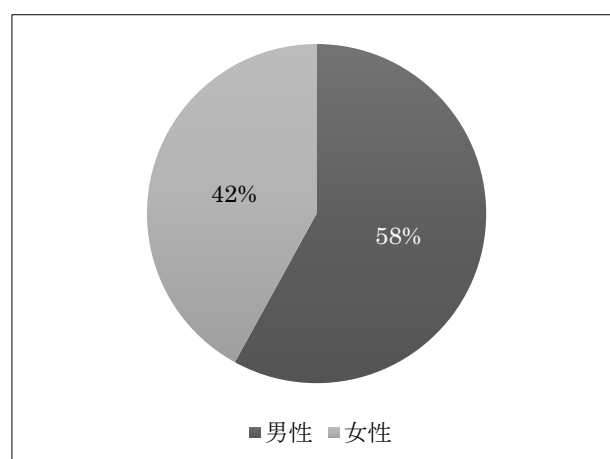


図 2. 睡眠薬服用下の転倒事例の患者背景(性別)

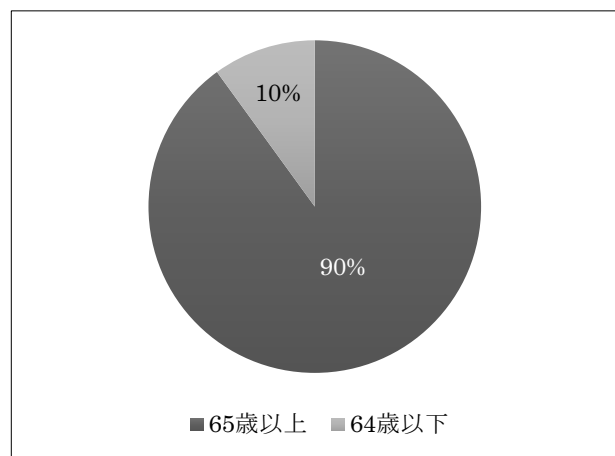


図 3. 睡眠薬服用下の転倒事例の患者背景(年齢)

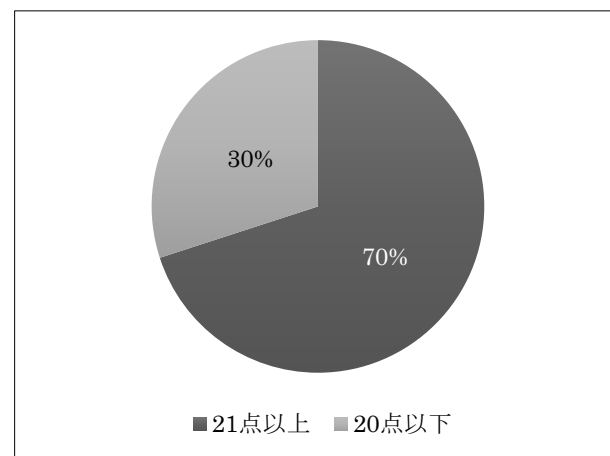


図 4. 睡眠薬服用下の転倒事例の患者背景(長谷川式スケール)

た(図 1)。性別では、男性 58%、女性 42%であった(図 2)。年齢では 65 歳以上が 90%であった(図 3)。長谷川式スケールでは 20 点以下 30%、21 点以上 70%であった(図 4)。眠剤の内訳では、BZD 薬群 6%、Z 薬群 55%、その他 21%、睡眠薬の併用 18%であった。期間中の睡眠薬処方人数は 577 例あった。処方発行数からみた睡眠薬の内訳では、Z 薬群がゾピクロン 165 例、ゾルピデム 43 例、ルネスタ 43 例であった。BZD 薬群では、トリアゾラムが 3 例、プロチゾラム 74 例、フルニトラゼパム 13 例、ニトラゼパム 5 例、エスタゾラム 7 例、睡眠薬の併用 126 例であった(表 1)。期間中の睡眠薬処方人数は 577 例のうち、BZD 薬群では 102 例の処方例中 2 件(2%)で転倒が発生し、Z 薬群では 251 例の処方例中 18 件(7.2%)で転倒が発生したが、転倒発生率に有意差は認められなかった(表 2)(オッズ比=3.86, 95%信頼区間[0.88, 16.96], $p=0.055$)。Z 薬群、BZD 薬群を内服し、転倒した患者背景では、Z 薬群が脳血管疾患の患者が多かった(表 3)。

表 1. 処方発行数からみた睡眠薬の内訳(577 人)

Z 薬群	ゾピクロン	165 例
	ゾルピデム	43 例
	ルネスタ	43 例
BZD 薬群	トリアゾラム	3 例
	プロチゾラム	74 例
	フルニトラゼパム	13 例
	ニトラゼパム	5 例
	エスタゾラム	7 例
その他	ベルソムラ	47 例
	ロゼレム	51 例
併用		126 例

表 2. 処方箋発行数からみた服用薬と転倒発生率の比較

	睡眠薬処方人数	転倒	発生率	P 値
BZD 薬群	102 例	2 件	2%	
Z 薬群	251 例	18 件	7%	0.055
X ² 検定				

表 3. Z 薬群(18/251 件), BZD 薬群(2/102 件)を内服し, 転倒した患者背景

	Z 薬群 (18 件)	BZD 薬群 (2 件)
性別(男/女)	(11/7)件	(1/1)件
年齢 65 歳以上	16 件	2 件
長谷川スケール 20 点以下	3 件	1 件
脳血管疾患	6 件	0 件
整形疾患	11 件	2 件
麻痺の有無	4 件	0 件

考 察

本研究では, BZD 薬服薬群に比べて Z 薬服薬群での転倒転落率の低下は認められなかった. 薬理理論として, Z 薬群は BZD 薬群と比較して筋弛緩作用が少なく転倒への影響も少ないと考えられているが, 本研究ではむしろ(ゾピクロン, ゾルピデム, ルネスタといった)Z 薬群において, 統計学的に有意ではないものの転倒発生率の増大傾向が観察された. Z 薬群は, 転倒する危険性が高く, 留意する必要があると考える. BZD 薬群と Z 薬群の違いは, BZD 薬群はベンゾジアゼピン骨格を持つが, Z 薬群はベンゾジアゼピン系骨格を持たないものとして区別されている. Z 薬群は, 薬理作用的に $\omega 2$ 受容体作用(筋弛緩作用)を欠くことにより安全性が高まると期待され, 臨床研究においてもゾルピデム, エスゾピクロンの Z 薬での低い転倒率が報告されている^{3, 4)}. この要因として石郷

は, 筋弛緩作用を有しないことに加えて, 作用時間が短いことを指摘している³⁾. また, 八木らも Z 薬群の転倒発生率が BZD 薬群と比較して有位に低かったことから, Z 薬の使用を推奨している⁴⁾. 一方, Richardson らは認知症と診断された患者における Z 薬の使用と有害事象との関連を検討し, Z 薬群, BZD 薬群, 睡眠障害をもつ鎮静薬非使用群の比較検討を行ったところ, Z 薬の高用量処方患者では, 睡眠障害がある鎮痛薬非使用者に対して転倒, 骨折, 脳卒中の発生リスクが悪化することを報告しており⁵⁾, 過去の海外で報告されたことが日本の施設で再認識された. 今回の研究では, 患者群を認知症と診断された患者に限定せず, 全対象としている点で新規性があると考える. また, [高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015]には, Z 薬と BZD 薬に優劣をつけて記載されておらず, 同様のリスクが喚起されている⁶⁾. さらに, Kolla らは成人非集中治療室入院患者を対象とし, Z 薬に分類されるゾルピデムの転倒リスクを, 他の因子(年齢, 性別, 不眠, せん妄状態, チャールソン併存疾患指数, ヘンドリッチ転倒リスクスコア, 在院日数, 視覚障害, 認知状態)と比較した検討をおこない, ゾルピデム服用が最も強いリスク因子と報告しており⁷⁾, ゾルピデムに限定して研究している為, 今回の研究では, (ゾピクロン, ゾルピデム, ルネスタといった)Z 薬群を対象としている点が新規性と考える.

今回の結果からも, 転倒転落発生における Z 薬群の BZD 薬群に対する優位性は認められず, Z 薬群においても他の睡眠薬と同様の, あるいはより高度の転倒・転落リスクに留意する必要があるものと考ええる.

又, 今回の研究から, 睡眠薬服用下の転倒事例で 65 歳以上の高齢者は 90%占めており, 高齢者における睡眠薬も安易な使用方法には議論がある. 星野らは, Z 薬にかぎらず高齢者に対する睡眠薬の使用は認知症の発症や, 転倒による骨折や外傷のリスクを増加させる可能性があることが指摘されておりさらに, 短期的な使用では睡眠の質改善効果は期待できるものの効果は小さく, 長期的な使用では有益性に十分なエビデンスがないことが示されたと記載しており⁸⁾, 高齢者に対して睡眠薬を使用する場合は, 患者の背景を考慮しアセスメントし使用の検討をしていく必要があると考える. 又, 転倒リスクの高い症例では, 日中に病棟内の散歩を行うなど定期的な運動を勧めることで生活リズムを整える⁹⁾, ベッド周囲の環境整備, トイレ時にナースコール押すように指導といっ

た、日頃からの転倒予防が極めて重要であると記載している。また、檜山らは入院患者の転倒直前の行動を質的記述的に分析し、不安定な活動状態での習慣的行動、活動能力の知覚錯誤、適切な物品使用に必要な知識や配慮が不足した状態での行動、集中力の欠く状況での行動が高い転倒リスクになると報告し環境整備の重要性を示唆している¹⁰⁾。睡眠薬を使用する前に、患者の状態を把握し、環境を整えながら、睡眠衛生の指導をしていくことが大切であると考えられる。一方で、周術期における睡眠薬の使用には特別な配慮も必要と考えられ、減量休薬には危険が伴うことを留意するべきである。OmichiらはBZD薬の急な中止により、ベンゾジアゼピン離脱症候群や不眠を誘発し、高頻度で術後せん妄を発症することを報告している¹¹⁾。それゆえ、術前の漸減中止が困難な場合には術後せん妄の発症の観点から急な中止は行わないことが望ましいと記載している¹¹⁾。また、疼痛による不眠が考えられる場合は適切な除痛が必要であると考えられる。

本研究の限界として、処方箋発行数を用いた後ろ向き検討であり、処方理由や投薬期間が明らかではないこと、併用薬や患者背景情報が限定的であること、調査期間が短期なため組み入れた転倒事例数が少ないことが挙げられる。今後、より長期かつ大規模な調査が求められる。

結 語

転倒転落発生におけるZ薬群のBZD薬群に対する優位性は認められなかった。むしろ、Z薬群において統計学的有意性のない転倒発生率増大が観察された。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、多大なご指導、ご支援をいただいたスタッフの皆様に深く感謝いたします。

COI 申告

著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体などはありません。

参考文献

- 1) 黒山 政一.この患者・この症例にいちばん適切な薬剤が選べる 同効薬比較ガイド 1. 第2版.東京:じほう;2017.2-15
- 2) 島田和幸, 川合眞一, 伊豆津宏二, 今井靖.今日の治療薬.(2022年版).東京:株式会社南江堂;2022.891-900
- 3) 石郷友之 札幌医科大学付属病院薬剤部 薬剤の転倒・転落への影響～睡眠薬を中心に～日本転倒予防学会誌 2018; Vol5 No.1: 27-31
- 4) 八木遥, 山本義貴, 臼窪一平ほか 睡眠薬の分類における転倒率調査 日農医師 68巻4号 490～495頁 2019.11
- 5) Kathryn Richardson Yoon K Loke Chris Fox etc. Adverse effects of Z-drugs for sleep disturbance in people living with dementia: a population-based cohort study BMC Medicine 2020: Nov: 18(1): 351
- 6) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 株式会社メジカルビュー社 日本老年学会 2015年12月20日 第1版第1刷発行 2016年10月20日第5刷発行.初頁44-終頁46
- 7) Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP etc. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. J Hosp Med. 2013 Jan;8(1):1-6.
- 8) 星野智祥 高齢者の睡眠薬による健康影響に関するレビュー—その適正な使用のためのエビデンス—日本プライマリ・ケア連合学会誌 2015.vol38.no 3, p.228-242.
- 9) 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ編 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン—出口を見据えた不眠医療マニュアル—2013年6月25日初版 2013年10月22日改定
- 10) 檜山明子 中村恵子 入院患者の転倒リスクが高い行動の分析 日本看護研究学会雑誌 2017年40巻

4号 p.4-657-665

- 11) Chie Omichi Nobutaka Ayani Nozomu Oya
etc. Association between discontinuation of
benzodiazepine receptor agonists and post-
operative delirium among inpatients with liaison
intervention: A retrospective cohort study
Comprehensive Psychiatry 2021. Jan : 104 : 152216.