ラメルテオン・スボレキサントを含めた睡眠薬の服用と転倒への影響：症例対照研究

石郷友之,^{*,a} 高田 遼,^a 近藤 蒔,^a 伊部裕太,^a 中野敬太,^a
立石莉穂,^a 藤居 賢,^a 片野俊敏,^b 北川 学,^a 木明智子,^a
中田浩雅,^a 橋本暁佳,^{c,d} 宮本 篤^a

Association Suvorexant and Ramelteon Use with the Risk of Falling: A Retrospective Case-control Study

Tomoyuki Ishigo,^{*,a} Ryo Takada,^a Fuki Kondo,^a Yuta Ibe,^a Keita Nakano,^a
Riho Tateishi,^a Satoshi Fujii,^a Satoshi Katano,^b Manabu Kitagawa,^a Tomoko Kimyo,^a
Hiromasa Nakata,^a Akiyoshi Hashimoto,^{c,d} and Atsushi Miyamoto^a

^aDivision of Hospital Pharmacy, Sapporo Medical University Hospital; Minami 1 jo Nishi 16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan; ^bDivision of Rehabilitation, Sapporo Medical University Hospital; Minami 1 jo Nishi 16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan; ^cDepartment of Cardiovascular, Renal and Metabolic Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine; Minami 1 jo Nishi 16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan; and ^dDivision of Health Care Administration and Management, Sapporo Medical University School of Medicine; Minami 1 jo Nishi 16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan.

(Received February 24, 2020; Accepted April 26, 2020)

Sedative hypnotics are among the classes of drugs reported to influence falls. However, the effects of the sedative hypnotic drugs, suvorexant and ramelteon, on falls are not well known. Therefore, we conducted this retrospective case-control study to examine the association of the use of these two sedative hypnotics with the risk of falls. Conducted at the Sapporo Medical University Hospital in Japan, our study included 360 patients with fall incidents and 819 randomly selected control patients. Patients in the fall group were significantly older with a lower body mass index, and had a history of falls, disabilities in activities of daily living, cognitive impairment, and delirium. Monovariate analysis revealed that patients in the fall group frequently used ramelteon [odds ratio (OR) 2.38, 95% confidence interval (CI): 1.49–3.81, $p < 0.001$], but rarely used suvorexant (OR 0.66, 95% CI: 0.29–1.39, $p = 0.317$), compared with control patients. Furthermore, multivariate analysis revealed that ramelteon use did not increase the risk of falls (adjusted OR 1.43, 95% CI: 0.82–2.48, $p = 0.207$), whereas suvorexant use significantly decreased the risk of falls (adjusted OR 0.32, 95% CI: 0.13–0.76, $p = 0.009$). Although ramelteon tends to be used in patients at a high risk of falls, it may not increase the risk of falls. In contrast, the use of suvorexant may reduce the risk of falls.

Key words—fall; sedative hypnotics; suvorexant; ramelteon

緒 言

転倒はときに骨折や機能障害を引き起こし、QOLの低下や寝たきり、要介護状態の原因となるため、医療安全管理上で最も重要な問題の1つである。¹⁾ また、転倒に関連する因子には、加齢、女性、body mass index (BMI) 低値、転倒歴、activities of daily living (ADL) の低下、認知機能障害、脳梗塞の既往、せん妄、うつ、糖尿病、薬剤の影響などの

内因性の因子²⁻⁴⁾や履物や照明などの外因性の因子があり、²⁾ それらが複雑に関連し転倒が発生する。薬剤では、睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬などの向精神薬、降圧薬、利尿薬、 β 遮断薬、non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)、麻薬、抗パーキンソン病薬などが転倒に影響し、²⁻⁶⁾ 服用している薬剤の分類にかかわらず服用薬剤数の増加、つまりポリファーマシー自体も転倒のリスクとなることが報告されている。^{2,7-9)} ポリファーマシーについては明確な薬剤数の定義はないものの、転倒において4剤又は5剤以上が1つの目安となる。^{7,8)}

わが国における不眠症の有病率は一般成人の

^a札幌医科大学附属病院薬剤部、^b札幌医科大学附属病院リハビリテーション部、^c札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座、^d札幌医科大学病院管理学
*e-mail: ishigo@sapmed.ac.jp

Fig. 1. Flow Chart of Sampling Procedure

21%と報告されており,¹⁰⁾ 加齢によりさらに増加する。¹¹⁾ また、不眠症に対しては睡眠薬が使用される場合があり、現在使用されている主な睡眠薬はベンゾジアゼピン系睡眠薬 (benzodiazepine; BZD)、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (Z-drug)、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体遮断薬の大きく4種に分類される。BZDについては、眠気や眩暈、バランス障害¹²⁾を引き起こし、転倒^{13,14)}や転倒による骨折¹⁵⁾を増加させることが報告されている。そのため、「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」でもBZDの使用は推奨されていない。また、作用時間による影響については、長時間型のBZDで転倒を増加させるとの報告¹⁶⁾がある一方で、短時間型でより転倒¹⁷⁾や転倒による骨折¹⁸⁾が増加したとの報告がある。また、作用時間に関係なく転倒リスクを増加させるとの報告^{19,20)}もあり、転倒リスクの観点からはどのBZDも選択し難い。

Z-drugは、BZDと比較し筋弛緩作用が少なく²¹⁾転倒への影響も少ないことが報告されているが、²²⁾BZDと同様に転倒²³⁾や転倒による骨折²⁴⁾の増加が報告されており、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」では、Z-drugにおいても漫然と使用せず、少量の使用に留めるなど投与量や投与期間を

慎重に判断する必要があるとされている。

ラメルテオン、スボレキサントは、それぞれメラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体遮断薬といった新規作用機序の睡眠薬であり、不眠の改善効果^{25,26)}に加え、せん妄リスクの軽減^{25,27)}やバランス障害への影響が少ない^{28,29)}ことが報告されている。しかし、ラメルテオンやスボレキサントの転倒への影響を調査した報告はない。そこで、札幌医科大学附属病院（以下、当院）における転倒インシデントの現状と睡眠薬の使用状況を把握するとともに、ラメルテオンやスボレキサントを含めた睡眠薬の服用と転倒への影響を明らかにすることを目的として調査した。

方 法

1. 調査期間及び調査対象 調査期間は2017年4月1日から2018年3月31日までとし、当院入院中に転倒のインシデント報告があった360例を転倒群とした。なお、20歳未満の症例、カルテ調査が不可能であった症例は除外した。また、同期間に当院に入院となった15,214例からランダムに1,500例を抽出し、入院症例においては1週間以内の転倒が多いため、³⁰⁾さらに1週間以内の短期入院の症例を除外した819例を非転倒群とした (Fig. 1)。

転倒には種々の定義があるが、「自分の意志ではなく、地面・床又はより低い面へ体が設置すること」(Frailty and Injuries, Cooperated Studies Intervention Technics; FICSIT) の定義³¹⁾を基に当院のインシデント報告から転倒インシデントの調査を行った。

2. 調査項目 調査項目は、年齢、性別、BMI、合併症、服用薬剤〔睡眠薬、angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker (ACEi/ARB)、Ca チャネル拮抗薬、 β 遮断薬、利尿薬、糖尿病治療薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、NSAIDs、麻薬〕、転倒の既往、ADL の低下、せん妄、脳梗塞の既往の有無とした。さらに、入院時の看護師による転倒リスク評価を調査した。転倒症例においては、転倒時間についても調査し、消灯時間と起床時間から日中 (6–21 時) と夜間 (21–6 時) の転倒に分類した。

3. 統計学的解析 年齢や BMI などの連続変数の検定には Student's *t*-test を用い、性別や合併症、服用薬剤、身体的・精神的特徴、看護師による転倒リスク評価などの名義尺度の検定には Fisher's exact test を用い転倒群と非転倒群の患者背景を比較した。睡眠薬の転倒への影響については、転倒の有無を目的変数、各睡眠薬の服用を説明変数として単変量解析を行い粗オッズ比を算出した。さらに、各睡眠薬に加え年齢、性別、BMI、転倒への影響が報告されている合併症や併用薬、身体的・精神的因子を説明変数に組み込んだ多変量ロジスティック回帰分析により、各睡眠薬の調整オッズ比を求めた。転倒リスクについては、睡眠薬非服用例、スポレキサント単独使用例、ラメルテオン単独使用例、Z-drug 単独使用例、BZD 単独使用例、睡眠薬併用例の 6 群に分類し、同様の手法を用いて睡眠薬非服用群に対する各群の粗オッズ比・調整オッズ比を算出した。なお、睡眠薬併用例の定義は、睡眠薬の種類にかかわらず 2 剤以上併用していた症例とした。夜間 (21–6 時) の転倒のみにおいても同様の検討を行った。統計解析には EZR ver 1.41, Stat Mate ver 4.01, Excel 2013 を用い *p* 値 0.05 未満を有意とした。

4. 倫理的事項 本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、札幌医

科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 312–99)。

結 果

1. 患者背景 転倒群、非転倒群の患者背景を Table 1 に示す。転倒群は、平均年齢 67.2 ± 15.3 歳、男性 160 例 (44.4%)、女性 200 例 (55.6%)、BMI $22.5 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ であり、非転倒群と比較して有意に年齢が高く BMI が低値であった。また、転倒群では、糖尿病、心不全、うつ病の合併率が高く、高血圧、虚血性心疾患、統合失調症、パーキンソン病の合併率には差を認めなかった。

転倒への影響が報告されている併用薬については、転倒群で糖尿病薬、麻薬の使用が多く、NSAIDs の使用が少なかった。ACEi/ARB、Ca チャネル拮抗薬、 β 遮断薬、利尿薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬については両群の使用率に差を認めなかった。転倒に影響する身体的・精神的因子については、転倒群で転倒の既往、ADL の低下、認知機能の低下、せん妄の割合が多く、脳梗塞の既往については差を認めなかった。また、入院時の看護師による転倒リスク評価では、転倒群で有意に転倒リスクが高い症例が多かった (Table 1)。

睡眠薬の使用率は、転倒群 35.0% (126/360)、非転倒群 30.5% (250/819) と転倒群で高い結果であったが統計学的に有意な差は認められなかった ($p = 0.136$)。薬剤別では転倒群ではラメルテオンの使用が 42 例と最も多く、ついでゾルピデムが 32 例と多かった。一方、非転倒群ではゾルピデムの使用が 83 例と最も多く、ついでプロチゾラムの使用が 59 例と多かった (Table 2)。

2. 転倒発生時刻と睡眠薬服用の有無 夜間 (21–6 時) の転倒は全体の転倒の 31.9% (115/360) を占めており、日中 (6–21 時) の時間帯での転倒は 68.1% (245/360) であった。また、夜間 (21–6 時) の転倒では 40.9% (47/115) の症例で睡眠薬を服用しており、日中 (6–21 時) の転倒では 32.2% (79/245) の症例で睡眠薬を服用していた [odds ratio (OR) 1.45, 95% confidence interval (95% CI): 0.89–2.35, $p = 0.124$; Table 3]。

3. 各睡眠薬服用の有無と転倒リスク 各睡眠薬の服用率は、スポレキサントでは転倒群、非転倒

Table 1. Patient Characteristics

	Fall group (<i>n</i> = 360)	Non-fall group (<i>n</i> = 819)	<i>p</i> value
Age (years)	67.2 ± 15.3	63.6 ± 14.8	< 0.001 ^a
> 65 years	235 (65.3)	462 (56.4)	0.005 ^b
Sex female	200 (55.6)	453 (55.3)	0.949 ^b
BMI (kg/m ²)	22.5 ± 4.2	23.3 ± 4.5	0.002 ^a
Comorbidities			
Hypertension	157 (43.6)	356 (43.5)	1.000 ^b
Diabetes	87 (24.2)	138 (16.8)	0.004 ^b
Ischemia heart disease	42 (11.7)	71 (8.7)	0.108 ^b
Heart failure	40 (11.1)	61 (7.4)	0.042 ^b
Depression	25 (6.9)	32 (3.9)	0.038 ^b
Schizophrenia	11 (3.1)	10 (1.2)	0.052 ^b
Parkinson's disease	7 (1.9)	9 (1.1)	0.277 ^b
Medication			
Sedative hypnotics	126 (35.0)	250 (30.5)	0.136 ^b
ACEi/ARB	83 (23.1)	218 (26.6)	0.218 ^b
Ca channel antagonist	112 (31.1)	288 (35.2)	0.182 ^b
β-blocker	53 (14.7)	106 (12.9)	0.406 ^b
Diuretics	55 (15.3)	110 (13.4)	0.413 ^b
Antidiabetic drugs	68 (18.9)	115 (14.0)	0.036 ^b
Anxiolytics	36 (10.0)	76 (9.3)	0.746 ^b
Antidepressants	36 (10.0)	62 (7.6)	0.170 ^b
Antipsychotics	34 (9.4)	51 (6.2)	0.051 ^b
Antiparkinson drugs	11 (3.1)	11 (1.3)	0.060 ^b
NSAIDs	69 (19.2)	314 (38.3)	< 0.001 ^b
Opioids	27 (7.5)	24 (2.9)	0.001 ^b
Specific characteristics			
Previous falls	111 (30.8)	80 (9.8)	< 0.001 ^b
ADL disabilities	149 (41.4)	253 (30.9)	0.001 ^b
Cognitive impairment	115 (31.9)	75 (9.2)	< 0.001 ^b
Delirium	41 (11.4)	27 (3.3)	< 0.001 ^b
History of cerebral infarction	27 (7.5)	41 (5.0)	0.103 ^b
Fall risk assessment by nurses			
No	80 (22.2)	431 (52.6)	< 0.001 ^b
Low	144 (40.0)	286 (34.9)	
Moderate	95 (26.4)	78 (9.5)	
High	41 (11.4)	24 (2.9)	

Mean ± S.D. or *n* (%). ACEi/ARB: angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker, Ca: calcium, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, ADL: activities of daily living. ^a Student's *t*-test, ^b Fisher's exact test.

群それぞれ 2.8%, 4.2% ($p = 0.317$), ラメルテオン 11.7%, 5.3% ($p < 0.001$), Z-drug 11.1%, 11.8% ($p = 0.921$), BZD 16.4%, 14.7% ($p = 0.601$) とラメルテオンのみ転倒群で有意に服用率が高く, 他の睡眠薬では差を認めなかった. 一方, 他の併用薬や身体的・精神的因子を調整した多変量解析での転倒リスクの比較では, スポレキサント [adjusted odds ratio (AOR) 0.32, 95% CI: 0.13–0.76, $p = 0.009$] で有意に転倒リスクが低く, ラメルテオン (AOR

1.43, 95% CI: 0.82–2.48, $p = 0.207$), Z-drug (AOR 1.27, 95% CI: 0.82–1.98, $p = 0.279$), BZD (AOR 1.19, 95% CI: 0.81–1.76, $p = 0.379$) では差を認めなかった (Table 4).

4. 睡眠薬非服用群に対する各睡眠薬単独使用と多剤併用による転倒リスクの比較 睡眠薬非服用群に対する各睡眠薬の転倒リスクを Table 5 に示す. 単変量解析では, ラメルテオン単独使用群 (OR 2.68, 95% CI: 1.59–4.54, $p < 0.001$) で有意に

Table 2. Characteristics of Sedative Hypnotics in Fall Patients and Controls

Name of drug	Fall group <i>n</i> (%)	Non-fall group <i>n</i> (%)	<i>p</i> value ^a
Suvorexant	10 (2.8)	34 (4.2)	0.317
Ramelteon	42 (11.7)	43 (5.3)	<0.001
Z-drugs			
Zolpidem	32 (8.9)	83 (10.1)	0.594
Eszopiclone	8 (2.2)	12 (1.5)	0.339
Zopiclone	0 (0)	5 (0.6)	0.186
BZDs			
Triazolam	5 (1.4)	17 (2.1)	0.492
Brotizolam	28 (7.8)	59 (7.2)	0.718
Rilmazafone	3 (0.8)	3 (0.4)	0.377
Lormetazepam	1 (0.3)	4 (0.5)	1.000
Flunitrazepam	14 (3.9)	26 (3.2)	0.600
Estazolam	9 (2.5)	8 (1.0)	0.060
Nitrazepam	4 (1.1)	13 (1.6)	0.608
Quazepam	1 (0.3)	4 (0.5)	1.000

Z-drugs: non-benzodiazepine hypnotics, BZDs: benzodiazepines.

^a Fisher's exact test.

転倒リスクが高く、スボレキサント単独使用 (OR 0.42, 95% CI: 0.15–1.24, $p=0.116$), Z-drug 単独使用 (OR 0.81, 95% CI: 0.50–1.31, $p=0.389$), BZD 単独使用 (OR 1.22, 95% CI: 0.80–1.85, $p=0.360$), 睡眠薬併用使用 (OR 1.40, 95% CI: 0.85–2.30, $p=0.188$) では差を認めなかった。一方、年齢、性別、BMI に加え、転倒に影響するとされる併用薬や身体的・精神的な因子を含めた多変量での解析結果では、スボレキサント単独使用 (AOR 0.23, 95% CI: 0.07–0.79, $p=0.019$) で有意に転倒リスクが低く、ラメルテオン単独使用 (AOR 1.27, 95% CI: 0.67–2.43, $p=0.465$), Z-drug 単独使用 (AOR 1.09, 95% CI: 0.65–1.82, $p=0.755$), BZD 単独使用 (AOR 1.32, 95% CI: 0.82–2.12, $p=0.249$), 併用使用 (AOR 1.14, 95% CI: 0.62–2.10, $p=0.663$) では差を認めなかった (Table 5)。

さらに、夜間の転倒 (21–6 時) のみの多変量解析では、Z-drug 単独使用 (AOR 2.64, 95% CI: 1.29–

5.40, $p=0.008$), BZD 単独使用 (AOR 2.31, 95% CI: 1.16–4.60, $p=0.018$), 睡眠薬併用使用 (AOR 2.55, 95% CI: 1.12–5.81, $p=0.025$) では、睡眠薬非服用群に比較し有意に転倒リスクが高値であったが、スボレキサント単独使用 (AOR 0.46, 95% CI: 0.50–4.27, $p=0.496$), ラメルテオン単独使用 (AOR 1.80, 95% CI: 0.57–5.69, $p=0.391$) では差を認めなかった (Table 6)。

考 察

わが国では 2010 年よりメラトニン受容体作動薬のラメルテオン、2014 年よりオレキシン受容体遮断薬のスボレキサントが使用可能となっており、本研究は新規作用機序の睡眠薬 2 剤を含めた睡眠薬の服用と転倒の関連を明らかにすることを目的として調査した。

これまでの報告では睡眠薬のみならず多くの因子が転倒に影響することが報告されており、本研究における患者背景の比較でも、転倒群で糖尿病の合併及び麻薬の服用が多い結果であった。これまで、糖尿病自体が転倒のリスク因子となることが報告されているが、²⁾ 加えて糖尿病患者はより多くの合併症を有するため服用薬剤数が多くなることが報告されており、³²⁾ 服用薬剤数の増加に伴い転倒リスクも増加する。^{2,7-9)} 本研究においても糖尿病を合併している症例では、他の合併症を多く有することでポリファーマシーとなり、糖尿病自体の転倒リスクに加え、より転倒リスクが高い状態であったことが推察される。麻薬の使用も転倒のリスク因子となることが報告されているが、⁹⁾ 麻薬使用患者は麻薬を使用していない患者と比較し睡眠薬や抗うつ薬、抗精神病薬などの中枢神経系に作用する薬剤の併用率が有意に高く、³³⁾ 中枢神経系薬を含むポリファーマシーがより転倒リスクを増加させることが報告されている。^{34,35)} そのため、本研究でも麻薬使用患者は麻薬の使用自体の影響に加え、中枢神経系薬の併用やポ

Table 3. Administration of Sedative Hypnotics and Frequency of Falls during Daytime and Night-time

	Hypnotics users <i>n</i> = 126 (%)	Non-users <i>n</i> = 234 (%)	OR	95% CI	<i>p</i> value
Falls during night-time	47 (37.3)	68 (29.1)	1.45	0.89–2.35	0.124 ^a
Falls during daytime	79 (62.7)	166 (70.9)			

OR: odds ratio, 95% CI: 95% confidence interval. ^a Fisher's exact test.

Table 4. Unadjusted and Adjusted Odds Ratios of Sedative Hypnotics for Falls According to Different Types of Exposure

		Case <i>n</i> = 360 (%)	Control <i>n</i> = 819 (%)	OR	Unadjusted 95% CI	<i>p</i> value	OR	Adjusted 95% CI	<i>p</i> value
Suvorexant	Yes	10 (2.8)	34 (4.2)	0.66	0.29–1.39	0.317	0.32	0.13–0.76	0.009
	No	350 (97.2)	785 (95.8)	1	—		1	—	
Ramelteon	Yes	42 (11.7)	43 (5.3)	2.38	1.49–3.81	<0.001	1.43	0.82–2.48	0.207
	No	318 (88.3)	776 (94.7)	1	—		1	—	
Z-drug	Yes	40 (11.1)	97 (11.8)	0.93	0.61–1.39	0.921	1.27	0.82–1.98	0.279
	No	320 (88.9)	722 (88.2)	1	—		1	—	
BZD	Yes	59 (16.4)	120 (14.7)	1.14	0.80–1.62	0.601	1.19	0.81–1.76	0.379
	No	301 (83.6)	699 (85.3)	1	—		1	—	

OR: odds ratio, 95% CI: 95% confidence interval. Adjusted for age, sex, BMI, depression, diabetes, ACEi/ARB, Ca channel antagonist, β -blocker, diuretics, antidiabetic drugs, anxiolytics, antidepressants, antipsychotics, antiparkinson drugs, NSAIDs, opioids, previous falls, ADL disabilities, cognitive impairment, delirium, history of cerebral infarction, fall risk assessment by nurses.

Table 5. Unadjusted and Adjusted Odds Ratio for the Use of Only Suvorexant or Ramelteon or in a Combination of Sedative Hypnotics for Falls

	Case <i>n</i> = 360	Control <i>n</i> = 819	OR	Unadjusted 95% CI	<i>p</i> value	OR	Adjusted 95% CI	<i>p</i> value
Only suvorexant	4 (1.1)	23 (2.8)	0.42	0.15–1.24	0.116	0.23	0.07–0.79	0.019
Only ramelteon	32 (8.9)	29 (3.5)	2.68	1.59–4.54	<0.001	1.27	0.67–2.43	0.465
Only one kind of Z-drug	25 (6.9)	75 (9.2)	0.81	0.50–1.31	0.389	1.09	0.65–1.82	0.755
Only one kind of BZD	38 (10.6)	76 (9.3)	1.22	0.80–1.85	0.360	1.32	0.82–2.12	0.249
Two or more kinds of hypnotics	27 (7.5)	47 (5.7)	1.40	0.85–2.30	0.188	1.14	0.62–2.10	0.663
Non-users	234 (65.0)	569 (69.5)	1	—		1	—	

OR: odds ratio, 95% CI: 95% confidence interval. Adjusted for age, sex, BMI, depression, diabetes, ACEi/ARB, Ca channel antagonist, β -blocker, diuretics, antidiabetic drugs, anxiolytics, antidepressants, antipsychotics, antiparkinson drugs, NSAIDs, opioids, previous falls, ADL disabilities, cognitive impairment, delirium, history of cerebral infarction, fall risk assessment by nurses.

Table 6. Unadjusted and Adjusted Odds Ratio of Only Suvorexant or Ramelteon or in a Combination of Sedative Hypnotics for Falls (Night-time Falls)

	Case <i>n</i> = 115	Control <i>n</i> = 819	OR	Unadjusted 95% CI	<i>p</i> value	OR	Adjusted 95% CI	<i>p</i> value
Only suvorexant	1 (0.9)	23 (2.8)	0.36	0.05–2.74	0.326	0.46	0.05–4.27	0.496
Only ramelteon	6 (5.2)	29 (3.5)	1.45	0.77–2.75	0.255	1.80	0.57–5.69	0.391
Only one kind of Z-drug	13 (11.3)	75 (9.2)	1.65	0.90–3.03	0.106	2.64	1.29–5.40	0.008
Only one kind of BZD	15 (13.0)	76 (9.3)	2.14	1.08–4.23	0.029	2.31	1.16–4.60	0.018
Two or more kinds of hypnotics	12 (10.4)	47 (5.7)	1.73	0.69–4.32	0.239	2.55	1.12–5.81	0.025
Non-users	68 (59.1)	569 (69.5)	1	—		1	—	

OR: odds ratio, 95% CI: 95% confidence interval. Adjusted for age, sex, BMI, depression, diabetes, ACEi/ARB, Ca channel antagonist, β -blocker, diuretics, antidiabetic drugs, anxiolytics, antidepressants, antipsychotics, antiparkinson drugs, NSAIDs, opioids, previous falls, ADL disabilities, cognitive impairment, delirium, history of cerebral infarction, fall risk assessment by nurses.

リファーマシーが転倒に一部関連した可能性が考えられる。

睡眠薬については、ラメルテオンで睡眠の質の改善に加え、せん妄リスクの軽減効果やバランス障害への影響が少ないことが示されている。^{25,28)} 本研究でのラメルテオンの使用率は、非転倒群では 5.3%

であったのに対し転倒群では 11.7% と有意に高値であった。一方、他の併用薬や ADL の低下、転倒の既往、認知機能の低下、せん妄の有無などの身体的・精神的な転倒因子の調整を行うことで睡眠薬非服用群と比較して転倒リスクを増加させない結果となった (Table 4)。さらに、ラメルテオン単独使用

の多変量解析においても睡眠薬非服用群と比較して転倒リスクを増加させない結果であった (Table 5). これらの結果から、転倒リスクの高い症例に対しラメルテオンが選択され、転倒症例数自体は多くなっているが、多変量解析では転倒リスクを増加させないことからラメルテオン自体は転倒を増加させる因子ではないことが示唆された。

スボレキサントの服用と転倒の関連性については、単独・併用にかかわらず単変量解析において睡眠薬非服用群と比較して転倒リスクを増加させない結果であり、他の転倒因子調整後には睡眠薬非服用群に比較しても有意に転倒リスクが低い結果であった (Tables 4 and 5). これはバランス障害への影響が少ない²⁹⁾ ことに加え、せん妄の予防効果²⁷⁾ によって転倒を増加させなかったことが一因として考えられる。さらに、不眠症自体が転倒のリスク因子であり、適切な睡眠薬の使用による不眠症の解消が転倒・転落の軽減に寄与することが報告されていることから、³⁶⁾ スボレキサントによる不眠自体の改善²⁶⁾ が転倒リスクの軽減に寄与したと推察される。

BZD や Z-drug は、GABA_A 受容体に作用し催眠作用や抗不安作用、筋弛緩作用を示す。³⁷⁾ また、受容体のサブタイプへの選択性の違いから Z-drug は BZD に比較し筋弛緩作用が弱いと言われており、²¹⁾ 臨床においては、Z-drug であるエスゾピクロンで股関節骨折を増加させないとの報告がある。³⁸⁾ 一方、BZD と同様に Z-drug の使用が転倒や骨折のリスクを増加させるとの報告も散見される。¹⁷⁾ 大谷らは睡眠薬服用群で頭部の CT 検査などを必要とするリスクが高くなり、因子として BZD のエチゾラム、フルニトラゼパムの服用を挙げている。³⁹⁾ 小園らは、Z-drug のゾルピデムが転倒のリスク因子であると報告している。⁴⁰⁾ 本研究では、Z-drug、BZD ともに全転倒は増加させない結果であったが、BZD 単独使用の AOR は 1.32 であり、これまでのメタ解析では、睡眠薬の転倒 OR は 1.31 と本結果と同程度の報告もあることから、⁵⁾ 有意差を認めなかった理由には症例数が少数であることによる検出力不足の可能性も考えられる。

夜間の転倒のみの検討では、BZD 単独使用に加え、Z-drug 単独使用、睡眠薬併用例では転倒リスクが増加する結果であった。これまで、BZD のみならず Z-drug においても血中濃度に依存し有意に

バランスが障害されることが示されており、⁴¹⁾ 血中濃度が高い夜間では睡眠薬の影響が大きいいため、BZD、Z-drug で転倒リスクが増加したと考えられる。そのため、Z-drug・BZD を服用している症例では、より夜間の転倒への注意喚起が必要であることが示唆された。

睡眠薬などの向精神薬を 2 剤以上併用している場合や薬剤の種類に関係なく 5 剤以上の薬剤を服用している症例についても有意な認知機能の低下やバランス障害、歩行への影響が報告されている。⁴²⁻⁴⁴⁾ 転倒への影響については、睡眠薬などを複数併用している場合や睡眠薬 1 剤のみの使用でもポリファーマシーを有する場合に、より転倒や転倒による傷病のリスクが高くなる。^{34,35,45,46)} 本研究でも睡眠薬を併用している症例で転倒リスクが高い結果であったことから、認知機能の低下やバランス障害への影響など精神的・身体的に転倒が発生し易い状況であったことが推察される。そのため、複数の睡眠薬を併用している場合にはより副作用モニタリングが重要であり、抗精神病薬などの向精神薬を併用している場合やポリファーマシーを有する症例も転倒に同様の注意が必要と考えられる。

本研究結果から、睡眠薬の種類で転倒リスクが異なることが示唆され、転倒リスク軽減の観点からはスボレキサントの使用が考慮される。また、睡眠薬などの向精神薬の中止による転倒リスク軽減効果も示されていることから、⁴⁷⁾ 漫然とした使用とならないよう適宜睡眠状況や副作用のモニタリングを行い、薬剤選択や継続の妥当性を評価する必要がある。転倒は睡眠薬のみならず併存疾患や併用薬、ポリファーマシーも関連するため、薬剤師が包括的な転倒アセスメントや薬剤調整に係わり、適正な薬物療法を進めていくことが転倒予防やリスク軽減の一助となると考えられる。

研究限界 本研究の限界としては、単施設での後ろ向き調査であり、患者背景や睡眠薬の使用に偏りがある可能性が挙げられる。また、睡眠薬以外の転倒に影響するとされる薬剤や身体的・精神的因子は可能な限り調整したが、手すりや履物などの外的要因については完全にはマッチングされておらず、交絡因子の影響が介在している可能性も考えられる。睡眠薬については、本結果の使用状況とこれまでの報告より転倒への影響を考察したが、実際の睡

眠の状況やふらつきなどの副作用の発現状況は調査できていないため、直接睡眠薬が転倒に影響したかは不明である。しかし、これまでに報告されている睡眠薬の影響と本研究結果が矛盾しないデータを示しており、スボレキサントやラメルテオンを含めた睡眠薬の転倒への影響を明らかにした初の研究報告である。

結 論

本研究より、ラメルテオンは転倒リスクの高い症例に使用される傾向があるが、転倒リスクを増加させない可能性が示された。また、スボレキサント使用による転倒リスク軽減の可能性が示唆された。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Kannus P., Sievänen H., Palvanen M., Järvinen T., Parkkari J., *Lancet*, **366**, 1885–1893 (2005).
- 2) Tinetti M. E., Kumar C., *JAMA*, **303**, 258–266 (2010).
- 3) Hayakawa T., Hashimoto S., Kanda H., Hirano N., Kurihara Y., Kawashima T., Fukusima T., *BMJ Open*, **4**, e005385 (2014).
- 4) Lim J. Y., Jong S. H., Kim W. S., Paik N. J., *PM R*, **4**, 945–953 (2012).
- 5) Woolcott J. C., Richardson K. J., Wiens M. O., Patel B., Marin J., Khan K. M., Marra C. A., *Arch. Intern. Med.*, **169**, 1952–1960 (2009).
- 6) Mustard C. A., Mayer T., *Am. J. Epidemiol.*, **145**, 738–745 (1997).
- 7) Kojima T., Akishita M., Nakamura T., Nomura K., Ogawa S., Iijima K., Eto M., Ouchi Y., *Geriatr. Gerontol. Int.*, **12**, 425–430 (2012).
- 8) Morin L., Calderon Larrañaga A., Welmer A. K., Rizzuto D., Wastesson J. W., Johnell K., *Clin. Epidemiol.*, **11**, 483–493 (2019).
- 9) Seppala L. J., van de Glind E. M. M., Daams J. G., Ploegmakers K. J., de Vries M., Wermelink A., van der Velde N., EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, **19**, 372.e1–372.e8 (2018).
- 10) Liu X., Uchiyama M., Kim K., Okawa M., Shibui K., Kudo Y., Doi Y., Minowa M., Ogi-hara R., *Psychiatry Res.*, **93**, 1–11 (2000).
- 11) Doi Y., Minowa M., Okawa M., Uchiyama M., *J. Epidemiol.*, **10**, 79–86 (2000).
- 12) Mets M. A. J., Volkerts E. R., Olivier B., Verster J. C., *Sleep Med. Rev.*, **14**, 259–267 (2010).
- 13) Chang C. M., Chen M. J., Tsai C. Y., Ho L. H., Hsieh H. L., Chau Y. L., Liu C. Y., *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **26**, 602–607 (2011).
- 14) Landi F., Onder G., Cesari M., Barillaro C., Russo A., Bernabei R., *J. Gerontol. Med. Sci.*, **60**, 622–626 (2005).
- 15) Zint K., Haefeli W. E., Glynn R. J., Mogun H., Avorn J., Stürmer T., *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **19**, 1248–1255 (2010).
- 16) Balloková A., Peel N. M., Fialova D., Scott I. A., Gray L. C., Hubbard R. E., *Drugs Aging*, **31**, 299–310 (2014).
- 17) van Strien A. M., Koek H. L., van Marum R. J., Emmelot-Vonk M. H., *Maturitas*, **74**, 357–362 (2013).
- 18) Xing D., Ma X. L., Ma J. X., Wang J., Yang Y., Chen Y., *Osteoporos. Int.*, **25**, 105–120 (2014).
- 19) Wagner A. K., Zhang F., Soumerai S. B., Walker A. M., Gurwitz J. H., Glynn R. J., Ross-Degnan D., *Arch. Intern. Med.*, **164**, 1567–1572 (2004).
- 20) de Vries O. J., Peeters G., Elders P., Sonnenberg C., Muller M., Deeg D. J. H., Lips P., *Age Ageing*, **42**, 764–770 (2013).
- 21) Salvà P., Costa J., *Clin. Pharmacokinet.*, **29**, 142–153 (1995).
- 22) Allain H., Bentué-Ferrer D., Polard E., Akwa Y., Patat A., *Drugs Aging*, **22**, 749–765 (2005).
- 23) Diem S. J., Ewing S. K., Stone K. L., Ancoli-Israel S., Redline S., Ensrud K. E., the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group, *J. Gerontol. Geriatr. Res.*, **3**, 158 (2014).
- 24) Wang P. S., Bohn R. L., Glynn R. J., Mogun H., Avorn J., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **49**, 1685–1690 (2001).
- 25) Hatta K., Kishi Y., Wada K., Takeuchi T., Odawara T., Usui C., Nakamura H.,

- DELIRIA-J Group, *JAMA Psychiatry*, **71**, 397–403 (2014).
- 26) Citrome L., *Int. J. Clin. Pract.*, **68**, 1429–1441 (2014).
- 27) Hatta K., Kishi Y., Wada K., Takeuchi T., Ito S., Kurata A., Murakami K., Sugita M., Usui C., Nakamura H., DELIRIA-J Group, *J. Clin. Psychiatry*, **78**, e970–e979 (2017).
- 28) Zammit G., Wang-Weigand S., Rosenthal M., Peng X., *J. Clin. Sleep Med.*, **5**, 34–40 (2009).
- 29) Seol J., Fujii Y., Park I., Suzuki Y., Kawana F., Yajima K., Fukusumi S., Okura T., Satoh M., Tokuyama K., Kokubo T., Yanagisawa M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 24353–24358 (2019).
- 30) Jung H., Park H. A., *Stud. Health Technol. Inform.*, **245**, 1043–1047 (2017).
- 31) Buchner D. M., Hornbrook M. C., Kutner N. G., Tinetti M. E., Dry M. G., Mulrow C. D., Schechtman K. B., Gerety M. B., Fiatarone M. A., Wolf S. L., Rossiter J., Arfken C., Kanten K., Lipsitz L. A., Sattin R. W., DeNino L. A., FICSIT Group, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **41**, 297–308 (1993).
- 32) Dobrică E. C., Găman M. A., Cozma M. A., Bratu O. G., Pantea Stoian A., Diaconu C. C., *Medicina (Kaunas)*, **55**, 436 (2019).
- 33) Gerlach L. B., Olfson M., Kales H. C., Maust D. T., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **65**, 2052–2056 (2017).
- 34) Hanlon J. T., Boudreau R. M., Roumani Y. F., Newman A. B., Ruby C. M., Wright R. M., Hilmer S. N., Shorr R. I., Bauer D. C., Simonsick E. M., Studenski S. A., *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **64A**, 492–498 (2009).
- 35) Weiner D. K., Hanlon J. T., Studenski S. A., *Gerontology*, **44**, 217–221 (1998).
- 36) Avidan A. Y., Fries B. E., James M. L., Szafara K. L., Wright G. T., Chervin R. D., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **53**, 955–962 (2005).
- 37) Tom S. E., Wickwire E. M., Park Y., Albrecht J. S., *Sleep*, **39**, 1009–1014 (2016).
- 38) Stahl S. M., *J. Clin. Psychiatry*, **63**, 179–180 (2002).
- 39) Otani M., Kori T., Matsumoto M., Osawa K., Yamamura Y., Matsumoto S., Kimura S., *Jpn. J. Sleep Med.*, **7**, 217–223 (2013).
- 40) Kozono A., Isami K., Shiota K., Tsumagari K., Nagano M., Inoue D., Adachi R., Hiraki Y., Nakagawa Y., Kamimura H., Yamamichi K., *Yakugaku Zasshi*, **136**, 769–776 (2016).
- 41) Nakamura M., Ishii M., Niwa Y., Yamazaki M., Ito H., *ORL*, **67**, 106–112 (2005).
- 42) Loggia G., Attoh-Mensah E., Pothier K., Morello R., Lescure P., Bocca M. L., Marcelli C., Chavoix C., *Front. Pharmacol.*, **10**, 1659 (2020).
- 43) Bareis N., Sando T. A., Mezuk B., Cohen S. A., *CNS Drugs*, **32**, 863–871 (2018).
- 44) Langeard A., Pothier K., Morello R., Lelong-Boulouard V., Lescure P., Bocca M. L., Marcelli C., Descatoire P., Chavoix C., *Front. Pharmacol.*, **7**, 296 (2016).
- 45) Nurminen J., Puustinen J., Piirtola M., Vahlberg T., Kivelä S. L., *BMC Public Health*, **10**, 396 (2010).
- 46) Richardson K., Bennett K., Kenny R. A., *Age Ageing*, **44**, 90–96 (2015).
- 47) Campbell A. J., Robertson M. C., Gardner M. M., Norton R. N., Buchner D. M., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **47**, 850–853 (1999).