

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

樋口 裕哉 印

(学位論文のタイトル)

Risk of Falls with Benzodiazepine Receptor Agonists in Combination  
with Novel hypnotics.

(ベンゾジアゼピン受容体作動薬と新規睡眠薬の併用による転倒リスク)

(学位論文の要旨)

入院患者における転倒転落は、特に高齢者で発生頻度が高く、骨折に伴う入院期間の延長やQOLの低下につながることから、臨床現場において、より効果的な予防策や対応策の構築が望まれている問題の一つである。転倒転落の発生には多くの要因が関与することが知られており、薬剤の服用も転倒転落リスクを大きく上昇させる要因の一つである。特に、睡眠薬として臨床現場で広く使用されてきたベンゾジアゼピン受容体作動薬は、その身体活動に対する抑制効果等の影響により、患者の転倒転落リスクを大きく上昇させることが報告されている。近年、睡眠・覚醒の調節に関与するとされるメラトニン受容体やオレキシン受容体を標的とした薬剤が開発され、臨床現場でも広く使用されている。これらの新規睡眠薬は、転倒転落リスクへの影響は小さいとされているが、その影響の大きさは十分には解明されておらず、ベンゾジアゼピン受容体作動薬を使用中の患者への新規睡眠薬併用の影響については報告がない。本研究では、転倒転落リスクを考慮した睡眠薬の適切な使用を推進するため、ベンゾジアゼピン受容体作動薬にメラトニン受容体作動薬もしくはオレキシン受容体拮抗薬を併用することによる転倒転落リスクを明らかにすることとした。

2013年1月から2022年8月の間に群馬大学医学部附属病院に入院した20歳以上のすべての患者を対象とした。なお、調査期間中に複数回入院した患者においては、初回入院のみを調査対象とした。また、患者の病状等のばらつきをコントロールするため、入院期間が4日未満または8週間を超える患者、および入院後3日以内に転倒した患者は解析から除外した。以上の条件で選択した患者を対象に、性別、年齢、睡眠薬の処方歴、転倒歴を、転倒発生患者では転倒発生まで、非発生患者では退院まで調査した。なお、本研究では3日間以上処方された薬剤を「処方歴あり」と定義した。解析対象薬剤は、厚生労働省の薬効分類によって催眠鎮静剤に分類されるものおよび臨床的に睡眠薬として広く使用されている薬剤のうち、群馬大学医学部附属病院にて過去に入院患者に使用されたことがある28種の睡眠薬 (Estazolam, Flurazepam, Nitrazepam, Haloxazolam, Triazolam, Flunitrazepam, Brotizolam, Lormetazepam, Oxazolam, Cloxazalam, Diazepam, Fludiazepam, Bromazepam, Medazepam, Lorazepam, Alprazolam, Mexazolam, Tofisopam, Chlordiazepoxide, Ethyl Loflazepate, Quazepam, Rilmazafone, Zopiclone, Zolpidem, Eszopiclone, Ramelteon, Suvorexant, Lemborexant) とした。

睡眠薬処方症例のうち、性別、各薬剤の処方カテゴリーはカテゴリカル変数、年齢は連続変数として多変量ロジスティック回帰分析を用いて転倒の危険因子を解析した。すべての統計解析はSPSS Statistics 28 (IBM) を用いて行い、有意水準は0.05とした。

解析対象患者は、47,236人で、そのうち転倒症例は976人であった(転倒率2.07%)。ベンゾジアゼピン受容体作動薬を処方されていない患者は37,346名であり、転倒症例は628人であった

（転倒率1.68%）。一方、ベンゾジアゼピン受容体作動薬が処方された患者は9,890名であり、転倒症例は348人であった（転倒率3.52%）。ベンゾジアゼピン受容体作動薬が処方されていない患者を対象として年齢、性別、Ramelteon、Suvorexant、Lemborexantの転倒転落への影響について多変量解析を行った結果、年齢（odds ratio[OR]: 1.04）、性別(OR: 0.84)、Ramelteon(OR: 3.06)が独立した因子として転倒転落の発生と有意に関与していた。また、ベンゾジアゼピン受容体作動薬が処方された患者を対象として、同様の解析を行った結果、年齢（OR: 1.03）、性別(OR: 0.76)のみが独立した因子として転倒転落の発生と有意に関連していた。

この結果からオレキシン受容体拮抗薬である SuvorexantとLemborexantについては、単独での使用時およびベンゾジアゼピン受容体作動薬と併用時ともに転倒転落リスクを上昇させないと考えられた。一方、メラトニン受容体作動薬であるRamelteon については、単独使用時には転倒転落リスクを有意に上昇させるが、ベンゾジアゼピン受容体作動薬使用患者においては、転倒転落リスクを上昇させない可能性が示された。その理由として、Ramelteon は他の睡眠薬に比較して催眠効果が弱いことが報告されており、単独使用時は十分な眠りが得られず、夜間の活動が増加した結果として転倒転落リスクが上昇した可能性が考えられた。これに対し、ベンゾジアゼピン受容体作動薬との併用下では、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の作用により十分な効果が表れていたため、転倒転落のリスクがベースラインと同等となった可能性が考えられた。

本研究により、ベンゾジアゼピン受容体作動薬にメラトニン受容体作動薬もしくはオレキシン受容体拮抗薬を併用することは転倒転落リスクの上昇に影響しない可能性を示した。ビッグデータを用いて、ベンゾジアゼピン受容体作動薬と新規睡眠薬の併用による転倒転落リスクへの影響を明らかにしたのは、本研究が初めてである。本研究は過去の報告と比べてサンプルサイズが非常に大きく、入院日数による調整を実施するなど、患者背景もある程度コントロールされており、その結果の信頼性は非常に高いと考えている。