

氏 名 ・ (本籍)	高橋 淳 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 952 号
学位授与の日付	平成 29 年 9 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科 ・ 専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Residual effects of Eszopiclone and Placebo in healthy elderly subjects : a randomized double-blind study (健常高齢者に対する Eszopiclone の効果)
論文審査委員	(主査) 教授 長谷川 仁志 (副査) 教授 三浦 昌朋 教授 久場 敬司

学位論文内容要旨

論文題目

Residual effects of Eszopiclone and Placebo in healthy elderly subjects: a randomized double-blind study
(健常高齢者に対する Eszopiclone の効果)

申請者氏名 高橋 淳

研究目的

疫学調査によると、日本人の不眠症の有病率は男性で 17.3%、女性で 21.5%であり、全体の約 3-5%が睡眠導入剤を使用している。また、高齢者ではその割合は 10%を超えることが報告されている。

ベンゾジアゼピン系薬物をはじめとする睡眠導入剤の使用は運動認知機能に強く影響し、夜間の転倒や翌日の自動車運転事故の原因となることが以前より指摘されている。翌日への持ち越し効果は現在の睡眠導入剤の共通した問題である。

本研究の目的は、高齢者の睡眠導入剤投与後の、翌早朝と翌日の運動および認知機能に対する eszopiclone の持ち越し効果を評価することである。

今回我々は、eszopiclone 1mg の一回服用において、placebo との二重盲ランダム比較試験を行い、壮年後期～高齢者の内服後の運動認知機能を検討した。

本研究は秋田大学医学部の倫理委員会で審査を受けている。

研究方法

健常な壮年後期～前期高齢者(60～74歳)10名を対象とし、計2回のセッションを行った。23時に eszopiclone 1mg または placebo を内服させ、翌早朝から運動認知機能及び主観的指標を評価した。

運動機能評価:

- (1) Timed Up and Go test (TUG): 歩行機能検査
- (2) Functional Reach Test (FRT): 姿勢保持機能検査
- (3) 重心動揺検査 (開眼条件・閉眼条件)

認知機能評価:

- (1) Critical Frequency of Fusion(CFF): 覚醒度検査
- (2) Simple discriminatory reaction test(SDR): 判断・反応速度検査

- (3) Recognition Memory Test (RMT): 認知記憶検査

主観的評価

- (1) Stanford Sleepiness Scale (SSS): 主観的な眠気の評価
- (2) Visual Analog Scale(VAS): 目覚め感、居心地、疲労感の評価

睡眠に関する評価

- (1) 入眠潜時
- (2) 熟眠感
- (3) 中途覚醒の回数

研究成績

運動機能評価では TUG において、時間の主効果を認めた。他の運動機能評価ではいずれも有意差を認めなかった。

認知機能評価では覚醒度の指標である CFF において、4:00 に eszopiclone 群の有意な低下を認めた ($p=0.043$)。他の認知機能評価ではいずれも有意差を認めなかった。

主観的評価では VAS による目覚め感、居心地において時間の主効果を認めた。

睡眠の評価では入眠潜時に有意な短縮を認めた (eszopiclone vs placebo = 28.4 min vs 52.5 min, $p=0.047$)。熟眠感、中途覚醒回数では有意差を認めなかった。

結論

CFF において 4:00 に eszopiclone 群の有意な低下を認めたが、他の運動認知機能評価では placebo 群と差を認めなかったことから、転倒の危険性は変化がないものと考えられた。

また、eszopiclone 群の 4:00 での CFF の有意な低下は睡眠の維持に寄与すると考えられた。主観的評価では eszopiclone の投与にて主観的な入眠潜時の短縮という睡眠導入剤の効果として好ましい結果が得られた。

他の主観的評価においては有意差を認めず、翌日への自覚的な持ち越し効果はないと考えられた。

以上のことから、睡眠導入剤服用後における健常高齢者の運動機能と認知機能の変化について、eszopiclone 1mg は健常高齢者にとって有害な作用を及ぼさない事が確認された。

ただし、慢性不眠症患者では異なる結果となった可能性はあり、深夜の影響は考慮されていない。夜間中途覚醒のある高齢の慢性不眠症患者においてのさらなる研究が必要と考えられる。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査 長谷川仁志

申請者：高橋 淳

論文英文名 Residual effects of Eszopiclone and Placebo in healthy elderly subjects: a randomized double-blind study (和訳 健常高齢者に対するEszopicloneの効果)

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、eszopicloneの投与後の高齢者の、翌早朝と翌日の運動および認知機能に対する持ち越し効果を評価することである。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

睡眠導入剤の使用前後の認知・運動機能を評価した研究はいくつか報告されているが、そのほとんどは健常若年者を対象としたものである。また、それらの研究では有意な変化は認めなかった。高齢者を対象とした研究は未だ少なく、また、昼間に内服して影響を検討している研究はあるが、眠前に内服して睡眠をとりつつ夜間の影響を検討している研究はほとんどなされていない。

本研究の斬新性は健常若年者と比して、加齢性に認知・運動機能が低下した高齢者を実際の対象とすることでeszopicloneの持ち越し効果のリスクを評価したことである。

2) 重要性

疫学調査によると、日本人の不眠症の有病率は男性で17.3%、女性で21.5%であり、全体の約3-5%が睡眠導入剤を使用している。高齢になるに従いその使用は増加し、高齢者では10%を超えることが報告されており、睡眠導入剤の処方量は年々漸増傾向にある。

ベンゾジアゼピン系薬物をはじめとする睡眠導入剤の使用は認知・運動機能に強く影響し、欧米では日中への持ち越し効果と交通事故との関連がよく研究され、危険度のオッズ比は1.19と増加することが分かっている。高齢者では元々の認知・運動機能の低下に加え、薬剤への感受性が亢進しており、また、薬物代謝能の低下から血中濃度が高まる傾向がある。このため、夜間の転倒及び骨折の原因となることが以前より指摘されている。

以上のことから高齢者の睡眠導入剤による事故のリスクを評価することは重要である。

3) 実験方法の正確性

本実験は二重盲検比較であり、客観的かつ定量的な方法を可能な限り用いている。これらの測定法はこれまでの論文でも多く用いられている。いずれも統計学的検討を加えており、正確性があると考えられる。

4) 表現の明瞭さ

これまでの睡眠導入剤の問題であった翌日への持ち越し効果をeszopicloneで評価するための方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。