

睡眠薬の転倒・転落への影響

2019年厚生労働省国民生活基礎調査の「要介護別にみた介護が必要となった主な原因」として「骨折・転倒」は「脳血管疾患」「認知症」に次いで第3位であり、転倒・転落は患者のADL (activities of daily living) を低下させる要因の一つとなっています。転倒・転落の要因として、加齢変化や身体的疾患、薬物の影響といった内的要因と室内の段差や履物、照明といった外的要因に大別されます。内的要因の薬物には、睡眠薬や抗不安薬、抗精神病薬に加え、抗ヒスタミン薬、抗てんかん薬、利尿薬、抗パーキンソン病薬など多数の薬剤が挙げられます。今回はその中でも高齢者への処方頻度が高い睡眠薬についてまとめました。

主な睡眠薬一覧（赤文字当院採用薬）

分類	商品名	一般名	作用時間分類	半減期（時間）
オレキシン受容体拮抗薬	デエビゴ	レンボレキサント	短時間作用型	50
	ベルソムラ	スボレキサント		12.5
メラトニン受容体作動薬	ロゼレム	ラメルテオン	超短時間作用型	1
非ベンゾジアゼピン系	マイスリー	ゾルピデム		2
	アモバン	ゾピクロン		4
	ルネスタ	エスゾピクロン		5～6
ベンゾジアゼピン系	ハルシオン	トリアゾラム	短時間作用型	2～4
	デバス	エチゾラム		6
	レンドルミン	プロチゾラム		7
	リスミー	リルマザホン		10
	エバミール	ロルメタゼパム	10	
	サイレース	フルニトラゼパム	中間作用型	24
	ユーロジン	エスタゾラム		24
	ベンザリン	ニトラゼパム		28
	ドラール	クアゼパム		36
	ダルメート	フルラゼパム	長時間作用型	65
	ソメリン	ハルキサゾラム		65

不眠症状には入眠障害や中途覚醒、早朝覚醒などがあり、若年者では入眠障害の割合が高く、年齢が増すにつれて中途覚醒や早朝覚醒の頻度が高くなる（図1）。

使用する睡眠薬は主に不眠の症状別に選別され、入眠障害では超短時間型や短時間型などの作用時間が短い薬剤が、中途覚醒では短時間型や中間型が、早期覚醒では中間型や長時間型などのより作用時間が長い薬剤が選択されることが多い。しかし、高齢者では代謝機能の低下や併用薬剤数の増加や相互作用等の影響で睡眠薬の血中濃度が上昇し作用時間が延長するため、超短時間型の薬剤が短時間型や中間型と同様の作用時間になることもある。

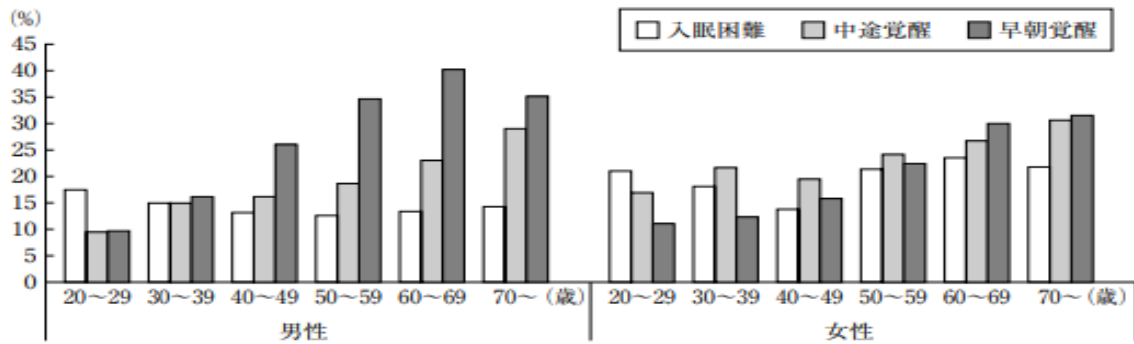


図1 年齢と睡眠時間の推移

<薬剤相互作用の影響>

睡眠薬の多くは主にシトクロム(CYP)3A4 で代謝される基質薬であることが多く、CYP3A4 阻害薬との併用時には代謝が抑制されることで、睡眠薬の血中濃度が上昇し、転倒リスクが増強する可能性がある。下記に CYP 3A4 に関与する薬剤の代表例を示す。CYP 3A 阻害薬には高齢者に常用される薬剤も多く、転倒予防において併用薬を考慮した睡眠薬の選択が大切である。

CYP3A4 の関与する基質、阻害薬、誘導薬の代表例 (高齢者での使用が想定され注意が必要な薬剤)

基質		阻害薬 基質の血中濃度を上昇させる		誘導薬 基質の血中濃度を低下させる	
ベンゾジアゼピン系睡眠薬	トリアゾラム (ハルシオン)	トリアゾール系抗真菌薬	イトラコナゾール (イトリゾール)	抗結核薬	リファンピシン
	プロチゾラム (レンドルミン)		ホリコナゾール		リファブチン
	アルプラゾラム		フルコナゾール		
ベンゾジアゼピン系抗不安薬	スボレキサント (ベルソムラ)			バルピツール系 抗てんかん薬	フェノバルビタール
オレキシン受容体拮抗薬				ヒダントイン系 抗てんかん薬	フェニトイン
HMG-CoA 還元阻害薬	シンバスタチン (リパロ)	イミダゾール系抗真菌薬	ミコナゾール	イミノスチルベン系抗てんかん薬	カルバマゼピン (テグレートール)
	アトルバスタチン	マクロライド	クラリスロマイシン (クラリス)		
カルシウム拮抗薬	ニソルジピン	系抗菌薬	エリスロマイシン (エリスロシン)	セントジョーンズワート	
	フェロジピン				
	アゼルニジピン (カルブロック) ニフェジピン (アダラート)	カルシウム拮抗薬	ジルチアゼム ベラパミル (ワソラン)		

抗血栓薬	リバーロキサソ (リクシアナ)	グレープフルーツ
抗血小板薬	チカグレロル	
選択的アルドテ ロン拮抗薬	エプレレノン (セララ)	

<ガイドラインでのベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系薬剤の位置づけ>

「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン 2015」(日本睡眠学会)

- ・高齢者の原発性不眠症に対して非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が推奨(推奨グレード A)
- ・ベンゾジアゼピン系睡眠薬は転倒・骨折リスクを高めるため推奨されていない。
- ・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬についても長期服用時の治療効果と安全性についてはエビデンスが乏しく、慎重に処方すべきであるとしている(推奨グレード B)

「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」(日本老年医学会)

- ・ベンゾジアゼピン系睡眠薬は認知機能の低下や転倒・骨折、日中の倦怠感のリスクになるため可能な限り使用は控え、特に長時間型は使用するべきではない(推奨度:強)
- ・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬についても、転倒・骨折のリスクになるため漫然と使用せず、少量の使用にとどめるなどの対応が必要である(推奨度:強)

睡眠薬の服用自体が転倒・転落のリスクになる。一方で、不眠が転倒・転落のリスクとなり、適切な睡眠薬を服用することは転倒・転落を減少させるという報告もある。睡眠薬の開始に関しては、不眠の種類や年齢、併用薬など十分にアセスメントを行うことが重要である。高齢者への睡眠薬の選択について、ガイドライン上ベンゾジアゼピン系の使用は転倒・転落を増加させるため推奨されていない。また、高齢者では代謝機能の低下や多剤服用により転倒・転落リスクも高くなるため、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の少量からの使用を考慮し、投与期間も長期間とならないように定期的な睡眠の評価が必要とされている。

2010年以降、新規作用機序のメラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)やオレキシン受容体拮抗薬(スボレキサント、レンボレキサント)が登場し、現在までにこれらの新世代睡眠薬による転倒リスクの上昇は報告されていない。しかし、これら新世代睡眠薬の中にはベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系と同様にCYP3A4やCYP1A2等に関与する薬剤もあり、服用の際は、併用薬の確認や不眠の治療効果および転倒リスクのモニタリングを行う必要がある。

参考文献 月刊薬事 2021 Vol.63 No.6 2021 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン 2015 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015

日本転倒予防学会誌 Vol.5 No.1 2018