

## 高齢者におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の半減期と 転倒との関連性：観察研究のメタアナリシス

益戸智香子,\* 小川ゆかり, 山下直美, 三原 潔

### Association between Elimination Half-life of Benzodiazepines and Falls in the Elderly: A Meta-analysis of Observational Studies

Chikako Masudo,\* Yukari Ogawa, Naomi Yamashita, and Kiyoshi Mihara

Department of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy, Musashino University;  
1-1-20 Shin-machi, Nishitokyo, Tokyo 202-8585, Japan.

(Received July 13, 2018; Accepted September 9, 2018)

Benzodiazepine receptor agonists (BZDRAs) have been associated with an increased risk of falls in the elderly. However, the association between the elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) of BZDRAs and the difference between benzodiazepines (BZDs) and non-benzodiazepines (Z-drugs) has not been clarified. By conducting a meta-analysis of observational studies, we compared the risk of falls with respect to 1) short-acting BZDRAs ( $t_{1/2} < 12$  h) vs. long-acting BZDRAs ( $t_{1/2} \geq 12$  h) and 2) BZDs vs. Z-drugs in elderly patients. Data were retrieved from MEDLINE, the Cochrane Library, and Igaku Chuo Zasshi. In total, 13 observational studies from 12 articles were included in our study (short-acting BZDRAs,  $n = 12$ ; long-acting BZDRAs,  $n = 9$ ; BZDs,  $n = 13$ ; Z-drugs,  $n = 7$ ). The risk of falls was significantly increased by the use of short-acting BZDRAs [Odds ratio (OR) (95% Confidence interval (CI)): 2.00 (1.46–2.73)], long-acting BZDRAs [OR (95%CI): 2.16 (1.61–2.89)], BZDs [OR (95%CI): 1.67 (1.31–2.13)], and Z-drugs [OR (95%CI): 2.42 (1.35–4.34)] compared to the risk in BZDRAs non-users. The increased risk of falls in elderly patients was similar in each group and unrelated to  $t_{1/2}$ . This study suggested that all BZDRAs including Z-drugs should be avoided in elderly patients.

**Key words**—benzodiazepine receptor agonist; fall; meta-analysis; elderly; half-life; observational study

## 緒 言

ベンゾジアゼピン受容体作動薬 (benzodiazepine receptor agonists; BZDRAs) とは、ジアゼパムに代表されるベンゾジアゼピン系薬 (benzodiazepines; BZDs) 及びゾルピデムなどの非ベンゾジアゼピン系薬 (non-benzodiazepines; Z-drugs) の総称である。BZDRAs は脳内の gamma-aminobutyric acid (GABA) 受容体に存在するベンゾジアゼピン結合部位に作用することで、 $\text{Cl}^-$  の流入を促し脳の働きを抑制する。脳内ベンゾジアゼピン受容体には催眠鎮静作用及び抗不安作用や筋弛緩作用に関与する部位が存在し、BZDs はその作用による転倒リスクが問題となっている。<sup>1,2)</sup> 高齢者の転倒は、大腿骨頸部骨折など activities of daily living (ADL) の低

下から QOL を大きく損なうだけでなく、寝たきりや誤嚥性肺炎等の致命的な疾患も誘発するため、医療安全管理上の予防が重要である。<sup>3)</sup> そのため、国内外を問わず、高齢者を対象とした薬剤適正使用指針において BZDs は可能な限り使用は控えるとされ、Z-drugs についても長期投与せず少量の使用が推奨されている。<sup>4-6)</sup> しかし、高齢者では約 3 割の人がなんらかの睡眠障害を有するとされており、薬物使用実態調査では高齢者の約 19% において BZDRAs が処方されているとの報告もあり、高齢者に対する睡眠医療は薬剤適正使用指針と乖離が存在し大きな問題である。<sup>7,8)</sup>

BZDs はその半減期により長時間作用型と短時間作用型に分類されるが、そのうち長時間作用型 BZDs では持ち越し効果により、翌日に残った催眠鎮静作用による眠気や筋弛緩作用によるふらつきが発現すると考えられている。<sup>9)</sup> 特に高齢者では腎機能や肝機能の低下により体内蓄積が起こり易く、筋

武蔵野大学薬学部臨床薬学センター

\*e-mail: c\_masudo@musashino-u.ac.jp

力低下に伴った眠気やふらつきが転倒リスクの上昇が懸念される。しかし、BZDRAsの半減期により、転倒や骨折のリスクが異なるかについては不明の点が多い。骨折リスクについて、高齢者を対象に長時間作用型と短時間作用型BZDRAsの半減期との関係を検討した論文はいくつか発表されている。<sup>10-12)</sup> 骨折リスクは長時間作用型BZDRAs(調整オッズ比1.0)と比較して短時間作用型BZDRAs(調整オッズ比1.8)で有意に高かったと報告しているものもあるが、<sup>11)</sup> 長時間作用型BZDRAs(調整リスク比1.05)と短時間作用型BZDRAs(調整リスク比1.05)で有意差なしとする論文もあり、<sup>12)</sup> 統一した見解に至っていない。また、転倒リスクを検討した論文でも同様に、短時間作用型BZDRAsでリスクが有意に高いと報告しているもの、逆に長時間作用型BZDRAsで有意に高いと報告しているもの、有意差なしと報告しているものなどがあり、同様に統一した見解に至っていない。

一方、短時間作用型であるZ-drugsはBZDsとは構造上類似性が低く別に扱われることが多い。実際、筋弛緩作用が弱いことから、「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」<sup>13)</sup>では高齢者の不眠症に対し使用を推奨している。しかし、ゾルピデムやゾピクロンの転倒リスク上昇を示す研究もあり、BZDRAsの中でZ-drugsの転倒リスクが低いのかについてはいまだ不明である。<sup>14-16)</sup>

そこで、本研究は65歳以上の高齢者を対象とした観察研究のメタアナリシスによりBZDRAsの半減期と転倒との関連性を検討した。また、BZDsとZ-drugsの転倒リスクの違いについてもメタアナリシスによる検討を行った。

## 方 法

**1. 文献検索** MEDLINE (1966年-2018年8月)、The Cochrane Library (1974年-2018年8月)及び医学中央雑誌 (Igaku Chuo Zasshi) (1983年-2018年8月)をデータベースとして検索を行った。MEDLINE及びThe Cochrane Libraryを利用した検索において検索語は、“antipsychotic agents”, “hypnotics and sedatives”, “antiepileptic drugs”, “anxiety drugs”, “benzodiazepines”, BZDRAsの成分名及び“accidental falls”とした。同様に医学中央雑誌では、“抗精神病剤 or 抗精神病薬”, “催

眠剤と鎮静剤 or 睡眠薬”, “抗けいれん剤 or 抗てんかん薬”, “抗不安剤 or 抗不安薬”, “Benzodiazepines or ベンゾジアゼピン”, BZDRAsの成分名及び“転倒・転落 or 転倒”とした。また、抽出論文及び関連文献の参考文献リストを基にハンドサーチを行った。検索に使用したBZDRAsの成分名はわが国で発売されている32種とした。

**2. 採択基準** 論文採択基準は次の通りとした：(1) 研究デザインは観察研究であること、(2) 対象患者は65歳以上の高齢者を対象としている、あるいは65歳以上の患者集団のサブグループ解析結果が記載されていること、(3) 対象薬はBZDRAsであること、(4) 医薬品別あるいは半減期別に転倒発生率を評価していること、(5) 対照群が設けられていること。なお、観察期間及び言語については制限しなかった。対象薬のBZDRAsについての詳細が記載されておらず半減期やBZDsあるいはZ-drugsと区別できない論文は除外した。また、各群の対象患者数の記載がなく転倒発生率が算出できない論文も除外した。論文の採択可否は、2名(CM及びYO)にて独立して行った。採択結果が一致しない場合は、慎重な協議により採択可否を決定した。

**3. BZDRAsの半減期分類** 短時間作用型BZDsである催眠鎮静薬リルマザホンの半減期が10.5時間であること、中間作用型BZDsである抗不安薬プロマゼパムの半減期が12時間であることから、今回の研究では半減期12時間未満のBZDRAsを短時間作用型BZDRAs、半減期12時間以上のBZDRAsを長時間作用型BZDRAsと分類した。<sup>17-20)</sup> 採択論文に記載されているBZDRAsを作用時間別に分類しTable 1に示した。

**4. 評価項目** 評価項目は転倒発生率とし対象薬毎に評価した。対象薬の分類は次の通りとした：(1) 半減期12時間未満の短時間作用型BZDRAs、(2) 半減期12時間以上の長時間作用型BZDRAs、(3) BZDs、(4) Z-drugs。

**5. 論文の質の評価** Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)のチェックリストを用いて採用論文の質を評価した。<sup>21)</sup> 評価項目は22項目あり、22点満点として各項目(はい：1, いいえ：0)の合計点数を算出した。

Table 1. Short-acting and Long-acting BZDRAs in the Study

Short-acting BZDRAs (with an elimination half-life < 12 h)		Long-acting BZDRAs (with an elimination half-life ≥ 12 h)	
Drug	Half-life (h)	Drug	Half-life (h)
Zaleplon	1 <sup>18)</sup>	Clozapepam	11–21 <sup>19)</sup>
Zolpidem	2 <sup>17)</sup>	Nimetazepam	21 <sup>13)</sup>
Zopiclone	4.9 <sup>17)</sup>	Bromazepam	12 <sup>17)</sup>
Triazolam	3 <sup>17)</sup>	Alprazolam	16 <sup>17)</sup>
Midazolam	3 <sup>17)</sup>	Lorazepam	20 <sup>17)</sup>
Brotizolam	5 <sup>17)</sup>	Fludiazepam	23 <sup>19)</sup>
Etizolam	6.3 <sup>19)</sup>	Clobazam	35 <sup>17)</sup>
Clotiazepam	6.3 <sup>19)</sup>	Nitrazepam	30 <sup>17)</sup>
Oxazepam	7 <sup>17)</sup>	Estazolam	10–24 <sup>18)</sup>
Loprazolam	9.7 <sup>17)</sup>	Clonazepam	25 <sup>17)</sup>
Temazepam	8.8 <sup>20)</sup>	Chlordiazepoxide	20 <sup>17)</sup>
Lormetazepam	10 <sup>19)</sup>	Flunitrazepam	29 <sup>17)</sup>
Rilmazafone	10.5 <sup>19)</sup>	Diazepam	40 <sup>17)</sup>
		Prazepam	80 <sup>17)</sup>
		Clorazepate	80 <sup>17)</sup>
		Flurazepam	80 <sup>17)</sup>
		Nordazepam	80 <sup>17)</sup>
		Oxazolam	55.86 ± 6.31 <sup>19)</sup>
		Medazepam	51–120 <sup>19)</sup>
		Loflazepate	122 <sup>19)</sup>

BZDRAs with an elimination half-life of less than 12 h are categorized as short-acting; other BZDRAs are considered long-acting.

**6. 統計解析** BZDRAs 服用と転倒との関連性はオッズ比 (odds ratio; OR) と 95% 信頼区間 (95% confidence intervals; 95% CI) により評価した。各群の転倒人数が記載されていない場合は、単変量解析 OR より算出した。各評価項目において採択論文が 2 報以上ある場合にはメタアナリシスを行い、併合 OR とその 95% CI を算出した。

論文を統合するにあたり、データの異質性をコクランの  $Q$  検定及び  $I^2$  検定量により評価し、 $I^2 < 50\%$  で異質性なしと判断した。<sup>22)</sup> 異質性を認める場合は変量効果モデル、認めない場合は固定効果モデル (Mantel-Haenszel 法) により解析を行った。メタアナリシスは Cochrane Review Manager (version 5.3) を用いて解析を行った。

**7. 出版バイアスの検討** 対象となる研究が

10 報以上の場合は、横軸に effect size の推定値として OR を、縦軸に sample size として対数 OR の標準誤差をプロットして funnel plot を作成し、左右対称の分布であるかを視覚的に判断した。<sup>23)</sup>

**8. 感度分析** 出版バイアスが疑われる論文、及び STROBE のチェックリストによる評価点数が 20 点未満の論文を除外した上で再解析し、結果に差を認めるか検証した。

## 結 果

**1. 検索結果** データベースによる検索は 2018 年 8 月に行った。MEDLINE 350 報、The Cochrane Library 37 報、医学中央雑誌 (Igaku Chuo Zasshi) 210 報、及びハンドサーチ 26 報、計 623 報の論文を得た。重複論文、及びタイトルあるいはアブストラクトよりスクリーニングを行い、146 報の論文全文を入手した。2 名 (CM 及び YO) の評価者で論文を通読し精査した結果、研究デザイン 59 報、対象薬 21 報、対象患者 36 報、アウトカム 17 報、及びその他 1 報の合計 134 報は採択基準を満たさないと判断し除外した。その結果、採用基準に合致した論文は 12 報であり、うち 1 報は 2 種類の研究記載があったため、最終的に採用した研究は 13 件になった。

評価項目での採択結果は次の通りである：(1) 半減期 12 時間未満の短時間作用型 BZDRAs は 12 件、(2) 半減期 12 時間以上の長時間作用型 BZDRAs は 9 件、(3) BZDs は 13 件、(4) Z-drugs は 7 件であった (Fig. 1)。なお、評価者間での採択判定の不一致は 2 報あったが、意見交換により解決した。

**2. 解析対象論文の概要** 解析対象となった研究の要約を Table 2 に示した。<sup>24–35)</sup>

13 件のうち、わが国のものは 3 件であった。研究デザインは、Cohort 研究が 4 件、症例対照研究が 7 件、横断研究が 2 件であった。対象患者の設定は、入院患者が 7 件、<sup>24,25,27,28,32,34,35)</sup> 外来患者が 1 件、<sup>29)</sup> 高齢者施設の患者が 5 件であった。<sup>26,30,31,33)</sup> 65 歳以上の患者を対象としたものは 9 件であった。転倒群が中央値 75 歳 (四分位範囲 67–83 歳)、非転倒群が中央値 80 歳 (四分位範囲 70.3–84.5 歳) の患者を対象としたものが 1 件あったが、<sup>27)</sup> 75% 以上が 67 歳以上と考えられるため解析に含めた。ま

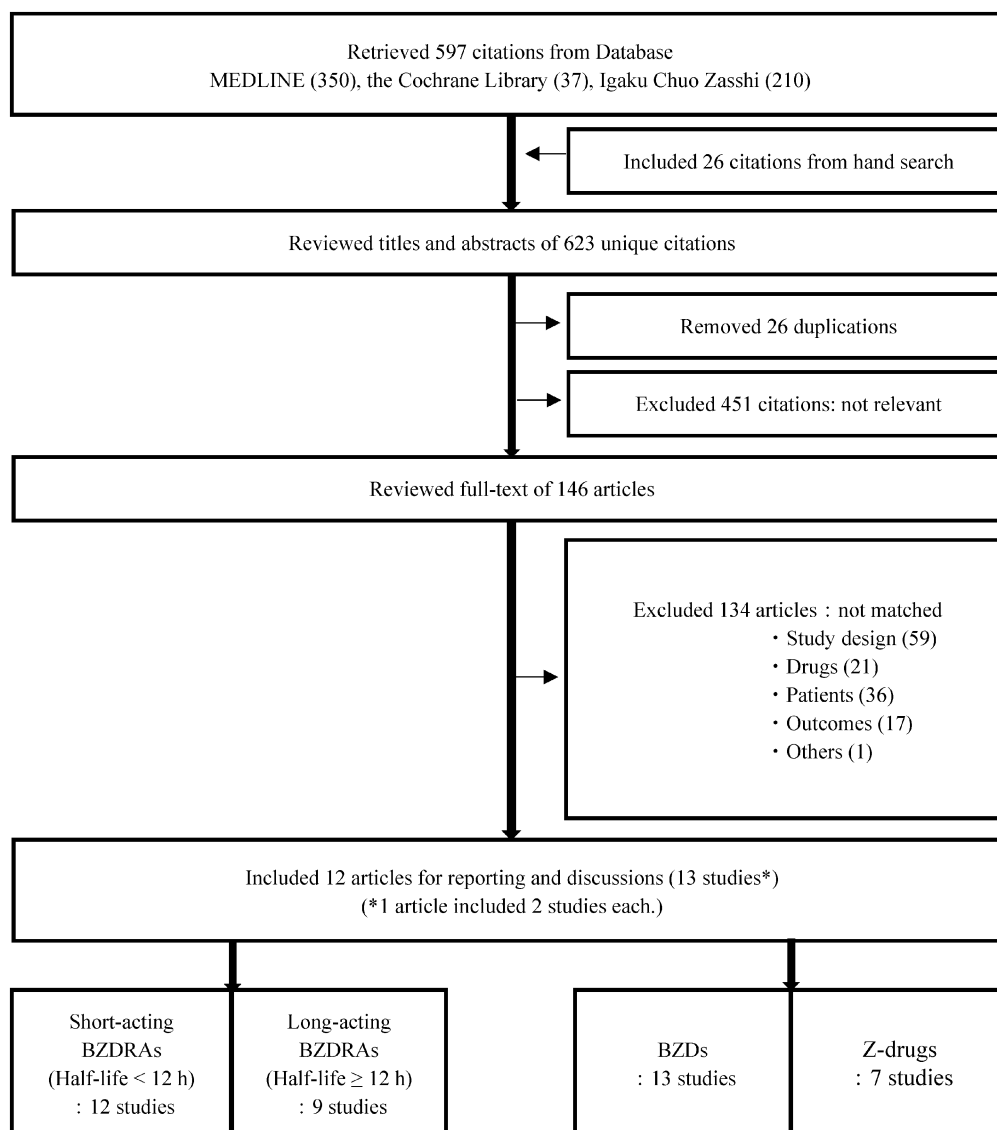


Fig. 1. Flowchart for Identification of Studies

た、対象者年齢が平均（標準偏差）で記載されたものが3件あったが、<sup>24,26,31)</sup> 対象患者の95%以上が65歳以上と考えられるため解析に含めた。STROBEのチェックリストによる評価点が20点以上の論文は10件、20点未満は3件であった。

### 3. メタアナリシスによる転倒発生率の検討

#### 3-1. 評価項目

(1) 半減期12時間未満の短時間作用型BZDRAs  
半減期12時間未満の短時間作用型BZDRAsと転倒発生率を検討している研究は12件あった。 $I^2$ 検定量より統計的異質性ありと判断し( $I^2 = 87\%$ )、変量効果モデルを用いメタアナリシスを行った。その結果、BZDRAs非服用群と比較して半減期12時間未満の短時間作用型BZDRAs服用群で転倒発生

率が有意に高いことが示された[OR (95% CI): 2.00 (1.46–2.73)] (Fig. 2)。

(2) 半減期12時間以上の長時間作用型BZDRAs  
半減期12時間以上の長時間作用型BZDRAsと転倒発生率を検討している研究は9件あった。 $I^2$ 検定量より統計的異質性ありと判断し( $I^2 = 63\%$ )、変量効果モデルを用いメタアナリシスを行った。その結果、BZDRAs非服用群と比較して半減期12時間以上の長時間作用型BZDRAs服用群で転倒発生率が有意に高いことが示された[OR (95% CI): 2.16 (1.61–2.89)] (Fig. 3)。

#### (3) BZDs

BZDsと転倒発生率を検討している研究は13件あった。 $I^2$ 検定量より統計的異質性ありと判断し

Table 2. Description of Observational Studies Included in the Meta-analysis

Reference (Publication year)	Country	Study design	Age (year)	Number of Subjects	Reporting tools	Half-life		BZDRAs		Quality <sup>†</sup>
						< 12 h	≥ 12 h	BZDs	Z-drugs	
Kato T (2018) <sup>24)</sup>	Japan	Case-control	85.4/85.5*	5929	Medical record	✓		✓	✓	18
Yu NW (2017) <sup>25)</sup>	Taiwan	Case-control	≥ 65	10883	Medical record	✓	✓	✓	✓	21
Janus SIM (2017) <sup>26)</sup>	Netherlands	Cohort	83.5**	1415	Medical record	✓	✓	✓	✓	21
Kozono A (2016) <sup>27)</sup>	Japan	Case-control	75/80***	120	Medical record	✓	✓	✓	✓	20
Ballokova A (2014) <sup>28)</sup>	Australia	Cohort	≥ 70	1412	Medical record	✓	✓	✓		22
Softic A (2013) <sup>29)</sup>	Bosnia and Herzegovina	Cross-sectional	≥ 65	376	Medical record	✓	✓	✓		18
de Vries OJ-1 (2013) <sup>30)</sup>	Netherlands	Cohort	≥ 65	1509	Self-reported	✓		✓		21
de Vries OJ-2 (2013) <sup>30)</sup>				564		✓		✓		21
Nakata H (2012) <sup>31)</sup>	Japan	Case-control	85.9/88.7****	68	Medical record	✓	✓	✓	✓	18
Chang CM (2011) <sup>32)</sup>	Taiwan	Case-control	≥ 65	330	Medical record	✓	✓	✓	✓	20
Rossat A (2011) <sup>33)</sup>	France	Cross-sectional	≥ 65	7463	Self-reported	✓	✓	✓		20
Rhalimi M (2009) <sup>34)</sup>	France	Case-control	≥ 65	260	Self-reported	✓		✓	✓	21
Gales BJ (1995) <sup>35)</sup>	America	Case-control	≥ 70	200	Medical record	✓	✓	✓		20

\* Median; Brotizolam/Zolpidem, \*\* Median; Total, \*\*\* Median; Users/Non-users, \*\*\*\* Median; Fallers/Non-fallers. † The quality of each included study was assessed using Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) checklists.<sup>21)</sup>

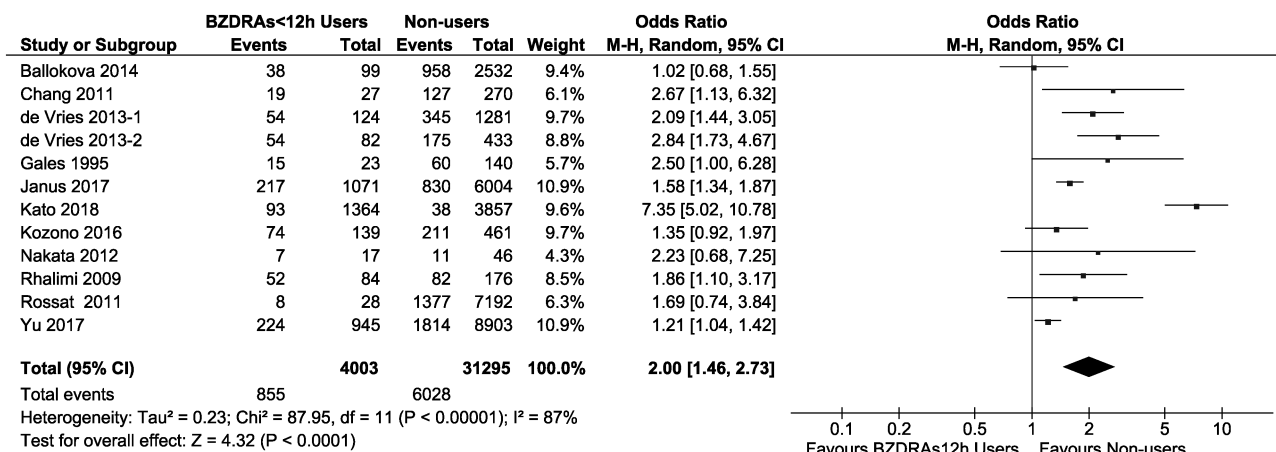


Fig. 2. A Forest Plot of the Meta-analysis of the Association between Falls and the Use of Short-acting BZDRAs. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) are shown. The analysis was performed with a random effects model.

( $I^2 = 86\%$ ), 変量効果モデルを用いメタアナリシスを行った。その結果、BZDRAs 非服用群と比較して BZDs 服用群で転倒発生率が有意に高いことが示された [OR (95% CI): 1.67 (1.31–2.13)] (Fig. 4)。

#### (4) Z-drugs

Z-drugs と転倒発生率を検討している研究は 7 件あった。 $I^2$  検定量より統計的異質性ありと判断し ( $I^2 = 92\%$ ), 変量効果モデルを用いメタアナリシスを行った。その結果、BZDRAs 非服用群と比較して Z-drugs 服用群で転倒発生率が有意に高いこと

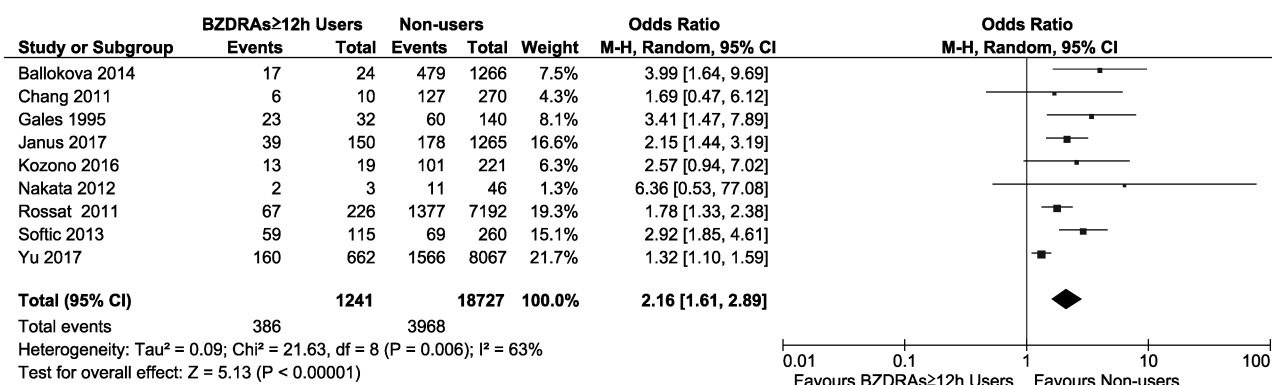


Fig. 3. A Forest Plot of the Meta-analysis of the Association between Falls and the Use of Long-acting BZDRAs  
 Odd ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) are shown. The analysis was performed with a random effects model.

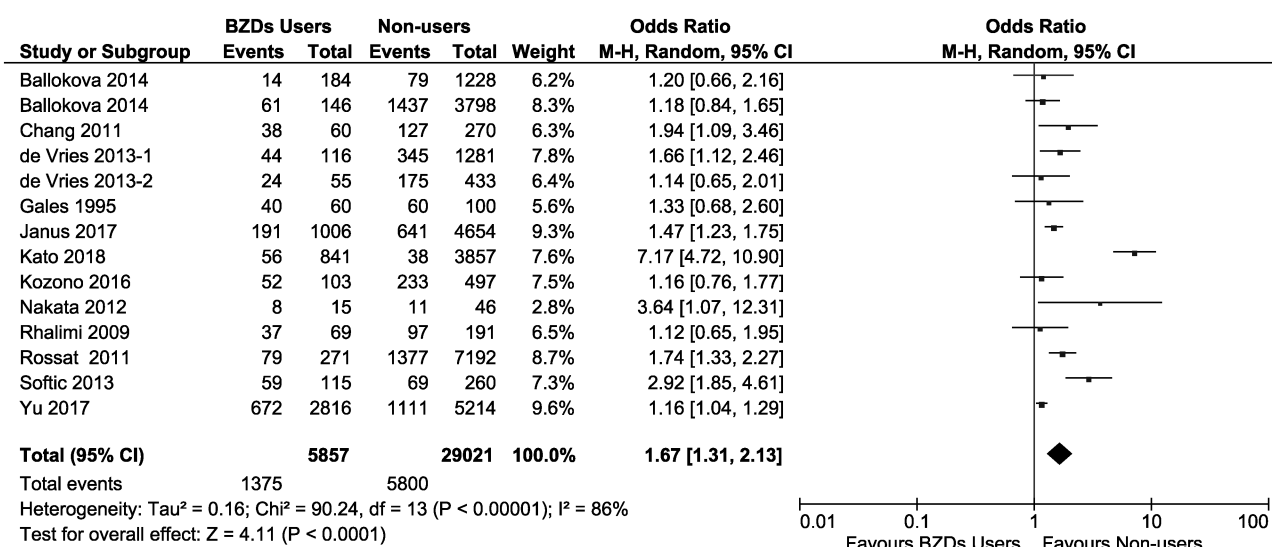


Fig. 4. A Forest Plot of the Meta-analysis of the Association between Falls and the Use of BZDs  
 Odd ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) are shown. The analysis was performed with a random effects model.

が示された [OR (95% CI): 2.42 (1.35–4.34)] (Fig. 5).

4. 感度分析による検討 出版バイアスが疑われる論文は半減期 12 時間未満の短時間作用型 BZDRAs で 4 件 (Fig. 6), BZDs で 3 件あり (Fig. 7), 除外し再解析を行った. OR の減少が認められたが結果に大きな差は認められなかった [OR (95% CI): 1.67 (1.47–1.90), 1.44 (1.29–1.61)]. また, STROBE のチェックリストによる評価点数が 20 点未満の論文は 3 報あり, 半減期 12 時間未満の短時間作用型 BZDRAs, 半減期 12 時間以上の長時間作用型 BZDRAs, BZDs 及び Z-drugs と転倒発生率とのメタアナリシスに含めていたため, 除外し再解析を行った. 4 項目すべてにおいて OR の減少が認められたが結果に大きな差は認めなかった [OR (95%

CI): 1.63 (1.34–1.98), 1.97 (1.47–2.64), 1.28 (1.18–1.38), 1.98 (1.27–3.08)]. 加えて, 半減期 12 時間未満の短時間作用型 BZDRAs 及び BZDs について, 出版バイアスが疑われる論文及び STROBE による評価点数が 20 点未満の論文すべてを除外し再解析を行ったが, 結果に大きな差は認められなかった [OR (95% CI): 1.67 (1.46–1.90), 1.43 (1.28–1.60)].

## 考 察

本研究では, 65 歳以上の高齢者を対象とした観察研究のメタアナリシスにより BZDRAs の半減期と転倒との関連性を検討した. また, BZDs と短時間作用型である Z-drugs の転倒リスクの違いについても同様に検討を行った.

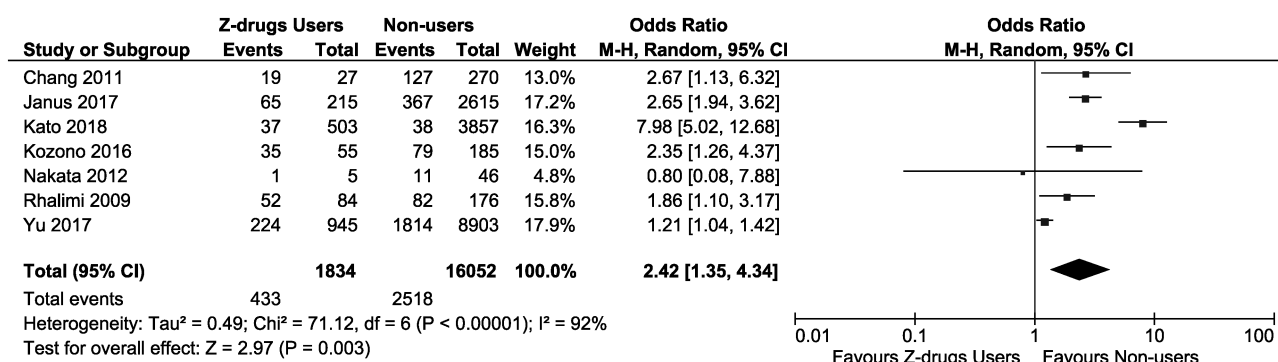


Fig. 5. A Forest Plot of the Meta-analysis of the Association between Falls and the Use of Z-drugs  
 Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) are shown. The analysis was performed with a random effects model.

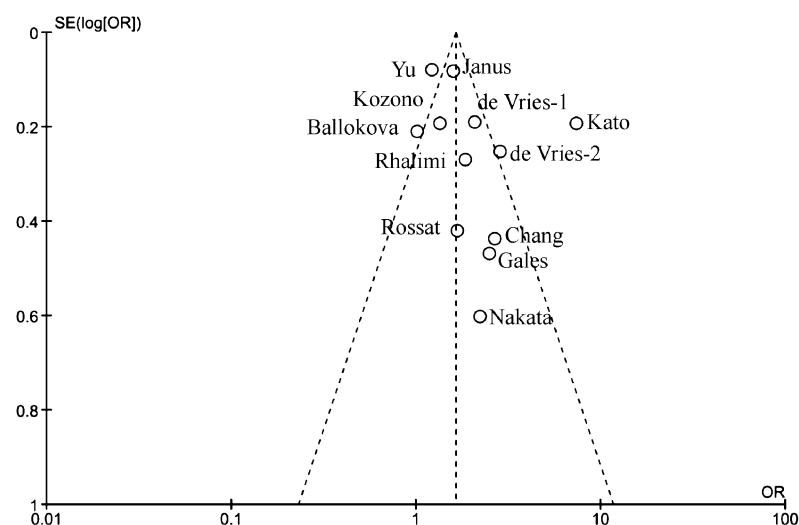


Fig. 6. A Funnel Plot of the Meta-analysis of the Association between Falls and the Use of Short-acting BZDRAs

半減期 12 時間未満の短時間作用型 BZDRAs と転倒リスクの検討では、BZDRAs 非服用群と比較して転倒発生率の有意な上昇が示された。さらに、半減期 12 時間以上の長時間作用型 BZDRAs においても、BZDRAs 非服用群と比較して転倒発生率の有意な上昇が示される結果となった。その統合 OR (95% CI) は短時間作用型では 2.00 (1.46–2.73)、長時間作用型においては 2.16 (1.61–2.89) と大きな差を認めなかった。以前から、半減期の長い BZDRAs では体内血中濃度の蓄積が起り易いことから持ち越し効果が出現し易く、翌日に残った催眠鎮静作用による眠気や筋弛緩作用によりふらつきが転倒リスクにつながると考えられてきた。<sup>9)</sup> 特に、高齢者においては腎機能や肝機能の低下により体内血中濃度の蓄積がより起り易く、転倒リスクをさらに上昇させることが推測される。しかし、今回の検討では、高齢者における半減期の長い長時間

作用型 BZDRAs の転倒リスクは、統合 OR 値で比較する限り半減期の短い短時間作用型 BZDRAs と同程度であった。先行研究として Leipzig らは、60 歳以上を対象者とし BZDs 長短作用時間毎の転倒リスクをメタアナリシスにより検討している。短時間作用型 BZDs と長時間作用型 BZDs の OR (95% CI) は、それぞれ 1.44 (1.09–1.90)、1.32 (0.98–1.77) と両者に大きな差を認めなかったとし、OR は低いものの今回の研究と同様の結果となっている。<sup>36)</sup> なお、先行研究が発表されたのは 1999 年であり現在よく用いられている BZDRAs、特に Z-drugs は含まれていないこと、日本人のデータが含まれていないことから、再解析を行う必要性は高いと考える。わが国の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」<sup>6)</sup>では、「高齢者における長時間作用型 BZDs は使用すべきでなく、他の BZDs も可能な限り使用を控え、使用する場合は最低必要量を短時間

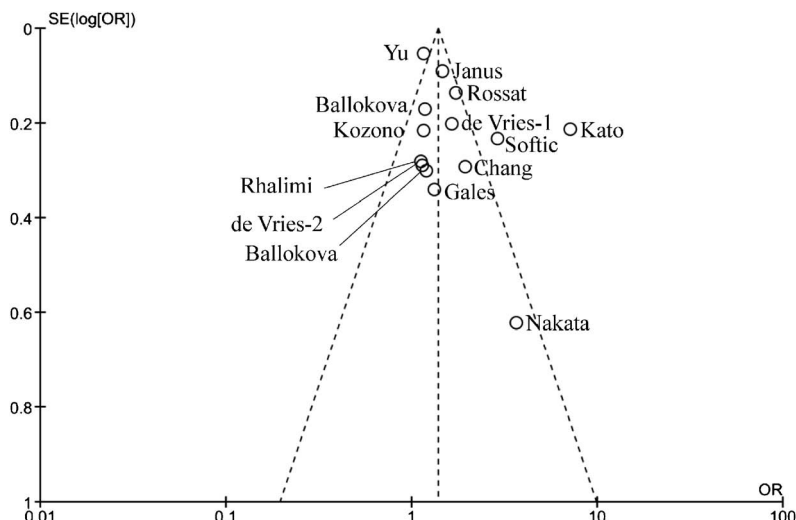


Fig. 7. A Funnel Plot of the Meta-analysis of the Association between Falls and the Use of BZDs

とすること」と記載されており、長時間作用型 BZDs においてより注意を促す表現となっている。しかし、米国の「Beers criteria」<sup>4)</sup>では「高齢者における短時間～中等時間作用型 BZDs, 長時間作用型 BZDs は避けること」と記載され、欧州の「STOPP/START criteria」<sup>5)</sup>においても「65 歳以上の高齢者における BZDs は不適切」とされ、ともに転倒・骨折リスク増加を一因とし作用時間にかかわらず注意を促している。本研究の結果は、米国や欧州のクライテリアと一致する結果であり、高齢者における BZDRAs の服用は、作用時間にかかわらず転倒リスクが問題となり注意が必要な薬剤であることが示唆された。

BZDs 及び Z-drugs と転倒リスクの検討では、BZDRAs 非服用群と比較して転倒発生率の有意な上昇が示された。その統合 OR (95% CI) はそれぞれ 1.67 (1.31–2.13), 2.42 (1.35–4.34) と有意な差は認めなかったが、Z-drugs でリスクが高い傾向が認められた。筋弛緩作用が転倒リスクを上昇させる原因の 1 つと考えられており、その作用の弱い Z-drugs は転倒リスクを軽減するとの見解がある。<sup>1,2)</sup> また、Z-drugs の半減期は、ザレプロン、ゾルピデム、ゾピクロンでそれぞれ 1 時間、2 時間、4.9 時間であり持ち越し効果による転倒リスクは低いとわが国では考えられており、「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」<sup>13)</sup>では BZDs の転倒・骨折リスクを理由に高齢者の不眠症に対し Z-drugs を推奨している。しかし、「Beers criteria」<sup>4)</sup>

では転倒や骨折を増加させることを一因に Z-drugs は避けることを推奨しており、「STOPP/START criteria」<sup>5)</sup>でも転倒リスクが増加する可能性から 65 歳以上の高齢者における Z-drugs は不適切としている。さらに、転倒と関連の強い大腿骨頸部骨折を検討した研究では、高齢者における Z-drugs であるゾルピデム服用群で骨折リスクが有意に上昇したのに対し、BZDs 服用群では上昇しなかったと報告している。<sup>37)</sup> 本研究では、Z-drugs の方が BZDs より転倒の統合 OR 値が高い傾向が示され、高齢者での Z-drugs 使用を不適切としている米国や欧州のガイドラインを支持する結果となった。また、Z-drugs の方が BZDs より大腿骨頸部骨折リスクが高いという報告とも類似傾向を示すものであった。この理由としては、Z-drugs は半減期が極めて短いため、最高血中濃度到達時間が 1 時間程度と速く中途覚醒し易い。中途覚醒時に筋弛緩作用が残っていると、転倒が発生すると推測される。<sup>38)</sup> また、最高血中濃度到達時間が短いため、服用してから就寝するまでの間に転倒することも考えられる。高齢者の服用においては、Z-drugs も BZDs 同様に転倒リスクが問題となり注意が必要な薬剤であることが示唆された。

今回のメタアナリシスにおいて、評価項目 4 項目すべてにおいて統計学的異質性 ( $I^2 > 50\%$ ) が認められたため、その異質性を考慮し変量効果モデルを用い解析を行った。本研究は、funnel plot により出版バイアスの可能性がある論文が 5 報検出された。しかし、その 5 報を除外して行ったメタアナリ



シスの結果は、除外しない場合と同じ傾向が認められ、出版バイアスは本研究の結果を左右しないと判断した。また、質の低い論文と判断された3報を除外したメタアナリシスの結果も同傾向が認められ、本研究結果に大きく影響しないと考えられる。研究デザイン毎に再解析したところ、信頼度が高いとされる Cohort 研究でのメタアナリシスの結果は、本研究結果と比較して短時間作用型 BZDRAs、長時間作用型 BZDRAs 及び BZDs で大きな差はなく同傾向が認められた [統合 OR (95%CI): 1.72 (1.23–2.41), 2.44 (1.70–3.48), 1.34 (1.22–1.60)]。Z-drugs については Cohort 研究が1件のみのため統合することはできなかったが、本研究結果と比較して大きな差は認められなかった [OR (95%CI): 2.65 (1.94–3.62)]。このことから、研究デザインでの影響は少ないと考える。本研究は、短時間作用型と長時間作用型の BZDRAs 及び BZDs と Z-drugs を直接比較した論文を統合したものではないため、患者の背景因子などの違いによるバイアスが生じている可能性がある。そのため、統合 OR 値のみで転倒リスクを判断するのは注意を要するが、いずれの BZDRAs においても BZDRAs 非服用者と比較して転倒リスクが有意に高いという結果については問題ないとする。また、Kishi らは原発性不眠症患者を対象にスボレキサントの転倒リスクについてメタアナリシスにて検討している。<sup>39)</sup> 対象者の年齢は不明だが、プラセボと比較して同程度であった [リスク比 (95%CI): 0.90 (0.26–3.16)] との結果からも、短時間作用型 BZDRAs、長時間作用型 BZDRAs、BZDs 及び Z-drugs の転倒リスクは高いと考えられる。転倒リスクの低いスボレキサントは、高齢者の不眠に対し BZDRAs の代替薬となり得るが、国内外のガイドラインでは非薬物療法が強く推奨されており、<sup>6,13,40,41)</sup> 薬物の使用は慎重に行うべきと考えられる。また、転倒に関与する要因の1つとして「年齢」が考えられるため、75歳以上でのサブグループ解析を試みたが、論文数が少なく候補となった研究も症例数の記載がなく解析できなかった。Leipzig らは、BZDs 全体での転倒リスクは平均 75 歳以下 [OR (95%CI): 1.32 (1.00–1.74)] と比較して、75 歳以上 [OR (95%CI): 1.60 (1.26–2.02)] で高い傾向が認められたとしているが、<sup>36)</sup> 半減期の影響があるかはわからない。

本研究の限界点として、各論文における服薬時間や転倒時間などの臨床背景を反映できていないことが挙げられる。そのため、短時間作用型 BZDRAs と長時間作用型 BZDRAs、それぞれどの時点での転倒が多かったのかを明らかにすることはできなかった。

以上、65 歳以上の高齢者において半減期の長短にかかわらず BZDRAs 服用により有意な転倒発生率の上昇が示された。また、BZDs だけでなく Z-drugs においても有意な転倒発生率の上昇が示され、その統合 OR 値は Z-drugs の方が BZDs よりも高い傾向が認められた。わが国のガイドラインでは短時間作用型 BZDs や Z-drugs について長時間作用型 BZDRAs と同程度に注意喚起をしていないが、米国や欧州のガイドラインと同様に、高齢者ではすべての BZDRAs の使用を避ける必要があると考えられる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

## REFERENCES

- 1) Korpi E. R., Mattila M. J., Wisden W., Lüdendens H., *Ann. Med.*, **29**, 275–282 (1997).
- 2) Langer S. Z., Arbilla S., *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **2**, 159–170 (1988).
- 3) Kannus P., Sievänen H., Palvanen M., Järvinen T., Parkkari J., *Lancet*, **366**, 1885–1893 (2005).
- 4) The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **63**, 2227–2246 (2015).
- 5) O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor M. N., Ryan C., Gallagher P., *Age Ageing*, **44**, 213–218 (2015).
- 6) Akishita M., “Koreisha-no Anzena Yakubutsuryoho Guideline 2015,” ed. by The Japan Geriatrics Society, Medical View Co., Ltd., Tokyo, 2015.
- 7) Kosone M., Kuroda A., Ito H., *Jpn. J. Geriatr.*, **49**, 267–275 (2012).
- 8) Okumura Y., Shimizu S., Matsumoto T., *Drug Alcohol Depend.*, **158**, 118–125 (2016).
- 9) Ray W. A., Griffin M. R., Downey W., *JAMA*, **262**, 3303–3307 (1989).
- 10) Wang P. S., Bohn R. L., Glynn R. J., Mogun H., Avorn J., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **49**, 1685–

- 1690 (2001).
- 11) Chang C. M., Wu E. C., Chang I. S., Lin K. M., *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **16**, 686–692 (2008).
- 12) Zint K., Haefeli W. E., Glynn R. J., Mogun H., Avorn J., Stürmer T., *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **19**, 1248–1255 (2010).
- 13) Mishima K., “Suiminyaku no tekiseina shiyō to kyūyaku notameno Guideline 2013,” ed. by The Japan Society of Sleep Research, Jiho, Inc., Tokyo, 2013.
- 14) Glass J., Lanctôt K. L., Herrmann N., Sproule B. A., Busto U. E., *BMJ*, **331**, 1169 (2005).
- 15) Nakamura M., Ishii M., Chikazawa S., Niwa Y., Yamazaki M., Ito H., *Equilibrium Res.*, **63**, 335–345 (2004).
- 16) Oda S., Inoue T., *J. New Rem. & Clin.*, **64**, 1468–1473 (2015).
- 17) Holford N., “Clinical Pharmacokinetics Drug Data Handbook,” 3rd ed., Adis International Ltd., Chester, 1998.
- 18) Corbett A. H., “Drug Information Handbook,” 25th ed., ed. by The American Pharmacists Association, Lexicomp Inc., Hudson, 2017.
- 19) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, “Tenpu bunsho joho menu,”: [http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html), cited 24 April, 2018.
- 20) Product Information, Restoril®, Temazepam, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, 1999.
- 21) von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P., *Lancet*, **370**, 1453–1457 (2007).
- 22) Higgins J. P., Green S., “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,” John Wiley & Sons, Ltd., Hoboken, 2008.
- 23) Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C., *BMJ*, **315**, 629–634 (1997).
- 24) Kato T., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **54**, 749–754 (2018).
- 25) Yu N. W., Chen P. J., Tsai H. J., Huang C. W., Chiu Y. W., Tsay W. I., Hsu J., Chang C. M., *BMC Geriatr.*, **17**, 140 (2017).
- 26) Janus S. I. M., Reinders G. H., van Manen J. G., Zuidema S. U., IJzerman M. J., *Drugs R. D.*, **17**, 321–328 (2017).
- 27) 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).
- 28) Balloková A., Peel N. M., Fialova D., Scott I. A., Gray L. C., Hubbard R. E., *Drugs Aging*, **31**, 299–310 (2014).
- 29) Softic A., Beganlic A., Pranjić N., Sulejmanovic S., *Med. Arch.*, **67**, 256–259 (2013).
- 30) de Vries O. J., Peeters G., Elders P., Sonnenberg C., Muller M., Deeg D. J., Lips P., *Age Ageing*, **42**, 764–770 (2013).
- 31) Nakata H., *J. Kyoto Med. Assoc.*, **59**, 83–86 (2012).
- 32) 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).
- 33) Rossat A., Fantino B., Bongue B., Colvez A., Nitenberg C., Annweiler C., Beauchet O., *J. Nutr. Health Aging*, **15**, 72–77 (2011).
- 34) Rhalimi M., Helou R., Jaecker P., *Drugs Aging*, **26**, 847–852 (2009).
- 35) Gales B. J., Menard S. M., *Ann. Pharmacother.*, **29**, 354–358 (1995).
- 36) Leipzig R. M., Cumming R. G., Tinetti M. E., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **47**, 30–39 (1999).
- 37) Kang D. Y., Park S., Rhee C. W., Kim Y. J., Choi N. K., Lee J., Park B. J., *J. Prev. Med. Public Health*, **45**, 219–226 (2012).
- 38) Sagara H., Nawa H., Utsu Y., Miyake S., Araki H., Sendo T., Gomita Y., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **43**, 375–378 (2007).
- 39) Kishi T., Kubo M., Iwata N., *J. Jpn. Sleep Med.*, **11**, 43–50 (2017).
- 40) Qaseem A., Kansagara D., Forcica M. A., Cooke M., Denberg T. D., *Ann. Intern. Med.*, **165**, 125–133 (2016).
- 41) Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J. G., Espie C. A., Garcia-Borreguero D., Gjerstad M., Gonçalves M., Hertenstein E., Jansson-Fröjmark M., Jennum P. J., Leger D., Nissen C., Parrino L., Paunio T., Pevernagie D., Verbraecken J., Weeß H. G., Wichniak A., Zavalko I., Arnardottir E. S., Deleanu O. C., Strazisar B., Zoetmulder M., Spiegelhalter K., *J. Sleep Res.*, **26**, 675–700 (2017).