

2015/04/20

日本老年医学会「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」に対するパブリックコメント

日本睡眠学会理事長 伊藤 洋
声明委員会委員長 清水 徹男
ガイドライン委員 三島 和夫

先般、日本老年医学会より「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」（以下、**老年医学会 GL**）が発表され、パブリックコメントの募集が行われました。

http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/20150401_01.html

高齢者に安全に薬物療法を実施するための治療薬の選択指針を作成するという老年医学会 **GL** の趣旨には大いに賛同いたしますが、指針作成の根拠となった **GRADE** の実施方法、結果の解釈、指針の実効性等に関して幾つもの問題点を抱えているように見受けられました。日本睡眠学会として老年医学会 **GL** の内容、特に「不眠症（p24-28）」の薬物療法に関する推奨内容に対して多くの意見が寄せられました。主要な意見を以下のようにまとめ、日本睡眠学会からのパブリックコメントとして登録します。

パブリックコメント

- エビデンスの収集と評価方法に関する疑義について
- 既存ガイドラインとの整合性に齟齬がある点について

高齢者における睡眠薬の有用性、安全性に関する既存のガイドラインとして、厚生労働科学研究班および日本睡眠学会ワーキンググループが合同で作成した「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン（2013年6月25日初版、2013年10月22日改訂）」（以下、**睡眠学会 GL**）があります。睡眠学会 **GL** の臨床的クエスチョン 19「高齢者の不眠症にも睡眠薬は効果があるでしょうか？」について **GRADE** システムを用いて回答を行っています。

睡眠学会 **GL** における **GRADE** の実施方法と推奨内容については厚生労働科学研究費補助金障害者対策研究事業「睡眠薬の適正使用および減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究

班」報告書に掲載しています(文献1)。推奨内容の要約を参考資料1として文末に付しました。

また、睡眠学会 GL の総論、クリニカルクエスチョンについては日本睡眠学会 HP に、根拠となるエビデンスと詳細解説は書籍(睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン じほう)に掲載しています。

日本睡眠学会 HP <http://www.jssr.jp/data/pdf/suiminyaku-guideline.pdf>

睡眠学会 GL での推奨は、2013年1月時点で利用可能なエビデンスを網羅的に抽出し、エビデンス医学の専門家によって GRADE システムに基づき厳密に作成されました。ところが、老年医学会 GL では睡眠学会 GL について全く言及しておらず、また推奨内容にも齟齬があります。具体的には、睡眠学会 GL で推奨された非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(z-drugs)が老年医学会 GL では「中止を検討すべき薬物」にリストされる一方、エビデンス不足から睡眠学会 GL では推奨に至らなかったラメルテオン(ロゼレム)が唯一の推奨薬剤とされています。掲載された参考文献を拝見する限り、老年医学会 GL で根拠されたエビデンスは睡眠学会 GL のそれに対して網羅的に検索されておらず、不十分であると言わざるを得ません。2013年1月以降に睡眠学会 GL の内容を覆す新たなエビデンスは発表されていないと認識しています。

また、老年医学会 GL ではラメルテオン(ロゼレム)について「これまでの睡眠薬とは全く作用機序が異なり、ベンゾジアゼピン受容体作動薬でみられた副作用が生じにくく、高齢者に対して比較的安全である可能性がある」という記載がありますが、作用機序が異なることが危険性を低減する根拠とはならず、客観性、公平性に欠ける印象を与えており、GRADE の考え方に反しています。さらにスボレキサント(老年医学会 GL ではベルソムラという商品名のみで記載されている点も修正が必要です)についても「海外データでは高齢者の入眠や睡眠持続効果がみられ、ベンゾジアゼピンでみられるような副作用が生じにくい可能性がある」という記載があり、やはり根拠に乏しい推測に過ぎないように思われます。スボレキサント(ベルソムラ)に関しては治験以外の臨床試験データが未だ乏しく、対象疾患も原発性不眠症に限られています。GRADE の考え方に準拠すればラメルテオン(ロゼレム)と同様に使用を推奨するには至らない可能性が非常に大きいのではないのでしょうか。

上記の諸点を踏まえ、老年医学会 GL においても睡眠学会 GL を適切に引用した上で、GRADE システムで作成された睡眠学会 GL の推奨内容と異なる結論に至った根拠について説明していただきたいと思います。

また、老年医学会 GL はエビデンスの質と推奨度には言及していますが、「上昇する」「副作用が生じにくい」などの定性的な表現が多く、どの程度リスクが上昇するか(相対リスクと絶対リスク)という定量的表現をしていないまま結論しているため、GL パネルのバイアスが入りやす

いことが危惧されます。老年医学会 GL では「GRADE システムに準じた方法」で GL を作成したとありますが、推奨度の決定では「エビデンスが不十分でも、推奨度を積極的に判定するべく研究グループ内で討議と投票を重ねた」と記載しています。しかし、上記の定量的表現等がないため第三者には是非の判断が付きません。日本老年医学会と日本睡眠学会で GL の推奨内容に齟齬があることは患者や医療者に不安や誤解を与えることが危惧されます。老年医学会が既存のエビデンスから今回の推奨に至ったプロセスについてより詳細な説明をする必要性を強く感じます。

- リスク・ベネフィットバランスの視点の偏りがある点について
- 実地臨床における実効性が十分に考慮されていない点について
- 代替療法とされた非薬物療法の現状について認識が不足している点について

老年医学会 GL は薬物療法の危険性を重視して作成されており、対してベネフィットの視点は十分とは言えないように思われます。薬物療法の安全性を担保することが重要であることは論を待ちませんが、実地臨床における実効性の視点も適切に取り入れる必要があります。老年医学会 GL が患者および治療医に引き起こす不安と混乱は想像に難くありません。なぜならば GL 中にあるストップの対象薬剤（中止を考慮すべき薬物）に代わり得る十分に効果的で利用可能な薬物もしくは非薬物療法が存在しない疾患も多いからです。不眠症もそれに該当します。

現在、国内の睡眠薬のうち、ベンゾジアゼピン系睡眠薬が占める割合は処方箋発行ベースで約 65%です。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(z-drugs)は 30%程度、ラメルテオン（ロゼレム）は数%を占めるに過ぎません（文献2）。スボレキサント（ベルソムラ）は上市されたばかりで処方実績も少なく、転倒骨折を含む長期使用時の安全性に関する臨床データが得られていないのが現状です。このような医療実態のもと、是非はともかく、薬物選択肢としてラメルテオン（ロゼレム）およびスボレキサント（ベルソムラ）のみを安全性が期待できる推奨薬剤とすることの妥当性と実効性について再検討いただくことを強く求めます。また、その根拠となるエビデンスレビュー方法に疑義があることは先述した通りです。

老年医学会 GL は睡眠薬に代わり、睡眠衛生指導や認知行動療法を推奨しています。非薬物療法の活用は不眠症治療にとって有用であり、睡眠学会 GL においても薬物療法を開始する前に睡眠衛生指導を行うことを推奨しています。一方で、睡眠衛生指導の効果は認知行動療法に比較して限定的であることも認識しておく必要があります。睡眠衛生指導は総睡眠時間と睡眠効率を有意に改善させる、運動が高齢不眠症の睡眠改善に寄与するなどのメタ解析結果があるもの

の、一般的に慢性不眠症に対する効果は認知行動療法に劣ることが明らかになっています。老年医学会 GL においても睡眠衛生指導では薬物療法を十分には代替できないことを把握した上で、GL の内容に反映させるべきであると考えます。

一方、認知行動療法はより高い有効性を示唆するメタ解析データが得られていることから、睡眠学会 GL では睡眠衛生指導を認知行動療法と同等に扱うのではなく認知行動療法を上位においた治療アルゴリズムを作成しています。ただし、認知行動療法を実施するには相応の知識と技術を要するため、国立精神・神経医療研究センターおよび日本睡眠学会では数年前より不眠症に対する認知行動療法のセミナーを開催しています。それでも現時点では認知行動療法が実施可能な医療機関はごく限られています。そして最も深刻な問題は不眠症に対する認知行動療法は健康保険の適応外であるという点です。きわめて多数の不眠症患者がおり、睡眠薬の処方箋の 7 割が（精神科・心療内科以外の）一般診療科で発行されているという現状を鑑みて、睡眠学会 GL では睡眠薬による薬物療法に先だって認知行動療法をファーストラインに置くことは実効性に乏しいという結論に至り、常用量で治らない不眠症患者に対して認知行動療法の適応を考慮するアルゴリズムを作成しました。老年医学会 GL では睡眠衛生指導と認知行動療法を並列に扱い、かつ治療のファーストラインに位置づけていますが、非薬物療法の現状を十分に把握した上で GL に反映させたのか疑問が残ります。非薬物療法のエフェクトサイズや実施状況を勘案すれば、老年医学会 GL において現行の薬物療法の大部分を否定することに危機感を持つのは当然のことと言えます。

老年医学会 GL では、既存治療薬を「ストップ」と「スタート」に単純に二元化することで、「ストップ」薬剤はハイリスク、「スタート」薬剤はローリスクであるという誤解を招きかねないミスリード文が散見されます。Beers リストの「STOPP」は「Screening Tool of Older person' s Potentially inappropriate Prescriptions（高齢者において潜在的に不適切となり得る薬物処方のスクリーニングツール）」の略語であり、その意味合いは日本語のストップ（中止）という単語から受ける印象とは全く異なります。患者が「ストップ」という名称から受ける不安や混乱を十分に推察する必要があります。患者が老年医学会 GL の趣旨を正しく理解できるように一般向け資材などを準備して周知に努めるのは日本老年医学会にその責があると考えます。

■まとめ

このように、「不眠症」「睡眠薬」に限っても現段階での老年医学会 GL については多くの疑問点があり、改善を要すると考えます。パブリックコメントの内容を十分に吟味し、公表まで

に信頼性と実効性に富んだガイドラインとなるよう改訂していただくことを強く希望します

以上

文献 1

渡辺範雄. 中高年者不眠症の薬物療法と不眠の認知行動療法 : GRADE アプローチガイドラインの作成. 厚生労働科学研究費補助金障害者対策研究事業「睡眠薬の適正使用および減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」平成 24 年度総括・分担研究報告書, 115-127, 2013.

文献 2

三島 和夫. 平成 26 年度厚生労働科学研究・障害者対策研究事業「向精神薬の処方実態に関する研究」大型健保団体加入者約 120 万人の診療報酬データからの解析値 (2005 年～2013 年)
三島和夫、北村真吾. 大規模診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「向精神薬の処方実態に関する研究」平成 25 年度 総合研究報告書, 7-14, 2014.

参照資料 1

睡眠学会 GL での推奨のグレーディング、表現とその根拠は以下の通りである。

睡眠学会 GL においてもベンゾジアゼピン系睡眠薬は推奨しなかった。しかし、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(z-drugs)については、転倒リスクはオッズ比で2倍だが、絶対リスク増加は1000人当たり4人であり、不眠症の有病率の高さ、難治性であること、不眠症が惹起するQOL障害、生活習慣病やうつ病など罹患リスクを加味すれば、患者個人を適切にアセスメント・心理教育して慎重に処方することは推奨(許容)されると判断した。一方、老年医学会 GL ではラメルテオン(ロゼレム)が唯一の推奨薬剤としているが、現時点においても転倒・骨折のリスクが低いという十分なエビデンスは存在せず、睡眠学会 GL では推奨に至らなかった。

疑問：高齢者の原発性不眠患者はベンゾジアゼピン系睡眠薬投与を受けるべきか

- ・ 推奨のグレーディング：「患者にとって重大なアウトカムは「低」である」
- ・ 推奨の表現：「原発性不眠症で他に精神疾患や重篤な身体疾患のない高齢患者に対しては、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を推奨しない(「低」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)」
- ・ 価値観や好みに基づく声明：「この推奨作成においては、不眠重症度の軽減や転倒・骨折の増加に重い価値を、総睡眠時間増加や睡眠潜時減少に比較的低い価値を置いた」
- ・ エビデンスの要約：「6つの無作為割り付け比較(4つのRCT、全患者134人)のメタアナリシスでは、不眠の重症度においてベンゾジアゼピン系睡眠薬はプラセボと比較して減少傾向はあったが統計学的有意差はなかった(2-8週時 SMD -0.44、95%CI -2.42 to 0.40)。日中の眠気、転倒ではRCTによるエビデンスの報告はなく、副作用による脱落では減少傾向はあったが統計学的有意差はなく(2週時 RR 0.17、0.01 to 1.50、絶対リスク増加1000人当たり-119人、-141人 to 71人)、何らかの副作用経験では増加傾向はあったが統計学的有意差はなかった(2週時 RR 1.81、0.74 to 2.83、絶対リスク増加1000人当たり231人、-74人 to 523人)。総睡眠時間では中程度の増加傾向が統計学的有意にあり(2-8週時 SMD 0.60、0.11 to 1.09)、睡眠潜時では減少傾向があったが統計学的有意ではなかった(2週時 SMD -0.29、-0.99 to 0.41)。観察研究のメタアナリシスでは、骨折の起こる頻度の増加が統計学的有意であり(RR 1.34、1.24 to 1.45)、老年期不眠患者の骨折率が他の一般人口の転倒による入院率と同程度と仮定するならば、骨折の増加がベンゾジアゼピンでは服用しないのと比較して60-79歳では統計学的有意にあり(絶対リスク増加100万人当たり374人、264人 to 495人)、80歳以上では統計学的有意であった(100万人当たり1122人、792人 to 1485)。クラス内の各薬剤のサブグループ分析は、包含されたRCT・患者の数が少なく偶然誤差の影響が大きいと考えられるため、ガイドラインの推奨作成には使用できなかった」

疑問：高齢者の原発性不眠患者は非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(z-drugs)投与を受けるべきか

- ・ 推奨のグレーディング：「患者にとって重大なアウトカムの質は「中」である」
- ・ 推奨の表現：「原発性不眠症で他に精神疾患や重篤な身体疾患がなく、かつ転倒や骨折のリスクが少ないと考えられ、これらの増加する可能性に関しても理解が得られる高齢患者に対しては非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(z-drugs)を推奨する(「中」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)」
- ・ 価値観や好みに基づく声明：「この推奨作成においては、不眠重症度の軽減や転倒・骨折の増加に重い価値を、総睡眠時間増加や睡眠潜時減少に比較的低い価値を置いた」
- ・ エビデンスの要約：「非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(z-drugs)は、不眠の重症度においてプラセボと比較して小程度の減少傾向が統計学的有意にあった(2-6週時 SMD -0.28, 95%CI -0.48 to 0.08)。日中の眠気ではプラセボと比較して小程度の減少傾向が統計学的有意にあり(2-12週時 SMD -0.23, -0.40 to 0.06)、転倒では増加傾向が統計学的有意にあった(2-12週時 RR 2.0, 0.18 to 21.76。絶対リスク増加 1000人当たり 4人、3人 to 76人)。副作用による脱落では増加傾向はあったが統計学的有意差はなく(2-12週時 RR 1.23, 0.70 to 2.11、絶対リスク増加 1000人当たり 11人、-15人 to 55人)、何らかの副作用経験では統計学的有意差はなかった(2-12週時 RR 1.06, 0.94 to 1.17、絶対リスク増加 1000人当たり 31人、-31人 to 87人)。総睡眠時間では小程度の増加傾向が統計学的有意にあり(2-12週時 SMD 0.31, 0.03 to 0.65)、睡眠潜時では小程度の減少傾向が統計学的有意にあった(2-12週時 SMD -0.24, -0.38 to 0.10)。観察研究のメタアナリシスでは、このクラスの薬剤に関する骨折頻度の報告はなかった。」

疑問：高齢者の原発性不眠患者はメラトニン受容体アゴニスト投与を受けるべきか

- ・ 推奨のグレーディング：「患者にとって重大なアウトカムの質は「中」である」
- ・ 推奨の表現：「原発性不眠症で他に精神疾患や重篤な身体疾患がなく、かつ転倒や骨折のリスクが少ない高齢患者に対しては、メラトニン受容体アゴニスト投与は推奨しない(「中」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)」
- ・ 価値観や好みに基づく声明：「この推奨作成においては、不眠重症度の軽減や転倒・骨折の増加に重い価値を、総睡眠時間増加や睡眠潜時減少に比較的低い価値を置いた」
- ・ エビデンスの要約：「3つの無作為割り付け比較(3つの RCT。全患者 1414人)のメタアナリシスでは、不眠重症度、日中の眠気、転倒・骨折の全ての重大アウトカムのエビデンスの報告がなかった。副作用による脱落では統計学的有意差はなく(5週時 RR 0.97, 0.37 to 2.51、絶対リスク増加 1000人当たり-1人、-18人 to 44人)、何らかの副作用経験で統計学的有

意差はなかった(5週時 RR 1.06、0.90 to 1.22、絶対リスク増加 1000 人当たり 31 人、-51 人 to 113 人)。総睡眠時間では統計学的有意差はなく(5週時 SMD 0.06、-0.10 to 0.23)、睡眠潜時ではごく小程度の統計学的有意差を伴う減少があった(3-5週時 SMD -0.15, -0.26 to -0.05)。観察研究のメタアナリシスでは、高用量と低用量を比較した骨折頻度の報告はなかった」