

180mg/日でコントロールは良好。かかりつけのリウマチ医には1ヶ月ごとに通院している。2週間前から息切れが出てきたと感じており、早めに受診を考えている。

本症例の主訴は2週間前から出てきた息切れ（呼吸困難）です。そこで息切れ（呼吸困難）の鑑別診断が必要となります。

息切れ（呼吸困難）の原因としては、

- | | |
|--------|---------------------------------------|
| 呼吸器： | 閉塞性障害：COPD、肺リンパ脈管筋腫症、びまん性細気管支炎、気管支拡張症 |
| 拘束性障害： | 肺線維症、間質性肺炎、肺結核後遺症 |
| 混合性障害： | じん肺 |
| 循環器： | 肺高血圧症、慢性心不全、狭心症 |
| 血液： | 貧血 |
| 神経筋： | 重症筋無力症、ギランバレー症候群、ALS、など |
| 代謝： | 甲状腺機能亢進症 |
| 腎： | 腎性貧血 |
| 中枢神経： | 脳炎、脳腫瘍、髄膜炎 |

などが考えられます²⁾。RAに伴うものとして一番に考えなければならないのが呼吸器系による症状、特に間質性肺炎です。

本症例の場合、比較的緩徐に経過していること、比較的若年者であること、RAのコントロールは良好だったことから、RAに伴う呼吸器障害というより薬剤性間質性肺炎または感染症の可能性が高いと考えられました。したがって、本症例の対応として、まず現在使用中の薬剤の中で間質性肺炎を生じる可能性のある薬剤（MTX、ロキソニン、エタネルセプト）の中止、さらに感染症の可能性を考え、特にニューモシスティス肺炎を考慮し対応を進めました。

◎症例 2

78歳女性。30年前から関節リウマチに罹患している。既往歴として肺結核、合併症として高血圧症、腎機能障害（eGFR 50mL/min）、心不全（NIHA II度）があり、近くの内科に通院中。現在アセトアミノフェン1,200mg、プレドニゾロン5mg、サラゾスルファピリジン1,000mg、レニベース2.5mg内服しており、リウマチは低疾患活動性程度におさまっているため、10年間ほど処方内容の変更はありません。本日、家の中を掃除中、机の脚につまずき転倒、そのまま動けなくなり救急車を呼ぶことになりました。

本症例は家の中で骨折を生じたRA患者さんです。本症例の問題点として、高齢である事、RAに長期に罹患している事、心不全の合併、および結核の既往がある事、そしてステロイド内服中である事です。

骨粗鬆症性骨折の臨床的危険因子として、以下の項目が挙げられます（続発性を除く）³⁾。

- ・年齢
- ・BMI 低値
- ・脆弱性骨折の既往
- ・両親の大腿骨近位部骨折歴
- ・現在の喫煙
- ・ステロイド投与
- ・関節リウマチ
- ・アルコールの過剰摂取

今回の症例から読み取れる内容からも、上記のうち、年齢、ステロイド投与、関節リウマチの3項目が当てはまります。本症例では高齢、心不全合併、結核の既往からRAに対して生物製剤などによる積極的な治療が症例でした。したがって治療としては従来の低分子DMARDsが中心となり、それでもコントロール不良だったため少量ステロイドを投与していました。

骨粗鬆症のリスクは英国シェフィールド大学から提唱されているFLAX骨折リスク評価ツールが有名です。以下のホームページで患者情報を入力

すると骨折リスクを評価してくれます。

(<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=jp>)

さらに、2014年に日本骨粗鬆症学会より「ステロイド性骨粗鬆症の治療ガイドライン」が発表されています⁴⁾。そのフローチャートでは65歳以上で経口ステロイド PSL 5mg 以上3ヶ月以上内服する場合、すでに積極的な薬物治療を行う範疇となり、本症例では骨粗鬆症治療が導入されていなければならなかったことがわかります。

以上、2つのRA症例をご紹介しましたが、RA患者の管理をする上での注意点を以下にまとめます。

1. まずRAの活動性を可能な限り抑え込む

寛解が得られない場合は生物製剤などの効果の高い薬剤を使用することにより、RAの骨破壊進展抑制だけでなく、骨粗鬆症や肺障害、心不全、アミロイドーシスなどの合併症の発症も抑えることができます。またNSAIDsやステロイドが不要となり、これら薬剤による副作用も軽減できます。

2. 使用している薬剤による副作用管理

生物製剤や免疫抑制薬では感染症や各薬剤による固有の副作用に注意します。ステロイドが必要な場合には、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症などの発症予防をすることが必要です。

【利益相反】

本論文に関連して、開示すべきCOI関連にある企業等はない。

【引用文献】

- 1) リウマチ病学テキスト，改訂第2版，公益財団法人日本リウマチ財団教育研修委員会・一般社団法人日本リウマチ学会生涯教育委員会編，診断と治療社，東京，2013
- 2) コモンディーズブック，一般社団法人日本内科学会専門医部会編，日本内科学会，2013

- 3) 骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2015年版，骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（日本骨粗鬆症学会・日本骨代謝学会・骨粗鬆症財団）編，2015
- 4) ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン 2014年改訂版，日本骨代謝学会ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン改訂委員会編，大阪大学出版会，2014
- 5) Aletaha D, et al: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62(9): 2569-2581, 2010

第8回日本アプライド・セラピューティクス（実践薬物治療）学会学術大会の症例検討ワークショップ8「膠原病・関節リウマチ」において講演した内容である。

< 総説 >

高齢者におけるベンゾジアゼピン系薬剤の適正使用とは何か What is the appropriate use of benzodiazepines for the elderly?

青島 周一
Syuichi Aoshima

医療法人社団 徳仁会 中野病院 薬局
〒 328-0052 栃木県栃木市祝町 8-1

Summary

All drugs have benefits and risks, but in the clinical practice, values on the efficacy and safety of medicines are often biased. In the use of benzodiazepines in the elderly, there is a tendency to be interested in risks of adverse drug events or potentially inappropriate use. However, there are gaps between the medically appropriate use and suitability for the patient. In this review, we suspect the premise that "the use of benzodiazepines is potentially inappropriate", reexamine their risks / benefits, and discuss the appropriate use of benzodiazepines in the elderly.

あらゆる薬剤にはベネフィットとリスクが存在する。しかし臨床の現場では、リスクだけに関心が向く薬剤、ベネフィットだけに関心が向く薬剤という仕方で、薬剤の有効性・安全性に対する価値観は片寄っていることも多い。高齢者におけるベンゾジアゼピン系薬剤の使用では、潜在的に不適切な薬剤使用と認識されることも多く、薬物有害事象リスクに関心が向きがちである。とはいえ、医学的な適正と、患者にとっての適正には少なからず相違がある。本総説では、“ベンゾジアゼピン系薬剤の使用は潜在的に不適切である”という価値観を一旦カッコに入れ、あらためてそのリスク/ベネフィットを捉え直し、高齢者におけるベンゾジアゼピン系薬剤の適正使用について論じる。

Keywords: ベンゾジアゼピン 高齢者 医薬品の適正使用 薬物有害事象
Potentially inappropriate medications

(Received; November 21, 2017, Accepted; January 12, 2018)
(Corresponding author: syuichiao@gmail.com)

【はじめに】

薬剤の適正使用とは言うが、適正という言葉の概念をめぐる、医療者と患者間、あるいは医療者同士においても、その考え方が異なることは多い。こうした認識の相違がなぜ生じていくのか、その基底にある価値認識のギャップに関する考察なしに薬剤の適正使用を論じることは、偏った結論を導きかねない。したがって、本総説では、まず始めに薬物治療全般に関する価値認識を考察したうえで、高齢者におけるベンゾジアゼピン系薬剤（以下、BZD）の適正使用について論じる。なお、本稿では、ゾルピデムやゾピクロンなどの非ベンゾジアゼピン系催眠鎮静薬、いわゆるZ-ドラッグについてもBZDと同カテゴリの薬剤として扱う。

【薬物治療に対する価値認識の傾向】

薬物治療の価値認識について、様々な議論を展開することが可能のように思われるが、筆者は薬剤効果という軸、そして患者の薬物治療に対する関心という軸の2つの観点から述べる。

まず、薬剤効果は大きく「予防的効果」と「対症的効果」に分けることができる。例えば、スタチン系薬剤や降圧薬、糖尿病治療薬などは心血管イベントなど、重篤な合併症の発症を予防し、最終的には死亡を先送りする効果を期待する薬剤である。これら薬剤は、今現在において感じ得る症状の緩和を目的とした対症的な治療効果を期待する薬剤ではない。一方で催眠鎮静薬や鎮痛薬などは、今現在において感じ得る不眠症状や疼痛症状の緩和効果、つまり対症的な治療効果を期待して用いることが多い薬剤である。

次に患者の薬物治療に対する関心について考察する。心血管疾患に対する予防的薬剤と服薬アドヒアランスの関連を検討した20研究（解析対象376,162例）のメタ分析¹⁾によれば、追跡期間の中央値24か月において、服薬アドヒアランスは57% [95%信頼区間50%～64%]と報告されている。この研究では、一次予防の服薬アドヒアランスが50% [95%信頼区間45%～56%]、二次予防の服薬アドヒアランスが66% [95%信頼区間56%～75%]と報告されており、二次予防の方

が服薬アドヒアランスが高い傾向にあることが示されている。これは治療に対する患者の関心が大きく影響しているように思われる。つまり、過去に経験した重篤なイベントが、治療への関心を高め、服薬アドヒアランスが向上する要因となっている可能性がある。また、服薬アドヒアランスが良好な患者では、積極的に予防医療を受けるなど、健康への関心度が高いことが示唆されている²⁾。従って、服薬アドヒアランスとは患者が抱く薬物治療に対する関心の代理マーカーとも言えるであろう。

疾患ごとに薬物治療に対する関心の差がどのような傾向でみられるのか、7つの疾患に対する薬物療法と、その服薬アドヒアランスを比較した研究³⁾が参考になる。この研究によれば、服薬アドヒアランス80%以上を達成した患者の割合は、高血圧患者で72.3%、甲状腺機能低下症患者で68.4%、2型糖尿病患者で65.4%だったのに対して、痛風患者では36.8%、骨粗鬆症患者では51.2%、脂質異常症患者では54.6%という結果であった。また、年齢別の解析では、若年層(18～29歳)に比べて高齢者(60歳以上)でアドヒアランスが高い傾向が認められ、健康への関心度が加齢に伴い増加している可能性がうかがえる。

一般的に、予防的薬剤より、対症的薬剤の方が、患者にとって薬物治療への関心が高いと考えられる。人間は将来的にもたらされる利益に対する価値を割り引いて考える傾向があるからだ⁴⁾。これを価値の時間割引(time discounting)と呼ぶが、例えば将来的な心血管イベントを予防するという薬剤のベネフィットに対して、人はそれほど大きな価値を抱かない可能性がある。先に示したように予防的薬剤のアドヒアランスは50%程度と決して高くない。こうした服薬アドヒアランスの低さは、薬剤の将来的なベネフィットという価値を割り引いて思考していることに裏打ちされているとは言えないだろうか。他方で、今現在において感じている不眠症状や疼痛症状が少しでも緩和、改善できると言うのであれば、そうした治療に強い関心を抱く傾向にあることは経験的にも理解しやすいだろう。

以上を踏まえ、予防的、対症的という薬剤効果、そして患者の薬物治療への関心という2つの軸

で、薬物治療に対する価値認識を4分割表で示したものが Fig.1 である。

		薬剤効果	
		対症的	予防的
治療に対する関心	関心が強い	ベンゾジアゼピン系薬剤 プロトンポンプ阻害薬 抗アレルギー薬	降圧薬 甲状腺治療薬 2型糖尿病治療薬
	関心が薄い	治療対象の症状が既に緩和、治療している状態で処方されている薬剤	骨粗鬆症治療薬 尿酸降下薬

Fig.1 薬物治療に対する価値認識

糖尿病治療薬や降圧薬などは、血糖値や血圧値の変動などが患者にとっても目に見える情報として提示される機会が多い。したがって、患者の治療に対する関心も比較的高いと言える。また、プロトンポンプ阻害薬（以下、PPI）は消化性潰瘍を予防する効果を期待して用いることもあるが、胃酸の逆流症状の改善を期待して用いた場合は対症的な効果に分類できる。PPIは投与を中止すると、胃酸の逆流症状が再燃することも多く⁵⁾治療への関心は決して低くないといえる。対症的かつ関心が低い薬物治療の例としては、症状軽快後の感冒薬や胃粘膜保護薬などがあげられる。もちろん、Fig. 1に示した傾向がすべての人に当てはまるわけではなく、そこには人それぞれ多様な価値観が反映される余地がある。

【BZD に対する価値認識】

Fig.1を踏まえてあらためてBZDという薬剤の価値認識に注目したい。BZDは不眠という主観的な症状に対する対症的な効果を期待する薬剤である。一般に治療の個別性の高さは、対症的かつ、薬物治療に対する患者の関心が強いほど高くなる。このことは関心相関性と呼ばれる概念で説明できる。関心相関性とは、あらゆる存在や

意味や価値はそれ自体独立自存することは原理的にありえず、我々の身体や欲望や関心といったものと相関的に立ち現れてくるとする原理である⁶⁾。この原理に従えば、治療への関心の強さが高いほど、あるいは対症的治療であるほど、治療に対する意味や価値の絶対性は低下し、患者個別の様相を呈してくるといえる。したがって、BZDの適正使用をめぐる問題は、患者の個別性に配慮し、多種多様な価値観の中で考えていかねばならない。

医療者が抱くBZDに対する関心の多くは有害事象リスクにあるだろう。近年ではポリファーマシーという概念が注目されているが、そうした背景の中で潜在的不適切処方 (potentially inappropriate medications: 以下、PIMs) という考え方が浮き彫りになってきた。潜在的不適切処方とは、今現在において有害事象や有害反応が出ていないが、潜在的にそのリスクが高い処方薬剤群のことである。BZDは、こうしたPIMsの代表的薬剤と言える。実際、PIMsを系統的にスクリーニングするためのクライテリアの多くがPIMsとしてBZDをあげている^{7)~9)}。とはいえ、BZDを処方している医師の立場からしても悪意や意図的に不適切な処方を実行しようなどという臨

床判断をしているわけではないはずだ。患者に少しでも楽になってほしい、そういう想いで処方している。

一方で、BZDを服用する患者の観点に立てば、有効性に対する確固たる信念を抱いている人や、薬をやめることを恐れている人も少なくない^{10),11)}。こうした人たちにとってみればBZDは決してネガティブな価値を有さない。

医療者、患者双方が抱くBZDへの様々な価値観について、何が正しい価値観であり、何が誤った価値観であるかということを一義的に決定することはできない。ここで挙げた様々な価値観は、常に「～にとっては正しい」という仕方では存在し、BZDに対する絶対的に正しい価値基準が存在するわけではないからだ。抱いている価値の違いは、単に立場の違いや関心の相違に過ぎないともいえる^{6),12),13)}。したがって、リスクばかりに関心を向け、BZDを不適切な薬剤、と結論づけるのはやや短絡的だろう。

【高齢者におけるBZDのリスク/ベネフィット】

高齢者におけるBZDの有効性を評価した質の高いエビデンスは限定的である。60歳以上の高齢者を対象としたランダム化比較試験24研究のメタ分析¹⁴⁾によれば、プラセボに比べて、総睡眠時間を25.2分[95%信頼区間12.8分～37.8分]延長し、夜間覚醒回数を平均0.63回減少[95%信頼区間0.48回～0.77回]させることが報告されている。ただし、本解析に含まれているのは5日から9週の研究であり、長期的な有効性については不明である。他方で、本解析ではプラセボと比較して、記憶障害が4.78倍[95%信頼区間1.47倍～15.47倍]、日中の倦怠感が3.82倍[95%信頼区間1.88倍～7.80倍]、それぞれ増加することが示されている。

BZDの有害事象として、筋弛緩作用や鎮静作用があることはその薬理作用からも明らかであり、これはまた姿勢制御に影響をもたらすと考えられる。こうした理論的背景を踏まえれば、BZDの長期的な服用は、転倒¹⁵⁾やそれに続く骨折のリスクを高めると言える^{16)～19)}。またBZDは実験的

研究において免疫系に影響を与えることが示唆されており^{20)～22)}、一部の催眠鎮静薬では感染症の発症リスクを高めるのではないかと指摘もある²³⁾。あるいは筋弛緩作用による誤嚥から、肺炎発症リスクを増加させる懸念もある。さらに、BZDの長期投与がもたらすBZD受容体のダウンレギュレーションが認知症の発症リスク増加に寄与する可能性も示唆されている²⁴⁾。BZDと発癌リスクについてもいくつかの報告^{25)～27)}があり、こうした有害事象が総じて死亡リスクの増加に関連している可能性が考えられる。

【BZDと認知症】

Table 1はBZDの使用と認知症発症リスクを報告した研究の結果を報告年別に並べたものである。2014年までに報告されている研究によれば、概ねBZDの使用で認知症発症リスクの増加が報告されていた。ところが、2015年以降に報告されている研究結果には一貫性が見られなくなる。2015年に報告された症例対照研究²⁸⁾ではむしろリスクが減少するという結果が報告されている。

BZDと認知症の関連性で指摘されているのが因果の逆転(reverse causality)と呼ばれるものである。つまり、BZDが原因で認知症が発症しているのではなく、認知症を発症する前段階における精神症状に対してBZDが処方されている可能性があるということだ。認知症前段階では抑うつや無関心などの精神症状が頻発することが報告されている^{29),30)}。この段階で対症的にBZDが処方されると、患者がそのまま認知症に進行した際に、見かけ上、BZDが認知症を引き起こしているように観察される。しかし、これは認知症を発症しやすい人でBZDの使用が多いということであって、必ずしもBZDの使用が認知症を引き起こしているわけではない。

【BZDと骨折リスク】

Table 2はBZDと骨折リスクの関連を報告した研究を報告年別に並べたものである。BZDは姿勢制御に影響を与える薬剤であり、転倒のリスクファクターであることは良く知られている¹⁵⁾。なお、

Table 1 BZDと認知症リスクの関連を報告した疫学的研究

報告年	研究デザイン	対象患者	比較対照	結果 [95%信頼区間]	出典 (PMID)
2012	コホート研究	フランス在住の 65 歳以上の高齢者 1,063 例 (平均 78.2 歳)	BZD の 服用なし	ハザード比 1.60 [1.08 ~ 2.38]	23045258 ³¹⁾
2014	症例対照研究	カナダ在住の 66 歳以上の高齢者 (症例群 1,796 例、対照群 7,184 例)	BZD の 服用なし	オッズ比 1.43 [1.28 ~ 1.60]	25208536 ³²⁾
2015	メタ分析	観察研究 6 研究の登録患者 45,391 例 (平均 61.2 ~ 78.2 歳)	BZD の 服用なし	リスク比 1.49 [1.30 ~ 1.72]	26016483 ³³⁾
2015	症例対照研究	英国に在住の 65 歳以上の高齢者 (症例群、対照群ともに 26,459 例)	BZD の 服用なし	オッズ比 0.69 [0.57 ~ 0.85]	26123874 ²⁸⁾
2016	コホート研究	米国ワシントン州在住で 65 歳以上の 高齢者 3,434 人 (年齢中央値 74 歳)	BZD の 服用なし	ハザード比 1.07 [0.82 ~ 1.39]	26837813 ³⁴⁾
2016	症例対照研究	ドイツ在住の 60 歳以上の高齢者 (例群 21,145 例、対照群 84,580 例)	BZD の 服用なし	オッズ比 1.21 [1.13 ~ 1.29]	27567804 ³⁵⁾
2017	症例対照研究	スイス在住で認知症治療薬の服用を 開始した 1,438 例の症例群と、同数 の対照群	BZD の 服用なし	オッズ比 0.78 [0.53 ~ 1.14]	28078633 ³⁶⁾

Table 2 BZDと骨折リスク

報告年	研究デザイン	対象患者	比較対照	結果 [95%信頼区間]	出典 (PMID)
2010	症例対照研究	米国在住の 65 歳以上の高齢者 (症例群 17,198 例、対照群 85,990 例)	BZD の 服用なし	相対危険 1.16 [1.10 ~ 1.22]	20931664 ¹⁶⁾
2014	メタ分析	症例対照研究 19 研究、 コホート研究 6 研究の参加者	BZD の 服用なし	相対危険 1.25 [1.17 ~ 1.34]	24013517 ¹⁷⁾
2015	case- crossover	韓国在住の 18 歳以上の 12,859 例 (平均 56.8 歳)	BZD の 服用なし	オッズ比 1.39 [1.25 ~ 1.54]	25492849 ¹⁸⁾
2017	メタ分析	症例対照研究 9 研究、コホート研究 9 研究の参加者	BZD の 服用なし	相対危険 1.52 [1.37 ~ 1.68]	28448593 ¹⁹⁾

一般的に転倒を起こすと、約 30%で医療を要する外傷を、約 10%で骨折を引き起こす³⁷⁾。

高齢者において骨折を起こすとその予後は悪化することが報告されている³⁸⁾³⁹⁾。しかしながら、高齢者の睡眠障害そのものが、転倒の独立したリスクファクターとも言われている⁴⁰⁾。睡眠障害に対し

て治療しないというのもまた、骨折に繋がってしまう可能性があるのだ。あるいは寝たきりの患者ではどうだろうか。こうした身体活動量が極度に低下した患者ではそもそも転倒を引き起こす可能性は低い。患者個別の背景を考慮すれば、BZDは必ずしも注目すべき骨折のリスクファクターとは言

えないケースもある。

高齢者において、介入可能な転倒の危険因子は、多剤併用、脱水、糖尿病、低BMI、ビタミンD欠乏症、歩行障害、下肢筋力低下や疼痛、歩行補助装置の使用、せん妄やうつ病などの精神疾患、めまい、パーキンソン病、末梢神経障害、聴覚や視覚などの感覚障害、飲酒、貧血、不整脈、不適切な履物、低血圧、下部尿路症状など多岐にわたる⁴¹⁾。骨折リスクのリスクファクターとしてBZDのみに関心を向けるのではなく、それ以外のリスクファクターについても考慮する必要があるのだ。そして、BZD以外のリスク因子にもアプローチが可能であるのならば、そこから介入しても良いはずである。このようにリスクファクターに対する視野を広げることで、状況によっては「BZDを飲みたい」という患者の想いや価値観を否定せずに、転倒・骨折リスクの低減を図ることも可能になる。

【BZDと肺炎リスク】

催眠鎮静作用を有するBZDは、誤嚥による肺炎リスク増加の懸念があり、いくつかの疫学的研

究が報告されている (Table 3)。高齢者を対象とした2011年の研究⁴²⁾では明確な差は認めなかったが、それ以降の研究^{43)~46)}では肺炎発症や呼吸器アウトカムの悪化が報告されている。とはいえ、加齢そのものが肺炎のリスクファクターである⁴⁷⁾。また、2017年のコホート研究⁴⁵⁾では、認知症患者を対象としているが、認知症そのものが誤嚥性肺炎の大きなリスクファクターである⁴⁸⁾。

高齢者における誤嚥性肺炎のリスクファクターには、嚥下機能の低下や、脱水、認知症などを挙げることができる⁴⁹⁾。肺炎球菌ワクチンの接種は肺炎球菌性肺炎の予防にある程度有効かもしれないが⁵⁰⁾、高齢者が引き起こし得る肺炎の多くは誤嚥性肺炎である^{51)~53)}。したがって、高齢者肺炎は様々な病態が引き起こす身体機能低下の一症状がもたらす感染症と考えると良いかもしれない。

以上を踏まえれば、BZDは肺炎に対する唯一のリスクファクターではなく、その一つとして捉えていくことが肝要であり、肺炎リスクの高い患者、そうでない患者で、BZDに対する臨床判断も多様

Table 3 BZDと肺炎リスク

報告年	研究デザイン	対象患者	比較対照	結果 [95%信頼区間]	出典 (PMID)
2013	症例対照研究	65～94歳の地域在住高齢者 (症例群1,039例、対照群2,022例、 年齢中央値77歳)	BZDの 服用なし	オッズ比1.08 [0.80～1.47]	22091503 ⁴²⁾
2014	コホート研究	カナダ在住で66歳以上の慢性閉塞 性疾患患者97,830例(平均76.7歳)	BZDの 服用なし	相対危険1.45* [1.36～1.54]	24743966 ⁴³⁾
2016	症例対照研究	米国在住の65歳以上の高齢者 (症例群51,029例、対照群188,391 例、平均77歳)	BZDの 服用なし	オッズ比1.16 [1.13～1.20]	27459656 ⁴⁴⁾
2017	コホート研究	フィンランド在住のアルツハイマー型 認知症患者49,484人(平均80歳)	BZDの 服用なし	ハザード比1.22 [1.05～1.42]	28396328 ⁴⁵⁾
2017	症例対照研究	台湾在住の慢性腎臓病患者 (症例群4,533例、対照群16,388例、 平均70歳)	BZDの 服用なし	オッズ比1.31 [1.18～1.26]	28692645 ⁴⁶⁾

*アウトカムは肺炎ではなく呼吸器症状の増悪

性を帯びてくる。例えば、認知症を発症しており、誤嚥リスクが高い患者ではその使用は控えた方が良いかもしれないし、誤嚥リスクがそれほど高くなく、また BZD の効果がしっかり実感できているのであれば、肺炎リスクの懸念を理由に、その服用を中止しなくても良いかもしれない。ただし、いずれ身体機能が低下していった時にリスクが増加する可能性も踏まえて、長期的なフォローをする、というような判断もできよう。

【BZD と発がん、死亡リスク】

BZD 使用と発がんリスク^{25)~27)} および死亡リスク^{54)~56)} 増加の関連については、複数の研究が報告されている。Pottegård らによって 2013 年に報告された症例対照研究²⁶⁾ では、特に肝臓がん（調整オッズ比 1.81[95%信頼区間 1.18 ~ 2.80]）や食道癌（調整オッズ比 1.43[95%信頼区間 1.01 ~ 2.02]）、胃がん（調整オッズ比 1.40[95%信頼区間 1.05 ~ 1.88]）のリスク増加が目立つ。一方で、Iqbal らの 2015 年の症例対照研²⁷⁾ では胃がんの発症リスクに有意差を認めず（オッズ比 1.12[95%信頼区間 0.97 ~ 1.28]）、BZD がどのようながん種で問題になるかについては研究結果に一貫性がない。

2013 年に Jaussent らによって報告された、65 歳以上の高齢者 6696 人を対象としたコホート研究⁵⁴⁾ では、補正する交絡因子の数が増えるほど、BZD を含む催眠鎮静薬の使用と死亡リスクの関連に明確な差が出なくなっていくことが示されている。また 2017 年に Paterno らによって報告された、約 250 万人を解析したコホート研究⁵⁷⁾ では BZD 使用者の死亡に対するハザード比は BZD 使用なしと比べて 1.00 [95%信頼区間 0.96 ~ 1.04] という結果になっている。

発がんや死亡というアウトカムは、複数の要因が密接に関わっており、BZD と発がん、死亡との関連に存在する交絡因子の数は少なくない。従って BZD と、発がん、死亡リスクの因果関係を決定づけることは観察研究の結果からでは困難といえる。

【終わりに】

Fig.2 に示したのは、BZD の長期的な使用でリスクが増加しうる有害アウトカムである。しかしその背景には患者個別に様々な因子が複雑に関与している。そもそも加齢そのものが、こうしたアウトカム発症の大きなリスク因子であろう^{47)58)~60)}。目の前の患者に対して、リスクを減らすためにどのような因子を優先的に考慮していくべきかと問うた時に、必ずしも BZD を優先的に中止しなくても良い可能性が垣間見えてくる。患者個別の背景を深く考察する中で浮き彫りとなって行くもの、これこそが BZD の適正使用とは言えないだろうか。少なくとも、BZD の減量、あるいは中止を決定することだけが適正使用の目的ではないはずだ。

これまで示したとおり、BZD の長期的な有害事象は、そのリスクが曖昧であるか、リスクがあったとしても患者の個別の状況を考えれば、必ずしも BZD のみをリスクファクターとして取り上げなくても良いケースが存在する。リスクの曖昧性に注目することや、他のリスクファクターまでも視野に入れることは、BZD を止めたくない、という患者の想いを否定せずに、有害事象の発症リスクを低減させる可能性を孕んでいる。

とはいえ、本来であれば BZD の短期的な使用が望ましいに越したことはない。安全な試用期間に関して明確な基準はないものの、2 ~ 4 週間の使用であれば、比較的安全だとされている⁶¹⁾。1か月の使用で約半数がベンゾジアゼピン依存をきたしていたと言う報告⁶²⁾もあり、できれば4週間以内の使用に留めたいことも確かである。できる限り長期漫然投与に至らないよう、ベンゾジアゼピンのリスクとベネフィットについて、医療者及び患者の共通認識をあらかじめ構築しておく必要はあるだろう。

薬剤を適正に使う、とはある種の正義をまとうているように思えるが、高齢者において、BZD を中止しようがしまいが、転倒や骨折、肺炎、がん、認知症などのイベントは発症しうる。仮に、イベントが発生してしまったとき、医療者、患者はどのような想いを抱くのだろうか。イベントが発生してしまったけれど、後から振り返った時に、臨床判断

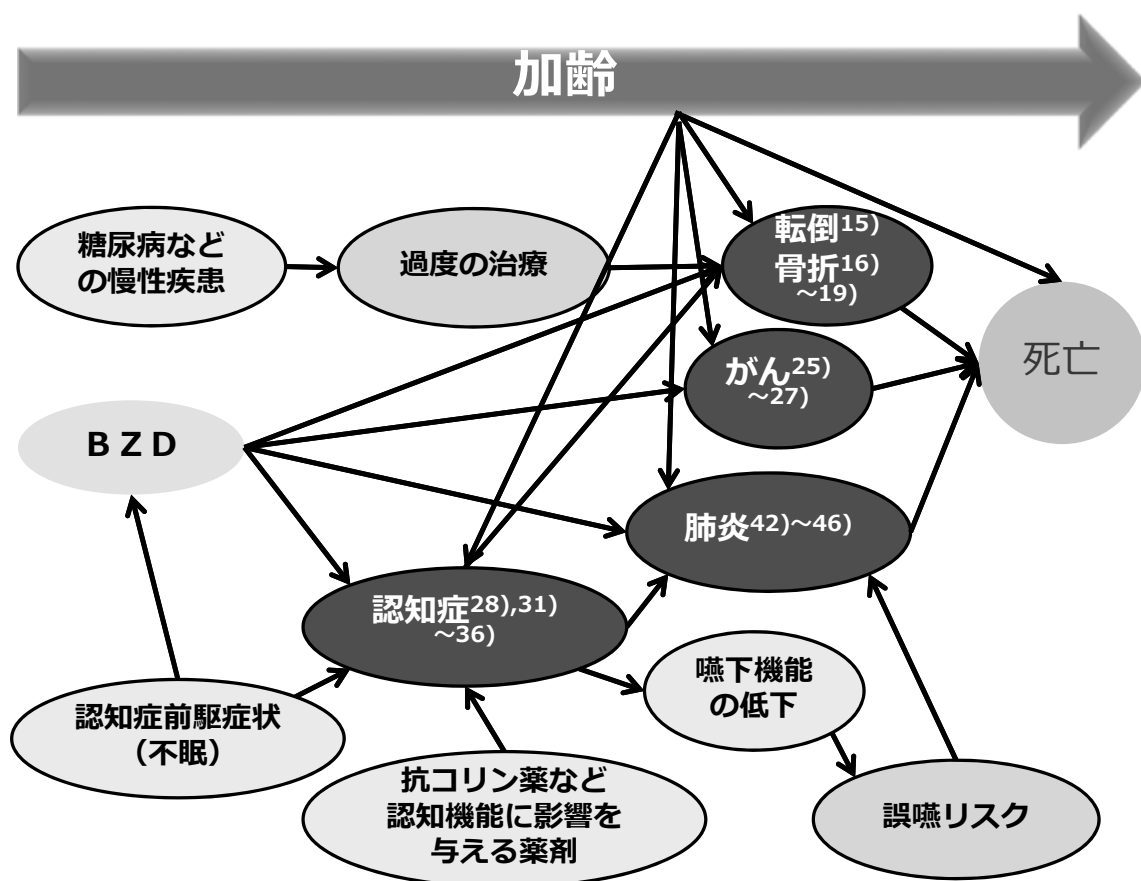


Fig.2 BZD で増加しうる有害アウトカムとその背景因子

をめぐる確かなプロセスが残っていたとしたら、そのプロセスこそが医療者、患者、双方の救いとなると同時に、このプロセスそのものが薬剤の適正使用に他ならないと筆者は考える。

【利益相反】

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反関係にある企業などはありません。

【参考文献】

- 1) Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS: Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012 ; 125:882-7.
- 2) Patrick AR, Shrank WH, Glynn RJ, et al: The association between statin use and outcomes potentially attributable to an unhealthy lifestyle in older adults.

Value Health. 2011 ; 14:513-20.

- 3) Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al: Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008 ; 28:437-43.
- 4) Ersner-Hershfield H, Garton MT, Ballard K, et al: Don't stop thinking about tomorrow: Individual differences in future self-continuity account for saving. *Judgm Decis Mak.* 2009; 4:280-286.
- 5) Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P: Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2013 ; 48:515-22.
- 6) 西條 剛央：構造構成主義とは何か — 次世代人間科学の原理。京都，北大路書房，

2005. p53
- 7) O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 ; 44:213-8.
 - 8) By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel : American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 ; 63:2227-46.
 - 9) 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. 東京, メジカルビュー社, 2015
 - 10) Reeve E, To J, Hendrix I, et al : Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging*. 2013 ; 30:793-807.
 - 11) Reeve E, Low LF, Hilmer SN : Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. *Br J Gen Pract*. 2016 ; 66:e552-60.
 - 12) 京極 真 : 医療関係者のための信念対立解明アプローチ : コミュニケーション・スキル入門 . 東京, 誠信書房, 2011, p59
 - 13) 名郷 直樹, 青島周一 : 薬剤師のための医学論文の読み方・使い方, 東京, 南江堂, 2017, p180.
 - 14) Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al: Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005; 331:1169.
 - 15) Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al : Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1952-60.
 - 16) Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, et al: Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 ; 19:1248-55.
 - 17) Xing D, Ma XL, Ma JX, et al : Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2014 ; 25:105-20.
 - 18) Hwang JS, Oh SH, Oh KS, et al : Association of fracture risk with benzodiazepine among adults in South Korea. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53:163-71.
 - 19) Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, et al : Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 ; 12:e0174730.
 - 20) Galdiero F, Bentivoglio C, Nuzzo I, et al: Effects of benzodiazepines on immunodeficiency and resistance in mice. *Life Sci*. 1995 ; 57:2413-23.
 - 21) Elmesallamy GE, Abass MA, Ahmed Refat NA, et al : Differential effects of alprazolam and clonazepam on the immune system and blood vessels of non-stressed and stressed adult male albino rats. *Interdiscip Toxicol*. 2011 ; 4:132-43.
 - 22) Tanabe K, Kozawa O, Iida H. Midazolam suppresses interleukin-1 β -induced interleukin-6 release from rat glial cells. *J Neuroinflammation*. 2011 ; 8:68.
 - 23) Joya FL, Kripke DF, Loving RT, et al : Meta-analyses of hypnotics and infections: eszopiclone, ramelteon, zaleplon, and zolpidem. *J Clin Sleep*

- Med. 2009 ; 5:377-83.
- 24) Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, et al: Changes in benzodiazepine receptors in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol.* 1988 ; 23:404-6.
 - 25) Kripke DF, Langer RD, Kline LE, et al: Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open.* 2012 ; 2:e000850.
 - 26) Pottegård A, Friis S, Andersen M, et al: Use of benzodiazepines or benzodiazepine related drugs and the risk of cancer: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 ; 75:1356-64.
 - 27) Iqbal U, Nguyen PA, Syed-Abdul S, et al: Is long-term use of benzodiazepine a risk for cancer? *Medicine (Baltimore).* 2015 ; 94:e483.
 - 28) Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, et al: Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf.* 2015 ; 38:909-19.
 - 29) Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al: Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA.* 2002 ; 288:1475-83.
 - 30) Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al: Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008 ; 64:492-8.
 - 31) Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al: Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012 ; 345:e6231.
 - 32) Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al: Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014 ; 349:g5205.
 - 33) Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al: Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 ; 10:e0127836.
 - 34) Gray SL, Dublin S, Yu O, et al: Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ.* 2016 ; 352:i90.
 - 35) Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al: Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *J Alzheimers Dis.* 2016 ; 54:801-8.
 - 36) Biétry FA, Pfeil AM, Reich O, et al: Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease: A Case-Control Study Based on Swiss Claims Data. *CNS Drugs.* 2017 ; 31:245-251.
 - 37) Berry SD, Miller RR: Falls: epidemiology, pathophysiology, and relationship to fracture. *Curr Osteoporos Rep.* 2008 ; 6:149-54.
 - 38) Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, et al: Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ.* 2009 ; 181:265-71.
 - 39) Ikeda Y, Sudo A, Yamada T, et al: Mortality after vertebral fractures in a Japanese population. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2010 ; 18:148-52.
 - 40) Brassington GS, King AC, Bliwise DL: Sleep problems as a risk factor for falls in a sample of community-dwelling adults aged 64-99 years. *J Am Geriatr Soc.* 2000 ; 48:1234-40.
 - 41) Moncada LV: Management of falls in older persons: a prescription for