

使用成績調査データベースを利用した高血圧患者における  
不眠症発症要因に関する検討田邊直人,<sup>a</sup> 藤田利治,<sup>b</sup> 藤井陽介,<sup>b</sup> 折井孝男<sup>\*,a</sup>Investigation of the Factors that Contribute to the Onset of Insomnia in Hypertensive  
Patients by Using a Post-marketing Surveillance DatabaseNaoto TANABE,<sup>a</sup> Toshiharu FUJITA,<sup>b</sup> Yosuke FUJII,<sup>b</sup> and Takao ORII<sup>\*,a</sup><sup>a</sup>Department of Pharmacy, NTT Medical Center Tokyo, 5-9-22 Higashigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141-8625, Japan, and <sup>b</sup>The Institute of Statistical Mathematics, 10-3 Midori-cho, Tachikawa, Tokyo 190-8562, Japan

(Received September 26, 2010; Accepted January 5, 2011; Published online January 24, 2011)

Many factors contribute to the onset of insomnia. However, few studies have identified the factors related to the onset of insomnia in hypertensive patients. We conducted a pharmacoepidemiologic study to examine the incidence of insomnia in hypertensive patients by using a post-marketing surveillance database. The insomnia onset was defined as the time of first prescription of hypnotics. The insomnia incidence rate in hypertensive patients under antihypertensive therapy was 0.77/100 person-years. The median insomnia onset date was 5 weeks. The insomnia type in 50.2% of the patients was difficulty in initiating sleep. We assessed the factors contributing to insomnia by using a nested case-control design. We selected 10 time-matched controls for every case. The hypotensive effect induced by antihypertensive therapy on the case group was lesser than that on the control group ( $p < 0.01$ ). The odds ratios (ORs) were estimated using multivariate conditional logistic regression. The factors contributing to insomnia onset were  $\alpha$  blockers (OR, 2.38; 95% confidence interval [CI], 1.14–4.98),  $\beta$  blockers (OR, 1.54; 95% CI, 0.99–2.39), and calcium channel blockers (OR, 0.62; 95% CI, 0.43–0.90) compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors; female sex (OR, 1.76; 95% CI, 1.27–2.44); complication of gastric/duodenal disorders (OR, 2.35; 95% CI, 1.14–4.86) or musculoskeletal system/connective tissue disorders (OR, 2.43; 95% CI, 1.23–4.79); and concomitant antihypertensive therapy (OR, 0.44; 95% CI, 0.31–0.63). This study identified the potential factors that may help to predict insomnia onset in hypertensive patients under antihypertensive therapy.

**Key words**—nested case-control design; insomnia; hypertension; antihypertensive drug therapy

## 緒 言

高血圧症は生活習慣病の代表的な疾患であり、脳・心血管疾患などの生命予後に係わる合併症を惹起することが知られている。<sup>1,2)</sup> これら合併症の発症を予防するには、血圧値を降圧薬で適切な値に管理することが重要である。<sup>3,4)</sup>

一方、不眠症は高血圧症の発症・増悪要因であることが指摘されている。<sup>5-7)</sup> 不眠症の発症には環境、身体疾患、そして薬剤が関与する。高血圧症治療に用いる降圧薬、<sup>8)</sup> 特に $\beta$ 遮断薬<sup>9,10)</sup>も要因の1つとして報告されている。降圧薬を服用している高血

圧患者は降圧薬で高血圧症を治療しているにもかかわらず、不眠症の発症により高血圧症が増悪して、脳・心血管疾患の発症リスクが増大する可能性がある。

一般に、不眠症はバルビツール酸系製剤、ベンゾジアゼピン系製剤及び非ベンゾジアゼピン系製剤などの睡眠薬を用いることで治療が可能である。不眠症を合併した高血圧患者が睡眠薬を服用すると不眠症のみならず血圧値も改善するとの報告がある。<sup>11,12)</sup> 不眠症を早期に発見し治療を開始することは、高血圧患者の生命予後を良好にする可能性がある。

従来、不眠症は患者の自覚症状を聴取することで発見される。しかし、患者から症状の訴えがなく発

<sup>a</sup>NTT 東日本関東病院薬剤部, <sup>b</sup>統計数理研究所

\*e-mail: orii-tky@umin.ac.jp

見されない場合も少なくない。不眠症をより精度高く早期発見するためには、服用薬剤などの情報を含む患者背景から発症要因を特定することが不可欠である。発症要因が把握できれば、不眠症リスクを低減させる薬剤の選択や不眠症の発症を防止することも可能であると考えられる。しかしながら、降圧薬服用下の高血圧患者を対象とした不眠症発症に関する薬剤疫学的検討は十分に行われていない。

本研究では降圧薬の使用成績調査データベースを用い、降圧薬服用下の高血圧患者における不眠症発症の関連要因についての探索的な検討を行う。併せて、高血圧患者の不眠症発症率、不眠症タイプ（入眠障害、中途覚醒、熟眠障害、早朝覚醒）、及び不眠症の血圧値に及ぼす影響についても検討する。

## 方 法

**1. 降圧薬使用成績調査データベース** くすりの適正使用協議会と統計数理研究所は、医薬品の再審査制度下で実施された21プロトコルの降圧薬使用成績調査（以下、使用成績調査）のデータを入手・集積し高血圧患者のデータベース「降圧薬使用成績調査データベース」を構築した。<sup>13,14</sup> 本データベース中には、1990年から1998年に行われた使用成績

調査のデータが含まれており、 $\alpha$ 遮断薬、 $\beta$ 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE: angiotensin-converting enzyme）阻害薬、カルシウム（Ca）拮抗薬あるいは利尿薬を服用している高血圧患者143509例のデータが蓄積されている。本データベースでは、薬剤名、疾患名を薬効分類番号と国際疾病分類第9回修正とで標準化されている。薬効分類番号とは、財医療情報システム開発センターが日本標準商品分類番号を基に編集した番号である。

本データベースは、薬剤の副作用自発報告制度を補完する役割を担い、特に降圧薬の有効性・安全性の定量的な科学的評価に使用されている。現在までにACE阻害薬による咳嗽発生の関連要因の検討、<sup>14</sup> 非ステロイド性消炎鎮痛薬併用に伴う降圧薬の降圧効果の減弱<sup>15</sup> についての定量的評価が報告されている。

**2. 対象** 対象抽出方法は概要をFig. 1に示した。降圧薬使用成績調査データベースから併用薬の使用期間・合併症の有無のデータを有する使用成績調査データを選択した。得られた使用成績調査のデータは、使用成績調査の対象とされた降圧薬（調査降圧薬）の作用機序別に、 $\alpha$ 遮断薬が1件、 $\beta$ 遮断薬が2件、ACE阻害薬が5件、そしてCa拮抗

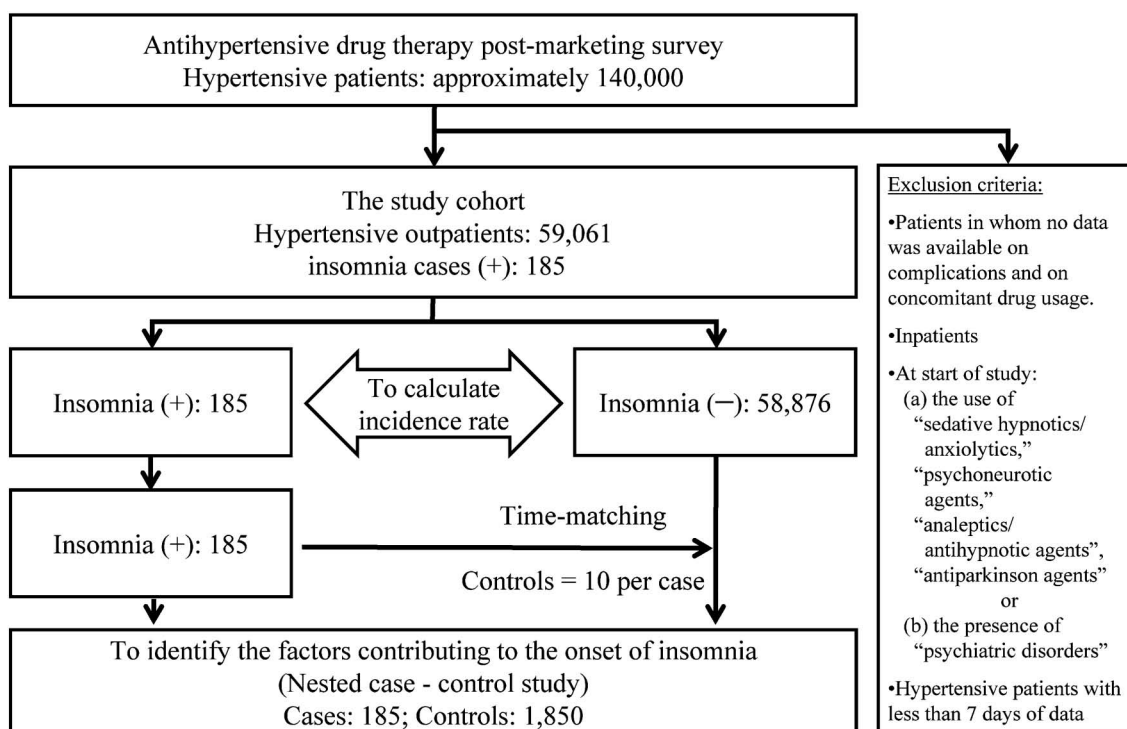


Fig. 1. Flow Chart of the Analysis Protocol

薬が4件であった。

不眠症発症の定義は、使用成績調査期間中における睡眠薬の新規処方とした。睡眠薬は「催眠鎮静薬、抗不安薬」あるいは「精神神経用薬」に分類される薬剤のうち、不眠症又は睡眠障害に適応のある薬剤とした。

対象は外来受診の高血圧患者に限定した。入院患者は使用薬剤だけでなく環境の変化により不眠症を生じることが予想されるため除外した。また、使用成績調査の開始時に、合併症として精神障害、あるいは併用薬剤として催眠鎮静薬・抗不安薬、精神神経用薬、興奮薬・覚せい薬、そして抗パーキンソン薬を有していた患者は除外した。これらの合併症や薬剤の適応疾患は不眠症症状を有するためである。さらに、それぞれの使用成績調査開始日から7日までの患者データは、使用成績調査開始以前に使用していた薬剤の影響が残存すると考え解析から除外した。これらの基準を満たす59061例の高血圧患者を本研究の研究対象コホートとした。本コホート中、不眠症を発症した高血圧患者は185例であった。

**3. 統計解析** 第一に不眠症発症患者185例を含む本コホート59061例から、調査降圧薬の作用機序別に不眠症発症率を人年法により算出した。また、不眠症発症患者の平均不眠症発症時期（中央値、最頻値）及び処方された睡眠薬の作用型の割合を求めた。睡眠薬の作用型は半減期の違いにより、超短時間作用型（半減期  $t_{1/2}$ ：6時間未満）、短時間作用型（ $t_{1/2}$ ：6時間以上12時間未満）、中時間作用型（ $t_{1/2}$ ：12時間以上24時間未満）、そして長時間作用型（ $t_{1/2}$ ：24時間以上）に分類し、不眠症タイプの推定に用いた。なお、入眠障害には超短時間作用型と短時間作用型が、中途覚醒には中時間作用型が、そして熟眠障害及び早朝覚醒には長時間作用型が使用されるものとして解析した。

第二に不眠症の血圧値に及ぼす影響や不眠症発症の関連要因を探索するため、研究デザインとしてネステッド・ケース・コントロール研究を用いた検討を実施した。ケースは不眠症を発症した高血圧患者185例である。コントロールは、各ケースと同一の使用成績調査の中で不眠症発症時点（指標日）に調査降圧薬を継続服用している患者集団から、時点マッチング<sup>11)</sup>によりケース毎に10例を無作為に抽出し設定した（合計1850例）。すなわち、時点マッ

ングにより調査開始後の観察期間を一致させて、ケースとコントロールとの調査後における不眠症の発症リスクの経時的相違の影響を調整した。解析するデータは使用成績調査の開始日から指標日までの期間を使用した。

血圧値は使用成績調査の開始日（ $BP_0$ ）及び指標日（ $BP_{INDEX}$ ）の収縮期・拡張期の値を調べた。さらに、不眠症発症前の降圧効果の指標として  $BP_{INDEX}$  と  $BP_0$  との差（ $\Delta BP$ ）も調査した。 $BP_{INDEX}$  はケースの不眠症発症時点である指標日において血圧値の測定がある場合にはその時点の血圧値を、指標日において血圧値が未測定の場合は指標日以前で最も近い時点に記録されている血圧値を用いた。また、ケースの血圧値が欠測していた場合、そのケースに対するコントロールの血圧値が入手可能でも、その血圧値は解析から除外した。血圧値は算術平均と標準偏差で示した。

不眠症発症との関連について検討した要因は、調査降圧薬の作用機序、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、世界保健機構 (WHO: World Health Organization) の高血圧病期分類、合併症の有無、併用薬剤の有無である。調査降圧薬の作用機序間を比較する場合には、使用成績調査の症例数が最も多いACE阻害薬を基準とした。合併症及び併用薬剤は、クロス集計によりケースとコントロールの分布を集計し、症例数の多い項目を選択した。合併症としては、糖尿病、脂質代謝異常、虚血性心疾患、不整脈、胃・十二指腸疾患、肝障害、脳血管疾患、筋骨格系・結合組織疾患について検討した。胃・十二指腸疾患とは胃炎・十二指腸炎あるいは胃・十二指腸潰瘍、脳血管疾患とは脳内・くも膜下出血、脳梗塞、あるいはその他の脳血管疾患、そして筋骨格系・結合組織疾患とは関節症あるいは筋骨格系・結合組織のその他に分類される疾患とした。また、併用薬剤としては、降圧薬（併用降圧薬）、糖尿病用薬、高脂血症用薬、アレルギー用薬について検討した。併用降圧薬とは、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬、ACE阻害薬、Ca拮抗薬、利尿薬、その他の降圧薬のいずれかに分類される薬剤で、調査降圧薬と併用していた降圧薬とした。

血圧値及び関連要因の解析には、まず要因毎に単変量解析として条件付きロジスティックモデルを用いて、オッズ比とその95%信頼区間を算出した。

観察時点のマッチングを考慮した条件付きロジスティックモデルを用いることによって、不眠症発症率や血圧上昇率に関する発症率比をオッズ比として推定することが可能である。<sup>14-16)</sup>

次に、多変量解析により他の要因の影響を取り除いたオッズ比と95%信頼区間を算出した。血圧値の解析については、 $\Delta$ BPを調査降圧薬の作用機序、性別、そしてBP<sub>0</sub>で調整した条件付き多重ロジスティックモデルによる多変量解析を実施した。一方、関連要因の解析については単変量解析の結果から有意差のある要因を選択し、条件付き多重ロジスティックモデルを用いて多変量解析を実施した。

統計解析はSAS® ver. 9.1. (SAS Institute INC.)を使用した。PHREGプロシジャによる条件付き(多重)ロジスティックモデルを用いた各要因の有意性の検定には、Wald検定を用いた。有意水準はすべて5%とした。

## 結 果

調査降圧薬の作用機序別における不眠症発症数は、 $\alpha$ 遮断薬( $n=1873$ )で11例、 $\beta$ 遮断薬( $n=6984$ )で33例、ACE阻害薬( $n=30481$ )で96例、Ca拮抗薬( $n=19723$ )で45例であった(Table 1)。不眠症発症率は、降圧薬服用患者全体で0.77例/100人年であり、調査降圧薬の作用機序別では $\alpha$ 遮断薬で2.47例/100人年、 $\beta$ 遮断薬で1.94例/100人年、ACE阻害薬で0.75例/100人年、Ca拮抗薬で0.49例/100人年となった。不眠症発症時期の中央値は5週目、最頻値は2週目であった。使用された睡眠薬の作用型は、短時間作用型が32.4%(不眠症患者185例中60例)と最も多く、ついで、長時間作用型30.3%(56例)、中時間作用型19.5%(36例)、超短時間作用型17.8%(33例)であり、超短時間

作用型及び短時間作用型が用いられる入眠障害が50.2%を占めていた。

血圧値の変化についての結果をTable 2に示した。単変量解析ではBP<sub>0</sub>及びBP<sub>INDEX</sub>はコントロールと比較してケースの方が高値であった。 $\Delta$ BPにおいて、拡張期血圧はコントロールとケースとの間に差は認められないものの( $p=0.079$ )、収縮期血圧はコントロールと比較してケースの方での血圧低下が減弱していた( $p<0.05$ )。調査降圧薬の作用機序、性別、そしてBP<sub>0</sub>で調整した $\Delta$ BPは、コントロールと比較してケースで10 mmHgあたりのオッズ比(95%信頼区間)が収縮期血圧で1.31(1.13-1.50)、拡張期血圧で1.42(1.14-1.78)であり、有意な差が認められた( $p<0.01$ )。

関連要因についての条件付きロジスティックモデルによる単変量解析結果をTable 3に示した。調査降圧薬では、ACE阻害薬と比較した $\alpha$ 遮断薬のオッズ比は2.81(1.37-5.75)、 $\beta$ 遮断薬は1.55(1.02-2.37)、Ca拮抗薬は0.67(0.46-0.96)であった。男性と比べて女性では1.92(1.40-2.64)とオッズ比が増大していた。年齢、BMI、そしてWHO高血圧病期分類では大きな差はみられなかった。合併症については、胃・十二指腸疾患で2.63(1.32-5.23)、筋骨格系・結合組織疾患で3.10(1.62-5.94)であったが、糖尿病、脂質代謝異常、虚血性心疾患、不整脈、肝障害、さらに脳血管疾患では大きな差がみられなかった。併用薬剤については、併用降圧薬で0.44(0.31-0.62)とオッズ比が低下しており、併用降圧薬の約半数はCa拮抗薬であった(ケース22例/46例、コントロール437例/796例)。糖尿病用薬、高脂血症用薬、アレルギー用薬では大きな差はみられなかった。

Table 4には単変量解析で有意差のある要因について多変量解析を実施した結果を示した。調査降圧薬では、ACE阻害薬と比較した $\alpha$ 遮断薬のオッズ比は2.38(1.14-4.98)、 $\beta$ 遮断薬は1.54(0.99-2.39)、Ca拮抗薬は0.62(0.43-0.90)であった。男性と比べて女性では1.76(1.27-2.44)とオッズ比が増大していた。胃・十二指腸疾患で2.35(1.14-4.86)、筋骨格系・結合組織疾患で2.43(1.23-4.79)であった。降圧薬の併用では0.44(0.31-0.63)とオッズ比が低下していた。

Table 1. Antihypertensive Drug Therapy Categories and Incidence of Insomnia

|                     | <i>n</i> | case | rate(/100 py) |
|---------------------|----------|------|---------------|
| $\alpha$ blockers   | 1873     | 11   | 2.47          |
| $\beta$ blockers    | 6984     | 33   | 1.94          |
| ACE inhibitors      | 30481    | 96   | 0.75          |
| Ca channel blockers | 19723    | 45   | 0.49          |
| Total               | 59061    | 185  | 0.77          |

py: person-years.

Table 2. Change of Blood Pressure before Insomnia Onset

|                                 |          | <i>n</i> | % <sup>‡</sup> | Mean ± S.D.<br>(mmHg) | Crude<br>OR (95% CI) <sup>##</sup> | Adjusted <sup>†</sup><br>OR (95% CI) <sup>##</sup> |
|---------------------------------|----------|----------|----------------|-----------------------|------------------------------------|--|
| BP <sub>0</sub><br>(N=1777)     | SBP      |          |                |                       |                                    |  |
|                                 | cases    | 171      | 92%            | 170.30 ± 20.20        | 1.10 (1.02–1.20)*                  | —  |
|                                 | controls | 1606     | 87%            | 166.79 ± 18.57        |                                    |  |
|                                 | DBP      |          |                |                       |                                    |  |
|                                 | cases    | 171      | 92%            | 96.85 ± 12.06         | 1.14 (1.00–1.30)*                  | —  |
|                                 | controls | 1606     | 87%            | 94.89 ± 12.32         |                                    |  |
| BP <sub>INDEX</sub><br>(N=1026) | SBP      |          |                |                       |                                    |  |
|                                 | cases    | 125      | 68%            | 153.26 ± 17.20        | 1.26 (1.11–1.41)***                | —  |
|                                 | controls | 901      | 49%            | 146.49 ± 15.88        |                                    |  |
|                                 | DBP      |          |                |                       |                                    |  |
|                                 | cases    | 125      | 68%            | 88.89 ± 10.81         | 1.36 (1.13–1.16)***                | —  |
|                                 | controls | 901      | 49%            | 84.81 ± 10.86         |                                    |  |
| ΔBP<br>(N=881)                  | SBP      |          |                |                       |                                    |  |
|                                 | cases    | 112      | 61%            | −15.46 ± 21.91        | 1.14 (1.02–1.26)*                  | 1.31 (1.13–1.50)**                                 |
|                                 | controls | 769      | 42%            | −20.94 ± 19.19        |                                    |  |
|                                 | DBP      |          |                |                       |                                    |  |
|                                 | cases    | 112      | 61%            | −8.01 ± 13.36         | 1.16 (0.98–1.38)                   | 1.42 (1.14–1.78)**                                 |
|                                 | controls | 769      | 42%            | −10.49 ± 11.94        |                                    |  |

BP<sub>0</sub>=Blood Pressure (BP) at start of the survey; BP<sub>INDEX</sub>=BP at index date; ΔBP=BP<sub>INDEX</sub>−BP<sub>0</sub>; SBP=Systolic BP; DBP=Diastolic BP; OR=Odds Ratio; 95%CI=95% Confidence Interval. Cases (*n*=185): Hypertensive patients had an onset of insomnia by index date. Controls (*n*=1850): Controls were selected for every case from individuals under observation in the study cohort on the date of the case event (index date), and matched them with the same post-marketing survey. †: Percentage of the data obtained from cases (*n*=185) or controls (*n*=1850). ‡: OR per 10 mmHg. †: Adjusted for antihypertensive drug therapy categories, sex, and BP<sub>0</sub>. \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.001.

## 考 察

本研究は高血圧症の増悪要因である不眠症を早期発見することを目的に、降圧薬服用下の高血圧患者における不眠症の発症要因を患者背景から探索的検討を行った。さらに、高血圧患者における不眠症発症率・発症時期、不眠症タイプ、そして血圧値の変化についても検討した。

降圧薬服用下の高血圧患者における不眠症発症率は0.49–2.47例/100人年(全体0.77例/100人年)であった(Table 1)。高血圧患者における不眠症発症の実態を把握するためには大規模な前向き調査が必要であるが、人年法を用いた不眠症発症率は報告されていない。本研究では降圧薬使用成績調査データベースを用い、睡眠薬を代替アウトカムとすることで従来明らかにされていなかった高血圧患者の不眠症発症率を示すことができた。

不眠症の発症時期は、降圧薬の服用開始日から2週目が最も多く、5週目で半数に達した。また、睡眠薬の作用型から推定した不眠症タイプは、入眠障

害が50.2% (不眠症発症患者185例中93例)であった。わが国の一般集団におけるアンケート調査によると、入眠障害は有病率<sup>17)</sup>で38% (不眠症患者646例中248例)と報告されている。発症率と有病率との相違やアウトカムの取得法に違いはあるが、高血圧患者の不眠症は降圧薬開始後、早期に発症し、さらに一般集団と比較して入眠障害の割合が高くなる可能性が示された。

血圧値については、降圧薬の服用開始前に血圧値が高い患者ほど降圧薬の降圧効果が得られ易いとの報告がある。<sup>18)</sup>しかしながら、本研究結果において、不眠症を発症した患者は、不眠症を発症していない患者と比較してBP<sub>0</sub>が高値であり、さらにΔBPが減弱していた(Table 2)。本研究結果は不眠症が高血圧症を増悪要因であるとする従来の報告<sup>5-7)</sup>と符合している。一方で、収縮期血圧値は冠動脈疾患の予測に有用とされている。<sup>19)</sup>また、収縮期血圧値が2 mmHg低下すると冠動脈疾患による死亡が4%、脳卒中による死亡が6%減少するとの指摘もある。<sup>20)</sup>本研究結果では単変量解析による収

Table 3. Unadjusted Odds Ratio with 95% Confidence Interval for Onset of Insomnia in the Hypertensive Patients by Univariate Conditional Logistic Regression Analyses

|   | Cases<br>(n=185) | Controls<br>(n=1850) | OR (95% CI)†      | p-value |
|---|------------------|----------------------|-------------------|---------|
| Antihypertensive drugs                            |                  |                      |                   | ***     |
| $\alpha$ blockers                                 | 11               | 41                   | 2.81 (1.37–5.75)  |         |
| $\beta$ blockers                                  | 33               | 211                  | 1.55 (1.02–2.37)  |         |
| ACE inhibitors                                    | 96               | 940                  | —                 |         |
| Ca channel blockers                               | 45               | 658                  | 0.67 (0.46–0.96)  |         |
| Sex   |                  |                      |                   | ***     |
| Male  | 61               | 903                  | —                 |         |
| Female  | 124              | 947                  | 1.92 (1.40–2.64)  |         |
| Age   |                  |                      |                   | N.S.    |
| <50   | 35               | 317                  | —                 |         |
| 50–59   | 52               | 464                  | 1.02 (0.64–1.60)  |         |
| 60–69   | 50               | 592                  | 0.76 (0.48–1.20)  |         |
| 70<   | 48               | 477                  | 0.99 (0.57–1.45)  |         |
| BMI (Body Mass Index)                             |                  |                      |                   | N.S.    |
| BMI<18.5  | 2                | 26                   | 1.03 (0.16–6.53)  |         |
| 18.5 ≤ BMI<25                                     | 24               | 186                  | —                 |         |
| 25 ≤ BMI<30                                       | 10               | 77                   | 1.50 (0.53–4.21)  |         |
| 30 ≤ BMI  | 2                | 10                   | 1.43 (0.17–11.77) |         |
| WHO classification of hypertension                |                  |                      |                   | N.S.    |
| Grade I (mild)                                    | 121              | 1135                 | —                 |         |
| Grade II (moderate)                               | 52               | 526                  | 0.93 (0.66–1.31)  |         |
| Grade III (severe)                                | 10               | 165                  | 0.56 (0.29–1.09)  |         |
| Complications‡                                    |                  |                      |                   |         |
| Diabetes  | 16               | 231                  | 0.67 (0.39–1.14)  | N.S.    |
| Hyperlipidemia                                    | 28               | 271                  | 1.05 (0.69–1.60)  | N.S.    |
| Ischemic heart disease                            | 13               | 114                  | 1.16 (0.64–2.11)  | N.S.    |
| Arrhythmia  | 12               | 75                   | 1.64 (0.87–3.06)  | N.S.    |
| Gastric/Duodenal disorder                         | 8                | 27                   | 2.63 (1.32–5.23)  | **      |
| Liver disease                                     | 10               | 125                  | 0.79 (0.41–1.53)  | N.S.    |
| Cerebrovascular disorder                          | 13               | 112                  | 1.17 (0.65–2.14)  | N.S.    |
| Musculoskeletal system/Connective tissue disorder | 12               | 31                   | 3.10 (1.62–5.94)  | ***     |
| Concomitant drugs‡                                |                  |                      |                   |         |
| Antihypertensive drugs                            | 46               | 796                  | 0.44 (0.31–0.62)  | ***     |
| Antidiabetics drugs                               | 1                | 48                   | 0.42 (0.13–1.36)  | N.S.    |
| Antihyperlipidemic drugs                          | 14               | 162                  | 0.85 (0.49–1.50)  | N.S.    |
| Antiallergic drugs                                | 4                | 15                   | 2.67 (0.89–8.04)  | N.S.    |

† OR=Odds Ratio; 95% CI=95% Confidence Interval. ‡ Reference=No concomitant drugs/complications. \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$ , N.S.=Not Significant.

縮期血圧値の $\Delta$ BPは、不眠症を発症する患者は発症しない患者よりも5 mmHg高かった (Table 2)。未治療で継続した場合、冠動脈疾患及び脳卒中による死亡率が上昇すると推測された。追加解析により実施したROC (受診者動作特性) 分析において、収縮期血圧値の $\Delta$ BPカットオフ値を-17 mmHgとした場合に不眠症発症の検出感度が57%、特異

度が60%と最も高くなった。重篤な心疾患の予防には降圧薬治療の開始時から早期に目標血圧値へ降圧することが重要との報告<sup>21)</sup>があることから、降圧薬開始後の不眠症好発時期である2-5週目に収縮期血圧値が開始時血圧値から-17 mmHg以下の高血圧患者には不眠症発症の確認が特に必要であると考えられた。

Table 4. Adjusted Odds Ratio with 95% Confidence Interval for Onset of Insomnia in the Hypertensive Patients by Multivariate Conditional Logistic Regression Analyses

|   | OR (95% CI) <sup>†</sup> | p-value |
|---|--------------------------|---------|
| Antihypertensive drugs                                |                          | ***     |
| $\alpha$ blockers                                     | 2.38 (1.14–4.98)         |         |
| $\beta$ blockers                                      | 1.54 (0.99–2.39)         |         |
| ACE inhibitors  | —                        |         |
| Ca channel blockers                                   | 0.62 (0.43–0.90)         |         |
| Sex   |                          | ***     |
| Male  | —                        |         |
| Female  | 1.76 (1.27–2.44)         |         |
| Complications <sup>‡</sup>                            |                          |         |
| Gastric/Duodenal disorder                             | 2.35 (1.14–4.86)         | *       |
| Musculoskeletal system/<br>Connective tissue disorder | 2.43 (1.23–4.79)         | ***     |
| Concomitant drugs <sup>‡</sup>                        |                          |         |
| Antihypertensive drugs                                | 0.44 (0.31–0.63)         | ***     |

<sup>†</sup> OR=Odds Ratio; 95%CI=95% Confidence Interval. <sup>‡</sup> Reference=No concomitant drugs/complications. \*  $p<0.05$ , \*\*\*  $p<0.001$ .

不眠症関連要因を探索した結果では、調査降圧薬間について ACE 阻害薬と比較した場合に、 $\alpha$  遮断薬や  $\beta$  遮断薬の服用で不眠症発症リスクが増大し、Ca 拮抗薬の服用で発症リスクが減少していた。また、女性、胃・十二指腸疾患の合併、あるいは筋骨格系・結合組織疾患の合併で不眠症発症リスクが増大し、降圧薬の併用で不眠症発症リスクが減少していた (Tables 3 and 4)。本研究により、各要因の不眠症に対するリスク比をオッズ比として定量的に示すことができた。

$\alpha$  遮断薬は心的外傷後ストレス障害患者の睡眠障害を改善する報告がみられるものの、<sup>22)</sup> 高血圧患者の不眠症に関する報告はみられない。 $\beta$  遮断薬は、アドレナリン  $\beta$  受容体の遮断により睡眠時間の短縮やノンレム睡眠の減少を引き起こすため不眠症の発症要因として報告されており、<sup>9,10,23)</sup> 本研究結果を支持している。交感神経系に作用する  $\alpha$  遮断薬や  $\beta$  遮断薬は他の降圧薬と比較して不眠症の発症リスクが高い可能性が示唆された。

本研究で調査降圧薬間の比較基準とした ACE 阻害薬は、不眠症に関する定量的な報告がみられない。また、本研究における  $\beta$  遮断薬の不眠症発症リスクが他の報告<sup>9,10,23)</sup> と同様の傾向を示したことを考慮すると、ACE 阻害薬は不眠症との関与が少

ないと考えられた。

Ca 拮抗薬は服用により不眠症の訴えが減少するとの報告がある。<sup>24)</sup> 本研究結果においても ACE 阻害薬との比較時に不眠症発症リスクが減少しており整合している。また、Ca 拮抗薬は調査降圧薬と併用した場合も不眠症発症リスクが減少していた。このことは Ca 拮抗薬が不眠症発症リスクを減少させる可能性を示唆するものであり、高血圧患者の不眠症発症を予防する上で重要な知見を有していると思われる。

性差については、高血圧患者の不眠症を不眠症判定法 (アテネ不眠症尺度: 24 点中 15 点以上を不眠症と定義) で評価した研究<sup>6)</sup> において、女性の不眠症発症リスクは男性と比べて 1.5 倍との報告がみられ、本研究結果の 1.76 倍とほぼ一致している。

胃・十二指腸、<sup>25)</sup> 筋骨格系・結合組織の疾患<sup>26)</sup> は、精神的ストレスあるいは疼痛により不眠症を合併する可能性を示唆する報告がみられる。高血圧患者の合併症として本研究結果も同様に不眠症を発症させる傾向が示された。

年齢、BMI、WHO の高血圧病期分類、そして上記以外の合併症及び併用薬剤による不眠症発症リスクの明確な違いは見い出せなかった。年齢については、わが国の一般集団における不眠症症状のアンケート調査によると 65 歳以上が 20–30 歳代に比べて不眠症の有病率が高いとする報告がある。<sup>17)</sup> BMI は 30 以上になると 18.5–24.9 の患者と比較して不眠症発症リスクが 1.15 倍になるとの報告がある。<sup>27)</sup> 本研究では BMI の欠測が多く信頼性のある解析はできなかったが、BMI が高値になるに従いリスクが増大する傾向がみられた。また、糖尿病、心疾患、そして脳血管疾患は不眠症に関連する報告がいくつもあるが、<sup>6,28–34)</sup> 差はみられなかった。併用薬剤については薬剤誘発性の不眠症の可能性を考え検討したが、併用降圧薬以外は要因として検出されなかった。これら要因については今後の研究による確認が必要である。

本研究方法にはいくつか限界がある。第一に、本研究で用いた使用成績調査は 12 プロトコルにより独立に実施されたものであり、類似はしているが、同一の調査方法や評価基準などを用いているとは限らない。そこで、ケース 1 例に対して同じ使用成績調査からコントロールを時点マッチング法で 10 例

選択し、使用成績調査間の差異の影響を調整した。第二に、一般集団への本研究結果の一般化についてである。使用成績調査は「製造販売業者等が、診療において、医薬品を使用する患者の条件を定めることなく、副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う調査」と規定されており、一般的な患者集団についての使用実態下での調査とされている。そのため、本研究結果は医療提供施設に訪れる外来高血圧患者の不眠症発症の予測に関する情報としてある程度の一般化が可能と考えられる。第三に、生活習慣が不明なことである。高血圧症は食事、運動、喫煙、飲酒などの生活習慣と密接した疾患である。本来、生活習慣を含めた検討が必要であるが本研究で利用した使用成績調査には生活習慣の記録がされていなかった。高血圧症における不眠症発症に関する生活習慣の影響については今後の検討課題である。第四に、血圧値の欠測が多発した問題である。不眠症発症日（指標日）前の血圧値のデータが存在しない患者が多く、解析対象数の減少がみられた。不眠症の発症が使用成績調査開始日から短期間に生じているため、欠測が多くなったと考えられる。なお、今回はケースの血圧値が測定されていた場合に限りコントロールとの比較を実施している。そして、第五に、高血圧症治療に主要な降圧薬の1つであるアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が含まれていないことである。作用機序の類似したACE阻害薬と同様に不眠症への関与が少ない可能性が考えられるが、現在までにARBと不眠症との関連を示唆する報告はされておらず今後の検討課題である。

これらの限界はあるものの、本研究は外来高血圧患者の不眠症発症を早期発見するための降圧薬作用機序別の不眠症発症率・発症時期を人年法で同定し、血圧値の変化や関連要因をオッズ比として定量的に示した。すなわち、高血圧患者の不眠症は0.77例/100人年で生じることや2週間目に好発し入眠障害が多いこと、不眠症を発症する高血圧患者は不眠症発症前から血圧値が高値であり降圧薬を開始しても血圧値が下がり難いことを示した。関連要因に関しては、散見されていた要因の不眠症発症リスクを統合してとらえ、降圧薬においては $\alpha$ 遮断薬で約2.4倍、 $\beta$ 遮断薬で約1.5倍にオッズ比が増

大すること、Ca拮抗薬に関しては単剤・併用にかかわらず不眠症オッズ比が0.4–0.6倍にリスクが低下することを明らかにした。合併症としては胃・十二指腸疾患あるいは筋骨格系・結合組織疾患を有する場合にオッズ比が約2倍になることを示した。また従来報告と同様に、<sup>6)</sup>女性であると不眠症を約1.8倍発症し易いことも検出した。本研究結果に基づくことで、臨床においては不眠症の関連要因を持つ高血圧患者への降圧薬投与を作用機序に留意した選択と不眠症の早期発見が可能と考える。さらに降圧薬の服用開始2–5週目に収縮期血圧値の変化が開始時血圧値から $-17$  mmHg以下の患者には入眠障害を中心に不眠症症状の確認が必要であることを示した。不眠症が検出された場合には高血圧症の増悪を防ぐために、睡眠薬の投与、降圧薬の変更・追加投与（特にCa拮抗薬）、又は合併症の治療などの介入が必要であると考えられる。

本研究は探索的研究であることから、今後はより精度を高めるために別の大規模なデータベース等を用いて、検証的研究を実施する必要がある。

**謝辞** 本研究は降圧薬の使用成績調査データベースを用いたものであり、構築を共同で進めた「くすりの適正使用協議会」に感謝を申し上げます。本研究は独立行政法人医薬基盤研究所の「保健医療分野における基礎研究推進事業」の支援を受けて実施しました。

## REFERENCES

- 1) Tanizaki Y., Kiyohara Y., Kato I., Iwamoto H., Nakayama K., Shinohara N., Arima H., Tanaka K., Ibayashi S., Fujishima M., *Stroke*, **31**, 2616–2622 (2000).
- 2) Lawes C. M., Rodgers A., Bennett D. A., Parag V., Suh I., Ueshima H., MacMahon S.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, *J. Hypertens.*, **21**, 707–716 (2003).
- 3) Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, *Lancet*, **362**, 1527–1535 (2003).
- 4) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F., Neal B., Pfeffer M., Kostis J., Alpert C., Woodward M., Chalmers J., Zanchetti A., MacMahon S., *J.*



- Hypertens.*, **25**, 951–958 (2007).
- 5) Tochikubo O., Ikeda A., Miyajima E., Ishii M., *Hypertension*, **27**, 1318–1324 (1996).
  - 6) Prejbisz A., Kabat M., Januszewicz A., Szelenberger W., Piotrowska A. J., Piotrowski W., Piwoński J., Makowiecka-Cieśla M., Widecka K., Patera B., Bieniaszewski L., Narkiewicz K., Tykarski A., Piejko A., Grodzicki T., Czerwieńska B., Wiecek A., *Blood Press.*, **15**, 213–219 (2006).
  - 7) Suka M., Yoshida K., Sugimori H., *J. Occup. Health*, **45**, 344–350 (2003).
  - 8) Bardage C., Isacson D. G., *Blood Press.*, **9**, 328–334 (2000).
  - 9) Danjou P., Puech A., Warot D., Benoit J. F., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **2**, 135–140 (1987).
  - 10) Novak M., Shapiro C. M., *Drug Saf.*, **16**, 133–149 (1997).
  - 11) Martynov A. I., Ostroumova O. D., Mamaev V. I., Novinskiĭ A. A., *Ter. Arkh.*, **73**, 77–79 (2001).
  - 12) Matsuo H., Watanabe S., Ishiguro M., Arai M., Sugiyama A., Matsuno Y., Hirano T., Arakawa M., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **30**, 51–56 (1992).
  - 13) Fujita T., Miura Y., Mayama T., *Pharmacoevidemiol. Drug Saf.*, **14**, 41–46 (2005).
  - 14) Fujita T., Mayama T., *Nihon Tokei Gakkaishi*, **36**, 205–217 (2003).
  - 15) Ishiguro C., Fujita T., Omori T., Fujii Y., Mayama T., Sato T., *J. Epidemiol.*, **18**, 119–124 (2008).
  - 16) Liddell F. D. K., McDonald J. C., Thomas D. C., *J. Roy. Statist. Soc. Ser. A*, **140**, 469–490 (1977).
  - 17) Kim K., Uchiyama M., Okawa M., Liu X., Ogihara R., *Sleep*, **23**, 41–47 (2000).
  - 18) Law M. R., Wald N. J., Morris J. K., Jordan R. E., *BMJ*, **326**, 1427–1434 (2003).
  - 19) Izzo J. L. Jr., Levy D., Black H. R., *Hypertension*, **35**, 1021–1024 (2000).
  - 20) Stamler J., Rose G., Stamler R., Elliott P., Dyer A., Marmot M., *Hypertension*, **14**, 570–577 (1989).
  - 21) Ogihara T., Kikuchi K., Matsuoka H., Fujita T., Higaki J., Horiuchi M., Imai Y., Imaizumi T., Ito S., Iwao H., Kario K., Kawano Y., Kim-Mitsuyama S., Kimura G., Matsubara H., Matsuura H., Naruse M., Saito I., Shimada K., Shimamoto K., Suzuki H., Takishita S., Tanahashi N., Tsuchihashi T., Uchiyama M., Ueda S., Ueshima H., Umemura S., Ishimitsu T., Rakugi H., on behalf of The Japanese Society of Hypertension Committee, *Hypertens. Res.*, **32**, 3–107 (2009).
  - 22) Taylor F. B., Martin P., Thompson C., Williams J., Mellman T. A., Gross C., Peskind E. R., Raskind M. A., *Biol. Psychiatry*, **63**, 629–632 (2008).
  - 23) Thiessen B. Q., Wallace S. M., Blackburn J. L., Wilson T. W., Bergman U., *Arch. Intern. Med.*, **150**, 2286–2290 (1990).
  - 24) Eicher H., Hilgert D., Zeeh J., Platt D., Becker C., Mutschler E., *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **14**, 309–319 (1992).
  - 25) Levenstein S., *Can. J. Gastroenterol.*, **13**, 753–759 (1999).
  - 26) Patel S. R., Zhu X., Storfer-Isser A., Mehra R., Jenny N. S., Tracy R., Redline S., *Sleep*, **32**, 200–204 (2009).
  - 27) Pearson N. J., Johnson L. L., Nahin R. L., *Arch. Intern. Med.*, **166**, 1775–1782 (2006).
  - 28) Mallon L., Broman J. E., Hetta J., *Diabetes Care*, **28**, 2762–2767 (2005).
  - 29) Phillips B., Mannino D. M., *J. Clin. Sleep Med.*, **3**, 489–494 (2007).
  - 30) Elwood P., Hack M., Pickering J., Hughes J., Gallacher J., *J. Epidemiol. Community Health*, **60**, 69–73 (2006).
  - 31) Nakajima H., Kaneita Y., Yokoyama E., Harano S., Tamaki T., Ibuka E., Kaneko A., Takahashi I., Umeda T., Nakaji S., Ohida T., *Sleep Med.*, **9**, 745–752 (2008).
  - 32) Gottlieb D. J., Punjabi N. M., Newman A. B., Resnick H. E., Redline S., Baldwin C. M., Nieto F. J., *Arch. Intern. Med.*, **165**, 863–867 (2005).
  - 33) Katz D. A., McHorney C. A., *Arch. Intern. Med.*, **158**, 1099–1107 (1998).
  - 34) Eguchi K., Pickering T. G., Schwartz J. E., Hoshida S., Ishikawa J., Ishikawa S., Shimada K., Kario K., *Arch. Intern. Med.*, **168**, 2225–2231 (2008).