

Original Article

運動機能的自立度評価表 (FIM) に影響する認知機能と睡眠薬を中心とした薬剤との関係

大坪博子,^{1,2} 岸本桂子,¹ 平野偉与,³ 中野 仁,^{3,4} 板谷一宏,⁴ 熊木良太,¹ 大隅寛之²¹昭和大学薬学部社会健康薬学講座社会薬学部門²医療法人社団成仁会市ケ尾病院薬剤科³市ケ尾病院リハビリテーション科⁴市ケ尾病院神経内科

要旨

Otsubo H, Kishimoto K, Hirano I, Nakano H, Itaya K, Kumaki R, Osumi H. Relationship between cognitive function affecting motor Functional Independence Measure and hypnotics. Jpn J Compr Rehabil Sci 2022; 13: 4-11.

【目的】運動 FIM に影響する認知機能障害と睡眠薬との関係性を検討する。

【方法】回復期リハビリテーション病棟を退院した 65 歳以上の患者 509 名を対象とした後方視的研究である。

【結果】運動 FIM 効率と運動 FIM effectiveness (運動 FIM-e) をアウトカムとして、認知機能障害有無別に重回帰分析を実施した。認知機能障害患者における睡眠薬の使用は運動 FIM 効率 ($\beta=0.147$, $P=0.019$) と運動 FIM-e ($\beta=0.141$, $P=0.026$) と正の関係があった。さらに睡眠薬を新機序、非ベンゾジアゼピン (BZ) 系、BZ 系の系統別に分類し重回帰分析を実施した。運動 FIM 効率と正の関係にあるのは非 BZ 系 ($\beta=0.141$, $P=0.021$)、運動 FIM-e と正の関係があるのは非 BZ 系 ($\beta=0.158$, $P=0.009$) と BZ 系 ($\beta=0.178$, $P=0.003$) であるが、新機序睡眠薬では有意な関係性は示されなかった。一方、認知機能障害のない患者ではいずれの睡眠薬とも関連性はみられなかった。

【結論】認知機能障害患者に対する睡眠薬使用は、運動 FIM 効率や運動 FIM-e を高める可能性が示唆された。

キーワード: 回りハ病棟, 運動 FIM, 認知機能, 睡眠薬

はじめに

回復期リハビリテーション (回りハ) 病棟は急性期

から在宅に移行する上で重要な立場にある。入院患者の約 85% 以上が 65 歳以上の高齢者 [1] であり、高血圧や糖尿病などの基礎疾患を有している患者が多い。しかも、急性期病棟で投与が開始された抗凝固薬、鎮痛薬や潰瘍治療薬、入院中に発生する睡眠障害などが加わり薬剤数が 5~6 剤以上のポリファーマシー (polypharmacy) になりやすい [2, 3]。回りハ病棟は急性期に比べ入院期間が長いので、薬剤師が関与し医薬品の種類や用法、剤形などを検討するのに適している。しかし、筆者等は、全国の回りハ病棟を有する施設における薬剤師業務の実態調査を実施し、一般病棟に比べ患者個別の積極的な対応が少ない傾向にあることを報告した [4]。

機能的自立度評価表 (functional independence measure: FIM) と薬剤数や抗コリン薬、潜在的に不適切薬剤 (potentially inappropriate medications: PIMs) との関連性を示した報告 [3, 5-7] はあるが、対象が骨折や脳卒中中等の疾患別であり、回りハ病棟全患者を対象としたものではない。

著者等は先行研究 [8] で回りハ病棟の 20 歳以上の成人患者 294 例を対象に、運動 FIM に影響する要因を薬学的観点から探索し、認知機能障害患者では睡眠薬の使用で運動 FIM 効率が高まる可能性があることを報告した。しかし、これは過去の報告 [6, 7] や「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」[9] の指針とは異なる結果であった。そこで、当院の回りハ病棟の 65 歳以上の高齢患者を対象に症例数を 509 例に増やし、運動 FIM に影響する認知機能障害と睡眠薬を中心とした薬剤との関係を詳細に検討することを本研究の目的とした。

方法

1. 対象患者

当院の回りハ病棟を 2018 年 4 月~2021 年 3 月の期間に退院した 65 歳以上の患者を対象とし、後方視的に調査を実施した。転院や死亡、7 日以内の入院患者は対象患者から除外した。

本研究は当院の研究倫理審査委員会 (承認番号 1 号) による審査の承認を取得後、昭和大学薬学部及び薬学研究科倫理委員会 (承認番号 369 号) の承認を

著者連絡先: 大坪博子

昭和大学薬学部社会健康薬学講座社会薬学部門

〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

E-mail: h-otsubo@pharm.showa-u.ac.jp

2021 年 12 月 15 日受理

利益相反: 本研究において一切の利益相反はありません。

得て開始し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2014年制定）」に基づいて実施した。

2. 調査項目

先行研究 [8] から合併症や抗コリン薬、肥満指数 (BMI) と運動 FIM との関連性は低かったので調査項目から除外した。入院期間、性別、年齢、入院対象疾患、認知機能障害の有無と重症度、標準化推算糸球体濾過率 (eGFR)、入院時および退院時の処方薬剤数、PIMs の中でも使用頻度の高い睡眠薬と鎮静薬の使用状況を調査した。睡眠薬は、退院時まで入院期間の 2/3 以上継続した場合を対象とし、新機序 (スポレキサント、レンボレキサント、ラメルテオン)、非ベンゾジアゼピン (BZ) 系 (ゾルピデム、エスゾピクロン、ゾピクロン)、BZ 系 (プロチゾラム等) の系統別に分類した。鎮静薬は睡眠補助として使用されたトラゾドン、リスバリドン、ミルタザピン、抑肝散とし [10]、睡眠薬と同様に入院期間の 2/3 以上継続した場合を対象とした。eGFR は標準化 eGFR (mL/min/1.73) の計算式で求め、血清クレアチニン (Cr) 値が 0.6 mg/dL 未満で筋肉量や筋力が低下したサルコペニア状態にある患者と判断した場合には、血清 Cr 値に 0.6 を代入するラウンドアップ法で eGFR を再計算した [11]。認知機能障害の判断は、入院時 MMSE (Mini Mental State Examination) 23 点以下 (重症度 1: 20~23, 2: 11~19, 3: 10 以下)、または HDS-R (長谷川式認知症スケール) 20 点以下 (重症度 1: 16~20, 2: 5~15, 3: 4 以下)、あるいは認知 FIM 24 点以下 (重症度 1: 20~24, 2: 10~19, 3: 9 以下) とした。全ての検査が実施されている場合は MMSE で判断し、HDS-R と認知 FIM だけで評価されている場合は HDS-R で判断した。アウトカムは運動 FIM 効率と運動 FIM effectiveness (運動 FIM-e) {= 運動 FIM 利得 / (91 - 入院時運動 FIM)} [12] とした。

3. 統計解析

数値データは中央値 [第 1 四分位, 第 3 四分位] で示した。単変量分析は、従属変数を運動 FIM 効率および運動 FIM-e とし、独立変数は入院対象疾患、年齢、性別、入院期間、認知機能障害の有無、腎機能、入院時および退院時の薬剤数、睡眠薬使用の有無、鎮静薬使用の有無として実施した。正規性を認めない連続データには Spearman 順位相関係数検定、2 群間比較は Wilcoxon 順位和検定、多重比較は併合順位による Dunn 検定を使用した。運動 FIM 効率や運動 FIM-e に影響を与える要因は、単変量分析結果 (どちらかが $P < 0.10$) や効果量 (r) から判断した。先行研究から運動 FIM に最も影響するのは認知機能障害であったため [8]、認知機能障害の有無で群分けした上で、入院疾患、年齢、腎機能、退院時薬剤数、睡眠薬使用の有無、鎮静薬使用の有無を独立変数として重回帰分析を実施した。また睡眠薬を系統別に分類し使用の有無で独立変数に加え、同様に重回帰分析を実施した。

多重共線性は分散拡大係数 (variance inflation factor: VIF) で、重回帰分析の信頼性は分散分析の P 値により評価した。統計ソフトには JMP[®] Pro version 14 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を使用し、各統計結果の有意水準は 5% 未満とした。

4. 認知機能障害と睡眠薬

認知機能障害の有無で系統別睡眠薬 (新機序、非 BZ, BZ) の使用状況に差があるのか調査した。副作用の点から BZ 系と非 BZ 系の睡眠薬を併用している場合は BZ 系に分類し、非 BZ 系と新機序の睡眠薬を併用している場合は非 BZ 系に分類し、 χ^2 検定と残差分析を実施した。

さらに、認知機能障害がある患者を重症度 1 と 2 以上の 2 群に分け、系統別睡眠薬の使用状況を調査した。系統の異なる睡眠薬を併用している場合の分類は同様に考慮し統計解析を実施した。

結果

1. 患者背景 (表 1)

対象患者は 509 名であり、回りハ病棟入院の原因疾患は「脳血管系群」226 名 (44.4%)、「整形外科系群」254 名 (49.8%)、「その他 (術後の廃用症候群など)」が 29 名 (5.7%) であった。年齢の中央値 [第 1 四分位, 第 3 四分位] は 82 歳 [77, 86] であり、入院患者のうち女性が 325 名 (63.8%) であった。標準化 eGFR の中央値は 67.1 [53.9, 81.8] であった。

退院時薬剤数の中央値は 7 剤 [5, 9]、睡眠薬の使用は退院時 33.6% (171/509 名)、鎮静薬の使用は 14.5% (74/509 名) であった。

入院時運動 FIM の中央値は 41 [25, 53]、運動 FIM 利得は 29 [20, 39]、運動 FIM 効率は 0.41 [0.24, 0.56]、運動 FIM-e は 0.69 [0.46, 0.85] であり、いずれも認知機能障害の有無で有意差があった ($P < 0.001$)。

2. 運動 FIM に影響する因子

単変量分析 (表 1) から要因候補として、入院対象疾患、年齢、認知機能、腎機能、退院時の薬剤数、睡眠薬や鎮静薬使用の有無とした。在院日数は運動 FIM 効率に数値として含まれていることや入院対象疾患と関連性が強いので要因から除外した。

認知症重症度と運動 FIM の関係 (図 1) より、認知機能障害患者のうち重症度 1 の患者は 37.6% (95/253 名)、重症度 2 の患者は 56.1% (142/253 名) を占め、重症度に応じて運動 FIM 効率と運動 FIM-e は低下し、全ての群間で有意な差がみられた。

認知機能障害の有無別に運動 FIM に対する重回帰分析を実施し (表 2)、いずれの因子も VIF < 1.3 であり多重共線性がないことを確認した。薬剤数は認知機能障害がある患者では、運動 FIM 効率 ($\beta = -0.152$, $P = 0.018$) と運動 FIM-e ($\beta = -0.127$, $P = 0.049$) に対して負の関係性があり、認知機能障害のない患者では運動 FIM 効率 ($\beta = -0.150$, $P = 0.022$) と負の関係があった。認知機能障害患者における睡眠薬の使用は運動 FIM 効率 ($\beta = 0.147$, $P = 0.019$) と運動 FIM-e ($\beta = 0.141$, $P = 0.026$) と正の関係があった。標準化 eGFR による腎機能は認知機能障害の有無に関わらず運動 FIM 効率 (認知有 $\beta = -0.116$ $P = 0.060$, 無 $\beta = -0.255$ $P < 0.001$)、運動 FIM-e (認知有 $\beta = -0.172$ $P = 0.006$, 無 $\beta = -0.296$ $P < 0.001$) と負に関係した。入院対象疾患は認知機能障害群でのみ運動 FIM 効率 ($\beta = 0.375$ $P = 0.001$) と運動 FIM-e

表 1. 対象患者の背景 (2018.4~2021.3, 65 歳以上)

項目	全患者 (n=509)	運動 FIM 効率との 関連性 (P 値)	FIM effectiveness との 関連性 (P 値)
入院対象主疾患: 名 (%)		<0.001 ^{**d} (r=0.35)	<0.001 ^{**d} (r=0.20)
脳血管系	226 (44.4)		
整形外科系	254 (49.8)		
その他	29 (5.7)		
年齢 (歳)	82 [77, 86]	0.596 ^c	<0.001 ^{**c}
脳血管系	81 [75, 86]	} P=0.001 ^{**b}	
整形外科系	84 [77, 87]		
女性: 名 (%)	325 (63.8)	0.407 ^b	0.662 ^b
脳血管系 /226 名	118 (52.0)	} P<0.001 ^{**a}	
整形外科系 /254 名	192 (75.9)		
在院日数 (日)	80 [54, 105]	<0.001 ^{**c}	<0.001 ^{**c}
脳血管系	106 [63, 146]	} P<0.001 ^{**b}	
整形外科系	70 [50, 86]		
認知障害: 名 (%)	有: 253 (49.7)	<0.001 ^{**b} (r=0.32)	<0.001 ^{**b} (r=0.47)
脳血管系 /226 名	有: 130 (57.5)	} P<0.001 ^{**a}	
整形外科系 /254 名	有: 107 (42.1)		
腎機能: 標準化 eGFR	67.1 [53.9, 81.8]	<0.001 ^{**c}	<0.001 ^{**c}
脳血管系	69.8 [55.6, 84.3]	} P=0.027 ^{*b}	
整形外科系	64.4 [52.6, 79.3]		
入院時薬剤数	7 [5, 9]	0.446 ^c	0.899 ^c
脳血管系	6 [4, 8]	} P<0.001 ^{**b}	
整形外科系	7 [5, 10]		
退院時薬剤数	7 [5, 9]	0.094 ^c	0.404 ^c
脳血管系	6 [5, 8]	} P<0.001 ^{**b}	
整形外科系	7 [5, 10]		
睡眠薬の使用: 名 (%)			
入院時	有: 157 (30.8)	} P=0.020 ^{*a}	0.250 ^b
退院時	有: 171 (33.6)		
脳血管系 /226 名	有: 63 (27.9)		
整形外科系 /254 名	有: 96 (37.8)		
鎮静薬の使用: 名 (%)			
退院時	有: 74 (14.5)	0.006 ^{**b}	<0.001 ^{**b} (r=0.18)
脳血管系 /226 名	有: 33 (14.5)	} P=0.792 ^a	
整形外科系 /254 名	有: 34 (13.4)		
入院時運動 FIM	41 [25, 53]		
認知無	48 [36, 60]	} P<0.001 ^{**b}	
認知有	32 [19, 46]		
運動 FIM 利得	29 [20, 39]		
認知無	33 [25, 40]	} P<0.001 ^{**b}	
認知有	26 [17, 37]		
運動 FIM 効率	0.41 [0.24, 0.56]		
認知無	0.45 [0.33, 0.68]	} P<0.001 ^{**b}	
認知有	0.32 [0.18, 0.48]		
運動 FIM effectiveness	0.69 [0.46, 0.85]		
認知無	0.81 [0.07, 0.90]	} P<0.001 ^{**b}	
認知有	0.54 [0.29, 0.73]		

1) 数値は中央値 [第 1 四分位, 第 3 四分位], 人数 (%) で表記。

2) 統計解析 a: Fisher の正確確率検定, b: Wilcoxon 順位和検定, c: Spearman の順位相関係数検定
d: 併合順位による Dunn 検定, *: P<0.05 ***: P<0.01 r: 効果量

3) 標準化 eGFR: 男性 = $194 \times \text{血清クレアチニン} [\text{mg/dL}]^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$, 女性 = 男性の eGFR $\times 0.739$

4) 運動 FIM 利得 = 退院時運動 FIM 点数 - 入院時運動 FIM 点数, 運動 FIM 効率 = 運動 FIM 利得 / 在院日数
運動 FIM effectiveness: 運動 FIM 利得 / (91 - 入院時運動 FIM)

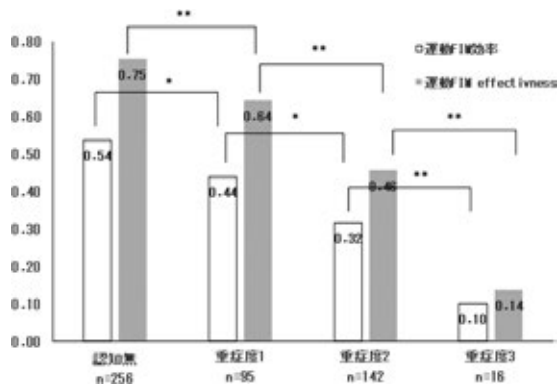


図 1. 認知症重症度と運動 FIM の関係 (n=509)
 縦軸：運動 FIM 効率, 運動 FIM-e の値
 横軸：認知無, 重症度 1, 重症度 2, 重症度 3 の各群と該当患者数
 解析：併合順位による Dunn 検定, *P<0.05 **P<0.01

($\beta=0.307$ $P=0.001$) と正に関係した。

表 3 に睡眠薬を系統別に分類して独立変数に加えた重回帰分析を示す。認知機能障害患者で睡眠薬を使用している患者 87 名のうち併用している患者は 7 名いた。BZ 系と非 BZ 系あるいは新機序睡眠薬との併用は各 2 名, 非 BZ 系と新機序睡眠薬の併用は 3 名であった。運動 FIM 効率と正の関係にあるのは非 BZ 系

($\beta=0.141$, $P=0.021$) であり, 運動 FIM-e と正の関係があるのは非 BZ 系 ($\beta=0.158$, $P=0.009$) と BZ 系 ($\beta=0.178$, $P=0.003$) であった。新機序睡眠薬との有意な関連性は示されなかった。一方, 認知機能障害のない患者で, 睡眠薬を使用している患者 84 名のうち併用している患者は 8 名いた。BZ 系と非 BZ 系の併用は 1 名, BZ 系と新機序あるいは非 BZ 系と新機序の併用は各 3 名, 全てを併用していた患者は 1 名であったが, いずれの系統の睡眠薬とも関連性はみられなかった。

表 4 に認知機能障害の有無と睡眠薬種類との関係を示した。睡眠薬の使用の有無は認知機能障害の有無で差がなかった {認知有: 34.4% (87/253 名), 無: 32.8% (84/256 名)}。しかし, 使用している種類に差 (Fisher の χ^2 正確確率検定: $P=0.005$) がみられた。残差分析の結果, 認知機能障害の有る患者では無い患者より新機序の睡眠薬が使用され ($P<0.01$), 認知機能障害のない患者では BZ 系が多く使用されていた ($P<0.05$)。

認知症の重症度 1 と 2 以上の 2 群間比較では, BZ 系睡眠薬が重症度 1 群で有意に多く使用されていた {1 群 10.5% (10/95 名), 2 以上群 3.8% (6/158 名) $P<0.05$ }。非 BZ 系では有意差はなかった {1 群 12.6% (12/95 名), 2 以上群 6.3% (10/158 名)}。一方, 新機序睡眠薬は重症度 2 以上群で重症度 1 群より多く使用されていたが統計的な有意差はなかった {1 群 16.9% (16/95 名), 2 以上群 20.9% (33/158 名)}。

表 2. 運動 FIM 効率と運動 FIM effectiveness に対する重回帰分析

A 認知機能障害有 n=253	運動 FIM 効率				運動 FIM effectiveness			
	偏回帰 係数	標準 誤差	標準偏回帰 係数 (β)	P 値	偏回帰 係数	標準 誤差	標準偏回帰 係数 (β)	P 値
入院疾患	0.188	0.032	0.375	0.001**	0.168	0.036	0.307	0.001**
年齢	-0.003	0.003	-0.079	0.205	-0.006	0.003	-0.126	0.048*
腎機能 (eGFR)	-0.001	0.001	-0.116	0.060	-0.002	0.001	-0.172	0.006**
薬剤数	-0.012	0.005	-0.152	0.018*	-0.011	0.006	-0.127	0.049*
睡眠薬 (無 0, 有 1)	0.039	0.016	0.147	0.019*	0.041	0.018	0.141	0.026**
鎮静薬 (無 0, 有 1)	-0.011	0.019	-0.034	0.570	-0.028	0.021	-0.083	0.173

- 1) 解析評価: 運動 FIM 効率 ($R^2=0.17$, 分散分析 $P<0.001$)
 運動 FIM effectiveness ($R^2=0.15$, 分散分析 $P<0.001$)
 2) * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

B 認知機能障害無 n=256	運動 FIM 効率				FIM effectiveness			
	偏回帰 係数	標準 誤差	標準偏回帰 係数 (β)	P 値	偏回帰 係数	標準 誤差	標準偏回帰 係数 (β)	P 値
入院疾患	0.051	0.043	0.075	0.238	0.052	0.027	0.118	0.057
年齢	-0.001	0.003	-0.013	0.845	-0.007	0.002	-0.225	<0.001**
腎機能 (eGFR)	-0.004	0.001	-0.255	<0.001**	-0.003	0.001	-0.296	<0.001**
薬剤数	-0.015	0.006	-0.150	0.022*	-0.007	0.004	-0.113	0.074
睡眠薬 (無 0, 有 1)	0.005	0.022	0.014	0.826	0.012	0.014	0.052	0.400
鎮静薬 (無 0, 有 1)	-0.063	0.035	-0.112	0.073	-0.043	0.022	-0.118	0.051

- 1) 解析評価: 運動 FIM 効率 ($R^2=0.10$, 分散分析 $P<0.001$)
 運動 FIM effectiveness ($R^2=0.15$, 分散分析 $P<0.0001$)
 2) * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 3. 系統別睡眠薬の運動 FIM に対する重回帰分析

A 認知機能障害有 n=253	運動 FIM 効率				運動 FIM effectiveness			
	偏回帰 係数	標準 誤差	標準偏回帰 係数 (β)	P 値	偏回帰 係数	標準 誤差	標準偏回帰 係数 (β)	P 値
入院疾患	0.083	0.027	0.197	0.002**	0.083	0.029	0.182	0.004**
年齢	-0.003	0.003	-0.075	0.232	-0.005	0.003	-0.122	0.051
腎機能 (eGFR)	-0.001	0.001	-0.129	0.036*	-0.002	0.001	-0.182	0.003**
薬剤数	-0.012	0.005	-0.154	0.017*	-0.013	0.006	-0.145	0.024*
新機序 (無 0, 有 1)	0.005	0.019	0.016	0.792	0.002	0.020	0.007	0.907
非 BZ 系 (無 0, 有 1)	0.060	0.026	0.141	0.021*	0.074	0.028	0.158	0.009**
BZ 系 (無 0, 有 1)	0.041	0.031	0.080	0.181	0.100	0.033	0.178	0.003**
鎮静薬 (無 0, 有 1)	-0.089	0.019	-0.028	0.640	-0.027	0.020	-0.077	0.197

1) 解析評価：運動 FIM 効率 ($R^2=0.17$, 分散分析 $P<0.001$)運動 FIM effectiveness ($R^2=0.18$, 分散分析 $P<0.001$)2) * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

3) 新機序睡眠薬：ラメルテオン, スポレキサント, レンボレキサント

4) 非 BZ 系睡眠薬：ゾルピデム, エスゾピクロン, ゾピクロン

5) BZ 系睡眠薬：プロチゾラム, エチゾラム, フルニトラゼパム, アルプラゾラム, ジアゼパム

B 認知機能障害無 n=256	運動 FIM 効率				運動 FIM effectiveness			
	偏回帰 係数	標準 誤差	標準偏回帰 係数 (β)	P 値	偏回帰 係数	標準 誤差	標準偏回帰 係数 (β)	P 値
入院疾患	0.024	0.037	0.042	0.526	0.015	0.023	0.041	0.529
年齢	-0.001	0.003	-0.003	0.959	-0.005	0.002	-0.212	0.001**
腎機能 (eGFR)	-0.004	0.001	-0.260	<0.001**	-0.003	0.001	-0.299	<0.001**
薬剤数	-0.016	0.005	-0.160	0.016*	-0.008	0.004	-0.127	0.049*
新機序 (無 0, 有 1)	-0.019	0.031	-0.038	0.540	-0.003	0.019	-0.009	0.877
非 BZ 系 (無 0, 有 1)	0.019	0.031	0.038	0.542	0.025	0.019	0.077	0.204
BZ 系 (無 0, 有 1)	0.026	0.033	0.051	0.424	0.022	0.021	0.066	0.287
鎮静薬 (無 0, 有 1)	-0.062	0.035	-0.109	0.080	-0.043	0.022	-0.117	0.054

1) 解析評価：運動 FIM 効率 ($R^2=0.11$, 分散分析 $P<0.001$)運動 FIM effectiveness ($R^2=0.20$, 分散分析 $P<0.001$)2) * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 4. 認知症の有無と系統別睡眠薬使用状況

	認知機能障害有 (n=253)		認知機能障害無 (n=256)	
	使用患者 (名)	%	使用患者 (名)	%
新機序睡眠薬	49**	19.4	25**	9.8
非 BZ 系睡眠薬	22	8.7	30	11.7
BZ 系睡眠薬	16*	6.3	29*	11.3
使用無	166	65.6	172	67.2

1) 統計解析：Fisher の χ^2 正確確率検定： $P=0.005$ 残差分析による群間比較： $*P<0.05$, ** $P<0.01$

2) 併用の場合の分類優先順位：ベンゾ > 非ベンゾ > 新機序

3) 新機序睡眠薬：ラメルテオン, スポレキサント, レンボレキサント

4) 非 BZ 系睡眠薬：ゾルピデム, エスゾピクロン, ゾピクロン

5) BZ 系睡眠薬：プロチゾラム, エチゾラム, フルニトラゼパム, アルプラゾラム, ジアゼパム

考察

本研究のアウトカムは在院日数の影響のない運動 FIM 効率と、入院時運動 FIM の影響が緩和され天井効果が少ない運動 FIM-e とした。運動 FIM の指標として運動 FIM 利得、運動 FIM 効率、運動 FIM-e が汎用されているが未だ統一されていない。そのため本研究では運動 FIM 効率と運動 FIM-e を指標として用いた。

本研究結果から、認知機能障害は運動 FIM 効率と運動 FIM-e 共に負の関連性があり (表 1)、認知症の重症度に応じて低下していた (図 1)。薬剤数や標準化 eGFR の増加は運動 FIM 効率と運動 FIM-e と負に関係すること (表 2)、認知機能障害患者では先行研究と同様に睡眠薬の使用で運動 FIM 効率と運動 FIM-e を高める可能性が示唆された (表 2-A)。睡眠薬の中でも非 BZ 系睡眠薬は運動 FIM 効率と運動 FIM-e に正に関係し、BZ 系睡眠薬は運動 FIM-e と正に関係したが、新機序睡眠薬ではいずれも関係性はみられなかった (表 3-A)。認知機能障害のない患者では睡眠薬と運動 FIM との関連性は示されなかった (表 2-B, 表 3-B)。異なる系統の睡眠薬を併用している患者 15 名のうち、認知機能障害患者は 7/87 名、認知機能障害のない患者では 8/84 名であり結果への影響は少ないと考える。

新機序睡眠薬のうちメラトニン受容体作動薬のラメルテオンは 2010 年に、オレキシン受容体拮抗薬のスポレキサントは 2014 年、レンボレキサントは 2020 年 7 月にわが国で販売開始されている。レンボレキサントは睡眠と覚醒の調整に大きな役割を担っているオレキシン 2 受容体の選択性が高く [13]、レンボレキサントとスポレキサントを入眠時間や総睡眠時間、入眠後の覚醒で比較した報告 [14] ではいずれもレンボレキサントの有用性が期待されている。しかし、当研究期間内でのレンボレキサントの臨床使用例は少数で結果に反映されていない可能性がある。また、新機序睡眠薬は認知症の重症度が軽症より中等度以上の患者に使用される傾向にあることが、新機序睡眠薬で有意な関連性がみられなかった要因の一つと考えられる。

認知症患者の睡眠障害に対する薬物治療を、コクランデータベースを使用して評価した報告がある [15]。それによると、BZ 系や非 BZ 系睡眠薬の有効性は不確実であり、新機序のオレキシン受容体拮抗薬で有益な結果があるものの結論を得るには大規模な試験が必要としている。

脳損傷後のリハビリテーション入院患者で睡眠の質と運動回復との関係性を評価した報告 [16] では、脳損傷患者は睡眠の質の低下があり運動機能回復の遅れに関連していたとしている。「認知機能障害患者の睡眠薬使用が運動 FIM 効率や運動 FIM-e と正に関係している」という本研究結果を裏付けるものではないかと考える。

しかし、これらの報告 [15, 16] は睡眠の質をアウトカムにしたもので、認知症患者の睡眠薬使用と運動 FIM との関係性を直接調査したものではない。高齢者の短期間の睡眠不足は若い人に比べ注意力、作業記憶、処理速度、短期記憶、推論など認知領域で重大な悪影響を及ぼすといわれている [17]。認知機能障害のある患者では睡眠不足の影響がさらに大きいのでは

ないかと推察される。

一般に睡眠薬を使用していない高齢患者が不眠を訴える場合には、副作用が比較的少ない新機序の薬剤から開始し、効果がない場合には非 BZ 薬に切り替えていく。しかし、入院患者の約 30% はすでに何らかの睡眠薬を使用しており (表 1)、こうした患者に対しては、入院後も同系統の薬剤に切替え経過をみながら減量や新機序薬剤への変更を検討していく。BZ 系睡眠薬を持参する入院患者は減少しているが長期間使用している場合が多いので、副作用がない限り変更や減量が難しい。回りハ病棟における睡眠薬使用は、患者が眠れているかだけでなく昼間のリハビリを前向きに行い、機能改善を図ることが目的である。

本研究の限界は①単施設による後方視的研究であること、②認知機能障害の判断として入院時の MMSE が 23 点以下、または HDS-R が 20 点以下、あるいは認知 FIM の合計点 24 点以下という基準で判断しており厳格性に欠ける面があること、③睡眠薬や鎮静薬の使用判断は、入院中に継続して 2/3 以上処方された場合としており、個々の薬剤の用量や服用の有無とリハビリの直接的な影響をみたものではないこと、④長期臥床の高齢者、女性、栄養不良の患者や筋肉量の少ない患者に対して血清クレアチニン値をラウンドアップ法で補正しているが、標準化 eGFR を使用して腎機能を評価している点があげられる。

回りハ病棟入院患者の訴えで多いのは睡眠や排泄に関する項目である。高齢者に対する安易な睡眠薬使用は避け、睡眠衛生の指導等を優先すべきではあるが、入院という制約の中では難しい。しかし、本研究は翌日のリハビリに支障のない睡眠薬を使用することはリハビリ効果を阻害しないこと、認知機能障害のある患者では、むしろリハビリ効果を高める可能性を示唆した新たな知見であると考えられる。不眠の原因が何に起因するのか、現在使用している睡眠薬に対して患者が満足しているのか、日中の眠気やふらつきはないか、多職種と多角的に検討するチーム医療が必要な所以である。

運動 FIM に影響する認知機能と睡眠薬の関係をさらに明確にするためには、症例数や施設数を増やすとともに、新たな要因として睡眠の質を組み込んだ前向きな研究も必要になる。

文献

1. Convalescent Rehabilitation Ward Society. Survey report on the current status and issues of convalescent rehabilitation wards. Tokyo; 2021. P. 31. Japanese.
2. Ogawa Y, Sakoh M, Mihara K, Ogawa R, Echizen H. Factors influencing the number of drugs among elderly patients hospitalized in a rehabilitation ward. J Pharm Health Care Sci 2016; 42: 56-62. Japanese.
3. Kose E, Maruyama R, Okazoe S, Hayashi H. Impact of polypharmacy on the rehabilitation outcome of Japanese stroke patients in the convalescent rehabilitation ward. J Aging Res 2016; doi.10.1155/2016/7957825.
4. Otsubo H, Kishimoto K, Kumaki R, Akagawa K, Kurata N. Survey of pharmacist services and status of drug administration to patients with dysphagia in convalescence rehabilitation wards. Jpn J Compr Rehabil Sci 2019; 10:

- 108-16.
5. Gialanella B, Santoro R, Prometti P, Gordano A, Monguzzi V, Comini L, et al. Functional recovery in hip fracture patients: the role of pharmacotherapy. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32: 49-57.
 6. HersHKovitz A, Angel C, Brill S, Nissan R. The association between anticholinergic drug use and rehabilitation outcome in post-acute hip fractured patients: a retrospective cohort study. *Drug Aging* 2018; 35: 333-41.
 7. Kose E, Hirai T, Seki T, Hayashi H. Role of potentially inappropriate medication use in rehabilitation outcomes for geriatric patients after strokes. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18: 321-8.
 8. Otsubo H, Kishimoto K, Hirano I, Nakano H, Itaya K, Kumaki R, et al. Pharmaceutical factors for functional independence measure in a convalescent rehabilitation ward: using decision tree analysis and multivariate regression analysis. *J Pharm Health Care Sci* 2021; 47: 96-105. Japanese.
 9. Japan Geriatrics Society. *Safe Drug Therapy Guidelines for the Elderly 2015*. Tokyo: Medical View Co.; 2016. p. 44-46, Japanese.
 10. Japanese Society of Neurology. *Dementia Disease Practice Guidelines 2017*. Tokyo; Igaku-Shoin; 2017. p 86-87, Japanese.
 11. Hirata S, Shibata A, Miyamura S, Kadowaki D. Theory and practice of accurately assessing the renal function of individual patients. *Jpn J Nephrol Pharmacother* 2016; 5: 3-18, Japanese.
 12. Tokunaga M, Nakanishi R, Watanabe S, Maeshiro I, yakudome A, Sakamoto K, et al. Corrected FIM effectiveness as an index independent of FIM score on admission. *Jpn J Compr Rehabil Sci* 2014; 5: 7-11.
 13. Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, Kraehenbuehl S, Dingemans J. Clinical Pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders, *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020; 16: 1063-78.
 14. Kishi T, Nomura I, Matsuda Y, Sakuma K, Okuda M, Ikuta T, et al. Lemborexant vs suvorexant for insomnia: A systematic review and network meta-analysis, *J Psychiatr Res* 2020; 128: 68-74.
 15. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11: CD009178.
 16. Fleming MK, Smejka T, Slater DH, Gils V, Garratt E, Kara EY, et al. Sleep disruption after brain injury is associated with worse motor outcomes and slower functional recovery. *Neurorehabil Neural Repair* 2020; 34: 661-71.
 17. Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol Bull* 2010; 136: 375-89.