



Title	Associations of Benzodiazepine with Adverse Prognosis in Heart Failure Patients with Insomnia(内容・審査結果要旨)
Author(s)	佐藤, 悠
Citation	
Issue Date	2022-03-24
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1657
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2022-08-01T17:30:06Z

論 文 内 容 要 旨

しめい 氏名	さとう ゆう 佐藤 悠
学位論文題名	Associations of Benzodiazepine with Adverse Prognosis in Heart Failure Patients with Insomnia (不眠症を合併した心不全患者におけるベンゾジアゼピンと予後との関連)
<p>不眠症は生活の質を低下させるだけでなく心不全発症や死亡率上昇とも関連している。不眠症治療に使用されるベンゾジアゼピン (BZ) は、γ-aminobutyric acid type A (GABA_A)受容体の BZ 部位に作用し睡眠や抗不安などを示すが、耐性や依存性などのリスクがある。一方、Z薬と呼ばれる非 BZ 系薬剤 (ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン) も BZ 部位を標的とする薬剤であるが、BZ に比して乱用や耐性のリスクが少なく比較的安全であるとされている。しかしながら、不眠症を合併した心不全患者における睡眠薬の種類と予後との関係については明らかではなかった。そこで我々は BZ か Z薬のいずれか一方で不眠症の治療を受けていた心不全入院患者 826 名のデータを収集し、BZ 群 (488 名、59.1%) と Z 群 (338 名、40.9%) の 2 群に分類し患者特性と退院後の予後について比較検討した。主要評価項目は心不全再入院または心臓死とした。BZ 群は Z 群よりも高齢 (72.0 歳 vs. 69.0 歳、$P=0.010$) でうつ病の合併が多く (17.4% vs. 8.9%、$P<0.001$)、ループ利尿薬の使用が高率 (77.9% vs. 67.8%、$P=0.001$) であった。血液検査所見では Z 群に比して BZ 群にてヘモグロビン (12.3 vs. 13.0 g/dL、$P=0.001$)、ナトリウム (139.0 vs. 140.0 mEq/L、$P=0.018$)、アルブミン (3.7 vs. 3.9 g/dL、$P=0.003$) が低値であった。一方、B 型ナトリウム利尿ペプチド、尿素窒素、クレアチニンでは 2 群間に有意差を認めなかった。退院後の予後に関して、観察期間中 (中央値 1,254 日) に 244 件の心不全再入院と 140 件の心臓死が発生した。 Kaplan-Meier 解析では両主要評価項目の発生は BZ 群にて高率であった (心不全再入院、Log-Rank $P=0.001$; 心臓死、Log-Rank $P=0.043$)。多変量コックス比例ハザード解析では BZ の使用は心不全再入院に関する独立した予測因子であった (ハザード比 1.530、95%信頼区間 1.025-2.284、$P=0.038$)。さらに睡眠薬の選択に関係すると考えられる因子で調整したプロペンシティスコアマッチングを行った ($n=206$)。プロペンシティマッチング後、2 群間の患者特性に有意差は認めなかった。マッチング後の集団において退院後 1、2 年間の心不全再入院は BZ 群にて高い傾向にあり、退院後 3 年間の心不全再入院は BZ 群にて有意に高率であった ($P=0.015$)。 Kaplan-Meier 解析では BZ 群にて心不全再入院の発生が高率であった (Log-Rank $P=0.036$)。以上より BZ は Z薬に比較して不眠症を合併した心不全患者の心不全再入院の高いリスクと関連していることが示唆された。</p>	

This paper was published in the Journal of the American Heart Association 2020; 9(7): e013982.

学位論文審査結果報告書

令和4年2月14日

大学院医学研究科長様：

下記の通り、学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名： 佐藤 悠

学位論文名： **Associations of Benzodiazepine with Adverse Prognosis in Heart Failure Patients with Insomnia (不眠症を合併した心不全患者におけるベンゾジアゼピンと予後との関連)**

本研究は、睡眠薬のうち、ベンゾジアゼピン (BZ) と非 BZ 系薬剤である Z 薬のそれぞれが処方された不眠症を合併した心不全患者において、その予後を比較した論文である。前者は、耐性や依存性などの問題があつて γ -aminobutyric acid type A (GABA_A)受容体の BZ 部位に作用するが、一方、後者は BZ 部位を標的とするが乱用や耐性のリスクが少なく比較的安全であるとされている。

本研究では、488 名の BZ で不眠症を治療している群と 338 名の Z 群で治療している群の 2 群に分類して比較検討された。主要な評価項目は心不全再入院または心臓死であった。対象患者の退院後 3 年半弱に及ぶ観察期間中に 244 件の心不全再入院と 140 件の心臓死を認めた。解析の結果、心不全再入院または心臓死の発生が BZ 群で有意に高率であることを確認した。また、退院後 3 年間の心不全再入院は BZ 群にて有意に高率であった ($P=0.015$)。これより、BZ は Z 薬に比較して不眠症を合併した心不全患者の心不全再入院の高いリスクと関連していることを確認した。

学位審査会では、うつ状態や不安の影響、BZ 群での再入院の増加の臨床的意義、BZ と Z 薬双方の使用の影響の差が早期に出現した理由などの質問が成され、適切な回答が成されたが、一部は診断や投与量の差などを含めたさらなる研究が推奨された。

BZ 系睡眠薬は、世界的にも大きな問題となっている。本研究は、BZ の使用が Z 薬に比較して不眠症を合併した心不全患者の心不全再入院の高いリスクと強く関連していることを示すものであり、日常診療における不眠症治療の現場対応に科学的な光を当てるものとして、医療への貢献が大きいと考えられる。したがって論文審査委員の総意として、本研究論文は学位論文に値すると判断した。

論文審査委員	主査	矢部 博興
	副査	三坂 眞元
	副査	高瀬 信弥