

週刊

日本医事新報

No. 4731

2014/12/27

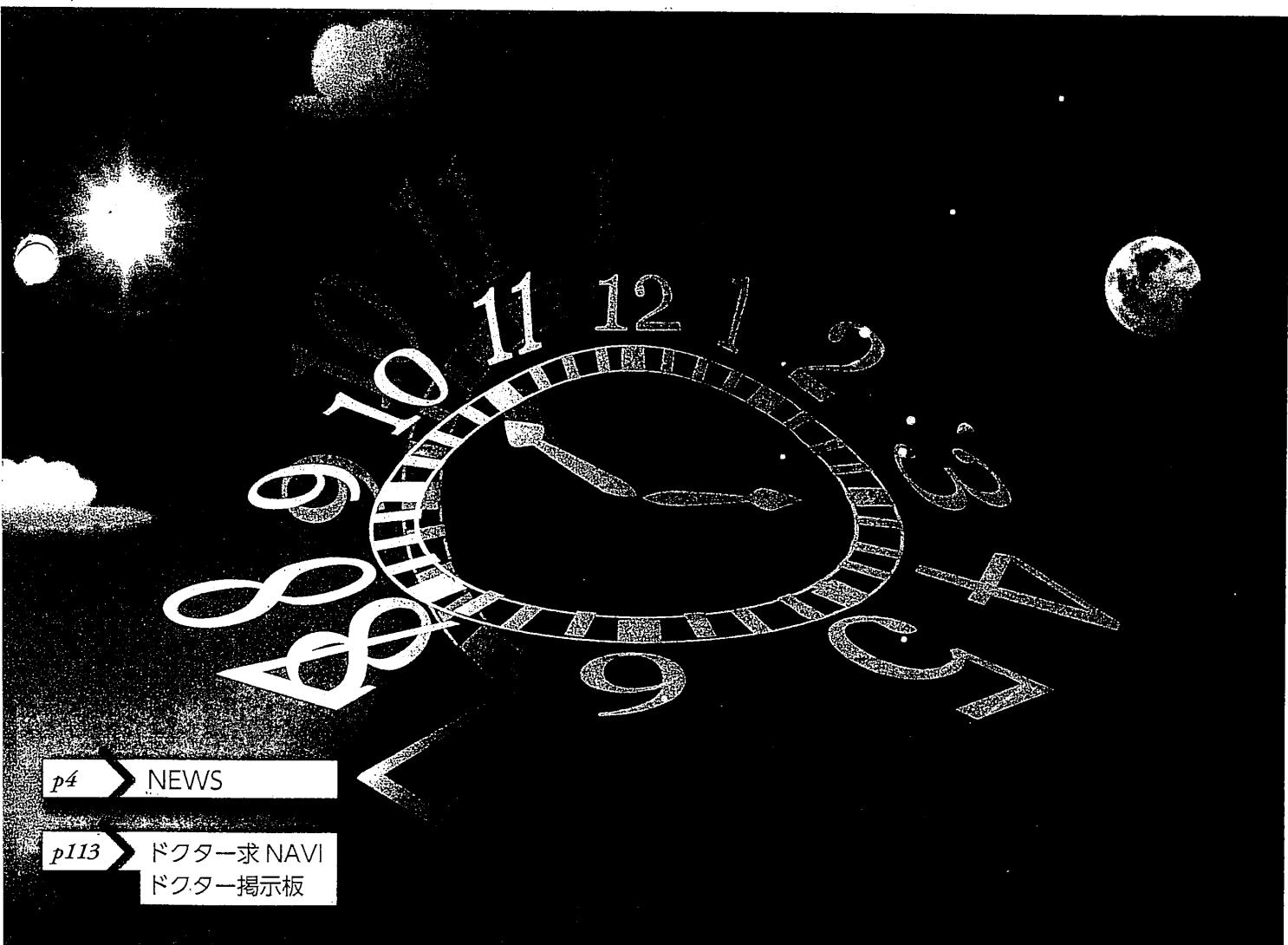
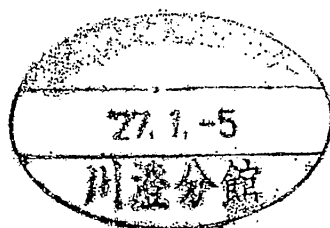
12月特集号

甲 第 84 号

眠れない患者に
対応する

愛知医科大学睡眠科教授

塩見利明 編



p4 NEWS

p113 ドクター求 NAVI
ドクター掲示板

4 知っておきたい睡眠薬の知識

Point

- ▶ ライフスタイル調整、睡眠薬への懸念の解消、適正服薬時刻の遵守が前提。
- ▶ 不眠のタイプと薬剤の薬理的や薬物動態的な作用特性を合わせる。
- ▶ 初期投与は非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（非BZD）単剤から始め、その後用量調整が推奨される。
- ▶ 薬剤効果は不眠症状でなく、日中のQOL改善を目標とする。
- ▶ 減薬、休薬は計画的に行う。
- ▶ リズム異常があれば、メラトニン受容体作動薬を考慮する。
- ▶ 『睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン—出口を見据えた不眠医療マニュアル』¹⁾を活用する。

1. ベンゾジアゼピン受容体作動薬（BZA）

1 開発の経緯

中枢神経ではγ-アミノ酸（γ-aminobutyric acid：GABA）が抑制性神経伝達物質として作用し、GABAA受容体に結合してCl⁻チャンネルが開く。その結果Cl⁻が細胞内に流入し、神経細胞膜に過分極が生じて興奮性の脱分極は低下し、神経興奮が抑制される。脳全体に存在する数百万のニューロンのうち約30～40%がGABAに反応するため、GABAは脳に全般的な鎮静作用をもたらす。

20世紀初頭から使用されていたバルビツレート酸（barbiturate：BB）系睡眠薬は、GABAA受容体のBB結合部位に結合し、GABAを介さず直接Cl⁻チャンネルを開く作用があった。このため大脳皮質や脳幹網様体に作用し、耐性や依存性、大量服用時の呼吸抑制、激しい退薬症候などの欠点が問題となった。

これを克服すべく、化学構造式にベンゾジアゼピン（benzodiazepine：BZ）骨格を持つBZ系睡眠薬（BZD）が登場し、不眠症の薬物療法の主流となった。1980年代には、睡眠薬としてさらに改良が行われ、BZ骨格でないものの、BZ受容体に作用する非BZ系睡眠薬（非BZD）が開発された。BZD、非BZDはともに、BZ受容体作動薬（benzodiazepine receptor agonist：BZA）として総称される（表1・2²⁾³⁾）。

2 薬理作用からみた臨床適応

BZAは、単独での結合ではGABAA受容体を活性化できず、その作用を示すには、視床下

表1 わが国で上市されている睡眠薬

分類	一般名	代表的な 商品名	臨床用量 (mg)	消失半減期 (時間)	抗不安作用 筋弛緩作用	活性代謝 産物	
BZ受容体 作動薬 (BZA)	超短時間型	トリアゾラム☆	0.125 ～0.5	2～4	+	+	
		ゾピクロン★	アモバン®	7.5～10	4	—	—
		ゾルピデム★*	マイスリー®	5～10	2	—	—
		エスゾピクロン★	ルネスタ®	1～3	5	—	—
	短時間型	エチゾラム☆	デパス®	0.5～3	6	++	+
		プロチゾラム☆	レンドルミン®	0.25 ～0.5	7	+	±
		リルマザホン☆	リスミー®	1～2	10	—	—
		ロルメタゼパム☆	エバミール® ロラメット®	1～2	10	±	—
	中間時間型	ニメタゼパム☆	エリミン®	3～5	21	++	+
		フルニトラゼパム☆	ロヒプノール® サイレース®	0.5～2	24	+	+
		エスタゾラム☆	ユーロジン®	1～4	24	+	±
		ニトラゼパム☆	ベンザリン® ネルボン®	5～10	28	+	±
	長時間型	フルラゼパム☆	ダルメート® ベノジール®	10～30	65	++	+
		ハロキサゾラム☆	ソメルイン®	5～10	85	+	+
		クアゼパム★*	ドラール®	15～30	36	±	±
	メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	ロゼレム®	8	1～2	—	+
	オレキシン受容体拮抗薬	スボレキサント	ベルソムラ®	15～20	10	—	—

☆: BZ系睡眠薬 (BZD), ★: 非BZ系睡眠薬 (非BZD), *: ω_1 選択性睡眠薬

部と大脳辺縁系に集中する GABAA 受容体の BZ 結合部位に作用することが必要である。その結果、GABAA 受容体の GABA 結合能が亢進し、Cl⁻チャンネルが開口して神経細胞の興奮抑制をもたらす。したがって、大量服用時にも BZ 受容体が飽和されればそれ以上の神経抑制は起こらず、安全性が高い。これをアロステリック調節という。なお、GABAA 受容体には、BZ に結合部位だけでなく、アルコールの結合部位も存在する。

BZ 結合部位は、2 種の中枢型として大脳皮質や小脳、海馬に存在する ω_1 (I 型) と線条体や脊髄に存在する ω_2 (II 型) に分類される。また GABAA 受容体は 5 個のサブユニットからなる五量体で、重要な役割を示すのが α サブユニットである。さらに、それは $\alpha_1 \sim \alpha_6$ と分類され、 α_1 は鎮静・催眠効果に関与し、 α_2 は抗不安作用に関与、 α_2, α_3 は筋弛緩作用に関連する。そのほか、 α_3 はドパミン神経系の機能調節、 α_5 は記憶、学習に関与し、薬剤耐性にも

表2 各種睡眠薬の特徴

		バルビツレート (BB) 酸系	ベンゾジアゼピン (BZ) 受容体作動薬		メラトニン受容体 作動薬	オレキシン (OX) 受容体拮抗薬
睡眠薬	現在使用なし	BZ系全11種類 non-selective agonist	非BZ系 (3種類) α_1 subtype se- lective agonist “Z-drug”	MT 受容体 ago- nist 1種類	OX受容体遮断薬 dual orexin re- ceptor antago- nist 1種類	
効果的な不眠症状 ・状態	全般	全般 (不眠症状と半減期を合致させる)			入眠困難, リズ ム異常	全般
消失半減期	3～8時間 —数日	2～4時間 —85時間	2時間 —5～6時間	1時間	10時間	
作用機序	脳に広汎に存在するGABA神経の活性化→他の神経系の抑制→傾眠傾向				視交叉上核のMT ₁ 受容体→催眠 MT ₂ 受容体→睡 眠相変位	視床下部の覚醒 制御神経系の 抑制
	BBが直接神経 抑制	BZ結合部位を介しての間接抑制				
筋弛緩作用	++	++	±	—	—	
抗不安作用	++	++	+～—	—	—	
健忘	++	++	+	—	— (?)	
薬物相互作用	アルコールで増強など				フルボキサミン で増強	CYP3Aを強く阻 害する薬剤で増強
長期服用の依存リ スク (反跳性不眠)	+++	++	+～±	—	—	
休薬による依存出 現のメカニズム	GABA神経の活性低下→ドパミン神経系 の活性化 (脱抑制) →依存 など				—	—
睡眠 構築 薬	覚醒段階	↓	↓	↓	↓	↓
	第1段階	→	↓	↓	↑	→
	第2段階	↑↑	↑	→	→	→
	第3+4段階	↓	↓～→	↑～→	↓	→
	REM段階	↓↓	↓～→	→	→	→
	REM段階 (離脱夜)	↑↑	↑～→	→	→	— (データなし)

オレキシン受容体拮抗薬に関しては、今後変更される可能性があることに注意。

(文献2, 3より改変)

関与する (表3)⁴⁾⁵⁾。ほとんどのBZDは α_1 , α_2 に非選択的に作用するため、筋弛緩作用による運動機能低下のほか耐性や中止後の反跳性不眠 (52ページ参照) などの問題が残った。

近年, α_1 選択性の高い薬剤として, BZDのクアゼパム (ドラル®) やZ系睡眠薬 (“Z-drug”: 英語表記した場合に頭文字にZが多い非BZDの通称) と言われる非BZDのゾルピデム (マイスリー®), ゾピクロン (アモバン®), エスゾピクロン (ルネスタ®), ザレプロン (国内未承認薬) が開発されている⁴⁾。これらの薬剤は抗不安作用, 筋弛緩作用が比較的弱く, 高齢者の転倒や睡眠呼吸障害の対策上, 利便性が高い。ただ, わが国の健康保険適用上,

表3 GABA_A受容体の α サブユニットの特徴

中枢性		ω_1 (I型)		ω_2 (II型)	
α サブユニット		α_1	α_2	α_3	α_5
分布		脳全体 (特に小脳), 皮質, 海馬	皮質, 海馬, 扁桃核, 前脳, 視床下部	皮質, 視床	皮質, 海馬
受容体比率		60%	15~20%	10~15%	5%以下
効果	鎮静	+	-	-	-
	抗痙攣	+	+	-	-
	睡眠	-	+	+	-
	抗不安	-	+	+	-
	抗うつ	-	-	+	-
	筋弛緩	-	-	+	-
副作用	運動障害	-	-	+	-
	エタノール増強	-	+	-	+
	健忘	+	-	-	+
	依存	+	-	-	-
	耐性	-	-	-	+
薬剤親和性	ゾルピデム	21	1	1	無視できるほど
	ゾピクロン	11	7	1	2
	エスゾピクロン	8	5	1	8

臨床上治療目的とされる作用を効果, 不都合とされる作用を副作用とした。
 薬剤親和性は, その薬剤の最低を1とした場合の相対倍率。

(文献4, 5より改変)

クアゼパムは睡眠時無呼吸症候群 (SAS) には禁忌となっている。

プラセボを陵駕する効果 (エフェクトサイズ, 睡眠までの時間) を比較すると, 主観的評価でBZD (-19.6分 vs. -17分), 客観的評価で非BZD (-10.0分 vs. -12.8分) の効果が優勢だったが, いずれも有意差はなく, 睡眠潜時に対する影響に大差はないと思われる⁶⁾。終夜睡眠ポリグラフ検査の検討では, BZDの多くは睡眠第2段階を増加させ, 徐波睡眠には影響しないか減少させるのに対し, ゾルピデム (マイスリー[®]) はBZDに比べ徐波睡眠を有意に増加させる。加えて, BZDはREM睡眠を抑制するのに対して, ゾルピデム (マイスリー[®]) は抑制しない。反跳性不眠で悪夢を伴うのは, BZDのこのような作用特性に起因する。ただし, 不眠症患者において, 徐波睡眠の増加作用と臨床的効果の関係性は明確ではない。

3 使用方法

(1) 分類

BZAは薬剤服用後から最高血中濃度の半分の値になるまでの時間 (消失半減期) により,

①超短時間(作用)型, ②短時間(作用)型, ③中間時間(作用)型, ④長時間(作用)型の4つに分類される。消失半減期が短いことには, 翌日への催眠作用の残り(持ち越し効果)が少ないという利点がある。不眠症を入眠困難型, 睡眠維持障害型(中途覚醒, 早朝覚醒)に分類し, 入眠困難型には消失半減期の短い睡眠薬, 睡眠維持障害型には消失半減期がより長い睡眠薬が推奨されている。

ただし, 半減期の長さと薬効の強さは相関しないことを理解することが重要であり, 作用時間は初回投与時の選択の目安程度とする。「入眠困難=超短時間型」という型通りの処方だけでは不十分である。短時間型で寝付きをよくすることで中途覚醒も改善することはよく経験する。高齢者には持ち越し効果(57ページ参照)を予防するため, (超)短時間型から使用する。

入眠困難と睡眠維持障害の両者を有する患者に対して, 異なる半減期を有する複数の睡眠薬を併用することに科学的根拠はなく, むしろ副作用のリスクを高める可能性がある。少なくとも治療初期には, 単剤の用量調整で対処することが望ましい。最新の非BZDのエスゾピクロン(ルネスタ[®])は超短時間型に分類されるが, 消失半減期が約5時間と比較的長く, 用量調節で中途覚醒にも効果が期待でき, 実地医療での便益が高い。さらに, 不眠症状に伴う抑うつやQOLの改善が報告されている。

早朝覚醒は, 長時間型と選択と単純な判断ではなく, 睡眠相前進やうつ病の観点からも判断することが多い。

(2) ルール⁷⁾⁸⁾

①睡眠衛生指導の徹底を前提として, 必要に応じて適切な薬物療法を施行する。適切な薬物療法とは, 非BZDの眠前単剤常用量投与をめざすことである。

②最小用量から始める。その日からすぐ眠れる量は処方しない。

③週に3回以上の不眠では連日投与を行い, 急に中断しないように指導する。頓用は不眠を悪化させる。

④眠れそうでも, 時刻がきたら毎晩, 服用すること。眠れるようになってから, 不眠時服用に切り替える。

⑤少なくとも1週間連続して服用させて効果判定を行う。

⑥投与開始時に治療目標を設定し, 最終的に休薬を原則とする。同時に生活習慣の改善, 認知行動療法を行う。

⑦BZAの多剤併用より, 抗うつ薬の使用(変更あるいは併用)を考慮する。

⑧アルコールとの併用を禁止する。

⑨高齢者に対しては慎重投与とする。代謝機能の低下から薬剤が蓄積しやすくなり, 薬が効きすぎたり, 副作用(後述)が出やすくなる。

(3) 使用上の注意など

①緑内障: 抗コリン作用により, 急性狭隅角緑内障では禁忌となっていることが多い。エ

スタゾラム (ユーロジン[®]) については、添付文書上に記載はない。

②肝障害：一般に、BZAは肝代謝が多いので要注意である。ロルメタゼパム (エバミール[®]、ロラメット[®]) はチトクロームP450による代謝を受けず、グルクロン酸抱合のみで代謝されるので適応とされる。

③相互作用

a. 効果増強

中枢作用抑制：アルコール、鎮痛薬、麻酔薬、抗精神薬、ダントロレンナトリウム水和物、抗ヒスタミン薬、三環系・四環系抗うつ薬

代謝阻害：H₂ブロッカー、SSRI、アゾール系抗真菌薬、グレープフルーツ、マクロライド系抗菌薬、抗ウイルス薬、カルシウム拮抗薬

b. 効果減弱

消化管吸収抑制：制酸剤

代謝促進：リファンピシン、抗てんかん薬

4 副作用

短期的な使用で限定した経験では、BZA自体はBZ受容体への特異性が高く、中枢神経以外の臓器に影響を与えることはない。また代謝、排泄後に後遺症もない。覚醒時に睡眠薬の効果が出た場合は主作用が副作用とされる。すなわち、 α_1 作用が健忘や眠気、 α_2 作用がふらつきとなる。

(1) 持ち越し効果

消失半減期の長さや薬物蓄積は、翌朝のふらつき、倦怠感、眠気を生じさせる。これを不眠による日中のQOL障害と誤認して、難治例になってしまうことは避けなければならない。これは、いわば医原病である。

(2) 筋弛緩作用

軽度～中等症の睡眠時無呼吸症候群の場合には、悪影響は少ないが重症例は悪化する。また高齢者の転倒の原因となるので、夜間トイレに行く際には点灯するように促す。 α_1 選択性の薬剤に変更する必要がある。

(3) 前向性健忘

アルコールとの併用や催眠作用が強い短時間型の服用時に起きる記憶障害であり、予防には服用後に可及的速やかに就床することが重要である。「薬で認知症になった」と誤認される可能性があるので注意する。

(4) 奇異反応

高用量服用時、アルコール併用時などに、薬剤血中消失に伴う脱抑制から、本来期待される作用とは反対の逆説的興奮、攻撃性亢進、錯乱、問題行動誘発を引き起こす。高齢者では夜間せん妄、女性では睡眠関連食行動異常につながる。

(5) 早朝覚醒、日中不安

短時間(作用)型薬から作用時間の長い薬物への変更を考慮する。

(6) 依存

中脳辺縁多巴ミン神経系にも GABAA 受容体(α_3 サブユニット)が存在し、GABA 介在神経(α_1 サブユニット)にて制御されている。BZA 投与によりこの神経抑制が脱抑制され、多巴ミン神経が活性化される。これが想定される依存の機序である。薬理的な観点からは、催眠に関連する α_1 サブユニットの高い選択性をもつ薬物は依存形成能が強いことになる。一方、臨床的には、薬物動態や服用期間など依存形成の要因を総合的に判断する必要がある(表3)⁴⁾⁵⁾。

(7) 耐性

BZA の慢性使用により、GABAA 受容体が下方制御(down regulation)を受け、BZA に対する耐性形成となる。同じ薬物効果を得るために、使用量が増加する。BZD および非 BZD で短期的効果に大きな差はないが、長期服用時の効果の持続性(耐性不形成)は非 BZD でのみ示されている。

(8) 離脱症状

『精神疾患の診断・統計マニュアル第5版』の「鎮静薬、睡眠薬、抗不安薬の離脱診断基準」では、離脱症状は「薬剤が長期投与されており、薬剤中止または減量後に、数時間数日以内に出現する、自律神経系の過活動(発汗、頻脈)、手指振戦、不眠、嘔気・嘔吐、一過性の視覚性・触覚性・聴覚性の幻覚や錯覚、精神運動興奮、不安、痙攣大発作が様々な分野で重大な苦悩や障害を起こし、他の病状や精神障害では、説明不可能の場合」と定義されている。

(9) 臨床用量依存(常用量依存)

BZA の問題は、大量使用時の退薬兆候のみならず、通常用量でも長期間(約6カ月)服用により身体依存が形成され、休薬困難になる⁹⁾ことである。すなわち本来の不眠症状は改善し耐性はないが、減量や中止で症状が再出現する状態である。不眠以外の退薬兆候は軽度である。短時間型、鎮静型、アルコールとの併用などがリスク要因となる。常用量依存になっている場合、睡眠薬を自己判断で中止して反跳性不眠(図1)³⁾となって、かえって不眠への恐怖が強まり、睡眠薬の増量を求めることがある。

依存予防としては、長期間、高用量、多剤併用を避けることである。すなわち、単剤で適正用量を計画的に服用することである。

(10) 退薬兆候(広義)、離脱症状

急激な薬剤減量や休薬は、不眠症状がかえって治療前より悪くなる反跳性不眠につながる。自律神経症状など、不眠以外の症状が出た場合を退薬徴候(狭義)と定義することもある。

(11) 高齢者における有害作用

薬物代謝能が低下している高齢者はBZの中枢神経抑制作用に対する感受性が高い。すな

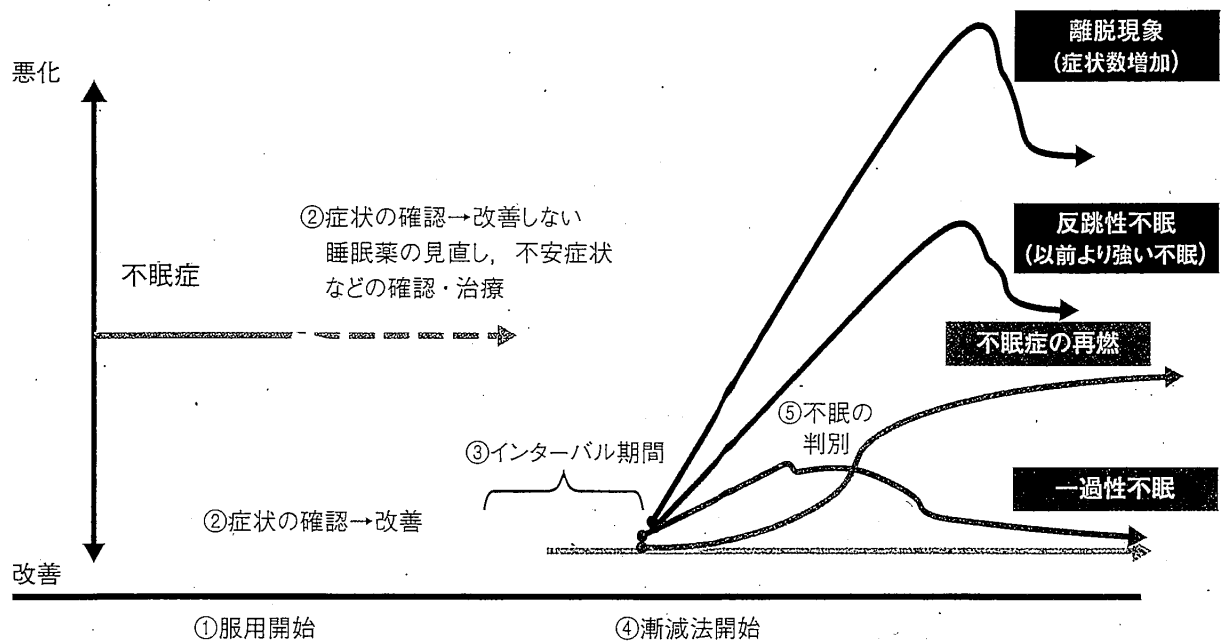


図1 ベンゾジアゼピン受容体作動薬 (BZA) の服用・減薬イメージ

(文献3より改変)

わち錯乱, 夜の徘徊, 健忘症, 運動失調 (バランス失調), 持ち越し作用, 「偽性認知症」(時にはアルツハイマー病と誤診) などが出現する。これらの理由から, 一般に, BZAを高齢者に用いる場合, 用量は成人推奨用量の半分, 使用期間も成人と同じく, 短期間 (2週間とする見解もある) に限定すべきである。

(12) BZA長期服用時の副作用

遷延性症状や永続的影響の可能性について, BZA服用による長期的影響を調査した明確な報告はない。少なくとも, 脳の画像診断上の変化は確認されていないようである。機能的にはBZA長期服用によるGABAA受容体の下方制御によって, 耐性が形成される。薬剤からの離脱後, これらの受容体が徐々に回復していく際, わずかに変化した形で薬剤感受性が戻ってくる可能性がある。回復した受容体は, 神経興奮抑制にはあまり効果的でない可能性があり, その結果, 脳のGABAに対する感度が全般的に低下し, 患者は中枢神経の興奮性が高まり, ストレスに対する感度が増大した状態に置かれる。1988年, 英国医薬品安全委員会 (Committee on Safety of Medicines: CSM) は, 「BZDは, 通常, 短期使用 (2~4週間のみ) に限定すべきである」と勧告した¹⁰⁾。

5 薬剤中止基準と方法

(1) BZA減量の考え方

不眠症は, 糖尿病や高血圧のような慢性疾患であることから数週間で治る, あるいは治せるものではない。ある程度長い治療期間が必要である。しかし, BZAを半年以上連用すると臨床用量依存となることがわかってきた。続いて, 長期連用時の退薬徴候 (狭義) や反跳性不

眠が問題となる。したがって、BZAの減量は投薬開始半年～1年以内に開始すべきである。

中止を考慮すべき点は、まず①不眠症状と日中のQOLが改善していることが挙げられる。つまり「そこそこ眠れている日が増えており、日中も元気である」ということである。毎日よく眠れているのであれば、睡眠薬の量としては多すぎるかもしれない。次に、②不眠症に対する不安やこだわりが消失していること、さらに③不適切な睡眠習慣が是正されていること、がポイントである。

半減期の短い薬剤のほうが中止しやすいと誤解されがちである。作用時間の短い薬剤の効果が弱いというイメージが強いが、半減期が長い薬剤のほうが、中止しても血中濃度が緩やかに下降するために、退薬徴候が起きにくく減量しやすい。反対にエチゾラム（デパス[®]）やトリアゾラム（ハルシオン[®]）などのように、半減期が短く力価が高く抗不安作用が強い薬剤は、退薬徴候が起きやすく休薬しにくい。

(2) BZAの減量方法

以下の方法が基本である。

〔漸減法〕睡眠薬を2～4週間隔で1/4ずつ減量する。一過性不眠を反跳性不眠や不眠の悪化と誤認しないようにすることが肝要である。

〔隔日法〕一定量まで減量できたら、休薬日を増やしていく。

これを理解して、実際の運用上では短時間型の場合は漸減法を用いるのが基本である。この方法でうまくいかない場合には、作用時間の長い薬剤に置換して、漸減法や隔日法を用いるとされてきたが、現在ではあまり用いられない。

BZA間の置換として、 α_1 選択性の高い薬剤に置換することを考慮する。

中間型、長時間型の場合は隔日法を用いる。超短時間型や短時間型に置換して減量してしまうと失敗することが多い。

多剤併用時は半減期の短いものから減量すると上手くいくことが多いとされている。

減量時や休薬日には、一過性不眠(図1)³⁾が起きることを事前に説明しておくこと。そのため、該当日には就床時刻をあえて30分～1時間遅らせる生活指導がコツである。

不眠症治療イコール睡眠薬選択ではないことに改めて留意すべきである。前述したように非BZDの有効性をプラセボと比較したメタ解析によると、睡眠潜時ではPSGで22分、自覚的には7分の短縮効果しかなかった。しかしプラセボ効果を加味すると40分以上の睡眠潜時の短縮効果があった。そうすると、プラセボ効果を十分引き出せるように適切なライフスタイル調整と心理的サポートのもとで、睡眠薬を適正に使用することが重要である¹¹⁾。

2010年、国際麻薬統制委員会(International Narcotics Control Board: INCB)は日本でのBZAの消費量の多さを取り上げ、「不適切な処方パターンとそれに起因する乱用が反映されたものと思われる」と報告¹²⁾している。不眠症を薬物治療するベネフィットとリスクを考えながらBZAの適正使用を行うべきである。

2. メラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)

1 薬理作用

脳の視交叉上核(suprachiasmatic nucleus: SCN)に存在するメラトニン受容体には、睡眠誘発に関与する MT_1 と体内時計の概日リズム位相を変位させる MT_2 が存在する。

ラメルテオン(ロゼレム[®])は、 MT_1 受容体親和性はメラトニンの約6倍、 MT_2 受容体は約3倍である。本薬剤の消失半減期は、約1時間と短い。またBZ-GABA複合体への作用がないため、BZAのような筋弛緩作用、認知機能障害、依存性、耐性、中断後の退薬兆候もない。

2 使用方法

軽症例や高齢者などの不眠症状に適している可能性があるが、一般的な不安が伴う重症の不眠症や不安が先行する精神生理性不眠には効果は期待できない。治療初期にBZAとの併用も検討されているが、臨床的意義を見出すことは困難である。

リズム異常を有する不眠症に対してはラメルテオン(ロゼレム[®])が有力な選択肢となる。不眠症治療に使用するより低用量(1~4mg)を習慣的就床時刻の5時間前に投与することで、概日リズム位相が1時間以上前進する報告¹³⁾があり、メラトニンと同様に夕方の少量投与で概日リズム位相の前進が期待できる。

SSRIのフルボキサミン(ルボックス[®]、デプロメール[®])は、本薬剤の代謝酵素を阻害し、本薬剤の血中濃度を28倍、血中濃度-時間曲線下面積(area under the blood concentration-time curve: AUC)を83倍とするため併用禁忌である。

3 副作用

前述のように、特徴的な副作用はないが、翌日の頭痛、眠気があり、継続服用困難な症例を経験する。血中半減期は短い、脳脊髄液内での持続する薬剤効果と説明されている。

3. その他の睡眠改善薬

H_1 、 α_1/α_2 、5-HT₂受容体遮断作用を有する抗うつ薬など、異なる作用機序を有する不眠改善薬を、それぞれの患者の病態に合わせて選択することで、臨床転帰が改善することが期待される。多くの鎮静型抗うつ薬は、そのレム睡眠抑制作用、睡眠維持作用、睡眠深度維持作用から不眠症の夜間睡眠に対して有利に作用すると考えられている。BZA高用量や多剤併用を回避するために、トラゾドン(デジレル[®])やミアンセリン(テトラミド[®])を追加するなど、定番の方策である¹⁴⁾。

文献

- 1) 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン(2014年7月22日更新).
[<http://www.jssr.jp/data/pdf/suiminyaku-guideline.pdf>]
- 2) 稲田健, 他: 薬局. 2011; 62(10): 3338-42.
- 3) 三島和夫: CNS today. 2013; 3(5): 15-21.
- 4) Nutt DJ, et al: J Psychopharmacol. 2010; 24(11): 1601-12.
- 5) Tan KR, et al: Trends Neurosci. 2011; 34(4): 188-97.
- 6) Huedo-Medina TB, et al: BMJ. 2012; 345: e8343.
- 7) 内村直尚: Geriatr Med. 2013; 51(11): 1211-4.
- 8) 内村直尚: CLINICIAN. 2014; 630: 685-90.
- 9) Lader M: Br J Clin Pharmacol. 2012; 77(2): 295-301.
- 10) Department of Health: BENZODIAZEPINES WARNING
[<http://www.benzo.org.uk/cmo.htm>]
- 11) 井上雄一: MMJ. 2013; 9(4): 194-5.
- 12) International Narcotics Control Board(INCB): 2010 Report. p40.
[https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/AR_2010_English.pdf]
- 13) Richardson GS, et al: J Clin Sleep Med. 2008; 4(5): 456-61.
- 14) 日本睡眠学会認定委員会睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ: 睡眠障害診療ガイド. 文光堂, 2011, p22-31.

Column

リズムを整え、コンパクトな睡眠を

不眠症診療には、まず、不眠の契機と辛さへの共感的応答が重要である。一方、多くの場合、不眠症の解決策はそこにはない。ライフスタイルモニターから不眠症状を具体化、数値化することが必要である。そしてその情報の行動・認知的な解釈を通して、過覚醒、恒常性低下、リズム異常の視点から、悪循環を同定する。

不眠症の解決は、睡眠リズムの安定化と睡眠効率の上昇が端緒となる。簡単な医療コミュニケーションスキルをもとに、睡眠日誌と睡眠スケジュール法(睡眠潜時、睡眠効率、入眠禁止帯の知識)、睡眠薬の特性を理解すれば、本格的な認知行動療法でなくても、十分効果的である。適切なライフスタイル調整が薬物療法の効果を引き出す。ポイントは、以下の通りである、①起床時刻を一定にする、②床上時間(sleep window)を適正にする。患者の「眠りたい時間(時刻)」を「眠れる時間(時刻)」に合わせるように、起床時刻と就床時刻を指定する、③不眠の補償目的である仮眠を制限する、④睡眠薬の新規処方時は、非BZDの単剤から開始する、⑤服用タイミングは、入眠禁止帯の後(sleep gateが開いた時刻)を指定する。これによって睡眠薬の増量や多剤併用が回避できる、⑥減薬・休薬時には、就床時刻を30分～1時間程遅くすることで、一過性不眠に対処する、⑦BZDの長期連用時には、依存性が少ない非BZD(エスゾピクロンなど)に置換して、緩徐に減量していく漸減法も有用であろう。

(田中春仁)