


《睡眠薬・抗不安薬療法の実態》

1 日本と海外での睡眠薬・抗不安薬療法の違い

伊藤 敬雄*

ポイント

- 米国では、睡眠治療薬として、鎮静系抗うつ薬、非ベンゾジアゼピン系（非 BZ 系）睡眠薬、三環系抗うつ薬、そして抗精神病薬が上位に挙げられる。
- 米国では、長時間型ベンゾジアゼピン系（BZ 系）睡眠薬が使用されることもあるが、睡眠薬の主流は非 BZ 系に取って代わっている。
- 米国のコンサルテーション・リエゾン精神医療では、習慣性、中断作用、筋弛緩作用、意識障害に配慮して BZ 系薬剤の使用は極力回避している。

キーワード 睡眠薬、抗不安薬、薬物療法

*小平駅前クリニック，日本医科大学 精神医学教室

わが国では 2012 年に「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」が海外のガイドラインと最新のエビデンスを参考に策定された¹⁾。背景には、不眠症治療に対する睡眠薬・抗不安薬の適正使用の問題、そして過剰投与の問題が潜んでいる。わが国と海外の睡眠薬・抗不安薬療法、使用状況の相違を確認することで、わが国の睡眠薬・抗不安薬の適正使用について考える。

●わが国における処方現状

三島らの調査²⁾では、睡眠薬の処方率は増加傾向にある。一般成人における 1 ヶ月処方率（少なくとも 1 ヶ月に 1 回処方を受けた成人の割合）は 2005 年 2.59% から 2009 年 3.5% に増加、3 ヶ月処方率は同 3.66% から同 4.8% に増加した。また、2 種類以上の睡眠薬を併用している患者比率は、精神・心療内科では、2005 年 36.1% から 2009 年 37.8%，一般身体科では同 11.1% から同 15.0%

に漸増した。

不眠症の不適切評価と不適切治療から不眠症状の遷延化、悪化をきたす。遷延する不眠から不眠恐怖が生じ、睡眠薬・抗不安薬の処方が増えてしまふという悪循環に陥る危険性、そして、常用量依存、乱用、過量服用などの危険性をはらんでいる。

●おもな睡眠薬・抗不安薬について

1. ベンゾジアゼピン系（BZ 系）

短期間での使用は安全で有効であるが、時に認知障害、奇異反応、筋肉弛緩作用による転倒、記憶障害、長期使用による耐性、身体的依存性、そして長期使用後の離脱症状が問題となる。さらに、BZ 系は他の乱用薬物との併用で摂取されていることが多いことから、欧米では睡眠薬の主流は非 BZ 系に取って代わっている。

2005 年の資料（表 1）³⁾であるが、米国におけ

表 1 2005年の米国における睡眠治療薬として一般的に使用されている薬物

| 成分名 | 代表製品名 | 薬効分類 |
|-----------|---------------|---------------------|
| トラゾドン | レスリン®・デジレル® | 鎮静系抗うつ薬 |
| ソルピデム | マイスリー® | 非 BZ 系睡眠薬 |
| アミトリプチリン | トリプタノール® | 三環系抗うつ薬 |
| ミルタザピン | レメロン®・リフレックス® | 鎮静系抗うつ薬 |
| temazepam | Restoril® | BZ 系長時間型睡眠薬 (本邦未承認) |
| クエチアピン | セロクエル® | 抗精神病薬 |

ベンゾジアゼピン系薬剤がきわめて少ない。

(Kryger MH, et al. : Principles and practice of sleep medicine, fourth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005³⁾より引用して改変)

る睡眠治療薬として一般的に使用されている薬物として上位に挙げられている薬剤は、鎮静系抗うつ薬、非 BZ 系睡眠薬、三環系抗うつ薬、そして抗精神病薬が上位を占め、上位に唯一挙げられている BZ 系睡眠薬は長時間型睡眠薬である。

欧米のこのような脱 BZ 系の潮流のなか、わが国ではなおも BZ 系が睡眠薬の主流である。国際麻薬統制委員会 (INCB) 2010 年報告書の第 IV 章 F では、各国、地域ごとの BZ 系使用量の統計値をグラフで比較報告している⁴⁾。人口 1,000 人・1 日あたりの使用量では、2007~2009 年の平均で、日本は抗不安薬が約 24 錠、催眠鎮静剤が 45.8 錠である。これは、韓国の約 2~3 倍量、中国の約 3~5 倍量であり、イスラエルなどごく一部の国を除くとわが国の BZ 系使用量は極端に多い。わが国の処方医は BZ 系処方にあたっては、その適正使用に関して再確認をしなければならない。

2. 非ベンゾジアゼピン系 (非 BZ 系)

睡眠鎮静作用に関与する ω_1 受容体への選択性が高い。BZ 系と比較した場合、非 BZ 系は筋弛緩作用、身体的依存と依存症を誘発することが少ない。特に、ゾピクロン (R, S 異性体混合, アモバン®) の S-異性体単離体で、2005 年米国で認可されたエスゾピクロン (ルネスタ®) は、6カ月の長期投与試験でプラセボと比較して耐性を示さないことが明らかにされ、米国での投与期間の制限が外された。しかし、非 BZ 系であっても長期使用による急性離脱反応の危険性の報告、高齢者では BZ 系に比べ有効性および忍容性における利

益がほとんどないという報告もある。

3. メラトニン受容体アゴニスト

メラトニン T_1/T_2 受容体アゴニストであるラメルテオン (ロゼレム®) の特徴は、視交叉上核以外の脳内作用がない。このため、反跳性不眠や退薬症候がなく、自然に近い生理的睡眠を誘導する。特に、高齢者における慢性不眠症の管理に本剤がより適切で有効であるとされている。

ラメルテオンは、米国連邦司法省薬物規制局 (Drug Enforcement Administration) の scheduled drug 指定 Schedule IV に指定されなかった初めての睡眠薬である。しかし、米国では汎用には至っていない。この理由として、私見ではあるが、諸外国ではメラトニンをサプリメントとして容易に購入できることが挙げられる。また、ラメルテオンの薬価と比較してサプリメントであるメラトニンとの購入価格差が課題と考えられる。

●睡眠改善薬

1. 鎮静系抗うつ薬

GABA 神経系に対する作用を持たないため、依存性、筋弛緩作用および記憶障害惹起作用を認めない鎮静抗うつ薬 (sedative antidepressants) であるトリミプラミン, doxepin, トラゾドン (レスリン®・デジレル®), ミルタザピン (レメロン®・リフレックス®) には入眠障害と途中覚醒に対する有効性が報告されている。ミルタザピンは、5-HT_{2c} アンタゴニスト作用と H₁ ヒスタミン受容体アンタゴニスト作用によって抗不安作用と鎮

表 2 Psychiatric Consultation Service における薬物療法鉄則 1

| |
|--|
| ベンゾジアゼピン系抗不安薬の置換・漸減・中止 アルプラゾラム (コンスタン [®] , ソラナックス [®]) など ⇒ロラゼパム (ワイパックス [®] , ユーバン [®]) ジアゼパム (セルシン [®] , ホリゾン [®]) に置換 ⇒クロナゼパム (リボトリール [®] , ランドセン [®]) クロルジアゼポキシド (コントロール [®] , バランス [®]) に置換 の順で漸次半減期の長い BZ 系に置換. 最終的に BZ 系薬剤を中止する. もしくは, SSRI などに置換する. 理由: 習慣性, 中断作用, 筋弛緩作用, 意識障害に配慮. BZ 系薬剤による有害事象によって入院期間の延長を予防. |
|--|

静・催眠特性をもたらす。

これらの抗うつ薬では、睡眠困難の自覚的改善、睡眠潜時短縮、夜間総睡眠時間延長が、数日から2週間以内と比較的早期から認められる。BZ系・非BZ系睡眠薬と比較しても、薬物相互作用と安全性が高いことから、欧米では睡眠改善効果目的に使用される機会が多い。

2. 抗精神病薬

—多受容体作用抗精神病薬 (MARTA)—

多受容体作用抗精神病薬 (multi-acting receptor targeted antipsychotics: MARTA) は、ドパミン D₂遮断作用が統合失調症の陽性症状を改善、D₃遮断作用がドパミン放出による意欲の回復をうながす。睡眠作用に関しては、5-HT_{2A/2C}遮断による D₁活性化による抗うつ・抗不安作用、5-HT_{2A}遮断による睡眠障害改善作用、H₁遮断による鎮静作用が関係していると考えられる。

MARTA に属するオランザピン (ジプレキサ[®])、クエチアピン (セロクエル[®]) の睡眠効果としては、睡眠継続、主観的な睡眠の質をかなり増加させ、総睡眠時間、睡眠効率、徐波睡眠の増加、REM 睡眠と覚醒時間の減少が報告されている。また、SSRI 治療を受ける患者へのオーギュメンテーション療法の有用性も報告されている。

●Yale Psychiatric Consultation Service における薬物療法の紹介

Yale-New Haven Hospital (700床) のコンサルテーション・リエゾン精神医療部門 Psychiat-

ric Consultation Service (PCS) における睡眠薬・抗不安薬療法の実際を紹介する⁵⁾。調査対象は、筆者が初診の時点から臨床経過を継続的に追うことができた2007年4月10日～6月13日の間にPCSに依頼された全343例(平均年齢: 52.8±19.8, 年齢幅: 17～93歳)である。全343例のDSM-IVによる精神医学的主診断名は、「うつ病・気分変調症」(21.9%, 75/343), 「せん妄」(15.7%, 54/343), 「適応障害」(13.7%, 47/343), 「双極性障害」(9.0%, 31/343), 「アルコール(AL)依存症」と「AL依存症以外の物質依存症」(各, 5.8%, 20/343)の順である。

1. 抗不安薬

—ベンゾジアゼピン系薬剤の使用の実際—

PCSでは、習慣性、中断作用、筋弛緩作用、意識障害に配慮してBZ系薬剤の使用は極力回避することを鉄則としている。入院患者に抗不安薬療法としてアルプラゾラム(半減期: 10～15時間)など半減期の短い薬剤が使用されている場合には、まずロラゼパム(半減期: 12時間)、ジアゼパム(半減期: 20～100時間)に置換される。次にクロナゼパム(半減期: 30～50時間)、クロルジアゼポキシド(半減期: 30～100時間)のような長時間作用型のBZ系に漸次置換・漸減し、最終的にBZ系薬剤の中止もしくはSSRIなどに置き換える(表2)。PCSチームに依頼された全343例のうち、PCS介入当初にBZ系抗不安薬が選択された症例は38例(11.1%)に過ぎない。その38例中25例(65.8%)は物質依存による離脱せん妄・中断症状に対応するための選択であった。

表 3 診察開始時に BZ 系抗不安薬が使用された 38 例 (全 343 例の 11.1%)

| PCS 診察開始時 | 症例数 | PCS 診察終了時 | 症例数 | 既往歴 |
|-------------------|------|--------------------------|-------------|-----------|
| アルプラゾラム | 2 | ミルタザピン置換 | 2 | |
| クロナゼパム | 7 | 漸減中止 | 4 | |
| | | ミルタザピン置換 | 2 | 適応障害・気分障害 |
| | | クロナゼパム+クエチアピン | 1 | パニック障害 |
| ロラゼパム(錠) | 7 | 漸減中止 | 3 | |
| | | リスペリドン置換 | 1 | 適応障害 |
| | | ロラゼパム(錠)+クエチアピン | 1 | 不安障害 |
| | | ロラゼパム(錠)+オランザピン | 1 | 不安障害 |
| | | ロラゼパム(錠)+セルトラリン | 1 | パニック障害 |
| ロラゼパム(静注) | 22 | 漸減中止 | 18 | |
| | | リスペリドン置換 | 1 | 適応障害 |
| | | クエチアピン置換 | 1 | 適応障害 |
| | | ロラゼパム(静注)+ハロペリドール+ミルタザピン | 2 | アルコール依存症 |
| BZ 系薬剤選択症例 | 計 38 | BZ 系薬剤継続症例 | 計 6 (15.8%) | |

38 例中 32 例 (84.2%) で BZ 系薬剤の使用が中止・置換。

表 4 Psychiatric Consultation Service における薬物療法鉄則 2

非 BZ 系睡眠導入薬であっても睡眠導入薬の使用は極力回避する。
 BZ 系睡眠導入薬・
 非 BZ 系睡眠導入薬
 ⇒ミルタザピン, トラゾドンに置換
 ⇒もしくは, オランザピン, クエチアピンに置換
 この順で睡眠導入薬として使用する。
 急性の離脱反応, 転倒・骨折に配慮する。

PCS 介入当初に BZ 系抗不安薬が選択された 38 例中, PCS 介入終了時点で 25 例 (65.8%) は漸減・他剤置換のうえ中止, 7 例 (18.4%) が他剤に置換された。よって, 総計 38 例中 32 例 (84.2%) が BZ 系薬剤の使用が中止, もしくは, おもにミルタザピン, クエチアピン, オランザピンに置換された (表 3)。結果として PCS 介入終了時点で BZ 系薬剤の使用は 343 例中 12 例 (3.5%) のみであった。この割合の低さは, わが国のコンサルテーション・リエゾン精神医療での BZ 系薬剤使用状況と著しく異なる状況である。

2. 睡眠導入薬の使用に関して—ミルタザピン, トラゾドン, オランザピンの使用の実際—

睡眠導入薬は, 非 BZ 系睡眠導入薬であっても使用を回避する。そのため, 睡眠導入薬としてミルタザピン, トラゾドン, もしくはオランザピン

を睡眠導入薬として使用する (表 4)。

PCS 介入当初に抗うつ薬を主剤としていた 106 症例のうち, 睡眠効果を期待してミルタザピンなどの BZ 系・非 BZ 系以外の薬剤を使用した症例は 32 症例であった。ミルタザピン処方 21 例中, 18 例はミルタザピン単剤で睡眠が確保された。ミルタザピンによる効果が乏しく不眠が強まった 2 例には各 1 例ずつオランザピンとリスペリドン (リスパダール®) に置換された。睡眠効果を期待してミルタザピンを追加した症例は 4 例であった。また, 睡眠効果を期待してミルタザピンに主剤を置換した症例は 7 例であった。

PCS 介入全 343 症例のうち, 睡眠効果を期待してトラゾドンを処方された症例は 2 例, トラゾドンを追加した症例は 3 例であった。

また, 343 症例のうち, 睡眠効果を期待してオ

ランザピンが処方されたものは25症例であった。オランザピンを不眠症治療目的で処方された症例は12例(平均5.625mg/日)、抗うつ薬にオランザピンを追加した症例は4例、BZ系にオランザピンを追加した症例は1例、他剤からオランザピンに置換されたものは8例であった。

まとめ

わが国のBZ系使用の過剰使用の背景には、不眠症・不安症状治療において、使用簡便性と即効性を期待できることから不動の第1選択薬になっていることが考えられる。睡眠薬・抗不安薬の適正使用に関しては、その使用安全性の問題ばかりでなく、医療コストの問題、薬物依存との関連などさまざまな角度から、社会的問題として取り上げられることが多くなっている。私たちは、その処方にあたっては、エビデンスに基づいた評価と治療、そして患者への治療有益性と安全性をつねづね念頭に置かなくてはならない。

文献

- 1) 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」, 日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ 編: 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン. 2013
- 2) 三島和夫: 診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究. 中川敦夫 監修: 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」平成22年度総括・分担研究報告書. 2011
- 3) Kryger MH, Roth T, Dement WC, et al.: Principles and practice of sleep medicine, fourth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005
- 4) International Narcotics Control Board (INCB): Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. United Nations publication, Austria, pp32-42, 2011
- 5) 伊藤敬雄: Yale 大学コンサルテーション・リエゾン精神医療の臨床と薬物療法. 総合病院精神医学誌 21: 159-171, 2009



加齢とめまい・平衡障害

著 室伏利久 高齢者の平衡障害の適切な診療に必要な知識が集結した一冊。

本書は、身体の平衡にかかわる諸器官の加齢性変化、その検査法や対処法についてまとめたものである。そのなかで、「加齢性平衡障害」という、筆者が提唱する疾患概念についても紹介している。高齢者の平衡障害は転倒、骨折などにも直結する可能性が高く、超高齢化社会の到来を前に介護予防の観点からも、その対策は喫緊の課題といえるだろう。また、その診療にはさまざまな臨床科の知識、技術が必要であり、多くの医療従事者の協力体制が必須となる。高齢者ケアに携わるすべての方に読んでいただきたい一冊である。

A5判・120頁/本体価格3,000円+税 ISBN978-4-88002-846-0



株式会社 新興医学出版社

TEL.03-3816-2853 FAX.03-3816-2895 <http://www.shinkoh-igaku.jp>