

# 不眠症の薬物療法

田中 彰人\*1,\*2, 高江洲義和\*1,\*3

TANAKA Akihito, TAKAESU Yoshikazu

## / Points

- ☑ 睡眠薬は処方頻度の高い薬剤である一方、乱用や依存、副作用の問題の面から社会問題化しており、医療者が協働して不眠症治療を行う必要がある。
- ☑ 不眠症の診療において、不眠の背景や病態に応じた適正な評価が重要である。
- ☑ 背景にある睡眠衛生の問題や、不眠症の病態生理として過覚醒型、睡眠恒常性異常型、リズム異常型などの病態を正確に把握し、それぞれに応じた適切な治療介入を行うことが重要である。
- ☑ 薬物療法を行う場合、薬剤の特性を踏まえながら、患者と共同意思決定を行い、治療の出口を見据えながら診療を継続していく必要がある。

## はじめに

不眠症は臨床場面で最もよく遭遇する疾患の一つであり、多くの人を経験する。わが国では、一般成人のうち約21%が不眠症状を有しており、約15%が日中の眠気を自覚しているとの調査結果もある。不眠症は日中の苦痛や社会機能障害、QOL低下に関連し、うつ病をはじめとした精神疾患および生活習慣病を含む身体疾患にも深く関わっている。不眠症患者の不眠症状は自然消失することもあるが、その症状が遷延し慢性不眠症に移行することも少なくない。3カ月以上持続する慢性不眠症は難治性で、そのうち70%では1年後も不眠が持続し、約半数では3~20年後も不眠が持続するといわれる<sup>1),2)</sup>。そのため、必然的に睡眠薬の需要が高まり、処方頻度の高い薬剤である一方で、乱用や依存、副作用の問題の面から社会問題化している。2018年の診療報酬改定により新たにベンゾジアゼピン受容体作動薬をはじめとする向精神薬の多剤併用および長期処方の制限を目的とした

処方料・処方箋料の減算が新設され、医師、薬剤師、その他医療従事者が協働して、適切な不眠症診療を行う必要があると考えられる。本稿では「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」<sup>3)</sup>のコンセプトに従って、不眠症治療の概要および薬物療法について解説する。

## 不眠症の治療アルゴリズム

睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドラインにおける不眠症の治療アルゴリズムを図1に示す<sup>3)</sup>。同ガイドラインにおいては、不眠症状（早朝覚醒、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠困難）を考慮するのではなく、過覚醒型、睡眠恒常性異常型、リズム異常型など、患者の不眠症を正確にとらえ、その背景にある病態に応じた治療を行うことが重要であることが示されている（図2）<sup>4)</sup>。患者が不眠症状を訴える際に、まず考えるべき病態が、不適切な睡眠衛生による不眠症状である。不眠症状の背

\*1 杏林大学医学部精神神経科学教室

\*2 和泉会 いずみ病院

\*3 琉球大学大学院医学研究科精神病態医学講座

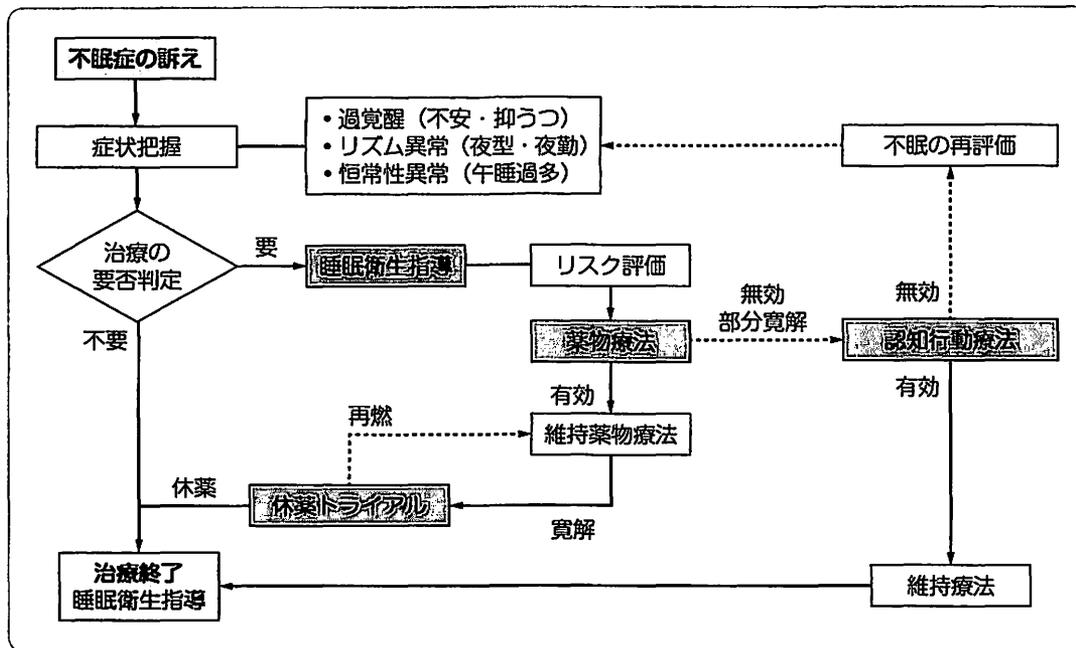


図1 不眠症の治療アルゴリズム

〔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」および日本睡眠学会・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 出口を見据えた不眠医療マニュアル (<https://jssr.jp/files/guideline/suiminyaku-guideline.pdf>) より引用〕

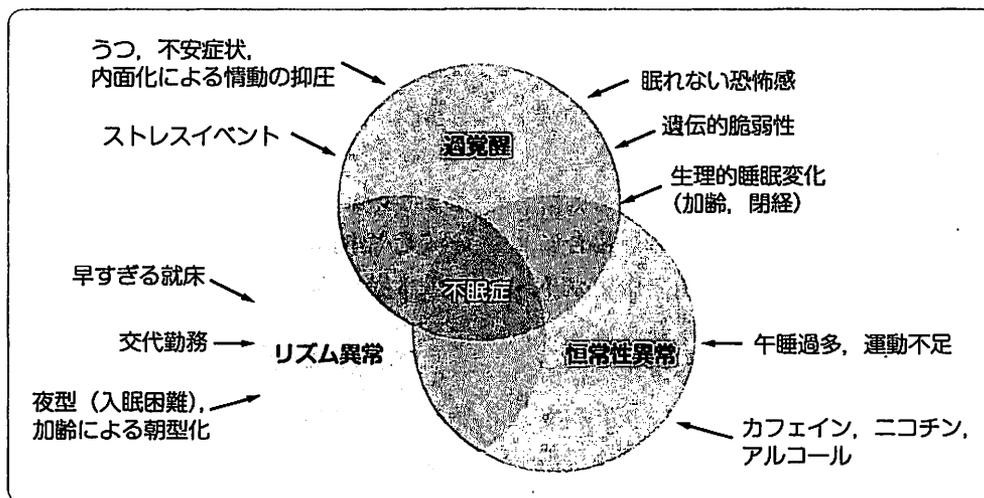


図2 不眠症の病態生理と増悪因子

〔三島和夫：睡眠医療, 8: 458-466, 2014より引用〕

景に睡眠衛生や生活習慣の乱れが存在していないか十分に評価し、適切な睡眠衛生指導を行うべきである。不眠症診療において最も基本的であり、重要な治療となる。しかし、日常診療においてはこの点が軽視され、安易な薬物療法が行われることにより、睡眠薬の多剤化を招き<sup>5)</sup>、難治化につながっているケースも散見されるため、

改めて適切な睡眠衛生の評価や指導の重要性は強調したい。睡眠衛生指導のような非薬物療法を行ったうえでなお不眠症状が残存している場合に、薬物療法の選択がなされる。

表1 わが国で使用可能な主な睡眠薬一覧

分類	一般名	主な商品名	作用時間別分類	半減期(時間)	用量 (mg)
オレキシン受容体拮抗薬	レンボレキサント	デエビゴ	短時間作用型	50	2.5, 5, 10
	スボレキサント	ベルソムラ		12.5	10, 15, 20
メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	ロゼレム	超短時間作用型	1	8
GABA受容体作動薬(ベンゾジアゼピン系) ベンゾジアゼピン系	ゾルピデム	マイスリー		2	5, 10
	ソビクロン	アモバン		4	7.5, 10
	エスゾピクロン	ルネスタ		5~6 (8)	1, 2, 3
	トリアソラム	ハルシオン	2~4	0.125~0.5	
	エチソラム	デバス	短時間作用型	6	1~3
	プロチソラム	レンドルミン		7	0.25~0.5
	リルマザホン	リスミー		10	1~2
	ロルメタゼパム	ロラメット, エバミール		10	1~2
	フルニトラゼパム	サイレース	中間作用型	24	0.5~2
	エスタソラム	ユーロジン		24	1~4
	ニトラゼパム	ネルボン, ベンザリン		28	5~10
	クアゼパム	ドラール		36	15~30
	フルラゼパム	ダルメート	長時間作用型	65	10~30
	ハロキサソラム	ソメリン		85	5~10

(三島和夫：今日の治療指針2018年版(福井次矢, 他・編), 医学書院, 2018より改変)

## 不眠症の病態に応じた薬物療法

睡眠衛生指導を行っても不眠症状が改善しない場合には2014年に出版された「睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン」<sup>6)</sup>に従い、睡眠薬の使用を検討する。投与の際には睡眠薬に関する正しい知識を患者に十分に説明し、安心感を与えることが重要である。また、現在わが国で使用される睡眠薬を表1に示す<sup>7)</sup>。睡眠薬は作用機序と消失半減期から分類される。作用機序による分類としては①バルピツール酸系睡眠薬(非バルピツール酸系睡眠薬含む)、②ベンゾジアゼピン系睡眠薬(非ベンゾジアゼピン系睡眠薬含む)、③メラトニン受容体作動薬、④オレキシン受容体拮抗薬に大別される。このうちバルピツール酸系睡眠薬は依存性や毒性(呼吸抑制)が強く、現在では不眠症診療においてほとんど用いられないため、本稿では扱っていない。これらの薬剤はそれぞれの長所と短所が存在するため、下記に示す薬剤の特性を踏まえながら共同意思決定(shared decision making ;

SDM)を用いて患者と各薬剤のベネフィットとリスクについて十分に話しあったうえで治療選択をすることが望ましい。治療の各段階でもSDMを用いながら睡眠薬の減量や中止の試みを行うなど、治療の出口を見据えながら診療を継続していく必要がある。

## ベンゾジアゼピン系睡眠薬

ベンゾジアゼピン系睡眠薬には筋弛緩作用によるふらつきや転倒、前向き健忘、奇異反応、持ち越し効果による翌日の精神作業能力の低下、身体依存による耐性や離脱症状などのさまざまな副作用が存在することが知られている<sup>8)</sup>。これらほとんどの副作用は用量依存性に生じ、高用量使用で発現しやすいことが示唆されている<sup>9)</sup>。筋弛緩作用に関しては、睡眠薬による転倒、骨折のリスクに関する多数の報告が存在し、高齢者の骨折のリスクは高用量になるほど増大することが報告されている。また、持ち越し効果による翌日の精神作業能力の低下に関しても、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用と交通事故に関するメタアナリシスで高用量服用者ほど事故率が有意

に高いことが示されている<sup>10)</sup>。また依存形成のリスクに関しても長期間の使用や多剤・高用量で使用した場合に増大することが指摘されている<sup>11)</sup>。

近年はこれらの副作用のリスクからベンゾジアゼピン系睡眠薬に対して批判的な意見も多いが、効果の面では優れている点も多い。過覚醒型の不眠では背景に不安が存在していることが多く、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の抗不安効果による改善が期待できる。また、ベンゾジアゼピン系睡眠薬はうつ病に併存する不眠に対して、不眠症状改善効果のみならず、抑うつ症状改善効果も示されている<sup>12)</sup>。したがって、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は過覚醒型の不眠のように背景に抑うつや不安などの心理的な要因がある病態に対してはより効果が期待できるだろう。一方で前述の問題点より、薬剤に対する忍容性の低い高齢者での使用や、長期・高用量使用については注意が必要である。

## ② メラトニン受容体作動薬

メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンは選択的MT<sub>1</sub>およびMT<sub>2</sub>受容体作動薬であり、筋弛緩作用によるふらつき、呼吸抑制、中断後の反跳現象、離脱症状も生じにくいと考えられている<sup>13)</sup>。ラメルテオンはMT<sub>1</sub>受容体を介して催眠作用を示し、MT<sub>2</sub>受容体を介して概日リズム位相変位効果を示すことが報告されているため<sup>14)</sup>、リズム異常型の不眠に対して効果が期待できる。また、高齢者は生理的に概日リズムの中核である視交叉上核の機能低下によりメラトニン分泌が低下しており、不眠症状に関連していることが報告されている<sup>15)</sup>、ラメルテオンは高齢者における生理的な不眠症に対しても効果が期待できる。米国睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine ; AASM) のガイドラインにおいて入眠障害のみの適応となっており<sup>16)</sup>、効果の限界はあるが、安全性の高さから高齢者に対して使用しやすい薬剤といえるだろう。

## ③ オレキシン受容体拮抗薬

オレキシン受容体拮抗薬は睡眠覚醒サイクルを調整し、覚醒状態を保つ役割があるオレキシンに対する拮抗作用により入眠潜時短縮作用および睡眠維持作用をもつが、抗不安作用、抗けいれん作用、筋弛緩作用をもたな

いと考えられている。中高年の不眠症患者でしばしばみられる午睡増加や活動量低下による睡眠欲求の減少も睡眠恒常性異常に含まれる。中途覚醒や早朝覚醒が主体であるため、作用時間が比較的長いスボレキサントはこのような睡眠恒常性異常型の不眠に有効かもしれない。現在オレキシン受容体拮抗薬はスボレキサントおよび2020年1月に製造販売承認を取得したレンボレキサントがある。スボレキサントはAASMのガイドラインにおいて中途覚醒のみの適応となっており<sup>16)</sup>、入眠効果は限定的であると考えられる。レンボレキサントは、プラセボおよびゾルピデム徐放製剤 (わが国未認可) で比較した、海外第III相プラセボ/ゾルピデム徐放製剤対照比較試験 (男性65歳以上、女性55歳以上の不眠症患者1,006名を対象) によると、プラセボおよびゾルピデム徐放製剤と比較し、レンボレキサント5mgおよび10mg両群において有意に睡眠潜時が短縮していた<sup>16)</sup>。また、プラセボと比較した長期投与試験においても、投与6か月・12か月後の主観的な睡眠潜時および中途覚醒時間はプラセボと比較して有意に改善している<sup>17)</sup>。さらに反跳性不眠も長期投与後、2週間のフォローアップ時において出現がみられていない。また、副作用においても起床1時間後に行った重心動揺計を用いたふらつきに関する調査や認知機能検査および実車道におけるドライビングテストでもプラセボとの有意差を認めなかった。以上のことから、レンボレキサントはスボレキサントを使用しても入眠困難が持続する症例や、ベンゾジアゼピン系睡眠薬長期使用患者の変薬において効果をもたらす可能性が高いと考えられる。しかし、オレキシン受容体拮抗薬はその効果や安全性についてさらなる検討が必要であり、どのような病態の不眠に対してより有効であるのかについての検討も必要となるだろう。

## ○ おわりに

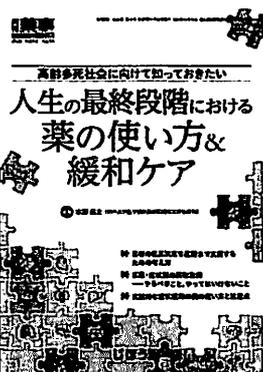
本稿では、「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」のコンセプトに基づき、不眠症治療の概要および薬物療法について解説した。睡眠薬の多剤併用率や漫然とした長期投与は医療者側の見識に大きく依存する。不眠症薬物療法の適正使用を推進するために、

SDMを活用しながら睡眠薬のリスクとベネフィットを患者自身が理解、納得し、積極的に治療に参加するアドヒアランスの高い不眠症診療を目指していく必要がある。

◎文 献

- 1) Buysse DJ, et al : Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep*, 31 : 473-480, 2008
- 2) Morin CM, et al : Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301 : 2005-2015, 2009
- 3) 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」および日本睡眠学会・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 出口を見据えた不眠医療マニュアル (<https://jssr.jp/files/guideline/suiminyaku-guideline.pdf>)
- 4) 三島和夫：オレキシン受容体拮抗薬の登場と不眠症治療のパラダイムシフト：不眠症治療の今日的課題。 *睡眠医療*, 8 : 458-466, 2014
- 5) Shimura A, et al : Later sleep schedule and depressive symptoms are associated with usage of multiple kinds of hypnotics. *Sleep Med*, 25 : 56-62, 2016
- 6) 三島和夫・編：睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン。 *じほう*, 2014
- 7) 三島和夫：睡眠障害治療薬、抗不安薬。今日の治療指針2018年版 (福井次矢, 他・編), 医学書院, 2018
- 8) Glass J, et al : Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 331 : 1169, 2005
- 9) Lader M : Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*, 77 : 295-301, 2014
- 10) Thomas RE : Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. systematic review of reported association. *Can Fam Physician*, 44 : 799-808, 1998
- 11) Murakoshi A, et al : Prevalence and associated factors of hypnotics dependence among Japanese outpatients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res*, 230 : 958-963, 2015
- 12) Fava M, et al : Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 59 : 1052-1060, 2006
- 13) Murakoshi A, et al : Prevalence and associated factors of hypnotics dependence among Japanese outpatients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res*, 230 : 958-963, 2015
- 14) Hirai K, et al : Ramelteon (TAK-375) accelerates re-entrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats. *J Biol Rhythms*, 20 : 27-37, 2005
- 15) Sateia MJ, et al : Clinical Practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*, 13 : 307-349, 2017
- 16) Rosenberg R, et al : Comparison of Lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of order adults with insomnia disorder a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2 : e1918254, 2019
- 17) Karppa M, et al : Long-term efficacy and tolerability of Lemborexant copared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep*, 43 : zsaal23, 2020

# 月刊薬事2020年10月臨時増刊号



定価：4,180円 (税込)  
B5判/256頁

高齢多死社会に向けて知っておきたい

## 人生の最終段階における薬の使い方&緩和ケア

編集：木澤義之 (神戸大学医学部附属病院緩和支援治療科 教授)

超高齢社会を背景として、がんや心不全、COPD、肺炎、肝硬変など、さまざまな疾患によって医療・介護施設、在宅で最期を迎える患者が増加しています。人生の最終段階の医療・ケア、ならびに緩和ケアにおいて、医療者は疾患の悪化防止や症状緩和のための支援をすることが求められています。そのなかで原疾患、または併存疾患の薬物治療をどこまで続けるのか、またはどうなれば見合わせるべきなのか、判断に悩むことは少なくありません。

本臨時増刊号では、人生の最終段階にある患者・家族にどのような医療・ケアを提供するかを考えるとともに、疾患・症状別のマネジメントとその薬物療法について紹介します。