

不眠症治療薬

不眠症は罹患頻度が高く、倦怠・集中困難・抑うつ・不安など多様な精神・身体症状を伴うことが多い疾患であり、睡眠薬の処方率は近年増加を続けています。処方頻度が高まる中、長期服用時の依存や、治療アドヒアランスの低さが問題になっています。

2013年6月には新たに「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」が策定されました。

以下に不眠症治療薬剤の基本的な特徴・注意点を示します。

分類	成分名	商品名	作用時間型	最高血中濃度到達時間(h)	半減期(h)	通常用量(mg) (高齢者に対して)	代謝酵素 (主にCYP)
ベンゾジアゼピン(BZ)系薬	ハロキサゾラム	ソメリン	長時間型	2~4	42~123	5~10	-
	フルラゼパム	ダルメート		1~8	14.5~42	10~30	-
	クアゼパム	ドラル*	中時間型	3.4	36	20~30	CYP2C9・3A4
	ニトラゼパム	ネルボン・ベンザリン		2	27	5~10	
	エスタゾラム	ユーロジン*		5	24	1~4	CYP3A4
	フルニトラゼパム	サイレース*・ロヒブノール		0.5~1	9~25	0.5~2 (1まで)	
	ニメタゾラム	エリミン		2~4	12~21	3~5	
	リルマザホン	リスミー		短時間型	3	10	1~2 (2まで)
	ロルメタゼパム	エバミール*・ロラメット	1~2		10	1~2 (2まで)	
	プロチゾラム	レンドルミン	1.5		3~7	0.25	CYP3A4
	エチゾラム	デパス*	3		6	1~3 (1.5まで)	CYP2C9・3A4
	トリアゾラム	ハルシオン*	超短時間型		1.2	2~4	0.25~0.5 (0.125~0.25)
	非ベンゾジアゼピン系薬	エスゾピクロン		ルネスタ*	1	5	2~3 (1~2)
ゾピクロン		アモバン*		1	4	7.5~10 (3.75~10)	CYP3A4 一部 CYP2C8
ゾルピデム		マイスリー*	0.7~0.9	2	5~10 (5~10)	CYP3A4 一部 CYP2C9・1A2	
メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	ロゼレム		0.75	1	8	CYP1A2 わずかにCYP2C9
オレキシン受容体拮抗薬	スボレキサント	ベルソムラ	短時間型	1.5	10~12	20 (15)	CYP3A

* 当院採用薬

不眠症治療薬剤の作用機序

ベンゾジアゼピン 受容体作動薬 (BZ系・非BZ系)	GABAは抑制性神経伝達物質である
	ベンゾジアゼピン受容体作動薬は、GABAA受容体に含まれるBZ受容体に結合することにより、GABAの作用を増強する BZ受容体のサブタイプには $\omega 1$ 受容体と $\omega 2$ 受容体がしられており、非BZ系薬は $\omega 1$ 受容体選択制が高く、抗不安作用や筋弛緩作用による副作用が少ない
メラトニン受容体作 動薬	メラトニンは脳松果体から分泌されるホルモンであり体内時計機構(睡眠-覚醒リズム)に密接に関与する
	メラトニン受容体作動薬は視交叉上核(SCN)のメラトニン(MT ₁ 、MT ₂)受容体に選択的に作用し、SCNの機能を調節することで、催眠作用やリズムの位相前進作用を示す
オレキシン受容体 拮抗薬	オレキシンは視床下部外側野に局在するニューロンに発現する神経伝達物質で、覚醒に関与する神経核に投射し活性化させることで覚醒を維持している
	オレキシン受容体拮抗薬は、2種のオレキシン受容体の選択的拮抗薬として可逆的に作用し、覚醒に関与する神経核を抑制することにより睡眠を誘発する

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の主な副作用

- 持ち越し効果 : 翌朝以降も効果が持続し、日中のふらつき・眠気などが起こる
- 前向き健忘 : 服用してから入眠までの間や中途覚醒時の出来事を覚えていない
- 筋弛緩作用 : ふらつきや転倒、骨折の原因となる
- 身体依存 : 継続服用により耐性の形成や、減量や中止時に反跳性不眠などの離脱症状が起こる
なお、精神的依存は比較的生じにくいとされている

高齢者に対する注意点

高齢者は脂溶性薬剤の分布容量の増大、薬物代謝機能・排泄能の低下による消失半減期の延長と体内蓄積が生じやすく、また薬剤感受性が亢進する。副作用のリスクを考慮した薬剤選択や用量設定が必要である。

ベンゾジアゼピン系	総睡眠時間を延長するが、不眠重症度の改善効果は少ない 転倒・骨折リスクが高まる
非ベンゾジアゼピン系	総睡眠時間の延長、睡眠潜時の短縮、日中の眠気減少、不眠重症度の改善効果が認められる 転倒リスクが高まるが、骨折リスクは不明
メラトニン受容体作動薬	睡眠潜時の短縮が認められる 転倒・骨折リスクに関するデータが乏しい