

ベンゾジアゼピン系薬剤について

ベンゾジアゼピン(BZ)受容体作動薬は、抗不安作用、催眠鎮静作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用など多様な効能を有し、精神科にとどまらず様々な診療科で活用されている。一方で、持ち越し効果、記憶障害、ふらつき・転倒による大腿骨頸部骨折、依存性などのBZ受容体作動薬による有害事象の発現には用量反応関係があると考えられている。BZ受容体作動薬の処方ガイドラインでは、**耐性と依存形成のリスクを避けるため、2~4週間以内の短期使用にとどめるよう推奨**されている。

しかし、BZ系薬剤は漫然を投与されていることも多く、中止するだけでせん妄が改善することがある。Z-drug(アモバン、ルネタ、ゾルピデム)は非Bz系薬剤とされているが、GABA受容体に作用するBz系薬剤と同様の薬理効果があり、せん妄の危険因子であるとともに、大腿骨頸部骨折においてもリスクが上昇することが指摘されている。高齢者の場合、加齢に伴う代謝機能の低下によりアルコールやBz系薬剤の血中濃度が上昇しやすく、アルコール、薬物に対する中枢神経の感受性も亢進することから、依存症を合併しやすくなる。また現在も議論が続いているが、Bz系薬剤自体が認知症のリスクとも示唆されてきている。

こうした事実から、諸外国ではBZ受容体作動薬の処方抑制施策が導入され、それらの有用性が評価されてきている。オランダでは、BZ受容体作動薬を保険給付の対象外としており、英国では適応となる使用継続期間を短期(2-4週間)に制限している。日本におけるBZ受容体作動薬の処方抑制施策は、諸外国のものとは比べて寛容で、精神科外来における抗不安薬と睡眠薬の多剤処方の抑制施策が施行されているものの、一般身体科における処方抑制施策は導入されていない。村崎は日本のBz系薬剤使用は欧米各国の6-20倍としている。

2013年日本睡眠学会による診療ガイドラインでは、多剤併用により、さらなる有効性があるというよりは副作用の頻度を高めるのでできるだけ避け、臨床常用量を超える使用は絶対に避け、休薬する場合に複数の離脱症状を呈する患者は20~40%とされ、漸減法などを用いて慎重に減量し、例として**1~2週間ごとに1/4錠ずつ減量**し問題がなければこのように続行するなど時間をかけることが必要とされている。さらに長期間、高用量、多剤併用が離脱症状の危険因子であり、2錠以上あるいは2種類以上である場合には緩やかな減量が必要だとしている。**多剤では半減期が短いものを先に減量するのが望ましく、単剤の超短時間作用型である場合には長時間型に置換してもいいとされる。**

睡眠薬を長期服用後に一気に中断すると不眠症状が一時的に悪化することがあり、時には日中にも不安感や行々感、知覚過敏などを感じることもある。これらの症状の多くは一過性で、徐々に軽減するが、数日から数週間持続することもある。また減量した直後は睡眠の質が悪くなったと感じることもあるが、多くは数日で回復するとされる。

減量法として、1)漸減法、2)認知行動療法、3)補助薬物療法、4)心理的サポートが有効であることが明らかにされている。また、これらの治療法を併用することで減薬達成率、減薬量、再発防止がより確実になる。神経質性格、抗不安、アルコールなどで減量が失敗するケースもあるため、心理的援助が不可欠である。

不眠症の診断がついたとき、まずは非薬物療法を検討すべきである。外来でよくあるのが、カ

フェイン摂取過多である。高齢者では日中に長時間の昼寝を行いながら夜の不眠を訴えることもある。このように原因を取り除くだけで改善する不眠もありえるので生活の見直しは必要である。次に認知行動的アプローチがあげられる。「午前中に太陽の光を浴びましょう」、「夕方に軽い運動や散歩をしてみましょう」、「ぬるめのお風呂にゆっくりつかってみましょう」などのアドバイスが効果的である。このように生活指導は基本的な不眠対応として重要であり、ポリファーマシー回避のための心がけともなる。

| | | 薬剤名 | 半減期 |
|---------|-------|---------------------|-----|
| Bz系抗不安薬 | 短時間型 | リーゼ 5(クロチアゼパム) | 6 |
| | | デパス(エチゾラム 0.5) | 6 |
| | 中間型 | コンスタン 0.4(アルプラゾラム) | 14 |
| | | ワイパックス 0.5(ロラゼパム) | 12 |
| | | セニラン坐剤 3(ブロマゼパム) | |
| | 長時間型 | セルシン(ジアゼパム 2) | 57 |
| | | ホリゾン注 10(ジアゼパム) | |
| | 超長時間型 | メイラックス 1(ロフラゼブ酸エチル) | 122 |

| | | 薬剤名 | 半減期 |
|--------|-------|--------------------------|------|
| Bz系睡眠薬 | 超短時間型 | ハルシオン 0.25(トリアゾラム) | 2.9 |
| | 短時間型 | レンドルミン(プロチゾラム) | 7 |
| | | エバミール 1(ロルメタゼパム) | 10 |
| | 中間型 | サイレース 1、ロヒプノール(フルニトラゼパム) | 21 |
| | | ベンザリン(ニトラゼパム) | 27 |
| | | ユーロジン 1(エスタゾラム) | 24 |
| | 長時間型 | ドラール 15(クアゼパム) | 36.6 |

※赤字が採用薬品

参考文献：睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン
月刊薬事 2016.12 2017.5、
添付文書