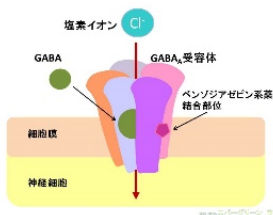


高の原中央病院 DI ニュース 2019年11月号

睡眠薬について

不眠症は最も一般的な睡眠障害であり、その割合は日本の一般成人人口で21%と報告¹⁾され、高齢者においても罹患率の高い疾患です。頻度の高い副作用として、記憶障害、ふらつき、転倒などが挙げられ、特に転倒・転落については、高齢者において日常生活での活動量を低下させ、入院期間の延長や医療費の増大にも繋がります。これからますます高齢者の入院が増えると予想され、当院においても入院中の転倒転落予防は重要な課題です。そこで、今回は睡眠薬についてまとめてみました。

●睡眠薬ってどんな薬？



現在、日本で発売されているほとんどの睡眠薬は、ベンゾジアゼピン(BZD)系または非BZD系に分類されます。

γ-アミノ酪酸(GABA)は、生体内にあるアミノ酸の1種で、脳内にあるGABA受容体という部分に結合して、脳内の興奮を鎮め、気分を落ち着かせたり、睡眠を促したりするように働きます。この受容体の一部にBZD系薬剤が結合する部分(BZD受容体)があります(図)。ここに薬剤が結合すると、気分を落ち着かせる抗不安作用、筋肉の緊張を和らげる筋弛緩作用や抗痙攣作用、眠気を催す催眠鎮静作用を発揮します。この作用のうち筋弛緩作用は、転倒転落のリスクを上げると考えられるため、より安全な薬剤として非BZD系薬剤が開発されました。現在、高齢者へは非BZD系薬剤を用いることが推奨^{2)・3)}されていますが、非BZD系薬剤はBZD系薬剤と構造式は違うものの、BZD受容体の一部に作用するため注意が必要です。また、BZD受容体が薬剤で埋まってしまうと、薬剤を服用してもその効果は望めなくなります。BZD系薬剤は、高用量で長期間服用するうちに身体依存が形成され、急激な減量や中断により離脱症状(不眠、不安、焦燥感、頭痛、嘔気・嘔吐、せん妄、振戦、痙攣発作等)がおこることがあり、厚生労働省からも注意喚起がなされています⁴⁾。

●BZD受容体に作用しない睡眠薬は？

全く違う部分に作用する睡眠薬として、ラメルテオン(ロゼレム[®]2010年発売)とスボレキサント(ベルソムラ[®]2014年発売)があります。

ラメルテオンは、夜間多く分泌され良眠を促すメラトニンの受容体を刺激し、催眠効果を発揮します。長期服用でより効果があるとされます。一方、スボレキサントは、覚醒をコントロールする物質であるオレキシンの受容体を遮断し、睡眠を促します。中途覚醒や早期覚醒に効果があり、服用を中断しても、リバウンド性の不眠、離脱症状がないとされています。

その他として、抗うつ薬の中でも催眠作用のあるミルタザピン(リフレックス[®])やトラゾドン(レスリン[®]、デジレル[®])、BZD系薬剤が無効の場合や不安・焦燥の強い場合に用いるレボメプロマジン(レボトミン[®])やクエチアピン(セロクエル[®])なども違う部分に作用する薬剤であり、少量を用いることで不眠に有用とされています。

●BZD系薬剤を減量または中止するには？

漸減は1~2週毎に、服用量の25%ずつ、4~8週間かけて減薬中止するのが標準法です。多剤併用例では、半減期の短い薬剤から減薬を始めることが望ましいとされています。超短時間作用型の薬剤を単剤で服用している場合は、リバウンド性の不眠に注意が必要です。

BZD系薬剤からの離脱を補助する薬剤として、いくつかの研究がされています。Hatanoら¹⁾は、BZD系薬剤の投与量を変更せずにスボレキサントを追加投与した患者で、過鎮静となる割合が多く、また、すべてまたは一部のBZD系薬剤をスボレキサントに切り替えて投与した患者で、1か月後のBZD系薬剤投与量は開始時の用量より有意に減量(P<0.001)し、ほぼ半数がBZD系薬剤を中止できたと報告しています。これは後方的な研究であり、さらなる検証が必要であるものの、スボレキサントはBZD系薬物の中止を支援する補助薬となるかも知れません。

スボレキサントの基本情報として、高齢者への投与量は 1 日 15 mgまで、体内の代謝酵素（CYP3A4）に關与する薬剤との併用禁忌や相互作用があります。飲み合わせには十分注意が必要です。

記述した薬剤と当院採用の睡眠薬（内服）を以下に示します。なお、高齢者では薬物の代謝や排泄機能の低下が生じやすく、またその個人差も大きいと考えられ、超短時間または短時間作用型の薬剤についても作用時間の延長が予想されます。薬剤選択の参考にしてください。

分類	一般名	薬剤名	作用時間	半減期 (hr)
非ベンゾジアゼピン系	ゾルピデム	ゾルピデム 5 (先発名:マイリー)	超短時間作用型	2
	ゾピクロン	アモバン 7.5 ゾピクロン 7.5		4
	エスゾピクロン	ルネスタ 1		5~6
ベンゾジアゼピン系	トリアゾラム	ハルシオン 0.25	短時間作用型	2~4
	エチゾラム	エチゾラム 0.5 (先発名:デパス)		1~3
	プロチゾラム	レンドルミン 0.25 プロチゾラム 0.25	短時間作用型	7
	ロルメタゼパム	エバミール 1.0		10
	フルニトラゼパム	サイレース 1	中間作用型	24
	エスタゾラム	ユーロジン 1		24
	クアゼパム	ドラール 15		36
オキシトシン受容体作動薬	スボレキサント	ベルソムラ 15	短時間~ 中間作用型	10
抗うつ薬	トラゾドン	レスリン 50	-	6~7
その他	クエチアピン	セロクエル 25	-	3.5
	リスペリドン	リスペリドン OD1 (先発名:リスパダール)	-	3
—以下、当院非採用—				
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
抗うつ薬	ミルタザピン	リフレックス	-	23
その他	レボメプロマジン	レボトミン	-	14

参考文献

- 1) Clinical psychopharmacology and neuroscience 2018 ;16(2);184-189
- 2) 「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 年
- 3) 今日の治療薬 2018 南江堂
- 4) PMDA からの医薬品適正使用のお願い No.11 「ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性について」
- 5) 各薬剤添付文書及びインタビューフォーム