

# 薬剤科 DI ニュース

## 1. 睡眠障害(特に不眠)の治療 ～薬剤を中心に～

睡眠障害の治療目標は、睡眠を改善して覚醒時の質を向上させ、QOLを高めることです。睡眠障害の治療を適切に行うためには、まず原因あるいは誘因を明らかにして、その除去に努めることが重要です。また、睡眠障害の治療では、よりよい睡眠をとるための生活環境や生活習慣の改善が大いに効果を上げることがあります。その上で睡眠薬など薬剤の投与が必要と判断された場合に、薬物療法を開始します。

睡眠薬は、その化学構造などにより、①バルビツール酸系、②非バルビツール酸系、③ベンゾジアゼピン(Benzodiazepine: BZ)系(類似薬のチエノジアゼピン系を含む)、④非BZ系の4つに大別されます。耐性や依存性、薬の中断による退薬症候などの問題から、現在では主にBZ受容体に作用する③BZ系と④非BZ系が使用されており、これらをBZ受容体作動性睡眠薬(以下、BZ睡眠薬)といいます。以下に主なBZ睡眠薬についてまとめます。

主なBZ睡眠薬

分類	消失半減期(時間)	主な商品名と規格	一般名	系統	ω受容体選択性*1	特徴
超短時間型	2~4	ハルシオン (0.125mg, 0.25mg)	トリアゾラム	BZ系	ω1・ω2 非選択的 ω1選択的	【主に使用される不眠のタイプ】 ●入眠障害 【特徴】 ●翌朝の持ち越し効果が少ない反面、早朝覚醒が出現しやすい。 ●連用後の急激な中止による反跳性不眠・退薬症候、日中不安を生じやすい。 ●慢性の不眠で連用が必要なきには、その後、薬からの離脱が難しくなるため、超短時間作用型はあまり適さない。
		アモバン (7.5mg, 10mg)	ゾピクロン	シクロピロロン系*2		
		マイスリー (5mg, 10mg)	酒石酸ゾルピデム	イミダゾピリジン系*2		
短時間型	6~10	デバス (0.5mg, 1mg)	エチゾラム	チエノジアゼピン系	ω1・ω2 非選択的	【主に使用される不眠のタイプ】 ●中途覚醒、早朝覚醒 ●長時間作用型は日中不安の改善にも効果がある。 【特徴】 ●翌朝の持ち越し効果が出現しやすい。 ●翌朝の持ち越し効果による日中の精神運動機能に及ぼす影響を考慮し、長時間作用型は高齢者への使用を控える。 ●連用後の急激な中止による反跳性不眠・退薬症候は生じにくい。 ●ドラールは、食物と服用すると血中濃度が空腹時の2~3倍に高まるため、食後の服用を避ける。
		レンドルミン (0.25mg)	プロチゾラム			
		リスミー (1mg, 2mg)	塩酸リマザホン			
		エバミール (1mg)	ロルメタゼパム			
		ロラメット (1mg)				
中間型	20~30	エリミン (3mg, 5mg)	ニメタゼパム	BZ系	ω1・ω2 非選択的	【主に使用される不眠のタイプ】 ●中途覚醒、早朝覚醒 ●長時間作用型は日中不安の改善にも効果がある。 【特徴】 ●翌朝の持ち越し効果が出現しやすい。 ●翌朝の持ち越し効果による日中の精神運動機能に及ぼす影響を考慮し、長時間作用型は高齢者への使用を控える。 ●連用後の急激な中止による反跳性不眠・退薬症候は生じにくい。 ●ドラールは、食物と服用すると血中濃度が空腹時の2~3倍に高まるため、食後の服用を避ける。
		サイレース (1mg, 2mg)	フルニトラゼパム			
		ロピノール (1mg, 2mg)				
		ユーロジン (1mg, 2mg)	エスタゾラム			
		ネルボン (5mg, 10mg)	ニトラゼパム			
		ベンザリン (2mg, 5mg, 10mg)				
長時間型	50~100	ダルメート (15mg)	塩酸フルラゼパム		ω1選択的	
		ベンジール (10mg, 15mg)				
		ゾメリン (5mg, 10mg)	ハロキサゾラム			
		ドラール (15mg, 20mg)	クアゼパム			

\*1 BZ受容体にはω1受容体とω2受容体があり、それぞれ作用や分布が異なっている。

ω1受容体：催眠鎮静作用(小脳などに多く分布)

ω2受容体：抗不安作用、筋弛緩作用(脊髄、海馬などに多く分布)

BZ系の薬剤は一般にω1受容体とω2受容体の両方に作用するが、近年開発された酒石酸ゾルピデムやクアゼパムはω1受容体選択的であるため、臨床的に脱力や転倒などの副作用が少ないといわれている。

\*2 非BZ系睡眠薬

\* 赤字は院内採用品

## 2. 睡眠薬の選び方

睡眠薬は、不眠のタイプなどに応じて選択し、少量から投与を開始します。その晩からぐっすり眠れる量を投与するのではなく、2~3週間かけて不眠を改善させることを目標とします。睡眠薬の使用にあたっては、患者さんの疾患、年齢、状態によって使い分けることが大切です。

不眠症のタイプによる睡眠薬・抗不安薬の選び方

	入眠障害 (超短時間型、短時間型)	中途覚醒、早朝覚醒 (中間型、長時間型)
神経症的傾向が弱い場合 脱力・ふらつきが出やすい場合 (抗不安作用・筋弛緩作用が弱い薬剤)	酒石酸ゾルピデム ゾピクロン	クアゼパム
神経症的傾向が強い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用・筋弛緩作用を持つ薬剤)	トリアゾラム プロチゾラム エチゾラム など	フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム など
腎機能障害、肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性を持たない薬剤)	ロルメタゼパム	ロラゼパム

# 薬剤科 DI ニュース

## 3. BZ睡眠薬の主な副作用

主な副作用には下表のようなものがあり、特に高用量を用いた場合や高齢者に出現しやすくなります。

主な副作用	特徴
持ち越し効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>●睡眠薬の効果が翌朝以降も持続して出現することで、日中の眠気、ふらつき、脱力、頭痛、倦怠感などの症状が出現する。</li> <li>●作用時間の長い睡眠薬や高用量を用いた場合に出現しやすく、高齢者ほど出やすい。</li> <li>●持ち越し効果が強い場合には、睡眠薬を減量するか、作用時間の短い睡眠薬へ変更する。</li> </ul>
記憶障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>●前向き健忘であり、服薬後から寝つまでの出来事、睡眠中に起こされた際の出来事、翌朝覚醒してからの出来事に対する健忘を認める。</li> <li>●用量依存性に健忘も増強するが、催眠作用が強く作用時間の短い睡眠薬を多く使用すると出現しやすいく。</li> <li>●予防するには、睡眠薬は必要最小限の用量とし、できるだけ早く就床する。</li> <li>●アルコールとの併用時に特に出現しやすいため、アルコールとは決して併用しない。</li> </ul>
早朝覚醒・日中不安	<ul style="list-style-type: none"> <li>●超短時間・短時間作用型の睡眠薬では、早朝に作用がきれて早く目が覚めてしまったり(早朝覚醒)、連用している時に日中に薬物の効果が消失して不安が増強する(日中不安)ことがある。</li> <li>●対策としては、作用時間のより長い睡眠薬への変更を考える。</li> </ul>
反跳性不眠・退薬症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>●睡眠薬の服用を突然中断することにより、以前よりもさらに強い不眠(反跳性不眠)や、もともと症状に加えて、それまでには認められなかった症状(退薬症状)が出現する。</li> <li>●退薬症状には、不安、焦燥、振戦、発汗、せん妄、けいれんなどがある。</li> <li>●反跳性不眠や退薬症状は、作用時間の短い睡眠薬ほど起こりやすい。</li> <li>●<math>\omega_1</math>選択性の睡眠薬では反跳性不眠が出現しにくいといわれている。</li> <li>●睡眠薬を離脱する場合には、漸減法や隔日法などにより少しずつ減量していく。</li> </ul>
筋弛緩作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>●作用時間の長い睡眠薬で比較的強く出現し、ふらつきや転倒の原因となる。</li> <li>●特に高齢者では、この作用が強くなるため転倒・骨折には注意が必要である。</li> <li>●高齢者では<math>\omega_1</math>選択性の睡眠薬など、筋弛緩作用の弱い睡眠薬を使用する必要がある。</li> </ul>
奇異反応	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ごくまれに睡眠薬を投与してかえって、不安・緊張が高まり、興奮や攻撃性が増したり錯乱状態となることがある。</li> <li>●高用量を用いた場合に起こりやすいとされるが、特に超短時間作用型の睡眠薬とアルコールとの併用時に起こりやすい。</li> </ul>

## 4. BZ睡眠薬の主な相互作用

BZ睡眠薬の代謝経路において薬物代謝酵素のCYP3A4が関与していることから、CYP3A4の活性を抑制あるいは誘導する薬剤や、同じくCYP3A4で代謝を受ける薬剤との併用はできる限り避けます。また、アルコールとの併用は、睡眠薬の作用も副作用も増強し、さらに記憶障害や奇異反応も出現しやすくなるため問題となります。

効果の減弱	a. 消化管での吸収を抑制 制酸剤
	b. BZ睡眠薬の代謝を促進して血中濃度を低下させる 抗結核薬であるリファンピシン、抗てんかん薬
効果の増強	a. 中枢神経系に抑制的に作用する薬剤 抗ヒスタミン薬、バルビツール酸系薬剤、三環系・四環系抗うつ薬、エタノール
	b. BZ睡眠薬の代謝を阻害して血中濃度を上昇させる 抗真菌薬、マクロライド系抗生剤、カルシウム拮抗薬、抗ウイルス薬、抗潰瘍薬であるシメチジン、グレープフルーツジュース