

病態に応じた 睡眠薬の使いわけ



谷口充孝 (大阪回生病院睡眠医療センター副院長)

本コンテンツはハイブリッド版です。PDFだけでなくスマホ等でも読みやすいHTML版も併せてご利用いただけます。

▶ HTML版のご利用に当たっては、PDFデータダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶ シリアルナンバー付きのメールはご購入から3営業日以内にお送り致します。

▶ 弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することでHTML版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は<https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/>をご参照ください。

▶ 登録手続

睡眠薬をうまく使いわけのために ————— p2

I. 基礎 (薬理) 編 ————— p2

1 睡眠薬の開発の歴史

2 睡眠薬の作用機序 (作用する受容体)

3 薬物動態

II. 臨床編 ————— p13

1 2つの不眠 — 急性不眠と慢性不眠

2 できるだけ処方避けるべき睡眠薬

3 睡眠薬の効果 (プラセボによる効果 + 睡眠薬本来の効果)

4 3つの睡眠薬を使いわけ

5 病態に応じた睡眠薬の使いわけ

6 睡眠薬の減薬および休薬

日本から海外へと臨床的な活用法の提示を ————— p26

▶ HTML版を読む

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶ Webコンテンツ一覧

睡眠薬をうまく使いわけるために

本稿を読んで下さる先生方にとっては不本意であろうが、不眠は日常臨床で非常によく遭遇する疾患でありながら時に軽んじられる。精神科以外の医師にとって、不眠の治療は使い慣れた睡眠薬を処方するという対応で済ませることがほとんどであろう。

主流として使われる睡眠薬は、2000年頃まではトリアゾラム（ハルシオン[®]）やプロチゾラム（レンドルミン[®]）など半減期の短いベンゾジアゼピン（benzodiazepine：BZ）系睡眠薬であった。その後、BZ系睡眠薬の副作用が軽減された非BZ系睡眠薬であるゾルピデム（マイスリー[®]）が、最近では新しい作用機序の睡眠薬であるスボレキサント（ベルソムラ[®]）、レンボレキサント（デエビゴ[®]）、ラメルテオン（ロゼレム[®]）が選択されるケースが増えている。

本稿は「基礎（薬理）編」と「臨床編」からなる。基礎編では作用機序などのほか睡眠薬の薬理的な説明、臨床編では病態に応じた実際的な使い方について述べたい。最初の基礎編から読んで頂かなくてもよい。まず臨床編から読んで頂き、さらに詳しく学習したくなった場合には、基礎編に戻って頂いてかまわない。本稿を通して、これまで使い慣れてきた睡眠薬の処方から一歩踏み出して、病態に応じた睡眠薬を使いわけて頂ければうれしい。

I . 基礎（薬理）編

1 睡眠薬の開発の歴史

睡眠薬は、有効性よりも安全性が重視され、開発が進められてきた。依存性が強く、芥川龍之介やマリリン・モンローなどの自殺にも使われ、呼吸抑制による致死的な副作用を持つバルビツール系睡眠薬に代わって1960年代に登場したのがBZ系睡眠薬である。

BZ系睡眠薬の登場は、安全性の観点からすると飛躍的な創薬の進歩であり、臨床医にとっても使い勝手の良い薬剤となった。しかし、BZ系睡眠薬も、依存性や中止時の反跳性不眠や離脱症状といった副作用で薬剤の中止が困難となるため、近年、適正使用が求められるようになった。

1990～2000年代には、BZ系睡眠薬と同様にγ-アミノ酪酸 (gamma-amino butyric acid : GABA) 受容体に作用する非BZ系睡眠薬 (一般名に“Z”がつくことから“Z drug”とも呼称される) が登場した。

非BZ系睡眠薬はBZ系睡眠薬に比べ、筋弛緩作用や耐性などの副作用は軽減されたものの、やはり依存性や筋弛緩作用、せん妄のリスクがあり、2010年代になると、GABA受容体に作用しない新しい作用機序の睡眠薬として、メラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬が登場した。

2 睡眠薬の作用機序 (作用する受容体)

睡眠薬は作用する受容体により、GABA受容体作動薬、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬にわけられる (表1, 2)。以下、各々の特徴について説明する。

表1 睡眠薬が作用する受容体

▶ GABA受容体作動薬 (BZ系睡眠薬, 非BZ系睡眠薬)	脳内に広範囲に分布する150～200億個と非常に多数のGABAニューロンに作用。睡眠覚醒だけでなく、抗不安、筋弛緩など多くの作用を持つ
▶ メラトニン受容体作動薬	体内時計の中枢である4.5万個の細胞数の視交叉上核に作用
▶ オレキシン受容体拮抗薬	視床下部外側野にみられるオレキシン細胞は10万個以下のニューロンで、主に睡眠覚醒に関わる神経細胞核に投射

表2 日本で使われている睡眠薬

分類		一般名	代表的な商品名	臨床用量 (mg)
GABA 受容体 作動薬	超短時間型	トリアゾラム	ハルシオン®	0.125~0.5
		ゾルピデム*	マイスリー®	5~10
	短時間型	ゾピクロン*注	アモバン®	7.5~10
		エスゾピクロン*注	ルネスタ®	1~3
		エチゾラム	デパス®	0.5~3
		プロチゾラム	レンドルミン®	0.25~0.5
		リルマザホン	リスミー®	1~2
		ロルメタゼパム	エバミール®, ロラメット®	1~2
	中間型	フルニトラゼパム	サイレース®	0.5~2
		エスタゾラム	ユーロジン®	1~4
		ニトラゼパム	ベンザリン®, ネルボン®	5~10
	長時間型	フルラゼパム	ダルメート®	10~30
		ハロキサゾラム	ソメリン®	5~10
クアゼパム		ドラール®	15~30	
メラトニン受容体作動薬		ラメルテオン	ロゼレム®	8
オレキシン受容体拮抗薬		スポレキサント	ベルソムラ®	10~20
		レンボレキサント	デエビゴ®	2.5~10

*：非BZ系睡眠薬(Z drug)

注：ゾピクロンの光学異性体であるエスゾピクロンは日本では超短時間型に分類されているが、半減期などから米国では中間型に位置付けられていることが多い。このため、本稿では短時間型に分類した。

(1) GABA 受容体作動薬 (BZ系睡眠薬および非BZ系睡眠薬)

GABAは脳に広く分布する抑制性の神経伝達物質であり、脳のシナプスの20~50%がGABAによって制御されている。GABA受容体は、 α サブユニットによって特性が異なることが明らかになってきた^{1)~3)}。従来のBZ系睡眠薬は作用する α サブユニットにはほぼ等しく結合するのに対し、非BZ系睡眠薬は睡眠に関連する α サブユニットに選択的に結合し、他のサブユニットに対する選択性が低いことで耐性や反跳性不眠、筋弛緩が緩和される。

同じ非BZ系睡眠薬でも α サブユニットの選択性には違いがあり、特性

も異なる。

ゾルピデム (マイスリー®) は催眠作用が強い α_1 への選択性が高いため、筋弛緩作用が少なく強い催眠作用が期待できるが、 α_1 は依存性とも関与するため乱用が生じやすく注意が必要である。

エスゾピクロン (ルネスタ®) は α_1 以外の α_2 にも選択性があり、催眠作用とともに抗不安作用を持つ。エスゾピクロンはうつ病や全般性不安障害などの精神疾患に併存する不眠に対しても効果があることが報告されているが⁴⁾⁵⁾、これにも α サブユニットの選択性が関与していると考えられる。

アルコールにも催眠作用があるが、これはGABAとは正反対の興奮性のアミノ酸であるグルタミン酸シナプスの興奮を減弱させるとともに、GABA遊離を促進するためである。アルコールとBZ系薬剤は異なる受容体に作用するものの、どちらもGABA系を強めるため相乗的な作用を生じてしまう。

(2) メラトニン受容体作動薬

メラトニンは松果体から分泌される生体ホルモンである。その血中濃度には日内変動があり、日中は低く夜間に高く、サーカディアンリズム (体内時計)、睡眠、免疫、生殖機能などに作用する。メラトニン受容体には MT_1 ~ MT_3 があり、 MT_1 は視交叉上核の発火を抑制することで催眠作用を促し、 MT_2 はサーカディアンリズムをシフトさせる作用がある。

ラメルテオン (ロゼレム®) は睡眠や体内時計に関連する MT_1 と MT_2 のみに高い選択性を持ち、主として MT_1 に対して作用することで入眠を促すが、 MT_2 にも作用することで睡眠覚醒リズムを前進させ入眠を促す作用を持つ。ただし、この睡眠覚醒リズムの前進作用はメラトニンの知見から、通常の就寝前より早い時刻に低用量を服用するほうがその効果が高いと考えられる⁶⁾。このため、睡眠覚醒リズムの前進を主目的としてラメルテオンを使用する場合、8mg錠 (1錠) を就寝前に投与するのではなく、午前1~2時に入眠する場合でも、午後8~9時など早い時刻に低用量 (1/4~