

【4】 Q&A 不眠症について

不眠症は、夜間の睡眠困難のため、日中の眠気、集中力低下、全身倦怠感などが出現し、QOL が低下した状態をいいます。不眠の原因はさまざま、いくつかの原因が重複して存在することも少なくありません。適切な治療を行うためには鑑別診断を行う必要があります。

生理的原因



不規則な生活習慣、
寝室環境 など

身体的原因



痛み、かゆみ、
頻尿、咳 など

薬理学的原因



降圧薬、ステロイド、
インターフェロンなど

精神医学的原因



うつ病、神経症など

心理学的原因



心理的要因、緊張の高まり

Q. 不眠症の対策は？

A. 不眠症は上記のように様々な要因によって引き起こされます。不眠症の対策としては、むやみに催眠薬を使用するのではなく、それを引き起こしている原因を取り除くことが第一です。生活習慣の改善や、原疾患の治療で対処できない場合は、催眠薬を使用します。

Q. 催眠薬にはどんな種類がありますか？

A. 薬物の構造と、作用時間によって分類されます。

最も代表的なものは、「ベンゾジアゼピン系薬物 (BZ 系)」と呼ばれるもので、汎用されるゾルピデムやプロチゾラムが含まれます。「バルビツール酸誘導体 (BAL)」や、これらに分類されないその他の薬剤もあります。

作用時間は、薬の半減期によって、超短期作用型、短期作用型、中期作用型、長期作用型に分類されます。

Q. それぞれの特徴は？

A. バルビツール酸誘導体 (当院採用薬：ラボナ錠) は、最も歴史の長い催眠薬の一つであり、以前は汎用されていましたが、強い依存性や過量による急性中毒などの欠点があり、現在では催眠薬としてではなく主として抗けいれん薬、静脈麻酔薬として使用されます。

ベンゾジアゼピン系薬剤 (当院採用薬：プロチゾラム OD 錠など) は入眠潜時の短縮、入眠後の覚醒回数と時間の減少、全睡眠時間の延長が共通して現れます。バルビツール酸誘導体と比較して、①REM 睡眠の抑制が少ない、

②薬物耐性、薬物相互作用が少ない、③薬物依存の起こる可能性が少ない、④安全性が高く致命的な中毒が起こらない、などの利点があり、現在最も汎用されている催眠薬です。

分類に属さないその他の薬剤の中で、よく使用されるロゼレム錠は、睡眠-覚醒の生体リズムに働きかける「メラトニン」という物質の類似化合物であり、副作用が少ないのが特徴です。また、ベルソムラ錠はオレキシン受容体を可逆的に阻害し、脳を覚醒状態から睡眠状態へと移行させることで催眠作用を發揮します。ベルソムラ錠もロゼレム錠と同様に副作用が少ないのが特徴です。ベンゾジアゼピン系薬剤やバルビツール酸誘導体の多くが向精神薬に分類されているのに対し、ロゼレム錠とベルソムラ錠は向精神薬・習慣性のある薬剤に該当しない薬剤として承認されています。

Q. 高齢者への投与量は？

A. 催眠薬は、基本的に高齢者に対しては慎重投与となっています。使用する際には、原則少量より投与を開始します。表に、当院採用の不眠症治療薬の分類と投与量をまとめましたので参照してください。

表 当院採用の不眠症治療薬

作用時間	分類	商品名	剤形	規格	常用量	高齢者
超短期	BZ系	ゾルピデム	錠	5mg 10mg	5～10mg	5mg
		アモバン	錠	10mg	7.5～10mg	3.75mg
		ルネスタ	錠	1mg 2mg	2～3mg	1mg
	メラトニン受容体作動薬	ロゼレム	錠	8mg	8mg	*
短期	BZ系	エチゾラム	錠	0.5mg 1mg	1～3mg	～1.5mg
		ブロチゾラム	錠	0.25mg	0.25mg	*
	その他	トリクロロール	シロップ	10%	1～2g	*
中期	BZ系	フルニトラゼパム	錠	1mg	0.5～2mg	～1mg
		ユーロジン	錠	2mg	1～4mg	*
長期			ドラル	錠	15mg	20mg
その他	オレキシン受容体拮抗薬	ベルソムラ	錠	15mg 20mg	20mg	15mg

*：添付文書上に用量の記載なし。少量から開始する。

Q. 催眠薬の注意すべき副作用は？

A. 催眠薬に特徴的な副作用と注意点を紹介します。

一過性前向性健忘

就寝前や中途覚醒時の出来事を覚えていないという症状です。一過性前向性健忘を防ぐためにも、途中で起きて何か行う事がある場合などは服用を避けた方がよいです。前向性健忘は作用時間の短い薬剤で現れやすく、特にアルコールとの併用は避けるべきです。

反跳性不眠

短時間型薬剤では、急に連用を中止すると反跳性不眠となることがあるので、退薬は徐々に行います。長期型の薬剤では、半減期が長いため、急に中止しても反跳性不眠にはなりにくいとされています。

持ち越し効果(hangover)

連用中は特に長期型では蓄積する可能性があり、薬物の作用が朝まで持続し、眠気が残って日中の活動に支障をきたす(持ち越し効果)原因になります。高用量では過鎮静が起こっていないか確認します。

筋弛緩作用を併せ持つ薬剤が多いため、特に高齢者では転倒に注意する必要があります。

Q. 催眠薬の作用機序は？

A. 作用機序は系統によって異なります。今回は、汎用されているベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系、ロゼレム錠およびベルソムラ錠の作用機序について説明します。

・ベンゾジアゼピン系薬剤

中枢ベンゾジアゼピン受容体に作用し、GABA_A系の抑制機構を増強し、催眠鎮静作用を示します。

中枢神経系でのベンゾジアゼピン受容体には2つのサブタイプがあり、 $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 受容体と呼ばれます。 $\omega 1$ 受容体は主に催眠作用に関与すると考えられており、脳内では小脳に多く分布しています。一方、 $\omega 2$ 受容体は抗不安作用、筋弛緩作用に関与するとされ、脊髄に多く分布します。また、大脳皮質では、 $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 受容体がほぼ均等に分布しています。

ベンゾジアゼピン系薬剤はこれらの $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 受容体に作用することによって、催眠、鎮静、抗不安作用を表すといわれています。

・非ベンゾジアゼピン系薬剤

ベンゾジアゼピン系と同じくGABA受容体に作用するが、ベンゾジアゼピン系との違いにはGABA受容体のベンゾジアゼピン結合部位の α_1 、 α_2 、 α_3 選択性が高い点が挙げられます。それらに働くことによって、非ベンゾジアゼピン系薬剤は催眠作用だけを示し、ベンゾジアゼピン系が有する筋弛緩作用や抗不安作用を示さないことが知られています。

・ロゼレム錠

メラトニン受容体に作用し、催眠作用を示します。

メラトニンは睡眠覚醒リズムに関与するメラトニン受容体(1型および2型)に作用し、睡眠中枢を優位に導くことで睡眠を誘発し、副交感神経を優位に保つことにより自律神経を抑制します。このように、メラトニンによる催眠作用は覚醒中枢の抑制によるものではなく、視交叉上核を介して間接的に睡眠中枢を賦活、すなわち、覚醒中枢と睡眠中枢の優位性を変化させることによるものであると考えられています。

・ベルソムラ錠

覚醒/睡眠を調整する重要な神経伝達物質であるオレキシンは、視床下部に局在するニューロンに発現しており、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ます。

スボレキサントは、2種のオレキシン受容体(OX₁R及びOX₂R)の選択的拮抗薬として可逆的に作用し、オレキシンニューロンの神経支配を受けている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と考えられています。

(参考：各種インタビューフォーム、治療薬ハンドブック2017、今日の治療指針2017)