

GABAA・ベンゾジアゼピン受容体（以下ベンゾジアゼピン受容体）に作用し、催眠・鎮静作用、不安・緊張の緩和作用、自律神経安定化作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用を発揮するため、以下は両者をまとめてベンゾジアゼピン受容体作動薬と呼ぶ。

ベンゾジアゼピン受容体は、 α 、 β 、 γ のサブユニットから構成されサブユニットの組み合わせにより、中枢には2種類の受容体（ $\omega 1$ 受容体と $\omega 2$ 受容体）が存在する。 $\omega 1$ 受容体は $\alpha 1$ サブユニットを含み、主に催眠・鎮静作用に関与し、 $\omega 2$ 受容体は $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ のいずれかのサブユニットを含み、主に抗不安作用、筋弛緩作用と関連すると考えられている⁵⁷⁾。

これまでのベンゾジアゼピン系睡眠薬の多くは $\omega 1$ および $\omega 2$ の両受容体に対し作用を有している。 $\omega 2$ 受容体を介した筋弛緩作用は、高齢者において排尿覚醒などの際の脱力や転倒などに関連すると考えられてきた。筋弛緩作用は上気道周囲の筋群を弛緩させることで睡眠時無呼吸を促進するという問題もあった⁵⁷⁾。近年 $\omega 1$ 受容体を選択的に作用し、筋弛緩作用の少ない薬剤が開発されているため、作用時間のみでなく、受容体への特異性を考慮に入れた薬剤選択が可能となった。超短時間作用性の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のzolpidem、長時間作用性ベンゾジアゼピン系睡眠薬のquazepamがこれにあたる。超短時間作用性の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるzopicloneも $\omega 1$ 受容体に対する作用が相対的に強い。ただし、 $\omega 1$ 受容体を選択性の高い薬剤は、抗不安作用が弱いために、不安の強い患者には、むしろ従来の $\omega 1$ および $\omega 2$ の両受容体に対し作用する従来からある薬剤の方が効果的な場合もある⁴⁶⁾。

不眠の症状と薬物動態に関連した副作用として、相対的に作用時間の長い薬物が多く用いられた場合の翌朝への持ち越し効果がある。これは、入眠障害の患者に、中長時間作用性の睡眠薬を投与した際に起こりやすい。超短時間作用型の睡眠薬を投与した場合、夜中から早朝に作用が切れて目が覚めてしまったり、連用していると日中に薬物が消失するために不安が増強することがある。 $\omega 1$ 、 $\omega 2$ どちらの受容体に作用する薬剤におい

ても、アルコールとの併用は重篤な副作用をもたらすため問題となっている⁴⁶⁾。

1. 不眠症治療における有用性

睡眠薬の催眠作用の測定は、終夜睡眠ポリグラフ（PSG）検査および患者の自覚評価による睡眠導入と睡眠維持に対する効果による。睡眠導入作用の指標としてはPSG検査であれ自覚評価であれ睡眠潜時が用いられ、睡眠維持作用の指標としては入眠後の中途覚醒回数と中途覚醒時間が使われる。総睡眠時間と睡眠効率は睡眠導入作用と睡眠維持作用の両者を反映する。睡眠の質に関しては、起床時の自覚的睡眠の質の評価、睡眠深度、総括的印象評価などが使われる。

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の催眠作用を自覚評価やPSGを用いて明らかにした研究は多くある。Nowellらによるメタ解析³⁰⁾では、含められた研究の実施期間が1週間程度と現在の標準からみて短い。ベンゾジアゼピン系薬およびzolpidemは慢性不眠症患者において信頼に足る睡眠の改善をもたらすことが明らかにされている。もう1つのメタ解析においてもこうした短期使用における有効性について一致している¹⁵⁾。

これまでの報告をまとめると、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は睡眠潜時を短縮し、総睡眠時間を増加させる⁴⁹⁾。睡眠潜時の短縮は催眠作用の初期効果による。中途覚醒回数や中途覚醒時間などの睡眠維持に関する作用については、薬物の作用時間が長いほど、つまり長半減期の薬物を使用した場合や高用量を使用した場合に強いことがわかっている⁴⁹⁾。

耐性は、一定用量の繰り返し投与による薬物作用の減弱、あるいは一定の薬物効果を維持するための増量必要性と定義される。これまでベンゾジアゼピン受容体作動薬について繰り返し述べられているにもかかわらず、少なくとも治療用量で研究を行った場合において催眠作用の耐性は実証的に明らかにされていない⁴⁹⁾。耐性形成の根拠としてMitlerら²⁷⁾の研究が引用されることが多いが、現在の標準からすれば耐性を証明するには不十分なプロトコールである⁴⁹⁾。

Oswaldらは不眠症患者に対し、lormetazepam、

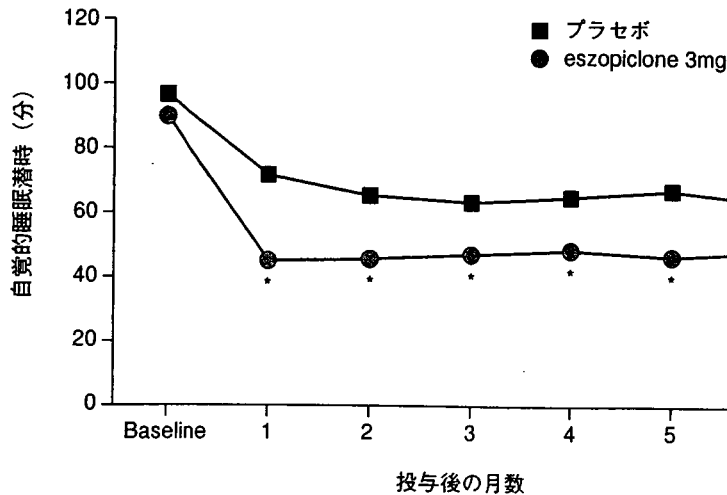


図1 Eszopiclone 3 mg とプラセボを投与された場合の6 ヶ月にわたる睡眠潜時の変化 (文献19より改変引用)
 Eszopiclone 3 mg はプラセボと比べて毎月の評価において、6 ヶ月の試験期間を通じて有意に自覚的睡眠潜時を短縮し、耐性を示さなかった。
 * $p < .0001$

nitrazepam の効果を6 ヶ月にわたるランダム化プラセボ比較試験で観察した³²⁾。この研究において2つの睡眠薬は投与期間中にわたって入眠効果を持続した。PSG 検査を用いた慢性不眠症患者を対象にしたランダム化プラセボ比較試験において、zolpidem 10mg および15mg が5週にわたる毎晩の使用において効果が持続し、耐性がみられなかったことが報告されている⁴²⁾。

数百例の原発性不眠症患者を対象にした最近のランダム化プラセボ比較試験において、6 ヶ月の毎晩の使用においてeszopiclone の効果が減弱することが無い、すなわち耐性を示さないことが明らかにされている¹⁹⁾。Eszopiclone 3 mg はプラセボと比べて毎月の評価において、有意に自覚的睡眠潜時と中途覚醒時間を短縮した (図1)。この他に、総睡眠時間、中途覚醒回数、睡眠の質も各月の評価時点でプラセボに対して有意に改善していた。

Zolpidem 10mg を原発性不眠症に対して、一定の規則で必要時に服用させるプロトコルを用い、12週にわたる間欠投与に関するランダム化プラセボ比較試験もなされている^{37,55)}。これらの研究において、睡眠潜時、総睡眠時間、中途覚醒回数、睡眠の質について、実薬使用時にはプラセボ

使用時に比べて有意に改善していた。さらに、実薬服用の次の晩に薬物を服用しなかった場合について検討したところ、反跳性不眠の兆候はみられなかった⁵⁵⁾。

睡眠薬の催眠作用自体がどれだけ有用かについて比較試験は行われていないが、疫学的方法を用いた一般人口における調査から有用性が示唆されている。Ohayon らによれば³¹⁾、睡眠薬を長期的に使用している532例の慢性不眠症で、睡眠薬服用により67%が睡眠の大幅な改善を示したとし、あまり効果がないあるいは効果がないとしたものは14.4%であった。その他、臨床におけるzolpidem の有用性がオープン研究において示されている²⁰⁾。

2. 日中の精神機能への薬物治療の影響

近年使われている不眠の定義のほとんどは、夜間睡眠の分断の結果として起こる何らかの形の日中の機能障害を含んでいる³⁾。不眠に関連した日中の機能障害が起こりうることは、治療により不眠が改善すれば、日中の機能障害も改善することが予想されるが、こうした点について焦点を当てた研究は少ない。

原発性不眠症患者は、日中の覚醒度が亢進して

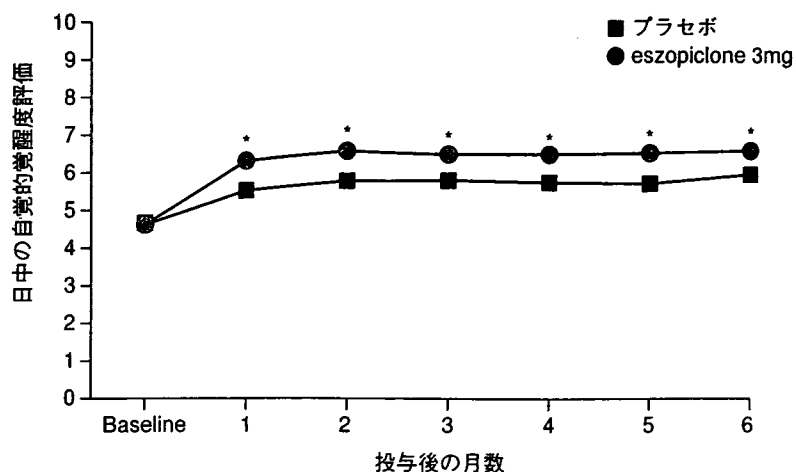


図2 Eszopiclone 3 mg とプラセボを投与された場合の6ヵ月にわたる日中の自覚的覚醒度の変化 (文献19より改変引用)
 自覚的日中覚醒度はプラセボ投与に比べて eszopiclone 投与で有意に改善し、これが6ヵ月の試験期間にわたり持続した。* $p < .0001$

いることが観察されている^{45,51)}。不眠症では、夜間睡眠の障害とその結果起こる睡眠の量的不足から、日中の眠気の増大が起こると考えやすい。しかし、原発性不眠症患者は年齢をマッチした健常対照者と比べて、夜間と同様に日中も睡眠潜時が延長していた⁴⁵⁾。原発性不眠患者においては代謝率、体温、コルチゾール血中濃度が上昇しており⁵¹⁾、夜間睡眠の障害の結果というより、原発性不眠症患者の夜間睡眠の障害をもたらす過覚醒素因を反映していると考えられている⁵⁷⁾。Krystalらによる原発性不眠患者に対する6ヵ月のeszopicloneのランダム化プラセボ比較試験において、自覚的日中覚醒度、日中の機能、自覚的身体的健康度ともにプラセボ投与群に比べて実薬投与群で有意に改善したことが報告されている¹⁹⁾ (図2)。

一方、原発性不眠患者とは対照的に、周期性四肢運動障害やリウマチ性関節による不眠などのように身体的な睡眠妨害によって起こる不眠においては、夜間睡眠の障害とその結果起こる睡眠の不足から、脳波を用いた繰り返し睡眠潜時試験の結果で、日中の眠気が増大することが示されている^{10,52)}。これらにおいて、ベンゾジアゼピン系睡眠薬 triazolam 投与による夜間睡眠の改善により日中の眠気も改善したという。

3. 副作用と安全性

ベンゾジアゼピン受容体作動薬は、その他の中枢神経作用性薬剤と比較すると極めて安全性の高い薬剤である。例えば、臨床試験や実地臨床で記録された有害反応は頻度が全般に低く、生命を脅かすような重篤なものはほとんどない。大規模病院における入院患者における調査では睡眠薬の有害事象の頻度は10,000件に1とされている²⁴⁾。

1) 持ち越し効果

不眠の治療においては、臨床的有効血中濃度に達して催眠作用が発現するまでの時間と、臨床的有効血中濃度を上回っている時間 (作用持続時間) が重要である。前者には最高血中濃度に達する時間 (t_{max}) が、後者には血中半減期 ($t_{1/2}$) が参考になる (図3)。高力価の薬物や高用量投与時では、血中半減期を超えても臨床的有効濃度以上の血中濃度を示し、催眠作用が残る場合があるため注意が必要である。ベンゾジアゼピンの吸収は基本的に消化管の運動に依存するため、食物摂取時などは吸収が早まり; 抗コリン作用により消化管運動を抑制する薬物の投与などで吸収が遅れる²⁸⁾。さらに、脂肪組織の比率が高いと体重あたりの分布容量が高まり血中濃度上昇が遅延する。肝機能低下や代謝を阻害する薬物を服用している際に代謝が、腎機能低下で排泄がそれぞれ遅延する点にも注意する必要がある (図3)。薬物特性

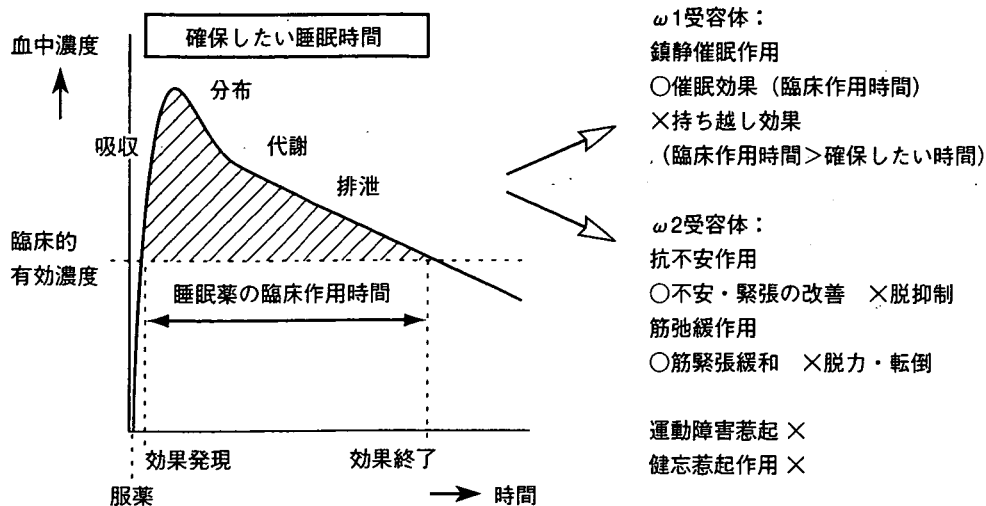


図3 睡眠薬の作用と薬物動態

表1 不眠症のタイプによる睡眠薬の選び方（文献11より改変引用）

	入眠障害 (超短時間型, 短時間型)	中途覚醒, 早朝覚醒 (中時間型, 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)	zolpidem zopiclone	quazepam
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)	triazolam, brotizolam, etizolam など	flunitrazepam, nitrazepam, estazolam 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)	lormetazepam	lorazepam

と作用時間から整理した薬物選択の例を表1に示す。

2) 健忘作用

鎮静効果に関連したもう1つの副作用は前向性健忘である。この場合、薬物摂取後の記憶が障害される。これは、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、アルコール、バルビツール酸を含むすべての睡眠薬にみられる副作用である。健忘の程度は薬剤の血中濃度に関連する。高血中濃度をもたらす高用量の投与の場合に健忘の頻度が高く、起こった場合の重篤度が高い^{14,40)}。

3) 反跳性不眠

ベンゾジアゼピン受容体作動薬を急に中断した時には、反跳性不眠がみられる。睡眠薬中断直後の1～2日にわたり、睡眠が治療前よりも悪化する。

反跳性不眠は睡眠薬を短期に使用した場合にも起こり、これと比べてひと月程度の連用では必ずしも重症度が増すわけではない⁵⁷⁾。反跳性不眠が起こりやすいのは、短時間あるいは中時間作用性のベンゾジアゼピン受容体作動薬を高用量用いた場合である。長時間作用性の薬剤は排出半減期が長く血中濃度が徐々に低下するので、反跳性不眠は起こらない。同様に、短時間あるいは中時間作用性の薬剤でも徐々に減量していくことで反跳性不眠をおさえることができる。

反跳性不眠については、不眠症状の再発と鑑別する必要がある。再発は本来の症状が本来の重症度で再現することである。プラセボ比較試験においては、プラセボ錠の中断自体が睡眠障害を引き起こすことが見いだされている³⁸⁾。

4) 依存性

睡眠薬の慢性使用者に関して、依存が生じているのではないかと疑われることが多い。ベンゾジアゼピンの日中の長期使用において治療用量においても身体依存がでることが指摘されている。睡眠薬治療の長期化に関して同様のメカニズムを考えるものも一部あるが、これを証明する実証的研究はない。睡眠薬の慢性使用中に用量の上昇や治療目的以外の日中の使用が起こることは稀であり、慢性使用が身体的あるいは精神的依存を反映しているとは考えにくい⁵⁷⁾。

大量投与の背景には、むしろ、診断に関する問題がある場合が多い⁴⁸⁾。適切に診断されていないため睡眠薬の効果がなく大量投与になる。睡眠薬治療に抵抗性のある入眠障害では、むずむず脚症候群、睡眠相後退症候群がある。睡眠薬抵抗性の中途覚醒として見つかる睡眠障害としては、周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群がある。周期性四肢運動障害は、睡眠中に起こる下肢の不随意運動が原因となって中途覚醒を引き起こす。この症候群の場合に、患者が不随意運動を自覚せず中途覚醒のみを訴えてくることがあるので注意が必要である。睡眠時無呼吸症候群では睡眠中の舌沈下による気道閉塞が無呼吸（換気停止）を引き起こし、大きないびきや呼吸停止が観察される。これに伴う覚醒反応のために睡眠が分断される。この結果起こる日中の眠気を主訴として来院する場合が多いが、時にいびきや呼吸停止についての自覚がなく中途覚醒を訴えて来院する場合がある。難治な早朝覚醒が続く時には、うつ病や睡眠相前進症候群をもう一度疑ってみる必要がある。

長期使用を決定づけている因子として、さらに使用中の薬物用量の増加に関する因子として、生活習慣や睡眠満足度に関する要求水準が関連する⁴⁸⁾。高齢者の入眠障害でしばしばみられるのが、著しく早い時刻から床に入っている場合である。特に、養護老人ホームなどの施設では21時消灯となっていることが多い。入所したての人では夜間の時間帯につきあう人がいないなどの理由で19時や20時に床に入ってしまう場合がある。こうした人が入眠障害を訴えてくる場合には、まず一定時刻まできちんと起きて過ごさせることが必要

となる。高齢になると、実質的に1晩に眠ることのできる時間は通常6時間程度となるが、どうしても8時間ぐっすり眠りたいなどという思いこみでこれより長く床に就いていることが、中途覚醒や早朝覚醒の原因となっている場合がある。こうした場合、通常量のベンゾジアゼピン受容体作動薬を用いても一定以上は眠れず、増量すると副作用が目立つようになる。この場合は、まず、生活指導を優先させる。

5) 転倒、認知への影響など高齢者における問題

施設入所中の高齢者がベンゾジアゼピンやその他の向精神薬を服用していると転倒の危険性が高まることが指摘されている。Kellyら¹⁰⁾は高齢者に投与されている薬物を7カテゴリーに分けて、外傷に至るような転倒危険性について検討した。合併疾患で調整すると、危険性が有意であったのは麻薬製剤、抗うつ薬と抗けいれん薬であった。Ensrudら¹²⁾の検討では高齢女性で抗うつ薬、抗けいれん薬、ベンゾジアゼピンで転倒リスクがみられたが麻薬ではみられなかった。しかし、同じ研究で骨折のリスクについて調べると¹³⁾、麻薬と抗うつ薬で危険性が高くなり、ベンゾジアゼピンと抗けいれん薬では関連がなかった。睡眠薬だけでなく多様な中枢神経作用薬剤が高齢者における転倒の危険性を高めることに注意すべきであり、抗うつ薬で危険率が高いことについて注意すべきである。

最近ではむしろ睡眠の障害が高齢者における転倒の危険性につながるということが指摘されている。Brassingtonら⁶⁾は、向精神薬の使用でなく、自覚的な睡眠の問題が転倒の危険因子であることを64歳から99歳の大規模なコミュニティ在住高齢者の検討で見いだした。今後、睡眠障害と睡眠薬治療をそれぞれ独立要因として検討する必要がある。

ベンゾジアゼピンの長期使用により、高齢者の認知機能低下がみられるようになることが報告されている^{2,9,34,35)}。これらの研究は主に横断研究で後方視研究であり、因果関係に関する結論は得られていない。その理由は、加齢の過程や治療中の疾患、他の薬剤への暴露などの条件を調整して比

表2 連邦司法省の薬物規制局が指定する scheduled drug⁵⁰⁾

区分	治療薬	乱用可能性	身体依存	精神依存	薬物例
I	no	高度	高度	高度	ヘロイン, LSD, マリワナ
II	yes	高度	高度	高度	モルフィン, PCP, コカイン, メサドン, メタアンフェタミン
III	yes	IIより低い	軽度~中等度	高度	蛋白同化ステロイド, コデイン類, バルビツール酸系薬物
IV	yes	IIIより低い	軽度(限定的)	IIIより軽度	ベンゾジアゼピン系薬物, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬
V	yes	IVより低い	IVより軽度	IVより軽度	コデインを含有した市販の鎮咳薬など

較することが難しいためである。臨床において睡眠薬や向精神薬が認知機能低下を招く可能性については留意しなければならないが、確実な根拠なしに認知機能低下をおそれて睡眠薬治療を中止する必要はない⁵⁷⁾。

4. 睡眠薬の減量と離脱

睡眠薬をいつまで服用すればよいかと患者に尋ねられた際には、本当の意味での自信がついたら、減量を行うことを告げておく。服用し忘れても眠れたという体験が何回かあったら、あるいは睡眠薬服用により安心して眠ることができる状態が続いたら、減量を始める。

減量にあたっては、超短時間あるいは短時間作用性の睡眠薬の場合には漸減法、中・長時間作用性の睡眠薬の場合には、隔日法を用いることは良く知られている。この時、睡眠制限療法のテクニック⁴⁶⁾を応用し、床上時間を1時間程度短くすることで、睡眠時間を制限しながら行うと減量がスムーズに行うことができる。休薬日をもうける場合には刺激制御療法⁴⁶⁾を応用し、休薬日には眠気が出現してから床に就くように指導し、起床は通常の時刻をキープする。すなわち、休薬日には少し入眠時刻を遅らせるつもりで望むことが重要である。

IV. 長期投与に関する問題

米国において、医療保険によっては35日を超え

た睡眠薬の処方カバーしないことが知られている。この背景には、連邦司法省の薬物規制局 (Drug Enforcement Administration) による scheduled drug に指定されているように (表2)⁵⁰⁾、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性薬物としての性質に対する考え方がある。もう1つ重要な点は過去に慢性不眠症の疫学や病態研究の欠如から、これらの治療に関するデータが得られていなかった点である。1984年のNIMHによる睡眠薬使用に関する Consensus Statement であるように²⁸⁾、一過性あるいは短期不眠に対する睡眠薬の有用性は疑いのないものであったが、慢性の長期不眠については、コンセンサスが得られぬまま、またエビデンスを欠いたまま睡眠薬療法の不適切性が強調されてきた。不眠症の薬物療法は、4週間以下の一過性あるいは短期の不眠に対する適切な治療選択の1つとされたが、慢性不眠の治療に関しては明言を避け、1ヵ月未満の睡眠薬投与が行動療法と併用した場合に適応となるのみ書かれている。慢性不眠は背景に内科疾患や精神科疾患が存在する場合の一症状であり、こうした背景疾患の治療によって改善させるのが本来的な治療であり、姑息的に睡眠薬を投与することは慢性不眠治療の第一選択ではないというものだった。不眠症治療にオフラベルで抗うつ薬が多く使われるようになった背景も、こうしたベンゾジアゼピン受容体作動薬に対する考え方による^{54,56)} (図4)。こうした原則が強調されてきたにもかかわらず、現実には過去20年間において睡眠薬の長

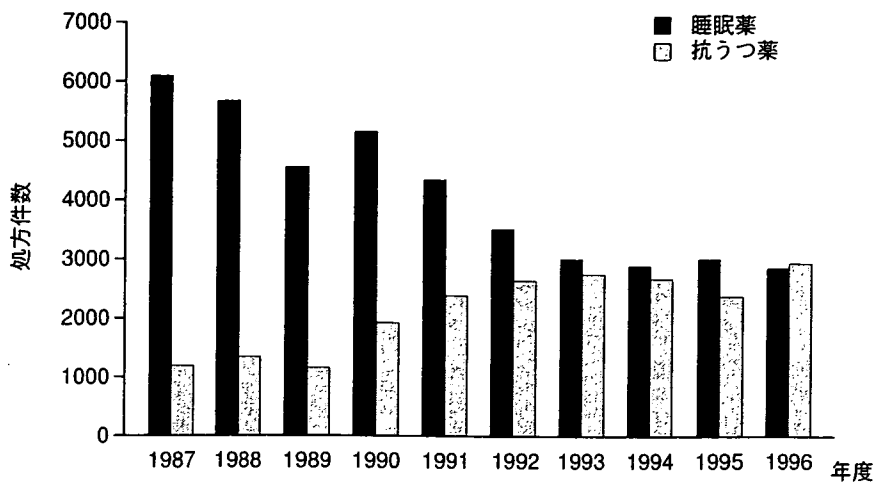


図4 米国における不眠の治療における睡眠薬と抗うつ薬の処方記載件数 (文献54より改変引用)
1990年以降不眠の治療のための抗うつ薬投与が増加した。

期使用は稀ならず行われてきた。米国において睡眠薬使用者のおよそ20%が4ヵ月以上連用していることが明らかになっている⁵⁾。90年代後半からいくつかの長期投与による治験が積み重ねられ、2005年に認可された eszopiclone では長期投与試験の結果に基づきこうした投与に関する制限がなくなった⁴⁹⁾。

近年、慢性不眠、その精神科疾患や内科疾患との関連についての理解が進み、新たな睡眠薬の開発が続いていることから、多くの臨床家や研究者が慢性不眠に対する薬物療法を再評価するようになった²⁵⁾。不眠は、長期経過において気分障害の危険因子の1つであり^{7,8)}、睡眠を改善すると抗うつ治療の反応が改善し³⁶⁾、自殺の危険性が低下する¹⁾ことが示されている。1984年の Consensus Statement と異なり、実際には背景にあるうつ病の治療が進んだからといって必ずしも不眠が改善するわけではないことを示唆するデータも示されている⁴⁴⁾。このような変化を認識し、睡眠薬の長期使用は長期という理由だけで不適切と考える必要はないとされるようになった^{22,25,39)}。2005年に米国国立衛生研究所 (NIH) で行われた State-of-the-science Conference on Manifestations and Management of Chronic Insomnia において、現在使用できる睡眠薬の作用および安全性のプロファイルは否定的なものではなく、投与量の段階的増大

がみられないようならば、慢性不眠症患者への睡眠薬の投与を一定時間経ったからといって機械的に中止する医学的あるいは科学的な理由はないとの考えが取り上げられている²⁹⁾。

V. 鎮静的抗うつ薬の使用

米国における不眠に使われた薬剤の処方件数に関するデータをみると、上位16位に抗うつ薬が4剤入っており、上位4位のうち3種は抗うつ薬である⁵⁷⁾ (表3)。ベンゾジアゼピン受容体作動薬については良く研究されてきたが、表3にあげられた鎮静的抗うつ薬 (trazodone, amitriptyline, doxepine, mirtazapine) の不眠症治療における有用性と安全性についてはほとんど知られていない。これらの抗うつ薬の鎮静効果に関する情報のほとんどは、うつ病治療の経験を通して得られたものである。さらにうつ病を伴わない不眠症の治療におけるこれら薬物の有用性と安全性については、全くデータを欠いている。

Trazodone 50mg と zolpidem 10mg を原発性不眠症の治療で比較したプラセボ比較試験がある⁵³⁾。治験の最初の週においてどちらの薬剤もプラセボに対して有意な睡眠潜時短縮作用を認めたが、trazodone は zolpidem と比較してその効果は有意に弱かった。第2週になると zolpidem は有

表3 2002年に不眠のために米国で最も使われた薬剤の相対処方頻度⁵⁷⁾

薬剤	順位	正式な適応	処方件数(百万)
Trazodone	1	うつ病	2.730
Zolpidem	2	不眠	2.074
Amitriptyline	3	うつ病	0.774
Mirtazapine	4	うつ病	0.662
Temazepam	5	不眠	0.558
Quetiapine	6	統合失調症	0.459
Zaleplon	7	不眠	0.405
Clonazepam	8	てんかん, パニック障害	0.394
Hydroxyzine	9	不安	0.293
Alprazolam	10	不安, パニック障害	0.287
Lorazepam	11	不安	0.277
Olanzapine	12	統合失調症	0.216
Flurazepam	13	不眠	0.205
Doxepine	14	うつ病	0.199
Cyclobenzaprine	15	筋硬直	0.195
Diphenhydramine	16	アレルギー, 乗り物酔い	0.192

意な睡眠潜時短縮作用を持ち続けたが, trazodone はプラセボとの有意差がみられなくなった。どちらの薬物も総睡眠時間に対しては同様な効果を示した。

三環系抗うつ薬とその他の鎮静系抗うつ薬は, ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比較してより副作用の頻度が高く, 副作用は全般的により重篤である。致死量と有効量のマージンは, ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比べて抗うつ薬で明らかに狭い。鎮静系抗うつ薬の消失率は明らかに遅く, 代謝産物を除いても平均で9~30時間である。このように, 残遺性の鎮静が評価されていないが, こうした薬物動態から朝の持ち越し効果は起こりやすいものと考えられる。

Trazodone は1980年代および1990年代の報告において三環系抗うつ薬より安全で副作用が少ないと報告されたことから, 睡眠薬として用いるのに安全であるとみなされがちである。しかし, 起立性低血圧, 脱力, 虚脱感がしばしばみられる。心疾患のある患者では, trazodone は心伝導障害, 低血圧やその他の心血管系の副作用が多く報告されていることにも注意を払うべきである。不眠症治療にベンゾジアゼピン受容体作動薬の代わりに鎮静系抗うつ薬を使用する効果および安全性から

みた優越性はないと考えるべきである。米国における鎮静系抗うつ薬の高頻度使用は, 薬価の安さや処方する一般医の医学的知識の不足も大きく関与している。

VI. 現在開発中の睡眠薬

1) Eszopiclone⁴³⁾

光学異性体の分離技術を持つベンチャー企業である米国 Sepracor 社が, 日本やヨーロッパですでに使用されている zopiclone (R, S 異性体混合) について, 中枢作用はS-異性体である eszopiclone によることをみだし, これを単離したもので, 薬物動態および薬物特性は zopiclone と変わらない。中枢作用のないR-異性体を含まぬため, 用量あたりの力価が2倍となる。従来の zopiclone は日本において7.5mg および10mg の錠剤が販売されているが, eszopiclone では, 1mg, 2mg および3mg 錠剤が用いられ同等以上の効果があるという。用量依存的に出現する zopiclone でみられる翌朝の苦みが生じにくいという特徴がある。2005年4月から米国で販売されている。

2) Zolpidem CR⁴¹⁾

Zolpidem CR (CR: controlled release) は、すでに日本を含む世界各国で使用されている超短時間作用型 imidazopyridine 系睡眠薬 zolpidem の徐放製剤である。Zolpidem は、ベンゾジアゼピン受容体サブタイプの $\omega 1$ 受容体により高い選択性を持ち、半減期が2時間程度と短いことから入眠障害を主に広く使われている。Zolpidem CR の錠剤は、入眠障害だけでなく中途覚醒などを伴う睡眠維持障害に対する有効性を得るため、そのまま急速に溶解する層と徐放層の2層からなり、より長い有効血中濃度持続時間を得ている⁵⁷⁾。睡眠薬においては、薬物動態がその臨床特性の大部分を決定する。

3) Gaboxadol²⁶⁾

Gaboxadol は、Merck 社および Lundbeck 社が開発したシナプス外 GABAA 受容体の選択的作動薬であり、シナプスの GABAA・ベンゾジアゼピン複合体に対する作用を持たない。不眠症を対象とした終夜睡眠ポリグラフ検査を用いた睡眠検査室試験の結果では、プラセボと比較して総覚醒時間を短縮し、総睡眠時間を延長し、徐波睡眠を増加させることが報告されている²¹⁾。ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比べて、筋弛緩作用や持ち越し効果が少ないため高齢者への使用において安全性が高いと考えられている。米国において、臨床試験が進行中である。

4) Ramelteon (TAK375)⁴⁷⁾

Ramelteon は、武田薬品が開発した選択的なメラトニン MT1 および MT2 受容体作動薬である。これまでの睡眠薬とは異なり、GABA 神経系に対する作用を持たない。この薬剤は乱用や依存が起こらないことが明らかにされ、米国では、連邦司法省の薬物規制局 (Drug Enforcement Administration) による scheduled drug に指定されなかった初めての睡眠薬⁴⁷⁾として2005年9月から販売が開始された。これまでのベンゾジアゼピン受容体に作用する睡眠薬と異なり筋弛緩作用および記憶障害惹起作用が認められない。さらに、メラトニン MT1 受容体を介した体内時計への作用から概日リズム睡眠障害に対する有効性も期待されている。

- 1) Agargun, M. Y., Kara, H., Solmaz, M. : Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *J. Clin. Psychiatry*, 58: 249-251, 1997.
- 2) Allard, J., Artero, S., Ritchie, K. : Consumption of psychotropic medication in the elderly: A re-evaluation of its effect on cognitive performance. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 18: 874-878, 2003.
- 3) American Academy of Sleep Medicine: The international classification of sleep disorders, second edition, diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- 4) Asplund, R. : Sleep and hypnotics among the elderly in relation to body weight and somatic disease. *J. Intern. Med.*, 238: 65-70, 1995.
- 5) Balter, M. B., Uhlenhuth, E. H. : New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 53(12, suppl.) : 34-39, 1992.
- 6) Brassington, G. S., King, A. C., Bliwise, D. L. : Sleep problems as a risk factor for falls in a sample of community-dwelling adults aged 64-99 years. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 48: 1234-1240, 2000.
- 7) Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L. et al. : Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol. Psychiatry*, 39: 411-418, 1996.
- 8) Chang, P. P., Ford, D. E., Mead, L. A. et al. : Insomnia in young men and subsequent depression: The Johns Hopkins Precursors Study. *Am. J. Epidemiol.*, 146: 105-114, 1997.
- 9) Curran, H. V., Collins, R., Fletcher, S. et al. : Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: Effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol. Med.*, 33: 1223-1237, 2003.
- 10) Doghramji, K., Browman, C. P., Gaddy, J. R. et al. : Triazolam diminishes daytime sleepiness and sleep fragmentation in patients with periodic leg movements in sleep. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 11: 284-290, 1991.
- 11) Doi, Y., Minowa, M., Okawa, M. et al. : Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *Journal of Epidemiology*, 10: 79-86, 2000.
- 12) Ensrud, K. E., Blackwell, T. L., Mangione, C. M.

- et al. : Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 50 : 1629-1637, 2002.
- 13) Ensrud, K. E., Blackwell, T. L., Mangione, C. M. et al. : Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch. Intern. Med.*, 163 : 949-957, 2003.
 - 14) Greenblatt, D., Harmatz, J. S., Shapiro, L. et al. : Sensitivity to triazolam in elderly. *N. Engl. J. Med.*, 324 : 1691-1698, 1991.
 - 15) Holbrook, A. M., Crowther, R., Lotter, A. et al. : Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*, 162 : 225-233, 2000.
 - 16) Kelly, K. D., Pickett, W., Yiannakoulis, N. et al. : Medication use and falls in community-dwelling older persons. *Age Ageing*, 32 : 503-509, 2003.
 - 17) Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M. et al. : An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*, 23 : 41-47, 2000.
 - 18) 厚生労働省大臣官房統計情報部 : 平成12年保健福祉動向調査(心身の健康) (抜粋). <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/hftyosa/hftyosa00/>
 - 19) Krystal, A. D., Walsh, J. K., Laska, E. et al. : Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep*, 26 : 793-799, 2003.
 - 20) Maarek, L., Cramer, P., Coquelin, J. P. et al. : The safety and efficacy of zolpidem in insomnia patients : A long-term open study in general-practice. *J. Int. Med. Res.*, 20 : 162-170, 1991.
 - 21) Mathias, S., Zihl, J., Steiger, A. et al. : Effect of repeated gaboxadol administration on night sleep and next-day performance in healthy elderly subjects. *Neuropsychopharmacology*, 30 : 833-841, 2005.
 - 22) McCall, W. V. : Pharmacologic treatment of insomnia. In : *Sleep Medicine*(eds. by Lee-Chiong, T. L. Jr, Sateia, M. J., Carskadon, M. A.), pp 169-176, Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002.
 - 23) Mellinger, G. D., Balter, M. B., Uhlenhuth, E. H. : Insomnia and its treatment : Prevalence and correlates. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42 : 225-232, 1985.
 - 24) Mendelson, W. B., Thompson, C., Franko, T. : Adverse reactions to sedative/hypnotics : Three years' experience. *Sleep*, 19 : 702-706, 1996.
 - 25) Mendelson, W. B., Roth, T., Cassella, J. et al. : The treatment of chronic insomnia : Drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) meeting symposium. *Sleep Med. Rev.*, 8 : 7-17, 2004.
 - 26) Merck Inc. : Phase II Clinical Results Announced for Gaboxadol, First in a New Class of Sleep Medicines Known as Selective Extrasynaptic GABAA Agonists (SEGA). http://www.merck.com/newsroom/press_releases/research_and_development/2005_0622.html?src=rss
 - 27) Mitler, M. M., Seidel, W. F., Van Den Hoed, J. et al. : Comparative hypnotic effects of flurazepam, triazolam, and placebo : A long-term simultaneous nighttime and daytime study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 4 : 2-13, 1984.
 - 28) National Institute of Mental Health Consensus Development Conference. Drugs and insomnia : the use of medications to promote sleep. *JAMA*, 251 : 2410-2414, 1984.
 - 29) NIH State-of-the-science Conference on Manifestations and Management of Chronic Insomnia. National Institute of Mental Health, 2005.
 - 30) Nowell, P. D., Mazumdar, S., Buysse, D. J. et al. : Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia : A meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA*, 278 : 2170-2177, 1997.
 - 31) Ohayon, M. M., Caulet, M., Arbus, L. et al. : Are prescribed medications effective in the treatment of insomnia complaints? *J. Psychosom. Res.*, 47 : 359-368, 1999.
 - 32) Oswald, I., French, C., Adam, K. et al. : Benzodiazepine hypnotics remain effective for 24 weeks. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 284 : 860-863, 1982.
 - 33) Partinen, M., Hublin, C. : Epidemiology of sleep disorders. In : *Principles and Practice of Sleep Medicine*, fourth edition(eds. by Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C.), pp. 626-647, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.
 - 34) Pat McAndrews, M., Weiss, R. T., Sandor, P. et al. : Cognitive effects of long-term benzodiazepine use in older adults. *Hum. Psychopharmacol.*, 18 : 51-57, 2003.
 - 35) Paterniti, S., Dufouil, C., Alperovitch, A. : Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly : The Epidemiology of Vascular Aging Study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 22 : 285-293, 2002.
 - 36) Perlis, M. L., Giles, D. E., Buysse, D. J. et al. :

- Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J. Affect. Disord.*, 42 : 209-212, 1997.
- 37) Perlis, M., McCall, W. V., Krystal, A. et al. : Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J. Clin. Psychiatry*, 65 : 1128-1137, 2004.
 - 38) Roehrs, T., Merlotti, L., Zorick, F. et al. : Rebound insomnia and hypnotic self administration. *Psychopharmacology*, 107 : 480-484, 1992.
 - 39) Roehrs, T., Roth, T. : Hypnotics : An update. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 3 : 181-184, 2003.
 - 40) Roth, T., Roehrs, T. A., Stepanski, E. J. et al. : Hypnotics and behavior. *Am. J. Med.*, 8 : 43S-46 S, 1990.
 - 41) Sanofi-Synthelabo Inc. : Ambien CR Prescribing Information. http://products.sanofi-aventis.us/ambien_cr/ambienCR.html, 2005.
 - 42) Scharf, M. B., Roth, T., Vogel, G. W. et al. : A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J. Clin. Psychiatry*, 55 : 192-199, 1994.
 - 43) Sepracor Inc. : Lunesta Prescribing Information. <http://www.sepracor.com/>.
 - 44) Stark, P., Hardison, C. D. : A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 46 : 53-58, 1985.
 - 45) Stepanski, E., Zorick, F. J., Roehrs, T. A. et al. : Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep*, 11 : 39-46, 1988.
 - 46) 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会, 内山 真編 : 薬物治療. 睡眠障害の診断と治療ガイドライン, pp. 99-120, じほう, 東京, 2002.
 - 47) Takeda Pharmaceuticals North America Inc. : Rozerem Prescribing Information. <http://www.rozerem.com/>
 - 48) 内山 真 : 臨床医はどんな時に多剤を併用しているか?—臨床的経験から—睡眠障害. *精神科治療学*, 18 : 930-933, 2003.
 - 49) 内山 真 : 睡眠薬に関する臨床治験の現状と課題. *臨床精神薬理*, 9 : 41-48, 2006.
 - 50) U. S. Drug Enforcement Administration : Drug Scheduling. <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/scheduling.html>.
 - 51) Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Lin, H. M. et al. : Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis : Clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86 : 3787-3794, 2001.
 - 52) Walsh, J. K., Muehlbach, M. J., Lauter, S. A. et al. : Effects of triazolam on sleep, daytime sleepiness, and morning stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 23 : 245-252, 1996.
 - 53) Walsh, J. K., Erman, M., Erwin, C. W. et al. : Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM III-R primary insomnia. *Hum. Psychopharmacol.*, 13 : 191-198, 1998.
 - 54) Walsh, J. K., Schweitzer, P. K. : Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep*, 22 : 371-375, 1999.
 - 55) Walsh, J. K., Roth, T., Randazzo, A. C. et al. : Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep*, 23 : 1087-1096, 2000.
 - 56) Walsh, J. K. : Pharmacologic management of insomnia. *J. Clin. Psychiatry*, 65 Suppl. 16 : 41-45, 2004.
 - 57) Walsh, J. K., Roehrs, T., Roth, T. : Pharmacologic treatment of primary insomnia. In : Principles and Practice of Sleep Medicine, fourth edition (eds. by Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C.), pp. 749-760, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.

慢性不眠の問題点と対応

小曾根 基裕* 小幡 こず恵* 伊藤 洋*

抄録：不眠症は日本人の約20%にみられる身近な疾患であるが、健康上の弊害に留まらず、交通事故原因や経済的損失など社会的弊害をもたらす。現時点での不眠症治療は薬物療法が主であるが、睡眠薬による転倒・骨折や健忘、依存形成などの問題から短期使用が推奨されているものの、長期的な投与がなされる症例が多い。また不眠症の原因は様々で、不十分な診断のまま治療されるケースも少なくない。慢性不眠には明確な定義がなく、統一された基準に基づいた疫学調査や臨床研究がない。またω₁選択的作動薬やメラトニン受容体作動薬など睡眠薬の開発は進んでいるものの、短期的な有効性を主観的客観的評価した報告のみであり、長期投与による効果や弊害についてのエビデンスが乏しい。近年、認知行動療法や森田療法などの非薬物療法の有効性が示され、特に長期的な効果においては、薬物療法より優れているとの報告がみられる。

臨床精神薬理 9: 1995-2001, 2006

Key words: *chronic insomnia, cognitive behavioral therapy, pharmacological therapy, combined therapy*

I. はじめに

わが国の不眠に関する代表的な疫学調査には、1997年に健康・体力づくり事業財団が全国の成人3,030名を対象として行った調査がある⁹⁾。この調査によると、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒といった3つの不眠症状のうちいずれかがあると回答した人が21.4%にのぼり、その内訳は、入眠障害が8.3%、中途覚醒が15.0%、早朝覚醒が8.0%と、中途覚醒の頻度が高い。また、2006年内山ら²⁶⁾は、会社員約5,300名に調査した結果、睡眠に問題を持つ人は、眠気による作業効率の低下、欠勤や遅刻、交通事故などが起こりやすく、

これら不眠症や睡眠不足により日本国内で生じる経済損失は年約3兆5,000億円に上るという試算を全国統計から割り出している。不眠による影響は、個人的弊害に留まらず、社会的弊害まで多様かつ広範囲である(表1)。

不眠治療において、非薬物療法や短期間の睡眠薬使用が推奨されているものの、多くの症例に薬物療法が施行され、かつ短期間で治療を終了するケースが少ないのが現状である。

II. 慢性不眠の定義

慢性不眠 (chronic insomnia) の定義は、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒といった不眠症状が1ヵ月以上続くものと定義し検討した報告が多いが^{1,2)}、現時点において統一された基準はない。期間に関しては、短いものでは3週間、長いものでは6ヵ月と慢性不眠の定義は報告により様々であり、統一された定義に基づく疫学調査や治療的

Management of chronic insomnia.

*東京慈恵会医科大学精神医学講座

〔〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8〕

Motohiro Ozone, Kozue Obata, Hiroshi Itoh: Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine. 3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461, Japan.

見地に立った研究は行われておらず、現時点で慢性不眠に関する十分な知見があるとは言えない。

Ⅲ. 慢性不眠の原因

不眠が慢性化する危険因子として、①高年齢、②雇用されていないこと、③運動習慣がないこと、④健康感の欠如、⑤精神的ストレス、⑥ストレスに対する脆弱性、などが挙げられる⁹⁾。性別では、女性と不眠が関連しているというデータが多く、またシフトワークが慢性不眠のリスクファクターとなるという報告もある⁹⁾。

Ⅳ. 不眠症診断における問題点と対応

不眠は様々な原因から生じるため、まず原因を

表1 慢性不眠による弊害

社会的な弊害
・ 直接および間接的な高いコスト
・ 交通事故や産業事故の増加
・ 入院および外来患者数の増加
・ 睡眠薬の使用量の増加
個人的な弊害
・ 作業能力低下を伴った日中の眠気
・ QOL (Quality of life) の低下
・ 身体および精神疾患への悪影響
・ 不安障害やうつ病のリスクの増大
・ アルコールや薬物依存のリスクの増大

検索し、適切な治療法を選択することが重要である。したがって、十分でない原因検索は不眠の慢性化の原因になる。

DSM-IVでは、病因により不眠症を①原発性不眠症、②他の精神疾患に関連した不眠症、③一般身体疾患に関連した睡眠障害、不眠症型または物質誘発性睡眠障害、不眠症型、の3つのカテゴリーに分類している^{1,24)}。②や③に分類されるようなうつ病や不安障害といった他の精神疾患や、呼吸器系、心血管系、消化器系などの身体疾患などが原因で生じた不眠は、慢性化する傾向がある。

不眠症の原因は、以下に示した「5つのP」が臨床においてよく用いられている。これは5つの方面から不眠の原因を検索することができるので、原因の見落としを再検討する場合に簡便で有用である。

1) 身体疾患に伴う不眠 (Physical)

一般身体疾患による不眠もよくみられる^{6,24)} (表2)。慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息などの呼吸器疾患では、咳や呼吸困難のために不眠が起きる。リウマチ性疾患、頭痛、腰痛など慢性の疼痛を伴う疾患では、特に不眠を引き起こす。胃潰瘍などの消化器潰瘍では夜間に症状が増悪するため、中途覚醒や早朝覚醒が生じやすい。アトピー性皮膚炎や皮膚掻痒症などによる痒みは、深刻な不眠をもたらす。その他、前立腺肥大、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、パーキンソン病など多くの身体疾患で不眠が生じる。さらに、慢性

表2 不眠の原因となる身体疾患

1. 心血管性疾患 (虚血性心疾患, 狭心症, うっ血性心不全)
2. 呼吸器疾患 (慢性閉塞性, 慢性閉塞性肺疾患, 気管支喘息)
3. 消化器疾患 (消化性潰瘍, 胃食道逆流症)
4. 神経疾患 (パーキンソン病, アルツハイマー病, 脳梗塞, 頭痛, 神経筋疾患, 脳外傷, 脳腫瘍)
5. リウマチ性疾患 (慢性関節リウマチ, シェグレン症候群)
6. 睡眠に関連した障害 (睡眠時無呼吸症, 周期性四肢運動障害, むずむず脚症候群, 概日リズム睡眠障害, レム関連行動障害)
7. 熱性疾患
8. 皮膚疾患
9. 慢性
10. 疼痛
11. 長期透析
12. 月経, 出産

表3 不眠の原因となる薬物等

β ブロッカー, カルシウム拮抗薬, 利尿薬, 喘息治療薬, 抗結核薬, インターフェロン, 抗がん剤, 中枢神経刺激薬, 睡眠薬, 抗うつ薬 (三環系, SSRI), 抗精神病薬, 抗てんかん薬, 抗パーキンソン薬, 副腎皮質ホルモン, 経口避妊薬, 甲状腺薬, アルコール, タバコ

的な身体疾患によりうつ症状を併発する可能性があり, うつ状態による不眠が出現することもある。

2) 生理的要因に伴う不眠 (Physiological)

時差帯域への海外渡航や不規則勤務者にみられる不眠の多くは一過性であるが, 頻回に及ぶ海外渡航や, 交代勤務者は慢性不眠の原因となるため, 勤務体制の見直しや生活指導が必要になる。

3) 心理的要因に伴う不眠 (Psychological)

診察場面では睡眠に関する情報のみが話題となり, 患者の心理状況を示唆する生活史や患者のおかれた心理社会的背景 (学校, 職場, 家庭などの) について語られないことが多い。不眠症者の性格は神経質で抑うつ, 心氣的, ヒステリー傾向である場合が多く^{7,8,29)}, 不眠の訴えが続く場合は, 患者側から語られなくても, 生活史や家庭・職場環境などについても詳しく情報を聴取する必要がある。

4) 精神疾患に伴う不眠 (Psychiatric)

神経症や躁うつ病, 統合失調症などの精神疾患では不眠を伴うことが多い。慢性不眠患者の少なくとも40%に精神疾患の診断がつくとされている^{4,17)}。特に, うつ病では不眠症状が高率にみられるため, 不眠とともに抑うつ気分, 意欲低下, 食欲低下などの症状があるときにはうつ病との鑑別も考慮しなければいけない。統合失調症では, 発病初期や症状の再燃, 増悪の際に不眠を呈することが多い⁶⁾。幻覚や妄想がはっきりしないタイプについては, 診断の際見落とされやすい。

5) 薬剤に伴う不眠 (Pharmacologic)

パーキンソン病や高血圧症などの慢性疾患の治療薬が不眠をもたらすこともあるので, 患者の常用薬について再度確認する必要がある。表3に, 不眠と関連する薬剤の一覧を示す。またアルコールやタバコも原因となるため, 嗜好品についても

注意する。

V. 慢性不眠治療における問題点と対応

現在, 不眠症の治療としては薬物療法と非薬物療法に分けられる。慢性不眠の薬物療法は確立されておらず³⁾, 一過性の不眠か慢性不眠かにかかわらず, 薬物の使用が一般的に行われている。また, 睡眠薬の長期投与による弊害については明確化されておらず, 依存性や耐性形成, 日中の気分や精神作業能力に与える影響など, 慢性不眠に対する薬物使用への疑問点が多い。睡眠薬の副作用は, 特に高齢者の認知機能低下・転倒や骨折のリスクを高めるため, 長期投与は望ましくない¹¹⁾。

1. 薬物療法

睡眠薬は①バルピツール酸系 (BAR系), ②非バルピツール酸系 (非BAR系), ③ベンゾジアゼピン系 (BZ系) ④非ベンゾジアゼピン系 (非BZ系), の4つに分類される²⁶⁾。BAR系はかつて代表的な睡眠薬として使用されていたが, 耐性, 依存性を形成しやすく, 急激な投与中止により離脱症状を起こすことがある。また, 大量に服用した場合に死に至る危険性があるため, 現在は興奮状態にある患者の鎮静目的など特殊な場合に使用が限られており, 長期投与はすべきでない。

近年, 広く用いられるようになったBZ系睡眠薬は, BAR系睡眠薬に比べて耐性や依存性を生じにくく, 大量に服用しても生命の危険が及ぶ可能性が低いとされている。しかし, 健忘作用, 筋弛緩作用による転倒・骨折, 睡眠構造への影響 (レム睡眠の抑制, 徐波睡眠の抑制), 依存性の問題などから投与は短期間にすべきである。また最近日本でも広く用いられるようになった非BZ系睡眠薬 (zolpidem, zopiclone) は, BZ受容体のサブタイプ ω_1 に選択的に作用し, 催眠鎮静作用を示すため, BZ系薬剤の副作用である筋弛緩作用による転倒などが少なく, 依存性についても認めないとされる。その主観的・客観的評価は randomized control study (RCT) レベルで行われており (表4), 本邦でもイミダゾピリジン系睡眠薬 zolpidem を用いて不眠症者を対象にプラセボ

表4 非BZ系睡眠薬の睡眠潜時と睡眠維持に対する作用(文献24より引用)

薬剤	研究	対象者数(人)	評価法	投与量(mg)	投与期間	睡眠潜時	睡眠の持続
Zolpidem	Scharfら(1994)	75	客観的評価	10, 15	5週間	+	-
	Wareら(1997)	99	客観的評価	10	4週間	+	-
	Hajakら(2002)	789	主観的評価	10	2週間	-	-
	Walshら(1998)	306	主観的評価	10	2週間	+	+(第1週のみ)
Zaleplon	Walshら(2000)	113	客観的評価	10	5週間	+	-
	Elieら(1999)	615	主観的評価	10	4週間	+	-
	Fryら(2000)	586	主観的評価	10	4週間	+	-
	Hednerら(2000)	442	主観的評価	10	2週間	+	-
Temazepam	Kalesら(1991)	18	客観的評価	30	5日間	+	-
	Mitlerら(1979)	16	客観的評価	15, 30	2~5週間	-	-
	Roehrsら(1986)	49	客観的評価	15, 30	2週間	+	+(不確定)
Eszopiclone	Krystalら(2003)	788	主観的評価	3	6ヵ月間	+	+

+ ; プラセボと比較して効果あり - ; プラセボと比較して効果なし

を対照とした無作為化クロスオーバー試験が多施設研究¹⁸⁾にて行われた。その結果、主観的睡眠感を改善し、レム睡眠に影響を与えずに徐波睡眠量を増加させ、睡眠の不安定性を示す cyclic alternative pattern の出現率を減少させた。これらは、BZ系睡眠薬の欠点の改善を示唆する結果であった。海外での非BZ系睡眠薬 eszopiclone の12ヵ月間という長期にわたる調査では耐性や反跳性不眠、依存性などはみられないと報告された²⁰⁾。しかし多くの報告は短期間での検討であり、長期投与による睡眠内容の変化や弊害についての報告は少ない。新たにメラトニン受容体に作用する睡眠剤 ramelteon が米国で販売され始めたが、長期的な有効性・安全性についても検討すべきである。

一方、睡眠薬以外にも非定型抗精神病薬(olanzapine, quetiapine)やH₁受容体拮抗薬(diphenhydramineなど)、melatonin、代替療法としてvalerian^{2,5)}なども使用されている。特に trazodone や amitriptyline などの鎮静系の抗うつ薬が、うつを伴う不眠に対して有効性を示す報告があり処方されることが多い。しかし排尿困難、口渴、起立性低血圧、心毒性などが出現する恐れ

があり、調査期間の短さや方法論の点からも有効性についてさらなる検討を要する¹⁹⁾。

2. 非薬物療法

1) 認知行動療法

最近、認知行動療法(cognitive behavioral therapy: CBT)は慢性不眠に有効な治療法であると認識されてきている。CBTとは、刺激制御療法、睡眠制限療法、睡眠衛生教育などを組み合わせて行うものである^{10,23,26)}。これらを単独または組み合わせて行うことで、コントロール群と比較して睡眠潜時の短縮、総睡眠時間の延長、中途覚醒回数の減少など、睡眠の改善をもたらすことが報告されている^{15,16)}。CBTは、薬物療法のような負の副反応がないため、特に高齢者では転倒の危険を避けられるなど利点が多い。

①刺激制御療法:慢性の不眠症患者は、寝室で眠れない体験を繰り返すうちに、寝室に入ることによって不安、緊張が出現し不眠を引き起こすという悪循環に陥っている。そこで、「ベッドを睡眠と性生活以外の目的で使用しない」「ベッドに入って10分以上眠れなければ、ベッドから出て寝室以外に行くこと」、そして眠気を感じたら再びベッド

に戻るよう指導する。こうした行動により、寝室やベッドと不眠との心理的関連づけが解消されることを期待する。

②睡眠制限療法：不眠症の患者では、不眠に対する恐怖感のために眠れなくても漫然とベッドの中で過ごして睡眠効率が悪くなっていることが多い。まず患者に2週間睡眠日誌を記録させて平均睡眠時間を計算し、床上時間を平均睡眠時間まで制限する（最低5時間）。5日ごとに睡眠効率を計算し、床上時間の90%以上眠れていれば、床上時間を15分増やす。実質睡眠時間が床上時間の85%以下なら床上時間を15分減らす。このようにベッドで過ごす時間を短縮することで、睡眠効率を高めて熟眠感を得やすくする。

③睡眠衛生教育 (sleep hygiene)：睡眠衛生とは、外的環境要因と睡眠に関わる生活習慣の総称であり、睡眠や睡眠薬に関する知識と同時に不眠治療開始時において患者教育として伝えるべきものである。「不眠が重大な身体疾患や精神疾患の原因になる」「必ず7～8時間眠らないといけない」など誤った知識があったり、不眠が改善しないため就寝時刻を早め、眠れない時間に無理に眠ろうとしたりして睡眠妨害連想が強化されるなど、誤った知識や睡眠習慣は慢性不眠の原因となる。初診時に十分な時間がとれず、患者の知識が不十分なまま、薬物治療が行われている場合が多い。パンフレットを用いるなどして知識の拡充に努めるべきである。

④筋弛緩療法、自律訓練法、バイオフィードバック法：不眠症の患者では、就寝前にも交感神経系が優位であり、筋緊張が高い状態にある。リラックスした状態を作ることによって筋緊張を和らげて睡眠を改善させる。

2) 森田療法

精神生理性不眠症 (psychophysiological insomnia: PPI) に対して、本邦独自の精神療法理論である森田療法を用いた研究がある²⁰⁾。森田療法の中で「不眠恐怖から起こる精神の葛藤から生ずる」不眠症は、神経質性不眠と呼ばれているが、これはPPIと睡眠状態誤認とを合わせた概念に該当すると考えられている。PPI患者を対象にした森田療法的接近の手順として、①客観的指標の

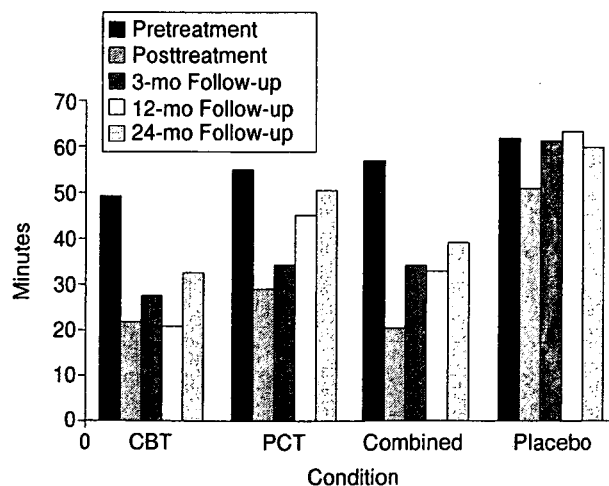


図1 認知行動療法、薬物療法および併用療法による入眠後覚醒時間の長期比較（睡眠日誌による）（文献14）

CBT：認知行動療法，PCT：薬物療法

測定および本人への呈示、②薬へのとらわれに対する不問技法、③不眠の裏にある生の欲望を別の言葉でイメージさせる、④治療を展開させるための睡眠衛生教育が挙げられる。これらを行った結果²⁰⁾、主観的睡眠評価と客観的睡眠指標との間の解離が消失し、中途覚醒の回数が減少したと報告している。

3. 薬物およびCBTの単独もしくは併用療法について

CBTと薬物療法の効果を長期にわたって比較した調査は少ない。短期間（1～8週間）の調査ではCBTのほうが薬物療法よりも睡眠潜時を短縮したが、中途覚醒の回数、入眠してから中途覚醒するまでの時間、総睡眠時間、睡眠の質においては同等の効果であった²¹⁾。

Morinら¹⁰⁾は、CBT、薬物療法、両療法の併用、プラセボの4つを比較するために、24ヵ月間という長期間の追跡調査を行った（図1）。55歳以上で不眠症状が6ヵ月間以上持続している72名を4つの治療法に振り分けて施行した。短期間の調査では、CBT、薬物療法、併用療法の3つとも睡眠の持続に関して効果を示し、有意差はないものの併用療法を行った群が最も改善していた。しかし、3、12、24ヵ月間の追跡調査では、CBTのみを行った群が持続的に効果を示したものの、

薬物療法は徐々に効果が消失した。併用療法を行った群は結果に個人差があり、長期間の調査では悪化した者もいた。薬物療法や併用療法の効果が持続しない理由として、初期の効果が薬物にあるとする考えが強く、薬物が中止された際に再発するのではないかと Morin らは示唆している。

長期間にわたって睡眠薬を使用している患者に CBT を行うことで、薬剤の量を減らすことができたとする報告がある¹²⁾。Morgan らは、1 ヶ月以上睡眠薬を服用している 209 名の患者を、CBT 群と対照群とに振り分けた。CBT 群は対照群と比較して睡眠の質が改善して睡眠薬の使用頻度も少なくなり、6 ヶ月後には CBT 群の 33% が睡眠薬の使用を中止していた。これらの効果は 12 ヶ月後の追跡調査でも持続していた。

CBT と薬物療法の併用効果については、一致した見解がないため更なる研究が必要である。

4. 不眠治療におけるアドヒアランスについて

長期的な治療を要する慢性不眠においては、いずれの治療を選択するにせよ、患者の治療に対する受け入れと満足度が重要なポイントとなる。薬物療法と CBT との比較では、CBT のほうが薬物療法よりも受け入れやすく、長期的な効果や副作用の少なさ、日中の作業機能向上に対する期待が大きいとの報告^{13, 27)}がある。治療法を選択する上で、十分な説明と患者の希望を確認することが大切である。

VI. 最 後 に

本邦では今後さらに高齢化が進み、睡眠に問題をかかえる人口の割合が増加することが予想され、日常的かつ長期的なケアを要する慢性不眠については、より安全性の高い治療法の開発が望まれる。CBT は、その長期的な有効性を示す報告が増えているものの、マンパワーの問題から臨床医が個々に行うことは困難である。地域ごとに精神保健センターや学会認定施設などを中心に講習会を開催するなど、睡眠医療に関する環境整備をすすめる必要がある。

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-text Revision 4th ed. American Psychiatric Publishing Inc., Washington, D. C., 2000.
- 2) Attele, A. S., Xie, J. T. and Yuan, C. S. : Treatment of insomnia : an alternative approach. *Altern. Med. Rev.*, 5 : 249-259, 2000.
- 3) Buscemi, N., Vandermeer, B., Friesen, C. et al. : Manifestations and Management of chronic insomnia in adults. *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)* : 1-10, 2005.
- 4) Buysse, D. J., Reynolds, III C. F., Hauri, P. J. et al. : Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders : a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Am. J. Psychiatry*, 151 : 1351-1360, 1994.
- 5) Hadley, S., Petry, J. J. : Valerian. *Am. Fam. Physician*, 67 : 1755-1758, 2003.
- 6) 梶村尚史 : 一般臨床でみられる不眠を呈する疾患. *カレントセラピー*, 22(7) : 21-25, 2004.
- 7) Kales, A., Bixler, E. O., Caldwell, A. et al. : Further evaluation of MMPI findings in insomnia : Comparison of insomniac patients and normal controls. *Sleep Res.*, 7 : 189, 1978.
- 8) Kales, A., Caldwell, A., Preston, T. et al. : Personality patterns in insomnia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 33 : 1128-1134, 1976.
- 9) Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M. et al. : An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*, 23 : 41-47, 2000.
- 10) 松村雄彦, 平安良雄 : 慢性不眠(精神生理性不眠)への対応—非薬物療法を中心に. *治療*, 86(増) : 1090-1092, 2004.
- 11) Mendelson, W. B. : Clinical distinctions between long-acting and short-acting benzodiazepines. *J. Clin. Psychiatry*, 53 : 4-7, 1992.
- 12) Morgan, K., Dixon, S., Mathers, N. et al. : Psychological treatment for insomnia in the regulation of long-term hypnotic drug use. *Health Technol. Assess.*, 8 : 1-68, 2004.
- 13) Morin, C. M., Gaulier, B., Barry, T. et al. : Patients' acceptance of psychological and pharmacological therapies for insomnia. *Sleep*, 15 : 302-305, 1992.
- 14) Morin, C. M., Colecchi, C., Stone, J. et al. : Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia : a randomized controlled trial.

- JAMA, 281 : 991-999, 1999.
- 15) Morin, C. M., Culbert, J. P. and Schwartz, S. M. : Nonpharmacological interventions for insomnia : a meta-analysis of treatment efficacy. *Am. J. Psychiatry*, 151 : 1172-1180, 1994.
 - 16) Murtagh, D. R., Greenwood, K. M. : Identifying effective psychological treatments for insomnia : a meta-analysis. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 63 : 79-89, 1995.
 - 17) Ohayon, M. M. : Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia. distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *J. Psychiatr. Res.*, 31 : 333-346, 1997.
 - 18) 小曾根基裕, 八木朝子, 伊藤 洋他 : 睡眠パラメータ CAP を用いたゾルピデムの精神生理性不眠症患者における睡眠の質(安定性)に対する検討—プラセボを対照とした無作為化クロスオーバー比較試験での検討. *新薬と臨床*, 55 : 737-753, 2006.
 - 19) Sateia, M. J., Nowell, P. D. : Insomnia. *Lancet*, 364 : 1959-1973, 2004.
 - 20) Scharf, M. : Eszopiclone for the treatment of insomnia. *Expert Opin. Pharmacother.*, 7 : 345-356, 2006.
 - 21) Silber, M. H. : Clinical practice. Chronic insomnia. *N. Engl. J. Med.*, 353 : 803-810, 2005.
 - 22) Smith, M. T., Perlis, M. L., Park, A. et al. : Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am. J. Psychiatry*, 159 : 5-11, 2002.
 - 23) 田ヶ谷浩邦 : 不眠症の認知行動療法と薬物療法. *カレントセラピー*, 22 : 49-51, 2004.
 - 24) Thase, M. E. : Correlates and consequences of chronic insomnia. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 27 : 100-112, 2005.
 - 25) 内村直尚, 恵紙英昭 : 不眠症の薬物療法と離脱法. *カレントセラピー*, 22 : 52-56, 2004.
 - 26) 内山 真 : 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. pp. 121-134, じほう, 東京, 2002.
 - 27) Vincent, N., Lionberg, C. : Treatment preference and patient satisfaction in chronic insomnia. *Sleep*, 24 : 411-417, 2001.
 - 28) 山寺 亘, 佐藤 幹, 小曾根基裕他 : 外来森田療法の精神生理性不眠症に対する有効性に関する精神生理学的検討. *精神経誌*, 107 : 341-351, 2005.
 - 29) Zorick, F., Kribbs, N., Roehrs, T. et al. : Polysomnographic and MMPI characteristics of patients with insomnia. *Psychopharmacology*, Suppl. 1 : 2-10, 1984.

睡眠薬の臨床用量依存をどうみる

内村直尚*

抄録：ベンゾジアゼピン (BZ) 系睡眠薬は、耐性や依存性が少なく安全性が高いことから臨床では広く用いられている。ところが近年、臨床用量の範囲内でも長期間服用するうちに身体依存が形成され、離脱時に退薬症候が現れることが指摘され、臨床用量依存と呼ばれている。危険因子としては長期間投与 (6 ヶ月~1 年以上)、多剤併用、アルコールとの併用、半減期の短いもの、最高血中濃度への到達時間の短いもの、高力価、レム睡眠や深睡眠を抑制するもの、抗不安作用の強いもの、他の薬物依存の既往歴や受動的・依存的な性格傾向などがあげられる。また、患者の BZ に対する不安が強いため、勝手に服薬を中断することによって退薬症候などの離脱症状が出現し、かえって服薬が長期化している症例も少なくない。本稿では臨床用量依存の定義、診断を紹介し、BZ 系睡眠薬の使用の実態と正しい使用法について概説する。臨床精神薬理 9 : 2003-2010, 2006

Key words : benzodiazepine, dependence, insomnia, hypnotics, withdrawal

はじめに

ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬物は、すぐれた抗不安作用・催眠作用と高い安全性のため抗不安薬、睡眠薬として広く用いられている。1960年代に登場した BZ 系薬物は、乱用や高用量使用による離脱時の退薬症候の問題が指摘されたものの、通常使用の低用量では耐性と依存の形成がないという安全性の高さが強調されて広く使われるようになった。しかし、1980年代に入り、臨床用量の範囲内でも長期間服用のうちに身体依存が形成され、離脱時に退薬症候が現れるとの指摘がなされるようになった^{4,5)}。Rickels ら⁹⁾は1983年に diazepam の長期治療に関する研究から8 ヶ月以上の継続で離脱時に退薬症候が出現しやすいことを確

認し、身体依存の形成に特定の時間の関与を示唆した。BZ 系薬物長期使用者には、このような薬力学的な特徴のみならず、臨床的に不安や不眠が改善されて寛解状態となり、本来は BZ 系薬物の服用を必要としない状態にありながら、反跳現象や退薬症候のために止めるに止められないでいる病態も存在する。このような病態は、ICD-10による依存症候群の定義を満たさないため、本来、薬物依存と名付けることは妥当ではない。しかし、適当な呼称もなく、BZ 系薬物に特異的な病態でもあるため、今日では、臨床用量依存と呼ばれ、安易な長期投与に対する警鐘が鳴らされている。

ここでは、BZ 系薬物の離脱時に最も問題となっている臨床用量依存の定義、診断を紹介し、臨床現場における BZ 系睡眠薬の服用および中断の現状や問題点について概説し、臨床用量依存形成予防のための睡眠薬の使い方について考察する。

Low-dose benzodiazepine dependence.

*久留米大学医学部精神神経科

〔〒830-0011 福岡県久留米市旭町67〕

Naohisa Uchimura : Department of Psychiatry, Kurume University School of Medicine. 67, Asahimachi, Kurume, Fukuoka, 830-0011, Japan.

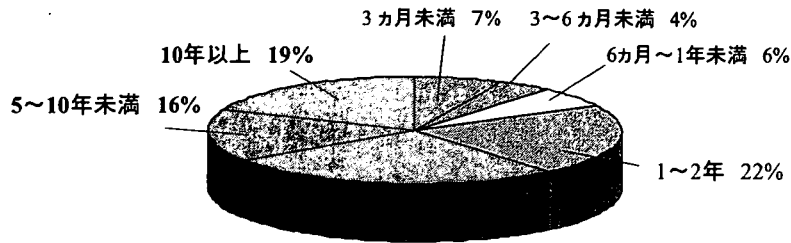


図1 睡眠薬の服用期間

I. BZ 臨床用量依存の定義と診断

BZ 臨床用量依存の診断名は ICD-10 や DSM-IV では定義されていない。それは、この病態が ICD-10 による依存症候群の定義を満たしていないからである。しかし、臨床場面では、冒頭に述べた病態の患者が予想以上に存在することが指摘されており⁶⁾、ICD-10 による依存ではないにしても、その類似状態として、臨床用量依存と呼ばれている。操作性診断基準上は「催眠剤または抗不安薬離脱」(DSM-IV) や「離脱状態」「せん妄をとまなう離脱状態」(ICD-10) や「依存症候群」(ICD-10) の一部のカテゴリーで論ずることができる。症候学的には、長期使用後に中止することで生じるさまざまな症状、すなわち Owen と Tyrer⁷⁾ が示したような退薬症候が定義の中核となるが、その症状を来たす可能性を潜在させた使用者自身には耐性の形成がなく強迫的渴望は認められず、使用量の著しい増加も認められない。そのため、離脱状態の項目を満たしても依存症候群の診断を満たすわけではない。また、この独特な依存の形態をとる BZ 臨床用量依存は起こるべくして起きた現象ともいえる。

BZ 臨床用量依存については、1981年に Hallstrom²⁾ が低用量 BZ 依存 (low-dose benzodiazepine dependence) を「diazepam 30mg 以下、あるいはこれと等価量のほかの BZ を継続的に使用し、断薬時に明らかな離脱症状がみられること」、1986年に Busto ら¹⁾ が BZ 長期使用 (long-term therapeutic use of benzodiazepine) を「少なくとも3ヵ月間 BZ を毎日使用し、累積量が diazepam に換算して2,700mg {平均1日使用量 (mg) × 継続日数} 以上を服薬したケース」とし

た定義がある。また、臨床用量に関しては、Rickels らが diazepam を長期使用して離脱を証明した研究⁸⁾ では15~40mg/日の diazepam を臨床用量として投与しており、わが国では村崎ら⁹⁾ が BZ 長期使用者の処方量を調べ、diazepam 換算で 17.1 ± 12.3 mg/日の結果を得て臨床用量と解釈している。しかし、BZ 臨床用量依存の一般的な理解は、明確な定義を用いずに、実用的概念として「一般的に臨床で用いられる BZ の量を長期継続して形成された依存」とされることが通常である。

ここで、井澤ら³⁾ の臨床での実態をベースとして提案している基準を紹介する。①不安や不眠などの治療目的で開始した臨床用量を6ヵ月以上継続して服用した者であること。②本来の症状は解消されて寛解状態にあること。③その間、使用量の著しい増加を認めないこと。④中断によって反跳現象/退薬症候が出現すること。⑤計画的な漸減・中止により退薬症候の出現が避けられた場合に BZ の服用なしで経過し得ること。

以上、5項目により定義し、このすべてを満たすことで診断を確定できるが、⑤を実証することは臨床的には難しいと述べている。

II. 精神科外来患者の睡眠薬服用状況

久留米大学病院精神神経科では1999年に外来患者653名に対して BZ 系睡眠薬の服用およびその中断に関するアンケート調査を行い、その現況や問題点について検討した¹⁰⁾。

服用期間は1年以上が83%であり、10年以上が19%を占めていた(図1)。睡眠薬の有効性は90%の患者が認め、睡眠薬に関する医師の説明には72%の患者がほぼ満足していたものの、50%の