

表2 睡眠薬使用の原則
睡眠障害の対応と治療ガイドライン(じほう社)³⁾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)	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

薬物相互作用

ベンゾジアゼピン薬剤投与時は、他薬剤との相互作用に注意する。肝の代謝酵素を阻害してベンゾジアゼピン薬剤の血中濃度を高める作用を持つものとして、シメチジン、ジスルフィラム、グレープフルーツに含まれるフルノクマリルなどが挙げられる。消化管運動を抑制する薬物は、ベンゾジアゼピン薬剤の吸収を遅延させる。

6. 睡眠薬の減量

最終的に睡眠薬の減量や離脱ができるかというのは患者によく尋ねられる質問である。睡眠薬服用により睡眠が確保できるようになり、睡眠に関するこだわりが改善した場合、服用し忘れても眠れたという体験が何回かあった場合には、減量を考える。

睡眠薬の減量法には漸減法と隔日法がある。睡眠薬の減量にあたって、患者が8時間睡眠に対するこだわりを持っている場合、これを解消しない限り、減量は困難である。先に述べた睡眠時間制限療法の応用し、睡眠時間を年齢相応にするよう入床時刻と離床時間を指定し、あるいは睡眠時間を成人なら7時間弱、高齢者なら6時間弱に制限しながら行くと減量がスムーズに行うことができる。隔日法を用いて休薬日を作

る場合には、服用しないという心理的影響が必ず出現するため、刺激制御療法の応用で、休薬日には眠たくなってから床につくよう指導するか、あるいは1時間就床時刻を遅らせることが成功のポイントとなる。

おわりに

鑑別診断の手順にしたがって、高齢者の睡眠障害の治療と対応のポイントについて述べた。

文献

- 1) Liu X, Uchiyama M, Kim K et al: Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan: the national epidemiological survey. *Psychiatry Research* 93:1-11, 2000
- 2) 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
- 3) 睡眠障害の診断治療ガイドライン研究会(編集): 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう, 2002
- 4) Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC: Ontogenic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152:604-619, 1966
- 5) American Academy of Sleep Medicine: ICSD-2-International classification of sleep disorders, second edition: Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005
- 6) 内山 真, 田々谷浩邦, 亀井雄一: 精神科系, 睡眠薬, 図解 薬の効き方・使い方, 羊土社, 2004

うつ病患者の不眠に対する超短時間型と 長時間型ベンゾジアゼピン(BZ)系睡眠薬の 有用性の検討

内村 直尚

久留米大学医学部精神神経科 教授

はじめに

うつ病においては、睡眠障害が高い頻度で併発する。睡眠障害の中でも不眠は、患者の苦痛が大きいため、抗うつ薬と並行して睡眠薬による治療も臨床上必要となる場合が多い。睡眠薬は、血中濃度半減期の長短によって分類され、不眠の症状に応じた使い分けが推奨されている¹⁾。うつ病に伴う不眠では中途・早朝覚醒が特徴的で重篤度にも相関する症状と考えられている。うつ病患者の不眠、特に中途・早朝覚醒に対して睡眠薬を用いる場合は、半減期による使い分けから考えると、半減期の長い(長時間型)睡眠薬が適していることとなる。

また、気分障害(大うつ病)に対するわが国の治療アルゴリズムでは、ファーストラインの選択として、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの抗うつ薬による治療と並行してのベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤の使用が認められているが、4週間以上の併用は、BZ系薬剤による副作用の危険性が有用性を上回る²⁾として、中止することが推奨されている³⁾。一般的に睡眠薬は、半減期により中止のしやすさが異なると考えられ、半減期の長い睡眠薬は短いものより中止しやすいとされる⁴⁾。このことから、うつ病に伴う不眠にBZ系睡眠薬を用いる場合、アルゴリズムのように4週間に処方限定すると、中止のしやすい長時間型が有利となる可能性が考えられる。

このように、うつ病に伴う不眠に対する薬物治療では、2つの面から長時間型BZ系睡眠薬が有利となる可能性が考えられるが、このことを検証した報告はない。

そこで今回、SSRIで治療を開始するうつ病患者の不眠に対して、長時間型BZ系睡眠薬であるクアゼパムおよび超短時間型BZ系睡眠薬であるトリアゾラムの有用性および不眠が改善した後の薬剤中止の容易さに関して、比較検討を行ったので報告する。

方法

対象者は、久留米大学病院精神神経科を受診し、DSM-IV-TRにより大うつ病と診断された外来患者20名である。大うつ病の診断後、パロキセチン(10mgから開始し、40mg/日まで1週ごとに増量した後、40mg/日を維持)1回×夕食後を処方すると同時に、トリアゾラム(0.125mg/日から開始、4日後に増・減量を判断し、用量固定)か、クアゼパム(15mg/日から開始、4日後に増・減量を判断し、用量固定)のどちらかを就寝前に処方した。どちらの睡眠薬にするかは、患者の受診順に交互に割り振った。

睡眠薬を4週間処方した時点で、患者の不眠が改善しており、さらに睡眠薬の減量に対する患者の同意が得られた場合に、減量を開始した。減量に際しては、各睡眠薬の特性を考慮した減量法をそれぞれの処方患者に用いた。すなわち、超短時間型睡眠薬であるトリ

アゾラムでは、4週ごとに4分の1ずつ用量を減らし、最終的に中止した(漸減法、図1)。一方、長時間型睡眠薬であるクアゼパムでは、まず4分の1量ずつの漸減法を用いて半錠まで減らした後、4週ごとに服薬日の間隔を1日、2日と空けていき、最終的に中止した(漸減法+隔日法、図2)。

睡眠状態については患者記入式の問診票(表1)および睡眠日誌を用い、うつ病の状態についてはハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)を用いた。両評価とも、投与前、投与開始1週後、2週後、4週後、6週後、8週後に行い、経過を追った。

薬効評価として睡眠問診点数およびHAM-Dの総得点の服薬前からの変化量を、最終評価時点である8週

後、途中経過の検出である1および2週後に対して、評価した。各時点で両群間の差を検討した。それぞれの解析には、服薬前からの変化については対応あり、群間の比較については対応のないStudentのt検定をそれぞれ用い、いずれも有意水準5%未満を有意差ありと判断した。

結果

それぞれの睡眠薬を処方した患者群の、治療開始前の背景には、いずれの項目にも両群間に差はなかった(表2)。

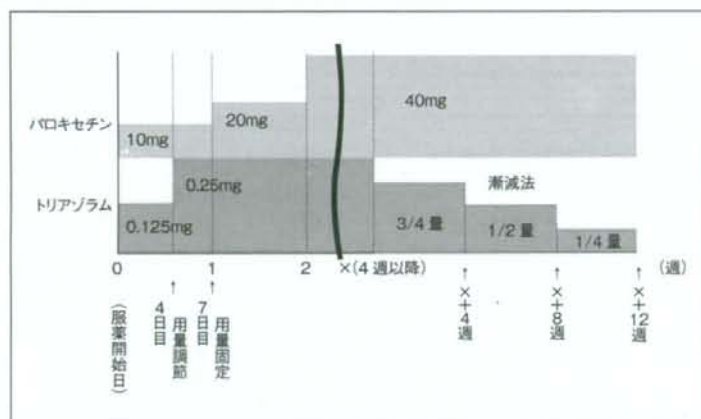


図1 超短時間型睡眠薬処方患者への処方計画

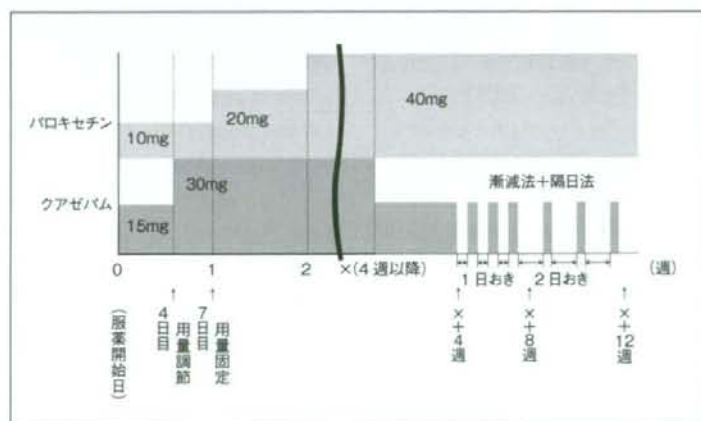


図2 長時間型睡眠薬処方患者への処方計画

表1 問診票

入眠障害	寝つき*	1. すぐ眠ってしまった(15分以内)	1	
		2. 少し時間がかかった(15~30分)	2	
		3. かなり時間がかかった(30~60分)	3	
		4. なかなか寝つけなかった(61分以上)	4	
熟眠障害	睡眠状態*	1. ぐっすり眠れた	1	
		2. 普通に眠れた	2	
		3. あまり眠れなかった	3	
		4. ほとんど眠れなかった	4	
中途覚醒	夢の回数	1. みなかった	1	
		2. みたような気がする	2	
		3. 少しみた	3	
		4. 多くみた	4	
早朝覚醒	夢の内容	1. 嫌な夢ではない	1	
		2. 嫌な夢だった	2	
		中途覚醒の回数*	1. なし	1
			2. 1回	2
3. 2~4回	3			
4. 5回以上	4			
早朝覚醒	中途覚醒後の寝つきの状態	1. 起きなかった	1	
		2. すぐ眠れた	2	
		3. 少したってから眠れた	3	
		4. なかなか寝つけなかった	4	
早朝覚醒	覚醒時刻*	1. 普通より長く眠れた	1	
		2. 普通の時間に目がさめた	2	
		3. やや早く目がさめた	3	
		4. 非常に早く目がさめた	4	

*睡眠状態の評価に使用した項目

表2 睡眠薬を処方した患者群の治療開始前背景

	トリアゾラム群	クアゼパム群	有意差
人数	10名(男5, 女5)	10名(男5, 女5)	N.S.
年齢	52.0 ± 8.5歳	51.7 ± 9.2歳	N.S.
HAM-D総スコア	24.5 ± 5.6	24.0 ± 5.4	N.S.
〈睡眠状態〉			
入眠障害	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.4	N.S.
中途覚醒	3.7 ± 0.5	3.8 ± 0.4	N.S.
早朝覚醒	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.3	N.S.
熟眠障害	3.7 ± 0.5	3.8 ± 0.4	N.S.

うつ病症状について

HAM-Dの総得点は、いずれの群も1週後から有意に減少し、8週後にはほぼ最低となった(図3)。2週後にはクアゼパム群がトリアゾラム群より有意に優れていた($p < 0.05$)。

睡眠状態について

入眠障害は、両群とも1週後から有意な改善がみられ(トリアゾラム群およびクアゼパム群： $p < 0.01$)、8週目には全例で症状が消失した。両群間の効果に差はなかった(図4)。熟眠障害に対しては、クアゼパム群で1週後から($p < 0.05$)、トリアゾラム群で2週後から($p < 0.05$)、有意な改善がみられたが、8週後でも両群のスコアはトリアゾラム群 2.4 ± 0.49 、クアゼパム群

2.2 ± 0.40 (平均値 \pm SD)と、改善効果は限定的で、両群間に差はなかった(図5)。中途覚醒については、両薬剤とも1週後から有意な改善がみられたが(トリアゾラム群およびクアゼパム群： $p < 0.01$)、1、2、8週後のすべての時点でクアゼパム群の改善がトリアゾラム群を有意に上回った(各時点とも $p < 0.01$ 、図6)。早朝覚醒については、トリアゾラム群は2週後から($p < 0.05$)、クアゼパム群は1週後から($p < 0.01$)改善がみられ、1、2週後の効果はクアゼパム群で優れていたが(両時点とも $p < 0.01$)、8週後には両群間に差はなかった(図7)。HAM-Dの睡眠状態に関連する3項目を別にして解析を行った結果、HAM-Dの睡眠以外の項目では両薬剤の数値に有意差がなかった(図8)。

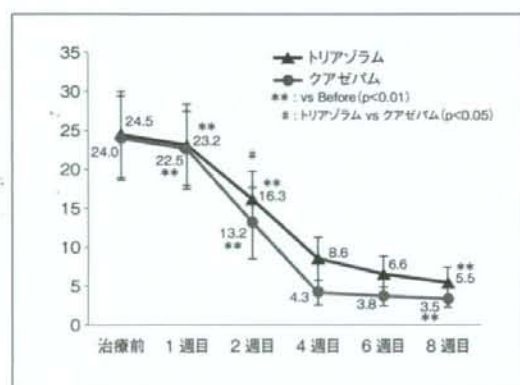


図3 HAM-D総スコア

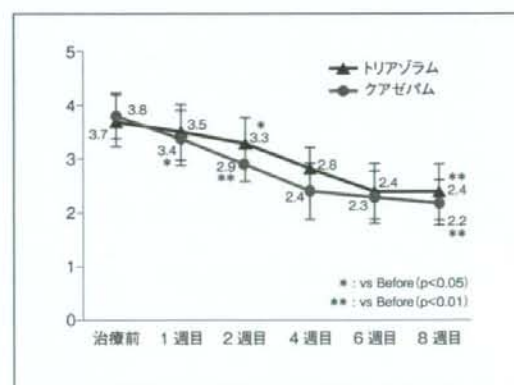


図5 熟眠障害

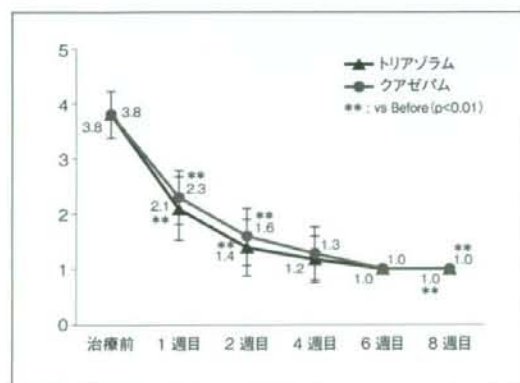


図4 入眠障害

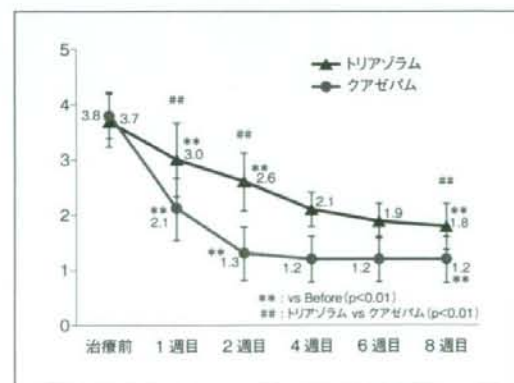


図6 中途覚醒

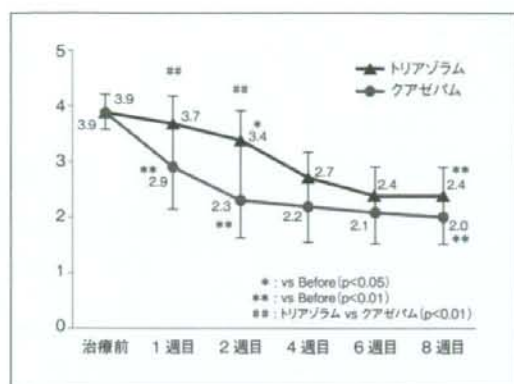


図7 早朝覚醒

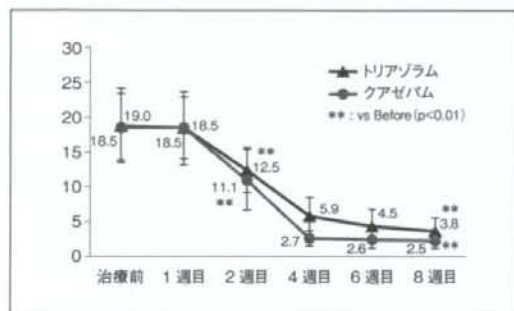


図8 HAM-D (睡眠以外)

表3 長時間型睡眠薬の離脱(漸減法+隔日法)

症例	投与期間(週)	最高投与量(mg)	減量開始時期(週)	減量期間(週)	離脱
1	20	30	8	12	○
2	20	30	8	12	○
3	22	30	10	12	○
4	20	15	8	12	○
5	20	15	8	12	○
6	20	15	8	12	○
7	20	15	8	12	○
8	22	15	10	12	○
9	20	15	8	12	○
10	22	15	10	12	○

睡眠薬の中止について

両群の全症例で、治療開始8~12週後に不眠症状が改善・安定した(表3, 4)。全症例から減量に対する同意が得られ、減量・中止を試みることができた。その結果、クアゼパム群では全10例が中止に成功した(表3)。一方、トリアゾラム群10例では中止に成功したのは4例であった。中止に失敗した6例について、クアゼパムへの置換後、同様の方法で減量・中止を試みたところ、6例中5例が中止できた(表4)。

考察

うつ病には睡眠障害、中でも不眠が高頻度で存在し、中途・早朝覚醒が特徴的な症状である。睡眠薬はその薬物動態学的特徴、すなわち血中濃度半減期の長短によって分類され、不眠の症状に対して、入眠障害には半減期の短い睡眠薬、中途・早朝覚醒には半減期の長い睡眠薬を使用することが推奨されている¹⁾。このことから、うつ病で見られる中途・早朝覚醒の治療にも、半減期の長い睡眠薬がより効果的である可能性が推定されるが、現在までにその検証は行われていない。

うつ病に伴う不眠では、不眠治療だけでなく、原疾患であるうつ病の治療を行うことが必須である²⁾。一

表4 超短時間型睡眠薬の離脱(漸減法)

症例	投与期間(週)	最高投与量(mg)	減量開始時期(週)	減量期間(週)	離脱	クアゼパムへの置換後の離脱
1	20	0.25	8	12	× (0.125)	○
2	20	0.25	8	12	× (0.125)	○
3	24	0.125	12	12	× (0.125)	×
4	22	0.125	10	12	× (0.125)	○
5	20	0.125	8	12	○	—
6	20	0.125	8	12	○	—
7	22	0.125	10	12	○	—
8	20	0.25	8	12	× (0.125)	○
9	24	0.25	12	12	× (0.125)	○
10	20	0.125	8	12	○	—

*離脱の項の数値はクアゼパム置換時のトリアゾラム投与量(mg)

般に、抗うつ薬の効果発現には1-2週間必要であることから、対症療法ではあるものの、うつ病の治療初期の治療継続性を高めるために、BZ系薬剤の併用が有用とされている²⁾。一方で「うつ病が改善すれば、不眠も改善するため、特に睡眠薬を処方する必要はない」とする考えがあるが、うつ病の治療によってうつ病の症状が改善した後に必ずしも不眠は改善しない。抑うつ症状が改善した後まで不眠症状が残る症例は臨床でしばしば経験するところである。最近では不眠を含む残遺症状がうつ病の再燃リスクとなることも報告されている⁴⁾。これらのことから、うつ病患者に不眠が見られる場合、抗うつ薬による治療と並行して、BZ系睡眠薬による治療を行うことは、今日でも有用と考えてよいであろう。

今回我々は、うつ病に伴う不眠に対して、抗うつ薬パロキセチンの処方開始時に、超短時間型睡眠薬であるトリアゾラムと長時間型睡眠薬であるクアゼパムを併用し、不眠に対する有効性、抗うつ効果に及ぼす影響、ならびに不眠が改善した後の中止の容易さについて比較検討した。

両睡眠薬の半減期の違いから、血中濃度が定常状態になり効果が最大になると予測されるまでの期間が異なり、効果発現の早さにも違いが出る可能性が予想された。そこで、今回の検討では、両睡眠薬の不眠に対する有効性および抗うつ効果に及ぼす影響の評価について、通常最終効果判定に加え、両剤の血中濃度が定常状態になる時期で効果の比較を行った。具体的には、統一プロトコルによる最終効果判定の8週後に加え、超短時間型トリアゾラムの血中濃度が定常状態になると予想される1週後、長時間型クアゼパムの血中濃度が定常状態になる2週後に、薬剤間で比較検討を行うこととした。

その結果、睡眠状態に関しては、入眠障害、熟眠障害に対しては薬剤間の効果に明らかな差は認められなかった一方で、中途覚醒、早朝覚醒については薬剤間の効果に有意な差がみられた。すなわち、中途覚醒については1, 2, 8週後の時点で、早朝覚醒については1, 2週後の時点でクアゼパム群の効果がトリアゾラム群より上回った。

本研究では例数が両群各10例と不十分で、睡眠状態の評価に睡眠時脳波測定(PSG)やアクチグラムによる活動度測定などの客観的方法を用いていない点などに

問題はあるものの、両薬の睡眠に対する効果の違いが正しいとすれば、従来言われている不眠の症状別に半減期の長短を対応させた睡眠薬を選択するのが合理的、つまり中途・早朝覚醒には半減期の長い睡眠薬がより適することが、うつ病に伴う不眠に対してあてはまることを初めて示唆したデータといえるであろう。

うつ病症状に対しては、両群ともに8週後にHAM-D総得点がほぼ最低まで改善した。うつ病に伴う不眠治療薬としての両薬剤は、半減期の長短に関わらずパロキセチンの抗うつ効果に悪影響を及ぼさないことが確認され、抗うつ薬の治療初期にBZ系薬剤の併用が有益なことを示唆した結果といえよう。

ただ、うつ病患者にとっては、十分な治療期間後にどこまで改善するかという点に加え、治療開始からどれだけ早く治療効果が現れ、苦しい症状から逃れられるかという点がQOLの改善だけでなく治療アドヒアランスの観点からも重要となる。そこで、うつ病症状の経過についてHAM-D総得点の推移をみると、両薬剤で違いが見られた。すなわち、2週後にクアゼパム群におけるHAM-D総得点はトリアゾラム群のそれを有意に下回っていたことから、パロキセチンにクアゼパムを併用した場合、トリアゾラムの併用よりもパロキセチンの抗うつ効果の発現が早くなる可能性が示唆された(図3)。つまり、両薬剤は同じBZ系睡眠薬ではあるが、抗うつ薬に併用した場合にその抗うつ効果の立ち上がりに違いが生じる可能性を示したものと考えられる。抗うつ薬に睡眠薬を併用することで抗うつ薬の効果が増強されることは大うつ病や全般性不安障害で報告されているが^{5) 6)}、併用する睡眠薬の違いで、抗うつ薬の効果発現に差が出る可能性は、恐らく本研究が初めて示した。

HAM-Dの評価項目の中には睡眠状態を評価する項目があるために、この部分を除外して解析を行った。その結果、HAM-Dの睡眠状態以外の項目では両薬剤の数値に有意差はなかった。このことは、両睡眠薬の特性の違いがもたらす不眠改善効果の違いが、抗うつ薬の抗うつ効果として評価される全体像への影響が大きいことを意味すると考えられる。睡眠状態以外の抗うつ効果については、超短時間型の睡眠薬と抗うつ薬との併用でプラセボと比較して有意な改善が報告されているが⁵⁾、今回の検討では、睡眠薬の特性が異なっても実薬同士の比較だったため、効果に差が出なかつ

た可能性が考えられる。

また、SSRIはうつ病の薬物治療において第一選択に位置づけられているが、深睡眠を減らし睡眠効率を悪化させることが多い⁷⁾。今回の検討から、SSRIにBZ系睡眠薬を併用することで睡眠状態が改善し、SSRIの欠点をBZ系睡眠薬が補ってうつ病の治療効果を増す可能性、さらに中途・早朝覚醒に好適とされる長時間型の睡眠薬がより抗うつ薬の効果発現を早くする可能性が示唆された。

また、BZ系薬剤は依存性のために漫然と長期投与すべきではないとされる。睡眠薬による治療を考慮する場合、症状の改善後に中止することを考えれば、長時間型の睡眠薬がより中止が容易と考えられる¹⁾。また、気分障害の治療ガイドラインにおいてBZ系薬剤の抗うつ薬との併用は4週までとされており、それ以上は有効性が副作用のリスクを上回らないとされる²⁾。ところが、従来うつ病に伴う不眠の治療において、その有効性ととも中止の容易さについて検討した検討はされていない。今回、我々はうつ病の不眠治療において、半減期の異なる睡眠薬で中止の容易さが異なるか否かについての検討も行った。

その結果、睡眠薬の中止の容易さについては、長時間型のクアゼパムでは漸減法に引き続く隔日法にて全例が中止可能であったが、超短時間型のトリアゾラムでは原則どおりの漸減法によっても中止できたのは半分以下であった。このことは従来から言われている、半減期の長い睡眠薬の方が中止が容易であること、また短時間型を中止する場合に長時間型に切り替えること(ブリッジング法)によって中止しやすくなること、を裏付けたデータといえる。

我々は以前、精神科医でも睡眠薬を中止する場合に半減期の長いものから減量・中止していく場合が多いことを報告した⁸⁾。今回の結果は、半減期の短い睡眠薬が中止しにくいことを示唆していることから、複数の睡眠薬を減量・中止する際には、半減期の短いものから行い、長いものを残した方が中止しやすいことを

裏付けると考えられる。

抗うつ効果の発現、および離脱の容易さにおける両薬の今回見られたような違いには、半減期の長短以外に、受容体選択性の違いが関与している可能性がある。トリアゾラムはBZ受容体のサブタイプに選択性がないが、クアゼパムはBZ₁(ω_1)受容体に選択的な親和性がある。BZ受容体のサブタイプではBZ₂が抗不安作用に、BZ₁が催眠作用に関与するとされる⁹⁾ことから、BZ₁選択的なクアゼパムは抗不安作用が弱く、そのために、薬物に対する精神的依存に繋がりにくかった可能性が考えられる。BZ受容体サブタイプに対する選択性が抗うつ効果や薬剤中止の容易さの違いに結びつくかどうかについては、今後さらに例数を加えた、コントロール試験により検討する必要がある。

文 献

- 1) 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会 編：睡眠障害の対応と治療ガイドライン。じほう、2002
- 2) 精神科薬物療法研究会 編：気分障害の薬物治療アルゴリズム。じほう、2003
- 3) Kripke DF : Greater incidence of depression with hypnotic use than with placebo. *BMC Psychiatry* 7 : 42, 2007
- 4) Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al : Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 50 : 97-108, 1998
- 5) Fava M, McCall WV, Krystal A, et al : Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59 : 1052-1060, 2006
- 6) Pollack M, Kinrys G, Krystal A, et al : Eszopiclone coadministered with escitalopram in patients with insomnia and comorbid generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65 : 551-562, 2008
- 7) Wilson S, Argyropoulos S : Antidepressants and sleep : a qualitative review of the literature. *Drugs* 65 : 927-947, 2005
- 8) 内村直尚, 他 : 精神・神経疾患研究委託費報告書。厚生労働省, 2002
- 9) Rudolph U, Crestani F, Benke D, et al : Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid (A) receptor subtypes. *Nature* 401 : 796-800, 1999