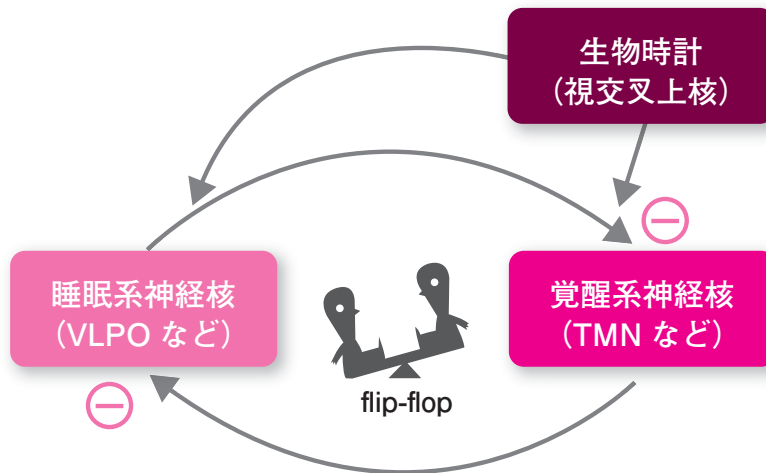


睡眠薬の 適正使用・休薬 ガイドライン

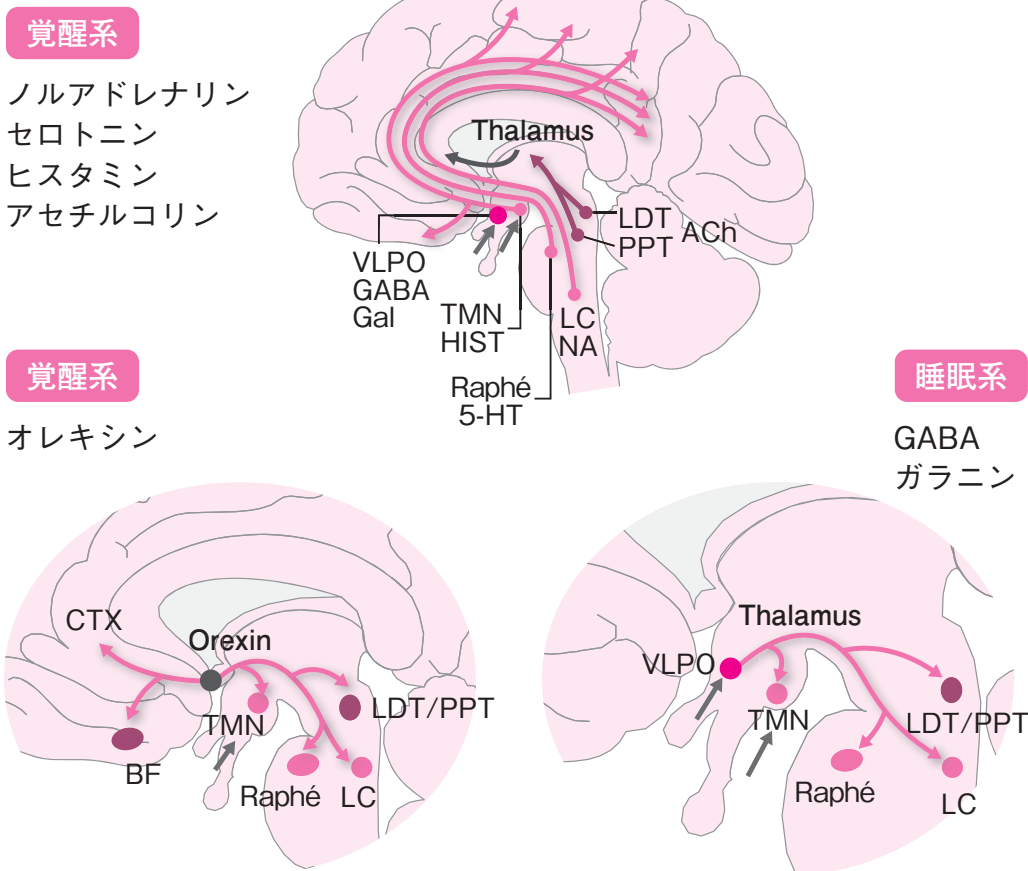
編集 三島和夫

睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための
診療ガイドラインに関する研究班

じほう



a: 覚醒系, b: オレキシン作動系 (覚醒系), c: 睡眠系
 TMN (tuberomammillary nucleus: 結節乳頭核),
 Raphe (raphe nucleus: 縫線核), LC (locus coeruleus: 青斑核),
 LDT (laterodorsal tegmental nuclei: 背外側被蓋核),
 PPT (pedunculopontine tegmental nuclei: 脚橋被蓋核),
 BF (basal forebrain: 前脳基底部),
 VLPO (ventrolateral preoptic area: 腹側外側視索前野)



[Saper CB, Chou TC, et al.: The sleep switch : hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci, 24 (12) : 726-731, 2001]

図1 睡眠覚醒の制御に関する脳内神経領域と相互繊維連絡

(ventrolateral preoptic area ; VLPO) および内側視索前野 (median preoptic area ; MnPN) が重要である。VLPO および MnPN は睡眠時に活動が亢進し、覚醒系神経核である TMN をはじめ、LC、縫線核、LDT/PPT、LHA など覚醒系神経核を抑制する (GABA およびガラニン作動性)。すなわち、視床下部とその近傍に存在する覚醒系および睡眠系神経核は相互抑制回路 (flip-flop circuit) を形成し、睡眠と覚醒の交代現象を支えている。

2

睡眠と生理機能リズムとの関わり

生物時計の制御下で睡眠・覚醒リズムとその他の多様な生理機能リズムが適切な相互位相関係を維持しながら日内変動を形成することは、良質な睡眠と日中の高い覚醒度を保つうえで必要不可欠である。睡眠と生理機能リズムとの機能的連関を理解するために、**図2**に生物時計および恒常性維持システムによる睡眠制御のメカニズムのシェーマを示した¹⁹⁾。日中の疲労蓄積の結果として睡眠欲求(↓)は起床後の覚醒持続時間に比例して増大する。覚醒中に増大する睡眠欲求に拮抗して覚醒シグナル(↑)が強くなるおかげで1日の後半部分でも覚醒水準を維持することが可能となる。覚醒シグナルの強度は時刻依存的であり、生物時計に駆動されている。仮に覚醒シグナルの増強がなければ、徐々に強まる睡眠欲求のため夕刻過ぎには質の高い社会生活は営めなくなる。普段の入眠時刻の2～3時間前の時間帯は覚醒水準が最も高くなるため、入眠(睡眠)禁止ゾーン(sleep prohibited zone)とも呼ばれる²⁰⁾。入眠禁止ゾーンを過ぎてから数時間以内に急速に眠気が強まるが、この時間帯にはメラトニンの分泌増大、深部体温(脳温)の低下、糖質コルチコイドの分泌抑制など、睡眠を促進する種々の生理機能の変動が適切な位相関係を保ちつつ出現する。松果体から分泌されたメラトニ

に大分類される。図6にICSD-IIによる睡眠障害の分類と代表的な疾患を載せた。これらの大部分の睡眠障害では不眠症状や眠気が共通して認められ、不眠を訴える患者の中で不眠症(原発性不眠症, 精神生理性不眠症)に該当する者は一部を占めるに過ぎないことに留意することが大事である。不眠症と誤診されやすい睡眠障害の中には睡眠薬が無効, もしくは症状を悪化させるものもあるため, 鑑別診断と適切な治療法の選択を行う必要がある。図7に睡眠問題を訴えて受診した患者の鑑別診断フローチャートを示した⁷⁾。

診断に先立ち, 不眠の性状と持続期間, 入床・起床時刻などの睡眠習慣について問診する。また睡眠中の異常現象(いびき, 呼吸停止, 脚のむずむず感やピクツキ), 異常行動(大きな体動や寝言), 日中の過眠症状などを確認しつつ診断を進める。

(1) うつ病による不眠

不眠に加え, 食欲低下, 意欲・興味の減退がある

症状 慢性不眠を訴える患者の約20%がうつ病患者である。早朝覚醒, 中途覚醒が多い。意欲減退, 興味の喪失, 抑うつ気分などのうつ症状が前景に出ないケースも多いので注意が必要である。不眠を呈するその他の精神疾患として不安障害, アルコール依存症も頻度が高く注意する必要がある。

(2) 睡眠時無呼吸症候群

睡眠中の呼吸停止がある。強いいびきがある。日中の過剰な眠気がある

症状 睡眠中に咽頭喉頭周囲の骨格筋の弛緩により気道が閉塞し, 夜間の激しいいびきや換気停止による血中酸素分圧の低下, それに引き続く覚醒反応および換気回復を頻繁に繰り返す。夜間の睡眠が頻繁に中断するため不眠のみならず日中の過眠を呈する。男性に多く見られ, 一般成人中での有病率は1~4%と考えられ, 60歳以上の男性高齢者では20%前後の高率で見



[The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, Second Edition (ICSD-II). In : American Academy of Sleep Medicine, editor. : Westchester, IL, 2005]

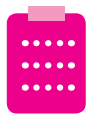
図6 睡眠障害国際分類

Q1

睡眠薬によって
効果も違うのですか？

患者向け解説

現在日本の医療機関で主に用いられる睡眠薬には、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系、およびメラトニン受容体作動系の各睡眠薬があります。不眠症の改善効果は各薬間で大きな差はありません。ただし作用時間の長さ(効果の持続時間)は薬ごとに異なり、①超短時間作用型、②短時間作用型、③中間作用型、④長時間作用型に分類されます。不眠症のタイプ(寝つきが悪い、夜中に目が覚めて二度寝がしにくい、朝早く目が覚めるなど)に応じて適切な睡眠薬を使い分けるのが一般的です。また、副作用の種類や頻度にも薬間で差があります。どのようなタイプの睡眠薬がご自分に合っているのか主治医とよくご相談ください。



勧告

各睡眠薬の消失半減期には大きな違いがあり、不眠症状のタイプ、患者の臨床的背景などを考慮して慎重に薬を選択すべきである。 **推奨グレードA**

ベンゾジアゼピン系と非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の間で短期的効果には大きな差はないが、長期服用時の効果の持続性(耐性不形成)は非ベンゾジアゼピン系睡眠薬でのみ示されている。バルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬は深刻な副作用が多く、現在はほとんど用いられない。ベンゾジアゼピン

系睡眠薬に比較して、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬では副作用の頻度は低いが、ふらつきにはなお留意する必要がある。メラトニン受容体作動薬は最も安全性が高く、高齢者や基礎疾患がある患者など副作用・有害事象のハイリスク患者でも用いやすい。**推奨グレードB**

医師向け解説

医療薬品としての睡眠薬は、①バルビツール酸系、②非バルビツール酸系、③ベンゾジアゼピン系、④非ベンゾジアゼピン系、⑤メラトニン受容体作動薬に大別される。このうちメラトニン受容体作動薬以外は、どれもGABA_A受容体への作用を介して睡眠作用をもたらす^{87,88)}。

バルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬を高用量服用すると内因性リガンドであるGABAが存在しなくてもGABA_A受容体チャンネルを活性化し、Cl⁻チャンネルの開口時間を直接的に延長させるため、呼吸抑制などの重大な副作用のために死亡の危険性が生じる。一方、ベンゾジアゼピン系薬物の作用はGABAの存在下のみで発揮されるアロステリック効果に基づくことから、たとえ高用量服用時でもCl⁻チャンネルに直接作用はせず^{88,89)}、過量服用による死亡のリスクは低く、安全性が高い。そのため、現在はベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が主に使用されている。

睡眠薬は、消失半減期により①超短時間作用型(2～5時間)、②短時間作用型(6～10時間)、③中間作用型(20～30時間)、④長時間作用型(50～100時間)に分類される(表4, 40頁)。一般的には、不眠症状のタイプ(入眠障害・中途覚醒・早朝覚醒)と、半減期およびそれに影響を与える患者背景(年齢, 不安の強度, 身体状況, 相互作用を有する他の服薬状況)を勘案して薬剤を選択する⁸⁷⁾。

睡眠構築への影響については、ベンゾジアゼピン系および非