睡眠障害と睡眠薬

【睡眠障害とは】

睡眠障害（不眠症）は、現在、成人の約 20%で認められる状態であり、夜間の不眠（寝つきが悪い、夜中に眼が覚める）により、日中の眠気及び集中力低下などの精神運動機能の障害を生じる状態です。単に不眠を認める状態であっても、その種類や原因はさまざまであり、症状や原因に応じてそれぞれ薬剤を選択する必要があります。今回は、その原因や処方される薬物について確認しておきましょう。

【睡眠障害のカテゴリーと原因】

環境因子による不眠	時差症候群、交代勤務睡眠障害、睡眠相後退、前進症候群、老人性不眠
精神的因子からくる不眠	ストレスによる不眠、神経症性不眠、精神障害による不眠
身体疾患による不眠	内科的疾患：高血圧症、糖尿病、心疾患、呼吸器疾患、消化器疾患 精神的疾患：パーキンソン病、レストレスレッグス症候群 整形外科的疾患：疼痛 皮膚科的疾患：アトピー性皮膚炎 泌尿器系疾患：前立腺肥大症、膀胱炎
薬物による不眠	アルコールや薬物による依存での不眠
中途半端な不眠	せん妄、手術後のもうろう状態、老人、アルコールからの脱離
無呼吸による浅い眠り	睡眠時無呼吸症候群

【睡眠薬の使用方法】

睡眠障害にはいくつかのタイプがあり、そのタイプに応じて使用される薬剤の種類も異なります。ここでは睡眠障害のタイプの違いとそこで使用が推奨される薬剤との比較を明確にしておきましょう。

① 入眠障害

一般的に『寝付けないわ～』という状態。眠気を感じて布団に入る場合を除いて、通常は 10～15 分の間に睡眠状態に入るが、入眠障害を認めている場合は、体は疲れているのに、睡眠までの時間が 30 分以上かかります。現在、睡眠障害患者のなかで最も多いとされているのが入眠障害です。

② 熟眠障害

睡眠時間は十分なのに、朝になって疲労が抜けていなかったり熟睡した感じがない場合、熟眠障害の可能性があります。熟眠障害とは、睡眠時間は普通ですが、通常の睡眠に比べ眠りが浅いことによって起こる症状で、ちゃんと眠っているのに、睡眠不足を感じてしまいます。

実際は、夜間２回以上覚醒する場合を言い、「寝ているようで寝た気がしない」と言う方は、意外に多く睡眠環境が原因のこともあります。

③ 早期覚醒

朝早く（早朝午前５時以前）に目が覚めてしまい、起床予定まで時間があるのに眠れなくなってしまったり、しばらくしてから２度寝をしてしまったりする状態です。高齢者に多い症状で、体内時計の周期が短くなり、早朝に目が覚めてしまいます。

④ 中途覚醒

一度起きてしまうと、再び寝るまでに時間がかかってしまったり、何度も何度も目が覚めてしまう状態です。

目が覚めることによって充分な睡眠が取れないため、日中に激しい睡魔が襲ってきて集中力低下につながります。

【睡眠薬の種類と服薬における注意点】

各種睡眠薬は、年齢や睡眠障害の状態などにより選択されるべき薬剤が異なります。ここではその特徴などを簡単にまとめておきましょう。

① 非ベンゾジアゼピン系

ベンゾジアゼピン系と化学構造は異なるが、ベンゾジアゼピン受容体に結合し、同様の作用を発現します。ただしゾルピデムは、ベンゾジアゼピン系薬剤の副作用である筋弛緩作用の原因ともなるω_2受容体に対する作用は持たず、ω_1への選択性が高いため、筋弛緩作用が弱く、高齢者にも比較的安全に使用することが可能です。

② ベンゾジアゼピン系及び類似化合物

通常使用される睡眠薬であり比較的睡眠作用は強いです。血中半減期により超短時間型、短時間型、中間型、長時間型の４つのタイプに分類されるため、その特徴を利用して薬剤を選択しなければなりません。

この薬剤は、中枢のベンゾジアゼピン受容体への結合が飽和状態になればそれ以上脳への作用を発現しないため、過剰服用による服用作用の危険性は少ないです。しかし、副作用が発現しないわけではなく、副作用として呼吸抑制を生じることがあります。

なお、副作用が生じた際には、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニルを用いて対処します。

③ メラトニン受容体アゴニスト

視交叉上核にあるメラトニンMT_1/MT_2受容体刺激により催眠効果を発揮します。多くの睡眠薬はBDZ受容体に働くため筋弛緩作用や記憶傷害、依存性が問題視されていますが、本薬剤にはこのような副作用は認められにくいため、安全性の高さが認められている一方、効果もやや弱いため、高齢者や熟眠相のずれを生じている患者などへの使用が有効であると考えられます。

④ その他の薬物

本来は、他の目的で処方されることがほとんどである薬剤ですが、投与量などを変更したりすることによって、患者の睡眠障害を改善することが可能な薬剤があります。そういった目的で使用可能な薬剤もまとめておきましょう。

1）抗うつ薬

就寝前に少量服用で睡眠薬としても使用されます。ミアンセリン（テトラミド）、ミルタザピン（リフレックス）、トラゾドン（デジレル）などの催眠効果の高いものは睡眠薬としても用いることが可能です。

2）抗精神病薬

ベンゾジアゼピン系を服用しても効果のない例（無効例）や不安、焦燥の強い症例に対しては、レボメプロマジン（ヒルナミン）や非定型抗精神病薬クエチアピン（セロクエル）の少量投与が有効です。

3）抗ヒスタミン薬

ヒドロキシジン（アタラックス）は眠気を生じることが多いため、不眠でも適応されます。また、注射薬を使用することも可能なため、何らかの理由でジアゼパム（セルシン）を利用できない場合には有用であるが、高齢者での使用は注意を要する。

⑤ 睡眠薬の中止方法

不眠の原因が消失し、不眠に対する患者の不安が解消している場合、睡眠薬の減量を検討する。十分な準備の整っていない状態だと、睡眠障害の再燃が考えられるため、注意が必要である。１ヶ月以上服薬を継続していると、身体的依存が形成されやすくなり、中断による反跳性不眠を生じやすいので、漸減法、隔日投与、薬剤の変更などでの対処が必要となる。

超短時間型の場合、１～２週間の間隔で 1/4 程度の減量を行うか、中間型や長時間型へ変更した後、漸減することが望ましい。薬剤変更後、不眠を訴えることがあるが、１週間程度で消失することが多い。また、中～長時間作用型のものは隔日投与を始め、徐々に投与期間を延ばしていく。中高年において副作用が認められない場合は、無理な中止は必要ないが、認知機能や運動機能の低下は定期的な確認を要する。

【睡眠薬の種類に応じた使用法】

① 超短時間型

夜間覚醒時の追加投与においても比較的安全なため、旅行時などの一過性不眠に対して使用される。服薬により睡眠時遊行病や服薬後のもうろう状態、中断による反跳性不眠で中止困難となることもあり、注意が必要

② 短時間型

作用の切れ味は低下するものの、連用による蓄積は軽度で持ち越し現象は少なく、使用しやすい。

③ 中時間型

半減期が 20 時間前後のものは入眠障害や中途覚醒、早期覚醒にも適する。連用による蓄積があるため、持ち越し現象に注意が必要。なお、一過性不眠及び長期不眠いずれにも有用。

④ 長時間型

連用による血中濃度の維持作用から早期覚醒によく、抗不安作用も発現するため、神経症性不眠に良好。クアゼパムは睡眠薬からの離脱に用いられることがある。

【主要な睡眠薬とそのプロフィール】

非ベンゾジアゼピン系

作用機序：ベンゾジアゼピン系と同じ。ただし、ω_1への選択性が高い。（比較的筋弛緩作用は弱いため、高齢者にも使用しやすい）

分類	一般名	販売名	効能・効果	用法および用量
超短時間型	ゾルピデム塩酸塩	マイスリー	不眠時 （統合失調症及び躁鬱病に伴う不眠症は除外）	成人には５～10mg を就寝前に投与 高齢者は 5mg より開始（10mg は超えないこと）
	ゾピクロン	アモバン	不眠症、麻酔前投与	成人には 7.5～10mg を就寝前に投与 （10mg は超えないこと）
	エスゾピクロン	ルネスタ	不眠症	成人には１回２mg を、高齢者には１回１mg を就寝前に投与 成人では３mg、高齢者では２mg を超えないこと

ベンゾジアゼピン系

作用機序：脳幹網様体に存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合し、Cl^-チャネルを開口することにより過分極を引き起こす。

分類	一般名	販売名	効能・効果	用法および用量
超短時間型	トリアゾラム	ハルシオン	不眠時 麻酔前投与	成人には0.25mgより投与。高度な不眠時では0.5mgまで増量可能 高齢者には１回0.125～0.25mgまでとする
短時間型	ブロチゾラム	レンドルミン	不眠症、麻酔前投与	不眠症に対しては１回0.25mgを投与
	エチゾラム	デパス	１）神経症における不安、緊張、抑うつ、神経衰弱状態、睡眠障害 ２）うつ病における不安、緊張、睡眠障害 ３）心身症（高血圧、胃・十二指腸潰瘍）における身体症候ならびに不安、緊張、抑うつ、睡眠障害 ４）統合失調症における睡眠障害 ５）下記疾患における不安、緊張、抑うつ、及び筋緊張、頚椎症、腰痛、筋収縮性頭痛	成人にはエチゾラムとして１日１～３mgを就寝前に服用。 高齢者にはエチゾラムとして１日1.5mgまでとする
	ロルメタゼパム	エバミール ロルメット	不眠症	成人にはロルメタゼパムとして、１回１～２mgを経口投与。 高齢者には１回２mgを超えないこと
	リルマザホン塩酸塩	リスミー	不眠症、麻酔前投与	成人にはリルマザホン塩酸塩として１回１～２mgを経口投与。 高齢者には１回２mgを超えないこと
中間型	ニトラゼパム	ベンザリン ネルボン	１）不眠症 ２）麻酔前投与 ３）異型小発作群：点頭てんかん、ミオクローヌス発作、先立発作等 焦点性発作：焦点性痙攣発作、精神運動発作、自律	ニトラゼパムとして１回５～10mgを経口投与

			神経発作等	
中間型	二メタゼパム	エリミン	不眠症	1回3～5mg を経口投与する。
	エスタゾラム	ユーロジン	不眠症、麻酔前投与	不眠症に対しては1回1～4mg を経口投与
	フルニトラゼパム	ロヒプノール サイレース	不眠症、麻酔前投与	錠剤は、1回 0.5～2mg を就寝前または手術前に経口投与 高齢者には1回1mg までとする
長時間型	フルラゼパム塩酸塩	ベノジール ダルメート	不眠症、麻酔前投与	1回10～30mg を就寝前もしくは手術前に経口投与
	ハロキサゾラム	ソメリン	不眠症	1回5～10mg を就寝前に経口投与
	クアゼパム	ドラール	不眠症、麻酔前投与	1回 20mg を経口投与。最高投与量は 30mg までとする

メラトニン受容体アゴニスト

作用機序：視交叉上核にあるメラトニンの MT_1/MT_2受容体刺激

一般名	販売名	効能・効果	用法および用量
ラルメテオン	ロゼレム	不眠症における入眠困難の改善	1回8mg を就寝前に経口投与