

睡眠薬における薬学的ケア

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 高野 賢児 (順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター薬剤科)

睡眠薬および抗不安薬に分類されるBenzodiazepine (以下, BZ) 系および非BZ系薬物は一般診療科において高頻度に処方されている薬剤であり, 日本は処方量が突出して多い国であることが報告されています¹⁾。

厚生労働省が平成22年に発足した自殺・うつ病対策プロジェクトチームの報告において, 「初診時にBZ系薬を処方された患者の約30%が1年以上, 約10%が3年以上の長期服用に至っており, 医師はその長期服用患者に対するきめ細かい指導が多忙のため困難である」との意見があります。こうしたBZ系薬の長期投与が現在の高齢化社会において, 転倒リスクの増大や臨床用量依存*の形成などの問題を生じています。しかし, BZ系薬を長期にわたって使用することが患者の利益になる場合も決して少なくありません。

長期にわたり漫然と投与されがちなBZ系薬を取り巻く問題に対し, 薬剤師が適正使用を図るゲートキーパーの役割を担うことが期待されています。

今回はBZ系薬の安全性を確保したプレアボイド報告を紹介します。

◆事例1

薬剤師のアプローチ:

ゾルピデム酒石酸塩の長期過量服用歴から依存性を疑い対処した事例

回避した不利益: 睡眠薬の過量服用, 依存性の疑い

患者情報: 86歳, 女性

肝機能障害 (-), 腎機能障害 (+), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (-)

現疾患: 慢性腎不全

合併症: なし

臨床経過:

2/24

【薬剤師】

入院時持参薬のチェックにて, ゾルピデム酒石酸塩錠を15mgと過量服用していることを確認し, さらに, 患者面談にて5年前から15mg服用しないと眠れないとの訴えを聴取した。ゾルピデム酒石酸塩錠の過量投与, 並びに副作用として依存性が生じている可能性を疑い, 急激な減量や中止は反跳性不眠や離脱症状が生じることがあると主治医に報告した。

2/29 精神科受診となり, ゾルピデム酒石酸塩錠10mgに減量, エチゾラム錠1mgが不眠時頓用として追加となった。

その後, ゾルピデム酒石酸塩錠を過量服用する

ことなく, また, 反跳性不眠や離脱症状を呈することなく, 患者の睡眠状態を良好に保つことができた。

《薬剤師のケア》

担当薬剤師は持参薬チェックにて睡眠薬の過量投与を発見し, さらに患者のヒアリングにおいて「15mgを内服しないと眠れない」との発言から睡眠薬の長期連用による依存性が形成されている可能性を疑いました。患者自身はゾルピデム酒石酸塩錠を15mg服用することで目立った副作用もなく夜間の睡眠が確保されていて, quality of life (以下, QOL) は満足されています。しかし, 本剤の添付文書には「10mgの用量を超えないこととし, 症状の改善に伴って減量に努めること」と記載されています。こうした状況から, 薬剤師は過量服用に対する長期継続服用を回避するため, 減量への介入を試みました。精神科医の指示の下, 患者は常用量のゾルピデム酒石酸塩錠で良眠が得られることが可能となり, 高齢者の過量服用における将来的なリスク回避につながった事例です。

◆事例2

薬剤師のアプローチ:

持参薬から睡眠薬の副作用を疑い, 相互作用が影響していると推察し対処を行った事例

*: 臨床用量依存; 常用量のBZ系薬を長期間使用した結果, 身体依存が形成され, 離脱症状のため服用中止が困難な状態。その頻度は15~50%と報告されている²⁾。特に高齢者では臨床用量依存の頻度が高い³⁾。



回避した不利益：

シメチジンの相互作用によるトリアゾラムのもち越し効果および一過性前向性健忘

患者情報：70歳代，男性

肝機能障害（－），腎機能障害（－），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

現疾患：膀胱がん

合併症：不整脈

臨床経過：

8/23 経尿道的膀胱腫瘍切除術にて入院。

【薬剤師】

持参薬チェックにてシメチジンとトリアゾラムの併用を確認した。両剤併用時の相互作用について患者にヒアリングすると、服用した翌朝10時になっても眠気が残り、起床時は記憶がないことがあるとの訴えを聴取した。また患者の妻からも、その際の様子がいつもとおかしいと思うことが過去に何度かあったとのこと。トリアゾラムの重大な副作用に一過性前向性健忘（0.12%）、もうろう状態（0.05%）があり、また、代謝過程がシメチジンと同じ薬物代謝酵素cytochrome P450（以下、CYP）3A4であるため、トリアゾラムの代謝が阻害されてもち越し効果が生じている危険性を医師に情報提供すると同時に、CYPに影響しないリルマザホン塩酸塩水和物への変更を提案した。

その後、上記症状は改善し、良好な睡眠と日中のQOLが改善した。

《薬剤師のケア》

担当薬剤師は超短時間型のトリアゾラムが一過性前向性健忘を比較的起こしやすいので、睡眠状況の確認を行ったことを発端に、患者本人と同伴者のヒアリングにて覚醒時の記憶障害として健忘症状が疑われました。そして持参薬からトリアゾラムの相互作用における薬物療法の問題点が判明しました。

代替薬となったリルマザホンはプロドラッグであり、脱グリシル化後に開環状して活性代謝物となります。この活性代謝物はCYP3A4による代謝物も薬理活性を有していますが、それらすべては加水分解により活性を失います。そのため、CYPによる代謝阻害の条件下でも活性代謝物の上昇や半減期の延長を来す危険性が低い薬剤です。本事例では薬物間相互作用を回避することがポイントになるので、リルマザホンへの変更も1つの手段とし

て考えられます。補足ですが、CYPの影響を受けずにグルクロン酸抱合のみの1段階の代謝で薬理活性を失うBZ系薬物には睡眠薬としてリルマザホンと同じ短時間作用型のロルメタゼパム、抗不安薬のロラゼパムがあります。

BZ系薬物による依存性について

臨床用量依存の定義としてアルコール・薬物関連障害の診断と治療研究会の提唱する5項目（表1）がありますが、診断のためにBZ系薬物の服用をわざわざ漸減・中止して病態の再発の有無を確認することは、臨床的配慮を逸脱するものであり、非常に困難なものです。BZ系薬物による薬物依存の特徴は精神依存**につながる渴望感は少ないものの身体依存***が中心であり、中止時の離脱症状のために中止が困難となる“静かな”依存とされています。また、BZ系薬物の耐性は意図的で不適切な高用量の乱用でなければ、長期服用によりほとんどの場合は形成されません⁴⁾。

事例1の推察になりますが、高用量に陥ったのは睡眠薬の乱用ではなく睡眠障害に対する適切な生活指導や服薬指導が行われなかったか、睡眠薬の選択が間違っていた可能性があります。また、患者の発言内容にある訴えは、睡眠薬や抗不安薬を服用している患者からよく耳にしますが、自己管理による服薬調整に失敗し反跳性不眠や離脱症状を経験したという過去歴がある場合があります。そのため、患者はその不安を避けるために15mgを渴望し、薬物探索行動につながる精神依存をももち合わ

表1 BZ系薬物の臨床用量依存の定義（案）

以下の5項目を満たすこと。
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・離脱症状が出現すること
5. 計画的な漸減・中止により離脱症状の出現が避けられた場合にBZ系薬物の服用なしで経過し得ること

井澤志名野，早川達郎ほか：ベンゾジアゼピン系薬物の使用原則と臨床用量依存の診断と治療，“アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン”，白倉克之，樋口 進ほか編，じほう，東京，2003，pp. 207-222.

**：精神依存；薬物を使用した際に得られる精神効果を期待し，それを渴望する状態。

***：身体依存；薬物の長期間にわたる摂取の結果，薬物が体内にあってこそ生体が正常に機能するように変質した状態。薬物が体内から消失あるいは有効血中濃度が低下することにより離脱症状が出現し，その薬物を渴望する。



せている可能性があります。このようなケースにおいて減量・中止を試みる場合、患者の不安を排除すべく治療同盟の構築が最も大切であり、減量・中止に向けて患者の意思表示が不可欠です。

BZ系薬による身体依存が形成されていれば、急激な減量や中止により、反跳性不眠や離脱症状（表2）を引き起こす可能性があります。これらの症状が発現すると不安焦燥が増し、治療アドヒアランスは低下し、薬物探索行動も発現するため、減量は最小限にとどめながら行うことが重要になります。

BZ系薬物の減量の手段は離脱方法に準じます。離脱方法とは一般的に超短時間型、短時間型の場合、1～2

週間で1/4量ずつ漸減していくか、長時間型や中間型に置き換えてから漸減、中止を図ります。ただし、置き換え法の注意すべき点はもち越し効果（日中の眠気、ふらつき、頭痛、倦怠感など）を生じさせないことです。離脱症状が出現した場合、その症状が落ち着いたところで、さらに少ない量で漸減を続けます。中間型や長時間型の場合、隔日法（1日おきに休薬日を設け、その後徐々に休薬期間を長くして中止する）が推奨されます⁵⁾。

本事例ではゾルピデム酒石酸塩錠を常用量10mg（1/3量を減量）に設定し、減量に伴う反跳性不眠や離脱症状への対策として本剤よりも作用時間の長いエチゾラム錠が選択され、作用時間のタイプを1ランク長い短時間型にすることでもち越し効果の回避を図ることもつながります。

表2 BZ系薬物の長期服用にみられる離脱症状

症状	頻度 (%)
A 高頻度で非特異的な症状	
不眠	71
不安	56
不快/焦燥	49
筋肉痛/筋痙攣	49
振戦/震え	38
頭痛	38
吐気/食欲低下/体重低下	36
発汗	22
かすみ眼	20
B 知覚の量的変化	
知覚過敏：音	38
光	24
嗅覚	15
触覚	11
知覚低下：味覚	7
嗅覚	4
その他（知覚異常/しびれ感/じりじり感）	22
C 知覚の質的变化	
運動感覚（動揺感/運動感覚障害）	>24
味覚（金属味/奇異な味）	13
嗅覚（奇異なおい）	2
視覚（対象の動揺視/波動視/巨視/微視）	>13
聴覚（反響音/共鳴音）	2
D その他の症状	
隣人感/現実感喪失	24
E 重篤な症状	
精神病症状	7
てんかん発作	4

J. Schöpf : Pharmacopsychiat, 16, 1-8 (1983).

一過性前向き健忘について説

事例2は一過性の「物忘れ」に近い状態ですが、もうろう状態や夢遊症状を呈することによって逸脱行為^{****}に及ぶと重大な事故につながる恐れがあり、仮にそのような行為に及ばなくても高齢者は転倒・転落リスクを高める要因になります。平成19年3月、米国食品医薬品局（FDA）は「睡眠薬を投与し就寝後に途中覚醒し、通常とは異なる異常行動をとった後、再び就寝したが、途中覚醒時の行動の記憶がない」等の副作用が問題となり注意喚起を発出しました。平成19年6月、本邦でも同様の副作用報告が挙げられたことから、超短時間型睡眠薬であるトリアゾラム、ゾピクロン、ゾルピデムの添付文書でも、「警告」を設けて睡眠随伴症状、もうろう状態の出現を注意喚起しています。

一過性前向き健忘の出現には3パターンあり、

- (1) 服用後から入眠までの出来事
- (2) 夜間に中途覚醒した時の出来事
- (3) 翌朝に目覚めてからの出来事

の記憶が障害されます。

BZ系薬物による記憶障害への程度は用量依存性で出現すると考えられています。本事例では超短時間型睡眠薬においてももち越し効果が出現し、翌朝覚醒時の記憶が障害されていました。トリアゾラムはCYP3A4に対する親和性が低く他剤による競合阻害効果を受けやすい薬剤のため、シメチジンによるCYPの競合的代謝阻害を受け、半減期が延長したためにもち越し効果や一過性前向き健忘が出現していると推察されます。

****：逸脱行為；社会や集団の規範に沿わない行為。



おわりに

今回、紹介した事例の端緒は入院時持参薬の確認によります。そこに至るまでの過程において、精神疾患の既往のない患者における長期過量服薬の容認および副作用を患者が自覚できず服薬を続けていた事実に対し、早期に対応できていなかった医師・薬剤師・患者側の問題となる社会的背景が潜在していると思われます。睡眠薬や抗不安薬の副作用は軽度である場合も多いだけに、見過ごされることのないように、多忙な医師に代わり、病院薬剤師として患者の利益となる薬物療法を確保することが重要です。

引用文献

- 1) 村崎光邦：わが国における向精神薬の現状と展望, 臨床精神薬理, **4**, 3-27 (2001).
- 2) 富田真幸：向精神薬依存, 臨床と研究, **86**, 65-68 (2009).
- 3) 西村伊三男：老年期の物質依存, 老年精神医学雑誌, **20**, 1270-1275 (2009).
- 4) J.C. Stevens, M.H. Pollack : Benzodiazepine in Clinical Practice : Consideration of Their Long Term Use and Alternative Agents, *J Clin Psychiatry*, **66**, 21-27 (2005).
- 5) 藤井康男：“抗不安薬と睡眠薬, 臨床精神医学講座第8巻”, 中山書店, 東京, 1999.