

2019年3月16日 開催

## 第48回 病気の勉強会

本日のテーマ

# 睡眠薬の選択のトレンド



医療法人 志成会  
のざき内科・循環器科クリニック

院長 野崎俊光

## 本日のキーワード

- ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (BZD)
- 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (非BZD)

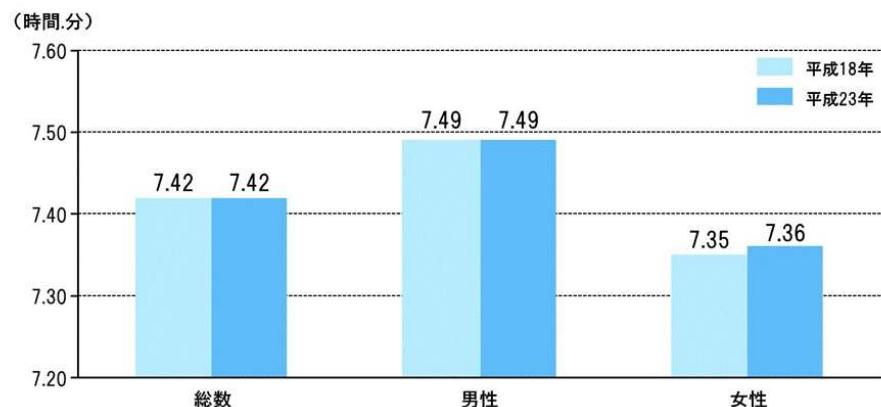
# 今日の内容

TODAY'S PRESENTATION

- ◆ 不眠と睡眠薬と認知症
- ◆ 睡眠薬の歴史
- ◆ 睡眠薬の種類
- ◆ 睡眠薬の適正使用ガイドライン

## 日本人の睡眠時間

日本人全体の平均睡眠時間は7時間42分で、男性は7時間49分、女性は7時間36分でした。

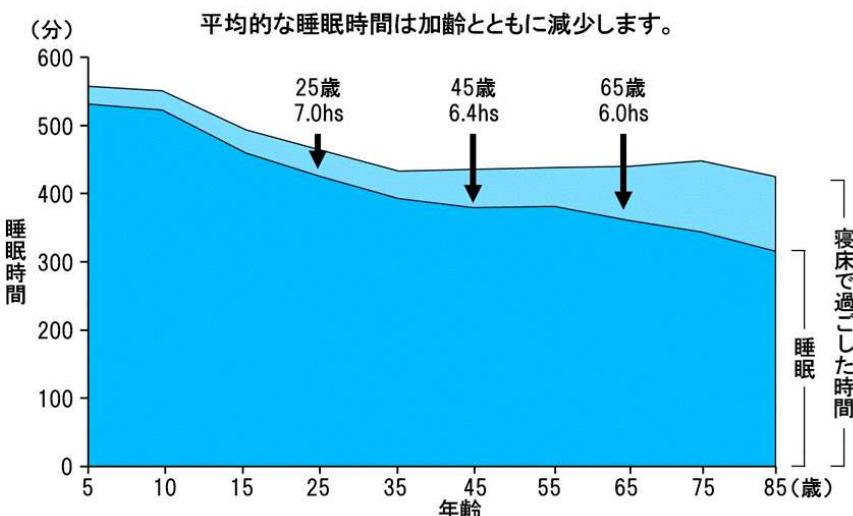


対象: 平成23年10月20日現在、全国で約6,900世帯に居住する世帯のうちから、選定した約8万3千世帯の10歳以上の世帯員約20万人(ただし、外国の外交団、領事団及びその家族、外国軍隊の軍人とその家族などは除外)  
方法: 調査対象世帯ごとに、調査員が10月上旬から中旬に調査票を配布し、各世帯で記入後10月下旬に取集し集計した。

BEL15SS132-0918

総務省 平成23年社会生活基本調査 より作図  
<http://www.stat.go.jp/data/shakai/2011/index2.htm#gaiyou>

## 健康人の夜間睡眠時間の加齢による変化 <海外データ>



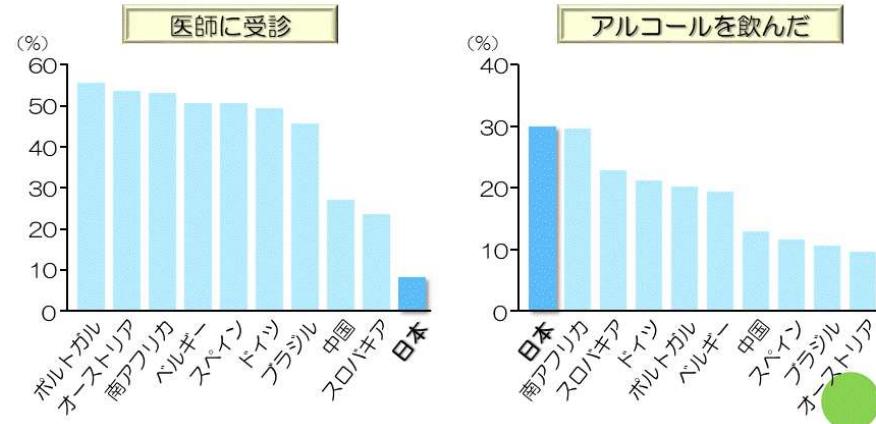
方法: 年齢層ごとの睡眠パターンと、入眠潜時(入眠までの時間)、睡眠段階、REM睡眠の割合が年齢により変化するかどうかを調べるため、65の研究(対象年齢5歳以上で健康な人、終夜睡眠ポリグラフ検査またはアクテグラフ検査を行って測定したデータがある、数値で示されたデータがある、1960~2003年の出版、を条件に検索)を抽出してメタアナリシスを行った。

BEL15SS132-0918

Ohayon MM et al. Sleep 2004; 27(7): 1255-1273. より改変

## 不眠に対する対処：欧米と日本の違い

日本では受診よりもお酒の力を借りる方が圧倒的に多い



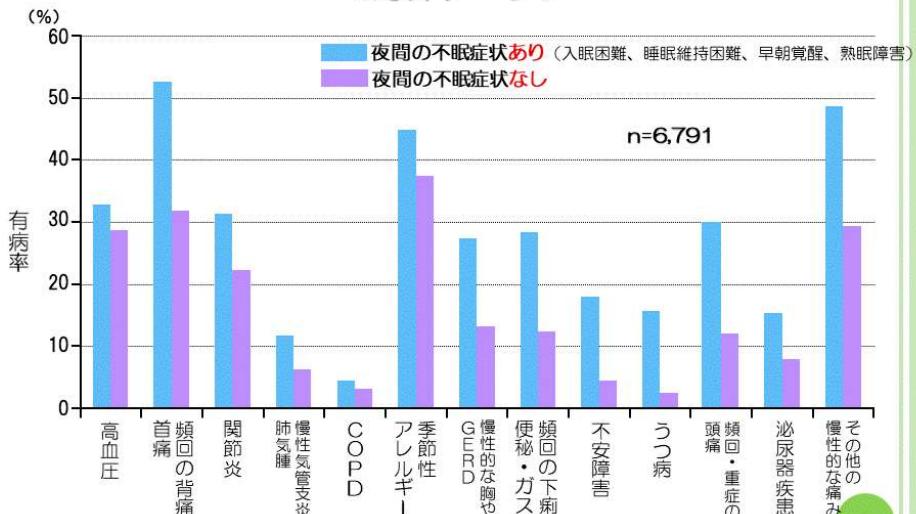
対象：オーストリア、ベルギー、ブラジル、中国、ドイツ、日本、ポルトガル、スロバキア、南アフリカ、スペインの10カ国の企業労働者35,327名

方法：2002年3月21日現在で、アテネ不眠尺度およびエプロース不眠尺度を行い、睡眠障害に関する調査を行った

BEL15SS137-0916

内山 真. 医学のあゆみ 2003; 205(8): 529-532

## 夜間の不眠症状の有無と他の疾患との関連 <海外データ>



対象：America Insomnia Survey (AIS) の対象者のうち、併存疾患のデータが得られた6,791名（うち不眠症2,030名）

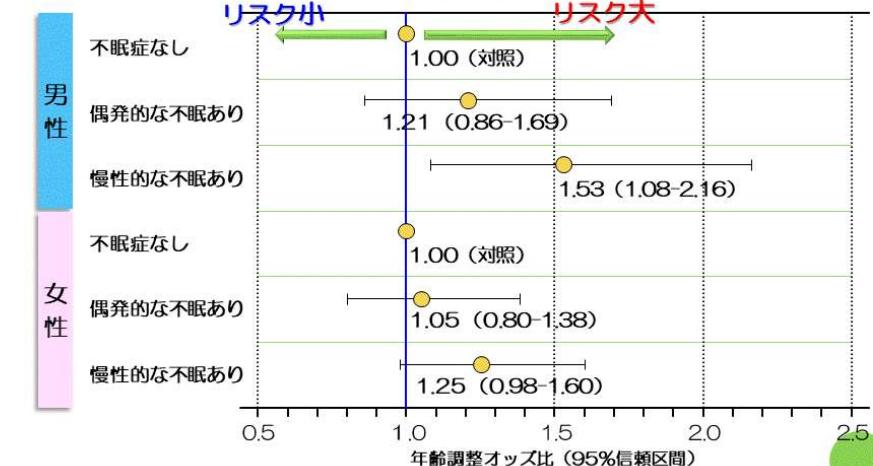
方法：夜間の不眠症状（入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒、熟睡障害）の有症状率およびこれらの症状と対象者の背景、併存疾患、自覚的健康（SF-12で評価）の関連性を調べるために、AIS（民間の保険加入者（18歳以上）10,094名を対象とした不眠症に関する横断的な電話調査）のデータを用いて検討した。

BEL15SS137-0918

Walsh JK et al. Sleep 2011; 34 (8): 997-1011. より作図

## 不眠症と認知機能低下のリスク <海外データ>

65歳以上のうつ病のない男性において、不眠は3年後の認知機能低下\*のリスクを約50%上昇させた



\*The nine-item version of Pfeiffer's Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)で、ベースラインより2~3点以上悪化した場合を認知機能低下とした。

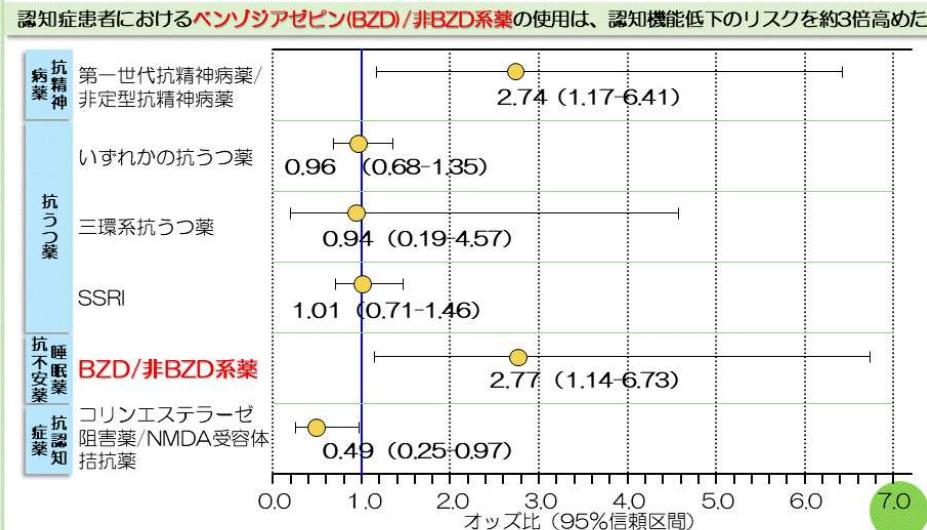
対象：ベースラインのSPMSQの値が1点以下の65歳以上の地元住民6,444名（平均年齢72歳；男性2,429名、女性4,015名）

方法：不眠症が高齢者における認知機能低下独立した因子であるかどうか調べるために収集したコホート研究を行った。ベースラインの認知機能テストと3年後の結果を測定し、多量ロジスティック回帰分析を用いて不眠との関連性を検討した。

BEL16SS041-0318

Cricco M et al. J Am Geriatr Soc 2001; 49(9): 1185-1189. より作図

## アルツハイマー型認知症患者における処方薬と認知機能低下との関係<海外データ>



BEL16SS041-0318

Ellul J et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(3): 233-239. より作図

## 昼寝の習慣とアルツハイマー型認知症発症リスクの関連

アルツハイマー型認知症発症のオッズ比

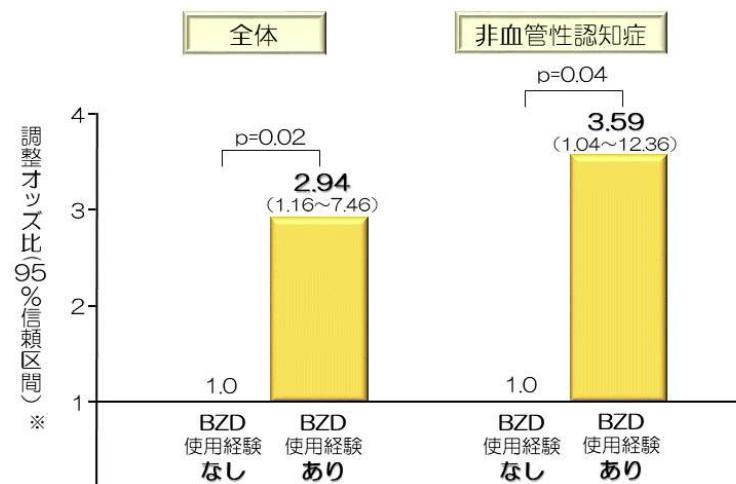
推定リスク因子	オッズ比	95%信頼限界
昼寝 30分未満**	0.16	0.08~0.30
昼寝 30~60分*	0.40	0.19~0.86
昼寝 60分超	2.07	0.89~4.80
認知症の家族歴**	2.28	1.32~3.95
APOE ε 4**	2.71	1.80~4.09

\*\*: p&lt;0.01 \*: p&lt;0.05

対象：NINCDS-ADRDA基準によるアルツハイマー型認知症と診断された男性144名（平均年齢69歳）および女性193名（平均年齢73歳）ならびに对照群としてその配偶者260名  
方法：アルツハイマー型認知症のリスク因子を検討するため、ケースコントロール試験を行った。ケース群に認知症診断時の5~10年前の星寝の習慣、対照群に試験登録時の5~10年前の星寝の習慣（3日以上/週）を尋ね、星寝の習慣が認知症発症に及ぼす影響について調べた。

Asada T et al. Sleep 2000; 23 (5): 629-634.

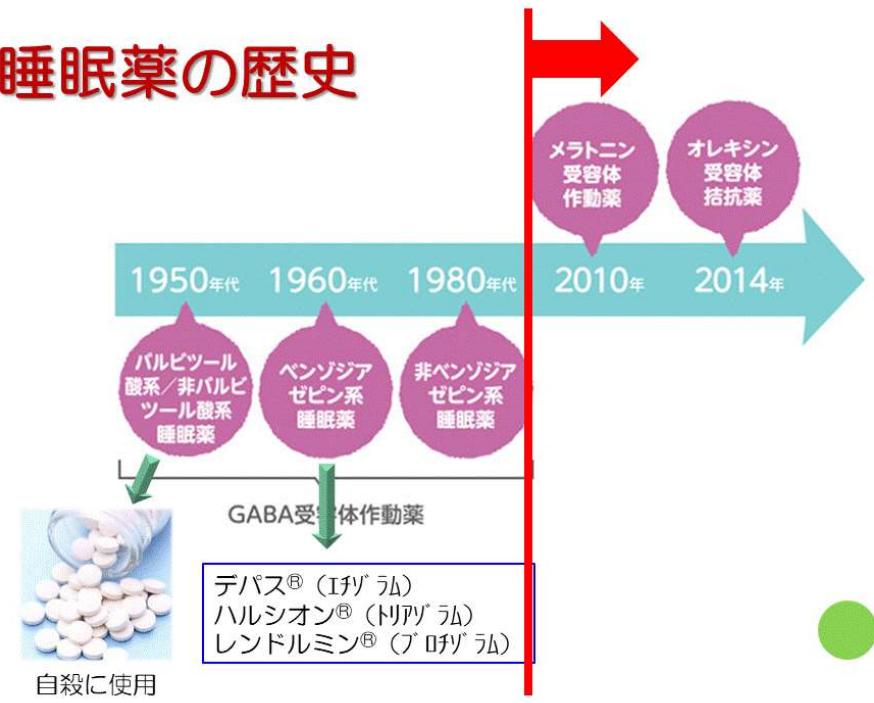
## ベンゾジアゼピン(BZD) 使用と認知症発症リスク<海外データ>



BEL16SS041-0318

Gallacher J et al. J Epidemiol Community Health 2012; 66 (10): 869-873.

## 睡眠薬の歴史

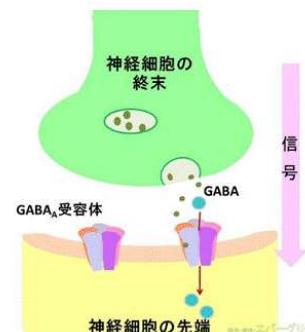


BEL16SS041-0318

# ベンゾジアゼピン系 睡眠薬

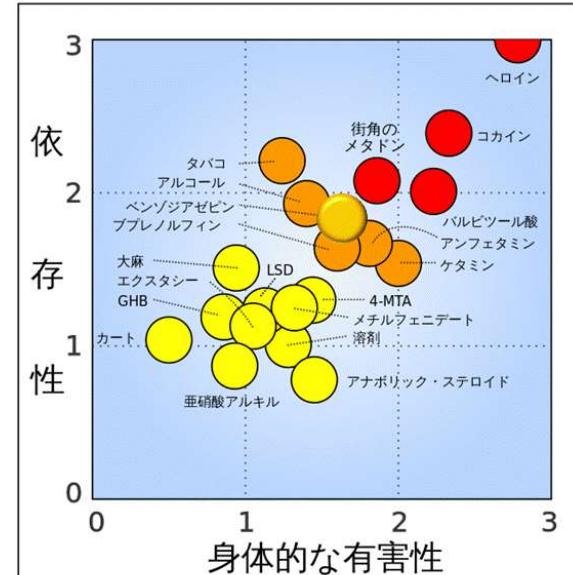
## ベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果

- ベンゾジアゼピン系睡眠薬(BZD)は、脳の興奮を抑えるGABAという脳内神経伝達物質の働きを促すことで脳の活動を休ませ眠りへと導く



- 脳全体の活動を抑制するため、鎮静作用、抗不安作用、筋弛緩作用を有する。

## ベンゾジアゼピン系睡眠薬の問題

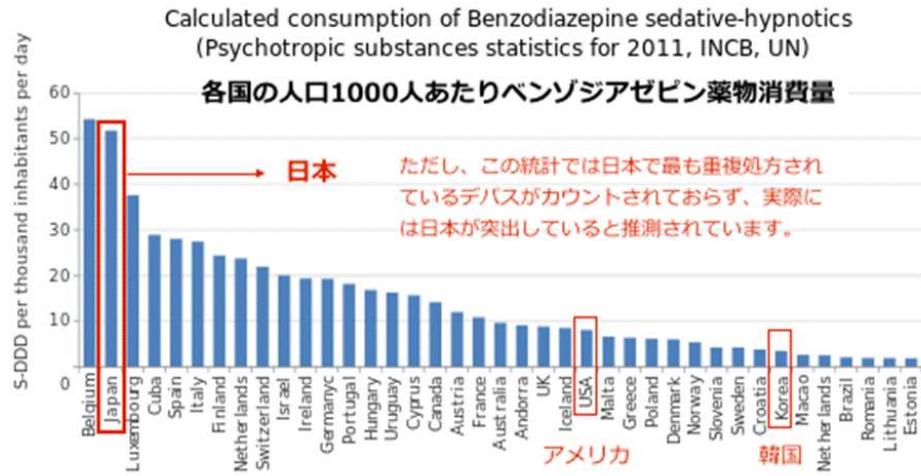


## ベンゾジアゼピン系睡眠薬の問題

- BZDの慢性使用により、GABA受容体が減少し、BZDに対する耐性が形成される。BZDの耐性により増量や多剤併用が必要となり、離脱が困難になる例がある
- BZDの長期服用と認知症についていくつかの報告があり、数年～十数年の長期服用時に認知症リスクが1.5倍～3倍程度高まる可能性がある
- BZDの副作用： 眠気、ふらつき、転倒、精神運動機能の低下、前行性健忘（睡眠薬服用後の出来事を覚えていない）、頭痛など

# 国別BZD処方量

(ベンゾジアゼピン系睡眠薬)



そろそろ、日本も

BZDを卒業を!!

(ベンゾジアゼピン系睡眠薬)

## 睡眠薬の種類

	GABA受容体作動薬		New generation	
	BZD (ベンゾジアゼピン)	非BZD (非ベンゾジアゼピン)	メラトニン受容体作動薬	オキシレチン受容体拮抗薬
作用	脳の興奮を抑えるGABAの働きを促す		メラトニン(睡眠ホルモン)に作用して眠りに導く	覚醒を維持するオレキシンの働きを抑えて眠りに導く
利点	効果が強い (抗不安作用あり)	効果が強い	依存性なし 転倒・認知症のリスクなし	依存性なし 転倒・認知症のリスクなし
欠点	依存性が強い 転倒リスク(+) 認知症に関連あり	転倒リスク(+) 認知症に関連あり	(自然な眠り)	(自然な眠り)
代表薬	ハルシオン® デパス® レンドルミン® ユーロジン®	マイスリー® アモバン® ルネスタ®	ロゼレム®	ベルソムラ®

## 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

- BZDの作用のうち、抗不安作用と筋弛緩作用を起こす脳の部位にはなるべく反応しないように改良された睡眠薬が、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（非BZD）
- BZDと比較すると、服用をやめたときに不眠が悪化するリバウンド症状も起りにくくなっている。
- 非BZDは、筋弛緩作用が弱く、ふらつきや転倒のリスクが少なくなる。

# 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

## 非BZDにも問題点がある

1. 抗不安作用がほとんどないため、不安やストレスが原因で眠れない場合は、効果を発揮しづらい場合がある
2. 超短時間作用型しかなく、夜中に目が醒めて眠れなくなる中途覚醒の悩みには対応できない場合がある
3. 副作用が全く起こらないわけではなく、もうろう状態、記憶障害、睡眠時の異常行動などの副作用が起こるリスクもある
4. BZDとともに認知機能低下のリスクがある

万能ではないが、依存と離脱症状の点において古いBZDよりも改良され安全性が高まった睡眠薬

# メラトニン受容体作動薬：ロゼレム®

- 弛緩作用や記憶障害、持ち越し効果、リバウンドなどの心配はほとんどない
- 筋弛緩作用がないため、睡眠時無呼吸症候群の方でも安全に使用できる。
- 他の睡眠薬や精神安定剤などと併用することも可能

## ＜服用に際しての注意点＞

- ✓ 体内時計を調整する作用のため、就寝3時間前に内服すると就寝時間に自然と眠くなる
- ✓ 即効性もあるが、まずは1ヶ月しっかり内服することで効果が高まる

# メラトニン受容体作動薬：ロゼレム®

## ●メラトニンは睡眠ホルモン

- メラトニンと同じように体内時計機構に作用し、睡眠と覚醒のリズムを整えることで、脳と身体の状態を覚醒から睡眠へ切り替えて、自然な眠りへ導く。



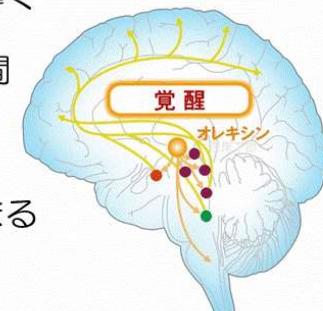
- メラトニンは、年齢を重ねるとともに分泌量が減る。年をとると朝早く目覚めたり、夜中に何度も目が覚めたり、若い頃より睡眠時間が減ってくるのは、加齢により体内時計の調節機能が弱まっているためと考えられている。

# オレキシン受容体拮抗薬：ベルソムラ®

- オレキシンは起きている状態を維持する脳内ホルモン。脳の視床下部で産生され、覚醒の調整に重要な働きをする。
- オレキシン受容体拮抗薬はオレキシンの働きを弱めることにより眠りを促す。脳の状態が覚醒から睡眠へ切り替わることを助け、自然な眠りへと導く

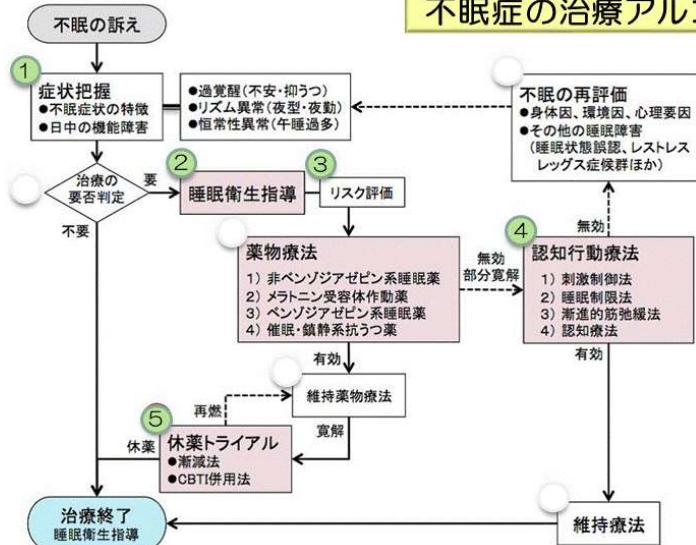
- 就寝1時間前に内服すると就寝時間に自然と眠くなる

- 即効性もあるが、まずは1ヶ月しっかり内服することで効果が高まる



# 『睡眠薬の適正使用ガイドライン』に沿った不眠症治療

## 不眠症の治療アルゴリズム



## ①不眠の症状把握

### 不眠症状の特徴

- 入眠困難 : 寝つきが悪い
- 中途覚醒 : 真夜中に目覚める
- 早朝覚醒 : 朝早く目覚める
- 過覚醒 : 不安・抑うつによる緊張
- リズム異常 : 夜型や睡眠相後退による入眠困難、夜勤による不眠
- 恒常性異常 : 昼寝による睡眠ニーズの減少

## ②睡眠衛生指導 No.1

不眠の原因を取り除き、生活を改善するための指導を**睡眠衛生**という

睡眠衛生のための指導内容	
定期的な運動	なるべく定期的に運動しましょう。適度な有酸素運動をすれば寝つきやすくなり、睡眠が深くなるでしょう。
寝室環境	快適な就寝環境のもとでは、夜中の目が覚めは減るでしょう。音対策のためにじゅうたんを敷く、ドアをきっちり閉める、遮光カーテンを用いるなどの対策も手助けとなります。寝室を快適な温度に保ちましょう。暑すぎたり寒すぎたりすれば、睡眠の妨げとなります。
規則正しい生活	規則正しい食生活をして、空腹のまま寝ないようにしましょう。空腹で寝ると睡眠は妨げられます。睡眠前に軽食（特に炭水化物）をとると睡眠の助けになることがあります。脂っこいものや胃もたれする食べ物を就寝前に摂るのは避けましょう。
就寝前の水分	就寝前に水分を取りすぎないようにしましょう。夜中のトイレ回数が減ります。脳梗塞や狭心症など血液循環に問題のある方は主治医の指示に従ってください。

## ②睡眠衛生指導 No.2

睡眠衛生のための指導内容	
就寝前のカフェイン	就寝の4時間前からはカフェインの入ったものは摂らないようにしましょう。カフェインの入った飲料や食べ物（例：日本茶、コーヒー、紅茶、コーラ、チョコレートなど）をとると、寝つきにくくなったり、夜中に目が覚めやすくなったり、睡眠が浅くなったりします。
就寝前のお酒	眠るための飲酒は逆効果です。アルコールを飲むと一時的に寝つきが良くなりますが、徐々に効果は弱まり、夜中に目が覚めやすくなります。深い眠りも減ってしまいます。
就寝前の喫煙	夜は喫煙を避けましょう。ニコチンには精神刺激作用があります。
寝床での考え方	昼間の悩みを寝床に持っていないようにしましょう。自分の問題に取り組んだり、翌日の行動について計画したりするのは、翌日にしましょう。心配した状態では、寝つくのが難しくなるし、寝ても浅い眠りになってしまいます。

## ②睡眠衛生指導 No.3



No.3

## ②睡眠衛生指導 No.4

### 記事の抜粋

- 夕方からメラトニンが上昇した際に一度軽く眠くなるが、午後8～9時ごろに逆に眠気が取れて、**9時を過ぎて10時ごろに眠気が再度出る**。メラトニンの分泌ピーク時に眠れば質のいい睡眠を取ることができる。
- 年配者にある傾向だが、通常眠気が少ない午後8時ごろから寝るため、深夜に目が覚め、それを不眠と訴える。この場合、逆に遅く寝ることを勧める。もっとも睡眠時間は足りれば良い。**午後8時に寝て深夜2時に起きても、6時間は寝ている**。これは不眠とは言わない。
- テレビを見ながら寝るのは最悪だ。眠気が来たらすぐに寝る訓練をすると、布団を見るだけで眠れるようになる。寝ることにこだわるのではなく、**定刻に起きることが最も重要である**。根性では眠れないが、根性で起きることはできる。**不眠治療の第一歩は、毎朝一定時間に起きることから始まる**。
- 乱れた睡眠を修正し始めた時は、どうしても睡眠時間が不安定になりがちだ。そんな時、**計画的にいい昼寝をすることを勧める**。

## ③リスク評価 No.1

### 長期服用に陥りやすいリスク

- 不眠が重度
- 抗不安薬（主にBZD系薬物）の服用もしくは服用歴
- 高齢
- 合併症の存在
- ストレスの存在
- 薬物依存の履歴
- アルコールとの併用（分解されてアセトアルデヒド）
- 性格特性（受動的、依存的、慢性不安、心気的）など

## ③リスク評価 No.2

### 減薬・休薬を困難にさせるリスク

- 服用中の睡眠薬が**高用量**
- 多剤併用**であること
- うつ病や器質性脳障害等の精神神経疾患の存在
- 搔痒、疼痛、**頻尿**など睡眠を阻害する身体疾患の存在

## ④認知行動療法

不眠症に対する認知行動療法は、不眠そのものを扱うというより不眠を維持・悪化させるような認知（例：今日も眠れないんじゃないかと心配になる）や行動のクセ（例：眠れるようにさまざまな努力をすること）があれば、それを修正することや、不眠に対する一般的な心理教育から成り立っている

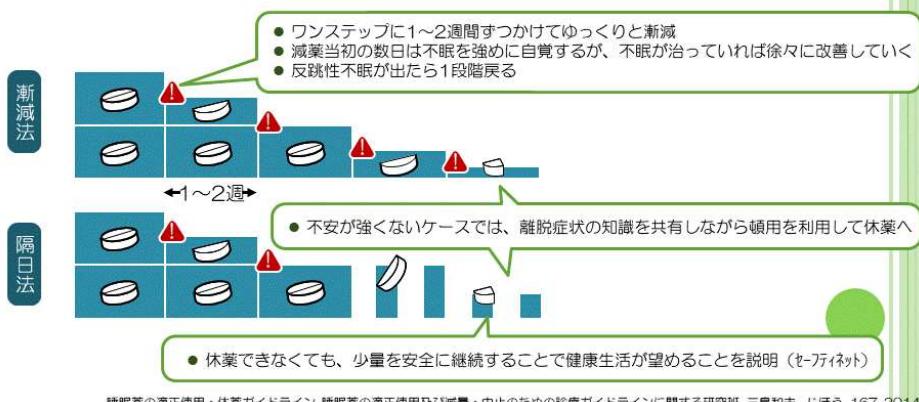
- **利点**：副作用がなく薬物療法との併用療法として初期から有効

- **欠点**：できる施設が限られる  
不眠症には**保険適応がない**



### 漸減法：減薬開始は寛解4～8週間後以降

- 薬の量を1～2週間ごとに、1/4ずつ減らしてゆく方法、投与間隔はそのまま。2種類以上内服中の場合、筋弛緩作用の強い薬剤から減量を開始する



## ⑤休薬トライアル

- 不眠症状とQOL障害の両面が改善しており、その状態がしばらく維持できている場合には、適切な方法で睡眠薬の減薬・休薬を試みるべきである
- 睡眠薬を長期服用した後の休薬に伴う離脱症状は、不眠、動悸、吐き気、不安感など。時には日中にも不安感やイライラ感、知覚過敏などを感じることがある。しかし、これらの症状の多くは一過性で徐々に軽減する
- 睡眠薬を徐々に減量することでこれらの不快な症状を避けることが可能



## まとめ

- ベンゾジアゼピン系（デパス®、ハルシオン®、レンドルミン®など）は徐々に効果を弱く感じる薬剤耐性の問題があり、認知症のリスクやふらつきによる転倒リスクを高める、要注意の睡眠薬である。
- 薬剤耐性や認知症リスク、転倒リスクがほぼない、新しい世代の睡眠薬がある。  
メラトニン受容体作動薬（ロゼレム®）  
オレキシン受容体拮抗薬（ベルソムラ®）
- 不眠症には、まず睡眠衛生指導が大切。睡眠薬の使用はできるだけ避ける。
- 睡眠薬の減薬・休薬は、主治医に相談すること。