

## 1. 抗不安薬・催眠鎮静薬—— [2]

### 短中時間型，抗不安作用

原井宏明

抗不安薬と催眠鎮静薬は問題の原因や診断，また患者の性格や背景，合併症などにこだわらず，悩みや心配，不安，苦痛を即効的に緩和させる。種類は多いが，薬物力学と薬理作用はすべて共通である。一方，薬物動態には大きな違いがある。〈1-[1]，6頁〉では抗不安薬，催眠鎮静薬の総論と超短時間型の催眠薬について説明した。本稿では薬理作用と薬物動態，服薬方法，薬物以外の不安対処について説明する。個別の薬剤については，短中時間型の催眠薬と抗不安薬を解説する。

#### 短中時間型と薬物動態：

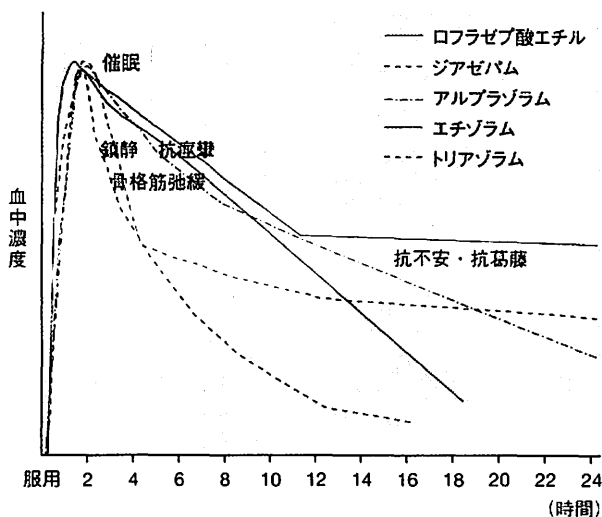
この項で取り上げる薬剤は半減期が6～12時間であり，〈1-[1]〉超短時間型の鎮静薬と比べると2倍以上である。これらの薬剤の血中濃度と作用，時間との関連の概念を図1に示した。空腹時に単回投与を行った場合の血中濃度から作成したものである。図で示すように，濃度が最も高い時に催眠作用，次に鎮静や抗痙攣・骨格筋弛緩作用，低濃度のところで抗不安・抗葛藤作用が起こる。一般に，短時間型の薬剤が催眠薬に適し，長時間型の薬剤が抗不安薬に適していることがわかる。

ただし，図の中で催眠，鎮静については実際の持続時間と図で示した幅とは一致しない。血中濃度と脳内の濃度は必ずしも一致せず，個人差が大きいこと，また同一濃度でも濃度上昇中と濃度下降中では前者のほうが薬理作用が桁違いに強いためである。ジアゼパムは長時間型に分類されているが，ピークからの低下はトリアゾラム並みに速い。脳から体組織に再分布するためである。

抗不安薬は繰り返し投与が必要になることがよくある。長時間型の薬剤は蓄積効果が生じる。ジアゼパムの場合，蓄積のために体組織が薬剤で飽和し，単回投与のような血中濃度の急速な低下は起こらない。ロフラゼパ酸エチルの場合1日1回投与でも抗不安作用が維持できる。短中時間型は数時間で血液から消失するため，蓄積は起こらない。しかし，催眠，鎮静作用に対する耐性が繰り返し投与によって生じてくる（行動耐性）。アルプラゾラムやエチゾラムの場合には，抗不安作用を持続させるためには，1日に3回程度の投与が必要になり，投与と投与の間に反跳性の不安が生じることがある。

#### 服薬経路：

ベンゾジアゼピン系薬はいったん血中に入れば，速やかに脳内に移行する。静注であ



〔図1〕ベンゾジアゼピン系薬の血中濃度と作用、時間の関連

注) 図の中で示した作用の幅は実際の作用時間とは一致しない。すなわち、催眠作用が時間継続するというのではなく、血中濃度が低下し始める時期には催眠作用は失われている

れば秒単位で効果が発現する。経口の場合は、血中への移行速度、すなわち消化器官からの吸収速度によって効果発現速度が決まる。吸収を早める方法の1つに舌下服用がある。口腔崩壊錠(レンドルミンD<sup>錠</sup>錠など)はこのような使い方ができる。フィルムコートされて腸溶錠になっている薬剤は舌下できない。

非経口投与が可能な薬剤にはジアゼパム(セルシン<sup>®</sup>など)、フルニトラゼパム(サイレース<sup>®</sup>など)、ミダゾラム(ドルミカム<sup>®</sup>)がある。静注では秒単位での催眠、鎮静が期待できる。筋注は経口と比べて作用発現時間に大きな差がなく、メリットに乏しい。注腸(注射液から自家製剤)や坐薬[ダイアップ<sup>®</sup>坐薬(ジアゼパム)]も使うことができる。これらの非経口的投与は、救急医療現場における興奮した患者の鎮静や、てんかんの重積発作、手術前の鎮静、抗精神病薬による喉頭ジストニアに適応がある。どのベンゾジアゼピン系薬であっても、空腹時に内服すれば2時間以内に最高血中濃度に達する。食物と一緒に服用する、胃内容の腸への移行を遅らせる薬剤(アルミニウムを含有する抗潰瘍薬など)と併用する、などによって吸収が遅くなり、効果発現も遅れる。

薬物条件づけ：

即効性の薬剤の脳に対する作用を理解する時、服用前後の精神状態や周囲の環境を把握することが重要である。医師が不安に対する薬剤として処方した薬を、患者が自分で自発的に服用し、効果を経験する時、服薬した時の状況と服薬との間に連合が起こる。たとえば、学会発表の前に会場で服薬し、緊張が和らぐ経験をしたならば、会場

の雰囲気と服薬行動の間に条件づけが起こる。夜、自室で来週の学会発表のことを想像し、服薬し、緊張が和らぐ経験をしたならば、自室で学会発表のことを考えることと服薬行動の間に条件づけが起こる。

即効性かつ短時間の抗不安・抗葛藤作用を目的にして、こうした不安緊張状況でベンゾジアゼピンを服薬することは諸刃の剣である。効果発現が早いということは、効果消失も早いことを意味しており、それはより強い条件づけを生む。即効的な抗不安効果を狙って、経口服薬が可能な患者に非経口的投与を行うことは不適切な医療行為である。

### 不安の意味：

現代人は“不安”を広い意味で使う。日本の将来が不安、何がなんだか分からないから不安、も普通の不安である。ベンゾジアゼピン系薬はきわめて使いやすい薬剤である。患者が不安を訴えたり、不安な様子をしていたり、心身症や神経症、不安障害などの診断の疑いがある時点で、とりあえず処方してから様子をみよう、とすることがプライマリケア医としては自然なことである。

しかし、診療報酬改定による経営への影響が不安の理由である人に抗不安薬を投与したとしても気休めにしかならない。不安の本来の意味は、現在の些細なきっかけをもとに、将来の脅威となるような事象を予測し、脅威が現実のものとならないように事前に回避行動をすることである。そして、臨床的に問題になる“不安”とは、患者の予測が不合理であったり、広範な回避行動のために日常生活が妨げられたり、脅威と利益が共存したりするような場合である。救急医療や手術の前、初めての講演、結婚式などで、患者自身が自分が何をすべきか、それによる利点と脅威がはっきりわかっており、その一方で不安が一步を踏み出すことを妨げる時が、抗不安薬が最も有用な場合である。

このような急性期の葛藤ではなく、慢性的な不安であったり、不安の原因が繰り返し起こるものである場合には、患者自身の行動が変わる必要がある。抗不安薬が新しい適応的な行動を生み出すことはない。抗不安薬の使用以外の治療法も考える必要がある。

### 診断と経過観察の重要性：

心身症や神経症、不安障害などの診断の疑いがある時点でとりあえず処方することは、風邪っぽくて鼻水を出している人にとりあえず広域の抗菌薬を出すことと同じである。

抗菌薬は起炎菌を明確にして使うことが正しい治療である。それと同様に、抗不安薬も心身症や神経症、不安障害などを理由に使う場合は、1～2週間の間、経過観察を行い、ベンゾジアゼピン系薬や他の薬剤（抗うつ薬など）、一般的なカウンセリング、

認知行動療法、経過観察の継続についての損得を考える必要がある。一般に、心身症や神経症は慢性疾患である。

逆に、筋緊張性頭痛や腰痛、こむら返りなど診断が明確な場合は、初診時から投与することは利点大きい。また救急場面で、その場でできるだけ早い鎮静が必要な場合にも利点大きい。

#### 患者の考えや様子：

普段から不安やストレスを避けていて、客観的にみて恐ろしい経験は実際にはしていない患者や、「薬さえあればそれでよい」と考え、服薬する以外には自らは何もしようとはしない患者に、ベンゾジアゼピン系薬を投与したとしても利点がない。逆に、これからするべき明確な課題を持っているが、それに向かうことが恐ろしい、自分の勇気不足を抗不安薬の力で補うことも恐ろしい、という患者には、ベンゾジアゼピン系薬の利点がある。

### ●エチゾラム

短時間型抗不安薬の代表。あらゆる疾患や症状に適応があり、すべての診療科で頻用される。ハルシオン<sup>®</sup>のような悪評がない。米国では使われていないためである。デパス<sup>®</sup>の添付文書では最高血中濃度に到達する時間が3時間となっている。他社のジェネリックでは1時間以内になっている。これは、デパス<sup>®</sup>の場合は食後に服用した場合の値であるためであり、デパス<sup>®</sup>とジェネリック薬品の間に効果発現の時間差はないと考えられる。処方日数制限がない。

#### 対象患者：

催眠や鎮静、筋弛緩が必要であり、不安を訴える患者。非経口的経路の薬剤はない。

代表的な薬剤：▷先行薬 ▶ジェネリック(以下同じ)

▷デパス<sup>®</sup>[錠剤：0.5mg, 1mg, 細粒：1% 1g]

▶エチカーム<sup>®</sup>[錠剤：0.5mg, 1mg], セデコパン<sup>®</sup>[細粒：1% 1g]など

#### 通常の使い方：

- ①神経症やうつ病：1日3mg分3。
- ②心身症や頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛：1日1.5mg分3。
- ③睡眠障害：1回1～3mgを就寝前。

高齢者では量を減らす必要がある。筋弛緩作用が強く、筋力がない患者では転倒事故が増える恐れがある。

### 使い方のポイント

胃酸中では徐々に開環体へと変化し、効力を減弱するため、フィルムコートして腸溶錠とする場合が多い。このような場合は、錠剤を割って飲むことは避ける。口腔内崩壊錠や細粒を選べばよい。

#### 副作用：

活性代謝物がなく、蓄積効果もない。催眠薬として使った場合、翌朝に持ち越し効果が現れることが少ない。逆にこのために、反跳性不安や離脱症状、常用量依存が起こりやすい。

## ●クロチアゼパム

低力価。特定の不安障害に対するエビデンスはない。麻酔前投薬と心身症(消化器疾患、循環器疾患)や自律神経失調症における肩こりやめまいなど身体愁訴と不安、緊張、心気、抑うつ、不眠に効果がある。処方日数は30日に制限。

#### 代表的な薬剤：

- ▷リーゼ<sup>®</sup>[錠剤：5mg, 10mg]
- ▶イソクリン<sup>®</sup>[糖衣錠：5mg]など

#### 通常の使い方：

1日15～30mg分3。

## ●アルプラゾラム

欧米における高力値・短時間型抗不安薬の代表。トリアゾラム(ハルシオン<sup>®</sup>)と同じ骨格を持ち、CYP3A4で代謝される。同じ酵素で代謝される他の薬剤の濃度に影響を与えるため、併用禁忌がある。

心身症(胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症)における身体愁訴と不安、緊張、抑うつ、不眠に効果がある。処方日数は30日に制限。

#### 代表的な薬剤：

- ▷ソラナックス<sup>®</sup>、コンスタン<sup>®</sup>[錠剤：0.4mg, 0.8mg]
- ▶メンビット<sup>®</sup>[錠剤：0.4mg]など

### 使い方のポイント

エチゾラムに準ずる。HIVプロテアーゼ阻害薬は併用禁忌である。フルボキサミンやイトラコナゾールなどが併用注意。

## ●プロチゾラム

トリアゾラムと同等の高力価・短時間型ベンゾジアゼピン系薬。アルプラゾラムと同様にCYP3A4で代謝される。併用禁忌は設けられていないが、同様な注意が必要である。北米では承認されていない。日本では催眠薬として効能がある。処方日数は14日に制限。

### 代表的な薬剤：

- ▷レンドルミン<sup>®</sup>[錠剤：0.25mg]
- ▶グッドミン<sup>®</sup>[錠剤：0.25mg] など

### 通常の使い方：

- ①不眠症：1日1～2mgを就寝前。
- ②麻酔前投薬：手術前夜就寝前に1回0.25mg、麻酔前に1回0.5mg。

## ●塩酸リルマザホン

ベンゾジアゼピン系薬のプロドラッグで、吸収後に代謝を受け、4種類の代謝産物が生じる。これらがベンゾジアゼピン受容体アゴニストとして作用する。筋弛緩作用が弱いとされる。催眠薬として効能がある。処方日数制限がない。

### 代表的な薬剤：

- ▷リスミー<sup>®</sup>[錠剤：1mg, 2mg]
- ▶塩酸リルマザホン「MEEK」<sup>®</sup>[錠剤：1mg, 2mg]

### 通常の使い方：

1日1～2mgを就寝前。

### 「軽い薬」精神安定薬について

この薬はどの科でも、どの患者さんに対してもよく使われている薬です。心配や不安、ストレスなど、あらゆる苦痛を1時間以内に減らしてくれるからです。ストレスの原因や病名、患者さんの性格や年齢を問いません。心だけでなく、動悸や頭痛、肩こり、腰痛、こむら返りも楽になります。精神的には普通で、体の症状だけの方にも役立つのです。副作用も少なく、この薬を使えない・使ってはいけない方はごく稀です。

### 作用のメカニズム

アルコールとよく似ています。脳の中のGABAニューロン(神経細胞)というところに働きかけるところがまったく同じです。このニューロンは頭のブレーキ役をしています。この薬はこのブレーキを強めることで不安やストレスを抑えます。アルコールとの違いは肝臓や胃、心臓などに対する影響が少ないこと、飲み過ぎても酔ったり、吐いたりがないことです。長年飲み続けたとしても乱用や依存症を起こすことは稀です。

早ければ30分、遅くても効果が2、3時間で生じ、数時間経てば消えてしまいます。一時に大量に服用した時も同じです。

### どの症状に効くのか？

正式には自律神経失調症や心身症、神経症、不眠症、うつ病、統合失調症に対して効果があるとされています。心身症には高血圧や胃潰瘍、下痢、便秘、心臓病、耳鳴り、めまい、頸椎症、腰痛症などが含まれています。パニック障害や社会不安障害、強迫性障害、月経前緊張症などに使うこともよくあります。内科や産婦人科、整形外科でもよく使われます。患者さんが自覚的に感じることでできる心身の苦痛のすべてに使われる、と言ってよいほどです。

量が少なければ気持が楽になり、たとえばレストランで目の前に恐ろしい上司がいても、平気で欲しいものを食べることができるようになります。カラオケで緊張しやすい人も、のびのびと歌えるようになるでしょう。もう少し量を増やすと筋肉の緊張がとれ、肩こりや頭を締めつけるような頭痛が軽くなります。動くのがおっくうになることがあります。力が抜けて物を落としたり、転倒したり、注意が散漫になることがあるので、車の運転や危険な作業は控えて下さい。さらに量を増やすと眠気が生じます。

これらの効果は、飲みはじめの30分から1時間の間に最も強くなるので、初めて飲む時には眠くなっても大丈夫なところで飲むようにして下さい。

眠気などの問題は、繰り返して服用するとだいに慣れが生じて平気になることが普通です。量が多すぎて眠気が強すぎた場合も、数時間経てば軽くなります。そのまま横になって下さい。たとえ大量に飲んだとしても、心臓や内臓に影響が出たり、後遺症が残ることはまずありません。口の渇きが出ることがあります。急性緑内障や重症筋無力症、肺の病気がある人は使うことができません。

## 抗不安薬・催眠鎮静薬について患者さんへの注意-2

## 使い方

この薬はとても吸収されやすく、1時間以内で効果が感じられます。口の中で溶かして飲むともっと早くなります。初めて飲む時は、急に気持が大きくなったり、心配事がたいしたことでないように思えたり、動悸や手足のこわばり、肩こりがとれたりします。

薬は飲み方に大きな影響を受けます。食事の後かどうか、寝る直前かどうかなどで効果が変わります。服用の仕方については医師とよく相談して下さい。この薬は同じ脳の場所に効きます。2種類以上を併用しても効果はあまり増えません。そして副作用の問題は大きくなります。頓服を含め3種類以上が必要な状態になる場合は依存症の恐れがあります。よく相談して下さい。

## 不安とストレス、葛藤

不安とストレスは本来、外敵や危険から身を守るために私たちにもともと備わっている心身の働きです。天敵や天災、疫病、戦乱に悩まされていた人類の祖先にとって、生き延びるためには欠かせないものでした。しかし、現代の日本のように安全な時代になっても、この心身の働きは休むことを知りません。そして、この心身の働きは理性とは無関係に生じるものです。書物で心理学を勉強して“本では大丈夫と書いてある、気にしないようにしよう、心配をやめよう”と、理屈で抑えようとすればするほど強く悩まされることがよくあります。このように、考えて悩み、考えないようにして悩む、というタイプの方にはこの薬はあまり役立ちません。

## 薬が役立つ人、役立たない人

今から何をすべきか、そうするとどんなメリットがあるかはっきりわかっていて、その一方で、すべきことをする前に大きな壁がある、その壁が恐ろしく、考えるだけでも怖い、やれば必ずよいことが待っていると理屈ではわかっているが、気持が引けて前に一歩が踏み出せない、というタイプの方にこの薬はとても役立ちます。はっきりとした理由がある時に飲むのであれば、依存症になることはまずありません。

何もわからないが、とりあえず薬がなんとかしてくれるだろう、休めばなんとかなるだろう、休んでゆっくりしてから、何をしたらいいか考えよう、という人には役立ちません。この薬は新しいことをあなたに教えてくれるわけではありません。今日は何となく気分が優れないから飲む、気分任せに飲むということをしていれば、依存症にもつながりやすくなります。もし、漠然とした不安がある、どう説明してよいかわからない、という時にはよく相談して下さい。カウンセリングなど、薬以外の方法が必要かどうかを判断することができます。