

超短時間型

原井宏明

人類は悩みや心配、不安、不眠を苦痛に感じ、苦痛を癒す物質と方法を、おそらく人類発祥の時から探し求めてきた。かつてはアルコールが主役であり、万病の良薬と呼ばれた。近代有機化学は臭化物やバルビツール酸、そしてベンゾジアゼピンをもたらし、人類は長年、飲めばたちどころに不安と苦痛が霧散し、かつ安全な抗不安薬を探し求めてきたのである。抗不安薬や催眠鎮静薬は鎮痛薬と並び人類にとって欠かせない。

しかし、これらの物質はいずれも治療を妨げたり、人生や生命をも危険にさらす可能性を持っており、それは薬理作用そのものと裏腹の関係にある。具体的には、治療効果に対する耐性と依存症を生じること、離脱時や過量使用時の症状が死に至るほど重篤なことで、ある。依存性と離脱症状の過酷さのために、政府はこれらの薬剤を「麻薬及び向精神薬取締法」で規制している。

本稿で取り上げるベンゾジアゼピン系薬は、人類が今まで使ってきたアルコールやバルビツール酸などと比べると、はるかに安全な薬剤である。皮膚粘膜眼症候群や中毒性表皮壊死症のような重篤な副作用も報告されていない。経口摂取によるジアゼパムの致死量は500mg以上とされ、これは通常1日量の100倍である。ストレス性の一時的な不安や不眠を緩和する手段としてほぼ理想的な薬剤である。しかし、完全ではない。ごく一部の患者は乱用する。また、薬理効果は一時的なものである。慢性的な不安障害や気分障害、睡眠障害が背景にある時、これらの薬剤の使用では疾患の寛解や予防は達成できない。表1にベンゾジアゼピン系薬の利点と欠点を整理した。

全診療科の医師を対象にしたアンケート調査によれば、抗不安薬・催眠鎮静薬は8割弱の医師が処方していると答えている。その中で上位に位置する薬剤はハルシオン[®]、マイスリー[®]、レンドルミン[®]、デパス[®]である。マイスリー[®]を除いて後発品も多い。デパス[®]だけでも15種類ある。

薬理作用：

アルコールも含めてここで取り上げる薬剤は、すべてGABA作動性ニューロンのベンゾジアゼピン受容体のアゴニストとして作用する。薬理作用については薬剤ごとの差は少ない。GABA系は脳内の最も広範な抑制性神経伝達系であり、これらを通じて、①抗不安作用（抗葛藤作用、条件回避反応の抑制、健忘）、②鎮静・催眠作用（自発運動や闘争行動の抑制）、③抗痙攣作用、④筋弛緩作用を起こす。扁桃核には高濃

〈表1〉ベンゾジアゼピン系薬の利点と欠点

	利 点	欠 点
有効性	<ul style="list-style-type: none"> ・服用してすぐに効果発現 ・対象となる症状・診断が広い ・禁忌となる症状・診断が少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ・1カ月以上の長期投与による症状改善効果はない
処方しやすさ	<ul style="list-style-type: none"> ・併用の問題が少ない ・新薬を除いて安価 ・誰でも服用している・内科でも処方する“軽安定剤”という名前で広く知られており、患者が警戒しない ・説明しなくても高いコンプライアンスが期待できる ・常用量依存のため、患者が受診を怠らない 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期使用になりやすい ・症状が起こればすぐ頓服し、緩和するという経験を繰り返すと、薬物条件づけが起こる。症状が強まり、薬物に対する渴望が生じる
安全性／副作用	<ul style="list-style-type: none"> ・1カ月分程度を大量服用しても安全 ・禁忌の疾患が少ない(急性狭隅角緑内障と重症筋無力症、重い呼吸不全だけ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・持ち越し効果(期待以上に効果が持続) ・認知機能の低下や精神運動機能の抑制、前行情健忘(服用前にしたことを思い出せない) ・筋弛緩作用による脱力、転倒(高齢者) ・逆説的脱抑制(奇異反応) ・耐性の出現・常用量依存、中止時の離脱症状 ・乱用(1%以下のごく少数) ・肝機能障害

度のベンゾジアゼピン受容体が存在しており、この結果、抗不安効果が起こる。

薬理効果は用量依存적であり、反応を予見しやすい。少量投与によってすぐに一時的な軽い鎮静や傾眠、筋弛緩が起こる。少量投与から開始し、効果をみながら増量することができる。高濃度では全般的な中枢神経系抑制が生じるが、この場合でも、循環動態や呼吸機能に与える影響は少なく、安全である。

一方、少量投与時に、鎮静ではなく興奮(逆説的脱抑制、奇異反応)が起こることがある。アルコールで起こる病的酩酊(悪酔い)であり、小児や器質性精神障害者、老人、知的障害者、アルコール併用の時に起こりやすい。この場合も、投与を止めれば、数時間で消失する。同一血中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(機能耐性)が桁違いに強い。鎮静・催眠作用に対する耐性は数週間で起こるが、抗不安作用に対する耐性は起こらない。

薬物動態：

消化管から容易に吸収され、未変化体のまま急速に脳内に移行する。肝臓で代謝され(CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2など)、尿中に排泄される。薬剤ごとに脳内への移行速度や消失半減期、活性代謝物質の有無が大きく違うため、患者の状態に合わせた薬剤選択は薬物動態に基づいて行うことになる。

錠剤のほかに口腔内崩壊錠や注射薬もある。これらを使えば投与後数分以内の急速な効果が期待できる。一方で、急速な効果発現が薬物使用に対する条件づけをもたらす。CYP3A4などで代謝される他の薬剤(イトラコナゾール、HIVプロテアーゼ阻害薬な

ど)との併用は禁忌とされている。血中濃度が上がるためである。

適応疾患・病態：

不安軽減や筋弛緩、鎮静、催眠、抗痙攣が重要な適応であるが、保険適用にかかわらず、すべてのベンゾジアゼピンに同じ性質がある。どの薬剤でも、低用量では不安軽減が起こり、高用量では鎮静、催眠が起こる。一般的に、 T_{max} と $T_{1/2}$ の短い薬剤が催眠目的に適し、長い薬剤は不安軽減目的に適する。 $T_{1/2}$ が短い薬は就寝前に服薬すれば、朝には薬の影響がなくなっている。

手術前のような大きな出来事の前や、その他の疾患によって起こるありとあらゆる悩みや心配、不安、緊張、うつ、不眠、肩こり、筋緊張性頭痛、腰痛に効果が期待できる。特に、良好な反応が期待できるのは、以下のような場合である。

- ① 急激に起こる強い不安感
- ② きっかけとなるストレスが明白
- ③ 抑うつ気分や罪業感のようなうつ症状が軽度
- ④ 症状が心理的なものと本人も理解している

逆に、慢性的な症状があり、明白なストレスがなく、対人関係にトラブルを抱えている患者は反応しにくい。明白なストレスによって起こる不安や緊張は、自然治癒やプラセボに反応することが多い。患者の利益を大きく害を小さくするには漫然と薬を処方して終わりにするのではなく、毎週患者の状態を問診し、治療の効果を判断する必要がある。

薬の使い分け：

表2に、頻用されるベンゾジアゼピン受容体作動薬と伝統的な鎮静・催眠薬を示した。一般名と商品名(先発品名)、特徴、薬物動態、薬価収載上の代表的適用疾患、処方日数制限を示した。バルピツール系薬と比べ、ベンゾジアゼピン系は安全性における優位性がある。

ベンゾジアゼピンの中では薬力学的差異は基本的にはないが、薬物動態には大きな違いがある。個人差も大きく、肝障害患者や高齢者では血中濃度や $T_{1/2}$ が倍以上になる。使い分けには、期待される効果持続時間と効果発現時間、患者の代謝能力を考慮する必要がある。

速効性を狙うのであれば、 T_{max} が短いソラナックス[®]、セルシン[®]、グランダキシン[®]、リーゼ[®]がよい。これらの薬剤は睡眠薬としても使える。翌朝の覚醒時の持ち越し効果を避けたいのであれば、マイスリー[®]、アモバン[®]のような $T_{1/2}$ が短い薬剤がよい。日中にも持続的な抗不安効果を狙うのであれば、話は逆になる。リボトリール[®]やセルシン[®]、メイラックス[®]のような $T_{1/2}$ の長い薬剤がよい。前二者は、大量に使うことにより、精神病的障害の患者の急性興奮状態を安全に鎮静させる目的にも適している。

〔表2〕現在、頻用されているベンゾジアゼピン受容体作動薬

一般名 (商品名)	特徴	T_{max}	$T_{1/2}$	代表的 保険適用	日数 上限
トフィソバム (グランダキシ [®])	筋弛緩、睡眠増強作用の弱いベンゾジアゼピン。産婦人科医、整形外科医が頻用する	1	0.8	更年期障害 自律神経失調症	なし
ゾルピデム (マイスリー [®])	非ベンゾジアゼピン系。依存症のリスクが低い。健康保険上、統合失調症やうつ病を伴う場合は処方できない	0.8	2.0	不眠症	14
トリアゾラム (ハルシオン [®])	超短時間型の代表、知名度が高い。頻用され、乱用もされる	1.2	2.9	不眠症	14
ゾピクロン (アモバン [®])	非ベンゾジアゼピン系。依存症のリスクが低い	0.8	3.9	不眠症	なし
エチゾラム (デバス [®])	短時間型の代表。あらゆる疾患や症状に適応があり、処方日数に上限がない。すべての診療科で頻用される。海外では使われていないため、ハルシオンのような悪評はない。国内での乱用、依存は多い	3*	6.0	心身症	神経症 なし
クロチアゼパム (リーゼ [®])	内科、脳外科、耳鼻科でよく使われる。精神科は使わない	1	6.3	心身症	麻酔前投薬 30
プロチゾラム (レンドルミン [®])	ハルシオンの代替	1.5	7.0	不眠症	麻酔前投薬 14
塩酸リルマザホン (リスミー [®])	ハルシオンの代替	3	10.5	不眠症	麻酔前投薬 なし
ロラゼパム (ワイパックス [®])	力価が高く、精神病の興奮状態に対する鎮静としても用いられる	2	12	神経症	心身症 30
アルプラゾラム (ソラナックス [®])	力価が高く、即効性。パニック障害に特異的な有用性があるとしてマーケティングされた	2	14	心身症	自律神経失調症 30
クロナゼパム (リボトリール [®])	不安障害や躁状態に対するエビデンスがある。マーケティングはされていない	2	27	てんかん	90
ジアゼパム (セルシン [®])	最も古いベンゾジアゼピン。半減期が長く、離脱症状が軽い。剤型の種類が多く、坐薬があるのはこれだけ。脳脊髄疾患に伴う痙攣や筋クランプ(こむら返り)にも有用	1	27	神経症	うつ病 90
ロフラゼパ酸エチル (メイラックス [®])	半減期が最も長い。離脱症状はほとんどない	1.2	122	心身症	神経症 30
フェノバルビタール (フェノバルビタール [®])	耐性形成、依存症のリスクが高い。大量服用時には重い呼吸抑制を起こし、致死的である。安全な代替品があることから、特別な理由がない限り、使うべきではない				
エタノール (酒)	脳内移行が1、2分以内に起こり、効果発現がきわめて早い。代謝に大きな個人差があり、反応を予見しにくい。脱抑制を起こしやすい。10年以上の使用で耐性形成、依存症のリスクが高い。大量服用時には重い呼吸抑制を起こし、致死的である。消化器(食欲増進、消化管運動促進)や循環器に対する好ましい作用がある。脱抑制を活用したレクリエーション目的の使用が、ほとんどの社交場面でみられる				

T_{max} : 成人が経口服用後に最高血中濃度に到達するまでの時間

$T_{1/2}$: 最高血中濃度に到達した後、半減するまでの時間

*: デバスは T_{max} が3時間になっているが、これは食後の値である。空腹時に服用すれば1時間程度になる

●トリアゾラム

代表的な催眠薬である。T_{max}とT_{1/2}が短く、翌朝、覚醒時の持ち越し効果が起こりにくい。世界的に広く使われていたが、しだいに逆説的脱抑制や乱用の問題が取り沙汰されるようになって、処方のためられるようになった。乱用の可能性がより低いマイスリー[®]やアモバン[®]に置き換えられつつある。

代表的な薬剤：>先行薬 ▶ジェネリック(以下同じ)

▷ハルシオン[®][錠剤：0.125mg, 0.25mg]

▶ハルラック[®][錠剤：0.125mg, 0.25mg]など

通常の使い方：

不眠症や麻酔前投薬として0.25～0.5mg。

使い方のポイント

T_{max}が1.2時間であることが示すように、薬理作用は1時間以内にピークを迎える。したがって入眠予定時間の30分前に服薬することが必要である。服薬後から入眠するまでの時間(入眠潜時)が1時間を超える場合は、催眠薬の効果はない。このような場合に増量したり、他のベンゾジアゼピンを併用したりしても効果は期待できない。催眠鎮静作用には耐性が生じるためである。①睡眠習慣と服薬時刻を変える、②抗うつ薬や認知行動療法の利用を考慮する、を検討する必要がある。

服用前に食事をとらないように患者に指導する。満腹時は薬物の吸収が遅れる。薬物の濃度上昇速度が速くなるように服用すれば効果が強まる。

副作用：

投与初期は逆説的脱抑制に注意する。脱力などは、入眠してしまえば問題にならない。

●ゾルピデム

ハルシオン[®]などでみられる逆説的脱抑制、依存症のリスクを避けることを狙って開発された催眠薬である。非ベンゾジアゼピン構造を持ちながら、ベンゾジアゼピン受容体のサブタイプである $\omega 1$ 受容体に対する親和性が高い。T_{max}、T_{1/2}が短く、持ち越し効果が少ない。2000年に発売され、後発品は出ていない。統合失調症とうつ病に合併する不眠に対する効能は承認されていない。

代表的な薬剤：

▷マイスリー[®][錠剤：5mg, 10mg]

通常の使い方：

不眠症に5～10mg。

●ゾピクロン

マイスリー[®]と同様に非ベンゾジアゼピン構造を持ちながら、ベンゾジアゼピン受容体のサブタイプである $\omega 1$ 受容体に対する親和性が高い。

代表的な薬剤：

▷アモバン[®] [錠剤：7.5mg, 10mg]

▶ドパリール[®] [錠剤：7.5mg, 10mg] など

通常の使い方：

不眠症に7.5～10mg。

副作用：

苦みのある薬剤である。服用後しばらくして口に金属のような苦みを感じ、食欲減退が起こることがある。

Ⓢ⓪Ⓢ⓪Ⓢ⓪Ⓢ⓪Ⓢ⓪Ⓢ⓪

この薬は、副作用が少なく速効性があり、翌朝に影響を残さない薬として広く使われています。旅行中など寝る環境が普段と違う、翌日に大きな行事があり、そのことを考えて気が高ぶって眠れないなどの時に使うのが一番よい使い方です。

睡眠薬は麻酔薬ではなく、眠りたい時に強引に眠らせるような薬ではありません。服薬してから30分以内に寝つけない、不眠が何カ月も続いている、などの場合は相談して下さい。他の治療法を検討します。

効果が足りない時に増量したり、他の睡眠薬やアルコールを一緒に使ったりすると、その場はよく眠れます。しかし、2、3カ月経つと元に戻ってしまうことが普通です。空腹の時に就床して、少量の水で服用すると最も効果が強くなります。