

## 向精神薬の睡眠に及ぼす効果

小鳥居 望、内村 直尚

臨床精神薬理 14 : 401-410、2011

### 1. はじめに

近年の疫学調査からわが国において 5 人に 1 人が不眠を訴え、20 人に 1 人は睡眠薬を使用していることが明らかとなった。

加齢とともに睡眠の時間や質は生理的に低下するため、高齢化社会では必然的に不眠者の割合が増える、さらに身体疾患を抱える高齢者の増加は身体疾患に伴う二次的な不眠、あるいは不眠が必発するせん妄の温床となっている。

向精神薬(psychoactive drug)とは中枢神経系に作用し、生物の精神活動に何らかの影響を与える薬物の総称であり、ここには抗うつ薬、抗精神病薬を含む多くの薬物が含まれる。睡眠と覚醒に影響を及ぼす向精神薬の薬理作用を概説する。

### 2. 睡眠覚醒のメカニズム

自然睡眠は脳の覚醒中枢(脳幹と視床下部におけるいくつかの核)の抑制により生じる。

バルビツーツ、ベンゾジアゼピン系(BZP 系)、非ベンゾジアゼピン系(非 BZP 系)による催眠作用はいずれも GABA<sub>A</sub> 受容体への作用によってもたらされる。

一方、抗うつ薬、抗精神病薬の多くや抗ヒスタミン薬の睡眠促進作用はヒスタミン、ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどのモノアミンへの拮抗を介した覚醒中枢の抑制に由来する。

### 3. 薬物が睡眠構築に及ぼす影響

表 1 がこの論文の全てです。

様々な睡眠障害に対して使用されうる薬物を挙げ、血中消失半減期により分類し、不眠に対して臨床

的に使用される用量、睡眠に及ぼす効果、およびその他の特徴が付記されている。

一般的には短時間作用型の薬物は入眠困難に適し、睡眠維持障害には 4 時間以上の半減期が必要であ

る。半減期の長い薬剤を使用する際、特に代謝率が落ちる高齢者には日中の眠気や認知機能の低下な

どの持ち越し効果が生じる危険性がある。

#### a. BZP 系睡眠薬と非 BZP 系睡眠薬

作用機序は GABA<sub>A</sub> 受容体への作用を介した Cl<sup>-</sup> の透過性の亢進。

睡眠構造に対しては入眠潜時を短縮し中途覚醒時間を減らし睡眠段階 2 を著明に増加させるなど睡眠を安定化させる。鎮静催眠作用を担う  $\omega$ 1 受容体に加え、筋弛緩作用、抗不安作用、抗けいれん作用に關与する  $\omega$ 2 受容体にも親和性があるため、筋弛緩作用によるふらつきや失調、中止後の反跳性不眠などが問題となる。そこで近年開発されたのが  $\omega$ 1 受容体に高い選択性を有する zolpidem(マイスリー<sup>®</sup>)、quazepam(ドラル<sup>®</sup>)、zopiclone(アモバン<sup>®</sup>)などの薬物であり、これらは quazepam 以外は BZP 骨格を持たないため、非 BZP 系睡眠薬といわれる。睡眠構築への影響はレム睡眠の抑制がほとんどなく、多くは徐波睡眠の増加作用を有するなど、自然な睡眠の質を高める作用を有する。そのため反跳性不眠を生じにくく、抗不安作用が少ないため依存形成もしにくいので、減量・中止がしやすい。 $\omega$ 2 受容体への親和性が低いことから筋弛緩作用や健忘が少なく、認知機能への悪影響も少ないなど BZP 系睡眠薬に比べ安全性が向上しているとされる。

#### b. 抗うつ薬

アメリカでは規制管理される睡眠薬を上回る頻度で規制のない一部の抗うつ薬が不眠症に使用されている。(2002 年の第 1 は trazodone(レスリン<sup>®</sup>))

わが国でも不眠に最も頻用されている抗うつ薬である trazodone(レスリン<sup>®</sup>)は、鎮静作用および徐波睡眠の増加作用を有し、さらに抗コリン作用が弱いいため睡眠構築への影響も少ないなど、睡眠の導入と維持の双方にバランスよく効果を示す。

#### c. 抗精神病薬

入眠潜時を短縮し、覚醒時間を減らしてノンレム睡眠を増やし、レム睡眠を抑制する。

Haloperidol(セネネス<sup>®</sup>)は主に睡眠段階 1 の浅い睡眠を増やすのに比べ、risperidone(リスパダール<sup>®</sup>)などの非定型抗精神病薬は睡眠段階 2 のより質の高いノンレム睡眠を増加させる。olanzapine(ジプレキサ<sup>®</sup>)はより深い徐波睡眠の増加作用を有し、quetiapine(セロクエル<sup>®</sup>)は徐波睡眠に変化はもたらさないが、睡眠潜時を著明に短縮させ段階 2 を増やし、また他剤に比べ半減期が短いため、(2.8hr)、高齢者に使用しやすい。

副作用として錐体外路症状や起立性低血圧、ふらつき、olanzapine(ジプレキサ<sup>®</sup>)や quetiapine(セロクエル<sup>®</sup>)は耐糖能異常などのリスクがある。

#### d. その他

Remelteon(ロゼレム<sup>®</sup>)はメラトニン受容体への高い親和性により概日リズムに沿った催眠作用をもたらす新しい作用機序の治療薬として注目されている。

抗てんかん薬では clonazepam(リボトリール<sup>®</sup>)がレストレスレッグス症候群(むずむず脚症候群)やレム睡眠時行動障害などの睡眠時随伴症状を伴う不眠に用いられる。

### 4. おわりに

不眠に対してはまずは睡眠衛生の改善や、身体疾患および随伴症の治療を行う。

薬物療法を施す場合は「不眠の程度」とともに「不眠の質」の把握を行う。

薬物を選択する際は半減期と共に効果のメカニズムを考慮し、理由のある選択を行う。

表1 睡眠障害に対して使用される薬物の特徴

| 作用時間    | 分類               | 漢字名             | 主な商品名             | 半減期(hr)       | 不眠への利益   | コメント  |
|---------|------------------|-----------------|-------------------|---------------|----------|---|
| 超短時間作用型 | メラトニンレセプターAゴニスト  | ramelteon       | ロゼレム              | <1            | 8        | 入眠潜時を短縮。第2段階、徐波睡眠、レム睡眠いずれにも影響なし。大きな副作用はなく、服用の仕方によってはリズムの改善も期待される。   |
|         | 非BZP系            | zolpidem        | マイスリー             | 2.5 (1.4-4.6) | 5-10     | ω1受容体への選択性が高いため、筋弛緩作用、抗不安作用はほとんどないが、ふらつきや睡眠時遊行には注意を要する。徐波睡眠増加作用あり。  |
|         | 抗精神病薬(非定型)       | quetiapine      | セロクエル             | 2.8           | 12.5-50  | 強い鎮静効果あり。第2段階↑、徐波睡眠には影響なし。体重増加作用あり。せん妄にも使用される。                      |
|         | BZP系(睡眠薬)        | triazolam       | ハルシオン             | 2.9           | 0.25-0.5 | 第2段階↑、徐波睡眠↓。筋弛緩作用。健忘症状に注意を要する。                                      |
|         | 非BZP系            | zopiclone       | アモバン              | 3.7           | 7.5-10   | ω1受容体への選択性が比較的高いため、筋弛緩作用や抗不安作用は弱い。徐波睡眠増加作用の報告あり。                    |
| 短時間作用型  | 非BZP系            | eszopiclone     | lunesta (アメリカ商品名) | 4-6           | 1-3      | Zopicloneより半減期がやや長い。長期使用の安全性が確認されている。                               |
|         | BZP系(抗不安薬)       | clonazepam      | アパス               | 6             | 1-3      | 筋弛緩作用、抗不安作用が強い。統合失調症に保険適応あり。  |
|         | BZP系(催眠薬)        | brotizolam      | レンドルミン            | 7             | 0.25-0.5 | 第2段階↑。徐波睡眠、レム睡眠への影響は少ない。  |
|         | 抗うつ薬(非定型抗うつ薬)    | trazodone       | アジレル、レスリン         | 8             | 25-100   | 徐波睡眠増加作用あり。抗コリン作用は弱く、レム睡眠への影響は少ないが、起立性低血圧、めまいにはなお注意を要する。せん妄にも使用される。 |
|         | 抗ヒスタミン薬(OTC薬)    | diphenhydramine | ドリエル              | 8.5           | 25-50    | 入眠潜時を短縮。第2段階、徐波睡眠、レム睡眠いずれにも影響なし。数日で耐性が生じる。                          |
| 中間時間作用型 | BZP系(睡眠薬)        | eszazolam       | ユーロジン             | 10-24         | 1-4      | 第2段階↑、徐波睡眠↓。筋弛緩作用、健忘症状に注意を要する。レム睡眠への影響は比較的少ない。                      |
|         | 抗うつ薬(四環系)        | mianserin       | ネトラミド             | 18            | 10-30    | 強い鎮静効果と徐波睡眠増加作用あり。抗コリン作用は弱くないが、レム睡眠時は延長の報告あり。せん妄にも使用される。            |
|         | 抗精神病薬(非定型・SDA)   | risperidone     | リスパダール            | 4 (代謝物20-24)  | 0.5-2    | 第2段階↑、徐波睡眠には影響しないが、統合失調症では増えるという報告もあり。鉄体外路症状、高プロラクチン血症が出やすい。        |
|         | BZP系(睡眠薬)        | flunitrazepam   | ロヒパノール、サイレース      | 18-26         | 0.5-2    | 第2段階↑、徐波睡眠↓。筋弛緩作用。健忘症状に注意を要する。                                      |
|         | BZP系(睡眠薬)        | nitrazepam      | ベンザリン、ネルボン        | 28            | 5-10     | 第2段階↑、徐波睡眠↓。筋弛緩作用。健忘症状に注意を要する。レム睡眠の抑制作用が強い。                         |
| 長時間作用型  | 抗うつ薬(NaSSA)      | mirtazapine     | レモロン、リフレックス       | 26-40         | 7.5-15   | 強い鎮静効果と高い徐波睡眠増加作用を有する。体重増加作用あり。                                     |
|         | BZP系(抗てんかん薬)     | clonazepam      | リボトリール、ランドセン      | 30-40         | 0.5-2    | レストレスレッグス症候群やレム睡眠時行動障害を伴う不眠に高い有効性。健忘症状を伴う不眠にも使用される。                 |
|         | 抗精神病薬(非定型・MARTA) | olanzapine      | ジブレキサ             | 33            | 5-10     | 強い鎮静効果と高い徐波睡眠増加作用を有する。体重増加、低血圧、耐糖能異常などに注意を要する。                      |
|         | BZP系(睡眠薬)        | quazepam        | ドラール              | 36            | 15-30    | BZP系ながらω1受容体への選択性が高いため、筋弛緩作用や抗不安作用は弱い。                              |

臨床精神薬理 Vol.14 No.3, 2011

405 (25)

通常はGABA受容体に親和性のある薬物で消失半減期により分類されるが、あえて他の薬剤もこの分類枠に入れて記載した。BZP系・非BZP系薬物以外は、不眠症への保険適応はない。いずれも催眠作用を有するが、短時間作用型の薬物は入眠困難に達し、睡眠維持障害には4時間以上の半減期が必要である。半減期の長い薬剤を使用する際は、日中の眠気や認知機能の低下などの持ち越し効果に注意を要するが、抗ヒスタミン作用を催眠作用の拠り所とするものは数日で軽減する可能性がある。