

2013/06/13

# 睡眠薬の適正な使用と休薬のための 診療ガイドライン

## —出口を見据えた不眠医療マニュアル—

- 1) 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」
- 2) 日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ 編



## 1. 緒言

不眠症は罹患頻度の高い代表的な睡眠障害の一つである。成人の30%以上が入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠困難などのいずれかの不眠症状を有し、6～10%が不眠症(原発性不眠症、精神生理性不眠症、その他の二次性不眠症など)に罹患している(1-6)。不眠症は睡眠に関する夜間の苦痛のみならず、日中の眠気、倦怠、集中困難、精神運動機能低下、抑うつや不安などの多様な精神・身体機能の低下(daytime impairment, health-related quality of life QOLの障害)を惹起する(7-11)。そのため、不眠症は、長期欠勤の増加、生産性の低下、産業事故の増加、医療費の増大などさまざまな人的及び社会経済的損失をもたらす、公衆衛生学上の大きな課題となっている(12-15)。

睡眠薬の処方率は近年一貫して増加を続け、2009年の日本の一般成人における3ヶ月処方率(少なくとも3ヶ月に一回処方を受ける成人の割合)は4.8%に至っている(16)。一部の患者に対しては高用量処方が見られ、睡眠薬の処方率および多剤併用比率は漸増傾向にある。とりわけ50歳以上の中高年層では、うつ病や生活習慣病などの罹患率が増加するため不眠も高頻度に見られるが、この年齢層では睡眠薬のリスク・ベネフィット比が不良であることがメタ解析等で明らかにされている(17)。また、認知症や発達障害など不眠の出現率が高いにもかかわらずその有効な対策が開発されていない疾患も数多く、エビデンスが乏しいままに睡眠薬以外の催眠鎮静系薬物がoff labelで汎用されている現状も危惧される。

不眠症の薬物療法の主剤は、非バルビツール酸系およびバルビツール酸系睡眠薬などの依存性の強い睡眠薬から、より認容性の高いベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メトニン受容体作動系に移行した。しかし、睡眠薬の処方頻度が高まる中、一部の患者で見られる長期服用時の常用量依存や乱用、多剤併用、過量服用などの事例が社会問題化している。実際、睡眠薬へのスティグマなどもあいまって服用患者のアドヒアランスは極めて低い。この背景には、睡眠薬の投薬期間や休薬指針が明確でないことも一因となっている。これまで、国内外の複数の不眠症の診断治療ガイドラインが作成されているが、主として不眠症の診断と急性期治療に主眼が置かれており、中長期的な睡眠薬使用のあり方に関する指針は未だ整備されていない。

本ガイドラインの目的は、不眠医療を安全かつ効果的に行うために必要となる、最新のエビデンスに立脚した実践的フレームワークを提供することにある。とりわけ、本ガイドラインは睡眠薬の適正使用に焦点を当てて作成された。不眠症の初期治療から始まり、薬物療法の最適化、睡眠衛生指導や認知行動療法など非薬物療法の活用、各診療科に特有の不眠医療の課題、慢性不眠症への対応、常用量依存や耐性など長期服用時の臨床的問題点、そして、治療のゴール設定と睡眠薬の減薬・休薬方法など、各治療ステージにおいて遭遇する代表的な40のクリニカルクエスチョンを設定した。各クリニカルクエスチョンに関連する既存のエビデンスに基づき、また十分なエビデンスが存在しないクリニカルクエスチョンに関してはコンセンサスに基づき、理解しやすい患者向けの解説および治療者向けの勧告(推奨)を行った。本ガイドラインは、実地臨床で応用しやすい実用性の高い診療情報を数多く含んでいる。本ガイドラインが、日本の不眠医療の質の向上と均てん化に寄与できれば幸いである。

## 2. エビデンスの抽出方法とコンセンサス形成

本ガイドラインは、平成24年度厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および「日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ」の構成員(巻末参照)によって作成された。担当者は各自の専門性に従い、臨床疑問を設定したうえで出版バイアスにとらわれない包括的な文献検索を行い、該当する国内外の既存のエビデンスを抽出した。

具体的な検索方法としては、メタ検索エンジン(ACCESSSS Federated search)、コクラン・ライブラリー(CENTRAL)、MEDLINE(PubMed)を用いて、Patients(患者もしくは問題)、Intervention(介入方法)、Comparison(対照とする介入方法)、Outcome(アウトカム)、いわゆるPICOキーワードをかけてエビデンスを抽出した。採用した文献にはOxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidenceに準じてエビデンスレベルを付与した(表1)。また、各臨床的質問での治療者向け勧告(推奨)にはMinds(Medical Information Network Service)に準じて推奨グレードを付けた(表2)。

一部の臨床的質問については、必要に応じてデータ抽出やメタアナリシスを施行し、コクラン・ライブラリーでもサマリー作成に使用されているエビデンスの質と推奨の強さを系統的に段階付けするGRADEアプローチで評価した。

上記の方法で国内外の既存データの収集と精査・整理を行い、最終ガイドラインに反映すべき事項についてエキスパートによる直接討議を十分な回数実施することでコンセンサスを形成した。

表1:エビデンスレベルの分類(Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence)

レベル	治療・予防・害
1a	RCT のシステマティック・レビュー
1b	個々のRCT
1c	悉無研究
2a	コホート研究のシステマティック・レビュー
2b	個々のコホート研究
2c	アウトカム研究;エコロジー研究
3a	ケースコントロール研究のシステマティック・レビュー
3b	個々のケースコントロール研究
4	症例集積研究
5	系統的な批判的吟味を受けていない、または生理学や基礎実験、原理に基づく専門家の意見

表2:推奨グレード(Minds)

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行うよう勧められない。(※)
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

(※)MindsにおけるC2は「科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。」であるが、本ガイドラインでは「科学的根拠がなく、行うよう勧められない。」と変更して用いた。

## 3. 不眠症の診断基準

本ガイドラインでは特に明記しない限り、不眠症の定義は国際的に普及した診断基準である、DSM-IV-TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)(18)、ICD-10(International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, Tenth Revision)(19)、またはICSD-II(International

Classification of Sleep Disorders, Second Edition, 表3(7)の基準(原発性不眠症、精神生理性不眠症、その他の二次性不眠症など)を採用した。

表3: 不眠症の一般診断基準(睡眠障害国際分類第二版;ICSD-II)

- A. 入眠困難、睡眠維持困難(中途覚醒)、早朝覚醒、慢性的に非回復性または睡眠の質の悪さの訴えがある  
 小児では睡眠困難がしばしば養育者から報告され、就寝時のぐずりや1人で眠れないなどのこともある
- B. 上記の睡眠困難は、睡眠にとり適切な状況、環境にかかわらずしばしば生ずる
- C. 患者は夜間睡眠困難と関連した日中機能障害を以下の少なくとも1つの形で報告する
- 1) 疲労感、不快感
  - 2) 注意力、集中力、記憶力の低下
  - 3) 日中の眠気
  - 4) 社会的、職業的機能低下、または学業低下
  - 5) 気分の障害またはいらいら感
  - 6) 動機づけ(モチベーション)、活動性、積極性の減弱
  - 7) 仕事のミスや運転中の事故のおこしやすさ
  - 8) 睡眠不足による緊張、頭痛、胃消化器症状
  - 9) 睡眠についての心配、悩み など

#### 4. 不眠医療の臨床経過とクリニカルクエスト

本ガイドラインでは、不眠医療の各ステージにおいて遭遇する睡眠薬に関する代表的なクリニカルクエストを設定した(図1、表4)。不眠医療で留意すべきポイントと本ガイドラインで設定したクリニカルクエストとの対応は以下の通りである。本ガイドラインで扱っていない事項については睡眠障害に関する他の成書をご参照いただきたい。

図1: 不眠医療のステージと代表的なクリニカルクエスト

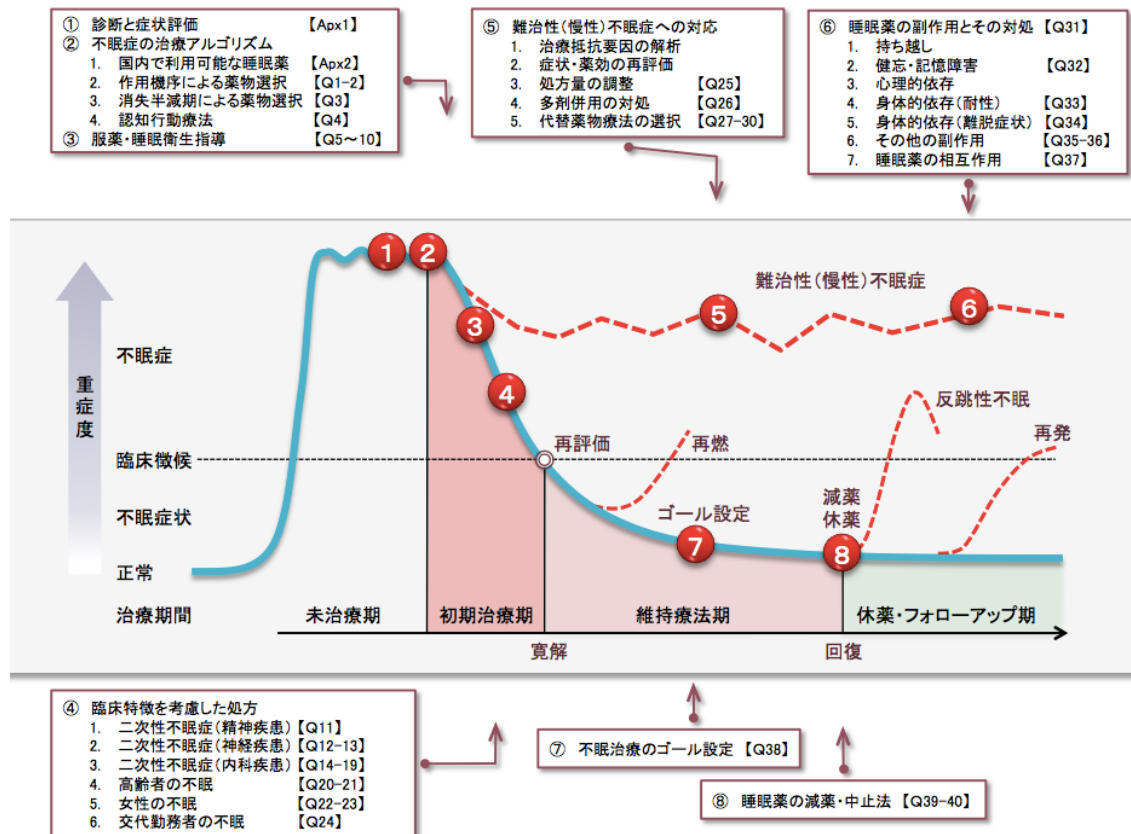


表4: 不眠医療で留意すべきポイントと対応するクリニカルクエスト

不眠医療で留意すべきポイント	対応する CQ、章および Appendix	
① 診断と症状評価		
1. 不眠症の診断基準	p.4	「不眠症の診断基準」
2. 鑑別診断		
3. 主観的不眠症状評価		
1) 睡眠表		
2) 評価尺度		
4. 客観的不眠症状評価		
1) ポリソムノグラム		
2) アクチグラフ		
5. QOL 障害評価	p.72	「Appendix 1: 不眠症の QOL 評価尺度」
② 不眠症の治療アルゴリズム	p.9	「不眠症の治療アルゴリズム」
1. 国内で利用可能な睡眠薬	p.73	「Appendix 2: 不眠治療に用いられる主たる睡眠薬リスト」
2. 作用機序による薬物選択	Q1	睡眠薬によって効果も違うのですか？
1) ベンゾジアゼピン系睡眠薬	Q2	睡眠薬は服用してからどのくらいで効果が出ますか？
2) 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬		
3) メラトニン受容体作動薬		
3. 消失半減期による薬物選択	Q3	睡眠薬、睡眠導入剤、安定剤の違いは何でしょうか？
4. 認知行動療法	Q4	薬を使わない治療法はあるでしょうか？
1) 刺激制御法		
2) 睡眠制限法		
3) 漸進的筋弛緩法		
4) 認知療法		
③ 服薬指導・睡眠衛生指導	Q5	睡眠薬はいつ服用すればよいでしょうか？
	Q6	眠れない時だけ睡眠薬を服用してもよいでしょうか？
	Q7	寝付けないときや、夜間に目を覚ましたときは何時頃まで追加服用してもよいでしょうか？
	Q8	睡眠薬より寝酒の方が安心のような気がします。
	Q9	睡眠薬は、晩酌後何時間くらい空けてから服用したらよいでしょうか？
	Q10	睡眠薬を服用した翌朝に運転しても大丈夫ですか？
④ 臨床特徴を考慮した処方		
1. 二次性不眠症(精神疾患)	Q11	ストレスや精神的な病気が原因の不眠にも睡眠薬は効果がありますか？
2. 二次性不眠症(神経疾患)	Q12	脳神経の持病があります。睡眠薬を服用しても大丈夫でしょうか？
	Q13	認知症の不眠や昼夜逆転に睡眠薬は効果があるでしょうか？
3. 二次性不眠症(内科的疾患)	Q14	痒みで眠れません。眠気のでる抗ヒスタミン薬を服用すれば一石二

		鳥だと言われましたが・・・。
	Q15	痒みで眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
	Q16	痛みで眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
	Q17	トイレが近く、眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
	Q18	睡眠時無呼吸症候群の治療中です。睡眠薬を服用しても大丈夫でしょうか？
	Q19	せん妄治療における睡眠薬の使い方
4. 高齢者の不眠	Q20	高齢者の不眠症にも睡眠薬は効果があるでしょうか？
	Q21	高齢なので睡眠薬の副作用が心配です。
5. 女性の不眠	Q22	睡眠薬を服用中に妊娠に気づきました。胎児に影響はないでしょうか？
	Q23	更年期障害で眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？
6. 小児の不眠		
7. 交代勤務による不眠	Q24	夜勤明けに眠りたいのですが、睡眠薬を服用してもよいでしょうか？
⑤ 難治性(慢性)不眠症への対応		
1. 治療抵抗要因の解析	p.9	「5.不眠症の治療アルゴリズム」
2. 症状・薬効の再評価		
3. 処方量の調整	Q25	睡眠薬を服用しても眠れません。増量すれば効果が出ますか？
4. 多剤併用の対処	Q26	睡眠薬を服用しても眠れません。何種類か組み合わせれば効果がありますか？
5. 代替薬物療法の選択		
1) 催眠・鎮静系抗うつ薬	Q27	抗うつ薬も不眠症に効果がありますか？
2) 非定型抗精神病薬		
3) その他の向精神薬		
4) メラトニン	Q28	漢方薬やメラトニンも不眠症に効果があるでしょうか？
5) 漢方薬	Q28	漢方薬やメラトニンも不眠症に効果があるでしょうか？
6) OTC(ジフェンヒドラミン)	Q29	市販の睡眠薬も不眠症に効果があるでしょうか？
7) その他のサプリメント	Q30	市販のサプリメント(機能性食品、飲料など)は不眠症に効き目があるでしょうか？
⑥ 睡眠薬の副作用とその対処	Q31	睡眠薬を何種類か服用しているので副作用が心配です。
1. 持ち越し	Q10	睡眠薬を服用した翌朝に運転しても大丈夫ですか？
2. 健忘・記憶障害	Q32	睡眠薬服用後の記憶がありません。
3. 心理的依存	p.74	「Appendix 3:ベンゾジアゼピン依存性自己記入式質問票(簡易版)」
4. 身体的依存(耐性)	Q33	徐々に睡眠薬の効果が弱くなり、量が増えるのが心配です。
5. 身体的依存(離脱症状)	Q34	睡眠薬を止められなくなるのではないかと心配です。
	p.76	「Appendix 4:ベンゾジアゼピンの退薬症候評価スケール(CIWA-B)」
6. その他の副作用	Q35	睡眠薬を服用していると認知症になると聞いて心配です。

	Q36	睡眠薬の飲み過ぎで死亡した人がいると聞いて不安です。
7. 睡眠薬の相互作用	Q37	他の治療薬との飲み合わせが心配です。
⑦ 不眠治療のゴール設定	Q38	睡眠薬はいつまで服用すればよいのでしょうか？ 服用すれば眠れますが、治っているのでしょうか？
1. 不眠症の寛解(治癒) 基準		
2. 長期服用のハイリスク要因		
3. 減薬・休薬のタイミング		
4. 長期服用の許容例		
⑧ 睡眠薬の減薬・中止法	Q39	禁断症状がでるため睡眠薬が減らせません。
1. 減薬・中止法	Q40	睡眠薬の減量法を教えてください。
1) 漸減法		
2) 認知行動療法		
3) 補助薬物療法		
4) 心理的サポート		
2. 離脱症状とその評価	p.76	「Appendix 4: ベンゾジアゼピンの退薬症候評価スケール (CIWA-B)」
1) 反跳性不眠		
2) 退薬症候		
3) 評価尺度		

## 5. 不眠症の治療アルゴリズム

この項では、不眠の訴えがある患者の診断、治療介入、評価、減薬・休薬、フォローアップに至る治療アルゴリズムを示す。

### 1. 不眠治療の基本的な考え方

現在の不眠症治療の主流は睡眠薬を用いた薬物療法である。しかし、現行の薬物療法はエフェクトサイズおよび安全性の両面で改善の余地があり、薬物療法単独では十分に満足できる長期予後とアドヒアランスが得られないケースも多いことに留意する必要がある。過去の疫学調査によれば、1ヶ月以上持続する慢性不眠症に陥ると、その後も遷延しやすく、きわめて難治性であることが明らかにされている。慢性不眠症患者の70%では1年後も不眠が持続し(20)、約半数では3~20年後も不眠が持続する(5, 21-26)。また、慢性不眠症患者の約半数は薬物療法などで一旦寛解しても、さらにその半数は再発する(22)。一般的に、慢性・難治性疾患の治療では、必然的に治療薬は長期使用かつ高用量となりがちであるが、睡眠薬についても例外ではなく、国内で睡眠薬を長期服用する患者は増加しており、一日あたりの服用量も増加傾向にある(16)。

しかしながら、難治性・治療抵抗性であることは無期限、無制限の処方正当化するものではない。あくまでも、治療の最終エンドポイント(良眠による日中の機能改善)を達成する方策として有効であること、かつ、リスク・ベネフィットバランスの観点から十分な臨床的妥当性があることが求められる。治療途中で薬物療法の妥当性を適宜評価することなしに、漫然とした長期処方をするのは厳に戒められるべきである。このような観点から、不眠治療においては、薬物療法と平行して、できるだけ早期から睡眠衛生指導や認知行動療法(Q4を参照)などの心理・行動的介入を行うことが推奨される(27)。

### 2. 不眠症の薬物療法の現状(初期治療)

不眠症の薬物療法に関する臨床研究や新薬治験の多くは、初期治療に焦点が当てられてきた。それらの中には、服用後1日~8週間の主観的・客観的有効性(治験の探索的・検証的試験、Q1)、消失半減期に基づく薬物選択(Q1)、精神・身体疾

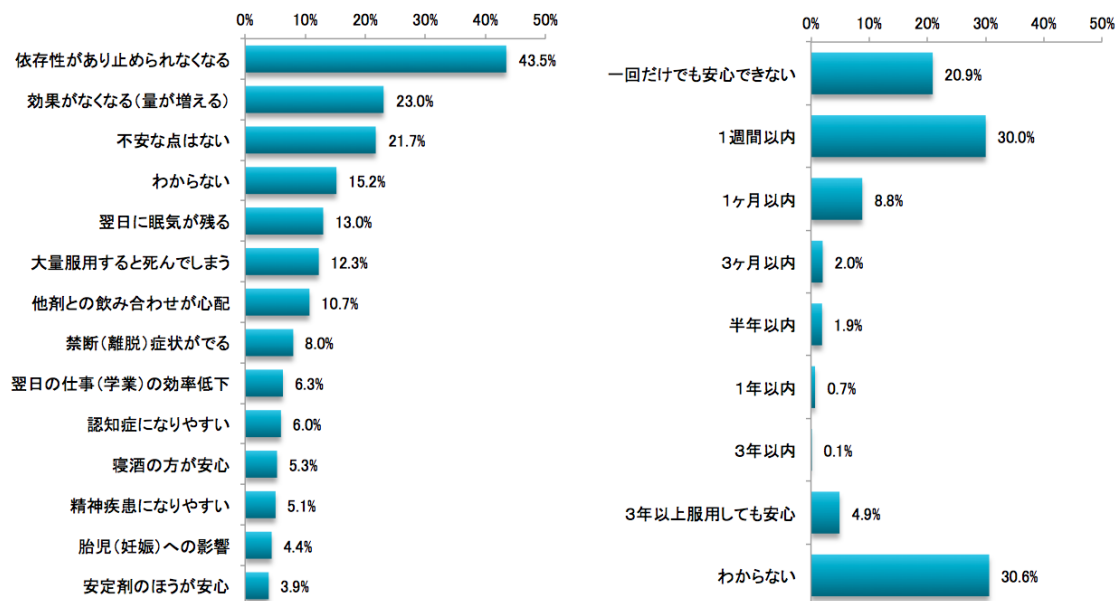


患による二次性不眠症の鑑別診断と治療適応(Q11-19)、適切な服用法(Q5-10)などが含まれる。多数の臨床試験の結果、GABA<sub>A</sub>-ベンゾジアゼピン受容体作動薬であるベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を用いた初期治療の戦略は概ね完成していると言ってよい。また、近年上市されたメラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)については、従来の睡眠薬と作用機序が異なるため、治療適応(生体リズム障害に筋する不眠など)や GABA<sub>A</sub> 受容体作動薬の代替薬物としての位置づけについて検討が進められている。

### 3. 不眠症の薬物療法の現状(亜急性期～慢性期治療)

長期服用時の有効性と安全性を担保するため、効果の持続性(耐性の有無)、副作用とその対処、減薬・休薬法などに関する研究が多くなされてきた。臨床薬理研究により頻度の高い代表的な副作用(健忘、筋脱力・転倒、催奇形性、薬物依存など)に関する知見が積み上げられている(Q31-37)。とりわけ、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬およびメラトニン受容体作動薬については 6～12 ヶ月の長期投与試験データが集積しており、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に比較して長期服用時の有効性と安全性が格段に向上していることが確認されている(Q31-36, 39)。しかし、慢性不眠症患者では、長期服用、高用量、多剤併用などにより薬物依存や認知機能抑制などの副作用リスクが高くなるため、薬物療法の戦略の見直しを迫られることも多い。加えて、日本では睡眠薬・鎮静剤として販売されたサリドマイドを妊娠初期に服用することによって重い先天性欠損症(四肢欠損)や死産が発生した薬害事例や、一部の患者での睡眠薬の乱用や依存に関する報道を通じて、世界的に見ても日本人は睡眠薬に対して群を抜いて強い心理的抵抗感を有する国民性であることが明らかになっている(28)。実際、日本人は睡眠薬へのスティグマを数多く抱えており、服用患者のアドヒアランスは極めて低い(図2)。不眠症に対する薬物療法は、患者が持つこれらの不安・心配について適切に答えられ、ベネフィットがリスクを上回る妥当な方法で行われる必要がある。

図2: 日本人が抱える睡眠薬服用に関する不安・心配(左)、安心できる服用期間(右) (文献(29)から改変して引用)



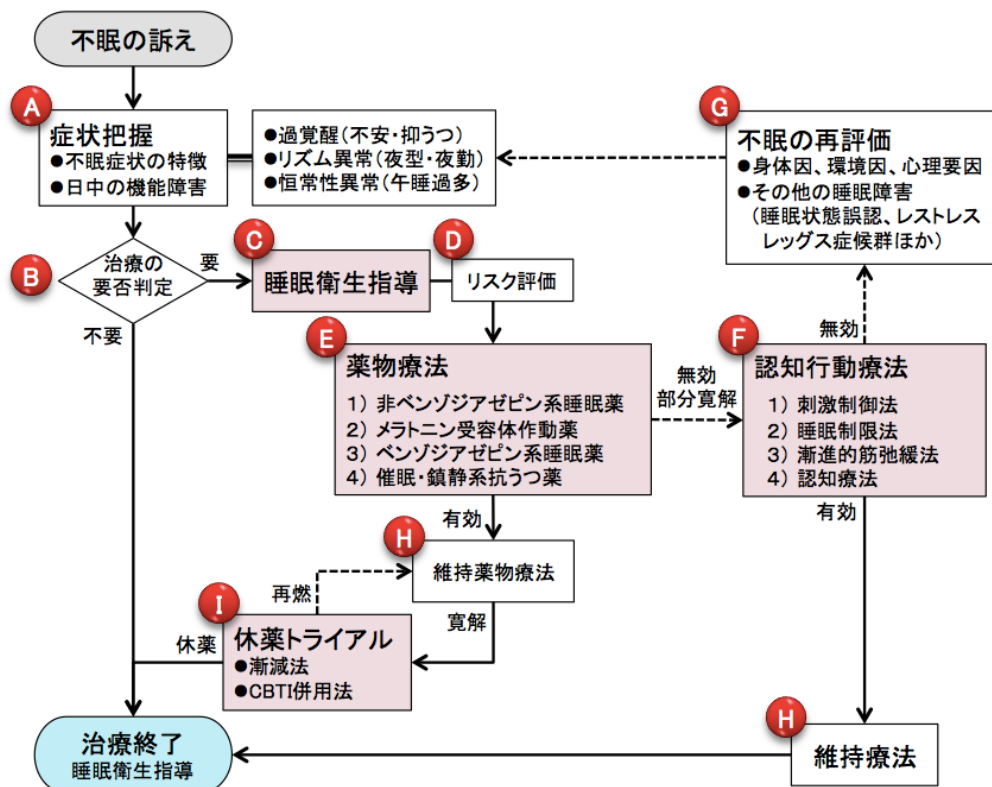
### 4. 治療アルゴリズム

上記の現状を踏まえて作成された不眠症の治療アルゴリズムを図3に示した。本治療アルゴリズムは、不眠症の薬物療法、認知行動療法、減薬・休薬トライアルから構成されている。ただし、不眠症の症状と病態は患者ごとに多様であるため、個々



のケースごとに適宜判断の上で本アルゴリズムは援用されるべきである。

図3:不眠症の治療アルゴリズム



【解説】

A) 症状把握

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に加えて、メラトニン受容体作動薬が登場した。各薬剤は、消失半減期、抗不安作用の有無、リズム調整効果の有無など作用特性が異なる。不眠症状の特徴(入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒)に加えて、情動的・生理的過覚醒(不安・抑うつ)、リズム異常(夜型・夜勤)、恒常性異常(午睡過多)など、患者の不眠症の病理を正確に捉え、薬剤選択(⑤)に反映させるべきである。

B) 治療の要否判定

表3の診断基準に明示されているように、不眠症患者では夜間の不眠症状に加えて、種々の日中の機能障害(眠気、倦怠、不安、こだわり、抑うつ等の QOL 障害)を有する。治療の要否判定では、不眠の特徴を把握するとともに、QOL 障害についても能動的に聴き取る必要がある(Q38)。不眠の重症度と QOL 障害は必ずしも相関しない。逆に、生理的な加齢変化による不眠症状などでは QOL 障害を伴わないこともあり、真に治療が必要な慎重に判断すべきである。

C) 睡眠衛生指導

良質な睡眠を確保するために、睡眠に関する適切な知識を持ち、生活を改善するための指導法。代表的な指導内容を例示する。

指導項目	指導内容
定期的な運動	なるべく運動のスケジュールを入れましょう。運動すれば寝つきやすくなりますし、睡眠が深いものになりやすくなるでしょう。
寝室環境	快適で騒音のない睡眠環境があれば、夜中に目が覚めてしまうことは減るでしょう。じゅうたん

	を敷いたり、カーテンを替えたり、ドアをきっちり閉めること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。
規則正しい食生活	規則正しい食生活をして、すきっ腹で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。睡眠前に軽い軽食(特に炭水化物)をとると睡眠の助けになります。ただし、脂っこいものや重い食べ物は避けましょう。
就寝前の水分	夜に水分を取りすぎないようにしましょう。夜中にトイレに行く必要が減ります。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。
就寝前のカフェイン	就寝4時間前以降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。
寝床での考え事	昼間の悩みを寝床に持っていか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。

D) リスク評価

睡眠薬を処方する際に、長期服用に陥りやすいハイリスク群であるか事前に評価することが望ましい(Q38)。減薬・休薬を困難にさせる要因として、重度不眠、高用量、多剤併用、抗不安作用の強い薬物の服用、高齢、合併症、ストレスの存在、ほかの薬物依存の履歴、アルコールとの併用、性格特性(受動的、依存的、慢性不安、心氣的)などが挙げられる。難治性不眠症をもたらす合併症としては、うつ病等の精神疾患、器質性脳障害、掻痒、疼痛、頻尿など睡眠を阻害する身体疾患などがある。これらのリスク要因については専門診療科との連携、心理カウンセリング、環境調整などが必要である。

E) 薬物療法

薬物選択の具体的手順については、クリニカルクエストを参照のこと(Q1, Q11-24)。ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の選択基準として、不眠症を入眠困難型、睡眠維持障害型(中途覚醒、早朝覚醒)に分類し、入眠困難型には消失半減期の短い睡眠薬、睡眠維持障害型には消失半減期がより長い睡眠薬が推奨されている(Q1)(Appendix 2: 不眠治療に用いられる主たる睡眠薬リスト)。ただし、入眠困難と睡眠維持障害の両者を有する患者に対して、異なる半減期を有する複数の睡眠薬を併用することに科学的根拠はなく、むしろ副作用のリスクを高める可能性がある(Q26)。少なくとも治療初期には、可能な限り単剤(用量調整)で対処することが望ましい。また、リズム異常を有する不眠症に対してはメラトニン受容体作動薬が第一選択肢となる。恒常性異常(午睡過多)が認められる患者には睡眠衛生指導を最初に行うべきである。H<sub>1</sub>、α<sub>1</sub>/α<sub>2</sub>、5-HT<sub>2</sub>受容体遮断作用を有する抗うつ薬(Q27)など、異なる作用機序を有する不眠改善薬を、各々の患者の病態に合わせて選択することで、臨床転帰が改善することが期待される。

F) 認知行動療法

薬物療法と同時に、状況が許す限り、できるだけ早期から心理的・行動的介入も活用することが推奨されている(27)。代表的な介入方法が不眠症に対する認知行動療法である。本ガイドラインでは薬物療法が十分に奏功しない場合のセカンドラインに位置づけたが、第一選択療法として、もしくは薬物療法との併用療法としても有効であることが示されている(Q4を参照)。

G) 不眠の再評価

不眠症の薬物療法、認知行動療法が奏功しない場合には、いったん診断や治療抵抗を生じる要因について再評価を行う。特に、脳波上では睡眠状態にあっても自覚的には眠っていない感じる睡眠状態誤認(不眠症の一型)では、患者の愁訴のままに睡眠薬を処方・増量しても不眠症状は消失せず、高用量処方、多剤併用に陥りやすい。睡眠ポリグ

ラフ試験やアクチグラフなどによる睡眠状態の客観的判定ができない施設では、定型的処方によっても不眠が改善されない場合には、睡眠状態誤認の可能性も検討すべきである。また、レストレスレッグス症候群や睡眠時無呼吸症候群など不眠症と誤診されやすい睡眠障害についても再検討すべきである。これらの可能性も含めて治療計画について専門医のセカンドオピニオンを求めることが推奨される。

H) 維持療法

不眠症状が改善したら、維持療法をどの程度の期間続けるべきか患者ごとに検討する。すなわち治療のゴールを設定する(Q38)。減薬・休薬を実施する前提として、不眠症状とQOL障害の両面が改善する、すなわち不眠症が寛解(回復)していることが求められる。寛解(回復)に至ってから減薬・休薬を開始するまでの間には、再燃(再発)リスクを低減させるのに十分な期間をおくべきである。また、一部の患者では安全性に留意しながらも睡眠薬の長期服用が許容される(Q38)。

D) 休薬トライアル

適切な時期に適切な方法で睡眠薬の減薬・休薬を試みる。減薬・休薬のタイミングについては Q38 を、具体的な減薬・休薬法については Q40 を参照のこと。睡眠薬の減量には、1) 漸減法、2) 認知行動療法の併用、3) 補助薬物療法、4) 心理的サポートなどを適宜用いる。

## 睡眠薬の適正な使用と休薬のための Q&A

本項では、実地臨床でしばしば遭遇する睡眠薬の使用方法に関する代表的な 40 の臨床的疑問を設定し、各々について理解しやすい患者向けの解説、および、治療者向けの勧告(推奨)を行った。また、勧告の根拠となるエビデンスとその解釈、参考文献を添付した。

各臨床的疑問に対する勧告は、主として、睡眠薬に関する既存の臨床試験から得られたデータを元に作成された。十分なエビデンスが存在しない臨床的疑問に関しては当該領域のエキスパートによるコンセンサスに基づき勧告した。

ただし、これらの勧告は多数例の患者を対象にした試験成績を反映したものであり、必ずしも個別の患者にとって最適・最善であるとは限らないことに留意する必要がある。また、これらの勧告は今後新たなエビデンスが得られた際に変更される可能性がある。

各臨床的疑問での治療者向け勧告(推奨)には Minds (Medical Information Network Service) に準じて推奨グレードを付けた。

### 推奨グレード(Minds)

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行うよう勧められない。(※)
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

(※)MindsにおけるC2 は「科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。」であるが、本ガイドラインでは「科学的根拠がなく、行うよう勧められない。」と変更して用いた。

## 【Q1】睡眠薬によって効果も違うのですか？

## 【患者向け解説】

現在日本の医療機関で主に用いられる睡眠薬には、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系、およびメトニオン受容体作動系の各睡眠薬があります。不眠症の改善効果は各薬剤間で大きな差はありません。ただし作用時間の長さ(効果の持続時間)は薬剤ごとに異なり、1)超短時間作用型、2)短時間作用型、3)中間作用型、4)長時間作用型に分類されます。不眠症のタイプ(寝付きが悪い、夜中に目が覚めて二度寝がしにくい、朝早く目が覚めるなど)に応じて適切な睡眠薬を使い分けるのが一般的です。また、副作用の種類や頻度にも薬剤間で差があります。どのようなタイプの睡眠薬がご自分に合っているのか主治医とよくご相談ください。

## 【勧告】

各睡眠薬の消失半減期には大きな違いがあり、不眠症状のタイプ、患者の臨床的背景などを考慮して慎重に薬剤を選択すべきである。【推奨グレード A】

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の間で短期的効果には大きな差はないが、長期服用時の効果の持続性(耐性不形成)は非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のみ示されている。バルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬は深刻な副作用が多く、現在はほとんど用いられない。ベンゾジアゼピン系睡眠薬に比較して、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬では副作用の頻度は低いが、ふらつきにはなお留意する必要がある。メトニオン受容体作動薬はもともと安全性が高く、高齢者や基礎疾患がある患者など副作用・有害事象のハイリスク患者でも使いやすい。【推奨グレード B】

## 【医師向け解説】

医療薬品としての睡眠薬は、1)バルビツール酸系、2)非バルビツール酸系、3)ベンゾジアゼピン系、4)非ベンゾジアゼピン系、5)メトニオン受容体作動薬に大別される。このうちメトニオン受容体作動薬以外は、どれも GABA<sub>A</sub> 受容体への作用を介して睡眠作用をもたらす(30, 31)。バルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬は Cl<sup>-</sup>チャンネルの開口時間を大幅に延長し、呼吸抑制作用もあり、高用量では死亡の危険性が生じる。これに対して、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は視床下部と大脳辺縁系に集中する GABA<sub>A</sub> 受容体を介して作用し、高用量でも Cl<sup>-</sup>チャンネルに直接作用はせず(31, 32)、過量服用による死亡のリスクは低く、耐性や依存性も前2者に比較して生じにくい。そのため、現在はバルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬は睡眠薬としてはほとんど使用されなくなった。

バルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬を高用量服用すると内因性リガンドである GABA が存在しなくても GABA<sub>A</sub> 受容体チャンネルを活性化し、その開口時間を直接的に延長させるため、呼吸抑制などの重大な副作用のために死亡の危険性が生じる。一方、ベンゾジアゼピン系薬物の作用は GABA の存在下のみで発揮されるアロステリック効果に基づくことから、たとえ高用量服用時でも Cl<sup>-</sup>チャンネルに直接作用はせず(31, 32)、過量服用による死亡のリスクは低く、安全性が高い。そのため、現在はベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が主に使用されている。

睡眠薬は、消失半減期により A) 超短時間作用型(2~5時間)、B) 短時間作用型(6~10時間)、C) 中間作用型(20~30時間)、D) 長時間作用型(50~100時間)に分類される。一般的には、不眠症状のタイプ(入眠障害・中途覚醒・早朝覚醒)と、半減期およびそれに影響を与える患者背景(年齢、不安の強度、身体状況、相互作用を有する他剤の服薬状況)を勘案して薬剤を選択する(30)。

睡眠構築への影響については、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬ともに入眠潜時を短縮し、中途覚醒時間を減らし、紡錘波を増加させて睡眠段階2を著明に増加させる(30)。メタ解析の結果では、ベンゾジアゼピン系(33)および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(33, 34)はいずれも主観的評価(睡眠日誌)と客観的評価(ポリソムノグラフィー)の双方で、プラセボに比し有意に睡眠潜時を短縮させる。プラセボを陵駕する効果(エフェクトサイズ)を比較すると、主観的評価で

はベンゾジアゼピン系睡眠薬(-19.6分 vs. -17分)、客観的評価では非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(-10.0分 vs. -12.8分)の効果が優勢だったが、いずれも有意差はなく(33)、睡眠潜時に対する影響に大差はないと思われる。

もともと大規模な比較試験(35)では、開始4週時の主観的評価による治療反応率は、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾピクロン群がベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラム、フルニトラゼパム群を有意に上回っていた。ただし、ベンゾジアゼピン系 vs. 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の比較試験(ゾルピデム vs. ニトラゼパム、テマゼパム;ゾピクロン vs. ロルメタゼパム、ニトラゼパム、テマゼパム)のメタ解析(36)では、睡眠時間、睡眠の質などの項目でも首尾一貫した優劣性は見いだされていない。また、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬同士の比較(エスゾピクロン vs. ザレプロン vs. ゾルピデム)でも同様に差は示されなかった(34)。

近年、エスゾピクロン(37)やゾルピデム(38)といった非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を長期(6ヶ月～12ヶ月)に服用しても効果が持続し(耐性が形成されず)、中断による反跳性不眠が少ない(身体依存が形成されにくい)ことが示された。バルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬と比べれば軽微ながら、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は徐波睡眠やレム睡眠に抑制的に働くが、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬はレム睡眠の抑制作用がほとんどなく徐波睡眠を増加させる(39)など、自然な睡眠構築を維持できるため、反跳性不眠を生じにくいと考えられる。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は鎮静催眠作用を担う $\omega 1$ 受容体に加え、筋弛緩作用や抗不安作用に関与する $\omega 2$ 受容体にも親和性があるため、反跳性不眠、失調、健忘などのリスクが高い(30)。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は $\omega 1$ 受容体への高い選択性から筋弛緩作用が少なく、メタ解析でも安全性においてベンゾジアゼピン系睡眠薬に優ることが示唆されている(33)。しかしながら、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬でもふらつきはベンゾジアゼピン系睡眠薬と同程度に認められる(40)ことに注意すべきである。

メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンと、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬との効果の直接比較はされていないが、これまでの臨床試験成績のメタ解析(41)によると、主観的な睡眠潜時の短縮は-14.26分(対プラセボ)でベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と遜色のない効果が認められた。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用歴のある慢性不眠症患者(1年以上)には効果が乏しかった一方、服用後6ヶ月を経ても睡眠潜時や総睡眠時間の改善が持続するなど耐性が生じないことが確認されている(42)。またメタ解析でプラセボより多く発現した副作用が無いなど高い安全性が示されている。



## 【Q2】睡眠薬は服用してからどのくらいで効果が出ますか？

## 【患者向け解説】

大部分の睡眠薬は服用初期(初日～1週間以内)から不眠症状の改善効果が実感できる速効性のお薬です。1～2週間以上継続服用することで効果がより安定します。また、最近登場した新しいタイプの睡眠薬であるラメルテオンの効果も服用初期から得られますが、3ヶ月程度連続して服用することで効果が最も大きくなります。また、服用してから効果が出るまでの時間は薬剤間でそれほど大きな差はなく、多くは服用してから10分～30分後に眠気が生じてきます。そのため、就床直前に服用するようにしましょう。

## 【勧告】

大半の睡眠薬は服用開始後10分～30分で催眠作用が発現する。不眠症への有効性は、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬も概ね1週以内に発現するが、1～2週間以上継続することでさらに主観的な睡眠潜時の短縮や睡眠の質の改善が得られる割合は増加する。またメラトニン受容体作動薬ラメルテオンも早期に効果は発現するが、12週間程度継続服用することで睡眠潜時の短縮効果をもっとも高くなることが期待される。

## 【医師向け解説】

現在、医療機関で処方可能な睡眠薬には、国内登場順に古いものから、非バルビツール酸系、バルビツール酸系、ベンゾジアゼピン系、および非ベンゾジアゼピン系、そしてメラトニン受容体作動系睡眠薬がある。前二者は現在では睡眠薬としてはほとんど使用されていない。通常、催眠効果(入眠効果)の発現に要する時間は、最高血中濃度到達時間(Tmax)を目安に推察される(30)。Tmaxは超短時間作用型のゾルピデム(0.9時間)、トリアゾラム(1.2時間)、ゾピクロン(0.8時間)、エスゾピクロン(1時間)だけでなく、短時間作用型のプロチゾラム(0.8時間)、中間作用型のフルニトラゼパム(1時間)など総じて1時間前後であり、薬剤間の違いは乏しい(30)。実際の催眠作用はTmaxより早く訪れ、薬理的にはどの睡眠薬も概ね服用後10分～30分で効果が発現する。

睡眠薬による不眠改善効果が安定的に発現するまでに要する期間について系統だった分析はされていない。ただし、多くのランダム化比較試験で睡眠薬を服用した当日からプラセボに比較して有意に強い治療効果が発現することが示されている。例えばゾルピデムはポリソムノグラフィーと主観的評価の双方で、投与初日に投与29日目と同等の入眠効果と睡眠維持効果をもたらしている(43)。プロチゾラムによる主観的な睡眠満足度を検討した試験(44)では、服用開始1週目から3週目までいずれもプラセボに比べて効果について高い満足度が示され、特に2週目(8～14日目)に満足した者の割合が最も高かった。トリアゾラムについては12研究中9研究において服用当初の1週間でプラセボに比較して有意に主観的な睡眠潜時が短縮したが、1週以上の評価では有意な短縮が認められたのは9研究中5研究のみと、むしろその割合は低下した(45)。長時間作用型のクアゼパムは服用当日から主観的な睡眠の質が有意に改善し、3日目からは睡眠全般尺度も改善している(46)。プラセボ、ゾピクロン、トリアゾラム、フルニトラゼパム服用後の主観的睡眠評価を1ヶ月間毎日追跡した研究(35)では、「薬剤に反応した患者数」と「日中の幸福度」は、いずれの薬剤でも投与初日から大きく上昇し、その後1ヶ月間概ね上昇を続け、特にゾピクロン群とトリアゾラム群は期間中、常にプラセボを上回った。一方、睡眠の質については、睡眠薬3剤ともに調査期間を通してプラセボを上回ったが、服用後6日目あたりをピークにその後やや下降傾向を示した。

強力なメラトニン受容体親和性を有するラメルテオンのTmaxは45分と短い(47)。睡眠潜時の短縮効果や総睡眠時間の延長効果は服用当日でもプラセボを上回るが(48)、12週間の継続服用後に治療効果がピークに達する(42)ことが示されている。この遅発性効果には、メラトニン2型受容体を介する概日リズムの位相変位作用が関与する可能性があるが、この関連性についてはまだエビデンスが十分ではない。



## 【Q3】 睡眠薬、睡眠導入剤、安定剤の違いは何でしょうか？

## 【患者向け解説】

睡眠導入剤と睡眠薬の間に本質的な違いはありません。睡眠導入剤という名称は睡眠薬のなかでも作用時間が短いタイプの薬剤の総称として便宜的に付けられたものです。睡眠薬の作用時間(効果の持続時間、体から消えてゆく時間)はさまざまで、症状の強さや特徴により使い分けられます。これに対して(精神)安定剤は抗不安薬とも呼ばれ、不安症状の緩和を目的として用いられます。

睡眠薬にはベンゾジアゼピン系睡眠薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬などがあります。ベンゾジアゼピン系薬物は多種類あり、それぞれ不安や緊張を緩和する作用、眠気を催す作用(催眠作用)、筋肉をほぐす作用の強さが異なります。ベンゾジアゼピン系薬物の中でも催眠作用が強いものが睡眠薬として、催眠作用が比較的少なくて不安や緊張の緩和作用が強いものが抗不安薬として使用されています。抗不安薬は就寝前の緊張をほぐして眠りやすくするために睡眠薬代わりに用いられることもあります。

## 【勧告】

睡眠導入剤と睡眠薬の間に本質的な違いはない。消失半減期が短い睡眠薬は主として入眠障害の治療に用いられることが多いため、睡眠導入剤と俗称されることがある。安定剤とは抗不安薬を指し、その大部分は睡眠薬と同じベンゾジアゼピン系作動薬である。催眠作用の強い抗不安薬を睡眠薬代わりに用いることに科学的妥当性はない。【推奨グレード C2】

## 【医師向け解説】(49-51)

現在、不眠症の治療に用いられる睡眠薬には、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬などがある。睡眠薬の中でも作用時間が短い超短時間作用型ないし短時間作用型の睡眠薬は主として入眠を促進する作用が期待されることから睡眠導入剤とも呼ばれる。

睡眠薬の多くはベンゾジアゼピン系薬物である。中枢性ベンゾジアゼピン受容体(GABA<sub>A</sub>受容体)には、サブタイプ  $\omega 1$ 、 $\omega 2$  がある。 $\omega 1$  受容体は催眠作用と、 $\omega 2$  受容体は抗不安作用や筋弛緩作用と関連がある。ベンゾジアゼピン系睡眠薬は  $\omega 1$  と  $\omega 2$  のいずれにも親和性があるが、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(ゾピクロン、ゾルピデム、エスゾピクロン)は  $\omega 1$  受容体選択性が高く、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に比べて筋弛緩作用が弱いとされる。2010年に上市されたメラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)は筋弛緩作用や健忘などの GABA<sub>A</sub> 受容体刺激に関連する副作用がみられない。

精神安定剤とは抗不安薬のことであり、不安や緊張の緩和を目的として用いられる。抗不安薬の大部分はベンゾジアゼピン系薬物である(タンロスピロンのみセロトニン作動性薬物である)。抗不安薬は  $\omega 1$  受容体と  $\omega 2$  受容体の両者に親和性があり、その親和性比率により抗不安作用、催眠作用、筋弛緩作用の強さが異なる。また、消失半減期もさまざまである。抗不安薬を睡眠薬代わりに用いることもあるが、作用機序や安全性を考えればそのような用法に科学的妥当性はない。

## 【Q4】薬を使わない治療法はあるでしょうか？

## 【患者向け解説】

睡眠薬以外の治療法として認知行動療法があります。この治療法は、不眠症を長引かせてしまう生活習慣(行動パターンや睡眠に関する考え方)と身体反応(過覚醒:目覚めすぎてしまう傾向)に焦点を当てて、それらをカウンセリングなどで修正することで不眠を改善させることを目的として行われます。合計 4~8 回のカウンセリングを実施することで、寝つきの悪さ、夜間の中途覚醒、睡眠の質の低下といった不眠症状が改善することが明らかになっています。また、睡眠薬を長期服用している場合にも、認知行動療法を行うことで不眠症状の軽減とともに睡眠薬を減量することも可能です。さらに、うつ病などの精神疾患や癌や慢性疼痛などの身体疾患に伴う不眠症に対しても、認知行動療法は有効です。逆に、不眠症状を軽減することによって、これらの身体疾患の症状(抑うつ気分、疲労感など)が緩和される効果も期待されています。ただし、現在のところ不眠症に対する認知行動療法は保険適応外となっています。認知行動療法が実施できる施設については日本睡眠学会の HP をご参照ください。

## 【勧告】

不眠症に対する認知行動療法(Cognitive behavior Therapy for Insomnia: CBT-I)の有効性は実証されている。特に、入眠困難の改善に関しては薬物療法よりも効果が高いと考えられる。また、睡眠薬の長期服用者に関しては、CBT-I を導入することで減薬促進効果が期待できる。精神疾患や身体疾患を伴う不眠症に対しても、CBT-I は有効性が高く、それら基礎疾患の症状の軽減効果も期待できる。【推奨グレード A】

## 【医師向け解説】

CBT-I は、複数の治療技法を組み合わせた治療法であり、一般的には 1 回 50 分のセッションを 4~8 回行うことで効果が得られる。CBT-I に共通して含まれる治療技法は、睡眠衛生指導、刺激制御法、睡眠制限法、漸進的筋弛緩法、認知療法であるが、中でも単独治療としてのエビデンスレベルが高いのは、刺激制御法と漸進的筋弛緩法である (52)。刺激制御法と睡眠制限法に関しては治療効果研究のほとんどで実施されているため、最近では、刺激制御法と睡眠制限法を組み合わせた睡眠スケジュール法 (53) が用いられることが多い。実践形態としては、個人療法と集団療法(いずれも対面式)がある。これ以外の提供方法として、セルフ・ヘルプ書籍、インターネット、電話などがある。

治療技法ごとの効果に関するメタ分析によると (54, 55)、入眠潜時に対しては刺激制御法、睡眠制限法、漸進的筋弛緩法の効果が大きく、睡眠衛生指導は中程度の改善効果が期待できる。同様に、中途覚醒時間に対しては刺激制御法と睡眠制限法によって中程度の効果、中途覚醒回数に対しては刺激制御法と漸進的筋弛緩法によって中程度の効果、睡眠の質に対しては刺激制御法と漸進的筋弛緩法によって大きな効果が期待できる。CBT-I による治療維持効果に関しては、一貫してその効果が報告されているが、メタ分析 (56) では、入眠潜時、総睡眠時間、中途覚醒時間に対して弱~中程度の改善効果が示されている。CBT-I と薬物療法の治療後の効果を比較したメタ分析 (57) では、不眠症状の軽減にはどちらの治療法も効果が高いが、特に、入眠潜時の効果サイズは、CBT-I の方が統計的に有意に大きいことが示されている。

客観的な睡眠指標(睡眠ポリグラフ検査やアクチグラフィ検査)に関しては、研究間で効果が一致していないが (54, 58)、メタ分析の結果によると、治療後時点では、総覚醒時間に対して中程度、中途覚醒時間に対して小さな改善効果が期待できる。フォローアップ時では、入眠潜時、総睡眠時間に対して中程度の改善効果が期待できる(56)。

ただし、メタ分析の結果からは一貫して CBT-I の有用性が伺えるが、公開バイアス(publication bias)が否定された結果は少なく(56)、CBT-I の効果を過大評価している可能性も否定できない。

睡眠薬長期服用者、特にベンゾジアゼピン系睡眠薬服用者に対して、CBT-I は不眠症状の軽減に加えて、減薬の促進効果が報告されており、通常治療群や減薬のみ群と比較した研究では、CBT-I 実施群の方が治療後の減薬率は高いことが報

告されている (59-61)。

精神疾患(うつ病、PTSDなど)や身体疾患(癌、慢性疼痛など)に伴う不眠症に対しても、CBT-Iの有効性は一貫して報告されている。また、主疾患の特徴とされている付随症状に対しても、CBT-I の実施によって軽減するという報告がある (62-69)。特に、うつ病に見られる抑うつ症状や、癌に伴う疲労感に関しては、CBT-I実施後の軽減効果が一貫して認められている。ただし、研究報告数は少ないため、エビデンスの蓄積が必要である。

**【Q5】 睡眠薬はいつ服用すればよいでしょうか？****【患者向け解説】**

睡眠薬の注意書きには、就寝直前に服用し、服用したら就床するように書かれています。睡眠薬を服用後に就床しないと、寝付くまでの間の出来事(行動や会話)の記憶がなくなることがあるからです。また、一部の睡眠薬には脱力やふらつきなどの副作用があります。睡眠薬を飲んだ後の転倒を避けるためにも、服用後は速やかに就床するようにしましょう。睡眠薬によっては食後まもなく服用すると血中濃度が影響を受け、効果が出にくくなることがあります。夕食からある程度時間をおいて、就床直前に服用するようにしましょう。

**【勧告】**

睡眠薬の薬効を最大にする服用時刻に関する臨床データはないが、副作用と食事摂取の影響をできるだけ回避するためにも、夕食からある程度時間をおき、就床時刻の直前に服用し、服用したら速やかに就床することが望ましいと考えられる。

**【推奨グレード C1】****【医師向け解説】**

睡眠薬を何時頃に服用すればもっとも効果的かつ安全であるかを系統的に検証した臨床試験はない。インタビューフォームによると、すべての睡眠薬について、就床(直)前に投与するよう記されている。睡眠薬服用後から入眠までの間の記憶がなくなる一過性前向き健忘の危険性があるためである。健忘の出現頻度については、0.01~1%と幅がある。また、高齢や入院患者において、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬ともに、転倒や骨折などの重大な有害事象を引き起こす要因となることが多く報告されている(70-77)。健常者を対象とした、睡眠薬投与によるバランスの障害を検査したメタアナリシスの報告では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬(ニトラゼパム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、フルラゼパム)、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(ゾルピデム、ゾピクロン)ともに、有意にバランスが障害されたことが示されている(78)。また、健常者を対象として、超短時間型睡眠薬が姿勢動揺に与える影響をみたランダム化比較試験では、トリアゾラム、ゾルピデム両方とも姿勢の動揺を引き起こし、睡眠薬の血中濃度と相関していたと報告されている(40)。

また、食事摂取が睡眠薬の血中濃度や最高血中濃度到達時間に影響を与える場合がある。インタビューフォームによると、エスゾピクロンとラメルテオンは、食後摂取で最高血中濃度が低下し、最高血中濃度到達時間が延長する。ゾルピデムは、食後摂取で最高血中濃度到達時間が延長するが、最高血中濃度は変化しない。その他の睡眠薬については、食事摂取が血中濃度に与える影響についての情報がない。

## 【Q6】 眠れない時だけ睡眠薬を服用してもよいでしょうか？

## 【患者向け解説】

不眠が比較的軽症で、睡眠薬を少量だけ服用している方の場合には、必ずしも睡眠薬を定期的に毎晩服用せずに、眠りにくい夜だけ頓用しても不眠症状が悪化しないことが知られています。ただし、このような頓用法の効果は一部の睡眠薬についてだけ確認されているだけで、すべての睡眠薬について通用するか確かめられていません。また、不眠が重症な時、多剤服用時には、休薬した夜に不眠が悪化する可能性があるため頓用法は避けたほうが良いでしょう。睡眠薬を減らすときには緩やかに計画的に行うことが大事だとされています(Q40を参照)。頓用法を試すときには、医師と相談して睡眠薬の種類や服用方法を決めるようにしましょう。

## 【勧告】

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデムの頓用(As-needed/Non-Nightly 療法)が定期服用時と同等の治療効果を有し、また認容性に優れていることを示す複数のエビデンスがあり、比較的軽症で治療初期の不眠症患者に対する治療選択肢の一つとなりえる。【推奨グレード B】ただし、他の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬でも同様な効果が得られるか確認されていない。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬については休薬夜に薬物離脱性の不眠症状の悪化が見られる危険性が否定できないため、頓用は推奨されず、必要な場合には慎重に行うべきである。【推奨グレード C2】

## 【医師向け解説】

不眠時のみ睡眠薬を頓用(間欠的服用)した際の治療効果や副作用を検証するため、超短時間作用型の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデムの屯用時と定期服用時の臨床効果を比較した試験が2件実施されている。1件は1週間のうち最初の5夜にゾルピデム10mgを服用し、残り2夜はプラセボを服用する屯用群(Z・Z・Z・Z・Z・P・P、Z=ゾルピデム・P=プラセボ)およびゾルピデム10mgを7日間連続で服用する定期服用群(Z・Z・Z・Z・Z・Z・Z)を設定した試験である(79)。もう1件は1週間のうち最初の2夜にゾルピデム10mgを服用し、残り5夜にゾルピデムを連続せずに3夜服用する屯用群(例:Z・Z・P・Z・P・Z・Z)およびゾルピデム10mgを7日間連続で服用する定期服用群(Z・Z・Z・Z・Z・Z・Z)を設定した試験である(80)。両試験ともに、睡眠潜時や総睡眠時間などの睡眠指標、QOL(SF-36)改善について屯用群と定期服用群との間に差異を認めなかった。また、反跳性不眠を始めとする副作用も認めていない。

不眠症状が強く、睡眠薬の服用が必要だと患者自身が判断した時にだけ睡眠薬を服用する方法(いわゆる屯用に相当)はAs-needed/Non-Nightly療法と呼ばれる(79-92)。As-needed/Non-Nightly療法の治療効果と副作用を検証したランダム化比較試験はごく限られており、すべて非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデムについて実施されたものである。同じ頓用法が他の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用時にも適応となるか不明である。特にベンゾジアゼピン系睡眠薬については有効性、安全性が確認されていない(89, 91, 93)。実際、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラムの頓用が、反跳性不眠や服薬翌朝における認知機能低下を惹起することが報告されている(94-98)。したがって現段階では、As-needed/Non-Nightly療法をすべての睡眠薬について推奨することはできない。また、臨床試験で設定されたスケジュール以外の頓用法(より休薬頻度が低い、より長期間にわたり頓用するなど)、定期服用から頓用への切り替え法(これまでのランダム化比較試験ではプラセボによるrun-in periodを設けている)、頓用が適応となる不眠のタイプ(重症度)、長期的な不眠症の再燃リスクなどに関する情報は無い。

**【Q7】 寝付けないうちや、夜間に目を覚ましたときは何時頃まで追加服用してもよいでしょうか？****【患者向け解説】**

睡眠薬には寝付きを良くする作用もありますが、翌日に眠気が残る、頭の働きを悪くする、ふらつくなどの持ち越し効果という副作用もあります。なかなか寝付けないうちや一度寝ても目が覚めてしまったときに頓服で睡眠薬を使いたい場合があるかもしれませんが、遅い時刻に内服すると翌日にこれらの持ち越しを生じる危険性が高くなります。作用時間が最も短い睡眠薬であっても、服用後6～7時間は眠気や頭の働きの低下が持続することが示されています。従って、翌朝に睡眠薬が残らないようにするためには、起床時刻より6～7時間前(午前8時起床なら午前1～2時、7時起床なら午前0～1時)までとし、もう少し遅くなる場合には錠剤を半分にして使うなどをお勧めします。また、就床前に睡眠薬を内服した上に頓服を追加で内服する場合には翌日に持ち越しが更に強くなる可能性があるため注意が必要です。

**【勧告】**

夜間不眠時の睡眠薬の頓服は不眠症状に対して一定の効果が期待できるものの、その最適な服用法(服用時刻や用量)に関するエビデンスは乏しい。持ち越し効果は消失半減期より長く持続する可能性があるため、頓服薬は超短時間作用型の睡眠薬とし、起床時刻の6～7時間前までに服用することが望ましい。【推奨グレード C1】

**【医師向け解説】**

睡眠薬を通常の就床時刻より遅くに内服(頓服、追加服用)した場合の有効性を直接検証した報告は少ない。就床4時間後に強制的に覚醒させゾルピデム10mgを内服させたところ、プラセボに比べて内服後の入眠潜時が有意に短縮し、総睡眠時間は延長したとの報告がある(99)。ただし、就床時刻に既に睡眠薬を内服しており、なおかつ入眠できていない場合、あるいは中途覚醒した場合に睡眠薬を追加服用した場合の不眠症状に対する有効性はほとんど検証されていない。

一方、翌日に持ち越し効果を生じないようにするためには、追加頓服に用いる睡眠薬は超短時間作用型あるいは短時間作用型とし、中間作用型より長い半減期を有する睡眠薬は回避するのが合理的と考えられる。超短時間作用型の睡眠薬であるゾルピデム( $t_{1/2}=1.78\sim 2.30\text{h}$ )でさえ、深夜帯(Middle-of-the-Night)に服用した場合の翌日への持ち越し効果が生じることが複数の研究で明らかにされている。ゾルピデム10mgを起床4～5時間前に内服した場合には起床後の認知機能の低下が認められている(100)。ゾルピデム10mgを午前5時あるいは6時半に服用した場合には、その4時間後の運転能力はプラセボ服用時に比べて軽度ながら有意に低下していた。ただし、6時間後の認知機能はプラセボ服用時と有意差はなかった(101)。ゾルピデム10mgを午前4時に内服した場合には、3.5～4.5時間後の精神運動機能および5～6時間後の運転能力はプラセボ服用時に比べていずれも有意に低下していた(102)。就床4時間後に強制的に覚醒させられゾルピデム10mgを内服した場合には、プラセボ服用時と比べて睡眠潜時の短縮は内服7時間後、主観的な集中力低下は6時間後、認知機能の低下は5時間後、覚醒度の低下は4時間後まで有意に認められた。



**【Q8】 睡眠薬より寝酒の方が安心のような気がします。****【患者向け解説】**

アルコールには、一時的には寝付きが良くなり睡眠が取りやすくなったように感じる効果があります。しかし、実はそうした効果は一晩の前半だけにしか生じず、後半になると逆に眠りが浅くなって頻繁に目が覚めるなど睡眠の質が悪化します。これは、夜間にアルコールが体から抜けてゆく反動で眠りが浅くなるからです。また、睡眠をとるためにアルコールを毎日飲んでいくと、徐々に体が慣れてしまつて効かなくなり、アルコール性の不眠の原因になります(休肝日に眠れないのは要注意です)。また、アルコール依存症に陥ってしまう危険性もあります。不眠が続くようでしたら、アルコールに頼らずに医師と相談し、診断の結果、睡眠薬が必要であれば服用することをお勧めします。睡眠をとるための(睡眠薬代わりの)寝酒は百害あって一利なしです。

**【勧告】**

睡眠を改善する目的で、睡眠薬の代わりに寝酒を用いることは推奨されない。【推奨グレード D】

ただし、睡眠薬をアルコールの代わりに安易に連用することを推奨するものではなく、睡眠衛生指導を含めた医学的管理の下で、長期服用に陥らないように留意しながら使用することが条件である。

**【医師向け解説】**

アルコールの急性効果としては一晩の睡眠の前半では徐波睡眠の増加、レム睡眠と覚醒時間の減少など睡眠の促進もたらされる一方、後半では反跳性に徐波睡眠の減少、レム睡眠と覚醒時間の増加が生じる(103-105)。睡眠後半の質の悪化は、アルコールが比較的早く代謝されるためと考えられている。また、睡眠前半でみられた睡眠の促進効果も数日単位で耐性が生じる(103)。アクチグラフにて行われた検証では、同一被験者においてアルコールの摂取した日はしなかった日に比べ睡眠の質・量共に悪化が認められている(106)。一方、アルコール依存症患者においては、アルコール使用下での睡眠の質の悪化および中断時の睡眠障害が数多く報告されている(107)。したがって、睡眠の改善目的でアルコールを摂取することは、短期的にも長期的にも有害であると考えられる。我が国では睡眠を改善するために睡眠薬よりアルコールを使用する人の割合が高く、Kaneita らは睡眠薬の使用が男性 4.3%、女性 5.9%であるのに対しアルコールの使用は男性 48.3%、女性 18.3%と報告している(108)。すなわち、睡眠改善のためのアルコール使用を許容することは習慣的な飲酒、ひいてはアルコール依存症への進展の危険を増すことになると考えられ、推奨されない。連用した場合に睡眠薬とアルコールがより有害であるかを直接比較することは困難であるが、医学的な管理下で他の睡眠衛生指導を同時に行いながら、長期連用に注意しつつ睡眠薬を使用した方がより安全であろうと考えられる。



**【Q9】 睡眠薬は、晩酌後何時間くらい空けてから服用したらよいでしょうか？****【患者向け解説】**

お酒(アルコール)を飲んだ時には睡眠薬は服用しないことが原則です。その理由は、アルコールと睡眠薬を一緒に飲むと、ふらつき、物忘れ、おかしな行動をしてしまうなどの副作用を生じやすくなるからです。お酒の酔いが醒めてから睡眠薬を服用することも考えられますが、アルコールの影響が体から消失するには、一般に考えられるより長い時間が必要です。成人男性で、コップ1杯のビールの代謝に約2時間を要します。晩酌後には睡眠薬を服用しないことが無難でしょう。

**【勧告】**

アルコールと睡眠薬の併用は、副作用の頻度と強度を高める可能性があるため、原則禁忌である。アルコールを代謝した後に睡眠薬を服用することは可能であるが、アルコール代謝は一般に考えられているよりも長時間を要することに注意すべきである。

**【医師向け解説】**

アルコールと睡眠薬の併用は原則禁忌である。すべての睡眠薬の添付文書において、併用注意の項目において、「できるだけ飲酒は避けさせること」との記載がある。

睡眠薬とアルコールが併用注意とされる理由は、併用により、両者の作用と副作用が増強されるためである。睡眠薬が結合するベンゾジアゼピン受容体、アルコール受容体、ともに GABA<sub>A</sub>-ベンゾジアゼピン-受容体複合体に存在している。ベンゾジアゼピン受容体作動薬とアルコールはともにこの受容体に作用し、Cl<sup>-</sup>イオンの細胞内流入を増加させる。同じ部位に作用することから類似の作用を生じやすく、ベンゾジアゼピン系薬物の副作用として知られる、①ふらつき、②健忘、③奇異反応、④脱抑制などは、アルコールとの併用により強く生じる。メタ解析により、ベンゾジアゼピン系薬物の服用時には交通事故発生のリスクは1.81倍に増加するが、アルコールとの併用ではリスクは7.7倍に急増するとされる(109)。

飲酒後、アルコールの影響が消失してから睡眠薬を服用するという使用方法も理論的にはあり得る。しかし、アルコールの中枢神経系への影響は、一般的に考えられるよりも長時間に及ぶことに注意する必要がある。アルコールの体内代謝は、体質や体重などで異なるが、体重約60kgの成人男性が、1時間に代謝する純アルコールは4g程度である。例えば500mlのビールに含まれるアルコールは約20gであり、代謝には約5時間を要する。夜更けに飲酒し、翌朝早くに出勤で運転する場合、酒気帯び運転の恐れがある程度である。つまり、アルコールの影響を排除したのちに睡眠薬を服薬するとすれば、グラス1杯(約180ml)のビールでも2時間程度の時間が必要である。しかも、睡眠薬とアルコールの併用によって生じる多くの問題は、通常よりも少し多く飲みすぎた日、少し体調の悪い日、少し薬を早く服用した日、などに生じる。アルコールや睡眠薬が脱抑制を生じる可能性を考慮すれば、アルコールと睡眠薬は併用しないことを原則とすべきであろう。

**【Q10】 睡眠薬を服用した翌朝に運転しても大丈夫ですか？****【患者向け解説】**

ほとんどの睡眠薬の説明書に共通して記載されている基本的注意事項として「本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転などの危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する」ことが上げられます。このことから分かるように、睡眠薬を服用した翌朝には自動車等の運転を控えていただく必要があります。逆に、不眠症自体が日中の眠気、眠気、注意力・集中力・反射運動能力の低下を招くため、不眠症の治療を受けないままにいることも事故の危険を増大させる可能性があります。不眠症がある方は、睡眠薬の服用の要否、運転の可否について主治医や専門医によく御相談ください。

**【勧告】**

睡眠薬を服用した翌朝に自動車運転を行うことは推奨できない。睡眠薬を処方する際には、運転をしないように適切に指導する必要がある。**【推奨グレード D】**

一方で、不眠症自体も日中の眠気や判断力、集中力、反射能力の低下を惹起することに留意すべきである。

**【医師向け解説】**

多くの睡眠薬の添付文書には、重要な基本的注意として「本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転などの危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」と記載されている。アメリカ食品医薬品局(FDA)は、不眠の治療に用いられるすべての薬物が、服用した翌朝に運転技能や注意力を低下させると警告している。ただし、睡眠薬とは独立して不眠症自体によって、日中に眠気、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることも少なくない。そこで、不眠症の治療を受けないままにいることでも、事故の危険が増す可能性がある。運転等を控えるよう指導したうえで、治療を始めることが望ましい。

**(1) 路上の事故率と睡眠薬服用の関係について**

睡眠薬服用により通常の交通状況での自動車事故率が増加することが報告されている(110, 111)<sup>1, 2</sup>。ベンゾジアゼピン系抗不安薬を含めた解析でも、同様に自動車事故率が増加すると報告されている(109, 112-116)。初回事故を対象とした大規模研究では、ベンゾジアゼピン系薬剤(抗不安薬、睡眠薬)の服用による事故オッズ比は 1.61 (95% 信頼区間: 1.24-2.12)であった(112)。複数の case-control study の解析からもベンゾジアゼピン系薬剤の服用により事故率は倍増することが示されている(109, 115)。特に、i) 半減期が長い薬剤、ii) 高用量、iii) 服用時刻が遅い、iv) 服用開始からの期間が短い、ケースなどで事故率がより高いとされる(110, 114, 115) (116)。しかし、(超)短時間作用型睡眠薬の場合でも、深夜に服用すると用量依存的に危険率が増すという報告があるので、慎重に投与する必要がある。さらに、アルコールとの併用で事故オッズ比は 7.7 倍となることも報告されている(109)。

**(2) 睡眠薬が翌日の運転能力等に及ぼす影響**

対象にベンゾジアゼピン系薬剤服用歴のある人を選んで路上運転テストをおこなったランダム化比較試験のメタ解析では、推奨用量を服用して 10-11 時間後にプラセボと比べて運転技能に有意な障害を認め(走行時の側方へのずれ、蛇行: weaving index に差があった)、2 倍用量を用いた場合には、16-17 時間後まで有意差を認めた(117)。

運転シミュレーターを用いた運転技能評価により、睡眠薬が運転に及ぼす影響を検証した報告が幾つかある。シミュレーターにより、スピード、ハンドル操作、側方への偏り、反応時間、ブレーキの精度、運転ミス(方向変換、間隔認識、シグナル、車間のミスなど)、衝突などがデータ化される。不眠症患者を対象として精神運動テストと運転シミュレーターを用いて運転技能を評価したプラセボ対照二重盲験試験では、短時間作用型睡眠薬を服用して 5.5 時間後に精神運動能力は有意差がなかったが、車線内での偏りは有意差を認めた(118)。運転シミュレーターを用いた別の試験でも、9-11 時間後に衝突回数

増加または速度制限からの逸脱を認めた(119)。さらに、41 文献を基におこなわれた系統的レビューでは、結果は多様であったが、側方への偏りや反応時間低下が目立つことが示されている(120)。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬を健常ボランティアで検証した高速走行テストでは、アルプラゾラム徐放剤、アルプラゾラム速放剤、プラセボで服用後 1 から 5.5 時間までの認知機能、精神運動テスト、標準化運転テストを比較した(121)。徐放剤の方が速放剤に比べて運転技能や精神運動低下が軽度だったが、両群ともプラセボと比べて運転への悪影響が有意だった。薬剤の特性などにより運転技能への影響度は差異があるものの、数時間以内では有意に運転技能低下を生じている点でベンゾジアゼピン系睡眠薬と同様と言える。

ゾルピデムなど非ベンゾジアゼピン系睡眠薬も最近よく使用されている。ゾルピデムが低用量であれば、ベンゾジアゼピン系睡眠薬と比較して運転技能への影響が比較的小さいことを示す報告も散見される。しかし、服用した翌朝の血中薬物濃度が運転等の注意力を要する活動を損ねるのに十分な水準を示す患者がいることを示すデータが出ている。そこで、FDA は就寝前の服用量を少なくすることを勧告しており、製造会社にも推奨用量を下げるよう求めている(122)。

## 【Q11】 ストレスや精神疾患が原因の不眠にも睡眠薬は効果がありますか？

## 【患者向け解説】

うつ病などの精神的な病気でも、ストレスを強く感じている場合でも、しばしば不眠が生じます。ストレスや精神的な病気に伴う不眠に対する睡眠薬の効果は、その原因によって異なります。うつ病の不眠に対して睡眠薬は効果的です。睡眠薬で不眠に対処することが抗うつ薬の治療効果を高めることが知られています。強いストレスが原因で起こる心的外傷後ストレス障害(PTSD)に伴う不眠には睡眠薬はあまり効果がないと言われています。ただし、不眠が著しい場合には不安や苦痛を緩和するため睡眠薬を使用する場合があります。アルコール依存症に伴う不眠では睡眠薬は睡眠薬の副作用が生じやすく、また睡眠薬に対する依存がおこってしまう可能性が高いため睡眠薬で対処することはお薦めできません。不眠症状が続く場合には、主治医や産業医、睡眠専門医に相談しましょう。

## 【勧告】

うつ病性不眠に対しては抗うつ薬と睡眠薬の併用が効果的である可能性が高い。【推奨グレード B】

PTSD に伴う不眠に対しても睡眠薬が有効である可能性があるが、エビデンスが限られている。【推奨グレード C1】

アルコール依存症に伴う不眠に対する睡眠薬の使用は推奨できない。依存症の治療が進んだ後に、医師の判断のもと慎重に用いられるべきである。【推奨グレード C2】

## 【医師向け解説】

不眠症は、不眠の直接的な原因が明確でない一次性不眠症と、身体疾患や精神疾患に合併して、あるいは薬物の使用や中断に伴って起こる二次性不眠症に分けられる。一次性不眠症に対する睡眠薬の効果は臨床試験で確かめられているが、二次性不眠症に対する睡眠薬の効果を検証した臨床試験は少ない。一般的に二次性不眠症に対する睡眠薬の効果は原因疾患によって大きく異なるため、個別に検討が必要である。ここでは精神疾患に起因する不眠としてうつ病性不眠を、ストレスおよび薬物に起因する不眠として PTSD およびアルコール関連障害で認められる不眠について睡眠薬の使用の是非を解説する。

1)うつ病性不眠に対する睡眠薬の使用:抗うつ薬と睡眠薬を併用することで、睡眠の量、持続、質など客観的(終夜睡眠ポリグラフ)および主観的(質問紙)な睡眠指標が有意に改善するだけでなく、原疾患であるうつ病症状や QOL も改善することが複数のランダム化比較試験で報告がされている(123-126)。これらの報告で使用されている抗うつ薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors;SSRI)であり、睡眠薬はエスゾピクロンやゾルピデムなどの非ベンゾジアゼピン系睡眠薬である。うつ病性不眠は再発(127)や自殺念慮(128)の危険因子となるという疫学調査の結果から不眠に対する対処は非常に重要であるとされる。しかし、うつ病性不眠を睡眠薬で治療することが実際に自殺や再発を減少させるのかを検証したランダム化比較試験は現在まで行われていない。

2)PTSD に伴う不眠に対する睡眠薬の使用:不眠や過覚醒、悪夢などの睡眠障害は PTSD で高頻度に認められる症状であり、患者に大きな苦痛をもたらし、日中の機能障害を引き起こす(129)。また、不眠の存在は PTSD からの回復を妨げる(130)とも報告されている。PTSD の薬物治療アルゴリズムでは第一選択薬として SSRI の使用が推奨されている(131)が SSRI を投与してもしばらくの間は睡眠障害が持続することが多く、場合によっては SSRI の薬理作用により不眠が悪化することもある。臨床的には PTSD に伴う不眠に対して睡眠薬は頻用されているにも関わらず、その効果を検証したエビデンスは乏しい。オープンラベル試験ではゾピクロンを 6 ヶ月間にわたり服用しても睡眠効率に改善は認められなかったという報告がある(132)。SSRI とゾルピデムの併用効果を比較したランダム化比較試験ではゾルピデムの効果は認められなかった(133)。エスゾピクロン 3mg(vs.プラセボ)による入眠潜時の短縮と PTSD 症状の改善を認めた小規模なランダム化比較試験がある(134)。睡眠薬以外の薬物療法では、 $\alpha_1$  アドレナリン拮抗薬であるプラゾシンの有効性が少数のランダム化比較試験

験で報告されている。

3)アルコール関連障害に伴う不眠に対する睡眠薬の使用:健常人が飲酒した場合、飲酒初期には睡眠導入効果があるが、慢性的飲酒後には睡眠導入効果は減弱し、睡眠後半の分断化が目立つようになり睡眠の質は低下する。そのため睡眠薬を求めて医療機関を受診するアルコール依存症患者は数多い。しかし、アルコールと睡眠薬の併用は、過剰な眠気、脱力、呼吸抑制などの副作用のリスクが高まるため、厳禁である(135)。トリアゾラムによりアルコール依存症患者の睡眠時間が延長したとする試験結果が報告されているが、この試験では半数近くの患者がドロップアウトしており、17%の患者に再飲酒が認められている(136)。さらに、アルコール依存症患者は睡眠薬依存のリスクも高いため(137)、急性期のアルコール離脱症状を予防する目的以外では処方しないことが強く推奨される。アルコール依存症に伴う不眠対処は節酒、禁酒が大前提であり、原疾患の治療が進んだ上でなお睡眠薬が必要であれば、医師の判断のもと慎重に用いられるべきである。このようにアルコール依存症に伴う不眠に対して睡眠薬を用いることを支持するエビデンスは非常に乏しい。

## 【Q12】 脳神経の持病があります。睡眠薬を服用しても大丈夫でしょうか？

## 【患者向け解説】

脳神経疾患(脳卒中、認知症、パーキンソン病など)を有する患者さんの不眠に対する薬物治療の効果と安全性を検討した大規模な臨床試験はなく、治療方針について確立された見解は得られていません。脳神経疾患の患者さんでは睡眠薬の効果が得られにくいことや、副作用が出やすいことがあります。そのため、メリット(不眠を治したときの心身への好影響)とデメリット(薬物療法のリスク)を比較した上で、治療を行うか判断します。不眠の原因となっている脳神経疾患の治療を進めつつ、安全性に十分配慮すれば、睡眠薬を服用してよいでしょう。

## 【勧告】

神経疾患に併存した不眠に対する薬物治療の効果と安全性について検討した大規模試験はなく、確立されたエビデンスやコンセンサスは得られていない。不眠の原因となっている病態や疾患を評価し原因治療を進めつつ、不眠治療によるメリットと睡眠薬のリスクを比較した上で、原疾患を悪化させないように慎重に治療を行うことが望まれる。【推奨グレード C1】

## 【医師向け解説】

中枢性神経疾患の患者では高頻度に不眠がみられる(138)。この二次性不眠症は、認知機能や身体機能の低下、心理的ストレスや抑うつ状態をもたらし、患者の QOL (quality of life) の低下の要因になりうる。二次性不眠症の治療では、第一に原因疾患の治療を優先し、次いで睡眠薬による副作用のリスク評価を行い、ハイリスク群でなければ睡眠薬による短期的治療が推奨される(138)。ただし、中枢性神経疾患に伴う二次性不眠症の治療について検討された質の高い研究はほとんどなく、今後の課題となっている(139)。

神経変性疾患の患者における不眠は、良好な睡眠衛生の維持のみでは十分ではなく、薬物療法の考慮が必要となることが多い(140)。薬物療法を行う場合には、基礎疾患に対する治療薬の影響(副作用)、低血圧、興奮、傾眠、認知機能障害および閉塞性睡眠時無呼吸の存在に留意して睡眠薬を選択する(140)。緩和ケアを要する患者(対象疾患はがん、AIDS、運動ニューロン疾患、多発性硬化症、パーキンソン病、慢性閉塞性肺疾患)における不眠に対するベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果と安全性に関して実施された Cochrane レビューでは、1960年～2001年には十分なランダム化比較試験が実施されておらず、コンセンサスは得られなかったとしている(141)。

Viukari らは老年精神疾患患者(老年期認知症、コルサコフ病、脳動脈硬化症、頭部外傷、schizo-affective psychosis)において、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるフルラゼパム 15mg、フォサゼパム 60mg、ニトラゼパム 5mg の効果と副作用についての検討を行ったところ、大部分の患者では薬物による長期および短期記憶への影響は認めなかったが、脳血管障害が明らかに存在する例では健忘がみられると報告している(142)。その後、The Sygen in Acute Stroke Study にて、ベンゾジアゼピン系薬物(トリアゾラム、ジアゼパム、ロラゼパム、テマゼパム、アルプラゾラム)が脳卒中発症後 84 日までの急性期における運動機能の回復に悪影響を与えたという報告がある(143)。一方、脳卒中の亜急性期における睡眠パターンと睡眠薬(ゾルピデム、トリアゾラム)が機能回復に及ぼす影響をみた研究では、睡眠薬は亜急性期の回復過程における認知機能障害の原因にならないことが示唆されている(144)。また、脳卒中と頭部外傷の患者の不眠に対するロラゼパム(0.5～1.0mg)とゾピクロン(3.75～7.5mg)の治療効果を見た二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験によると、両者において平均睡眠持続時間(average sleep duration)あるいは主観的な睡眠の指標に差はなく、Mini-Mental State Examination (MMSE) による認知機能の評価でも差はなく、ロラゼパムもゾピクロンも同等の治療効果が得られることを報告した(145)。

最近、パーキンソン病患者における不眠に対するエスゾピクロンの効果を検証した 6 週間のランダム化比較試験の結果が報告された(146)。エスゾピクロン投与群はプラセボ投与群に比較して、中途覚醒回数および睡眠の質が有意に改善した。

また、副作用の発現率はエスゾピクロン投与群で 33%、プラセボ投与群で 27%であり、エスゾピクロン投与群で日中の鎮静、立ちくらみ、その他(疼痛、感染)がみられたが、副作用のため試験から脱落した症例はなかった(146)。



## 【Q13】 認知症の不眠や昼夜逆転に睡眠薬は効果があるでしょうか？

## 【患者向け解説】

認知症では中途覚醒や早朝覚醒など不眠症状がしばしばみられるほか、午睡が増え、昼夜逆転に陥るなど睡眠リズムが乱れます。また、不眠に伴って夜間徘徊やせん妄(意識混濁による興奮)などの異常行動もみられます。しかし、認知症の不眠や異常行動に対して十分に有効で、かつ安全な薬物療法はありません。睡眠薬や抗精神病薬などの催眠鎮静系向精神薬の効果は限定的で、長期間服用すると、むしろ過鎮静のため午睡が増加することがあります。また、転倒や骨折、健忘などの副作用の危険性が高まるため高用量や長期服用は避けるべきです。認知症でみられる睡眠障害は、不眠のほか、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群、睡眠・覚醒リズム障害、レム睡眠行動障害など多様であるため、不眠治療イコール睡眠薬処方と安直に考えず、正しい診断を受けることが大事です。

## 【勧告】

認知症の不眠症に対する睡眠薬の有効性は確認されていない。処方する場合には転倒や認知症状の悪化などの副作用の発現に絶えず留意が必要である。また、有効性が認められても漫然と服用させず、症状の改善に合わせて適宜減薬もしくは休薬するなど、副作用を低減させるよう心がけるべきである。【推奨グレード C2】

## 【医師向け解説】

高齢者では深睡眠が減少し総睡眠時間は短縮する。睡眠の連続性も落ち、特に睡眠後半の頻回の中途覚醒や早朝覚醒がみられるなど睡眠を維持する力が障害されるのが特徴である(147)。認知症の不眠の診断と治療はさらに困難を極める。アルツハイマー病やレビー小体病などの認知症患者では、高度な大脳皮質および視交叉上核(生物時計中枢)の神経変性と萎縮に加えて、アセチルコリン、セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン、ソマトスタチンなど睡眠に関連する広範な神経伝達系の器質障害が生じるため、睡眠構築は著しく障害を受ける。その障害パターンは、脳器質障害部位とその広がりや基礎疾患の臨床特徴などに応じて多様であり、不眠だけではなく過眠、睡眠・覚醒リズムの異常などが複雑に重畳する。睡眠構築上は、総睡眠時間および睡眠効率が顕著に減少し、中途覚醒時間は増加する。徐波睡眠量の著しい減少、レム・ノンレムサイクルの崩壊、spindle 活動の減少などが共通してみられる(148)。

睡眠構築上の変化に加えて、高齢者では睡眠を阻害しやすい生活習慣病やうつ病などの慢性的な精神・身体疾患への罹患、治療薬の副作用、運動量や筋量の減少による基礎代謝の低下など多様な要因によって睡眠障害が生じやすくなる。特に認知症では睡眠障害の頻度が高く、アルツハイマー病患者の 35%が何らかの睡眠障害を有するとされる(40%は過眠傾向、31%が早朝覚醒、24%が中途覚醒の増加)(149)。高齢者では不眠症と誤診しやすいその他の睡眠障害の有病率が高く、そのような代表的な睡眠障害として、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害、レム睡眠行動障害、睡眠時こむらがりなどがあげられる(150)。いずれもベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は無効もしくは推奨されないことに留意すべきである(7)。したがって、認知症高齢者の不眠診療に際しては、除外診断を適切に行った上で睡眠薬の適否を考慮する必要がある。残念ながら、認知症の不眠に有効かつ安全性の高い薬物療法は確立されていない(138, 148, 151)。トリアゾラム、ゾピクロンなどのベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を認知症の不眠に対して用いたオープン試験(152, 153)、トラゾドン推奨するエキスパートオピニオンがある(154-156)、エビデンスレベルは低い。認知症患者の睡眠障害および随伴精神行動障害(behavioral and psychological symptoms in dementia; BPSD)に対して抗精神病薬も頻用される。しかしながら複数のメタ解析によれば、少なくとも定型的抗精神病薬の BPSD に対する有用性は否定されており、また非定型抗精神病薬の有用性も極めて限定的であるとされている(157, 158)。また、非定型抗精神病薬の服用により認知症患者の死亡率が 1.6-1.7 倍に増加することが報告され、米国 FDA が Public Health Advisory を発出している(159)。

安全で効果的な薬物療法がない状況のもと、非薬物的アプローチが推奨されている。全米最大のアルツハイマー病患者支援団体では、十分に日照を浴びる、午睡を控える、定時の食事を摂る、不眠を惹起するコリンエステラーゼ阻害薬を午前中に服用する、痛みに対処する、就寝前の水分を控えるなど睡眠衛生を改善することで夜間睡眠を促し、日中の覚醒水準を極力保つ非薬物的アプローチを推奨している。最近のシステムティックレビューでは認知症患者に対する高照度光療法の有効性が示されている(160)。睡眠・覚醒リズム障害の同調作用を有する高照度光療法(1000ルクス)とメラトニン(2.5mg、夕)が認知症患者の不眠症状とBPSDの改善に有効であったという報告がある(161)。

【Q14】痒みで眠れません。眠気のでる抗ヒスタミン薬を服用すれば一石二鳥だと言われましたが・・。

#### 【患者向け解説】

抗ヒスタミン薬は、痒みを軽減し、睡眠中の掻く行為による皮膚のダメージを防ぐ目的で、広く用いられています。抗ヒスタミン薬には眠気(副作用)の強いものと弱いものがあります。痒み止め効果が強い薬は眠気が強いと考えられる風潮がありますが、両者は相関しないことがわかっています。痒みによる不眠に対して一挙両得のように眠気の強い抗ヒスタミン薬が用いられることがあります。そのような治療法が本当に有効かつ安全なのか十分解明されていません。なぜなら、眠気の強い抗ヒスタミン薬を服用しても痒みが十分に消えず、むしろ翌日に眠気が残り仕事や学業に支障をきたすなどの副作用が目立つことがあるからです。眠気を自覚しなくても、集中力、判断力、作業能力が低下することもあります。一方で、眠気の少ない抗ヒスタミン薬によって痒みが和らぐことで、よく眠れるようになり、翌日の活動状態もよくなることも知られています。抗ヒスタミン薬を服用した時には、痒みが十分に和らいでよく眠れているか、また服薬翌日の日中の活動に影響が出ていないか、主治医に伝えて下さい。

#### 【勧告】

痒みによる二次性不眠症に対して、催眠・鎮静作用の強い第1世代抗ヒスタミン薬を用いることは推奨されない。【推奨グレード C2】第2世代抗ヒスタミン薬でも鎮静作用の強いものがあるため、翌日の眠気やパフォーマンスの低下などに与える影響を考慮して選択するべきである。

#### 【医師向け解説】

現在、抗ヒスタミン薬は痒みの軽減と夜間の掻破を防ぐ目的で広く用いられている。抗ヒスタミン薬はジフェンヒドラミンやクロルフェニラミンなどに代表される第1世代薬と、それと比較して鎮静作用や抗コリン作用の弱い第2世代薬に大別される。第2世代薬はヒスタミン以外のメディエーターにも作用することより、我が国では抗アレルギー薬とも呼ばれている。また、中枢移行性の違いにより眠気に強弱があることから、鎮静性、軽度鎮静性、非鎮静性と分類されることもある(162)。我が国の実際の臨床現場では、抗アレルギー効果が強い薬は眠気が強いと考えられる風潮があるが正しくない。

また、睡眠薬の代用効果を期待して、鎮静性抗ヒスタミン薬が処方されていることも多い。しかし、鎮静性抗ヒスタミン薬が痒みを伴う不眠にも有効であるかを検討した臨床研究は極めて少ない。ロラタジンの活性代謝産物であり非鎮静性第2世代薬であるデスロラタジン(国内未発売)が慢性蕁麻疹患者の睡眠状態に与える影響を検討したランダム化比較試験がある(163)。その試験では、デスロラタジンもしくはプラセボ服用後の慢性蕁麻疹患者を対象として、痒みのほか、睡眠、昼間の活動度などのQOL関連症状を0点(全くなし)～3点(重度)に点数化したところ、プラセボに比較して、デスロラタジン服用時に痒みだけではなく、睡眠、昼間の活動度などが有意に改善したとされる。しかし、睡眠状態の詳細な検討はなされていない。

そもそも、大規模ランダム化比較試験の結果、第1世代薬の多くはアトピー性皮膚炎、慢性蕁麻疹、そう痒症の改善効果を有しないことが明らかになった(164, 165)。一方、第2世代薬である塩酸フェキソフェナジン(アレグラ<sup>®</sup>)(166)、塩酸オロパタジン(アレロック<sup>®</sup>)(167, 168)、ロラタジン(クラリチン<sup>®</sup>)(169)、ケトチフェン(ザジデン<sup>®</sup>)(170)、塩酸エピナスチン(アレジオン<sup>®</sup>)(171)、セチリジン(ジルテック<sup>®</sup>)(172)はアトピー性皮膚炎の改善効果を有することが示されている。同様に、セチリジン(ジルテック<sup>®</sup>)、レボセチリジン(ザイザル<sup>®</sup>)、フェキソフェナジン(アレグラ<sup>®</sup>)、ロラタジン(クラリチン<sup>®</sup>)(173, 174)、オロパタジン(アレロック<sup>®</sup>)(175)、ベポタジン(タリオン<sup>®</sup>)(176)は慢性蕁麻疹、そう痒症の改善効果を有することが示されている。さらに、第1世代薬は服用翌日の眠気、パフォーマンスの低下を惹起するが、第2世代薬はそのような副作用も少なく、QOLを低下させず、より安全であると報告されている(165, 166, 173)。

抗ヒスタミン薬の鎮静作用は、脳内ヒスタミン 1(H<sub>1</sub>)受容体占拠率が 50%を超えると出現する(177)。脳内 H<sub>1</sub> 受容体占拠率

は薬剤間で大きく異なり(177)、その薬剤の鎮静作用の強さに比例する。第2世代薬の中でも、中枢移行性の違いにより、服用翌日の眠気の強さ、集中力、判断力、作業能率の低下などの副作用が大きく異なる。局所でアレルギー症状を引き起こすヒスタミンは、脳では覚醒中枢に働きパフォーマンスを維持するために必要不可欠な役割を担っている。そのため、脳内ヒスタミンの働きを維持しながら局所のヒスタミン刺激を抑制する中枢移行性の低い抗ヒスタミン薬を選択することが望ましいとされる(178)。我が国ではアレルギーを専門としない医師による処方が多いためか、特に欧米と比較して鎮静作用の強い第1世代薬が処方されることが多く、欧米から大変奇異にみられているとの指摘もある(162, 177)。日本皮膚科学会より発表された、「蕁麻疹診療ガイドライン」(179)では第2世代薬が推奨され、「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」(180)でも、さらに細分類された非鎮静性薬が推奨されている。これらのことから、痒みによる不眠がある場合でも、基本的に非鎮静性もしくは軽度鎮静性の抗ヒスタミン薬を用いることが推奨される。不眠が強い場合には、基礎疾患に対して第2世代薬、非鎮静性薬を用いた上で、抗アレルギー効果が出るまでの間、睡眠薬を頓用することも許容されるであろう(Q15を参照)。ただし、翌日の眠気、転倒などの持越し効果には十分配慮が必要である。

表 抗ヒスタミン薬の鎮静作用による分類

一般名	商品名	推奨用量	鎮静作用	世代
フェキソフェナジン塩酸塩	アレグラ	120mg	非鎮静性	第二世代
塩酸エピナスチン	アレジオン	20mg	非鎮静性	第二世代
エバスチン	エバステル	10mg	非鎮静性	第二世代
ロラタジン	クラリチン	10mg	非鎮静性	第二世代
セチリジン塩酸塩	ジルテック	10mg	非鎮静性	第二世代
オロパタジン塩酸塩	アレロック	5mg	非鎮静性	第二世代
ベシル酸ベポタスチン	タリオン	10mg	非鎮静性	第二世代
アゼラスチン塩酸塩	アゼブチン	1mg	軽度鎮静性	第二世代
メキタジン	ゼスラン	3mg	軽度鎮静性	第二世代
セチリジン塩酸塩	ジルテック	20mg	軽度鎮静性	第二世代
オキサトミド	セルテクト	30mg	鎮静性	第二世代
ケトチフェンフマル酸塩	ザジデン	1mg	鎮静性	第二世代
d-クロルフェニラミンマレイン酸	ボララミンなど	2mg	鎮静性	第一世代
ジフェンヒドラミン塩酸塩	レスタミンコーワなど	30mg	鎮静性	第一世代
クレマスチンフマル酸塩	タベジールなど	1mg	鎮静性	第一世代
ヒドロキシジン塩酸塩	アタラックスなど	30mg	鎮静性	第一世代

## 【Q15】 痒みで眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？

## 【患者向け解説】

アトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹では、痒みのため、もしくは掻く行為のために就床しても寝付けない、途中で起きてしまうといった不眠症状がしばしばみられます。現在このような痒みによる不眠に対して治療効果がはっきりと確認された睡眠薬はありません。治療上で最も大事なことは、はじめに痒みを抑える治療を十分に行うことです。それでも不眠が続く場合、体調や不眠の重症度に合わせて、医師は有効と思われる睡眠薬を処方しますので、主治医とよく相談しましょう。

## 【勧告】

痒みに起因する不眠に対する睡眠薬の臨床効果は実証されていない。治療に際しては、第一に、皮膚症状や痒みをおさえる治療を十分に行うべきである。その後も不眠が残存する場合には、身体状況や不眠の重症度を勘案して睡眠薬を用いることは許容できる。睡眠薬を用いる場合も、日中の眠気などの副作用に留意すべきである。【推奨グレード C1】

## 【医師向け解説】

アトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹では、痒みのために入眠障害や中途覚醒を呈することが知られている(181, 182)。皮膚症状が重症化するほど、掻破の持続時間や回数が増えることが報告されており(181-183)、実際の臨床現場では皮膚症状、痒みの治療と併せて睡眠薬も処方されていることが多い。しかし痒みによる不眠(いわゆる二次性不眠)に対して、ベンゾジアゼピン系をはじめとする睡眠薬が有効であるか検討した報告は、きわめて少ない。

アトピー性皮膚炎の患者に、抗ヒスタミン薬に加えてニトラゼパム(ベンザリン<sup>®</sup>)を投与し、睡眠中の掻破の持続時間や回数に及ぼす影響をビデオ撮影で数えたランダム化比較試験の報告がある(184)。ニトラゼパムは掻破の持続時間を減らさなかったが、掻破の回数を減少させた。また、10秒以上動かなかった場合を睡眠状態と定義したところ、ニトラゼパムの内服により総睡眠時間が延長したと報告している。ただし、この研究は症例数が少ないほか睡眠状態やQOL障害が検討されていない。現時点では、痒みによる不眠に対して睡眠薬が有用であるとする十分なエビデンスはないと言わざるを得ない。また実地臨床では、抗ヒスタミン薬抵抗性のアトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹などに対して、三環系抗うつ薬が用いられている。三環系抗うつ薬の一部は睡眠改善作用を有する。これらの薬物がアトピー性皮膚炎の痒みに対して有効であるか検討した小規模ランダム化比較試験がわずかに一報あり、抗ヒスタミン薬トリメブラジン、三環系抗うつ薬トリミプラミン、プラセボの比較を行った結果、弱いながらトリメブラジンとトリミプラミンの睡眠改善効果を認めている(185)。しかし、大規模ランダム化比較試験やメタ分析の結果は出ていない。したがって現時点では、三環系抗うつ薬が痒みおよび随伴する不眠の改善効果を有するのかわ一定の見解は得られていない(186)。

アトピー性皮膚炎では入眠潜時の延長、中途覚醒の増加、睡眠効率の低下、総睡眠時間の短縮など睡眠の質の低下が生じることが報告されている(181, 182)。掻破は浅い睡眠(睡眠段階1)に多く観察され、次いで睡眠段階2、レム睡眠期の順に観察される(181, 187, 188)。また、重症になるほど掻破の回数と持続時間が増え、それに伴い中途覚醒が増える(182)。しかも重症になるほど、入眠早期の掻破が増えることが報告されている(189)。さらに、アトピー性皮膚炎の皮疹がおちついている小児の睡眠構築を検討した研究では、入眠潜時、総睡眠時間、睡眠効率は対照群と有意差がなかったが、覚醒反応が多く、睡眠構築が分断していることが示されている(190)。しかも、総覚醒反応数の15%のみが掻破によるものであったことから、皮疹が落ち着いている状態でも痒み感覚が残存し、掻破までには至らないものの覚醒反応による睡眠の分断化が生じていることが明らかになっている。このような患者では熟眠障害から日中の眠気や活動への影響が生じている可能性があることに留意すべきである。

痒みに起因する不眠に対処する際には、第一に非鎮静性もしくは軽度鎮静性抗ヒスタミン薬を用いて皮膚症状や痒みを軽減する治療を十分に行うことが求められる(Q14を参照)。それでも不眠が残存する場合には睡眠薬を用いることは許容で

きるが、痒みに起因する不眠に対する睡眠薬の臨床効果は実証されていないことに留意すべきである。不眠症のタイプ、年齢、基礎疾患を考慮して適切な睡眠薬を選択されたい。



**【Q16】 痛みで眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？****【患者向け解説】**

痛みがあると眠りにくくなることがしばしばあります。また、痛みの治療(薬物療法など)が原因となって眠れなくなっていることもあります。痛みで眠れない場合はその痛みの原因となる疾患の治療を行うことが最も大切です。しかし、元の疾患の治療を進める経過中に痛みのコントロールが不十分なことにより不眠がある場合は睡眠薬やその類薬を医師が処方する場合があります。睡眠薬の効果は患者によりさまざまですが、適切な治療により不眠が解消されることも多く報告されています。痛みによる不眠症状が続く場合には、まずは痛みの治療を行っている主治医、精神科医、睡眠専門医に相談しましょう。

**【勧告】**

痛みに対する睡眠薬の使用はその原因疾患とそこに横たわる精神的問題点により薬剤選択、期待効果度が異なる。睡眠薬以外の選択肢も考慮に入れながら、いずれにしても漫然と使用することなく、一定の期間で効果を判定し、副作用に注意を払うべきである。【推奨グレード C1】

**【医師向け解説】**

痛みにより引き起こされる不眠にはさまざまな要因があることが知られている。その要因には、①痛みそのものによる不眠、②痛みにより引き起こされるうつ状態による不眠、③痛みの治療、特に投与された薬剤により引き起こされる不眠などがあげられる。このような不眠の治療の原則として重要なのは、まず患者の訴えに対して共感する態度で接することである。また、痛みの原因となる疾患と関連し、不眠を起こしてくる精神的問題点を明らかにすることが必要である(191)。慢性疼痛により引き起こされる不眠に対する薬物療法としてデータが蓄積しているものには①ベンゾジアゼピン、②抗うつ薬、③抗精神病薬、④その他の向精神薬があげられる。ベンゾジアゼピンは精神的、身体的疾患により引き起こされる2次性不眠の薬物療法の中心的存在である(57)。しかしベンゾジアゼピンの慢性疼痛に伴う不眠に対する治療効果については懐疑的なデータも報告されており、効果ははっきりしないまま1年以上投与されている状況も報告されている(192, 193)。原則、最大4週間以内の投薬とし、副作用の確認を行い、突然の治療中断を行ってはならない(57, 192, 193)。同薬の内服は作業効率低下や運転ミス、落下や骨折、致死的な中毒症、日中の身体活動量の低下などを誘引することが報告されている(194)。抗うつ薬は痛みにより抑うつ状態となった患者の不眠の治療に効果的である(195)。これは抗うつ薬が痛みにより生じたうつ状態の改善に加えて、痛みの閾値を低下させる鎮痛作用を併せ持っているからである。抗うつ薬の中では三環系抗うつ薬であるアミトリプチンでその有効性が確認されている(196-198)。抗精神病薬の有効性に関する報告は少なくレボメプロマジン等に限られる(199)。その他の向精神薬についても少数例の有効性報告は散在するがここでは割愛する。



**【Q17】 トイレが近く、眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？****【患者向け解説】**

頻尿があると、尿意により寝付けず、睡眠中に何度も目覚める、目覚めると再び尿意を催してトイレに行かないと寝付くことが出来ない、など不眠の原因となることがしばしばあります。頻尿で眠れない場合はその原因となる疾患の治療を行うことが最も大切です。しかし、原因疾患により精神的な問題点をきたし、不安や尿意切迫感から頻尿となった場合、さらに睡眠障害が原因ですぐに目が覚めてそのためにトイレが気になってしまうような場合などそのためにおこる不眠にも睡眠薬やその類薬を医師が処方する場合があります。睡眠薬の効果は患者によりさまざまですが、適切な治療により不眠が解消されることも報告されています。頻尿による不眠症状が続く場合には、まずは頻尿の治療を行っている主治医や泌尿器科医に相談し、必要に応じ睡眠専門医にも相談してみましょう。

**【勧告】**

頻尿が原因の不眠に対する睡眠薬の使用はその原因疾患とそこに横たわる精神的問題点により薬剤選択、期待効果度が異なる。睡眠薬以外の選択肢も考慮に入れながら、いずれにしても漫然と使用することなく、一定の期間で効果を判定し、副作用に注意を払うべきである。【推奨グレード C1】

**【医師向け解説】**

頻尿は比較的高齢者に多いとされているが、特に女性には若年でもしばしば認められる。頻尿を起こす疾患にはさまざまなものが知られている。代表的な疾患としては加齢による尿産生増大による頻尿、膀胱の伸展性の低下、コントロール不良な糖尿病、前立腺肥大、うっ血性心不全、下肢静脈還流不全などがあげられる(200)。頻尿による不眠に対し、睡眠薬が適応となるのはむしろ精神的要因によっておこる頻尿に伴うものである。具体的には抑うつや不安、ストレス状態により起る頻尿である。これらを原因とする頻尿による不眠は高齢者では早朝覚醒、若年者では入眠障害として訴えられることが多い(201)。頻尿による不眠に睡眠薬を使用する前に、午後の昼寝を30分以内にする、カフェインの摂取を避けることに加え、アルコールも入眠できても途中覚醒につながるので控えるように指導する(202-204)。不眠自体が夜間頻尿の原因となっている場合も多い。少数例の解析ではあるが、下部尿路症状にて2~3回以上の夜間頻尿を訴え、8週以上にわたりαブロッカーを内服中の夜間頻尿患者に対しゾルピデムの追加投与により頻尿の減少とQOLの改善が報告されている(205)。加齢に伴って睡眠物質のメラトニンの血中濃度が低下し、睡眠障害の頻度は増加する。メラトニンの値は高齢夜間頻尿群では極端に低下しており、睡眠は浅い状態で、少しの尿意で目覚めてしまう、すなわち尿意覚醒閾値が低下しているものと考えられ、このような場合は睡眠薬やメラトニンの積極的な適応となる。しかし、現状の臨床治験でははっきりとした有意性が示された報告はない(206)。睡眠薬の使用に関しては原則、短期間用いることとする。

## 【Q18】睡眠時無呼吸症候群の治療中です。睡眠薬を服用しても大丈夫でしょうか？

## 【患者向け解説】

睡眠時無呼吸症候群患者さんの約 40～50%で不眠がみられます。不眠を治療する際に問題になるのは、睡眠薬の呼吸に対する影響です。たとえば、睡眠薬によって気道の筋肉の緊張が低下してふさがりやすくなったり、無呼吸による低酸素時にも呼吸回復が遅れたりする危険性が指摘されています。これまで睡眠時無呼吸症候群患者さんを対象にして睡眠薬の効果や副作用を調査した研究が数多くあります。その結果、軽度～中等度の睡眠時無呼吸症候群の場合には、睡眠薬は睡眠中の呼吸状態に悪影響を及ぼさないことが分かりました。もちろん、不眠症状も改善します。特に、筋弛緩が生じないメラトニン受容体作動薬の安全性が優れています。ただし、重症例ではベンゾジアゼピン系睡眠薬によって睡眠中の呼吸状態が悪化する危険性が示唆されていますので、持続陽圧呼吸治療などで睡眠時無呼吸症候群を十分にコントロールした上で睡眠薬を服用することをお勧めします。ご自分の重症度について主治医にご相談ください。また、持続陽圧呼吸治療の開始初期に補助的に睡眠薬を併用することで、治療を継続できる方が増えることも知られています。

## 【勧告】

軽症～中等症の睡眠時無呼吸症候群( obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)を有する患者の不眠治療では、睡眠薬を服用しても呼吸状態の悪化が生じないとの報告がある。特に、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンの安全性が優れている。しかし、重症例では睡眠薬の影響を否定できないため、CPAP 等で十分に OSAS の管理をした上で睡眠薬を投与することが望まれる。OSAS 患者において CPAP 治療初期に睡眠薬を併用することにより効率的に CPAP 圧の設定とその後の長期的なアドヒランスの向上が期待できる。【推奨グレード B】

## 【医師向け解説】

OSAS 患者の 39～55%に不眠が併存する(207)。OSAS 患者における不眠治療で問題になるのは、睡眠薬の呼吸に対する影響である。すなわち、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は上気道筋トーンの低下や低酸素血症に対する換気応答の減少をもたらし、呼吸イベントの増加や呼吸イベント時間の延長を伴うリスクがあることから OSAS 患者では服用が制限されてきた(207, 208)。

これまで、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、およびメラトニン受容体作動薬が不眠のある OSAS 患者の呼吸状態に及ぼす影響について検討したランダム化比較試験が実施されている。ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるフルラゼパム、テマゼパム、ニトラゼパム、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデム、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンは、OSAS 患者の睡眠を改善させる一方、OSAS には有意な影響を与えないことが示されている(209)。中枢性睡眠時無呼吸患者を対象にした小規模ランダム化比較試験の結果、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラム(0.125mg、0.25mg)服用時にはプラセボ服用時に比較して、有意な総睡眠時間の増加と中途覚醒回数の減少がみられ、また中枢性睡眠時無呼吸指数(central sleep apnea index)も減少したという(210)。ベンゾジアゼピン系睡眠薬が arousal-induced ventilatory overshoot を抑制することにより呼吸を安定化させる作用を有していると推測される。一方で、14名の OSAS 患者を対象とした研究では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるニトラゼパム(10mg)服用後に総睡眠時間の増加を認めるも、無呼吸低呼吸指数(apnea-hypopnea index: AHI)、動脈血酸素飽和度低下度指数(oxygen desaturation index: ODI)または最低動脈血酸素飽和度の有意な変化はみられていない(211)。軽度の高齢 OSAS 患者 15 例を対象にした研究でも、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるテマゼパム服用群(15～30mg)でも非服用群に比較して OSAS の悪化を認めていない(212)。

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデム 20mg、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるフルラゼパム(30mg)はプラセボに比較して OSAS 患者の総睡眠時間および睡眠効率を増加させ、睡眠潜時を短縮する一方で、OSAS の有意な悪化を

生じなかった(213)。同様に、慢性閉塞性肺疾患患者の不眠についても、ゾルピデム(5~10mg)とトリアゾラム(0.25mg)は総睡眠時間および睡眠効率を増加させる一方、呼吸状態の有意な悪化を生じなかった(214)。ただし、これら大部分の臨床試験がOSASの軽症~中等症例を対象としている点に留意すべきである。OSAS重症例では睡眠薬のリスクはより高くなる可能性がある。実際、OSASの重症例がトリアゾラム(0.25mg)を服用した場合、プラセボ服用時に比べて、ノンレム睡眠期における無呼吸の持続時間の延長、最低SaO<sub>2</sub>の低下、気道狭窄に対する覚醒反応の減弱が生じるという報告もある(215)。したがって、重症のOSAS患者の不眠に睡眠薬を用いる際には、持続陽圧呼吸(continuous positive airway pressure; CPAP)療法などで十分に呼吸イベントがコントロールされていることが前提となる。

OSASに対するCPAP治療のコンプライアンスの向上のために補助的に睡眠薬を使用した場合の成績も示されている。重症のOSAS患者においても、ゾルピデムはプラセボに比較して少なくともCPAPの治療効果に支障をきたさないことが報告された(216)。OSAS患者226例を対象にした試験では、エスゾピクロン(3mg)はプラセボ投与群に比較して、総睡眠時間の増加、中途覚醒時間の短縮、睡眠効率の改善および睡眠潜時の短縮をもたらす一方、CPAPの最終圧設定時の残遺AHIを有意に低下させた(217)。同様に、ある後向き研究でも、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(ゾルピデムまたはエスゾピクロン)の服用時にはCPAPタイトレーション中の睡眠の質の改善(総睡眠時間および睡眠効率の増加と睡眠潜時の短縮)がみられるのと同時に、CPAPの最終圧設定時の残遺AHIが有意に低下し、CPAPアドヒランスの改善がみられた(218)。最近行われたOSAS重症例(160例)を対象にした調査でも、エスゾピクロン(3mg)服用群でCPAPのアドヒランスの向上が認められた(219)。これらは、OSAS患者においてCPAP治療の導入初期に睡眠薬を併用することにより効率的なCPAP圧の設定とその後の長期的なアドヒランスの向上が期待できることを示した知見である。

軽症~中等症のOSAS患者を対象にしたランダム化比較試験では、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオン(16mg)はプラセボと比較して、夜間の呼吸イベントやSaO<sub>2</sub>に悪影響を生じないことが示されている(220)。またラメルテオンは、軽症~中等症(26例)および中等症~重症(25例)の慢性閉塞性肺疾患患者においてもSaO<sub>2</sub>低下やや異常呼吸イベントなどの呼吸抑制作用が生じないことが示されている(221, 222)。

## 【Q19】せん妄治療における睡眠薬の使い方

## 【勧告】

睡眠障害(不眠、過眠、睡眠・覚醒リズムの乱れ)はせん妄の促進因子であるが、せん妄患者の睡眠障害に対する睡眠薬の有用性は確立していない。薬物治療は抗精神病薬や鎮静系抗うつ薬を柱とし、効果が不十分な場合にのみ睡眠薬を補助的に使用するべきである。【推奨グレード C1】

せん妄の予防には夜間睡眠の確保と睡眠・覚醒リズムの正常化が重要だが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を単剤で使用することは積極的に推奨されない【推奨グレード C2】。

メラトニンあるいはメラトニン受容体アゴニストがせん妄の予防に有用である可能性がある。【推奨グレード C1】

## 【医師向け解説】

せん妄の多くは夕方から夜間にかけて好発し、その背景に睡眠覚醒リズムが乱れによる睡眠障害(夜間不眠や過眠)が存在する。そのため、患者の睡眠覚醒リズムを整え、不眠や過眠に対処することが、せん妄の予防や治療に有用であることを多くの治療医は経験的に知っている。しかしこれまで、せん妄の予防および治療におけるベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果に関するランダム化比較試験は行われておらず、十分なエビデンスはない。ICU 患者では、ベンゾジアゼピン系抗不安薬のロラゼパムの服用がせん妄発症の独立した危険因子(223)であることが示されている一方で、米国で行われた調査では、20%の医師が重篤なせん妄状態に対する薬物療法としてロラゼパムを選択すると回答する(224)など臨床現場では混乱が見られる。

せん妄の診療では、まずベンゾジアゼピン系薬物が誘因となりうることに留意する必要がある。ベンゾジアゼピン系薬物は皮質の GABA 受容体を介して、皮質線条体のグルタミン酸刺激を抑制し、視床フィルター機能を低下させることでせん妄を誘発すると考えられている(225)。そのためベンゾジアゼピン系抗不安薬を単独で使用することは推奨されていないし、抗不安作用の少ない睡眠薬はなおそのリスクが高い可能性がある。しかしながら一方で、不眠はせん妄の促進因子であり、治療ターゲットとして極めて重要であるというジレンマを抱えている。

日本では、せん妄に保険適応がある薬剤は、長らくベンザミド系抗精神病薬チアプリドのみであったが、実際にはその他の抗精神病薬や催眠鎮静系抗うつ薬がオフラベルで使用されてきた。その状況を鑑み、平成23年9月よりハロペリドール、クエチアピン、リスペリドン、ペロスピロンの4剤について「器質疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性」に対する保険診療での処方認められている(平成23年9月28日厚生労働省保険局医療課長通達、保医発0928第1号)。また日本精神神経学会は、オランザピン、アリピプラゾール両剤の適応外薬の要望を提出しており、せん妄に対して使用可能な薬剤は増加しつつある。リスペリドン、クエチアピン、オランザピン、ペロスピロンといった非定型抗精神病薬もせん妄に対してハロペリドールと同等の効果があり、錐体外路症状などの副作用が少ないことが報告され(226, 227)、近年では実臨床でも多く使用されている。またわが国ではミアンセリン(228)やトラゾドン(229)などの鎮静系抗うつ薬もしばしば治療に利用されている。これらの薬剤は、ペロスピロンを除いていずれも睡眠に対しては促進的な作用を有し(30)、睡眠の改善効果が期待しうる。これらの治療薬を用いてもなお不眠症状が改善しない場合に、睡眠薬の併用が考慮されるべきである。抗精神病薬や睡眠薬を使用する際には過鎮静、持ち越し、筋弛緩、転倒などの副作用に注意を要する。また症例集積研究ではあるが、せん妄に対するメラトニン受容体アゴニスト(ラメルテオン)の有用性を示唆する報告もある(230, 231)。

予防的観点からは、術後3日間にジアゼパムの筋肉注射とフルニトラゼパムの持続静注をした群が対照群よりせん妄の発現が少なかったとする小規模な前向き研究(232)があるように、不眠への対処がせん妄の予防に効果的である可能性がある。しかしながら、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の単独使用による予防効果のエビデンスは乏しく、上述のような弊害も想定されるため現時点では推奨されない。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬についてはエビデンスがない。

せん妄の予防に関してはメラトニンの有用性が注目されている。開腹手術後にせん妄を呈した患者ではメラトニンが正常

に分泌されないことが報告されている(233)。最近、ICU で治療されている 65 歳以上の高齢患者を対象とした、メラトニン (0.5mg) のせん妄予防効果に関するプラセボ対照ランダム化比較試験が行われ、その有効性が確かめられた(234)。メラトニン受容体アゴニスト(ラメルテオン)にも同様な効果が期待されるが、ランダム化比較試験は行われていない。

**【Q20】 高齢者の不眠症にも睡眠薬は効果があるでしょうか？****【患者向け解説】**

不眠症は高齢者に多い病気であり、多くの高齢者が睡眠薬を服用されています。高齢者の不眠症に対する睡眠薬の治療効果を調べた臨床試験が多数あり、睡眠薬には確かに治療効果があることが明らかになっています。ただし、睡眠薬の種類によって効果に差があり、効果の比較的強い睡眠薬と弱い睡眠薬があります。

一方で、ご心配の通り、高齢者が睡眠薬を服用した時には幾つかの副作用がでやすいことが知られています。副作用の種類や出やすさは睡眠薬ごとに異なります。睡眠薬の副作用については他のQ&Aもご参照ください。副作用の中でも特に、睡眠薬によって転倒や骨折が増加するという報告があるので注意が必要です。ただし、不眠があると逆に夜間のトイレ歩行時などに転倒する危険が高まることも明らかになっています。

このように睡眠薬にはメリットとデメリットがあります。睡眠薬を服用すべきか、どのような睡眠薬を選ぶべきか、現在服用中の睡眠薬を継続すべきかは不眠症状の重症度や心身の不調の有無で決まります。主治医とよくご相談ください。また最近ではお薬を使わない治療法も少しずつ広まっています。(Q4を参照)。

**【勧告】**

高齢者の原発性不眠症に対しては非ベンゾジゼピン系睡眠薬が推奨される。【推奨グレード A】

高齢者では睡眠薬による不眠症の改善効果のエフェクトサイズに比較して、相対的に副作用のリスクが高いため、不眠の重症度、基礎疾患の有無や身体的コンディションなどを総合的に勘案して睡眠薬の処方の是非を決定すべきである。

**【医師向け解説】**

加齢と伴に不眠症状の頻度は増加する。これは睡眠構造の生理的な加齢変化により、睡眠の深度が浅くなり、睡眠の持続性が低下することが基盤にある。また、高齢者では不眠症の原因となる精神・身体疾患の罹患頻度が高くなること、治療薬の副作用による不眠、不眠症状を引き起こすさまざまな睡眠障害(レストレスレッグス症候群、睡眠時無呼吸症候群など)の罹患頻度が高くなることなど、不眠症の罹患頻度を高める多数の要因を抱えている。実際、睡眠薬の服用率は加齢と伴に増加し、特に60歳以上の高齢者で高率になる。

一方で、高齢者では睡眠薬の副作用のリスクが高まることも知られている(Q21を参照)。高齢者では睡眠の生理的な加齢変化が生じていること、慢性的な基礎疾患に罹患していることが多いことなどから、不眠症は遷延しやすく、睡眠薬の服用も長期間にわたることが多い。したがって、不眠高齢者に睡眠薬を処方する際には、薬物の選択、処方期間、副作用のチェックを慎重に行い、リスク・ベネフィット比を考慮した薬物療法を行うことが求められる。

そこで、本クリニカル・クエスチョンに対する回答として、高齢者の不眠症に対する睡眠薬の有用性と安全性についてGRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) によって既存エビデンスのシステマティックレビューを行った結果を紹介する。具体的には、高齢者の原発性不眠患者は、ベンゾジゼピン系睡眠薬、非ベンゾジゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬、抗うつ薬(睡眠薬として)、抗精神病薬(睡眠薬として)の投与をそれぞれ受けるべきか、高用量は低用量に比較して優れているか、検討した。

なお、本推奨では、不眠重症度の軽減となるおよび転倒・骨折の増加に重い価値を、総睡眠時間増加や睡眠潜時減少に比較的低い価値を置いて作成した。異なるアウトカム設定では、異なる推奨になることに留意されたい。本レビューによる推奨レベルは2013年1月時点で入手可能なエビデンスに基づいており、今後行われる臨床試験等の成績によって変更される可能性がある。



**【ベンゾジゼピン系睡眠薬】**

非服用時に比較して転倒・骨折のリスクを上げる。プラセボと比較して総睡眠時間は延長させるが、不眠重症度に関する利益は少ない。患者が望んだとしても医療者は高用量の処方をするべきではない。

(推奨) 原発性不眠症の高齢患者に対して、ベンゾジゼピン系睡眠薬を推奨しない(「低」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)

**【非ベンゾジゼピン系睡眠薬】**

非服用時に比較して転倒のリスクを上げるが、骨折に関する強いエビデンスはない。プラセボと比較して総睡眠時間の延長、睡眠潜時の短縮、日中眠気の減少、不眠重症度の改善などの小程度の利益がある。服用の是非は転倒リスク(骨折リスクは不明)とのトレードオフになるだろう。患者がこれらの情報を理解したうえで好んだとするならば、高齢者はその患者の年齢・併存身体疾患の状態を加味したうえで医療者は検討をするべきだろう。

(推奨) 原発性不眠症の高齢患者に対して、非ベンゾジゼピン系睡眠薬を推奨する。(「中」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)

**【メラトニン受容体作動薬】**

現時点では転倒・骨折に関するエビデンスは存在しない。プラセボと比較して脱落・副作用では有意差がなく、睡眠潜時の短縮に関してごく小程度の利益がある。

(推奨) 原発性不眠症の高齢患者に対して、メラトニン受容体アゴニスト投与は推奨しない。(「中」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)

**【高用量の睡眠薬を用いるべきか】**

高用量は低用量と比較して、総睡眠時間でごく小程度の利益が得られるものの、副作用リスクは増加する。そのため、ほとんどの患者には高用量は勧められないだろう。医療者は積極的に高用量を目指すべきではない。

(推奨) 原発性不眠症の高齢患者に対して、低用量で効果が無くても高用量の睡眠薬投与は推奨しない(「中」のエビデンスの質に基づく、弱い推奨)

**【Q21】 高齢なので睡眠薬の副作用が心配です。****【患者向け解説】**

年齢とともに薬が分解されにくく体に蓄積したり、薬に対して敏感になったりすることがあります。睡眠薬を服用していて、翌日に眠気が残ったりふらついたりするような場合は担当医へご相談ください。

**【勧告】**

加齢に伴い、脂溶性薬剤の分布容量の増大、薬物代謝能の低下、排泄能の低下による消失半減期の延長と体内蓄積が生じやすいほか、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に対する感受性も亢進する。したがって、高齢者では若年者に比較して睡眠薬の副作用のリスクが相対的に高く、リスク・ベネフィット比が低下することを考慮した薬剤選択、用量設定をすべきである。【推奨グレードA】

**【医師向け解説】**

65歳以上の高齢者では20歳代と比べると総体水分量が17～25%低下し、筋肉量も約25%低下する一方で、体内脂肪は約35%と多くなる(235-239)。そのため脂溶性薬物であるバルビツール酸系およびベンゾジアゼピン系睡眠薬は体内にことどまりやすくなる。脂溶性薬物はいったん糸球体から排泄されても尿細管で再吸収をうけたり、肝内胆管で再吸収されたりするため、排泄のためには肝臓で水溶性の高い代謝産物に変える必要がある。このため肝臓と腎臓の両方が薬物の排泄に関係している。60歳を超えると薬物クリアランスが低下し、薬物血中半減期が延長する(240)。この原因の1つとして肝実質量が減少する(241)ことが挙げられる。また肝の繊維化があれば有効肝血流量も低下する。薬物代謝過程に主要な働きをするチクロームP450量は加齢に伴い減少する(238, 242-244)。薬物クリアランス低下のもう1つの要因として腎機能の低下もある。加齢に伴い糸球体数は30～50%低下する(238, 240, 245)。同様に、糸球体硬化症、輸入管の動脈硬化の影響も受ける。加えて加齢とともに筋肉量が減少することによってクレアチニン値が減少するため、腎機能が低下しているにもかかわらず血清クレアチニン値は正常となることがあるので(246)注意を要する。また、高齢者ではベンゾジアゼピン系薬物に対する感受性も亢進することが知られている(247-250)。

高齢者ではベンゾジアゼピンが蓄積しやすく、薬物感受性も亢進するため、安易なベンゾジアゼピン系睡眠薬の連用は、日中の眠気、認知機能障害、健忘、運動失調、めまい、反跳性不眠などを引き起こし、転倒や骨折といった重大な有害事象を引き起こす要因になるとされる(77, 116, 251-253)。また、60歳以上の高齢者では、不眠に対してベンゾジアゼピン系睡眠薬を使っても十分なリスク・ベネフィット比が得られないことがメタ解析で指摘されていることから(17)、慎重な処方求められる。特に多剤併用が必要な際には薬剤選択を工夫すべきである(Q20, 26を参照)。このほかにも、高齢者では基礎疾患が多く、他の治療薬と併用することがしばしばあるため、相互作用にも留意すべきである(Q37を参照)。

## 【Q22】 睡眠薬を服用中に妊娠に気づきました。胎児に影響はないでしょうか？

## 【患者向け解説】

睡眠薬が人間の胎児に及ぼす影響を実験的に明らかにすることはできないため、その危険性や安全性について明確な結論が出ていない睡眠薬が大部分です。睡眠薬を服用中に妊娠が気づき不安な場合、妊娠中もやむをえず睡眠薬を飲む必要がある場合には、服用中の睡眠薬の種類と量、不眠の重症度やその原因疾患などを総合的に判断して胎児への影響や服用継続の是非を判断することになります。睡眠薬が胎児に及ぼす影響の有無や特徴は今後も知見が積み重ねられ、判断が変わることもあります。最新の情報については主治医にご相談ください。また、「妊娠と薬情報センター」という厚生労働省管轄事業の相談窓口がありますので必要に応じて利用されては如何でしょうか。

妊娠と薬情報センター

TEL:03-5494-7845

受付時間: 平日 10:00 – 12:00, 13:00 – 16:00

ホームページ: <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>

## 【勧告】

特定の薬物が胎児に及ぼす影響に関する臨床データは少なく、情報の解釈も難しい。医師個人が知り得た情報だけで判断を下すは難しいため、「妊娠と薬情報センター」から情報を得ることが望ましい。【推奨グレード C1】

## 【医師向け解説】

睡眠薬が妊婦へ及ぼす影響には、薬物自体の薬理作用と妊娠の時期による影響の2つを考えなければならない。薬物による催奇形性が問題になる時期は妊娠4週から15週までである。特に4週から7週末までは絶対過敏期であり、中枢神経、心臓、消化器、四肢などの重要臓器が発生・分化する。8週から15週末までは相対過敏期であり、口蓋の閉鎖や生殖器の分化が起こる。胎児の脳は脳血管閉鎖が未発達であるため、妊娠16週以降も、中枢神経系の発達や機能、胎児の発育や機能に悪影響を及ぼす可能性がある。また、妊娠後期に投与された薬物の副作用が新生児期に生じたり、生後しばらくしてから離脱症状を生じたりすることがある。

催奇形性が問題となる時期には、薬物ごとどの程度の影響があるのか見極める必要がある。予備的事項として、妊娠中に薬物や放射線などの暴露を受けていない場合でも自然流産率は約15%、先天異常児の発生率は2~3%であることに留意されたい。インタビューフォームには動物実験における催奇形性の問題が記載されているが、動物実験で有害事象が認められたとしてもヒトでは認められないこともあるし、その逆もあるので、動物実験の結果をそのままヒトに外挿することはできない。ヒトを対象としたベンゾジアゼピン系薬物(抗不安薬、睡眠薬)と催奇形性に関する9つのケースコントロール研究のメタアナリシスによれば、大奇形、口唇裂、口蓋裂との関連が見られたと報告されたが、同じくヒトを対象とした9つのコホート研究のメタアナリシスの結果によると妊娠第1三半期の曝露と大奇形、口唇裂、口蓋裂との関連は見られなかったと報告されている。一般に、ケースコントロール研究では思い出しバイアス(recall bias)や交絡因子が結果を修飾する可能性が指摘されており、これら2つのメタアナリシスのうち、エビデンスレベルの高い後者コホート研究の結果、つまり妊娠第1三半期の曝露と大奇形、口唇裂、口蓋裂との関連は見られない、という結論が採用されている(254)。一方で、添付文書やインタビューフォームでは、よりエビデンスレベルが低くかつ古い「奇形発生との関連を示す報告」についての情報みが記載され、その後「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と書かれているものがいまだに多い。催奇形性のリスク表としてアメリカのFDAやオーストラリアのADECなど、各国で独自に作られたカテゴリ分類を目にすることが多いが、リスク評価ではなくリスク・ベネフィット評価であるために内容を誤解してしまう危険性があったり、同じカテゴリに分類されている薬であっても国によってリスクに差があったりして一定の解釈を得ることは難しい。というのも、妊娠中に薬物を

服用することの安全性について臨床試験を行うことは倫理的観点から困難であり、使用経験をもとに解析したデータを参考にすることはできないからである。しかし、この種のデータの解釈もまた難しいため、臨床医が個々の事例について適切な判断を下すことは困難である。妊娠に対する影響を評価することについてはこのような限界があることをふまえ、現在 FDA ではカテゴリー分類式の表記をやめて、記述式の情報へと改訂が進められている。

日本には厚生労働省からの委託機関である「妊娠と薬情報センター」(国立生育医療研究センター内)がある。ここでは、得られたデータをどのように解釈するのかについて、相談があるたびに Medline や製薬会社発表の情報、MRP (Mother Risk Program, カナダ・トロント小児病院)や OTIS (Organization of Teratology Information Specialists, アメリカ・カナダ)、ENTIS (European Network Teratology Information Services, ヨーロッパ)などの世界ネットワークの情報をチェックしたうえで、その時点での最新の情報を複数の専門家が揃う検討委員会で検討して回答している。したがって、医師が個人で手持ちの情報から判断するよりも、このような機関へ問い合わせることで全国共通の情報を患者に提供することが望ましい。

患者が同センターから情報を得る方法は 3 通りある。1つは患者が直接電話で相談する方法、もう1つは、2013年1月の時点で全国に20カ所ある「妊娠と相談外来」(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/about/index.html#hospital>)で相談する方法、もう1つは「妊娠と薬情報センター」からの情報を主治医に送付してもらい、主治医から説明を受ける方法、である。患者への説明の際には、睡眠薬の胎児への影響に関する情報は不足しており、安全性について確定した判断は難しいこと、最新の情報を収集している国の機関に個別に問い合わせることができることを伝え、その後の治療方針を話し合うのがよいであろう。

妊娠と薬情報センター

TEL:03-5494-7845

受付時間: 平日 10:00 – 12:00, 13:00 – 16:00

ホームページ: <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>

**【Q23】 更年期障害で眠れません。睡眠薬を服用すべきでしょうか？****【患者向け解説】**

更年期障害では、夜間のほてりや発汗などで眠りが妨げられることが多く、約半数の方が不眠を持っているとされています。臨床試験で更年期障害に伴う不眠に治療効果があることが確認された睡眠薬には、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるエスゾピクロンやゾルピデムがあります。更年期障害は年単位で持続することもあります。睡眠薬の長期的な治療効果や安全性はまだ十分に確認されていないので、症状に応じて可能であれば減薬や休薬も心がけましょう。また、更年期障害ではうつ病による不眠、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群(むずむず脚症候群)など、不眠症と鑑別の必要な睡眠障害も起きやすいため、治療前に正しく診断してもらいましょう。主治医から処方された睡眠薬が奏功せず、不眠症状が続く場合には、精神科、心療内科、睡眠専門医などに相談しては如何でしょうか。

**【勧告】**

更年期障害に伴う不眠に対しては、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるエスゾピクロン、ゾルピデムが推奨される。長期服用時の治療効果と安全性についてはエビデンスが乏しく、慎重に処方すべきである。【推奨グレード B】

**【医師向け解説】**

更年期障害患者の約 50%が不眠の訴えをもつ。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるエスゾピクロンおよびゾルピデムが更年期障害に伴う不眠に対して有効であることがプラセボ対照ランダム化比較試験で確認されている(255-257)。いずれも主観的な入眠潜時、中途覚醒時間、睡眠効率、睡眠の質が改善している。いずれの試験も服用期間は 4 週から 11 週間であり、より長期の効能試験、安全性試験は行われていない。

更年期障害に伴う不眠に対してラメルテオン(ロゼレム)が有効であることを示すオープン試験がある(258)。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるエスシタロプラムの有効性を確認したランダム化比較試験がある(259)。また、トラゾドンが、更年期障害の自律神経症状および不眠に有効であったとするオープン試験がある(260)。

不眠に効果があるとされるサプリメントの一種であるバレリアン(セイヨウカノコソウ)(261)およびイソフラボン(262)が更年期障害の不眠に対して有効だったとするランダム化比較試験がある。バレリアン、イソフラボンともに不眠症に対して有効と言われるハーブであるが、これまでの臨床データを見る限りそのエフェクトサイズは限定的であると思われる。また、不眠症に対するバレリアンの有効性については最近のシステマティックレビューでは「弱い」あるいは「支持されない」とされた(263)。また、高用量イソフラボンの長期服用の安全性は担保されていない(263, 264)。ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA)であるミルタザピンと松果体ホルモンであるメラトニンの併用が有効であるとするケースシリーズがある(265)。いずれのサプリメントもエビデンスレベルは低く、生体利用率や長期使用時の安全性が確認されておらず一概に推奨できない。

## 【Q24】夜勤明けに眠りたいのですが、睡眠薬を服用してもよいでしょうか？

## 【患者向け解説】

夜勤明けでは、普段は目覚めている時間帯(日中)に眠らなければなりません、生体リズム(概日リズム)の影響で脳を覚醒させる力が働いているうえに、勤務時間中の精神的な興奮(緊張)が持続していることなどのため、いくら疲れていても全く眠れない人も存在します。夜勤明けに眠れるかどうか、眠れないときに睡眠薬の効果があるかどうかには大きな個体差が存在します。実際には、夜勤明けに通常量の睡眠薬を服用し、有効な場合は続けてよさそうです。しかし、効果が乏しい場合にも無理に増量を行わず、光療法の利用や夜勤中の午睡の確保など、睡眠薬以外の対応法も検討した方がよいでしょう。

## 【勧告】

夜勤明けの睡眠(日中の睡眠)をとる際に睡眠薬が十分に効果的かつ安全であるか結論は出ていない。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬については安全性を示すエビデンスが幾つか示されているが、高度な精神作業を伴うケースの場合には持ち越し効果の影響を慎重に判断すべきである。睡眠薬の効果に大きな個人差がある可能性も示唆されている。これらのことから、“夜勤明けの睡眠薬は通常の投与量で有効な場合に使用を是とする”というのが現実的対応と考えられる。通常量の睡眠薬が無効な場合は光療法や仮眠など非薬物的な対処法を活用することが望ましい。【推奨グレード B】

## 【医師向け解説】

交替勤務は(先進)工業国を中心として見られる勤務形態であり、これらの国では勤務形態の16%が交替勤務であるとの報告がある(266)。交替勤務に就く労働者では、概日リズム睡眠障害の一種である交替勤務障害に罹患しているにもかかわらず診断や治療を受けていないことがしばしばある。交替勤務障害の代表的な症状は入眠困難と起床困難である(266)。入眠困難と起床困難への対処として薬物療法(睡眠薬や精神刺激薬)、交代勤務時の覚醒水準を上げる目的で仮眠や光療法などの非薬物的な睡眠調整法が用いられることが多い(267) Pallesen, 2010 #250; Nelson, 2007 #251; Schwartz, 2006 #252; Garbarino, 2002 #253; Kageyama, 2001 #254; Niedhammer, 1995 #256; Goh, 2000 #257) 2),3),4),5),6),7),8)9)。Shy ら(267)によれば、救急医療スタッフでは覚醒維持の目的で精神刺激薬(3.1%)とカフェイン(89%)が広く使用されていた。また、夜勤明けに睡眠を取る目的で全体の38%が薬物を使用しており、内訳は抗ヒスタミン薬(31%)、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(14%)、メルトニン(10%)、ベンゾジアゼピン系薬物(9%)などであった。これらの薬物のうち、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデムとゾピクロンについては交代勤務への影響に関する研究がなされている。Kirkpatrick ら(268)は、11例の健常者を16日間の交代勤務シミュレーション試験に参加させ、その間に3日の夜勤シフト(00:30~09:30)を挿入し、夜勤明けの睡眠(16:00 就床)時に被験者にゾルピデムか1ドルのどちらかを選ばせた。その結果、夜勤明けの睡眠は質が低下していたにもかかわらずゾルピデムを選ぶ被験者は明らかに少なかったことから、少なくとも薬物依存の既往がなければゾルピデムに対する依存リスクは少ないであろうと結論している。Moon CA ら(269)は、英国空軍のレーダー担当職員を対象として2サイクルの交代勤務期間中にゾピクロン7.5mgとプラセボのいずれかを就床前に服用するというデザインのランダム化比較試験を行い、精神運動機能や気分に対してゾピクロンが全く影響せず、安全に使用できると報告している。また、Monchesky TC ら(270)も50例の交代勤務従事者を対象とした研究で同様の報告を行っている。一方で、不眠症とは異なり、生体リズムと睡眠時間帯のミスマッチ(脱同調)から生じる交代勤務や時差飛行(ジェットラグ)時の不眠症状にベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を用いるべきではないとする意見もある(271)。一時的な入眠潜時の短縮などが得られたとしても、日中の精神運動機能に及ぼす影響が否定できないことが根拠に挙げられている。これは、たとえばジェット飛行時には乗客は睡眠薬を服用することを許容したとしても、客室乗務員は服用すべきではないというリスク・ベネフィット比を重視する考え方である。

夜勤明けに睡眠薬を服用することの是非を論じる際に、生体リズムと睡眠の結びつきの強さに個人差があることを考慮す



る必要がある。言い換えると、夜勤明けなど睡眠不足(恒常性機能による睡眠のプレッシャー)の状態であれば日中でも眠りやすい人がいる一方で、睡眠リズムが強固で夜間時間帯でなければ眠りにくい人まで、大きな個人差がある。後者の場合には睡眠薬の効果が出にくいいため、睡眠薬を安易に増量すれば転倒や健忘などの副作用のリスクが増大する。個々の症例で睡眠薬が有効かどうかを事前に判定することは難しいため、現実的には通常用量の睡眠薬を試用して効果判定をするのが妥当である。

**【Q25】 睡眠薬を服用しても眠れません。増量すれば効果が出ますか？****【患者向け解説】**

通常用いられる用量の範囲内であれば、睡眠薬の服用量を増やすことで治療効果が強くなる場合があります。少量の睡眠薬で効果が不十分な場合には増量すべきか主治医とご相談ください。ただし、服用量が増えると翌日の眠気やふらつきなどの副作用の頻度も高まるため、通常量を超えて安易に増量すべきではありません。生活習慣や寝室での過ごし方、就寝環境などに問題がないかどうか、本当に睡眠薬が有効な不眠症であるのか主治医と一緒に検討した上で、睡眠薬の増量が適切かどうか検討してもらいましょう。

**【勧告】**

臨床常用量を超える睡眠薬の服用は副作用リスクを高めるため絶対に避けるべきである。臨床用量内での増量についても、リスク・ベネフィットバランスを慎重に考慮した上で行うべきである。睡眠薬の増量の前に、睡眠薬の長期連用による耐性形成や二次性不眠症の可能性、代替薬物療法や認知行動療法の活用などについても検討すべきである。【推奨グレードD】

**【医師向け解説】**

睡眠薬の用量効果関係に関するエビデンスが集積している。近年開発された睡眠薬の用量設定試験のデータをみると、低用量群に比べて高用量投与群の方が clinical global impression (CGI) からみた有効例の割合が高く(272)、低用量では入眠障害のみしか改善していない場合でも、同一薬剤の用量を増やすことにより中途覚醒時間の短縮がもたらされることがわかっている(273)。したがって、副作用リスクの高い高齢者や身体疾患患者(慢性閉塞性肺疾患等)以外であれば、低用量で効果が不十分な症例については増量を考慮してもよいと考えられる。しかし、実地臨床で睡眠薬の効果の用量反応性を明らかにした臨床研究はほとんどないため、あくまでも推奨用量(保険適用量)を超えた増量は避け、単剤常用量の水準にとどめるべきである。また、リスク・ベネフィット比を慎重に考慮した上で増量する必要がある。ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬では、ふらつき、翌日への持ち越し効果、前向き健忘のリスクがあり、高齢者ではさらにせん妄、腰部・大腿骨折の危険性にも注意すべきである(Q20, 31, 32 を参照)。睡眠薬とアルコールの併用も副作用リスクを顕著に増大させるので(Q8, 10, 36, 32 を参照)、服用法について十分な指導を要する。

睡眠薬治療抵抗性の不眠については、診断学的に真に原発性不眠症か、他疾患による二次性不眠の可能性、睡眠薬を長期間連用したことにより耐性が形成されている可能性などについて十分鑑別すべきである。もし耐性形成の可能性があれば、薬剤の増量は依存・乱用のリスク上昇につながるのを避けるべきであり(274)、認知行動療法(22)や抗うつ薬使用(275)など代替療法を考慮すべきである。原発性不眠と鑑別すべき最も重要な疾患はうつ病であり、気分・意欲の問題はなにか、あるとすれば不眠に起因するものかどうか(不眠によるうつ症状は、夜間自覚的に十分眠れた翌日には軽減・消失することが多い)(138)を鑑別すべきである。なお、うつ病性不眠は早朝覚醒が多いとの認識があるが、実際には入眠障害がかなり多い点には注意すべきであろう(276, 277)。また、夜間疼痛や咳嗽、痒みなどを呈する身体疾患も鑑別の候補となる(278)。潜在する概日リズム睡眠障害(睡眠相後退型では入眠障害が、睡眠相前進型では早朝覚醒が生じる)、レストレスレッグ症候群(むずむず脚症候群;入眠障害が多い)、睡眠時呼吸障害(睡眠維持障害が多い)も不眠の原因になりうるので、これらについても注意したい。同様に、睡眠薬を不適切に早い時間帯に服用して一日の中で最も眠りにくい入眠禁止ゾーン(forbidden zone)に入床している可能性や、概日リズム調整に必要な日中の受光量が少なくないか、運動量が不足していないかどうか(279)、なども確認すべきであろう。

**【Q26】 睡眠薬を服用しても眠れません。何種類か組み合わせれば効果ができますか？****【患者向け解説】**

一般的に睡眠薬の使用量はごく限られているため、1 剤を使って効果が出ない場合には多剤併用になりがちです。作用時間が短い睡眠薬は入眠効果に優れている反面、夜間途中で効果が切れてしまうため、中途覚醒や早朝覚醒に対しては効果が不十分な場合があります。そのような睡眠前半と後半の両方に不眠症状のある方では作用時間の長い睡眠薬を併用する場合があります。ただし、睡眠薬の種類や服用量が増えると治療効果も強くなると考えがちですが、必ずしも正しくありません。増量した割には効果が出ず、副作用ばかりが目立つ場合もあります。したがって、睡眠薬の高用量処方や多剤併用を防止する観点から、一部の診療科では三種類以上の睡眠薬を同時処方することが制限されています。副作用を防止するためにも、どうしても睡眠薬を何種類か組み合わせる必要があるときには、同じ系統の睡眠薬を多種類併用するのではなく、作用が異なる睡眠薬を併用する、うつ症状のある方であれば睡眠促進効果を持った抗うつ薬を併用するなどの工夫も行います。

**【勧告】**

常用量の睡眠薬を服用しても効果が不十分な場合に、睡眠薬の多剤併用がより有効であるというエビデンスは無い。副作用リスクを提言するためにも、多剤併用はできるだけ避けるべきである。特に、三種類以上のベンゾジアゼピン系ないし非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の併用は避けなくてはならない。【推奨グレード C2】

代替療法として、メラトニン受容体作動薬や催眠鎮静性抗うつ薬、認知行動療法の使用もしくは併用が選択肢となり得るが、その実施にあたっては、症例に応じた工夫が必要である。

**【医師向け解説】**

診療報酬上認可されている睡眠薬の推奨用量のレンジは狭いため、単剤かつ常用量で十分な効果が得られない場合、睡眠薬の他多剤併用を余儀なくされることが少なくない。また、超短半減期型睡眠薬は睡眠維持障害には効果が乏しく、時に早朝不眠の原因になることもあるため(280, 281)、中間作用型～長時間作用型睡眠薬の併用を推奨する考え方もある。しかしながら、睡眠薬の多剤併用、特に半減期の異なる睡眠薬の併用が真に不眠改善のブースター効果を有するのか明らかになっていない。副作用リスク、特に依存形成のリスク(282)を回避するためにも、安易な併用はできるだけ避けるべきである。懸念されることに、国内での睡眠薬の一日当たり処方量および多剤併用比率は漸増傾向にある(16)。このような状況を踏まえ、平成 24 年の診療報酬改訂により、「1 回の処方において、抗不安薬又は睡眠薬を 3 剤以上投与した場合に、精神科継続外来支援・指導料を 20% 減算」することになった。

単剤・常用量のベンゾジアゼピン系睡眠薬で効果が得られない場合の代替療法として、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオン(283)や催眠・鎮静系抗うつ薬の使用もしくは併用(155)も選択肢となる。催眠・鎮静系抗うつ薬を用いる場合には、睡眠薬とは異なる臨床プロファイルを有する倦怠感や認知機能抑制などの副作用が出現する可能性があるほか(284)、服用時刻なども入念に調整する必要があるため、慎重な処方が求められる。同様に、比較的低力価の抗精神病薬(クエチアピンなど)も選択肢になり得るが、気分障害や統合失調症に伴う不眠に対する効果は確立されているものの、原発性不眠症に対する効果は検証されておらず、推奨できる水準にはない。また、認知行動療法と睡眠薬の併用療法の効果は確立されており、今後の重要な選択肢となり得るが(22, 56)、適応や実施可能施設が少ない点など課題も残されている。

**【Q27】 抗うつ薬も不眠症に効果がありますか？****【患者向け解説】**

うつ病患者の大多数では不眠が認められます。うつ病の治療薬である抗うつ薬は気分の落ち込みだけでなく、不眠症状にも効果を発揮することがあります。ただし、抗うつ薬の種類によって不眠に対する治療効果に違いがあります。うつ病治療の第一選択薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は不眠の治療効果は乏しく、別のタイプの抗うつ薬(トラゾドンやミルタザピンなど)がより有効であることが分かっています。気分の落ち込みなどうつ症状を伴う不眠がある場合には主治医とご相談ください。ただし、一般の不眠症(原発性不眠症)に対する抗うつ薬の効果はしっかりと確認されていません。したがって抑うつ症状のない不眠症の方が抗うつ薬を睡眠薬代わりに服用することはお薦めできません。

**【勧告】**

うつ病性不眠に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)よりもミアンセリン、トラゾドン、ミルタザピンなどの催眠鎮静系抗うつ薬を用いる価値がある。原発性不眠症に対して抗うつ薬を使用することは適応外処方であり薦められない。ただし、睡眠薬が奏功せず、抑うつ症状がある患者に対しては催眠・鎮静系抗うつ薬を用いる価値がある。その場合にも、持ち越し効果など副作用に留意すべきである。【推奨グレード B】

**【医師向け解説】**

抗うつ薬の不眠症状に対する治療効果については、うつ病性不眠に対する効果と原発性不眠症に対する効果を分けて考える必要がある。

不眠はうつ病患者の大多数に認められる(うつ病性不眠)(285)。従来は抗うつ薬を服用してうつ病が改善すると平行してうつ病性不眠も改善するとされていたが(286)、うつ病の薬物療法第一選択肢である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)はむしろ不眠を惹起しやすいとの報告もある(287)。そのため、うつ病性不眠に対してはしばしば睡眠薬の併用療法がおこなわれる(Q11を参照)。また、抗うつ薬の中でも抗ヒスタミン作用、抗セロトニン作用が強いミアンセリン、アミトリプチリン、ミルタザピン、トラゾドンなどは催眠作用が強いため、不眠症状の強いうつ病患者に使用されることが多い。トラゾドンはSSRIに起因する不眠に有効であり、終夜睡眠ポリグラフ上の睡眠時間や持続性のほか、主観的評価も有意に改善したと報告されている(288)。またトラゾドンは不眠の改善効果がSSRIに比較して有意に高いとされる(289)。ミルタザピンもSSRIに比較して終夜睡眠ポリグラフ上の入眠潜時や睡眠効率(290)、質問紙による睡眠の質(291)の改善効果が有意に高いことが示されている。ミアンセリンは三環系抗うつ薬に比較して副作用としての不眠の出現が低い(292)。アミトリプチリンについてもオープンラベル試験であるが睡眠の持続性の改善効果が報告されている(293)。

原発性不眠症の治療でも、睡眠薬の効果が不十分な場合に抗うつ薬が代用されることがある。ただし、本邦では原発性不眠症に対して保険適応を持つ抗うつ薬はなく、いずれも適応外使用であることに留意する必要がある。国内で処方可能な抗うつ薬の中で原発性不眠症に対する治療効果が臨床試験で確認されているのはトラゾドンとトリミプラミンである。原発性不眠症患者において、トラゾドン(294)が主観的な入眠困難感の減少、終夜睡眠ポリグラフ上で中途覚醒時間の減少、徐波睡眠時間の増加をもたらし、トリミプラミン(284)も睡眠効率や睡眠の質を改善させることが確認されている。一方で抗うつ薬による持ち越し効果に注意する必要があり、原発性不眠症患者ではトラゾドン服用後に認知機能と運動機能が生じることが報告されている(294)また、健常者を対象にした試験であるが、ミルタザピン服用初期に運動機能や注意機能の低下が認められたと報告されている(295)。本邦では未発売だが、三環系抗うつ薬であるドキシセピンが主観的な睡眠時間、睡眠の質、終夜睡眠ポリグラフ上で睡眠時間を延長することが複数の臨床試験で示されており(296-298)、米国では不眠症に適応承認されている。ただし、不眠症に対するドキシセピンの用量は3～6mgであり、抗うつ薬としての用量(25～150mg/日)よりかなり少量である。

催眠鎮静作用のある抗うつ薬の多くは消失半減期が長い。トラゾドンの消失半減期は6～7時間で短時間作用型の睡眠薬のそれに近いが、他の抗うつ薬のそれは中間作用型～長時間作用型に相当する。作用機序から考えると、風邪薬で眠気が出たことがあれば抗ヒスタミン作用の強いミアンセリンやミルタザピンを、過去にSSRIによって不眠気味となった既往があれば抗セロトニン作用が強いトラゾドンを選択するなどの方法もある。

## 【Q28】漢方薬やメラトニンも不眠症に効果があるでしょうか？

## 【患者向け解説】

残念ながら不眠症に対する効果がしっかりと確認された漢方薬はありません。メラトニンも睡眠リズムの異常には効果がありますが、一般的な不眠症には効果が乏しいようです。不眠症に対して漢方薬やメラトニンを服用する場合には、治療効果は限定的であることを知ったうえで服用する必要があるでしょう。漢方薬によって更年期障害などの病気が治ることで、不眠症状もいっしょに改善することがあるかもしれません。しかし、慢性不眠症がある場合には、これらの市販薬ではなく、専門医に相談することをお勧めします。

## 【勧告】

不眠症に対するメラトニンの効果は比較的弱く、主たる治療薬として推奨することは難しい。不眠症に対する漢方薬の有効性は確認されておらず、推奨されない。不眠症患者からメラトニン、漢方薬に関する意見を求められた場合には、不眠症の治療効果は限定的もしくは実証されていないことを説明し、慎重に用いるように指導する必要がある。【推奨グレード C2】

## 【医師向け解説】

メラトニンは、主として松果体において生合成されるインドールアミンである。メラトニン服用後には数十分～数時間持続する一過性の眠気とともに、生体リズムの位相変位が生じる。メラトニン受容体にはI型(MT<sub>1</sub>)、II型(MT<sub>2</sub>)、およびIII型(MT<sub>3</sub>)が存在するが、メラトニンはMT<sub>1</sub>を介して催眠作用を発揮し、主としてMT<sub>2</sub>を介して生体リズム位相を変位させる。そのため、不眠症に効果があるとのうたい文句で、インターネットで並行輸入されたメラトニンが広範に流通している。

実際、メラトニンが不眠症や概日リズム睡眠障害(時差型、交代勤務型、睡眠相後退型、フリーラン型)に有効であるという報告が続いていたが(299)、睡眠相後退型以外の睡眠障害に対するメラトニンの有効性を疑問視するメタ解析研究もある(300)。19論文(14本が原発性不眠症、4本が睡眠相後退型、1本がレム睡眠行動障害を対象とした)、1683名の患者データを用いた直近のメタ解析研究によれば、メラトニンはこれら原発性睡眠障害患者の入眠潜時を有意に短縮し、総睡眠時間を延長し、睡眠の質を向上させたという(459)。ただし、そのエフェクトサイズは小さめであり、副作用が少ないことと考え合わせると、他の向精神薬のリスクが高い症例で主に推奨されると結論づけられている。したがって現時点では、不眠症、特に慢性不眠症に対してメラトニンを主たる薬剤として用いることは推奨されない、もしくは弱い推奨にとどまる。概日リズム睡眠障害に用いる場合でも、臨床的に有意な位相変位を惹起するための投与時刻を算出する必要があること、市販製剤ごとに血中動態が異なることなどに留意する必要がある。効果的な位相変位の算出には、時間生物学における位相反応曲線(301, 302)の理解が必要だが、詳細は割愛する(303)。現在市場で流通している大部分のメラトニンの効能書きには眠前服用するように指示されているが、この時間帯では位相調整効果はほとんど期待できない。ちなみに、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンはメラトニンに比較してMT<sub>1</sub>及びMT<sub>2</sub>に対する親和性がそれぞれ5倍及び3倍以上高いため(47)、不眠症に対して有意な治療効果を発揮するものと考えられる(304)。概日リズム位相変位に関連するMT<sub>2</sub>に対する親和性も高いことから、概日リズム睡眠障害に対する治療効果が期待されるが、現時点では保険適応外処方となる。

一方、不眠改善効果があるとされる幾つかの漢方薬があるが、原発性不眠症に対する治療効果がランダム化比較試験などで検証されたものはない。更年期障害の諸症状に対する当帰芍薬散とブタプラセンタエキスの効果を比較したオープンラベルのランダム化比較試験があるが、ブタプラセンタエキスは不眠、ほてり、いらいらなどの改善効果があったが、当帰芍薬散のそれはブタプラセンタエキスに劣っていた(305)。原発性不眠症患者を対象にしたオープン試験で、抑肝散を7日間服用した後に視察判定上の睡眠構造には変化がなかったが、不眠の指標とされるcyclic alternating pattern (CAP)値の減少し、緊張、疲労、頭痛などのQOL関連症状が改善したとの報告がある(306)。また、健常者が抑肝散加陳皮半夏を単回服用した後に総睡眠時間が延長したとの生理研究があるが(307)、不眠症への効果は不明である。



## 【Q29】市販の睡眠薬も不眠症に効果があるでしょうか？

## 【患者向け解説】

市販の睡眠薬には錠剤(ドリエルなど)や漢方など種々ありますが、不眠症患者さんを対象にした臨床試験(治験)で長期的な治療効果と安全性がしっかりと確認されたものはありません。したがって、これらの市販薬の注意書きにも記載してありますが、「一時的な不眠に使用すること」、「不眠症の診断を受けた人は使用しないこと」が原則です。一時的な不眠とは旅行や心配事などで数日程度眠れないことをさします。一方、不眠症は眠れないことのために日中の眠気や倦怠感など心身の不調がでたときに診断されます。不眠が長引く場合には市販の睡眠薬で対処することはお薦めできません。不眠の原因は人によってさまざまです。不眠症状が続く場合には、主治医や産業医、睡眠専門医に相談しましょう。

## 【勧告】

ジフェンヒドラミン等の第一世代抗ヒスタミン薬を不眠症(特に慢性不眠症)患者に用いることは推奨されない。短期使用に際しても、持ち越し効果による眠気や精神運動機能の低下に十分留意するよう説明するべきである。【推奨グレード C2】

## 【医師向け解説】

代表的な市販の睡眠薬として第一世代抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン(ドリエルなど)があげられる。第一世代抗ヒスタミン薬(一部の第二世代抗ヒスタミン薬も含む)は脳内移行率が高く、覚醒系の神経伝達物質であるヒスタミンの受容体(大脳皮質)を競合的に阻害することで眠気や精神運動機能の低下を生じる(308-314)(315)。ジフェンヒドラミンを用いた睡眠改善薬はこの催眠作用を利用した医薬品である。短期服用時のジフェンヒドラミンの催眠作用として、入眠潜時(寝付くまでの時間)の短縮、途中覚醒の減少、睡眠効率(床上時間中の睡眠時間の割合)の増加、レム睡眠の抑制などが知られている(316)。しかしながらジフェンヒドラミンによる睡眠の質の向上、不眠症の治療効果に関する報告は少ない。健常者を対象とした終夜睡眠ポリグラフ試験では、プラセボと比較してジフェンヒドラミン服用時に有意な睡眠の質の向上は認められていない(308, 317)。不眠症患者を対象とした臨床試験が少数あるが、いずれも1週間から1ヵ月の短期投与試験である(318-321) Kudo, 1990 #298<sup>11, 12, 13, 14, 15)</sup>。それらによると、睡眠日誌による主観評価では、プラセボ服用時と比較してジフェンヒドラミン服用時に入眠潜時が有意に短縮したが(320, 321)、終夜睡眠ポリグラフでは有意な改善は認められなかった(319)。不眠高齢者に対するジフェンヒドラミンの有効性は乏しく、最近のシステマティックレビューではジフェンヒドラミンの推奨レベルは「very low」とされている(322)。掻痒性疾患などによる二次性不眠症に対するジフェンヒドラミンの効果についてはQ14を参照のこと。小児の睡眠障害に対する有効性のエビデンスはきわめて乏しい。夜驚症の不眠症状に対してジフェンヒドラミンの短期投与(1週間程度)が有効であったとする報告があるのみである(323)。小児の不眠症(特発性不眠症を含む)に対してジフェンヒドラミンを用いるのは控えるべきであろう。

ジフェンヒドラミンの安全性が確立されていないことについても留意する必要がある。ジフェンヒドラミンを就寝前に服用した際の代表的な副作用として翌日の持ち越し効果が挙げられる。ジフェンヒドラミンの服用翌日には、作業効率低下や運転ミスなどの精神運動機能の低下(308, 310, 313, 315)、日中の身体活動量の低下<sup>4)</sup>などの過鎮静が認められる。ジフェンヒドラミンの消失半減期は5~8時間だが、上記の臨床研究では血中濃度が十分に低下したと思われる時間帯においても催眠・鎮静作用が残ることが示唆されている。PET(ポジトロン断層法)を用いた臨床研究によれば、ジフェンヒドラミン服用90分後の脳内ヒスタミン受容体占拠率は56%であるのに対して、服用12時間後でも45%でと高いレベルを維持していたことも明らかにされており(309)、持ち越し効果が遷延する原因の一つと思われる。

## 【Q30】市販のサプリメントも不眠症に効果があるでしょうか？

## 【患者向け解説】

サプリメントの中には不眠に有効だととして販売されているものが多数ありますが、医薬品のようにしっかりと臨床試験で有効性や長期服用時の安全性の評価が行われたものは非常に少ないのが実情です。従って、不眠症に対してサプリメントを服用する場合には、治療効果は限定的であること、安全性についても十分な検討がなされていないことを知ったうえで服用する必要があるでしょう。効果が得られない場合には漫然と服用するのは避けましょう。漢方とメラトニンについてはQ28を参照してください。

## 【勧告】

不眠症に対する効果を謳うサプリメントが多数あるが、エビデンスレベルの高い臨床試験により有効性が検証されているものはごく少なく、また安全性の検証はほとんど行われていない。したがって、サプリメントを不眠症の治療に用いることは推奨されない。不眠症患者からサプリメントに関する意見を求められた場合には、不眠症の治療効果は限定的もしくは実証されていないこと、安全性についても十分な検討がなされていないことを説明し、慎重に用いるように指導する必要がある。

## 【推奨グレード C2】

## 【医師向け解説】

サプリメントとは、不足しがちなビタミンやミネラル、アミノ酸などの栄養素の補給を目的とした補助食品の総称で、ほかにも生薬・ハーブなどの成分による薬効の発揮が目的である食品も、酵素、ダイエット食品など様々な種類のサプリメントを含む。サプリメントの中には、健康人を対象にした試験で何らかの睡眠パラメーターの改善効果が示されているものがあるが、これはある種の快眠効果であって、臨床的な不眠症の治療効果とは全く異なる。サプリメントがもつ催眠作用を不眠症の治療効果を混同したり、誤解を招く記載をしているサプリメントもあるため、注意が必要である。

上記のような制約はあるが、不眠に有効であると謳われるサプリメントやハーブも多数あり、代表的なものを末尾に列挙した(324) (メラトニンと漢方薬についてはQ28を参照)。これらのサプリメントは欧米では処方箋が必要な睡眠薬の代替薬として広く使用されており、例えば、セイヨウカノコソウでは全人口の 5.9%が服用しており、健康マネジメントの専門家が服薬を推奨する場合もある(325)。しかしながら、実のところ、多数例を対象にした臨床試験で有効性が確認されているサプリメントは非常に少ない。不眠に対する効果が RTC で検証されているのは、セイヨウカノコソウ(326) (23 症例)のみであり、対象患者のサイズもごく小さい。アーユルヴェーダについては有効であったとする連続例研究がある(327) (25 症例)。逆に、セイヨウカノコソウ+ホップの組み合わせ(184 例:睡眠潜時の短縮効果なし)(319)、カヴァおよびセイヨウカノコソウ(391 例:不眠の改善効果なし)<sup>4)</sup>はプラセボ対照試験で有効性が示されなかった。また、長期服用時の安全性についてはほとんど検討されていない。すなわち、不眠症に対するサプリメントの効果は未確認もしくは限定的と考えた方がよく、さらに安全性についての検討がなされていないことを十分に考慮しておく必要があるであろう。

- 植物およびハーブ: Kava (カヴァ)、St. Jones wort (セイヨウオトギリソウ)、Valerian (セイヨウカノコソウ)、passion flower (トケイソウ)、Jamaican dogwood、ホップ、California poppy (ハナビシソウ)、カモミール、lemon balm (コウスイハッカ)、wild lettuce (トゲチシャ)、スカルキヤップ、Patrinia root (オトコエシ)、Black cohosh (ブラックコホシユ)、Ayurvedic supplement (アーユルヴェーダ (インドの伝承医学) で用いられるサプリメント)
- 生理活性物質: カルシウム、ビタミンA、ニコチンアミド、マグネシウム、ビタミンB12、トリプトファン、5HT、ナトリウム塩

【Q31】 睡眠薬を何種類か服用しているので副作用が心配です。

【患者向け解説】

現在広く用いられているベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬には、眠気、ふらつき、転倒、精神運動機能の低下、前行情健忘(睡眠薬服用後の出来事を覚えていない)、頭痛、消化器症状などの副作用がみられます。これらの症状は睡眠薬が体内に残っている時だけ出現し、後遺症となる副作用ではありませんが、事故の原因などにもなるため注意が必要です。異なるタイプの睡眠薬であるメトニン受容体作動薬では、ふらつきや前行情健忘が少ないことが知られています。一般的に、睡眠薬の多剤併用時には副作用のリスクも高くなります。睡眠薬は単剤使用が原則であり、やむをえず2種類以上の睡眠薬を併用する時には副作用に注意する必要があります。

【勧告】

睡眠薬の多剤併用は副作用の頻度を高める原因となるため推奨されない。単剤治療を原則とし、やむをえず多剤併用する場合は、副作用の出現に注意する。【推奨グレード C2】

【医師向け解説】

睡眠薬はバルビツール酸系、ベンゾジアゼピン系、および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メトニン受容体作動薬に分類される。バルビツール酸系睡眠薬は、睡眠維持作用や入眠潜時の短縮作用などの睡眠促進作用をもつ一方、高い依存性、激しい離脱症状、過量服薬による致死性などを認め、限定した使用に留めるべき薬剤である(328-330)。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は GABA<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に作用し、1) 催眠作用、2) 抗不安作用、3) 抗けいれん作用、4) 筋弛緩作用、5) 健忘作用をもつ。そのため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬(プロチゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパムなど)の副作用には、眠気(1%以上)、ふらつき・転倒(1%以上)、日中の精神作業能力低下(5%未満)、前行情健忘(服薬後の記憶が欠損する)(0.1%未満)、頭痛(1%未満)、消化器症状がみられる(281, 331-334)。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬はベンゾジアゼピン結合部位の中でも  $\omega$ 1タイプにより選択的に作用する薬剤であり、ベンゾジアゼピン系睡眠薬類似の副作用が認められる(331, 335)ものの、筋弛緩作用が弱く転倒予防のリスクは相対的に低いことが期待される。一方、メトニン受容体作動薬であるラメルテオンはメトニン受容体(MT1/MT2)に作用する睡眠薬であるが、眠気(5%未満)、めまい(5%未満)がみられる(336)。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は用量(血中濃度)により作用が異なる(328)。低用量から高用量に向けて、抗不安作用、抗けいれん作用、筋弛緩作用、鎮静催眠作用、健忘作用の順に発現する。ベンゾジアゼピン系睡眠薬の多剤併用は結果として総服用量を増加させることになるため、筋弛緩、過鎮静、健忘といった副作用が生じやすくなる(337, 338)。また高用量では呼吸機能に影響が出る可能性がある(Q36を参照)。さらに中間作用型や長時間作用型の併用例では、消失半減期が長くなり持ち越し効果を生じやすく、日中の眠気や精神作業能力の低下につながる(281, 333, 334, 339)。また、バルビツール酸系睡眠薬およびバルビツール系睡眠薬を含む合剤(ベグタミンA、B<sup>®</sup>)とベンゾジアゼピン系睡眠薬の併用は作用増強効果が認められるため、過鎮静のリスクがあるため併用注意とされている(340)。

飲酒後に睡眠薬を服用するケースが散見されるが、エタノールはバルビツール酸系睡眠薬と同様にCl<sup>-</sup>イオンチャンネルへの直接的な作用を持つため、副作用の出現する危険性が高くなる。飲酒後に睡眠薬を服用しないように指導を行うべきである。

**【Q32】 睡眠薬服用後の記憶がありません。****【患者向け解説】**

睡眠薬を服用してから寝つくまでの間や夜中に目覚めた時に、電話やメール、食事、歩行などしてしまい、翌朝に覚醒してからそれらの行動を記憶していないという現象が起こることがよくまれにあります。このような現象は睡眠薬によって一時的に記憶障害が生じたり、不完全に目覚めたためにもうろう状態になることが原因と考えられています。思い当たる経験がある場合には主治医に相談しましょう。認知症や精神疾患とは異なり、原因となった睡眠薬を中止するとこのような症状は消失します。睡眠薬を服用してから就床せず起きていたり、飲酒した後に服用すると起こりやすくなるので、睡眠薬は就床直前に服用するようにしましょう。また、最近ではこのような副作用が生じにくい睡眠薬も登場しています。

**【勧告】**

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用後に、一過性前向き健忘、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢中遊行様の異常行動）があらわれることがある。薬物惹起性であり、原因となった睡眠薬の中止により消褪する。同副作用のリスクが高い多剤併用患者、高齢者、飲酒者では適切な服用法を指導し、少量から慎重に投与すべきである。【推奨グレード A】

**【医師向け解説】**

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用後に、一過性前向き健忘、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢中遊行様の異常行動）があらわれることがある(341)。国内での製造販売後調査によれば、これらの副作用の発現頻度は概ね 0.1%未満である(342)。記憶障害や異常行動の発生機序は不明だが、GABA-A 受容体( $\alpha 1$ -サブユニット)の過剰な刺激(342)、睡眠時随伴症と同様な徐波睡眠からの不完全な覚醒(343)などが複合的に関与している可能性がある。メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンでは作用機序や臨床試験の結果から考えて同種の副作用の懸念がないとされる。

一過性健忘の症状としては、睡眠薬を服薬後してから入眠するまでの間に起きた出来事を覚えていない、途中覚醒時の出来事を覚えていない、翌朝に覚醒してから一定時間の行動を記憶していない、などの前向性の記憶障害が生じる。異常行動の内容は多彩であり、不完全な覚醒状態で車の運転、歩行・徘徊、食事、電話、メール、性行動などが知られている。記憶障害では主としてエピソード記憶が障害され、意味記憶は保たれるため、健忘が生じている間も会話も含めてある程度まとまった行動ができる。睡眠薬による健忘は、服薬を中止することにより改善する。睡眠薬による健忘の危険因子として、高用量、アルコールとの併用、高齢などが挙げられる。

このような睡眠薬による一過性前向き健忘や異常行動は、1990 年前後からトリアゾラムを中心としたベンゾジアゼピン系睡眠薬について事例が報告されるようになった。しかし、その後上市された超短時間作用型の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬についても同様の副作用が報告されている(342)。そこで、米国食品医薬品局 FDA は 2007 年 3 月 14 日に米国内で販売されている 13 種類の睡眠薬を対象に注意喚起を行う指示を出した。一方、国内においてもベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬において、重大な「一過性前向き健忘」、「もうろう状態」の副作用症例が報告されたため、添付文書の重大な副作用の項にこれらの副作用を記載し、一層の注意喚起を図ることとなった(厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡 2007 年 7 月 6 日付)。

睡眠薬による一過性前向き健忘や異常行動の危険性を減じるには、就寝の直前に睡眠薬を服用させること、睡眠中に起こさないように注意すること、薬効が消失する前に活動を開始する必要のあるケースでは処方避けること、少量から開始すること、アルコールと併用しないなど慎重に投与することが望ましい。また、一旦これらの症状が認められた場合には再発の可能性が高いので速やかに処方を中止するべきである。



【Q33】 徐々に睡眠薬の効果が弱くなり、量が増えるのが心配です。

【患者向け解説】

現在多く用いられている睡眠薬の中には、睡眠薬としての効果が減弱しやすいものと減弱しにくいものがあります。また、効果が減弱しやすい睡眠薬の中でも、服用開始後の早い時期に減弱するものと、長期間を要するものがあります。主治医はあなたの不眠の状態を考慮して、最も適切と考えられる睡眠薬を処方しており、また効果が減ってきた場合には効果が減りにくい薬に変更するなどして、睡眠が十分とれるようにしています。したがって、効果が減ったからといって、自分の判断で睡眠薬を飲む量を増やすことはしないでください。睡眠薬の安易な増量によって、眠気、だるさ、ふらつき、めまいなどの副作用が出現しやすくなるからです。睡眠薬の効果が弱くなってきたと感じたら必ず主治医にご相談ください。

【勧告】

ベンゾジアゼピン系薬物(抗不安薬、睡眠薬)の耐性形成には GABA<sub>A</sub> 受容体の機能変化が関与していると推測される。ベンゾジアゼピン系睡眠薬に対する耐性(不眠改善効果の減弱)は作用時間の短い薬物ほど早期に出現しやすい。ベンゾジアゼピン系睡眠薬に比較して、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に対する耐性はより形成されにくい。またメラトニン受容体作動薬は耐性が形成されにくい。

【医師向け解説】

睡眠薬の耐性に関し、現在臨床的に頻用されているベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を中心に述べる。睡眠薬に対する耐性は主として薬力学的耐性(薬物作用点の感受性の低下)によると考えられるが、酵素誘導、特に CYP3A4 の誘導を誘発する薬物との併用でも生じることは念頭に置くべきである。

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は GABA<sub>A</sub> 受容体/ベンゾジアゼピン受容体複合体(以下 GABA-A 受容体)の  $\alpha$  および  $\gamma$  サブユニットの境界領域に存在するベンゾジアゼピン結合部位(ベンゾジアゼピン受容体)に結合して作動するアゴニストである(344)。In vivo 実験では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるフルニトラゼパムを初代培養神経細胞に曝露することにより細胞内に陥入する GABA-A 受容体が増加する、あるいは GABA 結合部位とベンゾジアゼピン結合部位との相互作用が減弱する(345, 346)ことが報告されている。特に後者の機序は比較的長時間にわたり曝露した場合に生じる現象であり、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に対する耐性形成の神経化学的機序の一部を説明しているものと考えられる。

臨床的に、ベンゾジアゼピン系薬物(抗不安薬、睡眠薬)に対する耐性は、作用時間の短い薬物ほど早期に出現されると言われており、特にトリアゾラムでは他のベンゾジアゼピンに比して耐性形成が顕著である(347)。また、催眠・鎮静作用、協調運動抑制作用などに対する耐性は投与期間に依存して生じるが、抗不安作用や記憶障害(健忘)に対する耐性は生じないとされている(348-352)。

一方、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(別名“Z-薬物”)であるゾルピデム(82, 353, 354)、ザレプロン(本邦では未承認)(355, 356)、およびエソピクロン(357)ではベンゾジアゼピン系薬物に比較して耐性が形成されにくいとする報告が多い(Q33を参照)。

メラトニンが入眠と睡眠リズム調節に重要な役割を果たしていることが明らかになり、メラトニン受容体の活性化で得られる睡眠パターンはベンゾジアゼピン系睡眠薬による睡眠に比して自然睡眠により近い(358, 359)。メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンは耐性形成が少なく、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に対して耐性が形成された場合の代替薬物として有用であろう。

**【Q34】 睡眠薬を止められなくなるのではないかと心配です。****【患者向け解説】**

睡眠薬を服用していると、依存症になってやめられなくなるのではという心配を何うことは少なくありません。しかし、あなたが睡眠薬の服用を始めたばかりなら、先々やめられなくなるかどうかを心配するより、まず医師の指示通りに服用して症状を改善させることを最優先にすべきでしょう。現在用いられている大部分の睡眠薬には強い依存性はありません。したがって、服用を始めてから短期間でやめられなくなることはありません。現在すでに睡眠薬を服用して不眠が治っている方については、休薬に向けて少しずつ服用量を減らして行く方法、ときどき服薬を休む日を作る方法などがあります(Q40を参照)。ご自分の判断で急に中止すると、不眠が悪化することがあるので、必ず主治医とご相談ください。

**【勧告】**

短期服用時には睡眠薬による依存形成の危険性は少ないが、高用量・長期間の服用が依存形成リスクを上昇させるので避けるべきである。不眠症状が改善すれば、患者の状態に応じて、頓用、漸減、休薬日进行などの方法がある。症状の推移に対応した治療計画を立てることが求められる。【推奨グレード B】

**【医師向け解説】**

睡眠薬の依存形成を懸念する患者は少なくない。しかし短期間であれば、自由に服用させても服用量が増加することはなく依存形成の危険性は低い(341)。ベンゾジアゼピン系抗不安薬の退薬症状(強い不眠、てんかんや意識障害、知覚過敏、焦燥感など)は、6週間以内の服用時には出現せず、3~6ヶ月間の服用時にわずかに増加、8か月以上の服用時に明らかに増加してくとされる。一方、近年開発された非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるエスゾピクロンを6~12か月間服用した後に急に休薬(プラセボに置換)した場合、不眠症状が軽度悪化するものの、治療開始前もしくはそれ以上に不眠が悪化するいわゆる反跳性不眠のような強い退薬症状は認められない(37, 360, 361)。しかし、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であっても心理依存および身体依存を形成するリスクがあることに留意すべきである(137, 282, 362, 363)。依存形成は、力価が強い睡眠薬を服用していること、服用量が多いこと、服用期間が長いことが重要な関連要因と考えられている。常用量の睡眠薬使用であっても依存が形成される可能性は否定できないが、睡眠薬の依存が身体依存なのか心理依存なのかを明確に示した研究は現在までのところみられない。半減期の短い睡眠薬の方が、半減期の長い睡眠薬に比べて離脱(休薬)が難しいとの意見もあるが、従来言われてきたような、半減期の短い睡眠薬の方が離脱症状の重症度が高いという事実は無いようである(364)。

睡眠薬の依存形成を避けるためには、連日服用ではなく、必要に応じて週に4~5回程度頓用するやり方も考慮すべきであり(Q6を参照)、これに加えて睡眠衛生指導、刺激制御療法(眠れなければ、寝室を離れる)などの行動療法的手法も併用すると効果的である(Q4を参照)<sup>1)</sup>。長期間のベンゾジアゼピン系睡眠薬の連用を避けるためには、減薬・休薬を目的とした面接を行う、長期服用時の問題点とそれを避ける方法を記載した文書を患者に送付する、などが有効であるとされている(365)。また、いくつかのアプローチ法を組み合わせるとより効果的であるとの意見もある(366)。睡眠薬の減量と離脱に貢献しうる併用薬としては、カルバマゼピンが最も有用と考えられ、特にジアゼパム換算量20mg/日以上服用中の患者では本剤による置き換えが効果的とされているが、その用量と使用開始時期については十分な検討がなされていない(364)。メラトニン受容体Aゴニストであるラメルテオンも置き換えに用いる薬剤の候補となり得るが(283)、まだ系統的なエビデンスは確立されていない(41)。



【Q35】睡眠薬を服用していると認知症になると聞いて心配です。

#### 【患者向け解説】

睡眠薬の長期服用によって一時的に認知機能(記憶力や判断力など)の低下が生じることがあります。休薬することで多くの機能は回復しますが、回復までに時間がかかる機能もあります。睡眠薬を服用すると認知症(アルツハイマー型や脳血管型認知症など)が発症しやすくなるか検討した疫学調査の結果は一定せず、結論がでていません。認知症のリスクが高まるという報告では、数年～十数年間にわたる長期服用が原因となっており、服用していない方に比較して1.5～3倍程度罹りやすくなるようです。ただし、不眠症自体も認知機能の低下をきたすリスクを高めるため、症状が強いときには治療を受ける必要があります。睡眠薬を服用する場合には、薬のメリットとリスクを十分に考慮した上で慎重に服用法を決定します。不眠の原因疾患(ストレス、うつ病、痒み、痛みなど)に対処し、睡眠習慣の改善や認知行動療法などの薬物以外の治療法も行いながら、睡眠薬の服用期間と服用量を増やさないように心がけながら治療を進めることが望ましいといえます。

#### 【勧告】

ベンゾジアゼピン系薬物の長期服用によって認知機能低下がおこりうるということについて数多くの報告が存在するが、認知症発症のリスクが上昇するかについては相反する結果が報告されている。リスクが存在する場合、数年～十数年の長期服用時に罹患リスクが1.5倍～3倍程度高まる可能性がある。現時点では、不眠症の高齢患者に睡眠薬を投与する際には、認知機能の評価を適宜実施しながら慎重に投与することが望ましい。認知行動療法などの非薬物療法も考慮しつつ、睡眠薬の服用期間、用量を最小限にとどめることを心がけるべきである。【推奨グレード B】

#### 【医師向け解説】

本項では、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬についてレビューする。ベンゾジアゼピン系薬物の認知症リスクに関する過去の研究では、抗不安薬と睡眠薬を厳密に分類していないものが多い、服用(暴露)期間がまちまちである、ベンゾジアゼピン系薬物を服薬する原因疾患(精神疾患や生活習慣病など)の影響が十分に調整されていないなど解釈上の多くの制約があることに留意して参照していただきたい。ここでは主として地域住民を対象にした前向きコホート研究を中心にまとめた。また、メラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)については認知症のリスクを高めるというエビデンスは無いため、本項では触れない。

ベンゾジアゼピン系薬物の長期服用時には、多様な認知機能の低下がみられ(367, 368)、休薬後には大部分の認知機能は改善するものの、一部の認知機能については少なくとも休薬6ヶ月後の時点までは健常者レベルまで正常化しないことがメタ解析によって示されている(369)。

一般住民を対象として実施されたベンゾジアゼピン系薬物による認知機能障害、特に認知症の発症リスクに関する疫学調査では相反した結果が得られており、一定の結論が出ていない。Hanlonらは、地域在住の65歳以上の高齢者を対象とした3年間の前向きコホート研究(EPESE study)にてベンゾジアゼピン系薬物の服用歴や現在の服用は認知機能低下に関連がないことを報告した(370)。Fastbomらも、75歳以上の668名を対象にした3年間の前向きコホート研究を実施し、年齢、性別、教育歴、非ステロイド系抗炎症薬の内服、エストロゲンなどの交絡要因を調整後もベンゾジアゼピン系薬物服用例の方が、非服用例に比較して、アルツハイマー病の発症頻度が有意に低かったと報告している(371)。また、Allardらは、Eugeria longitudinal study(フランス)に参加した372例の高齢者(平均75.7歳)のデータをベースラインと1年目、2年目で解析したところ、ベンゾジアゼピン系薬物の長期服用は認知機能低下に関連していなかった(372)。

一方で、ベンゾジアゼピン系薬物の長期服用と認知症の発症リスク上昇との関連を示唆する報告もある(373-378) (379, 380)。Parternitiらは、The Epidemiology of Vascular Aging Study(フランス)に参加した60～70歳の高齢者1,176例のフォローアップ解析を行い、ベースライン、2年後、4年後の3回ともベンゾジアゼピン系薬物を服用していた群は非服用

群より認知機能および一部の注意機能の低下リスクが大きいと報告している(375)。これらは年齢、性別、教育、アルコールと喫煙、ベンゾジアゼピン以外の向精神薬の服用とは独立していた。ただし、ベースラインのみ、および2年後までの一過性服用群では有意なリスク上昇は認めなかった。また、台湾の診療報酬データを用いた慢性不眠を伴う5,693例および不眠のない28,465例を対象とした3年間の後向きコホート研究によれば、高血圧、糖尿病、脂質異常、脳卒中を調整後でも、慢性不眠群ではアルツハイマー型認知症(ICD-9-CM)の発症リスクの上昇(オッズ比2.23倍)と関連していた。一方で、睡眠薬(ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬)の服用群、特に消失半減期が長い睡眠薬の服用群、服用量の多い群でも発症リスクが高いと報告している(378)。Gallacherらは、1920～1939年生まれの男性1,134例を対象に1979～1983年、1983～1988年、1989～1991年、1993～1995年、2002～2004年の5期(22年)にわたる前向き調査により、ベンゾジアゼピン系薬物の服用が認知症(アルツハイマー病、血管性認知症)の発症リスクの上昇(オッズ比3.50)と関連すると報告している(379)。同様に、Billioti de Gageらは、1,063例の高齢者を対象とした15年間の前向きコホート研究(prospective PAQUID cohort study、フランス)により、ベンゾジアゼピン系薬物の服用が認知症の発症リスクの上昇(オッズ比1.60)と関連すると報告している(380)。

睡眠薬の長期服用による認知症の罹患リスクの有無については、認知症のタイプ、睡眠薬と抗不安薬の個別のリスク、ベンゾジアゼピン系薬物を服用する原因となる精神疾患や生活習慣病などの交絡因子の影響も含めて今後も検討の余地がある。また、不眠症自体が認知機能障害を惹起するため(381)、不眠症を治療しないことのリスク評価も必要である。

**【Q36】 睡眠薬の飲み過ぎで死亡した人がいると聞いて不安です。****【患者向け解説】**

睡眠薬が自殺の手段として用いられた悲しい過去があります。当時はバルビツール酸系睡眠薬が広く用いられており、血圧や呼吸の維持を司っている脳(脳幹)に対する強い抑制作用を持つため、大量服用で死亡に至るケースがみられました。しかし、現在広く使用されているベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬にはこのような抑制作用はなく、安全性が高い薬だと言えます。従って常用量を服用している限りにおいては、長期間服用しても死亡率が高まるということはありません。しかし、ベンゾジアゼピン系睡眠薬といえども不眠治療以外の目的で一度に大量に服用したり、アルコールと併用したりすると、呼吸抑制を含めた重篤な副作用が出現する可能性があります。特に、慢性閉塞性肺疾患や睡眠時無呼吸症候群などの基礎疾患がある場合には、呼吸器症状が生じやすいやすいため注意が必要です。

**【勧告】**

ベンゾジアゼピンおよび非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬は、常用量用いる範囲内において死亡リスクを高める可能性は低い。一方、バルビツール酸系睡眠薬は高用量服用により死亡リスクが高まる。ただし、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であっても呼吸機能の低下した患者(閉塞性肺疾患や 睡眠関連呼吸障害など)や小児に対しては十分注意して処方する必要がある。

**【医師向け解説】**

睡眠薬の服用歴と死亡率の上昇との関連を示した報告は数多くみられる(382-390)。それらによると睡眠薬の服用者は非服用者に比較して死亡リスクが1~12倍高いとされる。しかし、いずれの調査も健康状態や年齢など背景因子は様々であり、常用量の睡眠薬を服用することが死亡率上昇の独立したリスク要因であるか結論は出ていない。

睡眠薬の過量服薬による自殺は、バルビツール酸系睡眠薬が広く用いられた時代においてしばしば発生した(328)。バルビツール酸系睡眠薬は、覚醒系である脳幹網様体に作用して睡眠作用を発現するが、それ以外にも大脳皮質や脳幹部を含めた広い範囲に抑制作用をもつ。バルビツール酸系睡眠薬を少量服用した場合、GABA<sub>A</sub>受容体に対してアロステリックに作用してGABA神経系を活性化し、Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルの開閉時間を延長させる。しかし高用量服用した場合には、GABA<sub>A</sub>受容体を直接活性化させ、Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルの開閉時間を大幅に延長させる。この過量服薬時のGABA<sub>A</sub>受容体-Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルへの直接的な作用が呼吸や血圧など脳幹部機能を抑制し致死的症状をもたらすと考えられている。

一方、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は情動制御にかかわる大脳辺縁系を抑制することで、覚醒系である脳幹網様体への入力を間接的に抑制する結果、催眠作用を発現する。またベンゾジアゼピン系睡眠薬はGABA<sub>A</sub>受容体内に存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合し、間接的にCl<sup>-</sup>イオンチャンネルの透過性を亢進させる。高用量服用した場合でも、ベンゾジアゼピン系睡眠薬がアロステリックな作用しか持たないことから、内因性リガンドであるGABAの結合でもたらされる以上の効果は発現しない(391)。つまりベンゾジアゼピン系睡眠薬は、Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルへの直接的な作用を持たないため、バルビツール酸系睡眠薬に比較して安全性が高いといえる。

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、通常、常用量を用いる範囲内では呼吸抑制のリスクは低い(0.1%未満)(331-335, 392)。しかし、呼吸器障害を有する患者、小児(393)、アルコール依存症などの肝障害患者(394)では呼吸抑制が発生した報告があるため注意が必要である。さらに、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を高用量服用した場合には、肺泡換気量による呼吸性アシドーシスが生じ得る(395)。特に慢性閉塞性肺疾患(COPD)ではこの傾向が顕著であり、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある。またCO<sub>2</sub>に対する換気反応の低下や上気道筋の制御の低下により睡眠時無呼吸症候群を悪化させることがある。この作用は重度のCOPD患者における低換気や低酸素の原因にもなる。

**【Q37】 他の治療薬との飲み合わせが心配です。****【患者向け解説】**

複数の薬の飲み合わせによってお互いに効果や副作用を強めたり弱めたりすることがあり、これを薬物相互作用と呼びます。これまでに薬物相互作用が生じることが明らかになっている薬の組み合わせや影響に関する情報が各薬物の添付文書（医師向けの薬物の説明文書）に記載されています。睡眠薬についても抗うつ薬や生活習慣病治療薬など併用することが多い薬物との相互作用があることが知られています。独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページからご自身で情報を検索することも可能ですが、その解釈には専門的な知識が必要なことがありますので、主治医またはかかりつけ薬局の薬剤師へ相談されることをお勧めいたします。複数の睡眠薬を組み合わせることについては **Q26** もご参照ください。

**【勧告】**

添付文書の併用禁忌・併用注意情報の記載内容を患者自身が直接閲覧できるものと認識し、患者からの問い合わせに対してはきちんと説明できるように内容を理解しておく。

**【医師向け解説】**

薬剤の併用禁忌および併用注意情報は添付文書やインタビューフォームに記載されており、随時アップデートされているため、その都度最新の情報がいないか確認する必要がある。インターネットを介して独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ(396)から最新の薬剤添付文書やインタビューフォームにアクセスできる。添付文書に書かれている併用注意情報には、相互作用があるものだけではなく、特定の状況下で相加的な効果が予想されるものも含めて幅広く書かれている。たとえば抗うつ薬と睡眠薬の併用で注意力や集中力や運動能力が低下する、といったものがある。インターネットにより患者自身が薬の添付文書を容易に閲覧できるため、心配した患者からの問い合わせがあるかもしれないが、抗うつ薬と睡眠薬の併用そのものが有害であると勘違いされないよう、医師が併用注意情報の内容をよく理解し、現在の処方内容の根拠や、睡眠薬の持ち越し効果などによってそのような症状が生じた場合の対処法などを患者へ説明できるようにしておく必要がある。複数の睡眠薬を組み合わせることについては **Q26** を参照のこと。

【Q38】 睡眠薬はいつまで服用すればよいのでしょうか？ 服用すれば眠れますが、治っているのでしょうか？

#### 【患者向け解説】

基本的に、睡眠薬は無期限に長く服用する薬ではありません。不眠症が治ったら、適切な時期に減薬もしくは休薬すべきです。ご自身の不眠症が治っているか判断するポイントには二つあり、一つ目は夜間の不眠症状が改善していること、二つ目は(良眠できたおかげで)日中の心身の調子が良いことです。この二つが揃っていることが休薬を成功させるコツです。不眠症が十分に治らないうちに睡眠薬をやめてしまうと、不眠が再発したり、悪化したりすることがあるので注意しましょう。不眠症患者さんの中には、さまざまな理由により睡眠薬を長期間にわたり服用する必要がある方がいます。その場合には、副作用に注意しながら睡眠薬を長期服用する治療法もあるので、主治医に相談しながら治療方針を決めてください。

#### 【勧告】

不眠症が寛解(回復)した後は、睡眠薬は可能な限り速やかに減薬・休薬すべきである。減薬・休薬を成功させるためには、不眠症状が十分に消褪していることとともに、QOL 障害が改善していることが必要である。再燃(再発)リスクを低減させるため、減薬が難しくなる要因を抱えるハイリスク患者を同定すると同時に、誤った睡眠習慣や、心理面・身体面で過覚醒状態から抜け出せていることを確認すべきである。一部の不眠症患者では、睡眠薬の長期服用が必要である。その場合には、患者の不安を緩和しながら、睡眠薬を安全に長期服用する治療選択肢も許容される。ただし、その場合でも、睡眠薬を継続服用することの是非を常に判断しつつ、状況に合わせて減薬を心がけ、可能な限り休薬をめざす、薬物療法の出口を見据えた治療が求められる。【推奨グレードB】

#### 【医師向け解説】

本項では、不眠症治療のゴールを見極め、適切な時期に適切な方法で睡眠薬の休薬・減薬を行い、不必要な長期服用を避けるための臨床上のポイントをまとめた。長期服用に至る原因として、治療抵抗性不眠症であること、睡眠を阻害する併存疾患や治療薬の存在、不安・依存傾向の強い性格特性などの患者側の要因の他に、適切なタイミングでの睡眠薬の効果判定や減薬・休薬指示を怠るなどの医療者側の問題も存在する。したがって、本来は長期服用もしくは長期処方の問題と併記すべきであるが、本項では便宜上「長期服用」で統一した。

慢性不眠症が難治性であり、睡眠薬の長期服用に陥りやすいことは「不眠症の治療アルゴリズム」でも詳述した。しかし、難治性・治療抵抗性であることが睡眠薬の慢性投与の根拠にはならない。睡眠衛生指導や認知行動療法など非薬物的アプローチを最大限に活用すべきである。また、睡眠薬で不眠が改善した後であっても、漫然とした長期服用は厳に戒められるべきである。

#### 減薬・休薬を実施する上での課題

睡眠薬の使用法に関する臨床研究に比較して、休薬に関するエビデンスは十分とは言えない。減薬・休薬法に関しては比較的多くのランダム化比較試験とメタ解析研究があり、漸減法、補助薬物療法、認知行動療法および心理的サポートの併用を軸とした減薬戦略の有用性が確認されている(Q40を参照)。しかしながら、減薬・休薬の適否(寛解・回復)の判定とその評価尺度に関する臨床研究はほぼ皆無であり、現時点では確立された臨床的基準はない。そこで本ガイドラインでは、既存のエビデンスを勘案して、減薬・休薬を効果的かつ安全に行うための指針として以下の諸点を挙げる。

##### 1) ハイリスク要因の確認

睡眠薬を処方する際に、長期服用に陥りやすいハイリスク群であるか事前に評価することが望ましい。減薬・休薬を困難にさせる要因として、重度不眠、高用量、多剤併用、抗不安作用の強い薬物の服用、高齢、合併症、ストレスの存在、ほかの薬物依存の履歴、アルコールとの併用、性格特性(受動的、依存的、慢性不安、心氣的)などが挙げられる。



難治性不眠症をもたらす合併症としては、うつ病等の精神疾患、器質性脳障害、掻痒、疼痛、頻尿など睡眠を阻害する身体疾患などがある。これらのリスク要因については専門診療科との連携、心理カウンセリング、環境調整などが必要である。

## 2) 不眠症の寛解(回復)とは何か

不眠症では(気分障害のように)寛解と回復の判定基準はないため、便宜的に両者を区別せず併記する。現行の睡眠障害の国際的診断基準(7, 18)では、不眠症(原発性不眠症、精神生理性不眠症)の診断基準として、夜間の不眠症状に加えて、不眠に起因する日中の精神・身体機能の低下(daytime impairment, health-related quality of life; QOLの障害)の存在が定義づけられている。すなわち、夜間の不眠症状と日中のQOL障害の両者が治療により十分に改善していることが減薬・休薬の必要条件となる。実際、残遺不眠やQOL障害の存在は不眠症の再燃(再発)のリスクを高める。

不眠症状が改善しているか判断するためには、入眠困難、睡眠維持障害、睡眠による回復感などに関する細かな聴き取りが必要である。ただし、不眠症状の一部は加齢変化など病理性に乏しい生理現象である。不眠症状の完全な消褪をめざす(期待させる)ことは、むしろ不眠症状へのこだわりを増し、慢性不眠症を悪化させる危険性がある。

QOL 障害の有無については医療者が意識的に聴き取る必要がある。なぜならば、不眠症患者の愁訴の多くは夜間症状に集中し、QOL 障害については自ら訴えることが少ないためである。患者は日中の種々の不調は不眠症の二次的な症状であり、予後に関わる重要な問題ではないとの認識を持ちやすい。治療初期から「日中の調子は大丈夫ですか」「不眠以外では何かお困りですか」、不眠症状が改善した後も「眠れるようになって何が楽になりましたか」など、QOL 障害の有無を医療者側から積極的に尋ねる工夫が必要である。

## 3) 減薬・休薬のタイミング

減薬・休薬を実施する前提として、不眠症状とQOL障害の両面が改善する、すなわち不眠症が寛解(回復)していることが求められる。また、寛解(回復)に至ってから減薬・休薬を開始するまでの間には、再燃(再発)リスクを低減させるのに十分な期間をおくべきである。不眠症の基本病態は過覚醒である(5, 8, 9)。再燃(再発)リスクの低減には、情動のおよび生理的過覚醒が緩和されていることが必要である。情動的過覚醒を緩和するため、誤った睡眠習慣を是正し、不眠症状に関するこだわりや不安を解消するよう認知行動療法や精神療法的アプローチが望まれる(Q4)(397-399)。また、一定期間にわたり良眠することで慢性不眠症の背景にある自律神経系や神経内分泌系機能の過緊張(生理的過覚醒)が消褪することで真に再燃(再発)リスクが低減されることが期待される。不眠症状が消褪してから再燃(再発)リスクが低減するのに要する期間には個人差があると考えられ、不眠症の重症度や個々の患者が有する心理的・身体的コンディションに大きく依存するであろう。一つの目安としては、不眠症状が改善し、日中機能に大きな支障が無くなり、不眠や睡眠薬に対するこだわり、固執や依存、不安が緩和されてから少なくとも4~8週間を経てから、減薬・休薬に取りかかるなどとする。

## 5. 睡眠薬の長期服用が許容されるケースについて

不眠症患者の一部では、重度不眠、高齢、合併症、ストレスや性格的要因などのために睡眠薬の長期服用が必要になる。実際、慢性不眠症は夜間の苦痛だけではなく、精神運動機能障害などの深刻なQOL障害や種々の精神・身体疾患の罹患や悪化をもたらすため、放置することはできない。したがって、ベネフィットがリスクを上回っていることを確認しつつ、睡眠薬を長期服用する選択肢があり得る。より具体的にはベネフィットが期待される患者が、副作用リスクに留意しつつ安全に服用することは許容される。睡眠薬の長期服用に対する過度の不安は不眠を悪化・固定化させ、睡眠薬の薬効を減弱させる要因となるため、不安を緩和する十分な説明とフォローアップが求められる。

睡眠薬の長期服用のベネフィットが期待される事例としては以下のようなものが挙げられるが(400-402)、その適否は患者ごとに判断されるべきである。



- 1) 重度不眠症があり、治療を行わないと深刻な QOL 障害が出現する可能性が高いとき
- 2) 睡眠薬を中止できるが、中止により深刻な QOL 障害が出現する可能性が高いとき
- 3) 睡眠薬を適切な方法(Q40)で減薬・休薬したが、不眠症が再燃・再発した既往があるとき
- 4) 高齢者で、低用量を(耐性なしに)、副作用なく継続できているとき
- 5) 慢性的な精神疾患やけいれん性疾患を有する患者が睡眠薬により不眠が改善しているとき
- 6) 慢性的に重度の不安がある、性格的な偏向があるとき(睡眠薬の中止によりアルコールやほかの薬物への依存が生じやすい)。

## 【Q39】 禁断症状がでるため睡眠薬が減らせません。

## 【患者向け解説】

禁断症状とは、神経や精神に作用するくすりを長い期間飲み続けた後に、薬を減らしたり、中止した時にあらわれる症状で、離脱症状とも呼びます。よくみられる症状は、不眠、動悸、吐き気、不安感などです。どのくらいの期間や量の薬を飲み続けると、離脱症状を生じるのかは、個人差が大きく一概には言えません。しかし、長い期間、多い量、いくつもの種類の併用は、離脱症状を生じやすくなります。指示された用法用量を守ることが大切です。睡眠薬を中止するときには、離脱症状に注意し、時間をかけてゆっくりと中止することが大切です。そうすることで、離脱症状を避けて中止することができます。具体的な減薬方法については Q40 もご参照ください。

## 【勧告】

睡眠薬を長期服用した後に休薬すると、ごく軽度のものも含めると離脱症状は多くの患者で認められる。離脱症状は不眠の悪化(再燃)、自律神経症状、不安などの非特異的の症状が中心である。複数の離脱症状を呈する患者は 20～40%であり、力価の強い睡眠薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬でよりリスクが高い。休薬後に生じる離脱症状は短期間で消失する。睡眠薬を休薬した後に悪化した不眠症状が持続する場合には、不眠症が再燃したと考えるべきである。長期間、高用量、多剤併用が離脱症状の出現の危険因子とされている。睡眠薬の休薬を成功させるには、離脱症状を回避あるいは軽減するため漸減法などを用いて慎重に行うことが重要である。【推奨グレード B】

## 【医師向け解説】

離脱症状(withdrawal symptoms)とは、精神作用物質が長期間にわたり体内に存在した結果として生体が適応した状態になり、精神作用物質の効果減弱や、消失によって身体の恒常性が喪失するために出現する神経・精神・身体症状をいう。過去には禁断症状という用語が使用されていたが、完全な禁断(断薬)がなされなくとも摂取量が減少すれば生じるので、離脱症状という用語が正確である。離脱症状は、治療開始前よりも症状数が多くなる狭義の離脱症状と、治療開始前と同じ症状数を生じる反跳症状、治療前よりも軽く少ない症状数で生じる **relative rebound** などに細分される(403)。

DSM-IV の鎮静薬、睡眠薬または抗不安薬離脱(292.0)の診断基準では、B 項目に離脱症候として次の 8 項目をあげている。すなわち、1)自律神経系過活動、2)手指振戦の増加、3)不眠、4)嘔気または嘔吐、5)一過性の幻視、体幹幻覚、または聴覚性の幻覚、または錯覚、6)精神運動興奮、7)不安、8)けいれん大発作である。ここに掲載されている症状は、非特異的なものがほとんどであり、睡眠薬や抗不安薬を必要とする患者が治療前から有する症状である。このため、離脱症状と原病の増悪を弁別することは時に困難である。

睡眠薬の離脱症状は the Benzodiazepine Dependence Self-Report questionnaire (Bendep-SRQ) (Appendix 2 を参照) (404)などの自記式評価尺度で評価されることが多いが、これまでの臨床試験では 2 週間程度の短期服用では離脱症状は検出されない(36)。一方、長期服用時には、ごく軽度の不眠の増悪(relative rebound)を含めれば何らかの離脱症状はほぼ必ず生じる。ただし、複数の離脱症状を呈する者は 20～40%程度にとどまる。たとえば、Lemoine らの報告によればゾルピデムを平均 7.4 か月服用後に 3 週間かけて漸減したところ、3 つ以上の離脱兆候を認めた者は 24～38%であった。同様の試験でゾピクロンでは 20～38%に離脱兆候を認めている(405)。

睡眠薬の休薬後に生じた(もしくは悪化した)不眠症状をすべて離脱症状と考えるのは間違いである。通常は睡眠薬の離脱症状は短期間の後に消失する。たとえば、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるエスゾピクロンを 6 ヶ月間服用した後に休薬(プラセボへ置換)した場合、軽度の入眠潜時の延長や総睡眠時間の短縮が生じるが、4、5 日で実薬服用時のレベルまで回復する(360)。すなわち、少なくとも不眠症が寛解(回復)していれば急激な中断後にですら、離脱症状(不眠症状の悪化)はごく軽度かつ短期しか持続しない。睡眠薬を休薬した後に出現(悪化)した不眠症状が一時的なもので収束しない場

合には、不眠症が再燃したとみるべきであろう。

離脱症状の発現は依存形成とほぼ同義である。依存形成の危険因子としては、高用量の使用、長期間の使用、低学歴、アルコールや他の薬剤への依存症を併存していることが指摘されている(406)。ベンゾジアゼピン系抗不安薬であるジアゼパムの8カ月未満の使用では5%に離脱症状を認めたのみであったが、8カ月以上の使用では43%に離脱症状を認めた(407)。ベンゾジアゼピン系睡眠薬の血中プロファイルは抗不安薬と異なるため離脱症状の種類や頻度は異なると考えられるが、睡眠薬の使用期間と離脱症状リスクの関係に関する情報は少ない。一部の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬については、上述の通り長期使用後にも離脱症状のリスクが低いことが示されている(360)。

代謝消失半減期の短い短時間作用型の薬剤は、長時間作用型に比べて、反跳性不眠や離脱症状を発現しやすいと考えられている(408-410)。健常者を対象とした睡眠実験室研究のメタ解析では、超短時間～短時間作用型の睡眠薬であるプロチゾラム、ミダゾラム、ゾルピデム、ゾピクロン、トリアゾラムを休薬した後に、(睡眠脳波上の)反跳性不眠が生じやすいことが示されている(410)。ただし、不眠症患者では事情が異なり、半減期の短い睡眠薬で離脱症状がより強くなるという現象はみられない(364)。また、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬では高力価のベンゾジアゼピン系睡眠薬よりも離脱症状の発現は少なく、あっても軽度である。

睡眠薬の休薬を成功させるには、離脱症状を回避あるいは軽減することが重要である。安全な休薬法についてはQ40を参照していただきたい。

## 【Q40】睡眠薬の減量法を教えてください。

## 【患者向け解説】

睡眠薬を長期間服用した後に、一気に中断すると不眠症状が一時的に悪化することがあります。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場合があります。これらの症状の多くは一過性で、徐々に軽減しますが、数日～数週間持続することもありますので注意してください。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です。1種類の睡眠薬を4分の1錠ずつ減らし、1～2週間経過をみて問題がなければさらに4分の1錠減量するなど時間をかけて減量します。特に、2錠以上服用している方、2種類以上服用している方、長期間服用している方は、緩やかな減量が必要です。減量する睡眠薬の順番も決まっています。したがって睡眠薬の減量は自己判断で行わず、必ず主治医に相談してから行ってください。また、最近開発された睡眠薬の中にはこれらの減薬時の問題がない、もしくはごく軽いものもあります。

不眠症が治っていれば睡眠薬は減量、中止できます。睡眠薬を減量した直後は睡眠の質が若干悪く感じることもありますが、多くは数日で回復します。減薬後の不眠症状が強い場合、長期間持続する場合には不眠症が治っていない可能性が高いので、減量は一時中止して主治医に相談してください。

## 【勧告】

睡眠薬の減量、休薬法に関する多数のランダム化比較試験およびメタ解析研究がある。睡眠薬の減量法として、1)漸減法、2)認知行動療法、3)補助薬物療法、4)心理的サポートが有効であることが明らかにされている。また、これらの治療法を併用することで減薬達成率、減薬量、再発防止がより確実になる。神経質性格、不安、アルコールなどで減量が失敗するケースもあるため、心理的援助が不可欠である。【推奨グレード A】

## 【医師向け解説】

バルビツール酸系睡眠薬(アモバルビタールなど)もしくは非バルビツール酸系睡眠薬(抱水クロラールなど)のような、安全域が狭くまた依存が形成されやすい睡眠薬に比較して、現在一般的に用いられているベンゾジアゼピン系睡眠薬は格段に優れた安全性を有している。しかし、ベンゾジアゼピン系薬物(抗不安薬、睡眠薬)が広く用いられるようになった1980年代以降、長期服用時に生じる常用量依存(常用量を服用しているにもかかわらず休薬時に離脱症状が生じる)など問題点が指摘されるようになった(Q39を参照)(407, 409, 411-414)。当初は主としてベンゾジアゼピン系抗不安薬に関して論議されたが、トリアゾラムの短期間服用後(7日～10日程度)の離脱時に不安症状や知覚過敏などの日中症状が出現しやすいと指摘されたことにより睡眠薬についても注意喚起がなされた(415, 416)。通常ベンゾジアゼピン系睡眠薬で臨床で最も問題となるのは反跳性不眠 rebound insomnia である(409, 414)。反跳性不眠とは、退薬時に治療以前よりも強度の不眠症状が惹起される現象である。また、反跳性不眠ほど強度ではないが、やはり退薬性の軽度不眠(入眠潜時の延長や熟眠感の低下など)が生じることも多い。このような軽度不眠の中には休薬したことへの緊張や不安による心因性の不眠も含まれる。したがって、反跳性不眠の診断は必ずしも容易ではなく、離脱症状か不眠症の再燃か鑑別に窮することも多い。実地臨床では、上記のような休薬時の離脱症状に関する情報を患者に伝え、不眠さえ治っていれば短期間(数日～1週間前後)で改善するので過剰な不安や再服用は不要であることを説明する。一方、不眠症状が重度もしくは持続する場合には、不眠症が寛解(回復)していないもしくは再燃したと判断して今しばらく治療を継続するように患者と話し合うのが妥当であろう。近年上市されたメラトニン受容体作動薬であるラメルテオンは6ヶ月間にわたり長期服用した後に急な断薬(プラセボ置換)をしても反跳性不眠が生じないことが示されている(42)。また、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるエスゾピクロンについての同様の試験では、プラセボ置換の当夜に約20分の入眠潜時の延長、約10分の中途覚醒の延長が見られているが、やはり数日後には改善している(360)。これらの知見から、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の休薬時には反跳性不眠に留意する必要

がある一方で、メラトニン受容体作動薬や非ベンゾジアゼピン系睡眠薬では反跳性不眠のリスクはより低いことが分かる。

ベンゾジアゼピン系薬物(抗不安薬、睡眠薬)の減薬法に関する多くの報告がなされ、2つのメタ解析が行われている(417, 418)。この報告で解析対象となった英文論文は計34本である(60, 61, 419-450)。また、上記のメタ解析論文の発表以降に報告された論文が計5本ある(451-455)。これらの研究報告で対象となったベンゾジアゼピン系薬物(抗不安薬、睡眠薬)の服用患者の基礎疾患には、不眠症のほか、パニック障害、不安障害、うつ病、統合失調症などが含まれている。

離脱症状のリスクを低減するための減薬戦略として以下の方法が挙げられる。1)薬物を漸減する、2)認知行動療法(Cognitive Behavioural Therapy; CBT)、3)補助薬物療法、4)心理的サポート、である。これらシステマティックレビューで推奨されている減薬法は必ずしも睡眠薬(不眠症)について検証されたものだけではないが、実地臨床では外挿する価値が十分にあると思われる。漸減法単独よりも、認知行動療法や心理サポートを併用した方が、減薬達成率、減薬量、再発防止に有効であることが示されている。

1)漸減法は治療者・研究者によって様々である。1~2週ごとに、服用量の25%ずつ、4~8週間かけて減薬・中止するのが標準法である(60, 61, 423, 439)。ベンゾジアゼピン系抗不安薬の場合には、等力価のジアゼパムに置換してから実施することもできるが、睡眠薬の置換法を定型化した研究はない。一般的には、多剤併用例では半減期の短い睡眠薬から先に減薬をはじめることが望ましい。超短時間作用型の睡眠薬を単剤で服用している場合には、そのまま漸減しても良いが、離脱性の不眠症状が気になる場合には等力価のより半減期の長い睡眠薬に置換してから漸減しても良い。

2)認知行動療法を併用することでベンゾジアゼピン系薬物の減薬・休薬がより確実になることを示す多くの報告がある(60, 61, 423, 442, 447, 450, 453, 455)。具体的には、主治医に受診した日に、週2時間、計5週間にわたり、集団CBTを受けるなどの方法である(Q4を参照)。不眠の認知行動療法の基本は(A)刺激制御療法と(B)睡眠制限療法である(60) (61)。このほかプログラムには(C)ベンゾジアゼピンの長期服用の利益と不利益に関する心理教育、(D)リラクゼーション法の理解と実践、(E)離脱症状に関する理解の再構築、などが含まれる(423)。

3)抑うつを伴うときにはイミプラミン(150 mg/日まで漸増)(436, 438)の併用が減薬を助けるかもしれない。パロキセチン(20 mg/日)(437)やトラゾドン(434, 435)の有効性を支持する報告もあるが、メタ解析では推奨されるには至らなかった。最近の報告では、他の向精神薬を使用することがベンゾジアゼピン系薬物の減量に役立つ症例は少ないとも指摘されている(451)。あくまでもうつ症状がある患者での補助的治療法と考えるべきであろう。また、減薬と同時にプロプラノロール(60-120 mg/日)(425)、カルバマゼピン(200-800 mg/日)(429, 431)、メラトニン(2 mg/眠前)(433, 452)を併用することで離脱症状や不眠の悪化が軽減されたとの報告もある。また、ごく最近行われた連続例研究では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を服用中の原発性不眠症および(精神疾患に起因する)二次性不眠症患者に、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオン8mgを併用(追加)することで、その後のベンゾジアゼピン系睡眠薬の漸減が容易になり、33%の患者ではラメルテオンの単剤療法に切り替えることができたという(283)。

4)上記のほか、心理的サポートとして、減薬の必要性和減薬方法を記載した月に一回程度の定期的な手紙(421, 440, 456)、ベンゾジアゼピン系薬物の知識や減薬時の恐怖や不安を和らげるテクニック(コーピング戦略)を記載した小冊子の配付(422)、グループサポート<sup>50)</sup>なども有効であるとされる。手紙には、自分一人では減薬が困難であると感じた際にコンサルテーションを受けられる連絡先を記載することもある(456)。

ベンゾジアゼピン系薬物の減量は後半(から休薬までの間)で頓挫することが多く、神経症傾向の強い患者、苦悩を抱えている患者、不安の強い患者、女性、軽度から中等度の飲酒者でとりわけ苦勞するとされる(453, 457)。このことは、休薬に際しては漸減法を基本としつつも、心理援助や節酒・禁酒を含めた睡眠衛生指導を併用することが重要であることを示唆している。

## Appendix 1: 不眠症の QOL 評価尺度

## 不眠症の QOL 評価尺度

あなたの睡眠と、からだやこころの状態についてお聞きします。以下の質問にお答えください。

この1カ月間のあなたの睡眠の状態についてお聞きします。もっとも当てはまるものを○で囲んでください。		常に	しばしばあった	ときどき	めったに	まったく
1	寝つきが悪く、時間がかかった	5	4	3	2	1
2	夜中に目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった	5	4	3	2	1
3	朝早くに目がさめてしまい、もう一度眠ることが難しかった	5	4	3	2	1
4	睡眠の質を悪く感じた	5	4	3	2	1
5	睡眠に満足できなかった	5	4	3	2	1

この1ヶ月間、睡眠の問題により、あなたのからだやこころの状態にどの程度支障がみられましたか？ もっともあてはまるところを○で囲んでください。(睡眠の問題がなかった頃の状態とくらべてお答えください)		非常に	かなり	少し	わずかに	まったく
1	ものごとを決断するのが難しかった	5	4	3	2	1
2	仕事、家事、学業をやり遂げるのが大変であった	5	4	3	2	1
3	人付き合いが面倒に感じた	5	4	3	2	1
4	仕事や趣味などに意欲がわかなかった	5	4	3	2	1
5	些細なことでもいらいらを感じた	5	4	3	2	1
6	そわそわとして、落ち着かない感じがした	5	4	3	2	1
7	気が沈んで憂うつだった	5	4	3	2	1
8	活力が乏しかった	5	4	3	2	1
9	いろいろ気になり頭から離れなかった	5	4	3	2	1
10	疲れやすかった	5	4	3	2	1
11	身体の不調があった(頭痛、肩こり、動悸、など)	5	4	3	2	1

三島和夫:厚生労働科学研究費補助金「障害者対策総合研究事業」睡眠障害患者のQOLを改善するための科学的根拠に基づいた診断治療技術の開発」平成23年度総括研究報告書より(458)



## Appendix 2: 不眠治療に用いられる主たる睡眠薬リスト

分類	一般名	商品名	作用時間	半減期(hr)	用量(mg)
メルトニン受容体作動薬	ラメルテオン	ロゼレム		1	8
非ベンゾジアゼピン系	ゾルピデム	マイスリー	超短時間 作用型	2	5~10
	ゾピクロン	アモバン		4	7.5~10
	エスゾピクロン	ルネスタ		5~6	1~3
	トリアゾラム	ハルシオン		2~4	0.125~ 0.5
ベンゾジアゼピン系	エチゾラム	デパス	短時間 作用型	6	1~3
	プロチゾラム	レンドルミン		7	0.25~0.5
	リルマザホン	リスミー		10	1~2
	ロルメタゼパム	エバミール・ロラメット		10	1~2
	ニメタゼパム	エリミン		21	3~5
	フルニトラゼパム	サイレース		24	0.5~2
	エスタゾラム	ユーロジン		24	1~4
	ニトラゼパム	ベンザリン・ネルボン		28	5~10
	クアゼパム	ドラーレ		36	15~30
	フルラゼパム	ダルメート		65	10~30
	ハロキサゾラム	ソメリン		85	5~10

睡眠薬のインタビューフォーム(先発医薬品の情報を記載した。後発医薬品もこれに準じる)

- ・ニトラゼパム(ネルボン) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124003B1070\\_2\\_07/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124003B1070_2_07/)
- ・フルラゼパム(ダルメート/ベンザリン) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124002M2022\\_1\\_09/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124002M2022_1_09/)
- ・エスタゾラム(ユーロジン) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124001B1039\\_1\\_08/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124001B1039_1_08/)
- ・ニメタゼパム(エリミン) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124004F1042\\_2\\_05/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124004F1042_2_05/)
- ・ハロキサゾラム(ソメリン) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124005C1032\\_1\\_03/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124005C1032_1_03/)
- ・トリアゾラム(ハルシオン) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124007F1020\\_3\\_03/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124007F1020_3_03/)
- ・エチゾラム(デパス) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179025C1054\\_2\\_08/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179025C1054_2_08/)
- ・フルニトラゼパム(ロヒプノール/サイレース) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124008F1032\\_2\\_11/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124008F1032_2_11/)
- ・プロチゾラム(レンドルミン) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124009F1223\\_1\\_07/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124009F1223_1_07/)
- ・リルマザホン(リスミー) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129006F1021\\_1\\_11/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129006F1021_1_11/)
- ・ゾピクロン(アモバン) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129007F1026\\_1\\_18/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129007F1026_1_18/)
- ・ロルメタゼパム(ロラメット/エバミール) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124010F1030\\_3\\_01/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124010F1030_3_01/)
- ・クアゼパム(ドラーレ) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124030F1029\\_2\\_09/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1124030F1029_2_09/)
- ・ゾルピデム(マイスリー) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129009F1025\\_3\\_15/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129009F1025_3_15/)
- ・エスゾピクロン(ルネスタ) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129010F1028\\_1\\_04/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1129010F1028_1_04/)

Appendix 3: ベンゾジアゼピン依存性自己記入式質問票(簡易版)

Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire (Short Version) (Bendep-SQR (SV))

氏名: 性別: 男性/女性 年齢(歳):  
処方されているベンゾジアゼピン系薬物:

本質問票の質問は、現在あなたに処方されている睡眠薬あるいは精神安定薬のみに関するものです。過去6ヵ月間でご自身に最も当てはまるものに○をつけてください。

質問	全く当てはまらない	当てはまらない	一部当てはまるが、当てはまらなところもある	当てはまる	非常に当てはまる
1. 薬を飲まないと辛くなりそうで、もっと飲んでしまう	1	2	3	4	5
2. 薬が手元にないと不安になる	1	2	3	4	5
3. 周囲から薬を減らすように促されている	1	2	3	4	5
4. 指示された投与量以上の量の薬を飲む	1	2	3	4	5
5. 薬が手元にあると安心する	1	2	3	4	5
6. 以前より薬が効かなくなった	1	2	3	4	5
7. 薬がすぐに無くなってしまう	1	2	3	4	5
8. 薬のせいでトラブルにまきこまれる	1	2	3	4	5
9. 処方箋に書かれている内容を変えてしまう	1	2	3	4	5
10. 薬の服用を止めようと考えている	1	2	3	4	5
11. 薬を飲む直前は、そのこと以外は考えられない	1	2	3	4	5
12. 薬のことばかり考えて時間を費やしている	1	2	3	4	5
13. 薬のせいで生活が台無しになっていると思う	1	2	3	4	5
14. 予定よりも早く新たな処方箋を取りに行く	1	2	3	4	5
15. 一度にたくさんの薬を飲んでいる	1	2	3	4	5

今まで一度も薬の量を減らしたり、服用を中止しようと思ったことがない場合は、以下の質問に答える必要はありません。これで質問は終了です。

薬の量を減らしたり、止めようとしたことがある方は、続けてお読みください。

睡眠薬や精神安定剤の量を減らすことにより、何らかの症状があらわれることがあります。以下に示す症状のうち、最近、薬の量を減らしたり、止めようとした時の状況について、最も当てはまるものに○をつけてください。

症状	全くあるいはほとんどない	わずかに症状がある	やや症状がある	かなり強い症状がある	きわめて強い症状がある
16. 憂うつな気分	1	2	3	4	5
17. 疲労感	1	2	3	4	5
18. ふるえ	1	2	3	4	5
19. いらいら	1	2	3	4	5
20. 落ち着かない	1	2	3	4	5

睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン

スコア算出方法: 素点を2つに分類してください ●1または2→0 ●3,4,または5→1

問題のある服用法	3	6	8	10	13	合計	基準
素点							0=ごく軽度;1=中等度;2=重度;
分類したスコア							3,4,5=非常に重度
執着	1	2	5	11	12		基準
素点							0=ごく軽度;1=軽度;2=中等度;3=
分類したスコア							重度;4,5=非常に重度
服薬非遵守	4	7	9	14	15		基準
素点							0=軽度;1=重度;
分類したスコア							2,3,4,5=非常に重度
退薬症候	16	17	18	19	20		基準
素点							0=ごく軽度;1=軽度;2=中等度;
分類したスコア							3,4=重度;5=非常に重度

Appendix 4: ベンゾジアゼピンの退薬症候評価スケール(CIWA-B)

Guide to the use of the clinical withdrawal assessment scale for benzodiazepines (CIWA-B)

患者の自己評価: 以下の質問に関し、ご自身の感覚に最も当てはまる数字に○をつけてください。

患者による回答							
1. イライラを感じますか	全く感じない	0	1	2	3	4	強く感じる
2. 疲労感を感じますか	全く感じない	0	1	2	3	4	機能しない
3. 緊張感を感じますか	全く感じない	0	1	2	3	4	強く感じる
4. 集中力が低下していますか	全くない	0	1	2	3	4	集中できない
5. 食欲が低下していますか	全くない	0	1	2	3	4	食欲がなく食べられない
6. しびれやヒリヒリ感を感じますか(顔、手や足)	しびれは全くない	0	1	2	3	4	強いしびれやヒリヒリ感がある
7. 心臓がドキドキすることはありますか(動悸)	乱れは全くない	0	1	2	3	4	常にドキドキしている
8. 頭が痛くなったりうずくことはありますか	全くない	0	1	2	3	4	激しい頭痛がある
9. 筋肉痛や筋肉のこわばりはありますか	全くない	0	1	2	3	4	激しいこわばり、痛みがある
10. 不安感、神経質、ピクピクすることがありますか	全くない	0	1	2	3	4	強く感じる
11. 気が動転することがありますか	全くない	0	1	2	3	4	強く感じる
12. 昨晩は安眠できましたか	安心して眠れた	0	1	2	3	4	全くリラックスできなかった
13. 脱力感を感じますか	全くない	0	1	2	3	4	強く感じる
14. 昨晩十分に眠れましたか	十分に眠れた	0	1	2	3	4	全く眠れなかった
15. 視覚が障害されていますか(光に対し敏感、視界がぼやける)	全くない	0	1	2	3	4	光に対して非常に敏感、視界がぼやける
16. 恐怖感を感じますか	全くない	0	1	2	3	4	強く感じる
17. 最近、不幸が起こるかもしれないことを心配していますか	全くない	0	1	2	3	4	強く心配している

医師による評価					
	0	1	2	3	4
18. 情動不安や焦燥を示す行動が認められる	全くない、通常の行動		落ち着きがない		そわそわと行ったり来たりする、じっと座っていない
19. 振戦が認められる	振戦は全くない	見た目は無いが、指の震えが感じられる	軽度のふるえがみられる	腕を伸ばすと中等度のふるえがある	腕を伸ばさなくても重度のふるえがある
20. 手のひらに汗をかいている	発汗はみられない	わずかに感じられる程の発汗、手のひらが湿っている	手のひらや額が湿っている、腋窩に発汗しているという	汗の玉が額にみられる	汗でかなりびしょびしょである

1～20 のスコアの合計

- 1～20 = 軽度の退薬症候
- 21～40 = 中等度の退薬症候
- 41～60 = 重度の退薬症候
- 61～80 = 極めて重度の退薬症候

## 【参考文献】

各参考文献にはOxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidenceに準じてエビデンスレベルを付けた。

## エビデンスレベルの分類(Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence)

レベル	治療・予防・害
1a	RCT のシステマティック・レビュー
1b	個々のRCT
1c	悉無研究
2a	コホート研究のシステマティック・レビュー
2b	個々のコホート研究
2c	アウトカム研究;エコロジー研究
3a	ケースコントロール研究のシステマティック・レビュー
3b	個々のケースコントロール研究
4	症例集積研究
5	系統的な批判的吟味を受けていない、または生理学や基礎実験、原理に基づく専門家の意見

- Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med.* 2002;3(2):115-20.
- Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med.* 2006;7(2):123-30.
- Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989;262(11):1479-84.
- Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry.* 1985;42(3):225-32.
- Buysse DJ, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep.* 2008;31(4):473-80.
- Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep.* 2000;23(1):41-7.
- ICSD-2. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: Diagnostic and Coding Manual. In: *Medicine AAoS, editor. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.*
- Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep.* 1995;18(7):581-8.
- Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN. Chronic insomnia and stress system. *Sleep Med Clin.* 2007;2(2):279-91.
- Buysse DJ. Chronic insomnia. *Am J Psychiatry.* 2008;165(6):678-86.
- Pigeon WR, Perlis ML. Sleep homeostasis in primary insomnia. *Sleep Med Rev.* 2006;10(4):247-54.
- Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J, Baillargeon L. Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Med.* 2009;10(4):427-38.
- Sivertsen B, Overland S, Neckelmann D, Glozier N, Krokstad S, Pallesen S, et al. The long-term effect of insomnia on work disability: the HUNT-2 historical cohort study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(11):1018-24.
- Ozminkowski RJ, Wang S, Walsh JK. The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep.* 2007;30(3):263-73.
- Simon GE, VonKorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry.* 1997;154(10):1417-23.
- 三島和夫. 診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究. 厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」平成22年度分担研究報告書. 2011:15-32.
- Glass J, Lancot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ.* 2005;331(7526):1169. 【1a】
- DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. In: *Association AP, editor. Washington, DC2000.*
- WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. In: *Organization WH, editor. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva1992.*

20. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep*. 2007;30(3):274-80.
21. Janson C, Lindberg E, Gislason T, Elmasry A, Boman G. Insomnia in men-a 10-year prospective population based study. *Sleep*. 2001;24(4):425-30.
22. Morin CM, Vallieres A, Guay B, Ivers H, Savard J, Merette C, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(19):2005-15. 【1b】
23. Jansson-Frojmark M, Lundquist D, Lundquist N, Linton SJ. How is persistent insomnia maintained? A prospective study on 50-60 years old adults in the general population. *Br J Health Psychol*. 2008;13(Pt 1):121-33.
24. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*. 1999;22 Suppl 2:S366-72.
25. Foley DJ, Monjan AA, Izmirlian G, Hays JC, Blazer DG. Incidence and remission of insomnia among elderly adults in a biracial cohort. *Sleep*. 1999;22 Suppl 2:S373-8.
26. Quan SF, Katz R, Olson J, Bonekat W, Enright PL, Young T, et al. Factors associated with incidence and persistence of symptoms of disturbed sleep in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Am J Med Sci*. 2005;329(4):163-72.
27. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
28. Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, Dikeos DG. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Med*. 2005;6(1):5-13.
29. 三島和夫. 層化三段法による全国の一般住民 1,224 人を対象とした「睡眠薬に対する意識調査」の結果から. 平成 21 年度厚生労働科学研究・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「健康づくりのための休養や睡眠の在り方に関する研究事業」統括報告書. 2012.

参考文献は総論部分のみ掲載。

Q&A 部分の参考文献については全体版として後日公表予定。



### ガイドラインの作成者

本ガイドラインは、平成24年度厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班(主任研究者:三島和夫)(H24・精神一般-004)」および「日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ(委員長:三島和夫)」の構成員によって作成された。

(五十音順) \*は厚生労働科学研究班の主任・分担研究者

- \* 石郷岡純 (東京女子医科大学医学部精神医学講座)
- 伊藤 洋 (東京慈恵会医科大学葛飾医療センター)
- 稲田 健 (東京女子医科大学医学部精神医学講座)
- \* 井上雄一 (東京医科大学睡眠医学講座)
- \* 内村直尚 (久留米大学医学部神経精神医学講座)
- \* 大熊誠太郎 (川崎医科大学薬理学教室)
- \* 大塚邦明 (東京女子医科大学附属青山病院睡眠総合診療センター)
- 岡島 義 (睡眠総合ケアクリニック代々木)
- \* 小曾根基裕 (東京慈恵会医科大学精神医学講座)
- 片寄泰子 (国立精神・神経医療研究センター)
- \* 亀井雄一 (国立精神・神経医療研究センター)
- \* 北島剛司 (藤田保健衛生大学精神医学教室)
- 草薙宏明 (秋田大学医学部精神科学講座)
- 小鳥居望 (久留米大学医学部神経精神医学講座)
- \* 清水徹男 (秋田大学医学部精神科学講座)
- \* 新野秀人 (香川大学医学部精神神経医学講座)
- 鈴木真由美 (東京女子医科大学附属青山病院睡眠総合診療センター)
- \* 中川敦夫 (国立精神・神経医療研究センター)
- 中島 俊 (東京医科大学睡眠医学講座)
- \* 中島 亨 (杏林大学医学部附属病院精神神経科)
- 野崎健太郎 (国立精神・神経医療研究センター)
- 土生川光成 (久留米大学医学部神経精神医学講座)
- 平田幸一 (獨協医科大学神経内科)
- \* 弘世貴久 (東邦大学医学部内科学講座)
- 堀口淳 (島根大学医学部精神医学講座)
- \* 三島和夫 (国立精神・神経医療研究センター)
- \* 宮本雅之 (獨協医科大学神経内科)
- \* 山下英尚 (広島大学大学院精神神経医科学)
- \* 渡辺範雄 (名古屋市立大学精神医学教室)