

平成28年9月16日（金）

こんな時は漢方でしよう！

～第3回～

「不眠・不安」

「女性の不定愁訴」

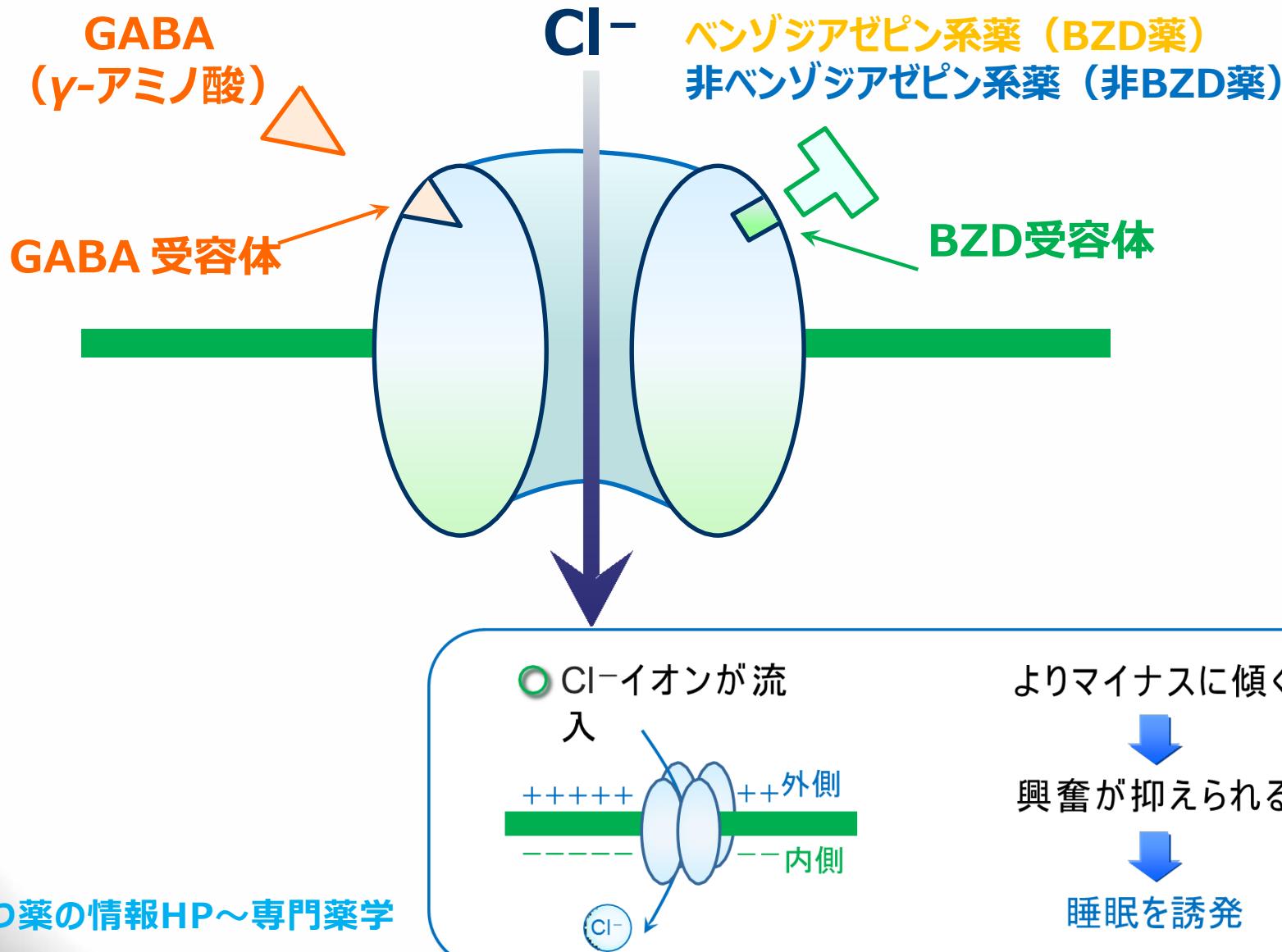
地域医療推進学 中澤 勇一

抗不安薬・睡眠薬

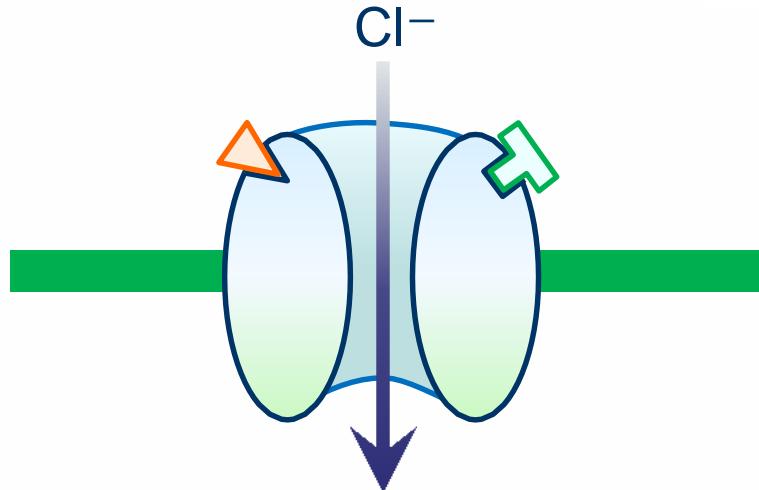
抗不安薬： ●ベンゾジアゼピン系

睡眠薬： ●ベンゾジアゼピン系
●非ベンゾジアゼピン系
●その他
ラメルテオンなど

作用機序1



作用機序 2

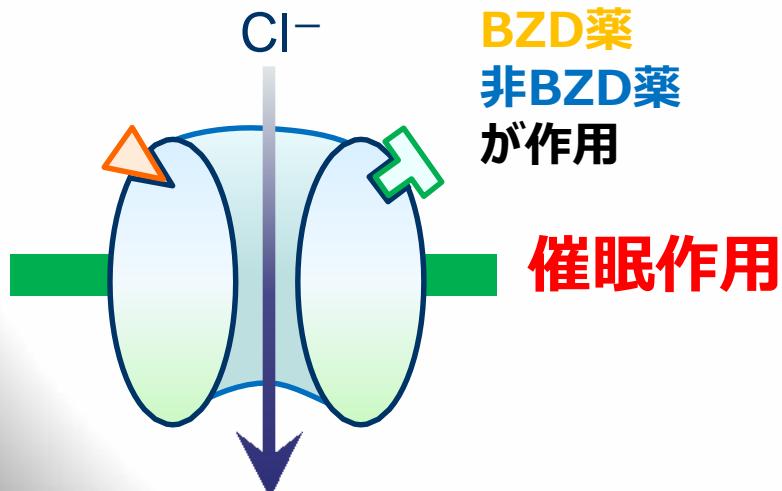


$\omega 1$ 受容体 ($\alpha 1$ 受容体)

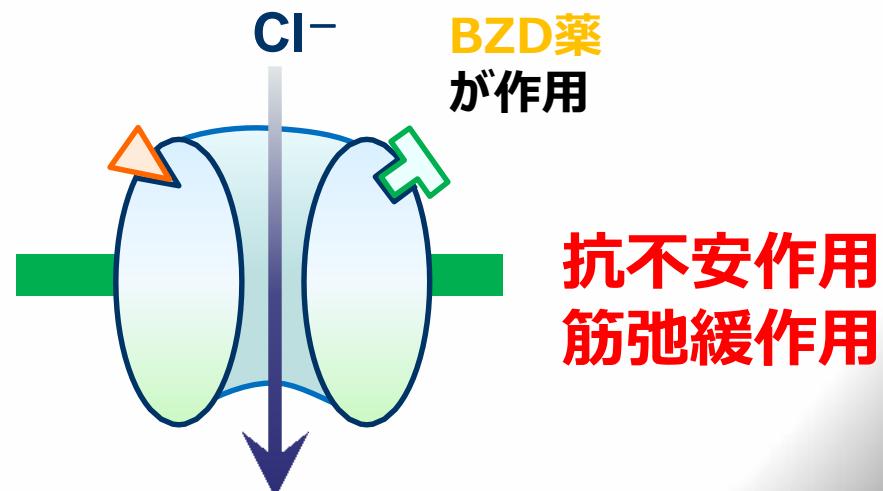
BZD受容体

$\omega 1$ 受容体 ($\alpha 1$ 受容体)

$\omega 2$ 受容体 ($\alpha 2, \alpha 3, \alpha 5$ 受容体)



$\omega 2$ 受容体 ($\alpha 2, \alpha 3, \alpha 5$ 受容体)



抗不安薬 (BZD)

短時間型(半減期3~6時間程度)

クロチアゼパム(リーゼ)

エチゾラム(デパス)

フルタゾラム(コレミナール)

中間型(半減期12~20時間程度)

ロラゼパム(ワイパックス)

アルプラゾラム(ソラナックス)

プロマゼパム(レキソタン)

長時間型(半減期20~100時間程度)

ジアゼパム(セルシン)

クロキサゾラム(セパゾン)

フルジアゼパム(エリスパン)

クロルジアゼポキシド(コントール)

オキサゾラム(セレナール)

メダゼパム(レスミット)

超長時間型(半減期100時間以上)

ロフラゼブ"酸エチル(メイラックス)

フルトプラゼパム (レスタス)

Z drugs

睡眠薬

非BZD

超短時間型(半減期2~4時間程度) 中時間型(半減期12~24時間程度)

トリアゾラム(ハルシオン)

ゾルピデム(マイスリー)

ゾピクロン(アモバン)

エスゾピクロン(ルネスタ)

フルニトラゼパム(ロヒプノール)

ニトラゼパム(ベンザリン)

エスタゾラム(ユーロジン)

ニメタゼパム(エリミン)

短時間型(半減期6~12時間程度)

長時間型(半減期24時間以上)

ブロチゾラム(レンドルミン)

クアゼパム(ドラール)

ロルメタゼパム(エバミール)

フルラゼパム(ダルメート)

リルマザホン(リスミー)

ハロキサゾラム(ソメリン)

不眠症の定義

夜寝つきが悪い、眠りを維持できない、朝早く目が覚める、眠りが浅く十分眠った感じがしないなどの症状が続き、よく眠れないとため日中の眠気、注意力の散漫、疲れや種々の体調不良が起こる状態

睡眠薬を処方する前に

- ① 不眠のタイプを確認
- ② まず適切な睡眠指導
- ③ 不眠の背後にある身体疾患や精神疾患を除外
 - 1. うつ病
 - 2. 睡眠時無呼吸症候群
 - 3. むずむず脚症候群
 - 4. アルコール依存症
- ④ 処方薬に関する知識が必要

不眠症のタイプ[°]



入眠障害

夜になかなか寝付けない
眠るまで1時間以上かかる



中途覚醒

夜中、何度も目が覚める
その後、なかなか眠れない



熟眠障害

眠ったはずなのに、ぐっすりと
眠った満足感が無い



早朝覚醒

朝早く目が覚めてしまう

不眠症の治療

◆薬剤を用いない治療

◆タイプ別の睡眠指導、認知行動療法

◆薬物治療

◆BZD、非BZD、他

◆熟眠障害にはBZDより抗うつ薬が有効

◆トラゾドン（デジレル、レスリン）

◆ミアンセリン（テトラミド）

◆ミルタザピン（リフレックス）

うつ病

BZDは

- 強い抗不安作用、即効性
 - ⇒「今そこにある不安」に有効
 - ⇒「不安を予防する効果」はほとんどなし
- 抗うつ作用なし
 - ・不安障害を呈するうつ病に効果なし
 - ・うつ病に単独投与されている例がかなりある

治療薬 = SSRI/SNRI :

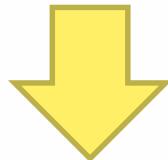
1990年代にSSRIの導入により多くの国でBZD系抗不安薬の処方が減少したが、わが国ではSSRI導入後も処方は減じていない

BZD抗不安薬の処方例

- ① 不安の強いタイプのうつ病治療早期
- ② SSRI/SNRI導入時
 - ◆ 効果発現に2-4週間要するため
- ③ SSRI/SNRIによる賦活化症候群の不安・焦燥
- ④ 発作的に起こる不安（パニック発作）
- ⑤ 社会（社交）不安障害

BZDの問題

- ①過剰投与→乱用
- ②長期投与
- ③高用量処方
- ④多剤処方



依存・有害事象の発生

BZD依存形成の危険因子

① 長期使用

- 減薬時の離脱症状
- 常用量依存
- 医師に長期処方、常用量依存の知識と理解が不十分

② 多剤併用

- 高用量化
- 薬物相互作用による弊害

③ 高用量使用

④ 短時間作用型BZD

- 離脱症状が強い

BZDの有害事象

- **筋弛緩作用**：転倒、大腿骨骨折、嚥下障害
- **持ち越し効果**：長時間作用型BZD
- **記憶障害**
- **常用量依存**
- **耐性出現**
- **離脱症候群**：短時間作用型BZD
 - 反跳性不眠、不安・焦燥、振戦、発汗
- **せん妄**
- **認知機能低下**

筋弛緩作用

- ふらつき、転倒、呼吸抑制 (COPD患者)
- BZDによる転倒のリスク
 - オッズ比 = 1.41 (1.20~1.71)

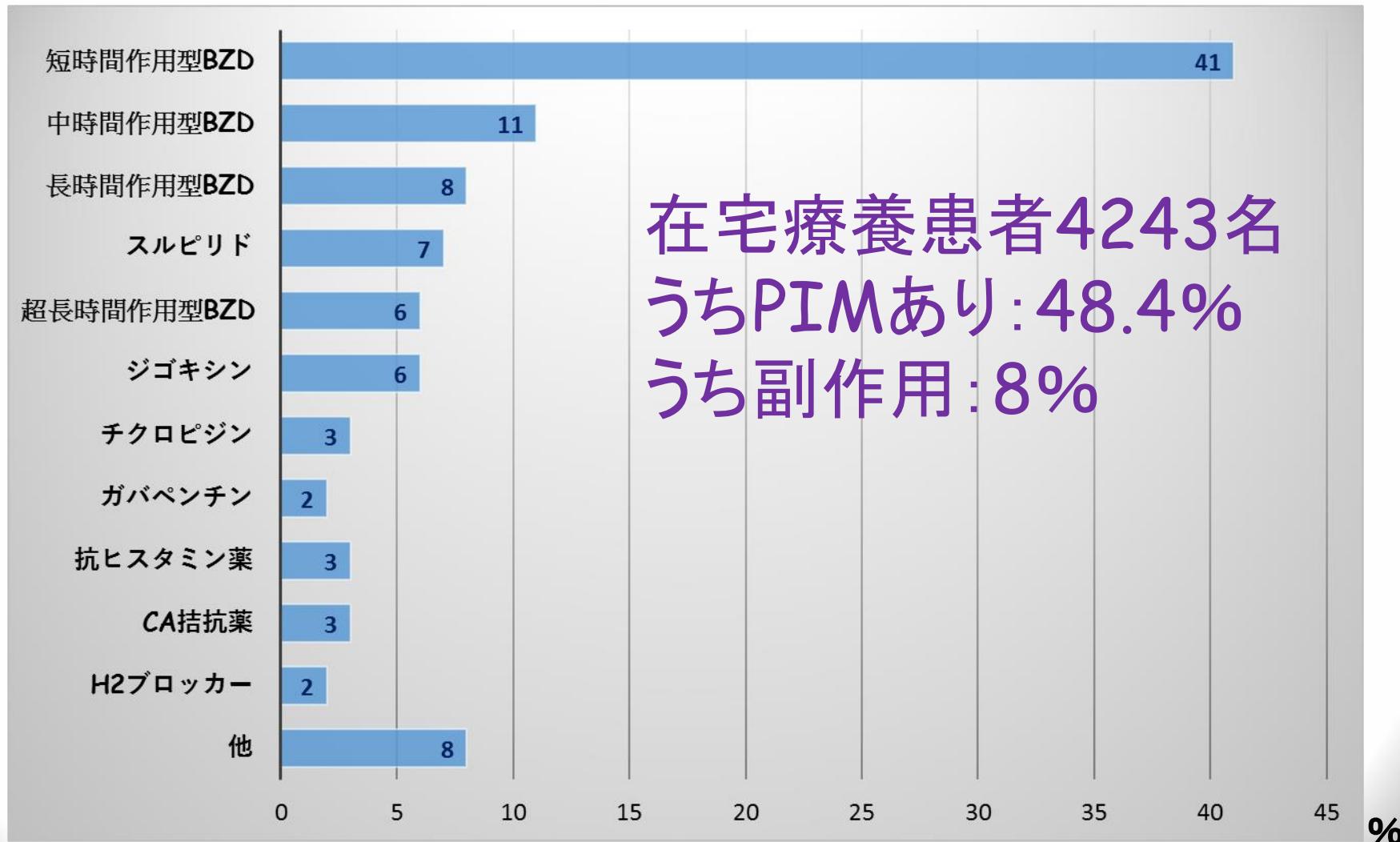
総合診療 26 800 2016

- オッズ比 = 1.57 (1.43~1.72)

総合診療 26 470 2016

- エチゾラムは筋弛緩を目的に処方される
 - 筋緊張性頭痛や腰痛症 ⇒ 複数診療科から処方
 - 抗精神薬指定でなく長期処方が可能
 - ジェネリック製品が多い
 - 乱用頻度が高い

有害事象を生じた薬剤の種類

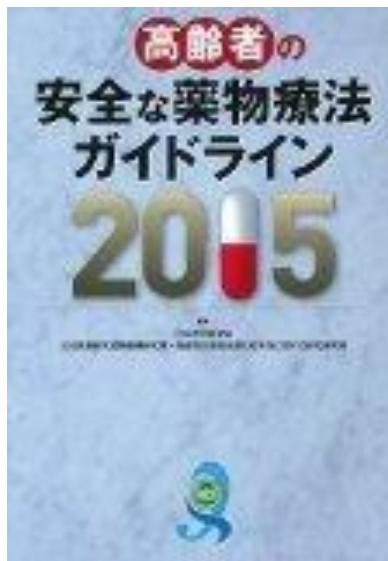


PIMs

potentially inappropriate medications

- Beers criteria
- STOPP criteria

ガイドライン

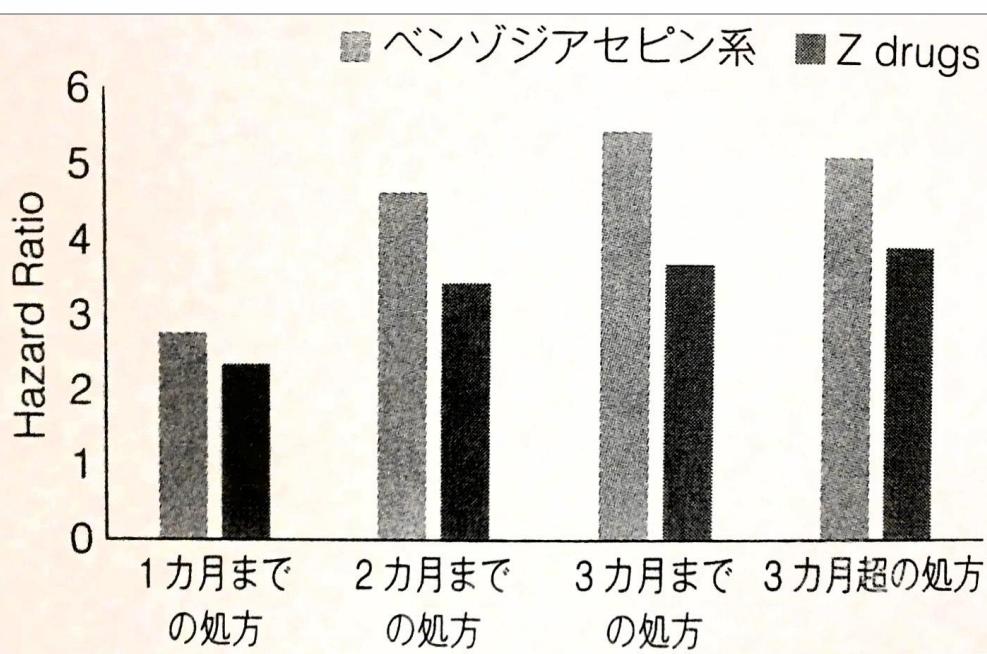


分類	薬物 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象と なる患者 群(すべ て対象と なる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考に した ガイド ライン または 文献
抗 精 神 病 薬	抗精神病 薬全般	定型抗精神病薬(ハロペリドール、クロルプロマジン、レボメプロマジンなど) 非定型抗精神病薬(リスペリドン、オランザピン、アリビプラゾール、クエチアピン、ペロスピロンなど)	認知症 患者全般	錐体外路症 状、過鎮静、認知機能低 下、脳血管障害と死亡 率の上昇。 非定型抗精 神病薬には 血糖値上昇 のリスク	定型抗精神病薬の使 用はできるだけ控える。 非定型抗精神病薬は必 要最小限の使用にとど める。 ブチロフェノン系(ハ ロペリドールなど)は パーキンソン病に禁 忌。オランザピン、ク エチアピンは糖尿病に 禁忌	エビデンス の質: 中 推奨度: 強	[1] [2] [3] [4] [5] [6]
睡 眠 薬	ベンゾジ アゼピン 系睡眠 薬・抗不 安薬	フルラゼパム、 ハロキサゾラム、 ジアゼパム、 トリアゾラム、 エチゾラムなどす べてのベンゾジア ゼピン系睡眠薬・ 抗不安薬		過鎮静、認 知機能低 下、せん妄、 転倒・骨折、 運動機能低 下	長時間作用型は使用す るべきでない。 トリアゾラムは健忘の リスクがあり使用する べきでない。ほかのベ ンゾジアゼピン系も可 能な限り使用を控え る。使用する場合最 低必要量をできるだけ短 期間使用に限る。	エビデンス の質: 高 推奨度: 強	[1] [7] [8] [9] [10]

非BZDは安全か

1. 高齢者において、半減期が2.2倍
2. 高齢者の翌朝の運転機能に悪影響
3. 大腿骨頸部骨折の頻度2.23倍

総合診療 26 801 2016



BZDも非BZDも長期
使用で死亡率を高め
る

BMJ
(Clinical Research ed)
348:g1996, 2014

BZD系薬（非BZD？）の使用法

- ① 安易に投与しない
- ② 安易に增量しない
- ③ 2剤以上同時に投与しない
- ④ 定期投与しない
- ⑤ 不安に対しては屯用で用いる
- ⑥ 長期間投与を避ける

2016 PIPCテキスト

- WHO (1996年) : BZDの使用を30日間までと勧告
- 欧米諸国のがいドライン : 不眠に対して14日、不安に対して30日までの処方