

平成28年9月16日（金）

こんな時は漢方でしょう！

～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

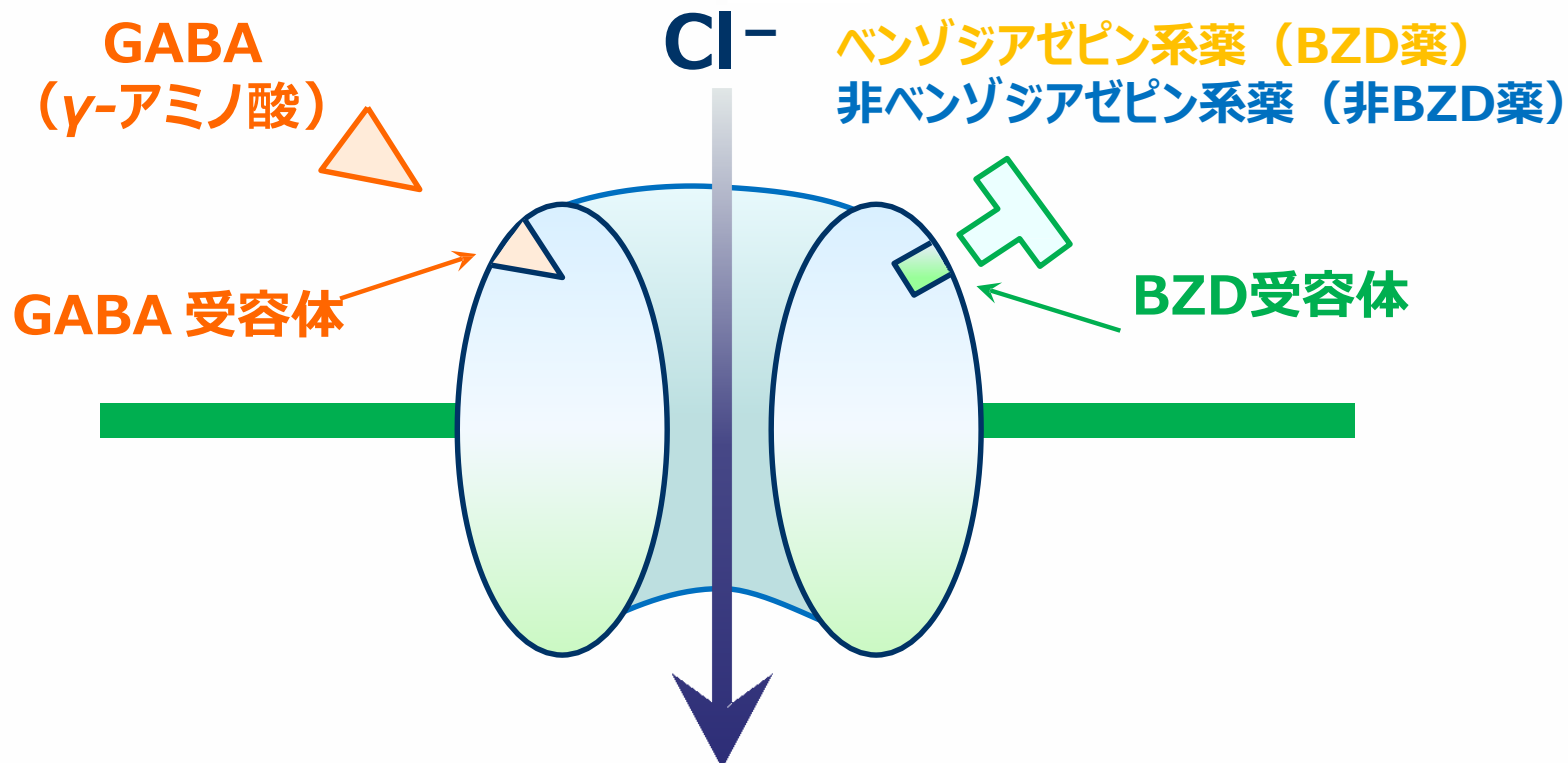
抗不安薬・睡眠薬

抗不安薬： ●ベンゾジアゼピン系

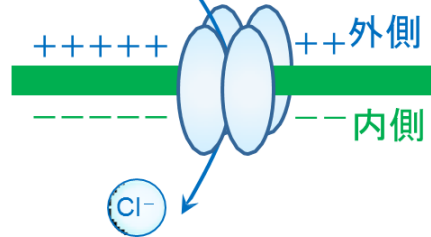
睡眠薬： ●ベンゾジアゼピン系
●非ベンゾジアゼピン系
●その他

ラメルテオンなど

作用機序1



● Cl⁻イオンが流入

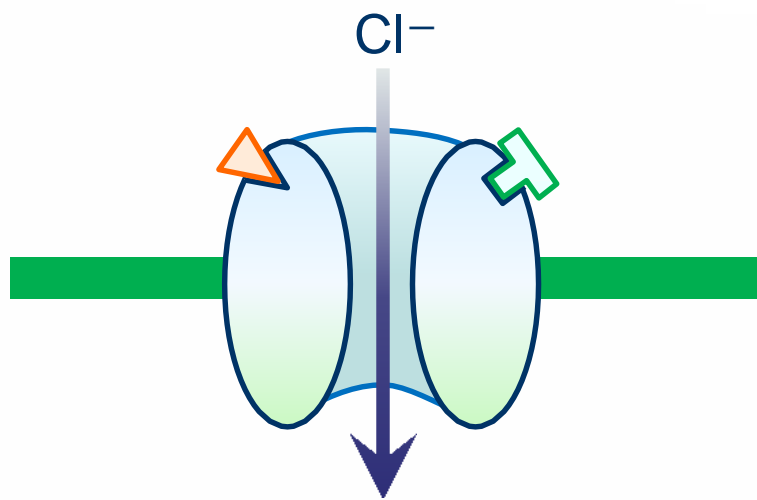


よりマイナスに傾く

興奮が抑えられる

睡眠を誘発

作用機序 2

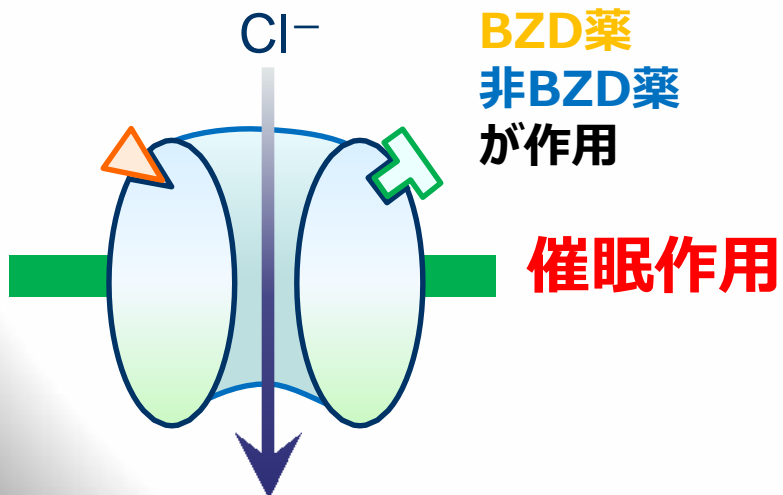


BZD受容体

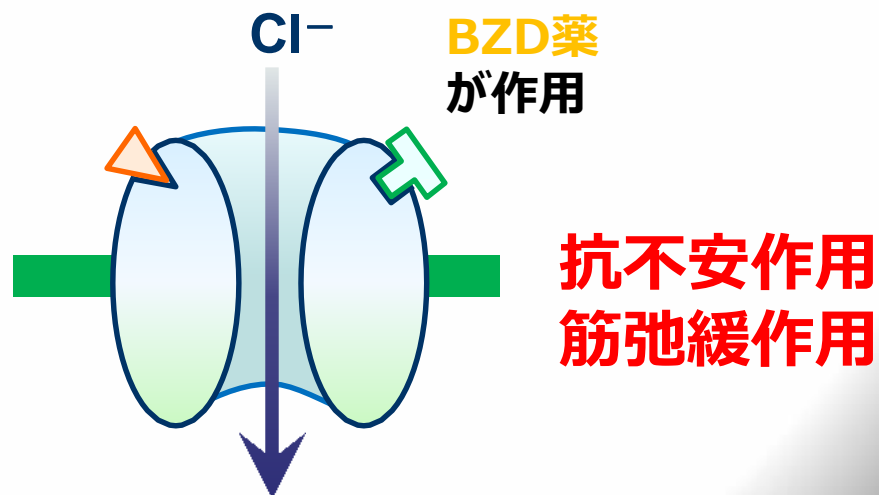
$\omega 1$ 受容体 ($\alpha 1$ 受容体)

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

$\omega 1$ 受容体 ($\alpha 1$ 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(コントロール)

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)

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)

短時間型(半減期6~12時間程度)

ブロチゾラム(レンドルミン)

ロルメタゼパム(エバミール)

リルマザホン(リスミー)

中時間型(半減期12~24時間程度)

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)

長時間型(半減期24時間以上)

クアゼパム(ドラル)

フルラゼパム(ダルメート)

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 :

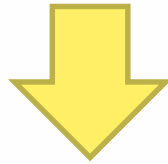
1990年代にSSRIの導入により多くの国でBZD系抗不安薬の処方が減少したが、わが国ではSSRI導入後も処方は減っていない

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

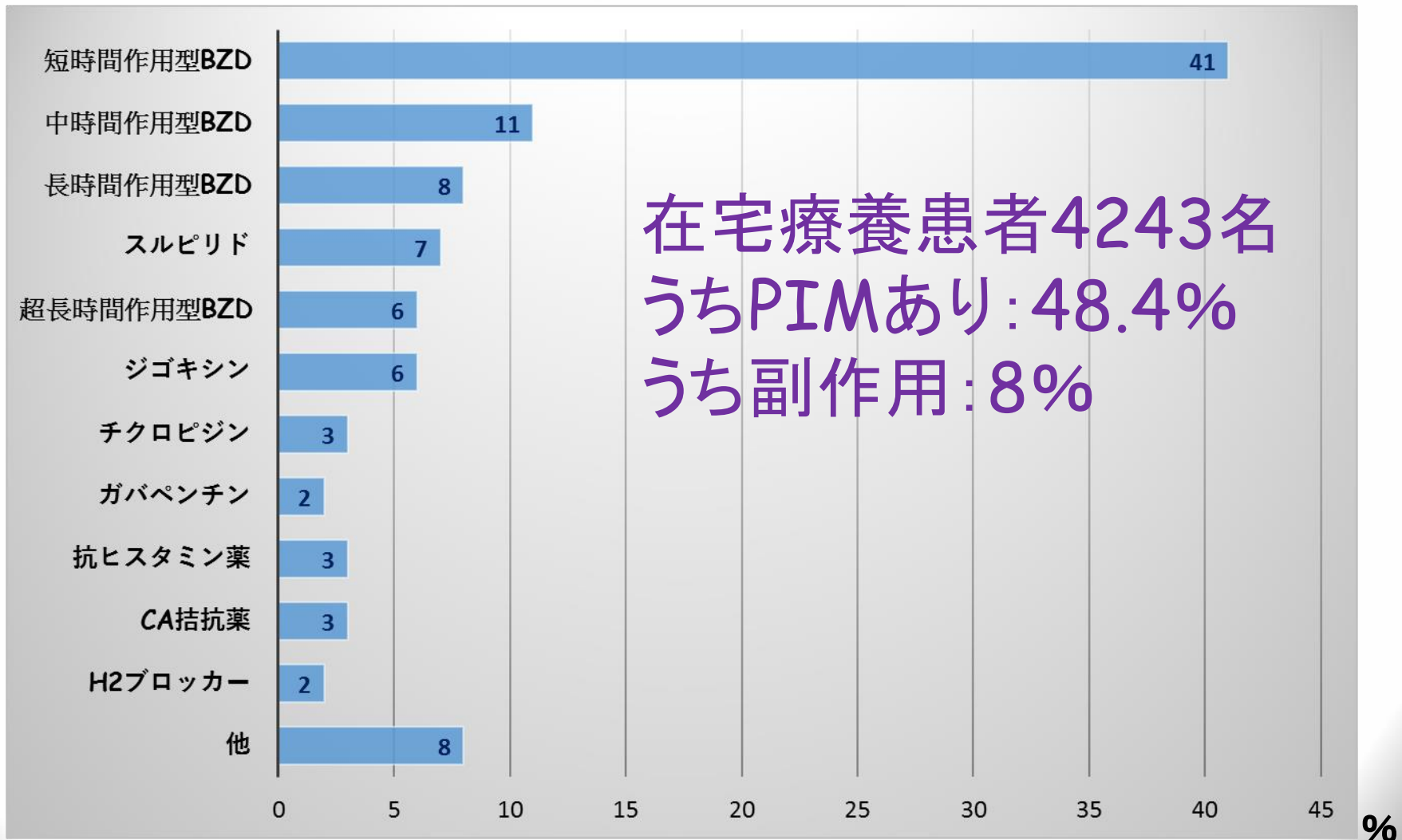
- オッズ比 = 1.57 (1.43~1.72)

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

Geriatric Medicine 53 2015

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

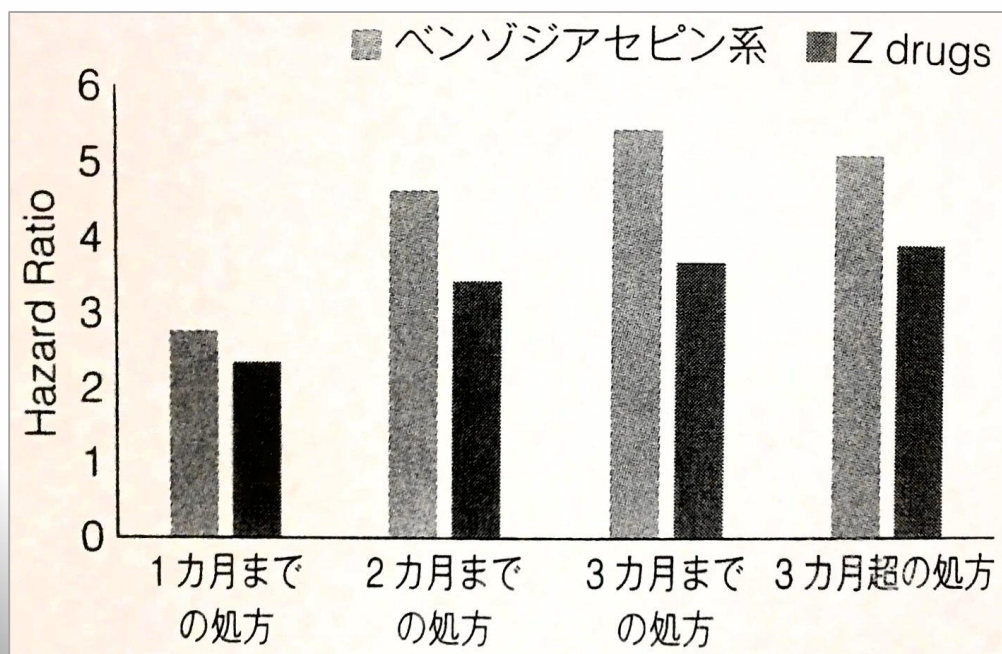


分類	薬物 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象と なる患者 群(すべ て対象と なる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考に した ガイド ライン または 文献
抗精神病薬	抗精神病薬全般	定型抗精神病薬(ハロペリドール、クロルプロマジン、レボメプロマジンなど) 非定型抗精神病薬(リスベリドン、オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、ペロスピロンなど)	認知症患者全般	錐体外路症状、過鎮静、認知機能低下、脳血管障害と死亡率の上昇。非定型抗精神病薬には血糖値上昇のリスク	定型抗精神病薬の使用はできるだけ控える。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べきでない。トリアゾラムは健忘のリスクがあり使用すべきでない。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 安易に増量しない
- 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
- 欧米諸国のガイドライン：不眠に対して14日、不安に対して30日までの処方