

不眠症

不眠症の分類

【不眠の持続期間による分類】

分類	持続期間	原因	対策
一過性不眠	約1～7日	正常者にもみられ、急性のストレス状況(不安、旅行、疼痛等)に遭遇した時に生じる	薬物投与:超短時間・短時間作用型睡眠薬(不眠の存在する数日間に限って投与)
短期不眠	約1～3週間	仕事や家庭上の持続的なストレス(失業、死別等)、重篤な疾病、時差ボケ等によって生じる	日常生活についての助言(カフェインやアルコールの摂取を控える、昼寝をしない、適度な運動をする等) 薬剤投与:超短時間・短時間作用型睡眠薬
長期不眠	3週間以上	精神疾患、身体疾患、アルコールや薬物依存、老人性不眠症等により生じる	原因の鑑別 原疾患の改善が先決 日常生活についての助言 薬物投与:原疾患に対する治療薬剤

【不眠の出現様式による分類】

分類	特徴	原因	薬物治療
入眠障害	入眠に30分以上の時間がかかる最もよくみられる不眠のタイプ	神経症性、習慣性、外的刺激等による場合が多い	超短時間・短時間作用型睡眠薬
中途覚醒	夜中に何回も覚醒する 再入眠が困難	気分障害(うつ病)や老年期の精神障害等による場合が多い	中間・長時間作用型睡眠薬
早期覚醒	普段より2～3時間くらい早く覚醒する 再入眠が困難		
熟眠障害	浅眠状態のため、患者は眠った気がしないと訴える		

参考資料)薬局46(4):481-487,545-560,1995、medicina32(6):1101-1103,1995、病気と薬剤改訂版第4版

薬事日報社,1996、今日の治療薬'97南江堂,1997、薬効別医薬品の適正使用指針医薬ジャーナル社,
1996、薬局48(10):1601-1605,1997

不眠症治療剤の種類と特徴

薬 剤	作用機序	特 徴	主な副作用	
ベンゾジアゼピン系及び類似化合物	視床下部・大脳辺縁系に作用 情動興奮鎮静 賦活系への刺激抑制 催眠作用	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性が高いことから不眠症の第一選択薬として使用されている ・REM睡眠を減少しない ・自然睡眠に近い睡眠が得られる ・半減期により4つに分類される ・大量服用でも生命に危険が少ない(呼吸中枢等を抑制しないため) 	記憶障害(健忘) 持ち越し効果(hang over) 反跳性不眠等	
バルビツール酸系	中枢神経系のほぼ全域を抑制 催眠作用	<ul style="list-style-type: none"> ・ベンゾジアゼピン系が登場するまでは睡眠薬の主流を占めていた ・REM睡眠を減少する ・依存、耐性が生じやすい ・大量投与で生命の危険がある(呼吸中枢も抑制するため) 	耐性の形成 依存 頭痛 めまい等	
非バルビツール酸系	γ-アミノ酪氨酸誘導体	γ-アミノ酪氨酸が体内のGABAと置換 脳脊髄中へ移行 大脳の興奮抑制 催眠作用	<ul style="list-style-type: none"> ・睡眠作用が不安定で習慣性や依存を生じやすいので睡眠薬としての使用は少ない ・REM睡眠、Non REM睡眠減少 	耐性の形成 依存 頭痛 めまい等
	クローラル系	体内でトリクロルエタノールに変換 脳脊髄系を全般的に抑制 催眠作用	<ul style="list-style-type: none"> ・脳波、心電図検査などにおける睡眠に用いられる ・安全域が狭く、耐性、依存性を生じやすいので睡眠薬としての使用は少ない ・Non REM睡眠の減少 	耐性の形成 依存 頭痛 めまい等

参考資料)薬局46(4):513-519,529-542,1995、医薬ジャーナル31(6):101-109,1995、薬局48(10):1901-1605,1997、
 病気と薬剤改訂版第4版薬事日報社,1996、今日の治療薬'97南江堂,1997、日本薬剤師会雑誌
 47(6):853-861,1995 内科治療ガイド'96文光堂,1996

ベンゾジアゼピン系睡眠薬及び類似化合物

ベンゾジアゼピン系及び類似化合物は半減期の長さによって4つに分類される

	半減期	特 徴	一般名(商品名)
超短時間作用型	2～4時間	入眠障害の治療に適している hangoverをきたしにくい 記憶障害(健忘)が生じやすい 早朝に覚醒してしまうことがある 反跳性不眠を呈することがある	トリアゾラム(ハルシオン) ゾピクロン(アモバン)
短時間作用型	4～10時間	入眠障害の治療に適している hangoverをきたしにくい 記憶障害(健忘)を生じることがある	ロルメタゼパム (エバミール) リルマザホン(リスミー) プロチゾラム (レンドルミン) エチゾラム(デパス)
中間型	10～30時間	中途覚醒や早朝覚醒の治療に適している 5,6日の連用により定常状態に達するhangoverをきたすことがある うつ病等精神的疾患の患者に有効	ニトラゼパム(ベンザリン) エスタゾラム(ユーロジン) フルニトラゼパム (サイレース) ニメタゼパム(エリミン)
長時間作用型	30時間以上	早朝覚醒や熟眠障害の治療に適している 高齢者やうつ病等精神的疾患の患者に適している hangoverをきたしやすい 反跳性不眠は発現しにくい	フルラゼパム(ダルメート) ハロキサゾラム(ソメリン)

活性代謝物の半減期も考慮しなければならない

参考資料) 薬局46(4):523・535、1995 臨床と薬物治療15(5):437・443、1996
今日の治療薬南江堂1997 日本薬剤師会雑誌47(6):853・861、1995
内科治療ガイド文光堂、1996

睡眠薬(向精神薬を含め)のその他留意事項

服薬指導時の留意事項

飲酒時の使用を避けること。

服用中の車の運転・高所作業等危険な作業を避けること。

睡眠剤の服用は定時に服用し、直ちに就床すること。

投与中止時には、主治医と相談の上漸減法をとること。

他者への譲渡は、禁止すること。小児の手の届かない所に保管すること。

薬局内での留意事項

記帳義務の向精神薬(第1・第2種)については、記帳又は納品伝票を別途ファイルすること。

向精神薬は他の薬品と区別し、原則として鍵のかかる所に保管すること。

事故の届出:末・散剤・顆粒剤は100g又は100包、錠剤・カプセル剤・坐薬は、120個以上の向精神薬について事故が生じた場合、県知事(窓口:保健所)へ届けること。

不眠症治療剤の禁忌症とその他注意事項

禁忌症 本剤成分及び類似成分に過敏症の既往歴のある患者
 急性閉塞隅角緑内障のある患者
 重症筋無力症の患者

参考資料) 各社添付文書より

	一般名 (代表商品名)	禁忌症		向精神 薬指定	記帳 義務	禁忌薬
						その他の注意事項
超 短 時 間 作 用 型	トリアゾラム(ハルシオン)			向3種		トラゾラム(イソゾラム) フルトラゾラム(ジフルカ) HIVプロテアーゼ阻害剤トリブテール (ノビア)・インジナビル(カキシパン) 【警告】もうろう状態の発現と 入眠までの出来事あるいは中 途覚醒時の出来事を記憶して いないことがある 【原則禁忌】肺性心・肺気種 気管支喘息及び脳血管障害の 急性期等で呼吸機能が高度に 低下している場合
	ゾピクロン(アモバン)					【原則禁忌】ハルシオンと同じ
	ゼミコク酸プロクサミド (リタミンス)					
短 時 間 作 用 型	ロメタゼパム(エパミール)			向3種		【原則禁忌】ハルシオンと同じ
	ロキサメドリン(リスミー)					【原則禁忌】ハルシオンと同じ
	プロプラゾラム(レンドルミン)			向3種		【原則禁忌】ハルシオンと同じ
	エゾゾラム(デパス)					
	プロムプリル尿素					
中 間 型	エトピペパム(ベンザリソ)			向3種		【原則禁忌】ハルシオンと同じ
	エスタゾラム(ユロジン)			向3種		リトザラム(ノビア) 【原則禁忌】ハルシオンと同じ
	ガロピペパム (サイレース・ロピノール)			向2種	必要	【原則禁忌】ハルシオンと同じ 米国：麻薬扱い持ち込み禁止
	エメタゼパム(エリミン)			向3種		【原則禁忌】ハルシオンと同じ
	アモバルビタール(イミタル)			向2種	必要	【原則禁忌】心障害・肝障害
	ペンタバルビタール(ソナ)			向2種	必要	腎障害・急性間欠性ポルフィリン症
長 時 間 型	ガロピペパム (ダルメト・ベンジノール)			向3種		リトザラム(ノビア) 【原則禁忌】ハルシオンと同じ
	フロキサゾラム(ソマリソ)			向3種		【原則禁忌】ハルシオンと同じ
	バルビタール			向3種		【原則禁忌】心障害・肝障害
	フェンバルビタール			向3種		腎障害・急性間欠性ポルフィリン症
	クアゼパム(ドラル)			向3種		リトザラム(ノビア) 【禁忌】睡眠時無呼吸症候群 [8月中旬以降エスエス製薬より発売予定]

不眠症治療剤の重大な副作用とその初期症状

前向き健忘

症 状：服薬から就寝までの記憶がない
睡眠後の途中覚醒時の記憶がない
翌朝覚醒後しばらくの間の記憶がない など

該当薬剤：トリアゾラム（ハルシオン錠）

解 説：トリアゾラムの消失半減期は約3時間であるが、ベンゾジアゼピン系薬物の中でも、作用時間が短いものほど健忘、もうろう状態の発現頻度が高いと言われる。これらの副作用は薬物血中濃度が高い場合に発現しやすいと思われるので、過量、高齢者、薬物間相互作用（アゾール系抗真菌剤による代謝阻害等）の存在が危険因子となる。またアルコールの併用は、薬力学的相乗作用によりトリアゾラムの中枢抑制作用を増大させるので極力避けねばならない。

せん妄（錯乱、幻覚）

症 状：薬物の離脱路に起こる精神運動興奮、運動不穏

該当薬剤：ベンゾジアゼピン系薬剤全般

解 説：本薬剤の離脱時にせん妄が発現する頻度は約3%と報告される。離脱から発作が現れるまでの時間は、薬剤の消失半減期と正の相関を示す。半減期14hrのアルプラゾラム（コンスタン錠）は約2日、28hrのニトラゼパム（ベンザリン錠）は約5日後に好発する。一般に離脱までの1日用量が少ない患者では本症は起こりにくいとされ、ジアゼパムの場合は30mg/day以上で重篤な症状を発現した報告が多い。しかし、15mg/day程度でも長期間の服用後急に中断すると発現することがある。

呼吸抑制

初期症状：気分が悪い、頭痛、めまい、不安感、頻脈、息切れ、呼吸苦

該当薬剤：ベンゾジアゼピン系薬剤全般

解 説：本薬剤は呼吸中枢の抑制作用は非常に弱いですが、まれに強い呼吸抑制が現れることがある。呼吸器系を構成する脳、脊髄、神経・筋、胸郭系、上気道、心・血管系の障害がリスクファクターとなる。これらの要因のある患者で、朝起床時に強い頭痛がある場合は注意が必要である。

皮膚粘膜眼症候群

初期症状：発熱、関節痛、皮膚の広範囲の発赤、水疱、唇の浮腫

該当薬剤：バルビツール酸系薬剤

解説：はじめに感冒様の前駆症状を呈し、発熱、頭痛、関節痛が現われ、口腔・外陰部・眼などの粘膜部に紅斑や水疱が生じた場合は本症を疑う。急性期の致死率が10%とされる重篤な副作用である。発症は投薬開始から早くて3日、多くは15日から21日と報告される。原因薬を中止して厳重な全身治療を行い、発症から2週間を乗り切ると回復に向かうことが多い。

参考文献：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1，薬業時報社
月刊薬事，vol.40, No.4, 重大な副作用とそのモニタリング