

2021年度第5回 京大病院 病診業連携セミナー
 睡眠薬の適正使用と保険薬局に期待すること
不眠症の診断・治療

2021年 3月 1日 (火) 19:00～
 杉田 尚子
 京都大学大学院医学研究科
 脳病態生理学講座 (精神医学教室)
 助教 (病棟医長)

1

開示すべきCOIありません

2



3

コンサルテーション・リエゾン精神医学 (CLP)
 略して「リエゾン精神医学」

- コンサルテーション・リエゾン精神医学 (以下CLP) が日本に紹介されたのは1953年頃であるが、1977年まではほとんど日の目を見ることはなかった。しかし総合病院の様々な診療科に入院する患者の30%近くが何らかの精神症状を持っているという報告もあり、近年注目される分野となった。
- “**コンサルテーション**”は身体疾患の患者が精神症状を呈した場合に、精神科医に依頼や相談をすることを指すが、“**リエゾン**”は精神・身体科のスタッフがあらかじめ検討会など密な連携を取り、患者の精神状態の悪化の予防や早期発見にあたり、対応するスタッフや家族の教育にもあたる。
- コンサルテーションでは精神科医の助言を取り入れるかは、身体各科の医師の判断に委ねられるが、リエゾンではスタッフ間の話し合いにより、治療方針を決めるという違いがある。しかし実際にはこれらは明確に区別しない場合が多い。

4

精神科リエゾンチーム加算

- 一般病棟におけるせん妄や抑うつといった精神科医療のニーズの高まりを踏まえ、一般病棟に入院する患者の精神状態を把握し、精神科専門医療が必要な者を早期に発見し、可能な限り早期に精神科専門医療を提供することにより、症状の緩和や早期退院を推進することを目的として、**精神科医、専門性の高い看護師、薬剤師、作業療法士、精神保健福祉士、公認心理師等多職種からなるチーム**(以下「**精神科リエゾンチーム**」という)が診療すること。
- 精神科リエゾンチーム加算の算定対象となる患者は、せん妄や抑うつを有する患者、精神疾患を有する患者、自殺企図で入院した患者であり、当該患者に対して精神科医療に係る専門的知識を有した精神科リエゾンチームによる診療が行われた場合に週1回に限り算定する。
- 1週間当たりの算定患者数は、1チームにつき概ね 30 人以内。

5

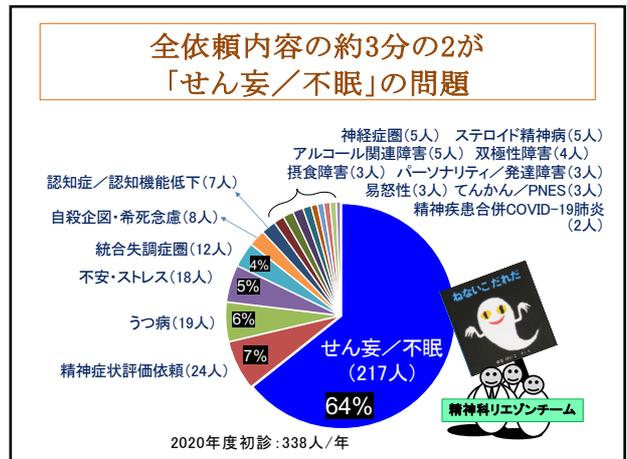
京大リエゾンチーム KULIARS(クリアーズ)
Kyoto University Liaison Assessment and Resolve Strategies

- 2018年2月 医療安全管理室主導で夜間インシデント対策開始
→せん妄対策について検討を重ねる
- 2019年4月 精神科他科依頼の患者さんのフォロー体制の構築
(せん妄を含む精神症状を呈する患者さんへのフォロー体制の構築)
週1回の定期リエゾンカンファレンス開始
- 2019年8月中旬 モデル病棟で入院時せん妄スクリーニング開始、
「約束処方」の見直し
- 2019年9月 **精神科リエゾンチーム加算取得開始(300点/週)**
- 2021年4月 病院全体で取り組むせん妄対策の開始
せん妄に関するe-learningの開始

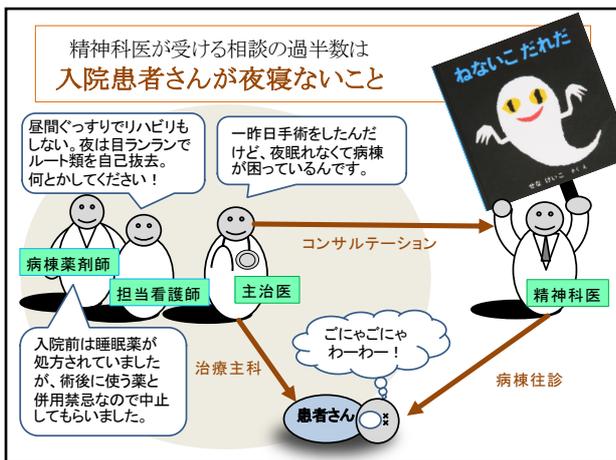
6



7



8



9

なぜ人は精神科医に不眠の相談をするのか

- ◆不眠症状のある人は日本の一般成人の約20%。
- ◆不眠が日中の機能障害につながっている人は10%前後
- ◆主な精神疾患(うつ病、統合失調症など)で不眠はほぼ必発。
- ◆精神科で使う薬(抗うつ薬や抗精神病薬)は眠くなる薬が多い
→精神科医は眠る薬を使い慣れている(と思われる)

三島和典, 中塚 乙 年度査読付精神科医学研究発表会, 向精神薬の処方型別に関する国内外的比較研究報告書「診療報酬コードを用いた向精神薬処方に関する施設間を研究」2019

10

せん妄

11

せん妄って何? DSM5によると...

- 注意の障害** (注意の方向付け、集中、維持、転換する能力の低下) および **覚醒の障害** (環境に対する見当識の低下)。
- 短時間のうちに出現し** (通常数時間~数日)、**元の注意および覚醒水準からの変化を示し、さらに1日の経過中で重症度が変動する傾向がある。**
- 認知の障害** を伴う (例: 記憶欠損、失見当識、言語、視空間認知、知覚)
- 他の神経認知障害でよく説明されないし、**昏睡のような覚醒水準の著しい低下ではない**
- 他の医学的疾患、物質中毒/薬服、身体への傷害、または薬剤の副作用による生理学的結果により引き起こされたものである。**

症状 (C) だけみれば認知症に近いが認知症ではない。認知症は (B) を満たさない。ところが、認知症はせん妄の有力な準備因子であり、「認知症に重なったせん妄」はしばしば判断しにくい。

せん妄 delirium とは、急性発症する一過性の器質性精神病症候群。年齢・認知症やその他の神経疾患の有無・感覚の障害などが背景にある場合に生じやすく、また、身体疾患による全身状態の悪化をベースにして生じる。内因性の精神病ではなく、身体的病因によるバイタルサイン (意識の障害) の一形と考える。

12

せん妄の中心症状となる3大障害

- 注意の障害**
 - 注意機能の維持が難しく、散漫で、容易に会話の道筋から外れる。また、時間・場所・人の見当識障害が高確率で認められる。記憶の障害は注意の障害に基づいて二次的に生じることが多い。外界の刺激は不完全にしか記憶されず、罹病期間についての健忘を生じる。記憶錯誤(paramnesia)が生じることもある。3
 - 感覚情報の知覚には、注意機能が決定的な役割を果たすため、知覚の障害も生じやすい。知覚の変容(micropsiaなど)、錯覚 illusion、幻覚 hallucinationなどを生じやすい。
- 思考の障害**
 - 思考の過程や内容、妄想など体験様式の異常。思考はまとまりがなく、混乱し、時に妄想様の思考内容を生じるが、一時的で綿密さに欠き、一貫しない。
- サーカディアン・リズムの障害**
 - 原因か結果か、という議論はあるが、リズム障害はせん妄患者の症状として認められ、せん妄を悪化させる因子でもある

13

Clouding of consciousness (意識混濁=意識のくもり)

せん妄は身体疾患により

14

健康な人が日常経験する意識障害

酩酊

睡眠

15

意識と注意

意識

- 意識を定義することは非常に困難である。
- 意識が清明である(正常である)というためには、注意機能が十分に機能していることを前提とされるため、多くの場合、意識=注意として議論を行うことが妥当である。
- 自己意識[Self(-Referencial) consciousness]は、精神科領域において非常に大事な概念ではあるが、意識内容からの分類であって、意識機能についての言述ではないことに注意。

注意

- 注意という能力について、厳密な定義を行うことは難しい。ここでは便宜的に、「外的環境からの刺激に対して適切に意識を向け」「内的思考過程に対して適切に意識を向ける」能力、として定義する。
- 神経心理学用語として、時に「注意」は空間に対する注意を意味し、特に右半側の脳損傷例において半側空間無視として症状が出現する。(後述)

16

注意の下位分類

- 注意は様々な能力の集合である。**
 - 覚醒**・・・一般的な状態を表す。正常な覚醒状態のことを「意識が清明である」と表現する。
 - 持続性**・・・長期にわたる注意活動(一つのことに集中する活動)を維持する能力
 - 分割**・・・同時に複数対象に適切に注意を分配する能力
 - 選択性**・・・競合する刺激に対する不必要な注意を抑制しながら(抑制)、しかるべき対象に注意を維持する能力(集中)
 - 転導性**・・・適切なタイミングで、注意する対象を変更する能力

17

覚醒の障害

- 覚醒の障害の最も重篤なものは、minimal conscious state(最小意識状態)を含む、いわゆる意識障害である。
- 精神科領域で扱う覚醒の障害は、もっと軽微なものも多く、前述の下位要素の一部の障害としてあらわれたり(例:転導性の亢進)、もう少し重篤であれば外界に対する注意力の低下を反映して、時間や見当識の障害を呈し、意識の障害を反映して、記憶の不連続性を呈することが多い。
- 【注意・覚醒を評価する検査】** 明らかに覚醒状態の異常がある症例に対して、それ以上の認知機能の検査を行うことは無駄である。GCSなどでの評価を行うのが適切
 - 時間と場所の見当識(覚醒度)
 - 数唱特に逆唱(注意の維持)
 - Serial seven's(注意の維持)
 - Trail Making Test B(注意の転導性・分割)
 - Stroop Test(注意の選択制)

18

せん妄の原因は「入院したから」ではない ＝「家に帰してあげたら治る」は間違い！

薪 火 油

◆せん妄には、**準備因子**／**直接因子**／**促進因子**がある

- ・環境の変化は、**促進因子**ではありうるが、**直接因子**では決していない
- ・**直接因子**に対する介入をしなければ治らない

直接因子

火

構造性
脳循環
代謝性
炎症性
薬剤性

せん妄

薪 **準備因子**

高年齢、認知機能低下、脳血管障害の既往、せん妄の既往など

促進因子

油

身体的ストレス
精神的ストレス
睡眠覚醒リズム
環境要因

19

せん妄対策の大敵はベンゾ！

◆せん妄の原因

- ◆ 薬剤性 64% (うちBZD 24%) Tuma R, et al. Arch Neurol. 57 : 1727- , 2000.
- ◆ 薬剤性 42% (うちBZD 34%) 竹内崇 臨床精神医学. 42 : 273- , 2013.

◆ベンゾジアゼピン、オピオイド、抗コリン薬、ステロイド、抗ヒスタミン薬など

◆高齢者では3種類以上の処方薬を使用するとせん妄の発症リスクが3倍になる
Inouye S.K. and Charpentier, P.A. JAMA. 275 : 852- , 1996

20

ベンゾジアゼピン系薬の作用部位

GABA_A受容体は、αが2個、βが2個、γが1個の5個のサブユニットから成る5量体であり、GABAの結合部位やベンゾジアゼピン結合部位が存在する

ベンゾジアゼピン系

α1 β2 γ2

GABA site Cl⁻ pore GABA site BZD site

BZD結合部位 GABA結合部位

バルビツール酸系

21

ベンゾは脳を抑制する薬

◆抑制系のGABA受容体は、中枢神経系の広汎な領域に分布

◆BZD受容体作動薬(非BZD系薬を含む)は、中枢神経系を広汎に抑制(アルコールと同様)

◆抑制系を抑制することもある(＝脱抑制)

22

せん妄の薬物治療の原則

◆**身体的原因の治療が最優先。薬は対症療法。**

- 薬でせん妄が治るのではなく、原因である身体疾患が軽快するまでの期間を向精神薬の副作用である鎮静効果でしのいでいるだけと心得る。

◆**夕食後定期内服は眠前(または不穏時頓服のみ)よりおすすめ。**

- 不穏になってしまう前に使うほうが少量で効く。
- 翌日への持ち越しが少ない。
- 追加の不眠時・不穏時も早い時間に使える。

◆**せん妄の薬物療法はチアプリド以外は全て適応外処方。**

- 添付文書にせん妄のための用法用量は載っていない。
- 必要なくなれば継続しない(退院までに漸減中止する)。

◆**睡眠薬をうまく使う。**

- 睡眠覚醒リズム障害そのものがせん妄の要因。不眠は積極的に治療を。
- 睡眠薬の大半を占めるベンゾジアゼピン系(「非ベンゾ」や「Zドラッグ」も含めて)はせん妄予防的には使えない。
- 最近の睡眠薬では、メラトニン受容体アゴニストとオレキシン受容体拮抗薬はせん妄予防に優れていると報告されている。

23

せん妄の薬物治療の原則 抗精神病薬・抗うつ薬の適応使用との違い

◆いつまで続けるの？

- 原因である身体症状が軽快して鎮静が必要なくなったら終了。原因疾患による一般的な術後せん妄なら一週間程度でおさまる。
- 変化が早く一般的な精神疾患より小刻みな再診フォローが必要だが、総治療期間が短い。

◆いつまで続けるの？

- 統合失調症: 基本的に生涯
- うつ病: 初発で寛解後4~9ヶ月、再発では2年以上(いずれにせよ長期継続前提)

◆どんな薬が好まれるの？

- しっかり鎮静作用がある
- 翌日に持ち越さない(半減期が短い)
- その薬自体がせん妄の原因にならない(抗コリン作用が少ない)

◆どんな薬が好まれる？

- 鎮静作用が少ない(社会復帰後、維持療法期にも続けやすい)
- 血中濃度の日内変動幅が少ない(半減期が長い)

24

せん妄予防に睡眠薬として使われる薬 せん妄リスクの低い睡眠薬で眠ることは予防になる

睡眠薬	用量目安	半減期目安	備考
ラメルテオン (ロゼレム)	8mg	1-2hぐらい	フルボキサミンと併用禁忌。催眠作用は即効性なく頓服不向き。
スロレキサント (ベルソムラ)	20mg 15mg(高齢者)	10hぐらい	頓服可。CYP3Aを強く阻害する薬剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシンなど)と併用禁忌。
トラゾドン (デジレル)	25mg	6hぐらい	抗コリン作用の少ない鎮静系抗うつ薬。適応「うつ病・うつ状態」
ミアンセリン (テトラミド)	20~30mg	12hぐらい	同上。半減期が長いので翌日の持ち越しに注意。
ヒドロキシジン (アタラックスP)	注射: 25(1A) 内服: 25~50mg		注射剤あり。適応は「神経症の緊張・不安・抑うつ」
レンボレキサント (デエビゴ)	5~10mg	50hぐらい	血中半減期は長いが、結合速度・解離速度が速い。
酸欠仁湯	2.5~7.5g		偽アルドステロン症注意

25

「せん妄」の病名で使える抗精神病薬

抗精神病薬	用量の目安	半減期目安	備考
リスベリドン (リスベリドン)	0.5~2mg	22hぐらい (活性代謝物)	腎障害時注意 「せん妄」への適応外使用可
ペロスピロン (ルーラン)	4~16mg	3hぐらい	「せん妄」への適応外使用可
チアプリド (グラマリール)	25~50mg	3hぐらい	唯一「せん妄」に適応がある薬。 抗コリン作用が弱い。
クエチアピン (クエチアピン)	12.5~100mg	6hぐらい	糖尿病禁忌 「せん妄」への適応外使用可
ハロペリドール (セレネース)	注射 2.5~5mg 内服 0.75~3mg	24hぐらい	せん妄では注射薬が使われ、 内服はあまり使われない。 錐体外路症状出やすい。 「せん妄」への適応外使用可

統合失調症なら長期処方。せん妄への使用は症状がなくなったら終了

26

せん妄適応なく適応外使用も認められていないが不穏時に使われる抗精神病薬

抗精神病薬	用量目安	半減期目安	備考
オランザピン (ジプレキサ)	2.5~5mg	30hぐらい	口腔内崩壊錠(ザイデス)あり。 糖尿病禁忌。抗コリン作用強い。
アセナピン (シクレスト)	2.5~5mg	17hぐらい	舌下錠のみ。オランザピンと似ているがやや鎮静マイルド。糖尿病可。
クロプロマジン (コントミン)	5~25mg	12hぐらい	抗コリン作用が強いので、せん妄には推奨されないが、興奮の強い患者さんの睡眠薬代用として根強い人気。

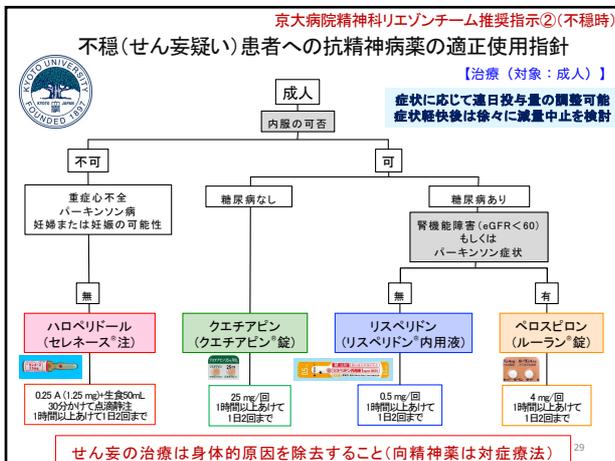
<注>「せん妄」に適応症のある向精神薬は存在しない!

- ◆ 唯一チアプリド(グラマリール)だけが「脳梗塞後遺症のせん妄」に適応があるが、その他の薬は全て適応外。ただし、2011年9月より、**クエチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン、リスベリドン**はせん妄に対する適応外使用が診療報酬明細書の医薬品の審査上認められることになった。
- ◆ というわけで、せん妄に対する用法用量なるものは添付文書に記載されていない。統合失調症に対する用法用量がそのまま当てはまるわけではない。

27



28



29



30

睡眠薬って何だろう

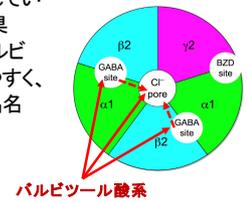
31

睡眠薬の歴史

【20世紀前半】臭素酸カリウムからバルビツールへ

GABA_A受容体バルビツール酸系結合部位に作用するバルビタールが1902年に初めて合成された。

それまでにある睡眠薬として使われていた臭素酸カリウムは強い毒性和悪臭（パーマ液の臭い）があったが、バルビタールはそれより味も臭いも飲みやすく、毒性のない安全な薬だとされ、商品名「ペロナール」で大人気。



バルビツール酸系
結合部位

32

睡眠薬の歴史

【20世紀後半】バルビツールからベンゾジアゼピンへ

安全だと言われたバルビタールも長く続けると強い依存性を呈し、内因性のGABA(γ-アミノ酪酸、もともと人体にある神経伝達物質)が存在しなくてもいくらでも直接GABA_A受容体を活性化できるため、高用量では呼吸抑制などで死に至った。芥川龍之介が服毒自殺した薬もペロナールだったと言われる。



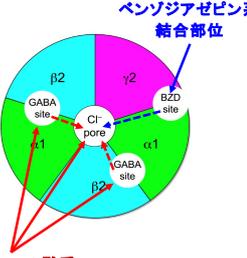

33

睡眠薬の歴史

【20世紀後半】バルビツールからベンゾジアゼピンへ

1955年に偶然発見されたベンゾジアゼピン系薬は、内因性GABAを介さないと作用しないことから過量服用しても死なない安全な薬として1960年代以降全世界に急速に広まった。

実際にはベンゾジアゼピン系睡眠薬でも呼吸抑制はおこるし大量に飲めば死に至り、依存・耐性や乱用の問題もあり期待されたほどに安全な薬ではなかった。



ベンゾジアゼピン系
結合部位

バルビツール酸系
結合部位

34

睡眠薬の歴史

【2000年代～】ベンゾジアゼピンからZ-drugへ

- 2000年代以降、ベンゼン環とジアゼピン環を併せた化学構造(ベンゾジアゼピン構造)を持たない「非ベンゾジアゼピン系」と睡眠薬が登場。
- それらは「Z」を頭文字に持つことから「Z-drug(ゼットドラッグ)」とも呼ばれる。ベンゾジアゼピン系睡眠薬は鎮静催眠作用を担うω₁受容体だけでなく、抗不安や筋弛緩作用に関与するω₂受容体にも親和性があるため、使用感が好まれやすい一方で、依存、耐性、反跳性不眠、失調、健忘のリスクが高いのに比べ、Z-drugはω₁受容体への選択性が高く依存耐性や反跳性不眠の出現率が低いとされる。
- しかし、Z-drugもGABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に作用することは意外に知られていない。
- 「非ベンゾジアゼピン系」は英語では、benzodiazepine-like(ベンゾジアゼピン様)とも表記される。「ベンゾジアゼピン系ではない薬」ではなく「ベンゾジアゼピン構造を持たないベンゾジアゼピン類似の薬」

35

睡眠薬の歴史

【2010年代】脱・GABA_A受容体作動薬

- 最近になってGABA_A受容体作動薬ではない新しいタイプの睡眠薬であるメラトニン受容体作動薬とオレキシン受容体拮抗薬が登場。
- 依存・耐性を生じにくいこと、せん妄のリスクが低いことから、処方数が増加している。
- これまで日本国内ではメラトニン受容体作動薬はラメルテオン(ロゼレム)、オレキシン受容体拮抗薬はスボレキサント(ベルソムラ)と各々1剤のみだったところに、2020年夏に二番目のオレキシン受容体拮抗薬・レンボレキサント(デエビゴ)が加わった。

36

BZ受容体作動薬

(★はBZ骨格を持たないもの)

GABA-BZ-Cl受容体複合体に作用し、
抗不安・鎮静・催眠・筋弛緩などの作用を発揮する

セディール タンドスピロンクエン酸塩 ガンマオリザノール ヒドロキシジパモ酸塩 ヒドロキシジン酸塩 アタラックスP	オキサゾラム クロキサゾラム クロラゼパ酸ニカリウム ジアゼパム フルジアゼパム フロマゼパム メダゼパム ロラゼパム アルプラゾラム ブルタゾラム メキサゾラム トフィンソミム フルトフラゼパム クロノレジアゼボキシンド ロフラゼパ酸エチル クロチアゼパム★ エチゾラム★	エスタゾラム フルラゼパム塩酸塩 ニトラゼパム ニメタゼパム ハロキサゾラム トリアゾラム フルニトラゼパム プロチゾラム ロルメタゼパム クアゼパム リルマザホン塩酸塩 ソピクロン★ ソルピデム過石酸塩★ エスゾピクロン★	アモバルビタール バルビタール フェノバルビタール ペントバルビタール トリクロホスナトリウム クロルフロマジン・プロモ タジン・フェノバルビタール 合剤 プロモバルビル尿素 抱水クロラール ラメルテオン ロゼレム スプレキサント ベルソムラ
--	---	---	---

抗不安薬 睡眠薬

2014年度精神神経学会薬物療法研究会(learningより)

37

(benzodiazepine) ベンゾジアゼピンの定義

縮合したベンゼン環とジアゼピン環が中心となる化学構造の総称

何かと意外な「ベンゾ」ではないベンゾの例

- エチゾラム(デパス)
- クロチアゼパム(リーゼ)
- ソルピデム(マイスリー)
- ソピクロン(アモバン)
- エスゾピクロン(ルネスタ)

Z-ドラッグ

これらは化学式にベンゾジアゼピン構造を持たないもので正確には「ベンゾジアゼピン系」の定義にはまらず、「非ベンゾジアゼピン」と呼ばれることがある。・・・が、作用部位はベンゾジアゼピン結合部位なので、正確にはベンゾジアゼピン受容体作動薬

38

ベンゾジアゼピン系の依存性

○ 臨床用量依存
QOLが保たれ、減薬・断薬時の離脱症状のみで社会的障害は生じない。しかし、中止が困難。事例化しにくい。

○ 依存形成のプロセス

- 離脱→ 中止困難→ 長期使用→ 依存形成→ 離脱・・・
- 多剤併用 ⇔ 高用量 → 長期使用
- ※多くのBZ系薬剤は代謝されN-デスメチルジアゼパムとなるため、多剤併用は一剤高用量と同じ状態となる。
- 短時間作用型は離脱症状を自覚しやすい。→ 依存
- ※頓用使用を、患者は「好きな時に飲んで良い」と考える傾向
- 不安を自覚したらBZ薬を服用する不適切な条件づけ

39

ベンゾの耐性形成のメカニズム

短期間服用ではGABA_A受容体が減少すること、長期間服用では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减弱することで、耐性が生じる。

通常時: 細胞内陥入/分解 → 新たに合成/あるいは再利用

短期間服用: GABA_A受容体の減少

長期間服用: BZP結合部位とGABA結合部位の相互作用が减弱 → 結合しにくくなる → 耐性

三島和久 編, 精神薬の適正使用・体系ガイドライン, じほう, 2014

40

依存(離脱症状)とは

- 離脱症状の発現は依存形成とほぼ同義である。
- 離脱症状とは、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。
- 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。
- 依存形成の危険因子: 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¹⁾。

1) Kan CC et al. Compr Psychiatry 2004; 45(2): 88-94.
精神薬の適正使用・体系ガイドライン, 三島和久 編, じほう, 2014

41

ベンゾジアゼピン中止時の離脱症状

ベンゾジアゼピン中止時には、①離脱症状、②反跳症状、③relative reboundが生じることがある。

症状の強さ

ベンゾジアゼピン服用期間

治療前基礎値

離脱症状(症状数増加)

反跳症状(症状数不変)

症状再燃

relative rebound*

禁断回数

* relative rebound: 治療前より軽くない症状数

石藤 剛, 治療学1994; 28(5): 1005-1008

42

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の減量・中断

— 急な中断による離脱症状を避けるため、漸減法や隔日法で —

- 漸減法**
ワンステップに1~2週間以上かけてゆっくりと漸減
1回に減らす量は元の服用量の4分の1以下が目安
- 隔日法**
不安が強くないケースでは、離脱症状の知識を共有しながら隔日投与や頓用を経て休業へ
- 置換法**
完全に中止できなくても少量を安全に継続する選択肢もある(セーフティネット)
短時間作用型 長時間作用型
- その他**
リラクゼーション法 生活・睡眠衛生指導
認知行動療法 依存性の生じにくい催眠効果のある薬への置換

43

睡眠薬の長期服用が必要な場合もある

以下のようなケースで睡眠薬の長期服用のベネフィットが期待される。ただし、長期服用の適否は患者ごとに判断されるべきである。

1	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を改善している時
2	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時(不眠症で生活習慣病や心血管系疾患など慢性的な基礎疾患があるなど)
3	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時
4	睡眠薬を適切な方法で減薬・休業したが、不眠症が再燃・再発した既往がある時
5	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時
6	慢性的に重度の不安がある。性格的な偏向がある時(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)

三島和夫 編、睡眠薬の適正使用・休業ガイドライン、じほう、2014

44

睡眠医学の歴史 エポックメイキングな発見

- 睡眠医学発展のきっかけ
- 1926/29年 ヒトの脳波の記録 (Berger H)
- 1953年 レム睡眠の発見 (ヒト: Kleitman N と Aserinsky E; 猫: Jouvet M)
- 1965年 ピックウィック症候群のポリグラフ (Jung R と Kuhlo W, Gastaut H)
- 1972年 視交叉上核(SCN)が生体時間の発信中核であることを発見
- 1999年 オレキシンとナルコレプシーの関連性
- 21世紀 時計遺伝子の発見



古池保雄 監修 基礎からの睡眠医学、名古屋大学出版会、2010 p3より改変

45

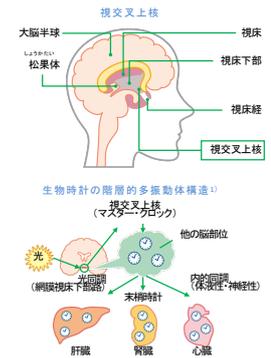
概日(サーカディアン)リズム

概日リズムとは?

- 生物の多くは、ほぼ24時間の生体リズムを持っており、ヒトは夜間に睡眠をとり日中は覚醒している
- マスター・クロック(体内時計)は視床下部の視交叉上核

↓
肝臓、腎臓、心臓などにある末梢時計を同調させる

生物時計の階層的な多細胞体構造 (マウスモデル)



1) 日本睡眠学会 認定委員会 睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ監修 睡眠障害診療ガイド 文光堂、2011 p3より改変

46

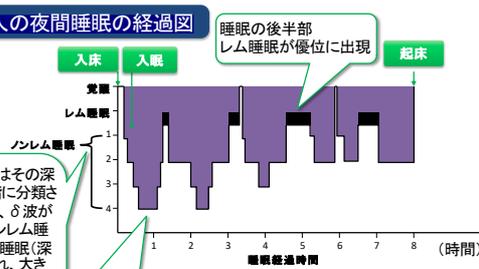
睡眠

47

一晩の睡眠の経過

一晩で2つの睡眠が対をなして約90分周期で4~5回繰り返される。

健康成人の夜間睡眠の経過図



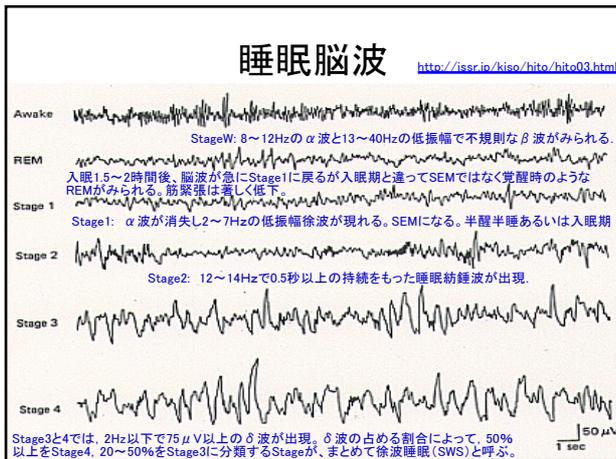
睡眠の後半部レム睡眠が優位に出現

睡眠の前半部にノンレム睡眠が優位に出現

ノンレム睡眠はその深さにより4段階に分類される。脳波上、δ波が優位となるノンレム睡眠3、4は徐波睡眠(深睡眠)と呼ばれ、大きな音や強い光をあびても覚醒することは困難。

古池保雄 監修 基礎からの睡眠医学、名古屋大学出版会、2010 内田 直、好きになる睡眠学 講談社、2006

48



49

ノンレム睡眠とレム睡眠

- 2つの睡眠
 - レム睡眠 (rapid eye movement)
 - 急速な眼球運動を伴う
 - 脳は活動、身体が休む
 - 夢を見る
 - ノンレム睡眠
 - 眼球運動を伴わない
 - 深い眠り
 - 記憶の強化

レム睡眠

(目がキョロキョロ動く/
90分周期の最後に出現)

脳は活動中
夢を見る

橋部の網様体が関与し、抗重力筋の緊張が低下~消失し全身の筋緊張が弛緩

体は休んでいる

ノンレム睡眠

(睡眠の開始は
ノンレム睡眠から)

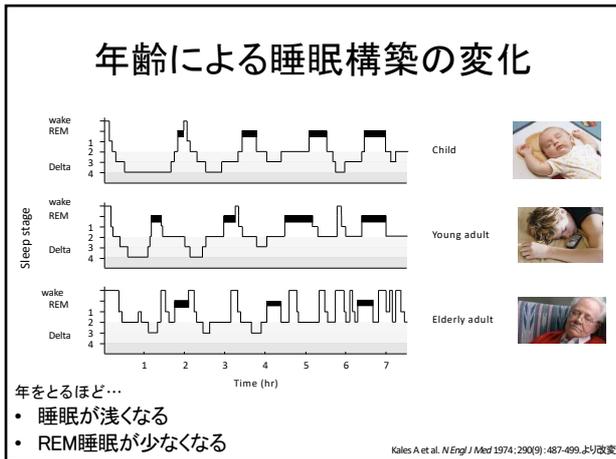
脳は休んでいる

脳の代謝活動が覚醒時の最大40%まで低下

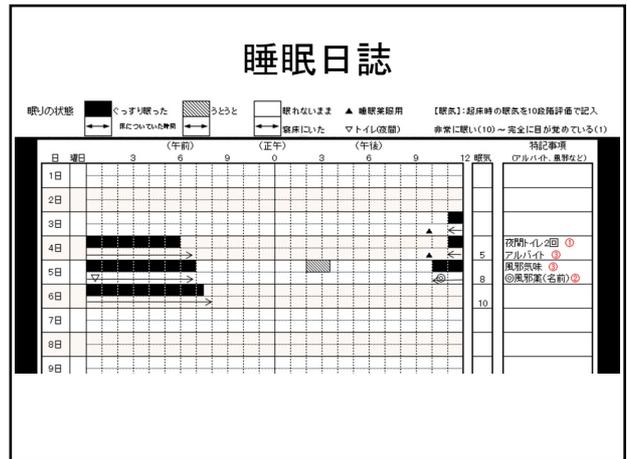
体も休んでいる(筋電図は見られることもある)

吉池保雄 監修 基礎からの睡眠学名古屋大学出版会 2010
内田 直 好きになる睡眠学 講談社 2006

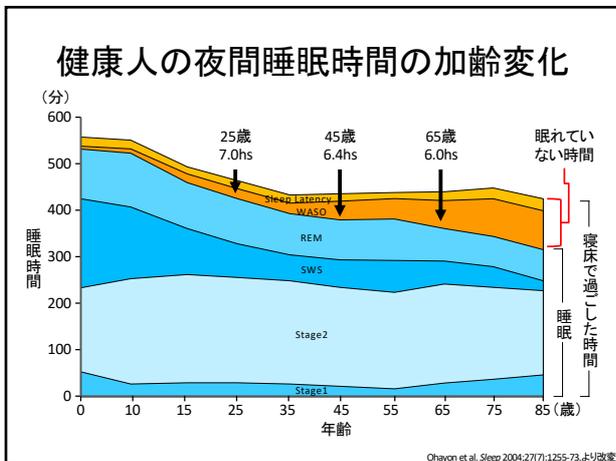
50



51



52



53

不眠症状のタイプ

入眠障害

- 夜なかなか寝付けない
- 寝るまで30分~1時間かかる

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、ぐっすり眠った満足感がない

早期覚醒

- 朝早く目が覚めてしまう

などにより、日中のQOLの低下がみられる

睡眠障害の対応と治療ガイドライン 第2版 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会 内山 真 編 じほう 2018年春発行

54

不眠の原因

不眠の原因はさまざまですが、その一つとして考えられるのが、「睡眠」と「覚醒」のバランスの乱れです。

覚醒 > 睡眠
不眠

監修 北里大学医療衛生学系 健康科学科 精神衛生学 教授 田ヶ谷 浩典先生

55

不眠症の非薬物療法

睡眠障害対処12の指針(1)

- 睡眠時間は人それぞれ、
日中の眠気で困らなければ十分
 - 睡眠の長い人、短い人、季節でも変化、8時間にこだわらない
 - 年をとると必要な睡眠時間は短くなる
- 刺激物は避け、
眠る前には自分なりのリラックス法
 - 就寝前4時間はカフェインを摂取しない、
就床前1時間の喫煙は避ける
 - 軽い読書、音楽、ぬるめの入浴、香り、筋弛緩トレーニング
- 眠たくなってから床に就く、
就床時刻にこだわりすぎない
 - 眠ろうとする意気込みが頭をささせ寝つきを悪くする

(厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班 平成13年度報告書より)
厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班 平成13年度報告書

56

不眠症の非薬物療法

睡眠障害対処12の指針(2)

- 同じ時刻に毎日起床
 - 早寝早起きでなく、早起きが早寝に通じる
 - 日曜に遅くまで床で過ごす、月曜の朝が辛い。
- 光の利用でよい睡眠
 - 目が覚めたら日光を取り入れ、体内時計をスイッチオン
 - 夜は明るすぎない照明を
- 規則正しい3度の食事、規則的な運動習慣
 - 朝食は心と体の目覚めに重要、
夜食はごく軽く
 - 運動習慣は熟睡を促進

(厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班 平成13年度報告書より)
(厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班 平成13年度報告書より)

57

不眠症の非薬物療法

睡眠障害対処12の指針(3)

- 昼寝をするなら、15時前の20～30分
 - 長い昼寝はかえってぼんやりのもと
 - 夕方以降の昼寝は夜の睡眠に悪影響
- 眠りが浅いときは、
むしろ積極的に遅寝・早起きに
 - 寝床で長く過ごしすぎると熟眠感が減る
- 睡眠中の激しいイビキ・呼吸停止や足のびくつき・
むずむず感には要注意
 - 背景に睡眠の病気、専門治療が必要

(厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班 平成13年度報告書より)
厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班 平成13年度報告書

58

不眠症の非薬物療法

睡眠障害対処12の指針(4)

- 十分眠っても日中の眠気が強いときは専門医に
 - 長時間眠っても日中の眠気で仕事・学業に支障がある場合は専門医に相談
 - 車の運転に注意
- 睡眠薬代わりの寝酒は不眠のもと
 - 睡眠薬代わりの寝酒は、深い睡眠を減らし、夜中に目覚める原因となる
- 睡眠薬は医師の指示で正しく安全に使う
 - 一定時刻に服用し就床
 - アルコールとの併用をしない

(厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班 平成13年度報告書より)
厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班 平成13年度報告書

59

不眠症の非薬物療法

睡眠スケジュール法(例)

睡眠スケジュール法などの認知行動療法は、不眠症に対する非薬物治療として有効性が実証されている

* 睡眠効率率 = (1週間の平均睡眠時間) / (1週間の平均床上上時間) × 100
三島和夫 編 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン じほう、2014

60

不眠症の非薬物療法

睡眠スケジュール法の手順

睡眠スケジュール法は認知行動療法の技法である刺激制御法と睡眠制限法を組み合わせたもので、それぞれ単独で行うよりも高い効果が示されている。

1	ここ2週間の平均睡眠時間を計算し、寝る時間を設定する(5時間未満の場合は、5時間に設定)。
2	起床時間を決めて、毎日その時間には起きる。
3	起床時間から平均睡眠時間を引いた時間を就寝時間にする。
4	ベッドに横になるのは眠くなった時か、設定した就寝時間になった時だけにする。
5	約15分たっても寝つけない時はベッドを出る。リラックスできることをし再度眠ったらベッドに入る。
6	寝ること以外の活動でベッドは使わないようにする。
7	眠くても日中や夕方方の昼寝は避け、いつも通りの生活(仕事、趣味、日課など)を続ける。 2~7を1週間続ける。
8	1週間にわたって床上時間の85%以上を寝られたら、睡眠時間を15分増やし、2~7を続ける。

岡島 義 他. 睡眠医療. 3(4): 529-534, 2009.

61

FAQ

- (1) 睡眠薬を希望されたらデエビゴをおすすめしたら、だいたい間違いない感じですか？
- (2) 薬の説明も適正使用の観点から薬剤師として大切な役割の1つですが、長期間服用することで、ある意味現時点での服用量が習慣化されている患者さまに対して、どのように減量あるいは切り替え等していくのか？なかなか難しい問題だと思いますが、患者さまとのやり取りも含め、先生の指導の実践をお聞かせください。
- (3) 高齢者に投与されているベンゾジアゼピン系睡眠薬、Zドラッグの安全な中止方法またはせん妄リスクが低い睡眠薬への切り替え方法を知りたいです。
- (4) ベルソムラが効かないと言ってコンプライアンスが悪い患者を数例経験した。良い服薬指導・薬学的管理の方法はありますか？

62

ご清聴ありがとうございました

63