

Sedative hypnotics/ antianxiety drugs

不安障害(全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害など)に見られる不安症状や不眠などに対して、抗不安薬や鎮静・催眠薬が用いられる。
これらの薬物は、用量を増やしていくと、全身麻酔状態や延髄麻痺を引き起こす。
また、連用により依存を引き起こす。

1、薬物の種類

1) benzodiazepines (BZD)

a) 催眠薬

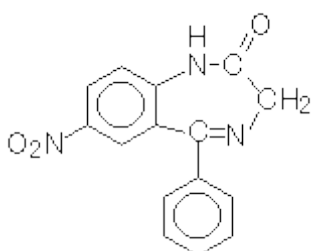
不眠症の治療に用いられる。

分類	薬物	半減期
超短期作用型	triazolam	2.9 hr
	zolpidem	2 hr
短期作用型	midazolam, brotizolam	2-7 hr
中期作用型	nitrazepam, estazolam	18-40 hr
長期作用型	flurazepam, haloxazolam	未変化体: 6 hr 活性代謝物: 24 hr

b) 抗不安薬

不安・緊張・焦燥を比較的選択的に緩和する。

分類	薬物	作用時間
短期作用型	etizolam, clotiazepam	6 hr 以内
中期作用型	lorazepam, bromazepam	12-24 hr
長期作用型	fludiazepam, diazepam, chlordiazepoxide	24 hr 以上
超長期作用型	flutoprazepam, prazepam	90 hr 以上



nitrazepam

薬理作用	解説
鎮静・催眠作用	用量の増加により鎮静から催眠作用がでる。刺激により覚醒し、麻酔状態にはならない。 REM 睡眠の抑制が少なく、NREM 睡眠時間の延長。
抗不安作用	大脳辺縁系に作用し、抗不安作用を示す。
抗痙攣作用	pentilenterazol 誘発痙攣を抑制するが、電撃痙攣の抑制は弱い。 てんかん重積発作に有効。
骨格筋弛緩作用	脊髄においてシナプス前抑制の増加による。

副作用	解説
精神神経症状	めまい、ふらつき、運動失調、焦燥感、言語失調、前向き健忘症などがでる。長期作用型では、翌日以降に作用が持続する(hangover)ので、注意が必要。 nitrazepam を大発作てんかんに用いると悪化させることがある。
依存性	長期投与により、耐性と身体依存が生じる。 triazolam は連用中止により反跳性不眠(rebound insomnia)が生じる。

c) benzodiazepine 受容体拮抗薬

flumazenil

benzodiazepine 受容体の競合性拮抗薬であり、benzodiazepine の過剰投与や手術時に投与された患者で、覚醒遅延や呼吸抑制がある時に使用する。静注での半減期は 0.7-1.3 時間である。

2) ω_1 (BZD₁) receptor agonists

薬物	作用および副作用
zolpidem	GABA-A 受容体複合体の BDZ 結合部位(ω_1 受容体は $\alpha 1$ と $\gamma 2$ サブユニットのインターフェイスに存在)に働き、GABA の作用を増強する。ただし、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ サブユニットをもつ GABA-A 受容体に対する親和性は低い。 催眠鎮静作用に比べて、抗不安作用、抗痙攣作用や、筋弛緩作用が弱いのが特徴である。半減期は2時間で、超短時間型睡眠薬である。 長期連用により、依存形成や中止により離脱症状が生じることがある。

3) serotonin 1A receptor agonists (非ベンゾジアゼピン系抗不安薬)

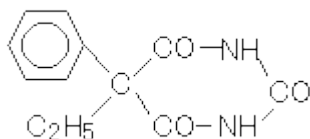
薬物	作用および副作用
tandospirone	脳内セロトニン受容体(5-HT1A)に働き、抗不安・抗うつ作用を引き起こす。ベンゾジアゼピン系抗不安薬がもつ筋弛緩作用や運動抑制作用、麻酔増強作用はほとんどない。乱用・依存もほとんどない。高齢者に使いやすい。

4) barbiturates

分類	薬物	その他
超短時間作用型	thiamylal thiopental	静脈麻酔薬として使用。作用時間が短いのは、薬物が脳以外の組織へ再分布することによる。
短時間作用型	pentobarbital	3時間以内
中時間作用型	amobarbital	3～6 時間
長時間作用型	phenobarbital	6時間以上

薬理作用	解説
中枢作用	脳幹の網様体上行性賦活系を抑制する。鎮静、催眠、増量で昏睡。REM 睡眠は減少する。このため覚醒後に宿酔感が残る。
抗痙攣作用	てんかんの痙攣を抑制する。
末梢作用	末梢シナプスの興奮伝達抑制
依存・耐性	P450 の誘導により耐性が生じる。また身体依存を生じる。

禁忌: acute intermittent porphyria (肝臓での porphyrins の産生を増加させる)。



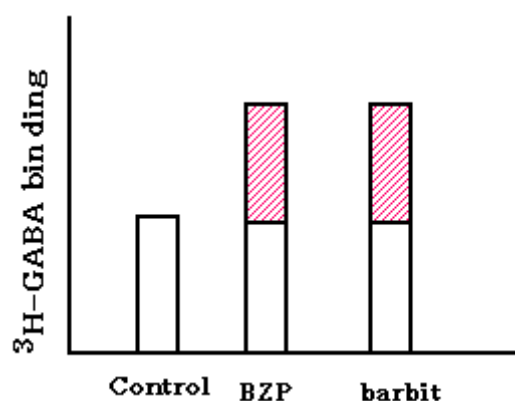
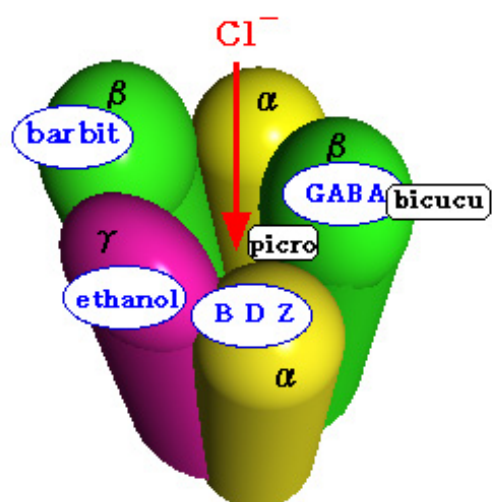
phenobarbital

5) melatonin receptor agonists

薬物	作用および副作用
ramelteon	メラトニン受容体は、視交叉上核で睡眠覚醒のサイクルに重要な役割をしている。 ramelteon は MT1 と MT2 メラトニン受容体にアゴニストとして働き、睡眠覚醒サイクルを正常に調節する働きがある。記憶障害や運動障害、依存性、反跳性不眠などは起こりにくい。CYP1A2 で代謝されるため、CYP1A2 を阻害する fluvoxamine やキノロン系抗菌薬との併用に注意。

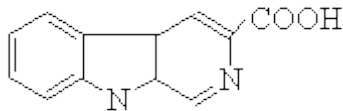
6) orexin 受容体拮抗薬

薬物	作用および副作用
suvorexant	orexin 受容体1・2 (OX1R, OX2R)を同時に阻害することにより催眠を引き起こす。依存性や反跳性不眠を生じることがないとされている。半減期は 12hr。薬物相互作用として CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用に注意。 orexin は、視床下部の神経細胞で産生されるペプチドで、最初は摂食や飲水行動への関与が示唆された。後に orexin の作用をブロックすると、ナルコレプシー様症状が引き起こされることが分かり、orexin が睡眠・覚醒の制御に関係していることが明らかとなった。



上図: GABA-A 受容体は、5量体からなり、 α 、 β 、 γ サブユニットからなる Cl⁻イオンチャネルである。遺伝子レベルでは、17 種類のサブユニット(α 1-6, β 1-4, γ 1-3, δ , ϵ , π , θ)がある。GABA-A 受容体は、少なくとも各1個の α 、 β および γ サブユニットをもっている。5 個のサブユニットの組み合わせが多様な受容体をつくると考えられている。GABA は β サブユニットに結合し、Cl⁻イオンの流入を増加させ、過分極を引き起こす。 β サブユニットの孔側には picrotoxin (picro) が結合し、bicuculline (bicucu) は GABA 結合部位に結合し、GABA の作用を阻害する。一方、benzodiazepine (BDZ) は GABA の作用を増強するが、その結合部位は α サブユニットにあり、その効果発現には γ サブユニットが必須である。その他、barbiturate (barbit) は β サブユニットに、ethanol は γ サブユニットに結合し、GABA の作用を増強する。 ω 1受容体は、 α 1と γ 2 サブユニットのインターフェイスにあり、zolpidem が選択的に結合する。**右図**: シナプス膜への ³H-GABA の結合を、BZP および barbit の存在下で調べると、GABA 結合量の増加が見られる。

3、参考:脳内不安物質



β -carboline-3-carboxylic acid は、不安や痙攣作用を持つ。BZP 受容体に作用する。

4、話題

睡眠薬の中止による反跳性不眠(rebound insomnia, RI)や不眠の悪化は、短期間での調査報告がある。米国デトロイトのフォード病院と Wayne 州立大学で、長期間の zolpidem 使用後の RI の可能性を調べた。原発性不眠症 33 名を2群に分け、zolpidem(10mg)と placebo を 12 ヶ月間毎日服用させた。1,4,12 月後に、2群共に 7 日間 placebo を投与し、RI と退薬症候を調べた。1,4月間後の 7 日間 placebo 投与では退薬症候や RI はみられなかった。また、12 月間後でも退薬症候と IR は増加した。幾人か(30-40%)は RI を生じたが、placebo との差は見られなかった。原発性不眠症で、治療量の zolpidem を長期投与しても RI や退薬症候が生じないことが分かった。

(T.Roehrs et al, J.Psychopharmacol., 26, 1088, 2012)

(三木、久野)

(2014/11/27)