

2. ベンゾジアゼピンと Z-drugの適正使用を 考える



井上 雄一^{1, 2)}

要 旨

欧米の不眠症治療ガイドラインではCBT-Iが第一選択で、国内でもオレキシン受容体拮抗薬(ORA)やメラトニン受容体作動薬の位置づけが確立されている。一方、BZDs(ベンゾジアゼピン類とZ-drug)は高齢者での転倒・認知機能低下、呼吸抑制、前向性健忘、耐性・依存と中止時の離脱症状発現の懸念から、その投与は最少量・単剤・短期間にとどめることが求められている。とはいっても、BZDsは心理的過覚醒や不安の軽減に寄与し、CBT-I未整備のわが国では有用な場面が少なくない。BZDsの使用に際しては、適応を回避すべき条件の有無を十分吟味し、治療初期から減量・中止計画を共有すべきである。効果不十分ないし長期化する場合には、ORAや鎮静系抗うつ薬、CBT-Iへの切り替えを柔軟に行い、離脱症状にも備える必要がある。また、漫然投与は耐性形成から用量漸増を招きやすいこと、急な中止は離脱症状を惹起する可能性があることに注意して、治療中に入念に状況を確認することが肝要であろう。

●Keyword 不眠症、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、オレキシン受容体拮抗薬、耐性・依存、認知行動療法

はじめに

欧米の不眠症治療ガイドラインでは、現在第一選択肢は認知行動療法(cognitive behavioral therapy for insomnia: CBT-I)と共に認識されており、2000年以降に登場したオレキシン受容体拮抗薬(orexin receptor antagonist: ORA)や鎮静性の抗うつ薬、メラトニン系薬剤の位置づけもかなり明確化されてきている^{5, 23)}。一方でベンゾジアゼピン類ならびにそのアゴニストであるZ-drug(これらをBZDsと総称する)は、

主に高齢者で問題視される副作用、依存形成と離脱症状の発現リスクから、かつてに比べて影が薄くなっている。少量短期間使用にとどめるように意識づけられている(表1)^{21, 22, 23, 26, 35)}。わが国の睡眠医療を行っている精神科医のエキスパートコンセンサスでは、ORAが上位を占めているし、プライマリ・ケア医を対象とした意識調査でもORAに対する関心が明らかに高まっている²⁹⁾。明らかに不眠症治療におけるBZDs離れが進みつつあるようにみえる。しかし、近年の動向をみるとベンゾジアゼピン類の

1) 東京医科大学 睡眠学講座(〒151-0053 東京都渋谷区代々木5丁目10番地10号SYビル)

2) 医療法人社団絹和会 睡眠総合ケアクリニック代々木(〒151-0053 東京都渋谷区代々木5丁目10番地10号)

表1 欧米主要ガイドラインにおけるベンゾジアゼピン/Z-drugの位置づけ（成人不眠症）

地域・学会	文献（誌名／年／PMID）	BZDの位置づけ	Z-drugの位置づけ	使用期間・推奨強度	第一選択
米国 (AASM 2017)	J Clin Sleep Med 2017 ; PMID : 27998379 ²⁶⁾	一部BZD（トリアゾラム／テマゼパム）を条件付き推奨（弱い推奨）	Z-drug（エスゾピクロン／ゾルビデム／ザレブロン）を条件付き推奨（弱い推奨）	長期の確証は乏しく、症状に応じ短期・個別化	CBT-Iを第一選択
米国 (ACP 2016)	Ann Intern Med 2016 ; PMID : 27136449 ²²⁾	個別薬の優先づけなし、薬物は短期に限り得失を共有決定	同左（短期薬物療法の選択肢）	CBT-Iが不十分なら短期薬物を追加（弱い推奨）	CBT-Iを第一選択（強い）
欧州 (ESRS 2023)	J Sleep Res 2023 ; PMID : 38016484 ²³⁾	基本は短期（≤4週）、長期は害に留意し回避	同様に短期（≤4週）	DORA等の選択肢追加（本表の主題外）	CBT-Iを年齢問わず第一選択
英国 (BAP 2019)	J Psychopharmacol 2019 ; PMID : 312711339 ²⁵⁾	必要時に最少用量・最短期間、高齢者・併存症では慎重	同様に短期補助として容認	長期連用・高用量は避け る	CBT-I中心（薬は補助）
カナダ (Deprescribing 2018)	Can Fam Physician 2018 ; PMID : 29760253 ²¹⁾	BZDRA（BZD+Z-drug）は2~4週以内を上限、段階的減量を推奨	BZDRAとして同扱い（2~4週以内）	高齢者で有害事象リスク高	非薬物療法を優先

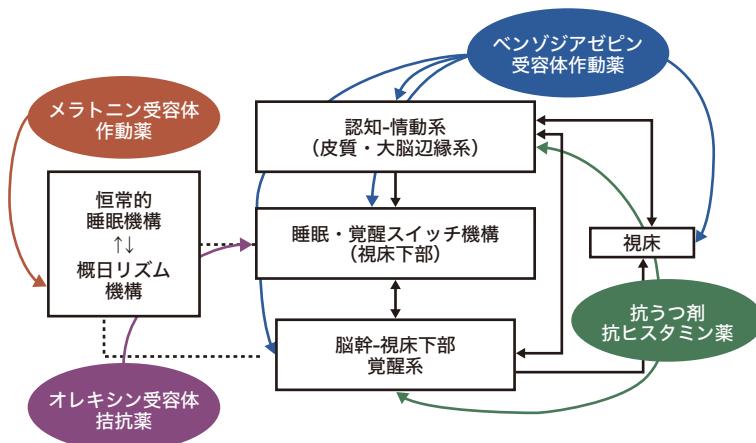


図1 睡眠覚醒調節系のモデルと治療の作用点

(Buysee DJ et al : Drug Discov Today Dis Models. 2011 ; 8 : 129-137²⁾ を元に著者作成)

処方は徐々に減ってきているものの、Z-drugの使用頻度は横這いに近い状態で、今も根強く使われ続けている^{20,32)}。筆者自身も、旧来のベンゾジアゼピン製剤を使用する機会はごく少なくなっているものの、捨てがたい重要な選択肢としてZ-drugを未だに使用しているので、この種の薬剤の長所と短所、使用上の注意点を再考してみたい。

BZDsの作用機序と長所を考える

図1²⁾に、現在使われている代表的な睡眠薬群の作用部位を示した。睡眠覚醒調節機構に働くORA（主にオレキシン2型受容体作用による）や概日リズム調節機構に働くメラトニン受

容体作動薬と異なり、BZDsは大脳辺縁系と皮質に作用するのが特徴的である。特にZ-drugの場合はGABA_A受容体の中で催眠効果にかかる α 1サブユニットだけでなく α 2-3サブユニットにも働くため、抗不安・抑うつ改善効果を示すことがわかっている。よく知られている、fluoxetineとeszopicloneの併用がfluoxetine単剤による治療よりも抗うつ効果が高かったとする研究結果⁶⁾は、このような薬理特性が関与していると思われる。 α 2-3サブユニットへの作用は、不眠症患者での心理的な過覚醒とこれに伴う寝室での緊張感を緩和するうえでは大きなメリットになりうる。本来このような過緊張は、CBT-Iを治療に用いる場合は認知再構成が

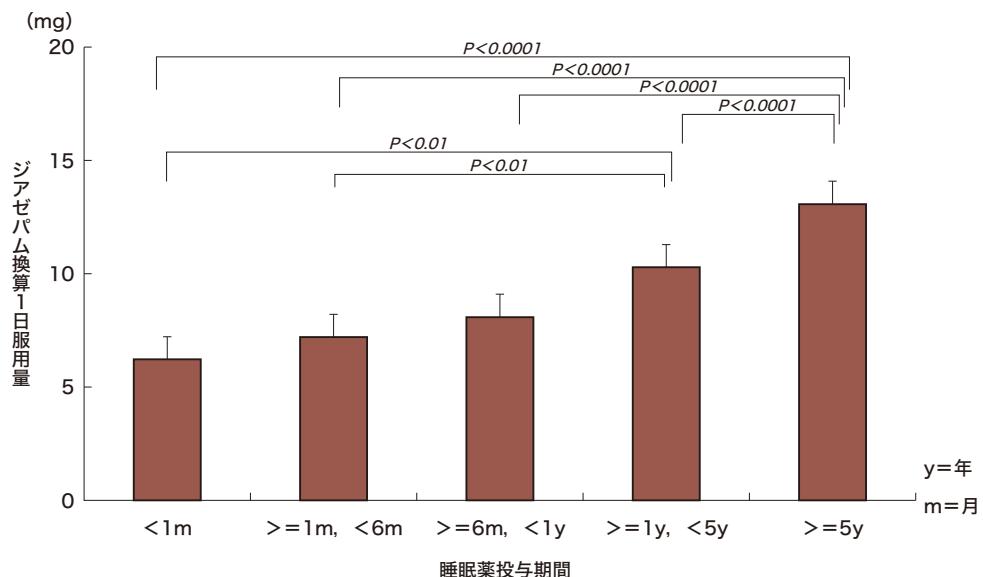


図2 ベンゾジアゼピン系睡眠薬の投与期間と対象患者のジアゼパム換算服用量との関係

X軸は、薬物の投与期間を「1カ月未満」「1カ月以上6カ月未満」「6カ月以上1年未満」「1年以上5年未満」「5年以上」のカテゴリーに分類。Y軸はジアゼパム相当量。エラーバーは標準誤差を示す。(Murakoshi A et al: Psychiatry Res, 2015; 230: 3, 958-963.¹⁷⁾より引用)

進むと徐々に消退するが、わが国でCBT-Iが保険収載されておらず、しかもCBT-Iを実践できる治療者数が少ないため、BZDsのもつ静穏-抗不安作用にある程度頼らざるを得ないというのが実情であろう。この特性はORAやメラトニン系薬剤にはまず期待できない。ORAであるレンボレキサントとゾルピデム徐放錠の効果を比較した研究では、ポリソムノグラフィ上の他覚的な睡眠指標の改善はレンボレキサントのほうが優れていたが⁸⁾、自覚的な指標については両者にあまり差は無かった²⁴⁾。つまり、ゾルピデムは、他覚的な睡眠改善効果以上に患者におそらく静穏-抗不安効果に伴う自覚的な改善をもたらしたものと思われる。ただし、このようなBZDs服用によるリラックス感が心理依存形成のリスク要因になり、さらには長期服用になると身体依存をも形成する可能性が懸念されることには最大限の注意を払う必要がある。また、BZDsは服用が長期化すると耐性が形成され、服用量が増えやすいという欠点もある(図2)¹⁷⁾。これらの点を考えると、欧米のガイド

ラインにおいてBZDsの使用期間が短期間に限定されていることは理に適っているといえよう。

BZDs使用を避けるべき状況

一般に広く知られているように、BZDsが作用している時間には、反応時間の低下、運動失調がみられ、特に高齢者では有害事象の増加が利益を上回るとのメタ解析結果(睡眠改善効果は小さく、有害事象が有意に増加)がある⁸⁾。また、転倒・骨折リスクが明瞭に示されている³¹⁾。前向性健忘、服用後の睡眠関連異常行動は、頻度は決して多くないものの、事故につながる可能性があり、しかもそのリスク要因の解明が十分でないことから、最大限の注意を払う必要がある¹¹⁾。BZDsは、呼吸筋活動の抑制作用があるため、閉塞性睡眠時無呼吸患者では本系薬剤の服用が呼吸イベントの悪化をもたらすだけでなく、急性呼吸不全の発現リスクを高めると言わわれている³⁴⁾。また、慢性閉塞性肺疾患患者でも本系薬剤の使用が呼吸不全リスク上昇と関連

すると指摘されている³⁾。さらに、BZDsは短期投与であっても注意・処理速度の低下を生じ得ることが古くから示されているが²⁸⁾、特に高齢者では本系薬剤服用に伴う認知機能の低下が問題視されている¹⁰⁾。加えて、高齢者ではBZDs投与によって、せん妄発現リスクが上昇する可能性にも注目する必要がある。

耐性と依存形成の問題

ここまで挙げた副作用は、適用対象患者を慎重に選択すれば避けることができると思われる。しかしながら、投与初期における副作用が無かつたことに安心して、その後漫然とBZDsを長期投与すると耐性と依存形成のリスクが高まる。耐性形成の原因としては、まずBZDs長期投与に伴うベンゾジアゼピン感受性のGABA_A受容体数が減少することが重要であり、特に α 1サブユニット発現が減少することにより、薬理効果（鎮静・催眠効果）が低下すると考えられる²⁵⁾。また、GABA受容体構造すなわちサブユニット構成が変化し、BZDsに感受性の低い α 4、 α 6などのサブユニットへの置換が起こり、これにより同じ薬用量でも結合効率が下がって、睡眠促進効果が減弱する³³⁾。さらに、抑制性シナプスの効率が低下（GABA作動性抑制の減弱）し、興奮性シナプス（グルタミン酸系）の活動が相対的に強くなることも重要な要因になる¹⁴⁾。耐性の形成は意外と早く動物実験では数日から数週間と言われているし、われわれの慢性不眠症患者でのジアゼパム換算BZDs睡眠薬の投与量（/日）を調べた研究でも、睡眠薬の服用量は長期服用者で確実に増加しており、特に1年を超えると確実に薬用量が増えていた¹⁷⁾。すなわち、BZDsによる不眠治療を行ううえでは、耐性形成を念頭に置いた治療計画を立てることが重要と言えよう。

BZDs依存のうち、心理依存（薬への精神的欲求・渴望）は、「服薬しないと眠れない」「服薬しないと不安になる」などの条件づけや期待によって形成されるが、この背景として、本系

薬剤がGABA_A受容体の α 1サブユニットを介して側坐核でのドーパミン放出を促進し、報酬感覚を形成することが重要視されている⁹⁾。身体依存すなわち薬物中止で離脱症状（不眠、不安、焦燥、振戦、発汗、まれにけいれん）が出現するメカニズムとしては、前述した長期使用によるGABA_A受容体系のダウンレギュレーション、興奮性シナプスの相対的な過活動化が関与していると考えられる⁹⁾。

薬物依存の既往がある症例、睡眠薬服用量の多い症例¹⁷⁾が睡眠薬依存になりやすいことは容易に理解できるが、これ以外にリスクの高い症例を特定することは難しい。理論的には服用後の血中濃度の変動が大きい超短時間型ないし短時間型のほうが睡眠薬依存になりやすいと想像されるが、実際にはこのような傾向は明確ではない。また、処方が長期化しやすい高齢者で依存リスクが高まる¹⁾可能性には注意すべきだが、一般人口疫学調査では若年者での多剤併用-依存形成も報告されているので²⁷⁾、どのような症例であってもBZDs睡眠薬依存を形成するリスクはあるものと考えられる。また、BZDs睡眠薬依存の形成には、経済的な問題や学歴などの社会的背景も関連していると指摘する向きもあり^{4, 7)}、依存発現を予測することは極めて困難であると言えるだろう。

BZDs睡眠薬を どう使いこなすか？

臨床現場において、神経質性の高い不眠症に對してはORAよりもBZDsのほうが使いやすいケースが少なくないし、ORAで翌日眠気が残遺したり悪夢が生じたりするような症例¹⁶⁾ではBZDsがどうしても必要になる。では、「単剤最少量かつ短期間の使用にとどめる」という大原則を守るためににはどのようにすればいいのか？ まず初期治療において、「とりあえず」処方するのではなく、患者と相談しながら治療計画を立てることが求められる。不眠症は慢性疾患ではあるが、症状には波があり、改善すれば

表2 退薬症状評価尺度；benzodiazepine hypnotics withdrawal symptom scale (BHWSS)

睡眠薬を飲めなかった時や減らしたりやめたりしたときに、生じる可能性のある症状を以下に列記しました。いままでに、睡眠薬を減らしたりやめた時、以下の症状が生じたことがありますか？

各症状について、（いいえ、少し、かなり）の項目に○を付けてください。

	いいえ	はい 少し	はい かなり
1. めまい	0	1	2
2. ふらふらする	0	1	2
3. 気分が悪い	0	1	2
4. 自分の動きをコントロールできない	0	1	2
5. 記憶力の低下	0	1	2
6. 疲労感を感じました	0	1	2
7. 心臓がドキドキした（動悸）	0	1	2
8. 頭の圧迫感や頭痛があった	0	1	2
9. 不安感、神経質、神経過敏を感じた	0	1	2
10. 脱力感を感じた	0	1	2

著者が以前使用していたスケール、最新版はNarisawa H et al : Psychiatry Res. 2021 ; 300 : 113900.¹⁷⁾ を参照。

減薬可能で、この場合には短時間～超短時間型の薬剤なら半錠ないし1/4錠単位で緩徐に減薬することを徹底し、急に服薬をやめて反跳性不眠が起こらないように配慮すべきである。不眠症患者は、ストレス感受性が高いために、心理的な負荷がかかると不眠症状が再燃しやすい傾向がある¹⁸⁾ので、この際には状況が落ち着くまで薬剤を增量してもいいだろう。BZDsの服用が長期化している場合には、ORAやトラゾドンなどの鎮静系抗うつ薬に変更することを検討してもよい。この場合、一旦代替え薬を上乗せしてからBZDsを減薬していく方法もあるが、近年の研究ではいきなりORAへスイッチする方法で成功を収めているケースが多いようである^{12, 30)}。ただし、BZDsを長期間服用したケースでは急速な中断・他剤への置き換えにより離脱症状が生じる可能性を念頭に置かなくてはいけないので、ベンゾジアゼピン睡眠薬離脱症状スケール（benzodiazepine hypnotics withdrawal symptom scale : BHWSS）（表2）¹⁹⁾などを使って、患者が過去の休薬時に離脱症状を

起こしたことがあるかを確認し、このような既往がある場合には、慎重な減薬と前述した他系薬剤の上乗せ後の置換も考えるべきだろう。日常臨床ではBZDs睡眠薬による依存・離脱症状の存在はそれほど意識されていないが、服用開始6ヵ月以上経過した症例群では、中止時に7～8%で離脱症状を生じるようなので¹³⁾、細心の注意を払うべきだろう。

BZDs用量が多くなっており、本系薬剤による治療に対する不応例と考えられる症例は、当然他系薬剤の適応になりうるが、subjective insomnia（睡眠状態誤認のために自覚的にはほとんど眠れていないと感じているが、実際には十分量眠っているもの）の場合には、薬剤の種類を変えても効果は乏しいと考えられる。このようなケースでは、薬物療法で深追いするよりもCBT-Iを使うほうが効果が安定していると考えられる¹⁵⁾。

おわりに

CBT-Iが第一選択となった今も、BZDsは

「使わない」ではなく「どう使うか」が問われている。心理的な過覚醒が強い患者に、役立つ場面は無視できない。ただし、最少量・短期間・単剤、そして最初から出口（減量・中止計画）を決めておくことが強く求められる。高齢・呼吸器疾患・転倒・認知低下リスクがある場合はBZDsの使用を避け、漫然投与はせずに、効きが乏しければORAや鎮静系抗うつ薬、CBT-Iへ切り替えるべきである。患者と治療の目的と期間、減量・中止法を丁寧に共有し、数ヵ月ごとに現状を確認することで、BZDsを安全かつ有効に使いこなすことができるだろう。

なお、本論文に関連して開示すべきCOIはない。

文 献

- Brandt J et al : Risk of long-term benzodiazepine and Z-drug use following the first prescription among community-dwelling adults with anxiety/mood and sleep disorders : a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2021 ; 11 : 11, e046916.
- Buysee DJ et al : A neurobiological model of insomnia. *Drug Discov Today Dis Models*, 2011 ; 8 : 4, 129-137.
- Chen SJ et al : The use of benzodiazepine receptor agonists and risk of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease : a nationwide population-based case-control study. *Sleep*, 2015 ; 38 : 7, 1045-1050.
- de las Cuevas C et al : Benzodiazepines : more "behavioural" addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003 ; 167 : 3, 297-303.
- Edinger JD et al : Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults : an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*, 2021 ; 17 : 2, 255-262.
- Fava M et al : Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2006 ; 59 : 11, 1052-1060.
- Fride Tvete I et al : Risk factors for excessive benzodiazepine use in a working age population : a nationwide 5-year survey in Norway. *Scand J Prim Health Care*, 2015 ; 33 : 4, 252-259.
- Glass J et al : Sedative hypnotics in older people with insomnia : meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 2005 ; 331 : 7526, 1169.
- Griffin CE 3rd et al : Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*, 2013 ; 13 : 2, 214-223.
- Hanlon JT et al : Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther*, 1998 ; 64 : 6, 684-92.
- Hoque R et al : Zolpidem-induced sleepwalking, sleep related eating disorder, and sleep-driving : fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography analysis, and a literature review of other unexpected clinical effects of zolpidem. *J Clin Sleep Med*, 2009 ; 5 : 5, 471-476.
- Horikoshi S et al : Switching to lemborexant for the management of insomnia in mental disorders : the SLIM study. *J Clin Sleep Med*, 2023 ; 19 : 10, 1753-1758.
- Inoue Y et al : Prevalence of and factors associated with acute withdrawal symptoms after 24 weeks of eszopiclone treatment in patients with chronic insomnia : a prospective, interventional study. *BMC Psychiatry*, 2021 ; 21 : 1, 193.
- Licata SC and Rowlett JK : Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs : GABA(A) receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008 ; 90 : 1, 74-89.
- Miller CB et al : Acceptability, tolerability, and potential efficacy of cognitive behavioural therapy for insomnia disorder subtypes defined by polysomnography : a retrospective cohort study. *Sci Rep*, 2018 ; 8 : 1, 6664.
- Mishima K et al : Safety and efficacy of lemborexant in insomnia patients : results of a post-marketing observational study of Dayvigo® tablets. *Drugs R D*, 2024 ; 24 : 2, 211-226.
- Murakoshi A et al : Prevalence and associated factors of hypnotics dependence among Japanese outpatients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res*, 2015 ; 230 : 3, 958-963.
- Nakajima S et al : Validation of the Japanese version of the Ford insomnia response to stress test and the association of sleep reactivity with trait anxiety and insomnia. *Sleep Med*, 2014 ; 15 : 2, 196-202.
- Narisawa H et al : Development and validation

- of the benzodiazepine hypnotics withdrawal symptom scale (BHWSS) based on item response theory. *Psychiatry Res*, 2021; 300: 113900.
- 20) Okuda S et al : Hypnotic prescription trends and patterns for the treatment of insomnia in Japan : analysis of a nationwide Japanese claims database. *BMC Psychiatry*, 2023; 23: 1, 278.
- 21) Pottie K et al : Deprescribing benzodiazepine receptor agonists : evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*, 2018; 64: 5, 339-351.
- 22) Qaseem A et al : Management of chronic insomnia disorder in adults : a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2016; 165: 2, 125-133.
- 23) Riemann D et al : The European insomnia guideline : an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*, 2023; 32: 6, e14035.
- 24) Rosenberg R et al : Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder : a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2019; 2: 12, e1918254.
- 25) Rudolph U and Möhler H : GABA-based therapeutic approaches : GABA_A receptor subtype functions. *Curr Opin Pharmacol*, 2006; 6: 1, 18-23.
- 26) Sateia MJ et al : Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults : an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*, 2017; 13: 2, 307-349.
- 27) Shimura A et al : Factors associated with hypnotics polypharmacy in the Japanese population. *Sleep Med*, 2024; 122: 99-105.
- 28) Stewart SA et al : The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66 Suppl 2: 9-13.
- 29) Takeshima M et al : Treatment strategies for insomnia in Japanese primary care physicians' practice : a web-based questionnaire survey. *BMC Prim Care*, 2024; 25: 1, 219.
- 30) Tanaka-Mizuno S et al : Evaluation of prescribing patterns of switching to and add-on lemborexant in patients treated with hypnotic medication : a nationwide claims database study in Japan. *Expert Opin Pharmacother*, 2024; 25: 12, 1707-1716.
- 31) Treves N et al : Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 2018; 47: 2, 201-208.
- 32) Usui K et al : Hypnotic prescriptions in Japan may be shifting from benzodiazepine receptor agonists to other types of hypnotics, melatonin receptor agonists, and orexin receptor antagonists. *PCN Rep*, 2023; 2: 2, e113.
- 33) Vinkers CH and Olivier B : Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use : a future for subtype-selective GABA (A) receptor modulators? *Adv Pharmacol Sci*, 2012; 2012: 416864.
- 34) Wang SH et al : Benzodiazepines associated with acute respiratory failure in patients with obstructive sleep apnea. *Front Pharmacol*, 9: 1513.
- 35) Wilson S et al : British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders : an update. *J Psychopharmacol*, 2019; 33: 8, 923-947.