

報告

2023 年度 Lehmann プログラム成果報告

ベンゾジアゼピン系睡眠薬を 離脱症状なく中止できた症例

森口雅之^{1,2}, 古田 巧^{3*}

¹ MM 薬局

² 京都薬科大学履修証明プログラム

³ 京都薬科大学 薬化学分野

問題点 (P)：以前から転倒して入院することが何度かあった。入居している施設の職員からは、昼夜逆転しているようで日中は傾眠のような症状が出ていると報告があった。日中のふらつきや転倒の原因として、クロナゼパムの持ち越しの可能性を検討した。

評価 (A)：ベンゾジアゼピン系睡眠薬を減量・中止する際には、離脱症状が問題となるため、漸減法等を用いて、徐々に内服量を減らしていく必要がある。

実施内容 (P)：クロナゼパムの漸減による減量・中止と、オレキシン受容体拮抗薬であるレンボレキサントへの変更を依頼した。処方変更内容の説明を患者に行い、変更 3 日後、および 10 日後に睡眠状況について本人及び施設職員に確認を行った。

成果 (O)：クロナゼパムの減薬・中止時に離脱症状を疑う所見は確認されなかった。クロナゼパムの持ち越し効果によると考えられた昼夜逆転、日中の傾眠のような症状は改善されたと施設職員より聴取した。

キーワード：不眠症、持ち越し効果、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、離脱症状

受付日：2024 年 3 月 14 日、受理日：2024 年 3 月 14 日

症例の背景

患者：男性

現病歴：廃用症候群、不眠症

併存歴・既往歴：2 型糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、鎖骨・肋骨・腸骨骨折後

内服歴：エパルレスタット、アムロジピン、テルミサルタン、ミロガバリンベシル酸塩、リマプロストアルファデクス、アセトアミノフェン、ポリカルボフィルカルシウム、クロナゼパム

その他：ツロブテロールテープ、インスリンリスプロ混合製剤 -50

自宅階段から転落して受傷。リハビリ後、歩行器使用にて歩行可能となったが、転倒リスクが高いため施設入居となった。初回面談の際に、

* 連絡先：

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 薬化学分野

以前にも転倒して入院することが何度もあり、「心配だから施設に入りなよ」と弟に言われ入居を決めたと聴取した。施設職員からは、昼夜逆転しているようで日中は傾眠のような症状が出ていると報告があった。

症例の臨床経過

以前から不眠症の治療としてクロナゼパム(図1)を眠前に内服されていた。また、手足のしびれに対してミロガバリンベシル 15 mg を1日2回、1回1錠で服用されていた。日中のふらつきや転倒の原因として、クロナゼパムの持ち越し効果、ミロガバリンベシル酸塩の副作用、あるいは2型糖尿病による末梢神経障害等があると考えられたため、まずクロナゼパムの減量・中止、それに伴う代替薬の処方を検討した。

クロナゼパムをはじめとしたベンゾジアゼピン系睡眠薬を減量・中止する際には、離脱症状が問題となる(表1)。ベンゾジアゼピン系睡眠薬の治療薬依存は身体依存が主体と考えられており、身体依存が形成されると、減量や中止時に離脱症状が高率に生じる。離脱症状は通常、短時間作用型では服用中止後2日以内、長時間作用型では4-7日以内に生じる。そのため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を減量・中止する際には漸減法等、徐々に内服量を減らしていく必要がある¹⁾。

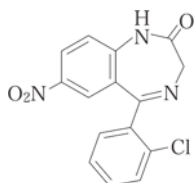


図1 クロナゼパムの構造
ベンゾジアゼピン骨格を持つ、ベンゾジアゼピン受容体作動薬である。

他方、クロナゼパムの代替薬については次のように考えた。現在、不眠症治療薬はベンゾジアゼピン系睡眠薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬の5つに分類されている(表2)。このうち、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は古くから使用されており使用頻度も高い。メラトニン受容体作動薬及びオレキシン受容体拮抗薬は副作用や依存性が少なく比較的安全に使用できる薬剤であるが、新規不眠症治療薬であるため現在有用性について検討されている段階である²⁾。

最近の報告によると、オレキシン受容体拮抗薬であるレンボレキサントは、客観的に測定された4つの不眠症有効性アウトカム(入眠後の覚醒時間、睡眠効率、持続睡眠までの潜時、総睡眠時間)のうち3つ(睡眠効率、持続睡眠までの潜時、総睡眠時間)に関して、他の不眠症

表1 ベンゾジアゼピン系睡眠薬の離脱症状
ベンゾジアゼピン系睡眠薬を中止した場合に懸念される症状

精神神経系症状
不安、易刺激性、不眠、内的不穏、抑うつ症状、精神病様症状、離人感、せん妄、聴覚過敏、羞明、困惑、認知機能障害、ミオクロヌス、けいれんなど
自律神経症状
振戦、発汗、嘔気、嘔吐、頻脈、血圧上昇など
身体症状
頭痛、嘔気、呼吸困難など

(出典：厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存。)

表2 不眠症治療薬の分類
不眠症治療薬の分類と特徴等

	ベンゾジアゼピン系 睡眠薬	非ベンゾジアゼピン 系睡眠薬	メラトニン 受容体作動薬	オレキシ ン受容体拮抗薬	抗ヒスタミン薬
主な薬品名	triazolam nitrazepam flunitrazepam brotizolam	zolpidem zopiclone eszopiclone	ramelteon	suvorexant	diphenhydramine
作用機序	GABA 増強 抑制系の増強	GABA 増強 抑制系の増強 α1 選択性	メラトニン受容 体作動 体内リズムの調 整	オレキシ ン受容 体遮断覚醒系の 遮断	ヒスタミン受容 体遮断作用
副作用	持ち越し、健忘、せん妄、転倒、依存		少ない	(少ない)	持ち越し効果、 体重増加
依存性	あり	あり	ない	(ない)	なし
コメント	使用頻度多い	第一選択	睡眠覚醒リズム 調子作用に優れ るリズム調整	覚醒系を抑制	早期に耐性形成

(出典：日本神経治療学会治療指針作成委員会編，標準的神経治療：不眠・過眠と概日リズム障害，神経治療，2016, 33(4), 605.)

治療薬と比べて最も高い効果があり，安全性については他の不眠症治療薬とほぼ同様であった³⁾。

その他にも，オレキシ
ン受容体拮抗薬は，入眠後の覚醒時間及び睡眠効率に対して，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬やプラセボよりも有効であり，忍容性についても良好であったとの報告がある⁴⁾。これらのことから，ベンゾジアゼピン系睡眠薬の代替薬としては，オレキシ
ン受容体拮抗薬が有用であると考えた。

以上のことから，クロナゼパムの漸減による減量・中止と，オレキシ
ン受容体拮抗薬であるレンボレキサントへの変更を依頼した。クロナゼパムは 0.5 mg から 0.25 mg に減量となり，2 週間後に中止となった。クロナゼパムの減量と同時にラメルテオン 8 mg が追加となり，2 週間後，クロナゼパムの中止と同時にレンボレキサント 5 mg が追加となった。

処方変更内容の説明を患者に行い，変更 3 日後，および 10 日後に睡眠状況について本人及び施設職員に確認を行った。確認の結果，離脱症状を疑う所見は確認されなかった。

考察

クロナゼパムは本邦では抗てんかん薬として承認されているが，不眠症治療薬および本態性振戦の治療薬⁵⁾として用いられることもある。今回の症例のように，救急搬送された後，退院時処方として医薬品を持参された場合で，且つお薬手帳を持参していない場合などは，持参された薬剤について，いつからなぜ服用されているのか不明なことがある。ポリファーマシーの観点および現場のマンスターの観点からも薬剤は可能な限り少なくすることが求められており，薬剤師が適切なタイミングで整理する必要があると考えるが，使用理由について情報がな
いときは本人から聞き取りを行うことで判断する必要がある。しかしながら，本人も使用している理由を理解されていない場合もあるので，中止や変更をしても問題ないか検討を重ね，医師と話し合い方向性を決めてから一つずつ進めていく必要がある。

本症例の成果

クロナゼパムの減薬・中止時に離脱症状を疑う所見は確認されなかった。本人に確認したところ、本薬剤の中止、他薬剤への変更による入眠、睡眠への影響はないようだった。クロナゼパムの持ち越し効果によると考えられた昼夜逆転、日中の傾眠のような症状は改善されたと施設職員より聴取した。以上のように、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の減量・中止、代替薬の処方提案により、患者のQOLの向上を達成した。

Lehmann プログラムを振り返って

1年を通した研修を終えて、「やっとスタート地点に立った」という感覚である。研修初日に私がした質問は、「症例報告は何のためにするのですか?」であった。今であれば、なぜ症例発表をするのか、なぜ認定や専門を取得するにあたり症例報告が必要なのか理解できる。

医療は日進月歩である。世界中で調査・研究が日々行われており、インターネットが普及した現代では、我々はそれらを検索して閲覧することもできる。臨床の現場に活用することができる。症例報告は医療の発展への最初の一步のようなものではないだろうか。臨床の現場での疑問を、ガイドラインや論文を調べて答えを探し、実際に現場に落とし込む。この過程がそのままEBMであり、症例報告をみることで、EBMが実践できているか、ガイドラインや論文を正しく解釈できているかが評価できる。また、そうした臨床上の疑問に対して報告がない場合は、自分で調査するという方法もある。それが症例報告の次のステップ、論文作成計画、

論文作成につながっていくのだろう。

症例発表、スクーリング・e-learningでの講義、ジャーナルクラブを通じて、医療というものの全体像を把握することができた。世界は繋がっており、過去の調査が今に、今の調査が未来につながっているのだと感じた。現在、私は1人で薬局を経営しており、患者数も少ないので何かデータを作り出す側になることは難しい。ただ、1人ではあるが、1人ではなく、今回一緒にプログラムを受けた同期や、今まで受けた人、これから受ける人、プログラムを受けていないが世界中で疑問に対する答えを導こうと研究を進めている人々がいると思うと、孤独ではないように感じる。書籍やガイドライン、論文の向こうには研究者達がいるのだ。そして、私はその肩の上に乗ることができる。

【引用文献】

- 1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアルベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存. <https://www.pmda.go.jp/files/000245274.pdf> (閲覧日 2024年3月1日).
- 2) 日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療: 不眠・過眠と概日リズム障害. 神経治療. **2016**, 33(4), 575-609.
- 3) McElroy H, O'Leary B, Adena M, Campbell R, Monfared AAT, Meier G. Comparative efficacy of lemborexant and other insomnia treatments: a network meta-analysis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **2021**, 27(9), 1296-1308.
- 4) Yue JL, Chang XW, Zheng JW, Shi L, Xiang YJ, Que JY, Yuan K, Deng JH, Teng T, Li YY, Sun W, Sun HQ, Vitiello MV, Tang XD, Zhou XY, Bao YP, Shi J, Lu L. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **2023**, 68, 101746.
- 5) 日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療: 本態性振戦. 神経治療. **2011**, 28(3), 297-325.