本資料の活用等について

- 本資料は、薬剤師の卒後教育を目的としているものです。自己学習資料として、ご活用ください。
- 千葉大学医学部附属病院精神神経科には、ベンゾジアゼピン系薬の減量を専門としている外来はありません。
- ベンゾジアゼピン系薬の減量をご希望の患者様は、まず、主治医にご相談ください。

千葉大学病院

平成30年度　第1回　薬剤師卒後教育研修講座
年間テーマ「日常診療に強い薬剤師 ～日々の課題に向き合おう～」
（主催：千葉大学 医学部附属病院薬剤部・大学院薬学研院・薬友会）

＜高齢者の薬物治療を考える（１）＞

睡眠薬の適正使用と ベンゾジアゼピン系薬の減量方法

千葉大学医学部附属病院 薬剤部

2018年4月21日
千葉大学 西千葉キャンパス けやき会館大ホール

不眠症（睡眠障害）

- 成人の30%が入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠困難などの不眠症状をもつ
- 6～10%が不眠症に罹患している
- 慢性不眠は、眠気、倦怠、集中困難、抑うつや不眠をともなう
- 不眠症は、長期欠勤、医療費の増加、生産性の低下、事故の増加など社会経済的損失が大きい

不眠症治療のエンドポイント

~~眠れる~~

日中の機能改善

睡眠薬の適正使用

睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン

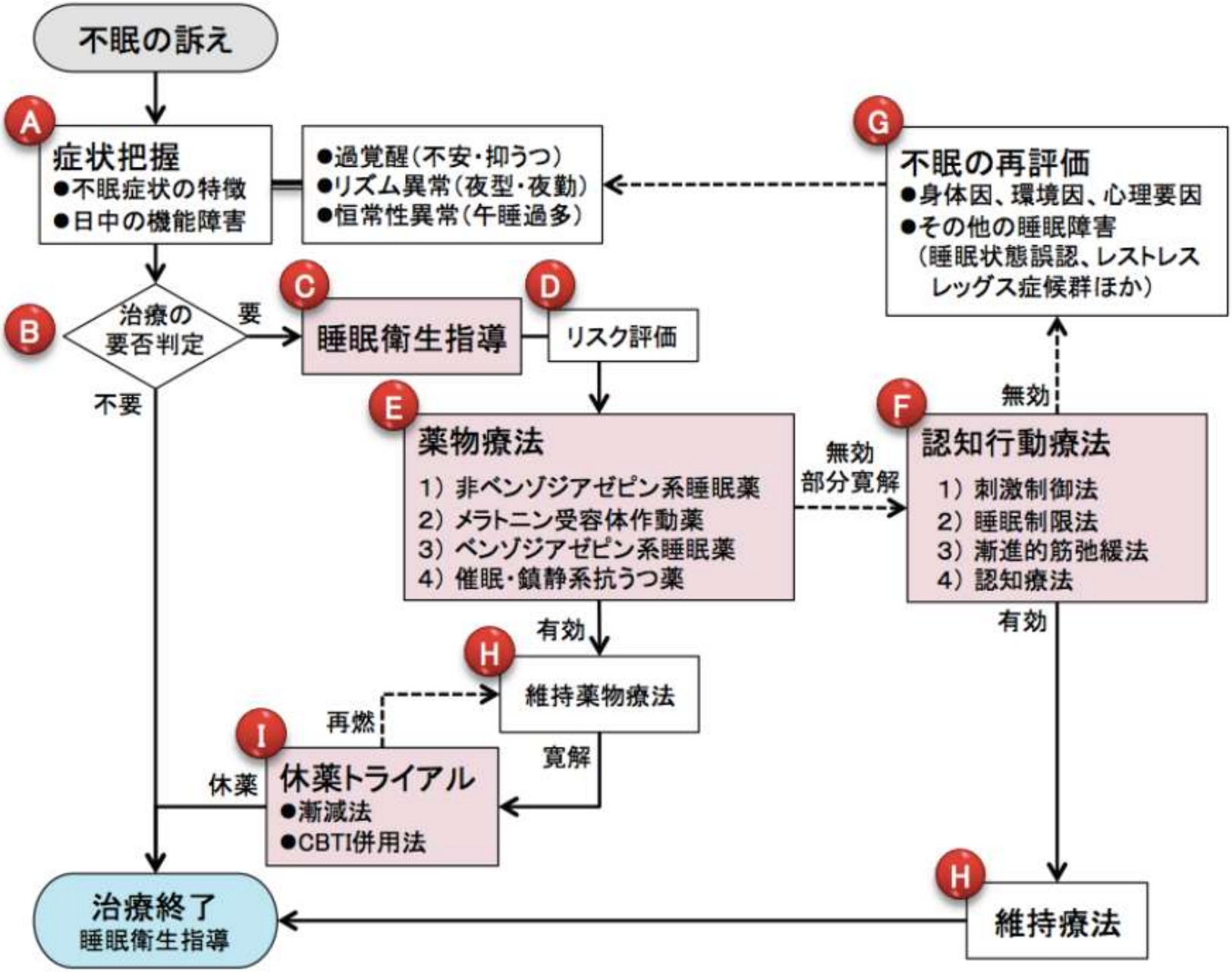
ー出口を見据えた不眠医療マニュアルー

１）厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」
２）日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ　編

http://www.ncnp.go.jp/pdf/press_130611_2.pdf

図3：不眠症の治療アルゴリズム

睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドラインより



不眠の薬物療法

- 薬物療法の前に、評価と睡眠衛生指導
- 薬物療法が有効であったら、休薬トライアル
- 薬物療法なしで治療終了

睡眠薬の種類

ベンゾジアゼピン受容体作動薬		
薬剤名	半減期（hr）	分類
ゾルピデム	2.1	超短時間型
トリアゾラム	2.9	
エスゾピクロン	5.3	
ブロチゾラム	7	短時間型
リルマザホン	11	
フルニトラゼパム	6.8	中間型
ニトラゼパム	23~29	
クアゼパム	36.6	長時間型
フルラゼパム	24	

メラトニン受容体作動薬
ラメルテオン

オレキシン受容体拮抗薬
スボレキサント

■ 医薬品医療機器総合機構 PMDA からの医薬品適正使用のお願い
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html

No.11　2017年3月

PMDAからの医薬品適正使用のお願い

（独）医薬品医療機器総合機構

Pmda　No.11　2017年3月

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性について

「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」
平成22年8月～平成30年4月：全11通

ベンゾジアゼピン受容体作動薬には、承認用量の範囲内でも長期間服用するうちに身体依存が形成されることで、減量や中止時に様々な離脱症状があらわれる特徴があります。

〈主な離脱症状〉 不眠、不安、焦燥感、頭痛、嘔気・嘔吐、せん妄、振戦、痙攣発作 等

ベンゾジアゼピン受容体作動薬を催眠鎮静薬及び抗不安薬として使用する場合

は、以下の点にご注意ください

◎漫然とした継続投与による長期使用を避けてください

- 承認用量の範囲内でも長期間服用するうちに依存が形成されることがあります
- 投与を継続する場合には、治療上の必要性を検討してください

◎用量を遵守し、類似薬の重複処方がないことを確認してください

- 長期投与、高用量投与、多剤併用により依存形成のリスクが高まります
- 他の医療機関から類似薬が処方されていないか確認してください

◎投与中止時は、漸減、隔日投与等にて慎重に減薬・中止を行ってください

- 急に中止すると原疾患の悪化に加え、重篤な離脱症状があらわれます
- 患者さんに、自己判断で中止しないよう指導してください

http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html

平成30年度診療報酬改定

Ⅳ－６　医薬品の適正使用の推進　－②

向精神薬処方の適正化

向精神薬の多剤処方やベンゾジアゼピン系の抗不安薬等の長期処方の 適正化推進のため、向精神薬を処方する場合の処方料及び処方箋料に係る要件を見直す。

また、向精神薬の多剤処方等の状態にある患者に対し、医師が薬剤師等と連携して減薬に取り組んだ場合の評価を新設する。

処方料・処方箋料・薬剤料の減算

現行

3種類以上の抗不安薬、3種類以上の睡眠薬、3種類以上の抗うつ薬又は3種類以上の抗精神病薬の投薬を行った場合

- 処方料　20点
- 処方せん料　30点
- 薬剤料　100分の 80

改定案

3種類以上の抗不安薬、3種類以上の睡眠薬、3種類以上の抗うつ薬、3種類以上の抗精神病薬又は4種類以上の抗不安薬及び睡眠薬の投薬を行った場合

- 処方料　18点
- 処方箋料　28点
- 薬剤料　100分の 80

処方料・処方箋料の減算（新設）

現行	改定案
なし	不安又は不眠の症状に対し、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬・睡眠薬が12月以上、連続して同一の用法・用量で処方されている場合 • 処方料　29 点 • 処方箋料　40 点

新設（減薬の評価）

直近の処方時に向精神薬の多剤処方の状態、あるいはベンゾジアゼピン系の薬剤を 12 月以上、連続して同一の用法・用量で処方されていた患者において、減薬の上、薬剤師または看護師に症状の変化と協働して症状の変化等の確認を行っている場合

<u>向精神薬調整連携加算</u>

- 処方料　　12 点
- 処方箋料　　12 点

抗不安薬・睡眠薬の減量や中止が求められる理由

- ベンゾジアゼピン系薬は、承認用量の範囲内でも連用による薬物依存が生じることがある
- 医療機関で処方された向精神薬を飲んで自殺を図る人が増えている

2007-2009年のベンゾジアゼピン系薬使用量

Reports published by the International Narcotics Control Board in 2010を改変

ベンゾジアゼピン系薬を処方する理由

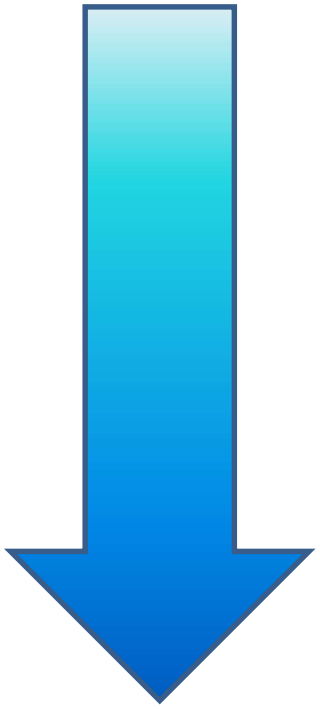
- 広い対象疾患

  不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状・睡眠障害・筋緊張
  （神経症、うつ病、心身症、頸椎症、腰痛症、
  筋収縮性頭痛）

- 安易な処方
  - マイナートランキライザーという名称
  - 迅速に得られる安心感や睡眠（効果）
  - 自覚されにくい有害作用（口渇や便秘、不快感、依存性 など）
  - 一般診療科での処方

ベンゾジアゼピン系薬の用量と反応、奇異反応

少量



抗不安作用

鎮静作用

催眠作用

脱抑制
記銘力低下
認知機能低下

奇異反応

大量

ベンゾジアゼピン系薬による奇異反応

- 本来鎮静作用を示すはずのベンゾジアゼピン系薬の投与により，かえって不安，焦燥が高まり，気分易変性，攻撃性，興奮などを呈すること
- 発生頻度：0.2～0.7%
- 症状

① 抑うつ状態

抑うつ症状の発現や増悪、希死念慮、自傷行為

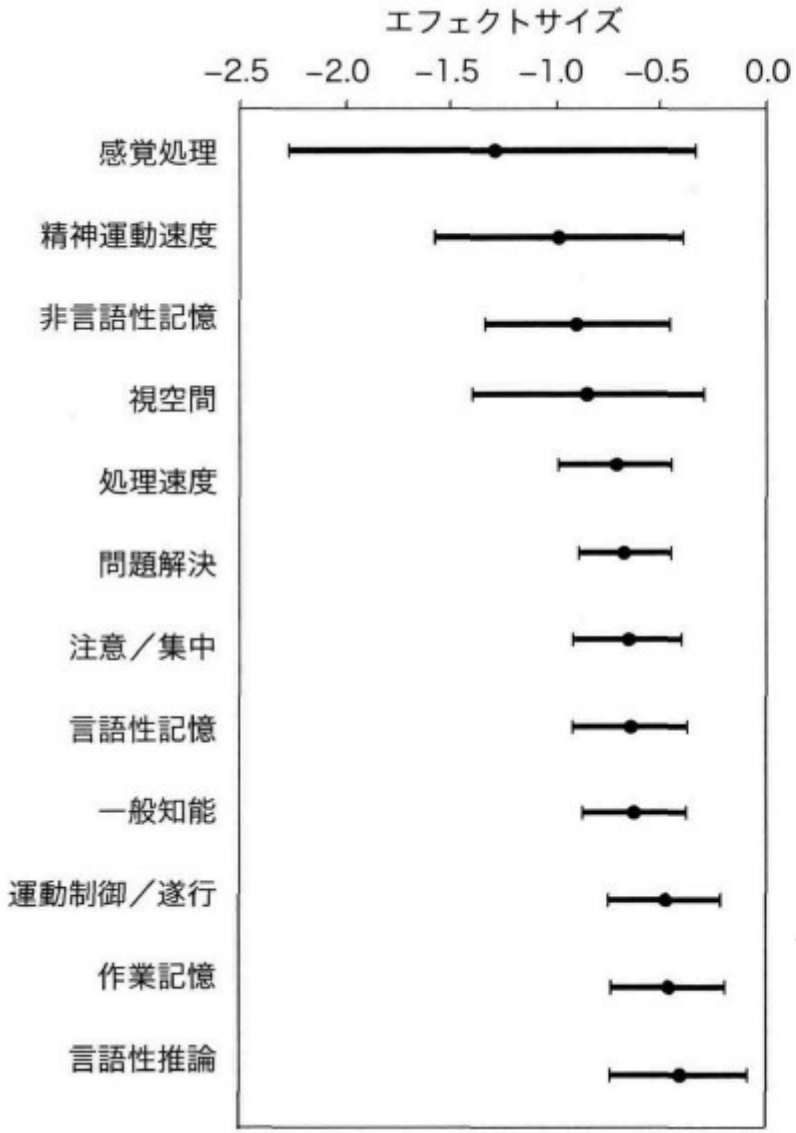
② 精神病状態、躁状態

幻聴、幻視、被害妄想、悪夢、躁状態

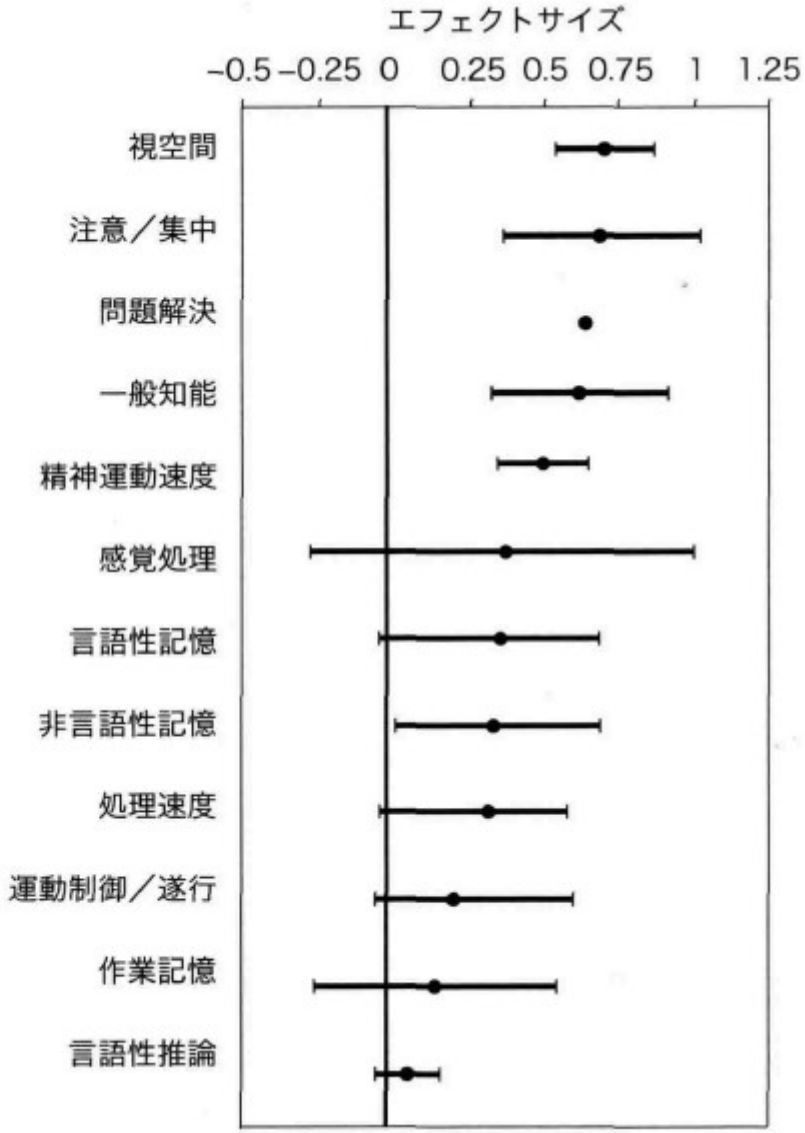
③ 敵意、攻撃性、興奮

上田幹人、下田和孝　臨床精神医学. 35, 1663-1666, 2006

ベンゾジアゼピン系薬が認知機能に与える影響



Bz系薬の長期使用における認知機能



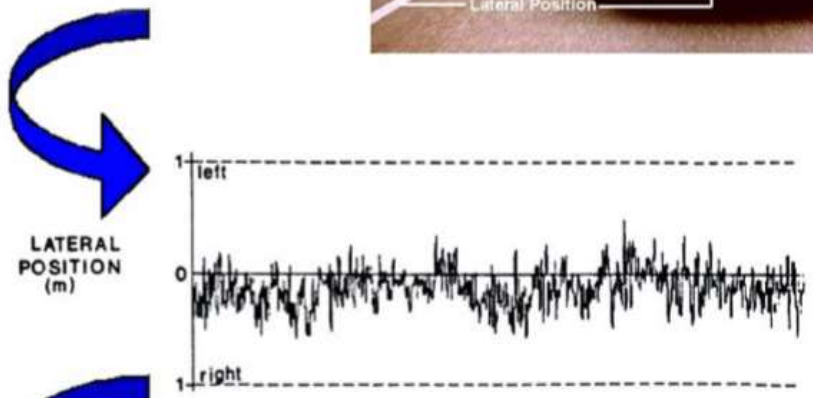
Bz系薬中止後の認知機能

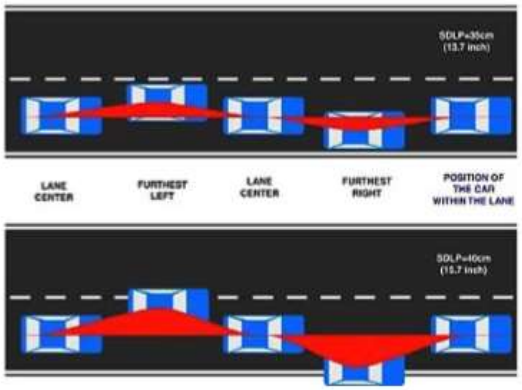
Bz：Benzodiazepine（ベンゾジアゼピン）

高瀬勝教ほか. 臨床精神医学. 35, 1653-1658, 2006

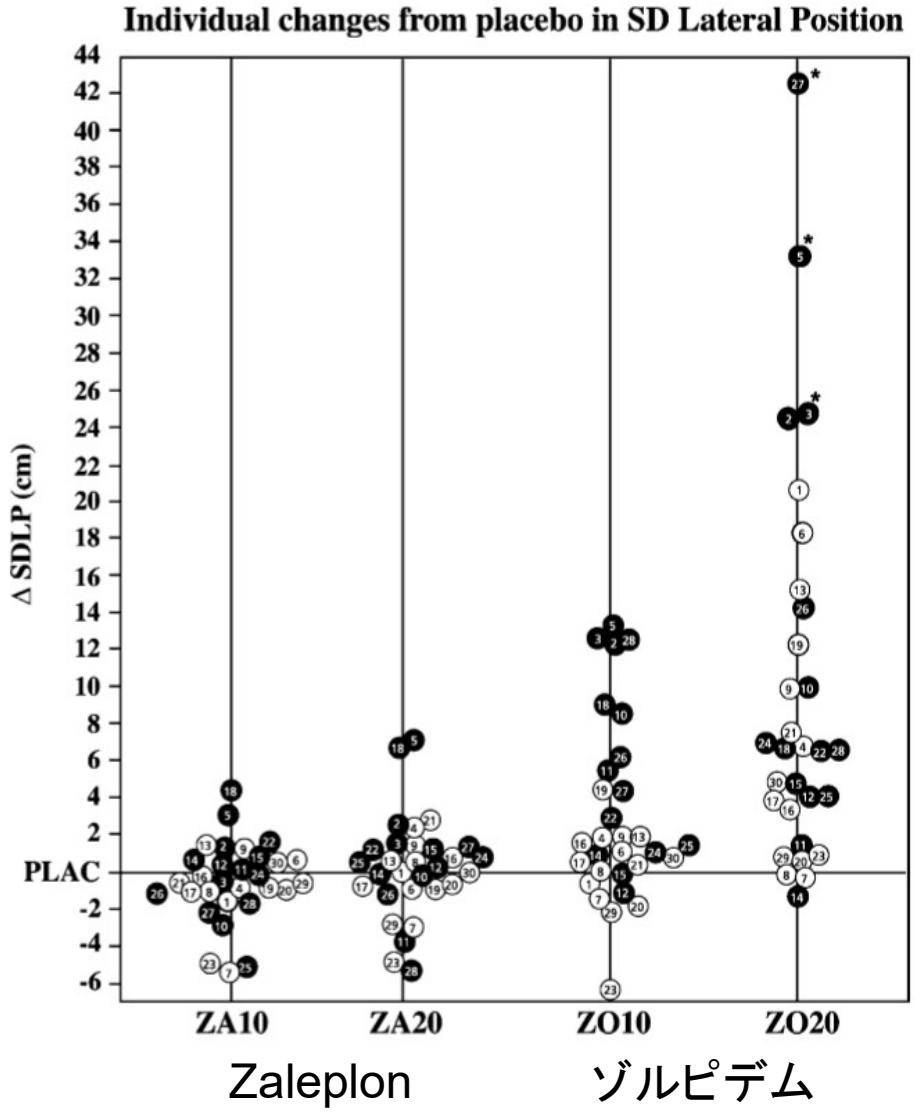
ベンゾジアゼピン系薬が自動車運転に及ぼす影響

The instrumented test vehicle has a camera for lateral position measurements. The camera is equipped with two infrared lights, to enable recording during the night and dark weather circumstances. Data (speed and lateral position) are continuously recorded on a board computer with a sampling rate of 2 Hz. The raw data is edited off-line to remove data that were disturbed by extraneous events (e.g. overtaking and traffic jams).



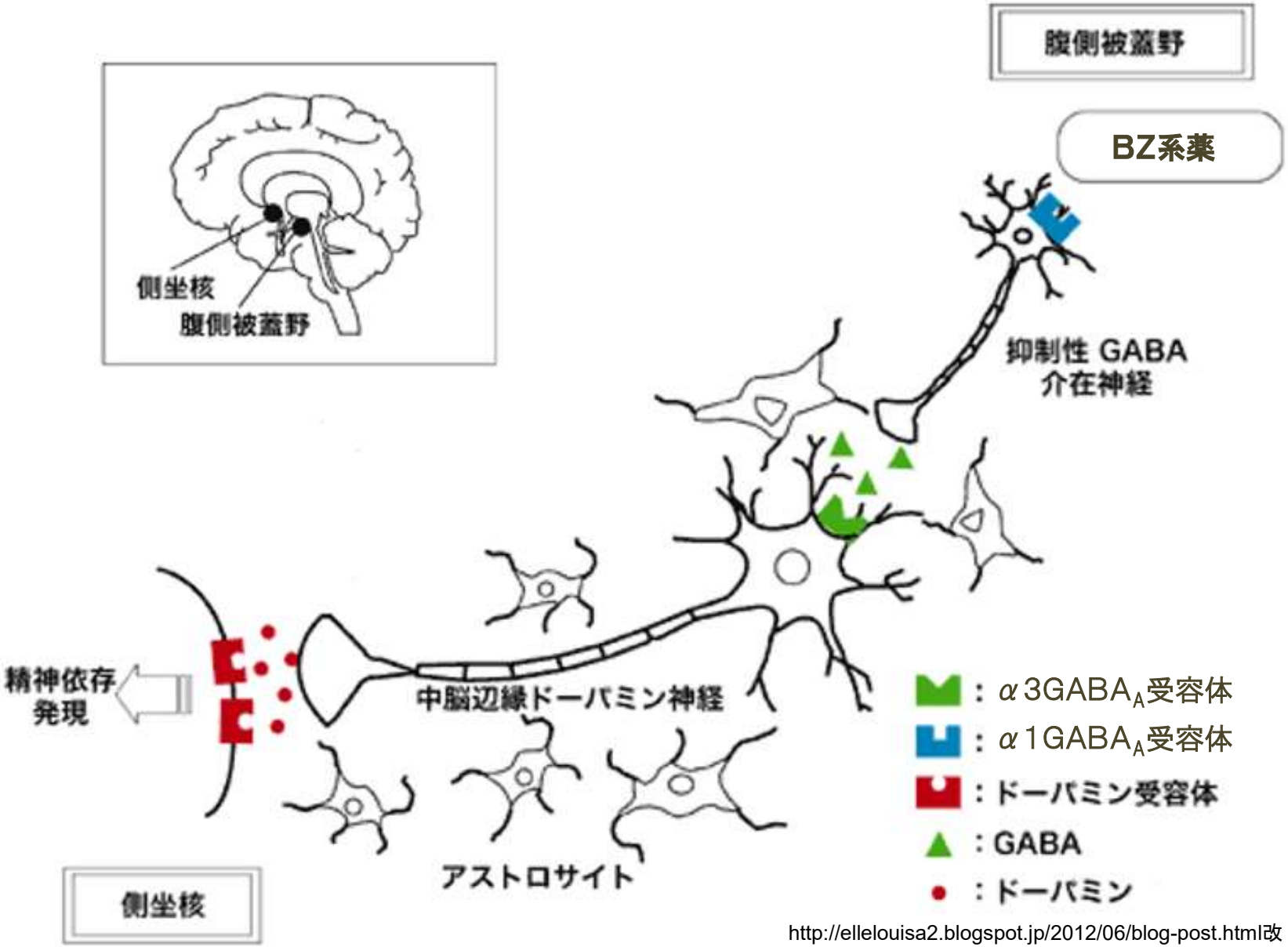


The Standard Deviation of Lateral Position (SDLP) is computed, expressing the weaving of the car.



Verster JC, Veldhujizen DS, Patat A et al. Current Drug Safty 1 : 63-71, 2006
Verster JC, Veldhujizen DS, Volkers ER. Sleep Medication Reviews 8 : 309-325, 2004

依存を形成するメカニズム



http://ellelouisa2.blogspot.jp/2012/06/blog-post.html改

依存、耐性および離脱症状

依　　存：薬剤投与が行われないと、我慢できないほどその薬剤がほしくなる（精神依存）、または激しい身体障害を生じる（身体依存）状態

耐　　性：同じ効果を得るために、さらに高用量の薬剤投与が必要になる状態

離脱症状：薬剤投与の中断により、薬剤投与前にはなかった症状が出現する状態（再燃、反跳現象）

服用中断における症状

- 再燃

  投与終了後に症状が元の状態に戻る

- 反跳現象

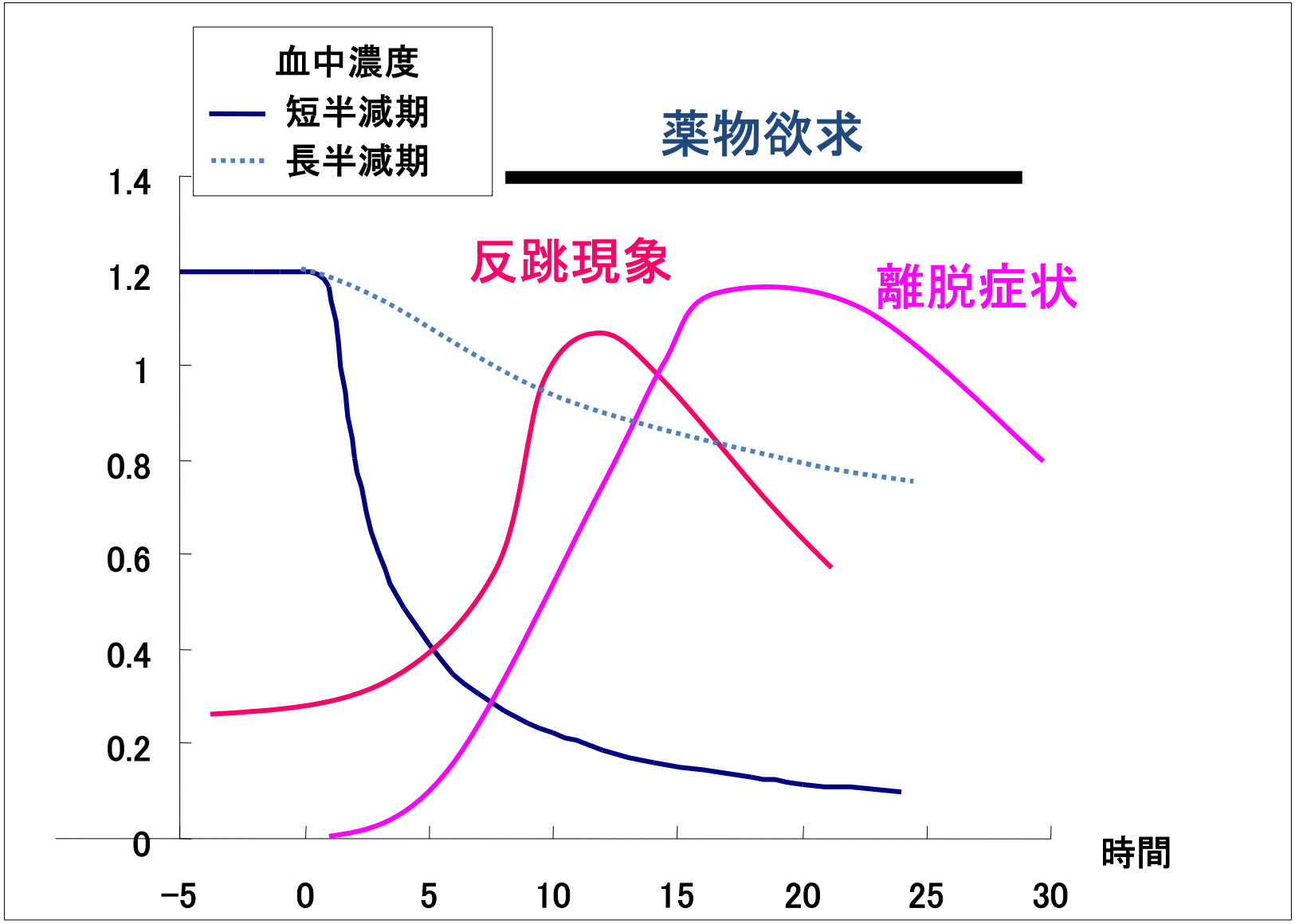
  投与前より症状が悪化する

- 離脱症状

  治療前にはなかった症状が新たに発生する

  （不快感、離人症状、知覚障害、睡眠障害、頭痛、筋痛、攣縮、振戦、大発作、食欲不振、嘔吐）

ベンゾジアゼピン系薬の退薬症候



【ベンゾジアゼピン系薬の長期投与後にみられる離脱症状】

A. 非特異的症状

睡眠障害
不安
不快／被刺激性
筋肉痛／筋攣縮
振戦／震え
頭痛
嘔気／むかつき／食欲・体重減少
発汗
霧視

B. 知覚変化（量的）

感覚過敏（音、光、臭い、触覚）
感覚鈍麻（味、臭い）
知覚異常／麻痺感／微痛感

C. 知覚変化（質的）

運動感覚（動揺感、運動知覚障害）
視覚（対象動揺、平面のうねり、
小視症、大視症）
味覚（金属性味覚、奇妙な味覚）
聴覚（反響そして共鳴現象）
嗅覚（奇妙な臭い）

D. 他の現象

離人症／現実感消失

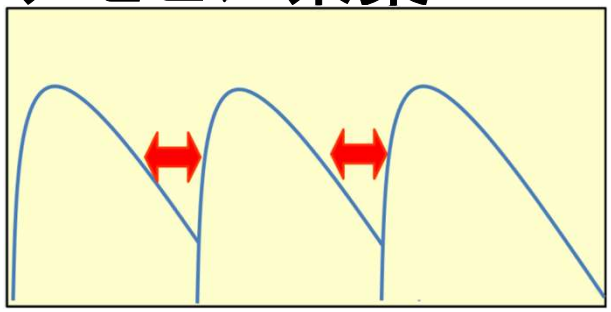
E. 主な付随現象

精神病
てんかん様発作

Schöpf J. Pharmacopsychiatria 16(1), 1-8, 1983

Interdose Rebound Anxiety

- 反跳性不安が服用の合間に出現すること
- 半減期短時間型で高力価ベンゾジアゼピン系薬
- 1日数回の投与が必要となるもの
- 乱用のリスクを伴う



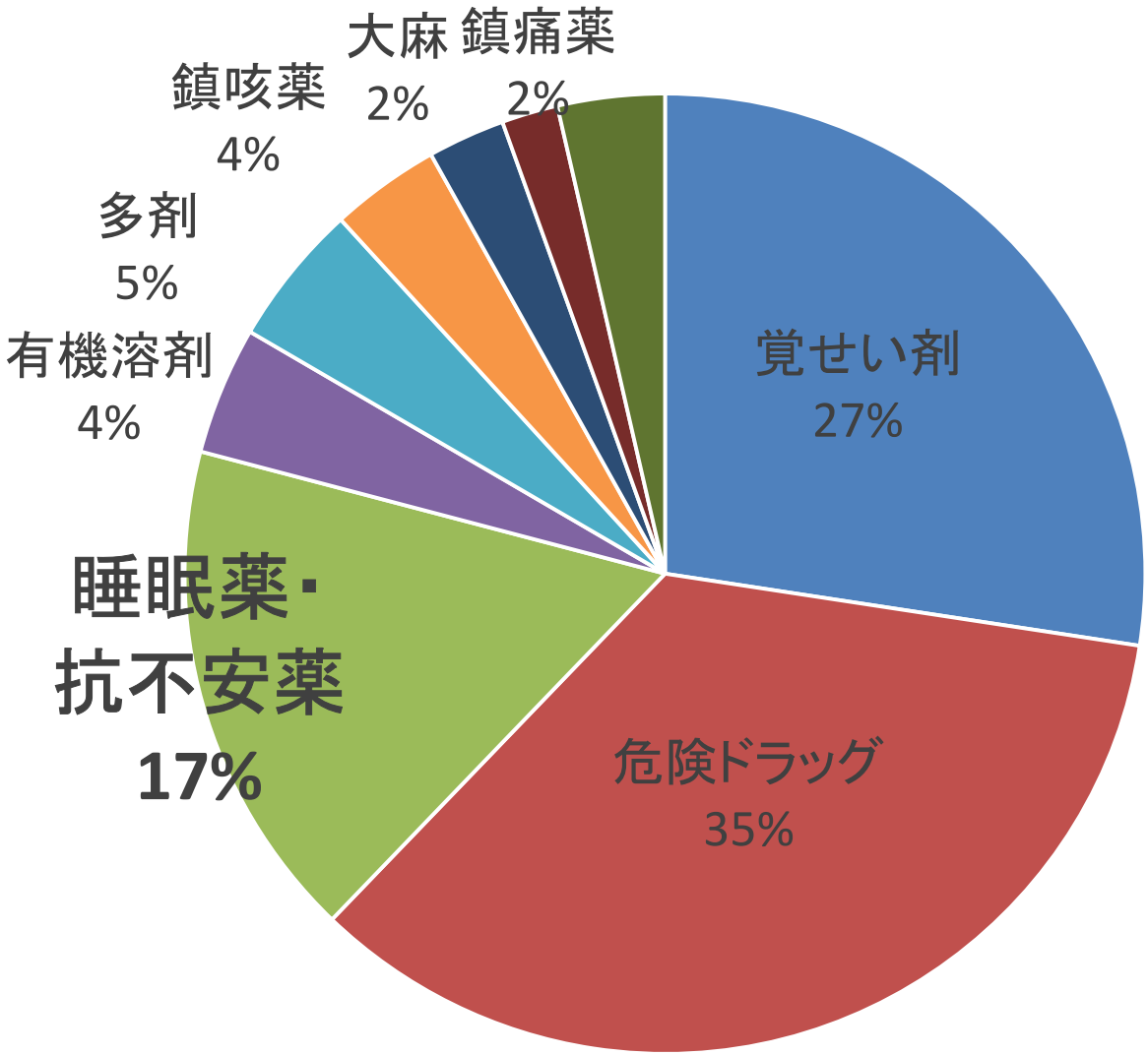
消失半減期	主な薬剤	力価	不安障害の治療における特徴
超短時間型	トリアゾラム	高	精神依存・反跳性不安が起こりやすい
短時間～中間型	アルプラゾラム ロラゼパム	高	
長時間型	ジアゼパム	中	依存・反跳性不安が起こりにくい 長期投与に適している
	クロナゼパム ロフラゼプ酸エチル	高	

ベンゾジアゼピン系薬の消失半減期と依存、耐性、離脱症状の関係

- 消失半減期の短い薬剤は、消失半減期の長い薬剤に比べ、依存、耐性、離脱症状がでやすい
- 長期投与には、依存・反跳性不安が起こりにくい長時間型ベンゾジアゼピン系薬が適している
- ベンゾジアゼピン系薬を中止する際には、一旦長時間型の薬剤に切り替えた後、漸減する

薬物関連障害患者の主乱用薬物

(n = 1019)



松本俊彦. 医学のあゆみ. 254(2), 143-147, 2015

乱用されていた
睡眠薬・抗不安薬のランキング

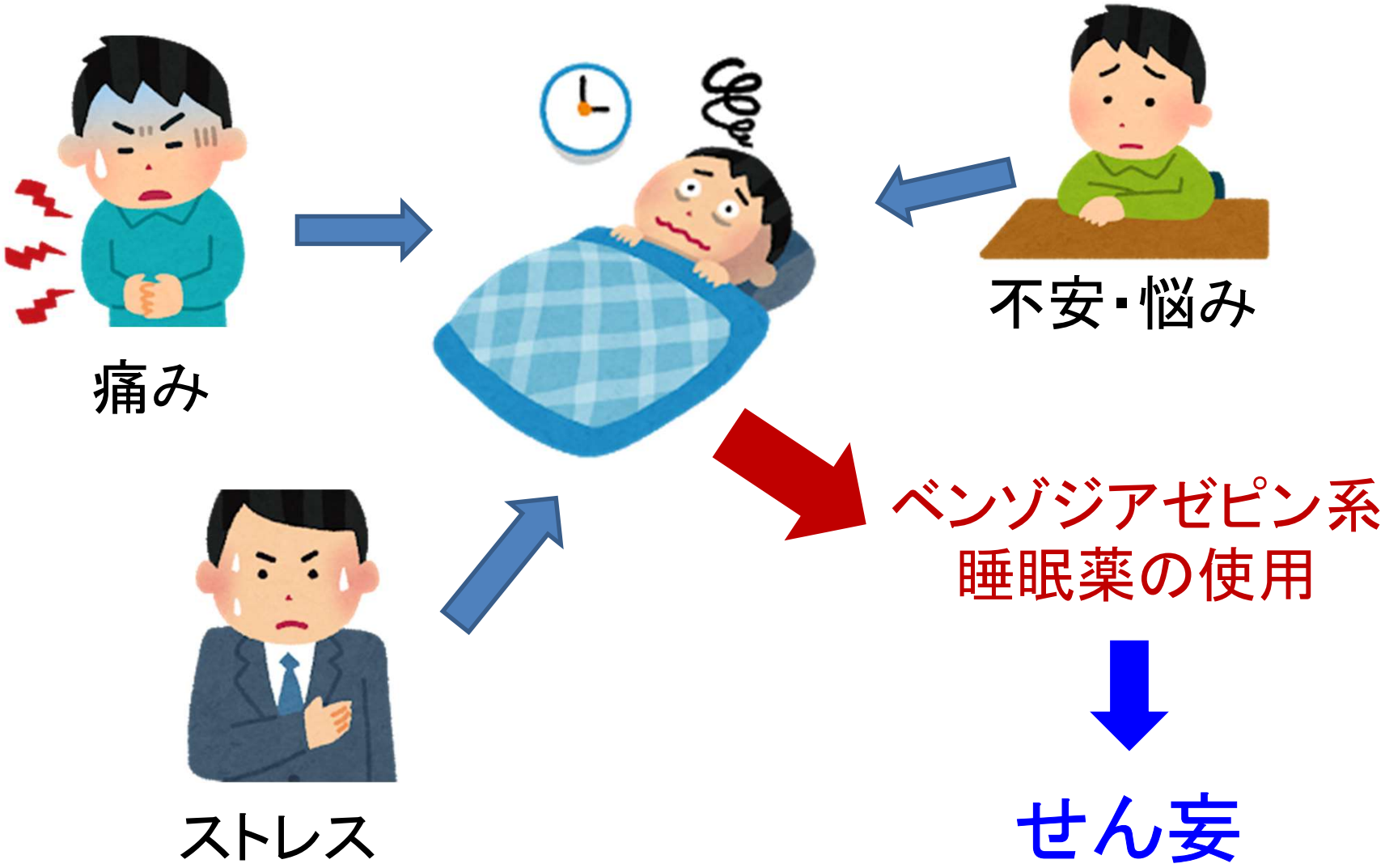
薬剤名	n
エチゾラム	120
フルニトラゼパム	101
トリアゾラム	95
ゾルピデム	53
ベゲタミン®	48
ニトラゼパム	35
ニメタゼパム	32
ブロチゾラム	32
アルプラゾラム	27

平成26年度全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査

高齢者に対する
ベンゾジアゼピン系薬の使用

- 高齢者では記憶障害が若年者より起こりやすい
- 肝機能の低下により連用で体内に蓄積しやすい
- 高齢者では鎮静作用に注意が必要
- 消失半減期の短いベンゾジアゼピン系薬は認知障害、前向性健忘、反跳現象の発現のため長期間投与は避けるべき
- 高齢者には若年成人の1/2～1/3量の投与によって長期投与後の抑うつなどを回避できる

周術期・緩和ケアでの不眠

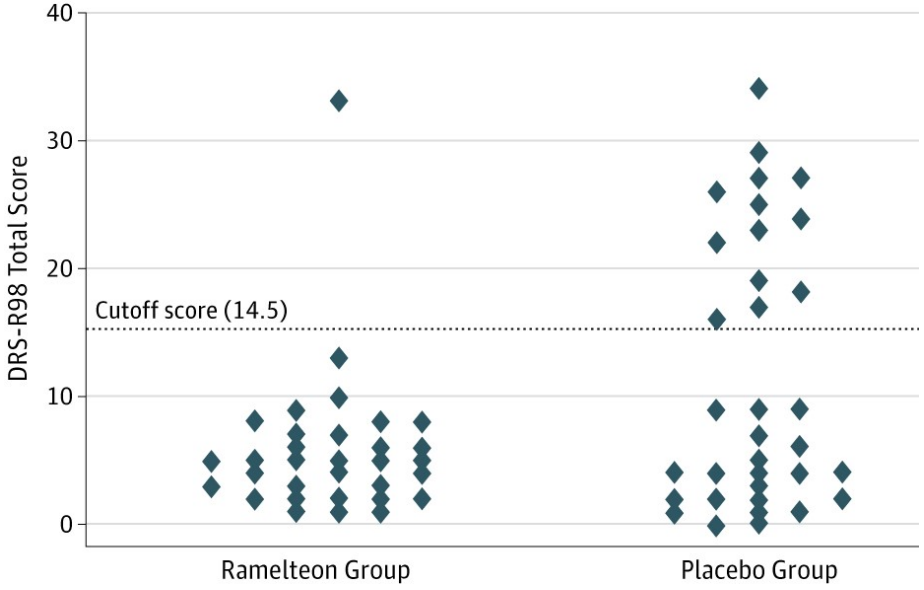


せん妄

外因性（疾患、薬物、環境など）の意識障害

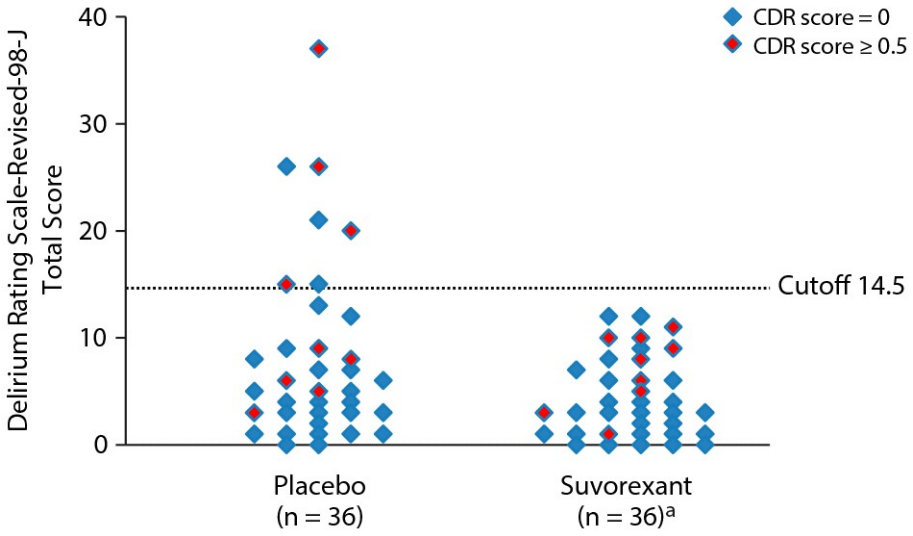
⇒　覚醒度の変化が根本的

せん妄予防効果が期待される薬剤



Hatta K, et al. JAMA Psychiatry. 71(4), 2014

ラメルテオン

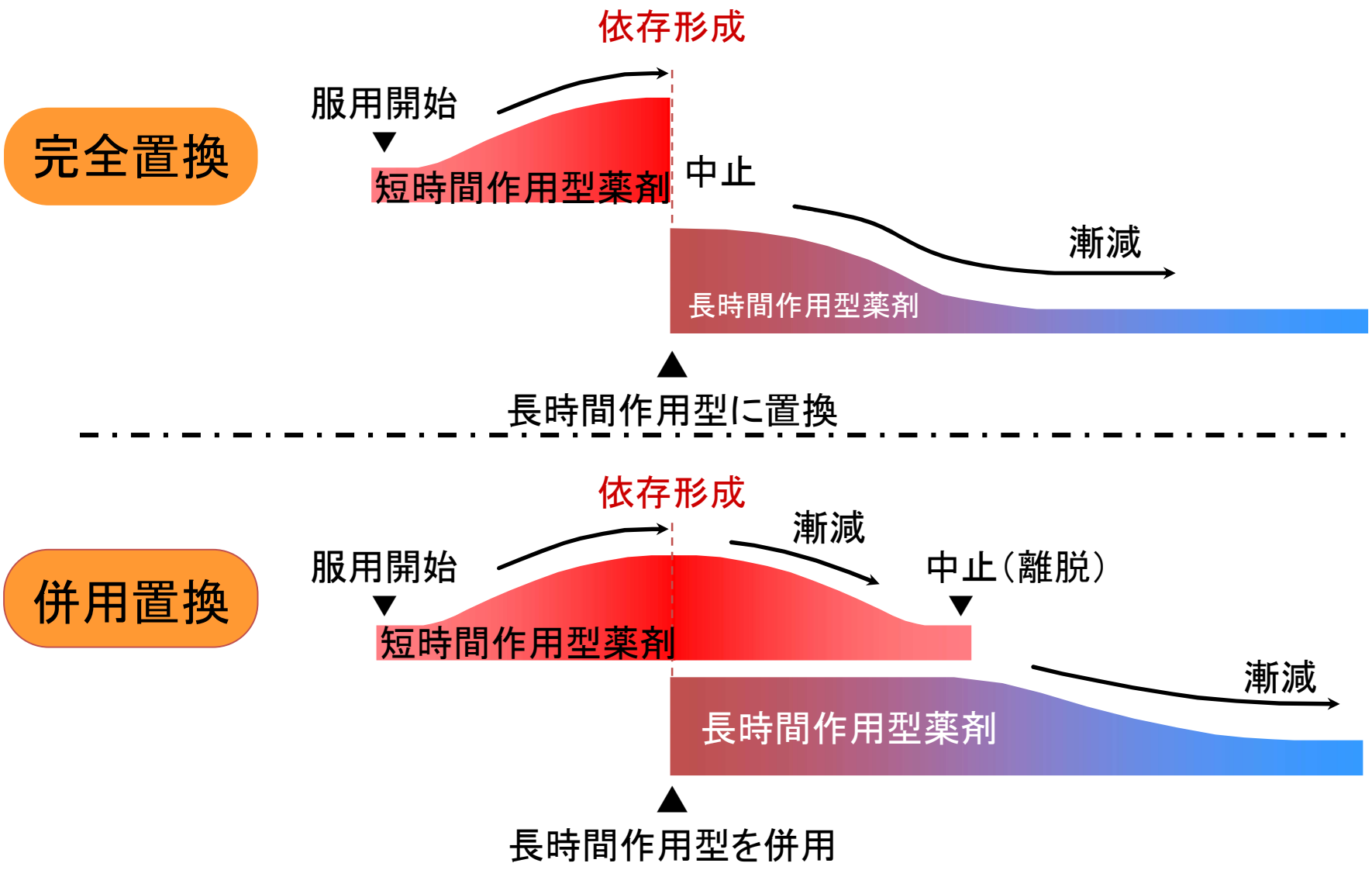


Hatta K, et al. J Cli Psychiatry. 78(8), 2017

スボレキサント

ベンゾジアゼピン系薬の減量方法

【依存からの離脱『置換法』】



「ベンゾジアゼピン系抗不安薬の使い方」：広瀬徹也（帝京大学 精神科）監修/日経メディカル開発

ジアゼパム換算

ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬等を等価換算する際に用いる

一般名		一般名		一般名	
アルプラゾラム	0.8	ゾルピデム	10	フルニトラゼパム	1
エスゾピクロン	2.5	タンドスピロン	25	フルラゼパム	15
エスタゾラム	2	トフィソパム	125	ブロチゾラム	0.25
エチゾラム	1.5	トリアゾラム	0.25	ブロマゼパム	2.5
オキサゾラム	20	ニトラゼパム	5	ブロムバレリル尿素	500
クアゼパム	15	ニメタゼパム	5	ペントバルビタール	50
クロキサゾラム	1.5	バルビタール	75	メキサゾラム	1.67
クロチアゼパム	10	ハロキサゾラム	5	メダゼパム	10
クロナゼパム	0.25	フェノバルビタール	15	リルマザホン	2
クロラゼプ酸二カリウム	7.5	フルジアゼパム	0.5	ロフラゼプ酸エチル	1.67
クロルジアゼポキシド	10	フルタゾラム	15	ロラゼパム	1.2
ジアゼパム	5	フルトプラゼパム	1.67	ロルメタゼパム	1
ゾピクロン	7.5				

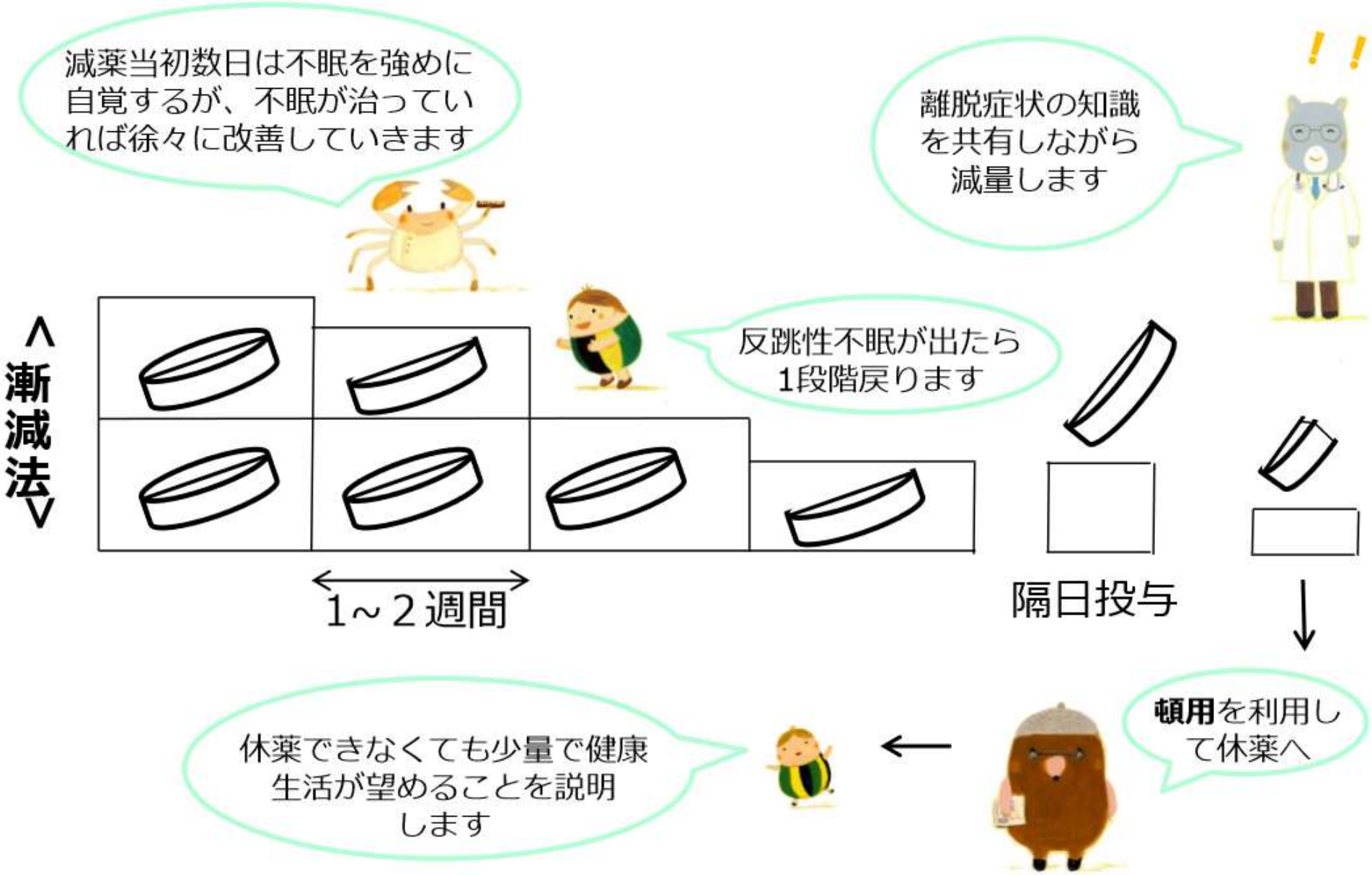
稲垣 中, 稲田俊也: 臨床精神薬理 9:1443-1447, 2006

ベンゾジアゼピン系薬剤の減量法

- 1-2週間毎に、服用量の25%ずつ、4-8週間かけて減薬・中止する。睡眠薬の適正使用・休薬ガイドラインより
- ジアゼパム換算40mgを内服していた場合は、1-2週間毎に2mgずつ、20mgからは1-2週間毎に1mgずつ減薬する。アシュトンマニュアルより
- 半減期の短いものから減薬する。
- 半減期のより長いものに置換する。

➢ いずれにせよ、緩徐な減薬が必要。

漸減法


減薬当初数日は不眠を強めに自覚するが、不眠が治っていれば徐々に改善していきます
離脱症状の知識を共有しながら減量します
＜漸減法＞
反跳性不眠が出たら1段階戻ります
1～2週間
隔日投与
頓用を利用して休薬へ
休薬できなくても少量で健康生活が望めることを説明します

双極性感情障害

生涯有病率

- 双極Ⅰ型障害　0 - 2.4%
- 双極Ⅱ型障害　0.3 – 4.8%

Benazzi F., Lancet. 369, 935–45, 2007

生涯自殺企図率　32.4 – 36.3%

Novick DM, et al., Biporlar Disorders. 12, 1-9, 2011

自殺の絶対リスク　男性7.8%、女性4.8%

Nordentoft M et al., Arch Gen Psychiatry. 68, 1058-1064, 2011

自殺率：年間0.4%（一般人口0.017%、比22倍）

Tondo L, et al., CNS Drugs. 17, 491-511, 2003

- プライマリーケアを受診しているうつ状態患者の5人に一人が実は双極性感情障害
- 48%の患者は正しい診断に達するまで3人の専門医を受診し、正しい診断までは34%で10年を要した

Hischfeld RMA et al., J. Clin. Psychiatry. 64, 161-174, 2003

双極性感情障害(n = 73)における アルコール及び不安障害の併存

双極性感情障害発症年齢	20.9±9.3　歳
罹病期間	17.3±12.3　年
アルコール症障害有病率	42.5%
依存症	34.2%
不安障害生涯有病率	60.3%
パニック障害	27.4%
社交不安障害	17.8%
強迫性障害	11%
PTSD	21.9%
全般性不安障害	20.5%

Nery FG, et al., J Psychiatr Res. 2008

ベンゾジアゼピン系薬からの離脱を目指して

「眠れない」
不眠の改善

「落ち着かない」
不安の改善

【ベンゾジアゼピン系薬による治療】

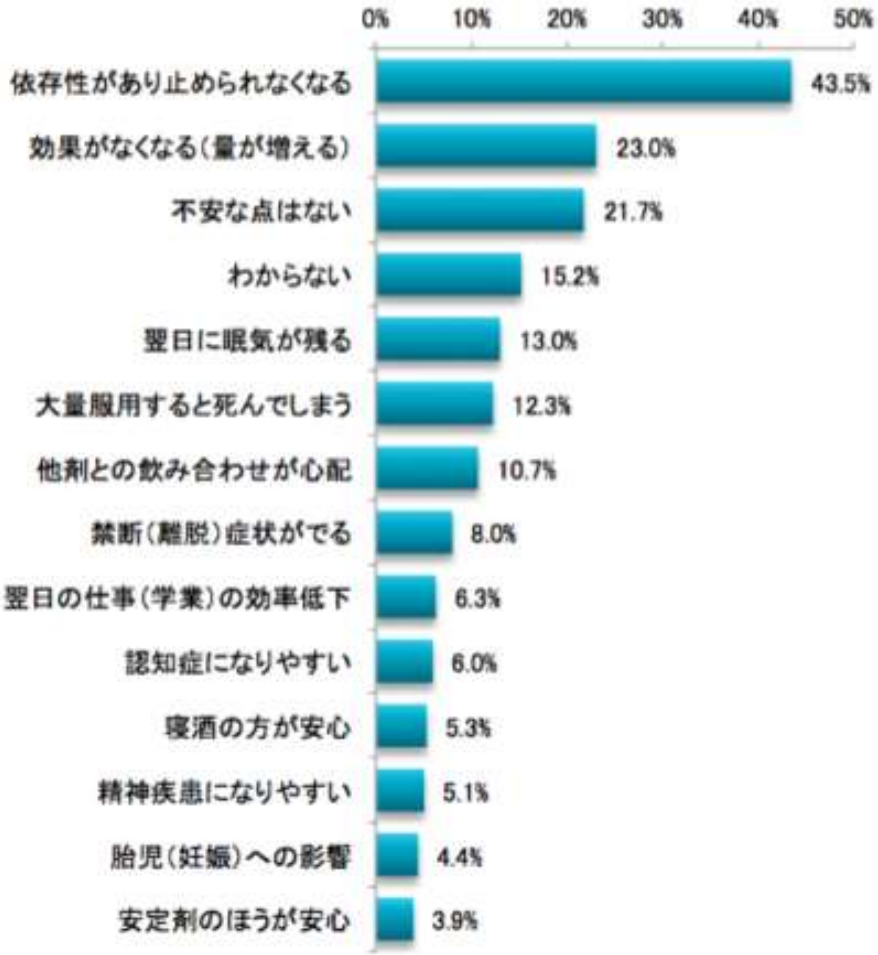
各種ガイドラインにおける記載

- **英国、カナダ、ドイツ、デンマーク、ニュージーランドなど**
  （2）～4週間以上の処方について許可しない or 制限する
- **仏国**
  不眠症治療では、4週を超えてはならない
- **オーストラリア**
  スケジュール8（麻薬）に分類

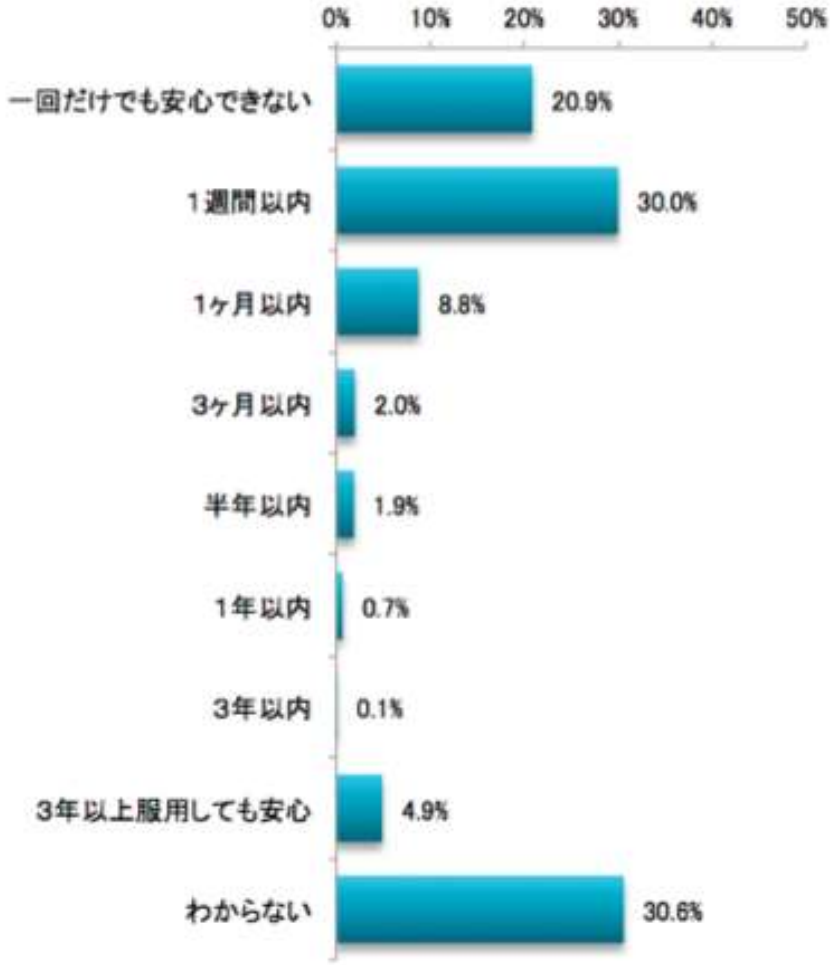
長期にわたる処方について強く注意喚起されている

日本人の睡眠薬アドヒアランスは低い

日本人の睡眠薬使用への不安



安心できる服用期間



睡眠薬の適正な使用用と休薬のための診療療ガイドライン

ベンゾジアゼピン系薬からの離脱

- 症状緩和のために、必要な薬剤は使う
  ⇒　使うことの不安をやわらげる

- 中止する時期を見据えておく
  ⇒　中止するときの注意点を初期から伝える

- 睡眠衛生指導も取り入れる

- 現在使用しているものは減量・中止する

まとめ

- 不眠症の治療
  ＝睡眠衛生指導＋薬剤の使用と休薬
- 依存、耐性、乱用、せん妄、認知機能障害をきたしやすいベンゾジアゼピン系薬の使用は避ける
- 多剤併用となっている場合は、疾患の再考も視野に入れる
- ベンゾジアゼピン系薬を始めるときは、中止する時期や方法を考えておく