

不眠治療 NEJM, July 18, 2024

「僻地で世界最先端！」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2024.8

付けたり:米海軍特殊部隊 SEALs は zolpidem 使用、八つ橋、チャーチルの昼寝・演説、
眠りの神 Hypnos/Somnus、叙事詩イリアス、賢将ネストルの館、眠剤のプラセボ

Management of Insomnia (Clinical Practice)

著者

•Charles M. Morin, Ph.D.

The School of Psychology and Centre de Recherche CERVO-BRAIN Research Center,
Université Laval, Quebec, Canada

•Daniel J. Buysse, M.D.

The Department of Psychiatry, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh

NEJM, July 18, 2024 に不眠治療の総説 (Clinical Practice) がありました。

今回、この NEJM の不眠総説を読んで大変驚いたのは、米国では過去 20 年で眠剤処方のパターンが大きく変わったと言うのです。ベンゾジアゼピン系眠剤の危険性が医師の常識となり Benzodiazepine receptor agonists (GABA_A 受容体を介するベンゾジアゼピン系と非ベンゾジアゼピン系) 使用は着実に減少し抗うつ剤 trazodone デジレル処方が増加しました。ところがデジレルは眠剤としてのエビデンスがないので抗うつ剤なら doxepin(国内未)にしると言うのです。

NEJM, July 18, 2024 不眠治療総説 (Clinical Practice) 最重要点は下記 11 点です。

- ① 米国でこの 20 年 BZD 系処方減少しデジレル増加。デジレルは根拠弱く FDA 認可なし。
- ② GABA_A 受容体薬に BZD, 非 BZD あり。老人で不可。健忘, 認知症, 離脱, 転倒, 骨折あり。
- ③ 不眠の第 1 選択は認知行動療法, 不眠改善の効果量 0.98, 下記 digital platform でも可能。
 - [マイコーピング | 認知行動療法によるオンラインカウンセリング \(mycoping.com\)](https://mycoping.com)
 - [オンラインカウンセリング・認知行動療法 | rest best](https://restbest.com)
 - [認知行動療法活用サイト「こころのスキルアップ・トレーニング\(こことレ\)」 \(cbtjp.net\)](https://cbtjp.net)
- ④ 若人に短時間 BZD(グラナダキシン, リーセ, デパス), orexin 系(ヘルソムラ, デエビゴ)を 2-4 週。
- ⑤ 老人に GABA_A 系(BZD, 非 BZD) 不可。Orexin(デエビゴ, ヘルソムラ), doxepin(国内未)を。
- ⑥ BZD 突然中止で離脱症候群。痙攣極めて一般的、聴覚過敏、羞明は特異的。
- ⑦ BZD 突然中止で痙攣起こす。減薬は週 25% ずつ減らし 1 か月で中止せよ。
- ⑧ Orexin 拮抗(デエビゴ, ヘルソムラ)は認知症, 乱用, 依存少ない。ナルコレプシー(orexin ↓)に禁忌。
- ⑨ メラトニン系(メラベル, ロゼレム)は副作用, 乱用少ない。小児で使用。効果量 0.12 で少ない。
- ⑩ 売薬で抗ヒスタミン使うが抗コリン作用(尿閉), 認知症あり。ガハペン, リカは疼痛時不眠で。
- ⑪ 症例検討: まず認知行動療法、ストレスによる不眠に doxepin(三環系抗うつ剤、国内未)。

1. 米国でこの 20 年 BZD 系処方減少しデジレル増加。デジレルは根拠弱く FDA 認可なし。

10 年程前、米国のクリニックで働いている日本人の先生にお聞きしたのですが、驚いたのはその方の州ではプライマリケア医は benzodiazepine (BZD) はそもそも処方が許されていないというのです。様々な副作用があるからです。患者がどうしても眠剤を欲しがると場合は抗うつ剤の trazodone(デジレル、国内で 25mg/錠 11.5 円) かメラトニン受容体作動薬の ramelteon(ロゼレム、国内で 8 mg/錠 81.3 円)を処方しているというのです(値段は 2024 年現在)。これらは習慣性はありません。ただデジレルの方が安いので専らデジレルを処方しているとのことでした。

それを聞いてから小生も眠剤に BZD や非 BZD (Z-drugs)を処方することはほぼ無くなり第 1 選択をデジレルとしてきました。

しかし本日のこの総説によると抗うつ薬デジレルの眠剤としての使用はエビデンスが弱く FDA(アメリカ食品医薬品局)で認可されていません。デジレルでなく「三環系抗うつ薬の doxepine(国内未)」にしとのことです。

抗うつ薬はその鎮静効果 (sedating antidepressant)を利用して三環系抗うつ薬 tricyclic drugs(amitriptyline トリプタノール, nortriptyline ノリレン、「doxepine」)と、heterocyclic drugs(mirtazapine リフレックス・レメロン, trazodone レスリン・デジレル)が不眠に処方されます。

しかし FDA でこの系統で不眠に承認されているのは「doxepin (国内未、三環系抗うつ剤)のみ」なのです。これらは不眠に対し米国で、うつ (depression) の場合より低用量で広く使われていますが「doxepin」を除き不眠治療での効果は証明されていません。ただ効果量(後述します)はデジレル 0.52(0.16-0.89)、doxepin 0.30(-0.05-0.64)となっていました。

trazodone(レスリン,デジレル)のメタアナリシスでは眠気発現までの時間 (sleep-onset latency)、睡眠後の覚醒、全睡眠時間においてその効果は一貫しませんでした (incosistent)。米国の医師や患者は FDA の推奨がないにも関わらず、副作用の少なさから trazodone を好むと言うのです。副作用は鎮静、口渇、心伝導時間遅延、高・低血圧があります。

なお多元受容体作用抗精神病薬 (MARTA) の quetiapine セロクエル・ビプレソ, olanzapine ジブレキサは統合失調、双極性障害に使い、時に眠剤として使われますが、その代謝障害(高・低血糖)、DVT 等重篤なリスクがあることから推奨しません。

まとめますと、米国でこの 20 年 BZD 系処方は着実に減少し、抗うつ薬のデジレル処方が増加してきました。しかしデジレルは不眠に根拠が弱く FDA 認可はなく、抗うつ薬を眠剤に使うなら doxepin(国内未)にします。

2. GABA_A 受容体薬に BZD, 非 BZD あり。老人で不可。健忘, 認知症, 離脱, 転倒, 骨折あり。

Beers Criteria (高齢者で避けるべき薬) では「65 歳以上では benzodiazepine receptor agonist (BZD と非 BZD) は不適切」とされています。一方、orexin antagonists (デエビゴ、ベルソムラ), heterocyclic drugs: doxepin, trazodone デジレルは不適切薬に含まれません。

なお眠剤の受容体には GABA_A 受容体、オレキシン受容体、セロトニン受容体、メラトニン (MT1, MT2) 受容体があります。GABA_A 受容体を經由する眠剤にはベンゾジアゼピン系と、非ベンゾジアゼピン系 (Z の字が付いていることが多く Z-drugs という。zolpidem マイスリー, zopiclone アモバン, eszopiclone ルネスタ等) があります。

米国同時多発テロ事件主犯のオサマ・ビン・ラディンを殺害した米国海軍 SEALs (特殊部隊) の隊員達が作戦決行日前夜に内服したのは Z-drugs の zolpidem マイスリーでした。その殺害の一部始終は下記のデング熱総説 (第 3 章) にあります。凄まじい迫力ですので是非お読み下さい。

[conference_2024_11.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](https://nishiizu.gr.jp/conference_2024_11.pdf)

デング熱 (セミナー) The Lancet, Feb. 17, 2024 (西伊豆早朝カンファランス)

Zolpidem マイスリーは GABA_A 受容体に作用しますが不安、筋弛緩、抗痙攣作用よりも睡眠を促進します。特殊部隊隊員に筋弛緩など起こしたらミッションが達成できませんからそれで睡眠作用が主のマイスリーを使ったのでしょう。

BZD の弊害については下記 2017 年の NEJM 総説があります。

[conference-29_04.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](https://nishiizu.gr.jp/conference-29_04.pdf)

ベンゾジアゼピン依存症の治療 (総説) N Engl J Med, March 23, 2017 西伊豆早朝カンファ

BZD は一応、睡眠薬と抗不安薬に分けますが、上記 NEJM 総説によると、この「抗不安作用と催眠作用はクリアカットに分けられない」のです。

上記総説で特に重要なポイントは下記 3 点です。

- 「BZD は 1 カ月以上使用で半数は依存性になる。」
- 「半減期短い BZD ほど依存性高い！」(この章の最後に BZD と非 BZD の一覧表あり)
- 「老人の不眠、興奮、譫妄に BZD 使うな！」

GABA 受容体 (γ -aminobutyric acid type A receptors) は桜の花のように 5 つの花弁があり中心に Cl⁻ チャンネルがあります。花弁には名前が付いていて α 2 枚、 β 2 枚、 γ 1 枚があります。GABA_A が α と β の花弁の間に付着すると Cl⁻ の流入が促進され鎮静、催眠作用を生じます。ベンゾジアゼピン系薬 (BZD: セルシン、レンドルミン等) は α と γ の両方の花弁間に付着し GABA_A の作用を増強します。非ベンゾジアゼピン系薬 (非 BZD: マイスリー、ルネスタ等) は α の花弁に付着します。付着部が少し違うのです。

京都名物八つ橋で言うと、聖護院八つ橋と、井筒八つ橋の差くらいでしょうか。最近では京都はインバウンドが多過ぎて小生足が遠のいていましたが、先日久しぶりに家内と行き、小雨の中、南山城の美しい浄瑠璃寺、岩船寺を訪れました。この寺は福島県立医大元学長の故菊池臣一先生に教えて頂きました。さすがに空いていました。

BZD も非 BZD も、GABA_A 受容体に結合する「allosteric modulators」(単に受容体に接着する GABA_A と違い受容体の形、構造を変化させる)なのだそうです。
GABA_A 受容体経由の BZD と非 BZD の二つの効果は睡眠までの潜時(latency)を減らし睡眠が始まってからの覚醒を減らしますが全睡眠時間の増加はわずかです。

短期リスクには鎮静、前向き健忘(antegrade amnesia：事象後の新しい記憶が作れない<5%)、認知障害、精神運動障害、嘔気、頭痛、反跳性不眠(rebound insomnia)、離脱症候群(withdrawal syndrome)があります。

また複雑睡眠関連行動(complex sleep-related behavior)、翌日の鎮静(5－10%)があり zolpidem(マイスリー)、zaleplon, eszopiclone(ルネスタ)の black box warning(薬物のラベルや文書に黒枠で書かれる最も厳格な警告)になっています。

小さかった頃、姉が突然布団から立ち上がり歩き出して襖を途中まで開け「開かない、開かない」と言って布団に戻りました。複雑睡眠関連行動は、こういう夢遊病のような状態を言います。眠りながら運転したり料理したりすることもあるようです。

BZD、非 BZD の「長期リスク」には「転倒」、依存、うつ、用量依存性に「大腿骨近位部骨折」、「認知症」があります。この副作用は薬量が多かったり、他の鎮静剤との併用、長時間作用性で強くなります。反復使用で 20－50%の患者で耐性が生じ、反跳性不眠を起こします。

老人運転の車が逆行したりするのは認知症だけでなく、我々が処方している BZD や、polypharmacy(多数薬剤投与)も大いに関連していると小生は確信しております。
米国では大腿骨近位部骨折は減少しつつありますが国内では増加の一途です。
これらのリスクが米国では医師達に広く認識されるようになり BZD 処方が減ったのです。
この総説では「老人には BZD 系は禁止、出すなら orexin 系(ベルソムラ、デエビゴ)」としています。

この総説では各眠剤の効果を効果量 effect size で現わしています。
効果量 effect size は 2 グループの平均値の差をそれぞれの標準偏差(SD)で割った値、 $d = (\mu_1 - \mu_2) / \text{pooled SD}$ です。「効果量 effect size は 0,2 で小、0.5 で中等、0.8 で大」です。

Benzodiazepine receptor agonists の効果量は短時間作用性で 0.83(0.62-1.04)、中時間作用性で 0.67(0.52-0.82)、長時間作用性で 0.58(0.42-0.73)です。
非 BZD 系では eszopiclone ルネスタ 0.51(0.35-0.68)、zolpidem マイスリー 0.45(0.36-0.56)です。

【GABA_A受容体作動薬一覧、ベンゾジアゼピン系】効果量(effect size)を付記します。

「これらは抗不安、睡眠作用をクリアカットに分けられない。半減期短いほど依存性が高い!」

●超短時間型

- triazolam ハルシオン(睡眠薬)

●短時間型:効果量 0.83(0.62-1.04)

- brotizolam レントルミン(睡眠薬)
- lorazepam ロラメット(睡眠薬)
- rilmazafone リスミー(睡眠薬)
- clonazepam リーゼ(抗不安)
- etizolam デパス(抗不安)
- flutazolam コレミナル(抗不安)

●中間型:効果量 0.67(0.52-0.82)

- flunitrazepam サイレース(睡眠薬)
- nitrazepam ベンザリン、ネルボン(睡眠薬)
- estazolam ユーロジン(睡眠薬)
- lorazepam ワイパックス(抗不安)
- alprazolam コンスタン、ソラナックス(抗不安)
- bromazepam レキソタン(抗不安)

●長時間型:効果量 0.58(0.42-0.73)

- quazepam トラール(睡眠薬)
- flurazepam ダルメート(睡眠薬)
- haloxazolam ソマリ(睡眠薬)
- diazepam セルシン、ホリゾン(抗不安)
- clonazepam セパゾン(抗不安)
- chlordiazepoxide コントロール、バランス(抗不安)
- oxazolam セレナル(抗不安)
- medazepam レスミット(抗不安)
- mexazolam メレックス(抗不安)
- chlorazepate dipotassium メンドン(抗不安)

【GABA_A受容体作動薬、非ベンゾジアゼピン系 (Z-drugs:z の字が入る)】

●超短時間型

- zolpidem マイスリー(睡眠薬):脱力、転倒が少ない:効果量 0.45(0.36-0.56)
- zopiclone アモバン(睡眠薬)
- eszopiclone ルネスタ(睡眠薬) 効果量 0.51(0.35-0.68)

まとめますと GABA_A受容体作動薬には BZD、非 BZD(Z-drugs)の 2 種類あり副作用として健忘、認知症、離脱、転倒、骨折を起こすので老人には使いません。

3. 不眠の第1選択は認知行動療法,不眠改善の効果量 0.98,下記 digital platform でも可能。

- [マイコーピング | 認知行動療法によるオンラインカウンセリング \(mycoping.com\)](https://mycoping.com)
- [オンラインカウンセリング・認知行動療法 | rest best](https://rest.best)
- [認知行動療法活用サイト「こころのスキルアップ・トレーニング\(ここトレ\)」 \(cibtjp.net\)](https://cibtjp.net)

小生、昔から昼食の後、必ず 20-30 分は昼寝しないと午後の効率がひどく落ちるのです。これって自分だけなんだろうかと心配していましたが以前、チャーチルの自伝を読んだらチャーチルも必ず昼寝をしていたそうで、「なんだ、俺様はチャーチルと同じだったのか」と安心しました。ギリシャでも昼間に 2-3 時間休憩して仕事は午前と夕方にし、昼寝をすることが多いのです。

チャーチル自伝を読んで感心したのは、チャーチルは 22 歳の時インドに渡ったのですがイギリス議会の議事録を取り寄せ、質問に対して自分ならどう答えるかを常に考え、そして答弁を読み自分の考えと比較していたということです。またインドは平穏だったのでチャーチルは、アリストテレスの「政治学」、プラトンの「共和国」、ギボンの「ローマ帝国衰亡史」、マルサスの「人口論」、ダーウインの「種の起源」、マコーリーの「イングランド史」など多くの本を読んでいます。

チャーチルの演説が素晴らしいのはこういう教養の背景があったからだろうなあと思います。だけど小生は、ギボンの「ローマ帝国衰亡史」より塩野七生氏の「ローマ人の物語」の方がよっぽど素晴らしいと思います。日本の政治家には全員ぜひこれを通読してもらいたいと思っています。ローマ発祥から滅亡まで数百年間の、暗君から哲人宰相まで、ありとあらゆる指導者、政治形態、危機管理のサンプルが出てくるのです。

1940 年ヒトラーによりフランスは敗退、フランス・イギリス連合軍 34 万人が ダンケルクからイギリスへ撤退しました。ヒトラーのイギリス侵攻、空爆が迫った 6 月 18 日、首相チャーチルが 下院 (House of Common)で行った演説の一部が以下の文です。ゼレンスキー大統領もチャーチルの演説を引用しました。

You ask, what is our aim? I can answer in one word. It is victory. Victory at all costs, victory in spite of all terrors, victory, however long and hard the road may be, for without victory there is no survival.

この演説はイギリス国民の魂を深く揺り動かし、それまで不協和音の多かった全国民は一丸となって戦争の覚悟を決めたのです。言葉は時として凄まじい力を持ちます。

小生以前、ベルリン郊外のポツダムを家内と訪れました。第2次大戦終戦処理のポツダム会議が行われたところです。当初会議はベルリンで行う予定でしたがベルリン市内の破壊が余りに凄まじく、まともな施設がなかったため無傷だったポツダム宮殿で行われました。現在、宮殿はポツダム会議の博物館になっています。

会議の通訳の感想によるとスターリンの語句の選び方は大変慎重、チャーチルの発言は徹底的に練られた素晴らしいもので、これを損なわずに通訳するのは容易ではなく通訳はただの通訳(Dolmetscher、ドルメツチャー)でなく演奏家であると思ったとのことでした。この会議場でトルーマン大統領は原子爆弾が完成したことを告げ、そして「いいんじゃない」みたいな随分軽い扱いで日本への原爆投下を決めたのを知り小生には衝撃的でした。

「不眠の定義は週 3 夜以上、3 カ月以上に亘り続き、睡眠機会は十分にある時」を言います(American Psychiatric Association)。

疼痛、うつ、ムズムズ足症候群(restless legs syndrome)、睡眠時無呼吸(sleep apnea)を伴うことがあります。

成人の 10%はこの定義にあてはまり 15－20%に時折不眠があります。

女性に多く、精神疾患、内科疾患があつたりします。中年以降に頻度は多く閉経期、またはその前後に多いようです。不眠患者の 50%は定常的に不眠があり最初のエピソードは生活のストレス、健康問題、仕事の問題、旅行での jet lag(時差ぼけ)等で始まる人が多いそうです。最初のうちは早朝に寝たり昼寝で改善することもあります、これにより逆に事態を悪化させることもあります。閉経期では血管運動症状が切っ掛けとなることもあります。慢性の不眠は大うつ病、高血圧、アルツハイマー病のリスクが増加します。

この総説では様々な治療の効果を、効果量(effect size)で表しています。

治療群と比較群の改善の平均差を、参加者同士の標準偏差で割る【 $(\mu_1 - \mu_2) / \text{pooled SD}$ 】ことにより、人数や手法の異なる複数研究を比較できるようにします。

例えば認知行動療法の不眠改善効果量 0.98 というのは標準偏差(1SD)のうち 0.98SD という意味のようです。 大学入試の偏差値は平均が 50 点、1SD(全体の 68%が入る)は 40-60 点の間、2SD(全体の 95%が入る)が 30-70 点です。

ですから偏差値 70 点は上位 2.5%です。1SD が偏差値の 60 点ですから効果量 0.98 は偏差値で言うと 59.8 点というところでしょうか。間違っていたらどなたかご訂正ください。

Cohen によると効果量の大きさは、小 0.2、中 0.5、大 0.8 以上と思えば良いようです。

偏差値で言うと小 52 点、中 55 点、大 58 点というわけです。

第 2 章の最後に BZD、非 BZD の各効果量を記載しました。

この総説によると認知行動療法(CBT-I: Cognitive Behavioral Therapies for Insomnia)は不眠治療の第 1 選択でその効果量(effect size)は次の通りです。

- ・不眠改善:効果量 0.98; 95%CI 0.81-1.15, つまり偏差値でいうと 59.8 点。
- ・睡眠導入までの時間(sleep-onset latency) 効果量 0.57; 95%CI, 0.50-0.65
- ・睡眠から覚醒までの時間(time awake after sleep onset) 効果量 0.63; 95%CI, 0.53-0.73
- ・睡眠時間/ベッド内の時間:効果量 0.71; 95% CI, 0.61-0.82
- ・全睡眠時間(total sleep time): 効果量 0.16; 95%CI, 0.08 to 0.24

CBT-I(Cognitive Behavioral Therapies for Insomnia)は不眠に関する行動や心理学的因子(過剰不安、睡眠に対する思い込み)を変えようというもので、特に睡眠制限や刺激のコントロールがその核心です。CBT-Iは精神科医、therapistにより4-8回ほどの通院で行われ、NP(Nurse Practitioner)や telehealth、digital platformsでも可能です。

Digital CBT-I(eCBT-I)は過去10年でポピュラーになりました。SHUTiとSleepioアプリにはエビデンスがあります。1460人参加のweb-based CBT-Iではeffect size 0.21-1.09であり4-48週に亘り効果が見られました。つまり偏差値でいうと52.1-61.09の効果です。

当、西伊豆健育会病院の周囲でCBT-Iをやっているところなんて聞いたことがありません。国内でもオンラインでCBT-Iができるのか調べたところ下記のサイトが見つかりました。小生不眠で悩んだことはないので実際に使ったことはありません。眠れないなと思ったら下記CBT-Iのi)、ii)のように、さっさと起きて総説を読んだり読書しています。

下記サイトは無論有料です。いずれも公認心理士、臨床心理士の人たちが対応するようです。海外在住の心理士がいて深夜でも対応できるところもあります。以前、小生CBTを勉強しようと何冊か本を買ったのですが、複雑、面倒すぎて途中で投げてしまいました。

● [マイコーピング | 認知行動療法によるオンラインカウンセリング \(mycoping.com\)](https://mycoping.com/)

● [オンラインカウンセリング・認知行動療法 | rest best](https://rest.best/)

● [認知行動療法活用サイト「こころのスキルアップ・トレーニング\(ここトレ\)」 \(cibt.jp.net\)](https://cibt.jp.net/)

【CBT-I 不眠に対する認知行動療法】

i) 睡眠制限(sleep restriction)

実際の睡眠時間だけベッドに居る(sleep window)ように睡眠制限を行い「(不眠時間/実際にベッドに居る時間)×100」を減らす。

ii) 刺激のコントロール(stimulus control)

眠い時だけベッドに入り眠られないときは起きる。寝室とベッドを使うのは睡眠とセックスのみとしベッドで読書、TV鑑賞をしない。毎朝おなじ時間に起き昼寝しない。

iii) リラクセーション訓練(relaxation training)

覚醒(autonomic arousal)、筋緊張、睡眠を障害するような思考を減らすため、筋肉のリラックスやイメージトレーニング(imagery training)を行う。筋リラックスは指導者の許に毎日、数週間行う。ただし筋リラックスはCBT-Iに常に含まれるわけではない。

iv) 認知療法(cognitive therapy)

Socratic questioning(生徒に質問することで答えを見つける)と行動学的実験により睡眠に関する誤解(misconception)を修正し不眠に関する患者の信条を変える(reframe)。
これは睡眠困難に対する不安を和らげ日中の行動不安をなくす。
無理に寝ようとするのではなく敢えて覚醒しようと試みる(paradoxical intention)ことにより行動不安を和らげる。

v) 睡眠衛生教育(sleep hygiene education)

睡眠を妨害あるいは促進する因子の教育。ダイエット、運動、薬剤使用や、環境因子となる環境の明るさ、ノイズ、室温、老化による睡眠パターン変化など。

vi) ACT(Acceptance and Commitment Therapy)

自分の思考や感情を陰性なものであっても、あえて変えようとせず、そのまま受け入れて現在に焦点を当て人生経験を受け入れる精神治療。

vii) マインドフルネス(mindfulness)

瞑想(meditation)して自分の思考、感情を観察して物事を変えたり反芻したりすることをやめて受け入れる。これはもともととはストレスや不安に対処する mindfulness の技法であるが不眠治療に応用され ACT(上記)の1手法である。

viii) Brief behavioral treatments for insomnia

これは CBT-I の短縮版で行動に重点を置き 1-4 回位のセッションで行う。睡眠管理の教育と睡眠を妨害する因子、刺激のコントロール、睡眠制限に基づく行動治療。

ただし上記の Acceptance and Commitment Therapy や Mindfulness-Based Therapy は不眠用に改良されましたがその効果についてはデータが無く、また効果に繋がるには時間がかかります。

CBT-I で 6-7 割の患者は Insomnia Severity Index(0-28 点、重症ほど高い)で 7 点の臨床的改善があります。50%の不眠患者は 6-8 週の治療で寛解 (ISI<8)があり 40-45%は 12 カ月に亘り寛解が維持されました。

head to head comparative study(薬剤の 1 対 1 比較試験)では CBT-I と睡眠薬(たいてい Z-drugs: 非 BZD 系医薬品で Z の字が入る、zolpidem マイスリー、zopiclone アモバン、ethzopiclone ルネスタ)の比較では、短期間(4-8 週)で全睡眠時間は睡眠薬が多いですが、睡眠持続効果は同等でした。CBT-I 単独よりも併用した方がより短期間で効果があります。しかし CBT-I 単独のほうが長期的には持続効果があります。

まとめますと不眠治療の第 1 選択は認知行動療法であり不眠改善の効果量 0.98(偏差値でいうと 59.8)で digital platform でも可能でありエビデンスがあります。

4. 若人に短時間 BZD(グランダキシシ、リーゼ、デパス)、orexin 系(ベルソムラ、デエビコ)を2-4週。

眠りの神はギリシャ語で ヒュプノス (Υπνός, Hypnos) と言います。ヒュプノスはギリシャ神話に登場する神で、ローマ神話のソムヌス(Somnus)に相当します。

睡眠薬は hypnotic ですし傾眠は somnolent で神々の名に由来します。また夢そのものが擬人化されてオネイロスと言います。夢学は oneirology というようです。

40 年前、小生家内と新婚旅行でトルコに行きホメロスのイリアスで有名なトロイを長年の念願かなって訪れました。3200 年前このスカンドロスの平原でギリシャ軍とトロイ軍の戦闘があつたのです。叙事詩「イリアス(トロイのこと)」はこの戦場の物語でギリシャ側のアガ멤ノンとアキレスの仲違いで始まります。この戦闘にはオリンポス山から神々ゼウス、パラス・アテネ、アポロン、アフロディテ、ヘラ達も参戦して9年に渡り続きます。

シュリーマンはここでトロイの砦の発掘を行いました。叙事詩イリアスは次のように始まります。ローマ人にとっての教養はギリシャ語でしたから2000年前、彼らはこれを暗唱したのです。

Μῆνιν ἄειδε, θεά, Πηληϊάδεω Ἀχιλῆος
(メーニン アエイテ' テア ペーレイ阿德オー アヒレオス、怒りを歌え女神よ、ペーレウスの子アキレスの)
οὐλομένην, ἣ μυρῖα ἄλγες ἔθηκεν
(ウーロメネン ヘー ムーリ アルゲ' エテケン、呪われた怒りを、アカイア人に無数の苦痛をもたらした)

アガ멤ノンは陣地の床に就いて「眠りの神ヒュプノス」の賜物をむさぼっていると、ゼウスはアガ멤ノンに惑わせの「夢(オネイロス)」を送り即刻トロイとの戦闘を開始するよう告げます。小生がトロイ(イリアス)を訪ねたのは3月でした。物語の中では「風のつよいイリアス」と形容されていますがまさにその通りでした。砦の眼下に平原が広がり2-3 km先にエーゲ海が見えます。

ちょうど群雲を集めるゼウスによる曇り空で、雲の間から黄金色にきらめく鎧兜のパラス・アテネが戦車(チャリオット)で天空から駆け下りてくるような気がして深く感動しました。

アレクサンダー大王も遠征途中にここを見学しています。

イリアスは叙事詩であり竖琴で弾き語りされましたから目の前で状況が絵の様に展開されるような叙述をします。こんな感じです。「兵士らが息せききって駆け付ける有様は、蜜蜂の群れが犇(ひし)めきつつ岩の窪みから次々に繰り出して、葡萄の房さながらに一团となり春の花に舞い降りながらこなたかなたに群れをなして飛び交うのにも似ていた」

またホメロスのイリアスやオデュッセイアの中に「葡萄酒色の海に帆を馳せて」という美しい表現が何度も出てきます。この文を見る度に小生の中では地中海世界への憧憬がダブルクリックされます。

学生の時、ギリシャのペロポネソス半島の美しいピロスの町を訪れました。

ここにイリアスやオデュッセイアに出てくる賢将ネストルの館があり発掘されています。王座の前に炉があり、まさにオデュッセイアの中で、オデュセイの息子テーレマコスが女神アテネとやってくる場所なのです。

「2 人がピロスびとの集いの場に来るとそこにはネストルが息子たちと座っていて まわりには家来たちが肉を焼いたり刺したりして食事の用意をしていた。(オデュッセイア)」
まさか、神話の一場面を直接見るができるなんて思ってもいませんでした。
深く感動しました。ネストルの館は南国のオリーブ畑の丘の上にありました。
遠くに真っ青なエーゲ海が見えました。今でもこの時の情景を白昼夢のように思い出します。

不眠の「若人」に薬剤を処方する場合は、短時間性 BZD 受容体アゴニスト (benzodiazepine receptor agonist グランダキシン、リーゼ、デパス)、orexine antagonist(ベルソムラ、デエビゴ)、低量 heterocyclic drug(doxepin)が合理的 (reasonable)な第 1 選択です。

若人でとくにストレスなどによる入眠障害 (sleep-onset symptom) で短期間使用であれば短時間性 benzodiazepine receptor agonist(グランダキシン、リーゼ、デパス)が使われます。
睡眠維持 (sleep maintenance) や早期覚醒 (early awakening) や老人、睡眠時無呼吸では orexine antagonist(ベルソムラ、デエビゴ)が好まれます。

まとめますと若人 (老人ではない) のストレスによる不眠に短時間 BZD(グランダキシン、リーゼ、デパス)、orexin 系 (ベルソムラ、デエビゴ) を 2-4 週使用します。連用は避け、極力間欠的投与とします。

5. 老人に GABA_A系(BZD, 非 BZD) 不可。Orexin(デエビゴ、ベルソムラ)、doxepin(国内未)を。

Beers Criteria (高齢者で避けるべき薬) では 65 歳以上では benzodiazepine receptor agonist (BZD、非 BZD) は不適切としています。一方、orexin antagonists(デエビゴ、ベルソムラ)、heterocyclic drugs(doxepin)は禁忌薬に含まれません。

処方「長期処方」は避け、2-4 週」として再評価します。また長期投与の場合、「極力間欠的投与 (2-4 回/週)」とし就寝前 15-30 分で内服します。

まとめますと老人に GABA_A系(BZD, 非 BZD)を処方してはなりません。
出すなら Orexin(デエビゴ、ベルソムラ)、doxepin(国内未)です。

6. BZD 突然中止で離脱症候群。痙攣極めて一般的、聴覚過敏、羞明は特異的。

NEJM2017 年の下記の「ベンゾジアゼピン依存症の治療」に BZD 中止時の離脱症候群が詳しく書かれています。

[conference-29_04.pdf \(nishiiizu.gr.jp\)](#)

ベンゾジアゼピン依存症の治療 (総説) N Engl J Med, March 23, 2017 西伊豆早朝カンファ

離脱症候群 (withdrawal syndrome) は特に短時間作用性 BZD (ハルシオン, レンドルミン, ロラメット, リスミー, リーゼ, デパス, コレミナール) では 2, 3 日以内に出現し、長時間作用性 BZD (セルシン, ホリゾン, セパゾン, コントール, バランス, セレナール, レスミット, ドラール, ダルメート, ソメリン, メレックス, メンドン) の場合は離脱症候群は 5 日から 10 日で発現します。「脳の過活動性 (hyperexcitability)」によります。

離脱症状の一番多い症状は筋緊張、脱力 (weakness)、痙攣 (spasm)、疼痛、発汗、戦慄、針を刺すような痛み、不安、パニック、不穏 (restlessness)、興奮 (agitation)、抑うつ、震え、不眠、悪夢、食欲低下、頻脈、口腔乾燥、blurred vision、耳鳴り、傾眠、現実感消失 (derealization) などです。

感覚障害は比較的によくあり「聴覚過敏 (hyperacusis)、羞明 (photophobia) は BZD 離脱に特徴的」なのだそうです。「痙攣は極めて一般的」でとくに突然の BZD 中断で起こります。重症の離脱症状としては偏執狂的思考 (paranoid thoughts)、幻覚、離人症 (depersonalization、自分が自分でない感じ)、譫妄などがあります。

まとめますと、BZD 突然の中止で様々な症状が起こりますが、特に痙攣が極めて一般的であり聴覚過敏、羞明が特異的です。

7. BZD 突然の中止で痙攣起こす。減薬は週 25% ずつ減らし 1 か月で中止せよ。

以前、小生患者さんが他院で処方されていた BZD (ベンゾジアゼピン) を中止したところ、痙攣を起こしました。中止する場合は慎重でなければなりません。

本日の総説では長期使用後、減薬するには例えば週 25% ずつ減らしていけとのこと。離脱症候群の時の対処法は下記に詳しく書かれています。

[conference-29_04.pdf \(nishizu.gr.jp\)](https://www.nishizu.gr.jp/conference-29_04.pdf)

ベンゾジアゼピン依存症の治療 (総説) N Engl J Med, March 23, 2017 西伊豆早朝カンファ

上記 NEJM の BZD 依存症治療の総説では、「BZD 中止は 4-6 週かけ毎週 5 割 or 2 週毎 10-25% 減らせ。数種類の BZD を内服している場合はセルシン 1 種にしてから、減量を開始せよ」とのことです。

小生は減薬は 2 週毎 25% ずつ減らし 2 か月かけて中止していました。

過去 10 年、小生老人に BZD を新たに処方したことはありません。

希望する患者さんには「眠剤を内服するとフラフラして転びやすくなります。一旦、大腿骨近位部骨折を起こすと 1 年後に 36% の方は亡くなります。」と説明すると患者さんはゾッとしたい納得してくれます。その根拠は下記の総説をご覧ください。

大腿骨近位部骨折の死亡率は受傷 1 か月後 10%、1 年後 36% にもなります。

BZD なんて絶対に処方したくありませんから、当、西伊豆健育会病院では電子カルテの処方に、「プラセボ(placebo、偽薬)」と入力するとミンティア(アサヒグループ食品の清涼菓子)が処方されます。「この薬はとても良く効く」とおっしゃる方もいます。

しかし「この薬は仁丹と同じ味がして全然効かない」と見破った方もいました。

先日も患者さんに「先生、プラセボを下さい」と言われて、ギクッとしました。

当院の院外薬局に聞いたらプラセボ(ミンティア)を単独で出すときは 100 円、他の薬剤と出す時は無料とのことでした。多分、大病院ではこんなことは出来ないだろうと思います。

まとめますと BZD 突然の中止で痙攣を起こします。減薬は週 25% ずつ減らし 1 か月で中止します。

8. Orexin 拮抗(デエビゴ、ベルソムラ)は認知症,乱用,依存少ない。ナルコレプシー(orexin ↓)に禁忌。

Orexin Receptor Antagonists (デエビゴ、ベルソムラ)ですが、外側視床下部(lateral hypothalamus)の orexin(hypocretin)含有ニューロンは脳幹部の覚醒促進核(wake promoting nuclei)と視床下部を刺激して、腹外側、内側の視前野や睡眠促進核を阻止します。
この orexin の神経伝達系を阻止すると睡眠が促進されるわけです。

Orexin 阻止薬には suvorexant ベルソムラ(半減期 12 時間)、lemborexant デービゴ(半減期 18 時間)、daridorexant (国内未)が FDA により不眠治療に承認されています。

副作用には鎮静、疲労、異常な夢、精神運動障害(筋肉、言語の問題)がありますが、benzodiazepine receptor agonists に比べて認知障害は少なく乱用(abuse)、生理的依存(physiological dependence)も少ないようです。

短期副作用は鎮静、認知脳低下、精神運動障害、めまい、頭痛、異常な夢、悪夢、睡眠麻痺(睡眠時金縛り)、複雑睡眠関連行動(睡眠中の歩行、食餌、運転、会話、性行動)。

orexin 欠乏で cataplexy(過度の情動で脱力発作起こす)を伴う narcolepsy(日中耐えられぬ眠気に襲われて眠ってしまう)を起こすので、narcolepsy には処方禁忌です。

効果量 effect size(0.2 で小、0.5 で中等、0.8 で大)はベルソムラ 0.31(0.01-0.62)、デエビゴ 0.36(0.08-0.63)と BZD に比して小さいようです。偏差値でいうと 53.1、53.6 点です。

まとめますと Orexin 拮抗薬(デエビゴ、ベルソムラ)は BZD に比べて認知症,乱用,依存は少ない(ない訳ではない)ですが、ナルコレプシー(orexin ↓)には禁忌です。効果量はベルソムラ 0.31、デエビゴ 0.36 です。

9. メラトニン系(メラトベル,ロゼレム)は副作用,乱用少ない。小児で使用。ロゼレム効果量少なく0.12。

メラトニン(国内メラトベル)は松果体ホルモンで夜間暗い時に分泌されます。不眠治療でのメラトニン必要量ははっきりしません。メラトニン MT1 と MT2 受容体に結合する薬剤が、入眠性不眠症(sleep onset insomnia)に対し ramelteon ロゼレム(半減期 1 時間)が、概日リズム睡眠・覚醒障害(circadian rhythm sleep-wake disorder)に tasimelteon(国内未)が使われます。これらはメラトニン同様、入眠後覚醒や全睡眠時間の効果は少ないようです。

短期副作用は少なく、乱用も少ないようです。傾眠、疲労、めまい、嘔気、悪夢がある。効果量は melatonin 0.13(-0.11-0.38)、ラメルテオン 0.12(-0.14-0.37)です。
つまり偏差値で言うと 51.3、51.2 点で処方しても効かないと言う患者さんも多いように思います。

メラトニンは小児の睡眠障害に対して使用が増加していますが、その効果と安全性は神経発達障害の児を除いてははっきり確立されていません。

まとめますとメラトニン系(メラトベル,ロゼレム)は副作用,乱用少なく小児でも使用します。ロゼレムの効果量は少なくても 0.12 です。

10. 売薬で抗ヒスタミン使うが抗コリン作用(尿閉),認知症あり。ガバペン,リカは疼痛時不眠で。

不眠に対する OTC(over the counter、薬局で買う)薬では抗ヒスタミン剤の diphenhydramine (レスタミン)、クリニックでは hydroxyzine(アタラックス)が最もよく処方されています。
その効果のデータは弱いですが BZD と比較してその安全性から広く使われています。
しかし抗ヒスタミン剤は過剰鎮静、抗コリン作用、認知症リスクがあります。

慢性疼痛やムズムズ足症候群(restless legs syndrome)に使用する gabapentin(ガバペン)や pregabalin(リカ)は鎮静効果があり徐波睡眠(slow-wave sleep)をおこしますが、特に疼痛のある場合、不眠に Off-label(適用外)で処方されます。
副作用には疲労、傾眠、めまい、失調(ataxia)があります。

大麻(cannabis, cannabidiol, delta-9tetrahydrocannabinol)も不眠では広く使用されていますが、clinical trial がなくエビデンスは低いようです。また耐性を起こし長期投与につながります。西伊豆にいたカナダの ALT (Assistant Language Teacher)に聞いたところカナダでは大麻は合法とのことでした。

まとめますと売薬の眠剤には抗ヒスタミン(アタラックス,レスタミン)がよく使われますが副作用に抗コリン作用(尿閉),認知症があります。ガバペン,リカは疼痛時不眠で使われます。

11.症例検討:まず認知行動療法、ストレスによる不眠に doxepin(三環系抗うつ剤、国内未)。

この総説には冒頭症例があり巻末に筆者の回答があります。次の通りです。

【症例】

50 歳女性、6 カ月にわたる不眠歴、1 週の内、数日不眠で仕事に支障あり。過去数年、軽度から中等度の不安、うつ症状あり。甲状腺機能低下があるが levothyroxine(チラーヂン)処方され先月の採血では TSH と甲状腺ホルモンは正常。売薬の眠剤(valerian, melatonin)を試したが

著効せず、時折 lorazepam ワイパックス(BZD 中間型)、eszopiclone ルネスタ(非 BZD 超短時間型)を使用。薬物依存を心配しており不眠も悪化していると感じている。あなたならどのように対処するか？

【著者の回答】

冒頭症例に対してはまず CBT-I(認知行動療法)を行いベッドにいる時間を減らし、睡眠覚醒時間を概日周期に近づける。不眠がストレスにより再発するようなら doxepin(国内未、三環系抗うつ剤)を間欠的に使用する。

それでは NEJM, July 18, 2024 不眠治療総説、最重要点 11 の怒涛の反復です。

- ① 米国でこの 20 年 BZD 系処方減少しデジレル増加。デジレルは根拠弱く FDA 認可なし。
- ② GABA_A 受容体薬に BZD, 非 BZD あり。老人で不可。健忘, 認知症, 離脱, 転倒, 骨折あり。
- ③ 不眠の第 1 選択は認知行動療法, 不眠改善の効果量 0.98, 下記 digital platform でも可能。

- [マイコーピング | 認知行動療法によるオンラインカウンセリング \(mycoping.com\)](https://mycoping.com)
- [オンラインカウンセリング・認知行動療法 | rest best](https://rest.best)
- [認知行動療法活用サイト「こころのスキルアップ・トレーニング\(こことレ\)」\(cibt.jp.net\)](https://cibt.jp.net)

- ④ 若人に短時間 BZD(グラナダキシン, リーゼ, デパス), orexin 系(ベルソムラ, デエビゴ)を 2-4 週。
- ⑤ 老人に GABA_A 系(BZD, 非 BZD)不可。Orexin(デエビゴ, ベルソムラ), doxepin(国内未)を。
- ⑥ BZD 突然中止で離脱症候群。痙攣極めて一般的、聴覚過敏、羞明は特異的。
- ⑦ BZD 突然中止で痙攣起こす。減薬は週 25% ずつ減らし 1 か月で中止せよ。
- ⑧ Orexin 拮抗(デエビゴ, ベルソムラ)は認知症, 乱用, 依存少ない。ナルコレプシー(orexin ↓)に禁忌。
- ⑨ メラトニン系(メラトベル, ロゼレム)は副作用, 乱用少ない。小児で使用。効果量 0.12 で少ない。
- ⑩ 売薬で抗ヒスタミン使うが抗コリン作用(尿閉), 認知症あり。ガバペン, リカは疼痛時不眠で。
- ⑪ 症例検討:まず認知行動療法、ストレスによる不眠に doxepin(三環系抗うつ剤、国内未)。