

GABA-A受容体作動薬における薬物依存

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター精神神経科診療部長

山 寺 亘

(聞き手 池脇克則)

高齢者（65歳以上）でGABA-A受容体作動薬の薬物依存が疑われる場合の対処法についてご教示ください。

<熊本県開業医>

池脇 今回は睡眠薬の薬物依存症ということですが、まず我々が普段使っているGABA-A受容体作動薬から教えてください。

山寺 GABAとは抑制性の神経伝達物質です。GABA受容体に作用しGABAを放出することによって睡眠作用を導きます。ベンゾジアゼピン誘導体がGABA-A受容体作動薬の代表的なものです。

池脇 GABAとは、γアミノ酪酸、アミノ酸に近いようなものでしょうか。

山寺 抑制性の神経伝達物質であり、それが脳内に放出されることで鎮静、催眠作用を有する物質と思ってください。

池脇 確かに日本は欧米に比べると、ベンゾジアゼピンを繁用していますが、これがGABA受容体にくっつくことに

よって、神経抑制的に働き睡眠に導くという理解でよいでしょうか。

山寺 そうです。GABA受容体にはAとBがあり、Aに作用することで催眠作用を発揮すると考えられています。

池脇 質問は、GABA-A受容体作動薬である、ベンゾジアゼピンという薬になります。一方、非ベンゾジアゼピン、非というのは何となく違うという印象ですが、そうでもないのですね。

山寺 非ベンゾジアゼピンは、ベンゾジアゼピンにあらずと書くのですけれども、作用としてはGABA-A受容体作動薬で括ってよいと思います。ベンゾジアゼピン誘導体には、共通したベンゾジアゼピン骨格という薬物骨格があります。それがいわゆるベンゾジアゼピン系睡眠薬で、ベンゾジアゼピン骨格を有さないけれども、実際は薬理

作用としてGABA受容体作動性に働くものを、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と称しています。それらはみな薬物名がZというアルファベットから始まるものですから、Zドラッグと総称されています。

池脇 そうすると、ベンゾジアゼピン、非ベンゾジアゼピンとはいうものの、基本的にはGABAを介して働いているのですね。

山寺 最近の研究ですけれども、GABA受容体には α 1～6までサブタイプがあると考えられていて、ベンゾジアゼピン受容体、以前からの睡眠薬は全部に働いてしまうのだけれども、非ベンゾジアゼピン、Zドラッグはサブタイプに特異性を多少持っていて、今までのものよりは、ふらつき、健忘、筋弛緩作用などの有害作用が少ないだろうと想定されています。

池脇 より選択性を高めることによって、従来のベンゾジアゼピンの副作用を抑える特徴があるということですね。

山寺 軽減させるような役割を持つであろうと考えられています。昔は、 ω 1、 ω 2という受容体の分け方をしていたのですけれども、今では α 1～6という分け方になっているようです。

池脇 薬物依存、確かに睡眠薬というのは習慣性ができて、中止するのも難しいことがあります。薬物依存が問題なのでしょうか。

山寺 ベンゾジアゼピン受容体作動薬、特にベンゾジアゼピン誘導体の睡眠薬には依存性があって、耐性が形成されやすいことに警鐘が鳴らされています。特に、高用量の薬剤を長期にわたって、それも多剤使用することで、耐性形成、依存形成が助長されると考えられています。

池脇 ベンゾジアゼピンも半減期の短いものから比較的長いものがある、こういった依存は、どちらかという後半減期が短いもののほうが起きやすいのでしょうか。

山寺 そのとおりです。高力価で半減期の短いもの、1錠のミリ数が0.何mgとか、そういう高力価のもの。ウルトラショートというのが血中消失半減期が4時間以下、ショート、短時間型というのが10時間以下と大まかに分かれていますが、半減期が短く、1錠の力価が高いものにおいて発生しやすいと考えられています。

池脇 薬物依存が起こる患者さんの背景ですが、先生のお話ですと、なかなか通常量では効かないので、どうしても量が増えてしまう。あるいは2種類、3種類併用してしまう。そういった場合になりやすいのでしょうか。

山寺 我々精神科領域での中毒性疾患としての依存症はもちろんあるのですけれども、特に睡眠薬の依存について大事なものは、常用量依存、臨床用量依存という、通常1錠を眠前に投与す

ることで、非常に症状がコントロールされ、軽快している状態が長く続いていることですが、規定以上の量ではなくて、安全な領域の服薬量を半年以上続け、それを止めてしまうことで離脱症状が出る。止めるに止められない常用量依存の問題が、非常に注目されています。

池脇 それは大きな問題かもしれませんね。

山寺 それによって、結局、医療経済的に処方量が増えてしまって、特に質問のような高齢者の方は、各種身体疾患を抱えています。身体疾患の薬に加えて睡眠薬、その相互作用ということも留意しなければいけない点だと思います。

池脇 どうも依存だと考えられるときには、どう対処するのでしょうか。

山寺 私は、日本睡眠学会に属していますが、どうやって睡眠薬を適正に使用して、その後止めていけるようにするのかのガイドラインが策定されました。まず、不眠症状がどれだけよくなって、日中の機能障害、すなわち眠れないことによって日中の機能がどれだけ冒されているか。あるいは、それが安定した状態をまず確認すること。患者さん本人に、睡眠薬を止めていくことへの十分な知識を与えて、それに対する恐怖心を除いてあげること。それから皆さんご承知だと思うのですが、十分な時間をかけて、半分に

していく漸減法、1日おきに投与していく隔日法、そして短時間作用型のものから長時間作用型のものに置換していく。漸減、隔日、置換という方法を、長い時間かけて患者さんと一緒に減薬に取り組むことを推奨しています。

池脇 患者さんが睡眠薬を離脱するには時間をかけるということと、患者さんにそれができるということを十分に医師が話すのも大事ですね。

山寺 不安を取ってあげること、止めていける状態だということを医師が保証することで、心理的なサポートを与える、それがとても大事だと思います。そういった不安を取っていく一つの方法として、認知行動療法的なアプローチをして減薬の手助けをすることにも取り組んでいます。

池脇 GABA-A受容体作動薬以外にも、メラトニンを介するもの、あるいはオレキシン受容体といったものが、薬物依存の患者さんに対し、依存から抜けるというときに役立つのでしょうか。

山寺 オレキシン受容体拮抗薬もメラトニン受容体作動薬も、ベンゾジアゼピン受容体作動薬に比べて使用されている年数が短いものですから、何とも言えないところがあります。ただし理論的には、ベンゾジアゼピン受容体作動薬に比べて、メラトニン受容体作動薬もオレキシン受容体拮抗薬も、依存性・耐性形成は少ないだろうとは考

えられています。ですから、例えば2種類の睡眠薬を使わなければいけないようなときなどには、1種類がベンゾジアゼピンだったとしても、もう1種類をオレキシンなりメラトニンなり、それぞれ多少効き方が違いますので、そういった組み合わせを工夫することも、早く症状をよくして、安全に薬を止めていくことの手助けになるかと考えています。

池脇 これが難しい場合には、専門の先生方をお願いするしかないにしても、先生が言われた、short actingをlong actingにするとか、時間をかけることが大原則で、そこに新規の睡眠薬をうまく使えば、より依存から抜け出せる可能性が高まるということですね。

山寺 そうだと思います。

池脇 どうもありがとうございました。