

透析患者における睡眠薬の使い方

大内雄太*1 藤倉恵美*2

*1 医療法人美之会青空クリニック精神科 *2 医療法人美之会青空クリニック腎臓内科

key words: 透析患者, 睡眠薬, 睡眠障害国際分類第3版 (ICSD-3), 不眠の診断フローチャート, 不眠症治療のアルゴリズム

要 旨

透析患者の不眠は、日中の機能低下のみならず、死亡率上昇とも関連する重要な症状である。しかし日本は世界有数の睡眠薬消費国であり、透析領域を含めて不眠に対して適切な処方がなされてはいない。その一因として、睡眠医学に関する教育機会の少なさがあげられる。透析患者が不眠を訴えた際には、まずよく患者の話を聞き、睡眠薬を投与する適応があるか否かを判断する必要があるが、ふだん透析患者を診療している医師には不眠症診療のハードルは高いものと思われる。

本稿では、精神科医の立場から透析室における不眠診療の要点をまとめ、透析患者における睡眠薬の使い方を説明する。

はじめに

透析患者の不眠は、疲労や眠気といった日中の機能低下や健康関連 QOL (Quality of life; QOL) の低下のみならず、死亡率の上昇とも関連していることが知られている。例えば、The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) の結果より、睡眠の質が悪いと自覚している透析患者は平均 1.4 年間における死亡の相対危険度が 16% 高い¹⁾という報告や、ルーマニアの単施設の透析患者 170 人において、不眠とかゆみを訴える患者は 20 カ月後の死亡率が有意に高い²⁾という報告がある。生命予後にも関わる症状であるにもかかわらず、不眠は透析室内で場当たりの対応を

とられがちである。

日本は世界有数の睡眠薬消費国である。国際麻薬統制委員会の年次報告によれば、日本の睡眠薬消費量は 2013~2015 年で世界第 2 位³⁾、2016~2018 年で世界第 4 位⁴⁾である。なかでもベンゾジアゼピン (benzodiazepine; BZ) 系睡眠薬に限れば、日本全体の BZ 系睡眠薬消費量は 2013~2015 年³⁾および 2016~2018 年⁴⁾ともに依然として世界第 2 位のままである。これは我が国での睡眠薬の不適切な処方を示唆している。

日本における過剰な睡眠薬処方の一因として、睡眠薬の使用方法を含めた睡眠医学全般の体系的な教育の少なさがあ。睡眠医学は精神科・呼吸器内科・耳鼻咽喉科など複数の診療科領域にまたがっており、睡眠障害を取り扱う診療科では共通言語として同じ診断基準を用いている。しかし、そのほかの診療科の医師や非医療者の間では、例えば「睡眠障害」という言葉ひとつとっても、「不眠もしくは不眠症という疾患」、「漠然とした睡眠に関する問題」、「睡眠に関連する疾患群」といった異なる意味合いを混在して使用されることがあり⁵⁾、医師間だけではなく医師-患者間でも齟齬が生じることがある。

本稿では、透析施設において睡眠障害を診療している精神科医の立場から、睡眠医学や不眠症診療の基本的な知識と、透析患者への睡眠薬の処方を解説する。

1 透析室で日常的に遭遇する睡眠障害

睡眠障害 (sleep disorders) は、不眠症や過眠症を含めた「睡眠関連疾患群」を指す。睡眠障害の診断に

は、米国精神医学会の「精神疾患の分類・診断マニュアル第5版」や米国睡眠医学会の「睡眠障害国際分類第3版（International Classification of Sleep Disorder; ICSD-3）³⁾」が用いられる。本稿では睡眠障害に特化したICSD-3に準拠するが、ICSD-3の睡眠障害は、①不眠症、②睡眠関連呼吸障害群、③中枢性過眠症群、④概日リズム睡眠・覚醒障害群、⑤睡眠時随伴症群、⑥睡眠関連運動障害群の六つに分類されている。

不眠（sleep disturbance または sleep difficulty）は、

さまざまな精神疾患や身体疾患で共通して認められる「症状」であり、不眠症（insomnia）は不眠を主訴とする「疾患」である。不眠は、入眠障害・中途覚醒・早朝覚醒・熟眠障害に分類される。最も多いのは中途覚醒と言われており、うつ病では早朝覚醒が、睡眠時無呼吸症候群や周期性四肢運動障害では熟眠障害が多いことが知られている。ICSD-3では、不眠症は「眠る機会や環境が適切であるにもかかわらず、睡眠の開始と持続、安定性、あるいは質に持続的な障害が認めら

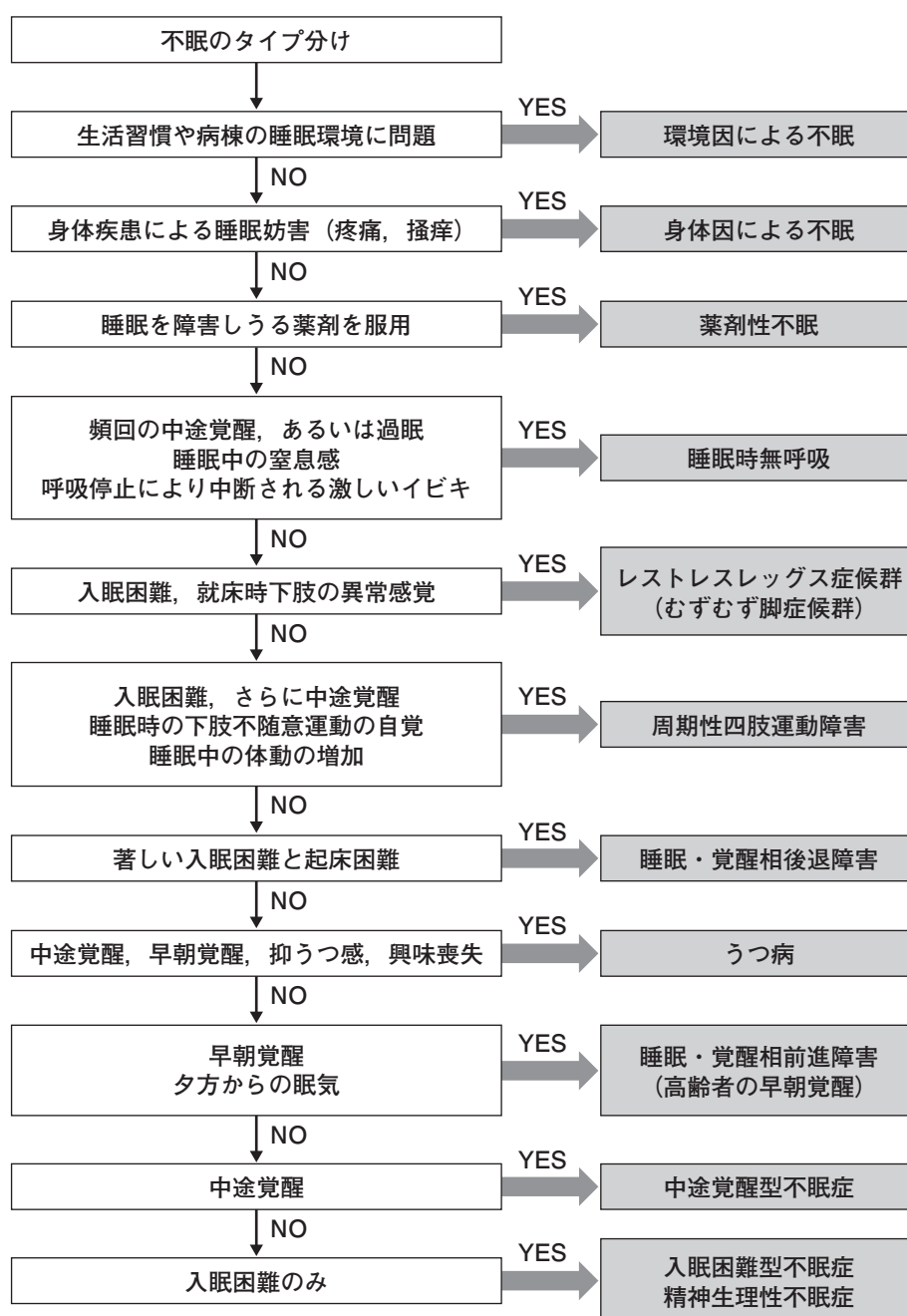


図1 不眠の診断フローチャート

不眠症は、不眠をきたす他の睡眠障害を除外したのちに診断される。
（文献4, p. 67より引用）

れ、その結果、なんらかの日中の障害をきたす場合³⁾」と定義されている。

ICSD-3の「①不眠症」は②～⑥を除外したのちに診断される⁴⁾(図1)。また、添付文書上、睡眠薬の適応は「不眠症」となっており、基本的にはICSD-3の②～⑥は睡眠薬の適応にはならないことに注意を要する。

次に透析室で日常的に遭遇するモデル症例を例示する。

症例1：75歳女性，透析歴10年。「1日4～5時間しか眠れない。日中の疲労感や眠気はないが，7～8時間が理想と聞いたので，長く眠れる薬が欲しい」

〈症例1の解説〉

症例1は日中の障害がないため「不眠症」の診断はつけられない。加齢とともに深睡眠の時間は短くなり，中途覚醒および入眠潜時は長くなることが知られている。症例1の睡眠時間4～5時間は75歳の平均睡眠時間（約6時間）よりも短い，最適な睡眠時間は個人差が大きいため「正常範囲内」と考えてよい。従って睡眠剤の適応もなく，処方は不要である。

症例2：80歳男性，透析歴4年。「いつも夜中の1～2時に起きて，その後眠れない。長く眠れる薬が欲しい」

〈症例2の解説〉

症例2で入眠時刻を確認したところ，「18時の夕食後すぐに寝てしまう」との返答であった。この症例は，入眠時刻と覚醒時刻が通常の社会生活に適した時間帯よりも早い時間帯にずれているという「睡眠・覚醒相前進障害」(ICSD-3の「④概日リズム睡眠・覚醒障害群」の一種)である。高齢者で多く認める病態であり，睡眠薬を処方してはならない。夕食をできるだけ遅い時刻にして，食後にできるかぎり部屋を明るくしてもらい（光療法），早い時刻に眠らないようにするように指導することが治療になる。

「不眠の診断フローチャート」を用いれば透析施設でも睡眠障害の鑑別は可能である⁴⁾(図1)。これらの

表1 不眠の主訴に対して確認すべき項目

睡眠時刻の確認
就床時刻・入眠時刻・起床時刻
時間帯の異常や日中の過眠の有無
不眠の種類
入眠障害（入眠までかかる時間）
中途覚醒（回数，再入眠までの時間）
早朝覚醒
熟眠障害
睡眠中の呼吸異常の有無
日中の眠気の強さと質
睡眠発作・入眠時幻覚・情動性脱力発作など
睡眠中の異常感覚・異常運動・異常行動
アルコール・カフェイン等の使用状況

(著者作成)

鑑別診断を進めるにあたって，もっとも肝腎なのは「問診」である。患者が不眠を訴えた際に確認すべき項目を表1にまとめた。透析施設では「何時に寝て，何時に起きるか？」，「寝つきが悪いのか，途中で起きるのか，朝早く起きるのか？」，「いびきや無呼吸があるか？」，「体のムズムズ感，寝ぼけ・寝言があるか？」の4点を確認すれば十分であろう。

症例3：65歳女性，透析歴1年。「寝ようとすると足だけでなく全身に虫がモゾモゾと動くような感触がある。足を動かしたり，歩きまわったりすると落ち着くが，そのせいで寝つけない。寝つきをよくする薬が欲しい」

〈症例3の解説〉

透析施設では比較的に見慣れている病状であろうが，症例3はICSD-3の「⑥睡眠関連運動障害群」に含まれる，むずむず脚症候群（restless legs syndrome; RLS）である。不快な異常感覚は言語化しがたい感覚であり，訴え方も千差万別である。病気を疑って医療者側から症状を聞き出さなければならないこともある。「むずむず脚」とはいいつつも，上肢や体幹部に異常感覚が出現することもあり，特発性RLSは治療に難渋すること多いが，透析患者のRLSは鉄不足・透析不足に由来する二次性RLSで軽症のことが多い。筆者の経験では，透析効率増加・鉄剤補充（フェリチン50 ng/mL未満の場合⁵⁾）に加えて，短期の薬物療法により容易に改善する。RLSに保険適応のある薬はプラ

ミペキソール・ロチゴチン・ガバペンチン（商品名：レグナイト）だが、透析患者のRLS治療には用量が多すぎたり、皮膚症状を起こしたり、禁忌だったりするため使いづらい。筆者の処方は、夜間の症状に対してクロナゼパム 0.5～2 mg/日、透析中を含む日中の症状に対してレボドパ 100～200 mg/回とすることが多い。どちらも添付文書上はRLSに対しては適応外使用となるが、日本神経治療学会の「標準的神経治療：Restless legs 症候群^{‡4)}」では推奨されている。

以上、透析室で日常的に遭遇する症例を提示したが、

睡眠薬の適応例が意外と少ないことを理解してもらえれば幸いである。

2 「不眠症治療のアルゴリズム」について

「不眠症治療のアルゴリズム」とは、日本睡眠学会のガイドライン^{‡5)}のなかで、不眠の訴えのある患者の診断から治療終了に至るまでの手順が図示されたものである（図2）。「症状把握」と「不眠の再評価」は表1や図1と同様である。不眠症と診断されたのちの治療は、「睡眠衛生指導」「薬物療法」「認知行動療法」「休薬トライアル」からなっている。

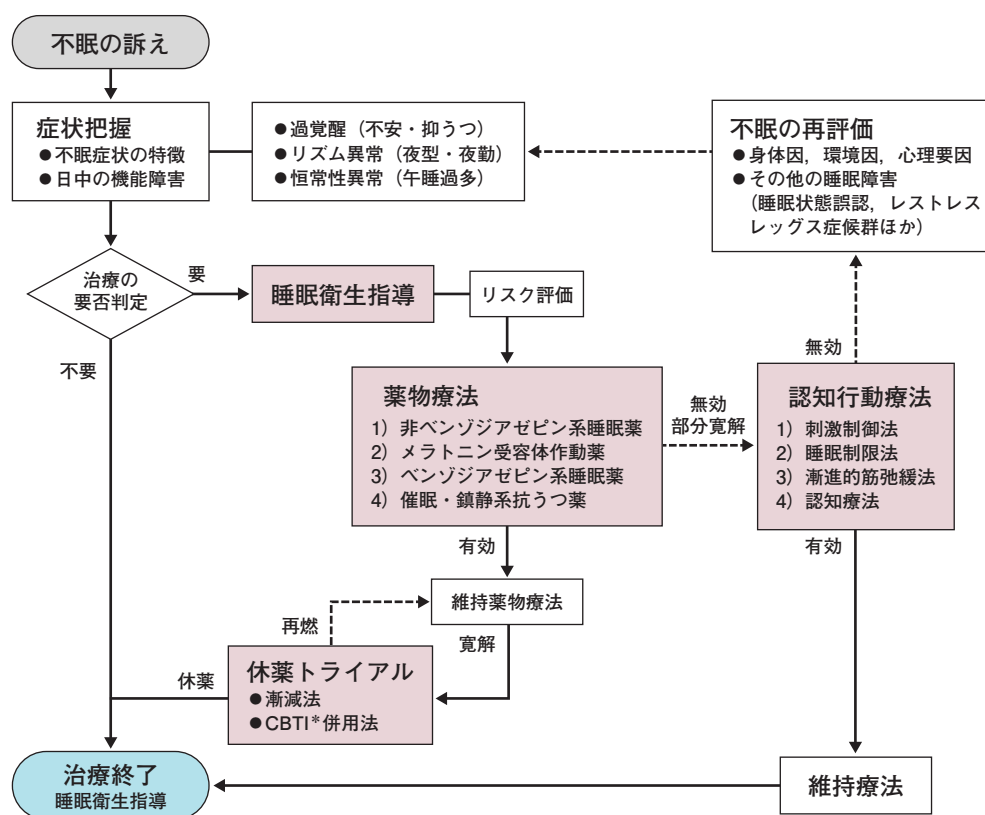


図2 不眠症治療のアルゴリズム

不眠の訴えのある患者の診断から治療終了に至るまでの治療手順を図示している。

*CBTI: cognitive behavioral therapy for insomnia（不眠症に対する認知行動療法）

（参考 URL ^{‡5)} p. 8 より引用）

表2 睡眠薬の長期服用が許容される臨床例

- 慢性的な精神疾患やけいれん性疾患、中等度以上の心血管系疾患など重篤な基礎疾患を有する患者が睡眠薬により不眠が改善しており、不眠症の再燃により基礎疾患に悪影響が生じる可能性が高いケース
- 重度不眠症があり、治療を継続しないと、もしくは中止により深刻なQOL障害が出現する可能性が高いケース
- 睡眠薬を適切な方法で減薬・休薬したが、不眠症が再燃・再発した既往があるケース
- 高齢者で、常用量を（耐性なしに）、副作用なく継続できているケース
- 強い慢性不安がある、睡眠薬の中止によりアルコールやほかの薬物への依存が生じる可能性が高い、などの性格上のハンディキャップがあるケース

（文献4, p. 138 より引用）

一般的な透析施設では、睡眠衛生指導とプライマリケアとしての薬物療法を行えば十分である。

睡眠衛生指導の目的は正しい睡眠知識の普及であり、その内容は「睡眠障害対処 12 の指針⁴⁾」, 「睡眠 12 箇条^{5,6)}」, 「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン⁵⁾」などにまとめられている。具体的には、環境づくり、アルコールやカフェインの適切な摂取方法、「眠くなってから寝床に入り、起きる時刻は遅らせない」などの助言が含まれている。

当然ではあるが不眠症の症状と病態は多様であるため、一律に本アルゴリズムを用いることは不可能である。近年、BZ 系睡眠薬の常用量依存が問題視されているが⁸⁾、長期服用が許容される臨床例（表 2）もあるため⁴⁾、透析施設で無理に「休薬トライアル」を行う必要はない。初期治療で改善がみられない場合や休薬トライアルが必要な場合には、専門医への紹介をおすすめる。

3 透析患者への睡眠薬の使い方

3-1 睡眠薬の歴史と分類

日本で初めて発売された睡眠薬はブロムワレリル尿素であり、その次にバルビツール酸系睡眠薬が登場した。いずれも有効量と致死量の近い薬、つまり安全域の狭い薬であったため、1960 年代以降は安全域の広いベンゾジアゼピン系睡眠薬や非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が主流となった。さらに、2010 年代以降はメラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬といった新規睡眠薬が発売され、睡眠薬の選択肢は増えている。

現在日本で市販されている睡眠薬は、薬理作用から、 γ -アミノ酪酸（gamma-aminobutyric acid; GABA）と同様に作用する GABA_A 受容体作動薬、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬に分けられている（表 3）。GABA は結節乳頭核などの覚醒促進脳部位を抑制することにより睡眠を促すと考えられている⁵⁾。メラトニンは概日リズムに関わっており、夜間に松果体から分泌され、朝に眼から入った光刺激により産生が止まる⁵⁾。オレキシンは、視床下部から脳内に広く放出され、他の覚醒神経伝達物質を放出させることにより、間接的に覚醒状態の安定化に関与していると考えられている⁵⁾。

臨床現場では OTC（Over The Counter）医薬品も無

表 3 日本で市販されている睡眠薬の薬理作用別分類

- 1) 医療用医薬品（処方箋の必要な睡眠薬）
 - a) GABA_A 受容体作動薬
 - バルビツール酸系睡眠薬
 - ベンゾジアゼピン系睡眠薬
 - 超短時間作用型
 - 短時間作用型
 - 中時間作用型
 - 長時間作用型
 - 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（別名 Z-drugs）
 - b) メラトニン受容体作動薬
 - c) オレキシン受容体拮抗薬
- 2) OTC 医薬品（処方箋の不要な睡眠改善薬や鎮静薬）
 - a) 抗ヒスタミン薬：ジフェンヒドラミン
 - b) モノウレイド系睡眠薬：ブロムワレリル尿素
 - c) 漢方薬 など

（著者作成）

視できない。処方箋なしで購入可能な「睡眠改善薬」や「鎮静剤」には、抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン、前述のブロムワレリル尿素、漢方薬などが含まれている。ジフェンヒドラミン（商品名：ドリエルなど）は高齢者でせん妄を誘発する可能性があるため注意を要する。ブロムワレリル尿素（商品名：ウット、ナロン、ナロンエースなど）は、以前より薬物依存・乱用や過量服薬による中毒の問題が知られていたが、ようやく 2014 年に「濫用等のおそれのある医薬品」に指定され、適正販売が義務化された。しかし、ブロムワレリル尿素含有薬はいまだにインターネットでも購入可能であるため、服用が判明した時点で使用を中止するよう勧告すべきである。

3-2 透析患者における睡眠薬の使い方

睡眠薬の使い方としては、「多数の中から 1 種類だけを選んで、それを患者にあわせて用量調整する」のが基本である。2023 年上半期時点で、first choice として透析患者に使うべき睡眠薬を一つだけ選ぶとすれば、筆者はオレキシン受容体拮抗薬を推奨する。理由としては、筋弛緩・健忘などの副作用がないこと、依存や耐性を考慮する必要がないこと、せん妄の予防に有効な可能性があること^{6,7)}などがあげられる。

筆者はオレキシン受容体拮抗薬が無効な患者は専門医紹介の適応があると考えているが、初期治療よりも一歩踏み込んだ、second choice 以降の睡眠薬選択をもとめられている透析医のために、薬剤選択時に精神科医が考慮しているポイントを紹介する。

バルビツール酸系睡眠薬は、脳波検査でも使われることは少なくなっており、依存や耐性の生じやすさ、安全域の狭さから睡眠薬として使用するべきではない。

BZ系睡眠薬は、作用時間によって、超短時間作用型、短時間作用型、中時間作用型、長時間作用型に分類される。基本的には、入眠障害には超短～短時間作用型、中途覚醒および早朝覚醒には中～長時間作用型が用いられる。1カ月以上の連用で半数に常用量依存が形成され、作用時間の短い薬ほど依存性が高いため⁸⁾、事前に患者に説明のうえ休薬日を設けて長期連用を避けるなどの指示を出す必要がある。BZ系睡眠薬はせん妄の直接因子のひとつであり、筋弛緩作用により転倒危険因子にもなるため、特に高齢者では注意を要する。

非BZ系睡眠薬（別名Z-drugs、「Z」はゾルピデム、ゾピクロンなどの物質名の頭文字に由来）は化学構造上「BZ骨格」をもたない睡眠薬であるが、薬理作用的にはBZ系睡眠薬と同じGABA_A受容体作動薬である（表3）。BZ系睡眠薬と比較して筋弛緩作用や依存性が少ないという利点があるが、長期連用すればBZ系睡眠薬同様に依存や耐性が形成される。非BZ系睡眠薬はすべて超短時間作用型であり、特に高齢者でせん妄や健忘の直接因子になる。

メラトニン受容体作動薬は、就寝前の定時に連日連用することによって、概日リズムを整える目的で使用される。2023年上半期時点で、成人に使用可能なメラトニン受容体作動薬はラメルテオン（商品名：ロゼレム）のみである。即効性には乏しいが、筋弛緩・健忘・依存性がなく、せん妄予防効果があることから⁶⁾、加齢とともにメラトニンの減少している高齢者にも比較的安全に使用できる。

オレキシン受容体拮抗薬は、2022年末時点でスボレキサント（商品名：ベルソムラ）、レンボレキサント（商品名：デエビゴ）の2種類が市販されている。最高血中濃度到達時間の長短から、中途覚醒にはスボレキサント、入眠障害～中途覚醒にはレンボレキサントと使い分けられる。また、高齢で多種類の薬を服用している透析患者では、薬の一包化や薬物相互作用を考慮する必要がある。レンボレキサントの選択が理にかなっている。なお、せん妄や認知症が不眠の原因となっていることがあるが、オレキシン受容体拮抗薬はこれらの疾患を悪化させないため非専門医にも使用し

やすい。

2023年上半期時点では、医療用医薬品の睡眠薬はすべて肝代謝・胆汁排泄のため、重度肝障害患者では禁忌だが、腎不全患者に対しては通常用量で投与可能である。BZ系睡眠薬は、筋弛緩作用のため睡眠時無呼吸症候群や重症筋無力症に対して、弱い抗コリン作用のため急性閉塞隅角緑内障や前立腺肥大症に対して、禁忌～慎重投与となっている。スボレキサントはCYP3A4阻害作用のある薬剤（クラリスロマイシン、抗真菌薬など）と、ラメルテオンはCYP1A2阻害作用のあるフルボキサミンと併用禁忌である。レンボレキサントはCYP3A阻害作用のある薬剤と併用禁忌ではないが、1日1回2.5mgに減量する必要がある。オレキシン受容体拮抗薬では悪夢の副作用があり、必要時には減量～中止で対処する。

最後に

透析室で不眠を訴える患者のなかには、不眠症ではない症例、つまり睡眠薬の適応がない症例が含まれていることがある。睡眠薬の適応の有無を判断し、個々の症例にあった睡眠薬を選択するためには、患者の訴えに耳を傾け正しく診断すること、時には専門医へ紹介も含めて患者とよく話し合うことが重要である。透析患者が他院へ受診すること、ひいては精神科へ受診することのハードルは高いが、身体合併症同様に上手に連携していくことが患者のメリットになる。

あくまで2023年上半期の現状であり、新たな作用機序の睡眠薬が登場した場合、状況が大きく変わる可能性について申し添えておく。

本稿が睡眠医学に触れる機会のひとつとなれば幸いである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, et al. : Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients : results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 998-1004.
- 2) Orasan OH, Muresan F, Mot A, et al. : Hemodialysis Patients with Pruritus and Insomnia Have Increased Risk of Death. *Blood Purif* 2020; 49 : 419-425.
- 3) 米国睡眠医学会（日本睡眠学会診断分類委員会訳）：睡眠

障害国際分類 第3版. 東京: ライフ・サイエンス, 2018.

- 4) 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会, 内山真編: 睡眠障害の対応と治療ガイドライン 第3版. 東京: じほう, 2019.
- 5) Stahl SM (仙波純一, 松浦雅人, 太田克也訳): ストール精神薬理学エッセンシャルズ神経科学的基礎と応用 第5版. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2023.
- 6) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al.: Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors. J Clin Psychiatry 2019; 81: 19m12865. doi: 10.4088/JCP.19m12865. (2023/5/1)
- 7) Matsuoka A, Tobita S, Sogawa R, et al.: Evaluation of Suvorexant and Lemborexant for the Prevention of Delirium in Adult Critically Ill Patients at an Advanced Critical Care Center: A Single-Center, Retrospective, Observational Study. J Clin Psychiatry 2022; 84: 22m14471. doi: 10.4088/JCP.22m14471. (2023/5/1)
- 8) Soyka M: Treatment of Benzodiazepine Dependence. N Engl J Med 2017; 376: 1147-1157.

参考 URL

- ‡ 1) 国際麻薬統制委員会「2016年版年次報告」https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2016/Technical_Publication_2016.pdf (2023/5/1)
- ‡ 2) 国際麻薬統制委員会「2019年版年次報告」https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2019/PSY_Technical_Publication_2019.pdf (2023/5/1)
- ‡ 3) 日本臨床睡眠医学会「スタンフォード便り 第17回 「睡眠障害」を使う度に睡眠医学は死んでいく」<http://www.ismsj.org/stanford/vol17-2/> (2023/5/15)
- ‡ 4) 日本神経治療学会「標準的神経治療: Restless legs 症候群」<https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/restless.pdf> (2023/5/1)
- ‡ 5) 日本睡眠学会「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」<https://jssr.jp/files/guideline/suiminyaku-guide-line.pdf> (2023/5/1)
- ‡ 6) 厚生労働省健康局「健康づくりのための睡眠指針 2014」<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047221.pdf> (2023/5/1)