

作用時間の異なる睡眠導入薬の併用

ある精神科クリニックの処方例で超短時間型エスゾピクロン(ルネスタ[®])と中間作用型ニトラゼパム(ベンザリン[®])が併用された例がありました。就寝時間に相当する時間帯をずっと起きているため入眠障害と中途覚醒に対応させているのだろうと単純に想像してしまいましたが、同じGABA_A受容体作動薬のエスゾピクロンとニトラゼパムを併用する効果はあるのかを今回は検討してみます。

1) エスゾピクロン(ルネスタ[®])の特徴

エスゾピクロンはゾピクロン(アモバン[®])の光学異性体のS体で**超短時間型**の中では**半減期が長め**なので入眠障害の他に中途覚醒にも効果があるとされています。ゾピクロンよりは弱い苦みを感じるのが特徴です(ゾピクロンを含め吸収された成分が唾液に分泌されて苦みを感じるとされています)。

ルネスタ[®]の添付文書から3mg投与での T_{max} は1.5時間、 $T_{1/2}$ は5.2時間とあり24時間ごとの投与になりますから、投与間隔 $\div T_{1/2} = 4.6$ となり投与間隔の中に**半減期が4つ以上**存在しているので定常状態は存在せず**単回投与で十分な効果を発揮**できるタイプの薬になります。

つまり就寝直前に服用すると入眠障害をもっている患者さんには服用したその日から十分に効いてくれる薬のはずだというのが基本的な考え方になるでしょう。

2) ニトラゼパム(ベンザリン[®])の特徴

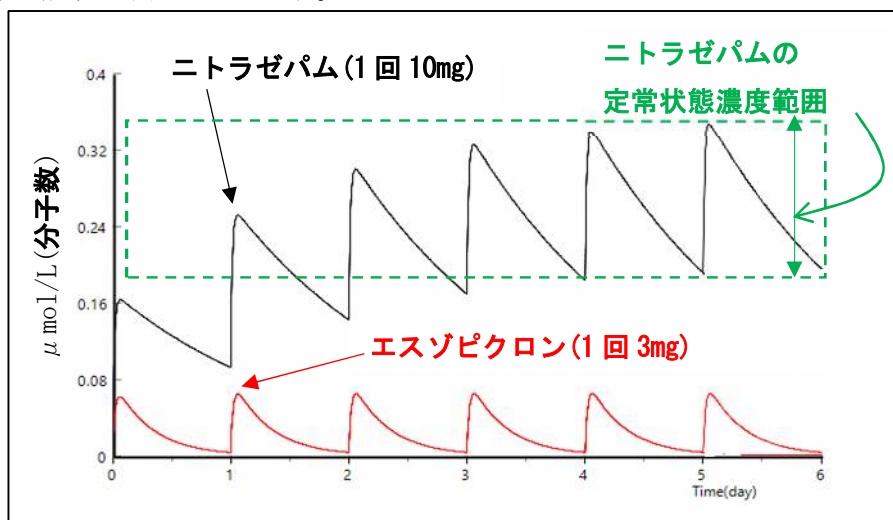
ニトラゼパムは**中間作用型**に属する睡眠導入薬ですから中途覚醒や早朝覚醒の睡眠障害に良い適応になるとされています。ベンザリン[®]の添付文書から5mg投与での T_{max} は1.6時間でルネスタ[®]と同程度です。 $T_{1/2}$ は27.1時間とかなり長めになっています。つまり長い時間効果が継続するという事で、これが中間作用型といわれる理由になります。ニトラゼパムも24時間ごとの投与になりますから、投与間隔 $\div T_{1/2} = 0.89$ となり投与間隔の中に半減期が収まりきりません。つまり次の投与時には前回投与した薬がまだ血中に半分以上残っていることになります。投与間隔 $\div T_{1/2}$ が**3以下**の場合には明確な**定常状態が存在**するとされていますからニトラゼパムは**定常状態がある薬**であり、定常状態のある薬はその**定常状態付近で安定した効果**を發揮すると言われていいますから、定常状態に達する時間を半減期の4.5倍時間とすると122時間後、約5日後になります。となるとニトラゼパムは服用してから**4~5日経過**しないと眠気が起こらないのでしょうか?ニトラゼパムには**麻酔前投与の適応**もありますから**単回投与でも十分に睡眠導入効果**が出るとおられますので睡眠導入効果のある血中濃度幅が大きなタイプの薬だと思われれます。定常状態に達してからは単回投与の C_{max} より高濃度を上下動(次ページ図参照)しますので1日中眠くなくても不思議ではありません。しかしニトラゼパムを服用している全ての人が日中眠くなっているわけではありません。これは日中は覚醒系体内物質のオレキシンなどのホルモンが分泌されて睡眠傾向を打ち消し覚醒に導いているためと説明されています。ただし**筋弛緩作用などは残ったまま**なので日中においても注意が必要になります。さらに**持ち越し効果**という副作用があるように人によっては眠気などの影響が残るようです。

3) エスゾピクロンとニトラゼパムの併用効果とは

入眠障害と中途覚醒に効くと言われるエスゾピクロンと中途覚醒と早朝覚醒に効くと言われるニトラゼパムを併用すると本当に就寝時間の一晚中、作用を發揮して安眠効果を出してくれるのでしょ

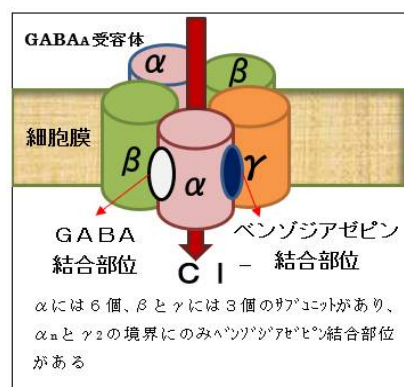
か？そこで今回の症例エスゾピクロン1回3mgとニトラゼパム1回10mgを24時間ごとに連続して投与するとそれぞれがどのような血中濃度パターンを示すのかシミュレーションしてみました(Qflex 利用)。なお**分子数レベル**での比較が良いかと思いエスゾピクロンの分子量が388.81であることから3mg = 7.7 μmol 、ニトラゼパムの分子量が281.27であることから10mg = 35.6 μmol の値に換算して得た結果が下図になります。

・両薬ともGABA_A受容体(右下図)にあるベンゾジアゼピン結合部位に結合してGABAの作用を強める薬ですから作用点が共通しています。両薬の受容体への親和性の違い(Ki 値等)は分かりませんが1回量の比較ではエスゾピクロンがより少ない分子数で効果を発揮しているようすからエスゾピクロンの親和性の方がニトラゼパムより強そうです。



では何故エスゾピクロンの半減期が短く体から早急に無くなるのかという疑問も生じますが両薬の脂溶性の違いが関係しているかもしれません(分配係数:エスゾピクロン1.38、ニトラゼパム162)。つまりニトラゼパムの脂溶性がかなり高いため受容体付近の細胞膜に残存しやすく持続的に作用すると考えられます。

・**定常状態**にあるニトラゼパムの最低血中濃度は単回投与C_{max}より高い濃度なので定常状態に達してしまえばニトラゼパムを寝る前に服用すれば**入眠障害**にも十分に効果がありそうな血中濃度レベルだと思わせます。



・エスゾピクロンとの併用効果を考える時、ニトラゼパムが**定常状態**になった時に脳内の睡眠に関するGABA_A受容体はニトラゼパムによってほぼ全て占拠(飽和状態)されているのでしょうか(①)、それともまだ結合していない空いているGABA_A受容体が存在しているのでしょうか(②)を考える必要があるでしょう。

①の時: 受容体に対する親和性がより高いかもしれないエスゾピクロンによってニトラゼパムは取って代わられますが薬と結合した受容体数自体は変わらないのでエスゾピクロンを併用した意味はほぼ無いに等しい。

②の時: ニトラゼパム結合部分との競合もあるため相加効果までは期待できないでしょうが、まだ空きのある受容体にもエスゾピクロンが結合する可能性がありエスゾピクロンによる睡眠効果が増強され併用することで入眠障害時の睡眠効果を強化できる。

4) まとめ

さて①と②のどちらなのでしょう？それともほかの機序の可能性はあるのでしょうか？直感的には受容体にまだ空きのある②と思えます。同じ部位に作用する薬の併用には二つの薬間の競合問題も出てくるのでその評価には悩みますが、効果があればそれはそれでよしとすればよいのでしょうか？

(終わり)