

催眠薬の作用機序をマスターする

第94回薬剤師国家試験 問127の徹底解説

本日の挑戦：第94回 問127

[Text of the exam question stem for 94th National Pharmacist Examination, Question 127 regarding hypnotic drugs.]

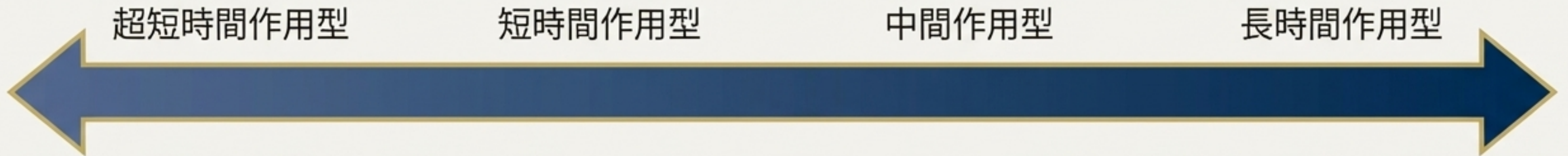
- a. 超短時間作用型及び短時間作用型のベンゾジアゼピン系催眠薬は、中間作用型や長時間作用型に比べて反跳性不眠の出現頻度が高い。
- b. ニトラゼパムは、入眠障害のある患者において、入眠に至るまでの時間には影響しないが、入眠後の中途覚醒の回数・時間は短縮させる。
- c. フルラゼパムは、REM睡眠を抑制し、また、一過性の前向性健忘を起こすことがある。
- d. エチゾラムは、GABA結合部位に作用し、Cl⁻チャネルを開口して催眠作用を示す。
- e. ゾルピデムは、GABAA受容体の ω_1 サブタイプに高い親和性を示し、筋弛緩作用が弱い。

この問題を解くために必要な知識のフレームワークを構築し、各選択肢を論理的に解剖していきます。
この問題を解くために必要な知識のフレームワークを構築し、各選択肢を論理的に解剖していきます。

解法の鍵は「作用時間」による分類にある

ベンゾジアゼピン(BZD)系催眠薬を理解する上で最も重要なのは、作用持続時間（消失半減期）に基づく分類です。この分類が、薬物の効果、副作用プロファイル、そして臨床での用途を決定づけます。

作用時間（Duration of Action）



ベンゾジアゼピン系催眠薬 作用時間別分類マップ

超短時間作用型

作用時間: 2～4時間
主な効果: 入眠困難の改善
代表薬: トリアゾラム
特徴: 持ち越し効果は少ないが、依存、離脱、前向き健忘のリスク。

短時間作用型

作用時間: 6～10時間
主な効果: 入眠困難～中途覚醒の改善
代表薬: ブロチゾラム、リルマザホン

中間作用型

作用時間: 12～24時間
主な効果: 中途覚醒～早朝覚醒の改善
代表薬: ニトラゼパム、エスタゾラム
特徴: 持ち越し効果（眠気、ふらつき）が出やすい。

長時間作用型

作用時間: 24時間以上
主な効果: 早朝覚醒、抗不安作用
代表薬: フルラゼパム、クアゼパム
特徴: 蓄積しやすく、持ち越し効果、転倒リスクが高い。

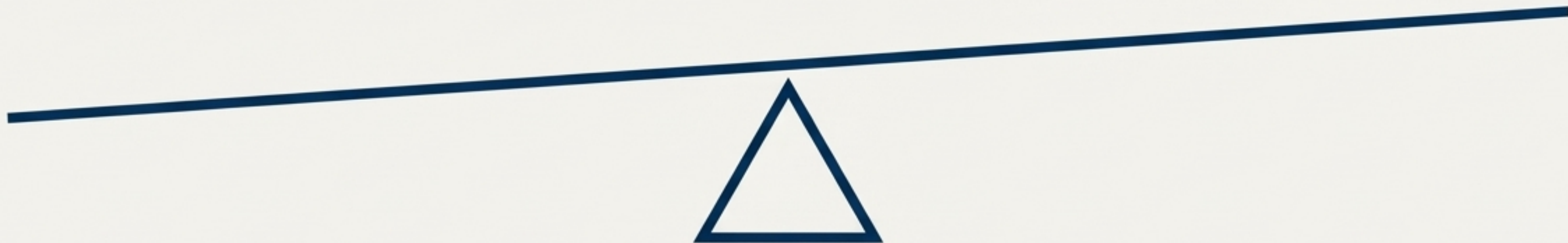
半減期のトレードオフ：持ち越し効果 vs. 反跳性不眠

短い半減期 (Short Half-Life)

- + 利点：翌日への持ち越し効果が少ない
- 欠点：急激な血中濃度低下により、反跳性不眠や依存のリスクが高い

長い半減期 (Long Half-Life)

- + 利点：睡眠維持に優れ、反跳現象が少ない
- 欠点：薬物が蓄積しやすく、持ち越し効果（日中の眠気、ふらつき）のリスクが高い

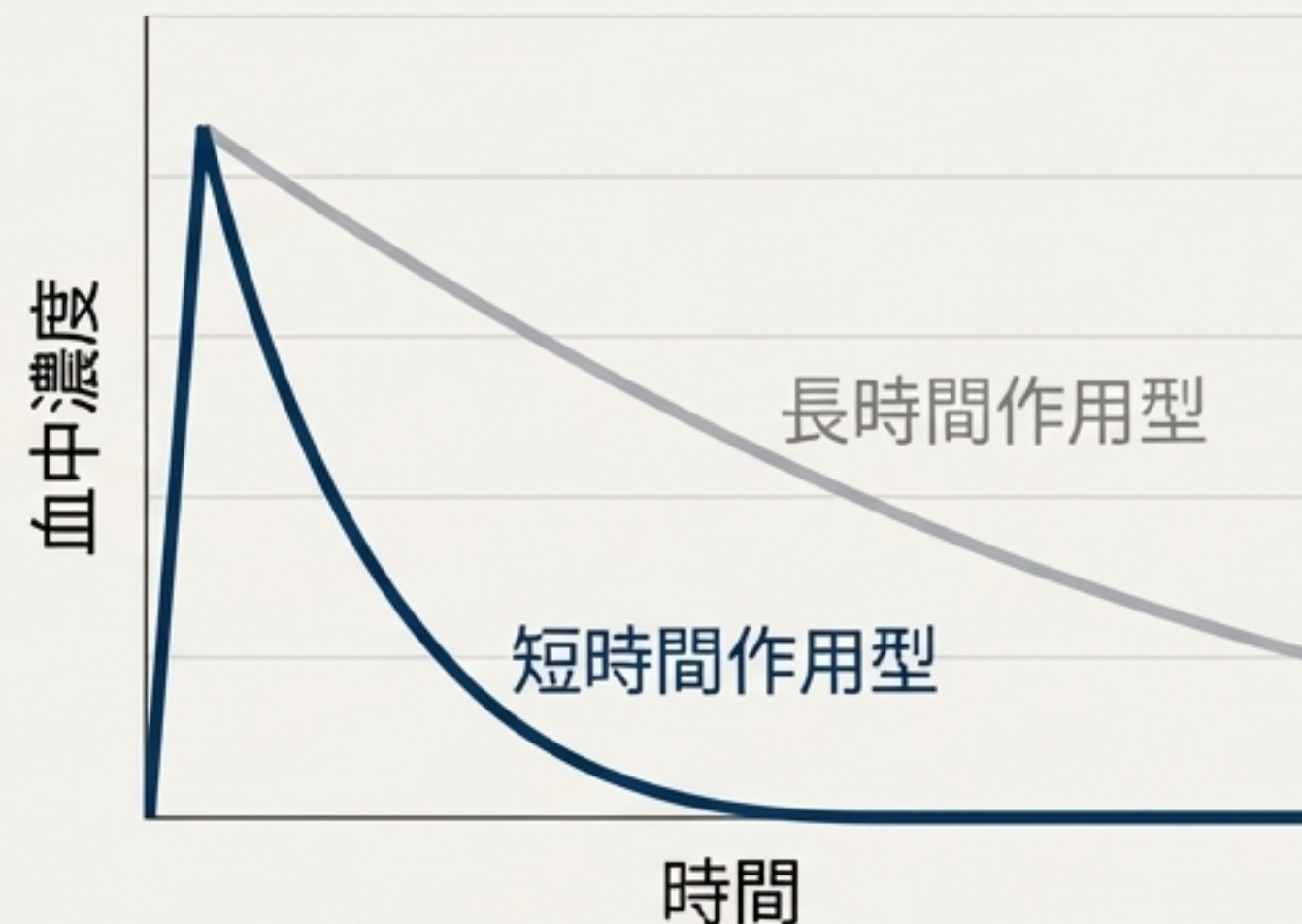


選択肢 Aの検証：反跳性不眠とは何か？

反跳性不眠（Rebound Insomnia）：BZD系薬の連用後、急な中止や減量により、服用前よりも強い不眠が現れる現象。

Key Mechanisms

- ① **急激な血中薬物濃度の低下**：超短時間・短時間作用型は中止により血中濃度が急激に低下する。
- ② **身体の代償作用**：薬物で抑制されていた中枢神経系の興奮が、薬の離脱により過剰にリバウンドする。



結論：作用時間が短い薬物ほど反跳性不眠の頻度と強度が高い。
よって、選択肢aは **正 (Correct)**。

選択肢 Bの検証：ニトラゼパムは入眠に影響しない？

- 分類：ニトラゼパムは「中間作用型」
- 作用時間：12～24時間
- 主な効果：中途覚醒から早朝覚醒の改善

Logical Analysis

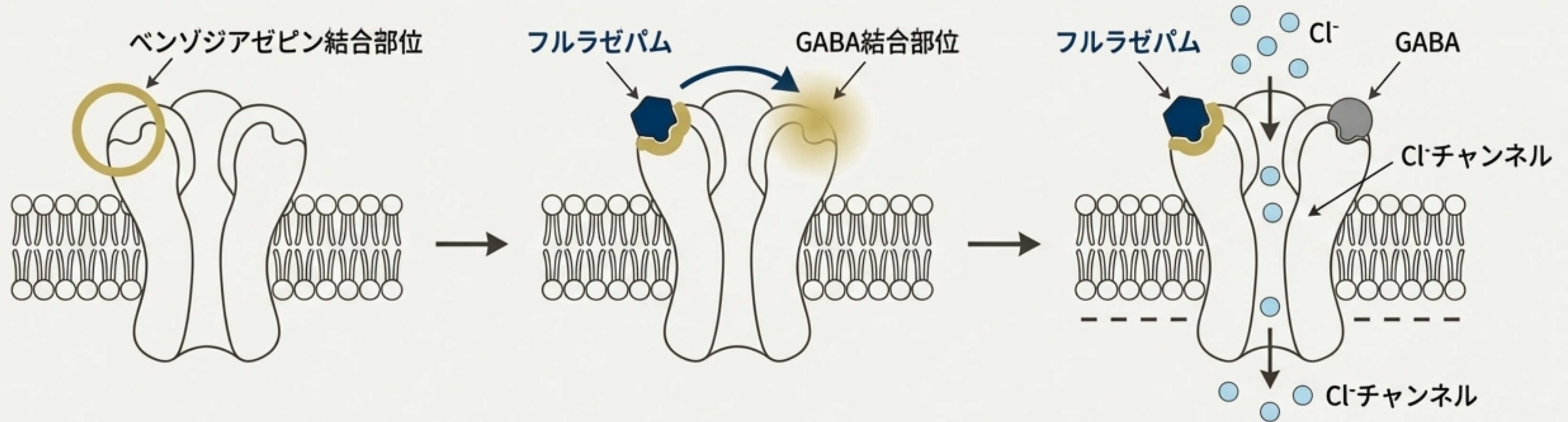
中間作用型は、入眠困難の改善効果も持ち合わせている。その作用により、入眠に至るまでの時間を短縮し、入眠後ろの中途覚醒も減少させる。

問題文の「入眠に至るまでの時間には影響しないが…」という記述は明確な誤り。

結論：選択肢bは 誤 (Incorrect)。

選択肢 Cの検証 Part 1：フルラゼパムの作用機序

- フルラゼパムは、抑制性神経伝達物質GABAの作用を増強することで催眠効果を発揮する。



GABA_A受容体には「ベンゾジアゼピン結合部位」が存在する。

フルラゼパムがこの部位に結合すると、GABAの受容体への親和性が高まる。

Cl⁻イオンチャンネルが開き、Cl⁻が細胞内に流入。神経細胞が過分極し、興奮が抑制される。

これにより、鎮静、催眠、抗不安、筋弛緩作用などが生じる。

選択肢 Cの検証 Part 2：長時間作用の秘密と副作用プロファイル

Pharmacokinetics

プロドラッグ (Prodrug)
フルラゼパム自体はプロドラッグ。



活性代謝物 (Active Metabolite)
経口投与後、活性代謝物「デスアスキルフルラゼパム」に代謝される。



極めて長い半減期 (Extremely Long Half-Life)
この活性代謝物の半減期が平均72時間と非常に長い
ため、長時間作用型に分類される。

Clinical Profile & Debunking Option C

REM睡眠への影響：他のBZD系薬物と比較し、REM睡眠への影響が少ないとされ、比較的自然に近い眠りを誘う。

前向性健忘：一過性の前向性健忘は、超短時間型及び短時間型で起こりやすい。長時間作用型のフルラゼパムでは起こしにくい。

結論：REM睡眠抑制と前向性健忘の記述は誤り。選択肢cは **誤 (Incorrect)**。

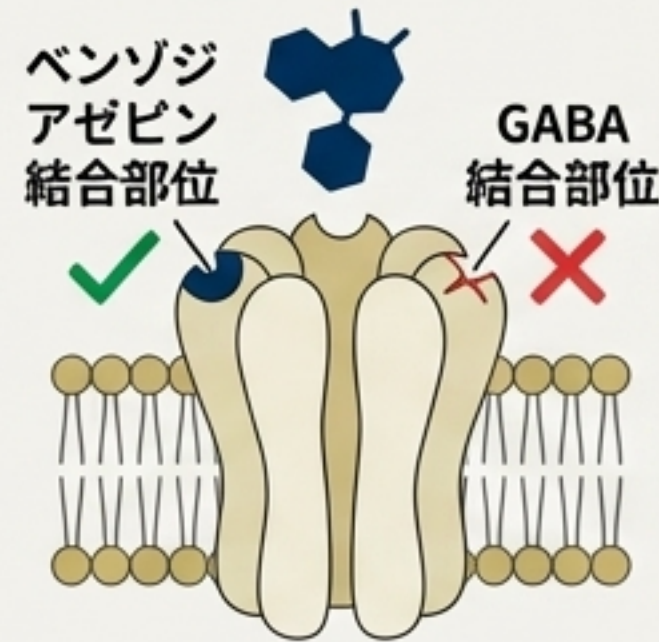
選択肢 Dの検証 Part 1：エチゾラムとは何者か？

Classification

骨格：チエノジアゼピン系。BZD系とは骨格が異なるが、作用機序は類似。

Binding Site Clarification

作用機序はフルラゼパムと同じGABAA受容体を介するが、結合部位は「**ベンゾジアゼピン結合部位**」である。問題文にある「GABA結合部位」ではない。



Key Clinical Actions

他のBZD系と比較して、以下の3つの作用が比較的強い：

- 1. 抗不安作用
- 2. 催眠・鎮静作用
- 3. 筋弛緩作用

Pharmacokinetics

分類：短時間～中間作用型。持ち越し効果は少ないが、依存・離脱に注意が必要。

選択肢 Dの検証 Part 2：フルラゼパム vs. エチゾラム 比較分析

作用機序は共通するが、構造、薬物動態、臨床的特徴が大きく異なる。

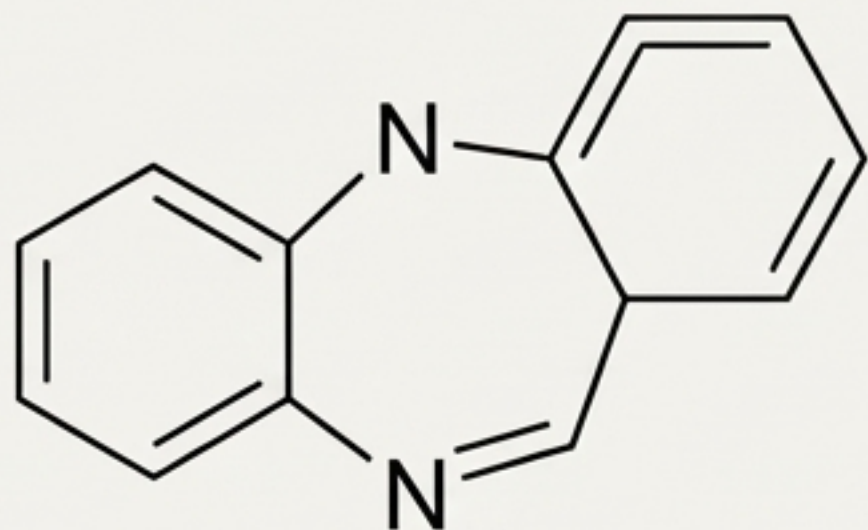
項目 (Item)	フルラゼパム (Flurazepam)	エチゾラム (Etizolam)
骨格 (Structure)	ベンゾジアゼピン系	チエノジアゼピン系
半減期 (Half-life)	極めて長い	短い
主な臨床分類	長時間作用型催眠薬	短時間～中間作用型抗不安薬（催眠作用も強い）
持ち越し効果	翌朝まで残りやすい	比較的少ないが、依存性・離脱症状に注意

結論：結合部位の記述が誤り。選択肢dは **誤 (Incorrect)** 。

選択肢 Eの検証 Part 1：「Z-ドラッグ」ゾルピデムの登場

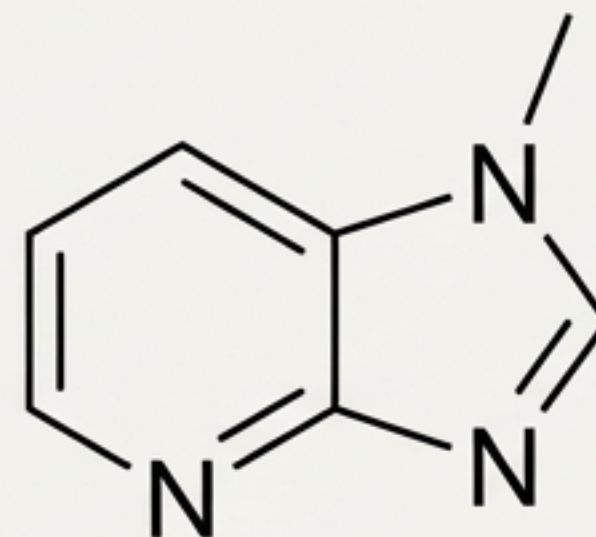
Chemical Classification

- 非ベンゾジアゼピン系: BZD骨格を持たず、「イミダゾピリジン系」に分類される。
- ベンゾジアゼピン受容体作動薬: 構造は異なるが、BZDと同じGABAA受容体をターゲットとするため、このカテゴリーに含まれる。



ベンゾジアゼピン骨格

vs.

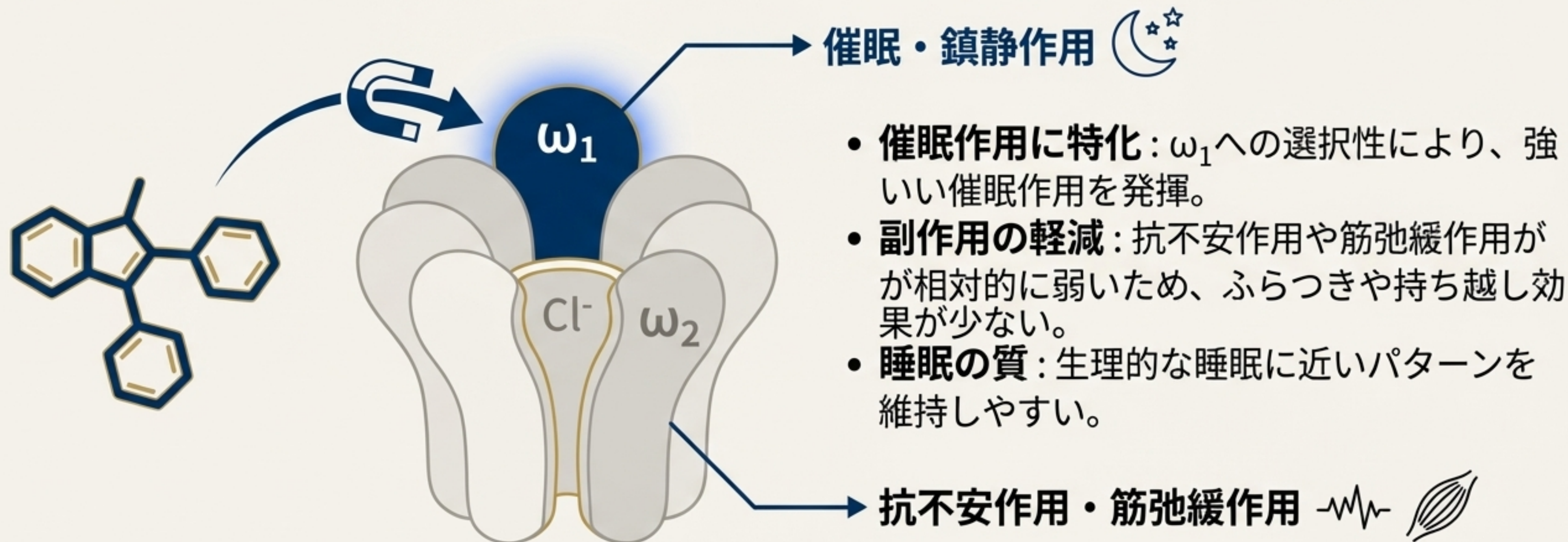


イミダゾピリジン骨格

ゾルピデムの最大の特徴は、その化学構造ではなく、GABAA受容体サブタイプに対する「選択性」にある。

選択肢 Eの検証 Part 2： ω_1 選択性をもたらす臨床的優位性

ゾルピデムはGABAA受容体のサブタイプのうち、 ω_1 受容体に特に高い親和性を持つ。



結論：記述はすべて正しい。選択肢eは **正 (Correct)**。

最終結論：正解の確認

- ✓ a. 反跳性不眠: 短時間作用型で頻度が高い。-> 正 (Correct)
- ✗ b. ニトラゼパム: 入眠時間も短縮する。-> 誤 (Incorrect)
- ✗ c. フルラゼパム: REM睡眠への影響少なく、健忘も起こしにくい。
-> 誤 (Incorrect)
- ✗ d. エチゾラム: BZD結合部位に作用する。-> 誤 (Incorrect)
- ✓ e. ゾルピデム: ω_1 選択性により筋弛緩作用が弱い。-> 正 (Correct)

正文は a と e。したがって、正解は「2」

催眠薬マスターのための重要ポイント総括

薬剤 (Drug)	分類 (Class)	作用時間 (Duration)	鍵となる特徴 (Key Feature)	主な注意点 (Key Risks)
トリアゾラム	BZD系	超短時間	速効性、入眠改善	反跳性不眠、前向性健忘
ニトラゼパム	BZD系	中間	入眠・睡眠維持	持ち越し効果
フルラゼパム	BZD系	長時間	活性代謝物(72h)、睡眠維持	強い持ち越し効果、蓄積、転倒
エチゾラム	チエノジアゼピン系	短～中間	強い抗不安・筋弛緩作用	依存性
ゾルピデム	非BZD系 (Z-drug)	超短時間	ω_1 選択性、催眠に特化	筋弛緩作用が弱く、転倒リスクは比較的低い

Noto Serif JP Regular。

作用時間と受容体選択性。この2軸で考えれば、催眠薬の特性は明確に理解できる。