

Sedative hypnotics/ antianxiety drugs

神経症などに見られる不安や不眠などに鎮静・催眠薬や抗不安薬が用いられる。
これらの薬物は、用量を増やしていくと、全身麻酔状態や延髄麻痺を引き起こす。
また、連用により依存を引き起こす。

1、薬物の種類

1) benzodiazepines (BZD)

a) 催眠薬

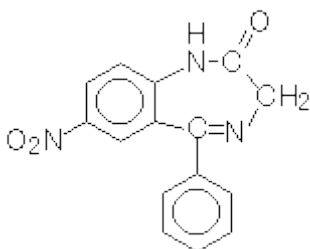
不眠症の治療に用いられる。

分類	薬物	半減期
超短期作用型	triazolam	2.9 hr
短期作用型	midazolam, brotizolam	2-7 hr
中期作用型	nitrazepam, estazolam	18-40 hr
長期作用型	flurazepam, haloxazolam	未変化体: 6 hr 活性代謝物: 24 hr

b) 抗不安薬

不安・緊張・焦燥を比較的選択的に緩和する。

分類	薬物	作用時間
短期作用型	etizolam, clotiazepam	6 hr 以内
中期作用型	lorazepam, bromazepam	12-24 hr
長期作用型	fludiazepam, diazepam, chlordiazepoxide	24 hr 以上
超長期作用型	flutoprazepam, prazepam	90 hr 以上



nitrazepam

薬理作用	解説
鎮静・催眠作用	用量の増加により鎮静から催眠作用がでる。刺激により覚醒し、麻酔状態にはならない。 REM 睡眠の抑制が少なく、NREM 睡眠時間の延長。
抗不安作用	大脳辺縁系に作用し、抗不安作用を示す。
抗痙攣作用	pentilenterazol 誘発痙攣を抑制するが、電撃痙攣の抑制は弱い。 てんかん重積発作に有効。
骨格筋弛緩作用	脊髄においてシナプス前抑制の増加による。

副作用	解説
精神神経症状	めまい、ふらつき、運動失調、焦燥感、言語失調、前向き健忘症などがでる。長期作用型では、翌日以降に作用が持続する(hangover)ので、注意が必要。 nitrazepam を大発作てんかんに用いると悪化させることがある。
依存性	長期投与により、耐性と身体依存が生じる。 triazolam は連用中止により反跳性不眠(rebound insomnia)が生じる。

c) benzodiazepine 受容体拮抗薬

flumazenil

benzodiazepine 受容体の競合性拮抗薬であり、benzodiazepine の過剰投与や手術時に投与された患者で、覚醒遅延や呼吸抑制がある時に使用する。静注での半減期は 0.7-1.3 時間である。

2) ω_1 (BZD₁) receptor agonists

薬物	作用および副作用
zolpidem	GABA-A 受容体複合体の BDZ 結合部位 (ω_1 受容体) に働き、GABA の作用を増強する。催眠鎮静作用に比べて、抗不安作用、抗痙攣作用や、筋弛緩作用が弱いのが特徴である。半減期は2時間で、超短時間型睡眠薬である。 長期連用により、依存形成や中止による離脱症状が生じることがある。

3) serotonin 1A receptor agonists (非ベンゾジアゼピン系抗不安薬)

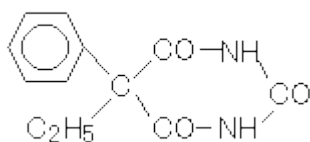
薬物	作用および副作用
tandospirone	脳内セロトニン受容体(5-HT1A)に働き、抗不安・抗うつ作用を引き起こす。ベンゾジアゼピン系抗不安薬がもつ筋弛緩作用や運動抑制作用、麻酔増強作用はほとんどない。乱用・依存もほとんどない。

4) barbiturates

分類	薬物	その他
超短時間作用型	thiamylal thiopental	静脈麻酔薬として使用。作用時間が短いのは、薬物が脳以外の組織へ再分布することによる。
短時間作用型	pentobarbital	3時間以内
中時間作用型	amobarbital	3～6 時間
長時間作用型	phenobarbital	6時間以上

薬理作用	解説
中枢作用	脳幹の網様体上行性賦活系を抑制する。鎮静、催眠、増量で昏睡。REM 睡眠は減少する。このため覚醒後に宿酔感が残る。
抗痙攣作用	てんかんの痙攣を抑制する。
末梢作用	末梢シナプスの興奮伝達抑制
依存・耐性	P450 の誘導により耐性が生じる。また身体依存を生じる。

禁忌: acute intermittent porphyria (肝臓での porphyrins の産生を増加させる)。



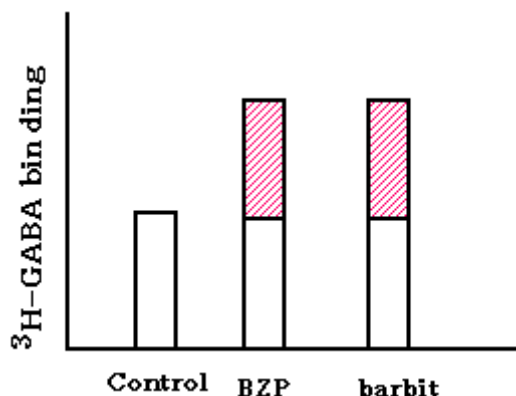
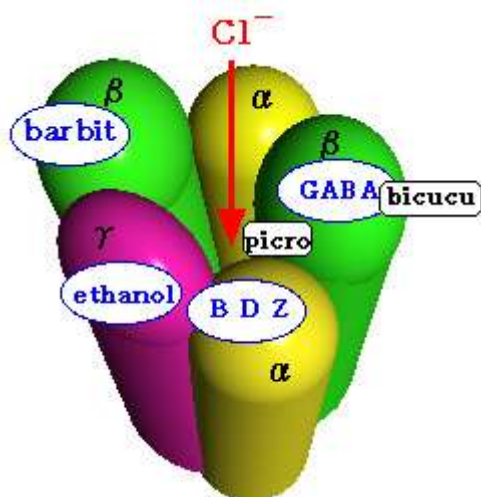
phenobarbital

5) bromides

bromvalerylurea

短時間作用型就眠薬。身体依存を生じやすい。

2、GABA-A 受容体の構成



上図: GABA-A 受容体は、5量体からなり、 α 、 β 、 γ サブユニットからなるイオンチャネルである。

GABA は β サブユニットに結合し、Cl イオンの流入を増加させ、過分極を引き起こす。

β サブユニットの孔側には picrotoxin (picro) が結合し、bicuculline (bicucu) は GABA 結合部位に結合し、GABA の作用を阻害する。

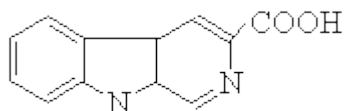
一方、benzodiazepine (BDZ) は GABA の作用を増強するが、その結合部位は α サブユニットにあり、その効果発現には γ サブユニットが必須である。

その他、barbiturate (barbit) は β サブユニットに、ethanol は γ サブユニットに結合し、GABA の作用を増強する。

$\omega 1$ 受容体は、 $\alpha 1$ サブユニットを含む受容体であり、zolpidem が選択的に結合する。

右図: シナプス膜への ³H-GABA の結合を、BZP および barbit の存在下で調べると、GABA 結合量の増加が見られる。

3、参考: 脳内不安物質



β -carboline-3-carboxylic acid は、不安や痙攣作用を持つ。BZP 受容体に作用する。

4、話題

成人脳の脳室下帯 (SVZ) で新しい神経細胞が作られている。SVZ で約 20% を占める幹細胞の GFAP 発現細胞と、約 70% を占める神経芽細胞 (neuroblasts) の相互作用を調べた。その結果、GFAP 発現細胞の神経芽細胞への分化が、神経芽細胞から遊離される GABA により抑制されていることを見出した。この GABA

遊離は、神経芽細胞の脱分極により起こるが、シナプス機構を介していない。神経芽細胞からの遊離 GABA が、幹細胞の GABA-A 受容体を刺激して、その分化を抑制していることが明らかにされた。抗てんかん薬、抗不安薬、睡眠薬、アルコールなどが GABA 系を介して作用するので、これらの薬物が神経発生や脳機能に影響を及ぼす可能性がある。

(X.Liu et al, Nature Neusoci., 8, 1179, 2005)

(2011/11/14)