

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

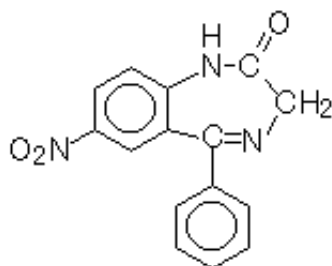
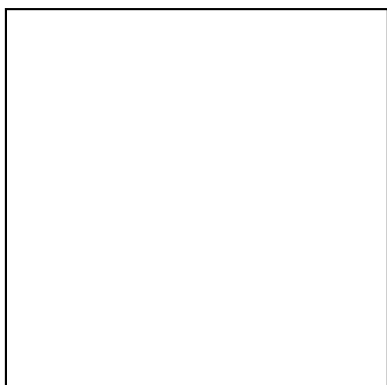
不眠症の治療に用いられる。

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きる。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、逆行性健忘などが 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) γ (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（ γ 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。耐性形成や、反跳性不眠や依存性はほとんどない。

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

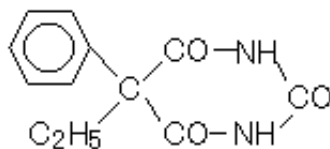
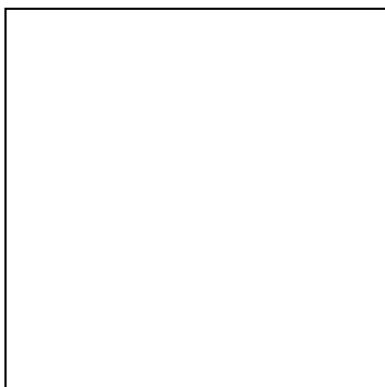
薬物	作用および副作用
tandospirone	脳内セロトニン受容体（5-HT _{1A} ）に働き、抗不安・抗うつ作用を引き起こす。 ベンゾジアゼピン系抗不安薬がもつ筋弛緩作用や運動抑制作用、麻酔増強作用はほとんどない。乱用・依存もほとんどない。

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）。



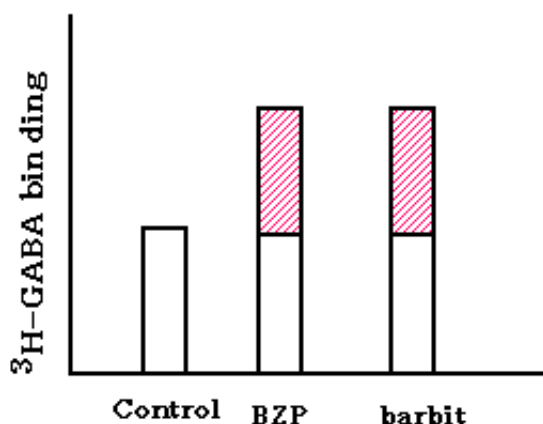
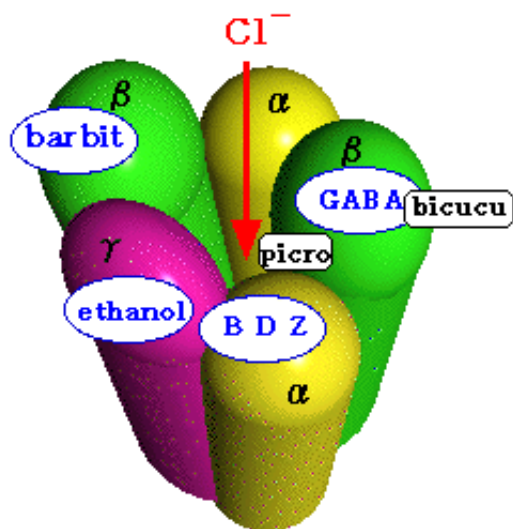
phenobarbital

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

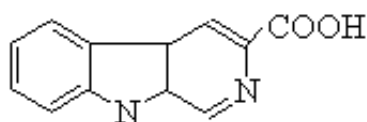


上図：GABA-A受容体は、5量体からなり、 α 、 β 、 γ 、 δ サブユニットからなるイオンチャネルである。GABAはサブユニットに結合し、Cl⁻イオンの流入を増加させ、過分極を引き起こす。サブユニットの孔側にはpicrotoxin (picro) が結合し、bicuculline (bicucu) はGABA結合部位に結合し、GABAの作用を阻害する。一方、benzodiazepine (BDZ) はGABAの作用を増強するが、その結合部位はサブユニットにあり、その効果発現にはサブユニットが必須である。その他、barbiturate (barbit) はサブユニットに、ethanolはサブユニットに結合し、GABAの作用を増強する。

1受容体は、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



-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)