

《 寄稿レポート 》

ゾルピデム服用中の高齢患者にみられた健忘症状の改善に
薬局薬剤師の介入が有効であった一例

近 瑠美¹, 長谷川佳孝^{2*}, 伊藤 将², 月岡良太², 大石美也²

**Pharmacy pharmacist intervention being effective in improving amnesia
in an elderly patient taking zolpidem – a case report**

Rumi Kon¹, Yoshitaka Hasegawa^{2*}, Hitoshi Ito², Ryota Tsukioka², Miya Oishi²

We report a case of suspected anterograde amnesia in a patient prescribed with benzodiazepine receptor agonists, which should be administered with caution in elderly individuals. A woman patient in her 70s complained of sleepiness from the following morning onwards while taking 10 mg zolpidem tablets. She was aware of the carry-over effect. Though this patient was aware of the sleepiness from the following morning onwards, but not aware of the symptoms of amnesia, and there were concerns about a decrease in quality of life and an increase in the risk of accidents occurring. Therefore, as these dose-dependent symptoms did not develop while this patient was taking 5 mg and her sleep routine was good, the pharmacy pharmacist suggested the doctor to reduce the dose to 5 mg from initially prescribed 10 mg, taking into account the risks associated with changing sleeping pills. After the dose reduction, the patient's symptoms improved and there was no relapse of insomnia. Pharmacists need to check the physical condition of elderly patients taking zolpidem in detail and, if amnesia is suspected, suggest a reduction or discontinuation of the drug to the doctor based on a pharmacological perspective.

Key words: zolpidem, anterograde amnesia, elderly patients

Received September 5, 2023; Accepted November 14, 2023

¹ Rumi Kon 株式会社アインファーマシーズ アイン薬局 川口榛松店

² Yoshitaka Hasegawa, Hitoshi Ito, Ryota Tsukioka, Miya Oishi 株式会社アインホールディングス

* 連絡先：株式会社アインホールディングス 医療連携学術部 長谷川佳孝

〒151-0053 東京都渋谷区代々木 2-1-5 JR 南新宿ビル 11F

Tel: 03-5333-1818 Fax: 03-5333-1801 E-mail: yoshitaka.hasegawa.x9z@ainj.co.jp

1. 緒 言

ベンゾジアゼピン (BZ) 受容体作動薬は、ジアゼパムやニトラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤 (BZ 薬) とゾルピデムなどの非ベンゾジアゼピン系薬剤 (非 BZ 薬) に分類される。これらは、いずれも脳内の γ -aminobutyric acid (GABA) 受容体複合体にある ω 受容体に作用し、神経細胞内の Cl^- 流入を増加させることで、催眠鎮静作用のほか、筋弛緩作用、抗不安作用等の幅広い薬理作用を示す¹⁾。高齢者では BZ 薬への感受性の上昇、代謝および排泄の低下から有害事象が現れやすく、認知機能低下や転倒、せん妄などのリスクがあるため²⁻⁵⁾、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」では、可能な限り使用を控え、使用する場合はできる限り必要最小限に留めることとされている⁶⁾。また高齢者への薬剤投与に関する Beers 基準では、非 BZ 薬も BZ 薬と類似の副作用を生じる可能性があるため、漫然と長期投与しないことが推奨されている²⁾。これらのように、BZ 系の高齢者への投与に関する注意喚起があるにもかかわらず、過去 1 か月間に週 3 回以上睡眠薬を使用する患者の割合は、加齢とともに上昇することが報告されている^{7,8)}。また、加齢による運動機能や認知機能の変化が起こり得る高齢者では、患者が BZ 受容体作動薬による認知機能低下等の症状を副作用と認識していない可能性も考えられる。したがって、薬局薬剤師は BZ 受容体作動薬を使用する高齢患者に対して服薬状況および体調変化を注意深く聞き取り、副作用が疑われる場合には、薬剤との関連性を評価して医師に減量・処方変更を提案する等、高齢者における安全な BZ 受容体作動薬使用に貢献する必要があると考えられる。今回われわれは、薬局薬剤師の介入によ

り健忘症状の改善がみられたゾルピデム錠 10 mg を服用する高齢患者の症例を経験したので報告する。

2. 症 例

1. 患者背景

年齢、性別：70 歳代、女性

診断名：高血圧症、骨粗鬆症、逆流性食道炎、甲状腺機能低下症、不眠症

嗜好歴：飲酒、喫煙なし

副作用・アレルギー歴：なし

処方薬：ロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg/day, アルファカルシドールカプセル 1 μ g/day, ランソプラゾールカプセル 15 mg/day, レボチロキシナトリウム錠 25 μ g/day, レボチロキシナトリウム錠 50 μ g/day, 酸化マグネシウム錠 1500 mg/day, アゼルニジピン錠 8 mg/day, ゾルピデム錠 10 mg/day (X+4 年 2 月時点)

2. 経過

患者は、X 年 12 月に初めて当薬局を利用した。うつ病にセルトラリン錠 100 mg/day を、入眠困難にゾルピデム錠 5 mg/day を服用していた。X+1 年 5 月、不眠の悪化と 160 mmHg を超える収縮期血圧の上昇がみられたため、不眠の悪化に対してゾルピデムが 10 mg/day に増量され、血圧の上昇に対してベニジピン錠 4 mg/day が処方された。X+1 年 6 月には、ゾルピデム増量により不眠が改善し、X+1 年 7 月には、ベニジピン追加により収縮期血圧が 110 mmHg 程度に低下した。X+2 年 8 月、患者から主治医に「記憶はないが、夜間に掃除をしていることがある」との訴えがあったため、セルトラリンが 100 mg から 50 mg に、ゾルピデムが 10 mg から 5 mg に減量され、その後は健忘症

状が改善した。セルトラリンおよびゾルピデム減量後は良好な睡眠状況が続き、X+3年1月には体調が安定したため、セルトラリン錠が服用終了となった。

X+3年5月、患者がゾルピデムの効果不十分を医師に訴え、再度10mgに増量された。X+3年5月から約10カ月間、患者はゾルピデム錠10mgを継続服用した。X+4年2月、薬局薬剤師が患者に睡眠状況を確認したところ「22時にゾルピデム錠10mgを服用して睡眠はとれている。しかし、翌朝以降の眠気とすっきりしない状態が続いている。」と聴取した。さらに「記憶はないが、夜間に洗濯や食事をしていると家族から言われた。」とも聴取した。薬局薬剤師は継続的な服薬指導により、患者には認知症等の既往歴がなく、認知機能に問題がないことを把握していた。その上で、患者の訴えから、BZ受容体作動薬に特徴的な持ち越し効果および前向き健忘の発現を疑った。患者が持ち越し効果は認識していたものの、健忘症状を認識できていなかったことが患者QOLの低下や事故発生リスクの上昇につながることを懸念された。ゾルピデムによる持ち越し効果と前向き健忘は用量の影響が大きいこと、10mgへ増量する以前は5mgでも良好な睡眠が得られていた時期があったことから、他睡眠薬への変更にとりなうリスクを避けるためにもゾルピデムの減量が妥当と考え、医師に5mgへの減量を提案した。患者には、持ち越し効果のみならず、健忘症状もゾルピデムによる可能性が考えられることを説明した。

X+4年3月、ゾルピデム錠は5mgに減量され、その後、患者より健忘症状が改善したことを確認した。X+5年10月、処方医が高齢患者の認知機能等への影響を懸念し、可能な限りBZ受容体作動薬の処方避ける方針をとったため、本患者においてもゾルピデム錠5mgが

スボレキサント錠15mgに変更されたが、その間に健忘症状の再燃はみられず、不眠の再燃もなかった。

4. 考 察

本症例では、ゾルピデム錠10mgを服用した70歳代の高齢女性に、服用翌朝の眠気と服用後の健忘症状がみられた。健忘症状の危険性について、患者が認識できていなかった。薬局薬剤師は、X+4年2月の聴取内容から、ゾルピデムによる持ち越し効果と患者が気づいていない前向き健忘を疑い、ゾルピデム錠5mgへの減量を医師に提案した。その結果、これらの症状が改善し、不眠の再燃もなかった。

BZ受容体作動薬が作用する ω 受容体は、中枢型の ω_1 受容体と ω_2 受容体、末梢型の ω_3 受容体に分類される⁹⁾。Rudolphらはマウスを用いた行動薬理学の実験から、 ω_1 受容体がBZ受容体作動薬の鎮静催眠作用と健忘症状に、 ω_2 受容体が筋弛緩作用と抗不安作用に、 ω_1 受容体と ω_2 受容体の両方が抗痙攣作用に関与することを報告している¹⁰⁾。ゾルピデムは ω_1 受容体に高い選択性を有し¹¹⁾、選択的な鎮静催眠作用を示す一方で、健忘症状の発現が知られており¹²⁾、添付文書の警告欄にも「入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること」と記載されている¹³⁾。BZ受容体作動薬による健忘にはさまざまな危険因子が知られている。薬剤側の危険因子としては用量の影響が最も大きく、理論的にすべてのBZ受容体作動薬において ω 受容体の占拠率が一定以上に達した場合、健忘をもたらすとされる¹⁴⁾。また、患者側の危険因子としては加齢があげられる。その理由として、高齢者では服用前の記憶能がすでに低いため、健忘が臨床上容易に顕在化する可能性¹⁵⁾やBZ受容体作動薬

の代謝, 排泄低下による血中濃度の上昇が考えられている^{2,6)}。本症例では, ゾルピデムが 5 mg から 10 mg に増量されたことと, 患者が 70 歳代の高齢であったことから, 薬剤側および患者側の両方に健忘の危険因子があったと考えられる。

BZ 受容体作動薬による健忘の特徴として, 薬剤投与前の記憶が失われず, 投与直後から一定期間の記憶が障害される前向き健忘や行為の遂行そのものは問題ないが行為の遂行を思い出せないエピソード記憶の障害があげられる¹⁶⁾。また認知症等との鑑別として, 健忘がエピソード記憶の障害に限定され, 他の高次機能障害を伴わず, 幻覚, 妄想等の周辺症状がみられないことがあげられている¹⁴⁾。Canady らはゾルピデム錠を服用してから 1 時間以内に行われた電話の内容を記憶していなかった患者 2 名の症例を報告しており¹⁷⁾, Tsai らは, ゾルピデム服用後に掃除, 食事等の強迫性行動や前向き健忘がみられた女性患者 3 名の症例を報告している¹⁸⁾。本症例では, ゾルピデム服用から健忘症状が出現するまでの詳細な時間は把握できていないものの, 健忘が日中にはみられていないことに加え, ゾルピデム服用から一定時間でのエピソード記憶の障害に限定されていることから, BZ 受容体作動薬による健忘の特徴と類似していると考えられた。

本症例では, 加齢による生理的変化や脳血管障害, 片頭痛, てんかん等の診断がなされていない併疾患の可能性, 治療中である甲状腺機能低下症の影響等, 精神症状を生じうる他要因を完全には除外できておらず, 健忘が疑われた際のゾルピデムの血中濃度やプラセボ投与時の発現有無, 用量依存性の重症度も評価されていない。しかし, BZ 受容体作動薬において既知の副作用である持ち越し効果と前向き健忘が疑われる症状を患者が同時に訴えたことに加

え, 過去にもゾルピデム錠 10 mg 服用中に健忘症状がみられており, いずれも 5 mg への減量で症状の改善がみられたことから, 本症例の健忘症状はゾルピデムと関連があると考えられた。Naranjo の有害事象因果関係判定スケールを用いた評価でも, Naranjo probability score は 6 点で「probable」と判定され (表 1), 本症例の健忘症状はゾルピデムに関連する可能性が高いことが示唆された¹⁹⁾。

BZ 受容体作動薬による健忘症状では, 患者が遂行する行動そのものには問題がないため, 第三者からは異常が生じていると捉えられないことが多い¹⁴⁾。また Kleykamp らは, 健常の成人男性を対象にゾルピデム徐放錠 (本邦未発売) による認知機能への影響を調査し, ゾルピデムの健忘には服用中の耐性が認められず, 症状改善にはゾルピデムの減量もしくは中止が必要であることを報告している²⁰⁾。本症例では, 患者家族が患者に対して夜間の洗濯や食事といった行動を医療関係者に伝えるような勧告はしておらず, 患者自身もそれらの行動を記憶していないことが問題であることを認識していなかった。一方で, X+2 年 8 月には医師が, X+4 年 2 月には薬局薬剤師が患者の訴えから, ゾルピデムによる健忘症状が発現している可能性を疑い, ゾルピデムを減量することで健忘症状の改善がみられた。これらのことから, ゾルピデムによる前向き健忘の早期発見・早期対応に対して, 薬局薬剤師等の医療関係者が能動的に患者の服薬状況および体調変化を詳細に聞き取り, 本人の認知有無にかかわらず, 健忘発現の可能性が疑われる場合には, 薬剤との関連性を評価することが大きく貢献すると考える。家族等が体調変化に気づきにくい独居の患者では, 前向き健忘の早期発見・早期対応がさらに困難であると予想される。また, 体調変化に気づくためには, 体調変化が起こる前の状

表1 Naranjoの有害事象因果関係判定スケール¹⁹⁾

質問	はい	いいえ	不明	スコア ^{a)}
1. この有害事象は以前に報告されているか？	+1	0	0	+1
2. 有害事象は疑われている薬剤が投与された後に出現したか？	+2	-1	0	+2
3. 有害事象は薬剤の中止あるいは拮抗薬の投与によって改善したか？	+1	0	0	0
4. 有害事象は再投与により再び発生したか？	+2	-1	0	+2
5. 有害事象を引き起こす可能性のある別の原因はあるか	-1	+2	0	0
6. プラセボの投与により有害事象が起きたか？	-1	+1	0	0
7. 血中あるいはその他の体液から薬剤が中毒域濃度で検出されたか？	+1	0	0	0
8. 薬剤の増量により有害事象が悪化したか？あるいは薬剤の減量により有害事象が軽減したか？	+1	0	0	0
9. 過去にその薬剤あるいは関連する成分に対して同様の反応を示したことがあるか？	+1	0	0	+1
10. その有害事象は他の客観的な方法で証明されているか？	+1	0	0	0
			Total	6

a) 9～14：確実 (definite), 5～8：可能性あり (probable), 1～4：起こり得る (possible), -4～0：疑わしい (doubtful)

態を把握している必要があり、継続的な患者と関わり合いが重要である。したがって、薬局薬剤師は地域包括ケアシステムの一員としてかかりつけ機能を発揮し²¹⁾、寄り添った継続的な薬学的管理を実施することで、患者のわずかな体調変化に気付くことができるように努めることが重要と考える。

本症例では、患者が認知できていないゾルピデムによる前向き健忘の改善に薬局薬剤師による介入が貢献した。薬局薬剤師はゾルピデム服用中の高齢患者については体調変化を詳細に聞き取り、健忘が疑われる場合には薬学的視点から状況を判断し、減量・中止等を医師に提案する必要がある。

利益相反

本論文において、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U, A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*, **300**, 2-8 (2002).
- 2) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults, *J Am Geriatr Soc*, **60**, 616-631 (2012).
- 3) 北村正樹, 睡眠薬の特徴と注意点—新しいタイプの薬剤を含めて—, 耳鼻咽喉科展望, **53**, 202-204 (2010).
- 4) 益戸智香子, 小川ゆかり, 山下直美, 三原潔, 高齢者におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の半減期と点等との関連性: 観

- 察研究のメタアナリシス, *YAKUGAKU ZASSHI*, **139**, 113-122 (2019).
- 5) 中原良介, 薬学的視点に基づく病棟配置薬 (睡眠導入剤) 変更とその効果, *ファルマシア*, **58**, 686-690 (2022).
 - 6) 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究班. “高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015”. メジカルレビュー社, 東京, 2015, pp.22-31, pp.165-170.
 - 7) Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Asai T, Tsutsui T, Kaneko A, Nakamura H, Ohida T, Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population, *Sleep Med*, **8**, 723-732 (2007).
 - 8) 小曾根基裕, 黒田彩子, 伊藤 洋, 高齢者の不眠, *日本老年医学会雑誌*, **49**, 267-275 (2012).
 - 9) Doble A, Martin IL, Multiple benzodiazepine receptors: no reason for anxiety, *Trends Pharmacol Sci*, **13**, 76-81 (1992).
 - 10) Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy JM, Martin JR, Bluethmann H, Möhler H, Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes, *Nature*, **401**, 796-800 (1999).
 - 11) Benavides J, Peny B, Durand A, Arbilla S, Scatton B, Comparative in vivo and in vitro regional selectivity of central omega (benzodiazepine) site ligands in inhibiting [3H]flumazenil binding in the rat central nervous system, *J Pharmacol Exp Ther*, **263**, 884-896 (1992).
 - 12) マイスリー®錠医薬品インタビューフォーム, アステラス製薬株式会社, 2022年7月改訂 (第33版)
 - 13) マイスリー®錠, 添付文書, アステラス製薬株式会社, 2022年7月改訂 (第1版)
 - 14) 押淵英弘, 稲田 健, 石郷岡純, ベンゾジアゼピンと記憶障害, *臨床精神医学*, **35**, p1659-1662 (2006).
 - 15) Hinrichs JV, Ghoneim MM, Diazepam, behavior, and aging: increased sensitivity or lower baseline performance? *Psychopharmacology (Berl)*, **92**, 100-105 (1987).
 - 16) 石郷岡純, 松下正明編, ベンゾジアゼピン系睡眠薬の副作用と処方上の留意点, *臨床精神医学講座* **13**, p148-158 (1999).
 - 17) Canaday BR, Amnesia possibly associated with zolpidem administration, *Pharmacotherapy*, **16**, 687-689 (1996).
 - 18) Tsai MJ, Tsai YH, Huang YB, Compulsive activity and anterograde amnesia after zolpidem use, *Clin Toxicol (Phila)*, **45**, 179-181 (2007).
 - 19) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ, A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin Pharmacol Ther*, **30**, 239-245 (1981).
 - 20) Kleykamp BA, Griffiths RR, McCann UD, Smith MT, Mintzer MZ, Acute effects of zolpidem extended-release on cognitive performance and sleep in healthy males after repeated nightly use, *Exp Clin Psychopharmacol*, **20**, 28-39 (2012).
 - 21) 厚生労働省: 患者のための薬局ビジョン～「門前」から「かかりつけ」、そして「地域」へ, https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/vision_1.pdf, 2023年10月17日アクセス.