

ゾルピデムにより異常行動をとったと考えられる1剖 検例

臼元, 洋介
九州大学大学院医学研究院法医学分野

工藤, 恵子
九州大学大学院医学研究院法医学分野 : 講師

鮫島, 直美
九州大学大学院医学研究院法医学分野

佐藤, 和雄
九州大学大学院医学研究院法医学分野

他

<https://doi.org/10.15017/1518483>

出版情報 : 福岡醫學雜誌. 106 (6), pp.202-205, 2015-06-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :

症 例

ゾルピデムにより異常行動をとったと考えられる 1 剖検例

九州大学大学院医学研究院 法医学分野

臼元 洋介, 工藤 恵子, 鮫島 直美, 佐藤 和雄, 辻 彰子, 池田 典昭

An Autopsy Case of Abnormal Behaviour Induced by Zolpidem

Yosuke USUMOTO, Keiko KUDO, Naomi SAMESHIMA, Kazuo SATO, Akiko TSUJI and Noriaki IKEDA

*Department of Forensic Pathology and Sciences, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka*

Abstract

Zolpidem is a widely used ultrashort-acting non-benzodiazepine in clinical practice ; compared with benzodiazepines, it does not have side effects such as daytime hangover, rebound insomnia, and development of tolerance. We report an autopsy case of abnormal behaviour induced by zolpidem. A man in his 60's had suffered from postherpetic neuralgia about 2 months ago and had been prescribed zolpidem for insomnia. According to his family, he had no memory of his actions such as striking a wall, taking his futon outside, and eating 5 times a day after he took zolpidem. Because his postherpetic neuralgia did not improve, he was hospitalized and treated with an epidural block. During hospitalization, he took off his clothes, removed the epidural block catheter by himself, and slept on others' beds. He disappeared from the hospital one day ; the next day, he was found dead in a narrow water storage tank 10 km away from the hospital. He was thought to have driven a car by himself to reach the place. Forensic autopsy revealed that the cause of death was drowning. Zolpidem and several other drugs were detected by toxicological analysis of his blood ; the concentrations of these drugs were within therapeutic range. There are several reports about somnambulism induced by zolpidem such as sleepwalking, sleep driving, and eating. Considering the strange episodes following zolpidem administration, his behaviour on the day of his death was considered abnormal behaviour induced by zolpidem.

Key words : Zolpidem · Forensic autopsy · Side effects · Sleep driving · Somnambulism

はじめに

ゾルピデムは体内半減期が 1.8~2.3 時間という非ベンゾジアゼピン系の超短時間型睡眠薬で、ベンゾジアゼピン受容体のサブタイプの 1 つである $\omega 1$ 受容体に選択的に作用する。このことから、催眠鎮静作用に比べて、抗不安作用、筋弛緩作用が弱いという特徴がある。またベンゾジアゼピン系睡眠薬に比して翌朝への持ち越し効果、反跳性

不眠および耐性の発現が少ないといわれており、広く臨床で使用され、2006 年のデータでは全世界で最も売上高の高かった睡眠薬である^{1)~3)}。

今回我々は、ゾルピデムにより異常行動をとったと考えられる 1 剖検例を経験したので報告する。

事 例

死者は 60 代後半の男性。高血圧、腰部の手術の既往歴がある。

Corresponding author : Noriaki IKEDA, M.D., Ph.D.

Department of Forensic Pathology and Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

Email : norii@forensic.med.kyushu-u.ac.jp



A : Appearance of the hut of the water storage tank.



B : The entrance of the water storage tank.



C : Minivan lying on its side.

Fig. 1

2ヶ月ほど前から帯状疱疹のため A 病院に通院していたが軽快せず、B 病院に通院するようになり、この時から不眠に対しゾルピデムを処方され、家族の話によれば、ゾルピデム服用後に壁を叩いたり、布団を外に出したり、1日5回食事をしたことを本人が覚えていなかったりしたとのことである。その後も帯状疱疹の痛みが治まらず、C 病院に入院して硬膜外ブロックの治療を受けていた。入院中はゾルピデムおよびトラマドールとアセトアミノフェン配合錠を内服しており、服を脱いだり、硬膜外に留置したカテーテルを抜いたり、他人のベッドで寝ていたりしたことがあったという。某日、病院から行方不明になり、翌日、ポンプ場の狭い貯水槽で、T シャツとトランクス姿で水没しているのを発見された (Fig. 1A, B)。死者が発見された場所から川を挟んで直線距離で 100m ほど離れた場所に横転した軽自動車があり、これ

は死者が行方不明になった頃に病院の駐車場で盗難被害にあったものであった (Fig. 1C)。またこの軽自動車の発見場所から死者の発見場所の中間地点の川沿いに、死者のスニーカーと病院着が落ちていた。駐車場で他人の軽自動車に乗り、病院から 10km 程度離れた現場まで行って横転事故を起こし、死亡した現場まで歩いていったものと考えられた。死因究明のため、死後約 2 日半で司法解剖となった。

剖 検 所 見

身長 152cm, 体重 65.5kg, 淡赤色の死斑が前面・背面に弱く形成され、硬直は足の関節で強く認められた。左右上肢の所々に線状や点線状の表皮剥脱、皮膚の創が散在し、左右下肢には、特に膝関節前面から下腿にかけて、皮下出血や表皮剥脱が散在していた。背部には硬膜外チューブが留置さ

Table 1 Blood concentrations of drugs ($\mu\text{g/ml}$) detected in this case and therapeutic and toxic blood concentrations of these drugs.

$\mu\text{g/ml}$	Femoral blood	Right heart blood	Left heart blood	Therapeutic ⁶⁾	Toxic ⁶⁾	comatose-fatal ⁶⁾
zolpidem	0.14	0.19	0.17	0.08~0.15	0.5	2~4
chlorpheniramine	0.03	0.03	0.04	0.003~0.017		1.1
ropivacaine	0.23	0.25	0.25		1~2	
tramadol	1.32	1.82	1.88	0.1~1	1	2, 13, 38.3

れていた。内部では、肺は膨化高度で水性肺気腫の所見を呈し、左胸腔に180ml、右胸腔に100mlの淡赤褐色液があった。気管内には淡赤褐色液を多量に認めた。頭蓋底では左右の錐体に出血を認めた。その他、左第11肋骨、右第4・9・10肋骨が側面でそれぞれ骨折し、第2・3腰椎間の椎間板の離開を認めた。

薬毒物検査結果

血中・尿中アルコールは陰性であった。GC/MSおよびLC/MS/MSを用いた薬毒物スクリーニング⁴⁾⁵⁾で右心血、尿から催眠薬ゾルピデム、抗ヒスタミン薬クロルフェニラミン、局所麻酔薬ロピバカイン、鎮痛薬トラマドールが検出され、さらに尿からは解熱鎮痛薬アセトアミノフェンが検出された。そこでスクリーニングに用いた方法に準じてジアゼパム-d5を内部標準物質としてGC/MSで抽出・定量を行ったところ、いずれの薬物も血液中の濃度は治療域程度であった(Table 1)。

考 察

水性肺気腫、左右胸腔内の液体貯留、頭蓋底の出血がみられたことから、死因は溺死と判断した。本屍にみられた損傷は交通事故や草木による損傷と考えた。

現在、我が国で使用されている睡眠薬は、大きくフェノバルビタール、ペントバルビタール等のバルビツール酸系、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル等の非バルビツール酸系、ミダゾラム、フルニトラゼパム等のベンゾジアゼピン系、ゾルピデム、ゾピクロン等の非ベンゾジアゼピン系の4つに大別される¹⁾。バルビツール酸系睡眠薬は、ベンゾジアゼピン系睡眠薬が登場するまでは主流であったが、呼吸中枢や血管運動中枢に対しても

抑制的に働き、耐性や依存を生じやすいことから、現在では使用が限られている。非バルビツール酸系睡眠薬は、睡眠作用が不安定で習慣性や依存を起しやすくとされ、臨床では使用しにくい薬剤といえる。現在、主に睡眠薬として使用されているのはベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系の薬剤である¹⁾。ゾルピデムは、2000年に国内で承認、販売が始まった非ベンゾジアゼピン系の薬剤である⁷⁾。

ゾルピデムが主成分の薬剤は複数あるが、いずれの添付文書でも、ゾルピデムの副作用として依存性、離脱症状、精神症状、意識障害、呼吸抑制、肝機能障害などの様々な記載があり、さらに冒頭には「本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状等)があらわれることがある」との警告が記載されている。これは睡眠時遊行症と考えられ、1994年のMendelsonの報告をきっかけに⁸⁾、ゾルピデム服用後に歩き回るだけでなく、覚醒した時に記憶がない状態での車の運転、食事、メールの作成といった異常行動の事例が複数報告されており^{9)~12)}、これらの異常行動が起きる頻度について、服用者の1~5.1%にのぼるという報告がある¹³⁾。ゾルピデムが睡眠時遊行症を引き起こす原因について、詳細はわかっていないものの、GABA_A受容体の脱感作によりセロトニン作動性ニューロンの活動が亢進し、その結果セロトニン放出の代償性減少が遅れることで筋緊張が持続して運動が可能になると考えられている¹⁴⁾。

死者には希死念慮や自殺の動機は全くなかった。一方、睡眠時遊行症の報告があるゾルピデムを服用し、実際に複数の睡眠時遊行症のエピソードがあったと考えられる。犯罪歴のない高齢男性が、乗用車を盗難して横転事故を起こし、服と靴を脱いで移動し、狭い貯水槽に入って死亡したという一連のエピソードから、死者の行動はゾルピデムによる睡眠時遊行症の可能性が高いと考えた。入

院前から服薬後の睡眠時遊行症と考えられるエピソードがあることから、医師がエピソードに気づいて処方を変更していれば、今回の事例は防げた可能性があると考えられる。

このような異常行動をきたす薬剤の報告は他にもあり、添付文書に記載のあるものだけでも抗インフルエンザ薬のオセルタミビル、ザナミビルなど、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のゾピクロン、エスゾピクロンなど、プロトンポンプインヒビターのオメプラゾールやラベプラゾールなどがある¹⁵⁾。また、今回死者の血液から検出された薬物のうち、抗ヒスタミン薬のクロルフェニラミンは、インペアードパフォーマンスと呼ばれる、自覚症状のない集中力、判断力、作業能率の低下をきたすことがあるとされており、今回の事例に影響した可能性も考えられる¹⁶⁾。

薬剤を処方する際には、異常行動だけでなく副作用全般について十分に注意を払い、副作用が発現した際には薬剤変更も考慮する必要があると考えられる。また、臨床上だけでなく、検案・解剖を行う際にも、服用している薬剤の情報には注意を払う必要があると考える。

参 考 文 献

- 1) 内村直尚. 最近の睡眠薬の動向と治療指針. 精神医学 49 : 519-527, 2007.
- 2) 辻誠一. 睡眠薬の副作用 (健忘・過食など). 精神科治療学 24 : 195-200, 2009.
- 3) 粥川裕平. ベンゾジアゼピン系睡眠薬と非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の有用性. Progress in Medicine 30 : 853-860, 2010.
- 4) Kudo K, Ishida T, Hikiji W, Hayashida M, Uekusa K, Usumoto Y, Tsuji A, Ikeda N : Construction of calibration-locking databases for rapid and reliable drug screening by gas chromatography-mass spectrometry. Forensic Toxicol 27 : 21-31, 2009.
- 5) 箕畑俊和, 工藤恵子, 臼井聖尊, 志摩典明, 片木宗弘, 池田典昭, 土橋 均, 鈴木廣一. 薬毒物分析における超高速 LC-MS/MS の有用性. 鳥津評論 70 : 149-155, 2014.
- 6) Schulz M, Schmoldt A : Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 58 : 447-474, 2003.
- 7) 白川清治. 睡眠薬酒石酸ゾルピデム (マイスリー錠) の薬理学的特性と臨床効果. 日本薬理学雑誌 119 : 111-118, 2002.
- 8) Mendelson WB : Sleepwalking associated with zolpidem. J Clin Psychopharmacol. 14 : 150, 1994.
- 9) Logan BK, Couper FJ : Zolpidem and driving impairment. J Forensic Sci. 46 : 105-110, 2001.
- 10) 津村良子. ゾルピデムに起因すると推定された成人の睡眠遊行様エピソードとそれに伴う前向き健忘を呈した1例. Pharma Medica 22. 115-119, 2004.
- 11) Siddiqui F, Osuna E, Chokroverty S : Writing emails as part of sleepwalking after increase in Zolpidem. Sleep Med. 10 : 262-264, 2009.
- 12) Sansone RA, Sansone LA : Zolpidem, somnambulism, and nocturnal eating. Gen Hosp Psychiatry. 30 : 90-91, 2008.
- 13) Tsai JH, Yang P, Chen CC, Chung W, Tang TC, Wang SY, Liu JK : Zolpidem-induced amnesia and somnambulism : rare occurrences? Eur Neuropsychopharmacol. 19 : 74-76, 2009.
- 14) Juszczak GR : Desensitization of GABAergic receptors as a mechanism of zolpidem-induced somnambulism. Med Hypotheses. 77 : 230-233, 2011.
- 15) 松尾和廣. 医薬品による異常行動. 中毒研究 25 : 209-213, 2012.
- 16) 幸野健. 抗ヒスタミン薬の落とし穴 インペアード・パフォーマンス. チャイルドヘルス 11 : 714-719, 2008.

Received March 6, 2015

Accepted May 14, 2015