

図2 睡眠薬の併用はその他の抑うつ症状の改善に役立つ
545例の不眠を伴った大うつ病の患者に対し、朝にSSRI (fluoxetine) を投与することとし、これに加え無作為二重盲検法で就眠前にベンゾジアゼピン受容体作動性の睡眠薬 (eszopiclone) あるいはプラセボを投与して8週間の治療経過を観察した。その結果、睡眠薬併用群では睡眠薬非併用群と比べ、抑うつ症状の改善が早かった。(文献9より改変引用)

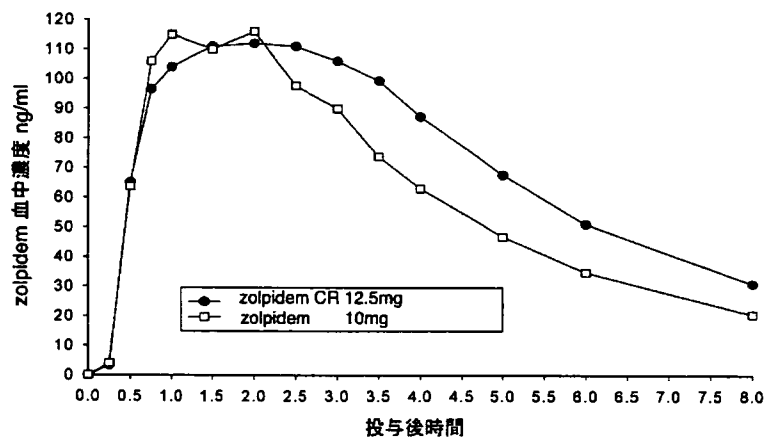


図3 Zolpidemと zolpidem-MR の血中動態
Zolpidemと比べて、徐放製剤である zolpidem-MRでは、徐放化によりピークからその半分の血中濃度に達するのにおよそ1時間多くかかる。すなわち、臨床的有効作用時間が延長したことになる。(zolpidem-MR 米国添付文書より http://products.sanofi-aventis.us/ambien_cr/ambienCR.html)

30mgと同様に自覚的入眠感と睡眠の質を向上させたが、flurazepam 30mgと異なり、朝の覚醒困難、反応時間の遅延、記憶障害などは観察されなかった²⁾。このことから、中途覚醒などの睡眠維持障害に対して、従来の薬剤と同等の効果を持ちながら、持ち越しによる悪影響のより少ない薬剤として期待される。このように、もともと作用時

間の短い物質を溶解から吸収のレベルで制御することで臨床作用時間を延長し、睡眠維持障害や熟眠障害への有効性を獲得することは開発の新たな方向と思われる。

3) Indiplon

Indiplonは、米国のNeurocrine Bioscience社がPfizer社と共同で開発した超短時間作用型の非

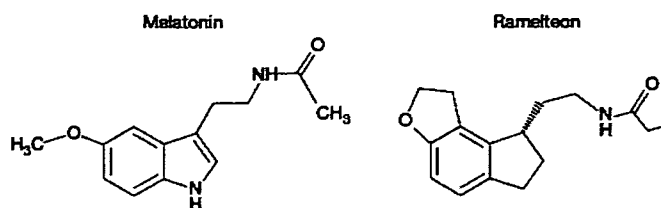


図4 Ramelteon および melatonin の構造式

ベンゾジアゼピン系睡眠薬であり、ベンゾジアゼピン受容体の $\omega 1$ 受容体に選択的に作用し睡眠を促進する。入眠障害と睡眠維持障害に対する有効性をねらい、そのまま急速に溶解する層と徐放層の2層からなる modified release 製剤としての開発が進んでいた¹⁸⁾が、2006年に開発が中止となった。

4) Gaboxadol

Gaboxadol は、Merck 社および Lundbeck 社が開発したシナプス外 GABA_A 受容体の選択的作動薬であり、シナプスの GABA_A・ベンゾジアゼピン複合体に対する作用を持たない。不眠症を対象とした終夜睡眠ポリグラフ検査を用いた睡眠検査室試験の結果では、プラセボと比較して総覚醒時間を短縮し、総睡眠時間を延長し、徐波睡眠を増加させることが報告されている¹⁴⁾。ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比べて、筋弛緩作用や持ち越し効果が少ないため高齢者への使用において安全性が高いと考えられている。米国において、臨床試験が行われ、日本でも進行していたが、2007年になって開発が中止された。

3. メラトニン受容体アゴニスト

概日リズムに支配された血中メラトニン濃度は、ヒトの場合個体の平均的就眠時刻の1時間ほど前から上昇を開始し、これに引き続き睡眠が発現する。Melatonin は生理的血中濃度を超えて投与すると、鎮静作用および概日リズム位相の変異作用を示す³⁴⁾。メラトニン受容体には MT1, MT2, MT3 の3つのサブタイプがあり、中枢神経系では、視床下部の視交叉上核および網膜に MT1 と MT2 が分布する¹⁹⁾。視交叉上核の MT2 が主に位相反応を介在することが明らかにされている。鎮静作用に関しては、MT1 が関与するこ

とが考えられているが、そのメカニズムについては詳細は明らかになっていない。

Melatonin の鎮静作用、催眠作用は50mg 以上の比較的多量では必ずしも投与時刻と関係なくみられるため、生物時計を介した作用ではないと推測するものがある。一方、少量投与における催眠作用は時刻依存性で夜間に投与した方がこの作用が強いため、現時点では生物時計の関与も否定できない³²⁾。Melatonin の鎮静作用は、体温低下作用による二次的な変化と考えるものもある^{3,37)}。

加齢により夜間のメラトニン分泌の全般的低下が起こることが示されているが、Haimov ら¹¹⁾は、これが高齢者の中途覚醒などの睡眠維持障害と関連すると考え、高齢の睡眠維持障害患者に melatonin の徐放製剤 2 mg を投与し活動量測定装置を用いて効果を確かめた。その結果、睡眠維持の障害が改善し、薬物耐性が起こらぬことを確かめた。Garfinkel ら¹⁰⁾は、同様に不眠を訴える高齢者において、夜間のメラトニン分泌量が減少していることを確かめたうえで、melatonin の徐放製剤 2 mg を投与し、睡眠効率の改善と中途覚醒の減少をみた報告した。

Ramelteon は、日本で開発された選択的メラトニン MT1 および MT2 受容体作動薬である (図4)。これまでの睡眠薬とは異なり、GABA 神経系に対する作用を持たない。この薬剤は乱用や依存が起こらないことが明らかにされ、米国では、連邦司法省の薬物規制局 (Drug Enforcement Administration) による scheduled drug に指定されなかった初めての睡眠薬³³⁾として2005年9月から販売が開始された。Ramelteon は MT1 と MT2 受容体を選択的に結合し、GABA ベンゾジアゼピン受容体、オピオイド、ムスカリン、セロトニン、ドパミンなどの受容体に結合しない¹⁹⁾。反跳

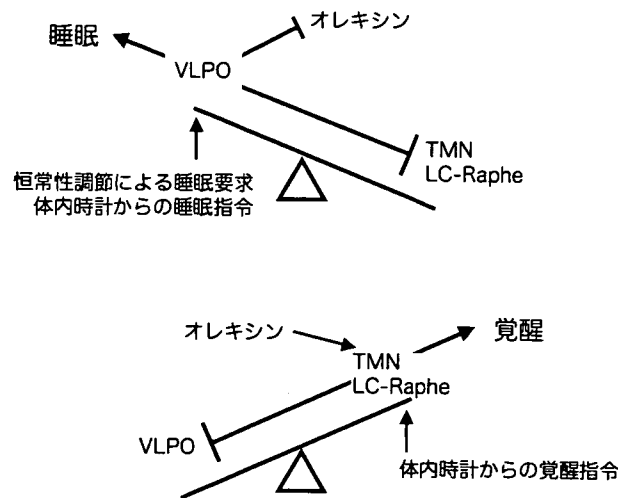


図5 睡眠・覚醒開始のタイミング制御に関するフリップフロップスイッチモデル²⁶⁾
 VLPO: Ventrolateral preoptic area 腹外側視索前域, TMN: tubulomammillary nucleus 結節乳頭核, LC: locus coeruleus 青斑核, Raphe: raphe nuclei 縫線核

性現象や離脱現象が認められないのはこの作用プロフィールによる。ベンゾジアゼピン受容体作動薬と異なり筋弛緩作用および記憶障害惹起作用が認められない。

MT1とMT2受容体はとりわけSCN (suprachiasmatic nuclei) に密に分布する。しかし、メラトニンの受容体はSCN以外にも存在し、睡眠は、睡眠不足、発熱、低体温、感染など概日リズム以外の影響も多く受けることを考えると、ramelteonが概日系を介して睡眠を誘導しているのかについてはさらに検討が必要である。動物では、メラトニンと同様なMT2を介した概日リズム位相変異効果について報告がなされている¹²⁾。ヒトにおいても、こうした作用は持つものと考えられ、概日リズム睡眠障害に対する治療薬としての期待も持たれている。

Ramelteonは臨床的に入眠作用、軽い睡眠維持作用を持つが、これらはMT1およびMT2受容体の分布から、主としてSCNに対する作用と考えられる¹⁹⁾。睡眠の制御におけるSCNの役割については、昼行性のリスザルを用いた実験から明らかにされている⁵⁾。すなわち、SCNを障害させた場合、日中に覚醒が持続せず、夜間に睡眠がまとまって出現することが無くなり、昼夜を問わず

出現するようになり、一日あたりの睡眠時間が多くなる。このことからSCNから発せられる概日性の信号は、日中の覚醒を促進すると同時に夜間の睡眠を強化することが考えられる²⁶⁾。MT1受容体の活性化は、概日性の覚醒促進信号を抑制することで睡眠過程を下支えする恒常性維持機構の働きを増強する。この仮説ではMT1受容体活性化はSCNの神経発火を抑制し、MT1受容体が関与する限りにおいては概日位相変異作用は睡眠誘発に大きく関与しないであろうとしている。MT1受容体の刺激は昼行性動物であれ夜行性動物であれSCNの神経発火を抑制するが、覚醒の抑制は昼行性でのみ起こる。

睡眠覚醒スイッチモデルからメラトニン受容体作動薬の催眠作用を解釈することも可能である^{9,26)} (図5)。このモデルは生理学的にも解剖学的に確立された事実に基づいている。睡眠に関連した視床下部の腹外側視索前域と覚醒に関連した青斑核、背側縫線核、結節乳頭核の活動の相互の抑制作用により、2つの状態の切り替えが起こるといえる。SCNは2つのサブシステムの両者に影響を与えることが神経投射から考え得る。つまり腹外側視索前域への投射が睡眠を誘発し、外側視床下部への投射が覚醒をもたらす。こ

これらの作用が睡眠維持に効果があるかについては不明である。

II. 過眠症の治療薬

ナルコレプシー、特発性過眠症など日中の過剰な眠気を示す過眠症の薬物療法としては、覚醒効果を持つ精神刺激薬が用いられる。過眠の治療に用いることのできる薬物として、日本では、methylphenidate と pemoline があったが、2007年から modafinil がこれに加わった。

Methylphenidate の精神刺激薬としての作用に最も関係が深いのはシナプスにおけるドパミン再取り込み阻害とドパミン放出の増強である。この薬剤は主として、腹側被蓋野から側坐核、嗅結節、外側中隔核、前頭皮質へいたる中脳辺縁系ドパミン作動系に作用することで覚醒作用をもたらす²⁵⁾。これらの作用は基本的に amphetamine や cocaine などと同様である。Methylphenidate は経口で速やかに吸収され、血中濃度半減期は2～4時間である。1日量で10～60mg を用いる。眠気に対する効果は比較的シャープであるが、臨床的作用時間が短いため、通常は朝と昼の2回服用とするが、朝と昼の間にもう1回、あるいは午後にもう1回と分けて投与する場合もある。18時以降は、不眠を起こす可能性があるため服用させないことが重要である。臨床的によくみられる副作用としては、頻脈、動悸、火照り感などがある。

Pemoline は、カテコールアミンの再取り込みを抑制する作用を持ち、基本的には中脳辺縁系ドパミン作動系に作用するものと考えられている²⁵⁾。Methylphenidate と比べると作用が弱いですが、作用時間が長い点が特徴である。通常は25～150mg を用いる。Pemoline は作用時間がより長い点で有利である。連用した場合に肝機能障害が起こりやすいことは欠点のひとつである。

1. Modafinil

Modafinil は1970年代にフランスで開発された精神刺激薬で、多くの国において過眠治療の第一選択となっている薬物である¹⁶⁾。米国では1999年

より過眠症の治療に使用されている。米国においては睡眠時無呼吸症候群の眠気や交代勤務症候群の眠気に対する適応も認められている¹⁵⁾。日本においても2007年に上市された。

Modafinil はナルコレプシーの治療のために開発された数少ない薬剤である。80年代から90年代初めに行われた初期の臨床試験では、過眠症において100～300mg で夜間睡眠に悪い影響を及ぼすことなく日中の眠気を改善させたが、カタプレキシーやその他のレム睡眠関連症状に対する効果は限定的であった¹⁶⁾。最近の米国における283例のナルコレプシーを対象とした二重盲検試験では200～400mg で日中の眠気と患者の全体的状態の改善が認められた³⁶⁾。

これまであったドパミン系に作用する過眠症治療薬に比べていくつかの点で臨床的な優位性がある。1) amphetamine と異なり治療用量で血圧に影響しない。2) 耐性と依存が限定的である。3) コルチゾル、メラトニン、成長ホルモンなど神経内分泌に影響を及ぼさない。4) 臨床的に覚醒効果はこれまでの amphetamine 様薬物と質的に異なる。イライラ感や焦燥感などの気分への影響が少なく、離脱時の反跳性眠気がほとんどみられない¹⁶⁾。動物実験では覚醒時間を増やすにもかかわらず運動量を増加させないという点が特徴である^{6, 29)}。

作用機序については、論議が多いところである。α1 受容体刺激作用はみられない。5HT₂ 受容体の介在による GABA 系伝達の変化が考えられた。Modafinil は線条体における 5HT 代謝を上昇させ、皮質への GABA 神経系を抑制する。この GABA に対する効果は 5HT₂ 拮抗薬の ketanserin や GABA アゴニストの muscimol でブロックされる。ただし、in vitro では、modafinil は 5HT₂ 受容体に結合しない。ドパミントランスポーターに対する親和性を持っており、ドパミントランスポーターのノックアウトマウスでは覚醒効果が消失する。これらも GABA 系を介していると考えられることは可能である。動物で modafinil は外側視床下部のヒポクレチン細胞や結節乳頭体のヒスタミン細胞における c-Fos 発現を増やす^{4, 27)}。このためヒスタミン覚醒系への作用も

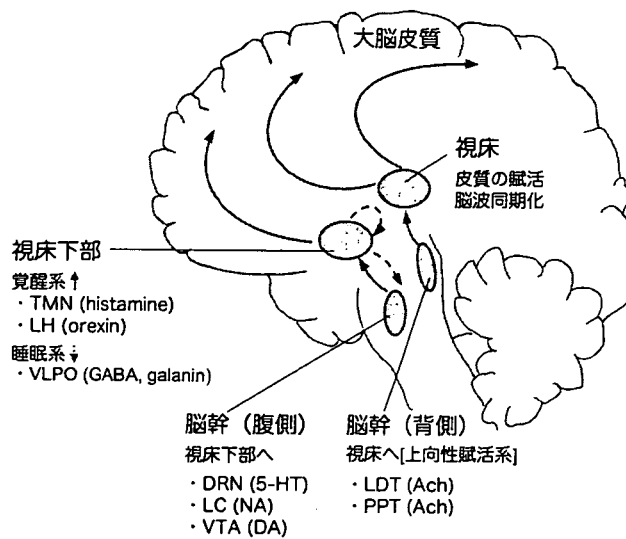


図6 脳の覚醒促進系と睡眠促進系 (文献26を参考に作成)

TMN : tubulomammillary nucleus 結節乳頭核, LH : lateral hypothalamus 外側視床下部, VLPO : ventrolateral preoptic area 腹外側視索前域, DRN : dorsal raphe nuclei 背側縫線核, VTA : ventral tegmental nuclei 腹側被蓋核, LDT : laterodorsal tegmental nuclei 背外側被蓋核, PPT : pedunculopontine nuclei 脚橋被蓋核

考えられている。

2. H3 受容体拮抗薬

抗ヒスタミン薬が眠気をもたらす睡眠を導入する作用があることから、中枢神経系でヒスタミン神経系が覚醒に関与していることは古くから知られていた。その後の研究で、ヒスタミン産生神経細胞は視床下部後部の結節乳頭核に有り、新皮質、辺縁系、線条体に投射していることが分かった²¹⁾。ナルコレプシーではオレキシン神経系の低下が明らかにされているが、オレキシンの覚醒作用発現には結節乳頭核のヒスタミン神経系が介在する。事実、ナルコレプシーでは脳内および髄液内のヒスタミンが低下している¹⁾。(図6)

1980年代になり、ヒスタミンの放出をシナプス前で制御する自己受容体が発見され、ヒスタミンH3受容体と名付けられた。中枢性にヒスタミンやヒスタミン1受容体作動薬を投与すると覚醒が促進されるが、全身的にこれらの物質を投与すると末梢のヒスタミンH1受容体を介して種々の受

け入れがたい副作用が誘発される。これとは対照的に、ヒスタミンH3受容体の阻害薬はヒスタミンの放出を増強しヒスタミンH1受容体の活動上昇をもたらす、結果的に覚醒をもたらすことが期待される²²⁾。辺縁系への投射を通じてアセチルコリン放出を上昇させ、認知機能の改善をもたらすことも期待されている。ラットへの投与では、覚醒している時間を有意に増やす一方で、methylphenidate や amphetamine と異なり、覚醒中の脳波的過覚醒をもたらさないことが明らかにされている。ヒスタミンH3受容体拮抗薬は正常ラットやネコ、マウスのナルコレプシーモデルで覚醒を増やす。ナルコレプシーモデル犬を用いた実験では、カタプレキシー抑止作用を持つことも報告されている¹⁾。ヒスタミンH3受容体拮抗薬は日中の過剰な眠気の治療における覚醒促進物質として、認知改善薬として有用と考えられ、現在開発が進んでいる。

Ⅲ. オレキシン補充療法

ナルコレプシーは日中の耐え難い眠気と情動脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚などのレム睡眠に関連した多彩な症状を示す慢性の神経疾患である³⁵⁾。近年、この疾患が特定のヒト組織適合抗原HLAにより特徴づけられる浸透率の低い多因子性の遺伝疾患であることが明らかになってきた。さらに、最も特徴的の症状である情動脱力発作については、モデル動物の遺伝子解析やノックアウト操作により hypocretin/orexin (以後オレキシン) との関連が明らかにされている³⁵⁾。

HLA-DQB1*0602positiveのナルコレプシー患者では髄液中のオレキシンが検出できないほど低下していることが明らかになった³⁵⁾。多くのナルコレプシー患者でオレキシン遺伝子に異常がなく、思春期以降に発症することから考えると、生後にオレキシン産生機構の選択的障害が進行する中で特徴的臨床症状が発現してくるものと考えられている³⁾。

オレキシン注射の効果について検討がなされるようになった。中枢性に投与されたオレキシンは動物において強力な覚醒作用を示す。睡眠覚醒の乱れとカタプレクシーに相当する症状を示すノックアウトマウスにおいて、オレキシンの投与でこれらが改善することが観察されている³³⁾。

オレキシン神経系に選択的に作用する薬物の開発が進めば、ナルコレプシーのより根本的治療手段となりうると考えられる。

おわりに

本稿では、開発が活発に行われている不眠症治療に用いられる薬剤、過眠症治療に用いられる薬剤について紹介し、今後の開発動向などについても述べた。睡眠科学の発展と睡眠障害に用いられる薬物の評価法の進展により、今後より効果的かつ安全な睡眠障害治療薬が開発されることが期待される。

文 献

1) Barbier, A. J., Aluisio, L., Lord, B. et al. : Pharma-

cological characterization of JNJ-28583867, a histamine H(3) receptor antagonist and serotonin reuptake inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007 Aug 14; [Epub ahead of print]

- 2) Blin, O., Micallef, J., Audebert, C. et al. : A double-blind, placebo- and flurazepam-controlled investigation of the residual psychomotor and cognitive effects of modified release zolpidem in young healthy volunteers. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 26 : 284-289, 2006.
- 3) Cajochen, C., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A. : Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J. Neuroendocrinol.*, 15 : 432-437, 2003.
- 4) Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M. et al. : Narcolepsy in orexin knockout mice : molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 98 : 437-451, 1999.
- 5) Edgar, D. M., Dement, W. C., Fuller, C. A. : Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys : evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J. Neurosci.*, 13 : 1065-1079, 1993.
- 6) Edgar, D. M., Seidel, W. F., Contreras, P. et al. : Modafinil promotes EEG wake without intensifying motor activity in the rat. *Can. Physiol. Pharmacol.*, 72(suppl. 1) : 362, 1994.
- 7) Fava, M., McCall, W. V., Krystal, A. et al. : Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 59 : 1052-1060, 2006.
- 8) Fujiki, N., Yoshida, Y., Ripley, B. et al. : Effects of IV and ICV hypocretin-1 (orexin A) in hypocretin receptor-2 gene mutated narcoleptic dogs and IV hypocretin-1 replacement therapy in a hypocretin-ligand-deficient narcoleptic dog. *Sleep*, 26 : 953-959, 2003.
- 9) Fuller, P. M., Gooley, J. J., Saper, C. B. : Neurobiology of the sleep-wake cycle : sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J. Biol. Rhythms*, 21 : 482-493, 2006.
- 10) Garfinkel, D., Laudon, M., Nof, D. et al. : Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*, 346 : 541-544, 1995.
- 11) Haimov, I., Lavie, P., Laudon, M. et al. : Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*, 18 : 598-603, 1995.

- 12) Hirai, K., Kita, M., Ohta, H. et al. : Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats. *J. Biol. Rhythms*, 20 : 27-37, 2005.
- 13) Krystal, A. D., Walsh, J. K., Laska, E. et al. : Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep*, 26 : 793-799, 2003.
- 14) Merck Inc. : Phase II Clinical Results Announced for Gaboxadol, First in a New Class of Sleep Medicines Known as Selective Extrasynaptic GABA_A Agonists (SEGA).
- 15) Minzenberg, M. J., Carter, C. S. : Modafinil: A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition. *Neuropsychopharmacology advance online publication*, 22 August 2007.
- 16) Mitler, M. M., O'Malley, M. B. : Wake-promoting medications: Efficacy and adverse effects. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* fourth edition (eds. by Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C.), pp. 484-498, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
- 17) National Institutes of Health : National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement; The treatment of sleep disorders of older people March 26-28, 1990. *Sleep*, 14 : 169-177, 1991.
- 18) Neurocrine Bioscience Inc. : Insomnia : Indiplon IR & MR Formulations. http://www.neurocrine.com/html/clin_insomnia.html.
- 19) Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V., Poeggeler, B. et al. : Drug Insight: the use of melatonergic agonists for the treatment of insomnia-focus on ramelteon. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 3 : 221-228, 2007.
- 20) Parmentier, R., Anaclet, C., Guhenec, C. et al. : The brain H3-receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders. *Biochem. Pharmacol.*, 73 : 1157-1171, 2007.
- 21) Partinen, M., Hublin, C. : Epidemiology of sleep disorders. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, fourth edition (eds. by Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C.), pp. 626-647, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.
- 22) Passani, M. B., Lin, J., Hancock, A. et al. : The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. *Trends Pharmacol. Sci.*, 25 : 618-625, 2004.
- 23) Piper, D. C., Upton, N., Smith, M. I. et al. : The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur. J. Neurosci.*, 12 : 726-730, 2000.
- 24) Roth, T., Soubrane, C., Titeux, L. et al., Zoladut Study Group : Efficacy and safety of zolpidem-MR : a double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Med.*, 7 : 397-406, 2006. Epub 2006 Jul 3.
- 25) Sanofi-Synthelabo Inc. : Ambien CR™ Prescribing Information, 2005. http://products.sanofi-aventis.us/ambien_cr/ambienCR.html
- 26) Saper, C. B., Scammell, T. E., Lu, J. : Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437 : 1257-1263, 2005.
- 27) Scammell, T. E., Estabrooke, I. V., McCarthy, M. T. et al. : Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J. Neurosci.*, 20 : 8620-8628, 2000.
- 28) Sepracor Inc. : Lunesta Prescribing Information. <http://www.sepracor.com/>
- 29) Shelton, J., Nishino, S., Vaught, J. et al. : Comparative effects of modafinil and amphetamine on daytime sleepiness and cataplexy of narcoleptic dogs. *Sleep*, 18 : 817-826, 1995.
- 30) 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会, 内山真 編 : 薬物治療. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン, pp. 99-120, じほう, 東京, 2002.
- 31) Takeda Pharmaceuticals North America Inc. : Rozerem Prescribing Information. <http://www.rozerem.com/>
- 32) Tzischinsky, O., Lavie, P. : Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. *Sleep*, 17 : 638-645, 1994.
- 33) 内山真, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一 : 睡眠薬. 治療薬イラストレイテッド: 一目でわかる薬理作用と疾患別処方例(山田信博編), pp. 179-182, 羊土社, 東京, 2004.
- 34) 内山真 : 成人の睡眠覚醒リズム障害に対するメラトニンの効果. メラトニン研究の最近の進歩(メラトニン研究会編), pp. 177-190, 星和書店, 東京, 2004.
- 35) 内山真 : ナルコレプシー研究の現状. *実験医学*, 24 : 415-419, 2006.
- 36) U. S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group : Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann. Neurol.*, 43 : 88-97, 1998.

- 37) van Someren, E. J. : Thermoregulation as a sleep signaling system. *Sleep Med. Rev.*, 8 : 327-328, 2004.
- 38) Walsh, J. K. : Disorder of initiating and maintaining sleep in adult psychiatric disorders. In : *Principles and Practice of Sleep Medicine* (eds. by Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C. et al.), pp. 448-455, Philadelphia, WB Saunders, 1989.
- 39) Walsh, J. K., Roehrs, T., Roth, T. : Pharmacologic treatment of primary insomnia. In : *Principles and Practice of Sleep Medicine*, fourth edition (eds. by Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C.), pp. 749-760, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.

特集 プライマリケアにおける向精神薬の上手な使い方

睡眠障害の診断と睡眠薬の使い方

内 山 真

別 刷

日 本 医 師 会 雑 誌

第 136 卷・第 8 号

平 成 19 (2007) 年 11 月

睡眠障害の診断と睡眠薬の使い方

内山 真*

キーワード 不眠 睡眠障害 睡眠薬 ベンゾジアゼピン

はじめに

一般人口を対象とした疫学調査によれば、日本では成人の21.4%が不眠の訴えをもち¹⁾、14.9%が日中の眠気に悩み¹⁾、また、男性では3.5%、女性では5.4%が過去1か月間に睡眠薬を使用していた²⁾ことが明らかにされている。

睡眠障害の症候は、不眠、過眠、睡眠スケジュールのずれ、睡眠中に起こる異常な精神身体的現象など多様である。これらの症候の背景にある病態はさらに多彩であり、2005年に改定された睡眠障害国際分類第2版(ICSD-2)³⁾では、臨床単位として88の睡眠障害が分類されている。患者が不眠を訴えている場合に限っても、疑うべき、そして鑑別すべき睡眠障害は、精神生理性不眠(不眠症)をはじめとして、周期性四肢運動障害、むずむず脚症候群、睡眠時無呼吸症候群など多い。

ここでは、日常臨床で遭遇することの多い不眠を訴える患者へのアプローチを、診断と対応、睡眠薬の使い方を中心に臨床的観点から述べる。

*うちやま・まこと：日本大学医学部教授(精神医学系)。昭和55年東北大学医学部卒業。主研究領域/精神神経医学、睡眠医学、時間生物学。

表1 不眠の診断に必要な情報

1. 訴えの背景にある不眠症状(入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒)は？
2. 睡眠の質(休息感や熟眠感)はどうか、患者がそれをどう感じているか？
3. 睡眠中のいびきや呼吸停止、下肢のびくつきやむずむず感などがあるか？
4. 不眠の頻度はどのくらいか？
5. 眠れないと日中にどのような症状があるのか？
6. 日中調子よく過ごすのに何時間の睡眠が必要と思っているか？
7. 日常および週末の就床時刻および起床時刻は？
8. カフェイン飲料およびアルコール飲料の使用は？
9. 就床直前はどのように過ごしているか？
10. 身体疾患や精神疾患があるか、服薬しているか、その薬物は？

(内山 真, 田ヶ谷浩邦, 栗山健一他:睡眠障害の治療指針. 脳21, 2002;5:61-67より引用)

I. 日常臨床における睡眠障害についての情報聴取

不眠の訴えに適切に対応するには、「眠れない」という訴えをより具体的に、症状として把握することが重要である(表1)。寝付きが悪いのか(入眠障害)、眠ってから頻回に目覚めてよく眠れないのか(中途覚醒)、早く目覚めすぎて困っているのか(早朝覚醒)、休息感が欠如しているのか、について問診が必要となる。さらに、不眠に伴って、いびきや呼吸停止、下肢のびくつきやむずむず感、寝言などがあるかについて詳しく問診する。これらがある場合には、睡眠時無呼吸症候群やその他の睡眠呼吸障害、睡眠時周期性四肢運動障害やむずむず脚症候群など

の特異的睡眠障害の一症状として不眠が出現している可能性がある。

眠れないという訴えの具体的内容がつかめたら、それがどのような頻度で起こるのかについて確認する必要がある。さらに、眠れないと日中に眠気や倦怠感などの症状が出現するかなど、QOL全般について明らかにし、何時間くらい眠れば、日中の問題が起きないかについて聞いておく。

次に、患者の睡眠習慣について尋ねる。何時ごろに就床するのか、入眠できるのは何時か、夜中にトイレなどでおよそ何時ごろ何回くらい目覚めるのか、朝目覚めるのは何時ごろか、起床は何時かなど、睡眠に関する習慣について問診する。長く眠ろうと床の上で長時間過ごすことが中途覚醒や熟眠感不足をもたらす場合があるため、注意が必要である。さらに、日中の運動、昼寝、カフェイン摂取、飲酒習慣、喫煙についての情報を得る。

慢性疾患の治療に比較的高頻度に用いられる薬物のなかには、副作用として不眠をもたらすものがあるので注意する必要がある。抗結核薬のイソニアジド、降圧薬のレセルピンやメチルドパ、抗パーキンソン薬のL-ドーパ製剤、プロプラノロールなどの β 遮断薬、インターフェロン、コレステロール合成阻害薬のロバスタチン(本邦未発表)、抗潰瘍薬(ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬)のシメチジンなどがよく知られている⁴⁾。

不眠症の診断には、睡眠時無呼吸症候群や夜間の不随意運動に関連した不眠などの特異的睡眠障害や内科・精神科的基礎疾患に伴う二次性の睡眠障害を除外することが重要である。こうした医学的原因のはっきりした疾患を除外したうえで、残ったものがいわゆる不眠症ということになる。以下、鑑別すべき疾患を挙げる。

1. 睡眠時無呼吸症候群

中途覚醒があり、熟眠感欠如、日中の眠気、特定の身体的不快感(息苦しさ、口渇、頭痛)が

出てくる。睡眠時無呼吸症候群が高齢で始まった場合には、主に中途覚醒を訴える場合もある。睡眠時無呼吸症候群は睡眠薬を投与すると筋弛緩作用から睡眠中の上気道の閉塞を促進し、かえって無呼吸を悪化させる。このため、鑑別が必要である。いびき、呼吸停止については家族に観察してもらうとよい。確定診断には、終夜、睡眠ポリグラフ検査が必要である。治療としては、経鼻的持続陽圧呼吸療法が適応となる。

2. 周期性四肢運動障害とむずむず脚症候群

周期性四肢運動障害は、睡眠中に繰り返す、四肢の不随意運動が原因となって浅眠化や中途覚醒が引き起こされる。不眠の訴えとしては中途覚醒が主体であり、随伴症状として熟眠感欠如、日中の眠気がみられる。下肢のぴくつきを自覚していない患者も結構多く、終夜睡眠ポリグラフィーを行って初めて分かることも多い。ベッドサイドで夜間の下肢のぴくつきなどが観察できる。

むずむず脚症候群では、就床と同時に下肢にむずむずとほてったような異常な感覚が生じ、下肢をじっとしているのが困難で寝付くことができないと訴える。睡眠障害の訴えとしては、入眠障害があり、熟眠感欠如、日中の眠気を伴う場合もある。まず足の異常感覚があるかないかを確認する。患者は往々にして、眠れないから足の置き場のないような感じがするという具合に、勝手に関係付けて積極的に訴えないこともあるので、必ず尋ねる必要がある。

周期性四肢運動障害およびむずむず脚症候群とも、睡眠薬は有効でない。背景にある不随意運動を治療するドパミン作動薬やベンゾジアゼピン系薬剤であるクロナゼパムを眼前に投与する。ドパミン作動薬としては、タリベキソール0.4~0.8mg、プラミベキソール0.125~0.5mgなどが用いられる。ドパミン作動薬を使用する場合には、吐き気などの消化器系の副作用に注意する。クロナゼパムを投与する場合は0.5mgから開始し、2mg程度まで増量する。周期性四

肢運動障害およびむずむず脚症候群の背景に鉄欠乏性貧血や腎機能障害が存在する場合には、これらの身体疾患の適切な治療により、症状が軽快することがある⁴⁾。

3. うつ病

うつ病の場合は中途・早朝覚醒、熟眠感欠如を鑑別のポイントとする。しかし、実際には睡眠障害を主訴として来院する人も多く、大うつ病については、いろいろな形の睡眠障害を伴うことを認識しておく。随伴症状として、離床困難（目が覚めているのに気落ちして床からなかなか出られない）はうつ病に比較的特徴的な症状なので、注意する必要がある。気分の低下や涙もろさ、日常生活における関心の低下、趣味などに対する楽しみの低下について確認する。うつ病の診断と適切な精神科的治療がなされないと睡眠薬のみの投与では改善しない。うつ病が疑われた場合には、抗うつ薬投与によるうつ病治療と並行して不眠の治療を行う。

4. 概日リズム睡眠障害

夏休み中の夜更かしの癖、試験勉強で徹夜をしたあと、夜のアルバイトなどをきっかけとして、睡眠をとる時間帯が遅れてしまって、朝の4時や5時など一定の時刻にならないと入眠できず、一方、ひとたび眠りにつくとぐっすり眠ってしまい昼ごろにならないと起きられないというのが、概日リズム睡眠障害で最も多い睡眠相後退症候群である。こうした場合、体内時計を早めることが、いちばんの解決法になる。体内時計は眼から入った太陽の光を認識することで朝を知る仕組みをもっているから、朝の一定時刻に、たとえば7時になったら、必ず日光が顔に当たるようにするとよい。朝日が顔に当たるように窓際にベッドを移し、朝の一定時刻に家族が必ずカーテンや雨戸を開けることにする。すると体内時計が徐々に進み、入眠できる時刻が早くなってくる。こうした生活指導が奏効しない場合には、専門医へ紹介する。

II. 不眠治療の原則

いずれの薬剤を用いる場合にも、アルコールとの併用の禁忌、服薬のタイミングについて具体的指示を与えるとともに、副作用について十分説明しておくことが重要である。また、不眠の薬物治療が投与開始したその晩からぐっすり眠らせることでなく、生活習慣改善を行いながら、徐々に不眠症状を改善していくものであるということを説明し、投与開始数日はやや少なめの用量を毎日服用するよう指導するほうがよい。高齢者で持ち越し効果や筋弛緩作用などの副作用のおそれがある場合、1錠にこだわらず半錠投与から開始することもよい（表2）。

不眠の訴えをもつ患者では、日中のQOLが低下し、心身の愁訴が多いことが明らかにされている⁹⁾。睡眠薬を用いた不眠症治療において最も重要なことは、患者が眠りたいだけ眠らせることが治療のゴールではなく、不眠により損なわれたQOLを取り戻すことにある。6～7時間の睡眠を確保することを目標に睡眠薬投与を行う。

睡眠薬を有効に使用するには、薬物の作用だけでなく薬物動態を考える必要がある。現在、睡眠薬として使われているのはベンゾジアゼピン受容体作動薬である。入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒といった症状を明らかにしたうえで、表2のようにそれぞれの症状に対し適切な作用時間の睡眠薬を処方する。ベンゾジアゼピン系薬剤の吸収は基本的に消化管の運動に依存するため、食物摂取時などは吸収が早まり、抗コリン作用により消化管運動を抑制する薬物の投与などで吸収が遅れる。肝機能低下や代謝を阻害する薬物を服用している際に代謝が、腎機能低下で排泄が、それぞれ遅延する点にも注意する必要がある。

現在使用されているベンゾジアゼピン系薬剤を主とする睡眠薬は ω_1 受容体への作用による催眠作用と、 ω_2 受容体に対する抗不安作用およ

表2 睡眠薬使用の原則

	入眠障害 (超短時間型, 短時間型)	中途覚醒, 早朝覚醒 (中時間型, 長時間型)
神経症的傾向が弱い場合 脱力・ふらつきが出やすい場合 (抗不安作用・筋弛緩作用が弱い薬剤)	ゾルピデム ゾピクロン	クアゼパム
神経症的傾向が強い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用・筋弛緩作用をもつ薬剤)	トリアゾラム プロチゾラム エチゾラムなど	フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラムなど
腎機能障害, 肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性をもたない薬剤)	ロルメタゼパム	ロラゼパム

(睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会編：睡眠障害の対応と治療ガイドライン。じほう，東京，2002より引用，改変)

び筋弛緩作用をもつ⁹⁾。ゾルピデム，ゾピクロン，クアゼパムなど ω_1 受容体選択性の高い薬剤は，転倒などの原因となる ω_2 受容体由来する筋弛緩作用が少ないため使用しやすい。不眠に伴うことの多い不安・緊張に対する抗不安作用や肩こりなどの筋緊張症状の緩和を期待する場合には ω_1 と ω_2 の両受容体に作用する薬物が効果的である (表2)。

Ⅲ. 睡眠薬の副作用と薬物相互作用

1. 持ち越し効果

薬の効果が翌朝以後まで持続し，眠気，ふらつきがみられ，精神作業能力を低下させることもある。半減期が長いもの，用量が多い場合にみられ，特に高齢者には転倒の原因となりうるため注意すべきである。持ち越し効果が問題となる場合には，睡眠薬を減量するか，より作用時間の短いものに変更する。

2. 健忘

服薬後から寝付くまでの出来事，睡眠中に起こされた際の出来事，翌朝覚醒してからの出来事を思い出せないという症状が出現する。アルコールとの併用や一度入眠した後に覚醒して仕事などをした場合にみられる。アルコールとの併用は絶対禁忌である。睡眠薬の用量を必要最低限とし，服用後30分以内には就床するよう

指導する。

3. 反跳現象・退薬症候

服薬を連用後，突然中止すると著しい不眠が出現することがある。作用時間の短い睡眠薬で出現しやすい症状である。大量連用していた場合や脳障害患者では，不安焦燥，振戦，発汗，まれにせん妄などが出現することがあるので注意を要する。作用時間の短い睡眠薬を離脱する場合には，漸減法を用いる。これがうまくいかないときは，より作用時間の長い睡眠薬に置き換えてから，減量する。

4. 筋弛緩作用

薬服用後夜間覚醒して，歩行したときなどにふらつきがみられる。主に ω_2 受容体を介した作用であり， ω_1 受容体選択性の高い薬剤では出現しにくい。筋弛緩作用が問題になるのは，脱力によるふらつきや転倒に結びつくからである。特に，高齢者では筋弛緩作用と関連した転倒が出現しやすいため注意が必要である。

5. 薬物相互作用

ベンゾジアゼピン系薬剤投与時は，他薬剤との相互作用に注意する。肝の代謝酵素を阻害してベンゾジアゼピン系薬剤の血中濃度を高める作用をもつものとして，シメチジン，ジスルフィラム，グレープフルーツに含まれるフラノクマリンなどが挙げられる。また，消化管運動を抑制する薬物は，ベンゾジアゼピン系薬剤の吸収

を遅延させる。

IV. 睡眠薬の減量

最終的に睡眠薬の減量や離脱ができるかというの患者によく尋ねられる質問である。睡眠薬服用により睡眠が確保できるようになり、睡眠に関するこだわりが改善した場合、服用し忘れても眠れたという体験が何回かあった場合には、減量を考える。

睡眠薬の減量法には漸減法と隔日法がある。睡眠薬の減量に当たって、患者が8時間睡眠に対するこだわりをもっている場合、これを解消しない限り、減量は困難である。睡眠時間を年齢相応にするよう入床時刻と離床時間を指定し、あるいは睡眠時間を成人なら7時間弱、高齢者なら6時間弱に制限しながら行うとスムーズに減量を行うことができる。隔日法を用いて休薬日を作る場合には、服用しないという心理的影響が必ず出現するため、休薬日には眠たくなってから床につくよう指導するか、あるいは1時間就床時刻を遅らせることが成功のポイントとなる。

おわりに

日常臨床では、不眠を訴える患者に遭遇することは多い。不眠を訴える患者へのアプローチを、対応や鑑別も含め臨床的観点から述べた。

..... 文 献

- 1) Liu X, Uchiyama M, Kim K, *et al* : Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. *Psychiatry Res* 2000 ; 93 : 1-11.
- 2) Doi Y, Minowa M, Okawa M, *et al* : Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *J Epidemiol* 2000 ; 10 : 79-86.
- 3) American Academy of Sleep Medicine : *The International Classification of Sleep Disorders, Second Edition : Diagnostic and Coding Manual*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005.
- 4) 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会編 : 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう, 東京, 2002.
- 5) Kim K, Uchiyama M, Liu X, *et al* : Somatic and psychological complaints and their correlates with insomnia in the Japanese general population. *Psychosom Med* 2001 ; 63 : 441-446.
- 6) 内山 真, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一 : 睡眠薬. 治療薬イラストレイテッド—目でわかる薬理作用と疾患別処方例, 山田信博編, 羊土社, 東京, 2004 ; 179-182.

特集 うつと睡眠をめぐる

季節性感情障害と睡眠

内山 真

ライフ・サイエンス

6. 季節性感情障害と睡眠

内山 真*

季節性感情障害とは

季節が心身に様々な影響を及ぼすことは古くから知られており、うつ症状が季節的に出現することも指摘されていた¹⁾。しかし、季節変化と気分についての科学的な関連性が研究されるようになったのは、1980年代になってからである。Rosenthalら²⁾は、毎年秋から冬にかけてうつ状態を呈し、春には回復する患者について、その臨床症状や経過についてまとめ、季節性感情障害として報告した。これに続いて、各国から相次いで同様な症例が報告され、DSM-IVやICD-10において気分障害の亜型として取り上げられている。このほかに、夏に繰り返す夏季うつ病についても報告されているが、冬季うつ病と比べると稀である³⁾。

季節性感情障害では、秋から冬の初めにかけて明らかな誘因なく抑うつ症状が出現し、春には自然寛解する。抑うつ症状としては、気分の低下、興味の喪失、集中力低下、精力低下や易疲労感が特徴的である。これに加えて、冬季うつ病では非定型症状と呼ばれる自律神経症状がみられる。通常のうつ病においては、食欲低下、体重減少、不眠がみられるが、冬季うつ病においては、体重増加を伴った食欲亢進と睡眠の増加がみられる。この食欲亢進は、炭水化物や甘い物について特徴的で、午後から夜にかけて増強する⁴⁾。冬季うつ病における睡眠の増加については、夜間睡眠時間の延長と日中の眠気の増加が同時に起こるのが特徴的である⁵⁾。

季節性感情障害の頻度については、いくつかの研究がある。米国で行われた質問紙による初期の後方視的調査においては、4~9%という高い頻度が報告されている。その後、面接でDSM-IVの診断基準を適用した場合には、頻度はより低く1~2.5%と報告されている。これまで行われたいずれの研究においても、男性に比べて女性で頻度が高く、生殖年齢でより高いことが共通して見出されている⁶⁾。地域差に注目した研究においては、より高緯度で冬の日長時間が短い地域ほど頻度が高いことが期待されたが、この点では必ずしも一致していないのが現状である。日本における53の大学病院による多施設調査では、各病院におけるうつ病患者における季節性感情障害の頻度が高緯度地域でより高く⁶⁾、質問紙法でとらえた中年人口における季節性感情障害と同様の季節変化を示す人の頻度も高緯度地域でより高かった⁷⁾。数世代以上にわたり、北方地域に住んでいる人と移住した人を比べると、季節性感情障害は移住した人に多いことが報告されている⁸⁾。より低緯度地域に旅行すると軽快あるいは消失する。一方、高緯度地域への引っ越し、冬季に晴天の少ない地域への引っ越し、日当たりの悪い住居や窓のない職場へ移った場合をきっかけに出現することが報告されている¹⁾。

季節性感情障害における高照度光療法

Rosenthalら¹⁾による季節性感情障害の初期報告以来、季節性感情障害における季節性の気分変化に光が関係していることが明らかにされ、冬季のうつ状態に対する高照度光療法が始まった。

* うちやま まこと：日本大学医学部精神医学系

一般的には毎日1～2時間程度、2,500～10,000ルクスの高照度光照射を行う。照度が高ければ、1回の照射時間を短くしても効果がある。照度と抗うつ効果には相関があることが示されている。照射する時間帯は、午前中の方が有効であるとの報告が多いが、夕方に照射しても効果は一緒であるとする報告もある。効果は比較的早く認められ、1週間程度で改善されることが多いが、中断すると再発する可能性が高いので、冬季の間は連日行う方がよい⁵⁾。軽症の場合は、週1～2回程度でも維持できる場合がある。

以下に、自験例を呈示する。

症 例：28歳、女性。

主 訴：秋から冬の気分の悪さと過食。

経 過：大学3年(21歳)時、秋頃から朝目覚めるがだるくてなかなか離床できず、次第に通学が困難になってきた。学業だけでなく趣味の染め物に関しても興味がわかないようになり、人に会うのがおっくうで一日中家から出ず臥床しているようになった。一方、食欲が亢進し、甘いものやピザ、パスタを無性に食べたくなり、宅配のピザをとって食べるが多かった。実際に、夏に比べ体重が7kg増加した。これらの症状は、12月に最も著しかった。特に治療は行わなかったが、3月初めから軽快し始め、4月中旬にはすっかり症状がなくなった。夏になると活発になり、友人と海外旅行に出かけた。

このような冬季の抑うつエピソードは22歳時にも出現し、卒論を完成できないため卒業ができなかった。23歳時の冬季にも同様の抑うつ状態が出現したため、精神科クリニックを受診し抗うつ薬の投与を受けた。薬物療法では著しい効果はみられなかったが、結局4月になると自然に軽快した。24歳、25歳の冬にも、特に誘因なく抑うつ状態が出現した。

新聞記事から季節性感情障害を知り、26歳の10月に、われわれの外来を受診した。ただちにポータブル型の高照度光照射装置を用いて毎日午前中7～9時まで2時間、16～18時までの2時間2,500ルクスの高照度光照射を自宅で行ったところ、2週間ほどで抑うつ症状および過食、過眠が改善した。その後も夕方の高照度光照射をずっと続けたところ、その冬の11月以降は抑うつ状態に陥らな

	5月	7月	9月	11月	1月	3月
21歳						
22歳						
23歳						
24歳						
25歳						
26歳					← 高照度光療法 →	
27歳					← 高照度光療法 →	
28歳					← 高照度光療法 →	

□：抑うつ状態

図1 季節性感情障害患者の経過図

うつ状態を示した月がアミで示してある。うつ状態は10～11月から始まり、4月には消失しているのがわかる。矢印で示した高照度光療法を開始してからは、うつ状態はみられなくなった。

かった。27歳時にも、秋から夕方の高照度光照射を行ったところ、冬季に抑うつ症状、過食、過眠を呈することはなかった(図1)。

この症例にみられるように、季節性感情障害では、特に心理社会的誘因なく冬季にのみうつ状態が出現し、春になると自然に軽快する。この症例においても、うつ状態の合併症状として過眠、過食、炭水化物渴望など季節性感情障害に特徴的な症状がみられている。クマなど冬眠する哺乳類においては、秋から冬眠の準備としての食欲亢進がみられ、そのうちに活動性が低下し冬眠に入る。これらは、日照時間の短縮に対応して起こることが知られている。季節性感情障害にみられる特徴的な季節性の気分や行動の変化は、冬眠する哺乳類の行動変化と共通した基盤をもつものと考えられている。

高照度光照射装置は、ポータブル型であってもかなりの大きさになり、通常の生活の中で毎日行うには不便が伴う。このため、帽子のひさし部分に光ファイバーなどを利用した小型光照射装置をつけた光バイザーが開発されている。光バイザーは簡便で連続的な使用が行いやすいが、効果については高照度光照射装置を用いた場合に比べると一定しない⁵⁾。

季節性感情障害における睡眠ポリグラフ研究

季節性感情障害においては、睡眠時間が延長し

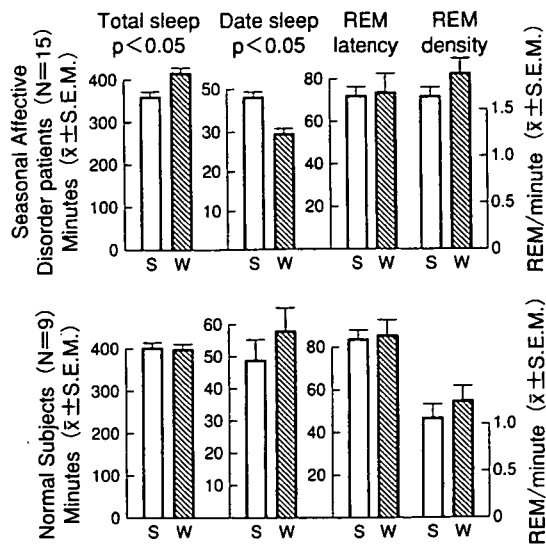


図2 季節性感情障害と健常対照者における夏と冬の終夜睡眠ポリグラフ指標の変化 (文献8より引用)

日中の眠気が増強するという特徴的な睡眠障害を示す。しかし、睡眠構造を終夜睡眠ポリグラフにおいて健常対照者と比較を行った研究は少ない。Andersonら⁹⁾は、15例の季節性感情障害患者と9例の健常対照者に対して、夏と冬に終夜睡眠ポリグラフを行い、季節による睡眠構造の変化を検討した(図2)。その結果、季節性感情障害では冬に睡眠時間が有意に長く、徐波睡眠が有意に少なかった。一方、健常対照者では、こうした季節性の変化はみられなかった。患者では、健常者に比べて徐波睡眠が有意に短かった。26例の患者に関する冬における、10日以上の高照度光療法前後における終夜睡眠ポリグラフの検討で、治療後に睡眠効率の有意な増加、徐波睡眠の有意な増加とREM睡眠の有意な減少が認められた。これらの結果は、季節性感情障害患者は、冬のうつ病期に、健常対照者と比べ長い深い睡眠を欠く効率の悪い睡眠になるが、夏になるか高照度光療法を受けることで、この睡眠の異常が正常化するというを示唆する。

Schwartzら⁹⁾は、それぞれ23例の季節性感情障害患者と健常対照者に対し、推移や睡眠ポリグラフを行い睡眠構造を比較したが、睡眠段階判定では両者に差はみられなかった。しかし、脳波スペクトル解析を行うとNREM睡眠中のデルタパワ

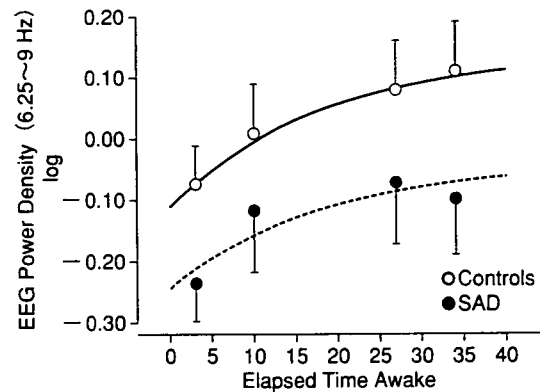


図3 40時間にわたる安静状態での断眠実験における覚醒中シータおよびアルファ帯域(6.25~9 Hz)脳波パワー密度の変化 (文献11より引用)

一密度が季節性感情障害患者で高いことが示された。さらに、季節性感情障害では、NREM睡眠中のデルタ帯域、シータ帯域、アルファ帯域のパワー値が上昇していることも報告されている¹⁰⁾。Cajochenら¹¹⁾は、40時間断眠中の脳波の連続解析から、季節性感情障害患者では、健常対照者と比べて断眠によって起こる恒常性維持に関連した睡眠圧上昇(覚醒中シータおよびアルファ帯域脳波パワー密度の上昇)が起こりにくいことを示した(図3)。これらから考えると、NREM睡眠を制御する恒常性維持機構に何らかの変化が起きていることが示唆される。しかし、より概日リズム機構と睡眠恒常性維持機構の影響を分離して観察できる強制脱同調法による睡眠脳波測定では、季節性感情障害患者と健常対照者で差がなかったという報告もある¹²⁾。

季節性感情障害における概日リズム位相後退

季節性感情障害の病態メカニズムを説明する仮説としては、概日リズム後退仮説が最も研究されている⁵⁾。この考え方では、季節性感情障害患者の体内時計が発振する概日リズムが、昼夜による外界の明暗変化や睡眠覚醒のサイクルに対して遅れているというものである。これは、体内時計のリズムを直接反映する深部体温リズムやメラトニンリズムの遅れとしてとらえられる。Dahlら¹³⁾は、健常者と季節性感情障害(冬季うつ病)患者に

対して、コンスタントルーチン法による安静断眠条件で深部体温リズムの内因性成分を測定し、最低体温出現時刻が患者群で約2時間半遅れていた。同時に行った暗条件下でのメラトニン分泌開始時刻も、患者群で約2時間半遅れていた。彼らは、患者群に対して高照度光療法を行い、深部体温リズムやメラトニンリズムの位相後退が矯正されたことを報告した。Wirz-Justiceら¹⁴⁾も同様な方法で深部体温リズムを測定し、リズムの位相が後退していることを報告している。Averyら¹⁵⁾は、コルチゾルのリズムが季節性情感障害で健常者と比べて2時間遅れていることを報告した。このように、位相後退仮説を支持する所見が得られている一方で、健常対照群との比較においては体温の概日リズム位相に差がみられないという報告もある¹⁶⁾。

朝に高照度光を照射すると、体温や内分泌機能の概日リズム位相が前進し、夕から夜にかけての高照度光照射はこれらを後退させることがわかっている。季節性情感障害において、朝の高照度光照射が夕の高照度光に比べて治療効果が優れていることも位相後退仮説の1つの論拠とされている^{5,17)}。一方、高照度光療法の抗うつ効果は、投与時刻と関係なくみられる点を強調する研究者もある^{18,19)}。

この点に焦点を当てたより最近の研究において、メラトニン分泌開始時刻を基準に概日リズムをみると、朝の高照度光療法の抗うつ効果は、概日リズムの位相前進の程度と正の相関を示すという報告がなされており、これも季節性情感障害において概日リズムの位相後退が病因論的重要性をもつことを示唆する^{20,21)}。一方で、高照度光は投与時刻と関係なく抗うつ効果があるという報告があり^{18,19)}、抗うつ効果と深部体温でみた位相前進効果に有意な相関はみられなかったという報告もある²²⁾。

メラトニンを投与した場合には、高照度光とちょうど反対の方向に概日リズムの位相変化が起こる。夕方から夜にメラトニンを投与すると概日リズム位相が前進し、朝に投与するとこれが後退する。夕方から夜にメラトニンを投与すれば、季節性情感障害の概日リズム位相の後退を正常化することが予測される。こうした観点で、メラトニン

の投与が行われているが、効果については一定していない^{5,23)}。最近、メラトニンMT1およびMT2受容体作動薬としての作用と5-HT_c受容体遮断薬としての作用をもち、抗うつ薬として開発が進んでいる agomelatine が季節性情感障害に効果的であるという報告もある²⁴⁾。

これらの概日リズム位相後退に関する仮説には、重大な弱点がある。もし、概日リズムの位相後退が季節性情感障害の本質的な病因であるとしたら、概日リズム位相を後退させることが予想される夕方の高照度光照射では、うつ症状が悪化してはいはずである。しかし、夕方の高照度光照射は、単独でも朝の高照度光照射と併用しても、抗うつ効果をもち、これで悪化したという報告はこれまでにない⁵⁾。

季節性情感障害における日長時間と睡眠

季節性情感障害の発症に、秋から冬にかけての日長時間の短縮が原因となっていることが考えられている。実際に、朝と夕の高照度光照射により季節性情感障害が治療されるという事実は、日長時間を延長したものと考え得る^{1,25)}。これは朝と夕方の高照度光照射の時間以外の、日中に光を受けない条件にしても同様に抗うつ効果がある²⁶⁾。そのため、朝夕の高照度光照射が、日長時間を延ばしているのか、日長時間の延長が抗うつ効果をもつのかについては疑問視するものもある⁵⁾。

メラトニンは、動物において分泌開始時刻と分泌終了時刻を日の出と日の入りに応じて調整することにより、日長時間に関する情報をメラトニン分泌時間の長さとして生体に伝える働きがあると考えられ、同様なメカニズムがヒトにおいても残っていることが実験的に示されている。Wehr²⁷⁾は、健常人に対し、実験的に高照度光に曝露する時間(日照時間)を変化させ、この時のメラトニン分泌時間と睡眠時間の変化について報告した。すなわち、日長時間を長くするとメラトニン分泌時間が短く、睡眠時間が短縮しかつ睡眠が深くなるが、日照時間を短縮するとメラトニン分泌時間が延長し、睡眠が長くなっていき、夜中の中途覚醒を挟んで睡眠が夜と朝の2回起こるようになることを示した。

さらに、Wehrら²⁸⁾は、通常の生活をしている

条件で、健常対照者は、夏と冬でメラトニン分泌時間に差がないが、季節性感情障害患者では冬にメラトニン分泌時間が延長することを見出した。すなわち、季節性感情障害では通常の生活においても、季節による日長時間の短縮に生体が敏感に反応していることを示唆する。この研究では、睡眠時間に関する検討は行われていないが、季節性感情障害において秋から冬にかけて抑うつ症状とともに、しばしば先行してみられる睡眠の延長がメラトニン分泌時間の長さに関連していると考えれば、秋から冬にかけての日長時間の短縮が病因論的意義をもつと考えることは可能である。通常、現代人は日没から就床まで人工光のもとで暮していることを考えると、人工照明により自然な季節性変化が抑えられているとも考え得る。

おわりに

季節性感情障害の睡眠について終夜睡眠ポリグラフ研究を展望し、季節性うつ病の病態に関する仮説を紹介した。季節性感情障害では、生物学的な手がかりが通常のうつ病と比べて多いにも関わらず、いまだに病態や高照度光療法の作用メカニズムがはっきりとわかっていないことがわかった。これらの理解のため、睡眠異常に関する研究は病態解明に寄与すると思われる。

文 献

- 1) Wehr TA and Rosenthal NE : Seasonality and affective illness [review]. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 829-839.
- 2) Rosenthal NE et al : Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 72-80.
- 3) Wehr TA et al : Contrasts between symptoms of summer depression and winter depression. *J Affect Disord* 1991 ; 23 : 173-183.
- 4) Krauchi K et al : High intake of sweets late in the day predicts a rapid and persistent response to light therapy in winter depression. *Psychiatry Res* 1993 ; 46 : 107-117.
- 5) Magnusson A and Boivin D : Seasonal Affective Disorder : An Overview, *Chronobiol Int* 2003 ; 20 : 189-207.
- 6) Sakamoto K et al : A nationwide survey of seasonal affective disorder at 53 outpatient university clinics in Japan. *Acta Psychiatr Scand* 1993 ; 87 : 258-265.
- 7) Okawa M et al : Seasonal variation of mood and behaviour in a healthy middle-aged population in Japan. *Acta Psychiatr Scand* 1996 ; 94 : 211-216.
- 8) Anderson JL et al : Sleep in fall/winter seasonal affective disorder : effects of light and changing seasons. *J Psychosom Res* 1994 ; 38 : 323-337.
- 9) Schwartz PJ et al : Ultradian oscillations in cranial thermoregulation and electroencephalographic slow-wave activity during sleep are abnormal in humans with annual winter depression. *Brain Res* 2000 ; 866 : 152-167.
- 10) Schwartz PJ et al : Band-specific electroencephalogram and brain cooling abnormalities during NREM sleep in patients with winter depression. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 627-632.
- 11) Cajochen C et al : EEG and subjective sleepiness during extended wakefulness in seasonal affective disorder : circadian and homeostatic influences. *Biol Psychiatry* 2000 ; 47 : 610-617.
- 12) Koorengevel KM et al : Sleep in seasonal affective disorder patients in forced desynchrony : an explorative study. *J Sleep Res* 2002 ; 11 : 347-356.
- 13) Dahl K et al : Dim light melatonin onset and circadian temperature during a constant routine in hypersomnic winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993 ; 88 : 60-66.
- 14) Wirz-Justice A et al : Circadian rhythms and sleep regulation in seasonal affective disorder. *Acta Neuropsychiatr* 1995 ; 7 : 41-43.
- 15) Avery DH et al : Circadian temperature and cortisol rhythms during a constant routine are phase-delayed in hypersomnic winter depression. *Biol Psychiatry* 1997 ; 41 : 1109-1123.
- 16) Eastman CI et al : The circadian rhythm of temperature during light treatment for winter depression. *Biol Psychiatry* 1993 ; 34 : 210-220.
- 17) Eastman CI et al : Bright light treatment of winter depression : a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998 ; 55 : 883-889.
- 18) Wirz-Justice A et al : Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 929-937.
- 19) Meesters Y et al : Light therapy for seasonal affective disorder. The effects of timing. *Br J Psychiatry* 1995 ; 166 : 607-612.
- 20) Terman JS et al : Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58 :