

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

睡眠医療 (2007.10) 2巻1号:33~38.

【うつと睡眠をめぐる】抗うつ薬と睡眠

田村義之, 千葉茂, 阪本一剛, 高崎英気, 石丸雄二, 石本隆広, 稲葉央子, 松田美夏, 阿部泰之

5. 抗うつ薬と睡眠

田村 義之 千葉 茂 阪本 一剛
高崎 英気 石丸 雄二 石本 隆広
稲葉 央子 松田 美夏 阿部 泰之*

はじめに

現在、わが国で認可されている抗うつ薬は、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬(serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI)、その他に分類される(表1)。これらの薬剤は異なる薬理学的特徴を有しており、睡眠に及ぼす影響にも差異が認められる。また、抗うつ薬はうつ病治療のほか、ナルコレプシーやせん妄などの睡眠障害に対する治療薬としても用いられる。本稿では、抗うつ薬の薬理学的特徴と睡眠に及ぼす影響について概説し、次いで、代表的な睡眠障害であるナルコレプシーとせん妄に対する抗うつ薬の使用法について述べる。

抗うつ薬の薬理学的特徴と睡眠に及ぼす影響

うつ病患者の80~85%に不眠(中途覚醒、早朝覚醒、入眠困難、および熟眠感欠如)が認められる¹⁾。このため、鎮静・催眠作用の強い抗うつ薬では、睡眠の導入・維持を目的として就寝前に投与されることがある。一方、SSRIなどでは投与初期にかえって不眠が生じることもある。したが

って、抗うつ薬が睡眠に及ぼす影響について、その薬理学的特徴とともに十分理解しておく必要がある。

1. 三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬は、ノルアドレナリンおよびセロトニンの再取込み阻害作用によって抗うつ効果を発揮するが、抗うつ効果の発現は薬剤投与後数日から数週間を要する。その他の薬理作用として、ムスカリン性コリン受容体遮断作用、ヒスタミンH₁受容体遮断作用およびアドレナリン α_1 受容体遮断作用がある。ムスカリン性コリン受容体遮断作用、すなわち抗コリン作用によって口渇、便秘、排尿障害などの副作用が生じる。また、ヒスタミンH₁受容体遮断作用による食欲亢進や体重増加、アドレナリン α_1 受容体遮断作用によるめまい、起立性低血圧などが出現しやすい。

三環系抗うつ薬が睡眠に及ぼす影響として、睡眠ポリグラフィ(polysomnography: PSG)にて、REM睡眠時間の減少とREM睡眠出現潜時の延長が認められる^{2,3)}。本所見は、抗コリン作用によるREM睡眠の抑制を反映している。三環系抗うつ薬の中でも、特にimipramineとclomipramineは強力なREM睡眠抑制作用を有している²⁾。REM睡眠の抑制作用は抗うつ効果の発現とは異なり、薬剤の投与初日から認められる。また、薬剤の中断によってREM睡眠時間は反跳性に増加する²⁾。三環系抗うつ薬の中でも、trimipramineはREM睡眠抑制作用が比較的弱く、REM睡眠時間に影

* たむら よしゆき、ちば しげる、さかもと かずたか、たかさき ひでき、いしまる ゆうじ、いしもと たかひろ、いなば ひろこ、まつだ みか、あべ やすし: 旭川医科大学医学部精神医学講座

表1 わが国における主な抗うつ薬

分類	一般名	商品名
三環系	imipramine	トフラニール
	amitriptyline	トリプタノール
	trimipramine	スルモンチール
	nortriptyline	ノリトレン
	clomipramine	アナフラニール
	amoxapine	アモキササン
	lofepramine	アンプリット
	dosulepine	プロチアデン
四環系	maprotiline	ルジオミール
	mianserin	テトラミド
	setiptiline	テシプール
SSRI	fluvoxamine	ルボックス, デプロメール
	paroxetine	パキシル
	sertraline	ジェイゾロフト
SNRI	milnacipran	トレドミン
その他	trazodone	デジレル, レスリン

響を与えないという報告がある^{2,3)}。

三環系抗うつ薬における PSG 所見では、睡眠潜時の短縮と睡眠効率の上昇も報告されている^{2,3)}。本所見は、三環系抗うつ薬の睡眠導入・維持作用を反映しており、特に amitriptyline と trimipramine で強いと報告されている^{2,3)}。睡眠の導入・維持における発現機序として、ヒスタミン₁受容体遮断およびアドレナリン α_1 受容体遮断による鎮静作用、5-HT_{2A/2C}受容体遮断による徐波睡眠増加作用が関与していると推定されている^{2,3)}。このため、amitriptyline は、海外において不眠症の治療薬としても使用されている⁴⁾。一方、三環系抗うつ薬の中でも、nortriptyline と lofepramine は睡眠導入・維持作用が比較的弱い^{2,3)}。

このほか、セロトニン再取込み阻害作用の強い clomipramine では、睡眠関連運動障害の1つである周期性四肢運動障害やむずむず脚症候群、睡眠時随伴症の1つである REM 睡眠行動障害を誘発する可能性がある⁵⁾と報告されている。

2. 四環系抗うつ薬

Maprotiline は、選択的ノルアドレナリン再取込み阻害作用を有する抗うつ薬である。ムスカリン性コリン受容体遮断作用やヒスタミン₁受容

体遮断作用はごく軽度であるが、三環系抗うつ薬と同様に、健常男性を対象とした報告では REM 睡眠時間の減少が認められている³⁾。

Mianserin は、ノルアドレナリン再取込み阻害作用が極めて弱く、強い α_2 受容体遮断作用を有する。ノルアドレナリン神経終末におけるシナプス前 α_2 自己受容体と、セロトニン神経終末におけるシナプス後 α_2 ヘテロ受容体を遮断することによってノルアドレナリンおよびセロトニン遊離を促進し、抗うつ効果を発現する。

抗コリン作用も軽度であり、うつ病患者への本剤投与では、REM 睡眠出現潜時を延長させたが、REM 睡眠時間には影響を与えなかった³⁾。本剤は、ヒスタミン₁受容体遮断作用および5-HT_{2A/2C}受容体遮断作用を有し、睡眠導入・維持作用、および徐波睡眠増加作用が報告されている^{2,3)}。このため、わが国においてはせん妄の治療薬の1つとしても用いられる⁶⁻⁸⁾。ただし、半減期が17~19時間と長く、過鎮静を生じやすい⁹⁾。

3. SSRI

三環系抗うつ薬と比較して、抗コリン作用による副作用が少なく、忍容性の高い薬剤として、SNRI とともにうつ病治療の第一選択薬として使用されている。抗うつ効果の発現に要する時間は、

三環系抗うつ薬とほぼ同等である。しかし、セロトニン神経系を介した副作用は投与初期から出現しやすい。すなわち、視床下部、脳幹および腸管の5-HT₃受容体への刺激によって、悪心・嘔吐、下痢などが生じやすい。また、縫線核から辺縁系に投射する5-HT_{2A/2C}受容体の刺激によって、不安焦燥感が出現することがある。このほか、脳幹における5-HT_{2A}受容体の刺激によって、ミオクローヌスなどの不随意運動や中途覚醒などの不眠が生じやすい。したがって、activation syndromeやセロトニン症候群の出現に十分注意を払う必要がある。

SSRIのPSG所見では、睡眠効率の低下、REM睡眠時間の減少、およびREM睡眠出現潜時の延長が認められる^{2,3)}。REM睡眠抑制作用は投与直後に最も出現しやすく、次第に消失する²⁾。REM睡眠抑制作用の発現機序として、5-HT_{1A}受容体への刺激が推定されている^{2,3)}。

このほか、SSRIは歯ぎしりを誘発・悪化させる可能性があること¹⁰⁾、SSRIの使用はむずむず脚症候群のリスクファクターであることが報告されている¹¹⁾。

4. SNRI

わが国唯一のSNRIであるmilnacipranは、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害以外の各種受容体に対する拮抗作用を有しない抗うつ薬である。アドレナリン α_1 受容体遮断作用がないため、頭痛や血圧上昇などの副作用が出現することもあり、前立腺肥大がある場合には排尿障害が生じやすい。しかし、三環系抗うつ薬で問題となりやすい抗コリン作用や心毒性はなく、SSRIと比較しても消化器症状の出現率は有意に低い。また、肝臓のcytochrome P450を介した薬物相互作用もない。

海外で使用されているvenlafaxine(本邦では未承認)のPSG所見は、SSRIのものと同様である²⁾。しかし、milnacipranについての報告は少ない。8名のうつ病患者にmilnacipran(50mg/日)を4週間投与した報告では、投与開始から入眠潜時の短縮、総睡眠時間の増加、睡眠段階2の増加、およびREM睡眠出現潜時の延長が報告されている¹²⁾。Milnacipranの睡眠に及ぼす影響に

ついては、今後も検討が必要である。

5. その他の抗うつ薬

Trazodoneは強力な5-HT₂受容体遮断作用、アドレナリン α_1 受容体遮断作用、および弱いセロトニン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬である。本薬はヒスタミンH₁受容体遮断作用、および強力な5-HT₂受容体遮断作用による徐波睡眠増加作用をもつ。また、活性代謝産物であるm-クロロフェニルピペラジン(m-CPP)濃度と、徐波睡眠出現率には有意な相関関係がみられると報告されている¹³⁾。TrazodoneのPSG所見では、徐波睡眠(睡眠段階3および4)の増加が特徴的であり、REM睡眠についてはほとんど影響を与えない^{2,3)}。

抗コリン作用も軽度であり、海外においては不眠症に対する治療薬として用いられることがある^{4,14)}。半減期は約3~9時間と比較的短く、わが国ではmianserinと同様にせん妄治療薬の1つとしても用いられる^{8,9)}。

睡眠障害に対する抗うつ薬の使用

抗うつ薬はうつ病患者の治療に使用されるだけでなく、そのREM睡眠抑制作用や睡眠導入・維持作用などを利用して、不眠症をはじめ、いくつかの睡眠障害の治療薬としても用いられる。ここではナルコレプシーとせん妄を取り上げ、その臨床的特徴と抗うつ薬の使用法について述べる。

1. ナルコレプシー

1) 概念・臨床的特徴

1880年、Gelineauが2例の過度の眠気を呈する症例を報告し、てんかんとは異なる新しい疾患概念として、ナルコnarco(眠り)とレプシーlepsie(発作)という意味からナルコレプシーという病名を提唱した。わが国における有病率は0.16~0.18%であり、性差はなく、発症年齢は10歳代が多い¹⁵⁾。

臨床症状は、日中の過度の眠気、強い情動変化によって身体の一部や全身に生じる骨格筋の筋緊張低下(情動脱力発作)、睡眠と覚醒の移行期(特に入眠時)に生じる一過性の全身の脱力症状(睡眠麻痺)、および就寝直後の自覚的に覚醒しているときに体験される鮮明で視覚的・触覚的な幻覚

表2 せん妄の臨床的特徴(ICD-10-DCRに基づいて一部改変)

1. 意識混濁を伴う(周囲に対する認識が障害され、注意を集中・持続・転導させる能力が低下する)。
2. 認知障害を伴う(遠隔記憶は比較的保たれるが、即時記憶および近時記憶が障害されるとともに、時間や場所、人物の見当識が障害される)。
3. 精神運動障害を伴う(寡動から多動への急激な変化、反応時間の延長、会話の増加や減少、あるいは驚愕反応の増強がみられる)。
4. 睡眠障害や睡眠・覚醒周期の障害を伴う(不眠や日中の眠気、昼夜逆転、夜間せん妄、悪夢がみられる。悪夢が覚醒後の錯覚や幻覚として残ることがある)。
5. 急激に発症し、症状の日内変動を示す。

注意：典型的なせん妄では、抑うつ・不安・恐怖・易刺激性・多幸・無欲性・困惑などの情緒障害や、知覚障害(錯覚あるいは幻覚で視覚性が多い)、一過性の妄想がみられるが、これらの症状はせん妄の診断に特異的な症状ではない。

(入眠時幻覚)である。睡眠麻痺と入眠時幻覚は、いずれも入眠後15分以内に出現する入眠時REM睡眠期(sleep onset REM period)に一致して認められる。また、夜間睡眠中に頻回の覚醒反応や中途覚醒がみられる。情動脱力発作、睡眠麻痺、および入眠時幻覚の3症状は、REM睡眠の発現機序と密接に関連するため、REM睡眠関連症状と呼ばれる。

情動脱力発作の発現には、扁桃核がtriggerとして関与していると推定されている¹⁶⁾。また、ナルコレプシー患者の約9割で髄液中オレキシンA濃度が定量限界値以下を示すことから、ナルコレプシーの病態生理としてオレキシン神経伝達障害が推定されている¹⁵⁾。ただし、情動脱力発作を伴わないナルコレプシー患者では、髄液中オレキシンA濃度が低値を示すのは10~20%と少数である。

2) 薬物療法

日中の過度の眠気に対して、これまでは主に中枢神経刺激剤(methylphenidate, pemoline)が使用されてきた。副作用として頭痛、焦燥感、動悸、食欲低下などが報告されている。2007年1月に、欧米で安全性・有効性の評価が高いmodafinilがわが国でもようやく認可された。Modafinilの覚醒促進作用について、正確な機序は不明である。現在、本剤を使用したすべての患者を対象として使用成績調査が実施されている。

情動脱力発作をはじめとするREM睡眠関連症状に対しては、強力なREM睡眠抑制作用をもつ三環系抗うつ薬のclomipramineやimipramineが

主に使用されている^{15,16)}。使用量は、25~75mg/日とうつ病治療に用いるよりも低用量で有効なことが多い。ただし、三環系抗うつ薬を突然中断した場合には、情動脱力発作の反跳性増加や重積状態が出現することもある。また、SSRIであるfluvoxamineやparoxetineも情動脱力発作に有効であるが、三環系抗うつ薬に比較して効果が弱く、高用量を必要とする¹⁶⁾。欧米では、SNRIの1つであるvenlafaxine(本邦では未承認)の有効性が報告されているが、milnacipranに関する報告は少ない。日中の過度の眠気に使用されるmodafinilは、REM睡眠関連症状に対しては有効ではない。

2. せん妄

1) 概念・臨床的特徴

せん妄とは、全般的な認知機能が一過性に障害される意識障害である。総合病院に入院した患者の約20%に生じ、高齢者では約40%と高く、加齢とともに発生率は増加する。せん妄の臨床像は、精神運動活動の亢進や精神病的な異常体験がみられる「活動過剰型」、および精神活動の減少や覚醒水準の低下がみられる「活動減少型」に大別されるが、実際にはこれら2型が交互に現れる「混合型」が多い¹⁷⁾。

せん妄の診断基準(ICD-10-DCR, 1993)¹⁸⁾(表2)では、睡眠障害は主要症状の1つとして挙げられている。せん妄でみられる睡眠障害には、夜間の不眠や日中の眠気、昼夜逆転の睡眠覚醒リズム、悪夢などである。睡眠障害はせん妄の初期症状として出現することもあるため、常に注意を払

う必要がある¹⁹⁾。

せん妄は複数の病因が重なって発症することが多く、発現機序には不明な点が多い。アセチルコリン系神経伝達の障害は、せん妄が高齢者や認知症患者に多いこと、術後せん妄の患者において血清抗コリン活性が高いという報告、せん妄に対してアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が有効な症例が報告されていることなどから、せん妄の発現に重要な役割を果たすと考えられている¹⁷⁻¹⁹⁾。われわれは、中枢性抗コリン薬である biperiden をラットに投与し、その後の行動変化とポリグラム所見を検討した結果、ヒトのせん妄に類似した行動変化とポリグラム所見が認められることを報告した²⁰⁾。

2) 薬物療法

せん妄の治療原則は、病因を明らかにしてこれらを軽減・除去することである。しかし、対症療法としての薬物療法が必要になることが少なくない。日本総合病院精神医学会による「せん妄の治療指針」⁸⁾によれば、薬物療法の概要として、内服できない場合、内服できない理由が拒薬の場合、内服可能で興奮を伴う場合、および内服可能で興奮を伴わない場合に分けて、抗精神病薬 (haloperidol, risperidone, perospirone, quetiapine, olanzapine, thimiperone) や、気分安定薬 (valproate, carbamazepine) などの使用方法が示されている。

特に内服可能で興奮を伴わない場合には、抗うつ薬の mianserin (10~30mg/日) と trazodone (25~100mg/日) が推奨されている。その科学的根拠は以下の報告により示唆されている。すなわち、Uchiyama ら⁶⁾は、62名のせん妄患者 (平均年齢 80.7歳) に mianserin を投与し、このうち49名に行動障害や睡眠覚醒リズムの改善がみられたと報告している。また、中村ら⁷⁾は、mianserin と haloperidol のせん妄に対する治療効果をせん妄評価尺度 (Delirium Rating Scale) を用いて比較した結果、ほぼ同程度であったと報告している。さらに岡本ら⁹⁾は、9名のせん妄患者に対して trazodone (12.5~200mg/日) を投与し、1~3日以内にせん妄の改善効果が得られたと報告している。

せん妄の薬物療法については、その科学的根拠が十分であるとはいえないのが現状である。しかし、臨床の現場においてせん妄患者を対象とした

無作為割付比較試験を実施することは極めて困難であり、今後も多数例での open study による有効性と安全性に関する検討を積み重ねる必要がある。

おわりに

抗うつ薬は、うつ病患者の治療に用いられるだけでなく、その睡眠導入・維持作用や REM 睡眠抑制作用などを利用して、不眠症をはじめナルコレプシー、せん妄など、いくつかの睡眠障害の治療薬としても使用されている。一方、抗うつ薬が不眠や睡眠関連運動障害などの睡眠障害を引き起こすことも知られている。したがって、抗うつ薬が睡眠に及ぼす影響について、その薬理学的特徴とともに十分理解しておく必要がある。

文 献

- 1) 千葉 茂ほか：精神障害における睡眠障害。カレントセラピー 2007；2：21-25。
- 2) Wilson S and Argyropoulos S: Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005；65：927-947。
- 3) Sharpley AL and Cowen PJ: Effects of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1995；37：85-98。
- 4) 内山 真：不眠症とその近接領域。精神医学 2007；49：487-498。
- 5) Winkelman JW and James L: Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep* 2004；27：317-321。
- 6) Uchiyama M et al: Efficacy of mianserin on symptoms of delirium in the aged: an open trial study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996；20：651-656。
- 7) 中村 純ほか：せん妄に対する mianserin の治療効果—oxypertine, haloperidol との比較。日本神経精神薬理学雑誌 1994；14：269-277。
- 8) 日本総合病院精神医学会薬物療法検討小委員会：せん妄の治療指針。日本総合病院精神医学会治療指針 1，星和書店，東京，2005。
- 9) 岡本泰昌ほか：せん妄に対するトラゾドンの治療効果。精神医学 1997；39：1103-1108。
- 10) Ellison JM and Stanziani P: SSRI-associated nocturnal bruxism in four patients. *J Clin Psychiatry* 1993；54：432-434。
- 11) Ohayon MM and Roth T: Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002；53：547-554。

- 12) Lemoine P and Faivre T: Subjective and polysomnographic effects of milnacipran on sleep in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 2004; **19**: 299-303.
- 13) 金田圭司ほか: 健常成人における塩酸トラゾドンの睡眠脳波への影響. *臨床精神医学* 1996; **25**: 1115-1122.
- 14) Mendelson WB: A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**: 469-476.
- 15) 田村義之, 千葉 茂: 標準治療と最新治療 メリット・デメリット ナルコレプシー. *Clinical Neuroscience* 2005; **23**: 1202-1203.
- 16) Houghton WC et al: Pharmacotherapy for cataplexy. *Sleep Med Rev* 2004; **8**: 355-366.
- 17) 千葉 茂, 田村義之: 老年期せん妄の臨床像の特徴と予後, *老年精神医学雑誌* 2004; **15**: 1033-1039.
- 18) 田村義之, 千葉 茂: せん妄とサーカディアンリズム睡眠障害. *サーカディアンリズム睡眠障害の臨床*(千葉 茂, 本間研一編), 新興医学出版社, 東京, 2003; pp75-80.
- 19) 千葉 茂ほか: せん妄と睡眠障害. *精神医学* 2007; **49**: 511-518.
- 20) Tamura Y et al: Biperiden-induced delirium model in rats: A behavioral and electroencephalographic study. *Brain Res* 2006; **1115**: 194-199.