

# AMCoR

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

日本臨床（2003）別冊 精神医学症候群II (39):119-121.

【精神医学症候群 II】中枢神経刺激剤依存性睡眠障害

田村義之；千葉茂

「日本臨床」2003年別冊 精神医学症候群（Ⅱ）

「中枢神経刺激剤依存性睡眠障害」

田村義之 千葉 茂

## 1. 概念

中枢神経刺激剤の使用あるいは離脱によって誘発される睡眠障害を、中枢神経刺激剤依存性睡眠障害 (Central Nervous System Stimulant Dependent Sleep Disorder) という。

中枢神経刺激剤とは、覚醒水準を高め、精神運動機能の活動性を亢進させる薬剤である。この中には脳幹や脊髄に作用してけいれんを誘発するペンチレンテトラゾールやストリキニーネなどのけいれん剤も含まれるが、中枢神経刺激剤依存性睡眠障害の原因薬剤としては、精神運動刺激薬 (覚醒剤、メチルフェニデートなど)、キサンチン誘導体、コカインなどが挙げられる。これらの薬剤を使用すると、不眠 (入眠困難、中途覚醒の増加、全睡眠時間の短縮など) が容易に誘発される。この不眠に、多動、食欲低下、軽躁状態、常同行為、幻覚妄想状態などの精神症状が随伴することが多く、さらに散瞳、振戦、不随意運動 (舞踏病様運動、チック、けいれん発作) などの神経症状を伴うこともある。

一方、中枢神経刺激剤を慢性的に使用している時に急に中止すると、離脱症状として過度の眠気や全身倦怠感、食欲亢進、抑うつ状態 (抑うつ気分、意欲低下、希死念慮など) が出現する。

## 2. 疫学

中枢神経刺激剤依存性睡眠障害の有病率は、不明である。

覚醒剤については、我が国の乱用者数は約 10～50 万人と推定されているが、その少なからぬ割合に睡眠障害が認められるはずである。メチルフェニデートとペモリンは、それぞれ 12%と 20.8%の頻度で不眠を生ずる。カフェインはコーヒーで 100～150mg/杯、紅茶で 50～75mg/杯、緑茶で 15～100mg/杯含まれており、高頻度に不眠をもたらすと考えられる。コカインの米国での乱用者数は人口の約 1%に相当する約 200 万人と報告されており、コカインによる睡眠障害も高率であると考えられる。

## 3. 原因薬剤

### a. 精神運動刺激薬 (psychomotor stimulants)

精神運動刺激薬には、アンフェタミンやメタンフェタミンなどの覚醒剤、メチルフェニデート、ペモリン、マジンドールなどがある。アンフェタミンとメタンフェタミンはいずれも強塩基であり、脂溶性が高く脳内への移行は速やかである。尿への排出半減期は、酸性尿ではそれぞれ 7～14 時間と 4～5 時間であり、最終使用から数日以内に大部分が排出される。覚醒剤は、ドパミンおよびノルアドレナリン作動性神経終末に作用し、これらの伝達物質の遊離促進、再取り込み阻害、あるいは高濃度ではモノアミン酸化酵素の阻害によって、カテコラミン作動性神経伝達を増強する。このため、中枢性には覚醒水準を上昇させ、とくに中脳辺縁系ドパミン神経の賦活は快感、陶酔などの報酬効果をもたらす、強力な精神依存を惹起させる。このため、慢性的な薬剤使用と耐性形成による使用量の増加をもたらす。多動、食欲低下、常同行為、幻覚妄想などの分裂病様症状もドパミン系の賦活による。一方、末梢性には主にノルアドレナリン系の賦活によって交感神経系を興奮させる。

メチルフェニデートとペモリンは、アンフェタミン類似作用を有するが、覚醒剤に比較して中枢興奮作用および交感神経刺激作用は弱い。

マジンドールは視床下部の摂食中枢に作用して食欲を抑制するが、薬理学的特性はアンフェタミンに類似する。

#### b. キサンチン誘導体

キサンチン誘導体には、カフェインやテオフィリンなどがある。いずれの薬剤も、中枢興奮作用、心血管系作用、気管支拡張作用、および利尿作用を有する。とくにカフェインは中枢興奮作用が強い（半減期は約3時間）。作用機序は、①細胞内 $Ca^{2+}$ の動員（0.5〜1.0mmol/l）、②cAMP phosphodiesteraseの阻害（ $>50\mu\text{mol/l}$ ）、③アデノシン受容体の拮抗（ $<50\mu\text{mol/l}$ ）などであるが、血中濃度によって異なる。一般の飲み物としてカフェインを摂取（200〜300mg）した場合は、③の作用機序が主体になり、その血中濃度は $50\mu\text{mol/l}$ 以下である。アデノシンは睡眠調節および脳波の徐波化に関与する神経伝達物質の一つであり、アデノシンの抑制は覚醒と脳波の脱同期化をもたらす<sup>1)</sup>。すなわち、カフェインによる不眠は、主にアデノシン受容体拮抗作用によると考えられる。

#### c. コカイン

コカインは、神経線維の膜安定化による局所麻酔作用をもつとともに、アンフェタミン類似の中枢興奮作用と交感神経刺激作用を有する。これらの作用は主にドパミン系の賦活によるものであり、精神依存も強い。急性中毒時には不眠、多幸、多動が認められ、けいれん発作の出現頻度が高い。離脱時には、過眠と抑うつ状態が出現する。

#### d. その他

$\beta$ 刺激薬であるエフェドリンは、麻黄に存在する天然アルカロイドである。気管支拡張剤あるいは昇圧剤として使用されるが、アンフェタミンに類似した薬理作用を持ち、大量投与では不眠が出現する。エフェドリンを原料として、アンフェタミンが密造されることもある。

### 4. 睡眠障害の特徴

健常者に10mgまたは15mgのアンフェタミンを就寝前に単回経口投与すると、レム潜時の延長とレム睡眠出現率の減少が出現し、アンフェタミンにレム睡眠抑制作用があることが報告されている<sup>2)</sup>。健常者を対象として日中（午前8時）にアンフェタミン15mgを7日間経口投与すると、夜間にレム睡眠と徐波睡眠（stage3、stage4）の減少とstage2の増加が出現する一方、離脱期にはレム睡眠が反跳性に増加することが報告されている<sup>3)</sup>。しかし、アンフェタミン連用中のレム睡眠出現率は健常者とあまり変わらないが、離脱時にはレム睡眠が著しく増加し、脳波が正常化するまでには約2カ月を要するという報告もある<sup>4)</sup>。

メチルフェニデートの健常者を対象とした報告<sup>6,7)</sup>では、徐波睡眠の減少は認められないものの、アンフェタミンとほぼ同様の睡眠ポリグラム所見（レム潜時の延長、レム睡眠出現率の低下）が認められる。ただし、注意欠陥／多動性障害では、メチルフェニデート投

与後に夜間の活動量が減少し、睡眠効率の上昇がみられる<sup>8)</sup>。

カフェインの内服でも入眠潜時の延長、全睡眠時間の短縮、および睡眠効率の低下が認められる。ただし、レム睡眠出現率については、不変とする報告<sup>9)</sup>と減少させるという報告<sup>1,7)</sup>があり、一定の所見は得られていない。定量脳波学的検討によれば<sup>9)</sup>、就寝前のカフェイン 100mg投与によって、徐波帯域 (1.75-4.5Hz) のパワー値が減少し、睡眠紡錘波の周波数 (11.25-12.0Hzおよび 13.25-14.0Hz) 帯域のパワー値が増加する。カフェインによる徐波睡眠の抑制は、睡眠の前半 1/3、あるいは就寝前の投与後 3 時間に限られ、これは半減期に関係していると考えられる。しかし、早朝にカフェインを投与しても、夜間の睡眠構築は就寝前に投与した結果とほぼ同様であり、覚醒時 (日中) の脳内カフェインが睡眠圧の上昇を抑制する可能性がある。

コカインも、アンフェタミンと同様に、全睡眠時間と徐波睡眠の減少、およびレム睡眠の抑制が顕著に認められる<sup>10)</sup>。離脱時にはレム潜時の短縮、レム睡眠出現率の増加、レム密度の増加、および全睡眠時間の増加がみられ、過眠が出現する<sup>10,11)</sup>。

## 5. 診断

診断基準 (睡眠障害の国際分類・診断とコードの手引き) を表 1 に示す。

睡眠障害の認められる患者に対して、薬物の使用歴とともに、常用している飲食物 (チョコレート、コーラ、ドリンク剤など) について食習慣を詳細に問診することが重要である。この際、患者が中枢神経刺激剤であること意識せずに摂取している場合もあることに注意を要する。例えば、コーラには 40mg/350ml のカフェインが含まれており、過量摂取が神経過敏、頻脈、振戦、不眠を引き起こすことがある。覚醒剤などは、使用歴の聴取だけでなく、血液、唾液、尿など体液中から薬物の代謝産物が検出することによって診断する。

## 6. 治療

覚醒剤およびコカインなどの乱用・依存が原因である場合には、薬物の中止が原則である。

治療目的でメチルフェニデートやマジンドールなどの中枢神経刺激剤が使用されている場合には、減量や夕方から夜間の服用を避けるよう投与時刻の調整を行う。あるいは、それらが困難な場合には、作用時間の短い薬剤への変更を考慮する。

嗜好品として、カフェインの摂取が原因である場合にも、減量および摂取時刻についての生活指導を行う。

*Key word*: 中枢神経刺激剤、覚醒剤、カフェイン、睡眠障害、ポリグラフィ

## 文献

- 1) Landolt HP, et al.: Caffeine Intake(200mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night. *Brain Research* 675: 67-74, 1995.
- 2) Rechtschaffen A, Maron L: The effect of amphetamine on the sleep cycle. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 16: 438-445, 1964.
- 3) Valverde C, et al: Neuroendocrine and electroencephalographic sleep changes due to acute amphetamine Ingestion in human beings. *Neuroendocrinology* 22: 57-71, 1976.
- 4) Oswald I: Sleep, natural and unnatural. *Proc roy Soc Med* 62: 901-903, 1969.
- 5) Caldwell JL, Caldwell JA: Recovery sleep and performance following sleep deprivation with dextroamphetamine. *J Sleep Res* 6: 92-101, 1997.
- 6) Baekeland F: The effect of methylphenidate on the sleep cycle in man. *Psychopharmacologia* 10: 179-183, 1966.
- 7) Okuma T, et al.: Model insomnia by methylphenidate and Caffeine and in the evaluation of temazepam. *Psychopharmacology* 76: 201-208, 1982.
- 8) Kooij JJ, et al.: The effect of stimulants on nocturnal motor activity and sleep quality in adults with ADHD. *J Clin Psychiatry* 62, 952-956, 2001.
- 9) Landollt HP, et al.: Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology* 12: 229-238, 1995.
- 10) Watson R, et al.: Cocaine use withdrawal: the effect on and mood. *Am J Drug Alcohol Abuse* 18, 21-28, 1992.
- 11) Kowatch RA, et al.: Electroencephalographic sleep and mood during cocaine withdrawal. *J Addict Dis* 11: 21-45, 1992.
- 12) American Sleep Disorders Association: International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual, American Sleep Disorders Association, Rochester, Minnesota, 1997.

表 1. 中枢神経刺激剤依存性睡眠障害の診断基準<sup>12)</sup>

- a. 不眠あるいは過度の眠気の訴え。
- b. 訴えは、中枢神経刺激剤の使用あるいは離脱の時期に伴って起こる。
- c. 中枢神経刺激剤の使用は、習慣的な睡眠期中断を起こす。あるいは中枢神経刺激剤からの離脱を試みると、過度の眠気の症状が悪化する。
- d. 中枢神経刺激剤を摂取している間に、睡眠ポリグラフ検査を行うと次の所見がみられる。
  1. 睡眠効率の低下および覚醒の回数の増加と持続時間の延長を伴う睡眠の中断。  
そして、中枢神経刺激剤の離脱期には次の所見がみられる。  
2. 10 分以下の平均入眠潜時を示す MSLT。
- e. 不眠あるいは過度の眠気をひきおこす他の内科的あるいは精神科的障害が共存するかもしれない。
- f. 一次性の不眠や過度の眠気の訴えを起こす他の睡眠障害の基準にあてはまらないこと。

最小限基準：A+B+C