

夜間睡眠の延長と睡眠相後退症候群に対する aripiprazole の有効性の検討*

神林 崇*** 大森 佑貴** 今西 彩** 高木 学**** 佐川 洋平**
筒井 幸** 竹島 正浩** 小野 太輔** 塩見 利明***** 清水 徹男*****

Key Words : aripiprazole, delayed sleep-phase syndrome (DSPD), depression, hypersomnolence disorder

(神経治療 34 : 406-410, 2017)

はじめに

日中の眠気と夜間の睡眠時間の延長は様々な神経疾患で問題となる併存症である。2013年に改訂されたDSM-5の過眠性障害では、(1)日中の過度の眠気と(2)夜間睡眠の延長が区分された。日中の過度の眠気については、これまでに睡眠臨床で用いられてきた反復睡眠潜時テスト (multiple sleep latency test : MSLT) で8分以下が基準となる。平均8分以下で入眠直後のREM睡眠 (sleep onset REM period : SOREMP) がなければ特発性過眠症となり、複数回のREM睡眠があればナルコレプシーとなる。

夜間睡眠の延長もDSM-5で基準が確立された。過眠性障害では9時間以上であるが、非定型うつ病の項目では昼寝を合わせて10時間以上との基準もある。睡眠障害国際分類3版 (The International Classification of Sleep Disorders-3 : ICSD-3) の特発性過眠症では昼寝を合わせて11時間以上となっており、9-10-11時間で基準値が混在している。これまで夜間睡眠の延長に対する有効な治療薬はなかったが、aripiprazole (APZ) の1.5-3mgの少量投与が、睡眠相後退症候群 (DSPD) に伴う夜間睡眠の延長を短縮出来るとの報告がなされている^{1,2)}。大森等の報告による17例の検討では睡眠時間は9時間から7時間 (中央値) に減少し ($p=0.001$)、就寝時刻は0時半から23時に早まり ($p=0.043$)、起床時刻も9時から6時に早まった ($p=0.0007$)²⁾。

I. 症例1 : 43歳, 男性

現病歴, 治療経過 : 高校, 専門学校を卒業後, システムエ

ンジニアとして勤務していた。X-11年 (32歳) 頃から、残業が続いたことを契機に不安、意欲低下、動悸、めまいなどが出現した。同年3月に当科を受診し、うつ病と診断され、抗うつ薬を主体とした薬物療法が行われていた。X-6年頃から次第に昼夜逆転傾向となり、melatonin3mg/日が開始された。経過中に高照度光療法も施行されたが効果不十分であった。睡眠日誌では一時はnon-24様であったが、X年からはDSPD様の状態であり、ramelteon8mg/日、VB12 500μg隔日 (250μg/日相当)、paroxetine20mg/日が投与されていた (Fig. 1)。抑うつ症状も遷延していたため、X年3月からAPZ 3mg/日を追加した。意欲低下は軽度残存したものの、投与後1週間程度で総睡眠時間の減少と睡眠相の前進傾向を認めた。現在は睡眠状況に合わせて用量調整が行われており、APZ 1.5mg/日で維持されている²⁾。

II. 症例2 : 26歳, 女性

26歳の女性で、睡眠相後退症候群 (delayed sleep-phase syndrome : DSPD) の症状で受診した。高校生頃より、3-4時まで入眠出来ず、起床は12時頃になっていた (Fig. 2)。

起床時にEB1.5mgを服用したところ、当日は3時の入眠であったが、翌朝には9時に起きることが出来た。同日夜には1時には入眠出来て、翌日も8時に目覚めたが、4-5日目には夜間睡眠は6-7時間であったが、昼間の眠気が強まって来た。EBの血中濃度が高まり、後シナプスのD2受容体にも作用して、アンタゴニストとしての作用が出ていると考えられた。そのためにEB0.5mgに減量したところ、徐々に昼間の

* Effects of aripiprazole for prolonged nocturnal sleep and delayed sleep phase disorder.

** 秋田大学大学院医学系研究科精神科学教室 Takashi KANBAYASHI, Yuki OMORI, Aya IMANISHI, Youhei SAGAWA, Ko TSUTSUI, Masahiro TAKESHIMA, Taisuke ONO, Tetsuo SHIMIZU : Department of Neuropsychiatry, Akita University Graduate School of Medicine

*** 筑波大学睡眠研究機構 Takashi KANBAYASHI, Tetsuo SHIMIZU : International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIIS), University of Tsukuba

**** 岡山大学病院精神科神経科 Manabu TAKAKI : Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine

***** 愛知医科大学病院睡眠科・睡眠医療センター Toshiaki SHIOMI : Department of Sleep Medicine, Aichi Medical University School of Medicine

http://doi.org/10.15082/jsnt.34.4_406

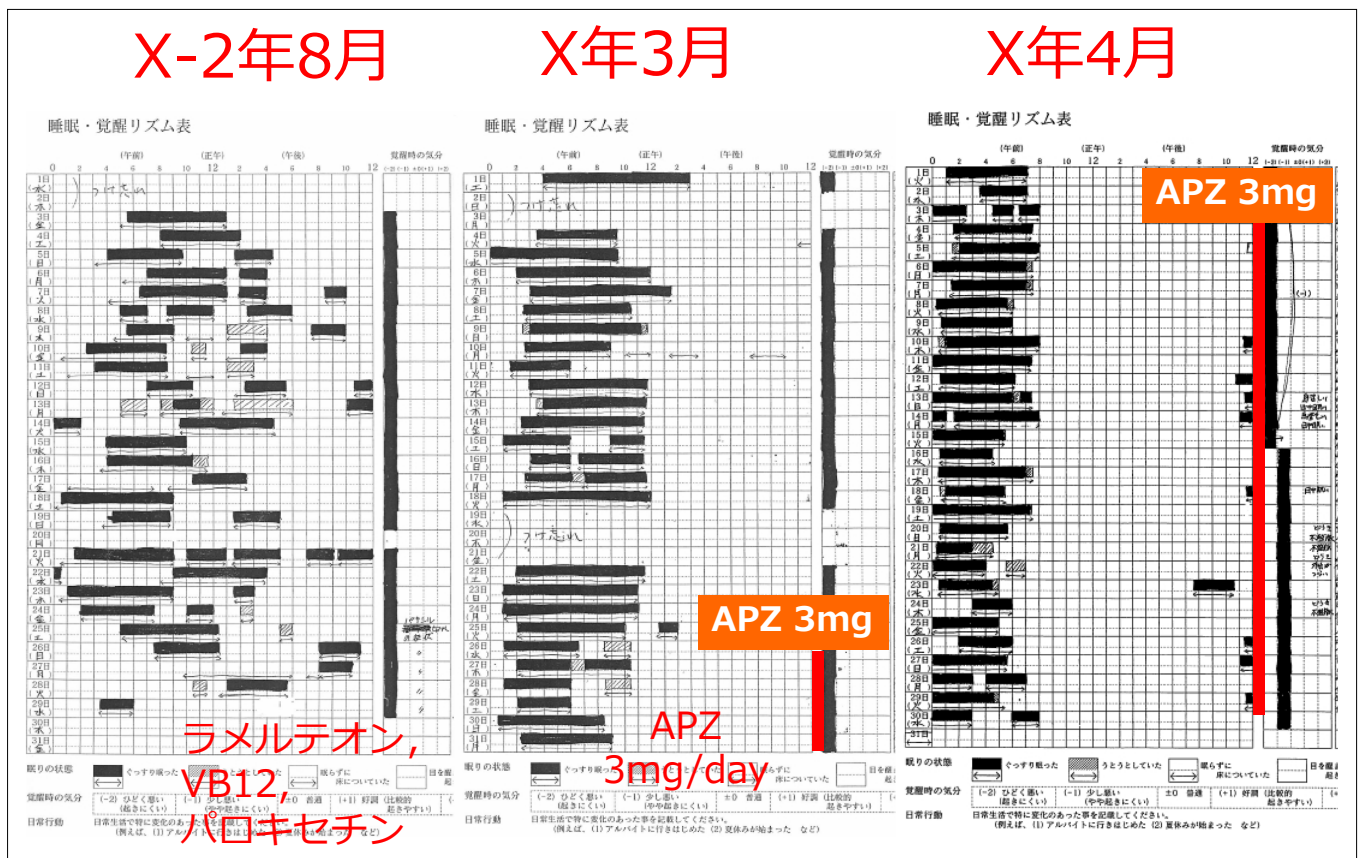


Fig. 1 Sleep diary of case 1

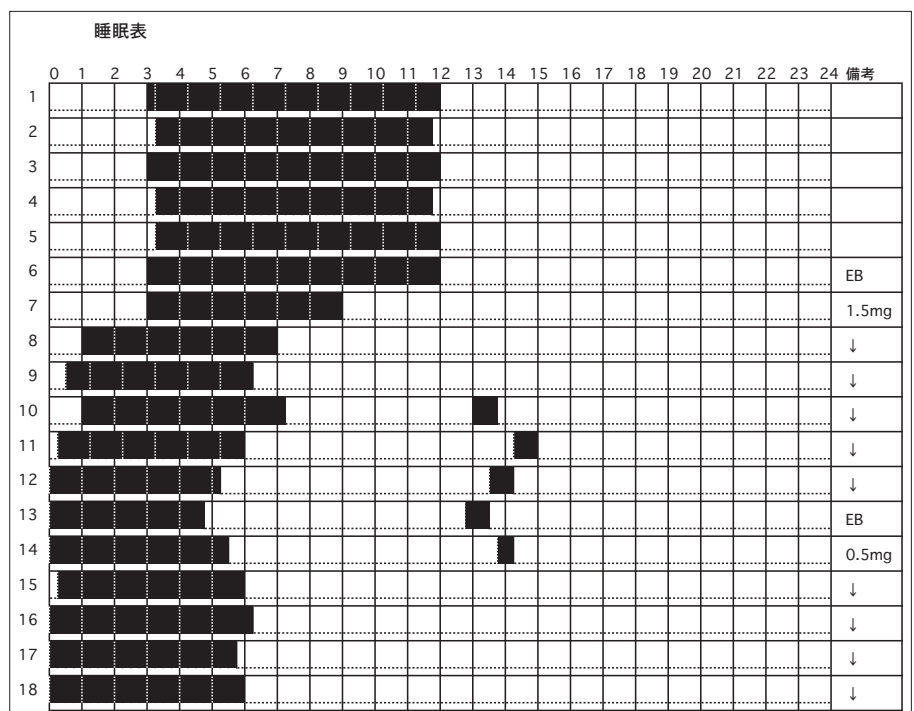
症例の睡眠経過図の推移

受診直後と、APZを投与する前後の3月の睡眠経過図を示している。左端と右端が午前0時で24時間中の睡眠時間を黒で塗りつぶしている。当初は早朝から日中にばらばらな睡眠であった。ラメルテオン、VB12、パロキセチンが処方されて、APZを投与する前には、0-3時に就寝して、昼頃に起床していた。APZ3mgの投与後は、0時頃に就寝して、6時前後に起床している。

Fig. 2 Sleep diary of case 2

症例の睡眠経過図

受診の5日前から、APZを投与した後の睡眠経過図を示している。左端と右端が午前0時で24時間中の睡眠時間を黒で塗りつぶしている。当初は午前3時から昼頃の睡眠であった。APZを投与してからは、睡眠時間が短縮して、通常の起床時間に変化した。数日後に昼間の眠気が出た。APZ1.5→0.5mgに減量してからは、投与後は、0時頃に就寝して、6時前後に起床して、昼間の午睡も無くなっている。



眠気は消退した。

III. 考 察

APZはドパミンD2受容体の部分アゴニストとされているが、当初はD2受容体へのアンタゴニストと報告されている³⁾。類似薬のsulpirideの低用量では、シナプス前の自己受容体であるD2受容体（D2S）に働き、結果的にアゴニストとして作用する。中等量以上ではシナプス後のD2受容体（D2L）にも働き、アンタゴニストとして作用することが知られている。一方、APZは低用量ではドパミンD3受容体に働いて、アゴニスト作用をもたらすと考えられている⁴⁾。中等量以上ではシナプス後のD2受容体にも働き、アンタゴニストとして作用する（Fig. 3）。ドパミン系の賦活作用によって、睡眠時間が短縮する機序は不詳であるが、様々な有益な作用が認められる。延長した夜間睡眠が短縮するために、(a)不登校に併存した睡眠相後退症候群や(b)長時間睡眠者にも有効である。(c)長時間睡眠の特発性過眠症にも睡眠時間を減らしつつ、日中の眠気の軽減が得られている。(d)過眠症状を伴ううつ病での有効例も認められる。EBは半減期が約60時間あるので、1日1回3mgの内服を3日間続けると、血中濃度は初日の10ng/mlの2倍に、7日間続けると3倍程度の30ng/mlの定常状態となる（Fig. 4）⁵⁾。Maudsleyの処方ガイドライン（12版）⁶⁾にて、統合失調症での推奨血

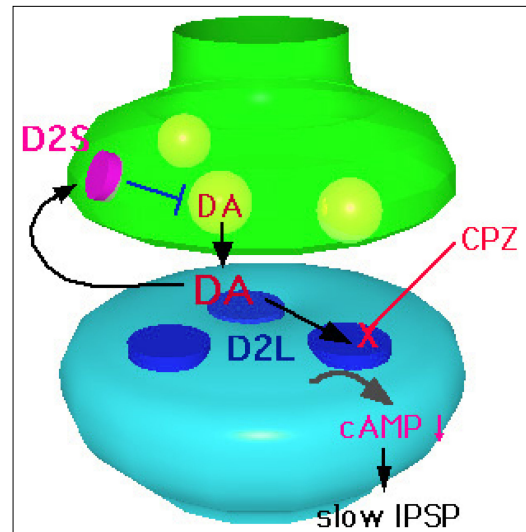


Fig. 3 Schema of dopamine pre synaptic and post synaptic receptors

APZはドパミンD2受容体の部分アゴニストとされているが、当初はD2受容体へのアンタゴニストと報告されている。類似薬のスルピリドの低用量では、シナプス前の自己受容体であるD2受容体（D2S）に働き、結果的にアゴニストとして作用する。中等量以上ではシナプス後のD2受容体（D2L）にも働き、アンタゴニストとして作用することが知られている。一方、APZは低用量ではドパミンD3受容体に働いて、アゴニスト作用をもたらすと考えられている。中等量以上ではシナプス後のD2受容体にも働き、アンタゴニストとして作用する。

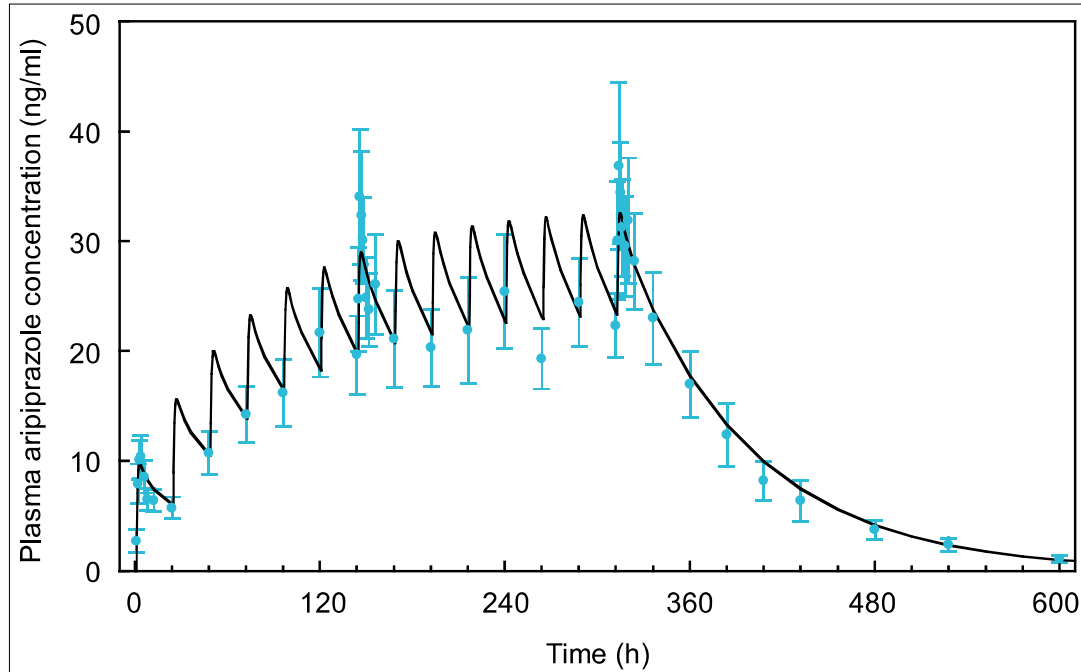


Fig. 4 Plasma Aripiprazole Concentration Following Repetitive Oral Administration to 15 Subjects at 3mg Once Daily for 14 days

実線は15人の被験者の平均の血中濃度の変化の予測値を表している。●とT barは実測の平均値とSEMを示している。1, 7, 14日目には採血ポイントが多い。EBは半減期が約60時間あるので、1日1回3mgの内服を3日続けると、血中濃度は初日の2倍に、7日続けると3倍程度の定常状態となる。（Koue2007）

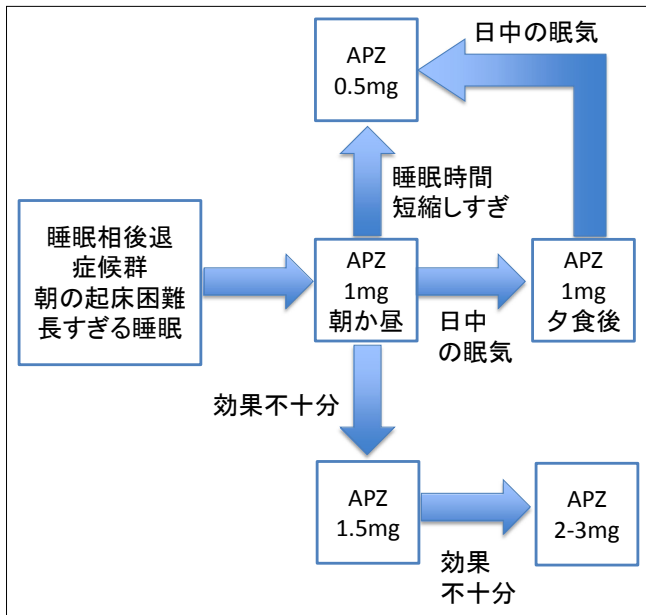


Fig. 5 Strategy for the dose decision of APZ

睡眠相後退症候群、朝の起床困難や長すぎる睡眠を示す場合には、当初1mgの内服を朝食後か昼食後に開始する。夜間の睡眠時間が短縮しすぎる場合には、半割して0.5mgにて継続する。また日中の眠気がみられる場合には、夕食後の内服にするか、0.5mgに減量する。1週間程度経っても効果が不十分な場合には、1.5mg、2mg、3mgと漸増するのが有効である。

中濃度は150ng/mlであるが、その濃度ではシナプス後のD2受容体への抑制効果が主であると考えられる。鎮静作用をもたらさないためには、最大でも30ng/ml以下の血中濃度に留める必要があると考えられる。

低用量のAPZは自閉性障害への適応もあるが（1-15mg）、本邦では3mg錠はうつ病のみの適応となっており注意を要する。最近では1mg錠も発売になっており、半割にしての0.5mgや1mgの朝一度の内服から開始して、効果が不十分であれば、1-2週後に漸増している。ノルエピネフリン・ドー

パミン再取り込み阻害薬（DNRI）が上市されていない日本では、抗うつ薬にてDA系の賦活作用を得ることは出来ないが、少量のEBにより可能と考えられ、遷延性のうつ病にも有効な場合は多い。我々の今回の症例と同様に、3mgでは次第に鎮静効果が強まってくる場合には、0.5mg-1mg程度への減量が有効と思われる（Fig. 5）。

本報告の限界としては、①APZの血中濃度を測定していないこと、②APZによる睡眠時間短縮の作用機序が十分に明らかでないこと等がある。

本論文はCOI報告書の提出があり、開示すべき項目はありません。

文 献

- 1) Takaki M, Ujike H : Aripiprazole is effective for treatment of delayed sleep phase syndrome. Clin Neuropharmacol 37 : 123-124, 2014
- 2) 大森佑貴, 神林 崇, 筒井 幸ほか：抑うつ症状を伴う睡眠相後退症候群に対するアリピプラゾールの有効性の検討。精神科治療 revised
- 3) Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y et al : 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. J Pharmacol Exp Ther 274 : 329-336, 1995
- 4) 田島祥宏, 小林啓之：ドパミンD2受容体部分アゴニストの特性 抗精神病薬のヒト型ドパミンD2およびD3受容体に対するin vitro薬理作用。日薬理誌 144 : 265-271, 2014
- 5) Koue T, Kubo M, Funaki T et al : Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of aripiprazole in healthy Japanese males. Biol Pharm Bull 30 : 2154-2158, 2007
- 6) Taylor D, Paton C, Kapur S : Chapter1 Plasma level monitoring of psychotropic drugs, The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, Twelfth Edition. John Wiley & Sons, 2015, p1-11

Effects of aripiprazole for prolonged nocturnal sleep and delayed sleep phase disorder

Takashi KANBAYASHI^{*,**}, Yuki OMORI^{*}, Aya IMANISHI^{*}, Manabu TAKAKI^{***}, Youhei SAGAWA^{*},
Ko TSUTSUI^{*}, Masahiro TAKESHIMA^{*}, Taisuke ONO^{*}, Toshiaki SHIOMI^{****}, Tetsuo SHIMIZU^{***}

^{*}Department of Neuropsychiatry, Akita University Graduate School of Medicine

^{**}International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIIS), University of Tsukuba

^{***}Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine

^{****}Department of Sleep Medicine, Aichi Medical University School of Medicine

Delayed sleep phase disorder (DSPD) comprises a persistent or recurrent pattern of sleep disturbances, sleep disruption that leads to insomnia and/or excessive daytime sleepiness, and impaired functioning in social, occupational, or other spheres. Three techniques are typically used to treat DSPD : chronotherapy, phototherapy, and exogenous melatonin administration. Antipsychotics have not been reported in the treatment of DSPD, aripiprazole (APZ), which is a second generation antipsychotic, manifests a novel mechanism of action by serving as a partial agonist of D2 receptors. Depression is reported to be the most common psychopathology associated with DSPD, and APZ is reported to be effective in major depressive disorder as adjunctive therapy. Therefore, we speculated that APZ might be effective to treat DSPD, and we observed how APZ works for the treatment of DSPD.

Methods : 18 subjects (including 7 women) who are 14–

48-year-old (the average is 31.6) were included. The patients were prescribed 0.75–4.5mg APZ at once a day.

Results : We prescribed 1.5–3.0mg/day of APZ, all subject reduced total sleep time ($9.6 \pm 2.3\text{h} \rightarrow 7.8 \pm 2.0\text{h}$, $p=0.03$), many cases got up earlier ($9.1 \pm 1.9\text{h} \rightarrow 6.7 \pm 1.4\text{h}$, $p=0.005$) in the morning and advanced their sleep phase within one week. The sleep onset was not significantly changed ($23.5 \pm 2.0\text{h} \rightarrow 22.9 \pm 1.9\text{h}$, n.s.).

Conclusion : Low dose of APZ would reduce nocturnal sleep time in the subjects who had prolonged sleep time and DSPD symptoms. The mechanism of action would be dopaminergic up regulation due to dopamine D3 agonistic activity. Since it is difficult for physicians to treat prolonged sleep time and DSPD symptoms, this medication would become a new therapeutic tool for these patients.