

Suvorexant (orexin receptor antagonist) effect
in a patient with insomnia

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-02-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 剛, SUZUKI, Tsuyoshi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.50818/00000019

【実践報告】

スボレキサント（ベルソムラ[®]）追加・変更投与が有効であった睡眠障害症例

Suvorexant (orexin receptor antagonist) effect in a patient with insomnia

鈴木 剛

Tsuyoshi SUZUKI

要 旨

近年日常診療において精神科・神経科・心療内科診療の場以外においても不眠治療は重要な位置づけとなってきている。前記診療科以外受診の際に不眠を訴え睡眠薬を希望する患者も多く見受けられる。不眠の訴えにおける注意事項として隠れているうつ病の存在を意識することは広く知られている。とくに早朝覚醒や体重減少(食欲低下)が存在すれば専門診療科に即日紹介するのがフローであると思われる。また不眠だけを訴えるうつ病患者も存在し問診に細心の注意を払うことが重要とされている⁽¹⁾。その上で睡眠障害患者の訴えに対し睡眠薬を投与することとなる。睡眠薬投与の際ベンゾジアゼピン(BZ: Benzodiazepine)系睡眠薬(超短時間型: トリアゾラム(ハルシオン[®]), 短時間型: プロチゾラム(レンドルミン[®]), 中間型: ニトラゼパム(ベンザリン[®]), エスタゾラム(ユーロジン[®]))の処方主流となっている。BZ系睡眠薬は連続服用による耐性が生じやすく、また急な服薬中止で反跳性不眠(服薬前より強い不眠)に陥りやすい副作用が危惧されている。また高齢者では非BZ系睡眠薬が推奨されている⁽¹⁾。今回プロチゾラム服用にて経過観察していた不眠女性患者に睡眠不十分の訴えを認めたため、再度不眠症に合併する基礎疾患を問診上注意深く除外し、オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサント(ベルソムラ[®])追加・変更投与を施したところ著明な不眠改善を認めたのでここで報告する。

キーワード: 不眠症, スボレキサント(オレキシン受容体拮抗薬)

I. はじめに

1998年にSakuraiら、およびde Leceaらにより同時に同定されたオレキシン⁽²⁾⁽³⁾は、視床下部外側野で特異的に産生される神経ペプチドである。オレキシン産生ニューロンは、大脳辺縁系からの情動に関わる情報、視床下部背内側核を介した脳内時計からの入力、レプチン・グルコース・グレリンなど末梢からのエネルギーバランスに関わる情報を受け、脳幹や視床下部のモノアミン作動性神経およびアセチルコリン作動性神経に出力することにより、覚醒・睡眠に影響を与えることが認知されてきている⁽⁴⁾。いわゆるオレキシン受容体(OX1・OX2受容体)へのオレキシン結合を可逆的に阻害して睡眠を誘発するのである⁽⁵⁾。

またオレキシンとナルコレプシーとの関係としては、カタプレキシーを伴う典型的ナルコレプシー患者の90%に

おいて、脳脊髄液中のオレキシンA濃度が低下しているといった報告がなされている⁽⁶⁾⁽⁷⁾。加えてオレキシンノックアウトマウスがヒトのタイプIナルコレプシーに類似した状態を示すことが確認されている⁽⁸⁾。こういった発見によりオレキシンの一番重要な機能は覚醒の促進・維持であり、睡眠スイッチの安定化に関与することがわかってきたのである。

スボレキサントはOX1受容体とOX2受容体拮抗薬として2014年11月に登場した。これは夜間になっても亢進状態にあるオレキシンを抑制することで睡眠効果を期待できる新たな考え方で開発された不眠症治療薬である。

また、脳はグルタミン酸作動性ニューロン(興奮性ニューロン)とGABA作動性ニューロン(抑制性ニューロン)とのバランスによっても調和が保持されている。GABA受容体作動薬には科学的にBZ骨格を持つBZ系薬剤とBZ骨格を持たない非BZ系薬剤がある。いずれもGABAA受容体の同一部位(BZ系/非BZ系睡

眠薬結合部位）に結合し、GABA受容体を活性化させる⁽⁹⁾。以上のごとき、オレキシンが覚醒を促すアクセルの役割とすれば、このGABAは睡眠に誘うブレーキのような役割とも言えよう。近年GABAニューロン活性化を介した場合耐性形成の問題がクローズアップされてきている⁽¹⁰⁾。今回の報告症例は前述したごとくこのBZ耐性機序が関与した可能性も十分に考慮される。

II. 症例

54歳・女性・会社員（管理職）

診断：不眠症・便秘症・逆流性食道炎・機能性ディスプレシア・脂質異常症・高血圧症。

内科外来経過：経過数年前より会社内でのストレスが強く不眠が出現。プロチゾラム（0.25 mg×就寝前）にて何とか睡眠時間を確保していた。ここ数週間睡眠障害の悪化を認め外来での薬剤調整となった。体重減少や食欲低下がなく、かつ下肢症状・四肢運動障害を有さないことからスボレキサント（20 mg×就寝直前）追加・変更投与を行った。数日プロチゾラム・スボレキサント併用投与を行ったが睡眠良好であるためスボレキサント単独投与に切り替えて経過観察し現在は十分な睡眠が得られている。スボレキサントの睡眠効果は内服初日から認められ単独投与の現在まで（単独投与期間：6か月間）同程度に効果が維持されている。

患者発言：プロチゾラム投与時「強制的に眠りに引張られている感じがした」、スボレキサントに変更投与時「昔若い頃に眠っていたような自然な感覚で眠りに落ちていく感じがしている」とのことである。

III. 考察

不眠治療は日常診療において大きな領域となってきた。外来睡眠薬としてはBZ系睡眠薬が頻用されている。効果もあり次回外来時には希望する患者も多い。しかし前述したごとく耐性の問題・反跳性不眠の出現のリスクを考えると処方注意が必要である。とくに高齢者には非BZ系睡眠薬が推奨されている⁽¹⁾。今回オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサント追加変更投与で著効を認めた症例を経験した。オレキシンとは脳内の神経伝達物質であり睡眠と覚醒に関与している。オレキシンは視床下部にて作られ覚醒中枢オレキシン受容体に結合し覚醒が促されている。この受容体に選択的かつ可逆的に拮抗することにより睡眠を誘発するのがスボレキサント

の機序とされている⁽¹¹⁾。スボレキサントはBZ系睡眠薬と催眠機序が異なるため依存性や筋弛緩作用が少なく、また反跳性不眠はプラセボと相違がないことが報告されている⁽¹²⁾。ナルコレプシー様症状が危惧されるが市販後調査での報告はなされていない。スボレキサントは向精神薬の位置づけではないため30日処方の縛りが無いことも有用性が高い。悪夢の副作用（1.1%）が挙げられている⁽¹³⁾が今後の出現動向に注意したい。

今回われわれが経験した症例は日常診療で多く処方されているBZ系睡眠薬で効果不十分症例に新規機序を有するオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサント投与（追加→変更）で著効している。BZ系睡眠薬を変更や増量しながら投与することも可能であったが副作用危惧、忍容性考慮の上スボレキサントを選択した。その結果、変更により有効性を示す症例も明らかに存在することがわかった。また患者発言を付記したが、自然に眠りにつけるようになった見解を示している。この機序は明らかではないが「眠りの質」自体を改善させる可能性も示唆された。

不眠症、とくに初回治療不応例においては入眠障害の原因となるレストレスレッグス（むずむず脚）症候群（RLS）や睡眠時無呼吸症候群の有無を確認することも重要な問診作業となる。「足のむずむず」「足のほてり」「足の痒み」の存在や周期性四肢運動障害の存在の確認が重要となる。基礎疾患の存在が疑われれば検査を進める必要がある。内科・外科などの診療では主訴として『不眠』を訴えるのではなく診療時間最後に「ちょっと眠れなくて・・・」といった申告がきわめて多いと思われる。当該科の診療は終えている状態なので『不眠』に対する診療アプローチが鈍る可能性は否めない。こういった状況下でも前述した基礎疾患を意識することが重要であろう。

本症例で2点学ぶことができた。1点目はオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントは睡眠の質を改善させる可能性があり不眠症に対する1つの武器となり得る可能性があり、BZ系睡眠薬一辺倒の不眠治療に一石を投じていると考えられた。2点目は不眠に伴った基礎疾患を見逃さないように睡眠薬不応例に対してはなおのこと問診を徹底することの重要性を認識することができたことである。

※本論文に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

※上記症例に関しては個人情報と識別できる内容は一切除外し、かつ患者本人に論文公表に関する許可を既

に戴いている。また、大坪会東和病院としての倫理審査に則り、患者へのインタビュー計画が承認されている。

文献

- 1) 内山真：高齢者不眠の診療—生活指導で年相応の睡眠時間を。4, Medical Tribune 2017年7月27日
- 2) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92 (4) : 573-585, 1998
- 3) de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins : hypothalamus-specific peptides neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* , 95 (1) : 322-327, 1998
- 4) 桜井武．オレキシンによる覚醒と睡眠の制御．蛋白質 核酸 酵素, 52 (14) :1840-1848, 2007
- 5) ベルソムラ®錠(スボレキサント錠)15mg,20mg 添付文書
- 6) 桜井武．ナルコレプシー患者のオレキシン濃度．日本臨床, 68 (Suppl 7) : 633-636, 2010
- 7) Nishino S, Ripley B, Overeems S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 355: 39-40, 2000
- 8) Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation. *Cell*, 98 (4) : 437-451, 1999
- 9) Uusi-Oukari M and Korpi ER. Regulation of GABAA receptor subunit expression by pharmacological agents. *Pharmacol Rev*, 62 (1) : 97-135, 2010
- 10) Murakoshi A, Takaesu Y, Komada Y, et al. Prevalence and associated factors of hypnotics dependence among Japanese outpatients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res*, 230 (3) : 958-963, 2015
- 11) Winrow,C.J, Gotter AL, Cox CD, et al. Promotion of sleep by suvorexant-a novel dual orexin receptor antagonist. *J Neurogenetics*, 25 (1-2) : 52-61, 2011
- 12) MSD 社内資料 (反跳性不眠)
- 13) 浅井有子 他：スボレキサント (ベルソムラ®錠 15mg, 20mg) 使用成績調査 (中間報告) . 睡眠医療, 11 (2) : 249-263, 2017

受付日：2017年9月15日 受諾日：2018年1月12日

【Practice Report】

Suvorexant (orexin receptor antagonist) effect in a patient with insomnia

Tsuyoshi SUZUKI

Abstract

A female patient was suffering from insomnia that did not improve on treatment with hypnotic and sedative drugs of the benzodiazepine type. After she was administered suvorexant, a new sleeping pill, her symptoms improved dramatically.

Key words : insomnia, suvorexant, orexin receptor antagonist