

AMCoR

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

精神神経学雑誌 (2014.9) 第116巻第9号:746-751.

気分障害を伴う概日リズム睡眠障害に対してramelteonが著効した1例

吉原 慎佑, 吉澤 門土, 白田 朱香, 松田 美夏, 玉城 元之, 齊藤 一郎, 阪本 一剛, 藤村 洋太, 田村 義之, 千葉 茂

気分障害を伴う概日リズム睡眠障害に対して ramelteon が著効した1例

吉原 慎佑, 吉澤 門土, 白田 朱香, 松田 美夏, 玉城 元之, 斉藤 一朗,
阪本 一剛, 藤村 洋太, 田村 義之, 千葉 茂

Shinsuke Yoshihara, Mondo Yoshizawa, Ayaka Shirata, Mika Matsuda, Motoyuki Tamashiro,
Ichiro Saito, Kazutaka Sakamoto, Yota Fujimura, Yoshiyuki Tamura, Shigeru Chiba :
Effects of Ramelteon on a Patient with Circadian Rhythm Sleep Disorder and Mood Disorder

Ramelteon は、メラトニン受容体 (MT1/MT2) 作動薬という特徴をもった新しい睡眠薬であり、睡眠相の調節作用を有することが報告されている。今回我々は、ramelteon が著効した、気分障害を伴う概日リズム睡眠障害の1例について報告する。症例は25歳、男性、5年前から情動の不安定さが出現した。また日中の過度の眠気や朝の起床困難が随伴したため、某精神科で気分障害およびナルコレプシーの疑いと診断された。十分量と思われる薬物治療 (sertraline, milnacipran, valproate, methylphenidate など) が数年間行われたが著効せず、当科を受診した。睡眠習慣についての問診票や睡眠日誌から睡眠相の後退が認められ、また、actigraphy や video-polysomnography などの諸検査の結果、ICSD-2 における概日リズム睡眠障害、睡眠相後退型 (DSPT) と診断された。一方、気分障害については、ICD-10 における気分循環症の診断基準に矛盾しなかった。Ramelteon の内服開始後より睡眠相は徐々に前進し、情動の不安定さは軽減した。概日リズム睡眠障害と気分障害の合併率は高いことが知られており、気分障害の背景にある概日リズム睡眠障害の存在を見逃さないことが重要である。

<索引用語：概日リズム、メラトニン、気分障害、ラメルテオン、睡眠障害>

はじめに

概日リズム睡眠障害、睡眠相後退型 (circadian rhythm sleep disorder, delayed sleep phase type : DSPT) は、高率に気分障害を合併することが知られている^{4,8,13)}。合併例において、抑うつ状態などの精神症状が前景に立つと、睡眠障害としての診断や治療が不十分となる可能性がある。一方、概日リズム睡眠障害に対する治療薬として ramelteon の有効性が報告されている⁶⁾。

今回我々は、気分障害が前景となった症例において DSPT を見出し、ramelteon が著効した1例を経験したので報告する。なお、報告にあたって患者本人の同意を得、プライバシーの保護や匿名性に十分配慮した。

I. 症 例

【症例】25歳、男性

【主訴】起床困難、日中の眠気、情動不安定。

【診断】DSPT (ICSD-2), 気分循環症 (ICD-10).

【家族歴】特記事項なし

【既往歴】特記事項なし

【現病歴】

元来健康。やや神経質だが温和な性格であり、友人関係は良好である。X-7年(18歳), 地方公務員として勤務を開始した。X-5年(20歳)の4月から, 特に誘因なく情動の不安定さが出現した。数週間ほど抑うつ気分と意欲の低下が出現した後, 逆に活動的になって頻繁に外出したり, 易怒的となつて些細なことで口論するなど, 気分が高揚する時期が挿間して出現した。これら2つの状態は交互に反復して持続した。同年6月半ば頃より, 上記症状に加えて起床時の眠気や倦怠感が出現し, 勤務中にも突然意識が飛ぶような強い眠気に襲われ, 遅刻や居眠り, 不注意によるミスが増えた。そのため同月, 某精神科を受診し, 気分障害として薬物治療 (sertraline 100 mg/day, milnacipran 75 mg/day, valproate 200 mg/day など) が開始された。また, 過眠に加えて一過性に睡眠麻痺や入眠時幻覚様の症状を呈したため, ナルコレプシーが疑われて methylphenidate 10 mg/day が処方された。約3年間にわたり上記薬物治療は継続されたが症状は改善せず, X-2年(23歳)頃から休職を繰り返すようになった。X年(25歳)2月に精査加療のため当科を初診した。

【初診時現症】

意識は清明で身なりや礼節は保たれていた。表情はやや活気に欠け, 抑うつ気分, 意欲の低下, 起床困難を訴えた。神経学的検査に特記事項なし。睡眠習慣についての問診票から下記の所見が得られた。

【睡眠習慣】

睡眠時間帯は2:00~11:00, 計9時間の睡眠であった。入眠困難や中途覚醒はないが, 熟眠感はない。起床困難がみられた。Pittsburgh sleep quality index (PSQI)⁹⁾は10/21点(カットオフ6点以上)であり, 睡眠の質の悪さを自覚していた。Epworth sleepiness scale (ESS)⁹⁾は18/24点

(カットオフ11点以上)であり, 日中の過度の眠気が確認された。睡眠麻痺や入眠時幻覚様の症状は再現性に乏しく, 情動脱力発作は認められなかった。睡眠相の後退が顕著であり, 鑑別疾患としてDSPTが挙げられた。内服をすべて中止し, 精査目的でX年3月初旬に当科に入院した。

【検査所見と診断】

血液検査, 心電図, 胸部X線, 頭部MRI, および video-polysomnography (VPSG), 深部体温検査, multiple sleep latency test (MSLT) に特記すべき異常所見は認められず, 症状経過からもナルコレプシーは否定された。Actigraphy や睡眠日誌では睡眠相の後退が認められた。Actigraphy とは, 精密な加速度計を内蔵した腕時計型の機器 (アクティウォッチ) を用いて, 対象者の活動量を単位時間毎に測定し, 睡眠・覚醒リズムを大まかに把握する手法である。非侵襲的で数ヵ月に及ぶ連続測定も可能であり, 当科でも多数の症例に用いている。

以上の経過や検査所見より, 本症例における睡眠障害はICSD-2¹⁾におけるDSPTと診断された。気分障害については症状経過から, ICD-10における気分循環症と診断された。

【治療経過】

X年3月中旬に当科を退院し, その後外来でDSPTに対して睡眠衛生指導や時間療法を行ったが, 患者自身の意欲低下もあり, 効果は不十分であった。そのため, 概日リズムの位相前進を目的としてX年8月にramelteon 8 mg/day (夕食後)を開始したところ, 数週間で自然な眠気を自覚し始め, 睡眠相は徐々に前進した(図1A)。X年9月には睡眠相は1:00~8:00頃となった。また, 睡眠が安定してきたことに自信をもつようになり, 情動の不安定さに改善が認められた。X年12月頃から睡眠相は0:00~7:00と望ましい時間帯で安定し, 意欲が出てきたと実感するようになった。X+1年4月に復職し, 以後も睡眠相は安定した(図1B)。精神症状も時に軽度の気分の浮き沈みの時期が挿間する程度で日常生活に大きな支障なく, 長期にわたって安定している。

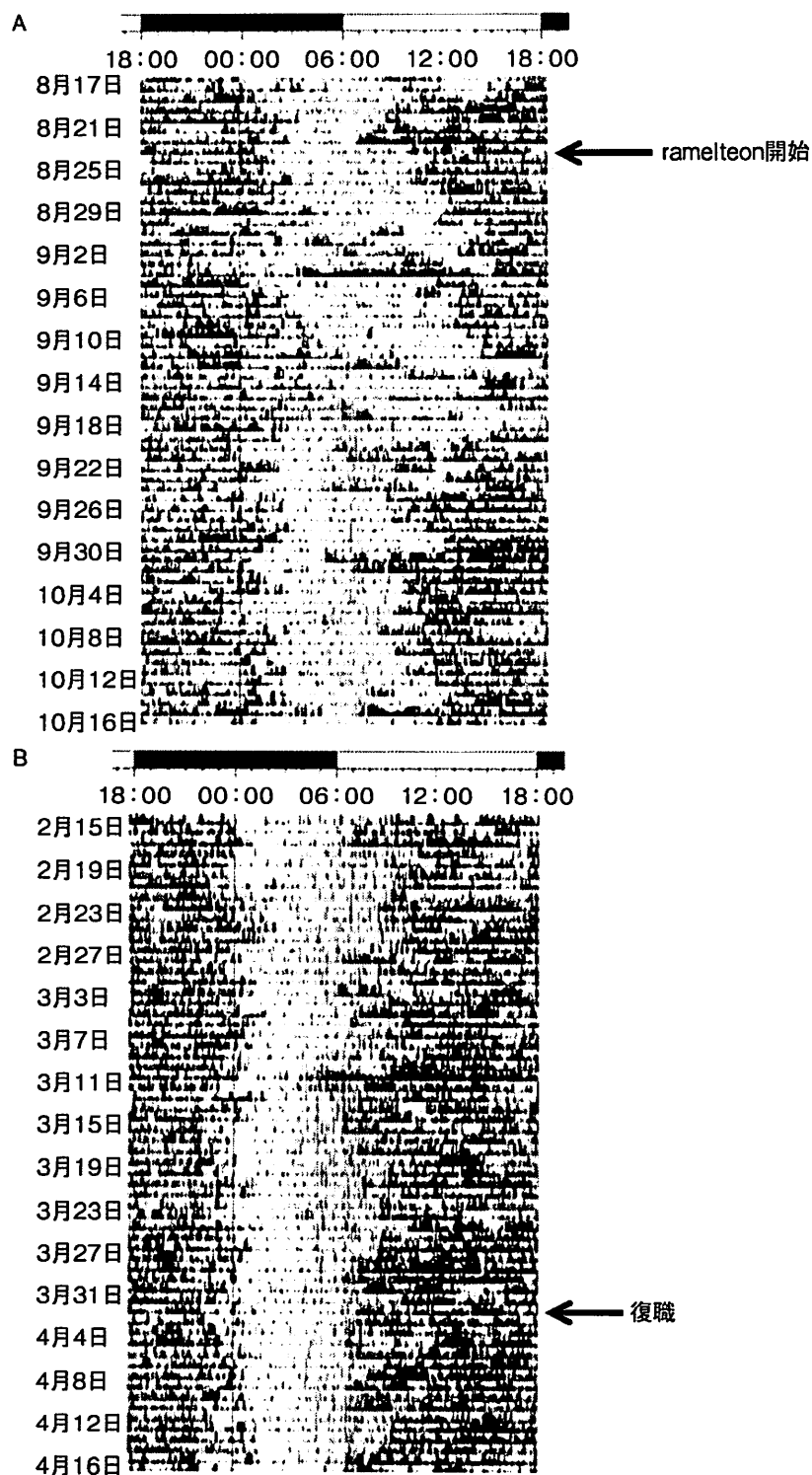


図1 Actigraphyによる睡眠覚醒リズムの評価

縦軸は日数経過を、横軸は1日の時間経過を表す。白で示された時間帯は睡眠中と、黒で示された時間帯は覚醒中と評価される。

A : Ramelteon 投与開始後約2ヵ月間の結果を示す。睡眠覚醒リズムの変動が大きいがおおよそ2:00~11:00と睡眠相の後退が認められる。同剤開始後約4週間(9月中旬)頃から、起床時刻の前進が認められる。

B : Ramelteon 投与開始6ヵ月後から約2ヵ月間の結果を示す。さらに睡眠相の前進が認められ(1:00~8:00)、その後望ましい時間帯(0:00~7:00)で固定し、復職した。

II. 考 察

1. 本症例の診断

X-5年4月より情動の不安定さが出現し、同年6月半ば頃から起床困難、日中の眠気が随伴した。精神症状と過眠に対してそれぞれ薬物治療が行われたが、症状は持続した。X年当科初診時、抑うつ状態が前景に立ったが、一方で睡眠習慣や actigraphy から DSPT が見出された。Ramelteon 8 mg/day の投与によって上記症状は改善し、同剤の有効性が示された1例と考えられた。

本症例における持続的な気分の不安定さは、DSPT の顕在化に先立って出現しており、睡眠障害による二次性の症状とは考え難かった。症状はうつ病または躁病エピソードと診断されるほど重症ではなく、また生活上の外的要因との関連は明らかではないため、双極性感情障害や適応障害は否定された。成人期早期に出現し、長年（5年以上）にわたって症状は持続しており、症状経過から ICD-10 における気分循環症と診断された。睡眠障害の診断においては、自己記入式の問診票や睡眠日誌が有用であり³⁾、本症例でもスクリーニングとして簡便に異常所見を捉えることができた。これらに加えて、睡眠覚醒リズムを長期にわたり客観的に評価できる actigraphy や、入院による PSG などによって DSPT の確定診断が得られた。

本症例では、気分障害の発症が先行しているが、気分障害と DSPT の併存は互いの臨床症状に影響し合った可能性が考えられる。すなわち、気分障害の発症により概日リズムの不調を来とし、DSPT が顕在化した可能性や、DSPT が精神症状の悪化に寄与していた可能性が想定される。

2. DSPT と気分障害の合併

一般に、概日リズム睡眠障害をもつ患者は学習障害や精神障害などを引き起こしやすく、特に DSPT ではうつ病や慢性疲労症候群などと誤診されることがある²⁾。また、DSPT の 38~76% に抑うつ状態が合併するという報告がある^{4,8,13)}。合併例の特徴として、内因性のメラトニン分泌が

DSPT 単独症例よりもさらに遅れているという報告¹²⁾があり、メラトニン分泌の遅れと気分障害には強い関連性があることが指摘されている⁷⁾。Obayashi ら¹¹⁾は、大規模コホート研究結果の解析により、夜間の光暴露と抑うつ症状に強い相関があることを報告している。その原因として、光暴露によるメラトニン分泌位相の遅れが想定されている。

3. DSPT の治療による気分障害の改善例

DSPT の非薬物治療には、精神療法、時間療法、高照度光療法があり、薬物治療としては、メラトニン、ビタミン B12、睡眠薬が挙げられる³⁾。向井ら⁸⁾は、抑うつ状態や季節性感情障害を伴った DSPT 症例に対して高照度光療法を行い、概日リズムの改善に伴って精神症状が改善された自験例を報告し、リズム障害の治療が気分の変化に対して有効であると結論付けている。また、DSPT 症例に対するメラトニン投与によって睡眠の質が改善され、合併していた気分障害や抑うつ状態が改善したという報告^{12,17)}がある。

4. Ramelteon の作用機序

メラトニンは松果体で合成され、日内変動をもって分泌される。メラトニン受容体である MT1、MT2 は全身組織に広く分布し、とくに視交叉上核 (SCN) に多く発現している。MT1 は睡眠発現に、MT2 は概日リズムの位相反応に関与している⁵⁾。メラトニン受容体アゴニストである ramelteon は、本来の睡眠薬としての作用の他、メラトニンと同様に概日リズムの位相調節作用が期待されている。実際、ramelteon 投与によって内因性メラトニン分泌位相が前進することが確認されている¹⁴⁾。また、睡眠障害を伴った双極性感情障害の症例に ramelteon を投与したところ、睡眠覚醒リズムが改善し、再発率が減少したという報告もあり、気分障害への有効性が報告されている¹⁰⁾。

5. 本症例における ramelteon の効果について

以上の報告は、睡眠覚醒リズムの是正が二次的に気分障害の安定化、治療に結びついたことを示唆している。本症例の治療においては、気分障害としての薬物治療が著効しなかった経緯があったため、新たに診断し得た DSPT に焦点をあてて治療を行った。Ramelteon による概日リズムの改善の結果、二次的に気分循環症が軽快した可能性が考えられた。

一方、メラトニン受容体アゴニストには概日リズムを介さない気分障害への直接的な作用が存在する可能性も示唆されている。Agomelatine は、MT1/MT2 アゴニスト作用と 5-HT_{2c} アンタゴニスト作用をもった新しいタイプの抗うつ薬であり、MT1/MT2 アゴニスト作用を介して睡眠の質を向上させ、早期に抗うつ効果が得られることが報告されている¹⁶⁾。また、MT1/MT2 アゴニスト作用と 5-HT_{2c} アンタゴニスト作用が協働することで、海馬や前頭葉皮質における BDNF〔脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor)〕が増加することが報告されている。同部位における BDNF の増加は神経新生を促進し、抗うつ効果に関与している可能性があり、睡眠リズムの是正を介さない気分障害への直接作用が想定される¹⁵⁾。

おわりに

DSPT には気分障害が高率に合併することが知られている。本症例では両疾患の症状に対して ramelteon が著効した。気分障害の背景にある概日リズム睡眠障害の存在を見逃さないことが重要である。

本論文の一部は、北海道精神神経学会第 121 回例会 (2012 年 7 月 8 日, 旭川) において発表した。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) American Academy of Sleep Medicine : The International Classification of Sleep Disorders ; Second edition, Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005
- 2) 千葉 茂 : サーカディアン・リズムと睡眠障害. 医学のあゆみ, 242 (11) ; 851-855, 2012
- 3) 千葉 茂 : 睡眠障害の分類・診断・治療. Medical Technology, 40 (9) ; 940-945, 2012
- 4) Dahlitz, M., Alvarez, B., Vignau, J., et al. : Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. Lancet, 337 ; 1121-1124, 1991
- 5) De Berardis, D., Marini, S., Fornaro, M., et al. : The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine : Implications for clinical practice. Int J Mol Sci, 14 (6) ; 12458-12483, 2013
- 6) 平井圭介 : ラメルテオンの基礎研究. 精神科, 17 (6) ; 624-631, 2010
- 7) Lanfumey, L., Mongeau, R., Hamon, M. : Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. Pharmacol Ther, 138 (2) ; 176-184, 2013
- 8) 向井淳子, 大川匡子 : リズム障害の治療は気分の変化をもたらすか. 臨床精神医学, 34 (5) ; 709-714, 2005
- 9) 日本睡眠学会認定委員会睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ編 : 睡眠障害診療ガイド. 文光堂, 東京, 2011
- 10) Norris, E.R., Burke, K., Correll, J.R., et al. : A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. J Affect Disord, 144 ; 141-147, 2013
- 11) Obayashi, K., Saeki, K., Iwamoto, J., et al. : Exposure to light at night and risk of depression in the elderly. J Affect Disord, 151 (1) ; 331-336, 2013
- 12) Rahman, S.A., Kayumov, L., Shapiro, C.M. : Anti-depressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. Sleep Medicine, 11 ; 131-136, 2010
- 13) Regestein, Q.R., Timothy, H.M. : Delayed sleep phase syndrome : A review of its clinical aspects. Am J Psychiatry, 152 ; 602-608, 1995
- 14) Richardson, G.S., Zee, P.C., Wang-Weigand, S., et al. : Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. J Clinical Sleep Medicine, 4 (5) ; 456-461, 2008
- 15) Srinivasan, V., De Berardis, D., Shillcutt, S.D., et al. : Role of melatonin in mood disorders and the anti-

depressant effects of agomelatine. *Expert Opin Investig Drugs*, 21 (10); 1503-1522, 2012

16) Srinivasan, V., Zakaria, R., Othaman, Z., et al.: Melatonergic drugs for therapeutic use in insomnia and sleep disturbances of mood disorders. *CNS Neurol Disord*

Drug Targets, 11 (2); 180-189, 2012

17) 竹内龍雄：メラトニンが奏功したと思われる概日リズム睡眠障害を伴った気分変調症の 1 症例. *精神科治療学*, 12 (11); 1327-1332, 1997

Effects of Ramelteon on a Patient with Circadian Rhythm Sleep Disorder and Mood Disorder

Shinsuke YOSHIHARA, Mondo YOSHIKAWA, Ayaka SHIRATA, Mika MATSUDA,
Motoyuki TAMASHIRO, Ichiro SAITO, Kazutaka SAKAMOTO, Yota FUJIMURA,
Yoshiyuki TAMURA, Shigeru CHIBA

Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical University

Ramelteon is a novel hypnotic characterized by its action as a melatonin receptor (MT1/MT2) agonist. It has been reported that ramelteon can alter the phase of the sleep period. We report a patient with circadian rhythm sleep disorder and mood disorder who improved with ramelteon. A 25-year-old man had a 5-year history of emotional instability, excessive daytime sleepiness, and difficulty awakening. He had been diagnosed with mood disorder and narcolepsy by a psychiatrist. Sertraline, milnacipran, valproate, and methylphenidate were ineffective, and so he presented to our hospital. Interview data and a sleep log demonstrated a delayed sleep phase. As other examinations such as actigraphy and video-polysomnography indicated no other diseases, the patient was diagnosed with circadian rhythm sleep disorder, delayed sleep phase type (ICSD-2). In addition, his mental symptoms were consistent with the criteria for cyclothymia (ICD-10). After the administration of ramelteon, the phase of his sleep period gradually advanced and his emotional instability improved. Because of the high rate of comorbidity between these two diseases, we should be aware of circadian rhythm sleep disorders that are masked by mood disorders.

<Authors' abstract>

<Keywords : circadian rhythm, melatonin, mood disorder, ramelteon, sleep disorder >
