

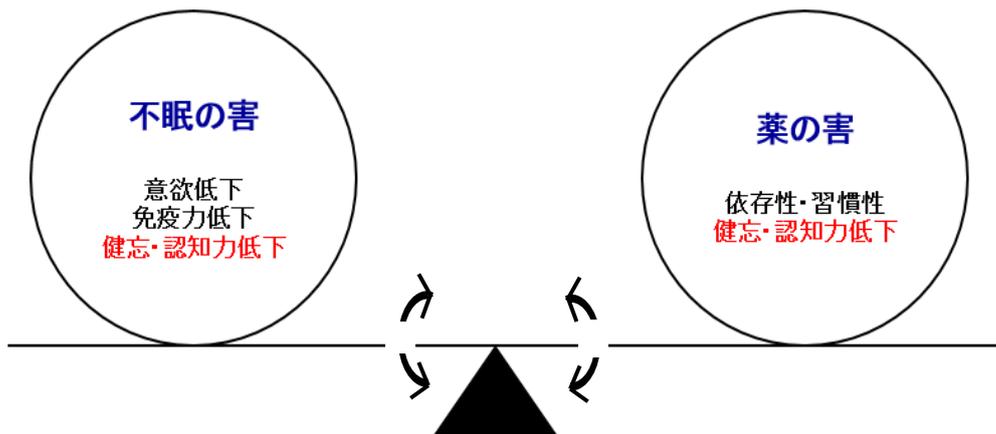
私の不眠治療



明神館クリニック
大田浩右

不眠は脳が学習して作られる

眠れないことへの不安、焦り、苦痛を繰り返していると、不安や苦痛を脳が学習し不眠症が出来上がります。いうなれば、不眠症は自分が作り出した気持ちの病気です。



不眠で受診の方へ

3日断食はできても3日断眠は難しい。睡眠は人間の欲望のトップです。

十分な睡眠がとれないと勉強や仕事など日常生活の質を落とします。不眠症に用いる薬は抗アセチルコリン作用などにより脳活動を抑えて睡眠を誘発します。したがって、還暦を過ぎ、もの忘れが気になる方への処方は慎重に行います。念のため処方前に物覚えテストを受けていただく場合もあります。認知機能の低下が疑われる場合はMRIやCTなどの検査を受けていただきます。

不眠症治療に私があみ出した治療薬とは

・ 睡眠の役目 寝なきゃ 損ばかり

睡眠は脳と体の疲れを取る上で大切な役目を果たしています。脳活動でたまったゴミ(β アミロイド、タウ)の洗浄です。そして記憶の増強(LTP)と不要な記憶の消去(LTD)です。重くなったパソコンから不要なデータを消去すると動きが速くなります。脳も不要な記憶を消去することによって認知機能(記憶力)が良くなります。脳のゴミ掃除と記憶の整理整頓してくれる睡眠は認知機能と情緒の改善に貢献しています。なお、グリンファティックシステムでは睡眠中に不要なゴミを洗浄してくれる脳脊髄液=脳間質液はノルアドレナリン依存性です。

・ 睡眠薬の副作用に注目集まる

2015 高齢者の安全な薬物治療ガイドライン、その前年 2014 年日本睡眠学会「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」と一部不一致な部分がありますが、効果のあるベンゾジアゼピン系睡眠薬(BZP 系)、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬はともに副作用として認知機能低下が指摘されました。以来、安心睡眠薬はオレキシン系ベルソムラとメラトニン系ロゼレムだけになりました。臨床医は不眠症の治療に困惑難渋しています。

- ・ 不眠は認知機能を下げる → ではどうする!?
- ・ 睡眠薬は認知機能を下げる → ではどうする!?

認知症危険因子となる薬理作用は抗アセチルコリン作用と言われています。残念ながらこのような危険因子を持たない薬は睡眠作用が弱いという問題点があります。

寝なければ脳の疲れは取れず β アミロイドは蓄積し認知機能は低下します。一方、睡眠薬の副作用として認知の低下が指摘されています。アルツハイマー病と睡眠障害の関係が指摘されており、不眠に対する薬の選択が問われる時代となりました。

軽度の不眠の治療

薬の前に生活習慣、睡眠環境の改善



不眠の原因となる病気の治療

⇒うつ、イビキ無呼吸、ムズムズ脚、レム睡眠行動障害、肩こり、頭痛、めまい、頻尿、腰痛、寝る前スマホ、寝酒など



睡眠サプリメントを試す

プロスタグランジンは痛みを教え、体温中枢を設定し、睡眠を誘発するホルモンです。プロスタグランジンはアデノシンを誘発。アデノシンは視床下部の睡眠中枢にあるアデノシンA2Aを刺激し睡眠を誘発します。このアデノシンA2A受容体を刺激する物質が見つければ不眠症の治療に革命が起こります。早速アデノシン擬似薬がぞくぞく登場しました。酒精酵母6号、GABA L-テアニン、グリシンなどは睡眠サプリメントです。



抗認知症薬メラトニンを試す

メラトニンは脳の松果体から分泌される睡眠関連ホルモンです。メラトニン自体には睡眠導入作用はありません。強力な抗酸化作用により成長ホルモンと協力して脳と体の疲労回復と活性化を図り、睡眠の質を高め認知症を予防します。内服は年代別に用量を増やします。天然の睡眠薬と言われている少量のマグネシウムとの併用も有効です。予定就寝時刻の2時間程度前に服用、効果発現に2週間程度を要します。



新世代睡眠薬ベルソムラ、ロゼレムを試す

覚醒ホルモンオレキシンの受容体拮抗薬であるスボレキサント(ベルソムラ10mg、15mg、20mg)とメラトニン受容体ロゼレム 8 mgがあります。ベルソムラは稀に入眠時の異常な悪夢、幻覚を見ることがあります。

なお、従来型の睡眠薬ゾピクロン(アモバン)を光学分割して得られたエスゾピクロン(ルネスタ1mg、2mg、3mg)は低力価に抑えられているため副作用発現リスクは低く半減期5.7時間、高齢者は若干延長し8時間強のため高齢者には使いやすい。ただし睡眠作用は弱い。

難治性不眠症への取り組み

- ◆ **鎮静作用**: 抗てんかん薬であるバルプロ酸(デパケン)とクロナゼパム(ランドセン、リボトリール)は脳の抑制系を賦活し気分安定化作用、鎮静化作用を発揮し睡眠を誘発します。
- ◆ **グリンファティックシステム**: 現在脳科学でホットな話題のグリンファティックシステムの中心的なホルモンはノルアドレナリンです。抗ノルアドレナリン作用を持つプロプラノロール(インデラル)、アロチノロールなどは抗不安作用と共に脳間質液の流れを良くし洗浄機能を高め良質な睡眠につながると期待されます。
- ◆ **セロトニン・ドパミン拮抗薬**: セロトニン(ノルアドレナリン共に)は睡眠覚醒リズムに関与し睡眠中は減弱ないし消失します。セロトニンはさらにドパミンを制御していると考えられており、セロトニン・ドパミン阻害薬(リスペリドン)による気分安定化および鎮静化作用は深い睡眠を誘発します。

- **デパケン錠、セレニカ R 錠**
バルプロ酸ナトリウム



GABAトランスアミナーゼ阻害作用により GABA 濃度を上昇、またドパミン濃度も上昇させ脳内抑制系を活性化させ鎮痛・鎮静作用を発揮します。不機嫌易怒症に対する気分安定化作用、てんかん、片頭痛の特効薬として知られています。神経内科、心療内科、精神科、ペインクリニック領域において世界的に広く処方されています。

- **ランドセン錠、リボトリール錠**
クロナゼパム



世界中で例外的に毎年高い使用頻度で、幅広い診療科で最も多く処方される薬です👉。
(exceptionally high use as millions of prescriptions)
リボトリールは GABA の神経抑制作用を増強することで抗ケイレン、筋弛緩、鎮静、抗不安作用を発揮します。临床上はミオクロニー発作、欠神発作、パニック発作、片頭痛発作、むずむず脚症候群、さらに扁桃核から大脳辺縁系の鎮静化作用により恐怖、悪夢、レム睡眠行動障害に効果を発揮します。

- **インデラル錠**
プロプラノロール



1966年 Rabkin が片頭痛への有効性を発見、高血圧、頻拍性不整脈に対する効果、抗不安作用など循環器、神経内科、心療内科等で幅広く使用されています。交感神経 $\beta 1$ に対する抑制作用は強く、自律神経の興奮、イライラを鎮静し調整します。 $\alpha 1 \beta 1$ 両者を抑制するアロチノロール塩酸塩もあります。

➤ **リスパダール錠、セロクエル錠**
リスペリドン クエチアピン



抗セロトニン、抗ドパミン、抗ノルアドレナリン作用を持ち小児自閉症と統合失調症の適応ですが、内科、神経内科など保険適応外に多方面に使われる薬です。睡眠を深める作用もあり他剤との相互作用も少ないので、難治性の睡眠障害、異痛症などに有効です。リスペリドン、クエチアピンは気分安定化作用を有する薬です。本来なら気分安定化薬に分類されるべきですが日本では抗精神病薬に分類された不都合な歴史を持っています。

リスペリドンはドパミン作動性 D2 受容体への結合親和性よりもセロトニン作動性 5-HT_{2a} 受容体に対し 10~20 倍高い親和性を持っており、思考安定し気分障害を改善します。また、橋青班核 A6 神経にある α 2a 受容体に作用し交換神経を鎮静化します。さらに、興奮覚醒に作用するノルアドレナリンを抑制し安定した鎮静睡眠作用を発揮します。クエチアピンも類似の作用を持っています。

➤ **トリプタノール錠**
アミトリプチリン



最初はうつへの薬効が発見されました。この薬は三叉神経痛の特効薬であるテグレトールと構造式が近似しており強い抗コリン作用を持つのが欠点です。脳内ホルモンであるノルアドレナリン・セロトニンを増やすことにより、脳幹中脳から脊髄後角に至る下行性疼痛抑制系を賦活化させ、強い鎮痛・鎮静作用を発揮します。鎮痛効果はリリカ、トラムセットより強くがん性疼痛に使用されます。片頭痛、睡眠障害や夜間頻尿、夜尿症にも使われます。

まとめ

私の睡眠薬処方はず粉薬です。

粉薬なので自分に合った適量に自己調整をお願いしています。

粉薬の中身と量は治療経過とともに漸減していきます。

最終的にはサプリメント的微量とし休薬します。

※ 60 歳以上の高齢者の中には物覚えテストなど認知機能検査を受けていただいた上で処方するケースもあります。いずれにしても、不眠による精神的、肉体的損失を防ぐために、**不眠の害と薬の害の折り合う処方**が大切です。

※ **不眠の意外な原因**

漫然とした胃酸を下げる薬、漫然としたコレステロールを下げる薬を長期にわたって内服しておられる方の中に、これらの薬を止めていただくだけで不眠の改善が見られる場合があります。

※ 処方に際しメラトニン・バルプロ酸を併用します

薬の副作用を軽減する目的で大脳松果体から分泌されている抗酸化ホルモンメラトニン、そしてバルプロ酸(デパケンなど)、ノルアドレナリン阻害剤(インデラルなど)を併用しています。若い人はメラトニン 1~3 mg、60 歳を過ぎたら 3 mg、70 歳からは 5 mg、80 歳以降は 10 mgを一緒に内服していただきます。これはお願いですが、処方の条件でもあります。

参考までに 私が少量のリスペリドン SDA、クエチアピン MARTA を使う理由

ドパミン／アセチルコリン、ドパミン／セロトニンは、拮抗するシーソー関係にあります。セロトニン・ドパミン拮抗薬の脳内ホルモン相互作用については未解明な部分もありますが、かなりの部分で明らかになってきました。私が注目するのは、少量の SDA、リスペリドンの処方はデメリット副作用よりもメリット薬効が勝るからです。

リスペリドンの注目すべき 4 点の薬効は、

- ① 強い 5HT-2A の遮断作用、中等度の $\alpha 2A$ 遮断作用、軽度の D2 遮断作用があり、このバランスにより副作用である錐体外路症状を軽減します。
- ② D3 遮断作用により帯状回ドパミン放出が促進され、D2 受容体を活性化し意欲を回復します。
- ③ 5HT-2A 遮断作用は前頭葉の認知と運動機能に関わる側坐核 D1 を活性化し、認知障害を改善します。
- ④ $\alpha 2$ 遮断作用は前頭葉におけるノルアドレナリン神経の働きを高め、前頭葉機能を適切化し、認知とうつを改善します。

SDA は睡眠を深くする作用があります。また、リスペリドンは抗 $\alpha 1$ 作用による鎮静化作用があります。クエチアピン(セロクエル)は、リスペリドンとほぼ同様の作用と効果を持っていますが、SDA よりも多くの受容体に適度に作用する多元受容体標的化向精神薬(MARTA)に分類されます。リスペリドンに比べて鎮静作用や催眠作用が強く、糖尿病には禁忌です。ミルタザピン(リフレックス)は、ドパミン作用がないだけで、リスペリドンに作用がよく似ており、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)に分類されますが、抗ヒスタミン作用が強く、眠りに入りやすくしたり深い眠りの時間を増やしたりして睡眠の質を高める効果があります。しかしクエチアピン同様、体重増加が問題になります。そのため、これらは少量をより意識して処方します。

睡眠薬

ベンゾジアゼピン系	ハルシオン レンドルミン エバミール／ロラメット デパス リスミー サイレース／ロヒプノール ユーロジン ベンザリン リボトリール
非ベンゾジアゼピン系	マイスリー アモバン ルネスタ

認知機能に影響しないと考えられている睡眠作用を持つ薬剤

メラトニン受容体作動薬	ロゼレム 自然な眠気を強める薬
オレキシン受容体拮抗薬	ベルソムラ 自然な眠気を強める薬

その他睡眠作用を持つ薬剤

種類・作用機序	薬品名
三環系	アミトリプチリン(トリプタノール) ノリトリプチリン(ノリトレン)
SSRI	フルボキサミン(ルボックス) パロキセチン(パキシル) セルトラリン(レスリン) エスシタロプラム(レクサプロ)
SNRI	ミルナシプラン(トレドミン) デュロキセチン(サインバルタ)
NaSSA	ミルタザピン(リフレックス)
四環系・異環系	ミアンセリン(テトラミド) トラゾドン(レスリン)
気分安定化薬 抗精神病薬	バルプロ酸(デパケン・セレニカ) カルバマゼピン(テグレートール) 炭酸リチウム(リーマス) リスベリドン(リスパダール) クエチアピン(セロクエル) アリピプラゾール(エビリファイ)

作用機序

	D2	5-HT2A	5-HT2C	$\alpha 1$	H1	M1
リスペリドン(リスパダール)	++++	++++	++	+++	+	-
クエチアピン(セロクエル)	+	++	-	+++	++	+
アリピプラゾール(エビリファイ)	++++	+++	++	+	+	-

副作用

	錐体外路 症状	高プロラクチン 血症	便秘・口渇	ふらつき	眠気	体重増加
リスペリドン(リスパダール)	++	+++	±	++	+	++
クエチアピン(セロクエル)	±	±	+	++	++	++
アリピプラゾール(エビリファイ)	+	±	±	±	±	±

【参考】

GABAを増やすバルプロ酸(デパケン、セレニカなど)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬SSRIセルトラリン(ジェイゾロフト)は鎮静作用はありますが睡眠作用は弱い。

同じくセロトニン再取り込み阻害作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持つミルタザピン(リフレックス)は不安を軽減し脳を鎮静、睡眠因子として作用しますが、抗ヒスタミン作用が強いため高齢者への使用は不適切。

うつ治療薬デュロキセチン(サインバルタ)とミルタザピン(リフレックス)を併用するカリフォルニアロケット療法は有名ですが高齢者には不適。

非定型抗精神病薬リスペリドンは睡眠効果を持つ魅力的な薬ですが、抗アセチルコリン作用、抗ヒスタミン作用を持ち高齢者には不向き。その点、副作用の少ないアリピプラゾール(エビリファイ)は高齢者にも使用できますが睡眠への作用は弱い。クエチアピン(セロクエル)は睡眠に対する安定した効果を持っています。

不眠症と漢方薬(中間症～虚証)

商品名	よみかた	副作用
加味帰脾湯	かみきひとう	偽アルドステロン症、低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム貯留、体液貯留、浮腫、体重増加、ミオパシー、脱力感、四肢痙攣
加味逍遙散(便秘症にも有効)	かみしょうようさん	偽アルドステロン症、低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム貯留、体液貯留、浮腫、体重増加、ミオパシー、脱力感、四肢痙攣、四肢麻痺、肝機能障害、黄疸、著しいAST・AKT・ALP・ γ GTP上昇、腸間膜静脈硬化症、繰り返し腹痛・下痢・便秘・腹部膨満感、便潜血陽性
帰脾湯	きひとう	偽アルドステロン症、低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム貯留、体液貯留、浮腫、体重増加、ミオパシー、脱力感、四肢痙攣、四肢麻痺
酸棗仁湯(疲れすぎ不眠症に有効)	さんそうにんとう	
抑肝散	よくかんさん	肝機能異常、食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢、傾眠、倦怠感、間質性肺炎、発熱、咳嗽
柴胡桂枝乾姜湯	さいこけいしかんきょうとう	間質性肺炎、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音異常、捻髪音、偽アルドステロン症、低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム貯留、体液貯留、浮腫、体重増加、ミオパシー、脱力感、四肢痙攣、四肢麻痺、肝機能障害、黄疸、著しいAST・ALT・ALP・ γ GTP上昇
抑肝散加陳皮半夏	よくかんさんかちんぴはんげ	
桃核承気湯(便秘や興奮のある不眠症に有効)	とうかくじょうきとう	偽アルドステロン症
三物黄芩湯(足がほてる不眠症に有効)	さんもつおうごんとう	間質性肺炎と肝障害
竜骨湯	りゅうこつとう	不明