

向精神薬を用いた不眠治療の現状と課題

三島 和夫

精神疾患に伴う強度の不眠、夜間不穏は精神医療、看護上の難題の1つであり、睡眠薬に加えて、抗精神病薬、抗うつ薬など催眠鎮静作用の強い向精神薬が頻用される。たしかに α_1 、 α_2 、 H_1 、5-HT₂遮断作用などを有する向精神薬のなかには、主観的催眠作用、睡眠ポリグラフ上での入眠潜時の短縮、総睡眠時間の延長、中途覚醒時間の短縮などの睡眠調節効果が確認されているものもある。しかし、それらの知見のほとんどは短期服用時の効果をみた小規模な（時には健常被験者を対象とした）試験によるものであり、不眠症患者を対象にして中長期服用時の不眠改善効果と忍容性を検証した臨床試験はほとんどない。今後、既存の睡眠薬が奏効しない難治性不眠症に対する補完療法として催眠鎮静系向精神薬を活用することが可能か、用量、投与期間、安全性を明らかにする臨床データが求められている。

<索引用語：不眠症、補完療法、向精神薬、抗精神病薬、抗うつ薬>

はじめに

催眠鎮静作用のある抗精神病薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬などは不眠治療に頻用されている。しかし、原発性不眠症はもちろんのこと、一般的に重篤度の高い精神疾患に起因する二次性不眠に対する有効性、忍容性を検証した臨床試験はごく限られている。とりわけ中長期的に服用した場合の臨床効果、睡眠構造に与える影響、安全性を検証した質の高い臨床試験はほとんどない。そのため、国内外のガイドラインでは睡眠薬以外に推奨されている向精神薬はほとんどない。それにもかかわらず、実際には不眠症状に対する向精神薬の適応外処方（オフラベル使用）はかなり広く行われている。平成24（2012）年度および平成26（2014）年度の診療報酬改定で、睡眠薬および抗不安薬について3種類以上の多剤併用に対して指導料や処方箋料の減算が実施された結果、3剤以上の多剤併用率は減少する一方、一部の向精神薬の眠前処方が隠れ蓑的に増加するという皮肉な現象

も起こっている。本稿では抗うつ薬および抗精神病薬の眠前処方の実態と、催眠鎮静作用に関する知見を紹介するが、必ずしも不眠治療に用いることの臨床的妥当性を支持しているのではないことにご留意いただきたい。

I. 睡眠調整作用にかかわる神経伝達物質

抗うつ薬や抗精神病薬が睡眠に与える影響はまちまちだが、一般的にセロトニン（5-HT_{1A}、5-HT₂）受容体、ノルアドレナリン（ α_1 、 α_2 ）受容体、ヒスタミン（H₁）受容体、ムスカリン（m-Ach）受容体が主として関与している^{8,9,12,25}。表1, 2に抗うつ薬および抗精神病薬が有する催眠鎮静作用と覚醒作用の強度を簡便にまとめた^{2,10}。一般的に5-HT_{1A}、5-HT₂、 α_1 、 α_2 、H₁受容体の遮断は睡眠促進（入眠潜時の短縮、睡眠時間の延長、中途覚醒の減少）とレム睡眠の増加をもたらす。一方、5-HT_{1A}の刺激はレム睡眠の減少を、5-HT₂受容体の刺激は覚醒反応（中途覚醒の増加、

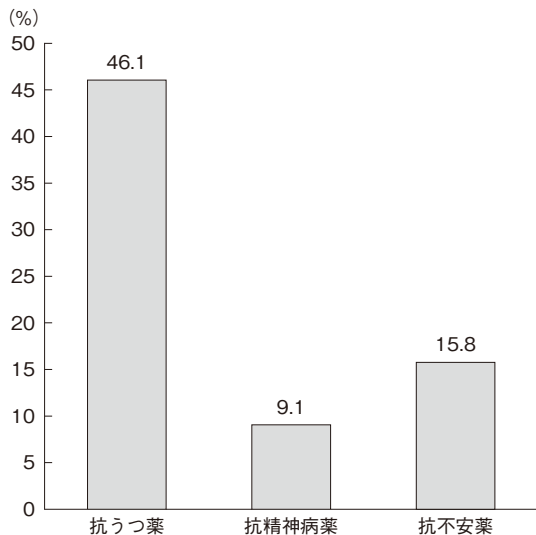


図1 各向精神薬の服用患者のうち眠前に睡眠薬を併用している者の割合

徐波睡眠の減少)をもたらす。m-Ach 受容体の睡眠調整作用はまだ詳しく解明されていないが、遮断によりレム睡眠の減少が生じると考えられている。

II. 向精神薬の眠前処方の実態

著者は平成 22 (2010) 年度および平成 27 (2015) 年度の厚生労働科学研究事業で向精神薬の処方率、処方力価、多剤併用状況に関する薬剤疫学調査を実施したが^{16,17)}、その際に国内で睡眠薬以外の向精神薬がどの程度眠前に使用されているか算出した (図 1~3)。解析データは、日本医療データセンター (東京) から供出された 0~74 歳の健康保険組合加入者 (勤労者およびその家族) の全診療報酬データである。2015 年 4 月段階での加入者総数は 1,491,050 人 (男性 836,802 人, 女性 654,248 人), うち同月に医療機関を受診した患者は 567,659 人 (男性 295,907 人, 女性 271,752 人), 向精神薬の服用患者数はそれぞれ睡眠薬 25,456 人, 抗うつ薬 19,070 人, 抗精神病薬 8,523 人, 抗不安薬 20,409 人であった。

睡眠薬を処方されていることをもって不眠症の治療中 (不眠患者) と定義し、睡眠薬服用患者の

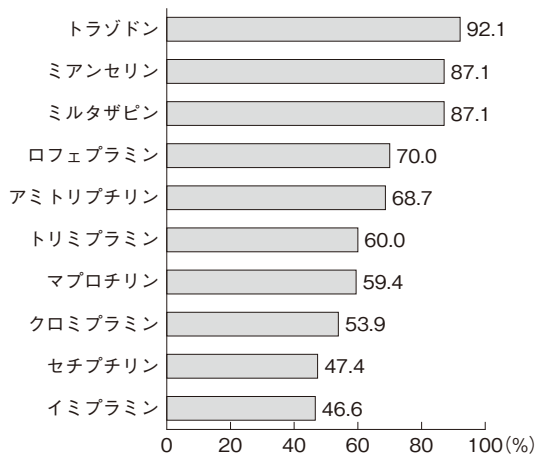


図2 眠前に睡眠薬と併用されていた抗うつ薬

なかからさらに、いずれかの向精神薬 (抗うつ薬, 抗精神病薬, 抗不安薬) を併用している患者を抽出した。そのうえで、それぞれの向精神薬が眠前に処方されている者の割合を示した (図 1)。この結果からも明らかなように、不眠のある抗うつ薬服用患者の半数近くは眠前にも抗うつ薬を処方されていた。それに比して抗精神病薬の眠前処方の割合は予想よりも低く 10%程度にとどまっていた。

III. 抗うつ薬の眠前使用

図 2 に眠前に処方される割合の高かった抗うつ薬を示した。最も高頻度に眠前処方されていたトラゾドンおよびミアンセリンは、 α_1 , H_1 , 5-HT_{1A}, 5-HT₂遮断による催眠鎮静作用が強く、気分障害患者を対象にした臨床試験でもトラゾドン^{14,18)}およびミアンセリン^{4,5,15,23)}の不眠改善効果が確認されている。

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 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: NaSSA) であるミルタザピンは、 H_1 , α_1 , α_2 , 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}の遮断作用により睡眠促進効果を発揮し、セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI)^{11,19,20,28)}やセロトニン・ノルア

表 1 抗うつ薬の薬理作用

分類	一般名	α_1 , H_1 , 5-HT _{1A} , 5-HT ₂ 遮断作用 (催眠鎮静作用)	5-HT ₂ 刺激作用 (覚醒作用)
三環系	アミトリプチリン	+++	++
	クロミプラミン	+	+
	イミプラミン	+	++
	トリミプラミン	+++	+++
	アモキサピン	+	++
四環系	トラゾドン	++	-
	ミアンセリン	++	-
	マプロチリン	++	-
SSRI	フルボキサミン		+
	パロキセチン	-	++
	セルトラリン	-	++
SNRI	ミルナシプラン		++
NaSSA	ミルタザピン	++	-

+ : あり, - : なし

データが乏しく確定していないものは空欄とした。睡眠の質を低下させる変化を網掛けした。(文献2などから改変して引用)

ドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors : SNRI)⁶⁾に比較してうつ病患者の不眠改善効果が優れているとされる。

三環系抗うつ薬は抗コリン性副作用などのために第一選択薬になることは少なくなったが、不眠改善効果を期待して処方されることもある。大部分の三環系抗うつ薬は H_1 遮断作用を有しており催眠鎮静作用に寄与している⁷⁾。例えば、アミトリプチリンは主として 5-HT_{2A} 遮断作用により徐波睡眠を増加させ、気分障害患者の早朝覚醒や中途覚醒などの不眠症状を有意に改善する³⁾。

一方で、現在主流の抗うつ薬である SSRI, SNRI の多くは 5-HT₂ 刺激による覚醒促進のため、入眠潜時の延長や睡眠持続性の低下などが生じ不眠症状が悪化しやすい²⁴⁾。実際、SSRI 服用時にはしばしば不眠がみられ¹⁾、治験患者の約4分の1が不眠を呈すると報告されている²⁷⁾。

三環系抗うつ薬、SSRI, SNRI は、5-HT₂ 刺激によるレム睡眠の抑制作用 (レム潜時の延長、レ

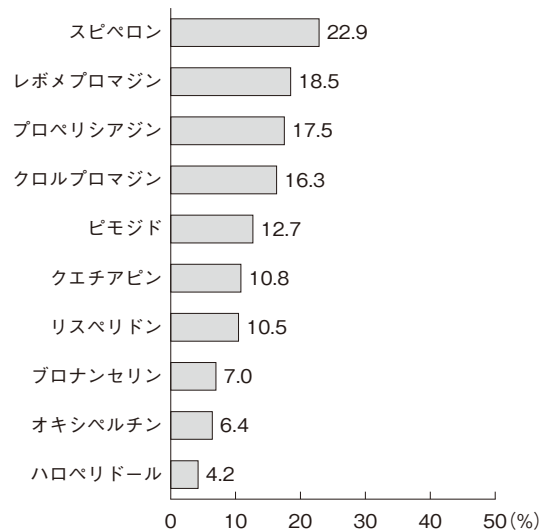


図 3 眼前に睡眠薬と併用されていた抗精神病薬

ム睡眠の減少)を有する。SSRI によるレム睡眠の抑制は服用期間中持続するが、休薬後には回復する²⁷⁾。ただし、急速な中断時にはレム睡眠のリバウンドにより悪夢やレム睡眠行動障害が出現する

表2 抗精神病薬の受容体結合特性

一般名	D ₂	D ₁	5-HT _{1A}	5-HT ₂	m-Ach	α ₁	H ₁
リスペリドン	++	++	+	+++	-	+++	+
オランザピン	++	+++	-	+++	+++	++	+++
クエチアピン	+	+	+	+	-	+++	++
アリピプラゾール	+++	+	+++	++	-	++	++
クロザピン	+	++	+	+++	+++	+++	+++
チオリダジン	+	+	-	++	++	+++	+
クロルプロマジン	++	+	-	+++	+++	+++	+++
ハロペリドール	+++	+++	-	+	-	++	-
ピモジド	+++	+++	-	++	-	++	+

+：あり，-：なし。（文献10より改変して引用）

可能性があるため注意が必要である。また、SSRI や SNRI はレストレスレッグス症候群¹³⁾や周期性四肢運動障害²⁹⁾、筋活動低下を伴わないレム睡眠 (stage REM without atonia)²¹⁾などを惹起する危険性が指摘されている。対照的に NaSSA はレム睡眠をほとんど修飾しない^{22,26)}。

IV. 抗精神病薬の眠前使用

図3に眠前に処方される割合の高かった抗精神病薬を示した。処方件数が少ないスピペロンは別として、上位に挙げられたレボメプロマジンやクロルプロマジンについては催眠作用を期待して眠前に処方した経験のある精神科医は少なくないだろう。表2に示すように、多くの抗精神病薬が H₁、α₁、5-HT₂受容体遮断作用を有しており催眠作用を発揮する¹⁰⁾。特に非定型抗精神病薬はドパミン (D₁、D₂) 受容体のほか、セロトニン受容体、ヒスタミン受容体など多元受容体標的化されているため、睡眠調整作用を有するものが少なくない。オランザピン、クエチアピン、クロザピンが、定型抗精神病薬ではクロルプロマジンが催眠に関連する受容体に対する親和性が高い。

おわりに

睡眠薬以外の向精神薬を眠前にオフラベル使用する理由としては、①単剤処方で精神症状+不眠症状改善の一石二鳥狙い、②服用中の薬剤で離脱性不眠が生じたため追加や置換、③睡眠薬依存を

回避するため、④診療報酬改定への対応 (3 剤目にトラゾドンやクロナゼパムなど) など患者ごとにさまざまな理由がある。ただし、繰り返しになるが不眠症治療薬の承認要件である客観的催眠作用、主観的改善効果、忍容性について評価した質の高い臨床試験はごく限られている。また、催眠鎮静系抗うつ薬、抗精神病薬の不眠改善効果を報告している臨床薬理試験の大部分は8週間程度の短期投与試験であり、長期安全性試験はほぼ皆無である。一方で、睡眠薬や認知行動療法などを用いた不眠医療だけでは寛解しない難治性の不眠症患者が少なからずいることも事実であり、新たな治療オプションが求められている。今後、これらの難治性不眠症に対する補完療法として催眠鎮静系向精神薬に期待する面はある。不眠症に有効な薬剤の選択、適正用量、忍容性を明らかにする臨床試験が実施されることを期待したい。

利益相反

過去1年間で開示すべき利益相反関係にある企業
講演料：MSD 株式会社、エーザイ株式会社、武田薬品工業株式会社

その他 (製薬会社・医療機器会社などのアドバイザーなど)：MSD 株式会社、武田薬品工業株式会社、ノーベルファーマ株式会社、大正製薬株式会社

文 献

1) Anderson, I. M., Nutt, D. J., Deakin, J. F.: Evidence-based guidelines for treating depressive disorders

with antidepressants : a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 14 (1) ; 3-20, 2000

2) Bauer, M., Bschor, T., Pfennig, A., et al. : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry*, 8 (2) ; 67-104, 2007

3) Casper, R. C., Katz, M. M., Bowden, C. L., et al. : The pattern of physical symptom changes in major depressive disorder following treatment with amitriptyline or imipramine. *J Affect Disord*, 31 (3) ; 151-164, 1994

4) Costa, D., Mogos, I., Toma, T. : Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 320 ; 85-92, 1985

5) Granier, F., Girard, M., Schmitt, L., et al. : Depression and anxiety : mianserin and nomifensine compared in a double-blind multicentre trial. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 320 ; 67-74, 1985

6) Guelfi, J. D., Anseau, M., Timmerman, L., et al. : Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol*, 21 (4) ; 425-431, 2001

7) Haas, H., Panula, P. : The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*, 4 (2) ; 121-130, 2003

8) Hilakivi, I., Leppävuori, A., Putkonen, P. T. S. : Prazosin increases paradoxical sleep. *Eur J Pharmacol*, 65 (4) ; 417-420, 1980

9) Hilakivi, I., Leppävuori, A. : Effects of methoxamine, and alpha-1 adrenoceptor agonist, and prazosin, an alpha-1 antagonist, on the stages of the sleep-waking cycle in the cat. *Acta Physiol Scand*, 120 (3) ; 363-372, 1984

10) Krystal, A. D., Goforth, H. W., Roth, T. : Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 23 (3) ; 150-160, 2008

11) Leinonen, E., Skarstein, J., Behnke, K., et al. : Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram : a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*, 14 (6) ; 329-337, 1999

12) Leonard, B. E. : Serotonin receptors and their function in sleep, anxiety disorders and depression. *Psychother Psychosom*, 65 (2) ; 66-75, 1996

13) Markkula, J., Lauerma, H. : Mianserin and restless legs. *Int Clin Psychopharmacol*, 12 (1) ; 53-58, 1997

14) Mashiko, H., Niwa, S., Kumashiro, H., et al. : Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by a depressive state : dose-finding study with no concomitant use of hypnotic agent. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53 (2) ; 193-194, 1999

15) Mendlewicz, J., Dunbar, G. C., Hoffman, G. : Changes in sleep EEG architecture during the treatment of depressed patients with mianserin. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 320 ; 26-29, 1985

16) 三島和夫 : 診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究, 厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」平成 22 年度分担研究報告書, p.15-32, 2011

17) 三島和夫, 千先 純, 三井寺浩幸ほか : 大規模診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金・障害者対策総合研究事業「向精神薬の処方実態に関する研究」平成 27 年度総括・分担研究報告書, p.9-22, 2016

18) Nierenberg, A. A., Adler, L. A., Peselow, E., et al. : Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*, 151 (7) ; 1069-1072, 1994

19) Ridout, F., Meadows, R., Johnsen, S., et al. : A placebo controlled investigation into the effects of paroxetine and mirtazapine on measures related to car driving performance. *Hum Psychopharmacol*, 18 (4) ; 261-269, 2003

20) Schatzberg, A. F., Kremer, C., Rodrigues, H. E., et al. : Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 10 (5) ; 541-550, 2002

21) Schenck, C. H., Mahowald, M. W., Kim, S. W., et al. : Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*, 15 (3) ; 226-235, 1992

22) Schmid, D. A., Wichniak, A., Uhr, M., et al. : Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with

mirtazapine. *Neuropsychopharmacology*, 31 (4); 832-844, 2006

23) Smith, A. H., Naylor, G. J. : The antidepressant properties of mianserin and its effect on sleep. *Acta Psychiatr Belg*, 78 (5) ; 813-826, 1978

24) Thase, M. E. : Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry*, 60 (Suppl 17) ; 28-31 ; discussion 46-48, 1999

25) Wilson, S., Argyropoulos, S. : Antidepressants and sleep : a qualitative review of the literature. *Drugs*, 65 (7) ; 927-947, 2005

26) Winokur, A., Sateia, M. J., Hayes, J. B., et al. : Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep

architecture in depressed patients : a pilot study. *Biol Psychiatry*, 48 (1) ; 75-78, 2000

27) Winokur, A., Gary, K. A., Rodner, S., et al. : Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs. *Depress Anxiety*, 14 (1) ; 19-28, 2001

28) Winokur, A., DeMartinis, N. A. 3rd., McNally, D. P., et al. : Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry*, 64 (10) ; 1224-1229, 2003

29) Yang, C., White, D. P., Winkelman, J. W. : Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry*, 58 (6) ; 510-514, 2005

Current Situation and Issues in the Pharmacotherapy for Insomnia Using Sedative Psychotropic Drugs

Kazuo MISHIMA

Department of Psychophysiology National Institute of Mental Health, National Center of Neurology & Psychiatry

Severe insomnia and nighttime psychomotor excitement associated with psychiatric disorders are challenges in psychiatric care and nursing. In clinical settings, psychotropic drugs with strong hypnotic sedative effects, such as antipsychotics or antidepressants, are frequently used in addition to hypnotics. Indeed, psychotropic drugs that have α_1 , α_2 , H_1 , or $5-HT_2$ blocking actions have been reported to exert hypnagogic effects, such as shortening of sleep latency, prolongation of total sleep time, and shortening of nocturnal awake time, on polysomnography and subjective evaluations. However, most of these findings were based on small-scale short-term clinical trials, sometimes using healthy volunteers, and there are few clinical trials that have examined the insomnia improvement effects and tolerability at mid-to long-term dosing in insomnia patients. Clinical data to clarify dosage, administration period, and safety are required for possible future use of hypnotic sedative psychotropic drugs as complementary therapy for refractory insomnia where ready-made hypnotics are ineffective.

< Author's abstract >

< **Keywords** : insomnia, complementary therapy, psychotropic drugs, antipsychotics, antidepressants >