

ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン項目（目次）

巻頭言（本書の目的）

- . 歴史的背景
- . 疾患の概略
- . 疫学
- . 病態
- . 診断
 - 1 問診
 - 2 ナルコレプシーの確定診断
 - 3 MSLT 実施手順
 - 4 鑑別診断
 - 5 補助診断としての髄液オレキシン計測と HLA 検査の位置づけ
- . 治療法
- . 追加資料；リタリン依存者の特性
- . 参考図書

2007年10月にリタリン(メチルフェニデート)の適応症から「うつ病」が削除され、ナルコレプシーが唯一の適応症となったことを受けて、2008年1月よりリタリン流通管理基準が施行された。その結果、「リタリン登録医」のみがリタリンを処方できるようになった。現在の「リタリン登録医」は総数3917人であり、うち231人のみが日本睡眠学会認定医である。他は、精神神経学会2630名、日本神経学会705名などである(2010年1月15日現在)。

一方で、欧米においてナルコレプシーに対する第一選択薬であるモディオダール(モダフィニル)が我が国でもようやく使用可能になった。モディオダールは効果持続時間が長く依存性が少ないという点でリタリンに勝るが、その覚醒作用は比較的に穏やかである。従って、社会生活を送る上でリタリン処方不可な患者が一定数存在することも事実である。しかし、社会における依存・乱用を回避し、リタリンを必要とするナルコレプシー患者を特定するためには、一定の客観的な基準が必要であり、その一つとして有用な反復睡眠潜時検査(MSLT)がごく最近に健康保険にも収載された。このことは、極めて喜ばしいが、MSLTを施行できる医療機関は日本睡眠学会認定医療機関のA型認定施設など、ごく小数に限られている。

上述のような現状の元で、すべてのナルコレプシー患者に適切な医療を提供するためには、一般医療機関と睡眠医療専門機関との連携が何より必要である。本ガイドラインの目的はそのための実現可能な方策を提案することである。

本ガイドラインでは、ナルコレプシーの医療において、精神科医と神経内科医をその最前線に位置づけている。その根拠は、精神科医・神経内科医はナルコレプシーに関する知識を持って診療に当たっていることが判明したことから、「リタリン登録医」の大多数が精神科医・神経内科医であるという現実にある。睡眠医療専門機関はその後方にあつて、精神科医・神経内科医との間に紹介・逆紹介を通じた医療連携を構築し、診断困難例の鑑別診断、リタリン処方の根拠になるデータの提供、難治例やその他の原因による過眠症の診療に当たる。

このガイドラインを利用すれば、どの診療科の医師でも典型的な脱力発作を呈するナルコレプシー患者の疑診は、病歴と臨床症状のみに準拠して下すことができる。一般医に対しては、ナルコレプシーが疑われる症例を精神科・神経内科に紹介することを推奨する。診断困難例、非典型例とモダフィニルで症状のコントロールが困難な患者に関しては、精神科・神経内科を含む一般医療機関には、該当患者を睡眠専門医療機関に紹介することを推奨する。診断と処方が確定したら睡眠専門医療機関は直ちに患者の居住地そばの紹介元医療機関に必要な医療情報を添えて治療の継続を依頼し、遠隔通院の負担を最小限に食い止めることが推奨される。ただし、リタリンによる治療管理が必要な患者、ないしリタリン使用を自ら希望する患者については、睡眠専門医療機関において本ガイドラインに沿った反復睡眠潜時検査(Multiple Sleep Latency Test:MSLT)等の精査が行われるべきである。睡眠専門医療機関に対しては、本ガイドラインに沿って患者の確定診断と重症度判定を行った上で、適応が認められた患者にのみ適正なリタリン処方を行うこと、および、治療効果が安定した後にはなるべく速やかに患者の居住地に存在する「リタリン登録医」のもとに紹介することを推奨する。

最後に、日本睡眠学会がこのガイドラインを作成した経緯を述べる。日本睡眠学会は睡眠科学、睡眠社会学、および睡眠医療・医学をその3本柱としている。従って、ナルコレプシー患者がその居住地にかかわらず、適切な診断と治療が受けられるよう努めることは、日本睡眠学会に国民から負託された事業であると考えられる。そこで平成20

年度の日本睡眠学会理事会・評議員会においてこのガイドラインを作成することが承認され、塩見利明副理事長(睡眠医療担当)がその責任者として指名された。

なお、このような経緯を経て作成された本ガイドラインは、日本睡眠学会ホームページ上で広く国民に公表される。

ナルコレプシーの歴史 (清水)

ナルコレプシーの歴史は5つのマイルストーンによって区分することができる。それらは narcolepsy 概念の提唱、ナルコレプシーの4主徴の提唱、入眠時レム期の発見、ナルコレプシーのモデル動物の発見、そしてナルコレプシーにおけるオレキシン神経系の異常の発見である。

以下にこれらのマイルストーンとその前後の時代的変遷について紹介する。

- 1 . ナルコレプシー概念の提唱

ナルコレプシーを初めて独立疾患として記載したのは、フランスの医師 Gélinau(1880)である。ちなみに、“narco-lepsy” という言葉は眠気を意味するギリシャ語の $\nu\rho\alpha\sigma\iota\sigma$ と、発作を意味する $\mu\epsilon\lambda\epsilon$ の合成語である。彼は“短時間の眠りに対する耐え難い欲求”が繰り返し生じる病気としてこの語を作った。彼は睡眠発作の開始と情動の関係や、時に発作が転倒や脱力(fall or astasia)に結びつくことも記載している。彼は睡眠発作と脱力発作を明確に区別しなかったが、両者がともに存在する独立疾患としてナルコレプシー概念を提唱した点は慧眼であったといえよう。

- 2 . ナルコレプシーの4主徴

20世紀にはいると睡眠発作と脱力発作が明瞭に区別されるようになり、Henneberg(1916)によって脱力発作すなわち cataplexy という名称が提唱された。その後、1919-1925年にかけて流行した嗜眠性脳炎(エコノモ脳炎)の後遺症としての病的な眠気とナルコレプシーの異同に混乱が生じ、ナルコレプシーは独立疾患ではなく症候群であるという仮説が台頭したが、1940年代には再び独立疾患としてのナルコレプシー、すなわち本態性ナルコレプシーと症候性ナルコレプシーが明瞭に区別されるようになった。

睡眠麻痺 sleep paralysis と入眠時幻覚 hypnagogic hallucination は正常人や他の脳疾患の症状として見いだされたものであるが、それらがナルコレプシーによく見られる症状であることが1930年頃に報告されている。それらを集大成したのが Mayo Clinic の Yoss and Daly (1960)である。彼らは164例の観察に基づき、ナルコレプシーの4主徴 narcoleptic tetrad として睡眠発作、脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚をまとめたのである。この時点で、現在普及しているナルコレプシー概念の完成をみたと考えてよいだろう。

- 3 . 入眠時レム期の発見

REM睡眠の発見(1953)以前には、ナルコレプシーの睡眠構築は正常であると考えられていたが、1960年に Vogel が、ナルコレプシー患者の睡眠がREM睡眠に始まる(sleep onset REM period: SOREMP)ことを発見した。この知見は Takahashi & Jimbo(1963)、Hishikawa & Kaneko(1965)ら日本の研究者によっても追認された。これに加えて、睡眠麻痺と入眠時幻覚が SOREMP を背景として生じている現象であること、REM睡眠を抑制する作用のある三環系抗うつ剤が脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚の治療に有用であるとの発見にも日本人研究者の貢献が大きい。

- 4 . 動物モデルの発見

1973年、偶然に、餌で誘発された脱力発作を有する犬を発見して以来、スタンフォード大学の Dement らは、次々と同様の犬を集め、それらを交配することにより、1977年に浸透率100%で常染色体劣性遺伝する犬ナルコレプシー(ドーベル

マン)モデルが誕生した。現在でも、スタンフォード大学でそのコロニーが維持されており、このモデル動物を使ってナルコレプシーの研究が今も精力的に続けられている。

- 5 . オレキシン (ヒポクレチン-1) 神経系の異常の発見

1983年に我が国のHondaらは、ヒトのナルコレプシーでHLA-DR2がほぼ全例で陽性であることを発見した。この発見はナルコレプシーが自己免疫疾患である可能性を強く示唆するものであったが、現在までこれを直接的に証明した研究は登場していない。

1998年にSakuraiらによって発見された神経ペプチドであるオレキシン(ヒポクレチン-1)は、1999年にナルコレプシーモデル動物の病因に決定的な役割を果たすことが明らかになった。すなわち、オレキシンの前駆ペプチド遺伝子をノックアウトしたマウスがナルコレプシー様の脱力発作を起こすことがテキサス大学のYanagisawaらによって、ドーベルマンのナルコレプシーモデルの原因がオレキシン受容体遺伝子の異常にあることがスタンフォード大学のLinらによって、ほぼ同時に発見されたのである。ヒトのナルコレプシー患者についても、2000年にはその髄液中でオレキシン値が低値ないし測定限界以下であることがNishinoらによって、患者の死後脳でオレキシン前駆物質のmRNAの転写が行われておらず、視床下部にあるオレキシンニューロンが脱落していることがThannickalらによって、それぞれ明らかにされた。動物でのナルコレプシー原因遺伝子の発見に引き続き、ヒトで特に遺伝要因が強いと思われる症例(重症例で、若年発症やHLA陰性/家族例)オレキシン関連遺伝子の変異をスクリーニングした報告では、オレキシン関連遺伝子の変異は若年発症(6ヵ月)の1例でプレプロオレキシン遺伝子のシグナルペプチドの部位(点変異)が見つかったのみであった。

現段階では、ヒトのナルコレプシーは、オレキシン神経の後天的な破壊(おそらく自己免疫機序による)に伴う神経伝達障害によって生じるという仮説が有力である。また、髄液のオレキシン値低下は睡眠障害国際分類第2版においてナルコレプシーの補助診断基準として採用されている。

. ナルコレプシーの概略 (粥川)

ナルコレプシーの症候学的な基本的特徴は三つある。第一に耐え難い眠気あるいは居眠り発作が反復する状態が三ヵ月以上慢性的に持続していることである。思春期に多く発症するにもかかわらず確定診断まで数年要することが多く、患者のQOLは多大に障害される。第二には、強い情動的な刺激が加わった際に、がくんと力が抜ける発作=情動脱力発作が出現することである。第三には、眠りから目覚め、あるいは目覚めから眠りの変わり目にレム睡眠が先行して繰り返し出現することである。

好発年齢については10代から20代前半に集中しており、特に14~16歳にピークがあり、40歳以後の発症は稀である。ナルコレプシーは、居眠りのために仕事でのミス、交通事故や労働災害のリスクも高いばかりではなく、失職のために人生を台無しすることもあり、QOLのみならず多大な社会的不利益を生じる可能性がある。

現象学(症状論)では病的な居眠りが、電気生理学(実体論)で、レム睡眠過剰やSOREMPとの関連が明らかとなり、免疫学的にはHLAのハプロタイプの異常が認められ、生化学ないし分子遺伝学領域では、オレキシンの低値とオレキシンニューロンの減少という病態の源流に近いレベルでの解明が進んでいる。

ナルコレプシーの疫学 (粥川)

日中の耐え難い眠気による社会生活への影響は大きいですが、病的水準の眠気を生じる睡

眠障害の頻度としては、睡眠不足症候群、閉塞性睡眠時無呼吸症候群に比べるとナルコレプシーでのそれは明らかに低く、稀な病気と位置づけられている。ナルコレプシーはすべての人種において発病が見られるが、世界の有病率の平均は2000人に1人(0.05%)とされている。その中で、日本人の有病率0.16%(600人に1人)は世界で最も高く、米国やEUでは、0.04%~0.06%という報告がある。ナルコレプシーの有病率の性差はないと考えられているが、病院で治療を受けている患者では男性の比率が高くなっている。図1に Gelineau 型の情動脱力発作を伴うナルコレプシーの疫学の概要を示す。

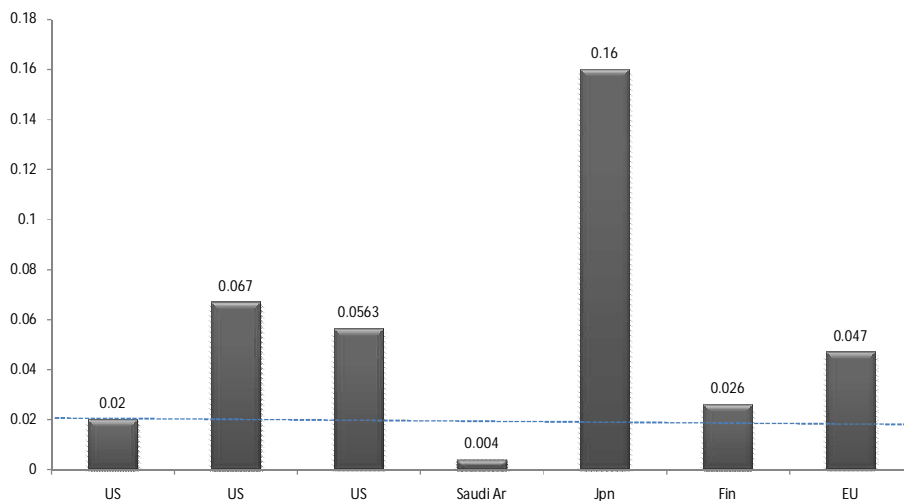


図1 ナルコレプシーの疫学(%)

世界標準は0.04%で、日本はその4倍と突出している。イスラエルのナルコレプシーの有病率は0.0023%で世界一低いとされているが、この疫学研究のnは僅かに1800人(30歳~57歳)で、しかも一般住民対象の疫学データではない。1000人に数人の有病率研究は、少なくとも10000人のnが必要なので、信頼性に乏しくデータからは除外した。サウジアラビアは欧米の1/10の有病率である。人種差、地域差なども考慮する必要があるかも知れない。調査方法も診断基準も標準化されていないので、今後本格的な疫学調査が必要と考えられる。(Partinen M, Hublin C: Epidemiology of Sleep Disorders § 52 In Principles & Practice of Sleep Medicine e-edition 2005 p634 Table 52-5の一部を引用して図式化)

病態

(平田)

- 1 . オレキシン欠乏状態とナルコレプシー

間脳の一部、食欲や体温中枢などが集中する視床下部の中で、前部視床下部の VLPO (腹側外側視索前野)は睡眠中枢をなし、後部視床下部にはオレキシン神経があって覚醒中枢をなすことがわかっている。

オレキシン(ヒポクレチン-1)は視床下部外側部に存在する神経細胞に含有される神経ペプチドである。1998年に2つのグループが個別に報告、命名したがこれらは同一のペプチドである。オレキシン(ヒポクレチン-1)は1つの前駆体(プレプロオレキシン)から2つの活性ペプチド、つまりオレキシンAとBに切り出される。オレキシン含有神経細胞は、視床下部外側部のみに存在するが、脳内モノアミンやヒスタミン、アセチルコリン神経系の起始核に密な投射を送り、それらの神経伝達物質の働きを介して睡眠覚醒調整や摂食調整、エネルギー代謝調整に関与している。ナルコレプシーでは、オレキシンが消失することでこれらの機能のバランスに不均衡が生じ、過眠症状やレム睡眠関連症状、睡眠の分断化が出現すると考えられる。

また、ナルコレプシー以外の疾患でも髄液中のオレキシンA濃度測定が広く行われたが、ギラン・バレー症候群やパーキンソン病の一部、頭部外傷後の二次性ナルコレプシーでも時に低下が認められるものの、低値(110pg/mL未満)~検出限界以下であること

は、情動脱力発作を有するナルコレプシーに極めて特異的なものと考えられている。

- 2 . ヒト白血球組織適合抗原(human leukocyte antigen: HLA)との関連

ナルコレプシー患者においては、先に述べたように HLA DR2/DQ1 が 100%陽性であるだけでなく、遺伝子タイピングを用いた研究により、DQB1*0602 というハプロタイプが、人種を問わず強く関連することがわかった。特に日本人では、DQB1*0602 陽性率は 90%以上である、しかし、一般人口でも同ハプロタイプが 12~38%に認められることや、家族性ナルコレプシー患者の約 3 割はこのハプロタイプを持たないことなどから、HLA 陽性はナルコレプシーの発症に必要な十分条件とはいえない。また、ナルコレプシーでは一卵性双生児での一致率が約 20%と低いことから、その発症には環境要因を含めた後天的な要因の関与も重要視されている。HLA がナルコレプシーの病態生理と直接関わりあいをもつか否か、今後の更なる検討によりその解明がなされるであろう。

診断

- 1 . 問診 (神林、井上)

ナルコレプシーの診断にあたっては、後述する睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography: PSG) ならびに反復睡眠潜時検査 (MSLT) に先立って、眠気の水準、情動脱力発作を含めた REM 関連症状の性状、ならびにこれらの症状の経過を問診により明らかにすることが必要となる。過眠を訴えて患者が受診した場合、その初期に鑑別のために調べておくべき必須項目を表 1 に挙げた。

表 1 過眠症患者に対して受診初期に確認しておく項目

<p>1) 問診による症状の詳細の確認</p> <p>発症時期と経過 眠気の性状と程度は 平日だけか？週末や休暇時期もあるのか？ 睡眠時間はどのくらいか（平日、休日ともに） 睡眠 - 覚醒パターン いびきの有無 身体疾患・精神疾患の有無 服用薬剤内容の確認</p> <p>2) 過眠症状の程度の確認（問診、ESS：11点以上を目安とする）</p> <p>3) 睡眠日誌（少なくとも2週間、できれば4週間記載）</p> <p>4) 心因性要素の把握（仕事・学校のある日に限って起きられないなどの現象の有無）</p>

1) 眠気/居眠りについて

- ・ 強い睡眠不足が無い限り、ナルコレプシーでの朝の起床時の睡眠慣性は正常人と同水準である。しかし、その後に眠気は強まり、昼前から午睡ゾーンにおいて強度になることが多い。
- ・ 居眠りは断続的に複数回生じるが、その持続は短く、5～15分程度で、居眠りの後に眠気がすっきりすることもある。しかし、1～数時間のうちに眠気が再昂進し、居眠りを繰り返すことを確認する。
- ・ 眠気の程度は、道路交通法第90条に定められているように、運転適性とも関連するので、運転中の居眠り、ニアミス、事故経験も聞き、これらの生じる危険性があれば、治療により改善するまでは車両運転を控えるべきであることを必ず伝えるべきである。
- ・ 眠気の聞き出し方：受診者の訴える眠気が何を表しているのかということが問題になる。言葉どおり眠気であることもあるが、表1 4)に示したように、家庭・学校・職場等での不適応が眠気として表現されることもある。また眠気という言葉を使わずに、疲れやだるさという形で訴えられることも多い。
- ・ 本人に眠気の自覚が乏しい場合は、家族からの情報も重要である。
- ・ また小児例では、眠気を自ら適切に訴えることができない場合がある。眠気そのものは目立たずに、不機嫌や集中力低下、時には多動といった形で現れることがあるため注意が必要である。

2) 自覚的な眠気の評価方法：エップワース眠気尺度（JESS）（表2）にて11点以上あれば、病的水準の眠気があると考えるが、これ以下の場合でも、上述のごとく患

者自身が眠気を自覚していない場合もあり得るので、家族からの情報ないし睡眠日誌記録により補足するなどの注意が必要である。

表2 JESS (Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale)

<p>以下の状況になったことが実際になくても、その状況になればどうなるかを想像してお答えください。(1~8の各項目で、は1つだけ) すべての項目にお答えしていただくことが大切です。</p> <p>うとうとする可能性はほとんどない : 0 うとうとする可能性は少しある : 1 うとうとする可能性は半々くらい : 2 うとうとする可能性が高い : 3</p> <p>問1. すわって何かを読んでいるとき(新聞、雑誌、本、書類など)</p> <p>問2. すわってテレビを見ているとき</p> <p>問3. 会議、映画館、劇場などで静かにすわっているとき</p> <p>問4. 乗客として1時間続けて自動車に乗っているとき</p> <p>問5. 午後になって横になって、休息をとっているとき</p> <p>問6. すわって人と話をしているとき</p> <p>問7. 昼食をとった後(飲酒なし)、静かにすわっているとき</p> <p>問8. すわって手紙や書類を書いているとき (または、自分で車を運転中、交通渋滞などで2-3分停車しているとき) 【ESSの使用目的に応じてどちらを使用しても可】</p>

3) 情動脱力発作(カタプレキシー)

- もっともナルコレプシーに特徴的な症状である。怒った時、大笑いした時、びっくりした時、怒った時などの強い感情の動きによって誘発されるので、この点を確認する。
- 重積状態の場合を除くと、大体において持続はほんの一瞬(数秒、長くても1~2分程度)である。
- 抗重力筋の脱力であり、部位は、膝、下肢全体ないし腰(崩れ落ちる) 上肢、顔面(口元に生じて呂律が回らなくなったり、開眼できないこともある)などで、複数部位にわたることもあるし、全身の強い脱力のためにその場で倒れこんでしまう程の患者も存在する。
- 情動脱力発作は、重症例でない限り臨床現場で観察することはほぼ不可能なので、その有無の確認は問診に頼らざるを得ないので、入念に内容を聴取する必要がある。

- ・ 発作が長すぎる場合（1分以上）には、心理的要因による可能性に注意すべきである
- ・ 情動脱力発作を有する典型例の抽出には、生涯発現回数が10回以上であることを確認すべきである
- ・ 情動脱力発作は、長期経過中に徐々に減少していく症例もある
- ・ 眠くなってきて、情動脱力発作様の脱力感が生じるものは、典型例からは除くべきである
- ・ 顔面の情動脱力発作のために会話不可能になることはあるが、意識障害は存在しない。
- ・ 回復後には、通常すぐに日常行動に戻れるが、時に情動脱力発作から睡眠へ移行してしまうことがある

4) その他のREM関連症状

- ・ 入眠時幻覚；明瞭な幻視、錯視（多くは人影、動物など）、浮遊感、幻聴様体験が生じることもあるが、多くは入眠時の夢体験にとどまることを念頭に置いて問診する。これらの症状は、寝起き際（出眠時）にも出現することがある。昼の短時間の居眠り時にも、夢を生じていることが多いので、これもポイントになる。
- ・ 睡眠麻痺；入眠期ないし出眠期に、重いものがのしかかってくる感じで、体が動かせなくなる（金縛り）。周囲に人の気配（ないしは人影）を感じることもあるという点も問診すべきである。
- ・ 入眠時幻覚ならびに睡眠麻痺は、健常者（特に若年者）でも生じうる。睡眠衛生が劣化して不規則な生活をすると、生じやすくなるので、この点に注意して診断を進めるべきである。

5) 夜間の睡眠分断

- ・ ナルコレプシーでは、浅眠傾向、睡眠分断傾向を示しやすく、この症状に対し治療を求めることも少なくない。
- ・ 臨床場面では、夜間の睡眠分断（＝不眠と表現することもある）と過眠症状のどちらの発現が先行しているかを確認すべきである。
- ・ 睡眠日誌を用いて、睡眠-覚醒スケジュールの確認を行うことが望ましい。

- 2. ナルコレプシーの確定診断

- ・ 日本睡眠学会は、ナルコレプシーの診断にあたって、ICSD-2の使用を推奨する。診断にあたっては、図2、図3のフローチャートの活用を推奨する。

- ・ ICSD-2では「情動脱力発作を伴うナルコレプシー」と、「情動脱力発作を伴わないナルコレプシー」に分類されている。
- ・ 特に「情動脱力発作を伴わないナルコレプシー」では、睡眠ポリグラフ検査(PSG)、反復睡眠潜時検査(MSLT)の実施は不可欠である。
- ・ 特に、リタリン依存で、本剤欲しさに症状を模倣している可能性がある患者が存在するという現状、上に述べたように睡眠麻痺や入眠時幻覚が健常者にも出現しうること、他の過眠疾患の合併や鑑別の必要性を総合的に考慮すると、問診によって聴取された情動脱力発作の有無によらず、PSGとMSLTの実施は、積極的に行うべきと考えられる。

表3 ナルコレプシーの診断基準 (ICSD-2)

1. 情動脱力発作を伴うナルコレプシー

- A) 患者が、最低でも3ヵ月の間、ほとんど毎日、過度の日中の眠気が生じると訴える。
- B) 感情によって引き起こされる、急激で一過性の筋緊張消失エピソードで定義される、情動脱力発作の明確な既往歴がある。

注：情動脱力発作と名づけるためには、これらのエピソードが、強い感情（最も信頼できるのは大笑いや冗談）によって引き起こされて、一般に両側性で短く（2分未満）なければならない。少なくともエピソードの始めには、意識は清明である。一過性で回復可能な深部腱反射の喪失を伴う情動脱力発作の観察は、稀ではあるが大変強力な診断所見である。

- C) 情動脱力発作を伴うナルコレプシーの診断は、可能な場合はいつでも、PSG後にMSLTを実施して確認するべきである。検査前の晩に十分な夜間睡眠（最低6時間）をとった後には、MSLT上の平均睡眠潜時は8分以下で、複数のSOREMPが観察される。あるいは、CSFのヒポクレチン-1（オレキシン）レベルが110 pg/mL以下、つまり正常コントロール群平均値の3分の1である。

注：MSLT中の複数のSOREMPは極めて特有の所見であるが、正常人口の30%で、8分以下の平均睡眠潜時が認められる。情動脱力発作を伴うナルコレプシー患者の90%以上でCSFヒポクレチン-1（オレキシン）レベルが低く（110 pg/mL以下、つまり正常コントロール群平均の3分の1）、これは正常群や他の病変が認められる患者ではあり得ない。

- D) この過眠は、他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神障害、服薬、または物質使用障害で説明できない。

2. 情動脱力発作を伴わないナルコレプシー

- A) （情動脱力発作を伴うナルコレプシーのAと同じ）
- B) 典型的な情動脱力発作は存在しないが、疑わしい、もしくは非典型的な情動脱力発作が認められることがある。
- C) 診断はPSGに続いてMSLTを実施して確認しなければならない。前夜に十分な夜間睡眠を取り（最低6時間以上）、MSLTによる平均睡眠潜時が8分以下で、2回以上のSOREMPが確認観察される。
注：MSLTにおける2回以上のSOREMPはこの疾患に特異的な所見であるが、睡眠潜時8分以下は正常対象者でも30%に認められる。
- D) （情動脱力発作を伴うナルコレプシーのDと同じ）

- ・ 上記の他に、身体疾患による症候性のナルコレプシーもまれに存在する。それらは、視床下部を含んだ占拠性病変を来す、脳腫瘍や多発性硬化症、パーキンソン病などである。小児では、コレステロールの代謝性疾患である、Niemann-Pick Type Cでの症候性ナルコレプシーの報告がある。

- 3. MSLT (multiple sleep latency test、反復睡眠潜時検査) 実施手順 (田ヶ谷)
本検査は、2008 年 4 月より、ナルコレプシーと後述する特発性過眠症の眠気水準を計測する検査として、保険適応を受けている。

1. 各回の検査手順

トイレに行きたくないか、不快なところはないか確認

バイオキャリブレーション施行

「静かに横になって下さい、楽な姿勢をとって下さい、目を閉じて眠ろうとして下さい」と指示

入眠 (何らかの睡眠段階が出現した最初のエポック) しなかった場合は 20 分で終了する

入眠した場合は入眠後 15 分で終了する

2. 判定方法

消灯から最初の睡眠段階が出現したエポックまでの経過時間を入眠潜時とし、平均入眠潜時を算出する

入眠後 15 分以内に出現したレム睡眠を sleep onset REM period (SOREMP: 入眠期レム睡眠期) とし、出現回数を算出する。

3. 推奨基準:

- EEG 4ch (C₃-A₂, C₄-A₁, O₁-A₂, O₂-A₁) 以上, EOG 2ch, Mental EMG 1ch, ECG 1ch)
- 検査前 1 週間は睡眠日誌かアクチグラム (保険適用外) を記録し、前夜の睡眠が最近の睡眠習慣から大きく解離していないことを確認する。
- 前日夜間の 6 時間以上の睡眠を PSG で確認、第 1 回目は起床後 1.5 ~ 3 時間の間に開始する。
- 2 時間おきに 5 回施行
- 中枢神経刺激薬、その他の向精神薬など眠気に影響を及ぼす可能性のある薬剤は検査前 2 週間以上中止する。
- 検査当日はカフェイン含有物の摂取禁止、各検査の 30 分前より禁煙。
- 朝食は 1 回目の検査の 1 時間以上前に終了させ、昼食はいずれかの回の検査終了直後にとらせる。
- 検査当日は過度の運動は禁止。

追補

DSM-IV の診断基準では (表 4)、過眠の自覚症状と、健常人でも認められる睡眠麻痺があれば PSG・MSLT なしにナルコレプシーの診断が可能となるため、偽陽性となる頻度が高くなる。DSM-IV は広く普及しており、ナルコレプシーの疾病としての認知度を向上する上での貢献度は高いと思われるが、診断力が不十分であることを考えると、積極的にこの基準を用いることは控えたい。

表 4 DSM-IV でのナルコレプシーの診断基準

- A) 耐えがたい回復性の睡眠発作が、少なくとも3ヶ月にわたって、毎日起こること
- B) 以下の1つまたは両者の存在：
 情動脱力発作（すなわち、突然、両側性の筋緊張を消失する短いエピソードで、強い情緒と関連していることが最も多い）
 レム睡眠の要素が睡眠と覚醒との移行期に侵入することが繰り返され、それは出眠時または入眠時幻覚、または睡眠エピソードの開始または終了時に起こる睡眠麻痺として現れる。
- C) その障害は、物質（例：乱用薬物、投薬）または他の一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものではない。

- 4 . 鑑別診断

（内山）

1) 行動誘発性睡眠不足症候群

- ・ 日中の過眠の原因として最も多いのは、慢性の睡眠不足によるものであり、この鑑別が診断の第一歩となる。普段の生活で何時頃眠って何時頃起床するかを問診し、睡眠時間を評価する。また、休日の睡眠時間が極端に長くなっていないかを問診し、平日に比べて休日の睡眠時間が長く、長期休暇の期間に十分睡眠をとった場合は日中の眠気や身体症状が出現しない場合は、行動誘発性睡眠不足症候群が疑われる。
- ・ 60歳未満の成人であれば、平日と休日をあわせて週に47～49時間の睡眠時間を確保するのを目標にする。
- ・ また極端に長い夜間の睡眠時間（10時間以上）を要する、長時間睡眠者と呼ばれる一群が存在する。長時間睡眠者が一般的な社会生活のスケジュールに合わせて活動しようとする、睡眠不足に陥りやすく、過眠症状を呈しやすい。

2) 特発性過眠症（長時間型、非長時間型）

- ・ 特発性過眠症での眠気の強さは、ナルコレプシーに比べると若干低く、どうしても居眠りしてはならない状況下では居眠りを我慢できる場合もある。本疾患に特異的な症状や検査所見がないため、過眠症状からすぐに本疾患を疑うことは謹むべきであり、確定診断にはMSLTが必要となる。診断基準を表5に示す
- ・ 非長時間型では、REM睡眠関連症状ならびに情動脱力発作はみられないものの、眠気の性状はナルコレプシーに酷似しており、断続的な短時間の居眠りを繰り返しやすい。夜間睡眠は、質的にも量的にも正常であることが多い。
- ・ 一方、長時間型では、日中の居眠りの時間、夜間睡眠ともに長いことが多く、睡眠からの目覚めが悪く、睡眠酩酊を呈することもある。睡眠の後のリフレッシュ感も得られ難い。また頭痛、めまい感、立ちくらみ、ほてり、発汗、レイノー症状など自律神経症状を伴うこともある。

表5．睡眠障害国際分類第2版（ICSD-2）による特発性過眠症の診断基準

<p>長時間睡眠を伴う特発性過眠症</p> <p>A．少なくとも3ヵ月間以上、ほぼ毎日起こる日中の過剰な眠気を訴える。</p> <p>B．面接・アクチグラフィー・睡眠表記録によって、夜間睡眠時間が10時間以上に延長していることが確認される。 夜間睡眠あるいは昼寝の後に目覚める際、ほぼ常に困難を伴う。</p> <p>C．PSGで、日中の過剰な眠気を示す他の原因が除外される。</p> <p>D．PSGでは、睡眠潜時の短縮と、睡眠時間の持続が10時間以上の延長がみられる。</p> <p>E．PSGに引き続いてMSLTを施行した場合、平均睡眠潜時は短縮し（8分未満）、SOREMPIは2回未満である。</p> <p>F．この過眠は、他の睡眠障害、身体神経疾患、精神障害、服薬または物質使用障害では説明できない。</p> <p>長時間睡眠を伴わない特発性過眠症</p> <p>A．少なくとも3ヵ月以上、ほぼ毎日起こる日中の過剰な眠気を訴える。</p> <p>B．面接・アクチグラフィー・睡眠表記録によって、夜間睡眠時間が正常（6時間以上10時間未満）と確認される。</p> <p>C．PSGで、日中の過剰な眠気を示す他の原因が除外される。</p> <p>D．PSGで確認される睡眠時間は正常である（6時間以上10時間未満）。</p> <p>E．PSGに引き続くMSLTで、平均睡眠潜時は短縮し（8分以下）、SOREMPIは2回未満である。</p> <p>F．この過眠は、他の睡眠障害、身体神経疾患、精神障害、服薬または物質使用障害では過眠症を説明できない。</p> <p>PSG：睡眠ポリグラフ検査、MSLT：反復睡眠潜時検査、SOREMPI：入眠時レム睡眠期</p>

3) 薬剤性過眠症

- ・眠気をきたす薬剤の使用に注意する・・・睡眠導入薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん剤、ドパミンアゴニスト、抗ヒスタミン剤、ブロッカー、避妊薬、鎮咳剤、筋弛緩薬、吐き気止め、H₂ブロッカーなど

4) 概日リズム睡眠障害

- ・概日リズム睡眠障害の中で特に若年者に好発する睡眠相後退障害では、体内時計により規定される睡眠時間帯が遅くなっているため、無理に社会的に要求される時間帯に起床すると、日中に著しい眠気がみられる。問診や睡眠日誌により鑑別が可能である。

鑑別ポイント；

REM 関連症状はみられない

夕方以降に覚醒度が上昇し、夜間入眠不良を呈する

短時間の居眠りでリフレッシュされない

- ・同様に若年者に好発する非24時間睡眠覚醒障害では、入眠と覚醒の時刻が毎日約1時間づつくらい遅れていくために、夜に睡眠がみられる時期と昼間に睡眠がみられる時期が生じる。昼間に睡眠時間帯があたった時期に無理に起きて社会生活に適應しようとする、耐え難い眠気をきたし、逆に夜に睡眠時間帯がきた時期には日中の眠気がなくなるというパターンを示す。

- ・ 高齢者に多い睡眠相前進障害では、睡眠相後退障害とは逆に、早朝から昼間には眠気はないが、夕方以降に眠気が増強するという特徴を有する。

5) 身体疾患・精神疾患など

- ・ 甲状腺機能低下症、パーキンソン病（前述したようにドパミンアゴニストでも眠気が生じることに注意）、睡眠てんかんなども、日中の過眠症状が生じる。
- ・ 季節性うつ病は、毎年秋から冬にかかる期間に日照時間（日長時間）の延長と関連して抑うつ状態を呈し、春になると自然寛解し、夏季は正常状態となるという特徴を持ったうつ病である。抑うつ気分、不安、精神運動制止などの症状のほかに、過眠、食欲増加、炭水化物渴望、体重増加などの症状が認められる。冬期になると、患者の入床時刻は早くなり、起床時刻は遅くなる。これに加えて日中にも持続的に眠気を感じ、重症の場合には一日中臥床がちになる。
- ・ 双極性感情障害のうつ病相期、非定型うつ病患者のなかにも過眠症状を呈する場合があります。過眠が認められた場合には、抑うつ症状の有無を確かめる必要がある。

6) 睡眠時無呼吸症候群（特に閉塞性）

- ・ 睡眠不足症候群を除くと、過眠症状をきたす原因疾患の有病率としては、睡眠時無呼吸症候群（SAS）が最も多いので、過眠の鑑別に際しては、睡眠時無呼吸症候群の可能性は必ず考慮すべきである。
- ・ SAS が疑われる場合、パルスオキシメーターなどの簡易モニター、できれば PSG で、呼吸障害の程度を把握する必要がある。これにより、過眠症状とともに単位時間あたり 5 回以上の無呼吸・低呼吸が存在することを確認する。
- ・ 特に中年期以降のナルコレプシーが、SAS を高頻度に合併することに留意すべきである。SAS 治療後の残遺眠気の原因として、ナルコレプシーの存在も考慮すべきである。
- ・ 面接での診断ポイント；
 - 常習性いびきと、夜間呼吸停止の存在（家人により確認）
 - 中年期以降特に男性に多い
 - 肥満傾向、小顎、下顎後退傾向、扁桃肥大など上気道狭窄性の身体基盤を有する
 - メタボリック症候群の合併が多い

7) 周期性四肢運動障害

- ・ 足関節の背屈を伴う、蹴るような睡眠中の不随意運動を、周期性四肢運動（PLM）という。PLM が多発し、これによる睡眠の浅化・分断が生じ、この結果として日中過眠を呈するものを周期性四肢運動障害（PLMD）という。
- ・ 確定診断には、PSG が必要で、単位時間あたりの PLM 頻度が 15 回以上あることを確認する必要がある。
- ・ 中年期以降、女性優位で、貧血を含めた鉄欠乏状態を有する者に多い。

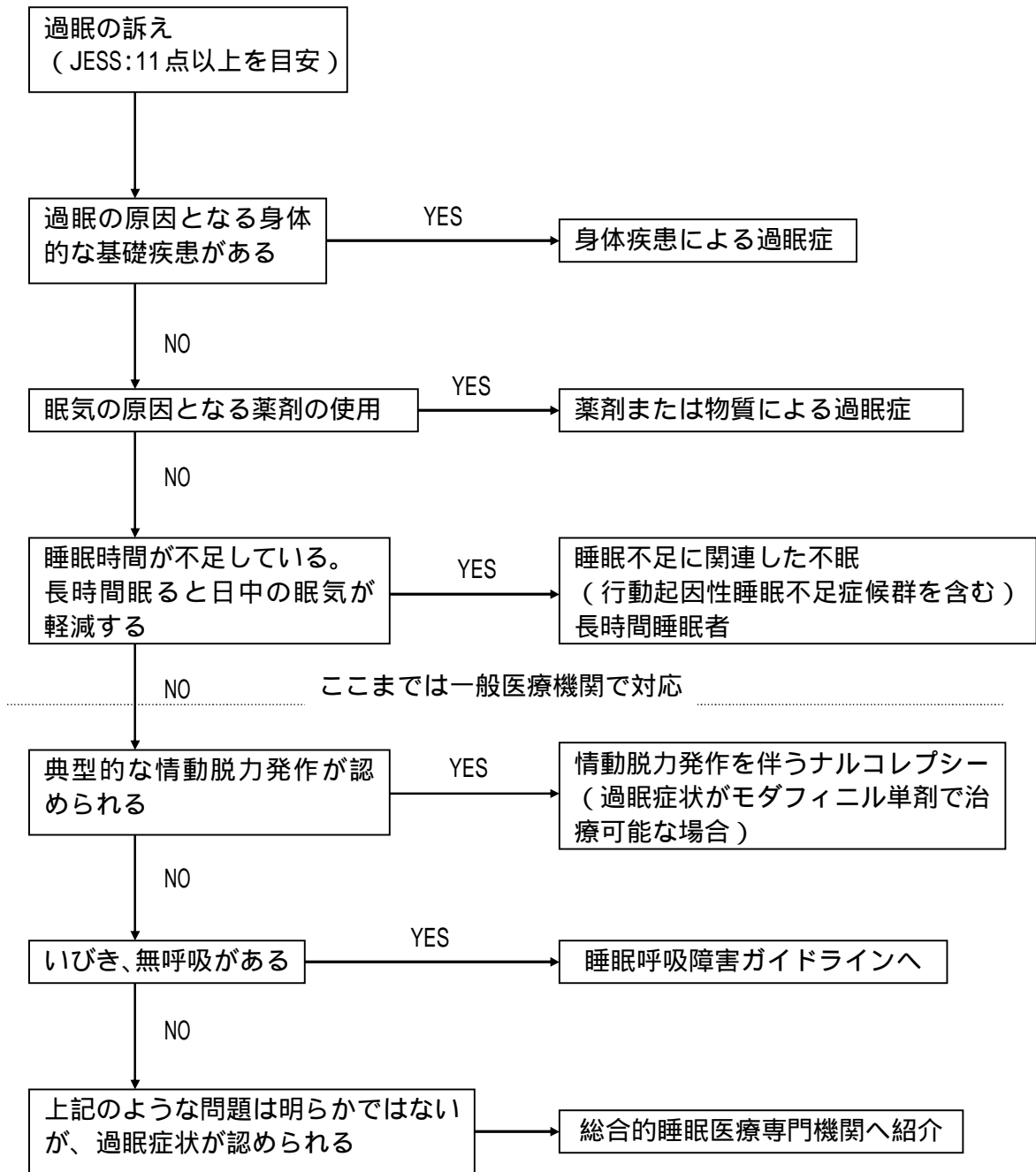
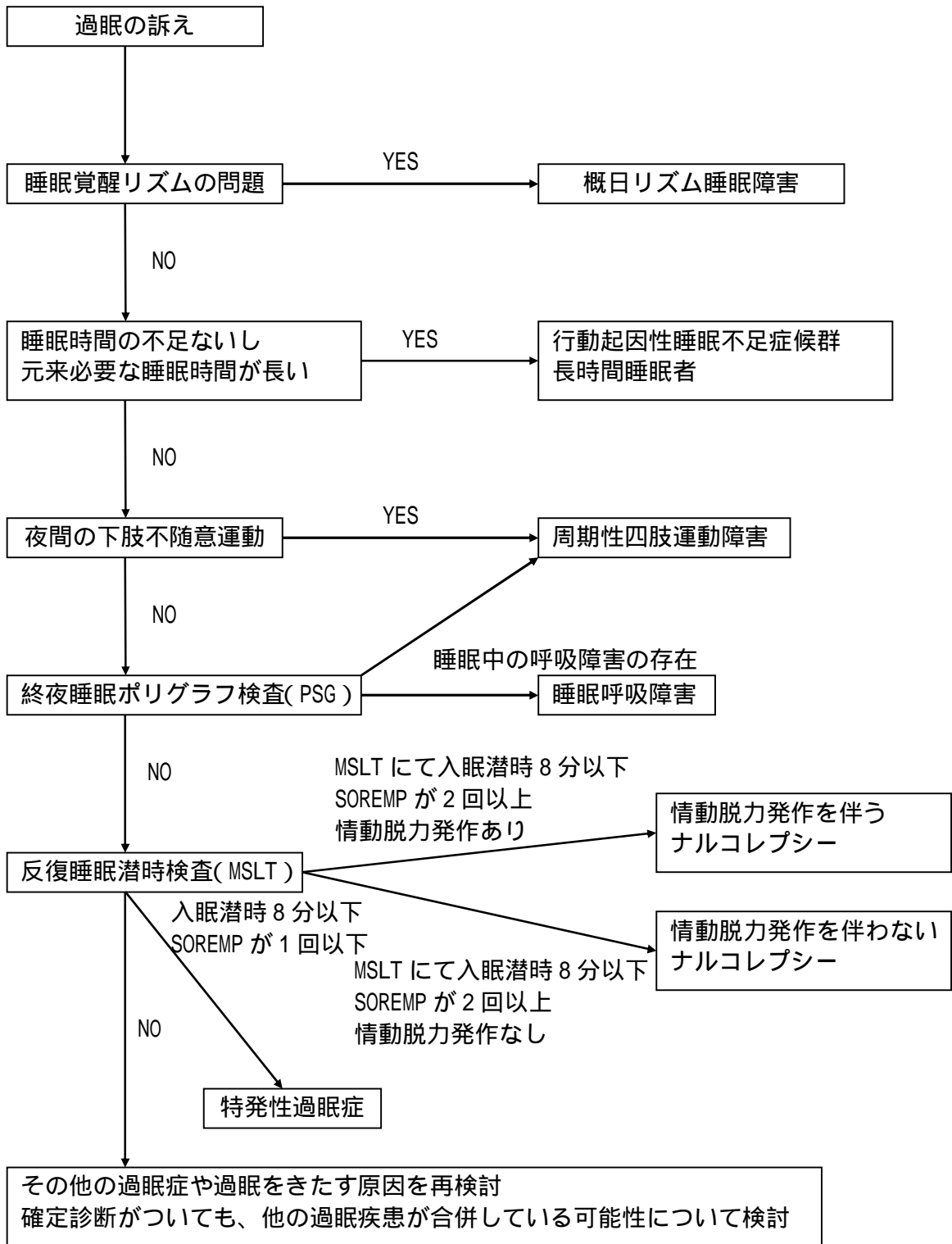


図 2 . 睡眠障害専門医療機関と一般医療機関の棲み分け



* SOREMP : 入眠時レム睡眠

図3 過眠症の診断手順

補助診断としての髄液オレキシン計測と HLA 検査の位置づけ（いずれも保険未収載）
（神林）

- ・ 髄液オレキシンは疾患特異性が高く、これが正常下限（110pg/ml）以下であれば、ナルコレプシーの可能性はかなり高い。しかし、例外も存在する（特に情動脱力発作を伴わない場合）ので、正常値であってもナルコレプシーを否定は出来ない。
- ・ HLA DQB1*0602の陽性率は、日本人の情動脱力発作を伴うナルコレプシーで極めて陽性率が高い（参照）ので、ICSD-2では一般化されていないものの、日本人ナルコレプシーではHLAはタイピングが診断補助に有効である。

・ 治療法 （井上、神林）

- 1 . 治療の目標；

本疾患が比較的若年期に発症する慢性疾患であることに十分配慮し、最小限の薬剤で効果を得て、かつ副作用と依存形成を抑制することを目指さねばならない。本疾患特に情動脱力発作を有するナルコレプシーでは、治療後に眠気水準を正常範囲まで低減することはほとんど不可能なので、眠気による社会生活への不利益（仕事、学業の能率低下、運転等の危険性など）を最低限にとどめる水準を目指すことが目標となる。

- 2 . 過眠症状に対する治療

1) 中枢神経刺激薬投与

- ・ 以下の三種の薬剤が候補となる。個々の薬剤の特徴は記載の通りだが、副作用の出現には個人差が大きいことに注意すべきである。
- ・ 三薬剤とも服用後一旦眠気が亢進した後に、覚醒水準上昇をきたす、いわゆる奇異反応を呈する可能性があることに留意したい。
- ・ また治療にあたっては、根治的な治療は現時点では存在せず、あくまで対症的な治療なので、中断すると元の眠気水準に戻ってしまうことを患者に告知すべきである。
- ・ 運転習慣を有する患者には、中枢神経刺激薬の服用を怠ったまま運転することは、道路交通法違反であることを、必ず告げるべきである。

モダフィニル（モディオダール）

- ・ 後述するメチルフェニデート、ペモリンの問題点である依存性を回避するという点から第一選択となる。
- ・ 半減期が長く（約 12 時間）朝の一回投与でよい。
- ・ 100mg から始めて、症状に応じて保険適用量の上限である 300mg/日までの増量が可能である。
- ・ 副作用としては、投与初期に頭痛が生じることが比較的多く、次いで動悸、悪心、食欲低下が出現することがある。

メチルフェニデート（リタリン）

- ・ 半減期 7 時間であるが、実効時間は 4 時間程度で、保険適用上 1 日用量 60mg が上限とされている。
- ・ 実効時間を考慮して、1 日 1～3 回分割投与される。
- ・ 長期連用期間中における依存・乱用を含めた不正使用の問題により、最近では本剤は「リタリン登録医」のみが処方可能となっている。このような問題を抑制する上でも、メチルフェニデートを主剤として使用することはなるべく避けたい。従って、最重症例を除くと、極量を用いることは避けるべきである。
- ・ メチルフェニデートの主な適応
 - A．モダフィニルを保険適用量上限まで投与しても十分な改善が得られず、社会生活上問題となる眠気・居眠りが残遺する場合
 - B．すでに長期間本剤を服用していて、他剤への置換が困難なケース
 - C．副作用のために他剤使用が困難か、増量が不可能な場合
- ・ リタリンの使用を余儀なくされるケースでは、MSLT により、必ず診断・重症度を正確に把握しておくべきである。
- ・ 依存形成を避けるためには、活動の少ない休日などに休薬日を設けるのも一法である
- ・ 投与開始初期に生じる頭痛、消化器症状、ほてり感、動悸などの発現にも注意すべきである。

ペモリン（ベタナミン）

- ・ ペモリンの半減期は 12 時間、1 日用量は 150mg が上限である。
- ・ 半減期が比較的長いので、本剤も朝 1 回投与が可能である。
- ・ 本剤投与下では、メチルフェニデートの項で示した副作用以外に、肝障害が生じる危険性があり、投与期間中の肝機能の追跡が必要であるし、その使用は少量にとどめるべきである。

2) 生活習慣の見直し

- ・ 十分な夜間睡眠をとり、規則的な生活を心がけるよう指導する。
- ・ 昼休みなどに積極的に短時間の昼寝をすることが午後の眠気の軽減にある程度有効であるし、生活スケジュール上可能であれば、数時間に 1 回ずつ計画的に午睡を取ることにも推奨されている。
- ・ カフェインも適宜摂取して良い
- 3 . 情動脱力発作を含めた REM 睡眠関連症状に対する治療；
- ・ 保険適応が認められた薬剤はないが、抗うつ薬が REM 睡眠を強力に抑制するので、

情動脱力発作や入眠時幻覚、睡眠麻痺といった REM 睡眠関連症状の抑制の目的で投与される。

- ・ 治療薬の候補となるのは、少量の三環系抗うつ薬(クロミプラミン[アナフラニール]、イミプラミン[トフラニール]いずれも 10~75mg /日程度)、セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI) (パロキセチン[パキシル]10~30mg /日、フルボキサミン[ルボックス、デジレル]25~100mg /日程度)、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI) (ミルナシプラン[トレドミン]25~75mg /日程度))などである。
- ・ 過去の治療経験では、三環系抗うつ薬の効果が最も安定しているようだが、便秘や口渇などの副作用が多いこと、連用により効果が減弱する可能性がある点が弱点となる。
- ・ 治療薬選択にあたっての基準はなく、患者の年齢や身体合併症などの有無などからその都度判断していかねばならない。
- ・ なお、薬剤を急速に中断すると、反跳現象により、症状が急速に増悪する可能性があることに留意したい。

- 4 . 睡眠分断への治療

- ・ ナルコレプシーでの夜間睡眠問題は、入眠障害よりも、睡眠の安定が悪く中途覚醒が多い点である。
- ・ 中途覚醒を減らす目的でベンゾジアゼピンないしそのアゴニストの睡眠薬を使用するが、超短時間作用型よりは、短時間型ないし中間型作用の薬剤が用いられることが多い。
- ・ 睡眠維持障害の程度、ないしは翌朝への持ち越し効果の程度を勘案しながら薬剤・用量設定すべきである。

・ メチルフェニデート(リタリン)依存者の特性 (田ヶ谷)

精神科医療機関でリタリン依存と診断された症例調査による。

- ・ 薬物依存と診断された患者のうち、リタリン依存は2.8%、リタリン使用歴を有する症例は5.6%。男性の方が多く、20-40歳代が中心。学歴では大卒者が多く、乱用開始前の職業は会社員、公務員、大学生、高校生が多く、診断時点では無職のものが多く。
- ・ 他の薬物依存と異なり、暴力団や非行グループ、薬物乱用者との関係を持ったことのないものが多く、犯罪歴や矯正施設への入所歴もないものが多く。
- ・ リタリン依存者は睡眠薬や抗不安薬を併用しているものが40%みられる。喫煙、飲酒歴は他の依存性薬物よりやや少ない。
- ・ 乱用開始から依存にいたる期間は平均9.2か月と短い(覚醒剤、大麻、睡眠薬で約30か月、有機溶剤、LSD、抗不安薬、鎮痛薬、鎮咳薬で約20か月、コカイン、ヘ

ロイン、MDMA、マジックマッシュルームが10か月前後である)。

- ・ 初回使用の動機としては、覚醒剤、有機溶剤、大麻が「誘われて」「好奇心・興味から」で8~9割を占めるのに対して、リタリンでは「抑うつ気分の軽減」「不安の軽減」「覚醒効果を求めて」が7割を占めている。
- ・ 初回使用の契機となった人物は、覚醒剤、有機溶剤、大麻が「同性の友人」が最も多いのに対して、リタリンは「医師」が8割である。薬剤使用の発端が「医師」であるケースは、睡眠薬で5割、抗不安薬で6割なので、医師のリタリン処方にあたっては、最大限の注意が必要と考えられる。
- ・ 薬物の入手経路では、覚醒剤、有機溶剤、大麻が「密売人」であるのに対して、リタリン、睡眠薬、抗不安薬はそのほとんどが「医師」であり、依存が成立した後も処方薬としてリタリンを入手していたことがわかる。
- ・ 気分障害の併存は薬物依存の中でリタリンが最も多く、その9割がうつ病性障害である。

参考図書

1. American Academy of Sleep Medicine (2005) : Narcolepsy With Cataplexy. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual (American Academy of Sleep Medicine ed), Westchester, Illinois, pp.81-86
2. American Academy of Sleep Medicine : The International Classification of Sleep Disorders, Second edition., American Academy of Sleep Medicine
3. Claudio L, Bassetti, Michel Billiard, Emmanuel Mignot (eds): Narcolepsy and Hypersomnia (Lung Biology in Health and Disease), Informa Healthcare
4. Dement WC Historical Aspects of Narcolepsy. In. Narcolepsy and Hypersomnia. Bassetti CL, Billiard M, Mignot E (eds), Informa, New York, pp1-5, 2007
5. 飯島壽佐美:ナルコレプシー . 精神科MOOK21, 睡眠の病態 (菱川泰夫編), 金原出版, 東京, pp220-232, 1988
6. 粥川裕平、北島剛司:ナルコレプシー、樋口輝彦/不安・抑うつ臨床研究会編、睡眠障害、日本評論社、2004、pp131-144
7. 日本臨牀社:臨床睡眠学-睡眠障害の基礎と臨床-, 日本臨牀 66 巻増刊号 2、2006
8. 日本睡眠学会:臨床睡眠検査マニュアル, ライフ・サイエンス, 2006
9. 日本睡眠学会:睡眠学, 朝倉書店, 2009
10. Passouant P. The History of Narcolepsy. In. Narcolepsy, Guilleminault C, Dement WC, Passouant P (eds), Spectrum, New York, pp3-14, 1975