

3. 不眠治療におけるメラトニン系薬剤の位置づけ



高木 俊輔

要 旨

不眠は多因子性の病態であるが、メラトニン系薬剤が治療選択肢として注目されている。メラトニンは視交叉上核（SCN）を介して睡眠開始を促進し、覚醒系抑制や抗ストレス作用も有する。メラトニン系薬剤のラメルテオンは短い半減期と低依存性を特徴とし、高齢者を含む軽度～中等度不眠に適応であるが、重症不眠には効果が限定的かもしれない。また、他の薬剤に比べ治療効果は劣るが、安全性に優れる。睡眠・覚醒相後退障害（DSWPD）では、メラトニン系薬剤の少量かつ入眠2～3時間前に内服するtimed oral administrationが推奨される。我々の研究ではラメルテオン2mg投与が最も脱落率が低いとの知見を得た。DSWPDは注意欠如・多動症（ADHD）やインターネット依存症との関連も強く、適切な治療介入が二次障害予防にも資する可能性がある。メラトニン系薬剤は、安全性を重視した個別化治療において今後さらに重要な位置を占めると考えられる。

●Keyword メラトニン受容体作動薬、不眠症治療、概日リズム障害、睡眠・覚醒相後退障害（DSWPD）、インターネット依存症



はじめに

不眠症の病態は多因子であり、概日リズム障害、心理社会的ストレス、さらには加齢に伴う生理的変化など、様々な要素が関与している。不眠症治療においては、従来、ベンゾジアゼピン系薬剤などが中心に用いられてきたが、耐性、依存、認知機能障害、転倒リスクといった懸念が指摘されており、新たな治療選択肢としてメラトニン系薬剤の選択肢は必要である。本総説では、メラトニンおよびメラトニン受容体作動薬の薬理学的特徴と臨床エビデンスを整理し、不眠症治療におけるメラトニン系薬剤の位

置づけを検討する。また、高齢者における生理的メラトニン分泌低下、概日リズム睡眠覚醒リズム障害（circadian rhythm sleep disorders : CRSD）に対する適応、安全性プロファイルや薬物間相互作用についても議論する。

メラトニンは松果体から分泌されるホルモンであり、概日リズムの同調（位相調節）および睡眠開始に関与する。特に、視交叉上核（suprachiasmatic nucleus : SCN）に発現するメラトニン受容体（MT₁, MT₂）が重要な役割を果たしており、MT₁受容体は睡眠開始促進、MT₂受容体は概日リズムの調整に主に寄与するとされる。わが国で処方可能なメラトニン系

薬剤には、ラメルテオン（ロゼレム[®]）およびメラトニン製剤（メラトベル[®]）が存在する。ラメルテオンは、MT₁およびMT₂受容体に作用し、特にMT₁受容体への高い親和性を有していることで入眠を促進する。一方、メラトベル[®]は天然型メラトニンを有効成分とする製剤であり、6～15歳に対する入眠困難に適応が認められているが、成人での使用は適応外である。

メラトニン系薬剤はCRSDへの治療効果が広く知られているが、概日リズム異常を認めない不眠症、すなわち原発性不眠症や精神生理性不眠症においても、治療選択肢の1つとして位置づけられつつある。本稿では、概日リズム障害を伴わない不眠症に対するメラトニン系薬剤の作用機序、臨床エビデンス、適応、限界、および今後の展望について詳述する。

概日リズム障害が関与しない 不眠に対するメラトニン系薬剤の 位置づけ

 概日リズム障害の関与がない不眠の病態には、ストレスや不安などによる交感神経優位が関与する覚醒系の亢進、加齢に伴う睡眠の断片化やメラトニン分泌量の減少などがある。このような背景をもつ不眠に対してもメラトニン系薬剤是有効である。

メラトニンは、SCNに対する位相調節作用のみならず、夜間の覚醒系活動を抑制し睡眠閾値を低下させる睡眠促進作用を有する。特にMT₁受容体刺激による睡眠開始促進作用が重要で、覚醒系の過活動を抑制する。また、交感神経系の活動を抑制して副交感神経優位へ誘導して抗覚醒作用を有する。さらに、ストレス反応にかかわる視床下部-下垂体-副腎（hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA）軸の過活動を抑制し、不安や緊張の軽減に寄与する抗ストレス作用も報告されている。また、メラトニンは睡眠構築に対して、睡眠潜時の短縮、夜間覚醒回数の減少、主観的睡眠の質の改善をもたらす。

臨床的には、ラメルテオンは不眠症に対して睡眠潜時短縮効果を示し、依存や耐性形成リスクが極めて低い薬剤として位置づけられている²⁾。ラメルテオンは半減期が短い薬剤であり、半減期はラメルテオン自体が0.94時間で、活性代謝産物のM-IIが1.94時間である。そのため、朝の覚醒後の残遺効果も少ないとされているが、実臨床では朝のだるさや眠気は一定頻度で認められる。

副作用としても、メラトニン系薬剤はふらつきや転倒が少ない。そのため高齢者をはじめとして、軽度から中等度の不眠症患者に対して良好な適応がある。しかし、重症の不安やストレスが関与した覚醒系亢進型不眠症に対しては効果が限定的で、主観的な睡眠満足度改善には寄与するものの、睡眠ポリグラフ検査（polysomnography: PSG）による客観的指標の改善効果は必ずしも十分ではない³⁾。

不眠の薬物治療において、これまで主に使用されてきたのはベンゾジアゼピン系薬剤である。また、近年ではオレキシン受容体拮抗薬が複数上市され、頻用されるようになっている。これらの薬剤との単純な比較は簡単ではないが、近年のネットワークメタアナリシスでは、メラトニン系薬剤はおおむね、入眠潜時、総睡眠時間、中途覚醒などの治療項目においてはオレキシン受容体拮抗薬やベンゾジアゼピン系薬剤に比して治療効果は低い評価がなされている。対して、副作用や中断率などはそれらの薬剤より高い評価がなされている⁹⁾。

これらを総合すると、メラトニン系薬剤は、治療効果の面ではオレキシン受容体拮抗薬やベンゾジアゼピン系薬剤に劣る可能性がある一方で、安全性、耐性・依存リスクの観点からは優れたプロファイルを有している。不眠症の重症度や患者背景（高齢者、精神疾患合併例、薬物依存リスクの高い例）を踏まえ、個別化された治療戦略の中でメラトニン系薬剤の使用を位置づけることが重要である。

睡眠・覚醒相後退障害 (DSWPD) と メラトニン系薬剤治療

睡眠・覚醒相後退障害 (delayed sleep-wake phase disorder : DSWPD) は、CRSDの一種である。DSWPDは睡眠および覚醒のタイミングが社会的に要求される時間帯から著しく遅れることで、社会的・職業的機能に障害をもたらす。患者は、十分な睡眠時間を確保するには不適切な時間帯にしか入眠できず、社会的に許容される起床時刻に起きることが困難である。一方で、自由なスケジュールが許容される環境では、問題なく生活できる場合もある。DSWPDの有病率は、15～30歳の若年層で約4.3%とされており、不眠症患者のうち約10%がDSWPDに該当するとの報告もある⁴⁾。主要な訴えは「入眠困難」と「朝の起床困難」であり、その病態は生物学的な睡眠相後退に起因する。通常の就寝時間においても眠気が生じず、結果として入眠できない、あるいは入眠までに著しい時間を要する。

メラトニンは概日リズムの調節において中心的な役割を果たしている。このため、DSWPDではメラトニン分泌動態の異常が関与していると考えられており、メラトニンそのものやメラトニン受容体作動薬が、早朝の光刺激療法と共に治療法として用いられている。2015年の米国睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine : AASM) クリニカルプラクティスガイドライン¹⁾ では、光療法単独では推奨されおらず、メラトニン受容体作動薬の「timed oral administration」単独あるいは光療法との併用が推奨されている。DSWPDに対するメラトニン受容体作動薬の「timed oral administration」では、通常の不眠症治療とは異なり通常用量よりも多くの場合少量を、入床直前ではなく正常な入眠タイミングの2～3時間前に内服する。この方法は、正常な内因性メラトニン分泌パターンを模倣し、概日リズムを正常なリズムに

近づけることを目的としている。また、少量の投与が推奨されているのは、メラトニン受容体刺激の時間帯には「delay zone（睡眠相を遅らせる位相応答曲線の範囲）」があるとされているからである。DSWPDでは治療として睡眠相を早めたいわけであり、メラトニン受容体を刺激することで睡眠相を遅らせることになる時間帯に薬剤が残存しないように、投与量を調整する。健常者を対象とした研究においては、dim light melatonin onset (DLMO) の前に少量のメラトニンを投与することで、睡眠相の前進が認められた⁵⁾。しかし、こうした使用方法の根拠は十分に確立されているとは言い難い。薬理学的背景としては、主に動物モデルにおける概日リズム研究に依拠しており、ヒトにおける実際のリズムシフト効果を検討した研究の多くは、DSWPD患者ではなく健常者を対象したものである。DSWPD患者を対象とした研究は少ないが、DSWPD患者を対象とした臨床報告は存在し、興味深いことに、「ultra-low-dose (中央値0.571mg、錠剤の1/14相当)」のメラトニン投与で効果が認められた症例もある。しかし、いずれも症例数は限られており、少量投与による睡眠相の前進効果が示唆されるにとどまっている。また、長期的な治療効果に関するデータは依然として乏しい。DSWPDは治療中断後の再発率が90%以上と非常に高いことが知られており、長期の治療成績も重要な観点である。これらのことから、我々は、多数例を対象にラメルテオンの使用量と治療脱落率を後方視的に検討し、最適投与量を間接的に推定する研究を行った。ラメルテオンの用量と脱落率に関するこの研究では、2016年以降に睡眠総合ケアクリニック代々木を受診したDSWPD患者373名において、ラメルテオン投与量を8mg、4mg、2mg、1mgの4群に分類し、服薬量変更、中止、他剤併用、通院中断、副作用、効果不十分を「中断イベント」として定義した。COXハザード比を用いて解析を行った結果、2mg群が最も脱落率が低く、治療継続に適した

用量であることが示唆された。しかし、さらに低用量の1mgでは脱落率は8mgと変わらなかつたことから、少なすぎる用量も十分な効果をもたない可能性が示唆された⁶⁾。

DSWPDにおける 注意欠如・多動症や その関連疾患とメラトニン系薬剤

DSWPDでは注意欠如・多動症（attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD）やその関連疾患との関連も注目すべき点である。ADHDの有病率は小児で約5.3%，成人で約3%とされ、ADHD患者の25～55%が何らかの睡眠障害を有する。ADHD患者では体内時計が遅延しており、小児で平均1時間53分、成人で平均1時間23分の遅れがあるとする研究⁷⁾もあり、DSWPDの合併率は非常に高い。実際にADHD患者の78%がDSWPDを合併しているとの報告もあり、両者の強い関連が示唆されている。

また、依存症もDSWPDとの関連が強い。DSWPDはアルコールなどの依存症の大きなりスクファクターである。依存症の中で行動嗜癖であるインターネット依存症もまた、DSWPDと密接な関連を有している。インターネット依存は、インターネットの強迫的使用によって日常生活に著しい支障をきたす状態を指し、生活の質（quality of life : QOL）低下、睡眠障害、摂食障害、概日リズム障害、不安、うつ病、社会不安障害などとの関連が報告されている。わが国では100万人以上の罹患者が存在すると推計され、今後も増加が予想されている。DSWPDのみならず、ADHDはインターネット依存のリスク因子であり、ADHDとDSWPD両者がインターネット依存に関与する。興味深いことに、我々が行った3,083名を対象としたオンライン調査³⁾では、夜型傾向（DSWPD）がADHDとインターネット依存の関係を有意に媒介していることが示された。これは、DSWPDの治療がADHD患者におけるインターネット依存症状を軽減する可能性を示唆する重

要な知見である。そのため、若年者のDSWPDをメラトニン系薬剤で適切に治療することは、インターネット依存症などのさらなる障害の予防につながりうるため重要と考えている。

おわりに

メラトニン系薬剤は、不眠症治療薬としては効果はやや劣る可能性があるものの、その良好な副作用プロフィールによって不眠症治療として大きな役割が期待される。特に、DSWPD治療においては、病態の中核を治療する薬剤となり、効果は大きい。DSWPD治療では通常の不眠症における使用量とは異なる。少量での処方によるtimed oral administrationはぜひ身につけておきたい治療方法である。さらに、DSWPDの治療はADHDに伴う行動嗜癖、特にインターネット依存症状の改善にも寄与する可能性があり、今後さらなる検証が求められる。

なお、本論文に関連して開示すべきCOIはない。

文献

- Auger RR et al : Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders : advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). an Update for 2015 : an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med, 2015 ; 11 : 10, 1199-1236.
- Miyamoto M : Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist : a novel therapeutic drug for sleep disorders. CNS Neurosci Ther, 2009 ; 15 : 1, 32-51.
- Miyashita T et al : Moderation effect of the eveningness chronotype on the relationship between ADHD tendency and Internet addiction. Psychiatry Clin Neurosci, 2023 ; 77 : 6, 366-367.
- Rajaratnam SMW : Delayed sleep phase disorder risk is associated with absenteeism and impaired functioning. Sleep Health, 2015 ; 1 : 2, 121-127.
- Richardson GS et al : Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in

- healthy adults. *J Clin Sleep Med*, 2008 ; 4 : 5, 456-461.
- 6) Takagi S et al : The optimal dose of Ramelteon for the better treatment adherence of delayed sleep-wake phase disorder : a dropout rate study. *Front Neurol*, 2023 ; 14 : 1280131.
- 7) Van Veen MM et al : Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol Psychiatry*, 2010 ; 67 : 11, 1091-1096.
- 8) Xu H et al : Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia : a double-blind, randomised clinical trial. *Sleep Med*, 2020 ; 76 : 113-119.
- 9) Yue JL et al : Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults : a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2023 ; 68 : 101746.