

# 睡眠障害診療の守破離

～ 睡眠関連運動障害を中心に ～

医療法人SHIODA 塩田病院 脳神経内科

野村 浩一

## 日本の伝統文化に根付く考え方

守

師や型を守る

破

そこから 新しい発想を試みる

離

そして 独自の道を切り拓く

## 様々な睡眠障害の把握

守

不眠症  
閉塞性睡眠時無呼吸症候群, レム睡眠行動異常  
むずむず脚症候群, 周期性四肢運動障害, ナルコレプシー など

## 医療機関への受診 と 治療選択

破

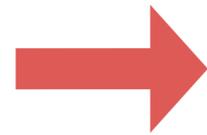
どの診療科にかかるのか? (根拠に乏しい睡眠対策も多い)  
薬物治療導入への拒否感  
非薬物療法の診療展開がすすんでいない

## 不眠症治療のゴール と 出口戦略

離

「不眠症が治る」とは どのような状態なのか?  
薬物治療の出口戦略

## 様々な睡眠障害の把握



不眠症

閉塞性睡眠時無呼吸症候群, レム睡眠行動異常

むずむず脚症候群, 周期性四肢運動障害, ナルコレプシー など

## 医療機関への受診 と 治療選択



どの診療科にかかるのか? (根拠に乏しい睡眠対策も多い)

薬物治療導入への拒否感

非薬物療法の診療展開がすすんでいない

## 不眠症治療のゴール と 出口戦略



「不眠症が治る」とは どのような状態なのか?

薬物治療の出口戦略

# 不眠症のタイプ

「眠れない」といっても、寝つけない(入眠困難)、夜中に目が覚めてその後なかなか眠れない(中途覚醒)、朝早く目が覚める(早朝覚醒)など、人によって様々な不眠症状があります。

快適な睡眠のための環境を整え、それぞれのタイプにあったお薬を服用することが大切です。

## 入眠困難

布団に入っても  
眠るまで時間が  
かかってしまう...



## 中途覚醒 (その後の再入眠困難)

夜中に目が覚めて  
その後なかなか  
眠れない...



## 早朝覚醒

予定より  
2時間以上早く  
目が覚めてしまう...

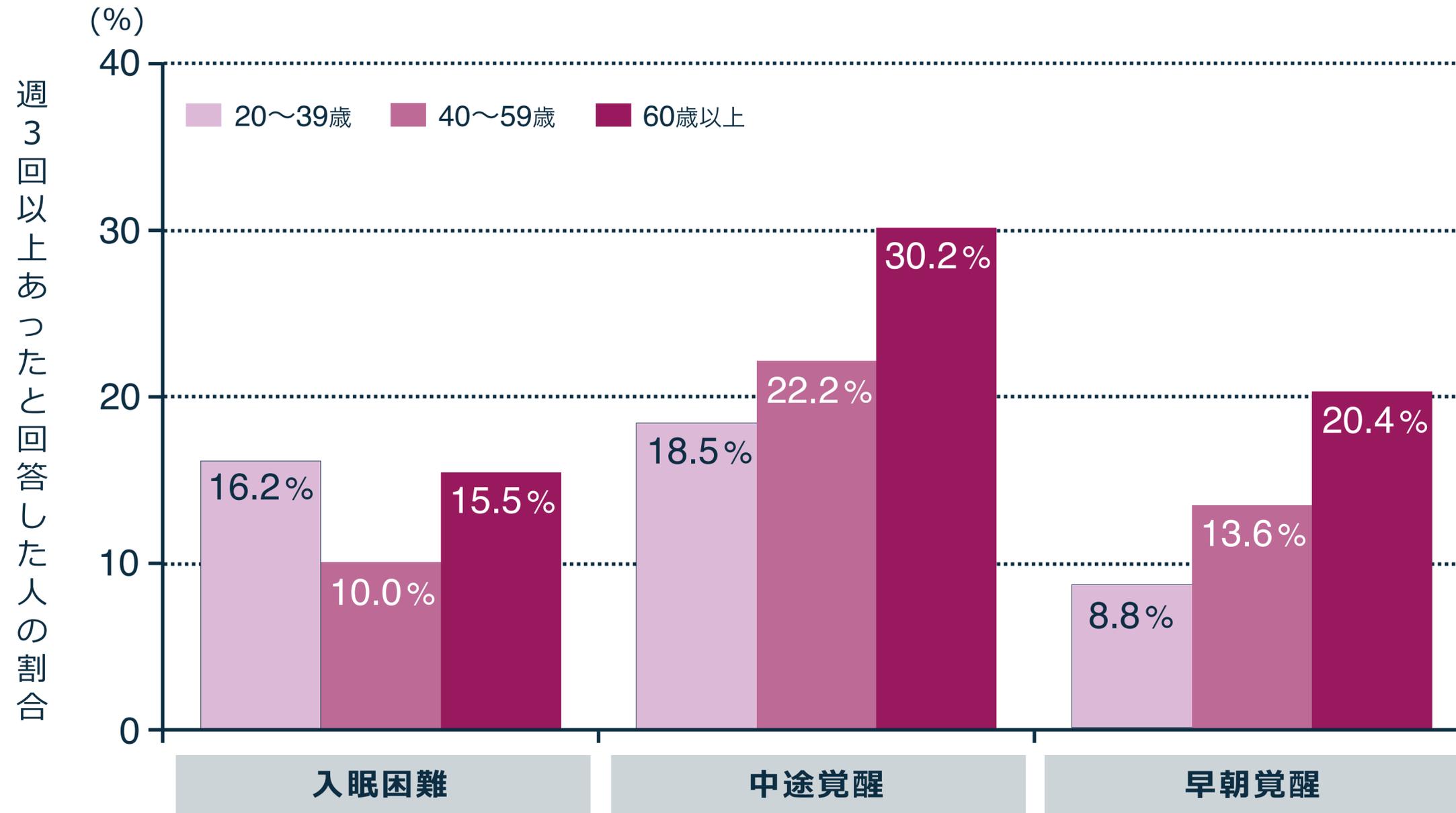


就寝

起床

# 年代別 睡眠の質の状況

60歳以上の**30.2%**が「中途覚醒」週3回以上と回答

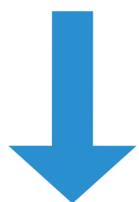


# 不眠症とは

入眠障害

中途覚醒

早朝覚醒



日中の倦怠感・意欲低下・集中力低下・食欲低下 など



不眠症

不眠が続くと・・・

不眠恐怖

緊張や睡眠状態  
へのこだわり

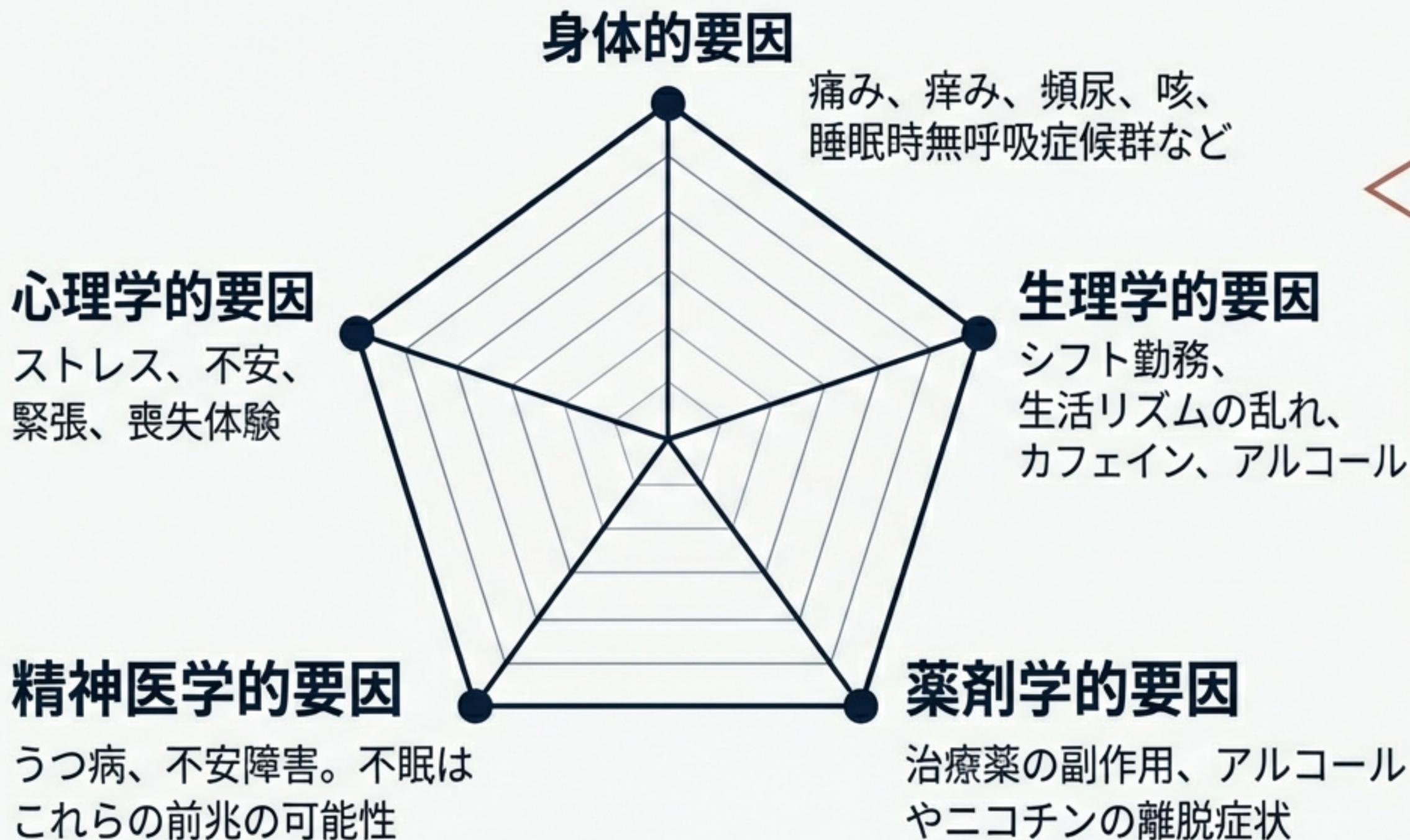


不眠症の悪化



治療介入の必要性

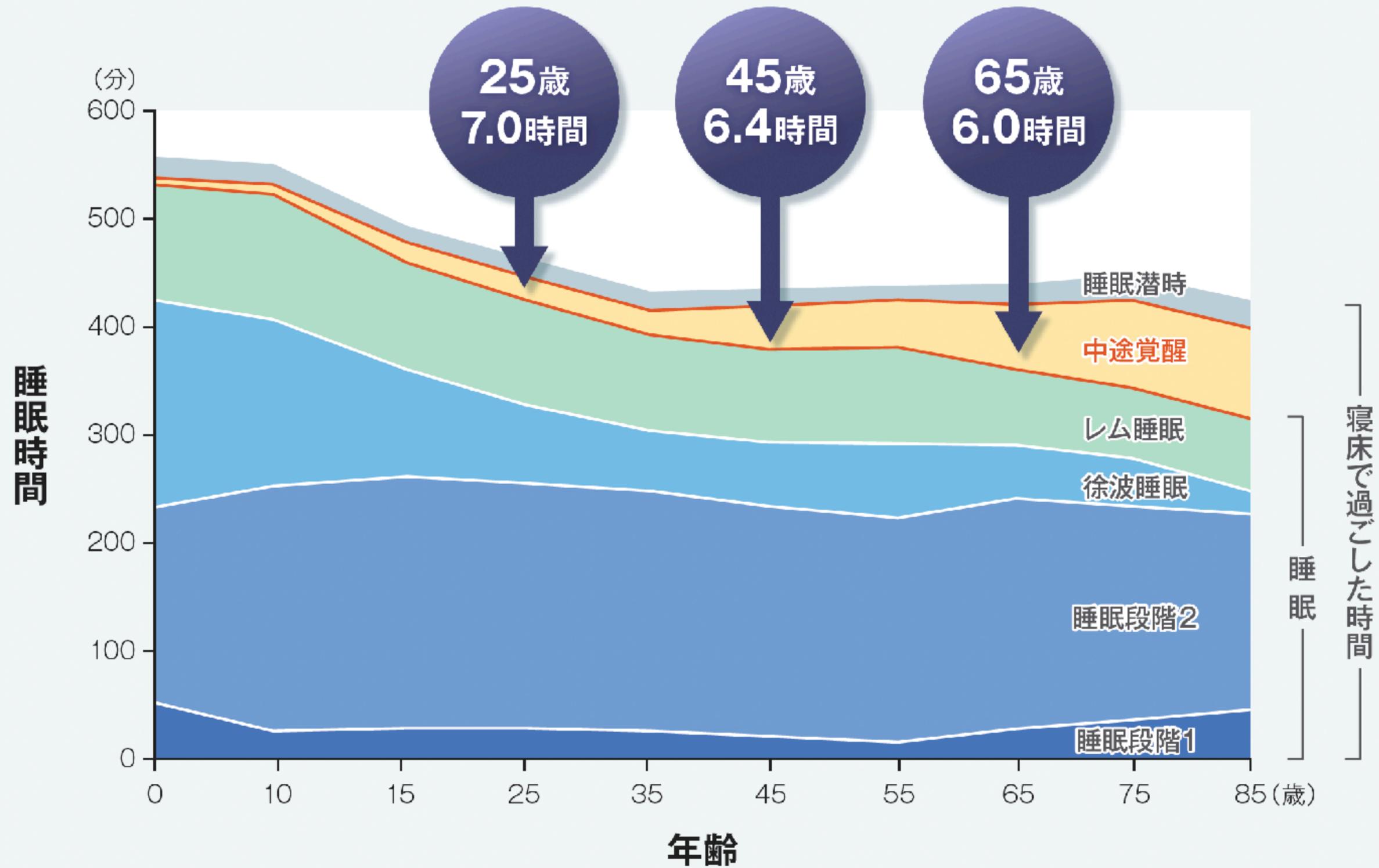
# 原因の特定：不眠を引き起こす「5つの要因」



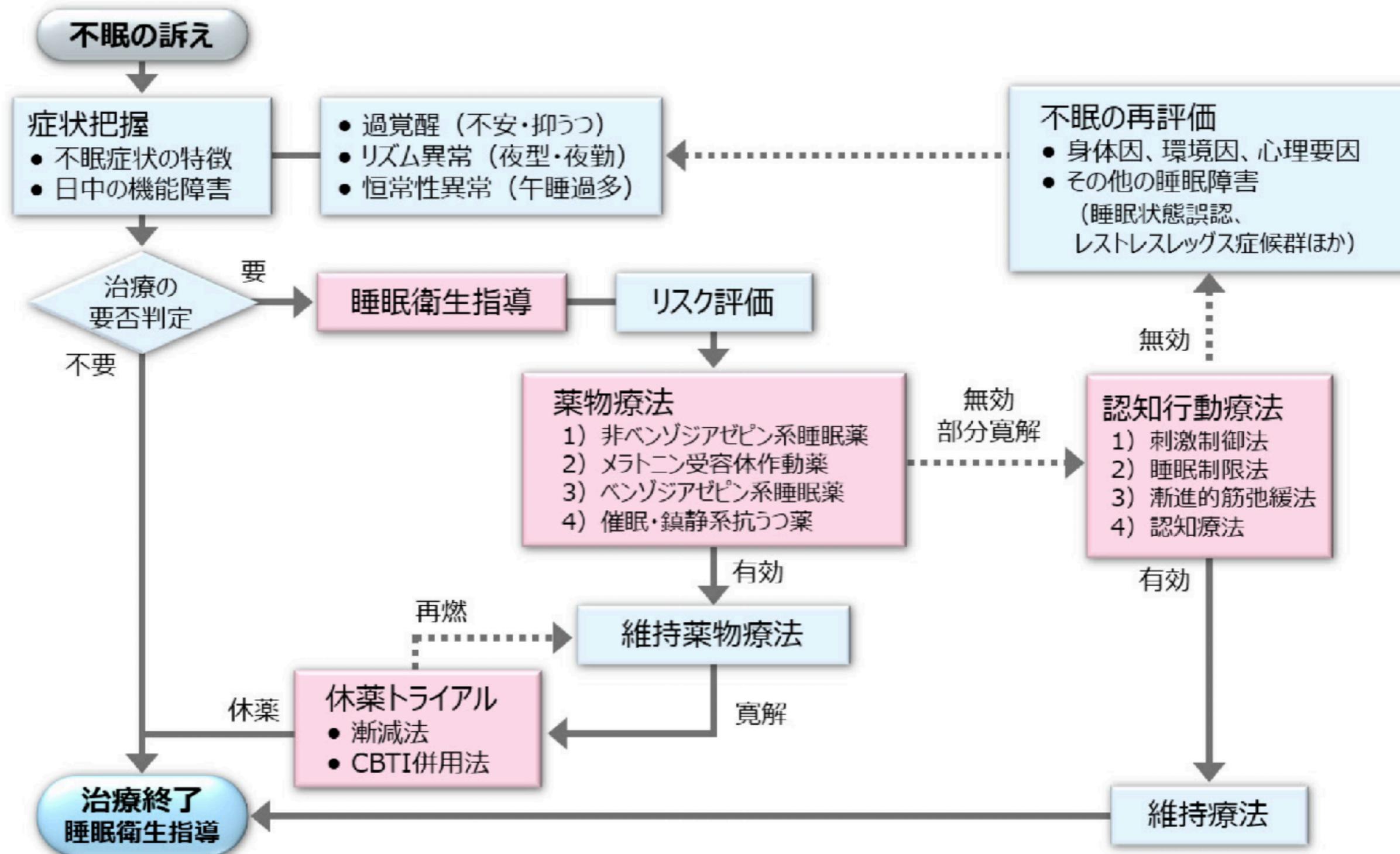
## 重要概念： 睡眠状態誤認

実際には眠れているのに『眠れていない』と感じる主観的な不眠も存在し、客観的な評価が重要。

# 適正な睡眠時間

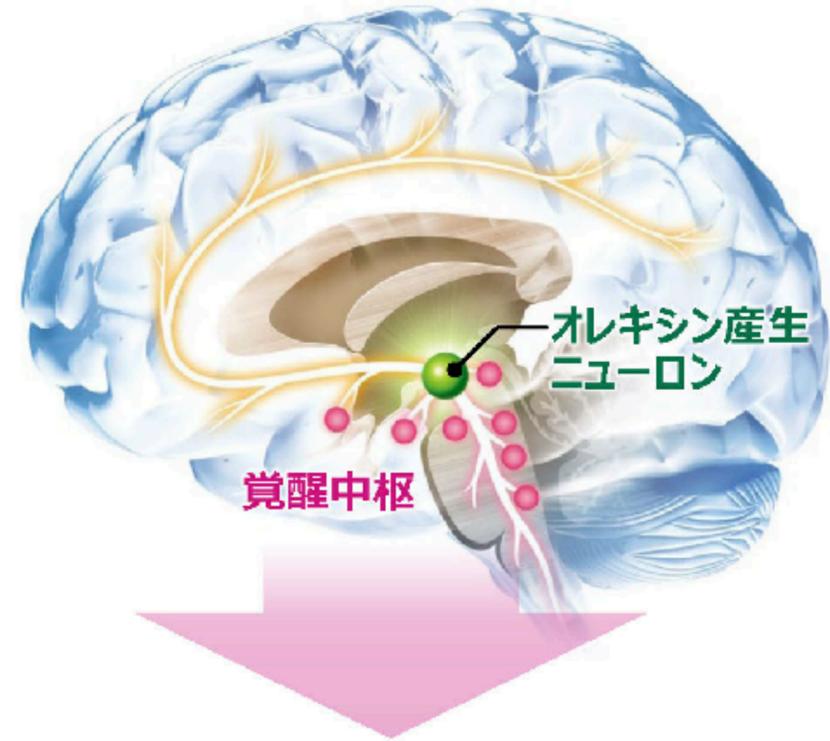


# 不眠症の治療アルゴリズム



# オレキシン受容体拮抗薬

**DORA** (=Dual Orexin Receptor Antagonist)



## オレキシン神経系

正常な睡眠・覚醒パターンの維持・制御に重要な役割

## オレキシン産生ニューロン

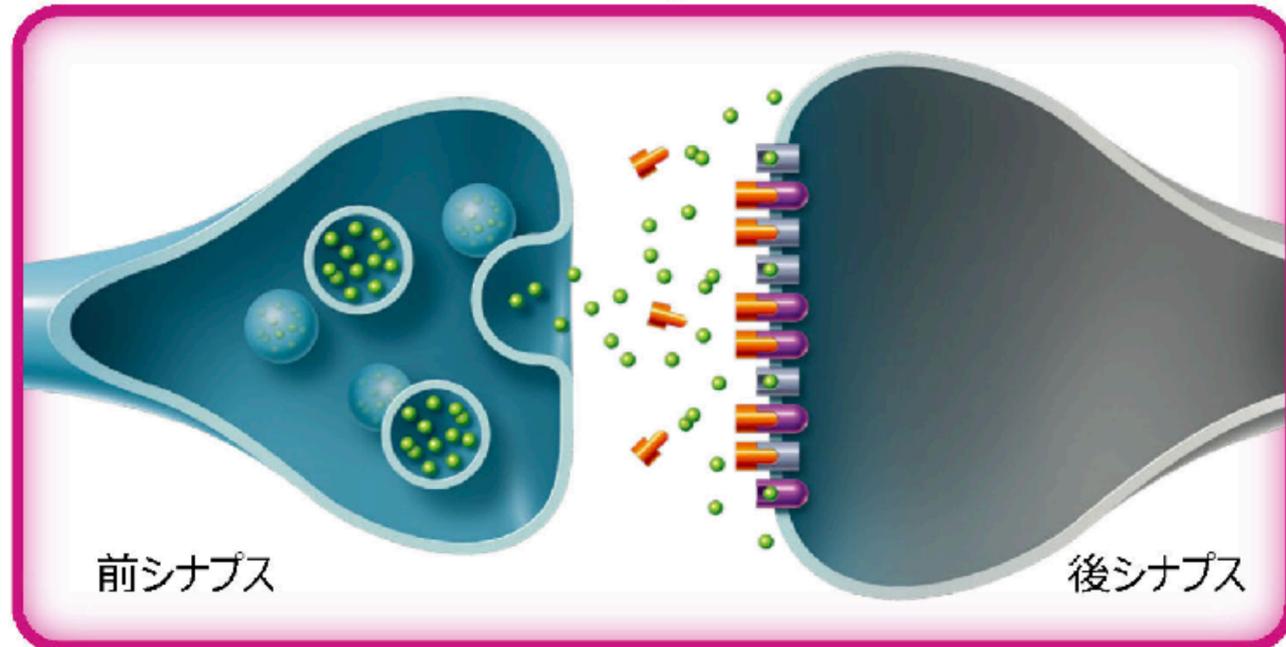
オレキシンA および オレキシンB を神経伝達物質として放出

## 覚醒の維持

下流の神経細胞に発現するオレキシン受容体 (OX1受容体 および OX2受容体)を刺激して, 覚醒を維持

## オレキシン受容体拮抗薬

オレキシン受容体 (OX1, OX2) への結合を阻害することにより, 覚醒から睡眠へ移行すると考えられる



● オレキシン  
■ オレキシン受容体拮抗薬

■ オレキシン1受容体(OX1)  
■ オレキシン2受容体(OX2)

# ボルズィ（ボルノレキサント）の製品特性と薬物動態

## Key Features

1

デュアルオレキシン受容体拮抗薬（DORA）：オレキシン受容体（OX1及びOX2）に対し拮抗作用を示す。

2

速やかな吸収：最高血中濃度到達時間（Tmax）は0.5時間。

3

適切な消失半減期：消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は2.13時間。



入眠とかかわりの深いOX2受容体への結合親和性が高く、素早い立ち上がりと持ち越しの少なさを追求した薬物動態プロファイル。

諸説あるが、**明確なメカニズムは解明されていない**

悪夢が出現すると、かなり高頻度であり、**不快感も強い**

投与初期より始まり、**長期間持続** するため、厄介な副作用である

**レム睡眠行動異常(RBD)** に発展する可能性も懸念される

## 悪夢が生じた場合の対応

本剤を減量、または他剤への変更が望ましい

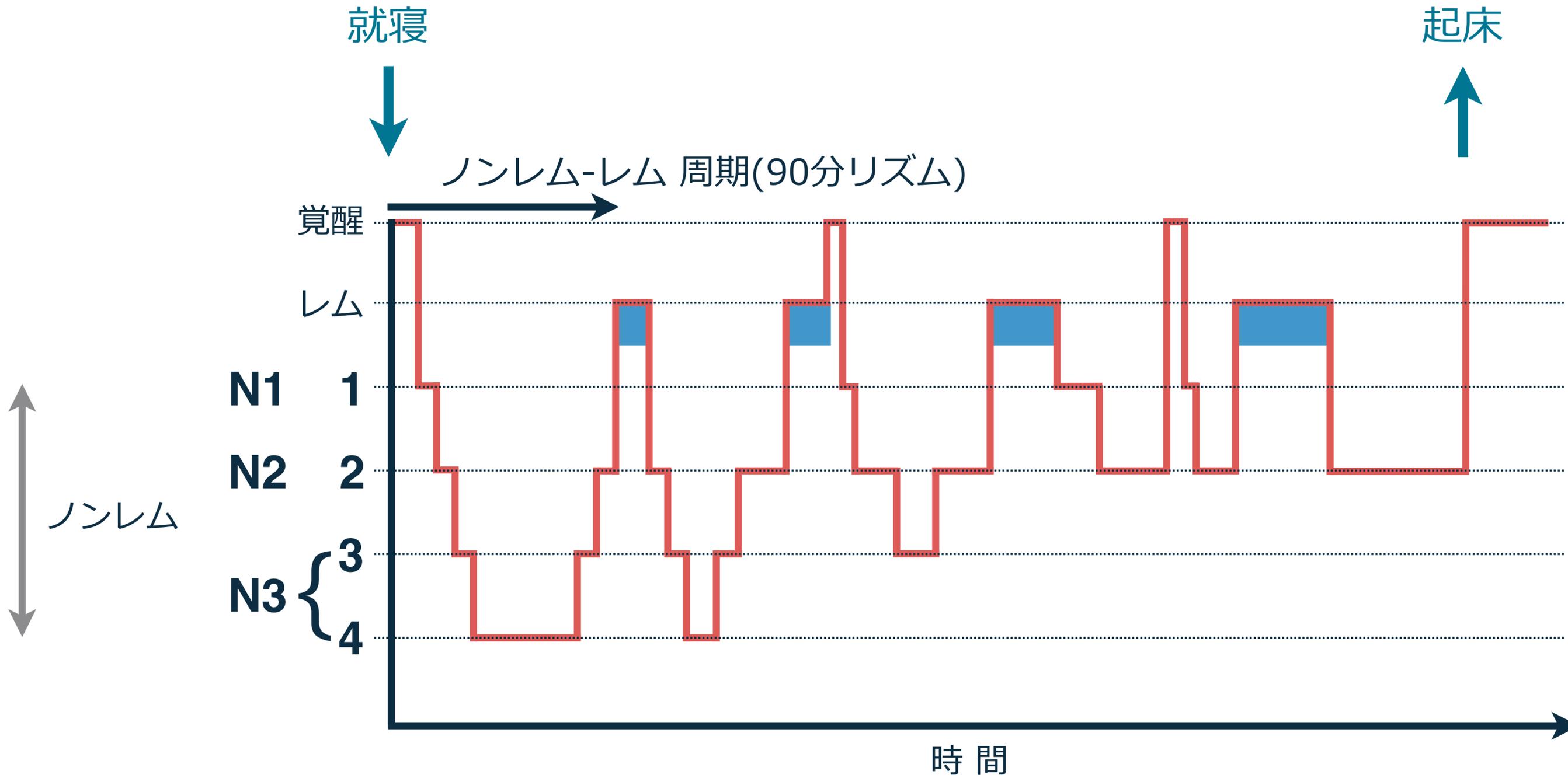
悪夢が遷延するとき、クロナゼパムや SSRI, 三環系抗うつ薬などを検討

# オレキシン受容体拮抗薬におけるレム睡眠に関連した副作用の出現頻度

インタビューフォームをもとにした表

	試験	悪夢	異常な夢	睡眠時麻痺	入眠時幻覚
スポレキサント (商品名ベルソムラ)	国際共同第3相試験 (028試験)	1.2%	0.8%	0.4%	0.4%
ダリドレキサント (クービビック)	国内第3相試験 (ID-078A305)	1.9% (25mg) 2.0% (50mg)		0% (25mg) 1.0% (50mg)	
ボルノレキサント (ボルズィ)	国内第3相試験 (302試験)	1.1% (5mg) 3.3% (10mg)	0% (5mg) 0.5% (10mg)	1.1% (5mg) 0.5% (10mg)	0.5% (5mg) 0.5% (10mg)
レンボレキサント (デエビゴ)	国際共同第3相試験 (303 試験)	1.4%	1.8%	1.6%	0.7%

# 睡眠経過図 (ヒプノグラム)



# オレキシン受容体拮抗薬による副作用とレム睡眠の関係

## レム睡眠潜時

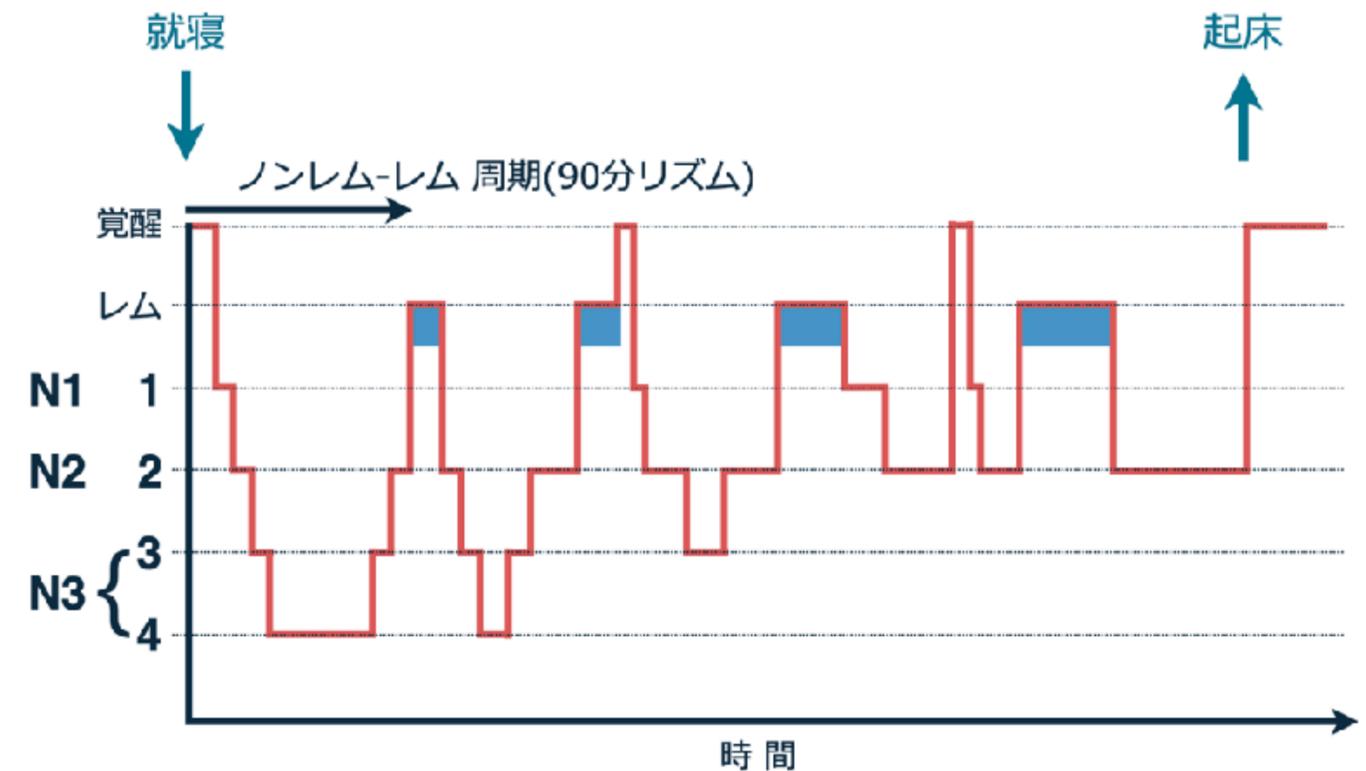
入眠時刻から最初のレム睡眠が出現するまでの時間

## Sleep onset REM (SOREM)

レム睡眠潜時が15分未満

睡眠時麻痺(金縛り),入眠時幻覚の原因である可能性

レンボレキサントで 内服初期にレム睡眠潜時が短縮



## オレキシン受容体拮抗薬 服用後の悪夢

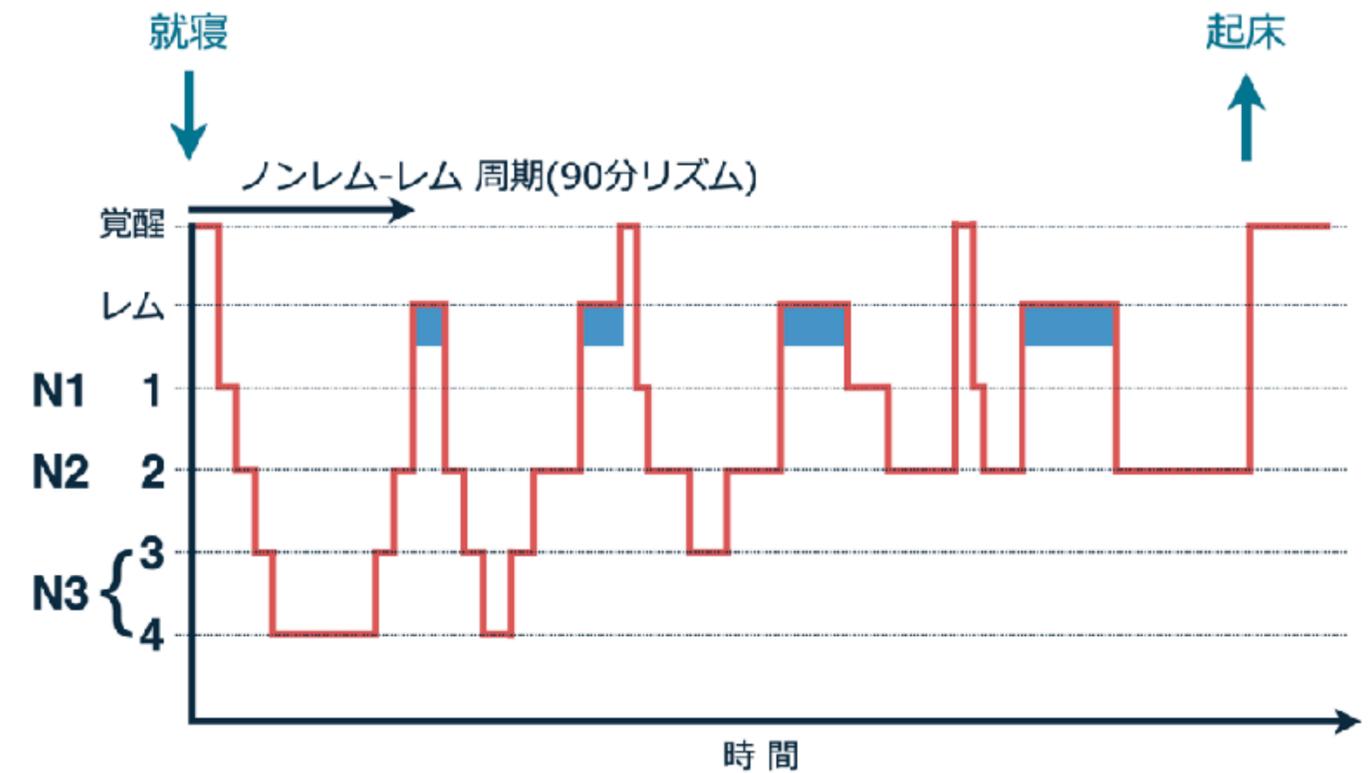
出現するメカニズムは いまだ不明

うつ病, 不安症, ストレス因関連症群, アルコール使用症 などが背景にある場合が多い

レム睡眠の促進効果と相まって悪夢が出現しやすくなる可能性

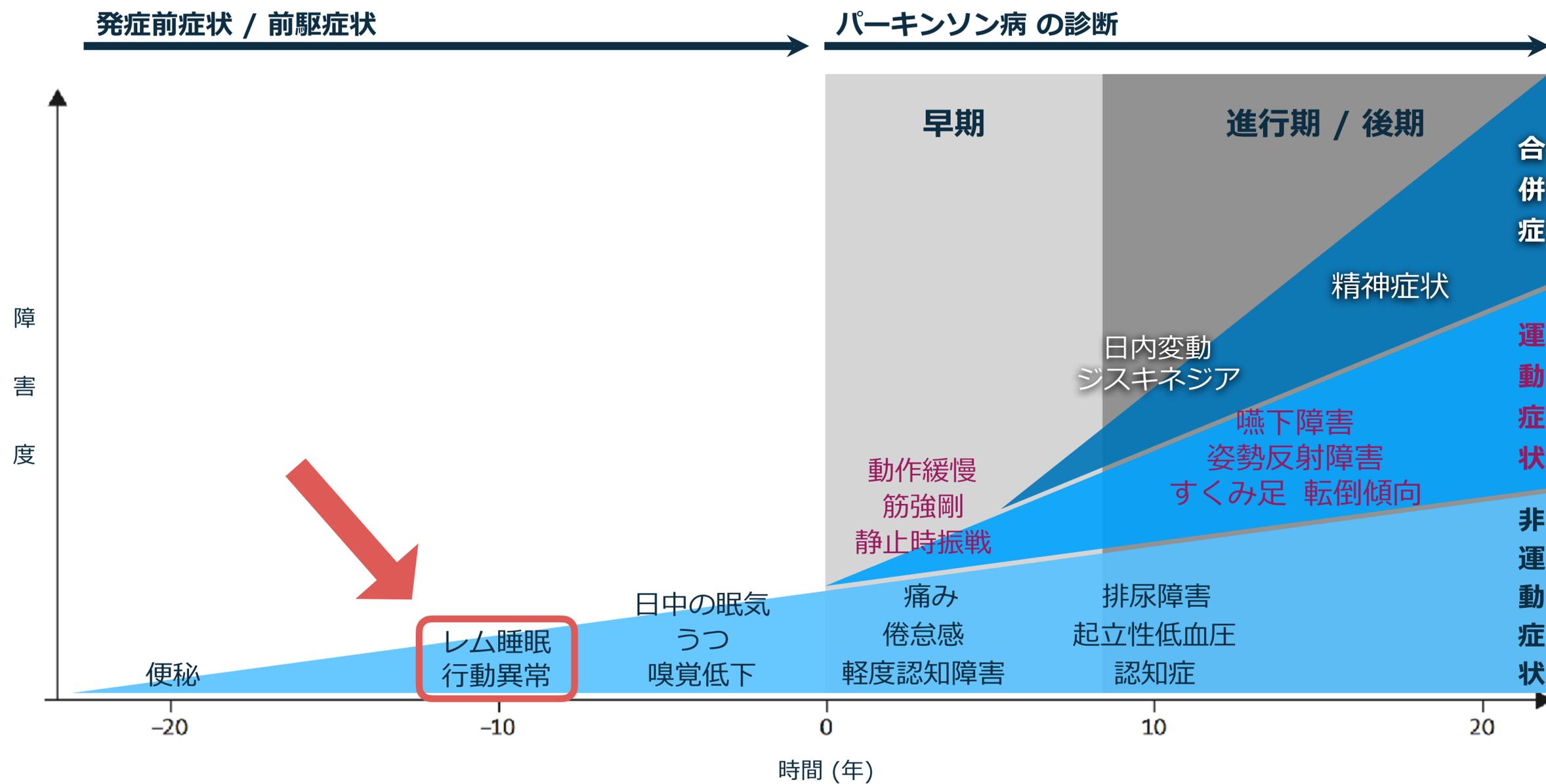
## 「夢」を行動にうつしてしまう病気

レム睡眠時に脱力状態にならずに  
夢の内容に合わせて寝言を言ったり  
手足を動かしたりする



- パーキンソン病, レビー小体型認知症を併発しやすい
- **クロナゼパム** が有効なことが多い

# パーキンソン病の進行



# レビー小体型認知症の臨床診断基準

## 必須

社会的あるいは職業的機能や通常の日常活動に支障をきたす程度の**進行性の認知機能低下**

- ▶ 初期には持続的で著明な記憶障害は認めなくてもよいが通常進行とともに明らかになる
- ▶ 注意, 遂行機能, 視空間認知のテストによって著明な障害がしばしばみられる

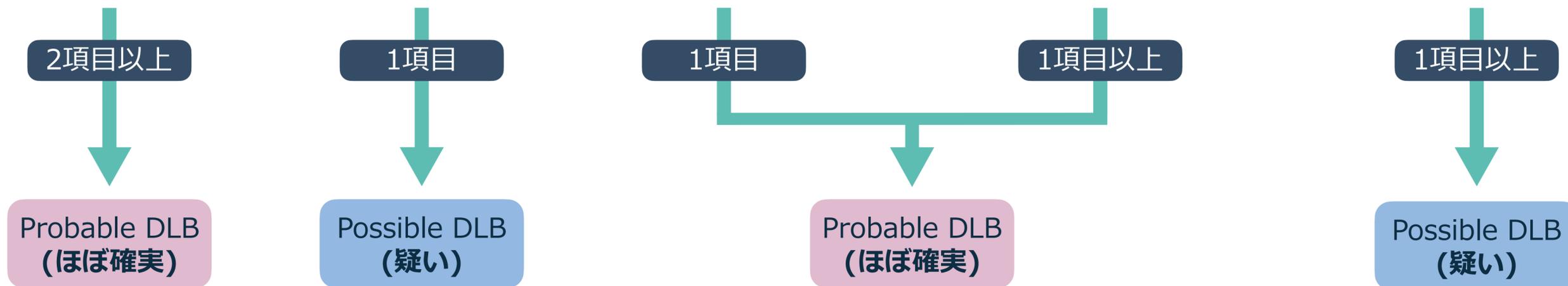


## 中核的特徴

- 注意や明晰さの著明な変化を伴う**認知の変動**
- 繰り返し出現する構築された具体的な**幻視**
- 認知機能の低下に先行することもある**レム期睡眠行動異常症**
- **特発性パーキンソニズム**の症状のうち1つ以上 (運動緩慢, 寡動, 静止時振戦, 筋強剛)

## 指標的バイオマーカー

- **SPECT** または **PET** で示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下
- **MIBG心筋シンチグラフィ** での取り込み低下
- **睡眠ポリグラフ検査** による筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認



# レストレスレッグス症候群

下肢を動かさずにはいられない衝動と異常感覚を生じる **感覚運動障害**

日本神経治療学会



**標準的神経治療：  
Restless legs 症候群  
診療ガイドライン(2024)**

編集：Restless legs 症候群診療ガイドライン作成委員会

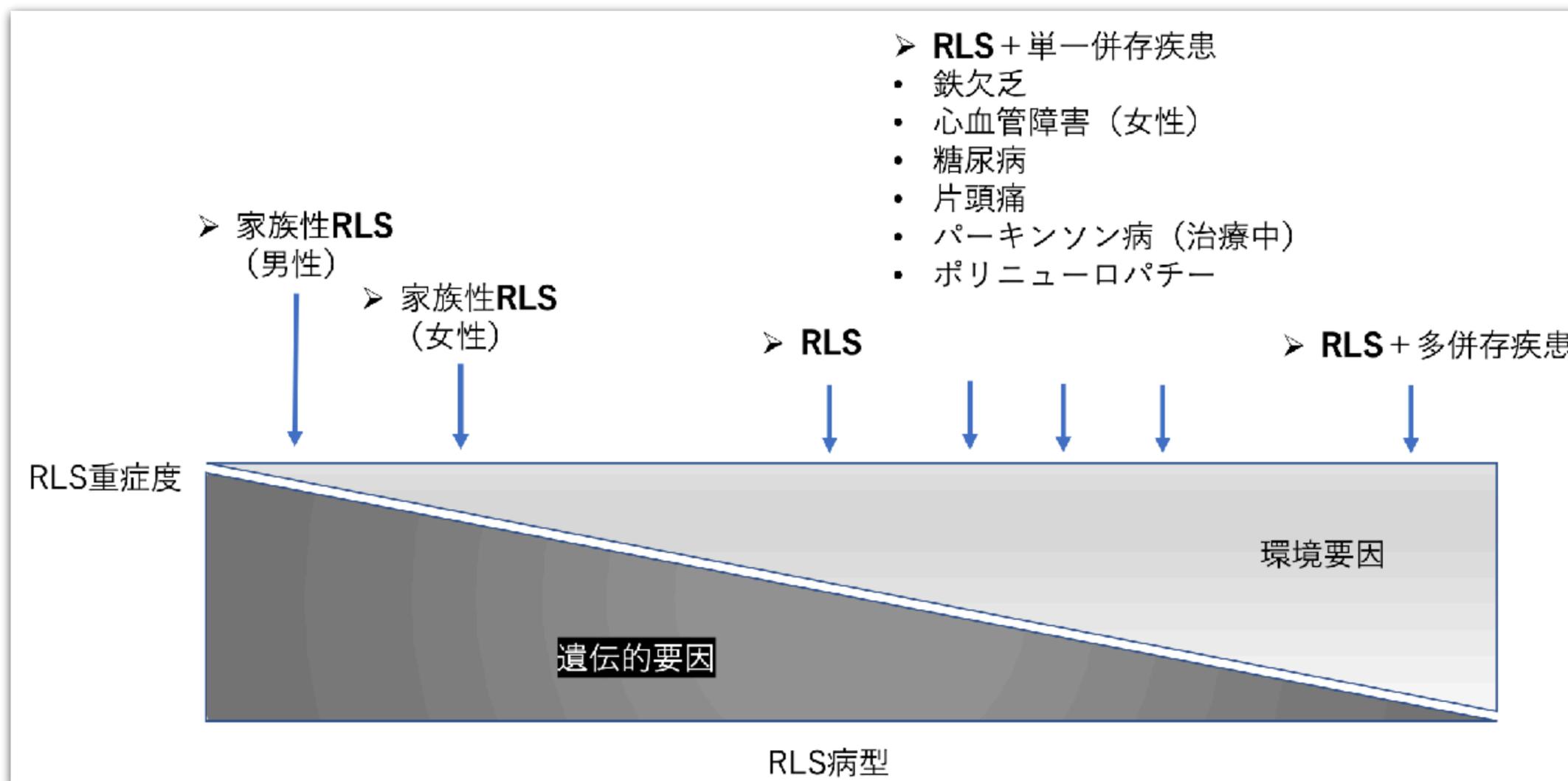
- 日本人の有病率 **1～3%** 程度 (欧米に比べて低い)
- やや **女性** に多い
- **加齢** とともに有病率が増加
- **中枢ドパミン系機能低下** と **鉄の利用障害** が主たる病態
- 疾患の啓蒙が十分でないため, **初診科は様々** である

# レストレスレッグス症候群【病因・病態】

従来・・・特発性(primary) と 原因疾患の存在する二次性(secondary)に分類



近年・・・**遺伝的要因, 環境要因, および併存疾患** が複雑に関与する連続体と考慮



# レストレスレッグス症候群【診断基準】

IRLSSG (国際RLSスタディグループ)

- ① **脚を動かしたい** という欲求が、不快な下肢の異常感覚に伴って、あるいは異常感覚が原因となっておこる
- ② その異常感覚が、**安静にして、横になったり座っている状態で始まる**あるいは増悪する(より増悪する)
- ③ その異常感覚は、**運動によって改善** する
- ④ その異常感覚が、**日中より夕方～夜間に増悪する** (より悪化する)
- ⑤ 他の医学的または行動学的状態 (筋肉痛, 静脈うっ滞, 下肢浮腫, 関節炎, 下肢けいれん, 体位不快感, 習慣的な足踏み など) に起因するものではない

## レストレスレッグス症候群【治療】

### ① 鉄補給 (経口投与 or 静脈内投与)

%TSAT <45%, フェリチン <75 $\mu$ g/ml の場合に投与

### ② 低用量のドパミンアゴニスト

プラミペキソール経口薬(ビ・シフロール<sup>®</sup>) 0.125mg~0.75mg

ロチゴチン貼付薬(ニュープロパッチ<sup>®</sup>) 2.25mg~6.75mg

augmentation予防: できるだけ少量とし, 間欠的症候群の場合は頓服使用

### ③ $\alpha$ 2- $\delta$ リガンド

ガバペンチンエナカルビル(レグナイト<sup>®</sup>) 600mg

Ccr 30~60ml/min :300mgへ減量

# 周期性四肢運動障害

PLMD (=Periodic Limb Movement Disorder)

夜間に 上下肢 (上肢筋の関与はまれ) に **ミオクローヌス様の不随意運動** が繰り返し出現

- 睡眠分断や睡眠中の交感神経活動亢進を誘発
- 不眠, 日中の過眠(機能障害) が生じる
- 循環器疾患発症の一因となる可能性
- 積極的な原因精査および加療が望ましい

運動を自覚していない場合が多い

RLSに合併することもある

**治療は RLSに準じる**



# ナルコレプシー

日中の耐え難い眠気(過度の眠気)や, 通常起きている時間帯に自分では制御できない眠気が繰り返し起こることを特徴とする睡眠障害

**カタプレキシー**(情動性脱力発作):

喜怒哀楽の瞬間に突然筋肉の力が抜けて倒れる

カタプレキシーは, タイプ1では特徴的

脳内の **オレキシン**が**極端に不足** していることが原因

→ オベポレクストン(オレキシン2受容体作動薬) が開発中

## ① 睡眠障害=不眠症 ではない

不眠症は睡眠障害の一部であるが、他にも多くの病態があることを把握しておくことは、良質な睡眠を追求する上で重要と思われる

## ② 睡眠関連の運動障害

レストレスレッグス症候群や周期性四肢運動障害などに対しては 一般的な睡眠薬は無効であることが多く、適切な診断と治療介入が求められる

## ③ オレキシン受容体拮抗薬

現在本邦では 4剤 が上市されており、一般には第一選択薬として処方されることが多いと思われるが、悪夢などの不快感には十分配慮する必要がある