

ナルコレプシー

Q：昼間も眠気が止まらなると相談したら、「ナルコレプシー」かもしれないと言われました。ナルコレプシーってどんな病気ですか？

A：睡眠障害の一種で日中に耐え難い眠気に襲われる病気です。

ナルコレプシー（narcolepsy）は睡眠障害の1つで、「居眠り病」とも呼ばれ、日中に耐え難い眠気に繰り返し襲われる病気です。睡眠発作は典型的な過眠症で、特に日本人は約600人に1人と有病率が高いことが知られており、発症年齢は10代が一般的でピークは14歳です。日中の眠気と情動脱力発作を中核症状とし、入眠時幻覚、睡眠麻痺、夜間の睡眠障害の5つが主な症状です。

「日中の眠気」は前夜に十分睡眠をとっていても、昼間に耐え難い眠気や居眠りが繰り返し現れ、通常眠気の起こらないはずの危険な作業中や試験の最中、食事中、会話中などにも、急に強い眠気に襲われ、居眠りをしてしまいます。「情動脱力発作」は大きな感情の動き（笑ったりびっくりしたりするなど）に伴って、全身あるいは体の一部の力が急に抜ける筋緊張消失が起きることです。通常、長くても数十秒以内に症状は回復します。

ナルコレプシーの随伴症状として、入眠時に悪夢を見るなどの入眠時幻覚や、金縛り（睡眠麻痺）が現れることがあります。またNREM睡眠が少なく、覚醒反応が頻回に起こるなど夜間睡眠の分断による睡眠障害が起こります。ヒトの睡眠は夜1回十分な睡眠をとると昼寝を要しない単相性を示す特徴がありますが、ナルコレプシーでは睡眠・覚醒の位相を継続できなくなり、睡眠と覚醒の状態が相互に移行しやすくなる「多相化」の障害が生じます。

診断指標

ナルコレプシーはHLA（human leucocyte antigen, ヒト主要組織適合抗原）と密接な関連をもつ疾患で、日本人症例の全例がHLA-DR2/DQ1という血清型をもつことが発見され、現在、HLA遺伝子のDQB*0602（ハプロタイプ）が生物学的指標として診断補助に用いられています。しかしその遺伝子型を持っていてもナルコレプシーが必ずしも発症するわけではありません。

またもう1つの病態指標として覚醒性オレキシン神経系の機能低下が知られています。ナルコレプシー症例の9割で髄液中オレキシンA濃度が測定限界以下に減少していることが報告されています。神経ペプチドであるオレキシンAの脳脊髄液中濃度の低下はナルコレプシーで特異的であることが判っています。2005年に睡眠障害国際分類（ICSD）第2版が提唱され4つに区分されました（表1）。

表1 ICSD第2版によるナルコレプシー、特発性過眠症の相違点⁽²⁾

	情動脱力発作を伴うナルコレプシー	情動脱力発作を伴わないナルコレプシー	夜間の睡眠時間の延長を伴う特発性過眠症	夜間の睡眠時間の延長を伴わない特発性過眠症
日中の過眠症状				
居眠りの持続	短い(30分以内)	短い(30分以内)	長い(1~数時間)	長い
眠気の強さ	居眠りを耐え難い	居眠りを耐え難い	ナルコレプシーより弱い	ナルコレプシーより弱い
居眠り後の爽快感	(+)	(+)	(-)	(-)
朝や居眠り後の覚醒の容易さ	容易	容易	困難なことが多い	困難なことが多い
反復入眠潜時検査(MSLT)				
入眠潜時	8分以内 (典型的には5分以内)	8分以内 (典型的には5分以内)	8分以内 ナルコレプシー患者よりは長い	8分以内 ナルコレプシー患者よりは長い
SOREMP	2回以上 (ないこともある)	必ず2回以上	2回未満	2回未満
夜間睡眠				
入眠潜時	短い(10分以内)	短い(10分以内)	短い	短い
総睡眠時間	正常範囲	正常範囲	10時間以上 (多くは12~14時間に及ぶ)	6~10時間
中途覚醒	多い(分断化)	多い(分断化)	少ない	少ない
中枢神経刺激の効果	有効	有効	しばしば無効 副作用の頻度が高い	しばしば無効 副作用の頻度が高い
眠気や居眠り以外の症状	情動脱力発作 その他のレム睡眠関連症状(入眠時幻覚、睡眠麻痺(ただし必発ではない))	典型的な情動脱力発作はない その他のレム睡眠関連症状(入眠時幻覚、睡眠麻痺(必発ではない))	情動脱力発作はない 頭痛、めまい、失神、抹消血管障害など自律神経症状をしばしば伴う	情動脱力発作はない 頭痛、めまい、失神、抹消血管障害など自律神経症状をしばしば伴う
HLA-DQB1*0602との関連	強い(日本人ではDR2/DQB1*0602がほぼ100%陽性)	約40%においてDQB*0602陽性	特定のHLAとの関与は知られていない	特定のHLAとの関与は知られていない
髄液中オレキシンA濃度値	DR2陽性例では低値(<110pg/mL)~検出限界以下	少数の例(10~20%において低値)	正常	正常

治 療

1. 非薬物療法

治療は生活指導と薬物療法を組み合わせで行います。まず患者自身に「睡眠の病気」であることをよく説明して受容してもらうことが必要です。周囲の人ばかりでなく患者自身も、過眠症状をやる気の無さと考え、病気と認識できない場合が多くあるからです。

よい睡眠習慣を獲得することが大切で、ナルコレプシーなどの過眠症では睡眠不足によって日中の眠気が増悪しやすいため、健常者以上に十分な睡眠を確保し、規則的な生活習慣を維持することが大切です。

ナルコレプシーでは短い昼寝が有効です。夜間に十分な睡眠時間が確保できない場合には、通勤・通学時間や昼休みを利用した計画的昼寝(10~30分程度)を指導します。運動や姿勢、食事、コーヒー等の嗜好品も一時的に眠りの軽減に役立ちますが、眠気を我慢して起きていると自動症と呼ばれるまとまりのない行動が生じることもあり、注意が必要です。昼寝が難しい環境でも、トイレで5-10分仮眠をとるといった工夫は可能な場合が多く、こういった生活の

工夫を行って必要な睡眠時間を確保しつつ薬物療法を行います。

2. 薬物療法

ナルコレプシーは薬物療法の有効性が高い疾患で、日常生活の支障はほぼ解消できると言われ、日中の眠気、情動性脱力発作、夜間の睡眠分断、熟眠障害に対して行われます。

(1) 日中の強い眠気

日中の眠気には中枢神経刺激薬としてモダフィニル（半減期：10～15時間）、ペモリン（半減期：8～10時間）、メチルフェニデート（半減期：4～8時間）が用いられています。

モダフィニルとペモリンは持続的で比較的穏やかな覚醒効果があります。メチルフェニデートは比較的強い覚醒作用を示すため、頓服としても用いられやすい特徴をもっています。いずれも少量から開始して副作用を見極めながら、日中の眠気がコントロール可能になるまで増量します。作用時間が長いモダフィニル、ペモリンは朝、または朝と昼に服用し、メチルフェニデートは朝と昼に服用する人が多いようです。なお血中に中枢神経刺激薬が残存すると夜間不眠を起こす危険があるため、服薬時刻は、原則としてモダフィニルやペモリンは昼食後までとし、メチルフェニデートも夕方5時以降は服用しないよう指導します。

中枢神経刺激薬は共通してドパミン神経活動を賦活する作用を有し、交感神経刺激に伴う副作用が見られます。特に服用開始時には動悸、胸部圧迫感、口渇、胃不快感・悪心嘔吐、便秘・下痢、羞明、発汗、頭痛などが多く見られます。

作用機序としては、メチルフェニデート、ペモリンはドパミン神経前シナプスにあるドパミントランスポーターを阻害することでシナプス間隙のドパミン量を増やすのに対し、モダフィニルはドパミン神経系以外に、ヒスタミン神経系（覚醒性）の賦活やGABA（ γ -アミノ酪酸）の遊離抑制など複数の作用機序を持つとされ、重篤な副作用が少ない特徴があります。このため国際的にはモダフィニルが第一選択薬となっています。またペモリンは重篤な肝障害の報告もあり、使用頻度は少なくなっています。

中枢神経刺激薬のその他の副作用として、特に高用量を用いた際の、不眠、神経過敏、不安、焦燥感、幻覚妄想などの精神症状があげられます。また約1割の症例で服薬後、一過性に眠気が増強するという逆説的な傾眠傾向が見られる点にも注意が必要です。薬物代謝に関連し、肝障害や白血球減少が生じる場合もあります。

中枢神経刺激薬の長期服用に伴う耐性形成や依存症の頻度には、さまざまな報告がありますが、ナルコレプシー症例での中枢神経刺激薬長期服用者では1～3%未満と低い報告があります。特にモダフィニルでは耐性形成がほとんどなく、休薬は不要とされています。しかし中枢神経刺激薬は対症療法にすぎないこと、現代人の睡眠不足傾向を考えれば、休日には適度な昼寝をとることで減薬・休薬を行うことが望ましいと言えます。また身体疾患（風邪など）で休養

に専念する場合は、副交感神経優位の状態を作る妨げとならないように、休薬がすすめられます。

(2) 情動脱力発作

情動脱力発作および入眠時幻覚や睡眠麻痺に対してはREM睡眠抑制作用のある三環系抗うつ薬（クロミプラミン、イミプラミンなど）が有効です。日本の処方薬物中でREM睡眠抑制作用が最も強いのはクロミプラミンで、半減期が約21時間と長く、1～2週間で血中濃度が定常状態に達するので、継続的服薬が症状コントロールに推奨されています。症例によっては日中の眠気や消化器系の副作用（悪心・食欲低下）が生じることから、多くの場合就寝前に用います。三環系抗うつ薬による口渇・頻脈などの副作用や禁忌（緑内障・尿閉など）があり使用できない場合は、REM睡眠抑制作用のあるさまざまなSSRI、SNRIも用いられるようになっていきます。なお、こうしたREM睡眠抑制薬の連用を中止すると、3日程度で反跳現象としてREM関連症状の増悪が見られ、情動脱力発作重積状態と呼ばれる脱力持続状態が生じることがあるので注意が必要です。

(3) 夜間の睡眠分析

睡眠の分断により、十分な夜間睡眠が取れない場合には短時間作用型の睡眠導入剤や鎮静作用を持つ抗精神病薬を少量用います。

3. 期待される治療薬

海外ではガンマヒドロキシ酪酸（GHB、sodium oxybate）という異なる作用機序をもつ抗情動脱力発作薬が承認されています。

また、ナルコレプシーはHLAと強い関連を示すことから、自己免疫機序の関与が想定され、発症直後に免疫抑制療法やγグロブリン静注療法の有効性も報告されています。

ナルコレプシーの病態にオレキシン神経系の機能低下が関わることから、オレキシン神経系を高める治療法も検討され、血液脳関門を通らないオレキシンを鼻腔内噴霧などの方法で脳に移行させる工夫や、低分子量のオレキシン受動体作働薬の開発も期待されています。

【参考文献】

- (1) 内山真, きょうの健康, No.218, p.38, 2006
- (2) 武村尊生, 薬局, Vol.59, No.1, p.25, 2008
- (3) 武村史, 薬局, Vol.59, No.1, p.71, 2008
- (4) 本多真, 医学のあゆみ, Vol.215, No.3, p.18, 2008
- (5) 本多真, 医薬ジャーナル, Vol.44, No.5, p.101, 2008