

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	アルコール依存症の断酒維持期の不眠に対するAsenapine maleateの効果
別タイトル	Effect of Asenapine Maleate on Insomnia during Abstinence in Alcoholics
作成者(著者)	落, 裕太 / 片桐, 直之 / 山口, 大樹 / 佐藤, 大輔 / 高井, 雄二郎 / 根本, 隆洋 / 水野, 雅文
公開者	東邦大学医学会
発行日	2022.03.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 69(1). p.44 48.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	症例
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2021_053
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD68770355

徐波睡眠は 98 分間から 206.5 分間に延長したことが報告されている⁵⁾。

本稿ではアルコール依存症の断酒維持期における不眠に対し Asenapine を眠前投与したところ、主観的睡眠感が改善し睡眠ポリグラフ上、徐波睡眠が増加した症例を経験したため報告する。

2 症例提示

以下に症例を呈示するが内容が大きく変わらないように一部改変を行い、個人が特定出来ないように配慮して症例記述を行った。

症例：30代 女性

主訴：寝入れない。

生活歴および現病歴：病前性格は神経質。X-17 年職場の人間関係のストレスが重なり飲酒を開始した。退職後も飲酒量は増し、次第に起床時手指振戦や倦怠感や不眠を認めるようになった。X-3 年に肝機能障害を指摘され A 病院に入院した。退院後より徐々に歩行が困難となり日常生活にも支障を来すようになった。X-1 年 11 月から日中気分が沈み、いらいらすることが多くなった。また集中力が低下し、家事を行うことが困難であった。最終飲酒は X-1 年 12 月であった。歩行困難が持続したため X 年 1 月当院総合診療科に入院となった。血算生化学検査上、顕著なカリウム低値を認めた。各種ビタミン値は正常範囲で、神経学的所見や頭部 MRI 上の異常などを認めなかったため、カリウム低値に伴う歩行障害と診断された。背景にアルコール依存症があることが疑われ入院当日、精神科に依頼となり、筆者が主治医となった。初診時、アルコールへの明らかな依存が認められ、入眠が困難で 2 時間程度しか眠れないという不眠を訴えていた。また X-1 年 11 月より日中気分が沈み、集中力が低下し、家事を行うことが困難であったことが聴取された。そのため国際疾病分類第 10 改訂版 (International Classification of Diseases 10 以下 ICD-10) によりアルコール依存症 (F10.2) と非器質性不眠症 (F51.0) と診断した。

3 治療経過

診察開始後、アルコールに対する疾病教育を行った。徐々にアルコールへの疾病理解は深まった。しかし主治医に対して入眠困難と 2 時間程度しか睡眠時間が得られない苦痛を執拗に訴えた。また日中の抑うつ気分、緊張感、集中力低下による活動性低下を訴えていた。断酒後約 1 ヶ月間が経過していたため、断酒維持期の不眠と考えた。断酒維持期は睡眠ポリグラフ上、徐波睡眠の出現率が減少することが報告されていることから^{5,6)}、本症例に対し、セロトニン 5HT_{2A} 受容体、セロトニン 5HT_{2C} 受容体に対する親和性 (Ki 値) が強く徐波睡眠の出現率を増加させる可能性が高い

Asenapine 5 mg の処方を開始した。

本邦においては、Asenapine は統合失調症の治療薬であり、不眠に対しては適応外処方であることから、院内未承認新規医薬品等評価委員の承認を得たうえで、患者に対し事前に目的、方法、予測される有害事象、適応外使用を口頭で説明し了承を得たうえで処方した。

Asenapine 内服当日から睡眠時間は 6~7 時間程度に改善し「久しぶりによく寝れました。」と主治医に対して笑顔で返答され、良好な主観的睡眠感を認めた。また入院中の看護記録では Asenapine 内服後はまとまった睡眠時間も確保され笑顔が見られていた。リハビリテーションに関しても患者より率先的に希望があり病棟でも看護師付き添いで歩行練習もしていた。入院期間中の向精神薬の処方 Asenapine のみとした。第 7 病日にカリウム値が正常化、第 13 病日に歩行困難等の身体的改善を認めたために退院した。退院後も当科外来に通院し Asenapine の処方は継続された。

同症例の睡眠の質を評価するために X 年 5 月 7 日に睡眠ポリグラフを施行した (Fig. 1)。睡眠ポリグラフにおいて睡眠前半の徐波睡眠出現率は 8.4%、全睡眠時間は 208 分、睡眠潜時は 102 分、睡眠効率は 41.3% であった。検査当日の患者の主観的睡眠感は不良であったが自宅での Asenapine 処方下による睡眠時間は約 10 時間程度確保されていた。

退院後も睡眠時間は Asenapine 処方下でまとまった時間が確保されていた。その後十分な睡眠時間が確保されている事を理由に 5 月 9 日患者より Asenapine 中止の希望があった。そのため同日より中止とした。しかし 5 月 12 日に再度入眠困難が認められた。そのため再度睡眠の質を評価するために再飲酒をしていないことを確認したのち X 年 5 月 14 日に 2 回目の睡眠ポリグラフ (Fig. 2) を施行したところ、徐波睡眠は認められず、全睡眠時間は 162 分、睡眠潜時は 211 分、睡眠効率は 33.3% であった。

4 考 察

アルコールを飲み始めた初期は素早くアルコールの血中濃度が高まり中枢神経系が抑制される⁶⁾。アルコールは興奮神経伝達物質であるグルタミン酸系を抑制し抑制系の神経伝達物質 GABA 系を刺激することで主観的睡眠感をもたらす。睡眠脳波上は睡眠潜時の短縮、徐波睡眠の出現率の増加を認める¹¹⁾。

しかしアルコールを摂取し続けると GABA 神経系は抑制され、グルタミン神経系は亢進する。睡眠脳波上では、徐々に徐波睡眠の出現率が減少しレム睡眠抑制効果が次第に減少するため睡眠後半にレム睡眠の反跳性増加を認める¹²⁾。そのため患者は主観的睡眠感を得るために飲酒量が増しやすくなり、アルコールの依存が強化される。

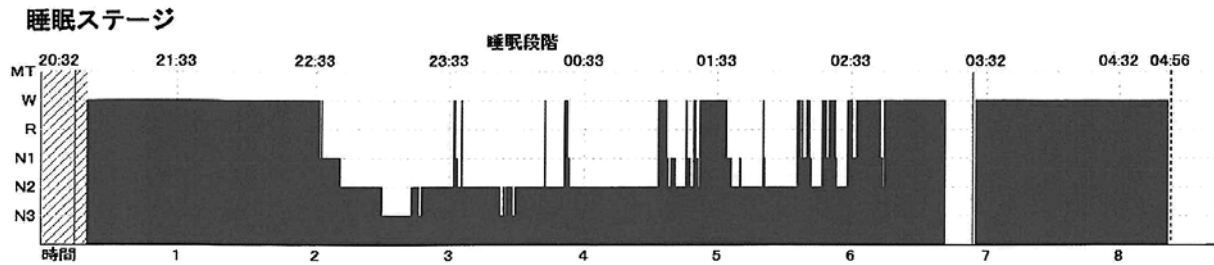


Fig. 1 初回 睡眠ポリグラフ
徐波睡眠出現率 8.4%, 全睡眠時間 208 分, 睡眠潜時 102 分, 睡眠効率 は 41.3%.

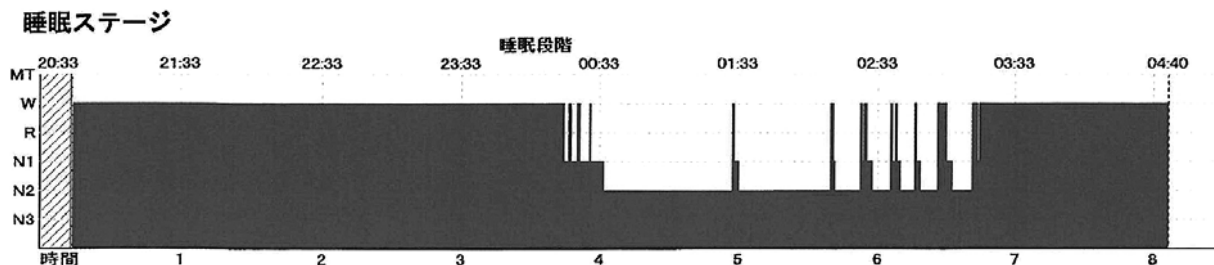


Fig. 2 2回目 睡眠ポリグラフ
徐波睡眠出現率 0%, 全睡眠時間 162 分, 睡眠潜時 211 分, 睡眠効率 は 33.3%.

慢性的にアルコールを摂取すると睡眠後半のレム睡眠の反跳性増加がさらに増し、徐波睡眠の出現率の減少が生じることから睡眠は浅くなる。

飲酒を止め断酒を維持出来たととしても、断酒維持期では睡眠前半からのレム睡眠の反跳性増加の出現、全睡眠時間の減少とさらなる徐波睡眠の出現率の減少が認められるようになる^{5,6)}。徐波睡眠の出現率が減少していること、睡眠潜時が長いこと、睡眠効率が低いこと、レム睡眠の量が多いことが断酒後の再飲酒と関連する⁷⁾。

断酒維持期の睡眠ポリグラフを使用した臨床研究では徐波睡眠出現率が長期間減少する点で一致している⁸⁾。Ishibashi らが 9 名の断酒維持期の症例に対して経時的に睡眠ポリグラフを用いて徐波睡眠の出現率を調べた結果、断酒 180 日後において徐波睡眠の出現率の増加は認められなかった⁸⁾。Drummond らはアルコール依存症例 29 例の経過を追って、断酒を 1 年間継続すると主観的睡眠感や睡眠ポリグラフ上、全睡眠時間の改善を認めるが、27 ヶ月経過しても睡眠ポリグラフ上、徐波睡眠の出現率の減少は持続したと報告している¹³⁾。

今回本症例の睡眠の質を評価するために Asenapine 処方下の睡眠ポリグラフを施行した。初回の睡眠ポリグラフにおいて、睡眠潜時は 102 分、徐波睡眠は睡眠前半に 8.4%、レム睡眠の出現は一度も認められず、全睡眠時間は 208 分、睡眠効率は 41.3% であり、良好な睡眠が得られているわけではなかった。

この結果から、断酒期に生じる不眠がなおも残存していることが示唆されたものの、本人は、自覚的な睡眠が Asenapine を内服してから総じて改善したと評価していた。

その後、睡眠の質が改善したとのことで、患者から中止の希望があったため X 年 5 月 9 日 Asenapine 処方を中止した。しかし中止直後より入眠困難を主とした睡眠の悪化が認められた。再度睡眠の質を評価するために再飲酒をしていないことを確認したのち X 年 5 月 14 日に 2 回目の睡眠ポリグラフを施行した。睡眠潜時は初回よりも悪化し 211 分になり、初回に認められた徐波睡眠も消失していた。レム睡眠も前回同様に認められず、全睡眠時間は 162 分、睡眠効率は 33.3% と初回と比較して明らかに睡眠構築および睡眠時間の悪化を認めた。睡眠ポリグラフは入院環境下で行われる上、身体に様々な装置を装着するために通常の睡眠状態と異なる結果となりやすい。一般的に初回の睡眠ポリグラフで患者は装置への違和感や緊張により不眠を訴える事が多く、2 回目以後は検査環境に慣れ本来の睡眠リズムに近づく。

本症例では、初回は Asenapine 投与、2 回目が Asenapine 中止後であったにもかかわらず、2 回目では初回で認められた徐波睡眠が消失し、全睡眠時間は 46 分間短縮、睡眠潜時は 109 分間延長、睡眠効率は 8% 悪化した。この結果より、Asenapine は断酒維持期において入眠を促し、徐波睡眠を惹起し、全睡眠時間も延長させ、結果的に全般的な

睡眠の改善に寄与することが示唆された。

徐波睡眠と関係すると考えられるセロトニン 5HT_{2A} 受容体, セロトニン 5HT_{2C} 受容体への親和性 (Ki 値) を有する薬剤には, Asenapine に加え, Quetiapine, Olanzapine 等があり, いずれも MARTA に分類される統合失調症の治療薬である。そのうち, Quetiapine のセロトニン 5HT_{2A} 受容体の親和性 (Ki 値) は 155 nM, セロトニン 5HT_{2C} 受容体は 1050 nM である。セロトニン 5HT_{2C} 受容体の親和性 (Ki 値) が低いため徐波睡眠の出現率を増加させない。そのため, Quetiapine は断酒維持期の不眠に対する効果は期待できない。Olanzapine のセロトニン 5HT_{2A} 受容体の親和性 (Ki 値) は 1.32 nM, セロトニン 5HT_{2C} 受容体は 3.89 nM で徐波睡眠の出現率を増加させる。しかし体重増加や糖尿病などの副作用が生じやすく長期の使用は難しい⁹⁾。

Asenapine は 2016 年 5 月統合失調症の治療に使用する舌下錠として本邦で発売された第二世代抗精神病薬で, 抗精神病薬特有のパーキンソニズムなど錐体外路症状などの副作用が比較的少ない。また, 広範囲なセロトニン受容体に作用するが, 体重増加や糖代謝異常などの副作用が比較的少なく抗コリン作用が殆ど生じない^{14, 15)}。そのため統合失調症の治療に効果的である一方, 副作用が生じにくく処方しやすい薬剤と考えられている。これまで, Asenapine が適応疾患である統合失調症以外に対し処方された症例報告は少ない。今回アルコール依存症の断酒維持期における不眠を呈する症例に対して Asenapine を処方したが, 抗精神病薬で一般的に認められる錐体外路症状や抗コリン作用, 血糖増加などの明らかな副作用は認めなかった。

また, 統合失調症患者においては舌下錠である Asenapine による舌の痺れが内服アドヒアランスを低下させる可能性が報告されているが, 本症例においては舌の痺れは訴えていなかった。筆者の経験上アルコール依存症患者は舌の痺れを感じる人は少ない。この点においては今後更なる症例経験が必要である。

5 まとめ

Asenapine はセロトニン 5HT_{2A} 受容体, セロトニン 5HT_{2C} 受容体の親和性が高く, 徐波睡眠の出現率を増加し断酒維持期の不眠を改善する可能性が示唆された。

断酒維持期の不眠は, 再飲酒のリスク, 自殺, 不安や抑うつ気分等のリスクと関連することが明らかになっているが, Asenapine による睡眠の改善によりこれらのリスクが減少することが期待される。

現在, 日本での適応症は統合失調症のみである。今後,

Asenapine が断酒維持期の不眠症治療の 1 つの選択肢となり得るか検証が重ねられていくことが期待される。

患者には症例報告を行う旨を口頭にて説明し, 報告に際して個人情報保護に留意することを約束し, 同意を得ております。

Conflicts of interest : 本稿作成に当たり, 開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 1) Brower KJ. Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders. *Alcohol*. 2015; 49: 417-27.
- 2) Brower KJ, Perron BE. Prevalence and correlates of withdrawal related insomnia among adults with alcohol dependence: results from a national survey. *Am J Addict*. 2010; 19: 238-44.
- 3) 内村直尚. アルコール依存症に関連する睡眠障害. *精神雑誌* 2010; 112: 787-92.
- 4) Culotta VC, Gitlin JD. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001. p. 3105-26.
- 5) 有吉 祐. 睡眠代替薬としてのアセナピンマレイン酸塩舌下錠の可能性. *睡眠医療* 2017; 11: 587-94.
- 6) Hishikawa Y. Sleep disorders in alcoholic patients with delirium tremens and transient withdrawal hallucinations-Reevaluation of the REM rebound and intrusion theory. *Psychophysiological Aspects of Sleep*. 1981; 109-22.
- 7) Monti JM. Serotonin 5-HT (2A) receptor antagonists in the treatment of insomnia: present status and future prospects. *Drugs Today*. 2010; 46: 183-93.
- 8) Ishibashi M, Nakagawa Y, Yokoyama T, Koga Y, Miyahara Y, Hayashida N, et al. Cerebral atrophy and slow wave sleep of abstinent chronic alcoholics. *Drug Alcohol Depend*. 1987; 19: 325-32.
- 9) Landolt HP, Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? *Eur J Neurosci*. 2009; 29: 1795-809.
- 10) Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EH. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharm*. 2009; 23: 65-73.
- 11) 近藤英明. アルコールと睡眠障害. *アルコールと生活習慣* 2004; 34: 1497-500.
- 12) 内村直尚, 小島居湛. (太田龍朗, 大田匡子, 塩澤全司編) 臨床睡眠医学. 朝倉書店; 東京: 1999. p. 176-7.
- 13) Drummond SP, Gillin JC, Smith TL, DeModena A. The sleep of abstinent pure primary alcoholic patients: natural course and relationship to relapse. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22: 1796-802.
- 14) Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382: 951-62.
- 15) 大矢一登, 岸 太郎, 岩田伸生. 統合失調症および双極性障害に対する asenapine の効果と安全性に関する系統的レビュー. *臨床精神薬理* 2016; 19: 737-44.

Effect of Asenapine Maleate on Insomnia during Abstinence in Alcoholics

Yuta Ochi¹⁾ Naoyuki Katagiri¹⁾ Taijyu Yamaguchi¹⁾
Daisuke Sato²⁾ Yujiro Takai²⁾ Takahiro Nemoto¹⁾
and Masafumi Mizuno¹⁾

¹⁾Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine

²⁾Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine (Omori),
Toho University School of Medicine

ABSTRACT: Insomnia caused by alcoholism persists even after sobriety and is associated with the risk of alcoholic relapse, depression, and suicide. During abstinence in alcoholic patients, deep sleep is not achieved and the rate of slow-wave sleep continues to decrease on the polysomnography. In this study, we compared self-reported sleep quality and polysomnography results during asenapine consumption and after its discontinuation in a patient who reported insomnia during abstinence. The results suggest that asenapine improved self-reported sleep quality and the rate of slow-wave sleep.

J Med Soc Toho 69 (1): 44–48, 2022

KEYWORDS: asenapine, alcoholism, insomnia, polysomnography, slow-wave sleep