

朝に起きられない中高生「若年性起床困難症」への対処法： 起立性調節障害と睡眠相後退症候群の異同について

神林 崇^{1,2)}，千葉 滋^{1,2)}，入鹿山容子³⁾，石戸秀明¹⁾，森田恵美¹⁾，根本 剛¹⁾，
近藤英明⁴⁾，小川靖裕⁵⁾，乳原彩香¹⁾，福住昌司¹⁾，木村昌由美¹⁾

¹⁾筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

²⁾茨城県立こころの医療センター

³⁾千葉大学 真菌医学研究センター

⁴⁾井上病院 睡眠センター

⁵⁾茨城県立医療大学

要旨：起立性調節障害は学童期から思春期に好発し，治療に難渋する疾患である。朝の起床困難，夜の入眠困難などの睡眠の問題を併存している場合は多い。睡眠医療の立場からみると，睡眠相後退症候群 (DSPS) と診断が可能な場合が大部分である。以前には睡眠相後退症候群は治療に難渋していたが，入眠困難を改善するメラトニン受容体作動薬とオレキシン受容体拮抗薬にて早めの入眠が可能となっている。朝の起床困難に関しては，アリピプラゾール^{注1)}を微量で用いることにより，改善が可能となっている。アリピプラゾール^{注1)}は内服のタイミング，用量の設定に幾分の配慮を要する薬剤であるので，要点を記載した。①アリピプラゾール^{注1)}の処方初期には夕食後や眠前に内服するとかえって入眠が困難となる場合があるので，朝か昼食後の内服が望ましい。②体重が60 kg 以上の場合は1 mg で，60 kg 未満の場合には0.5 mg からの開始が好適と思われる。③睡眠時間が短縮して中途・早朝覚醒が認められれば，半量に減量する。

【Key Words】 若年性起床困難症，起立性調節障害，睡眠相後退症候群 (DSPS)

はじめに

起立性調節障害は学童期から思春期に好発し，治療に難渋する疾患であり，不登校の併存にもつながるために本人および家族にとって非常に大きな問題である。小児心身医学会ホームページでは，下記の記載がなされている。

たちくらみ，失神，朝起き不良，倦怠感，動悸，

頭痛などの症状を伴い，思春期に好発する自律神経機能不全の1つです。重症では自律神経による循環調節が障害され日常生活が著しく損なわれ，長期に及ぶ不登校状態やひきこもりを起こし，学校生活やその後の社会復帰に大きな支障となることが明らかになった。薬物療法は，非薬物療法を行ったうえで施行する(ミドドリン塩酸塩^{注2)}などの処方)。

【連絡先】 神林 崇 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) Human Sleep Lab
〒305-8550 茨城県つくば市春日1-2 高細精医療イノベーション棟502
TEL: 029-859-1858, FAX: 029-859-1290, E-mail: kanbayashi.ta.fn@u.tsukuba.ac.jp

注1)～注7)は，p.37をご参照ください。

起立性調節障害と睡眠相後退症候群の異同

小中学生にとって学校に行けないことは、将来に向けて非常に不利な状況になると考えられる。起立時の血圧低下および血圧の維持困難の問題が主ではあるが、朝の起床困難、夜の入眠困難などの睡眠の問題を併存していることはとても多い。睡眠医療の立場からみると、睡眠覚醒リズム障害のなかで、下記の睡眠相後退症候群(DSPS)とも診断が可能な場合が大部分である。DSPSは、社会的に望ましい時刻に入眠および覚醒することが慢性的に困難であり、多くの場合、午前3～6時のある一定の時刻になってやっと寝つくことができる。発症年齢については、思春期から青年期が好発年齢である。中高生の場合には「睡眠相後退症候群」と学校への診断書に記載をするが、起立性調節障害ほどの認知度はないのが現状である。

夜に寝るのが遅くなる病態とは理解されても、朝の起床困難と一体とは考えられない場合が多く、「若年性起床困難症」がより好適かと考えている。

しばらく前までは、DSPSはなかなか治療困難な病態であったが、最近では入眠困難を改善するメラトニン受容体作動薬とオレキシン受容体拮

抗薬にて早めの入眠が可能となっている。また朝の起床困難に関しては、ドパミンD₂受容体部分アゴニストのアリピプラザール^{注1)}を微量で用いることにより、改善することを確かめている^{1,2)}。血圧の調整も睡眠覚醒の調整もともに視床下部でコントロールされており、相互の関連は非常に密であり、かなりの部分は同一の病態を別の角度から診断・診療していると考えられることもできる。

起立性調節障害の86%で朝の起床困難が認められ³⁾、33%で神経発達症が併存することも報告されている⁴⁾。余談ではあるが、自閉症に深く関与すると考えられているオキシトシンも視床下部の室傍核で産生される。

思春期頃に遅寝遅起きになる機序は以下に記す。小学校から中学校にかけては、成育に伴って、次第に睡眠時間は減り、就寝時間も遅くなる(図1)⁵⁾。加齢とともに就寝時間が次第に早くなることはよく知られており、60代以降はその傾向が顕著になる。一方で、第二次性徴とともに再び睡眠時間は長くなる場合があるが、その伸び方には個人差が大きく、ほとんど変化がない場合から睡眠時間が1～2時間の再延長をきたす場合もある。就寝時間は成育とともに次第に遅くなっているため、結果的には起床時間が遅くなる。加えて睡眠禁止ゾーンと呼ばれる

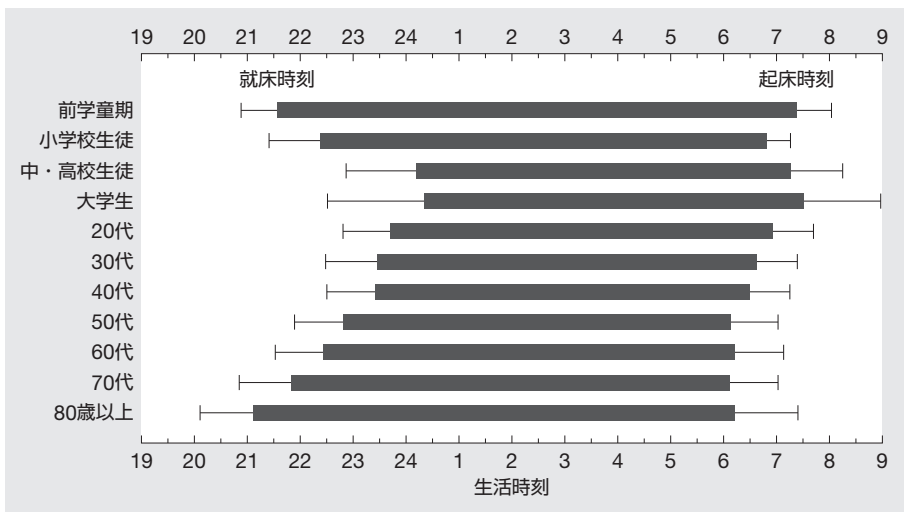


図1 睡眠時間と就床・起床時刻の加齢による変化⁵⁾

1,732名の一般住民の睡眠アンケート調査より、各年齢層ごとの平日の就床・起床時刻を算出し示したものである。

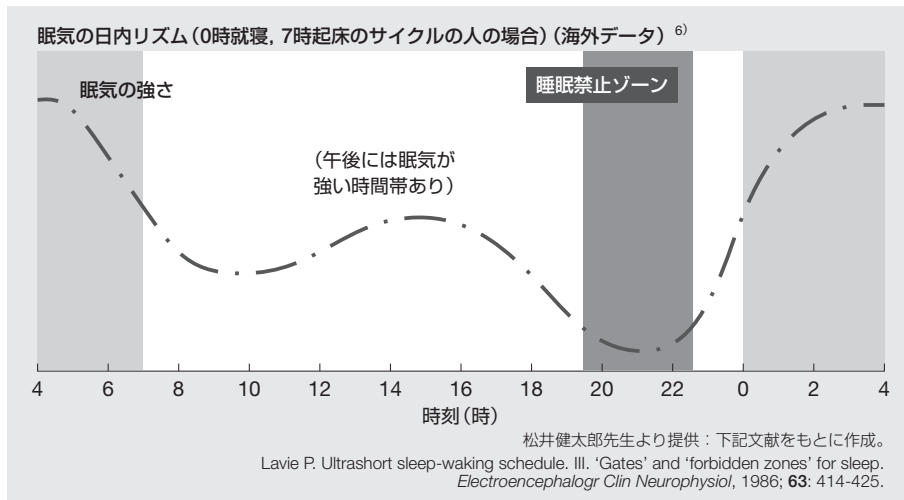


図2 なぜ遅寝遅起きになるのか?

覚醒度の高い時間帯が就寝時刻の2～3時間前にあり(図2), そのころに活動性が上がると入眠はいよいよ遅くなる傾向がある。これらの要因が複合して, 夜は元気であるが, 朝は起きられない中高生が多く生じると考えられる。朝は親に何とか起こされて学校には行っても, 午前中から午後まで居眠りを頻回に繰り返している学生も多い。部活のころか夕方から元気が出てくる状況は, 勤労世代のいわゆる「5時から男(1988年の流行語大賞)」とも似通っている。

治療

ナルコレプシーや過眠症に関しては, 専門医療機関にまで来てもらえれば, 検査と確定診断を行うことができ, その後の治療は比較的確立していると思う。

一方で, 睡眠覚醒リズム障害に関しては, 治療難易度が高かった。ビタミンB₁₂や, メラトニン受容体作動薬のラメルテオン^{注3)}, 高照度光療法や入院での生活指導を組み合わせても, 実際の生活の場面における継続的な治療効果の維持は困難であった。ベンゾジアゼピン系の睡眠導入剤を思春期症例に用いた場合には, ときに脱抑制気味となり, 入眠に至らない場合があることも状況を複雑にしていた。しかし最近になり, 入眠促進と起床促進にそれぞれ有効な薬剤が使

用可能となったので, 大いに助かっている。

朝に起きられない中高生に対しては, 睡眠学の記載, 疾病教育, 生活指導などを行ったうえで, 夜は23～24時前の就寝を目指し, 早寝対策として, (a)メラトニン受容体作動薬のメラトベル^{®注4)} 1～2 mg を眠前に, (b)オレキシン受容体拮抗薬のレンボレキサント(デエビゴ[®])^{注5)} 就寝直前に1日1回5 mg を用いる。これらの薬剤は向精神薬の範疇には入らない。

起床対策として, (c)アリピプラゾール^{注1)} 0.5～1 mg を朝か昼に内服し, 翌朝の起床を促す。夕食後や眠前に用いないのは, 特に使用初期において, 賦活作用により入眠が阻害される場合が稀に存在するためである。なおアリピプラゾール^{注1)}をDSPSに用いることは適応外使用である。

これらの治療法の組み合わせにより, 以前では就寝・起床ともに大幅に難易度が高かった症例においても, 対応が可能となっている。治療によりたとえ就床が可能となっても, 総睡眠時間が延長している場合が多く, 朝は学校に間に合わない場合もみられたが, 微量のアリピプラゾール^{注1)}は延長した睡眠時間を標準的な水準にまで抑えて, 朝の起床をもたらすことが可能となっている。さらに朝に一時的でも起床が可能となれば, ミドドリン塩酸塩^{注2)}などの内服も可能となり, 血圧の調節も容易となる。

症例検討

実際の症例に基づいて説明する。

図3の左は40歳代の男性で、以前はよりバラバラな睡眠であったが、加療によりDSPSの病態となっていて、睡眠時間は2～11時までのおおよそ9時間であった。アリピプラゾール^{注1)}

を投与後は1時ころから7時ころの睡眠時間となった。図3の右下は12人のDSPS患者をアリピプラゾール^{注1)}(0.5～3mg)で2～4週間治療した結果のまとめである。平均で1時間早く眠り、2時間早く目が覚めた。睡眠時間は1.3時間減少している。

図4は16歳の女子高生の症例である。元々は

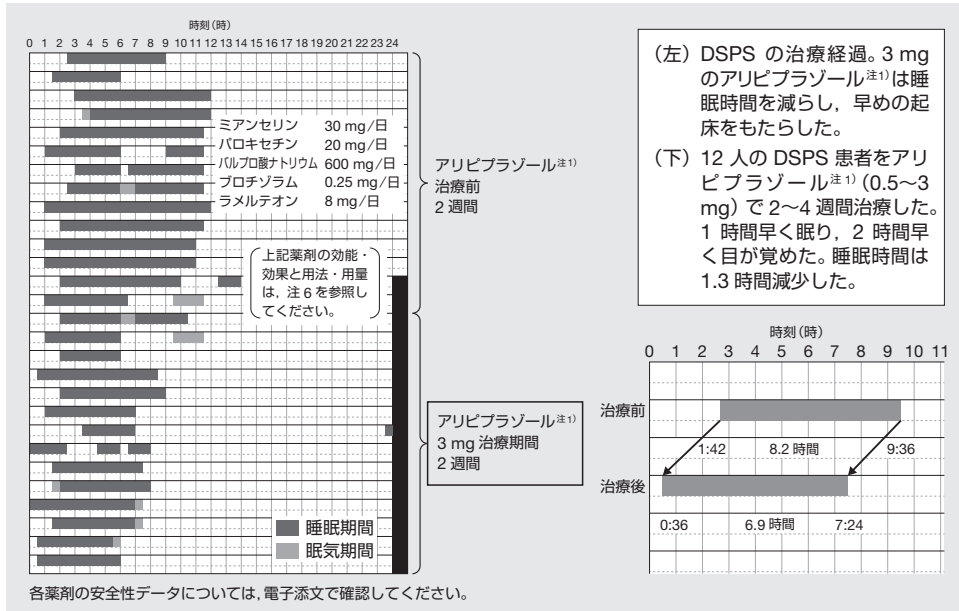


図3 睡眠相後退症候群 (DSPS) 患者のための低用量アリピプラゾール^{注1),1)}

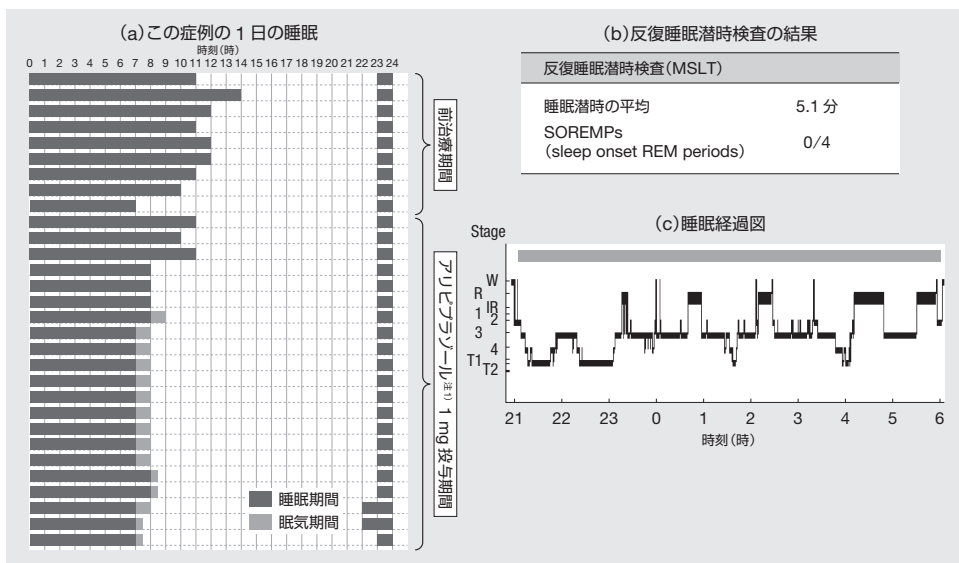


図4 長い睡眠時間を伴う特異性過眠症の症例²⁾

※アリピプラゾールの安全性データについては電子添文をご確認ください。

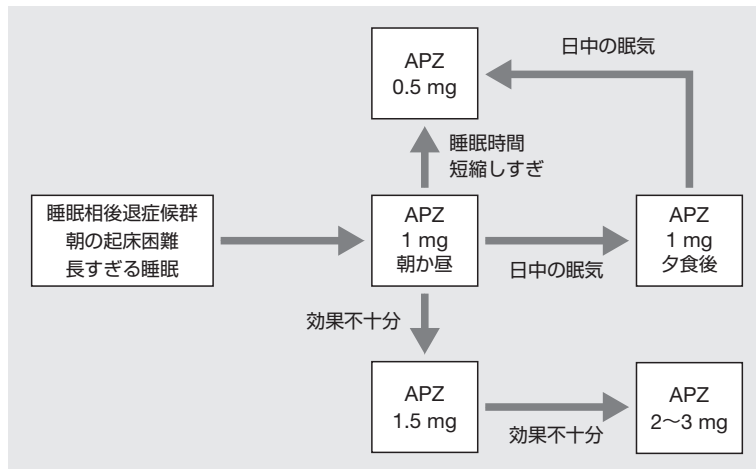


図5 アリピプラゾール^{注1)}(APZ)の使い方

9時間程度の睡眠時間であったが、12～14時間程度に延長していた。エプワース眠気尺度(ESS)は7/24点と正常範囲内。終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)は特に問題なし。反復睡眠潜時検査(MSLT)の睡眠潜時は5.1分で短縮していたが、入眠直後のレム睡眠への移行はなし。睡眠時間の延長を伴う特発性過眠症との診断で、モダフィニル^{注7)}を開始したものの、副作用で継続できなかった。アリピプラゾール^{注1)}1 mgにて、睡眠時間が9時間に短縮して、日中の眠気も軽減した²⁾。

図5では、アリピプラゾール^{注1)}の処方のタイミングと用量をまとめた。投与の初期に夕食後や眠前に内服するとかえって入眠が困難となる場合があるので、朝か昼の内服が望ましい。ある程度の継続ができていれば、夕食後や眠前の内服も可能である。体重が60 kg未満の場合には、0.5 mgからの開始が好適と思われる。中途・早朝覚醒が認められれば、半量に減量する。半減期が長く定常状態に達するのは14日間必要であるため、効果不十分と判断するには、10日程度は経過をみるほうが望ましい。

文 献

- 1) Omori Y, Kanbayashi T, Sagawa Y, et al. Low dose of aripiprazole advanced sleep rhythm and reduced nocturnal sleep time in the patients with delayed sleep phase syndrome: an open-labeled clinical observation. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018; **14**: 1281-1286.

- 2) Imanishi A, Omori Y, Ishido H, et al. Aripiprazole as a new treatment for the prolonged nocturnal sleep of patient with idiopathic hypersomnia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2021; **75**: 320-322.
- 3) 呉 宗憲. 起立性調節障害は、なぜ起きられない？—睡眠障害の視点から—。子どもの心とからだ(日本小児心身医学会雑誌), 2018; **26**: 371-373.
- 4) 藤井智香子, 岡田あゆみ, 鶴丸靖子, 他. 起立性調節障害患者の背景因子についての検討。子どもの心とからだ(日本小児心身医学会雑誌), 2020; **28**: 426-432.
- 5) 白川修一郎. 人間の睡眠・覚醒リズムと光(心地よい眠りと目覚め)。照明学会誌, 2000; **84**: 354-361.
- 6) Lavie P. Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986; **63**: 414-425.

本発表において各薬剤の安全性の説明はなかった。安全性については各薬剤の電子添文をご確認ください。

注

注1) アリピプラゾールは、不眠症に対して本邦では未承認です。

なお、アリピプラゾール(エビリファイ[®])の効能又は効果は、次のとおりです。

効能又は効果：

- ①統合失調症
- ②双極性障害における躁症状の改善
- ③うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)
- ④小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

注2) ミドドリン塩酸塩は、不眠症に対して本邦では未承認です。

注3) ラメルテオンの効能・効果は、次のとおりです。

効能・効果：不眠症における入眠困難の改善

注4) メラトベル[®] 顆粒小児用 0.2% の効能又は効果は、次のとおりです。

効能又は効果：小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善

注5) レンボレキサント(デエビゴ[®])の効能・効果、用法・用量は、次のとおりです。

効能・効果：不眠症

用法・用量：通常、成人は1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

小児等への投与

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

注6) 図3の図中に記載されている薬剤の効能又は効果および用法及び用量は、次のとおりです。

ミアンセリン(テトラミド[®])

効能又は効果：うつ病・うつ状態

用法及び用量：ミアンセリン塩酸塩として、通常成人1日30mgを初期用量とし、1日60mgまで増量し、分割経口投与する。また、上記用量は1日1回夕食後あるいは就寝前に投与できる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

パロキセチン

効能又は効果：①うつ病・うつ状態、②パニック障害、③強迫性障害、④社会不安障害、⑤外傷後ストレス障害

用法及び用量：

①うつ病・うつ状態

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20～40mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

②パニック障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして30mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日30mgを超えない範囲で適宜増減する。

③強迫性障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。

④社会不安障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

⑤外傷後ストレス障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

バルプロ酸ナトリウム(デバケン[®]、パレリン[®])

効能又は効果：①各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性など)。躁病及び躁うつ病の躁状態、②片頭痛発作の発症抑制

用法及び用量：①通常成人では1日400～1200mgを2～3回分服、②通常成人では1日400～800mgを2～3回分服。なお、1日1000mgまで増量可

プロチゾラム(レンドルミン[®]、ソレントミン[®]、ノクスター[®]、プロチゾラム[®])

効能・効果：①不眠症、②麻酔前投薬

用法・用量：①1日0.25mg 就寝前投与、②手術前夜1回0.25mg、麻酔前1回0.5mg

ラメルテオン(ロゼレム[®])

効能・効果：不眠症における入眠困難の改善

用法・用量：1回8mg、就寝前投与

注7) モダフィニル(モディオダール[®])の効能又は効果は、下記疾患に伴う日中の過度の眠気です。

①ナルコレプシー

②特発性過眠症

③持続陽圧呼吸(CPAP)療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群