

第88回緩和ケアチーム抄読会

2011年6月22日

担当: 蛇口 智美

Evaluation of subjective efficacy and safety of ramelteon in Japanese subjects with chronic insomnia

Makoto Uchiyama, et al.

Sleep Medicine 12(2011)119-126

<背景>

不眠症は日常活動、その上での生産性、QOL に対し、マイナスの影響をもたらすよく知られている睡眠障害であり、日本人の約 20%、60 歳以上だと 30%の人が不眠症だといわれている。

不眠症に対する薬物療法は一般的に行動療法や睡眠教育など、非薬物療法を行い、十分な効果がなかった場合、適応とされている。不眠症に対し、広く知られているベンゾジアゼピン系は脳のγアミノ酪酸受容体に結合し、催眠作用を発揮する。しかし、このベンゾジアゼピン系のメカニズムは反跳性不眠を含む、退薬症状や依存性を増加させる。

メラトニンは松果体で分泌される神経ホルモンで、寝ること、起きることの規則的なサイクルや、サーカディアンリズムに関わっている。

総合的メラトニン類似体のラメルテオンは MT1、MT2 受容体アゴニストでメラトニンの 3～5 倍の親和性を持っているが、MT3 受容体への親和性は低いものである。

MT1 受容体は眠りの始まりに関与すると考えられ、一方で MT2 受容体は間接的にサーカディアンリズムのメラトニン効果をあらわす。MT3 受容体は中枢神経の外側に存在し、睡眠やサーカディアンリズムには関わっていないと考えられている。

<目的>

慢性不眠を伴う日本人の成人患者に対するラメルテオンの有効性と安全性を患者報告による主観的な効果と安全性を評価すること。

<対象と方法>

対象患者は 20～85 歳の不眠症を伴う日本人患者男女 1605 名で、59 の施設で 2006 年 10 月から 2007 年 8 月の間でエントリーされた。エントリーの基準は DSM-IV で定義されているように少なくとも 3 ヶ月持続して睡眠が妨げられ、少なくとも 60 分の睡眠潜時、全睡眠時間が 6.5 時間以下、昼間に睡眠に関する苦痛を感じている患者とした。

ここで、睡眠潜時とはベッドに入ってから眠りにつくまでの時間である。

また、うつ病患者を避けるために SDS スコアが 53 点以上の患者は対象外とし、そのほかにも精神疾患、睡眠時無呼吸症候群の患者、てんかん、慢性閉塞性疾患、重篤な内科的疾患を持っている患者は対象外とした。

方法は共同のプラセボ対照無作為化二重盲検で、はじめ 7 日間不眠症を評価するためにプラセボを投与し、その後 14 日間二重盲検で試験を行い、その後反跳性不眠を評価するために再びプラセボを投与した。

用法用量は普段の就寝時刻の 30 分前に毎日 1 錠ずつ水で内服した。

試験薬投与の前の 3 時間から就寝時刻までアルコール、カフェイン含有飲料を避ける、就寝時刻の 1 時間前からの喫煙を控えること、平日も週末も同じ時刻にベッドに入り、照明を消し、本を読んだりテレビを見たりするのを避けるように指導も行った。

対象患者は試験期間中、毎日睡眠日誌を 就寝時刻、睡眠潜時、全睡眠時間、途中で覚醒した回数、睡眠の質を 7 段階でつけた。またその日誌は毎日規定時間に患者によってかかれた。

患者のベースラインの睡眠潜時は 77.3 分、全睡眠時間は 5.3 時間であった。

<結果>

平均睡眠潜時は第 1 週で、ラメルテオングループで 15.98 分、プラセボグループで 11.73 分減少した。また、第 2 週でどちらのグループもさらに減少した。

さらに、非コンプライアンス患者を除いたサブグループでさらに解析を行い、その結果については Table 3 に示してある。

こちらでも平均睡眠潜時はプラセボ群と比較しラメルテオン群で第 1 週が 4.77 分、第 2 週が 4.36 分短くなった。

患者によって報告された全睡眠時間についても、睡眠潜時と同様の結果が得られた。

ラメルテオンは第 1 週において統計的に有意にプラセボよりも全睡眠時間を増加させた。

しかし、第 2 週においては増加させたが、統計的に有意ではなかった。

中途覚醒の回数の平均は、ラメルテオングループは第 2 週において統計的に有意にプラセボ群よりも少なかったと報告された。しかし、第 1 週では減少はさせたが、統計的に有意ではなかった。

ラメルテオン服用期間に反跳性不眠に関するエビデンスはなかった。

患者の印象による全スコアの平均は第 1 週においてプラセボ群に比べ、ラメルテオン群はかなり向上した。

眠りにつく時間、全睡眠時間、睡眠の質、治療の実用性、日中の苦痛それぞれに対し、「改善した」という評価の割合は第 1 週、第 2 週ともラメルテオン群の方がかなり高く評価された。

有害事象については、ラメルテオン群における 26.4%、プラセボ群における 20.5%は有害事象の報告があった。それらはいずれも低度から中等度のものだった。

試験を中止するくらいの有害事象はラメルテオン群の 2.7%、プラセボ群の 2.3%で起こった。両群で試験を中止するような有害事象のなかで一番多かったものは鼻咽頭炎であった。他には主に頭痛、嘔気、不快感などであった。

<考察>

不眠に対する理想的な薬物治療は最小限の有害事象で、なかなか寝付けないという入眠障害や安眠できない睡眠障害を改善することである。

ラメルテオン群はベンゾジアゼピン系に見られるような有害事象なし睡眠潜時を減少させ、反跳性不眠も起こさず、依存性も持っていないことが明らかになった。

一方でラメルテオンには鎮静剤、抗不安薬、または筋弛緩剤の性質がないので、不安、うつ傾向、内服や睡眠日誌のコンプライアンス不良な患者にはベンゾジアゼピン系の薬剤に比べ、薬理学的効果は過小評価のおそれがあると筆者らは述べている。

睡眠潜時に関して、今回は患者の睡眠日誌を使用することで評価されたが、以前海外で行われた臨床試験のいくつかはより多くの客観的尺度を適用していた。

その中のひとつに睡眠潜時を測定するのに睡眠ポリグラフ計を用いたものがある。

そのポリグラフ計によって客観的に測定された結果はより強い効果を示したと報告されている。

結論として慢性的な不眠を伴う日本人ではラメルテオン 8mg の投与を中止したあと、反跳性不眠を起こさず、治療第 1 週に患者報告による睡眠潜時、全睡眠時間を改善し、第 2 週を含み、服薬と睡眠日誌をきちんとつけた患者では睡眠潜時が減少していることが証明された。