

症例報告

ラメルテオンの使用により高齢者の夜間頻尿，精神行動障害，
睡眠障害を軽減できた症例の検討島中 岳¹⁾，伊藤 良²⁾，小林靖奈¹⁾，山元俊憲¹⁾

1) 昭和大学薬学部薬物療法学講座臨床薬学部門

2) 医療法人伊藤内科医院

要 旨

夜間頻尿は，高齢者の睡眠障害の主要な要因のひとつで，睡眠障害を訴える患者では夜間頻尿の有無に配慮することが重要である。また，睡眠障害による生活リズムの乱れは，集中力・記憶力・学習能力・感情のコントロール・作業効率をはじめとした精神行動にかかわる能力に影響を及ぼす。そのため，認知症などが誘因となった精神行動障害を有する高齢者では，睡眠障害やその要因となる夜間頻尿の軽減が必要である。メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンは，メラトニン受容体の刺激により生理的な睡眠を促す薬剤として開発された。ラメルテオンは，既存の睡眠薬と異なり，鎮静作用や抗不安作用を有せず，ふらつき・依存性・薬剤耐性などが少ないことから，精神行動障害を有する高齢者に使用しやすい。

今回，ラメルテオンの使用により，高齢者の夜間頻尿，精神行動障害，睡眠障害を軽減できた2症例を経験したので報告する。

キーワード：高齢者、睡眠障害、夜間頻尿、精神行動障害、ラメルテオン

緒 言

夜間頻尿は，多くの高齢者を悩ます代表的な排尿障害で，睡眠障害と密接に関連するため¹⁻⁴⁾，生活の質の低下を招きやすい^{5,6)}。就寝時間帯の排尿回数は，加齢とともに増加傾向を示し，60歳以降では急激に増加する。夜間頻尿3回以上でみれば，70歳代の男性で約30%，女性で約20%に認められる⁷⁾。また同様に，睡眠障害についても70歳代の男性で約20%，女性で約25%と高くなる⁸⁾。更に，睡眠障害による生活リズムの乱れにより，集中力，記憶力，学習能力，感情のコントロール，作業効率をはじめとした様々な精神行動にかかわる能力が低下する⁹⁾。それ故，被害妄想，昼夜逆転等による精神症状や介護に対して抵抗を示したり，物を壊したり，衣類を破いたり

する等の問題行動からなる精神行動障害¹⁰⁾を有する高齢者では，睡眠障害や夜間頻尿の改善を目指した治療が必要である。

睡眠障害に対する治療薬は，これまでベンゾジアゼピン系薬剤のうち，超短時間作用型のトリアゾラム，短時間作用型のロルメタゼパム，中時間作用型のフルニトラゼパムなどが用いられてきた。しかし，これらの薬剤は，鎮静作用や抗不安作用を伴う。一方，平成22年に市販されたラメルテオン（商品名：ロゼレム錠8mg）は，メラトニン受容体（MT₁およびMT₂）に対するアゴニストで¹¹⁻¹³⁾，鎮静作用や抗不安作用を伴わず^{14,15)}，不眠症による入眠困難を改善するため，汎用されている。

今回，ラメルテオンの使用により，高齢者の夜間頻尿，精神行動障害，睡眠障害を軽減できた2

症例を経験したので報告する。

■症例 1

年齢：80代

性別：男性

現病歴：アルツハイマー型認知症，高血圧症，前立腺肥大症，過活動膀胱，夜間頻尿，慢性硬膜下血腫（術後），皮膚掻痒症，睡眠障害

障害高齢者自立度：A2¹⁰⁾

認知症高齢者自立度：II b^{#10)}

介護状況：20XX年にケアハウスへ入居し，入居時から医師や薬剤師の居宅療養管理指導（毎月各2回）を受けて，生活を維持していた。

*屋内での生活は概ね自立しているが，介助なしには外出しない。外出の頻度が少なく，日中も寝たり起きたりの生活をしている¹⁰⁾。

#日常生活に支障を来すような症状・行動や意思疎通の困難さが多少見られても，誰かが注意していれば自立できる。服薬管理ができない，電話の応対や訪問者との対応など一人で留守番できない等¹⁰⁾。

□Rp.1

コハク酸ソリフェナシン 1回 25mg(1日1回夕食後)
 オルメサルタン メドキシミル 10 mg・アゼルニジピン 8 mg 配合錠 1回1錠 (1日1回朝食後)
 クエン酸第一鉄ナトリウム 1回 470.9 mg (1日1回朝食後)

ドネペジル塩酸塩 1回 5 mg (1日1回朝食後)

タムスロシン塩酸塩 1回 0.2 mg(1日1回朝食後)

□Rp.2

コハク酸ソリフェナシン 1回 25mg(1日1回夕食後)
 オルメサルタン メドキシミル 10 mg・アゼルニジピン 8 mg 配合錠 1回1錠 (1日1回朝食後)
 クエン酸第一鉄ナトリウム 1回 470.9 mg (1日1回朝食後)

ドネペジル塩酸塩 1回 5 mg (1日1回朝食後)

タムスロシン塩酸塩 1回 0.2 mg(1日1回朝食後)

ラメルテオン 1回 8 mg (1日1回寝る前)

経過概略

患者は，アルツハイマー型認知症を発症しており，転倒の危険性が高くて徘徊してしまうなど，日常生活において周囲の介助が必要であるにもかかわらず，自分自身でできる動作の可否を自己判断する能力に支障をきたしていた。また，過去に，第二世代抗ヒスタミン薬，既存の睡眠薬であるベンゾジアゼピン系睡眠薬やメラトニン受容体作動型以外の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の影響によりふらつきがあっても，それを判断できずに歩行した。このようなことが原因で，日常的に日中や夜間の転倒を結果的に繰り返し，頭部打撲による慢性硬膜下血腫の手術を行っていた。そのため，夜間頻尿とそれに伴う睡眠障害がみられていたが，転倒の危険性から既存の睡眠薬が使用し

Table 1. 医師および薬剤師の訪問記録とそれに伴う処方内容

	医師	薬剤師	処方	夜間頻尿	徘徊
20XX年X月6日	訪問診療	医師と同行	Rp.1	8回	有
20XX年X月7日		居宅療養管理指導		8回	有
20XX年X月20日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	5回	有
20XX年X月24日		居宅療養管理指導		3~5回	軽減
20XX年X+1月4日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	3回	無
20XX年X+1月5日		居宅療養管理指導		3回	無

X月6日のRp.1でコハク酸ソリフェナシンを処方し，X月20日のRp.2でラメルテオンを追加した。

にくい状況であった。そこで、睡眠障害に及ぼす夜間頻尿の軽減を目的に、コハク酸ソリフェナシンが処方された。その結果、夜間頻尿は軽減傾向が認められた。しかし、その効果は不十分で、睡眠障害も改善されず、さらに夜間の徘徊をはじめとした精神行動障害も認められた。そこで、医師と薬剤師のカンファレンスにより、メラトニン受容体アゴニストの作用機序を有するラメルテオンが精神行動障害や夜間頻尿にかかわる生理的な睡眠の改善や転倒にかかわるふらつきのリスクの軽減の観点からも効果を見込みやすいと合意し、処方を追加した。その結果、即効性はなかったが約2週間を掛けて夜間頻尿や睡眠障害が徐々に改善し、日常生活動作の判断も適切にできるようになった。現在では、夜間の徘徊はなくなり、夜間だけでなく、日中の転倒も認められなくなった。

■症例2

年齢：90代

性別：女性

主病名：アルツハイマー型認知症、高血圧症、慢性心不全、脂質異常症、睡眠障害、過活動膀胱、

夜間頻尿

障害高齢者自立度：B2¹⁰⁾

認知症高齢者自立度：Ⅲ b^{#10)}

介護状況：20XX年にケアハウスへ入居し、入居時から医師や薬剤師の居宅療養管理指導（毎月各2回）を受けて、生活を維持していた。

屋内での生活は何らかの介助を要し、日中もベッド上での生活が主体であるが、座位を保つ。介助により車いすに移乗する¹⁰⁾。

#日常生活に支障を来たような症状・行動や意思疎通の困難さが見られ、介護を必要とする。夜間を中心として、その状態が見られる¹⁰⁾。

□Rp.1

アムロジピンベシル酸塩 1回5 mg(1日1回朝食後)
 プラバスタチンナトリウム 1回 10 mg (1日1回朝食後)

スピロラクトン 1回 25 mg (1日1回朝食後)

ゾピクロン 1回 7.5 mg (1日1回寝る前)

リスペリドン 1回 0.5 mg (1日1回寝る前)

コハク酸ソリフェナシン 1回 25 mg(1日1回夕食後)

Table 2 医師および薬剤師の訪問記録とそれに伴う処方内容

	医師	薬剤師	処方	夜間頻尿	せん妄
20XX年X月4日	訪問診療	医師と同行	Rp.1	5回	有
20XX年X月6日		居宅療養管理指導		5回	有
20XX年X月18日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	5回	有
20XX年X月20日		居宅療養管理指導		5回	有
20XX年X+1月1日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	3~5回	軽減
20XX年X+1月3日		居宅療養管理指導		3~5回	軽減
20XX年X+1月15日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	3~5回	軽減
20XX年X+1月17日		居宅療養管理指導		3~5回	軽減
20XX年X+2月6日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	2~3回	無
20XX年X+2月8日		居宅療養管理指導		2~3回	無
20XX年X+2月20日	訪問診療	医師と同行	Rp.2	2~3回	無
20XX年X+2月24日		居宅療養管理指導		2~3回	無
20XX+1年X+3月10日	訪問診療	医師と同行	Rp.3	2~3回	無
20XX+1年X+3月12日		居宅療養管理指導		2~3回	無

リスペリドンは約2年前から、コハク酸ソリフェナシンは約8ヶ月前から、ゾピクロンは約7ヶ月前から処方され、約6ヶ月前から20XX年X月4日まではRp.1を継続していたが、X月18日のRp.2でゾピクロンをラメルテオンへ変更し、20XX+1年X+3月10日のRp.3でリスペリドンを中止した。

□ Rp.2

アムロジピンベシル酸塩 1回 5 mg (1日1回朝食後)
 プラバスタチンナトリウム 1回 10 mg (1日1回朝食後)
 スピロノラクトン 1回 25 mg (1日1回朝食後)
 ラメルテオン 1回 8 mg (1日1回寝る前)
 リスペリドン 1回 0.5 mg (1日1回寝る前)
 コハク酸ソリフェナシン 1回 2.5 mg (1日1回夕食後)

□ Rp.3

アムロジピンベシル酸塩 1回 5 mg (1日1回朝食後)
 プラバスタチンナトリウム 1回 10 mg (1日1回朝食後)
 スピロノラクトン 1回 25 mg (1日1回朝食後)
 ラメルテオン 1回 8 mg (1日1回寝る前)
 コハク酸ソリフェナシン 1回 2.5 mg (1日1回夕食後)

経過概略

患者は、アルツハイマー型認知症により、夜間せん妄をはじめとした精神行動障害が認められていた。過去にベンゾジアゼピン系睡眠薬が処方されたが、ベッドからの転落が認められた他、眠りが浅く、夜間頻尿や睡眠障害も継続していた。そこで、リスペリドンが処方され、精神行動障害に一定の効果が認められたが十分ではなく、車椅子からの転落も認められ、増量は困難と考えられた。また、夜間頻尿に伴う中途覚醒が継続していたことから、コハク酸ソリフェナシンを追加した。しかし、夜間頻尿に一定の効果が認められたが十分ではなく、精神行動障害や睡眠障害の増強傾向も垣間見られたことから、この増量も困難と考えられた。そこで、睡眠深度の進展が夜間頻尿や精神行動障害にもよい影響を与えてくれることを考慮し、睡眠障害に対してゾピクロンを追加した。その結果、睡眠障害に一定の効果を認めたが、ゾピクロンは超短時間型であるため効果の持続時間は限られた。そして、睡眠時間帯以外の夜間帯に精神行動障害が継続し、隣室の同居者から苦情が寄せられた。そこで、医師と薬剤師のカンファレン

スにより、ゾピクロンからメラトニン受容体アゴニストとしての作用機序を有するラメルテオンへの変更が、精神行動障害などにかかわる生理的な睡眠の改善を促し、生活リズムを補正する観点からも効果を見込みやすいとの合意に至り、処方変更した。その結果、即効性はなかったが約7週間を掛けて夜間頻尿、睡眠障害、精神行動障害が徐々に軽減し、約12週間後にはリスペリドンの中止も実現できた。現在、本患者はアルツハイマー型認知症による短期記憶障害についてある程度認識できるようになり、生活の質が改善された。

考 察

本報告は、夜間頻尿と精神行動障害を有する2名の患者に対し、薬剤師が医師とのカンファレンスを通じてラメルテオンの処方を提案することで高齢者の夜間頻尿、精神行動障害、睡眠障害を軽減できた症例報告である。

夜間頻尿とは、夜間に排尿のために1回以上起きなければならないという訴えであり、そのことにより苦痛を感じている状態である^{16,17)}。夜間の排尿回数が2回以上になると生活の質に影響するため、臨床的に問題となりやすい^{5,6)}。

夜間頻尿の原因のひとつに、夜間膀胱容量の低下があり、特に高齢者では眠りが浅くなって睡眠時間が分断されるために中途覚醒し、膀胱容量が低下して夜間頻尿に繋がりがやすい¹⁸⁾。ところで、メラトニンは、GABA_A作動系を介して膀胱容量を増加させることが報告されている¹⁹⁾。ラメルテオンはメラトニン受容体(MT₁およびMT₂)に対する選択的アゴニストで、GABA_A作動系には影響を与えないが膀胱容量を増大することが確認されており、今後の作用機序の解明が期待されている²⁰⁾。

一方、夜間頻尿と睡眠障害の程度は相関が高いため¹⁻⁴⁾、両者が併存する場合は、夜間頻尿だけでなく睡眠障害の治療も重要である。しかし、既存の睡眠薬は副作用として夜間のふらつきなどが報告され、転倒や中途覚醒時の記憶の混乱に伴う精神行動障害への悪影響が懸念される¹⁴⁾。本報告例でも、転倒や転落の他、徘徊やせん妄をはじめ

めとした精神行動障害が認められ、転倒に伴う慢性硬膜下血腫の手術、精神行動障害に伴う隣人とのトラブルに繋がっていた。

メラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンは、メラトニン受容体の刺激により生理的な睡眠を促す薬剤として開発された¹¹⁻¹³⁾。この医薬品は、既存の睡眠薬と異なり、鎮静作用や抗不安作用を有せず、ふらつき・依存性・薬剤耐性などが少ない^{14,15)}。そのため、本症例報告の結果からも、精神行動障害と睡眠障害を併存する高齢者に有用であると考えられた。

また、夜間頻尿の第一選択薬には抗コリン薬があげられる²¹⁾。しかし、抗コリン薬は、認知機能障害を伴う有害事象や認知機能に及ぼす影響が報告され^{22,23)}、本症例報告でのコハク酸ソリフェナシンも抗コリン作用を有し、せん妄をはじめとした精神行動障害や睡眠障害への影響が知られており、注意すべき薬剤のひとつである^{24,25)}。コハク酸ソリフェナシン5mgを単回投与した場合、投与後4時間で最高血中濃度に達し、血中消失半減期は約48時間に及ぶ²⁴⁾。また、健康な高齢の男女にコハク酸ソリフェナシン10mgを1日1回反復投与した際の血漿中濃度は、投与後2～3週間で定常状態に達する²⁴⁾。そのため、コハク酸ソリフェナシンをはじめとした抗コリン薬は、夜間頻尿に対しては一定の服薬期間を経た定常状態での効果の評価が好ましい。しかし、類薬であるトルテロジンでは、投与から数週間後に記憶障害と妄想が発現し、投与中止後数ヶ月で記憶が回復した症例が報告されている²²⁾。また、コハク酸ソリフェナシンの因果関係が可能性大とされた認知機能に関する副作用では、投与継続ながら回復に要した期間が副作用発現から約一ヶ月後まで及んだ症例が報告されている²⁵⁾。そのため、認知症が誘因となった精神行動障害や睡眠障害を併せ持つ患者では血中消失までの期間が長くなりやすく、精神行動障害や睡眠障害への影響も残りやすいため、抗コリン薬の選択と効果の評価のあり方に十分な注意が必要である。

症例1では、コハク酸ソリフェナシンが比較的短期間の服薬でも、ラメルテオンの追加により、

コハク酸ソリフェナシンの低用量の維持を実現し、夜間頻尿だけでなく、抗コリン薬の使用で懸念される精神行動障害や睡眠障害を軽減できた。症例2では、精神行動障害、睡眠障害、転落をはじめとした日常生活動作の経過から、リスペリドンやコハク酸ソリフェナシンの増量が検討しにくい中、ラメルテオンの追加により、リスペリドンやコハク酸ソリフェナシンを低用量に維持したまま、夜間頻尿、精神行動障害、睡眠障害を軽減できた。このように、患者の状態を薬剤師が詳細に把握して医師と協議し、薬剤選択に介入することは、特に在宅や居住系施設で医療を受ける患者の生活の質の向上のためにも極めて重要である。

ラメルテオンは、「不眠症における入眠困難の改善」のみの効能に限られ、本症例報告の結果をみても効果が安定するまでに約2～7週間以上を要していることから、効果が緩やかなため、精神行動障害や夜間頻尿に対して第一選択とはなり得ない。しかし、結果的にゾピクロンやリスペリドンが不要となったことから、抗コリン薬の弱点を補完する位置づけにおいては、注目すべき薬剤選択であったと考える。

本症例報告をもとに、今後、体系的な有効性の評価が期待される。

引用文献

- 1) 中川晴夫, 池田義弘, 荒井陽一: いま夜間頻尿を科学する, *Urology View*, 3, 7-82, 2005.
- 2) Asplund R: Nocturia in relation to sleep, health, and medical treatment in the elderly. *BJU Int.*, Sep;96 Suppl 1, 15-21, 2005.
- 3) Middlekoop HA, Smilde van den Doel DA, Neven AK, et al: Subjective sleep characteristics of 1,485 males and females aged 50-93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 51, 108-115, 1996.
- 4) Asplund R, Aberg H: Nocturnal micturition, sleep and well-being in women of ages 40-64 years. *Maturitas*, 24, 73-81,

- 1996.
- 5) Sagnier PP, MacFarlane G, Teillac P, et al : Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community, *J. Urol.*, 153, 669-673, 1995.
 - 6) DuBeau CE, Yalla SV, Resnik NM : Implications of the most bothersome prostatism symptom for clinical care and outcomes research. *J. Am. Geriat. Soc.*, 43, 985-992, 1995.
 - 7) 本間之夫,排尿に関する疫学的委員会,他: 排尿に関する疫学的研究. *日排尿機能会誌*, 14, 266-277, 2003.
 - 8) Doi Y, Minowa M, Okawa M, et al : Prevalence of sleep disturbance and hypnotics medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *Epidemiol.*, 10, 79-86, 2000.
 - 9) Dawson D, Reid K : Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature*, 388 (6639) , 235, 1997.
 - 10) 厚生労働省 : 要介護認定 認定調査員テキスト, 114-157, 2009.
 - 11) Yukuhiro N, Kimura H, Nishikawa H, et al : Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys, *Brain Res.*, 1027, 59-66, 2004.
 - 12) Erman M, Seiden D, Zammit G, et al : An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia, *Sleep Med.*, 7, 17-24, 2006.
 - 13) Erman M, Seiden D, Zammit G, et al : Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia, *J. Clin. Sleep Med.*, 3, 495-504, 2007.
 - 14) Zammit G, Wang-Weigand S, Rosenthal M, et al : Effect of ramelteon on middle-of-the-night balance in older adults with chronic insomnia, *J. Clin. Sleep Med.*, 15, 34-40, 2009.
 - 15) Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, et al : Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia, *Sleep*, 32, 351-360, 2009.
 - 16) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al : The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society., *Neurourol. Urodyn.*, 21, 167-178, 2002.
 - 17) 本間之夫,西沢理,山口脩 : 下部尿路機能に関する用語基準,国際禁制学会標準化部会報告, *日排尿機能会誌*, 14, 278-289, 2003.
 - 18) 白川修一郎,田中秀樹,駒田陽子,他 : 夜間頻尿の病態と治療,高齢者の睡眠障害と夜間頻尿, *泌尿器外科*, 16, 15-20, 2003.
 - 19) Matsuta Y, Yusp A, Tanase K, et al : Melatonin increases bladder capacity via GABAergic system and decreases urine volume in rat. *J. Urol.*, 184, 386-391, 2010.
 - 20) 遠藤信貴,野澤昌弘,伊丹祥隆,他 : 夜間頻尿合併不眠患者に対するラメルテオンの有用性の検討, *泌尿器外科*, 24, 1473-1479, 2011.
 - 21) 菅谷公男 : 夜間頻尿に対する塩酸フラボキサートの投与方法とその効果, *排尿障害プラクティス*, 10, 73-76, 2002.
 - 22) Tsao JW, Heilman KM : Transient Memory Impairment and Hallucinations Associated with Tolterodine Use. *N. Engl. J. Med.*, 349, 2274-2275, 2003.
 - 23) Womack KB, Heilman KM : Tolterodine and Memory Dry but Forgetful, *Arch. Neurol.*, 60, 771-773, 2003.
 - 24) ベシクア添付文書情報,アステラス製薬, 2011.
 - 25) 町田恵子,小林俊光,宗政博,他 : 過活動膀胱に対するコハク酸ソリフェナシン投与例における認知機能障害への影響の検討, *泌尿器外科*, 25, 199-208, 2012.

Analysis for elderly patient's cases that night time polyuria, mental behavior disorder, and sleeplessness were reduced through the use of ramelteon

Takashi Hatanaka ¹⁾, Ryo Itoh ²⁾, Yasuna Kobayashi ¹⁾ and Toshinori Yamamoto ¹⁾

¹⁾ Division of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacotherapeutics, School of Pharmacy, Showa University

²⁾ Itoh Medical Clinic

Abstract

Night time polyuria is one of the main reason for sleeplessness among the elderly people, it is important to check whether the night time polyuria induces sleeplessness in elderly patients. Sleeplessness causes the disorder of the life balance, and as a result, it sometimes affects patients' mental behavior abilities such as concentration, memorization, learning ability, emotional control and working efficiency. For that reason, in case of elderly patients, sleeplessness itself and night time polyuria need to be removed to improve mental behavior disorder caused by some diseases like dementia. A melatonin receptor agonist, ramelteon, was created as a drug for promoting physiological sleep by stimulating melatonin receptor. Unlike existent sleeping pills, it does not have lenitive and antianxiety function. These characteristics reduce the side effects like stagger, dependence on and tolerance for medicines.

In this report, we introduce two elderly patients' cases that night time polyuria, mental behavior disorder and sleeplessness were reduced through the use of ramelteon.

Key words : Elderly patients, Sleeplessness, Night time polyuria, Mental behavior disorder, Ramelteon

Received 22 October 2012 ; accepted 4 December 2012

