

スボレキサントが摂食行動に奏効したと考えられた摂食障害2例

佐々木(武村) 史, 杉山 効平, 林下 善行, 上村 恵一, 高田 秀樹

要 旨

スボレキサントはオレキシン受容体拮抗薬であり、覚醒中枢を特異的に抑制することで、自然に近い眠りをもたらす睡眠薬である。オレキシンはもともと摂食行動に作用する神経ペプチドとして発見されたが、その神経脱落がナルコレプシーの病因であると判明し、以後は睡眠/覚醒への作用の方に注目が集まっている。今回我々は、摂食障害患者の不眠に対してスボレキサントを使用したところ、摂食行動への影響も認められた2例を経験した。

症例は10代および20代の女性で、2例とも急激なダイエットを機に低体重となり、神経性無食欲症過食・排出型として長期に経過し、過食・自己誘発性嘔吐が頻回のため低カリウム血症を呈していた。スボレキサント開始後は、不眠の改善を認めただけでなく、過食・自己誘発性嘔吐が軽減し、血清カリウム値もある程度保たれるようになり、致死性不整脈を呈さず経過している。

動物実験の結果からは、エネルギー不足になると、オレキシン神経系が活性化され、結果として覚醒レベルの上昇・過活動・過食を呈する、との図式が推測される。スボレキサントは、エネルギーバランスが負に傾いている神経性無食欲症過食・排出型患者の過食衝動、ひいては自己誘発性嘔吐を抑える可能性が考えられた。

キーワード：スボレキサント、オレキシン、神経性無食欲症過食・排出型

はじめに

オレキシンは1998年に同定された神経ペプチドであり、摂食中枢とされる外側視床下部領域に局在することから命名された（ギリシャ語で“orexis”は食欲の意）。その後、覚醒や睡眠を適切に維持できないナルコレプシーにおいて、オレキシン産生神経の脱落が認められ、オレキシンの睡眠/覚醒への影響が注目された¹⁾。そして、オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントが開発され、2014年に睡眠薬として日本で処方可能となった。その副作用の少なさ、および自然に近い眠りをもた

らすという作用から、既に広く使用されている。

スボレキサントがオレキシン受容体拮抗薬である以上、睡眠/覚醒だけでなく、摂食行動に対しても何らかの影響を及ぼすことが推測されるが、まだ報告はない。

今回我々は、神経性無食欲症患者の不眠に対してスボレキサントを使用したところ、摂食行動への影響も認められた2例を経験したので、報告する。

なお、症例提示に際しては、匿名性保持の観点から、主旨に影響を及ぼさない程度の改変を加えた。

【症例1】 29歳 女性

同胞3名の第2子次女。反抗期もなく、親の言うことをよく聞く「良い子」だった。

もともとやや肥満気味で、それについて卑下する傾向があった。中学2年時に、食事制限を主としたダイエットを開始し、半年で20kg減量したところ、過食・自己誘発性嘔吐も出現した。

過食用の買い物(3~4千円/日)のため、金銭を要求して家族に暴力をふるうようになり、X-11年(中学3年)から複数の精神科病院や医院にて、外来および入院治療を受けたが、目立った改善は得られなかった。

X-9年、紹介によりA病院精神科を初診した。頻回の過食・自己誘発性嘔吐によって著明な低K血症を呈するか、二次的な抑うつ状態に伴い自殺企図を行うか、計5回の入院歴がある。

X年当科に転医し、長期入院にて十分に体重が回復した後、X+1年近医クリニックに転医した。低K血症が続いたため、入院目的でX+2年当科を再度紹介され再診した。なお、内服は数年来クエチアピン400mgを中心とした処方であり、大きな変化はなかった。

入院後は、人の目があると過食・自己誘発性嘔吐ともに抑えることができ、血清K値も自然に改善したが、その分食事が減り、体重も40kg(BMI 16.0)まで減少した。しかし同室者の些細な言動に対する不満を強く訴え、そのせいでイライラして眠れないと主張したため、スボレキサント15mg

を開始した。睡眠はいくらか改善したが、体重は改善しないまま、どうしても耐えられないと主張し約1カ月で退院してしまった。以後、週1回程度のペースで外来通院を続けており、スボレキサントも継続しているが、明らかに入院前よりも過食・自己誘発性嘔吐が減少し、血清K値も3.0mEq/ml以上を維持している(図1)。

【症例2】 19歳 女性

同胞2名の第2子次女。幼稚園・小学校では活発で友人も多かった。

もともと父親にとっても懐いていたが、中学在学中にその父親ががんで死去し、大きくショックを受けた。ほぼ同時期に月経が発来し、男性の親族から揶揄され深く傷ついた。また、同級生から「性的嫌がらせ」と本人は表現する)もあり、不登校になった。定時制高校に入学後は通学できたが、知らない男性に車に連れ込まれそうになる事件があり、女性であることに次第に嫌悪感を持つようになっていった。

X-2年(16歳)、食事制限を主とするダイエットを開始し、4ヵ月で13kg減量した。浮腫が出現したため、近医総合診療部を受診したところ、摂食障害の診断となり、B病院精神科を紹介された。入院は頑なに拒否し、外来通院のみ継続したが、改善は得られず、短期間で自己中断した。

X年 高校卒業を機に母娘で札幌に転居してきた。同時期より幻聴、思考伝播、被注察感が出現し、

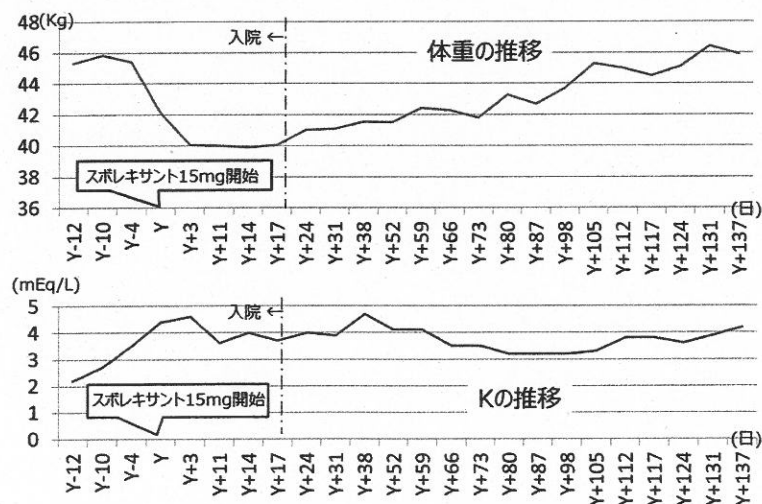


図1 症例1の体重および血清K値の推移

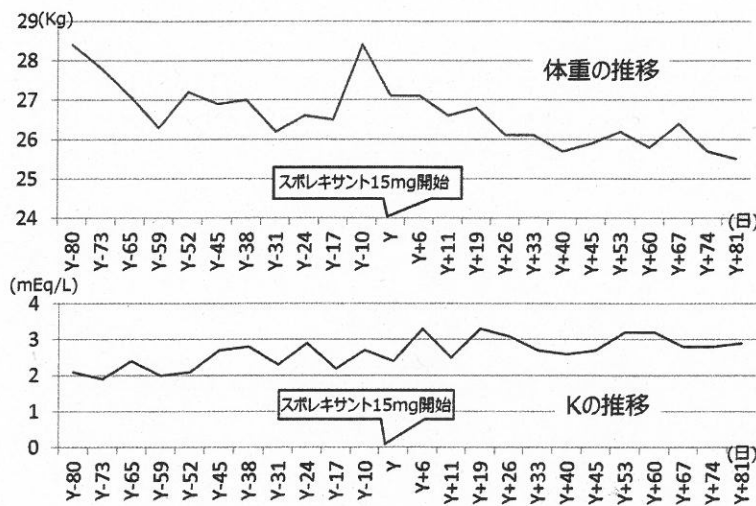


図2 症例2の体重および血清K値の推移

転居後はほぼ引きこもりの状態となった。近医メンタルクリニックを初診したが、既に体重が28kg (BMI 12.6) であったため、当科を紹介された。過食・自己誘発性嘔吐が頻回にあり、低K血症を呈していた。入院を繰り返し説得したが、本人が拒否するだけでなく、母親も決断できないまま外来通院を継続した。プロナンセリン16mgを中心とした薬物療法で異常体験は軽減し、独りでの外出も可能となったせいか、母親は外来通院にも同伴しなくなった。

浮腫のために体重は変動を続けたが、不眠に対しスボレキサント15mgを開始して以降は、徐々に血清K値が2.0mEq/ml前後から3.0mEq/ml前後に改善し、致死的不整脈のリスクは軽減した。なお、当時本人は否定していたが、後から聞くと、過食・自己誘発性嘔吐が減少していた印象とのことであった。以後も体重は変動しつつ減少し、入院を繰り返し説得するも、本人は頑なに拒否し、母親も逃避してしまうことが続いた。結局その3カ月後に意識障害を呈して救急搬入され、当科入院となった(図2)。

考 察

動物実験では、食餌が適切に得られず、エネルギーバランスが負に傾くと、覚醒レベルが上昇し、自発運動量が増加する。この入力系にオレキシン神経が関わっていることが示唆されている²⁾。

また、通常は摂食行動を起こさない明期の始めのラット側脳室内に、オレキシンを注入したところ、驚異的速さ・量の摂食行動を示した³⁾。

すなわち、エネルギー不足になると、オレキシン神経系が活性化し、覚醒レベルの上昇・過活動・過食を呈する、という図式が推測される。そうであれば、スボレキサントはこれを阻害する可能性が考えられる。

なお、神経性無食欲症の制限型の患者では、髄液オレキシン濃度は健常人と同等だったとの報告がある⁴⁾。当初制限型で経過していた患者でも、途中から過食・排出型に移行することは一般的に多く、その過程にはオレキシン神経が関与している可能性も考えられる。また、過食を呈していない神経性無食欲症制限型の患者では、食行動に対してスボレキサントが影響を及ぼさない可能性もある。

今回我々が経験した2例は、いずれも神経性無食欲症の過食・排出型である。2例とも、長期に過食・自己誘発性嘔吐が続き、低K血症を呈していた。スボレキサント開始後はK値がある程度保たれるようになっており、スボレキサントが直接的に血清K値に影響するとは考えにくく、過食・自己誘発性嘔吐が減ったことが示唆される。症例1ではその後、次第に体重自体も回復している。症例2は、体重は減少を続けたものの、K値がある程度保たれるようになったため、生命的危機の軽減が得られた。

以上より、スボレキサントは、エネルギーバラ

ンスが負に傾いている患者の過食衝動、ひいては自己誘発性嘔吐を抑える可能性が考えられる。

ただし、今回の2症例とも、スボレキサント開始前に治療環境の変化もあったため、過食・自己誘発性嘔吐の軽減がスボレキサントによるものだと断定しきれない面はある。今後症例数が増えることで、より明らかになると思われる。

おわりに

オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントを睡眠改善目的に使用したところ、過食・自己誘発性嘔吐が軽減し、血清K値が保たれるようになった神経性無食欲症過食・排出型の2例を報告した。

オレキシンはもともと摂食に関与する神経ペプチドとして発見されたが、まだ不明な部分が多く、

今後は睡眠障害だけでなく摂食障害にも応用できる知見が得られることを期待したい。

参考文献

- 1) 籾和彦：オレキシン受容体拮抗薬—新規作用機序の睡眠薬。薬事, 56 ; 517-520, 2014.
- 2) 桜井武：オレキシンと摂食障害。Pharma Medica, 24(3) ; 23-27, 2006.
- 3) 白石武昌：「摂食調節」を司る二つのホルモン orexinsの発見—摂食障害治療への期待—。肥満研究, 4(2) ; 186-189, 1998.
- 4) 神林崇, 中村道三, 丸山史, 他：ナルコレプシーの原因ペプチドである髄液オレキシン測定にまつわる最近の知見。分子精神医学, 8(2) ; 160-163, 2008.