

そ こ が 知 り た い

## 医 薬 ? 情 報

### メラトニン含有製剤による 睡眠障害治療について

メラトニン含有製剤は、欧州において2018年に小児を対象とした「自閉スペクトラム症及びスミス・マゲニス症候群に伴う不眠症」を効能・効果として承認されている。本邦では2013年から開始された臨床試験や日本小児神経学会からの早期承認に向けた要望書が提出されたことなどを経て、2020年6月に「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」の効能・効果をもつメラトニン含有製剤（メラトベル<sup>®</sup>顆粒）が上市されるに至った。2010年7月より臨床使用されているメラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンは「不眠症における入眠困難の改善」を適応としているが、小児や脳に器質的障害のある患者に対しての安全性が確立されておらず、「小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善」の適応を取得しているのは本剤だけである。

小児期は睡眠機構が発達過程にあるため、その発達の未熟性や異常を起因とした睡眠障害がみられることがある。治療を要する睡眠の問題がある場合、その背景に何らかの要因が絡んでいることも多く、内科疾患的には閉塞性呼吸障害となる慢性鼻炎や喘息、高度肥満による睡眠時低換気や無呼吸、アトピー性皮膚炎など、そして精神疾患的には神経発達症など多様な素因が挙げられている。この神経発達症とは情動・学習能力・自己コントロール・記憶など様々な知的活動に影響する脳の機能障害であり、知的発達症や自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症などが含まれている。

これら神経発達症の患児は睡眠覚醒リズム障害を認めることが多く、その症状にはメラトニン分泌異常が関係している。メラトニンは脳の松果体から夜間になると分泌されるホルモンであり、視床下部に

存在する体内時計による調節を受け、1日周期の概日リズムを形成する。神経発達症の患児はメラトニンの分泌が正常の生理作用とは逆に夜間は低下し、日中に増加していることがある。また、光や音に感覚過敏であるため容易に覚醒し、入眠困難に陥ることもある。

メラトニンの分泌に及ぼす夜間の光の影響について興味深い報告があり、健常成人と小児を対象に30 lx未満の薄暗い光と580 lxの室内光程度の明るい光の環境下、夜の就寝前にメラトニン分泌量を測定したところ、小児が大人の約2倍低下し、完全に抑制されていた。このように小児は光により体内時計への影響を受けやすい。これは大人に比べて瞳孔が大きいこと、そして水晶体の光透過率が高いことなどが要因と考えられており、光に対する感覚過敏を持つ神経発達症の患児であれば、睡眠覚醒リズムへの影響は大きいとみられる。小児期の睡眠リズムの崩れは、体調不良や精神的不調に陥り成長障害の一因となるため、適切な睡眠を確保することが大切である。

メラトニンによる薬物治療が有効とされる睡眠障害は、睡眠覚醒相後退障害や睡眠覚醒相前進障害が挙げられる。前者は望んだ就床時刻に対して相対的に概日リズムが遅れているため入眠困難が生じる。この場合、早朝の高照度光療法や、メラトニンないしメラトニン受容体作動薬を夕方から就床までの時間に投与すると概日リズムを前進させることができる。後者は、望んだ睡眠時間帯に対して概日リズムが前進しているため夕方からの眠気や早朝覚醒が生じる。この場合、夕刻の高照度光療法や、夜間の最低体温出現時刻から起床に至るまでの時間帯にメラトニンないしメラトニン受容体作動薬を投与することで、概日リズムを後退させることが出来る。これら概日リズム障害は日中の活動もさることながら、

このリズムを乱す光環境を避けることも重要である。

睡眠障害の治療として睡眠生活指導のもと必要に応じた薬物療法が行われるが、小児に対して十分な安全性が認められている薬剤が無かったため、メラトニン含有製剤による治療の選択肢が増えたことは望ましいことであり、患児やその家族にとってQOLの向上につながることを期待したい。

#### 参考資料

- ・樋口重和：子どもの睡眠問題と光環境，睡眠医療。Vol.11 No. 4, 501-505 (2017)
  - ・内山真：概日リズムからみた不眠症治療，ねむりとマネージメント。Vol. 6 No. 1, 25-28 (2019)
- (順天堂東京江東高齢者医療センター薬剤科

高野賢児)

## 狂犬病とワクチンについて

愛知県豊橋市は2020年5月、同市内の病院に入院していた患者の狂犬病発症を確認し、同年6月に死亡したと発表した。この患者は2019年9月頃にフィリピンで犬に咬まれ、2020年2月に就労のため来日した。患者周辺からの聞き取りでは入国後の動物との接触歴はなく、また検出されたウイルスの塩基配列からフィリピンで狂犬病に感染したと推定されている。日本国内での狂犬病発症は2006年にフィリピンで感染して帰国後に発症した事例以来であるが、国内で感染した狂犬病患者の発生は1957年以降確認されていない。

狂犬病は、狂犬病ウイルスを保有する野生動物に咬まれたり引っ搔かれたりしてできた傷口から、唾液に含まれるウイルスが侵入して主に発症する人獣共通感染症である。全ての哺乳類は狂犬病に罹患する可能性があるが、アジアでは狂犬病の犬から多く感染しており、死亡例の約99%は犬からの感染である。通常ヒトからヒトへの感染はなく、感染した患者から感染が拡大することはない。

狂犬病は日本、英国、スカンジナビア半島の国々など一部の地域を除き、南極大陸以外のすべての大陸に分布しており、ヒトでの死亡例は全世界で年間推計5万9千人とされるが、その約95%がアジア、アフリカ地域で発生している。潜伏期間はヒトでは一般的に1～3ヵ月であるが、ウイルスの侵入場所やウイルス量などの要因に応じて1週間から1年ま

で変動する。ウイルスは神経に沿って脊髄から脳に移動し、脳炎を発症する。前駆期（発熱、食欲不振、咬傷部位の痛みなど）、急性神経症状期（不安感、恐水及び恐風症状、興奮性、麻痺など）を経て、最終的には昏睡期として全身の麻痺が進行し、昏睡状態から呼吸停止で死亡する。狂犬病は一度発症すれば致死率はほぼ100%であり、発症してしまうと効果的な治療法は存在しない。

狂犬病の予防のためには、主要な感染動物である犬と、移される側のヒトへの予防接種が必要である。ヒトにおいては狂犬病の流行地域に渡航する場合、動物との接触が避けられない、又は近くに医療機関がないような地域に長期間滞在する場合は、渡航前に予防接種を受けることが勧められる（曝露前接種：Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP))。現地で狂犬病の恐れのある動物に咬まれたり、傷口をなめられたりした場合は、応急処置として傷口の洗浄、消毒を行った後、感染動物との曝露の度合いによっては直ちに狂犬病ワクチンの接種を開始する（曝露後接種：Post-Exposure Prophylaxis (PEP))。曝露のカテゴリー分類とワクチン接種の可否についてはWHO推奨の指針が公開されている。

曝露前後のワクチン接種として日本国内で適応を持つのは、組織培養不活化狂犬病ワクチン (Meiji Seika ファルマ) とラビピュール筋注用 (グラクソ・スミスクライン) であるが、前者は現在製造を中止しているため、実質的には後者のみとなっている。これらのワクチンは曝露前と後で接種スケジュールが異なるので注意が必要である。ラビピュール筋注用はWHOが2018年に発表した推奨接種スケジュールと概ね同様の用法であり、PrEPは3回接種で21～28日間、PEPは4～6回接種で21～90日間で完了するため、組織培養不活化狂犬病ワクチンと異なり最短3週間でPrEPが完了することが特徴である（詳細な接種スケジュールは添付文書参照）。

接種不適当者としては発熱、急性疾患の罹患、本剤によるアナフィラキシーの既往などがあるが、発病後の致死率の高さから、「曝露後免疫を目的とした使用に限り、予防接種上の有益性を考慮して接種を行うこと」とされている。また保険上の取り扱いについては、発病阻止（曝露後免疫）の目的で使用した場合に限り、保険適用が認められている。

日本は島国であること、狂犬病予防法によって犬