

# 睡眠疾患相關藥物新知

臺北市立聯合醫院(陽明院區) 精神科 方勇駿

## 摘要

$\gamma$ -胺基丁酸受體促效劑已被廣泛用於治療失眠，近年來有食慾激素受體拮抗劑 (suvorexant) 及褪黑激素受體促效劑 (ramelteon、tasimelteon) 等新型助眠藥物上市，較無濫用及依賴危險性。在治療嗜睡/猝睡症方面，除了較新的中樞神經興奮劑 (modafinil、armodafinil) 之外，也有可同時減少猝倒症狀的第3型組織胺受體促效劑 (pitolisant) 上市。

## 前言

治療失眠的傳統藥物都是GABA受體促效劑，易產生耐受性及依賴，過量可能抑制呼

吸。中樞神經興奮劑 (CNS stimulants) 可治療猝睡症 (narcolepsy) 的日間嗜睡症狀，但有濫用危險性。本文將介紹近年內發展的新藥，同樣有療效，但較少舊藥的缺點。神經區域及神經傳導物在本文多以英文縮寫表示，中英文全名均請見表1。

## 睡醒調控 (sleep-wake control)

睡醒調控是由大腦各區域合作 (圖1)，晝夜節律 (circadian rhythm) 及恆定睡眠驅力 (homeostatic sleep drive) 交互作用的結果<sup>1</sup>。促進覺醒的神經區域包括：(一) 上行網狀活化系統 (ascending reticular activating system)，包括：VTA、LC、DRN、TMN、PPT

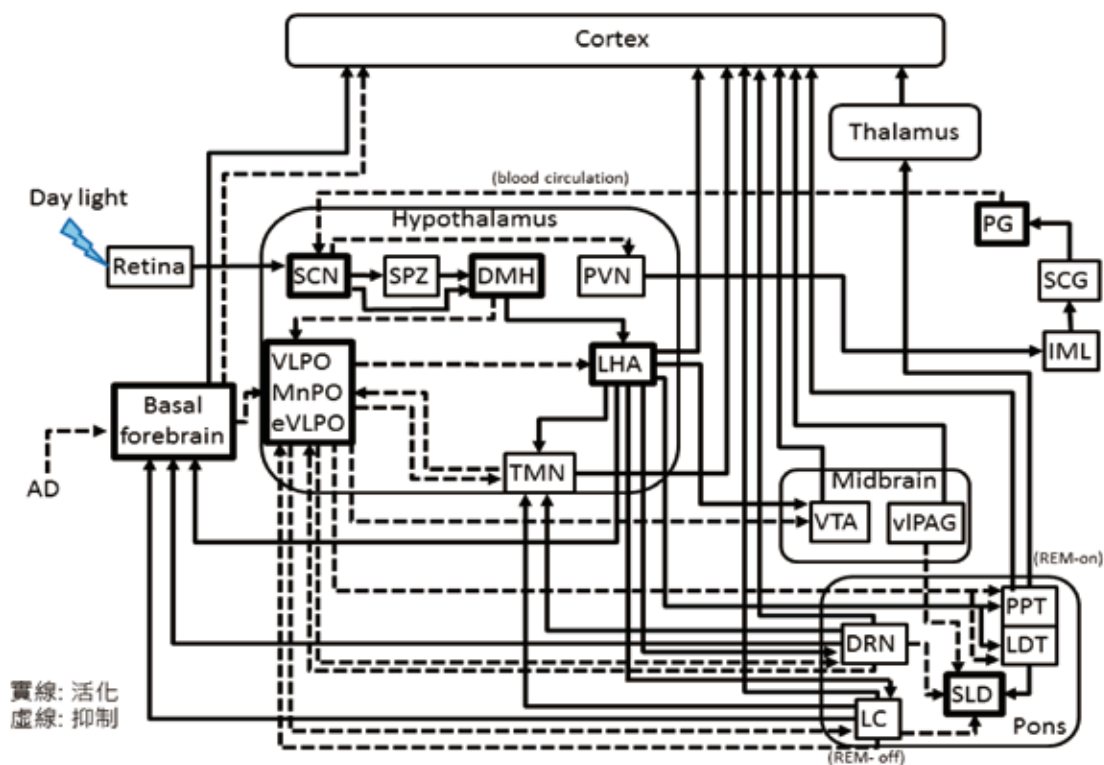


圖1 參與睡醒調控的大腦神經區域示意圖

表1 參與睡醒調控的神經區域及其利用之神經傳導物

神經區域	神經傳導物	作用
藍斑核 (locus coeruleus, LC)	NA	促進覺醒 抑制REM
結節乳突神經核 (tuberomammillary nucleus, TMN)	HA	促進覺醒
腹側被蓋區 (ventral tegmental area, VTA)	DA	促進覺醒
腹外側導水管周邊灰質 (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG)	DA	促進覺醒
	GABA	抑制REM
外側橋腦被蓋 (lateral pontine tegmentum, LPT)	GABA	抑制REM
背側縫核 (dorsal raphe nucleus, DRN)	5-HT	促進覺醒
		抑制REM
臂旁核 (parabrachial nucleus, PB)	ACh	促進覺醒
腳橋被蓋核 (pedunculopontine tegmental nucleus, PPT)	ACh	促進覺醒
	Glu	促進REM
外背側被蓋核 (laterodorsal tegmental nucleus, LDT)	ACh	促進覺醒
	Glu	促進REM
前腦基底部 (basal forebrain, BF)	ACh	
	Glu	促進覺醒
	GABA	
	GABA SS	促進NREM
外側下視丘區 (lateral hypothalamic area, LHA)	OX	維持覺醒
	GABA	促進NREM
	MCH	
	GABA Glu	促進REM
穹窿周區 (perifornical area, PeF)	OX	維持覺醒
腹外側視前區 (ventrolateral preoptic area, VLPO)	GABA	
	Gal	促進NREM
內側視前區 (median preoptic area, MnPO)	GABA	促進NREM
延伸腹外側視前區 (extended ventrolateral preoptic area, eVLPO)	GABA	促進REM
	Gal	
	MCH	
後側下視丘 (posterior hypothalamus, PH)	GABA	促進REM
	Glu	
顏面神經旁區 (parafacial zone, PZ)	GABA	促進NREM

神經區域	神經傳導物	作用
外背側被蓋下核 (sublaterodorsal tegmental nucleus, SLD)	Glu	產生REM atonia
背側巨細胞旁網狀核 (dorsal paragigantocellular reticular nucleus, DPGi)	GABA	促進REM
外側巨細胞旁核 (lateral paragigantocellular nuclei, LPGi)	GABA	促進REM
視網膜下視丘路徑 (retinohypothalamic tract, RHT)	Glu	傳遞光線訊息
視神經交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN)	VIP	主宰晝夜節律
	GABA	
腦室旁下區 (subparaventricular zone, SPZ)	VIP	參與晝夜節律
	AVP	
背內側核 (dorsomedial nucleus, DMH)	Glu	參與晝夜節律
	GABA	
腦室旁核 (paraventricular nucleus, PVN)	AVP	參與晝夜節律
松果腺 (pineal gland, PG) *	MT	促進夜眠
神經膠質細胞 (neuroglial cells)	AD	睡眠恆定驅力
	PGD2	
	IL-1	
	TNF- $\alpha$	

5-HT=血清素 (serotonin) ; Ach=乙醯膽鹼 (acetylcholine) ; AD=腺苷酸 (adenosine) ; AVP=精胺酸增壓素 (arginine vasopressin) ; DA=多巴胺 (dopamine) ; Gal=甘丙胺素 (galanin) ; GABA= $\gamma$ -胺基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid) ; Glu=麩胺酸 (glutamate) ; HA=組織胺 (histamine) ; IL-1=介白素-1 (interleukin-1) ; MCH=黑色素濃縮素 (melanin-concentrating hormone) ; MT=褪黑激素 (melatonin) ; NA=正腎上腺素 (noradrenaline) ; OX=食慾激素 (orexin) ; PGD2=前列腺素D2 (prostaglandin D2) ; SS=生長抑制素 (somatostatin) ; TNF- $\alpha$ =腫瘤壞死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) ; VIP=激脈腸勝肽 (vasoactive intestinal peptide) 。

\*松果腺雖非神經組織，但與睡-醒調控有關，故也列在此表內。

及LDT；(二)前腦基底部；(三)LHA。LHA含有OX神經元，與睡眠、食慾、成癮都有關<sup>2</sup>。

促進非快速動眼睡眠 (NREM sleep) 的神經區域包括：(一)VLPO、MnPO、PZ的GABA神經元：抑制大腦皮質以下的促進覺醒

區域；(二)前腦基底部的GABA神經元、大腦皮質的GABA中間神經元：抑制大腦皮質。

調控快速動眼睡眠 (REM sleep) 的神經區域分成REM-on (促進REM) 及REM-off (抑制REM)。REM-on包括：(一)SLD：產生快速腦波及肌肉鬆弛 (atonia)；(二)

活化SLD：PPT及LDT；（三）去抑制化SLD：SLD（GABA）、DPGi、LPGi、eVLPO、LHA。REM-off包括：vlPAG、LPT、LC、DRN，都會抑制SLD。

SCN是人體的主控時鐘（master clock），有自發的24小時節律，能驅動其他生理變化，也能與外界光線同步<sup>3</sup>。外界光線（尤其波長446-483nm的藍光）訊號經視網膜傳遞、活化SCN，SCN再活化SPZ與DMH。DMH主要功能是活化LHA，並抑制VLPO。SCN神經元上有MT1受體及MT2受體，被MT接合之後對SCN是抑制作用。在白晝時，SCN透過PVN去抑制負責製造MT的PG。當黑夜降臨，SCN活性降低，PG就去抑制化、釋出MT，又進一步抑制SCN，於是受SCN調控的促進覺醒區域也降低活性，受SCN抑制的促進睡眠區域則開始活化，覺醒消退，進入睡眠。

在長時間清醒後往往伴隨長時間深度NREM睡眠，可能由神經膠質細胞釋出的AD、PGD2、IL-1、TNF- $\alpha$ 等調控<sup>4</sup>。其中，星狀細胞（astrocytes）釋出的AD，隨覺醒時間越長，在腦中堆積的量也越多；從動物實驗已知AD可以抑制BF中促進覺醒的神經元、去抑制化VLPO，因此被認為是最有可能的恆定睡眠驅力<sup>5</sup>。

### 食慾激素受體拮抗劑

Suvorexant（商品名Belsomra）是OX1受體與OX2受體拮抗劑，美國FDA（2014年）核准用於入睡困難型及睡眠維持型失眠，未在

台灣上市<sup>6</sup>。空腹口服後2小時達到最高血中濃度；伴隨高脂肪餐點服用會延遲1.5小時達到最高血中濃度，故不建議隨餐或餐後服用。成人建議劑量是就寢前30分鐘內服用10毫克，每天總劑量不超過20毫克。Suvorexant主要由CYP3A代謝；66%排泄於糞便，23%於尿液；半衰期12小時。

Suvorexant的禁忌症為第1型猝睡症；在美國FDA懷孕風險舊制列為C級；常見不良反應是日間嗜睡（5%）；罕見但較嚴重不良反應包括：睡眠中複雜行為（駕車、談話、進食等）及事後失憶、憂鬱、呼吸抑制、睡眠麻痺、入睡前／後幻覺、類猝倒症狀。在人體試驗中，其濫用傾向接近zolpidem，但無生理依賴或戒斷症狀；美國列為schedule IV管制物質，台灣無相關分級。

### 褪黑激素受體促效劑

Ramelteon（商品名Rozerem／柔速瑞）是MT1受體及MT2受體促效劑，在美國（2005年）及台灣（2012年）都可用於入睡困難型失眠，但台灣健保不給付<sup>7</sup>。空腹口服後0.75小時達到最高血中濃度；伴隨高脂肪餐點服用會降低最高血中濃度；伴隨食物服用，最高血中濃度會延遲45分鐘；故不建議伴隨高脂肪餐點或餐後服用。成人建議劑量是就寢前30分鐘內服用4至8毫克，每天不超過8毫克。

Ramelteon主要經CYP1A2代謝，故不應與抗鬱劑fluvoxamine併用；84%排泄於尿液，4%於糞便；半衰期1至2.6小時。Ramelteon在

美國FDA懷孕風險舊制列為C級；常見（低於1%）不良反應包括：嗜睡、頭暈、噁心、疲倦、頭痛；罕見但較嚴重不良反應包括：幻覺、行為改變、睡眠中複雜行為（駕車、談話、進食）及事後失憶。在人體試驗未發現濫用傾向，也未見戒斷症狀或反彈性失眠，台灣及美國均未列為管制藥品。

另一相似新藥tasimelteon（商品名Hetlioz）也是MT1/MT2受體促效劑，美國（2014年）核准用於非24小時睡醒障礙症（non-24-hour sleep-wake disorder），未在台灣上市<sup>8</sup>。成人建議劑量為每天20毫克；為達成校正晝夜節律的效果，須每天固定時間服用，錯過也不要補服。Tasimelteon未見濫用危險性，也未被列為管制物質，在美國FDA懷孕風險舊制列為C級。

### 猝睡症

猝睡症的盛行率約1/2000，多在10至20歲間發病，典型症狀為：日間嗜睡、猝倒（cataplexy）、入睡前幻覺、睡眠癱瘓<sup>9</sup>。猝睡症分二型：第1型是喪失OX神經元所致，有猝倒症狀；第2型病因不明，無猝倒症狀，但其他症狀與第1型相似。第1型病人腦脊髓液中的A型OX濃度極低；第2型則正常<sup>10</sup>。

第1型猝睡症可能是帶有HLA-DQB1\*06:02的人（尤其青少年）在特定免疫刺激之下（如流感病毒），產生自體免疫反應，造成OX神經元喪失，進而使其他促進覺醒神經區域無法彼此協調所致<sup>11</sup>。猝倒症狀可

能是情緒刺激經由內側前額葉皮質及杏仁核往下傳遞，讓負責REM atonia的神經區域發生去抑制化所致<sup>12</sup>。

### 新的中樞神經興奮劑

Modafinil（商品名Provigil／普衛醒）在美國（1998年）可用於因猝睡症、阻塞型睡眠呼吸中止症（obstructive sleep apnea, OSA）或輪班工作睡眠障礙（shift worker disorder, SWD）的日間嗜睡，在台灣（2005年）可用於猝睡症的日間嗜睡；成人建議劑量在猝睡症及OSA是每天晨間服用200毫克，在SWD是每天工作前1小時服用200毫克<sup>13</sup>。

Armodafinil（商品名Nuvigil）在美國（2007年）適應症同modafinil，未在台灣上市；成人建議劑量在猝睡症及OSA是每天晨間服用150至250毫克；在SWD是每天工作前1小時服用150毫克<sup>14</sup>。

Modafinil是1:1外消旋混合物，而armodafinil是R-modafinil。二者在體外都能與多巴胺轉運子（dopamine transporter, DAT）結合，抑制DA再吸收，但不促進突觸前神經元釋放DA。在缺乏DAT的基因轉殖鼠，modafinil會喪失促進覺醒效用，故推測modafinil及armodafinil的促進覺醒效用有賴於DAT。

Modafinil與armodafinil的半衰期都是15小時；前者在2至4小時達到最高血中濃度，2至4日達到穩定狀態，後者則分別是2小時與7日。前者80%排泄於尿液，1%在糞便；後者無此方面資料。

Modafinil在美國FDA懷孕風險舊制列為C級，armodafinil懷孕風險未知。二者有相似常見（5%以上）不良反應，如：頭痛、噁心、焦慮、失眠；嚴重不良反應方面，modafinil曾有顆粒性白血球缺乏症的報告，armodafinil則有嚴重過敏反應及引發或惡化精神病症狀的報告。

Modafinil能使人產生欣快感（euphoria），有濫用可能性，但尚無急性戒斷報告。Armodafinil已有濫用報告，也有生理戒斷報告（顫抖、盜汗、噁心、嘔吐、混亂、攻擊）。Modafinil在台灣列為第四級管制藥品，在美國是schedule IV管制物質。Armodafinil在美國也是schedule IV管制物質。

### 其他治療猝睡症的新藥

歐洲藥物管理局（European Medicines Agency）在2016年核准治療猝睡症的新藥pitolisant（商品名Wakix），美國及台灣均未上市<sup>15</sup>。Pitolisant是H3受體拮抗劑／反向促效劑；H3受體是TMN神經元上的抑制性自體受體，抑制H3受體形同提高TMN活性，故可促進覺醒。人體試驗發現，pitolisant也可使猝倒發生頻率減半，但機轉尚不明。

Pitolisant口服後3小時達到最高血中濃度，5至6天達成穩定狀態；主要由CYP3A4及CYP2D6代謝，故應避免併用由CYP3A4代謝的藥物。其半衰期為10至12小時；63%由尿液排泄，25%經呼吸排出，不到3%由糞便排出。有H1受體拮抗作用的三環或四環抗鬱

劑，以及會通過血腦障壁的H1受體拮抗劑，都會減低pitolisant的藥效。常見（5%以上）不良反應包括失眠、頭痛、噁心；罕見但較嚴重不良反應是體重異常減輕（0.09%）及自發性流產（0.09%）。

Pitolisant每天一次隨早餐服用，成人建議劑量是從第1週每天9毫克，第2週可增至每天18毫克，第3週可增至每天36毫克，最高劑量不超過每天36毫克。不建議午後服用，以免夜間失眠。若有漏服，不建議事後或隔天補服。使用中婦女應避孕，或停藥21天後再受孕；不建議哺乳中婦女使用。目前為止，尚未有濫用、依賴、戒斷或反彈性失眠的報告。

### 結論

睡醒調控如此複雜，是為了避免單一系統故障導致整體失序的失效安全（fail-safe）機制。多重調控雖可能伴隨多種疾病，但也意味著多樣化的藥物選擇及研發潛力。在失眠治療上，OX作用新藥與MT作用新藥較GABA作用舊藥更安全、更少依賴及濫用風險。在猝睡症治療上，中樞神經興奮劑仍是主流，但HA作用新藥不僅同時改善日間嗜睡及猝倒，也更少依賴及濫用風險。期盼這些新藥也能早日進入台灣市場，造福我國病人。

### 參考文獻

1. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO: Neural circuits of wakefulness and sleep. *Neuron* 2017; 93: 747-65.
2. Mieda M: The roles of orexins in sleep/wake

- regulation. *Neurosci Res* 2017; 118: 56–65.
3. Maywood ES, Chesham JE, O' Brien JA, et al: A diversity of paracrine signals sustains molecular circadian cycling in suprachiasmatic nucleus circuits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14306-11.
  4. Krueger JM, Clinton JM, Winters BD, et al: Involvement of cytokines in slow wave sleep. *Prog Brain Res* 2011; 193: 39-47.
  5. Schmitt LI, Sims RE, Dale N, et al: Wakefulness affects synaptic and network activity by increasing extracellular astrocyte-derived adenosine. *J Neurosci* 2012; 32: 4417–25.
  6. US FDA label for Belsomra (suvorexant) (2018, Jul 12). Retrieved August 5, 2018, from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/204569s0051bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204569s0051bl.pdf)
  7. US FDA label for Rozerem (ramelteon) (2010, Nov 9). Retrieved August 5, 2018, from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021782s0111bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021782s0111bl.pdf)
  8. US FDA label for Hetlioz (tasimelteon) (2014, Dec 12). Retrieved August 5, 2018, from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205677s0011bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205677s0011bl.pdf)
  9. Ohayon MM: Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med* 2013; 14: 488-92.
  10. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al: Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
  11. Scammell TE: Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015; 373: 2654-62.
  12. Meletti S, Vaudano AE, Pizza F, et al: The brain correlates of laugh and cataplexy in childhood narcolepsy. *J Neurosci* 2015; 35: 11583-94.
  13. US FDA label for Provigil (modafinil) (2015, Jan 15). Retrieved August 5, 2018, from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/020717s037s0381bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020717s037s0381bl.pdf)
  14. US FDA label for Nuvigil (armodafinil) (2017, Feb 7). Retrieved August 5, 2018, from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021875s0231bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021875s0231bl.pdf)
  15. EMA product information for Wakix (pitolisant) (2016, Mar 31). Retrieved August 5, 2018, from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002616/WC500204746.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf) 