

## 2. 高齢者における睡眠障害

井上 雄一

**要 約** 高齢期には、生体リズム位相の前進と振幅の低下、夜間睡眠の浅化・分断、呼吸調節や運動調節機能の低下などにより、さまざまな睡眠障害が生じうる。その代表となるのが不眠だが、その改善のためには、薬物治療のみならず生活習慣改善を含めた睡眠衛生向上が重要な鍵となる。この他に、睡眠時無呼吸症候群、restless legs 症候群、概日リズム睡眠障害なども高齢期に好発するが、症状・治療法は若年期とはかなり異なるので、注意を要する。

**Key words** : 高齢者, 睡眠, 生体リズム, 不眠, 睡眠衛生

(日老医誌 2012 ; 49 : 541-546)

### はじめに

睡眠障害は、どの年代にも生じ得るが、60歳以降になるとその有病率は、急速に上昇する<sup>1)</sup>。また、中年期以前と比べて疾患の心身機能への影響が異なるものもいくつか存在するし、治療法を変更・工夫しなくてはならないものも少なくない。本稿では、高齢者での睡眠障害のメカニズムについて述べるとともに、高齢期での各種睡眠障害の臨床的特徴と対応法について概説したい。

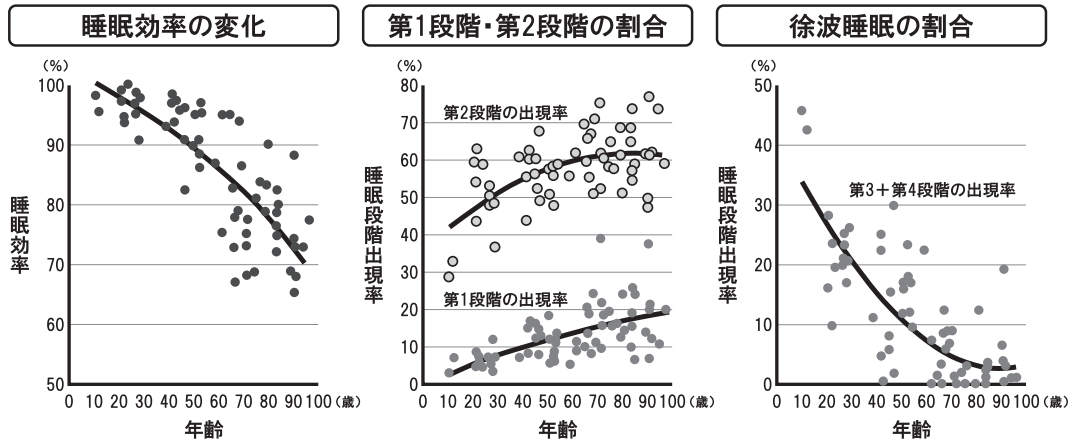
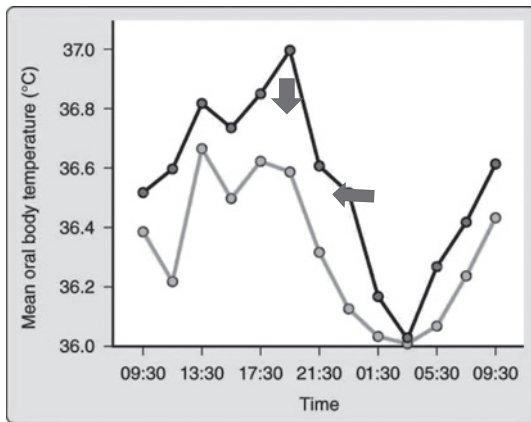
### 高齢者の睡眠の生理学的特性について

睡眠構造は、確実に加齢の影響を受ける。睡眠の粗大構造(macrostructure)としては、図1に示したように、高齢層では確実にREM睡眠頻度ならびに徐波睡眠量が減少するし、中途覚醒頻度が多くなる。また、微小構造(microstructure)として、徐波睡眠の振幅が減少すること、紡錘波(spindle)の密度・持続が減少しK-複合が減少することも明らかである。したがって、病的な睡眠障害が存在しない水準であっても、高齢者の睡眠は若年者に比べて劣化しており、浅化しかつ持続性が低下している。このことは、若年者に比べて高齢者不眠の方が中途覚醒・熟眠障害が多いこと<sup>1)</sup>と関連していると考えてよい。

また、概日リズムの側面についても、高齢者では若年

者と明瞭な差異を示す(図2)。すなわち、高齢者では、深部体温を指標にした場合、リズム位相が前進気味で、かつその振幅が減少傾向を示している。この傾向は、概日リズム中枢となる視交叉上核の加齢に伴う細胞脱落と関連している可能性もあるが、生活習慣と環境をコントロールした条件下では高齢者と若年者のリズム特性の差は乏しいので<sup>2)</sup>、器質的な変化よりも、後述する生活習慣の影響の方が大きいものと考えられている。いずれにせよ、高齢者での概日リズム位相の前進は、この年代で多発する早朝覚醒傾向と対応していると考えられ、実際に早朝不眠者の概日リズムを計測した研究でも、位相前進が確認されている。また、概日リズム振幅の低下は、睡眠覚醒のメリハリの減少すなわち日中の覚醒水準低下-午睡の生じやすさならびに夜間睡眠浅化と関連するものと推定されている。

良好な睡眠習慣を確保するために必要な生活習慣や環境を含めた睡眠衛生についても、高齢層では特徴的な変化がみられる。決定的な変化としては、高齢者は多くが退職しているために、日中の運動を含めた活動量が減少していること、時間の余裕が手伝って生活が前倒しになっている点が挙げられる。このような変化は、先に述べた概日リズム振幅の低下、位相の前進と関連すると考えられる。また、アルコールは夜間後半睡眠の浅化・分断をもたらしやすくすること、睡眠薬との併用により副作用発現頻度を上昇させることがわかっているが、高齢者では夜間の(時に過剰な)飲酒習慣を有する者が少なくないし、覚醒水準上昇に働くカフェイン類(特に日本茶)の摂取量が多いケースも散見される。さらに、環境

図1 年齢と睡眠構造の変化<sup>25)</sup>図2 加齢によって生体リズムは変化する<sup>26)</sup>

黒線：若年者，薄線：高齢者 ↓：振幅低下，前進を示す

変化や心理的葛藤などのストレス負荷に対する反応性(=不眠形成)も、高齢者層では上昇する。その原因として、心理的な flexibility の低下を挙げる向きもあるが、間脳-下垂体-副腎皮質系の反応性亢進によるコルチゾール分泌亢進による夜間過覚醒形成が重要と考えられている<sup>3)</sup>。

もうひとつ、高齢者での不眠発現に関与する要因として、この年代での身体的な合併症増加の問題が挙げられる。Foley らが示しているように<sup>4)</sup>、高齢者では合併症の個数が増えるほど、睡眠問題が生じやすくなるし(図3)、その重症度も上昇していく。夜間頻尿、疼痛や痒みを伴う疾患、呼吸器疾患、糖尿病を含めた代謝内分泌疾患、心疾患などの存在は不眠リスクを上昇させるので、これらへの対応を十分行うことが重要であるし、睡眠薬の選択はその対応に問題を生じない範囲で行うべきである(例えば、慢性閉塞性肺疾患で高炭酸ガス血症が存在する場合には、鎮静性睡眠薬の投与は避けなくてははいけ

ない)。また、合併症の増加は、その治療のため併用薬剤の増加をもたらしがちだが、ステロイド製剤、 $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗剤、免疫抑制剤などは、不眠を生じる原因になることがあるので、この点にも注意すべきであろう。

高齢者では睡眠妨害性に働く随伴現象が多いことにも注意すべきである。特にその代表となるのは、睡眠時呼吸障害(その大半が閉塞性睡眠時無呼吸症候群; OSAS)と周期性四肢運動障害(periodic limb movements during sleep; PLMS 睡眠中に20~40秒程度の感覚で常同的に足関節の背屈運動を生じるもの)であろう。前者については、加齢に伴う上気道筋のコンプライアンス低下および易虚脱性上昇、呼吸化学受容体感受性変化、睡眠構造の不安定化に伴う呼吸閾値の変化などが重積して高齢期に好発するものと考えられる<sup>5)</sup>、後者については、上位中枢ないし脊髓レベルでの抑制機能の低下が発現に関与していると考えられている。これらは共に、覚醒反応を生じやすくさせる原因になり、睡眠維持障害(中途覚醒多発)ないし日中過眠の原因になりうる。

### 高齢期の不眠

不眠は、疑い無く高齢層に頻発する病態であり、その有病率は70歳以上では30%近くに達する。不眠は、かつては臨床的意義の低い common disease として軽視されることの多い病態であったが、心身への悪影響が大きく、合併症発現ひいては生命予後の悪化につながる事が明らかにされてから、その対応の重要性が認識されるようになってきている。また特筆すべき点として、高齢期の不眠の慢性化が、うつ症状発現リスクを上昇させ<sup>6)</sup>、認知機能にも影響を及ぼす点が挙げられる<sup>7)</sup>。不眠症者は、一般に過覚醒傾向にあり、日中仮眠を取ろうとしてもなかなか眠れないことに苦痛を覚えがちだが、高齢者不眠

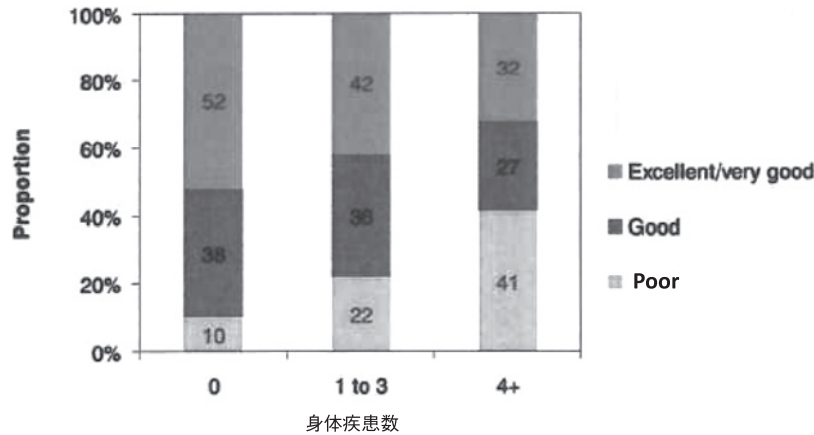


図3 高齢者（55～84歳）での身体疾患個数と睡眠の質の関係<sup>4)</sup>

では、比較的午睡しやすいという特徴がある<sup>8)9)</sup>。

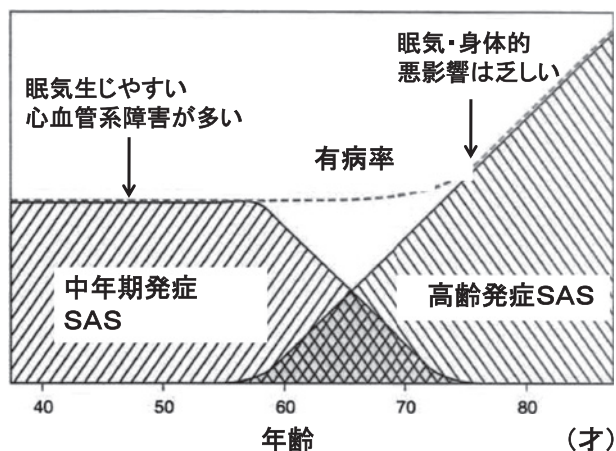
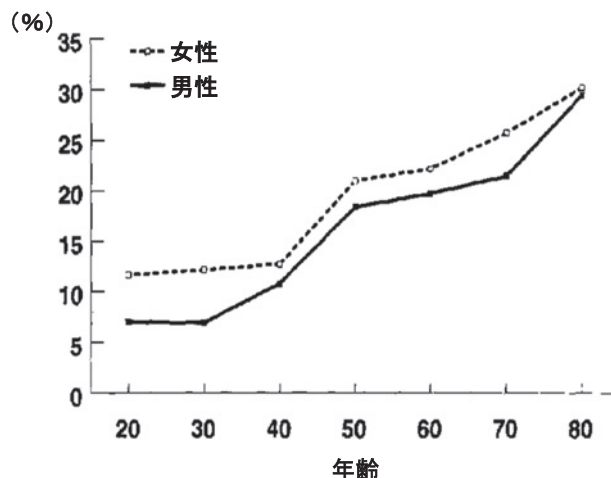
不眠治療の first line は睡眠薬であり、一般人口全体での睡眠薬服用者は5%程度だが<sup>10)</sup>、高齢者層では1割を超えることもわかっている。高齢者不眠の治療では、入眠障害のみならず睡眠維持障害への対応を視野に入れる必要があり、同時に睡眠衛生の強化にも配慮すべきである。また、睡眠妨害性の随伴現象が併在している場合には、これらの改善を目指して（OSAS の場合には、薬剤による呼吸筋抑制作用で病態が増悪することを避ける）、薬剤選択を行うべきである。近年の動向として、高齢者での薬剤選択においては、持ち越し作用を回避するために短時間型ないし超短時間型の睡眠薬が選ばれることが多くなってきている。超短時間型睡眠薬の代表とされているのは zolpidem であり、本剤の入眠障害への効果は極めて安定している。しかし反面、睡眠維持障害への効果が不十分であるという弱点を有する。本年我が国の睡眠薬市場に登場した eszopiclone は、従来用いられていたラセミ体の zopiclone を光学分割して得られた S 体である。従来の zopiclone に比べて低力価に押さえられているので、副作用発現リスクは zopiclone より低減されるし、半減期が 5.7 時間（高齢者では若干延長して 9 時間弱）と夜間睡眠時間をほぼ網羅できる水準なので、高齢者には比較的使いやすい薬剤と言えよう<sup>11)~13)</sup>。視交叉上核に存在するメラトニン 1 受容体、メラトニン 2 受容体への高い親和性を有する ramelteon は、ベンゾジアゼピン-GABA 複合体への作用により睡眠促進効果を発揮する従来の睡眠薬とは作用期序が全く異なる。本剤の効果は従来の睡眠薬に比べて緩やかだが、ふらつき、持ち越し効果などの副作用がない点と、メラトニン 2 受容体作用に基づく概日リズム調整作用があることから、高齢者不眠には使いやすい薬剤のひとつとてよ

い<sup>14)</sup>。予定した入眠時刻の 2 時間程度前に服用すること、効果発現が投与開始即日ではなく数日を要することを念頭に置いて使用するのがよいだろう。

不眠治療においては、過覚醒と認知の偏りを修正する認知行動療法（cognitive behavioral therapy ; CBT）も重要なオプションになるが<sup>15)</sup>、高齢人口では不眠症者が極めて多い上に CBT 実施可能な医療機関が未だ少ないため、日常臨床に手軽に導入することは現時点では困難である。CBT 実施可能な医療機関が今後増えていくことを強く期待したい。

### 高齢者の睡眠時無呼吸症候群

高齢層では、OSAS の有病率は、10~20% の水準に達する。その理由は、上述したように呼吸調節機構の老化に伴って生じる、生理的な OSAS が増えるからである。特に 60~70 歳代では、中年期に発症する中核群と、60 歳以降にイビキと無呼吸が発現する生理的な高齢型 OSAS 群が混在している（図 4）。後者は、肥満度が低い上に、咽頭内部の陰圧と夜間血中酸素飽和度の下降が小さく、覚醒反応も中核群に比べて乏しい（健常者に比べるとかなり多いが）。このため、OSAS の合併症として重要視される心血管イベントの発現は少なく、日中の過眠症状も乏しい<sup>16)</sup>。しかしながら、睡眠維持障害を生じやすいし、呼吸障害頻度が高くなると認知機能にも悪影響を及ぼす可能性が高くなるので、治療的対応は必要である。OSAS の治療にあたっては、経鼻持続陽圧呼吸（主に重症例）と口腔内装置（軽~中等症例）の使用が一般的だが、前者による陽圧負荷は高齢者の睡眠感を損ねやすいこと、後者については歯牙不良な高齢者では作成・装着が困難なことがあるので、注意したい。

図4 OSASと年齢の関係<sup>27)</sup>図5 RLSの有病率<sup>28)</sup>

### レストレスレッグス症候群・ 周期性四肢運動障害

下肢を中心とした不快な感覚と運動促進を伴うレストレスレッグス症候群 (RLS) は、夜間安静時に症状が顕在化するために、不眠の重要な原因になる。RLS 症状自体は、入眠障害をもたらすが、本症候群に 80% 以上に合併する PLMS は前述したように睡眠維持障害の重要な原因になることがわかっている。RLS ならびに PLMS は高齢層ほど有病率が高くなることわかっており (どの年代でも女性の方が有病率が高い) (図 5)、しかも若年層に比べて悪化速度が早いこともわかっている<sup>17)</sup>。本症候群によって生じる不眠は、重症度が高い上に睡眠薬治療への反応性が不良であることが特徴なので、治療抵抗性不眠においては、必ず本症候群の存在を疑ってみるべきである。RLS, PLMS とともに、ドパミンアゴニストが第一選択となり、患者の 90% 程度が治療に反応するが、用量を控え目にしないと、高齢者では augmentation と呼ばれる副作用 (ドパミン系薬剤による治療によって、症状範囲が拡大し、症状発現時間帯が前進するもので、薬剤投与によって奇異的な悪化を示す) が生じやすいので、注意すべきである<sup>18)</sup>。また、高齢者層での RLS は、特定の身体基盤 (鉄欠乏状態、腎障害、脊髄機能障害など) を背景に生じているケースがかなり多いので、必ず身体要因を検索・対応すべきである。

### 高齢層での概日リズム睡眠障害

社会生活上好ましい時間帯に睡眠・覚醒が得られなくなる病態は、概日リズム睡眠障害と総称される。この中で、睡眠相が極端に遅くなって、夜間寝付けず朝起きられなくなる睡眠相後退症候群は圧倒的に若年層に多い

が<sup>19)</sup>、高齢層では睡眠相後退症候群の起こる可能性はごく低く、代わって極端な早寝・早起きになる睡眠相前進症候群の頻度が高くなる。その発現は、前述した高齢期での概日リズム位相前進がエスカレートするためと考えられるが、本症候群は家族内発生するケースが多いため、遺伝的な要因の関与も高いものと考えられている<sup>20)</sup>。その治療にあたっては、生体リズム位相の前進部分にあたる早朝に光を浴びないように工夫 (サングラスで遮光) した上で、リズム後退を促す夕方の高照度光照射 (2500ルクス以上)、早朝のメラトニン製剤服用などを行うのがよい。

さらに高齢者特にアルツハイマー型認知症患者では、昼夜を問わず短時間の断片的な睡眠・覚醒を繰り返す、不規則型睡眠覚醒パターンを示すものが多くなる。これは、加齢に伴う視交叉上核の細胞脱落がアルツハイマー型認知症ではより促進されてしまうためである (図 6)<sup>21)</sup>。このような症状は、本症患者の介護に困難を生じる原因になるのでぜひ改善を図りたいところである。その対策としては、光と運動を積極的に取り入れること、食事を規則化することなど、概日リズムの同調を促すような働きかけを強化すべきだろう。

### REM 睡眠行動障害

若年期の睡眠随伴症 (異常行動) は、深睡眠期に生じるものが多いが、高齢期のそれは REM 睡眠期に夢体験に一致して生じるものが多い。これは、本来 REM 期に抗重力筋のトーンスが抑制されるべきところが、抑制不全が生じて筋活動が高まるために生じるものと考えられている<sup>22)</sup>。このような病態は REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) と呼ばれ、高齢者人口



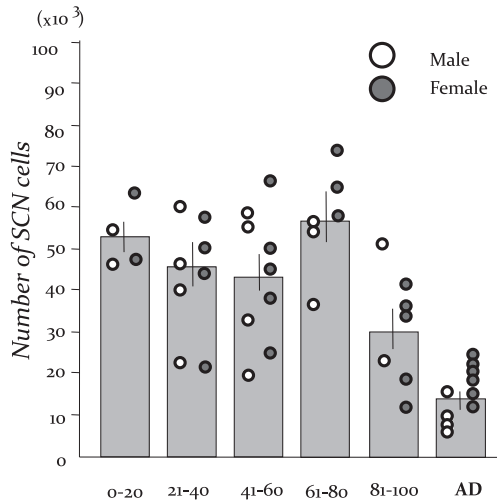


図6 アルツハイマー病での生物時計障害<sup>21)</sup>

・視交叉上核細胞の変性・脱落，容積および総細胞数の著しい減少 (vasopressin・neurotensin 含有細胞)  
 ・Aβ産生細胞をRat視交叉上核に移植→明期の活動量増加，不規則化な睡眠・覚醒，深部体温リズムの振幅減衰などが生じる

の0.5%に生じる(男性優位)とされている<sup>23)</sup>。高齢期には，睡眠でんかんに伴う異常行動を呈するケースも少なくないので，必ず終夜睡眠検査によりこれを除外すべきだが，RBDか否かは，夢(多くは恐怖感を伴う不快な内容)体験に一致して夜間中盤～後半に生じることを確認すれば，かなりの確度で診断可能である。RBDの臨床上的問題点は，暴力的な異常行動により本人もしくはベッドパートナーが受傷しやすいことだが，近年では，本疾患罹患者がかなりの割合でα-synucleinopathyに発展することも重要な問題と考えられている<sup>23)</sup>。RBDの責任病座は，青斑核を中心として脳幹部に局在すると考えられているので，α-synucleinopathyの代表となるパーキンソン病の上行進展仮説<sup>24)</sup>に一致すると考えられている。

RBDの治療には，clonazepam投与が有効であり(70～80%程度)，本剤投与により暴力的な異常行動は抑止できるが，α-synucleinopathyへの進展の予測・予防的手段は確立されておらず，関連した睡眠学・神経学領域の重要な課題となっている。

### おわりに

ここまで述べてきたように，高齢期での睡眠障害はかなり多様なだけでなく，若年期と病態が異なっているものが少なくない。さらには，複数の睡眠障害が合併しているケースも少なくないので，丁寧に鑑別していくこと

が必要になる。全体的に，中枢神経活動に悪影響を及ぼすものが多いので，決して軽視せず，適切な診断・対応が普及することを祈念したい。

### 文 献

- 1) Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 2000; 23 (1): 41-47.
- 2) Zeitzer JM, Duffy JF, Lockley SW, Dijk DJ, Czeisler CA: Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. *Sleep* 2007; 30 (11): 1437-1443.
- 3) Riemann D, Klein T, Rodenbeck A, Feige B, Horny A, Hummel R, et al.: Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Res* 2002; 113 (1-2): 17-27.
- 4) Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J: Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res* 2004; 56 (5): 497-502.
- 5) Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, et al.: Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1996; 19 (4): 277-282.
- 6) Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U, et al.: Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011; 135 (1-3): 10-19.
- 7) Artero S, Ancelin ML, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues JF et al: Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (9): 979-984.
- 8) Dautovich ND, McCrae CS, Rowe M: Subjective and objective napping and sleep in older adults: are evening naps "bad" for nighttime sleep? *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (9): 1681-1686.
- 9) Foley DJ, Vitiello MV, Bliwise DL, Ancoli-Israel S, Monjan AA, Walsh JK: Frequent napping is associated with excessive daytime sleepiness, depression, pain, and nocturia in older adults: findings from the National Sleep Foundation '2003 Sleep in America' Poll. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15 (4): 344-350.
- 10) Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M: Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *J Epidemiol* 2000; 10 (2): 79-86.
- 11) Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seiden D, McCall WV, Amato D, et al.: A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep* 2005; 28(6): 720-727. *Sleep* 2009; 32(2): 312-318.
- 12) McCall WV, Erman M, Krystal AD, Rosenberg R, Scharf M, Zammit GK, et al.: A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (9): 1633-1642.
- 13) Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV, Schaefer K, Wilson A, Claus R, et al.: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of

eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep* 2010; 33 (2): 225-234.

- 14) Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee P: Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med* 2006; 7 (4): 312-318.
- 15) Morin CM: Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 16 : 33-40.
- 16) Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S, Matsuo A, Sugiura T, Inoue Y: Clinical characteristics in two subgroups of obstructive sleep apnea syndrome in the elderly: comparison between cases with elderly and middle-age onset. *Chest* 2010; 137 (6): 1310-1315.
- 17) Spiegelhalter K, Hornyak M: Restless legs syndrome in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24 (1): 167-180.
- 18) Trenkwalder C, Paulus W: Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010; 6 (6): 337-346.
- 19) Abe T, Inoue Y, Komada Y, Nakamura M, Asaoka S, Kanno M, et al.: Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med* 2011; 12 (7): 680-684.
- 20) Tafti M, Dauvilliers Y, Overeem S: Narcolepsy and familial advanced sleep-phase syndrome: molecular genetics of sleep disorders. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17 (3): 222-227.
- 21) Swaab DF: Reactivation of atrophic neurons in Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2003; 25 (6): 652-660.
- 22) Mahowald MW, Schenck CH: Rem sleep without atonia—from cats to humans. *Arch Ital Biol* 2004; 142 (4): 469-478.
- 23) Boeve BF: REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 15-54.
- 24) Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U: Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002; 249 Suppl 3 : III/1-5.
- 25) 平沢秀人, 小山恵子, 渥美義賢, 小島卓也: 睡眠ポリグラフィを用いた睡眠の加齢変化に関する研究. *体力研究* 1991; 77: 38-44.
- 26) Richardson GS, Carskadon MA, Orav EJ, Dement WC: Circadian variation of sleep tendency in elderly and young adult subjects. *Sleep* 1982; 5(Suppl2): S82-S94.
- 27) Bliwise DL: Principles and practice of SLEEP MEDICINE, 2005, p24-38.
- 28) Montplaisir J: Abnormal motor behavior during sleep. *Sleep Med* 2004; 5 Suppl 1: S31-34.

## 理解を深める問題

問題 1. レム睡眠行動障害から発展しうる神経疾患で 誤っているものを1つ選べ.

- a グランバレー症候群
- b 多系統萎縮症
- c レビー小体型認知症
- d パーキンソン病
- e 汎自律神経失調症

問題 2. 高齢期の睡眠/生体リズム機能の特性として 誤っているものを1つ選べ.

- a リズム振幅の低下
- b リズム位相の前進
- c 浅睡眠の増加
- d 中途覚醒の多発
- e レム睡眠期の筋活動の低下

問題 3. 高齢期の閉塞性睡眠時無呼吸症候群について、誤っているものを1つ選べ.

- a 心血管イベントにより、死亡原因になりうる
- b 認知機能低下の促進要因になりうる
- c 鼻腔持続陽圧呼吸の適応となる
- d 朝の頭痛、日中の眠気を生じうる
- e 入眠障害を生じやすい

問題 4. 高齢者の日中眠気の原因として、誤っているものを1つ選べ.

- a 閉塞性睡眠時無呼吸症候群
- b 周期性四肢運動障害
- c レム睡眠行動障害
- d 不眠症
- e 不規則型睡眠覚醒パターン

問題 5. 高齢期の restless leg 症候群について、誤っているものを1つ選べ.

- a 睡眠薬治療抵抗性不眠の原因となる
- b 周期性四肢運動は少ない
- c 若年者に比べて、進行速度が早い
- d 女性の方が有病率が高い
- e 腎障害患者に多い