

高齢者の不眠

小曾根基裕 黒田 彩子 伊藤 洋

要 約 60歳以上の高齢者では約3割の人が何らかの睡眠障害を有するとされ、不眠症をはじめ、睡眠時無呼吸症候群、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害などの睡眠障害において、一般人口と比較し有病率が高い。加齢による生理的变化として、総睡眠時間、徐波睡眠の減少と睡眠効率の低下といった睡眠構築の変化と睡眠相の多相化など睡眠覚醒リズムの不規則化がみられる。高齢者の不眠症および睡眠覚醒リズム障害は、加齢による恒常性維持機構、生体リズム機構の機能低下に、社会同調因子、光同調因子の減弱と身体・精神疾患、心理社会的ストレス、薬剤性の要因が加わり生じる。

また高齢期に発症する睡眠時無呼吸症候群は、いびきが小さい傾向や、自覚症状に乏しく見落とされやすい。

不眠症の治療にあたっては、まず生活習慣、睡眠環境などを確認し、睡眠衛生指導を行った上で、薬物療法や認知行動療法など適切な治療法を検討する。特に高齢者では、代謝・排泄機能の低下などによる薬物動態の変化に注意が必要である。また向精神薬の服用は転倒の原因になるが、不眠は薬物とは独立した転倒のリスクであることにも留意が必要である。

一方、認知症は高齢者において不眠の原因となる。皮質および皮質下の高度な萎縮が起こることにより多様な神経伝達障害を起こす結果、睡眠障害を生じる。アルツハイマー型認知症では、加齢に伴う睡眠構築の変化がより顕著にみられるほか、内分泌系、自律神経系の概日リズム障害が認められる。レビー小体型認知症ではREM睡眠行動障害の合併が高率にみられるが、REM睡眠行動障害はパーキンソン病や認知症など神経変性疾患の早期徴候である可能性が示唆されている。

Key words : 高齢者, 不眠症, 睡眠時無呼吸症候群, 認知症, レム睡眠行動障害

(日老医誌 2012 ; 49 : 267-275)

はじめに

60歳以上の高齢者では約3割の人が何らかの睡眠障害を有するとされ、不眠症をはじめ、睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome : SAS)、むずむず脚症候群 (Restless Legs Syndrome : RLS) などの睡眠障害において、一般人口と比較し有病率が高い。睡眠障害が高齢者に及ぼす影響として、①日中の過度の眠気、②認知機能障害、③身体疾患や精神疾患の罹患および増悪、④夜間の転倒、⑤QOLの低下、⑥睡眠薬の過剰使用などがあげられる。一般に、生活習慣病やうつ病と睡眠障害との関連^{1)~4)}や、睡眠時間と死亡率との関連⁵⁾が明らかにされているが、高齢者において、日中の眠気や仮眠が、虚血性心疾患やうつ病の罹患および死亡率と関連があるこ

とが報告されている^{6)~8)}。

わが国において、65歳以上の高齢者が総人口に占める割合は増加の一途をたどり、2005年には20%を超えた。このような背景のなか、高齢者に対する睡眠医療はますます重要になる。

本稿では、高齢者の睡眠特性、および多くみられる睡眠障害とその対応について概説する。

加齢による睡眠および概日リズムの変化

高齢者の睡眠構築には若年者とは異なる特徴がみられる。加齢に伴う睡眠の変化について、表1にまとめた。

若年者では、睡眠前半の3時間ほどに徐波睡眠がまるとなって出現し、その後はstage 1やstage 2の浅い睡眠が主となる。REM睡眠は入眠後から約90分周期で繰り返し出現するが、睡眠後半にかけて、1回ごとのREM睡眠時間が延長していく。中途覚醒はほとんどなく、睡眠効率は高い。一方、加齢に伴う睡眠構築の変化に関するメタアナリシス研究⁹⁾¹⁰⁾によると、高齢者では、①総

表1 加齢に伴う睡眠の変化

- ・夜間の総睡眠時間の減少
- ・睡眠開始の遅延
- ・概日リズムの位相の前進: 就床, 起床時刻が早まる
- ・徐波睡眠の減少
- ・REM睡眠の減少
- ・睡眠からの覚醒閾値の低下
- ・頻回の覚醒を伴う睡眠の分断化
- ・午睡の増加

睡眠時間は減少し, ②stage 1 と stage 2 が主体となり徐波睡眠が減少する, ③中途覚醒が増加し睡眠効率が低下する, ④徐波睡眠の減少とともに, 睡眠前半でのREM睡眠の出現が増加する一方, ⑤睡眠後半でのREM睡眠の持続性が低下することが示されている。

加齢により睡眠覚醒リズムにも変化が現れる。主睡眠における就床時刻, 起床時刻は早まり, いわゆる夜型から朝型となる。また, 午睡時間の増加が認められ, 多相性睡眠となる。

このような睡眠構造の変化や睡眠覚醒リズムの不規則性の要因として, 一つには, 脳代謝の低下などによる睡眠欲求の低下が考えられる。これは, 断眠後の日中の眠気が高齢者で少なかったこと¹¹⁾や, 断眠後の回復睡眠による評価において, 高齢者の方が回復が早かったといった報告¹²⁾に裏付けられる。

一方, 徐波睡眠の減少が, 徐波睡眠の必要性が低下するためではなく, 脳波の発生源となる健常な脳内ニューロンの減少によるものであるとする知見¹³⁾もある。脳波波形の中でも特に, 徐波睡眠で著明となる高振幅デルタ波の形成には多くの健常なニューロンが必要であり, 加齢による脳内ニューロンの減少が睡眠脳波に変化をもたらすと考えられる。また, 近年, グリア細胞がK-Complexやデルタ波の発生に関与していることが明らかにされ¹⁴⁾, 加齢に伴うグリア細胞の機能低下が, K-Complexやデルタ波を減少させる原因の一つである可能性がある¹³⁾。

生体リズムの障害も, 睡眠構造の変化や不規則な睡眠覚醒リズムの要因とされる。隔離実験において, 内的脱同調が高齢者でより高率にみられた¹⁵⁾ことから, 加齢に伴い生体時計の機能が低下することが示唆される。また, 日中の活動性低下や, 視覚など感覚器の機能低下による光同調因子および社会同調因子の減弱は, 生体リズムを変化させる大きな要因となる。さらに, 深部体温リズムの位相の前進と振幅の低下¹⁶⁾, メラトニンやコルチゾール分泌の振幅の低下¹⁷⁾など, 自律神経系および内分泌系リズムの加齢による変化が報告されている。

高齢者における不眠症

1) 不眠症の疫学

本邦の一般成人 3,030 名を対象とした不眠の有病率に関する調査¹⁸⁾によると, 主観的な不眠を有する者は, 平均では 21.4% にみられたのに対し, 60 歳以上の高齢者層では 29.5% と高率にみられ, 特に中途覚醒, 早朝覚醒の頻度は若年者の約 2 倍であった。また, 2,800 名を対象とした睡眠薬の使用に関する調査¹⁹⁾では, 睡眠薬を常用する (過去 1 カ月間に週に 3 回以上睡眠薬を使用したこと) 者の割合は加齢とともに有意に上昇し, 80 歳以上の女性では 21.8% にも達していた。

2) 不眠症の要因

高齢者における睡眠障害の要因を図 1 に示した。

高齢者では, 心疾患, 慢性肺疾患, 糖尿病, 泌尿器科的疾患, 皮膚疾患, 整形外科的疾患などの身体疾患を有することが多く, 疼痛, 頻尿, 呼吸困難, 掻痒などの症状が不眠の原因となる。

身体疾患および精神疾患をもたない健常高齢者における不眠の有病率は, 一般人口の高齢者と比較し極めて低く, 3 年後の不眠症の発生率は, 65 歳以上の一般人口では 15% であったのに対し, 健常高齢者群では 3% に過ぎなかったとの報告がある²⁰⁾。一般に, 高血圧患者では睡眠障害の合併率が高く, 約 20% に入眠障害が, 約 40% に中途覚醒がみられる。また, 糖尿病患者においては 37% が何らかの頻回な不眠を経験しており, 糖尿病神経障害の症状を有する患者では, さらに高率であったと報告されている¹⁾。これらのことから, 身体疾患が不眠症をもたらす要因の一つであることが示唆される。一方, このような身体疾患に対する治療薬も不眠の原因になる。β受容体遮断薬, カルシウム拮抗薬, 気管支拡張剤, ステロイド製剤, 抗パーキンソン病薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) など一部の抗うつ薬などである。この他, アルコールやカフェイン, ニコチンの摂取も不眠をもたらすので, 注意が必要である。

さらに, 高齢者では, 喪失体験, 社会的孤立, 病気の罹患など様々な心理・社会的ストレスを受けやすく, こうしたストレスは睡眠障害の促進因子になる。また, 高齢者ではうつ病の発症率が高いが, うつ病や認知症などの精神疾患では不眠が高頻度に見られる。

3) 不眠症の治療

睡眠治療の開始時には, まず生活習慣, 睡眠環境などを確認し, 睡眠衛生指導を行った上で, 適切な治療法の選択 (薬物療法や認知行動療法など) を検討しなければならない。

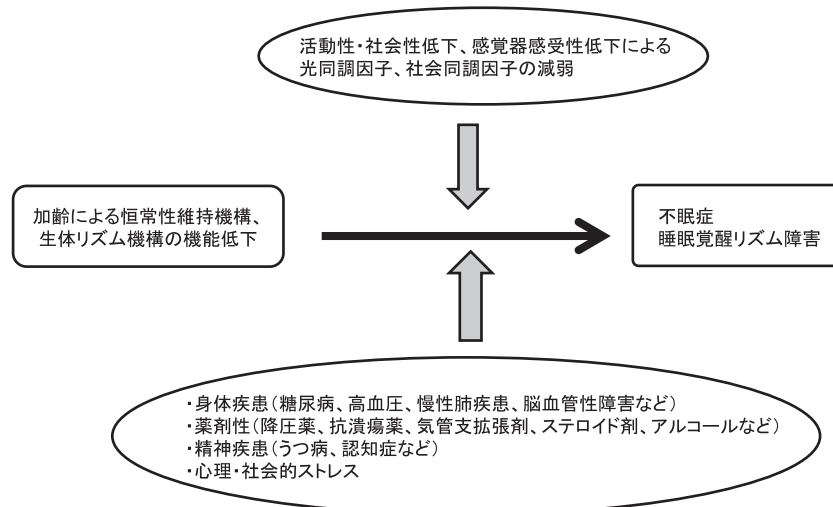


図1 高齢者の睡眠障害の要因

(1) 睡眠衛生指導

高齢者のための睡眠衛生指導を表2にまとめた。ここでは、運動や光暴露の勧め、アルコールなど嗜好品や昼寝の制限など、生活習慣に関する注意事項をあげた。

高齢者では、必要な睡眠時間に対する誤った認識から就床時間を必要以上に長くとりとうとする傾向が見受けられる。また、70歳以上の男性の約4割が週に1回以上寝酒をしているとの報告¹⁹⁾もあり、睡眠衛生に関する誤った認識が不眠を増悪させていることも少なくない。また、施設入所中の高齢者の多くは、高照度光暴露時間が10分に満たず、光暴露が多い入所者では睡眠障害が少なかったこと²¹⁾や、不眠高齢者では健常若年者と比較し有意に光暴露量が低く、不眠高齢者に対し高照度光照射を行うことで、夜間のメラトニン分泌量が若年者と同等レベルに上昇し、睡眠障害が改善したとの報告がある²²⁾。従って、光暴露の増加により不眠が改善する可能性があり、光暴露に関する指導はとくに重要であると考えられる。

(2) 薬物療法

FDAが推奨する不眠症に対する薬剤の比較を表3に示した。

睡眠薬をはじめとする向精神薬を高齢者に投与する際に留意すべき点について述べる。高齢者では、肝血流、肝代謝酵素活性の低下などの肝機能低下や、腎血流量、糸球体濾過量の低下といった腎機能低下から薬物の代謝、排泄が遅延する。また、体脂肪率の増加により薬剤が脂肪組織に蓄積されやすく、急激な血中濃度の上昇がみられたり、血漿アルブミンの低下により血漿中の非結合薬物が増加し、組織への薬物分布が増加する。このよ

うな薬物動態の変化から、高齢者では薬物の作用、副作用が増強されやすいため、超短時間もしくは短時間作用型の睡眠薬を成人量の半量より用い、長時間作用型の薬剤の使用は避ける。また転倒による骨折の一因として睡眠薬の筋弛緩作用が問題になるため、ふらつきの強い場合は、 $\omega 1$ 受容体選択性で筋弛緩作用の少ない非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(ゾルピデム、ゾピクロン)を用いる。

さらに、高齢者では身体疾患に対し、複数の治療薬を服用している場合も多いため、薬物相互作用にも注意を要する。睡眠薬で重要な代謝酵素はCYP3A4である。CYP3A4を抑制する薬剤としては、カルシウム拮抗薬(ジルチアゼムなど)、抗潰瘍薬(シメチジンなど)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシンなど)、アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール、フルコナゾールなど)、抗うつ薬のフルボキサミンなどがある。

近年、本邦でも臨床使用が可能になったメラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)は、高齢者の不眠治療に対する有効性と安全性を示した報告がある。不眠症を有する65歳以上の高齢者において、ラメルテオン8mgの眠前投与により、有意に主観的な入眠潜時と総睡眠時間が改善した²³⁾。また、SASのため、APAP(Autotitrating positive airway pressure)を開始した高齢者の不眠に対し、ラメルテオン8mgを投与したところ、客観的な入眠潜時を有意に改善し、AHIには影響しなかった²⁴⁾。安全性を示唆する報告としては、65歳以上の不眠症の高齢者を対象に、ラメルテオン8mg、ゾルピデム10mg、プラセボで、服薬2時間後の平衡機能、運動機能、記憶(単語の即時再生、遅延再生)を比較した検討で、ラメ

表2 高齢者の睡眠衛生指導

1. ベッド上で多くの時間を過ごさない
2. 就床・起床時刻を一定に保つ
3. 寝付けなければ、一度離床する
4. 昼寝は午後の早い時間帯に30分までに制限する
5. 定期的に運動する
6. 日中、特に午後の遅い時間帯はなるべく戸外で過ごす
7. 一日の光暴露量を増やす
8. 午後以降はカフェイン、タバコ、アルコールの摂取を控える
9. 夕方以降は水分摂取を制限する

表3 FDAが推奨する不眠症に対する薬剤の比較 文献(66)より改変

薬剤の分類	薬剤名	通常の使用量 (mg)	高齢者における投与量 (mg)	半減期 (hr)	代謝酵素
ベンゾジアゼピン系	トリアゾラム	0.125 ~ 0.25	0.125	2.5	CYP3A4
	エスタゾラム	1 ~ 2	0.5 ~ 1	15	CYP2D6/3A4
	フルラゼパム	15 ~ 30	使用は避ける	75	CYP2D6/3A4
ノンベンゾジアゼピン系	ゾルピデム	5 ~ 10	5	2.5	CYP3A4
	エスゾピクロン	2 ~ 3	1 ~ 2	6	CYP3A4/2E1
	クアゼパム	7.5 ~ 15	使用は避ける	40	CYP2D6/3A4
メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	8	8	2	CYP1A2

ルテオンはいずれの項目でも、プラセボとの間に有意差を認めなかった²⁵⁾ことが示されている。

(3) 認知行動療法

睡眠衛生指導、認知療法、刺激統制法、睡眠時間制限療法、リラクゼーション法などを組み合わせた認知行動療法が高齢者においても有効であることが報告されている。高齢者(平均年齢65歳)を対象に、認知行動療法(CBT-I)のみ、terazepamの投与のみ、CBT-Iとterazepamを組み合わせたもの、およびプラセボによる8週間の治療を行った結果、いずれの治療法もプラセボと比較し有効であったが、3, 12, 24カ月後の評価では、CBT-Iを行った群の方が、行わなかった群よりも不眠の改善が持続していた²⁶⁾。これより、高齢者においても、CBT-Iが不眠を長期的に改善させる可能性が示唆された。

4) 睡眠障害と転倒

高齢不眠患者の治療において注意すべき問題に転倒・転落による骨折がある。そもそも75歳未満の高齢者のうち約25%が、75歳以上では約30%が、1年に1回以上転倒するとの報告⁶⁰⁾がある。そして、転倒の1%が骨折に至る⁶¹⁾。

Tinettiらによると、転倒リスクについて健常高齢者と比較したオッズ比は、向精神薬の服用で28.3倍と最も高く、次いで、認知障害で5倍、バランス障害・筋力低下で3.8倍であった⁶²⁾。他の研究では、視力障害やうつ病、不眠も転倒の原因になることが報告されている⁶¹⁾。

特に不眠においては、睡眠薬の使用によって不眠が改善した高齢者と、不眠がなく睡眠薬を使用していない高齢者では、転倒のリスクに差がなかったことが示され、不眠は薬物とは独立した転倒のリスクであることが示唆された⁶³⁾。また、女性高齢者において、総睡眠時間が7時間未満であること、あるいは睡眠効率が70%未満であることが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用やその他のリスクファクターとは独立して、転倒のリスクを増加させることが報告されている⁶⁴⁾。

転倒の約25%は夜間に起こり、夜間の転倒の半数以上が中途覚醒およびトイレ通いと関連しているという報告⁶⁵⁾がある。この背景として、尿産生量は睡眠時に減少するが、中途覚醒が多いと尿産生量が減少せず、また、高齢者では膀胱蓄尿量も少ないことから、夜間頻尿・多尿となり、さらなる中途覚醒をもたらすという悪循環があることが考えられる。また、不眠は日中の眠気やふらつきの原因となり、昼間の転倒にも結びつく。

睡眠時無呼吸症候群

SASとは睡眠中に10秒以上持続する無呼吸が頻回に生じ、睡眠分断と動脈血酸素飽和度の低下を来す疾患である。日中の眠気、いびき、睡眠時の窒息感などを主症状とし、日中の眠気は、精神作業能力の低下、認知機能低下、抑うつ状態などをもたらす。さらに高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害など身体疾患の原因や増悪因子に

もなるため、軽視できない疾患である。

一般成人での有病率は1~4%であるのに対し、Ancoliらの65歳以上の高齢者を対象とした調査によると、AIが5以上の割合は男性28%、女性20%、AIが20以上の割合は男性6%、女性2%であった²⁷⁾。

加齢に伴うSASの危険因子として、①体重増加②肺容量と呼吸調節機能の低下③筋トーンの低下④上気道の易虚脱性などが考えられる。

高齢期に発症するSASで注意すべきことは、肥満傾向が認められなかったり、いびきが中年期のSASと比較して小さい場合があること、また日中の眠気についての自覚症状が乏しい傾向があることから、SASの存在を見落としやすいという点である。日中の眠気がある場合でも、加齢に伴う睡眠の変化によって生じるものとの区別がつきにくい。

高齢者の睡眠時呼吸障害が夜間頻尿や尿失禁に関連する可能性が報告されている。RDI (Respiratory Disturbance Index) が25以上の群はRDIが低値である群と比較して、夜間、排泄のために覚醒する頻度が高かった²⁸⁾。睡眠時呼吸障害が夜間頻尿をもたらし機序としては、胸腔内の陰圧により心血管系が膨張することによって、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の分泌が増加し、このANPの働きにより、ナトリウムと水分の排泄が促進され、バソプレッシンやレニン-アンジオテンシン系が抑制されることが考えられる²⁹⁾。また、尿失禁のある施設入所中の高齢者を対象にPSGを試行し、無呼吸イベントと尿失禁との関連を検討した研究³⁰⁾において、夜間の尿失禁の約半数が無呼吸イベントに関連して生じており、そのメカニズムとしては、横隔膜の偏位により排尿筋に圧が加わることが考えられた。

SASの治療は、肥満の改善、体位指導 (側臥位で寝るように指導)、服用薬剤 (睡眠薬や抗不安薬) の見直し、アルコールの減量などをまず行い、改善しない場合や重症例においては経鼻的持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure; CPAP) が第一選択となる。高齢者では、加齢に伴う認知機能の低下やADLの問題によりマスクを装着する手順自体が困難な場合も見受けられ、コンプライアンスが一般に低いとされる。しかし、65歳以上の高齢者と非高齢者でCPAPのコンプライアンスに有意差はなかったとする報告³¹⁾や、CPAPを使用している軽度アルツハイマー型認知症患者において、CPAPのコンプライアンスは、年齢や認知症の重症度、SASの重症度とは関連がなく、うつ状態の存在に関連があったとする報告³²⁾もあり、SASによる身体疾患や認知機能への影響を考慮すると、積極的にCPAPの

導入を検討した方がよい。

RLSとPLMS (周期性四肢運動障害： periodic limb movements in sleep)

RLSとPLMSは高齢者に多くみられ、有病率は加齢に伴い有意に上昇する³³⁾。RLSの50~80%にPLMSの合併がみられる³⁴⁾。

RLSは、安静時に、下肢を主とする異常感覚 (ムズムズ感、虫がはう感じ、灼熱感、痛みなどと表現される) が発現または増悪し、このために強く足を動かしたいという欲求があり、実際に足を動かしたり、歩き回ることによって改善する。これらの症状は、夕方から夜間に増悪するため、入眠困難や中途覚醒の原因となる。RLSには、原因が特定されない一次性RLSと鉄欠乏性貧血、慢性腎不全、胃切除後、慢性関節リウマチ、パーキンソン病などの身体疾患に伴って生じる二次性RLSがある。二次性RLSでは原疾患の改善により、RLS症状および治療反応性が改善する。

PLMSは夜間睡眠中に片側あるいは両側の足関節の背屈運動を主体とする周期的な不随意運動が反復して起こるもので、睡眠の量や質の低下がもたらされる。L-dopaの投与により不随意運動が減少することから、加齢に伴うドパミン受容体の減少が高齢者のPLMSに関連している可能性が指摘されている³⁵⁾。

一方、PLMSを有する高齢者の中に、腰仙骨部の狭窄が見られるケースがあることが報告されているが、これは、四肢のポジションによる自己受容体のフィードバック機構がエピソードの開始と終結に重要な働きをもつとするデータと関連している¹³⁾。

鉄欠乏性貧血や副交感神経活動の亢進、下肢静脈の機能不全などもPLMSの発症要因とされ³⁶⁾³⁷⁾、高齢者のPLMSは、さまざまな身体状況がもたらす共通した表現系であることが考えられる。

治療法はRLSとPLMSで共通したものとなる。クロナゼパムは副作用が少ないため、まず試みるべき薬剤である。0.5~1.0 mgを夕食後または就寝前に投与する。中等症以上では、プラミペキソールをはじめとするドパミン作動薬を用いる。プラミペキソールは0.125~0.25 mgを就寝前に投与するが、重症例で日中にも症状がある場合には、日中にも追加投与する。

レム睡眠行動障害 (REM Sleep Behavior Disorder: RBD)

RBDでは、REM睡眠時に骨格筋の筋緊張が抑制されず、夢の行動化が起きる。夢の内容は悪夢が多く、叫び

声をあげたり、殴る、蹴る、暴れるといった暴力的行動となる。RBDはパーキンソン病や多系統変性疾患に高率に合併する。また、RBDと診断された患者の65%が5年後にパーキンソン病を発症したとの報告³⁸⁾や、認知症を発症する数年~10年以上前にRBDが出現していたという症例報告³⁹⁾があり、RBDがこれらの神経変性疾患の早期徴候である可能性が示唆されている。治療には、クロナゼパム(0.5~1.0 mg/day)が有効である。また、REM睡眠の抑制作用をもつ抗うつ薬が有効である場合もある。副作用が少ない点でSSRIが使いやすい。パロキセチンであれば、10~20 mgを夕食後または眠前に投与する。

認知症における睡眠障害

認知症では、疾患により部位が異なるものの、皮質および皮質下の高度な萎縮が起こることにより多様な神経伝達障害を起こす結果、睡眠障害を生じる。

1) アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)とレビー小体型認知症(Dementia with Lewy Bodies: DLB)

AD患者では、睡眠障害を有する割合が高いとされ、AD患者の44%までに何らかの睡眠障害が認められたと報告されている⁴⁰⁾。AD患者における睡眠内容をPSGを用いて検討した報告をまとめると、健常高齢者と比較して、①総睡眠時間および睡眠効率の減少、②中途覚醒の増加、③%stage 1の増加、④スピンドル活動の低下、⑤徐波睡眠、REM睡眠の減少がより顕著にみられる⁴¹⁾。REM睡眠潜時は、若年者に比較して健常高齢者では短縮するのに対し、AD患者では延長する。また、REM睡眠時に δ 波や θ 波が混入し徐波化がみられる。これらの睡眠内容の変化は、病期の進行とともにさらに顕著となる。

日中の眠気も病期の進行に伴い増悪することが報告されており⁴²⁾、睡眠の分断化が睡眠効率の低下を引き起こし、日中の過眠の原因となっている可能性がある。ADの進行とともに顕著になるアパシーが、睡眠障害を助長する可能性も指摘されている⁴³⁾。

またAD患者は睡眠関連呼吸障害を高頻度に合併し、認知症の重症度と睡眠関連呼吸障害との間には有意な関係があるとされている⁴⁴⁾。この関連の背景として、呼吸に関わる脳幹部の神経変性が、睡眠時無呼吸やその他の睡眠中の呼吸障害を引き起こす可能性が考えられている。

ADでは、アセチルコリン神経系の障害が認知機能低下の原因として知られているが、REM睡眠機構にもア

セチルコリン神経系が関与しているため、ADの病態が睡眠に影響を及ぼすと考えられる。ADに対するコリンエステラーゼ阻害薬の投与は、レム睡眠量の増加およびレム潜時の短縮を起こす⁴⁵⁾。ドネペジル服用者は非服用者の2倍、睡眠薬を服用している⁴⁶⁾との報告があり、ドネペジルは不眠を増加させることに留意する必要がある。

AD患者における概日リズムの変化としては、夜間のメラトニン分泌量の減少⁴⁷⁾および日中の分泌抑制の低下、また深部体温リズムの平坦化、位相の後退⁴⁸⁾といった、内分泌系および自律神経系の概日リズム障害が認められる。メラトニン分泌異常は、せん妄の出現と関連があるとの報告⁴⁹⁾もある。

病態として、AD患者では視交叉上核の神経細胞数の著明な減少が報告されており⁴⁷⁾、生体時計機構の器質的な障害による機能低下に加え、光暴露量の低下、社会的機能の低下などの環境要因が重なり、生体リズムの障害を来すと考えられる。

DLB患者の睡眠障害の特徴について、質問票を用いてAD患者と比較検討した報告⁵⁰⁾によると、睡眠の質、入眠困難、睡眠効率には有意差を認めなかったが、日中の眠気、睡眠時の下肢運動、覚醒時の混乱、悪夢は、DLB患者で有意に多かった。DLB患者の50%以上にREM睡眠行動障害(REM sleep behavior disorder: RBD)がみられるとの報告がある⁵¹⁾。DLBではアセチルコリン神経系の障害のみならず、複数の神経系の障害が睡眠障害の背景に想定されている。DLB患者の脳波上では、ADよりも顕著な基礎 α 活動および θ 活動の低下がみられる。

2) 認知症の睡眠障害の治療

認知症の睡眠障害に対する治療として、現時点で十分に確立された薬物療法はなく、不眠の原因の除去や睡眠衛生指導などの非薬物療法を第一選択とすることが推奨されている。不適切な睡眠薬の使用は、せん妄の誘発および増悪、遷延がみられることがあるので注意する。認知症のBPSDを伴う睡眠障害に対し、リスペリドンやクエチアピンなどの非定型抗精神病薬が有効であったとの報告⁵²⁾⁵³⁾がある。しかし米国食品医薬品局(FDA)より、高齢認知症患者の非定型抗精神病薬に伴う死亡リスク上昇に関する注意勧告がなされたことから、開始時には、家族への十分な説明と同意が必要である。DLBでは抗精神病薬に対する認容性が低いことから、不眠に対する抗精神病薬の使用は避ける。抑肝散などの漢方薬がBPSDに有効であるとする報告も多い⁵⁴⁾。

その他、高照度光療法や外因性メラトニン補充療法⁵⁵⁾⁵⁶⁾

が有効であるとの報告も多い。認知症患者の睡眠障害と行動障害は、睡眠覚醒リズムの振幅の低下やメラトニン分泌の減少と関連し、毎朝2時間の高照度光照射により、有意に夜間の睡眠時間の延長と日中の睡眠時間の短縮がみられた⁵⁷⁾。また、高照度光療法の作用機序として、高照度光が生体時計に作用し、夜間のメラトニン分泌量を増加させ、睡眠覚醒リズムを改善させることが示された⁵⁸⁾。さらに、高照度光療法により、睡眠障害ばかりでなく、認知機能や気分、日中の活動性などの非認知機能も改善したとの報告がある⁵⁹⁾。

おわりに

高齢者の睡眠障害は、脳や身体機能の衰え、身体疾患に加え、心理・社会的ストレスや光暴露量の低下など環境要因が重なりあって生じている。高齢者の睡眠障害による弊害を考えると、積極的な介入が必要であるが、予備能力の低下した高齢者においては、単に薬物療法のみを行うのではなく、包括的に患者のおかれた環境を検討し、睡眠障害の原因除去を優先したアプローチを心がけることが重要である。

文 献

- 1) 小路眞護, 迎 徳範, 内村直尚: 各臨床科でみられる睡眠障害 2) 糖尿病における睡眠障害. *Prog Med* 2004; 24: 987-992.
- 2) Suka M, Yoshida K, Sugimori H: Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health* 2003; 45: 344-350.
- 3) 亀井雄一: 各臨床科でみられる睡眠障害 5) 気分障害にみられる睡眠障害. *Prog Med* 2004; 24: 1007-1012.
- 4) Ford DE, Kamerow DB: Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989; 262: 1479-1484.
- 5) Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR: Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 131-136.
- 6) Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Bliwise DL: Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: a 10-year follow-up from NHANES I. Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: a 10-year follow-up from NHANES I. *Neurology* 1997; 48: 904-911.
- 7) Ford DE, Kamerow DB: Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989; 262: 1479-1484.
- 8) Hays JC, Blazer DG, Foley DJ: Risk of napping: excessive daytime sleepiness and mortality in an older community population. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 693-698.
- 9) Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin C: Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 651-668.
- 10) Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV: Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27: 1255-1273.
- 11) Carskadon MA, Dement WC: Sleep loss in elderly volunteers. *Sleep* 1985; 8: 207-221.
- 12) Bonnet MH, Rosa RR: Sleep and performance in young adults and older normals and insomniacs during acute sleep loss and recovery. *Biol Psychol* 1987; 25: 153-172.
- 13) Crowley K: Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev* 2011; 21: 41-53.
- 14) Amzica F, Massimini M: Glial and neuronal interactions during slow wave and paroxysmal activities in the neocortex. *Cereb Cortex* 2002; 12: 1101-1113.
- 15) Monk TH: Sleep disorders in the elderly. *Circadian rhythm. Clin Geriatr Med* 1986; 5: 331-346.
- 16) Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, Steinberg JD, Richardson GS, Brown EN, et al: Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet* 1992; 340: 933-936.
- 17) Van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M, L'Hermite-Baleriaux M, Decoster C, et al: Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol* 1991; 260: E651-E661.
- 18) 財団法人健康・体力づくり事業団: 平成8年度健康づくりに関する意識調査報告書, 1997.
- 19) Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, et al: Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med* 2007; 8: 723-732.
- 20) Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG: Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep* 1999; 22: S366-S372.
- 21) Shochat T, Martin J, Marler M, Ancoli-Israel S: Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *J Sleep Res* 2000; 9: 373-380.
- 22) Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 129-134.
- 23) Richardson GS, Zammit G, Wang-Weigand S, Zhang J: Safety and subjective sleep effects of ramelteon administration in adults and older adults with chronic primary insomnia: a 1-year, open-label study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 467-476.
- 24) Gooneratne NS, Gehrman P, Gurubhagavatula I, Al-Shehabi E, Marie E, Schwab R: Effectiveness of ramelteon for insomnia symptoms in older adults with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 572-580.
- 25) Zammit G, Wang-Weigand S, Rosenthal M, Peng X: Effect of ramelteon on middle-of-the-night balance in older adults with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 34-40.
- 26) Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood RK, Brink D: Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia:

- a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 991-999.
- 27) Ancoli-Israel S, Kripke D, Klauber M, Mason WJ, Fell R, Kaplan O: Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-495.
 - 28) Endeshaw YW, Johnson TM, Kutner MH, Ouslander JG, Bliwise DL: Sleep-disordered breathing and nocturia in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 957-960.
 - 29) Umlauf MG, Chasens ER: Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 403-411.
 - 30) Bliwise DL, Adelman CL, Ouslander JG: Polysomnographic correlates of spontaneous nocturnal wetness episodes in incontinent geriatric patients. *Sleep* 2004; 27: 153-157.
 - 31) Parish JM, Lyng PJ, Wisbey J: Compliance with CPAP in elderly patients with OSA. *Sleep Med* 2000; 1: 209-214.
 - 32) Ayalon L, Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Marler M, Palmer BW, Liu L, et al: Adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 176-180.
 - 33) Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O: Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 496-500.
 - 34) Hening WA, Allen RP, Chokroverty S: Restless Legs Syndrome. Saunders, Philadelphia, PA, 2009.
 - 35) Montplaisir J, Boucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G: Persistence of repetitive EEG arousals (K-alpha complexes) in RLS patients treated with L-DOPA. *Sleep* 1996; 19: 196-199.
 - 36) Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Kaplan OJ: Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Gerontol* 1985; 49: 419-425.
 - 37) Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC: Nightly variation of periodic leg movements in sleep in middle aged and elderly individuals. *Arch Gerontol Geriatr* 1988; 7: 273-279.
 - 38) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW: Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996; 46: 388-393.
 - 39) Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, et al: Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003; 61: 40-45.
 - 40) McCurry SM, Reynolds CF, Ancoli-Israel S, Teri L, Vitiello MV: Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 603-628.
 - 41) Prinz PN, Vitaliano PP, Vitiello MV, Bokan J, Raskind M, Peskind E, et al: Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* 1982; 3: 361-370.
 - 42) Ancoli-Israel S, Parker L, Sinaee R, Fell RL, Kripke DF: Sleep fragmentation in patients from a nursing home. *J Gerontol* 1989; 44: M18-M21.
 - 43) Cummings JL, Kaufer D: Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 1996; 47: 876-883.
 - 44) Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C: Sleep disorders in aging and dementia. *Nutr Health Aging* 2010; 14: 212-217.
 - 45) Moraes WS, Poyares DR, Guilleminault C, Ramos LR, Bertolucci PH, Tufik S: The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 2006; 29: 199-205.
 - 46) Stahl SM, Markowitz JS, Gutterman EM, Papadopoulos G: Co-use of donepezil and hypnotics among Alzheimer's disease patients living in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 466-472.
 - 47) 千葉 茂, 田村義之, 稲葉央子, 石丸雄二, 高崎英気, 阪本一剛ほか: 認知症にみられる睡眠障害. *日本認知症ケア学会誌* 2007; 6: 96-103.
 - 48) Vitiello MV, Smallwood RG, Avery DH, Pascualy RA, Martin DC, Prinz PN: Circadian temperature rhythms in young adult and aged men. *Neurobiol Aging* 1986; 7: 97-100.
 - 49) Zisapel N: Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs* 2001; 15: 311-328.
 - 50) Grace JB, Walker MP, McKeith IG: A comparison of sleep profiles in patients with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1028-1033.
 - 51) Boeve BF, Silber MH, Parisi E, Dickson DW, Ferman TJ, Enaroch EE, et al: Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003; 61: 40-45.
 - 52) Meguro K, Meguro M, Tanaka Y, Akanuma K, Yamaguchi K, Itoh M, et al: Risperidone is effective for wandering and disturbed sleep/wake patterns in Alzheimer's disease. *Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 61-67.
 - 53) Onor ML, Saina M, Aguglia E: Impact of a multimodal rehabilitative intervention on demented patients and their caregivers. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2007; 21: 448-453.
 - 54) Hayashi Y, Ishida Y, Inoue T, Udagawa M, Takeuchi K, Yoshimuta H, et al: Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer-type dementia with Yokukansan in clinical practice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 541-545.
 - 55) Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU: Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 88: 4727-4730.
 - 56) Jean-Louis G, Zizi F, von Gizycki H, Taub H: Effects of melatonin in two individuals with Alzheimer's disease. *Perceptual Motor Skills* 1998; 87: 331-339.
 - 57) Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K: Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 1-7.
 - 58) Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 129-134.

- 59) Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ: Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 2642-2655.
- 60) Tideikssar R: Preventing falls: how to identify risk factors, reduce complications. *Geriatrics* 1996; 51: 43-46, 49-50, 53-55.
- 61) 奥泉宏泰 : 骨粗鬆症 Q & A 転倒予防のエビデンスと対策. *骨粗鬆症治療* 2006; 5: 81-85.
- 62) Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701-1707.
- 63) Avidan AY, Fries BE, James ML, Szafara KL, Wright GT, Chervin RD: Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 955-962.
- 64) Stone KL, Ancoli-Israel S, Blackwell T, Ensrud KE, Cauley JA, Redline S: Actigraphy-measured sleep characteristics and risk of falls in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1768-1775.
- 65) Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y: Falls among frail older people in residential care. *Scand J Public Health* 2002; 30: 54-61.
- 66) Brain KT: Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 168-182.
-