老年医学 update 高齢者の睡眠障害

1. 高齢者不眠の病態と対応

Treatment of elderly sleep problems

志村 哲祥¹⁾²⁾ 高江洲義和¹⁾

要 約

人間の睡眠は、加齢に伴い総睡眠時間の短縮や中途覚醒時間の増加、睡眠覚醒リズムの前進などが起こり、生理的に不眠が生じやすい。高齢者の不眠に対してまず行うことは睡眠衛生指導であり、昼寝も含め、適切な睡眠スケジュールの指導などを行う。改善に乏しい場合には単剤・常用量での睡眠薬治療を考慮するが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬使用により転倒・骨折や依存などの様々な有害事象を生じやすいため、リスク・ベネフィット比を評価して使用を検討すべきである。高齢者の不眠は、若年者の不眠とは、その病態も対応も異なるため、適切な評価と治療が必要である。

Key words 高齢者、不眠、睡眠、睡眠衛生、睡眠薬

(日老医誌 2017 ; 54 : 323-328)

高齢者の睡眠の基礎知識

1. 加齢による睡眠の長さや質の生理的変化

睡眠はヒトの一生において、年齢によって大きく変化する生理現象のうちの一つである。

たとえば、睡眠の長さは若年期には長く、加齢と共に短縮する。思春期後半に8時間程度存在した睡眠時間（実際に眠っている時間）は、以降ゆるやかに減少を続け、75歳頃には6時間程度となる。睡眠の構造も加齢と共に変化する。入眠後の中途覚醒時間は増加し、いわゆる「深睡眠」である徐波睡眠の時間の割合が減少する一方で、浅い睡眠の時間の割合は増加する（図1）。しばしば診療の場面で高齢者が「長く眠れない」と訴えることがあるが、実際には、生理的な睡眠時間を超えて、8時間の睡眠を期待しているような場合がある。それを「不眠」と診断してしまうことは誤

りであり、加齢に伴う睡眠の生理的変化には留意する必要がある。

2. 加齢による睡眠リズムの変化

慣用的な表現として「年寄り朝が早い」というものがあるが、実際に、睡眠覚醒リズムは加齢と共に前進する（早い時間にシフトしていく）。20歳前後には、睡眠時間帯の中間地点（睡眠時間を補正したものは男性で5:30頃と、人生で最も夜型化する。これは8時間睡眠だった場合には、1:30に入眠して9:30に起床していることを意味する。一方、75歳頃には睡眠時間帯の中間地点は3:15頃となり、6時間睡眠だった場合には、0:15に入眠して6:15に起床していることを意味する²⁾。

体内リズムを表す代表的な指標である深部体温リズムも、若年者に比べて高齢者ではリズムが数時間程度

1) 東京医科大学精神医学分野

2) 東武中央病院・菅野病院

doi: 10.3143/geriatrics.54.323

図1 睡眠時間の加齢性変化¹⁾

前進しており³⁾、睡眠覚醒だけでなく、体内の様々な生体リズムが前進していると考えられる。診療の場面で高齢者が「朝早く起きてしまい、その後眠れなくてつらい」と訴えることがあるが、単に早すぎる時間帯に寝起きしている可能性があり、「早朝覚醒」と診断する前に睡眠時間帯を確認する必要がある。

3. 加齢により増加する睡眠障害

加齢により不眠症の有病率は高まるが、他の様々な睡眠障害も生じやすくなる。比較的頻度の高いものとしては、以下のようなものが挙げられる。レストレスレッグス症候群は、典型的には夕方頃から、座ったり横になったりしていると、下肢を中心に「むずむず」するような不快感が表れ、立って歩いたりしている間は収まるが、横になると再び症状が表れ、睡眠に困難をきたすという睡眠障害である。また、横になっている時あるいは寝ついた後に頻繁に足がびくつき、うまく眠れないという、周期性四肢運動障害が、レストレスレッグス症候群に高率に合併する。これらの睡眠障害は加齢に伴い有病率が高まることが報告されているため、鑑別が必要となる。

加齢に伴い、呼吸筋緊張の低下や、呼吸に関連する化学受容器の感度が低下するため、睡眠中の無呼吸・低呼吸をきたしやすくなり、睡眠時無呼吸症候群の頻度も高くなる。睡眠時無呼吸症候群では、夜間の無呼

吸とその後の覚醒反応により、睡眠は浅化し、中途覚醒を生じやすい。ベンゾジアゼピン系睡眠薬使用による筋弛緩の副作用により、睡眠時無呼吸症が悪化する場合があるので⁵⁾、注意が必要である。

レム睡眠行動障害は、レム睡眠時の筋緊張の抑制が障害され、夢内容（多くは何かと戦ったり、何かから逃げたりする夢である）に一致して手足の動きがみられる睡眠障害である。レム睡眠行動障害は体動のため睡眠が浅化することや、自分もしくはベッドパートナーが負傷したりすることがあることが問題となるだけでなく、その後、高率にパーキンソン病やレビー小体型認知症、多系統萎縮症などの神経変性疾患を発症する点に注意が必要である。これらの神経変性疾患の発症リスクはレム睡眠行動障害の診断から5年で33.1%、10年で75.7%と報告されている⁶⁾。

これらのように、加齢と共に生じやすくなる様々な睡眠障害があり、問診時にこれらを疑った場合や、後述する睡眠衛生指導や睡眠薬による加療を試みても改善しない場合には、むやみに睡眠薬を増量する前に、睡眠障害専門の医療機関で精査を受けることが望ましい。

高齢者の不眠の非薬物治療

不眠の治療に対して第一に行うのは、睡眠環境の把

図2 日本人における不眠の有病率⁴⁾

握と睡眠衛生指導である。特に高齢者は、概日リズムの中核である視交叉上核の機能低下により、睡眠・覚醒リズムが不安定化しやすいため、概日リズムの維持と強化を図ることが重要である。

1. 睡眠スケジュール

睡眠スケジュールを整え、毎日同じ時間に起床するように指導する。また、就床時刻を極端に早くしたり、あるいは遅くしたりしすぎないように注意する。高齢者ではしばしば極端に早い時間に寝床に入り「眠れない」と訴えることがあるが、生理的に眠くなる時間の数時間前（20時頃）には“forbidden zone”と呼ばれる入眠が困難である時間帯が存在するため、そもそも極端に早い時間に眠ることは困難である。仮に眠れることができても、必然的に早朝に覚醒することとなる。また、床に就いている時間が長いと睡眠を悪化させ、場合によっては精神生理性不眠症（条件付け不眠）を誘発してしまうため、「することがないから布団に入る」ということは控え、「眠くなったら布団に入る」よう指導する。

2. 昼寝

長時間の昼寝は、睡眠慣性を生じ、昼寝後の覚醒度を低下させてしまう。また、因果関係は不明確であるが、毎日の長時間の昼寝（1時間以上）は高い死亡率や認知症の高いリスクと関連することが指摘されている⁷⁾⁸⁾。一方で、昼間の短時間（15時以前・20～30分）

の昼寝はその後の覚醒度を向上させ、夜間の睡眠も改善させる効果があることが明らかになっている。このため、もし昼間の眠気が強いような時や、本人からの昼寝の希望がある場合には、15時前に30分未満の昼寝をするよう指導することは効果的である。また、夜間不眠の訴えがある際には、日中に不適切な長時間の昼寝をしてしまっていないかどうか確認することも必要である。

3. 光

高齢者は屋外での活動性の低下により、日中の光曝露が著しく減少してしまっていることがある。昼間の適切な光曝露は覚醒度を上昇させる。さらに、概日リズムを調整し、睡眠を促すホルモンであるメラトニンは、日中の光曝露が多いほど夜間に高濃度に分泌される。日中に十分な光を照射することは極めて重要であり、積極的に外出させることや、あるいは太陽光の当たる部屋で日中を過ごさせることが睡眠の全般的改善につながり得る。

ただし、早朝の光照射は睡眠リズムを前進させるため、もしも患者が「朝型であること」に困難を感じている場合（早い時間帯に寝起きしてしまうことが困っている場合）には、早朝の光曝露は避けるべきである。また、夜間の光曝露は睡眠を浅くさせるだけでなく、抑うつなどもきたすことが明らかとなっている⁹⁾¹⁰⁾。もしも「電気を点けたまま寝ている」「テレビをつけっぱなしで寝ている」というようなことがあれば、きち

図3 高齢者，若年者，不眠のある高齢者（光照射前後）のメラトニン分泌のプロファイル¹¹⁾

んと暗くして眠るよう指導を行う必要がある。

4. 嗜好品

最も一般的な覚醒物質の一つであるカフェインは、コーヒーや茶などの形式で高齢者に頻繁に摂取されていることがある。カフェインの摂取は直接的な覚醒作用だけでなく、利尿作用によって夜間頻尿による中途覚醒もきたしやすくする。また、レストレスレッグス症候群を誘発するなどして、睡眠を悪化させる。カフェインの血中半減期は成人で3～7時間と比較的長いいため、カフェインの摂取時間には注意が必要である。参考までに、コーヒーには100 mLあたり40～100 mg、茶には100 mLあたり20～30 mg程度のカフェインが、また、市販されている眠気覚まし用飲料にはカフェインが100 mg程度含まれている。普段飲用する量であっても容易に睡眠に影響を与えるため、不眠があれば、遅くとも夕以降はカフェイン含有飲料を摂取しないということを指導する必要がある。ウーロン茶やほうじ茶、紅茶にもカフェインは含まれるため、「お茶を飲みたいなら麦茶やハーブティーなどにするように」と明示する必要がある。

アルコールは睡眠の質を悪化させ、特に睡眠後半の覚醒反応の上昇を招く。また、アルコールの連用はそ

れ自体が不眠を引き起こす。日本人の中高年齢層以上には寝酒の習慣がある者も多いため、控えるよう指導すべきである。また、後述する睡眠薬とアルコールの併用は転倒などの副作用発現頻度を増加させ、健忘・脱抑制などの奇異反応を生じやすくさせる。このため、薬物療法を視野に入れても、特に寝酒は控えるよう指導する必要がある。

高齢者の不眠の薬物療法

睡眠衛生指導を行ってもなお不眠が持続しており、それに伴う日中機能の障害がみられる場合は、睡眠薬の使用が考慮される。睡眠薬を使用する場合は単剤・常用量・短期間が基本であり、単剤・常用量薬剤を使用しても改善に乏しい場合には、睡眠専門医療機関への紹介を行う。睡眠薬にはいくつかの種類と特徴があるが、高齢者は腎機能や肝機能の低下に伴う代謝の遅延や、中枢神経機能や身体機能の低下により、有害事象が生じやすいため、注意する必要がある。

1. 高齢者の睡眠薬使用の現状と課題

日本において処方されている睡眠薬の大部分はベンゾジアゼピン系あるいはそれに類する非ベンゾジアゼ

図4 睡眠薬の年齢階層別処方率¹⁸⁾

ピン系のベンゾジアゼピン受容体作動薬である。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期使用・高用量使用は転倒・骨折リスクの増加^{12)~14)}や依存の形成¹⁵⁾¹⁶⁾などの様々な有害事象と関連することが報告されている。高齢者においては上述の理由により、これらの有害事象のリスクがさらに高まり得るが、実際にはベンゾジアゼピン受容体作動薬を中心とする睡眠薬が高齢者に対して多く処方されている矛盾した現状がある(図4)。その背景には、本稿で紹介してきた睡眠衛生指導が不眠の臨床現場において十分になされておらず、安易な睡眠薬投与がなされている可能性がある。

睡眠薬を使用する際にしばしば患者が呈する疑問に、「睡眠薬の使用は認知症につながったりしないのか」というものがある。ベンゾジアゼピン系薬の使用に関しては、リスクを上昇させるという調査が多いが、影響しないとする調査もあり、現時点で一定の結論を見ていない。リスクが上昇するとする研究では、3カ月以上の使用で使用期間に応じてリスクが増加するという報告があり¹⁷⁾、長期間使用しないことが重要であると考えられる。

2. 新規睡眠薬と高齢者

2000年代以降、メラトニン受容体に作動する薬剤(ラメルテオン)やオレキシン受容体に作動する薬剤(スボレキサント)などが睡眠薬として認可されている。これらは既存のベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬とは異なりGABA受容体に作動しないため、筋弛緩や姿勢反射障害による転倒・骨折を誘発せず、理論的には依存も形成しない。

ラメルテオンは副作用の極めて少ない薬剤であり、せん妄予防効果も示されているが、不眠に対しては入眠促進効果のみしか示されていない。高齢者の生理的な不眠は中途覚醒を主体とした睡眠維持障害が多いため、高齢者の不眠のすべてにラメルテオンで対応するのは困難がある。スボレキサントは日中の認知機能低下のリスクが少なく、さらに睡眠維持効果が強く、同様に高齢者に対して比較的安全に投与できる可能性があるが、現時点ではエビデンスに乏しいため慎重に投与する必要がある。

いずれもベンゾジアゼピン系睡眠薬とは作用機序が異なるため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を長期に服用していた者を上記薬剤に急激に変薬すると、反跳性不眠と呼ばれる強い不眠を生じる。切り替える際には、はじめにごく少量から既存の睡眠薬を減量していくなどのステップが必要である。

おわりに

高齢者の不眠症治療にあたっては、睡眠の生理的変化を理解すると共に、その患者の生活に合わせた睡眠衛生指導を行う必要がある。高齢者に対する睡眠薬の使用は副作用のリスクが高いため最小限にとどめるべきである。そのためにも、不眠の臨床現場において徹底した睡眠衛生指導がなされることに期待したい。今後は高齢者不眠に対する標準化された安全性の高い治療ストラテジーが示されることが望まれる。

著者のCOI (Conflict of Interest) 開示：本論文発表内

容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 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—NEW YORK THEN WESTCHES-TER—* 2004; 27: 1255–1274.
- 2) Foster RG, Roenneberg T: Human responses to the geophysical daily, annual and lunar cycles. *Current biology* 2008; 18 (17): R784–R794.
- 3) Duffy JF, Dijk D-J, Klerman EB, Czeisler CA: Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 1998; 275 (5): R1478–R1487.
- 4) 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. *Journal of epidemiology* 2000; 10 (2): 79–86.
- 5) Guilleminault C, Silvestri R, Mondini S, Coburn S: Aging and sleep apnea: action of benzodiazepine, acetazolamide, alcohol, and sleep deprivation in a healthy elderly group. *J Gerontol* 1984; 39 (6): 655–661.
- 6) Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valdeoriola F, et al: Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 2014; 9 (2): e89741.
- 7) Bursztyn M, Ginsberg G, Stessman J: The siesta and mortality in the elderly: effect of rest without sleep and daytime sleep duration. *Sleep* 2002; 25 (2): 187–191.
- 8) Asada T, Motonaga T, Yamagata Z, Uno M, Takahashi K: Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: association with APOE genotypes. *Sleep* 2000; 23 (5): 629–634.
- 9) Bedrosian TA, Weil ZM, Nelson RJ: Chronic dim light at night provokes reversible depression-like phenotype: possible role for TNF. *Mol Psychiatry* 2013; 18 (8): 930–936.
- 10) Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Ikada Y, Kurumatani N: Exposure to light at night and risk of depression in the elderly. *J Affect Disord* 2013; 151 (1): 331–336.
- 11) 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 (1): 129–134.
- 12) Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J: Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (6): 892–898.
- 13) Fonad E, Wahlin TB, Winblad B, Emami A, Sandmark H: Falls and fall risk among nursing home residents. *J Clin Nurs* 2008; 17 (1): 126–134.
- 14) van der Hooft CS, Schoofs MW, Ziere G, Hofman A, Pols HA, Sturkenboom MC, et al: Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66 (2): 276–282.
- 15) Griffiths RR, Johnson MW: Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 9): 31–41.
- 16) Lader M: Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77 (2): 295–301.
- 17) de Gage SB, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al: Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *Bmj* 2014; 349: g5205.
- 18) 中川敦夫：向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究：平成 22 年度総括・分担研究報告書：厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業，2011.