特集

「日常診療で役立つ睡眠学の知識」

認知症患者の睡眠の問題と対応

鈴木 貴浩¹⁾ 金森 正¹⁾ 金野 倫子²⁾ 鈴木 正泰¹⁾¹⁾ 日本大学医学部精神医学系²⁾ 埼玉県立大学保健医療福祉学部共通教育科

Sleep Disorders in Dementia and Their Management

Takahiro SUZUKI¹⁾, Tadashi KANAMORI¹⁾, Michiko KONNO²⁾ and Masahiro SUZUKI¹⁾¹⁾ Department of Psychiatry, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan²⁾ Center for University-wide Education, School of Health and Social Services, Saitama Prefectural University

Sleep disorders are frequently observed in 40–60% of dementia cases. The complications of sleep disorders cause a decrease in the quality of life of patients and a burden on caregivers. It is clinically very important to address sleep disorders because they can be a factor in the worsening of behavioral and psychological symptoms of dementia. Sleep disorders in those with dementia are often caused by a combination of various factors and have complex pathologies, so they are difficult to treat. In this paper, we classify the factors associated with sleep disorders in dementia into three categories and describe how to address them in clinical practice.

Key words: dementia, insomnia, sleep disorders, behavioral and psychological symptoms of dementia, pharmacotherapy for insomnia/non-pharmacological intervention

認知症, 不眠, 睡眠障害, 認知症の行動・心理症状, 不眠に対する薬物療法・非薬物的介入
(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2020; 79 (6): 349–352)

はじめに

認知症においては40～60%と高頻度に睡眠障害を認める³⁾。睡眠障害の合併は患者のQOL低下を招くとともに、介護者にとっても大きな負担となる。睡眠障害以外の認知症に伴う行動及び心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) の悪化要因ともなり得るため、その対応は臨床上極めて重要である。認知症における睡眠の問題は多種多様な要因が絡み合っていることが多く複雑な病態を呈するため、対応が困難であることが多い。本稿では、認知症の睡眠障害の要因を3つに整理・分類した上で、実臨床においてどのように対応するかその方策について述べる。

認知症における睡眠の問題

臨床では夜間の睡眠困難 (入眠困難, 中途覚醒, 早朝覚醒) や昼夜逆転, 日中に居眠りを繰り返す多相性睡眠が問題となることが多く, これらは様々な要因によって生じる。その要因は主として次の3つに分けられる (Fig. 1)。1) 認知症症状の原因となっている脳障害が直接的に睡眠調節機構に影響して引き起こされる睡眠障害, 2) 合併するBPSDや身体疾患等によって二次的に引き起こされる睡眠障害, 3) 長時間の午睡や長く眠らせたいといった介護者の要請等を背景とした不適切な睡眠習慣などの外部要因による睡眠の問題である。

Fig. 1 Three factors constituting sleep disorders in dementia.
(文献3より引用改変)

1. 認知症症状の原因となっている脳障害が直接的に睡眠調節機構に影響して引き起こされる睡眠障害

認知症の原因疾患によらない共通する睡眠障害の特徴は、中途覚醒が増加し概日リズムの振幅が低下するといった睡眠の加齢性変化がより顕著に現れることである。それには、認知症の神経病理が関連すると考えられている。

次に、認知症の原因疾患別の睡眠障害の特徴を挙げる。

アルツハイマー病型認知症 (Alzheimer's disease: AD) では、体内時計の中核である視交叉上核の神経細胞脱落といった神経病理学的変化から、概日リズムの振幅低下、すなわち昼夜のメリハリが失われやすい⁴⁾。また、睡眠の前半部で多く出現する徐波睡眠 (深睡眠) が減少しやすく、これについては内側前頭前皮質のアミロイド

β の増加と関連していると推測されている⁵⁾。さらにアミロイド β の蓄積が徐波睡眠を障害するという悪循環を生じ、海馬依存的な記憶障害の増悪に関連すると考えられている⁵⁾。

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) では日中の眠気や概日リズムの乱れが、AD と比べ高率に生じる。脳幹に障害が及ぶとレム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD) などの特徴的な睡眠障害を認める。レム睡眠期における骨格筋の脱力が起こらなくなり (REM without atonia)、夢内容に従った寝言や叫び、殴る蹴るといった激しい動きを認める。レム睡眠が朝方に多く出現するため、RBD の症状を認めるのは朝方に多い。レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome: RLS)⁶⁾ や睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) の合併も多い⁷⁾。

血管性認知症 (vascular dementia: VaD) では、発症早期からせん妄や夜間の興奮、夕暮れ症候群を伴うことが多い。また、軽症例であっても意欲低下や自発性低下によって活動量が低下しやすく、昼夜のリズムが乱れ不眠症状が出現しやすい。

2. 合併する精神症状・身体症状による睡眠障害

不安・焦燥等の BPSD が二次的に睡眠の悪化を引き起こすことがしばしばある。また、一定以上の重症度の認知症においては、夜間せん妄による昼夜逆転も高頻度に認める。アパシーがある患者では、日中の活動性低下により、生活のメリハリが失われやすく、睡眠と覚醒が不規則となる。これは夕方から夜間にかけての興奮、落ちつきのなさといったいわゆる“夕暮れ症候群”と関連すると考えられている。

高齢者は複数の身体疾患の治療を受けている場合もあり、呼吸器・循環器疾患に伴う呼吸困難感、夜間頻尿、皮膚掻痒感などが睡眠妨害要因となっていることがある。服用中の薬、嗜好品の影響による不眠も少なくない。腎障害や鉄欠乏によって RLS や RLS との合併が多い周期性四肢運動障害 (periodic limb movement disorder: PLMD) などの睡眠障害が合併している可能性についても留意する必要がある。RLS では、ベッドで横になって休もうとしたときに強く感じられる下肢の異常感覚 (「ムズムズ」, 「虫のはう感じ」などと表現される) が生じる。そのため、強い入眠困難が生じる。常に足を動かしたいという衝動にかられ、実際に足を動かすと症状が軽減するため歩き回るなどの行動につながり、その他の夜間の行動の障害との鑑別が必要である。PLMD では、夜間睡眠中に周期的な下肢のピクつき (足関節の背屈が母趾の背屈、膝関節の屈曲を伴って生じる) により睡眠が障害される。患者が下肢のピクつきを自覚していないことがあり、その場合は訴えが入眠困難、中途覚醒、日中の眠気といった睡眠に関することのみとなるため、他者による

観察が診断の一助になることがある。

3. 外部要因による睡眠の問題

介護施設においては、消灯時間が21時から6時、もしくはそれよりも長く設定されていることが少なくない。床上で眠らずに過ごす時間が長いと、中途覚醒の増加や浅眠化を引き起こすため注意が必要である。ヒトの睡眠時間は加齢とともに生理的に減少し、65歳の健常高齢者では平均6時間程度である⁸⁾。夜間の明かりや日中の薄暗さも昼夜のメリハリをつけづらくさせる。夜間の不眠の施設スタッフの配置などの制約のためやむを得ない場合もあるが、より長い睡眠時間を求めると、さらに夜間異常行動を助長しスタッフの負担、患者の負担の増大につながる可能性がある。

認知症患者でみられる睡眠の問題への対応

これまで述べてきたことを踏まえ、認知症における睡眠の問題への対応について次に述べる。

1. 治療可能な合併睡眠障害・睡眠に影響する身体状態の評価

睡眠に関して睡眠薬の投与等の直接的な対応に着手する前に、まず行うべきことがある。他の睡眠障害、とくに治療可能な睡眠障害の合併の有無の評価である。RBD や RLS などを見逃し、不眠症として睡眠薬などの鎮静系薬剤でこれらに対応しても改善が得られないどころか、むしろ転倒・骨折のリスク増大、認知機能障害の悪化を招く。夜間の睡眠困難や日中の居眠りがこれらの睡眠障害によって生じ、患者の認知機能へ影響する場合もあるため、その鑑別は重要である。

DLB では、RBD をしばしば認める。この場合、少量のクロナゼパムで改善が期待できる。せん妄との鑑別が問題になるが、RBD では覚醒させることが可能であり、覚醒後に行動と関連した夢内容を想起できる点が、意識障害であるせん妄とは異なり鑑別のポイントとなる。また、DLB やパーキンソン病、脳血管障害では、RLS や PLMD を認めることが多い。鉄欠乏や腎機能障害を背景に生じていることも多く、これらを評価し原疾患の治療を進めることが肝要である。RLS や PLMD を惹起する身体状態がない場合やその改善が困難な状況においては、各患者の身体状態を勘案した上で、プラミペキソールやロチゴチン、ガバペンチンエナカルビル等の使用を検討する。

SAS は AD では 40~70% と高率に合併し⁹⁾、VaD でも頻度が高いといわれる。夜間睡眠の分断化、日中の眠気などに大きく関与する。閉塞型 SAS では持続陽圧呼吸療法が行われることが多いが、認知症患者では導入が困難なことも多い。BZ 受容体作動薬等の舌根沈下を来とし悪化要因となりうる薬剤は極力使用しないようにする。

せん妄が生じている場合には、背景にある身体因の評価を行なった上で、非薬物的・薬物的介入によって改善を試みる。BZ 受容体作動薬はせん妄を悪化させる可能性があることから、薬物療法を行う場合には少量の非定型抗精神病薬が選択されることが多い。身体疾患による睡眠妨害要因（呼吸困難感、夜間頻尿、皮膚掻痒感など）についてもこの段階で評価し、その改善に努める。

2. 非薬物的・薬物的介入

①非薬物的介入

前述の治療可能な睡眠障害の合併や睡眠に影響する身体状態の評価を行なった後に不眠症状やリズム障害への対応を検討する。認知症患者では、代謝機能の低下、低体重、様々な基礎疾患の合併から、薬物療法を行なった際に有害事象が出現しやすい。有害事象のリスクを最小限に留める必要からまず非薬物的介入を行い、それでも改善が難しいと考えられる場合にのみ薬物療法を適宜非薬物的介入と組み合わせて行う。

行動療法を含め様々なアプローチが推奨されているが、非薬物的介入、薬物治療いずれにおいても現時点では明確なエビデンスがあるとはいえないことについては留意が必要である。

まず始めに睡眠習慣の見直しを行う。昼寝を最小限にして、定期的な身体的活動・社会的活動を行うことを目標にする。デイサービスやデイケアの活用は、介護者の負担を避けながら、昼夜のメリハリをつけることに有用である。前述のように介護施設においては、生理的に必要な睡眠時間よりも極端に長い床上時間（消灯時間）が設定されていることが多い。施設での生活スケジュールを入所者の状態に合わせて再検討することは介護者負担軽減にもつながる対応のひとつと考えられる。

認知症の不眠に対する高照度光療法 (bright light therapy: BLT) についていくつかの報告がある。睡眠潜時、総睡眠時間、就床時間、睡眠効率に対して有効である^{10, 11)}。光は視交叉上核を刺激し、体内時計を環境のリズムへと同調を促す。夕方から失見当識・不穏・徘徊が悪化する夕暮れ症候群などを示す症例においては、昼から夜に移行する時間帯、すなわち夕方の時間帯をより明るくすることの有効性も指摘されている¹²⁾。通常 BLT では、卓上型や壁面・天井設置型の光照射装置を用いて 2,500～10,000 lux の高照度光を照射するが、そのような設備を有する施設は少ない。しかし、日当たりの良い場所で過ごしていれば、睡眠・覚醒リズムを整えるのに十分な光量を浴びることは可能であり、極力そのような場所で過ごさせることが重要である。

②薬物療法

認知症の不眠症状に使用される薬物を Table 1（文献）に示した。メラトニン受容体作動薬であるラメルテ

Table 1 Pharmacological and non-pharmacological treatments for sleep disorders in dementia.

非薬物療法	薬物療法
睡眠衛生教育 身体的活動 社会参加 高照度光療法	メラトニン メラトニン受容体アゴニスト ベンゾジアゼピン 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 鎮静系抗うつ薬 抗認知症薬 オレキシシン受容体拮抗薬

文献 3 より引用改変。

オンは、体内時計に働きかけ体内環境を休息・睡眠に適した状態にすることで自然な睡眠をもたらす。BZ 受容体作動薬のように GABA 神経系を介した大脳皮質に対する直接的鎮静作用を持たず¹³⁾、記憶障害、筋弛緩、反跳現象や依存が生じない。認知症においても安全に使用できる薬剤と考えられるが、軽度から中等度の AD を対象に 8 mg の眠前投与の効果を検証した臨床試験では、プラセボと総睡眠時間に有意な差は認められなかった¹⁴⁾。一方で、認知症を伴うパーキンソン病の睡眠障害に対する有効性、夕暮れ症候群に対する有効性に関する症例報告が散見されている。また、DLB においては、ラメルテオンの投与により睡眠障害とともに他の BPSD も改善したという報告¹⁵⁾がある。不眠症状改善作用は弱いと考えられるが、MT2 受容体への作用を介した概日リズム変位作用から、昼夜逆転が生じている症例には有用な可能性がある。

オレキシシン受容体拮抗薬であるスボレキサントは、筋弛緩作用が少なく、認知機能、呼吸機能への影響も少ないことから¹⁶⁾、認知症患者に対しても比較的安全に使用できる睡眠薬と考えられる。認知症の不眠症状に対する有効性の系統的な検討はなされていないが、実臨床においては、安全性の高さから使用されていることが多い。

BZ 受容体作動性睡眠薬は、強い催眠作用を有するものの、日中の鎮静、転倒・骨折、せん妄のリスクが高まることから、その使用については慎重である必要がある。また、睡眠時遊行症などの睡眠時随伴症を惹起することがあることにも注意が必要である¹⁷⁾。止むを得ず認知症患者の不眠に使用する場合には、筋弛緩作用等がより少ないとされるゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンなどのいわゆる“z-drug”が選択される。

鎮静系抗うつ薬はその催眠作用から睡眠薬として処方されることが多く、特にトラゾドンは徐波睡眠を増やすことから、認知症者の睡眠治療において注目されている。Camargos らはトラゾドンでは眠前 50 mg の服用で 40 分以上総睡眠時間が延長し、有意な有害事象も認められなかった¹⁸⁾と報告している。

BPSD に対する抗精神病薬投与については、錐体外路症状、耐糖能異常その他の副作用に対する懸念から、あ

るいはアメリカ食品医薬品局 (FDA) の報告から、使用については慎重になる、ないし控えることを推奨する向きもある。しかし、最近ではランダム化されていないものの頻回な中途覚醒が認められる AD に対してドネペジル 5~10 mg に付加する形で、リスペリドン 0.5~1 mg、ゾルピデム 5~10 mg、メラトニン 2.55 mg、付加薬なしで比較したところ、5年後の睡眠評価で悪化が認められなかったのはリスペリドン群のみであったという報告もある¹⁹⁾。

おわりに

認知症の睡眠の問題を3つの要因に整理・分類し、その対応について述べた。認知症の睡眠障害は多種多様であり、重症度によっても対応が異なる。個別に問題を整理・検討することが、安全かつ適正に治療を行うために重要である。

なお、本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

文 献

- Merlino G, Piani A, Gigli GL, et al. Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: a population-based study. *Sleep medicine* 2010; **11**: 372–377.
- Rongve A, Boeve BF, Aarsland D. Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010; **58**: 480–486.
- 金野倫子. 認知症における不眠への対応・視点と方法. *睡眠医療* 2018; **12**: 513–521.
- Evans LK. Sundown syndrome in institutionalized elderly. *Journal of the American Geriatrics Society* 1987; **35**: 101–108.
- Mander BA, Marks SM, Vogel JW, et al. β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature neuroscience* 2015; **18**: 1051–1057.
- Bhalsing K, Suresh K, Muthane UB, et al. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. *Parkinsonism & related disorders* 2013; **19**: 426–430.
- Pao WC, Boeve BF, Ferman TJ, et al. Polysomnographic findings in dementia with Lewy bodies. *The neurologist* 2013; **19**: 1.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. 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.
- Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, et al. Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *Journal of the American Geriatrics Society* 1991; **39**: 258–263.
- Van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, et al. The effects of light therapy on sleep problems: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews* 2016; **29**: 52–62.
- Sekiguchi H, Iritani S, Fujita K. Bright light therapy for sleep disturbance in dementia is most effective for mild to moderate Alzheimer's type dementia: a case series. *Psychogeriatrics* 2017; **17**: 275–281.
- Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, et al. Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatry investigation* 2011; **8**: 275.
- Kato K, Hirai K, Nishiyama K, et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology* 2005; **48**: 301–310.
- McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; **11**.
- 金野倫子. 夜間の高笑いを伴う睡眠障害にメラトニン受容体作動薬が奏効した1例. *ねむりと医療* 2013; **6**: 24–26.
- 内村直尚, 戸田康夫. Suvorexantの有効性と安全性. *睡眠医療* 2014; **8**(suppl): 515–521.
- Iranzo A. Parasomnias and sleep-related movement disorders in older adults. *Sleep medicine clinics* 2018; **13**: 51–61.
- Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, et al. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2014; **22**: 1565–1574.
- Yin Y, Liu Y, Zhuang J, et al. Low-dose atypical antipsychotic risperidone improves the 5-year outcome in Alzheimer's disease patients with sleep disturbances. *Pharmacology* 2015; **96**: 155–162.