

覚異常が大腿・下腿・足首(主に深部)に生じ、運動亢進が起こります。これらの症状は動かすと楽になる特性があり、そのため患者は、下肢を振ったり、伸展・屈曲を繰り返したり、マッサージしたり、歩き回ったりするのです。動かしていると楽になりますが、またじっとしていると再増悪するのも重要なポイントです。

### いつ起こるのか

この症状は、動いているときには起こらず、臥床時もしくは座っているときに生じます。また、夜間に集中して発現します。日中は、座位で同一姿勢をとる仕事や交通機関内、映画館などで生じることもあります。夜間に比べて症状が軽く、頻度も多くありません。その場合でも、やはり夜間に増悪します。これはRLSに特有のもので、後述する鑑別が必要な他疾患では見られない特徴です。夜間就床後にこのような症状が生じるため、患者は入眠障害を呈しやすく、人によってはいったん入眠しても中途覚醒時に症状が起こり、再入眠できない場合もあります。なお、夜間後半から早朝には軽減ないし消失し、とくに朝8～10時くらいの時間帯にはほとんど起こりません。

RLSによる感覚異常・不眠は、一般的な不眠症よりかなり強く、そのため不安・抑うつ感が生じ、放っておくとQOLが低下することが少なくありません。自殺企図の報告もあります。

### ていねいな「問診」が重要

このように、RLSの症状は、主に感覚-運動症状です。ですから、他人が一見してもわかりませんし、苦痛も計り知れません。

また、睡眠障害の診断では、睡眠時無呼吸症候群など終夜睡眠ポリグラフィ(以下PSG)による評価が必要不可欠なものもありますが、RLSでは必要ありません。

そのため、ていねいな問診が重要なのです。まず次の4項目を満たすか確認してみましょう。

● 感覚異常があり、そのため足を動かしたいとい

う強い欲求がありますか？

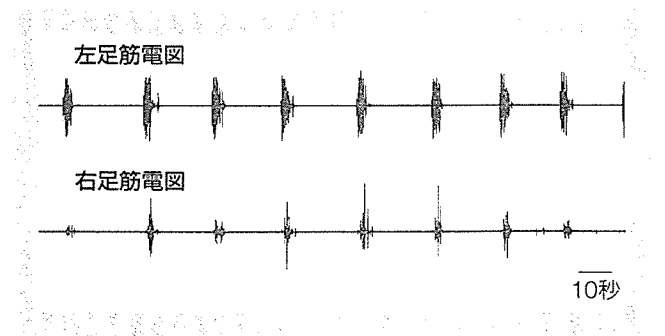
- 落ち着きのない運動がありますか？
- 安静臥床状態で症状が発現もしくは増悪しますか。また、身体(四肢)を動かすことで改善しますか？
- 必ず夕方から夜間に症状が増悪しますか？

### ● 周期性四肢運動の合併に注目しよう

RLSは、夜間睡眠中の周期性四肢運動(periodic limb movements in sleep; 以下PLMS)を伴うことが多いのも特徴です<sup>9)</sup>。PLMSは足関節の屈曲運動(片側のことも両側のこともある)を主体とした反復して起こる不随意運動で(図1)、RLS患者の60～80%に合併すると言われていています。したがって、PLMSはRLSの1つの指標になります。

PLMSは、動きが大きい場合には蹴るように見えることもあります。RLSと同様、夜間前期から中期にかけて起こりやすく、明け方には軽減・消失します<sup>9)</sup>。無症候のこともあります。その多発によって中途覚醒が生じ、熟眠障害や昼間の眠気・倦怠感を呈する場合には、周期性四肢運動障害(periodic limb movement disorder; 以下PLMD)と呼びます。ただし、RLSとPLMDが合併している場合には、診断はRLSとして1つにまとめるのが通例です。

図1 睡眠中の周期性四肢運動(PLMS)



0.5～5秒持続する筋放電(ピクツキ)が20～40秒間隔で周期的に生じている

## 周期性四肢運動障害の診断

PLMDの診断には、PSGを行ない、周期性四肢運動指数(periodic limb movement index: PLMI 単位時間あたりのPLMSの個数)が病的基準である5以上であるかどうか調べます。四肢運動の1回の持続は0.5～5秒(多くは1.5～2.5秒)で、だいたい20～40秒くらいの周期で群発します。PLMD(PLMSによる睡眠障害)と判断されるのは、4回以上連続する不随意運動が群発する場合です。

PSGが必要と判断される場合には、睡眠障害専門医療機関の受診を勧めます。しかし、PLMD患者は入眠前の覚醒時にも不随意運動を経験しますし、家人(ベッドパートナー)に睡眠中の下肢の不随意運動の有無を確認してもらうこともできますので、本人やご家族にていねいに問診することによって、おおよそ推定することも可能です。

### ●こんな疾患とまちがえやすいので注意!

RLSやPLMDは、医療者にもあまりよく知られておらず、とくに次のような疾患・症状と鑑別する必要があります。

看護の観点から言えば、RLSのために眠れず、足を動かしたい欲求から離床して歩き回っている高齢患者さんを「徘徊」と誤解し、適切なケアが行なわれない場合もありますから、注意しましょう。**ムズムズ脚症候群と鑑別すべきもの**

#### ●アカシジア(静座不能)

抗精神病薬投与によって生じ、患者がいらいらしてじっと座っていられなくなる点でRLSに似ています。ただしアカシジアは、夜間に生じることもあるが、入眠時間帯より早いことが多く、たいていが昼間にも同様の症状が起こっているため、この点を確認してみましょう。

#### ●肢端紅痛症

四肢の灼熱痛、皮膚紅斑、皮膚温上昇が主徴です。身体が温まると症状が顕在化し、冷やすと楽になります。RLSも温度変化で症状が起きること

がありますが紅斑はなく、肢端紅痛症はRLSのように運動で症状が緩和することはありません。

#### ●painful legs moving toes(疼痛-運動脚症候群)

片足もしくは両足の激しい疼痛と焼けるような痛みを伴い、第一指の不規則な不随意運動が見られます。本疾患の症状は睡眠と関係なく生じ、運動による軽減はみられません。

### 周期性四肢運動障害と鑑別すべきもの

#### ●寝入りばなのビクツキ(入眠期ミオクローヌス; sleep starts)

覚醒から睡眠に移行する際に生じる全身性(時に身体の一部)の瞬間的な筋収縮です。ほとんどが単発性ですが、まれに多発することがあります。ただし、PLMSのような規則性はなく、睡眠中持続することはありません。

#### ●こむら返り(夜間下肢有痛性けいれん)

ふくらはぎを中心とした有痛性筋けいれんです。PLMDでの不随意運動は、こむら返りのような疼痛を伴うことはありません。

#### ●睡眠てんかん

てんかんの異常運動は、PLMDのような周期性はみられず、通常夜間のごく一部に限局します。けいれん性脳波異常はPLMDでは存在しませんので、これも鑑別点になります。

## ムズムズ脚症候群の発症背景

表2に、RLSおよびPLMDを生じる、種々の背景要因をまとめました。

ある種の疾患もしくは薬物使用など、特定の原因があるRLSは「二次性(あるいは症候性)」、特定の原因がない場合は「特発性」と判断されます。

### ●特発性RLSは「高齢者」と「遺伝」に多い

RLSは、加齢につれて発症率が上昇します(若干女性のほうが多い)。したがって、患者全体で見ると、高齢者の特発性RLSが最多です。

表2 RLSおよびPLMSのみられる身体条件、誘因と疾患(注意度の高いものから順に並べた)

●慢性腎不全(とくに透析中)	●多発神経炎
●鉄欠乏貧血	●胃切除後
●妊娠中	●ビタミンB群欠乏
●パーキンソン病	●葉酸欠乏
●脊髄疾患	●バルピタール系薬剤離脱期
●高齢者	●カフェイン
●三環系抗うつ薬	●うつ血性心不全
●関節リウマチ	

一方、若年発症(45歳以下)の特発性RLSは、発症頻度は低いものの家族内発症が多く、常染色体優性遺伝を示すことが多いのが特徴です。

### ●二次性RLSは「透析患者」に多い

最も二次性RLSを生じる割合が高いのは、腎不全透析中の患者です。透析患者のRLSの有病率は20%以上にも達します。

鉄欠乏(血清鉄は正常でもフェリチンが低いことが多い)は、RLSの重要な発現要因ですし、そうでなくても鉄剤補充治療によって症状がかなり改善します<sup>9)</sup>。また、パーキンソン病でもRLSが少なくありません(症状は比較的軽いことが多い)。

### ●発現メカニズム

では、RLSとPLMDはどのようなメカニズムで発現するのでしょうか? この両者の発現メカニズムは多く共通していると考えられています。

まず、これらの症状に対し、ドパミン作動薬が有効であることから、ドパミン欠乏ないしドパミン受容体異常仮説が立てられています。しかし、その傍証となる所見はまだ十分とは言えず、また、前述のフェリチンがドパミン受容体機能と密接に関係することから、鉄仮説も有力視されています。

RLSは、数多くの基礎疾患・身体条件から生じるので、おそらく病態は単一でなく、中枢神経の液性機構と大脳-脳幹-脊髄-末梢神経のいずれかの部位の障害が重積して生じるものと考えられま

す。また、家族研究から、責任遺伝子の検索も進められています。一方、PLMDの周期性形成には自律神経リズムの関与が推定されています。

いずれにせよ、発現メカニズムは解明途中です。

## ムズムズ脚症候群の治療と看護

RLSとPLMDの治療は重複する部分が多いのですが<sup>9)</sup>、前述のとおり、発症背景が多様で、発現メカニズムも明確でないため、まだ未確立なのが現状です。したがって、症状に対する看護が重要です。以下に、RLSとPLMDの現在の治療法(表3)と看護のポイントをまとめました。

### ●ムズムズ脚症候群の治療法

#### ●クロナゼパム

ベンゾジアゼピン製剤であり、入眠促進や中途覚醒の抑制も期待できます。用量は、眠前ないし夕食後0.5~1.0mg程度で、これで効果がなければ他剤への変更が望ましいでしょう。重症例でのクロナゼパムの効果は不十分ですが、副作用が少ないので、まずRLSに対して最初に試みるべき薬剤と言えます。

一方、PLMDにおいては、本薬剤が覚醒反応を抑制する可能性はあるものの、PLMS自体を減少させることはあまり期待できません。

#### ●中枢ドパミン機能促進剤

ドパミン製剤(レボドパ/カルビドパ合剤など)、ドパミン作動薬であるプラミペキソール、ペルゴリド、タリペキソールなどが用いられます。眠前もしくは夕食後に、パーキンソン病に投与する量の1/4~1/8程度投与します(消化器系の副作用に注意)。

最重症例を除くと、ドパミン作動薬がRLSにまったく効かないことはきわめてまれです。効果がない場合には、もう一度他疾患との鑑別診断を検討すべきでしょう。有効例では、感覚-運動症

表3 RLSとPLMDの治療に用いられる薬物

薬剤名	使用法・長所	短所
クロナゼパム など	睡眠改善効果あり 他剤ほど忍用性に気を遣わずにすむ	とくに高齢者では日中の眠気、認知機能障害を生じる。L-ドパ製剤およびドパミン作動薬に比べ効果乏しい。
L-ドパ製剤	短時間で効果発現	夜間後半での症状の増悪、不眠、胃腸症状、精神症状、日中の眠気を生じることがある(悪心を生じることがある(時間をかけて漸増するのがよい))
ドパミン作動薬 (プラミペキソール、タリペキソール、ペルゴリドなど)	中等症～重症例で有効(しかし長期使用の効果は未確認)	
オピオイド製剤 (コデイン、オキシコドン)	効果発現が早い	尿閉、便秘、認知機能への影響、耐性形成と依存性あり、一般化は困難
鉄剤	血清フェリチンが50 ng/mL以下の時に使用	コンプライアンス低く、効果発現に時間を要する。適切な投与法が決まっていない
クロニジン	高血圧合併患者に有用	眠気、低血圧の可能性

状の軽減につれて睡眠感の改善が得られますし、PLMSも減少します。

### ●オピオイド製剤

コデインなどの有効性が確認されており、米国ではドパミン作動薬に次ぐ第二選択です。

しかし、依存形成と乱用の可能性があるため、最重症例で、ドパミン作動薬の単独もしくはクロナゼパムとの併用で効果がない場合に限ってのみ短期間用います。RLSは慢性化することが多いですが、症状に波があるので、症状の軽い時期には

薬剤を減量もしくは中止できます。

原疾患の治療(とくに前述した鉄欠乏性貧血への対応は重要)を並行ないし優先すべきなのは言うまでもありません。

### ●看護のポイント

カフェイン、アルコールを避けるよう指導する

上述の薬物治療だけでなく、誘発因子となるカフェイン摂取を避けることが重要ですので、患者には、夕方以降のお茶、コーヒー、紅茶の摂取を控えるよう指導しましょう。同様に、アルコールも悪化要因になるので避けてもらいましょう。

筋肉疲労をとるマッサージ

筋肉疲労も誘発要因となるので、マッサージ法を指導し、入床前に行なってもらうのも重要です。睡眠薬は逆効果になることも

強い不眠のために患者が睡眠薬を希望する場合も少なくありませんが、睡眠薬で眠気が強くなった状態でムズムズ感が生じると、余計苦痛が強くなることがあり、睡眠薬はあまり好ましいとは言えません。

何より、RLS患者の睡眠時間は3～4時間以下になることが少なくなく、さらに日中のイライラ感や眠気による苦痛はかなり強いので、十分な受容が重要です。

いのうえゆういち●(財)神経研究所附属睡眠学センター  
〒151-0053 東京都渋谷区代々木1-19-2  
新代々木ビル502号

### 文献

- 1) Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al : Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome ; a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria, *Mov Disord*, **12**(1), 61-65, 1997.
- 2) Ohayon MM, Roth T : Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population, *J Psychosom Res*, **53**(1), 547-554, 2002.
- 3) Walters AS : Toward a better definition of the restless legs syndrome ; *The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord*, **10**(5), 634-642, 1995.*
- 4) Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, et al : Restless legs syndrome ; a clinical study of 55 patients, *Eur Neurol*, **45**(2), 67-74, 2001.
- 5) Hening WA : Restless legs syndrome ; a sensorimotor disorder of sleep / wake motor regulation, *Curr Neurol Neurosci Rep*, **2**(2), 186-196, 2002.
- 6) Allen RP, Earley CJ : Restless legs syndrome ; a review of clinical and pathophysiologic features, *J Clin Neurophysiol*, **18**(2), 128-147, 2001.

特集/現代の睡眠障害

# 海外旅行と睡眠障害

井 上 雄 一

## はじめに

4～5時間以上の時差の存在する地域間を、ジェット機で移動すると、時差症候群 (jet lag) と呼ばれる睡眠-覚醒スケジュールの障害、心身不調などの症状が生じる。Jet lag は、個体の概日リズムが到着地での環境下でのリズムに早期に適応できないことによるものであり、交代勤務睡眠障害 (勤務スケジュールの変動につれて、Jet lag に似た症状を呈する) と同様外因性の概日リズム睡眠障害の代表である。本症候群は、1970年台以降、大型旅客機が普及し時差地域のフライトが増えてから、広くその名称が定着し社会で問題視されるようになったもので、現代での国際間ビジネスに従事する人々にとっては避けて通れない日常的な課題となっている。Jet lag は、他の内因性概日リズム睡眠障害 (睡眠相後退症候群や非4時間睡眠覚醒症候群など) のように固定化するこ

とは無く、通常一過性で滞在10日前後経過すると大体消失するが、誰にでも起こりうる極めて頻度の高い病態である上に、重篤な場合には心身の健康状態を損ね、現地での大事なビジネスの効率を低下させるなど悪影響も大きい。本稿では、jet lag の病態、症状と対処法について、私見を交えて紹介したい。

## I. Jet lag の 症 状

睡眠障害国際診断分類<sup>1)</sup>での時差症候群の診断基準を示す (表1)。程度の差こそあれ、時差地域飛行後にこの診断基準に合致する症状を呈する人は相当多く、佐々木らによるとたえず時差の影響にさらされている運行乗務員では、実に9割近くが時差症状ありと答えたという (表2)<sup>2)</sup>。その中核となるのが、夜間不眠、日中の眠気などの睡眠障害 (時差症候ありと答えた者の80%以上) であり、次いで精神作業能力低下、疲労感、消化器症状である。なお、不眠の内訳としては、夜間覚醒が最多で、ついで入眠障害、その他の順となる。実際の睡眠構造を検討した研究によると、東方飛

表 1 時差症候群の診断基準 (文献1より改変)

A.	不眠または過度の眠気が主訴。
B.	正常な睡眠覚醒概日サイクルのくずれがある。
C.	少なくとも2つの時間帯域を通過する航空機旅行後1～2日以内に症状が現れる。
D.	以下の症状のうち少なくとも2つがある。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 日中の遂行能力の低下。</li> <li>2. 食欲または胃腸機能の変化。</li> <li>3. 頻尿のための夜間中途覚醒頻度の増加。</li> <li>4. 全身の倦怠感。</li> </ol>
E.	睡眠ポリグラフと睡眠潜時反復検査 (MSLT) により正常な睡眠覚醒パターンが消失しているという時間生物学的リズム障害の証明。
F.	症状を説明できるような精神科疾患または内科疾患がないこと。
G.	不眠あるいは過度の眠気を生じる他のいかなる睡眠障害 (例えば交代制勤務による睡眠障害) の診断基準にも該当しないこと。

最少限基準：A + C

表 2 時差症候群の症状出現頻度

	人数 (%)
時差症状あり	227 (88.3)
時差症状なし	25 (9.7)
時差症状	
1. 睡眠障害	173 (67.3)
2. 眠気	43 (16.7)
3. 精神作業能力低下	37 (14.4)
4. 疲労感	27 (10.5)
5. 食欲低下	26 (10.1)
6. ぼんやりする	24 (9.3)
7. 頭重感	15 (5.8)
8. 胃腸障害	11 (4.3)
9. 目の疲れ	6 (2.3)
10. その他 (吐き気, イライラ)	8 (3.3)

(84.4)

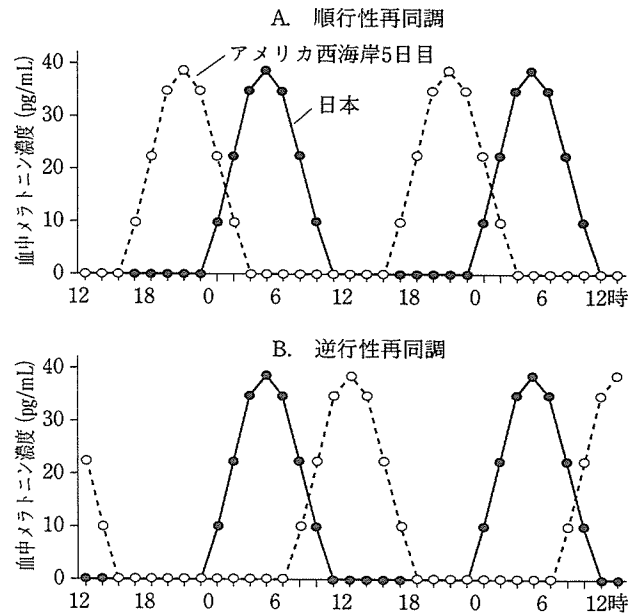
行の際の夜間には、全睡眠時間の短縮、中途覚醒の増加、睡眠周期の変化、REM睡眠潜時延長とREM睡眠潜時の延長がみられたという（逆に西方飛行では、REM睡眠潜時は短縮する）。

## Ⅱ. 病 態

時差症候の発現には、外的脱同調、内的脱同調、睡眠不足の三要素が関与する。外的脱同調は、体内時計が到着地の時間とずれてしまうことを指す。内的脱同調は、ヒトのサーカディアンリズムを形成している各リズムの相互関係が一致しなくなることをいう。特に、恒常性の高い深部体温ならびにメラトニンのリズムと、恒常性の弱い睡眠・覚醒リズムは、旅行先で解離する（われわれは、恒常性の弱い睡眠・覚醒リズムに従って、現地時刻に合わせた睡眠覚醒スケジュールを取ろうとするが、恒常性の強いリズムはなかなか追いついていかないために、両系の同調関係が損なわれることになる）。時差症候の主な原因となるのは、この内的脱同調である。また、旅行準備、長時間の夜間飛行、多忙なスケジュールなどに内的脱同調が加わることにより、睡眠不足が生じやすく、これも時差症候群を生じる要因の一つになっていると考えられる。Bourgeois-Bougrine ら<sup>3)</sup>によると、勤務についてのパイロットの時差症状発現の要因として、勤務時間の長さ、夜間飛行などが有意な因子であったという。

時差症候の重症度は、飛行する方向と、飛行した時差帯域の長さ依存するといわれる。一般的に東向きフライトの際には、最短で脱同調を解消するためにはリズム位相を前進させる必要があるが、人間の生体リズムは本来24時間より長い周期を持っているため、容易ではない。また、すべてのヒトが位相前進によって順行性にリズム同調するわけではなく、位相後退によって逆行性に同調するケースもある（図1）<sup>4)</sup>（この場合には、順行性の場合よりも、同調までにかかなり長い期間を要するし、症状も重篤化しやすい）。これに比べると、西向きフライトでは到着地での夜間睡眠は、日本時間の徹夜明けの早朝にあたり、位相を後退させることによりリズムが再同調していくことになるため、東向きフライトに比べて比較的同調しやすい。この再同調は、通常1日1時間程度の割合で進んでいくことがわかっている。

時差症状の発現には、年齢差があり、一般に高齢者の方が時差症状が強くなる<sup>5)</sup>。また、夜型の人の方が朝型の人より順応が速やかなこと、神経



同じ飛行で日本と西海岸5日目のメラトニンリズムをダブルプロット法で示す。Aでは左（リズムを前進する）方向へ変化（順行性再同調）したのに対し、Bでは右（リズムを後退する）方向へ変化（逆行性再同調）した。

図1 時差8時間のアメリカ西海岸での血中メラトニンリズムの再同調（文献4）より

質で内向的な人の方が同調に時間がかかることが知られている。またFlowerら<sup>6)</sup>の調査によると、通常の睡眠習慣が固定している人ほど症状が強いという（リズム位相を変化させるflexibilityが低いと解釈できる）。

時差症候群での臨床症状の裏づけとなるリズム指標の変化として、深部体温ならびにメラトニンについての研究がある。特に深部体温の概日リズム振幅は、東方飛行時には西方飛行時よりも明らかに低下する<sup>7)</sup>。これは、東方飛行時には日本時間での夕方～深夜の体温が高い時期が睡眠相にあたり、深夜～午前中の体温が低い時期が活動相にあたるため、マスクング作用を強く受けるためと考えられる。また、深部体温振幅が大きいほど、再同調に時間がかかるという。このことは、時差に対する反応性が、個人の生体リズム特性に依存していることを示している。

## Ⅲ. 時差への対応法

時差症候群の予防と対応は、いかに生体時計を現地時間へ早く再同調させるかにかかっている。

### 1. 生活スケジュールと光の浴び方

#### 1) 出発前から到着まで

まず、疲労を貯めないように、十分な休養・睡

眠をとることが肝要である。可能なら、2～3日前より東方飛行では睡眠覚醒の時刻を少し早め、逆に西方飛行では少し遅らせておくと良い。

## 2) 機内

すぐに到着地の時間に時計を合わせる。東方飛行では、なるべく早めに睡眠をとるよう努める。

## 3) 到着後

直ちに現地時間のスケジュールで行動すべきである。光は、生体リズム同調に最も重要な役割を果たしているため、現地の太陽光線を浴びるタイミングを調整することが必要である。すなわち、東方飛行の際には、位相を前進させるために、到着第一日目の午前中（日本時間の深夜）には、光を浴びないようにカーテンを閉めて仮眠をとり機内での睡眠不足解消に努める。生体時計の位相を前進させることのできる午後の時間（日本時間では早朝）に戸外で太陽光を浴びるのが良い。2日目以降も午後に光を十分浴びるよう留意する。また、東方への飛行に先立って覚醒時刻を意図的に前進させた上で、早朝高照度光照射（3,000ルクス）を行い、これにより2時間程度リズム位相が前進することから、東方フライトでのjet lag症状を抑制しようという試みもある<sup>8)</sup>。

西方飛行では、逆に生体リズムを後退させていく方が再同調が容易になるため、位相後退作用を有する夕方の光を浴びるべきである。ヨーロッパに到着した場合、現地時間は夕方であるが、日本での時刻は深夜にあたる。少し早めに眠れば、日本で夜更かししたのと同じ状態になる。また、現地の午前（日本時間では夕方）に光を浴びると位相後退を促進できる。なお、比較的時差の少ない地域に出かける場合には、時差を計算して光を浴びるタイミングにこだわるより、機内、到着地での休息につとめる方が効果的である。

## 2. 薬剤の利用

時差地域での夜間睡眠の確保のためには、睡眠薬の投与も有効である。どの睡眠薬が時差症候に対して特異的に効果が高いかという点については結論は得られていないが、一般的には翌日の持ち越し効果の少ない短時間型もしくは超短時間型が選択されることが多く、良好な成績が得られている<sup>9)</sup>。

松果体ホルモンであるメラトニンは、生体リズムの位相変位作用を有することが知られており、夕方投与で位相前進が、朝方投与で後退が生じることが広く認知されている<sup>10)</sup>。これを利用して、

本剤を時差地域到着後にメラトニンを服用させて再同調を促進させる試みも行われている<sup>11)</sup>。Arendtら<sup>11)</sup>によると、メラトニンと偽薬を用いた二重盲験比較試験の結果、メラトニン服用群で主観的な症状が軽減され、睡眠障害の回復が促進されたという。また、高橋ら<sup>4)</sup>によると、本剤の就寝前服用により、生体時計は順行性同調が促進され、しかも再同調速度が一日平均15分づつ早くなったという。このような成績は、メラトニンの時差症候への効果を強く期待させるものだが、実際のところメラトニンは現在健康補助食品としてだけ販売されているため、副作用についての詳細な検討（特に高用量もしくは長期間投与について）、成分の管理などが十分でないという弱点もある。なお、現在メラトニンアナログが本邦武田薬品により開発中であり、今後時差症候を含めた概日リズム睡眠障害での有用性が期待されている。

## おわりに

時差症候は、いわば生理的な現象なので軽視されがちだが、これによる苦痛は思いのほか強く、心身活動への悪影響は大きい。国際化の進歩による大陸間フライトが増加し、さらには一般人にも宇宙フライトが可能になる21世紀にあつては、克服すべき重要な課題となろう。この方面での発展を期待したい。

## 文 献

- 1) No author listed.: Time Zone Change (Jet Lag) Syndrome. The International Classification of Sleep Disorders. Revised. American Sleep Disorders Association, U.S.A., pp118-121, 1997.
- 2) 佐々木三男: 時差ボケ。「睡眠の科学」鳥居鎮夫編, 朝倉書店, 東京, pp145, 1984.
- 3) Bourgeois-Bougrine, S., Carbon, P., Gounelle, C. et al.: Perceived fatigue for short- and long-haul flights: a survey of 739 airline pilots. Aviat Space Environ Med, 74(10): 1072-1077, 2003.
- 4) 高橋敏治ほか: 生体リズムと時差ぼけ, 生体リズムと健康。「健康の科学シリーズ10」, 学会センター関西, pp129, 1999.
- 5) Monk, T. H., Buysse, D. J., Carrier, J. et al.: Inducing jet-lag in older people: directional asymmetry. J Sleep Res, 9(2): 101-116, 2000.
- 6) Flower, D. J., Irvine, D., Folkard, S.: Perception and predictability of travel fatigue after long-haul flights: a retrospective study. Aviat Space Environ Med, 74(2): 173-179, 2003.
- 7) Monk, T. H., Moline, M. L., Graeber, R. C.: Inducing jet lag in the laboratory: patterns of adjustment to an acute shift in routine. Aviat Space Environ Med, 59(8): 703-710, 1988.
- 8) Burgess, H. J., Crowley, S. J., Gazda, C. J. et al.: Preflight adjustment to eastward travel: 3 days of ad-

- vancing sleep with and without morning bright light. *J Biol Rhythms*, 18(4): 318-328, 2003.
- 9) Suhner, A., Schlagenhaut, P., Hofer, I. et al.: Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med*, 72(7): 638-646, 2001.
- 10) Lewy, A. J., Ahmed, S., Jackson, J. M. et al.: Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*, 9(5): 380-392, 1992.
- 11) Arendt, J., Aldhous, M., Marks, V.: Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 292(6529): 1170, 1986.
-



座談会

# 身体疾患に伴う不眠を考える

(司会) 伊藤 洋 東京慈恵会医科大学精神医学講座  
 井上 雄一 (財)神経研究所附属睡眠学センター  
 田ヶ谷浩邦 国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部  
 千葉 茂 旭川医科大学医学部精神医学講座



◀写真左より  
 千葉 茂先生  
 井上 雄一先生  
 伊藤 洋先生  
 田ヶ谷浩邦先生

伊藤 以前は「睡眠障害」イコール「眠れない、不眠」ということで、その重要性、リスクや弊害についてはあまり認識されず、軽視されていた感がありましたが、睡眠障害はある意味では危険で、重要な疾患だということが、アメリカにおける研究から徐々に明らかになってきました。現在では、精神科以外の臨床医も不眠の重要性を理解するようになり、身体疾患に伴う睡眠障害は治療すべき重要な問題であり、睡眠障害を治療することによって身体疾患にもよい影響を与えることができるという考え方が浸透してきました。

今日は「身体疾患に伴う不眠を考える」というテーマで、精神科医4人で話し合ってみたいと思います。

## 睡眠障害の弊害

伊藤 本年6月にNIHから慢性不眠症に関するステートメントが出されました。その内容を見ますと、不眠症の疾患性だけを重視するのではなく、種々の疾患に伴う症状として捉えることの重要性を説明しているものと思います。井上先生、どのような印象でしょうか。

井上 身体疾患があると不眠が起こりやすいということが、最近、しきりとクローズアップされていて、本年6月にNIHで行われた慢性不眠症についてのコンセンサスガイドラインミーティングにおいても、積極的に取り上げられていました。このことは、各身体疾患における不眠を1つのモデルとして、不眠の病態研究をしようという気運を示していると思います。

このステートメントにおいては、今日これからお話に出るとされる高血圧の問題や呼吸器疾患だけではなく、疼痛性障害における不眠が強調されていました。

伊藤 昔から、不眠には「5つのP」が関与しているといわれています。「physical(身体的)」、「physiologic(生理学的)」、「psychological(心理学的)」、「psychiatric(精神医学的)」、「pharmacologic(薬理的)」の5つです。そのなかのphysical(身体的)な睡眠障害について、より詳細にわたってエビデンスを出していこうということですね。

では、さまざまな身体疾患に伴う不眠について考えていきたいと思います。

## 生活習慣病に伴う睡眠障害

### 1) 高血圧

伊藤 生活習慣病のなかでももっとも患者数が多い高血圧について、睡眠障害との関わりはいかがでしょうか。

田ヶ谷 高血圧の患者さんには、昔から不眠が多いといわれていまして、高血圧の方の3割ぐらいに不眠があります。しかも夜間の血圧が高い人に睡眠時無呼吸症候群の合併が非常に多いといわれています。また、降圧薬の中には不眠を引き起こす薬がいくつかあります。

逆に睡眠時無呼吸症候群であれば、当然高血圧が起こってきます。しかも降圧薬が効きにくいという状況がありますので、高血圧の患者さんを診られていて薬の効が悪いときには、睡眠時無呼吸症候群を疑っていただきたいと思います。

それから、高血圧の患者さんには夜眠れているかどうかを聞いていただきたいと思います。患者さんから訴えてこなくても、実はあまりよく眠れていないことを感じている患者さんはいます。

伊藤 高血圧で受診した患者さん自身も眠れないことを医師に訴えないし、医師も患者さんに対して睡眠について尋ねない。それがまず問題ですね。

井上 睡眠不足になると血圧のセットポイントが10mmHg上がります(図1)。高血圧が不眠の有意なリスクファクターであることはもう明らかになっているのです。ですから、高血圧と不眠が合併している場合に、例えば睡眠薬で不眠をコントロールすると、それだけで血圧値が落ち着いてくる場合がありますし、逆に、降圧薬と睡眠薬を併用していると、今度は血圧が下がりすぎて、非常に危険なこともあります。

田ヶ谷 特に高齢者では気をつけたいですね。

千葉 低血圧になることは問題だと思います。今は優れた降圧効果のある薬剤がありますが、これらと抗不安薬、あるいは睡眠導入剤などの併用によって血圧が下がってくるのが心配されています。実際に、夜間にトイレに行く途中でフラフラすることがあると思うのですが、それは筋弛緩

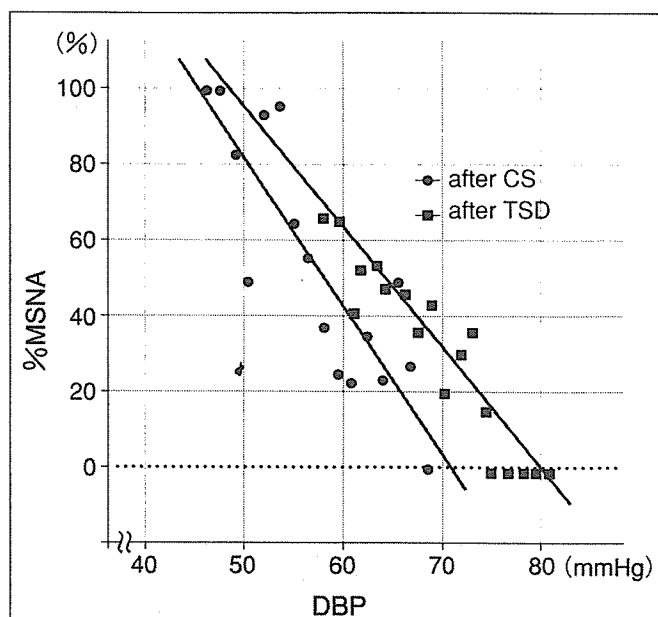


図1 血圧と睡眠時間の関係(Ogawa, et al. Sleep 1999)  
一晩の徹夜で血圧のセットポイントは約10mmHg上昇する。

作用というよりも、実は血圧が少し下がりすぎていることが原因かもしれません。ふらついて転倒することがけっこうありますので、注意が必要です。

伊藤 高血圧と不眠の関係について、ニワトリが先か、卵が先かという問題がありますね。今のお話ですと、血圧が高ければ不眠が生じ、不眠を解消すると血圧が下がるということですね。常識的に考えれば、不眠により交感神経系が興奮すれば、当然、血圧も上がるでしょうし、交感神経系の興奮を抑えれば血圧もある程度安定するということはあるでしょう。そのように単純に考えてよろしいのでしょうか。

井上 そこまでクリアカットなものではないように思います。

田ヶ谷 はっきりしたデータはまだないですね。

伊藤 NIHでは、そのあたりの研究は進んでいるのでしょうか。

井上 そういうことを明らかにすることが必要だという方向性は出てきましたが、具体的な作業仮説はまだ打ち立てられていないようです。

### 2) 糖尿病

伊藤 糖尿病と睡眠障害の関係についてはいか

表1 糖尿病・耐糖能障害と睡眠時間の関係 (Gottlieb, et al. Arch Intern Med 2005)

Usual Sleep Time per Night	Model*					
	1		2		3	
	DM	IGT	DM	IGT	DM	IGT
≤5h	2.40 (1.54-3.74)	1.29 (0.81-2.05)	2.45 (1.55-3.88)	1.31 (0.82-2.11)	2.51 (1.57-4.02)	1.33 (0.83-2.15)
6h	1.56 (1.10-2.20)	1.47 (1.08-2.01)	1.64 (1.15-2.35)	1.57 (1.14-2.15)	1.66 (1.15-2.39)	1.58 (1.15-2.18)
≥9h	1.85 (1.15-2.98)	1.89 (1.23-2.89)	1.75 (1.07-2.85)	1.84 (1.19-2.84)	1.79 (1.08-2.96)	1.88 (1.21-2.91)

DM : diabetes mellitus IGT : impaired glucose tolerance

\*Data are given as odds ratios (95%CI) for the presence of DM or IGT relative to normal glucose tolerance, from categorical logistic regression models using 7 to 8 hours of sleep per night as the referent category.  $p < 0.001$  for all 3 models, reflection the overall significance level of the effect of sleep time on DM and IGT, based on the likelihood ratio  $\chi^2$  test. Model 1 was unadjusted; 2, adjusted for age, age<sup>2</sup>, sex, race/ethnicity (non-Hispanic white vs. other), In (apnea-hypopnea index-1), and the study site from which the subjects were recruited; and 3, adjusted for all variables in model 2 plus waist girth.

がでしょうか。

田ヶ谷 糖尿病は全身の微小血管を冒す病気です。糖尿病自体が原因となって末梢神経障害が出たり、抑うつ状態になったりして、不眠になることがあります。不眠になると、今度は耐糖能異常が起きてきて、糖尿病自体がさらに悪化します。

また、どうしても避けて通れないのが睡眠時無呼吸症候群との関係です。糖尿病を発症すると、初期の段階では体重が増えがちで、睡眠時無呼吸症候群になりやすくなります。睡眠時無呼吸症候群になると、睡眠が分断されて十分な睡眠が得られなくなることからさらに耐糖能が落ちて、糖尿病が一層悪化するということがあります。

久留米大学の内村直尚先生のご研究では、HbA<sub>1c</sub>のコントロールの悪い方に睡眠薬を処方して睡眠を改善すると、HbA<sub>1c</sub>が下がってくるという報告もあります。臨床の現場では、糖尿病の方にも、眠れているかを尋ねていただいて、もし眠れていないようでしたら、睡眠薬を処方するなどして睡眠を補強するようにしていただきたいと思っています。

井上 疫学研究のデータでは、1日7～8時間の睡眠の人を対照とした場合に、睡眠時間が6～5時間以下という短い人は糖尿病リスクのオッズ

が上がってきます(表1)。逆に睡眠時間の長い人もリスクのオッズが高いのです。睡眠とインスリンの感受性とは非常に密接な関係があります。

田ヶ谷 インスリンの分泌量、血中濃度は同じなのに、血糖は落ちにくくなるのですね。

伊藤 耐糖能が低下する、ということなのでしょう。

井上 どのようなメカニズムによるのですか。

伊藤 それはまだわかっていないようです。

千葉 糖尿病は全身病で、末梢神経のしびれと痛みなど、さまざまな精神神経症状が現れます。最近ではpsychoneurologyという言葉があるように、腎臓の障害と精神的障害との関連性から不眠が惹起されます。それから、腎症が悪化して透析を受けることになれば、慢性ストレスを負荷された状態になっていますので、やはり不眠症に陥りやすくなります。例えば、透析中の患者さんの過半数に不眠が見られ、その原因も前述した5つのPそれぞれが複雑に関連していることも稀ならず認められます。

伊藤 腎不全になって透析を受けている患者さんのうち、原疾患として糖尿病を持つ割合はどの程度でしょうか。

千葉 透析に至る原因として、糖尿病腎症は非



〈司会〉伊藤 洋 先生

常に大きくて約4割であり、透析療法が必要となる原因の第1位です。

伊藤 透析の患者さんで睡眠障害を合併する方はどのくらいいらっしゃるのでしょうか。

井上 透析の患者さんの睡眠障害の有病率は約7割です。

### 3)脳血管障害・高脂血症

伊藤 脳血管障害と睡眠障害の関わりはいかがでしょうか。

千葉 脳血管障害も糖尿病に非常に多く併発します。脳血管障害は睡眠障害に大きく関わる重要な疾患です。脳血管障害自体による脳障害が睡眠や覚醒の中樞を障害する場合(一次性)、あるいは、脳血管障害の後遺症による場合(二次性)もあります。後者には、うつ状態などの気分障害によるもの、痛み・しびれなどの身体状態によるもの、認知症(痴呆)に合併するせん妄によるもの、脳幹部の障害によるレム睡眠行動障害(RBD)などがあります。

伊藤 生活習慣病というと高脂血症もありますが、睡眠障害とは何か関係があるのでしょうか。

田ヶ谷 高脂血症治療薬のクロフィブラートが不眠を起こすといわれていますが、直接、高脂血症そのものが原因となって不眠が起こるということはあまりきいたことはありません。ただ、肥満により睡眠時無呼吸症候群を引き起こし、夜間の低酸素血症によって動脈硬化が進行するということはあるかと思います。高脂血症にしても、高血

圧、糖尿病にしても複合的に睡眠と関わってくるということですね。メタボリックシンドロームに睡眠も関わってくるということでしょう。

## COPDと睡眠障害

伊藤 生活習慣病といわれなくても、ほかにもいろいろな疾患があります。そのなかで呼吸器疾患は睡眠障害とは大きく関わってきます。特にCOPDは、アメリカでは「取り残された生活習慣病」とも表現され、WHOの予測によると2020年には世界の死因の第3位になるといわれていて、大変重要な疾患です。

井上 COPDの不眠は、主に気道の刺激性が非常に強いために、入眠障害、中途覚醒、あるいは眠りが浅くなる浅眠傾向を呈しますが、これはけっこうやっかいで、COPDの人で炭酸ガスが蓄積しかけているような人に睡眠薬を処方すると、あつという間にCO<sub>2</sub>ナルコーシスを起こしてしまいます。現在一般的に使われている睡眠薬は比較的安全ですが、呼吸抑制性が非常に弱い薬剤でも、炭酸ガスがたまっているCOPDの患者さんに投与すると危険なことがありますので、注意を要します。

## 痒痒性疾患と睡眠障害

伊藤 アトピー性皮膚炎では、かゆみがひどくて眠れないということがありますが、田ヶ谷先生、いかがですか。

田ヶ谷 アトピー性皮膚炎はとてもかゆみの強い疾患で、まだ脳波は寝ているのに掻き出して、それで覚醒してしまうのだそうです。

千葉 子どもも大人もですか。

井上 そうです、子どもも大人もです。

伊藤 アトピー性皮膚炎に睡眠薬を投与すると掻破が減るので、それで皮膚の炎症がよくなるという報告もあります。

## 消化器疾患と睡眠障害

伊藤 消化性潰瘍や逆流性食道炎(GERD)と睡眠障害の関わりはいかがでしょうか。



井上 雄一 先生

井上 胃潰瘍はレム睡眠時に悪化するという説がありましたね。

田ヶ谷 一時期、そういう説がありましたが、最近は否定されているようです。

伊藤 消化性潰瘍に関しては、昔から「潰瘍は夜つくれる」といわれてきました。夜間、潰瘍による痛みのために眠れなくなるということもあるのでしょうか。消化性潰瘍ができる、あるいは悪化するメカニズムは、もしかしたら、レム睡眠、ノンレム睡眠などの睡眠ステージに関わるのかもしれないですが、はっきりしたことはわかっていないのです。

井上 GERDについては、夜間に悪くなる人が多いそうです。睡眠時に噴門の括約筋のトーンスが落ちるので、胃液が逆流しやすくなって、夜中に疼痛で眠れないことが多いのです。GERDによる疼痛が狭心症と間違えられることがよくあるようです。

私たちの病院には睡眠時無呼吸症候群の患者さんが大勢いらっしゃいますが、睡眠時無呼吸症候群では胸腔内圧が陰圧になるので、胃液が吸い上がってGERDが増悪するケースがあります。

### がんの疼痛による睡眠障害

伊藤 疼痛といえばがんの疼痛があります。がんの疼痛対策が求められるようになり、モルヒネ製剤は経口薬、注射薬、坐薬などさまざまな剤形を使用することが可能であり、またフェンタニル

(デュロテップ<sup>®</sup>)貼付薬が登場してモルヒネ製剤から切り替えることができるようになりました。がんの疼痛は以前よりもうまくコントロールできるようになってきていると思います。それでもやはり疼痛のために眠れないがん患者さんは大勢いらっしゃると思います。

田ヶ谷 がん患者さんを対象とした調査では40～60%の患者さんが不眠を自覚していることがわかっています。この原因として、がんそのものによる疼痛などの身体症状、うつ・不安などの精神症状、抗がん剤の副作用や手術の後遺症などが指摘されています。ですから、まず不眠の原因をよく見極め、これに対する治療を行うことが大切です。がんの疼痛に対して使用されている麻薬系鎮痛剤は鎮静作用があり眠気をきたしますが、これは正常の睡眠とは異なり、ポリグラフをとって調べてみると睡眠は浅く分断しています。呼吸抑制作用により中枢性睡眠時無呼吸症候群も起こしやすくなります。麻薬系鎮痛剤の量が多いと無気力となり、日中の活動が減り、夜の睡眠が不安定となり、昼夜逆転してしまうこともあります。麻薬系鎮痛薬を使用する場合は、注意深く用量と効果を評価していく必要があると思います。

### 夜間頻尿と睡眠障害

伊藤 睡眠障害の原因となる疾患には、頻尿もありますね。高齢男性の多くは前立腺肥大があり、頻尿になりやすい状態です。夜間頻尿は睡眠を妨げます。

田ヶ谷 先ほど、糖尿病の話題の時にはお話ししましたが、糖尿病でも頻尿で目が覚め、不眠になることがあります。前立腺肥大による頻尿は有名です。夜間頻尿の男性はすべて前立腺肥大と診断されてしまっていて、一律に治療が行われている可能性がかなりあるといわれています。実は不眠に伴う夜間頻尿で、中途覚醒するたびにトイレに行っているだけなのに、前立腺肥大と診断されてしまう。あるいは、若い頃よりもトイレが近くなったり、トイレに行くのがおっくうになるた



田ヶ谷 浩邦 先生

め、患者さんも「夜のトイレ回数を減らして欲しい」と訴えてしまう。このような場合は、少量の睡眠薬のほうが、前立腺肥大治療薬よりも効果があるようです。

伊藤 従来は、夜間頻尿を主訴に泌尿器科へ行けば前立腺肥大の治療薬を処方され、たまたま同じ患者さんが精神科へ行けば、それは老人性の中途覚醒と判断され睡眠薬を処方されることも多かったと思われまます。それを統合して調べようという動きもあるようです。つまり、患者さんの病状について、精神科の医師は睡眠障害だけを診ていて、内科の医師は自分の専門の科の病気だけを診て、睡眠障害については興味も示さず、睡眠について質問もしない。患者さんからの訴えもなければ、2人の医師が1つの疾患を別々の側面から治療しようとしているのです。この状況が是正されて、統合的に病状をよくしよう、QOLを向上させようというのは、患者さんにとってとてもよい方向ですね。

### 疾患の数と睡眠障害の頻度

伊藤 ほかにも身体疾患はさまざまあります。罹患している疾患の数と睡眠障害の頻度は相関するのでしょうか。

井上 Foleyのデータで、高齢者になると、身体疾患がない人、身体疾患が1～3つの人、4つ以上の人と分けていくと、4つ以上身体疾患がある人は睡眠障害が多いということです。また、過

去の1か月間に4回以上医師の診察を受けている人は睡眠障害が多いということが、同じレポートの中に記載されていました。

### 認知症の睡眠障害と睡眠の質

伊藤 ここで、現代社会の大きな問題を考えてみたいと思います。現代社会は高齢化社会といわれています。身体疾患といい切ってしまうと語弊があるかもしれませんが、現代社会の大きな問題として、認知症があります。千葉先生は認知症のせん妄にお詳しいので、認知症と睡眠障害についてご解説ください。

千葉 認知症患者について述べる前に、高齢者の睡眠の特徴にふれたいと思います。わが国では高齢化が急速に進んでおり、2005年に発表された2004年のデータでは、65歳以上の人口が一般人口の19.5%を占めています。高齢者の方々に睡眠障害が多いことがいろいろなデータからいわれています。ポリグラフ所見では、睡眠が深いステージ3,4が減少し、覚醒が増加し、レム睡眠が減少してきます。覚醒と睡眠のメリハリ、つまり振幅が落ちてきて、しかもサーカディアンリズムが前進してくるなど、高齢者の睡眠はいろいろな問題を抱えています。認知症患者の睡眠も、基本的には高齢者の睡眠と類似した特徴を示します。ですから、高齢者と認知症の患者さんについては、睡眠の質という問題を念頭に置かなければなりません。

伊藤 認知症の患者さんで生活上一番困るのが夜間のせん妄です。せん妄に先行して不眠が出現する場合があると思うのですが、いかがですか。

千葉 そう思います。また、不眠や日中の眠気という睡眠覚醒リズムの障害と同時に、せん妄が現れたり、そのほかの認知症の周辺症状(behavior and psychological symptoms of dementia : BPSD)の問題が、睡眠障害と絡んで出てくるといいます。BPSDとしては、例えば妄想、幻覚、徘徊などがあげられます。

伊藤 認知症が専門というわけではない一般臨床医に役に立つ、不眠とせん妄との簡単な見分け



千葉 茂 先生

方はありませんか。

千葉 一般臨床医としては、まず情報を集めるということです。単に眠れなかったというだけなのか、あるいは行動異常を伴っていたのか。さまざまな行動異常を伴っていればせん妄が疑われますし、次の日になってそれを覚えていないということになりますと、せん妄が考えられます。このような意味では、付き添いの方、あるいはご家族からの情報を集めることが先決だと思います。

伊藤 不眠とせん妄は、病態はまったく違うのですが、臨床的に見ると、ある意味で一見似ています。しかし、治療はかなり違うのでしょうか。

千葉 基本的に、治療はかなり違うといっておろしいと思います。不眠に対しては、睡眠衛生あるいは薬物療法という観点から指導することになります。一方、せん妄に対しては、軽症の場合には睡眠導入剤などが睡眠のサーカディアンリズムの形成のきっかけとなることもありますので使われますが、もっと本格的な抗精神病薬を使わなければならない場合には、精神科の専門医とうまく連携して診療していくことが必要だと思います。

伊藤 せん妄に対してベンゾジアゼピン系の睡眠薬などを使うと、かえってせん妄が悪くなる場合があるので気をつけなければいけません。ただし軽症のせん妄は、今の千葉先生のお話にあったように、睡眠導入剤を使うことがあります。

田ヶ谷 術後せん妄の治療の際に、かなり興奮が強いときに、ベンゾジアゼピン系薬の点滴を行

う医師が今もいらっしゃるようです。しかし、ベンゾジアゼピン系薬は、経口でしたらそれほど呼吸抑制を起こさないのですが、静注すると危険なので、ハロペリドールを使っていただきたいといます。最近はリスペリドンの内用液も使われていますが、なかなかよいお薬だと思います。

## Parasomnia

伊藤 ここで不眠から少し離れて、parasomniaについて考えてみたいと思います。必ずしも多い病気ではありませんが、レム睡眠行動障害とパーキンソン病やレビー小体型痴呆との関係などが話題になっているようです。睡眠障害と神経内科疾患、あるいは睡眠障害と精神科疾患の関係は、各学会でも取り上げられています。どのようなことが注目されているのでしょうか。

千葉 論文を読んだり、文献検索したりしますと、興味深い報告が目にとまります。通常の睡眠障害の原因は、特発性、生理的な加齢、抗コリン薬などによるよくあるparasomniaです。ところが、最近、イタリアの研究によれば、レム睡眠行動障害がパーキンソン病の患者さんの31.8%に認められ、さらに、レム睡眠行動障害を呈した症例のうちの27%は、パーキンソン病発症前にレム睡眠行動障害の症状が出現しています。レム睡眠行動障害がパーキンソン病発症に先行するということはよく知られるようになっていますが、もしかすると、レム睡眠行動障害を研究することから、パーキンソン病やレビー小体型痴呆などの発症に関わる共通した病態生理が解明されてくるかもしれません。また、パーキンソン病などの発症を予測することにもつながるかもしれませんので、レム睡眠行動障害の症状はきちんと把握しておかなければならないと思います。

田ヶ谷 レム睡眠行動障害がOPCA(オリブ核橋小脳変性症: olivopontocerebellar atrophy)やシャイ・ドレーガー症候群(Shy-Drager syndromes)の先行症状として出るということは1980年代からいわれていますね。

千葉 頻度としてはパーキンソン病は大変多いです。レム睡眠行動障害がパーキンソン病の患者さんの10人中3人で先行するということから、高い頻度といえます。パーキンソン病の患者さんのご家族や介護されている方には、レム睡眠行動障害の症状がないかどうか確認する必要があると思います。

井上 確かに、レム睡眠行動障害からパーキンソン病に発展していくこともありますし、パーキンソン病の人がレム睡眠行動障害を起こすことがあります。また、最近の重要な知見としては、パーキンソン病治療薬のプラミペキソール水和物(ビ・シフロール®)がレム睡眠行動障害に大変よく効くことがわかっています。レム睡眠行動障害とパーキンソン病は近い関係にあるといえると思います。

伊藤 レム睡眠行動障害は、夢の内容がそのまま行動化してしまう病気で、行動の多くは暴力的で危険なものです。1980年代の初頭には、レム睡眠行動障害は極めて稀な病気だといわれていました。ところが、歩き回り、大暴れするような症例は稀だけれども、リアルな寝言をいうような症例はけっこう多いこともわかっています。

レム睡眠行動障害に対しては睡眠薬は無効です。プラミペキソール水和物などのパーキンソン病治療薬や、抗てんかん薬のクロナゼパムが大変よく効きます。そのことを知っていれば、睡眠障害に睡眠薬を処方して効かなかったときに、レム睡眠行動障害を疑うこともできますし、レム睡眠行動障害だと診断できていれば、パーキンソン病治療薬や、抗てんかん薬を処方して、早く症状を抑えてあげることができます。

レム睡眠行動障害は実際にはどれくらいの頻度で発症するのでしょうか。疫学的なデータはありますか。

田ヶ谷 男性、高齢者に多いですね。

井上 一般高齢者の0.5%くらい、パーキンソン病では4~47%といわれています。

千葉 数値が示している以上に高齢者における

表2 レストレスレッグズ症候群とは

・強い運動欲求(多くは、異常感覚を伴う)
・運動によって、消失・改善する
・安静時(臥床もしくは座位)で悪化する
・夕方~夜間に増悪する
・周期性四肢運動を多くで合併する

潜在患者数は少なくないと考えられますね。

## レストレスレッグズ症候群

伊藤 先ほど少しお話に出ましたが、透析を受けている患者さんの中に、これまで日本ではあまり知られていませんでしたが、脚がむずむずしたり、動いてしまったりして眠れない人がいます。

井上 レストレスレッグズ症候群(むずむず脚症候群)は、脚に非常に不快な感覚が湧いて、じっとしていられなくて眠れないというものです(表2)。昼間はそれほどでもないのですが、夜になって、ちょうど就寝の頃になると症状が起こってきて眠れないというのが特徴です。

レストレスレッグズ症候群は、白人に比べてアジア人には少ないといわれていたのですが、睡眠時無呼吸症候群と同様に、以前には疾患名や症状が知られていなかったので有病率が低く出ているという感じがあり、実はアジア人でもそこそこはあるようです。推定では2~4%くらいはいるだろうといわれています。

特徴としては女性のほうが少し多く、やはり高齢者に多いです。40歳以下の若い年齢で起こる場合には、遺伝性、家族性のケースが多いということもわかっています。

伊藤 貧血の人にも多いのでしょうか。

井上 鉄がチロシン水酸化酵素の合成に関係することと、ドパミン受容体機能に関係することから、鉄は非常に重要だろうといわれています。ですから、鉄欠乏性貧血にはレストレスレッグズ症候群が多いです。また、頻回に献血して採血する



人がいますが、そのような人にも大変多いようです。

**伊藤** リウマチにも多いですね。ストレスレッグズ症候群は、比較的重篤な内科疾患で通院している患者さんの中でありそうな病気です。しかしそれは患者さんから訴えてくるのが少ないのでしょう。医師のほうから患者さんに尋ねないと把握できないと思います。

**井上** 主にふくらはぎと太ももに症状を訴える人が多いのですが、不快感をまず皮膚の病気だと思って皮膚科に行き、痛いような感じがするので整形外科へ行くようです。レストレスレッグズ症候群は、医師の認知度もまだ低いので、結局、診断、治療を受けられなくてさまよっている人が多いのではないのでしょうか。

**田ヶ谷** 透析クリニックに勤務している医師の間では、かゆがったり、じっとしてられないという患者が多いことは比較的知られていると思います。ただ、それが何であるのかをわかっていない医師は多いかもしれません。

**井上** 患者さんがかゆみを訴えるので、抗ヒスタミン薬などの止痒薬を処方したりするようですが、当然のことながら効きません。

**伊藤** 治療はどのようにするのですか。

**井上** クロナゼパムが安全で使いやすいです。それと、レストレスレッグズ症候群はドーパミン関係病態ですので、ドーパミン受容体のアゴニストがよく効きます。先ほど、プラミペキソール水和物がレム睡眠行動障害によく効くとお話しましたが、レストレスレッグズ症候群にもよく効きます。もちろん、鉄が不足していれば、鉄剤を服用させて鉄を補充していれば、それだけでかなりよくなることもあります。

## おわりに—不眠を解消しQOLを高めるために

**伊藤** 身体疾患をもっている患者さん、特に腎

不全の患者さんには精神科疾患の治療薬を投与するのが怖いと思われる医師もいると思うのですが、そのあたりはいかがでしょうか。

**井上** 腎機能と肝機能の両方ともが低下しているのでなければ、血中濃度への影響はほとんどないというデータがあります。薬剤を処方する際にはもちろん気をつけなければいけませんが、必要以上に心配しなくてもよいと思います。例えば腎機能が低下している場合には、腎排泄性の薬剤は投与しないほうがよいので、腎排泄性でないドパミンアゴニストを選ぶという配慮は必要でしょう。

**千葉** 先ほどのレストレスレッグズ症候群もそうなのですが、そもそも内科の医師が患者さんに睡眠について尋ねることが足りないように思います。今日のお話の中で何度か出てきたと思いますが、患者さん側からはあまり不眠を訴えない傾向がありますので、医師が睡眠について積極的に問診しなければ、不眠を発見することはできません。患者さんはいつまでたっても不眠から開放されず、QOLも低いままになってしまいます。

**伊藤** 患者さんに睡眠に関して問診する医師は25%程度であり、多くの医師は質問しないというデータがあります。患者さんも不眠を医師に話すことは少なく、40%程度ということです。医師が患者さんに「眠れますか」と聞くだけで、状況が改善されるきっかけになりますので、ぜひ問診してほしいです。

今回のNIHの慢性不眠症のコンセンサスガイドラインが身体疾患と不眠の関わりについて積極的に取り上げてくれたことは、喜ばしいと思います。従来、精神科の中でも傍流として扱われてきた睡眠障害に関して、精神科以外の内科、外科など他領域の医師にも関心をもっていただき、そうすることから患者さんのQOLに寄与できればうれしいですね。本日はありがとうございました。

## 特集

## 睡眠呼吸障害と心血管疾患

## 睡眠呼吸障害とは？\*

井上 雄一\*\*

**Key Words** : sleep related breathing disorder, sleep apnea, oxidative stress, nasal CPAP, excessive daytime sleepiness

## はじめに

近年マスコミで、睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome : SAS)もしくは睡眠呼吸障害(sleep related breathing disorders : SRBD)という名前があちこちで報道されるようになった。この現象は、SASないしSRBDの発現頻度が高いこと<sup>1)</sup>、いびきと頻回な呼吸停止というSASの特徴が一般にも理解されやすいこと、本症候群が生活習慣病と密接な因果関係を有することなどに起因しているようである。また、SASがもたらす居眠り運転リスクも注目されており、2003年の新幹線の居眠り運転事件、最近のSASに罹病していた自動車運転手の事故に関する裁判などが話題を呼んだ。本稿では、SAS, SRBDの全体像を紹介するとともに、その診療・研究における問題点と展望について述べたい。

## 睡眠呼吸障害の歴史

睡眠中の呼吸停止ないし周期的呼吸の存在は、1800年代から知られていた。しかし、これが一般に認知されたのは、1956年に記載されたPickwick症候群(今日でいう、肥満肺胞低換気症候群；高度の肥満による換気障害を呈し、周期

性呼吸を生じると記載された)が最初である。その後、終夜ポリグラフィ(PSG)による一連の生理学的研究により、夜間呼吸障害と過眠ないし不眠の関係についての議論が1970年代後半まで続き、1976年にsleep apnea syndromeという概念が提起された。1990年に出版された睡眠障害国際診断分類(ICSD)第一版においては、SASは内在因性睡眠障害に含まれている。本年度改訂された第二版では、さらに成人でのSASと小児でのそれが分離した形で診断基準が作成されている。また、1999年に作成されたアメリカ睡眠学会task forceの報告(いわゆるシカゴクライテリア<sup>2)</sup>)では、SASの定義とともに、重症度、検査法についての基準が明快に記載されており、現在のこの方面での臨床・研究の方法論のスタンダードになっている。

## 睡眠呼吸障害の定義と分類

睡眠呼吸障害の分類は、前述のシカゴクライテリアでは、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)、中枢性睡眠時無呼吸症候群(CSAS)、チェーンストークス症候群(CSBS)、睡眠時低換気症候群(SHVS)の4つに分けられている(表1)。この分類は、一般人口でもっとも頻度の高いOSASの位置づけを明確化して、さらに中枢性呼吸障害(化学受容体レベルから高位中枢までの障害による)を細分化したものと印象が強い。本年改訂された睡眠障害国際分類(ICSD)第二版では、SRBD

\* What is sleep related breathing disorder?

\*\* Yuichi INOUE, M.D., Ph.D.: 神経研究所附属睡眠学センター〔〒151-0053 東京都渋谷区代々木1-24-10〕; Japan Somnology Center, Neuropsychiatric Research Institute, Tokyo 151-0053, JAPAN

表 1 睡眠時呼吸障害の分類

<p><b>1. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAHS)</b></p> <p><b>定義</b> 睡眠中繰り返す上気道の部分的あるいは完全閉塞が、吸気努力にもかかわらず低呼吸や無呼吸を起こす。これは酸素飽和度の低下をもたらす、長時間に及ぶとPaCO<sub>2</sub>の上昇を伴い、しばしばarousalをもって終了する。上気道抵抗症候群はこの中に含まれる。</p> <p><b>診断基準</b> A あるいは B の存在と C を満たした場合診断できる A. 日中傾眠がほかの因子で説明できないこと B. 下記のうち 2 つ以上の項目がほかの因子で説明できないこと 1) 睡眠中の窒息感やあえぎ呼吸 2) 睡眠中の頻回の完全覚醒 3) 熟睡感の欠如 4) 日中の倦怠感 5) 集中力の欠如 C. 終夜モニターで睡眠 1 時間あたり 5 以上の閉塞型呼吸イベント (無呼吸, 低呼吸, 呼吸努力関連覚醒イベント) があること</p> <p><b>重症度分類</b> A か B の重症な方をとる A. 眠気 軽症 中等症 重症 B. 睡眠関連閉塞型呼吸イベント 軽症 5~15/hr 中等症 15~30/hr 重症 30/hr以上</p> <p><b>2. 中枢性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (CSAHS)</b></p> <p><b>定義</b> 上気道閉塞のない無呼吸/低呼吸が頻発し酸素飽和度の下降をもたらす、日中の眠気を生じる。科学受容体感受性は高く、これによる睡眠中の過換気がPaCO<sub>2</sub>を無呼吸閾値以下に低下せしめるため換気抑制を生じる。</p> <p><b>診断基準</b> A. 以下の少なくとも 1 つがほかの因子で説明できないこと 1) 日中過眠 2) 夜間の頻回な中途覚醒 B. 単位時間あたりの中枢型無呼吸/低呼吸が 5 回以上 C. 血中のCO<sub>2</sub>は正常 (PaCO<sub>2</sub>&lt;45mmHg)</p>	<p><b>3. チェーン・ストークス呼吸症候群 (CSBS)</b></p> <p><b>定義</b> 心不全か脳血管障害などの神経疾患患者などの睡眠中、ときには覚醒中にも、低換気・過換気の時相が交互に起こり、呼吸の強さが緩徐に増大、次いで減少する呼吸パターン (waxing and waning) を示すものをいう。</p> <p><b>診断基準</b> A と B の両方を満たさなければならない A. 心不全か脳神経疾患が存在する B. 呼吸モニターで、 1) 呼吸のwaxing and waningのサイクルが 3 回以上あること 2) (a) (b) のいずれか、あるいは両方を満たさなければならない (a) 1 時間の睡眠中に 5 回以上の中枢型無呼吸/低呼吸が起こる (b) 1 時間の睡眠中に呼吸のwaxing and waningのサイクルが10分間以上続く</p> <p><b>4. 睡眠時低換気症候群 (SHVS)</b></p> <p><b>定義</b> 無呼吸/低呼吸よりも、睡眠中の高CO<sub>2</sub>血症とこれに基づく低酸素血症をいう。随伴する症候は身体的に重篤である。REM期に増悪する。</p> <p><b>診断基準</b> A と B の両方を満たさなければならない A. 次の 1 項目以上 1) 肺性心 2) 肺高血圧症 3) ほかに説明できない昼間の過眠 4) 赤血球増多 5) 覚醒時の高炭酸ガス血症 B. 終夜モニターにより以下の 1 つあるいは両方をもつ 1) 睡眠中のPaCO<sub>2</sub>の上昇 (覚醒時仰臥位の値より10mmHg以上の上昇) 2) 無呼吸あるいは低呼吸イベントでは説明できない睡眠中の酸素飽和度の低下</p> <p><b>重症度分類</b> 以下の1) または2) を満たした場合重症と定義する 1) 睡眠時間の50%以上でSaO<sub>2</sub>が85%以下へ下降する 2) 肺性心もしくは両室不全</p>
--	---

(文献<sup>2)</sup>より改変)

の分類は病態に応じてさらに細分化しているが、一部には複雑すぎるとの意見もある。肥満を含めた上気道狭窄性基盤を背景に発症するOSASは疾病イメージが一般にかなり浸透しているが、中枢性のSRBDは発症背景が多様なため、これを

わかりやすくかつ効率的な治療選択に結びつきやすい形で分類していくことは、容易ではない。今後の発展が望まれるところである。

シカゴクライテリアでの診断基準を表 1 に列記した。ここでの特徴は、OSASについて、呼吸

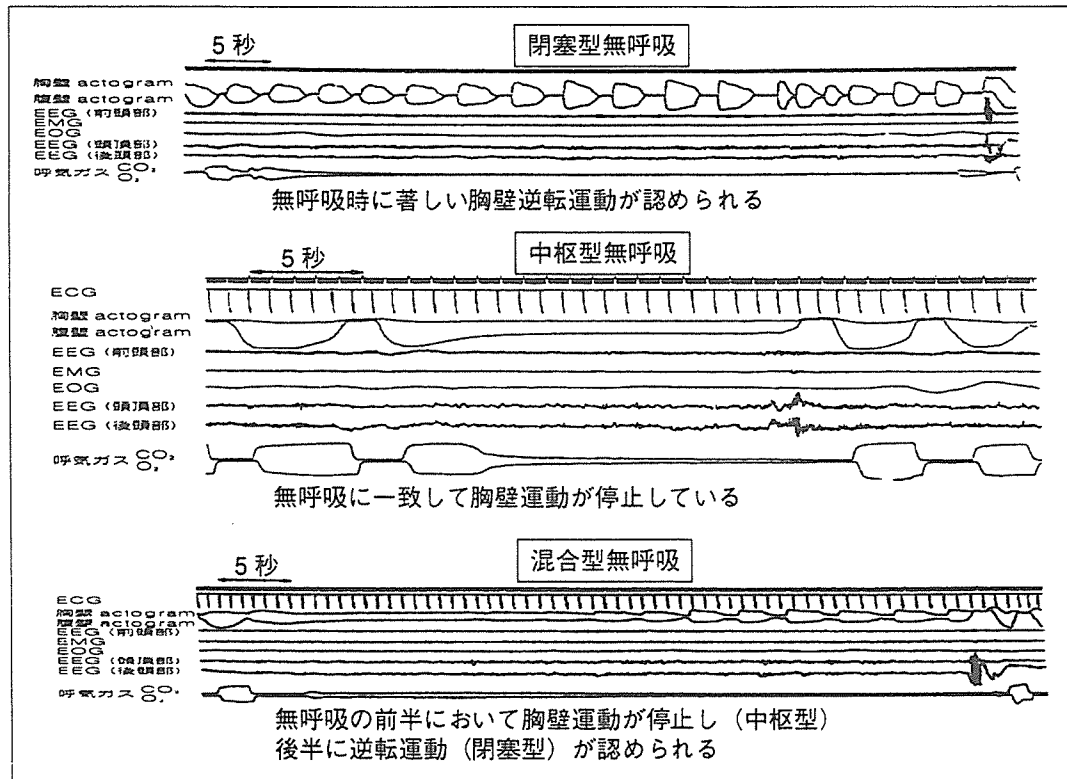


図1 無呼吸型の分類

障害イベントだけでなく、過眠を主体とした臨床症状を診断上重視している点であろう。SRBD 診療が米国に比べて遅れているわが国では、眠気を客観的に定量評価しようという動きが乏しく、呼吸障害イベント数のみを重視する傾向があるが、眠気の総合的な評価は、本症候群の病的意義を考えるうえでの基本となるので、今後は正していく必要があるだろう。シカゴライテリアの中では、客観的な眠気指標となる多回睡眠潜時反復検査(MSLT)や覚醒維持検査(MWT)の行い方については触れられていないが、アメリカ睡眠学会では最近これらについてのガイドラインを作製しているので<sup>3)</sup>、ぜひ参考にさせていただきたい。

無呼吸の型は、古くからの分類(閉塞型, 中枢型, 混合型)が今も用いられている(図1)。低呼吸に関しては、動脈血酸素飽和度(経皮的にパルスオキシメーターを用いて測定)が基礎値よりも3%以上下降した場合と、覚醒反応が生じた場合という定義に沿った判定が主流だが、米国において行われたSRBDの大規模疫学調査であるSleep Heart Health Studyでは異なる基準が用い

られたため、若干の混乱が生じている。また、一般的なSRBD記録・解析用に開発された専用機器で用いられることが多いサーミスターが、鼻・口腔気流の評価において、低呼吸(正常呼吸の1/2以下)の基準を満たしているかどうかを判断するうえでは、定量性が低いために問題視されており、この点では、プレッシャーセンサーの方が優れていることがわかっている。また、上気道抵抗症候群(気道抵抗増大により頻回な覚醒反応を生じるために、OSAS同様の眠気を生じる病態<sup>4)</sup>の診断にあたっては、上気道狭窄に伴う機械的刺激が覚醒反応の主因になっていることを確認するために食道内圧計測が必須であるといわれてきたが、プレッシャーセンサーでの気流波形変化(フローリミテーション)を確認すれば、これと食道内圧上昇を伴う呼吸努力関連覚醒反応が、明瞭な相関を示すことがわかっている(図2)。

### 睡眠呼吸障害の疫学的事項

1993年の米国のYoungら<sup>1)</sup>の大規模疫学調査報告は、成人男性の実に4%程度がOSASに罹患(呼吸障害以外の臨床症状を欠くSRBDに至っては、