

disorder : PTSD) では、かつて体験された外傷体験(生死にかかわるような脅威的、破局的体験)が鮮明に繰り返し思い出される。PTSDの多くの症例において、外傷体験後3ヵ月以内にこの体験に関連する悪夢が出現し、その後も長期にわたって持続する¹⁾。このため、夜間睡眠における中途覚醒や熟眠障害が現れる。PTSDでは、RBDを合併することがある。

ナルコレプシーでも悪夢がみられる。本症は、①耐え難い日中の眠気を背景とする睡眠発作(ノンレム睡眠からなる)、②情動性脱力発作(笑いや怒りなどの急激な情動変化で誘発される身体の一部や全身性の脱力発作)、③睡眠麻痺(いわゆる金縛り)、④入眠時幻覚(睡眠開始時の悪夢に関連する)を4主徴とする。②、③、および④は、レム睡眠に関連して起こる。本症のほとんどの症例ではヒト白血球抗原DR2が陽性である。しかし、一般人口においてもDR2陽性者がいるため、この所見がただちに本症であることを意味するわけではない。

悪夢では暴力的行動や徘徊などの異常言動を示すことはないのに対して、RBDではさまざまな異常言動を示す。すなわち、RBDでは、不安・恐怖感を伴う悪夢に基づいて行動化してしまうため、寝言、叫び声、四肢の激しい動き(何かを掴

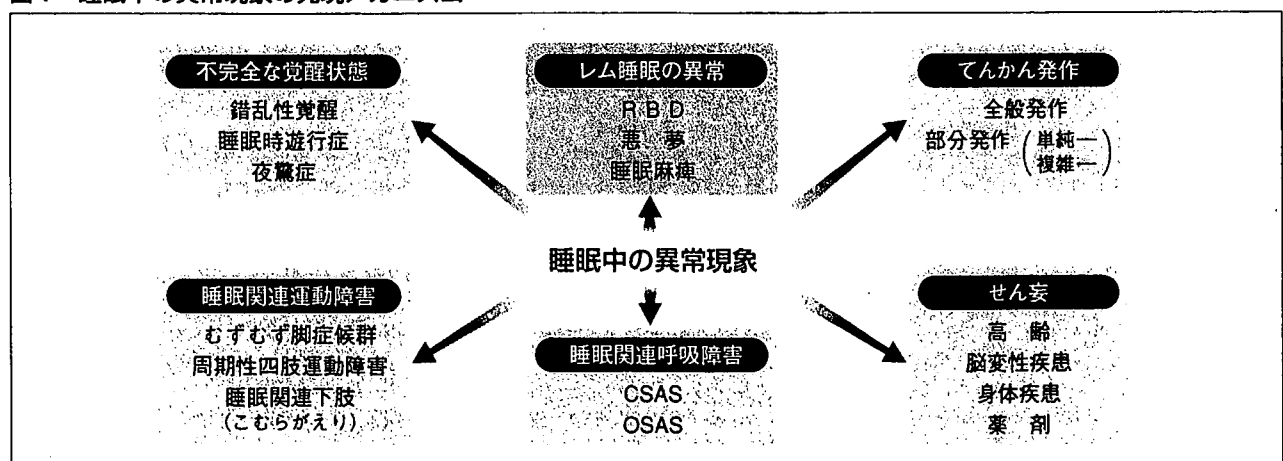
もうとする、殴る、蹴るなど)、起き上がる、徘徊する、などの異常行動が現れる。このような睡眠中の異常行動によって、患者が外傷を受けたり、周囲の人に危害を加えることもある。

悪夢とRBDはいずれも異常行動が出現している時に周囲が働きかけると、患者は容易に覚醒し、また、その時の夢内容を覚えていることが多い。また、悪夢とRBDのエピソードは、レム睡眠から始まるとともに1夜の後半に多く認められる。なお、RBDでは、レム睡眠の出現周期に一致してエピソードが現れることもまれではない。

RBDとてんかん(複雑部分発作)は、主症状はもちろん、暴力的行動、徘徊、叫び声・恐怖などの側面においてかなり類似する臨床症状を示す。ただし、てんかん(複雑部分発作)の異常言動では、RBDの場合と異なり、一定のパターンが認められることが鑑別点になる。最終的には、エピソード中のPSGにおいててんかん源焦点からの発作発射があればてんかんと確定診断できる。

興味ある病態として、RBD、および、睡眠時遊行症または夜驚症(睡眠時驚愕症)、の両方の臨床症状・PSG所見を示す睡眠時随伴症があり、これはparasomnia overlap syndromeと呼ばれている¹⁾。

図1 睡眠中の異常現象の発現メカニズム



7 発作性の不安

パニック障害では夜間睡眠中の中途覚醒時にパニック発作が出現することがあり、これは睡眠パニック発作と呼ばれている。患者は、恐ろしい夢をみていたわけでもないのに睡眠中に発作(不安、動悸、息苦しさ、胸苦しきなど)で目が覚めた、

などと訴える。睡眠パニック発作の既往をもつものは、パニック障害全体の約70%に達する。夜間前半に出現しやすく、女性よりも男性に多い。

本症に類似する症状を示すものとして、側頭葉てんかんの感情発作、悪夢、睡眠時無呼吸症候群、睡眠時胃食道逆流(心窩部不快感、嘔気、疼痛)などがあるため、これらを慎重に鑑別する必要がある。

おわりに

医師が、睡眠中の異常現象を実際に目撃する機会はきわめて少ない。そこで、患者自身の自覚症状のみならず、目撃者からの客観的的症状を集めることが重要になる。これらの臨床症状は鑑別診断のうえで重要であることは言を俟たない。

睡眠中の異常現象は、そのエピソード中に外傷を受ける危険性をもつものもあるため、日常臨床においてけっして軽視されるべきではない。PSGなどを用いたこれまでの研究から、一見類似する

睡眠中の異常現象の背景に、異なる病態が潜んでいる可能性がある。したがって、問題となるエピソードのPSG所見を捉えるための努力を惜しんではいられない。

睡眠中の異常現象を有する患者は、まずプライマリ・ケア医を訪れることが多いように思われる。したがって、今後、プライマリ・ケア医と、PSGが施行できる睡眠医療認定医療機関(日本睡眠学会認定)との間の連携が重要になろう。

参考文献

- 1) American Academy of Sleep Medicine : International classification of sleep disorders, 2nd ed. : Diagnostic and coding manual. Westchesler, Illinois : American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- 2) Diagnostic Classification Steering Committee (Thorpy MJ, Chairmann) : International Classification of Sleep Disorders : Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, Rochester, Minnesota, 1990 (日本睡眠学会診断分類委員会(訳) : 睡眠障害国際分類 診断とコードの手引き, 笹氣出版印刷, 仙台, 1994).
- 3) 内山 真(編) : 睡眠障害の対応と治療ガイドライン, じほう, 東京, 2002.
- 4) 千葉 茂, 田村義之 : 睡眠障害—最新の診断と治療. 睡眠時随伴症の鑑別診断. カレントセラピー, 22 : 678-683, 2004.
- 5) 瀬川昌也 : 第6章 睡眠時随伴症と運動障害. 4. 小児にみる睡眠時随伴症. 菱川泰夫, 村崎光邦(編著) 不眠症と睡眠障害, 診療新社, 大阪, 262-276, 1999.
- 6) 千葉 茂 : せん妄の神経生理学的側面. 老年期のせん妄. 老年精神医学雑誌, 9 : 1294-1303, 1998.
- 7) 千葉 茂 : 第18章 てんかん. 野村総一郎, 樋口輝彦(編), 標準精神医学, 第3版, 医学書院, 東京, 375-392, 2005.
- 8) 千葉 茂 : 2. 各種疾患とPSG所見. 5) 睡眠とてんかん. 日本睡眠学会(編), 臨床睡眠検査マニュアル, ライフ・サイエンス, 東京, 104-114, 2006.
- 9) 田村義之, 千葉 茂 : せん妄と認知症. 時間生物学辞典, 医学書院, 東京, 2007(印刷中).
- 10) 千葉 茂 : せん妄をめぐって. 日本診療内科学会誌, 6 : 77-84, 2002.
- 11) 千葉 茂, 田村義之 : せん妄をめぐって. 第100回日本精神神経学会教育講演. 精神経誌, 107 : 383-388, 2005.
- 12) Mahowald MW, Schenck CH : REM Sleep Parasomnia. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) : Principles of and Practice of Sleep Medicine. Elsevier Saunders, Philadelphia, 897-916, 2005.
- 13) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW : Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology, 46 : 388-393, 1996.
- 14) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al : RM sleep behavior disorder and degenerative dementia : an association likely reflecting Lewy body disease. Neurology, 51 : 363-370, 1998.
- 15) Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al : Dementia with Lewy bodies may present as dementia with REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. J Int Neuropsychol Soc, 8 : 907-914, 2002.
- 16) 大熊輝雄 : VIII. 睡眠の異常. C. parasomnia. 睡眠の臨床, 医学書院, 東京, 196-209, 1977.

不眠症に対する非薬物療法



伊藤 洋* 山寺 亘**

東京慈恵会医科大学精神医学講座 *助教授 **講師

Summary

不眠症 (insomnia) とは単一の疾患を指すものではなく、精神生理性不眠、逆説不眠、身体疾患に伴う不眠症、不適切な睡眠衛生など病態が全く異なるの疾患の総称である。しかし、いずれの場合にもその治療に際しては非薬物療法が重要であることに変わりはない。非薬物療法には睡眠衛生指導、認知行動療法、森田療法などがあるが、治療者が要点さえ理解していれば、その施行には必ずしも長時間を要しないことを知っておくべきである。

はじめに

2005年に改訂された睡眠障害国際分類 (International Classification for Sleep Disorders : ICSD) の第二版では不眠症 (insomnia) の項に精神生理性不眠 (psychophysiological insomnia : PPI)、逆説不眠 (paradoxical insomnia)、不適切な睡眠衛生など病態の異なる11の疾患が分類されている。これらの疾患は病態が異なることからそれぞれに対する治療法は異なることになるが、いずれの場合にも非薬物療法が重要になることに変わりはない。しかし現在のわが国における不眠症治療は benzodiazepine (BZ) 系、あるいは

非BZ系睡眠薬の投与による薬物療法が主流となっているといわざるを得ない。医療保険制度を含めた臨床場面の状況を考えると、薬物療法が主体の現状は致し方ないといわざる側面はあるものの、薬物療法が無効であった症例に非薬物療法が著効する場合が少なからず存在すること、非薬物療法の併用により薬物療法の治療効果も確実に高まることなどを考えると睡眠障害の治療に際しての非薬物療法の重要性はさらに認知されるべきと考えられる。

I

非薬物療法の種類

不眠の非薬物療法は患者の不眠症状の発現に関与していると考えられる心理規制、自己の睡眠に関する認知の問題、生活 (睡眠) 習慣などを睡眠衛生に関する教育や精神療法、行動療法により解決し不眠を治療しようとするものである。以下に非薬物療法について概説するが、不眠症治療に際してまず重要なのは良好な医師-患者関係の確立

である。不眠を訴える患者の訴えは執拗で主観的虚構性^{注1)}が目立つ場合も多いが、そうした場合でも患者の話をよく聞き、訴えを受容することにより患者の信頼感を得ることが重要となる。初診時に数分間でも患者の訴えを受容的に聞くことがき

注1 主観的虚構性：過敏な感覚による独断的誤認から生ずる葛藤

わめて大きな治療的意味を持つことを知っておくべきである。

1 睡眠衛生指導

不眠を解消し、良好な睡眠を得られる条件を整えることを睡眠衛生と呼ぶ。

表1¹⁾に睡眠衛生指導の具体的な内容を示したが、不眠を訴える患者ではこうした睡眠衛生が守られていない場合が多い。したがって、治療に際しては、患者の睡眠衛生に関する検討を行い、睡眠衛生に問題があると判断された場合にはその改善を行うことが重要となる。

睡眠衛生の要点は1) 睡眠時間帯の規則化、2) 就寝前のリラクゼーション、3) 自己の睡眠に関する過剰な関心の軽減、4) 睡眠環境の調整に分類して考えることができる。

1) 睡眠時間帯の規則化

夜間の良好な睡眠のために最も重要な点は、規則正しい睡眠・覚醒リズムを確立することである。毎日の起床、就床時刻を一定に固定することにより、睡眠と覚醒を制御している生体時計の機能が安定し、夜間の良好な睡眠が可能となるのである。また、日中に適度の運動を行い、30分以上の仮眠は取らないことも重要である²⁾。

2) 就寝前のリラクゼーション

入眠を促進するには日中の社会生活で蓄積した精神的な興奮や緊張を就寝前に鎮静化することが必要となる。これには入眠前の入浴(比較的低い温度の)や音楽鑑賞、あるいは読書などさまざまな方法がある。また、入眠前のアルコール摂取は睡眠構造に悪影響を及ぼし、結果的に不眠を増悪させる危険性が高いことから、眠る目的での飲酒は避けるべきである。

3) 自己の睡眠に関する過剰な関心の軽減

眠るための過剰な努力は入眠を妨げ睡眠の質を悪化させる原因となる。したがって眠ろうとする

表1 睡眠障害対処の12の指針

1. 睡眠時間は人それぞれ。日中の眠気で困らなければ十分
2. 刺激物を避け、眠る前には自分なりのリラックス法
3. ねむたくなってから床に就く、就床時刻にこだわりすぎない
4. 同じ時刻に毎日起床
5. 光の利用でよい睡眠
6. 規則正しい3度の食事、規則的な運動習慣
7. 昼寝をするなら、15時前の20～30分
8. 眠りが浅いときは、むしろ積極的に遅寝・早起きに
9. 睡眠中の激しいイビキ・呼吸停止やあしのびくつき・むずむず感には要注意
10. 十分眠っても日中に眠気が強いときは専門医に
11. 睡眠薬代わりの寝酒は不眠のもと
12. 睡眠薬は医師の指示で正しく使えば安全

(文献1)より

ことから意識を遠ざけ、眠れるだけ眠れば十分であるという考えを持つよう指導すべきである。音楽を聴くことや、読書することは心身をリラックスさせると共に、眠ることに対しての意識を弱めるという効果をもたらす。

4) 睡眠環境の調整

寝室の照度、音、温湿度などの環境は睡眠内容に大きな影響を与える。たとえば、高温多湿といった環境要因は深部体温の下降を妨げ、入眠を妨げる要素となり、また50ルクス以上の明かりも睡眠の質を低下させることが知られている³⁾。

2 森田療法と認知行動療法

森田療法などの精神療法は、不眠を引き起こしている精神的ストレスや、不眠に関する過度の不安を取り上げ、それらを軽減することにより不眠症状の改善を目的としている。不眠の訴えを、主観的な評価に基づく過剰なものと決めつけることや、患者の睡眠に関する認知の歪みのみを強調し指摘することは好ましくない。患者の訴えに共感を示しながら、患者の不眠を引き起こしている心理規制を患者に理解させることが重要である。

a. 森田療法

森田療法でいう神経質性不眠症はICSDにおける精神生理性不眠と逆説不眠に近似した病態概念とされる。森田療法では神経質性不眠を、ヒポコンドリー性格^{注2)}を基調とし、睡眠への適応不安^{注3)}を精神交互作用^{注4)}によって固着させた結果の不眠恐怖として捉えている⁴⁾。つまり、神経質性不眠症とPPIの間には病因論的共通性が存在し、睡眠衛生教育の作業過程に、森田療法的側面を組み入れることによって、PPIに対しても高い治療効果を期待できると考えられる。外来森田療法の実際は、患者が森田療法を十分に理解し、本人の動機付けにより森田療法の施行を希望することが出発点となる。治療は毎週あるいは隔週間隔で20分前後の外来治療面接が繰り返される簡易精神療法として、以下の手順で施行される⁵⁾。

1) 患者－治療者関係の形成

治療に際しては不眠への共感を示しながら不眠に伴う不安、恐怖、怒りなどの感情の普遍化を図り、患者－治療者関係を形成することに務める。またよく眠りたいという欲望とよく眠れないという不安は、心の両面であるという症状の両面観を呈示しながら、“よく眠ろうと思うほど、ますます自分の眠りを意識してしまって、余計に眠れなくなるものですね”と、とらわれとはからいの悪循環を明確にしていく。

2) 客観的指標の測定および本人への呈示

症状の主観的虚構性を認識させる目的から、アクチグラムなどから得られた客観的睡眠内容を本人に呈示する。客観的指標の計測を通じて、患者

の主訴である睡眠障害の実態を治療者が把握すると共に、その結果を患者本人に呈示すること自体に治療的な意義を持たせる。

3) 薬物へのとらわれに対する不問技法

PPIでは睡眠薬に対する抵抗感・恐怖心を抱いており、睡眠薬の服用自体をとらわれの対象としている場合が多い。こうした際には、常用量であれば服薬の安全性と必要性を保証し、それ以外は治療者の不問的態度を貫く態度が重要である。薬への不安の訴えには、“睡眠薬は翌日の活動に支障がない程度の睡眠を確保するための道具と理解してください”と返すだけで、症状の意味を追求しない姿勢を保つ。これにより、患者が症状に固着することからの転換を図る。患者が睡眠薬を服用しながらでも活動することの方が重要であると洞察し、睡眠薬への恐怖心が消失して初めて、不眠感の改善が得られる場合が多い。

4) 不眠の裏にある生の欲望を言語化させ、治療目標を設定する

治療の動機付けを固め治療に導入するためには、不眠症状の裏にある生の欲望の表れを、患者が求めている具体的イメージとして別の言葉で語り直させる事が重要である。よりよく生きようとする患者の願いは、人間にとって自然な欲求であることを理解させ、よく眠りたいという欲望が“ずっと健康でいたい、老いたくない”などの具体的なイメージとして語り直されることを促していく。そして治療の目標は、単に不眠を解消することだけではなく、不眠へのとらわれから脱却して生活全般を立て直すことにあるという治療目標を患者と共有していく。

5) 治療を展開させるための睡眠衛生教育

治療を展開させ、日常生活を立て直していく具体的方法論として睡眠衛生教育を活用する。睡眠衛生に則って行動の拡大を図る課題・指針を設定しながら、“8時間以上熟睡しなくてはならない、

注2 ヒポコンドリー性格：自己内省が強く、身体的・精神的不快や異常感覚に細かく気がつき、これにこだわり心配する性格傾向

注3 適応不安：自己の現在の状態をもって環境に適応し得ないという不安

注4 精神交互作用：注意と感覚の相互賦活による感覚の鮮明化と固着・狭窄という悪循環過程

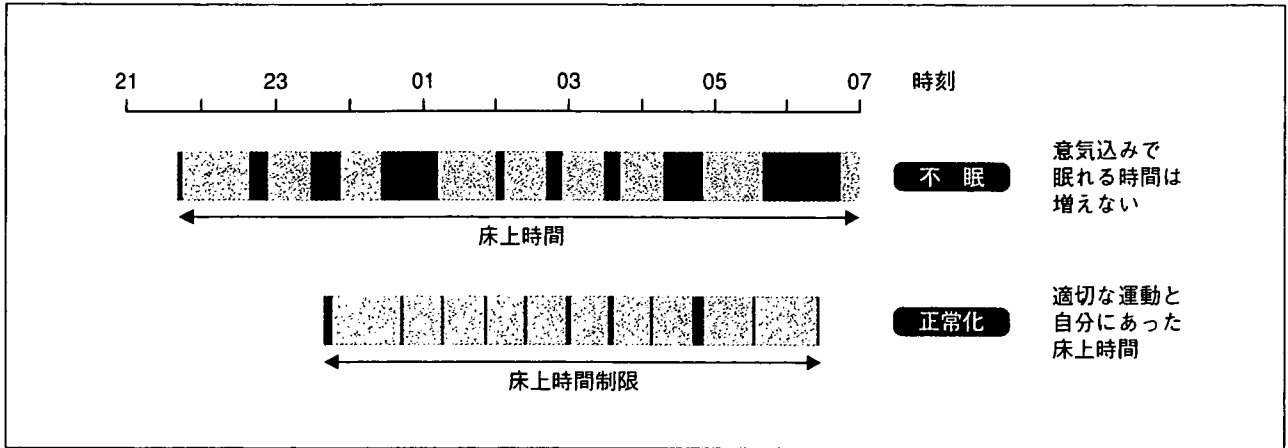


図1 睡眠時制限療法(床上時間制限)

睡眠の途中で覚醒してはいけない、寝不足であったら日中は安静にしなくてはならない”などのとらわれを具体的に取り上げて、患者の建設的な行動を強化していく。

これらの過程を通して「不安に対する態度の変換・生の欲望の発揮」という森田療法の治療目標に関する患者の洞察を促し、不眠症状の改善を図って行く。

b. 認知行動療法

欧米においてPPIに対する非薬物療法として第一選択的に用いられるのは、睡眠制限療法、刺激制御療法、筋弛緩療法、自律訓練法あるいはバイオフィードバック法などを組み合わせた認知行動療法 (combined-cognitive behavioral therapy : c-CBT) である。c-CBTの治療目標は、患者の不眠に対する不安に共感を示し、傾聴することを前提として、不眠を強化し慢性化させている要因を明確化し、修正していくことにある。

1) 睡眠時間制限療法

不眠症患者は少しでも長く眠ろうと思ひ、午後8時に入床し離床時刻は午前7時であるなど必要以上に長時間床で過ごしている場合が多い。こうした場合には、患者の睡眠時間を5時間を下限として減少させ、就床時間と身体の要求する睡眠時間との差を減少させことにより、不眠を改

表2 刺激制御療法

寝室に入ると目がさえるという入眠を妨げる条件反射を起こすような刺激を取り去る方法。

- ① 眠くなったときのみ寢床につく。
- ② 寢床を睡眠とセックス以外の目的に使わない。寢床でテレビを見たり、食べたりしない。
- ③ 20分以上眠れないときは、一度床から離れ、眠気を感じてから再び床に戻るようにする。
- ④ いかに眠れなくても、毎朝同じ時刻に起きる。起床時刻を一定にすることは、体に一定の睡眠覚醒リズムを身につけるのに役立つ。

善させる睡眠時間制限療法が考慮されるべきである(図1)。本法は睡眠衛生に関する十分な理解がなされていることが前提となるが、施行も容易であり実際の臨床場面では極めて有効な治療法である。

2) 刺激制限療法

表2に刺激制限療法の内容を示した。不眠症患者では「床についてから眠れず悶々としていた」といった苦痛を伴う体験が条件づけられ不眠を引き起こしていることから睡眠を妨害する刺激を取り除くことにより不眠を改善することを目的とする治療法である。入眠障害と中途覚醒に有効とされるが、本人の強い動機付けと医師のサポートが必要となる。

3) 筋弛緩法

PPI患者では不眠に対する恐怖から就床前から筋緊張が亢進していることが多く、これが入眠を妨げている場合も多いと考えられている。筋弛緩法は患者に筋緊張の存在を認識させ、筋緊張が高まった部位の緊張を減弱させ良好な入眠を導く方法である。

4) 自律訓練法

心身症や神経症の治療にも用いられる治療法であり、自己暗示、注意の集中を段階的に行い全身の緊張を解き、良好な入眠を促進するものである。

5) バイオフィードバック

やはり筋緊張の軽減を目的とした治療法であり、筋緊張の変化を音や光の変化に変換して示し、その変化をコントロールするよう訓練するものである。

3)～5)の治療法の実施に際してはある程度の訓練と器具が必要とされる。これらの治療法はそのいくつかを組み合わせて施行することも薬物療法との併用も可能であり、薬物の服用を中止する際にも用いられる。

おわりに

睡眠衛生に関する指導、森田療法、認知行動療法などの非薬物療法はPPIなどの不眠性疾患に対しては第一選択として考慮されるべき治療法であり、薬物療法を行う場合にも薬物療法の効果発現に有利に働く。一般的には精神療法の施行には多

大な労力を要すると考えられているが、「寝床に必要以上長くいることによって睡眠の質が低下しますよ」という短い言葉が大きな治療的意味を持つ場合も多いことを知っておくべきである。

参考文献

- 1) 内山真(編)：睡眠障害の対応と治療ガイドライン。非薬物療法、じほう、東京、122、2002。
- 2) 堀 忠男、林 光緒：日中の眠気と仮眠の効果。臨床精神医学、27(2)：129-135、1998。
- 3) 梁瀬度子：睡眠と環境。第9回人間-熱環境シンポジウム報告集、100-103、1985。
- 4) 森田正馬：不眠は如何に癒すべきか—不眠恐怖の患者のために。婦人の国、1、1925。
- 5) 山寺亘、佐藤幹、小曾根基裕、他：外来森田療法の精神生理性不眠症に対する有効性に関する精神生理学的検討。精神誌、107：341-51、2005。

不眠症に対する薬物療法



内村直尚

久留米大学医学部精神神経科 助教授

Summary

- ・睡眠薬としてはベンゾジアゼピン (BZ) 受容体作動薬が主に使用され、不眠のタイプ、診断名、年齢、全身状態や生活状況によって消失半減期を指標として使い分ける。
- ・高齢者では薬剤の代謝や排泄機能が低下し、副作用が出現しやすいので成人の半量程度から投与すべきである。
- ・睡眠薬の離脱法としては漸減法と隔日法があり、半減期の長い中間作用型や長時間作用型では両者を併用し、一方、半減期の短い超短時間作用型や短時間作用型では漸減法を用いる。

はじめに

不眠の治療としては原因となるような身体疾患や精神疾患が存在する場合は、まずそれら基礎疾患の治療を行う。また、薬物使用の有無を確認し、不眠の原因となる薬物が判明したときは投与中止するかあるいは他剤への変更を行わなければならない。一方、睡眠についての正しい知識を与え、よりよい睡眠を上手にとるための睡眠環境や生活習慣 (睡眠衛生) を指導する必要がある¹⁾。不眠を訴えるからといって容易に睡眠薬を投与するといった態度は厳に慎まなければならないが、患者が不眠やその恐れのために苦しみ悩んでいるときや、日中の眠気や倦怠感が患者の日常生活に重大な悪影響を与えているときには、睡眠薬を積極的に使用すべきである。

現在、睡眠薬として主に用いられているのはベンゾジアゼピン系睡眠薬や非ベンゾジアゼピン系睡眠薬である²⁾。いずれも脳内でベンゾジアゼピン受容体を介して作用し、同様の薬理作用を有するため、両者はベンゾジアゼピン受容体作動薬 (BZ系睡眠薬) として一括できる。BZ系睡眠薬は生理的で自然なものに近い睡眠をもたらすし、また、耐性や依存はバルビツール酸系睡眠薬に比べ生じにくく、自殺目的や誤って大量に服用してもそれだけで生命の危険性はきわめて少ないなど安全性の高い薬剤である。そこで本稿ではBZ系睡眠薬の選択、使用法および副作用さらに中止法について概説する。

I

BZ系睡眠薬の選択および使用法

不眠のタイプは入眠障害、中途障害、早朝覚醒、熟眠障害の4つに大きく分けられる。まず、患者の不眠がどのタイプであるのか、あるいはこ

のなかのいくつのタイプが混在しているかを見きわめる必要がある。

BZ系の睡眠薬は、消失半減期によって、超短

表1 睡眠の種類

作用時間	一般名	商品名	臨床用量 (mg)	消失半減期 (時間)
超短時間作用型	トリアゾラム	ハルシオン	0.125~0.5	2~4
	ゾピクロン	アモバン※	7.5~10	4
	ゾルピデム	マイスリー※	5~10	2
短時間作用型	エチゾラム	デバス	1~3	6
	プロチゾラム	レンドルミン	0.25~0.5	7
	リルマザホン	リスミー	1~2	10
	ロルメタゼパム	エバミール・ロラメット	1~2	10
中間作用型	ニメタゼパム	エリミン	3~5	21
	フルニトラゼパム	ロヒプノール・サイレース	0.5~2	24
	エスタゾラム	ユーロジン	1~4	24
	ニトラゼパム	ベンザリン・ネルボン	5~10	28
長時間作用型	フルラゼパム	ダルメート・ベノジール	10~30	65
	ハロキサゾラム	ソメリン	5~10	85
	クアゼパム	ドラール	15~30	36

わが国で使用されているベンゾジアゼピン系睡眠薬

※：非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

時間作用型、短時間作用型、中時間作用型、長時間作用型の4つのタイプに分類される(表1)。BZ系睡眠薬の選択や使用にあたってはこのような消失半減期を指標として、前述した4つの不眠のタイプ・診断名・患者の年齢、全身状態や生活状況によって使い分けることが望ましい。

1 超短時間作用型

超短時間作用型の薬剤にはゾルピデム、トリアゾラムとゾピクロンがある。消失半減期が2~4時間ときわめて短い超短時間作用型は、服用とともにすばやく血中濃度が上昇して睡眠の前半に強く作用し、入眠障害に対して優れた催眠効果をもたらす。翌朝の覚醒時には血中濃度はすでに有効濃度を割っており、残薬感を残さず、目覚めのよさを自覚させる。一過性不眠と短期不眠には最も有効であり、入眠障害を訴えとする精神生理性不眠には最適といえる。また翌日の活動に支障があってはならないときや、危険を伴う仕事に就かなければならぬときにもなるべく半減期の短い薬剤を使用すべきである。さらに熟眠感の欠如に悩

むタイプの不眠症にも有効である。その反面、一夜の後半、とくに早朝期には血中濃度の低下が著しく、早朝不眠として明方の5~6時に覚醒してしまうことがある。また、連用するうちに毎日少しずつ軽度の退薬反応をきたして日中不安を起し得る。慢性の不眠で連用が必要なときには、その後の薬物からの離脱を考慮すると、超短時間作用型のもはあまり適さない。なお、高用量をとくにアルコールと併用した際に健忘を呈しやすいとされている。

2 短時間作用型

短時間作用型の薬剤にはプロチゾラム、ロルメタゼパム、リルマザホン、エチゾラムがある。消失半減期が6~10時間の短時間作用型も超短時間型と同様な経過をとり、朝方には何らかの作用を発揮し得るレベルを下回っていることが多く、翌朝の覚醒時の気分は良好で、超短時間作用型と同様な適応を有すると考えてよい。ともに、毎日服用することがあっても、最高血中濃度はほぼ同じ値を示して蓄積することはない。

3 中間作用型

この型の睡眠薬はニトラゼパム、ニメタゼパム、エスタゾラム、フルニトラゼパムがあり、その半減期はおおよそ1日と覚えておけばよい。消失半減期が20～30時間の中間作用型では、翌日の就寝時はまだある程度の血中濃度が持続されており、連用するうちに中等度の蓄積が生じ、4～5日のうちに定常状態に達する。したがって、朝の覚醒時に眠気、頭重感、ふらつきなどの持ち越し効果をきたすことがあり得る。用量により一過性の軽い不眠にも慢性の不眠にも使用できる。中途覚醒や早朝覚醒などの睡眠維持の障害を主訴とするタイプの不眠症に向いている。入眠障害に加えて中途覚醒や早朝覚醒がある場合は、超短時間作用型の睡眠薬で入眠を促し、中間作用型の睡眠薬で睡眠の維持を改善するという方法もある。日中もある一定レベルの血中濃度が維持されることから、朝、覚醒時に不安・緊張を呈しやすい病態、とくに神経症やうつ病、あるいは統合失調症といった精神医学的疾患に伴う不眠症に適応といえる。

4 長時間作用型

この型の睡眠薬にはクアゼパム、フルラゼパム

とハロキサゾラムがあり、その半減期はおおよそ2～4日(50～100時間)である。最高血中濃度の上昇とともに昼間の血中濃度もかなり高いレベルで維持され、定常状態に達するのに1週間前後かかる。持ち越し効果や日中の精神運動機能に及ぼす影響もそれだけ出やすくなる。反面、急に中断しても反跳性不眠や退薬症候は出にくく、抗不安作用も強いことから精神医学的疾患にみられる不眠症への適応は高いといえる。

高齢者以外の慢性の不眠には、半減期の長い睡眠薬を使用すると、薬離れに成功しやすい。慢性の不眠症者は睡眠薬への依存的態度が強い反面、薬を飲まないで眠りたいという両価的な心情をもっている人が多い。そのため、慢性の不眠症者では治療者に無断でときどき服薬を中断していることがある。こういった場合に、半減期の短い睡眠薬を使用していると反跳性不眠を生じ、かえって不眠を強化することにもなる。一方、半減期の長い睡眠薬を使用していると翌日まである程度効果が持続しているので反跳性不眠を生じることがなく、患者自身は不眠が軽減して睡眠薬を飲まなくても眠れたと判断する。こうした安心感が不眠に対する恐怖感を減少させ、薬離れに導き、さらには不眠そのものの改善をもたらすことがある。

II

BZ系睡眠薬の副作用

1 反跳性不眠

反跳性不眠とは、半減期の短いBZ系睡眠薬を比較的大量に、しかも長期にわたり使用した後に急激に中断すると、睡眠薬を使用する前よりも強い一過性の不眠と不安を生じることをいう。投与量にもよるが、半減期の短いものほど起こりやすいといわれている。そこで、半減期の短いBZ系睡眠薬は、急に中断しないことが望ましい。

2 持ち越し効果

持ち越し効果は半減期の長いものに起こる副作用である。翌日の昼間の眠気、ふらつき、脱力感、めまい、頭痛や身体的に全く問題のないものでも、一瞬の認知や判断に微妙な影響を及ぼすことをいう。

3 健忘惹起作用

投与量が多ければ、服薬後のある一定期間の記

憶が失われる前向き健忘を引き起こす。半減期の短いものほど健忘を起こしやすく、また、受容体への親和性が強く、脳への取り込み率が高いものほど健忘惹起作用も強い。トリアゾラムで出現しやすいという報告が多いが、常用量を越えた使

用、睡眠中の強制覚醒、アルコールとの併用など不適切な使用に伴って出現している例がほとんどである。健忘を出現させないためには睡眠薬服用後は少なくとも30分以内に就床することが重要である。

III

BZ系睡眠薬の使用上の留意点

1 高齢者への投与

高齢者では、薬剤の代謝や排泄機能が低下し、持ち越し効果や蓄積を起こしやすいので、半減期の短いものを使用したほうがよい。しかし、高齢者では超短時間作用型の薬剤により、常用量でも記憶障害や行動異常を引き起こすことがあるので、投与量には注意しなければならない。また、筋弛緩作用による転倒や日中の活動量の障害も大きな問題であるため、半減期が短く、筋弛緩作用がほとんどないゾルピデム、ゾピクロン、リルマザホンなどを使用することが望ましい。肝機能が低下している場合は、組織内で直接グルクロン酸抱合され代謝経路が単純なロルメタゼパムが適している。いずれにしろ、身体的に健康であっても、高齢者に睡眠薬を処方する場合は副作用が出現しやすいため成人の半量程度から投与開始するのが原則である。

2 薬物相互作用

一般に、BZ系睡眠薬が併用した薬剤の体内動態に影響を与えることは少ないといわれているが、併用した薬剤がBZ系睡眠薬に影響を与えることがある^{1,2)}。アルコールの摂取により、肝ミクロゾームの薬物代謝酵素の活性が阻害され、BZ系睡眠薬の血中濃度は上昇し、血中半減期も延長する。抗潰瘍剤のシメチジン、経口避妊薬のステロイドホルモン、抗酒剤のジスルフィラム、βブ

ロッカーのプロプラノロール、抗真菌薬のイトラコナゾール、マクロライド系抗生物質のエリスロマイシン、Ca拮抗剤のニカルジピンや抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)のフルボキサミンなどもBZ系薬剤の血中濃度を上昇し、半減期を延長させる。また、グレープフルーツジュースもトリアゾラムの血中濃度を上昇させるため注意が必要である。

3 コンプライアンスを高めるための患者への服薬指導

明確な服用指導を行わず、患者自身の判断に委ねることは、不眠の有無について絶えず注目を強いることになり、それが不眠に対するこだわりを一層強め、不眠が慢性化することにもなりかねない。また、多くの患者は睡眠薬に対して恐ろしい薬であるという間違ったイメージが強い。一度でも服用したら睡眠薬なしでは眠れなくなる、用量がしだいに増える、一生飲み続けなければならない、ほけてしまう、用量を間違えると生命に危険が及ぶなどと信じている人が少なくない。そのため、不眠を自覚しながらも睡眠薬の服用を拒否して寝酒を常用している人が多いのが現状である。しかし、アルコールは睡眠薬よりも耐性や依存性が強く、長期間使用すると睡眠の質を悪化させる。したがって少なくとも睡眠薬はアルコールよりも安全な薬であり、服薬指導の際は副作用が睡眠薬にとくに多いという誤解を与えないよう注

意し、不安を軽減させ患者を安心させることが重要である。また、睡眠薬の安全性と服用方法に対する説明は継続して行うことが重要であり、コンプライアンスの向上にもつながる。

4 BZ系睡眠薬の中止法

精神生理性不眠などのいわゆる不眠症において、どの時点で睡眠薬の減量・中止を開始するかについての判断基準としては、①少なくとも1ヵ月以上不眠が改善した状態が続いていること、②不眠に対する恐怖感や不安感が軽減していること、③睡眠薬中断への不安が少ないことが必要である。一方、うつ病や統合失調症などの精神疾患に伴う不眠の場合には、現疾患が十分に改善するまで睡眠薬も継続する必要がある。睡眠薬を中止していく場合に、突然に服薬を中止すると、睡眠薬を服用する前よりもさらに不眠がひどくなる反跳性不眠あるいは不安、振戦、発汗、などの退薬症候が出現したり、また不眠が再燃することが多く注意が必要である(図1)。長期間(6ヵ月以上)

常用量のBZ系睡眠薬を使用し、中断を試みたときに、このような反跳性不眠や退薬症候のために服薬を止められない場合を臨床用量依存³⁾と呼び、最近問題となってきている。

BZ系睡眠薬は、作用時間の短いものほど反跳性不眠や退薬症候を生じやすい。したがって、超短時間作用型や短時間作用型など作用時間の短い睡眠薬では、徐々に減量しながら中止に持っていく漸減法を用いる(図2a)。具体的には、睡眠薬の用量を3/4, 1/2ついで1/4という具合に少なくとも2~4週間ずつ日数をかけながら徐々に減量する。減量により再び不眠が出現すればその前の用量に戻して服用し、少なくとも1ヵ月後くらいに再び睡眠薬の減量・中止を試みる。どうしても睡眠薬が止められない場合には必要最小量の服薬を続けていく。作用時間の長い睡眠薬では、急に服用を中止しても薬の血中濃度はおだやかに下降するため、作用時間の短い睡眠薬に比べると反跳性不眠や退薬症候は起こりにくく、起こっても程度は軽くてすむ。したがって、中間作用型や長

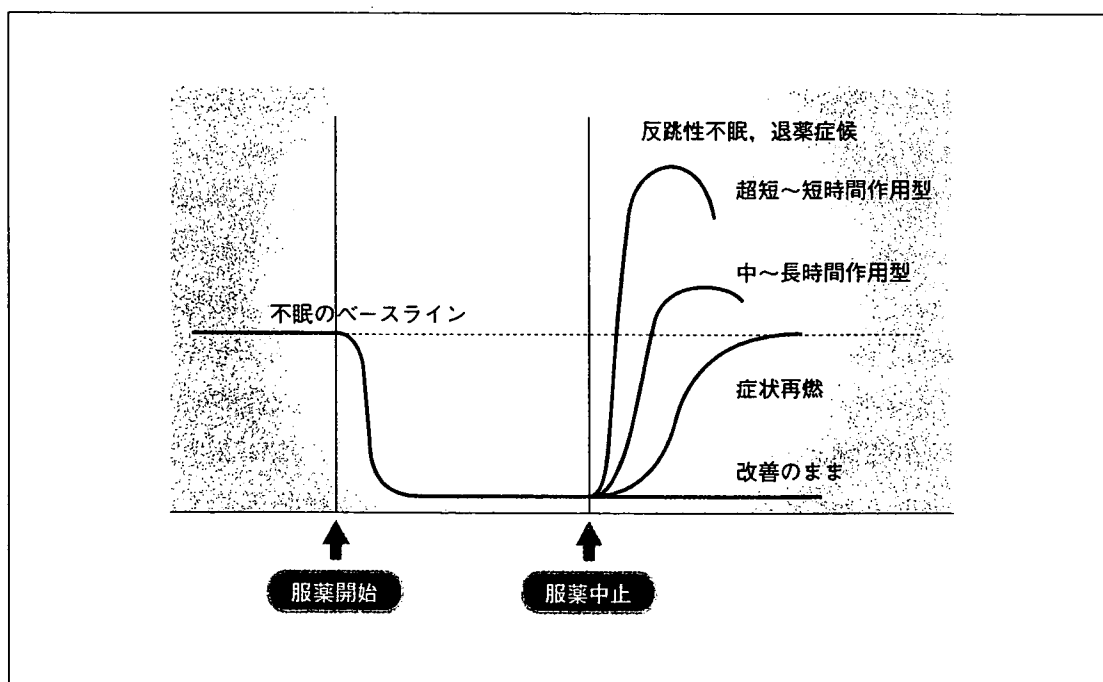


図1 BZ長期服用中の薬物中止時の症候と経過

時間作用型など作用時間の長い睡眠薬では、睡眠薬を服用しない日を設けてそれを1日、2日、3日と2～4週間ずつかけながら徐々に増やして中止にもっていく隔日法を用いる(図2b)。どうしても睡眠薬が止められない場合には必要最少日数の服用を続けていく。作用時間の短い睡眠薬で漸減法がうまくいかない場合には、いったん作用時間の長い睡眠薬に置き換えた後から、漸減法あるいは隔日法を用いて減量・中止にもっていく(図2c)。ここで注意すべきこととして、睡眠薬を置き換えた際に一過性に不眠を生じることがあるが、多くは1週間くらいでまた眠れるようになる。作用時間の長い睡眠薬は、まず漸減法で用量を減量しておいて、隔日法により中止にもっていくという両者の方法の組み合わせが奏効する場合がある。

ところで、投与期間が6ヵ月～1年を超えると約8割の症例で離脱症状が出現するといわれている⁴⁾。現実には患者も医師もいつかは止めようと考えていてもなかなかその機会をつかめずに長期間服用し、臨床用量依存に陥ることも少なくない。反跳性不眠や退薬症候の離脱症状の危険因子としては半減期の短いもの、高力価、長期間投与(6ヵ月～1年以上)、ほかの薬物依存の既往歴、受動的、依存的な性格傾向、多剤併用、最高血中濃度への到達時間(T_{max})の短いもの、抗不安作用の強いもの、レム睡眠や徐波睡眠を抑制するもの、アルコールとの併用などがあげられる⁵⁾。BZ系睡眠薬のなかでも ω_1 受容体選択性の高いものは、抗不安作用が少ないため依存性がより少なく、また、レム睡眠や徐波睡眠に対する影響が少

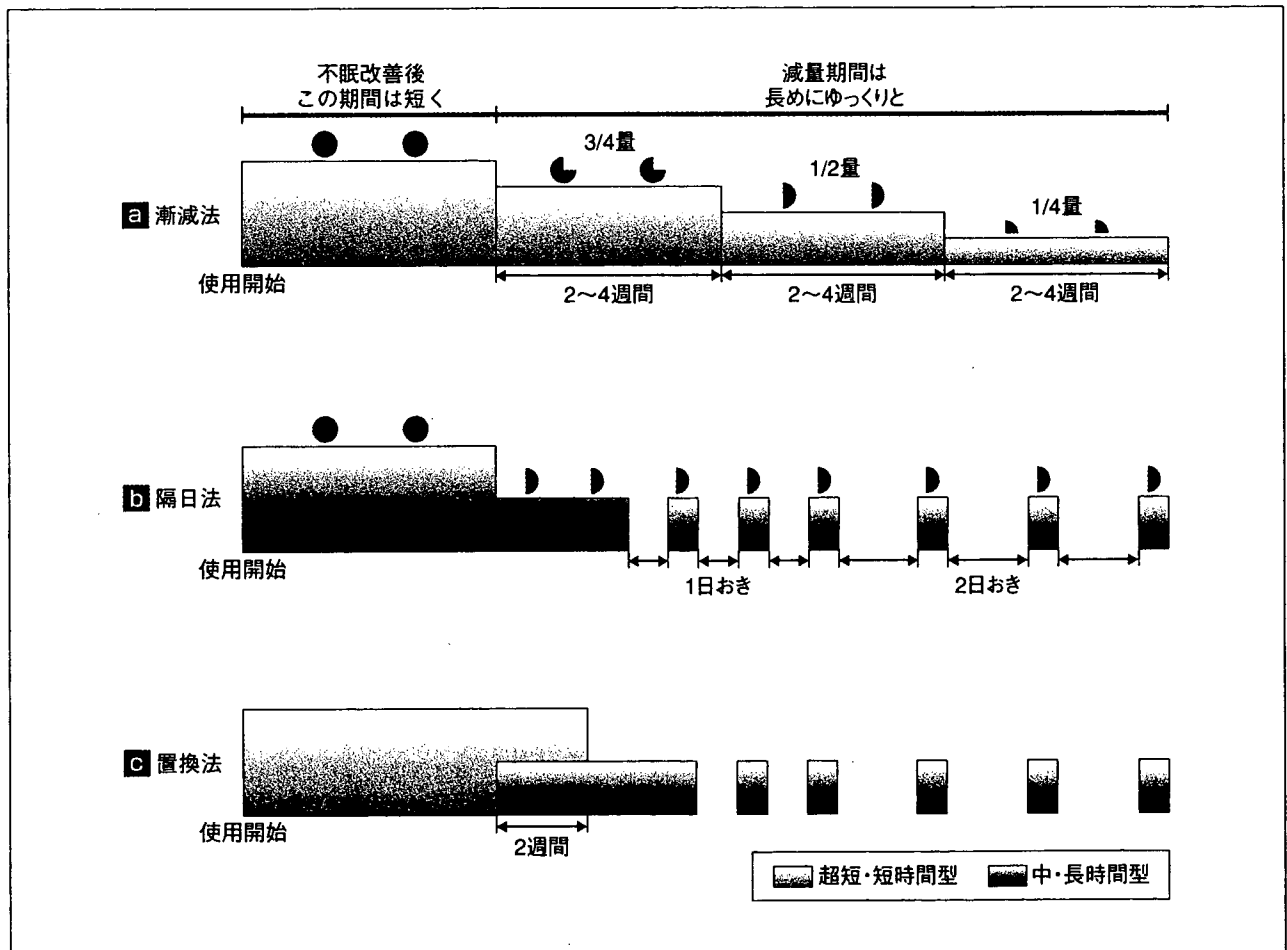


図2 睡眠薬の中断法

ないため、反跳性不眠をきたしにくいので非選択性のもより中断しやすい。以上のように少なくとも減量開始前に長時間型や ω_1 受容体選択性の高い睡眠薬へ変更した方が中断に成功しやすい。

参考文献

- 1) 内山真(編): 睡眠障害の対応と治療ガイドライン。じほう、東京、2002.
- 2) 内村直尚: 睡眠薬。田中正敏(監)、エクセルナース薬シリーズ〔脳神経編〕。メディカルレビュー社、東京、32、2001.
- 3) 村崎光邦: Benzodiazepineの臨床用量依存をめぐって。日本アルコール精神医学雑誌、7:1、2000.
- 4) Rickels K, et al: Low-dose dependence in chronic benzodiazepine users; A preliminary report on 119 patients. Psychopharmacol Bull, 22: 407, 1986.
- 5) 上島国利, 藤代典子: 睡眠薬依存を作らないために。Modern physician, 21: 1547, 2001.

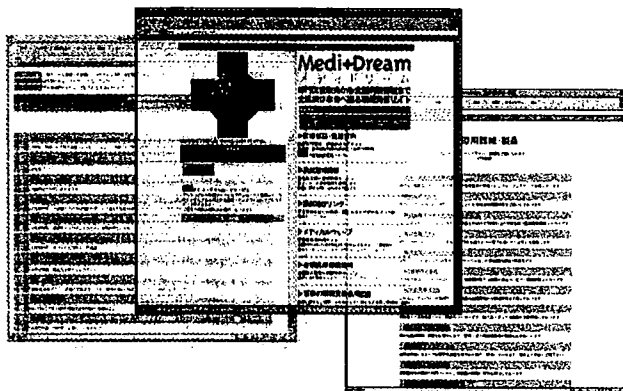
南山堂の雑誌・書籍は総合医学情報サイトメティドリームでもご注文いただけます。

医学雑誌のすべてがわかるポータルサイト

MediDream
メティドリーム

www.medidream.net

メティドリームでは特集内容が分かりやすい(毎月更新)医療雑誌総合オンライン注文をはじめ、あらゆる医療関係の情報を医療従事者の方々に提供しています。



広告掲載・リンク等のお問い合わせは support@medidream.net または TEL. 03-5206-2831
株式会社永劫 〒112-0014 東京都文京区関口1-10-2 YSビル

ORIGINAL ARTICLE**Restless legs syndrome and its correlation with other sleep problems in the general adult population of Japan**Minori ENOMOTO,^{1,2} Lan LI,¹ Sayaka ARITAKE,^{1,2} Yukihiro NAGASE,¹ Tatsuhiko KAJI,¹ Hirokuni TAGAYA,¹ Masato MATSUURA,² Yoshitaka KANEITA,³ Takashi OHIDA³ and Makoto UCHIYAMA⁴¹Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry,²Department of Life Sciences and Bio-informatics, Graduate School of Allied Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University, and Departments of ³Public Health and ⁴Neuropsychiatry, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan**Abstract**

The epidemiological study presented here was conducted to examine the association between sleep problems and restless legs syndrome (RLS) among a large sample taken from the general population of Japan. The presence of RLS was established by asking the subjects if they experienced a crawling sensation in their legs after going to bed. This survey was performed in June 2000, targeting a sample that was randomly selected from 300 communities throughout Japan. The questionnaire contained questions focusing on health consciousness, mental health, and sleep. A total of 26 705 participants completed the questionnaire. The prevalence of RLS was 3.0%, with a significant predominance in women. The prevalence of RLS increased significantly with advancing age. Multiple logistic regression analysis revealed that RLS was significantly associated with difficulty initiating sleep (odds ratio, OR = 2.58), excessive daytime sleepiness (OR = 2.28), difficulty maintaining sleep (OR = 1.71), non-restorative sleep (OR = 1.51), subjective insufficient sleep (OR = 1.36), and early morning awakening (OR = 1.21). These results suggest that the prevalence of RLS in Japan is lower than in northern European populations and that RLS is strongly associated with difficulty initiating sleep and excessive daytime sleepiness.

Key words: epidemiology, hypersomnia, insomnia, restless legs syndrome, sleep habits, sleep problems.

INTRODUCTION

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder characterized by an irresistible urge to move the legs, accompanied by uncomfortable and unpleasant sensations. It worsens in the evening and at night, leading to

difficulty sleeping.¹ Previous studies have documented that 5–10% of adults in northern European populations suffer from RLS.^{2–5} The prevalence in non-European populations remains to be established, although preliminary studies indicate a lower prevalence in Asian populations. Although sleep epidemiological studies on insomnia and hypersomnia have been carried out in Japan,^{6–9} there are no reports in which the prevalence of RLS has been estimated in representative samples. Here we report the epidemiological aspects of RLS in 30 000 subjects taken from the general population of Japan. The main aim of this study was to investigate whether

Correspondence: Dr Makoto Uchiyama, Department of Neuropsychiatry, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan. Email: maco.uchiyama@nifty.com

Accepted for publication 10 March 2006.

there is any correlation between RLS and other self-reported sleep problems among the general adult population in Japan.

METHODS

Participants and data collection

The present study was part of a national survey (Active Survey of Health and Welfare) conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare in June 2000.⁹ The Active Survey of Health and Welfare was conducted in 1996, 1997, 1999 and 2000 to provide the information required to establish governmental health and welfare policies. To ensure that the survey sample was representative of the general population, study participants were selected from residents, aged 12 years or over, living in 300 target areas. These areas were selected randomly, through stratified sampling, from 881 851 areas in the national census (2000). Part-time investigators paid by the public health center of each area delivered self-administered questionnaires to the participants and collected the completed questionnaires a few days later. Verbal informed consent to participate was obtained from all subjects. A total of 32 729 subjects returned the questionnaire.⁹ Participants under 20 years of age were excluded because this study was planned for adults. Finally, data from 26 705 adults were studied. The Ministry of Health, Labour, and Welfare did not publish the number of residents contacted in the target areas, and so it was not possible to calculate the response rate for the present survey. The collection rates of similar investigations carried out 3 and 4 years earlier^{10,11} were 87.1% and 89.6%, respectively, and since the present survey was performed using similar methods, the response rate was estimated to be similar.

Questionnaire

The questionnaire contained questions focusing on health consciousness, mental health, and sleep. The following 13 questions about sleep experienced during the previous month were embedded in the questionnaire.

Restless leg syndrome

The presence of RLS was defined as an affirmative answer to the following question, which was based on that given in Ekbohm's original study⁹ and further included additional words specifying its temporal feature ("after you go to bed").

Do you feel a crawling sensation deep inside your legs after you go to bed? (yes/no): RLS.

Sleep problems

- 1 Do you have difficulty falling asleep at night? (yes/no): Difficulty initiating sleep.
- 2 Do you wake up during the night after you have gone to sleep? (yes/no): Difficulty maintaining sleep.
- 3 Do you wake up too early in the morning and have difficulty getting back to sleep? (yes/no): Early morning awakening.
- 4 Do you get up in the morning unrefreshed or non-restored? (yes/no): Non-restorative sleep.
- 5 Do you fall asleep when you must not sleep (for example when you are driving a car)? (yes/no): Excessive daytime sleepiness.
- 6 Do you get as much sleep as you need? (very sufficient/sufficient/insufficient/very insufficient): Subjective insufficient sleep. For this question, if the answer was "very insufficient", the subject was considered to suffer from subjective insufficient sleep.

Sleep habits

- 1 How many hours do you sleep on average?: Sleep duration.
- 2 Do you drink alcoholic beverages to obtain sufficient sleep? (none/once or twice per month/once or twice per week/three times or more per week). "Once or more per month" was considered as affirmative answer.
- 3 Do you take a snack in order to obtain sufficient sleep? (yes/no).
- 4 Do you take light exercise in order to obtain sufficient sleep? (yes/no).
- 5 Do you bathe in order to obtain sufficient sleep? (yes/no).
- 6 Do you read books or listen to music in order to obtain sufficient sleep? (yes/no).

Sociodemographic variables

Sociodemographic variables included sex, age (20–39 years, younger group; 40–49 years, middle-aged group; 60 years and over, old-age group), community size (a city with a population of $\geq 150\,000$ was defined as a big city, a city with a population of $< 150\,000$ was defined as a town or village), and geographic region (north/east/west/south).

Table 1 Age and sex distributions of survey sample and the general population of Japan

	Present study (2000) (n = 26, 705)		Census (2000) (n = 100, 736, 618)	
	Men (%)	Women (%)	Men (%)	Women (%)
Total	47.5	52.5	48.3	51.7
Age group (years)				
20–29	16.9	16.4	19.1	17.2
30–39	17.1	16.7	17.5	16.1
40–49	18.0	17.2	17.2	16.0
50–59	20.0	19.5	19.5	18.6
60–69	16.3	15.5	14.6	14.9
≥70	11.7	14.7	12.1	17.4

Statistical analyses

Chi-squared tests were used for categorical data such as prevalence of RLS by sex and age. Multiple logistic regression analyses were performed to explore the association between number of sleep problems and RLS. A series of logistic regression analyses was carried out to calculate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for assessing the association between the six defined sleep problems and RLS. The presence of RLS was used as the dependent variable. The six sleep problems were used as independent variables. All variables were initially examined using univariate models. We then performed multiple logistic regression analyses to adjust for the confounding effects of sociodemographic factors (sex, age, community size, and geographic region) and sleep habits. The final multiple logistic regression analyses were performed to control for all sociodemographic and other factors. Statistical significance was accepted at $P < 0.05$. All analyses were made by using SPSS 11.0 for Windows.

RESULTS

Sample characteristics

The sample comprised 26 705 participants: 12 680 men (47.5%) and 14 025 women (52.5%) with a mean (\pm standard deviation) age of 48.9 ± 17.1 years (range 20–100 years). Table 1 shows the age and sex distributions of the sample and that of the National Census 2000 by the Statistics Bureau. The census covered all residents in Japan on October 1 in 2000 and the data suggests that our sample is comparable to the adult population in Japan.

Table 2 Prevalence of restless legs syndrome

Age group (years)	Total ^{†**†***} n (%)	Men ^{†*} n (%)	Women ^{†*} n (%)
20–29	113 (2.5)	38 (1.8)	78 (3.3)
30–39	127 (2.8)	59 (2.7)	68 (2.9)
40–49	135 (2.9)	64 (2.8)	71 (2.9)
50–59	151 (2.9)	53 (2.1)	98 (3.6)
60–69	140 (3.3)	55 (2.7)	85 (3.9)
≥70	145 (4.1)	51 (3.4)	94 (4.6)
Total	811 (3.0)	320 (2.5)	491 (3.5)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. [†]Significant difference between age groups (χ^2 -test). ^{†*}Significant difference between men and women (χ^2 -test).

Prevalence of RLS

Table 2 shows the prevalence of RLS by age and sex. The overall prevalence of RLS was 3.0% (95% CI: 2.8–3.2%), with a significant difference between women (3.5%, 95% CI: 3.2–3.8%) and men (2.5%, 95% CI: 2.2–2.8%; $P < 0.001$). The prevalence of RLS increased with advancing age (men and women; $P < 0.01$), and by gender ($P < 0.05$).

Prevalence of sleep problems

Table 3 documents the prevalence of sleep problems by sex and age. Non-restorative sleep was the most frequently occurring of all of the sleep problems. Difficulty initiating sleep, difficulty maintaining sleep, and non-restorative sleep were significantly predominant in women. Difficulty maintaining sleep and early morning awakening increased with advancing age, while

Table 3 Prevalence of sleep problems

Sleep problems	Total n (%)	Sex		Age group		
		Men (%)	Women (%)	Younger group [†] (%)	Middle-aged group [†] (%)	Old-age group [†] (%)
DIS	4780 (17.9)	14.8	20.7**	18.4	15.9	19.8**
DMS	5770 (21.6)	18.7	24.3**	16.4	20.6	28.9**
EMA	6490 (24.3)	27.8	21.1**	12.6	25.7	36.0**
NRS	6623 (24.8)	23.3	26.1**	33.4	25.6	14.0**
EDS	701 (2.6)	3.0	2.3*	3.9	2.7	1.1**
SIS	1211 (4.5)	4.6	4.4	6.3	4.9	2.1**

* $P < 0.01$, ** $P < 0.001$. DIS, difficulty initiating sleep; DMS, difficulty maintaining sleep; EMA, early morning awakening; NRS, non-restorative sleep; EDS; excessive daytime sleepiness; SIS, subjective insufficient sleep. [†]20–39 years, younger group; 40–49 years, middle-aged group; 60 years and over, old-age group.

Table 4 Association between number of sleep problems and restless legs syndrome

Number of sleep problems	RLS (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted [†] OR (95% CI)
0	1.4	1.00	1.00
1	2.6	1.88 (1.53–2.31)*	1.80 (1.47–2.21)*
2	4.6	3.38 (2.73–4.17)*	3.13 (2.53–3.87)*
≥3	9.2	7.11 (5.77–8.75)*	6.27 (5.07–7.77)*

* $P < 0.001$. [†]Adjusted for sex, age, sleep habits, community size, and geographic region by multiple logistic regression analyses. Multiple logistic regression analyses used a stepwise forward procedure at the $P = 0.05$ significance level for entry into the model (logistic regression, Wald χ^2 -test).

non-restorative sleep, excessive daytime sleepiness, and subjective insufficient sleep decreased with advancing age. The prevalence of difficulty initiating sleep was found to be 2.5–3.9%, being less frequent among the middle-aged group as compared to the other age groups.

Association between number of sleep problems and RLS

The prevalence of RLS increased significantly with the number of sleep problems, as shown in Table 4. Logistic regression analyses revealed that after adjusting for socio-demographic variables (sex, age, community size, and geographic region), an increased number of sleep problems was associated with a higher prevalence of RLS.

Association between sleep problems and RLS

Table 5 shows the prevalence of RLS according to individual sleep problems and the results of the logistic regression analyses for the entire sample. The results of univariate logistic regression analyses revealed that all

sleep problems were significantly associated with an increased risk of RLS. These associations remained significant after adjusting for the confounding effects of sociodemographic factors. Finally, we conducted a multiple logistic regression analysis to adjust for the confounding effects of other sleep problems and found that individual sleep problems were independently associated with an increased risk of RLS.

DISCUSSION

Prevalence of RLS

This is the first nationwide epidemiological study to investigate the relationship between sleep problems and RLS among the general adult population of Japan. We investigated a representative sample of 26 705 residents in Japan and found that the overall prevalence of RLS was 3.0%, with a significant predominance in women. The prevalence of RLS increased significantly with advancing age.

Previously published prevalence estimations of RLS have varied widely (between 0.1 and 15%) from country

Table 5 Association between sleep problems and restless legs syndrome

Presence of sleep problems	RLS (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted [†] OR (95% CI)	Adjusted [‡] OR (95% CI)
Difficulty initiating sleep				
No	2.1	1.0		
Yes	7.4	3.72 (3.22–4.29)**	3.62 (3.13–4.17)**	2.58 (2.21–3.01)**
Difficulty maintaining sleep				
No	2.2	1.0		
Yes	5.9	2.73 (2.37–3.15)**	2.62 (2.27–3.03)**	1.71 (1.46–2.00)**
Early morning awakening				
No	2.7	1.0		
Yes	4.1	1.54 (1.33–1.79)**	1.53 (1.31–1.79)**	1.21 (1.03–1.42)*
Non-restorative sleep				
No	2.3	1.0		
Yes	5.2	2.31 (2.01–2.67)**	2.52 (2.18–2.92)**	1.51 (1.29–1.77)**
Excessive daytime sleepiness				
No	2.9	1.0		
Yes	7.7	2.78 (2.09–3.71)**	3.05 (2.28–4.07)**	2.28 (1.69–3.07)**
Subjective insufficient sleep				
No	2.8	1.0		
Yes	7.0	2.58 (2.04–3.25)**	2.76 (2.18–3.49)**	1.36 (1.05–1.77)*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$. [†]Adjusted for sex and age by multiple logistic regression analyses. [‡]Adjusted for sex, age, sleep habits, community size, geographic region, and other sleep problems by multiple logistic regression analyses.

to country.^{2-5,12-17} This broad variation is likely to be attributable primarily to heterogeneity in the definition of RLS. Ekblom first reported the prevalence of RLS after asking subjects whether they experienced crawling sensations in the legs, and found it to be 5.2% in otherwise healthy subjects.¹² In the study presented here, using the same question, the prevalence of RLS was comparable with that of Ekblom. By contrast, Lavigne and Montplaisir used a definition focusing on restlessness in the legs, and found that the prevalence of RLS in the general adult population of Canada was as high as 15%.¹⁷ When RLS is defined by asking the presence of an irresistible urge to move the legs, it is possible that patients suffering from restlessness due to depression or anxiety disorders answer 'yes' to the question. By contrast, RLS is defined only by a crawling sensation and patients suffering from abnormal sensations due to neurological diseases other than RLS might answer 'yes' to the question. Thus, we included the temporal feature of after retiring, together with the presence of a crawling sensation. In 1995, the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) established the minimal diagnostic criteria for RLS on four clinical features: (a) a desire to move the extremities, often associated with paresthesias/dysesthesias; (b) motor restlessness; (c) worsening of symptoms at rest with at least temporary relief by activ-

ity; and (d) worsening of symptoms in the evening or night.¹⁸ Although these IRLSSG criteria have been applied in recent studies, wide variations in the prevalence of RLS have been documented: 10% in Europe²⁻⁴ and Korea,¹⁴ and less than 5% in Turkey¹⁵ and Singapore.¹⁶ Therefore, the difference in the definition of RLS cannot explain the hugely varied prevalence of RLS reported in previous epidemiological studies.

Differences in sampling methods in the previous studies may also account for the differences in the prevalence of RLS between studies. Although there was heterogeneity in the definitions and sampling methods used in previous studies, effects of sex and age on the prevalence of RLS were almost consistent. The present study showed that the prevalence of RLS was higher among women and increased with advancing age. Most of the previous studies report a similar predominance among women and older subjects.^{2,4,5,14,16,17}

Association between sleep problems and RLS

In the present study, we surveyed the following six sleep problems: difficulty initiating sleep, difficulty maintaining sleep, early morning awakening, non-restorative sleep, excessive daytime sleepiness, and subjective

insufficient sleep. Since the presence of these sleep problems were answered with either 'yes' or 'no', the prevalence rates were higher than those reported in previous Japanese general population studies.^{6,7} In these studies, insomnia was defined by occurrences per week; likewise, the effects of insomnia definitions on estimates of the prevalence of insomnia in western countries.¹⁹ The effects of sex were seen for all of the sleep problems except for subjective insufficient sleep, and those of age were observed for all of the sleep problems. This is the first study to quantitatively estimate the association between sleep problems and RLS.

To explore the association between sleep problems and RLS, we conducted a series of logistic regression analyses and carried out multiple logistic regression analyses to adjust for confounding sociodemographic variables, sleep habits, and other sleep problems. We found that all six individual sleep problems were independently associated with an increased risk of RLS, and that difficulty initiating sleep exhibited the strongest association with RLS (OR = 2.58), followed by excessive daytime sleepiness (OR = 2.28), difficulty maintaining sleep (OR = 1.71), non-restorative sleep (OR = 1.51), subjective insufficient sleep (OR = 1.36), and early morning awakening (OR = 1.21).

As far as we know there have been no studies that have investigated the associations between sleep problems and leg symptoms of RLS by using multiple logistic regression analyses. These findings are comparable with the descriptive clinical impressions of RLS. Montplaisir *et al.* studied 133 patients with RLS and found that 84.7% reported difficulty initiating sleep, 86% reported difficulty maintaining sleep, and 34% reported excessive daytime sleepiness.²⁰

Early morning awakening was the weakest predictor of RLS, which may explain the clinical observation that unpleasant sensations are worse in the evening or early night and ease in the early morning.^{21,22}

Finally, we should address the limitations of the present study. This study was a cross-sectional investigation and as such could not demonstrate causal relationships. The main purpose of this study was to clarify the associations between RLS and sleep problems among the general population in Japan and not to discuss the causal relationship between them, and this was achieved. Another limitation of this study is that questions on RLS in our questionnaire did not cover all four main symptoms of RLS proposed by the IRLSSG.¹⁸ Montplaisir *et al.*²³ studied 16 RLS sufferers, whose diagnoses were made on the basis of the four symptoms defined by IRLSSG, together with 16 sex- and age-

matched controls. Their study demonstrated that the clinical diagnosis of RLS was correctly predicted in about 80% of the patients and controls, with the indices defined by periodic leg movements in sleep and suggested immobilization test. Although the clinical usefulness and reliability of objective measures such as periodic leg movements in sleep and suggested immobilization test was shown in this study, there is an expert consensus¹ that periodic leg movements in sleep occur in only about 80% of patients with RLS but are not specific for RLS. The use of a single question about a "crawling sensation" in this study may also limit interpretations of the results. Our results need to be confirmed by more rigorous epidemiological studies in the future, where questions on all four criteria for RLS are asked. However, this should not detract from the importance of our study.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was partly supported by a Research Grant for Nervous and Mental Disorders (14-2), Health Science Research Grants from the Ministry of Health and Welfare (H15-KOKORO-002 and H17-KENKO-001), and by a Research Grant from the Japan Society for Promoting Science and Technology Agency (2005).

REFERENCES

- 1 American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*, 2nd edn, *Diagnostic and Coding Manual*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- 2 Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C *et al.* Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch. Intern. Med.* 2004; **164**: 196–202.
- 3 Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J *et al.* Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med.* 2005; **6**: 307–12.
- 4 Tison F, Crochard A, Leger D *et al.* Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005; **65**: 239–46.
- 5 Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J. Psychosom. Res.* 2002; **53**: 547–54.
- 6 Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 2000; **23**: 41–7.
- 7 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**: 79–86.