

特集：高齢者睡眠障害の対応と予防

高齢者によくみられる睡眠障害と治療

9) うつ病と睡眠障害

内山 真

株式会社 ライフ・サイエンス

高齢者によくみられる睡眠障害と治療

9) うつ病と睡眠障害

内山 真*

KEY WORD

入眠障害
 中途覚醒
 早朝覚醒
 レム睡眠潜時
 睡眠薬

POINT

- うつ病では、不眠を主とする多彩な睡眠障害がみられる。
- うつ病では、日中の過眠がみられることもある。
- うつ病における不眠に対する積極的な治療は、うつ病の経過により影響をもたらす。
- 鎮静的抗うつ薬による不眠治療に関するエビデンスは少ない。

0387-1088/07/4500/論文/JCLS

はじめに

うつ病において、不眠はほぼ必発の症状であり、診断治療を行う上で最も重要な症状の1つである。不眠、あるいは睡眠の過剰などの睡眠障害は、米国精神医学会の診断基準 DSM-IV の大うつ病エピソードの診断基準¹⁾においても重要な診断基準となっている。不眠は、抑うつ気分、悲哀感、興味の喪失、精神運動制止といったうつ病に特徴的な精神症状に先行して出現することが多い。また、うつ病の治療経過をみる場合でも、不眠の悪化・改善は臨床的に有用な指標となる²⁾。

睡眠の異常は、うつ病の病態生理学的機序と深く関連している。不眠はうつ病の症状としての重要性だけでなく、うつ病の危険因子になり得ることが示されている。不眠の既往のあるものは、縦断的疫学調査においてうつ病に罹患する危険率が高いことが報告されている。睡眠ポリグラフを用いた研究では、うつ病において、

比較的特異的なレム睡眠の異常がみられることが報告されている。また、古くからある持続睡眠療法や断眠療法などのように、睡眠を操作することでうつ病の症状が改善することも知られている。最近では、うつ病に伴う不眠に対しては、睡眠薬を用いて積極的に治療した方が、不眠以外の抑うつ症状の改善が早いことが報告されている。

このように、近年の睡眠医学の発展と広がりによって、睡眠とうつ病について、多くの経験的知見とともに、新たな科学的知見が報告されるようになった。しかし、これらの睡眠医学的なうつ病研究においても、睡眠とうつ病の本質的な関連についての理解を示すには至っていないのが現状である。そこで本稿では、うつ病の症状としての不眠の重要性、うつ病の睡眠脳波異常と病態理解、うつ病の危険要因としての不眠、うつ病の不眠に対する治療に焦点を当て展望する。

*うちやま まこと：日本大学医学部精神医学系

表1 日本の一般人口におけるうつ病と睡眠障害のタイプの関連
(N=24,686) (文献6より抜粋改変)

睡眠障害	CES-D 16点以上		CES-D 25点以上	
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
入眠障害	1.56	1.44~1.70	1.60	1.43~1.79
中途覚醒	1.49	1.38~1.61	1.44	1.28~1.61
早朝覚醒	1.34	1.23~1.44	1.21	1.08~1.36
日中の過剰な眠気	1.22	1.01~1.47	1.55	1.23~1.95

うつ病における睡眠障害の訴え

うつ病にみられる不眠は、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害など、臨床的に多彩である^{1,2)}。経験的に、内因性うつ病に特徴的な不眠としては、早朝覚醒の診断的重要性が指摘されており、実際に多くの古典的な教科書においても記載がなされている。最近の米国精神医学会の診断基準 DSM-IVにおいても、伝統的な内因性うつ病像に相当する「メランコリー型の特徴を伴う大うつ病エピソード」の診断基準として、睡眠障害のうちでは早朝覚醒を臨床特徴の1つにすることが取り上げられている¹⁾。しかし、うつ病にみられる睡眠障害についての実証的な検討は極めて少ない。数少ない多数例研究として、大熊ら³⁾による、247人の躁うつ病患者のうつ病相における睡眠障害についての調査がある。うつ病の操作的診断基準が確立される前の研究である。その結果、全体として94.1%の患者に何らかの不眠がみられ、入眠障害が73.3%、熟眠障害が89.9%、早朝覚醒が47.0%であったと報告された。ここで、うつ病にみられる睡眠障害として、必ずしも早朝覚醒の頻度が高いわけでないことが注目される。近年亀井⁴⁾は、外来初診患者で DSM-IVにより大うつ病性障害と診断された102名に対して、ピッツバーグ睡眠質問票日本語版⁵⁾(Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI)を用いて、睡眠障害の特徴を検討した。その結果、入眠障害は59.8%、中途・早朝覚醒は65.7%、熟眠障害は63.3%、日中の眠気は33.3%に認められ、大うつ病性障害全体で何らかの睡眠障害をもっている割合は86.3%であった。

最近、Kaneitaら⁶⁾は、日本全国から無作為に抽出された一般成人24,686人について調べ、うつ病と睡眠について検討した。この調査においては、疫学調査用に開発された自記式うつ病尺度である CES-D 日本語版を用い、抑うつ得点が基準点(16点)以上の対象をうつ病と定義し、各種不眠や睡眠時間との関連を検討した(表1)。その結果、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、日中の過剰な眠気はそれぞれ独立して、この順にうつ状態と関連していた。すなわち、入眠障害が最も関連が強く、次が中途覚醒であった。抑うつ得点の基準を25点として、うつ状態がより重篤と考えられる対象に絞った場合においては、入眠障害、日中の過剰な眠気、中途覚醒、早朝覚醒の順であった。日中の過剰な眠気との関連が強くなるのが注目される。睡眠の充足感については、充足しているほど抑うつ得点が低く、不足しているほど高かった(図1)。睡眠時間と抑うつ得点については、いずれの年代においても7時間台の対象者で抑うつ度が低く、それより多くとも短くとも抑うつ得点が高いことが明らかになった(図2)。

うつ病の終夜睡眠ポリグラフ研究

うつ病では、症状が重症なほど睡眠障害も重症であるという臨床観察から、睡眠に関係した神経機構とうつ病の病態との関係が深いと考えられてきた。しかし、典型的うつ病症例では不眠が強く、薬物を与えない条件で睡眠脳波記録を行って一定した所見を得ることは、極めて困難であった。1980年代になって操作的診断基準が使われるようになったことで、内因性うつ

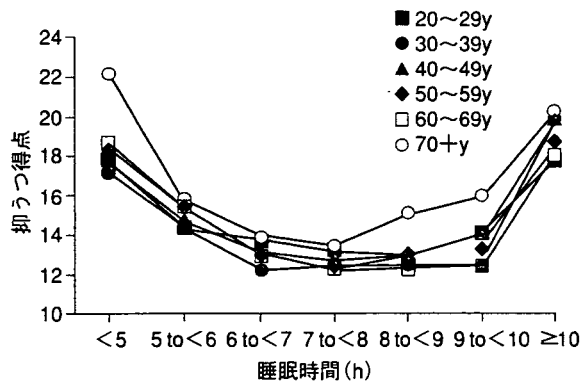


図1 抑うつ得点と睡眠時間

各年代別に睡眠時間と抑うつ得点の関係をプロットしてある。抑うつ得点はいずれの年代においても7時間前後で最も低く、睡眠時間が短くても長くても抑うつ得点が高い。日本における一般成人24,686人を対象とした疫学調査から(文献6より改変引用)。

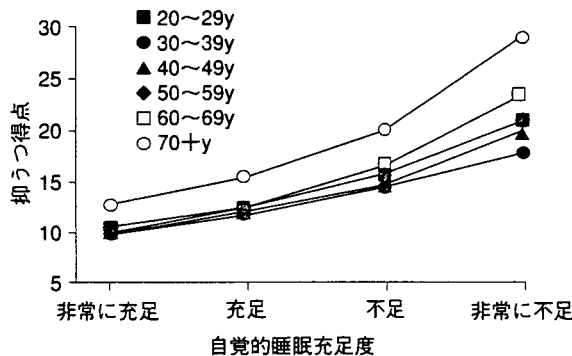


図2 睡眠充足感

各年代別に睡眠充足度と抑うつ得点の関係をプロットしてある。いずれの年代においても自覚的に睡眠が不足しているほど抑うつ得点が高い(文献6より改変引用)。

病の診断基準を満たしながら、比較的軽症で著しい不眠を呈さないうつ病の症例を抽出することが可能になった。米国を中心としたうつ病の睡眠脳波的研究は、こうした背景のもとに行われた。こうした研究により、レム睡眠潜時の短縮がうつ病に共通した所見として取り上げられた⁷⁾。また、レム睡眠中の急速眼球運動出現率(レム密度)が上昇していることも報告された⁸⁾。これらの所見は、うつ病によってレム睡眠の出現を支配する概日リズムが睡眠スケジュールに対し前進しているため、あるいはレム睡眠と拮

抗関係にある徐波睡眠の出現を支配する恒常性維持過程(脳の疲労回復過程)の働きが減弱しているためであると解釈されている。

レム睡眠潜時の短縮、およびレム密度については、状態依存性マーカーと素因性マーカーのどちらであるかが問題となってきたが、いまだにその結論は出ていない。レム睡眠密度の上昇は治療により改善することが多いため、状態依存性の変化も考えられている⁷⁾。レム睡眠潜時の短縮については、種々の治療でうつ状態が改善した後も正常化しない場合があること⁹⁾や、

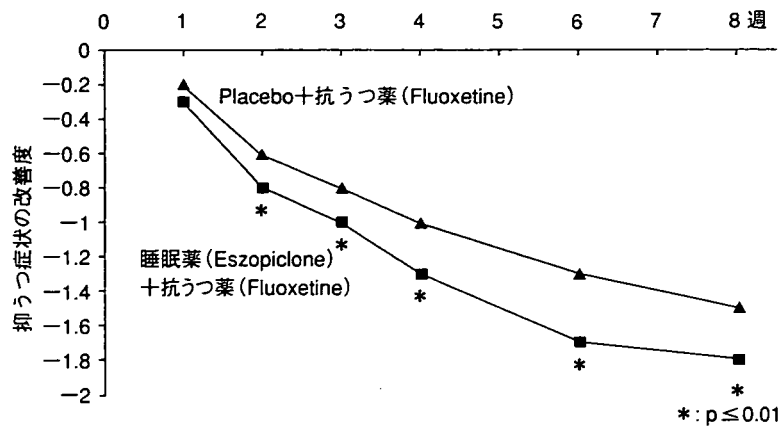


図3 睡眠薬の併用はその他の抑うつ症状の改善に役立つ

545例の不眠を伴った大うつ病の患者に対し、朝にSSRI (fluoxetine)を投与することとし、これに加え無作為二重盲検法で就眠前にベンゾジアゼピン受容体作動性の睡眠薬 (eszopiclone)あるいはプラセボを投与して8週間の治療経過を観察した。その結果、睡眠薬併用群では睡眠薬非併用群と比べ、抑うつ症状の改善が早かった(文献13より改変引用)。

電気けいれん療法で治療し症状が改善した後でも、レム睡眠潜在時間が短い症例では再発率が高いことが報告されている¹⁰⁾。このためレム睡眠潜在時間の短縮は、うつ病の脆弱性素因を表すものとも考えられている⁷⁾。

うつ病の不眠に対する睡眠薬の投与

不眠はうつ病の必発症状であり、うつ病患者の生活の質やその苦痛という点からも臨床的に重要な症状である。日本ではうつ病の治療において、抗うつ薬投与とともに不眠に対して経験的に睡眠薬を投与するのが一般的であり、多くの臨床家がこの有用性に気づいてきた。しかし、1980年代および1990年代前半までの米国におけるうつ病治療ガイドラインにおいて、うつ病患者の不眠はうつ病による二次的な症状あり、うつ病の治療が進めば改善するものであると考えられた¹¹⁾。このため、この考えを裏づける臨床的根拠を欠いたまま、抗うつ薬の単剤投与が重要であり、睡眠薬などによる治療は不必要であるとの立場が強調されていた¹²⁾。このため日本では、米国のガイドラインにおける治療原則の紹介と実際の臨床との間に少なからぬ混乱が

あった。しかし、近年この点について再検討が行われるようになり、うつ病患者の不眠に対し睡眠薬を用いて積極的に治療することで、不眠以外のうつ病症状もより効果的に改善することが明らかにされた。Favaら¹³⁾は、545例の不眠を伴った大うつ病の患者に対し、朝にSSRI (fluoxetine)を投与することとし、これに加え無作為二重盲検法で就眠前にベンゾジアゼピン受容体作動性の睡眠薬 (eszopiclone)あるいはプラセボを投与して8週間の治療経過を観察した。その結果、睡眠薬併用群では睡眠薬非併用群と比べ、4週後および8週後の評価で不眠以外の抑うつ症状においても有意に大きな改善が認められた(図3)。この結果は、世界的に多くの臨床家の経験と合致するものと考えられる。

鎮静的抗うつ薬による不眠治療

米国における不眠に使われた薬剤の処方件数に関するデータをみると、上位16位に抗うつ薬が4剤入っており、上位4位のうち3種は抗うつ薬である¹⁴⁾(表2)。ベンゾジアゼピン受容体作動薬についてはよく研究されてきたが、表2に挙げられた鎮静的抗うつ薬 (sedating antide-

表2 2002年に不眠のために米国で最も使われた薬剤の相対処方頻度¹⁴⁾

薬剤	正式な適応	処方件数(百万)
1 Trazodone	うつ病	2.730
2 Zolpidem	不眠	2.074
3 Amitriptyline	うつ病	0.774
4 Mirtazapine	うつ病	0.662
5 Temazepam	不眠	0.558
6 Quetiapine	統合失調症	0.459
7 Zaleplon	不眠	0.405
8 Clonazepam	てんかん, パニック障害	0.394
9 Hydroxyzine	不安	0.293
10 Alprazolam	不安, パニック障害	0.287
11 Lorazepam	不安	0.277
12 Olanzapine	統合失調症	0.216
13 Flurazepam	不眠	0.205
14 Doxepin	うつ病	0.199
15 Cyclobenzaprine	筋硬直	0.195
16 Diphenhydramine	アレルギー, 乗り物酔い	0.192

pressant : trazodone, amitriptyline, doxepin, mirtazapine)の不眠症治療における有用性と安全性については、ほとんど検討されていない。これらの抗うつ薬の鎮静効果に関する情報のほとんどは、うつ病治療の経験を通して得られたものである。さらに、うつ病に伴わない不眠症の治療におけるこれら薬物の有用性と安全性については、全くデータを欠いた状態である。日本においては mianserin も、うつ病患者の不眠あるいは原発性不眠の患者に対して投与されることがある。

鎮静的抗うつ薬が臨床において高頻度で使用されている理由の1つとして、ベンゾジアゼピン作動性睡眠薬において、筋弛緩作用が多かれ少なかれあり、高齢者において転倒の原因になり得ることがある。さらに、うつ病の不眠における熟眠感欠如、休息感欠如に対して鎮静的抗うつ薬が効果を示すことがあるのも理由の1つになる。

Parrino ら¹⁵⁾は、軽い気分変調症を伴った慢性の不眠症患者に対し trazodone を就寝前に投与したところ、不眠の臨床的な改善がみられ、同時に行った終夜睡眠ポリグラフ検査において徐波睡眠(段階3+4)の増加と段階2の減少を報告した。Hohagen ら¹⁶⁾は、一次性不眠と診断さ

れた中年の不眠症患者に平均 166 mg の trimipramine を眠前投与した。この結果、睡眠効率の改善、総睡眠時間の増加、段階2出現率の増加、夜間覚醒時間および段階1出現率の減少がみられた。また、自覚的睡眠感も同時に改善した。

Trazodone 50 mg と zolpidem 10 mg を原発性不眠症の治療で比較したプラセボ比較試験がある¹⁷⁾。試験の最初の週において、どちらの薬剤もプラセボに対して有意な睡眠潜時短縮作用を認めたが、trazodone は zolpidem と比較してその効果は有意に弱かった。第2週になると、zolpidem は有意な睡眠潜時短縮作用をもち続けたが、trazodone はプラセボとの有意差がみられなくなった。どちらの薬物も総睡眠時間に対しては同様な効果を示した。

三環系抗うつ薬とその他の鎮静的抗うつ薬は、ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比較してより副作用の頻度が高く、副作用は全般的により重篤である。致死量と有効量のマージンは、ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比べて抗うつ薬で明らかに狭い。鎮静系抗うつ薬の消失率は明らかに遅く、代謝産物を除いても平均で9~30時間である。このように、残遺性の鎮静が評価されていないが、こうした薬物動態から朝の持

ち越し効果は起こりやすいものと考えられる。

Trazodone は 1980 年代および 1990 年代の報告において、三環系抗うつ薬より安全で副作用が少ないと報告されたことから、睡眠薬として用いるのに安全であるとみなされがちである。しかし、起立性低血圧、脱力、虚脱感がしばしばみられる。心疾患のある患者では、trazodone は心伝導障害、低血圧やその他の心血管系の副作用が多く報告されていることにも注意を払うべきである。このため、不眠症治療にベンゾジアゼピン受容体作動薬の代わりに鎮静系抗うつ薬を使用する有用性、および安全性からみた情報を示すものはない。

おわりに

うつ病の症状としての不眠の重要性、うつ病の睡眠脳波異常と病態理解、うつ病の不眠に対する対応策に焦点を当て展望した。本稿で述べたように、睡眠とうつ病は密接な関連がある。この分野の研究が進むことで、適切な睡眠習慣の指導や介入を通じて、予防や再発防止に役立つ方策が見出せるのではないかと考える。

文 献

- 1) 高橋三郎ほか訳：アメリカ精神医学会，DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル新訂版。pp335-411，医学書院，東京，2002。
- 2) Perlis ML et al：Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord* 42：209-212，1997。
- 3) 大熊輝雄ほか：うつ病と睡眠。臨床脳波 16：277-285，1974。
- 4) 亀井雄一：気分障害にみられる睡眠障害。Prog Med 24：1007-1012，2004。
- 5) 土井由利子ほか：ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成。精神科治療学 13：755-763，1988。
- 6) Kaneita Y et al：The relationship between depression and sleep disturbances：a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 67：196-203，2006。
- 7) Riemann D et al：Sleep and depression—results from psychobiological studies：an overview. *Biol Psychol* 57：67-103，2001。
- 8) Kupfer DJ et al：Electroencephalographic sleep studies in depressed patients during long-term recovery. *Psychiatry Res* 49：121-138，1993。
- 9) Thase ME et al：Polysomnographic studies of unmedicated depressed men before and after cognitive behavioral therapy. *Am J Psychiatry* 151：1615-1622，1994。
- 10) Grunhaus L et al：Shortened REM latency PostECT is associated with rapid recurrence of depressive symptomatology. *Biol Psychiatry* 36：214-222，1994。
- 11) Walsh JK：Disorder of initiating and maintaining sleep in adult psychiatric disorders. In Principles and Practice of Sleep Medicine(eds by Kryger MH et al)，pp448-455，WB Saunders，Philadelphia，1989。
- 12) National Institute of Health：National Institute of Health Consensus Development Conference Statement：The treatment of sleep disorders of older people March 26-28. *Sleep* 14：169-177，1991。
- 13) Fava M et al：Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59：1052-1060，2006。
- 14) Walsh JK et al：Pharmacologic treatment of primary insomnia. In Principles and Practice of Sleep Medicine，fourth edition(eds by Kryger MH et al)，pp749-760，Elsevier Saunders，Philadelphia，2005。
- 15) Parrino L et al：Clinical and polysomnographic effects of trazodone CR in chronic insomnia associated with dysthymia. *Psychopharmacology* 116：389-395，1994。
- 16) Hohagen F et al：Treatment of primary insomnia with trimipramine：an alternative to benzodiazepine hypnotics? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244：65-72，1994。
- 17) Walsh JK et al：Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol* 13：191-198，1998。

(執筆連絡先) 内山 真 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部精神医学系

今月の主題 内科医が診る睡眠障害

睡眠障害の基本的な診察法—問診と身体診察のポイント

不眠を訴える患者へのアプローチ

内山 真

medicina

第44巻 第7号 別刷

2007年7月10日 発行

医学書院

不眠を訴える患者への アプローチ

内山 真

ポイント

- 成人のおよそ5人に1人が不眠の訴えをもち、20人に1人が睡眠薬を服用。
- 対応の基本は不眠のつらさを受け止め、具体的症状を把握すること。
- 睡眠習慣に関する問診は診断治療にきわめて重要。
- 頻度の高い特異的睡眠症候群の除外により、不眠症の診断が確定。

一般人口を対象とした疫学調査によれば、日本では成人の21.4%が不眠の訴えをもち¹⁾、14.9%が日中の眠気に悩み、男性では3.5%、女性では5.4%が過去1カ月間に睡眠薬を使用していた²⁾ことが明らかにされている。

睡眠障害の症候は、不眠、過眠、睡眠スケジュールのずれ、睡眠中に起こる異常な精神身体的現象など多様である。これらの症候の背景にある病態はさらに多彩であり、2005年に改訂された睡眠障害国際分類第2版(ISCD-2)³⁾では、臨床単位として88の睡眠障害が分類されている。患者が不眠を訴えている場合に限っても、疑うべき、そして鑑別すべき睡眠障害は、精神生理性不眠(不眠症)をはじめとして、周期性四肢運動障害、むずむず脚症候群、睡眠時無呼吸症候群など多い。本稿では、日常臨床で遭遇することの多い不眠を訴える患者へのアプローチを、対応や鑑別も含め臨床的観点から述べる。

不眠への対応の基本

臨床の現場では、「眠れない」という患者の愁訴をQOLの低下として受け止めたうえで、より具体的にとらえ、鑑別に結びつけることが重要である。

■ つらさを受けとめる

不眠をもつ人たちは、心身の不定愁訴が多いことが特徴的である。筋肉痛や頭痛、消化器症状、日中の不調感などがよくみられる⁴⁾。このように不眠を主訴に外来にきた患者は、眠れないという苦しさだけではなく、随伴症状による身体的あるいは精神的な面での苦痛をもっている。最初の診察時に不眠のつらさをQOLの低下として受けとめることが必要である。

■ より具体的な症状をとらえる

不眠の症状を2軸(夜間睡眠そのものと日中

の随伴症状)でとらえる。不眠が一晩のうち、いつ起こるかという観点から、夜間睡眠を入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒に分けて把握する。日中の随伴症状としては、まず起床困難があるかどうかを確認する。朝目覚められず起きられない場合は、ある一定の状態とかかわっていることが多い。例えば、リズムがずれていて、寝つきが悪くて朝も起きられないといえ、睡眠覚醒リズム障害の睡眠相後退症候群が疑われる。

不眠で受診してくる場合には、ただ寝つけないとか、ただ目が覚めるのではなくて、睡眠の質が落ちているという自覚がある場合が多いので、休息感・熟眠感の欠如について確認する。

不眠のため、実質的に睡眠時間が短くなってしまうと、日中の倦怠感・眠気が出てくる。目は覚めているのに寢床から出られないという症状(離床困難)は、うつ病の患者によくみられる。うつ病の人たちは、早朝覚醒があっても、寢床から出て気晴らしができず、布団の中でよく悩んでいたりと、あるいは考えごとをしてうつらうつら過ごすということが多い。

睡眠習慣を確認する

高齢者であること、健康感がないこと、ストレスを感じていること、日常生活でストレス対処がうまくできないこと、運動習慣がないこと、無職であることが不眠の起こりやすさと関連していることが、日本の調査からわかっている⁹⁾。つまり、不眠は生活習慣とのかかわりが強い。日常の生活パターンについての情報はぜひ得ておくべきである。

■ 何時間眠ろうとしているのか

生物学的には加齢変化によって正味の睡眠時間は減ってくる。しかし、このことについては一般に認識されていない。患者が何時間眠ろう

と思っているのかということは、大切なポイントになる。

Roffwarg らが脳波で測定した年代別の睡眠時間によると、10歳未満では8時間以上必要で、20～30歳台になると平均すると7時間になってくる。60歳を越したころには正味が6時間になる⁹⁾。これはあくまで平均値の話であるし、横断的な検討なので、これをそのまま当てはめるのは少し無理があると思われるが、こういった知識を伝えていくことと、簡単に説明できる方法をもつことが、プライマリケアにおける医療者にとっては大切と思われる。

■ 就床時刻と起床時刻の確認

忙しい臨床診療のなかではこうした基本情報を尋ねるのを忘れがちである。心にとめて、確認するようにする。交替勤務や就労時間の変化による不規則な睡眠時間が不眠の原因となっていることも多いので注意する。

■ どのくらいの頻度で起こるのか

まったく眠れないと訴えてくる患者も、よく聞いてみると、通常の不眠症の場合は、訴えているように眠れない日が多いが、週のうちに1～2日は眠っているという人が多い。全く同じような不眠が毎日続く場合には、後に述べる特異的睡眠障害を疑う。このように頻度でとらえて評価することが重要である。

■ 思い当たる原因、同じ頃にどのような変化があったか

不眠が起こりはじめた時期と同じ頃にあった変化を尋ねる。身体疾患があるか、身体疾患とともに不眠が起こりはじめたのか、身体疾患の治療薬を服用しはじめたら不眠が起こってきたのか、精神疾患に伴い起こってきたのか、何らかのライフイベント(精神的なショック、ストレス、職場の環境が変わった、引越など)があ



ったか、などについてチェックする。

特異的睡眠障害の除外

特異的睡眠障害の鑑別診断における現実的なポイント(自覚症状, 他覚症状)を示す(図1)。

睡眠時無呼吸症候群

中途覚醒があり, 熟睡感欠如, 日中の眠気, 特定の身体的不快感(息苦しさ, 口渇, 頭痛)が出てくる。睡眠時無呼吸症候群が高齢で始まった場合には, 中途覚醒をまず訴えてくる場合もある。睡眠時無呼吸症候群は睡眠薬を投与すると筋弛緩作用から睡眠中の上気道の閉塞を促進

し, かえって無呼吸を悪化させる。いびき, 呼吸停止については家族に観察してもらうとよい。

むずむず脚症候群

入眠障害があり, 熟睡感欠如, 日中の眠気が出てくることもある。特定の身体的不快感として下肢のむずむず感がみられる。したがって, まず足の異常感覚があるかないかを確認する。患者は往々にして, 眠れないから足の置き場のないような感じがするという具合に, 勝手に因果関係を付けていることもあるので, 必ず尋ねる必要がある。

■ 周期性四肢運動障害

中途覚醒が主体であり、随伴症状として熟眠感欠如、日中の眠気、特定の身体的不快感(下肢のびくつき)がみられる。下肢のびくつきを自覚していない患者も結構多く、終夜睡眠ポリグラフィを行って初めてわかることも多い。夜間にみていると下肢のびくつきなどが観察できる。

■ うつ病

うつ病の場合は中途・早朝覚醒、熟眠感欠如を鑑別のポイントとする。しかし、実際には入眠障害を主訴として来院する人も多く、大うつ病については、いろいろな形の睡眠障害を伴うことを認識しておく必要がある⁷⁾。随伴症状として、離床困難(目が覚めているのに気落ちし

て寝床からなかなか出られない)はうつ病に比較的特徴的な症状なので、注意する必要がある。気分の低下や涙もろさ、日常生活における関心の低下、趣味などに対する楽しみの低下について確認する。

おわりに

これまで述べてきたような手順で診断がついた場合、それぞれ適切な医療機関や専門家に紹介することになる。原因や背景疾患の同定ができなかった慢性の不眠症の場合には、そのまま臨床家のところに通院することになる場合もあるだろう。こうした場合、薬物療法を行うとともに睡眠衛生に関する理解をもたせることが重要となる。生活指導や認知行動療法、薬物治療については、本書の他稿や他書⁶⁾を参考にされたい。

文 献

- 1) Liu X, et al: Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan; the national epidemiological survey. *Psychiatry Research* 93: 1-11, 2000
- 2) Doi Y, et al: Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *J Epidemiol* 10: 79-86, 2000
- 3) American Academy of Sleep Medicine: ICSD-2-International classification of sleep disorders, 2nd ed; Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005
- 4) Kim K, et al: Somatic and psychological complaints and their correlates with insomnia in the Japanese general population. *Psychosomatic Medicine* 63: 441-446, 2001
- 5) Kim K, et al: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *SLEEP* 23: 41-47, 2000
- 6) 睡眠障害の診断治療ガイドライン研究会(編): 睡眠障害の対応と治療ガイドライン, じほう, 2002
- 7) Kaneita Y, et al: The relationship between depression and sleep disturbances; A nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 67: 196-203, 2006

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

治療薬マニュアル2007

監修 高久史磨・矢崎義雄
編集 関 頭・北原光夫・上野文昭・越前宏俊

●B6 頁2416 2007年
定価5,250円(本体5,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-00383-4]

膨大な薬の添付文書情報をわかりやすく整理し、さらに各領域の専門医による実践的な臨床解説を加えた、全医療関係者必携の薬剤データブック。本書発行直前までの新薬を含むほとんど全ての市販薬を収載し、臨床上有用な付録も満載。識別コード索引も充実。毎年全面改訂。2007年版では後発品にマークを付し、一部先発品の薬価を掲載するなど、利便性をさらに追求。「要処方箋薬」アイコンも新設。

medicina vol.44 no.7 2007-7 1245

治療

2007

7

Vol.89

THE JOURNAL OF THERAPY

特集 プライマリ・ケア医のための 動脈硬化性疾患の診かた — ガイドライン2007の実践ポイント —

Point

動脈硬化性疾患の診療ガイドライン2007では、わが国の本格的な疫学・臨床研究が盛り込まれました。今後、増加が見込まれる動脈硬化性疾患に向けてUP DATEできる一冊です。

連載

医療事故に陥らないために
事例から学ぶ、より安全な医療への教訓⑥
異状死問題の「現状」について

ロジックで解き明かす 正しい感染症のコツ
— 抗菌薬適正使用へ向けて—⑨
抗菌薬治療のロジック(4)
— 培養結果をもとに definite therapy を選択する—

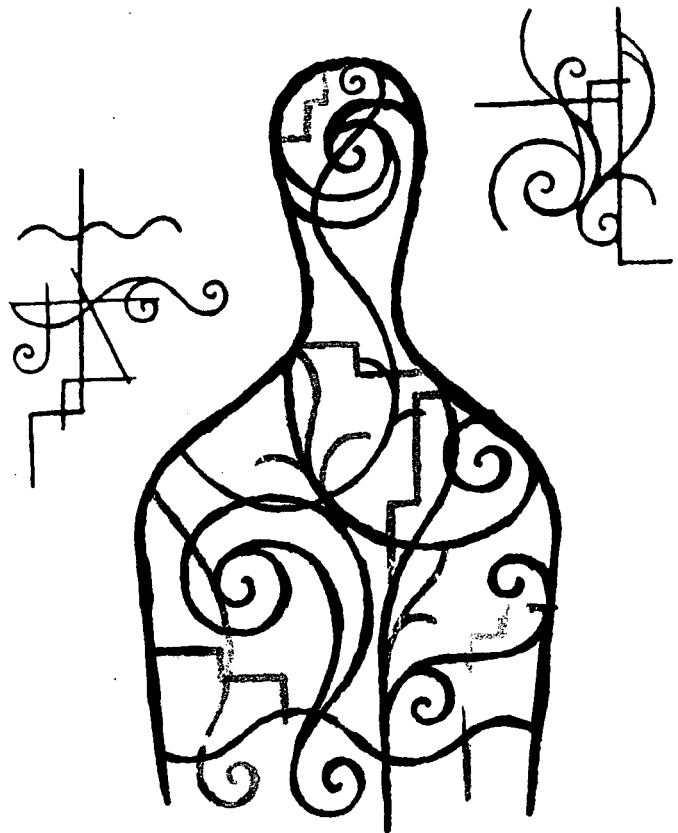
再生医学のいま
— 基礎研究から臨床への展開に向けて—⑨
精子幹細胞研究を用いたノックアウト動物の
作成とその意外な展開

よりよい医院経営③
在宅医療の今後

何が正解? 消化器治療. EBMで検証⑤③
B型肝炎治療の最前線

Contribution

不眠症の治療による日中のQOLの改善
— DAY-QOL study —
乳癌との鑑別を要した
mastopathic fibroadenomaの1例
疼痛が消失した線維筋痛症の2症例



<http://www.nanzando.com>

南山堂

不眠症の治療による日中のQOLの改善

—DAY-QOL study—



武村 史¹⁾ 神林 崇¹⁾ 井上雄一²⁾ 内村直尚³⁾
伊藤 洋⁴⁾ 内山 真⁵⁾ 武村尊生¹⁾ 清水徹男¹⁾

1) 秋田大学医学部神経運動器学講座精神科学分野 2) 神経研究所附属睡眠学センター
3) 久留米大学医学部精神神経医学 4) 東京慈恵医科大学精神医学 5) 日本大学医学部精神医学系

はじめに

不眠症は日常診療で最も高頻度に遭遇する疾患の一つである。現代社会は「24時間社会」と呼ばれるとおり、生活時間の多様化が進み、それに伴い睡眠時間が短縮しているといわれている。また、現代はストレス化社会とも呼ばれており、不眠の頻度を増す因子の一つとしてあげられる「精神的ストレス」が、不眠症のリスクファクターとしても重要と考えられる¹⁾。

現在、日本人の5人に1人はなんらかの睡眠障害を抱えているといわれている¹⁾。しかし、睡眠障害、とりわけ不眠に悩む人々が多いものの、不眠症状を訴えて医療機関を受診する患者はその一部に過ぎず、多くは適切な治療を受けることなく放置されているのが現状である²⁾。慢性化した不眠は睡眠不足や日中の眠気を引き起こし、日中の認知機能や作業効率を低下させ、社会的な事故を引き起こすリスクを高めることが報告されている³⁾。このように不眠は健康および社会面に大きな影響を及ぼす症状であり、早期に適切な治療を行うことが重要である。

これらの背景のもと、最新の国際睡眠障害分類

(International Classification of Sleep Disorders : ICSD)-2 (2005) では、不眠症の定義として、夜間に眠れないことだけではなく、眠れないことにより「日中の活動に悪影響をきたしている場合」という文言が追加され⁴⁾、不眠に伴う日中のQOL (quality of life) の低下が問題視されるようになってきた。海外では実際に、不眠症患者でQOLが障害されていること、不眠症が重症であるほどQOLの低下も著しいこと、重度不眠症患者におけるQOLはうつ血性心不全やうつなどと同程度に低下していることなどが報告されている^{5) 6)}。しかしながら、睡眠薬による不眠症治療が、日中のQOLに及ぼす影響を検討した報告は少ない。そこで本研究 (Daytime Activity affected by Yesterday's Quality Of sLeep study : DAY-QOL study) では、不眠症患者を対象として、睡眠薬による不眠症の改善が、患者の日中のQOLに及ぼす影響について検討した。なお、本研究における試験薬としては、わが国で汎用されている短時間作用型睡眠薬であるプロチゾラム (以下、BZL) を用いた。



方法

本研究は国内5施設において実施された多施設オープンラベル法による。当該施設の精神科に入院している20～70歳の患者で、DSM-IVの原発性不眠症(307.42)の診断基準に合致し、過去1ヵ月以上睡眠薬を服用していない患者に対し、本研究の目的を詳細に説明し、文書による同意を得られた25例全員を対象とした。なお、精神神経疾患合併患者、重症筋無力症患者、急性狭隅角緑内障患者、呼吸機能が高度に低下している患者、そのほか担当医師が本研究への参加を不適当とした患者については対象から除外した。

被験者に対し、4週間以上にわたってBZL 0.125mgまたは0.25mgを就寝30分前に一日1回投与した。なお、効果不十分な場合は一日0.5mgまで増量できることとした。また、観察期間中は

BZL以外の睡眠薬、そのほか睡眠に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止した。

評価項目は、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)^{7,8)}による睡眠障害(不眠)の改善、Short Form-36 Version2(SF-36v2)^{9,10)}によるQOLの改善、自己評価式抑うつ性尺度(SDS)^{11,12)}によるうつ症状の改善とし、BZL投与前および投与終了後に評価した。なお、SF-36は、身体的健康度と精神的健康度とに分け、各々のサマリースコアで評価した。また、安全性評価項目は、観察期間中の有害事象の発現とした。

各評価項目の成績は平均値±標準偏差で表示し、統計学的有意差は、Wilcoxon signed rank testで検定し、有意水準は5%とした。



結果

対象患者25例(男性14例、女性11例)の年齢は 30.5 ± 12.9 歳、罹病期間は 43.1 ± 40.2 ヵ月であった。投与前の患者背景を表1に示す。BZLの一日投与量は0.125mgまたは0.25mgであり、平均投与期間は37.4日であった。なお、試験薬中止例は

認められず、全例が規定どおりの観察期間を終了した。

PSQIスコアは、11.4(投与前)から5.2(投与後)へ有意に低下し($p < 0.001$)、睡眠障害(不眠)に対して改善が認められた(図1)。6つの下位尺度

表1 患者背景

背景因子		値(構成比)	背景因子		値(構成比)	
総症例数		25	SF-36 サマリースコア (身体的健康度)	Mean ± SD min, max	50.7 ± 10.4 27.0, 62.9	
性別	男性 女性	14 (56.0%) 11 (44.0%)	SF-36 サマリースコア (精神的健康度)	Mean ± SD min, max	42.2 ± 9.2 17.2, 60.4	
年齢(歳)	Mean ± SD min, max	30.5 ± 12.9 21, 58	SF-36 下位尺度	Mean ± SD		
罹病期間(月)	Mean ± SD min, max	43.1 ± 40.2 1, 145	・身体機能			54.6 ± 4.2
PSQI	Mean ± SD min, max	11.4 ± 2.2 6, 16	・日常役割機能(身体)			44.2 ± 13.5
SDS	Mean ± SD min, max	42.4 ± 7.7 28, 57	・体の痛み			53.6 ± 8.8
			・全体的健康感			45.4 ± 9.7
			・活力			42.3 ± 8.3
			・社会生活機能	43.7 ± 14.0		
			・日常役割機能(精神)	44.3 ± 9.8		
			・心の健康	42.4 ± 8.6		

のうち睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、日中覚醒困難では有意な改善 ($p < 0.001$) が、睡眠困難では改善傾向 ($p = 0.063$) が認められた。また、総睡眠時間は、BZL投与前には 5.30 ± 1.15 時間であったが、投与後には 6.61 ± 0.83 時間に有意に延長した ($p < 0.0001$)。なお、本研究では全症例に対して睡眠薬が投与されたため、PSQIスコアの集計に際してC6(眠剤の使用)は除外した。

SF-36については、身体的健康度サマリースコアは50.7から54.6へ増加したが、BZL投与前後で有意な変動は認められなかった(図2a)。一方、精神的健康度サマリースコアは42.2から50.5へ有意に増加し ($p < 0.001$)、精神的健康度の改善が認められた(図2b)。

SDSスコアは42.4から35.4へ有意に低下した ($p < 0.001$)。

なお、本研究において反跳性不眠や依存性症状などを含めた有害事象は認められなかった。

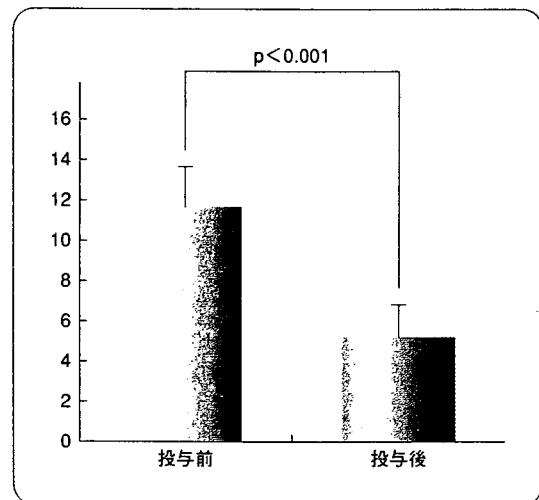


図1 プロチゾラム投与前後のPSQIスコアの変化(n=25)
※C6(眠剤の使用)は除外

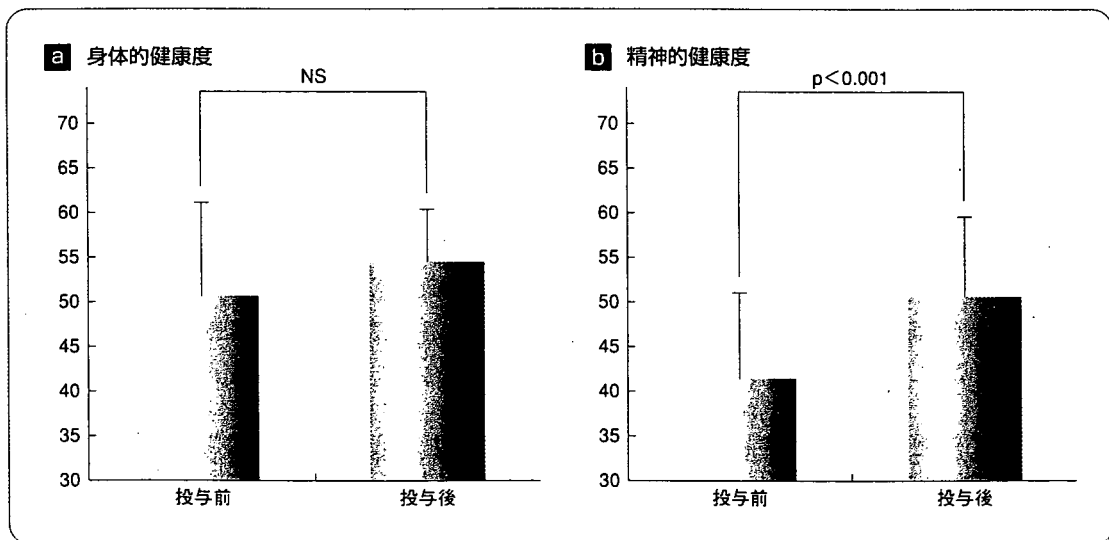


図2 SF-36スコアの変化(n=25)

考察

近年、慢性疾患の診断や治療では、症状を改善させ、生命予後を改善するだけでなく、患者の

QOLや治療満足度に留意した治療を行うことが重要視されるようになってきている。慢性的な不

眠は、それ自体が直接的に生命を危険にさらすわけではないが、昼間の眠気を引き起こし、認知機能や作業効率を低下させ、社会的に重大な事故を引き起こすリスクを高めるなど³⁾、日常生活に及ぼす影響度は大きいと考えられる。そのため、不眠患者のQOLの低下が注目され、不眠がQOLに及ぼす影響度が研究されるようになった。Legerら⁵⁾は、睡眠状態が良好な者に比べて、不眠患者ではSF-36で評価した健康関連QOLがあらゆる面で障害されていること、その障害の程度は不眠の重症度と相関することを、またKatzら⁶⁾は、不眠はほかの慢性疾患とは独立してQOLを障害する因子であり、その障害の程度はうつやうつ血性心不全と同レベルであることを報告している。一方で、実際に不眠症に対して薬物治療を行った際に患者のQOLにどのような影響を及ぼすかを検討した報告は、海外ではいくつか報告されているものの¹³⁾、わが国での報告は少ない¹⁴⁾。そこで本研究では、不眠症患者に対して、薬物療法による睡眠障害の改善が日中のQOLに及ぼす影響について検討した。

その結果、原発性不眠症患者に対する睡眠薬(プロチゾラム)投与により、PSQIスコアが有意に低下し、睡眠障害(不眠)の改善が認められた。PSQIは、睡眠を睡眠時間だけでなく、その質や日常生活に及ぼす支障の程度を併せて総合的に評価することのできる自記式質問票であり、信頼性および妥当性が確認されている評価尺度である⁸⁾。

また、SF-36は健康関連QOLの評価に用いられる包括的な評価尺度であり、疾患の種類を問わず、健康に関連したQOLを評価することができる¹⁰⁾。なお、SF-36のスコアの国民標準値は50であり、スコアが低いほどQOLが低下していることになる。本研究において、「身体機能」、「体の痛

み」といった項目をまとめた身体的健康度サマリースコアでは、有意な変動は認められなかった。これは、今回の対象患者では投与開始前の身体的健康度サマリースコアが国民標準値を超えており、身体面でのQOLが障害されていなかったことによると考えられる。一方、精神的健康度サマリースコアは投与開始前において50を大きく下回っていた。不眠症患者では「活力」、「心の健康」といった精神面でのQOLが低下していると従来から指摘されており、それを示す結果であった。このような不眠症患者に対して薬物治療を行った結果、SF-36の精神的健康度サマリースコアは国民標準値にまで有意に改善した。

以上の結果から、不眠症に対する適切な治療を行い睡眠障害を改善することが、不眠症患者の日中のQOLの改善に結びつくことが示された。不眠症治療は生活習慣の是正から始められるが、さらに適切な薬物療法を行うことで、不眠症に悩む患者の症状を早期に改善し、仕事や学業などの日常生活に適応できるようにすることはきわめて重要である。睡眠障害の改善とQOLに関連性があることは従来から経験的に予想されていたことであったが、今回の「DAY-QOL study」はその関連性をSF-36を用いて検討したわが国初の研究である。不眠症治療は不眠そのものの改善に加えて、患者の日中のQOLにも焦点を当てた治療戦略がきわめて重要であり、本研究の結果はその意味で大きな臨床的示唆をもたらすものと考えられる。

なお、今回の研究の限界としては、オープンラベル法でありプラセボを含めた対照薬との効果の比較が検討できていないこと、また、症例数も十分とはいえないことがあげられる。将来の研究においては、二重盲検法など厳密で詳細な手法に基づいた多数例での検討が望まれる。

Vol.22 No.9 Sep. 2007

精神科治療学

Japanese Journal of Psychiatric Treatment

■特集 せん妄の診断と治療に関する新しい知見Ⅱ

- せん妄が医療経済に与える影響……………保坂 隆… 981
せん妄の鑑別診断—うつ病との関係に注目して—……………岡島美朗… 985
高齢者における睡眠障害とせん妄
—その連続性に着目して鑑別と治療を考える—……………金野倫子, 内山 真… 991
てんかんのもうろう状態の現在の考え方……………松浦雅人…1001
アルコール離脱せん妄の現在の考え方と治療……………宮川朋大, 丸山勝也…1005
向精神薬によるせん妄について—診断と治療の実際—……………仙波純一…1013
高齢者のせん妄—特徴と治療における留意点— ……松原洋一郎, 一宮洋介, 野澤宗央 他…1019
精神科治療の中で生じるせん妄の診断と治療……………岡田八東, 天野直二…1027

■研究報告

- 原発性不眠症における睡眠薬の服用長期化に関連する要因の検討……………宗澤岳史, 井上雄一…1035

■臨床経験

- 自殺企図症例の検討……………中山静一…1043
化学療法により生じた嘔気, 嘔吐に対して olanzapine が奏効した1症例
……………安藤英祐, 菅原ゆり子, 藤山紘千 他…1053
Olanzapine 口腔内崩壊錠が与える心理的効果—統合失調症患者に対するアンケートから—
……………松野敏行, 中根秀之…1059

■資 料

- 統合失調症への抗精神病薬処方に関する日米における精神科医の意識および動向調査
……………兼田康宏, Herbert Y. Meltzer, 大森哲郎…1065

■紹 介

- 児童精神科医の司法精神医学的な役割について……………中山 浩…1075

■総 説

- うつ病に対する集団認知行動療法の展望 ……松永美希, 鈴木伸一, 岡本泰昌 他…1081

■カレント・トピックス

- 卒後臨床研修必修化時代の精神科研修における留意点と工夫……………加藤 温…1093

■連 載

- [向精神薬—リスク&ベネフィット—]
〈比較対照試験〉うつ病再燃に対する継続電気けいれん療法と薬物療法の予防効果の検討
……………塩田勝利, 西嶋康一…1096

- 連載 公募のお知らせ……………1099
投稿規定……………1102
編集後記……………1104
次号・近刊予告……………1101
特集論文公募のお知らせ……………1000
第4回「精神科治療学賞」のお知らせ……………990

星 和 書 店

<http://www.seiwa-pb.co.jp>

高齢者における睡眠障害とせん妄

—その連続性に着目して鑑別と治療を考える—

金野 倫子* 内山 真*

抄録：高齢者において睡眠障害はかなりの高率にのぼることが知られている。この年代の睡眠障害は他の年代よりも多様な症状群を含むと考えられ、せん妄とも密接な関連を有することは臨床的観察から明らかである。最近ではせん妄と類似した一部の睡眠障害はその病態が明らかにされつつあり治療も確立されてきた。本稿ではそのような睡眠障害について近年の知見を紹介しつつ臨床における鑑別診断、治療といった面から整理し、せん妄とこれらの睡眠障害を峻別することが現時点の特に高齢者の不眠治療に関しては重要となることを述べた。その一方で睡眠障害とせん妄の関係は生理学的、生化学的にはまだ解明されていない点が多い。今後の方向性としてはせん妄が高齢者の睡眠障害とどのように関連しているのかを明らかにしていくことがさらに重要になると思われ、例えば臨床的に睡眠障害にせん妄が継起するといった現象、せん妄の治療・予防と睡眠障害の治療・睡眠衛生のオーバーラップ等、せん妄と睡眠障害の連続性を見極めていく必要があると考える。

精神科治療学 22(9); 991-1000, 2007

Key words : *delirium, REM sleep behavior disorder, sleep apnea syndrome, periodic limb movement disorder, restless legs syndrome, late life*

I. はじめに

今回はせん妄と睡眠障害の鑑別と治療ということが中心のテーマである。入院患者で失見当識、注意・記憶などの認知障害、幻覚・妄想、精神運動性の症状や情動不安定などが急性に出現して昼夜を問わず認められ、浮動性に経過すればせん妄の診断は容易である。しかし外来患者で夜間睡眠にまつわる異常な現象が出現してきたという場合

はどうだろうか。鑑別すべき疾患を頭に思い描くことなしに正しい診断、適切な治療を行うことは格段に難しくなる。本稿ではせん妄、特に夜間せん妄との鑑別が重要となる睡眠（関連）障害として睡眠時随伴症、睡眠関連てんかん、日没症候群、睡眠関連運動障害、睡眠関連呼吸障害を取り上げ解説する。さらにはこのような高齢者の睡眠障害とせん妄を総合的に、ないし連続性をもって理解することが今後の治療に役立つかどうかを検討したい。

Delirium as a continuum with sleep disturbances in late life.

* 日本大学医学部精神医学系

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

Michiko Konno, M.D., Ph.D., Makoto Uchiyama, M.D., Ph.D.: Department of Neuropsychiatry, Nihon University School of Medicine, 30-1, Oyaguchi-kami-cho, Itabashi-ku, Tokyo, 173-8610 Japan.

II. 臨床における高齢者の睡眠障害とせん妄の隣接

まず症例を呈示する。本人の承諾は得ているが日付その他については若干の変更がなされている。