

〔症例〕62歳、女性

X年8月に舌がんの手術を受けていったん退院。その前後から不安、よく眠れないと訴えることが多かったため、耳鼻咽喉科より etizolam 1.5 mg/日の処方を受けていた。X年10月2回目の手術で入院中であった。5日ほど前から夜間の中途覚醒が増えていた。ある晩にはナースに「怖い夢を見ちゃったの」と蒼い顔をして訴えにきたこともあった。その後日中にも奇妙な言動が増えてきた。曰く「警察がやってきて私を逮捕すると皆が噂している」、「警官がやってきて実際に捜査をしている、その姿がみえた」。不安がってうろうろ病棟を歩き回り周囲の患者を気味悪がらせるようになった。夜間はいったん就寝するが目覚めると「カーテンレールの上に猿が輪になって踊っているの、こわい」などと訴える。このため当科に診察依頼があった。

診察時、不安げな表情でそわそわと落ち着かない。しきりと座りなおしては上記と同様の訴えをする。夜間の体験については追想困難であった。実際に警官を病棟で見たのですかと問うと、最初は「そうです」と答えるが、詳細をさらに問うと「違う人だったかもしれない」と確信度には動揺が認められた。失見当識は認められなかったが、数字の順唱・逆唱では全く正答できない。放心した表情でいるかと思うと、面接の途中で出し抜けに「大丈夫でしょうか。私は警察に行かなくてはならないのでしょうか」と尋ねてくる。頭部MRIで異常なし。ルーチンの血液生化学所見で異常なし。

注意の集中・持続の障害、記銘力障害、幻覚、必ずしも体系化されない被害妄想、症状の変動性などよりせん妄を考え、risperidone 3mgの眠前投与を開始した。依頼元の科には幻覚妄想に基づいた行動をとる可能性が高いため十分注意して観察するよう伝えた。

服薬を開始した晩は中途覚醒することなく、翌日には奇妙な言動も目立たなくなった。3日後に再診したときには「(警察が自分を逮捕しに来ることは)多分ないと思います」と述べ、早めに退院したいと強く希望した。数日前の自分の取り乱した様子を振り返ったり、なぜもう警察に連行さ

れる心配がないのかについて詳しく語ることもなく無関心な様子であった。予定の脳波検査 (electroencephalogram : EEG) を待たずに再診4日後に退院となった。

退院後1週間たって外来受診したときにも妄想は否定しており、家族の話でも比較的落ち着いて過ごしているとのことであった。しかし「普通に過ごしています」と答えるものの表情は冴えない。失見当識なく数字の順唱・逆唱や連続7減算では誤答は認められなくなっていた。不安感について尋ねると「なんだかよくわからないが落ち着かない。日中も何やら身の置き所がないような感じだ」という。抗精神病薬によるアカシジアも考えられたが、この感じは2回目の入院前にもあったとのことで鑑別診断のためさらに詳しい血液生化学検査、EEGを施行した。処方先は先の risperidone に加えて clonazepam 1mg/日分2を開始した。

その1週間後、外来受診したときには晴れやかな表情で「落ち着いて過ごせるようになりました」といい、そわそわする感じが消失したと語り、熟眠感を取り戻したというようになった。Clonazepam 開始前の血液生化学所見で血清鉄 30  $\mu$ g/dl, UIBC 297  $\mu$ g/dl と異常値を示した。また EEG では異常所見を認めなかったが同時に記録した両下肢の筋電図 (electromyography : EMG) では約30秒おきに3秒位の周期的な筋放電を認めた。なお診察時には下肢に明らかな不随意運動は認められなかった。

舌痛により食欲低下ありお粥ばかりを摂取するようになっており、ここ半年くらいは食事がかなり偏っていたという。Risperidone 0.5mg/日、clonazepam 1mg/日、経口鉄剤 (ferrous sulfate) 210mg/日を継続服用として経過を観察中である。

### Ⅲ. 高齢者の睡眠障害とせん妄の鑑別と治療

本症例はせん妄状態で事例化したが、睡眠障害が前駆しており、またそれに先んじて睡眠関連運動障害 (むずむず脚症候群) が存在していたことが明らかになったケースであると考えられる。このような経過は特に高齢者においては稀ではな

い。以下に特にせん妄との鑑別が必要となる主な睡眠障害を挙げて解説する(表1)。

### 1. 睡眠時随伴症 (parasomnias)

睡眠時随伴症は睡眠中に起きる望ましくない身体現象の総称であると定義されている。この定義の前では睡眠時随伴症と夜間せん妄は同等ということになる。ここでは睡眠時随伴症は睡眠がいったん成立しており、その一部に異常が出現したものの、せん妄は睡眠そのものがまずは成立困難というように理解するのがよいと考える。これは何も親切的な区別ではなく実際的にも可能である。睡眠時随伴症は一般的には覚醒させたり通常の睡眠に戻ることが比較的容易である。せん妄ではそうではない。また治療も大きく異なっている。

#### 1) 睡眠時遊行症 (sleepwalking, somnambulism)

睡眠時随伴症には覚醒障害と考えられている一群がある。睡眠段階3, 4のノンレム期に始まる。睡眠中に突然起き上がり、無目的にただ歩き回る。終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography: PSG) ではこのときに体動による筋電図とともにびまん性、律動性、高振幅の群発が約数十秒認められ、その後は徐波ないし低振幅速波が遊行中持続する。これらの所見はエピソード中覚醒時のような移動行動が認められるのに精神的には覚醒していないという乖離を示唆しており、睡眠時遊行症の本質は覚醒の障害と考えられている。夢遊病とも呼ばれていたこの症状は好発年齢が学童期であり子どもの病気と考えられてきたが、実際は薬物、ストレス、断眠、疲労、発熱などで成人にも出現する。注目すべきは後述する睡眠時呼吸障害に睡眠時遊行症のエピソードが出現することがあるという一連の報告である<sup>7)</sup>。睡眠時無呼吸による睡眠の分断化が主な原因とされているが、それだけではなく高二酸化炭素血症によるアシドーシスが正中縫線核、背側縫線核のセロトニンニューロンの発火を通常の2~3倍に増加させるという報告等<sup>20)</sup>、セロトニンが運動ニューロンの興奮性を高め、筋緊張を高め、脊髄運動反射を促進する<sup>20)</sup>ことが覚醒と運動の乖離が起こる睡眠時遊行症の病態に深く関連すると推測されている。片頭痛と

の合併が多いのもこの仮説を支持する事実であると思われる。

もうひとつ、向精神薬で睡眠時遊行症が出現する場合に関しても留意する必要がある。リチウム単剤<sup>14)</sup>やリチウムと chlorpromazine の併用<sup>3)</sup>、最近睡眠時遊行症が副作用として添付文書に記載されることになった超短時間型睡眠薬などの報告例が多い<sup>10,20)</sup>。しかしこれらの報告例を検討すると幼少時の睡眠時遊行症の既往や原疾患の関与等、個体側の要因が無視できない例も少なからずみられ、単なる副作用としては片付けられない側面をもつと考えられる。

睡眠時遊行症で出現する行動自体は必ずしも一様ではなく、ベッド上に座ったり布団を弄ったりするだけのものから稀には興奮したり叫んだり走ったり、攻撃的な行動が出現する場合もある。また近縁と考えられている失見当や反応、思考の緩慢を示す錯乱性覚醒 (confusional arousals) や叫び声や強い恐怖を示す夜驚症 (sleep terrors) 等しばしば互いに合併する。

強い刺激を与えれば覚醒は可能であるがときに逃走のような反応を起こして事故につながることもあるので見守り、入床を促すのが原則である。また上記のように原因疾患の検索と治療、誘発薬剤の中止が必要となる場合もある。

#### 2) 睡眠関連食行動障害 (sleep-related eating disorder: SRED)

SRED と呼ばれる睡眠時の異常行動がある。夜間に一日の摂取カロリーの大半を集中して摂取するもので朝の食欲不振、肥満などを引き起こす。通常の摂食障害とは直接関連性がない場合が多い。夜間の暴食に対しては追想できる症例とそうでない症例があるという。一部はノンレム睡眠時随伴症と病態が重なるといわれており根底にむずむず脚症候群 (restless legs syndrome: RLS)、周期性四肢運動障害 (periodic limb movement disorder: PLMD)、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) など中途覚醒を引き起こすような疾患がある場合がある。なお夜間摂食症候群 (night eating syndrome: NES) という概念もある。これは夜間の不眠と暴食という点では SRED と同じであるがこの場

表1 高齢者の睡眠障害とせん妄に関連する障害の鑑別診断

	睡眠時遊行症	夜驚症	錯乱性覚醒	睡眠関連食行動障害	レム睡眠行動障害	悪夢	睡眠時てんかん	日没症候群	せん妄
好発年齢	4～8歳	4～12歳	5歳以下	不定	老年期	不定	不定	老年期	老年期
主症状	徘徊	恐怖 叫び声	失見当 反応・思 考の緩慢	大食 異食	暴力 徘徊 寝言	恐怖を伴 う悪夢	口部・歩 行自動症	徘徊 興奮 焦燥	徘徊 興奮 失見当 幻覚妄想
暴力的行動	(-)	(±)	(±)	(-)	(+)	(-)	(±)	(±)	(±)
徘徊	(+)	(±)	(-)	(+)	(+)	(-)			
夢体験	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	?
尿失禁	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)
刺激による覚醒	やや困難	やや困難	やや困難	やや困難	容易	容易	困難	?	困難
関連する睡眠段階	NREM	NREM	NREM	NREM	REM	REM	NREM 稀に REM	?	?
薬剤	三環系抗 うつ薬 炭酸リチウム		アルコール 睡眠薬		TCA MAOI SSRI	βブロッカー レボドーパ AChEI			ステロイド 抗潰瘍薬 IFN
神経疾患	片頭痛			NA	PD DLB SMA OPCA NA				All
SAS	(+)								
RLS/PLMD	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)			

IFN：インターフェロン，NA：ナルコレプシー，OPCA：脊髄小脳変性症，その他の略語は本文参照

合はいったん入眠してから起きだすというパターンではなく大食のエピソードははっきり記憶されており、基盤に概日リズムやそれに関連した hormonal な異常が想定されているものを指すようである。ただしこの区別にはいまだ議論が多く、一定の結論は得られていない。

SRED に関しては clonazepam や pramipexole 等のドーパミン作動薬が奏効するとされている。

なお夜間の大食が超短時間型睡眠薬で誘発されたという報告例<sup>17)</sup>が散見されるが、詳細を見ると睡眠時遊行症の既往や PLMD の合併例が多いよ

うである。

### 3) レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD)

次にレム睡眠の異常による睡眠時随伴症を挙げる。先述の睡眠時遊行症が睡眠前半に起きることが多いのに比べて、RBD はレム睡眠期に出現するため睡眠後半に出現するといわれている。しかし高齢者はレム睡眠が睡眠初期にシフトし全睡眠時間に分散化する傾向<sup>23)</sup>が強まるため、出現時間だけでは必ずしも鑑別できるとは限らない。激しい寝言や叫び、また殴る、蹴る、走り出すといっ

た比較的素早い暴力的動作が観察され、ベッドパートナーや本人が負傷することも稀ではない。睡眠時遊行症と比較してRBDはエピソード中に覚醒させることが容易であり、覚醒直後には行動と関連した夢内容を想起できる。

RBDは1986年にSchenckにより疾患概念として提唱され、現在の睡眠障害国際分類では睡眠時随伴症に分類されている。しかしそれ以前からある種の神経変性疾患やアルコール中毒との関連で持続的な筋緊張亢進と急速眼球運動を同時に認める状態が観察されており、わが国ではstage 1-REM with tonic EMGと称されていた。これは現在のRBD概念と相当部分重なりと考えられている。RBDのPSGではREM without atonia (RWA)と呼ばれる持続性と相動性の頤筋電図の筋放電の亢進を認める。その他、背景にある疾患によってレム密度が高い、通常のレム睡眠期の脳波よりも $\alpha$ 波が多いなどの特徴も報告されている。

レム睡眠中は、二次運動ニューロンのレベルで錐体路が遮断されるため、新皮質や辺縁系の興奮が起こっていくら激しい内容の夢見を体験しても、運動として表出されることはない。しかし、レム睡眠中の錐体路遮断機能が低下すると、夢見と関連した行動化が起こる。

RBDは急性の経過と慢性の経過があり、当初は急性一過性の報告が多く、1881年のLaseagueによる報告のごとく<sup>19</sup>RBDはアルコールのような薬物の離脱時に出現する症状群を代表として中毒・代謝性疾患に随伴するものとして分類されていた。すでにこのころから夢が振戦せん妄に関連した生々しい幻視の原因であるという考えがあった。その後上述のstage 1-REM with tonic EMG等詳細な研究がなされるようになった。現在では最もよく見られる急性のRBDは医原性と考えられており、三環系抗うつ薬 (TCA)<sup>20</sup>、モノアミンオキシダーゼ阻害薬 (MAOI)<sup>1)</sup>、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)<sup>21</sup>その他の報告がある。慢性の症候性RBDとしてはパーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) や多系統萎縮症 (multiple systemic atrophy : MSA)、びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease : DLB) などに出現する場合は有名であり、他の症状に数

年先立って初発症状として出現してくることも少なくないとされる。しかし60%と最も頻度の高いのは特発性と呼ばれるRBDを説明しうる中枢神経病変のみられない症例である。多くは50~60歳台で発症し、男性に多い傾向がある。生前はRBDを唯一の症状として経過し、特発性RBDと診断されていた症例において、剖検では青斑核や黒質にレビー小体が見出されたことが報告されている<sup>21</sup>。最近も同様の症例が報告された<sup>2)</sup>。これらは、臨床的には特発性RBDであっても潜在的には脳幹部の組織病理学的変化が背景にあることを予測させる。

レム睡眠はモノアミン作動性ニューロンとアセチルコリン作動性ニューロンの相互作用によって発現が調節されていることが知られているが、RBDは脚橋被蓋核付近のアセチルコリン系の機能障害を中心としてこれらの神経回路内のある種の均衡破綻により生じるという考えがある。しかし近年はこれに加えてドーパミン系の異常や、セロトニン系の関連を示唆する所見もみられるようになってきており、事情はそう簡単ではなさそうである。

RBDは脳内のモノアミン神経系活性とアセチルコリン神経系活性のバランスを示す指標となる可能性がある。

今のところ、RBDは神経細胞の変性過程とは必ずしも関係なく、責任病巣に侵襲が及んだ時に発現する一種の局在所見と考えておく方がよいと思われる。

治療はclonazepamが9割近くに奏効し、第一選択薬とされている。眠前1回、ないし夕食後と眠前2回に分けて0.5~2mgを投与する。高齢者ではふらつき、転倒に特に注意が必要である。作用機序は脳幹部の脚橋被蓋核付近のレム睡眠実行系への作用や、辺縁系へ働き情動を安定化させる作用などが推察されているが明確にはなっていない。セロトニン系への作用を併せ持つことをRBD症状の抑制作用に関連付ける向きもある<sup>9)</sup>。

Clonazepamに次いでメラトニンが推奨されるという意見も現在では多い<sup>9)</sup>。Clonazepamの副作用に不耐、SASの合併などの症例には適応があるという。メラトニン30pg/ml以下の症例では9割

に有効という報告もある。Clonazepam が phasic EMG を減少させるのと異なり PSG では tonic EMG が減少するという所見が認められるという。このことから作用機序は両者で異なっていることが推察される。

そのほかに SSRI, コリンエステラーゼ阻害薬 (acetylcholinesterase inhibitor: AchEI), ドーパミン作動薬が奏効したという報告が散見されるが評価はまだ定まっていない。

なお、睡眠時遊行症や夜驚症のような覚醒の障害と RBD 両者の臨床症状と PSG 所見を併せ持つ症例が存在するという事は病態生理を考える際には注目されることである。“Parasomnia overlap syndrome” と呼ばれるこの一群はノンレム、レム睡眠を通じて運動、行動を示すもので、運動の脱抑制が本質と考えられるが、これは覚醒障害と RBD の連続性を示唆するものである。

#### 4) 悪夢 (nightmare)

悪夢は恐ろしい夢で通常はレム睡眠からの覚醒を伴うものをいう。悪夢は長く複雑な展開を示し終局に近づくに従い恐怖感が倍加するという構造を基本的に持っているという。追われる、墜落するといった内容が多いがむしろ共通するのはその内容ではなく恐怖、不安といった情動、気分である。悪夢は小児に多く加齢に従い減少するが、生涯にわたって頻回の悪夢をみる人もあり、成人の約 1% という報告もある。

通常は治療を必要としないが、睡眠薬、三環系抗うつ薬の使用中止時、あるいはβブロッカーや抗パーキンソン病薬の服用時に発現することがある。また最近では AchEI による悪夢の出現の報告が散見されており<sup>20)</sup>、持続する場合には薬剤の投与方法や中止の検討が必要となる場合もある。

#### 2. 睡眠関連性てんかん (sleep-related epilepsy)

てんかんのうち約 15% は睡眠時に限って出現する純粋睡眠てんかんである<sup>19)</sup>。前頭葉てんかんなどの場合頭皮上脳波では異常を示さない症例もある。夜間発作性ジストニア (nocturnal paroxysmal dystonia: NPD) という一晩に繰り返し生じるジストニアないしジスキネジアの発作があるが、これが前頭葉てんかんである場合がある。夜

間の異常行動に伴って尿失禁が認められた場合は本症を注意深く鑑別する必要がある。

#### 3. 日没症候群 (sundowning syndrome)

認知症では焦燥、徘徊などが夕方から入床前までの時間帯に増悪することが報告されている。施設入所認知症者の 8 人に 1 人はこの症候群を有するという報告がある<sup>9)</sup>。病態は明らかではないが<sup>22)</sup> 視交叉上核の活動性をアセチルコリン性に調節しノンレム睡眠を起こさせるマイネルト基底核の変性が関与するといわれており、日没症候群は覚醒状態にあるべきときに一方では新皮質がすでにノンレム睡眠に向かって活動を低下させるために起きると推定されている。このため弱った体内の概日リズムを支え安定させるためにメラトニンや AchEI などが治療薬として考えられている。

#### 4. 睡眠関連運動障害 (sleep-related motor disorder)

##### 1) むずむず脚症候群 (restless legs syndrome: RLS)

RLS では耐え難い下肢の異常感覚、下肢を動かさずにはいられないという衝動、いらいら感、などの訴えが認められる。入眠障害、中途覚醒の原因となる。原因は現時点で鉄欠乏やドーパミン系の機能不全が考えられており、動物実験では D<sub>2</sub> 受容体のノックアウトマウスで<sup>22)</sup> 顕著な多動が観察されるということで RLS の動物モデルと考える研究者もいる。慢性腎不全、貧血、下肢静脈瘤、妊娠、末梢神経障害などで認められることがある。

##### 2) 周期性四肢運動障害 (periodic limb movement disorder: PLMD)

以前は夜間ミオクローヌスと呼ばれた PLMD は未だその診断の独立性には議論が多いが、このイベントが 1 時間に 5 回以上あると病的とみなされ、これが不眠や日中の過眠を伴うと疾患と考える。RLS と同様に PLMD も病態は明らかではない。脳幹や脊髄を含む中枢神経の歩行中枢の興奮過剰とドーパミン系の活動減少が関連しているといわれている。ドーパミン作動薬、ベンゾジアゼピン、抗けいれん薬などが第一選択薬といわれて

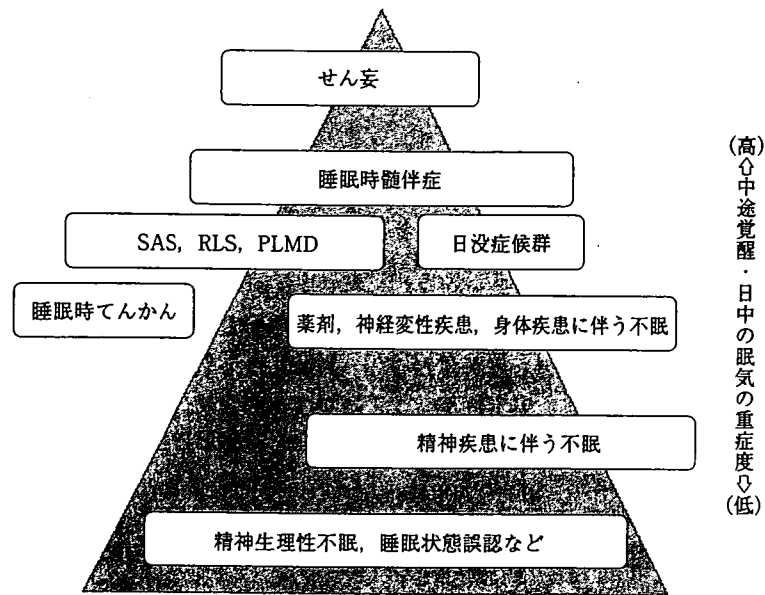


図1 高齢者の睡眠障害とせん妄に関連した病態の相互関係

いる<sup>20)</sup>。睡眠中に20～40秒の周期で反復性に一側または両側の四肢の短時間の異常運動、バビンスキー反射に似た足趾の動きや膝関節・股関節の屈曲がみられる。患者は足がびくっとすると訴えることもあるが自覚症状としては感じられないこともある。PLMDはRLSを有する患者の約9割に認められるとされている。これらに共通する病態としてやはりドーパミン系の異常が考えられている。

5. 睡眠関連呼吸障害 (sleep-related breathing disorders)

睡眠中の咽頭や喉頭付近の骨格筋の弛緩により気道が閉塞し換気が低下することによって血中酸素分圧が低下し、それにより覚醒反応が起こり換気は回復する。これを睡眠中に頻繁に繰り返すために夜間睡眠の分断化が起こる。このため日中の過眠も生ずる。高齢者では筋弛緩や軟口蓋下垂でOSASの有病率が高まるのみならず中枢型睡眠時無呼吸 (central sleep apnea : CSA) の有病率も増大する。特に脳血管障害がある場合 CSA は高率に出現する。CSA は呼吸が中枢神経系等の障害により周期的に低下、停止するもので Cheyne

Stokes 呼吸と共通の病態を指摘する報告もある。先述のように睡眠関連呼吸障害によって中途覚醒のみならず睡眠時遊行症などの異常行動が出現する場合があります、注意を要する。OSAS の治療は口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (uvulo-palato-pharyngoplasty : UPPP), 経鼻持続陽圧呼吸装置 (continuous positive airway pressure : CPAP) の夜間使用などの非薬物療法が主であるが、軽症例などでは acetazolamide, TCA などを用いられる場合がある。ベンゾジアゼピン系睡眠薬はその筋弛緩作用により症状を悪化させる危険性が大きい。

以上、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挙げて説明したがこのような異常現象の背後にさらに様々な要因、疾患が存在する場合があるので睡眠障害の鑑別とともに背景因子の検索が欠かせない。

IV. 高齢者の睡眠障害とせん妄の連続性

本症例では当初手術による侵襲が直接要因と考えられていた。ただし当時のルーチンの血液生化学所見では術後せん妄の独立した危険因子といわ

れる異常 (BUN/Cr >18<sup>13)</sup>, Na <130mEq/L あるいは Na >150mEq/L, K >3.0mEq/L あるいは K <6.0mEq/L, 血糖値 <60mg/dL あるいは血糖値 >300mEq/dL<sup>14)</sup>) はいうまでもなく他の異常所見も認められなかった。せん妄は術後に発現したが不眠, 不安の訴えは1回目と2回目の手術の間にすでに存在していた。また術後に中途覚醒が顕著となっていった時期がある。各時期に適切な介入があれば経過に記したような危険なせん妄の出現を回避できた可能性は高い。この症例も高齢者の不眠の診断治療の重要性を示唆するものである。

高齢者の不眠は若年者のそれと異なるという認識がまず必要である。睡眠は加齢とともに変化する。PSGを用いた研究では高齢者は中途覚醒回数の増加や中途覚醒時間の増加, レム睡眠, 徐波睡眠の減少が顕著となると報告している。

高齢者の睡眠障害は高率で約30%にも達するという報告がある<sup>20)</sup>。その中で精神生理性不眠など, いわゆる不眠症の割合は若年者よりも減少する。この中で睡眠維持の困難, つまり中途覚醒は高齢者の睡眠の中核的な特徴とされているが, この特徴を持つ睡眠障害は病的な機序を持つものが多い。高齢者の睡眠に関する訴えには注意深く対処する必要がある理由のひとつはここにある。

これまで見てきたとおり, 高齢者で発症した不眠は他の年代の不眠と異なり精神生理性不眠<sup>21)</sup>から日没症候群<sup>5)</sup>や夜間せん妄まで極めて多様な症状群を含むと考えられる。このなかで個々の睡眠障害の理解は進んでいるが, 相互の関係はまだ明らかになっていない部分が多い。しかし今までの知見の積み重ねである程度の推測は可能かもしれない。

例えば高齢者の非器質性の不眠の背景にある原因で最も多いのはうつ状態であるということである<sup>16)</sup>。また高齢者の非器質性不眠はうつ病性の不眠と病態生理的に重なる部分が多いことについては数多くの報告がある。これらは精神生理性不眠周辺の各睡眠障害の関係を示唆するものである。

あるいは, 本症例もそうであるが, せん妄はその初期で睡眠障害が認められることが多いという事実がある<sup>13)</sup>。夜間睡眠の質が低下し, 日中の眠

気が増大し睡眠覚醒リズムに乱れが生じる。せん妄はこのような睡眠覚醒の断片化 (fragmentation of sleep) により生じる不完全な覚醒状態で出現しやすい。せん妄の出現は睡眠覚醒リズムの障害の出現に密接に関連している。せん妄の準備因子に挙げられている高齢者とは, 漠然とした器質的な脆弱性を持つ者というよりも睡眠覚醒リズムの障害を起こしやすい者との解釈がむしろ強調されるべきなのかもしれない。

高齢者の不眠では覚醒時の情動不安定が一緒に出現する可能性があることが指摘されている<sup>18)</sup>。これはせん妄状態とほとんど同じ特徴をもっているという報告もある<sup>9)</sup>。睡眠障害を有する高齢者は程度の差こそあれ何らかの日中の認知障害を有することが多い<sup>22)</sup>。このように高齢者の不眠症を疾病学的観点からは器質的な病因がどの程度関与しているかということ, 症候学的観点からは睡眠の断片化の程度, 日中の眠気の程度などを軸として並べなおし, 精神生理性不眠からせん妄に至る症状群を連続するものとして捉えなおしてみることは睡眠障害のみならず周辺疾患の理解を助けるという意味でも有用と考えられる (図1)。

高齢者の睡眠障害の治療はその病態メカニズムと概念がよく把握されていないため効果的な治療法の選択は困難となることが少なくない。高齢者における効果的な睡眠障害の治療は理論的には2つの柱からなると考える。1つは効果的な睡眠効果を与える治療であり, もう1つは睡眠覚醒中枢を含む脳の機能・代謝の改善を目指す治療である。前者の効果を目指すものとして現在最もよく使われているのはベンゾジアゼピンである。常用量依存がよく取沙汰されるが依存の危険性は若年者よりも低く, たとえ依存を形成したとしても精神依存である場合が多い。しかしベンゾジアゼピンおよびベンゾジアゼピン受容体作動薬は高齢者では効果が十分でないケースも多く, しかも副作用 (転倒, 認知機能障害) が多いという問題がある。このため抗精神病薬, 抗うつ薬, 気分安定薬などが広く併用されているが, 現在推奨されているやり方にはかなりの違いがあると思われる。後者の効果を目指す治療には光療法やメラトニン投与が含まれると考える。同様の観点から睡眠衛生

も1つの非薬物療法として考えてよいと思われる。日中の仮眠と身体活動の重要性が強調されるべきであり、高齢者でこの2つを常の習慣としている者は夜間の睡眠が良好であると報告されている<sup>30)</sup>。将来的には日中の覚醒を図るという睡眠障害の治療は非薬物療法のみならず、薬物療法の発展が望まれる領域である。特に認知症においてはこのような治療が高度になれば睡眠障害のみならず、疾患それ自体の症状軽減や予後にも大きくかわる可能性があるからである。

### V. おわりに

以上、高齢者における不眠とせん妄について鑑別診断、治療、病態生理学的な連続性に関する研究の必要性などについて述べた。

せん妄について1つ付け加える。せん妄は現在では意識障害の一亜型という考え方が定式化されている。また現在の操作的診断基準ではせん妄は器質性の意識障害ということ以上の意味を持ち得なくなっている。しかしそもそも意識という概念は睡眠と覚醒のアナロジーから発展したものであることを思い出したい。Jaspers, K. がせん妄を「睡眠に境を接しつつ睡眠に到達できない夢様な生活」と表現したようにこの症候群を睡眠覚醒の障害という観点から捉えなおすことが、周辺の病態が明らかにされつつある現在、実りある結果をもたらす方向と考える。

### 文 献

- 1) Akindele, M.O.: Monoamine oxidase inhibitors sleep and mood. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 29; 47-56, 1970.
- 2) Boeve, B.F., Dickson, D.W., Olson, E.J. et al.: Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med.*, 8; 60-64, 2007.
- 3) Charney, D.S., Kales, A., Soldatos, C.R. et al.: Somnambulistic-like episodes secondary to combined lithium-neuroleptic treatment. *Br. J. Psychiatry*, 135; 418-424, 1979.
- 4) Conn, D.K. and Lieff, S.: Diagnosing and managing delirium in the elderly (Review). *Can. Fam. Physician*, 47; 101-108, 2001.
- 5) Culebras, A.: Update on disorders of sleep and the sleep-wake cycle. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 15; 467-489, 1992.
- 6) Elie, M., Cole, M.G., Primeau, F.J. et al.: Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J. Gen. Intern. Med.*, 13; 204-212, 1998.
- 7) Espa, F., Dauvilliers, Y., Ondze, B. et al.: Arousal reactions in sleepwalking and night terrors in adults: the role of respiratory events. *Sleep*, 25; 871-875, 2002.
- 8) Evans, K.: Sundown syndrome in institutionalized elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 35; 101-108, 1987.
- 9) Gagnon, J.F., Postuma, R.B. and Montplaisir, J.: Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 67; 742-747, 2006.
- 10) Harazin, J. and Berigan, T.R.: Zolpidem tartrate and somnambulism. *Mil. Med.*, 164; 669-667, 1999.
- 11) Inouye, S.K., Viscoli, C.M., Horwitz, R.I. et al.: A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann. Int. Med.*, 119; 474-481, 1993.
- 12) Klaffke, S. and Staedt, J.: Sundowning and circadian rhythm disorders in dementia (Review). *Acta Neurol. Belg.*, 106; 168-175, 2006.
- 13) Knill, R.L., Moote, C.A., Skinner, M.L. et al.: Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology*, 73; 52-61, 1990.
- 14) Landry, P. and Montplaisir, J.: Lithium-induced somnambulism. *Can. J. Psychiatry*, 43; 957-958, 1998.
- 15) Laseague, C.: Le delire alcoolique n'est pas un delire, mais un reve. *Arch. Gen. Med.*, 88; 513-586, 1881.
- 16) Morgan, K. and Clarke, D.: Risk factor late-life insomnia in a representative general practice sample. *Br. J. Gen. Pract.*, 47; 166-169, 1997.
- 17) Morgenthaler, T.I. and Silber, M.H.: Amnesic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med.*, 3; 323-327, 2002.
- 18) Neugroschl, J.: Agitation. How to manage behaviour disturbances in older patients with dementia. *Geriatrics*, 57; 33-37, 2002. quiz 40. Review.
- 19) 日本睡眠学会 (編): 睡眠とてんかん. 臨床睡眠検査マニュアル, ライフ・サイエンス, 東京, p.104-114. 2006.
- 20) Ohayon, M.M. and Roth, T.: What are the contributing factors for insomnia in the general pop-



- ulation? *J. Psychosom. Res.*, 51; 745-755, 2001.
- 21) Ohayon, M.M. and Vecchierini, M.F.: Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arch. Intern. Med.*, 162; 201-208, 2002.
- 22) Ondo, W.G., Zhao, H.R. and Le, W.D.: Animal models of restless legs syndrome. *Sleep Med.*, 8; 344-348, 2007.
- 23) Prinz, P.N., Peskind, E.R., Vitaliano, P.P. et al.: Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 30; 86-93, 1982.
- 24) Regestein, Q.R. and Reich, P.: Agitation observed during treatment with newer hypnotic drugs. *J. Clin. Psychiatry*, 46; 280-283, 1985.
- 25) Rekling, J.C., Funk, G.D., Bayliss, D.A. et al.: Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol. Rev.*, 80; 767-852, 2000.
- 26) Richerson, G.B., Wang, W., Tiwari, J. et al.: Chemosensitivity of serotonergic neurons in the rostral ventral medulla. *Respir. Physiol.*, 129; 175-189, 2001.
- 27) Schenck, C.H.: Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*, 15; 226-235, 1992.
- 28) Shimizu, T., Ookawa, M., Iijima, S. et al.: Effect of clomipramine on nocturnal sleep of normal human subjects. *Ann. Rev. Pharmacopsychiat. Rep. Found.*, 16; 138, 1985.
- 29) Stahl, S.M., Markowitz, J.S., Papadopoulos, G. et al.: Examination of nighttime sleep-related problems during double-blind, placebo-controlled trials of galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Curr. Med. Res. Opin.*, 20; 517-524, 2004.
- 30) Tanaka, H., Taira, K., Arakawa, M. et al.: Short naps and exercise improve sleep quality and mental health in the elderly. *Psychiat. Clin. Neurosci.*, 56; 233-234, 2002.
- 31) Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K. et al.: Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 45; 709-712, 1995.
- 32) Vetrugno, R., D'Angelo, R. and Montagna, P.: Periodic limb movements in sleep and periodic limb movement disorder. *Neurol. Sci.*, 28 (Suppl1); S9-S14, 2007.
- 33) Wauquier, A., van-Sweden, B., Kerkhof, G-A. et al.: Ambulatory first night sleep effect recording in the elderly. *Behav. Brain Res.*, 42; 7-11, 1991.

●特集論文公募のお知らせ●

「精神科治療学」では特集への論文を公募しています。ご投稿をお待ちしております。

## 精神科治療学〔月刊〕

第23巻1号(2008年1月発行)

精神科治療過程で有用な  
臨床検査

締切：2007年9月末日必着

第23巻2号(2008年2月発行)

アスペルガー症候群と  
統合失調症辺縁群

締切：2007年10月末日必着

- ・特集への応募論文は、研究報告、短報、臨床経験の枠内で公募いたします(体裁は投稿規定をご参照下さい)。
- ・ご投稿の論文は編集委員会にて審査の上、結果をご通知いたします。お問い合わせは下記まで。

〒168-0074 東京都杉並区上高井戸1-2-5 ☎03-3329-0033 (株)星和書店「精神科治療学」編集部

特集：高齢者睡眠障害の対応と予防

## 睡眠障害の経済的評価

武村 真治 大井田 隆 兼板 佳孝 内山 真

株式会社 ライフ・サイエンス

## 睡眠障害の経済的評価

武村 真治<sup>1)</sup> 大井田 隆<sup>2)</sup> 兼板 佳孝<sup>3)</sup> 内山 真<sup>4)</sup>

## KEY WORD

睡眠障害、  
cost  
economic  
経済的損失

## POINT

- 日本における睡眠障害の経済的損失は、オーストラリアの研究から5兆8,000億円と推計される。
- 日本の一企業の調査から推定されるわが国の睡眠障害の経済損失は、3兆5,000億円である。
- 睡眠障害の経済的損失について、具体的な方法論を提示する。

0387-1088/07/500/論文/JCLS

## □ はじめに

睡眠障害は種々の身体、精神疾患ならびに産業、交通事故のリスクとなるために重大な公衆衛生学的問題としてとらえられるようになり、各国において国民を代表するサンプルを用いた全国規模の睡眠疫学調査が実施されるようになった<sup>1-15)</sup>。これらの研究では、不眠症の評価方法は調査ごとに異なるものの、その有病率は9~35%と報告されており、日本を含めた現代先進国社会において不眠症は重大な問題と認識されている。しかしながら、そのような重大な問題が提起されているにもかかわらず、睡眠障害や睡眠不足が社会に与える負担(費用)についてはほとんど研究されていない。また、近年発刊された睡眠医療に関する世界的なテキストブック『Principles and Practice of SLEEP MEDICINE』

(fourth edition : Kryger MH, Roth T and Dement WC 編集)にも睡眠障害における経済的な課題については記述されていないのが現状である。したがってこの報告では、現在までに実施された睡眠障害に関する研究を紹介するとともに、今後の睡眠障害による経済的損失の研究に向けた方法論について提言したいと考える。

## □ 睡眠障害の費用

アメリカ睡眠障害調査研究委員会報告書<sup>16)</sup>では、4,000万人のアメリカ人が様々な睡眠障害で悩んでおり、さらに2,000~3,000万人の人々は間欠的な睡眠関連の問題を抱えていると記載している。委員会の推定では、睡眠障害患者の95%は未だに診断のつかないままになっており、生活の質の低下、学校や職場における生産性の低下、死亡率の増加、過度の眠気から発生した事故による損失(生命など)などから推計すると、睡眠障害に関わる費用は1年間で約10兆円と推計している。この報告は1993年であり、その2~3年後にはこの報告に啓発されて、いくつかの睡眠障害に関連した交通事故の経済的損

<sup>1)</sup>たけむら しんじ：国立保健医療科学院公衆衛生政策部  
地域保健システム室長

<sup>2)</sup>おいだ たかし：日本大学医学部公衆衛生学分野教授

<sup>3)</sup>かねいた よしたか：日本大学医学部公衆衛生学分野専  
任講師

<sup>4)</sup>うちやま まこと：日本大学医学部精神医学講座教授

失についての研究がみられる。

今回(2007年5月)にPudMedでkeywordとして「sleep disorder」AND[「cost(タイトル)」OR「economic(タイトル)」]で論文を検索したところ、75件の論文がヒットした。75件の論文については1973~2007年までの論文・総説であって、そのうちの18件が睡眠時無呼吸症候群あるいはその治療法(CPAP-continuous positive airway passage)に関する経済学的な研究であったことは興味深い。また、タイトルの限定を外して「sleep disorder」AND[「cost」OR「economic」]で検索すると約700件の論文が検索されたが、一読したところ前述の75件が睡眠障害の費用あるいは経済的損失にマッチしていると考えられた。その中で、国家として総合的に睡眠障害の費用(cost)を研究しているのは1件の論文であった<sup>17)</sup>。それはオーストラリアからの報告で、2004年1年間の睡眠障害に関連する費用は、人口約2,000万人の国家で約9,000億円(米ドル120円と換算)と推計している。報告の中で、2004年当時の米国の人口(2億9,000万人)に換算すると約13兆円に達すると推測しており、1993年に発表されたアメリカ睡眠障害調査研究委員会報告書の10兆円とはほぼ同額の経済損失である。このオーストラリアでの経済的損失の計算として、具体的には医療費の計算として睡眠障害における直接の医療費は175億円であったが、高血圧症医療費の2.1%、糖尿病医療費の2.9%、職場の労働災害9.1%、交通事故医療費8.3%が睡眠障害に起因している費用と推計しており、すべての睡眠関連医療費を合わせると375億円であった。また、睡眠による過剰死亡や障害に関わる費用、生産性の低下の経済損失など考えられるすべての費用を計算して9,000億円と推計している。なお、このオーストラリアの睡眠障害による経済損失を日本の人口(2004年約1億3,000万人)に換算すると、5兆8,000億円になる。

わが国において睡眠障害の費用および経済損失についての研究はほとんどみられないが、唯一、内山が企業に勤める社員の調査から睡眠障害による経済損失を2005年に推計したので、

本稿で報告する。調査は企業に勤務する5,312名(回収率:77%,有効回答率:58%)に対して、Webを利用したシステムでアンケート調査を実施しもので、調査内容は、①基本事項、②睡眠の状態に関わる情報(日本語版ピッツバーグ睡眠質問票)、③生産性に関する情報、④交通事故に関する情報の4点から成り立っている。この調査から「睡眠の問題あり」と判定された人が37%で、また「睡眠の問題あり」群と「睡眠の問題なし」群の2群における勤務中の眠気の頻度と眠気のある場合の作業効率の差から、睡眠問題によって起こる作業効率低下による全国規模の経済損失を年間3兆665億円と推計した。また調査項目では、欠勤、遅刻および早退の有無を質問しており、これらの項目における2群の比率の差より欠勤・遅刻・早退による全国規模での経済損失を、年間それぞれ731億円、810億円、75億円と推計した。さらに過去1年間の交通事故の有無、その程度(人身傷害、車両・器物の損壊)についての質問から、全国規模の交通事故による損失額は2,413億円と推計し、これら3項目の睡眠問題に関わる経済損失は合計年間3兆4,694億円とした。この推計には、勤労者以外の睡眠問題に起因する経済損失や睡眠障害に関する医療費が加算されていないので、実際は損失額が大きくなると予測される。

## □ 新たな研究に向けての提言

上述したように、睡眠障害による経済的損失に関していくつかの研究がみられるが、その算定に当たっての基本的な考え方や方法論は十分に検討されていない。ここでは、睡眠障害が社会全体に与える様々な影響を経済学的に評価するための基本的な考え方と具体的な方法論を提示し、睡眠障害による経済的損失の重大性について考察する。

### 1. 睡眠障害の経済的評価の基本的な考え方

ここでは、睡眠障害の経済的評価を実施するための基本的な考え方と具体的な手順を記述す

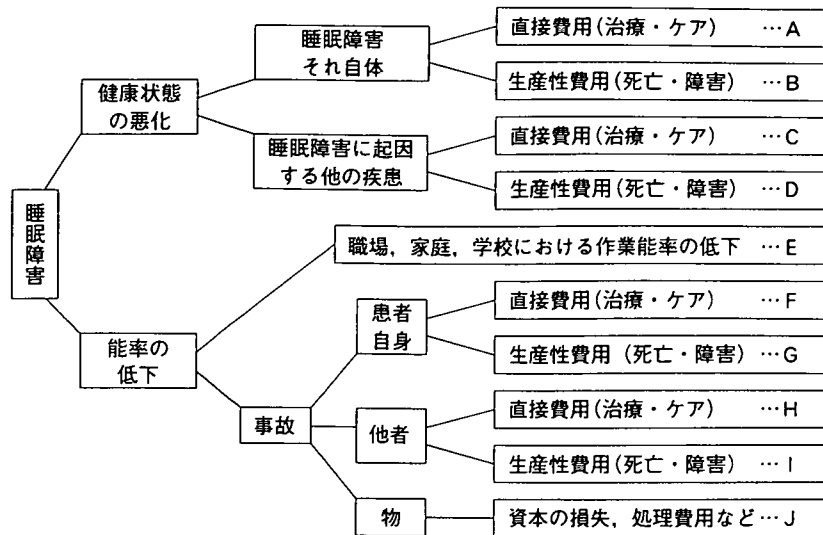


図1 睡眠障害の経済的評価のための概念モデル

る。図1にその要約を示した。

### 1) 睡眠障害に起因する「イベント」を関連づける概念モデルを構築する

保健医療プログラムの経済的評価の第一段階として、プログラムと結果(健康状態の改善など)を関連づける概念モデルを構築する必要がある<sup>18)</sup>。つまり睡眠障害によって、どのような「イベント」が発生し、さらにそれがどのような結果をもたらすのか、を包括的に記述するのが第一段階となる。

報告書<sup>16)</sup>で記述されている、睡眠障害によってもたらされる結果を大きく二分すると、第一に、患者の身体的・精神的な「健康状態の悪化」が挙げられる。そしてそれには、睡眠障害それ自体(不眠症、閉塞型睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー、乳児突然死症候群など)と、睡眠障害に起因する他の疾患(閉塞型睡眠時無呼吸症候群に起因する心血管系疾患、睡眠障害に起因する精神障害など)が含まれる。

第二に、睡眠障害による労働、家事、学習などの場面における「能率の低下」が挙げられる。これは患者の健康状態それ自体ではなく、患者の日常生活や社会生活に及ぼす悪影響である。しかし能率の低下は、職場、家庭、学校における作業能率を低下させるだけでなく、報告書<sup>16)</sup>

でも強調されているように、様々な「事故」を発生させる。

事故は、「患者自身」だけでなく、「他者」や「物」にも影響を与える。他者に関しては、交通事故の被害者(通行人など)、医療事故の被害者(患者)、バス・タクシー・列車・航空機などの乗客、原子力発電所や化学工場などの有害物質を扱う施設における事故の現場付近の住民などが挙げられ、彼らの健康状態の悪化を招く。また「物」に関しては、資本の損失や処理費用の増加などをもたらす。

### 2) 睡眠障害に起因する「イベント」において発生する費用を測定する

上述した「イベント」の中で、健康状態の悪化に関わるイベント(睡眠障害それ自体、睡眠障害に起因する他の疾患、事故(患者自身)、事故(他者))において発生する費用として、直接費用<sup>21)</sup>(当該疾患・障害の治療やケアの費用)と、生産性費用(productivity cost)<sup>18,19)</sup>(死亡・障害による労働や余暇活動の喪失)に分けることができる。具体的な測定方法は次節で記述する。

能率の低下それ自体の費用(E)として、例えば、工場における作業能率の低下による生産量の減少、学校における学習能力の低下による教育機会や就業機会の喪失などが挙げられる。こ

これらの費用を厳密に測定することは困難であるが、人間工学や教育学などにおける研究成果を動員し、睡眠障害が作業能率や学習能力に与える影響と、それによる経済的損失を評価する必要がある。

事故による「物」に関連する費用(J)として、事故を起こしたトラック・船舶・工場などの資本や積荷などの損失、事故の事後処理(事故調査、燃料の発火などによる火災消火、破損物の撤去、有害物質(燃料、化学物質、放射性物質など)の処理、道路封鎖などによる営業損失、訴訟など)の費用が挙げられる<sup>16)</sup>。これらの費用は、事故の規模や種類、事故の影響範囲によって異なるが、過去の事例(交通事故、鉄道事故、エクソンバリデス号の海運事故<sup>1)</sup>、スリーマイル島の原子力発電所の事故<sup>1)</sup>など)を参考に、事故の規模や種類と経済的損失との関連を推定した上で、費用を算定する必要がある。

### 3) 睡眠障害対策を実施することによる費用と結果の「増分」を推定する

保健医療プログラムの経済的評価を実施する際には「増分(incremental)」<sup>18,20)</sup>の考え方を採用しなければならない。増分とは、当該プログラムを実施しない状態から実施する状態に変化したときに、費用と結果がどれだけ増加するか、という考え方である。睡眠障害によって「現在」発生している費用(経済的損失)は上述の段階までで推定できるが、新たに睡眠障害対策を実施した場合の費用や結果の変化(増加、減少)を分析することによって、睡眠障害対策の費用対効果を評価することが可能になる。

新たな睡眠障害対策(予防、治療、ケアなど)を実施した場合、上述した費用のうち、睡眠障害それ自体の直接費用(A)が「増分」となるが、その結果としてそれ以外の費用は「節約」される。つまり、睡眠障害が改善されることによって、睡眠障害それ自体の生産性費用(B)が減少する。また睡眠障害に起因する他の疾患が減少することによって、それらの疾患の直接費用(C)と生産性費用(D)が減少する。一方、睡眠障害による能率の低下が改善されることによって、能率の低下それ自体の費用(E)が減少する。

また能率の低下に起因する事故の発生率が減少することによって、患者自身と他者それぞれの直接費用(F, H)と生産性費用(G, I)が減少するとともに、事故による「物」に関連する費用(J)も減少する。

このように、睡眠障害対策による費用と結果の変化量を推計し、費用の増分よりも結果の増分(費用の節約分)の方が大きければ、「対策を実施すべきである」という意思決定が可能になる。

## 2. 睡眠障害の費用の測定

ここでは、睡眠障害の費用を測定するに当たって考慮すべき点について記述する。

### 1) 直接費用

睡眠障害に関わる直接費用は、睡眠障害それ自体(A)、睡眠障害に起因する他の疾患(C)、事故(患者自身(F)、他者(H))において発生する。保健医療プログラムの直接費用には、保健医療資源の費用、非保健医療資源の費用、無報酬介護者の時間の費用、治療のための患者の時間の費用が含まれる<sup>18)</sup>。保健医療資源には、保健医療従事者の人件費、薬剤費、検査や処置に使用される機材の費用など、予防・治療・ケアに直接利用される資源の費用が含まれる。非保健医療資源には、通院などのための交通費、治療の際に子供を預ける費用などが含まれる。

また、治療やケアに費やされる「時間」の費用も直接費用に含まれる。つまり、家族やボランティアなどの無報酬介護者がケアを実施する時間、患者が治療を受ける際の通院時間や待ち時間、実際に診察を受ける時間などは、金銭的に取引されているわけではないが「機会費用」が発生する。つまり、もしそれらの時間を他の目的で使用していたならば得られたであろう利益を「放棄」したという意味で、機会費用が発生しているのである。具体的には、患者、家族、ボランティアが、治療やケアに要した時間を「労働」に使用していたならば得られたであろう賃金(時間給)が機会費用となる。また無報酬介護者のケアに関しては、それを有償のホームヘルプサービスの「代替」とみなして、その市

場価格を費用とする場合もある。

## 2) 生産性費用

生産性費用は「間接費用」と呼ばれることがあるが、「疾患に罹患したことによる労働や余暇活動を行う能力の喪失、および疾患で死亡したことによる経済的生産性の喪失に関わる費用」<sup>18)</sup>と定義される。睡眠障害それ自体(B)、睡眠障害に起因する他の疾患(D)、および事故(患者自身(G)、他者(I))によって、死亡や長期にわたる障害が発生し、それによって労働に従事できない状況(失業、休業など)になる。この場合、上述の機会費用の観点から、睡眠障害がなければ従事できたであろう労働や享受できたであろう余暇の価値の喪失、つまり生産性費用が発生するのである。

生産性費用の推定に関して、人的資本(human capital)と摩擦費用(friction cost)の2つの異なるアプローチがある<sup>19)</sup>。人的資本のアプローチでは、疾患による死亡や障害によって失われたすべての労働時間の価値、つまり、もし疾患がなければ労働によって得られたであろう「一生涯」の賃金が生産性費用となる。

一方、摩擦費用のアプローチでは、ある者(A氏)が疾患による死亡や障害によって労働に従事できなくなった場合、雇用者は代替労働者を新規に採用あるいは一時的に雇用したり、同僚がA氏の業務を負担したりすることによって、A氏が労働していたときと同じ生産性を維持しようと努める、と想定される。そして、A氏が死亡・障害によって退職・休職してから、もとの生産性を確保するまでの「一時的」な期間に発生する費用を生産性費用ととらえる。具体的には、代替労働者を採用するための費用、彼がA氏と同等の業務遂行能力を確保するための訓練費用、A氏の業務が滞ったことによる損失などが含まれる。

両者を比較すると、人的資本の方が生産性費用を過大に見積もる傾向がある<sup>19)</sup>が、どちらが適切かについては議論が分かれる。疾患の費用(cost-of-illness)は、直接費用よりも生産性費用(間接費用)の方が大きい傾向があるが、これは、人的資本のアプローチが用いられていることが

原因の1つであると考えられる。したがって、人的資本と摩擦費用の両方のアプローチを用いて生産性費用を推定し、経済的評価の結果にどのような影響を及ぼすのかを検討するための「感度分析」<sup>20)</sup>を実施する必要がある。

## 3) 事故による経済的損失の範囲

報告書<sup>16)</sup>では、睡眠障害が誘発する様々な種類の事故とその経済的損失が網羅的に記述されているが、ここではそれらを参考に、睡眠障害を原因とする事故が「他者」や「物」に与える経済的損失を整理する。「他者」に関しては、①直接の被害者(自動車事故における通行人や対向車の運転手、医療事故における患者など)、②「巻き込まれた」特定の被害者(列車事故における乗客、原子力発電所における従業員など)、③「巻き込まれた」不特定の被害者(事故現場付近の住民)に分類することができる。また「物」に関しては、①資本(トラック、船舶、工場など)や積荷、②燃料の発火などによる火災、③有害物質(燃料、化学物質、放射性物質など)の処理、④その他の事後処理(事故調査、破損物の撤去、道路封鎖などによる営業損失、訴訟など)に分類できる。

表1に、事故の種類を、①輸送業、②有害物質を扱う産業、③その他に大別し、経済的損失の範囲と規模を示した。輸送業に関しては、特に列車、船舶、航空機は、乗客や事故現場付近の住民の多数の被害者を発生させるとともに、火災や有害物質などによる環境被害を発生させる。有害物質を扱う産業も同様に、放射性物質、化学物質の流出によって、事故現場付近の住民と環境への甚大な被害を与える。その他に、医療従事者の睡眠障害は医療事故を誘発し、患者に直接の被害を与える。また航空管制官の睡眠障害は航空機と同様の被害を発生させる。さらに、警察官、消防士、救急・レスキュー隊員の睡眠障害は、事故を直接誘発するわけではないが、事故が発生した際の被害者の救助や火災・有害物質の処理の作業能率の低下を招き、被害を拡大させる可能性がある。

表1 事故の種類別にみた経済的損失の範囲

	他者			物			
	直接の被害者	巻き込まれた特定の被害者	現場付近住民	資本積荷	火災	有害物質	他
①輸送業							
自家用車		○(同乗者)	○	○	○	○	○
バス・タクシー		○(乗客)	○	○	○	○	○
トラック (一般)	○ (通行人, 自転車, 対向車)	○(同乗者)	○	○	○	○	○
トラック (危険物積載)		○(同乗者)	◎	○	○	◎(危険物)	○
列車		◎(乗客)	◎	◎	◎	○	◎
船舶	—	◎(乗客)	◎	◎	◎	◎(燃料)	◎
航空機	—	◎(乗客)	◎	◎	◎	◎(燃料)	◎
②有害物質を扱う産業							
原子力発電所	—	○(従業員)	◎	◎	◎	◎(放射性物質)	◎
石油化学産業	—	○(従業員)	◎	◎	◎	◎(石油・化学物質)	◎
③その他							
医療従事者	○(患者)	—	—	—	—	—	○
航空管制	—	◎(乗客)	◎	◎	◎	◎(燃料)	◎
警察・消防・救急・レスキュー	—	△	△	—	△	△	△

(○…損失を与える, ◎…大きな損失を与える, △…間接的に損失を与える(拡大する))

### 3. 睡眠障害対策の経済的評価に関する一考察

図1に示したように、睡眠障害の経済的損失は、患者自身(A~G)だけでなく、睡眠障害に起因する事故によって他者(H, I)や物(J)にまで及ぶ。また表1に示したように、事故による他者や物の損失は広範かつ甚大である。このことは、睡眠障害対策を効果的に実施することによって、患者「自身」も利益を得られるが、患者「以外」に波及する利益も大きいことを示唆している。

経済学では、ある経済主体が財を生産・消費してそこから利益を得ることによって、他の経済主体が対価の支払いを伴わない利益や不利益を得ることを「外部経済性」と呼ぶ。外部経済性の大きい健康政策として、感染症対策やたばこ対策が挙げられる。つまり感染症患者や喫煙

者への対策を実施することによって、彼らの健康状態が改善すると同時に、彼以外の他者も、彼を感染源とした感染症に罹患しない、あるいは受動喫煙のリスクが減少するという利益を得ることができる。そして、高血圧やがんなどのいわゆる生活習慣病対策の利益のほとんどが、患者自身にのみ帰属することと比較すると、外部経済性の大きい健康政策が社会全体に及ぼす利益は大きく、また政策として取り組むべき優先順位は高い<sup>21,22)</sup>。睡眠障害対策は、事故による患者「以外」への影響の大きさを考慮すれば、感染症対策やたばこ対策と同様に外部経済性が大きく、優先的に取り組むべき重要な健康政策として位置づける必要があると考えられる。また、その重要性を政策決定者や国民に強く訴えるための根拠として、睡眠障害による損失と睡



眠障害対策による便益に関する，より厳密な経済的評価をさらに実施することが望まれる。

#### 文 献

- 1) Mellinger GD et al : Insomnia and its treatment : prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry* 42 : 225-232, 1985.
- 2) Gislason T and Almqvist M : Somatic diseases and sleep complaints. An epidemiological study of 3,201 Swedish men. *Acta Med Scand* 221 : 475-481, 1987.
- 3) Quera-Salva MA et al : Insomnia and use of hypnotics : study of a French population. *Sleep* 14 : 386-391, 1991.
- 4) Klink ME et al : Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. *Arch Intern Med* 152 : 1634-1637, 1992.
- 5) Ohayon M : Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep* 19 : S7-S15, 1996.
- 6) Ohayon MM et al : DSM-IV and ICSD-90 insomnia symptoms and sleep dissatisfaction. *Br J Psychiatry* 171 : 382-388, 1997.
- 7) Ohayon MM : Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia : distinguishing between insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *J Psychiatr Res* 31 : 333-346, 1997.
- 8) Ancoli-Israel S and Roth T : Characteristics of insomnia in the United States : results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep* 22(Suppl 2) : S347-S353, 1999.
- 9) Leger D et al : Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res* 9 : 35-42, 2000.
- 10) Doi Y et al : Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to socio-demographic factors in the general Japanese adult population. *J Epidemiol* 10 : 79-86, 2000.
- 11) Liu X et al : Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. *Psychiatry Res* 93 : 1-11, 2000.
- 12) Ohayon MM and Zulley J : Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population. *Sleep* 24 : 780-787, 2001.
- 13) Ohayon MM and Hong SC : Prevalence of insomnia and associated factors in South Korea. *J Psychosom Res* 53 : 593-600, 2002.
- 14) Ohayon MM and Partinen M : Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *J Sleep Res* 11 : 339-346, 2002.
- 15) Ohayon MM and Smirne S : Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med* 3 : 115-120, 2002.
- 16) National Commission on Sleep Disorders Research. *Wake Up America : A National Sleep Alert. A Report of the National Commission on Sleep Disorders Research*, 1993.
- 17) Hillman DR et al : The economic cost of sleep disorders. *Sleep* 29 : 299-303, 2006.
- 18) Gold MR et al : *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, New York, 1996.
- 19) Drummond M and McGuire A : *Economic Evaluation in Health Care. Merging theory with practice*, Oxford University Press, New York, 2001.
- 20) Drummond MF et al : *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, New York, 1997.
- 21) 武村真治 : 保健サービスの公的責任と効率性. *保健婦雑誌* 55(12) : 1059-1063, 1999.
- 22) 武村真治 : 経済学からみたヘルスプロモーションの意義. *公衆衛生研究* 48(3) : 210-214, 1999.

(執筆連絡先) 武村真治 〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6 国立保健医療科学院公衆衛生政策部地域保健システム室

## 期待される新規作用機序の睡眠障害治療薬

内山 真\*

抄録：近年、日本において新規作用機序の睡眠薬、精神刺激薬などの臨床試験が活発に行われるようになった。この背景には、疫学的研究により不眠症や過眠症などの睡眠障害について有病率が明らかになり治療薬開発が改めて意識されるようになったこと、睡眠医学の発展により睡眠障害の分子生物学的メカニズムが徐々に明らかになり新薬開発を促進したこと、睡眠障害治療薬を客観的基準で評価する方法論が確立されたことなどが関係していると考えられる。本稿では、開発が活発に行われている不眠症治療に用いられる薬剤として、新たなベンゾジアゼピン受容体作動薬、メラトニン受容体作動薬を取り上げ解説し、過眠症治療に用いられる薬剤として、新しい精神刺激薬である modafinil およびヒスタミン H3 受容体拮抗薬について紹介し、これらの作用機序と今後の開発について述べた。

臨床精神薬理 10 : 2035-2045, 2007

**Key words :** *insomnia, hypnotics, benzodiazepine, melatonin, psychostimulant*

## はじめに

近年、睡眠障害治療薬の開発が新しい時代を迎えつつある。日本においても、新規作用機序の睡眠薬、精神刺激薬、むずむず脚症候群治療薬などの臨床試験が活発に行われ、今後数年にいくつかの新しい薬剤が上市されることが予想される。この背景には、いくつかの要因がある。第一に、睡眠障害についての疫学的研究が1990年代から活発に行われるようになり、不眠症、過眠症の有病率の調査が行われるようになったことが関連している<sup>2)</sup>。さらに睡眠時無呼吸症候群、むずむず脚症候群などの特異的な睡眠障害についても予想された以上に有病率が高いことが明らかになったこと

が、治療薬開発が改めて意識されるようになった要因であろう。第二には、睡眠医学の発展により、睡眠障害の分子生物学的メカニズムが徐々に明らかになってきたことである。時計遺伝子の発見やこれらの相互作用による24時間リズム発振の分子生物学的機序が解明され、ナルコレプシーの病態理解がオレキシンの発見により飛躍的に進んだことなどが新薬開発を促進した。第三には、睡眠薬や精神刺激薬などの睡眠障害の治療薬については、終夜睡眠ポリグラフ検査や覚醒維持検査を用いて、対象患者を客観的な基準で選択し、客観的基準で評価する方法論が確立されたことが大きい。抗うつ薬、抗精神病薬など精神科関連の薬物の臨床試験では症状論レベルの評価にとどまり、客観的診断および症状評価指標を欠くため、開発に多くの困難が伴うことと対照的である。第四には、これまで欠いていた睡眠薬の使用に関する臨床的なエビデンスが蓄積されてきたことも新薬開発に大きな影響を及ぼした。本稿では、開発が活

Drugs used in the treatments of insomnia and hypersomnia.

\* 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〕

Makoto Uchiyama: Department of Neuropsychiatry, Nihon University School of Medicine. 30-1, Ohyaguchikamicho, Itabashi-ku, Tokyo, 173-8610, Japan.

発に行われている不眠症治療に用いられる薬剤、過眠症治療に用いられる薬剤について紹介し、今後の開発動向などについても述べる。

## I. 不眠症治療に用いられる薬剤

### 1. ベンゾジアゼピン受容体作動薬

不眠症の薬物治療では、現在ベンゾジアゼピン系睡眠薬あるいは、より新しく開発された zopiclone と zolpidem のようにベンゾジアゼピンの化学構造を持たない非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が用いられている。いずれもシナプスに存在する GABA<sub>A</sub>・ベンゾジアゼピン受容体（以下ベンゾジアゼピン受容体）に作用し、催眠・鎮静作用、不安・緊張の緩和作用、自律神経安定化作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用を発揮する。

ベンゾジアゼピン受容体は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ のサブユニットから構成されサブユニットの組み合わせにより、中枢には2種類の受容体 ( $\omega 1$  受容体と  $\omega 2$  受容体) が存在する。 $\omega 1$  受容体は  $\alpha 1$  サブユニットを含み、主に催眠・鎮静作用に関与し、 $\omega 2$  受容体は  $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ のいずれかのサブユニットを含み、主に抗不安作用、筋弛緩作用と関連すると考えられている<sup>39)</sup>。

これまでのベンゾジアゼピン系睡眠薬の多くは  $\omega 1$  および  $\omega 2$  の両受容体に対する作用を有している。 $\omega 2$  受容体を介した筋弛緩作用は、高齢者において排尿覚醒などの際の脱力や転倒などの原因となっていた。筋弛緩作用は上気道周囲の筋群を弛緩させることで睡眠時無呼吸を促進するという問題もあった。近年  $\omega 1$  受容体に選択的に作用し、筋弛緩作用の少ない薬剤が開発されているため、作用時間のみでなく、受容体への特異性を考慮に入れた薬剤選択が可能となった。超短時間作用性の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の zolpidem、長時間作用性ベンゾジアゼピン系睡眠薬の quazepam がこれにあたる。超短時間作用性の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬である zopiclone も  $\omega 1$  受容体に対する作用が相対的に強い<sup>39)</sup>。ただし、 $\omega 1$  受容体に選択性の高い薬剤は、抗不安作用が弱いために、不安の強い患者には、むしろ従来の  $\omega 1$  および  $\omega 2$  の両受容体に対し作用する従

来からある薬剤の方が効果的な場合もある<sup>39)</sup>。

不眠の症状と薬物動態に関連した副作用として、相対的に作用時間の長い薬物が多く用いられた場合の翌朝への持ち越し効果がある。これは、入眠障害の患者に、中長時間作用性の睡眠薬を投与した際に起こりやすい。超短時間作用型の睡眠薬を投与した場合、夜中から早朝に作用が切れて目が覚めてしまったり、連用していると日中に薬物が消失するために不安が増強することがある。このため、現在は  $\omega 1$  選択性の高い薬物が中心になりつつある。 $\omega 1$ 、 $\omega 2$  どちらの受容体に作用する薬剤においても、アルコールとの併用は重篤な副作用をもたらすため問題となっている<sup>39)</sup>。

不眠の治療においては、臨床的有効血中濃度に達して催眠作用が発現するまでの時間と臨床的有効血中濃度を上回っている時間（作用持続時間）が重要である。前者には最高血中濃度に達する時間 ( $t_{max}$ ) が、後者には血中半減期 ( $t_{1/2}$ ) が参考になる<sup>39)</sup>。高力価の薬物や高用量投与時では、血中半減期を超えても臨床的有効濃度以上の血中濃度を示し、催眠作用が残る場合があるため注意が必要である。ベンゾジアゼピンの吸収は基本的に消化管の運動に依存するため、食物摂取時などは吸収が早まり、抗コリン作用により消化管運動を抑制する薬物の投与などで吸収が遅れる<sup>39)</sup>。さらに、脂肪組織の比率が高いと体重あたりの分布容量が高まり血中濃度上昇が遅延する。肝機能低下や代謝を阻害する薬物を服用している際に代謝が、腎機能低下で排泄がそれぞれ遅延する点にも注意する必要がある。

### 2. 新規に開発されたベンゾジアゼピン受容体作動薬および GABA 受容体作動薬

#### 1) Eszopiclone (図1)

光学異性体の分離技術を持つベンチャー企業である米国 Sepracor 社が、日本やヨーロッパですでに使用されている zopiclone (R, S 異性体混合) について、中枢作用は S-異性体である eszopiclone によることをみだし、これを単離したもので、薬物動態および薬物特性は zopiclone と変わらない<sup>20)</sup>。中枢作用のない R-異性体を含まぬため、用量あたりの力価がおおよそ2倍と

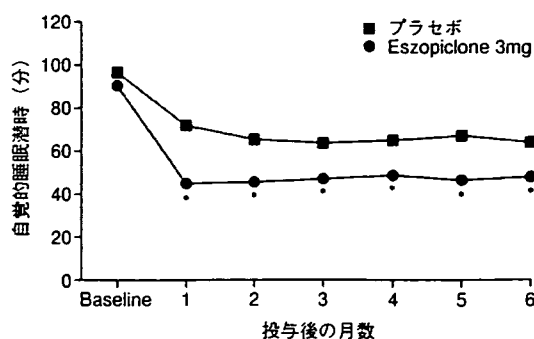


図1 Eszopiclone 3 mg とプラセボを投与された場合の6ヵ月にわたる睡眠潜時の変化 (文献6より改変引用)

Eszopiclone 3 mg はプラセボと比べて毎月の評価において、6ヵ月の試験期間を通じて有意に自覚的睡眠潜時を短縮し、耐性を示さなかった。

\* $p < .0001$

なる。従来の zopiclone は日本において7.5mg および10mg の錠剤が販売されているが、eszopiclone では、1 mg, 2 mg および3 mg 錠が用いられ同等以上の効果があるという。用量依存的に出現する zopiclone でみられる翌朝の苦みが生じにくいという特徴がある。2005年4月から米国で販売されている。日本においても開発が行われることになっている。

数百例の原発性不眠患者を対象にした最近のランダム化プラセボ比較試験において、6ヵ月の毎晩の使用でeszopiclone の効果が減弱することが無い、すなわち耐性を示さないことが明らかにされている<sup>19)</sup>。Eszopiclone 3 mg はプラセボと比べて毎月の評価において、有意に自覚的睡眠潜時と中途覚醒時間を短縮した (図1)。この他に、総睡眠時間、中途覚醒回数、睡眠の質も各月の評価時点でプラセボに対して有意に改善していた。

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、80年代および90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<sup>20)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>21)</sup>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寝前に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2)。

## 2) Zolpidem-MR

Zolpidem-MR (MR: modified release) は、すでに日本を含む世界各国で使用されている超短時間作用型 imidazopyridine 系睡眠薬 zolpidem の徐放製剤である。Zolpidem は、ベンゾジアゼピン受容体サブタイプの  $\omega 1$  受容体により高い選択性を持ち、半減期が2時間程度と短いことから入眠障害を主に広く使われている。Zolpidem-MR の錠剤は、入眠障害だけでなく中途覚醒などを伴う睡眠維持障害に対する有効性を得るため、そのまま急速に溶解する層と徐放層の2層からなり、より長い有効血中濃度持続時間を得ている<sup>22)</sup>。睡眠薬においては、薬物動態がその臨床特性の大部分を決定する。(図3)

212例の原発性不眠に対して行われたプラセボ対照二重盲検試験の結果では、12.5mg の zolpidem-MR は3週間の連続投与において、睡眠ポリグラフ検査で入眠潜時の短縮だけでなく、中途覚醒時間の低下および中途覚醒回数の減少が観察されたが、持ち越し効果はみられなかった<sup>24)</sup>。通常の zolpidem が主として入眠の促進に働くのに対して、zolpidem-MR は睡眠維持に関しても有効であることが明らかにされた。健常者を対象に行われたプラセボと flurazepam との二重盲検比較試験で、zolpidem-MR 12.5mg は、flurazepam