

- 69-75.
- 21) Lewy AJ et al : The circadian basis of winter depression. Proc Natl Acad Sci USA 2006 ; 103 : 7414-7419.
  - 22) Murray G et al : O sweet spot where art thou? Light treatment of Seasonal Affective Disorder and the circadian time of sleep. J Affect Disord 2006 ; 90 : 227-231.
  - 23) Lewy AJ et al : Melatonin treatment of winter depression : a pilot study. Psychiatry Res 1998 ; 77 : 57-61.
  - 24) Pjrek E et al : Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. Psychopharmacology (Berl) 2007 ; 190 : 575-579.
  - 25) Rosenthal NE et al : Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 1985 ; 142 : 163-170.
  - 26) Wehr TA et al : Phototherapy of seasonal affective disorder. Time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effects. Arch Gen Psychiatry 1986 ; 43 : 870-875.
  - 27) Wehr TA : The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). J Clin Endocrinol Metab 1991 ; 73 : 1276-1280.
  - 28) Wehr TA et al : A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. Arch Gen Psychiatry 2001 ; 58 : 1108-1114.

睡眠医学・医療専門誌

Japanese Journal of Sleep Medicine

# 睡眠医療

Vol.2

No.1

2007  
NOVEMBER

■特集

## うつと睡眠をめぐって

■座談会

### 日常診療における不眠をどう捉えるか —不眠とうつ病の関連を中心に—

■連載

現場で必要MEの知識

睡眠障害診断の進め方(国際診断分類に準拠して)

睡眠障害ケースカンファレンス

睡眠医療「Q&A」

ライフ・サイエンス

原著

# 子供の睡眠習慣質問票日本語版 the Japanese version of Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-J) の作成

土井由利子<sup>1)</sup> 岡 靖哲<sup>2)</sup> 堀内 史枝<sup>3)</sup>  
大川 匡子<sup>4)</sup> 内山 真<sup>5)</sup>

## 抄 録

筆者らは、米国で開発され標準化された子供の睡眠に関する質問票 Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) の日本語版 (CSHQ-J) を作成した。翻訳作業および評価作業については、Brislin や Morgan らの提唱する方法を参考にして逆翻訳、個別面接を用いたプレテストなどの複数の手法を組み合わせて行った。その結果、CSHQ-J は、日米の言語の違いを除き、CSHQ と同等の質問票である可能性が示唆された。

**Key words :** 子供の睡眠習慣質問票 (CSHQ), 子供の睡眠習慣質問票日本語版 (CSHQ-J), 睡眠, 睡眠障害

## 緒 言

わが国では、近年、幼児・小児が十分に睡眠をとれず<sup>1)</sup>、家庭や幼稚園・保育所・学校での日中の問題行動(活動量・注意力・学力の低下、情緒の不安定)に影響を及ぼす可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。子供の睡眠習慣質問票 Children's Sleep Habits Questionnaire (以下、CSHQ) は、幼児・小児の睡眠状態や睡眠習慣について養育者に尋ねる標準化された質問票である<sup>3)</sup>。CSHQ は、睡眠障害児や発達障害児を対象とした臨床研究<sup>4,5)</sup>、一般児童を対象とした疫学研究<sup>6)</sup>で用いられており、日本でも、前述した背景から、翻訳版を開発し実用化する意義は大きいと考えられる。

異なる言語を母語とする他国で開発された質問

票の翻訳版を用いて調査研究を行う場合、その翻訳が果たして適切であるか否かという議論は極めて重要である。これは、質問票の信頼性や妥当性の検証、有用性に関する試行を行う以前の問題として検討すべき基本事項であるが、竹内ら<sup>7)</sup>が指摘するように、翻訳過程で行われた討論の内容は触れられないことが多く、具体的な手順や訳語の適否の判定そのものについての報告も少ない。本研究の目的は、Brislin ら<sup>8,9)</sup> や Morgan ら<sup>10)</sup> の提唱する方法を参考に CSHQ 日本語版 (以下、CSHQ-J) を作成し、日本語訳の適切さとともに、文化・習慣の違いを受けやすいと思われる設問や回答様式について検討を行うことであった。

## 研究方法

CSHQ は、就学前～学童期の子供(4～12歳児)の睡眠状態および睡眠習慣について、表1に示す52の質問項目から構成される自記式質問票で、養育者がリカート式の選択肢から回答を1つ選んで記入する。われわれは、CSHQ の開発者である米国

- 1) どい ゆりこ：国立保健医療科学院研修企画部
- 2) おか やすのり：財神経研究所附属睡眠学センター
- 3) ほりうち ふみえ：愛媛大学医学部附属病院精神科神経科
- 4) おおかわ まさこ：滋賀医科大学睡眠学講座
- 5) うちやま まこと：日本大学医学部精神医学講座

表1 Children's Sleep Habit Questionnaire の

英語原版 (CSHQ)	日本語版 (CSHQ-J)
<p>Child's Sleep Habits (Preschool and School-Aged)</p> <p><b>説明</b></p> <p>The following statements are about your child's sleep habits and possible difficulties with sleep. Think about the past week in your child's life when answering the questions. If last week was unusual for a specific reason (such as your child had an ear infection and did not sleep well or the TV was broken) choose the most recent typical week. Answer USUALLY if something occurs 5 or more times in a week, answer SOMETIMES if it occurs 2-4 times in a week, answer RARELY if something occurs never or 1 time during a week.</p> <p>Also, please indicate whether or not the sleep habit is a problem by circling "Yes," "No" or Not applicable (N/A).</p> <p><b>質問項目</b></p> <p><b>Bedtime</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Write in child's bedtime:</li> <li>Child goes to bed at the same time at night.</li> <li>Child falls asleep within 20 minutes after going to bed.</li> <li>Child falls asleep alone in own bed.</li> <li>Child falls asleep in parent's bed or sibling's bed.</li> <li>Child falls asleep with rocking or rhythmic movements.</li> <li>Child need special object in the room to fall asleep (doll, blanket, etc.).</li> <li>Child needs parent in the room to fall asleep.</li> <li>Child is ready to go to bed at bedtime.</li> <li>Child resists going to bed at bedtime.</li> <li>Child struggles at bedtime (cries, refuses to stay in bed, etc.).</li> <li>Child is afraid of sleeping in the dark.</li> <li>Child is afraid of sleep alone.</li> </ol> <p><b>Sleep Behavior</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Child's usual amount of sleep each day hours and _____ minutes (combining nighttime sleep and naps)</li> <li>Child sleeps too little.</li> <li>Child sleeps too much.</li> <li>Child sleeps the right amount.</li> <li>Child sleeps about the same amount each day.</li> <li>Child wets the bed at night.</li> <li>Child talks during sleep.</li> <li>Child is restless and moves a lot during sleep.</li> <li>Child sleepwalks during the night.</li> <li>Child moves to someone else's bed during the night (parent, brother, sister, etc.).</li> <li>Child reports body pains during sleep. If so, where ?</li> <li>Child grinds teeth during sleep (your dentist may have told you this).</li> </ol>	<p>子供の睡眠習慣(就学前および学童期)</p> <p>以下の質問は、あなたのお子様の睡眠習慣と、考え得る睡眠の問題について、お尋ねするものです。</p> <p>あなたのお子様のここ1週間の生活について思い出していただき、以下の各質問にお答えください。</p> <p>もし、その1週間が何か特別な理由で(例: テレビが壊れた、あるいは、お子様が耳の感染症にかかりよく眠れなかったなど)、普段と違っていた場合には、その1週間ではなく、普段の生活を送った最近の1週間についてお答えください。選択肢にある“ほとんどいつも”とは「1週間に5回以上」、「ときどき」とは「1週間に2~4回」、「まれ」とは「なしたまたは1週間に1回」のことを意味します。</p> <p>さらに、あなたがそのお子様の睡眠習慣を問題と考えているかどうかについてもお答えください。“問題である”なら「はい」、「問題でない」なら「いいえ」、「どちらにも当てはまらない」なら「あてはまらない」のうち、いずれか1つを選んでください。</p> <p><b>就床時(床につくとき)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>お子様の就床時刻を記載してください</li> <li>子供は毎晩同じ時刻に床に入る</li> <li>子供は就床後20分以内に寝つく</li> <li>子供は自分の床で1人で寝つく</li> <li>子供は親または兄弟姉妹と一緒にの床で寝つく</li> <li>子供は体や頭を揺すったりリズムカルに動きながら寝つく</li> <li>子供が寝つくのに特別なものが必要である(例: 人形、特別な毛布など)</li> <li>子供が寝つくのに親が一緒にいる必要がある</li> <li>子供は就床時刻になれば床に入る</li> <li>子供は就床時刻になっても床に入るのを嫌がる</li> <li>子供は就床時刻になると、何とかして床に入らないで済むようあがく(例: 泣く、床から出ようとするなど)</li> <li>子供は暗い部屋で眠るのを怖がる</li> <li>子供は1人で眠るのを怖がる</li> </ol> <p><b>睡眠中の行動</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>お子様の普段の1日の睡眠時間 時間 分 (夜間の睡眠時間と昼寝の時間の合計)</li> <li>子供の睡眠時間は少なすぎる</li> <li>子供の睡眠時間は多すぎる</li> <li>子供の睡眠時間はちょうどよい</li> <li>子供は毎日ほぼ同じくらいの睡眠時間をとる</li> <li>子供が夜中におねしょをする</li> <li>子供が寝言を言う</li> <li>子供が寝ている間、落ち着きがなく、よく動く</li> <li>子供が夜中に眠ったまま歩く</li> <li>子供が夜中に誰か他の人の床に入ってくる(例: 親、兄弟、姉妹など)</li> <li>子供が眠っている間、からだの痛みを訴える その場合、からだのどこの部分の痛みですか?</li> <li>子供が眠っている間に歯ぎしりをする (あるいは歯科医にそう言われた場合も含む)</li> </ol>

英語原版(CSHQ)と最終の日本語版(CSHQ-J)

英語原版(CSHQ)	日本語版(CSHQ-J)
<p>26. Child snores loudly. 27. Child seems to stop breathing during sleep. 28. Child snorts and/or gasps during sleep.</p> <p>29. Child has trouble sleeping away from home (visiting relatives, vacation). 30. Child complains about problems sleeping. 31. Child awakens during the night screaming, sweating and inconsolable. 32. Child awakens alarmed by a frightening dream.</p> <p><b>Waking During the Night</b> 33. Child awakes once during the night. 34. Child awakes more than once during the night. 35. Child returns to sleep without help after waking.</p> <p>36. Write the number of minutes a night waking usually lasts.</p> <p><b>Morning Waking</b> 37. Write in the time of day child usually wakes in the morning. 38. Child wakes up by him/herself. 39. Child wakes up with alarm clock. 40. Child wakes up in negative mood. 41. Adults or siblings wake up child. 42. Child has difficulty getting out of bed in the morning. 43. Child takes a long time to become alert in the morning. 44. Child wakes up very early in the morning. 45. Child has a good appetite in the morning.</p> <p><b>Daytime Sleepiness</b> 46. Child naps during the day. 47. Child suddenly falls asleep in the middle of active behavior. 48. Child seems tired. During the past week, your child has appeared very sleepy or fallen asleep during the following (check all that apply). 49. Play alone 50. Watching TV 51. Riding in car 52. Eating meals</p> <p><b>回答選択肢</b> 3. Usually (5~7) 2. Sometimes (2~4) 1. Rarely (0~1)</p> <p><b>Problem ?</b> Yes No N/A 以下は最後の3項目のみ 1. Not Sleepy 2. Very Sleepy 3. Falls Asleep</p>	<p>26. 子供は大きないびきをかく 27. 眠っている間に子供の息が止まっているように見える 28. 眠っている間に子供の息が詰まりかけたり息が荒くなる 29. 子供は自分の家を離れるとうまく眠れない (例: 親戚の家を訪ねる, 休暇など) 30. 子供自身が眠りに問題があることを訴える 31. 子供が夜中に, 叫び声を上げたり, 汗をかいたり, 慰めようもないほど泣きじゃくって目を覚ます 32. 子供が怖い夢を見て目を覚ます</p> <p><b>夜間の覚醒</b> 33. 子供は夜中に1度目を覚ます 34. 子供は夜中に2度以上目を覚ます 35. 子供は夜中に目を覚ましても人の手を借りず寝つくことができる 36. お子様は夜中に目を覚ましている時間が何分間ぐらい続きますか</p> <p><b>朝の目覚め</b> 37. お子様は朝, 目覚めるのは通常何時ですか 38. 子供は自分で起きる 39. 子供は目覚し時計で起きる 40. 子供は目が覚めたとき機嫌がわるい 41. 大人か兄弟姉妹が子供を起こす 42. 子供は朝, 床からなかなか起き出せない 43. 子供は朝ははっきり目が覚めるまでに時間がかかる</p> <p>44. 子供は朝とても早く目が覚める 45. 子供は朝, 食欲がある</p> <p><b>昼間の眠気</b> 46. 子供は昼寝をする 47. 子供が活動している最中に突然眠ってしまう</p> <p>48. 子供が疲れているようにみえる ここ1週間, あなたのお様が以下のようなことをしているときに, とても眠たそうだった, または, 眠ってしまったことがありますか(それぞれの状況についてお答えください) 49. 1人で遊んでいるとき 50. テレビを見ているとき 51. 自動車に乗っているとき 52. 食事をしているとき</p> <p>3. ほとんどいつも(5~7回/週) 2. ときどき(2~4回/週) 1. まれ(0~1回/週)</p> <p><b>問題がある</b> はい いいえ あてはまらない</p> <p>1. 眠そうではなかった 2. とても眠そう 3. 眠ってしまった</p>

注: 便宜上, 表中に, 説明・質問項目・回答選択肢・質問項目番号を付したが, CSHQ 原版にはない。

の Brown University School of Medicine の Owens 教授より CSHQ-J 開発の許可を得た上で、Brislin ら<sup>8,9)</sup>や Morgan ら<sup>10)</sup>の提唱する方法を参考にして、図1に示す手順で CSHQ-J を作成した。

### 1. CSHQ-J 暫定版の作成(図1-①~④)

一次翻訳は日本人筆者ら(図1-①)、逆翻訳は日本在住で尺度開発の経験豊富な米国人バイリンガル(図1-②)、CSHQの原版と逆翻訳版の比較検討と暫定版の作成(図1-③, ④)は、Owens 教授を含む筆者らで行った。

### 2. プレテスト(図1-⑤)

暫定版を用い、日本語訳の適正さ、言葉や表現のわかりやすさや回答のしやすさ、回答に要する時間などを検討する目的でプレテストを実施した。対象者は都内在住の日本人の母親5人である(6歳男児2人, 5歳女児2人, 4歳男児1人)。母親の年齢は28~38歳(未回答1人)、最終学歴は大学卒業4人, 高校卒業1人であった。暫定版の全項目について、対象者自身が回答欄に回答を記入し、その後、面接者が暫定版全項目について1つひとつ、その意味が十分に理解されているかなどを中心に個別に面接を行い、最後に全体の印象や意見を自由に述べてもらった(プレテストの責任者は YD; 面接者は MH)。

上述したような質的情報を収集する方法として、フォーカスグループと個別面接がある<sup>10)</sup>。前者は、数人の参加者が一同に会し、あるテーマについて自由に意見交換をする形式のものである。様々な意見を出してもらうことを目的とし、参加者のコンセンサスは必要としない。この方法は、コストが安い、行動観察ができる、参加者相互のグループダイナミックス効果を期待できるなどの利点があるが、個別の意見や経験を深く理解し確認することが困難である、会場が設定されるために場所や時間に制約が生じるので、参加者のリクルートが困難な場合があるなどの難点もある。

本研究のプレテストの目的は、CSHQ-J 暫定版を構成する説明文、52項目の質問および回答の選択肢について、その意味が十分に理解されるか、答えにくいまたは答えたくない項目や文章がないか、1つひとつ確認することであった。また、対

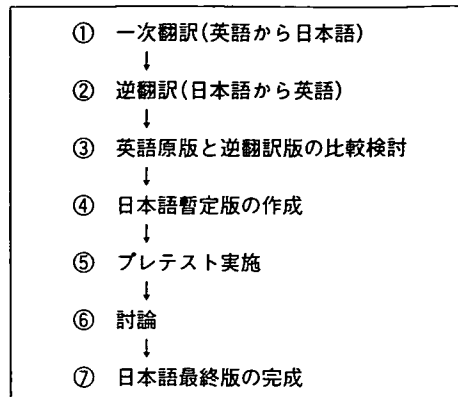


図1 子供の睡眠習慣質問票日本語版(CSHQ-J)の作成過程

象者である幼児をもつ母親は、育児や家事で多忙のために、プレテストの日時や場所をそれぞれの事情に合わせて設定する必要があった。以上の理由から、本研究では、プレテストの目的と対象者の事情に適した方法として、個別面接による情報収集方法を選択した。

### 3. CSHQ-J 最終版の作成(図1-⑥, ⑦)

Owens 教授を交え筆者らが一堂に会し、プレテストの結果を踏まえながら、原版、一次翻訳、逆翻訳、暫定版を突き合わせて、日本語訳の適切さを中心に文化・習慣の影響を受けやすい質問や回答様式を含め、自由に意見交換・検討を行うグループ・ディスカッションの手法を用いて最終版としての CSHQ-J を決定した(ファシリテーターは YD)。

なお、本研究は、国立保健医療科学院研究倫理委員会の審査を受け、承認を得て実施されたものである。

## 結 果

### 1. 暫定版

検討が必要となった項目は、就床時や睡眠中の子供の動作に関する表現であった。表1の項目6については、子供自身の能動的な動きか、親に抱かれたり揺りかごなどで揺すられたりする受動的な動きか、項目21は、若年にもみられる restless leg syndrome の病的な状態か、単純に落ち着きなく動いている状態か、項目28はその具体的な動作について確かめる必要があった。Owens 教授

との意見交換により、項目6は能動的動き、項目21は単純な落ち着きのない動きであることを確認し、項目28は具体的な動きを示してもらい、暫定版を作成した。

## 2. プレテスト

対象者が記入に要した時間は平均10分(2~16分)で、不明回答が特定の質問項目に集中してみられることはなかった。プレテストにより明らかになったのは次の点であった。①日本の睡眠環境(寝具、寝室など)やco-sleeping(添い寝)といった文化・習慣が米国と異なるため、答えにくい項目(4, 5, 8および13)があった(日本では、襖や障子を開けて2つの部屋を1つにしたり、畳の上で複数の布団をくっつけて1つにしたり、部屋や床を自由自在に変えることができ、また、幼児・小児が“1人や個室で寝る”といった習慣・文化が希薄である)。②睡眠時間や食欲の適否の判断が難しく回答に迷った(項目15~17, 45)。③夜中に子供が目を覚ましている時間について答えにくかった(項目36)。④回答の選択肢の中で、0~1回/週の0が“まれ”に含まれるのが理解しづらかった。⑤回答の選択肢の中で、“あてはまらない”の意味がよくわからなかった。

## 3. 最終版

グループ・ディスカッションによる検討の結果、プレテストで問題となった①~⑤については、英語から日本語への翻訳に起因するものでないことが確認された。①については日米の睡眠環境やco-sleepingに関する文化・習慣の相違により生じたもの、②~⑤については日米共通に生じ得るものである。したがって、日本人用に睡眠環境や回答の選択肢を改訂した日本語版を作成することは行わず、英語原版と同等の日本語訳をCSHQ-Jに採用することで合意した。最終の日本語版として決定されたCSHQ-Jを表1に示す。

## 考 察

今回、われわれは、質問票やインタビューなどの測定方法の開発に応用されてきたBrislinら<sup>8,9)</sup>やMorganら<sup>10)</sup>の提唱する方法を組み合わせ、プレテストから得られた結果を参考にしながら、

CSHQの開発者であるOwens教授とともにCSHQ-Jの日本語訳の適切さに関する検討を行った。その結果、CSHQとCSHQ-Jは、言語の違いを除き、同等の質問票である可能性が示唆された。同時に、52項目の質問のうち4項目については、日本人の子供の睡眠の状態・習慣を十分にとらえきれない部分がある可能性も示唆された。これらのCSHQ-J 4項目を、日本人の子供の睡眠の状態・習慣に合わせて、原版のCSHQとは異なる意味の質問項目に置き換えることも可能であったが、そうしてしまえば、CSHQとCSHQ-Jの等価性が崩れてしまい不適切であると判断し、原版に忠実な日本語訳を採用した。日本人の子供の場合には、研究の目的や診療の必要性に応じ、CSHQ-Jとは別立てで、日本の睡眠環境・文化習慣に特有な質問項目を加えるなどの工夫が必要であると思われた。

CSHQは、表1に示した項目のうち次の33項目(2~5, 8, 11~13, 15, 17~23, 25~29, 31~34, 38, 40~43, 48, 50, 51)を用いて、得点化することが可能である。5項目(2, 3, 4, 17, 18)で[ほとんどいつも(1);ときどき(2);まれ(3)], 2項目(50, 51)で[眠そうではなかった(0);とても眠そう(1);眠ってしまった(2)], それ以外の26項目で[ほとんどいつも(3);ときどき(2);まれ(1)]というように得点化され、総得点が高くなるほど睡眠に問題があることを反映している。総得点が41点をカットオフ値として、敏感度は0.80, 特異度は0.72となる<sup>9)</sup>。ただし、日本人の子供たちを対象とした場合、このカットオフ値が使えるかどうかについては、これから検討していく必要がある。

今後の検討課題としては、両版の等価性をより厳格に評価するために原版を母語とする対象者と、翻訳版を母語とする対象者における両版を用いた日米の国際比較研究、信頼性・妥当性の検証、一般の幼児・小児の養護者を対象とした有用性や標準化に関する検証の必要性が示唆された。

本研究は「厚生労働省 神経・精神疾患研究委託費 平成16年度睡眠障害の診断・治療ガイドラインを用いた臨床的実証研究」の一環として実施された。

## 文 献

- 1) 原田哲夫：小児保健研究. 2004 ; 63 : 202-209.
- 2) 神山 潤：子どもの睡眠—眠りは脳と心の栄養. 芽ばえ社, 東京, 2003 ; 61-68.
- 3) Owens JA et al : The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) : psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. Sleep 2000 ; 23 : 1043-1051.
- 4) Hart CN et al : Health-related quality of life among children presenting to a pediatric sleep disorders clinic. Behav Sleep Med 2005 ; 3 : 4-17.
- 5) Honomichl RD et al : Sleep patterns of children with pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord 2002 ; 32 : 553-561.
- 6) Liu X et al : Sleep patterns and sleep problems among schoolchildren in the United States and China. Pediatrics 2005 ; 115 (Suppl 1) : 241-249.
- 7) 竹内一夫ほか：質問紙健康調査票における翻訳の適切さについて—THIを例に一. 日本公衛誌 1993 ; 40 : 653-659.
- 8) Brislin R : Questionnaire wording and translation. In Cross-cultural research methods (eds by Brislin R et al), John Wiley & Sons, New York, 1973 ; 32-58.
- 9) Brislin R : The wording and translation of research instruments. In Field methods in cross-cultural research (eds by Lonner W et al), Sage Publications, Beverly Hills, 1986 ; 137-164.
- 10) Morgan D : Focus group as qualitative research 2nd edition. Sage Publications, Newbury Park, 1997.



## 不眠・睡眠不足とメタボリックシンドローム

Sleep problems and metabolic syndrome



内山 真

Makoto UCHIYAMA

日本大学医学部精神医学系

◎高血圧に関しては、疫学的に睡眠時間の不足が高血圧のリスクになっているだけでなく、実験的な睡眠不足が未治療高血圧患者および健常人の血圧を上昇させることが明らかになっている。最近では睡眠時間の不足が冠動脈疾患や脳血管障害のリスク要因になりうるということが報告されており、これらの背景には睡眠不足が免疫系の活動を介し動脈硬化を促進することが関連すると考えられている。睡眠時間の不足が糖尿病のリスクになることも明らかになっており、この背景には睡眠不足が視床下部・下垂体系を介してコルチゾール分泌の亢進をもたらすことでインスリン抵抗性が生じることが実験的に示唆されている。近年は睡眠時間の不足がレプチンやグレリンの分泌を介して食欲を亢進させることが明らかになり、糖尿病のリスク要因のひとつになると考えられるようになってきた。睡眠時間の不足だけでなく、自覚的な不眠が高血圧や糖尿病のリスクになることも報告されているが、このメカニズムについては研究すべき点が多く残されている。



Key word: 睡眠時間, 睡眠不足, 不眠, メタボリックシンドローム, 動脈硬化, 糖尿病, 高血圧, 肥満

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪の蓄積によりインスリン抵抗性(インスリンの働きの低下)が起これ、糖代謝異常(耐糖能異常, 糖尿病), 脂質代謝異常(高中性脂肪血症, 低 HDL コレステロール血症), 高血圧などの動脈硬化の危険因子が集積している状態である。近年、高血圧, 糖尿病, 肥満などと睡眠に関する疫学的報告があいついでいる。これらの点に関する系統的な総説がいくつか出版されている<sup>1-4)</sup>。

本稿では、メタボリックシンドロームを構成する高血圧, 糖尿病, 肥満と不眠および睡眠不足との関連を疫学的な報告を中心に展望する。

### 睡眠時間と高血圧

長期追跡調査から睡眠時間と高血圧発症の関連が示されている。興味深いのは、睡眠時間が中年者では肥満や生活習慣と独立した高血圧の危険因子であるのに対し、高齢者では睡眠時間が高血圧

発症と関連しない点である。Gangwisch ら<sup>5)</sup>は NHANES1(The First National Health and Nutrition Examination Survey)において、高血圧のない 4,810 人を 8~10 年間追跡し、高血圧と睡眠時間の関連を検討した。この結果、647 人が高血圧を発症した。睡眠時間 7~8 時間を対照とした場合、32~59 歳の中年層において、5 時間以下の睡眠時間は高血圧発症と有意に関連しており、喫煙、飲酒などの生活習慣に加え肥満や糖尿病で調整してもこの関連は変わらなかった。したがって、中年において睡眠時間の短縮は肥満その他の生活習慣と独立した高血圧発症の危険因子であることが考えられた。一方で、60~89 歳における睡眠時間は多変量調整を行うと高血圧と有意な関連を示さなかった。

短期的な睡眠不足であっても高血圧患者の血圧に影響を及ぼすことが報告されている。Lusardi ら<sup>6)</sup>は、34~68 歳の未治療高血圧患者 36 例を対象

に実験的な検討を行った。クロスオーバーデザインで睡眠を23時から7時まで8時間とらせた日と3時から7時まで睡眠を4時間に制限した日の血圧・心拍数を携帯型血圧記録装置で測定し、19時から7時の尿中ノルエピネフリン量を測定した。その結果、4時間睡眠の日においては、収縮期血圧と心拍数が深夜、早朝、午前にかけて高く、拡張期血圧が深夜と午前が高いことがわかった。このとき、尿中ノルエピネフリンの上昇が同時に認められた。このため血圧上昇や心拍数上昇は睡眠不足による交感神経系の亢進によるものと考えられた。日本においても健常男性を対象に Tochikubo ら<sup>7)</sup>が同様な観察を行っている。

女性に限られた検討であるが、長期追跡調査から睡眠時間と冠動脈疾患の関連に関する報告がなされている。Ayas ら<sup>8)</sup>は、冠動脈疾患の既往のない71,617人の女性医療従事者を10年間追跡し、934例で冠動脈疾患の発症を認めた。睡眠時間8時間を対照として睡眠時間と冠動脈疾患発症の関連を、高コレステロール血症、喫煙、飲酒量、いびき、ホルモン補充療法などで調整して算出した。その結果、5時間以下と9時間以上の睡眠は有意な冠動脈疾患の発症の危険因子であった。これらの危険因子は糖尿病と高血圧で調整しても有意性を失わなかった。したがって、短時間睡眠および長時間睡眠は女性において高血圧や糖尿病と独立した冠動脈疾患の危険因子であることが示唆された。

しかし、対象に男女を含む NHANES1 による10年間の追跡研究では異なった結果が示されている<sup>9)</sup>。すなわち、6~8時間の睡眠を対照とすると、6時間未満の短時間睡眠と日中の眠気は年齢調整後の冠動脈疾患発症危険因子であったが、さらに高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙などで調整すると有意性が消失した。すなわち、この研究では睡眠時間自体は高血圧、高コレステロール血症、糖尿病などから独立した冠動脈疾患の危険因子とみなすことは困難という結果であった<sup>9)</sup>。

睡眠時間と脳血管障害発症の関連についても検討されているが、この場合は8時間を超えた睡眠時間で危険率が高くなっている。Qureshi ら<sup>9)</sup>は、

NHANES1 の追跡疫学調査に登録された7,844人を10年間追跡し、睡眠時間、日中の眠気と脳血管障害の関連を検討した。その結果、6~8時間の睡眠を対照とすると8時間を超える睡眠および日中の眠気の存在は、年齢、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙などで調整後においても脳血管障害発症の有意な危険因子であった。

CRP は血管内皮細胞の炎症反応を起こし、マクロファージによる LDL 取込みを介して動脈硬化を促進することが考えられている。睡眠時間の短縮と冠動脈疾患や脳血管障害の関連についての実験的研究で、睡眠不足が動脈硬化促進の炎症性マーカーである CRP を増加させることが示唆されている。Meier-Ewert ら<sup>10)</sup>は、健常成人10名を対象に88時間の連続断眠、4.2時間の睡眠時間制限を10日間負荷し、どちらの条件においても対照である8.2時間睡眠に比べて血中の CRP 値が上昇したことを報告した。同時に、収縮期血圧や心拍数の上昇も観察された。

#### 睡眠時間と糖尿病

追跡疫学調査から男性において睡眠時間と糖尿病発症の関連について報告がある。Yaggi ら<sup>11)</sup>は、Massachusetts Male Aging Study のコホートにおける糖尿病に罹患していない成人男性1,139名について17年間追跡し、睡眠時間と糖尿病発症の関連を検討した。睡眠時間7時間を対照として相対危険率を算出すると、6時間では約2倍危険率が高く、8時間以上では約3倍であった。この相対危険率は、年齢、高血圧、喫煙、ウエスト周囲径などで多変量調整しても大きく変化しなかった。血中テストステロン値、およびコルチゾール値を加えて調整すると、テストステロン値で相対危険率の変化がみられたため、これが睡眠時間と糖尿病発症の関連における交絡要因になっている可能性が示唆された。

横断調査から2型糖尿病における HbA<sub>1c</sub> と睡眠の関連が報告されている。Knutson ら<sup>12)</sup>は、2型糖尿病患者161名に対しピッツバーグ睡眠調査表を用いて睡眠状態を調査し、HbA<sub>1c</sub> との関連を検討した。対象となった糖尿病患者において平均睡眠時間は6時間であり、71%で睡眠の質的低下がみ

られた。糖尿病合併症のない群では望む睡眠時間と実際の睡眠時間の差がHbA<sub>1c</sub>と相関を示した。神経障害、網膜症、腎症、心血管障害、末梢血管障害などの合併症のある群では睡眠の質的低下とHbA<sub>1c</sub>が相関を示した。

実験的に睡眠不足により耐糖能が低下することが示されている。Spiegelら<sup>13)</sup>は、11人の若年成人男性を対象に、4時間睡眠で6日間すごさせた睡眠不足状態、引き続き12時間睡眠を7日間とらせた回復期の糖代謝を検討した。睡眠不足状態では回復期に比べて耐糖能が低下したが、インスリン分泌は著しい変化を示さなかった。すなわち、睡眠不足状態においてインスリンへの抵抗性が高まったということが出来る。このとき、1日でもっともコルチゾール分泌が低下する時間帯である夕方から夜の時間帯においてコルチゾール分泌が上昇した。Spiegelらは、睡眠不足によるインスリン抵抗性増大はコルチゾールの機能亢進と関連したものと考えている。こうした実験的な観察から、追跡疫学調査や横断調査における糖尿病と睡眠時間の関連は直接的な影響と考えることが可能である。

### 睡眠時間と肥満

グレリン(ghrelin)は胃から分泌され、血中ホルモンとしてGH分泌を促進するとともに摂食促進作用を示す。レプチン(leptin)は脂肪組織によって作りだされるペプチドホルモンで、満腹感を感じさせ食欲を低下させる<sup>14)</sup>。これらは摂食行動の制御に重要な役割を果たす液性因子である<sup>1)</sup>。いずれのホルモンも睡眠時間の影響を受けることがわかってきた。Spiegelら<sup>14)</sup>は、一晩の睡眠時間を4時間に制限して連続2日間すごした場合には、一晩10時間の睡眠を2日連続で許した場合と比較して日中の血中レプチン濃度の低下と血中グレリン濃度の上昇を観察した(図1)。このとき、睡眠制限の条件で自覚的空腹感および総合的な食欲増加を認めた。おそらく、睡眠不足時にはグレリン分泌増加による摂食欲求の増加とレプチン分泌低下による満腹感の低下が起こると考えられる。1,024名を対象に行われた横断疫学研究においても、睡眠時間の短縮はBMIの増加と関連し、かつ

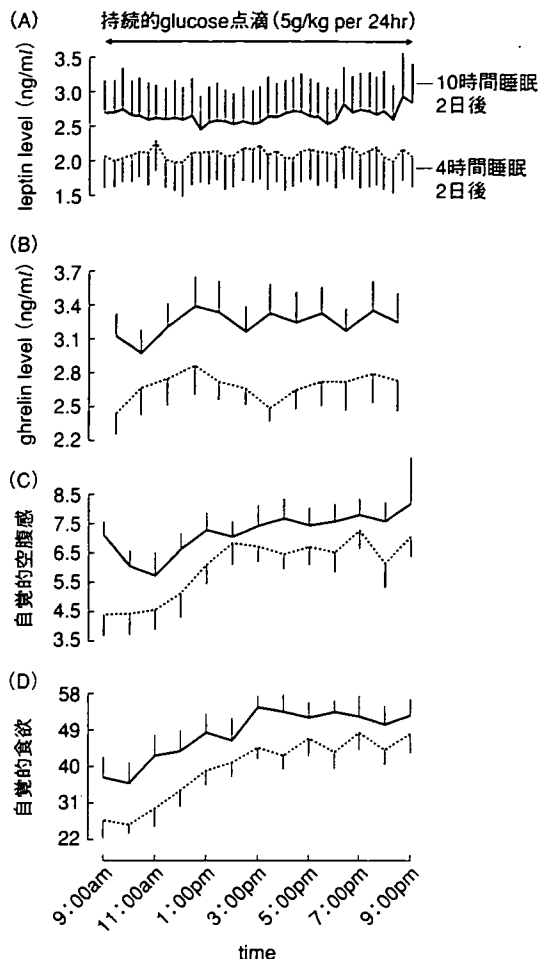


図1 実験的な睡眠不足によるレプチン分泌低下とグレリン分泌上昇<sup>14)</sup>

5時間睡眠では8時間睡眠に対して15.5%レプチンが低く、14.9%グレリンが高いことが示されている<sup>15)</sup>。

このように、睡眠不足は食行動の変容を起こすことで肥満につながるが、末梢から分泌されるペプチドホルモンであるレプチンやグレリンの機能の解明から明らかになってきた。さきあげた睡眠不足によるインスリン抵抗性の増大<sup>13)</sup>とともに、これらの結果起こる食行動の異常に基づく肥満は、睡眠不足が糖尿病を引き起こす要因のひとつになりえると考えられている(図2)<sup>3)</sup>。

### 不眠と身体疾患

不眠と高血圧、糖尿病に関する報告が最近になってみられるようになった。睡眠不足と身体疾

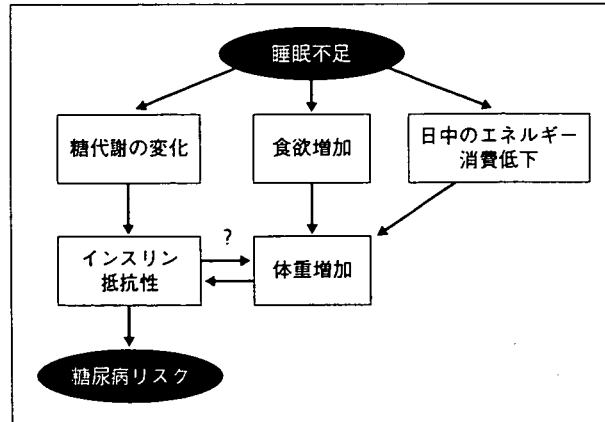


図 2 睡眠不足と糖尿病のリスク<sup>3)</sup>

睡眠不足はコルチゾール分泌を高めて糖代謝に影響し、結果的にインスリン抵抗性を増大させる(左)。睡眠不足は、レプチン分泌低下、グレリン分泌亢進により食欲増加を起し、体重増加を招く(中)。睡眠不足は日中の眠気をもたらすことで活動量を低下させ、結果的にエネルギー消費低下をもたらす(右)。

患については睡眠時間という数値を基礎に検討できるため、方法論的に客観性を高めていくことが可能であり、実験研究による確認も可能である。しかし不眠は、眠ろうとベッドに入っているのに寝つけない、よく目が覚める、眠った気がしないなどという自覚的苦痛を主とした症候群であるため、身体疾患発症に対する影響を考える場合に不眠症状の客観化、実験による確認が困難である。不眠に由来する苦痛が夜間のストレス状態をつくりこれが血圧調節系や耐糖能などに悪影響を及ぼすのか、あるいは不眠の結果として起こる睡眠の不足が問題なのか、あるいは高血圧や糖尿病と不眠症が病因論的に共通の基盤をもつのか、など多くの可能性が考えられる。しかし、不眠の生物学的な本態が明らかでないため、以下に述べる追跡疫学研究の結果の病態生理学的意味づけについてはさらに検討しなければならない点が多い。

Suka ら<sup>16)</sup>は、日本の電話会社の健康診断データベースに登録された約 5,000 人を用いて不眠と高血圧発症について 4 年間観察した。入眠障害が認められたのは 192 人で 4,602 人はこれがなかった。中途覚醒は 286 人に認められ、4,157 人はこれを認めなかった。年齢、BMI、糖尿病、喫煙、飲酒、仕事のストレスなどで調整した 4 年間の高血圧発症リスクは入眠障害で 1.96、中途覚醒で

1.88 であった。

Kawakami ら<sup>17)</sup>は、糖尿病の既往のない電気会社の中年男性社員 2,649 人について 8 年間追跡調査を行った。入眠障害がある場合は 8 年間の経過中における 2 型糖尿病の発症が 2.98 倍となり、中途覚醒では 2.23 となった。

スウェーデンにおいても同様の追跡疫学調査が行われている。Mallon ら<sup>18)</sup>は、中高年の一般住民について 12 年の追跡調査を行い、この期間に糖尿病を発症した男性においては不眠が多く、年齢調整の後にも男性では中途覚醒型不眠が有意な糖尿病の危険因子となることを明らかにした。一方、女性では、不眠は糖尿病の発症リスクを高めなかった。

不眠と糖尿病について日本における臨床的な検討がある<sup>19)</sup>。小路らは大学病院の内分泌代謝内科受診中の糖尿病患者 158 名の睡眠について自記式質問紙を用いて調べ、年齢を一致させた非糖尿病対照者と比較した。その結果、対照と比べて糖尿病患者では不眠が有意に高く 37%に達した。入眠障害に関しては HbA<sub>1c</sub>値が上昇するほど不眠の頻度が増加し、糖尿病神経障害があり、痛みやしびれなどの症状を有する患者では神経障害のない患者と比べて不眠の頻度が約 1.5 倍高く、53.5%にみられた。

## おわりに

不眠・睡眠不足とメタボリックシンドロームについて高血圧、循環器系疾患、糖尿病、肥満に焦点を当てて最近の報告を中心に展望を行った。睡眠とメタボリックシンドロームの関連が明らかになることより今後、睡眠指導や不眠治療がメタボリックシンドローム対策に寄与することが考えられた。

## 文献

- 1) Van Cauter, E. et al. : Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm. Res.*, **67**(Suppl. 1) : 2-9, 2007.
- 2) Spiegel, K. et al. : Sleep loss : a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J. Appl. Physiol.*, **99** : 2008-2019, 2007.
- 3) Knutson, K. L. et al. : The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med. Rev.*, **11** : 163-178, 2007.
- 4) 永井道明・他 : 休養・睡眠管理の技法. 循環器科, **61** : 250-256, 2007.
- 5) Gangwisch, J. E. et al. : Short sleep duration as a risk factor for hypertension : analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*, **47** : 833-839, 2006.
- 6) Luseradi, P. et al. : Effect of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients : a 24-h study. *Hypertension*, **12** : 63-68, 1999.
- 7) Tochikubo, O. et al. : Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension*, **27** : 1318-1324, 1996.
- 8) Ayas, N. T. et al. : A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch. Intern. Med.*, **163** : 205-209, 2003.
- 9) Qureshi, A. I. et al. : Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease : A 10-year follow-up from NHANES I. *Neurology*, **48** : 904-911, 1997.
- 10) Meier-Ewert, H. K. et al. : Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *Am. Coll. Cardiol.*, **43** : 678-683, 2004.
- 11) Yaggi, H. K. et al. : Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **29** : 657-661, 2006.
- 12) Knutson, K. L. et al. : Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, **166** : 1768-1774, 2006.
- 13) Spiegel, K. et al. : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, **354** : 1435-1439, 1999.
- 14) Spiegel, K. et al. : Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann. Intern. Med.*, **141** : 846-850, 2004.
- 15) Taheri, S. et al. : Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLOS Med.*, **1** : 210-217, 2004.
- 16) Suka, M. et al. : Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J. Occup. Health*, **45** : 344-350, 2003.
- 17) Kawakami, N. et al. : Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **27** : 282-283, 2004.
- 18) Mallon, L. et al. : High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration : a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care*, **28** : 2762-2767, 2005.
- 19) 小路眞護・他 : 各臨床科でみられる睡眠障害. 糖尿病における睡眠障害. *Progress in Medicine*, **24** : 987-992, 2004.

\* \* \*

1. 精神症状  
8. 睡眠障害

内山 真

臨床精神医学 2007年(第36巻)増刊号別刷

アークメディア

## 1. 精神症状

# 8. 睡眠障害

内山 真

**KEY WORDS**

不眠, 過眠, 睡眠時随伴症, 睡眠時無呼吸症候群, 向精神薬

**1** はじめに

精神疾患治療に用いられる薬剤の投与により、睡眠に関連した有害作用がみられることがある。日中の眠気、不眠、睡眠時無呼吸症候群や周期性四肢運動障害などのような特異的睡眠障害、ねぼけなどの睡眠時随伴症が向精神薬投与に関連して報告されている。本稿では、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬・睡眠薬における副作用としての睡眠障害について臨床的側面から解説する。

**2** 抗精神病薬

抗精神病薬の主たる睡眠への影響は、その鎮静作用による眠気である。この他に、ドーパミン遮断作用に由来するakathisiaと関連した不眠、むずむず脚様の異常感覚の誘発、周期性四肢運動障害に観察されるような睡眠中の不随意運動をもたらすことによる不眠がみられることがある。

## 1. 眠気

古典的なphenothiazine系抗精神病薬において眠気的作用は主としてヒスタミン $H_1$ 受容体遮断作用によるところが大きい<sup>20)</sup>が、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断作用と関連した鎮静作用も関連する<sup>20)</sup>。この眠気の誘発作用は薬剤により異なり、chlorpromazineやlevomepromazineのようなphenothiazine系薬物は、haloperidolのようなbutyrophenone系薬物やより新しい非定型抗精神病薬と比べて眠気の誘発作用が強い。第二世代の抗精神病薬では、risperidoneやquetiapineでは、ドーパミン $D_2$ 受容体遮断作用およびセロトニン $2$ 受容体遮断作用に加えて、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断作用を持つ。olanzapineでは、これに加えて、抗コリン作用や抗ヒスタミン作用を持つ。第三世代にあたるaripiprazoleでは鎮静作用や入眠作用が極めて少ないが、この薬剤では抗ヒスタミン作用や、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断作用がほとんどない。このため、第二世代以降の薬剤においても抗ヒスタミン作用と $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断作用が眠気と強く関係していると考えられる<sup>20)</sup>。quetiapineとolanzapineは、risperidoneと比べて鎮静作用

Sleep disorders

UCHIYAMA Makoto 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〕

表1 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

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

(文献24より)

が強く、眠気の副作用が出やすいが、これを利用して睡眠薬として用いられることがある(表1)。終夜睡眠ポリグラフ研究で、olanzapineは睡眠時間を延長し、深いノンレム睡眠を増加させることが報告されている<sup>18)</sup>。

日中に抗精神病薬を投与して、眠気の症状が出現した場合には、抗精神病作用が必要な場合には、患者に説明したうえで慎重に経過をみる。可能な場合は原因薬剤の減量、またはより眠気の出にくい抗精神病薬への変更が必要になる。

## 2. 不眠

周期性四肢運動障害では、睡眠中に繰り返す、四肢の不随意運動が原因となって浅眠化や中途覚醒が引き起こされる。不眠の訴えとしては中途覚醒が主体であり、随伴症状として熟眠感欠如、日中の眠気がみられる。下肢のぴ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ーを行って初めてわかることも多い。ベッドサイドで夜間の下肢のぴくつきなどが観察できる<sup>21)</sup>。

むずむず脚症候群では、就床と同時に下肢にむずむずとほてったような異常な感覚が生じ、下肢をじっとしているのが困難で寝つくことができないと訴える。睡眠障害の訴えとしては、入眠障害があり、熟眠感欠如、日中の眠気を伴う場合もある。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、関係づけて積極的に訴えないこともあるので、必ず尋ねる必要がある<sup>21)</sup>。

これら睡眠中の不随意運動や異常感覚に関連した睡眠障害が、抗精神病薬の投与により起こる場合がある<sup>8,14,25,26)</sup>。抗精神病薬によるakathisiaは通常は抗精神病薬投与開始時や増量時にみられる副作用である。これは、慢性に経過する夜間静止時の下肢異常感覚を主とするむずむず脚症候群とよく似ているが、じっとしていられない感覚がより全身的である点などが、これが主に下肢に限られるむずむず脚症候群と異なるとされている<sup>21)</sup>。しかし、臨床症状だけでは鑑別が難しい症例も多くある。抗精神病薬投与をきっかけにむずむず脚症候群が起きた場合、むずむず脚症候群が一般成人人口の10%近くいるという欧米の報告や3%という日本の報告からみて、これがもとからある素因を誘発したのか、直接的な原因となったか判断が難しい。

Akathisiaの場合には、抗コリン作用を持つbiperidenなどの抗パーキンソン病薬が用いられるが、周期性四肢運動障害やむずむず脚症候群では、抗コリン作用を持つ抗パーキンソン病薬は有効でない。通常、l-dopaやpramipexole, ropiniroleなどのドーパミン作動性のパーキンソン病薬が用いられる<sup>21)</sup>。抗精神病薬投与中に、周期性四肢運動障害やむずむず脚症候群が出現した場合には、可能であれば原因薬剤の変更を行う。ただし、一度これらの症状が出現すると、原因薬剤と思われた抗精神病薬を中止してもすぐには改善しない場合がある。かといって、統合失調症では、精神症状の悪化の可能性からドーパミン作動薬を使用するのは避けたい。こ



うした場合には、就眠前に睡眠薬を投与する代わりにclonazepamを投与する。眠前投与の場合には、2~3 mgまでは使用して問題ないと思われる。

### 3. 睡眠時遊行症

抗精神病薬ではフェノチアジン系の薬剤は単独<sup>36)</sup>、あるいはlithiumとの併用<sup>25)</sup>で睡眠時遊行症を起こすため注意が必要である。thioridazine, perphenazineが睡眠時遊行症を起こすことが報告されている。Charneyら<sup>2)</sup>は、lithiumと抗精神病薬の併用療法を行った患者114例中10例に、睡眠時遊行症の出現をみたとしている。

## 3 抗うつ薬

多くの抗うつ薬は、睡眠に影響を与えるが、結果として睡眠を改善させる場合も、これを障害する場合もある。また日中の眠気を引き起こす場合もある。うつ病患者がすでに睡眠障害や日中の眠気などの問題を持っているため、抗うつ薬の睡眠に関する副作用の評価は難しい。抗うつ薬に関して、終夜睡眠ポリグラフ検査による睡眠構築の変化と自覚的な睡眠に関する訴えが必ずしも相関するわけでないため、終夜睡眠ポリグラフ検査で得られたデータの臨床における有用性は限定的である。

ここでは、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン2受容体遮断薬について、睡眠覚醒に与える影響について述べる。三環系抗うつ薬に関しては、眠気、レム睡眠行動障害や悪夢などの睡眠時随伴症が問題になる。SSRIやセロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)では不眠がみられることが報告されている<sup>20)</sup>。lithiumについては、投与初期に不眠の改善と日中の眠気が出現するとの報告もあるが、直接作用かあるいは基礎にある気分障害への治療効果による二次的な作用かは明らかになっていない<sup>15)</sup>。

### 1. 眠気

抗うつ薬投与時の眠気は、主に中枢における

ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断作用によるが、セロトニン2受容体遮断作用も関連していると考えられている<sup>20)</sup>。日中に投与した場合に眠気の副作用が強い薬剤として、三環系抗うつ薬の中ではamitriptylineやtrimipramine<sup>7)</sup>、セロトニン2受容体遮断作用の強いtrazodoneや四環系抗うつ薬のmianserinが代表的である。これらの薬剤は睡眠薬として、中途覚醒や熟眠障害に対してしばしば使用される<sup>24)</sup>(表1)。こうした場合において、いずれも消失半減期の長い薬剤であるため、高用量になると持ち越し効果としての起床時の眠気が出現することがある。日中にこれらの抗うつ薬を投与した際の眠気について、反復睡眠潜時検査などの客観的な評価を行った研究はほとんどない。

### 2. 不眠

SSRIやSNRIでは不眠がみられることがある。臨床試験においてはSSRIを投与されたうつ病患者の5~35%に不眠がみられた<sup>20)</sup>。日本では使用されていないSNRIであるvenlafaxineでは4~18%に不眠が報告されている<sup>20)</sup>。健康人に投与した場合、fluoxetine(日本で未発売)やparoxetineで相睡眠時間の減少、中途覚醒の増加などが終夜睡眠ポリグラフ検査を用いた研究で明らかにされている。fluvoxamineもうつ病患者を対象とした終夜睡眠ポリグラフ研究で同様な睡眠時間の減少と中途覚醒増加が認められている<sup>20)</sup>。SSRIによる不眠は、一部のセロトニン受容体における刺激作用と関連すると考えられており、セロトニン2受容体遮断作用の強いtrazodoneの眠前投与が効果的とされしばしば使用される<sup>4)</sup>。SSRIやSNRIにおいては、不眠の副作用があると同時にそれよりやや頻度は少ないが、眠気の副作用も報告されている。

SSRIやSNRIで不眠に関しては、終夜睡眠ポリグラフ研究から、周期性四肢運動障害でみられるような睡眠中の周期性四肢運動(不随意運動)を増加させるために起こる可能性も示唆されている<sup>20)</sup>。これら薬剤投与で不眠がみられた場合には、まず睡眠中の四肢不随意運動の観察

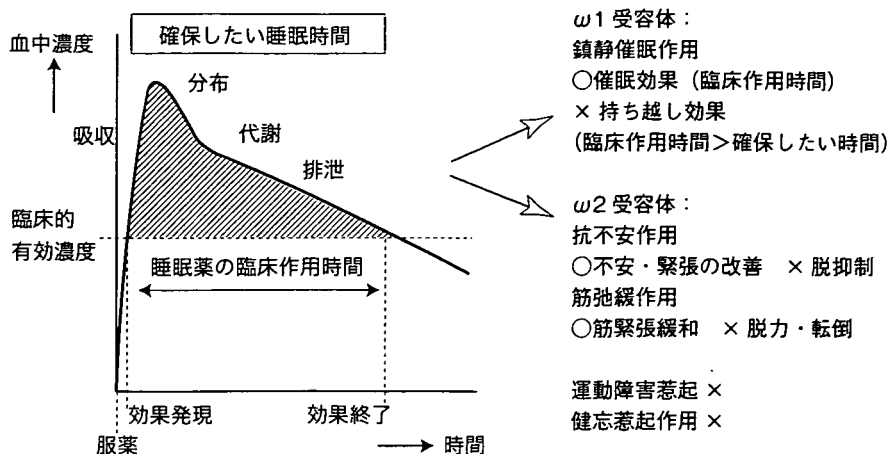


図1 睡眠薬の作用に関する概念図 (文献22より)

がメカニズムの理解に有用なことがある。

### 3. レム睡眠行動障害

レム睡眠行動障害では、睡眠中に寝言や暴力的動作がみられ、このために同室者を殴ってしまったり、室内のドアや障子などを壊してしまう。こうした行動中であっても、大声で呼びかけ、体を揺らすなどすると完全に覚醒させることができ、寝言や暴力的動作に一致した夢見体験の内省が得られることが多い<sup>21)</sup>。レム睡眠中に本来働くべき錐体路抑制機構の機能が低下し、夢見体験が行動となって現れたものと考えられている<sup>1)</sup>。特発性で50～60歳代以上に多くみられるが、近年パーキンソン病や多系統変性症の前駆症状として現れることに注目が集まっている。三環系抗うつ薬投与によりレム睡眠行動障害がみられることがある<sup>10)</sup>。健常人に抗コリン作用が強いclomipramineを投与した際<sup>13)</sup>や抗コリン作用を持つ抗パーキンソン薬であるbiperiden投与においてレム睡眠行動障害と同様の異常なレム睡眠がみられることから考え、おそらく三環系抗うつ薬の中枢性抗コリン作用が関係していると考えられる。しかし、SSRIであるfluoxetineの投与でレム睡眠行動障害が出現したとの報告もあり<sup>19)</sup>、そのメカニズムについては不明な点が多い。レム睡眠行動障害は、臨床的に中枢性抗コリンによるせん妄と

も関連して出現することがあり、抗うつ薬投与中に激しい寝言や睡眠中の寝ぼけがみられた場合には疑う必要がある。疑われる薬剤の中止、benzodiazepine系薬剤であるclonazepamを就寝前に投与を行う<sup>10)</sup>。

## 4 抗不安薬・睡眠薬

### 1. 日中の眠気と持ち越し効果

Benzodiazepine系抗不安薬を日中に投与中の患者において眠気や過鎮静がみられることがある。睡眠薬として投与している場合には、薬の効果が翌朝以後まで持続し、眠気、ふらつきなどの持ち越し効果がみられることがある。さらに、日中の精神作業能力の低下を招くこともあるので注意が必要である<sup>21)</sup>。半減期が長いもの、用量が多い場合にみられる。特に高齢者には転倒の原因となり得るため特に注意すべきである。持ち越し効果が問題となる場合には、睡眠薬を減量するか、より作用時間の短いものに変更する。

Benzodiazepine系薬剤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>12)</sup>。消化器疾患に用いられる抗末梢性コリン作用を持

つ鎮痙薬、過活動性ぼうこうなどの泌尿器疾患治療のための抗コリン薬、末梢性抗コリン作用の強い抗パーキンソン薬、抗うつ薬、抗精神病薬を投与している場合にもこうした吸収遅延が起こりうる。吸収遅延があると、入眠効果の低下、結果的に起こる作用時間の延長により、起床時の覚醒困難、眠気などの持ち越し効果が起こりうる。

## 2. 反跳現象・退薬症候

服薬を連用後、突然中止すると反跳性不眠が出現する。不眠の程度は睡眠薬服用以前よりさらに重篤になる場合がある。作用時間の短い睡眠薬で出現しやすい症状である。大量連用していた場合や脳障害患者では、悪夢、不安焦燥、振戦、発汗、稀にせん妄などが出現することがあるので注意を要する<sup>21)</sup>。作用時間の短い睡眠薬を離脱する場合には、漸減法を用いる。これがうまくいかないときは、より作用時間の長い睡眠薬に置き換えてから、減量する。

## 3. 睡眠時無呼吸症候群

患者は、睡眠中の舌の沈下により気道が塞がれ、大きないびきをかき、呼吸が停止する。呼吸が停止すると血液中酸素濃度の低下により覚醒反応が起こる。睡眠の質的低下のため、昼間の強い眠気、気力や集中力の低下をもたらす。このため日中の眠気を主訴として受診する<sup>21)</sup>。高血圧、不整脈などの循環器系疾患の発症・悪化要因ともなる。アルコールや通常不眠に頻用される benzodiazepine 系睡眠薬は、筋弛緩作用や呼吸抑制作用を持つため、かえって無呼吸を促進し睡眠障害を悪化させる<sup>21,22)</sup>。診断には、終夜睡眠ポリグラフ検査および夜間の血中酸素飽和度の測定が必要であるため、専門医へ紹介する。現在行われる治療は、経鼻的持続気道陽圧法、体重減少、歯科装具による舌沈下防止が主体である。benzodiazepine 系睡眠薬投与中の患者で睡眠時無呼吸症候群が疑われた場合には、薬物の変更が必要となる。鎮静・催眠作用のある抗精神病薬や抗うつ薬で置き換えることも行われる。

## 4. 睡眠時遊行症

超短時間作用型の benzodiazepine 使用中の患者で健忘症候群が出現することが多く報告されているが、このなかには臨床的に睡眠時遊行症とよく類似した異常行動を示す症例が含まれている。これらと睡眠時遊行症との異同については現在のところ不明である。Lauerma<sup>9)</sup> は、むずむず脚症候群の患者への triazolam 投与で睡眠時遊行症が出現した症例を報告している。Regestein と Reich<sup>17)</sup> は temazepam または triazolam で治療中の不眠症患者で睡眠時遊行症がみられたと報告して、これら薬剤の睡眠後半での急激な血中濃度の低下が異常行動と関係があると考えている。非ベンゾジアゼピン超短時間型睡眠薬 zolpidem による睡眠時遊行症も報告されている<sup>11)</sup>。ときに、睡眠薬服用に伴う睡眠時遊行症中に過食のエピソードを伴うことがある。疑われる薬物の減量を行うが、これが困難なときには、より作用時間の長い睡眠薬や鎮静・催眠作用のある抗精神病薬や抗うつ薬に置き換える。

## 文献

- 1) American Academy of Sleep Medicine : The international classification of sleep disorders, second edition, diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005
- 2) Charney DS, Kales A, Sondatos CR et al : Somnambulistic-like episodes secondary to combined lithium-neuroleptic treatment. Br J Psychiatry 135 : 418-424, 1979
- 3) Charney DS : Sleep architecture in psychotropic-induced somnambulism. Am J Psychiatry 136 : 461, 1979
- 4) Clark NA, Alexander B: Increased rate of trazodone prescribing with bupropion and selective serotonin-reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants. Ann Pharmacother 34 : 1007-1012, 2000
- 5) Glassman JN, Darko D, Gillin JC : Medication-induced somnambulism in a patient with schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 47: 523-524, 1986
- 6) Goldbloom D, Chouinard G : Clonazepam treatment of neuroleptic-induced somnambulism. Am J Psychiatry 141 : 1486, 1984

- 7) Hohagen F, Montero RF, Weiss E et al : Treatment of primary insomnia with trimipramme: an alternative to benzodiazepine hypnotics? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244 : 65-72, 1994
- 8) Kraus T, Schuld A, Pollmacher T : Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 19 : 478-479, 1999
- 9) Lauerma H : Nocturnal wandering caused by restless legs and short-acting benzodiazepines. *Acta Psychiatr Scand* 83 : 492-493, 1991
- 10) Mahowald MW, Schenck CH : REM sleep parasomnias. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, fourth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, pp897-916, 2005
- 11) Mendelson WB : Sleepwalking associated with zolpidem. *J Clin Psychopharmacol* 14 : 150, 1994
- 12) 中野重行 : 薬物動態学理論の治療医学への応用. 中野重行編 : 臨床老年医学大系 19 巻. 情報開発研究所, 東京, pp113-133, 1984
- 13) Niiyama Y, Shimizu T, Abe M et al : Cortical reactivity in REM sleep with tonic mentalis EMG activity induced by clomipramine: an evaluation by slow vertex response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86 : 247-251, 1993
- 14) Nishimatsu O, Horiguchi J, Inami Y et al : Periodic limb movement disorder in neuroleptic-induced akathisia. *Kobe J Med Sci* 43 : 169-177, 1997
- 15) Obermeyer WH, Benca RM : Effects of drugs on sleep. *Neurol Clin* 14 : 827-840, 1996
- 16) Oberndorfer A, Saletu-Zyhlarz G, Saletu B : Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on objective and subjective sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 42 : 69-81, 2000
- 17) Regestein QR, Reich P : Agitation observed during treatment with newer hypnotic drugs. *J Clin Psychiatry* 46 : 280-283, 1985
- 18) Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L et al : Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increased delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 46 : 141-143, 1999
- 19) Schenck CH, Mahowald MW, Kim SW et al : 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
- 20) Schweitzer PK : Drugs that disturb sleep and wakefulness. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, fourth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, pp499-518, 2005
- 21) 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
- 22) Takahashi KI, Shimizu T, Sugita T et al : Prevalence of sleep-related respiratory disorders in 101 schizophrenic inpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 52 : 229-231, 1998
- 23) 内山 真, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一 : 精神科系 睡眠薬 図解 薬の効き方・使い方. 羊土社
- 24) Walsh JK, Roehrs T, Roth T : Pharmacologic treatment of primary insomnia. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, fourth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, pp749-760, 2005
- 25) Wetter TC, Brunner J, Bronisch T : Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 35 : 109-111, 2002
- 26) Yamashita H, Horiguchi J, Mizuno S et al : A case of neuroleptic-induced unilateral akathisia with periodic limb movements in the opposite side during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 53 : 291-293, 1999

\* \* \*