

---

**薬局**別冊

January 2008

Vol.59 No.1

---

**特集**

# **睡眠を調節する 2つのメカニズム**

内山 真

株式会社 **南山堂**

# 睡眠を調節する2つのメカニズム

内山 真\*

## 睡眠の調節

ここでは私たちがなぜ眠るのか、眠りのメカニズムについて睡眠学の立場から考えてみる。地球上のすべてのほ乳類は1日のなかで必ず睡眠をとる。睡眠をとらせないとすると生命が危機的状況に陥る。睡眠学研究の初期には、疲労により覚醒が困難になると睡眠が起こるという考えが支配的であった。つまり、覚醒機構が疲労して受動的に活動低下に陥った状態が睡眠であるという見方である。しかし、睡眠学研究の発展により、睡眠はもっと能動的な過程であることがわかった。すなわち、脳の中には睡眠を起こすための部位があり、この部位が活発に働くことにより睡眠が起こるという考えである。現在も、こうした睡眠を制御する脳部位(睡眠中枢)についての研究が盛んに行われている。これまでに睡眠調節の仕組みとして2つのメカニズムが働いていることがわかってきた。第1は、**睡眠恒常性維持機構**、つまり疲れたから眠るしくみであり、第2は**体内時計機構**、つまり夜だから眠るしくみである。

\* 日本大学医学部精神医学系 教授

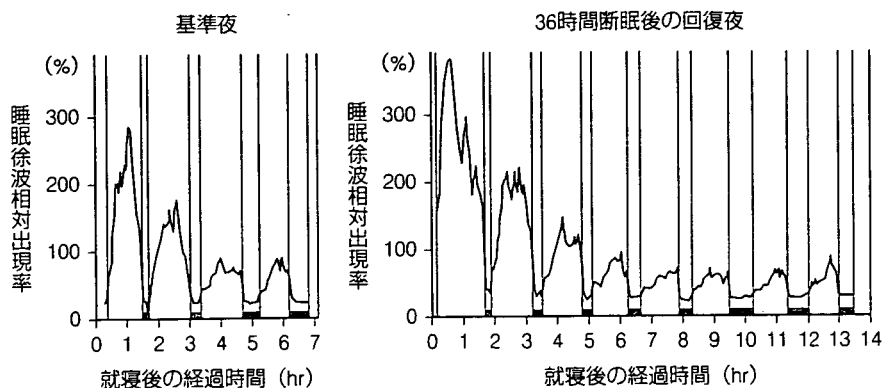
## 睡眠恒常性維持機構： 疲れたから眠る仕組み

長く覚醒していると脳も酷使され、オーバーヒートを起こしてしまう。これを防ぎ、脳をさまし休息させるのが、疲れたから眠る仕組みである。睡眠不足が続くと日中でも眠気が強くなり、夜は深く眠るようになる。睡眠不足の状態においた被験者の夜間睡眠を脳波で調べると、深いノンレム睡眠が増加し長く眠る(図1)。つまり、長く覚醒していて睡眠不足になると睡眠は深く長くなる。これは、睡眠恒常性維持機構が活発に働き、大脳を疲労に応じて積極的に休息させている状態と考えられる。この働きを担うのがノンレム睡眠である。

大脳皮質は進化とともに大きくなっている。巨大化した大脳は大量のエネルギーを要求するうえ疲弊しやすいため、機能を維持するには十分な休息が必要になってきた。したがって、長い間覚醒していればいるほど、その後の深いノンレム睡眠である徐波睡眠が増加する。すなわち、一種の恒常性(ホメオスタシス)維持機能といえる。

深いノンレム睡眠中は、身体の中でも重要な変化が起こる。主に子どもの成長や体の修復に関係する成長ホルモンは、深いノンレム睡眠で熟睡している時にもっとも活発につく

図1 断眠による夜間睡眠の変化



縦軸は睡眠脳波のスペクトル解析から得られた 0.75~4.5 Hz の睡眠徐波活動を示す。下に黒く示してあるのがレム睡眠である。36 時間断眠後の回復夜では睡眠開始数時間において睡眠徐波活動が高まり、睡眠全体が長くなっている。

(文献 1)より改変引用)

られる。深いノンレム睡眠がとれないと成長ホルモンの分泌が低下する。抗生物質のなかった時代に、よく眠る肺炎患者は早く回復するといわれていた。細菌やウイルスなどの外敵が身体に侵入すると、防御機構が働き、白血球がこれらを排除する。こうした時、つくられる免疫関連物質のなかには体内の免疫機構を活性化するとともに、深いノンレム睡眠を誘発する作用をもつものがある。感染時に眠たくなるのはこうした物質が作用しているからと考えられている。

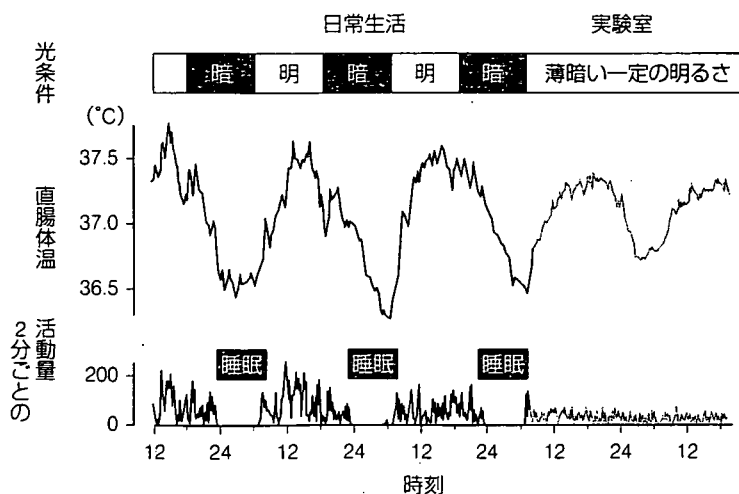
こうした睡眠調節には、体の中で作られる睡眠物質の作用が関与していると考えられている。睡眠物質の存在は、20 世紀の初頭から観察されていた。実験的に何日も眠らせないようにして、眠気が非常に強い状態にある動物からとった脳脊髄液を、ほかの睡眠不足でない動物の脳室内に注入すると睡眠が誘発されたのである。つまり、長く覚醒状態が続くと脳が疲労するが、これにつれて眠気を誘う睡眠物質が蓄積していたと考えられる。現在、

睡眠物質として、プロスタグランジン、サイトカイン、神経ペプチド、ウリジン、グルタミン酸などが研究されている。なかでもプロスタグランジン D<sub>2</sub>はもっとも研究されている。

### 体内時計機構：夜だから眠る仕組み

次の日に早く起きなければいけないということで、いつもより3時間早く床に就いても、速やかには眠れない。週に1回の深夜勤務後帰宅して朝床に入るが、疲れがたまっているのに眠りにくく、眠れても何度も目覚める。欧州や米国など7時間以上時差のある地域に出張すると、日本の夜にあたる時間帯は何となく調子が出ず、日本の昼にあたる時間帯に眠ることになるため熟睡できない。このように社会スケジュールの変化や意思によって睡眠時間帯を急速に変えようとしてもうまくいかないのは、体内時計により1日のうちで眠る時間帯がコントロールされているためであ

図2 恒常的条件下での深部体温の変化



実験室において昼夜の環境変化をなくし、36 時間にわたり安静状態で眠らず過ごした時の深部体温(直腸体温)の変化を示す。このように恒常条件下でも体温のリズムは 24 時間周期で動き、夜になると下がり、朝になると自然に上昇を開始する。

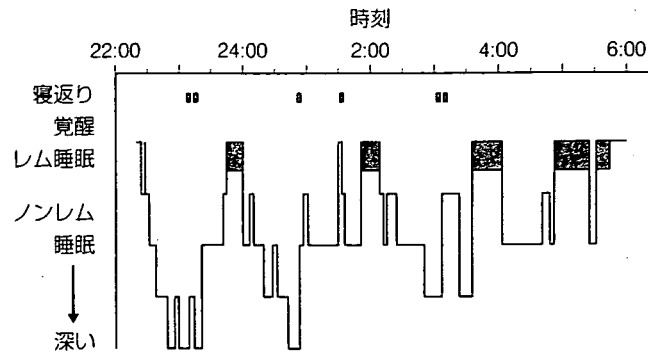
(文献 2)より改変引用)

る。

夜だから眠る仕組みは、脳の奥の視床下部の視交叉上核にある体内時計がつかさどっている。通常の生活を送る限り、われわれの体内時計は、日中に活動し、夜間に休息をとるよう 1 日のリズムを調節している。体内時計のリズム性を調べるには昼夜の環境変化をなくした条件下で、生体機能のリズム性を調べればよい。図2に、昼夜による環境変化および行動変化を統制した条件における深部体温の変化を示す。実験では、室温、湿度、明るさを一定に保った室内で同じ姿勢を 40 時間保って眠らずに過ごさせた。食事も 2 時間ごとに等量与えた。こうした条件においても、深部体温は夜の時間帯に低く、日中の時間帯に高い 24 時間のリズムを示す。ヒトの体温の日内変動は、環境条件、活動や休息、食事などによる受動的な変化でなく、内因性に生み出されるリズムであることがわかる。

体内時計は自律的に約 24 時間のリズムを発振するだけでなく、これを外界の明暗周期、つまり昼夜のサイクルに合わせる機能をもつ。時計でいえば、時報に合わせる機能である。ヒトでは、朝起きて目から入った太陽の光を感じると、体内時計は朝を認識する。これが時計を時報に合わせる機能である。体内時計が朝を認識すると、身体の内側の温度を上昇させ、身体を日中の活動に適した状態にする。そして、朝を認識してから 14~16 時間ほどすると、体内時計は眠りの準備を始める。皮膚からの放熱を活発にして体内の温度を下げるとともに、脳の奥にある松果体に指令を出し、メラトニンというホルモンを血液中に分泌させる。この時、徐々にだるく眠気を感じるようになり、私たちは通常 1~2 時間のうちに床に就くことになる。いつもより早い時間から眠ろうと意気込んでもなかなか寝つけないのは、体内時計による眠りの準備ができ

図3 36歳 健常男性の睡眠経過



36歳の健常男性の一夜の睡眠経過図。まず浅いノンレム睡眠から次第に深くなり、深いノンレム睡眠がしばらく続く。そして、大きな体動(寝返り)の後、浅いノンレム睡眠に引き続き、最初のレム睡眠が出現する。入眠から最初のレム睡眠までの時間は平均すると90分くらいである。しばらく続いた後、再びノンレム睡眠に入っていく。その後、レム睡眠はノンレム睡眠と交代しながら90~120分程度の周期でくり返し出現する。睡眠前半に深いノンレム睡眠が多い。一方、レム睡眠の出現は、早朝にかけて増加する。

ていないからである。

レム睡眠は、ノンレム睡眠と比べて脳の皮質活動からみて睡眠は浅いが、骨格筋活動が抑制されている状態である。レム睡眠の時に夢見を体験する。このレム睡眠は、1日のなかで朝方の時間帯に多く、体内時計により出現が支配される時刻依存性の睡眠である。生物にとってレム睡眠の意義とは、主に骨格筋の緊張を積極的に抑制することで身体を非動化させ、外部の昼夜リズムに合わせて骨格筋など運動器を休めることにあると考えられる。図3に健常人の睡眠経過を示す。朝方になるにしたがってレム睡眠が増加するとともに深いノンレム睡眠が減少し、次第に睡眠が浅くなり、朝の目覚めを準備しているとも考えることができる。

## 2つの機構が一致して働かないと

日中に活動し、夜間に睡眠をとる場合には、睡眠恒常性維持機構と体内時計機構は、協力

して睡眠の開始や維持にあたる。睡眠恒常性維持機構により、日中に覚醒して疲れた分の眠気が出現するとともに、体内時計機構が休息状態をつくりだし質のよい睡眠が得られる。現代の生活のなかでは、2つの機構が同じタイミングで働くことができない状態が時に出現する。こうした状態は、深夜勤務後の日中睡眠や時差地域にジェット機で急速に移動した直後の睡眠においてみられる。

深夜勤務後に帰宅して日中睡眠をとる際には、夜間覚醒して過ごしていたために脳は疲労しており睡眠恒常性維持機構の働きで眠気は強い。しかし、体内時計機構により、脳や体の状態は夜間の休息に適した状態から日中の活動に適した状態に切りかわっている。このため疲れて眠いのに安定した睡眠がとれず、起床後に疲労回復感が乏しくなる。時差地域への急速な移動による不眠も同様に理解しうる。数時間以上時差のある地域へジェット機で高速移動すると、出発地の時刻(昼夜のサイクル)にあわせて時を刻んでいた体内時計が

到着地の時刻と大きくずれてしまう。このため、到着地時刻にあわせて夜間眠ろうとしても、体内時計からみると夜の時間帯に入っていないことになり、不眠が生じやすくなる。

現代の生活で、学生は試験やレポートなど、勤労者は夜勤や仕事の締め切り、時差地域への旅行や出張により睡眠時間帯が不規則になる機会が多い。こうした状態においては、体内時計の指し示す夜でない時間帯に眠ることになるために睡眠の質が低下しやすいことに

注意する必要がある。

。 文 献 。

- 1) Borbely AA, Achermann P: Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine, fourth edition. p.405-417, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005
- 2) Uchiyama M, Mayer G, Meier-Ewert K: Effects of vitamin B12 on circadian body temperature rhythm. Jpn J Psychiatry Neurol 48: 504-505, 1994



**BRIGHTLINE**  
**U**  
Urology

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤 薬価基準収載

**アビショット錠25mg・50mg・75mg**

Avishot® Tablets 25mg・50mg・75mg 一般名: ナフトピジル

●指定医薬品、処方せん医薬品: 注意-医師等の処方せんにより使用すること

●「効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意」等につきましては製品添付文書をご参照ください。

製造販売元 (資料請求先)  
**Organon** **日本オルガノン株式会社**  
〒530-0003 大阪市北区堂島1-6-20

2007年3月作成

## 睡眠障害治療に有用な臨床検査

内山 真\*

抄録：不眠は、一般人口において高頻度にみられる精神医学的問題であり、一般身体科患者においても非常に頻度が高い。一般身体科において十分な対応ができない場合には、精神科での治療を要請される。ナルコレプシーや特発性過眠症など日中の過剰な眠気を呈する睡眠障害についても精神科で対応を求められることが多い。このため、精神科医はこれらの睡眠障害診断と治療について包括的知識が必要とされる。睡眠薬による不眠症治療開始時に注意を払うべき副作用と身体状況、睡眠薬の薬物動態、睡眠薬使用中の身体チェックや検査などについて述べ、さらに過眠症に用いられる精神刺激薬の副作用、投与開始時に行うべき検査、投与中に行うべき検査について述べた。

精神科治療学 23(1); 47-53, 2008

Key words : *sleep, insomnia, hypnotics, hypersomnia, psychostimulant*

### はじめに

不眠は、一般人口において最も高頻度にみられる精神医学的問題であり、一般身体科患者においても非常に頻度が高い。一般身体科において十分な対応ができない場合には、精神科での治療を要請される。ナルコレプシーや特発性過眠症など日中の過剰な眠気を呈する睡眠障害についても精神科で対応を求められることが多い。最近では、むずむず脚症候群や周期性四肢運動障害などの睡眠障害を持つ患者が、不眠や日中の過剰な眠気を主訴に精神科を受診することがある。このため、精神科医はこれらの睡眠障害治療について包括的知識

Clinical examinations and investigations in the treatment of sleep disorders.

\*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, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Nihon University School of Medicine, 30-1, Oya-guchi-kami-cho, Itabashi-ku, Tokyo, 173-8610 Japan.

が必要とされる。

本稿では、睡眠障害治療薬開始時に注意を払うべき副作用と身体状況、使用中の身体チェックや検査などについて、不眠症における睡眠薬投与、過眠症における精神刺激薬投与などを中心に述べる。

### I. 不眠症

#### 1. 不眠症の診断について

不眠の訴えに適切に対応するには、「眠れない」という訴えをより具体的に、症状として把握することが重要である。寝つきが悪いのか（入眠障害）、眠ってから頻回に目覚めてよく眠れないのか（中途覚醒）、早く目覚めすぎて困っているのか（早朝覚醒）、休息感が欠如しているのか、について具体的に症候としてつかむ必要がある。さらに、睡眠時無呼吸症候群、周期性四肢運動障害やむずむず脚症候群などの特異的睡眠障害の鑑別を行う。さらに、初期のうつ病で不眠のみが前

表1 不眠の診断に必要な情報

1. 訴えの背景にある不眠症状（入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒）は？
2. 睡眠の質（休息感や熟眠感）はどうか、患者がそれをどう感じているか？
3. 睡眠中のいびきや呼吸停止、下肢のびくつきやむずむず感などがあるか？
4. 不眠の頻度はどのくらいか？
5. 眠れないと日中にどのような症状があるのか？
6. 日中調子よく過ごすのに何時間の睡眠が必要と思っているか？
7. 日常および週末の就床時刻および起床時刻は？
8. カフェイン飲料およびアルコール飲料の使用は？
9. 就床直前はどのように過ごしているか？
10. 身体疾患や精神疾患があるか、服薬しているか、その薬物は？

景症状である場合もあるので注意しなければならない。さらに患者の睡眠習慣について、表1に挙げた項目については必ず確認する必要がある。こうした鑑別診断および特異的睡眠障害の除外を行った上で、不眠症の診断がなされる。

大きなストレスを受けると、一過性に不眠が起こる。しかし、この時の対処が適切でないとこれが慢性化して不眠症に発展する。寝つけないで苦しい思いを経験すると、眠りに対するこだわりが強くなる。こうなると精神的ストレスが解消されても寝つき自体が唯一の関心事となる。このような場合、床につくと今晚は気持ちよく寝つけるかどうかということが一番の不安の種になる。こうした不安のため頭がさえてしまいさらに寝つけないくなる。つまり、不眠を恐れるあまり、入眠時の不安が増強され、慢性化する。こうした機転で慢性不眠症になる人が多くいる。

睡眠時間にこだわりを持つことがこうした不眠恐怖をもたらす原因となる場合がある。8時間が標準的睡眠時間でこれより短いと睡眠不足だと思っている患者は多い。しかし、日本の疫学調査において良く眠れている人たちの平均睡眠時間は6.5～7.5時間程度である<sup>7)</sup>。睡眠時間は、体質によって、年代によって、日中の活動量によってそれぞれ必要な長さが異なり、睡眠時間を意図的に長くすることはできない。早くに床に就くようにな

るなどの睡眠習慣の変化により、床の上で過ごす時間が増え、かえって眠りにつくのに時間がかかるようになったり、夜中に何度も目覚めていたりすることがある<sup>7)</sup>。

夕食後のカフェイン摂取が不眠の原因になっていることもある。カフェインの作用が数時間持続することは、知らない人が多い<sup>7)</sup>。夕食後のカフェイン摂取が入眠困難の原因となっている可能性はあり得る。コーヒーや茶類はもとより、ビン入りのスタミナドリンクやビタミン飲料には、かなりの量のカフェインが含まれているものもあるため注意が必要である。疲れがとれて体がすっきりするなどの理由で就寝直前に熱い風呂に入るのが好きな人がいるが、これは一方で入眠障害の原因となりうるので注意が必要である。就寝直前に入浴する場合は少しぬるめにする。

慢性疾患の治療に比較的高頻度に用いられる薬物のなかには副作用として不眠をもたらすものがあるので注意する必要がある。抗結核薬の isoniazid、降圧薬の reserpine や methyldopa、抗パーキンソン薬のドーパ製剤、propranolol などのβ遮断薬、インターフェロンがよく知られている<sup>7)</sup>。

## 2. 不眠の背景にある睡眠障害

不眠を呈する代表的睡眠障害を臨床的に除外する。以下に述べるような特殊な診断・治療を必要とする特異的睡眠障害が疑われた場合には速やかに専門施設に紹介し、終夜睡眠ポリグラフ検査を行う。

### 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、中途覚醒を主に訴える場合もある。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。このため、鑑別が必要である。いびき、呼吸停止については家族に観察してもらいとよい。確定診断には、終夜睡眠ポリグラフ検査が必要である。治療としては、経鼻的持続陽圧補助呼吸療法が適応となる。経鼻的持続陽圧補助呼吸療法を行って無呼吸が改善されてい



るにもかかわらず不眠がある場合には、睡眠薬を併用することがある。

### 2) 周期性四肢運動障害とむずむず脚症候群

周期性四肢運動障害は、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検査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びくつきなどが観察できる。

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、自分で関係づけてしまい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。

周期性四肢運動障害およびむずむず脚症候群とも、睡眠薬は有効でない。背景にある不随意運動を治療するドパミン作動薬やベンゾジアゼピン系薬剤である clonazepam を眠前に投与する。ドパミン作動薬としては、pramipexole 0.125~0.5mg, ropinirole 0.25~0.5mg が用いられる。ドパミン作動薬を使用する場合には、吐き気などの消化器系の副作用に注意する。Clonazepam を投与する場合は0.5mg から開始し、2mg 程度まで増量する。周期性四肢運動障害およびむずむず脚症候群の背景に鉄欠乏性貧血や腎機能障害が存在する場合には、これらの身体疾患の適切な治療により、症状が軽快することがある<sup>7)</sup>。このため、これらの疾患が疑われた場合には血算、血清フェリチン、血清鉄、腎機能の検査は必須である。

### 3) 概日リズム睡眠障害

夏休み中に夜更かしのくせ、試験勉強で徹夜をしたあと、夜のアルバイトなどをきかっけとして、睡眠をとる時間帯が遅れてしまっ、朝の4時とか5時とか一定の時刻にならないと入眠できず、一方ひとたび眠りにつくとぐっすり眠ってし

まい昼頃にならないと起きられないというのが概日リズム睡眠障害で、最も多い睡眠相後退症候群である<sup>7)</sup>。こうした場合、体内時計を早めることが一番の解決法になる。体内時計は眼から入った太陽の光を認識することで朝を知る仕組みを持っているから、朝の一定時刻に、例えば7時になったら、必ず日光が顔にあたるようにしてやればよい。朝日が顔にあたるように窓際にベッドを移し、朝の一定時刻に家族が必ずカーテンや雨戸を開けることにする。すると体内時計が徐々に進み、入眠できる時刻が早くなってくる。こうした生活指導が奏効しない場合には、専門医へ紹介する。

### 3. 不眠症に睡眠薬を投与する場合の注意点(図1)

睡眠薬を投与する場合には、確保したい、あるいは望まれる睡眠時間の間だけ、催眠作用があり、起床後にはできる限りこの作用がないことが要求される。睡眠薬を有効に使用するには、薬物の作用だけでなく薬物動態を考える必要がある。このため薬物動態に影響を与える身体疾患や使用中の身体疾患治療薬などに注意を払う必要がある。

現在、睡眠薬として使われているのはベンゾジアゼピン受容体作動薬である。不眠には、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒がある。さらに、これらに熟眠障害を伴うことがある。睡眠薬は、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒といった症状を明らかにした上で、それぞれの症状に対し適切な作用時間の睡眠薬を処方する。睡眠薬を選択する際に考慮すべき点として、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。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(図2)。

$T_{max}$  には、吸収と分布が関係する。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

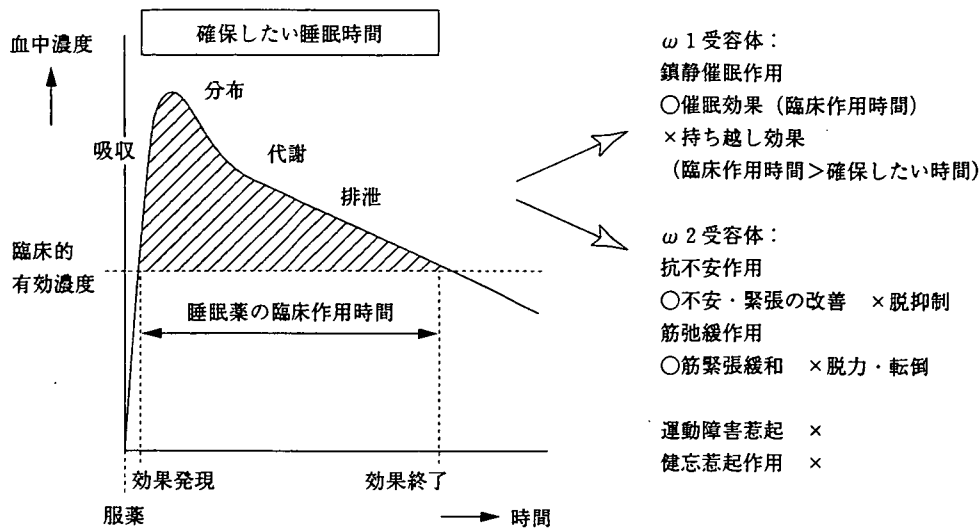


図1 睡眠薬の作用に関する概念図 (文献9より改変)

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>6)</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、ふらつきなどの持ち越し効果が起こりうる。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ため持ち越し効果につながる。このため、肝機能と腎機能については投与前にチェックし、持ち越し効果や過鎮静などがみられた場合にもこれらの身体的検査を行うことが望まれる。

ベンゾジアゼピン系薬剤投与時は、他薬剤との相互作用に注意する。肝の代謝酵素を阻害してベンゾジアゼピン系薬剤の血中濃度を高める作用を持つものとして、cimetidine, disulfiram, グレープフルーツに含まれる furanocoumarin などが挙げられる。相互作用による持ち越し効果や過鎮静が疑われる場合には、ほぼそのままの形でグルクロン酸抱合を受けて腎で代謝される lormetazepam や抗不安薬の lorazepam などを使う<sup>7)</sup>。

#### 4. 不眠をもたらす身体疾患

不眠症の薬物治療中に、ベンゾジアゼピン系薬剤の筋弛緩作用により睡眠時無呼吸症候群が起こりうることに注意を払う必要がある。特に、睡眠薬による治療を開始してから、いびきが増えた、中途覚醒がかえって増加した、日中の眠気が増したなどの訴えがあった場合には注意が必要である。持ち越し効果による眠気と睡眠時無呼吸症候群との臨床的な鑑別は、前者は、起床時に一番強く、通常昼頃までには次第に解消してくるが、後者が併発した場合には、午前・午後を問わず眠気が起こってくる点である。

疫学的に、不眠が高血圧、糖尿病の発症リスクになるという報告が最近になってみられているので紹介する。Suka ら<sup>8)</sup>は、企業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。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、入眠障害のあった場合は1.96、中途覚醒があった場合は1.88であった。Kawakami ら<sup>9)</sup>は、糖尿病の既往のない中年男性社員2,649人について追跡調査を行った。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

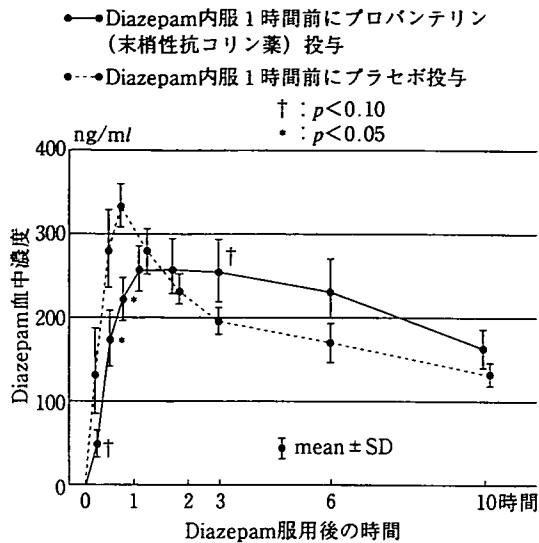


図2 Diazepamの吸収に及ぼす抗コリン薬の影響  
(文献6より改変)

跡疫学調査が行われている。Mallon ら<sup>4)</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。このように不眠患者は、生活習慣病のリスクが高いため、この点に留意して経過を見る必要があると考えられる。

## II. 過眠症

### 1. 概説

日中の過剰な眠気を主訴とする場合、まず第一に睡眠不足を疑う。自覚的睡眠不足は、日本成人の23.1%にみられ、若年者ほど訴えが多い<sup>3)</sup>。睡眠不足による日中の眠気が疑われる場合で、睡眠不足が明らかな場合には生活指導を行う。生活習慣上の明らかな原因が見出せない場合、あるいは生活指導で改善しない場合は、いずれも診断のための終夜睡眠ポリグラフ検査と反復睡眠潜時検査(multiple sleep latency test: MSLT)が必要なため専門医に紹介する。

### 1) ナルコレプシー

ナルコレプシーは、昼間の耐え難い眠気と、笑ったりびっくりすると全身の力が抜けてしまう情動脱力発作、寝入りばなに出現するかなしぼり様症状である睡眠麻痺や寝入りばなの幻覚(入眠時幻覚)を主徴とする代表的な過眠症である<sup>1,7)</sup>。この病気は、10歳台に発症する 경우가ほとんどで、中年期以降の発症は稀である。最初は昼間の眠気で発症し、情動脱力発作は1~2年たってから出現するのが普通だが、時には、昼間の眠気が10歳台に始まり、30歳台になって初めて情動脱力発作が出現することもある。診断には、臨床的に明らかな過眠の症状があることと、情動脱力発作のあることで十分であるが、客観的な補助診断として、終夜睡眠ポリグラフ検査による夜間睡眠の評価と引き続き反復睡眠潜時検査(multiple sleep latency test: MSLT)による眠気および入眠期レム睡眠の確認ができると診断は確実になる。HLA (human leukocyte antigen) について調べることも参考になる。薬物療法としては精神刺激薬を対症的に用いる。情動脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚などのレム睡眠関連症状に対しては、強いレム睡眠抑制作用を持つ三環系抗うつ薬、SSRI等の投与を行う。

特発性過眠症では、日中の過眠を特徴とし、1時間以上の昼寝をすることが多い。しかし、患者はこの昼寝によってもリフレッシュせずますます眠気が増加し、夜間睡眠も増加する<sup>1,7)</sup>。こうした亜型だけでなく、ナルコレプシーとよく似た眠気のパターンを示すが、情動脱力発作などのレム睡眠関連症状が明らかでない、いわばナルコレプシーの不全型と考えられるような症例もここに含まれる。薬物療法としては精神刺激薬を対症的に用いる。

### 2. 精神刺激薬による治療の概要と投与開始時の検査

日中の眠気に対しては、modafinil 100~300mg, methylphenidate 10~60mg や pemoline 25~100mgを用いる。Modafinilは2007年から日本で上市された。Modafinilは1970年代にフランスで開発された精神刺激薬で、多くの国において、ナルコレプシーを主とする過眠治療の第一選択となって

いる<sup>9)</sup>。80年代から90年代初めに行われた初期の臨床試験では、過眠症において100~300mgで夜間睡眠に悪い影響を及ぼさずことなく日中の眠気を改善させたがカタプレキシーやその他のレム睡眠関連症状に対する効果は限定的であった<sup>9)</sup>。最近の米国における283例のナルコレプシーを対象とした二重盲検試験では200~400mgで日中の眠気と患者の全体的状態の改善が認められた<sup>10)</sup>。半減期は10~12時間とされているが、臨床的に朝1回の投与で、10時間程度の効果が期待できる。より長時間の覚醒効果が必要な場合には、朝に加えて昼にも服用させる。

この薬物はこれまでであったドパミン系に作用する過眠症治療薬に比べていくつかの点で臨床的な優位性がある。治療用量で血圧に影響しない。耐性と依存が限定的である。コルチゾル、メラトニン、成長ホルモンなどの神経内分泌に影響を及ぼさない。イライラ感や焦燥感などの気分への影響が少なく、離脱時の反跳性眠気がほとんどみられない<sup>9)</sup>。

Methylphenidateは、眠気に対して比較的效果がシャープであるが血中半減期が2時間程度と短く、常用量における臨床的な作用時間は3~6時間である。このため、服用回数が多くなりがちで、日中の眠気を持続的にコントロールするのに適さない。18時以降は、不眠を起こす可能性があるため服用させないことが重要である。臨床的によくみられる副作用としては、頻脈、動悸、火照り感などが多い。Pemolineは血中半減期が12時間程度と長く、臨床的には6~10時間程度の効果が期待できる。朝のみ、または朝昼の服用で1日をカバーできる点で有利だが、methylphenidateと比較すると眠気に対する作用がシャープでない。

### 3. 投与後の身体検査項目

いずれの精神刺激薬を使用する場合にも、循環器系のチェックは必須である。血圧、心電図は最低限調べておく必要がある。甲状腺機能亢進症に関しても循環器系への影響から禁忌となっているため、甲状腺機能についてのチェックは投与前に行うべきである。高血圧がある場合は、methyl-

phenidateやpemolineの投与は原則的に行わず、modafinilを慎重に使用する。心電図上で不整脈が見られたり、冠動脈疾患が疑われる場合にも投与は見合わせる。精神刺激薬の投与が必要な患者でこれらの循環器系の異常が見つかった場合は、循環器科などの身体科で評価を受けて治療を行った後、あるいは治療しながら投与を行う。Methylphenidateやpemolineとモノアミン酸化酵素阻害薬を併用すると、高血圧が起こることがあるため、原則的に併用は行わない。

筆者は、ナルコレプシーでmethylphenidateやpemolineを使用中の患者については、基本的に半年に1回は心電図検査を行うようにしている。

Pemolineを使用する場合、肝機能障害が出現することに注意すべきである。投与前に、肝機能のチェックを行い、半年に1回は肝機能検査を行う。

### 文 献

- 1) American Academy of Sleep Medicine: The international classification of sleep disorders, 2nd ed., diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005.
- 2) Kawakami, N., Takatsuka, N. and Shimizu, H.: Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27; 282-283, 2004.
- 3) Liu, X., Uchiyama, M., Kim, K. et al.: Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan: the national epidemiological survey. *Psychiatry Res.*, 93; 1-11, 2000.
- 4) Mallon, L., Broman, J.E. and Hetta, J.: 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.
- 5) Mitler, M.M. and O'Malley, M.B.: Wake-promoting medications: Efficacy and adverse effects. In: (eds.), Kryger, M.H., Roth, T. and Dement, W.C. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, p.484-498, 2005.
- 6) 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, p.113-133, 1984.
- 7) 睡眠障害の診断治療ガイドライン研究会(編集): 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう, 東京.

- 2002.
- 8) Suka, M., Yoshida, K. and Sugimori, H.: Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *Occupation Health*, 45; 344-350, 2003.
- 9) 内山真, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一: 精神科系—睡眠薬. 山田信博編: 治療薬イラストレイテッド. 羊土社, 東京, p.179-182, 2004.
- 10) U.S Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group: Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann. Neurol*, 43; 88-97, 1998.