

study, after inputting body mass index and systolic blood pressure as covariates into the logistic regression model, the U-shaped association between sleep duration and HbA<sub>1c</sub> level was confirmed. From this result, it may be inferred that neither short nor long sleep duration is favorable for glucose metabolism. We expect that our findings will be applicable to future studies, and will make a useful contribution to preventive medicine and clinical practice.

There were several limitations in the present study. First, as self-reported questionnaires were used to obtain data on sleep duration, the data were not objective. However, some studies have stated that self-reported data on sleep status are concurrent, to a certain extent, with physiological data [36,37]. Second, since this study was cross-sectional, causal relationships between glucose metabolism disorders and sleep behavior could not be established. Therefore, we were unable to infer whether short or long sleep duration induces impaired glucose tolerance and consequently diabetes mellitus, or in contrast, whether impaired glucose tolerance induces sleep disturbance. Third, since a high percentage of the study subjects were elderly, there was a selection bias. Fourth, the questionnaire used did not include all items known to affect sleep and glucose metabolism. Employment status, noise, home environment, smoking habit, and alcohol consumption may affect sleep and glucose metabolism. Future analyses should include these items as adjustment factors.

## 5. Conclusion

Sleep duration showed a U-shaped association with HbA<sub>1c</sub> level. With regard to glucose metabolism, it is inferred that neither short nor long sleep duration is favorable, and that there may be an appropriate range of sleep duration.

## Acknowledgement

We thank Ms. Hiromi Sekine for her help with this study.

## References

- [1] Journal of health and welfare statistics: Health and Welfare Statistics Association in Japan (in Japanese), 2006; 84–8.
- [2] Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 2000;23:41–7.
- [3] NHK Broadcasting Culture Research Institute: Japanese Time Use Survey 2005 Report in Japanese: URL: <http://www.nhk.or.jp/bunken/research/life/life\_20060210.pdf>.
- [4] Spiegel K, Leproult R, Cauter EV. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9.
- [5] Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Cauter EV. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of Type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:1768–74.
- [6] Gislason T, Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints: an epidemiological study of 3201 Swedish men. *Acta Med Scand* 1987;221:475–81.
- [7] Hyypya MT, Kronholm E. Quality of sleep and chronic illnesses. *J Clin Epidemiol* 1989;42:633–8.
- [8] Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep* 2005;28:1457–64.
- [9] Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, et al. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatr* 2006;67:196–203.
- [10] Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:657–61.
- [11] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069–78.
- [12] Gary TL, Crum RM, Cooper-patrick L, Ford D, Brancati FL. Depressive symptoms and metabolic control in African-Americans with type2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:23–9.
- [13] Lawewnce F, Marilyn MS, Joseph TM, Patricia A, et al. Clinical depression versus distress among patients with Type2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:542–8.
- [14] Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385–1401.
- [15] Shima S, Shikano T, Kitamura T, Asai M. A new self-rating scale for depression (in Japanese). *Clin. Psychiatry* 1985;27:717–23.
- [16] I N, Kihara A, Ueda H, Tadano K. Evaluation of a Liquid Type Reagent, "Merck Liquid GLU", with Glu-DH Method (in Japanese). *Japanese Journal of Clinical Laboratory Automation* 1995;20:88–2.
- [17] Kadowaki K, Hanyuu M, Saito T, Katayama T, et al. Evaluation of hemoglobin A<sub>1c</sub> with a latex agglutination turbidimetric immunoassay and Adaptation to the autoanalyzer (in Japanese). *Rinsyokensakikisyaku* 1997;20:57–61.
- [18] Diabetes diagnostic criteria: Japan Diabetes Society 1999.
- [19] Meisinger C, Heier M, Loewel H. The MONICA/KARA Augsburg Cohort study. Sleep disturbance as a predictor of type2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia* 2005;48:235–41.
- [20] Mallon L, Broman JE, 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* 2005;28:2762–7.
- [21] Sridhar GR, Madhu K. Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;23:183–6.
- [22] Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H. Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:282–3.
- [23] Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline SR, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005;165:863–8.
- [24] Hjemdahl P. Stress and metabolic syndrome. *Circulation* 2002;106:2634–6.
- [25] Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Cauter EV. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008–19.
- [26] Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter EV. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141:846–50.
- [27] Lamon N, Tiggemann M, Dawson D. Factors predicting sleep disruption in type 2 diabetes. *Sleep* 2000;23:415–6.

- [28] Amagi Y, Ishikawa S, Gotoh T, Doi Y, Kayaba K, Nakamura Y, et al. Sleep duration and mortality in Japan: the Jichi medical school cohort study. *J Epidemiol* 2004;14:124–8.
- [29] Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, White DP, Schernhammer ES, Speizer FE, et al. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep* 2004;27:440–4.
- [30] Tamakoshi A, Ohno Y. JACC study group: self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: result from the JACC study, Japan. *Sleep* 2004;27:51–4.
- [31] Kojima M, Wakai K, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Lin Y, et al. Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan. *J Epidemiol* 2000;10:87–93.
- [32] Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buys RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833–9.
- [33] Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163:205–9.
- [34] Hasler G, Buysse D, Klaghofer R, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep* 2004;27:661–6.
- [35] Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANESI. *Sleep* 2005;28:1289–96.
- [36] Frankel BL, Coursey RD, Buchbinder R, et al. Recorded and reported sleep in chronic primary insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:615–23.
- [37] Hoch CC, Reynolds 3rd CF, Kupfer DJ, Berman SR, Houck PR, Stack JA. Empirical note: self-report versus recorded sleep in healthy seniors. *Psychophysiology* 1987;24:293–9.

## 第2章 各論

## 睡眠時無呼吸症候群

## 要旨

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は、睡眠中に無呼吸が頻発する特異な病態であるが、上気道が閉塞する閉塞型 SAS (OSAS) は決してまれな疾患ではない。睡眠中の上気道の閉塞は、咽頭部の形態的・機能的異常によって生ずる。したがって、上気道が狭小化しやすい肥満者や小顎症に認められることが多い。著明ないびきは OSAS に必発の徴候である。無呼吸が重症になると著しい低酸素状態となるため、循環系に大きな影響が及び、高血圧、冠動脈疾患、肺性心、脳血管障害などの合併症が起ってくる。また、無呼吸により睡眠が障害されるため日中に著しい過眠が出現し、交通事故や災害事故の原因となる。

SAS の診断は、上記の症状に加え、睡眠中の異常呼吸 (無呼吸 + 低呼吸) が1時間あたり5回以上 (無呼吸-低呼吸指数: AHI $\geq$ 5) の場合に診断される。したがって、確定診断には睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography) が必須である。5 $\leq$ AHI $<$ 15 を軽症、15 $\leq$ AHI $<$ 30 を中等症、AHI $\geq$ 30 を重症とするのが一般的であるが、我が国では、AHI $\geq$ 20 の場合に最も有効な治療法である経鼻的持続的気道内陽圧呼吸 (NCPAP) の適応を健康保険で認めている。

治療は重症例に対しては NCPAP が第1選択であり、その有効性、安全性とも確立されており極めて有効な治療法である。しかし、あくまで対症療法であり、また毎晩機器を装着して就寝することの煩わしさがあがり、治療の継続が大きな問題となる。軽症 ~ 中等症では、減量などの生活習慣の改善や口腔内装置が有効である。

## ● キーワード

閉塞型睡眠時無呼吸症候群

上気道閉塞

睡眠検査

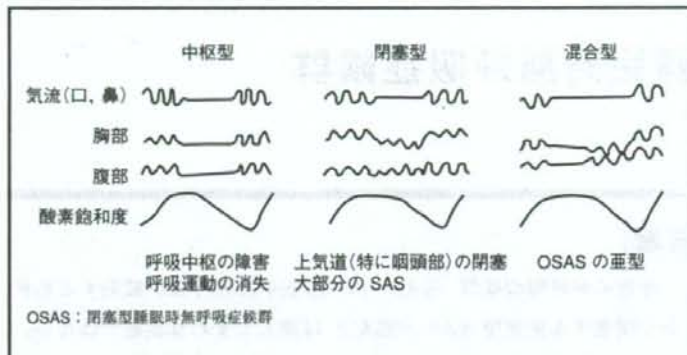
日中過眠

NCPAP

## 定義、疫学

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は、1976 年に Guilleminault ら<sup>1)</sup> により最初に報告され、「一晩の睡眠中に 30 回以上の無呼吸 (10 秒以上の口、鼻での気流の停止) が認められ、かつ、この無呼吸がレム睡眠だけでなく、ノンレム睡眠にも認められる病態」と定義されている。その後の本疾患の研究の発展は著しく、現在では、呼吸器科領域だけ

図1 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の3型



ではなく、循環器科、神経内科、精神科、耳鼻咽喉科、歯科領域にまたがる主要疾患の1つとして認識されている。

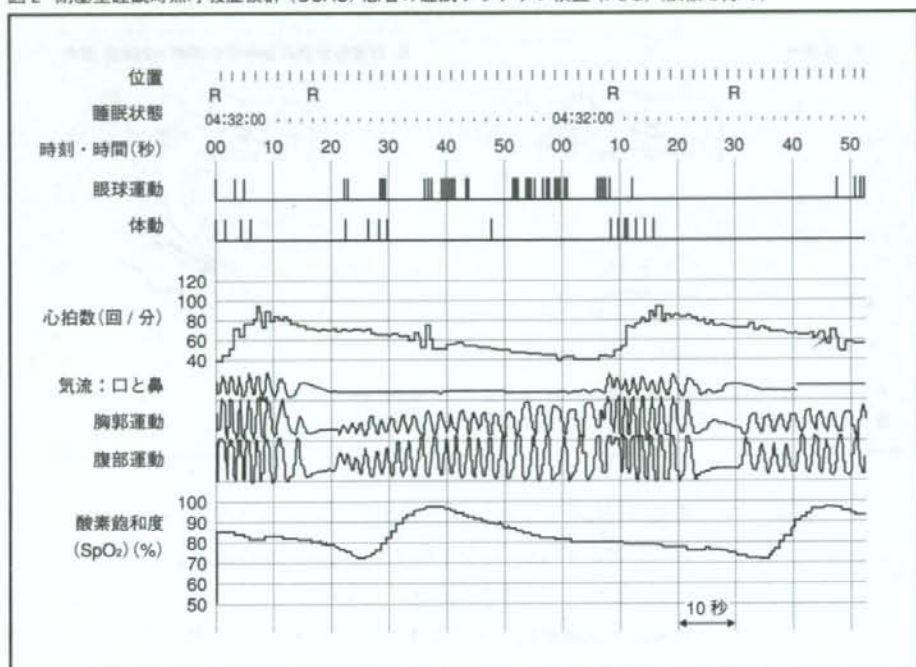
SAS の罹患率は想像以上に高頻度であり、米国における疫学調査では、成人男性の4%、女性の2%と報告されており<sup>2)</sup>、気管支喘息の数字に匹敵する。我が国ではいまだ信頼に足る疫学調査はないが、米国と同等の頻度であろうと考えられている。

### 病態生理

SAS は、睡眠中に種々の異常な状態が出現してくるため、その診断には、後述する睡眠ポリグラフ検査 (PSG) が必要である。PSG により、SAS は図1に示すように3型に分類されるが、混合型は閉塞型の亜型であるため、閉塞型 (OSAS) と中枢型 (CSAS) とに大別される。しかし、臨床的に問題となる大部分は OSAS であり、ただ単に SAS という場合には OSAS を指していると考えてよい。したがって、本稿では OSAS について詳述する。

OSAS の基本的病態生理は、睡眠中に繰り返し出現する上気道 (咽頭頭部) の閉塞である。図2に、典型的な OSAS 患者の PSG (脳波を除く) を示す。口と鼻の気流は約40秒間停止しており無呼吸が認められる。しかし、胸と腹の呼吸運動は持続しており、かつ、その呼吸運動は奇異性の呼吸となっている。これは、上気道の閉塞によって無呼吸が起っていることを示しており、OSAS と考えられる。無呼吸の持続に伴い、酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) は、直線的に低下し、著

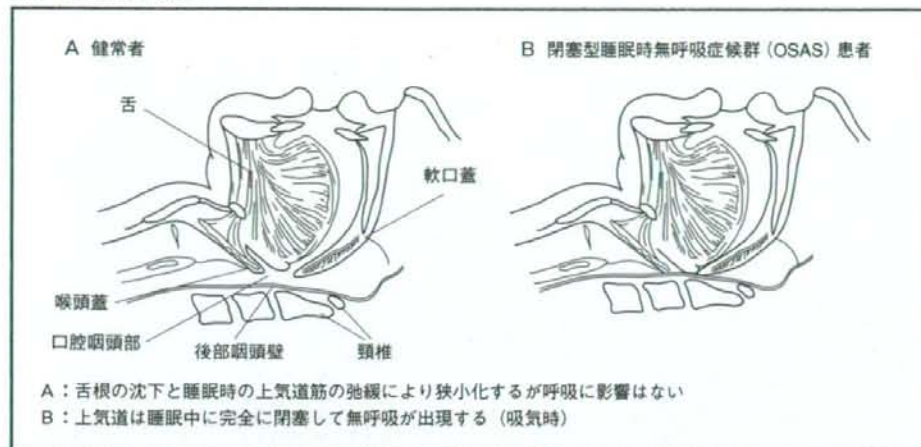
図2 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の睡眠ポリグラフ検査 (PSG) (脳波を除く)



明な低酸素血症が認められる。

睡眠中にこのような上気道閉塞がなぜ起るのであろうか？我々は、通常、仰臥位で就寝するが、このとき舌根部が沈下するため上気道は狭くなる。睡眠状態に入ると、全身の筋肉は弛緩するが、上気道を構成する筋肉群（顔舌筋など）も弛緩するため、上気道はさらに狭小化する。しかし、健常者においては、この程度の上気道の狭小化は、呼吸にほとんど影響を及ぼさない（図3A）。一方、OSAS患者の上気道は、解剖学的、機能的に異常があるため、睡眠中に容易に狭小化し、さらには閉塞する（図3B）。例えば、OSAS患者の多くは、肥満を伴っているが、肥満者の咽頭部は、脂肪や軟部組織の発達のため、普段より狭くなっている。この患者が仰臥位で睡眠状態に入れば、上気道は著明に狭小化する。この狭くなった上気道を、空気が通過するときに発する呼吸音がいびきである。したがって、OSASの特徴である著明ないびきは、睡眠時の上気道の狭小化を表しており、OSAS

図3 睡眠時の上気道

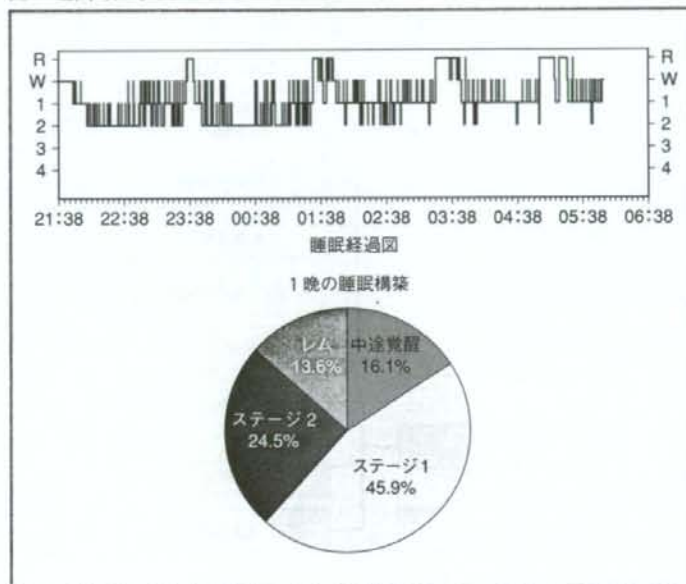


患者は例外なく著明ないびきの常習者である。しかし、すべてのいびき常習者が OSAS になるわけではない。それは、上気道が狭くても、完全に閉塞しなければ OSAS は起らないためである。上気道が狭くても、上気道を広げようとする働きを持つ上気道構成筋肉群の活動性が高ければ、上気道が狭小化しても閉塞は起らない。したがって、OSAS は、上気道の形態学的異常か機能的異常のどちらか、あるいは両者によって起ってくることになる。

睡眠中の無呼吸が持続すると、図2に示すように、 $SpO_2$  が直線的に低下し、著しい低酸素血症が惹起される。この低酸素状態はすべての臓器に悪影響を及ぼすが、特に大きな影響を受けるのが循環系である。肺循環系は低酸素にさらされると収縮し肺高血圧 (肺性心) となり、体循環系でも血圧の上昇を来す。近年の米国での大規模研究 (Sleep Heart Health Study) でも、OSAS が高血圧や冠動脈疾患などの循環系疾患と密接な関連があると報告されている<sup>31)</sup>。特に長年議論されてきた、OSAS と高血圧との直接的な関連が証明され、米国第7次合同高血圧委員会の最新報告では、二次性高血圧の原因の筆頭に OSAS が挙げられている<sup>3)</sup>。

図2に示すように、無呼吸は一定時間持続した後、上気道閉塞が解除され、呼吸が再開する。これは、上気道閉塞による呼吸努力の増大が脳に覚醒をもたらし、その結果、上気道筋が活動性を取り戻すこと

図4 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者の睡眠ステージ



によって無呼吸が消失するためである。数回の呼吸再開によって、低酸素血症は直ちに元のレベルに復するが、その後、睡眠状態に入ると再び上気道筋が弛緩して上気道閉塞が生じる。このように、患者は、一晩中、無呼吸(上気道閉塞)-覚醒-呼吸再開-無呼吸のサイクルを繰り返すことになり、十分な睡眠がとれない。図4に OSAS 患者の睡眠ステージを示すが、深睡眠である NonREM 3~4 期(徐波睡眠: SWS)が全く認められず、中途覚醒が頻発しているのが理解できよう。本症に特徴的な著しい日中の眠気(過眠)は、この睡眠障害(断眠)に由来する。この日中の眠気は、社会生活に大きな影響を及ぼすだけでなく、交通事故や災害事故の原因となり<sup>67)</sup>、患者の生活の質(QOL)を大きく障害している<sup>6)</sup>。

### 症状、徴候

図5に、OSASの病態生理を示すが、その結果、出現する症状、徴候は、前述した心血管系の障害と、精神神経機能の障害とに大別できる。前者は、患者の生命予後に直接的に関連し、後者は、むしろ患

図5 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の病態生理と臨床症状

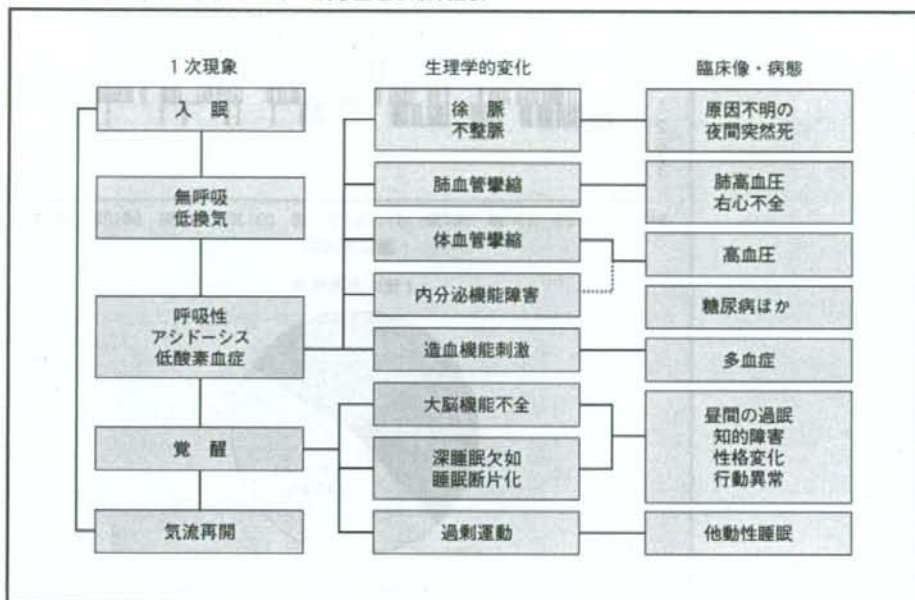


表1 閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者の症状、徴候

症状	徴候
いびき	断眠(脳波上)
日中の傾眠	肥満
知性の低下	不整脈
性格の変化	肺高血圧(肺性心)
起床時の頭痛	多血症
幻覚、自動症	高血圧
呼吸困難(特に労作性)	浮腫
不眠症	夜間頻尿

者の QOL に関係している。表 1 に OSAS の症状、徴候を示す。中でも、いびき、日中過眠、肥満は 3 大徴候である。

## 診断

診断は、まず疑診することから始まる。肥満した壮～中年の男性が、いびきと日中の眠気を訴えた場合には、ベッドパートナーに睡眠中に呼吸が停止するかどうかを聞く必要がある。日中の眠気の評価には、エプワース眠気尺度(ESS)<sup>®</sup>(表2)という簡便な主観的な評価法が



表2 Epworth Sleepiness Scale (日本呼吸器学会訳)

あなたの最近の生活の中で次のような状況になると、眠くてうとうとしたり、眠ってしまうことがありますか。下の数字でお答えください (○で囲む)。質問のような状況になったことがなくとも、その状況になればどうなるかを想像してお答えください。

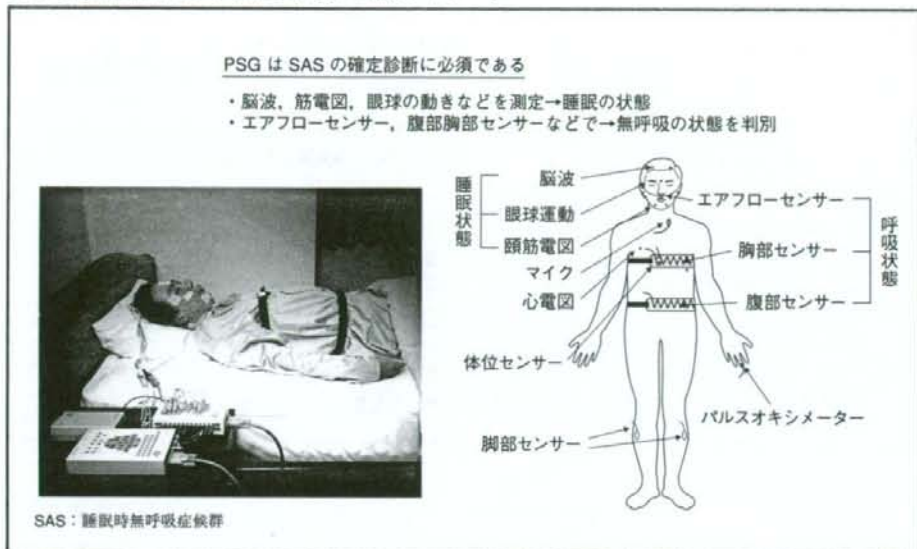
0=眠ってしまうことはない、  
2=しばしば眠ってしまう、  
1=時に眠ってしまう。  
3=だいたいいつも眠ってしまう。

座って読書中 .....	0	1	2	3
テレビを見ているとき .....	0	1	2	3
会議、劇場などで積極的に発言などをせずに座っているとき .....	0	1	2	3
乗客として一時間続けて自動車に乗っているとき .....	0	1	2	3
午後に横になったとすれば、そのとき .....	0	1	2	3
座って人と話をしているとき .....	0	1	2	3
アルコールを飲まずに昼食をとった後静かに座っているとき .....	0	1	2	3
自動車を運転中に信号や交通渋滞などにより数分間止まったとき .....	0	1	2	3

あるが、眠気の評価法としてよく用いられる。11 点以上を異常と判定する。正確な評価には、睡眠潜時反復検査 (MSLT) や覚醒維持検査 (MWT) が必要であるが、方法が複雑なため一般的には用いられない。肥満だけでなく、顔面形態の異常も OSAS を疑う根拠になる。特に、小顎症や下顎が後退している人は仰臥位になると上気道が狭小化しやすいため OSAS になりやすい。咽頭部の検索も必要で、扁桃肥大やアデノイドは OSAS の原因となるため、必ず喉を検索する必要がある。甲状腺機能低下症と先端肥大症は 2 次的な OSAS を引き起すため注意が必要である。

SAS の確定診断には、基本的に終夜 PSG が必要である。PSG は、図 6 に示すように、脳波、眼電図、筋電図、口と鼻の気流、胸腹部の呼吸運動、心電図、SpO<sub>2</sub> などを一晩中モニターする検査法で、SAS 診断においては必須の検査法である。この検査により、SAS は図 1 のように、OSAS と CSAS に大別される。すなわち、呼吸中枢が障害されれば、呼吸運動そのものが消失するため無呼吸となるが、このタイプは、広範な脳血管障害や、極めてまれな原発性肺胞低換気症候群に限られ、実際の臨床で遭遇するほとんどは、図 2 に示すような OSAS である。当初は、1 時間あたりの無呼吸の回数、apnea index (AI) >5 により SAS と診断することが多かったが、現在は、完全な気流停止がなくとも、換気量が通常 50% 以上低下し、SpO<sub>2</sub> が 3%

図6 実際の睡眠ポリグラフ検査 (PSG) の測定パラメーター

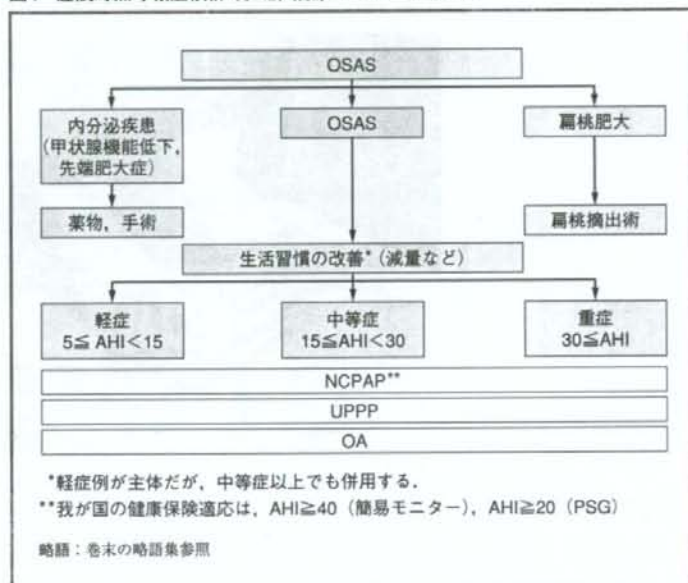


以上低下した場合に、これを hypopnea と定義して無呼吸と同等な病的意義があると考え、1時間あたりの apnea + hypopnea index (AHI)  $\geq 5$  を SAS と診断することが多い。しかし、AHI  $\geq 5$  は、本来、睡眠時の呼吸の異常を示しているものであり、睡眠呼吸障害 (SDB) と呼ぶべき病態である。したがって、この SDB に日中の過眠などの臨床症状が加わった状態を SAS と診断することが、最近我が国で作成されたガイドライン<sup>10)</sup>で提唱されている。重症度は AHI によって分類され、 $5 \leq \text{AHI} < 15$  を軽症、 $15 \leq \text{AHI} < 30$  を中等症、 $\text{AHI} \geq 30$  を重症と分類するが、本来重症度は、AHI だけでなく、 $\text{SpO}_2$  の低下の程度、眠気などの臨床症状を、総合的に勘案して決定すべきであろう。

### 治療

OSAS の治療は、保存的治療と手術的治療に大別される。図7に SAS 治療のフローチャート<sup>10)</sup>を示す。まず、内分泌疾患に起因する2次性の SAS を鑑別する。もし、扁桃肥大が著明であれば手術を優先する。特に小児では有効のことが多い。軽症例であれば、生活習慣

図7 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 治療のフローチャート



の改善 (減量、側臥位就寝、寝酒の禁止など) を指導する。手術療法では、上気道の拡大を図る口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (UPPP)<sup>11)</sup> が耳鼻科領域で比較的良好に行われているが、効果は必ずしも十分ではなく、無呼吸を完全に予防することはできない。近年、睡眠中にマウスピースを装着して下顎を前方に引き出すことにより就睡眠中の上気道閉塞を予防する口腔内装置 (OA) が開発され、安価、簡便なため普及しつつある。軽症～中等症や非肥満例では有効性が実証されており<sup>12)</sup>、近年、健康保険の適応を受けた。経験のある歯科医に作成してもらう必要があるが、経鼻的持続的気道内陽圧呼吸 (NCPAP) に続く第2選択の治療法と普及しつつある。しかし、肥満が強い例や重症例では、無呼吸を軽減するが完全に予防することは困難である。

現在、治療の第1選択となっている NCPAP<sup>13)</sup> 法は、就寝時に鼻マスクを装着し、ブローから供給される空気を吸入しながら就寝する方法である (図8)。鼻マスクを介して空気を咽頭に送り込み、その空気が生み出す圧により上気道の閉塞を防ぐ方法である。適切な圧で CPAP が行われると、無呼吸はほぼ完全に予防されるために、低

図8 経鼻的持続的気道内陽圧呼吸 (NCPAP) 機器



酸素状態も起らず、中途覚醒も消失するため、患者はぐっすりと眠ることができる。その効果は劇的で、患者は治療翌朝より熟眠感を得ることができる。図9に、図4で示した例のCPAP治療中の睡眠ステージを示す。治療前には、SWSがなく、中途覚醒が頻発しているが、治療中は、SWSが出現して、中途覚醒が減少しているのが理解できよう。その結果、患者のQOLは改善し、交通事故の減少も認められている<sup>12)</sup>。また、心血管障害に対する有効性も明らかにされており、高血圧、冠動脈疾患、心房細道、脳卒中などに対する有効性が多くの報告で明らかになっている<sup>15)16)</sup>。最近の報告では、重症のSAS例を放置すると致命的な心血管イベントの発症が有意に高いが、NCPAP治療により健常者と同等にまで死亡率が低下することが示されている(図10)<sup>17)</sup>。本法は、極めて有効性が高く、安全性も高いため、健康保険の適応(AHI $\geq$ 20)も認められ、全世界的に普及しているが、あくまで対症療法であり根治治療ではないことを銘記する必要がある。毎晩、機器を装着して就寝することの煩わしさや、大量の空気を吸入する不快感は想像に難しくなく、治療のコンプライアンスを低下させる大きな要因である。しかし、現段階では、NCPAPが最も有効な治療法であることは疑いがなく、特に重症例には積極的に応用すべき治療法である。

図9 持続的気道内陽圧呼吸 (CPAP) 治療中の睡眠ステージ

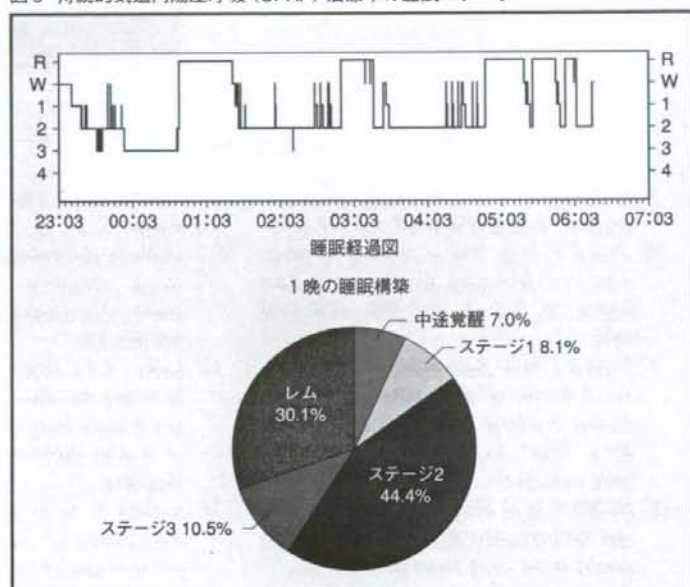
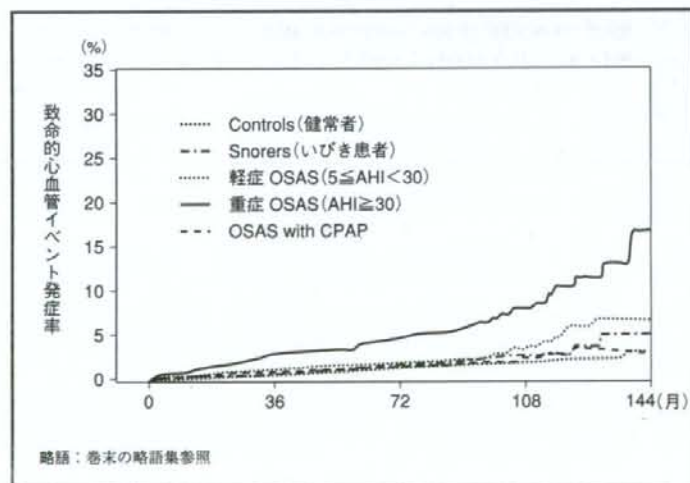


図10 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 患者の致命的心血管イベントの発症率

(文献<sup>17)</sup>より引用)

赤柴 恒人

## 文献

- 1) Guilleminault C, et al: The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 27: 465-487, 1976.
- 2) Young T, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med* 328: 1230-1235, 1993.
- 3) Neito F J, et al: Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart health Study. *JAMA* 283: 1829-1836, 2000.
- 4) Shahar E, et al: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 19-25, 2001.
- 5) Joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The seventh report of the joint national committee on prevention, and treatment of the high blood pressure (JNC-7). *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
- 6) Findley LJ, et al: Automobile accidents involving patients with obstructive sleep. *Am Rev Respir Dis* 138: 337-340, 1988.
- 7) 峰村 広, 他: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の交通事故率と Nasal CPAP の効果. *日胸疾会誌* 31: 1103-1108, 1993.
- 8) Akashiba T, et al: Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 122: 861-865, 2002.
- 9) Johns MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14: 540-545, 1991.
- 10) 睡眠呼吸障害研究会編: 成人の睡眠時無呼吸症候群. 診断と治療のためのガイドライン. メデカルレビュー社, 東京, 2005.
- 11) Fujita S, et al: Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: Uvulopalatopharyngoplasty. *Oto Laryngol Head Neck Surg* 89: 923-934, 1981.
- 12) Lowe AA: Oral appliances for sleep breathing disorders. In: *Principle and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed (Kryger MH, et al, eds), pp929-939. Saunders, Philadelphia, 2000.
- 13) Sullivan C, et al: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1: 862-865, 1981.
- 14) Yamamoto H, et al: Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure on daytime sleepiness, mood, and traffic accidents in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med* 94: 87-90, 2000.
- 15) Pepperell J C, et al: Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 359 (9302): 204-210, 2002.
- 16) Pecker Y, et al: Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea. A 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 159-165, 2002.
- 17) Marin J M, et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with and without treatment with continuous positive airway pressure: an observation study. *Lancet* 365 (9464): 1046-1053, 2005.

## 高齢者の睡眠障害

内山 真

**Key words**

*insomnia, hypnotics, elderly, depression, sleep*

### はじめに

高齢者には、睡眠障害が多い。本邦での一般人口を対象とした疫学的調査では、成人の21.4%に入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒のいずれかの不眠がみられている<sup>1)</sup>。この頻度は、20および30代では18.1%で、40および50代においても18.9%と大きく変わらないが、60歳以上では29.5%になる。不眠のタイプ別で見ると、中途覚醒や早朝覚醒では60歳以上で若年成人のはほぼ倍になる(図1)。過去1ヵ月間に睡眠薬を使用した人の頻度は、日本において男性で3.5%、女性で5.4%であった<sup>2)</sup>。この睡眠薬使用頻度も、不眠と同様に高齢になるほど高かった<sup>2)</sup>。高齢者において睡眠の問題が高頻度に見られることについては、老年期特有の環境や社会生活状況の変化、および加齢による脳や身体の老化など多くの要因が関与していると考えられる。

高齢者の睡眠障害の特徴としては、睡眠時無呼吸症候群、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害などの身体的要因による睡眠障害の頻度が高いことが特徴である。老年期特有の生活スタイルや心理社会的な問題が不眠を引き起こしている場合も多い。うつ病による不眠が多くみられることも臨床的に重要である。さらに、加齢により身体機能が低下しているため睡眠薬の

副作用が出現しやすい点にも注意を払う必要がある。睡眠障害のケアにあたっては、このような高齢者の特性をふまえておく必要がある。

本稿では高齢者に多くみられる睡眠障害について概要を述べ、対応方法および援助のポイントについて解説する。

### 1. 睡眠について尋ねるべきこと

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(表1)。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、について問診が必要となる。さらに、不眠に伴って、いびきや呼吸停止、下肢のびくつきやむずむず感、寝言などがあるかについて詳しく問診する。これらがある場合には、睡眠時無呼吸症候群やその他の睡眠呼吸障害、睡眠時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一症状として不眠が出現している可能性がある。

眠れないという訴えの具体的内容がつかめたら、それがどのような頻度で起こるのかについて確認する必要がある。さらに、眠れないと日中に眠気や倦怠感などの症状が出現するかなど

UCHIYAMA Makoto : Management of Sleep Disorders in the aged  
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

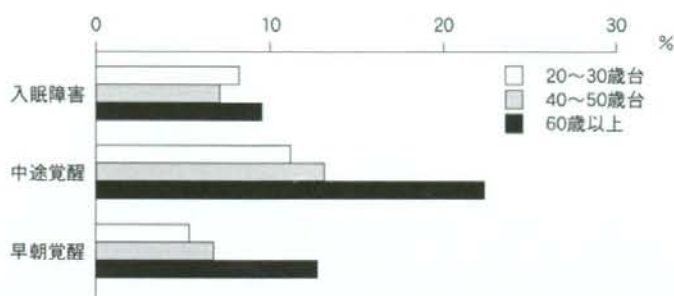


図1 日本の一般成人人口 (3030人) における不眠の年齢別頻度 (文献1より作成)

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問題があるのか？
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？

QOL全般について明らかにし、何時間くらい眠れれば、日中の問題が起きないかについて聞いておく。

次に、患者の睡眠習慣について尋ねる。何時頃に就床するのか、入眠できるのは何時か、夜中にトイレなどでおよそ何時ころ何回くらい目覚めるのか、朝目覚めるのは何時ころか、起床は何時かなど睡眠に関する習慣について問診する。長く眠ろうと床の上で長時間過ごすことが中途覚醒や熟眠感不足をもたらす場合があるため注意が必要である。さらに、日中の運動、昼寝、カフェイン摂取、飲酒習慣、喫煙についての情報を得る。カフェインの覚醒作用は4~5時間続いたため、夕食後のカフェイン飲料の使用が入眠障害の原因となっていることがある<sup>3)</sup>。睡眠薬代わりにアルコールを飲用すると慣れが生じやすく、かえって中途覚醒が増える<sup>3)</sup>。

慢性疾患の治療に比較的高頻度で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。抗結核薬のイソニアジド、降圧薬のレセルピンやメチルドーパ、抗パーキンソン薬のドーパ製剤、プロプラノロールなどのβ遮断薬、インターフェロン、抗潰瘍薬(ヒスタミン2受容体遮断薬)のシメチジンなどがよく知られている<sup>3)</sup>。

## 2. 不眠症の診断

不眠症の診断には、睡眠時無呼吸症候群や夜間の不随意運動に関連した不眠などの特異的睡眠障害や内科・精神科的基礎疾患に伴う二次性の睡眠障害を除外することが重要である。こうした医学的原因のはっきりした疾患を除外した上で、残ったものがいわゆる不眠症ということになる。以下、鑑別すべき疾患を挙げる。

### 1) 睡眠時無呼吸症候群<sup>3)</sup>

中途覚醒があり、熟眠感欠如、日中の眠気、特定の身体的不快感(息苦しさ、口渴、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うとよい。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。

#### 2) 周期性四肢運動障害とむずむず脚症候群<sup>3)</sup>

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。四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。まず下肢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。

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クロナゼパムを眼前に投与する。ドパミン作動薬としては、プラミベキソール0.125～0.5mg、ロピニロール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。クロナゼパムを投与する場合は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。

#### 3) 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、実際には睡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。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。うつ病の診断と適切な精神科的治療がなされないと睡眠薬のみの投与では改善しない。うつ病が疑われた場合には、抗うつ薬投与によるうつ病治療と平行して不眠の治療を行う。

#### 4) 不眠症

不眠を主訴として来院する高齢者の中には、これまで述べた原因が臨床的に認められないものも多い。これらは、いわゆる不眠症と呼ばれているもので、神経症性不眠あるいは精神生理性不眠などと呼ばれることもある。高齢者では、加齢により睡眠が浅くなっており覚醒しやすい傾向があるため、若年者と比べて精神的なストレスからの不眠も起こりやすい。

精神的ストレスにより睡眠障害の引き起こされる機序がいくつか考えられている。急性のストレスによる不眠では、主として入眠障害が多くみられる。これは日中のストレスにより情動系の興奮が高まり、頭がさえた状態となり、覚醒から睡眠への移行が悪くなるために起こるものと考えられている。

精神的なストレスにより一過性に不眠が起こる。この時の対処が適切でないとこれが慢性化していわゆる不眠症になってしまう。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。一定時間以上眠れていない

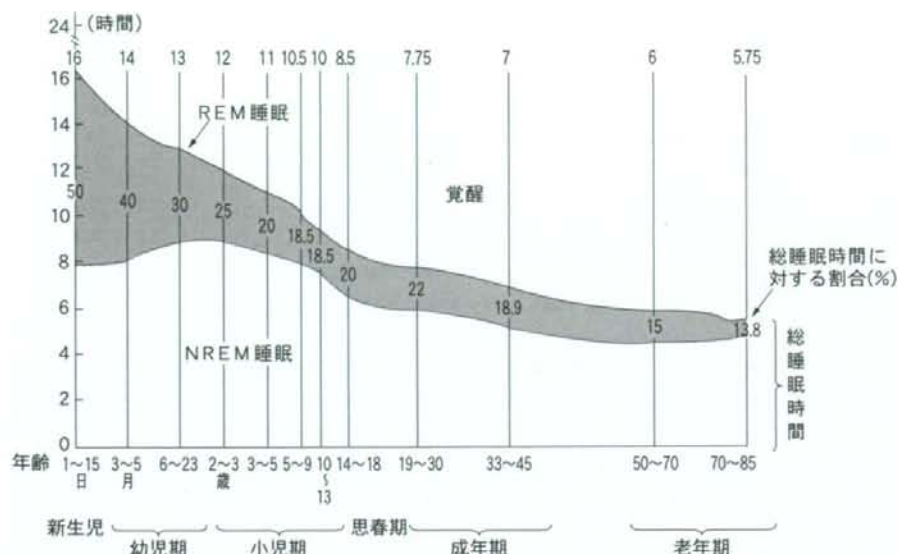


図2 加齢と睡眠時間 (Roffwargら<sup>4)</sup>を改変)

と心身の障害になると思込んでしまい、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とがある。高齢者のなかには、健康に気を使い、夜更かしをしなくなったら寝つきが悪くなった、と訴える人もいる。このような場合、床につくと今日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くなる。つまり、不眠を恐れるあまりいわば不眠恐怖という不安が形成されてしまい、入眠時の不安が増強され、慢性の不眠症になる。

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人は多い。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7時間弱である。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ることを理解しておく必要がある。もちろん、2時間しか眠らないとか、1日の半分以上眠っているなどという極端な場合は何らかの睡眠障害が疑われるが、およ

そ6~8時間が標準的睡眠時間の目安になる。Roffwargら<sup>4)</sup>が終夜睡眠ポリグラフを用いて調べた報告によれば、正味の睡眠時間は10代までが8時間、大人になるとおよそ7時間、60歳を過ぎると6時間程度となっている(図2)。

このくらいが実際に毎日眠ることのできる時間のめどと考えて良い。本人または配偶者が定年退職したとか、子供が独立したなどの生活環境変化があった場合には注意が必要である。こうした場合、ストレスが減ったので良く眠れるようになる場合もあるが、就床時刻が早くなり起床時刻が遅くなるなど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。

### 3. 睡眠障害を防ぐための生活指導

眠りやすくするためには日中に運動を心がけ、夕食をとった後はカフェイン飲料を避けることが勧められる。コーヒーや茶類はもとより、ピ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があるため注意が必要である。カフェインが4時間は作用の続くことを説明する。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習慣を持つ人がいるが、これは身体を覚醒させるため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ぬるめにする。

こうした生活習慣に対する指導の他に、先に述べたような加齢による睡眠の変化、睡眠時間には個人差があること、やみくもに長く眠っても決して疲労が回復するわけではないことなどについて話し理解を深める必要がある。休日に昼過ぎまで眠っていると、かえって疲労感や不調感が増すのと同様である。

不眠症に対する生活指導として注目されているのは、ライフスタイル改善による認知行動療法である。ここでは、刺激制御療法と睡眠時間制限療法について説明する<sup>3)</sup>。

#### 1) 刺激制御療法

慢性不眠症患者では、床について眠れなかったというこれまでの体験や記憶に条件づけられ、患者のなかで床につくとかえって目が醒めるといった悪循環ができていく。それにもかかわらず、几帳面な患者は規則的な就床時刻を保とうと、自然な眠気が訪れる前から就床して眠れるのを待つという習慣を持ちやすい。刺激制御療法では、こうした悪循環を断つために、寝具や寝室は夜間睡眠と性行為以外に使わないようにする。つまり、夜はリラックスして過ごし、眠くなるまでは決して床に就かないように指導する。さらに寝室で眠れず苦しむという望ましくない条件づけの形成を防ぐため、就床して20分程度で入眠できない時は離床するよう指導する。

#### 2) 睡眠時間制限療法

不眠症患者は、少しでも長く眠ろうと長時間床の中で過ごしていることが多い。これが、浅眠感や中途覚醒の原因となっている場合がある。正味の睡眠時間は加齢により短縮する<sup>4)</sup>。つまり、加齢により必要な睡眠時間は減少する。退

職などで時間的に余裕ができた時に床の中で過ごす時間を増やすと、こうしたことが起こりやすい。睡眠時間制限療法は就床から起床まで床の上で過ごす時間(床上時間)を制限し、床上時間と身体が自然に要求する睡眠時間とのギャップを少なくするとともに、断眠効果を利用することで不眠を改善する治療法である。

臨床場面では、まず患者に2週間程度、睡眠日誌を記録させ、実際に眠れている時間の平均(平均睡眠時間)を算出し、この平均睡眠時間にあわせて床の上で過ごす時間を制限する。患者は8時間眠らないといけないなどのように睡眠時間そのものにこだわりを持っている場合が非常に多いため、睡眠に関する理解が前提条件となる。この時の睡眠時間の目標値は、若年成人および中年で6.5~7時間、老年では6時間程度とする。

### 4. 不眠治療の原則

不眠症の薬物治療では、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ゾルピデムやゾピクロンなど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>・ベンゾジアゼピン複合体(以下ベンゾジアゼピン受容体)に作用し、催眠作用を発揮するため、ここではベンゾジアゼピン受容体作動薬として扱う。

臨床的な不眠症は、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠困難などの夜間睡眠のトラブルがあり、これにより日中の生活の質が低下した状態として定義される<sup>5)</sup>。睡眠薬による不眠症治療のゴールは、望むだけ眠れるようにすることではない。不眠症になる前の睡眠を確保し、不眠の症状を改善し、日中の生活の質を取り戻すことが治療のゴールとなる。睡眠時間については、成人であれば7時間を、高齢者であれば6~7時間を目標睡眠時間として生活指導を行い、これに合わせて睡眠薬を処方する。

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。腎機能や肝機能の低下している患者には、活性代謝産物のない薬剤を用いる。いずれの薬剤を用いる場合にも、アルコールとの併用の禁忌、服薬のタイミングについて具体的指示を与えるとともに、副作用について充分説明しておくことが重要である。不眠の薬物治療が投与開始したその晩からぐっすり眠らせることでなく、生活習慣改善を行いながら、徐々に不眠症状を改善していくものであるということを示し、投与開始数日はやや少な目の用量を毎日服用するよう指導する方がよい。高齢者で持ち越し効果や筋弛緩作用などの副作用のおそれがある場合、1錠にこだわらず半錠投与から開始することもよい(表2)。

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。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。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、表2のように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。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、吸収が食物摂取のタイミングに影響されやすく、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。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。

現在使用されているベンゾジアゼピン受容体作動薬の睡眠薬は $\omega 1$ 受容体への作用による催眠作用と、 $\omega 2$ 受容体に対する抗不安作用及び筋弛緩作用を持つ<sup>3)</sup>。近年開発された $\omega 1$ 受容体選択性の高い薬剤は、転倒などの原因となる $\omega 2$ 受容体由来する筋弛緩作用が少ないため使用しやすい。不眠に伴うことの多い不安・緊張に対する抗不安作用や肩こりなどの筋緊張症状の緩和を期待する場合には $\omega 1$ と $\omega 2$ の両受容体に

作用する薬物が効果的である(表2)。

## 5. 睡眠薬の副作用と薬物相互作用<sup>6)</sup>

### 持ち越し効果

薬の効果が翌朝以後まで持続し、眠気、ふらつきがみられ、精神作業能力を低下させることもある。半減期が長いもの、用量が多い場合にみられ、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。

### 健忘

服薬後から寝つくまでの出来事、睡眠中に起こされた際の出来事、翌朝覚醒してからの出来事を思い出せないという症状が出現する。アルコールとの併用や一度入眠した後に覚醒して仕事などをした場合にみられる。アルコールとの併用は絶対禁忌である。睡眠薬の用量を必要最低限とし、服用後に30分以内には就床するよう指導する。

### 反跳現象・退薬症候

服薬を連用後、突然中止すると著しい不眠が出現する。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、不安焦燥、振戦、発汗、まれにせん妄などが出現することがあるので注意を要する。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時は、より作用時間の長い睡眠薬に置き換えてから、減量する。

### 筋弛緩作用

薬服用後、夜間覚醒して歩行したときなどにふらつきがみられる。主に、 $\omega 2$ 受容体を介した作用であり、 $\omega 1$ 受容体選択性の高い薬剤では出現しにくい。筋弛緩作用が問題になるのは、脱力によるふらつきや転倒に結びつくからである。特に、高齢者では筋弛緩作用と関連した転倒が出現しやすいため注意が必要である。