

特集 睡眠医学と精神医療のリンケージによる効果的な治療プログラムの提案

認知症にみられる睡眠障害とその診断と治療

三島 和夫

加齢とともに睡眠障害の頻度は増加するが、とりわけ認知症では昼夜逆転など生物リズムの調節障害に起因する睡眠障害がしばしば認められ、大きな介護負担をもたらすため、認知症の睡眠障害の効果的な治療対処は医学上の急務となっている。認知症の睡眠障害は不眠症にとどまらず、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、睡眠時運動障害、概日リズム睡眠障害（不規則型睡眠/覚醒）などきわめて多岐にわたる。中でも不規則型睡眠/覚醒は認知症の進行に伴って頻度が増加し、また催眠/鎮静系向精神薬の効果が乏しい。リスク・ベネフィット比を勘案しつつ時間療法などの非薬物療法などを効果的に取り入れてゆくことが必要である。

1. はじめに

一般的に睡眠障害の有病率は加齢とともに急増する。高齢者の睡眠障害の原因は多岐にわたり、身体合併症やその治療薬によるもの、睡眠時無呼吸症やレストレスレッグス症候群など的高齢者で多い睡眠障害によるもの、うつ病やアルコール依存などの精神疾患によるもの、日中の低活動や午睡の増加、孤独・不安など老年期特有の問題によるものなどさまざまである。

とりわけ、認知症、神経変性疾患、脳虚血障害など脳器質障害を有する高齢者では睡眠障害の出現頻度が極めて高い。実際、認知症の数多い辺縁症状の中でも最も高頻度に認められるのが、夜間不眠、昼夜逆転などの不規則な睡眠覚醒パターン、せん妄などの睡眠関連障害である。多くのケースでは不眠があると静臥してられず、徘徊、焦燥、興奮、暴力行為などの行動障害を随伴するため、家族および介護者が患者より先に疲弊してしまうことも稀ではない。その結果、夜間徘徊などの行動障害は、認知症のある高齢者の在宅介護を困難にさせ、施設入所に至る最大の事由の1つとなっている。

残念ながら認知症患者の睡眠障害に対して効果が確認されたエビデンスレベルの高い治療法はない。したがって、一般の高齢者の睡眠障害へのそれに準じて主として薬物療法を行うことになるが、認知症患者では副作用の出現頻度が高いため、とりわけ長期の使用は控えるべきである。治療初期の夜間の鎮静が得られても、中期的には薬物惹起性の筋脱力による転倒や日中の覚醒水準の低下によりADLが急速に低下し、生命予後が悪化する症例に稀ならず遭遇する。したがって、正確な診断が行われた後でさえ、薬物療法を行う際には「少量、短期」を念頭に、絶えずリスク・ベネフィット比を考慮する必要がある。

2. 認知症患者の睡眠障害の診断と治療

1) 不眠症

高齢者では、夜間の中途覚醒回数や覚醒時間が増加し、徐波睡眠（深い睡眠）が減少するなど、概して睡眠を維持する力が低下する。認知症患者ではこのような通常の睡眠の加齢変化がより強く現れる。したがって、強い不眠症状（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒）を呈している認知症患者も

少なくない。そのようなケースでは、半減期の短い睡眠薬（ゾルピデム）、徐波睡眠の増加作用をもつ抗うつ薬（トラゾドン）、催眠作用を有する少量の非定型抗精神病薬（クエチアピン）などを用いる。

ただし、睡眠状態の主観評価ができない認知症患者が真に不眠症であるのか判断することは容易ではない。睡眠状態に関する情報は、本人よりも家族から得られる場合が圧倒的に多く、よほど意識して聴取しない限りそれらは介護負担が伴う夜間不眠に関するものに偏向していると考えて間違いない。一方、午睡は介護者にとっては何らの負担にならないため、陳述されることは稀である。結果として、不眠や随伴行動異常を主訴とする患者の診察時には治療者は不眠症を連想しやすいが、この先入観によって誤った薬物療法を選択することがある。

2) 不規則な睡眠・覚醒パターン

夜間不眠があると家族から陳述があっても、その睡眠量は極めてまちまちであり必ずしも減少しているとは限らない。特に臨床上問題となるのは午睡が長い場合であり、一日の総睡眠量は正常もしくは過眠気味であることも多い。このようなケースでは、たとえ夜間不眠があっても睡眠薬の効果は限定的であり、むしろ過鎮静のためにADLの低下を招く。声かけや音楽、デイケアなどの刺激によって午睡を抑制するだけでも不眠が改善する場合がある。不眠症の判定には昼夜を通じた睡眠状態、生活パターンに関する聴取が必要である。

認知症患者では、生物時計システムの器質障害のためにしばしば不規則型睡眠・覚醒パターンが認められる。1日を通じた総睡眠時間は7~8時間と正常であるが、生物時計の器質障害などのため夜間睡眠が分断され、午睡が増加し、1日を通じて睡眠時間帯が3つ以上にばらつくなど睡眠・覚醒リズムが崩れる。このようなタイプの睡眠障害には、睡眠薬や鎮静系薬物は無効である。一時的に夜間睡眠が確保されたようにみえても、薬物の体内蓄積や午睡の増加により、中長期的には睡

眠・覚醒パターンがより不規則になり、ADLが低下するケースが多い。生物時計機能を補強するために、介護者、看護者、家族が毎日定時に行う声かけ、食事、清拭、着替え、入浴、作業療法やレクリエーション、音楽やマッサージなどの感覚器官への物理的刺激が有効なときがある。車椅子を利用して散歩を兼ねた日光浴を行う、日照暴露量が多い窓際のベッドを利用する、光照射器を用いた高照度光療法を施行するなどして生物時計の光同調を促す試みも効果を発揮する。

3) 睡眠時無呼吸症候群

睡眠中に10秒から1分以上にもわたって持続する無呼吸が頻回に出現する。男性に多くみられ、一般成人人口中での有病率は3%前後と考えられ、認知症患者ではより有病率が高いとされる。本症は脳梗塞をはじめとする脳循環障害のリスクを高める。また、頻回の無呼吸により覚醒反応が生じるため夜間睡眠は分断されて低質な睡眠となり、代償的に日中の眠気が増加し、高齢者の日中の認知機能の低下を増悪させることが知られている。

睡眠時無呼吸には、閉塞型、中枢型、混合型があるが、一般成人での睡眠時無呼吸では閉塞型が多いのに対して、高齢者の睡眠時無呼吸では中枢型の占める割合が増加する。治療は、経鼻持続陽圧呼吸装置や下顎前方固定装置などを用いた非薬物療法の適応を第一に考える。上気道狭窄が著しい例などでは口蓋垂軟口蓋咽頭形成術も考慮される。いずれも睡眠医療専門医にコンサルトすべきである。軽症例や非薬物療法の不適応例に対しては、呼吸刺激作用のあるacetazolamideやclomipramineなどの三環系抗うつ剤を用いることもある。

4) レストレスレッグス症候群

別名、むずむず脚症候群とも呼ばれる。夜間入眠前の安静時に生じる下肢の不快感と入眠困難を特徴とする。日本人の約3%に認められ、特に高齢者に多い。下肢の異常感覚は、「むずむずする」、「虫が這う感じ」、「痛み」、「不快感」、「突っ

張る感じ」など種々あり、下肢を動かすことにより軽減するのが特徴的である。多くの場合、両側の足関節と膝関節の間に生じるが、大腿部や足、まれに腕に生ずることもある。ベンゾジアゼピン系睡眠薬やエストロゲンの服用者、貧血、尿毒症、関節リウマチ患者で高頻度に見られるとされる。鉄欠乏が本症のリスク因子になるとの報告があり、血清中フェリチン濃度が 50 ng/mL を下回ると発症頻度が高くなるという。本症に対しては、第一選択薬として L-DOPA 剤を中心としたドーパミンアゴニスト、その他の選択薬として clonazepam, 抗てんかん薬である carbamazepine, gabapentin などが挙げられる。

5) 睡眠時周期性四肢運動障害

周期的に反復する四肢の不随意運動が入眠時や睡眠中に出現する。ほとんどが下肢に生じ、足関節の背屈が主であるが、母指背屈、膝関節屈曲、時には股関節屈曲を伴って繰り返し出現することもある。1 回の不随意運動の持続は 0.5~5 秒で、20~60 秒間隔で出現する。本症は加齢とともに増加し、65 歳以上の高齢者の 30% 以上に認められるとされる。自覚されていないケースも多く、軽症例では無症候の場合もある。レストレスレッグス症候群との合併率が極めて高い。第一選択薬として clonazepam, そのほかの選択薬として、ドーパミンアゴニスト (L-DOPA, bromocriptine, pergolide) などが挙げられる。

6) レム睡眠行動障害

レム睡眠時にみられる生理的な筋緊張の低下が障害され、夢中での行動を反映する複雑で異常な運動が認められる。軽症例では大きな寝言や睡眠中の粗大な四肢運動がみられる程度であるが、重症例では床から出て徘徊したり、興奮してベッドパートナーに対する暴力行為がみられたりもする。異常行動の内容は、覚醒直前にみえていた夢体験とよく合致する。一般には行動異常があっても刺激を与えれば短時間で覚醒して見当識が戻る。認知症患者の場合には夢体験の陳述を得ることが

できず、せん妄や中途覚醒時の精神行動障害との鑑別が難しいときがある。本症の約 60% が特発性であり、その発症率は明らかに加齢に伴って増加する。パーキンソン病、レビー小体病, multiple system atrophy など多く認められ、その前駆症状となる場合も多い。第一選択薬として clonazepam, その他の選択薬として, imipramine などの三環系抗うつ剤, carbamazepine, melatonin などが挙げられる。

7) 認知症高齢者でしばしば認められる睡眠関連障害——せん妄と日没症候群——

認知症患者ではせん妄がしばしば認められる。とりわけ不眠による夜間の頻回の覚醒があると、その合間の不完全な覚醒状態でせん妄は生じやすい。特に、脳循環障害、代謝障害、感染症などの器質的原因がある場合に容易に出現し、入院・入所などの急激な環境変化、個室隔離などによる外部刺激からの遮断、長期臥褥などの増悪要因が加わることにより顕在化、重症化する。

日没症候群 (sundowning syndrome, たそがれ現象) とは、夕方から夜間にかけての時間帯に見当識や認知能力の低下、徘徊、焦燥、興奮、奇声などの異常行動が出現する、ないしは、昼間よりもその程度が一層に増悪する現象を指す。施設入所中の認知症患者の 10 数% に認められるとの報告もある。軽度の意識水準の低下が関与していると考えられており、せん妄に近縁の状態像であるといえる。

8) リスク・ベネフィット比を評価する

現在用いられている睡眠薬、向精神薬の多くが、筋弛緩、過鎮静、失調、錐体外路症状などの副作用により ADL を低下させる危険性が高いことを考え合わせると、薬物療法を選択する際にはそのリスク・ベネフィット比を慎重に評価する必要性がある。わが国でも認知症患者の精神行動障害に対して非定型抗精神病薬が off-label で頻用されているが、最近のメタ解析研究によれば非定型抗精神病薬の使用によって心不全や突然死のリスク

が高まり、認知症患者の生命予後を悪化させることが明らかになった。そのため米国 FDA では認知症患者に対する使用を控えるように勧告している。

3. ま と め

認知症患者でよくみられる睡眠障害を取り上げ、その診断と治療を行う上での留意点について解説した。現時点では、認知症患者の睡眠障害に対する薬物療法は確立されておらず、既存薬物の適応と限界を認識した上で、リスク・ベネフィット比を考慮した医療を行う必要がある。

Sleep Disorders and Sleep Medicine in Demented Patients

Kazuo MISHIMA

*Director, Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health,
Department of Clinical Neuroimaging, Integrative Brain Imaging Center,
National Center for Neurology and Psychiatry*

Demented elderly people often show severely fragmented sleep-waking patterns and are associated with disorganized circadian rhythm. Frequent nocturnal awakening and associated behavioral and psychological symptoms in demented people place a heavy burden on their families and care givers, and the development of an effective therapy is an important concern to health care practitioner and researchers. Although sleep disturbances in demented people could be classified into not only insomnia type but also irregular pattern type, differentiation has not yet been sufficiently practiced in a clinical setting. Demented people with irregular sleep pattern increase with progressive stage and are often insensitive to the usual pharmacotherapies for insomnia using benzodiazepines or antipsychotics. From the viewpoint of risk-benefit balance, chronotherapies such as artificial bright light or improvement of sleep hygiene could be useful and safety tools for sleep and behavioral problems in the demented elderly.

<Author's abstract>
