

第 108 回日本精神神経学会学術総会

教育講演

睡眠精神医学

千葉 茂 (旭川医科大学医学部精神医学講座)

睡眠障害は、国民成人の 4~5 人に 1 人という高頻度でみられ、現代社会において深刻な問題となっている。その経済的損失は 5 兆 8,000 億円と試算されている。過去 1 世紀の間に、睡眠医学においていくつかの大きな発見がなされた。すなわち、脳の電気活動 (脳波)、脳の睡眠・覚醒系、REM 睡眠、および概日リズム機構の発見である。また、ビデオ・ポリソムノグラフィの発展によって、精神障害においてさまざまな睡眠障害がみられることが明らかになってきた。最近の研究によって、睡眠障害は、生活習慣病のような身体疾患だけでなく精神障害とも密接に関連していることが明らかになってきた。これらの知見に基づいて作成された睡眠障害国際分類 (2005 年) では、睡眠障害は以下の 8 つのカテゴリー、すなわち、①不眠症、②睡眠関連呼吸障害、③中枢性過眠症、④概日リズム睡眠障害、⑤睡眠時随伴症、⑥睡眠関連運動障害、⑦孤発性の諸症状、および⑧その他、に分類されている。さまざまな精神障害には、例えば閉塞性睡眠時無呼吸症候群や、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害、夢中遊行症、REM 睡眠行動障害などの睡眠障害が合併しうる。精神科治療薬が睡眠障害を惹起することもある。また、睡眠障害によって精神症状が現れることがあり、その精神症状のために背景に潜む睡眠障害が見逃されることもある。さらに、睡眠障害の治療が行われずに経過すると、背景にある精神障害が悪化することもある。したがって、精神科医は、睡眠障害と精神障害の密接な関連性について常に留意すべきである。睡眠精神医学は、睡眠医学と精神医学の相互関係に焦点をあてた学問領域である。本総説では、この分野の最新の知見を概説する。今後、睡眠医学と精神医学の関連性についての双方向的な研究が、睡眠障害と精神障害を病態生理学的にどのようにとらえるかという概念を変えていく可能性がある。

<索引用語：不眠、認知症、うつ病、レム睡眠行動障害、生活習慣病>

はじめに

睡眠は、いうまでもなく生命にとって必須の活動である。近年の睡眠医学の進歩は、精神医学に大きな影響を与えてきた。一方、精神医学は睡眠医学の発展に深くかかわってきた。睡眠精神医学 (sleep psychiatry)²⁶⁾とは、睡眠医学と精神医学の相互の関連性に焦点をあてた医学領域であり、

このような相互の密接な関連性を知ることは今後のそれぞれの学問の発展にとっても重要である。

本稿では、まず睡眠医学の研究の歴史を振り返り、その後、睡眠障害の診断と治療、および、睡眠医学と精神医学の研究の接点について概説する。

第 108 回日本精神神経学会学術総会=会期:2012 年 5 月 24~26 日, 会場:札幌コンベンションセンター, 札幌市産業振興センター

総会基本テーマ:新たな連携と統合——多様な精神医学・医療の展開を求めて——
教育講演 睡眠精神医学 座長:清水 徹男 (秋田大学医学部精神科学講座)

I. 睡眠医学の研究の歴史

睡眠障害は、わが国の成人の4~5人に1人の割合でみられ、現代社会において深刻な問題となっている³⁾。その経済的損失は、約5兆8,000億円と試算されている¹⁴⁾。睡眠医学は、この約1世紀の間のいくつかの重要な発見によって大きく発展してきた³⁸⁾。

第一に、1929年のBerger, H.による脳波の発見である。これによって、睡眠やてんかんという脳内の急激な生理学的変化を科学的研究対象とすることが可能になった。

第二は、同年のvon Economoによる覚醒中枢と睡眠中枢の発見である。当時流行したエコノモ脳炎で死亡した患者が生前に嗜眠を呈した群と不眠を呈した群に分類できたことから、両群の脳病理学的所見を比較検討した。その結果、嗜眠患者では前脳と脳幹の接合部に病変がみられたため、これらの部位に覚醒中枢が存在すること、一方、不眠患者では視床下部前部病変がみられたため、この部位に睡眠中枢が存在することが示唆された。この学説は、その後の研究によっても支持されている。

第三は、1953年のKleitman, N.らによるレム睡眠〔REM (rapid eye movement) 睡眠〕の発見である。睡眠にはREM睡眠とノンレム睡眠〔NREM (non-rapid eye movement) 睡眠〕という2つの生理学的に異質なタイプが存在するという発見は、睡眠の研究方向性を大きく変化させただけでなく、1970年代以降のビデオ・ポリソムノグラフィ (video-polysomnography : V-PSG) を中心とする臨床神経生理学的方法の開発・普及につながった。

第四は、1970年代以降に始まった多くの研究によって、生物の概日リズム形成における中枢時計 (生物時計) と時計遺伝子の発見である。

以上の発見はその後の膨大な研究成果を生み出し、睡眠の基礎・臨床医学が飛躍的に発展した。

II. 睡眠・覚醒のメカニズム

1. 覚醒系

脳は、覚醒と睡眠を交代性に示す。脳は覚醒が基本であるが、覚醒の実行系 (覚醒系) が抑制されて睡眠の実行系 (睡眠系) が相対的に優位になると、睡眠が現れる^{5,7,14,25)}。

覚醒系で重要な神経核は、ノルアドレナリン (NA) 系の青斑核、アセチルコリン (Ach) 系の橋外側被蓋核 (LDT)・中脳脚橋被蓋核 (PPT)、セロトニン (5-HT) 系の縫線核群、ヒスタミン (His) 系の結節乳頭核、およびオレキシン系の視床下部外側部である。オレキシンは、脳幹のモノアミン系・Ach系を介して覚醒の維持に関与し、情動に伴う覚醒レベルの上昇を支えるとともに、覚醒状態を維持する役割も担っている。ナルコレプシー患者では、オレキシンの欠損が認められる²⁵⁾。

病的な不眠は、覚醒系が睡眠系よりも優位な状態が生じるために起こると考えられる。例えば、睡眠系である視床下部前部や視床、橋中心部に器質性病変が生じると不眠が起こる⁷⁾。致死性家族性不眠症では、視床前核・背内側核病変に局限した神経細胞脱落・グリオシス・海綿状変化によって強い不眠が生じる⁷⁾。メチルフェニデートやカフェインなどが投与されて薬理的に覚醒系の増強が生じると、不眠が起こる。また、不安などの情動の興奮は、海馬・扁桃核などの大脳辺縁系を興奮させ、その投射部位である脳幹の覚醒系を興奮させるため、不眠が生じる^{4,19)}。

2. 睡眠系

睡眠系で重要なのは、視床下部前部である。視床下部前部は、結節乳頭核 (His系) への抑制を介して脳幹部覚醒系であるAch系を積極的に抑制して睡眠をもたらす^{7,14)}。なお、睡眠と覚醒の交代性出現は、視床下部前部と後部との間に存在する相互抑制機構 (前脳相互抑制機構) によってもたらされる⁷⁾。視床下部前部は、γ-アミノ酪酸 (GABA) とガラニンで覚醒系を抑制することによって、睡眠を発現・維持すると考えられる²⁵⁾。

また、視床-大脳皮質間の同期性において、GABA系抑制性入力は重要な役割を果たしている。

REM睡眠の発現には、脳幹の橋被蓋背外側部(主にLDT/PPT)が関与している。ネコにおいてこの部位を両側性に破壊するとREM睡眠中に、PGO波(ponto-geniculo-occipital wave)と急速眼球運動が頻発するとともに、ポリグラムでは抗重力筋活動の抑制を欠く特異なREM睡眠(REM without atonia)が出現し、この時期に一致して夢幻様行動(夢体験の行動化)が認められる。ヒトのREM睡眠行動障害でも、これと同様の発症メカニズムが推定されている^{7,19,40,43}。

なお、プロスタグランジンD₂は、液性調節機序によって、視床下部前部の睡眠系を活性化させるとともに、His系を抑制することによって睡眠を誘発すると考えられる¹⁴。

3. 睡眠・覚醒の概日リズム

中枢時計(生物時計)である視交叉上核は、自然環境や社会環境といった外界の同調因子(とくに光)の影響を受けながら、睡眠・覚醒リズムを含む種々の生体リズムに概日リズムを発振する司令塔である^{33,40}。

1970年代以降、哺乳類において概日リズムを刻む生物時計は視交叉上核に存在することが明らかにされるとともに、さまざまな時計遺伝子(*Per*, *Timeless*, *Clock*など)が次々に発見された。さらに、視交叉上核では、時計遺伝子の中の促進遺伝子と抑制遺伝子からなるautofeedback loopによって概日リズムが発振されることも明らかにされている。なお、近年、生体の各種臓器(肝、腎、心臓、骨格筋など)にも時計が存在すること(末梢時計)、また、中枢時計は末梢時計を神経伝達や液性因子によって支配していることがわかってきた³³。

Ⅲ. 睡眠障害の診断・治療の原則

1. 睡眠障害の分類

睡眠障害国際分類第2版(2005年)¹)では、睡眠障害は、以下の8つのカテゴリーに分類されてい

る¹⁵。

1) 不眠症

短期間のみ出現する適応障害性不眠症(急性不眠症)、1ヵ月以上持続する精神生理性不眠症、逆説性不眠症、精神・身体疾患(うつ病、疼痛など)による不眠、不適切な睡眠衛生による不眠症、薬剤や物質による不眠、など11種類の不眠がある。

2) 睡眠関連呼吸障害

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)、中枢性睡眠時無呼吸症候群(CSAS)、先天性肺泡低換気症候群などがある。

3) 中枢性過眠症

ナルコレプシー(情動脱力発作を伴うもの、情動脱力発作を伴わないもの、身体疾患によるものがある)、反復性過眠症、特発性過眠症、行動誘発性睡眠不足症候群、身体疾患や薬物・物質による過眠症などがある。

4) 概日リズム睡眠障害

生物時計(体内時計)と、体外の社会的時計(いわば体外時計)との間のずれによって生じるもので、睡眠相後退型、睡眠相前進型、自由継続型、時差型、交代勤務型、および、身体疾患によるものなどがある。

5) 睡眠時随伴症

これは、睡眠中に随伴する異常言動である。具体的には、NREM睡眠からの覚醒時起こるもの(錯乱性覚醒、睡眠時遊行症、睡眠時驚愕症)や、REM睡眠に関連するもの〔悪夢障害、REM睡眠行動障害(REM sleep behavior disorder: RBD)など〕がある。

6) 睡眠関連運動障害

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)、睡眠関連こむらがり、睡眠関連歯ぎしりなどがある。

7) 孤発性症状、正常範囲内の異型症状、および未解決の症状

長時間睡眠者、短時間睡眠者、いびき、寝言、などがある。

8) その他の睡眠障害

上記のカテゴリのいずれにも当てはまらないものである。

2. 診断の進め方

面接では患者の不眠の訴えをよく聞き(傾聴)、つらさを受け止め(受容)、苦悩を分かち合う(共感)ことが基本である。このような面接によって初めて、患者との信頼関係が築かれる¹⁵⁾。

自己記入式の睡眠日誌は、日々の睡眠・覚醒の状態について知る上できわめて有用である。睡眠に関する主観的評価の代表的なものとしては、ピッツバーグ睡眠質問表、および、エプワース眠気評価尺度がよく用いられる。しかし、主観的評価をこれらのスコアに頼り過ぎると誤診につながるため、必ず面接でも確認すべきである。ベッドパートナーや家族による情報も、可能な限り入手するように努める。うつ病のスクリーニング法としては、うつ病自己評価尺度(The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)やZungのうつ病自己評価尺度などの自己記入式質問票が用いられることが多い。また、抑うつ気分と興味・喜びの喪失に関する質問からなる2項目質問紙法は、2項目の症状が存在する場合に90%のうつ病が抽出されると報告されているため、有用と考えられる。

アクティグラフィは休息・活動を記録する客観的検査法として知られているが、残念ながらいまだに保険適用外である。

夜間睡眠の睡眠構造や異常現象を検査するために、PSGや長時間V-PSGを行う。客観的眠気の検査法として、反復睡眠潜時検査(Multiple Sleep Latency Test)が知られている。概日リズム睡眠障害が疑われる場合には、深部体温や各種ホルモン分泌リズムを調べることもある。

最近、日本睡眠学会は、睡眠障害の具体的な診断の進め方についてのガイドラインを示しているので参照されたい³²⁾。

3. 治療の原則

それぞれの睡眠障害に対する治療原則(表¹⁵⁾)を踏まえた上で、個々の患者に合わせた治療法を選択し、インフォームド・コンセントを得たのちに行う。とくに、注意すべきことは、睡眠障害に対する治療が患者のQOL向上につながっているかどうか確認することである。なお、メチルフェニデートはリタリン登録医師のみ処方可能である。

IV. 睡眠と精神医学

1. うつ病

最近の研究によって、不眠は、生活習慣病のような身体疾患だけでなく精神障害とも密接に関連していることが明らかになってきた。

慢性的睡眠不足の代表である行動誘発性睡眠不足症候群は、睡眠時間が不足しているという自覚なしに、日中の過剰な眠気や居眠りがみられる疾患である。しかし、本症では、知・情・意の障害、すなわち、注意や学習の障害、攻撃性、協調性欠如、不安、落ち着きのなさ、無反応、意欲低下などの精神症状が合併し、むしろ精神症状が問題となることもある^{12,13)}。

慢性的睡眠障害(長期にわたる睡眠不足や不眠)が、循環器疾患や糖尿病、肥満などの生活習慣病だけでなく、うつ病の罹患リスクを高め、生命予後を悪化させることが示唆されている^{16,31,34)}。

虚血性心疾患のいわゆる「死の四重奏」は、睡眠障害の1つであるOSASの基本的重症状・疾患である。OSASの症状・基礎疾患は生活習慣病のそれとも重なるため、OSASと生活習慣病とは近縁疾患である。

ストレス、生活習慣病、不眠、うつ病の関連性は、以下のように考えられる。ストレスの増強は、生活習慣病、不眠、うつ病に共通する危険因子である。また、生活習慣病、不眠、うつ病の三者には密接な関連性が存在する^{16,31,34)}。すなわち、不眠は生活習慣病に促進的に働くとともに、生活習慣病では不眠が高率にみられる。不眠はうつ病で高率にみられ、不眠はうつ病発症率を高める³⁰⁾。寛解に至ったうつ病では、不眠(残遺不眠)が最

表 睡眠障害の治療原則 (文献15より引用)

<ul style="list-style-type: none"> ●不眠症 <p>身体的, 薬理的, 精神医学的, 心理的, 生理学的原因を検討し, 必要に応じて以下の治療を行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非薬物療法 (認知行動療法, 睡眠時間制限療法, 刺激制限療法, 自律訓練法) ・薬物療法 <p>ベンゾジアゼピン受容体作動薬, 抗うつ薬 (ミアンセリン, トラゾドン, ミルタザピンなど), ラメルテオン (選択的メラトニン MT₁・MT₂受容体作動薬)</p> ●睡眠呼吸障害 <ul style="list-style-type: none"> ・治療の前提条件 (鼻腔通気度検査による鼻閉評価, 肥満者への減量指導, 精神科治療薬の維持・継続, 呼吸不全・心不全合併者の専門医への紹介) ・上記前提条件が満たされたあとに, 睡眠呼吸障害の治療アルゴリズムに従って, 以下の治療のいずれかを選択する <p>口腔内装置, 持続性陽圧呼吸治療, 薬物療法 (炭酸脱水酵素阻害薬, 夜間在宅酸素療法を含む), 外科治療 (口蓋扁桃摘出術, 口蓋垂軟口蓋咽頭形成術など)</p> ●中枢性過眠症 <ul style="list-style-type: none"> ・非薬物療法 <p>睡眠衛生指導による夜間睡眠の確保 昼頃の短時間の仮眠 (ナルコレプシーの午後の眠気への対策) 過労や睡眠不足, 感冒罹患の回避 (反復性過眠症発症予防のため)</p> ・薬物療法 <p>ナルコレプシー: 眠気に対する中枢神経刺激薬 モダフィニル (朝1回服用) メチルフェニデート (リタリン登録医師のみ処方可能) 情動脱力発作に対する三環系抗うつ薬, SNRI, SSRI (保険適用外) 中途覚醒に対する睡眠薬</p> <p>特発性過眠症: 中枢神経刺激薬 (保険適用外)</p> <p>反復性過眠症: 炭酸リチウム (保険適用外)</p> <p>SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 SSRI: セロトニン再取り込み阻害薬</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●概日リズム睡眠障害 <ul style="list-style-type: none"> ・非薬物療法 <p>生物時計, メラトニン, 深部体温などの概日リズムやリズム特性に基づいた生活指導および時間療法 高照度光療法 (例: 睡眠相後退型への早朝光暴露による位相前進効果)</p> ・薬物療法 <p>メラトニン (輸入), ビタミン B12, 睡眠薬 (ラメルテオンによる概日リズム位相の前進が報告されている)</p> ●睡眠時随伴症 <ul style="list-style-type: none"> ・非薬物療法 <p>NREM 睡眠からの覚醒によって起こる睡眠時遊行症など: 規則的生活の指導 誘因や危険物の回避 予後良好であることの説明と見守り</p> <p>REM 睡眠行動障害: 暴力的行動による家庭内人間関係の悪化への対応 誘因や危険物の回避</p> ・薬物療法 (すべて保険適用外) <p>NREM 睡眠からの覚醒時に起こるもの: 少量の睡眠薬や抗不安薬</p> <p>REM 睡眠行動障害: クロナゼパム, SSRI, プラミベキソール</p> ●睡眠時運動障害 (主としてむずむず脚症候群) <ul style="list-style-type: none"> ・非薬物療法 <p>増悪因子 (薬物, アルコール摂取, ニコチン摂取など) の除去 身体的基礎疾患の治療 症状に注意を向けることの回避</p> ・薬物療法 <p>鉄剤投与 (鉄欠乏時), ドパミン作動薬 (プラミベキソール, ロビニロール), ガバペンチン, クロナゼパム</p>
--	--

も高率にみられる症状であり, 病相再燃の危険因子となりうる³⁰⁾. 一方, 不眠を治療するとうつ病発症率が低下する³⁰⁾. 生活習慣病ではうつ病が高率にみられ, また, うつ病患者では生活習慣病が高率にみられることから, 両者に共通する病態生

理が推定される.

うつ病の原因仮説には, 生体リズム仮説 (脱同調仮説, 位相前進仮説, 振幅低下仮説, 位相不安定仮説), あるいは, 睡眠仮説 (モノアミン・Ach 不均衡仮説, HPA (視床下部-下垂体-副腎) 系機

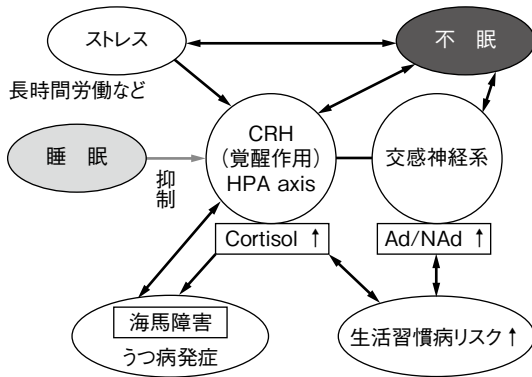


図 ストレス・不眠からみたうつ病と生活習慣病の生物学的発症機序
 CRH：副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン，HPA axis：視床下部-下垂体-副腎系，Ad：アドレナリン，NAd：ノルアドレナリン

能障害仮説] などがある。これらの仮説の中で HPA 系機能障害仮説は、モノアミン・Ach 不均衡仮説とも矛盾しない仮説として支持されている³⁷⁾。本仮説によれば、うつ病では、HPA 過活動が存在し、NAd 系亢進による副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 上昇によって不眠が出現する。CRH には覚醒作用や徐波睡眠減少作用があるのに対して、CRH1 拮抗薬は睡眠を改善することが知られている。また、HPA 過活動は、モノアミン系にも影響を及ぼしながら睡眠時間・徐波睡眠の減少をもたらす³⁷⁾。

ヒトでは、HPA 系と交感神経系という2つの連動する大きなストレス反応系がある。これらの系を中心として、不眠、うつ病、生活習慣病の生物学的発症機序を図に示す。不眠は、HPA 系と交感神経系の機能を亢進させ、うつ病 (主に cortisol 増加による海馬障害による)、および、生活習慣病 (主にアドレナリン系や NAd 系の亢進による) の発症を促進する。一方、睡眠を確保して不眠を解消すると、これらストレス反応系は正常化し、うつ病と生活習慣病の危険性が減弱すると考えられる。この図は、睡眠障害の治療が、うつ病と生活習慣病のいずれにも発症抑制的に関与する可能性を示すものである。

2. 統合失調症

統合失調症 (非服薬患者) の PSG 所見の特徴としては、睡眠時間の短縮、入眠障害、中途覚醒の増加、stage 2・徐波睡眠 (stage 3/4)・REM 睡眠の減少、などが報告されている⁸⁾。本症では、睡眠相が後退して、昼夜逆転がみられることもある。非定型抗精神病薬による睡眠改善効果として、クエチアピンは入眠困難に、オランザピン、リスパリドンは徐波睡眠の増加と睡眠維持に有効であり、このような効果と精神症状改善効果が連動しうることが指摘されている²⁹⁾。しかし、ドパミン拮抗薬は RLS や PLMD をもたらし、夜間睡眠を分断することによって日中の過度の眠気を誘発しうる。また、中枢性抗 His1 受容体作用を有する薬剤が、その副作用によって日中の眠気を招いたり、あるいは、体重増加のために生じた OSAS によって日中の過度の眠気を招くことによって、夜間不眠、攻撃性、その他の精神病症状が惹起されることがある²⁹⁾。われわれは、統合失調症に合併した OSAS に対する持続性陽圧呼吸が、OSAS のみならず、統合失調症の精神症状 (とくに陰性症状) の改善にも有効であった症例を経験した⁴⁴⁾。統合失調症の治療に際しては、OSAS などの潜在する睡眠障害の早期発見・早期治療を心がけるべきである。

3. 高齢者

高齢者では睡眠障害が若年成人よりも高率にみられ、その睡眠は質・量ともに低下している^{11,20,24)}。すなわち、PSG 所見では、総睡眠時間の減少、中途覚醒の増加、徐波睡眠の減少、REM 睡眠の減少がみられる。さらに、睡眠覚醒リズムの障害として、睡眠時間帯 (睡眠相) の多相化、睡眠相の前進 (早寝早起き)、各種生体リズムの振幅低下などがみられる。その要因として、ライフスタイルの変化としての身体・社会活動の低下、身体疾患 (生活習慣病、睡眠関連呼吸障害、RLS、PLMD、せん妄、てんかんなど)、精神医学的要因 (うつ病や各種認知症など)、薬理学的要因 (身体・精神疾患に対する治療薬など)、心理学的要因

(例：心理学的ストレス状況に置かれやすい)，などが推定される。超高齢社会に突入したわが国では，高齢者に対する睡眠障害の治療が重要な課題となっている。

4. 器質性精神障害

ここでは，臨床的に重要な認知症，RBD，せん妄について述べる。

1) 認知症

認知症の睡眠障害は，患者だけでなく周囲の人々への負担も大きい。認知症を代表するアルツハイマー病のPSG所見は，初期には高齢者と同様であるが，病期の進行とともにこれらの変化が増強する^{7,24)}。徐波睡眠の変化には大脳皮質の変性が，また，REM睡眠の減少にはAch系の障害が関与していると推定される。本症では，不眠や昼夜逆転がしばしばみられる。本症では，夜間メラトニン分泌量低下や分泌リズムの消失がみられるとともに，視交叉上核の総神経細胞数およびバゾプレッシン含有神経細胞が著明に減少していることから，生物時計における器質性病変が睡眠覚醒リズムの障害に関与していると考えられる^{7,24,41)}。

認知症（軽度）群と健常者群の睡眠障害出現頻度を比較検討した報告³⁶⁾によれば，前者の群では後者の群よりも睡眠障害の頻度が高い（それぞれ71%と56%）。また，睡眠障害の頻度は，レビー小体型認知症では89%と最も高く，アルツハイマー病では64%，その他の認知症では73%である。レビー小体型認知症の睡眠障害のタイプをみると，頻度の高い順に，不眠（47%），睡眠関連こむら返り（42%），日中の過度の眠気（41%），RBD（39%）であった³⁶⁾。

2) REM睡眠行動障害（RBD）

RBDの一般人口における出現率は0.5%で，男性に圧倒的に多く，その6割が特発性，残りが症候性である。各疾患におけるRBD出現頻度をみると，高い順に，多系統萎縮症（90%），レビー小体型認知症（50%以上），パーキンソン病（約30%），ナルコレプシー（13%）などであり，RBDは明らかにシヌクレイノパチーに多く認められ

る^{1,7,28,40)}。

臨床医がRBDに注目すべき理由は2つある。第一に，特発性とみなされていたRBDが神経変性疾患（パーキンソン病，レビー小体型認知症，アルツハイマー病）へと移行する率が，5年目で18%，10年目で41%，12年目で52%と報告されていることである³⁵⁾。すなわち，特発性RBDは実は神経変性疾患の前駆症状であるという可能性を念頭に置くべきである。第二に，医師が処方する三環系抗うつ薬やSSRI（セロトニン再取り込み阻害薬）などの薬剤によって，急性・一過性にRBDが誘発されうることである。SSRIは，REM睡眠における抗重力筋活動を上昇させることによって，REM sleep without atoniaとRBDの発現に関与すると考えられる^{40,43)}。興味深いことに，RBDはカフェイン過量摂取や，心理学的ストレスによって誘発されることもある。

3) せん妄

せん妄は，総合病院入院患者の約20%にみられ，また，認知症に合併しやすい病態である^{2,6,7,9,10,17,18,19,21,22,23,39,41)}。せん妄がアルツハイマー病と合併しやすい理由として，前脳基底部のAch系の障害が共通する病態として推定される。せん妄は，全般的な認知機能が一過性に障害される意識障害と定義されており，精神運動活動が減少する「活動減少型」，および精神運動活動の亢進や幻覚・妄想などの異常言動を呈する「活動過剰型」がある^{2,6,7,9,10,17,18,19,21,22,23,39,40,41)}。

せん妄を早期に診断するためには，せん妄の前段階（前せん妄）に気づくことが重要である^{6,7,17,18)}。前せん妄とは，睡眠障害や表情変化（眠そうな，あるいは攻撃的な），思考のまとまりの悪さ，ケアレスミス，記憶力・理解力低下，まとまりを欠く行動や意味不明の行動などであるが，これらの中で最も重要なのは，不眠や睡眠覚醒リズムの乱れなどの睡眠障害である^{6,17,19)}。われわれは，せん妄の前段階で腕時計型のアクティグラフを用いて休息・活動リズムを測定した。その結果，せん妄の発現時期だけでなく，前段階と回復期においても睡眠覚醒リズムの乱れが生じていること

がわかった^{19,39)}。したがって、せん妄に対しては、不眠や睡眠覚醒リズム障害への対策・治療がきわめて重要である^{2,19,18,40)}。

活動過剰型せん妄のPSG所見は、stage 1-REM with tonic electromyogram(EMG)またはexcited stage 1-REM と呼称され、①睡眠段階1に類似した脳波活動、②急速眼球運動、③抗重力筋活動の上昇を示す。簡潔に言えば、抗重力筋活動の上昇を伴うREM睡眠である。われわれは、このPSG所見を、抗コリン剤投与で誘発されたラットせん妄モデルにおいても確認している⁴⁰⁾。この所見は、先に述べたRBDのREM sleep without atonia (RWA)と同様のものである。すなわち、活動過剰型せん妄とRBDは、PSG所見において共通の病態生理を示すといえる。ただし、RBDでは、エピソード中の呼名などの刺激による覚醒がみられること(せん妄ではみられない)、昼夜逆転など睡眠覚醒リズム障害がみられないこと(せん妄ではみられる)、RBDでは夜間睡眠中のREM-NREM睡眠周期が規則的であること(せん妄ではこの周期が不規則である)などの違いがある^{6,9,40)}。

おわりに

現代社会では、超高齢社会(平成23年度の高齢化率23.3%)、24時間社会(夜型社会)、ストレス社会へと急激に変化していることから、睡眠障害は着実に増加していると考えられる。医師の睡眠障害に関するわれわれの研究⁴²⁾においても、睡眠不足を訴える医師の割合は64%と高率である。2002年、日本学術会議は「睡眠学の創設と研究推進の提言」を公表し、睡眠研究の基盤が築かれた。また、2011年、財団法人精神・神経科学振興財団によって設立された睡眠健康推進機構は、「睡眠の日」(3月18日と9月3日)を制定するとともに市民公開講座を開催し、国民が睡眠への関心を高めるための活動を開始した。

今後、睡眠医学と精神医学の関連性についての双方向性研究が、睡眠障害と精神障害(精神症状)を病態生理学的にどのようにとらえるかという概念を変えていく可能性がある。このような意味

で、睡眠精神医学は21世紀の本学会における新たな潮流を形成することが期待される。

なお、本発表に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual, 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005
- 2) 千葉 茂:せん妄をめぐって. 心療内科, 6; 25-84, 2002
- 3) 千葉 茂, 本間研一編著:サーカディアンリズム睡眠障害の臨床. 新興医学出版社, 東京, 2003
- 4) 千葉 茂:プライマリケアにおけるこれからのメンタルヘルス—睡眠障害の診断・治療の重要性—. 日本医事新報, 4180; 5-13, 2004
- 5) 千葉 茂:脳の機能的解剖学. 統合失調症の治療—臨床と基礎(佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編). 朝倉書店, 東京, p.250-259, 2007
- 6) 千葉 茂:睡眠時随伴症. 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 56. 最新医学社, 東京, p.129-143, 2008
- 7) 千葉 茂:器質性精神障害における睡眠障害. 精神科リュミエール 8, 精神疾患における睡眠障害の対応と治療(松下正明総編集). 中山書店, 東京, p.35-46, 2009
- 8) 千葉 茂:統合失調症. 睡眠学(日本睡眠学会編). 朝倉書店, 東京, p.593-595, 2009
- 9) 千葉 茂:睡眠時随伴症をめぐって. 日本医事新報, 4521; 54-59, 2010
- 10) 千葉 茂:症状性を含む器質性精神障害, せん妄. 精神科治療学, 25(増刊号); 30-35, 2010
- 11) 千葉 茂:高齢者不眠症の診断と治療. Geriatric Medicine, 48; 739-744, 2010
- 12) 千葉 茂:睡眠障害「睡眠不足症候群」. 精神医学キーワード事典(松下正明総編集). 中山書店, 東京, p.312-313, 2011
- 13) 千葉 茂:眠りの科学:記憶の固定と睡眠—最新の知見から. こころのりんしょう à-la-carte, 30; 337-342, 2011
- 14) 千葉 茂:不眠症の診断と症状評価のあり方. 睡眠医療, 6; 122-129, 2012
- 15) 千葉 茂:睡眠障害の分類・診断・治療. Medical

Technology, 40; 940-945, 2012

- 16) 千葉 茂: 交代勤務者の睡眠障害と生活習慣病. 日本臨床, 70; 1177-1182, 2012
- 17) 千葉 茂: 意識障害の診断. 脳とこころのプライマリケア 5, 意識と睡眠 (日野原重明, 宮岡 等監, 千葉茂編). シナジー, 東京, p.76-83, 2012
- 18) 千葉 茂: 急性意識障害. 脳とこころのプライマリケア 5, 意識と睡眠 (日野原重明, 宮岡 等監, 千葉茂編). シナジー, 東京, p.83-88, 2012
- 19) 千葉 茂, 石丸雄二, 田村義之ほか: せん妄と睡眠障害. 精神医学, 49; 511-518, 2007
- 20) 千葉 茂, 宮本礼子, 田村義之: 高齢者不眠に対する薬物療法. 睡眠医療, 3; 232-237, 2009
- 21) 千葉 茂, 田村義之: 老年期せん妄の臨床像の特徴と予後. 老年精神医学雑誌, 15; 1033-1039, 2004
- 22) 千葉 茂, 田村義之: せん妄をめぐる. 精神経誌, 107; 383-388, 2005
- 23) 千葉 茂, 田村義之: 老年期の意識障害—せん妄を中心として—. 老年精神医学雑誌, 20; 1256-1264, 2009
- 24) 千葉 茂, 田村義之, 稲葉央子ほか: 認知症にみられる睡眠障害. 日本認知症ケア学会誌, 6; 96-103, 2007
- 25) 近久幸子, 西野精治: 神経伝達物質と睡眠. 脳とこころのプライマリケア 5, 意識と睡眠 (日野原重明, 宮岡 等監, 千葉茂編). シナジー, 東京, p.328-338, 2012
- 26) Golbin, A. Z., Kravitz, H. M., Keith, L. G., ed.: Sleep Psychiatry. Informa Healthcare, London, 2011
- 27) 本間研一: 睡眠の分子生物学. Clinical Neuroscience, 27; 141-144, 2009
- 28) 金野倫子, 内山 真: レム睡眠行動障害. 臨床睡眠学. 睡眠障害の基礎と臨床. 日本臨床社, 大阪, p.350-356, 2008
- 29) Lee, E. K., Douglass, A. B.: Sleep in psychiatric disorders: where are we now? Can J Psychiatry, 55; 403-412, 2010
- 30) 三島和夫: うつ病における併存不眠の治療管理. 精神医学, 51; 635-647, 2009
- 31) 三島和夫: 生活習慣病の治療と予防における睡眠医療のあり方. 医学のあゆみ, 236; 5-10, 2011
- 32) 日本睡眠学会認定委員会睡眠障害診療ガイドワー

キンググループ監修: 睡眠障害診療ガイド. 文光堂, 東京, 2011

- 33) 能城光秀: 不眠症 基礎・臨床の最新研究. 時計遺伝子 (図説/特集). 日本臨床, 67; 1454-1457, 2009
- 34) 小曽根基裕, 黒田彩子, 伊藤 洋: うつ病, 生活習慣病と睡眠障害. 薬局, 62; 3285-3288, 2011
- 35) Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., et al.: Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology, 72; 1296-1300, 2009
- 36) Rongve, A., Boeve, B. F., Aarsland, D.: Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. J Am Geriatr Soc, 58; 480-486, 2010
- 37) Sculthorpe, L. D., Douglass, A. B.: Sleep pathologies in depression and the clinical utility of polysomnography. Can J Psychiatry, 55; 413-421, 2010
- 38) 高橋清久: 睡眠の概念と睡眠学発展の歴史. 脳とこころのプライマリケア 5, 意識と睡眠 (日野原重明, 宮岡 等監, 千葉茂編). シナジー, 東京, p.284-290, 2012
- 39) 田村義之, 千葉 茂: せん妄とサーカディアンリズム睡眠障害. サーカディアンリズム睡眠障害の臨床 (千葉茂, 本間研一編著). 新興医学出版社, 東京, p.75-80, 2003
- 40) Tamura, Y., Chiba, S., Takasaki, H., et al.: Biperiden-induced delirium model in rats: a behavioral and electroencephalographic study. Brain Res, 1115; 194-199, 2006
- 41) 田村義之, 千葉 茂: 認知症とせん妄. 時間生物学事典 (石田直理雄, 本間研一編). 朝倉書店, 東京, p.270-271, 2008
- 42) 田村義之, 千葉 茂: 医師の睡眠習慣に関する調査—勤務状況および生活習慣との関連性について—. 精神経誌, 113; 853-862, 2011
- 43) 田村義之, 千葉 茂: レム睡眠行動障害 (REM Sleep Behavior Disorder). 臨牀と研究, 89; 755-760, 2012
- 44) 吉澤門土, 田村義之, 千葉 茂ほか: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対して持続性陽圧呼吸 (CPAP) が奏功した統合失調症の 1 例. 睡眠医療, 3; 557-562, 2009

Sleep Psychiatry

Shigeru CHIBA

Department of Psychiatry and Neurology, School of Medicine, Asahikawa Medical University

Sleep disorders are serious issues in modern society. There has been marked scientific interest in sleep for a century, with the discoveries of the electrical activity of the brain (EEG), sleep-wake system, rapid eye movement (REM) sleep, and circadian rhythm system. Additionally, the advent of video-polysomnography in clinical research has revealed some of the consequences of disrupted sleep and sleep deprivation in psychiatric disorders.

Decades of clinical research have demonstrated that sleep disorders are intimately tied to not only physical disease (e. g., lifestyle-related disease) but psychiatric illness. According to *The International Classification of Sleep Disorders (2005)*, sleep disorders are classified into 8 major categories: 1) insomnia, 2) sleep-related breathing disorders, 3) hypersomnias of central origin, 4) circadian rhythm sleep disorders, 5) parasomnias, 6) sleep-related movement disorders, 7) isolated symptoms, and 8) other sleep disorders.

Several sleep disorders, including obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder, sleepwalking, REM sleep behavior disorder, and narcolepsy, may be comorbid or possibly mimic numerous psychiatric disorders, and can even occur due to psychiatric pharmacotherapy. Moreover, sleep disorders may exacerbate underlying psychiatric disorders when left untreated. Therefore, psychiatrists should pay attention to the intimate relationship between sleep disorders and psychiatric symptoms.

Sleep psychiatry is an academic field focusing on interrelations between sleep medicine and psychiatry. This mini-review summarizes recent findings in sleep psychiatry. Future research on the bidirectional relation between sleep disturbance and psychiatric symptoms will shed light on the pathophysiological view of psychiatric disorders and sleep disorders.

< Author's abstract >

< **Key words** : insomnia, dementia, depression, REM sleep behavior disorder,
lifestyle-related disease >
