

3-2

特集 アルツハイマー型認知症治療薬の新時代

BPSD 薬物治療の実際
睡眠障害の薬物治療

清水徹男

秋田大学大学院 医学系研究科 病態制御医学系 精神科学講座 教授

認知症の患者によくみられる不眠・昼夜逆転・夜間の興奮・徘徊(せん妄を含む)は介護者を疲弊させ、患者の施設収容の契機となる重要な症状である。このような症状に対処するためには認知症患者の睡眠特性と概日リズムについて理解する必要がある。そのうえで「5つのP」にしたがって不眠の原因を同定し、可能ならその除去に努める。次いで、非薬物療法と睡眠衛生の改善を図るとともに必要に応じて薬物療法を併用する。一般に認知症患者の不眠に対する標準薬物療法は確立されていない。また、ベンゾジアゼピン(benzodiazepine; BZ)系および非BZ系睡眠薬は、認知症患者の不眠に対する適応は狭いことに注意すべきである。

はじめに

認知症患者の介護にあたる人々を消耗させる大きな要因のひとつは、患者が夜眠らないことであろう。不眠と夜間の徘徊・興奮は認知症の患者が施設収容に至る契機として最も頻度の高い症状である¹⁾。したがって、その対策はきわめて重要である。しかし、単に睡眠薬を投与するだけで不眠を解決することは一般に困難である。本章では高齢者、とりわけ認知症患者の睡眠と概日リズムの特徴、認知症患者における「不眠」の実態、加齢に伴う薬物動態と薬力学の変化、薬物を処方するにあたっての留意点、具体的な対処法などについて解説する。

高齢者の睡眠と睡眠・覚醒リズムの特徴

睡眠

高齢者では、寝床に入って臥床している時間は若年者と比較して延長し、80歳以上の高齢者では9時間以上も臥床を続ける者の割合が増加する²⁾。しかし、実際に眠っている時間はむしろ短縮している。すなわち、高齢者では睡眠効率(臥床時間のうちに睡眠が現れている時間の比率)が低く、加齢とともに睡眠効率は70~80%までに低下する³⁾。また、深いNREM睡眠である段階3と4の割合は著明に低下する。睡眠障害を自覚する者の割合は女性において高いにもかかわらず、睡眠効率と深いNREM睡眠の量は女性のほうが良好である⁴⁾。

加齢に伴って必要な睡眠時間は減少するか否かは重要な問題である。高齢者では必要な睡眠時間は短縮するという報告が多い一方、昼寝を含む24時間の睡眠量は若年者と変わらないという報告もある。

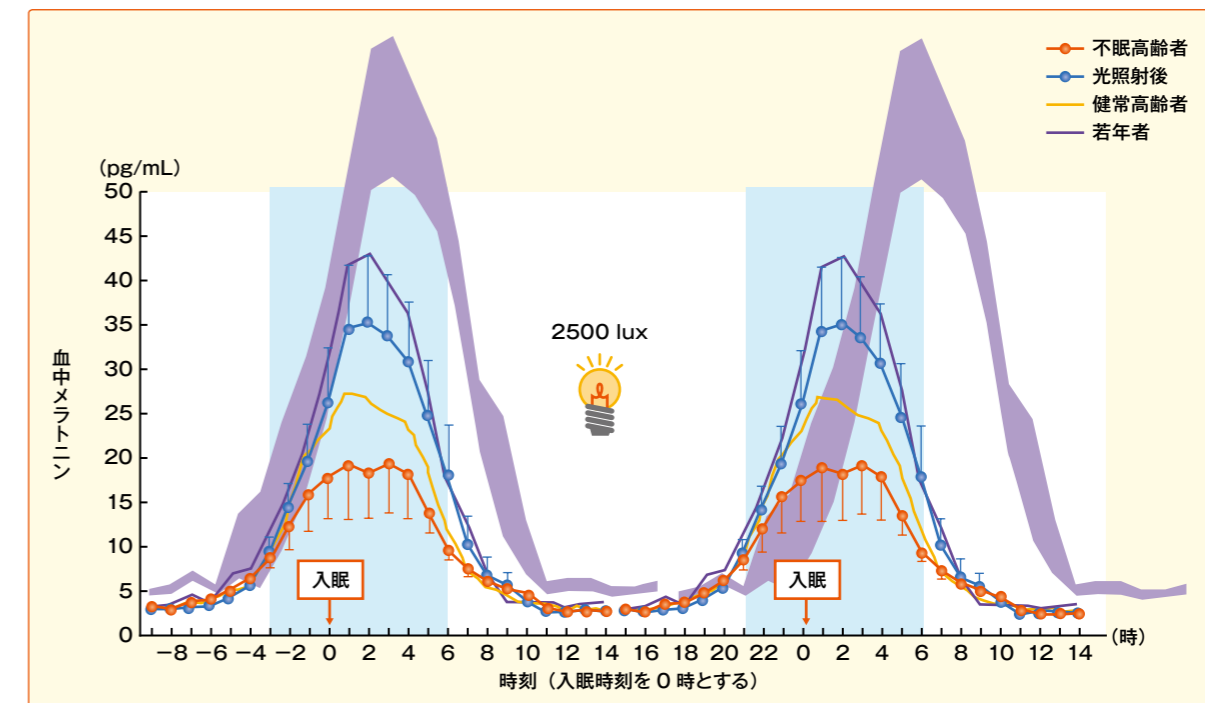


図1 若年者、献上高齢者、不眠高齢者の血中メラトニン濃度の日内変動¹⁰⁾

若年者に比べて高齢者、とりわけ不眠高齢者では夜間のメラトニン分泌が低下している。不眠高齢者に昼間の高照度光照射を施行するとその分泌が若年者に近いくらい回復する。

高齢者の睡眠・覚醒リズムの特徴

高齢者では、寝床に入る時間と起床時間がともに早くなる⁵⁾。最近の研究の結果によれば、高齢者の深部体温などの概日リズムの位相が前進しているために、高齢者の入眠と覚醒の時刻が早まっている可能性が高い⁶⁾。

時間の手がかりのない恒常条件下で安静・覚醒状態を維持させて、直腸温のリズムを測定する実験方法(constant routine paradigm)は、睡眠や、その他の深部体温に影響を与える因子の関与を除外した、最も精密な概日リズムの研究方法である。この方法を用いて若年者と高齢者の内因性リズムを検討した報告によると、高齢者の直腸温の内因性リズムは若年者比べてその振幅が低く、また、その位相は約90分前進していたと報告されている⁷⁾。

ヒトを含む動物の概日リズムを司る中枢は、視床下部の視交叉上核(suprachiasmatic nucleus; SCN)にある。動物のSCNを部分的に破壊すると、概日リズムの振幅は低下し、その周期は短縮することが示されている⁸⁾。また、ヒトでは80歳以上の高齢者でSCNの細胞数は有意に減少し、それ以下の年齢層では女性に減少傾向が著しいこ

とが報告されている⁹⁾。

高齢者では、前述のように深部体温の概日リズムの位相が前進するのみではなく、その振幅も低下する。高齢者の睡眠が夜間にのみ集中せず、昼間に居眠りや強い眠気が生じるのは、このような概日リズムの振幅の低下が睡眠・覚醒の側面にも現れるためであるという可能性も考えられる。

概日リズムのもうひとつの重要な指標である夜間のメラトニン分泌は、高齢者では低下しており、とりわけ高齢の不眠患者ではその低下が著しい。これは生体時計の機能低下そのものを反映する所見であると考えられてきた。最近、高齢不眠患者では不眠のない高齢者や若年者比べて昼間の光曝露量が有意に低いこと、高齢不眠患者を昼間に高照度光に曝露することで夜間のメラトニン分泌は著明に増加し、若年者のそれに近づくこと、また、睡眠効率も改善することが報告されている¹⁰⁾(図1)。このことは、加齢による脳の機能低下と考えられる睡眠や睡眠・覚醒リズムの異常の背景に、高齢者の不活発で閉じこもりがちな生活習慣など、日常生活の影響があることを示唆する。