

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

睡眠医療 (2009.04) 3巻2号:232～237.

【高齢者の睡眠障害】
高齢者不眠に対する薬物療法

千葉茂, 宮本礼子, 田村義之

10. 高齢者不眠に対する薬物療法

千葉 茂* 宮本 礼子* 岡村 義之*

■ 高齢者不眠の原因と薬物療法の原則

高齢化とともに睡眠障害に悩む人の割合が増加することが知られている¹⁾。特に女性においてその傾向が著しく、65歳以上の女性ではその約半数に自覚的睡眠障害がみられる¹⁻³⁾。社会の高齢化は、とりもなおさず睡眠障害に悩む人口の増加を意味する。

ここでは、不眠の原因として知られる「5つのP⁴⁾」の分類に従って、高齢者不眠の原因、および薬物療法の原則について述べる。

1. 身体的要因(Physical)

高齢者では、若年者と比較して、循環器系疾患や糖尿病といった生活習慣病、腰痛や関節痛などの整形外科的疾患、泌尿器科的疾患、皮膚疾患など、様々な身体疾患を有していることが多いため、身体的要因に基づく不眠がみられやすい。こうした不眠に対しては、まず身体的要因の除去を目指す。

睡眠時無呼吸症候群は、高齢者では25~40%という高い頻度でみられる⁵⁾。閉塞型の睡眠時無呼吸症候群に対しては、呼吸促進のためにアセタゾラミドやプロゲステロンが、また、睡眠中の筋緊張を高めるために三環系抗うつ薬が用いられることがある⁶⁾。なお、閉塞型の睡眠時無呼吸症候群に対して睡眠薬を投与すると、その筋弛緩作用によって無呼吸・低呼吸が悪化し得るので注意が必

要である。

周期性四肢運動障害とむずむず脚症候群も高齢者では高率にみられ、しかも両者は合併して出現することが多い^{3,5)}。周期性四肢運動障害とむずむず脚症候群には睡眠薬は無効であるが、クロナゼパム(0.5~2.0mg/day)やドパミン作動薬(プラミベキソール0.125~0.5mg/day、またはロピニロール0.25~0.5mg/day)が有効である。

2. 生理学的要因(Physiological)

高齢者の夜間睡眠では、若年者と比較して、中途覚醒と早朝覚醒の増加、寢床での臥床時間(床上時間)の延長、睡眠効率の低下、深いNREM睡眠(段階3・4)の減少、およびREM睡眠の減少がみられる^{2,5)}。

また、高齢者では、睡眠相の前進や多相性睡眠パターンなどが多くみられる。こうした睡眠覚醒リズム障害の発現には、①生物時計の発振機能の低下、②感覚器の機能低下や環境変化に対する同調機能の低下、③カップリング機能の低下(脱同調)、④自律神経系や運動系といった出力系の機能低下、などの加齢性変化が関与していると考えられる^{2,7)}。

興味深いことに、高齢者の自覚的睡眠障害は男性よりも女性で高率にみられるにもかかわらず、睡眠効率の低下および深いNREM睡眠の減少は女性の方が軽度であることが報告されている⁸⁾。深いNREM睡眠の減少は、男性でのみ認められるという指摘さえある⁹⁾。

不眠をもつ高齢者では夜間のメラトニン分泌が低下していると考えられてきた。しかし、このメ

* ちば しげる、みやもと れいこ、たむら よしゆき：旭川医科大学医学部精神医学講座

ラトニン分泌低下は日中の高照度光への暴露不足によるものであり、日中の高照度光暴露によって若年者と同様にメラトニンが分泌されること、また、睡眠効率も改善することがわかっている¹⁰⁾。

上述した生理学的要因に対しては、まず睡眠衛生の観点からの生活指導(睡眠障害対処12の指針：特に高照度光暴露の指導)^{11,12)}を行い、次に不眠に対する薬物療法を考慮する。なお、海外では高齢者不眠に対するメラトニン補充療法の有効性が報告されている^{13,14)}。

3. 心理学的要因(Psychological)

高齢者は、様々なストレスや喪失体験、不安状況に晒されやすく、しかもこうした出来事や状況にうまく対処する能力が低下していることが多いため、容易に心理学的要因による不眠に陥る。

一過性不眠(数日間)や短期不眠(1~3週間)のような比較的短期の不眠に対しては、できるだけ早期から支持的療法と薬物療法を開始し、不眠が長期化するのを予防することが重要である。薬物療法としては、超短時間型睡眠薬の就眠前投与、または夕食後の抗不安薬の投与と超短時間型睡眠薬の就眠前投与の組み合わせなどが推奨される。しかし、こうした比較的短期の不眠の一部が慢性化し、いわゆる不眠症(原発性不眠、本態性不眠、特発性不眠、神経症性不眠、または精神生理性不眠とも呼称される)に発展することもある。

不眠症は、夜間の睡眠障害と、これによる日中のQuality of Life(QOL)が低下した状態と定義されている¹⁵⁾。したがって、まず睡眠薬によって夜間の不眠を改善することが重要であるが、治療のゴールは、夜間不眠の改善および日中のQOLの向上である。

高齢者の原発性不眠では、若年者の場合と同様に「今晚は眠れるだろうか?」という眠りに関する過剰なこだわり(いわゆる不眠恐怖症)、および不適切な睡眠衛生が存在するため、これらの側面に対する治療を行う。特に、睡眠時間については、若年者よりもやや短い6~7時間を目安として薬物療法と生活指導を行う¹⁶⁾。

4. 精神医学的要因(Psychiatric)

高齢者では、主としてうつ病、不安障害、認知

症などの精神医学的要因が重要である。

1) うつ病

不眠を訴えて受診する患者の約半数は、うつ病または不安障害であるとの報告がある¹⁷⁾。うつ病と不安障害のcomorbidityは臨床的によく知られている。このように、不眠、うつ病、不安障害の間には密接な関連性があることがわかる。

不眠は、うつ病の初期から出現し、うつ病の経過中には約9割以上の患者にみられる重要な症状である。近年、慢性的に持続する不眠はうつ病発症の危険因子になることが報告されている¹⁸⁾。その機序は不明であるが、不眠によって視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能が亢進することがうつ病発症の促進因子になると推定されている¹⁹⁾。したがって、慢性不眠に対する薬物療法は、現在のQOLの改善という意味だけでなく、うつ病発症を防ぐという予防的観点からみても重要である。

うつ病では、入眠障害、熟眠障害、中途覚醒、および早朝覚醒がみられる。中でも早朝覚醒は自殺企図が現れる時間帯に一致しているため、適切かつ迅速な薬物療法が求められる。

2) 不安障害

全般性不安障害では、持続性の不安が夜間睡眠を障害し、いったん不眠が経験されると睡眠に関するこだわり(不眠恐怖症)が形成されやすい。

パニック障害では患者の5~6割が夜間睡眠中にパニック発作を経験しており、「睡眠中に発作が起きたらどうしよう」という就眠前の予期不安が持続性の入眠障害をもたらしと考えられる⁵⁾。パニック障害に対する薬物療法の基本は、不安の治療としてアルプラゾラムや選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)を用いることである。

外傷後ストレス障害では、心的外傷に関連する悪夢によって中途覚醒や熟眠感の障害が出現する。悪夢に対してはREM睡眠を抑制する抗うつ薬(クロミプラミンなど)が、また、睡眠維持障害に対しては長時間型のフルニトラゼパムやクアゼパムが有効である⁵⁾。

3) 認知症

アルツハイマー病では種々の生体リズムの障害がみられる。すなわち、本症では、病期が進行するにつれて活動量が全体的に低下するとともに、

夜間の覚醒と日中の睡眠が増加し、さらに不規則型睡眠・覚醒パターンへと変化する²⁾。また、アルツハイマー病では、直腸温リズムの位相の後退や、夜間のメラトニン分泌リズムの消失、分泌量の減少が報告されている²⁾。このようなメラトニン分泌異常は、夜間の不眠や夕暮れ症候群(sundowning syndrome：夕方から夜間にかけて徘徊や困惑がみられるもので、せん妄の一種と考えられる)の出現などに関連していると考えられる²⁾。アルツハイマー病の脳では、生体リズムの発振機構である視交叉上核の総神経細胞数およびバソプレッシン含有細胞が著明に減少していることも報告されている^{2,7)}。このように、アルツハイマー病では、生物時計機構の器質性病変を基盤として様々な生体リズムの異常が生じると考えられる^{2,7)}。

多発梗塞性認知症では、アルツハイマー病に比較して睡眠の質の低下を伴う睡眠覚醒リズムの分断がより顕著にみられること、体温リズムの振幅低下がより強いこと、および睡眠時無呼吸症候群との間に密接な関連性を有していることが報告されている⁷⁾。

レビー小体型認知症では、患者の少なくとも50%以上にREM睡眠行動障害が出現することが注目されている²⁾。なお、REM睡眠行動障害は、多系統変性疾患やパーキンソン病、レビー小体型認知症といったsynucleinopathyに高率にみられること、および、これらの疾患の初期症状として出現し得ることが指摘されている²⁾。REM睡眠行動障害の治療には、クロナゼパム(0.5~1.0mg/day)が有効である。

5. 薬理学的要因(Pharmacological)^{4,5,11)}

高齢者における不眠は、身体疾患だけでなく、その治療薬によっても惹起される。常用量で不眠を惹起する身体疾患治療薬としては、ステロイド薬、インターフェロン製剤、抗パーキンソン病薬(ドパミン製剤、MAO-B阻害薬、ドパミンアゴニスト、ドパミン放出促進薬、抗コリン薬)、降圧薬(脂溶性・水溶性 β 受容体遮断薬、カルシウム拮抗薬)、気管支拡張薬などが挙げられる。また、メチルフェニデート、ペモリンなどの中枢神経刺激薬、SSRIといった精神科治療薬も不眠を

惹起し得る。睡眠薬への依存とその離脱症状も不眠をもたらす。日常生活で摂取されるカフェインやアルコール、ニコチンも不眠の要因となる。

薬物療法の基本的考え方

前述したように、高齢者不眠の治療のゴールは、夜間不眠の改善、および日中のQOLの向上である。高齢者不眠に対する薬物療法は、その最初のステップとして重要である。

現在用いられている睡眠薬は、ベンゾジアゼピン(BZ)系睡眠薬、およびBZの化学構造を有しない非BZ系睡眠薬(ゾルピデムやゾピクロンなど)であり、いずれもGABA_A・BZ複合体(以下、BZ受容体)に作用して、催眠作用を発揮する。このため、BZ系と非BZ系の睡眠薬は、一括してBZ受容体作動睡眠薬と呼称されている。

BZ受容体には、少なくとも5つのサブタイプがあり、このうち ω_1 、 ω_2 、および ω_3 の3つは、明確に区別される薬理学的特徴をもつ⁶⁾。

BZ受容体作動睡眠薬は、 ω_1 もしくは ω_2 受容体に結合し、GABA_A受容体にアロステリックに作用してCl⁻イオンチャネルの透過性を増大し、その作用を発揮する。 ω_3 受容体は腎臓に多く存在し、中枢神経作用は明らかにされていない。

ω_1 受容体は、GABA_A受容体の α_1 サブユニットに対応し、大脳皮質第4層、淡蒼球、小脳、嗅球に多く分布する。鎮静・健忘作用は強いが、抗不安・筋弛緩作用が弱い。ゾルピデムとクアゼパムは ω_1 選択性が高く、筋弛緩作用が弱いので、転倒が懸念される高齢者には有用である。

ω_2 受容体は、GABA_A受容体の $\alpha_{2,3,5}$ サブユニットに対応し、海馬や脊髄に多く分布する。鎮静・健忘作用は弱い、抗不安・筋弛緩作用が強い。したがって、 ω_2 選択性が高い睡眠薬は、不安や筋緊張・肩こりを伴う不眠や神経症的傾向が強い不眠に有用である。

一方、BZ受容体作動睡眠薬は、その血中濃度の消失半減期によって、超短時間作用型(2~4時間)、短時間作用型(6~10時間)、中間作用型(21~28時間)、および長時間作用型(36~85時間)に分類されている⁵⁾。したがって、それぞれの睡眠薬の作用時間と、患者の睡眠障害のタイプ(入眠障害、中途覚醒、または早朝覚醒のいずれが主

表1 睡眠薬使用の原則

ω_1/ω_2 受容体選択性	入眠障害 (超短時間型, 短時間型)	中途覚醒, 早朝覚醒 (中間型, 長時間型)
ω_1 選択性が高い薬剤 ・脱力やふらつきがある場合 ・神経症的傾向が弱い場合	ゾルピデム ゾピクロン	クアゼパム
ω_2 選択性を併せもつ薬剤 ・不安が強い場合 ・筋緊張・肩こりが強い場合 ・神経症的傾向が強い場合	トリアゾラム プロチゾラム エチゾラム	フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム
肝・腎機能障害がある場合 (代謝産物に活性がない薬剤)	ロルメタゼパム	ロラゼパム

(文献17より改変引用)

たる障害なのか)を踏まえた上で、適切な薬剤を選択すべきである(表1)。

肝機能や腎機能が障害されている患者には、代謝産物に活性がない薬剤を使用するとよい。

薬物療法における主な注意点^{2,3,5,6,16,20,21)}

若年者における薬物療法の科学的データや経験則を、そのまま高齢者に適用できるわけではない。なぜならば、加齢に伴う薬物動態の変化や、薬物に対する反応性の変化、併発する身体疾患の影響など、高齢者に特有な注意すべき点があるからである。

1. 加齢に伴う薬物動態の変化

1) 向精神薬の脂肪組織への蓄積

向精神薬の大部分は脂溶性であるため、体重当たりの体脂肪率が増加する高齢者では、向精神薬が脂肪組織に蓄積されやすい。このため、向精神薬の血中濃度は上昇しにくく、投与量の増加に伴って、ある時点から急激に血中濃度が上昇するため、薬物の強い作用・副作用が現れてしまう。

2) 血漿アルブミンの低下

加齢に伴って血漿アルブミンは低下する。これによって、血漿アルブミンと結合する薬物では血漿中の非結合薬物が増加し、組織への薬物分布が増加する。

3) 血漿 α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG) の増加

加齢に伴って α_1 -AG が増加する。塩基性薬物の一部は α_1 -AG と強く結合する。こうした薬物

の場合には、非結合型が減少する結果、組織への薬物分布も減少する。

4) 腎機能の低下

加齢に伴い、腎血流量、糸球体濾過量、尿細管分泌能低下などの腎機能低下が生じる。多くの向精神薬は脂溶性であるため、腎臓からそのまま排泄される量は少ない。しかし、炭酸リチウムやバルビツール系化合物などの腎排泄性薬物を投与されている場合、腎機能低下によってこれらの薬剤の体内蓄積が生じることがあるため、注意が必要である。

5) 肝機能の低下

加齢に伴って、肝重量や肝血流、肝代謝酵素活性などが低下する。一般に、肝代謝は第I相反応(酸化還元反応や加水分解反応などにより薬物の極性を増加させる)と第II相反応(グルクロン酸基や硫酸基を付加して水溶性を高める)の結果、不活化された薬物は尿・胆汁中に排泄される。加齢による影響は第I相反応に認められやすい。特に、この反応の触媒酵素の中の cytochrome P450 (CYP) は加齢とともに代謝効率が低下するため、CYP によって代謝される薬物の血漿中濃度は上昇しやすい。したがって、こうした薬剤を高齢者に投与する場合には投与量を抑えて慎重に用いるべきである。

2. 薬物に対する反応性の変化

加齢に伴って、脳血流の低下、脳血液関門の脆弱化、受容体の感受性の増大などが生じる結果、

薬物の効果や副作用が若年者よりも顕著に現れやすい。

3. 合併する身体疾患

高齢者では若年者よりも様々な身体疾患を合併しやすい。特に、薬物動態に影響しやすい心拍血量の低下、腎機能の低下、肝機能障害などが存在する場合には、薬物の投与量には十分に注意すべきである。

4. 薬物相互作用

身体疾患に対して既にいくつかの薬剤が投与されている場合、これらの薬物と向精神薬との間の薬物相互作用、特にCYPを介する相互作用に注意する必要がある。例えば、同一のCYPアイソフォームで代謝される薬物を複数併用すると、競合阻害や非可逆的阻害が生じて酵素活性が抑制され、薬物が体内に蓄積される。薬物によっては代謝酵素の誘導が生じることもあり、この場合には薬物の代謝が促進される。

精神科治療薬の代謝については、CYPの1A2、2C19、2D6、および3A4が重要である。睡眠薬については、特にCYP3A4が重要である。

CYP3A4を抑制する薬剤として、トリアゾロ系薬剤(トリアゾラム、アルプラゾラム、ミダゾラムなど)、フルボキサミン、経口避妊薬、アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾールなど)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシンなど)、カルシウム拮抗薬(ジルチアゼムなど)、抗潰瘍薬のシメチジンなどが知られている。例えば、うつ病治療やパニック障害においてフルボキサミンとアルプラゾラムを併用すると、アルプラゾラムの代謝が遅延するという相互作用が発現する。したがって、BZ受容体作動薬を抗うつ薬と併用したり、身体疾患に対する治療薬と併用する場合には、相互作用に対して十分に注意する必要がある。

グレープフルーツに含まれるフルノクマリンはCYP3A4を抑制する。一方、抗てんかん薬(カルバマゼピンなど)や抗結核薬のリファンピシンはCYP3A4を誘導する。

CYP2C19はジアゼパムを代謝する。日本人では約20%にこの代謝欠損者(poor metabolizer)が存

在するため、有害反応が出現することがある。

5. 消化器からの吸収

BZ受容体作動睡眠薬の吸収は、抗コリン作用によって消化管運動が抑制されると低下する。

制酸剤は、睡眠薬の消化管での吸収を抑制する。クアゼパムは食後の服用によって吸収率が上昇し、血中濃度が空腹時の2~3倍にまで高まる。

6. 服薬行動を含めた包括的副作用評価^{23,24)}

高齢者では、睡眠薬がきちんと服用されているかどうかに注意する。家族や介護者が服薬状況を把握していれば問題はないが、独居の場合には、聴力・視力障害や合併する身体疾患、認知機能障害の存在などによって、服薬が不規則になることがしばしばある。

また、薬物療法におけるアドヒアランス(あるいはコンプライアンス)は、患者のQOLを考える上で重要である²³⁾。服薬状況はどうなっているのか、もし問題があればなぜそのような状況になっているのかについて、患者や家族、あるいは介護者と率直に話し合うべきである。服薬行動の背景には、患者の性格や価値基準、家庭の状況などの重要な側面が関連している。UKU(udvalg for kliniske undersøgelser)副作用評価尺度のような包括的副作用評価も行うべきである²⁴⁾。

おわりに

高齢者不眠の治療のゴールは、夜間不眠の改善、および日中のQOLの向上である。高齢者不眠に対する薬物療法は、その最初のステップとして重要である。現在、その主な薬物療法はBZ受容体作動睡眠薬によって行われている。治療に際しては、それぞれの睡眠薬の ω_1 受容体と ω_2 受容体に対する選択性や、血中濃度の消失半減期を考慮した上で、患者の睡眠障害のタイプに合う適切な薬剤を選択すべきである。

また、加齢に伴う薬物動態の変化や薬物に対する反応性の変化、併発する身体疾患の影響など、高齢者に特有な注意すべき点を念頭に置き、若年者の場合よりも少量から開始していくことが重要である。

文 献

- 1) 千葉 茂：臨床編 睡眠障害の疫学。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, 2003; 25-26.
- 2) 千葉 茂ほか：認知症にみられる睡眠障害. 日本認知症ケア学会誌 2007; 6: 96-103.
- 3) 清水徹男：高齢者の睡眠障害. 老年精神医学雑誌 2008, 19: 540-548.
- 4) 千葉 茂：臨床編 睡眠障害の診断。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, 2003; 32-34.
- 5) 内山 真(編集)：睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう, 東京, 2002.
- 6) 三輪高市ほか：ベンゾジアゼピン受容体作動睡眠薬の基礎知識(2)―年齢, 性別などの差異を中心に―. 医薬ジャーナル 2007; 43: 168-173.
- 7) 田村義之, 千葉 茂：せん妄と認知症. 時間生化学事典(石田真理雄, 本間研一編). 朝倉書店, 東京, 2008; 270-271.
- 8) Prinz PN: Sleep and sleep disorders in older adult. J Clin Neurophysiol 1995; 12: 139-146.
- 9) Walsleben JA et al: Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects; The Sleep Heart Health Study. Sleep 2004; 27: 293-298.
- 10) Mishima K et al: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 129-134.
- 11) 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―. 日本醫事新報4180, 2004; 5-13.
- 12) 千葉 茂ほか：精神障害における睡眠障害. カレントセラピー 2006; 25: 21-25.
- 13) Garfinkel D et al: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. Lancet 1995; 346: 541-544.
- 14) Haimov I et al: Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. Sleep 1995; 18: 598-603.
- 15) American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders, second edition: Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine 2005.
- 16) 内山 真：高齢者の睡眠障害. 最新精神医学 2008; 13: 347-353.
- 17) Schramm E et al: Mental comorbidity of chronic insomnia in general practice attenders using DSM-III-R. Acta Psychiatr Scand 1995; 91: 10-17.
- 18) Cole MG and Dendukuri N: Risk factors for depression among elderly common subjects; A systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2003; 160: 1147-1156.
- 19) Riemann D and Voderholzer U: Primary insomnia; A risk factor to develop depression? J Affect Disord 2003; 76: 255-259.
- 20) 田中徹平, 黒木俊英：高齢者の薬物療法. 老年精神医学雑誌 2008; 19: 556-561.
- 21) 伊豫雅臣：ベンゾジアゼピン系薬剤の臨床薬理. 分子精神医学 2004; 4: 182-186.
- 22) Ameer B and Weintraub RA: Drug: interactions with grapefruit juice. Clin Pharmacokinet 1997; 33: 103-121.
- 23) 千葉 茂：日常臨床における副作用評価. 臨床精神医学 2007; 36: 33-38.
- 24) 千葉 茂, 高橋道宏：The UKU side effect rating scale(UKU 副作用評価尺度)日本語版およびその作成経緯. 臨床精神薬理 2005; 8: 1939-1961.