

AMCoR

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

睡眠医療 (2013) 7巻3号:297～304.

加齢と睡眠障害

千葉 茂、田村義之、吉澤門土

1.

〈総論〉

加齢と睡眠障害

千葉 茂* 田村 義之* 吉澤 門士*

Summary

- ・健常者の睡眠・覚醒では、覚醒系、睡眠系、および、睡眠・覚醒が出現するタイミングの3つのメカニズムが重要である。高齢者の睡眠障害では、これらのメカニズムの1つまたは複数が高齢によって機能的・器質的に障害されていると推定される。
- ・高齢者の睡眠障害としては、生理的な変化〔polysomnography (PSG) 所見における睡眠の短縮・浅眠化・断眠化、深部体温・メラトニン・睡眠覚醒などの概日リズムの振幅低下と位相前進、ライフスタイルの変化など〕のみならず、身体疾患や精神疾患(認知症、せん妄、うつ病など)によるもの、年齢とともに増加するもの(睡眠関連呼吸障害、REM 睡眠行動障害など)、さらには、これらが複合した睡眠障害などがある。
- ・本論文では、高齢者の睡眠障害の特徴とその治療原則について概説する。

Key Words : 睡眠障害(sleep disorders), 高齢者(older adults), エイジング(aging), 概日リズム(Circadian Rhythm), ポリソムノグラフィ(polysomnography)

はじめに

ヒトの脳は、加齢(エイジング)とともに発達し、成熟し、老化していく。脳は、毎日、睡眠と覚醒を繰り返している。睡眠・覚醒もまた、加齢とともに発達し、成熟し、老化していく。

わが国は世界に冠たる超高齢社会であり、約4人に1人が65歳以上の高齢者である¹⁾。睡眠障害の発症率は高齢者では若年者よりも高いため、高齢化率の上昇は睡眠に悩む人々の実数の増加を意味する。

本稿では、まず健常者の睡眠・覚醒のメカニズムを概観し、高齢者の睡眠障害の特徴、および診断と対策・治療について述べる。

睡眠・覚醒のメカニズム

健常者の睡眠・覚醒では、覚醒系、睡眠系、お

よび睡眠・覚醒が出現するタイミングの3つのメカニズムが重要であると考えられている。高齢者の睡眠障害では、これらのメカニズムの1つまたは複数が高齢によって機能的・器質的に障害されていると推定される。

1. 覚醒に関わる神経機構(覚醒系)²⁻⁷⁾

覚醒系は、間脳以下の脳幹に存在するモノアミン〔ドパミン、ノルアドレナリン(NA)、アドレナリン、セロトニン、ヒスタミン、オレキシン〕やアセチルコリン(Ach)を伝達物質とする神経細胞群である。これらの神経細胞群は、大脳皮質に膨大な投射線維を送っている。

覚醒の発現には、ヒスタミン系が重要である。ヒスタミン系は、視床下部後部の乳頭結節核から起始して、全脳に広く投射して覚醒を促す。抗ヒスタミン薬(H₁受容体拮抗薬)は、ヒスタミン系を抑制して催眠作用を発揮する。視床下部外側部に存在するオレキシン系は、脳幹のモノアミン系・

* ちば しげる, たむら よしゆき, よしざわ もんど: 旭川医科大学医学部精神医学講座

Ach系を介して覚醒の維持機能に関与している。ちなみに、大部分のナルコレプシー患者では髄液オレキシン濃度が低値である(110pg/mL以下)。

中脳橋網様核には、橋外側被蓋核・中脳脚橋被蓋核、青斑核、縫線核群があり、これらの核からそれぞれAch, NA, セロトニン作動性ニューロン群が起始している。覚醒系としては、Ach系とNA系が重要である。中脳橋網様核から始まる覚醒系には、背側路と腹側路という2つの系がある。背側路は、いわゆる上行性網様体賦活系で、Ach系から起始する。その経路は、橋外側被蓋核・中脳脚橋被蓋核→視床(非特殊核)→大脳皮質である。一方、腹側路は、NA系から起始するもので、青斑核→視床下部後部→前脳基底部〔Ach系の視床下部前部(Meynert核)〕→大脳皮質という経路である。

また、視床(非特殊核)と大脳皮質の間の回路のあり方が、覚醒と睡眠に関与する。すなわち、覚醒時には、視床と大脳皮質が互いに脱同期化し、大脳皮質の脳波が速波化する。一方、睡眠時には、視床網様核の視床(非特殊核)への抑制が著明に減少することによって、視床(非特殊核)と大脳皮質の間に反響性回路ができ、脳波が同期化して紡錘波や徐波が出現する。

2. 睡眠に関わる神経機構(睡眠系)^{2-7,8)}

視床下部後部には覚醒系ニューロンだけが存在するが、視床下部前部には覚醒系ニューロン、および睡眠系ニューロン〔腹側外側視索前野(ventrolateral preoptic area: VLPO)と内側視索前野(median preoptic area: MnPN)を含む〕の両方が存在する。

睡眠の発現にはVLPOとMnPNが特に重要である。VLPOから起始するGABAとガラニン作動性抑制神経は、覚醒系に広く投射しながら覚醒系を抑制する。MnPNから起始するGABA作動性抑制神経も、同様に覚醒系を抑制する。

視床下部の前部と後部の間には相互抑制機構があり、これによって睡眠と覚醒の出現が調整されている。視床下部前部は、視床下部後部への抑制を介して脳幹部覚醒系であるAch系を抑制してNREM睡眠をもたらす。また、視床下部前部は、視床に働いて覚醒を抑制する。なお、すべてのモ

ノアミン系は覚醒時に活動し、徐波睡眠時には減弱する。

脳幹には、REM睡眠の発現機構が存在する。橋外側被蓋核・中脳脚橋被蓋核(Ach系PS-on (I) neuron)および青斑核腹側網様体(グルタミン酸系PS-on (II) neuron)は、相互に興奮性を高めながらREM睡眠の発現・維持に関わる。

プロスタグランジンD₂は吻側前脳基底部の底にあるクモ膜下腔で合成され、クモ膜細胞の局在するDP受容体を介してアデノシンに変換されたのち、脳内に伝えられて徐波睡眠をもたらすと考えられる。

睡眠は、覚醒系が抑制されることによって睡眠系が優位となって出現する。一方、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。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。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・グリオーシス・海綿状変化によって強い不眠が生じる。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て不眠をもたらす。

3. 睡眠・覚醒が出現するタイミング

ヒトの睡眠・覚醒が出現するタイミングは、以下の2つの機序で決定されると考えられている。

1) ホメオスタシス機構(恒常性維持機構)^{8,9)}

ヒトは、睡眠不足になった後には眠ることで回復する。この睡眠を取り戻す機序として、ホメオスタシス機構が考えられている。すなわち、この機構によって、睡眠の量と質を調節していると推定されている。この仮説では、徐波睡眠の変動を反映するとされるプロセスS(homeostatic S)を、上方の睡眠閾値と下方の覚醒閾値の間に想定する。覚醒期とは、プロセスSが単調に増加して睡眠閾値に到達するまでである。睡眠閾値に到達すると、睡眠期になる。睡眠期とは、プロセスSが急に減少して下方の覚醒閾値に到達するまでである。覚醒閾値に到達すると、覚醒期が始まる。なお、睡眠閾値も覚醒閾値も、生物時計の支配(プ

ロセス C)を受けながら概日リズム性変動を示す。

2) 生物時計²⁻¹¹⁾

概日リズムを駆動する内因性リズム発振機構(生物時計中枢)は、ヒトではラットなどのげっ歯類と同様に、視床下部の視交叉上核にあると考えられており、睡眠・覚醒リズムの形成に深く関わっている。視交叉上核(suprachiasmatic nucleus: SCN)は、外界の時刻を知るための指標、すなわち同調因子(time cue または zeitgeber)の影響を受けながらリズムを刻んでいる。同調因子には、光、食事、運動、社会的接触などが挙げられる。これらの中でも、光は生物時計に対して最も強い影響を及ぼす因子である。SCNが睡眠・覚醒リズム、摂食リズム、およびHPA系(視床下部一下垂体-副腎皮質系)リズムに及ぼす経路として、SCN→室傍核下部領域(subparaventricular zone)→視床下部背内側核(dorsomedial hypothalamic nucleus)が重視されている。また、睡眠・覚醒リズムは、この視床下部背内側核からVLPOへの経路によって生じると考えられる。

高齢者の睡眠障害

高齢者の睡眠障害としては、生理的な変化のみならず、身体疾患(疼痛、がん、生活習慣病など)や精神疾患(認知症、せん妄、うつ病など)によるもの、年齢とともに増加するもの(睡眠関連呼吸障害、REM睡眠行動障害など)、さらには、これらが複合した睡眠障害などがある。

今回の特集では認知症の睡眠障害をテーマとしているため、ここでは認知症以外の観点から、高齢者の睡眠障害の特徴について概説する。

1. 自覚的睡眠障害

自覚的睡眠障害は、高齢者では若年者と比較して高率にみられる^{3, 5-7, 12, 13)}。米国国立加齢医学研究所が9,000名以上の一般住民を対象として行った調査¹¹⁾によれば、高齢者(65歳以上)の57%が慢性的睡眠障害を訴えていた。その内訳をみると、入眠困難・中途覚醒が43%と最も多く、次いで、中途覚醒(30%)、不眠(29%)、日中の過眠(25%)などであった。

睡眠時間帯(睡眠相)は前進することが多く^{3, 5-7, 12, 13)}、例えば、午後9時から午前3時まで

が夜間の睡眠相となる。また、日中に短時間の仮眠を1~数回とるようになり、睡眠相が多相化する^{3, 5-7, 12, 13)}。

2. ポリソムノグラフィ(polysomnography: PSG)所見の変化

加齢によって夜間のPSG所見に変化が生じることが報告されている(図1)¹⁴⁾。床上時間は10歳から35歳まで減少するが、その後ほぼ一定となり、後期高齢者である75歳から再び減少する。一方、夜間睡眠におけるPSG所見のパラメーターを詳しく検討すると、加齢とともに以下の変化が起こる。

- ①睡眠時間の減少(25歳で7時間、45歳で6.5時間、65歳で6時間など)
- ②入眠潜時(sleep latency)の延長
- ③中途覚醒(入眠後覚醒, wake time after sleep onset: WASO)の増加
- ④睡眠効率の低下
- ⑤REM睡眠の減少
- ⑥浅眠化(stage 1の増加と徐波睡眠の減少)

このように、高齢者睡眠のPSG所見の特徴は、睡眠時間が短縮し、浅眠化し、断眠化(中途覚醒が増加)するのが特徴である^{3, 5-7, 14-16)}。一方、一晚のPSG所見の推移をみると就寝時刻が若年成人よりも早く、REM睡眠潜時が短縮しており、睡眠相が前進していることが特徴である。

なお、自覚的睡眠障害は男性よりも女性に多いが、PSG所見における徐波睡眠の減少と睡眠効率の低下は、男性よりも女性の方が軽度であるという指摘がある¹⁷⁾。

健常者のPSG所見のNREM睡眠を詳細にみると、cyclic alternating pattern(CAP)と呼ばれる不安定な周期性脳波パターンがしばしばみられる¹⁸⁾。健常者における1夜のCAP出現率を年齢別に検討した研究によれば、老年期、小児期、成年期(30~40歳)の順にCAP出現率が高いことが報告されている¹⁹⁾。このように、老年期ではNREM睡眠が不安定になると考えられ、これが高齢者不眠の一因になっていると考えられる。

3. 概日リズムからみた睡眠障害

多くの動物実験によって、SCNに生物時計が

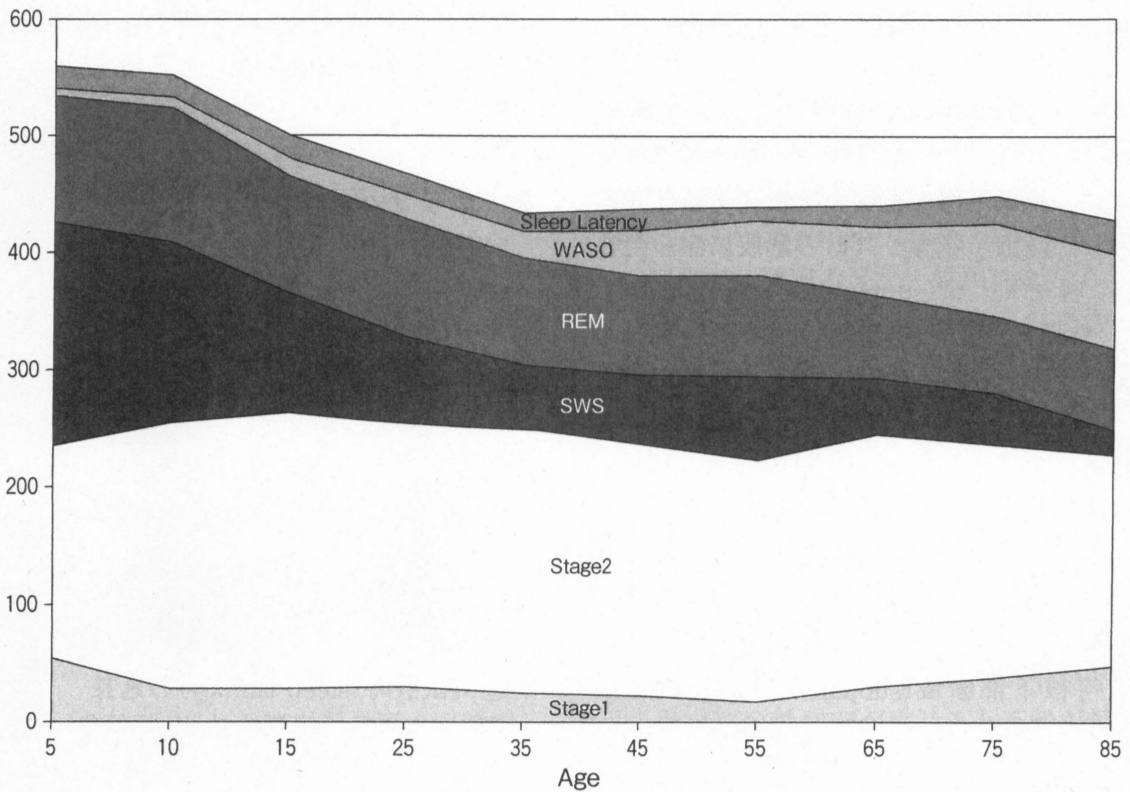


図1 PSGによる加齢と睡眠の変化¹⁴⁾

縦軸は時間(分), 横軸は年齢. sleep latency(入眠潜時), WASO(中途覚醒), REM(レム睡眠), SWS(徐波睡眠), stage 2(睡眠段階2), stage 1(睡眠段階1).

存在することが知られている²⁰⁾. 眼球網膜の光受容器のニューロンが, 早朝の外界の光を受容したことをSCNに伝え, 次に, SCNから各種の生体システムにその情報が伝達されることによって, 生体は外界の光環境に合わせて活動できる. SCNが発振するリズムは24時間よりもやや長い, 外界の光環境情報によってそのリズムを毎日前進させながら外界に同調している^{8, 20, 21)}.

ヒト生物時計には, 約25時間周期の振動体と約30時間周期の振動体の2つが内在しており, 前者が後者よりも強力な影響を示しながら, 相互に影響を及ぼし合いながら, 概日リズムを発現していると推定されている^{8, 20, 21)}. 前者は深部体温, メラトニン, コルチゾール, REM睡眠などを支配しており, 後者は睡眠・覚醒リズム, NREM睡眠, プロラクチン, 成長ホルモンなどを支配している²¹⁾.

SCNの神経細胞数は加齢とともに減少し, 特に後期高齢者で顕著となることが報告されている²²⁾. このSCNの形態学的変化は, 種々の生体リズムの障害を引き起こす原因とみなされている.

そのほか, 高齢者における感覚器の機能低下や, 環境変化に同調する機能の低下, あるいは, 生体リズム同士が同調するカップリング機能の低下(脱同調)もリズム障害の原因と考えられる.

時間の手がかりのない恒常条件下(constant routine)における実験によれば, 高齢者では, 若年者と比較して直腸温の内因性リズムの振幅が低下しているとともに, その位相が約90分前進していると報告されている²³⁾. 夜間血中メラトニン分泌量は, 年齢が高くなるにつれて低下することが報告されている²⁴⁾. メラトニンのほかに, 血中コルチゾールやプロラクチン, 成長ホルモンなどのレベルも高齢者では低下する^{25, 26)}. なお, メラトニンリズムについては, 位相が前進しているとの報告もある¹⁰⁾. 前述したように, 睡眠・覚醒リズムは, 睡眠相が夜間だけ眠る単相性から2回以上眠る多相性へと変化し, 睡眠の振幅が減少し(浅眠化), 睡眠相が前進して早寝・早起きとなる.

このように, 高齢者では, 深部体温, メラトニンをはじめとする各種内分泌, 睡眠・覚醒などの概日リズムのめりはりが失われ, その位相がやや

前進するという生物学的変化が出現する。

不眠を訴える高齢者では、夜間メラトニン分泌が著しく低下しており、また日中の光曝露が有意に低い。こうした患者を日中の光に曝露すると夜間メラトニン分泌が著明に増加すること、また睡眠効率が上昇することが見出されている²⁷⁾。この事実は、高齢者不眠に対する光曝露の有効性を示している。

4. ライフスタイルの変化

高齢者のライフスタイルも、睡眠障害の原因になり得る。例えば、退職や年齢の節目で訪れるライフスタイルの変化に伴って、光曝露の不足をもたらすような日中の身体的・社会的活動性の低下や、睡眠衛生の観点からみた不適切な生活習慣(就寝前の緑茶摂取、早すぎる就床時刻、長すぎる昼寝など)が睡眠障害の原因になりやすい²⁸⁾。

5. 身体疾患

高齢者では、若年者に比較して、循環器系疾患や糖尿病などの生活習慣病、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、神経疾患などの身体疾患・身体症状が合併しやすく、これらによる睡眠障害が多くみられる。さらに、身体疾患の合併数が多いほど不眠症が高率に現れる²⁹⁾。なお、白内障が存在すると、光への感受性を低下させて概日リズムが形成されないことがあるので注意する。

6. 精神疾患

高齢者でみられやすいうつ病、認知症、せん妄などの精神疾患では、不眠が高率に出現する^{3, 30-32)}。

うつ病では、抑うつ気分と興味・喜びの喪失を尋ねる2項目質問紙法によって両方の症状が揃えば、90%の確率で診断できると報告されている³³⁾。うつ病では、不眠はほぼ必発する症状であり、また、先行症状や残遺症状としてもみられやすい。また、慢性不眠に対する薬物療法は、うつ病発症を防ぐ可能性も指摘されている³⁴⁻³⁶⁾。

せん妄は、総合病院入院患者の約20%にみられ、その発生率は加齢とともに上昇し、高齢者では約40%にも上る^{30, 31, 37)}。せん妄は認知症に合併しや

すい病態であるとともに、覚醒系であるAch系の脆弱性という共通の病態が存在することも示唆されている³⁸⁾。さらに、せん妄エピソードは、認知症の発症の促進因子であり、生命予後を不良にする要因でもあることが示唆されている³⁷⁾。したがって、せん妄の早期診断は極めて重要である。筆者らは、せん妄の早期診断には、不眠や睡眠・覚醒リズムの乱れなどの睡眠障害に気づくことの重要性を指摘してきた^{30, 31)}。特に、総合病院入院後の高齢者が呈する睡眠障害に対して十分に注意を払い、早期に治療することがせん妄の予防、ひいては認知症予防や生命予後の改善につながると考えられる。

7. 心理的ストレス

高齢者は、配偶者や友人の死去に伴う孤独、心身の衰え、身体疾患への罹患、経済的問題など、重大なストレスに晒されやすい。さらに、こうしたストレスに対して、適切に対処する能力も低い傾向がある²⁸⁾。心理的要因による不眠では、一過性不眠(数日間)だけで終わる場合もあるが、短期不眠(1~3週間)を示す適応障害性不眠症となることもある²⁸⁾。適応障害性不眠症に対しては、なるべく早い時期から支持的に関わりながら薬物療法を開始するのがよい。適応障害性不眠症を長期化させず、原発性不眠症に発展するのを阻止することが重要である²⁸⁾。

8. 治療薬や物質

高齢者では、治療薬によって容易に不眠や過眠が惹起される²⁸⁾。不眠を来す代表的治療薬としては、ステロイド剤、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、ドパミンアゴニスト、ドパミン放出促進剤など)、降圧剤(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、中枢神経刺激薬、selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)などがある²⁸⁾。また、カフェインやアルコール、ニコチンなどの物質も不眠の原因となる。

9. 睡眠呼吸障害

閉塞性睡眠時無呼吸症候群は、女性よりも男性に多く、老年期では20%以上と報告されている³⁹⁾。

中枢性睡眠時無呼吸症候群の代表であるチェーンストークス呼吸は、60歳以上で多く、慢性うっ血性心不全の25~40%に、また脳卒中の10%にみられる³⁹⁾。

10. REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder : RBD)

REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder : RBD) の一般人口における出現率は0.5%であるが、見逃されやすい疾患である。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 出現頻度は、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 synucleinopathy に多く認められる⁴⁰⁾。

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) へと移行する率は、5年目で18%、10年目で41%、12年目で52%と報告されている⁴⁰⁾。すなわち、特発性 RBD は神経変性疾患の前駆症状の可能性がある。

RBD は、抗うつ薬やカフェイン過量摂取、心理的ストレスによって誘発されることもある⁴¹⁾。

睡眠障害の診断と対策・治療

高齢者に限らないことであるが、必ず睡眠障害があるかどうかを患者に尋ねることが第一歩である。睡眠障害がある場合、睡眠障害スクリーニングフローチャート⁴¹⁾に従って診断を進めるとよい。すぐに薬物療法を行うのではなく、非薬物療法から始めることが望ましい^{3, 5-7, 28)}。

1. 非薬物療法

1) 睡眠衛生指導

筆者は、睡眠日誌を利用して、患者の生活習慣 (食事、活動など) についての情報を得ながら、睡眠習慣を把握するように工夫している。このような面接の中で、不適切な睡眠環境や睡眠習慣が明らかになることが多い。例えば、入床時刻が早すぎるためになかなか寝つけないと訴える患者がいる。このような場合、むしろ入床時刻を遅らせて適切な入眠時刻に近づけると不眠が改善し、熟眠

感も得られるようになる。

2) 身体疾患との関連性を追求する

身体疾患やその治療内容について情報を収集すべきである。身体疾患の治療が、睡眠障害の改善に結びつくことも稀でない。逆に、身体疾患の治療薬が睡眠障害につながっている場合もあるため、投与されている薬剤についてはすべて調べることが重要である。

3) 日中の活動性を高める

身体的・精神的活動が乏しいために、夜間の睡眠障害が生じていることは決して稀でない。睡眠日誌から、具体的な活動や対人接触を聞き出し、活動性を高め、維持するように指導することが重要である。また、睡眠衛生指導にあるように、光への曝露も同時に指導するとよい。

2. 薬物療法

不眠症のタイプと睡眠薬選択の原則を表1に要約する²⁸⁾。睡眠薬は、受容体特性や消失半減期などの作用特性を踏まえ、単剤で、常用量の1/2程度で投与開始するのが望ましい。

薬物療法を行う際には、休薬の影響や家族・友人への譲渡の禁止を告げる。また、転倒・骨折を防止するため、夜間にトイレに行く場合を想定してある程度の室内照明をつけておくことを推奨する。

メラトニン受容体作動薬 (ramelteon) は、SCN のメラトニン受容体である MT₁ 受容体および MT₂ 受容体に選択的に作用することによって、前者を介した入眠促進作用や睡眠持続作用と、後者を介した概日リズムの位相の前進や後退をもたらす²⁸⁾。本剤は GABA 系に作用しないため、ベンゾジアゼピン受容体作動薬でみられるような反跳性不眠・退薬症候、持ち越し効果、前向き健忘、奇異反応、臨床用量依存などを示さないのが特徴である。筋弛緩作用もないため、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) を増悪させることもない。本剤の催眠作用はやや弱い、安全性が極めて高く、高齢者や認知症の不眠に対して用いやすいといえる²⁸⁾。

MT₂ 受容体の活性化は、本剤を習慣的就床時刻の数時間前に投与するとリズムが前進するが、早朝起床時に投与するとリズムが後退すると報告さ

表1 不眠症のタイプと睡眠薬選択の原則²⁸⁾

	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)
・神経症的傾向が弱い患者 ・脱力・ふらつきが出やすい患者 (抗不安作用・筋弛緩作用が弱い薬剤)	zolpidem zopiclone eszopiclone ramelteon	quazepam
・神経症的傾向が強い患者 ・肩こりなどを伴う患者 (抗不安作用・筋弛緩作用がある薬剤)	triazolam brotizolam etizolam など	flunitrazepam nitrazepam estazolam など
・肝・腎機能障害がある患者 (代謝産物に活性がない薬剤)	lormetazepam	lorazepam

れているため、投与時刻を十分に検討するべきである²⁸⁾。

最近、ramelteonが高齢者のせん妄⁴²⁾や、認知症に合併するせん妄⁴³⁾に奏効することが報告されている。今後、本剤が睡眠・覚醒機構を介することによって、せん妄の治療薬の1つになる可能性があるだろう。

おわりに

高齢者では睡眠障害の出現率が高い。したがって、わが国における今後の高齢者人口の急増は、睡眠障害を有する人口がますます増加することを意味している。高齢者の睡眠障害を早期発見・早期治療することがわが国の医療における重要な課題になると予想されるため、社会やプライマリケア医への積極的な啓発が重要である。

文 献

- 1) 内閣府(編纂)：平成24年版 高齢社会白書。内閣府, 2012.
- 2) 千葉 茂：脳の機能的解剖学。統合失調症の治療—臨床と基礎(佐藤光源ほか編), 朝倉書店, 東京, 2007; pp250-259.
- 3) 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.
- 4) 千葉 茂：器質性精神障害における睡眠障害。専門医のための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(内山 真編), 中山書店, 東京, 2009; pp35-46.
- 5) 千葉 茂ほか：高齢者不眠に対する薬物療法。睡眠医療 2009; 3: 232-237.
- 6) 千葉 茂：高齢者不眠症の診断と治療。Geriatr Med 2010; 48: 739-744.
- 7) 千葉 茂：不眠症の診断と症状評価のあり方。

睡眠医療 2012; 6(増刊号)：122-129.

- 8) 本間研一：サーカディアンリズム睡眠障害の臨床基礎編(千葉 茂ほか編), 新興医学出版社, 東京, 2003; pp2-17.
- 9) 千葉 茂：生物リズムと睡眠。第9章 睡眠覚醒リズムと生体機能。高次脳機能—眠気, 注意, 認知機能を中心として。睡眠学(日本睡眠学会編), 朝倉書店, 東京, 2009; pp207-212.
- 10) 三島和夫：睡眠のメカニズムとその障害。薬局 2011; 62: 3271-3277.
- 11) Saper CB et al: The hypothalamic integrator for circadian rhythm. Trends Neurosci 2005; 28: 152-157.
- 12) 財団法人健康・体力づくり事業団：健康づくりに関する意識調査報告書。1997.
- 13) Foley DJ et al: Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. Sleep 1995; 18: 425-432.
- 14) Ohayon MM et al: Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep 2004; 27: 1255-1273.
- 15) 武村尊生ほか：高齢者の睡眠障害の診断と治療導入。睡眠医療 2009; 3: 183-190.
- 16) 三島和夫：高齢者の睡眠とその障害。治療 2011; 93: 205-211.
- 17) Prinz PN: Sleep and sleep disorders in older adults. J Clin Neurophysiol 1995; 12: 139-146.
- 18) Terzano MG et al: Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. Sleep Med 2001; 2: 537-553.
- 19) Parrino L et al: Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 107: 439-450.
- 20) Rosenwasser AM and Turek FW: Physiology of

- the mammalian circadian system. In: Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed(eds by Kryger MH et al), Elsevier, St. Louis, 2011; pp 390-401.
- 21) 千葉 茂: シフトワーカーと睡眠障害. 交通医学 2008; 62: 132-140.
 - 22) Swaab DF et al: The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. Brain Res 1985; 342: 37-44.
 - 23) Monk TH et al: Circadian temperature rhythms of older people. Exp Gerontol 1995; 30: 455-474.
 - 24) Karasek M: Does melatonin play a role in aging processes? J Physiol Pharmacol 2007; 58(Suppl 6): 105-113.
 - 25) Duffy JF et al: Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. Am J Physiol 1998; 275: R1478-1487.
 - 26) van Coevorden A et al: Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. Am J Physiol 1991; 260: E651-661.
 - 27) Mishima K et al: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 129-134.
 - 28) 千葉 茂, 田村義之: 高齢者の精神症状—その鑑別と治療—. 睡眠の障害. 日本臨牀 2013(印刷中).
 - 29) Ancoli-Israel S: Sleep and its disorders in aging populations. Sleep Med 2009; 10(Suppl 1): S7-11.
 - 30) 千葉 茂: 意識障害の診断. 意識障害の臨床的分類. 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, 2012; pp76-83.
 - 31) 千葉 茂: 急性期意識障害. 軽度の意識障害の診断—面接技術を中心に. 睡眠関連てんかん. 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, 2012; pp83-88.
 - 32) 千葉 茂: 睡眠精神医学. 精神経誌 2013; 115: 782-791.
 - 33) 日本医師会(編), 西島秀利(監): 自殺予防マニュアル—地域医療を担う医師へのうつ状態・うつ病の早期発見とその対応の指針, 第2版, 明石書店, 東京, 2008; pp37-38.
 - 34) 千葉 茂: 不眠症の診断と症状評価のあり方. 睡眠医療 2012; 6: 122-129.
 - 35) 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.
 - 36) Riemann D and Voderholzer U: Primary insomnia: a risk factor to develop depression? J Affect Disord 2003; 76: 255-259.
 - 37) 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 2004; 15: 1033-1039.
 - 38) 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, 2008; pp270-271.
 - 39) 篠邊龍二郎, 塩見利明: 睡眠呼吸障害. 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, 2012; pp590-596.
 - 40) 田村義之, 千葉 茂: レム睡眠行動障害(REM Sleep Behavior Disorder). 臨牀と研究 2012; 89: 755-760.
 - 41) 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(編): 睡眠障害のスクリーニング法. 睡眠障害診療ガイド. 文光堂, 東京, 2011; pp10-21.
 - 42) Kimura R et al: Treatment of delirium with ramelteon: initial experience in three patients. Gen Hosp psychiatry 2011; 33: 407-409.
 - 43) 古屋智英ほか: Ramelteon の追加投与がせん妄に奏功したアルツハイマー型認知症の2症例. 精神科治療学 2012; 27: 11-120.