

# AMCoR

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

日本臨床 (2015.6) 73(6):900-906.

【高齢者の睡眠障害-健康睡眠を目指して-】高齢者睡眠障害の特徴

千葉 茂, 田村 義之

## I. 概 論

## 高齢者睡眠障害の特徴

千葉 茂 田村 義之

## Clinical features of sleep disorders in older adults

Shigeru Chiba, Yoshiyuki Tamura

Department of Psychiatry and Neurology,

School of Medicine, Asahikawa Medical University

## Abstract

There are three major neurophysiological mechanisms underlying the sleep-waking cycle: the sleep system, the waking system, and the system that determines sleep-waking timing. Sleep disorders of older adults seem to be caused by functional or organic changes in one or more of the three systems, and are roughly classified into two categories: (i) normal age-related, and (ii) pathological. The former includes decreased amplitude and advanced phase of circadian rhythms (body temperature, melatonin secretion, and sleep-waking), as well as reduced sleep duration, sleep fragmentation, and a decrease of slow-wave sleep in sleep architecture. Pathological sleep disorders include medical and psychiatric diseases (e.g., lifestyle-related diseases, dementia, delirium, and depression) and primary age-related sleep disorders (e.g., REM sleep behavior disorder and periodic limb movement disorders). This mini-review delineates the clinical features of sleep disorders in older adults.

**Key words:** insomnias, older adults, aging, circadian rhythm, delirium

## はじめに

睡眠障害の発症率は、高齢者では若年者よりも高いことが知られている。平成26年度高齢社会白書<sup>1)</sup>によれば、我が国の高齢化率は25.1%にまで上昇し、今後もさらに上昇していくと予想されている。したがって、高齢化率の上昇は睡眠に悩む人々の実数のさらなる増加につながる。

本稿では、まず健常者の睡眠・覚醒の基本的機序を概観する。次に、高齢者の睡眠障害につ

いて、生理的変化(正常なエイジング)と病的変化に分けて概説する。

## 1. 睡眠・覚醒のメカニズム

健常者の睡眠・覚醒は、覚醒を実行する系(覚醒系)、睡眠を実行する系(睡眠系)、および、睡眠と覚醒の出現するタイミングを決定する系からなる。高齢者の睡眠障害は、これらのシステムの1つまたは複数における機能的・器質的変化の表れと考えられる。

## 1) 覚 醒 系

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、および、そこから大脳皮質に投射される膨大な神経線維からなる<sup>2-4)</sup>。

脳幹の中脳橋網様核には、橋外側被蓋核・中脳脚橋被蓋核(Ach)、青斑核(NA)、縫線核群(セロトニン)がある<sup>4)</sup>。これらの核から大脳皮質に向かう経路には、背側路と腹側路という2つの系がある。背側路(いわゆる上行性網様体賦活系)は、橋外側被蓋核・中脳脚橋被蓋核→視床(非特殊核)→大脳皮質という経路であり、また、腹側路(NA系)は、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<sup>4)</sup>。

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<sup>4)</sup>。一方、睡眠時には、視床網様核から視床(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<sup>4)</sup>。

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<sup>4)</sup>。抗ヒスタミン薬(H<sub>1</sub>受容体拮抗薬)は、ヒスタミン系を抑制して睡眠をもたらす<sup>4)</sup>。

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・Ach系を介して覚醒の維持機能に関与している。ナルコレプシーの大部分の患者では、髄液オレキシン濃度が低下している(110pg/mL以下)。また、ラットでは、老化によってオレキシン神経細胞が有意に減少することが報告されている<sup>4)</sup>。

## 2) 睡 眠 系

### a. NREM 睡眠

視床下部後部には、覚醒系の神経細胞だけが存在する。これに対して、視床下部前部には、覚醒系と睡眠系の両方の神経細胞が存在する<sup>3)</sup>。

NREM睡眠の発現には、視床下部前部の腹側外側視索前野(ventrolateral preoptic area: VLPO)と内側視索前野(median preoptic area:

MPO)が特に重要な役割を果たす<sup>3)</sup>。すなわち、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、覚醒系を抑制する。MPOから起始するGABA作動性抑制神経も、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、この機構が睡眠と覚醒の出現を調整している<sup>3)</sup>。視床下部前部は、視床に働いて覚醒を抑制するとともに、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。

### b. REM 睡眠

脳幹には、REM睡眠の発現機構が存在する<sup>1-3)</sup>。すなわち、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核(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。

睡眠は、睡眠系が覚醒系よりも優位になると出現する<sup>3)</sup>。逆に、覚醒は、覚醒系が睡眠系よりも優位になると出現する<sup>3)</sup>。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<sup>1-3)</sup>。致死性家族性不眠症では、睡眠系である視床前核・背内側核に限局する神経細胞脱落・グリオシス・海綿状変化が起こることによって強い不眠が現れる<sup>1-3)</sup>。

メチルフェニデートやカフェインなどが投与されると、薬理的に覚醒系が増強して不眠が生じる<sup>1-3)</sup>。不安のような情動の興奮は、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<sup>1-3)</sup>。

## 3) 睡眠・覚醒が出現するタイミングを決定する機序

この機序には、以下の2つがあると推定されている。

### a. ホメオスタシス機構(恒常性維持機構)

これは、睡眠不足というホメオスタシスの乱れを、睡眠をとることで回復するという仮説である<sup>4)</sup>。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を、上方の睡眠閾値と

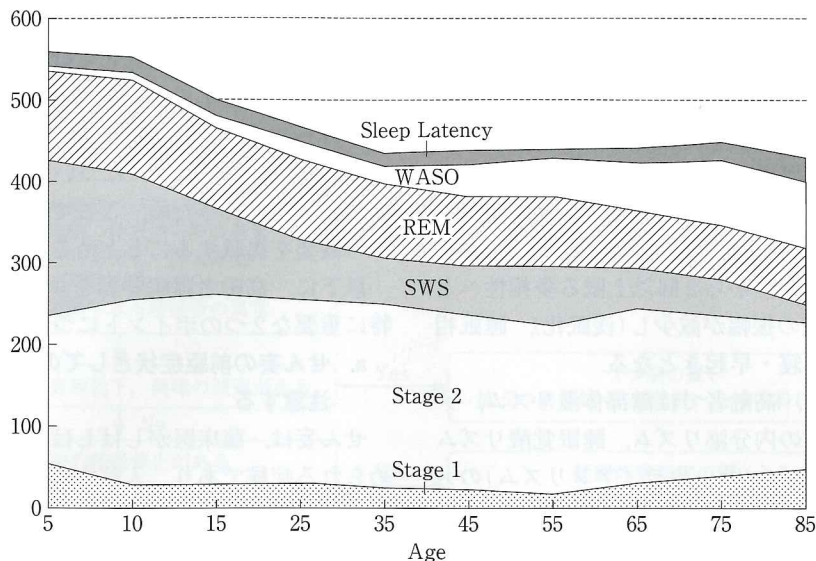


図1 夜間睡眠のPSGによる加齢と睡眠の変化(文献<sup>19)</sup>より引用)

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).

#### c. ライフスタイルの変化

高齢者では, 若年者と比較してライフスタイルが大きく変化することが多く, これが睡眠障害につながることもまれではない. 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(就寝前の緑茶やアルコール摂取, 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<sup>19)</sup>.

ところで, 平成23年社会生活基本調査(総務省)<sup>20)</sup>によれば, 年齢階級別睡眠時間(1週全体)は, 男女ともに45-49歳で最短(男性7.18時間, 女性6.48時間)となるU字カーブを描く. すなわち, 50歳以降は徐々に睡眠時間は延長し, 男女ともに80歳以降において人生で最も長い睡眠時間(9.40時間)となる. この調査結果は, 一見すると高齢者では睡眠時間が延長しているように思えるが, ①睡眠時間というよりも床上時間(眠っていない時間も含む)を反映している, ②夜間睡眠だけでなく日中の睡眠(昼寝)も含まれている, あるいは①と②のいずれも関与しているなどの可能性が考えられる.

#### d. 概日リズムからみた睡眠障害

ヒトでは, 眼球網膜に存在する光受容器のニューロンが, 早朝の外界の光を受容した情報を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していると考えられる. SCNが刻む概日リズムは24時間よりも若干長い, 外界の光環境に合わせ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.

SCNには支配力の強い振動体と弱い振動体があり, 前者は深部体温やメラトニンなどのリズムを, また, 後者は睡眠・覚醒リズムを支配していると推定されている<sup>21)</sup>. 日常生活の中で睡眠・覚醒リズムをある程度随意的に変えることができるのは, このリズムが弱い振動体で支配されているからと思われる.

時間の手がかりのない恒常条件下で生活すると, 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するとともに, その位相が約90分前進することが報告されている<sup>22)</sup>.

メラトニン分泌については, 各年齢群(5-10歳, 20-40歳, 41-50歳, 51-60歳, および, 61歳以上)の夜間血中メラトニン分泌量を見る

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の時期である。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の時期である。プロセスSが覚醒閾値に到達すると、覚醒期が始まる。睡眠閾値も覚醒閾値も、生物時計の支配(プロセスC)によって、概日リズムを示しながら変動している。

### b. 生物時計

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(suprachiasmatic nucleus: SCN)にあると考えられている<sup>4-7)</sup>。SCNは、外界の時刻を知るための指標(同調因子(time cue))の影響を受けながら睡眠・覚醒リズムを刻んでいる。同調因子には、光、食事、運動、社会的接触などがあるが、これらの中でも、光は最も強力な同調因子である。

これまでの基礎研究から、生体の主要なリズム形成に関わる神経機構は以下のように考えられている<sup>4-7)</sup>。すなわち、睡眠覚醒リズム、摂食リズム、およびHPA系(視床下部-下垂体-副腎皮質系)のリズムの制御には、SCN→室傍核下部領域(subparaventricular zone)→視床下部背内側核(dorsomedial hypothalamic nucleus)という経路が、また、メラトニン分泌の制御には、SCN→室傍核背側小細胞性神経→脊髄交感神経という経路が重要な役割を果たしている。

## 2. 高齢者の睡眠障害

ここでは、高齢者の睡眠障害を生理的変化(正常なエイジング)と病的変化に大別して論じる。

### 1) 生理的変化

#### a. 自覚的睡眠障害

国内外の研究によって、高齢者では若年者と比較して睡眠障害が高率にみられることが知られている<sup>8-10)</sup>。

米国国立加齢医学研究所が9,000人以上の一般住民を対象とした調査<sup>9)</sup>によれば、睡眠に関する慢性的な症状を有するものの割合は、65歳以上の高齢者の57%であった。その内訳を

みると、夜間睡眠については、入眠困難・中途覚醒が43%と最も多く、ついで、中途覚醒(30%)、不眠(29%)、早朝覚醒(19%)、入眠困難(19%)、日中の仮眠(25%)の順であった。注目されるのは日中の仮眠が25%と高率にみられることである。これは、高齢者の夜間睡眠不足の代償、あるいは、睡眠相の多相化を反映している可能性がある。

#### b. PSG 所見からみた睡眠障害

高齢者の夜間睡眠のPSG所見には、エイジングによって以下のような変化が起こると報告されている(図1)<sup>11)</sup>。

- (1) 床上時間の延長(床上時間は、10-35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歳から再び減少していく)。
- (2) 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)
- (3) 入眠潜時(sleep latency)の延長
- (4) 中途覚醒(入眠後覚醒(wake time after sleep onset: WASO))の増加
- (5) 睡眠効率の低下
- (6) REM睡眠の減少
- (7) 浅眠化(stage 1の増加と徐波睡眠(SWS)の減少)

すなわち、高齢者の夜間睡眠におけるPSG所見の特徴は、睡眠時間の短縮化、浅眠化、および、断眠化(中途覚醒の増加)である<sup>12-16)</sup>。

一方、PSG所見の一夜の経過をみると、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<sup>12-16)</sup>。

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<sup>17)</sup>。

健常者のNREM睡眠の不安定性を示すcyclic alternating pattern(CAP)の出現率は、老年期、小児期、成年期(30-40歳)の順に高いことから、老年期ではNREM睡眠が不安定であり、これが高齢者不眠の一因になっていると考えられる<sup>18)</sup>。

と年齢が高いほどメラトニン分泌量は低いこと<sup>23)</sup>、高齢者では若年者よりもメラトニン分泌リズム位相が前進していること<sup>16)</sup>、また、高齢者では、メラトニン分泌だけでなく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低下していることが報告されている<sup>24,25)</sup>。

一方、高齢者では、睡眠時間帯(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リズム、メラトニンなどの内分泌リズム、睡眠覚醒リズムなどの概日リズム(サーカディアンリズム)のメリハリが失われ、その位相がやや前進するという生物学的変化がみられる<sup>4,19)</sup>。

ところで、高齢者の不眠患者では、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とがわかっている。しかし、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わかった<sup>26)</sup>。この事実は、高齢者不眠の要因として光曝露の不足が存在すること、また、たとえSCNにエイジングによる形態学的変化があっても、光曝露によってメラトニン分泌レベルが上昇し、睡眠を改善しうることを示唆している。一方、SCNの神経細胞数は年齢が81歳以上になってから初めて有意に減少することが指摘されている<sup>27)</sup>。したがって、高齢者不眠に対する光曝露は、もっと積極的に施行されるべき治療法であろう。

## 2) 病的変化

成年期以降にみられる睡眠の病的変化とは、睡眠障害国際分類第3版(2014)<sup>28)</sup>に掲載されている診断名である。特に高齢者では、身体疾患や精神疾患(認知症、うつ病など)に伴うものや、年齢とともに増加する病的なもの(睡眠関連呼吸障害やREM睡眠行動障害など)が多くみられる。また、これらによって生活の質が低下するため、何らかの対策や治療を要することが

多い。

日本睡眠学会は、見逃してはならない重要な睡眠障害を診断することを目指して睡眠障害のスクリーニングフローチャートを作成している<sup>29)</sup>。各診断カテゴリーについては、本特集の他稿で詳述されるため、ここではフローチャートの概要を掲載するにとどめる(図2)<sup>30)</sup>。

以下に、高齢者睡眠障害を診断するうえで、特に重要な2つのポイントについて述べる。

### a. せん妄の前駆症状としての睡眠障害に注意する

せん妄は、臨床医がしばしば治療や対処を求められる症候であり、入院中の高齢患者では約4割に出現すると報告されている。せん妄は、認知症に併しやすく、また、自傷他害の可能性があるため、その早期診断が重要である。そのためには、せん妄の前駆症状としての不眠や睡眠覚醒リズム障害(昼夜逆転など)に注意することが重要である<sup>31)</sup>。

最近、夜間の閉塞性睡眠時無呼吸による中途覚醒がせん妄を引き起こした症例(69歳男性)が報告された<sup>32)</sup>。今後、睡眠障害がせん妄をきたすメカニズムにも関心が寄せられるであろう。

### b. 高齢発症てんかんを疑う

てんかんは小児期に多く発症することはよく知られているが、近年、老年期において小児期を上回るほど多く発症することが指摘されてきた(高齢発症てんかん)。てんかんの80歳までの累積罹病危険率は、3.1%にも上る<sup>33)</sup>。

高齢発症てんかんの大部分は、非痙攣性の複雑部分発作を呈する側頭葉てんかんであり、発作が睡眠中に出現することも多い。したがって、夜間の異常行動を示す高齢者において、てんかんは重要な鑑別診断として挙げなければならない<sup>4,19)</sup>。てんかんの診断には、full montageによる脳波記録を含むvideo-polysomnography(V-PSG)によっててんかん発作をとらえることが決め手となる。

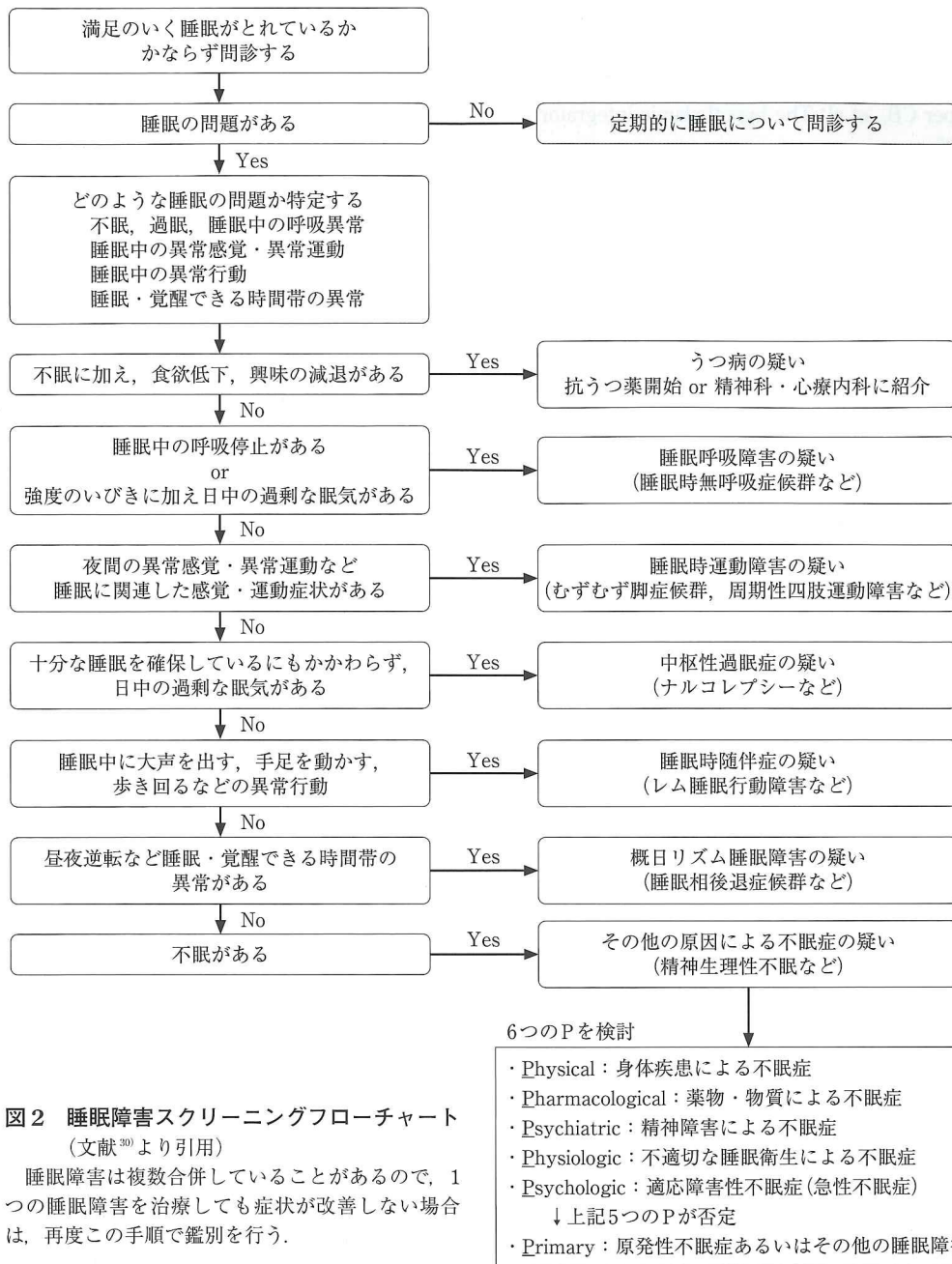


図2 睡眠障害スクリーニングフローチャート  
(文献<sup>30)</sup>より引用)

睡眠障害は複数合併していることがあるので、1つの睡眠障害を治療しても症状が改善しない場合は、再度この手順で鑑別を行う。

■ 文 献

- 1) 内閣府(編纂):平成26年版 高齢社会白書, 内閣府, 2014.
- 2) 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ユミエール 8. 精神疾患における睡眠障害の対応と治療(内山 真編), p35-46, 中山書店, 2009.
- 3) 千葉 茂:不眠症の診断と症状評価のあり方. 睡眠医療 6(増刊号): 122-129, 2012.
- 4) 千葉 茂ほか:特集 知っておきたい認知症の睡眠障害と薬物療法. 総論 加齢と睡眠障害. 睡眠医

- 療 7: 297-304, 2013.
- 5) Kessler BA, et al: Age-related loss of orexin/hypocretin neurons. *Neurosci* 31: 82-88, 2011.
  - 6) 三島和夫: 睡眠のメカニズムとその障害. *薬局* 62: 3271-3277, 2011.
  - 7) Saper CB, et al: The hypothalamic integrator for circadian rhythm. *Trends Neurosci* 28: 152-157, 2005.
  - 8) 千葉 茂: 睡眠精神医学. *精神経誌* 115: 782-791, 2013.
  - 9) Foley DJ, et al: Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 18: 425-432, 1995.
  - 10) 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.
  - 11) 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* 27: 1255-1273, 2004.
  - 12) 千葉 茂ほか: 認知症にみられる睡眠障害. *日認知症ケア会誌* 6: 96-103, 2007.
  - 13) 千葉 茂ほか: 高齢者不眠に対する薬物療法. *睡眠医療* 3: 232-237, 2009.
  - 14) 千葉 茂: 高齢者不眠症の診断と治療. *Geriatric Medicine* 48: 739-744, 2010.
  - 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* 3: 183-190, 2009.
  - 16) 三島和夫: 高齢者の睡眠とその障害. *治療* 93: 205-211, 2011.
  - 17) Prinz PN: Sleep and sleep disorders in older adults. *J Clin Neurophysiol* 12: 139-146, 1995.
  - 18) Parrino L, et al: Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107: 439-450, 1998.
  - 19) 千葉 茂: 高齢者の精神症状—その鑑別と治療—. *睡眠の障害*. *日本臨牀* 71: 1763-1774, 2013.
  - 20) 総務省: 平成 23 年社会生活基本調査, 2012.
  - 21) 千葉 茂: シフトワーカーと睡眠障害. *交通医学* 62: 132-140, 2008.
  - 22) Monk TH, et al: Circadian temperature rhythms of older people. *Exp Gerontol* 30: 455-474, 1995.
  - 23) Karasek M: Does melatonin play a role in aging processes? *J Physiol Pharmacol* 58(Suppl 6): 105-113, 2007.
  - 24) Duffy JF, et al: Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *Am J Physiol* 275: R1478-1487, 1998.
  - 25) van Coevorden A, et al: Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol* 260: E651-661, 1991.
  - 26) Mishima K, et al: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 129-134, 2001.
  - 27) Swaab DF, et al: The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 342: 37-44, 1985.
  - 28) American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed (ed by American Academy of Sleep Medicine), American Academy of Sleep Medicine, Darien, 2014.
  - 29) 日本睡眠学会認定委員会: 睡眠障害のスクリーニング法. *睡眠障害診療ガイド(睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ監)*, p10-21, 文光堂, 2011.
  - 30) 吉澤門土, 千葉 茂: 特集: 明日からの精神科臨床に活かせる「脳波とてんかん」. てんかん患者における睡眠障害. *日本総合病院精神医学会誌* 26: 48-57, 2014.
  - 31) 千葉 茂: 認知症と神経生理学的検査. *脳とこころのプライマリケア 2 知能の衰え*(日野原重明, 宮岡 等監, 池田 学編), p203-210, シナジー, 2013.
  - 32) Terzaghi M, et al: Sleep disorders and acute nocturnal delirium in the elderly: A comorbidity not to be overlooked. *Eur J Intern Med* 25: 350-355, 2014.
  - 33) 千葉 茂: てんかん. *標準精神医学 第 5 版*(野村総一郎ほか編), p431-450, 医学書院, 2012.