

第219回
愛知学院大学 モーニングセミナー

「認知症にならない！眠い方」

めいほう睡眠めまいクリニック

院長 中山 明峰 先生



2024年6月11日

睡眠障害

概要

これまで睡眠に関する障害は、慣例として「不眠症(insomnia)」という用語が用いられてきた。睡眠障害国際分類(ICSD-3)¹⁾は近年、不眠症は生活上に発生する単なる軽い症状ではなく、身体的にも高次機能にも重篤な障害を与えることを重視し、「不眠障害(insomnia disorder)」という用語に切り替えた。前版のICSD-2²⁾では疾病個々の病態生理により分類していたのに対して、ICSD-3は主に不眠の頻度と持続期間に注目し、大きく3つのグループに分けている(慢性不眠障害、短期不眠障害、その他の不眠障害(1))。

この改訂の背景には現在の医療には不眠治療に対する誤認が多々あるためといわれているさまざまな問題を解決するため、日本睡眠学会は2013年に「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」(以下「睡眠診療ガイドライン」)³⁾を作成し、ウェブ上で公開した(2)。この「睡眠診療ガイドライン」³⁾の意図を要約する。

不眠治療の第一歩は投薬ではない：睡眠ガイドラインに基づく治療計画(8)

一般診療所で患者から「眠れない」と訴えられるとこれまでは安易に睡眠関連薬を投与してきた。なぜ患者は眠れないのか、不眠についての診断をせずに投薬することは適切ではない。

ポイント (1)

- ①診療の第一歩は診断であり、治療が必要かどうかを判断する。
- ②治療の第一歩は睡眠衛生指導である。それのみでは効果がない場合、投薬を併用する。
- ③薬剤投与のポイント：慎重に薬剤を選択し、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬から開始する。
- ④投薬例は症状の改善がみられた場合には休薬の計画を立てる効果が無効な場合、薬物離脱が困難な場合は認知行動療法を導入する。

以下、上記ポイントに沿って概説する。

ポイント①：診断

「診療の第一歩は診断」ということは、医学的概念としては当然なことだが不眠については診断もせずに安易な投薬から開始したことが、ゾジアゼピン系睡眠薬の問題（後述する）を引き起こしている一因である。不眠障害のICSD-3診断基準にもあるように不眠の頻度と持続期間で診断が異なるうえ、その後の治療方針が異なることがある。外来初診時問診とともに睡眠日誌(4)や睡眠アンケートを用いると、次の診察時、治療方針決定に役立つ。

ポイント②：睡眠衛生指導とは(5)

患者の睡眠行動に関与せず、薬剤投与のみで、睡眠を根本的に改善させることは困難である。

5)は厚生労働省のホームページから抜粋した睡眠衛生指導に必要な対処指針である。

不眠を引き起こす原因の一つに、早すぎる入床があるといわれている。つまり眠くないのにふとんに入ることである。早く床に入れば十分な睡眠が取れるというのは誤認であり、むしろ離床を勧めるべきである。入床してしばらくして眠れないと思ったら、いったんふとんを出る。眠気が出てから再び入る。これを繰り返すと、条件反射でふとんに入ったら眠れるようになる。

また、病院に受診する患者の割合はどうしても中高年が多いたとえば飲料についても、具体的に日本茶などにカフェインが入っていることに注意を促している。

ポイント③：薬剤投与

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の問題点

今われわれがイメージとして描く「睡眠薬」というのは、実は抗不安薬であるベンゾジアゼピン系睡眠薬であり、主に4つの効果スペクトラムをもつ。つまり①抗不安作用（大脳皮質・辺縁系に対する作用）、②鎮静・催眠作用（睡眠潜時の短縮、覚醒レベルの低下、レム睡眠時間の短縮とレムサイクルの増加）、③筋弛緩作用（脊髄レベルにおける作用・筋緊張性頭痛に用いられる）、④抗痙攣作用（脳幹部を含む広範囲な中枢神経系とりわけGABA神経系の賦活）である5)。

これら薬剤は頻繁に投与される一方、長期使用すると依存性が生じ、減量や断薬に際して深刻な睡眠障害不安と緊張の増加、パニック発作、手の振戦発汗、記憶障害動悸、頭痛、幻覚など、多彩な反跳退薬症候（ベンゾジアゼピン離脱症候群）をきたすことが知られるようになったすなわち、不眠治療のために用いられたベンゾジアゼピン系睡眠薬は長期に用いると断薬もできず、逆にさらに悪化した不眠障害を生み出す可能性があるG.)

ベンゾジアゼピン系睡眠薬への規制に国や学会団体も乗り出した以前は投与数にも投薬日数にも規制が緩かったが、これまで曖昧な薬品名として使われた「精神安定薬」などを使わず、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を抗うつ薬・精神病薬の群に指定し、平成28（2016）年度診療報酬改定後、これらの薬剤の多剤投与は減算されるようになったこの「睡眠診療ガイドライン」3)でも、とくに高齢者へ睡眠関連薬を投与する際にはベンゾジアゼピン系睡眠薬を第1選択としないようにと呼びかけてい

今後登場する可能性のある薬剤

ガイドラインの投薬について、①非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、②メルトニン受容体作動薬、③ベンゾジアゼピン系睡眠薬、④催眠・鎮静系抗うつ薬となっている。ところが先ほど述べたベンゾジアゼピン系睡眠薬の問題点などを考慮し、一般診療因は主に①と②の使用が望ましく、③や④は精神科医による処方を勧める。2013年に報告されたガイドラインから投薬について、今後多少変化がみられることが予測される2017年2月現在ガイドラインでは紹介されていないが、今後登場する可能性のある薬剤を含めて述べる。

少し前まで、「非」ベンゾジアゼピン系睡眠薬とは、ゾピクロン（アモバンリ、ゾルピデム（マイスリー®））エスゾピクロン（ルネスタ®）の3剤であったところが近年この3剤に対して「非」ベンゾジアゼピン系睡眠薬とよぶには問題があり、実際はベンゾジアゼピン系睡眠薬ではないかという疑問が投げかけられているというのも、ベンゾジアゼピン系睡眠薬も「非」ベンゾジアゼピン系睡眠薬もGABA受容体を賦活し、脳全体に抑制的に働くためである

2016年10月から、ゾピクロンの作用は限りなくベンゾジアゼピン系睡眠薬に類似すると認められ、それまで向精神薬指定から外れていたエチゾラム（デパス®）とともに向精神薬に指定された。

○ ICSD- 3 における不眠障害の診断基準

①慢性不眠障害 (chronic insomnia disorder)

A. 患者あるいは患者の親や介護者が 以下の1 つあるいはそれ以上を報告する

1. 入眠困難
2. 睡眠維持困難
3. 早朝覚醒
4. 適切な時間に就床することを拒む
5. 親や介護者がいないと眠れない

B. 患者あるいは患者の親や介護者が 夜間の睡眠困難に関連して 以下の1 つあるいはそれ以上を 報告する

1. 疲労または倦怠感
2. 注意力, 集中力, 記憶力の低下
3. 社会生活上, 家庭生活上, 職業生活上の支障, または学業低下
4. 気分がすぐれなかったり, イライラする (気分障害または焦燥感)
5. 日中の眠気
6. 行動の問題 (過活動 衝動性 攻撃性)
7. やる気・気力, 自発性の減退
8. 過失や事故を起こしやすい
9. 睡眠について心配したり不満を抱いている

C. 眠る機会や環境が適切であるにもかかわらず上述の睡眠・覚醒障害を生じる

D. 睡眠障害とそれに関連した日中の症状は, 少なくとも週に3 回は生じる

E. 睡眠障害とそれに関連した日中の症状は 少なくとも3 か月間認められる

F. この睡眠, 覚醒困難は, 他の睡眠障害では説明できない

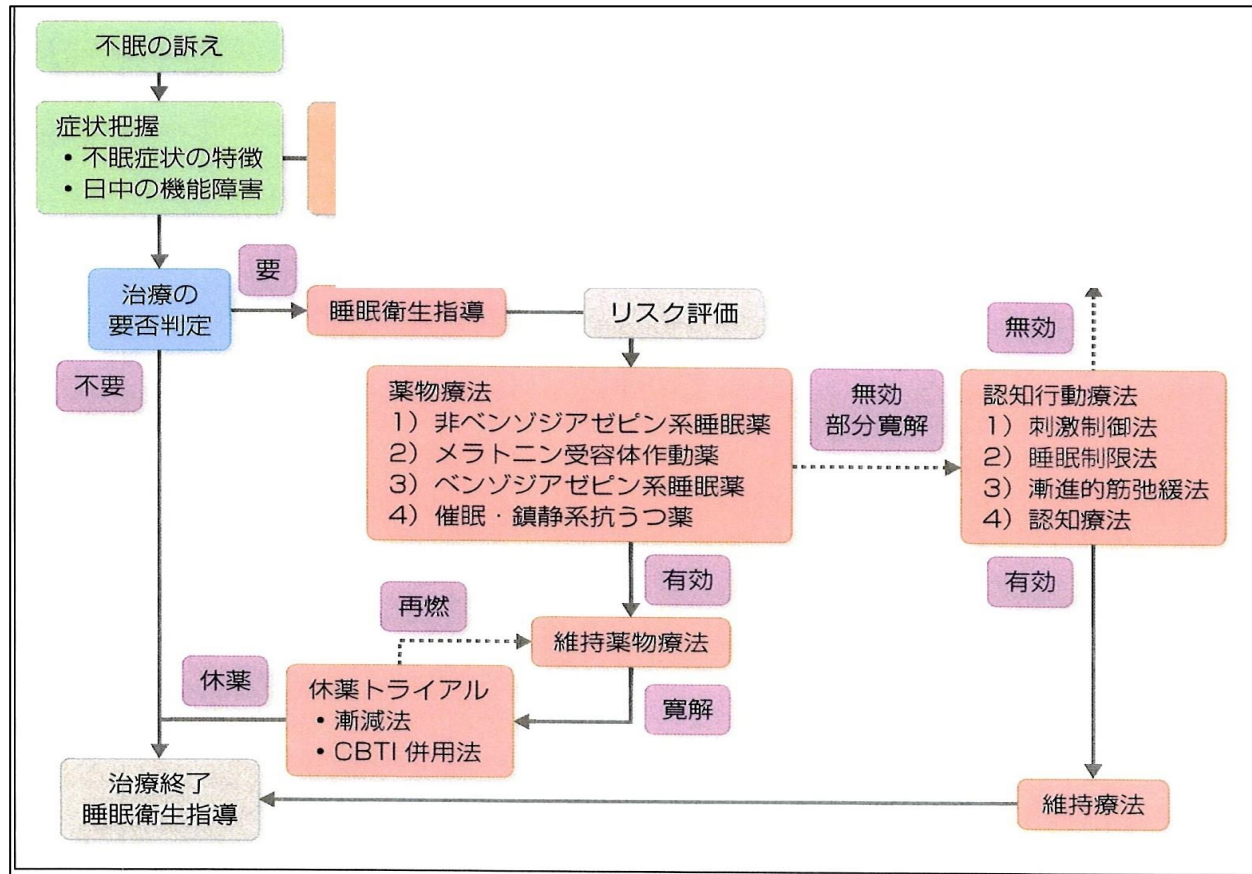
②短期不眠障害 (short-term insomnia disorder)

●慢性不眠障害とA. B. C, F の項目内容は同一

●慢性不眠障害のD. E の項目内容が, 「睡眠障害とそれに関連した日中の症状が認められるのは, 3 か月未満である」

③その他の不眠障害 (other insomnia disorder)

(ICSD-3を筆者翻訳)



㊦ 不眠症の治療アルゴリズム

(厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ編 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン—出口を見据えた不眠治療マニュアル, 2013)より

5 睡眠 12 箇条

1. 良い睡眠で，からだもこころも健康に
2. 適度な運動 しつかり朝食 ねむりとめざめのメリハリを
3. 良い睡眠は，生活習慣病予防につながります
- 4 .睡眠による休養感は こころの健康に重要です
- 5 .年齢や季節に応じて， ひるまの眠気で困らない程度 の睡眠を
- 6 .良い睡眠のためには， 環境づくりも重要です
7. 若年世代は夜更かし避けて， 体内時計のリズムを保つ
8. 勤労世代の疲労回復， 能率アップに， 毎日十分な睡眠を
9. 熟年世代は朝晩メリハリ， ひるまに適度な運動で良い睡眠
- 10 . 眠くなってから寝床に入り 起きる時刻は遅らせない
- 11 . いつもと違う睡眠には， 要注意
- 12 . 眠れない， その苦しみをかかえずに， 専門家に相談を

(厚生労働省健康局 健康づくりのための睡眠指針20 144)より)

それにより本邦の保険医療において長期投与が禁止された となると、より安心して投与できる「非」ベンゾジアゼピン系睡眠薬 は、ゾルピデム かエス ゾピクロンとなる。

ところが近年、ゾルピデムが頻繁に転倒事象を 引き起こすことが国際的に問題視されている 2007 年から 2 年間行われた大規模データベース 研究で、大腿骨骨折や頭部骨折を起こした65 歳 以上の患者において、ゾルピデムの使用が有意差 をもってエス ゾピクロンより高いことがわかった6)。本邦でもこのことを重視し、日本転倒予防 学会が「転倒予防白書 2016」を出版し、啓発し ている。エスゾピクロンについては、味覚異常（苦 み）を訴える場合がある。このことが服用の妨げ にならなければ、現時点では「非」ベンゾジアゼピン系睡眠薬のなかでは他剤に比較して副作用報 告が少なく、初回投与に適した薬剤といえる。た だし、前述したように、「非」ベンゾジアゼピン 系睡眠薬も基本的には GABA 受容体に作用する ベンゾジアゼピン類似薬ではないかという議論が 残されている。今後も見守るべき課題である。

ポイント④:休薬計画

一度投薬して改善傾向がみられたら、次に断薬に向けて計画を立て、非薬物療法を検討する。効果が得られなければ薬物療法を試みるが、不眠が 一度でも改善したら、薬剤を中止する計画を立て る。これまでのように蔓延と薬剤を投与する治療 法は好ましいものではない。いったんは治療を終了して再発したら再治療を行うこの点はガイド ラインが最も強調したい部分である。

薬剤の離脱が困難な場合、認知行動療法という 非薬物療法がある。近年、最も科学的根拠がある 精神療法といわれている治療法である日本睡眠 学会ではその一方法を学ぶ研修会を毎年開催して おり、書籍も発売されているので、詳細は他誌に 委ねる。

次世代への睡眠関連薬

これまでの不眠患者を睡眠に導くため、脳活動 を抑制する GABA 受容体に着目した薬物が使用されて きたGABA 受容体は脳の広範囲に存在し、 そのため GA BA 受容体が引 き起こす作用が 結果的 に副作 用となり重荷と なっ た。つまり GABA 受容体に作用する薬剤は、 脳の活動を抑 制することにより「睡眠」を引き起こしたと勘違 いする薬理作用であり、 自然の睡眠に導く方法で はない。

理想の睡眠関連薬とよべるものは、睡眠動態を 考慮した薬剤がふさわしいであろうそのため、 睡眠をつかさどるホルモンが着目されるようになった 現在ガイドラインにあげられているメラト ニン受容体作動薬と、今後ガイドラインに載るで であろうと思うオレキシン受容体拮抗薬について説明する。

メラトニン受容体作動薬：ラメルテオンの開発

メラトニンホルモンの発見から約半世紀、2010年に武田薬品工業がメラ トニン受容体に作用する アゴニストであるラメルテオン（ロゼレム ② 8）の 開発に成功し、世界をリードして販売を開始した。

この年から、自然睡眠に作用する睡眠関連薬新世代が始まった。

これまで「睡眠薬」とよばれたものは、即効性が求められてきた。より即効性があることを患者は要求し、医療者も患者の声に応じようと努めた。そしていつしか即効性のない薬物は「効かない」という誤認が世間に蔓延するようになった。

さて、ラメルテオンは催眠作用に関しては即効性が低い。そもそもメラトニンは15時前後、太陽が沈みはじめるころから分泌され、ある程度の分泌量がないと眠気は強く出現しない。また、メラトニンの大切な役割は睡眠の維持、リズムの調整といわれている。そのため、即効性がないという理由で、ラメルテオンの服用を諦めて以前のベンゾジアゼピン系睡眠薬に戻りたがる患者もいる。この薬剤を投与する際には、まず医療者自身が催眠作用の即効性に対する概念を改める必要がある。さらに即効性には頼らないと患者に説明することが重要性である。つまり、即効性のある薬剤は副作用も伴いやすいのに対し、ラメルテオンは自然睡眠に近い状態をつくるため、ゆっくりと効くものである。

■ オレキシン受容体拮抗薬：スボレキサントの発売

長年、睡眠をつかさどるのは夜のホルモンであるメラトニンと認識されたが、メラトニンの分泌時間とちょうど逆の位相をもち、覚醒をつかさどる昼間のホルモンであるオレキシンが発見された。メラトニンとオレキシンがバランス良く拮抗しながら共存することで、良質な睡眠が保たれることがわかった。オレキシンは櫻井武・柳沢正史のグループによって1998年に発見され、報告された⁹⁾。

日本と米国が2014年の同時期に、選択的デュアルオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサント（ベルソムラ[®]）¹⁰⁾を発売した。オレキシンを抑制する薬剤は何のために開発されたのか、それは逆転の発想から出てきたものである。これまで不眠とは、夜のホルモンであるメラトニンが不足しているためと考えられてきた。ところがオレキシンの出現により、不眠患者は睡眠中に覚醒作用をもつオレキシンが過度に分泌されているための

症状だと考えられるようになった。そのため不眠治療として、スボレキサントが睡眠関連薬として参入し、過去にまったくなかった最新の薬理作用をもつ薬物となった。この薬剤は発売されてからまだ間もないので、今後の学術的追跡報告が待たれる。

おわりに

睡眠診療ガイドラインが最も伝えたいことは、ベンゾジアゼピン世代の時代は終わり、非ベンゾジアゼピン世代を経て、2010年から新しい薬理作用をもつ睡眠関連薬世代が出現したこと、しかしその前にしっかりと睡眠診療を行って、睡眠衛生指導から治療を開始すること、そして投薬したら一度は終了する計画を立てることである。

筆者はそれに加え、ぜひ伝えたいことがある。現在世界の睡眠医療は一致して睡眠ホルモンの役割に注目した方針に向かっているなか、自然睡眠に誘導する新しい2種類の薬剤はともに日本で開発され、本邦が世界をリードしていることである。

（中山明峰）

引用文献

- 1) American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed (ICSD-3). Darien : AASM ; 2014.
- 2) American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 2nd ed (ICSD-2) : Diagnostic and Coding Manual. Westchester : AASM ; 2005.
- 3) 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ編。睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン—出口を見据えた不眠医療マニュアル。2013。
<http://www.jssr.jp/data/pdf/suiminyaku-guideline.pdf>
- 4) 厚生労働省健康局。健康づくりのための睡眠指針2014。
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047221.pdf>
- 5) 伊豫雅臣。ベンゾジアゼピン系薬の臨床薬理。分子精神医学 2004 ; 4 : 182-6.