
認知症の睡眠問題

Sleep problems in dementia

国立精神・神経センター 精神保健研究所・精神生理部／部長

三島和夫*

ADでの睡眠障害

アルツハイマー病及びアルツハイマー型老年認知症（ADと統一記載）ではアセチルコリン、セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン、ソマトスタチンなどの睡眠覚醒及び概日リズムを駆動する神経核・神経伝達系の起始神経核の障害もしくは神経伝達物質濃度の変化のため、睡眠障害の合併頻度が極めて高い。AD患者の睡眠脳波では、睡眠段階 1、2などの浅い睡眠、中途覚醒回数、中途覚醒時間の増加がみられ、徐波睡眠の減少や中途覚醒の増加は発症早期から認められ、総睡眠時間及び睡眠効率は著しく減少する。これらの睡眠構築の異常は病期の進行につれてより顕著になり、重度のAD患者ではわずかに連続1時間程度の覚醒もしくは睡眠状態さえ維持することができない^{1,2)}。

加えてAD患者では、睡眠時呼吸障害、周期性四肢運動障害、むずむず脚症候群、レム睡眠行動障害などの種々の睡眠障害が高い頻度で合併する。また、うつ病や疼痛などの睡眠障害を引き起こす疾患やその治療薬の副作用、生物時計の機能低下など複合的な要因によって不眠や過眠が生じる。夜間不眠、および覚醒時に随伴して生じる徘徊、焦燥、興奮、暴力行為などの行動障害は家族および介護者を疲弊させ、在宅介護を困難にし、施設入所に至る最大の事由の一つとなっている³⁾。認知症患者の介護者の4人に1人がうつ状態にあるという国内調査の結果もある。

ADでの生物リズム障害

認知症では、睡眠・覚醒や生物時計の制御核・神経投射路が存在する視床下部・脳幹に広範かつ重度の器質障害を有しており、睡眠・覚醒、内分泌機能、自律神経機能リズムなどに多様な障害が認められる^{4,5)}。特に、ADではSCNの変性・脱落のためその容積および総細胞数が著しく減少することが組織病理学的に明らかにされている^{6,7)}。その結果、AD患者では睡眠障害と同時に自律神経系、内分泌系、循環器系など広範な生理機能リズムの異常が併存する。例えば、睡眠及び生物時計の調整作用を有する松果体ホルモン・メラトニンリズムは低振幅となり、AD患者の夜間血中⁵⁾および脳脊髄液中⁸⁾のメラトニン濃度は著しく減少し、逆に日中の分泌抑制は不十分になる⁹⁾。脳器質障害の程度がさほど深刻でない場合でも、社会スケジュールの制約がきわめて弱い時や、ヒト概日リズムの強力な同調因子である高照度光（自然光）に暴露する機会が乏しい環境下で不規則な睡眠覚醒パターンが出現することがある。

不規則型睡眠・覚醒タイプ

認知症患者の睡眠障害（睡眠・覚醒パターン）を正確に診断することは容易ではない。なぜならば、認知症患者の睡眠状態に関する情報は、本人よりも家族から得られる場合が圧倒的に多く、よほど意識して聴取しない限りそれらは夜間不眠に関するものに偏向しているためである。認知症で夜間不眠があると治療者はまず不眠症を連想し

* Kazuo MISHIMA, M.D., Ph.D.: Director, Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology & Psychiatry
現) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所・精神生理研究部 部長

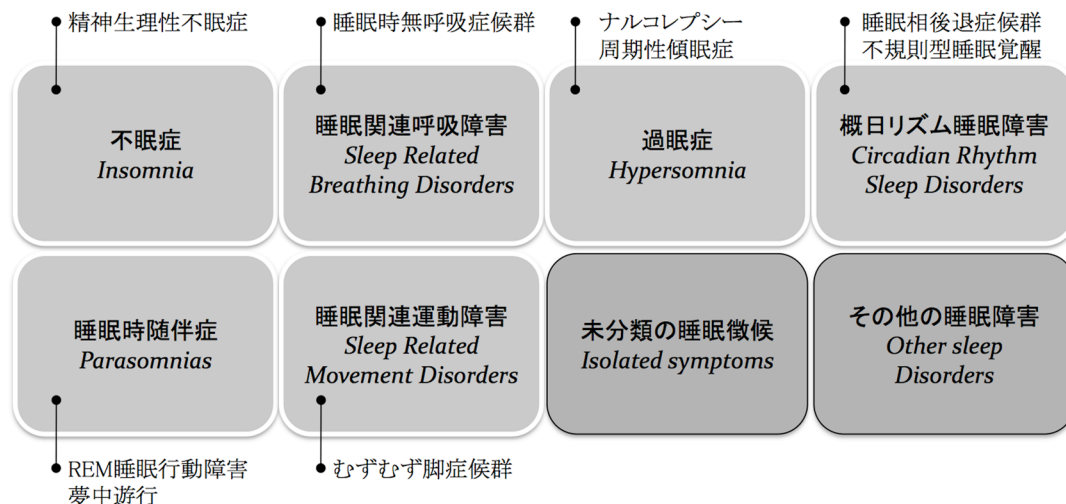


図 1 アメリカ睡眠障害学会による睡眠障害国際分類
(The International Classification of Sleep Disorders –2nd edition-, ICSD-2, 2005)¹⁰⁾

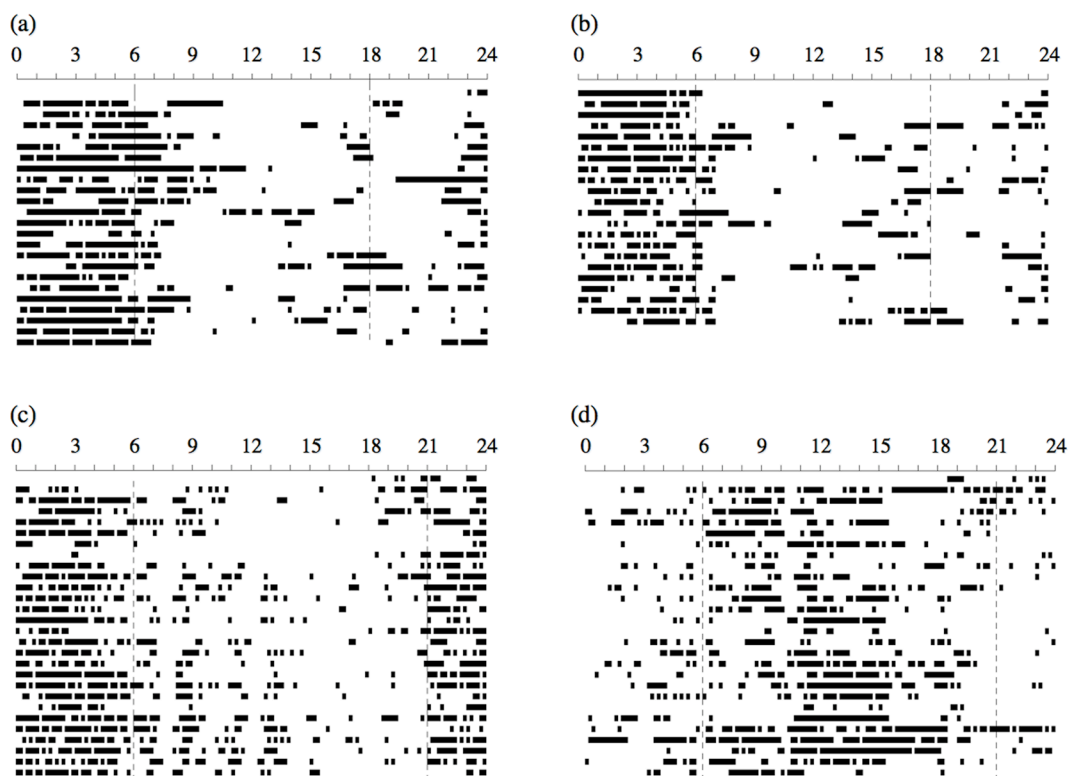


図 2 不規則型睡眠・覚醒パターンを呈したアルツハイマー病患者 4 症例
横軸は一日の時刻、縦軸は経過日数である。黒い横棒が活動量ロガーデータ（アクチグラフ）からアルゴリズムで判定した睡眠時間帯を示す。睡眠時間帯は一日の中で多数に分断しており、著しい夜間不眠とともに午睡が多くみられるが、一日の総睡眠時間は6～8時間前後と正常範囲内である。

やすいが、この先入観は誤った薬物療法を選択させる最大の要因となる。持続する夜間不眠があっても睡眠量は必ずしも減少しているとは限らず、むしろ生物リズム障害に基づく不規則な睡眠覚醒パターンの一断面をみていることが少なからずある。現在、睡眠障害は100余りに分類されるが、図1にアメリカ睡眠障害学会による睡眠障害国際分類 (The International Classification of Sleep Disorders –2nd edition-, ICSD-2, 2005) と代表的な疾患を示した¹⁰⁾。この中で、夜間不眠を呈する認知症を診察する際に留意すべき疾患として、概日リズム睡眠障害 (睡眠・覚醒リズム障害) の一型である不規則型睡眠・覚醒タイプが挙げられる。本症は、健常人でみられる24時間周期で交代性に出現する睡眠・覚醒の昼夜2相性パターンが生物時計の調節障害のために崩壊し、睡眠と覚醒がさまざまな時間帯にさまざまな持続時間をもって出現する病態をさす (図2)¹⁰⁾。個々の睡眠エピソードの出現パターンはきわめて不安定で予測不能であり、慢性的な不眠のために夜間に頻回に覚醒し、昼間には強い眠気があり一日のうちのどのような時間帯にも眠ってしまう^{4,11)}。一日の総睡眠時間は概ね年齢相応である。本症は不眠症とは異なっており、催眠鎮静系薬物は無効であるため鑑別診断が望まれるが、多くのケースでは誤診されている。

AD の睡眠障害の治療上の問題点

ADの睡眠障害に対しては、夜間の睡眠確保や異常行動の抑制のために睡眠薬や抗精神病薬が用いられている。しかしながら、少なくともADの睡眠障害や行動障害に関しては、臨床で頻用されている抗精神病薬の効果は極めて限定的であり、むしろ生命予後を悪化させる危険性が高く、長期使用は慎むべきである¹²⁻¹⁴⁾。同様に、鎮静系抗うつ薬、ベンゾジアゼピンの本症に対する治療効果を支持するエビデンスも乏しい。したがって、確定診断がなされた後でも、薬物療法を行う際には絶えずRisk-benefit balanceを考慮する必要がある。

ADの睡眠障害、特に不規則型睡眠覚醒パターンに対する有効な薬物療法がないこのような現状を踏まえ、NIH、APA、IPA、Alzheimer's associationなど多くの関係機関、学会、支援団体

では、非薬物的アプローチを第一選択することを強く推奨している。その際に、生物時計の強力な同調作用を持つ環境光の確保は有用なツールの一つになる。例えば、加齢に伴いメラトニン分泌が低下する原因は不明であったが、我々の研究から高齢者が暴露する環境光照度の減少が一因であることが明らかになった¹⁵⁾。全盲、隔離環境、極地圏、スペースフライトなどの特殊環境を除けば、人々は十分な生活環境光を享受していると思いがちだ。しかしながら少なくとも一部の高齢者に関するかぎり、そのような認識は正しくない。以前調査を行った高齢者施設に入所中の不眠高齢者では日中でさえ平均受光照度 (網膜方向への入射光) が300ルクス程度ときわめて低い水準にあることが明らかになった。ちなみに、一般住宅での夜間照明で500ルクス前後、コンビニエンスストアの照明で1000ルクス前後、晴日の室内窓際で2000ルクス前後、曇天の戸外では数万ルクス以上の照度を得られる。同時に、これら不眠高齢者ではメラトニンが夜間に著しい低分泌を示していた。坐位水平視で3000ルクス弱の高照度光が確保できる特殊な人工光照射ルームで、4週間にわたり同時間

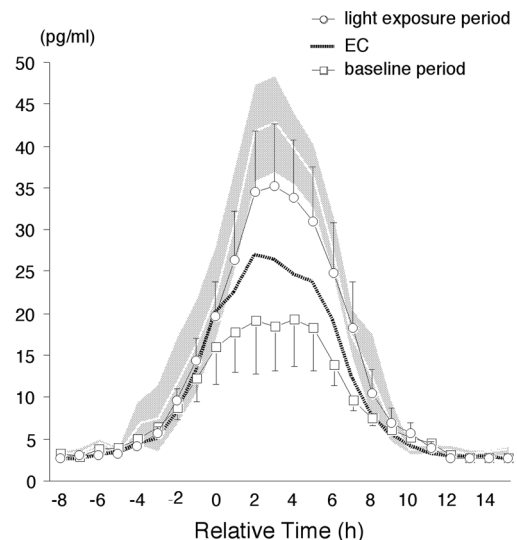


図3 不眠高齢者のメラトニン分泌障害と光照射後の改善 (文献15から改変引用)
健常若年者 (白線とグレー領域), 健常高齢者 (破線), 光照射前 (□) 及び光照射後 (○) の不眠高齢者での血中メラトニン分泌の日内変動。データは平均値±SDで示す。

帯での光暴露量を若年者と同程度にまで改善させると、不眠高齢者群のメラトニン分泌レベルは顕著に増大し、対照健常高齢者群での分泌量のレベルを越えて、対照若年者群とほぼ同等のレベルにまで増大（回復）することが明らかになった（図3）¹⁵⁾。また、それと同時に、不眠高齢者群の夜間睡眠の質にも改善が認められた。このことは、これまで加齢に伴う生理的かつ非可逆的な老化現象と考えられていたメラトニン分泌低下が、実は外出機会の乏しさなどによる自然光（高照度光）暴露の減少によって二次的に生じている可能性を示唆している。社会的接触の減弱、日中の活動量の減少、感覚受容器の機能低下などのハンディキャップを有する一部の高齢者にとっては、日常生活での光環境の劣化が睡眠・生物時計機能を維持する上で重大な阻害要因となる可能性について留意する必要がある。また、光環境の改善は、メラトニンに限らず、自律神経系や他の内分泌系など多様な生体機能を修飾する（図4）⁴⁾。これまでほとんど重視されることのなかった生活環境光と睡眠調節の関連についての理解が進むことを期待したい。

文献

- 1) Ancoli-Israel S, Parker L, Sinaee R, Fell RL, Kripke DF. Sleep fragmentation in patients from a nursing home. *J Gerontol* 1989;44:M18-21.
- 2) 三島和夫. 高齢者、認知症患者の睡眠障害と治療上の留意点. *精神医学* 2007;49(5):501-10.
- 3) Severson MA, Smith GE, Tangalos EG, et al. Patterns and predictors of institutionalization in community-based dementia patients. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:181-5.
- 4) Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y. Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity, and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int* 2000;17:419-32.
- 5) Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry* 1999;45(4):417-21.

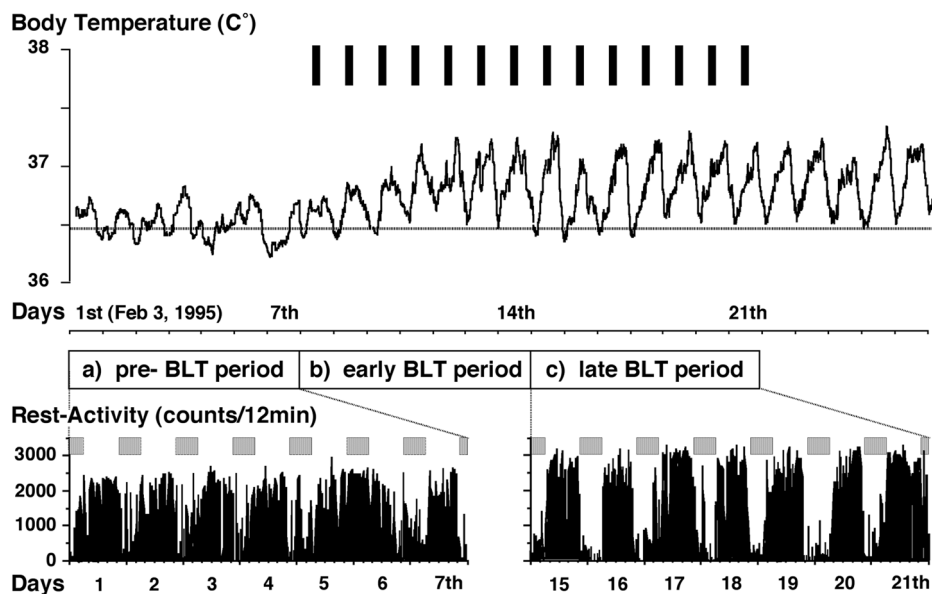


図4 脳血管性認知症患者（84歳、女性）での深部体温および睡眠覚醒リズム。（文献4から改変引用）観察7日目から2週間にわたり午前9時から2時間、8000ルクスの高照度光照射を受けた後に深部体温リズムの振幅増大と概日規則性が改善している。下段はアクチグラフにより持続的に測定した睡眠・覚醒リズムである。治療開始前にはグレーボックスで示した消灯時間帯にも頻回の覚醒と行動がみられていたが、光照射後には夜間睡眠が改善している。このような効果を示す薬物は現時点では知られていない。

- 6) Stopa EG, Volicer L, Kuo LV, et al. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58(1):29-39.
 - 7) Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 1985;342(1):37-44.
 - 8) Liu RY, Zhou JN, Van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):323-7.
 - 9) Ohashi Y, Okamoto N, Uchida K, Iyo M, Mori N, Morita Y. Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Biol Psychiatry* 1999;45:1646-52.
 - 10) ICSD-2. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
 - 11) Okawa M, Takahashi K, Sasaki H. Disturbance of circadian rhythms in severely brain-damaged patients correlated with CT findings. *J Neurol* 1986;233(5):274-82.
 - 12) Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(6):492-500.
 - 13) Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Bmj* 2004;329(7457):75.
 - 14) FDA Public Health Advisory 2005. Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>
 - 15) Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y. Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:129-34.
- この論文は、平成20年10月25日(土)第17回中部老年期認知症研究会で発表された内容です。