

AMCoR

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

睡眠医療 (2012.03) 6巻増刊号:122~129.

【Eszopicloneの基礎と臨床】

総論
不眠症の診断と症状評価のあり方

千葉 茂

2.

不眠症の診断と症状評価のあり方

千葉 茂*

はじめに

不眠症は、古くから人々を悩ませてきた。平安時代後期(12世紀)の「病草紙(やまいのそうし)」には、深夜に同室のほかの女性たちが眠っているなかで、一人眠れずに夜が明けるまでの時間を指折り数える女性が描かれている¹⁾。

症状としての不眠は、一般成人では4~5人に1人の割合でみられ^{2,3)}、また、プライマリ・ケアの患者では約6割にみられる⁴⁾。近年、不眠は生活習慣病やうつ病の発症危険因子になり得ることなどが指摘され、不眠が心身に対して深刻な影響をもたらすことが次第に明らかになってきた^{5,6)}。また、不眠は現代社会において多大な損失をもたらしていると推定されており、わが国の不眠による経済的損失は年間5兆8,000億円に上ると試算されている⁷⁾。

本稿では、睡眠障害国際分類第2版(ICSD-2)⁸⁾を踏まえて、不眠症の診断と症状評価のあり方について概説する。

ICSD-2における不眠症の位置づけ、症候学的定義、分類

睡眠障害国際分類第2版(2005)⁸⁾では、図1のように、睡眠障害は8つのカテゴリーに分類されている⁹⁾。

ICSD-2⁸⁾では、不眠症は表1のように定義されている。すなわち、不眠症とは、睡眠を適切なタイミングと適切な環境下でとっているにもかかわらず、

ならず、夜間睡眠において、寝つきが悪い(入眠困難)、夜中に何度も覚醒する(中途覚醒、睡眠維持困難)、朝早く目覚めてしまう(早朝覚醒)、起床時に休息感・熟眠感がない(回復感が欠如した睡眠、質の悪い睡眠、熟眠障害)、といった不眠症状が存在し、かつ、この不眠が日中の様々な精神・身体症状をもたらすことによって生活の質(quality of life: QOL)の低下が生じている状態である。この定義は、①不眠症が純粋に症候学的に記載されたこと、および、②日中のQOLに影響を及ぼすことが明記されたことの2点において大きな意義がある。

患者の訴える具体的な不眠症状は、入眠困難や中途覚醒といった単一の症状で出現することも、複数の不眠症状の組み合わせで出現することもある。後者の例としては、典型的なうつ病の患者では、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、および熟眠障害がみられることが多い。

一方、不眠はその持続期間によって、一過性不眠(1週間以内)、短期不眠(1~3週間)、および長期不眠(3週間以上)に大別される。例えば、軽度で短期間の心理的ストレスでは一過性不眠または短期不眠がみられるのに対して、典型的なうつ病では長期不眠が現れる。

疫学

一般人口における睡眠障害を有する人々の割合は、世界10カ国の比較検討¹⁰⁾によれば、おおよそ4~5人に1人である。

わが国の一般成人3,030人を対象とした調査³⁾では、入眠障害は8.3%、中途覚醒は15.0%、早

* ちば しげる：旭川医科大学医学部精神医学講座

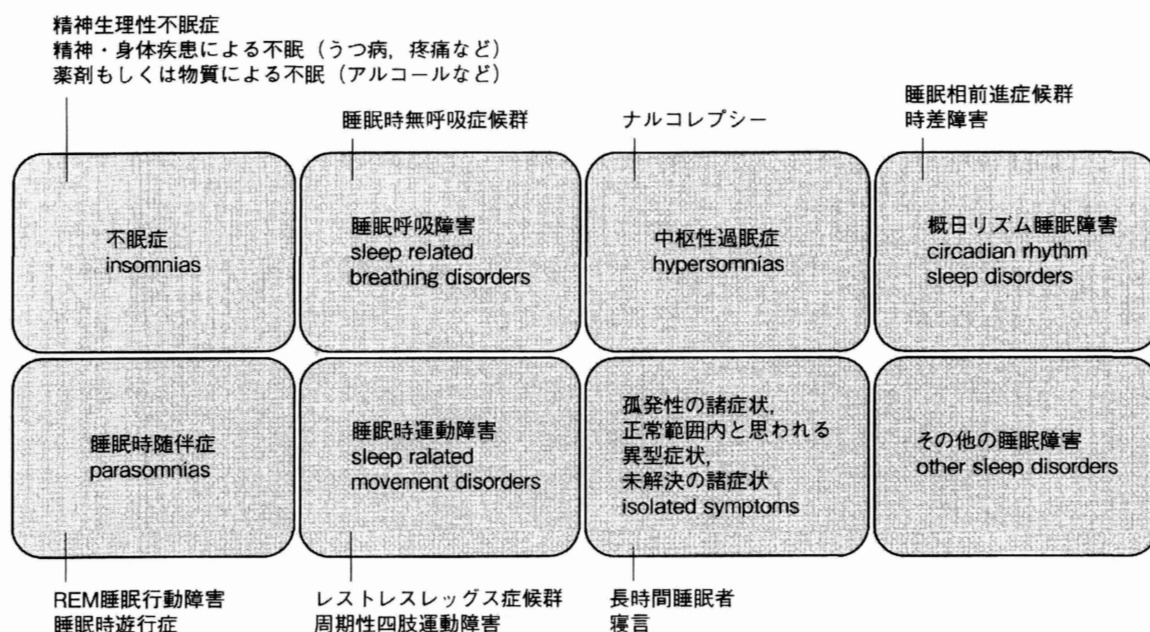


図1 睡眠障害国際分類第2版の8つのカテゴリー(文献9より引用)

表1 不眠症の定義

| |
|---|
| <p>A. 入眠困難や、睡眠維持困難、早朝覚醒、回復感欠如(または質の悪い睡眠)という夜間睡眠の訴えがある。小児の場合、夜間睡眠の訴えはしばしば保護者から報告され、就床時のぐずりや一人で眠れないという訴えのこともある。</p> <p>B. 上記の訴えは、適切なタイミングと適切な環境下で出現する。</p> <p>C. 夜間睡眠の困難に関連して、以下のような日中の機能障害が少なくとも1つは出現する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 疲労感または倦怠感 2) 注意力、集中力、または記憶の障害 3) 社会的・職業的機能障害または学業不振 4) 気分変調または易怒性 5) 日中の眠気 6) 意欲、気力、または自発性の低下 7) 工作中・運転中にエラーや事故を起こしやすいこと 8) 睡眠不足に応じた筋緊張、頭痛、または胃腸症状 9) 睡眠についての心配・悩み |
|---|

(文献8より引用)

朝覚醒は8.0%であり、これらのいずれかを有する場合を不眠症とすると、その有病率は21.4%と報告されている。なお、日中の眠気は14.9%にみられており、不眠と過眠が表裏の関係で出現することが少なくないと考えられる。

不眠症の年齢別有病率の検討によれば、初老期・老年期以降では加齢とともに有病率が増加する傾向がみられる。この傾向は男性よりも女性に

おいて顕著であり、特に70歳以上の女性では半数近くまで増加する^{2,3,11-13)}。このように、超高齢社会に突入したわが国にとって、高齢者の不眠は重要な課題となる。

一方、日本を含む世界10カ国の睡眠調査によれば¹⁰⁾、日本は他の国々と比較して、不眠への対処として寝酒を選ぶ人の割合が30%と10カ国中最も高かったのに対して、医師に相談する人の割合は

8.0%と最も低かった。日本人の不眠に対処するこうした行動パターンは、深刻な問題である。

原因・病態生理

1. 基礎的観点から

1) 睡眠・覚醒に関わる神経機構

正常な睡眠は、覚醒に関わる神経系(覚醒系)が抑制されることによって、睡眠に関わる神経系(睡眠系)が優位となって出現する¹⁴⁾。一方、病的な不眠は、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と考えられている。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¹⁵⁾。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¹⁵⁾。Methylphenidate 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^{16,17)}。

2) 視交叉上核

生物時計である視交叉上核は、自然環境や社会環境といった外界の同調因子(特に光)の影響を受けながら、睡眠・覚醒のサーカディアンリズムを発振している¹⁸⁾。アルツハイマー病では、視交叉上核の総神経細胞数およびバソプレッシン含有神経細胞が著明に減少していることから¹⁹⁾、本症でみられる不眠や昼夜逆転には、生物時計における器質性病変が関与していると考えられる。

3) オレキシン(ヒポクレチン)神経系

オレキシン神経系は、脳幹のモノアミン系・アセチルコリン系を介して覚醒の維持に関与し、情動に伴う覚醒レベルの上昇を支えるとともに、覚醒が必要なときに覚醒状態を維持する役割を果たす。ナルコレプシー患者では、オレキシンの欠損が認められる²⁰⁾。

4) 液性調節

動物実験によれば、プロスタグランジン D₂は、①視交叉から視床下部後部のクモ膜の DP₁受容体を介してクモ膜下腔のアデノシン濃度を上昇させ、アデノシン A_{2A}受容体を介して視床下部前部の睡眠系を活性化させる、②ヒスタミン系(覚醒系)を

抑制する、という2つの作用によって睡眠を誘発すると考えられる²¹⁾。この液性調節機序は、カフェインがアデノシン A_{2A}受容体に対する拮抗作用によって睡眠を阻害すること、およびヒスタミン H₁受容体拮抗薬が睡眠を誘発することからも支持される。

2. 臨床的観点から

1) 原因からみた不眠の分類—「6つのP」

不眠の原因は、以下の①~⑤の「5つのP」^{16,22)}に原発性(Primary)を加えて、「6つのP」²³⁾として分類できる。

①身体的原因(Physical)

多くの内科的・外科的疾患や身体症状(疼痛やかゆみなど)によって不眠症が生じる²⁴⁾。また、睡眠時無呼吸やむずむず脚症候群、周期性四肢運動障害^{16,23)}、睡眠時随伴症(REM睡眠行動障害、てんかん発作など)^{15,25-27)}によって不眠が生じるが、これらは後述する睡眠障害スクリーニングフローチャートによって診断される。

②薬理学的原因(Pharmacological)

医薬品や種々の物質の摂取、長期使用後の中断によって不眠が出現する^{23,28)}(表2)。

③精神医学的原因(Psychiatric)

うつ病、パニック障害、せん妄などの精神障害が不眠の原因疾患となる²⁹⁾。

④生理学的原因(Physiologic)

不適切な睡眠衛生、サーカディアンリズム睡眠障害(睡眠相後退型、交代勤務型など)などによるものである^{16,22,23)}。睡眠衛生については、表3を参照されたい。なお、サーカディアンリズム睡眠障害は、後述する睡眠障害スクリーニングフローチャートによって診断される。

⑤心理的原因(Psychologic)

家庭や職場における心理社会的ストレスや、人生における重大な出来事によって短期間の適応障害性不眠症(急性不眠症)が生じる^{16,22,29)}。

⑥原発性の原因(Primary)

原因が不明な不眠症は、原発性不眠症^{22-24,30,31)}と呼ばれる。これには精神生理性不眠症(psychophysiological insomnia: PPI)、逆説性不眠症、特発性不眠症などがある^{8,22-24)}。

表2 不眠を来す可能性のある主な薬剤

| | |
|--------------------------|--------------------|
| 降圧薬 | 抗パーキンソン病薬 |
| β遮断薬 | L-dopa含有製剤 |
| propranolol | levodopa/carbidopa |
| atenolol | モノアミン酸化酵素阻害薬 |
| Ca拮抗薬 | selegiline |
| nifedipine | ドパミン遊離促進薬 |
| verapamil | amantadine |
| α ₂ 刺激薬 | ドパミンアゴニスト |
| clonidine | pergolide |
| methyldopa | ropinirole |
| 末梢性交感神経抑制薬 | pramipexole |
| reserpine | 抗コリン薬 |
| αβ遮断薬 | trihexyphenidyl |
| carvedilol | 抗てんかん薬 |
| labetalol | lamotrigine |
| 血管拡張薬 | 抗精神病薬 |
| hydralazine | aripiprazole |
| 高脂血症治療薬 | 抗うつ薬 |
| atorvastatin | SSRI |
| simvastatin | fluvoxamine |
| colestyramine | paroxetine |
| clofibrate | sertraline |
| 副腎皮質ホルモン | SNRI |
| prednisolone | milnacipran |
| dexamethasone | duloxetine |
| 気管支拡張薬 | 覚醒維持薬 |
| β刺激薬 | modafinil |
| theophylline 薬(キサンチン誘導体) | pemoline |
| 消化性潰瘍治療薬 | methylphenidate |
| cimetidine | カフェイン |
| ranitidine | エフェドリン類 |
| 食欲抑制薬 | インターフェロン, インターロイキン |
| mazindol | 抗癌剤 |
| | アルコール |

(文献23, 28より改変引用)

表3 睡眠衛生—睡眠障害対処12の指針—

1. 睡眠時間は人それぞれである。日中の眠気で困らなければ十分である。
2. 入眠前にはカフェイン摂取や喫煙を避け、自分なりのリラックス法で眠りに就く。
3. 眠くなってから床に就く。就寝時刻にこだわりすぎない。
4. 同じ時刻に毎日起床する。
5. よい睡眠をとるために、朝起床後にまぶしい光を浴びる。
6. 規則正しい食事と、規則的な運動習慣を心がける。
7. 昼寝をとるならば、午後3時までの短時間(30分以内)にとどめる。
8. 眠りが浅いときは、むしろ積極的に遅寝・早起きにする。
9. 睡眠中の激しいいびき・呼吸停止や足のびくつき・むずむず感があれば、睡眠医療専門機関に相談する。
10. 十分に眠っても日中の眠気が強いときは、睡眠医療専門機関に相談する。
11. 睡眠薬代わりの寝酒は不眠のもとである。
12. 睡眠薬は医師の指示で正しく使えば安全である。

(文献23より引用)

2) PPIの発現機序

ここでは、プライマリ・ケアでよく遭遇するPPIの発症機序について述べる。通常は適応障害性不眠症から脱却できなくなり、不眠症が遷延することから始まる。

すなわち、ストレスや心配事があると、生理的覚醒度が高まり(動悸や身体のはてりが出現する)、また、認知的覚醒度も高まる(くよくよ心配したり、考え込む)。その結果、入眠障害、中途覚醒、回復感の欠如した睡眠などが生じる(適応障害性不眠症)。

この不眠状態が遷延すると、「今夜も眠れないのではないか」と眠りについて過度に心配するようになる(不眠恐怖)。また、「何とかして眠らなければならない」という患者の焦りも出現し、生理的・認知的覚醒度はさらに高まり、不眠症はますます重症化していく³¹⁾。このような悪循環が繰り返される中で、負の学習としての「眠れない」というイメージ(睡眠妨害的連想)が形成されていく。

患者の性格傾向も重要な要因となる。特に神経質性格や、普段から健康に不安を抱きやすい性格などが重視されている。寝室や寝床の環境も不眠をもたらす条件刺激として関与することがある。この場合には、日常生活から離れた旅先などの方がよく眠れる。

近年、PPIの患者では、NREM睡眠の不安定性を示すcyclic alternating pattern(CAP)という脳波パターンの出現率(CAP率)が健常者と比較して有意に増加していることが報告されている^{32,33)}。したがって、PPIではPSG所見における睡眠構築に大きな問題はないが、NREM睡眠が不安定であると考えられる^{31,32)}。CAP率が増加する脳内機序は不明であるが、PPI患者では皮質下において覚醒反応が起こりやすい状態が存在すると思われる^{31,32)}。

診断と症状評価

1. 基本的姿勢

患者との面接では、患者の不眠の訴えをよく聞き(傾聴)、辛さを受け止め(受容)、苦悩を分かち合う(共感)。このような面接で形成された患者と医師の間の信頼関係は、その後の診断・治療にお

いて重要な基盤となる^{24,34)}。

睡眠日誌は、日々の睡眠・覚醒の状態について知る上で極めて有用である。睡眠日誌は、患者だけでなく、家族や看護師などが記録してもよい。睡眠日誌は、経時的な不眠の検討や、治療効果の評価においても有用である。われわれは、A4サイズ(片面が1カ月間で、両面で2カ月間の記録となる)の睡眠日誌を用いている^{24,35)}。

ピッツバーグ睡眠質問表(PSQI)²⁵⁾やエプワース眠気評価尺度(ESS)²⁵⁾は、主観的評価として代表的なものである。しかし、評価をこれらのスコアに頼り過ぎると誤診につながるため、必ず面接で確認すべきである。一方、ベッドパートナーや家族がいれば、客観的情報を入手するように努める。アクチグラフィも、休息・活動を記録する客観的方法として次第に用いられるようになっていく。

不眠はうつ病の主要症状の1つである。うつ病自己評価尺度(center for epidemiologic studies depression scale: CES-D)やZungのうつ病自己評価尺度などの自己記入式質問票が、うつ病のスクリーニング法として用いられることが多いが、うつ病を確実に診断できる評価尺度はない。なお、抑うつ気分と興味・喜びの喪失に関する質問からなる2項目質問紙法において、これらの症状が肯定された場合には、うつ病の90%が抽出されることが報告されている³⁶⁾。

2. 具体的な診断の進め方

ICSD-2では、睡眠障害は8つのカテゴリーに分類されており、不眠症はその1つである。したがって、図2のフローチャートに従って、問題となる睡眠障害が、最も下流にある「その他の原因による不眠症の疑い」に位置づけられることを明らかにしなければならない²⁵⁾。

次に、不眠の訴えが不眠症の定義に合致するかどうかを検討する。合致すれば、不眠症の原因分類(6つのP)に従って進める²⁴⁾(図3)。「6つのP」の診断は、まず原因が明らかな従来の「5つのP」を検討し、これらが否定された場合に原発性不眠症やその他の睡眠障害を疑う(図3)。ときには、これらの要因が複数関与して不眠を惹起する可能性があることを念頭に置くべきである。

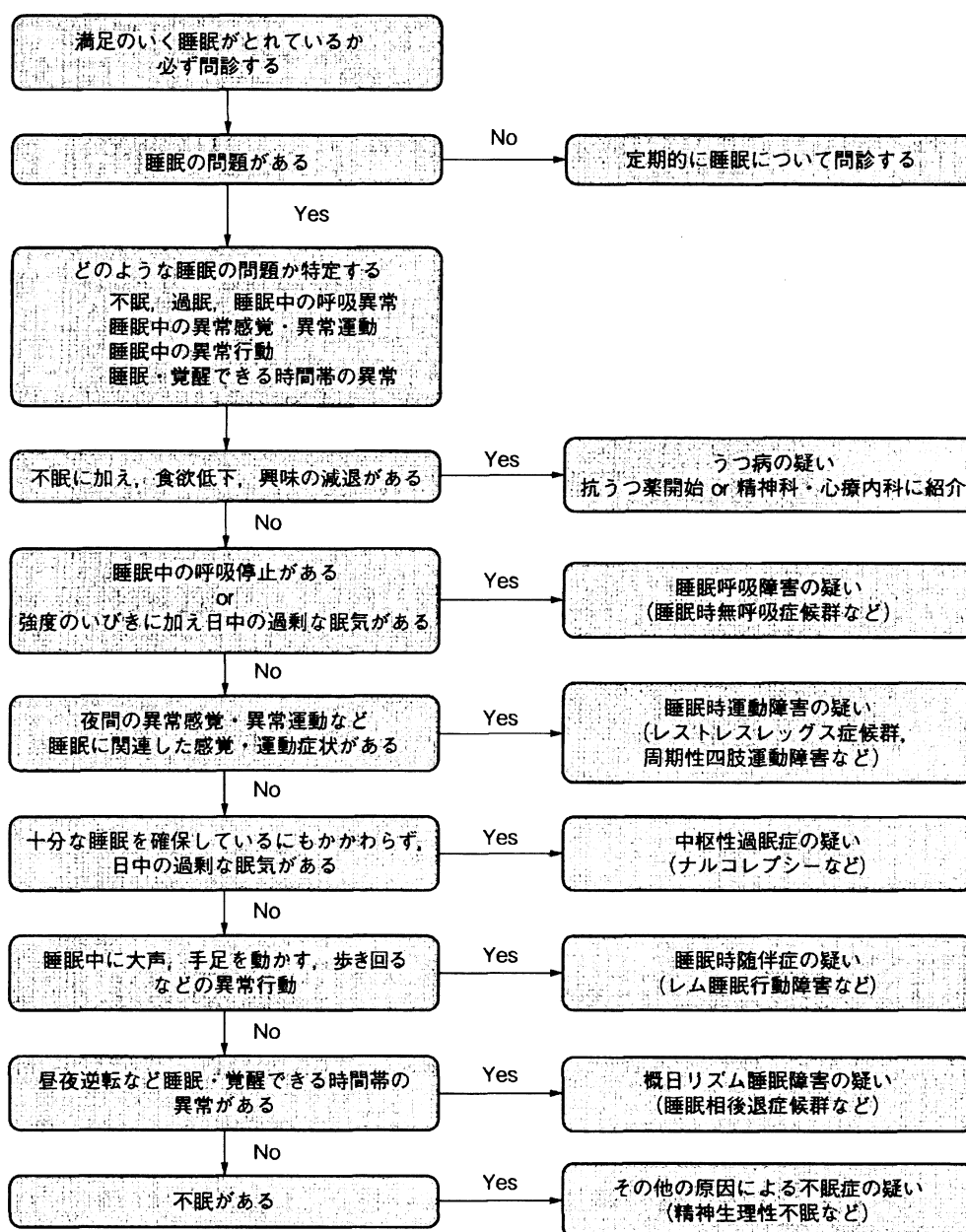


図2 睡眠障害スクリーニングフローチャート(文献25より引用)

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。

睡眠に関するその他の検査法として、長時間ビデオ睡眠ポリグラフ同時記録、あるいは眠気を評価する睡眠潜時反復検査(multiple sleep latency test)も有用である。サーカディアンリズム睡眠障害が疑われる患者では、深部体温やホルモン分泌のリズムを調べることもある。

おわりに

不眠症は、症候学的には、睡眠を適切なタイミングと適切な環境下でとっているにもかかわらず、夜間に入眠困難、睡眠維持困難、熟眠障害、早朝覚醒などの夜間不眠が存在し、かつ、この不眠が

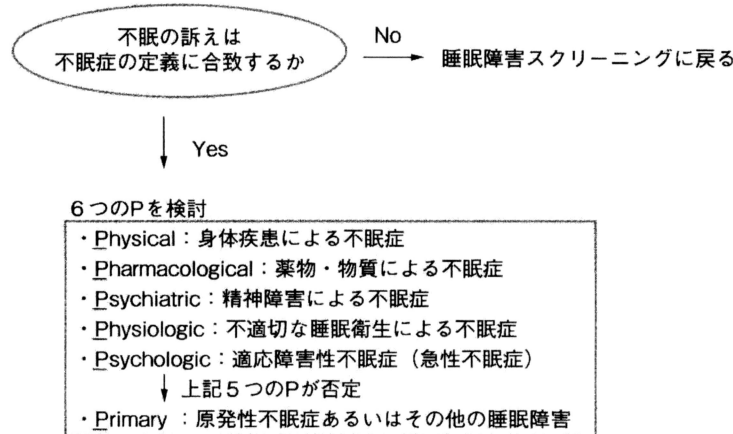


図3 不眠症の診断

過度の日中の眠気などの日中の様々な機能障害をもたらすことによって、QOLの低下が生じている状態である。

不眠症は一般成人の約2割にみられるが、高齢者ではさらに高率に出現する。不眠症の原因は、大きく分けて身体的、薬理学的、精神医学的、生理学的、心理的、および原発性の6つに分類される。実際の診断は、症候論的に不眠症であることを確認したのち、「6つのP」の原因を一つひとつ検討していく。

プライマリ・ケアにおける不眠症の症状評価方法には、主観的方法として睡眠日誌や不眠評価のためのPSQI、眠気評価のためのESSなどがあり、また客観的方法としてアクチグラフィが挙げられる。これらの方法は、患者との面接を補助するものとして有用である。

今後は、プライマリ・ケア、睡眠医療専門機関、および精神科医療機関の間で、睡眠障害についての「地域睡眠医療ネットワーク」を構築し、この医療連携の中で適切な診断・治療を行うことが期待される。

文 献

- 1) 大熊輝雄：睡眠の臨床。医学書院，東京，1977。
- 2) Doi Y et al : Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. J Epidemiol 2000 ; 10 : 79-86.
- 3) Kim K et al : An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. Sleep 2003 ; 23 : 1-7.
- 4) Terzano MG et al : Studio Morfeo : Insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. Sleep Med 2004 ; 5 : 67-75.
- 5) 清水徹男：睡眠障害が及ぼす心身への影響。治療 2007 ; 89 : 17-21.
- 6) 千葉 茂：シフトワーカーと睡眠障害。交通医学 2008 ; 62 : 132-140.
- 7) 武田真治ほか：睡眠障害の経済的評価。Geriatr Med 2007 ; 45 : 679-685.
- 8) American Academy of Sleep Medicine : Insomnia. In International classification of sleep disorders, 2nd ed, Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois, 2005 ; pp1-31.
- 9) 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(監修)：総論。睡眠障害診療ガイド，文光堂，東京，2011 ; pp2-9.
- 10) Saldatos CR et al : How do individuals sleep around the world ? Results from a single-day survey in ten countries. Sleep Med 2005 ; 6 : 5-13, 2005.
- 11) 粥川裕平ほか：不眠症(とくに持続性精神生理性不眠症)とその治療。臨床精神医学 1995 ; 24 : 857-865.
- 12) Lgaresi E et al : Good and poor sleepers : an epidemiological survey of the San Marino population. In Sleep/Wake disorders : Natural history, epidemiology, and long-term evolution (eds by Guilleminault C and Lugaresi E), Raven Press, New York, 1983 ; pp1-12.
- 13) 大川匡子：睡眠障害の現状。Clin Neurosci 2009 ; 27 : 138-140.
- 14) 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.

- 15) 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臨床リュミエール8。精神疾患における睡眠障害の対比と治療(内山 真責任編集)，中山書店，東京，2009；pp35-46。
- 16) 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 2004；4180：5-13。
- 17) 千葉 茂ほか：せん妄と睡眠障害。精神医学 2007；49：511-518。
- 18) 本間 研一：睡眠の分子生物学。Clin Neurosci 2009；27：141-144。
- 19) 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。
- 20) 桜井 武：ナルコレプシーの分子機構とオレキシンの機能。臨床睡眠学—睡眠障害の基礎と臨床—。日本臨牀 2008；66(増刊号2)：96-106。
- 21) 裏出良博：睡眠の液性調節。臨床睡眠学—睡眠障害の基礎と臨床—。日本臨牀 2008；66(増刊号2)：83-89。
- 22) 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。新興医学出版社，東京，2003；pp32-34。
- 23) 千葉 茂：不眠症。基礎からの睡眠医学(古池保雄 監修)，名古屋大学出版会，名古屋，2010；pp252-263。
- 24) 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(監修)：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。
- 25) 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会(代表内山 真)：睡眠障害の対応と治療ガイドライン。じほう，東京，2002。
- 26) 千葉 茂ほか：睡眠中の異常現象の鑑別診断。日常臨床で押さえておきたい睡眠障害の知識。治療 2007；89(臨時増刊号)：46-52。
- 27) 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。
- 28) 古田壽一：薬剤もしくは物質による不眠。臨床睡眠学—睡眠障害の基礎と臨床—。日本臨牀 2008；66(増刊号2)：223-227。
- 29) 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 2007；25：21-25。
- 30) 山寺 亘ほか：不眠症診断・治療・医療連携ガイドライン。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「睡眠障害医療における政策医療ネットワーク構築のための医療機関連携のガイドライン作成に関する研究」平成17～19年度総括研究報告書。2008；pp89-102。
- 31) Perlis ML et al：Etiology and pathophysiology of insomnia. In Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed(eds by Kryger MH et al)，Elsevier，Philadelphia，2005；pp714-725。
- 32) Ozone M et al：Effects of zolpidem on cyclic alternating pattern, an objective marker of sleep instability, in Japanese patients with psychophysiological insomnia. A randomized crossover comparative study with placebo. Pharmacopsychiatry 2008；41：106-114。
- 33) Terzano MG et al：CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia. Clin Neurophysiol 2003；114：1715-1723。
- 34) 千葉 茂，田村義之：不眠症。治療 2009；91(増刊号)：1292-1296。
- 35) 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(監修)：睡眠障害診療ガイド，文光堂，東京，2011；pp100-101。
- 36) 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。