

<寄稿論文>

症例検討ワークショップ4 「不眠症」

松井 健太郎

Matsui Kentaro

東京女子医科大学 精神医学講座

〒162-0055 東京都新宿区河田町 8-1

要旨

不眠症は、寝付きたい時間帯に寝付けない（入眠困難）、夜間の睡眠維持が困難（中途覚醒、早朝覚醒）、翌朝ぐっすりとした眠った感じがしない（熟眠障害）といった症状が1ヶ月以上続き、これにより日中の機能障害と苦痛をもたらすものである。我が国では欧米諸国と同様に、国民のおよそ5人に1人がなんらかの不眠症に関連した愁訴を有し、人口の5%以上が睡眠薬を使用していることが、一般人口を対象とした疫学調査から明らかになっている。不眠症は有病率の高い **common disease** だが、夜間睡眠の量や質の問題だけではなく、社会生活にも悪影響を及ぼすので、その適切な対応は専門医のみならず実地医家にとっても重要な課題と言える。

不眠を繰り返し訴える患者に対し、多種類あるいは高用量の睡眠薬が投与されているケースが散見されるが、多剤高用量使用下では薬剤に期待される効果が得られないだけでなく、有害事象が出現しうることから、このような不適切な使用は避けられるべきであろう。不眠症治療においては睡眠衛生指導の重要性が強調されているが、多剤高用量処方のような、不適切な睡眠薬使用に至る背景には、これらが十分になされていないことが少なくない。本ワークショップでは、異なった背景をもつ不眠症患者に対し、それぞれの症例にあわせた望ましい介入法を検討するとともに、実地臨床の場で適応可能な睡眠衛生指導についても解説する。

Keywords: 不眠症、うつ病、睡眠相後退症候群、ベンゾジアゼピン、睡眠衛生指導

(Corresponding author: matsui.kentaro@twmu.ac.jp)

【はじめに】

不眠症は、寝付きたい時間帯に寝付けない（入眠困難）、夜間の睡眠維持が困難（中途覚醒、早朝覚醒）、翌朝ぐっすりとした眠った感じがしない（熟眠障害）といった症状が1ヶ月以上続き、これにより日中の機能障害と苦痛をもたらすものである。不眠症はしばしば慢性化し^{1), 2)}、日中の生活の質（quality of life: QOL）の著しい低下³⁾ やうつ病のリスク因子となる⁴⁾ ことに加え、糖尿病や高血圧などの生活習慣病を発症もしくは悪化させるリスクを増大させる⁵⁾。さらに、生産性の低下および欠勤の増加、ヘルスケアサービス利用の増加^{6), 7)}、交通事故のリスクを増大させる⁸⁾ など、産業衛生的にも深刻な結果を招く。我が国では欧米諸国と同様に、国民のおよそ5人に1人がなんらかの不眠症に関連した愁訴を有し^{9), 10)}、人口の5%以上が睡眠薬を使用している^{9), 11)} ことが、一般人口を対象とした疫学調査から明らかになっている。不眠症は有病率の高い common disease だが、夜間睡眠の量や質の問題だけではなく、社会生活にも悪影響を及ぼすので、その適切な対応は専門医のみならず実地医家にとっても重要な課題である。

本ワークショップでは、異なった背景をもつ不眠症患者に対し、それぞれの症例にあわせた望ましい介入法を検討するとともに、実地臨床の場で適応可能な睡眠衛生指導についても解説する。なお、本ワークショップの症例では身体所見や検査結果について言及していないが、それらはすべて特に問題ないものとする。

症例 1

38 歳男性

主 訴：睡眠薬を飲んでいるが効かない

既往歴：20 歳～2 年間うつ病で治療歴あり

病 歴：3 年前に仕事で繁忙期だった時期、神経が高ぶりなかなか寝付けなくなった。近所の内科を受診し、ゾルピデム（マイスリー[®]）10 mg を処方され寝付けるようになった。最初は週に1～2 回程度の使用だったが、最近では毎日服用する

ようになっていた。6 時間は眠らないと昼間に眠気が出て仕事に支障が出るため何とか早く寝付きたいが、最近はゾルピデム（マイスリー[®]）を飲んでも寝付くまでに1 時間以上かかる日も少なくない。仕事は相変わらず忙しく、会社からの帰宅は通常 20 時頃、遅いと 22 時を過ぎる。それから仕事（PC 作業）を終えるとベッドに入るのが 0 時を過ぎてしまうこともある。朝は6 時に起床し、7 時には家を出なければならないが、寝過ごして大遅刻したことがあった。仕事の苦労は多いが、集中してこなせている。

生活歴： 会社員（システムエンジニア）。妻（35 歳）と二人暮らし。妻も会社員。

Q：薬を追加する場合、どの薬が望ましいでしょうか？

1. エチゾラム（デパス[®]）
2. ラメルテオン（ロゼレム[®]）
3. スボレキサント（ベルソムラ[®]）
4. ミルタザピン（リフレックス[®]、レメロン[®]）

< 解説 >

うつ病の既往がある男性だが、現在は仕事のパフォーマンスは問題がなく、入眠困難および起床困難が問題となっている。本症例は睡眠覚醒リズムが後退したまま固定した状態を呈しており、思春期、青年期によく見られる、睡眠相後退症候群（睡眠・覚醒相後退障害）の典型的なパターンである¹²⁾。睡眠相後退症候群はもともと夜更かし気味の人に出現しやすいが、入眠困難および起床困難はしばしば自力での矯正ができず、学校に通えなかったり、就業時間を守れず遅刻・欠勤を繰り返したり、と日常生活への支障は大きい。入眠時刻を早めようとして睡眠薬や眠気を来す向精神薬が処方されることが多いが、多くの場合無効である。それだけでなく、場合によっては持ち越しにより起床困難が増悪し、昼夜逆転がさらに深刻化することもある。以上から、エチゾラム、スボレキサント、ミルタザピンはどれも治療薬としてあまり適切でない。

ヒトの睡眠覚醒リズムは、松果体から分泌され

るホルモンであるメラトニンが司っていると考えられている¹³⁾。従って睡眠相後退症候群の治療においてはメラトニンの分泌リズムを整えるような介入を行う。具体的には夜間の光曝露を避けるように指導し、午前中には日光に曝露するよう指導する。薬物療法としては、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンを希望入眠時刻の数時間前（現在の入眠時刻の5～6時間前）に服用するのが有効な場合がある。睡眠相後退症候群のような概日リズム睡眠障害に対しラメルテオンを使用する場合、通常用量よりも少ない用量（例：2 mg・4 mg など）が有効である可能性が示唆されている^{14), 15)}。

なお、メラニコリー親和型のうつ病では、午前中の不調が典型的とされており、この症例でもうつ病の鑑別は重要である。本症例では「仕事の苦勞は多いが、集中してこなせている」という状況であり、うつ状態には至っていないものとしたが、臨床の現場では抑うつ気分や興味喜びの減退¹⁶⁾を中心に抑うつ症状を聴取し、総合的に判断する必要があるだろう。うつ病患者では自宅療養を要することがあるが、会社勤めをしている睡眠相後退症候群の患者を休職させると、朝決まった時間に起きる必要がなくなってしまい、ますます昼夜逆転がひどくなることがあるので注意すべきである。

症例 2

62 歳女性

主 訴： 入眠困難

既往歴： 高血圧

現病歴： 今年3月ころから入眠困難が出現。同時期に内科かかりつけ医に相談し、エチゾラム（デパス[®]）0.5 mg を処方されたが、あまり効果がなかった。不眠が続くため、かかりつけ医からの処方用量が次第に増え、今年9月には連日エチゾラム（デパス[®]）0.5 mg を4錠服用していた。それでも寝付けずに、翌日のふらつきや倦怠感が強いと訴え、当院初診となった。

生活状況： 専業主婦。夫2人暮らし。今年1月

に夫が退職してからは、22時にベッドに入り、8時ころ起床する生活だった。

Q： どのような対応がよいでしょうか？

1. スボレキサント（ベルソムラ[®]）を追加する
2. エチゾラム（デパス[®]）を減らすよう指導する
3. 朝に散歩をするよう勧める
4. 夜更かしを勧める

<解説>

60歳以上では必要な睡眠時間は6時間前後でよいとされている¹⁷⁾。本症例では、22時ころ就寝し、8時ころ起床する生活リズムであり、単純に計算すると10時間も臥床していたことになる。この長時間に及ぶ臥床時間と実際に寝られる時間との差が入眠困難、中途覚醒および再入眠困難、熟眠障害の原因となっていると考えられた。そのため本人に「遅寝早起き」をするよう説明し、具体的には0時就寝、6時起床を目標とするよう指導した。その後、0時まで起きていることは困難であったものの、23時頃寢床に入り、5～6時に起床するような生活リズムで安定し、不眠症状が改善。最終的にはエチゾラムを頓服使用のみで、日々良い睡眠が取れるようになった。これは不眠に対する認知行動療法で用いる手法の一つである、睡眠スケジュール法¹⁸⁾を実践したものである。

定年後より時間のゆとりが生まれ、早い時間に寝てしまう一方で、朝はゆっくり横になって過ごしている方は少なからず存在する。臥床時間と実際に寝られる時間との解離が表面化して不眠症状の発現したケースでは、ベンゾジアゼピン（BZ）系薬剤の増量や、その他の鎮静作用を持つ向精神薬の追加は一般に無効である。薬剤調整においては生活面の聴取、とくに「何時に床に入り、何時に床から出るのか」を聴取することが非常に重要であることは念頭に置くべきであろう。

なお、睡眠衛生指導の際には一般に軽運動が推奨されるが、本症例のように夜更かしを励行すべき症例では、朝の散歩を勧めるべきではない。午

前中の日光曝露により睡眠覚醒リズムが前進してしまい、必要以上に早く眠くなってしまいう結果、総臥床時間の延長、ひいては中途覚醒や早朝覚醒の原因となるためである。したがって、不眠症治療のため「遅寝早起き」が推奨されるケースでは、夕方以降に散歩に行くよう指導するのが望ましい。高齢者では「夜遅くまで起きていてもやることがない」との訴えがしばしば聞かれるが、その際の指導としても散歩は有効である。

症例 3

70 歳女性

主 訴： 睡眠薬に対する不安

既往歴： 高血圧、脂質異常症、骨粗鬆症、左膝変形性関節症で加療中

現病歴： 今までは 23 時頃に就寝していたが、最近では 1 時 2 時まで目が覚めている。朝は以前から 5 時半に起床しており、最近も 5 時半には目が覚めてしまう。以前は週 2 日程度テニスをしていたが、1 年前に膝を悪くしてから運動はできていない。また、ここ最近では息子の結婚相手のことで心配が絶えない。整形外科主治医より、エチゾラム（デパス[®]）0.5 mg が処方されたが、「認知症が心配」と話し、自己判断で服用していない。

生活歴： 夫と二人暮らし。夫は 73 歳で自営業。患者は主婦。

内服薬： プロプレス[®]、リピトール[®]、ボナロン[®]、セレコックス[®]、トラムセット[®]

Q： エチゾラム（デパス[®]）使用のメリット・デメリットについて正しいのはどれか？

1. 不安に対し有効
2. 転倒リスクとなる
3. せん妄発現のリスクとなる
4. 認知症発症のリスクとなる

< 解説 >

BZ および非 BZ 系薬剤（ここでは BZ 受容体作動薬としてまとめる）は、鎮静 - 催眠効果や筋弛緩作用が翌朝まで持続することにより、眠気、集

中力低下、倦怠感、ふらつき、めまいなどの症状が覚醒後にも認められることがある¹⁹⁾。本症例のように高齢者で、変形性膝関節症や骨粗鬆症などの既往がある方では、特に転倒リスクに注意が必要である。半減期が長い薬剤や、用量が多い場合に起こりやすい。長時間作用型の薬剤では連用により蓄積性があるため、一定期間経ってからこのような副作用が生じることもある。また、超短時間型睡眠薬等の半減期の短い薬剤でも転倒リスク増大が指摘されており²⁰⁾ 注意が必要である。高齢者においては BZ 受容体作動薬が認知症を惹起する可能性が指摘されている²¹⁾ が、高齢者においては睡眠分断があると認知症への進展が起こりやすい²²⁾ こともあり、BZ 受容体作動薬が認知症発症のリスクとなるかどうかは現時点では結論が出ていない。ただし、BZ 受容体作動薬はせん妄を惹起、助長する²³⁾ ことから、器質的脆弱性を有する高齢者や、心肺疾患の術後など、せん妄発症リスクが高いとされている患者の不眠に対する睡眠薬の使用は慎重にすべきである。

本症例では、就床時刻、起床時刻は不明であるが、症例 1 のように総臥床時間が長すぎるパターンが考えられるし、日中の活動量の低下に伴い、頻繁に午睡を取っている可能性も考えられる。したがって、普段の生活パターンの聴取がやはり重要であろう。また、「連日 3 時間しか眠れない」と訴える患者が、実は 7 時間近く睡眠が確保できている、といったふうに、主観的睡眠時間と客観的な睡眠時間との乖離が見られることがある。このような睡眠状態の誤認（逆説性不眠とも呼ぶ）が疑われるケースでは、睡眠ポリグラフ検査やアクチグラフィといった客観的指標と睡眠日誌による記録を比較するのが有用であることがある²⁴⁾。

【終わりに】

不眠治療においては、長年にわたり BZ 受容体作動薬がその主役を担ってきたが、近年、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンや、オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントが新規

睡眠薬として登場した。睡眠薬開発の歴史を俯瞰すると、“眠らせる薬”から、“安全に眠れる薬”、“安全かつ自然に眠れる薬”へと進んでいるように思われる。その一方で、不眠を繰り返し訴える患者に対し、睡眠薬が2剤3剤、あるいはそれ以上、時には適応用量以上で投与されているケースを散見する。多剤使用下では薬剤に期待される効果が得られないだけでなく、有害事象が出現する¹⁹⁾ことから、このような不適切な使用は避けられるべきであろう。

本ワークショップの症例1・2はそれぞれ若年者、高齢者に典型的な不眠のパターンである。今回は問診により十分な情報を得た上で、個々人の生活状況に合わせた介入を行うことの重要性を強調した。睡眠衛生指導については厚生労働省委託研究班による『睡眠障害対処の12の指針』にまとめられている(表1)。適切な睡眠衛生指導を行うことで、最低限の薬物治療で十分な治療効果を得ることが可能であることを意識し、日常臨床の場で実践していただければ幸いである。

表1 睡眠衛生指導(睡眠障害対処12の指針²⁵⁾)

- 1 睡眠時間は人それぞれ、日中の眠気で困らなければ十分
 - ・ 睡眠の長い人, 短い人, 季節でも変化, 8時間にこだわらない
 - ・ 年をとると必要な睡眠時間は短くなる
- 2 刺激物を避け、眠る前には自分なりのリラックス法
 - ・ 就床前4時間のカフェイン摂取, 就床前1時間の喫煙は避ける
 - ・ 軽い読書音楽, ぬるめの入浴香り, 筋弛緩トレーニング
- 3 眠たくなってから床に就く、就床時刻にこだわりすぎない
 - ・ 眠ろうとする意気込みが頭をさえさせ寝つきを悪くする
- 4 同じ時刻に毎日起床
 - ・ 早寝早起きでなく, 早起きが早寝に通じる
 - ・ 日曜に遅くまで床で過ごす, 月曜の朝が

つらくなる

- 5 光の利用でよい睡眠
 - ・ 目が覚めたら日光を取り入れ, 体内時間をスイッチオン
 - ・ 夜は明るすぎない照明を
- 6 規則正しい3度の食事、規則的な運動習慣
 - ・ 朝食は心と体の目覚めに重要, 夜食はごく軽く
 - ・ 運動習慣は熟睡を促進
- 7 昼寝をするなら、15時前の20～30分
 - ・ 長い昼寝はかえってぼんやりのもと
 - ・ 夕方以降の昼寝は夜の睡眠に悪影響
- 8 眠りが浅いときは、むしろ積極的に遅寝・早起きに
 - ・ 寝床で長く過ごしすぎると熟眠感が減る
- 9 睡眠中の激しいイビキ・呼吸停止や足のびくつき・むずむず感は要注意
 - ・ 背景に睡眠の病気, 専門治療が必要
- 10 十分眠っても日中の眠気が強い時は専門医に
 - ・ 長時間眠っても日中の眠気で仕事・学業に支障がある場合は専門医に相談
 - ・ 車の運転に注意
- 11 睡眠薬代替りの寝酒は不眠のもと
 - ・ 睡眠薬代替りの寝酒は, 深い睡眠を減らし, 夜中に目覚める原因となる
- 12 睡眠薬は医師の指示で正しく使えば安全
 - ・ 一定時刻に服用し就床
 - ・ アルコールとの併用をしない

【利益相反】

本論文に関連して、筆者は1年以内にMSD、大塚製薬、エーザイ、持田製薬から個人的な講演謝礼を受けている。

【引用文献】

1. Morin CM, Belanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 447-453.
2. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF,

- Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep*. 2007 ; 30 : 274-280.
3. Leger D, Scheuermaier K, Philip P, Paillard M, Guilleminault C. SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med*. 2001 ; 63 : 49-55.
 4. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011 ; 135 : 10-19.
 5. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, Kip KE, Strollo PJ, Hall M, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*. 2010 ; 33 : 1633-1640.
 6. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, Hajak G, Roth T, Shahly V, et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey. *Sleep*. 2011 ; 34 : 1161-1171.
 7. Sarsour K, Kalsekar A, Swindle R, Foley K, Walsh JK. The association between insomnia severity and healthcare and productivity costs in a health plan sample. *Sleep*. 2011 ; 34 : 443-450.
 8. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med*. 2002 ; 3 : 115-120.
 9. Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M. 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.
 10. Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, et al. Correlations among insomnia symptoms, sleep medication use and depressive symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 ; 65 : 20-29.
 11. Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, et al. Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med*. 2007 ; 8 : 723-732.
 12. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. (ICSD-3), AASM Resource Library, 2014.
 13. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004 ; 25 : 177-195.
 14. Richardson GS, Zee PC, Wang-Weigand S, Rodriguez L, Peng X. Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2008 ; 4 : 456-461.
 15. Zee PC, Wang-Weigand S, Wright KP, Jr., Peng X, Roth T. Effects of ramelteon on insomnia symptoms induced by rapid, eastward travel. *Sleep Med*. 2010 ; 11 : 525-533.
 16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, 5th ed., Washington, DC, American Psychiatric Pub., 2013.
 17. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. 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.
 18. 岡島 義 . 併存不眠症に対する認知行動療法 . 心身医学 . 2014 ; 54 : 258-265.
 19. 松井健太郎 . 不眠症治療のパラダイムシフト ～ ライフスタイル改善と効果的な薬物療法～、三島和夫編、大阪、医薬ジャーナル社、2017、126-132.
 20. Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, Morgenthaler TI. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls.

J Hosp Med. 2013 ; 8 : 1-6.

21. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014 ; 349 : g5205.
22. Lim ASP, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. *Sleep.* 2013 ; 36 : 1027-1032.
23. Tune LE, Bylsma FW. Benzodiazepine-induced and anticholinergic-induced delirium in the elderly. *Int Psychogeriatr.* 1991 ; 3 : 397-408.
24. Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Bixler EO, Karataraki M, Liao D, Vela-Bueno A, et al. Sleep misperception and chronic insomnia in the general population: role of objective sleep duration and psychological profiles. *Psychosomatic medicine.* 2011 ; 73 : 88-97.
25. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン、第2版、睡眠障害の診療・治療ガイドライン研究会編、内山真編、東京、2002、262-263

第9回日本アプライド・セラピューティクス（実践薬物治療）症例検討ワークショップ4「不眠症」において講演した内容である。