

# 睡眠障害

不眠症

主に治療について

# 不眠症

# 不眠症の定義

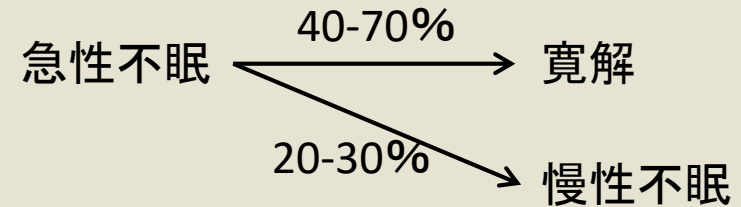
眠れる環境なのに

眠れない

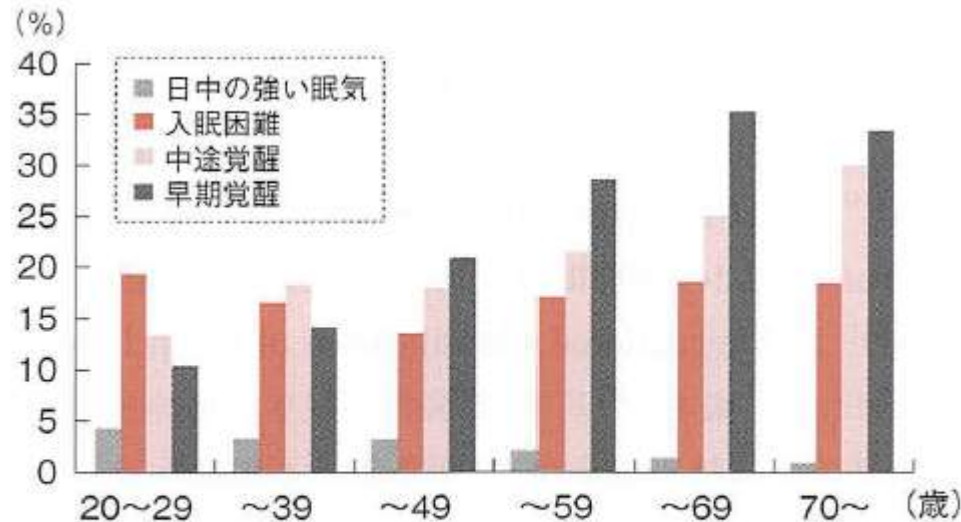
そして日中の生活に支障をきたす

# 不眠症の疫学

3割以上に不眠症状  
1割が不眠症



半分寛解:20%慢性化



[Kaneita Y, Oshida T, et al. : Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. J Epidemiol, 15 (1) : 1-8, 2005]

入眠障害:すべての年齢層で20%弱

中途覚醒・早朝覚醒

中高年齢層で増加

6人に一人は日中の眠気

図5 年齢階層別の不眠および過眠症状の頻度

## 慢性化要因

素因的要因(性質)

家族歴

睡眠特徴

レム潜時が短く、深睡眠が短縮等  
客観的睡眠特徴

心理社会的要因(睡眠衛生等)

身体的精神的併存症

a.生理学的過覚醒を伴わず寛解してゆく

非薬物療法

ストレス対処の問題・不安が強く悩みやすい傾向・睡眠にとられやすい等の心理的基盤

b.生理学的過覚醒を基盤とした症状が重篤

持続的薬物療法

視床下部一下垂体一副腎皮質系の機能亢進・著しい睡眠時間の短縮・日昼の代償的な睡眠の欠如  
身体疾患のリスクになりやすい

過覚醒形成に要する期間や個人差、脆弱要因は不明。素因の働きが大きい

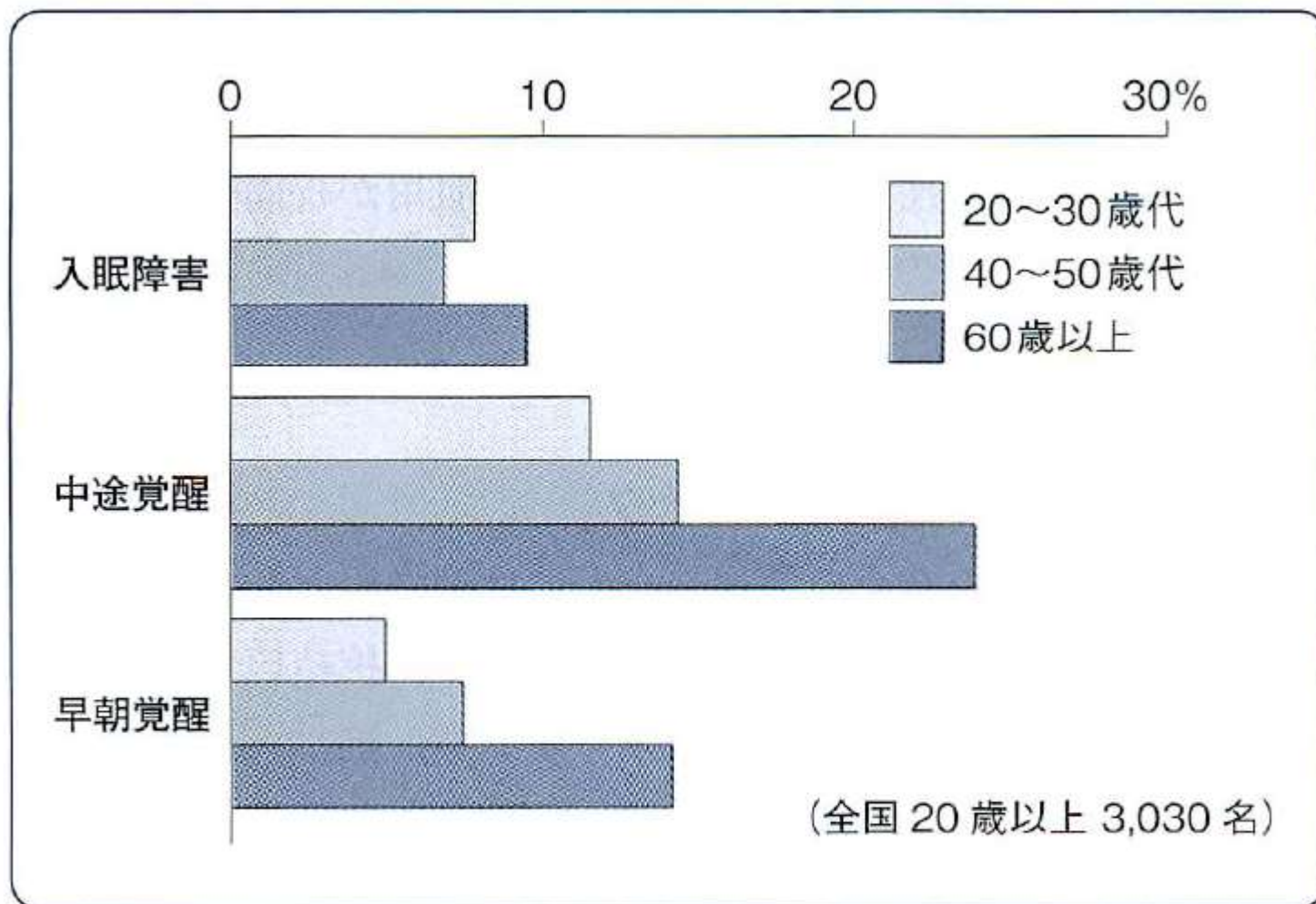


図2 年齢別睡眠障害の頻度

(Liu X, et al : Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. Psychiatry Res, 93 : 1-11, 2000 より一部改変)

# 不眠症の診断

DSMIV → DSM-5 (2013)      睡眠障害国際分類 ISCD-2 → ISC-3 (2014)

適切な環境下で

不眠の症状 + 日昼の症状(QOL障害)

頻度基準の追加

眠れる時間があるにもかかわらず  
眠ることができず(不眠症状)  
日中の活動に支障(QOL障害)

週に3夜以上ある  
少なくとも3か月間持続する

原発性と2次性の区別の廃止

従来基礎疾患の改善により二次性不眠症も改善すると考えられていたが  
不眠症が一定期間持続すると不適切な睡眠習慣や生理的過覚醒を招き  
慢性化すると、自然治癒は稀

## 睡眠状態誤認

正常な睡眠がとれていることが明らかににもかかわらず、強い不眠感を訴える不眠症

主観的睡眠状態の変化と客観的睡眠パラメータの間に乖離

大部分の慢性不眠症患者に認められる

認知機能の低下と関連？

過覚醒状態（反復入眠戦時検査で客観的眠気が少ない）であるが、  
認知機能タスクの達成率が低下（目覚めているが頭が働かない）

慢性高齢不眠症患者と同世代健常高齢者で睡眠に変わりはない

認知行動療法により主観的改善が得られた後でも、睡眠ポリグラフ上の変化がない

等の報告も

## 行動性不眠

不適切な条件や不適切なしつけの結果として維持される寝渋り、夜泣きのような  
睡眠問題



# DSM5 不眠症診断基準

## A. 不眠症の存在(以下のうち一つまたはそれ以上)

1. 入眠困難
2. 睡眠維持困難 頻回の覚醒又は覚醒後に再入眠できない  
(子供の場合、世話をする人がいないと入眠あるいは再入眠できない)
3. 早朝覚醒 再入眠できない

## B. 生活機能に支障: 苦痛あるいは、職業上、学業上、社会上、行動上等重要な領域に機能の障害を起こしている

## C. 睡眠困難は1週間に3夜以上あり D. 3か月以上続く

- E. 睡眠困難は適切な機会があるにもかかわらず起こる
- F. 他の睡眠-覚醒障害(例: ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害、概日リズム睡眠-覚醒障害、睡眠時随伴症)では十分に説明されず、またはその経過中にのみ起こるものではない
- G. 物質(例: 乱用薬物、医薬品)の生理学的作用によるものではない
- H. 併存する精神疾患および医学的疾患では、顕著な不眠の訴えを十分に説明できない

日昼の活動に支障をきたす不眠が週に3日以上あり、3か月以上続く

分類

一時的性 < 3か月

持続性 ≥ 3か月 の持続期間

再発性: 1年以内に2回のエピソード

## 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。 **不眠症の存在**

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。 **生活機能障害**

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

**適切な睡眠環境**

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。

**頻度期間**

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カ月間認められる。

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」となっている。

**上記と同一で持続期間が3か月未満**

## ③その他の不眠障害(other insomnia disorder)

## 表2 不眠症の分類

|                 |                                                |
|-----------------|------------------------------------------------|
| 一過性不眠(持続：数日間)   | (入眠困難が主症状であることが多い)                             |
| 急性のストレス         | 不安, 痛み, 外科手術前などに遭遇した場合や時差ぼけなど                  |
| 短期不眠(持続：1～3週間)  |                                                |
| より長時間の状況性ストレス   | 仕事や家庭生活上のストレス, 重大な病気などに起因                      |
| 長期不眠(持続：1カ月以上)  |                                                |
| 精神生理性不眠         | (入眠困難が多い)                                      |
| 身体疾患に伴う不眠       | 睡眠時無呼吸症候群, 周期性四肢運動障害, レストレスレッグス症候群, 高血圧, 心疾患など |
| 精神疾患に伴う不眠       | 神経症, うつ病, 統合失調症, 老年期認知症など                      |
| アルコール・薬物に関連した不眠 |                                                |
| 老人性不眠           |                                                |
| 概日リズムに関連した不眠    | 概日リズム睡眠障害, 睡眠相後退型・睡眠相前進型・自由継続型など               |

# 不眠症の成因

**準備因子** もともとその人に備わっている体質や性格、生活環境からくる不眠の原因

遺伝や性格傾向・環境

**誘発因子** 準備因子に上乗し、「不眠度」を上げて不眠を引き起こす

ストレス・痛み・環境変化等

**維持因子** 不眠になったときに、不眠を解消しようとして始めた行動パターン

## スपीルマン3Pモデル

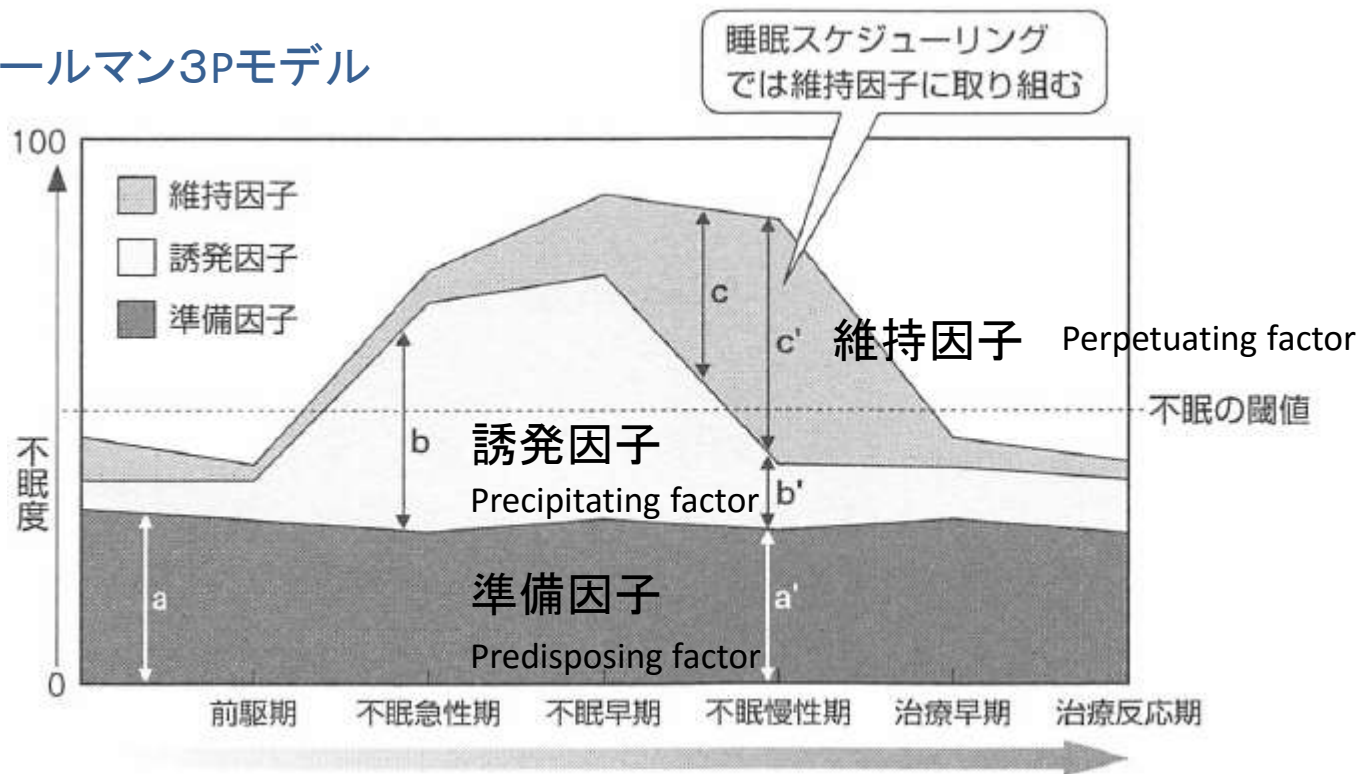


図1 不眠の成り立ち

■ 準備因子：

体質

➡ 対処できない

- 母親が不眠だった。
- ものごとを考えすぎる性格だ。
- 週に2日、夜勤がある。

□ 誘発因子：

眠れなくなった原因

➡ 対処出来るもの  
出来ないもの

- 膝の痛みがひどい。
- 子どもが生まれて、夜、何度も起こされる。
- 引っ越し先の隣人が夜中に騒ぐ。

■ 維持因子：

眠れなくなって、した工夫

➡ ここを上手に

- 寝る前にアルコールを飲む。
- 熱いお風呂に入る。
- 布団の中で音楽を聴く。

## 維持因子

寝酒 寝つきを良くしようとして、結果的に睡眠の質を下げる(浅い睡眠・途中覚醒↑)

週末は遅くまで寝床にいる

睡眠リズムを崩す

早く寝よるために早く寝床に就く

結果的に入眠時間や途中覚醒を増やす

長い昼寝

睡眠リズムを崩す

.....

寝床にいる時間(臥床時間)を長くして少しでも余計に眠る方法

寝つきが悪くなる(入眠潜時↑)

途中覚醒の増加



効率の低い質の悪い睡眠



多少睡眠時間は増えても、質が悪く(睡眠効率の低下→休養感の低下)  
寝床にいても眠れない時間の増大によるイライラのため精神的休養にならない

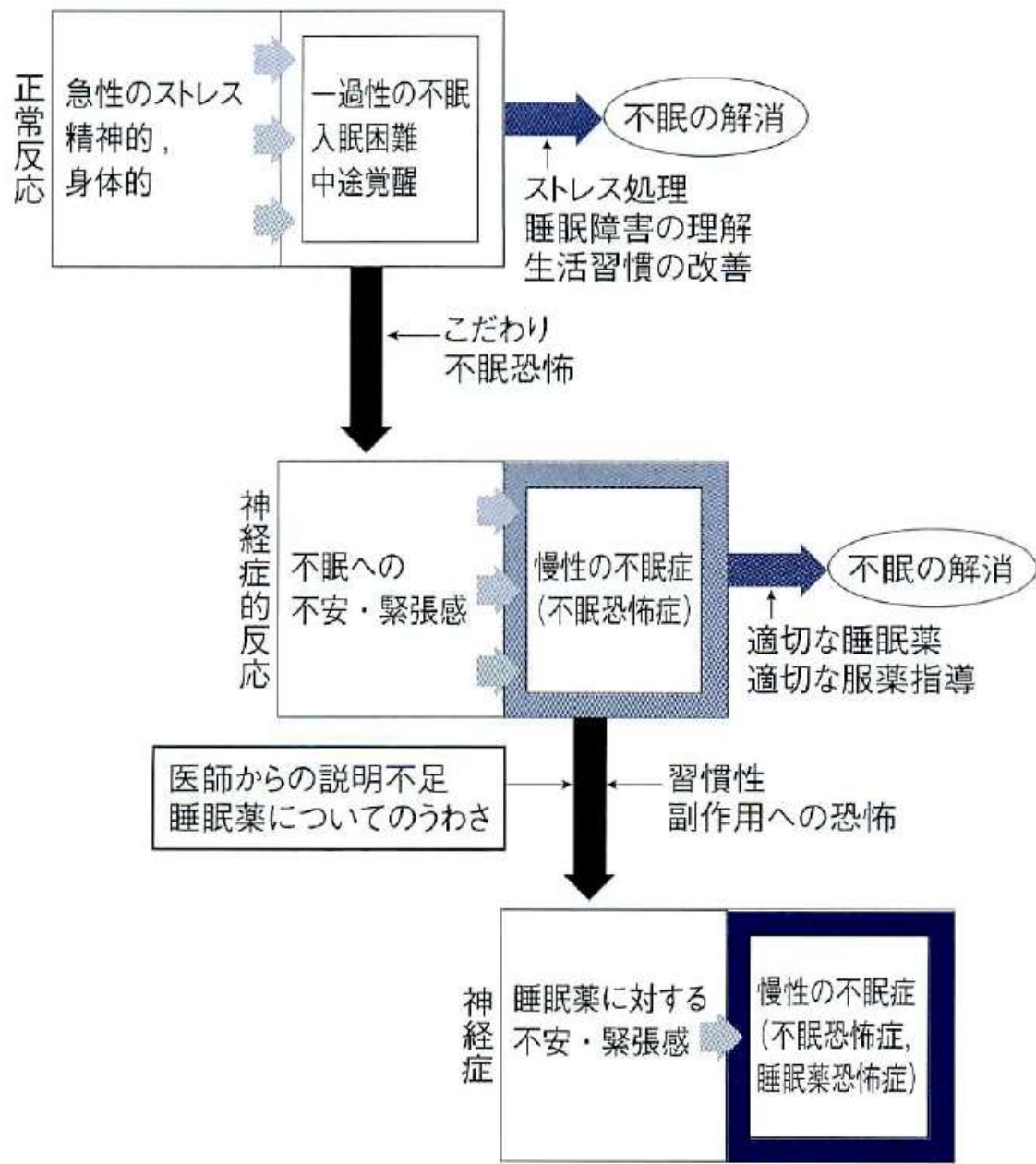


図3 不安による睡眠障害



# 不眠症患者の過覚醒

## 覚醒レベルの上昇

交感神経系緊張・脳波上の覚醒増加・代謝率の亢進

体温上昇・心拍数増加・夜間の血中コルチゾール・ACTH濃度増大

## 生理的過覚醒

## 睡眠恒常性の異常

睡眠圧が高まらず、

徐波睡眠もホメオスタティックなフィードバックがかかりにくい

$\delta$ パワーの減少が目立つが、日昼の傾眠傾向が乏しい

断眠後(睡眠負荷時)にも徐波睡眠が高まらない



## 不眠症患者の脳領域の代謝

入眠期: 覚醒関連部位の代謝活性が低下しにくい

覚醒時: 上記部位の低代謝

上行性網様体賦活系視床, 視床下部, 扁桃体, 海馬前頭前野など

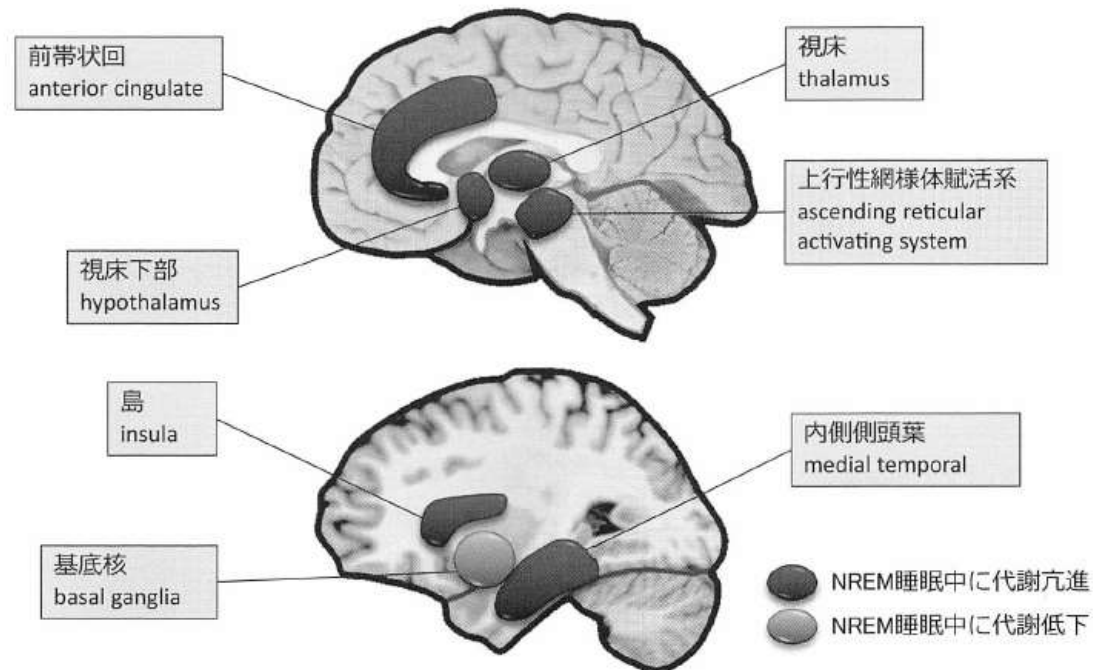


図4  $^{18}\text{F}$ FDG PET および SPECT を用いて測定した不眠症患者の NREM 睡眠時の脳代謝異常  
Nofzinger ら<sup>20)</sup>, Smith ら<sup>25)</sup>のデータをもとに Desseilles ら<sup>7)</sup>が作成。覚醒中枢が睡眠中には過活動, 覚醒中には低活動になることが明瞭に示されている。

# 鑑別診断

どのような睡眠の問題があるか問診する

・不眠症状 ・日中の強い眠気 ・睡眠中のいびきや呼吸停止  
・異常感覚や不随意運動 ・睡眠中の異常行動 ・睡眠時間帯の異常

不眠に加え、食欲低下、興味の減退がある

Yes

うつ病の疑い

薬剤性の無呼吸、周期性四肢運動障害、概日リズム睡眠障害などを呈することもある

睡眠中の呼吸停止がある  
強いいびきに加え日中の過剰な眠気がある

睡眠関連呼吸障害の疑い

閉塞性、中枢性睡眠時無呼吸症候群など

睡眠中に四肢の異常感覚や異常運動がある

睡眠関連運動障害の疑い

レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害など

十分な睡眠を確保しているにもかかわらず、  
日中の過剰な眠気がある

過眠症の疑い

ナルコレプシー、特発性過眠症、周期性傾眠症など

睡眠中に大声を上げる、手足を動かす、  
歩き回るなどの異常行動がある

睡眠時随伴症の疑い

レム睡眠行動障害、夢中遊行、夜驚、せん妄など

極端な夜型生活や昼夜逆転など  
睡眠時間帯の異常がある

概日リズム睡眠障害の疑い

睡眠相後退症候群、フリーラン型、不規則睡眠・覚醒型など

上記の症状に該当しないが持続する不眠がある

不眠症の疑い

精神生理性不眠症、薬剤や精神身体疾患による不眠症、睡眠状態誤認など

図7 睡眠障害の診断フローチャート

〔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班：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、睡眠医療、2(3)：261-336, 2008 を改変〕

# 薬剤による不眠症

**表2** 睡眠障害の原因となる薬剤

|           |                       |             | 症状                 |
|-----------|-----------------------|-------------|--------------------|
| 降圧薬       | $\beta$ 受容体遮断薬        | プロプラノロールなど  | 不眠, 悪夢             |
|           | $\alpha_2$ 刺激薬        | クロニジンなど     | 不眠, 悪夢, 日中の眠気      |
| 抗ヒスタミン剤   | H <sub>1</sub> 受容体遮断薬 | ジフェンヒドラミンなど | 催眠, 日中の眠気          |
|           | H <sub>2</sub> 受容体遮断薬 | シメチジンなど     | せん妄                |
| ステロイド剤    |                       | プレドニゾロンなど   | 不眠, うつ病や精神症状       |
| 抗パーキンソン病薬 | ドパミン製剤                | レボドパなど      | 不眠, 悪夢, 睡眠発作, 夜驚など |
|           | ドパミンアゴニスト             | ペルゴリドなど     | 不眠, 日中の眠気          |
|           | ドパミン放出促進薬             | アマンタジンなど    | 不眠                 |
|           | 抗コリン薬                 | ビペリデンなど     | せん妄                |
| 抗うつ薬      | SSRI                  | パロキセチンなど    | 不眠, 焦燥, 攻撃性        |
| 気管支拡張薬    |                       | テオフィリンなど    | 不眠                 |
| その他       | インターフェロン              |             | 不眠, うつ病            |



## 睡眠時間帯の異常による不眠(不眠症ではなくリズムの異常)

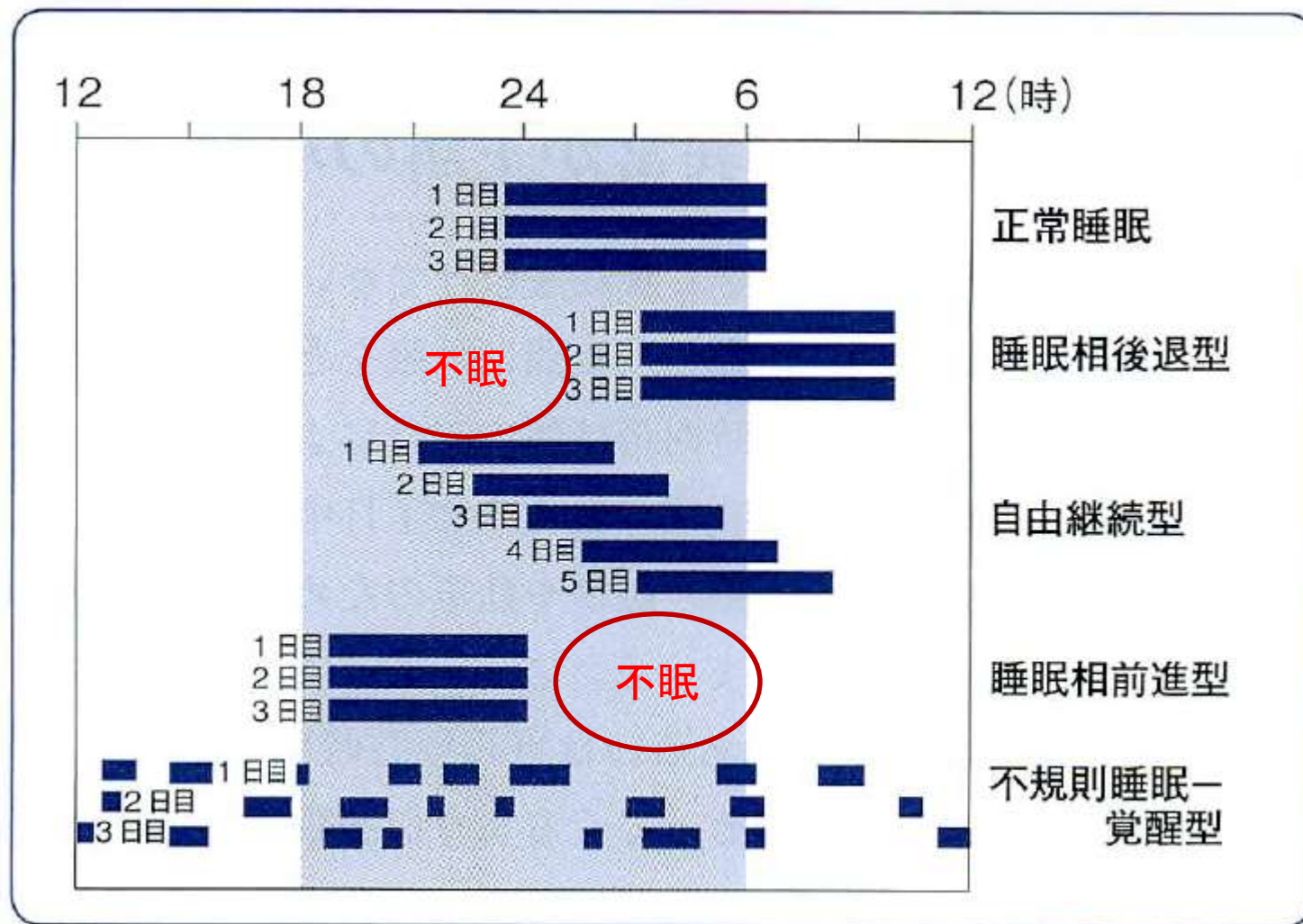
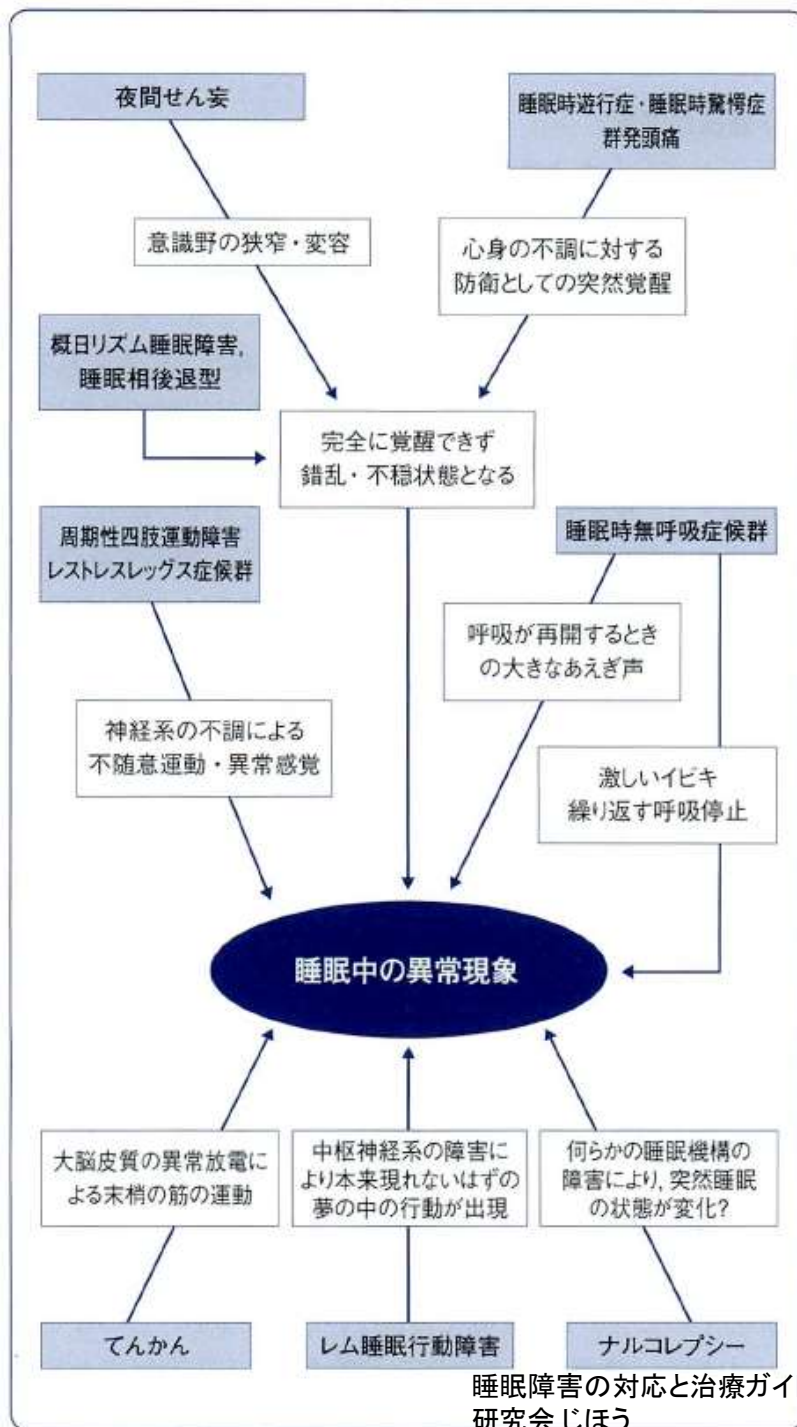
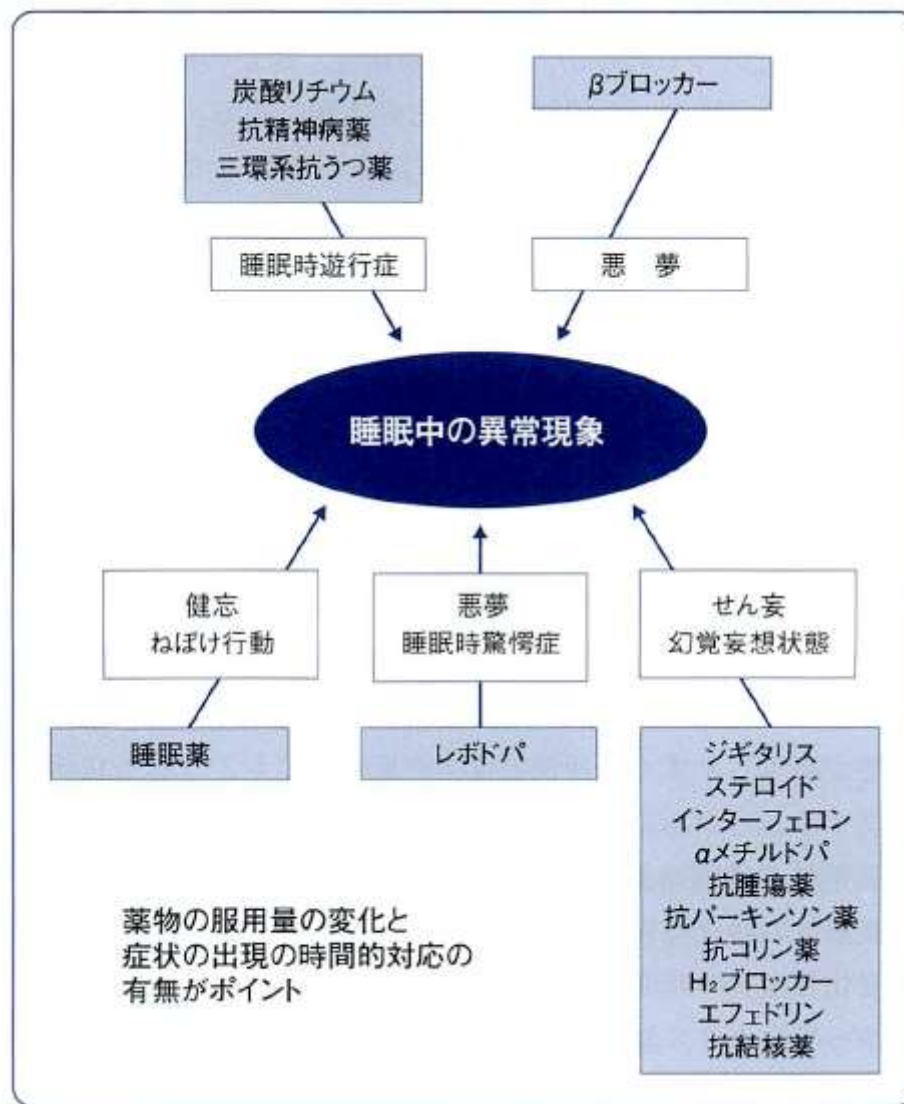


図7 睡眠時間帯が異常のパターン

# 睡眠時異常現象



## 睡眠中に異常現象を起こす薬剤



# 不眠症の症状

日昼の眠気

作業能率(特に注意力・記憶力を要求される複雑な作業)の低下

気分が沈みがちに

対人関係の過敏さ

断眠精神病(錯覚、幻覚、妄想)

記憶定着の阻害による学習の阻害等

集中力低下, 記憶力, 思考力など高次機能の低下を招き,  
無気力や焦燥感を引き起こす。

また, 統合失調症や神経症などの精神疾患に罹患している場合には, 睡眠不足により精神症状がさらに悪化

# 不眠症と生活習慣病

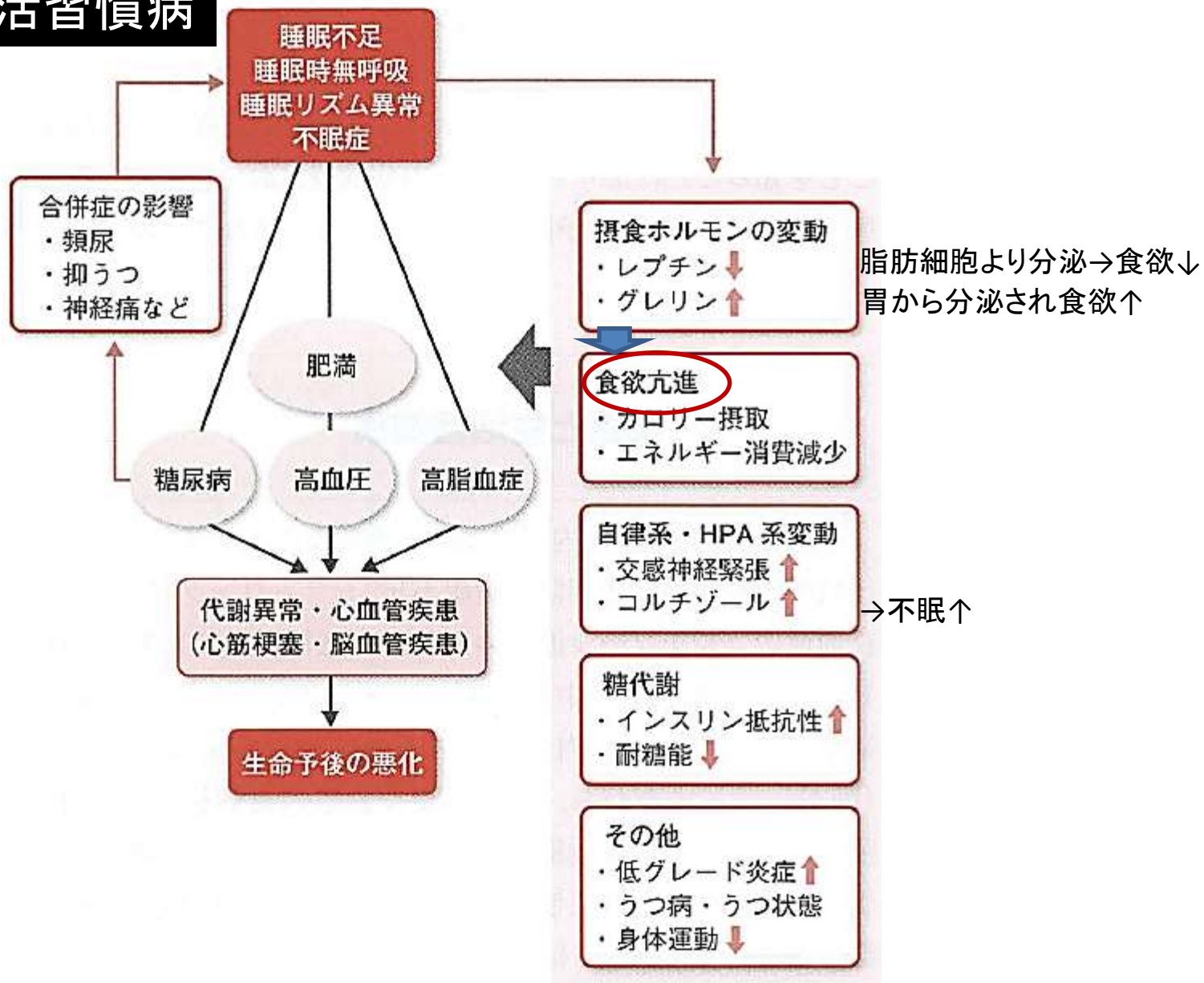


図4 誤った睡眠習慣・睡眠障害から生活習慣病へ



# 不眠症とメンタルヘルス

うつ病：不眠症にみられる最も高頻度の精神疾患

不眠症患者の30%以上が精神疾患を有し半分以上は気分障害

1割の人が慢性不眠でその2割が気分障害圏(一般人口の2%)

慢性不眠はうつ病の発症リスクを約2倍に高める

不眠がうつ病の発病や再発に先立って出現

他不安障害や精神病症状の前兆・誘発・悪化など

# 治療

## 不眠症の治療目標

眠れるようになる

のではなく

不眠症状に対する不安恐怖を軽減し  
年令相応の生活機能を取り戻すこと

# 日本睡眠学会によるアルゴリズム

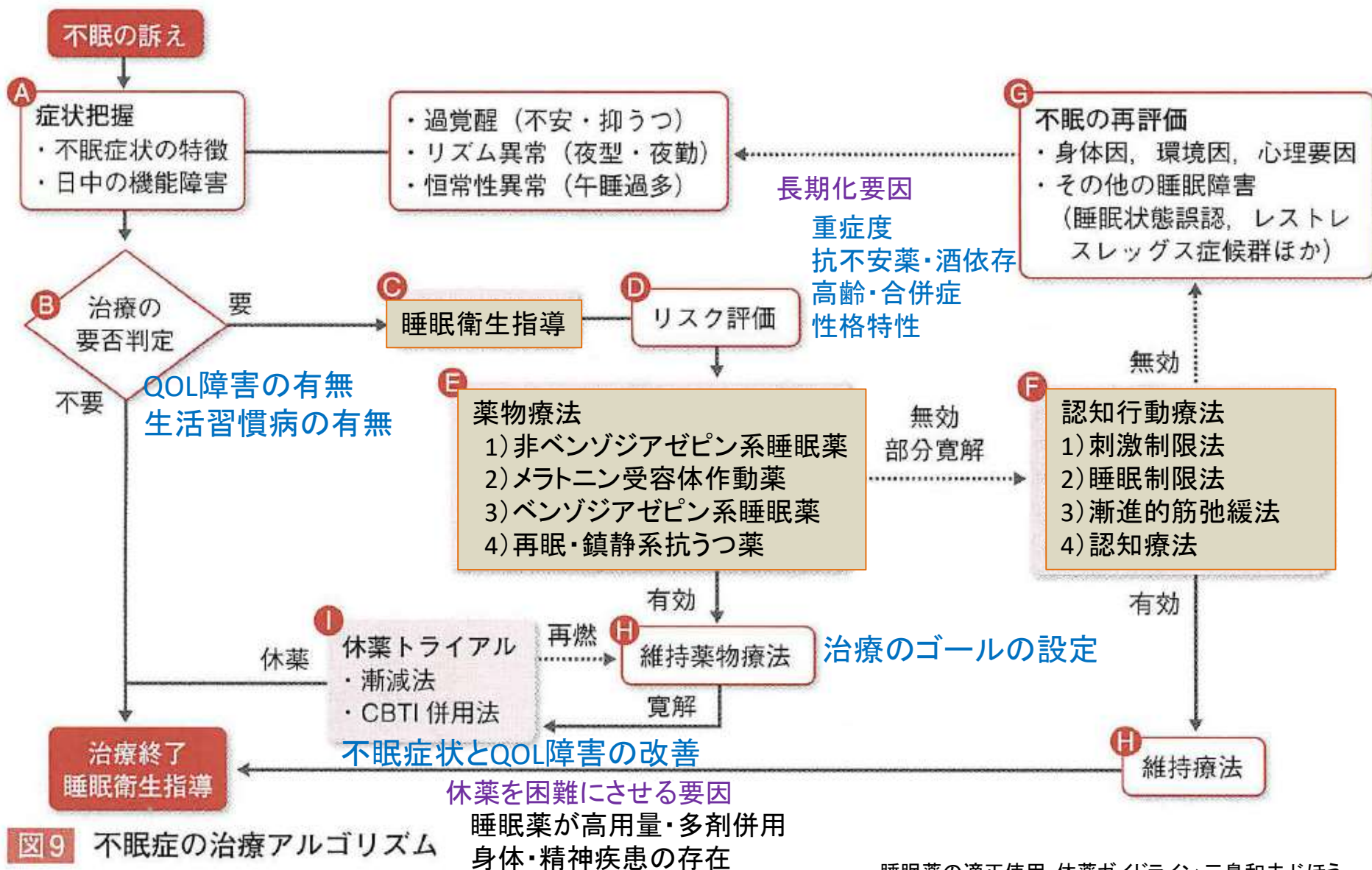


図9 不眠症の治療アルゴリズム

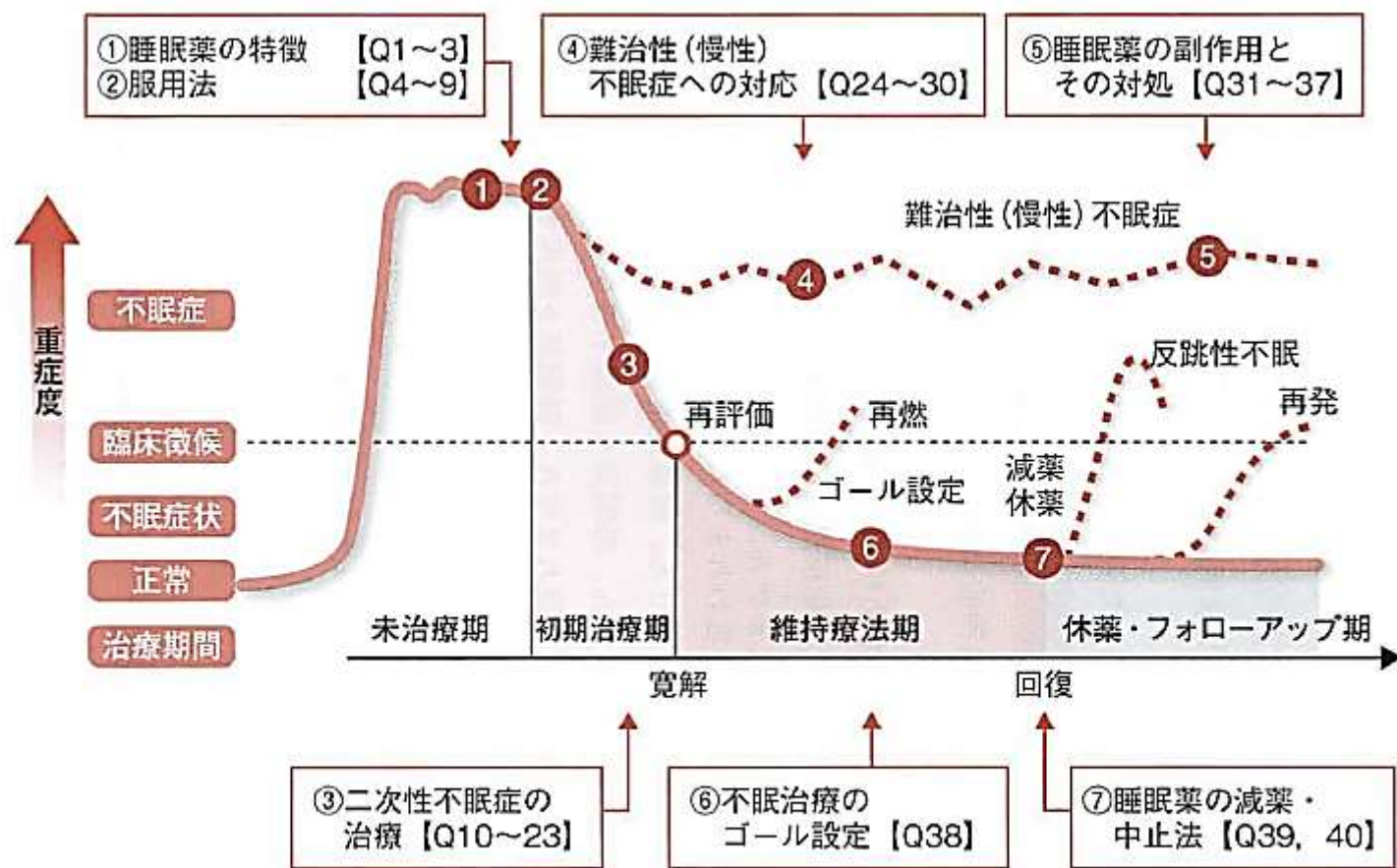


図10 不眠医療のステージと遭遇するクリニカルクエスチョン

# 薬物治療

## 睡眠薬

| 分類          | 一般名      | 商品名    | 作用時間    | 半減期   | 用量(mg)      |
|-------------|----------|--------|---------|-------|-------------|
| メラトニン受容体作動薬 | ラメルテオン   | ロゼレム   | 超短時間作用型 | 1     | 8           |
| 非ベンゾジアゼピン系  | ゾルピデム    | マイスリー  |         | 2     | 5 - 10      |
|             | ゾピクロン    | アモバン   |         | 4     | 7.5 - 10    |
|             | エスゾピクロン  | ルネスタ   |         | 5 - 6 | 1 - 3       |
|             | トリアゾラム   | ハルシオン  |         | 2 - 4 | 0.125 - 0.5 |
| ベンゾジアゼピン系   | エチゾラム    | デパス    | 短時間作用型  | 6     | 1 - 3       |
|             | ブロチゾラム   | レンドルミン |         | 7     | 0.25 - 0.5  |
|             | リルマザポン   | リスミー   |         | 10    | 1 - 2       |
|             | ロルメタゼパム  | エバミール  |         | 10    | 1 - 2       |
|             |          | ロラメット  |         |       |             |
|             | フルニトラゼパム | サイレース  | 中間作用型   | 24    | 0.5 - 2     |
|             | エスタゾラム   | ユーロジン  |         | 24    | 1 - 4       |
|             | ニトラゼパム   | ベンザリン  |         | 28    | 5 - 10      |
|             |          | ネルボン   |         |       |             |
|             | クアゼパム    | ドラール   |         | 36    | 15 - 30     |
|             | フルラゼパム   | ダルメート  | 長時間作用型  | 65    | 10 - 30     |
|             | ハロキサゾラム  | ソメリン   |         | 85    | 5 - 10      |
| オレキシン受容体阻害薬 | スボレキサント  | ベルソムラ  | 短 - 中   | 10    | 15 - 20     |

## 睡眠薬の飲み方

眠気が差したら、寝る直前に飲む（例外：ベルソムラは寝る1時間前でもOK？）

頭がさえている時は、睡眠薬は効かない

リラックスをして、眠気が来たら飲む、気持ちで

早く寝ようと思って、早く飲みすぎると、結果的には却って眠れなくなる。

眠れず、抑制が取れて、酔っ払い状態となり目が覚めてしまう場合もあります

ロゼレムは睡眠リズムの回復を目的に夕食前後に服薬することもある

翌朝眠気が残らないように、超短時間睡眠薬は遅くても2時まで、他は12時頃までに服薬）

夜間勤務以外は日昼の服薬は絶対にしない。癖になりやすい。

お酒との併用は、互いに副作用を強めてしまうのでやめる

ふらつきや健忘を強める

睡眠薬は、お酒の副作用のふらつきや過量飲酒後の健忘を助長

お酒は、睡眠薬の副作用のふらつきと服薬後の健忘を助長



## 睡眠薬の選び方

|                                                  | 入眠障害<br>寝つきが悪い                          | 中途覚醒・早朝覚醒<br>途中で目が覚める<br>早く起きてしまう                                      |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 心配性ではない                                          | マイスリー<br>アモバン<br>ルネスタ<br>(ロゼレム:リズムの乱れに) | ドラール(やや強い)<br>ベルソムラ                                                    |
| 心配性で肩こり等ある<br><br>抗不安作用<br>筋弛緩作用がある<br>(ふらつきに注意) | ハルシオン<br>デパス                            | レンドルミン(弱い作用で、入眠障害<br>にも使われる)<br><br>ユーロジン<br>ベンザリン<br><br>ロヒプノール(一番強い) |
| 肝・腎機能障害が強い<br><br>(代謝産物が活性を持たない)                 | ワイパックス<br><br>(本によってはロラメット)             | ロラメット<br><br>(本によってはワイパックス)                                            |

# ベンゾジアゼピン系睡眠薬

$\gamma$ -アミノ酪酸( $\gamma$ -aminobutyric acid **GABA**)作動性神経(A B C のサブタイプ)に作用

大脳皮質, 海馬, 扁桃体, 視床, 小脳脊髄後角などに抑制性介在ニューロンとして存在(脳幹網様体を活性化するGlu神経を抑制)

大脳辺縁系のGABAA受容体-BZ受容体-Clチャンネル複合体へ結合

➡ 大脳辺縁系の抑制 ➡ 覚醒系の脳幹網様体への刺激を減少 ➡ 睡眠

## GABAA受容体

活性化によりイオンチャンネルを開口して神経活動を抑制

大脳皮質、海馬、小脳、網膜などのシナプス後部に多い

$\alpha 1 \sim Q 6$ ,  $\beta 1 \sim \beta 3$ ,  $\gamma 1 \sim \gamma 3$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $p 1 \sim p 3$ など19種類のサブユニット

徐波睡眠に関与

## GABAB受容体

大脳皮質、海馬、小脳、視床、線条体に存在

自己受容体としてGABAの放出を抑制

筋緊張・痛覚、認知およびけいれん発作に関与

## GABA<sub>c</sub>受容体

網膜に多く存在

# 主な睡眠薬の作用

GABAなしで賦活  
→GABA受容体活性化  
→呼吸抑制等で死亡の危  
険

非バルビツール酸系

依存性・効果量と致死量が近いので使われない

バルビツール酸系

GABA<sub>A</sub>受容体作動薬  $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$  他

ベンゾジアゼピン受容体作動薬

ベンゾジアゼピン系

$\omega 1$  催眠・鎮静

$\omega 2$  抗不安作用・筋弛緩・抗痙攣  
運動失調・記憶障害作用

非ベンゾジアゼピン系

ベンゾジアゼピン受容体に作用するが、ベンゾジアゼピンとは化学構造が異なる

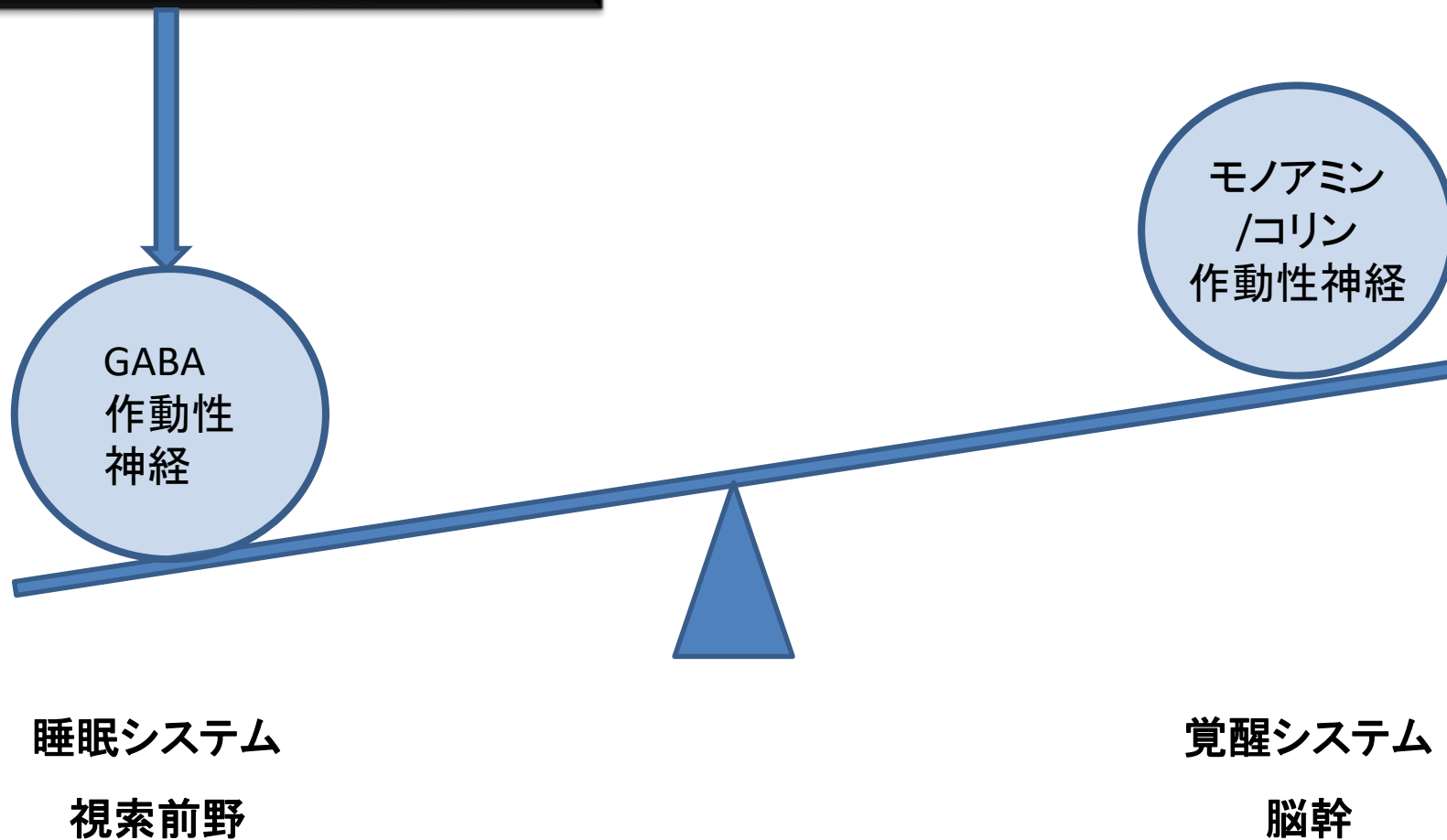
メラトニン受容体作動薬

メラトニン受容体作動薬

オレキシン受容体阻害薬

オレキシン受容体拮抗薬

# ベンゾジアゼピン系睡眠薬



**GABA<sub>A</sub>受容体** 400～500アミノ酸で4回膜貫通しているサブユニットから形成される5量体

**5つのサブユニットからなる19種類**  $\alpha 1 \sim Q6$ ,  $\beta 1 \sim \beta 3$ ,  $\gamma 1 \sim \gamma 3$ ,  $\delta$ ,  $\varepsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\rho 1 \sim \rho 3$ など

$\alpha 2$ 個、 $\beta 2$ 個、 $\gamma 1$ 個の組み合わせが多い ( $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ が全体の60% $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ 、 $\alpha 3\beta \gamma 2$ が其々10-20%)

**BZ系睡眠薬によるGABA<sub>A</sub>受容体増強効果の発現には $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ のサブユニットが必要**

$\alpha 1$  催眠、鎮静、抗けいれん作用

$\alpha 2$  抗不安作用

$\alpha 5$  健忘

$\beta 2$ 、 $\beta 3$  吸入麻酔薬やプロポフォールへの感受性

$\beta 3$  神経発生

$\alpha$ サブユニットの多様性によりBZ受容体の性質が変化

表 7-1 GABA<sub>A</sub> 受容体の分類

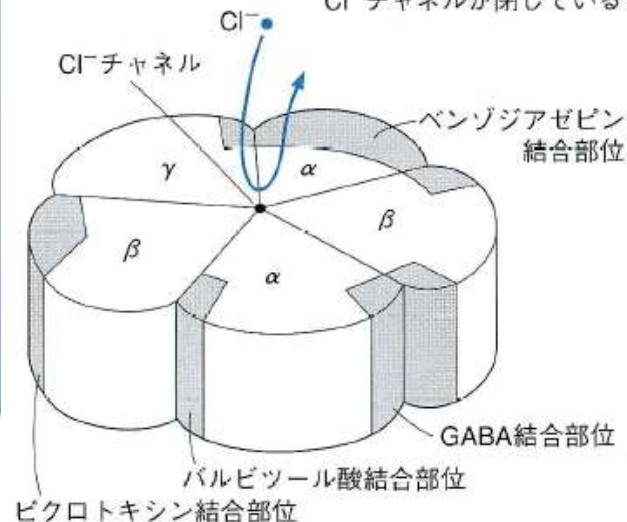
| サブユニット構成                      | 存在比    | ベンゾジアゼピン感受性 |
|-------------------------------|--------|-------------|
| $\alpha 1\beta 2\gamma 2$     | 60%    | +           |
| $\alpha 2\beta 3\gamma 2$     | 15～20% | +           |
| $\alpha 3\beta \gamma 2$      | 10～15% | +           |
| $\alpha 5\beta 1,3\gamma 2$   | 5% 以下  | +           |
| $\alpha 4\beta \gamma \delta$ | 5% 以下  | —           |
| $\alpha 4\beta \gamma \rho$   | 5% 以下  | —           |
| $\alpha 6\beta \gamma \delta$ | ごく少数   | —           |
| $\alpha 6\beta 2,3\gamma 2$   | 5% 以下  | —           |

| GABA <sub>A</sub> 受容体<br>サブユニット | 薬理作用 |    |     |     |     |       |       |       |    |    |
|---------------------------------|------|----|-----|-----|-----|-------|-------|-------|----|----|
|                                 | 鎮静   | 睡眠 | 抗不安 | 抗うつ | 筋弛緩 | 抗けいれん | 学習・記憶 | 前向性健忘 | 依存 | 耐性 |
| $\alpha 1$                      | ○    | △  |     |     |     | ○     |       | ○     | ○  |    |
| $\alpha 2$                      |      | ○  | ○   |     | ○   |       |       |       |    |    |
| $\alpha 3$                      |      | ○  | ○   | ○   | ○   |       |       |       |    |    |
| $\alpha 5$                      |      |    |     |     | ○   |       | ○     |       |    | ○  |

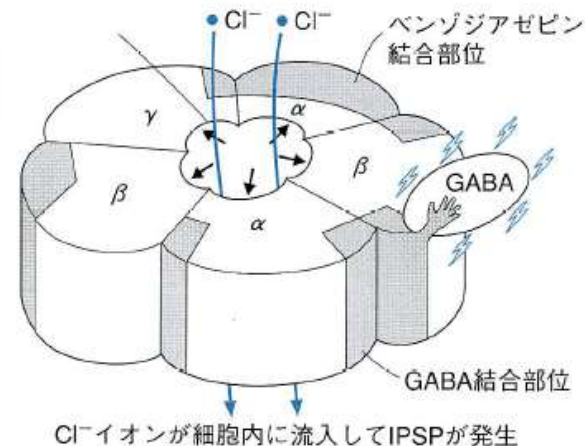
# GABA<sub>A</sub>受容体とベンゾジアゼピン受容体

5つのサブユニット

(a) GABA結合部位にGABAが結合していない状態  
Cl<sup>-</sup>チャンネルが閉じている

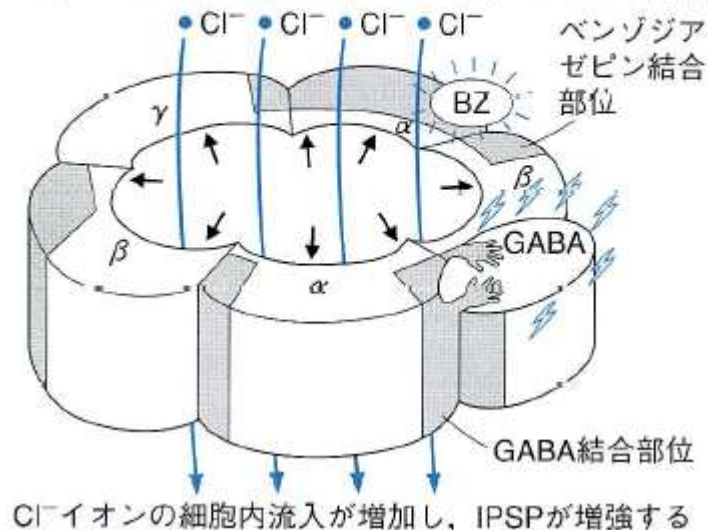


(b) GABA結合部位にGABAが結合した状態  
GABA結合部位にGABAが結合すると、Cl<sup>-</sup>チャンネルが開く



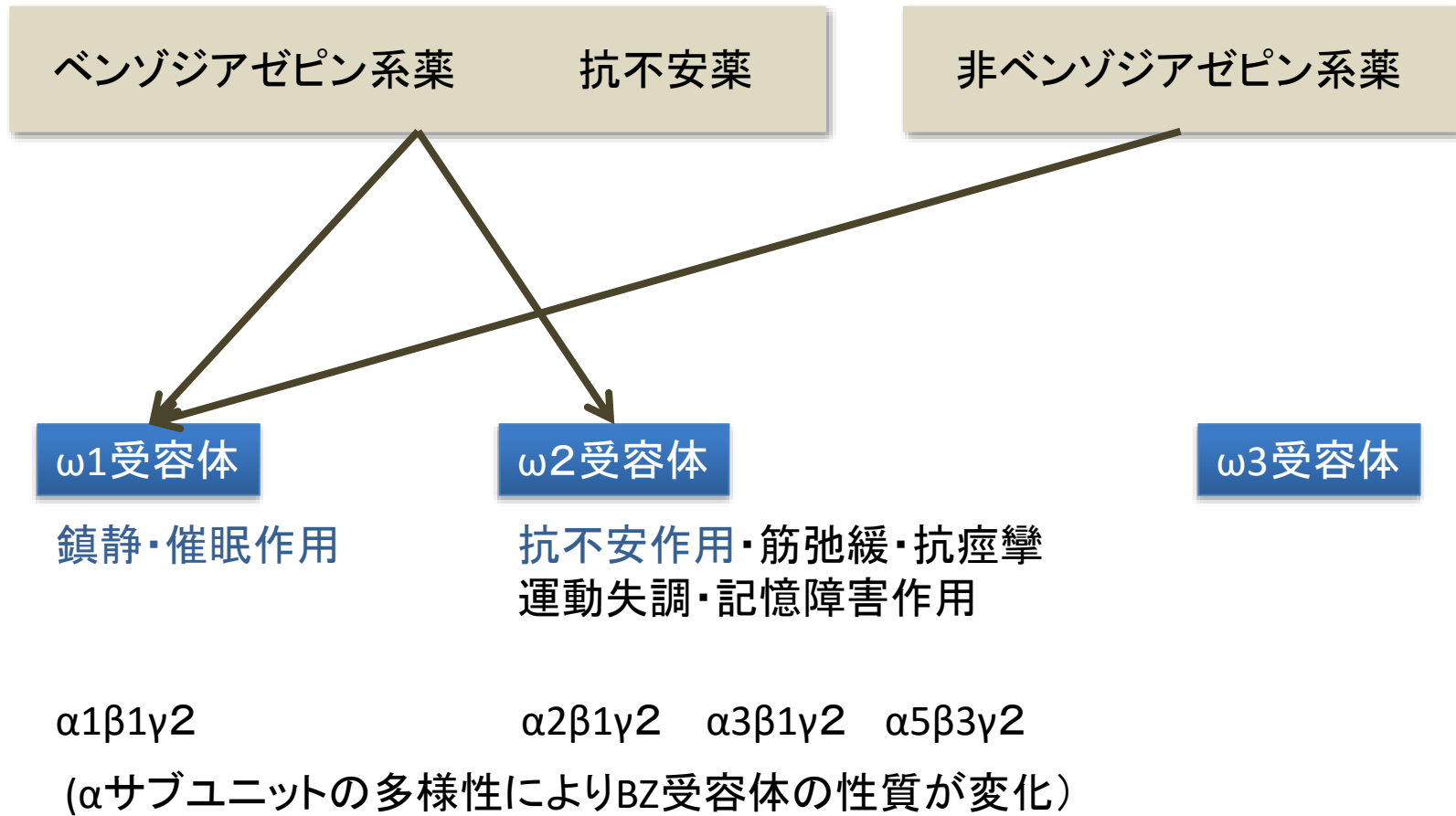
(c) GABA結合部位にGABAが結合した状態で、ベンゾジアゼピン結合部位に作動薬が結合

ベンゾジアゼピンが結合すると、GABA結合部位のGABAに対する親和性が高まり、Cl<sup>-</sup>チャンネルがさらに開く





# ベンゾジアゼピン受容体



# 作用機序

1,2) 神経インパルスによるGABA のニューロン1の貯蔵部位からのGABAの放出

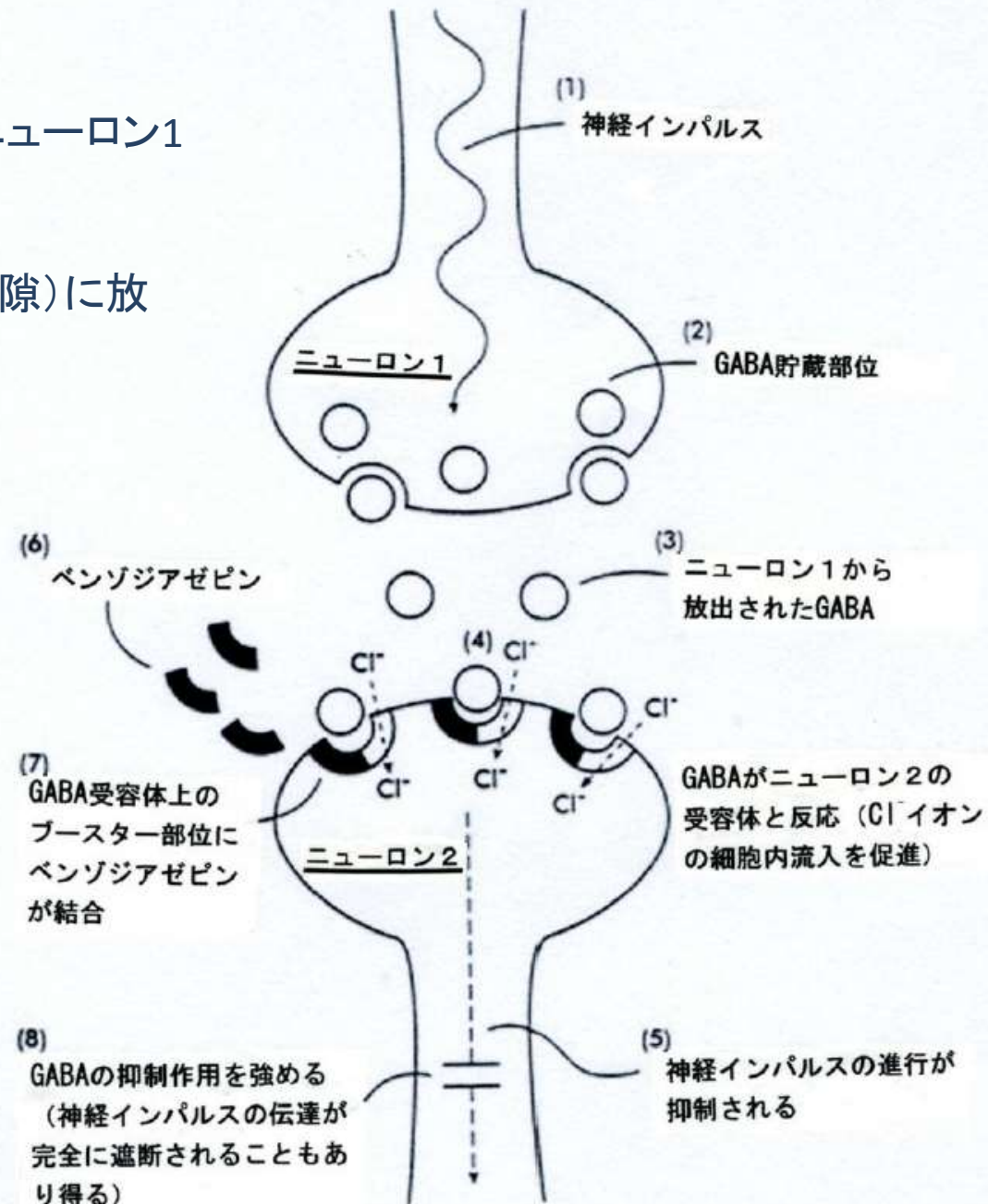
(3) ニューロン間の隙間(シナプス間隙)に放出されたGABA

(4) ニューロン2 の受容体に結合するGABA; 結合により、塩素イオン( $\text{Cl}^-$ )がニューロンへ侵入

(5) この作用が神経インパルスが更に進行するのを抑制

(6,7) GABA 受容体上のブースター部位に結合するベンゾジアゼピン

(8) この作用がGABA の抑制機能を賦活化; 神経インパルスの進行は完全に遮断されることもあり得る



# ベンゾジアゼピン系睡眠薬の睡眠への効果

入眠潜時の短縮

催眠効果

睡眠段階2の増加

深睡眠3+4の抑制

レム睡眠の抑制は比較的軽度

睡眠抑制

半減期の短いものほど少ない傾向

睡眠構造への変化は用量依存的

低用量では、より自然な睡眠に近く高用量では歪が大きくなり、不自然な睡眠に反跳性不眠も起こりやすい

数日～数週間の急性期治療では有効

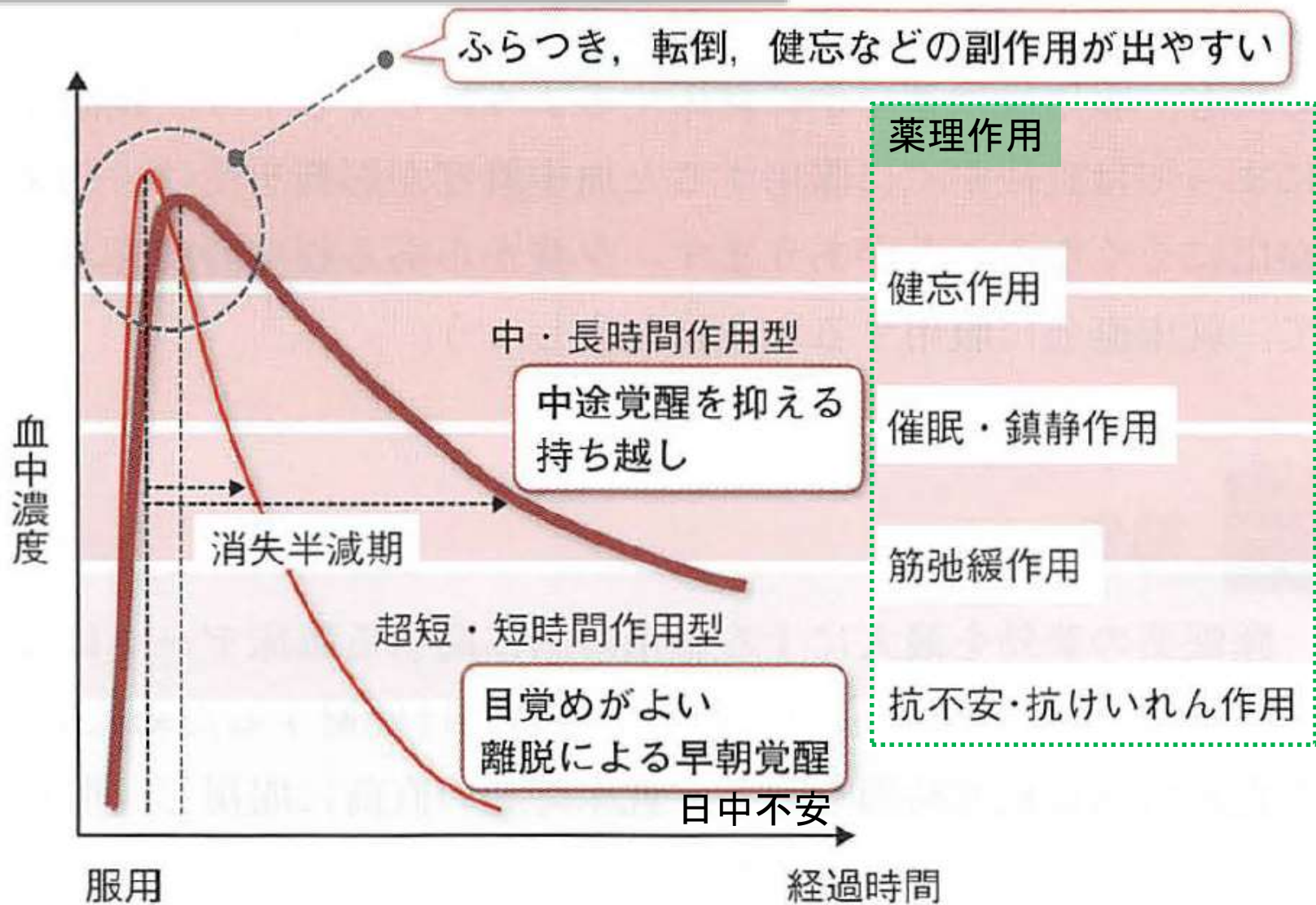
慢性不眠症には問題が多い

下記⑧ ⑦ ②、高用量・多剤併用化、過量服薬の危険性、アドヒアランス低下

GABA<sub>A</sub> 受容体を活性化→脳全体の神経活動の不活性化

→睡眠中枢の活動の抑制→睡眠が浅くなる

# ベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果と副作用



## 奇異反応

睡眠薬投与により、不安・緊張が高まり、興奮や攻撃性が増したり錯乱状態となることがある

## 副作用

用量により作用が異なる(前頁)

①身体症状 1. ふらつき、転倒 2. 頭痛 3. 消化器症状 4. 高用量で呼吸抑制

②持ち越し効果 翌朝まで眠気, ふらつきめまい. 頭痛, 頭重, 倦怠感, 脱力感, 構音障害などが残る. 作用時間の長い薬物, 高用量ほど出やすい. 高齢者にも出やすい.

③日昼の精神作業能力の低下

熟練・習熟を要する精神作業能力を低下させ, 注意・集中力の低下, 反射運動機能の低下を来す. 作業時間の短いものにこの影響が少ない.

④前向性健忘

過食

<0.1% 服薬後の記憶がなくなる 高用量 酒との併用  
特に超短時間作用型の睡眠薬で伴うことがある。

⑤早朝不眠

作用時間の短いものでは、早朝に早く目が覚めてしまう。

⑥日昼不安

作用時間が短いものほど、日昼に作用が切れて、  
反跳性に不安が増大する

⑦反跳性不眠

服用を突然中断すると、以前よりさらに強い不眠が出現する。  
作用時間の短いものは早朝から強く、  
長いものは数日後から弱く出現する。

⑧退薬症候

突然の退薬時に不安、不眠、振戦、発汗、せん妄、けいれんなどの症状が一過性に出現。作用時間の短いものほど早朝から強く出現する。

⑨臨床用量依存

反跳性不眠と退薬症候のためにやめるにやめられないで、長期にわたって臨床用量の服薬を続け依存状態となる。

⑬奇異反応

極稀に易刺激性、不安、多動、攻撃性がみられる

⑯アルコールとの相互作用

作用、副作用ともに強く出現

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(アモバン・マイスリー・ルネスタ)

ふらつき・反跳性不眠・耐性・依存形成が少ない。

しかし、短時間作用型で、健忘・過食を生じやすい

メラトニン受容体作動薬・オレキシン受容体拮抗薬

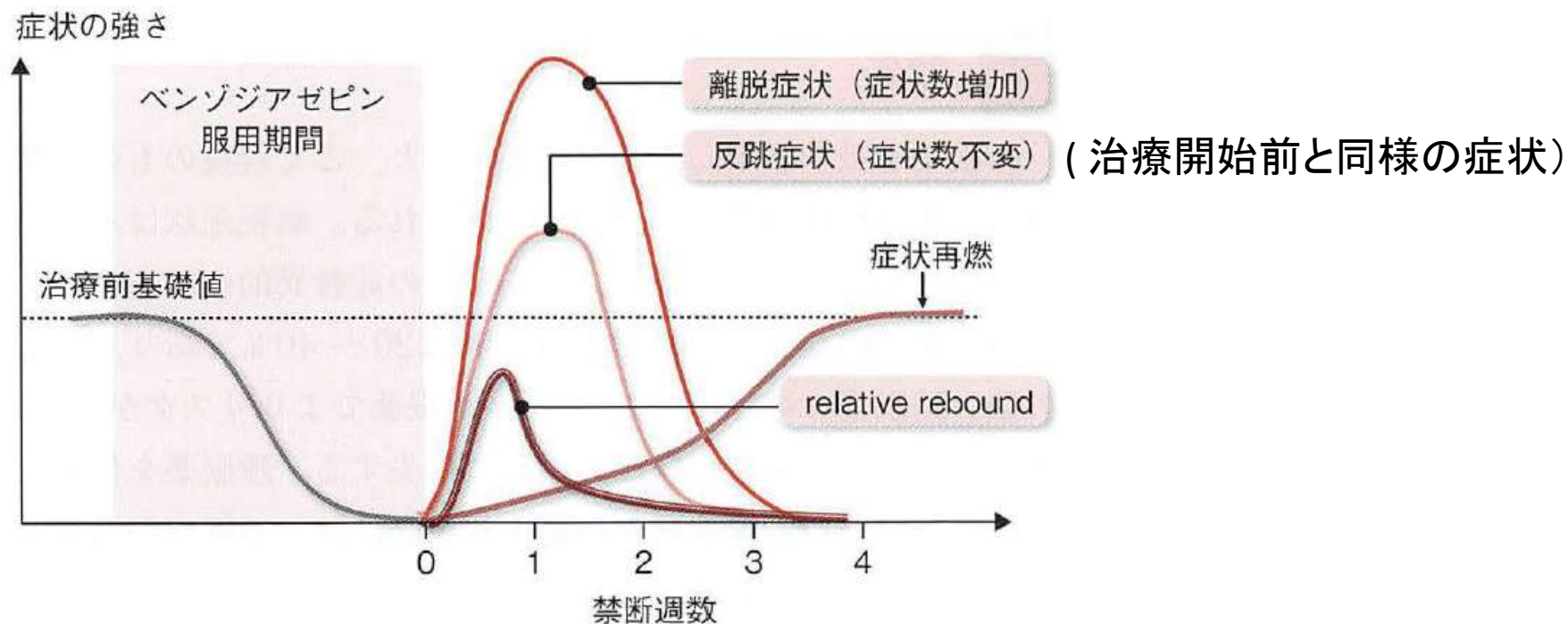
反跳性不眠・耐性・依存形成がない



## ベンゾジアゼピン中止時の離脱症状

1. 自律神経系の過活動(発汗、頻脈等)
2. 手指振戦
3. 不眠
4. 吐き気又は嘔吐
5. 一過性の幻視、体感幻覚、または幻聴、または錯覚
6. 精神運動興奮
7. 不安
8. けいれん大発作

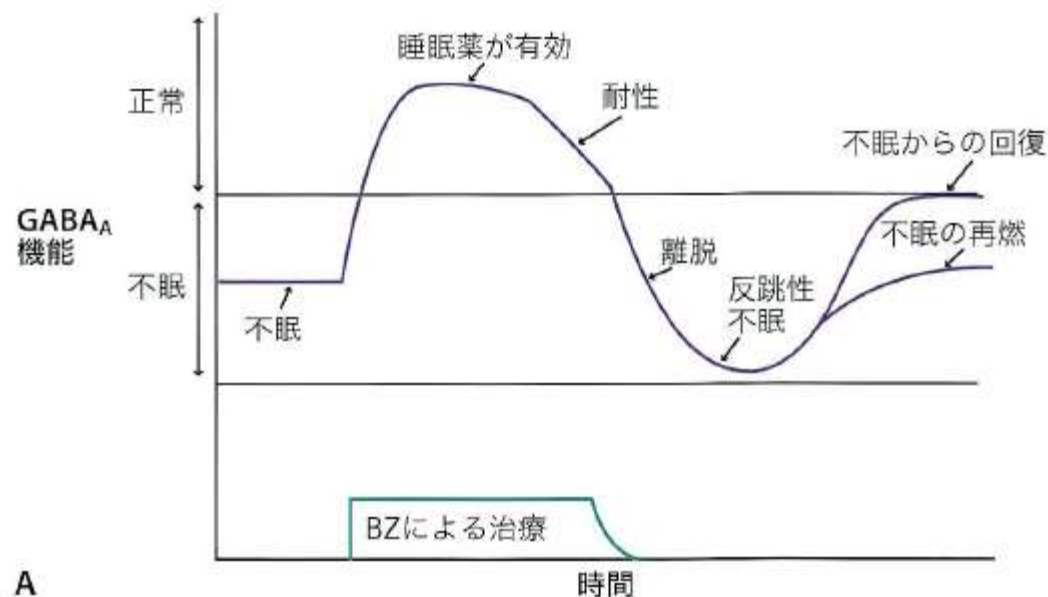
DSM-5



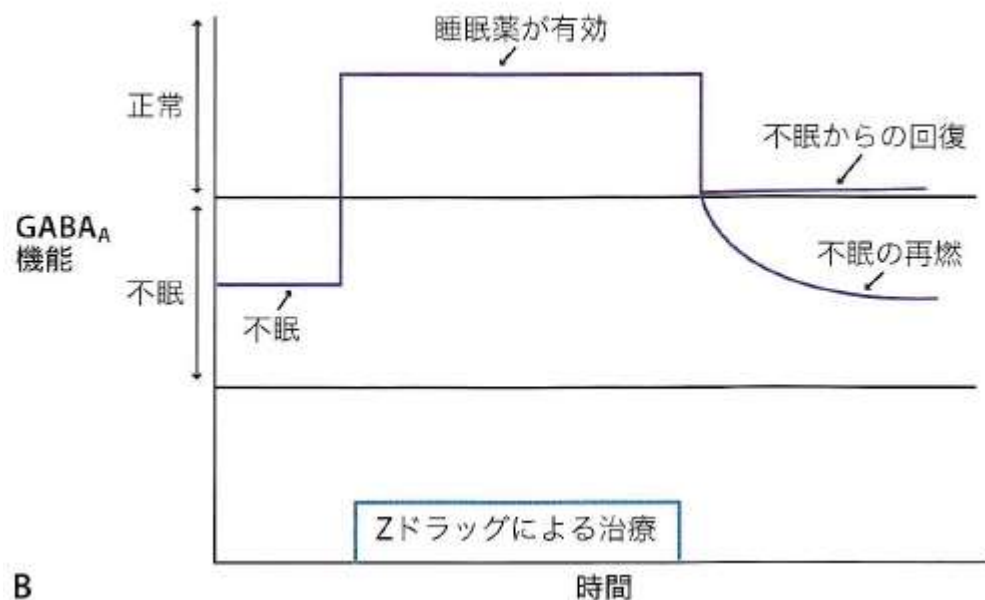
[石郷岡純：ベンゾジアゼピンと常用量依存. 治療学, 28(9) : 1005-1008, 1994]

**図 18** ベンゾジアゼピン中止時の離脱症状

## ベンゾジアゼピン系睡眠薬の長期的な作用

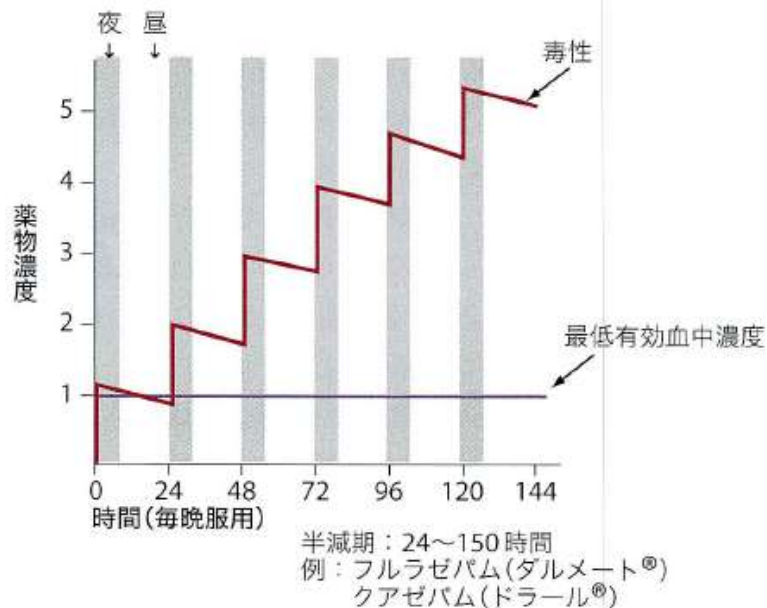


## GABA<sub>A</sub>受容体のPAM(Zドラッグ)の長期的な作用



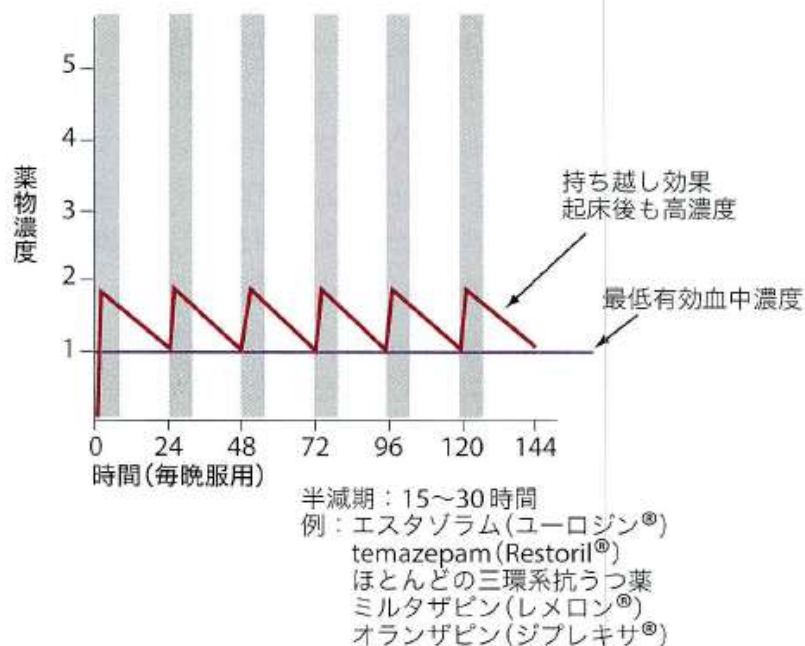
**図 11-15 睡眠薬の長期的な作用** (A) ベンゾジアゼピン (BZ) の短期使用は不眠に有効である。しかし、長期使用で耐性が生じたり、中止したときに離脱症状や反跳性不眠が起こりうる。(B) GABA<sub>A</sub>受容体の正のアロステリック調節物質(PAM)は短期使用で不眠に有効であり、長期使用でも耐性や離脱症状を起こさないようである。

超長時間作用型睡眠薬は体内蓄積(毒性)を引き起こす



A

中時間作用型睡眠薬は起床後も効果が残る(持ち越し効果)



B

図11-13 睡眠薬の半減期

睡眠薬の半減期はその忍容性と有効性に重要な影響を及ぼす。(A) 超長時間作用型睡眠薬(24時間以上, フルラゼパム, クアゼパムなど)を長期使用すると, 薬物が体内蓄積して, 特に高齢者では転倒のリスクが上昇する。(B) 中時間作用型睡眠薬(15~30時間, エスタゾラム, temazepam, ほとんどの三環系抗うつ薬, ミルタザピン, オランザピンなど)は, 起床後も効果が残るので「持ち越し効果」(鎮静, 記憶障害)が出やすい。

超短時間作用型睡眠薬は、起床前には効果が切れている  
(睡眠維持作用はない)

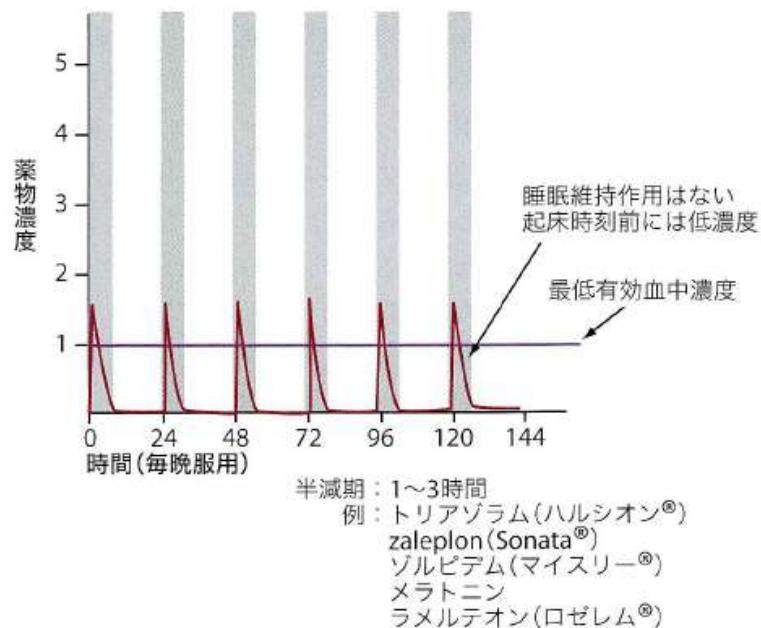
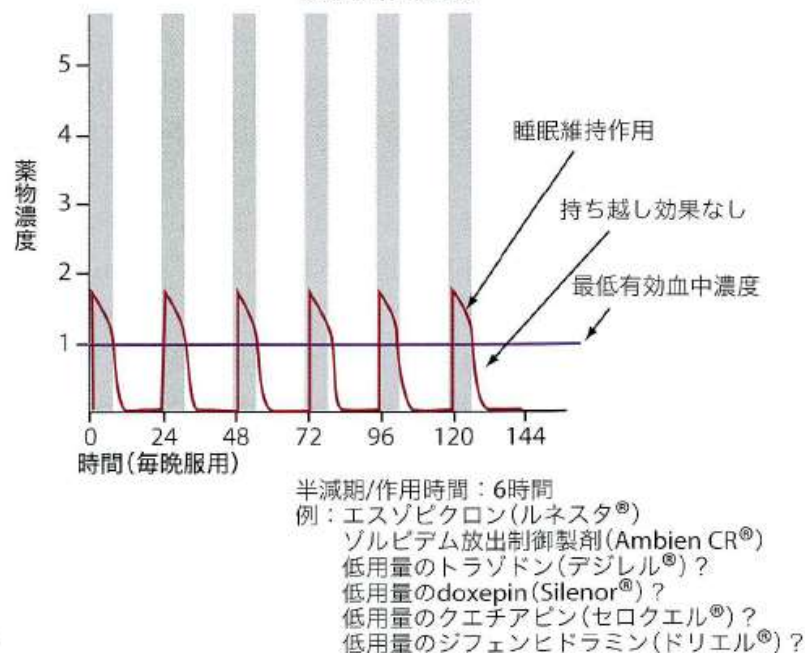


図 11-13 [つづき] (C) 超短時間作用型睡眠薬(1~3時間、トリアゾラム、zaleplon、ソルピデム、メラトニン、ラメルテオンなど)は、起床前には効果が切れるので睡眠の維持作用がない。(D) 短時間作用型睡眠薬(約6時間、ソルピデム放出制御製剤、低用量のトラゾドン、doxepin など)は、作用発現が速く、通常の睡眠時間の間だけ最低有効血中濃度以上を維持する。

C

適切な作用時間



D

# ベンゾジアゼピン受容体作動薬と他の薬剤との相互作用

## 1. 効果の減弱

### a. 消化管での吸収を抑制

制酸剤

### b. ベンゾジアゼピン系睡眠薬の代謝を促進して血中濃度を低下させる

抗結核薬

リファンピシン (リファジン®)

抗てんかん薬

カルバマゼピン (テグレトール®), フェニトイン (アレビアチン®),  
フェノバルビタール (フェノパール®)



## 2. 効果の増強

### a. 中枢神経系に抑制的に作用する薬剤

抗ヒスタミン薬

バルビツール酸系薬剤

抗精神病薬

三環系・四環系抗うつ薬

エタノール(アルコール)

### b. ベンゾジアゼピン系睡眠薬の代謝を阻害して血中濃度を上昇させる

抗真菌薬

フルコナゾール(ジフルカン®)、イトラコナゾール(イトリゾール®)

マクロライド系抗生物質

クラリスロマイシン(クラリシッド®), エリスロマイシン(エリスロシン®),  
ジョサマイシン(ジョサマイシン®)

カルシウム拮抗薬

ジルチアゼム(ヘルベッサ®), ニカルジピン(ペルジピン®),  
ベラパミル(ワソラン®)

抗ウイルス薬

インジナビル(クリキシバン®), リトナビル(ノービア®)

抗潰瘍薬

シメチジン(タガメット®)

抗うつ薬(SSRI)

フルボキサミン(ルボックス®, デプロメール®)

グレープフルーツジュース



# 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

ベンゾジアゼピン受容体に作用するが、ベンゾジアゼピンとは化学構造が異なる

$\omega 1$ に選択的に作用

$\omega 2$ の筋弛緩作用がなく転倒等の副作用が少ない

入眠戦時短縮  
睡眠段階2の増加

レム睡眠の抑制作用が殆どなく  
徐波睡眠を増加させる

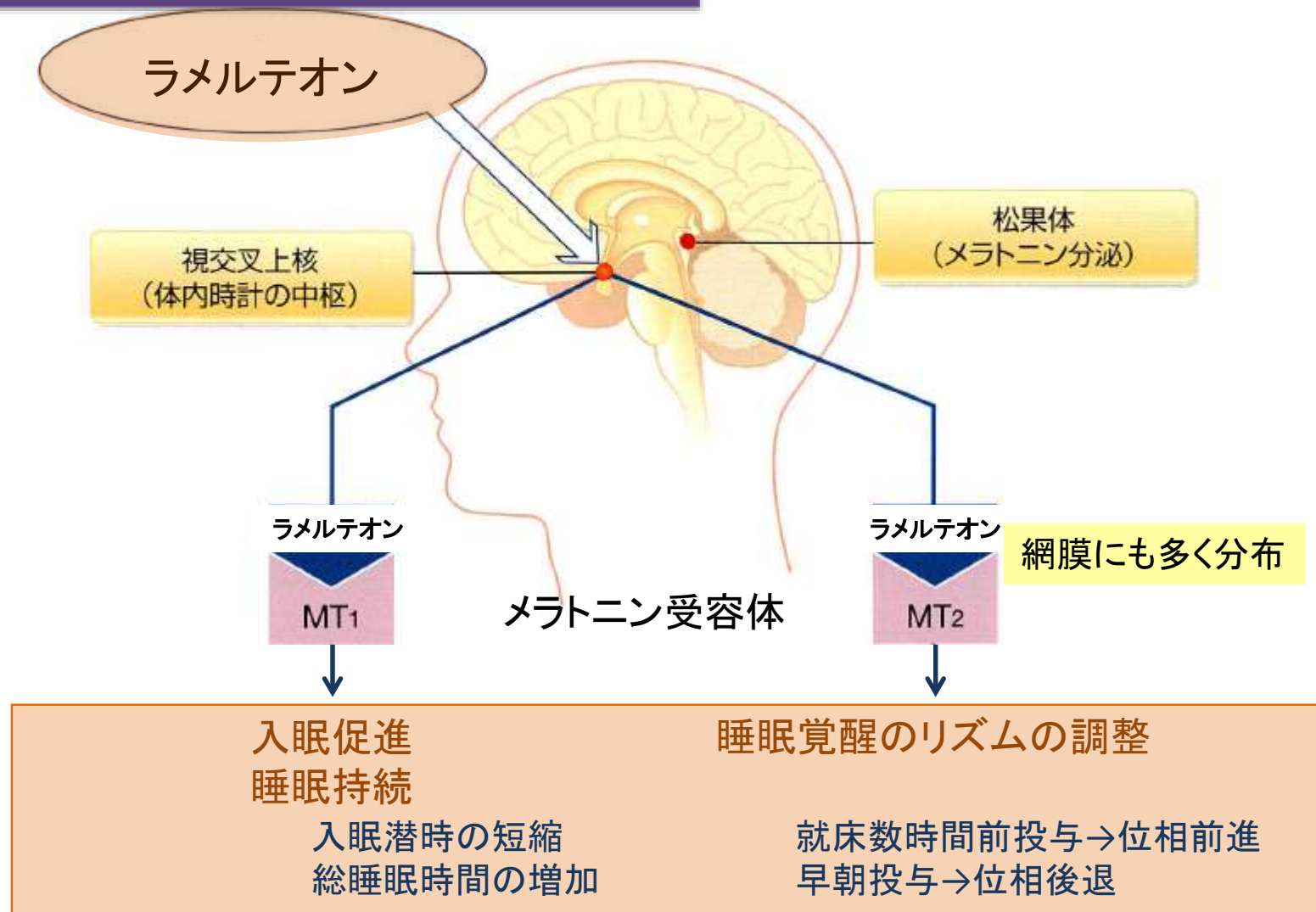
|                             | 薬理作用 |    |     |     |     |       |       |       |    |    |
|-----------------------------|------|----|-----|-----|-----|-------|-------|-------|----|----|
| GABA <sub>A</sub> 受容体サブユニット | 鎮静   | 睡眠 | 抗不安 | 抗うつ | 筋弛緩 | 抗けいれん | 学習・記憶 | 前向き健忘 | 依存 | 耐性 |
| $\alpha_1$                  | ○    | △  |     |     |     | ○     |       | ○     | ○  |    |
| $\alpha_2$                  |      | ○  | ○   |     | ○   |       |       |       |    |    |
| $\alpha_3$                  |      | ○  | ○   | ○   | ○   |       |       |       |    |    |
| $\alpha_5$                  |      |    |     |     | ○   |       | ○     |       |    | ○  |

Rudolph, U. & Knoflach, F.: Nat Rev Drug Discov, 10(9), 685-697(2011)  
Tan, K.R. et al.: Trends Neurosci, 34(4), 188-197(2011)

|         |                                                |
|---------|------------------------------------------------|
| ゾルピデム   | $\alpha_1 \gg \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5(-)$ |
| ゾピクロン   | $\alpha_1, \alpha_5 > \alpha_2, \alpha_3$      |
| エスゾピクロン | $\alpha_2, \alpha_3 > \alpha_1$                |

Nutt, D.V. & Stahl, A.M.: J Psychopharmacol, 24(11), 1601-1612(2010)  
[LUN-0111]より引用・改変

# メラトニン受容体作動薬



反跳現象・依存，翌朝の認知機能への影響，筋弛緩作用，記憶障害惹起作用，奇異反応等がない  
相互作用：代謝が阻害され血中濃度が上昇

フルボキサミン・キノロン系抗菌薬・マクロライド系抗生物質・抗真菌薬等との併用は禁

# メラトニン投与と概日リズム

夕方ー就寝前投与

位相前進

夜明けー午前中

位相後退

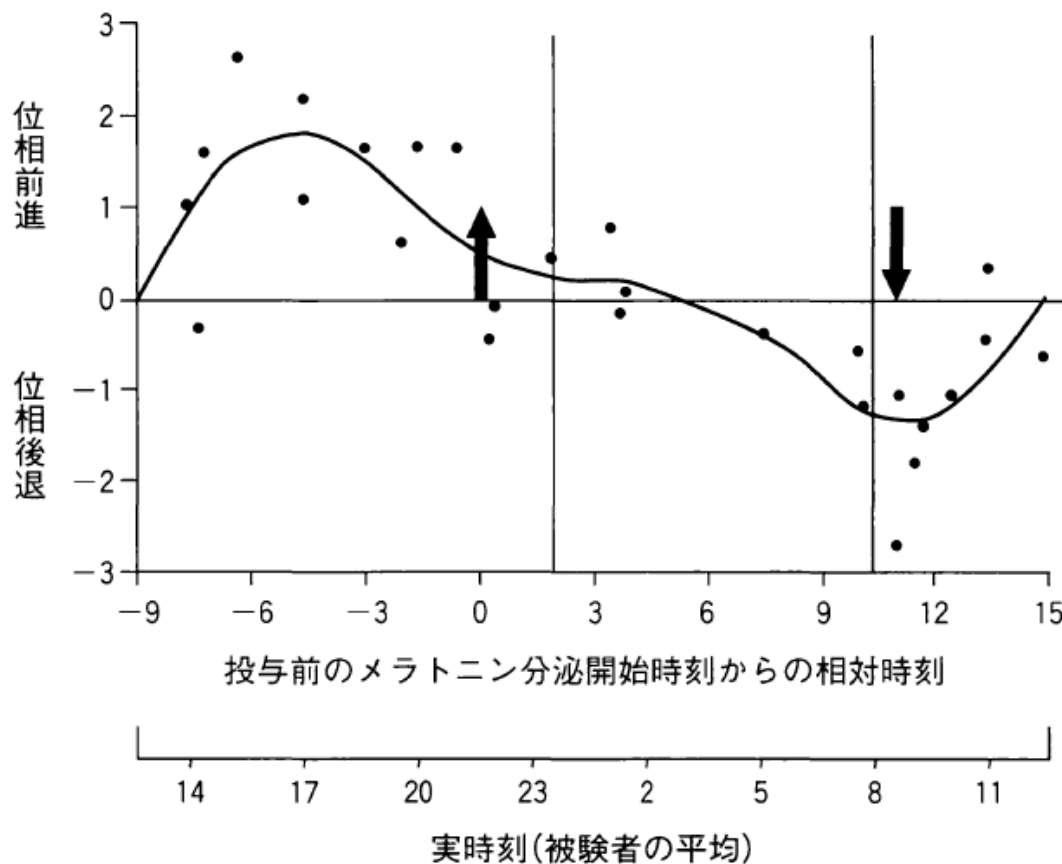


図4 メラトニンによるヒト概日リズムの位相反応曲線

経口メラトニン剤(3mg)を3日間連続して投与したときのメラトニン分泌リズム位相反応。横軸上段は、メラトニン分泌の開始時刻を0時としてある。横軸下段は、対応する実時刻である。縦軸はメラトニン投与後に生じる位相変位幅(3日間の累積)を示す。(文献5から改変引用)

# オレキシン受容体拮抗薬

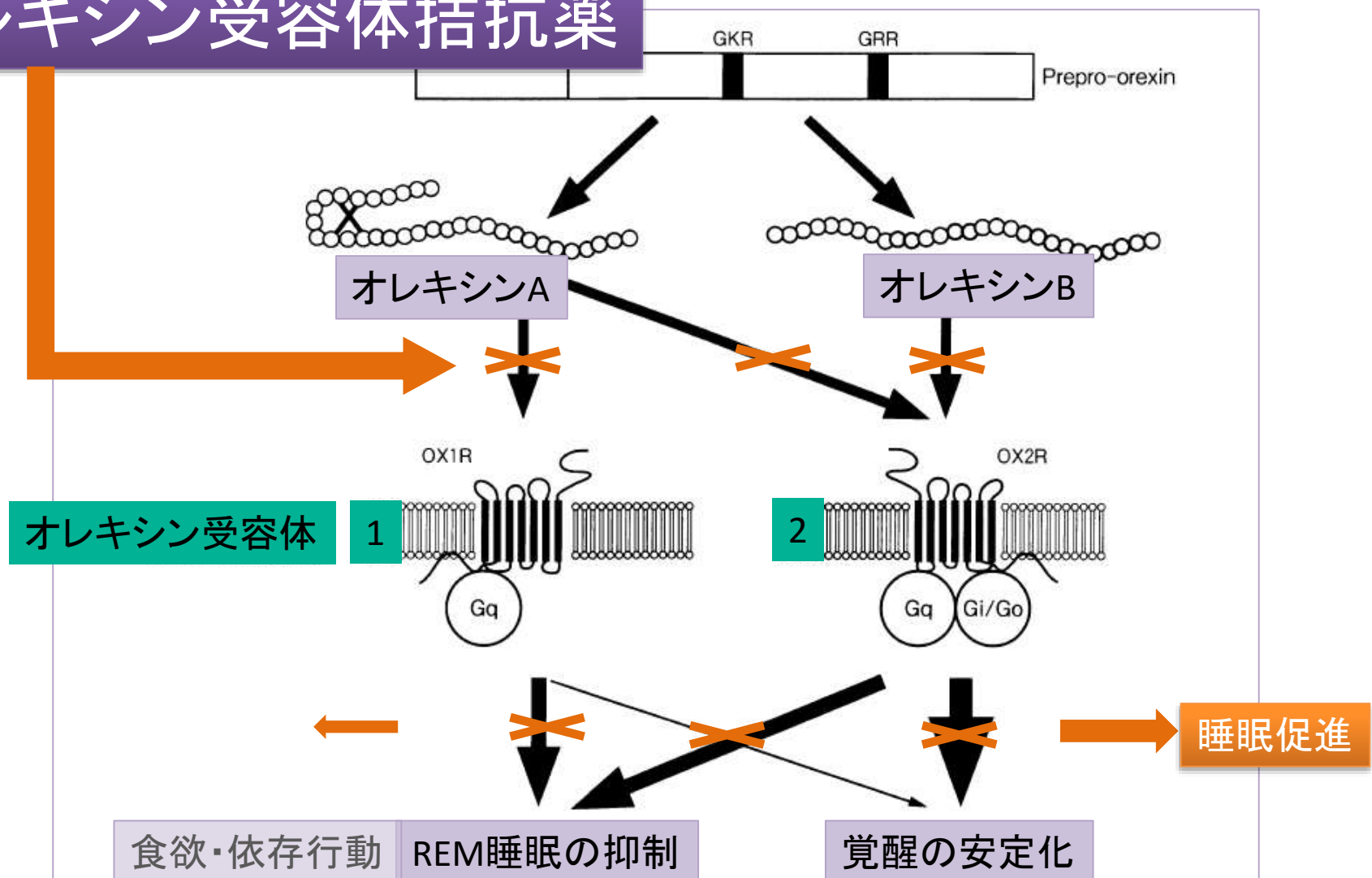


図1 オレキシンとオレキシン受容体

オレキシン A と B は共通の前駆体(プレプロオレキシン)から通常のプロセッシングによって産生され、基本的に両者は同じニューロンに共存する。両者は、オレキシン1 受容体(OX1R)およびオレキシン2 受容体(OX2R)(ともに G タンパク質共役型受容体)と呼ばれる受容体に作用する。OX1R は、オレキシン A に高い親和性をもっているが、OX2R はオレキシン A, B に同等の親和性を示す。覚醒の安定化には主に OX2R が関わっている。REM 睡眠の抑制には両方の受容体が重要な役割をしている。OX1R も一部覚醒の増加に関与している。(文献 3 より改変引用)

体内時計

朝

情動

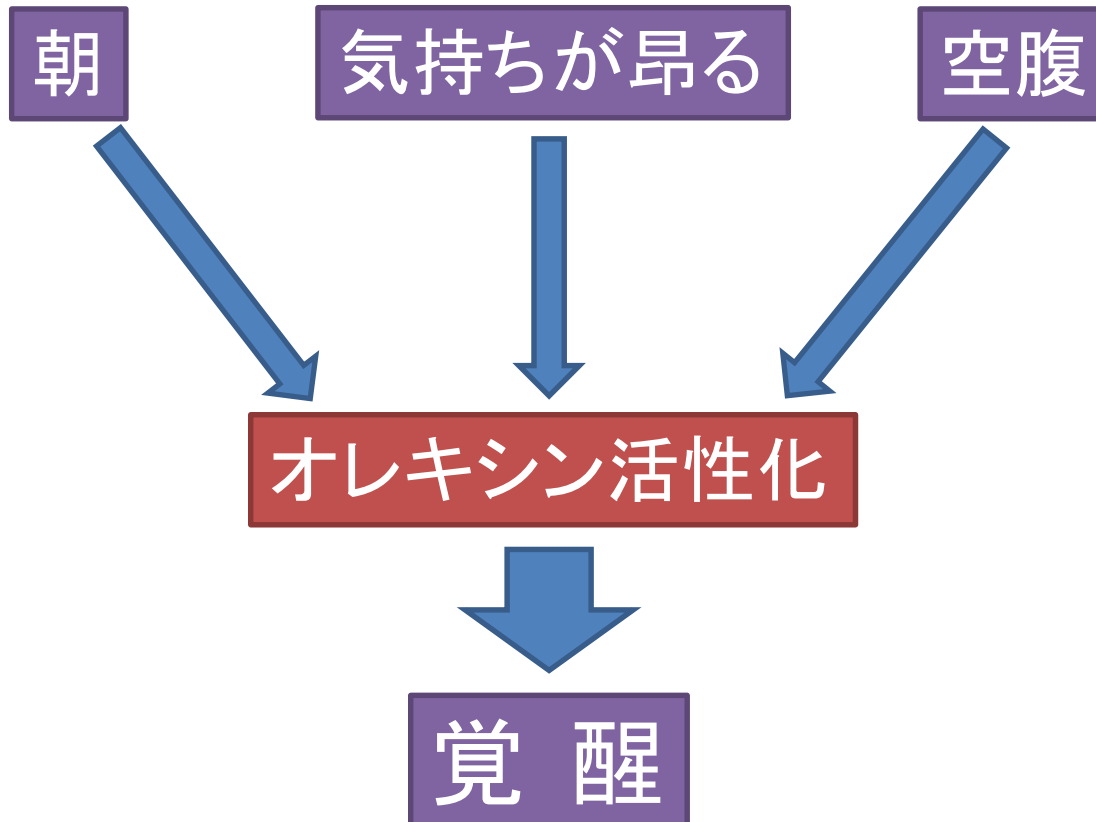
気持ちが昂る

栄養状態

空腹

オレキシン活性化

覚 醒



# 体内時計

## 情動

扁桃体  
分界条床核  
(痛みによる不快感)

視交叉上核

視床下部背内側部

腹外側視索前野

GABA

睡眠システム



→ 興奮性  
--- 抑制性

LHA  
オレキシン

視床下部外側野

Glucose 胃 Ghrelin 脂肪組織 Leptin

末梢の  
エネルギー状態

LDT/PPT  
アセチルコリン

VTA  
ドーパミン

LC  
ノルアドレナリン

DR  
セロトニン

TMN  
ヒスタミン

SNr  
GABA

Arc  
NPY

## 栄養状態

覚醒システム  
(脳幹)

アセチルコリン: 外背側被蓋野

ドーパミン: 腹側被蓋野

ノルアドレナリン: 青斑核

セロトニン: 縫線核

ヒスタミン: 結節乳頭体



## 効果

睡眠潜時の短縮・ノンレム睡眠・レム睡眠共に延長  
中途覚醒時間の短縮

自然に近い睡眠

入眠困難・睡眠維持障害のいずれにも効果

Cf ベンゾジアゼピン系睡眠薬と比較して

1. レム睡眠の短縮がない
2. 耐性・依存の形成がない
3. 健忘等認知機能・運動機能に対する影響が少ない

## 副作用

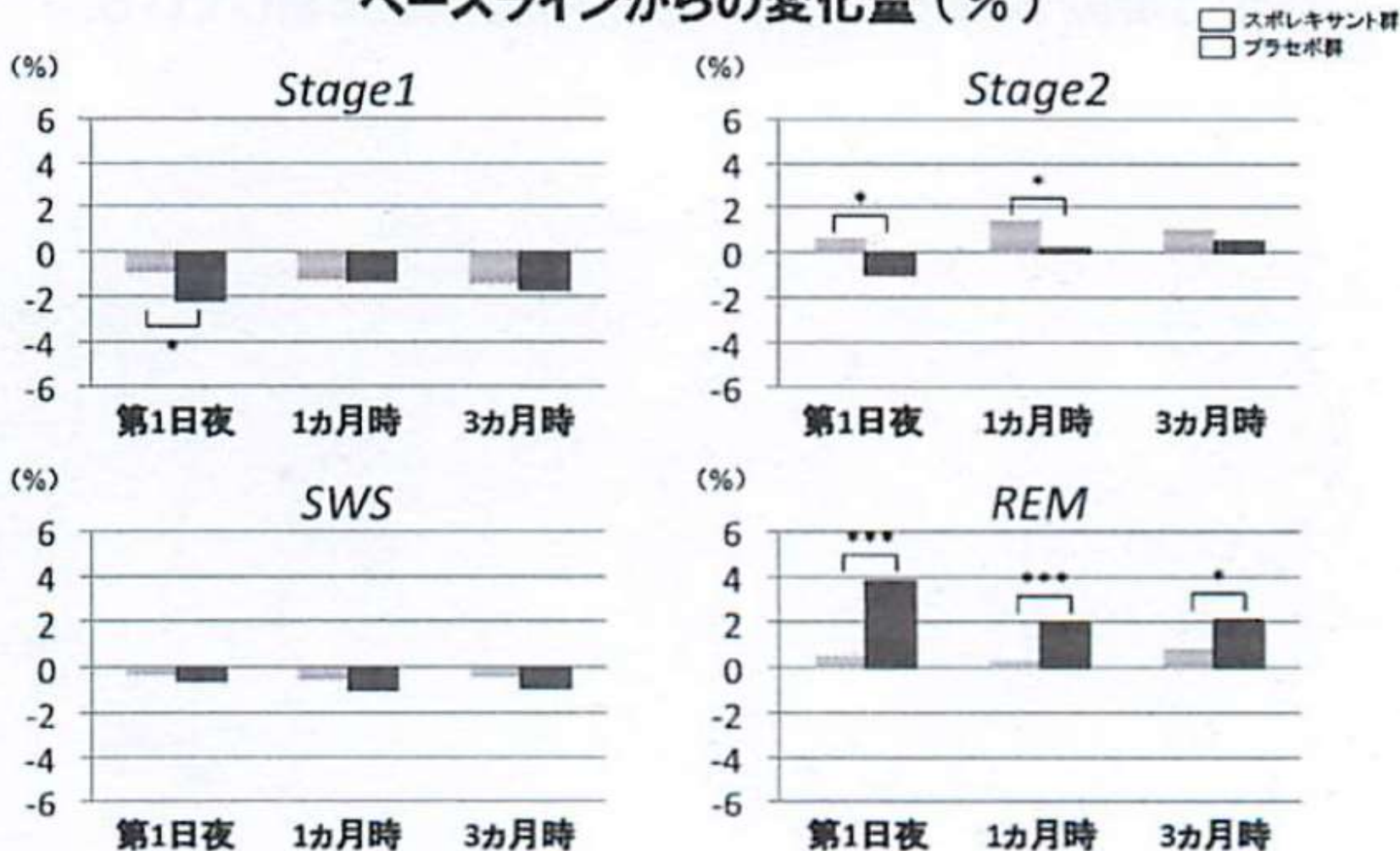
日昼にぼんやりした感じが残ることが多い

頭痛・疲労・悪夢

脳脊髄液中のオレキシン濃度が高い時間帯に投与すると、強い睡眠誘導効果

# スボレキサントによる睡眠構造への影響

## ベースラインからの変化量 (%)



REM睡眠の増加

(悪夢への影響)

Longitudinal data analysis  
LS Mean  
\*\*\* $p < 0.0001$   
\* $p < 0.05$   
申請資料より作成

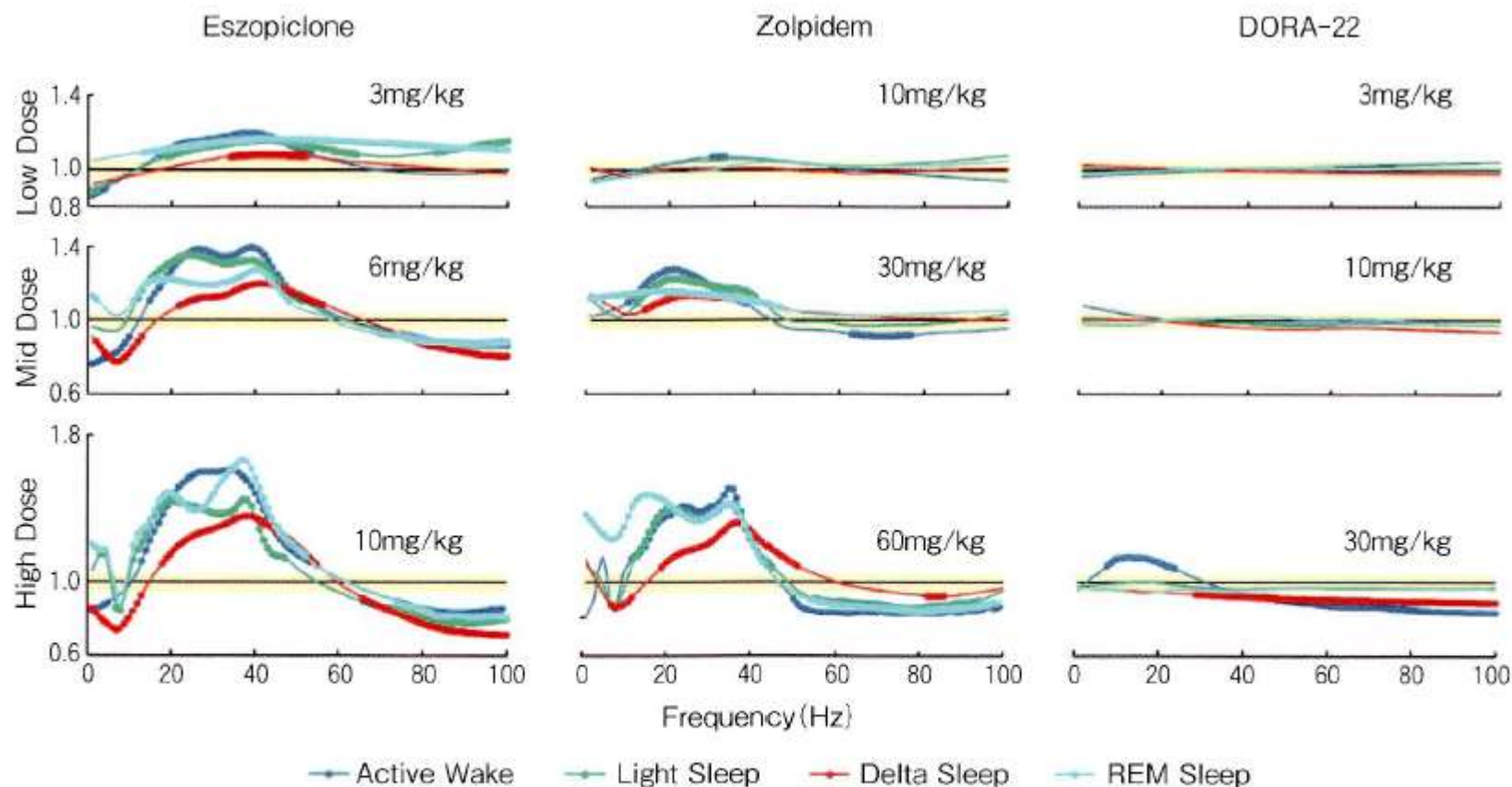


図6 Eszopiclone, zolpidem および DORA-22投与の4時間後の睡眠各ステージごとの脳波のパワースペクトル(明期)

値は vehicle 投与時(生理的な睡眠)の脳波のパワースペクトルとの差. Eszopiclone と zolpidem ではすべての睡眠ステージで、脳波の広い周波数帯域にわたって生理的な睡眠時の脳波との差が認められるが、DORA-22投与では、最大投与量でもすべての睡眠ステージで、脳波の周波数スペクトルにはほとんど差がみられない。(文献12より図を改変)

# バルビツール酸系睡眠薬

ベンゾジアゼピン受容体作動薬と同様にGABA<sub>A</sub>レセプターに直接作用

過量投与で容易に呼吸抑制

耐性・依存性を有する者が多い

ペントバルビタール(ラボナ)

作用時間

約1時間

アモバルビタール(イソミタール)

3-6時間

フェノバルビタール(フェノバル)

7-9時間

# 睡眠薬の離脱法

## 離脱開始の判断基準

1. 不眠症状の改善
2. 日昼の心身の調子が良い（日常生活に支障がない）
3. 不眠に対する恐怖感が消失している

不眠や睡眠薬に対するこだわり、固執や依存、不安が緩和



上記改善後1-2か月を経ってから減薬・休薬へ

（情動的・生理的過覚醒が低減され再燃再発リスクが減少してから）

うつ病や統合失調症等の精神疾患に伴う不眠の場合は原疾患が十分改善するまで待つ

## 離脱法

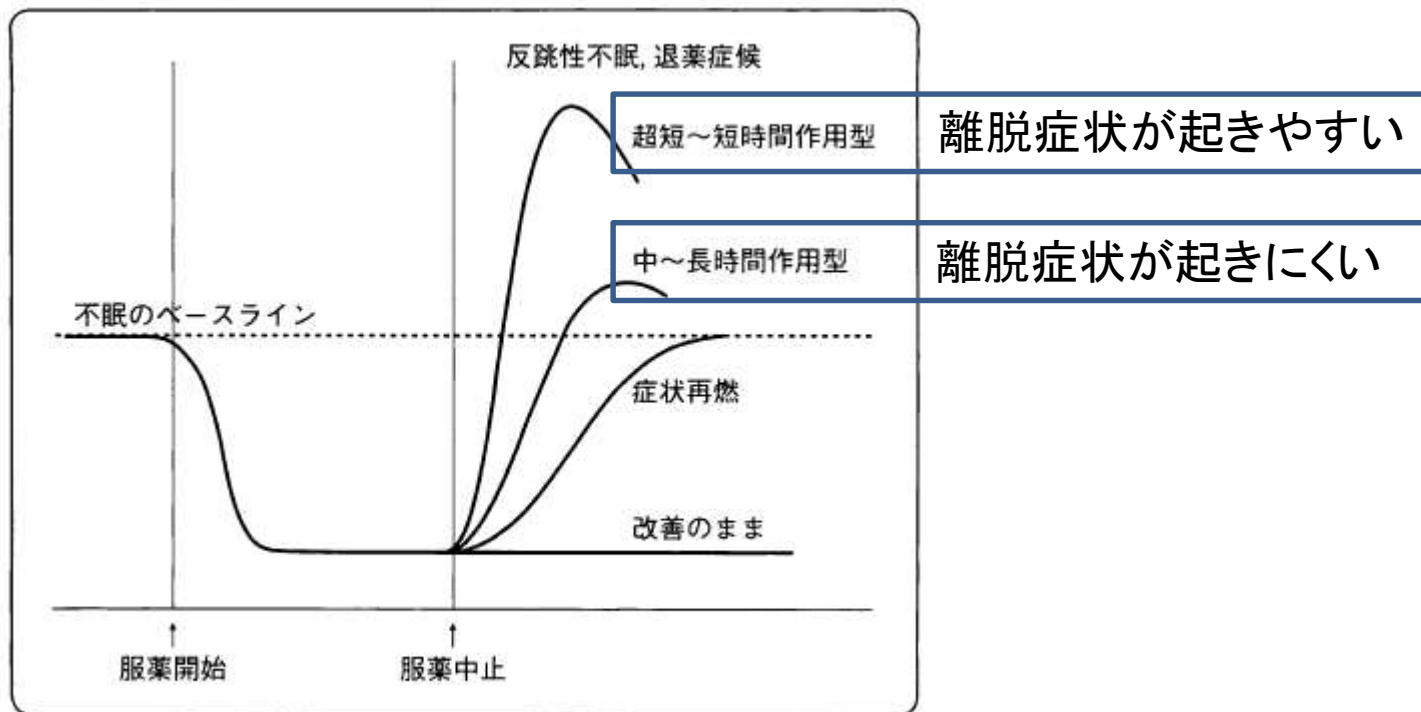


図1 長期連用中の睡眠薬中止後の経過

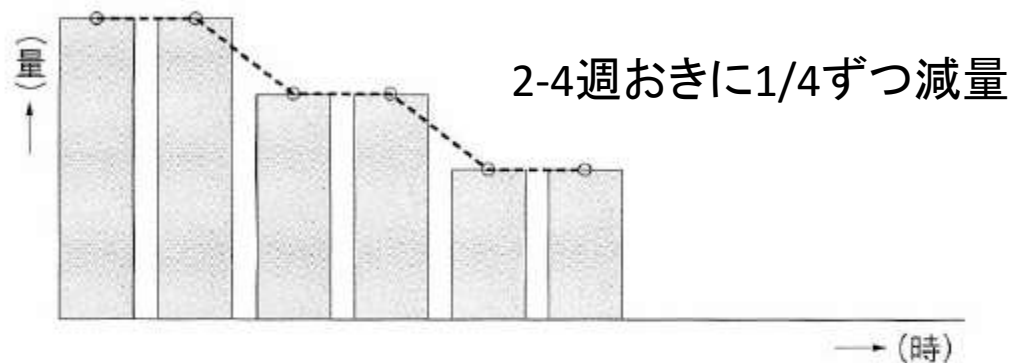
- ① 短時間作用型 → 漸減法 2-4週おきに1/4ずつ減量
  - ② 長時間作用型 → 一定量減量後は 隔日法
- 漸減法と隔日法を組み合わせる

短時間作用型を長時間作用型へ置き換えて中止へ

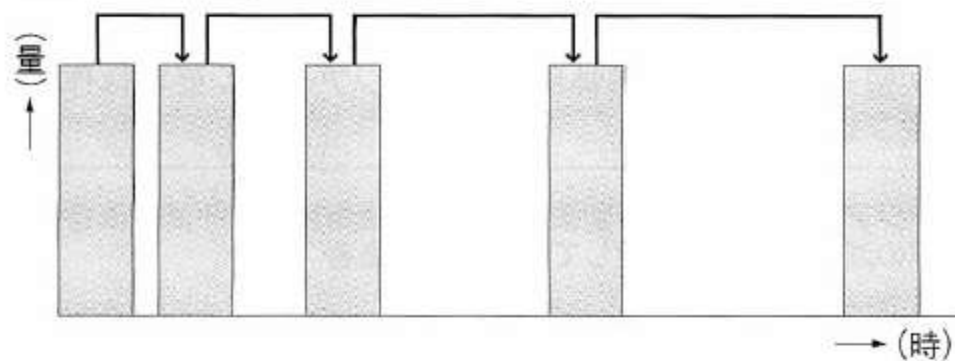
メラトニン作用型或いはオレキシン受容体拮抗薬へ置き換えて中止へ



A. 投与量を徐々に減らす



B. 休薬期間を徐々に延ばす



C. AとBを組み合わせる

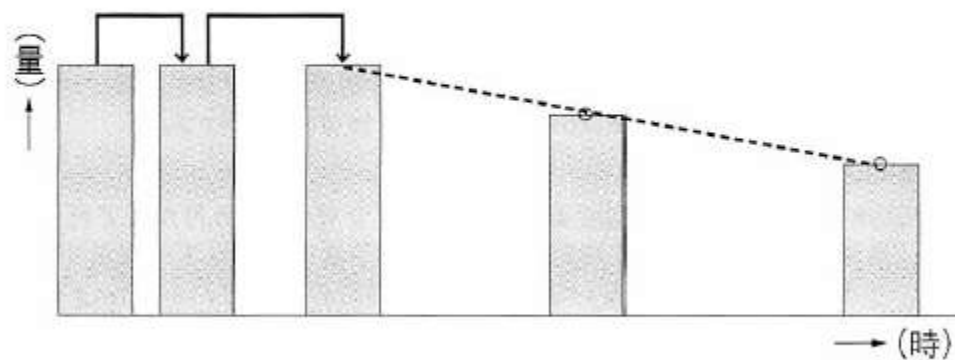


図2 睡眠薬の中止方法

表5 久留米大学医学部精神科のベンゾジアゼピン受容体作動薬離脱プロトコール

ベンゾジアゼピン受容体作動薬を1カ月以上常用し、不眠が改善し、睡眠薬の減少、離脱を希望している不眠症患者

プロトコール：

### 1) 減薬開始前に行う事項

- a) 睡眠および睡眠衛生（環境要因や生活習慣）についての十分な教育、指導を行う。
- b) 現在服用中の睡眠薬を実際にどのように服用しているかの確認を行う。
- c) 現在服用中の睡眠薬の特徴、これから行う離脱法の具体的内容、予測される反跳性不眠、退薬症候群についての十分な説明を行う。

### 2) 減薬の方法

- a) **超短時間型、短時間型睡眠薬を服用中の場合（5～6カ月かけて行う）**
  1. 漸減法を用い、2～4週間ごとに元の投与量の1/4量ずつ減量する。
  2. どうしても中断できない場合には長時間型のクアゼパム15mgを2週間追加投与する。
  3. 漸減法を用い2週間ごとに元の投与量の1/4量ずつ減量し、クアゼパム単剤に置換する。
  4. クアゼパムを2週間かけて1/2量に減量する。
  5. 隔日法を用い、1日おき、2日おき、3日おきとそれぞれ約2週間ずつかけて投薬間隔を延長し中断する。
  6. 中断後は不眠時のみにゾルピデム5～10mgを投与し経過をみる（約1カ月）。
- b) **中時間型、長時間型睡眠薬を服用中の場合（3～4カ月）**
  1. 漸減法を用い2週間ごとに元の投与量の1/4量ずつ、最小用量まで減量する。
  2. 隔日法を用い、1日おき、2日おき、3日おきとそれぞれ約2週間ずつかけて投薬間隔を延長し中断する。
  3. 中断後は不眠時のみにゾルピデム5～10mgを投与し経過をみる（約1カ月）

漸減法

長時間作用型へ置換

漸減→隔日法

漸減法により最少用量へ

隔日法へ

表6 国立国際医療研究センター国府台病院睡眠障害外来の睡眠薬  
離脱法

### 1) 睡眠薬からの離脱が可能かどうかの判定

睡眠薬により不眠が改善している  
睡眠習慣・寝室環境に問題がない  
不眠に対する恐怖感が軽減している  
睡眠薬の減量に対する極度の不安が存在しない  
睡眠時間に対する誤った認識(8時間信仰)がない

### 2) 睡眠薬の減量に伴う症状についての十分な説明

反跳性不眠  
退薬症候群

### 3) 離脱の方法

離脱の過程において耐え難い不眠が出現した場合には、1つ前の段階に戻り、最低2週間経過を観察する。

a) 複数の睡眠薬を併用している場合以下の手順により、1種類1錠まで減量する。

- ① 同様の作用時間の睡眠薬が複数ある場合には、漸減法・隔日法を用い、超短時間型、短時間型、中時間型、長時間型それぞれ1種類ずつとする。
- ② 超短時間型、短時間型、中時間型、長時間型のそれぞれについて、漸減法・隔日法を用いて減量し、それぞれの薬剤の最低剤形1錠ずつまで減量する。
- ③ 短時間型、中時間型、長時間型が併用されている場合には、それぞれの不眠の型に応じて最も適切なものの1つを選び、他の薬剤は漸減法・隔日法を用いて減量・中止する。
- ④ 残った超短時間型、短・中・長時間型睡眠薬から、不眠の型により最も適した睡眠薬を選択する。超短時間型睡眠薬を残す場合には、短・中・長時間型睡眠薬を隔日法により減量・中止する。短・中・長時間型睡眠薬を残す場合には超短時間型睡眠薬を半錠としたのち中止するが、不眠が生じた場合には同じ超短時間型睡眠薬1/2を不眠時薬として頓服させる。

各作用時間の睡眠薬をそれぞれ  
1種類とする

各作用時間の睡眠薬それぞれを  
最低剤型1錠まで減量

不眠の型に応じて他の型の薬剤を  
減量・中止

不眠の型に応じて最も適する  
睡眠薬を選択して他の薬を中止

b) 超短時間型睡眠薬のみを服用している場合

- ① 漸減法により超短時間型睡眠薬1種類半錠まで減量する。不眠が生じた場合には同じ超短時間型睡眠薬1/2～1錠を不眠時薬として頓服させる。
- ② 完全な離脱には無理をせず、不眠が生じた場合には同じ超短時間型睡眠薬1/2～1錠を不眠時薬として頓服させる。最終的に、飲み忘れて眠ってしまう日が次第に増える形で中止できることが多い。

c) 短・中・長時間型睡眠薬のみを服用している場合

- ① 短・中・長時間型睡眠薬を漸減・隔日法により1種類1錠まで減量する。
- ② 漸減法(1/2錠に減量)・隔日法を用いて中止する。どうしても離脱できないときには無理をせず、催眠作用・筋弛緩作用の弱い抗不安薬に置き換える。最終的に、飲み忘れて眠ってしまう日が次第に増える形で中止できることが多い。

漸減法

隔日法



# 抗ヒスタミン薬

表11 抗ヒスタミン薬の鎮静作用による分類

| 一般名              | 商品名            | 推奨用量  | 鎮静作用  | 世代   |
|------------------|----------------|-------|-------|------|
| フェキソフェナジン塩酸塩     | アレグラ           | 120mg | 非鎮静性  | 第2世代 |
| 塩酸エピナスチン         | アレジオン          | 20mg  | 非鎮静性  | 第2世代 |
| エバスチン            | エバステル          | 10mg  | 非鎮静性  | 第2世代 |
| ロラタジン            | クラリチン          | 10mg  | 非鎮静性  | 第2世代 |
| セチリジン塩酸塩         | ジルテック          | 10mg  | 非鎮静性  | 第2世代 |
| オロパタジン塩酸塩        | アレロック          | 5mg   | 非鎮静性  | 第2世代 |
| ベシル酸ベポタスチン       | タリオン           | 10mg  | 非鎮静性  | 第2世代 |
| アゼラスチン塩酸塩        | アゼプチン          | 1mg   | 軽度鎮静性 | 第2世代 |
| メキタジン            | ゼスラン           | 3mg   | 軽度鎮静性 | 第2世代 |
| セチリジン塩酸塩         | ジルテック          | 20mg  | 軽度鎮静性 | 第2世代 |
| オキサトミド           | セルテクト          | 30mg  | 鎮静性   | 第2世代 |
| ケトチフェンフマル酸塩      | ザジテン           | 1mg   | 鎮静性   | 第2世代 |
| d-クロルフェニラミンマレイン酸 | ポララミン<br>など    | 2mg   | 鎮静性   | 第1世代 |
| ジフェンヒドラミン塩酸塩     | レスタミン<br>コーワなど | 30mg  | 鎮静性   | 第1世代 |
| クレマスチンフマル酸塩      | タベジール<br>など    | 1mg   | 鎮静性   | 第1世代 |
| ヒドロキシジン塩酸塩       | アタラックス<br>など   | 30mg  | 鎮静性   | 第1世代 |

# 妊娠

自然流産率15%

自然の先天性異常の発生率2-3%

絶対過敏期 相対過敏期

| 三半期                                                                                                                                                                                         | 第1三半期<br>first trimester |           |           | 第2三半期<br>second trimester                                   |             |             |             | 第3三半期<br>third trimester                                                 |             |             |             |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                                                                                                                                             | ~ 11W                    |           |           | 12 ~ 24W                                                    |             |             |             | 25W ~                                                                    |             |             |             |             |
| 妊娠月数                                                                                                                                                                                        | 1                        | 2         | 3         | 4                                                           | 5           | 6           | 7           | 8                                                                        | 9           | 10          | 11          |             |
| 妊娠週日 (wd)                                                                                                                                                                                   | 0w0d-1w6d                | 2w0d-3w6d | 4w0d-7w6d | 8w0d-11w6d                                                  | 12w0d-15w6d | 16w0d-19w6d | 20w0d-23w6d | 24w0d-27w6d                                                              | 28w0d-31w6d | 32w0d-35w6d | 36w0d-39w6d | 40w0d-43w6d |
| 呼称                                                                                                                                                                                          | 胎芽 embryo                |           |           | 胎児 fetus                                                    |             |             |             |                                                                          |             |             |             |             |
| <div><div>最終月経開始日</div><div>受精・排卵</div><div>妊娠診断可能になる</div><div>6w0d<br/>CRL = 5mm</div><div>8w5d<br/>CRL = 18mm</div><div>9w4d<br/>CRL = 25mm</div><div>体外生活可能</div><div>分娩予定日</div></div> |                          |           |           |                                                             |             |             |             |                                                                          |             |             |             |             |
| 薬剤の影響                                                                                                                                                                                       | all or noneの法則           |           |           | 催奇形性が問題                                                     |             |             |             | 胎児毒性が問題                                                                  |             |             |             |             |
| 説明                                                                                                                                                                                          | 薬剤の影響が残らない時期             |           |           | 妊娠2カ月が最も問題になる。3, 4カ月では性分化への影響などがある。上記矢印は矢の方向に行くほど問題が起こりやすい。 |             |             |             | 胎児の臓器障害、羊水量の減少、陣痛の抑制や促進、新生児期への薬剤の残留が問題になる。胎児への影響は、一般に分娩間近の方(上記矢印の方向)が大きい |             |             |             |             |

(林昌洋, 佐藤孝道 他編: 実践妊娠と薬 第2版 10,000例の相談事例とその情報, じほう, 2010)

図15 妊娠の経過と薬剤の影響



# 認知行動療法

適応

精神生理性不眠

特に慢性期・再発予防

医学的治療も必要なもの

不安障害

うつ病他

適さないもの

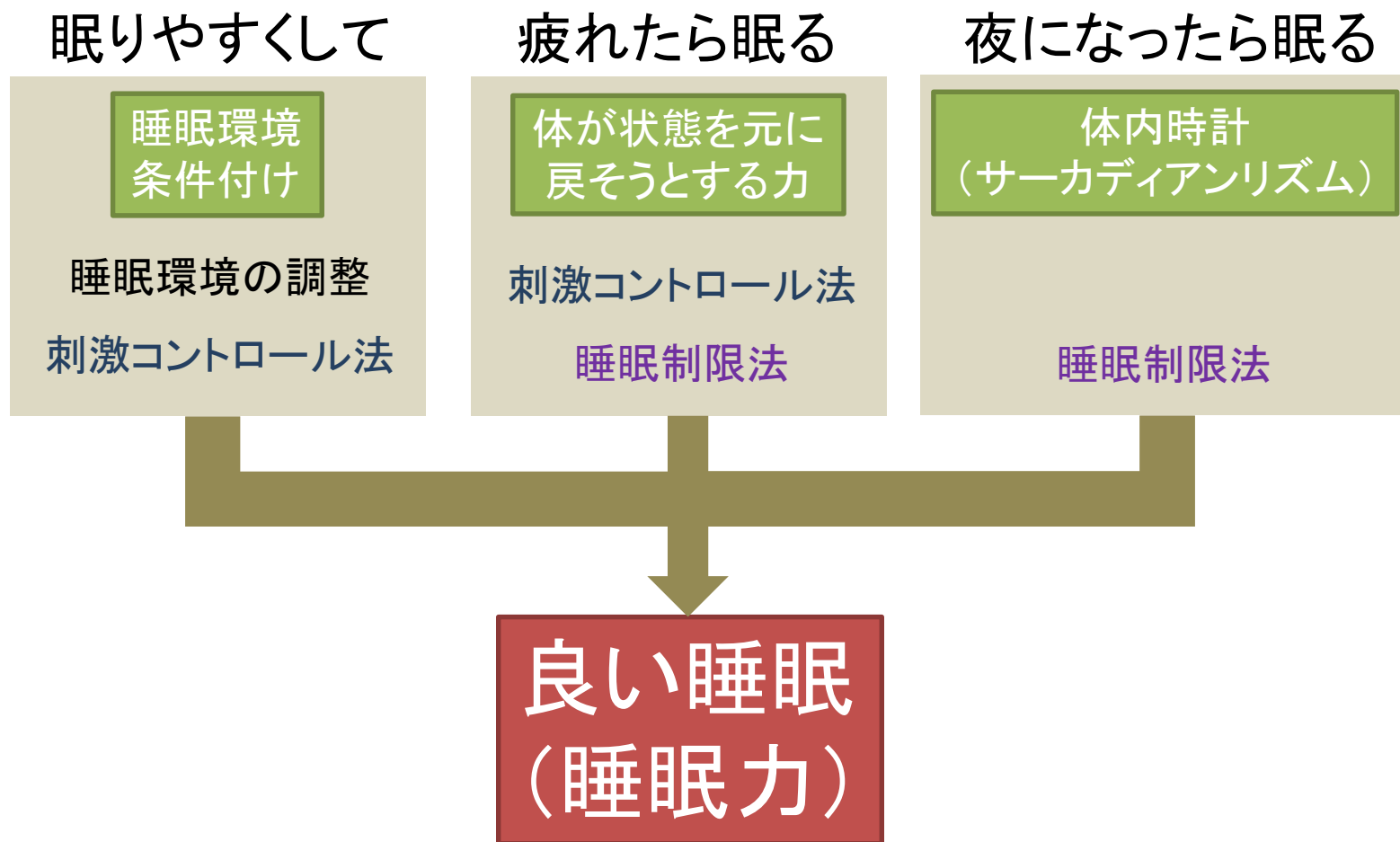
睡眠時無呼吸症候群

むずむず足症候群

更年期症状

前立せん肥大による夜間頻尿

アルコール等薬物依存



①睡眠環境の調整 ②刺激コントロール法 ③睡眠制限法

## 睡眠環境の調整

適度な温度・湿度・静かな環境

睡眠2-3時間前に食事・運動・入浴等を済ます

睡眠2時間前から音楽を聴いたり、軽い読書等でリラックス

決まった時間に起きて明るくする



食事・日昼の活動

# 刺激コントロール法

寝室・寝床・寝る時間に睡眠以外の刺激を持ち込まない

寝床 = 睡眠

寝床 ≠ 読書

寝床 ≠ 考え事

「寝床」と「睡眠」を強く結びつけて、  
寝床に横になったら自動的に眠くなるようにする  
眠くないときは寝床で横にならないで、疲れをため、眠りやすくする

1. 寝床では睡眠以外の行動は避ける
2. 睡眠中に15分以上目が覚めてしまったら、寝床や寝室を出る
3. 眠くなった時だけ寝床に戻る

2. と3. は必要に応じて繰り返す

睡眠がとれても取れなくても、休日でも毎日行う

目が覚めたら早めに寝床を離れ、体の疲れをため、睡眠力を上げる

寝床から出たら、仕事や勉強は避けリラックスできることをする

ソファに横にならず、体のもとへもどそうとする力を高める

(夜中に目が覚めても時計は見ない)

## 睡眠制限法(調整法)

眠れないのに寝床に長くいないようにする

寝床にいても眠れない時間が長いと、睡眠効率の減少・途中覚醒の増加等

睡眠のスケジュールを作りそれに従う(寝床にいる時間を短くする)

体が状態を元に戻そうとする力  
体内時計

の両方の要素から睡眠力を高める

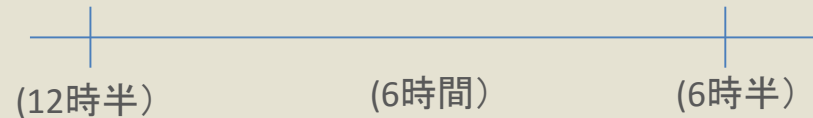
①寝床の中にいてもよい時間を決める

いつもの睡眠時間に30分足す(6時間を切っていれば6時間に設定)

②起床時刻を決める

③就床時間 ①寝床にいる時間 ②起床時刻

③床に入る時間を決める

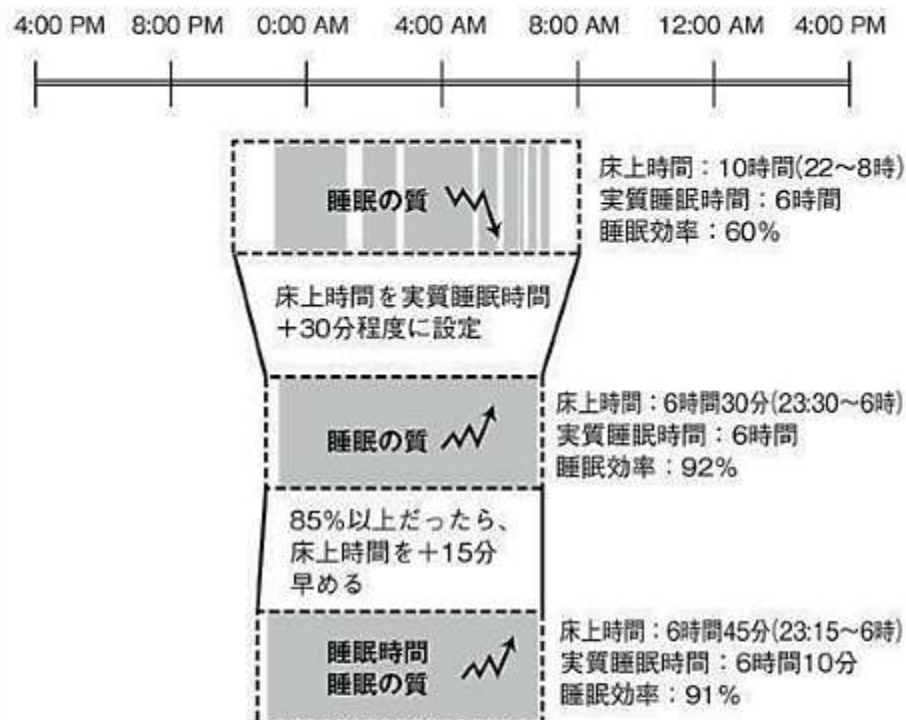


睡眠時間が寝床にいる時間の85%以上ならば、寝床にいる時間を30分延長

85%に達していなければもう1週間同じスケジュール或いは15分間短縮

最初の1-2週間は辛くても  
4週間には殆どの人で睡眠が改善される

図表27 睡眠調整法の手順



調整方法

- 睡眠効率が85%以上だった場合→床上時間+15分
- 睡眠効率が80～84%だった場合→同じ時間設定を継続
- 睡眠効率が80%未満だった場合→床上時間-15分

★週単位（もしくは月単位）で睡眠状態を確認しながら、質の良い睡眠をしっかりと取りましょう



(1) ここ1週間の平均睡眠時間を計算し、眠る時間を設定します。実質睡眠時間プラス30分が目安です(5時間未満の場合は、5時間に設定します)。

(2) 起床時刻を決めて、毎日、その時間には起きるようにします。

(3) 起床時刻から、平均睡眠時間を引いた時間を就寝時間にします。

(4) 寝床に横になるのは、眠くなった時か、設定した就寝時間になった時だけにします。

(5) 約15分経っても寝つけない時は、寝床を出て「疲れ」を溜めます。リラックスできることをして、再度眠くなったら寝床に入ります。

(6) 眠ること以外の活動(性交渉は除く)で、寝床は使わないようにします。

(7) 眠くても日中や夕方の昼寝は避け、いつもどおりの生活(仕事、趣味、日課など)を続けて「疲れ」を溜めます。

(8) (2)～(7)を1週間続けます。

(9) 1週間の睡眠効率を計算し、以下の要領で睡眠時間を調整して、再び(2)～(7)を続け、1週間ごとに睡眠状態を確認します。

■睡眠効率が85%以上だった場合→就寝時間を15分早める

■睡眠効率が80～84%だった場合→同じ時間設定を継続する

■睡眠効率が80%未満だった場合→就寝時間を15分遅らせる

睡眠効率 = 1週間の平均睡眠時間 ÷ 1週間の平均床上時間 × 100

図表29 睡眠調整法の実施例

就床～起床時刻：1:00～7:00（6時間）

| 質問                                                                                              | 日付  | 例) 15日            | 23日          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------|--------------|
|                                                                                                 |     | 木曜日               | 木曜日          |
| 1. 私は、__時から__時まで昼寝をしました<br>(昼寝をしたすべての時刻を記入)                                                     | 15日 | しなかった             | しない          |
| 2. 私は睡眠を促すために、__薬を__錠 (mg)、<br>お酒を__杯飲みました。                                                     |     | ゾルピデム<br>1錠 (5mg) | プロチゾラム<br>1錠 |
| 3. 私は__時に寝床に入りました。                                                                              |     | 22:30             | 1:00         |
| 4. 私は__時に電気を消して寝ようとしてしました。                                                                      |     | 23:00             | 1:00         |
| 5. 電気を消した後、約__分で眠りました。                                                                          |     | 45                | 30           |
| 6. 私は夜、寝た後に__回目が覚めてしまいました。                                                                      |     | 3                 | 1            |
| 7. 目が覚めてしまった後、__分間眠れませんでした。<br>(特に、目覚めた後のそれぞれの時間)                                               |     | 20<br>30<br>10    | 10           |
| 8. 私は__時に目が覚めました。<br>(最後に目が覚めた時間を記入)                                                            | 16日 | 6:30              | 7:00         |
| 9. 私は__時に寝床から出ました。                                                                              |     | 7:00              | 7:05         |
| 10. 今朝起きた時、どれくらいよく眠れたと感じ<br>ましたか?<br>まったく          いくらか          非常に眠れた<br>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |     | 1                 | 7            |
| 11. 日中の活動にどのくらい支障をきたしましたか?<br>まったく          いくらか          非常にきたした<br>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10       |     | 4                 | 4            |
| 睡眠時間 (合計) ○—□ (分)                                                                               |     | 345分              | 320          |
| ベッドにいた時間 (合計) ○ (分)                                                                             |     | 510分              | 365          |

睡眠効率：1週間の合計睡眠時間分  $\frac{2315}{2605}$  ÷  
1週間のベッドにいた時間の合計時間 分 × 100 = 89%

# 予後

慢性化すると難治性

70%は1年後も不眠が持続  
寛解後も50%は再発

うつ病患者の残遺不眠は、うつ病寛解後も残遺しやすく症状も難治性  
慢性不眠症がうつ病の発症リスクを高める(平均で2.1倍高める)

生理的過覚醒のクールダウン→残遺不眠やうつ病の再燃の抑止効果？

不眠医療、不眠科学で解決すべき課題 三島和夫 臨床精神薬理19:127-136,2016

# 概日リズム睡眠障害

# 定義

睡眠覚醒パターンと社会生活スケジュールとの解離

社会的、職業上の生活上の支障が引き起こされている

社会的スケジュールに合わせたいという強い意志があり、  
努力しているのに同調できない

表 1 概日リズム睡眠覚醒障害 (CRSWD) の一般的診断基準<sup>1)</sup>

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A. 以下のいずれかによる慢性、あるいは反復性の障害された睡眠覚醒パターンが存在.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>1) 概日時計機構の変化.</li><li>2) 個人の環境や社会・仕事スケジュールにより必要とされる、あるいは望ましい睡眠覚醒スケジュールと内因性の概日リズムの間の不整合.</li></ul> <p>B. 概日リズムの分裂は、不眠、日中の過剰な眠気的一方あるいは両方をもたらす.</p> <p>C. 睡眠と覚醒の障害は、強い苦痛や、精神・身体・社会・職業・教育など重要な機能に障害を引き起こす.</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 概日リズム

自然環境や天敵の活動の

日内変化(24時間の明暗変化により検出)

季節変化(日長時間の変化により検出)          を予測し

環境変化・外敵出現にあらかじめ対応するためのシステム

地球上の生物の大部分が概日リズム機構を持つ

遺伝子発現のフィードバックループが基本

高等になると、マスターロックとなる体内時計が出現          人では視交叉上核

睡眠の時間帯を決定する因子

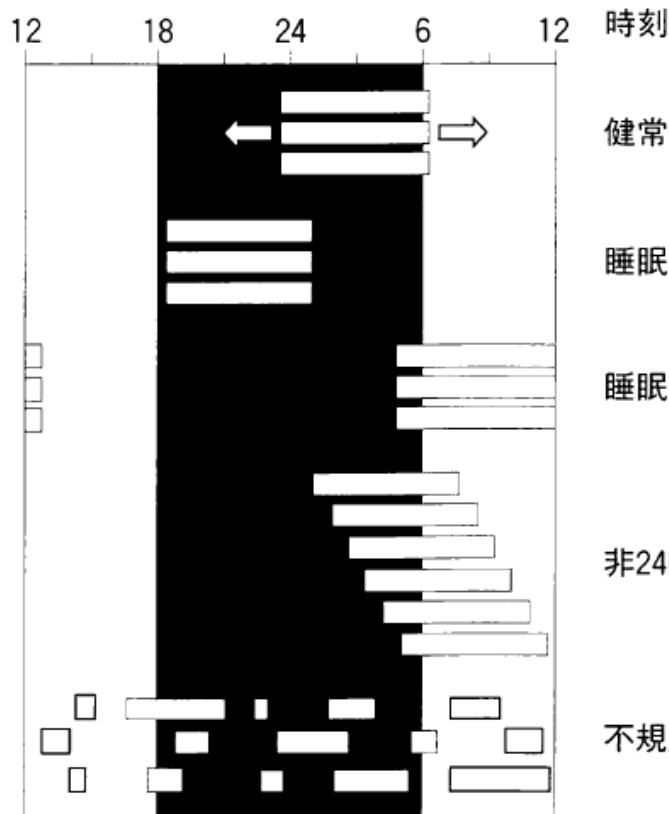
睡眠負債: 覚醒し続けた長さ日中蓄積した疲労

概日リズム: 体内時計が作り出す活動と休息のリズム

＞ 交互作用



個体に同調能力の問題によるCRSWD



時刻

健常者

睡眠覚醒位相前進障害

睡眠覚醒位相後退障害

非24時間睡眠覚醒リズム障害

視覚障害者(明暗周期の欠如)

社会的活動(精神障害者・人格障害)

不規則睡眠覚醒リズム障害

中年期に発症(中高年の1%)

平均発病年齢20歳

社会的心理的環境的要因が大

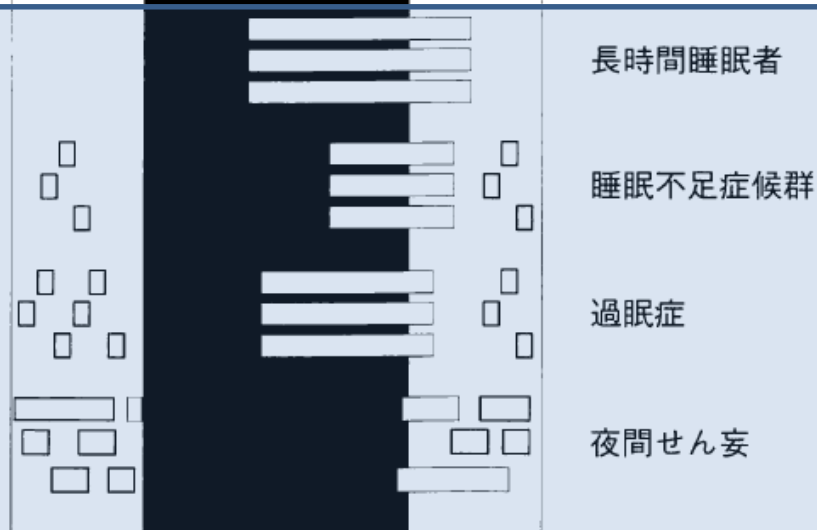
24時間より長い周期

概日リズムの欠如

同調因子の欠如

高齢者

鑑別疾患



長時間睡眠者

睡眠不足症候群

過眠症

夜間せん妄

環境要因の問題によるCRSWD

交代勤務障害

時差障害

概日リズム睡眠障害 回ヶ谷浩邦他 睡眠医療8:1 73-180, 2014

図2 CRSWD, および鑑別すべき状態でみられる睡眠覚醒パターン

# 治療

多くの場合睡眠薬や向精神薬は無効

毎日適切な時間帯に同調因子が体内時計に入力されることが必要

## 1. 睡眠衛生・薬物摂取の是正

不適切な同調因子の是正（日昼暗い部屋・早朝深夜に高照度光・不適切な朝日）

睡眠を妨害する生活（就眠前の運動・入浴・興奮・長時間の昼寝・過剰な嗜好品）

長時間作用型睡眠薬・向精神薬の漸減、中止

## 2. 時間療法 一定時刻に強制的な覚醒を続け、望ましいスケジュールに同調させる

## 3. 高照度光療法 2500ルクス以上の高照度光

## 4. メラトニン・メラトニンアゴニスト 最も有効

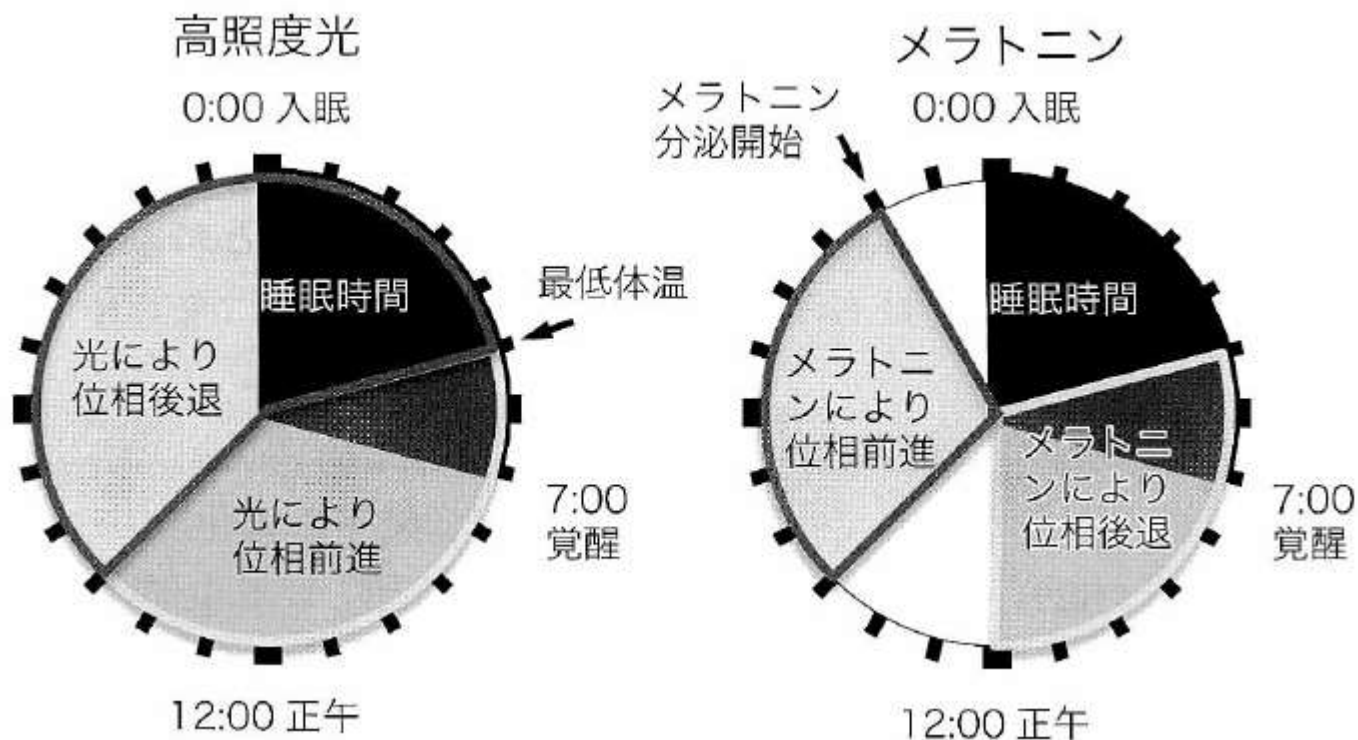
後退障害 前日寝付けたじこくの一8時間前に投与

非24時間 望ましい入眠二黒の一8時間前

## 5. ビタミンB12 概日リズムの同調作用の強化 非24時間→24時間化

## 6. 超短時間型睡眠薬 臨床用量の数倍一数十倍で概日リズム前進・後退作用

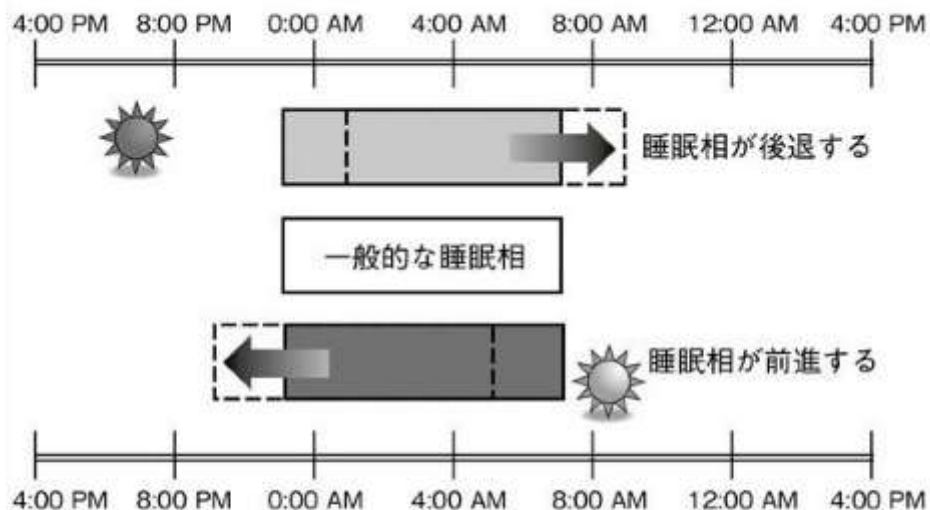
時差障害・二次性のCRSWD・不適切な睡眠衛生による後退型等に有効



概日リズム睡眠-覚醒障害 三島和夫 臨床精神医学43 (7) : 1005-1011,2014

|       |                               |      |
|-------|-------------------------------|------|
| 高照度光  | メラトニン分泌開始(睡眠開始2時間前)から睡眠の初め2/3 | 位相後退 |
|       | 睡眠終わり1/3から覚醒後約4時間             | 位相前進 |
|       | (1-2時間の位相調整が可能)               |      |
| メラトニン | 睡眠中頃から午前中                     | 位相後退 |
|       | 睡眠開始約8時間前から睡眠開始頃まで            | 位相前進 |

**図表21** 光と体内時計の関係



朝の時間帯の光：

睡眠相は前進します。夜早い時間に眠くなり、朝早く目覚めやすくなります。

夜の時間帯の光：

睡眠相は後退します。夜眠れる時間も朝起きる時間も遅くなります。

# 時差障害

## 診断

表1 時差型による概日リズム睡眠障害の診断基準

- A. 少なくとも2つ以上の時間帯域を通過する時差飛行に関係して生じる不眠または過度の眠気が主訴としてある。
- B. 旅行後の1～2日以内に日中のパフォーマンス能力の低下、全身倦怠感、胃腸機能障害などの身体症状がある。
- C. この障害は、他の睡眠障害、つまり医学的・神経学的疾患や精神障害、治療薬や常用物質障害によりうまく説明できない。

## 原因

外的脱同調

脳内生物時計と現地の生活時間とのずれ

内的脱同調

生物時計に支配された  
概日リズム同士のずれ

減圧された低酸素環境

夜間フライトの睡眠不足・疲労等

## 症状

睡眠障害(中途覚醒・入眠困)

日昼の眠気

精神作業能力低下

疲労感

食欲低下

ぼんやりする

ICSD-2

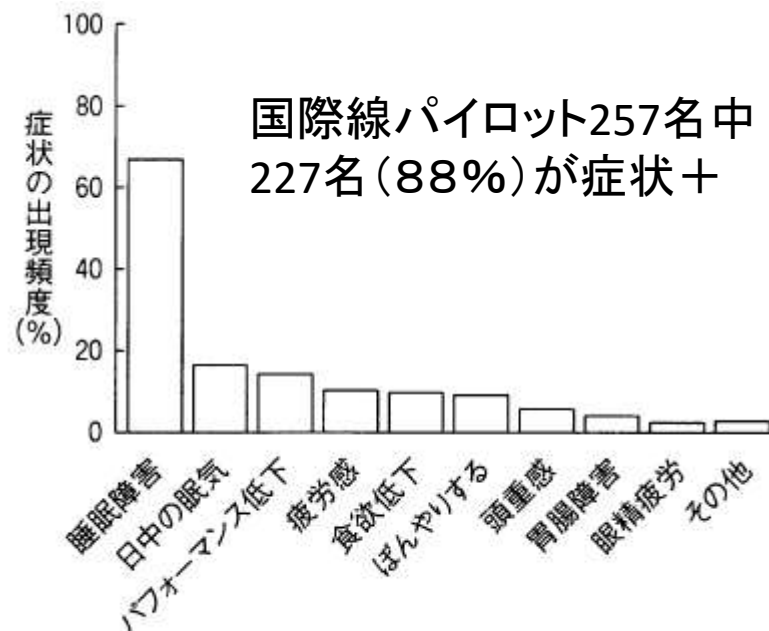


図1 時差型の出現症状とその頻度<sup>6)</sup>

## 時差型に影響する因子

順行性再同調

外部の同調因子と同じ方向に位相変化

再同調しやすい

逆行性再同調

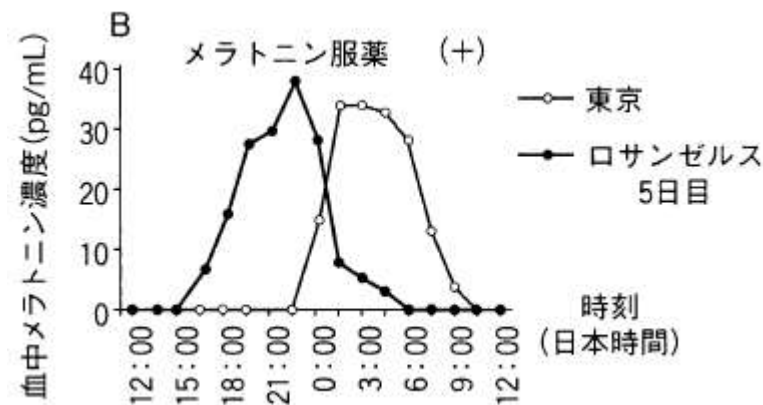
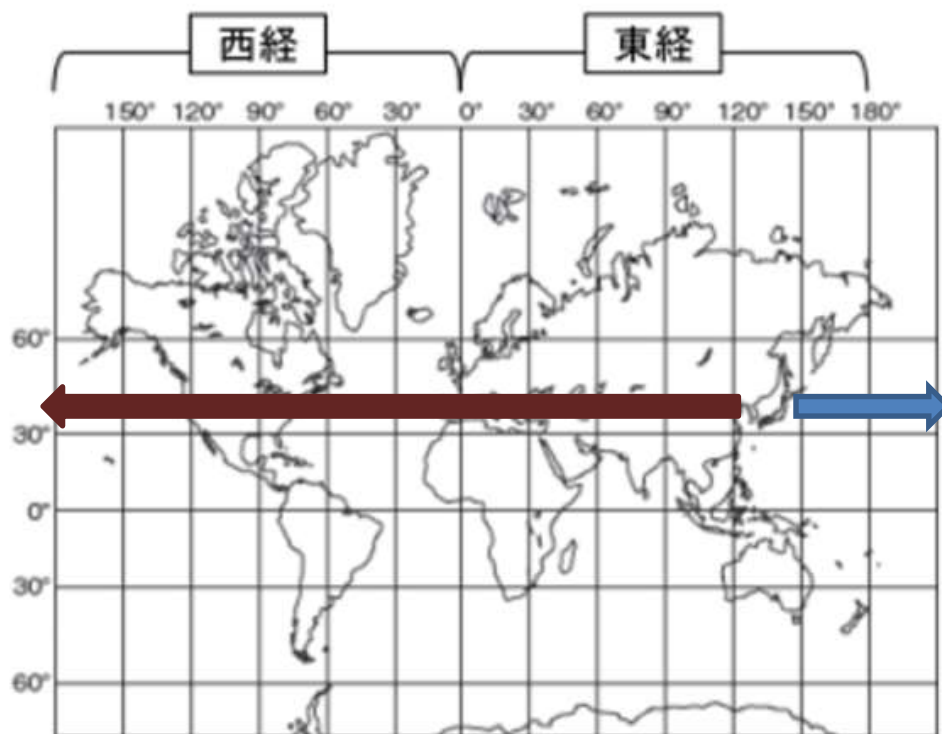
外部の同調因子と逆方向に位相変化

再同調しにくい

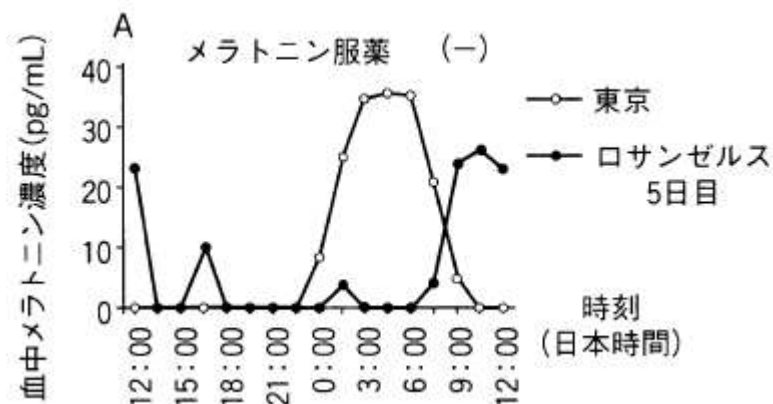
年齢

朝型と夜型

仮眠



順行性再同調



逆行性再同調



## 対策

睡眠・活動・食事のタイミング等の同調因子を早く現地時間に合わせる

短時間作用型睡眠薬

メラトニン服薬

高照度光

# 過眠症

# ナルコレプシー

## 疫学

有病率 世界の平均:0.05%(2000人に一人) 日本:0.16%(600人に一人)

## 発症年齢

10歳代が多い(14-16歳ピーク:40歳以降の発症は稀)

## 成因

オレキシン神経の(自己免疫機序による?)後天的破壊に伴う神経伝達障害  
遺伝的要因は少ない(一卵性双生児での一致率は約20%と低い)

## 症状

1) 昼間の著しい眠気(昼前から昼寝ゾーンで強度になる。朝はOK)

5ー15分程度の居眠りを繰り返す。居眠り後すっきりすることが多い

職場での不適応・疲れ・だるさとして訴えられることもある

特に小児では、不機嫌・集中力低下・時に多動の形で出ることも

## 2) レム睡眠関連症状

### i) 情動脱力発作(カタプレキシー)

大笑い・怒ったとき・ビックリした時等に誘発される

数秒、長くても1-2分の持続する抗重力筋の脱力

部位: 膝・下肢全体ないし腰(崩れ落ちる)・上肢・顔面  
(口元に生じて呂律が回らなくなったり、開眼できないことも)

小児では、首脱力・挺舌・眼瞼下垂・顔面及び全身緊張低下等含める  
典型例では、生涯発現回数が10回以上

長期経過中に徐々に減少していく人もいる

### ii) 睡眠麻痺(金縛り)

入眠期ないし出眠期に、重いもののがのしかかってくる感じで  
身体が動かせなくなる。周囲に人の気配(ないしは人影)を感じる  
ことがある

### iii) 入眠時幻覚(寝入り及び寝起きに生じる幻覚症状)

明瞭な幻視、錯視(多くは人影、動物など)、浮遊感、  
幻聴様体験が生じる。多くは入眠時の夢体験にとどまる

## 3) 夜間の睡眠分断

浅眠傾向、睡眠分断傾向を示しやすい

不眠と表現されることもある。

## 診断

## 睡眠発作＋情動脱力発作



臨床的にナルコレプシーと診断してよい

睡眠障害国際分類(ICSD)の診断基準（日本睡眠学会推奨）

### ICSD-2

情動脱力発作を伴うもの

睡眠発作＋情動脱力発作の明確な既往

情動脱力発作を伴わないもの

睡眠発作＋MSLT基準

### ICSD-3

情動脱力発作を伴うもの

睡眠発作＋情動脱力発作の存在 に加え

MSLT基準 又は 髄液オレキシンA濃度低値 が存在

情動脱力発作を伴わないもの

睡眠発作＋MSLT基準

（髄液オレキシンA濃度が未測定か、測定した場合にオレキシン欠乏がない）

\* MSLT基準（睡眠潜時反復検査）

平均睡眠潜時 $\leq$ 8分＋入眠後15分以内にREM睡眠が2回以上

## 治療

### 過眠症に対する治療

#### 中枢神経刺激薬

①モダフィニル(モディヲダール)

依存性回避 半減期12時間:朝1回投与

②メチルフェニデート(リタリン)

実効時間4時間程度:1日1-3回投与

③ペモリン(ベタナミン)

半減期12時間:朝1回投与:肝障害

#### 生活習慣の見直し

①十分な夜間睡眠/規則的な生活

②昼休み等に短時間の昼寝/数時間に1回ずつ計画的に昼寝

③適宜カフェインの摂取

### REM睡眠関連症状に対する治療

抗うつ薬(REM睡眠の抑制)

クロミプラミン、イミプラミン(10-75mg)・SSRI・SNRI

### 睡眠分断への治療

中途覚醒を減らす目的で、ベンゾジアゼピンないし、そのアゴニストの睡眠薬

短時間ないし中間型作用の薬剤



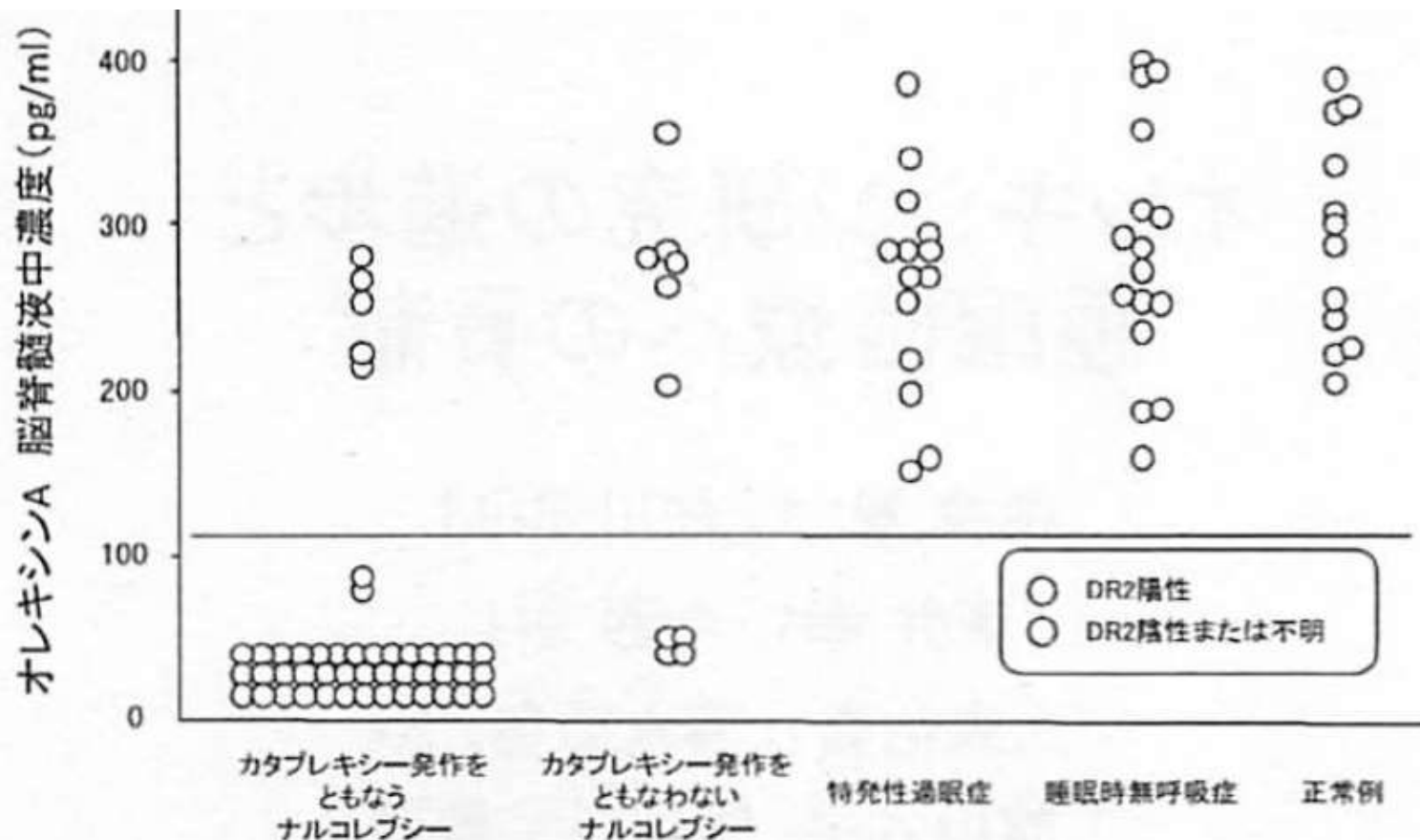


図1. 過眠症における髄液オレキシンA濃度

秋田大学で測定を行った種々の過眠症および正常例におけるオレキシンAの脳脊髄液中濃度を示す。各丸が1症例を表す。黒丸はHLA DR2陽性、白丸は陰性または不明例。髄液オレキシンが200pg/ml以上は健常人のレベルとされる。110 pg/ml以下が低値である。カタプレキシー発作をともなうナルコレプシーでHLA DR2陽性例ではほとんどが低値を示す。カタプレキシー発作をともなわないナルコレプシーではHLA陽性であればオレキシンAの脳脊髄液中濃度が低値の場合もある。特発性過眠症や睡眠時無呼吸症候群ではほぼ正常。

# 特発性過眠症

## 疫学

有病率は不明だがナルコレプシーの1/4－3/4と推測されている  
発症は10-20歳代 性差は不明  
家族内発症の報告もあるが、遺伝様式は不明

## 臨床

昼間の眠気と居眠りを主症状  
眠気の程度は弱く、睡眠発作は生じない  
眠り込むと1時間以上を要し、目覚めはすっきりしていない  
無理に覚醒させると見当識障害を呈することがある(錯乱性覚醒)  
脱力発作はないが、睡眠麻痺と入眠時幻覚はみられることがある  
夜間睡眠は長めのことが多い

## 診断

若年で発症し、昼間の過剰な眠気を慢性的に訴え、  
ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群が否定される  
即ち、脱力発作、激しいいびきがない

## 治療

中枢神経刺激薬(効果はナルコレプシーに対するよりも劣る)  
規則正しい生活習慣

# 反復性過眠症

## 疫学

稀：有病率は不明      男性＞女性（2-3倍）

初発はほとんど10歳代

## 臨床症状

強い傾眠を呈する時期(傾眠期)が3日から3週間持続し、  
自然に回復してまったく症状がなくなる(間欠期)

前駆症状：頭重，倦怠感，離人感を訴える時期が2～3日みられることが多い

傾眠期      1日中臥床・食事と排せは自発的に行うことができる。  
患者を目覚めさせることはできるが、  
そのときの患者の見当識は保たれているものの荘乎としており、反応は  
鈍く精神活動は不活発  
健忘を残すことが多い

## クライネ・レビン症候群

傾眠期に過食，ときにそれに加えて性欲亢進や攻撃性などの精神症状を伴う  
男性に多い

## 診断

3日～3週間持続する傾眠期が反復して出現  
傾眠期にも食事と排泄を自力で行える  
間欠期には完全に無症状

うつ病との鑑別

傾眠期の持続はうつ病に比べ著しく短い

## 治療

規則正しい生活習慣/睡眠不足・飲酒を避ける  
リーマスの投与  
加齢に伴い次第に傾眠期の頻度は減少する

# 睡眠時呼吸関連障害

# 睡眠時無呼吸症候群

中枢性:稀 中枢経系や心臓の機能不全のために、間欠的あるいは周期的な呼吸努力の減少ないし消失が認められるもの

閉塞性 気道閉塞の結果、持続的な呼吸努力を行うものの適切な換気が行われないもの

成人

小児 生頻度は0.7～10.3%とされている。  
上気道閉塞は主としてレム睡眠中に生じる。小児は成人より呼吸数が多くて機能的残気量が少ないので、短いOSAでも高度の低酸素血症が生じる。

日中の過剰な眠気を生じるが、小児の場合、多動や落ち着きのなさ、学習上の問題が目立つこともある。身体発育の遅れが生じることがある。右心室機能不全や全身性高血圧がOSAの小児で報告されている

頭蓋骨の発育障害による変形やリンパ組織の肥大(肩桃やアデノイド)が原因として最も頻度が高いが、肥満もまた危険因子

# 閉塞性睡眠時無呼吸症候群

## 疫学

非常に多い

2-4% 少なくとも1%

潜在患者数 $\geq 200$ 万

米国大規模調査

AHI $\geq 5$

成人男性 57.6% 女性 36.1%

Balwin他2004

大阪府某企業男性職員300人以上

AHI $\geq 5$  59.7%

AHI $\geq 15$  22.3%

Nakayama他2008

AHI $\geq 5$  かつ眠気のあるOSASは17.6%

## AHI 無呼吸・低呼吸指数

### 無呼吸

口、鼻の気流が10秒以上停止すること。

### 低呼吸

10秒以上換気量が50%以上低下すること。

### 無呼吸・低呼吸指数

1時間あたりの無呼吸と低呼吸を合わせたもの。

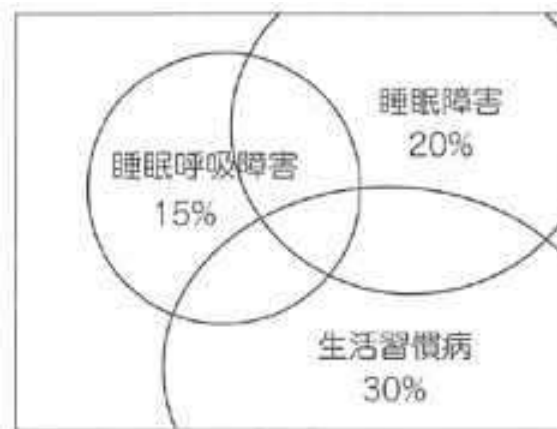


図 4-1 睡眠呼吸障害と関連疾患



表 2 DSM-5 における閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸 (obstructive sleep apnea hypopnea) の診断基準

---

A. 以下の 1 または 2

1. 睡眠ポリグラフ検査で、睡眠 1 時間あたりの閉塞型の無呼吸または低呼吸の数が 5 回以上で、以下の症状のどちらかがみられる
  - a. 夜間の呼吸の障害：睡眠中のいびき，荒い鼻息 (snorting) / あえぎ呼吸 (gasping) あるいは呼吸の停止
  - b. 日中の眠気，倦怠感あるいは十分回復の得られない睡眠。それらは他の精神疾患，睡眠関連疾患，身体疾患で説明できない
2. 付随する症状の有無にかかわらず，睡眠ポリグラフ検査で，睡眠 1 時間あたりの閉塞型の無呼吸または低呼吸の数が 15 回以上

重症度分類

軽度：無呼吸低呼吸指数が 15 未満

中等度：無呼吸低呼吸指数が 15 以上 30 以下

重度：無呼吸低呼吸指数が 30 を超える

---

## 症状

### 覚醒時

1. 日中の過眠・記憶力、集中力低下
2. 起床時の頭痛・頭重感
3. 性欲低下・インポテンツ(ED)
4. 性格変化・抑うつ状態

無呼吸による睡眠の断片化と深睡眠の欠如  
高二酸化血症→脳血流量↑→頭蓋内圧↑  
高頻度で合併(慢性低酸素症による抹消神経障害、深睡眠欠如→テストステロン↓等?)  
OSASの18%に抑うつ状態を合併。  
うつ病患者の18%がOSASを合併。

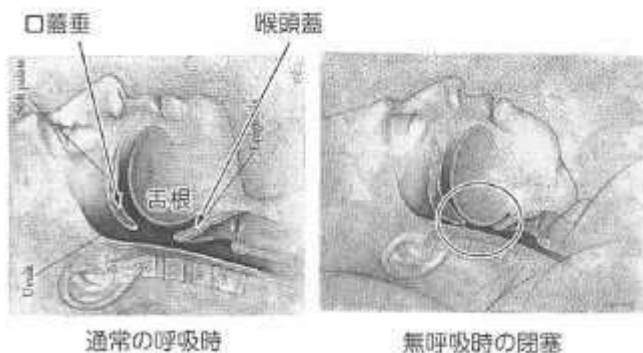
### 睡眠時

1. 睡眠中交互に繰り返されるいびきと呼吸停止(いびきがないこともある)
2. 体動(無呼吸関連) 無呼吸後。呼吸再開時の覚醒反応に伴う  
睡眠中の下肢の運動→脳の微小覚醒→周期性四肢運動障害
3. 不眠・中途覚醒
4. 夜間頻尿 無呼吸→胸腔内圧の高度陰圧化→静脈血流量↑→睡眠中に  
心房性Na利尿ペプチドの持続分泌→夜間尿量↑

## 病態

舌根の沈下等による気道の狭小化(睡眠による筋緊張の低下)

気道が狭くなり気流が通過すると振動していびき



肥満

20%扁桃肥大

30%鼻疾患

## 合併症

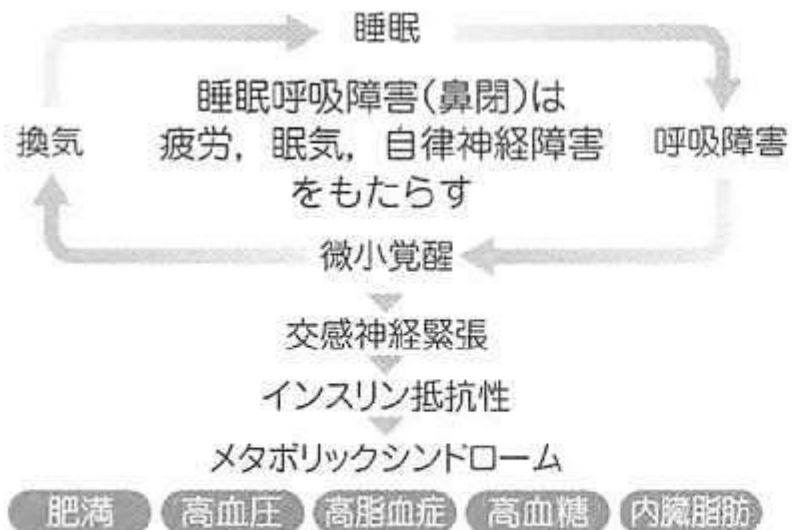


図 4-4 睡眠呼吸障害とメタボリックシンドロームの関連

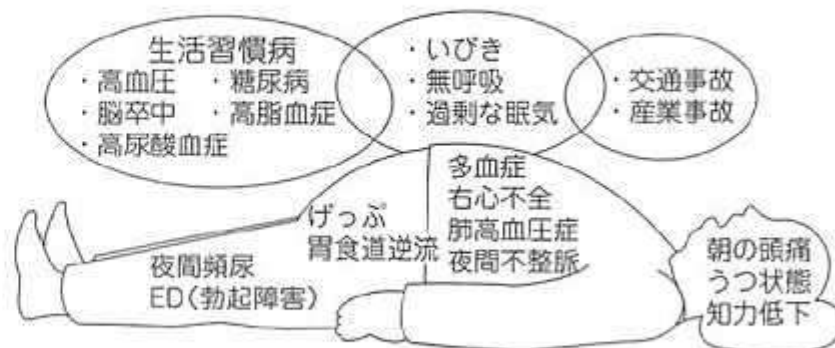


図 4-5 睡眠時無呼吸症候群の多彩な症候

表 4-2 睡眠時無呼吸症候群をきたす疾患（非侵襲的換気療法研究会，2004）

---

**鼻閉をきたす疾患**

鼻アレルギー

鼻茸

鼻中隔彎曲症

**咽頭疾患**

扁桃肥大（アデノイド，口蓋扁桃肥大，舌扁桃肥大，慢性扁桃炎）

下顎後退，小顎症（ピアール・ロバン症候群）

**喉頭疾患**

両側反回神経麻痺による声門狭窄

喉頭腫瘍

**全身性疾患に関連したいびき**

肥満症

心疾患（心不全，心筋梗塞，肺高血圧症）

甲状腺機能低下症

Multiple System Atrophy（脊髄小脳変性症）

先端巨大症

脳血管障害

Arnold-Chiari 奇形

**薬物に関連したいびき**

アルコール飲用

精神安定薬

抗うつ薬

神経筋弛緩薬

## 治療

1. CPAP(鼻マスク式持続陽圧呼吸療法continuous positive airway pressure)
2. 口腔内装置(マウスピース)
3. 手術
4. 減量
5. 側臥位

# 睡眠時随伴症

# レム睡眠覚醒障害

## レム睡眠行動障害

### 疫学

有病率は不明 夢を見て実際に暴力行為を生じた人 0.4%

特発性 60% 50-60歳以降 男>女

症候性 40%パーキンソン病, レビー小体症, 脊髄小脳変性症などの脳幹部の疾患で高頻度

パーキンソン病・レビー小体症の前駆症状としても

神経疾患, 薬物, アルコールなど種々の要因が発症因子になっている

### 症状

夢の内容と一致した激しい寝言や叫び声、行動

レム睡眠の朝方に多く、簡単に覚醒させることができる

覚醒直後より疎通性は良好で、異常行動と一致した夢内容を想起できる

### 診断

終夜睡眠ポリグラフ検査で、レム睡眠中に筋放電の亢進

### 治療

環境調整 寝室環境の改善→危険を避ける

クロナゼパム、イミプラミン、パロキセチン、抑肝散、ドネペジル等



## ICSD=3 診断基準

- A. 睡眠中に声を出す、あるいは複雑な動きや行動が繰り返しみられる。
- B. この行動が PSG でレム睡眠中にみられることが確認される。あるいは臨床経過から行動が夢内容に関連していることより、レム睡眠中におきていることが予測される。
- C. PSG で RWA\* がみられる。
- D. この異常が他の睡眠障害、精神疾患、薬剤、薬物乱用などでは説明ができない。

\* RWA : REM sleep without atonia

\* A ～ B の全てを満たす必要がある。

## 悪夢障害

3-6歳(しばしば見る5-30%:時々30-90%)に多く、一般人口の2-8%に悪夢の問題  
人格特性・精神症状・PTSD・アルコール・薬剤(抗うつ薬、降圧剤、睡眠薬等)

## レム睡眠の多い睡眠後半に起きることが多い

(レム睡眠中、入眠時だけではなく、ノンレム睡眠特に睡眠段階2でも見ることがある)

すぐに覚醒し、失見当はなく意識は明瞭で、悪夢を覚えている

悪夢は意識下された体験に基づいたものが多く、夢の内容は連続的で鮮明で現実性に富んでいる。

## 診断

上記悪夢+機能の障害(気分・睡眠拒否・睡眠分断・行動的問題・日昼の眠気  
倦怠感、活力の低下・仕事学習面での機能低下・対人関係、社交性の障害)

## 治療

1. 自然寛解
2. 環境調整 :親の添い寝・寝室を共にする(予防あるいは慢性化の予防)
3. 薬物療法      降圧剤    ミニプレス( $\alpha 1$ アドレナリン受容体拮抗薬)  
                                        カタプレス( $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬)
4. 精神療法 :系統的脱神作療法・イメージリハーサル療法・CBT

表 1 国際睡眠障害分類 (ICSD-3) 第 3 版における悪夢障害の診断基準

- 
- A. 繰り返し起きる長時間の極めて不快な、想起できる夢。夢内容は通常生死や身体  
の安全に関わる脅威である。
- B. 不快な夢から目覚めた時、すぐに覚醒し見当識は鮮明である。
- C. 夢体験や夢内容によって起きる覚醒による睡眠障害によって、臨床的に重大な障害や  
社会的、職業への支障がもたらされる。または、他の機能的な重要な領域において、  
下記の項目の少なくとも 1 つが生じる。
1. 気分の障害
  2. 睡眠拒否 (例えば、就寝不安、睡眠恐怖)
  3. 認知障害 (例えば、悪夢の映像の想起、集中力・記銘力の低下)
  4. 保護者や家族の作業機能へのマイナス効果 (例えば、睡眠の分断)
  5. 行動的問題
  6. 昼間の眠気
  7. 倦怠感、活力の低下
  8. 職業面、学習面での機能低下
  9. 対人関係・社交性の障害
-

# ノンレム睡眠覚醒障害

## 睡眠時遊行症・睡眠時驚愕症

### 疫学

性差なく小児の15%前後

遊行症 発症5歳前後・12歳ころピーク

驚愕症 発症5-7歳・ピークも同様

### 症状

遊行症 徘徊 起き上がる、物置で放尿等(ケガをしがち)

呼びかけ等周囲からの刺激に反応しない

睡眠の最初3時間以内に生じ、エピソードは30分以内

エピソード終了間際の記憶があることは稀(そのまま再入眠時にはない)

驚愕症 叫び声(見開いた目, 恐怖に引きつる顔, 多量の汗, 呼吸促拍を伴う)

覚醒した場合は錯乱

睡眠の全般1/3に生じ、エピソードは10分以内に終了

記憶はないこともあることもある

### 診断

終夜睡眠ポリグラフ検査により確定診断 深いノンレム睡眠時より生じる

### 治療

自然消失 ストレス・発熱・環境刺激等あれば取り除く ケガに注意

## 錯乱性覚醒

覚醒時の意識がはっきりしない状態が、数分から数時間に及ぶ状態

睡眠の最初の1/3(ノンレム睡眠)に多く、翌朝健忘を残す

35歳未満の成人(3～13歳の有病率は17.3%,15歳以上の成人の有病率は2.9～4.2%)

自然に消滅(大人の治療法はない。ストレスが関与→精神療法、抗不安薬:危険に注意)

## 睡眠関連摂食障害

夜間垂眠中もしくは半覚醒状態で、不随意的に、または手に負えない態度で食物や水の摂取を繰り返す病態

摂食症状の発現中は意識が不明瞭で、覚醒してから思い出せないことが多い  
睡眠段階、時間帯に無関係に発現。無理に干渉すると怒って興奮

脂肪や炭水化物などの高カロリー食品を好んで食べる(毒性のものの摂取もある)

睡眠時遊行症の既往や合併が多く、睡眠時遊行症の亜系の可能性も

睡眠薬や向精神薬が誘因となる場合も

### CF 夜間摂食症候群

夕食から眠るまでの間もしくは完全に目が覚めた状態で強い摂食要求に基づいて過食。記憶が鮮明。奇異な食べ物や毒性のあるものは口にしない。

# 睡眠関連運動障害

# レストレスレッグ症候群(むずむず足症候群)

- 疫学** 一般人口の2-4%(男性:女性=1:1.5) 60-70台に多い
- 臨床症状** 主に夕方から夜に足がむずむずして、じっとしてられない。動くと楽になる。

表1 レストレスレッグス症候群の4つの必須診断症状(まとめ)<sup>3)</sup>

1. 下肢を中心とした異常感覚/錯感覚—不快感と痛みを感じる
2. 足を動かしたいという強い欲求がある
3. 足を動かすことにより症状が消失または緩和する
4. 症状が現れやすい時間帯がある(足を動かしたい強い欲求や不快感は夕方や夜に増悪する—または夕方か夜のみに認められる)

Reprinted from Sleep Medicine Vol4, Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health, 102, © (2003), with permission from Elsevier.

**診断** 問診(上記4項目を満たす)

**治療** 薬物治療

- 1) 中枢ドパミン作動薬(ビ・シフロール)
- 2) GABA誘導体(ガバペン・レグナイト)
- 3) 抗痙攣薬(リボトリール)

非薬物治療

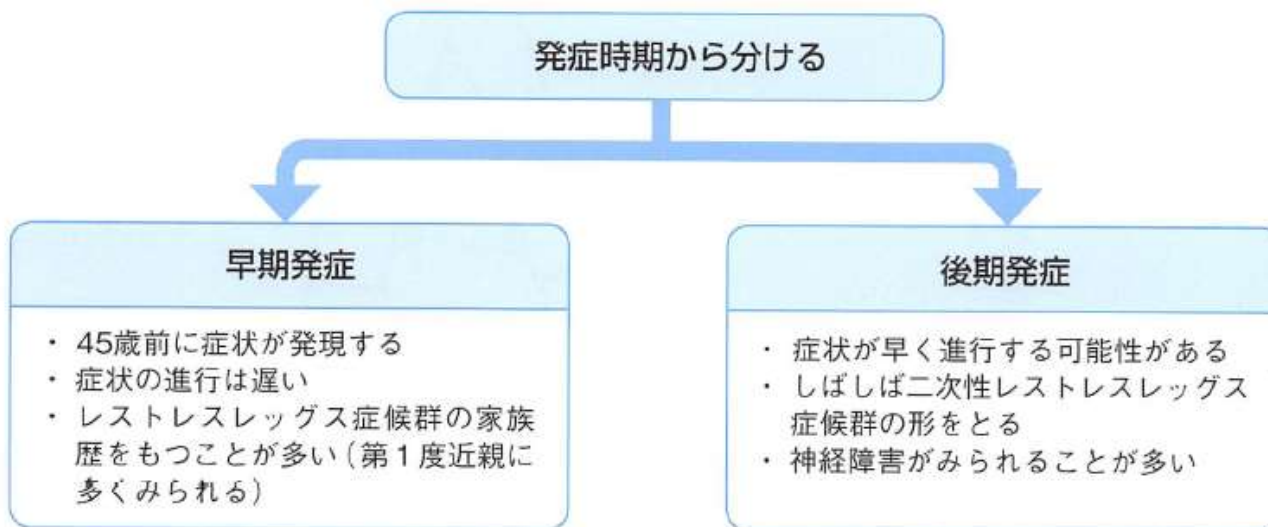
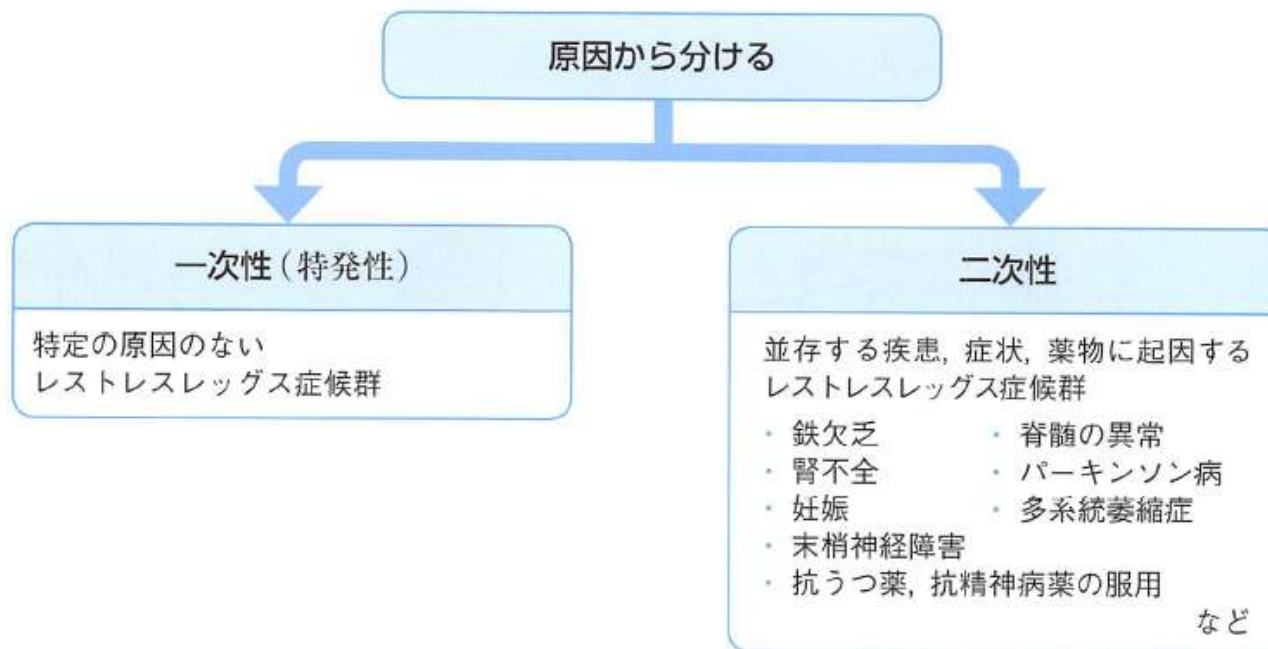
鉄補充

禁カフェイン・禁酒・禁煙

注意をそらす

原因薬剤の調整





Allen RP. Controversies and Challenges in Defining the Etiology and Pathophysiology of Restless Legs Syndrome. Am J Med 2007; 120: S13-S21.

Reprinted from The American Journal of Medicine Vol.120, Allen RP. Controversies and Challenges in Defining the Etiology and Pathophysiology of Restless Legs Syndrome, S16, ©(2007), with permission from Elsevier.

# 周期性四肢運動障害

## 疫学

むずむず足症候群より若干多い 特に高齢者 女性>男性  
(中途覚醒を主とする不眠症や過眠症と診断される中に少なからず存在)

## 症状

夜間睡眠中に片側あるいは両側の足関節の背屈運動を主体とする  
周期的な不随意運動が反復して起こる

→睡眠感の障害

持続 0.5-10秒(多くは2秒前後) 出現間隔 5-90秒(薬30秒前後)

ノンレム睡眠の時に多く、夜間前期から中期に多い。明け方には軽減  
疲労・カフェインの摂取で起こりやすい

## 診断

確定診断には終夜睡眠ポリグラフ検査

## 鑑別診断

### 1. 入眠期ミオクローヌス

入眠期に生じる全身性、時に身体の一部に生じる瞬間的な筋収縮  
頻発すれば、クロナゼパム・ジアゼパム

### 2. こむら返り(夜間下肢有痛性筋けいれん)

ふくらはぎを中心とした有痛性筋けいれん 入眠時・中途覚醒時に多い

予防: マッサージ・ストレッチ

## 治療

むずむず足症候群と共通

## 悪夢・寝言の鑑別

|              | 睡眠時驚愕症             | 睡眠時<br>無呼吸症候群 | レム睡眠<br>行動障害   | ナルコレプシー                   |
|--------------|--------------------|---------------|----------------|---------------------------|
| 寝言の特徴        | 叫び, 悲鳴             | うめき声,<br>あえぎ  | ぶつぶつ,<br>悲鳴    | ぶつぶつ, 悲鳴                  |
| 感情表出         | 強い                 | なし            | 強い             | 強い                        |
| 経過           | 一過性                | 慢性            | 慢性             | 慢性                        |
| 悪夢           | なし                 | なし            | しばしば           | しばしば                      |
| 刺激による<br>覚醒  | 困難                 | すみやか          | すみやか           | すみやか                      |
| その他の<br>行動障害 | 起き上がる,<br>興奮       | なし            | 手足の動き,<br>歩き回る | 手足の動き,<br>歩き回る            |
| 好発年齢         | 小児                 | 中年・老年         | 老年             | 若年                        |
| 特徴的所見        | 頻脈, 頻呼吸,<br>発汗, 縮瞳 | イビキ,<br>呼吸停止  | 夢の中の<br>行動と一致  | 情動脱力発作,<br>入眠時幻覚,<br>睡眠麻痺 |

## 夜間異常行動の鑑別

表3 夜間の行動異常の鑑別

|                | レム睡眠<br>行動障害 | 睡眠時遊行症・<br>睡眠時驚愕症 | てんかん<br>発作 | 睡眠時<br>無呼吸症候群 |
|----------------|--------------|-------------------|------------|---------------|
| 暴力的行動          | しばしば         | まれ                | まれ         | なし            |
| 大声             | 大きな寝言        | 叫び、泣き声            | あり         | 呼吸再開時の<br>あえぎ |
| 尿失禁            | なし           | なし                | あり         | なし            |
| 刺激による覚醒        | すみやか         | 困難                | 困難         | すみやか          |
| 障害物など外界の<br>認知 | 不可能          | 可能                | 不可能        | 完全            |
| 外傷             | 多い           | 少ない               | 少ない        | なし            |
| イビキ・呼吸停止       | なし           | なし                | ときに        | 常に            |
| 悪夢             | 常に           | なし                | なし         | 少ない           |
| 瞳孔の変化          | なし           | 散瞳                | 散瞳         | なし            |
| 好発年齢・性差        | 老年,<br>男>女   | 小児                | 小児・老年      | 肥満者,<br>男>女   |

## 睡眠中の下肢症状の鑑別

表4 睡眠中の下肢症状の鑑別

|            | 周期性<br>四肢運動障害               | レストレスレッグス<br>症候群                           | レム睡眠<br>行動障害            | てんかん                    |
|------------|-----------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 訴え         | 足がぴくんと<br>動く                | 脚がむずむずし<br>て動かさずには<br>いられない                | 手足が動く                   | 身体が動く<br>(家族が気づく)<br>失禁 |
| 好発年齢<br>性差 | 成人                          | 成人                                         | 老年<br>男>女               | 小児<br>老年                |
| 自覚症状       | 中途覚醒<br>日中の眠気               | 入眠障害<br>中途覚醒後の<br>再入眠障害<br>日中の眠気<br>深部異常感覚 | 悪夢<br>夢内容に<br>沿った行<br>動 |                         |
| 他覚所見       | 膝・足関節の屈曲<br>バビンスキー<br>反射様運動 | バビンスキー<br>反射様運動<br>随意的運動                   | 睡眠時異常<br>行動<br>大きな寝言    | 失禁<br>発作に伴う他の<br>部位の運動  |