

高齢者における不眠症治療の考え方

筑波大学大学院人間総合科学研究科教授 水上 勝義

高齢者は総睡眠時間が短くなり、ステージ3、4の徐波睡眠が減少する。このため夜間中途覚醒をおこしやすくなるが、これらは生理的現象であり、睡眠時間が短くなっただけでは、不眠症とは言わない。治療の適否は日中の生活や活動に支障があることを確認することが必要である。

高齢者の睡眠の質の低下に関与する幾つかの要因がある。呼吸困難を起こす呼吸器疾患、掻痒の激しい皮膚疾患、頻尿の原因となる泌尿器疾患などは代表的な疾患であるが、持病の数が増えるほど睡眠の質が低下することが報告されている⁽¹⁾。不眠の背景にうつ病が存在することがしばしばある。このほか睡眠呼吸障害、睡眠時ミオクロニー、レストレスレッグ症候群なども不眠の原因となる。ときにステロイド製剤、抗パーキンソン剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、気管支拡張剤などの治療薬により不眠を来すことがある。同時に高齢者では、日中の運動不足、長時間の午睡、日光への暴露の少なさなど日中の活動性低下がしばしば不眠の原因となる。

高齢者の不眠の対応として、最も重要なのは、睡眠衛生指導である。定時の離床及び就寝、朝方の日光浴、散歩などの適度な運動、午睡時間の制限（30分以内）、就寝前の過剰な水分摂取の抑制、アルコール、ニコチンなどの制限、静穏な睡眠環境などが含まれる⁽²⁾。睡眠時間を確保しようと早くから離床するとかえって入眠困難となる。不眠がちな場合、寝床には眠くなってから就き、遅寝早起きを試みる。

睡眠衛生指導などの非薬物的対応で改善がみられない場合、薬物療法を検討する。ただし高齢者は、睡眠薬の代謝や排泄が遅く、副作用が出現しやすくなることから、高齢者に対して睡眠薬を用いる場合、安全性の配慮が最も大切である。なかでもベンゾジアゼピン（BZ）系薬剤は高齢者で感受性の亢進もみられ、有害事象も多くみられることから、高齢者ではとくに慎重に投与すべき薬剤に挙げられている。身体疾患や使用中の治療薬との併用注意や併用禁止に注意する。

現在、一般的に用いられている睡眠薬は、ベンゾジアゼピン受容体作動薬（BZ系と非BZ系薬剤）、メラトニン受容体作動薬ラメルテオン、オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントである。

ベンゾジアゼピン（BZ）系睡眠薬は、GABA α 1 受容体に作用することで、睡眠効果を発揮する。作用時間により超短時間作用型（トリアゾラム）、短時間作用型（プロチゾラム、エチゾラムなど）、中間作用型（ニトラゼパム、フルニトラゼパムなど）、長時間作用型（フルラゼパム、ハロキサゾラム、クワゼパム、ジアゼパム）に分類される。抗コリン作用や筋弛緩作用があり、認知機能の低下、転倒、骨折を引き起こす可能性がある⁽³⁾。中間作用型や長時間作用型のBZ系睡眠薬は持ち越し効果から日中の過鎮静の可能性もある。とくに長時間作用型の使用は高齢者には控えるべきである⁽²⁾。この他BZ系薬剤は常用量の継続使用により依存に陥ることがあり、急に中止することで、離脱症状や反跳性不眠が出現することがある。したがって減量、中止に対しても慎重に行う必要がある⁽⁴⁾。すでに欧米諸国ではBZの使用頻度が少なくなっているが、日本ではいまだ頻用されているのが現状である。非ベンゾジアゼピン（BZ）系睡眠薬は、BZ骨格を有していないが、BZ受容体に作用し睡眠効果を発現する。現在本邦で用いられている非BZ系睡眠薬にはゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンの3剤があるが、いずれも作用時間は短く、また抗コリン作用や筋弛緩作用、依存性も軽い。しかしながら非BZ系薬剤においても、認知機能の低下、転倒、骨折の可能性が報告されている⁽⁵⁾。またBZ系、非BZ系ともに呼吸抑制や眼圧上昇の可能性があり、急性狭隅角緑内障の患者には禁忌である。なお、認知症高齢者は睡眠障害の頻度が高いが、睡眠薬の副作用はさらに現れやすくなる。しかしながら、認知症患者の不眠に対する睡眠薬の効果はあきらかではない。しかも認知機能障害のさらなる悪化のリスクがある。BZ系、非BZ系薬剤の効果発現にはGABA受容体 α 1サブユニットが重要だが、アルツハイマー型認知症（AD）脳では α 1サブユニットが早期から著名に低下する⁽⁶⁾。このことはADにおいてBZ受容体作動薬の効果がみられない一因の可能性が考えられる。

ラメルテオンとスボレキサントは、BZ系でみられる副作用の発言が少なく、高齢者に対して比較的安全と考えられる。ただし併用注意や併用禁忌薬があり注意が必要である。ラメルテオンはCYP1A2を強く阻害するフルボキサミンとの併用は禁忌である。スボレキサントはCYP3Aで代謝されるため、クラリスロマイシンなどCYP3Aを強く阻害する薬剤との併用は禁忌となっている⁽⁴⁾。

スボレキサントは、視床下部で産生され、覚醒に重要な働きをもつオレキシンの受容体を阻害し、覚醒中枢を抑制することで睡眠をもたらす。入眠障害、中途覚醒に対して有効であり、使用による認知機能の悪化や中止による反跳性不眠はみられにくいことが特長とされ、高齢者に対しても比較的使いやすいと考えられる。

以上まとめると、高齢者の睡眠障害に対しては、原因の検索とその対応、睡眠衛生指導など非薬物的対応をまず行う。そのうえで、睡眠薬など薬物療法の適応を検討する。薬物療法に際しては、より安全性の高い薬剤の選択、必要最小限の使用にとどめるなど、安全性への配慮が重要である。高齢者に対してBZ系薬剤はとくに慎重に検討すべき薬剤である。

文献

- 1) Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, et al. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res.* 56:497-502, 2004.
- 2) 「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究」研究班. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会編, 東京メジカルビュー、東京、2015:pp.40-51.
- 3) Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 331(7526):1169, 2005.
- 4) 厚生労働省
高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編
<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11125000-Iyakushokuhinkyoku-Anzentaishakuka/0000209385.pdf>
- 5) Sarah DB, Yoojin L, Shubing C. Non-benzodiazepine sleep medications and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med* 173: 754-761, 2013.
- 6) Mizukami K, Ikonovic MD, Grayson DR, et al. Immunohistochemical study by GABA A receptor alpha1 subunit in the hippocampal formation of aged brains with Alzheimer-related neuropathologic changes. *Brain Res* 799, 148-155, 1998.