



看護師さんも知っておきたい話題の薬

—高齢者の睡眠障害と睡眠薬—

広島文化学園大学看護学部

土肥敏博, 讚井真理, 加藤重子, 森田克也

広島文化学園大学大学院看護研究科

川本雪江, 今田真理子, 加藤愛子, 永石喜代子

キーワード：高齢者の睡眠障害 ベンゾジアゼピン系睡眠薬 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬
メラトニン受容体作動薬 オレキシン受容体拮抗薬

要旨

高齢者では睡眠が変化し、寝付きが悪い、中途覚醒、早朝覚醒など不眠に悩んでいる人も多い。高齢者の睡眠障害は加齢という生理的变化に起因する面もあるが、だからと言ってそのままにして良いものではない。睡眠不足が積み重なり「睡眠負債」の状態に陥ると、生活や仕事の質が低下するだけでなく、うつ病、がん、認知症などの疾病につながるおそれがあると言われている。高齢者の睡眠障害の特徴と要因を理解し、概日リズムの安定化や生活習慣を見直して睡眠の質を高めることが大切である。また、睡眠薬を活用した方が良い人もいるが、睡眠薬を飲み始めると「習慣・依存になってしまう」、「認知障害をきたすのではないか」との懸念からむやみに敬遠している場合もある。睡眠薬として最も繁用されているベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬について副作用も含めて正しく理解し、安全に使用するために解説する。また、副作用の少ない新しい機序の睡眠薬も登場しているのでそれらの特徴を紹介する。本稿は、広島文化学園大学研究ブランディング事業「地域共生のための対人援助システムの構築と効果に関する検証」の趣旨に則り、職業実践力育成プログラムに参加・指導する看護師の協力を得て、看護師の薬物療法に関する生涯学習を支援し、高齢者の睡眠障害の改善と健康増進に資することを目指したものである。

■ 睡眠の生理—レム睡眠とノンレム睡眠

脳幹の覚醒中枢から覚醒性神経伝達物質（ドパミン、ノルアドレナリン、ヒスタミン、アセチルコリン、オレキシン他）が大脳皮質を覚醒状態に保つ。視床下部の睡眠中枢は、覚醒中枢をγ-アミノ酪酸（ γ -aminobutyric acid: GABA）神経により抑制することで睡眠を誘導する。睡眠にはレム睡眠とノンレム睡眠がある。レム睡眠時には脳幹の橋の部分で運動出力が遮断されることで、筋肉が弛緩状態となる（図1）¹⁾。

1. レム睡眠

レム睡眠時には大脳皮質は活動レベルが高く、脳波は4 Hz から7 Hz のシータ波が優勢で覚醒時と同

様の振幅を示す。急速眼球運動（rapid eye movement：REM）がみられる。このとき多くは夢を見ているといわれる。レム睡眠時は自律神経活動が高いため、血圧は上昇、脈拍は速めの傾向があるが、骨格筋は弛緩している（図1）。これは、なかば意識があるが筋肉が弛緩してて体をうごかすことが出来ない、いわば「金縛り」状態であり、レム睡眠時の特徴的な現象である。

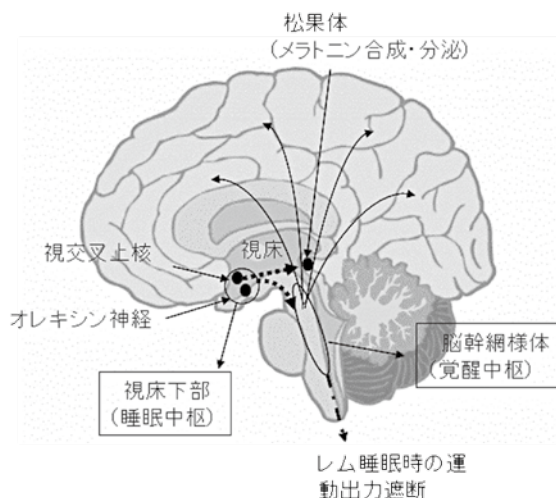


図1 睡眠・覚醒中枢（文献1 改変引用）

視床下部の睡眠中枢は、脳幹網様体の覚醒中枢を γ -アミノ酪酸（GABA）神経により抑制することで睡眠を誘導する（図2参照）。レム睡眠時には橋の部分で運動出力が遮断されて筋肉が弛緩状態となる。松果体から分泌されるメラトニンは、明暗光刺激により分泌量が減増し、血行を介して視交叉上核に作用して体内時計を明暗環境に同期させる。オレキシンは覚醒の維持に関与している。

2. ノンレム睡眠または徐波睡眠

ノンレム睡眠は急速眼球運動を伴わず（non-rapid eye movement, non-REM）、脳の活動は低下し、ステージ1から最も深いレベルのステージ3（3・4）まで達する。このとき、脳波の周波数が1 Hzから4 Hzのデルタ波と呼ばれる低周波、高振幅の脳波が高頻度で観測される。副交感神経優位な状態となり、血圧、呼吸数は低下する。筋肉はある程度の緊張状態がみられる。

睡眠はノンレム睡眠から始まり、睡眠中にノンレム睡眠とレム睡眠が交互に4、5回繰り返す。最初のノンレム睡眠は、睡眠全体の中で最も深い眠りである。明け方になるとノンレム睡眠は浅くなり、レム睡眠の出現が多くなり目覚める。このようなパターンが保たれることによって質の良い睡眠（「寝つきが良い」、「ぐっすり眠る」、「寝起きがすっきりする」）が得られる。加齢によりしばしば睡眠パターンが乱れて睡眠の質が低下する。

3. 睡眠のはたらき

睡眠には、①脳と体に「休息」を与える、②「記憶」を整理して定着させる、③ホルモンバランスを調整する、④「免疫力」を上げる、⑤脳の老廃物を捨てる（脳脊髄液は、1日4回（600mL）ほど入れ替わり、脳の老廃物、例えば脳のアミロイド β （アルツハイマー病の原因物質）の排出が促進される）などの働きがある。

4. 睡眠の調整ーメラトニンとオレキシン

私たちの体内には1日約24-25時間周期の体内リズムを刻む固有の「体内時計」が備わっている。これは、各組織を *in vitro* で個々に培養すると時計遺伝子がこのような周期で発現の消長を刻むことから知られるようになった。ところが体内ではすべての組織は24時間の周期に調節される。この調節に最も重要な役割を果たしているのが朝の光とメラトニンである。網膜に入った光刺激は、脳の視床下部にある

体内時計の中核(中枢時計)である視交叉上核に伝わり、これをリセットし、新しいリズムを刻む(図1)。中枢時計は、睡眠-覚醒リズムや摂食リズムを刻んでいる。この中枢時計の情報は、肝臓や心臓などほぼ全ての組織が持っている「末梢時計」に伝わり同期される。松果体から分泌されるホルモン「メラトニン」は、日中、強い光を浴びると視交叉上核からの情報を得て分泌は減少し、夜、暗くなってくると分泌量が増える。メラトニンは血行を介して視交叉上核に作用して体内時計を明暗環境に同期させる。また、メラトニンが脈拍・体温・血圧などを低下させることで睡眠の準備が出来たことを体に認識させ、睡眠に向かわせる。高齢者は体内リズムの振幅が小さく、前進する傾向が強い。高齢者の「夜中に中途覚醒が起こる」のは体内リズムの振幅が小さくなること、「早寝、早起き」になるのは体内リズムが前進することが関与している。看護職のような夜勤-日勤を繰り返す職においては体内時計の乱れを生じ、睡眠・覚醒障害や生活習慣病のリスクを高めるので対応が必要である。近年新しく開発されたメラトニン受容体作動薬は睡眠相のずれによる入眠困難の改善に用いられる。

一方、視床下部から分泌され摂食行動を制御するペプチドとしてオレキシンAとオレキシンBが発見された。オレキシンAはオレキシン1(OX1)、オレキシン2(OX2)受容体に作用し、オレキシンBはOX2に作用する。これらは空腹時に増加し食欲を増進する。さらに、オレキシンは覚醒の維持に関与している。オレキシン神経が変性するとナルコレプシーという過眠症に陥ることが見出された²⁾。このことから、オレキシン受容体拮抗薬が新しい睡眠薬として導入された。

■ 睡眠障害

1. 睡眠障害に関する国際分類

最新の国際分類(2014年米国睡眠医学会刊行の第3版³⁾)では大きく7分類された。この7つのカテゴリー分類は、①不眠症 ②睡眠関連呼吸障害群 ③中枢性過眠症群 ④概日リズム睡眠・覚醒障害群 ⑤睡眠時随伴症群 ⑥睡眠関連運動障害群 ⑦その他の睡眠障害である(表1)。

表1 睡眠障害国際分類(ICSD)第3版(文献3引用)

I. 不眠症	1. 慢性不眠障害 2. 短期不眠障害 3. その他の不眠障害
II. 睡眠関連呼吸障害群	A. 閉塞性睡眠時無呼吸障害群 1. 閉塞性睡眠時無呼吸 B. 中枢性睡眠時無呼吸症候群 C. 睡眠関連低換気障害群 D. 睡眠関連低酸素血症 孤発症状と正常範囲の異型 1. いびき 2. カタスレニア
III. 中枢性過眠症群	ナルコレプシー 特発性過眠症 クライネーレビン症候群 身体疾患による過眠症 薬物または物質による過眠症 精神疾患に関連する過眠症 睡眠不足症候群
IV. 概日リズム睡眠・覚醒障害群	睡眠・覚醒相後退障害 睡眠・覚醒相前進障害 不規則睡眠・覚醒リズム障害 非24時間睡眠・覚醒リズム障害 交代勤務障害 時差障害
V. 睡眠時随伴症群	A. ノンレム関連睡眠時随伴症群 B. レム関連睡眠時随伴症群 C. その他の睡眠時随伴症群
VI. 睡眠関連運動障害群	1. むずむず脚症候群 2. 周期性四肢運動障害 3. 睡眠関連下肢こむらがり
VII. その他の睡眠障害	

2. 主な睡眠障害

主な睡眠障害について述べる（三島⁴⁾の文献を参照した）。これらには、睡眠中に無呼吸や低呼吸を生じる睡眠時無呼吸症候群、異常な感覚や行動により睡眠障害をきたす疾患として「レストレスレッグス症候群」、「周期性四肢運動障害」、「レム睡眠行動障害」あるいは疾患による二次性の不眠、薬剤やストレス等による睡眠障害がある。これらは高齢者においてもよく見られるものである。

1) 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群は、睡眠中に咽頭喉頭周囲の骨格筋の弛緩により気道が閉塞し、夜間の激しいいびきや10秒以上持続する無呼吸が頻回に生じ、血中酸素分圧の低下、それに引き続く覚醒反応および換気回復を頻繁に繰り返す疾患である。しかし、夜間覚醒の原因が睡眠時無呼吸によるためと自覚している者は極めて少なく、多くはいびきにより同居者などにより発見される。首周りへ脂肪が沈着すると上気道の狭窄が起こるため肥満者に多くみられるが、東洋人は下顎が小さく奥まっているためやせ型の人でもみられる。長期に続く睡眠時無呼吸は低酸素血症による代償性高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害など身体疾患の原因や増悪のリスク要因となる。日中の眠気は、精神作業能力の低下、認知機能低下、抑うつ状態などをもたらし、運転中や産業事故の誘因となるため軽視できない疾患として社会的認識が高まっている。ベンゾジアゼピン（benzodiazepine: BZ）系睡眠薬は呼吸抑制や筋弛緩作用により睡眠時無呼吸を増悪させ、夜間の呼吸・循環器機能を低下させる危険性がある。

2) レストレスレッグス症候群

レストレスレッグス症候群は「下肢静止不能症候群」、「むずむず脚症候群」とも呼ばれる。夜間入眠前の安静時に生じる下肢の異常感覚は、「むずむずする」、「虫が這う感じ」、「痛み」、「不快感」、「突っ張る感じ」など種々あり、入眠を困難にする。下肢を動かすことにより軽減するのが特徴的である。加齢とともに有病率は増大する。貧血、尿毒症、関節リウマチなどに合併することも多い。中枢のドパミン神経の機能不全により引き起こされると考えられている。ドパミン合成に必要な鉄の欠乏が本症のリスク因子になり、鉄剤により症状が軽減することもある。ドパミン作動薬が治療効果を現す。一方、BZ系睡眠薬はGABA神経活性を高めドパミン出力を弱めるのでこの病状を悪化させる。

3) 周期性四肢運動障害

睡眠中に四肢がピクピクするような異常運動が周期的に出現し睡眠が妨げられる。ほとんどが下肢に生じ、1回の異常運動の持続は5秒以下であり、20～60秒間隔で出現する。この異常運動が睡眠1時間当たり5回以上認められ、不眠や日中の過度の眠気などの自覚症状がある場合に本症と診断されるが、本症状を自覚している者は少ない。レストレスレッグス症候群と合併例が多い。

4) レム睡眠行動障害

レム睡眠時には橋からの運動出力が抑制されて体を動かさない状態になる（図1）が、本症ではその抑制機構に障害が起こり、レム睡眠時でも筋肉が動くために夢の中での行動を反映する異常運動（行動）が起こる。寝言や床の中での四肢の異常運動、興奮して暴力行為がみられたりもする。中高年齢層に多い。パーキンソン病、レビー小体病、多系統萎縮症などの変性神経疾患で多く認められるとされ、時には神経疾患の発症に先行して本症が発症することがある。

5) 疾患に合併する睡眠障害

高齢者では内科的な疾患や精神疾患などが原因となって生じる二次性の不眠が多くなる。不眠が生じやすい疾患として、腰痛症、線維筋痛症、リウマチなどの疼痛性疾患、アトピー性皮膚炎などの皮膚掻痒性疾患がある。老年期うつ病、不安障害、アルコール症などの精神科的疾患でも睡眠障害は高頻度に認められる。慢性不眠が主徴のうつ病や慢性不眠がうつ病に先行するケースも多いため、難治性の慢性不眠症ではうつ病の鑑別は絶えず心がけるべきである。

6) 原発性不眠症（精神生理性不眠症）

不眠以外の訴えが少なく、医学的、精神医学的な原因が特定されていない一次性（原発性）の不眠である。精神的なことが原因で、不眠症で最も多い。入眠困難や中途覚醒を繰り返すことによって、睡眠の質が低下して、昼間の眠気のほか、全身の倦怠感、注意力・集中力の欠如、意欲の低下などがみられる。不眠症の半数以上は2ヶ月以内に自然治癒するが、心気性、神経質な性格傾向の強い患者の場合には、不眠が悪化・遷延しやすい。睡眠衛生の指導や認知行動療法、抗不安薬などによる治療が行われる。

7) 薬剤や嗜好品による睡眠障害

普段常用している治療薬が不眠を誘発する薬剤性睡眠障害がある。誘発しやすい薬剤にはステロイド製剤、インターフェロン製剤がある。他に降圧剤（ β 遮断薬、カルシウム拮抗薬）、抗潰瘍剤（ H_2 受容体遮断薬）、抗うつ剤（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）などがある。薬剤の他、コーヒー、タバコ、アルコールなどの嗜好品も不眠の原因となる。アルコールは寝つきをよくしても中途覚醒をもたらすので、結局睡眠を妨害する。また、睡眠薬の効果を強めるので注意が必要である。反対に抗ヒスタミン薬には眠気を誘発する。

■ 高齢者の睡眠障害の特徴と対策

1. 高齢者の不眠障害

高齢者では不眠障害の頻度が高いことが知られている。成人を対象とした調査では不眠の訴えは20～60歳の約19%、60歳以上では約30%でみられた⁵⁾。不眠障害の症状には、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害（睡眠時間の長さのわりに熟眠感がない）があり、高齢になるにつれて中途覚醒と早朝覚醒を訴えるケースが増えてくる（表2）。高齢者における不眠障害の要因は極めて多様であり、前項（2. 主な睡眠障害）で記した要因を同時にいくつも抱えている場合がある。特に身体疾患に関連した要因と付随する薬剤に関連した要因が多くなる（表2）。加えて病院や介護施設などでの居室環境の変化も不眠誘発の原因になる。周囲の物音や部屋の明るさなど些細な刺激で目が覚めてしまう。さらに核家族化や独居による孤立不安、退職や死別による心理社会的ストレス、睡眠を妨げる夜間頻尿等の頻度も増加する⁴⁾。高齢者の不眠には、表3に示すように生理学的要因、心理学的要因、精神医学的要因なども関連している⁵⁾。

表2 高齢者に多くみられる不眠障害の症状と要因（文献5引用）

① 不眠障害の症状	
入眠障害	就寝後入眠までの時間が延長し、寝つきが悪くなるもの。一般的に入眠に30分～1時間以上かかり、苦痛であると感じる
中途覚醒	入眠後～翌朝起床までの間に何度も目が覚める状態
早朝覚醒	望む起床時刻、また通常の起床時刻の2時間以上前に覚醒してしまい、その後再入眠できない状態
② 薬剤に関連した要因	
抗パーキンソン病薬	レボドパ製剤やドパミンアゴニストは不眠や過眠を生じることがある
降圧薬	β 受容体遮断薬では、不眠、悪夢体験などが起こり得る
ヒスタミン受容体遮断薬	H_1 受容体遮断薬のうち、脳血流関門を通過しやすい脂溶性の薬物は高頻度で眠気を生じる*
ステロイド薬	長期経口投与中に不眠が多い
③ 身体疾患に関連した要因	
慢性閉塞性肺疾患	夜間咳などで入眠困難や中途覚醒、熟睡感の欠如などの重篤な不眠が生じやすい
気管支喘息	喘息発作は睡眠前半で生じることが少なく、睡眠後半の不眠が多い

睡眠時無呼吸症候群	高齢者に多い疾患。睡眠中の筋弛緩によって起こる気道の狭窄などにより呼吸が停止し、夜間に何度も覚醒するため、十分な睡眠が得られず、夜間の不眠、日中の過眠が出現する。高齢者には、無症状性のものも多い
循環器疾患	慢性心不全患者は、夜間の呼吸困難などで重篤な不眠を生じやすい
腎疾患	腎疾患患者ではレストレスレッグス症候群や周期性四肢運動障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併しやすく、不眠や日中の眠気を生じやすい
疼痛を伴う疾患	リウマチ性疾患、頭痛・頸部や背部の疼痛など、慢性の疼痛を伴う疾患は不眠を引き起こすことが多い
皮膚掻痒症	強い痒みのため、入眠障害や中途覚醒を呈することが多い

* 眠気を誘発する

表3 高齢者の睡眠に影響する要因（文献5引用）

生理学的要因 (Physiologic)	不規則な入床と起床、不規則な食事時間、長時間の午睡、日中の活動量の減少、睡眠を妨げる嗜好品(アルコール・カフェイン・ニコチン)の過剰摂取
心理学的要因 (Psychological)	孤立の生活や体力の衰えによる不安、同世代の知人や家族との死別など喪失体験 病気の罹患による精神的ショック
精神医学的要因 (Psychiatric)	うつ病(うつ病の前駆症状としての不眠という側面と慢性不眠からうつ病へ発展するリスクという側面)、感情障害、不安障害
身体的要因 (Physical)	疼痛、掻痒、咳、呼吸困難、頻尿 睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害
薬理学的要因 (Pharmacologic)	抗がん薬、降圧薬(β 受容体遮断薬・カルシウム拮抗薬)、気管支拡張薬、ステロイド薬、抗パーキンソン病薬、一部の抗うつ薬

2. 病態

1) 加齢に伴う睡眠の質的变化⁶⁾

ヒトの睡眠段階は覚醒(ステージW)、ノンレム睡眠(ステージ1~3)およびレム睡眠(ステージR)に分けられる。ステージ1~3はノンレム睡眠の深さと対応し、ステージ3ではデルタ波が高頻度に出現する徐波睡眠となり、深く良質な睡眠の指標とされる。最初の90分間は、成長ホルモンが最も多く分泌され(成長ホルモンは大人でも分泌され、損傷したDNA、細胞や組織などの修復、疲労回復、老廃物の排出、肌の再生などを担い、生命維持やアンチエイジングに欠かせない)、“黄金の90分”と言われて睡眠中最も重要なステージである。健常成人では通常浅いノンレム睡眠に始まり深いノンレム睡眠に移行し、約90分後にレム睡眠が出現する。その後このノンレム睡眠-レム睡眠サイクルが周期的に現れる。覚醒が近づくにつれて浅いノンレム睡眠が多く占め、レム睡眠が延長する。このような睡眠構造は加齢とともに変化する。深い睡眠であるノンレム睡眠のステージ3が短く、浅くなり、浅い睡眠であるステージ1, 2段階のノンレム睡眠を行き来することが多くなり、黄金の90分が得られ難くなる。このような体内リズムの振幅が小さくなるのが中途覚醒に、また前進することが早朝覚醒に關与する。加齢によるレム睡眠の変化はそれほど顕著でないが、レム睡眠量の減少と初回の出現が早くなる。そのため高齢者の睡眠に特徴的な変化が生じる。一般的には、総睡眠時間の減少、睡眠の質の低下(入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒)、浅い睡眠(ステージ1, 2)の増加、レム睡眠・徐波睡眠の減少などが生じ、熟睡感が得られにくくなる。

2. 対策

高齢者の睡眠障害は様々な要因が関与し、どの部分に原因があるのか見極めることが重要となる。高齢者が睡眠障害を起こしていないか表4の視点を把握することが必要となってくる。

表4 高齢者の睡眠障害のアセスメントの視点（文献5引用）

<p>①夜間不眠</p> <ul style="list-style-type: none"> ・睡眠状況（就寝時間、寝つき、寝つくまでの時間） ・中途覚醒の有無・回数・状況（どんな場合に覚醒するか） ・早朝覚醒の有無（覚醒の時刻、覚醒後眠れるか） ・睡眠の持続時間、総睡眠時間 ・夜間の活動が活発である ・覚醒時刻と覚醒時の気分、睡眠の満足感（熟睡感） ・睡眠薬服用の有無、服用時間、依存度、効果 ・睡眠に対する本人の思い、とらえ方
<p>②不眠による身体精神症状</p> <ul style="list-style-type: none"> ・倦怠感、疲労感、脱力感、あくびの頻度 ・頭痛、めまい、ふらつき、肩こり、食欲不振の有無 ・集中力・判断力・注意力の低下、意欲・積極性・活動性の低下、神経過敏、不穏、見当識障害などの悪化
<p>③日中の低活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自発的な活動がほとんどない、同じ姿勢でじっとしている、周囲とかかわらない ・昼は寝ていることが多い、昼の活動が少ない ・日中の活動状況（午睡の有無、時間帯、日中寝床で過ごす時間、日中意欲的に取り組める活動の有無）
<p>④昼夜にわたる過活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・否定的な態度と行動がある ・目的にかなった動作ができない、その場に不適切な行動が目立つ、話すことに一貫性がない ・落ち着きがなく日常生活に支障がある
<p>⑤睡眠薬の服用：睡眠薬の種類、使用量、副作用</p>

アセスメントを実施し、睡眠障害を起こしている原因がわかればそれらについて、非薬物療法も有用であるとされる。不眠症に対する認知行動療法は、薬物療法と同時に治療に早期から活用することが推奨されている。不眠症の認知行動療法は、不眠を慢性化させている誤った認識、習慣、感情の問題を是正することにより問題の解決を目指す精神療法である。その効果は、入眠潜時の改善度が高く、治療終了後長期間（6ヶ月～1年）経過しても維持され、導入の70%で軽快が認められ、睡眠薬を減量させることが報告されている⁷⁾。不眠症に対する認知行動療法は、以下の5項目などの構成要素を組み合わせで行われる（山寺⁷⁾、鈴木ら⁶⁾、山寺⁷⁾ 文献参照）。

<睡眠衛生指導>

睡眠衛生とは、睡眠にかかわる環境因子と生活習慣をいう。睡眠衛生指導は、睡眠に関する正しい知識を与え、良質の睡眠を得るための日常生活上の工夫を実践させるものである。具体的内容は表5に示す。睡眠衛生指導は認知行動療法の根幹をなしている。

<認知的介入>

不眠に対する不安や過剰な意識を軽減させ、誤った観念を訂正する。例として、自分が眠れていないという自己睡眠の過小評価を、睡眠測定計を用いた客観的睡眠内容により解離を認識させることにより是正する。

<睡眠時間制限法>

睡眠日誌から自分で予想した睡眠時間だけ床に居るよう限定する。睡眠効率（睡眠時間／ベッド上で過ごした時間）を評価し、5日間連続して睡眠効率が90%以上達成できたら床上時間を15分ずつ延長させ、85%以下で15分減らす。

<刺激制御療法>

睡眠に好ましくない刺激を排除し、寝室は睡眠だけの場所という条件づけを形成させる。即ち、①眠気を感じたときのみ床につく、②寝床でTVを見ない、③20分以上経っても眠れないときには一度寝室

から出て、眠くなったらまた寝室へ行く、④前夜眠られなかったでも毎朝同じ時刻に起床する、⑤日中は昼寝をしない、などである。

<筋弛緩療法>

漸進的筋弛緩法は、筋肉を弛緩させ、心身をリラックスさせて入眠を促進させる方法である。肩、腕、腹など体の様々な部位に力を入れ、息を吐きながらゆっくりと力を抜くことを繰り返す。交感神経の緊張を解き、心身の弛緩した状態を導く。

表5 睡眠衛生のための指導内容（文献6引用）

指導項目	指導内容
定期的な運動	定期的に運動する。適度な有酸素運動をすれば寝つきがよくなる。特に夕方に行うと睡眠が深くなり、睡眠の質が向上する。寝る直前の運動は控える
寝室環境	寝室は暗く、静かに保つ：雑音やうす暗い照明は睡眠時間を分断、短縮させる。寝室は快適な室温を保つ：24℃以上の室温は睡眠から覚醒させる。夏季には冷房で室温を調節する。音対策にはじゅうたんを敷く、ドアをきっちり閉める、遮光カーテンを用いる
規則正しい食生活	規則正しい食生活をする。空腹で寝ると睡眠は妨げられるため、空腹のまま寝ない。睡眠前に軽食（特に炭水化物、他ミルクやチーズ、ナッツなど）をとると睡眠の助けになることがある。脂っこいものや胃もたれする食べ物を就寝前に摂らないようにする
就寝前の水分	就寝前に水分を取りすぎないようにする。就寝前の水分制限により夜中のトイレ回数が減る 脳梗塞や狭心症など血液循環に問題のある場合は主治医の指示に従う。
就寝前のカフェイン	就寝前のカフェイン摂取は入眠困難、中途覚醒の原因となる。就寝の4時間前からはカフェインの入った飲料や食べ物（例：日本茶、コーヒー、紅茶、コーラ、チョコレートなど）は摂らないようにする。1日3杯以上のコーヒーに相当するカフェイン摂取も控える
就寝前の飲酒	眠るための飲酒は逆効果。アルコールを飲むと一時的に寝つきが良くなるが、徐々に効果は弱まり、夜中に目が覚めやすくなる。深い眠りも減る。
就寝前の喫煙	夜の喫煙は避ける。ニコチンには精神刺激作用がある。
寝床での考え事	昼間の悩みを寝床にもっていかない。自分の問題に取り組んだり、翌日の行動について計画したりするのは、翌日にする。心配した状態では、寝つくのが難しくなり、寝ていても浅い眠りになる

■ 高齢者の睡眠薬－1

1. ベンゾジアゼピン（BZ）系睡眠薬、非ベンゾジアゼピン（NBZ）系睡眠薬

1) 不眠症の治療手順

高齢者における不眠は、加齢による恒常性維持機構・生体リズム機構の機能低下をベースにしながら、様々な要因が絡みあって起こる。高齢者の不眠に対しては、不眠を引き起こしている複雑な要因を明らかにして対応することや睡眠衛生指導⁷⁾（表5）などを薬物療法に先行して実施する必要がある。日本睡眠学会策定の「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」⁸⁾では、治療の第一段階で夜間の不眠症状の特徴や日中の機能障害（眠気、倦怠、不安、こだわり、抑うつ等のQOL障害）の程度などの症状把握が重要としている。症状把握の次に治療の要否判定が行われる。治療の要否判定では不眠の特徴と共にQOL障害の有無を聴き取ることが重要とされる。不眠の程度とQOLは必ずしも相関しないこともあり、生理的な加齢による不眠症状ではQOL障害を伴わないこともあるため、真に治療が必要か否かは慎重に判断すべきである⁸⁾とされる。

2) ベンゾジアゼピン (BZ) 系睡眠薬, 非ベンゾジアゼピン (BZ) 系睡眠薬の特徴

薬物療法が必要とされた場合、薬剤使用によって得られるベネフィットとリスクを勘案して適切な薬剤が決定される。現在、上市されている不眠症治療薬には、BZ系睡眠薬、非BZ系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体作動薬、抗ヒスタミン薬（ドリエル®）等がある。本項では、不眠症治療薬として以前からあり、使用頻度が高いBZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬についてまとめる。

「非」BZ系睡眠薬は、BZ系睡眠薬に「非ず」と表現されているが、これは化学構造上ベンゾジアゼピン骨格をもたないということで、BZ系、非BZ系睡眠薬ともにBZ受容体に作用するBZ受容体作動薬である。BZ受容体はGABA_A受容体とともにGABA_A-BZ-Cl⁻イオンチャネル複合体を形成している。これらの薬剤がGABA_A-BZ受容体複合体に作用すると、抑制性神経系であるGABA神経系を活性化し、鎮静・催眠作用を発揮する（図2）。BZ系薬はGABA_A受容体-Cl⁻チャネルの開口頻度を増加させるが最大効力を変化させないので高用量になっても麻酔はかからない。以前に用いられたバルビツール酸誘導体あるいはアルコールも作用部位は異なるがBZ受容体を活性化する（開口時間を延長して最大効力を増加させる）。従って飲酒後のBZ系薬の服用は危険である。BZ系薬、非BZ系薬は化学構造上の違いはあるが、作用機序は同様であり、BZ系薬に生じるリスクは非BZ系薬にも生じる。BZ系薬に生じるリスクとしては、持ち越し効果（睡眠薬の効果が翌朝以降も持続する）に伴う日中の眠気、ふらつきと転倒、記憶障害、せん妄の誘発、依存形成などが指摘される。しかし非BZ系薬は半減期が非常に短く副作用が小さいことから睡眠薬としては現在の主流である。BZ系睡眠薬は、レム睡眠を減少させるなど睡眠構造を悪化させるが非BZ系睡眠薬はそうしたことが少ない。BZ受容体には $\omega_1 \sim \omega_3$ サブタイプが存在し、非BZ系睡眠薬は、筋弛緩作用と関連する ω_2 受容体に作用せず、 ω_1 受容体に選択的に作用することから筋弛緩性が少なく、安全性においてBZ薬よりも優る¹⁰⁾とされる。高齢者の場合、転倒は寝たきりを含む要介護状態の原因の上位（女性2位、男性4位）を占めることが明らかになっている。転倒防止の観点からも高齢者の原発性不眠症に対しては、筋弛緩作用の少ない非BZ系睡眠薬が推奨される。表6に両薬物の特徴を示す⁹⁾。

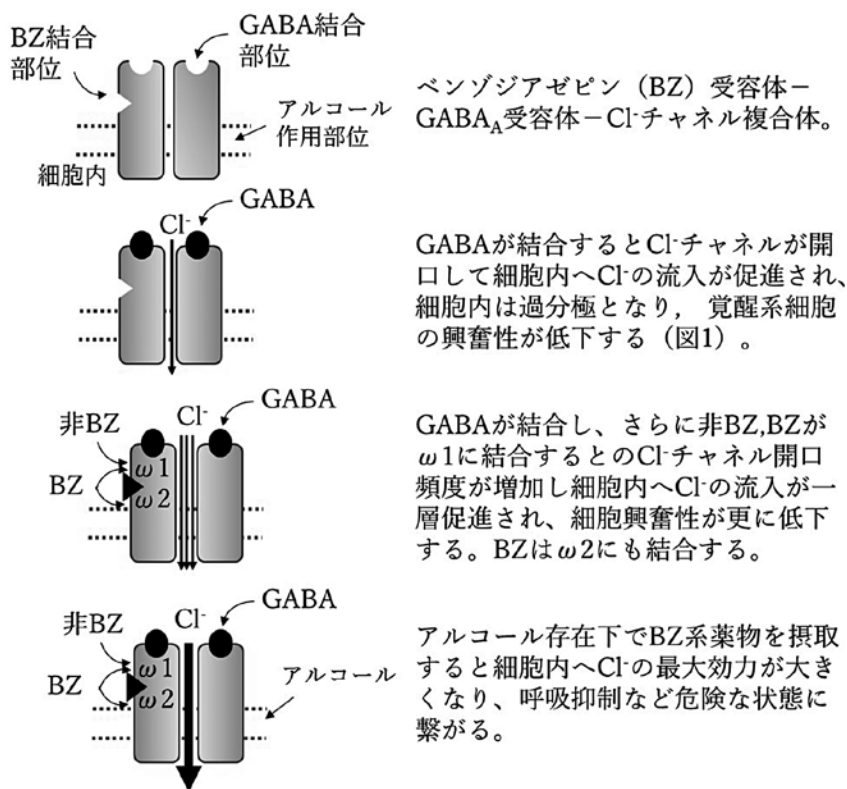


図2 GABA_A受容体とベンゾジアゼピン系薬物の作用

表6 BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬の特徴（文献8改変引用）

作用時間	適応	BZ系睡眠薬	作用時間	適応	非BZ系睡眠薬
超短短短中長	入眠 入眠・中途 入眠・中途 入眠・中途 中途・早朝 中途・早朝	トリアゾラム（ハルシオン [®] ） エチゾラム（デパス [®] ） プロチゾラム（レンドルミン [®] ） リルマザホン（リスミー [®] ） フルニトラゼパム（サイレース [®] ） クアゼパム（ドラル [®] ）等	超短超	入眠 入眠 入眠	ゾルピデム（マイスリー [®] ） ゾピクロン（アモバン [®] ） エスゾピクロン（ルネスタ [®] ）
作用機序	GABA 増強, 抑制系増強		GABA 増強, 抑制系増強		
副作用	持ち越し, 健忘, せん妄, 転倒, 依存				
依存性	あり		あり		あり
BZ受容体サブタイプ	$\omega 1_{**}$, $\omega 2_{**}$ に作用		$\omega 1_{**}$ に作用		
その他	使用頻度が高い		第一選択		

超：超短時間型，短：短時間型，中：中時間型，長：長時間型

入眠：入眠障害，中途：中途覚醒，早朝：早朝覚醒

※ BZ系薬剤（BZ系睡眠薬，非BZ系睡眠薬の両方）が結合する受容体をBZ受容体という。BZ受容体には， $\omega 1 \sim \omega 3$ タイプが存在しているが，中枢に存在するのは $\omega 1$ （主に小脳，黒質，淡蒼球に存在し鎮静・催眠作用に関与する）， $\omega 2$ （主に脊髄，海馬，線条体に存在し筋弛緩・抗不安・抗痙攣作用に関与する）である。BZ系睡眠薬は $\omega 1$ と $\omega 2$ 双方に作用し，非BZ系睡眠薬は $\omega 1$ にのみ作用する。

3) 耐性，依存と減量・中止

(1) 耐性

一定期間服用した後効果が減弱することがある（耐性）が，効果が出ないからと増量したり，同種薬剤を何種類も併用しても副作用が増すのみで効果がえられにくいため，患者の求めるままの投薬は避ける。ただし，BZ系睡眠薬や非BZ系睡眠薬の中断は離脱症状を起こすので，以下のような注意が必要である。

(2) 依存と減量・中止

BZ系睡眠薬と非BZ系睡眠薬は依存性を有するため急な断薬は離脱症状を引き起こす。離脱症状とは，睡眠薬により中枢神経系が長期間にわたり抑制された結果，この状態に生体が適応した状態になり，薬物中断により身体の恒常性（薬物の存在に適応した状態）が喪失するために出現する神経・精神・身体症状をいう（表7）。薬剤の特性として，作用時間の短いものが離脱症状を自覚しやすく，中止が困難になる。長時間作用型の薬剤では，血中薬剤濃度がゆっくりと下降するため離脱症状を自覚しにくいので，短時間作用型の離脱症状が強い場合は長時間作用型薬剤に置換してから減薬する⁹⁾。

離脱症状を回避するにはBZ系薬を，時間をかけて漸減する。減量のペースとしては，1～2週間ごとに25%ずつ，4～8週間かけて減量するのが標準法とされる。減量により症状が再燃した場合は前の用量にもどしてさらにゆっくりしたペースで減量する¹⁰⁾。

BZ系薬を中止する場合，不眠に対する不安感や服薬を中止することへの不安感を伴う。特にBZ系薬には抗不安作用があるので，この効果が無くなることがよりいっそう不安感を助長する。このため，BZ系薬を中止する際の看護では，十分な説明を含めた心理的サポートが重要である。近年，認知行動療法を併用することの有用性が示されている。

表7 睡眠薬離脱時に示される症状

自律神経系の過活動
手指振戦
反跳性不眠（服用前より強い不眠）
嘔気・嘔吐
幻視，体感幻覚または幻聴，または錯覚
精神運動興奮，攻撃性が高まり錯乱状態
不安
けいれん大発作

■ 高齢者の睡眠薬－2

最近注目されているのが、臨床で使う頻度が高くなってきているメラトニン受容体作動薬とオキシレン受容体拮抗薬である。どちらも、生体の生理的な働きに作用して自然な睡眠覚醒を促し、副作用が少ないとされている。

1. メラトニン受容体作動薬¹¹⁾

メラトニンは、人間の24.2時間という体内時計をつかさどるホルモンで、生体リズムの調整をしている。視床下部の視交叉上核には、メラトニン受容体がある。入眠を促す働きのある受容体と、体内時計を整える働きのある受容体に作用するため、自然な睡眠を引き出しつつ、睡眠と覚醒のリズムを整える作用がある。メラトニン受容体作動薬ラメルテオン（ロゼレム[®]，2010年上市）は、視床下部のメラトニン受容体に作用し、体内時計を介して、睡眠と覚醒のリズムを整え、睡眠を促す。自然な睡眠に近く、副作用も少ない。高齢者や睡眠位相のずれに適しており、入眠困難に用いられる。ラメルテオンは、転倒の原因となる筋弛緩作用や平衡感覚機能障害は生じにくく、膀胱容量の増加や、抗利尿ホルモンの夜間分泌を亢進させる作用もあり、不眠の改善とともに夜間頻尿にも良い作用がある。しかし効果が若干弱く、安定した効果を実感するまでに2週間ほど時間がかかることを患者に説明する必要がある。ラメルテオンにはBZ系睡眠薬のもつ抗不安作用がないことからBZ系睡眠薬ほど効果が実感されにくいので、BZ系睡眠薬を服用したことの無い患者に処方することが望ましいことなど、看護師もその特徴を心得てケアする必要がある。

2. オレキシンとオレキシン受容体拮抗薬¹¹⁾

オレキシンは、視床下部にあるオレキシン神経で産生され、覚醒を制御している神経ペプチドである。オキシレン神経の細胞体は、体内時計の中核である視床下部の両側の視床下部外側野に存在し、覚醒状態を保ち、安定させる働きがある。オキシレン受容体拮抗薬スボレキサント（ベルソムラ[®]，2014年上市）は、オレキシンがオキシレン受容体（OX1, OX2）と結合するのを阻害し、オキシレンの持つ覚醒の作用を弱めることで生理的に脳を覚醒状態から睡眠状態へ導き、自然な睡眠状態へと促す働きがある。入眠障害や途中覚醒に効果があるとされている。オレキシンは覚醒以外にも、感情や疼痛、体温調整、体内時計のリズムなどの機能にも関係していることが分かっている。スボレキサントの睡眠効果は、内服したその日から実感できるとされ、これは、レム睡眠とノンレム睡眠の両方で見られる。オキシレン受容体拮抗薬は、覚醒調整機構にはほぼ限局したオキシレン受容体に作用するため、GABA受容体作動薬のもつ神経活動全体を抑制する作用はない。従って、依存性やふらつきなどもない睡眠薬であるが、副作用として傾眠や悪夢を見ることがあることも報告されている。また、自然な体の生理機能に働きかけて作用する薬剤であるため、睡眠効果には、個人差が出やすいとされている。

日常生活上の注意としては、食べ物、飲酒、処方薬に注意が必要である。グレープフルーツ（果実及

びジュース)との飲み合わせは、スボレキサントの代謝を低下させ、血中濃度を高めて副作用が出現しやすくなる。また、使用中は禁酒であり、抗菌剤の中には併用禁忌の薬剤もあるので、注意が必要である。表8にベンゾジアゼピン系とメラトニン受容体作動薬、オキシレン受容体拮抗薬のそれぞれの特徴を示した¹²⁾。

表8 睡眠薬の効果と有害事象の比較(文献12改変引用)

効果・副作用など	ベンゾジアゼピン系	非ベンゾジアゼピン系	メラトニン受容体作動薬	オキシレン受容体拮抗薬
効果	使用頻度多い	第一選択	リズム調節	個人差あり
朝の沈静, 持ち越し効果	○	○	△	△
入眠時の幻覚, 悪夢, 睡眠麻痺など	—	—	—	△
不安定歩行・転倒	◎	○	△	△
呼吸抑制	○	△	—	—
記憶障害(前行性健忘)	○	○	—	—
反跳性不眠	◎	○	—	—
依存・退薬症候	◎	○	—	—
錯乱	◎	○	—	△
依存性	○	○	—	—

◎生じやすい ○たまに生じる △希に生じる —ほぼなし

■ 睡眠薬の使い方

日本睡眠薬学会ガイドラインで推奨されている治療アルゴリズム A～Iに基づいて診断・対応をしていくことが望ましい(図3)(以下は文献8より引用)。

- A 症状把握：不眠のタイプ「入眠困難」, 「中途覚醒」, 「早期覚醒」, 「熟眠障害」に加え, 不安・抑うつ, リズム異常(夜型・夜勤), 午睡過多など, 不眠症の病理を正確に捉え, 薬剤選択に反映させる。
- B 治療の要否判定：日中の機能障害(眠気, 倦怠, 不安, こたわり, 抑うつなどのQOL障害)を有することが判断の基準となる。
- C 睡眠衛生指導(本誌 P50)
- D リスク評価：重度不眠, 高齢, 合併症, 性格特性, 掻痒, 疼痛, 頻尿など睡眠を阻害する身体疾患など長期服用に陥りやすいハイリスク群であるか事前に評価する。
- E 薬物療法：入眠困難型には超短時間型・短時間型睡眠薬, 中途覚醒や早朝覚醒のような睡眠維持障害には中間型・長時間作用型睡眠薬が推奨される。概日リズム異常のある不眠症にはメラトニン受容体作動薬が第一選択薬となる。
- F 認知行動療法(本誌 P50)：薬物療法と同時に, 早期から心理的・行動的介入が推奨される。不眠症を長引かせてしまう生活習慣と身体反応(目覚め過ぎてしまう傾向)をカウンセリングなどで修正。特に入眠困難の改善には効果的と考えられている。また, 睡眠薬減薬促進にも有効である。
- G 不眠の再評価：治療抵抗の要因の再評価を行う。レストレスレッグス症候群や睡眠時無呼吸症候群など不眠症と誤診されやすい睡眠障害についても再検討する。
- H 維持薬物療法：維持薬物療法をどの程度の期間続けるべきか患者ごとに検討する。
- I 休薬トライアル：不眠症が寛解した後は, 適切な時期に適切な方法で減薬・休薬を試みる。

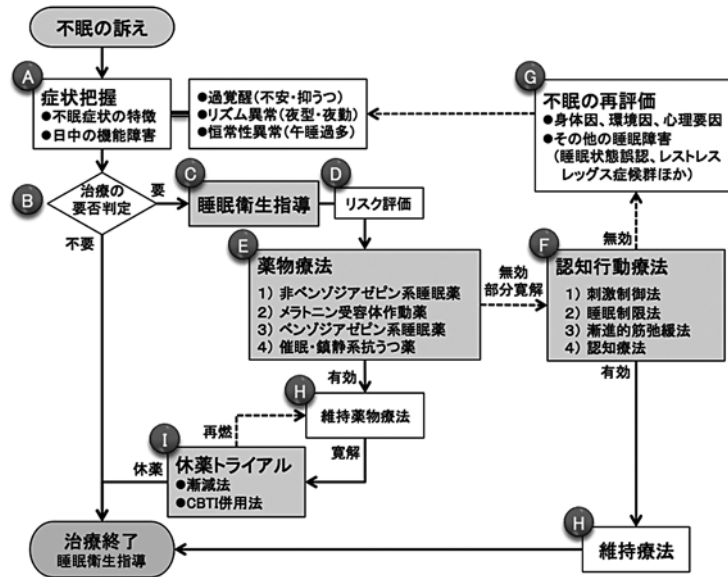


図3 不眠症治療のアルゴリズム (文献9引用)
 不眠症状の把握から治療法選択, 維持療法, 治療終結までの流れを示す。
 CBTI: 不眠症の認知行動療法

■ 高齢者の睡眠薬使用におけるケア・看護のポイント

高齢者が睡眠薬を用いる場合に、不眠のタイプが「入眠困難」, 「中途覚醒」, 「早期覚醒」, 「熟眠障害」なので、用いられる薬剤も選択される。それぞれの薬剤の特徴を知っておくこともケア上、大切である。BZ・非BZ系の睡眠薬を常用している高齢者が急性疾患で入院、治療のために突然休薬せざるを得ない場合は、離脱症状が出現するリスクがあることを知っておくことは重要である。患者の観察ケアを行う際に出現している症状が、薬剤中断による離脱症状なのか、せん妄なのか、認知症の症状が増悪したのか、医師、薬剤師とも連携した医療提供が大切となる。記憶障害、離脱症状、興奮などは本人が自覚しづらい症状なので、家族や介護者に注意を促すのも大切である。

高齢者の場合は長期使用のケースが多く副作用が出やすいため、看護する場合は睡眠中の呼吸抑制、夜間覚醒時の反跳性不眠や奇異反応、さらには午前中の持ち越し効果によるふらつき・転倒、記憶障害(前向き健忘)等の徴候を注意深く観察する。BZ系睡眠薬の長期使用は認知症のリスクを高めると報告¹²⁻¹⁴⁾されているので漫然と使用しない。

高齢者は、加齢に伴い肝機能や腎機能が低下し、薬物の代謝や排泄が遅延する。また、血漿アルブミンの低下によって組織への薬物分布が増加する。体脂肪率が増加した人では脂溶性薬剤が脂肪組織に蓄積される。このような薬物動態の変化から高齢者においては薬物の作用、副作用が増強・遷延されやすくなる。

更に、高齢者では複数の身体疾患を持つことが多く、多剤を服用している場合が多い。そのため、身体疾患治療薬と睡眠薬との薬物相互作用にも注意を要する。BZ系睡眠薬、非BZ系睡眠薬、オレキシン受容体拮抗薬をはじめ多くの薬物は薬物代謝酵素 cytochrome P450 (以下、CYP) 3A4で代謝される。高齢者が服用することが多いカルシウム拮抗薬(ジルチアゼムなど)、抗潰瘍薬(シメチジンなど)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシンなど)などもCYP3A4で代謝される。これらの薬剤とBZ系・非BZ系睡眠薬との併用がある場合は代謝拮抗により、睡眠薬の作用が増強、遷延されるので注意が必要である。消化管出血や緊急処置などの場合、絶食や休薬していることを忘れがちになってしまうので、日ごろの内服歴も大切な情報であり、ケアに活かしていきたいものである。

引用文献

- 1) 桑 和彦：睡眠薬開発の歴史と今後の展望, 臨床神経薬理, 19, 137-145, 2016.
- 2) Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E.: Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 355, 39-40, 2000.
- 3) 清水徹男：睡眠障害の診断と分類 (ICSD-3), 高齢者の睡眠とその生涯, 公益財団法人 長寿科学振興財団 平成28年度業績集, 2017.
- 4) 三島和夫：高齢者の睡眠と睡眠障害, 保健医療科学, 64, 27-32, 2015.
- 5) 水谷信子他：最新老年看護学第3版, 日本看護協会出版会, 181-186, 2018.
- 6) 鈴木圭輔, 宮本雅之, 平田幸一：高齢者睡眠障害の特徴とその対策, 日本内科学会雑誌, 103, 1855-1895, 2014.
- 7) 山寺 亘：特集 睡眠科学の新潮流 1. 不眠症のお認知行動療法, 医薬ジャーナル, 53, 57-60, 2017.
- 8) 日本神経治療学会治療指針作成委員会編集：標準的神経治療：不眠・過眠と概日リズム障害, 神経治療, 33, 573-609, 2016.
- 9) 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ編：睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン—出口を見据えた不眠医療マニュアル—, 2013.
- 10) 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一編集：今日の治療薬 解説と便覧, 南江堂, p890, 2017.
- 11) 清水徹男：非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果的な使用法と副作用, 臨床精神薬理, 19, 69-76, 2016.
- 12) 壁下康信, 足立浩祥, 数井裕光：認知症患者の不眠への対応, 臨床精神薬理, 19, 39-47, 2016.
- 13) Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y.: Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 66, 869-73, 2012.
- 14) Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, Oyang YJ, Fuh JL.: Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One*, 7, e49113, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0049113.
- 15) Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B: Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*, 349, g5205, 2014. doi: 10.1136/bmj.g5205.