

【50周年記念特集「精神保健研究の現状と課題」】

高齢者における睡眠障害と認知機能および睡眠改善技術

老人精神保健研究室長 白川修一郎

老人精神保健部 田中秀樹, 山本由華吏, 駒田陽子, 水野 康

1. 睡眠と健康

睡眠障害の健康に対する被害について、近年急速に研究が進んできている。また、睡眠障害のみでなく睡眠時間の不足も、健康を障害する可能性が指摘されている。100万人以上を対象としたKripkeら¹³⁾のコホート研究の結果では、6時間30分未満あるいは8時間以上の睡眠時間の者では健康被害のリスクが有意に増大している。また、不眠患者の50%が、12ヶ月以内に睡眠障害以外の何らかの医療的治療にかかっていることも、WHOの国際共同研究⁴⁰⁾で確認されている。

睡眠が障害された場合に生じる個々の健康被害についても、かなりよく研究されており、免疫機能が減弱し、生体防御や生体維持機能は低下⁵⁾する。循環器機能には、さらに深刻な影響が生じる。睡眠時呼吸障害は、高血圧症、右心室肥大、不整脈、多血症などの原因となり、虚血性心疾患や脳血管性痴呆の重要な要因となることが指摘¹¹⁾されている。

痴呆に関連する認知機能と睡眠との関係も、近年研究が盛んである。睡眠障害や睡眠不足は、注意(attention)を強く障害することが、多くの報告^{3, 6, 8, 21)}から明らかである。また、眠気は脳内の情報処理過程にも影響を及ぼす。脳内情報処理に対応して出現する事象関連電位の一つであるP300の潜時が睡眠不足より延長し、注意の指標である振幅が減少することが報告²⁴⁾されている。また、Kingshottら¹²⁾は、睡眠時呼吸障害による夜間睡眠の分断が、覚醒時の前頭葉、側頭葉、頭頂葉のP300の振幅を減少させ、それは注意機能の減衰によるものであることを報告している。筆者らの成績でも、睡眠不足によりP300潜時は延長し振幅が減少する³⁰⁾。図1は、睡眠が不足している健常日勤中年男性の短時間仮眠前後のP300を示した例であるが、仮眠前には350ミリ秒以上であったP300の潜時が、睡眠段階1&2の軽睡眠を10分程度取得するとほぼ300ミリ秒に回復している。注意維持機能を示すP300

振幅も5 μ Vから10 μ Vにまで回復している。このように脳内情報処理過程の睡眠不足による機能的障害は、短時間の仮眠取得で回復する。

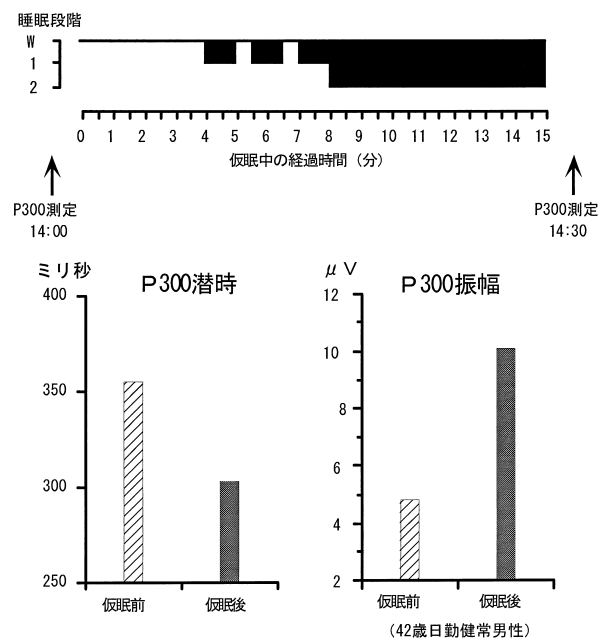


図1 短時間仮眠による能機能の回復

オドボール課題提示により出現するP300を仮眠の前後で測定し比較した。上段は、仮眠中の睡眠経過を示し、下段にP300の潜時と振幅を示す。10分程度の短時間の軽睡眠取得で、情報処理に係わる脳機能は回復している。

睡眠障害や睡眠不足は、記憶にも影響する。夜間睡眠が分断され日中に強い眠気の混入する睡眠時呼吸障害の患者では、記憶が障害されるとする報告⁴⁾は多い。また、1,000名の米国民を対象としたランダムサンプリングによる調査で、対象者を短期不眠、長期不眠及び非不眠に分類し日中の状態を比較した研究では、不眠者で記憶、集中力、課題遂行力や人間関係を楽しむ能力に障害が見られたことが報告²⁶⁾されている。睡眠障害と記憶の関係では、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系を問わず、睡眠導入剤の副作用として記憶障害の存在することがよく知られている²⁷⁾。さらに、睡眠の分断や不足はREM睡眠を減少させる。高齢者

でも加齢の影響でREM睡眠が減少する。REM睡眠は、記憶の固定過程に関与している可能性が高く^{10, 17, 29, 36)}、高齢者での学習能力の衰退との関連も疑われている。

前頭連合野の高次脳機能と睡眠との関係は、若年者に36時間の断眠を行わせた場合に、短期記憶テストの正解に対する自信度や連想記憶の想起能力が、高齢者のスコアまで低下するとする報告⁷⁾がある。図2は、日常生活を正常におくっている60～75歳の男女一般住民408名を対象として行った筆者らの調査から、不眠が高齢者の社会的適応度や自信度にどのような影響を与えているかを示したものである³⁴⁾。睡眠に問題があると、高齢者では自己の生き方や判断に対する自信や他者からの信頼性に対する自信などが低下し（社会的自信度）、社会における自己の役割に関する満足度も低下する。また同様に、社会に対する協調性の低下や自己の生活に関する満足度など（社会適応性）を低下させる原因に、睡眠問題が大きく関与することが、この例からも明瞭である。

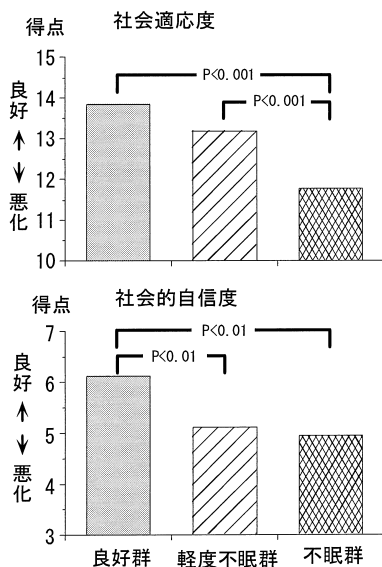


図2 睡眠障害が高齢者の社会的自信度（意欲）や適応度へ及ぼす影響

このように、高齢者では睡眠の障害あるいは不足は、脳機能特に認知機能の悪化に強く影響している可能性が高い。Asadaらは、337名のアルツハイマー型痴呆患者を対象に、発症の危険因子について疫学的に検討し、60分未満の昼寝習慣を持つ者は危険率が有意に低下することを報告¹⁾した。これらの結果は、睡眠状態とアルツハイマー型痴呆発症との間に何らかの関連のあることを推定させる事実である。このようなことから、睡眠障害の治療として、睡眠薬の投与でことたれりとする治療方針は、高齢者の認知機能への悪影響の面か

ら考えれば誤りである。大多数の睡眠薬は、高齢者の認知機能に何らかの悪影響を及ぼすとともに、長期にわたる服用は健康を障害する可能性も疑われている¹³⁾。高齢者の睡眠障害の治療場面では、認知・行動療法などの睡眠衛生あるいは生活習慣の調整技術が有用な場合が多い²²⁾ことも指摘されている。

2. 睡眠健康の維持および改善のための生活調整技術

睡眠は日常的な現象であり、生理的・心理的な影響を受けやすく、生活習慣によっても大きく左右される⁴³⁾。

睡眠健康の維持および改善のための生活調整の基本的な考えは、睡眠環境と生活スタイルの改善である。生活調整技術として、4つの大項目に分類できる。不適切な要因が認められればその改善をはかる。さらに、生活スタイルの改善は、習慣化が重要であり、短兵急に改善をはかることは、習慣化を逆に阻害する場合もあり、中・長期的な視点で改善を計画的に行うことが望ましい。

A) サーカディアンリズムの規則性の確保

サーカディアンリズムの規則性の改善は、高齢者の睡眠健康増進のために最初に注目すべき重要事項である。睡眠がサーカディアンリズムに強く影響されるという科学的事実、多くの研究により明らかとなり³¹⁾、睡眠健康を確保・増進し、睡眠障害を予防するための方策として、生活習慣の規則性を保つことが効果的な場合が多い。

サーカディアンリズムは社会生活上の様々な要因によって影響を受け、その位相は同調因子に暴露される時刻や強さによって種々の影響を受ける。人で知られている同調因子は、光、運動、食事、社会的規制など^{23, 41)}で、さらにメラトニンも含み、どのサーカディアンリズムの時間帯に暴露あるいは投与するかで、それぞれの効果は異なってくる。読者の理解補助のために図3に概略を示す。しかし本論で問題とする睡眠は、その発現の起こりやすさは生体リズムの支配下にあるが、明暗環境に強く影響を受ける視交叉上核の時計機構とのカップリングは弱く、行動的な衝動や意志により左右される側面をもつ特異な現象であり、サーカディアンリズムのみの単純な解釈だけでは説明できない場合も多い。

睡眠・覚醒スケジュールに様々な影響を及ぼす内在性の多種類の概日リズムが効率的に働くためには、それぞれのリズムが最も効果的な位相関係で同調されて

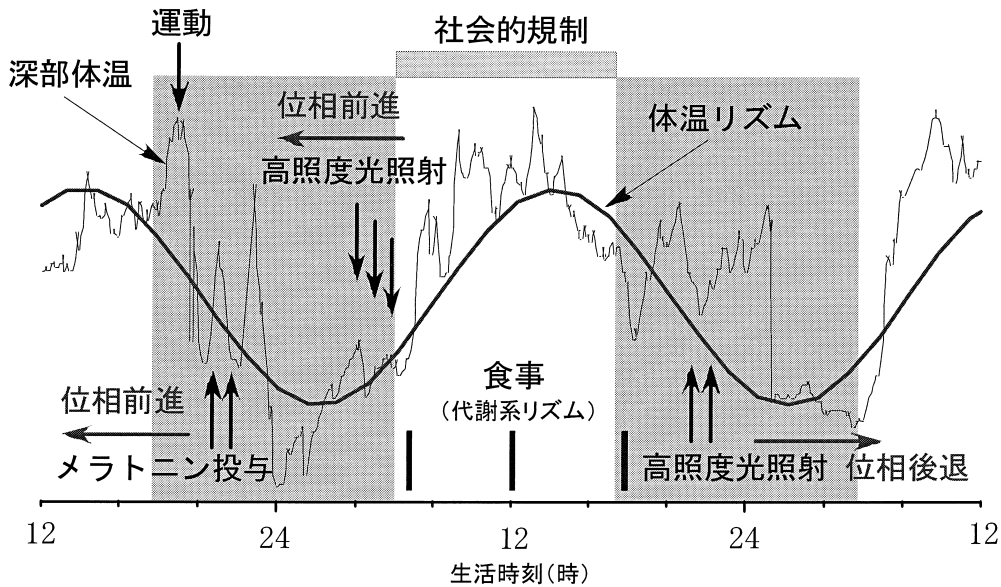


図3 サークアディアンリズムと同調因子の働き

いる必要がある。日常生活のなかでサーカディアンリズムを強化するための方策は、後述するように幾つかに集約される。朝の外光をあびることは、約25時間で動いている我々の体内時計を1日のリズムに調整し、同時に多種類の生体リズムの同調能を強化する²⁵⁾。同調因子のなかでも光によるサーカディアンリズムの同調能は最上位に位置し研究も多い。2,500ルクス以上の高照度光のサーカディアンリズムに対する作用やメラトニンの光による分泌抑制は、網膜－視床経路 (retino-hypothalamic tract) を介して視交叉上核に直接入力する光情報により制御されている。メラトニン分泌に係わる光抑制や視交叉上核支配の神経経路は、人間ではまだ十分には明らかにされていない。教科書的には、網膜由来の神経経路の一部が視床下部視交叉上核に到達する。さらに下行性の神経が視床下部、脳幹網様体を経て胸髄交感神経細胞に至る。胸髄交感神経細胞から上頸神経節の節後細胞に入り、交感神経の下位中枢である上頸神経節を介して松果体に入り、メラトニン分泌を支配していると推定されている。このような系を介することで、メラトニン分泌は、サーカディアンリズムの支配を受け、50ルクス以上の照度の光により分泌が抑制され¹⁵⁾、体温上昇や運動などにより交感神経活動を亢進させると分泌が抑制されるものと考えられている。一方で、視交叉上核近傍にはメラトニン受容体が存在し、松果体より分泌されるメラトニンによりリズム位相の調節を受けている可能性も指摘されている¹⁶⁾。人間においても、メラトニンを外部から投与した場合に、光照射とほぼ12時間逆位相で位相

反応曲線が得られることが報告¹⁴⁾されている。さらに、光は交感神経活動を亢進させ、日中の覚醒度を上げるにも有効であると推定されている²⁸⁾。また、習慣的な運動もサーカディアンリズムの同調因子としての働きをもつことが報告されている²⁰⁾。一方で、循環器系疾患の発症ピークは、サーカディアンリズムの影響で起床3時間に集中する傾向があり⁴²⁾、起床直後の過激な運動は避けるよう指導することが望ましい。食事にもサーカディアンリズムの同調因子としての働きが知られており³⁷⁾、規則的な食事習慣は臓器の代謝リズムの同調に有効である。規則的な睡眠習慣は、深部体温リズムの睡眠位相への引き込み現象¹⁸⁾が報告されている他に、社会的規制が同調因子としての働きを持つことから有効である。

- (1) 規則的な睡眠スケジュールと規則正しい食生活を守る。
- (2) 規則正しい軽い運動を毎日する。
- (3) 朝、起床後2時間以内に太陽の光を30分以上あびる。

B) 日中や就床前の良好な覚醒状態の確保

睡眠は覚醒と常に相互補完的な関係にある。したがって、良質な覚醒の確保は良質な睡眠を得るための考慮に値する事項である。日中の覚醒の状態が良好であれば、夜間の睡眠の質も良好となる。睡眠の長さや質は、睡眠前の覚醒の状態により大きく左右されることが、これまでの研究で知られている⁹⁾。また、望ましい就床時刻に近い時点でのうたた寝や仮眠は、正規の睡眠における入眠を妨害し、睡眠の維持・安定性を障

害し、夜間睡眠の質的な低下を引き起こすことも判明している^{32, 39)}。夕食後にどうしても眠くなってしまうような高齢者には、昼間に計画的な昼寝をとる習慣を付けるよう指導するとよい。午後の覚醒を維持するための昼寝の取り方としては、高齢者では午後0時～2時の間で、30分程度が最適であると考えられる。筆者らの実態調査³⁹⁾でも、午後1時前後に短時間の昼寝取得習慣を有する高齢者には、睡眠が良好な者が多く、昼寝を忌避し、夕方に居眠りやうたた寝が混入するような高齢者には、睡眠が不良な者の多いことが判明している。さらに、睡眠不良を訴え昼寝取得習慣をもたない高齢者に、計画的に昼寝を取得させた筆者らの研究³²⁾でも、夕方から宵にかけての居眠りが減少し、夜間睡眠中の中途覚醒が減少し、睡眠が質的に改善された結果、起床時の睡眠感が良好となった。昼寝を習慣づけることで、昼寝から起きた後の覚醒状態への切り替えも円滑に行えるようになる。昼寝をとることで、夕食後のうとうと状態や居眠りも減少し、同居家族との対話や夜の時間の有効的な活用も可能となる。また、睡眠の時間帯が極度に前進し、問題を抱えている場合にも、昼寝を上手に利用すれば、早い時間からの就床

を避けることが可能である。日中の特定の時刻に眠気が増大することは、人の自然な生命現象であり、不安を抱かず、上手に昼寝をとるよう指導することも大切である。

運動はサーカディアンリズムの同調因子としての働きがみられるが、就床前の覚醒状態の改善にも有効であることが判明している。筆者らの研究³⁸⁾で、不眠高齢者に短時間の昼寝と午後5時前後に30分程度、週3日の軽運動を4週間行わせると、夜間睡眠が有意に改善するという結果を得ている。図4にその典型例を示す。生活指導前には、夜間の顕著な中途覚醒と就寝前の居眠りが特徴的で、睡眠維持に障害のあることが観察できる。4週間の生活指導後には、中途覚醒は幾分残っているが指導前と比べて明らかに中途覚醒が減少している。睡眠維持の改善に伴って、この例では起床後の睡眠内省も改善し日中の眠気も減少した。なお、深部体温が最も高くなる夕方の時間帯は、筋力や運動能力のサーカディアンリズムの頂点位相に相当している²⁾。

最近、光環境が不十分で夜間メラトニン分泌が少ない不眠高齢者に、10時～12時、14時～16時の日中4時

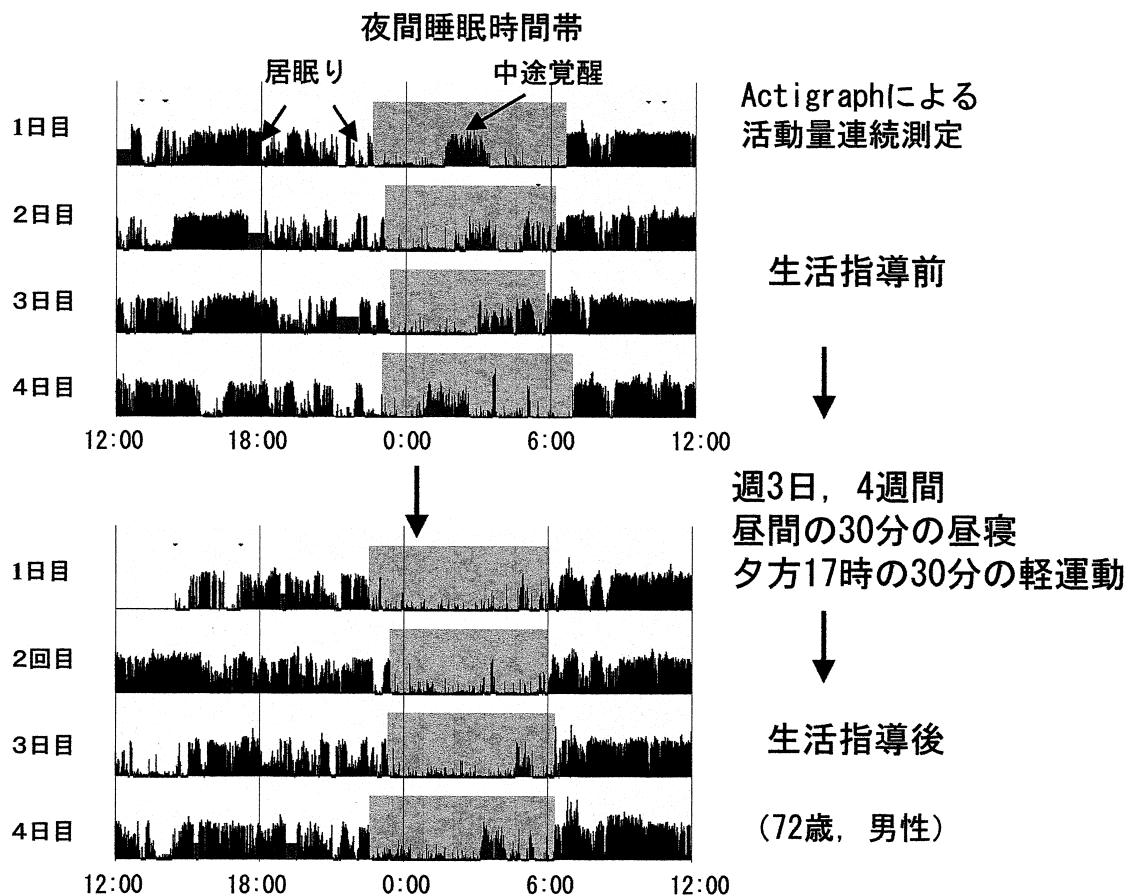


図4 短時間昼寝と夕方の軽運動の生活習慣指導による睡眠の改善

間、4週間程度2,500ルクスの光照射を行うことで、夜間メラトニン分泌が若年者の水準まで上昇し、不眠も改善したことが報告されている¹⁹⁾。加齢とメラトニン分泌能に関して、メラトニン分泌に影響を及ぼすβブロッカー、非ステロイド系抗炎症剤、アスピリンなどの薬剤を服用していない高齢者34名と若年者98名を対象として、15ルクス以下の連続照明下、安楽椅子上での行動抑制、1時間ごとの栄養と水分の分割補給、持続的な覚醒というconstant routine条件下で血中メラトニンリズムを測定したZeitzerら⁴⁰⁾のレポートでは、若年者と高齢者でメラトニン分泌リズムに振幅の差は認められなかった。このZeitzerらの報告は、加齢によるメラトニン分泌リズムの振幅低下と高齢者の不眠とは、一見すると無関係であることを示しているように思われる。しかし、発想を逆にすれば、入眠のしやすさや維持の安定性に正常な夜間メラトニン分泌が関連しているが、高齢者では種々の環境・生活要因により阻害され、本来の姿を失っていると考えられることもできる。これらのことは、光環境が不適切な高齢者が、日中に十分な量の光をあびることで睡眠健康が増進する可能性のあることを示している。

- (1) 日中はできるだけ意欲的な生活をこころがける。
- (2) 午後0時から3時までの時間帯に30分程度の短時間の昼寝をとる。
- (3) 夕方午後5時頃に、30分程度の軽運動を行う習慣をもつ。

(4) 夕食後は、居眠りをしたり仮眠をとることは避ける。

(5) 日中に十分な時間、外光をあびる。

C) 良好な睡眠環境の整備

一般に、経済的余裕のある中高年や高齢者では、睡眠環境の整備は進んでいる場合が多いが、睡眠に対する知識が不十分で、不適切な睡眠環境により睡眠が妨害されている場合も見受けられる。良好な睡眠環境の選定基準の詳細については他誌³⁵⁾を参照されたいが、原則は下記の2点に集約される。

- (1) 自分にあった寝具を選ぶ。
- (2) 静かで暗く適度な室温、湿度の寝室環境を維持する。

D) 就床前のリラックスと睡眠への脳の準備

脳が興奮状態にあれば、円滑な入眠は望みがたい。得てして、患者は自分の行動が、自己の脳を興奮させるものであり、入眠を自分自身が妨害していることに気付いていない場合も多い。喫煙やカフェインの摂取は寝つきを妨害し、多量のアルコールは睡眠の内容を悪化させる⁴³⁾。また、ニコチン、カフェイン、アルコールには利尿作用があり、夜間のお手洗い覚醒の多い高齢者では、夜間頻尿を増悪させる面からも夕食以降は避ける方が無難である。高齢者では、夜間頻尿回数と中途覚醒回数が相関し、不眠愁訴と一致する傾向を示す³³⁾。しかし一方で、夜間睡眠中は発汗や畜尿により脱水化する危険性が高く、水分の制限は望ましいこ

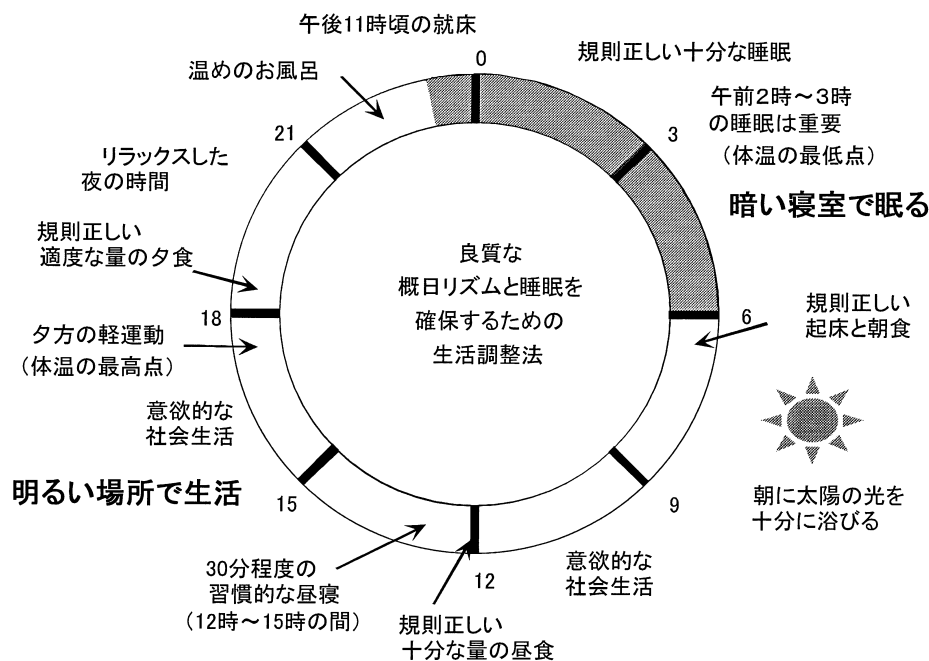


図5 適正な生体リズムと健康な睡眠を確保するための高齢者の生活習慣

とではなく、水分摂取制限を行わずに夜間頻尿を減少させる方策の開発が必要である。

- (1) 就寝間近のお茶や多量のアルコールなどの摂取や喫煙を避ける。
- (2) 就寝間近の激しい運動や心身を興奮させるものは避ける。
- (3) 就寝間近に熱いお風呂に入ることは避ける。
- (4) 眠れない場合には、無理に眠ろうとしない。

睡眠健康増進に関する研究で、ほぼ良好な結果の得られている事実を一日の生活習慣のなかに取り込み、とりまとめたものが図5である。この図5に示した生活習慣の調整法は高齢者を想定したものであるが、毎日必ず全てのものを行う必要はなく、可能なものから、週3回程度行っていくよう指導することで、睡眠健康増進改善に有効な生活習慣を持続できる。

引用文献

- 1) Asada T, Motonaga T, Yamagata Z et al: Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: association with APOE genotypes. *Sleep* 23: 629-634, 2000.
- 2) Atkinson G, Reilly T: Circadian variation in sports performance. *Sports Med* 21: 292-312, 1996.
- 3) Bonnet MH: The effect of varying prophylactic naps on performance, alertness and mood throughout a 52-hour continuous operation. *Sleep* 14: 307-315, 1991.
- 4) Day R, Gerhardstein R, Lumley A et al: The behavioral morbidity of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 41: 341-354, 1999.
- 5) Dings DF, Douglas SD, Hamarman S et al: Sleep deprivation and human immune function. *Advances in Neuroimmunology* 5: 97-110, 1995.
- 6) Drake CL, Roehrs TA, Burduvali E et al: Effects of rapid versus slow accumulation of eight hours of sleep loss. *Psychophysiology* 38: 979-987, 2001.
- 7) Harrison Y, Horne JA, Rothwell A: Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults — a model for healthy aging? *Sleep* 23: 1067-1073, 2000.
- 8) Horne JA: Sleep loss and "divergent" thinking ability. *Sleep* 11: 528-536, 1988.
- 9) 井口義信, 小林敏孝, 山本卓二: 日中の身体的、精神的負荷が睡眠脳波の徐波成分におよぼす影響。臨床脳波 33: 590-594, 1991.
- 10) Karni A, Tanne D, Rubenstein BS et al: Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265: 679-682, 1994.
- 11) Kiley JP, Edelman N, Derderian S et al: Cardiopulmonary disorders of sleep. In: *Wake Up America: A National Sleep Alert. Vol.2* (Report of the National Commission on Sleep Disorders Research, Dement WC, Chairman), U.S. Department Health and Human service, pp10-75, 1994.
- 12) Kingshott RN, Cosway RJ, Deary IJ et al: The effect of sleep fragmentation on cognitive processing using computerized topographic brain mapping. *J Sleep Res* 9: 353-357, 2000.
- 13) Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL et al: Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 59: 131-136, 2002.
- 14) Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JML et al: Melatonin shifts circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 9: 380-392, 1992.
- 15) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK et al: Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210: 1267-1269, 1980.
- 16) Malpaux B, Migaud M, Tricoire H et al: Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *J Biol Rhythms* 16: 336-347, 2001.
- 17) Maquet P, Laureys S, Peigneux P et al: Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 3: 831-836, 2000.
- 18) Minors DS, Waterhouse JM: Anchor sleep as a synchronizer of rhythm on abnormal routines. *Int J Chronobiol* 7: 165-188, 1981.
- 19) Mishima K, Okawa M, Shimizu T et al: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 129-134, 2001.
- 20) Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S et al: Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: 197-205, 2001.
- 21) Monk TH, Carrier J: Speed of mental processing in the middle of the night. *Sleep* 20: 399-401, 1997.
- 22) Montgomery P, Dennis J: Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+.

- Cochrane Database Syst Rev 2002(2): CD003161.
- 23) Moore RY: The organization of the human circadian timing system. In: Progress in Brain Research, Vol.93, (Swaab DF et al. Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp101-115, 1992.
- 24) Morris AM, So Y, Lee KA et al: The P300 event-related potential. The effects of sleep deprivation. J Occup Med 34: 1143-1152, 1992.
- 25) 大川匡子: 加齢と生体リズム - 痴呆老年者の睡眠リズム異常とその新しい治療 -. 神経進歩 36: 102-111, 1992.
- 26) Roth T, Ancoli-Israel S: Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II. Sleep 22 Suppl 2: S354-358, 1999.
- 27) Roth T, Roehrs TA, Moskowitz H: Issues in drug-related performance impairment. Clin Ther 14: 654-666, 1992.
- 28) Saito Y, Shimizu T, Takahashi Y et al: Effect of bright light exposure on muscle sympathetic nerve activity in human. Neurosci Lett 219: 135-137, 1997.
- 29) Siegel JM: The REM sleep-memory consolidation hypothesis. Science 294: 1058-1063, 2001.
- 30) 白川修一郎: 睡眠不足の健康への影響. 治療 77: 2272-2273, 1995.
- 31) 白川修一郎: 睡眠のメカニズム. 薬局 53: 1667-1674, 2002.
- 32) 白川修一郎, 高瀬美紀, 田中秀樹他: 計画的昼寝の不眠高齢者に対する夜間睡眠改善効果. 臨床脳波 41: 101-105, 1999.
- 33) 白川修一郎, 田中秀樹, 駒田陽子他: 高齢者の睡眠障害と夜間頻尿. 泌尿器外科 16: 15-20, 2003.
- 34) 白川修一郎, 田中秀樹, 山本由華史: 高齢者の睡眠障害と心の健康. 精神保健研究 45: 15-23, 1999.
- 35) 白川修一郎, 田中秀樹, 山本由華史: 高齢者の睡眠. 鳥居鎮夫編: 睡眠環境学, 朝倉書店, 東京, pp94-109, 1999.
- 36) Stickgold R, Hobson JA, Fosse R et al: Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. Science 294: 1052-1057, 2001.
- 37) Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H et al: Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. Science 291: 490-493, 2001.
- 38) 田中秀樹, 平良一彦, 荒川雅志他: 不眠高齢者に対する短時間昼寝・軽運動による生活指導介入の試み. 老年精神医学雑誌 11: 1139-1147, 2000.
- 39) 田中秀樹, 平良一彦, 上江州栄子他: 高齢者の睡眠健康と生活習慣についての検討 - 長寿県沖縄の調査結果. 精神保健研究 45: 63-68, 1999.
- 40) Üstün T, Sartorius N: Mental Illness in General Health Care: an international study, John Wiley & Sons, London, 1995.
- 41) Waterhouse JM: Circadian rhythms. B M J 306: 448-451, 1993.
- 42) 山科章: 概日変動からみた心事故. 医学の歩み 177: 651-654, 1996.
- 43) Zarcone VP Jr: Sleep hygiene. In: Principles and practice of sleep medicine. Third Edition (Kryger MH, Roth T, Dement WC eds.), W.B.Saunders Co., Philadelphia, pp657-661, 2000.
- 44) Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF et al: Do plasma melatonin concentrations decline with age? Am J Med 107: 432-436, 1999.