

【第76回生涯教育講座】

臨床睡眠医学の最近の進歩

ほり ぐち じゅん
堀 口 淳

キーワード：睡眠覚醒障害，不眠症，睡眠ポリグラフ，睡眠治療

はじめに

本邦における睡眠障害の疫学データを参照すれば、睡眠の障害を自覚し、あるいは治療を受けている患者の割合は確実に増加しているようである。この現象は高齢者人口の増加に伴う患者数の増加や夜型社会の到来による生活パターンやリズムの変化、交代性勤務者や失業者人口の増加などによる影響の反映であろう。またその根底には、本邦の急激な社会変貌に伴う一般住民の家庭や職場、学校、地域社会における不安感、不確実感の亢進や、人間関係の複雑化あるいは孤立化、孤独化、社会規範や価値基準の変化に伴う不全感の増長、といったストレス社会の背景が厳然と存在する。かような社会においては、一般人口の健康問題に関する関心が必然的に高まり、高齢者の先行き不安、自殺者数の増加、家庭や職場、学校などの地域環境における対人緊張の亢進などが見受けられる。

ヒトは人生の約3分の1を睡眠に費やすわけであるから、睡眠の質や量の異常は、人の健康生活に多大な影響を与えることになる。現在までの睡眠研究は基礎医学、臨床医学、生物学、心理学、

社会学、工学、経済学など様々な領域で実践されてきた。近年の睡眠に関する学術集会では、これらの領域の研究者が集い、睡眠のメカニズムやその異常、診断、治療、予防などについてのデータを提供し合い、意見を交換し、知見を蓄積してきた。しかしこれらのデータは各領域、各個人によって各々の領域の発展に引用されるだけでは不十分であり、我々研究者や臨床医には広くこれらのデータを集積し、統合し、その時点における最高の医学知識と医療技術とを患者や一般住民にタイムリーに提供する義務がある。2002年7月の日本睡眠学会第27回定期学術集会のシンポジウムにおいて、前・国立精神・神経センターの高橋清久総長は睡眠に関する学問領域を以下の3つに集約した。すなわち、(1) 脳の神経伝達やそれを司る物質の同定あるいは生物時計や時計遺伝子の解明や睡眠と覚醒の果たす脳のメカニズムについて検討する睡眠科学、(2) 睡眠異常やそれによる障害の原因や診断法、治療の在り方について検討する睡眠医学、(3) 睡眠障害を招来する社会と社会生活上の問題、睡眠障害と医療経済の問題などについて検討する睡眠社会学の3つである。そしてこれら3つを統合した上位の学問として「睡眠学」という用語を提唱した。

本稿の目的は睡眠医学のうち、とりわけ臨床面に於ける近年の進歩について概観することにあ

Jun HORIGUCHI

島根大学医学部精神医学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

る。そこで本稿では筆者が医師となった後のこの約20年ほどの間に、睡眠臨床の現場で進歩を体感できている事柄のなかから、主に診断と治療とについて抜粋し、著者の意見や今後の期待を交えて記述する。

1. 睡眠研究関連機器の発展

睡眠臨床の発展は睡眠研究関連機器の開発によるところが大きい。ここではその幾つかについて概説するが、特に睡眠ポリグラフの役割は重要であるので、やや詳細に記載する。

1) 睡眠ポリグラフ

従来は脳波や、眼球運動図、筋電図などの電気活動をアナログアンプで増幅して紙書き記録する方式であったが、その後紙書きに加えて、生体信号をアナログ・デジタル変換器 (AD converter) を通して digital sampling を行う専用のコンピューター (PC) を追加する方向で進化していった。200 Hz の sampling 周波数で、16 ch 程度の生体现象を取り込むと、データ量は1分間あたり 1 Mbytes 程度となり、1夜のデータ量は 600 Mbytes を越えた。1990年代前半は、この容量を記録できる記録媒体は5インチの光・磁気ディスク (MO) に限られていた。その後 PC technology の進歩に伴って、AD Converter の解像度が上がり、記録媒体は3.5インチの汎用 MO に変化していった。こういったポリグラフのデジタル化から派生して、最近では携帯型のポリグラフ記録装置も開発されてきている。まず、簡便に睡眠時無呼吸症候群をスクリーニングするために、呼吸記録だけを flash memory に蓄積して、翌日にデータを回収する apnea monitor が実用化された。また据え置き型のポリグラフとほぼ同じ構成で、1夜の睡眠ポリグラムが記録可能な携

帯型ポリグラフもいくつか実際に使用されるようになってきている。装置を駆動する電池の容量によって実際の記録時間が決定されてしまうのが現状であるので、近い将来には、メタノールなどを用いた小型の燃料電池によってこの問題が解決されるものと考えられる。

またポリグラフのデジタル化によって、睡眠段階の判定や無呼吸などの現象の自動判定がPCを使うことによって可能となってきた。日本睡眠学会が配布している sleepstager をはじめとして、いくつかの企業から自動判定ソフトが販売されている。それぞれのソフトは、独自のアルゴリズムで睡眠段階を判定しているようであり、今後同一のデータを使用して各ソフト間での判定一致率の検証も必要となるかもしれない。そのためには、異なる記録機器間でのデータの互換性が確保される必要が生じており、日本睡眠学会共通フォーマットがその候補の1つとして公開されている。

2) アクチグラフ

体動を圧電素子を介して電気信号に変える小型で携帯型の記録器であり、手首や足首にバンドで固定して計測する。覚醒時と睡眠時を比較すれば、覚醒時に体動が多く記録され、睡眠時には寝返りなどの周期的な運動が少量記録されるのみであることから、睡眠と覚醒のリズムをおおまかに解析できる評価器機である。

3) 遠隔モニター

コンピュータ・ネットワークの発達によって、携帯型ポリグラフのリアルタイム・データをネットワークに接続した遠隔地のPCでもモニターすることも可能となっており、検査者が必ずしも睡眠検査の現場に拘束される必要がないシステムも開発されてきている。

2. 評価尺度の開発

睡眠障害の客観的評価方法として、終夜睡眠ポリグラフ検査やアクチグラフ、入眠潜時反復測定法(MSLT: Multiple Latency Sleepiness Test)などが開発され、主として睡眠障害の専門的治療にあたる施設で実施されている。一方主観的な評価法補して、日中の眠気の評価としてのEpworth Sleepiness Scale (エップワーク眠気尺度)や入院患者の直前24時間の睡眠に関する評価を行うセントマリー病院睡眠質問票 (SMH: St. Mary's Hospital Sleep Questionnaire), 過去1カ月間の睡眠関連項目を評価するピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index), 睡眠日誌などが盛んに臨床応用されるようになった。

3. 睡眠障害の診断分類

1990年に睡眠障害の国際的な診断分類であるThe International Classification of Sleep Disorders Diagnostic and Coding Manual (ICSD)が作成され、本邦では1994年に日本睡眠学会がこれを翻訳した。77の睡眠覚醒障害が記載されており、その使用にあたっては終夜睡眠ポリグラフ検査の実施を前提として作成されているため、一般の臨床医にとっては使用しにくい。ICSDの巻末に添付されているアメリカ睡眠障害センター連合会(ASDC)の診断分類の方がむしろ臨床的には参考になるかもしれない。またDSM-IV(表1)やICD-10による睡眠障害の分類もある。DSM-III-Rでは比較的頻度の高いレストレスレッグズ症候群や周期性四肢運動障害、レム睡眠行動障害などは特定不能の異常として扱われているので、診断基準が示されておらず、一般診療に資するに

は不便である。睡眠を専門としない臨床医にとっては、ごく最近上梓された「睡眠障害の対応と治療ガイドライン」(睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会:編集内山真代表)や「世界睡眠・健康プロジェクト Worldwide Project on Sleep and Health (WWPSH)」の活動の一環として発表された「睡眠障害の診断と治療のためのキット」(日本語版作成プロジェクト:太田龍郎代表)に記載されている診断のためのフローチャートを活用する方が便利であろう。

4. 各種の睡眠障害の診断や治療

1) 睡眠時無呼吸症候群の治療

SASは本邦の成人男性の3~4%以上にも認められ高い有病率の睡眠障害であることが判明し、また重症化・長期化すれば心循環器系の二次的合併症を来すことから、新しいタイプの生活習慣病と考えても差し支えない。また車の運転中に仮眠を来たし、しばしば交通事故や労働災害などの原因となることも報告され、医療経済の面からもそれへの十分な対応が望まれる。女性にも診られるが頻度は低い。重症のSASの治療の第一はNasal CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)であり、本邦では1998年に保険適応が可能となった。最近では、マイコンを組み込んで圧や換気量、換気回数などの呼吸状態をモニターしてコントロールできるような人工呼吸器(ventilator)も開発され、臨床現場で実際に使用されつつある。マウスピースやいびき防止器具も開発されているが、保険適応外である。さらに口蓋垂軟口蓋咽頭形成術(UPPP)による手術手法が開発され、主に耳鼻咽喉科領域で実施されているが、最近ではレーザーを用いた簡易なUPPPも実施されるようになった。また睡眠時無呼吸症

候群とは別に、睡眠中の無呼吸や低呼吸あるいは動脈血酸素飽和度の低下が出現しないにもかかわらず、睡眠中の呼吸努力の亢進によって頻回の覚醒反応が生じ、日中の眠気を来す上気道抵抗症候群が示された。診断には食道内圧のモニタリングが必要である。

2) 概日リズム睡眠障害

睡眠相後退症候群や睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒症候群、時差症候群、交代勤務による睡眠障害などのリズム障害の治療は、生体リズム研究の進歩から、高照度光やビタミンB12、メラトニンの臨床応用へと発展した。これらによる睡眠位相の前進や深部体温の調節、光感受性の亢進や直接の催眠作用を利用しようというものであるが、本邦では主に睡眠専門施設でのみ試行的な治療が実践されているのが実情である。本疾患が一般臨床に十分に流布していない大きな要因のひとつに、高照度光療法やメラトニンによる治療が保険適応外であるといった問題がある。

3) “ねぼけ”の診断と治療

睡眠ポリグラフの開発によって、“ねぼけ”(睡眠時随伴症)の分類やその病態が少しずつ明らかになり、治療に活かされるようになった。睡眠時遊行症や夜驚症は通常は睡眠前半の深いノンレム睡眠期から、またレム睡眠行動障害や悪夢はレム睡眠期に生じることなどが明らかになった。またレム睡眠行動障害はパーキンソン病や脊髄小脳変性症などの脳幹に脆弱性を有する神経変性疾患の初期症状として認められる場合があることや治療薬としてクロナゼパムの投与が有効であることが示された。

5. 睡眠薬の開発

睡眠薬の開発の歴史を簡潔に展望すれば、19世

紀末から20世紀初頭のバルビツール酸系の薬物の使用に始まり、その後の非バルビツール酸系の薬物の開発とその使用へと繋がっていく。1940年代からはベンゾジアゼピン系薬物が開発され、現在に至るまで広く臨床応用されている。ベンゾジアゼピン系薬物はバルビツール酸系あるいは非バルビツール酸系薬物と比較して依存や耐性あるいは呼吸抑制といった点で比較的 safely 使用できる薬物である。ベンゾジアゼピン系薬物は催眠、抗不安、抗けいれん、筋弛緩の4つの作用を有し、各々の生物学的半減期の相違によって入眠障害型、中途覚醒型、早朝覚醒型、熟眠障害型といった臨床型毎に選択投与されている。しかしながら臨床場面では離脱による反跳性不眠や健忘、筋弛緩作用によるふらつきや失調などの副作用が問題となっている。ごく最近非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬が開発され、本邦でもゾルピデムやゾピクロンといった超短期作用型の薬剤が臨床応用可能となった。非ベンゾジアゼピン系薬物は化学構造上はベンゾジアゼピン骨格は有しないが、ベンゾジアゼピン受容体すなわち ω サイトを持つGABA-Aレセプターに作用する薬物である。 ω サイトとはGABA-Aレセプターの α 、 β 、 γ の3種類のサブユニットのうち α サブユニットを持つGABA-Aレセプター上のベンゾジアゼピン結合部位のことで、この α サブユニット($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ …)のタイプにより、それぞれ $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 、 $\omega 3$ …サイトと称される。このうち $\omega 1$ 選択性の高い薬物はベンゾジアゼピン系薬物と比較して筋弛緩作用や徐波睡眠やレム睡眠の抑制作用が少なく、このために反跳性不眠が少なく、また健忘などの副作用も少ないことが報告されている。従ってこれらの非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬は入眠障害型や熟眠障害型のタイプの患者や高齢者へは

使用しやすい薬物であるといえよう。

6. 非薬物療法の開発

最近次々と新しい睡眠薬が開発されているが、種々の副作用の出現や長期連用による依存や離脱症状の問題などがあり、必ずしも完璧に理想的な睡眠薬が開発されているわけではない。近年種々の非薬物療法の意義が見直され、また効果発現の科学的根拠が明らかにされつつある。不眠を主訴として来院する患者の中で、最も頻度の高い精神生理的不眠を主な対象として、行動療法的アプローチとしての刺激制御療法 (stimulus control), 睡眠時間制限療法 (sleep restriction), リラクゼーション療法, 認知行動療法, 睡眠衛生教育などが適応されるようになった。本邦では睡眠や快眠法に関する一般向けの書物が次々と出版され、またインターネットを通じてもQ & Aコーナーや知識の普及などが精力的に実施されるようになった。

7. 啓蒙活動の重要性

上述した事柄以外にも、幾つかの進歩がみられるが、紙面の都合上割愛するので、他章を参照されたい。不眠症は最も身近で高頻度に認められる臨床症状である。また多くの精神・身体疾患に随伴して出現する。重要なことは、これまでの知見

や技術が睡眠臨床を専門とする施設だけで活用されることなく、一般の臨床医や地域住民に確実に広報される必要があるということである。そのためにも、未だに保険外適応の治療法は早急に整備される必要があろう。また睡眠専門施設の開設や地域単位の睡眠障害センターの設立も急務であろう。さらに医学教育カリキュラムにおける睡眠関連の講義の充実も必要である。その意味では、平成16年度からの医師の卒後研修に精神医学の必修化が決定されたことは、意義深いことである。

表1. DSM-IVにおける睡眠障害の診断分類 (1994)

原発性睡眠障害 Primary Sleep Disorders
睡眠異常 Dysomnias
原発性不眠症 Primary Insomnia
原発性過眠症 Primary Hypersomnia
ナルコレプシー Narcolepsy
呼吸関連睡眠障害 Breathing-Related Sleep Disorder
概日リズム睡眠障害 Circadian Rhythm Sleep Disorder
特定不能の睡眠異常 Dyssomnia Not Otherwise Specified
周期性四肢運動障害 Periodic Limb Movement Disorder
レストレスレッグズ症候群 Restless Legs Syndrome
睡眠時随伴症 Parasomnias
悪夢障害 Nightmare Disorder
睡眠驚愕障害(夜驚症) Sleep Terror Disorder
睡眠時遊行症 Sleepwalking Disorder
特定不能の睡眠時随伴症 Parasomnia Not Otherwise Specified
レム睡眠行動障害 REM Sleep Behavior Disorder
睡眠麻痺 Sleep Paralysis
他の精神疾患に関連した睡眠障害 Sleep Disorders Related To Another Mental Disorder
その他の睡眠障害 Other Sleep Disorders