

## 認知症における睡眠障害

岡 靖哲<sup>1)</sup>

要旨：認知症患者では睡眠障害が高頻度にみられる。睡眠覚醒調節機構の障害に加え、感覚器からの入力低下、社会的活動の減少も加わり、概日リズム睡眠障害を生じやすい。加齢ともなって増加する睡眠障害や、中枢神経病変ともなうレム睡眠行動異常症も共にみられる。概日リズムと深く関連するメラトニンは、認知症患者においては分泌ピークが偏移し、振幅も低下しており、体内時計機構に即したアプローチが求められる。光環境を調節し、日中の活動性を高めることが治療の基本となるが、メラトニンも夜間の睡眠に改善に有効である。認知症患者の睡眠の改善は、認知症のマネジメントの上でも重要であり、対処可能な睡眠障害を的確に治療することが望ましい。（臨床神経 2014;54:994-996）

Key words：認知症、睡眠障害、体内時計、メラトニン

## はじめに

不眠は高齢者では多くみられるが、とくに認知症患者においては高頻度に睡眠の障害をとめない、患者本人のQOL低下のみならず、介護などの社会的負担の増大にもつながる。認知症における睡眠障害の背景と対処法について概説する。

## 認知症における睡眠の特徴

認知症における睡眠障害は、重症度と疾患の進行に関連し、神経変性ともなう病態、環境因子、合併疾患ともなう病態に大別される。アルツハイマー病(Alzheimer's Disease; AD)の神経変性との関連では、マイネルト基底核、脚橋被蓋核、後外側被蓋核のコリン系ニューロンと、脳幹のノルアドレナリンニューロンの変性が、レム睡眠の減少につながるほか、レム睡眠行動異常症、睡眠呼吸障害と関連する。視交叉上核の変性は、概日リズムを障害する<sup>1)</sup>。環境因子としては、加齢ともなう睡眠の質的・量的変化、光環境の変化や活動量の低下が影響するほか、身体・精神の合併疾患や薬物治療も睡眠障害の原因となる。

ADでは、睡眠時間の減少、睡眠効率の低下、浅睡眠の増加、夜間覚醒の増加のほか、睡眠紡錘波やK複合の減少がみとめられる<sup>1)2)</sup>。レム睡眠の減少もみられる。これらは高齢者の睡眠の特徴と一致する部分も多いが、AD患者の睡眠の分断化は、不眠のみならず夜間の徘徊につながるほか、日中の眠気や居眠りの原因ともなる。

## 認知症における睡眠障害

認知症でみられる睡眠障害は、不眠、概日リズム睡眠障害、

睡眠呼吸障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動異常症、過眠など多岐にわたるが、とくに概日リズム睡眠障害への対処が必要となる。

## 1) 概日リズム睡眠障害

認知症では、日中の活動性が低下することにより社会参加機能が低下し、外出が減少することにより日光暴露量が不足することに加え、視覚障害や光に対する網膜の感受性が低下し視交叉上核の体内時計への刺激の入力が低下すること、視交叉上核の変性による機能障害も加わり、睡眠覚醒リズムの障害をきたしやすい<sup>3)</sup>。

ADでは、健常高齢者よりメラトニン分泌量が低下していることが報告されている<sup>4)</sup>。睡眠障害を合併しているAD患者10例(平均年齢：75.7歳)では、健常高齢者10例(平均年齢：78.3歳)と比較してメラトニンの総分泌量が低下しており、メラトニン分泌の振幅も小さい(Fig. 1)。AD患者では、メラトニン濃度が最高値を示した時刻のばらつきも大きく、AD患者では、メラトニン分泌の量的減少に加えて、メラトニン分泌のタイミングにも異常があることが示されている。

メラトニン分泌異常をふくむ体内時計機構の障害は、睡眠・覚醒の振幅を低下させ、睡眠位相の偏移をもたらす(Fig. 2)。認知症患者における不眠や夜間覚醒、徘徊、日中の眠気や活動低下につながる睡眠・覚醒の異常への対応は、認知症マネジメントにおける基盤ともなる。

## 2) 睡眠呼吸障害

睡眠時無呼吸は、AD患者の約3~5割でみられが、睡眠時無呼吸が認知症の重症度や進行度とどのように関連するかについての長期的検討は十分なされていない<sup>5)</sup>。

<sup>1)</sup> 愛媛大学医学部附属病院睡眠医療センター〔〒791-0295 愛媛県東温市志津川〕  
(受付日：2014年5月21日)

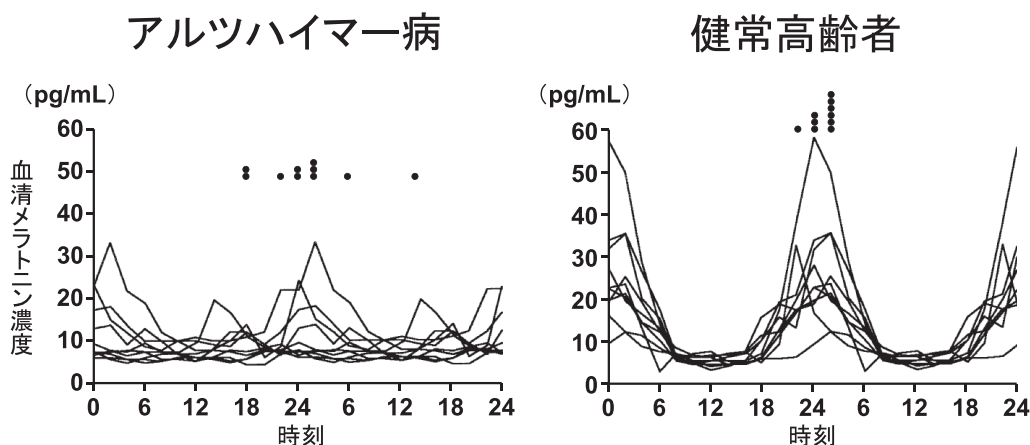


Fig. 1 アルツハイマー病におけるメラトニン.

アルツハイマー病と健常高齢者における血清メラトニン濃度の日内変動を示す。健常高齢者では深夜にピークがみられるが、アルツハイマー病患者ではピークの時間帯が患者により大きくことなり、ピーク時のメラトニン濃度も低下している。文献4)より引用。

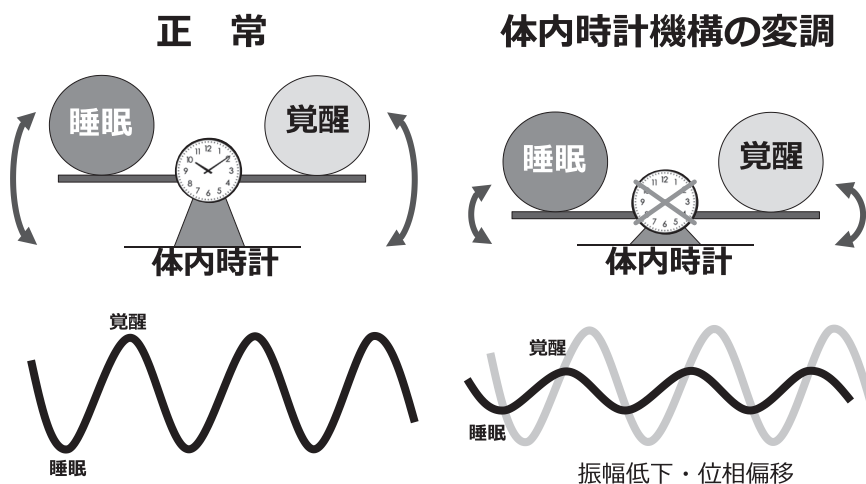


Fig. 2 睡眠・覚醒と体内時計.

睡眠と覚醒は、脳内の睡眠システムと覚醒システムにより形成され、睡眠・覚醒の振幅とリズムは体内時計により調節される。体内時計機構の変調は、睡眠・覚醒の振幅の低下、睡眠位相の偏移もたらし、夜間の覚醒や日中の傾眠、昼夜逆転につながる。

### 3) レム睡眠行動異常症

認知症では、レム睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder; RBD)の頻度が高いことが報告されている<sup>6)7)</sup>。夜間せん妄との鑑別が必要となるばあいがある。

### 4) 夕暮れ症候群・せん妄

夕暮れ症候群(日没現象, sundowning syndrome)とは、ADや脳血管性痴呆でみられる現象で、夕方から夜間にかけて興奮、失見当識、徘徊などを生じるものをいう。睡眠環境の変化や不適切な就床時刻、鎮静系薬物なども背景因子となる。ADでは意識障害もおこしやすく、入院などの睡眠環境の変化や薬物治療によりせん妄をひきおこしやすい。

### 睡眠障害の治療

概日リズムの改善を図ることは、日中の覚醒度を上げ、夜間の睡眠を改善することで、患者のQOLを大きく改善することに加え、夜間の問題行動を減少させることで介護者の負担軽減にもつながることから、有用性が高い。

高照度光療法は、夜間のメラトニン分泌を増加させ、昼夜のリズムに同調させる効果があり、睡眠と行動の問題の改善にも寄与する<sup>8)</sup>。AD患者におけるメラトニン投与も、夜間の睡眠を改善することが報告されている<sup>9)</sup>。AD患者11例(平均年齢:79.2歳)にメラトニン3mgを4週間投与したところ、日中の睡眠時間(昼寝)には有意な変化はみられなかつ

たが、夜間の睡眠時間がメラトニン投与にて有意に増加している。また、日中と夜間の活動量の変化の比較では、日中の活動量には有意な差はないものの、夜間の活動量はメラトニン投与にて有意に減少しており、より安定した睡眠がえられることが報告されている。メラトニンは国内では入手が困難であるが、メラトニンアゴニストであるラメルテオンでも同様の効果が期待される。

睡眠時無呼吸症候群に対しては、経鼻持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure; CPAP) が日中の眠気を改善する上でも有用であるが<sup>10)</sup>、治療への協力がえにくい症例も多い。

#### おわりに

認知症では高頻度に睡眠の障害がみられるが、対応に苦慮することも少なくない。背景にある睡眠障害も多岐にわたり、それぞれに対応した治療をおこなう上でも、治療への協力がえにくいことに加え、薬物治療による問題が生じやすい点にも留意する必要がある。概日リズム睡眠障害への対応は認知症の睡眠を改善するうえで基本となり、認知症のより良いマネジメントの上でも重要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

#### 文 献

- 1) Avidan AY. Sleep in Alzheimer's Disease. In: Kryger MH (ed), Atlas of Clinical Sleep Medicine. Saunders; 2009. pp. 140-142.
- 2) Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. Clin Cornerstone 2004;6(Suppl 1A):S16-28.
- 3) 伊藤敬雄. 認知症に見られる睡眠障害. 睡眠医療 2009;3:196-201.
- 4) Mishima K, Tozawa T, Satoh K, et al. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. Biol Psychiatry 1999;45:417-421.
- 5) Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 2003;11:426-433.
- 6) Gagnon JF, Petit D, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. Sleep 2006;29:1321-1325.
- 7) Sinforiani E, Terzaghi M, Pasotti C, et al. Hallucinations and sleep-wake cycle in Alzheimer's disease: a questionnaire-based study in 218 patients. Neurol Sci 2007;28:96-99.
- 8) Colenda CC, Cohen W, McCall WV, et al. Phototherapy for patients with Alzheimer disease with disturbed sleep patterns. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997;11:175-178.
- 9) Asayama K, Yamadera H, Ito H, et al. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. J Nippon Med Sch 2003;70:334-341.
- 10) Chong MS, Avalon L, Marler M, et al. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in patients with mild to moderate Alzheimer's disease with sleep disordered breathing. J Am Geriatr Soc 2006;54:777-781.

#### Abstract

#### Sleep problems in dementia

Yasunori Oka, M.D., M.Sc., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Center for Sleep Medicine, Ehime University Hospital

Sleep disturbance is common in patients with dementia. Circadian rhythm sleep disorders are caused by the disturbance of sleep-wake regulation in the central nervous system, disturbed input into the sensory organs, and decreased social activities. Diurnal change of serum melatonin level in Alzheimer's disease showed decreased amplitude and shifted peak secretion. Age related sleep disturbances and sleep disorders due to the neurodegeneration including REM sleep behavior disorder also increase in dementia. Identifying and treating underlying sleep disorders along with therapeutic approach to circadian mechanism is effective. Treatment of circadian abnormality in dementia require light therapy and increased daytime activity. Use of oral melatonin is also effective for the improvement of nocturnal sleep. Treatment of sleep problems in dementia also contribute to the better management of dementia.

(Clin Neurol 2014;54:994-996)

**Key words:** dementia, sleep disorders, circadian clock, melatonin