

立教大学理学部 ブランディングプロジェクト講義

睡眠障害の基礎とストレスの関係

名古屋市立大学

大学院薬学研究科神経薬理学

条 和彦



2017/2/20

自己紹介

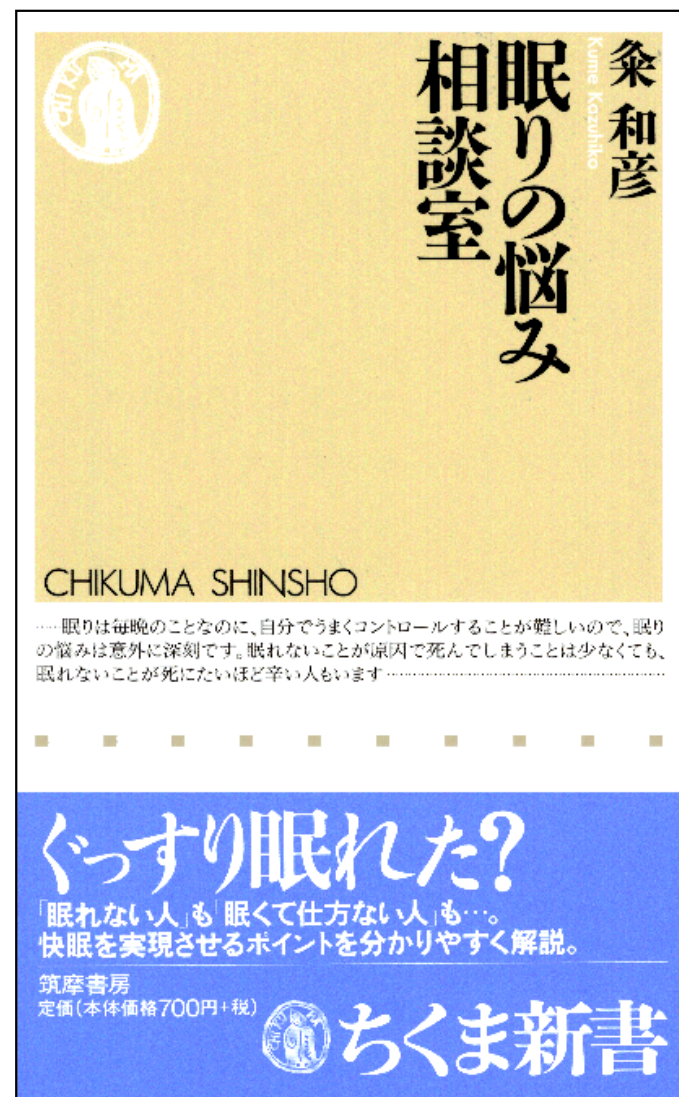
- **科学者** 分子生物学／脳神経科学
 - 概日周期・睡眠制御（ショウジョウバエ）
 - マウスを使った研究も少し
- **医師** 内科医？
 - 睡眠障害（過眠症・不眠症など）
 - 臨床研究・疫学研究も少し
- **哲学者** …になりたい（笑）
 - 生命倫理学、脳神経倫理学
 - 心の哲学も少し

基礎研究と臨床医学



講談社現代新書

第35回 講談社出版文化賞



ちくま新書

23の典型的な悩みを紹介

睡眠障害相談室

http:// sleepclinic.jp



睡眠障害相談室 Sleep Disorders Clinic

2000年12月開設

アクセス150万回

相談件数：
2000件以上

Google 検索

睡眠で1位でした

ようこそ「眠りの悩みの相談室」へ！

ここは眠りについて様々な悩みをもつ方のために作ったサイトです。人間は平均寿命の生涯では20年以上を眠って過ごします。この長い睡眠時間をより良いものにしましょう。睡眠の悩みに関するメール相談も受けています。7年目にして、大幅改訂しました！なお、作者は2006年に日本テレビの「[世界一受けたい授業](#)」にも出演しました。

このサイトの紹介 =>詳細は、[こちら](#)へ！

4つのコーナーがあります。左のメニューから、進んで下さい。
初めての方は、睡眠の基礎知識を学ぶ「[学習コーナー](#)」から、どうぞ眠りの悩みは、「[解説コーナー](#)」で、4つにわけて説明します。
まずは、「[悩みの分類](#)」をお読み下さい。
自分では解決できない時には、作者グループへの「[相談コーナー](#)」があります
作者の紹介や、参考書・リンクなどは「[その他のコーナー](#)」です

本もお読み下さい！ =>詳細は、[こちら](#)

「眠りの悩み相談室」(筑摩新書:2007年6月発刊、735円)
眠りの悩みを詳しく説明し、典型的な相談をたくさん紹介しています。

熊本の方へ =>詳細は、[こちら](#)

熊本市の「[くわみず病院](#)」で、睡眠障害外来を開設しています。
私の外来は毎週火曜日の午後です。

【このサイトの内容の著作権は作者に帰し、無断転用はお断りします。】

☆ 〇 ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆
Special Thanks to [Y.Y.](#)

世界医師会 (WMA)
「患者の権利宣言」
(11月10日)

NO TERRORISM
NO REVENGE
NO WAR

KILLING MORE
IS NOT
THE ANSWER

トップページ
学習コーナー
解説コーナー
悩みの分類
眠れない悩み
眠たい悩み
時間がずれる悩み
寝ている間の悩み
相談コーナー
その他コーナー
作者の紹介
参考書・リンク集

②001年2月20日開設
②007年6月13日改装

来訪者(2000/12/01-)
0792772

ご意見は、大歓迎です！
リンクはトップページへ！
ご連絡はこちらへ
Contact address

相眠りの悩み相談室
桑和彦
CHIKUMA SHINGO

ぐっすり眠れた？
ちくま新書

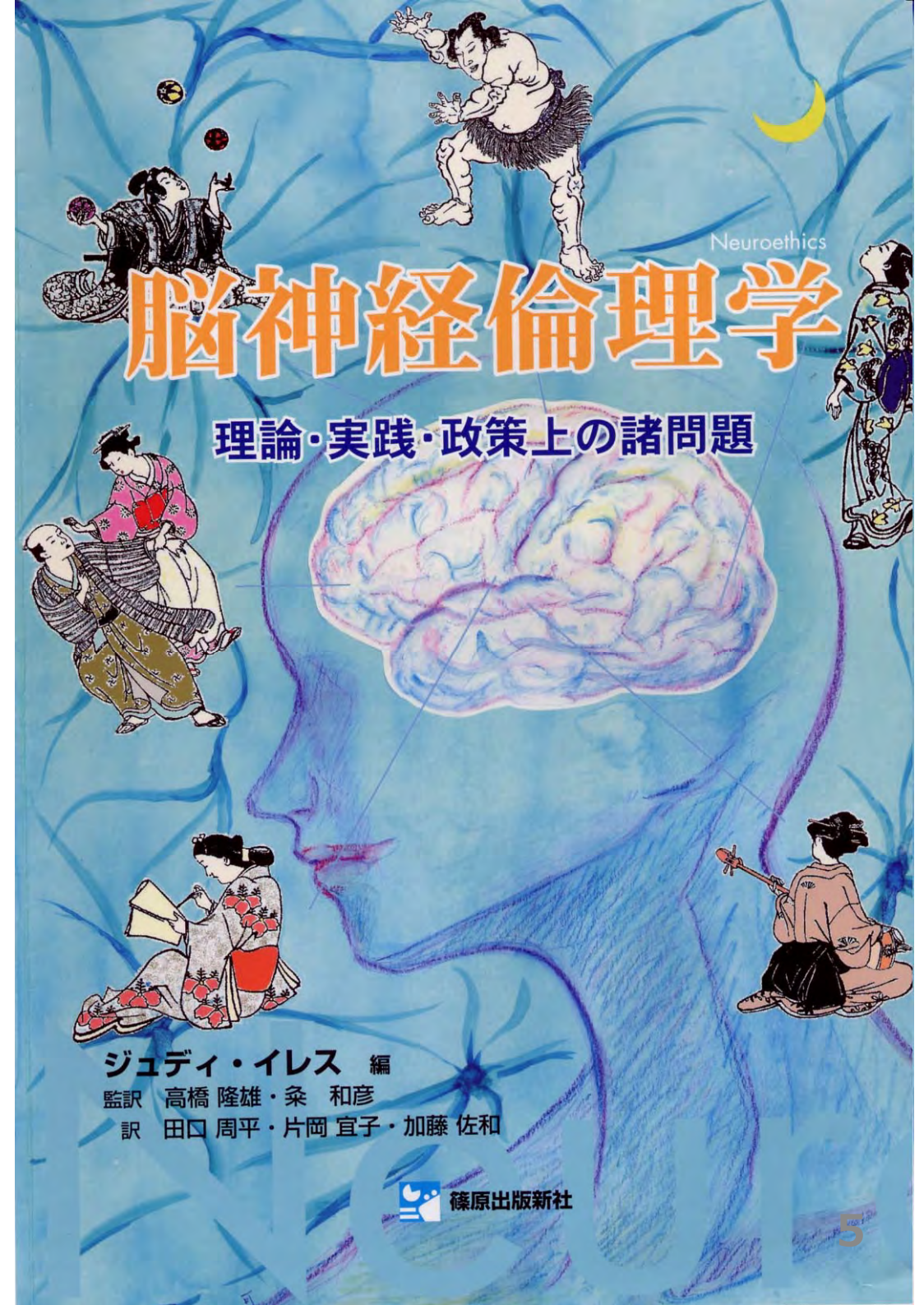
ちくま新書
『眠りの悩み相談室』
～ぐっすり眠れた？～
桑和彦 著 ¥735
<好評 発売中！>

脳神経倫理学

ニューロエシックス
(2002年にできた学問分野)

応用倫理学の一つ
脳神経科学の
倫理を考える

世界で最初の教科書
文学部・高橋教授と共同監訳
'06年原書 '08年訳書出版
(21人の専門家=哲学、
倫理学、法律家、社会学、
教育学、神経科学、医学、
などが執筆)



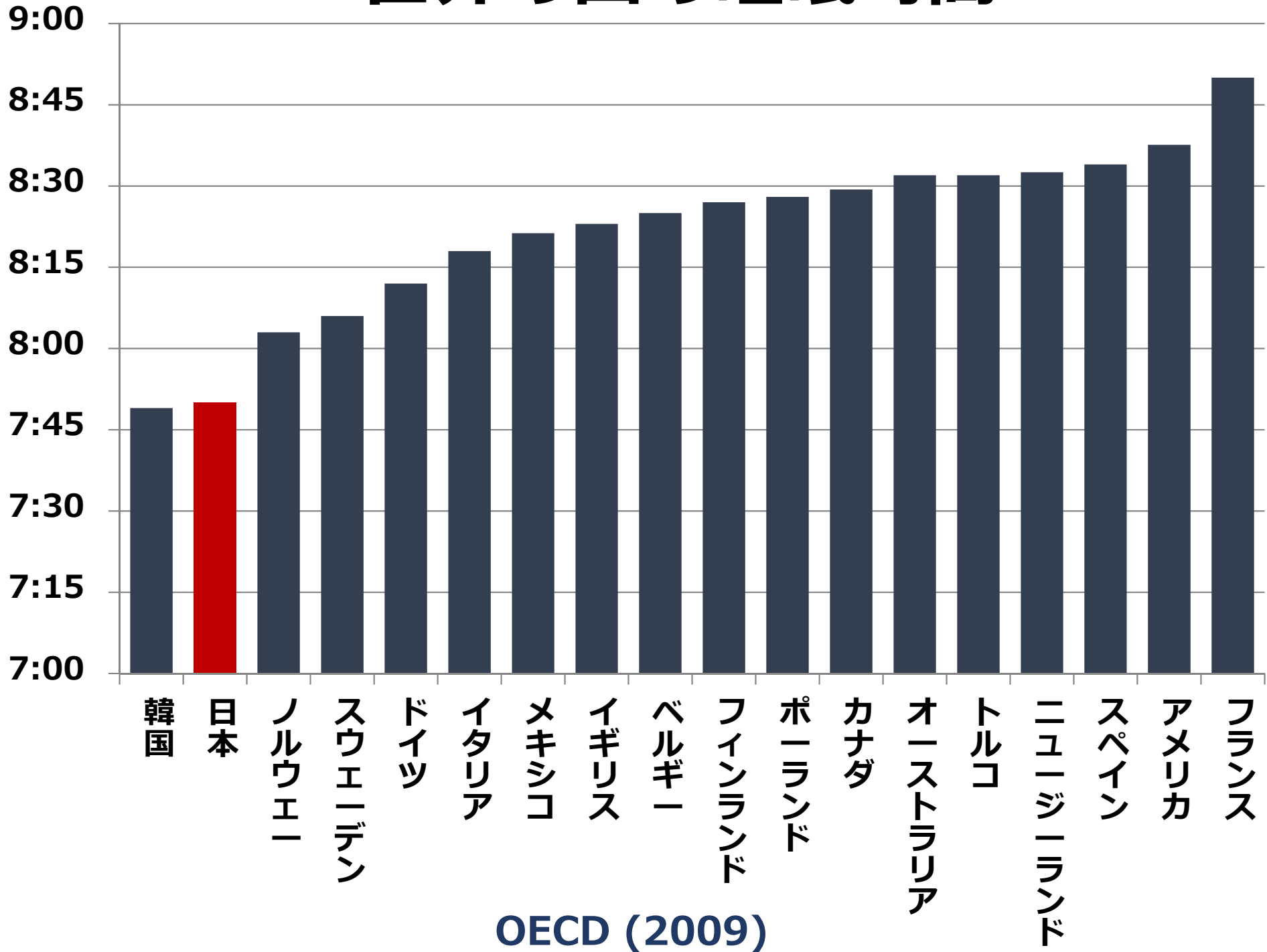
本日の講演内容

0. **日本人の睡眠の実情**
1. **睡眠覚醒制御機構の基礎**
2. **典型的な睡眠障害**
3. **ストレスと睡眠の関係**
(最新の睡眠研究の話題)

本日の講演内容

- 0. **日本人の睡眠の実情**
- 1. 睡眠覚醒制御機構の基礎
- 2. 典型的な睡眠障害
- 3. ストレスと睡眠の関係
(最新の睡眠研究の話題)

世界の国の睡眠時間



枕元に置く睡眠計の開発

家庭での客観的睡眠時間計測

オムロン睡眠計 HSL-101

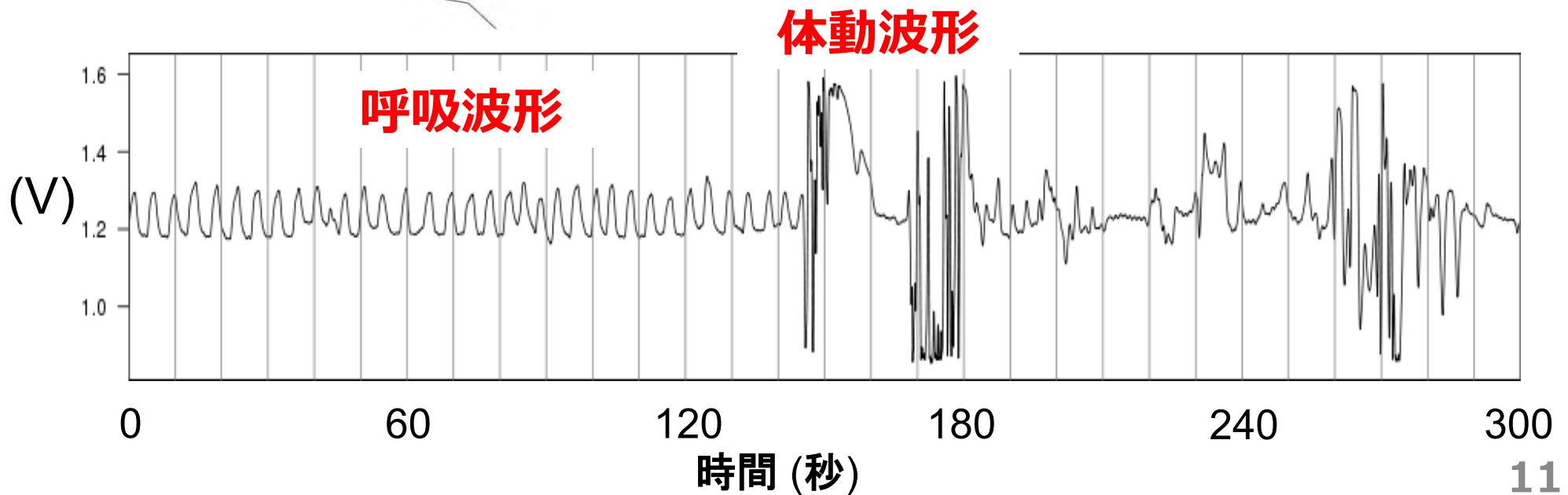
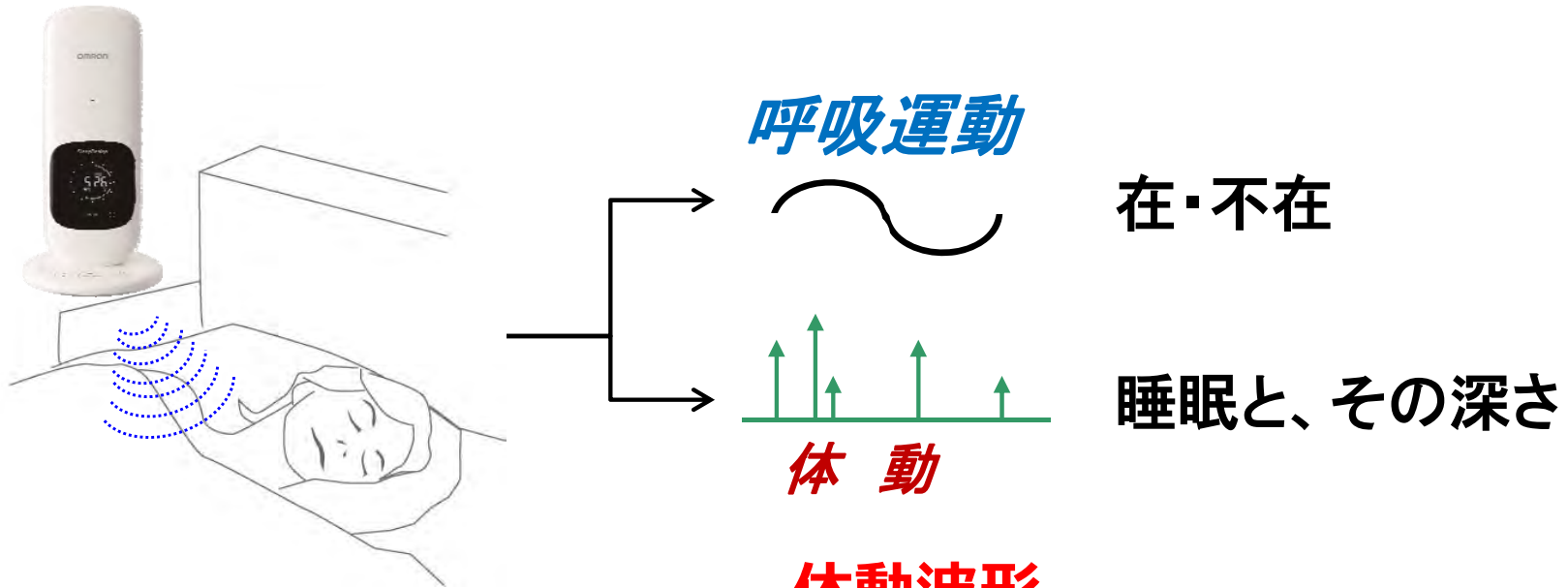


**2012年 5月発売
(20,000円弱)**

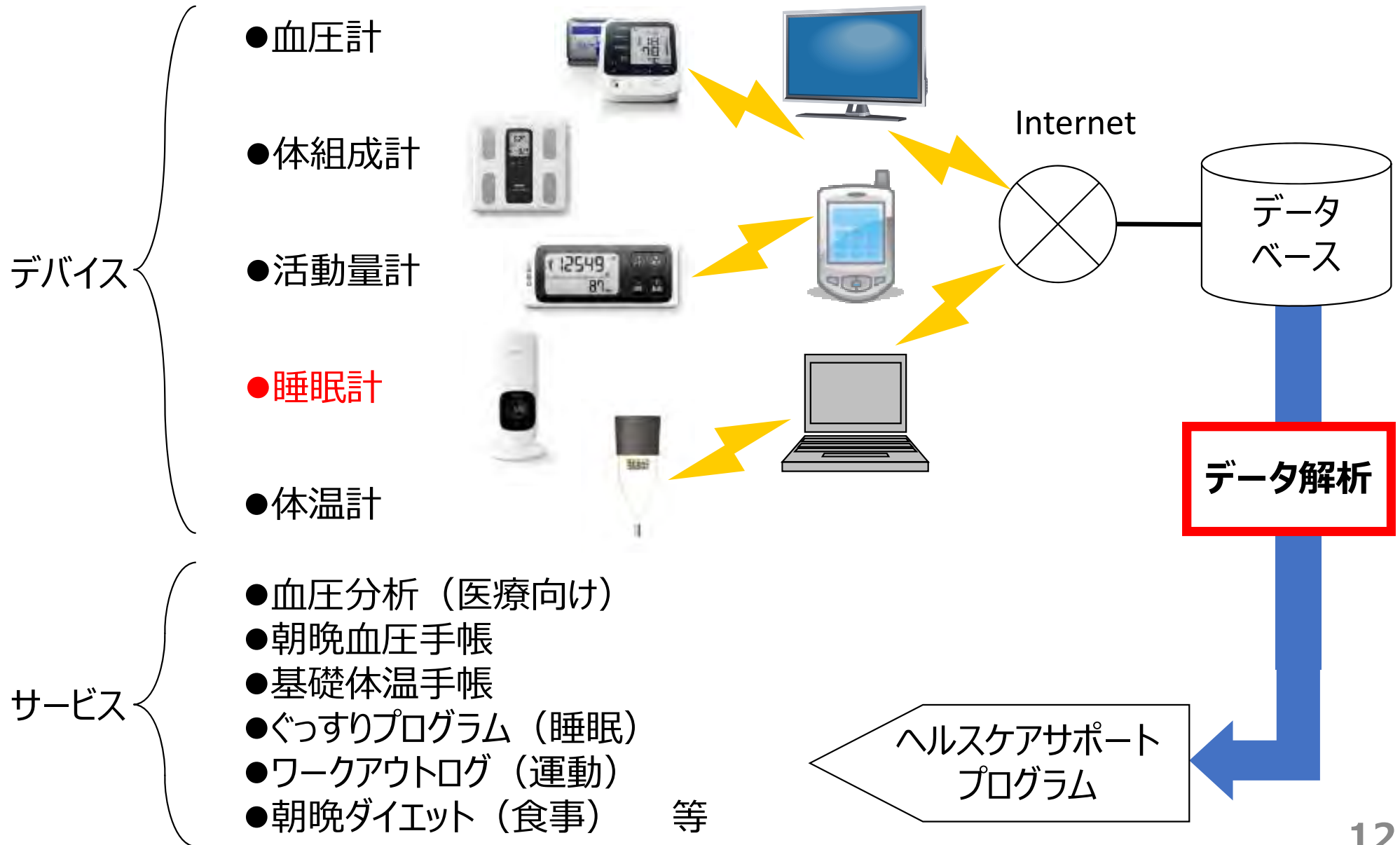
あまり売れてませんが...

電波による体動検知と睡眠計測

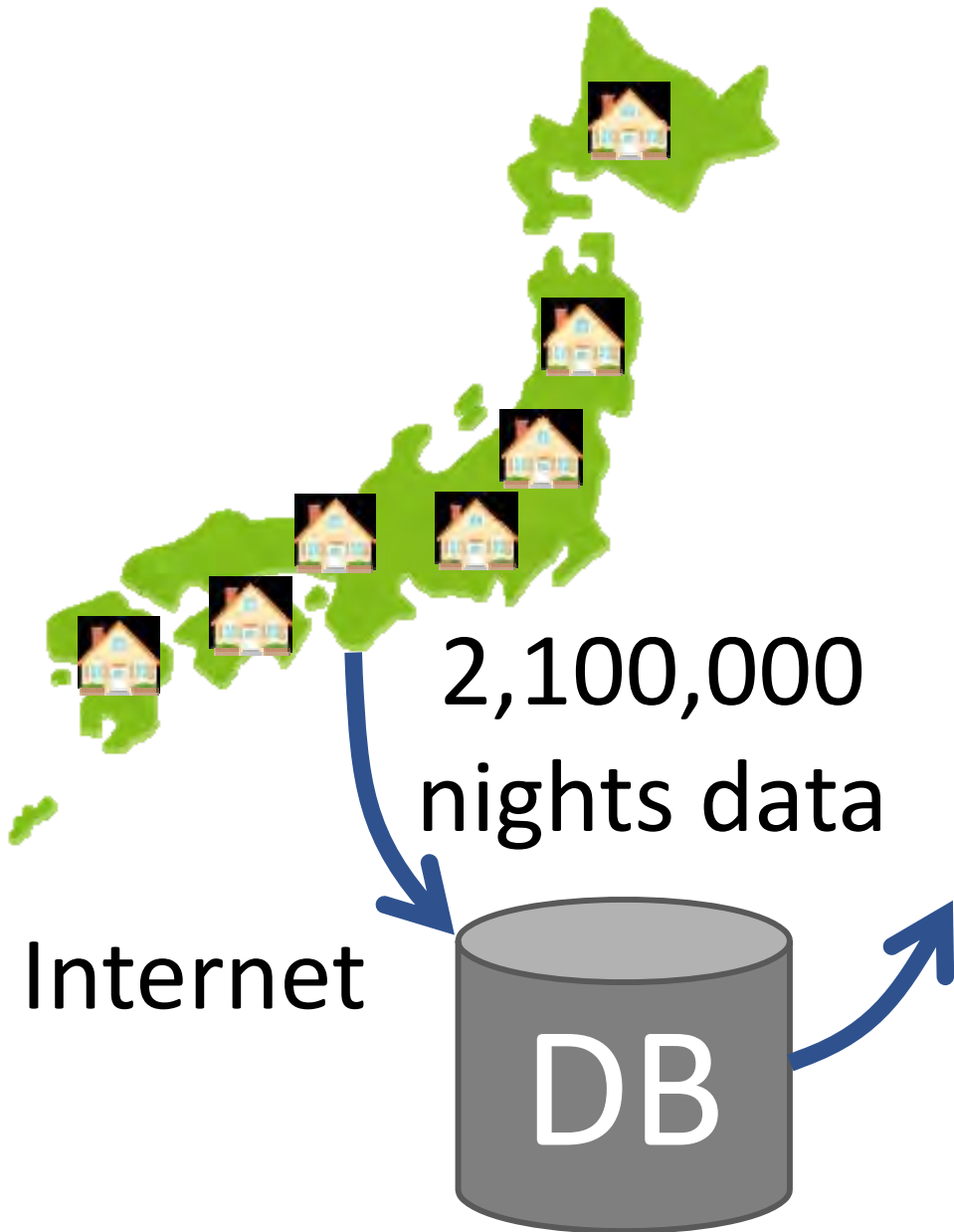
30秒単位で、睡眠・覚醒・(不在)を判定



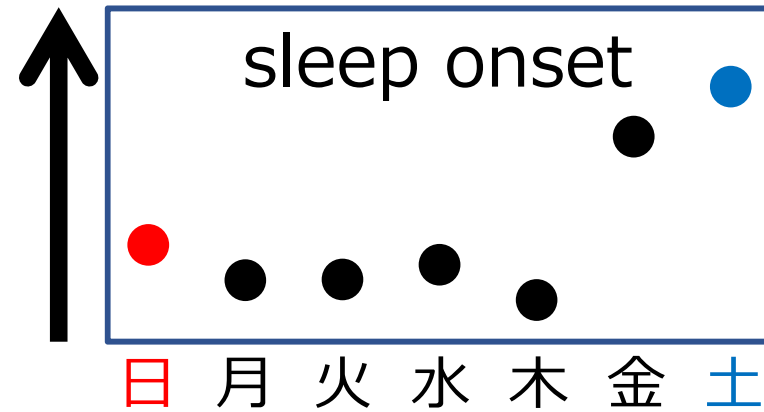
インターネットを介したデータ収集



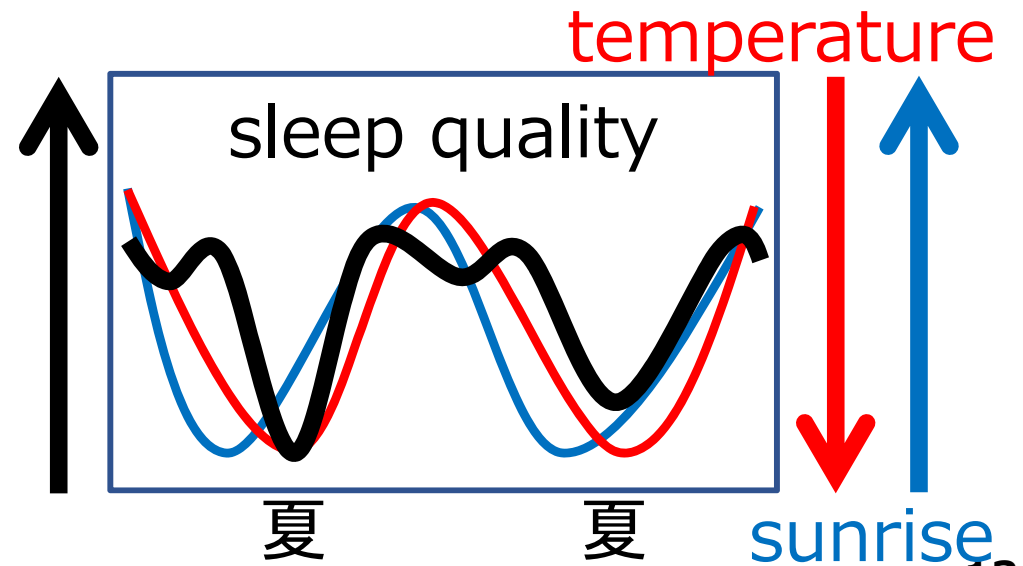
睡眠のビッグデータ解析



1. 週内変動

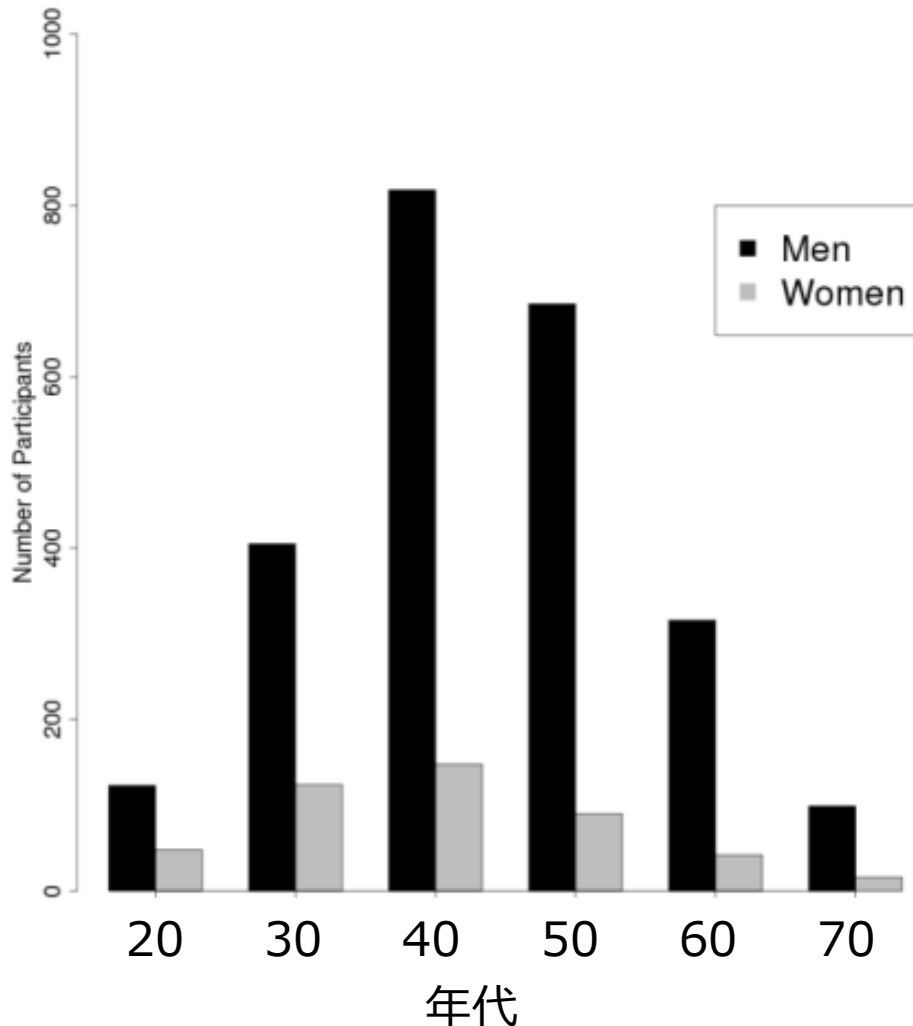


2. 季節変動



データベースの概要

- 男性が多く、年齢は40～50代が中心に分布



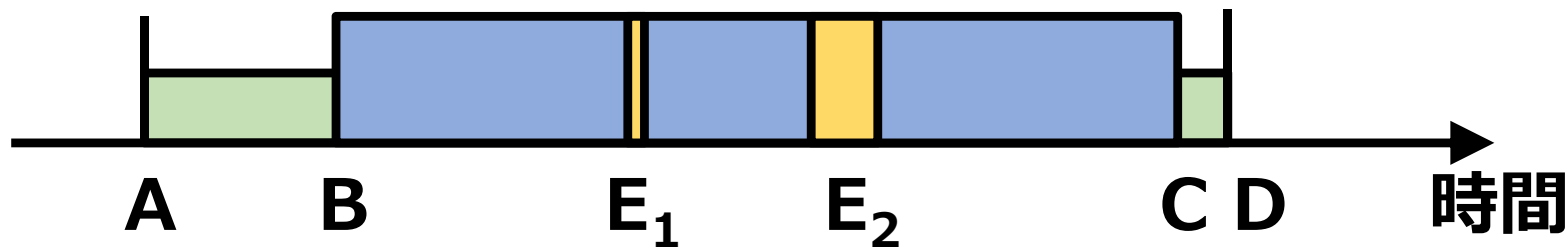
指標	(平日のデータ)
全利用者数	7,086
記録数(晩)	2,131,615
男性 / 女性	5,663 / 1,423
年齢(中央値)	50
就床時間(中央値)	7h 5min
睡眠時間(中央値)	5h 58min
睡眠効率	88.5%

客観的データから見えたこと

1. 社会的時差の年代別の違い
2. 睡眠の季節変動

言葉の定義

- A. 就寝時刻：ベッドに入った時刻
- B. 入眠時刻：眠った時刻
- C. 覚醒時刻：目が覚めた時刻
- D. 離床時刻：ベッドから出た時刻
- E. 中途覚醒時間：途中で目が覚めた時間の長さ

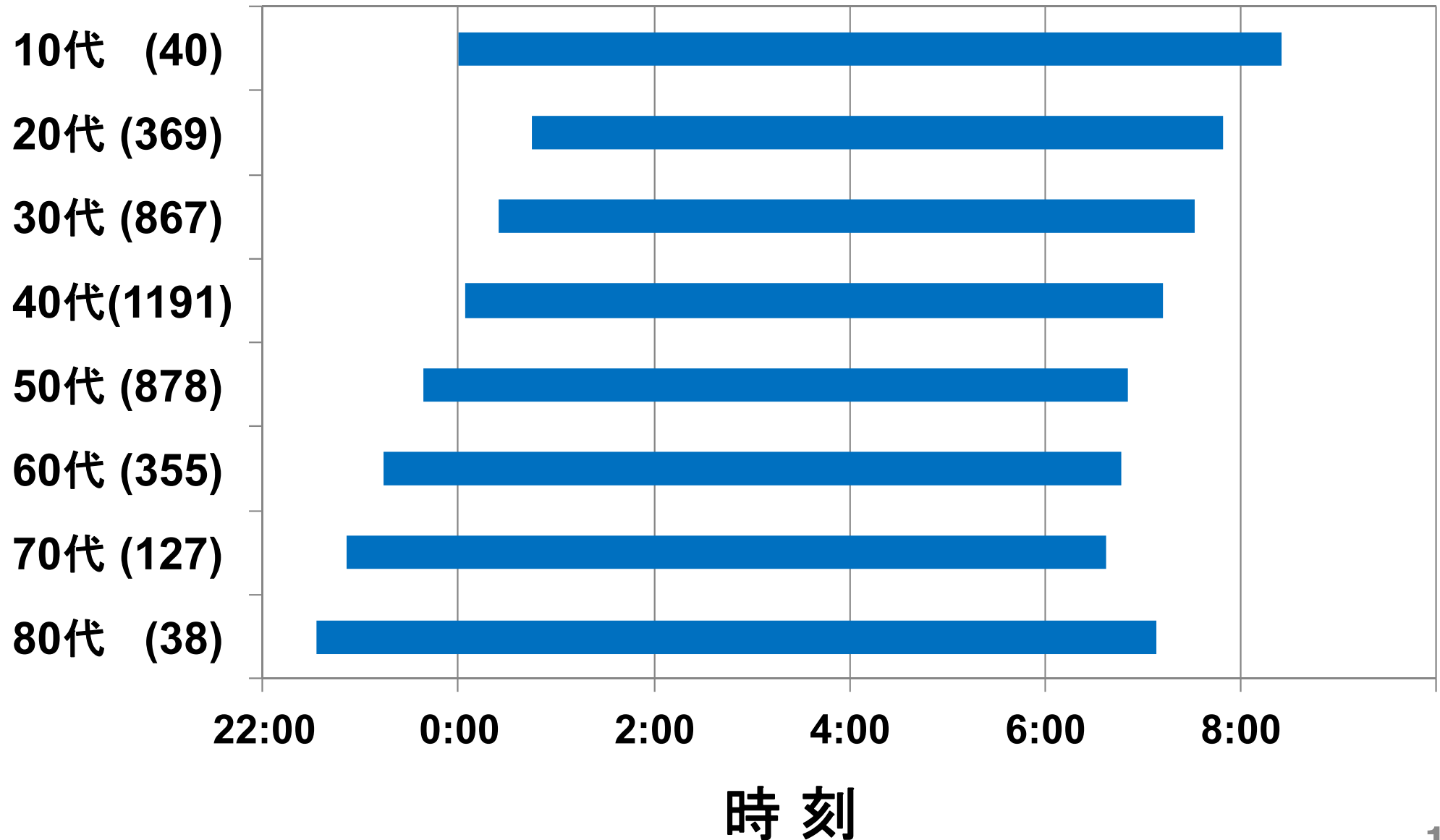


- F. 就床時間：A~D ベッドに入っていた時間
- G. 睡眠時間：(B~C) - E 本当に眠っていた時間
- H. 睡眠効率：G / F
- I. 睡眠潜時：A~B

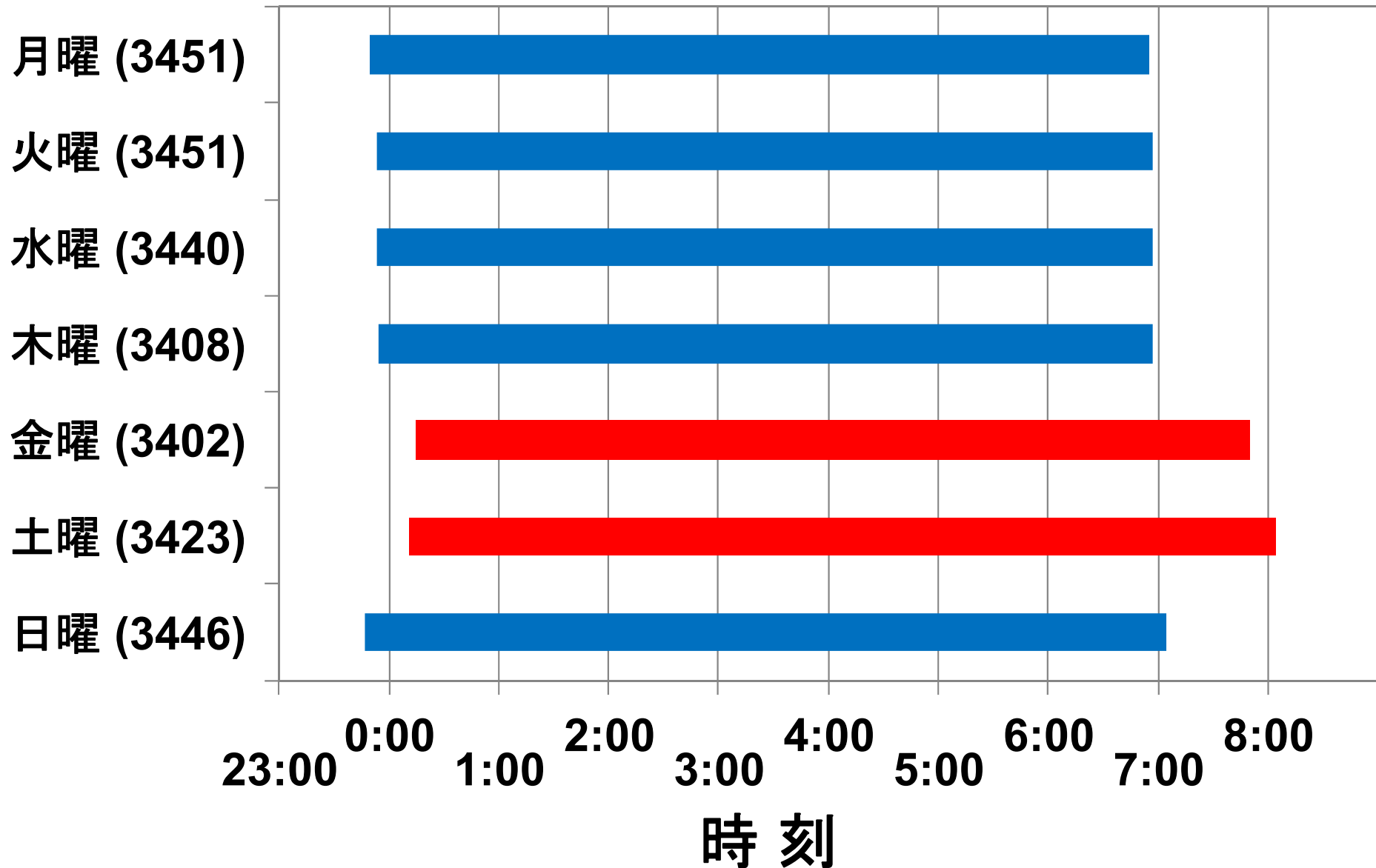
1. 社会的時差

体内時計が現実の時計とずれること
平日と週末の起床時刻にずれに、著明に現れる

就床時間：年代別に見ると…



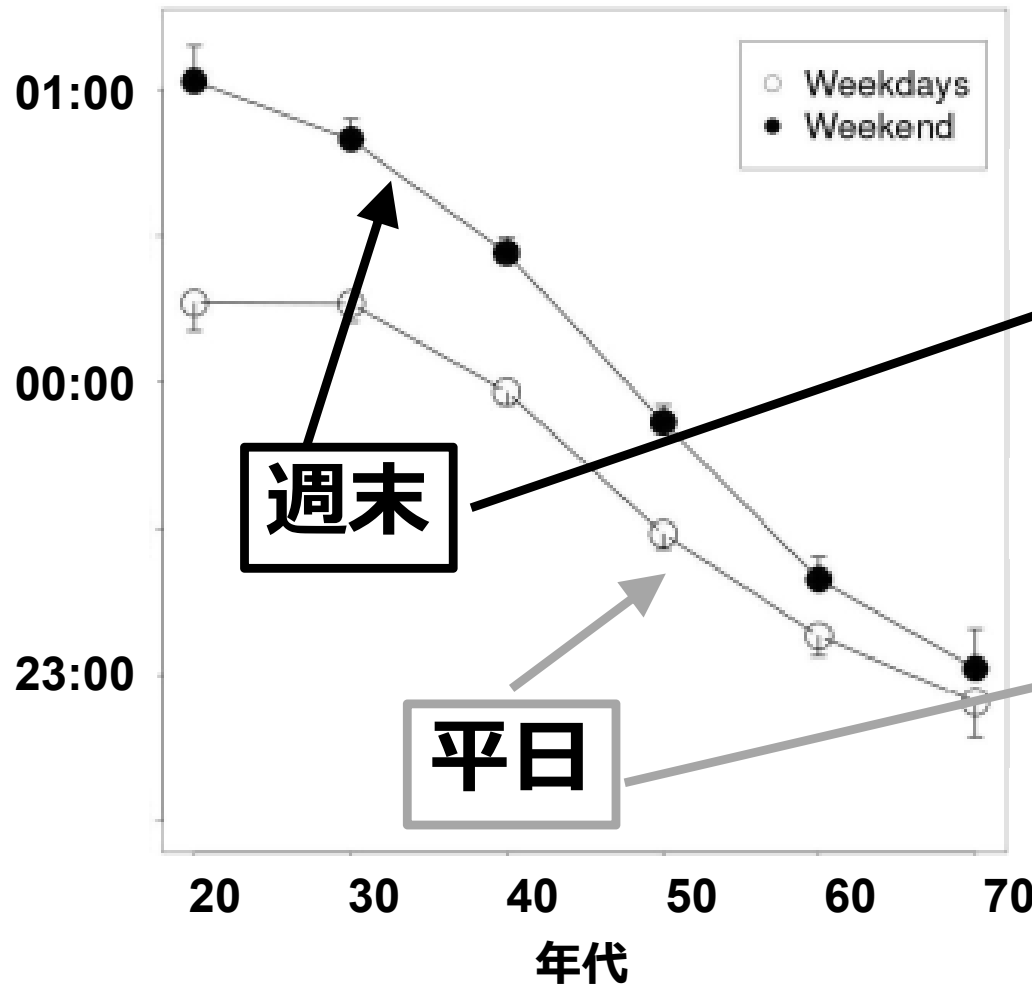
就床時間：曜日別に見ると…



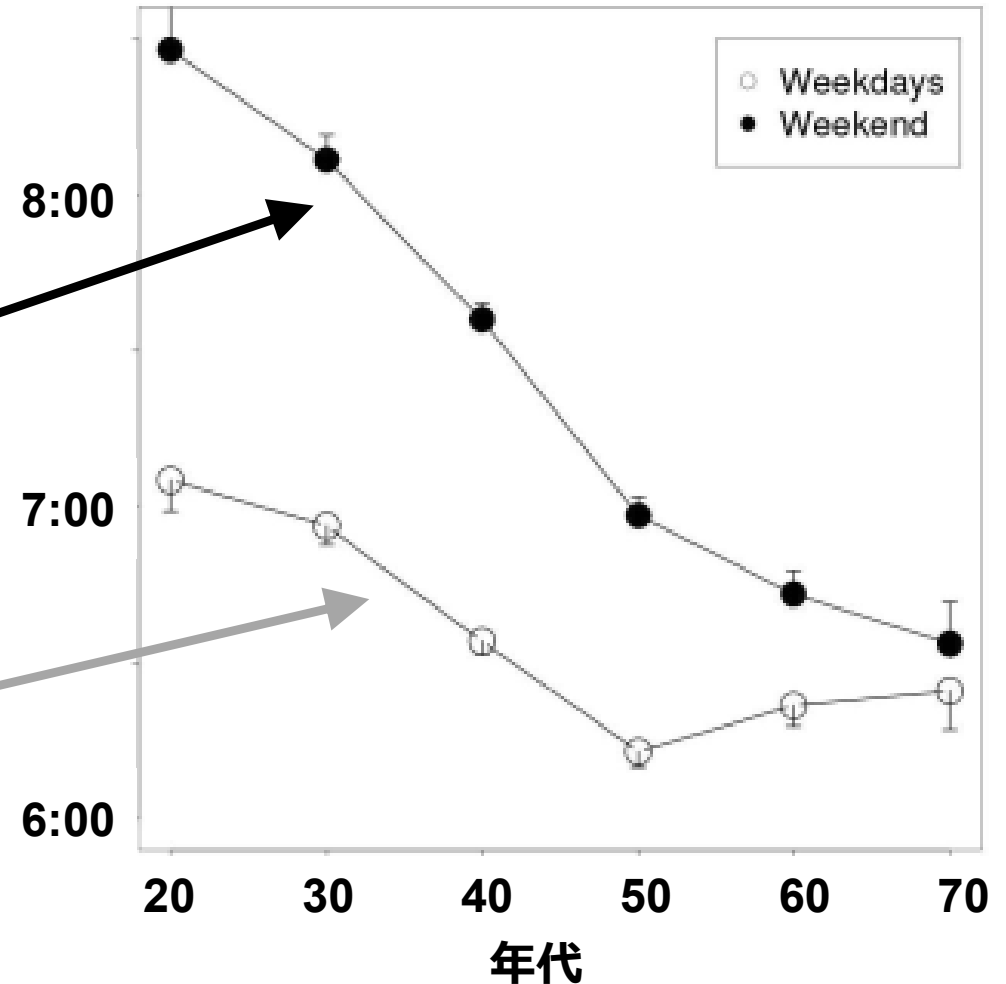
社会的時差 = 睡眠時間の週末と平日の差

入床・起床時刻の差は、20歳代が最長で漸減。
最も早く起きるのは50歳代

入床時刻（上の方が遅い）



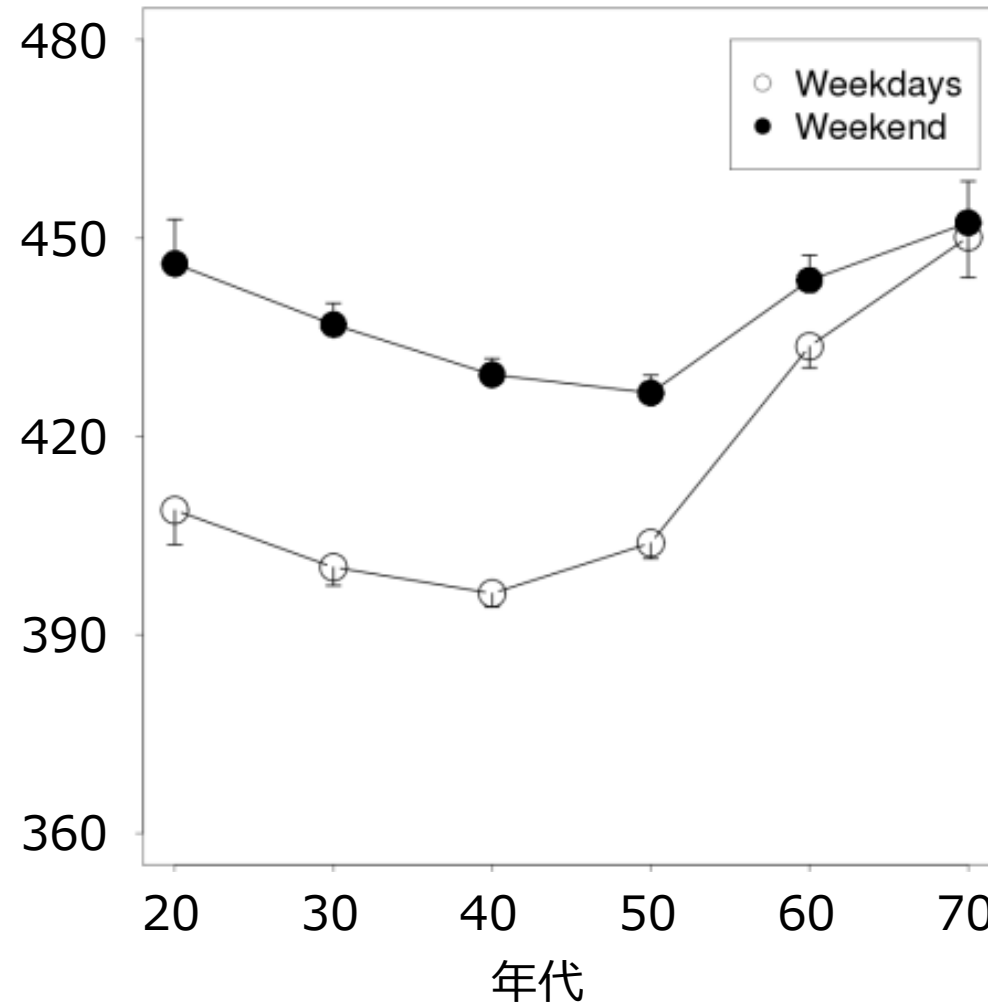
起床時刻（上の方が遅い）



就床時間：年代・週末／平日別

就床時間は40~50代が最短

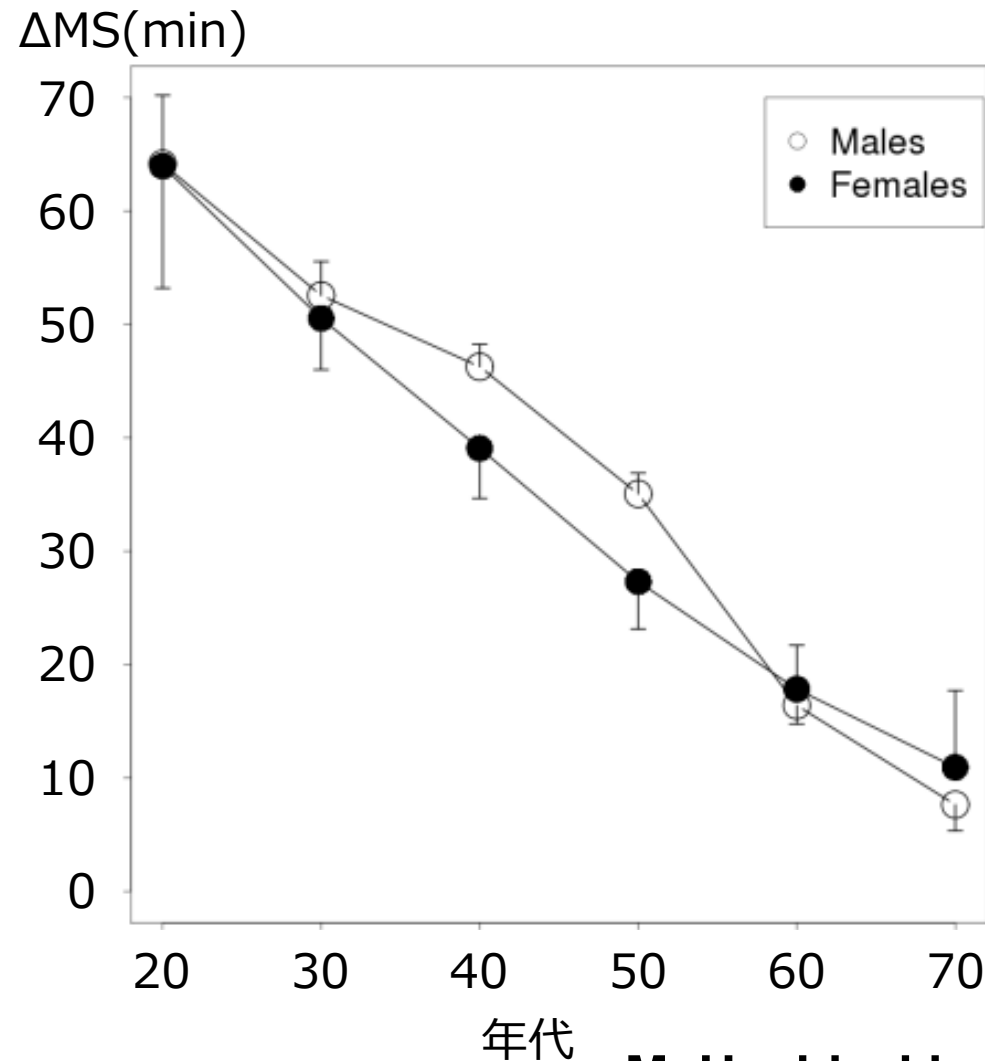
就床時間（分） 平日と週末の床にいる時間



社会的時差：年代別

20代が最長で、直線的に減少する

睡眠中央時刻の平日と週末の差



2. 睡眠の季節変動

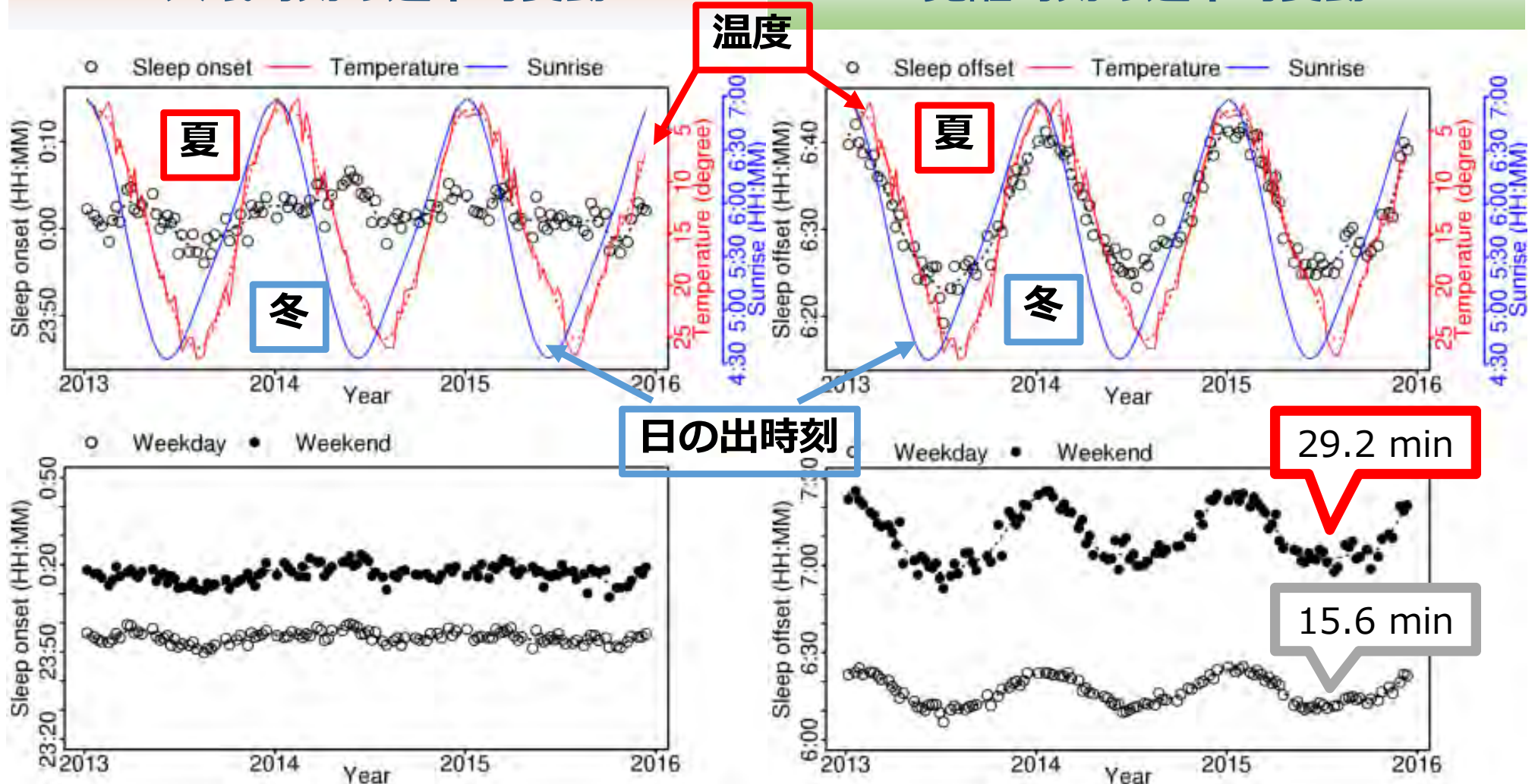
「春眠暁を覚えず」の理由

入眠・覚醒時刻：3年間の季節変動

寝入り時刻より目覚め時刻の方が季節変動が大きい

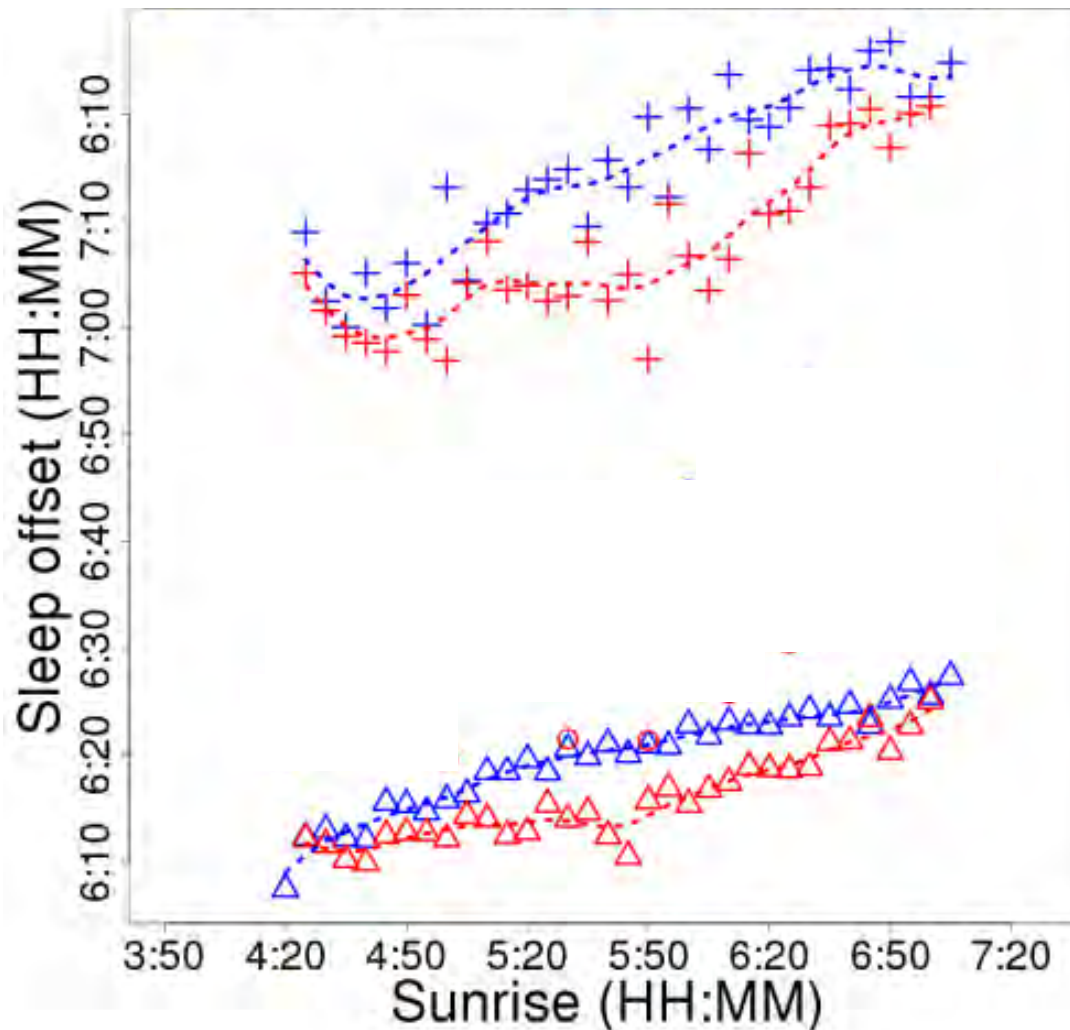
入眠時刻の週平均変動

覚醒時刻の週平均変動



日の出時刻と覚醒時刻の関係

同じ日の出時刻でも春は冬より遅くなる



△ : 平日
+ : 週末

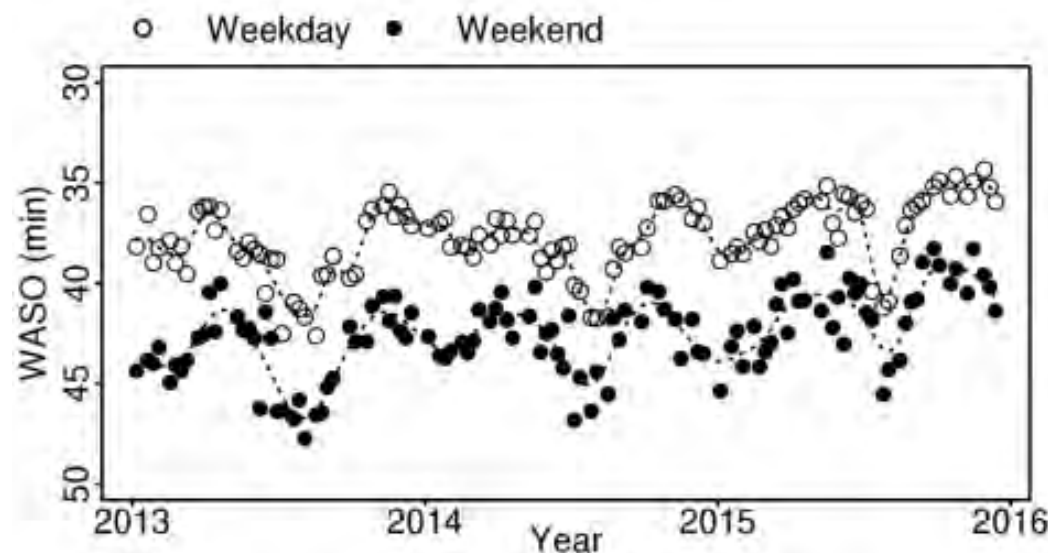
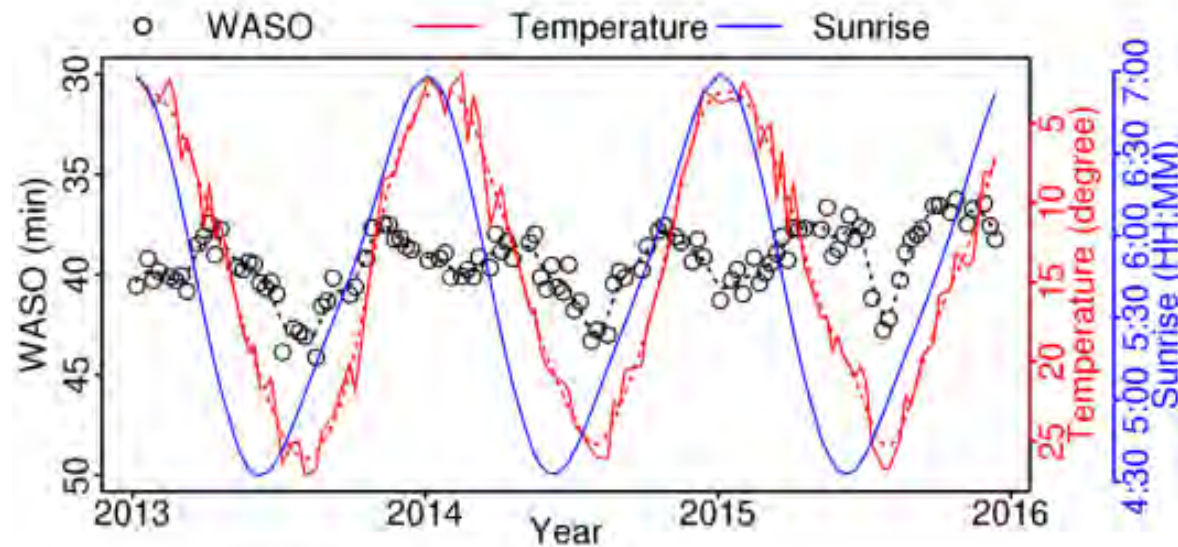
赤 : 夏至~冬至 (気温高)
青 : 冬至~夏至 (気温低)

光刺激のみによって睡眠のタイミングが決まっているなら青と赤のラインは重なるはず

睡眠の質：気温に依存した季節変動

気温の最高点と最低点で、年に2回のピークがある

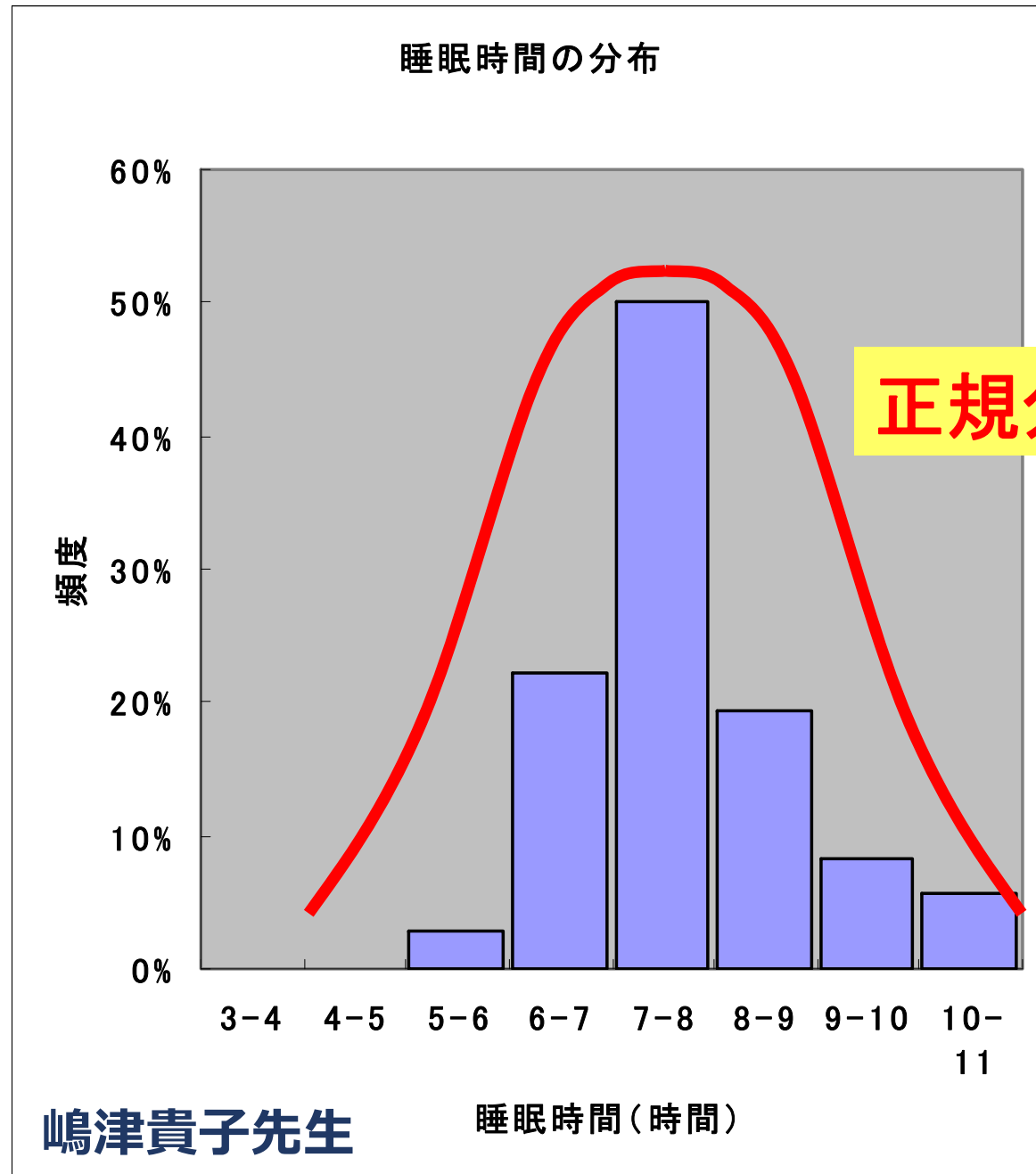
総中途覚醒時間の週平均変動



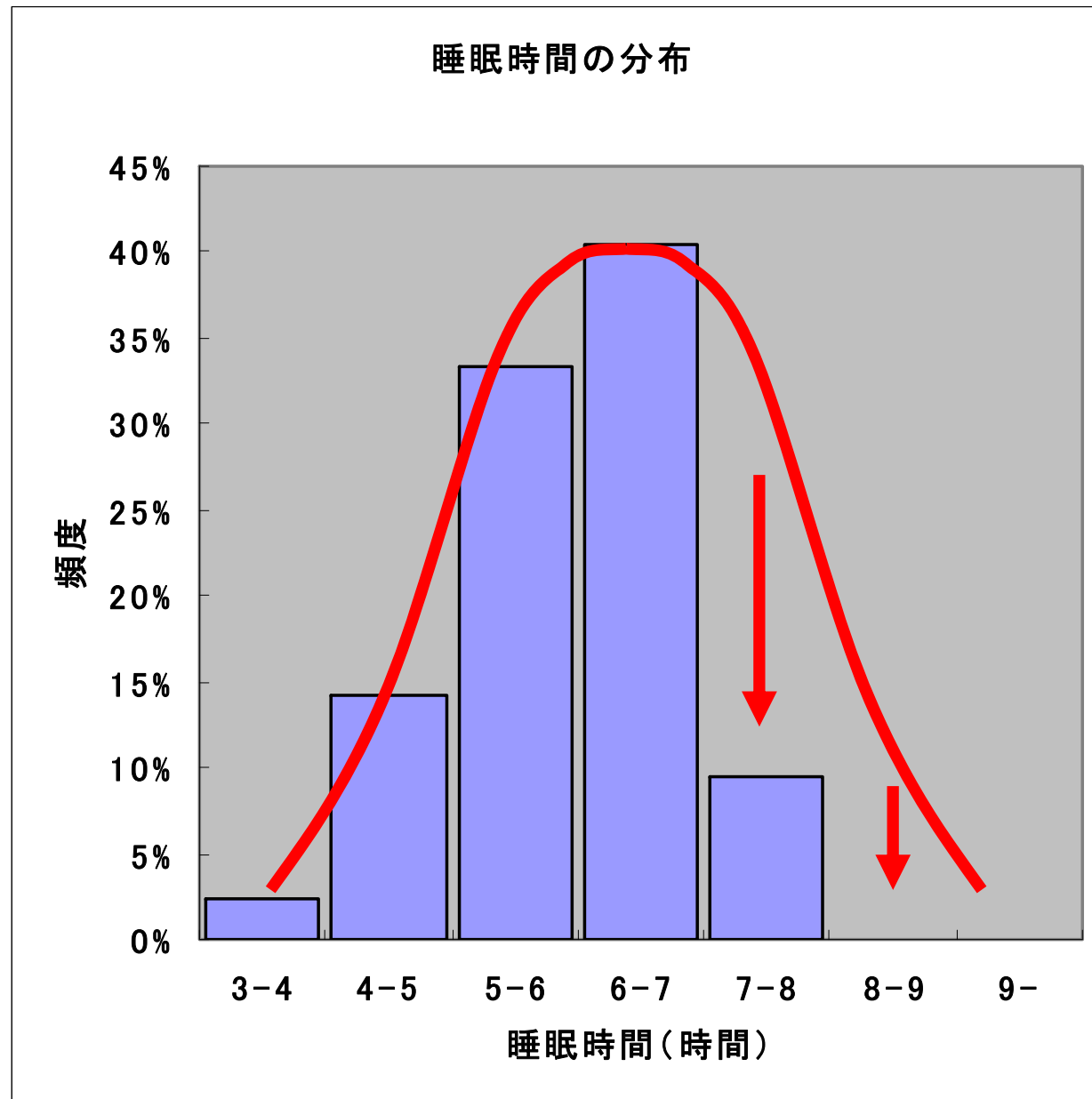
補足：睡眠時間の個人差

平均だけで語る問題点

個人差：中学1年生の睡眠時間



個人差：高校2年生の睡眠時間



**睡眠時間が長い人には、
今の日本は、辛い国である**

個人差への配慮がとても重要

小括

- **日本人の実質的な平均睡眠時間は6時間強で、非常に短い**
- **睡眠時間の長さは40~50歳代が最短**
- **週末と休日の差（社会的時差）は、若年者で約90分と最長で、社会的な影響が大きい**
- **睡眠相も若年者が最も夜型・睡眠不足**
- **季節による影響は、休日の起床時間に大きく、冬は夏より30分近く遅くなる**
- **睡眠の質には暑さが悪いが、寒すぎても悪い。**

本日の講演内容

0. 日本人の睡眠の実情
- 1. 睡眠覚醒制御機構の基礎**
2. 典型的な睡眠障害
3. ストレスと睡眠の関係
(最新の睡眠研究の話題)

神経科学の射程：ミクロからマクロへ



- **神経細胞 ニューロン** …A. 細胞
細胞膜の性質・興奮性
- **神経伝達 シナプス** …B. 細胞間
神経伝達物質と受容体
- **神経回路 サーキット** …C. 回路
興奮性回路と抑制性回路
- **神経調節因子 エリア** …D. 集合回路
伝達効率調節
- **神経から精神 脳** …E. 統合制御系
無意識から意識へ

創発 Emergence

- **創発**とは、要素が多数、集まった時に、元になる階層で、示された性質から、容易には演繹できない、異なるレベルの現象が起きること
- 例：水の分子一個の性質だけからは、水が、氷、液体、水蒸気の3つの状態を取ることを、簡単には予測できない。集団としての、分子の性質としての熱力学の法則は、分子を記載する法則とは「階層が異なる」ので、個々の分子に対して成立するものではない。

睡眠は「意識のない状態」

神経科学の最上位階層の現象



ヒトでは大脳皮質の機能

睡眠研究のテーマと現状

- **How do we sleep? 睡眠の制御機構**
眠っている時の脳を調べる
睡眠に関与する物質や遺伝子を調べる
- **Why do we sleep? 睡眠の生理的意義**
- **Why do we have to sleep?**
眠らないとどうなるか？睡眠の病気を調べる
他の生理機能との関係を調べる
どうして睡眠が必要なのかを知りたい

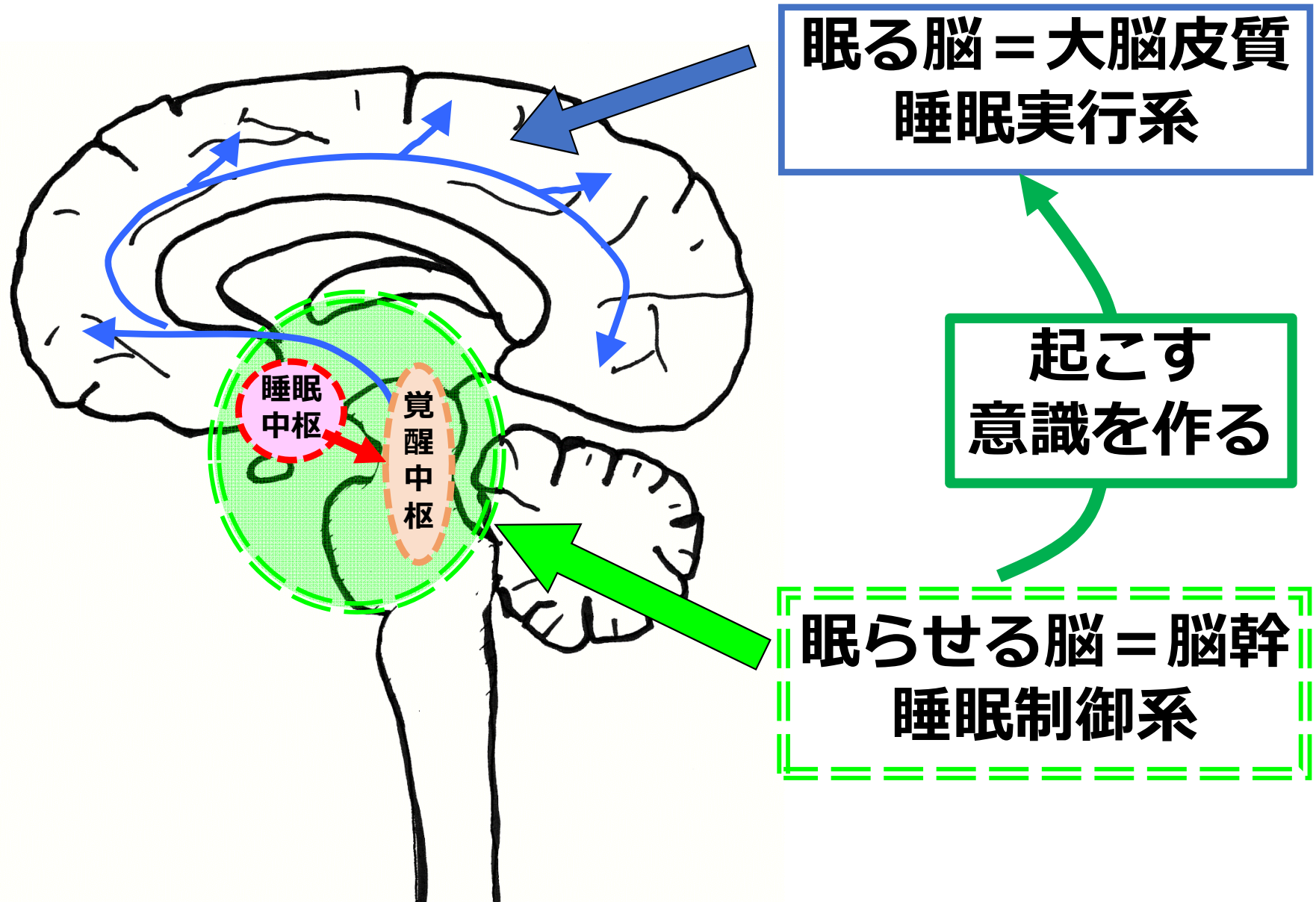
睡眠量の制御

- 100年以上前から、**睡眠物質**が想定された
断眠した犬の脳脊髄液に睡眠誘導活性を発見
- その後、数十種類の「**睡眠物質**」が同定された
例：アデノシン、プロスタグランジン類、
サイトカイン類、エンドトキシンなどなど
- しかし、どの因子も生理的睡眠制御の主役とは
考えられず、現在は、液性調節因子の存在は疑
問視されている。
- 現在、有力なのは神経細胞レベルの可塑的変化

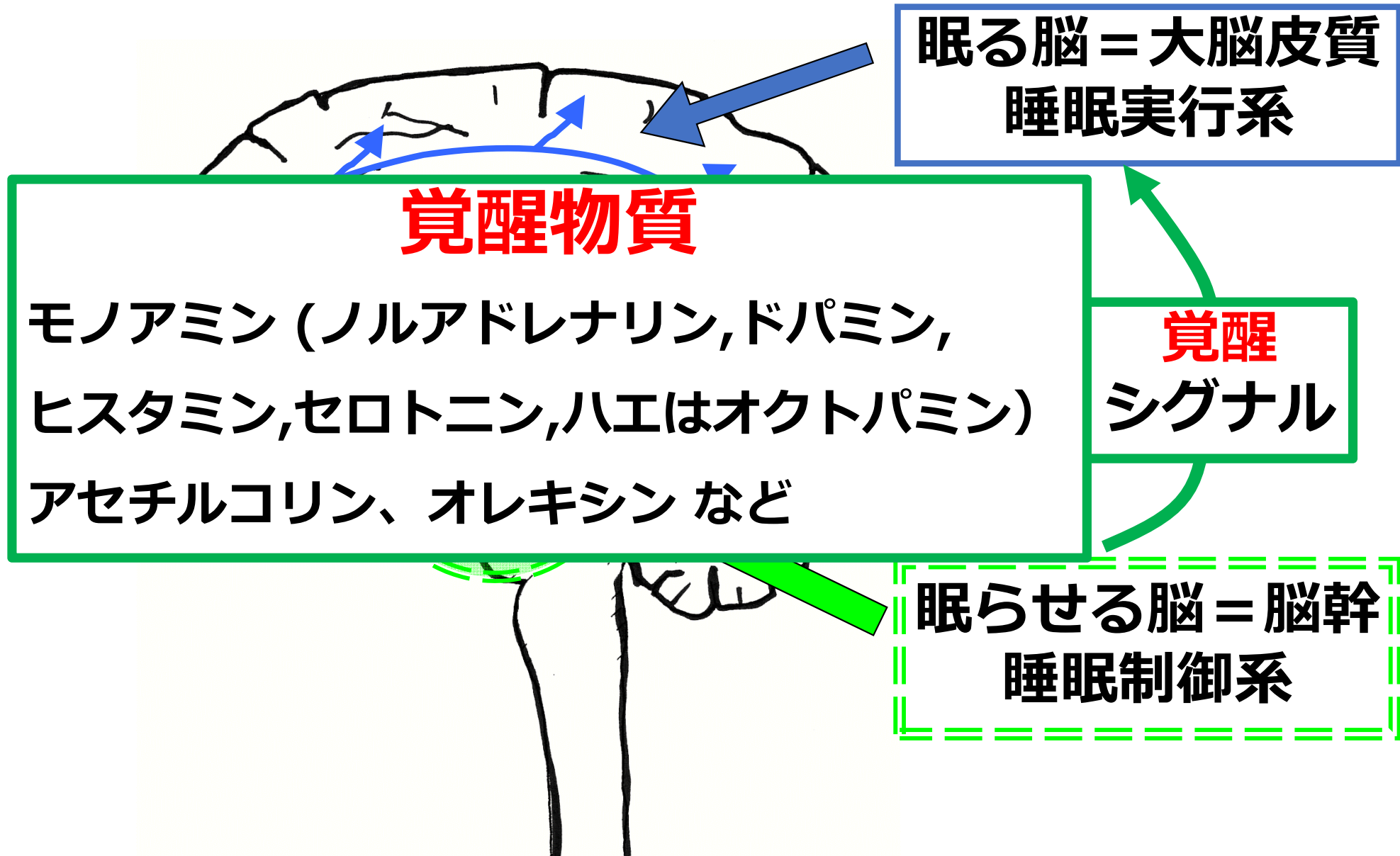
睡眠の制御機構 How?

眠る脳と、眠らない脳

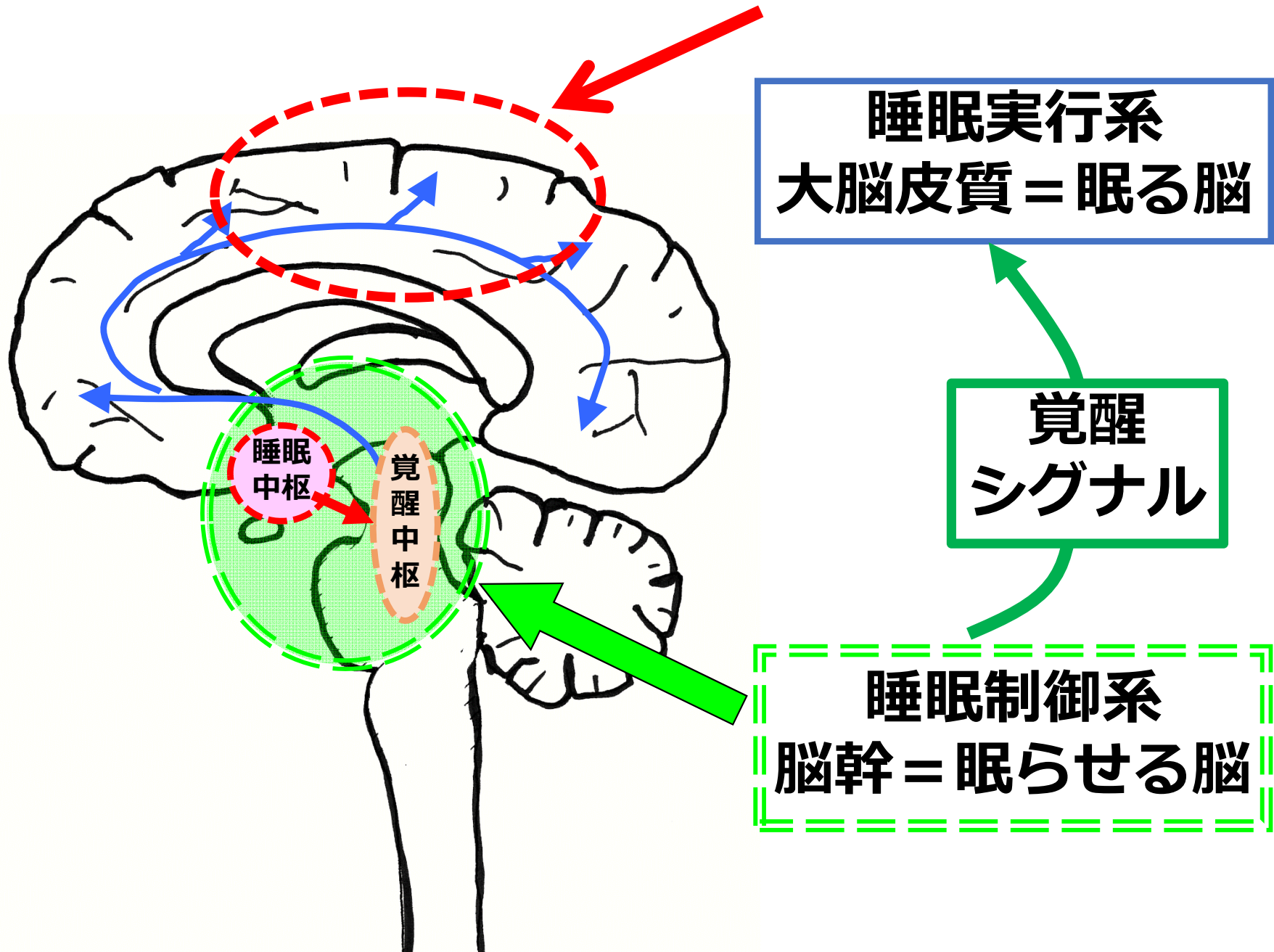
睡眠の制御系と実行系



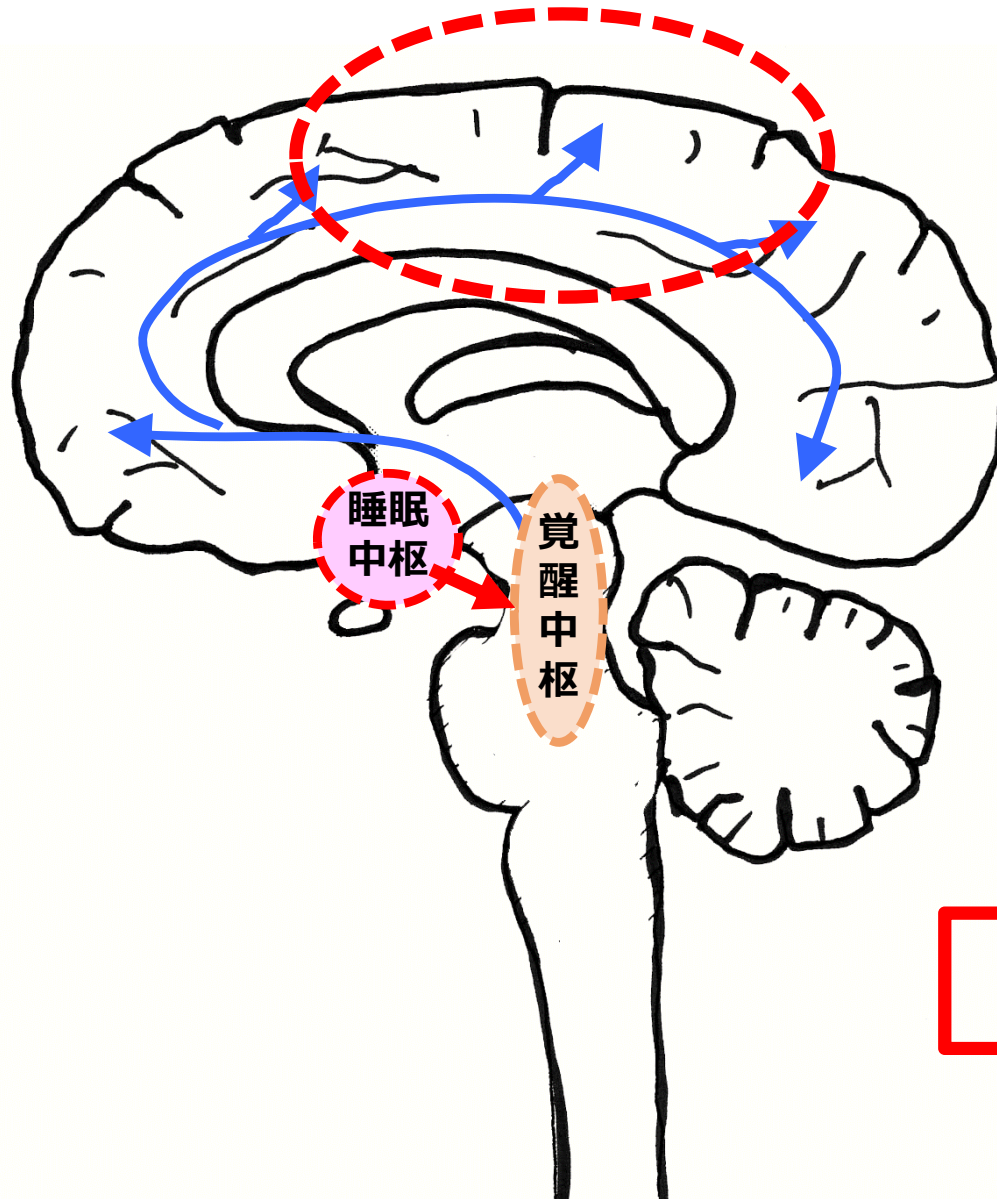
睡眠の制御系と実行系



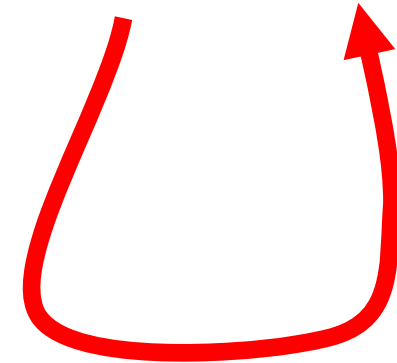
睡眠の実行系側にも制御がある



睡眠の局所制御：局所睡眠



睡眠実行系
大脳皮質 = 眠る脳



局所制御

Local (Focal) Sleep

局所睡眠

**睡眠量恒常性維持機構の
基盤と考える仮説がある**

眠りには2種類ある

レム睡眠 (急速眼球運動睡眠)

= REM=Rapid Eye Movement

目だけが動いている睡眠

ノンレム睡眠 それ以外の睡眠

= 脳を休めている睡眠

脳を休めるノンレム睡眠

レムではない睡眠（変な言葉です）

脳波は、ゆっくりとしたデルタ波に



起きている時の脳波



眠っている時の脳波

夢を見る、不思議なREM睡眠

脳は、起きている時のように、活発に活動をしている

体の力が、ぐったり抜けている

目玉が、ぎよろぎよろ動いている

(まぶたは、閉じています)

鮮やかな夢を、よく見ている

レム睡眠の不思議

脳波は、**覚醒**時と同じようなパターン

筋肉が弛緩する = 緩むこと

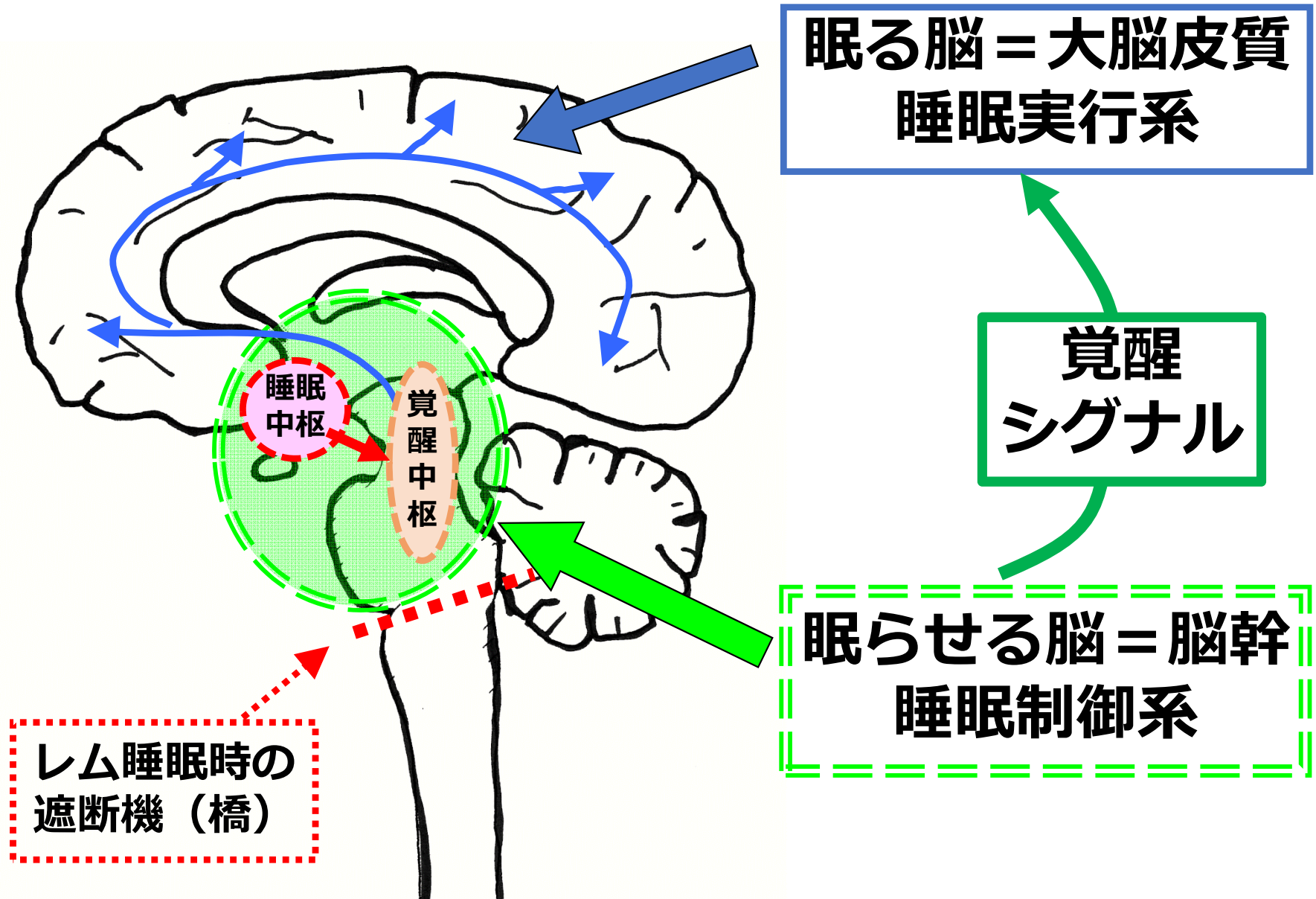
=> **脳の出口に遮断機**がある

=> 目が覚める => 「**金縛り**」

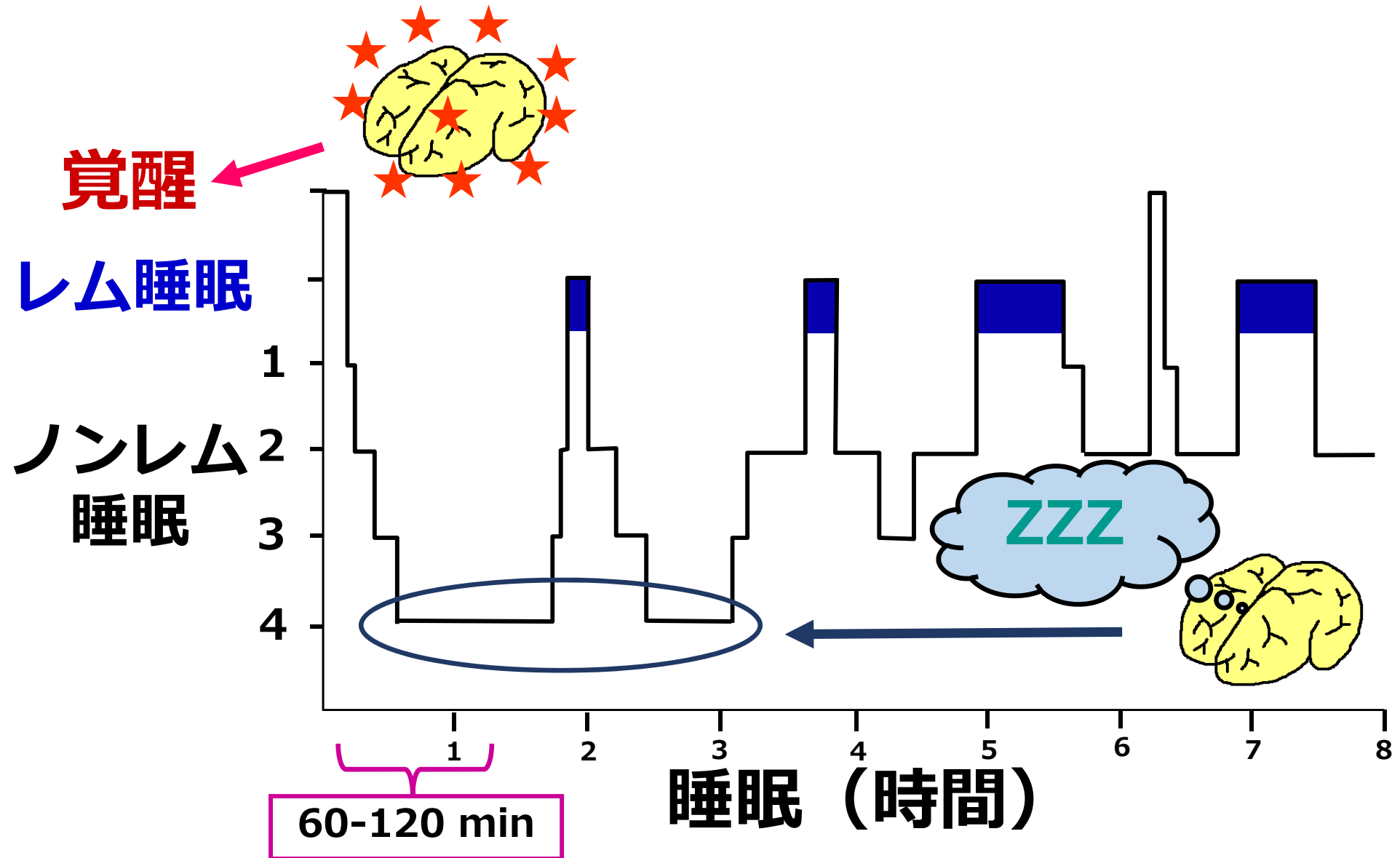
=> **遮断機**が壊れると、**異常な寝ボケ**

(レム睡眠行動異常 : RBD)

レム睡眠時は橋で運動出力が斜断



眠りには、波がある

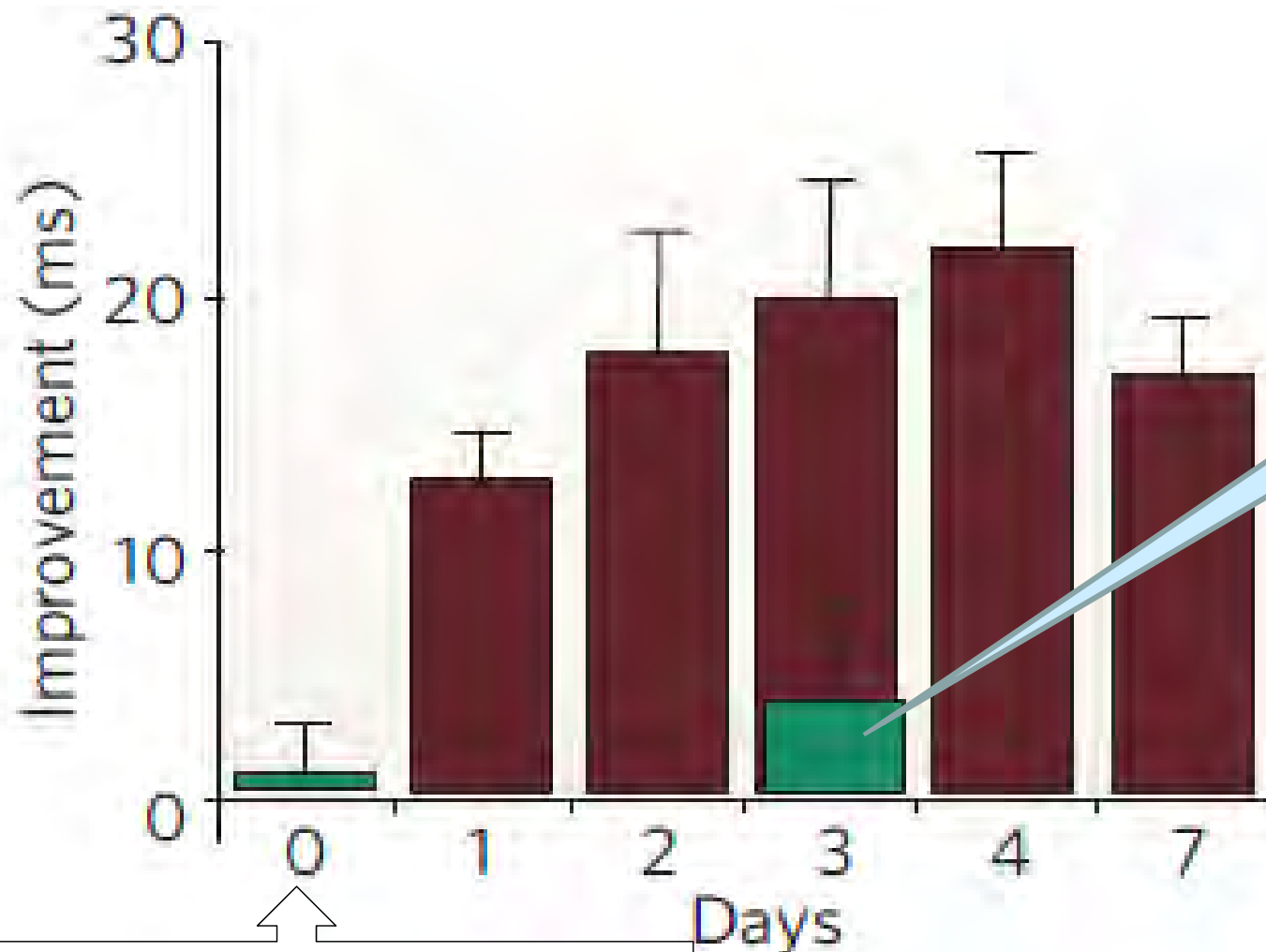


なお、**90分の倍数**が起き易いは、都市伝説

睡眠の生理的意義 Why?

ここでは、記憶との関連のみ

トレーニング後の睡眠が、記憶を増強する



学習当日に断眠



断眠で阻害!

初日に1日だけトレーニング

Visual texture discrimination task (procedural skill)
(Stickgold *et al.* Nat.Neurosci., 2000)

- **Replay 仮説**

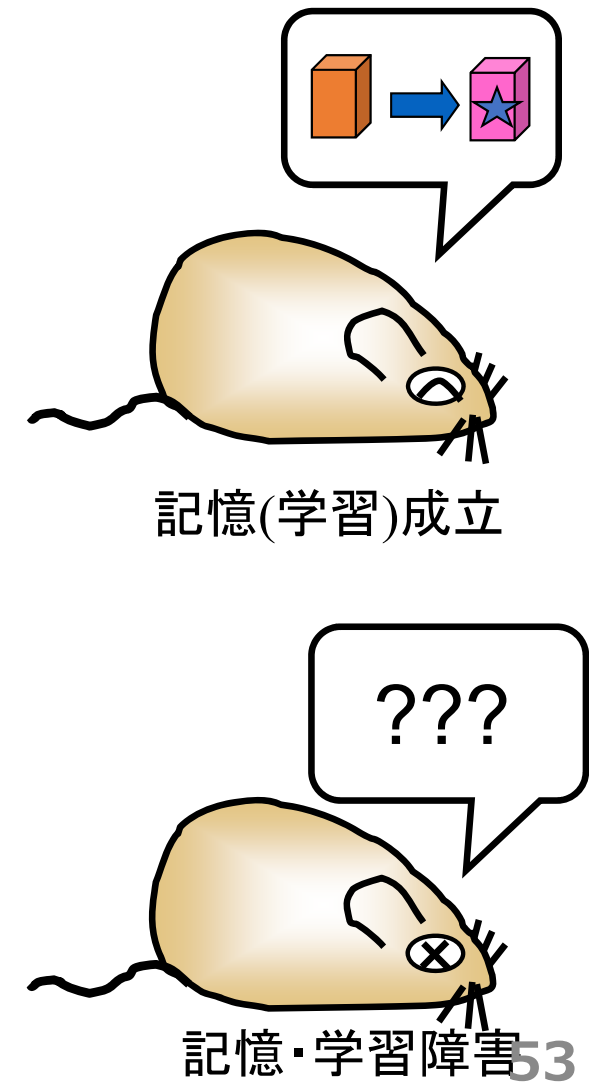
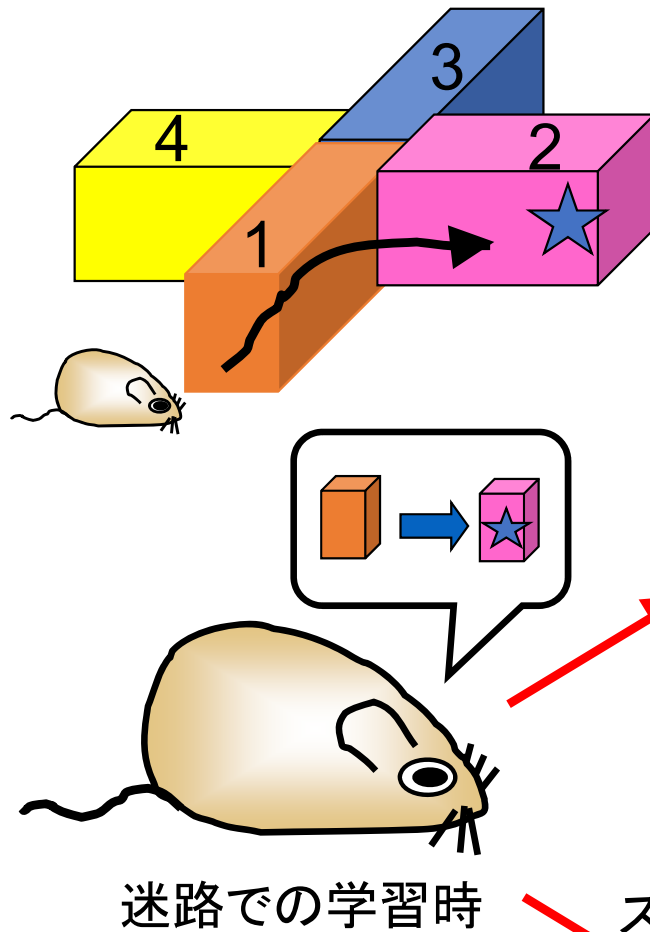
**睡眠中に、覚醒中と同じ回路が再活性化
夢の中で「復習」する**

- シナプス仮説

覚醒中によく使われたシナプスは重みが、
増すが、睡眠中に全体が回復してベースライン
に戻ることで、差が維持される

睡眠中の復習？ 海馬リプレイ

2001年の発見

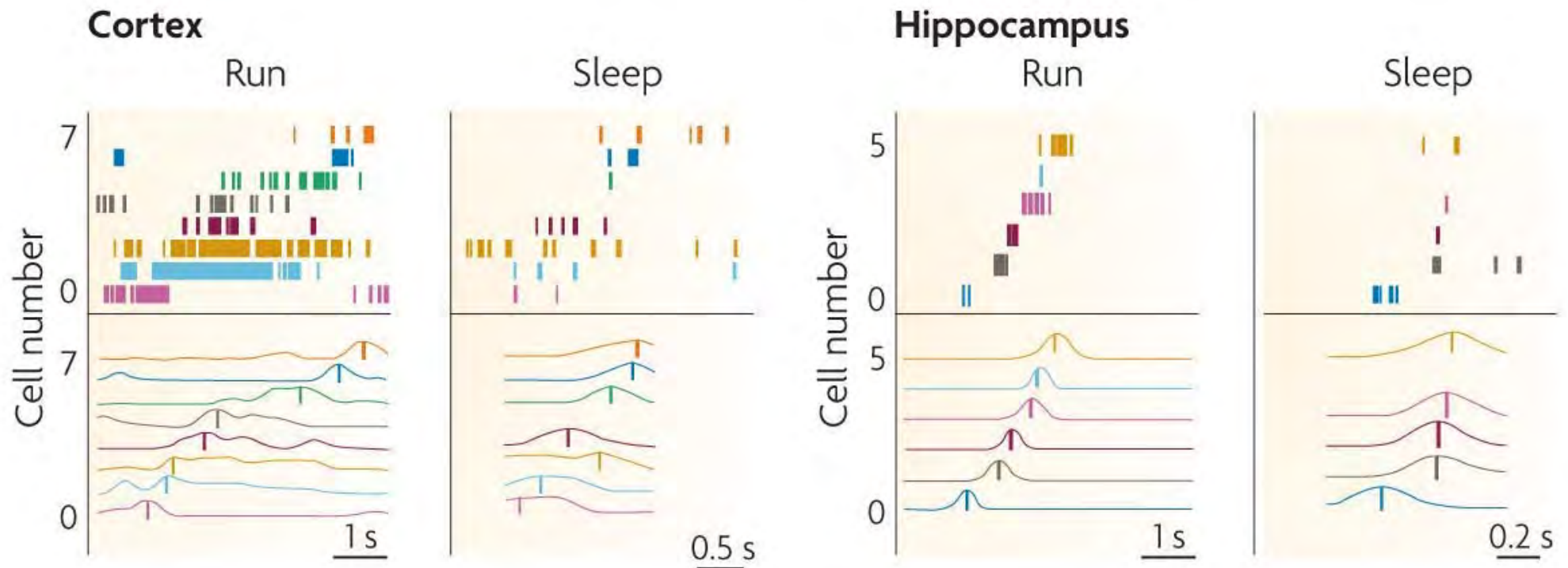


大脳皮質（前頭葉）と海馬でのリプレイ

→ノンレム睡眠中、海馬 5~10倍、大脳皮質 2~5倍のスピードで、学習情報が再生される（早送り）

大脳皮質

海馬



Susanne Diekelmann and Jan Born

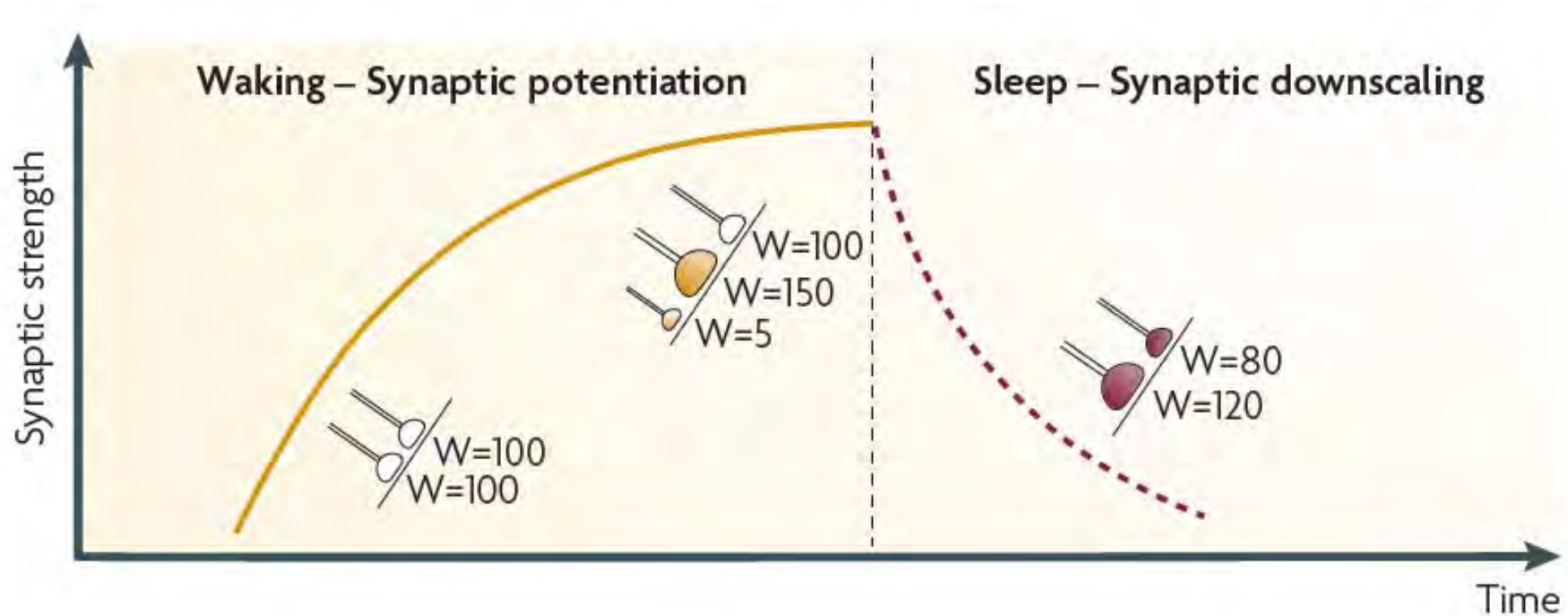
- **Replay 仮説**

睡眠中に、覚醒中と同じ回路が再活性化
夢の中で「復習」する

- **シナプス仮説**

覚醒中によく使われたシナプスは重みが、
増すが、睡眠中に全体が回復してベースラ
インに戻ることで、差が維持される

シナプス仮説



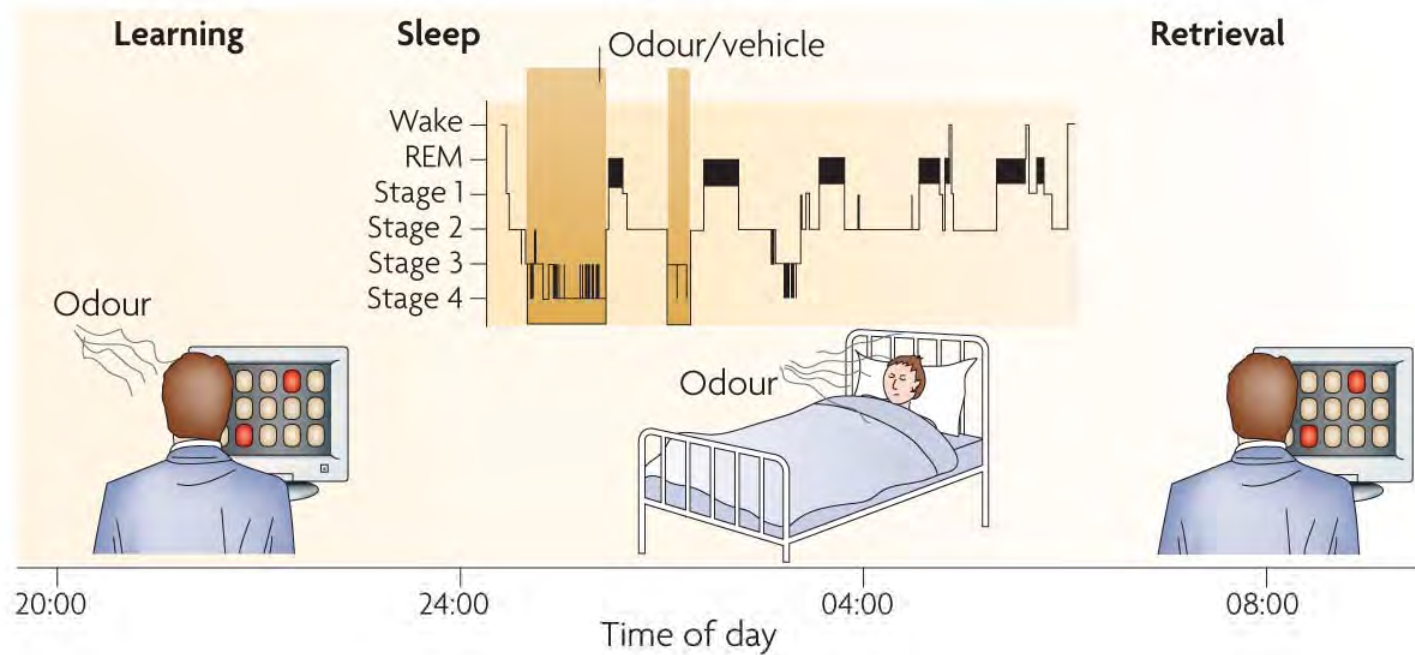
(Tononi & Cirelli, Sleep Med Rev, 2006)

Susanne Diekelmann and Jan Born

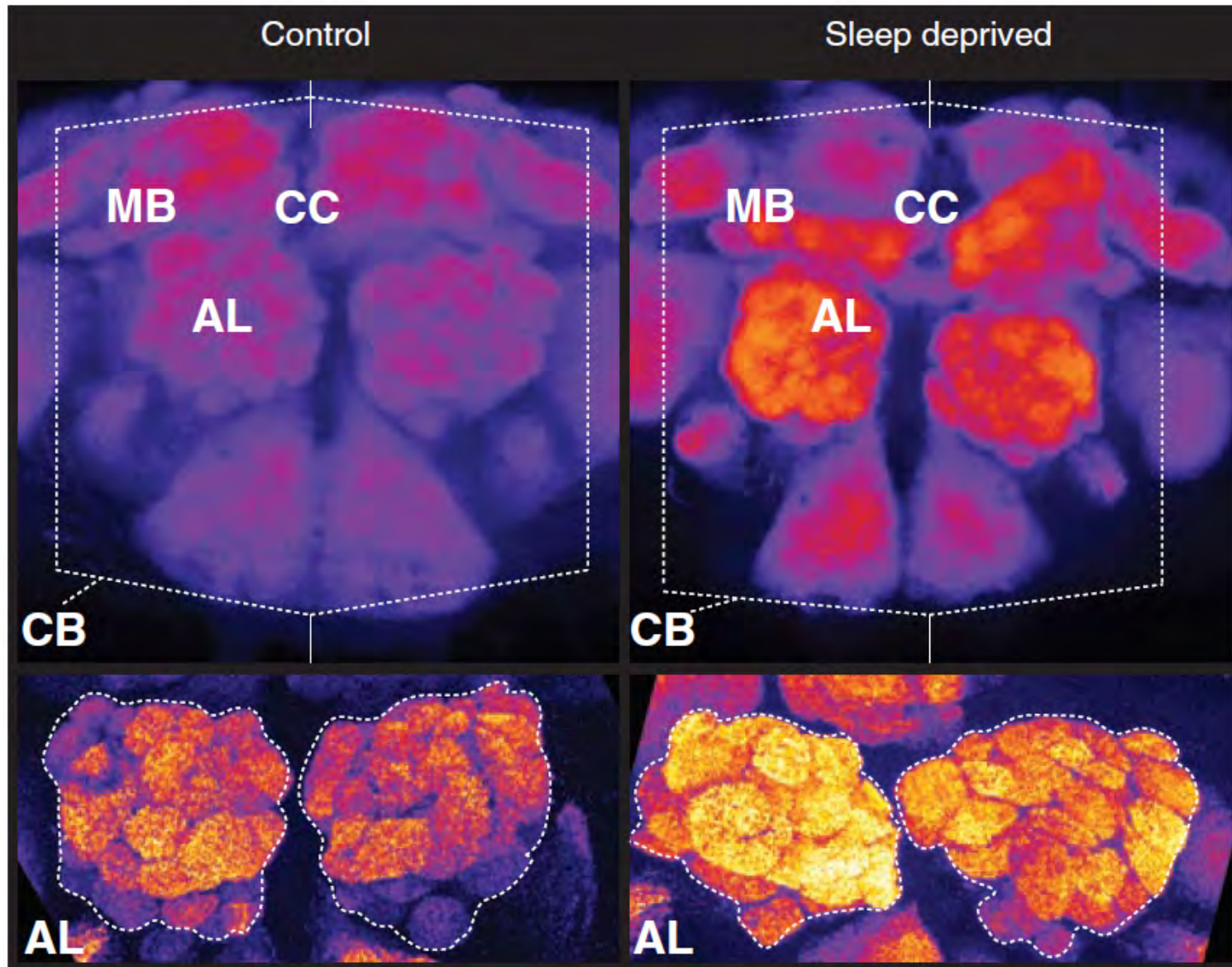
ノンレム・レム睡眠と記憶

- **レム睡眠の記憶への関与**
 - PTSD時の悪夢・フラッシュバック
 - レム睡眠中のリプレイ（海馬・場所細胞）
- **ノンレム睡眠の記憶への関与**
 - 徐波刺激で記憶が増強
 - ノンレム睡眠中のリプレイ（前頭葉・海馬）
 - ノンレム睡眠時の想起で記憶増強

匂い刺激によるノンレム睡眠中の記憶想起



断眠でシナプスタンパクが増える



(G.F. Gilestro et al. *Science* 2009)

学習後の睡眠中にシナプスが増える



Science

AAAS

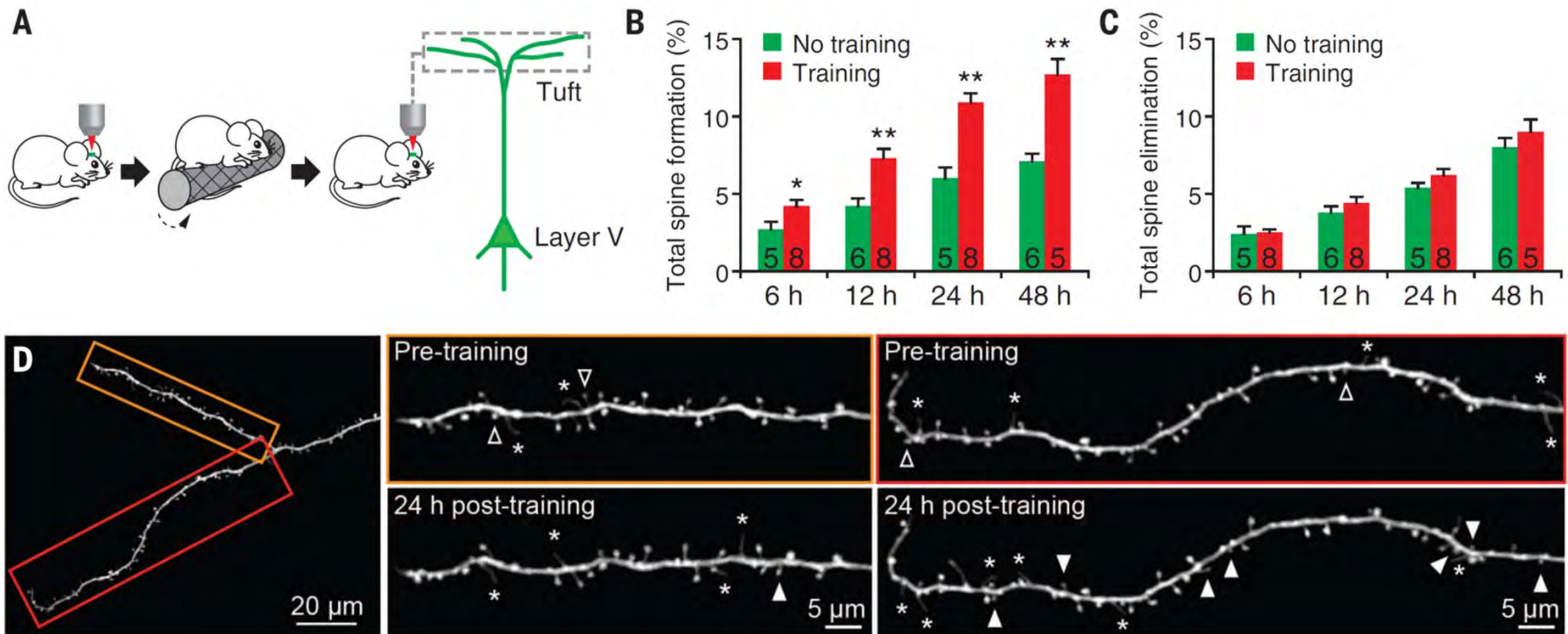
SLEEP AND LEARNING

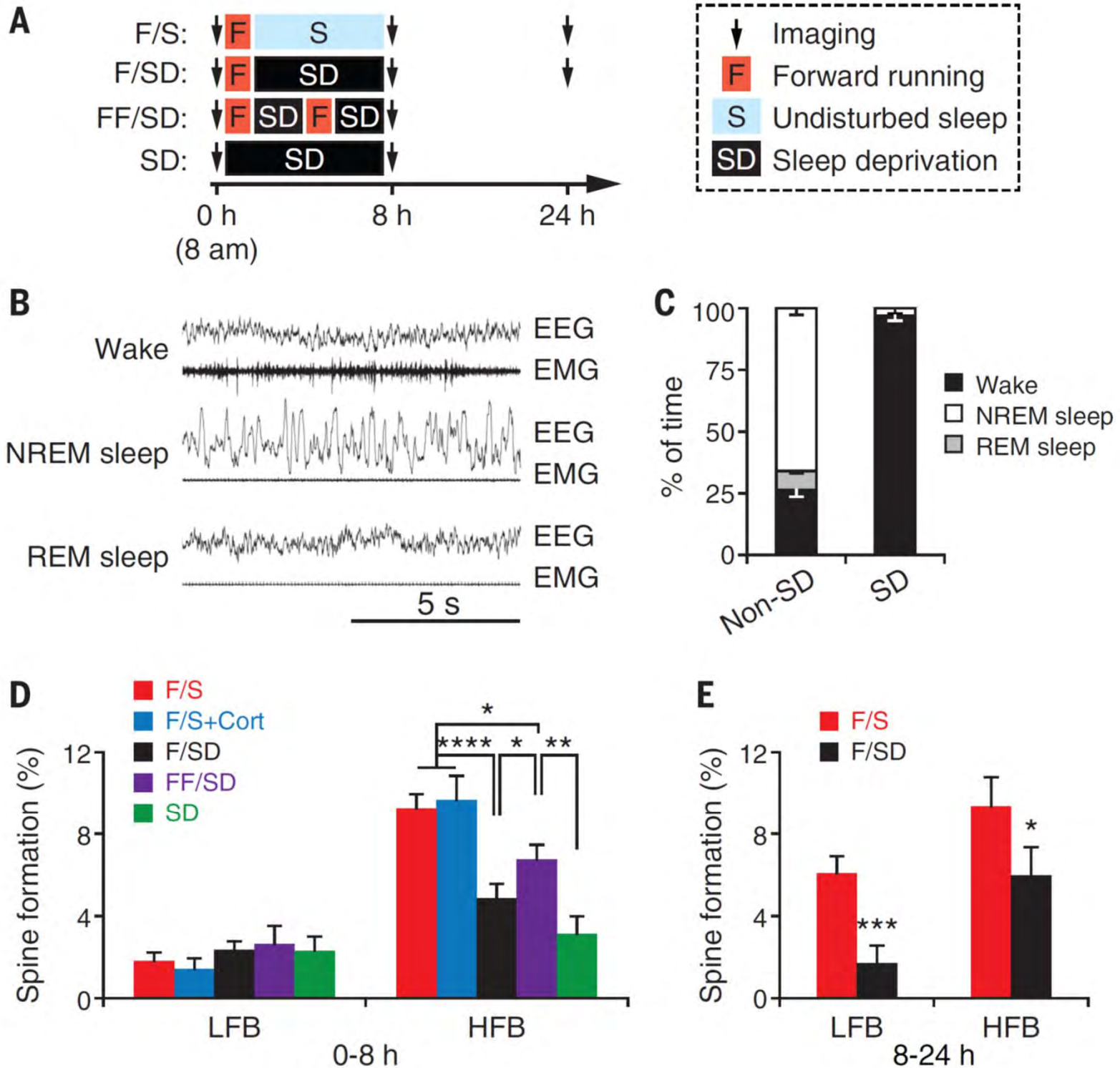
Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning

Guang Yang,^{1,2} Cora Sau Wan Lai,¹ Joseph Cichon,¹ Lei Ma,^{1,3}
Wei Li,³ Wen-Biao Gan^{1*}

Science **344**, 1173 (2014)

睡眠中に dendritic spine が増加





ノンレム睡眠の必要性

高振幅徐波による同期が
記憶の増強に役立つ

NREM睡眠中の入力が記憶強化に必要



Science

REPORTS

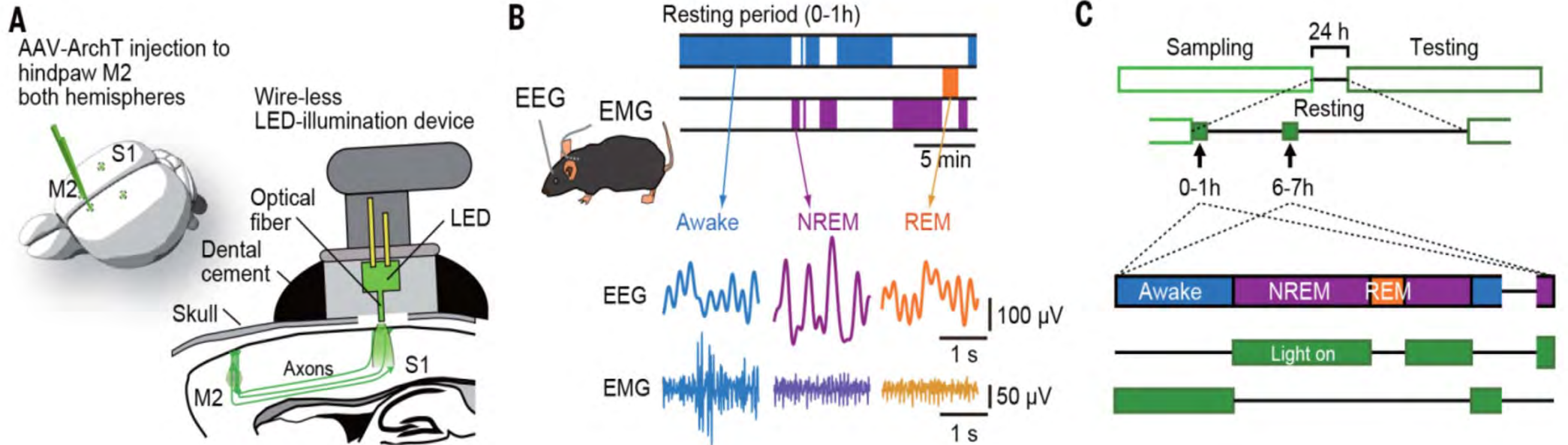
Cite as: D. Miyamoto *et al.*, *Science*
10.1126/science.aaf0902 (2016).

Top-down cortical input during NREM sleep consolidates perceptual memory

D. Miyamoto,^{1,2,3,4} D. Hirai,¹ C. C. A. Fung,⁵ A. Inutsuka,² M. Odagawa,¹ T. Suzuki,¹ R. Boehringer,⁶ C. Adaikkan,⁶ C. Matsubara,¹ N. Matsuki,³ T. Fukai,⁵ T. J. McHugh,⁶ A. Yamanaka,² M. Murayama^{1*}

Miyamoto *et al.* *Science* 352, 1315, 2016

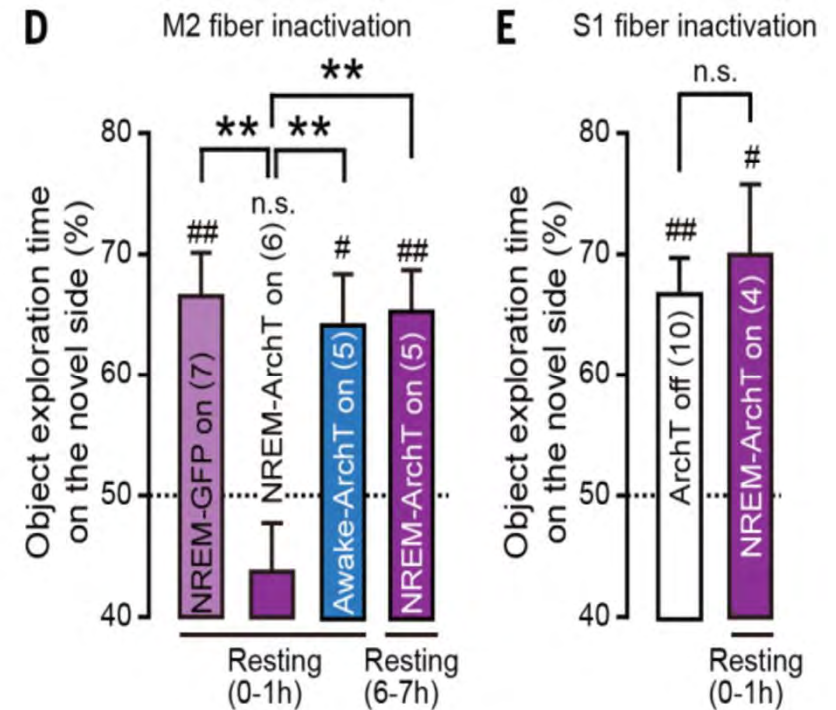
運動野M2から感覚野S1への入力を斜断



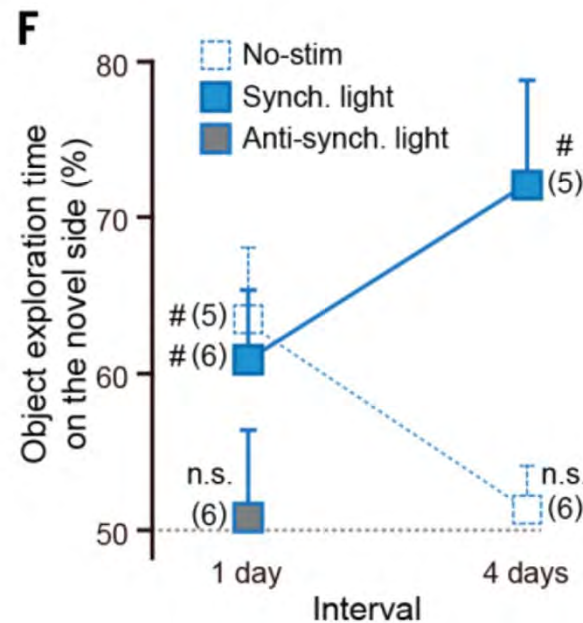
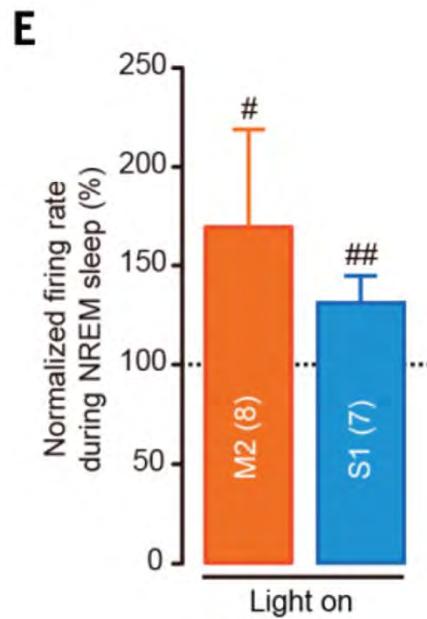
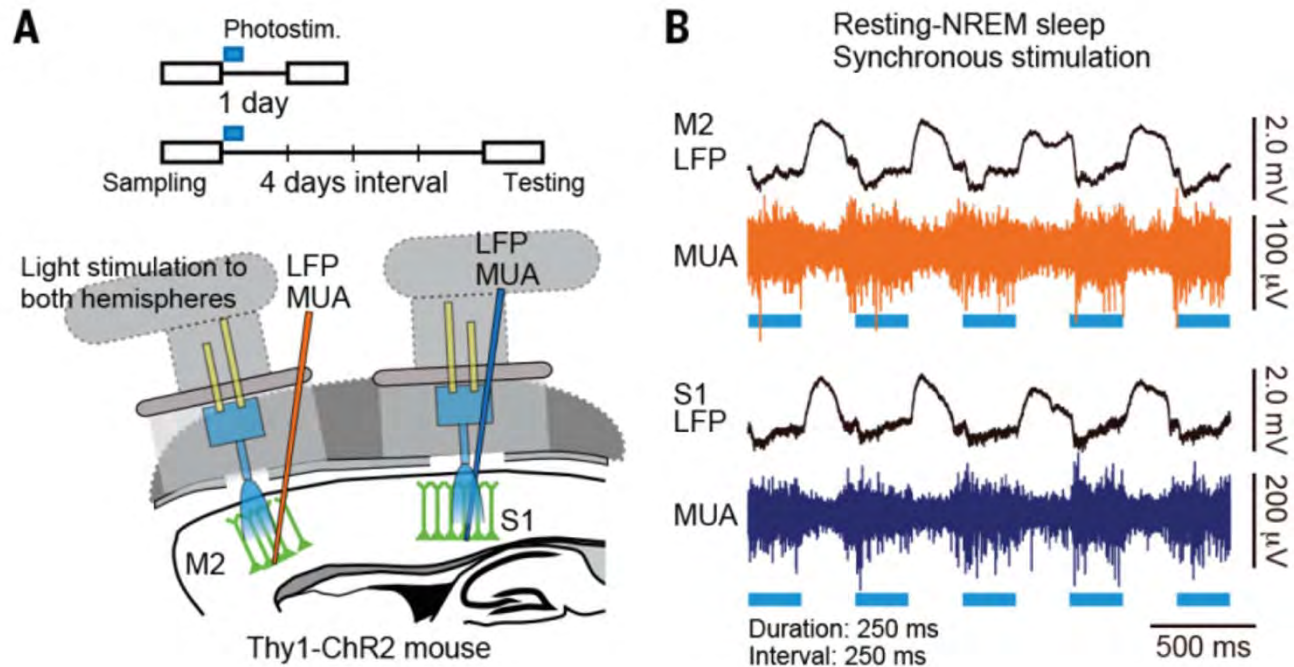
参考

A Top-Down Cortical Circuit for Accurate Sensory Perception

Manita *et al.* Neuron 86, 1304, 2015



M2-S1 の同時活性化で記憶増強



レム睡眠の必要性

θ波による記憶の増強

レム睡眠も記憶強化に重要である



SCIENCE

SLEEP RESEARCH

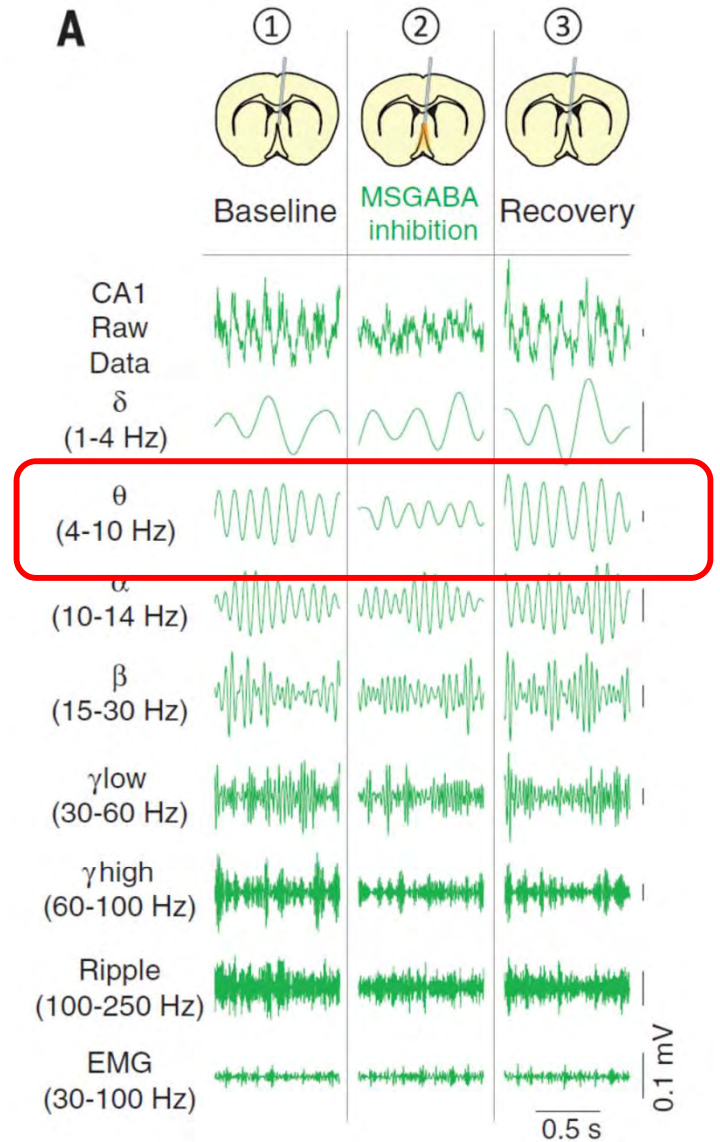
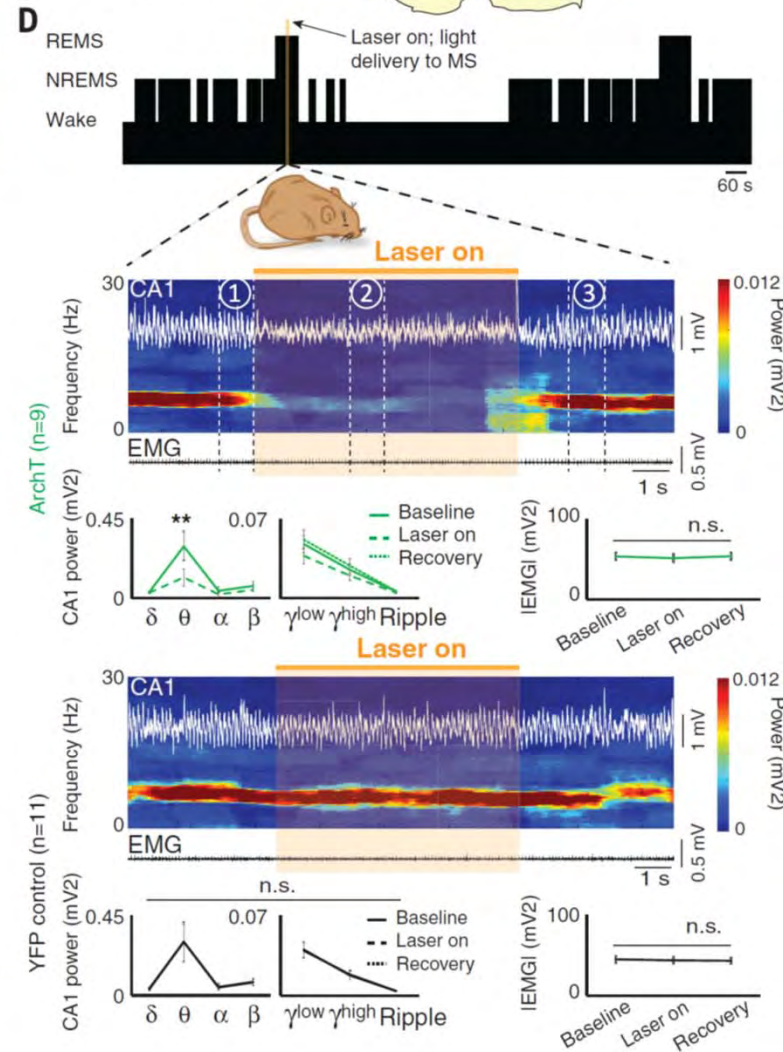
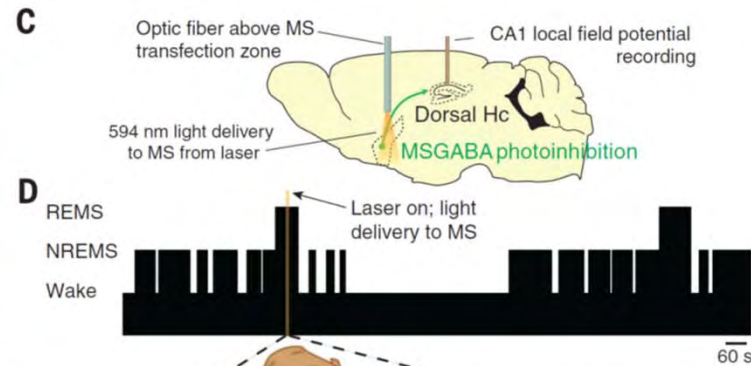
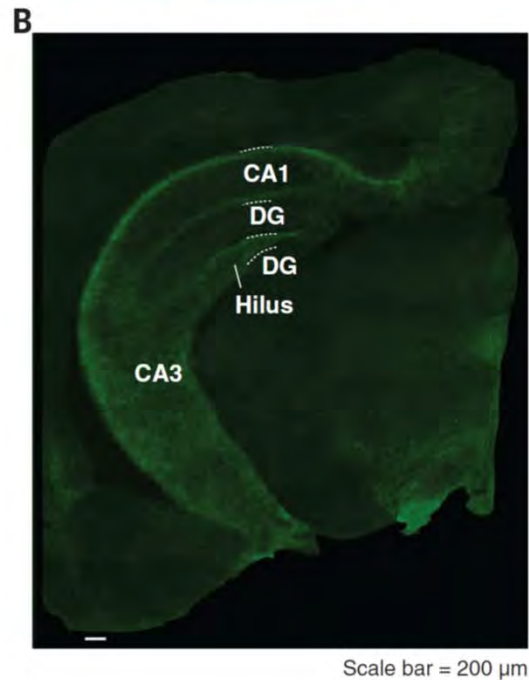
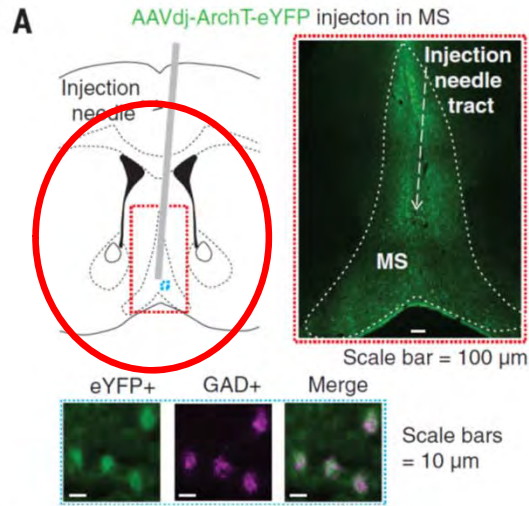
812 13 MAY 2016 • VOL 352 ISSUE 6287

Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation

Richard Boyce,¹ Stephen D. Glasgow,² Sylvain Williams,^{2*†} Antoine Adamantidis^{2,3*†}

Boyce *et al.* Science 352, 812, 2016

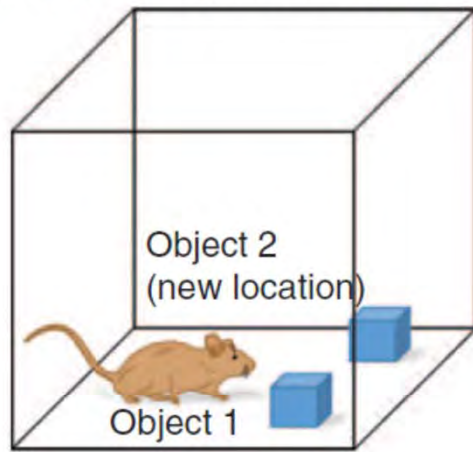
中隔のGABA神経活性化でREM-θ波に変化



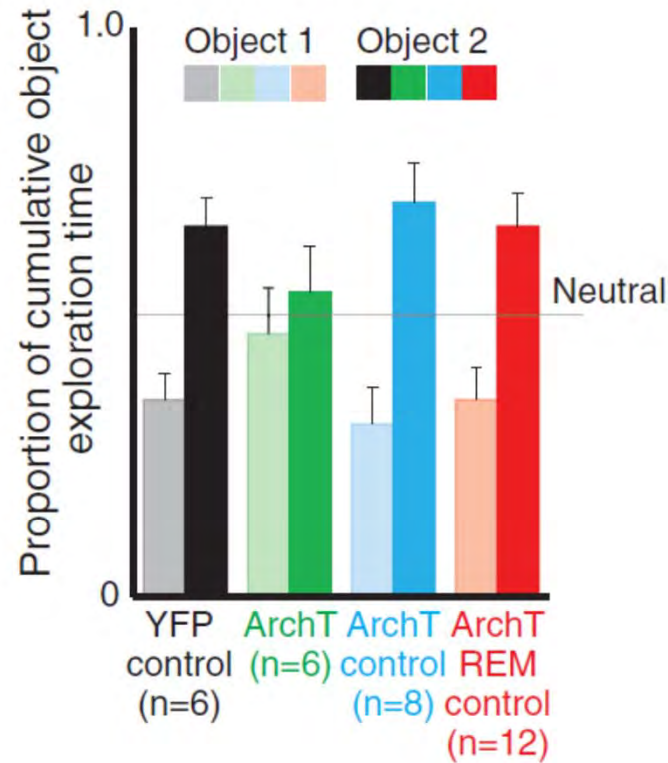
REM theta波の抑制で記憶障害

D Day 2 NOPR test

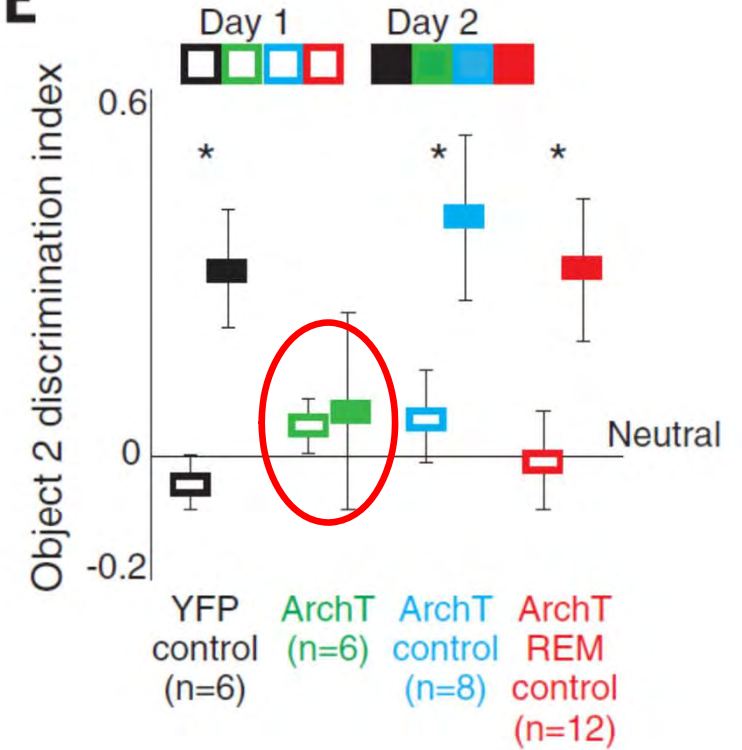
Novel object place recognition



8:30 AM - 8:40 AM



E



睡眠の生理機能

ノンレム・レムともに記憶に重要

本日の講演内容

0. 日本人の睡眠の実情
1. 睡眠覚醒制御機構の基礎
- 2. 典型的な睡眠障害**
3. ストレスと睡眠の関係
(最新の睡眠研究の話題)

睡眠障害の診断と治療

睡眠障害の分類

睡眠障害

国際分類(**ICSD**)の改定ごとに大変動！

1990年 ICSD1 **International Classification
of Sleep Disorders**

2005年 ICSD2

2014年 ICSD3 → 日本語未訳

(7カテゴリーー 100種類弱)

→ 2回の改定とも、大分類・病名を変えている

→ 疾病という概念にあてはまらないものも多い
(症候群と疾病の違い)

睡眠障害の症状によるアプローチ



1. 眠れない
2. 眠たい（朝起きられない）
3. 眠る時間がずれる問題
4. 眠っている間の問題
5. 睡眠についての症状はないが、
睡眠不足などの問題がある場合

1. 眠れない

「眠れない」のいろいろ

1. 眠る時間が足りなくて、眠れない
2. 眠りたい時に、眠れない
3. 眠れないけど、日中は元気
4. 眠れなくて、日中に障害がある
→ 4. だけが「不眠症」
2. は「眠りたい病」

2. 眠い、朝起きられない

過眠症状のチェックポイントは睡眠時間

→睡眠時間が足りない→睡眠衛生チェック

→睡眠は取れている→睡眠時無呼吸症候群、

ナルコレプシー、PLMD,RLS,などチェック

小学生の授業中の居眠りは要注意

→ナルコレプシーは小中学生が好発年齢

3. 眠る時間がずれる問題

寝付きの悪さ + 寝起きの悪さ

→ ほとんどは、夜型 + 睡眠不足

(睡眠衛生の指導 => 詳細は後述)

稀に、器質的な DSPS, non24 など

→ 基本は、睡眠記録による判定

4. 眠っている間の問題

0. レム睡眠行動障害
1. 睡眠時遊行症
2. 夜驚症
3. 夜尿症
4. 寝言
5. 寝返り・寝相の悪さ
6. 歯ぎしり
7. いびき
8. 睡眠関連食行動障害

5. 睡眠の症状がない場合

1. 睡眠時無呼吸症候群

→ 昼間の落ち着きがないなどが、
唯一の症状の場合あり

2. 不適切な睡眠衛生・睡眠不足症候群

→ 睡眠の問題という自覚がない

3. その他、元気がないなどの非特異的な 症状のみの場合

睡眠障害の大雑把な分類

- **眠れない病気**

不眠症 → 睡眠薬 各種

むずむず脚症候群 (RLS) → 新薬

- **眠気のひどい病気**

睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー

→ 精神(中枢)刺激薬

- **睡眠中に起きる異常の病気・その他**

寝ぼけ = RBD、夢遊病など

睡眠覚醒リズム障害 各種

睡眠障害各論（頻度の多い疾患）



- 1. 不眠症（原発性、精神生理性不眠症）5人に1人**
- 2. 睡眠時無呼吸症候群（過眠症状を伴うので過眠症にも分類される）より広い分類として「睡眠呼吸障害」男性2~5(~10)%、女性0.5~2%
治療は、「物理的」（マウスピース、持続陽圧呼吸法、手術など）**
- 3. 睡眠覚醒相後退障害 = ひどい夜型
→ 固定してしまおうと簡単に治らないので疾病扱い
行動誘発性睡眠不足症候群 = 睡眠不足、BISS = Behaviorally Induced Insufficient Sleep Synd.**

4. むずむず脚症候群 = 下肢静止不能症候群

RLS = Restless Legs Syndrome レストレスレッグズ症候群

5. 中枢性過眠症：ナルコレプシー = 日本人の500~1000人に1人、白人は10分の1以下、オレキシン神経の選択的脱落・自己免疫機序？（特定のHLAが陽性）

それ以外の過眠症 = 特発性過眠症と呼ぶ

6. 睡眠遊行症 = 夢遊病、子ども、ノンレム睡眠からの、覚醒障害、10%以上に出現→異常といえない

7. 睡眠関連食行動障害 SRED = sleep related eating disorder（食べた記憶がない）

夜間摂食症候群 NES = night eating syndrome（記憶あり）どちらも女性に多い、ノンレム睡眠

8. レム睡眠行動障害 = RBD = REM sleep Behavior Disorder 高齢者、レム睡眠、異常な寝ぼけ 治療が必要、他の疾患（レビー小体型認知症、パーキンソン病）の随伴・前駆症状のことも
9. 内分泌疾患：甲状腺機能亢進症による不眠、同低下症による過眠が重要、ステロイドホルモンも、睡眠に強い影響。月経周期性の過眠症状も多い。
10. 頻度は少ないが特徴的な病気
非24時間型睡眠覚醒障害、
クライン・レビン症候群（周期的過眠症）

医師(専門医)にご相談頂きたい睡眠障害

眠っているはずなのに、日中眠い

→睡眠時無呼吸症候群 (SAS)

周期性四肢運動障害 (PLMS)

ナルコレプシー

寝つきが悪く、元気が無い。学校・会社を休む

→うつ病、睡眠覚醒相後退障害 (DSWPD, DSPPS)

むずむず脚症候群 (RLS)

寝ている間に異常がある、ねぼけがひどい

→レム睡眠運動障害 (RBD) →PD、LBD

不眠症

特に原発性不眠症

1. 眠れない

「眠れない」のいろいろ

1. 眠る時間が足りなくて、眠れない
 2. 眠りたい時に、眠れない
 3. 眠れないけど、日中は元気
 4. 眠れなくて、日中に障害がある
- 4. だけが「不眠症」
2. は「眠りたい病」

眠りたい病の「廃止」

2005年、不眠症の定義が変更

これまでの不眠症

=夜、眠れなければ、何でも不眠症

新しい不眠症

=夜、眠れない+昼、調子が悪い病気

不眠症の定義変更(2005)の影響

夜眠れないだけでは、不眠症ではない。

昼間に調子が悪いことが必要。

→ 症状の把握が昼間中心に

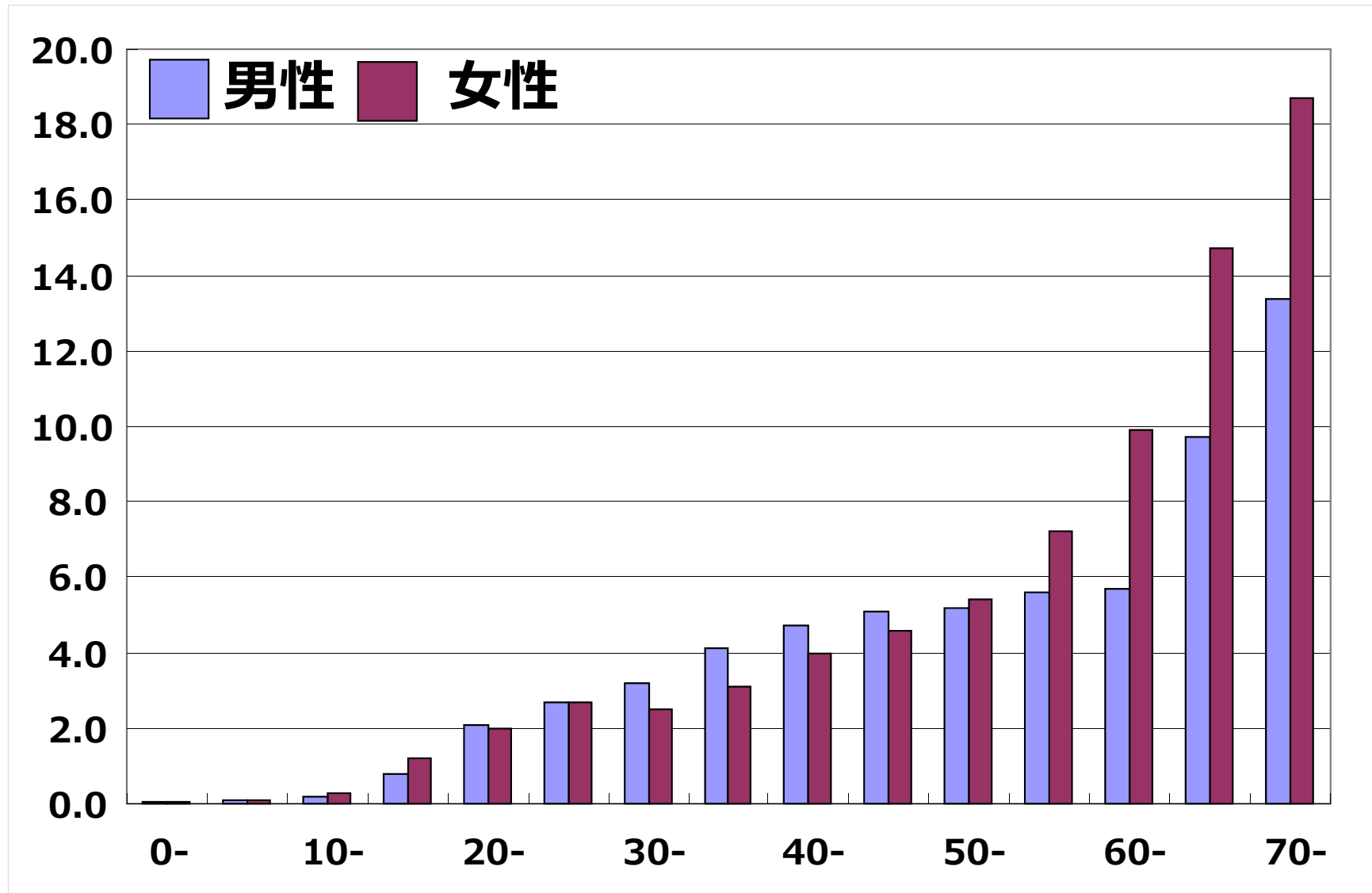
→ 治療の目的・効果判定も昼間に

→ まず、睡眠衛生のチェックが最重要

→ 不眠症には、認知行動療法が最初

→ 本来的には、薬は最後

年代別 睡眠薬処方率 (%)



三島和夫先生（国立精神神経センター）による

不眠症治療の新ガイドライン発表

睡眠障害、特に不眠症診療

このガイドラインの特徴

- **ごく簡単に、睡眠の概論 (10p)、診断 (15p)、治療(15p)をまとめた上で、 クリニカルクエスチョン40問(120p)に、答える形で、わかりやすく説明している**
- **→内容は、是非、読んで下さい！**

参考資料

- **月刊「薬事」2014年4月号 (¥2000)**
特集「不眠症の薬物療法管理」企画・条
- **睡眠薬の適正な使用と休薬のためのガイドライン**
「出口を見据えた不眠医療マニュアル」
日本睡眠学会 2013年6月,10月 (無料)
<http://www.jssr.jp/data/guideline.html>
- **睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン**
三島和夫編・じほう (¥2500)

月刊薬事

The Pharmaceuticals Monthly

4

2014 April
Vol.56 No.4

徹底理解！

不眠症の薬物療法管理

企画 ● 桑 和彦（名古屋市立大学大学院薬学研究科神経薬理学分野 教授）

連載

新 医師とのmutual respectに必要な
臨床医学知識

①心房細動／②胃の手術と胃切除後障害

新 適応拡大クローズアップ

バルプロ酸ナトリウム

臨床感染症ケースファイル

血液培養からこんな菌が生えてきた…① バシラスの場合

時めき臨床研究

おざらい編① 臨床現場の疑問をリサーチ・クエスチョンにする

トピックス

- ・名郷直樹先生のクリニックで受けた
1カ月研修体験記
- ・ハイリスクな新薬を安全に導入するには？

じほう

背景 1

- **不眠症状は非常にありふれた症状で、苦痛度も高い。しかし「不眠症では死なない」と言われるように、臨床的には軽視されがち**
- **睡眠時無呼吸症候群は、日本人にも頻度が高く（中高年男性の10%？）、高血圧・糖尿病の悪化要因で、単独でも死亡率を増加させる**
- **普通の不眠症も、生活習慣病悪化因子になり、逆に、生活習慣病症状としての不眠も重要**
- **不眠症は専門家も少なく、一般医が治療するが他の疾患より、意外に治療上の留意点が多い**

背景 2

- **ベンゾジアゼピン (Bz)類、つまりBz系睡眠薬や、非ベンゾジアゼピン (非Bz)系睡眠薬は、GABAA受容体(別名ベンゾジアゼピン受容体)の作動薬として働き、安全な睡眠薬として頻用**
- **Bz類は、その薬理作用・安全性ゆえに、「眠る目的」で使用すると効果不十分になりやすく、次第に過量になる**
- **長期間過量処方が続くと、反跳性不眠や持越し性の不眠などにより、断薬が難しい**
- **そのため、欧米では依存性が高い薬品として、麻薬に準ずる扱いをされている。**

背景 3

- 日本では、精神科領域の薬の多剤多量処方が、問題とされているが、Bz類の慢性過量処方も、問題視されはじめた（睡眠薬3剤制限など）
- 不眠症治療は、不眠症の成因や自然経過をよく理解し、可能な限り、睡眠衛生指導や認知行動療法(CBT)などの、非薬物療法を行う。
- 薬物療法を行う場合、ゴール(=出口)を見据えた上で治療を開始し、漫然と長期間にわたり、睡眠薬を続けるべきではない。
- そのためのガイドラインが発表された。

不眠症治療の特徴

- 医師の専門性
- 睡眠障害専門医は、ごくわずか(500名弱)
- 生命にかかわらないため、重視されない
- 睡眠は、日中の積極的な活動と異なり、受動的な状態で、心理面を始めとする、様々な環境要因による影響を受けやすい
- 患者をトータルで診る・知る必要がある
- 睡眠薬は、飲みかたが非常に重要
→不眠症治療は、服薬指導が主役！

不眠症治療について強調したいこと

- **睡眠薬治療では、服薬指導が非常に重要**

理由は . . .

- 1. 不眠症の疫学的特徴**
- 2. 不眠症治療の特徴**
- 3. 睡眠薬処方方法の特徴**
- 4. 睡眠薬そのものの特徴**

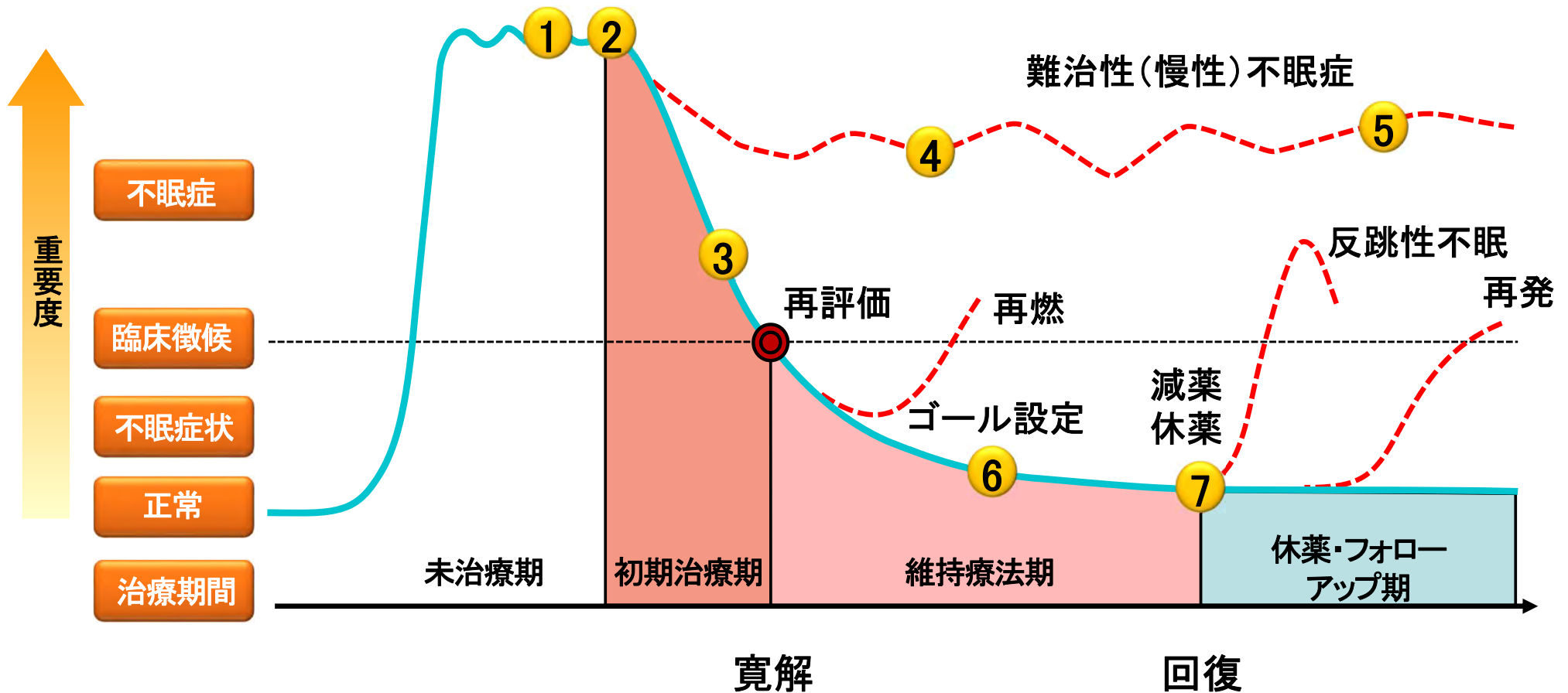
睡眠薬の特徴

- Bz類は、麻酔のように眠る薬ではない！
- Bz類では、めったに死ねない。
- 眠るために飲み続けると、必ず過量に。
- 不眠症治療は、睡眠衛生指導が主役で、薬物治療は、あくまで補助的・急性期のみの一時的なものであるべき。
→慢性疾患主治医に期待される

不眠症の疫学的特徴

- 全年齢に存在するが、加齢とともに増加
- 睡眠薬処方率は、加齢とともに急増
- 主訴としてより、他疾患の診療時に、不定愁訴の一つとして、治療されるケースが多い。高齢になると、他の生活習慣病で受診するケースも増えるし、生活習慣病、そのものの随伴症状としての不眠も存在する。

不眠症治療の経過



不眠症の認知行動療法

ということ、難しそうですが…

自己学習書

自分でできる 不眠克服ワークブック

～短期睡眠行動療法
自習帳 (2011)

1300円 創元社



不眠症の認知行動療法のテキスト

薬を手放し、再発を防ぐ
認知行動療法
で改善する
不眠症

岡島 義
睡眠総合ケアクリニック代々木・臨床心理士

井上雄一
睡眠総合ケアクリニック代々木 理事長・医学博士

**不眠症の大きな原因は
「不安」と「思い込み」だった!!**

実は、睡眠に対する「不安」や「思い込み」こそが、不眠を悪化させる大きな原因です。安全で副作用がなく、薬とほぼ同等の効果がある認知行動療法により、睡眠に対する理解を深め、こだわりを正しく治して慢性不眠症を改善する方法を解説。

明日は大事な仕事があるのに、なかなか寝つけない

今日もまた眠れないのでは？

どうもよく眠った感じがしない

夜中に何度も目がさめてしまう

不眠に悩む人にとって待望の書!

すばる舎

患者さん向けにも

**不眠
の
科学**

井上雄一
岡島 義
[編]

朝倉書店

医師・専門家向け

不眠症の認知行動療法(CBT-I)

- **睡眠の基礎知識を学ぶ**
- **自分の睡眠の状態を知る→睡眠記録**
- **適切な睡眠時間の目標を立てる**
→**睡眠制御法（睡眠短縮法）**
- **睡眠に良い種々の工夫を学ぶ**
→**刺激制御法**
- **リラックス法・運動など**
→**筋弛緩法、自律訓練法**
- **睡眠の状態を再評価→必要なら薬物治療**

不眠症の認知の歪み

1. 実際には、ある程度眠れているのに、眠れていないと思う
2. 睡眠が浅く・短いことが、悪いことだと思う
3. 体調の悪さを、不眠のせいだと思う
4. 辛いことが、眠れば解決すると思う
5. 眠れないと思うと、焦ってしまって、ますます眠れなくなる

不眠症の問診・診療のコツ

1. ラポールは、最重要
→眠れないことは、主観的にはとても辛い
2. 睡眠そのものの質問は、最低限にする
3. 日中の活動・気分をしっかりと尋ねる。
4. 睡眠以外の治療目標を立てる
→眠れることを、目的にはしない
5. 睡眠記録をつける
6. あまりにも主観評価が悪い場合は、客観的な検査を行う

睡眠衛生改善ポイント（非高齢者）

1. 睡眠不足

平均的な睡眠時間が短い

2. 不規則睡眠

毎日の睡眠量が一定ではない

3. 睡眠相後退

夜型化（入眠障害と起床困難）

→ ところが、高齢者は全く逆の問題が！

睡眠衛生改善のコツ（高齢者に）

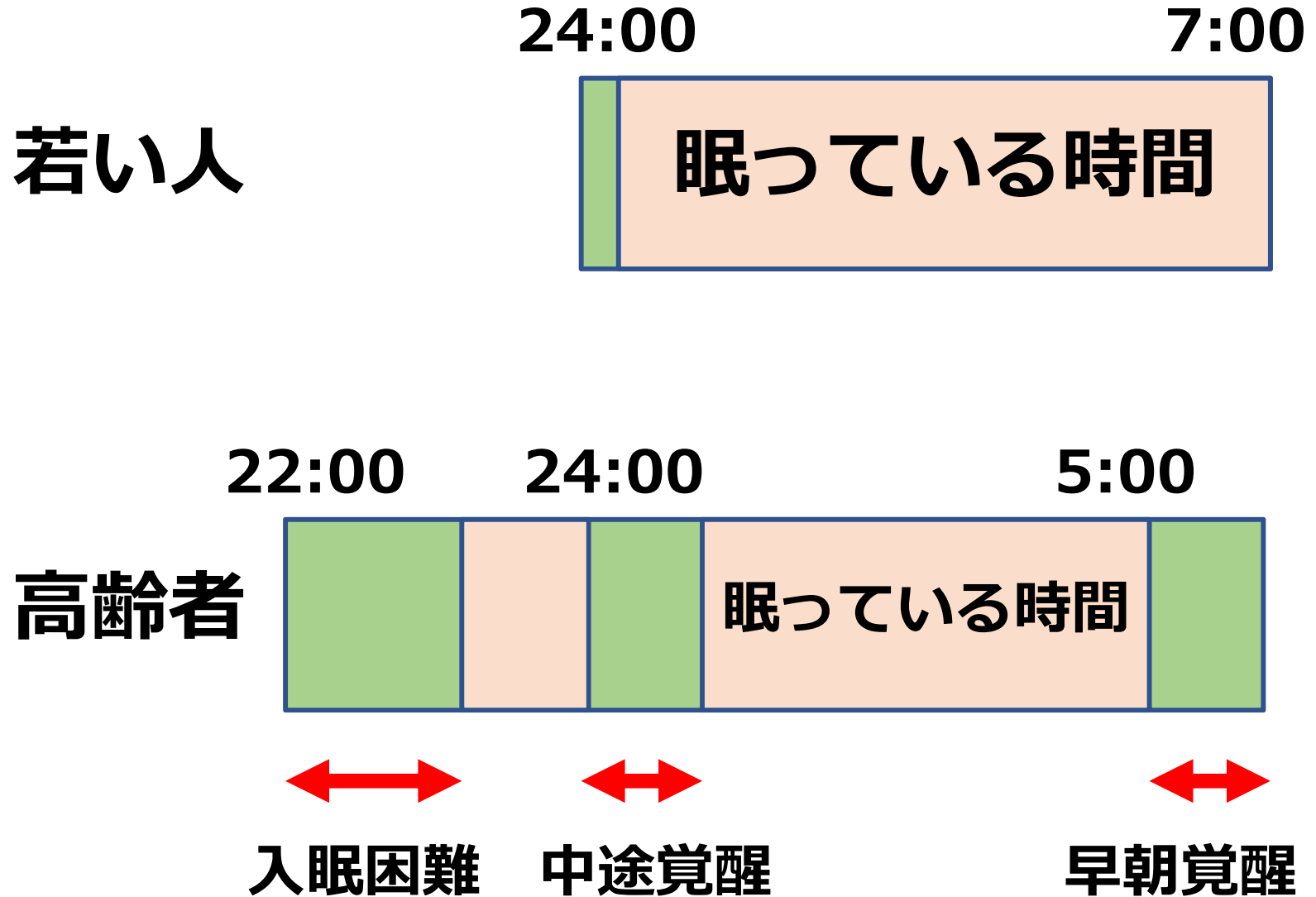
1. 夜は明るく、朝は暗く（遮光カーテン）
2. 夜更し、深夜TVを推奨（不良老人の勧め）
→若い人と、正反対の対応
3. お昼寝を推奨
→朝から深夜までは、体力が続かない
4. 夕食前後のうたた寝を禁止
5. 夕陽の散歩、夕食後の体操を推奨
6. 睡眠薬は、内服時刻を注意する

睡眠制御法

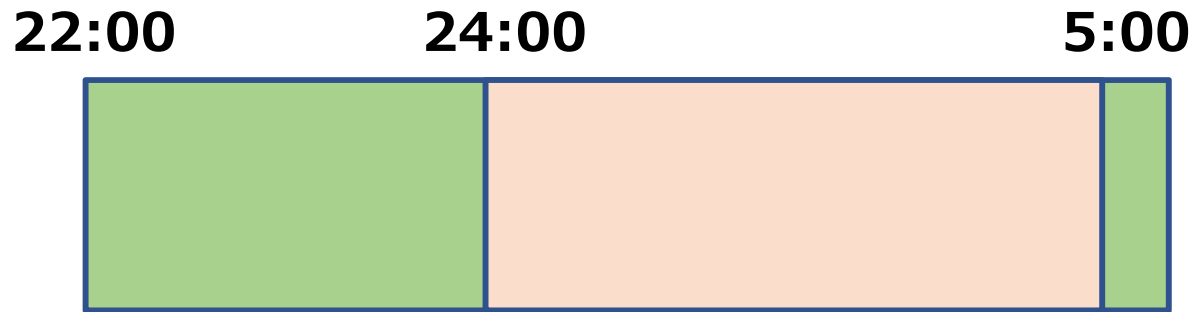
睡眠時間制限法

睡眠短縮法

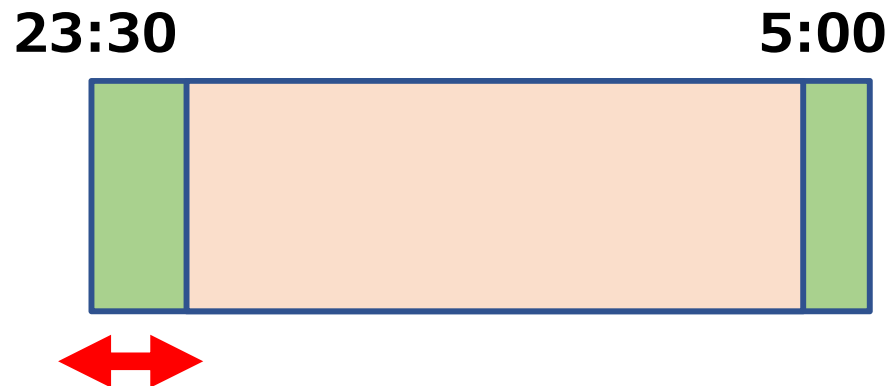
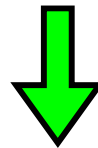
高齢者の不眠は「必然」



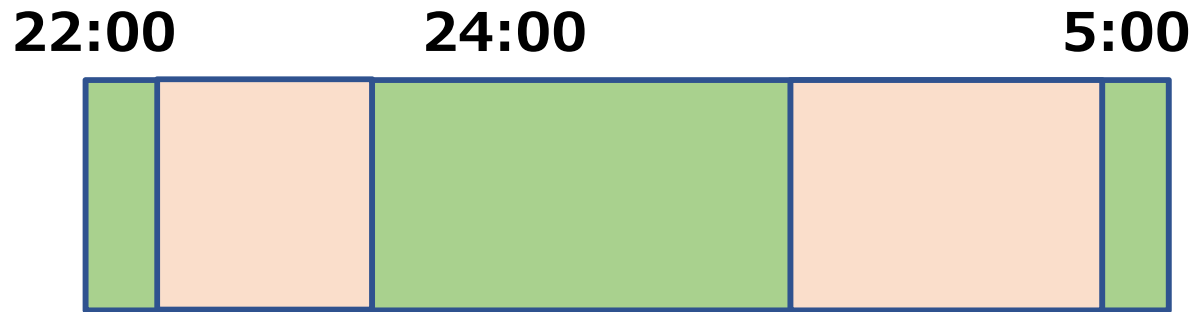
睡眠短縮法 1 : 入眠困難



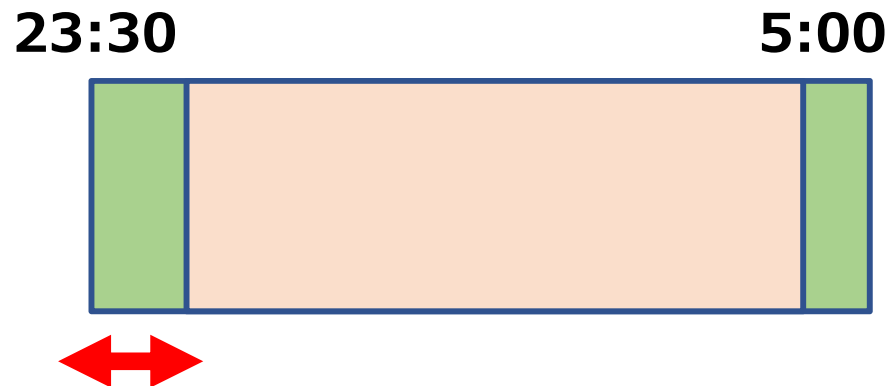
寝つきが悪いと
悩んでいる時間



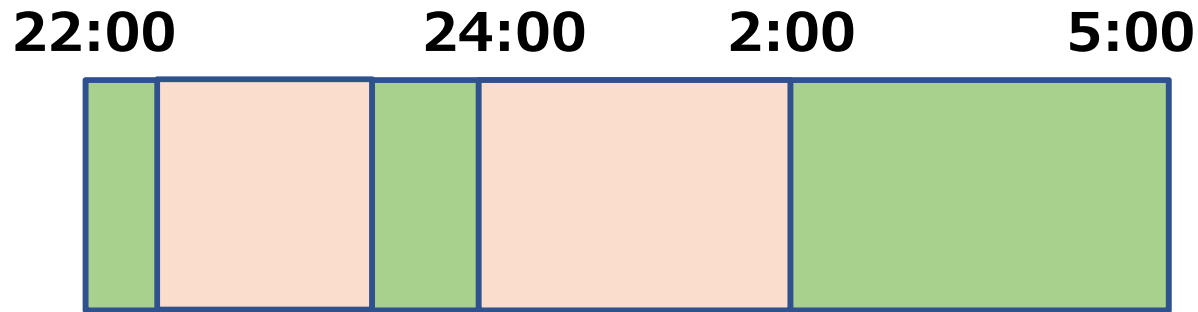
睡眠短縮法 2 : 中途覚醒



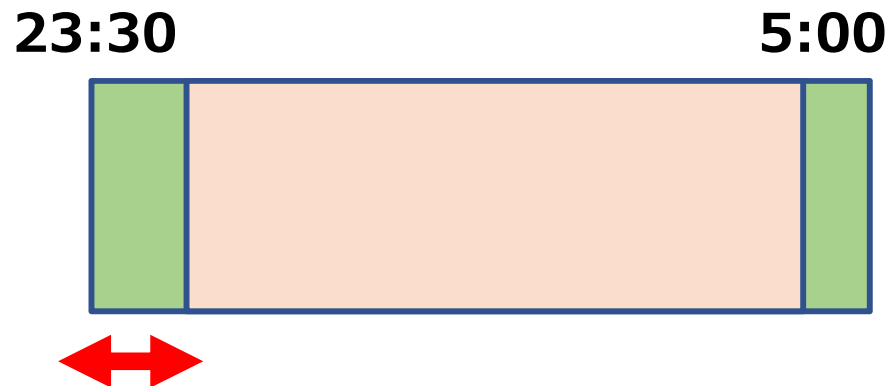
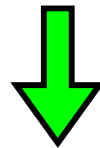
目が覚めて眠れないと
悩んでいる時間



睡眠短縮法 3 : 早朝覚醒

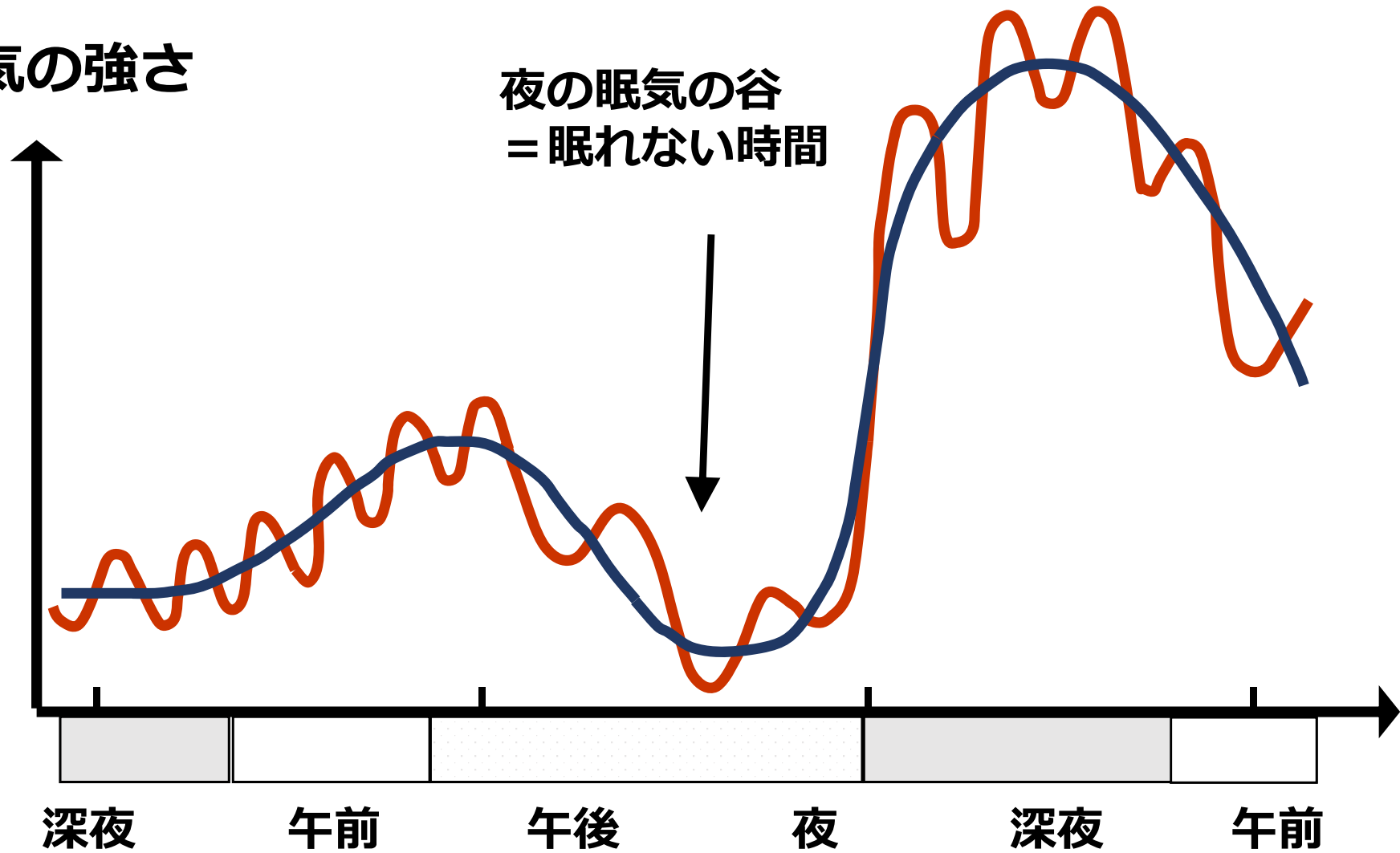


朝早く目が覚めて
悩んでいる時間



大波,中波,小波…眠気の複雑な変化

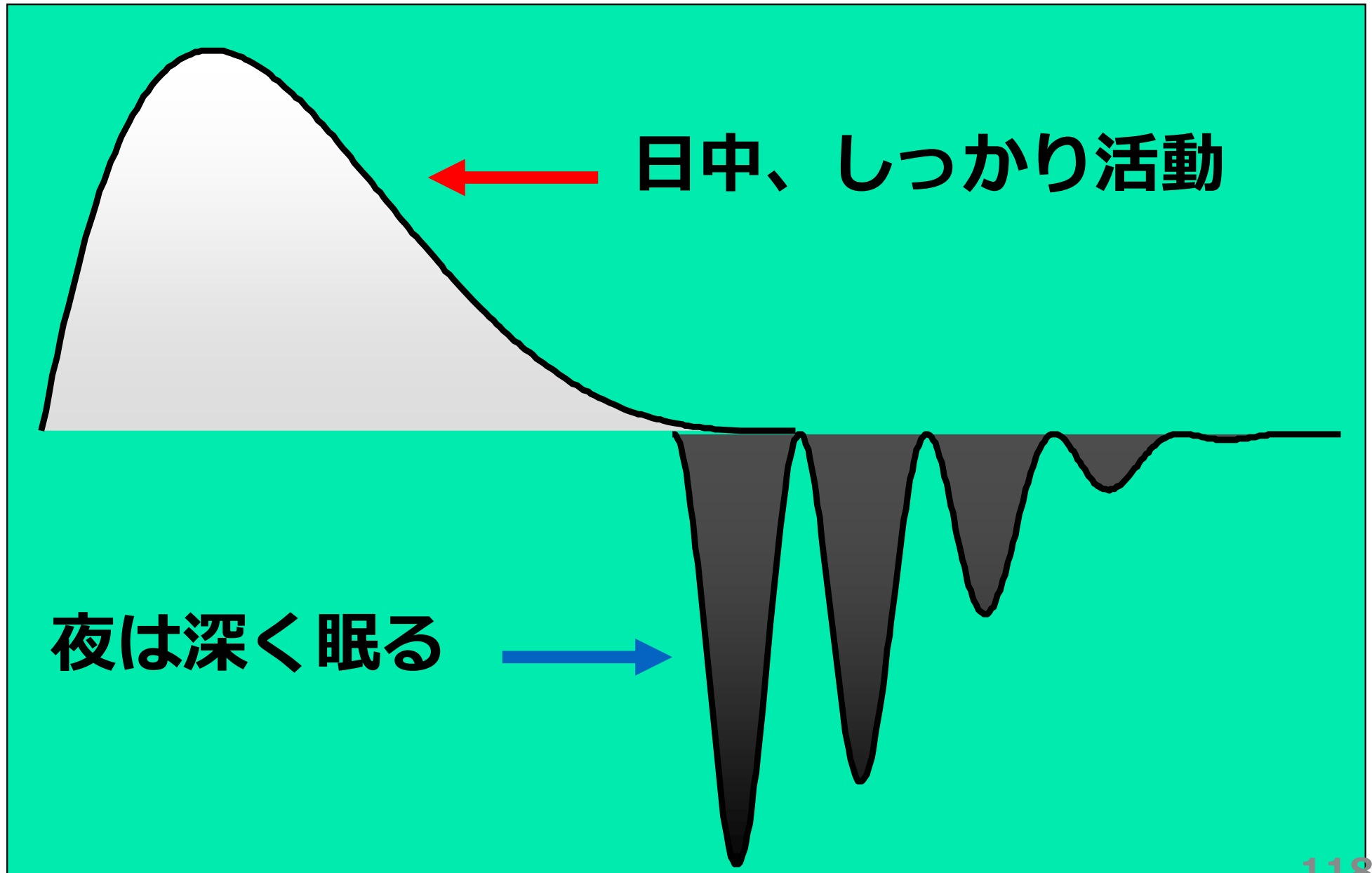
眠気の強さ



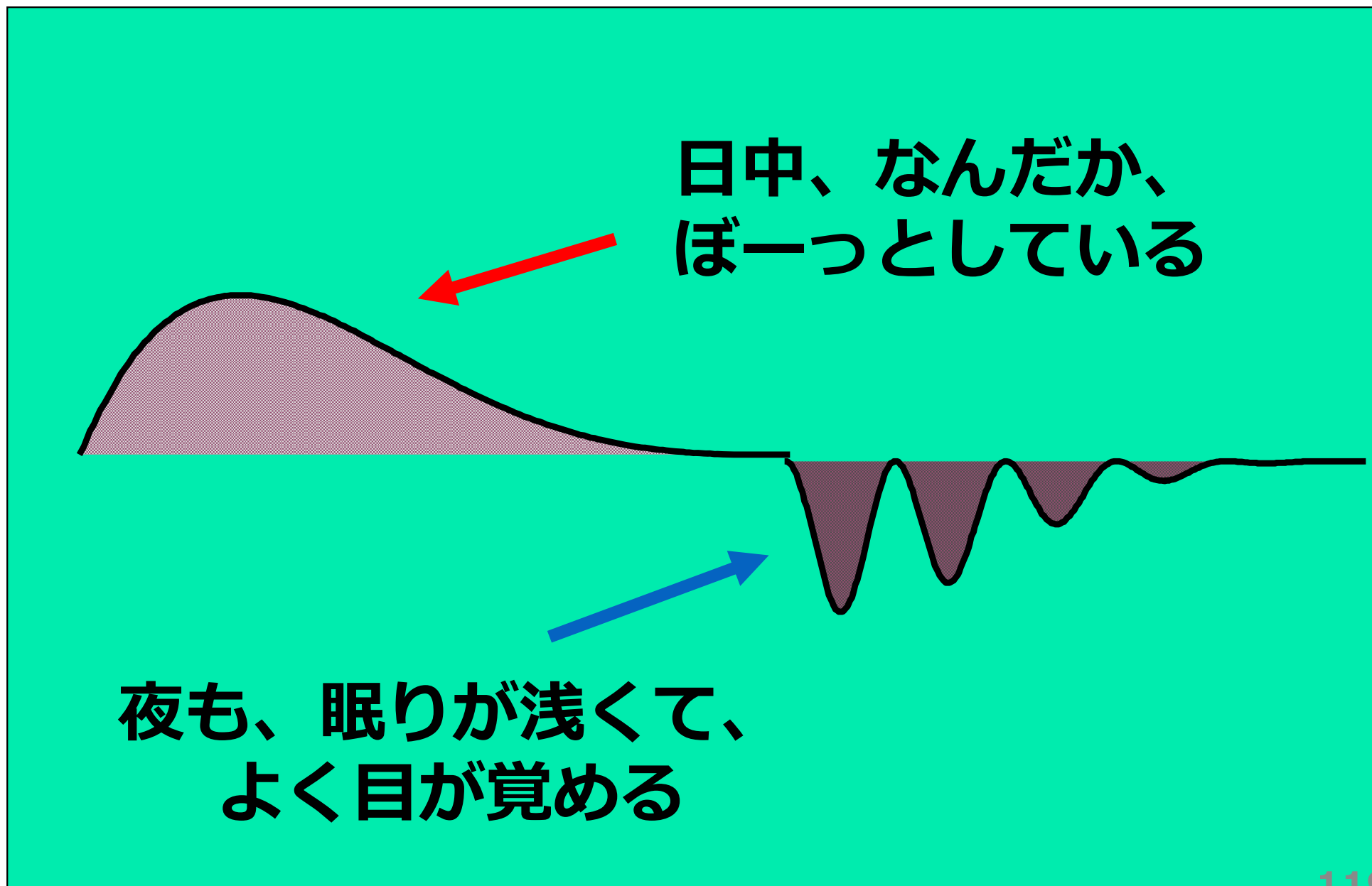
睡眠の原理を知って、良く眠る

1. 眠くなるためには、起きていること
2. 眠気の波（リズム）を利用する
3. 脳の仕組みを利用する
 - 脳の温度が下がると眠くなる

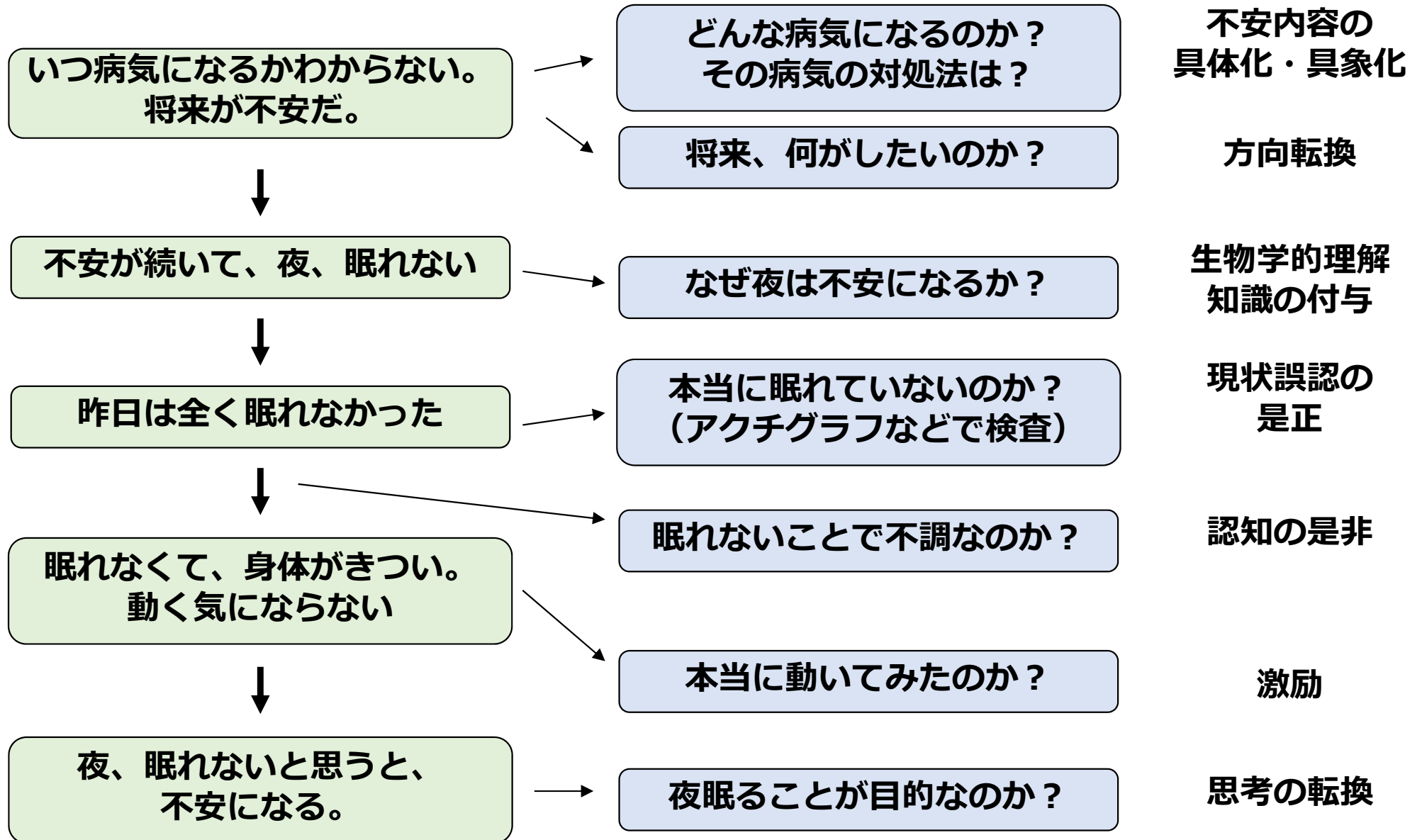
元気な人の1日



元気ではない人の1日

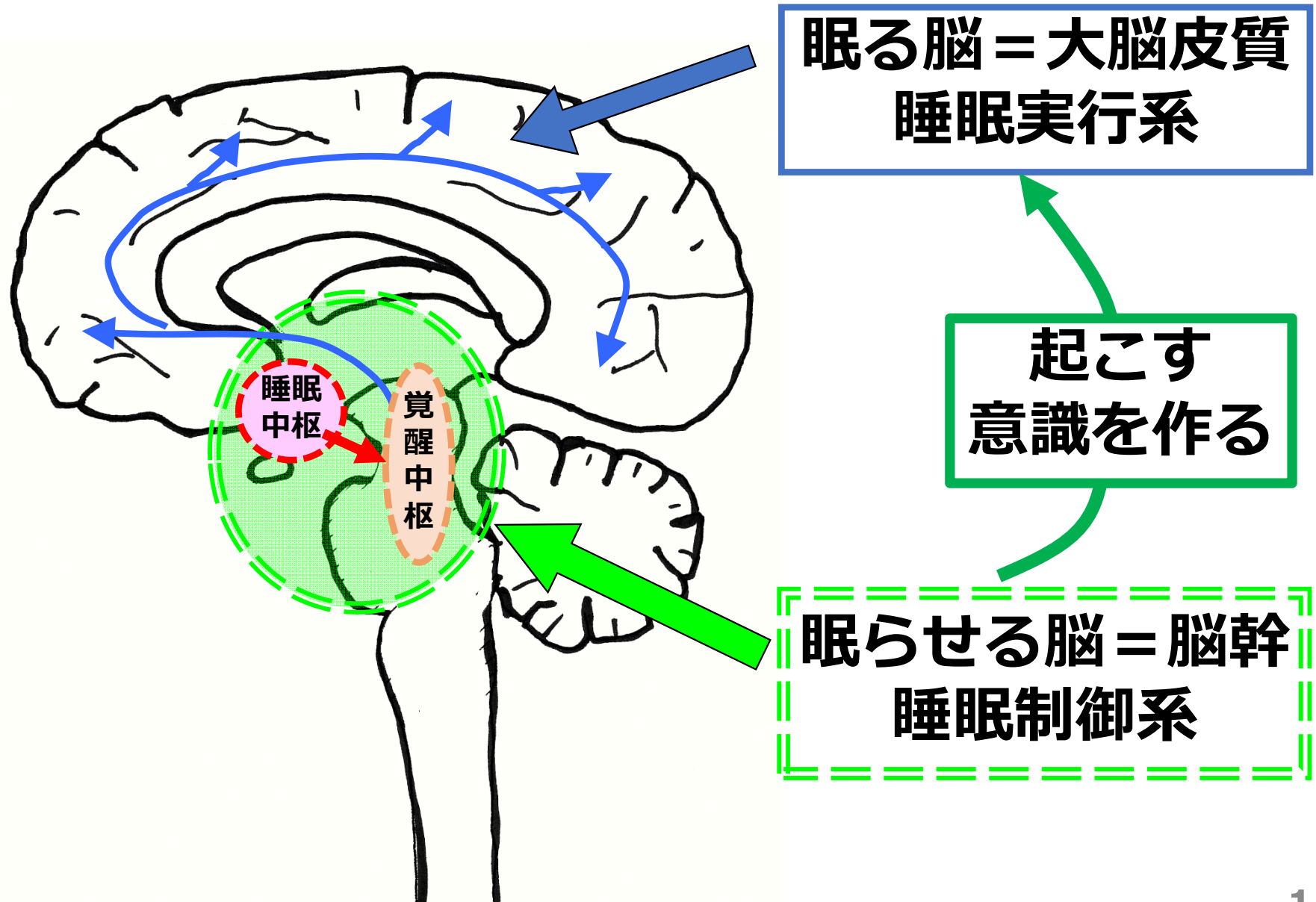


不眠症の認知状態と行動変容の可能性



睡眠薬について

睡眠の制御系と実行系



覚醒中枢と睡眠中枢

覚醒中枢の伝達物質

モノアミン（ドパミン、ノルアドレナリン、

セロトニン、ヒスタミン）

アセチルコリン

オレキシン

睡眠中枢の伝達物質

GABA

睡眠・覚醒を調節する薬 1

- **睡眠系**

GABA系を強める→ベンゾジアゼピン系
実は、非BZも同じ

- **覚醒系**

モノアミンを弱める→抗ヒスタミン剤

モノアミンを強める→覚醒剤

オレキシンを弱める→新タイプの睡眠薬

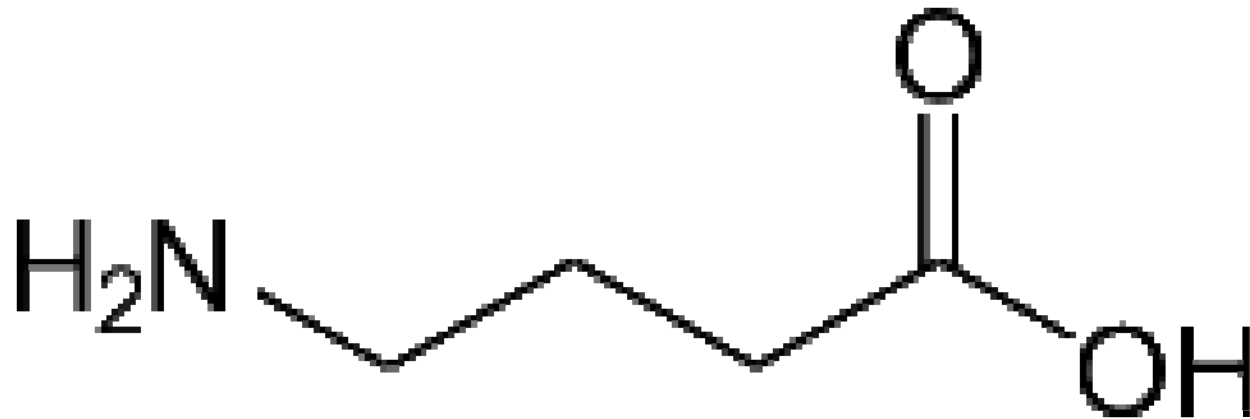
GABA_A受容体

最も重要な受容体の一つ

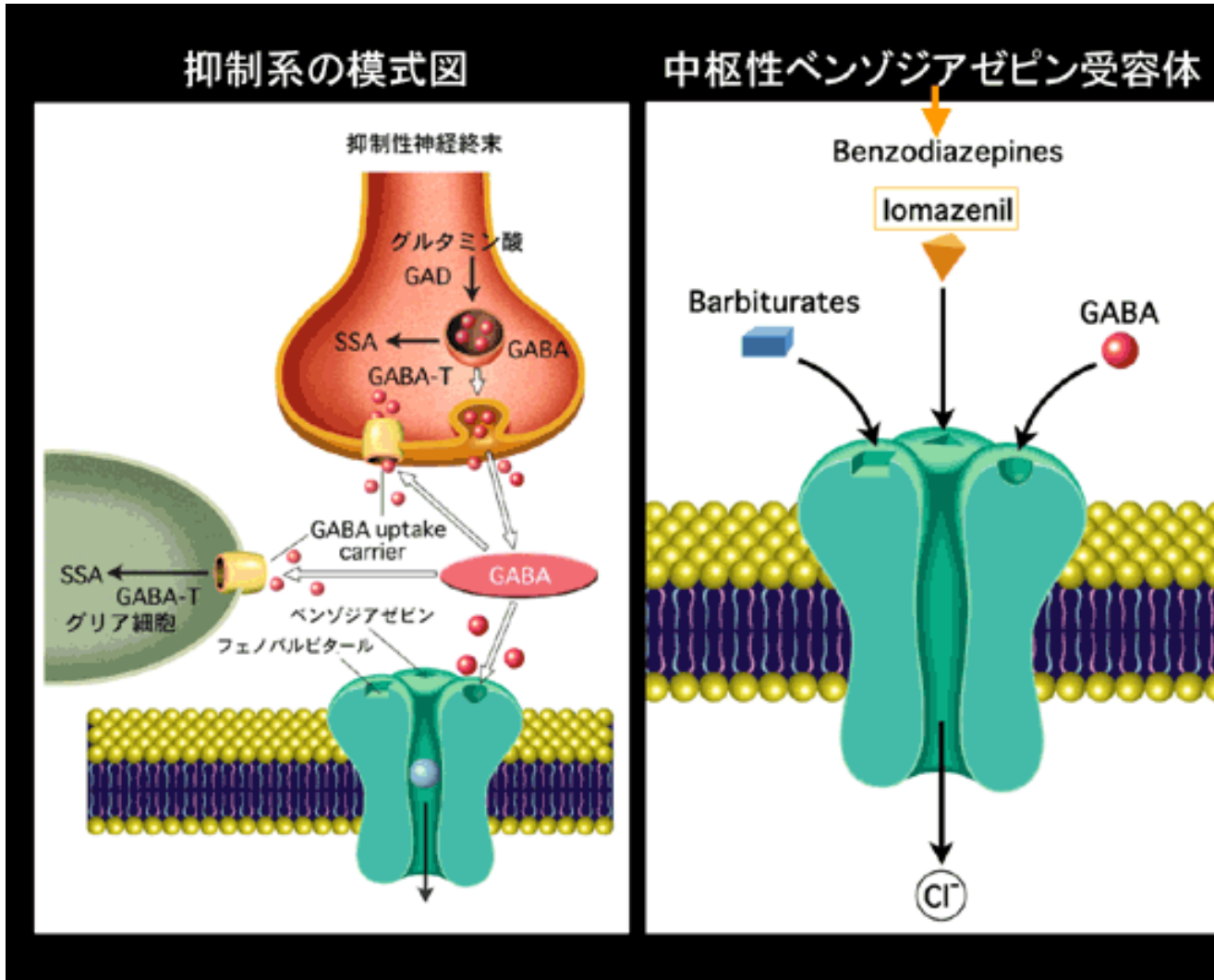
GABAの構造

- γ -アミノ酪酸 4-aminobutanoic acid

NH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOH



BzA の作用機構



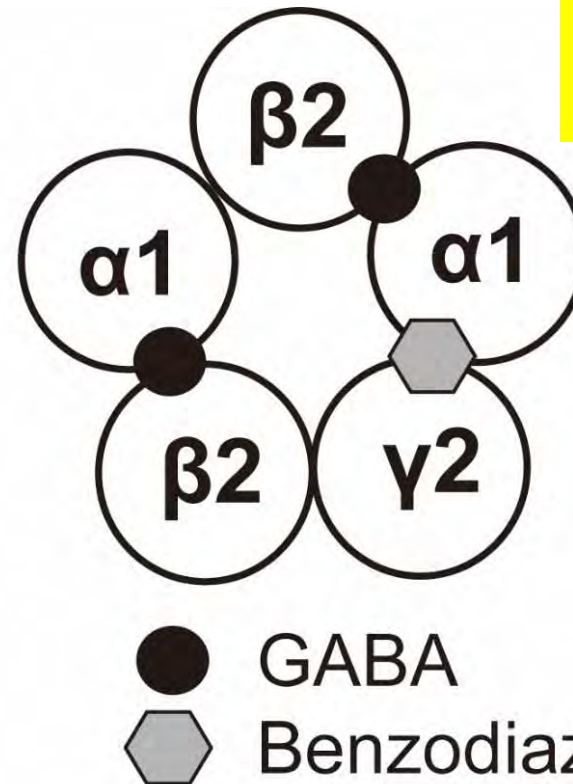
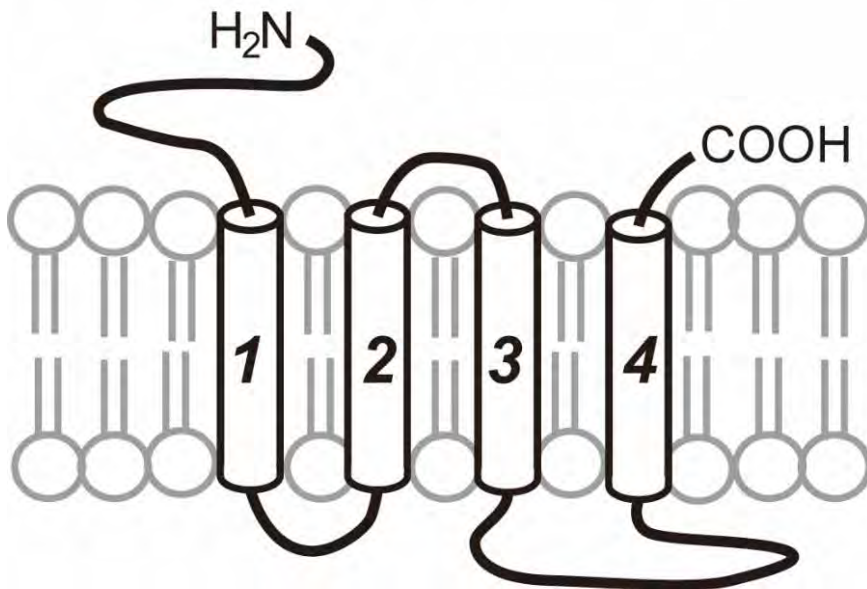
**GABA_A受容体の
ベンゾジアゼピン
結合部位に結合
し、
作用する。**

GABA_A/Bz受容体の構造

- 第2膜貫通部位を中心に5量体形成
- $\alpha 1-6$ $\beta 1-3$ $\gamma 1-3$ δ ϵ θ π $\rho 1-3$ (19種類<)
- BzR- $\omega 1$ ($\alpha 1\beta 1\gamma 2$, high aff., 大脳皮質/脳幹/小脳), $\omega 2$ ($\alpha 2, 3, 5$ を含み low/辺縁系脊髄)

19の5乗 = 247万種?

GABA_A receptor

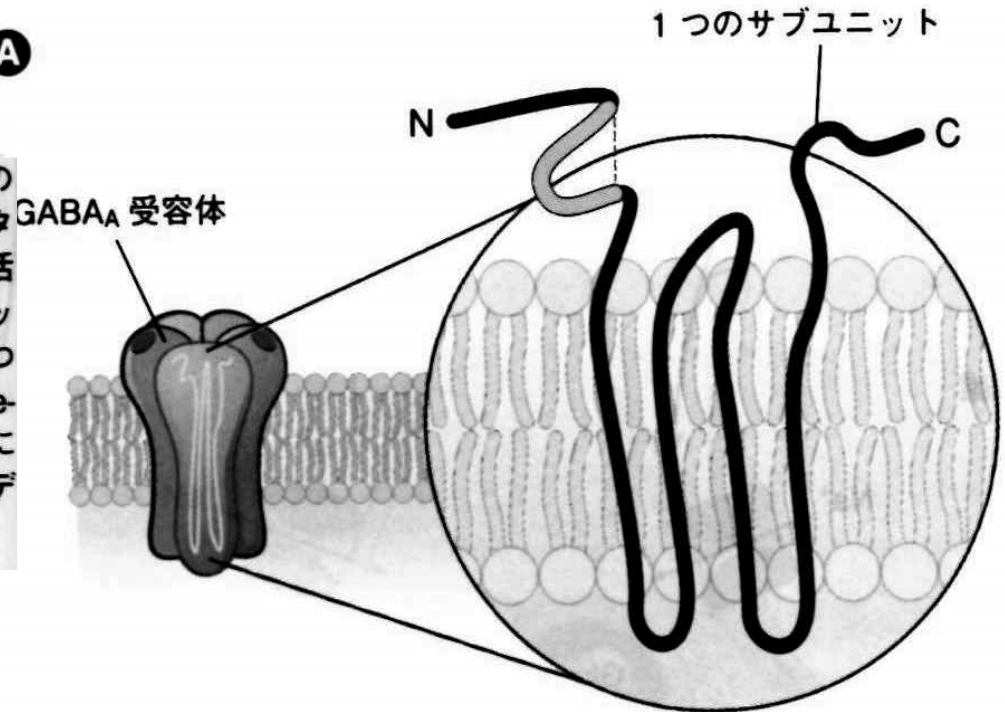


結合サイトがいろいろ

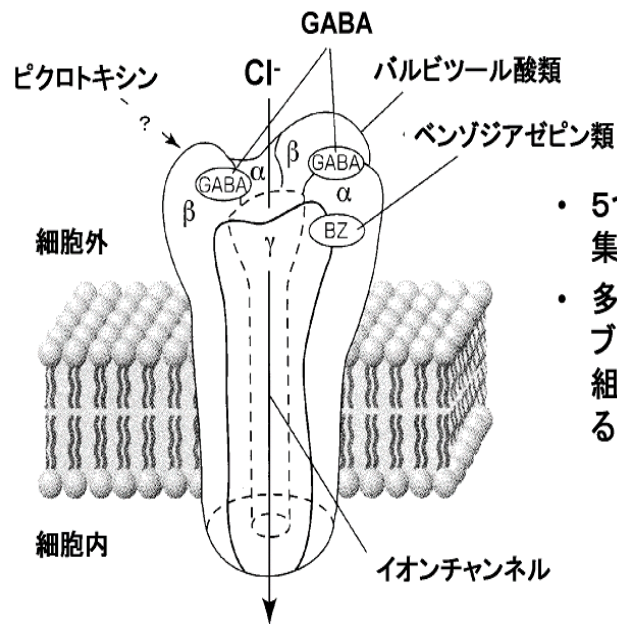
図 10-8 GABA_A 受容体の概要図

A : GABA_A 受容体の五量体構造. GABA_A 受容体はそれぞれ 5つのサブユニットから構成され, その各サブユニットが 3つの主要サブタイプである α , β , γ サブユニットのいずれかからなる. 受容体の活性化には GABA 2分子の結合が必要とされ, 2つある α サブユニットに 1分子ずつが結合する. GABA_A 受容体の各サブユニットは 4つの膜貫通領域と 1つの細胞外 N 末端領域のシステインループ (cysteine loop) をもつ. B : GABA_A 受容体の主な結合部位. 多数の薬物について結合部位の局在の概要が図示されているが, 間接的なエビデンスに基づいているもので, 最終的にはまだ確定していない.

A

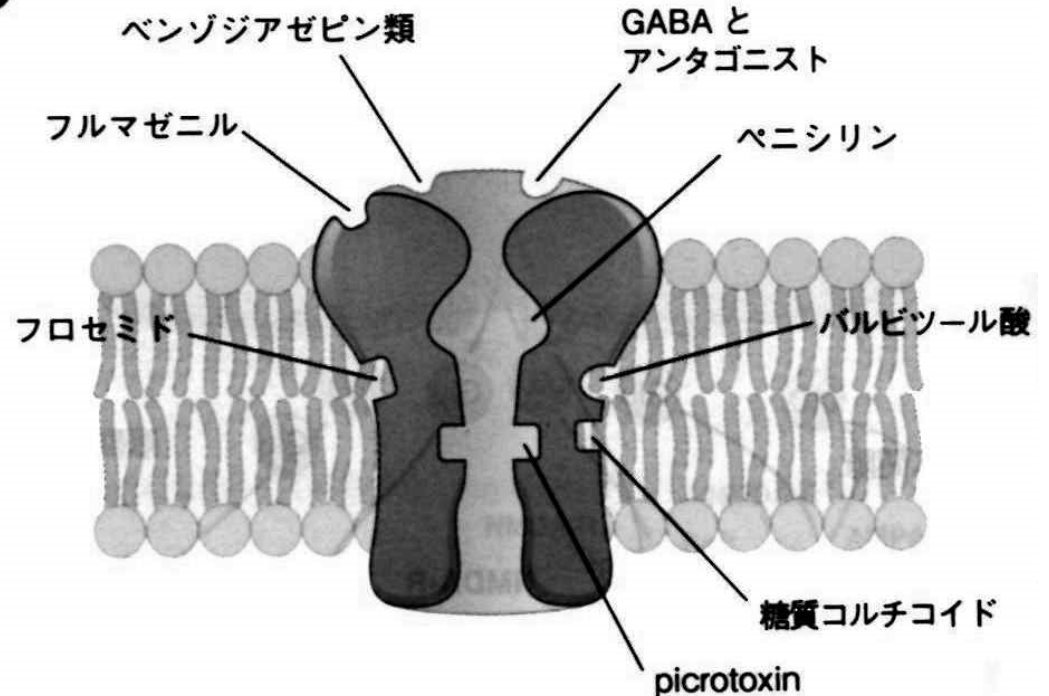


GABA_A 受容体-CI⁻イオンチャンネル複合体



- 5つのサブユニットが集合した五量体構造
- 多種類の α , β , γ サブユニットが異なった組み合わせで配置される...分子多様性

B



睡眠・覚醒を調節する薬 2



- **その他**

メラトニン系に作用→新タイプの睡眠薬

体内時計を調節する作用も

オレキシン受容体アゴニスト・スボレキサント

2014年12月発売

アデノシン系は睡眠誘導

→アデノシン受容体拮抗薬

=カフェインは覚醒作用

ベンゾジアゼピン+非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 = GABA受容体作動薬



作用時間	商品名	一般名	半減期 [時間]	臨床用量 [mg]
超短時間 作用型	ハルシオン	トリアゾラム	2~4	0.125~0.5
	アモバン*	ゾピクロン	4	7.5~10
	マイスリー*	ゾルピデム	2	5~10
	ルネスタ*	エスゾピクロン	4	1~3
短時間 作用型	デパス	エチゾラム	6	1~3
	レンドルミン	ブロチゾラム	7	0.25~0.5
	リスミー	リルマザホン	10	1~2
	エバミール・ロラメット	ロルメタゼパム	10	1~2
中間 作用型	エミリン	ニメタゼパム	21	3~5
	ロヒプノール・サイレー ス	フルニトラゼパ ム	24	0.5~2
	ユーロジン	エスタゾラム	24	1~4
	ベンザリン・ネルボン	ニトラゼパム	28	5~10
長時間 作用型	ダルメート	フルラゼパム	65	10~30
	ソメリン	ハロキサゾラム	85	5~10
	ドラール	クアゼパム	36	15~30

(http://www2s.biglobe.ne.jp/~yakujou/memo/bz_suimin.htmlより改変)

その他 1

ベンゾジアゼピン拮抗薬

フルマゼニル：Bzに似た構造。麻酔薬との違い。

抗ヒスタミン薬（H1ブロッカー）

ジフェンヒドラミン（ドリエルTM）、マレイン酸
クロルフェニラミン、ヒドロキシジン（アタPTM）
一般用医薬品として流通。風邪薬にも配合。

中枢性副作用の眠気を利用。半減期が長く、効果弱い
末梢の抗ヒスタミン作用の「副作用」など、問題多い

第二世代抗ヒスタミン剤：中枢性の副作用少ない

その他 2

メラトニン受容体アゴニスト：

ラメルテオン（ロゼレムTM）武田薬品が開発

BZ系特有の副作用が少ない

メラトニンは、日欧は認可なし、米ではサプリ

オレキシン受容体アンタゴニスト：

スボレキサント（ベルソムラTM）メルク社開発

2014年12月発売。GABA系でなく、抗不安作用、

筋力低下、認知障害ない。睡眠構築変化なし。

ナルコレプシー様副作用ない。

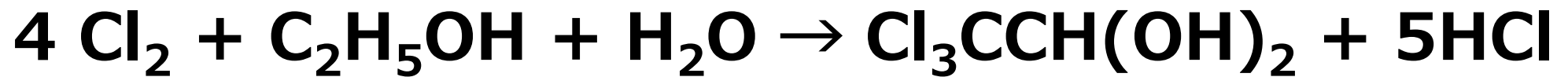
今のところ問題もないので、必ず国試に出ます！

その他 3

抱水クロラル (エスクレTM)

最も古い催眠薬。1832から使用。乳児・幼児の脳波検査など限られた用途のみに使用

エタノールを塩素化



トリクロロエタノールに代謝され、作用する。

トリクロホス (トリクロリール) も同様。

ブロムワレリル尿素 ブロバリン

速効性、就眠薬。耐性と依存性。自殺に用いられた。

不眠症治療のポイント

1. 安易に睡眠薬治療を開始しない
2. 睡眠記録をつけ、睡眠(床上)時間を短縮
3. 生活リズムを整える
4. 日中に注目して、睡眠を目標としない
5. 薬物治療では、目標を決める
6. 高齢者には、ロゼレムを試す価値あり
7. BZ・非BZは、2種・3錠以上は無意味
8. 睡眠薬性の不眠に注意
9. ベルソムラは、有望かもしれない

RLS : restless legs syndrome

むずむず脚症候群（下肢静止不能症候群）



最近、特に注目されている（新薬が、続々と）
原因不明、鉄不足が原因→脳内ドーパミン作用不足
ドーパミン受容体アゴニスト=抗パーキンソン剤

プラミペキソール（ビ・シフロール™）

ロチゴチン（同™）

クロナゼパム：ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬

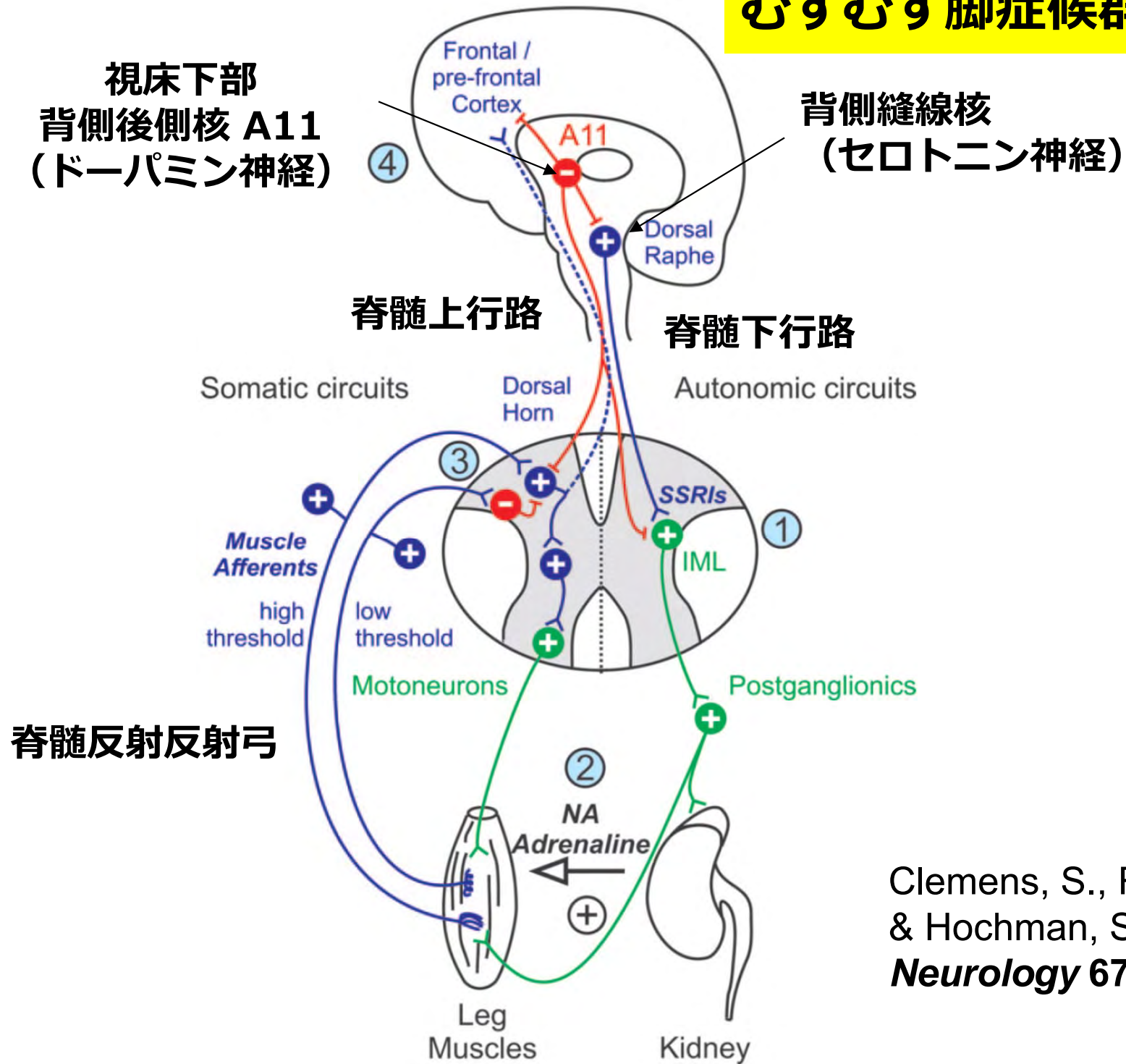
ガバペンチン エナカルビル（レグナイト™）

ガバペンチン（リリカ™）のプロドラッグ

GABA誘導体、Caチャネル $\alpha 2\delta$ リガンド、

→鎮痛剤として開発

むずむず脚症候群の成因



Clemens, S., Rye, D., & Hochman, S. (2006) *Neurology* 67, 125–30

過眠症

特にナルコレプシー

ナルコレプシー

- オレキシンの作用不足による
- HLAのタイプと関連
 - おそらく、何らかの自己免疫機序で、オレキシン神経が脱落する？
- 睡眠の症状だけが問題となる、数少ない病気
- オレキシンも、睡眠の作用が最も強い

ナルコレプシーの特徴

発症年齢は小学生～高校生が最多

従来は、診断まで10年以上かかっていた

中学生は、健常児でも居眠りが始まるので、

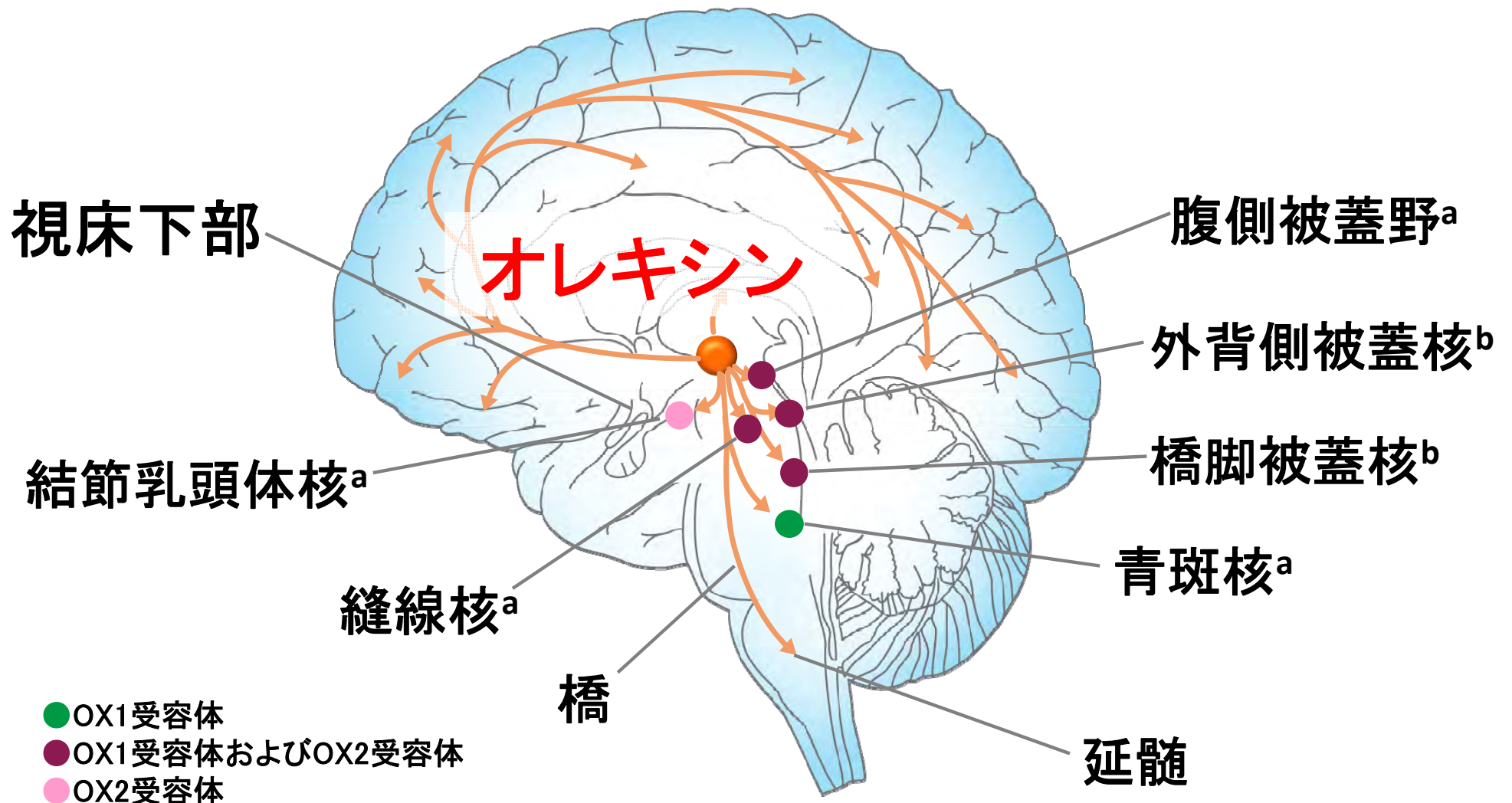
見落とされやすい

レム睡眠関連症状（睡眠麻痺＝金縛り、情動脱力

発作＝カタプレキシー、悪夢、入眠後幻覚等）

特徴的な症状がない場合もある

オレキシン産生神経系の模式図



a: モノアミン作動性システム：
 ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミン、ドーパミンを産生

b: コリン作動性システム：アセチルコリンを産生

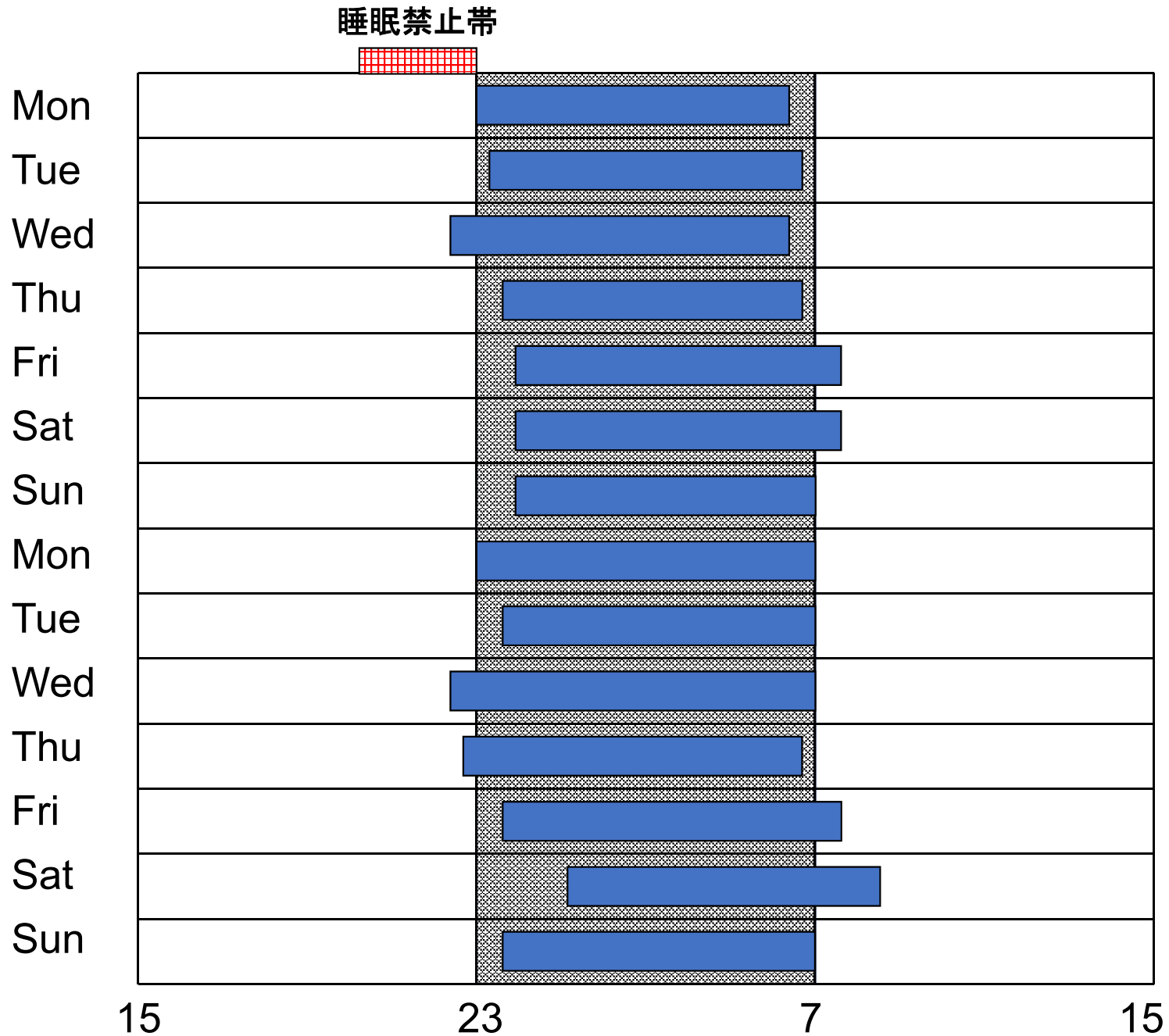
眠る時間のずれる病気

概日周期睡眠障害

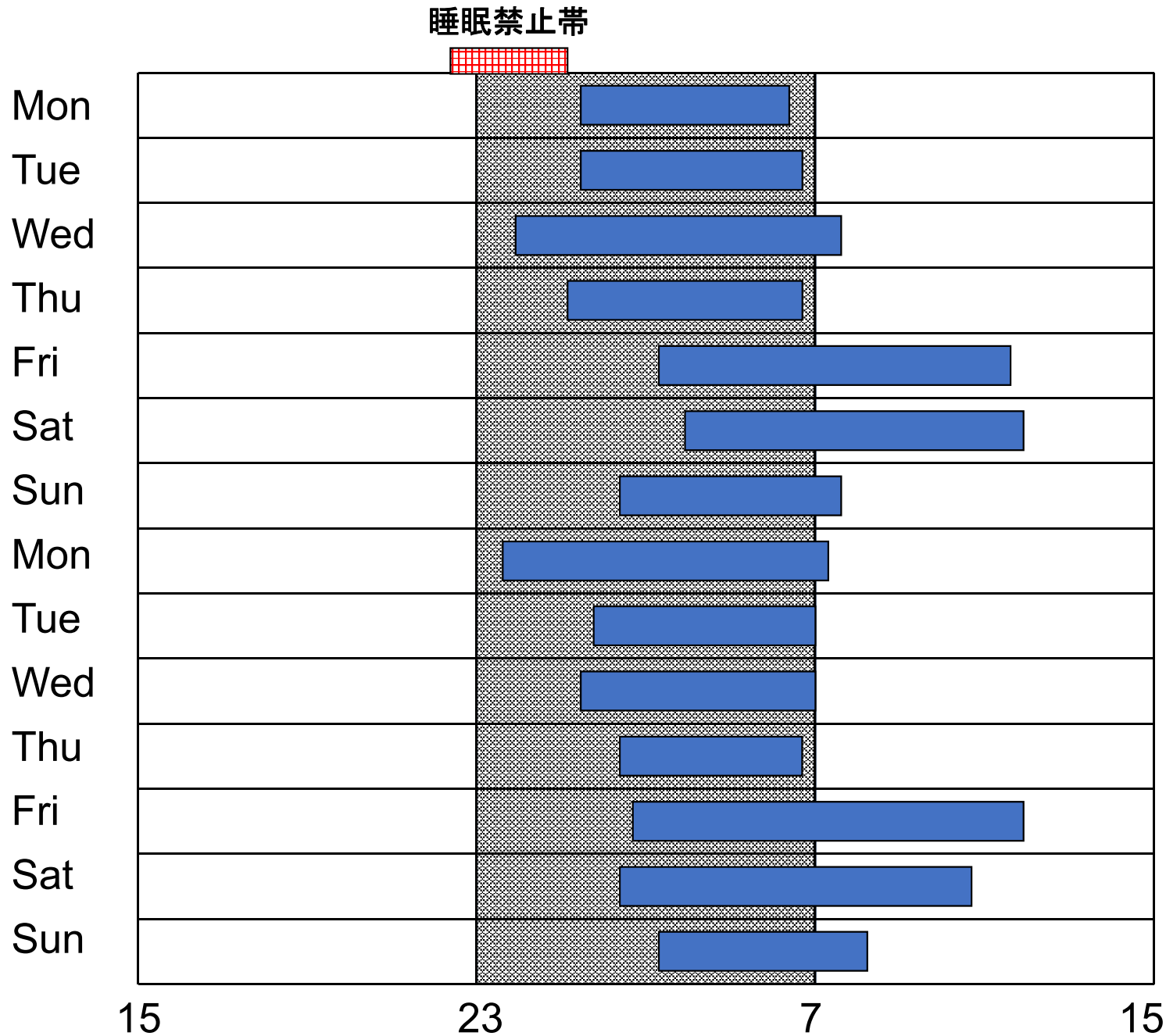
- **簡易的には、睡眠日誌で判断**
 - 記憶があいまい
 - 主観的に良くついたり、悪くついたり
時には、故意に改変される
- **客観的には、睡眠記録型で記録**

睡眠時間の記録

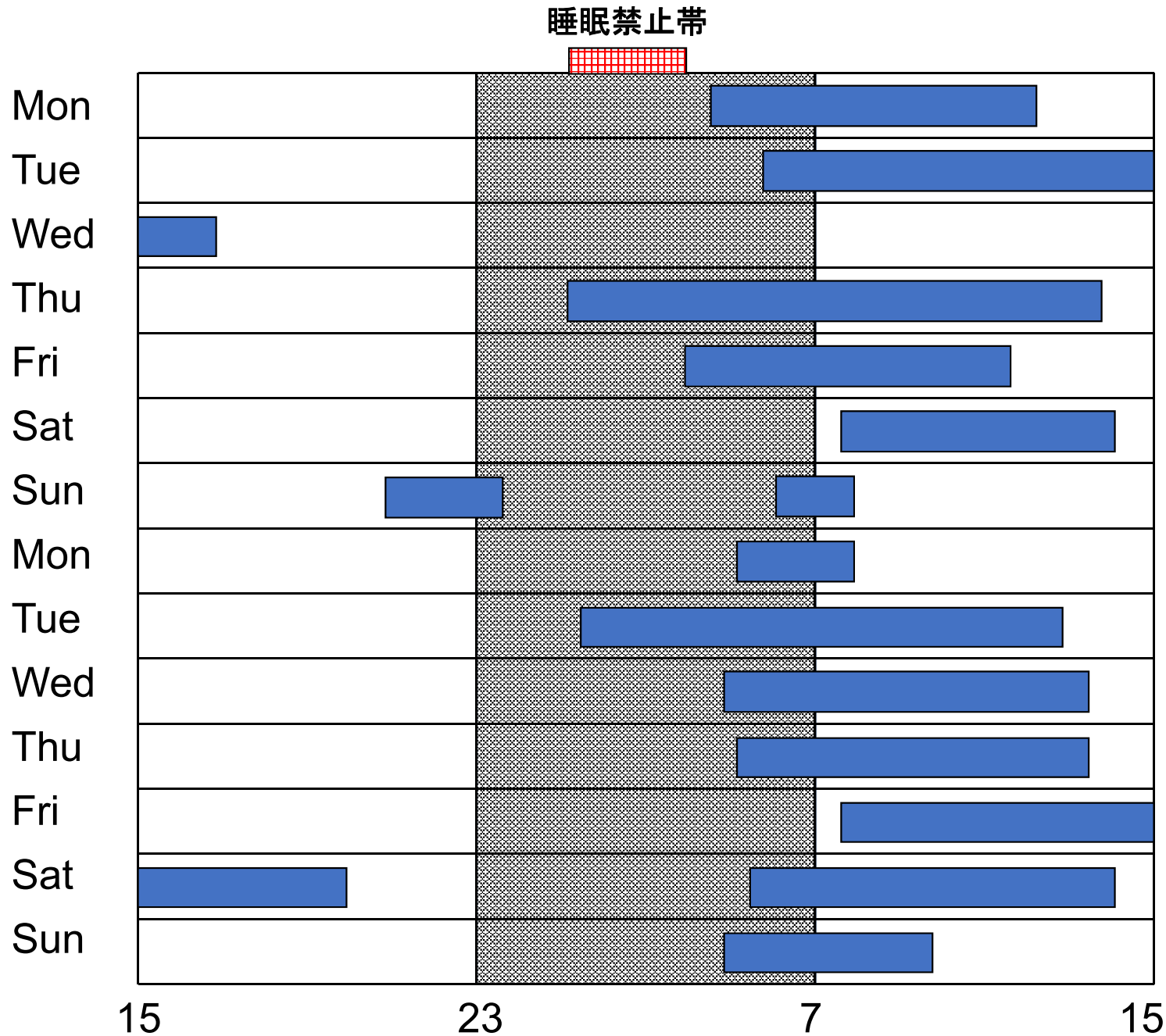
正常な睡眠リズム



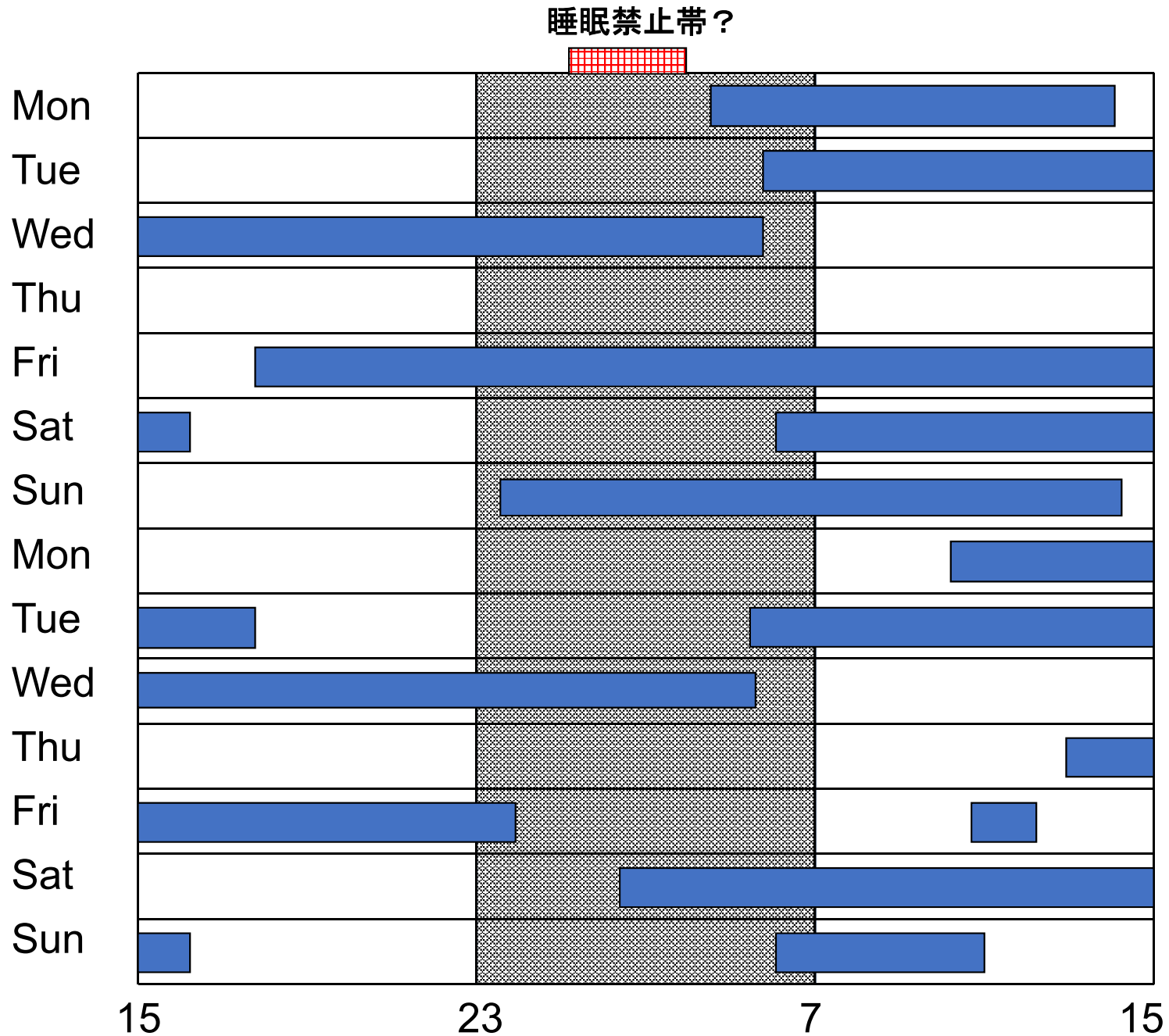
不適切な睡眠リズム：社会的時差



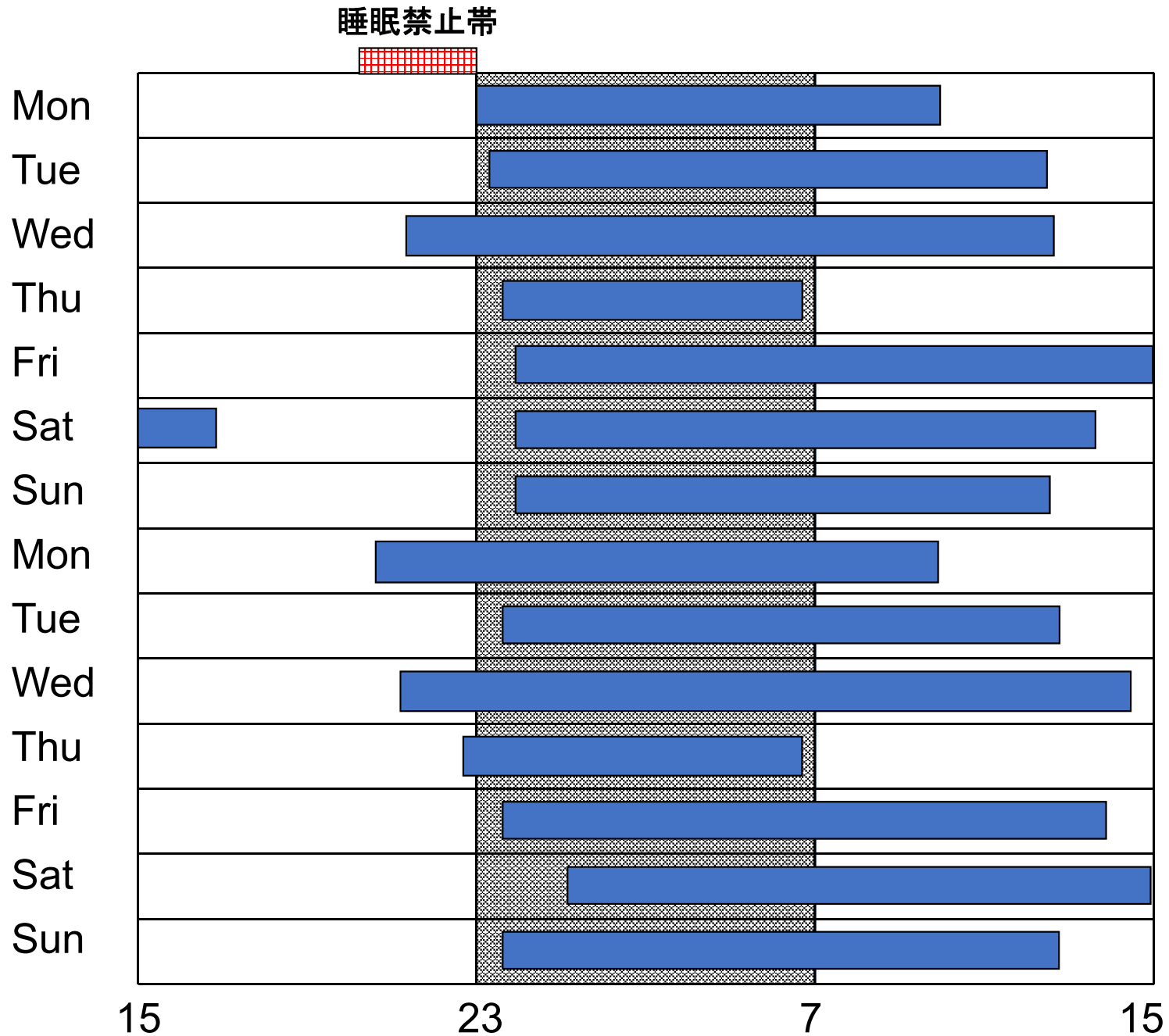
昼夜逆轉型：睡眠相後退症候群



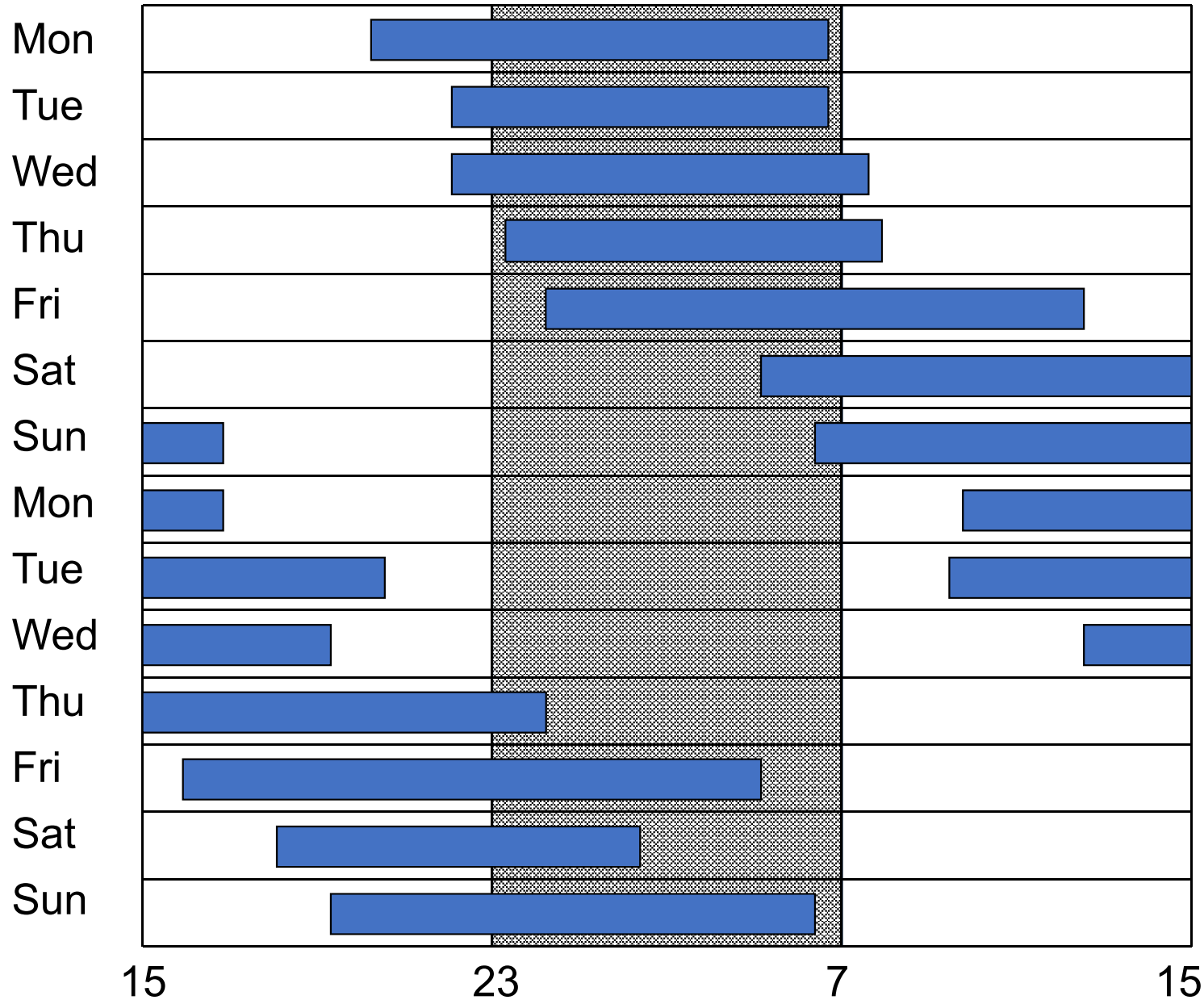
不規則型睡眠覚醒リズム



睡眠時間延長型：長時間睡眠者



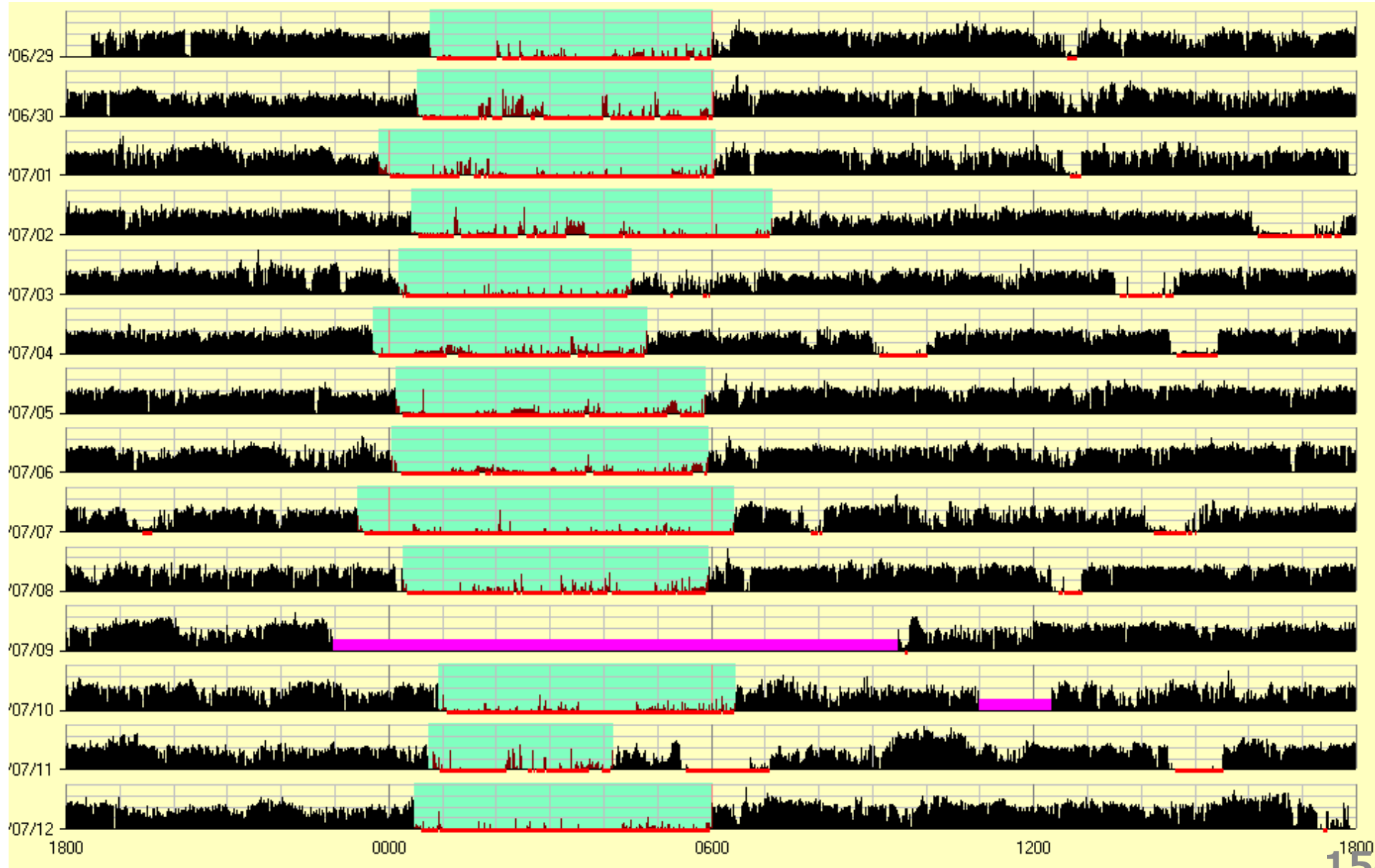
フリーラン型：非24時間型睡眠覚醒障害



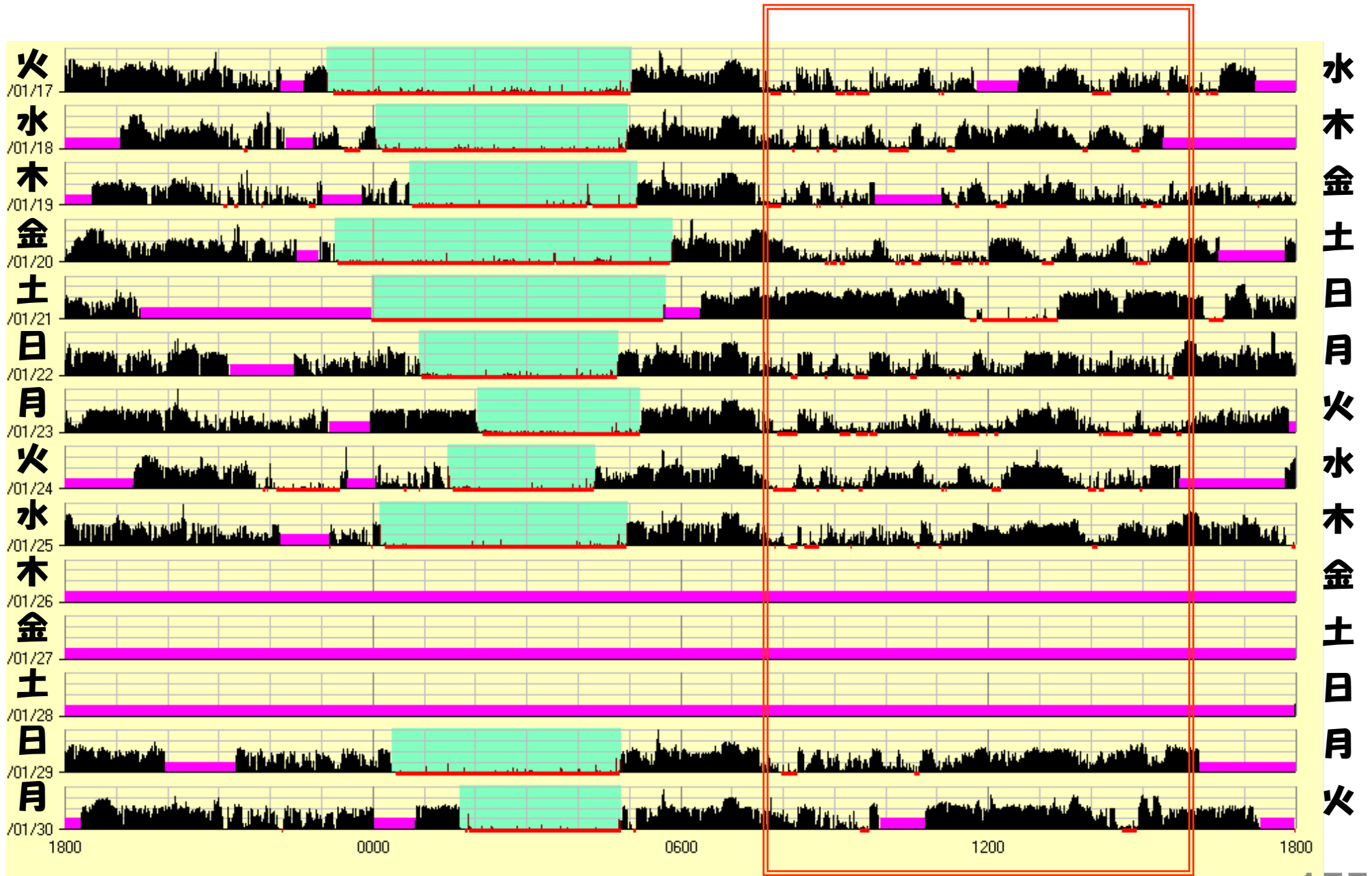
アクチグラフ



アクチグラフを使った睡眠記録

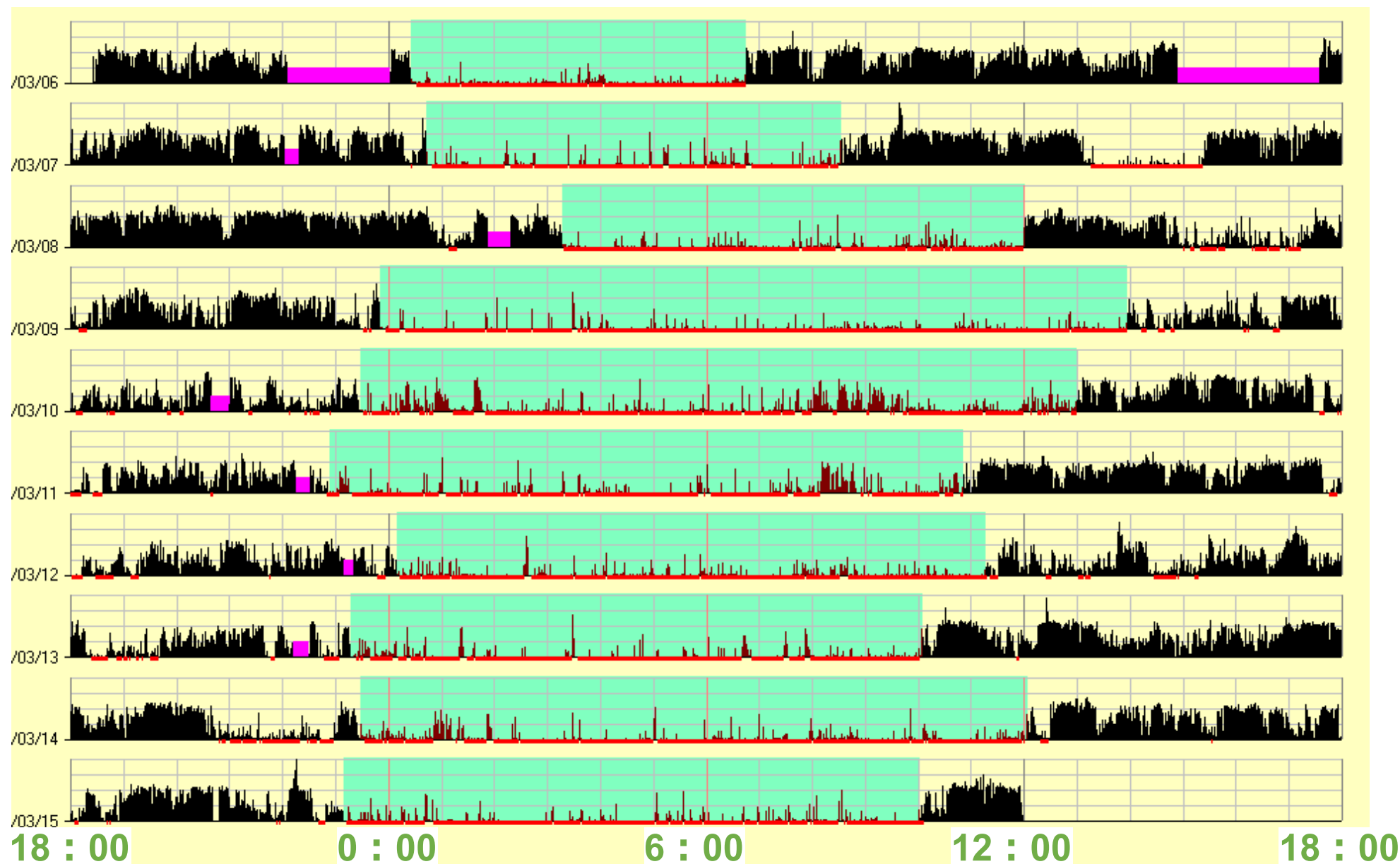


睡眠不足症候群 17歳

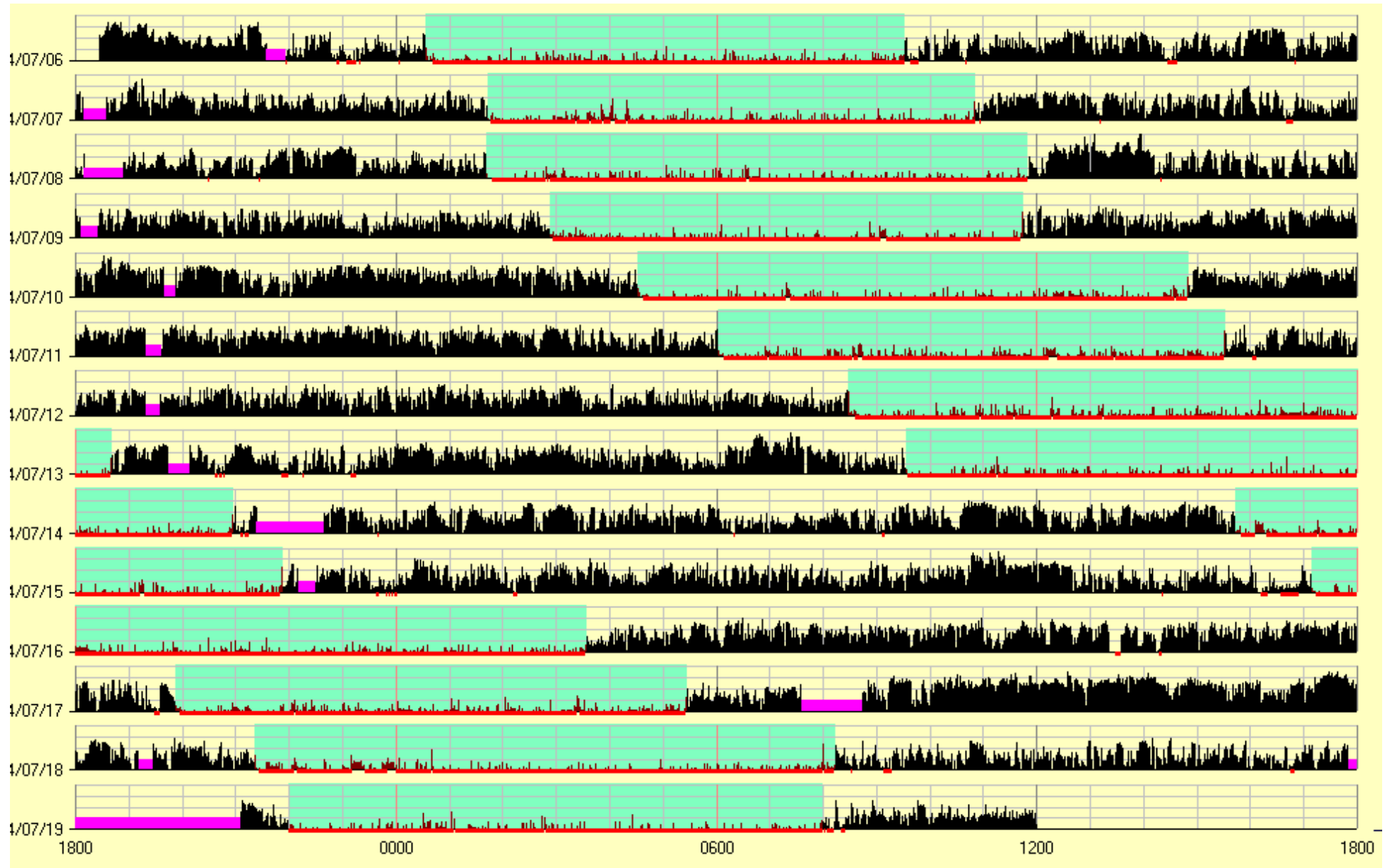


水
木
金
土
日
月
火
水
木
金
土
日
月
火

長時間睡眠者（起床困難）



非24時間型睡眠覚醒障害 1 (18歳男性)



小括

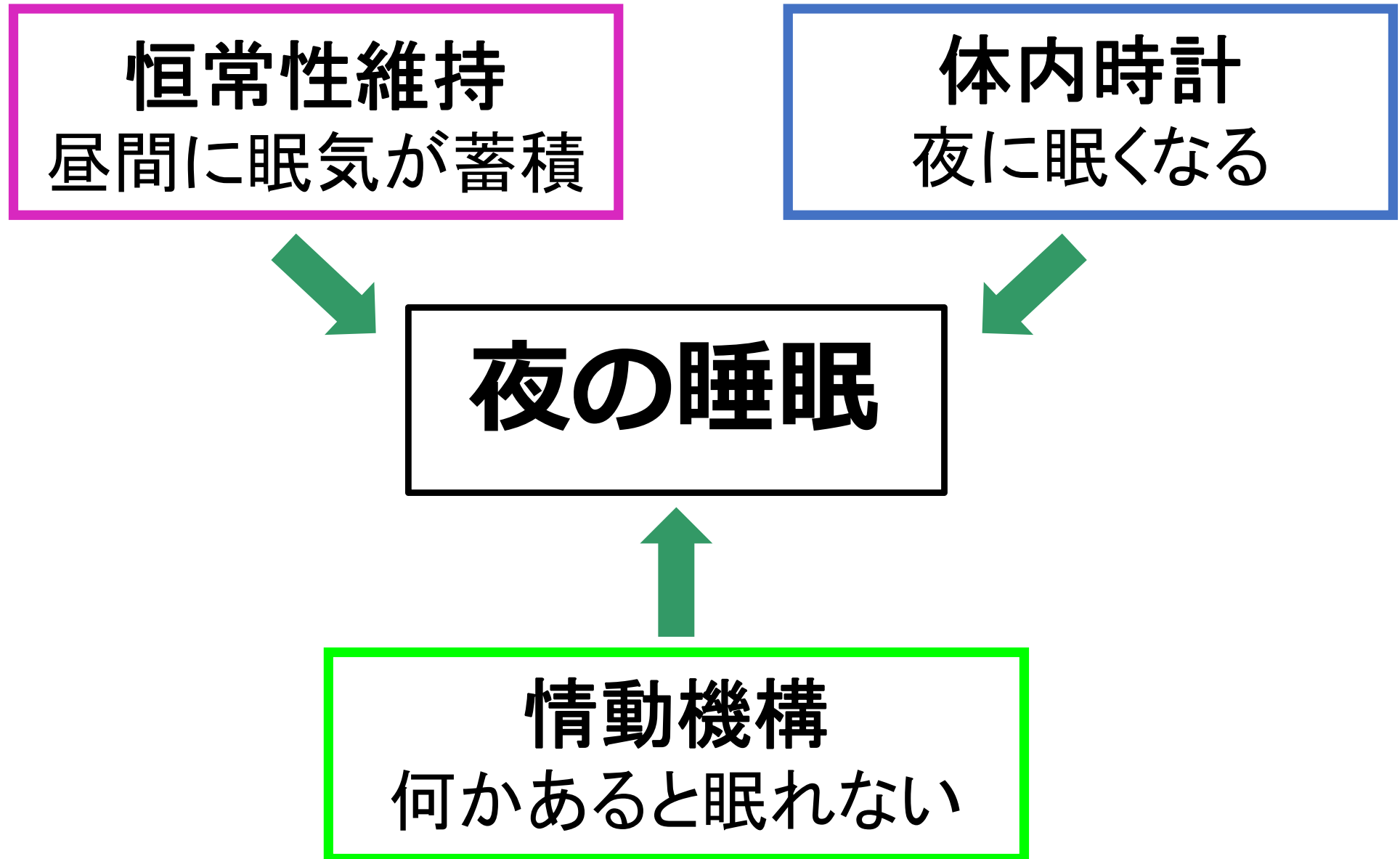
- **不眠症の多くは、身体疾患ではなく、生活習慣、心理面での要因が大きい**
- **睡眠時無呼吸症候群は、身体（耳鼻科）疾患**
- **睡眠に特有の病気は少ない**
 - ナルコレプシー（過眠症）
 - むずむず脚症候群、レム睡眠行動障害**
- **生活指導や心理的な支持療法が重要**

本日の講演内容

0. 日本人の睡眠の実情
1. 睡眠覚醒制御機構の基礎
2. 典型的な睡眠障害
- 3. ストレスと睡眠の関係**
(最新の睡眠研究の話題)

ストレスから睡眠へ

「眠気」の制御機構



不眠の原因（5P）

1. 身体的(Physical) : 疼痛、発熱、痒み、頻尿、下痢、睡眠時無呼吸、ミオクローヌス、こむら返り、腫瘍
2. 生理的(Physiologic) : 時差、社会的時差 = 睡眠覚醒リズム障害、交代制勤務、入院、昼寝・夕寝など
3. 心理的(Psychological) : ストレス、重篤な病気、重大な人生上の変化、寝たいという強迫観念
4. 精神医学的(Psychiatric) : 不安障害、恐怖性障害、うつ病、統合失調症、アルコール依存症
5. 薬理的(Pharmacologic) : ニコチン、カフェイン、アルコール、抗癌剤、降圧剤、自律神経用薬、向精神薬、ステロイド、テオフィリン、甲状腺剤

精神生理性不眠

- **最も多いタイプの慢性不眠症**
- **学習された睡眠妨害連想**
 - **同じ環境（寢床）に入ると、また眠れないと
思ってしまう条件付け**
- **身体化された緊張**
 - **眠ろうと努力してしまい眠れなくなる**
- **夕方になると、眠れないことで夜が怖くなる**
- **ベンゾジアゼピン類の依存が形成されやすい。**

睡眠からストレスへ

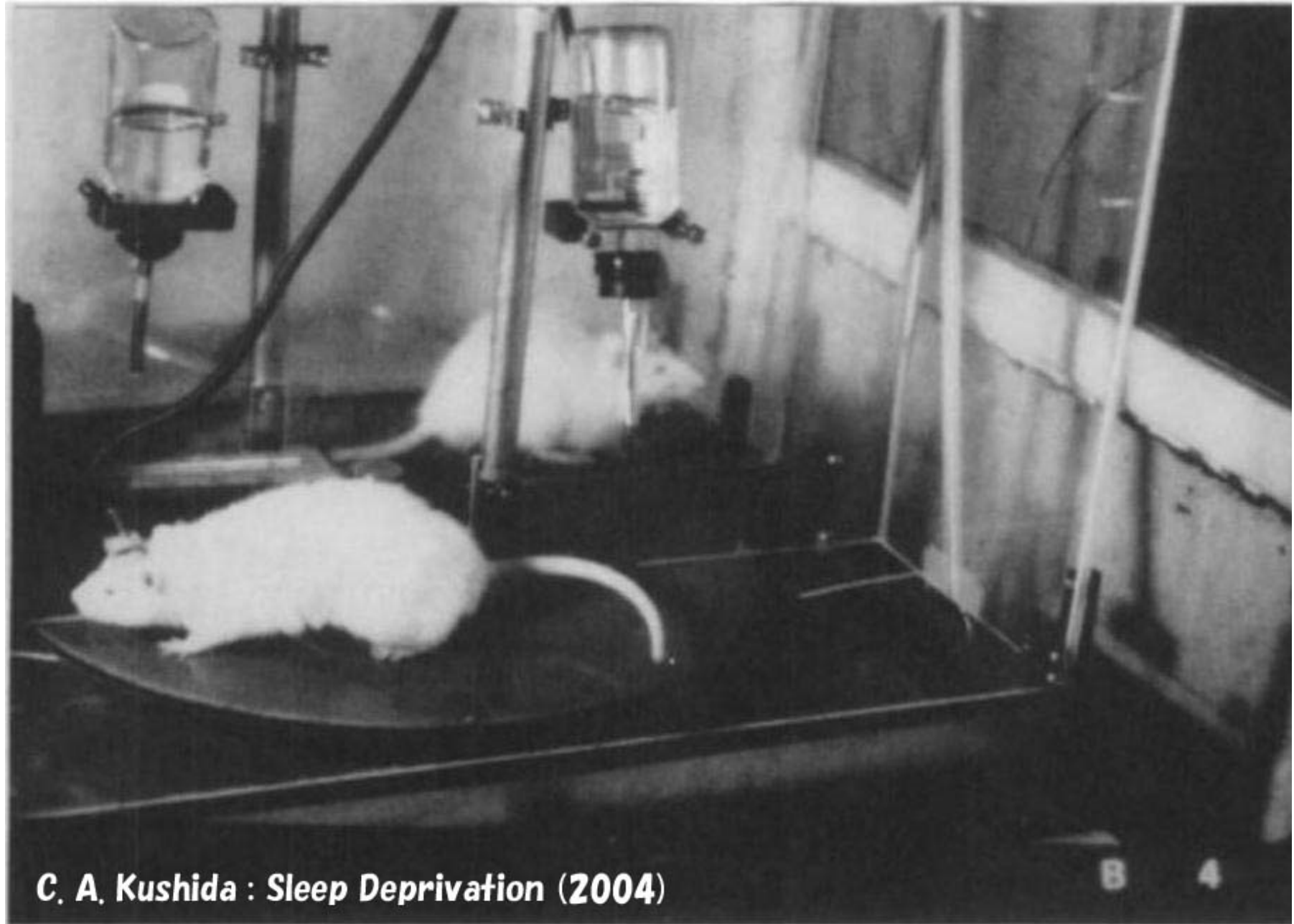
断眠実験とストレス

断眠は身体的ストレス以上の
大きなストレス

睡眠の機能

眠らないとどうなるか？

眠らせない実験



C. A. Kushida : Sleep Deprivation (2004)

断眠装置

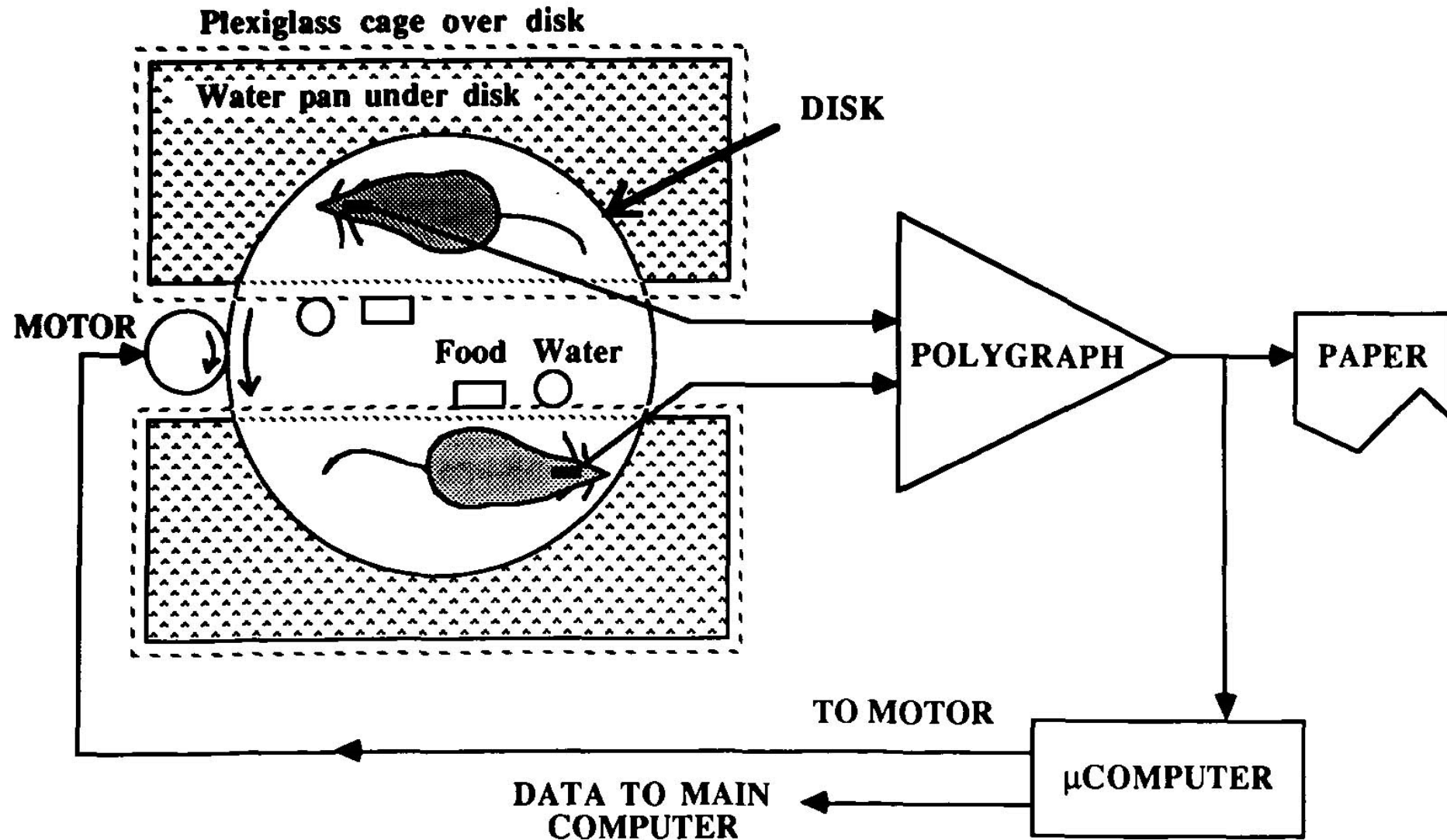


FIG. 1. Schematic diagram of the sleep deprivation apparatus.

眠らないと・・・

動物は、死んでしまう！

人間は、眠気が強まる

→ 注意力が下がる

記憶力が悪くなる

→ 仕事の効率が下がる

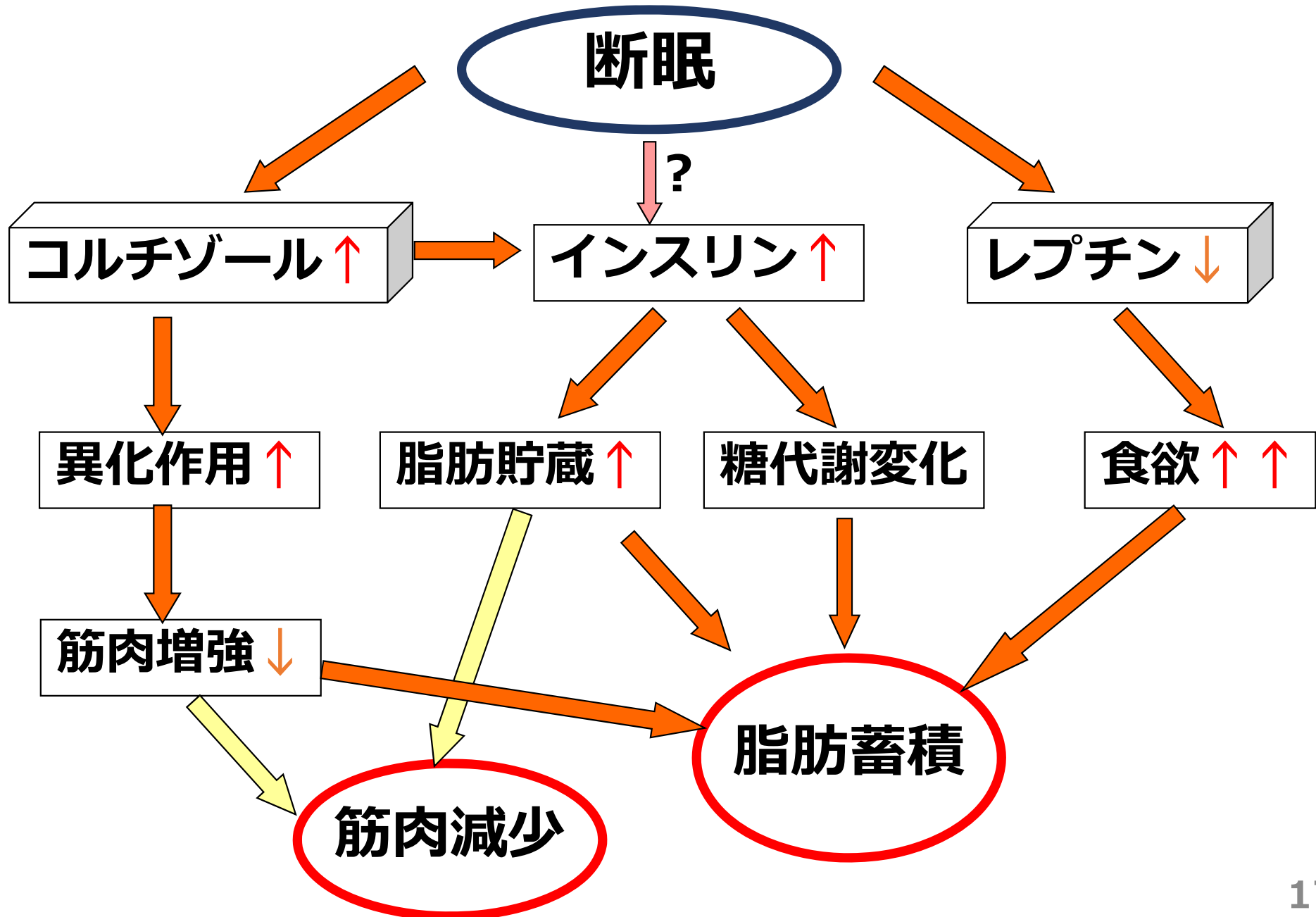
事故が多くなる

ホルモンのバランスが崩れる

→ **食欲**が上がる **血圧**が上がる

→ 筋肉が減り、脂肪が増える

断眠によるホルモンへの影響

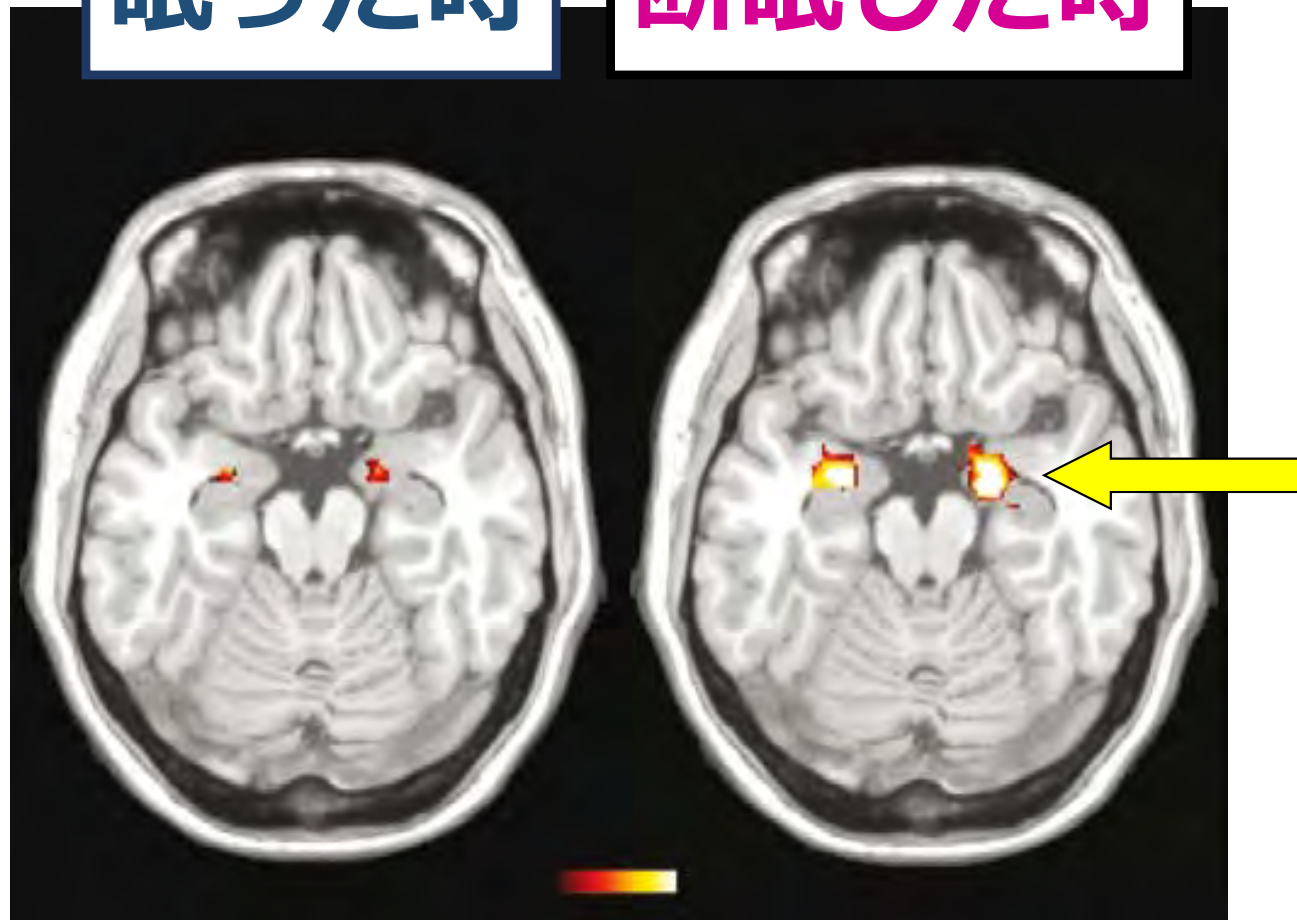


睡眠不足で切れやすくなる

扁桃体の活性が強まる

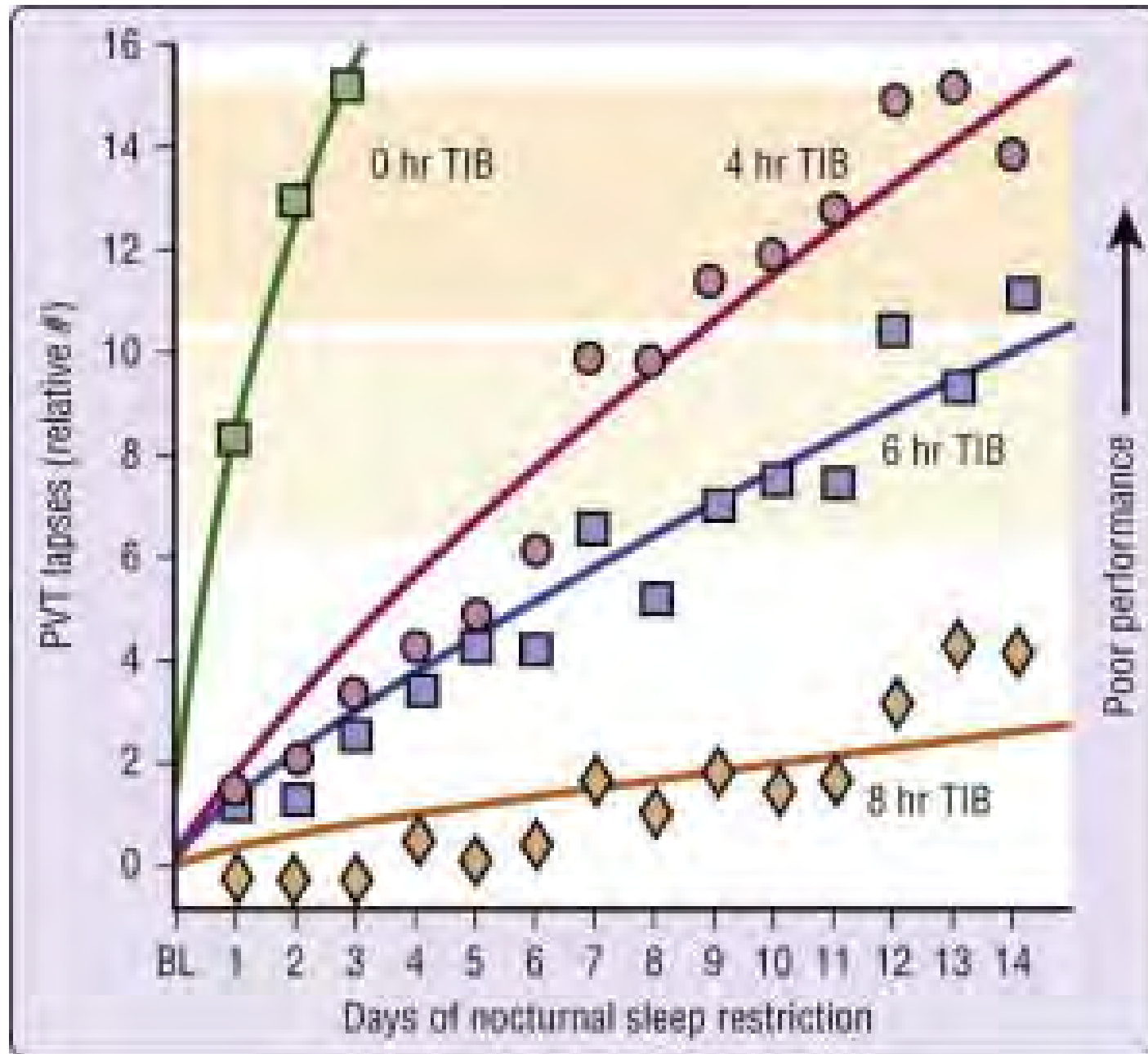
眠った時

断眠した時



Yoo *et al.* *Current Biology* 17, R77 (2007)

慢性睡眠不足

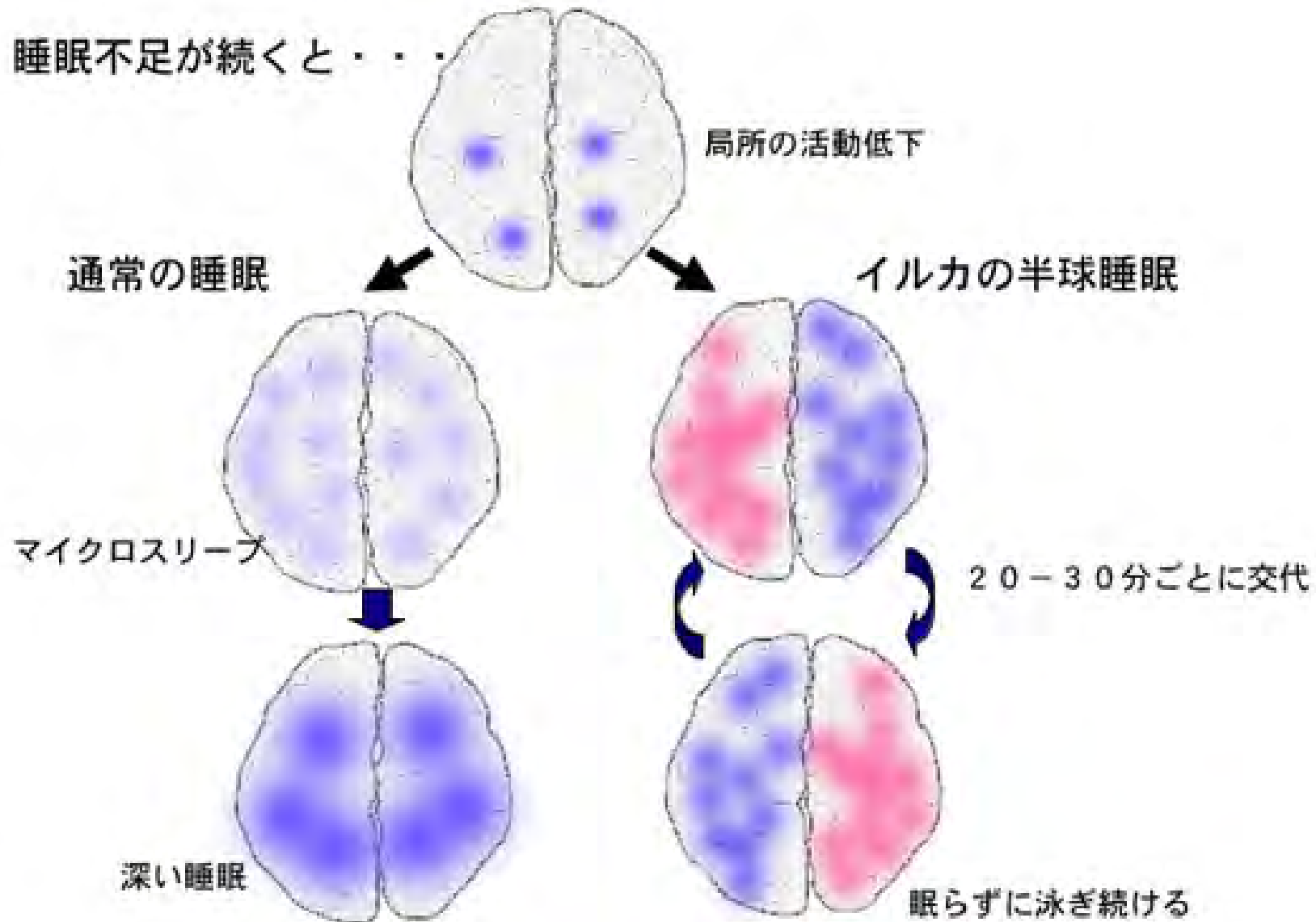


Differences among conditions
 $P = .036$

Curvature (SEM)
 $\theta = 0.78 (0.04)$

Effect sizes
 4 hr vs. 8 hr: 1.45
 6 hr vs. 8 hr: 0.71
 4 hr vs. 6 hr: 0.43

慢性睡眠不足とマイクロスリープ



異なる断眠法による違い

Table 1. Sleep time during ZT0–6 with or without sleep deprivation ($n = 4-7$)

Experimental group	Sleep time	
	Min \pm SEM	% \pm SEM
Control	297.0 \pm 10.3	75.0 \pm 2.9
GH =Gentle Handling	1.2 \pm 0.3	0.3 \pm 0.1
CC =Cage Chage	1.9 \pm 1.2	0.5 \pm 0.3

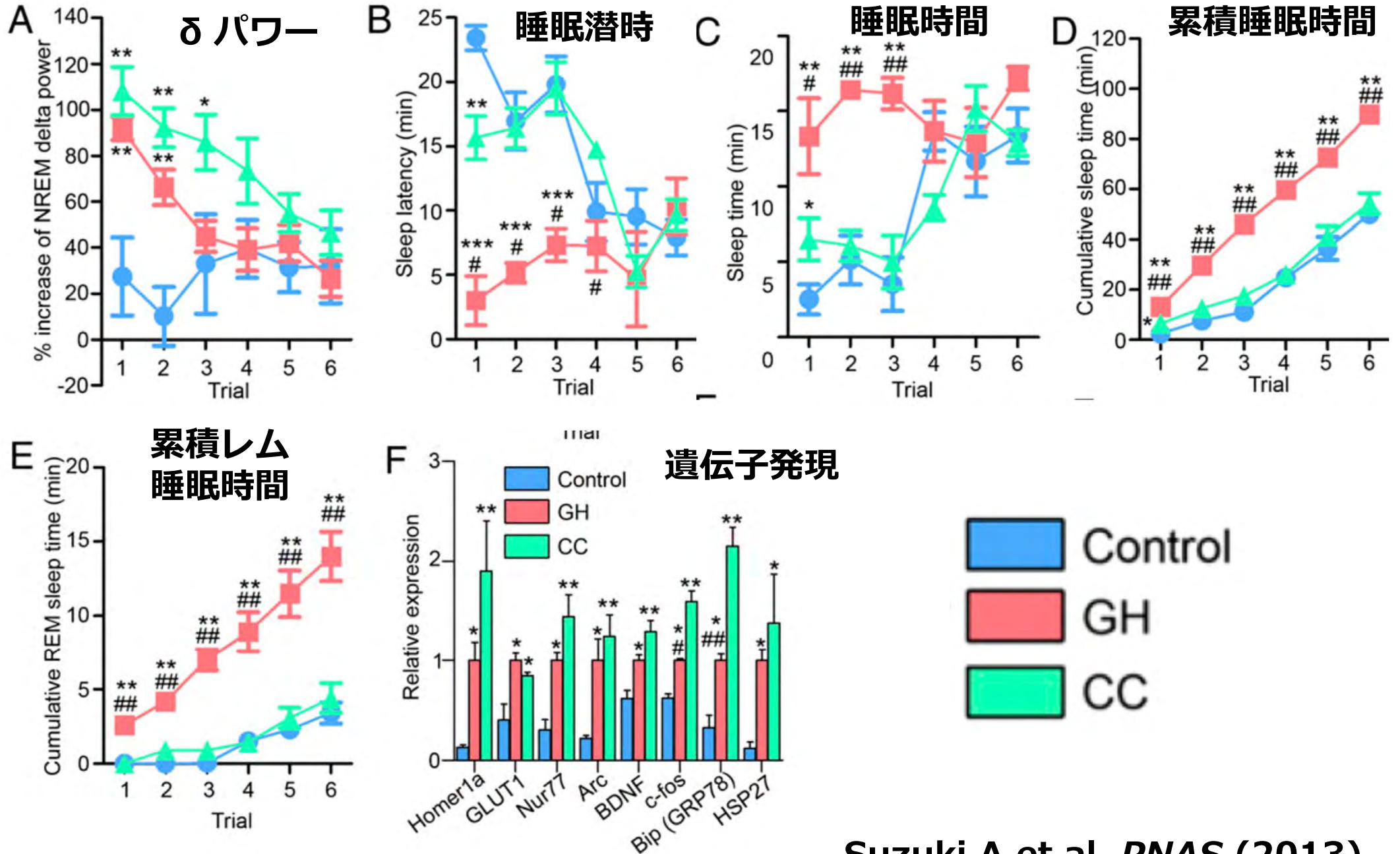
GH : Gentle Handling

眠ったら、筆でつついて起こす → **受動的** → **無理**に覚醒

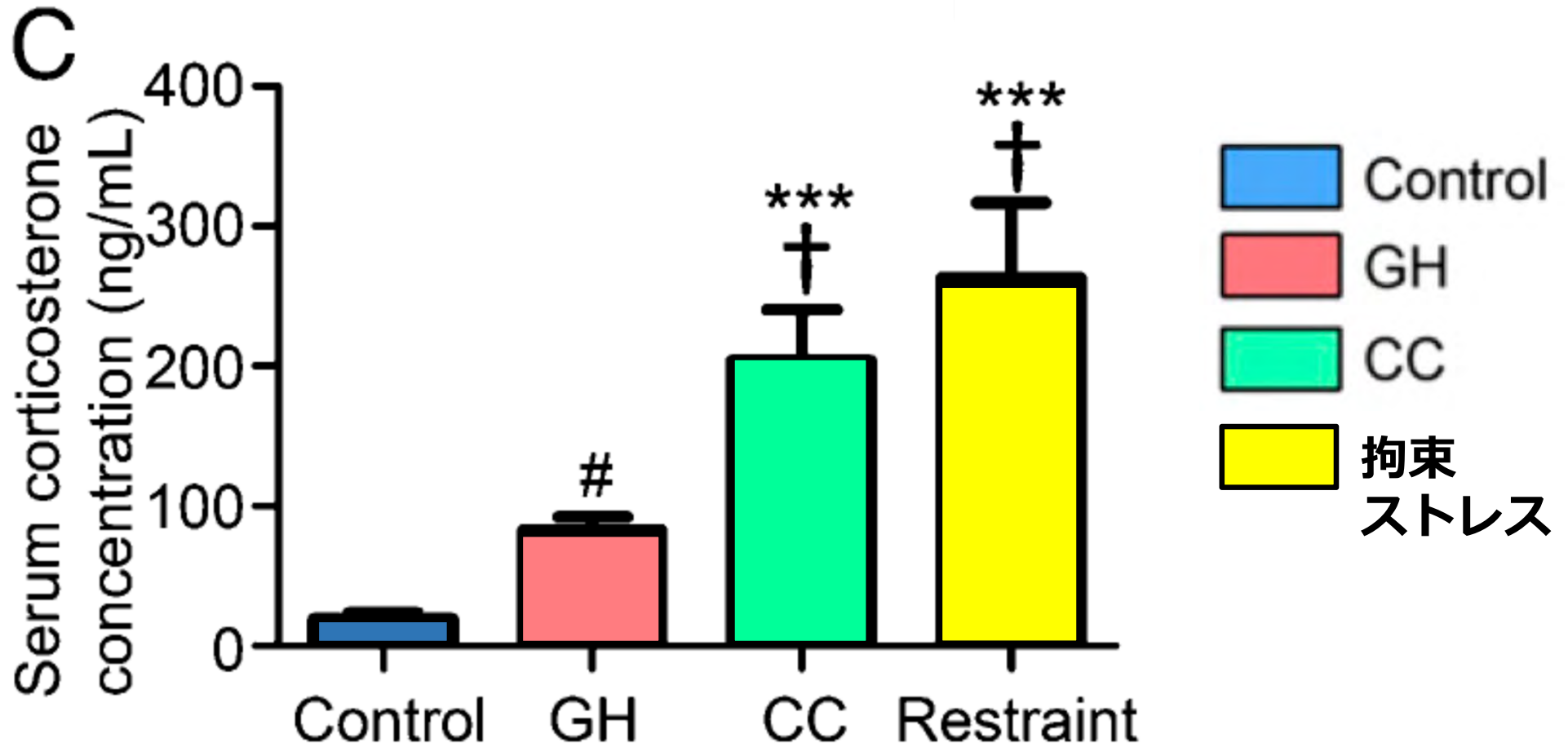
CC : Cage Chage

1時間に1回、新規環境に置く → **能動的** → **自分**で覚醒

眠気はあるが、睡眠は増えない



血中副腎皮質ホルモン濃度



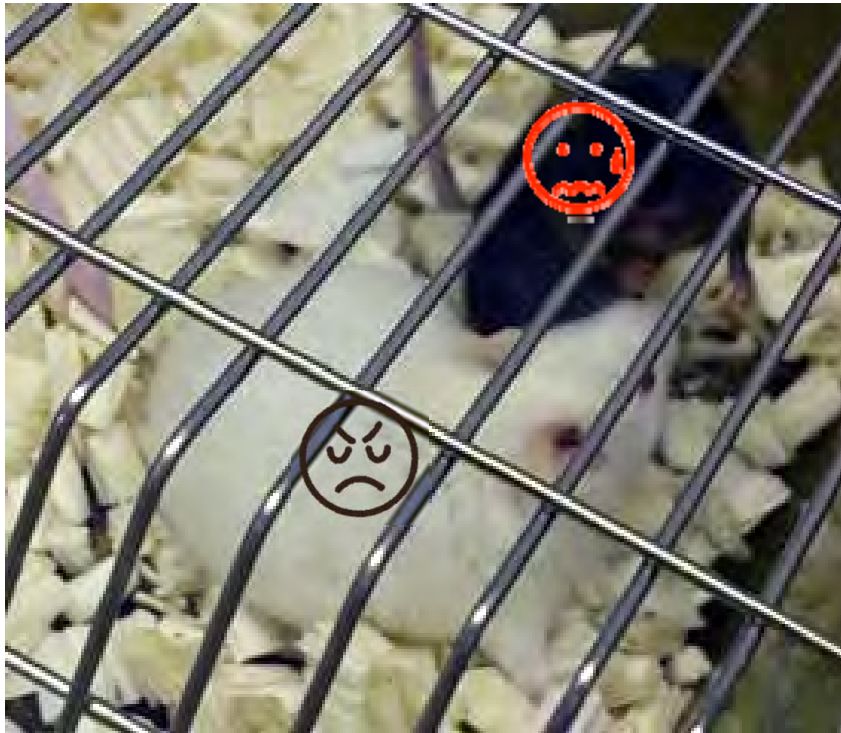
断眠法の違いの影響

- 受動的断眠より、能動的断眠の方が、睡眠のリバウンドは弱い
- しかし、ストレスホルモンの誘導や、遺伝子発現の誘導は、能動的断眠の方が強い

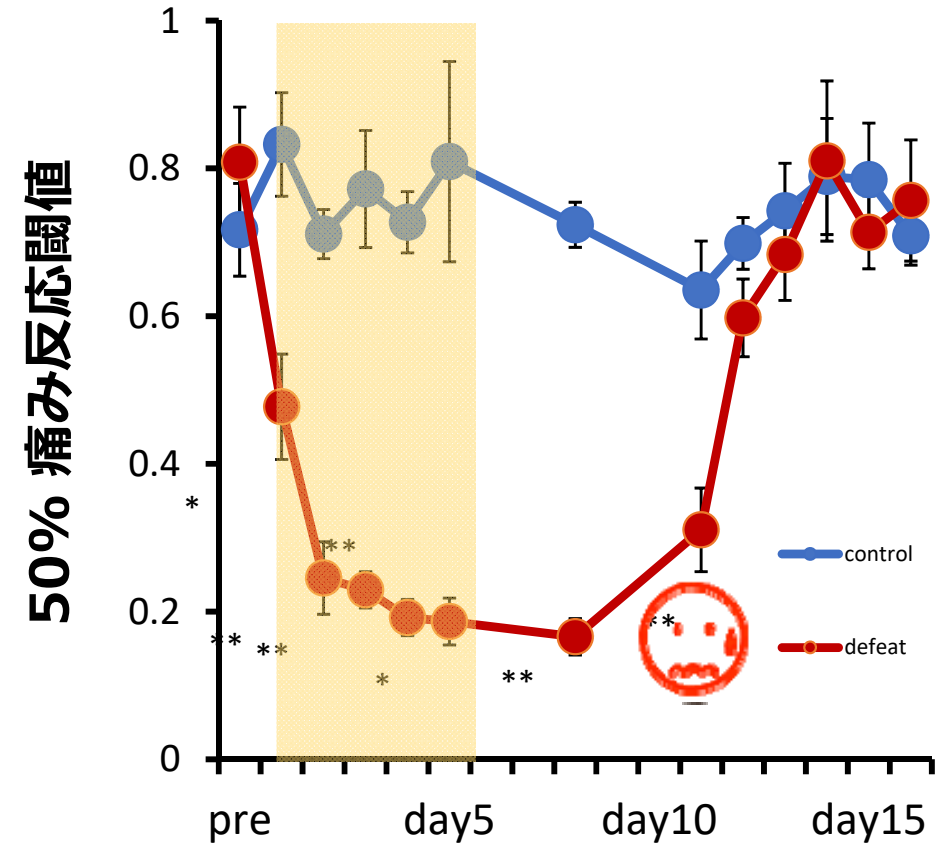
→ 意外に、単純ではない！

心理ストレスの痛み感受性への影響

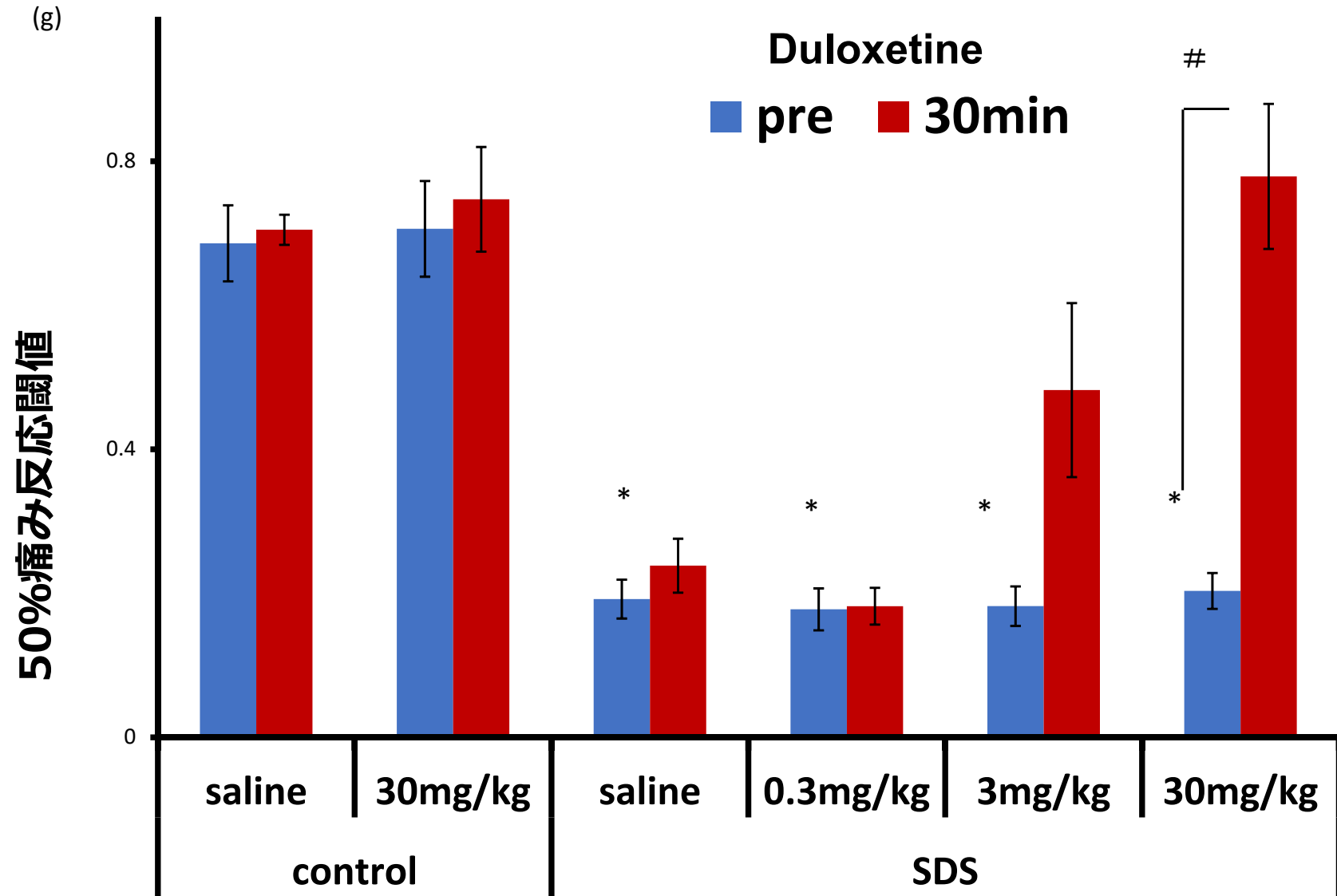
反復社会的敗北ストレス



ストレス負荷



SNRIによる症状緩和



断眠モデル



まとめ

- **ストレスと睡眠には、双方向性の関係がある**
- **心理・身体ストレスによる睡眠の悪化**
- **睡眠の悪化による心理・身体ストレス**
(睡眠不足は、それだけで、大きなストレス)
- **ただし、この関係の神経基盤は、まだ未解明**