

特集

高齢者医療の現状と展望 —各領域のトピックス—

高齢者の神経疾患における睡眠障害（不眠を中心に）

獨協医科大学 大学病院睡眠医療センター 看護学部看護医科学（病態治療）

宮本 雅之

Key Words : 高齢者, 睡眠, 不眠, レストレスレッグズ症候群, レム睡眠行動異常, 脳卒中, アルツハイマー病, レビー小体型認知症, パーキンソン病

緒言

ヒトは人生の約1/3を眠って過ごす。眠りは成長・発達、加齢に伴い変化がみられる。このような生理的な睡眠の変化のなかに、薬物や嗜好品による外的要因や疾病など心身の不調による内的要因が複雑に関与して睡眠は妨げられる。睡眠に関連した症状の代表的なものに不眠がある。不眠は、夜間の睡眠の問題のみならず昼間の症状として、疲労、全身倦怠感、気分障害、焦燥感、認知機能障害のほか、胃腸障害や頭痛、重度になるとうつなど精神障害、高齢者においては身体機能の低下（握力、歩行速度）¹⁾や転倒リスク^{2,3)}、交通事故・労働災害のリスクを高め、個人の生活の質（quality of life : QOL）のみならず、社会的重大事象の原因にもなりうる⁴⁾。

高齢者においては、加齢による睡眠の変化により、生理的にも不眠になりやすい状態ではあるが、神経疾患など併存する疾患による影響も考慮しなくてはならない。

本稿では、高齢者でみられる睡眠の変化と睡眠障害のなかでも不眠を中心にとりあげ、不眠・不眠症の概要からさらに高齢者にみられる神経疾患による不眠について概説する。

1. 高齢者の睡眠—加齢に伴う睡眠の変化

睡眠覚醒調節のメカニズムと高齢者にみられる睡眠について概説する。

① 睡眠覚醒調節のメカニズム

睡眠と覚醒の調節は、視交叉上核に存在する生物（体内）時計、睡眠系、覚醒系の3者が相互に関わる（図1）⁵⁾。睡眠の発現のメカニズムには生物時計機構と恒常性維持機構の2つが存在する^{5~8)}。

(1) 生物時計機構

視交叉上核に存在する生物時計は、内因性の1日約25時間の概日性周期のリズムを形成し、明暗のサイクル（光）、食事（3度の食事）、社会生活活動を同調因子として、1日24時間のリズムで働き、睡眠覚醒系、深部体温、メラトニンの分泌を調節する。

睡眠に関わる中枢は、視床下部前部の腹側外側視索前野および内側視索前野（GABA およびガラニン作動性）が重要である。覚醒に関わる中枢には、視床下部に存在するオレキシン神経系（視床下部外側：LHA）、ヒスタミン神経系（視床下部・結節乳頭核：TMN）、アセチルコリン神経系（前脳基底部BF、背外側被蓋核LDT、脚橋被蓋核PPT）、ノルアドレナリン系（青斑核LC）、セロトニン系（縫線核Raphé）がある。上行性脳幹網様体賦活系は、覚醒に関わり、BF、LDT、PPTを起始核とするアセチルコリン作動性神経が視床非特殊核を介して大脳皮質を覚醒させる背側経路と、LCのノルアドレナリン作動性神経が内側前脳束を通してBFのMeynert核に到達したのちコリン作動性神経投射路を介し大脳の

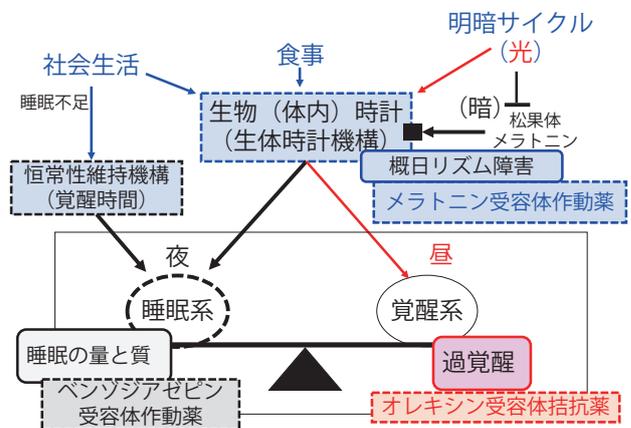


図1 睡眠覚醒系と不眠の病態と睡眠薬

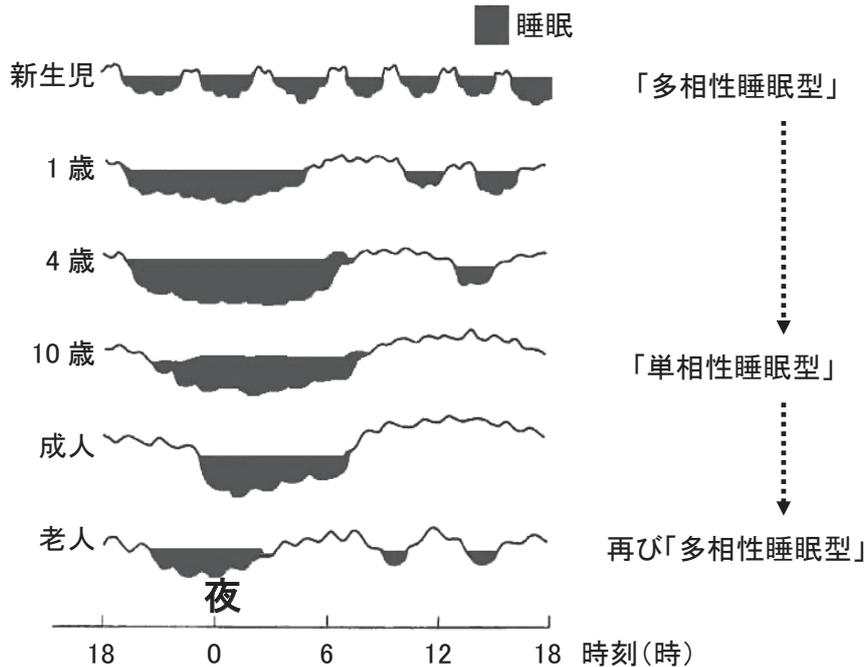


図2 人間の発達・加齢に伴う睡眠・覚醒リズムの変化
(Kleitman (1963) の図⁹⁾を引用改変)

広範な部位を覚醒させる腹側経路がある。TMNからのヒスタミン投射系はARSAの諸核にも投射し覚醒を促す。オレキシン作動性神経の起始核は視床下部LHAに存在し、広範な脳部位へ投射し投射部位のうちにはBF, LDT/PPT, LC, Rapheなどのほか、いくつかの睡眠中枢も含まれる。視床下部とその近傍に存在する睡眠系と覚醒系の神経核は、生物時計の支配のもと、相互抑制回路 (flip-flop circuit) を形成し、睡眠と覚醒の交代現象を支える。

(2) 恒常性維持機構

睡眠覚醒調節には恒常性維持機構が存在し、2プロセスモデルにも示されているように、起床後の覚醒している時間(日中の疲労の蓄積)が長くなっていくにつれて徐々に睡眠への欲求が高まって行く。覚醒の強さは、生物時計により駆動され、入眠2~3時間前の時間帯が覚醒度のピークになる(この時間帯を睡眠禁止帯ともいう)。この時間帯を過ぎてから数時間以内に深部体温の低下やメラトニンが分泌され、睡眠に入る。

② 高齢者における睡眠の変化

成長・発達および加齢とともに、睡眠覚醒リズムにも変化がみられる。

高齢者では、概日リズム系において、生物時計の位相の前進と振幅低下に伴い、睡眠をとる時間帯(位相)の

前進(早寝早起き)傾向と、通常成人において单相性睡眠を示すものが、小児期と同様に昼寝が増えて多相性の睡眠パターンへ変化がみられる(図2)⁹⁾。

1日の睡眠時間は、新生児期約16時間、小児期9~10時間、成人期7~8時間となるが、加齢とともに短縮傾向がみられ、高齢者では6~7時間程度になる(図3)¹⁰⁾。

また、睡眠は単一の事象ではなく、レム睡眠とノンレム睡眠の2つの事象からなる。新生児期にそれぞれ約50%ずつを占めるのに対し、成長・発達とともに学齢期には成人の睡眠の構造に近づき、成人期においてはレム睡眠20~25%、ノンレム睡眠75~80%となる(図3)¹⁰⁾。ノンレム睡眠とレム睡眠は90~120分のノンレム-レム睡眠周期を形成し、一晩の睡眠の経過をみると、就寝後20~30分以内入眠し、前半の数時間はノンレム睡眠の深い睡眠(徐波睡眠)の比率が多く、時間の経過とともに睡眠は浅くなり、後半はレム睡眠の比率が増加し覚醒する(図4)。中途覚醒の回数は通常2回以内である。ノンレム睡眠の徐波睡眠(stage N3)の比率は小児期においては多いが、成長とともに減少し、高齢者では成人期よりもさらに減少し浅眠傾向となり、総睡眠時間の短縮、中途覚醒の回数の増加、睡眠を維持する力の低下がみられる(表1)¹¹⁾。

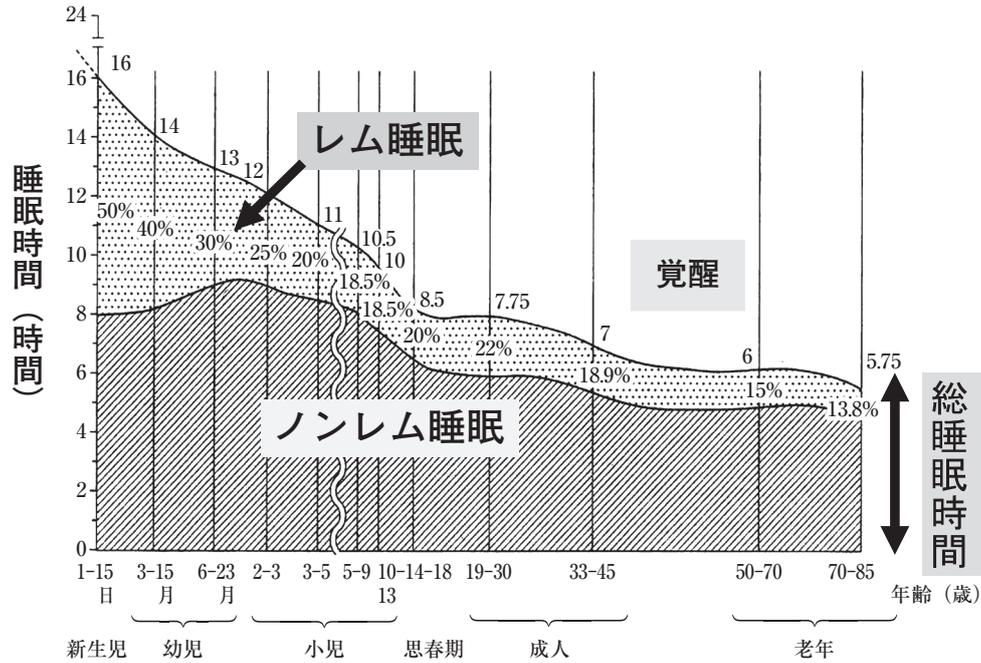


図3 発達・加齢による総睡眠時間と各睡眠段階の割合の変化
 図の中の上の数字は睡眠時間(時間), (レム睡眠)の中の数字(%)は総睡眠時間あたりのレム睡眠の比率(%)を示す。
 (Roffwarg (1966) の図¹⁰⁾を引用改変)

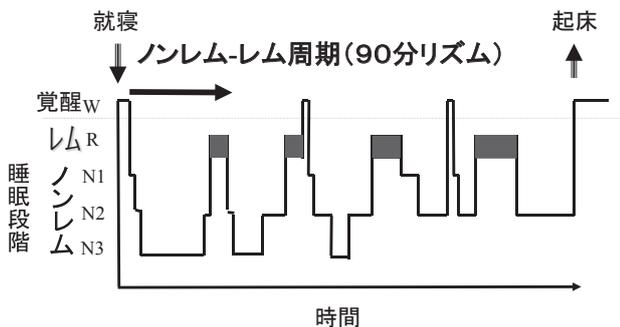


図4 睡眠経過図(ヒプノグラム)
 睡眠→ノンレム睡眠とレム睡眠の2種類

表1 高齢者の睡眠の特徴

• 睡眠時間帯(位相)の前進(早寝早起き)
• 多相性の睡眠パターンへ変化
• 1日の総睡眠時間の短縮
• ノンレム睡眠の徐波睡眠の比率の減少(浅眠)
• 中途覚醒数の増加(睡眠を維持する力の低下)

とが指摘されているが、不眠の病型別にみると入眠障害は年齢による差はないものの、中途覚醒や早朝覚醒は60歳以上で増加がみられた¹²⁻¹⁴⁾。

2. 高齢者における不眠・不眠症

睡眠障害は、睡眠障害の国際分類第3版(ICSD-3)によると、不眠症、睡眠関連呼吸障害、中枢性過眠症、概日リズム睡眠覚醒障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害、その他の睡眠障害の主に7つのカテゴリーからなる⁴⁾。本稿ではこのうち不眠症について、不眠・不眠症全般と高齢者における不眠・不眠症について概説する。

① 不眠と疫学

我が国の一般成人を対象とした不眠の有症率の調査では、20~60歳の約20%に不眠がみられ、60歳以上では約30%にみられ、高齢者では睡眠障害の頻度が高いこ

② 不眠と不眠症の相違

不眠と不眠症の相違は、不眠とは、夜眠れないことを主訴とする症候名であるが、不眠症は、適切な睡眠の環境や習慣にもかかわらず不眠の症状があり、かつ不眠に関連して日中の心身の不調や機能障害(例:疲労・倦怠感、注意・集中力・記憶力の障害、気分障害・不安感、家庭・社会・職業活動・学業の障害、昼間の眠気、行動異常、意欲・気力・自発性の低下、睡眠についての心配・不安)、生活の質の低下をきたす疾患群をいう⁴⁾。DSM5では不眠障害(insomnia disorder)として、ICSD-3では、不眠症(Insomnia)のカテゴリーのなかで、原因別には言及せずに、罹病期間により、慢性不眠障害(Chronic insomnia disorder)、短期不眠障害

表 2-a 不眠の原因 (1)

• 生理学的要因 physiology 例： 不適切な室温，騒音，照明，慣れない環境，寝具
• 心理学的要因 psychology 例： 心理ストレス・喪失体験・恐怖体験
• 薬理学的要因（薬物・嗜好品）pharmacological 例： 降圧薬（ β 遮断薬），甲状腺ホルモン，ステロイド，気管支拡張薬， インターフェロン，アルコール，ニコチン，カフェイン
• 精神学的要因（精神疾患）psychiatry 例： うつ病，統合失調症，不安障害，適応障害，人格障害，認知症
• 身体的要因（身体症状・疾患）physical

表 2-b 不眠症の原因 (2) 身体的要因（身体症状・疾患）physical

呼吸器疾患	気管支喘息，慢性閉塞性肺疾患（せき・苦しい）
循環器疾患	夜間狭心症（胸痛），心不全（せき・苦しい）
消化器疾患	逆流性食道炎（胸やけ）
内分泌代謝疾患	糖尿病，甲状腺機能亢進症
皮膚疾患	アトピー性皮膚炎（かゆい）
婦人科疾患	更年期障害
泌尿器疾患	前立腺肥大，過活動膀胱（頻尿）
神経疾患	脳卒中，パーキンソン病，神経筋疾患，てんかん，慢性頭痛
睡眠関連疾患	閉塞性睡眠時無呼吸，レストレスレッグズ症候群，ナルコレプシー，レム睡眠行動異常

(Short-Term Insomnia Disorder)，その他の不眠障害 (Other Insomnia Disorder) の3つに分類されている⁴⁾。通常，不眠症とは，ICSD-3の慢性不眠障害であり，不眠とこれに関連する症状が，週3日以上，かつ3か月以上みられ，ほかの睡眠関連疾患では説明が困難なものをさす。

③ 不眠・不眠症の病型・病態と原因

不眠は，不眠症状の種類，病態および原因により分類される。不眠症状には，入眠困難，中途覚醒，熟眠困難，早朝覚醒がある。病態別には，概日リズム（睡眠覚醒リズム）の調節系（生物時計機構）の問題（睡眠をとる時間帯のずれ），睡眠系の問題（睡眠の量や質の問題），覚醒系の問題（過覚醒）がある（図1）。原因別には，特発性および二次性のものがある。二次性のものには，生理学的要因（例：寝室環境），心理的要因（例：心理ストレス），薬理学的要因（例：ステロイド，気管支拡張薬，インターフェロン， β 遮断薬），精神疾患（例：気分障害，統合失調症），身体疾患（例：内科疾患，外科疾患，神経疾患），睡眠関連疾患（例：閉塞性睡眠時無呼吸，ナルコレプシー，レストレスレッグズ症候群）が

ある（表2）。

④ 不眠・不眠症の評価

不眠・不眠症の評価法には主観的および客観的な方法がある^{8,14,15)}。主観的評価法には，ピッツバーグ睡眠質問票，エプワース眠気尺度など，信頼性と妥当性が検証された睡眠の質問票の使用や睡眠を含めた1日の習慣を把握するため睡眠日誌の記録が重要である。また，客観的評価法には，ビデオ監視下での睡眠ポリグラフ検査（polysomnography：PSG）が行われる。睡眠時無呼吸症候群，周期性四肢運動，レム睡眠行動異常などの睡眠関連疾患の診断にはPSGが必須である。

⑤ 不眠・不眠症の治療

不眠症に対する治療目標は，その人自身の年齢相応の睡眠の状態にまで睡眠の状態が回復すること，不眠の治療により日中の心身の不調やQOLが改善することにある^{8,14,15)}。不眠に対する治療には，非薬物療法と薬物療法がある^{8,14,15)}。

非薬物療法には，年齢相応の1日の睡眠時間を確保すること（推奨される成人の1日の睡眠時間は6~9時

間¹⁶⁾、体内時計をリセットする目的で、起床時刻を一定にすること、朝日光浴を進める、3度の食事をとることである。午睡は15~30分とし12~15時までの時間帯とする。15時以降の深部体温がピークとなる夕方の時間帯の午睡は睡眠の質をむしろ悪化させるため避ける(睡眠禁止帯)。夕方、翌日に残らない程度の軽い運動をし、就寝前の入浴はぬるめの温度で短時間とする。また就寝前の嗜好品は睡眠を妨げることがないように、喫煙は避け、飲酒は適量で夕食時に済ませ、カフェインは就寝4時間前より控える。就寝前のテレビの視聴やパソコンなどブルーライトの照射はメラトニンの分泌を抑制させるばかりか、覚醒度を高めるため控える。厚生労働省健康局からは、健康のための睡眠指針2014「良い睡眠をとるための12か条」が発表された。

不眠に対する薬物療法には、各種睡眠薬を使い分ける。従来、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を主体に、不眠の病態別に、入眠困難型には作用時間の短いものが、中途覚醒・早朝覚醒、熟眠障害型には作用時間の長いものが選択されてきた¹⁷⁾。現在は、生物時計のメラトニン受容体に作用するラメルテオン、GABA_A受容体内に存在するベンゾジアゼピン受容体に作用するベンゾジアゼピン受容体作動薬(ベンゾジアゼピン環を持つベンゾジアゼピン系睡眠薬とベンゾジアゼピン環を持たない非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬)、オレキシン受容体に作用するオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントがあり、不眠の病態による使い分けがされる(図1)。

また、本年(2017年)、アメリカ睡眠医学会で発表された慢性不眠症に対する薬物療法のガイドラインでは、エビデンスレベルは低いながら、入眠困難にはラメルテオン、睡眠維持困難にはスボレキサント、入眠困難および睡眠維持困難にはエスゾピクロン、ゾルピデムが推奨されている¹⁸⁾。

⑥ 高齢者の不眠・不眠症に対する治療の留意点

高齢者の不眠・不眠症に対する治療にあたり、前述した治療目標に準ずると下記の留意点が必要である。生理的な加齢に伴う睡眠の変化を理解すること(年齢相応の睡眠の状態に改善すれば良い)、生活習慣の改善がはかられていること、不眠に対するこだわりがなくなること、日中の心身の不調が改善していることがある⁸⁾。

薬物療法においては、肝腎など臓器機能の低下とこれに伴う薬物の代謝低下と排泄機能の遅延による翌日への薬の持ち越しによる眠気の残存、筋弛緩作用とふらつきによる転倒とこれに伴う骨折、認知機能への影響、併存する疾患や治療のために併用する薬の相互作用にも注意すべきである⁸⁾。高齢者には吸収が早く筋弛緩作用が

弱く代謝産物が活性を持たない睡眠薬を若年者の半量程度から投与する¹⁴⁾。

高齢者では、感覚器、四肢筋、骨など身体機能の低下のほか、睡眠薬を内服時には、ふらつきや筋弛緩作用による転倒を防止するため、トイレで中途覚醒時には寝室の照明(フットライトなど)をつける。不眠症状別では、入眠困難が主であればラメルテオン、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(ゾルピデム、エスゾピクロン)、ロルメタゼパム(肝機能、腎機能障害例:代謝産物が活性をもたない)、中途覚醒・早朝覚醒が主体であればロラゼパム(肝機能、腎機能障害例:代謝産物が活性をもたない)が用いられる¹⁴⁾。なお、睡眠薬の適正使用ガイドラインにおいては、高齢者の原発性不眠症に対し、ベンゾジアゼピン受容体のfull agonistであるベンゾジアゼピン系睡眠薬よりも、partial agonistである非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が推奨されている⁸⁾。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬と認知症発症のリスクとの関連について、相反する結果がでていますが、ベンゾジアゼピンの長期服用時には認知機能の低下(視空間能力、情報処理速度、言語学習など)が起こりうる事が報告されているが、いっぽうで、不眠自体も認知機能低下をきたすリスクを高めるため、睡眠薬を処方する場合には、薬のリスクとベネフィットのバランスを考慮して、不眠となる原因(生活習慣、疾患)の改善に認知行動療法など非薬物療法を併用しながら、作用時間が短めで、かつ投薬期間と投薬量を必要最小限に心がけたほうがよいと思われる^{8,19)}。

不眠が難治の場合には、気分障害のほか、睡眠関連疾患であるレストレスレッグズ症候群、レム睡眠行動異常、睡眠関連呼吸障害(例:閉塞性睡眠時無呼吸)が原因となっている可能性を考慮する。

⑦ 高齢者にみられる睡眠関連疾患

高齢者によくみられる神経疾患と関連の深い代表的な睡眠関連疾患について、ここではレストレスレッグズ症候群とレム睡眠行動異常について概説する。

(1) レストレスレッグズ症候群

レストレスレッグズ症候群(Restless legs syndrome: RLS)は、睡眠関連運動障害のひとつである。通常、脚の不快感(感覚異常)があり、これに伴い脚を動かしたい欲求(衝動)がみられるが、このような症状は休息時や静止時に発症あるいは悪化するが、歩くなど脚を動かすことにより改善がみられることを特徴とする。夕方から夜にかけて発症あるいは悪化するため、不眠を訴える⁴⁾。本症では、周期性四肢運動(periodic

表3 レストレスレッグズ症候群 (RLS) ICSD-3 診断基準⁴⁾

- 基準 A-C を満たす
- A. 脚を動かしたい衝動感, 通常, 脚の不快感, かつ違和感のある感覚に伴うかまたは原因となると考えられる
 1. 臥床または座っているような安静時または非活動の時期に始まるまたは悪化する
 2. 歩くあるいはストレッチのような運動を, 少なくとも活動を続けている限りは, 部分的または完全に改善する
 3. 日中よりも夕方または夜間にもっぱらあるいは圧倒的に発症する
- B. 上記の症状は, 他の疾患や行動の状態の症状として単独では説明できない
(例: こむらがえり, 姿勢による不快感, 筋痛, 静脈うっ滞, 下肢浮腫, 関節炎, 習慣性足タッピング)
- C. RLS 症状は苦痛 (苦悩), 睡眠障害, または精神, 身体, 社会, 産業, 教育, 行動または他の重要な領域での機能障害に関係している

(著者が日本語訳したもの)

limb movement : PLM) の併存が高率にみられる⁴⁾. 本症の推定有病率は, 欧米では約 5~10% と報告されているが, アジアや南米地域においてはこれよりも低い水準である⁴⁾. 男性よりも女性に約 1.5~2 倍多く, 加齢とともに増加傾向がみられる⁴⁾. RLS の病態生理の 3 大要因には, 遺伝的要因 (家族集積性がみられることがある), ドパミン神経系 (視床下部に存在する A11 ドパミン神経系) をはじめとする神経伝達機構の異常, 鉄代謝・輸送障害が関与するとされている²⁰⁾. 特発性と二次性のものがあり, 二次性のものには, 鉄欠乏性貧血, 末期腎不全 (透析療法導入例), 糖尿病, リウマチ性疾患, パーキンソン病, 脊髄・末梢神経障害, 慢性閉塞性肺疾患などがあるが, 薬物 (例: SSRI など抗うつ薬, ドパミン受容体拮抗薬, 抗ヒスタミン薬, リチウム) も原因となる²⁰⁾. RLS の診断基準は, 現在, ICSD-3 (表 3)⁴⁾, IRLSSG²¹⁾, DSM-5 の 3 つが存在するが, これらの表記はそれぞれ異なるが, 診断の基本的な共通点は, ①本症に特徴的な脚の症状を捉えることと, ② RLS 擬似病態 (例: こむらがえり, 姿勢による不快感, 筋痛, 静脈うっ滞, 下肢浮腫, 関節炎, 習慣性足タッピング, 局所の脚の外傷, 末梢神経障害, 神経根症, 不安, アカシジア (薬物性, 低血圧性), 脊髄症, 間欠性跛行 (血管性, 馬尾性), 起立性振戦, painful legs and moving toes) との鑑別がある^{4,21)}. 本症には客観的な診断法がなく, 医療面接により患者から本症に特徴的な脚の症状を如何に捉えるかが重要である. PSG は本症の診断に必須の検査でないが, ビデオ監視下での PSG による脚の観察や PLM を含めた睡眠の評価は補助的診断に有用である. PSG 所見として, 総睡眠時間の短縮, 睡眠潜時の延長, レム睡眠潜時の延長, 睡眠効率の低下, 覚醒反応指数の増加, PLMS index および PLMS arousal index の増加がある²²⁾. また, RLS 非典型例や擬似病態との鑑別が

困難なときには, IRLSSG の診断基準の支持項目にある家族歴の存在, PSG による PLM の検出, ドパミン作動薬に対する治療効果があること, 過度の日中の眠気がないことを参考にする²¹⁾.

高齢者の RLS の特徴として, 45 歳以降の発症例を高齢発症例としたとき, 45 歳未満で発症の若年発症例では, 家族内発症と関連があり, 緩徐に進行し間歇的な経過をとるのに対し, 高齢発症例では孤発例が多く, 血清鉄動態と関連が大きく, 比較的突然発症し, 持続的な経過へ急速に進展する特徴がある^{23,24)}. 高齢の RLS 患者のなかには, 脚の不快感を和らげる手段を探すために, 夜間起きだすことがあり, 徘徊に伴う転倒リスクの増加にも繋がるため注意が必要である. 高齢者において RLS 症状の悪化で注意すべき点は, 潜在性出血による鉄欠乏, 原因となる薬物の使用, 生活習慣・社会因子 (例: 肥満, カフェイン摂取, 喫煙, 飲酒, 体を動かさずに座りがちな生活, 動かないでじっとしていること) などがある. RLS の臨床的意義には, 不眠, QOL の低下, 身体機能の低下, 日中の認知動作の低下 (睡眠不足に伴う前頭前野の機能低下), 気分・不安障害, PLM に伴う微小覚醒反応 (arousal) と関連する夜間交感神経活動の亢進があげられる (これが高血圧や心脳血管疾患の発症リスク要因となりうる)²⁴⁾.

RLS の治療には非薬物療法と薬物療法がある^{23,25~27)}.

非薬物療法は, RLS 症状の増悪因子の除去と症状を軽減させるための生活習慣への介入を行う. RLS を増悪させる薬物 (前記) を投与中の場合, 可能であれば漸減中止するなど処方調整をはかる. また就寝前の嗜好品 (カフェイン, ニコチン, アルコール) の摂取を避ける. また RLS 症状を軽減させるための方策として, 睡眠衛生指導, 入浴・シャワー浴, 四肢 (脚) のマッサージ, RLS 症状から注意をそらす工夫として他のことに

表4 レム睡眠行動異常症スクリーニング問診票日本語版 (RBDSQ-J)³⁰⁾

平成 年 月 日	
名前	年齢 歳 男・女
下記のいずれかに○をつけてから、回答をお願いします。	
1. 自分自身だけで記入した。 2. 家族あるいはベッドパートナーと相談して記入した。	
RBD スクリーニング問診票	
質問	答え
1. とてもはっきりした夢をときどき見る。	はい ・ いいえ
2. 攻撃的だったり、動きが盛りだくさんだったりする夢をよく見る。	はい ・ いいえ
3. 夢を見ているときに、夢の中と同じ動作をすることが多い。	はい ・ いいえ
4. 寝ている時にうでや足を動かしていることがある。	はい ・ いいえ
5. 寝ている時にうでや足を動かすので、隣で寝ている人にケガを負わせたり、自分がケガをしたりすることもある。	はい ・ いいえ
6. 夢を見ているときに以下のできごとが以前にあったり、今もある。	
6.1 誰かとしゃべる、大声でどなる、大声でののしる、大声で笑う。	はい ・ いいえ
6.2 うでと足を突如動かす/けんかをしているように。	はい ・ いいえ
6.3 寝ている間に、身振りや複雑な動作をする。(例:手を振る、挨拶をする、何かを手で追い払う、ベッドから落ちる)	はい ・ いいえ
6.4 ベッドの周りの物を落とす。(例:電気スタンド、本、メガネ)	はい ・ いいえ
7. 寝ている時に自分の動作で目が覚めることがある。	はい ・ いいえ
8. 目が覚めた後、夢の内容をだいたい覚えている。	はい ・ いいえ
9. 眠りがよく妨げられる。	はい ・ いいえ
10. 以下のいずれかの神経系の病気を、以前患っていた、または現在患っていますか。(例:脳卒中、頭部外傷、パーキンソン病、むずむず脚症候群、ナルコレプシー、うつ病、てんかん、脳の炎症性疾患)	はい ・ いいえ
質問項目が13個	(Miyamoto, et al. Sleep Med 2009)
回答「はい」が5個以上のとき RBD の疑い	

集中する(例:退屈でじっとしているときにはゲームなどに意識を集中する)を指導する。貯蔵鉄欠乏(血清フェリチン値<50ng/ml)例では経口鉄剤を内服する。

薬物療法は、我が国で保険診療で認められている薬物は、ドパミンアゴニストであるプラミペキソール(0.125~0.75mg/日)とロチゴチン貼付剤(2.25~6.75mg/日)、 $\alpha 2\delta$ リガンドであるガバペンチン エナカルビル(300~600mg/日)の3つである。

高齢者において腎機能低下がみられる例では、腎排泄性の薬物(プラミペキソール、ガバペンチン エナカルビル)は用量を調節するか、あるいは、腎排泄性でない薬物(ロチゴチン)を選択する²⁷⁾。転倒リスクのある例、うつ、肥満、閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea: OSA)を併存する例では、ドパミンアゴニストを選択し、重度の不眠の併存例、疼痛を伴う例、不安障害を伴う例では、 $\alpha 2\delta$ リガンドを選択する²⁷⁾。また、ドパミンアゴニスト(プラミペキソール)の服薬のタイミングはRLS症状が出現する約1~2時間前が良い。日

中にも症状がみられるなど血中濃度の安定性を考慮する必要のある例では、ロチゴチンを選択するとよい。なお、注意点として、RLSによる不眠に対し睡眠薬の単独投与は、催眠効果が得られるにもかかわらず下肢の異常感覚のためにむしろ苦痛となるため避けるべきである。

(2) レム睡眠行動異常

レム睡眠行動異常(REM sleep behavior disorder: RBD)は、レム睡眠に関連した睡眠時随伴症のひとつである⁴⁾。中高年者の0.5%にみられ、男性に多い。背景に脳幹部の病変などによりレム睡眠期の筋緊張抑制機構の障害が存在する患者が、睡眠中の悪夢(通常はヒトや動物に襲われる、攻撃されるなどの内容)を契機に暴力的な激しい行動(例:寝言、大声をだす、腕や脚を激しく動かす)を起こし、患者自らあるいはベッドパートナーに外傷(sleep related injury)を起こすものである²⁸⁾。本症のスクリーニングにはStiasny-Kolsterらが開発し

表5 レム睡眠行動異常 (RBD) ICSD-3 診断基準⁴⁾

- 基準 A-C を満たす
- A. 睡眠に関連した発声と (または) 複雑な運動動作のエピソードが繰り返される
- B. これらの行動は, レム睡眠中に発生していることが PSG によって明らかにされるか, またはレム睡眠中に発生していると推測される夢の内容を演じるという病歴に基づく
- C. PSG 記録にて, 筋緊張低下を伴わないレム睡眠 (RWA) がみられる
- D. この障害は, 他の睡眠障害, 精神疾患, 治療薬, または物質の使用によるものではない

(著者が日本語訳したもの)

表6 神経疾患における不眠への対応

- 評価法
 - 主観的評価 睡眠日誌 (睡眠習慣)
 - 睡眠問診票
 - ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI)
 - エプワース眠気尺度 (ESS)
 - レム睡眠行動異常スクリーニング問診票 (RBDSQ)
 - パーキンソン病睡眠尺度 (PDSS, PDSS-2)
 - 客観的評価 アクチグラム (睡眠覚醒リズム)
 - パルスオキシメトリ (睡眠時無呼吸)
 - ビデオ監視下での睡眠ポリグラフ検査 (PSG)
- 治療
 - 神経疾患 (原疾患) の治療 (一次的要因)
 - 神経疾患 (原疾患) による身体・精神症状の治療 (二次的要因)
 - 治療薬や併用している薬物の調整
 - 併存する病態・疾患の治療
 - 不眠自体に対する治療
 - 非薬物療法 (例: 睡眠衛生指導, 高照度光療法, 認知行動療法)
 - 薬物療法 (例: 睡眠薬)

た REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ)²⁹⁾ の日本語版 (RBDSQ-J) (表4) が有用であり³⁰⁾, ベッドパートナーからの情報が得られるとより検出度が高くなる。スクリーニングの結果, RBD の疑いが強いときは, 確定診断のためビデオ監視下での PSG を施行し, レム睡眠期の行動, あるいは「筋緊張低下を伴わないレム睡眠」(REM sleep without atonia: RWA) を確認する (表5)⁴⁾。治療は, 異常行動に伴う外傷や不慮の事故防止のため寝室環境の整備をする, ストレスや過剰な飲酒をさけること, 重度の閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) を併存例では, 本症の誘因となる OSA の治療 (CPAP 療法) を施行する²⁸⁾。薬物療法は, クロナゼパムが約 90% の症例に有効で第一選択で用いられ, 抑肝散は一部の症例で有効である^{28,31)}。また, 特発性 RBD を長期に経過観察すると一部の患者に神経変性疾患 (α -synucleinopathy: パーキンソン病, レビー小体型認知症, 多系統萎

縮症) を発症する例があることから長期のフォローアップが必要である^{4,28)}。

3. 高齢者の神経疾患における不眠

高齢者に多くみられる神経疾患には, 脳卒中 (ここでは, 虚血性と出血性の脳血管障害を一括して述べる), 認知症性疾患および運動障害疾患 (例: パーキンソン病関連疾患) があるが, これらにおける不眠について概説する。神経疾患における不眠に対し共通する評価法とその対応の概要について, 表6に示す。

① 脳卒中

脳卒中は, 我が国の現在の死亡原因の第4位であり, 65歳以上の高齢者の重度な介護が必要となる疾患の約3割を占める。脳血管障害の危険因子には, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常などの動脈硬化危険因子や心原性塞栓症の危険因子である心房細動のほか, 睡眠関連疾患のひと

つである睡眠時無呼吸症候群もそのひとつに含まれる。脳卒中において不眠、過眠および睡眠関連呼吸障害などの睡眠障害の併存がみられ、原因は一次性と二次性のものがある。Leppavuoriらは、Helsinki Stroke Aging Memory Study (55~85歳)にて、脳梗塞発症3~4か月の時点で277例中157例(56.7%)に不眠があり、不眠を訴えた例のうち66.2%は不眠症の診断基準(DSM-IV)を満した³²⁾。不眠を訴えた157例のうち、脳卒中を発症する前から不眠のあった例は38.6%に対し、脳卒中発症後に不眠を発症した例は18.1%であった³²⁾。脳卒中発症後の不眠の発症機序として、脳梗塞自体の脳病変部位(脳幹の背側/被蓋部、視床の傍正中部または外側部、皮質下)(poststroke insomnia)、脳卒中の重症度、睡眠関連呼吸障害、うつ・不安など精神心理要因、認知症の併存、内科疾患(心不全、肺疾患)、向精神薬などの薬物、脳卒中発症前からの不眠の既往なども関与する³³⁾。Johnsonらは、脳卒中と一過性脳虚血発作(TIA)の患者における睡眠時無呼吸の頻度についてメタ解析を行ったところ、無呼吸低呼吸指数(AHI) > 10/hの睡眠関連呼吸障害が63%と多く³⁴⁾、脳卒中における不眠の原因のひとつに睡眠時無呼吸の併存にも注意が必要である。高齢者においても重症の閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)(AHI \geq 30/h)は脳卒中のリスク因子として重要であり³⁵⁾、中等症~重症例では脳卒中の再発予防、生命予後の観点からもCPAP療法など積極的な治療を進める³⁶⁾。

② 認知症性疾患

(1) アルツハイマー病

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)は、緩徐進行性の記憶障害(健忘)とその他の認知機能の領域の障害が緩徐に進行することを特徴とするものである。睡眠障害はアルツハイマー病の25~35%にみられ、日中の過度の眠気(頻回の午睡)や不眠(入眠困難や頻回の中途覚醒)があり、睡眠覚醒リズムの多相化がみられる³⁷⁾。不眠の発症には複数要因が関与し、加齢による変化とともに、原疾患に伴う睡眠覚醒系(視交叉上核、マイネルト基底核など)の変性、不適切な睡眠衛生、身体活動や社会活動の低下、日中の光の曝露の低下、併存する精神症状、睡眠覚醒に影響を及ぼす薬物の使用、睡眠時無呼吸の併存がある。視交叉上核の変性、メラトニン分泌リズムの振幅の低下と分泌量の低下、体温リズムの振幅の平坦化や位相の後退など概日リズム系の変化は、日没症候群やせん妄の発症との関連が示唆されている^{37,38)}。認知症における不眠に対し有効性と安全性が確立された薬物はないが、高照度光療法やメラトニンが有

効であったとの報告がある⁴⁾。認知症を伴う高齢者において、レストレスレッグズ症候群(RLS)の有病率は6~12%とされ²⁴⁾、ADやMCI(mild cognitive impairment)において関連が高いことが報告されている³⁹⁾。患者はコミュニケーションの問題から感覚症状を的確に訴えることが難しく、本症がNocturnal agitation behaviorの原因のひとつになることも念頭におくべきである⁴⁰⁾。

(2) レビー小体型認知症

レビー小体型認知症(Dementia of Lewy bodies: DLB)は、ADに次いで多い神経変性疾患による認知症である。幻視(具体的で詳細な内容、繰り返しみられる)、注意と覚醒レベルの変動を伴う動揺性の認知機能障害、パーキンソニズム、うつ症状、RBD、自律神経症状(例:心臓交感神経障害)、一過性の原因不明の意識消失、繰り返す転倒や失神などがみられる。本症におけるRBDの頻度は68~80%と高率に合併を認め、2017年に発表された本症の新診断基準において、RBDは示唆的の症状から中核症状になった。またRBDのPSG所見でみられる「筋緊張低下を伴わないレム睡眠」(RWA)が指標的バイオマーカーとして位置付けられ、RBDが本症の診断に重要視されるようになった⁴¹⁾。

③ 運動障害疾患

(1) パーキンソン病

パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)において、Tandbergらのcommunity-based studyによると本症の60%に不眠が認められると報告された⁴²⁾。PDにおいて良質な睡眠を確保することは、治療において睡眠効果(sleep benefit)を得るうえで重要である⁴³⁾。またPDにおけるRBDの頻度は15~65%と報告されており、RBDはPDの非運動症状のひとつであり、かつ本症のバイオマーカーとしても注目されている。本症における不眠の発症要因には、加齢に伴う睡眠の変化に、一次性要因として、PD病理による睡眠覚醒系に関わる神経核の変化(視床皮質系覚醒系や睡眠覚醒やレム睡眠の発現に関与する間脳・脳幹部の神経調節系の変性)、二次性要因に運動症状(夜間の無動、筋固縮、振戦、早朝ジストニア)と自律神経症状(夜間頻尿、起立性低血圧)、三次的要因にドパミン治療合併症(wearing off現象、ジスキネジア)のほか、睡眠時無呼吸、うつや不安などの併存もあげられ、睡眠関連疾患であるRLS、PLMS、OSA、RBDの併存も重要である⁴⁴⁾。PSG所見は、患者対照研究によると微小覚醒(arousal)や覚醒時間の増加、総睡眠時間の短縮、睡眠効率の低下があるが、随伴

表7 パーキンソン病 (PD) の不眠に対する原因・病態別治療

症候・原因	治療
不眠	
入眠困難	プロチゾラム, ゴピクロン, ゴルピデム
頻回の中途覚醒・早朝覚醒	フルニトラゼパム
中途覚醒・熟眠障害	エスゾピクロン
病態別の治療	
夜間の運動症状	レボドパ, ロチゴチン, ロピニロール徐放薬
抑うつ症状	ノルトリプチリン, SSRI, プラミベキソール
抗PD薬の治療合併症	抗PD薬の調整
夜間頻尿	D1受容体作動性ドパミンアゴニスト 排尿筋過反射: オキシブチニン, フラボキサート塩酸塩
OSA (重症例)	CPAP療法
RLS	ドパミンアゴニスト (プラミベキソール, ロチゴチン), カバペンチン エナカルビル, クロナゼパム
RBD	クロナゼパム

するイベントでは, RBD, PLMS, OSA を併存することがある⁴⁵⁾.

PDの不眠に対する病態別治療を表7に示す. 薬物療法では, 高齢者では中途覚醒時の転倒による外傷や翌日への持ち越しを防ぐためにも, 筋弛緩作用の少ない短時間型睡眠薬を選択する⁴⁶⁾. 海外でのランダム化比較試験の報告ではエスゾピクロンが中途覚醒回数の減少と睡眠の質の向上に期待できると報告されている⁴⁷⁾. 病態別の治療では, 夜間の運動症状に対しレボドパの就寝前内服, ロチゴチン⁴⁸⁾ やロピニロール徐放薬⁴⁹⁾, 抗パーキンソン病 (PD) 薬の治療合併症による不眠には抗パーキンソン病 (PD) 薬の調整を行う⁴⁴⁾. 抑うつ症状に対しては, 病態により各種抗うつ薬やプラミベキソールが選択される⁴⁴⁾. 夜間頻尿には, D1受容体作動性ドパミンアゴニスト, 排尿筋過反射に対してはオキシブチニン, フラボキサート塩酸塩などが用いられる⁴⁴⁾. また, RLSに対し, ドパミンアゴニスト (プラミベキソール, ロチゴチン), カバペンチン エナカルビル, クロナゼパム⁴⁴⁾, RBDに対しクロナゼパム⁴⁴⁾, 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の重症例ではCPAP療法が適応になる⁵⁰⁾.

結 語

本稿では, 睡眠と不眠・不眠症全般, 高齢者の睡眠の特徴と不眠への対応の留意点, および高齢者に多い神経疾患でみられる不眠について, 最新の知見を含めて概説した. 高齢者の疾病予防, 併存疾患のコントロール,

QOLの向上のためにも, 良質な睡眠をとることが重要である. 高齢化社会を迎えるにあたり, 不眠など睡眠に関連した主訴で医療機関を受診する患者がますます増加するものと思われる. 日常診療において, 睡眠や不眠に対する正しい知識をもち対応してゆくことの必要性を強調したい.

文 献

- 1) Dam TT, Ewing S, Ancoli-Israel S, et al : Osteoporotic Fractures in Men Research Group. : Association between sleep and physical function in older men : the osteoporotic fractures in men sleep study. J Am Geriatr Soc **56** : 1665-1673, 2008.
- 2) Stone KL, Ancoli-Israel S, Blackwell T, et al : Actigraphy-measured sleep characteristics and risk of falls in older women. Arch Intern Med **168** : 1768-1775, 2008.
- 3) Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, et al : Osteoporotic Fractures in Men Study Group. : Sleep disturbances and risk of falls in older community-dwelling men : the outcomes of Sleep Disorders in Older Men (MrOS Sleep) Study. J Am Geriatr Soc **62** : 299-305. 2014.
- 4) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL : American Academy of Sleep Medicine **24** : 726-731,

- 2014.
- 5) Saper CB, Chou TC, Scammell TE : The sleep switch : hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* **24** : 726-731, 2001.
 - 6) Richardson GS : The human circadian system in normal and disordered sleep. *J Clin Psychiatry* **66 Suppl 9** : 3-9, 2005.
 - 7) Lavie P : Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **63** : 414-425, 1986.
 - 8) 三島和夫 (編) : 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. 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. じほう, 東京, 2014.
 - 9) Kleitman N : The evolutionary theory of sleep and wakefulness. In : *Sleep and Wakefulness revised and enlarged edition*, The University of Chicago Press, Chicago, p367, 1963.
 - 10) Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. : Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* **152** : 604-619, 1966.
 - 11) Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al : Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals : developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* **27** : 1255-1273, 2004.
 - 12) Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, et al : Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. *J Epidemiol* **15** : 1-8, 2005.
 - 13) Liu X, Uchiyama M, Kim K, et al : Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. *Psychiatry Res* **93** : 1-11, 2000.
 - 14) 内山 真 (編), 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版, じほう, 東京, 2012.
 - 15) Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al : Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* **4** : 487-504, 2008.
 - 16) Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al : National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations : methodology and results summary. *Sleep Health* **1** : 40-43, 2015.
 - 17) 谷口充孝 : 治療薬物療法. *CLINICIAN* **12 NO. 606** : 82-87, 2012.
 - 18) Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al : Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults : An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* **13** : 307-349, 2017.
 - 19) 宮本雅之 : Q1 ベンゾジアゼピン系睡眠薬と認知症 糖尿病患者にも処方することの多いベンゾジアゼピン系睡眠薬と認知症との関係について教えてください. 糖尿病の療養指導 Q&A プラクティス **34** : 198-200, 2017.
 - 20) 宮本雅之 : 【むずむず脚症候群を適切に治療する】 むずむず脚症候群の疫学と発症機序. *日本医事新報* (0385-9215) **4821** : 28-35, 2016.
 - 21) Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al : International Restless Legs Syndrome Study Group : Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria : updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* **15** : 860-873, 2014.
 - 22) Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, et al : Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls : a comparative observational study. *Sleep* **30** : 861-865, 2007.
 - 23) 日本神経治療学会 治療指針作成委員会 (編) : 標準的神経治療 : Restless legs 症候群. *神経治療学* **29** : 73-109, 2012.
 - 24) Figorilli M, Puligheddu M, Ferri R : Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease and Periodic Limb Movements in Sleep in the Elderly with and without Dementia. *Sleep Med Clin* **10** : 331-342, 2015.
 - 25) 宮本雅之, 宮本智之, 井上雄一, 他 : 睡眠関連運動障害 (SRMD) の診断・治療・連携ガイドライン. *睡眠医療* **2** : 290-295, 2008.
 - 26) Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, et al : Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol* **11** : 28, 2011.
 - 27) Summary of Recommendations for the long-term treatment of RLS/WED from an IRLSSG Task Force.
 - 28) 宮本雅之, 宮本智之 : レム睡眠行動異常症. *睡眠医学アトラス 検査と臨床*, 野沢胤美 (編), 真興交易 (株) 医書出版部, 東京, pp82-89, 2012.
 - 29) Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, et al : The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord* **22** : 2386-2393, 2007.
 - 30) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al : The

- REM sleep behavior disorder screening questionnaire : validation study of a Japanese version. *Sleep Med* **10** : 1151-1154, 2009.
- 31) Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al : Standards of Practice Committee : American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* **6** : 85-95, 2010.
- 32) Leppavuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, et al : Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* **14** : 90-97, 2002.
- 33) Mayer G, Jennum P, Riemann D, et al : Insomnia in central neurologic diseases--occurrence and management. *Sleep Med Rev* **15** : 369-378, 2011.
- 34) Johnson KG, Johnson DC : Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients : a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* **6** : 131-137, 2010.
- 35) Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al : Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* **37** : 2317-2321, 2006.
- 36) Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, et al : Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly : role of long-term continuous positive airway pressure treatment : a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* **186** : 909-916, 2012.
- 37) Dauvilliers Y : Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med* **8 Suppl 4** : S27-34, 2007.
- 38) Panossian LA, Avidan AY : Sleep Disorders in Neurologic Practice : A Case-based Approach. *Neurol Clin* **34** : 565-594, 2016.
- 39) Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, et al : Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders : a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* **33** : 50-58, 2012.
- 40) Rose KM, Beck C, Tsai PF, et al : Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia. *Sleep* **34** : 779-786, 2011.
- 41) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* **89** : 88-100, 2017.
- 42) Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K : A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* **13** : 895-899, 1998.
- 43) Marsden CD : "On-off" phenomena in Parkinson's disease. In : Rinne UK, Klinger M, Stamm G, editors, *Parkinson's disease : current progress, problems and management*, Amsterdam, Elsevier, pp241-254, 1980.
- 44) 宮本雅之, 平田幸一, 鈴木圭輔, 他 : Parkinson 病における睡眠障害の病態とその対応. *神経治療* **31** : 166-170, 2014.
- 45) Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S, et al : Sleep and Parkinson's disease : a review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord* **27** : 1729-1737, 2012.
- 46) 日本神経学会 (監修) : *Parkinson 病治療ガイドライン 2011*, Parkinson 病治療ガイドライン作成委員会 (編), 医学書院, 東京, pp146-151, 2011.
- 47) Menza M, Dobkin RD, Marin Het al : Treatment of insomnia in Parkinson's disease : a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord* **25** : 1708-1714, 2010.
- 48) Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al : Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* **26** : 90-99, 2011.
- 49) Dusek P, Busková J, Růžicka E, et al : Effects of ropinirole prolonged-release on sleep disturbances and daytime sleepiness in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* **33** : 186-190, 2010.
- 50) Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, et al : Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep* **37** : 177-185, 2014.