

各論 10

睡眠-覚醒障害

要約

本項では精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦における睡眠-覚醒障害の診断と治療の基本指針について解説する。本ガイドでは約80種類ある睡眠-覚醒障害のなかから、妊産婦に合併しやすいいくつかの代表的疾患を取り上げた。精神疾患を合併している場合、精神症状に影響を与えうる睡眠-覚醒障害治療薬については慎重に選択すべきであるし、精神状態によっては実施が難しい治療も含まれる。患者ごとに判断が求められる。また、治療の基本方針については本項IIに記載したが、胎児、乳児への影響を考慮した薬物選択については本項IIIで解説した。治療上の有益性が母体や児への危険性を上まわると判断される場合にのみ慎重に投与すべきである。

- I. **妊娠・出産に伴う睡眠の変化**：周産期には身体的・心理的要因から睡眠構造に特有の変化が生じ、眠気や倦怠感、種々の身体不調の原因となりうるため、睡眠衛生指導を積極的に行うことが望ましい。
- II. **睡眠-覚醒障害の病態と臨床症状**：周産期にはいくつかの睡眠-覚醒障害が高率に合併し、時に母体と児に悪影響を及ぼしうるため、適切な診断を行い、必要に応じて治療介入を行うことを検討することが望ましい。妊産婦で頻度の高い睡眠-覚醒障害として、不眠症、睡眠関連呼吸障害、睡眠関連運動障害群（レストレスレッグス症候群、睡眠関連下肢こむらがり）などが挙げられる。
- III. **睡眠障害治療薬の児と母体に及ぼす影響**：睡眠障害に用いられる抗不安薬・睡眠薬のほとんどは、通常用量において胎児・乳児に影響しないが、小児科も含めた情報共有を行う。

I. 妊娠・出産に伴う睡眠の変化

妊娠期間には徐波睡眠（深いノンレム睡眠）の減少，中途覚醒の増加など睡眠の質が低下するため，日中の眠気や疲労が生じやすい¹⁾。

1. 第1三半期

プロゲステロンの傾眠作用，夜間頻尿，吐気，腰痛やその他の身体的不快感（乳房の圧痛やヒリヒリ感など）などによる睡眠の質の低下のために日中の眠気が強まり，睡眠パターンが多相性になる。

2. 第2三半期

女性ホルモンの変化に順応し睡眠も一時的に正常化しますが，後期になると体重増加に伴ういびき，胸焼け，不規則な子宮収縮（ブラクストン・ヒックス収縮）などにより睡眠の質は再び低下する。

3. 第3三半期

大部分の妊産婦は頻尿，不規則な子宮収縮，下肢こむらえり，背部痛，関節痛，手根管症状などにより安眠できない。さらに分娩や育児への不安や悩みなども加わる。また，第3三半期には睡眠関連呼吸障害（sleep related breathing disorders：SBD），レストレスレッグス症候群（restless legs syndrome：RLS）などが合併しやすい。

4. 出産期（陣痛と分娩後）

分娩前日の夜は睡眠時間が短くなり，約3割の妊産婦が覚醒している。またマタニティブルーの大部分で不眠を伴う。

このような睡眠機能の変化，およびそれに重乗した不眠症，睡眠関連呼吸障害，睡眠関連運動障害は，いくつかの周産期合併症と関連しており，母体および胎児の健康状態に影響を与えるため，睡眠衛生指導や個別の疾患の治療など，可能な限り第1三半期に対応することが望ましい。具体的な睡眠衛生指導の内容については厚生労働省『健康づくりのための睡眠指針2014』¹⁶⁾が参考になる（PDFで入手可能）。本ガイドに沿って定型的な初期対応を行っても症状の改善が認められない場合には，精神科医もしくは日

本睡眠学会睡眠医療認定医²⁵⁾などにコンサルテーションを行う。

以下，周産期に合併しやすい代表的な睡眠-覚醒障害の臨床症状と治療方針について解説する。

II. 睡眠-覚醒障害の病態と臨床症状

1. 不眠症

約8割の妊産婦が妊娠経過中の一部もしくは全期間にわたり不眠症に罹患し，夜間の不眠症状とそれによる日中機能障害（眠気，疲労，イライラ，集中力の欠如など）を呈する。不眠の苦痛は大きく妊産婦のメンタルヘルスにも大きく影響するが，特に精神疾患を合併している場合には，再燃・再発の前駆症状であったり，不眠自体が精神症状の悪化を招いたりするため看過しないよう注意する。

治療で最初に行うべきことは，不眠の原因となる就床習慣やカフェイン摂取などの睡眠衛生上の問題を解決することである¹⁶⁾。妊産婦の多くは児への影響を心配し，薬物療法には消極的であることが多い。症状の強い例では睡眠薬による薬物療法が行われることがあるが，その際は投薬のメリットとデメリットを慎重に検討し，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与する。国内，欧米のガイドラインともに，長期使用時の安全性が最重視されており，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬，メラトニン受容体作動薬，オレキシン受容体拮抗薬が推奨されている^{22,31,33)}。ベンゾジアゼピン系睡眠薬の依存症がある場合には，長時間作用型薬剤を使用して漸減する。ただし，その場合でも医学的に可能な限り短期間に使用を限定することが望まれる³⁸⁾。バルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬は不眠症状の治療に用いないことが望まれる。

2. 睡眠関連呼吸障害（SBD）

妊娠による気道粘膜の充血，咽頭径の狭窄に加え，機能的残気量の低下や酸素消費量の増加によりSBDが発症または悪化する。妊娠中のSBDは，妊産婦の妊娠高血圧症候群，妊娠糖尿病，早産，帝王切開，術後創部合併症^{15,27)}，新生児の低体重やNICUへの入院，周産期死亡のリスクの増加と関連している^{2,4,32,39)}。また肥満は閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea：OSA）のリスクを高める¹⁴⁾。OSAを有する妊産婦は，心筋症，肺水腫，うっ血性心不

全、子宮摘出術、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病、入院期間の長期化や集中治療室への入院のリスクが高い²⁾。また、OSAによる母体の低酸素が胎盤機能不全を生じると、胎児もまた酸素欠乏に陥り、胎児発育不全を生じる可能性がある。

SBDのリスクが高い妊産婦に対しては、健診時などにおける問診や体重および血圧管理、生活習慣改善のためのアドバイスを行う。可能であれば簡易無呼吸検査装置か経皮的動脈血酸素飽和度モニターなどでスクリーニングを行う。必要に応じて睡眠ポリグラフ検査を行い、専門医による治療の要否を検討する。OSAに対しては持続性気道陽圧 (continuous positive airway pressure : CPAP) や下顎前方固定装置の使用など非薬物療法が第一選択肢になる。CPAPは妊産婦に対しても安全に用いることができ⁹⁾、かつ妊娠高血圧症候群を合併した妊産婦の降圧療法としても有効であり⁸⁾、妊娠転帰の改善をもたらす³⁰⁾。

3. 睡眠関連運動障害群

RLSは夜間に下肢や上肢に生ずる異常感覚により不眠が生ずる疾患で、むずむず脚症候群とも呼ばれる。国内の調査によれば、約2割の妊産婦が本症を有し、妊娠の進行に伴って有病率が高まる³⁵⁾。以下の4つの特徴がすべてそろえば診断される。①下肢や上肢を動かしたくなる強い衝動、②ムズムズ、電撃痛などと表現される症状、③上下肢を動かすことで症状が軽減、④夕方～夜間に出現もしくは増悪する。脳内のドーパミン機能低下、妊娠期の葉酸欠乏や鉄欠乏、エストロゲン高値、妊娠に伴う血流不全による下肢への代謝産物の蓄積などが原因となりうる¹⁹⁾。本症を増悪させる嗜好品 (カフェイン、ニコチン、アルコール) を避け、ストレッチ、下肢マッサージ、指圧、湿布 (温・冷)、カイロ、適度な運動や歩行などの非薬物療法が推奨される¹⁾。鉄欠乏性貧血が疑われれば鉄剤の投与を行う。本症が疑われる場合、貧血がなくても血清フェリチンを測定し、50 µg/L以下の場合、鉄剤の投与を行う。本症の標準的治療薬であるプラミペキソールやロチゴチン (ドーパミン受容体作動薬) の胎児先天異常との関連性を示した報告はないが、低プロラクチン血症を惹起する可能性があり、妊娠・授乳中の使用は避けるのが望ましい^{3,10,13,24)}。症状が強い例については、クロナゼパムや電位依存性カルシウムチャネル作動薬であるガバペンチンエナカルビルの使用を検討する。ただし、クロナゼパムは適応外処方であること、ガバペンチンエナカルビルについては製造販売後臨床試験

ではプラセボ群との差は認められなかったことに留意する。

睡眠関連下肢こむらがえりは不随意に突然起きる有痛性の筋収縮であり、特に第3三半期によく認められる。有病率は妊娠前の10%から妊娠に伴い増大し、第3三半期では70%以上まで増加する¹⁸⁾。本症は通常は良性であるが、症状が強い場合には睡眠やQOLに影響するため治療を要することがある²¹⁾。治療に先立ち、多くの妊産婦が経験する生理的現象であることを説明し不安を緩和する。睡眠時に下肢を暖かく保つように指導する。カルバマゼピン、フェニトイン、ガバペンチンエナカルビルの有効性が報告されており、妊婦にはマグネシウムが勧められる²¹⁾。頻回で長期間続く場合には、カルシウム欠乏や閉塞性動脈血栓症などの可能性もあるため精査する。睡眠関連下肢こむらがえりに対する芍薬甘草湯^{しやくやくかんぞうとう}、牛車腎気丸^{ごしゃじんきがん}の有効性が報告されているが、妊娠に伴う本症に対する有効性と安全性に関するエビデンスは乏しい。

III. 睡眠障害治療薬の児と母体に及ぼす影響

睡眠障害に用いられる抗不安薬・睡眠薬のほとんどは、通常用量において胎児・乳児に影響しないが、小児科も含めた情報共有を行う。

GABA_A受容体作動薬 (ベンゾジアゼピン受容体作動薬) であるベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と胎児先天異常との関連性を示した報告はない^{3,7,10,13,24)}。妊娠末期に使用した場合は新生児薬物離脱症候群に注意する必要がある。さらに、連日の大量使用あるいは過量使用時は新生児筋弛緩症のリスクが高くなることから、小児科とも情報を共有し、新生児蘇生や観察が可能な施設で分娩および新生児管理を行う³⁷⁾。児が母乳を介して摂取する薬量はごく少量 (例：ゾルピデムの母乳中検出量は母体の0.004~0.019%) であることから適応用量での授乳は可能であるが²⁹⁾、乳児の鎮静や哺乳量低下による体重減少などの有無を観察する。

メラトニン受容体作動薬は、適応用量において胎児・乳児に影響しない。授乳中は乳児の鎮静や哺乳量低下による体重減少などの有無を観察する。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) では、他剤と比較して妊娠中の使用は安全であると評価されているが、ヒトでの情報が少ないことに留意して使用の是非を検討する^{3,10,13,24)}。

オレキシン受容体拮抗薬は、適応用量において胎児に影響しないが、動物実験で母体血中より母乳中濃度が高かつ

たという報告がある²³⁾。ヒトでの情報が少ないことに留意して使用の是非を検討する。

催眠鎮静系抗うつ薬の1つであるノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant : NaSSA) のミルタザピンや四環系抗うつ薬と胎児先天異常との関連性は否定されている^{3,6,10,13,20,24)}。GABA_A受容体作動薬などと同様に新生児薬物離脱症候群や新生児筋弛緩症のリスクに留意する必要がある。適応用量での授乳は可能である (例: ミルタザピンおよびマプロチリンの相対乳児摂取量は1.6~6.3%および1.4%) が、乳児の鎮静や哺乳量低下による体重減少などの有無を観察する必要がある。

バルビツール酸系睡眠薬のフェノバルビタールは、胎児先天異常との関連性について明らかになっていない^{11,36)}。その他のバルビツール酸系や非バルビツール酸系睡眠薬と胎児先天異常との関連性を示した報告はない^{3,10,13,24)}。GABA_A受容体作動薬と同様に新生児薬物離脱症候群や新生児筋弛緩症のリスクに留意する。例えばペントバルビタールの相対乳児摂取量は1.78% (通常10%未満は授乳可) と計算され¹²⁾、適応用量での授乳は可能であるが、乳児の鎮静や哺乳量低下による体重減少などの有無を観察する必要がある。薬剤の特性から体内に蓄積する可能性を否定できないため、長期使用例では児の成長や発達の観察も必要となる。ブロムワレリル尿素、ブロモバレリル尿素および抱水クロラルについて、安全性を確保する情報は十分でないが、適応用量において胎児・乳児に影響しない^{3,10,13,24)}。ただし、バルビツール酸系、非バルビツール酸系睡眠薬、ブロムワレリル尿素、ブロモバレリル尿素および抱水クロラルは国内外の不眠症診療ガイドライン^{22,25,33)}で推奨されておらず原則として使用を控えることが望まれる。

妊産婦の不眠に対して用いられる漢方薬において、抑肝散^{よくかんさん}は妊娠・授乳中の使用を否定する報告はない³⁴⁾。一方、加味逍遙散^{かみしょうようさん}や柴胡加竜骨牡蛎湯^{さいこかりゅうこつぼれいとう}は成分である牡丹皮^{ぼたんび}や大黃^{だいおう}に子宮収縮作用があることから、切迫流産加療中の妊婦に対しては可能であれば他剤を選択する。

RLS治療薬の主流であるドパミン作動薬の胎児先天異常との関連性を示した報告はないが、添付文書上使用禁忌とされ、低プロラクチン血症を惹起する可能性もあることから、妊娠・授乳中の使用は避けるのが望ましい^{3,10,13,24)}。一方、ガバベンチンエナカビルは、まだ情報が少ないものの適応用量であれば国際レストレスレッグス症候群研究

グループのガイドラインにおいても妊娠・授乳中の使用が許容されているが、乳児の鎮静や哺乳量低下による体重減少などの有無を観察する必要がある^{17,26)}。

妊娠中の睡眠時無呼吸症候群に対するCPAP治療は、いくつかの介入試験で有効性が認められ、現時点において有害事象は認められない^{5,28)}。

文献

- 1) Balsarak, B. I., Lee, K. : Sleep Disturbances and Sleep-Related Disorders in Pregnancy. Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed (ed by Kryger, M. H., Roth, T., et al.). Elsevier Health Sciences, Missouri, 2010
- 2) Bourjeily, G., Danilack, V. A., Bublitz, M. H., et al. : Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes : a national cohort. Sleep Med, 38 ; 50-57, 2017
- 3) Briggs, G. G., Towers, C. V., Forinash, A. B., et al. : Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 12th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2021
- 4) Brown, N. T., Turner, J. M., Kumar, S. : The intrapartum and perinatal risks of sleep-disordered breathing in pregnancy : a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 219 (2) ; 147-161.e1, 2018
- 5) Carnelio, S., Morton, A., McIntyre, H. D. : Sleep disordered breathing in pregnancy : the maternal and fetal implications. J Obstet Gynaecol, 37 (2) ; 170-178, 2017
- 6) Djulus, J., Koren, G., Einarson, T. R., et al. : Exposure to mirtazapine during pregnancy : a prospective, comparative study of birth outcomes. J Clin Psychiatry, 67 (8) ; 1280-1284, 2006
- 7) Dolovich, L. R., Addis, A., Vaillancourt, J. M., et al. : Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft : meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ, 317 (7162) ; 839-843, 1998
- 8) Edwards, N., Blyton, D. M., Kirjavainen, T., et al. : Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. Am J Respir Crit Care Med, 162 (1) ; 252-257, 2000
- 9) Guilleminault, C., Palombini, L., Poyares, D., et al. : Pre-eclampsia and nasal CPAP : part 1. Early intervention with nasal CPAP in pregnant women with risk-factors for pre-eclampsia : preliminary findings. Sleep Med, 9 (1) ; 9-14, 2007
- 10) 林 昌洋, 佐藤孝道ほか編 : 実践 妊娠と薬 第2版—10,000例の相談事例とその情報—。じほう, 東京, 2010
- 11) Heinonen, O. P., Slone, D., Shapiro, S. : Birth Defects and Drugs in Pregnancy : Maternal Drug Exposure and Congenital Malformations. Publishing Sciences Group, Littleton, 1977
- 12) Horning, M. G., Stillwell, W. G., Nowlin, J., et al. : Identification and quantification of drugs and drug metabolites in human breast milk using GC-MS-COM methods. Mod Probl Paediatr, 15 ; 73-79, 1975
- 13) 伊藤真也, 村島温子編 : 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂3版。南山堂, 東京, 2020

- 14) Izci, B., Vennelle, M., Liston, W. A., et al. : Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J*, 27 (2) ; 321-327, 2006
- 15) Jaimcharyatam, N., Na-Rungsri, K., Tungsanga, S., et al. : Obstructive sleep apnea as a risk factor for preeclampsia-eclampsia. *Sleep Breath*, 23 (2) ; 687-693, 2019
- 16) 厚生労働省健康局 : 健康づくりのための睡眠指針 2014. 2014 (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047221.pdf>) (参照 2021-06-24)
- 17) Kristensen, J. H., Ilett, K. F., Hackett, L. P., et al. : Gabapentin and breastfeeding : a case report. *J Hum Lact*, 22 (4) ; 426-428, 2006
- 18) Manconi, M., Govoni, V., De Vito, A., et al. : Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*, 63 (6) ; 1065-1069, 2004
- 19) Manconi, M., Ulfberg, J., Berger, K., et al. : When gender matters : restless legs syndrome. Report of the "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med Rev*, 16 (4) ; 297-307, 2012
- 20) McElhatton, P. R., Garbis, H. M., Eléfant, E., et al. : The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol*, 10 (4) ; 285-294, 1996
- 21) Miller, T. M., Layzer, R. B. : Muscle cramps. *Muscle Nerve*, 32 (4) ; 431-442, 2005
- 22) 三島和夫, 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編 : 睡眠薬の適正使用・休業ガイドライン. じほう, 東京, 2014
- 23) MSD 株式会社 : ベルソムラ錠医薬品インタビューフォーム. 日本標準商品分類番号 87119, 2018
- 24) National Library of Medicine : Drugs and lactation database (LactMed). 2006 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>) (参照 2021-06-24)
- 25) 日本睡眠学会 (<http://www.jssr.jp/list>) (参照 2021-06-24)
- 26) Ohman, I., Vitols, S., Tomson, T. : Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation : does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia*, 46 (10) ; 1621-1624, 2005
- 27) Pamidi, S., Pinto, L. M., Marc, I., et al. : Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes : a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 210 (1) ; 52.e1-52.e14, 2014
- 28) Pamidi, S., Kimoff, R. J. : Maternal Sleep-Disordered Breathing. *Chest*, 153 (4) ; 1052-1066, 2018
- 29) Pons, G., Francoual, C., Guillet, P., et al. : Zolpidem excretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol*, 37 (3) ; 245-248, 1989
- 30) Poyares, D., Guilleminault, C., Hachul, H., et al. : Pre-eclampsia and nasal CPAP : part 2. Hypertension during pregnancy, chronic snoring, and early nasal CPAP intervention. *Sleep Med*, 9 (1) ; 15-21, 2007
- 31) Qaseem, A., Kansagara, D., Forcica, M. A., et al. : Management of chronic insomnia disorder in adults : a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 165 (2) ; 125-133, 2016
- 32) Sahin, F. K., Koken, G., Cosar, E., et al. : Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*, 100 (2) ; 141-146, 2008
- 33) Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., 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 (2) ; 307-349, 2017
- 34) 佐藤泰昌 : 働く女性の妊娠・出産・育児と漢方. *PROGRESS IN MEDICINE*, 39 (11) ; 1107-1111, 2019
- 35) Suzuki, K., Ohida, T., Sone, T., et al. : The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems. *Sleep*, 26 (6) ; 673-677, 2003
- 36) Veroniki, A. A., Cogo, E., Rios, P., et al. : Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy : a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*, 15 (1) ; 95, 2017
- 37) Wikner, B. N., Stiller, C. O., Bergman, U., et al. : Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy : neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16 (11) ; 1203-1210, 2007
- 38) World Health Organization : Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy. 2014 (<http://www.who.int/publications/i/item/9789241548731>) (参照 2021-06-24)
- 39) Xu, T., Feng, Y., Peng, H., et al. : Obstructive sleep apnea and the risk of perinatal outcomes : a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*, 4 ; 6982, 2014