

# COVID-19 感染拡大が睡眠・覚醒行動および不眠関連症候に及ぼす影響に関する国際調査状況

栗山 健一<sup>✉</sup>

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部

## 1. はじめに

COVID-19 (coronavirus disease 2019) パンデミックおよび、これに伴う社会生活様式の変化は、世界中の人々の睡眠を悪化させた<sup>1</sup>。COVID-19 は SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) を原因ウイルスとし生じる重症の呼吸・循環器症候を主とする感染症であり、2021 年 2 月時点で全世界での感染者数が 1 億人を超えるとともに死者数は 250 万人に迫り、わが国でも 40 万超の感染者数と 7000 人超の死者数が報告されている。中国武漢で COVID-19 発生が確認された 2019 年 11 月以降、パンデミックと睡眠の関連をテーマにした多くの調査研究が世界中から報告されている。(Sleep AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2)) を MeSH ターム検索式とし、PubMed を用いたタイトル検索では 74 本の研究がヒットし、PsychINFO を用いたタイトル検索では 41 本がヒットした (2021 年 2 月 18 日現在)。

## 2. 地域住民における COVID-19 パンデミック後の睡眠パターン変化

世界 49 カ国の回答者 3,062 名が 2020 年 3 月 26 日から 4 月 26 日の間に任意で参加した、Mandelkorn ら (2021) による国際 Web 調査によると、調査を完了した 2,562 名 (84%、45.2±14.5 歳、女性 68%) において、回答者の約 4 割が COVID-19 パンデミック前と比較し自覚的な睡眠の質が低下したと回答した。睡眠薬の消費量は約 2 割増加し、不眠の有病率も増加していることが窺えた。こうした睡眠変化の要因として、ロックダウン (都市封鎖) に伴う社会的孤立、運動・活動量の低下、生活様式の変化、性差 (女性)、年齢 (31~45 歳) が、多変量解析により抽出された<sup>1</sup>。

COVID-19 が初めて確認された中国において、世界最大級の睡眠クラウドソーシングデータベース

(Sleep as Android) を利用した報告がある。2011 年から 2019 年の 1,628 名のデータを基準として、2019 年 12 月 30 日から 2020 年 3 月 8 日までの 563 名の中国人ユーザーの睡眠パターンの変化を推定したところ、武漢検疫停止法が発効した 2020 年 1 月 23 日以降に、平日の睡眠時間が平均約 20 分増加し、睡眠開始時刻が平均約 30 分後退したが、週末の睡眠パターンには有意な変化を認めなかった<sup>2</sup>。

中国の次に感染が拡大した欧州において、イタリア在住者 1,310 名 (23.91±3.60 歳、女性 880 名、労働者 501 名、大学生 809 名) を対象とし、2020 年 3 月 24 日から 3 月 28 日の間に実施された Web 調査<sup>3</sup> がある。2 月第 1 週 (ロックダウン直前) と調査前週 (ロックダウン 2 週目) とを比較すると、ロックダウン直前は就寝時間近くにデジタルメディアの使用が増えたが、睡眠行動 (就寝時刻、床上時間、起床時刻) に有意な影響が認められなかったのに対し、ロックダウン中は就寝時刻と起床時刻が後退し、床上時間が延長した。睡眠に費やす時間が総じて増加したにもかかわらず、自覚的な睡眠の質が低下するとともに、睡眠困難 (入眠困難、中途・早朝覚醒) の訴えも増加し、うつ、不安、ストレス症状の強度と関連した<sup>3</sup>。Assirem ETS (イタリア睡眠医学研究教育協会) によるウェブ調査<sup>4</sup> では、睡眠時間の軽度減少とともに、睡眠相の後退 (1~2 時間程度)、中途・早朝覚醒の増加、Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) 得点の低下、悪夢の増加、および睡眠薬使用の増加を報告しており、睡眠関連障害の増加を示唆している<sup>4</sup>。2020 年 3 月末のロックダウン前と 5 月 17 日の 2 週間のロックダウン終了直後に、1,005 名を対象として実施されたフランスでの Web 調査<sup>5</sup> では、2 週間の自宅隔離後に睡眠困難の訴えが増加し (49%→74%)、この訴えは女性の方が男性よりも多く (31% vs. 16%)、18 から 34 歳までの若年者は 35 歳以上の中~高齢者よりもわず

✉ kenichik@ncnp.go.jp

かに訴えが多かった(79% vs. 72%)。若年者の60%、中～高齢者の51%が、これらがロックダウンに伴う自宅隔離によって増加したと報告し、睡眠薬の使用頻度も増加した(16%→41%)<sup>5</sup>。

中国、欧州に次いで感染が拡大した北米において、COVID-19 パンデミック前(2019年春)を基準とし、パンデミック中の2時点(2020年春と2020年夏)で収集した1,222名の米国学生(ヒスパニック系94%)データ<sup>6</sup>によると、パンデミック中のPSQI得点および不眠症有病率は有意に増加しなかった。しかし、パンデミック中は就寝時刻と起床時刻が有意に後退し、睡眠時間は有意に延長した。パンデミック中の時点間でPSQI総得点は有意差を認めなかったが、PSQIの下位項目個別得点をみると入眠潜時の延長、睡眠薬使用量の増加、睡眠効率の低下が認められた<sup>6</sup>。2020年4月3日から2020年6月24日までの間、5,525名(女性67.1%、55.6±16.3歳)を対象としたカナダにおけるWeb調査においても、起床時刻はパンデミック前の推定値と比較して有意に後退した。Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16)により評価された睡眠困難(入眠困難、中途・早朝覚醒)の発生率は、パンデミック前の36.0%からパンデミック中の50.5%に有意に増加した。睡眠行動変化プロファイルにより「睡眠時間の短縮」、「睡眠遅延」、「睡眠時間の延長」の3つのサブグループが同定され、「睡眠時間の短縮」と「睡眠遅延」のサブグループには、より多くの睡眠困難と心理的変化が見られた。睡眠困難の出現には、性差(女性)、慢性疾患(多)、雇用(有)、家族内役割(多)、起床時刻(早)、ストレスレベル(高)が、アルコール使用量の増加やテレビ視聴時間の延長と独立して関連した<sup>7</sup>。

これらの調査から、SARS-CoV-2感染への不安・恐怖と独立して、日常環境の変化およびロックダウンの影響を受けた社会的孤立や生活様式の変化が、睡眠行動および臨床的睡眠関連症候の発生・増加に影響していることが窺える。さらに、睡眠困難症候の出現危険度は、女性、若年者に高く、ロックダウン後の睡眠相後退と睡眠時間減少が、心理的ストレスの増加と独立して影響している可能性が窺える。

### 3. COVID-19 医療従事者における睡眠への影響

COVID-19患者の治療・ケアに直接関わる医療従事者の精神健康(不安、抑うつ、不眠)を調査するために、救急病棟、感染症病棟、集中治療室の医療従事者206名を含む441名の医療従事者を対象として、2020年3月3日から17日の間に行われたポーランドの調

査研究では<sup>8</sup>、年齢、性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喘息、自己免疫疾患、喫煙の有無で調整した回帰分析の結果、不安(GAD-7)やうつ(PHQ-9)とともに、Insomnia Severity Index (ISI)で評価した不眠リスクが高いことが示された<sup>8</sup>。

中国武漢市で2020年1月から2月の間に、COVID-19患者を治療した医療従事者180名を対象に行われた1ヶ月間の横断的観察調査の結果、医療従事者が受ける社会的支援レベルが高まると、医療従事者のPSQI得点は低下、自己効力感は向上することが報告された。不安とストレスの程度は相互に関連し、PSQI得点と自己効力感に負の影響を与えた。不安、ストレス、自己効力感は社会的支援とPSQI得点に関連する媒介変数であった<sup>9</sup>。これは、社会的支援が医療従事者の孤立を和らげ、ストレス等に影響された睡眠の悪化を防ぐ可能性を示唆している。

パンデミックの最盛期(2020年3月1日から4月30日)にスペインで実施された、COVID-19患者のケアに直接関わる医療従事者100名のPSQI得点、ISI得点および自己申告に基づく睡眠関連症候の出現を一般集団と比較した質問紙調査<sup>10</sup>においても、医療従事者群でPSQI高得点者の比率が有意に高く、不眠および悪夢、夢遊病、睡眠恐怖症等のパラソムニア出現率が高いことが示された。また、この調査では多重ロジスティック回帰により、シフト勤務が不眠およびパラソムニア出現の重大なリスク因子として報告されている<sup>10</sup>。

これらの感染ハイリスク群である医療従事者における結果は、感染への恐怖・不安が不眠症およびストレス関連睡眠障害の危険因子として作用することを明確に示している。2020年2月に中国で実施された、COVID-19感染および濃厚接触が確認されたことによる医療的隔離を受けた者14,505名のWeb調査でも、睡眠関連問題が顕著であることが報告されており<sup>11</sup>、上記関連性を明確に支持している。他方で、シフト勤務を行う医療従事者が睡眠障害ハイリスク群であることは、ロックダウンに伴う睡眠・覚醒パターンの乱れも、上記疾患のリスク因子として作用する可能性を支持する。

### 4. 概日リズム睡眠・覚醒パターンと COVID-19 パンデミック

ロックダウンに伴う自宅隔離期間中の、睡眠および概日リズムに影響を与える要因(光暴露や運動等)を調査したフランスにおける調査研究<sup>12</sup>では、1777名(女性77%、25～54歳が72%)のうち47%が隔

離期間中の自覚的な睡眠の質低下を報告した。ロジスティック回帰による睡眠の質低下と関連する因子は、睡眠時間の減少、就寝時刻の後退、早起き、睡眠・覚醒パターンの不規則性増加、日中の光曝露の減少、夜間のデジタルメディア使用増加であった<sup>12</sup>。

2020年3月末から4月にかけて中国で行われた、COVID-19パンデミック前後の夜間睡眠、昼寝(Nap)、生活習慣、感情安定性における変化に関するWeb調査<sup>13</sup>では、前述の他研究結果と共通する、睡眠・覚醒リズムの後退、睡眠時間と入眠潜時の延長が示された。さらに、昼寝を従来通り取っている群では、昼寝が減った群、昼寝が増えた群に比べて睡眠・覚醒パターンの変動が有意に小さく、夜間睡眠における覚醒時刻、就床時刻、睡眠時間、睡眠潜時いずれにおいても、パンデミック前後の変化を減少させる効果を示していた。その上、昼寝を従来通り取っている群では、生活習慣や感情の安定性が他の群に比べて有意に良好であった<sup>13</sup>。本結果は、直接効果か、ストレス軽減を介した効果か明らかではないが、習慣的昼寝が概日リズム睡眠・覚醒パターンを安定させる上で有効である可能性を示唆する。

COVID-19パンデミック禍において、概日リズム睡眠・覚醒パターンを安定化させる上で、メラトニンの有用性が提唱されている。メラトニンによる概日リズム睡眠・覚醒障害治療効果に関してはエビデンスが多く示されているが、パンデミックに伴う自宅隔離環境下において、睡眠相の後退を予防する効果に関しては、時差障害を予防する効果<sup>14</sup>、ICUにおけるせん妄予防効果や睡眠の質改善効果を考慮すると<sup>15</sup>、期待ができるかもしれない。メラトニンは概日リズム睡眠・覚醒障害に対する治療至適容量において高度な安全性が確認されており、COVID-19の主病巣となる呼吸器機能の抑制作用等がないメラトニンは、特に高齢者においては予防的投与の有用性が推測されている<sup>15</sup>。

さらに、SARS-CoV-2によって誘発される呼吸器障害の病態において、過剰な炎症、酸化、および過剰な免疫応答が病理に寄与している可能性を考慮すると、メラトニンは高い安全性を有する抗炎症・抗酸化分子でもあることから、COVID-19重症患者の上記病態を鎮静化するとともに、不安感の軽減や鎮静の誘導<sup>16</sup>、睡眠の質向上、そして概日リズム睡眠・覚醒パターンの安定化を介し、COVID-19重症患者の治療に重大な貢献をする可能性が窺える<sup>17</sup>。本効果検証に関してすでに臨床試験が計画されており<sup>18</sup>、SARS-CoV-2に曝露されるリスクの高い医療従事者におけるCOVID-19の予防薬としての有効性も期待されてい

る。

## 5. COVID-19 影響下での睡眠健康維持

我々の生活はCOVID-19パンデミックにより大きく変容した。自分自身がSARS-CoV-2に感染する、もしくは他者にSARS-CoV-2を感染させる不安・恐怖を、常時抱えて日々を過ごすようになった。多くの経済活動が影響を受け、経済的不安に苛まれる者も増加した。人々は強制的・自主的に外出機会を減らしたことで、自然光に暴露される時間も減少し、日常活動強度も著しく減少した。他者との面会、交流も制限を受け、特に多人数で直接交流する社会的接触が著しく減少した。こうした慢性的な不安要素、様々な生活様式の変化を受け入れざるを得ない状況下において、睡眠は早期より影響を受ける健康因子として注目され、前述した多くの調査により実態が明らかとされつつある。

自宅で長時間過ごす状況下で、健康な睡眠を確保するためには、概日リズム睡眠・覚醒パターンを維持することが重要である。これには、高照度光曝露時間長・タイミングをより一層意識し、午前中に自然光を浴びる時間を確保するとともに、夜間の人工照明を避け、睡眠・覚醒相の後退を予防することが重要である。睡眠・覚醒相の後退予防には、覚醒時の不安・恐怖緩和も重要な課題であり、特に夕方以降の不安・恐怖は、就寝時の覚醒度低下を阻害し、入眠時刻の後退を促進する要因となるとともに、中途覚醒の増加や総睡眠時間の減少をもたらさう。このため、夜間・就寝前のCOVID-19関連ニュース視聴・Web検索は、照明曝露による概日リズム後退への影響および不安増幅の両側面から避けるべきである。覚醒時の身体活動量を確保することも重要な課題である。日中の適度な運動は、概日リズム振幅を増強することで、入眠および睡眠持続を促すとともに、不安・ストレスの緩和を介し睡眠改善に貢献する。睡眠健康の悪化は、長期的に様々な身体的・精神的健康を障害するため、COVID-19の影響が長期化する場合には、予防対策を強調すべきポイントと思われる。

## 参考文献

1. Mandelkorn, U. *et al.* Escalation of sleep disturbances amid the COVID-19 pandemic: a cross-sectional international study. *J Clin Sleep Med* **17**, 45-53 (2021).
2. Lee, P. H., Marek, J. & Nalevka, P.

- Crowdsourced smartphone data reveal altered sleep/wake pattern in quarantined Chinese during the COVID-19 outbreak. *Chronobiol Int* **37**, 1181-1190 (2020).
3. Cellini, N., Canale, N., Mioni, G. & Costa, S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res* **29**, e13074 (2020).
  4. Innocenti, P., Puzella, A., Mogavero, M. P., Bruni, O. & Ferri, R. Letter to editor: CoVID-19 pandemic and sleep disorders-a web survey in Italy. *Neurol Sci* **41**, 2021-2022 (2020).
  5. Beck, F. *et al.* Covid-19 health crisis and lockdown associated with high level of sleep complaints and hypnotic uptake at the population level. *J Sleep Res* **30**, e13119 (2021).
  6. Benham, G. Stress and sleep in college students prior to and during the COVID-19 pandemic. *Stress Health*, 1-12 (2020).
  7. Robillard, R. *et al.* Profiles of sleep changes during the COVID-19 pandemic: Demographic, behavioural and psychological factors. *J Sleep Res* **30**, e13231 (2021).
  8. Wańkiewicz, P., Szylińska, A. & Rotter, I. Assessment of Mental Health Factors among Health Professionals Depending on Their Contact with COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health* **17**, 5849 (2020).
  9. Xiao, H., Zhang, Y., Kong, D., Li, S. & Yang, N. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Med Sci Monit* **26**, e923549 (2020).
  10. Herrero San Martin, A. *et al.* Sleep characteristics in health workers exposed to the COVID-19 pandemic. *Sleep Med* **75**, 388-394 (2020).
  11. Xue, Z. *et al.* Sleep problems and medical isolation during the SARS-CoV-2 outbreak. *Sleep Med* **70**, 112-115 (2020).
  12. Hartley, S. *et al.* [The effects of quarantine for SARS-CoV-2 on sleep: An online survey]. *Encephale* **46**, S53-s59 (2020).
  13. Dai, W., Zhou, J., Li, G., Zhang, B. & Ma, N. Maintaining normal sleep patterns, lifestyles and emotion during the COVID-19 pandemic: The stabilizing effect of daytime napping. *J Sleep Res*, e13259 (2021).
  14. Herxheimer, A. & Petrie, K. J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd001520 (2002).
  15. Zambrelli, E., Canevini, M., Gambini, O. & D'Agostino, A. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? *Sleep Med* **70**, 111 (2020).
  16. Hansen, M. V., Halladin, N. L., Rosenberg, J., Gögenur, I. & Møller, A. M. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2015**, CD009861 (2015).
  17. Kleszczyński, K., Slominski, A. T., Steinbrink, K. & Reiter, R. J. Clinical Trials for Use of Melatonin to Fight against COVID-19 Are Urgently Needed. *Nutrients* **12**, 2561 (2020).
  18. García, I. G. *et al.* A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **21**, 466 (2020).