

2-1 睡眠障害・睡眠ポリグラフデータバンク構築研究

主任研究者 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
栗山 健一

総括研究報告

1. 研究目的

睡眠ポリグラフ (Polysomnography: PSG) 検査は睡眠中の脳活動 (脳波) をはじめとした各種生理情報の観察に極めて優れたモダリティとして1980年代より活用されている。日本国内では研究機器として導入された後に、1990年代後半より本格的に臨床に応用され、全国の拠点施設を中心に臨床診断・評価ツールとして活用されている。様々な睡眠障害の診断、重症度評価に寄与する客観指標 (バイオマーカー) として有用性が示唆されているものの、正確な評価のための検査施行には一泊以上の入院を要することから、継続的な運用は一部の専門機関に留まる。このため、PSGが臨床診断上必須とされる疾患は一部の睡眠障害にとどまり、不眠症等の臨床表現型を主たる診断指標とする疾患や睡眠障害を高頻度に併発する精神疾患への応用を含め、バイオマーカーの開発と連動したさらなる適応拡大が期待されている。このため、本研究では日本国内の主要なPSG実施機関と連携した睡眠障害・PSGデータバンクを構築し、上記課題を達成するための基盤構築を目的とする。

本データバンク構築により、睡眠障害の診断・重症度評価を客観的なPSG指標に基づくものに発展させ、より詳細な生理学的病態の解明、睡眠薬や過眠症治療薬の不適切処方を減少させること等が可能となる。また、精神・神経疾患の客観的診断マーカーの開発にも寄与可能であり、病態解明の進歩にも貢献することが期待される。

将来的には、携帯型脳波計・PSG機器を用いた睡眠データの集積も行い、従来のPSGデータとの整合性を確認し、自宅で簡便に行えるPSG検査の臨床・研究実用化を目指し、客観的診断手法の普及・社会実装および、大規模コホートデータの収集に基づく、睡眠指標の標準化を実現させる。

研究事業は以下の2ステップで行う。

【睡眠障害・PSGデータバンク構築】

国内で大規模にPSG検査を実施している医療・研究機関と提携し、わが国初にして最大の睡眠障害・PSGデータバンクを構築する。NCNP内にデータファイルサーバもしくはNAS (Network Attached Storage)を整備し、提携する医療・研究機関よりPSGデータおよび、これに紐づいた睡眠障害患者背景情報・関連生体データを収集するシステムを構築する。連携医療機関のアクセス権限やアクセス情報をNCNPで管理し、多施設データを用いた臨床研究を行う中核施設として運営を行う。運営資金は、外部資金獲得も併せて行い、獲得資金規模に応じて連携医療・研究機関数を順次増加させていく。

初期連携機関は、関東地区最大のPSG実施施設である睡眠総合ケアクリニック代々木 (東京医科大学睡眠学講座と連携) をはじめとし、日本大学医学部附属板橋病院睡眠センター、秋田大学大学院医学系研究科病態制御医学系精神科学講座、久留米大学神経精神医学講座の東北、九州地方のPSG中核施設で構成される4施設とする。

【睡眠障害バイオマーカー開発】

収集したPSGデータおよびこれに紐づくメタデータを用い、診断・病態評価において客観的指標に乏しい睡眠障害、精神障害の客観指標を開発する。連携機関ごとに臨床研究課題を設定し、全研究機関より収集したデータを用い、全機関で協議を重ねながら各課題を遂行する。初期課題設定として、各機関に以下のような研究テーマを割り振る。NCNP: PSGデータに基づく不眠症診断カテゴリ開発、概日リズム睡眠・覚醒障害および過眠症性障害におけるPSG関連診断・病態指標の開発。東京医科大学: 周期性四肢運動と異常レム睡眠 (REM sleep without atonia) の臨床的意義の検討。日本大学: うつ病に合併する睡眠障害の生理学的解析。秋田大学: PSGデータに基づく不眠症診断カテゴリ開発。久留米大学: 特発性過眠症をはじめ眠気の生理学的指標としての睡眠ポリグラフ

マーカーの開発。

2. 研究組織

主任研究者

栗山 健一 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

分担研究者

井上 雄一 東京医科大学睡眠学講座

鈴木 正泰 日本大学医学部精神医学系

三島 和夫 秋田大学大学院医学系研究科精神
科学講座

小曾根基裕 久留米大学医学部神経精神医学講
座

3. 研究成果

I. 睡眠障害・睡眠ポリグラフデータバンク構築 (栗山・井上・鈴木・三島・小曾根)

NCNP に PSG データサーバを設置し、各共同研究施設とネットワークを通じてデータのアップロードが可能なシステムを構築する。運営・管理は睡眠・覚醒障害研究部が行う。共同研究施設が有する既存の PSG データおよび、今後実施する PSG 検査の結果データを、共通フォーマット (European Data Format: EDF) 形式で収集する。また、睡眠障害患者の臨床情報、背景情報に関するメタデータは、Electronic Data Capture (EDC) システムを利用し管理する。EDC と PSG データサーバ情報の紐づけは、暗号化の後、当部担当者により厳重に管理する。各施設の PSG データは、個人情報情報を匿名化したのちに、順次アップロードされるが、ダウンロードの権限は NCNP 睡眠・覚醒障害研究部におかれ、共同研究施設との協議の後、研究課題ごとに必要なデータに限りダウンロード権限を付与する。

EDC データは、「精神疾患レジストリの構築・統合～」研究と可能な限り共通化し、相互連結可能なデータバンク運営を目指す。

現在、各施設が保有・管理している臨床・研究 PSG データおよびメタデータを本データベースに格納

することとともに、今後施行するデータに関しても順次データベースに組み込んでいく。

データバンク運営委員会を組織し、データバンク運営の方針及び、PSG・EDC 共通フォーマットの策定を行った。PSG データの共通フォーマットを全施設で共有し、既存 PSG データの EDF 形式への変換が可能であるかを各施設で試行している。精神疾患レジストリ研究に準じた臨床情報、背景情報の共通フォーマットを作成し、共同研究施設と共有済みである。各施設の情報を共通フォーマットに落とし込む中で、問題点の確認を慎重に行っている。既存データ研究においては、新たにデータを追加収集することが不可能であるために、共通フォーマットは精神疾患レジストリ研究に準ずるが、すでにある資料のみを収集することしかできない限界がある。既存 PSG データのサーバー構築を行い、稼働準備が整った。研究予算の都合上、オンラインでアップロードしリアルタイムに共有するシステムは難しく、一時的に手動輸送によるデータ蓄積・配分するシステムを構築したが、今後の外部予算獲得が叶った場合に、順次オンラインシステムへの移行を可能にするための工夫を加えている。

前向きで PSG データを蓄積する研究に関しては、できる限りオンラインサーバで運用できるよう設計を進めている。また、この研究においては、新たなデータ採取も可能であることから、精神疾患レジストリ研究と同等のデータセットを収集していく計画を検討しており、既存データ研究と 2 階建て構造とすることを決めた。

II. 睡眠障害バイオマーカーの開発

① ナルコレプシー スペクトル障害におけるメタボリック症候群関連合併症の実態について (井上)

睡眠時随伴症 (特にレム睡眠行動障害) および、睡眠関連運動障害 (特に周期性四肢運動) における、PSG 関連バイオマーカーを開発するため、周期性四肢運動がメタボリック症候群と関連することに注目し、周期性四肢運動を好発し、メタボリック症候群の合併頻度が比較的高い疾患である、ナルコレプ

シースペクトラム障害 [ナルコレプシー type1 (NT1), type2 (NT2), 特発性過眠症 (IH)] における、メタボリック症候群関連合併症 (MRD; 高血圧、糖尿病、脂質異常症) の存在について検討した。

対象者の年齢は NT1 (50.7±14.4 歳) が、NT2 (45.8±7.8 歳)、IH (45.5±9.6 歳) より有意に高かった。肥満度 [body mass index (kg/m²); BMI] も、NT1 (26.7±4.4) が、NT2 (24.1±2.1)、IH (24.1±4.3) より有意に高かった。3 群間で性別分布には差はみられなかった。MRD 関連合併症は NT1 (58.5%) で他の 2 群より有意に合併率が高く (特に高血圧)、NT2 (39.8%) と IH (45.6%) 間に差はなかった。しかし、NT2 を HLADQB1*0602 陽性群 (NT2P: 36 例) と陰性群 (NT2N: 47 例) に群分け比較したところ、MRD 合併率は NT2P (55.6%) が、NT2N (27.7%) より有意に高かった。多重ロジスティック回帰分析の結果、NT1 での MRD 合併の有意な関連要因は高年齢と BMI 上昇であったが、NT2 においては BMI 上昇と HLADQB1*0602 陽性であった。また IH においては、唯一年齢が有意な関連要因であった。閉塞性睡眠時無呼吸頻度ならびに周期性四肢運動頻度は MRD の合併と関連しなかった。

MRD の合併には加齢要因が最も強く関わり、次いでオレキシン分泌欠損に伴う基礎代謝量低下や自律神経調節障害が関わることを示唆された。周期性四肢運動と閉塞性睡眠時無呼吸は MRD 合併には直接関与しないが、これらによる睡眠分断は夜間高血圧増悪を促すことより、2 次的な関与は否定できないと思われる。

② うつ病に合併する睡眠障害の PSG バイオマーカー開発のための予備調査 (鈴木)

うつ病においては睡眠障害を高頻度に認め、中でも不眠は 8 割以上の患者で合併する。うつ病ではレム睡眠圧の上昇といった疾患特異的な睡眠異常を認めることから、PSG をバイオマーカー開発に利用できる可能性は以前から提唱されていたが、必要なデータ数を収集することは困難であった。

うつ病の診断、重症度評価、治療反応性、予後予

測などに有用な指標を同定する。PSG データの解析に当たっては、睡眠構築に関する一般的な睡眠指標のほか、帯域別パワー値も使用する。

過去 10 年間に日本大学医学部附属板橋病院では 3026 件の PSG、463 件の反復測定睡眠潜時検査 (MSLT) を行なっており、これらをバンクに提供する方針である。

上記と並行して、日本大学が保有しているうつ病患者の既存睡眠脳波データ (簡易睡眠脳波計で取得) を用いて、抗うつ治療の反応予測因子の探索を行った。短期で抗うつ効果が得られる覚醒 (断眠) 療法を入院環境で受けた 31 名の抑うつ状態患者の治療前の睡眠脳波と治療効果との関連を検討した。ハミルトンうつ病評価尺度にて 50% 以上の改善を反応と定義したところ、24 名が反応した。反応群は非反応群と比較し、睡眠脳波上、入眠までの時間 (入眠潜時) が短く、REM 睡眠が短かった。スペクトル解析では、反応群で REM 睡眠中の β 波活動が低かった。うつ病治療の反応予測に睡眠脳波の利用は可能であると考えられた。また、睡眠脳波指標のうち REM 睡眠関連指標が反応予測上重要であることが示唆された。

③ 睡眠時間誤認に基づく不眠症病態、および日中機能障害との関連評価 (三島)

主観的/客観的睡眠状態の乖離 (SSM) は原発性不眠症および精神疾患に伴う二次性不眠症患者における病態マーカーとしての意義が指摘されている。SSM は客観的睡眠が改善しているにもかかわらず主観的な睡眠評価が低く留まる病態像で、薬物療法が奏功せず難治性である。睡眠薬の多剤併用・長期投与に陥る主な原因一つであり、その抑止の観点からも SSM のリスク要因分析、臨床診断および治療法の開発が求められている。PSG および臨床データを活用して、不眠症患者の日中機能 (認知・社会、気分) の障害に関わる睡眠特性を抽出し、その病態を解明するための課題の一つとして、不眠症の SSM と治療反応性の関係を自施設のデータを活用し予備調査を行った。

1) 主観および客観的睡眠パラメータの関連性

TST ($r=0.700, p<.01$)、WASO ($r=0.141, p<.01$)、SL ($r=0.266, p<.01$) のいずれにおいても主観的および客観的睡眠パラメータとの間には強い正の相関が認められた。大部分の被験者では客観的 TST が主観的 TST を下回った。この現象が一般的な睡眠認知の特徴であるのか(非臨床的不眠者では TST を主観的に長く感じる)、FS-760 の解析アルゴリズムの特性(睡眠中の体動を覚醒と過剰評価)であるのか、ゴールドスタンダード指標である脳波を用いた検証を要する。

2) 主観および客観的睡眠パラメータの乖離

非不眠群では主観的 TST が 6.64 時間、客観的 TST が 5.66 時間であった。それに対して、不眠群では主観的 TST が 6.27 時間、客観的 TST が 5.49 時間であった。すなわち、不眠群では非不眠群との客観的 TST の差分(10.2 分短い)に比較して主観的 TST の差分(22.2 分短い)が有意に大きく、客観的睡眠パラメータに比較して主観的睡眠評価が低いことが明らかになった。

3) 不眠症状と日中機能障害との関係

不眠群ではその他の 2 群に比較して、以下の日中機能(精神、身体、QOL)が有意に低下していた: SF-8 の精神的サマリースコア ($F=55.247, df=2/490, p<.01$)、身体的サマリースコア ($F=20.867, df=2/490, p<.01$)、SDISS ($F=51.140, df=2/492, p<.01$)、QOL-I ($F=84.255, df=2/492, p<.01$)、ESS ($F=21.215, df=2/493, p<.01$)、CES-D ($F=58.743, df=2/484, p<.01$)、K6 ($F=57.62, df=2/492, p<.01$)。また、HAS が有意に高く ($F=29.831, df=2/493, p<.01$)、過覚醒傾向を示した。

4) TST の誤認と日中機能障害との関係

TST の誤認(主観と客観の差分)の平均±SD で 3 群に分類した。TST の誤認が大きい(TST を短く主観評価する)群では、その他の群に比較して、AIS が有意に高得点であったほか ($F=4.853, df=2/493, p<.01$)、以下の日中機能(精神、身体、QOL)が有意に低下していた: ESS ($F=3.256, df=2/497, p<.05$)、CES-D ($F=4.246, df=2/488, p<.05$)、K6 ($F=3.400, df=2/496, p<.05$)。

以上の結果から、AIS が 6 点以上の不眠群では非

不眠群に比較して、客観的睡眠パラメータよりも睡眠状態を低く自己評価する傾向(SSM)が確認された。また、不眠および睡眠状態誤認の両者は日中機能障害と関連していた。

④ 特発性過眠症における眠気の生理学的指標としての睡眠ポリグラフマーカーの開発(小曾根)

過眠を生じる疾患には中枢性過眠症、睡眠呼吸障害、睡眠不足症候群に加え、概日リズム睡眠・覚醒障害、気分障害や発達障害、精神疾患など多様な疾患が挙げられる。中でも、特発性過眠症には客観的指標を用いた診断基準がないことから、他の過眠を生ずる疾患を除外することで診断される。また睡眠呼吸障害において持続陽圧呼吸などによる治療後 PSG 睡眠指数が回復しても眠気が残る(残遺眠気)ケースがあり、その病態は明らかでない。

本研究では多施設の PSG データを集積し、日中の眠気については主観的・客観的尺度(MSLT)を用いて、PSG データから得られる睡眠指数、k 複合数、紡錘波数、周波数解析値、自律神経活動指数(心拍変動による)などあらゆる指標との相関を検討することにより、より強く関連する因子を抽出し、疾患特異的なものと過眠の程度に関連するものを抽出、その病態解明や、客観的な診断、治療効果判定に精度の高い指標を見いだすことを目標とする。

睡眠障害・PSG データバンクから過眠症を呈する疾患(ナルコレプシー、特発性過眠症、周期性過眠症、睡眠時無呼吸など)でかつ MSLT とエプワース眠気尺度も実施しているものを抽出し、データ解析する。約 1000 件のデータが集まることが予想され、各々につき従来法による睡眠解析、周波数分析、CAP 解析、紡錘波数解析、心拍変動値解析を実施する予定とした。

III. まとめ

日本国内の主要な PSG 実施機関と連携した睡眠障害・PSG データバンクを構築し、上記課題を達成するための基盤構築を進めている。データバンク共通フォーマットを確定し、全施設でのフィージビリティを確認している。すでに一部のデータは各施設

で格納可能な形態に変換し、保存・整理を進めている。収集した PSG データおよびこれに紐づくメタデータは、診断・病態評価において客観的指標に乏しい睡眠障害、精神障害の客観指標開発研究に使用する。

連携機関ごとに臨床研究課題を設定し、全研究機関より収集したデータを用い、全機関で協議を重ねながら各課題を遂行していく。

倫理面における配慮の状況（生命倫理・安全対策等の遵守）

研究の実施に当たっては、被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることを最優先として、「臨床研究に関する倫理指針」、国立精神・神経医療研究センター「ヒトを対象とする医学系研究に関する業務手順書」および「人体から取得された試料及び情報等の保管に関する手順書」に従って、研究の遂行ならびに個人情報取り扱いを行っている。

研究成果

論文 計（42）件 うち査読付論文（32）件

1. Matsui K, Inada K, Kuriyama K, Yoshiike T, Nagao K, Oshibuchi H, Akaho R, Nishimura K. Prevalence of circadian rhythm sleep-wake disorder in outpatients with schizophrenia and its association with psychopathological characteristics and psychosocial functioning. *J Clin Med* 10(7): 1513, 2021. doi.org/10.3390/jcm10071513
2. Matsui K, Kuriyama K, Kobayashi M, Inada K, Nishimura K, Inoue Y. The efficacy of add-on ramelteon and subsequent dose reduction of benzodiazepine derivatives/Z-drugs for the treatment of sleep-related eating disorder and night eating syndrome: a retrospective analysis of consecutive cases. *J Clin Sleep Med*. 2021 Mar 11. doi: 10.5664/jcsm.9236. Online ahead of print.
3. Nishikawa K, Kuriyama K, Yoshiike T, Yoshimura A, Okawa M, Kadotani H, Yamada N. Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Subjective-Objective Sleep Discrepancy in Patients with Primary Insomnia: A Small-Scale Cohort Pilot Study. *Int J Behav Med*. Feb 24, 2021. doi: 10.1007/s12529-021-09969-x. Online ahead of print.
4. Matsuno S, Yoshiike T, Yoshimura A, Morita S, Fujii Y, Honma M, Ozeki Y, Kuriyama K. Contribution of somatosensory and parietal association areas in improving standing postural stability through standing plantar perception training in community-dwelling older adults. *J Aging Phys Act*. Ahead of Print, 2021. doi.org/10.1123/japa.2020-0130
5. Inagaki T, Kudo K, Kurimoto N, Aoki T, Kuriyama K. A case of prolonged catatonia caused by Sjögren's syndrome. *Case Reports in Immunology*. 2020 Nov 3;2020:8881503. doi: 10.1155/2020/8881503. eCollection 2020.
6. Matsui K, Kuriyama K, Yoshiike T, Nagao K, Ayabe N, Komada Y, Okajima I, Ito W, Ishigooka J, Nishimura K, Inoue Y. The effect of short or long sleep duration on quality of life and depression: an internet-based survey in Japan. *Sleep Med* 76: 80-85, 2020.
7. Matsui K, Komada Y, Nishimura K, Kuriyama K, Inoue Y. Prevalence and Associated Factors of Nocturnal Eating Behavior and Sleep-Related Eating Disorder-Like Behavior in Japanese Young Adults: Results of an Internet Survey Using Munich Parasomnia Screening. *J Clin Med* 9(4): 1243, 2020. doi: 10.3390/jcm9041243.
8. Yoshiike T, Kuriyama K, Nakasato Y, Nakamura M. Mutual relationship between somatic anxiety and insomnia in maintaining residual symptoms of depression. *Journal of Behavioral and Cognitive Therapy* 30(2): 83-93, 2020. Doi: 10.1016/j.jbct.2020.03.012
9. Kawamura A, Yoshiike T, Yoshimura A, Koizumi H, Nagao K, Fujii Y, Takami M, Takahashi M, Matsuo M, Yamada N, Kuriyama K. Bright light exposure augments cognitive behavioral therapy for

- panic and posttraumatic stress disorders: a pilot randomized control trial. *Sleep and Biological Rhythms* 18(2): 101-107, 2020.
10. Sasai-Sakuma, T, Takeuchi N, Asai Y, Inoue Yuichi, Inoue Yosuke: Prevalence and clinical characteristics of REM sleep behavior disorder in Japanese elderly people. *SLEEP* 2020 Aug 12;43(8):zsaa024. doi: 10.1093/sleep/zsaa024.
 11. Kayaba M, Matsushita T, Enomoto M: Kanai C, Katayama N, Inoue Y, Sasai-Sakuma T: Impact of sleep problems on daytime function in school life: a cross-sectional study involving Japanese university students. *BMC Public Health* 2020 Mar 20;20(1):371. DOI: 10.1186/s12889-020-08483-1.
 12. Kärppä M, Yardley J, Pinner K, Filippov G, Zammit G, Moline M, Perdomo C, Inoue Y, Ishikawa K, Kubota N: Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep*. 2020 Sep 14;43(9): zsaa123. DOI: 10.1093/sleep/zsaa123.
 13. Narahara-Eno Y, Fukuda T, Taga H, Nakayama H, Inoue Y, Tsuiki S: Gradual reduction in the STOP score in patients with obstructive sleep apnea undergoing oral appliance therapy. *J Prosthodont Res*. 2020 Oct 9. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_20_00118.
 14. Furihata R, Saitoh K, Otsuki R, Murata S, Suzuki M, Jike M, Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M. Association between reduced serum BDNF levels and insomnia with short sleep duration among female hospital nurses. *Sleep Medicine*, 2020 Apr, 68: 167-172, doi: 10.1016/j.sleep.2019.12.011.
 15. Kaneko Y, Suzuki M, Konno C, Saitoh K, Furihata R, Kaneita Y, Uchiyama M. Association between Typus melancholicus and depressive symptoms: a Japanese general population survey. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press, doi: 10.1111/pcn.13157.
 16. Nagai K, Kaneko Y, Suzuki M, Teramoto H, Morita A, Kamei S, Watanabe Y, Okada M, Uchiyama M, Multimodal visual exploration disturbances in Parkinson's disease detected with an infrared eye-movement assessment system, *Neuroscience Research*, in press, DOI: doi: 10.1016/j.neures.2019.11.003.
 17. Kanamori T, Suzuki M, Kaneko Y, Yakada K, Kubo H, Uchiyama M: Severe fatigue due to valproate-induced hypothyroidism in a case of bipolar disorder. *Annals of General Psychiatry*, 2020 Sep, 19: article number 49, doi: 10.1186/s12991-020-00299-y. eCollection 2020.
 18. Ichiba T, Suzuki M, Aritake S, Uchiyama M: Periocular skin warming promotes body heat loss and sleep onset latency: a randomized placebo-controlled study, *Scientific Reports*, 2020 Nov, 10: 20325, doi: 10.1038/s41598-020-77192-x.
 19. Miidera H, Enomoto M, Kitamura S, Tachimori H, Mishima K. Association Between the Use of Antidepressants and the Risk of Type 2 Diabetes: A Large, Population-Based Cohort Study in Japan. *Diabetes Care*. 2020;43:885-893.
 20. Yuge K, Nagamitsu S, Ishikawa Y, Hamada I, Takahashi H, Sugioka H, Yotsuya O, Mishima K, Hayashi M, Yamashita Y. Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders. *BMC Psychiatry*. 2020;20:445.
 21. Enomoto M, Kitamura S, Tachimori H, Takeshima M, Mishima K. Long-term use of hypnotics: Analysis of trends and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;62:49-55.
 22. Abe T, Mishima K, Kitamura S, Hida A, Inoue Y, Mizuno K, Kaida K, Nakazaki K, Motomura Y, Maruo K, Ohta T, Furukawa S, Dingel DF, Ogata K. Tracking intermediate performance of vigilant attention using multiple eye metrics. *Sleep*. 2020;10.

23. Ozone M, Shimazaki H, Ichikawa H, Shigeta M: Efficacy of Yokukansan Compared with Clonazepam for REM Sleep Behavior Disorder: A Preliminary Retrospective Study . PSYCHOGERIATRICS 2020; doi:10.1111/psyg.12563.
24. Chiba S, Yagi T, Ozone M, Matsumura M, Sekiguchi H, Ganeko M, Uchida S, Nishino S: High rebound mattress toppers facilitate core body temperature drop and enhance deep sleep in the initial phase of nocturnal sleep. PLOS ONE 2018; doi: 10.1371/journal.pone.0197521.1.
25. Ozone M, Chiba S, Itoh H: How much does a single sleep lecture have effect on sleep-related cognition of voluntary participants? SLEEP BIOL RHYTHMS 15:179-182, 2017.
26. Ozone M, Kuroda A, Yagi T, Iwashita M, Harada Y, Harada D, Itoh H: A preliminary study of the effects of menstrual cycle on sleep instability using cyclic alternating pattern method. SLEEP BIOL RHYTHMS 14:405-408, 2016.
27. Kondo H, Ozone M, Ohki N, Sagawa Y, Yamamichi K, Fukuju M, Yoshida T, Nishi C, Kawasaki A, Mori K, Kanbayashi T, Izumi M, Hishikawa Y, Nishino S, Shimizu T: Association between Heart Rate Variability, Blood Pressure and Autonomic Activity in Cyclic Alternating Pattern during Sleep. SLEEP 37:187-194, 2014.

分担研究課題名：ナルコレプシー スペクトル障害におけるメタボリック症候群関連合併症の実態について

分担研究者：井上雄一^{1), 2), 3)}

研究協力者：谷岡洗介^{1), 2), 3)} 柳原万里子^{1), 2), 3)} 普天間国博³⁾

所属施設：1) 東京医科大学睡眠学講座 2) 睡眠総合ケアクリニック代々木 3) 神経研究所付属睡眠学研究室

緒言

睡眠時の行動障害（特にレム睡眠行動障害）、運動障害（特に周期性四肢運動）、中枢性過眠症における睡眠ポリグラフ指標ならびに関連マーカー、合併症のデータベースを作成し、相互の関係ならびに日中機能への影響を調べ、縦断的な予後の解析を行う。本年度は、周期性四肢運動がメタボリック症候群と関連することに注目し、周期性四肢運動を好発し、しかもメタボリック症候群の合併頻度が比較的高いとされる疾患である、ナルコレプシースペクトラム障害すなわちナルコレプシーtype1 (NT1)¹⁾、type2 (NT2)、特発性過眠症 (IH) について、メタボリック症候群関連合併症 (MRD; 高血圧、糖尿病、脂質異常症) の存在について検討した。

方法

睡眠総合ケアクリニック通院中の上記 3 疾患カテゴリー患者のうち MRD の有病率が上昇する 35 歳以上の症例 (NT1 94 例、NT2 83 例、IH 57 例) について、人口動態学的な指標、MRD の罹患の有無とこれに関連した服薬情報、睡眠ポリグラフ検査での閉塞性睡眠時無呼吸のイベント頻度 (無呼吸低呼吸指数; AHI で表記) と周期性四肢運動頻度 (周期性四肢運動指数で表現)、NT2 に関してはナルコレプシーに特異的なヒト白血球抗原 (HLADQB1*0602) の陽性/陰性を調査した。これらを元に MRD の陽性率と MRD (高血圧、糖尿病、脂質異常症いずれか) の陽性に関連した背景指標を探索した。なお、MRD の定義としては、高血圧については、収縮期/拡張期血圧が 140/90 mmHg 以上か降圧剤服用、糖尿病については HbA1c が 6.5% 以上か血糖降下剤の服用、脂質異常症については血清 LDL コレス

テロール 140mg/dL 以上、HDL コレステロール 40 mg/dL 以下または中性脂肪 150 mg/dL 以上のいずれかとした。

結果

対象者の年齢は NT1 50.7 (±14.4) 歳、NT2 45.8 (±7.8) 歳、IH 45.5 (±9.6) 歳と、NT1 群が他の 2 群より有意に高かった。肥満度 (body mass index; BMI) に関しても、それぞれ 26.7 (±4.4), 24.1 (±2.1), 24.1 (±4.3) kg/m² と NT1 群が他の 2 群より高かった。3 群間で性別分布には差はみられなかった。

MRD 関連合併症は NT1 群で他の 2 群より有意に高かったが (特に高血圧)、NT2 群と IH 群の間で差異はみられなかった (それぞれ 58.5%、39.8%、45.6%)。しかしながら、NT2 を HLADQB1*0602 陽性群 (NT2P 36 例) と陰性群 (NT2N 47 例) に分割したところ、NT2P での MRD 合併率は 55.6%、NT2N でのそれは 27.7% で両群間に有意差がみられた。多重ロジスティック回帰分析において NT1 での MRD の存在の有意な関連要因は高年齢と BMI 上昇であったが、NT2 においては BMI 上昇と HLADQB1*0602 陽性が有意であった。また IH においては、唯一年齢が有意な関連要因であった。これらの 3 疾患群において、閉塞性睡眠時無呼吸頻度ならびに周期性四肢運動頻度は MRD の存在と一定の関連を有していなかった。

考察

ナルコレプシースペクトラム障害では、MRD とこれに由来する心血管合併症が中年期以降での死亡率の上昇と関わっていることが指摘されている²⁾。その中で IH においては、MRD の合併状況は一般人口とほぼ同水準であり、しかも一般人口と同様年齢上昇が MRD 発現に関連していると考えられた。NT1 で MRD が高率であったのは年齢が若干高く肥満度が高かったことが関与していると思われ、この肥満度上昇には本疾患でのオレキシン分泌欠損により基礎代謝が低下していたことが影響していたと推測された³⁾。また、オレキシンノックアウトマウスにおいて、夜間睡眠中の血圧上昇が生じるという過去の研究⁴⁾が示すように、オレキシン分泌欠落が自律神経調節に影響を及ぼしている可能性も考慮すべきであろう。興味深い所見として、NT2 においては、肥満とは独立して HLADQB1*0602 陽性が MRD と関連していた。HLADQB1*0602 陽性がオレキシン分泌欠損と強く関連すること⁵⁾を考えると、この陽性所見はオレキシン分泌の低下に伴う代謝低下と自律神経への作用を介して MRD 発現に関与している可能性があるものと推測された。なお、

周期性四肢運動と閉塞性睡眠時無呼吸はナルコレプシースペクトラム障害のMRD発現には直接関与していないと思われたが、これらによる中途覚醒増加は夜間の血圧上昇に影響するため⁶⁾、MRDを有する症例では、高血圧の夜間増悪を防ぐため、対応が必要と考えられた。

結論

ナルコレプシーでは高頻度にMRDを有し、その発現には肥満の影響が関与しているので、体重管理が予防上重要と考えられる。また、NT2ではHLADQB1*0602の陽性がMRDと関連しているので、HLADQB1*0602陽性例ではMRD発現の可能性に注意する必要があるであろう。

参考文献

1. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care*. 2002;8(11 Suppl):S283-292; quiz S293-286.
2. Jennum P, Thorstensen EW, Pickering L, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity and mortality of middle-aged and elderly narcoleptics. *Sleep medicine*. 2017;36:23-28
3. Wang Z, Wu H, Stone WS, et al. Body weight and basal metabolic rate in childhood narcolepsy: a longitudinal study. *Sleep medicine*. 2016;25:139-144.
4. Bastianini S, Silvani A, Berteotti C, et al. Sleep related changes in blood pressure in hypocretin-deficient narcoleptic mice. *Sleep*. 2011;34(2):213-218.
5. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(12):1667-1673
6. Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2010;33(9):867-871

分担研究課題名：うつ病に合併する睡眠障害の生理的解析

分担研究者：鈴木正泰

研究協力者：新井行平、伊佐浩紀、金森 正、金子宜之、神津 悠、権 寧博、斎藤かおり、鈴木貴浩、武居宣尚、中山智祥、藤井伸邦（50音順）

所属施設：日本大学医学部附属板橋病院

緒言

うつ病の罹患者数は全世界で3億人を突破し、WHOは、2030年にはうつ病が疾患負荷（経済的コスト、死亡率、疾病率で計算される特定健康問題の指標）の最も高い疾患になると予想している¹⁾。そのため、診断や治療法選択、予後予測等に資するバイオマーカーの開発が強く求められているが、現時点で有用性の高い指標の開発には至っていない。

うつ病においては睡眠障害を高頻度に認め、中でも不眠は8割以上の患者で合併する²⁾。うつ病ではレム睡眠圧の上昇といった疾患特異的な睡眠異常を認めることから、PSGをバイオマーカー開発に利用するという考えは以前からあったが³⁾、通常の臨床研究の規模で安定したマーカーを開発するために必要なデータ数を収集することは困難であった。

本研究では、日本全国の複数の施設から集積された膨大なPSGデータおよび紐付けされた臨床情報を利用することにより、うつ病臨床に資する安定した生物学的マーカーの開発を目指す。

方法

過去に日本大学医学部附属板橋病院睡眠センターで収集した既存のPSGデータおよび臨床データを国立精神・神経医療研究センター（NCNP）が管理するデータサーバーにアップロードする。並行して、他の分担者の課題を含め、本事業の目標達成に適した症例のPSGデータおよび臨床情報を積極的に収集し、適宜アップロードする。

本事業に参画する施設に保管されている既存デ

ータのアップロードが終了次第、分担課題に着手する。うつ病のほか、対照として、他の精神疾患や原発性睡眠障害のPSGデータおよび紐付けされた臨床データを利用し、うつ病の診断、重症度評価、治療反応性、予後予測などに有用な指標を同定する。PSGデータの解析に当たっては、睡眠構築に関する一般的な睡眠指標のほか、帯域別パワー値も使用する。

結果

国内初のPSGデータバンクを構築するにあたり、今年度は代表研究機関（NCNP）および分担研究機関が保有している既存の睡眠検査データおよびそれと紐付けされた臨床データを集積するための方法や内容について、他の研究者と議論を重ねた。過去10年間に日本大学医学部附属板橋病院では3026件のPSG、463件の反復測定睡眠潜時検査（MSLT）を行っており、まずはこれらをバンクに提供する方針にした。本研究に参加している全医療機関が保有している過去10年間のPSGデータは、37,500件であった。

上記と並行して、日本大学が保有しているうつ病患者の既存睡眠脳波データ（簡易睡眠脳波計で取得）を用いて、抗うつ治療の反応予測因子の探索を行った。短期で抗うつ効果が得られる覚醒（断眠）療法を入院環境で受けた31名の抑うつ状態患者の治療前の睡眠脳波と治療効果との関連を検討した。ハミルトンうつ病評価尺度にて50%以上の改善を反応と定義したところ、24名が反応した。反応群は非反応群と比較し、睡眠脳波上、入眠までの時間（入眠潜時）が短く、REM睡眠が短かった。スペクトル解析では、反応群でREM睡眠中のβ波活動が低かった。

考察

国内初のPSGデータバンクを構築するための議論を進め、具体的な運用方法についてほぼ決定することができた。議論の結果を踏まえ研究計画を確定し、近日中に研究倫理申請を行う予定である。

日本大学が保有するうつ病患者の既存睡眠脳波

データの解析結果から、うつ病治療の反応予測に睡眠脳波の利用は可能であると考えられた。また、睡眠脳波指標のうち REM 睡眠関連指標が反応予測上重要であることが示唆された。以前より、うつ病では REM 睡眠の異常を特徴的に認めることが指摘されており³⁾、今後バンクデータを利用したバイオマーカー開発においても REM 睡眠に着目することが重要と考えられる。

結論

国内初にして最大の PSG データバンク構築に向けての具体的な運用方法をほぼ決定することができた。予備的検討の結果から、うつ病のバイオマーカー開発においては、REM 睡眠に着目する重要性が示唆された。

参考文献

1. World Health Organization, 2008. The global burden of disease: 2004 update. http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf (accessed 28 April 2021).
2. Sunderajan P, Gaynes BN, Wisniewski SR et al : Insomnia in patients with depression: a STAR*D report. CNS Spectr 15 : 394-404, 2010
3. Steiger A, Kimura M: Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. J Psychiatr Res 44 : 242-252, 2010

分担研究課題名:PSG データに基づく不眠症診断カテゴリー開発

分担研究者:三島和夫¹

研究協力者:工藤瑞樹¹、綾部直子²、北村真吾³

所属施設:

1. 秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座
2. 秋田大学教育文化学部地域文化学科地域社会・心理実践講座
3. 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

緒言

本研究課題では多施設共同でバンキングした PSG データおよび臨床データを活用して、睡眠-覚醒障害患者の日中機能(認知・社会、気分)の障害に関わる睡眠特性を抽出し、その病態を解明する。その課題の一つとして、アクチグラフ、標準型睡眠ポリグラフ検査および携帯型脳波計を用いて原発性不眠症および精神疾患に伴う二次性不眠症患者における主観的/客観的睡眠状態の乖離(SSM)の連続例調査を実施し、睡眠脳波、活動量、日中機能データを蓄積する。SSMは客観的睡眠が改善しているにも関わらず主観的な睡眠評価が低く留まる病態像で、薬物療法が奏功せず難治性である。睡眠薬の多剤併用・長期投与に陥る主な原因の一つであり、その抑止の観点からもSSMのリスク要因分析、臨床診断および治療法の開発が求められている。

方法

対象者:チラシ、ポスター、インターネット等を通じて被験者募集に応じた地域在住の15歳~74歳の500名(平均年齢36.6歳、男性179名)が研究に参加した。すべての参加者はWeb上での研究説明を読み書面で同意した。未成年者では保護者の同意を必須とした。

研究方法:睡眠記録は任意の2週間とし、睡眠医療プラットフォームでの睡眠ダイアリーと腰部装着型活動量計FS-760での同時記録を行った。質問紙としては以下を実施した:①デモグラフィック(年齢、性別、就業状況)、②睡眠障害簡易スクリ

ーニング、③病歴、④不眠(アテネ不眠尺度[AIS]、Sheehan Disability Scale [SDISS])、⑤眠気(エプワース眠気尺度[ESS])、⑥抑うつ(うつ病自己評価尺度[CESD、K6]、Global Seasonality Scale [GSS])、⑦睡眠状態(ピッツバーグ睡眠質問票[PSQI])、⑧朝型夜型(朝型夜型質問紙[MEQ]、ミュンヘンクロノタイプ質問紙[MCTQ])、⑨過覚醒[HAS]、⑩QOL [QOLI]。FS-760の活動量データを我々が開発したアルゴリズムに投じ、客観的総睡眠時間(TST)、客観的中途覚醒時間(WASO)、客観的睡眠潜時(SL)を算出した。また対応する主観的睡眠パラメータを睡眠医療プラットフォーム状の睡眠ダイアリーデータから算出した。AISが3点以下を不眠傾向なし(非不眠群)、4-5点を不眠傾向の疑い、6点以上を不眠傾向あり(不眠群)として群分けした。

結果

1)主観および客観的睡眠パラメータの関連性

TST ($r=0.700, p<.01$)、WASO ($r=0.141, p<.01$)、SL ($r=0.266, p<.01$)のいずれにおいても主観的および客観的睡眠パラメータとの間には強い正の相関が認められた。以降、本報告ではTSTについて解析を行った。大部分の被験者では客観的TSTが主観的TSTを下回った。この現象が一般的な睡眠認知の特徴であるのか(非臨床的不眠者ではTSTを主観的に長く感じる)、FS-760の解析アルゴリズムの特性(睡眠中の体動を覚醒と過剰評価)であるのか、ゴールドスタンダード指標である脳波を用いた検証を要する。

2)主観および客観的睡眠パラメータの乖離

非不眠群では主観的TSTが6.64時間、客観的TSTが5.66時間であった。それに対して、不眠群では主観的TSTが6.27時間、客観的TSTが5.49時間であった。すなわち、不眠群では非不眠群との客観的TSTの差分(10.2分短い)に比較して主観的TSTの差分(22.2分短い)が有意に大きく、客観的睡眠パラメータに比較して主観的睡眠評価が低いことが明らかになった。

3)不眠症状と日中機能障害との関係

不眠群ではその他の2群に比較して、以下の日中

機能（精神、身体、QOL）が有意に低下していた：SF-8 の精神的サマリースコア ($F=55.247, df=2/490, p<.01$)、身体的サマリースコア ($F=20.867, df=2/490, p<.01$)、SDISS ($F=51.140, df=2/492, p<.01$)、QOL-I ($F=84.255, df=2/492, p<.01$)、ESS ($F=21.215, df=2/493, p<.01$)、CES-D ($F=58.743, df=2/484, p<.01$)、K6 ($F=57.62, df=2/492, p<.01$)。また、HAS が有意に高く ($F=29.831, df=2/493, p<.01$)、過覚醒傾向を示した。

4) TST の誤認と日中機能障害との関係

TST の誤認（主観と客観の差分）の平均±SD で 3 群に分類した。TST の誤認が大きい（TST を短く主観評価する）群では、その他の群に比較して、AIS が有意に高得点であったほか ($F=4.853, df=2/493, p<.01$)、以下の日中機能（精神、身体、QOL）が有意に低下していた：ESS ($F=3.256, df=2/497, p<.05$)、CES-D ($F=4.246, df=2/488, p<.05$)、K6 ($F=3.400, df=2/496, p<.05$)。

考察

以上の結果から、AIS が 6 点以上の不眠群では非不眠群に比較して、客観的睡眠パラメータよりも睡眠状態を低く自己評価する傾向（SSM）が確認された。また、不眠および睡眠状態誤認の両者は日中機能障害と関連していた。

結論

一般生活者における非臨床不眠群においても睡眠状態誤認が存在し、主観的睡眠状態を低く評価する傾向が認められた。また、不眠症の存在、睡眠状態誤認の存在は日中機能の障害（QOL の低下、抑うつ）の存在）と関連していた。

今後の展開として、臨床的不眠症（病院の受診患者）を対象として、主観的／客観的睡眠状態の乖離（SSM）の実態および日中機能障害との関係について検証する。また、本研究事業で収集した PSG データおよび臨床指標（社会認知機能、QOL、抑うつ不安尺度データ）を用いて、睡眠状態誤認のリスク要因を分析する。

参考文献

1. Enomoto M, Kitamura S, Tachimori H, Takeshima M, Mishima K. Long-term use of hypnotics: Analysis of trends and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;62:49-55.
2. 三島和夫, 綾部直子. 真のエンドポイントを目指した慢性不眠症害の評価-過覚醒評価尺度とその標準化-. *臨床精神薬理*. 2020;23:507-515.

分担研究課題名：

睡眠障害・睡眠ポリグラフデータバンク構築研究
特発性過眠症をはじめ眠気の生理学的指標としての睡眠ポリグラフマーカーの開発

分担研究者：小曾根基裕

研究協力者：内村直尚，土生川光成，小鳥居望，比江嶋啓至，森裕之，和佐野研二郎，大島勇人，加藤隆郎，水木慧，瀧井稔，横山遼，藤井優樹

所属施設：久留米大学医学部神経精神医学講座

緒言

過眠を生じる疾患には中枢性過眠症、睡眠呼吸障害、睡眠不足症候群に加え、概日リズム睡眠・覚醒障害、気分障害や発達障害など精神疾患などによるものがある。その鑑別診断を行う際、睡眠呼吸障害では PSG による睡眠呼吸指数により、また睡眠不足症候群や概日リズム睡眠・覚醒障害では睡眠日誌やアクチグラフなど用いて診断が可能である。中枢性過眠症にはナルコレプシーや特発性過眠症、反復性傾眠症などが含まれるが、ナルコレプシーは髄液中のオレキシン濃度の測定や PSG と MSLT により SOREMP 検出などで診断が出来る（睡眠障害国際分類第三版）。しかし特発性過眠症には客観的指標を用いた診断基準がないため、他の過眠を生ずる疾患を除外することで診断される。また睡眠呼吸障害において持続陽圧呼吸などによる治療後 PSG 睡眠指数が回復しても眠気が残る（残遺眠気）の問題があり、その病態は明らかでない。本研究では多施設の PSG データを集積し、日中の眠気については主観的・客観的尺度（MSLT）を用いて、PSG データから得られる睡眠指数、k 複合数、紡錘波数、周波数解析値、自律神経活動指数（心拍変動による）などあらゆる指標との相関を検討することにより、より強く関連する因子を抽出し、疾患特異的なものと過眠の程度に関連するものを抽出、その病態解明や、客観的な診断、治療効果判定に精度の高い指標を見いだすことが本研究の目標である。見いだされた疾患特異的指標を用いることで、特発性過眠症を積極的に診断したり、また眠気の程度と関連する指標については、病態が不明な過眠（残遺眠気等）を客観

的に評価し、治療効果の予測や評価に用いることが出来る

方法

令和3年度は、本研究に関して当院倫理委員会申請を完了する。承認を得た後に、多施設 PSG データバンク設置を進める。その際、過去10年間の PSG および MSLT データは共通フォーマットに変換、匿名化し診療データとの紐付けが出来るように処理を行う。またデータバンクから過眠症を呈する疾患（ナルコレプシー、特発性過眠症、周期性過眠症、睡眠時無呼吸など）で MSLT とエプワース眠気尺度も行っているものを抽出し、データ解析を開始する。約1000件のデータが集まることが予想され、各々につき従来法による睡眠解析、周波数分析、CAP 解析、紡錘波数測定、心拍変動値を測定。1日5件程度処理し、1年かけて処理を終える。令和4年度は PSG データから得た各指標と MSLT 値もしくは主観的眠気尺度との関連について解析を行い、翌年の日本睡眠学会定期学術集会、米国睡眠学会で発表。その後英語雑誌に論文投稿する

結果・考察・結語

現在データ集積に向けて準備中である

参考文献

1. 米国睡眠医学会著，日本睡眠学会診断分類委員会訳．睡眠障害国際分類第3版．日本睡眠学会．2018．
2. Avellar AB, Carvalho LB, Prado GF, Prado LB. Pharmacotherapy for residual excessive sleepiness and cognition in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review and meta-analysis. Sleep medicine reviews. 2016;30:97-107.

Establishment of a Sleep Disorders and Polysomnography Databank

Principal investigator: Kenichi Kuriyama, M.D., Ph.D.

Department of Sleep-Wake Disorders, National Institute of Mental Health,

National Center of Neurology & Psychiatry

Research Objectives

Polysomnography (PSG) has been used since the 1980's as an excellent modality for observing brain activity (EEG) and other physiological information during sleep. In Japan, PSG was initially introduced as a research device, and then applied to clinical practice for diagnosis and evaluation mainly at medical institutions specializing in the treatment of sleep disorders nationwide in the late 1990s. Although PSG has been suggested to be useful as an objective indicator (biomarker) that contributes to the diagnosis and severity assessment of various sleep disorders, its operation is limited to a few specialized institutions because it requires hospitalization for more than one night for accurate evaluation. Therefore, PSG is essential for clinical diagnosis of just a few sleep disorders, and it is expected to be applied to further expansion of indications in conjunction with the development of biomarkers, including diseases for which clinical phenotype is the main diagnostic indicator, such as insomnia, and psychiatric disorders that frequently coexist with sleep disorders. Therefore, this study aims to establish a databank for sleep disorders and PSG in collaboration with major PSG operating institutions in Japan, and to build a foundation for achieving the above tasks.

The databank will make it possible to develop diagnosis and severity assessment of sleep disorders based on objective PSG indices, to elucidate physiological pathology in more detail, and to reduce inappropriate prescription of hypnotics and wake-promoting agents. It is also expected to contribute to the development of objective diagnostic markers for psychiatric and neurological disorders and to the advancement of pathological clarification.

We will also accumulate sleep data using portable electroencephalographs and PSG devices, confirm the consistency with conventional PSG data, and aim for the practical application of PSG that can be easily performed at home for clinical and research purposes in the future. We will also aim for the spread and social implementation of objective diagnostic methods and the standardization of sleep indices based on the collection of large-scale cohort data.

The research project is being collaborated with the following facilities of sleep medicine.

- A) Comprehensive Sleep Care Clinic Yoyogi (in collaboration with Tokyo Medical University)
- B) Nihon University Itabashi Hospital
- C) Akita University Graduate School of Medicine
- D) Kurume University

Research outcomes**I. Establishment of a Sleep Disorders and Polysomnographic Databank**

A PSG data server will be set up at NCNP, and a system will be established to enable data upload through the network with each collaborative research facility. The operation and management of the system will be performed by the department of Sleep-Wake Disorders. Existing PSG data from the collaborating research facilities and data from future

PSG tests will be collected in a common format (European Data Format: EDF). Metadata regarding the clinical and demographic information of patients with sleep disorders will be managed using the Electronic Data Capture (EDC) system, and the linkage between the EDC and PSG data will be strictly managed by the staff of the department of Sleep-Wake Disorders after encryption. PSG data from each facility will be uploaded sequentially after anonymization, but the department of Sleep-Wake Disorders will have the authority to download only the data necessary for each research project after consultation with the collaborating facilities.

The EDC data will be shared as much as possible with the "Establishment and Integration of a Mental Illness Registry" study, aiming to operate a databank that can be interconnected. Clinical and research PSG data and metadata currently held and managed by each facility will be stored in this database, and data to be implemented in the future will also be incorporated into the database.

We have also established the Databank Management Committee to formulate policies for the operation of the databank and a common format for PSG and EDC data. The common format for PSG data has been shared with all facilities. We have created a common format for clinical and demographic information in accordance with the Registry of Mental Illness, and have shared it with the collaborating institutions.

The server for existing PSG data has been constructed and is ready for operation. Due to research budget constraints, it is difficult to build a system for online uploading and real-time sharing, so we have temporarily built a system for storing and distributing data by manual transport. However, we are working on ways to make it possible to gradually shift to an online system when we obtain external funding in the future.

As for the studies that accumulate PSG data in a prospective manner, we are designing them so that they can be operated on an online server as much as possible. In addition, since it is possible to collect novel data in this study, we are considering a plan to collect a data set equivalent to that of the Registry of Mental Illness, and have decided to use a two-story structure with the bank of existing data.

II. Development of Biomarkers for Sleep Disorders

Metabolic syndrome-related complications in narcolepsy spectrum disorders

In order to develop PSG-related biomarkers in sleep-related disorders (especially REM sleep behavior disorder) and sleep-related movement disorders (especially periodic limb movements disorder), we focused on the fact that periodic limb movements are associated with metabolic syndrome, and investigated the presence of metabolic syndrome-related complications (MRD; hypertension, diabetes, and dyslipidemia) in narcolepsy spectrum disorders [narcolepsy type1 (NT1), type2 (NT2), and idiopathic hypersomnia (IH)].

It was suggested that age-related factors are most strongly associated with MRD, followed by a decrease in basal metabolic rate associated with orexin secretion deficiency and autonomic dysregulation in narcolepsy spectrum disorders. Although periodic limb movements and obstructive sleep apnea are not directly involved in MRD, their secondary involvement cannot be ruled out, since sleep fragmentation caused by these factors promotes nocturnal hypertension.

A preliminary study for the development of PSG-related biomarkers for sleep disorders associated with depression

Sleep disorders are frequently observed in depression, and insomnia is a complication in more than 80% of patients with depression. Since depression is known to be associated with disease-specific sleep abnormalities such as increased REM sleep pressure, the possibility of using PSG for biomarker development has been proposed for a long time. However, it has been difficult to collect a sufficient amount of data from patients with depression in clinical settings.

To identify useful indices for diagnosis, severity assessment, treatment responsiveness, and prognosis of depression, PSG data will be analyzed using band-specific power values as well as general sleep indices for sleep architecture.

In the past 10 years, Nihon University Itabashi Hospital has performed 3026 PSGs and 463 MSLTs per a year, and we plan to provide these to the databank.

In parallel with the above, we searched for predictors of response to antidepressant treatment using existing sleep EEG data (acquired with a portable sleep EEG device) of depressed patients visiting to our facility. We examined the relationship between pre-treatment sleep EEG and treatment response in 31 depressed patients who received forced awakening (sleep deprivation) therapy in an inpatient setting. The treatment response was defined as an improvement of 50% or more on the Hamilton Depression Rating Scale score, and 24 patients responded. The responded group had a shorter time to sleep onset (sleep onset latency) and a shorter REM sleep than the non-responded group. Spectral analysis showed that beta wave activities during REM sleep were lower in the responded group than the non-responded group. The use of sleep electroencephalogram (EEG) for predicting the response to depression treatment was suggested to be feasible. In addition, it was suggested that REM sleep-related PSG indices are important for predicting treatment response in depression.

Evaluation of the pathogenesis of insomnia based on sleep time misperception and its relation to daytime functional impairments

Subjective sleep state discrepancy (SSM) has been suggested as a marker of primary and secondary insomnia disorders associated with psychiatric disorders. One of the tasks of this study is to elucidate the pathophysiology of SSM by extracting the impairment of daytime functions (cognitive, social, and mood) in insomnia patients using PSG and clinical data. We conducted a preliminary investigation of the relationship between SSM and treatment response in insomnia using data from our own institution.

Results confirmed the tendency of the insomniacs with the Athens Insomnia Scale score of 6 or higher to self-rate their sleep state lower than objective sleep parameters (SSM) compared to the non-insomniacs. In addition, both insomnia and sleep state misperception were associated with daytime functional impairments.

Development of PSG-related markers as physiological indicators of sleepiness in idiopathic hypersomnia

In addition to central hypersomnia, sleep-disordered breathing, and sleep-deprivation syndromes, hypersomnia can be caused by a variety of disorders such as circadian rhythm sleep/wake disorders, mood disorders, developmental disorders, and the other psychiatric disorders. Among these, idiopathic hypersomnia (IH) is diagnosed by excluding other disorders that cause hypersomnia, as there are no objective criteria for diagnosis of IH. In addition, there are cases of sleep-disordered breathing in which sleepiness remains even after the PSG sleep index recovered after treatment with continuous positive airway pressure (CPAP), and the pathogenesis of this condition is still unclear.

In this study, we will accumulate PSG data from multiple institutions, use the subjective and objective measures (multiple sleep latency test: MSLT) for daytime sleepiness, and examine correlations with all indices obtained from PSG, including sleep index, k-complex number, spindle wave number, frequency analysis value, and autonomic activity index (based on heart rate variability). The goal is to extract factors that are disease-specific and those that are related to the severity of hypersomnia, and to find highly accurate indices for clarifying the pathogenesis of the disease, for objective diagnosis, and for determining the treatment responses.

From the sleep disorders and PSG databank, we will extract and analyze data from patients with hypersomnia (e.g.

narcolepsy, IH, cyclic hypersomnia, sleep apnea) who also achieved MSLT and Epworth Sleepiness Scale. It is expected that about 1,000 cases of data will be collected, and for each case we plan to conduct sleep analysis using conventional methods, frequency analysis, CAP analysis, spindle-wave number analysis, and heart rate variability analysis.

Summary: We are establishing a databank of sleep disorders and PSG in collaboration with major PSG operating institutions in Japan, and are building a foundation to accomplish the clinical research tasks. We have finalized a common format for the databank and are confirming its feasibility at all facilities. We have already converted some of the data into a format that can be stored at each facility, and are working to store and organize the data. The collected PSG data and associated metadata will be used in research to develop biomarkers for sleep disorders and mental disorders, for which there are few objective indices for diagnosis and pathological evaluation. Each collaborating institution will set its own clinical research agenda, and each agenda will be carried out using data collected from all research institutions with in-depth discussions among all collaborators.