

## 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

統括研究報告

### 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内にデータサーバを整備し、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・関連生体メタ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: 睡眠相後退障害 (概日リズム睡眠・覚醒障害) におけるPSG関連診断・病態指標の開発。睡眠総合ケアクリニック代々木 (東京医科大学): 睡眠時随伴症におけるPSG関連診断・病態指標の開発。日本大学: うつ病に合併する睡眠障害におけるPSG関連診断・病態指標の開発。秋田大学: 不眠症におけるPSG関連診断・病態指標の開発。久留米大学: 過眠症におけるPSG関連診断・病態指標の開発。

## 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 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)

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)

クラウドに PSG データサーバを設定し、各共同研究施設がネットワークを通じてデータをアップロード可能なシステムを構築した。クラウドデータサーバには、Amazon ウェブサービス (AWS) のクラウドストレージ (Amazon S3) を利用し、3 省 2 ガイドラインに準拠する形式で、JMA システムズ (日本能率協会グループ) に委託して、NCNP およびその他の拠点 (各大学) からサーバへの通信 (VPN 接続) およびストレージのすべてが暗号化されたインフラを構築した。さらに、各拠点にアクセス制限及び識別化を目的としたクライアント証明書を発行し、セキュアな運用が可能となるようサーバシステムを設計した。クラウドサーバの運営・管理は JMA システムズの援助のもとで睡眠・覚醒障害研究部が行うこととした。2022 年 3 月 17 日に、NCNP 倫理委員会より、多施設共同研究の実施許可を得 (B2021-128)、各共同研究施設の実施承諾を得た。東京医科大学のみ、NCNP による多施設共同研究の一括審査を受容せず、自施設の倫理審査委員会による審査プロセスを進めている。

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

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、エクセル形式のシートを同クラウドサーバを介して受渡しを行い、各施設のデータを統合したファイルをサーバ上で管理する。メタデータと 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 データおよびメタデータは、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予定とした。

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む。

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・メタデータ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た。メタデータに関し、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した。

前向きで PSG データを蓄積する研究に関しては、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。

上記建付けのもと、データの組み入れを開始した。AASM2.0 版基準 (もしくは R&K 基準) で収集された過去 9 年間の PSG およびこれに紐づくメタデータが、NCNP では約 3,000 件、睡眠総合ケアクリニック代々木では約 17,900 件、日本大学では約 1,900 件、秋田大学では約 500 件、久留米大学では約 3,000 件の PSG、メタデータを収集可能であった。

### II. 睡眠障害バイオマーカーの開発

① カタスレニア (catathrenia) の夜間睡眠中の出現

分布について（井上）

睡眠中の呼吸性うなりを主徴とするカタスレニアは、睡眠センターを受診する患者の 0.063%-0.54%と比較的まれな疾患であり、過去の報告症例数は 250 例に満たない。本疾患は、睡眠障害国際診断分類第 3 版 (ICSD-3) では睡眠関連呼吸障害群に分類されているが、前版である ICSD-2 ではパラソムニアに分類され、病態生理上の特徴が明確でないことが診断分類の混乱に起因する。本研究では、カタスレニア出現頻度の睡眠段階間での変動と体位による症状変化に注目して生理学的マーカーの検討を行った。

2015 年 10 月～2019 年 4 月の間に睡眠総合ケアクリニック代々木を受診し、ICSD-3 におけるカタスレニアの診断基準を満たした 24 症例を対象とした。全ての症例で、睡眠中呼吸時に低呼吸・無呼吸が 2 秒以上認められ、音声記録によりうなりが 2 回以上確認された。また全例において、周期性四肢運動（周期性四肢運動指数 15 回/時間以上）および OSA(無呼吸低呼吸指数 5 回/時間以上)は併存しなかった。カタスレニアの頻度を単位時間あたりの回数 (catathrenia index : CI) として睡眠段階毎/体位（仰臥位/側臥位）毎に集計した。また、カタスレニアの発症年齢、性別、肥満度 (body mass index : BMI) の情報を収集した。なお、睡眠段階ならびに体位ごとの CI 比較にあたっては、それぞれのデータが 30 分以上存在する 19 例を解析対象とした。

Kruskal-Wallis test と post hoc の Bonferroni/Dunn test により、N1 期 (10.9 回/時) と REM 期 (3.9 回/時) において、N2 期 (1.38 回/時)・N3 期 (0.00 回/時) に比べて有意に CI が低いことが示された (all  $p < 0.001$ )。また、仰臥位 (4.60 回/時) では側臥位 (0.51 回/時) に比べて有意に CI が高いことも示された ( $p < 0.01$ )。本研究では、先行研究で指摘されている様に、カタスレニアが、若年かつ低肥満度の女性に有病率が高いことも確認された。この傾向は、中年層以上の肥満男性に多い OSA（閉塞性睡眠時無呼吸）とは明らかに異なる。また、カタスレニアの発生頻度が、側臥位に比べて上気道の虚脱性が高まる仰臥位において高いことが示され、NREM 深睡眠

期に比べて上気道筋トーンスが低下し虚脱性が上昇する REM 期に高かったことを含めると、本病態は上気道虚脱と関連している可能性がある。さらに、深睡眠期に比べて呼吸覚醒閾値が低く呼吸イベントを生じやすい N1 期において、イベントの発生頻度が多かったことも、本疾患と OSA の生理学的共通性を示す。なお、深睡眠期にイベント発生頻度が少なかった点は、一般的な NREM パラソムニアの特性とは大きく異なる。従って、カタスレニアはパラソムニアと OSA の両要素を併せ持つ疾患であるとの推測が可能である。

今後、PSG データバンクを利用し、症例数を増やして検討することで、カタスレニアの病態マーカーの創出が可能となる。

## ② うつ病に合併する睡眠障害の生理的解析（鈴木）

WHO は 2030 年には、うつ病が疾患負荷の最も高い疾患になると予想しており、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、現時点では存在しない。うつ病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するという考えは以前からあったが、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。

うつ病と睡眠障害との併存に関連した PSG バイオマーカーを探索するために、米国の既存コホートデータを利用し検討を行った。米国地域住民 1196 人を対象に調査開始時点における不眠関連症状の有無と 1～2 年後のうつ病発症との関連を検討したところ、「休養感のない睡眠」(nonrestorative sleep: NRS) は他の不眠関連症状 (入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、再入眠困難) よりも強い危険因子であることが明らかとなった。NRS のうつ病発症予測能

が高い理由として、NRS は不眠症状よりも心身の回復機能不全を直接的に反映する指標である可能性が考えられた。今後、本研究で構築された PSG データバンクを利用し、うつ病の診断、重症度評価、治療反応性、予後予測などに資するバイオマーカー開発を行う上でも睡眠による休養感に着目することが重要と考えられた。

### ③ PSG データに基づく不眠症診断カテゴリ開発 (三島)

睡眠状態誤認 (Sleep State Misperception; SSM) は不眠症の病態特性の一つであり、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。SSM は睡眠薬の多剤併用・長期投与に陥る原因となり、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。今回は予備調査として、不眠症群と健常対照群における睡眠の主観・客観指標の比較に基づく SSM 病態の検討を行った。

睡眠記録は任意の 14 日間とし、睡眠日誌とアクチグラフ (腰部装着型活動量計 MTN) での同時記録を行った。調査項目には、①デモグラフィックデータ (年齢、性別)、②病歴、③不眠重症度 (アテネ不眠尺度 [AIS])、④社会機能/QOL (Sheehan Disability Scale [SDISS])、⑥睡眠状態 (ピッツバーグ睡眠質問票 [PSQI]) が含まれた。アクチグラフの活動量データから固有の解析アルゴリズムを用いて、客観的総睡眠時間 (TST)、客観的睡眠潜時 (SOL)、客観的中途覚醒時間 (WASO) を算出した。また対応する主観的睡眠パラメータを睡眠日誌データからそれぞれ算出した。SSM の程度を表す指標として各睡眠パラメータの主観と客観の差異を  $\Delta$ TST、 $\Delta$ SOL、 $\Delta$ WASO として算出した。

不眠症群は対照群に対して、 $\Delta$ TST が有意に短く (101 分、 $p<0.001$ )、 $\Delta$ WASO (34 分、 $p=0.003$ )、 $\Delta$ SOL (31 分、 $p<0.001$ ) はそれぞれ有意に長く、睡眠状態をより悪く認識していた。不眠症群は対照群と比較して、就床時刻が有意に早かったが (33 分、 $p=0.037$ )、起床時刻は両群間で差を認めず

( $p=0.304$ )、総就床時間 (Time in Bed; TIB) は有意に延長していた (45 分間、 $p=0.002$ )。不眠症群は対照群と比較して、AIS (9.0 vs. 5.0 点、 $p<0.001$ )、SDISS (8.1 vs. 3.9 点、 $p=0.003$ )、PSQI (11.3 vs. 5.5 点、 $p<0.001$ ) と、全ての尺度で有意に睡眠および日中機能障害が不良であった。対照群 ( $R=0.627$ 、 $p<0.001$ ) では主観的 TST と客観的 TST に強い有意な正の相関を認めた一方で、不眠症群では相関を認めなかった ( $R=-0.061$ 、 $p=0.743$ )。不眠症群では、TIB と  $\Delta$ TST との間に負の相関を認めた ( $R=-0.428$ 、 $p=0.016$ )。すなわち就床時間が長いほど主観的および客観的 TST の解離が大きくなった。また不眠症群では、就床時刻と  $\Delta$ TST との間に正の相関を認めた ( $R=0.375$ 、 $p=0.038$ )。すなわち就床時刻が早いほど睡眠時間を過小評価しやすい傾向を認めた。一方、対照群では両者間の有意な相関は認められなかった ( $R=0.028$ 、 $p=0.859$ ;  $R=-0.049$ 、 $p=0.757$ )。

以上の結果から、不眠症群は客観的な睡眠状態 (客観的不眠重症度) に比較して、主観的睡眠状態をより重篤に評価していた。また、不眠症患者の就床行動が SSM に関連し、長い総就床時間や早い就床時刻が総睡眠時間の低評価に関連していた。このことは不眠症に対する認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia; CBT-I) の主要コンポーネントである睡眠制限法の理論的根拠とも合致している。

本研究事業で収集した PSG データ及び臨床指標を用いて SSM のより詳細なリスク要因分析を進める。

### ④ 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 (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と反復睡眠潜時検査(Multiple Sleep Latency Test: MSLT)により入眠時REM睡眠期(sleep onset REM period ; SOREMP) 検出などで診断する(ICSD-3)。しかし特発性過眠症には特異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、日中の眠気を反映し得る、主観的・客観的尺度(MSLT)、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、疾患特異的なものと過眠の程度に関連するものを抽出し、病態解明や、客観的な診断、治療効果判定に役立つ精度の高い指標を見いだすことが目標である。

久留米大学附属病院における過去のデータを用いた検討から、ナルコレプシー診断のゴールドスタンダードである MSLT 診断基準における眠気指標(平均入眠潜時)は、睡眠不足症候群などの他の眠気をきたす疾患との鑑別が困難であり、MSLTの各種パラメータでナルコレプシーType2 と他の眠気をきたす疾患とを鑑別することは困難であることが示唆された。さらに、過眠症以外の主観的な眠気を認める疾患群において、MSLTで判明する病的眠気の有無を予測しうるパラメータは見いだせなかった。これらの結果より、診断精度の向上や治療方針の決定に係る眠気関連因子の探索は急務である。

このため、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 およびエプワース眠気尺度を行っているデータを PSG データバンクより抽出しデータ解析を行う。解析内容として、最終的には約 1000 件を目的として、各々につき従来法による睡眠解析、周波数分析、CAP (cyclic alternating pattern) 解析、紡錘波数測定、心拍変動値の解析を実施する。

### 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。NCNPにおける中央一括審査により倫理審査を受け、承認を得た。一部、クラウドサーバにデータのアップロードを開始している。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。

連携機関ごとに設定した臨床研究課題は、検討を進める上で妥当であると判断された。今後、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、「人を対象とする生命科学・医学系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(36)件 うち査読付論文(20)件

1. Saitoh K, Yoshiike T, Kaneko Y, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Otsuki R, Aritake-Okada S, Kadotani H, Kuriyama K, Suzuki M. Associations of nonrestorative sleep and insomnia symptoms with incident depressive symptoms over 1-2 years: Longitudinal results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos and Sueño Ancillary Study. *Depress Anxiety* 39(5): 419-428, 2022. doi: 10.1002/da.23258
2. Yoshiike T, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Saitoh

- K, Otsuki R, Aritake-Okada S, Suzuki M, Kuriyama K. Mortality associated with nonrestorative short sleep or nonrestorative long time-in-bed in middle-aged and older adults. *Sci Rep* 12(1): 189, 2022. doi: 10.1038/s41598-021-03997-z
3. Matsui K, Yoshiike T, Nagao K, Utsumi T, Tsuru A, Otsuki R, Ayabe N, Hazumi M, Suzuki M, Saitoh K, Aritake-Okada S, Inoue Y, Kuriyama K. Association of Subjective Quality and Quantity of Sleep with Quality of Life among a General Population. *Int J Environ Res Public Health* 18(23): 12835, 2021. doi: 10.3390/ijerph182312835
  4. Matsui K, Komada Y, Okajima I, Takaesu Y, Kuriyama K, Inoue Y. A Cross-Sectional Study of Evening Hyperphagia and Nocturnal Ingestion: Core Constituents of Night Eating Syndrome with Different Background Factors. *Nutrients* 13(11): 4179, 2021. doi: 10.3390/nu13114179
  5. Aoki Y, Takaesu Y, Suzuki M, Okajima I, Takeshima M, Shimura A, Utsumi T, Kotorii N, Yamashita H, Kuriyama K, Watanabe N, Mishima K. Development and acceptability of a decision aid for chronic insomnia considering discontinuation of benzodiazepine hypnotics. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(1): 10-20, 2021. doi: 10.1002/npr2.12219
  6. Kurimoto N, Inagaki T, Aoki T, Kadotani H, Kurimoto F, Kuriyama K, Yamada N, Ozeki Y. Factors causing a relapse of major depressive disorders following successful electroconvulsive therapy: A retrospective cohort study. *World J Psychiatry* 11(10): 841-853, 2021. doi: 10.5498/wjp.v11.i10.841
  7. Matsui K, Yoshiike T, Tsuru A, Otsuki R, Nagao K, Ayabe N, Hazumi M, Utsumi T, Yamamoto K, Fukumizu M, Kuriyama K. Psychological burden of attention-deficit/hyperactivity disorder traits on medical workers under the COVID-19 outbreak: a cross-sectional web-based questionnaire survey. *BMJ Open* 11(10): e053737, 2021. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053737
  8. Inoue Y, Tabata T, Tsukimori N. Efficacy and safety of modafinil in patients with idiopathic hypersomnia without long sleep time: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison study. *Sleep Med Apr*;80, 315-21, 2021. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.018
  9. Sasai-Sakuma, T, Kayaba M, Kanai Y, Inoue Y. Heart rate change and clinical characteristics in patients with neck myoclonus: An observational study. *Clin Neurophysiol Pract* 6: 229-33, 2021. DOI: 10.1016/j.cnp.2021.06.005
  10. Inoue Y, Hirata K, Hoshino Y, Yamaguchi Y. Difference in background factors between responders to gabapentin enacarbil treatment and responders to placebo: pooled analyses of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies in Japanese patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 85: 138-46, 2021. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.07.004
  11. Kayaba M, Sasai-Sakuma T, Takaesu Y, Inoue Y. The relationship between insomnia symptoms and work productivity among blue-collar and white-collar Japanese workers engaged in construction/civil engineering work: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 21(1):1244, 2021. DOI: 10.1186/s12889-021-11273-y
  12. Okajima I, Komada Y, Ito W, Inoue Y. Sleep Debt and Social Jetlag Associated with Sleepiness, Mood, and Work Performance Among Workers in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 18(6): 2908, 2021. DOI: 10.3390/ijerph18062908
  13. Kaneko Y, Suzuki M, Kawae A, Saitoh K, Gon Y, Uchiyama M: Exploding head syndrome accompanied by repeating panic attacks: A case report, *Frontiers in Psychiatry*, 2021 Jan 22;11:613420. doi: 10.3389/fpsy.2020.613420
  14. Kanamori T, Kaneko Y, Yamada K, Suzuki M: Successful Combination Therapy of Trazodone and Fluvoxamine for Pica in Alzheimer's Disease: A Case Report, *Frontiers in Psychiatry*, 2021 Jul

1;12:704847.doi: 10.3389/fpsy.2021.704847

15. Kaneko Y, Suzuki M, Nagai K, Uchiyama M: Differential effects of aging and cognitive decline on visual exploration behavior in the elderly, *Neuroscience Research*, 2021 Oct;171:62-66. doi: 10.1016/j.neures.2021.03.007
16. Yamato K, Inada K, Enomoto M, Marumoto T, Takeshima M, Mishima K. Patterns of hypnotic prescribing for residual insomnia and recurrence of major depressive disorder: a retrospective cohort study using a Japanese health insurance claims database. *BMC Psychiatry*. 2021;21:40.
17. Takeshima M, Otsubo T, Funada D, Murakami M, Usami T, Maeda Y, Yamamoto T, Matsumoto T, Shimane T, Aoki Y, Otowa T, Tani M, Yamanaka G, Sakai Y, Murao T, Inada K, Yamada H, Kikuchi T, Sasaki T, Watanabe N, Mishima K, Takaesu Y. Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021.
18. Narisawa H, Inoue Y, Kobayashi M, Okajima I, Kikuchi T, Kagimura T, Matsui K, Inada K, Mishima K. Development and validation of the Benzodiazepine Hypnotics Withdrawal Symptom Scale (BHWSS) based on item response theory. *Psychiatry Res*. 2021;300:113900.
19. Motomura Y, Katsunuma R, Ayabe N, Oba K, Terasawa Y, Kitamura S, Moriguchi Y, Hida A, Kamei Y, Mishima K. Decreased activity in the reward network of chronic insomnia patients. *Sci Rep*. 2021;11:3600.
20. Inada K, Enomoto M, Yamato K, Mishima K. Prescribing Pattern of Hypnotic Medications in Patients Initiating Treatment at Japanese Hospitals: A Nationwide, Retrospective, Longitudinal, Observational Study Using a Claims Database. *Drugs Real World Outcomes*. 2021.

分担研究課題名：カタルニア (catathrenia) の夜間睡眠中の出現分布について  
 分担研究者：井上雄一  
 研究協力者：谷岡洸介、中山秀章、平澤俊之  
 所属施設：東京医科大学睡眠学講座

## 緒言

睡眠中の呼吸性うなりを主徴とするカタルニアは、睡眠センターを受診する患者の 0.063%-0.54% と比較的まれな疾患であり<sup>1)</sup>、過去の報告症例数は 250 例に満たない<sup>2)</sup>。本疾患を度の疾患カテゴリに含めるかという点については、議論が続いており、睡眠障害交際診断分類第二版 (ICSD 2<sup>nd</sup>) ではパラソムニアに分類されていたが、症状が呼吸運動に随伴すること、鼻腔持続陽圧呼吸や口腔内装置などの閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の治療機器が本疾患治療に奏功するケースが存在すること<sup>2,3)</sup>から、睡眠障害国際診断分類第三版 (ICSD 3<sup>rd</sup>) では睡眠関連呼吸障害群に含められている<sup>4)</sup>。しかしながら、カタルニアイベントの夜間睡眠中の分布について体位を含めて検討し、OSA との病態生理上の関連性について検討した研究はみられない。この点を考慮して、本研究では、カタルニア出現頻度の睡眠段階間での変動ならびに体位による変化に注目して検討を行った。

## 方法

対象例は、2015 年 10 月から 2019 年 4 月までの間に当院を受診した患者の中で ICSD 3<sup>rd</sup> におけるカタルニアの診断基準を満たした 24 症例である (table1)。全例において、周期性四肢運動 (周期性四肢運動指数 15 回/時間以上) と OSA (無呼吸低呼吸指数 5 回/時間以上) は存在しなかった。これらの症例はすべて、睡眠中呼吸時に低呼吸ないし無呼吸が 2 秒以上認められ、しかも併用した音声記録によりうなりが 2 回以上確認された<sup>5)</sup>。本研究では、カタルニアの頻度を単位時間あたりの個数 (catathrenia index ; CI) として睡眠段階毎ならびに体位 (仰臥位/側臥位) 毎に集計した。また、家人からの問診により聴取したカタルニアの発症年齢、性別、肥満度 (body mass index; BMI) の情報を収集した。なお、睡眠段階ならびに体位ごとの CI 比較にあたっては、それぞれのデータが 30 分以上存在する 19 例を解析対象とした。

## 結果

本研究対象例では、女性の割合が高く、発症年齢・初診年齢は比較的若年であり、肥満度は正常範囲にとどまった (table1)。Kruskal-Wallis test と post hoc の Bonferroni/Dunn test により、CI が N1 と REM 期において低く、N2・N3 に比べて有意差が存在することが示された (それぞれ  $p < 0.001$ ) (Fig.1)。また、仰臥位での CI が側臥位でのそれに比べて有意に高いことも確認された ( $p < 0.01$ )

Table1. Descriptive variables of the subject patients (n=24)

Sex (Male:Female)	8 : 16
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.4 ± 2.5
JFSS (points)	9.7 ± 4.5
Age (years)	30.3 ± 8.1
Age (at sleep disorder onset) <sup>a)</sup>	22.0 ± 4.3 years

Abbreviations: BMI; body mass index, JFSS; Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale. Values are expressed as mean ± standard deviation.

<sup>a)</sup> n=14

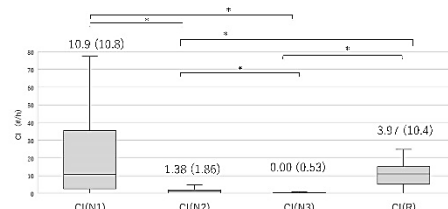


Fig. 1. Comparisons of catathrenia index (CI) among the four sleep stage groups. Values are expressed as Median (IQR). Abbreviations: CI, catathrenia index; CI(N1), catathrenia index in stage N1; CI(N2), catathrenia index in stage N2; CI(N3), catathrenia index in stage N3; CI(R), catathrenia index in stage R. \*  $p < 0.05$ .

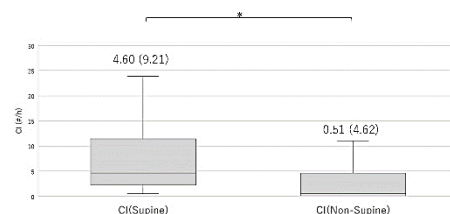


Fig. 2. Comparisons of catathrenia index (CI) between supine and non-supine postures. Values are expressed as Median (IQR). Abbreviations: CI, catathrenia index; CI(Supine), catathrenia index in the supine posture; CI(Non-Supine), catathrenia index in the non-supine posture. \*  $p < 0.05$ .

## 考察

本研究においては、カタルニアが先行研究と同様、若年かつ低肥満度で発症し女性での有病率が高いこと<sup>5)</sup>が確認された。これらの傾向は、中年層以上の肥満男性に多い OSA とは明らかに異なり、女性に多い点を除くとパラソムニア (特に NREM 期のパラソムニア) に近い。しかしながら、本研究において、カタルニアの発現頻度が、側臥位に比べて上気道の虚脱性が高まる仰臥位<sup>7)</sup>において高いことがはじめて示された。これまでの報告と同様<sup>8)</sup> NREM 深睡眠期に比べて上気道筋トーンスが低下し虚脱性が上昇する REM 期<sup>9)</sup>に高かったことを含



めると、本病態は上気道虚脱と関連している可能性があるだろう。また、呼吸覚醒閾値が高い深睡眠期に比べて閾値が低く呼吸イベントを生じやすいN1<sup>10)</sup>において、カタスレニアイベントの頻度が多かったことも、本疾患とOSAの生理学的共通性を示すものと言えよう。なお、深睡眠期にイベントが少なかった点も、一般的なNREMパラソムニアの特性とは大きく異なる<sup>11)</sup>と言えるだろう。従って、症例数が現時点では不十分で結論づけることは困難だが、カタスレニアはパラソムニアとOSAの両要素を併せ持つ疾患であるとの推測が可能であろう。

本研究対象カタスレニア症例に対し、OSA治療手技である前述の鼻腔持続陽圧呼吸<sup>12)</sup>ないし口腔内装置<sup>2)</sup>による治療ならびにパラソムニアに対する定型的な治療を試み、その効果と初診時点での背景指標との関係について検討し、OSAならびにパラソムニアとの関連性に関する追加考察を加える予定である。

#### 結論

カタスレニアは、非肥満の若年者に多いという点ではパラソムニアに近いという印象を持たれる。しかしながら、側臥位に比べて仰臥位睡眠中に多いという点、深睡眠期に少なく、REM期とN1に多いという点はOSAと共通している。これらの出現分布特性が、OSAの標準的治療によりどのように変化するか、今後の検討が必要であろう。

#### 参考文献

1. Dirk A Pevernagie: Why catathrenia is a parasomnia. *Sleep Med* 2017 Apr;32:227-228.
2. Yu M., et al. Mandibular advancement device as treatment trial for catathrenia (nocturnal groaning). *J Clin Sleep Med*. 2021 Sep 1;17(9):1767-76.
3. Songu M., et al. Effect of CPAP therapy on catathrenia and OSA: a case report and review of the literature. *Sleep Breath* 2008 Nov;12(4):401-5.
4. 米国睡眠医学会: 睡眠障害国際分類第3版 II. 睡眠関連呼吸障害群 D. 睡眠関連低酸素血症障害 カタスレニア PP. 98-104, 2018.
5. Guilleminault C., et al. Catathrenia: parasomnia or uncommon feature of sleep disordered breathing? *Sleep*. 2008 Jan;31(1):132-9.
6. Oksenberg A, et al. Prevalence and characteristics of positional obstructive sleep apnea (POSA) in patients with severe OSA. *Sleep Breath*. 2020 Jun;24(2):551-559.
7. Oksenberg A, et al. Prevalence and characteristics of positional obstructive sleep apnea (POSA) in patients with severe OSA. *Sleep Breath*. 2020 Jun;24(2):551-559.
8. Drakatos P, et al. Catathrenia, a REM

predominant disorder of arousal? *Physiol Res*. 2013;62(5):569-75.

9. Peregrim I., et al. Does obstructive sleep apnea worsen during REM sleep? *Physiol Res*. 2013;62(5):569-75.
10. Edwards BA, et al. Clinical predictors of the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014.
11. Irfan M., et al. NonREM Disorders of Arousal and Related Parasomnias. *Neurotherapeutics*. 2021 Jan;18(1):124-139.
12. Songu M., et al. Effect of CPAP therapy on catathrenia and OSA: a case report and review of the literature. *Sleep Breath* 2008 Nov;12(4):401-5.

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、陳和夫、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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、新たに取得するPSGデータおよび臨床データについても随時アップロードする。

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

昨年度に引き続き、PSGデータバンク構築方法の詳細について他の研究者と議論し、アップロードするデータの内容やその方法を決定した。代表研究機関にて研究計画の倫理申請（一括申請）が行われ、承認を得た。その後、当院における研究実施についても許可が得られ、既存データの入力を開始した。

上記と並行して、うつ病と睡眠障害との関連の理解を深めることを目的とした疫学的検討も行った。この検討にあたっては、米国の既存コホートデータを利用した。1196人を対象に調査開始時点における不眠関連症状の有無と1～2年後のうつ病発症との関連を検討したところ、「休養感のない睡眠」（nonrestorative sleep: NRS）は他の不眠関連症状（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、再入眠困難）よりも強い危険因子であることが明らかとなった。この結果については論文化し、米国の科学雑誌にて発表した<sup>4)</sup>。

## 考察

国内初のPSGデータバンクを構築するための運用方法を確定し、既存データの入力を開始することができた。今後、既存データの入力を進めるとともに、新規のPSGデータの収集も行なっていく。

米国のオープンデータソースを利用した疫学的検討において、種々の不眠関連症状のうちNRSが最も強いうつ病発症の危険因子であることが明らかとなった。NRSの発症予測能が高い理由として、NRSは不眠症状よりも心身の回復機能不全を直接的に反映する指標である可能性が考えられた。今後、本研究で構築されたPSGデータバンクを利用し、うつ病の診断、重症度評価、治療反応性、予後予測などに資するバイオマーカー開発を行う上でも睡眠による休養感に着目することが重要と考えられた。

## 結論

国内初にして最大のPSGデータバンクの構築を開始することができた。疫学検討の結果から、うつ病のバイオマーカー開発においては、睡眠による休養感にも着目することが重要と考えられた。

## 参考文献

- 1) World Health Organization, 2008. The global burden of disease:2004,update. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43942>).
- 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
- 4) Saitoh K, Yoshiike T, Kaneko Y et al : Associations of nonrestorative sleep and insomnia symptoms with incident depressive symptoms over 1–2 years: longitudinal results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos and Sueño Ancillary Study. *Depress Anxiety*, in press.

分担研究課題名：PSG データに基づく不眠症診断カテゴリ開発

分担研究者：三島和夫<sup>1</sup>

研究協力者：工藤瑞樹<sup>1</sup>、綾部直子<sup>2</sup>、北村真吾<sup>3</sup>、竹島正浩<sup>1</sup>

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（睡眠状態誤認、Sleep State Misperception; 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：不眠症群として、睡眠障害の専門外来へ通院中の原発性不眠症と診断され、かつ薬物療法を3ヶ月以上受けても症状が残存する人を対象として、35歳～79歳の31名（平均年齢63.2歳、男性6名）が研究に参加した。参加者は、口頭と文書で研究の目的と内容について十分に説明を受け、自発的な参加に同意した。また対照群として、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35歳～74歳の42名（平均年齢59.6歳、男性16名）が研究に参加した。全ての参加者は Web 上での研究説明を読み書面で同意した。睡眠薬（市販薬を含む）を内服しておらず、DSM-IV-TR による原発性不眠症やその他の精神疾患の診断をされていない事が確認された。

研究方法：睡眠記録は任意の14日間とし、睡眠日誌とアクチグラフ（腰部装着型活動量計 MTN）での同時記録を行った。調査項目には、①デモグラフィックデータ（年齢、性別）、②病歴、③不眠重症度（アテネ不眠尺度 [AIS]）、④社会機能/QOL（Sheehan Disability Scale [SDISS]）、⑥睡眠状態（ピッツバーグ睡眠質問票 [PSQI]）が含まれた。アクチグラフの活動量データから固有の解析アルゴリズムを用いて、客観的総睡眠時間（oj-TST）、客観的睡眠潜

時（oj-SOL）、客観的中途覚醒時間（oj-WASO）を算出した。また対応する主観的睡眠パラメータ（sj-TST、sj-SOL、sj-WASO）を睡眠日誌データからそれぞれ算出した。SSM の程度を表す指標として各睡眠パラメータの主観と客観の差異を  $\Delta$ TST（sj-TST-oj-TST）、 $\Delta$ SOL（sj-SOL-oj-SOL）、 $\Delta$ WASO（sj-WASO-oj-WASO）として算出した。各パラメータに関して、不眠症群と対照群の比較をするとともに就床行動と睡眠パラメータ、日中機能障害との関連を調べた。

## 結果

### 1) 睡眠パラメータの比較

不眠症群と対照群の間で睡眠パラメータを比較した。不眠症群は対照群に比較して、sj-TST は 62 分短く（ $p<0.001$ ）、sj-WASO は 39 分長く（ $p<0.001$ ）、sj-SOL を 28 分長く報告していた（ $p<0.001$ ）。一方で不眠症群は対照群に対して、oj-TST は 39 分長く（ $p=0.007$ ）、oj-WASO（ $p=0.561$ ）、oj-SL（ $p=0.219$ ）は有意な差を認めなかった。不眠症群では対照群に対して、 $\Delta$ TST が有意に短く（101 分、 $p<0.001$ ）、 $\Delta$ WASO（34 分、 $p=0.003$ ）、 $\Delta$ SOL（31 分、 $p<0.001$ ）はそれぞれ有意に長く、睡眠状態をより悪く認識していることが明らかになった。

### 2) 就床行動の比較

不眠症群と対照群の間で就床行動を比較した。不眠症群は対照群に比較して、就床時刻が有意に早かったが（33 分、 $p=0.037$ ）、起床時刻は両群間で差を認めず（ $p=0.304$ ）、その結果、総就床時間（Time in Bed; TIB）は有意に延長していた（45 分間、 $p=0.002$ ）。

### 3) 睡眠および日中機能障害

不眠症群と対照群の間で睡眠および日中機能障害を比較した。不眠症群は対照群に比較して、AIS（9.0 vs. 5.0 点、 $p<0.001$ ）、SDISS（8.1 vs. 3.9 点、 $p=0.003$ ）、PSQI（11.3 vs. 5.5 点、 $p<0.001$ ）と、全ての尺度で有意に睡眠および日中機能障害が不良であった。

### 4) 睡眠時間の認知

sj-TST と oj-TST 間の相関関係を調べた結果、対照群（ $R=0.627$ 、 $p<0.001$ ）では強い有意な正の相関を認めた一方で、不眠症群では全く相関を認めなかった（ $R=-0.061$ 、 $p=0.743$ ）。すなわち睡眠時間を正しく認知できていないことが示唆された。

### 5) 就床行動と SSM との関連

不眠症群と対照群において就床行動と SSM との関連を

検討した。不眠症群では、TIB と  $\Delta$ TST との間に負の相関を認めた( $R=-0.428$ ,  $p=0.016$ )。すなわち就床時間が長いほど主観的および客観的TSTの解離が大きくなっていた。一方、対照群では両者間の有意な相関は認められなかった ( $R=0.028$ ,  $p=0.859$ )。

不眠症群では、就床時刻と  $\Delta$ TST との間に正の相関を認めた( $R=0.375$ ,  $p=0.038$ )。すなわち就床時刻が早いほど睡眠時間を過小評価しやすい傾向を認めた。一方、対照群では両者間の有意な相関は認められなかった ( $R=0.049$ ,  $p=0.757$ )。

#### 考察

以上の結果から、不眠症群は客観的な睡眠状態（客観的不眠重症度）に比較して、主観的睡眠状態をより重篤に評価していた。いわゆる不眠症患者に特徴的とされる睡眠状態誤認（Sleep State Misperception; SSM）が本研究における対象患者においても確認された。また本研究では、不眠症患者の就床行動が SSM に関連していることも明らかになった。具体的には長い総就床時間や早い就床時刻が総睡眠時間の低評価に関連していた。このことは不眠症に対する認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia; CBT-I）の主要コンポーネントである睡眠制限法の理論的根拠とも合致した所見である。

#### 結論

本研究の結果、不眠症患者にしばしば認められる早い就床時刻、長い就床時間などの睡眠習慣と SSM の関連性が示唆された。今回の知見は CBT-I に代表される不眠症に対する睡眠習慣の改善によるアプローチの有効性を示している可能性がある。今後の展開として、本研究事業で収集した PSG データ及び臨床指標を用いて SSM のより詳細なリスク要因分析を進める。

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4年度も継続して PSG データバンク作成を推進していく。当院倫理委員会の承認が完了したため、現在院内の PSG および MSLT データを直近1年間のものから収集・処理を開始しており、最終的に過去10年間のデータを共通フォーマット化しデータバンクに登録、診療データとの紐付けが出来るように処理を行う。年度中盤からは、得られた多施設のデータバンク内データより、当院分担研究課題である、眠気の睡眠ポリグラフマーカーの探索を開始する。具体的には、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 およびエプワース眠気尺度を行っているデータをデータバンクより抽出しデータ解析を開始する。解析内容として、最終的には約 1000 件を目的として、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、心拍変動値の解析を施行する。解析結果は翌年の日本睡眠学会定期学術集会、米国睡眠学会で発表し、その後英文雑誌に論文投稿する

## 結果・考察・結語

現在データ集積中である。

## 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.
3. Lechat B, Hirotsu C, Appleton S, Younes M, Adams RJ, Vakulin A, Hansen K, Zajamsek B, Wittert G, Catcheside P, Heinzer R, Eckert DJ. A novel EEG marker predicts perceived SLEEPINESS AND poor sleep quality. *Sleep*. 2022 Mar 4:zsac051.

**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 and 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) Yoyogi Sleep Disorder Center (in collaboration with Tokyo Medical University)
- B) Nihon University Itabashi Hospital
- C) Akita University Graduate School of Medicine
- D) Kurume University

Using the collected PSG data and the associated metadata, we will develop objective biomarkers for sleep disorders and mental disorders for which objective indices are lacking in diagnosis and pathological evaluation. Each collaborating institution will set its own clinical research agenda, and each agenda will be carried out in consultation with all the institutions using the data collected from all the research institutions.

As an initial task set, the following research topics will be assigned to each institution.

- A) Development of PSG-related diagnostic and pathological markers in parasomnias
- B) Development of PSG-related diagnostic and pathophysiological markers in sleep disorders associated with major depressive disorder

- C) Development of PSG-related diagnostic and pathological markers in insomnia disorder
- D) Development of PSG-related diagnostic and pathological markers in central disorders hypersomnolence

#### Research outcomes

##### I. Establishment of a Sleep Disorders and Polysomnographic Databank

A PSG data server was set up in the cloud, and a system was constructed to allow each collaborating research facility to upload data through the network. Cloud storage (Amazon S3) provided from Amazon Web Services (AWS) was used for the cloud data server, in a format compliant with the Medical Information System Security Management Guideline established by the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Ministry of Internal Affairs and Communications, and the Ministry of Economy, Trade and Industry. The JMA Systems (Japan Management Association Group) was commissioned to build an infrastructure in which all communications from NCNP and other sites (each university) to the server (An infrastructure was established in which all communications (VPN connections) and storage from NCNP and other sites (at each university) to the servers were encrypted. Furthermore, the server system was designed to enable secure operation by issuing client certificates to each site for the purpose of access restriction and identification. The cloud server was operated and managed by the Department of Sleep-Wake Disorders, National Institute of Mental Health, NCNP under the auspices of the JMA Systems. On March 17, 2022, permission was obtained from the NCNP Ethics Committee to conduct the multicenter collaborative study (B2021-128), and each collaborative site agreed to conduct the study. Only Tokyo Medical University did not accept the batch review of the multicenter collaborative research by NCNP and is proceeding with the review process by its own Ethics Review Committee.

Existing PSG data from the collaborating facilities and the data from the PSG tests to be conducted in the future will be collected in a common format (European Data Format: EDF). In addition, metadata regarding clinical and background information on patients with sleep disorder will be transferred via the cloud server in the Excel format, and a file integrating data from each facility will be managed on the server. The metadata and PSG data server information will be encrypted and strictly managed by the staff in this department. After anonymizing personal information, PSG data and metadata from each facility will be uploaded sequentially, but the Department of Sleep-Wake Disorders, NCNP will be authorized to download only the necessary data for each research project after consultation with the collaborating facilities.

The Data Bank Management Committee was organized to formulate policies for the operation of the Data Bank and a common format for PSG and metadata; a common format for PSG data was shared among all facilities, and each facility tested the feasibility of converting existing PSG data to the EDF. We also developed a common format for clinical and background metadata in accordance with the Mental Illness Registry Study, and shared it with the collaborating institutions. With regard to studies that are prospective and accumulate PSG data, we are considering plans to collect a data set comparable to the Mental Illness Registry Study, and have decided to use a two-story structure with existing data studies.

Based on the above construction, data incorporation was started: PSGs and the associated metadata for the past 9 years, collected by the AASM 2.0 version criteria (or the R&K criteria), were collected at the NCNP for approximately 3,000 cases, at the Yoyogi Sleep Disorder Center for approximately 17,900 cases, at the Nihon University for approximately 1,900 cases, at the Akita University had approximately 500 cases, and the Kurume University had approximately 3,000 cases of PSG and the associated metadata that could be collected.

## II. Development of Biomarkers for Sleep Disorders

### ① The distribution of catathrenia during nighttime sleep

Catathrenia, characterized by expiratory groaning during sleep, is a relatively rare disorder that accounts for 0.063%-0.54% of patients seen at sleep centers, with fewer than 250 cases reported in the past. This disorder is classified as a sleep-related breathing disorder group in the International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3), but was classified as parasomnia in the previous edition, ICSD-2, and the lack of clear pathophysiological features is attributed to the confusion in the diagnostic classification. In this study, we examined physiological markers focusing on the variation in frequency of catathrenia occurrence between sleep stages and the change in symptoms with body position.

Twenty-four patients who visited the Yoyogi Sleep Disorder Center between October 2015 and April 2019 and met the diagnostic criteria for catathrenia in the ICSD-3 were included. All patients had hypopnea/apnea for at least 2 seconds during sleep expiration, and at least 2 grunts were confirmed by voice recording. In all cases, periodic limb movements (> 15 times/hour) and apnea-hypopnea (> 5 times/hour) were not comorbid. The frequency of catathrenia was tabulated for each sleep stage/position (supine/lateral) as the number of times per unit time (catathrenia index: CI). Information on age at onset of catathrenia, gender, and body mass index (BMI) was also collected. For the comparison of CIs for each sleep stage and position, 19 cases with at least 30 minutes of data for each were included in the analysis.

The CIs were significantly lower in the N1 (10.9 cycles/h) and REM (3.9 cycles/h) phases than in the N2 (1.38 cycles/h) and N3 (0.00 cycles/h) phases (all  $p < 0.001$ ). It was also shown that the CIs were significantly higher in the supine position (4.60 cycles/hour) than in the side lying position (0.51 cycles/hour) ( $p < 0.01$ ). This study also confirmed that catathrenia is more prevalent in younger and less obese women, as noted in previous studies. This trend is clearly different from that of OSA (obstructive sleep apnea), which is more common in middle-aged and older obese men. In addition, the frequency of catathrenia was higher in the supine position, where upper airway collapsibility is increased compared to the side-lying position, and this condition may be related to upper airway collapse, including the fact that it was higher during the REM period, when upper airway muscle tone is decreased, and collapsibility is increased compared to the NREM deep sleep period. Furthermore, the higher frequency of events during the N1 period, when the respiratory arousal threshold is lower and respiratory events are more likely to occur, compared to the deep sleep period, also indicates the common physiological nature of this disease and OSA. The fact that the frequency of events was low during the deep sleep period is very different from the general characteristics of NREM parasomnia. Therefore, it can be inferred that catathrenia is a disease that has elements of both parasomnia and OSA.

Future studies using the PSG data bank and increasing the number of cases will enable the creation of pathological markers for catathrenia.

### ② Physiological analysis of sleep disorders associated with major depressive disorder

WHO predicts that major depressive disorder (MDD) will be the disease with the highest burden by 2030, and there is a strong need to develop biomarkers that contribute to diagnosis, treatment selection, and prognosis prediction. MDD is frequently associated with sleep disorders, with insomnia being a complication in more than 80% of patients. Since MDD is associated with disease-specific sleep abnormalities such as elevated REM sleep pressure, the idea of using PSG for biomarker development has existed for some time, but it has been difficult to collect the necessary number of data to develop a stable marker on the scale of a normal clinical study. In this study, we aim to develop stable biological markers for MDD by utilizing a large amount of PSG data and linked clinical information collected from multiple centers across



Japan.

To explore PSG biomarkers associated with comorbidity between MDD and sleep disorders, we used existing U.S. cohort data. The study examined the association between the presence of insomnia-related symptoms at study entry and the development of MDD one to two years later in 1,196 U.S. community residents, and found that nonrestorative sleep (NRS) was a stronger risk factor than other insomnia symptoms (difficulty falling asleep, wake up often during the night, early morning awakening, and difficulty resume sleep). The high predictive value of NRS for MDD may be due to the fact that NRS may be a more direct indicator of mental and physical restorative dysfunction than insomnia symptoms. In the future, it is important to focus on restfulness from sleep in order to develop biomarkers for diagnosis, severity assessment, treatment responsiveness, and prognosis of MDD using the PSG databank established in this study.

### ③ Development of diagnostic categories for insomnia disorder based on PSG data

Sleep state misperception (SSM) is one of the pathological features of insomnia, in which subjective sleep evaluation remains low despite objective sleep improvement, and is refractory to drug therapy. From the viewpoint of deterrence, analysis of risk factors, clinical diagnosis, and development of treatment methods for SSM are required. In this preliminary study, we examined the pathophysiology of SSM based on a comparison of subjective and objective measures of sleep in insomniacs and healthy controls.

Sleep was recorded for 14 arbitrary days, and was simultaneously recorded with a sleep diary and an actigraph (MTN, a waist-worn activity meter). Survey items included (1) demographic data (age, sex), (2) medical history, (3) insomnia severity (Athens Insomnia Scale [AIS]), (4) social function/quality of life (Sheehan Disability Scale [SDISS]), and (6) sleep status (Pittsburgh Sleep Questionnaire Index [PSQI]). Objective total sleep time (TST), objective sleep latency (SOL), and objective wake after sleep onset (WASO) were calculated from the actigraph data using a unique analysis algorithm. The corresponding subjective sleep parameters were calculated from the sleep diary, and the differences between subjective and objective sleep parameters were calculated as  $\Delta$ TST,  $\Delta$ SOL, and  $\Delta$ WASO as an index of the degree of SSM.

The insomnia group had significantly shorter  $\Delta$ TST (101 min,  $p < 0.001$ ), significantly longer  $\Delta$ WASO (34 min,  $p = 0.003$ ), and significantly longer  $\Delta$ SOL (31 min,  $p < 0.001$ ) than the control group, indicating a worse perception of sleep state. The insomnia group had a significantly earlier bedtime compared to the control group (33 min,  $p = 0.037$ ), but there was no difference in wake-up time between the two groups ( $p = 0.304$ ), and total time in bed (TIB) was significantly longer (45 min,  $p = 0.002$ ). The insomnia group had significantly poorer sleep and daytime dysfunction on all scales compared to controls: AIS (9.0 vs. 5.0,  $p < 0.001$ ), SDISS (8.1 vs. 3.9,  $p = 0.003$ ), and PSQI (11.3 vs. 5.5,  $p < 0.001$ ). The control group ( $R = 0.627$ ,  $p < 0.001$ ) showed a strong and significant positive correlation between subjective and objective TST, while the insomnia group did not ( $R = -0.061$ ,  $p = 0.743$ ). In the insomnia group, there was a negative correlation between TIB and  $\Delta$ TST ( $R = -0.428$ ,  $p = 0.016$ ). In other words, the longer the bedtime, the greater the dissociation between subjective and objective TST. In the insomnia group, there was a positive correlation between bedtime and  $\Delta$ TST ( $R = 0.375$ ,  $p = 0.038$ ). In other words, the earlier the bedtime, the more likely the subjects were to underestimate their sleep duration. On the other hand, there was no significant correlation between the two in the control group ( $R = 0.028$ ,  $p = 0.859$ ;  $R = -0.049$ ,  $p = 0.757$ ).

These results indicate that the insomnia group rated their subjective sleep status more severely compared to their objective sleep status. In addition, bedtime behavior of patients with insomnia disorder was related to SSM, with longer

total bedtimes and earlier bedtimes associated with lower ratings of TST. This is consistent with the rationale for sleep restriction methods, a key component of cognitive behavioral therapy for insomnia (Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia; CBT-I).

We will proceed with a more detailed risk factor analysis of SSM using PSG data and clinical indicators collected in this research project.

④ Development of PSG markers as physiological indicators of somnolence, including idiopathic hypersomnia

In addition to central hypersomnia, sleep-disordered breathing, insufficient sleep syndromes, circadian rhythm sleep-wake disorders and psychiatric disorders such as mood disorders and developmental disorders can also cause hypersomnolence. Differential diagnosis is made by PSG apnea-hypopnea index for sleep-disordered breathing, and by sleep diary and actigraphy for insufficient sleep syndrome and circadian rhythm sleep-wake disorders. Narcolepsy is diagnosed by measuring orexin levels in spinal fluid, and by conducted multiple sleep latency test (MSLT) to detect short sleep onset latency and sleep onset REM period (SOREMP) (ICSD-3). However, since there are no specific diagnostic criteria for idiopathic hypersomnia, the diagnosis is made by excluding other diseases that cause hypersomnia. In sleep-disordered breathing, there is a problem of residual sleepiness even after treatment with continuous positive airway pressure (CPAP). The goal is to find a highly accurate index that is useful for elucidating pathological conditions, objective diagnosis, and judging the effectiveness of treatment of central hypersomnia including somnolence per se. and idiopathic hypersomnia.

Based on past data from Kurume University Hospital, we found that the sleepiness index (mean sleep onset latency) in the MSLT diagnostic criteria, the gold standard for narcolepsy diagnosis, has difficulty differentiating narcolepsy from other disorders with somnolence such as insufficient sleep syndrome, and that various parameters in the MSLT are not sufficient to differentiate narcolepsy. The results also suggest that it is difficult to differentiate narcolepsy Type 2 from other disorders with somnolence using various MSLT parameters. Furthermore, no marker was found to predict the presence or absence of pathological sleepiness as revealed by the MSLT in patients with somnolence other than hypersomnia. Based on these results, there is an urgent need to explore sleepiness-related factors for improving diagnostic accuracy and determining treatment strategies.

For this reason, we will extract data from the PSG data bank on MSLT and Epworth Sleepiness Scale in diseases that present with hypersomnia (narcolepsy, idiopathic hypersomnia, recurrent hypersomnia, sleep apnea, etc.), and analyze the data. The analyses will include sleep analysis using conventional methods, frequency analysis, cyclic alternating pattern (CAP) analysis, spindle wave count measurement, and heart rate variability analysis for each of the approximately 1000 cases to be analyzed.

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. We have started uploading some of the data to the cloud server. The collected PSG data and the associated metadata will be used for research on the development of objective indices for sleep disorders and mental disorders, for which objective indices are lacking in diagnosis and pathological evaluation.

The clinical research topics set for each collaborating institution were judged to be appropriate for further study. In the future, data collected from all research institutes will be used to carry out each research project through repeated discussions among all institutes.