

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

竹島 正浩 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・竹島・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、追加で多施設共同研究の一括審査を申請した。

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、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方針とした。

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と見積り、現在は NCNP で約 800 件、睡眠総合ケアクリニック代々木で約 16,000 件、日本大学で約 600 件、秋田大学では約 300 件、久留米大学で約 200 件のデータ組み入れが完了した。

II. 睡眠障害バイオマーカーの開発

① 日本人 restless legs 症候群 (RLS) 患者における周期性四肢運動の存在と臨床的意義について (井上)

周期性四肢運動 (periodic limb movements during sleep; PLMS) は睡眠中に生じる、四肢の反復性不随意運動であり、レストレスレッグス症候群 (Restless legs syndrome; RLS) に合併しやすい。PLMS は交感神経活動の overshoot をトリガーするため、RLS における夜間高血圧発現の要因になっている可能性が指摘されている。欧米における、成人の一般人口での RLS の有病率は、8~10%であるのに対し、日本を含めたアジアでの有病率はその半分以下であり、RLS 患者における PLMS 合併率は欧米に比べアジア人における合併率はかなり低く、高血圧との関連は欧米とは明らかに異なる。本研究では、RLS 連続例について PLMS の合併とその要因を調査し、合併する高血圧の背景要因を検討した。

2002 年 12 月から 2015 年 5 月の間に睡眠総合ケアクリニック代々木を初診した患者で、初診時時点で 20 歳以上の特発性 RLS 患者 (ICSD-3 基準) のうち、PSG が施行されており、IRLS (international restless legs syndrome rating scale)、血圧値の記録がある者および降圧剤の服用がある者を対象とし、後方視的に調査した。ドパミンアゴニスト、 $\alpha 2\delta$ リガンド、ベンゾジアゼピン系薬剤を服用している者は除外した。PSG 実施時の血圧が収縮期血圧 ≥ 140 mmHg もしくは拡張期血圧 ≥ 90 mmHg である者、また血圧は正常値であっても降圧薬を日常的に服用している者を高血圧ありと定義した。対象者の臨床背景項目として、性別、年齢、BMI、既往歴、内服薬、RLS の家族歴、初診時のフェリチン値、IRLS を使用した。対象者における PLMS の合併率を調査し、これと背景指標の関係について検討した。また、高血圧の有無に関連する因子として、年齢、性別、BMI、IRLS、PSG における無呼吸低呼吸指数 (AHI)、PLMI を連続変数としてロジスティック回帰分析を行った。最初に全ての変数において単変量解析を行い、有意であった変数を用いて多変量解析

を行った。

RLS と診断された 1191 例のうち、468 例が解析対象となった。平均年齢は 51.1 ± 18.2 歳で、289 例(61.8%)が女性であった。IRLS の平均得点は 22.4 ± 7.7 で、およそ 80%が中等症~重症であった。AHI の平均値は $3.5 \pm 3.7/h$ であった。解析対象となった 468 例のうち、高血圧ありの基準を満たしたのは 67 例(14.3%)であった。また、PLMI $\geq 15/hr$ は 200 例 (42.7%)であった。

PLMI $\geq 15/h$ を従属変数とし、性別、年齢 (40 歳未満を reference とした)、BMI、既往歴、RLS の家族歴、初診時のフェリチン値、IRLS 得点、AHI (5/時間未満を reference とした) を独立変数としたロジスティック回帰分析を実施した。Multivariate model では、唯一高齢であること ($40 \leq < 60$; OR = 3.983, 95%CI = 2.312 - 6.863, $p < 0.001$, $60 \leq < > 60$; OR = 6.298, 95%CI = 3.802 - 10.432, $p < 0.001$) のみが PLMI $\geq 15/h$ と関連した。高血圧を従属変数としたロジスティック回帰分析 (Multivariate model) では、高齢であること (OR = 1.092, 95%CI = 1.065 - 1.120, $p < 0.001$)、BMI が高いこと (OR = 1.112, 95%CI = 1.017 - 1.217, $p = 0.020$) が高血圧に独立して有意に関連した。

RLS 患者の PLMS $\geq 15/hr$ 率は 42.7%であり、欧米人の水準に比べて低かった。これは韓国の報告とほとんど同率であり、アジア人 RLS 患者における PLMS の生じにくさを示唆している。RLS の罹患率のみならず、RLS 患者の PLMS 合併率にも人種差がある可能性がある。

PLMS の陽性率は RLS の重症度とは関連せず、年齢と有意に関連した。PLMS 病態は必ずしも RLS とは関連せず、加齢による脊髄交感神経活動の上昇が関連している可能性がある。高血圧に関連したのは、年齢と BMI のみであり、RLS 重症度、PLMS いずれも高血圧の関連要因ではなかった。

② うつ病に合併する睡眠障害の生理的解析 (鈴木)

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。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。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指標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、睡眠医療に携わる他の研究機関とともに、精神疾患および睡眠障害の客観指標開発に利用できる PSG データバンクを構築し、バンクデータを利用し、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。

日本大学医学部附属板橋病院睡眠センターで収集した PSG データおよびそれに紐づく臨床データを NCNP が管理するデータサーバーに集積する。うつ病以外の精神疾患や原発性睡眠障害の PSG データおよび臨床データを対照として利用し、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。

バンクデータを利用した研究「睡眠ポリグラフデータバンクを用いたうつ病に合併する睡眠障害の生理的特性に関する研究」を立案し、当院臨床研究倫理委員会の承認を得た。並行して、精神疾患における不眠の臨床的意義を深めるための検討を行なった。この検討に当たっては、過去に当院および滋賀医科大学病院で実施した SEEDs study のデータを利用した。144名の主要精神疾患の患者(うつ病71名、統合失調症25名、双極性障害22名、不安障害26名)から取得した睡眠および臨床症状のデータを解析したところ、対象とした全ての疾患において、不眠(アテネ不眠尺度で評価)と抑うつ症状(ベックうつ病調査票で評価)との間に有意な関連を認めた。

抑うつ症状は、うつ病や双極性障害などの気分障害以外の精神疾患でもみられ、生活の質(QOL)の低下や自殺リスクの上昇、治療反応性の低下など臨床的に重要な課題と関連することが知られている。

うつ病においては、不眠と抑うつ症状との間に密接な関連があることが知られているが、同様の関係は主要精神疾患においても共通してみられる特徴であることが明らかになった。

③ PSG データに基づく不眠症診断カテゴリ開発 (竹島)

慢性不眠症の治療抵抗要因の中で最も対応に困窮するのが睡眠状態誤認 (Sleep state misperception; SSM)である。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あり、薬物療法が奏功せず難治性で、睡眠薬の多剤併用・長期投与に陥る主な原因一つである。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。精神障害の患者は非精神障害の患者と比べ、睡眠薬の高力価使用や長期使用に陥りやすいことが知られており、精神障害の患者は SSM のハイリスク群かもしれない。そこで、本研究は PSG を行った精神障害の患者のデータを用い、睡眠状態誤認と関連する因子を探索することを目的とした。

秋田大学医学部附属病院に入院し、入院中に PSG で客観的睡眠状態を評価し、同時に睡眠日誌で主観的睡眠状態を評価した精神障害の患者を対象とした。以下の臨床指標を関連因子として抽出した。①デモグラフィック(年齢、性別、肥満指数[BMI]、精神疾患)、②病歴、③主観的睡眠指標(主観的総睡眠時間 [Sub_TST]、主観的入眠潜時 [Sub_SL]、主観的中途覚醒時間 [Sub_WASO])、④客観的睡眠指標(客観的総睡眠時間 [Obj_TST]、客観的入眠潜時 [Obj_SL]、客観的中途覚醒時間 [Obj_WASO]、無呼吸低呼吸指数 [AHI])、⑤不眠(不眠重症度評価尺度 [ISI])⑥睡眠状態(ピッツバーグ睡眠質問票 [PSQI])、⑦抑うつ(簡易抑うつ症状尺度 [QIDS])、⑧不安 (Generalized Anxiety Disorder-7 [GAD-7])、⑨過覚醒 (Hyper arousal scale [HAS])。睡眠状態誤認は主観的睡眠指標と客観的睡眠指標から算出した ($\Delta TST(Obj_TST - Sub_TST)$, $\Delta SL(Sub_SL - Obj_SL)$, $\Delta WASO(Sub_WASO - Obj_WASO)$)。

主観睡眠指標と客観的睡眠指標の乖離は対応サ

ンプルによる Wilcoxon の符号付き順位検定で調べた。相関関係についてはスピアマンの順位相関係数を用いた。秋田大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得て実施された。

精神障害患者 26 名より全 38 夜のデータが得られた。年齢の中央値は 44 歳、男性が 39%、BMI の中央値は 23.1kg/m² であった。精神障害の診断名は統合失調症が 50%、気分障害が 50%だった。主観的睡眠指標の中央値は Sub TST 460 分、Sub SL 30 分、Sub WASO 20 分、客観的睡眠指標の中央値は Obj TST 453 分、Obj SL 12 分、Obj WASO 32 分、AHI 2.3 回/時間だった。主観的症候群尺度の中央値は ISI 13 点、PSQI 12 点、QIDS 13 点、GAD-7 8 点、HAS 38 点だった。睡眠状態誤認について、SL で主観評価と客観評価の間に有意差が認められたが ($p < 0.001$)、TST と WASO については両群間に有意差は認められなかった ($p = 0.815$, $p = 0.157$, respectively)。ISI と Δ SL 間に有意な正の相関が認められ ($r = 0.476$, $p = 0.014$)、不眠症状の重症度が高いほど入眠潜時の睡眠状態誤認が大きくなることが示された。その他の項目については有意な関連は認められなかった。本研究のサンプルサイズは小さく、また考慮していない因子も多数あるため、今後さらなる研究が必要である。

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を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。

昨年度に引き続き、院内の PSG および MSLT データを直近 1 年間のものから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開始している。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も開始し、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登録済みの院内データより抽出し解析を行っている。解析は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している。

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、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。すでにデータは各施設で格納可能な形態に変換し、バンクへの組み入れを進めている。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の取り扱いを行っている。

研究成果

論文 計（20）件 うち査読付論文（20）件

1. Takaesu Y, Suzuki M, Moline M, Pinner K, Inabe K, Nishi Y, Kuriyama K. Effect of discontinuation of lemborexant following long-term treatment of insomnia disorder: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *Clin Transl Sci.* 2022. doi: 10.1111/cts.13470
2. Kuriyama K. The association between work burnout and insomnia: how to prevent workers' insomnia. *Sleep and Biological Rhythms* 21(1):3-4, 2023. doi: 10.1007/s41105-022-00431-3
3. Otsuka Y, Kaneita Y, Tanaka K, Itani O, Matsumoto Y, Kuriyama K. Longitudinal assessment of lifestyle factors associated with nonrestorative sleep in Japan. *Sleep Med* 101:99-105, 2023. doi: 10.1016/j.sleep.2022.10.025
4. Utsumi T, Yoshiike T, Kaneita Y, Aritake-Okada S, Matsui K, Nagao K, Saitoh K, Otsuki R, Shigeta M, Suzuki M, Kuriyama K. The association between subjective-objective discrepancies in sleep duration and mortality in older men. *Sci Rep* 12(1):18650, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-22065-8
5. Kawamura A, Yoshiike T, Matsuo M, Kadotani H, Oike Y, Kawasaki M, Kurumai Y, Nagao K, Takami M, Yamada N, Kuriyama K. Comparison of the usability of an automatic sleep staging program via portable 1-channel electroencephalograph and manual sleep staging with traditional polysomnography. *Sleep and Biological Rhythms* 21:85-95, 2023. doi: 10.1007/s41105-022-00421-5
6. Hazumi M, Matsui K, Tsuru A, Otsuki R, Nagao K, Ayabe N, Utsumi T, Fukumizu M, Kawamura A, Izuhara M, Yoshiike T, Kuriyama K. Relationship between COVID-19-specific occupational stressors and mental distress in frontline and non-frontline staff. *Heliyon* 8(8): e10310, 2022. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10310.
7. Otsuki R, Matsui K, Yoshiike T, Nagao K, Utsumi T, Tsuru A, Ayabe N, Hazumi M, Fukumizu M, Kuriyama K. Decrease in Social Zeitgebers Is Associated With Worsened Delayed Sleep-Wake Phase Disorder: Findings During the Pandemic in Japan. *Front Psychiatry* 13: 898600, 2022. doi: 10.3389/fpsy.2022.898600.
8. Inoue Y, Nishida M, Kubota N, Koebis M, Taninaga T, Muramoto K, Ishikawa K, Moline M. Comparison of the treatment effectiveness between lemborexant and zolpidem tartrate extended-release for insomnia disorder subtypes defined based on polysomnographic findings. *J Clin Sleep*

- Med. 19(3): 519-528, 2023. doi: 10.5664/jcsm.10378.
9. Sato M, Matsui K, Sasai-Sakuma T, Nishimura K, Inoue Y. The prevalence and associated factors of seasonal exacerbation of subjective symptoms in Japanese patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 101: 238-243, 2023. doi: 10.1016/j.sleep.2022.11.017.
 10. Nishikawa N, Murata M, Hatano T, Mukai Y, Saitoh Y, Sakamoto T, Hanakawa T, Kamei Y, Tachimori H, Hatano K, Matsuda H, Taruno Y, Sawamoto N, Kajiyama Y, Ikenaka K, Kawabata K, Nakamura T, Iwaki H, Kadotani H, Sumi Y, Inoue Y, Hayashi T, Ikeuchi T, Shimo Y, Mochizuki H, Watanabe H, Hattori N, Takahashi Y, Takahashi R; Japan Parkinson's Progression Markers Initiative (J-PPMI) study group. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder in Japan: An observational study. *Parkinsonism Relat Disord.* 103: 129-135, 2022. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.08.011.
 11. Futenma K, Takaesu Y, Nakamura M, Hayashida K, Takeuchi N, Inoue Y. Metabolic-Syndrome-Related Comorbidities in Narcolepsy Spectrum Disorders: A Preliminary Cross-Sectional Study in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 19(10): 6285, 2022. doi: 10.3390/ijerph19106285.
 12. Tanioka K, Kayaba M, Tomishima S, Komada Y, Inoue Y. Changes in sleep behavior, sleep problems, and psychological distress/health-related quality of life of young Japanese individuals before and during the COVID-19 pandemic. *Chronobiol Int.* 39(6): 781-791, 2022. doi: 10.1080/07420528.2022.2034839.
 13. Otsuka Y, Takeshima O, Itani O, Kaneko Y, Suzuki M, Matsumoto Y, Kaneita Y. Trends and socioeconomic inequities in insomnia-related symptoms among Japanese adults from 1995 to 2013. *J Affect Disord.* 323: 540-546, 2023. doi: 10.1016/j.jad.2022.11.056.
 14. Ogasawara M, Takeshima M, Kosaka S, Imanishi A, Itoh Y, Fujiwara D, Yoshizawa K, Ozaki N, Nakagome K, Mishima K. Exploratory Validation of Sleep-Tracking Devices in Patients with Psychiatric Disorders. *Nat Sci Sleep* 15: 301-312, 2023. doi: 10.2147/NSS.S400944.
 15. Tsuboi T, Takaesu Y, Hasegawa N, Ochi S, Fukumoto K, Ohi K, Muraoka H, Okada T, Kodaka F, Igarashi S, Iida H, Kashiwagi H, Hori H, Ichihashi K, Ogasawara K, Hashimoto N, Iga JI, Nakamura T, Usami M, Nagasawa T, Kido M, Komatsu H, Yamagata H, Atake K, Furihata R, Kikuchi S, Horai T, Takeshima M, Hirano Y, Makinodan M, Matsumoto J, Miura K, Hishimoto A, Numata S, Yamada H, Yasui-Furukori N, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Effects of electroconvulsive therapy on the use of anxiolytics and sleep medications: a propensity score-matched analysis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 77(1): 30-37, 2023. doi: 10.1111/pcn.13489.
 16. Ayabe N, Nakajima S, Okajima I, Inada K, Yamadera W, Yamashita H, Tachimori H, Kamei Y, Takeshima M, Inoue Y, Mishima K. Development and validation of the Japanese version of the Hyperarousal Scale. *BMC Psychiatry* 22(1): 617, 2022. doi: 10.1186/s12888-022-04243-0.
 17. Kato T, Ozone M, Kotorii N, Ohshima H, Hyoudou Y, Mori H, Wasano K, Hiejima H,

Habukawa M, Uchimura N.

18. Sleep Structure in Untreated Adults With ADHD: A Retrospective Study. *J Atten Disord.* 27(5): 488-498, 2023. doi: 10.1177/10870547231154898.
19. Watanabe Y, Kuroki T, Ichikawa D, Ozone M, Uchimura N, Ueno T. Effect of smartphone-based cognitive behavioral therapy app on insomnia: a randomized, double-blind study. *Sleep* 46(3): zsac270, 2023. doi: 10.1093/sleep/zsac270.
20. Hashida R, Matsuse H, Yokoyama S, Kawano S, Higashi E, Tajima H, Bekki M, Iwanaga S, Hara K, Nakamura Y, Kaneyuki Y, Nago T, Fukumoto Y, Ozone M, Uchimura N, Shiba N. Balance dysfunction the most significant cause of in-hospital falls in patients taking hypnotic drugs: A retrospective study. *PLoS One* 17(9): e0272832, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0272832.

分担研究課題名：日本人 restless legs 症候群 (RLS) 患者における周期性四肢運動の存在と臨床的意義について
分担研究者：井上雄一¹⁾

研究協力者：谷岡洸介¹⁾、佐藤萌子²⁾、松井健太郎
所属施設³⁾：¹⁾ 東京医科大学睡眠学講座、²⁾ 医療法人宇都宮 新直井病院、³⁾ 国立精神神経医療研究センター 臨床検査部 睡眠障害検査室

緒言

周期性四肢運動 (periodic limb movements during sleep; PLMS) は睡眠中に生じる、四肢の反復性不随意運動であり、レストレスレッグス症候群 (Restless legs syndrome; RLS) に合併しやすい。これは、両者病態に共通してドパミン神経伝達経路の障害が関与しているためと考えられている。また、PLMS は交感神経活動の overshoot をトリガーするため、RLS における夜間高血圧発現の要因になっていると報告されている¹⁾。

欧米における、成人の一般人口での RLS の有病率は、8~10%とされている^{1), 2), 3)} のに対し、日本を含めてアジアでの有病率はその半分以下の低水準であることがわかっている^{4), 5), 6)}。また、欧米の RLS 患者における PLMS 合併率はその 2/3 以上に達するとされているが^{1), 7), 8)}、アジア人における RLS の PLMS 合併率はこれに比べてかなり低いとの報告があるが、まだ小規模な研究にとどまっております⁹⁾、これが RLS に好発する高血圧にどの程度影響を及ぼしているかは明らかでない。

本研究では、これらを考慮して、RLS 連続例について PLMS の合併とその要因を調べ、これと共に RLS での高血圧合併について PLMS 陽性 (PLM index ≥ 15 /時間) を加えた背景要因との関係について検討を加えた。

方法

本研究は対象患者から書面によるインフォームドコンセントを得た上で施行された。2002 年 12 月から 2015 年 5 月の間に睡眠総合ケアクリニック代々木を初診した患者で、以下の条件を満たした患者を後方視的に調査した。(a) 睡眠障害国際分類第三版¹¹⁾に基づいて診断された、初診時時点で 20 歳以上の特発性 RLS 患者、(b) PSG (polysomnography) が施行されており、IRLS (international restless legs syndrome rating scale)¹²⁾、血圧値や降圧薬服用の有無といった血圧に関する記録があるもの。2 次性 RLS と、ドパミンアゴニスト、 $\alpha 2 \delta$ リガンド、ベンゾジアゼピン系薬剤を服用している者は除外した。

これらに対し、診断のための PSG 実施時の血圧を用い、収縮期血圧 ≥ 140 mmHg もしくは拡張期血圧 ≥ 90 mmHg であるもの⁴⁾、また血圧は正常値であっても降圧薬を日常的に服用しているものは高血圧ありと定義した。また、対象者の臨床背景項目として、性別、年齢、BMI、既往歴、内服薬、RLS の家族歴、初診時のフェリチン値、IRLS を確認した。

以上の情報を元に、対象者における PLMS の合併率を調査し、これと背景指標の関係について検討した。また、高血圧の有無に関連する因子として、年齢、性別、BMI、IRLS、PSG における無呼吸低呼吸指数 (AHI)、PLMI を連続変数としてロジスティック回帰分析を行った。最初に全ての変数において単変量解析を行った。本分析においては、単変量解析で有意であった変数を用いて多変量解析を行った。

結果

RLS と診断された 1191 例のうち、468 例が解析の対象となった。これには、フェリチン値が診療録より確認できなかった 39 例が含まれている。平均年齢は 51.1 ± 18.2 歳で、289 例 (61.8%) が女性であった。IRLS の平均得点は 22.4 ± 7.7 で、およそ 80% が中等症~重症であった。AHI の平均値は 3.5 ± 3.7 /h であった。解析対象となった 468 例のうち、高血圧ありの基準を満たしたのは 67 例 (14.3%) であった (Table 1)。

	Total (n=468)
Age	51.1 ± 18.2 [20-89]
Female	289 (61.8)
BMI (kg/m ²)	21.7 ± 3.2 [14.5-35.6]
SBP (mmHg)	120.6 ± 17.7 [80-210]
DBP (mmHg)	70.1 ± 11.0 [40-104]
HT	67 (14.3)
IRLS score	22.4 ± 7.7 [0-39]
IRLS severity	
Mild (0-10)	31 (6.6)
Moderate (11-20)	151 (32.3)
Severe (21-)	228 (48.7)
Very severe (31-)	58 (12.4)
Serum ferritin (ng/ml) (429)	79.0 ± 77.2 [0.4-620]
Family history	77 (16.5)
n-PSG variables	
TST (min)	359.3 ± 90.1 [16.0-593.5]
Sleep latency (min)	21.4 ± 33.5 [0-346]
N1 (%SPT)	15.3 ± 10.0 [1.4-79.0]
N2 (%SPT)	50.6 ± 14.3 [1.1-83.7]
N3 (%SPT)	3.7 ± 4.5 [0-35.9]
AHI (hr)	3.5 ± 3.7 [0-26.3]
Arousal index (hr)	19.8 ± 15.6 [0-187.5]
PLM index (hr)	25.4 ± 36.6 [0-203.0]
PLM index ≥ 15 /hr	200 (42.7)
PLM arousal index (hr)	6.8 ± 14.5 [0-176.3]

Respective variables are expressed as average \pm standard deviation [range] or number(%).

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HT, hypertension; ESS, Epworth Sleepiness Scale; PSQI, Pittsburgh's Sleep Quality Index; IRLS, International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; n-PSG, nocturnal polysomnogram; TST, total sleep time; SPT, sleep period time; AHI, apnea hypopnea index; PLM, periodic limb movements during sleep

また、PLMI ≥ 15 /hr は 200 例 (42, 7%) であった。

各年代での PLMI ≥ 5 /hr、PLMI ≥ 15 /hr の割合を表すと Figure 1 のようになり、加齢により PLMS の罹患率が増加する傾向が示された (Figure 1)。

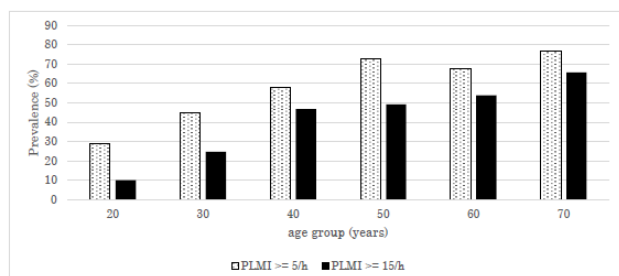


Fig.1 Prevalence of PLMI \geq 5/h or PLMI \geq 15/h in patients with restless legs syndrome stratified by 10-year age categories.
PLMI, periodic limb movement index

PLMI \geq 15/h を従属変数とし、性別、年齢 (40 歳未満を reference とした)、BMI、既往歴、RLS の家族歴、初診時のフェリチン値、IRLS 得点、AHI (5/時間未満を reference とした) を独立変数としたロジスティック回帰分析においては、univariate の解析では、高齢であること (40= $<$, $<$ 60; odds ratio [OR] = 4.115, 95% confidence interval [CI] = 2.394 - 7.075, $p <$ 0.001, 60= $<$; OR = 6.695, 95% CI = 4.080 - 10.986, $p <$ 0.001), AHI が高いこと (5= $<$, $<$ 15; OR = 2.052, 95% CI = 1.334 - 3.155, $p =$ 0.001) が有意であり、IRLS 得点は有意でなかった。multiple logistic regression model では、唯一高齢であること (40= $<$, $<$ 60; OR = 3.983, 95%CI = 2.312 - 6.863, $p <$ 0.001, 60= $<$; OR = 6.298, 95%CI = 3.802 - 10.432, $p <$ 0.001) だけが PLMI \geq 15/h 陽性と関連していた (Table 2)。

高血圧の存在を従属変数とした Univariate でのロジスティック回帰分析では、高齢であること (odds ratio [OR] = 1.088, 95% confidence interval [CI] = 1.062 - 1.114, $p <$ 0.001)、BMI が高いこと (OR = 1.084, 95%CI = 1.006 - 1.169, $p =$ 0.035)、AHI が高いこと (OR = 1.090, 95%CI = 1.025 - 1.158, $p =$ 0.006) が有意となった一方、PLMI は有意な関連を認めなかった (OR = 1.006, 95%CI = 1.000 - 1.012, $p =$ 0.060)。Multivariate model では、高齢であること (OR = 1.092, 95%CI = 1.065 - 1.120, $p <$ 0.001)、BMI が高いこと (OR = 1.112, 95%CI = 1.017 - 1.217, $p =$ 0.020) が高血圧に独立して有意に関連した (Table 3)。

考察

本研究の RLS 患者の PLMS \geq 15/hr の陽性率は 42.7% であり、前述した白人での水準に比べて低かった。これは韓国での結果 (PLMI \geq 5/h 57.9%, PLMI \geq 15/h 42.3%) とほとんど同様の割合であった⁹⁾; これはアジア人 RLS 患者における PLMS の生じにくさを示唆している。すなわち、RLS の罹患率に人種差があるだけでなく、RLS 患者の PLMS 合併率にも人種差がある可能性がある。

PLMS の存在には遺伝子の関与が多く報告されている。John Winkelman らが行った調査では、PLMS 罹患患者では

BTBD9、MEIS1、MAP2K5/SKOR1 で遺伝子多型を認めたと報告されており¹³⁾、Moore らは BTBD9、MEIS1、TOX3/BC034767 での遺伝子多型を報告している¹⁴⁾。特に、BTBD9 の rs3923809 は PLMS のない RLS 罹患患者には関連しなかったが RLS のない PLMS 罹患患者には強く関連しており、PLMS に特異的な遺伝子座と考えられている¹⁵⁾。日本人における BTBD9 の rs3923809 に関する研究はまだないが、韓国人はアイスランド人に比べて rs3923809 の頻度が少ないという報告がある¹⁶⁾ ことからみて、遺伝的要因により、アジア人種において RLS 患者における PLMS 合併率が低くなる可能性を考慮すべきであろう。

本研究では、PLMS の陽性率が、RLS の重症度とは関連せず、年齢と有意に関連していた。一般人口を対象に PSG 検査を行った研究では PLMS の有病率に加齢が影響していることが示されており⁹⁾、同一人口について 4 年ごとに PSG を行った研究においても、年齢と共に PLMS 罹患率が上がることが示されている¹⁷⁾。すなわち、PLMS 病態は必ずしも RLS とは並行しておらず、遺伝学的背景と共に加齢による脊髄交感神経活動の上昇が関連している可能性があるだろう。

日本の一般人口において収縮期血圧 \geq 140mmHg の割合を調べた厚生労働省の調査では、男性が 29.9%、女性が 24.9%であった。本研究の RLS 患者における高血圧罹患率はこれに比べて若干低く、既報^{5),18),19)} とは異なり、RLS 罹患による高血圧罹患率の上昇は否定的であった。また、RLS 重症度、PLMS いずれも高血圧の関連要因にはならなかった。代わって、高血圧に関連したのは、年齢と BMI のみであった。年齢、BMI が高血圧のリスク因子になることは一般人口と同様である。

Brian らが米国人一般人口において PLMS 合併による高血圧への影響の人種差を調べた研究では、アフリカ系米国人・中国系米国人に関しては PLMS を合併することで日中の高血圧の罹患率が上がるが、ヒスパニック系米国人・Caucasians では高血圧の罹患に影響しないという人種差がみられた²⁰⁾。韓国での研究においても、PLMS の罹患は高血圧に関連しないことが示された²¹⁾。また、Pennestri ら一般人口での PLMS 罹患患者と RLS に合併した PLMS 罹患患者で、PLM による心拍変動と血圧変動を調べた研究では、一般人口では PLMS は血圧に影響しないという結果であった²²⁾。このように、PLMS を罹患することでの高血圧への影響に関しては一貫した見解が得られていない。本研究では、日本人 RLS における PLMS の高血圧への影響は否定的であったが、今後喫煙歴や飲酒歴など、血圧に影響する他の因子も加味して検討すべきであろう。

結論

日本における RLS 患者の PLMS 合併率を調査した結果、白人に比べて合併率が低いことが示された。また、PLMS の存在・頻度は血圧への影響はなかった。したがって、高血圧を合併した日本人 RLS 患者では、一般的な

高血圧症例に準じた治療が適応になると考えられた。

参考文献

1. Hening WA, Winkelman J, et al, *Clinical significance of RLS*. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 18:S395-400.
2. Tison, F., et al., *Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study*. *Neurology*, 2005. **65**(2): p. 239-46.
3. Phillips, B., et al., *Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll*. *Chest*, 2006. **129**(1): p. 76-80.
4. Berger, K., et al., *Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(2): p. 196-202.
5. Nomura, T., et al., *Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan*. *Mov Disord*, 2008. **23**(16): p. 2363-9.
6. Chen, N.H., et al., *The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010. **64**(2): p. 170-8.
7. Tan, E.K., et al., *Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore*. *Mov Disord*, 2001. **16**(3): p. 577-9.
8. Montplaisir, J., et al., *Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria*. *Mov Disord*, 1997. **12**(1): p. 61-5.
9. Trotti, L.M., et al., *Correlates of PLMs variability over multiple nights and impact upon RLS diagnosis*. *Sleep Med*, 2009. **10**(6): p. 668-71.
10. Shin, J.W., et al., *Prevalence and Characteristics of Periodic Limb Movements during Sleep in Korean Adult Patients with Restless Legs Syndrome*. *J Clin Sleep Med*, 2016. **12**(8): p. 1089-97.
11. Ito, E. and Y. Inoue, [*The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index*]. *Nihon Rinsho*, 2015. **73**(6): p. 916-23.
12. Inoue Y, et al. *Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome in a clinical trial setting*. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Sep;67(6):412-9
13. Winkelman, J.W., et al., *Genetic associations of periodic limb movements of sleep in the elderly for the MrOS sleep study*. *Sleep Med*, 2015. **16**(11): p. 1360-1365.
14. Moore, H., et al., *Periodic leg movements during sleep are associated with polymorphisms in BTBD9, TOX3/BC034767, MEIS1, MAP2K5/SKOR1, and PTPRD*. *Sleep*, 2014. **37**(9): p. 1535-42.
15. Stefansson, H., et al., *A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(7): p. 639-47.
16. Kim, M.K., et al., *Association of restless legs syndrome variants in Korean patients with restless legs syndrome*. *Sleep*, 2013. **36**(12): p. 1787-91.
17. Leary, E.B., et al., *Periodic limb movements in sleep: Prevalence and associated sleepiness in the Wisconsin Sleep Cohort*. *Clin Neurophysiol*, 2018. **129**(11): p. 2306-2314.
18. Sunwoo, J.S., et al., *Association between Restless Legs Syndrome Symptoms and Self-Reported Hypertension: a Nationwide Questionnaire Study in Korea*. *J Korean Med Sci*, 2019. **34**(16): p. e130.
19. Lu, J.P., L. Zhang, and W. Wang, [*A cross-racial analysis on the susceptible gene polymorphisms of salt-sensitive hypertension*]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2010. **38**(10): p. 943-8.
20. Koo, B.B., et al., *Periodic limb movements during sleep and prevalent hypertension in the multi-ethnic study of atherosclerosis*. *Hypertension*, 2015. **65**(1): p. 70-7.
21. Shin, D.S., et al., *Periodic Limb Movements During Sleep Are Not Associated With Hypertension in a Clinical Cohort of Korean Adults*. *Am J Hypertens*, 2018. **31**(11): p. 1228-1233.
22. Pennestri, M.H., et al., *Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects*. *Sleep Med*, 2013. **14**(6): p. 555-61.

Table2. Factors associated with PLMI \geq 15/h^a

Factors ^a	n (%) ^a	univariate ^a			AOR ^a
		AOR ^a	95%CI ^a	P ^a	
Age (yr) ^a	<40 ^a	159 (34.0) ^a	1 ^a		
	40= \leq <60 ^a	117 (25.0) ^a	4.115^a	2.394-7.075^a	<0.001^a
	60= \leq < ^a	192 (41.0) ^a	6.695^a	4.080-10.986^a	<0.001^a
Sex ^a	Male ^a	179 (38.2) ^a	1 ^a		
	Female ^a	289 (61.8) ^a	0.816 ^a	0.560-1.189 ^a	0.290 ^a
Family history of RLS ^a	No ^a	391 (83.5) ^a	1 ^a		
	Yes ^a	77 (16.5) ^a	0.885 ^a	0.538-1.456 ^a	0.631 ^a
BMI (kg/m ²) ^a	25= \leq < ^a	405 (86.5) ^a	1 ^a		
	25= \leq < ^a	63 (13.5) ^a	1.688 ^a	0.990-2.878 ^a	0.054 ^a
Serum ferritin (ng/ml) ^a	50= \leq < ^a	238 (55.5) ^a	1 ^a		
	<50 ^a	191 (44.5) ^a	0.696 ^a	0.473-1.025 ^a	0.067 ^a
IRLS ^a	<11 ^a	31 (6.6) ^a	1 ^a		
	11= \leq <21 ^a	151 (32.3) ^a	0.712 ^a	0.327-1.547 ^a	0.391 ^a
	21= \leq <31 ^a	228 (48.7) ^a	0.518 ^a	0.243-1.102 ^a	0.088 ^a
	31= \leq < ^a	58 (12.4) ^a	0.624 ^a	0.259-1.501 ^a	0.292 ^a
AHI ^a	<5 ^a	353 (75.4) ^a	1 ^a		
	5= \leq <15 ^a	112 (24.0) ^a	2.051^a	1.334-3.155^a	0.001^a
	15= \leq <30 ^a	3 (0.6) ^a	0.798 ^a	0.072-8.883 ^a	0.854 ^a
	30= \leq < ^a	0 ^a			

PLMI, periodic limb movements index; RLS, restless legs syndrome; BMI, body mass index; IRLS, International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; AHI, apnea by adjusted odds ratio; CI, confidence interval^a

^a Listwise deletion was utilized for 39 cases with missing data on serum ferritin.

Table3. Factors associated with hypertension

Factors	n (%)	univariate			multivariate			
		AOR	95%CI	P	AOR	95%CI	P	
Age (yr)	<40	159 (34.0)	1					
	40= \leq <60	117 (25.0)	14.766	1.863-117.047	0.011	12.977	1.629-103.412	0.015
	60= \leq <	192 (41.0)	65.059	8.888-476.241	<0.001	62.981	8.548-464.062	<0.001
Sex	Male	179 (38.2)	1					
	Female	289 (61.8)	1.129	0.659-1.934	0.659			
BMI (kg/m ²)	<25	405 (86.5)	1		1			
	25= \leq <	63 (13.5)	2.624	1.397-4.928	0.003	2.693	1.306-5.556	0.007
IRLS	<11	31 (6.6)	1					
	11= \leq <21	151 (32.3)	1.151	0.367-3.611	0.809			
	21= \leq <31	228 (48.7)	1.102	0.362-3.359	0.864			
	31= \leq <	58 (12.4)	1.240	0.349-4.406	0.740			
PLMI	<15	268 (57.3)	1					
	15= \leq <	200 (42.3)	1.459	0.868-2.450	0.154			
AHI	<5	353 (75.4)	1		1			
	5= \leq <15	112 (24.0)	2.301	1.332-3.973	0.003	1.265	0.692-2.314	0.446
	15= \leq <30	3 (0.6)	0.000	0	0.999	0	0	0.999
	30= \leq <	0						

The data was controlled for total sleep time, N1, N2, N3 and arousal index on nocturnal polysomnogram.

BMI, body mass index; IRLS, International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; PLMI, periodic limb movements index; AOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval

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。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¹⁾。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、終夜ポリグラフ検査 (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²⁾、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、睡眠医療に携わる他の研究機関とともに、精神疾患および睡眠障害の客観指標開発に利用できる PSG データバンクを構築する。その上で、バンクデータを利用し、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 データおよびそれに紐づく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 ga 集積され次第、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。

結果

昨年度に引き続き、当院が保有する既存データのアップロードを進めた。現時点で、約 400 例のデータをサーバーに納めている。また、本事業の運営母体となる「運営委員会」にて、バンクデータの利用方法の詳細や将来構想について他の研究者と議論を重ねた。

全参加施設の既取得データが代表機関に集積された後、直ちに分担課題が開始できるようバンクデータを利用した研究「睡眠ポリグラフデータバンクを用いたうつ病に

合併する睡眠障害の生理的特性に関する研究」を立案し、当院臨床研究倫理委員会の承認を得た。

上記と並行して、精神疾患における不眠の臨床的意義を深めるための検討を行なった。この検討に当たっては、過去に当院および滋賀医科大学病院で実施した SEEDs study のデータを利用した。144 名の主要精神疾患の患者（うつ病 71 名、統合失調症 25 名、双極性障害 22 名、不安障害 26 名）から取得した睡眠および臨床症状のデータを解析したところ、対象とした全ての疾患において、不眠（アテネ不眠尺度で評価）と抑うつ症状（ベックうつ病調査票で評価）との間に有意な関連を認めた³⁾。

考察

バンク構築のための方法がほぼ確立し、順調にデータ集積が進んでいる。参加施設の既存データが集積され次第、直ちに分担課題に着手する準備を整えることができた。

抑うつ症状は、うつ病や双極性障害などの気分障害以外の精神疾患でもみられ、生活の質 (QOL) の低下や自殺リスクの上昇、治療反応性の低下など臨床的に重要な課題と関連することが知られている^{4,5)}。うつ病においては、不眠と抑うつ症状との間に密接な関連があることが知られているが、同様の関係は主要精神疾患において共通してみられる特徴であることが明らかになった。

結論

国内初にして最大の PSG データバンクを構築するための方法がほぼ確立した。既存データを利用した検討から、うつ病以外の精神疾患においても睡眠の状況に着目することが、治療経過や予後の改善に重要である可能性が示唆された。

参考文献

1. Sunderajan P, Gaynes BN, Wisniewski SR et al: Insomnia in patients with depression: a STAR*D report. *CNS Spectr*. 15 : 394-404, 2010
2. Steiger A, Kimura M: Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res*. 44 : 242-52, 2010
3. Nakajima S, Kaneko Y, Fujii N, et al: Transdiagnostic association between subjective insomnia and depressive symptoms in major psychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*, in press.
4. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B et al: The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 90:186-97, 2007

5. Wittchen HU: Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress anxiety*. 16:162-71, 2002

分担研究課題名：PSG データに基づく不眠症診断のカテゴリ開発

分担研究者：竹島正浩

研究協力者：三島和夫、今西彩、伊藤結生、藤原大、馬越秋瀬、小笠原正弥、小坂峻平、工藤瑞樹、吉沢和久、柴田菜那、石川勇仁

所属施設：秋田大学大学院医学系研究科 精神科学講座

緒言

慢性不眠症の治療抵抗要因の中で最も対応に困窮するのが睡眠状態誤認 (Sleep state misperception; SSM) である。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あり¹、薬物療法が奏功せず難治性で、睡眠薬の多剤併用・長期投与に陥る主な原因の一つである。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。精神障害の患者は非精神障害の患者と比べ、睡眠薬の高力価使用や長期使用に陥りやすいことが知られており、精神障害の患者は SSM のハイリスク群かもしれない。そこで、本研究は PSG を行った精神障害の患者のデータを用い、睡眠状態誤認と関連する因子を探索することを目的とした。

方法

1. 対象者

秋田大学医学部附属病院に入院し、入院中に終夜睡眠ポリグラフ (PSG) で客観的睡眠状態を評価し、同時に睡眠日誌で主観的睡眠状態を評価した精神障害の患者を対象とした。

2. 評価項目

客観的睡眠状態は標準型睡眠ポリグラフ検査で、主観的睡眠状態は睡眠日誌で評価した。電子カルテより以下の項目を抽出した：①デモグラフィック (年齢、性別、肥満指数[BMI]、精神疾患)、②病歴、③主観的睡眠指標 (主観的総睡眠時間 [Sub_TST]、主観的入眠潜時 [Sub_SL]、主観的中途覚醒時間 [Sub_WASO])、④客観的睡眠指標 (客観的総睡眠時間 [Obj_TST]、客観的入眠潜時 [Obj_SL]、客観的中途覚醒時間 [Obj_WASO]、無呼吸低呼吸指数 [AHI])、⑤不眠 (不眠重症度評価尺度 [ISI]) ⑥睡眠状態 (ピッツバーグ睡眠質問票 [PSQI])、⑦抑うつ (簡易抑うつ症状尺度 [QIDS])、⑧不安 (Generalized Anxiety Disorder-7 [GAD-7])、⑨過覚醒 (Hyper arousal scale [HAS])。睡眠状態誤認は主観的睡眠指標と客観的睡眠指標から算出した ($\Delta TST(Obj_TST - Sub_TST)$, $\Delta SL(Sub_SL - Obj_SL)$, $\Delta WASO(Sub_WASO - Obj_WASO)$)。

3. 統計解析

名義変数は数 (%) で、連続変数は四分位で示した。主観睡眠指標と客観的睡眠指標の乖離は対応サンプルによる Wilcoxon の符号付き順位検定で調べた。相関関係についてはスピアマンズピアマンの順位相関係数を用

いた。すべての統計解析は SPSS ver28 で行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

4. 倫理的事項

本研究は秋田大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている。

結果

1. 対象者の臨床情報

精神障害患者 26 名より全 38 夜のデータが得られた。表 1 に対象者のデモグラフィックデータおよび主観的/客観的睡眠指標、主観的症候評価尺度のデータを示す。年齢の中央値は 44 歳、男性が 39%、BMI の中央値は 23.1 kg/m^2 であった。精神障害の診断名は統合失調症が 50%、気分障害が 50% だった。主観的睡眠指標の中央値は Sub TST 460 分、Sub SL 30 分、Sub WASO 20 分、客観的睡眠指標の中央値は Obj TST 453 分、Obj SL 12 分、Obj WASO 32 分、AHI 2.3 回/時間だった。主観的症候評価尺度の中央値は ISI 13 点、PSQI 12 点、QIDS 13 点、GAD-7 8 点、HAS 38 点だった。睡眠状態誤認について、SL で主観評価と客観評価の間に有意差が認められたが ($p < 0.001$)、TST と WASO については両群間に有意差は認められなかった ($p = 0.815$, $p = 0.157$, respectively)。

2. 精神障害患者における SSM

精神障害患者 26 名より全 38 夜のデータが得られた。表 1 に対象者のデモグラフィックデータおよび主観的/客観的睡眠指標、主観的症候評価尺度のデータを示す。年齢の中央値は 44 歳、男性が 39%、BMI の中央値は 23.1 kg/m^2 であった。精神障害の診断名は統合失調症が 50%、気分障害が 50% だった。主観的睡眠指標の中央値は Sub TST 460 分、Sub SL 30 分、Sub WASO 20 分、客観的睡眠指標の中央値は Obj TST 453 分、Obj SL 12 分、Obj WASO 32 分、AHI 2.3 回/時間だった。主観的症候評価尺度の中央値は ISI 13 点、PSQI 12 点、QIDS 13 点、GAD-7 8 点、HAS 38 点だった。睡眠状態誤認について、SL で主観評価と客観評価の間に有意差が認められたが ($p < 0.001$)、TST と WASO については両群間に有意差は認められなかった ($p = 0.815$, $p = 0.157$, respectively)。

3. SSM と主観的評価尺度、無呼吸低呼吸指数の関連

表 2 に睡眠状態誤認 (ΔTST 、 ΔSL 、 $\Delta WASO$) と主観的評価尺度、無呼吸低呼吸指数との関連を示す。ISI と ΔSL 間に有意な正の相関が認められ ($r = 0.476$, $p = 0.014$)、不眠症状の重症度が高いほど入眠潜時の睡眠状態誤認が大きくなることが示された。その他の項目については有意な関連は認められなかった。

考察

本研究では精神障害患者において SSM と関連する因子を探索したが、入眠潜時の SSM と不眠重症度に有意な関連は認められなかった。うつ病患者において SSM

を調査した先行研究によると¹、うつ病の重症度と中途覚醒時間のSSMが正の関連を示されたが、うつ病の重症度と睡眠潜時については調査されていなかった。本研究と先行研究では用いた評価尺度が異なることや、先行研究の対象者がうつ病のみであったのに対し、本研究の対象者は統合失調症と気分障害であったことなどが影響を及ぼしているかもしれない。

表 1. 対象者の臨床データ

	全体
n(夜)	38
年齢(歳)	44[37-54]
性別(男)	15[39%]
BMI (kg/m ²)	23.1[19.5-28.5]
統合失調症	19[50%]
気分障害	19[50%]
Sub TST(分)	460[406-496]
Obj TST(分)	453[428-511]
Sub SL(分)	30[15-60]
Obj SL(分)	12[5-31]
Sub WASO(分)	20[10-53]
Obj WASO(分)	32[18-63]
AHI (回/時間)	2.3[0.9-6.1] [†]
ISI (点)	13[8-18] [†]
PSQI (点)	12[9-14] [†]
QIDS (点)	13[8-15] [†]
GAD-7 (点)	8[7-13] [†]
HAS (点)	38[25-42] [†]

注釈：名義変数は数[%]で、連続変数は四分位で示した。

[†] 主観的症候評価尺度のある26例の値である。

略語：主観的総睡眠時間=Sub_TST、主観的入眠潜時=Sub_SL、主観的中途覚醒時間=Sub_WASO、客観的総睡眠時間=Obj_TST、客観的入眠潜時=Obj_SL、客観的中途覚醒時間=Obj_WASO、無呼吸低呼吸指数=AHI、不眠重症度評価尺度=ISI、ピッツバーグ睡眠質問票=PSQI、簡易抑うつ症状尺度=QIDS、Generalized Anxiety Disorder-7=GAD-7、Hyper arousal scale =HAS。

表 2：SSM と主観的評価尺度、無呼吸低呼吸指数の相関

	ΔTST	ΔSL	ΔWASO
	相関係数 (p 値)	相関係数 (p 値)	相関係数 (p 値)
ISI	0.096(p=0.641)	0.476(p=0.014)*	-0.044(p=0.831)
PSQI	-0.003(p=0.989)	0.350(p=0.080)	-0.100(p=0.628)
QIDS	-0.02(p=0.922)	0.244(p=0.229)	-0.323(p=0.108)
GAD-7	-0.185(p=0.367)	-0.165(p=0.420)	-0.198(p=0.333)
HAS	0.090(p=0.661)	0.005(p=0.982)	0.177(p=0.387)
AHI	-0.122(p=0.465)	-0.165(p=0.322)	-0.264(p=0.109)

結論

本研究は精神障害患者においてもSSMと不眠重症度が関連することを示唆した。本研究のサンプルサイズは小さく、また考慮していない因子も多数あるため、今後さらなる研究が必要である。

参考文献

1. Utsumi, T, Yoshiike T, Kaneita S, et al. The association between subjective-objective discrepancies in sleep duration and mortality in older men. *Scientific Reports*, 12(1):18650, 2022.
2. Kawai K, Iwamoto K, Miyata S, et al. A Study of Factors Causing Sleep State Misperception in Patients with Depression. *Nature and Science of Sleep*, 14: 1273-1283, 2022.

分担研究課題名：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、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、小浦冬馬

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。昨年度に引き続き、院内のPSGおよびMSLTデータを直近1年間のものから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開始している。令和4年4月30日の時点での登録症例患者数は94人、PSGデータは95件、MSLTデータは91件分をEDFデータ化し登録済みである。登録と併せて、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も開始しており、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登録済みの院内データより

抽出し解析を行っている。解析は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している。本年度末までに約1000件を目標として引き続き院内データ登録を継続しつつ、本研究の中核である、データバンク内の他施設のデータを収集、利用し、当院内のデータと集約して分担研究課題を進めていく。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、その後英語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.
4. Kato T, Ozone M, Kotorii N, Ohshima H, Hyoudou Y, Mori H, Wasano K, Hiejima H, Habukawa M, Uchimura N. Sleep Structure in Untreated Adults With ADHD: A Retrospective Study. *J Atten Disord*. 2023 Mar;27(5):488-498. doi:10.1177/10870547231154898.

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 makes 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 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 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 additionally applied for batch review of the multicenter collaborative studies.

Existing PSG data from the collaborating facilities and the data from the PSG tests to be conducted is collected in a common format (European Data Format: EDF). In addition, metadata regarding clinical and background information on patients with sleep disorder is transferred via the cloud server in the Excel format, and a file integrating data from each facility is managed on the server. The metadata and PSG data server information is encrypted and strictly managed by the staff in this department. After anonymizing personal information, PSG data and metadata from each facility is uploaded sequentially, but the Department of Sleep-Wake Disorders, NCNP is 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 is 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 estimated 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. Currently, data incorporation has been completed for approximately 800 cases at NCNP, 16,000 cases at Yoyogi Sleep Disorder Center, 600 cases at Nihon University, 300 cases at Akita University, and 200 cases at Kurume University.

II. Development of Biomarkers for Sleep Disorders

① The presence and clinical significance of periodic limb movements in Japanese patients with restless legs syndrome

Periodic limb movements during sleep (PLMS) are repetitive involuntary movements of the limbs that occur during sleep and are frequently associated with restless legs syndrome (RLS). PLMS triggers sympathetic overshoot, which may contribute to nocturnal hypertension in RLS. The prevalence of RLS in the general adult population in Europe and the United States is approximately 8-10%, whereas the prevalence in Asia, including Japan, is less than half that in Europe and the United States. The complication rate of PLMS in RLS patients is much lower in Asians than in Europe and the United States, and the association with hypertension is clearly different from that in Europe and the United States. In this study, we investigated PLMS complications and their factors in consecutive RLS cases and examined the background factors of complicated hypertension.

Patients with idiopathic RLS (ICSD-3 criteria) who first visited Sleep Comprehensive Care Clinic Yoyogi between December 2002 and May 2015 and were at least 20 years old at the time of their first visit, had a PSG performed, had an IRLS (international restless legs syndrome rating scale), blood pressure records, and antihypertensive medication were included in the retrospective study. Patients with systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg at PSG, and those taking antihypertensive medication on a daily basis even if their blood pressure was normal were defined as having hypertension. The clinical background of the subjects included gender, age, BMI, medical history, medications, family history of RLS, ferritin level at the first visit, and IRLS. The complication rate of PLMS was investigated and the relationship between PLMS and the background indicators were examined. In addition, logistic regression analysis was performed using age, gender, BMI, IRLS, apnea-hypopnea index (AHI) in PSG, and PLMI as continuous variables as factors related to the presence of hypertension. Multivariate analyses were performed using variables that were significant in preceding univariate analyses.

Of the 1191 patients diagnosed with RLS, 468 were included in the analysis. The mean age was 51.1 ± 18.2 years, 289 (61.8%) were female, the mean IRLS score was 22.4 ± 7.7 , approximately 80% had moderate to severe RLS, and the mean AHI was 3.5 ± 3.7 per hour. Of the 468 patients analyzed, 67 (14.3%) met the criteria of hypertension. PLMI ≥ 15 /hr was present in 200 patients (42.7%).

Logistic regression analysis was performed with PLMI ≥ 15 /h as the dependent variable and gender, age (<40 years as a reference), BMI, medical history, family history of RLS, ferritin level at initial visit, IRLS score and AHI (<5 /h as a reference) as independent variables. In the multivariate model, only being older ($40 \leq \text{age} < 60$; OR = 3.983, 95%CI = 2.312 - 6.863, $p < 0.001$, $60 \leq \text{age}$; OR = 6.298, 95%CI = 3.802 - 10.432, $p < 0.001$) was associated with PLMI ≥ 15 /h and associated with PLMI ≥ 15 /h. Logistic regression analysis (Multivariate model) with hypertension as dependent variable showed that being older (OR = 1.092, 95%CI = 1.065 - 1.120, $p < 0.001$), having a higher BMI (OR = 1.112, 95%CI = 1.017 - 1.217, $p = 0.020$) were independently and significantly associated with hypertension. The PLMS ≥ 15 /hr rate in RLS patients was 42.7%, which seemed to be lower than that of Europeans. This rate is almost the same as that reported in Korea, suggesting that PLMS is less likely to occur in Asian RLS patients. There may be racial differences not only in the incidence of RLS, but also in the PLMS complication rate in RLS patients.

PLMS might not be associated with severity of RLS and was significantly associated with age. PLMS pathogenesis was not necessarily associated with RLS and may be related to increased spinal sympathetic nerve activity with aging. Only age and BMI were associated with hypertension, and neither RLS severity nor PLMS was an associated factor for hypertension.

② Physiological analysis of sleep disorders associated with major depressive disorder

The number of people affected by depression has surpassed 300 million worldwide, and WHO predicts that depression will be the highest burden of disease by 2030. Therefore, there is a strong need to develop biomarkers that contribute to diagnosis, treatment option, and prognosis prediction. Sleep disturbances are frequently observed in depression, with insomnia being a complication in more than 80% of patients. Since depression is associated with disease-specific sleep abnormalities such as elevated REM sleep pressure, the idea of using PSG indices 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 establish a PSG data bank that can be used to develop objective indices for psychiatric disorders and sleep disorders, and to use the banked data to develop stable biological markers for clinical use in depression.

PSG data collected at the Sleep Center of Nihon University Itabashi Hospital and clinical data associated with the PSG data will be accumulated on a data server managed by NCNP. PSG data and clinical data of psychiatric disorders other than depression and primary sleep disorders will be used as controls to identify useful indices for diagnosis, severity assessment, treatment responsiveness, and prognosis prediction of depression.

A study using the bank data, "A Study on Physiological Characteristics of Sleep Disorders Complicated by Depression Using the Polysomnography Data Bank," was designed and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Nihon University Hospital. We also conducted a study to deepen the clinical significance of insomnia in psychiatric disorders. Data on sleep and clinical symptoms obtained from 144 patients with major psychiatric disorders (71 with depression, 25 with schizophrenia, 22 with bipolar disorder, and 26 with anxiety disorders) were analyzed. In all of the disorders, there was a significant association between insomnia (as assessed by the Athens Insomnia Scale) and depressive symptoms (as assessed by the Beck Depression Index).

Depressive symptoms are also found in psychiatric disorders other than mood disorders, such as depression and bipolar disorder, and are known to be associated with clinically important issues such as decreased quality of life, increased suicide risk, and decreased treatment responsiveness. In depression, a close association between insomnia and depressive symptoms is known to exist, and a similar relationship has been found to be a common feature of major psychiatric disorders as well.

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

Sleep state misperception (SSM) is one of the most difficult to treat among the factors that resist treatment of chronic insomnia. SSM is a condition in which subjective sleep evaluation remains low despite objective sleep improvement, and is one of the main causes of refractory and long-term use of multiple medications for sleep disorders that do not respond to pharmacotherapy. This is one of the main causes of patients who do not respond to drug therapy, are refractory to drug therapy, and fall prey to multiple and long-term use of sleep medicines. From the viewpoint of deterrence, analysis of risk factors, clinical diagnosis, and development of treatment methods for SSM are required. Patients with psychiatric disorders are known to be more prone to high-titer and long-term use of sleep medicines than non-psychiatric patients, and patients with psychiatric disorders may be a high-risk group for SSM. Therefore, this study aimed to explore factors associated with SSM using data from patients with psychiatric disorders who underwent PSG.

Patients with psychiatric disorders who were admitted to Akita University Hospital and during hospitalization had their objective sleep status assessed by PSG and at the same time their subjective sleep status was assessed by a sleep diary were included in the study. The following clinical indicators were extracted as relevant factors. (1) demographics

(age, gender, body mass index [BMI], past and current histories of psychiatric disorders), (2) medical history, (3) subjective sleep indices (subjective total sleep time [Sub_TST], subjective sleep onset latency [Sub_SL], subjective wake-up time [Sub_WASO]), (4) objective sleep indices (objective total sleep time [Obj_TST], objective Sleep Onset Latency [Obj_SL], Objective Time to Awake at Mid-Sleep [Obj_WASO], Apnea-Hypopnea Index [AHI]), (5) Insomnia (Insomnia Severity Scale [ISI]), (6) Sleep State (Pittsburgh Sleep Questionnaire [PSQI]), (7) Depression (Brief Depressive Symptoms Scale [QIDS]), (8) Anxiety (Generalized Anxiety Disorder-7 [GAD-7]), and (9) hyperarousal (Hyper arousal scale [HAS]). Sleep state misperception was calculated from subjective and objective sleep indices ($\Delta TST(Obj_TST-Sub_TST), \Delta SL(Sub_SL-Obj_SL), \Delta WASO(Sub_WASO-Obj_WASO)$)).

Deviations between subjective and objective sleep indices were examined by Wilcoxon's signed rank test. Spearman's rank correlation coefficient was used for correlation. The study was conducted with the approval of the Ethics Committee of Akita University Graduate School of Medicine.

Data were obtained from 26 patients with psychiatric disorders for a total of 38 nights. The median age was 44 years, 39% were male, and the median BMI was 23.1 kg/m². Diagnoses of mental disorder were schizophrenia in 50% and mood disorder in 50%. The median subjective sleep index was Sub_TST 460 minutes, Sub_SL 30 minutes, and Sub_WASO 20 minutes; the median objective sleep index was Obj_TST 453 minutes, Obj_SL 12 minutes, Obj_WASO 32 minutes, and AHI 2.3 times/hour. The median subjective symptom rating scale was ISI 13 points, PSQI 12 points, QIDS 13 points, GAD-7 8 points, and HAS 38 points. There was a significant difference between subjective and objective ratings for SSM in SL ($p < 0.001$), but no significant difference between the two groups for TST and WASO ($p = 0.815$, $p = 0.157$, respectively); a significant positive correlation was found between ISI and ΔSL ($r = 0.476$, $p = 0.014$), indicating that the greater the severity of insomnia symptoms, the greater the SSM during sleep onset latency. No significant associations were found for the other items. Due to the small sample size of this study and the large number of factors not considered, further research is needed.

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

In addition to central hypersomnias, sleep-disordered breathing, and sleep deprivation syndromes, hypersomnias can also be caused by circadian rhythm sleep-wake disorders and psychiatric disorders such as mood disorders and developmental disorders. In differential diagnosis, sleep-disordered breathing can be diagnosed by PSG sleep-disordered breathing index, while sleep deprivation syndrome and circadian rhythm sleep-wake disorder can be diagnosed by sleep diaries and actigraphy. Central hypersomnias include narcolepsy, idiopathic hypersomnia, and recurrent hypersomnia. Narcolepsy can be diagnosed by measuring orexin levels in spinal fluid and detecting SOREMP using PSG and MSLT (ICSD-3). However, since there are no objective criteria for the diagnosis of idiopathic hypersomnia, the diagnosis is made by excluding other diseases that cause hypersomnia. In sleep-disordered breathing, there is also the problem of residual sleepiness even after recovery of the PSG sleep index after treatment with continuous positive airway pressure (CPAP), but the pathogenesis of this problem remains unclear. In this study, we collected PSG data from multiple centers and examined the correlation between the subjective and objective measures of daytime sleepiness (MSLT) and various indices such as sleep index, k-complex, spindle wave number, frequency analysis value, and autonomic nervous activity index (based on heart rate variability) obtained from PSG data to identify factors more strongly associated with daytime sleepiness. The aim of this study is to extract factors that are more strongly related to the disease, and those that are disease-specific and related to the degree of hypersomnia, and to find a highly accurate index for clarifying the pathophysiology, objective diagnosis, and evaluation of treatment efficacy.

Continuing from last year, PSG and MSLT data from the most recent year have been registered in a common format in the data bank, and processing has been started so that the data can be linked to medical data. We have also started to search for polysomnographic markers of sleepiness, which is a research project to be carried out under our responsibility, and are extracting and analyzing MSLT and Epworth Sleepiness Scale data from registered hospital data for diseases that present with hypersomnia (narcolepsy, idiopathic hypersomnia, recurrent hypersomnia, sleep apnea, etc.). Analysis is performed by conventional sleep analysis, frequency analysis, CAP analysis, spindle wave count measurement, 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 most data into a format that can be stored at each facility, and are working to store and organize the data prospectively. We have started uploading a lot of 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 psychiatric 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. Data collected from all research institutes are going to be used for carrying out each research project through repeated discussions among all institutes. We aim to further increase the number of collaborating institutions, further enhancement of the data bank, and expand our research project.