

5-1 睡眠ポリグラフデータバンクの拡充およびこれを活用した 睡眠障害・精神神経疾患の病態解明と生理学的診断マーカー・ 治療法開発

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。

令和2年～4年度の精神・神経疾患研究開発費 (睡眠障害・睡眠ポリグラフデータバンク構築研究) 事業において、日本国内の主要なPSG実施機関である4医療・研究機関と連携し、各医療・研究機関よりPSGデータおよび、これに紐づいた睡眠障害患者背景情報・関連生体データを、クラウドサーバに収集するシステムを構築し、上記課題を達成するための基盤を整えた。連携医療・研究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っている。

初期連携機関は、関東地区最大のPSG実施施設である①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)、②日本大学医学部附属板橋病院睡眠センター、③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、④久留米大学神経精神医学講座の4機関から構成されるが、

本研究事業内で、さらに多くの医療・研究機関の参画を募り、事業を拡大させていく。

また、現在のクラウドサーバをデータ保存元としたデータバンクシステムの有用性を高めるため、システムの改善・機能向上を図るとともに、精神疾患レジストリ等、他のデータバンクシステムとの連携を高める工夫を検討する。

本データバンクの活用により、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。さらに、健康日本21における睡眠健康向上目標の一つである「睡眠休養感」の生理学的背景の解明にも本データバンクシステムが活用可能である。

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データバンク運営】

初期連携機関は、関東2機関、東北1機関、九州1機関であるが、これに含まれない北海道、北陸、中部、近畿、四国、沖縄地区の医療・研究機関を順次連携機関に組み込み、発展的展開を目指す。

本システムの運営委員会、利活用委員会の取りまとめ機関として活動する。

さらに、現在のデータバンクシステムの堅牢性、活用利便性の向上を目指す。

【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。課題設定は各機関の提案を優先するが、社会的意義の重さを考慮した利活用委員会の意見を反映させる。

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

角谷 寛 滋賀医科大学精神医学講座

高江洲義和 琉球大学大学院医学研究科 精神病態医学講座

3. 研究成果

I. 睡眠障害・睡眠ポリグラフデータバンク運営 (栗山・井上・鈴木・竹島・小曾根・角谷・高江洲)

2022年3月17日に、NCNP倫理委員会より、多機関共同研究の実施許可(B2021-128)を得て以降、各機関からのデータ登録が着実に進められている。

今年度、新たに⑤滋賀医科大学精神医学講座、⑥琉球大学大学院医学研究科精神病態医学講座、の近畿、沖縄地区の2機関が加わり、より国内広域からデータが収集可能な体制となった。

II. 睡眠障害バイオマーカーの開発

① 分担研究課題名：日本人 restless legs 症候群患

者での周期性四肢運動の合併の実態とその高血圧への影響(井上)

PLMS (periodic limb movement of sleep) 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。RLS、PLMS いずれもドパミンの神経伝達経路の障害がその病態に関与していることが、RLS 患者の PLMS 合併率が高い理由であると考えられている。欧米における、成人の一般人口での RLS の有病率は、8~10%とされているのに対し、本邦では20歳以上を対象とした調査では RLS 有病率は1.8%と報告されており、他のアジア諸国でも同様に低水準であると考えられている。また白人を対象とした研究では、病的基準となる $PLMI \geq 15/h$ の割合は62.7%であったが、アジアにおける RLS の PLMS 合併率は、韓国において42.3%でやや低いとの報告はあるものの十分な結論は得られていない。PLMS は頻回の覚醒、睡眠分断を生じ、中途覚醒や熟眠感欠如といった症状をもたらすだけでなく、PLMS そのものや PLMS に伴う心拍数増加や血圧上昇により、日中の高血圧を引き起こすとの報告がある。また、PLMS における高血圧の長期罹患は、心脑血管系疾患をもたらすリスクが懸念されている。しかしながら、アジア人 RLS 患者での PLMS の高血圧への影響についての検討はみられない。

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対象とし、日本人 RLS 患者における PLMS の合併率および、高血圧の罹患とその関連要因について検討した。

468例が解析の対象となり(平均年齢 51.1 ± 18.2 歳、女性比率61.8%、 $IRLS \pm 7.7$)、高血圧ありの基準を満たしたのは67例(14.3%)、 $PLMI \geq 15/hr$ は200例(42.7%)であった。 $PLMI$ の上昇に関しては、ロジスティック回帰分析の結果、年齢の上昇が有意であり、 $IRLS$ に表される RLS の重症化は関連していなかった。各年代での $PLMI \geq 5/hr$ 、 $PLMI \geq 15/hr$ 、 $AHI \geq 5/hr$ の割合をみると、60歳以上の高齢層で $PLMI$ が上昇することが示された。高血圧の存在に関しては、multivariate の結果、高齢であること (OR

=1.092、95%CI=1.65-1.120、 $\rho < 0.05$)、BMI が高いこと (OR=1.112、95%CI=1.017-1.217、 $\rho < 0.05$) が高血圧に独立して有意に関連していた。高血圧と PLMS の関連性は否定された。

② うつ病に合併する睡眠障害の生理的解析 (鈴木)

うつ病患者の増加により、社会的負荷は甚大となっている。そのため、予防や診断、治療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、現時点で確立したものはない。うつ病では、8~9 割の患者で不眠を認め、レム睡眠圧の上昇などの特徴的所見を認める。こうしたことから、睡眠検査のゴールドスタンダードである睡眠ポリグラフ (polysomnography: 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の開発に必要なデータを収集することは困難であった。

本課題は、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 精神・神経疾患開発費研究として行われている国内初となる PSG データバンク構築事業においてデータサーバーに集積された PSG データとそれに紐づく臨床情報を利用し、うつ病臨床に資するバイオマーカーの開発を検討した。

6 名の未治療うつ病患者と、年齢・性別をマッチさせた 7 名の健常者の睡眠指標および各周波数帯域のパワー値を比較し、両群の鑑別に資する指標をいくつか同定することができた。また、近年、睡眠の質を表す指標として注目されている「睡眠休養感」とメンタルヘルスとの関連を調査するため、既存疫学データを利用した横断的検討も実施した。Nihon University Sleep and Mental Health Epidemiology Project (NUSMEP) に参加した一般成人約 2500 名について、睡眠関連症状と希死念慮との関係を調査したところ、休養感のない睡眠 (nonrestorative sleep: NRS) は不眠症状 (入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒) よりも希死念慮と強く関連することを明らかにした。

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である。睡眠状態誤認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睡眠状態誤認のリスク要因分析、臨床診断および治療法の開発が求められている。大うつ病性障害は睡眠状態誤認に関連する因子の有力な候補の 1 つである。しかしながら、大うつ病性障害において睡眠状態誤認が Trait marker なのか、それとも抑うつ症状の重症度を反映する state marker なのか、十分に明らかにされていない。

本研究では大うつ病性障害で入院した患者に対して入院時と退院時の睡眠状態誤認 (Δ TST) を調査し、病相期と比べて寛解期に睡眠状態誤認が改善されるのか、および抑うつ症状の重症度の変化量と睡眠状態誤認の変化量が相関するかを調べるため、探索的研究を行った。

大うつ病性障害 7 名が本研究に参加した。平均年齢は 57.0 ± 9.8 歳で、性別は女性が 42.9%(3/7)、BMI は 23.9 kg/m^2 であった。入院時の HAM-D17 は 20.1 ± 5.9 点で、退院時の HAM-D17 は 7.0 ± 6.1 点だった。退院時に HAM-D17 が 7 点以下であったものの割合は 71.4%だった。入院時の Δ TST は -33.4 ± 66.2 分で、退院時の Δ TST は -13.4 ± 103.2 分だった。退院時の Δ TST は入院時の Δ TST と比べて、 20.0 ± 126.1 分増大していたが、入院時と退院時の Δ TST に有意差はなかった ($p=0.735$)。抑うつ症状の改善度と睡眠状態誤認の改善度の間に有意な関連は認められなかった ($r=-0.036$, $p=0.939$)。

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

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症例を、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。今後も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。令和 5 年 6 月の第 119 回日本精神神経学会学術総会（水木慧：統合失調症における睡眠紡錘波異常の病態的意義と今後の展望）および令和 5 年 9 月の日本睡眠学会第 45 回定期学術集会（兵頭佑規：ナルコレプシーにおける睡眠紡錘波の経時的発生頻度の解析」で研究成

果を発表した。

⑤ 睡眠関連呼吸障害に併存する日中症状重症度を予測する生理指標の開発：眠気と睡眠関連呼吸障害の関係（角谷）

日中の眠気は睡眠関連呼吸障害の主要な自覚症状と考えられてきたが、その関係について十分な考察はなされていない。過去に実施した職域男性を対象とした疫学研究では、睡眠関連呼吸障害が重症になるほど眠気がある傾向は認められたが、統計学的に有意な相関は認められなかった。さらに睡眠関連呼吸障害のスクリーニング項目を選定した際には、眠気は予測項目に含まれなかった。そこで、睡眠関連呼吸障害の重症度と眠気の関係の有無について、職域および臨床群を対象に解析した。

臨床研究対象群のうち、大学病院の睡眠時無呼吸症候群専門外来受診者(n=583)は、年齢：51.3 ± 17.5 歳、男性：68.8%、BMI: 26.1 ± 5.38kg/m² であり、市立病院の受診者(n=450)は、年齢：58.8 ± 14.8 歳、男性：75.8%、BMI: 26.3 ± 5.33kg/m² であった。そのうち、睡眠関連呼吸障害軽症、中等症、重症のものは、大学病院では 24.7%、16.9%、25.0% であり、市民病院では 22.9%、30.3%、37.6% であった。また、眠気あり、強い眠気ありのものは、それぞれ、大学病院で 21.6%、21.2%、市民病院で 20.9%、9.6% であった。甲賀市の市職員 1550 名のうち、717 名が在宅での睡眠検査に参加した。参加者は年齢：45.0 ± 11.6 歳、男性：41.7%、BMI: 22.5 ± 3.84kg/m² であり、そのうち、睡眠関連呼吸障害軽症、中等症、重症のものは 23.4%、9.20%、3.70% であり、また、眠気あり、強い眠気ありのものは、それぞれ、17.8%、7.4% であった。 χ^2 二乗検定にて、睡眠関連呼吸障害の重症度と眠気関係を解析したところ、職域、大学病院、市民病院のそれぞれにおいて $p = 0.319$, $p < 0.01$, $p = 0.03$ であり、職域においては有意な関係性は認められず、臨床研究対象群においては、むしろ睡眠関連呼吸障害のない群で、眠気のある人の割合が最も高かった。

⑥ 心拍変動解析と MSLT データを用いた眠気の

定量化研究（高江洲）

反復睡眠潜時検査（Multiple Sleep Latency Test: MSLT）は日中の眠気を定量化する検査であり、中枢過眠症の診断に必須の検査である。一方でその実施は容易では無く、睡眠専門医療機関で時間と労力をかけて実施できる検査である。近年はウェアラブルデバイスの精度が飛躍的に向上しており、簡易的かつ非侵襲的に生理指標の測定が可能となっている。しかしながら、MSLT の判定に必要な脳波を日常生活で簡易的に測定することは困難であるため、眠気を定量化するために他の生理指標の活用が求められている。心拍変動（Heart Rate Variability: HRV）は自律神経の指標として以前から知られており、解析方法により交感神経/副交感神経の比率を定量化することが可能である。近年はウェアラブルデバイスによる心拍変動の測定が可能であり日常生活での実用化が期待されている。先行研究ではウェアラブルデバイスによる心拍変動解析により運転中の眠気の感知が可能であることが示されている。

本研究では PSG データバンクを用いて、MSLT より定量化された眠気を、心電図による心拍変動解析から定量化できるかについての検討を行う。本結果から心拍変動により眠気の定量化が可能であることが示されれば、ウェアラブルデバイスによる心拍変動解析から日常生活で簡易的に眠気の測定が可能となる。

本 PSG データバンクの MSLT データと MSLT 実施中の心電図のデータを用いて解析を実施する。ハイスループット AI による機械学習を用いて、MSLT データを教師データとして、心拍変動による予測モデルの構築を目標とする。個人間のデータを比較することにより眠気の定量化を目指す、MSLT は通常 1 回の検査において 4-5 回連続で測定するため、個人内の眠気の変化量を予測するモデルを作成することにより、過眠症の薬物療法の効果判定にも応用可能な技術となり得る。

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。連携機関が当機関を含め 5 機関から 7 機関に拡大し、より大量のデータ蓄積が可能となった。さらに産科買収機関を増やすとともにバンクの利便性・堅牢性を高める工夫を行っていく。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（30）件 うち査読付論文（23）件

1. Yoshiike T, Kawamura A, Utsumi T, Matsui K, Kuriyama K. A prospective study of the association of weekend catch-up sleep and sleep duration with mortality in middle-aged adults. *Sleep Biol Rhythms* 21(4): 409-418, 2023.
2. Izuhara M, Matsui K, Okubo R, Yoshiike T, Nagao K, Kawamura A, Tsuru A, Utsumi T, Hazumi M, Sasaki Y, Takeda K, Komaki H, Oi H, Kim Y, Kuriyama K, Miyama T, Nakagome K. Association of COVID-19 preventive behavior and job-related stress with the sleep quality of healthcare workers one year into the COVID-19 outbreak: a Japanese cross-sectional survey. *Biopsychosoc Med* 18(1): 8, 2024.

3. Hazumi M, Kawamura A, Yoshiike T, Matsui K, Kitamura S, Tsuru A, Nagao K, Ayabe N, Utsumi T, Izuhara M, Shinozaki M, Takahashi E, Fukumizu M, Fushimi M, Okabe S, Eto T, Nishi D, Kuriyama K. Development and validation of the Japanese version of the Bedtime Procrastination Scale (BPS-J). *BMC Psychol* 12(1): 56, 2024.
4. Izuhara M, Matsui K, Yoshiike T, Kawamura A, Utsumi T, Nagao K, Tsuru A, Otsuki R, Kitamura S, Kuriyama K. Association between sleep duration and antibody acquisition after mRNA vaccination against SARS-CoV-2. *Front Immunol* 14: 1242302, 2023.
5. Nagao K, Yoshiike T, Okubo R, Matsui K, Kawamura A, Izuhara M, Utsumi T, Hazumi M, Shinozaki M, Tsuru A, Sasaki Y, Takeda K, Komaki H, Oi H, Kim Y, Kuriyama K, Hidehiko Takahashi, Miyama T, Nakagome K. Association between health anxiety dimensions and preventive behaviors during the COVID-19 pandemic among Japanese healthcare workers. *Heliyon* 9(11): e22176, 2023.
6. Matsui K, Kuriyama K, Yoshiike T, Kawamura A, Nagao K, Izuhara M, Hazumi M, Inada K, Nishimura K. Relapse of schizophrenia associated with comorbid delayed sleep-wake phase disorder but not with evening chronotype. *Schizophr Res* 261: 34-35, 2023.
7. Saitoh K, Yoshiike T, Kaneko Y, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Kawamura A, Otsuki R, Otsuka Y, Aritake-Okada S, Kaneita Y, Kadotani H, Kuriyama K, Suzuki M. The effect of nonrestorative sleep on incident hypertension 1-2 years later among middle-aged Hispanics/Latinos. *BMC Public Health* 23(1): 1456, 2023.
8. Takaesu Y, Sakurai H, Aoki Y, Takeshima M, Ie K, Matsui K, Utsumi T, Shimura A, Okajima I, Kotorii N, Yamashita H, Suzuki M, Kuriyama K, Shimizu E, Mishima K, Watanabe K, Inada K. Treatment strategy for insomnia disorder: Japanese expert consensus. *Front Psychiatry* 14: 1168100, 2023.
9. Nakajima S, Kaneko Y, Fujii N, Kizuki J, Saitoh K, Nagao K, Kawamura A, Yoshiike T, Kadotani H, Yamada N, Uchiyama M, Kuriyama K, Suzuki M. Transdiagnostic association between subjective insomnia and depressive symptoms in major psychiatric disorders. *Front Psychiatry* 14: 1114945, 2023.
10. Yoshiike T, Benedetti F, Moriguchi Y, Vai B, Aggio V, Asano K, Ito M, Ikeda H, Ohmura H, Honma M, Yamada N, Kim Y, Nakajima S, Kuriyama K. Exploring the role of empathy in prolonged grief reactions to bereavement. *Sci Rep* 13(1): 7596, 2023.
11. Otsuka Y, Kaneita Y, Tanaka K, Itani O, Kaneko Y, Suzuki M, Matsumoto Y, Kuriyama K. Nonrestorative sleep is a risk factor for metabolic syndrome in the general Japanese population. *Diabetol Metab Syndr* 15(1): 26, 2023.
12. Kitajima T, Kuriyama K. Editorial: Circadian rhythm sleep-wake disorders: Pathophysiology, comorbidity, and management. *Front Psychiatry* 14: 1134798, 2023.
13. Stefani A, Trenkwalder C, Arnulf I, Bliwise DL, Boeve BF, Inoue Y, Iranzo A, Lewis SJ, Provini F, Schenck C, Wenning GK, Wing YK, Hogl B, Videnovic A. Isolated rapid eye movement sleep behaviour disorder: clinical and research implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 94(7): 581-582, 2023.
14. Futenma K, Takaesu Y, Komada Y, Shimura A, Okajima I, Matsui K, Tanioka K, Inoue Y. Delayed Sleep-Wake Phase Disorder and its related sleep behaviors in the young generation. *Frontiers in Psychiatry* 14: 1174719, 2023.
15. Tanioka K, Hirasawa T, Yanagihara M, Takeuchi N, Nakayama H, Usui A, Inoue Y. Reliability and validity of the Japanese version of the Ullanlinna Narcolepsy Scale and Swiss Narcolepsy Scale for screening Japanese individuals with narcolepsy type 1. *Sleep Med* 109: 245-251, 2023.

16. Dauvilliers Y, Mignot E, Villegas R DR, Du Y, Hanson E, Inoue Y, Kadali H, Koundourakis E, Meyer S, Rogers R, Scammell T E, Sheikh S I, Swick T, Szakács Z, Rosenstiel P V, Wu J, Zeitz H, Murthy N V, Plazzi G, Hehn C V. Oral Orexin Receptor 2 Agonist in Narcolepsy Type 1. *N Engl J Med* 389(4): 309-321, 2023.
17. Takagi S, Sugihara G, Takahashi H, Inoue Y. The optimal dose of Ramelteon for the better treatment adherence of delayed sleep-wake phase disorder: a dropout rate study. *Front Neurol* 14: 1280131, 2023.
18. Hirasawa T, Kobayashi M, Nakayama H, Yanagihara M, Inoue Y. Anthropometric screening approach for obstructive sleep apnea in Japanese men: development and validation of the ABC scale. *Sleep Science and Practice* 7(10), 2023.
19. Sato M, Matsui K, Nishimura K, Inoue Y. Coexistence of periodic limb movements during sleep with restless legs syndrome and its association with hypertension in Japanese patients. *Sleep Med* 115: 187-192, 2024.
20. Osao M, Okajima I, Inoue Y. Cross-sectional analyses of factors associated with the presence and aggravation of chronic insomnia by symptom subtypes. *Psychiatry Clin Neurosci Rep* 3(1): e194, 2024.
21. Takeshima M, Yoshizawa K, Enomoto M, et al. Effects of Japanese policies and novel hypnotics on long - term prescriptions of hypnotics. *Psychiatry Clinical Neurosci* 77: 264-272, 2023.
22. 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.
23. Thannickal TC, Kadotani H. Editorial: Emerging Talents in Sleep Disorders. *Frontiers in Neurology* 14: 1259390, 2023.
24. 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 Biol Rhythm* 21: 85-95, 2023.
25. Kuimoto N, O'higashi T, Kadotani H, Ukai S, Yamada M, Kitano M, Kawamoto T, Enomoto H, Hashimoto K, Kurimoto F. Electroconvulsive Therapy Anesthesia Without Raising the Convulsive Threshold With Dexmedetomidine and Remifentanyl. *Journal of ECT* 39(2): 117-118, 2023.
26. Hida A, Iida A, Ukai M, Kadotani H, Uchiyama M, Ebisawa T, Inoue Y, Kitamura S, Mishima K. Novel CLOCK and NR1D2 variants in 64 sighted Japanese individuals with non-24-hour sleep-wake rhythm disorder. *Sleep* 46(6): zsad063, 2023.
27. 角谷寛. DHA と睡眠の関わり. *食品と開発* 58(2) : 7-9, 2023.
28. 角谷寛. 産業保健領域で注意すべき睡眠の問題と対応. *京都工場保健会労働衛生ジャーナル創健* 184: 3-6, 2023.
29. 角谷寛. 体内時計と睡眠覚醒. *Precision Medicine* 6(5): 10-13, 2023.
30. 角谷寛. 睡眠障害と生活習慣病との関連について *精神科治療学* 38(9): 1013-1016, 2023.

分担研究課題名：日本人 restless legs 症候群患者での周期性四肢運動の合併の実態とその高血圧への影響の検討
分担研究者：井上 雄一¹⁾
研究協力者：中山秀章¹⁾、咲間妙子¹⁾、武井洋一郎²⁾、谷岡洸介¹⁾、西條史祥¹⁾
所属施設：¹⁾ 東京医科大学睡眠学講座、²⁾ 睡眠総合ケアクリニック代々木

緒言

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。RLS、PLMS いずれもドパミンの神経伝達経路の障害がその病態に関与していることが、RLS 患者の PLMS 合併率が高い理由であると考えられている。欧米における、成人の一般人口での RLS の有病率は、8～10%とされている¹⁾。それに対して本邦では、20 歳以上を対象とした調査では RLS 有病率は 1.8%²⁾と報告されており、他のアジア諸国でも同様に低水準であると考えられている³⁾。また白人を対象とした研究では、病的基準となる PLMI $\geq$ 15/h の割合は 62.7%であったが⁴⁾、アジアにおける RLS の PLMS 合併率は、韓国において 42.3%でやや低いとの報告はあるものの⁵⁾ まだ十分な結論は得られていない。PLMS は頻回の覚醒、睡眠分断を起こし、中途覚醒や熟眠感欠如といった症状をもたらすだけでなく、PLMS そのものや PLMS に伴う心拍数増加や血圧上昇により、日中の高血圧を引き起こすとの報告がある⁶⁾。また、PLMS における高血圧の長期罹患は、心脑血管系疾患をもたらすリスクが懸念されている⁷⁾。しかしながら、アジア人 RLS 患者での PLMS の高血圧への影響についての検討はみられない。本研究では、日本人 RLS 患者臨床連続例について、PLMS の合併率を調べ、高血圧の罹患の実態、その関連要因について検討した。方法

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対象とした。(a) 睡眠障害国際分類第三版⁸⁾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 患者で PSG (polysomnography にて PLMI $\geq$ 15/h であったものを PLMS ありと診断し、診断のための PSG 実施時の血圧を用い、収縮期血圧 $\geq$ 140mmHg もしくは拡張期血圧 $\geq$ 90mmHg であるもの⁹⁾、また血圧は正常値であっても降圧薬を服用しているものを高血圧あり群とした。まず、対象者 (Table1) における PLMS の合併率を調査し、PLMS 陽性の関連要因、高血圧の有無に関連する要因として、年齢、性別、肥満度 (BMI)、RLS 重症度得点 (IRLS)、無呼吸低呼吸指数 (AHI)、周期性四肢運動指数 (PLMI) を連続変数となる独立変数として取り扱いロジスティック回帰分析を行った。この解析では最初にすべての変数について単変量解析を行い、これで有意であった変数を用いて多変量解析を行った。

結果

468 例が解析の対象となった (平均年齢 51.1 $\pm$ 18.2 歳、女性比率 61.8%、IRLS $\pm$ 7.7 であった)。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)。また、PLMI $\geq$ 15/hr は 200 例 (42.7%) であった。PLMI の上昇に関しては、ロジスティック回帰分析の結果、年齢の上昇が有意であり、IRLS に表される RLS の重症化は関連していなかった (Table 2)。各年代での PLMI $\geq$ 5/hr、PLMI $\geq$ 15/hr、AHI $\geq$ 5/hr の割合を表すと Figure1 のようになり、60 歳以上の高齢層で PLMI が上昇することが示された。高血圧の存在に関しては、multivariate の結果、高齢であること (OR=1.092、95%CI=1.65-1.120、 ρ < 0.05)、BMI が高いこと (OR=1.112、95%CI=1.017-1.217、 ρ < 0.05) が高血圧に独立して優位に関連していた (Table 3)。高血圧と PLMS の関連性は否定された。

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with RLS

	Total (n= 468)
Age	51.1 $\pm$ 18.2 [20-89]
Female	289 (61.8)
BMI (kg/m ²)	21.7 $\pm$ 3.2 [14.5-35.6]
SBP (mmHg)	120.6 $\pm$ 17.7[80-210]
DBP (mmHg)	70.1 $\pm$ 11.0 [40-104]
HT	108 (23.1)
IRLS score	22.4 $\pm$ 7.7 [0-39]
Serum ferritin (ng/mL) (429)	79.0 $\pm$ 77.2 [0.4-620]
Family history	77 (16.5)
n-PSG variables	
PLM index (/h)	25.4 $\pm$ 36.6 [0-203.0]
PLM index $\geq$ 15 /h	200 (42.7)
PLM arousal index (/h)	6.8 $\pm$ 14.5 [0-176.3]

The 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; IRLS, International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; n-PSG, nocturnal polysomnography; TST, total sleep time; AHI, apnea-hypopnea index; PLM, periodic limb movements during sleep.

Table 2. Factors associated with PLMI $\geq$ 15/h

Factors	n (%)	Univariate			Multivariate		
		AOR	95% CI	P	AOR	95% CI	P
Age (yr)	<40	159 (34.0)	1		1		
	40 to <60	117 (25.0)	4.115	2.394-7.075	<0.001	3.983	2.312-6.863
	$\geq$ 60	192 (41.0)	6.695	4.080-10.986	<0.001	6.298	3.802-10.432
Sex	Male	179 (38.2)	1				
	Female	289 (61.8)	0.816	0.560-1.189	0.290		
Family history of RLS	No	391 (83.5)	1				
	Yes	77 (16.5)	0.885	0.538-1.456	0.631		
BMI (kg/m ²)	<25	405 (86.5)	1				
	$\geq$ 25	63 (13.5)	1.688	0.990-2.878	0.054		
Serum ferritin (ng/mL)*	$\geq$ 50	238 (55.5)	1				
	<50	191 (44.5)	0.696	0.473-1.025	0.067		
IRLS score	<11	31 (6.6)					
	11 to <21	151 (32.3)	0.712	0.327-1.547	0.391		
	21 to <31	228 (48.7)	0.518	0.249-1.102	0.088		
	$\geq$ 31	58 (12.4)	0.624	0.259-1.501	0.292		
AHI	<5	353 (75.4)	1				
	5 to <15	112 (24.0)	2.051	1.334-3.155	0.001	1.484	0.934-2.356
	15 to <30	3 (0.6)	0.798	0.072-8.863	0.854	0.376	0.033-4.242
	$\geq$ 30	0					0.429

PLMI, periodic limb movement index; RLS, restless legs syndrome; BMI, body mass index; IRLS, International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; AHI, apnea-hypopnea index; AOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval

* Listwise deletion was utilized for 39 cases with missing data on serum ferritin levels.

Table3. Factors associated with the presence of hypertension

Factors	n (%)	univariate			multivariate		
		AOR	95%CI	P	AOR	95%CI	P
Age (yr)	468 (100)	1.088	1.062–1.114	<0.001	1.092	1.065–1.120	<0.001
Sex	Male 179 (38.2)	1					
	Female 289 (61.8)	1.129	0.659–1.934	0.659			
BMI (kg/m ²)	468 (100)	1.084	1.006–1.169	0.035	1.112	1.017–1.217	0.020
IRLS	468 (100)	1.004	0.971–1.039	0.816			
PLMI	468 (100)	1.006	1.000–1.012	0.060			
PLMArI	468 (100)	1.003	0.986–1.019	0.754			
AHI	468 (100)	1.090	1.025–1.158	0.006	0.986	0.916–1.061	0.699

The data was controlled for total sleep time, N1, N2, N3 and arousal index on nocturnal polysomnography. BMI, body mass index; IRLS, International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; PLMI, periodic limb movements index; PLMArI, PLM related arousal index; AOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval

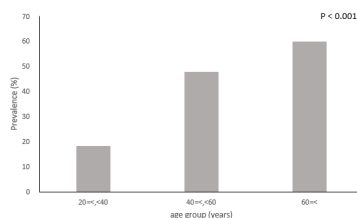


Figure 1. The prevalence of periodic limb movement index (PLMI) $\geq 15/h$ in each age group. The prevalence of PLMI $\geq 15/h$ increases with age.

考察

本研究の RLS 患者の PLMS $\geq 15/hr$ の合併率は 42.7% であり、前述したヨーロッパでのそれに比べて低く、韓国での結果 (PLMS $\geq 15/h$ 42.3%) とほとんど同様の割合で合った⁵⁾。RLS での PLMS 合併率の人種差に関する検討は無いが、アメリカの一般人口を対象に PSG を施行田調査ではアフリカ系アメリカ人は白色人種に比べて PLMS 有病率が低かったという報告がある¹⁰⁾。一般人口での PLMS の罹患率に人種差があるとすれば、RLS 患者の PLMS 合併率にも人種差がある可能性がある。アジア人では白人に比べて PLMS 発現に関連する BTBD9 の rs3923809 の頻度が少ないという報告がある¹¹⁾ ので、われわれの結果はこの所見を反映しているものかもしれない。一方で対象 RLS 患者において年齢依存性に PLMS が増加していた点は、非 RLS の一般人口での PLMS の動向と類似している¹²⁾ ので、RLS 人口においても、年齢による脊髄交感神経機能の変化が最も PLMS 発現に影響を及ぼすのかもしれない¹³⁾。本研究において高血圧に罹患していた RLS 患者の割合は 23.3% と、一般人口と同等の割合であり¹⁴⁾、RLS 罹患により高血圧の罹患率が上がる可能性は否定的であった。また、本研究の RLS 患者では RLS 年齢と肥満度という一般的なりリスク要因¹⁵⁾ が高血圧の関連要因として抽出された。RLS と高血圧の因果関係については、地域差・人種差が存在する可能性が指摘

されているが、本研究結果からみて、少なくとも日本人 RLS での高血圧リスクが比較的 low、しかも随伴する PLMS の影響は受けていないものと考えられた。

結論

日本人 RLS では、PLMS の合併率は欧米人より低く、その発現は RLS 重症度よりも年齢に依存する。また、日本人 RLS では、高血圧の合併率は上昇しておらず、その合併に PLMS の水準は影響していない。

参考文献

- 1) 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.
- 2) T. Nomura, Y. Inoue, M. Kusumi, Y. Uemura, K. Nakashima, Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan, Mov. Disord. 23 (2008) 2363–2369.
<https://doi.org/10.1002/mds.22274>.
- 3) N.-H. Chen, L.-P. Chuang, C.-T. Yang, C.A. Kushida, S.-C. Hsu, P.-C. Wang, S.-W. Lin, Y.-T. Chou, R.-S. Chen, H.-Y. Li, S.-C. Lai, The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults, Psychiatry Clin. Neurosci. 64 (2010) 170–178
- 4) 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
- 5) J.-W. Shin, Y.S. Koo, B.U. Lee, W.C. Shin, S.K. Lee, Y.W. Cho, K.-Y. Jung, Prevalence and Characteristics of Periodic Limb Movements during Sleep in Korean Adult Patients with Restless Legs Syndrome, J. Clin. Sleep Med. 12 (2016) 1089–1097.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.6042>
- 6) 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
- 7) Siddiqui, F., et al., *Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness*. Clin Neurophysiol, 2007. 118(9): p. 1923-30
- 8) American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders-third edition (ICSD-3), American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2014.
- 9) K. Shimamoto, K. Ando, T. Fujita, et. al., Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension, The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014), Hypertens. Res. 37 (2014) 253–390.

- 10) M.M. Ohayon, T. Roth, Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population, *J. Psychosom. Res.* 53 (2002) 547–554.
- 11) H. Moore, J. Winkelmann, L. Lin, L. Finn, P. Peppard, E. Mignot, Periodic leg movements during sleep are associated with polymorphisms in BTBD9, TOX3/BC034767, MEIS1, MAP2K5/SKOR1, and PTPRD, *Sleep.* 37 (2014) 1535–1542.
- 12) K. Berger, J. Luedemann, C. Trenkwalder, U. John, C. Kessler, Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population, *Arch. Intern. Med.* 164 (2004) 196–202.
- 13) E.B. Leary, H.E. Moore, L.D. Schneider, L.A. Finn, P.E. Peppard, E. Mignot, Periodic limb movements in sleep: Prevalence and associated sleepiness in the Wisconsin Sleep Cohort, *Clin. Neurophysiol.* 129 (2018) 2306–2314.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.08.022>.
- 14) K. Shimamoto, K. Ando, T. Fujita, et. al., Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension, The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014), *Hypertens. Res.* 37 (2014) 253–390.
- 15) Nagao, T., et al., *Effects of Alcohol Consumption and Smoking on the Onset of Hypertension in a Long-Term Longitudinal Study in a Male Workers' Cohort.* *Int J Environ Res Public Health*, 2021. 18(22).

分担研究課題名：うつ病に合併する睡眠障害の生理学的研究

分担研究者：鈴木正泰

研究協力者：金子宜之、斎藤かおり、大槻怜、藤井伸邦
所属施設：日本大学医学部附属板橋病院

緒言

うつ病患者の増加により、その社会的負荷は甚大となっている。そのため、予防や診断、治療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、現時点で確立したものはない。うつ病では、8～9割の患者で不眠を認め、レム睡眠圧の上昇などの特徴的所見を認める²⁾。こうしたことから、睡眠検査のゴールドスタンダードである睡眠ポリグラフ (polysomnography: PSG) をバイオマーカー開発に利用するという考えは以前からあったが³⁾、通常の臨床研究の規模で安定したマーカーの開発に必要なデータを収集することは困難であった。

本分担課題では、2020年度より国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 精神・神経疾患開発費研究として行われている国内初となる PSG データバンク構築事業においてデータサーバーに集積された PSG データとそれに紐づく臨床情報を利用し、うつ病臨床に資するバイオ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 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が集積され次第、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。

また、上記と併行して、精神健康における睡眠の意義を検討するため、既存データを用いた調査研究も実施する。

結果

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 1500 例の PSG データをサーバーに納めている。

上記と併行して、主任研究者のグループとともに、うつ病診断における睡眠脳波の有用性を検討するための予備的調査を行った。6名の未治療うつ病患者と、年齢・性別をマッチさせた7名の健常者の睡眠指標および各周波数帯域のパワー値を比較し、両群の鑑別に資する指標をいくつか同定することができた。

また、近年、睡眠の質を表す指標として注目されている「睡眠休養感」⁴⁾とメンタルヘルスとの関連を調査する

ため、既存疫学データを利用した横断的検討も実施した。Nihon University Sleep and Mental Health Epidemiology Project (NUSMEP)⁵⁾に参加した一般成人約 2500 名について、睡眠関連症状と希死念慮との関係を調査したところ、休養感のない睡眠 (nonrestorative sleep: NRS) は不眠症状 (入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒) よりも希死念慮と強く関連することを明らかにした。

考察

バンクへのデータ集積は順調に進んでいる。本事業に参画している施設の既存データが集積され次第、バンクデータを利用したうつ病バイオマーカーの探索を開始する予定である。その実施に当たっては今年度に行った文献調査²⁾の結果も参考にする。

うつ病診断に関する予備的調査からは、睡眠脳波がうつ病と健常者の鑑別に有用な生理指標となる可能性が示唆された。一方で、本結果はごく少数例での検討で導き出された結果であることから、より大きなサンプルで再現可能か検証する必要がある。

既存疫学データを用いた検討では、自殺リスク評価における NRS の重要性が示された。これまで、睡眠問題と心身の健康との関連については、主に睡眠時間や不眠症状 (睡眠困難) を睡眠状態の評価指標に用いてきた。本結果から、睡眠休養感に着目することによって、より有効な自殺予防対策を実践できる可能性が見出された。

結論

予備的検討から睡眠脳波がうつ病診断に有用なマーカーになり得る可能性が示唆された。既存疫学データを用いた調査から、睡眠休養感への着目がメンタルヘルスの向上に寄与する可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Sunderajan P et al. Insomnia in patients with depression: a STAR*D report. *CNS Spectr.* 15 : 394-404, 2010
- 2) 鈴木正泰. うつ病のバイオマーカーとしての睡眠脳波, *精神医学*. 66(2) : 172-178, 2024
- 3) Steiger A and Kimura M. Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res.* 44 : 242-52, 2010
- 4) 厚生労働省: 健康づくりのための睡眠ガイド 2023 (<https://www.mhlw.go.jp/content/001237245.pdf>)
- 5) Suzuki M et al. Stressful events and coping strategies associated with symptoms of depression: a Japanese general population survey, *Journal of Affective Disorders*, 238: 482-488, 2018.

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である。睡眠状態誤認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一つである。その抑止の観点からも睡眠状態誤認のリスク要因分析、臨床診断および治療法の開発が求められている。大うつ病性障害は睡眠状態誤認に関連する因子の有力な候補の1つである²。しかしながら、大うつ病性障害において睡眠状態誤認が **Trait marker** なのか、それとも抑うつ症状の重症度を反映する **state marker** なのか、十分に明らかにされていない。

そこで、本研究は大うつ病性障害で入院した患者に対して入院時と退院時の睡眠状態誤認を調査し、病相期と比べて寛解期に睡眠状態誤認が改善されるのか、および抑うつ症状の重症度の変化量と睡眠状態誤認の変化量が相関するかを調べるため、探索的研究を行った。

方法

1. 対象者

大うつ病性障害の治療目的に秋田大学医学部附属病院に入院し、入院時と退院時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]）、②入院時と退院時の主観的総睡眠時間 (subTST)、③入院時と退院時の PSG で測定した客観的総睡眠時間 (objTST)、④17 項目ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D₁₇)。睡眠状態誤認 (Δ TST) は objTST - subTST で算出した。 Δ TST が正の場合は睡眠の過小評価を示し、負の場合が過大評価を示す。

3. 統計解析

名義変数は数 (%) で、連続変数は平均 (標準偏差) 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ス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

大うつ病性障害 7 名が本研究に参加した。平均年齢は 57.0 ± 9.8 歳で、性別は女性が 42.9%(3/7)、BMI は 23.9 kg/m^2 であった。入院時の HAM-D₁₇ は 20.1 ± 5.9 点で、退院時の HAM-D₁₇ は 7.0 ± 6.1 点だった。退院時に HAM-D₁₇ が 7 点以下であったものの割合は 71.4% だった。

図 1 に入院時と退院時の Δ TST を示す。入院時の Δ TST は -33.4 ± 66.2 分で、退院時の Δ TST は -13.4 ± 103.2 分だった。退院時の Δ TST は入院時の Δ TST と比べて、 20.0 ± 126.1 分増大していたが、入院時と退院時の Δ TST に有意差はなかった ($p = 0.735$)。

2. 抑うつ症状と睡眠状態誤認の改善度の関連

図 2 に抑うつ症状の改善度と睡眠状態誤認の改善度の散布図を示す。抑うつ症状の改善度と睡眠状態誤認の改善度の間に有意な関連は認められなかった ($r = -0.036$, $p = 0.939$)。

考察

本研究の参加者のうち、入院時に睡眠の過小評価をしていたものは 1 名しかおらず、我々の仮説とは反していた。また、睡眠状態誤認の改善度と抑うつ症状の改善度に有意な相関は見られず、本研究から大うつ病性障害患者において睡眠状態誤認が大うつ病性障害の **state marker** であることを示唆する所見は得られなかった。

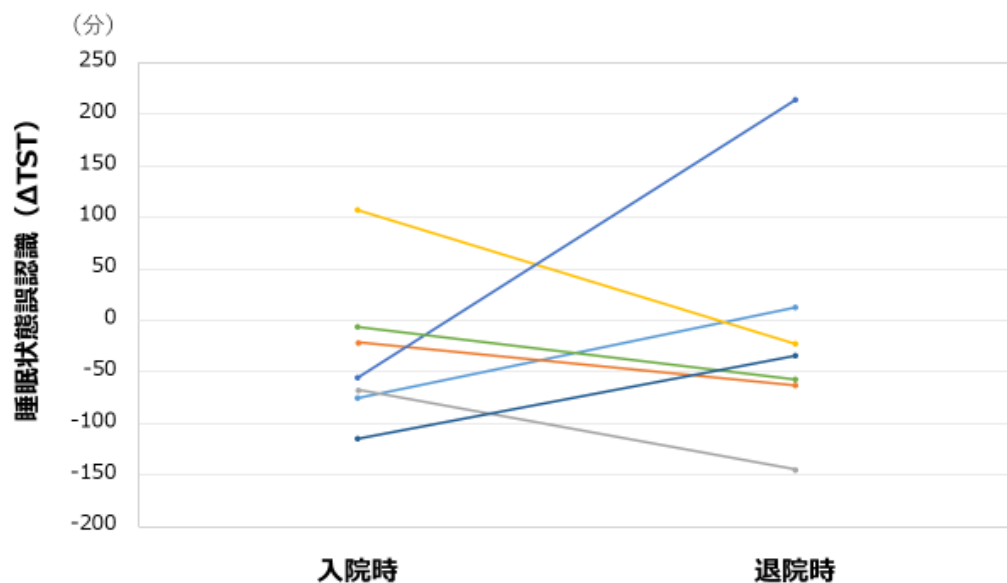
結論

本探索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.

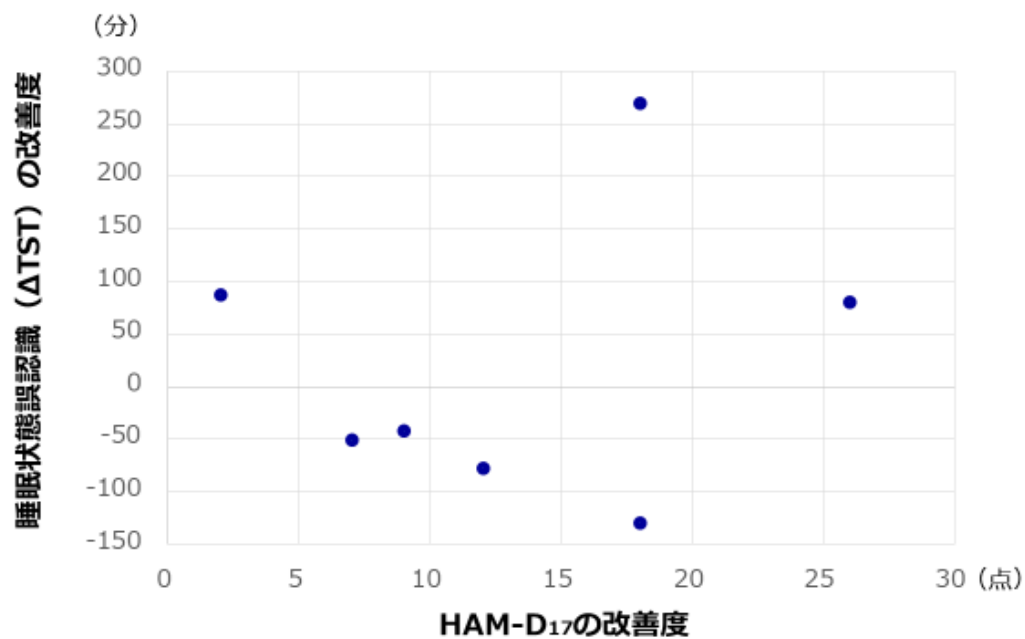
図 1. 入院時と退院時における睡眠状態誤認の変化



略語：TST, 総睡眠時間

注釈： $\Delta TST = \text{PSGで測定した客観的TST} - \text{主観的TST}$

図 2. 入院時と退院時における抑うつ症状の改善度と睡眠状態誤認の改善度の散布図



略語：HAM-D₁₇, 17項目ハミルトンうつ病評価尺度; TST, 総睡眠時間

注釈： $\Delta TST = \text{PSGで測定した客観的TST} - \text{主観的TST}$

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、兵頭佑規、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出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5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進めている。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症例を、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。今後も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

現在もデータ集積中であるが、本研究に登録した当院の院内データを使用し、令和5年6月の第119回日本精神神経学会学術総会(水木慧：統合失調症における睡眠紡錘波異常の病態的意義と今後の展望)および令和5年9月の日本睡眠学会第45回定期学術集会（兵頭佑規：ナルコレプシーにおける睡眠紡錘波の経時的発生頻度の解析」でそれぞれ学会発表を行った。

[参考：Spindle出現率の解析結果 兵頭佑規 日本睡眠学会学術集会]

		ナルコレプシー Type1	睡眠不足症候群	Mann-Whitney P値
		mean±SD	mean±SD	
C3	spindle出現率：入眠後1h	24.80±23.31	36.00±55.44	0.676
	spindle出現率：覚醒前1h	24.60±21.93	39.00±26.88	0.403
	spindle出現率：前後比	1.25±1.62	2.17±1.96	0.403
C4	spindle出現率：入眠後1h	19.00±19.91	26.20±40.16	1.000
	spindle出現率：覚醒前1h	23.20±31.57	24.80±18.75	0.530
	spindle出現率：前後比	1.39±1.96	1.96±1.69	0.531

今後はデータバンクに登録された多施設データを利用し、日中の主観的眠気と関連する睡眠パラメータについて、さらに研究を進める予定である。

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.

分担研究課題名：睡眠関連呼吸障害に併存する日中症状重症度を予測する生理指標の開発：眠気と睡眠関連呼吸障害の関係

分担研究者：角谷寛

研究協力者：藤原幸一、角幸頼、松田有史、Uyanga Tsovoosed
所属施設：滋賀医科大学

緒言

日中の眠気は睡眠関連呼吸障害の主要な自覚症状と考えられてきたが、その関係について十分な考察はなされていない。

過去に実施した職域男性を対象とした疫学研究では、睡眠関連呼吸障害が重症になるほど眠気がある傾向は認められたが、統計学的に有意な相関は認められなかった（文献1）。さらに睡眠関連呼吸障害のスクリーニング項目を選定した際には、眠気は予測項目に含まれなかった（文献2）。

そこで、睡眠関連呼吸障害の重症度と眠気の有無について、職域および臨床群を対象に解析した。

方法

睡眠関連呼吸障害の程度について、終夜睡眠ポリグラフ検査（入院による脳波も含めたもの、あるいは在宅における簡易検査の双方を含む）における、睡眠1時間あるいは検査1時間あたりの無呼吸・低呼吸数（AHI/REI: apnea-hypopnea index/ respiratory event index）が5未満、5-15、15-30、30以上をそれぞれ、睡眠関連呼吸障害なし、軽症、中等症、重症とした。

また、標準的な眠気の質問票である J-ESS（日本語版 エプワース眠気尺度）の得点が10点以下のものを眠気なし、11-15点を眠気あり、16点以上を強い眠気ありとして、睡眠関連呼吸障害の程度と眠気の程度を解析した。

解析対象は、滋賀県内の大学病院(n=583)および市立病院(n=450)の睡眠時無呼吸症候群の専門外来を2015/4/1-2019/3/31に受診したもの（臨床研究対象群）、および、滋賀県甲賀市市職員を対象とした疫学研究の参加者（教育委員会所属者を除く）のうちで在宅検査に参加したもの（文献4）（疫学研究対象群）とした。

統計解析にはMedCalc version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium)を用いた。

結果

臨床研究対象群のうち、大学病院の睡眠時無呼吸症候群専門外来受診者は、年齢：51.3±17.5歳、男性：68.8%、BMI: 26.1±5.38kg/m²であり、市立病院の受診者は、年齢：58.8±14.8歳、男性：75.8%、BMI:26.3±5.33kg/m²であった（文献3）。そのうち、睡眠関連呼吸障害軽症、中等症、重症のものは、大学病院では24.7%、16.9%、25.0%であり、市民病院では22.9%、30.3%、37.6%であった。また、眠気あり、強い眠気ありのものは、それぞれ、大学病院で

21.6%、21.2%、市民病院で20.9%、9.6%であった。

甲賀市の市職員1550名のうち、717名が在宅での睡眠検査に参加した。参加者は年齢：45.0±11.6歳、男性：41.7%、BMI:22.5±3.84kg/m²であり、そのうち、睡眠関連呼吸障害軽症、中等症、重症のものは23.4%、9.20%、3.70%であり、また、眠気あり、強い眠気ありのものは、それぞれ、17.8%、7.4%であった。

χ²二乗検定にて、睡眠関連呼吸障害の重症度と眠気との関係を解析したところ、職域、大学病院、市民病院のそれぞれにおいてp=0.319, p<0.01, p=0.03であり、職域においては有意な関係性は認められず、臨床研究対象群においては、むしろ睡眠関連呼吸障害のない群で、眠気のある人の割合が最も高かった（図1）。

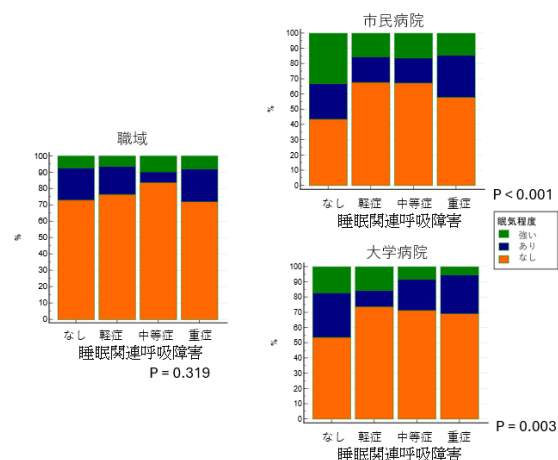


図1. 睡眠呼吸障害の重症度と眠気の関係。

さらに、職域においては、睡眠関連呼吸障害重症度をなし/軽症と中等症/重症の2群に分けて男女別に解析したところ、男性では中等症/重症群の方が、なし/軽症群と比べて眠気のある割合が高いが、一方女性では逆に中等症/重症の方が眠気のある割合が低かった（図2）。

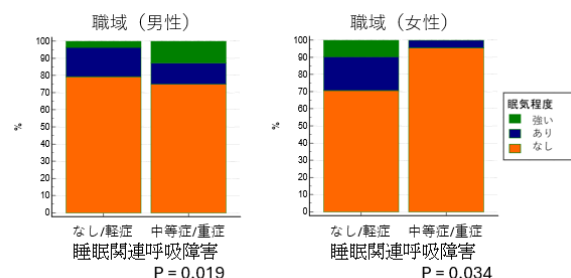


図2. 睡眠関連呼吸障害と眠気の関係（男女別）

考察

睡眠関連呼吸障害の重症度と眠気との関係を職域と臨床研究対象群で解析した結果、睡眠関連呼吸障害が重症になるほど眠気が強くなるといった関係は必ずしも認められなかった。

その理由として、男女で眠気と睡眠関連呼吸障害の関

係性が異なっている可能性とともに、睡眠時無呼吸症候群専門外来受診者のうち、とくに睡眠関連呼吸障害が正常の人において、睡眠関連呼吸障害以外の理由で眠気の強い人が多く受診するという参加者バイアスが考えられる。

結論

睡眠関連呼吸障害の重症度と眠気の関係の有無についても、より大規模なサンプルを用いたさらなる解析が必要であろう。

参考文献

- 1) Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, et al. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep*. 2008 Mar;31(3):419-25.
- 2) Takegami M, Hayashino Y, Chin K, et al. Simple four-variable screening tool for identification of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2009 Jul;32(7):939-48.
- 3) Ito K, Uetsu M, Ubara A, Matsuda A, Sumi Y, Kadotani H. Obstructive Sleep Apnoea Severity Is Negatively Associated with Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Survey of Outpatients with Suspected Obstructive Sleep Apnoea in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 20;19(9):5007.
- 4) Omichi C, Kadotani H, Sumi Y, et al. Prolonged Sleep Latency and Reduced REM Latency Are Associated with Depressive Symptoms in a Japanese Working Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):2112.

分担研究課題名：心拍変動解析と MSLT データを用いた眠気の定量化研究

分担研究者：高江洲義和

研究協力者：普天間国博、笹生明也乃

所属施設：琉球大学

緒言

反復睡眠潜時検査（Multiple Sleep Latency Test: MSLT）は日中の眠気を定量化する検査であり、中枢過眠症の診断に必須の検査である。一方でその実施は容易では無く、睡眠専門医療機関で時間と労力をかけて実施できる検査である。近年はウェアラブルデバイスの精度が飛躍的向上しており、簡易的かつ非侵襲的に生理指標の測定が可能となっている。しかしながら、MSLT の判定に必要な脳波を日常生活で簡易的に測定することは困難であるため、眠気を定量化するために他の生理指標の活用が求められている。

心拍変動（Heart Rate Variability: HRV）は自律神経の指標として以前から知られており、解析方法により交感神経/副交感神経の比率を定量化することが可能である。近年はウェアラブルデバイスによる心拍変動の測定が可能であり日常生活での実用化が期待されている。先行研究ではウェアラブルデバイスによる心拍変動解析により運転中の眠気の感知が可能であることが示されている。

以上から、本研究では PSG データバンクを用いて、MSLT により定量化された眠気を、心電図による心拍変動解析から定量化できるかについての検討を行う。本結果から心拍変動により眠気の定量化が可能であることが示されれば、ウェアラブルデバイスによる心拍変動解析から日常生活で簡易的に眠気の測定が可能となる。

方法

本研究は国立精神神経医療研究センター（NCNP）、秋田大学、東京医科大学、日本大学、滋賀医大、久留米大学琉球大学より集められた PSG データバンクの MSLT データと MSLT 実施中の心電図のデータを用いて解析を実施する。ハイスループット AI による機械学習を用いて、MSLT データを教師データとして、心拍変動による予測モデルの構築を目標とする。個人間のデータを比較することにより眠気の定量化を目指す。MSLT は通常 1 回の検査において 4-5 回連続で測定するため、個人内の眠気の変化量を予測するモデルを作成することにより、過眠症の薬物療法の効果判定にも応用可能な技術となり得ると考える。本研究は NCNP 倫理審査委員会の中央一括審査による承認を得て実施する。

結果

現在、各施設から PSG、MSLT データを NCNP のデータバンクのサーバーにアップロード中であり、必要なデータ数（約 50 症例）が集まり次第解析を開始する予定である。次年度中にはデータ解析を終了する予定である。

参考文献

- 1) Burlacu A, Brinza C, Brezuleanu A, Covic A.. Accurate and early detection of sleepiness, fatigue and stress levels in drivers through Heart Rate Variability parameters: a systematic review. Rev Cardiovasc Med. 2021 Sep 24;22(3):845-852.
- 2) Anna Persson, Hanna Jonasson, Ingemar Fredriksson, Urban Wiklund, Christer Ahlstrom. Heart Rate Variability for Driver Sleepiness Classification in Real Road Driving Conditions. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2019 Jul;2019:6537-6540.
- 3) Ke Lu, Anna Sjors Dahlman, Johan Karlsson, Stefan Candefjord. Detecting driver fatigue using heart rate variability: A systematic review. Accid Anal Prev. 2022 Dec;178:106830.

Development of the Sleep Disorders and Polysomnography Databank, and its utility for elucidating the pathophysiology, developing diagnostic markers and treatment methods of sleep disorders and neuropsychiatric disorders

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

We have been collaborated with above four major facilities of sleep medicine in Japan, we will expand the project by inviting more facilities of sleep medicine to participate during the current research project.

In addition, the system was built to collect PSG data from each facility of sleep medicine, as well as associated metadata on patients with sleep disorders, on a cloud server, thus laying the groundwork to accomplish the above tasks. The NCNP manages access privileges and access information for collaborating facilities, and operates as a core facility for conducting clinical research using multi-center data.

In order to increase the usefulness of the cloud-based databank system, we will improve the system and enhance its functions, and also consider ways to improve linkage with other databank systems, such as the mental disorders registry.

Using the collected PSG data and the associated metadata, we will develop objective biomarkers for sleep 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.

Research outcomes

I. Operation of the Sleep Disorders and Polysomnographic Databank

Since March 17, 2022, when we received permission from the NCNP Ethics Committee to conduct the multicenter study (B2021-128), data registration from each facility has been steadily proceeding.

Two new facilities, (E) Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science, and (F) Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, participated in the study from Kinki and Okinawa regions, making it possible to collect data from a wider area in Japan.

II. Development of Biomarkers for Sleep Disorders

① Complications of periodic limb movements in Japanese patients with restless legs syndrome and its effect on hypertension

PLMS (periodic limb movements of sleep) are repetitive involuntary movements of the limbs that occur during sleep and are frequently associated with restless legs syndrome (RLS). The pathophysiology of both RLS and PLMS is thought to involve a disturbance in dopamine neurotransmission pathways, which may explain the high complication rate of PLMS in RLS patients. The prevalence of RLS in the general adult population in Europe and the United States is estimated to be 8-10%, whereas in Japan, the prevalence of RLS was reported to be 1.8% in a survey of subjects aged 20 years and older, and is thought to be low in other Asian countries as well. In a study of Caucasian subjects, the rate of $PLMI \geq 15/h$, the morbidity criterion, was 62.7%, while the PLMS complication rate of RLS in Asia is reported to be slightly lower in Korea (42.3%), but this is not fully conclusive. Not only does PLMS produce symptoms such as frequent awakenings and sleep disruption, resulting in mid-sleep awakenings and lack of a sense of sound sleep, but PLMS itself and the increased heart rate and blood pressure associated with PLMS have been reported to cause hypertension during the day. In addition, there is concern that long-term hypertension in PLMS may pose a risk of cause of cardiovascular disease. However, there have been no studies on the impact of PLMS on hypertension in Asian RLS patients.

We investigated the complication rate of PLMS and the incidence of hypertension and its associated factors in Japanese RLS patients with first visit to Yoyogi Sleep Disorder Center between December 2002 and May 2015 who met the criteria.

468 patients were included in the analysis (mean age 51.1 ± 18.2 years, 61.8% female, $IRLS \pm 7.7$), 67 (14.3%) met the criteria for having hypertension, and 200 (42.7%) had $PLMI \geq 15/hr$. The proportion of $PLMI \geq 5/hr$, $PLMI \geq 15/hr$, and $AHI \geq 5/hr$ in each age group showed that PLMI increased just in the older age group (>60 years). Regarding the presence of hypertension, multivariate results showed that being older ($OR=1.092$, 95% $CI=1.65-1.120$, $p<0.05$) and having a higher BMI ($OR=1.112$, 95% $CI=1.017-1.217$, $p<0.05$) were independently significantly associated with hypertension.

The association between hypertension and PLMS was ruled out.

② Physiological analysis of sleep disorders associated with major depressive disorder

The increase in the number of depressed patients has resulted in an enormous social burden. Therefore, there is a strong need to develop biomarkers that contribute to prevention, diagnosis, and treatment, but none have been established at this time. In depression, 80-90% of patients show insomnia and characteristic findings such as increased REM sleep pressure. Given this, the idea of using polysomnography (PSG), the golden standard of sleep evaluation, for biomarker development has been around for some time, but it has been difficult to collect the data necessary for stable marker development on the scale of a typical clinical study.

In this project, we investigated the development of biomarkers for clinical depression using PSG data collected on the data server of the first PSG data bank project in Japan, which is funded by the National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) for the development of psychiatric and neurological diseases.

We compared sleep indices and power values in each frequency band of 6 untreated depressed patients and 7 age- and sex-matched healthy subjects, and were able to identify several indices that contribute to differentiation between the two groups. We also conducted a cross-sectional study using existing epidemiological data to investigate the relationship between mental health and "sleep restfulness," which has recently been attracting attention as an indicator of sleep quality. The results showed that nonrestorative sleep (NRS) was more strongly associated with feelings of hopelessness than insomnia symptoms (difficulty falling asleep, mid-morning awakenings, and early morning awakenings).

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

Among the factors resisting treatment of chronic insomnia, sleep state misperception is the most difficult to deal with. Sleep state misperception is a condition in which subjective sleep evaluation remains worse despite objective sleep improvement and is one of the main causes of refractory and long-term use of multiple medications for insomnia. It is one of the main causes of refractory to medications, use of multiple medications and prolonged use of sleep medications. Major depressive disorder is a strong candidate for factors associated with sleep state misperception. However, whether sleep state misperception is a trait marker or a state marker reflecting the severity of depressive symptoms in major depressive disorder is not well defined.

In this exploratory study, we investigated sleep state misperception (Δ TST) at admission and discharge in patients hospitalized for major depressive disorder to determine whether sleep state misperception improves during the remission phase compared to the illness phase, and whether changes in depressive symptom severity correlate with changes in sleep state misperception.

Seven patients with major depressive disorder participated in the study. The mean age was 57.0 ± 9.8 years, 42.9% (3/7) were female, and BMI was 23.9 kg/m². The HAM-D17 on admission was 20.1 ± 5.9 points and on discharge was 7.0 ± 6.1 points. The proportion of those with a HAM-D17 of less than 7 points at discharge was 71.4%. The Δ TST at admission was -33.4 ± 66.2 minutes and at discharge was -13.4 ± 103.2 minutes. The Δ TST at discharge increased by 20.0 ± 126.1 minutes compared to the Δ TST at admission, but there was no significant difference between the Δ TST at admission and discharge ($p = 0.735$). There was no significant association between improvement in depressive symptoms and improvement in sleep state misperception ($r = -0.036$, $p = 0.939$).

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

In addition to central hypersomnia, sleep-disordered breathing, and insufficient sleep syndrome, 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-based sleep-disordered breathing index, while insufficient sleep syndrome and circadian rhythm sleep-wake disorder can be diagnosed by sleep diaries and actigraphy. Central hypersomnia 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 (International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition). However, since there are no objective criteria for the diagnosis of idiopathic hypersomnia, the diagnosis is made by excluding other diseases that cause hypersomnolence. In sleep-disordered breathing, there is a problem of residual sleepiness even after recovery in PSG-based index after treatment with continuous positive airway pressure, and the pathogenesis of this problem is not clear. In this study, we collected PSG data from multicenter study and examined the correlation between the subjective and objective measures of daytime sleepiness (MSLT) and various indices such as sleep index, k-complex, number of spindle waves, 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 goal 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. By using the disease-specific indices found, idiopathic hypersomnia can be diagnosed proactively, and indices related to the degree of sleepiness can be used to objectively evaluate hypersomnia with unknown pathology (e.g., residual sleepiness) and to predict and evaluate treatment effects.

We are extracting and analyzing the registered in-hospital data of patients with hypersomnia (narcolepsy, idiopathic hypersomnia, cyclical hypersomnia, sleep apnea, etc.) who have undergone MSLT and Epworth Sleepiness Scale. Analysis is performed for each case using conventional sleep analysis, frequency analysis, CAP analysis, spindle wave count measurement, and heart rate variability analysis. We will continue to collect and use data from other facilities in the data-bank, which is the core of this study, and consolidate them with data from our hospital, while continuing to register in-hospital data. The results of this research were presented at the 119th Annual Meeting of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology in June 2023 (Toshi Mizuki: Pathological significance of abnormal sleep spindle wave in schizophrenia and future prospects) and at the 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Sleep Research in September 2023 (Yuki Hyodo: Analysis of temporal incidence of sleep spindle waves in narcolepsy).

⑤ Development of a physiological marker to predict daytime symptom severity comorbid with sleep-related breathing disorders: relationship between sleepiness and sleep-related breathing disorders

Daytime sleepiness has been considered a major subjective symptom of sleep-related breathing disorders, but the relationship between them has not been fully explored. In a previous epidemiological study of men in the workforce, a trend toward sleepiness with more severe sleep-related breathing disorders was observed, but no statistically significant correlation was found. Furthermore, when screening items for sleep-related breathing disorders were selected, sleepiness was not included as a predictor. Therefore, we analyzed whether there is a relationship between sleep-related breathing disorder severity and sleepiness in the occupational and clinical groups.

Among the clinical study group, the outpatient at the university hospital (n=583) was 51.3 ± 17.5 years old, 68.8% male, BMI: 26.1 ± 5.38 kg/m², and the outpatient at the city hospital (n=450) was 58.8 ± 14.8 years old, 75.8% male,

BMI: 26.3 ± 5.38 kg/m². 26.3 ± 5.33 kg/m². Of these, 24.7%, 16.9%, and 25.0% had mild, moderate, and severe sleep-related breathing disorders, respectively, at the university hospital, and 22.9%, 30.3%, and 37.6% at the city hospital. Those with sleepiness and strong sleepiness were 21.6% and 21.2% at the university hospital and 20.9% and 9.6% at the city hospital, respectively. Of the 1550 municipal employees in Koka, 717 participated in the sleep study at home. Participants were age: 45.0 ± 11.6 years, male: 41.7%, BMI: 22.5 ± 3.84 kg/m², of whom 23.4%, 9.20%, and 3.70% had mild, moderate, and severe sleep-related breathing disorders, respectively, and 17.8% and 7.4% had sleepiness and strong sleepiness, respectively. The relationship between severity of sleep-related breathing disorder and sleepiness was analyzed by χ -square test, and the results were $p=0.319$, $p<0.01$, and $p=0.03$ in the occupational group, university hospital, and city hospital, respectively. In the clinical study group, the proportion of individuals with sleepiness was highest in the group without sleep-related breathing disorder.

⑥ Quantification study of sleepiness using heart rate variability analysis and MSLT data

The Multiple Sleep Latency Test (MSLT) is a test to quantify daytime sleepiness and is essential for the diagnosis of central hypersomnia. On the other hand, it is a test that requires time and effort to perform at facilities of sleep medicine. In recent years, the accuracy of wearable devices has improved dramatically, making it possible to measure physiological parameters in a simple and non-invasive manner. However, since it is difficult to simply measure EEG, which is necessary to determine MSLT, in daily life, there is a need to utilize other physiological indicators to quantify sleepiness. Heart Rate Variability (HRV) has long been known as an indicator of the autonomic nervous system, and it is possible to quantify the ratio of sympathetic/parasympathetic nerves through analytical methods. In recent years, wearable devices have made it possible to measure heart rate variability and are expected to be put to practical use in daily life. Previous studies have shown that it is possible to detect sleepiness while driving by analyzing heart rate variability using wearable devices.

In this study, we investigate whether the sleepiness quantified by MSLT can be quantified by heart rate variability analysis using electrocardiograms, using the PSG databank. If the results of this study show that it is possible to quantify sleepiness by heart rate variability, it will be possible to simply measure sleepiness in daily life by heart rate variability analysis using a wearable device.

The analysis will be conducted using MSLT data from this PSG data bank and ECG data during MSLT implementation. Using machine learning with high-throughput AI, the goal is to construct a prediction model based on heart rate variability using MSLT data as teacher data. The goal is to quantify sleepiness by comparing data between individuals. Since MSLT is usually measured 4-5 times in a row during one examination, creating a model to predict the amount of change in sleepiness within an individual could be a technology that could be applied to determine the effectiveness of drug therapy for hypersomnia.

Summary:

The Sleep Disorders and PSG Databank has been established in collaboration with major facilities of sleep medicine in Japan, and the foundation is being built to accomplish the above tasks. The number of collaborating facilities has expanded from 5 to 7, including us, enabling the accumulation of a larger volume of data. We will further increase the number of facilities that purchase obstetricians and devise ways to improve the convenience and robustness of the bank. The collected PSG data and associated metadata will be used for research on the development of biomarkers 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 facility were judged to be appropriate for further study. In the future, data collected from all facilities will be used to carry out each research project through repeated discussions among us.