

## 1. 背景

中枢性過眠症群 (hypersomnia: HS) の中核となるナルコレプシーと特発性過眠症、および概日リズム睡眠・覚醒障害群 (circadian rhythm sleep-wake disorders: CRSWD) のうち睡眠・覚醒相後退障害は、10代に好発年齢を持つ代表的な睡眠障害である。両疾患群は、深刻なQOL障害を引き起こすことから、早期の治療介入が望まれる。しかし実際には、発症から治療開始までの期間が長期に渡ることが報告されており<sup>1,2)</sup>、その理由として、両疾患群の認知度の低さと診断の困難さが挙げられている。

HSの中核症状である日中の眠気や居眠り発作は、睡眠障害の症状として認知されにくく、受診行動に繋がるまで長期間を要することが多い。さらに医師の認知度も低いため、受診後、正確に診断されないHSが多いことも報告されている<sup>3)</sup>。CRSWDにおける入眠困難や日中の眠気についても、抑うつ気分や心身の不調として捉えられ、精神障害や、不眠症など他の睡眠障害との鑑別が困難な症例もみられる<sup>4)</sup>。さらに両疾患群は、共に好発年齢が10代半ばであり<sup>5,6,7)</sup>、日中の眠気が初発症状となりうるなど症候的な共通点も多い<sup>8,5,6,9)</sup>。よって、臨床の現場では、同じ年齢の患者が共通した訴えにより医療機関を受診していることが予測される。そして、この臨床像の類似性が両者の鑑別を困難にしており、早期からの適切な介入を妨げる一因となっていると考えられる。

HSの診断には、終夜ポリグラフ検査 (polysomnography: PSG) 及び反復測定睡眠潜時検査 (multiple sleep latency test: MSLT) が有用であり、診断基準においても確定診断のための必須検査に定められている<sup>10)</sup>。一方、CRSWDの診断は、問診や睡眠日誌による主観的評価により行われることが多く、睡眠検査の位置付けは不明瞭である<sup>10)</sup>。しかし、10代の若年者が自身の睡眠状況について医師へ明瞭に説明することや睡眠日誌を正確に作成することは年齢の観点から困難なことが多い。一方で、思春期前後は家庭内自立が進む年齢でもあり、家族が患者の睡眠状況を正確に把握することも困難である。よって、CRSWDの診断には、睡眠日誌のような主観的評価だけではなく、客観的評価の普及が望まれる。その手段としてPSGやMSLTが有効である可能性を示唆する研究が散見され<sup>10,11,12)</sup>、CRSWD患者では、健常者と比較し、睡眠効率の低下や深睡眠の減少を認めることが報告されており、これらはHSではみられない所見である。このようなことから、CRSWDとHSの鑑別診断にもPSGやMSLTが有用である可能性があるが、鑑別診断の観点から両群の睡眠検査所見を直接比較した研究はこれまでにない。

また、CRSWDでは、HSと比較し、病態に様々な心理・社会的背景要因が関連することが示されている<sup>13,14)</sup>。PSGやMSLTは、実施できる施設が限られ、検査待機時間の長期化が問題となっている。したがって、一般の医療機関においても利用可能な両疾患群の鑑別指標を確立することは、臨床上極めて重要な課題であり、心理・社会的要因はその有力な候補と考えられる。しかし、HSとCRSWDの鑑別診断への応用の観点から、両群の心理・社会

的背景を比較した研究は前例がなく、さらに 10 代のみを対象に検討した研究も認めない。

よって本研究では、10 代の HS と CRSWD において、これら睡眠検査と心理・社会的背景要因の違いが、両者の鑑別に有用であるという仮説のもと、研究の目的を以下と定めた。

## 2. 目的

10 代の HS と CRSWD の鑑別に役立つ検査所見や心理・社会背景要因を明らかにすることを目的とする。そのために、1) HS と CRSWD の PSG および MSLT 所見を比較し、両者の鑑別に有用な睡眠検査の指標を検討した。さらに 2) HS と CRSWD の心理・社会的要因を比較し、両者の鑑別に有用な指標を検討した。

## 3. 対象と方法

日本大学医学部附属板橋病院睡眠センターを初診した 20 歳未満の 130 例について(図 1)以下のデータ収集を後方視的に行った。

### ・背景要因

家庭・社会的要因、受診行動関連要因、睡眠習慣関連要因、身体関連要因、精神医学的要因の 5 つの側面から調査した。

### ・初診時主訴と確定診断

初診時の主訴と確定診断の関連について調査した。

### ・睡眠検査<sup>17-19)</sup>

PSG では、夜間睡眠における睡眠変数、呼吸・運動イベントの測定結果を得た。MSLT では、日中に睡眠潜時を 4 回測定し、平均値も算出した。さらに、レム睡眠潜時 (sleep onset REM period: SOREMP) の頻度を測定した。

## 4. 解析

全対象の特性と背景・臨床的特徴、初診時主訴と確定診断の関連を検討した。ついで、HS と CRSWD の睡眠検査、背景要因について 2 群間で比較を行い、鑑別診断における有用性について検討した。2 群間の年齢の比較には t 検定、性別の比較には  $\chi^2$  検定を用いた。睡眠検査指標の変数、背景要因について、頻度データの比較には  $\chi^2$  検定を用いた。連続量の比較には、変数の大部分が正規分布を示さなかったため、Mann-Whitney の U 検定を用いた。なお、統計解析には SPSS/PASW version 24 (IBM Corp., NY, USA) を使用した。p < 0.05 を有意水準とした。

## 5. 結果

男性 43.8%、女性 56.2%、平均年齢は 16.9±1.7 歳であった。学生が 93.8%を占め、高校生が 58.2%と最も多かった。受診経路は、85.4%が紹介患者であった。

#### 5.1. 初診時の主訴と確定診断(表 1)(表 2)

主訴は、日中の眠気が最も多く 57.7%であった。確定診断は、CRSWD が 43.9%であり、そのうち睡眠・覚醒相後退障害が 38.5%、非 24 時間型睡眠・覚醒リズム障害が 5.4%であった。HS は 30%であり、そのうちナルコレプシーが 20%、特発性過眠症が 10%であった。

#### 5.2. 主訴別確定診断

日中の眠気を主訴に受診した患者の確定診断は、ナルコレプシーと特発性過眠症を含む HS が 52%を占め、睡眠・覚醒相後退障害と非 24 時間型睡眠・覚醒リズム障害を含む CRSWD が 21%を占めた。HS と CRSWD が全体の 73%であった。

#### 5.3. 確定診断別の主訴

HS と CRSWD において、主訴の割合を調査した。HS では 100%が日中の眠気を訴えており、CRSWD では、28.1%が日中の眠気を訴えていた。

#### 5.4. HS と CRSWD の睡眠検査結果の比較 (表 3)

PSG の比較では、周期性四肢運動指数が CRSWD で有意に高く、MSLT では、HS で入眠潜時が有意に短く、SOREMP の頻度が有意に高かった。

#### 5.5. HS と CRSWD の背景要因の比較 (表 4)

HS と診断された全 39 例 (平均年齢 16.9±1.7 歳、男性 17 人、女性 22 人) と CRSWD 全 57 例 (平均年齢 16.8±1.8 歳、男性 27 人、女性 30 人) の背景要因を比較した。両疾患群の年齢 ( $t=-0.35, p=0.728$ )、男女比 ( $\chi^2=0.13, P=0.715$ ) に差を認めなかった。家庭・社会的背景要因に関しては、母親が就労している頻度が CRSWD で有意に高かった。身体的要因のうち、体重、BMI が HS で有意に高値であった。受診行動に関連する要因では、発症年齢が CRSWD において有意に高く、診断までに要した期間は HS で有意に長かった。睡眠習慣関連要因については起床時刻が CRSWD にて有意に遅かった。精神医学的要因のうち、発症前要因では、内向性、社会的適応困難、発症の契機、精神的な問題について、CRSWD にて有意に頻度が高かった。発症後要因として、習慣的な遅刻、登校または出勤困難が CRSWD にて有意に頻度が高かった。

## 6. 考察

睡眠専門医療機関を受診する 10 代患者の 7 割以上が HS と CRSWD であり、これらが一般の医療機関で診断ないし治療困難な睡眠障害であることが確認された。さらに、HS と CRSWD の受診時年齢に差はなく、過眠症群ではない CRSWD においても、約 3 割が日中の

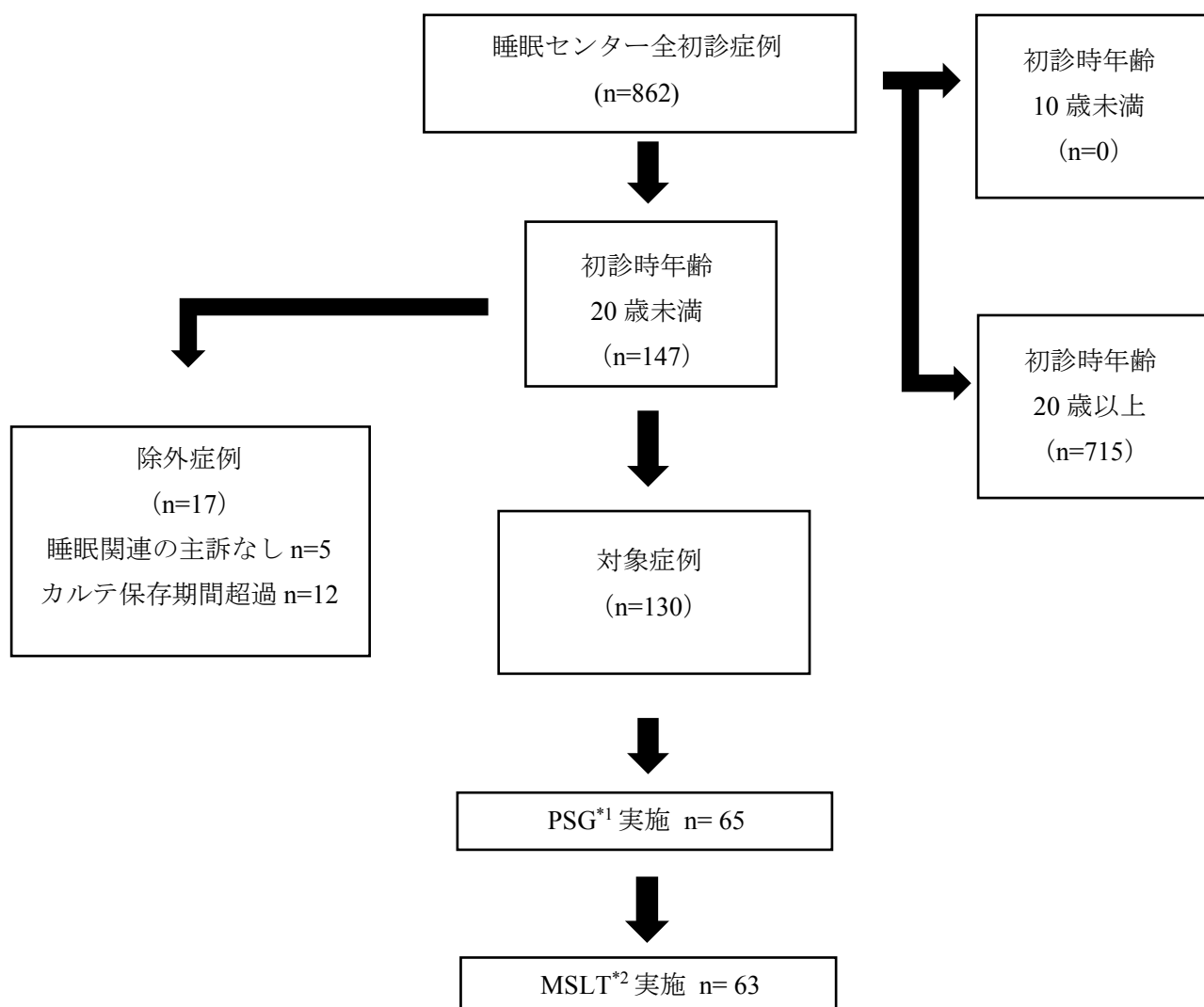
眠気を訴えており、両疾患群の臨床における類似性が本研究において示された。

睡眠検査では、HS と CRSWD において MSLT の結果に明確な違いが示され、HS の確定診断に用いられてきた MSLT が両群の鑑別にも有用である可能性が示唆された。背景要因の比較では、CRSWD で病前から内向性、社会的適応困難や精神的な問題など多くの心理・社会的要因を認めており、これが引きこもりなど、外界の明暗リズムと体内時計の非同調を促進する行動変容に関連していることが考えられた。また、HS と CRSWD の背景要因の差は、両群の鑑別に有用であると考えられた。

## 7. まとめ

10 代の HS と CRSWD の鑑別に役立つ検査所見や心理・社会的背景要因について検討した。睡眠検査の検討においては、MSLT が、HS と CRSWD の鑑別にも有用である可能性が示唆された。背景要因の検討においては、CRSWD では HS に比較して、内向的な性格や適応の問題、精神的な問題や発症の契機となったイベントを認めることが多く、これらが両群の鑑別に有用である可能性が示唆された。CRSWD の治療は一般の医療機関でも行えることを踏まえると、学校や家庭、一般の医療機関において、CRSWD で多く認める心理・社会的要因の有無に着目することで、CRSWD 患者を早期に適切な介入に結びつけることが可能になることが期待される。これは、CRSWD との鑑別がしばしば問題になる HS の患者を確定診断が行える専門医療機関に、より早期に紹介することにもつながる。睡眠専門医療機関を受診するに至った患者においては、HS だけでなく CRSWD に対しても積極的に睡眠検査を実施し、主観的項目により確定診断されていた CRSWD の診断に客観的評価項目を加えることで、より正確な診断が担保されることが期待され、診断精度を向上できる可能性がある(図 2)。

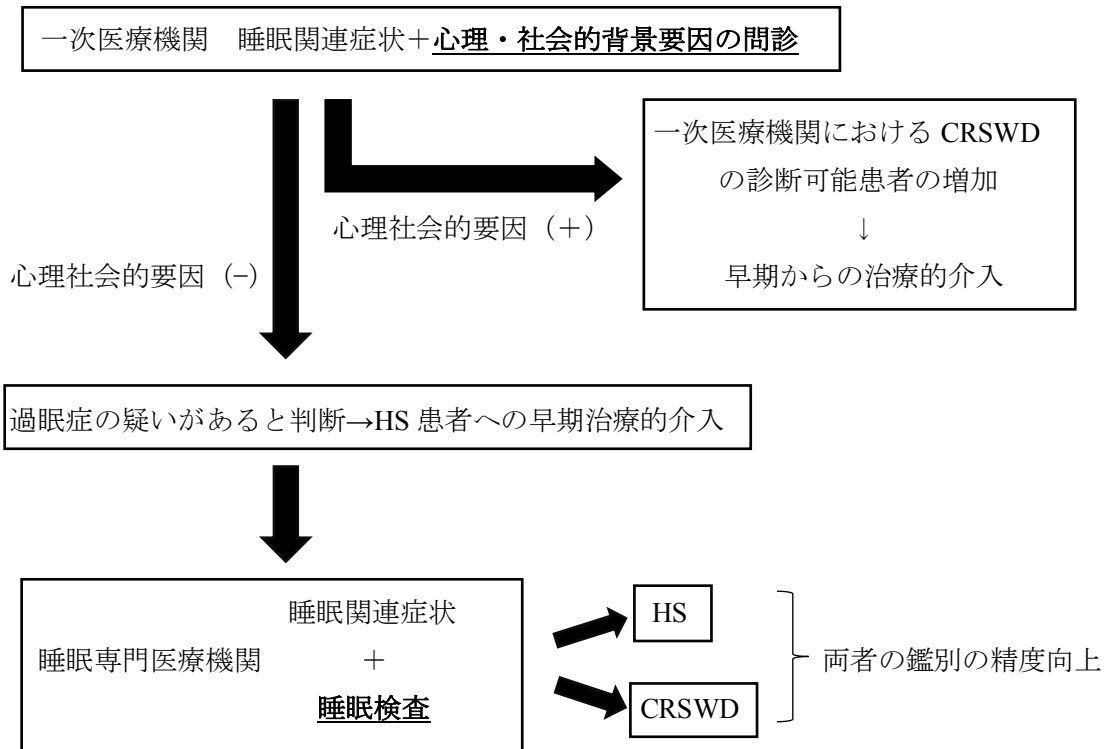
図1 研究対象



\*1 PSG: 終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography)

\*2 MSLT: 睡眠検査反復睡眠潜時検査 (multiple sleep latency test)

図 2 まとめ



**表 1 初診時の主訴**

日中の眠気	75 人 (57.7%)
起床困難	70 人 (53.8%)
入眠困難	36 人 (27.7%)
中途覚醒	1 人 (0.8%)
早朝覚醒	1 人 (0.8%)
入眠時幻覚	5 人 (3.8%)
睡眠麻痺	5 人 (3.8%)
寝言	3 人 (2.3%)
悪夢	1 人 (0.8%)
夜間異常感覚	3 人 (2.3%)

**表 2 確定診断 (n=130)**

睡眠・覚醒相後退障害	50 人 (38.5%)
ナルコレプシー	26 人 (20.0%)
特発性過眠症	13 人 (10.0%)
睡眠不足症候群	10 人 (7.7%)
非 24 時間型睡眠・覚醒リズム障害	7 人 (5.4%)
不眠症	7 人 (5.4%)
睡眠時無呼吸症候群	2 人 (1.5%)
周期性四肢運動障害	2 人 (1.5%)
睡眠時随伴症	2 人 (1.5%)
レストレスレッグス症候群	1 人 (0.8%)
その他 (睡眠障害なし)	10 人 (7.7%)

表 3 中枢性過眠症群と概日リズム睡眠・覚醒障害群の PSG と MSLT の比較

中央値 [四分位範囲]				
	HS (n=39)	CRSWD (n=10)	Z 値 <sup>a</sup>	p 値 <sup>a</sup>
TIB (分)	547.0 [528.0-558.0]	546.3 [538.3-567.3]	-0.53	0.594
TST (分)	511.5 [483.3-529.8]	507.8 [430.4-525.0]	-0.44	0.657
SE (%)	95.5 [89.3-97.7]	91.6 [79.0-95.6]	-1.77	0.078
WASO (分)	24.9 [12.9-56.8]	47.0 [22.8-114.4]	-1.84	0.066
RL (分)	120.0 [64.8-156.5]	113.5 [82.4-252.1]	-0.79	0.428
N1 (%)	12.5 [7.1-17.8]	11.3 [7.8-17.8]	-0.18	0.856
N2 (%)	50.3 [44.4-57.4]	52.4 [45.7-55.9]	-0.32	0.749
N3 (%)	20.1 [14.8-27.8]	17.7 [14.3-23.1]	-0.74	0.459
REM (%)	17.8 [14.7-20.3]	17.0 [14.1-20.7]	-0.35	0.729
周期平均 (分)	100.1 [88.4-130.3]	128.3 [100.1-178.8]	-1.87	0.061
PLMI (回/時間)	0.0 [0.0-0.33]	1.6 [0.0-7.5]	-2.18	0.029*
AHI (回/時間)	1.5 [0.5-2.6]	2.3 [0.2-7.2]	-0.60	0.550
MSLT1 (分)	2.5 [1.0-3.5]	5.5 [2.3-14.8]	-2.06	0.040*
MSLT2 (分)	3.5 [1.5-6.0]	8.0 [7.3-17.3]	-3.59	<0.001***
MSLT3 (分)	23.5 [2.0-6.5]	9.5 [4.5-15.8]	-3.13	0.002**
MSLT4 (分)	6.5 [3.5-8.5]	17.0 [6.8-20.0]	-3.03	0.002**
MSLT 平均 (分)	4.3 [2.5-6.8]	10.3 [6.8-20.0]	-3.66	<0.001***
SOREMP (回)	2.0 [0.0-3.0]	0.0 [0.0-1.0]	-2.62	0.009**

<sup>a</sup>Mann Whitney U test, \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$

HS : 中枢性過眠症群、CRSWD: 概日リズム睡眠・覚醒障害群

TIB: time in bed (全就床時間)、TST: total sleep time (全睡眠時間)、

SE: sleep efficiency (睡眠効率)、WASO: wake time after sleep onset (中途覚醒)

RL: REM latency (レム睡眠潜時)

N1 : ノンレム睡眠段階 1、N2 : ノンレム睡眠段階 2、N3 : ノンレム睡眠段階 3、

REM : レム睡眠段階、PLMI: Periodic Limb Movement Index (周期性四肢運動指数)、

AHI: Apnea Hypopnea Index (無呼吸低呼吸指数)、SOREMP: sleep onset REM period

※健常若年成人参考値<sup>25)</sup>

SE: 83-98%、N1 : 5-20%、N2 : 45-75%、N3 : 10-22%、REM : 15-25%、PLMI: 15 回/時間未満  
AHI:5 回/時間未満、睡眠周期 : 80-100 分



表 4 HS と CRSWD の背景要因の比較

	HS (n=39)	CRSWD (n=57)	$\chi^2$ 値 <sup>b</sup> / Z 値 <sup>a</sup>	p 値 <sup>a, b</sup>
<b>家庭・社会的要因</b>				
家族の同居あり (人)	36 (92.3%)	54 (94.7%)	0.23 <sup>b</sup>	0.629 <sup>b</sup>
同胞あり (人)	31 (79.5%)	39 (68.4%)	1.44 <sup>b</sup>	0.231 <sup>b</sup>
母親の就労あり (人)	11 (28.2%)	29 (50.9%)	4.90 <sup>b</sup>	0.027 <sup>b*</sup>
経済的な困難あり (人)	2 (5.1%)	3 (5.3%)	0.001 <sup>b</sup>	0.977 <sup>b</sup>
学業の問題あり (人)	1 (2.6%)	8 (14.0%)	3.59 <sup>b</sup>	0.058 <sup>b</sup>
<b>受診行動関連要因 中央値 [四分位範囲]</b>				
発症年齢 (歳)	14.1 [13.0-15.2]	15.0 [13.6-16.3]	-2.04 <sup>a</sup>	0.041 <sup>a*</sup>
他院初診年齢 (歳)	15.8 [14.3-17.5]	15.7 [14.5-17.5]	-0.23 <sup>a</sup>	0.822 <sup>a</sup>
発症から診断の期間 (年)	2.3 [1.0-4.4]	1.2 [0.6-2.4]	-2.85 <sup>a</sup>	0.004 <sup>a**</sup>
<b>睡眠習慣関連要因</b>				
就床時刻中央値 [四分位範囲]	0:00 [23:00-0:00]	0:00 [23:00-0:00]	-0.17 <sup>a</sup>	0.868 <sup>a</sup>
入眠時刻中央値 [四分位範囲]	0:00 [23:00-0:00]	0:00 [23:00-0:00]	-0.057 <sup>a</sup>	0.955 <sup>a</sup>
起床時刻中央値 [四分位範囲]	7:00 [6:00-7:00]	7:00 [7:00-7:00]	-2.40 <sup>a</sup>	0.016 <sup>a*</sup>
睡眠時間中央値 [四分位範囲]	7.0 時間 [6.5-7.5]	7.0 時間 [6.5-8.0]	-1.16 <sup>a</sup>	0.245 <sup>a</sup>
幼児期睡眠の問題あり (人)	3 (7.7%)	4 (7.0%)	0.016 <sup>b</sup>	0.901 <sup>b</sup>
睡眠障害の家族歴あり (人)	4 (10.3%)	4 (7.0%)	0.32 <sup>b</sup>	0.573 <sup>b</sup>
起床時間 9 時以降 (人)	0 (0.0%)	5 (8.8%)	3.61 <sup>b</sup>	0.057 <sup>b</sup>
就床時刻 1 時以降 (人)	4 (10.3%)	5 (8.8%)	0.06 <sup>b</sup>	0.806 <sup>b</sup>
睡眠時間 6 時間以下 (人)	9 (23.1%)	9 (15.8%)	0.81 <sup>b</sup>	0.369 <sup>b</sup>
睡眠時間 10 時間以上 (人)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	1.40 <sup>b</sup>	0.237 <sup>b</sup>
<b>身体的要因</b>				
身長 (cm) 中央値 [四分位範囲]	164.0 [157.8-170.8]	162.8 [156.8-168.3]	-0.67 <sup>a</sup>	0.501 <sup>a</sup>
体重 (kg) 中央値 [四分位範囲]	57.0 [51.9-64.7]	51.2 [46.5-59.1]	-2.26 <sup>a</sup>	0.024 <sup>a*</sup>
BMI 中央値 [四分位範囲]	20.7 [19.0-23.3]	19.5 [17.5-21.3]	-2.20 <sup>a</sup>	0.028 <sup>a*</sup>
フェリチン低値あり (人)	9 (25.7%)	16 (37.2%)	1.17 <sup>b</sup>	0.279 <sup>b</sup>
fT <sub>3</sub> 高値あり (人)	9 (25.0%)	17 (39.5%)	1.88 <sup>b</sup>	0.171 <sup>b</sup>
fT <sub>4</sub> 高値あり (人)	7 (20.0%)	11 (25.0%)	0.28 <sup>b</sup>	0.599 <sup>b</sup>
中枢神経障害既往症 (人)	3 (7.7%)	2 (3.5%)	0.82 <sup>b</sup>	0.365 <sup>b</sup>
頭蓋内異常 (人)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2.99 <sup>b</sup>	0.084 <sup>b</sup>

## 精神医学的要因

(発症前要因)

性格傾向神経質あり (人)	1 (2.6%)	7 (12.3%)	2.87 <sup>b</sup>	0.091 <sup>b</sup>
性格傾向内向性あり (人)	1 (2.6%)	10 (17.5%)	5.12 <sup>b</sup>	0.024 <sup>b*</sup>
社会的適応困難あり (人)	2 (5.1%)	19 (33.3%)	10.78 <sup>b</sup>	0.001 <sup>b***</sup>
発症の契機あり (人)	4 (10.3%)	18 (31.6%)	5.96 <sup>b</sup>	0.015 <sup>b*</sup>
精神疾患の家族歴あり (人)	3 (7.7%)	8 (14.0%)	0.92 <sup>b</sup>	0.338 <sup>b</sup>
精神的な問題あり (人)	7 (17.9%)	21 (36.8%)	4.0 <sup>b</sup>	0.045 <sup>b*</sup>

(発症後要因)

慢性的な遅刻あり (人)	2 (5.1%)	11 (19.3%)	3.92 <sup>b</sup>	0.046 <sup>b*</sup>
登校・勤務困難あり (人)	3 (7.7%)	36 (63.2%)	29.53 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>b***</sup>

<sup>a</sup>Mann Whitney U test, <sup>b</sup> $\chi^2$  test, \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$

HS: 中枢性過眠症群、CRSWD: 概日リズム睡眠・覚醒障害群

- 1) Frauscher B, Ehrmann L, Mitterling T, Gabelia D, Gschliesser V, Brandauer E, Poewe W, Högl B: Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the Innsbruck narcolepsy cohort, *Journal of Clinical Sleep Medicine*,9(8): 805-812, 2019.
- 2) Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM: Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy, *Sleep Medicine*, 5:37-41,2004.
- 3) Kryger MH, Walld R, Manfreda J: Diagnoses Received by Narcolepsy Patients in the Year Prior to Diagnosis by a Sleep Specialist, *SLEEP*, 25( 1):36-41, 2002.
- 4) Kim MJ, Lee JH, Duffy JF : Circadian Rhythm Sleep Disorders, *J Clin Outcomes Manag.* 20(11): 513–528,2013
- 5) Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, Belle G: The epidemiology of narcolepsy, *Sleep*, 30(1): 13-26, 2007.
- 6) Billiard M, Sonka K: Idiopathic hypersomnia, *Sleep Medicine Reviews*, 29: 23-33, 2016.
- 7) Nesbitt AD: Delayed sleep-wake phase disorder, *Journal of Thoracic Disease*,10 (Suppl 1) :S103-S111, 2018.
- 8) Millman RP: Excessive Sleepiness in Adolescents and Young Adults: Causes, Consequences, and Treatment Strategies, *Pediatrics*, 115:1774–1786, 2005.
- 9) Glozier N, O’Dea B, McGorry PD, Pantelis C, Amminger GP, Hermens DF, Purcell R, Scott E, Hickie IB: Delayed sleep onset in depressed young people, *Bio Med Central Psychiatry*, 14: 33, 2014. (<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/33>)
- 10) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- 11) Lee J, Na G, Joo EY, Lee M, Lee J: Clinical and polysomnographic characteristics of excessive daytime sleepiness in children, *Sleep Breath*, 21: 967–974, 2017.

12) Solheim B , Langsrud K, Kallestad H, Olsen A, Bjorvatn B, Sand T: Difficult morning awakening from rapid eye movement sleep and impaired cognitive function in delayed sleep phase disorder patients, *Sleep Medicine*, 15: 1264-1268, 2014.

13) Nesbitt AD: Delayed sleep-wake phase disorder, *Journal of Thoracic Disease*,10 (Suppl 1) :S103-S111, 2018.

14) Joo EY, Abbott SM, Reid KJ, Wu D, Kang J, Wilson J, Zee PC: Timing of light exposure and activity in adults with delayed sleep-wake phase disorder, *Sleep Medicine*, 32:259-265, 2017.

15) 日本睡眠学会: 改訂版 臨床睡眠検査マニュアル, ライフサイエンス, 2015.

16) 八木 朝子: 我が国における睡眠ポリグラフ検査 (PSG) の現状, *医学検査*, 65(1): 1-11, 2016.

17) 野田 明子, 宮田 聖子: 睡眠検査, *医学検査 認知症予防のための検査特集*, 66: 95-105, 2017.