

睡眠専門外来における概日リズム睡眠・覚醒障害の性差・ 合併疾患に関する検討

荒川千明・北島剛司・土屋晶子・廣瀬真里奈
河合諒子・岩田仲生
(藤田保健衛生大学医学部・精神神経科学教室)

1. 緒 言

概日リズム睡眠・覚醒障害 (circadian rhythm sleep-wake disorder ; CRSWD) は、思春期・青年期に好発する睡眠障害の一つで、体内の概日リズムを外界の24時間周期あるいは望ましい時間帯に同調させることが障害されるのを本態とする睡眠障害である。CRSWDには、睡眠・覚醒相後退障害 (delayed sleep-wake phase disorder ; DSWPD)、非24時間睡眠・覚醒リズム障害 (non-24-hour sleep-wake rhythm disorder ; N24SWRD)、時差障害、交代勤務障害などが含まれる。特にこの中で、臨床的に問題となるのはDSWPDとN24SWRDである。DSWPDは遅れた位相で24時間の睡眠・覚醒パターンが保たれ、持続的に入眠困難と朝の起床困難が続く。例えば、深夜の2-4時などに入眠し起床は昼頃になるなどである。一方、N24SWRDは24時間の明暗サイクルと同調しない睡眠・覚醒パターンとなり、睡眠時間は毎日1-2時間ほど進行性に後退し、結果として症候期と無症候期とが交互に生じる。これらにおいては多くの場合、患者は不登校や出勤困難など深刻な社会的不適応を生じる。病態として時計遺伝子の変異、生物学的な概日リズム特性の偏りなどが議論されているが²、未だ明確化されていない。CRSWDの標準的な治療は、光療法、メラトニン受容体作動薬投与などが行われるが³、エビデンスは乏しく、経験上しばしば症状は難治性である。

CRSWDの性差については、驚くことに睡眠障害国際分類第3版(The International Classification of Sleep Disorders Third Edition ; ICSD-3)において明記されていない¹。性別・年齢別のクロノタイプ大規模調査の既報にて、男性の方が夜型化のピークは高年齢まで継続し、かつ後退時間も大きいとの報告が見られる。その一方で、好発年齢である学生(中学生~大学生)を対象としたCRSWD有病率の研究では、男性に多い

とする研究⁶、女性に多いとする研究⁷、性差はないとする研究⁸があり、一定の見解は得られていない。また、N24SWRDはCRSWDの中でも特に難治性で、DSWPD以上に社会不適応が持続する臨床的な印象があるが、一般的には頻度が極めて低いため、臨床的特徴についての報告がDSWPDと比較しても更に乏しい。

CRSWDの併存精神疾患については、DSWPDとうつ病・不安障害・物質使用障害の既往歴に相関があるとする研究や、CRSWDに学習障害やパーソナリティ障害が高率に併存するとの報告がなされているが、系統的な報告は未だ非常に乏しい。

このように、CRSWDの臨床的特徴についてのデータが乏しいため、これらの蓄積は、疾患の性質の明確化や患者への治療アプローチの根拠となることを含め、CRSWDに関する医療の発展に資することが期待される。本研究では、睡眠障害専門外来に受診という“事例化した”症例を対象に、CRSWDの臨床的特徴の検討を行った。

2. 方 法

<対象>

本研究は既存の診療記録を用いた観察研究として行った。2004年1月から2015年6月の間に藤田保健衛生大学病院精神科睡眠外来に初診し、ICSD-3の診断基準に基づいてCRSWD (DSWPDあるいはN24SWRD)と診断され、外来・入院加療を行った連続症例を対象とし、診療録を後方視的に検討した。症例の包含にあたっては、外来患者初診記録より睡眠・覚醒リズムの乱れを示唆する診断名のつけられた症例をまず抽出し、次に初診時(一部の患者では初診後の再診時のものも含め)の診療録内容を次項の手順に基づいて検討し包含を決定した。その際、他の精神疾患の併存は可としたが、睡眠・覚醒リズムの治療が主であることを選択の条件とした。本研究は藤田保健衛生大学疫

学・臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施された。

<データ>

診療録より収集したデータの詳細は以下の通りである。初診時年齢、性別、CRSWDの病型、併存睡眠障害診断名（閉塞性睡眠時無呼吸症候群 [obstructive sleep apnea syndrome ; OSAS]、むずむず脚症候群 [restless legs syndrome ; RLS など]）、併存精神障害診断名。CRSWDの診断および病型、併存睡眠障害の診断、併存精神障害の診断は2名の精神科医師（そのうち1名は日本睡眠学会認定医）の診断の一致で確定した。併存睡眠障害については、OSASについては他院での睡眠ポリグラフ検査(polysomnography ; PSG)の結果にて、RLSは聴取されていた臨床症状(RLSの四徴を満たす)にて診断した。CRSWDの診断については、診断の正確さのためにDSWPDについては初診時に明確に入眠・覚醒時刻の記載があるもののみを採用し、N24SWRDについてはICSD-3の診断基準に基づき初診時の病歴もしくは初診時から連続した3か月間以上のフリーラン（睡眠相が進行性に後退していく状態）の確認を行ったものを採用した。

<解析>

包含された患者群全体の性別割合については、カイ二乗検定によって性差が無いとする帰無仮説（男女とも割合が50%）についての統計学的検定を行った。病型（DSWPDとN24SWRD）別の性別の割合について

も、カイ二乗検定によって比較を行った。性別、および病型別の初診時年齢については対応のないt検定（両側）で比較を行った。統計解析はソフトウェアパッケージJMP8.0（SAS Institute Japan, Tokyo）を使用した。統計学的有意水準は $P < 0.05$ とした。

3. 結 果

全体で96名の患者が包含された。CRSWDの病型は、DSWPD 72名、N24SWRD 24名であった。N24SWRD 24名のうち1名は、病歴にて期間不明のフリーランが言及されていたが初診時にはDSWPD様症状を呈しており、初診時に開始したアクチグラフならびに睡眠日誌にてフリーランが確認され、その後3か月以上継続して症状が持続したためN24SWRDと診断した。

受診患者の性別については（表1）、男性59名（61.5%）、女性37名（38.5%）で、統計学的に有意に男性が多かった（ $P = 0.024$ ：カイ二乗検定）。この傾向は、DSWPDとN24SWRDを分けた際、DSWPDでは男性47名（65.3%）、女性25名（34.7%）、N24SWRDでは男性12名（50.0%）、女性12名（50.0%）と、DSWPDに顕著に見られ、DSWPDでは差が有意であったが、N24SWRDでは有意ではなかった。（それぞれ $P = 0.009$, $P = 1.000$ ：カイ二乗検定）

初診時年齢については、全体12～50歳（ 21.7 ± 10.3 [平均 ± SD, 以下同じ] 歳）、男性11～50歳（ $20.6 \pm$

表1 全体および病型別の性別割合

	n	性別		P
		男	女	
全体	96	59(61.5)	37(38.5)	0.024*
DSWPD	72	47(65.3)	25(34.7)	0.009*
N24SWRD	24	12(50.0)	12(50.0)	1.000

()内は男女あわせた全体数に占める%。Pは性差に対する検定(カイ二乗検定)。*は有意差($P < 0.05$)を示す。DSWPD, delayed sleep-wake phase disorder ; N24SWRD, non-24-hour sleep-wake rhythm disorder

表2 CRSWDに初診時に併存が認められた疾患の内訳

	n	病型		性別	
		DSWPD	N24SWRD	男	女
全体	96	72	24	59	37
併存疾患					
精神疾患					
気分障害	16	10	6	6	10
発達障害	12(3)	11(2)	1(1)	9(3)	3
ADHD	1	1	0	1	0
PDD	11	10(2)	1(1)	8(3)	3
睡眠障害					
RLS	3	3	0	2	1
OSAS	2	2	0	2	0

()内は疑い症例数。

DSWPD, delayed sleep-wake phase disorder ; N24SWRD, non-24-hour sleep-wake rhythm disorder ; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder ; PDD, pervasive developmental disorders ; RLS, restless legs syndrome ; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome

8.6歳), 女性13~44歳(21.8±8.3歳)と, 有意な差は認められなかった($P=0.490$:対応のないt検定)。病型別では, DSWPD 11~50歳(20.7±8.0歳), N24SWRD 12~44歳(22.2±9.8歳)であった。

併存疾患の内訳については, 表2に示す。

4. 考 察

本研究では, 症例数の性差については, 96名中59名(61.5%)と有意に男性が多い結果であった。既報より思春期における夜型化の進行に性差があり, 男性がより発症しやすい可能性が示唆されており, これより, “病院受診”に至る症状悪化を呈するかが症例数の性差を生じさせる可能性が考えられる。もっとも, 狭義の生物学的要因のみではなく, 就学・就労への周囲の期待, ゲームへの親和性の高さなど, 女性に比して思春期を中心とした年齢層の男性に強いと思われる心理社会的要因が影響している可能性も否定は出来ず, また一部は発達障害の併存にもよると考えられる。

初診時年齢については予測通り, 全体の平均で21.7±10.3歳と思春期・青年期に好発しやすい特徴が反映された。また, 男女差に関しては, 若干男性の方が低いものの, 有意な差ではなかった。ただし, 本研究の初診時年齢は, 発症後“病院受診”という事例化の時点であるため, 厳密には発症年齢とは異なる点に注意が必要である。

併存精神疾患については, 気分障害併存率は16.7%(16/96)であった。既報ではDSWPDの35%に大うつ病性障害の既往があったとされ, それよりは低い。原因として, 本研究では初診時に他院にて診断, もしくは初診時症状が大うつ病性エピソードを満たす例のみを包含し, 治療経過中に診断確定・発症した例が含まれないためと考えられる。今後症例の経過観察を行うと併存率は上昇することが予想される。発達障害併存率は疑い例を含めて12.5%(12/96)であった。ただし, 注意欠如・多動性障害発達障害(attention deficit hyperactivity disorder; ADHD)において睡眠覚醒リズムの乱れが生じやすいとされる¹¹にも関わらず, 本研究のADHD併存率は非常に低い結果となった。これは, 症例抽出を初診時に限定したため, スクリーニング的な問診ではADHDが見逃されていた可能性があるためと考えられる。質問紙を用いるなど積極的にADHD併存を検討することも必要と思われる。男女比については, 広範性発達障害(pervasive developmental disorders; PDD)とADHDの児童にDSWPD合併率が高いことが知られるが, PDDとADHDの有病率は男性が高く, 実際今回の解析対象においてもPDD併存の11名の内男性は8名であった。このことも全体の性別において男性が多い要因の一つと考えら

れる。DSWPDと併存精神疾患の関連は, 内因性遺伝的要因・心理社会的要因の両方が関与していると考えられるが, どちらがどこまで関与しているかは現時点では明らかでない。一般的にうつ病は女性が多いとされるがいわゆる生物学的要因の多寡には議論があり, 他方男性に多いとされる発達障害には生物学的要因の関与が大きいとされるが¹¹, いずれにおいても病態レベルでのDSWPDとの関連は明らかでない。本研究のデータよりこれらの関連を明らかにするのは困難であり, 今後基礎および臨床双方からの研究の進展が必要と考えられる。

併存睡眠障害は, RLS 3名(3.1%), OSAS 2名(2.1%)であった。初診時に他院にて診断, もしくはRLSについては初診時に診断基準を満たす例のみ包含のため, 実際の併存率は明らかでない。いずれもCRSWDの症状を修飾し得るため, 疑わしい症例はPSG等で精査を行うことが望ましいと考える。

N24SWRDは, 性差は見られなかった。より生物学的要因の強い疾患と考えられ, 就学・就労への周囲の期待, ゲームへの親和性など比較的男性に強いと思われる心理社会的要因に依拠する度合いがDSWPDより低いかもしれない。もっとも, HayakawaらはN24SWRD 57名中男性41名(72%), 女性16名(28%)と, 男性が多かったと報告しており, 今後更に報告の集積が必要であると考えられる。本研究の限界については, 症例数が少なく, 特に発症年齢とN24SWRDの性差について明確化できなかった可能性がある。また, CRSWDの性差に関しては, 社会文化的背景の性差に対する考察も必要と思われるが, 今回の研究では検討できておらず, 今後の課題である。今回の抽出対象は睡眠専門外来での調査のため, 一般人口中や一般の精神科外来での患者層に当てはめることは慎重である必要がある。併存睡眠障害が一部を除いてPSGを用いた診断ではなく, 併存精神疾患も構造化面接や評価尺度など客観的な指標に基づいていない点も挙げられる。今後, 治療経過中明らかになる睡眠障害を含めた併存率の検討や, CRSWD併存睡眠障害に対する加療を行うことで, CRSWDの改善が見込まれる一群がどの程度存在するかの検討も行う必要がある。また, DSWPDのサブタイプとして, Motivated delayed sleep-wake phase disorderがあり, 主に思春期の若年者で, 治療を行って学校に行けるようになるなど正常な生活に戻すことに対するモチベーションが乏しく, しばしば気分障害, 不安障害, 発達障害などによってもたらされるとされる。こうした一群が今回の対象者にも含まれると考えられるが, 本研究は後方視研究であり, 治療意欲・態度についての調査は行われていない。今後, 家族形態や患者本人・家族の治

療意欲がどの程度受診行動に影響を及ぼしたかの検討を行う必要がある。

5. 結 論

今回我々は、睡眠障害専門外来に初診したという“事例化した”症例を対象に CRSWD の臨床的特徴の検討を行った。男性が 61.5% と有意に多いという性差が認められたが、事例化する年齢に有意な性差は認められなかった。併存精神疾患については、気分障害が 16.7%、発達障害が疑いも含めて 12.5% に認められた。併存睡眠障害は、RLS が 3.1%、OSAS が 2.1% 認められたが、実際の併存率は PSG などによる検討が必要と考えられた。初診時情報に限定した後方視研究であることによる限界が大きいと考えられ、より症例数を増やした場合の検討や、治療経過中の発症・診断を含めた場合にどの程度の併存率になるかの検討が今後の課題と考えられる。

文 献

- 1) American Academy of Sleep Medicine : International classification of sleep disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine. Darien, IL. 2014.
- 2) Okawa M and Uchiyama M : Circadian rhythm sleep disorders : characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24-h sleep-wake syndrome. *Sleep Med. Rev.* 2007 ; 11 : 485 – 496.
- 3) Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, Brown T, Chesson AL, Jr Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ, and Zak R : Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep.* 2007 ; 30 : 1445 – 1459.
- 4) Foster RG and Roenneberg T : Human responses to the geophysical daily, annual and lunar cycles. *Curr. Biol.* 2008 ; 18 : R784 – R794.
- 5) Roenneberg T, Kuehnele T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, and Merrow M : Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med. Rev.* 2007 ; 11 : 429 – 438.
- 6) Hazama GI, Inoue Y, Kojima K, Ueta T, and Nakagome K : The prevalence of probable delayed-sleep-phase syndrome in students from junior high school to university in Tottori, Japan. *Tohoku J. Exp. Med.* 2008 ; 216 : 95 – 98.
- 7) Sivertsen B, Pallesen S, Stormark KM, Boe T, Lundervold AJ, and Hysing M : Delayed sleep phase syndrome in adolescents : prevalence and correlates in a large population based study. *BMC Public Health.* 2013 ; 13 : 1163.
- 8) Saxvig IW, Pallesen S, Wilhelmsen-Langeland A, Molde H, and Bjorvatn B : Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Med.* 2012 ; 13 : 193 – 199.
- 9) Reid KJ, Jaksaa AA, Eisengart JB, Baron KG, Lu B, Kane P, Kang J, and Zee PC : Systematic evaluation of Axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. *Sleep Med.* 2012 ; 13 : 1171 – 1177.
- 10) Schrader H, Bovim G, and Sand T : The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J. Sleep Res.* 1993 ; 2 : 51 – 55.
- 11) Sadock BJ and Sadock VA : 2 カプラン臨床精神医学テキスト第 2 版 DSM-IV-TR 診断基準の臨床への展開. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京. 2014.
- 12) Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Tagaya H, Asada T, Okawa M, Urata J, and Takahashi K : Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome : a study of 57 consecutively diagnosed cases. *Sleep.* 2005 ; 28 : 945 – 952.

(平成 28 年 8 月 6 日受理)