様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

# 科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　６ 月 ２４ 日現在

機関番号：９４３１３
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2023
課題番号：２０Ｋ１０４２３

研究課題名（和文）ナルコレプシーの早期診断のために解決すべき医療的課題探索とその課題への介入の試み

研究課題名（英文）Diagnostic delay in narcolepsy: healthcare problems to be solved for its early diagnosis

研究代表者
立花　直子（Tachibana, Naoko）

株式会社関西メディカルネット（関西電力医学研究所）・睡眠医学研究部・部長

研究者番号：１０２９１５０１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,800,000円

研究成果の概要（和文）：日本人ナルコレプシー患者の診断遅れの実態とその原因について調べた。1型ナルコレプシーの発症の多くは学童期から思春期であり、眠気のみならずカタプレキシー（情動脱力発作）という特徴的な症状があるが、診断されるまでに10年以上かかっており、欧米諸国のこれまでの報告と大差はなかった。カタプレキシーは強度が弱い場合は問題視されず、強い場合は救急受診につながるが、ナルコレプシーの診断につながるきっかけとはならず、多くは誤診されていた。2型ナルコレプシーにおいても同様の結果であり、眠気やカタプレキシーについての知識や情報を医療従事者も患者自身も十分に知る機会がないことが原因と思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
ナルコレプシーの早期診断を妨げている要因の一つは、日本社会自体が睡眠不足状態になっており、こどもや学生が授業中に居眠りをしていても不思議に思わないところにある。この意識をまず見直し、長期休暇に10時間程度の睡眠を毎日取れば眠気がおさまるかどうかを必ず親や学校が注意しなければならない。
一方、非常に特異的な症状であるカタプレキシーについては、医療・保健従事者の教育の課程で十分に教えられておらず、今後、医師のみならず、学校関係者や親に対しての啓発活動が必要であることがわかった。
また、眠気については社会人になってから職場で問題になることが多く、この点では、産業医への教育が有効であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The diagnostic delay of 45 patients with narcolepsy type 1 (NT1) was 13.7±11.9 years (range 0.5-47 years, median 9.0 years), which was as long as that of previous results from western countries. 24 (53.3%) patients considered cataplexy (Cx) disturbing and/or of pathological nature, but for the remaining 21 patients, cataplexy was a kind of habit until excessive daytime sleepiness (EDS) became problematic for their daily life. Seven (15.6%) patients had been diagnosed as having epilepsy, and the first medical contact of 4 patients was emergency room visit due to cataplexy, which did not lead to the correct diagnosis. When NT1 and narcolepsy type 2 (NT2) patients were compared, the diagnostic delay was almost the same. EDS did not seem to be properly evaluated in Japan due to short sleeping time of the general population, and medical providers had not been educated well about the characteristics of Cx, which prevented them from making a diagnosis of narcolepsy at the first encounter.

研究分野：睡眠医学

キーワード：ナルコレプシー　カタプレキシー　眠気　中枢性過眠症　睡眠医学

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## １．研究開始当初の背景

ナルコレプシーは思春期を好発年齢とする中枢性の過眠症であるが、これまでの欧米諸国での調査では、発症から診断までに10年以上かかっていることが明らかにされていた。一方、関西電力病院睡眠関連疾患センターにてナルコレプシーと確定診断した患者においても診断の遅れが目立ち、かつ紹介元の医療機関でナルコレプシーを積極的に疑って紹介されてくるケースも稀であり、発症から当院を受診するまでに複数個の医療機関を経ていることが多かった。

先行研究では、ナルコレプシー診断の遅れをもたらす原因として、この疾患自体が一般に認知されておらず、患者も眠気を病気の一症状と認識できないため、受療行動を取らないことが挙げられてきたが、それらに加えて、医師側もナルコレプシー診断に必須の検査が何かを理解していないこと、ナルコレプシーを専門的に診療する施設の存在を知らないこと、したがって、どこに紹介すべきかという知識がないことも一因ではないかと思われた。

ナルコレプシーは、早期に診断され治療開始することで、多くの症例では、健常人と同様の生活が送れるが、診断の遅れにより怠け者と思われ、成績不振となって希望の学校に進学できなかったり、社会人となってからも普通ではありえない状況で居眠りをして失職したり、数々の不利益を被る。したがって、日本におけるナルコレプシー診断遅れの現状を把握し、早期発見につなげる方策を見出すことは重要であると考えた。

## ２．研究の目的

日本人ナルコレプシー患者における診断の遅れの現状を明らかにし、その遅れがどういった理由で生じているかを調べ、ナルコレプシーを早期に正しく診断するために解決しなければならない医療的課題を抽出する。

## ３．研究の方法

関西電力病院睡眠関連疾患センターにてナルコレプシーとすでに確定診断され、通院中の成人患者に対して、電子カルテより後方視的に以下の情報を抽出し、データベース化を行った。初診時年齢、発症年齢、職業、紹介経路、紹介元の医療機関及び紹介者、当院に紹介されるまでに受療した医療機関及び受けた診断もしくは対応。それらに加えて、ナルコレプシーの医学的側面についての情報として、初診時の主訴、不眠や昼間の眠気等の症状を自覚しているかどうか、レム睡眠関連症状として特徴的な情動脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚の有無。常時監視終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）および睡眠潜時反復測定検査（MSLT）結果より他の睡眠関連疾患の合併の有無についても調べた。

このようにして作製したデータベースをもとに、二つのセクションに分けて検討を行った。

【第1セクション】

情動脱力発作（cataplexy, Cx）という特徴的な陰性運動症状を伴うことを特徴とする1型ナルコレシプシー（Narcolepsy type 1, NT1）患者に重点をおいて調べた。カタプレキシー（情動脱力発作：笑ったり、驚いたり、興奮した際に身体の一部の力が抜ける現象、cataplexy, Cx）は他の疾患では出現することがない特異的な症状であり、この症状を糸口として診断過程が早まることがあるという仮説をたてた。

対象は当センターにて2006年4月から2022年9月までに睡眠関連疾患国際分類第3版(International Classification of Sleep Disorders 3rd, ICSD3)に準じてPSG及びMSLTを実施し、1型ナルコレプシー（Narcolepsy type 1, NT1）と診断された連続45例。データベー

スより過度の眠気とCxの発症年齢、Cxの頻度、診断年齢、当院で診断確定するまでの受療状況、前医での診断（疑い病名を含む）を調べた。

【第2セクション】

Cxを糸口として診断過程が早まるのではないかという仮説に対して、CxのあるNT1群とCxのない2型ナルコレプシー（Narcolepsy type 2, NT2）群との間で診断遅れに差があるかどうかに焦点を絞った。

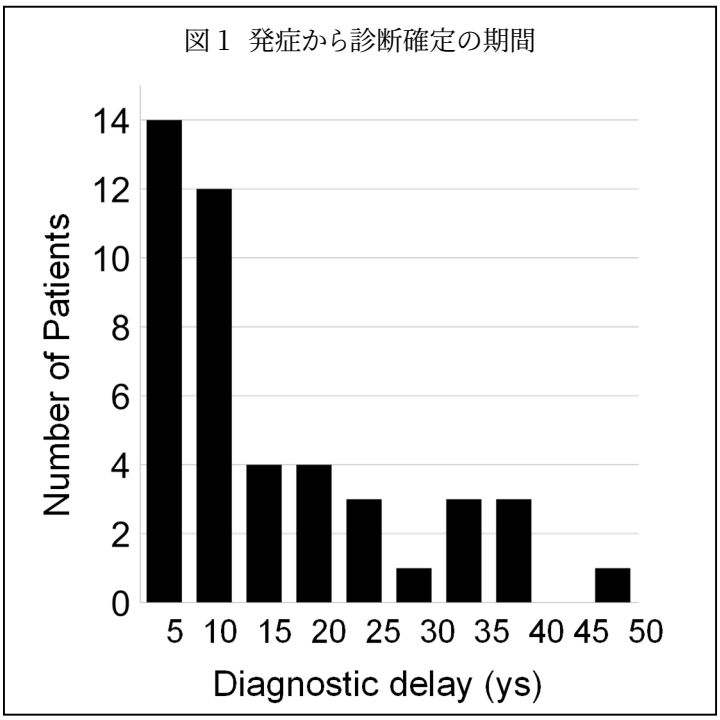
対象は当センターにて2006年4月から2024年3月までにICSD3に準じてPSG及びMSLTを実施し、NT1及びNT2と診断された連続115例。その内訳は、NT1 52例、NT2 63例であった、データベースより過度の眠気とCxの発症年齢、Cxの頻度、診断年齢、当院で診断確定するまでの受療状況、前医での診断（疑い病名を含む）を調べ、NT1とNT2とで差があるかどうかについて調べた。

## ４．研究成果

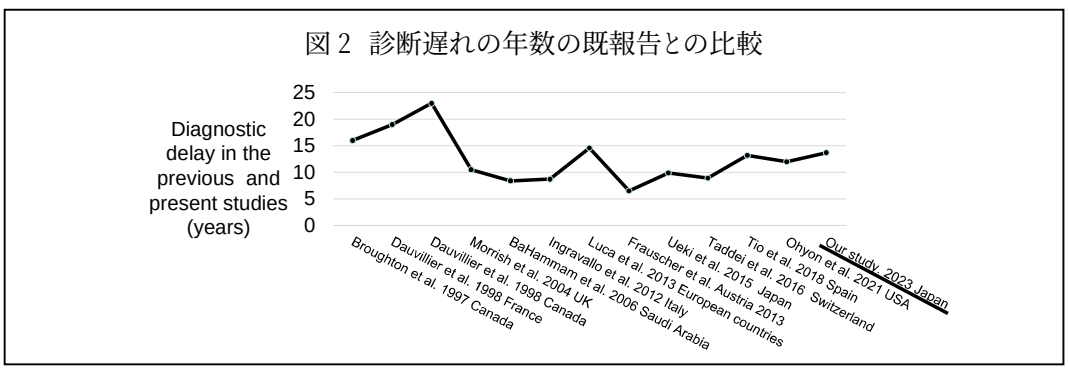
二つのセクションにごとに記述し、そのあとに両者をまとめる。

【第1セクション】

45例（男/女　20/25）の発症年齢は20.9±15.8歳(median 16歳、 発症から診断確定の期間は13.7±11.9年(range 0.5-47年、median 9年）であった（図1）。 これは、これまでの欧米諸国の既報告と大差はなかった（図2）。




45例のうち、Cxが病的なものではないかと患者自らが考えていた例は21例（46.７%）であり、これらの患者においては、Cxが受療行動につながっていたが、この中の7例は、最初の受診先でてんかんと診断されていた。4例においては、Cxが頻発もしくは重積状態（意識は保たれるが動けなくなる）となったことで、救急受診しており、そこでは過呼吸発作、一過性脳虚血発作、原因不明の意識障害であるとの診断を受け、睡眠専門医への紹介は成されなかった。



一方、残りの24例（53.3%）は、Cxの頻度が低く、生活障害を引き起こしていないことから、Cxをくせのようなものと考えていて、受療行動にはつながっていなかった。

また、NT1患者のうち、最初に開業医に相談した者は8例（17.7%）であり、その他の者は直接、総合病院や大学病院に受診していたが、睡眠を専門として扱う科がないことから、そこですぐに診断がついた者はいなかった。この時点で、Cxという誰に取っても不思議な症状については、総合病院や大学病院でないとわからないのではないかと考えた患者が大部分であったことがわかった。当初、この研究を計画した際には、地域の開業医の紹介時の意思決定過程を探ることも目的としていたが、そもそも地域の開業医を最初に受診する率が低く、NT1患者と最初のコンタクトを取る確率が高い専門医（脳神経内科医、救急医、小児の場合は小児神経科医）の啓発が必要と考えられた。

【第2セクション】

NT1 52例（男/女　24/28）の発症年齢は18.1±10.0歳(median 16歳、 発症から診断確定の期間は14.9±11.2年(range 1-47年、median 10.5年）であり、NT2 63例（男/女　18/45）の発症年齢は18.1±10.0歳(median 16歳、 発症から診断確定の期間は14.9±11.2年(range 1-47年、median 10.5年）であった。発症年齢、診断の遅れの年数ともNT1群とNT2群の間に有意差はなかった。

NT2には、Cxという特徴的な症状がないため、全例が受診のきっかけは眠気であったが、その場合、社会人になってから職場での眠気が病的ではないかと不審がられて産業医を通じての紹介が63例中15例（23.8%）を占め、これはNT2において、当院に受診する紹介元の中で最大の割合を占めており、産業医の果たす役割の大きさがうかがえた。なお、NT1群において、産業医からの紹介例はなかった。

【まとめ】

ナルコレプシー患者の多くは、そもそも最初の受療行動が初発症状よりも数年～十数年遅れていることがわかった。そして、他の疾患では生じない非常に特異的な症状であるCxを伴うNT1であっても、発症から診断までに10年以上かかっており、Cxの頻度が低い場合や、症状そのものが軽い（例：笑おうとしたら顔がゆがむ、一瞬倒れそうになるが、もちこたえるのでリアクションの大きい人と思われる）場合は、本人も周囲も癖のようなものと考え、病的とは捉えられていなかったため、受療行動につながらなかった。一方、Cxの頻度が高い場合や、症状そのものが重い場合（例：倒れてしまって起き上がらず、なかなか反応しない、重積状態が起こり、実際には意識は保たれているが、動けないので発声できず、周囲からは意識障害が突発したと見られる）は、救急対応となり、意識障害を起こす疾患と誤診されるため、結局、ナルコレプシーの診断にはいきつかないものと思われた。

次に眠気について、発症は思春期かそれ以前であったとしても、日本の学校が眠気に対して寛容であり、たとえ授業中に居眠りが目立っていても成績が良ければ不問にされ、成績が悪い場合でも周囲の生徒も同様に（おそらく睡眠時間不足にて）居眠りしていて成績が悪いことから病的とは認識されず、ナルコレプシー患者が事例化するのが社会人になってからであることがうかがえた。

そのためには、第一にターゲットとするべきは、小中学校から高校、大学の教育現場であり、養護教諭や大学の健康管理センターの医師に対して、積極的に啓発活動をしていく必要がある。

さらに眠気以外に症状がないNT2については、社会人になってから職場で問題視されることがきっかけとなるため、産業医の果たす役割が大きいと考えられたが、この場合も年齢が30歳以上の場合や、肥満やいびきを伴っていた場合は、まず睡眠時無呼吸症候群が第一の鑑別診断に上がってしまって、ナルコレプシーを積極的に疑っていないと思われる紹介もあった。とはいえ、職場での対応について産業医として責任がある立場であり、当院のような総合的な睡眠センターを紹介していることから、今後は、産業医に積極的にナルコレプシーを専門的に診療する施設の存在を知ってもらい、眠気を引き起こしうる睡眠関連疾患全般についての双方向的なコミュニケーションを取っていくことが重要と思われた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計8件（うち査読付論文　0件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>立花直子 | ４．巻<br>51 |
| ２．論文標題<br>脳神経分野における睡眠ポリグラフ検査 | ５．発行年<br>2023年 |
| ３．雑誌名<br>臨床神経生理学 | ６．最初と最後の頁<br>366 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>－ |

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>和田 晋一，三原 丈直，紀戸 恵介，濱野 利明，立花 直子 | ４．巻<br>51 |
| ２．論文標題<br>24hPSG、nocturnal PSG+MSLTを行い特発性過眠症と診断した1例 | ５．発行年<br>2023年 |
| ３．雑誌名<br>臨床神経生理学 | ６．最初と最後の頁<br>569 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>－ |

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>立花 直子，三原 丈直，茶谷 裕，杉田 尚子，江川 斉宏，濱野 利明 | ４．巻<br>51 |
| ２．論文標題<br>夜間PSGでSOREMPを示すナルコレプシー1型患者の特徴 | ５．発行年<br>2023年 |
| ３．雑誌名<br>臨床神経生理学 | ６．最初と最後の頁<br>569 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>－ |

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>立花直子 | ４．巻<br>61 |
| ２．論文標題<br>中枢神経刺激薬について知っておくべきこと－処方対象となる疾患と処方できる医師 | ５．発行年<br>2024年 |
| ３．雑誌名<br>medicina | ６．最初と最後の頁<br>854-858 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>－ |

| | |
|---|---|
| 1．著者名<br>立花直子 | 4．巻<br>38 |
| 2．論文標題<br>睡眠関連疾患の鑑別診断　終夜睡眠ポリグラフ検査を施行すべきポイント | 5．発行年<br>2023年 |
| 3．雑誌名<br>精神科治療学 | 6．最初と最後の頁<br>653-659 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>－ |

| | |
|---|---|
| 1．著者名<br>立花直子 | 4．巻<br>97 |
| 2．論文標題<br>睡眠関連疾患の診断 | 5．発行年<br>2022年 |
| 3．雑誌名<br>脳神経内科 | 6．最初と最後の頁<br>561-571 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>－ |

| | |
|---|---|
| 1．著者名<br>立花直子 | 4．巻<br>48 |
| 2．論文標題<br>睡眠関連疾患 | 5．発行年<br>2022年 |
| 3．雑誌名<br>日精診ジャーナル | 6．最初と最後の頁<br>29－37 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>－ |

| | |
|---|---|
| 1．著者名<br>立花直子 | 4．巻<br>50 |
| 2．論文標題<br>子どもの人生を左右しうる睡眠関連疾患-ナルコレプシーとレストレスレッグス症候群 | 5．発行年<br>2022年 |
| 3．雑誌名<br>臨床神経生理学 | 6．最初と最後の頁<br>364 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし | 査読の有無<br>無 |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>－ |

〔学会発表〕　計4件（うち招待講演　0件／うち国際学会　2件）

| |
|---|
| １．発表者名<br>立花直子 |
| ２．発表標題<br>「眠気の診かた」症例④/総括 |
| ３．学会等名<br>第63回日本神経学会学術大会 |
| ４．発表年<br>2022年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>茶谷裕、立花直子 |
| ２．発表標題<br>てんかん診療にかかわる人が知っておくべき睡眠関連疾患 |
| ３．学会等名<br>第51回臨床神経生理学会学術大会 |
| ４．発表年<br>2021年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>Naoko Tachibana, Takenao Mihara, Naoko Sugita, Naohiro Egawa, Toshiaki Hamano |
| ２．発表標題<br>Diagnostic Delay and Its Causes in Narcolepsy Type 1 in Japan : with special emphasis on cataplexy |
| ３．学会等名<br>The 37th Annual Meeting of the Associated Professional Societies of Sleep（国際学会） |
| ４．発表年<br>2023年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>Naoko Tachibana, Takenao Mihara, Naoko Sugita, Naohiro Egawa, Shinichi Wada, Yuta Tsuji, Toshiaki Hamano |
| ２．発表標題<br>Cataplexy does not play a role in accelerating earlier diagnosis of narcolepsy in Japan: the comparison of diagnostic delay between narcolepsy type 1 and type 2 |
| ３．学会等名<br>The 27th Congress of the European Sleep Research Society（国際学会） |
| ４．発表年<br>2024年 |

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

| | 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号） | 所属研究機関・部局・職<br>（機関番号） | 備考 |
|---|---|---|---|

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---|---|