

令和 6 年 4 月 22 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08991

研究課題名（和文）睡眠障害患者に対する睡眠治療は、痛み閾値に影響を与えるか？

研究課題名（英文）Does sleep treatment for patients with sleep disorders affect pain thresholds?

研究代表者

伊藤 一樹 (Ito, Kazuki)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：60623254

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：以前から、睡眠の量や質の改善が痛みの緩和に効果的であることが報告されています。動物実験でも、睡眠不足が痛覚過敏に関連していることが示されています。しかし、痛みは主観的な症状であり、客観的な数値で表される報告は限られていました。そこで、中等度から重症の睡眠時無呼吸症（OSA）患者に対して、持続陽圧呼吸療法または口腔内装置を用いた睡眠治療が、皮膚電気知覚過敏性（痛覚過敏）に影響するかを調査しました。結果、睡眠治療導入後の皮膚電流知覚閾値に有意な変化は認められませんが、OSAは知覚過敏性を鈍麻させる可能性が示唆されました。また、OSAに対する睡眠治療は知覚過敏性を高める可能性が示唆されました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究を開始するにあたって、中等度以上のOSA患者は、OSAのない者より知覚過敏性を有すると仮定していたが、知覚過敏性は、OSA患者においては、逆に健常者より鈍麻していることと治療により知覚過敏性が向上することの可能性が示された。治療前後における対応する知覚閾値の変化量は、Wilcoxon 順位検定で有意な差を認めることはできなかったものの、効果量は中程度を示していた。このことは、OSAに対するCPAPやOAによる治療に反応した場合は、知覚過敏性の鈍麻を改善し、これらの治療がうまくいかなかった患者は、感覚鈍麻がより悪化する可能性を示している。

研究成果の概要（英文）：Previous studies indicate that improving sleep quantity and quality effectively alleviates pain. Animal research also links sleep deprivation to heightened pain sensitivity. However, most pain assessments rely on subjective symptoms, lacking objective numerical data.

To address this, we conducted a comparative study on moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA) patients. We investigated whether sleep treatments (continuous positive airway pressure or oral appliances) impact skin electrical perception thresholds (pain hypersensitivity). Surprisingly, OSA may dull pain sensitivity and potentially enhance it during sleep treatment.

研究分野：ペインクリニック

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 知覚過敏 睡眠障害

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界的に不眠症の有病率は高いが、不眠改善が痛みの改善に影響するとの縦断研究報告¹⁾や、睡眠の短縮が一次体性感覚野の過敏性をもたらすという報告²⁾なされ、睡眠と痛みは互いに影響を及ぼすと考えられるようになってきている。動物実験においても、睡眠の分断化と痛みに対する過敏性の関係³⁾や、オレキシン神経細胞欠失ナルコレプシーモデルマウスにおいて痛覚過敏が増加するなどの報告⁴⁾がなされ、睡眠と痛覚過敏・知覚過敏の間に関連があることが示されている。睡眠障害の1つであるOSAは、日中の眠気や生活習慣病との関連が以前より指摘されていたが、近年、慢性疼痛との関連についての報告も散見されるようになった。しかし、OSAを含め睡眠障害に対する痛みの臨床的な評価方法は、ほとんどが質問回答形式の評価によるものであり、客観的な検査方法で痛覚過敏性に関係することを示したものはほとんどない^{5) 6)}。

2. 研究の目的

中等度から重症睡眠時無呼吸症候群患者に対するCPAPやOAを用いた睡眠治療は、治療効果を客観的な数字で評価することができる。今回、CPAPとOAを用いたOSAに対する睡眠治療が、皮膚電流知覚閾値の上昇(知覚過敏性の軽減)に影響を与えるか否かについて調べることを目的とし研究を行った。

3. 研究の方法

当院睡眠センター外来をOSA疑いにてポリソムノグラフィー検査(PSG: Polysomnography。以下、「PSG」とする。)を実施することとなった患者に対し、研究の目的・方法等を説明し書面にて同意取得した後、睡眠治療開始前に知覚・痛覚定量分析装置であるPAIN VISION®PS-2100(ニプロ株式会社、大阪)を用いて皮膚電流知覚閾値(単位: μA)を測定した。PSG検査結果後、中等症から重症OSA(apnea hypopnea index(AHI) 20以上)の診断でCPAPまたはOAを用いた睡眠治療が開始となった患者に対し、治療開始後に睡眠治療が安定した後に睡眠治療開始前と同様に皮膚電流知覚閾値を測定した。OSAの診断は2人の医師が担当し、測定は、2名の技師が行った。使用方法を技師がその都度説明し、1度模擬操作を行ってから測定を2回実施、2回の平均値(皮膚電流知覚閾値 μA)を測定時の知覚閾値とした。診療医師、技師にはすべてのデータが集まるまで結果をブラインドとし、解析は研究代表者のみが行った。その後、世界的な評価基準に従いCPAP使用日数が、70%以上且つ4時間/日の使用をコンプライアンス良好群としそれ未満をコンプライアンス不良群とし2群に分けた。コンプライアンス良好群とコンプライアンス不良群2群に対し、Mann-Whitney *U* testを用いて患者の背景因子の単変量解析を行った。また、睡眠治療前後の対応する皮膚電流知覚閾値(単位: μA)の変化について、Wilcoxonの順位和検定を用いて有意性、効果量についての解析を行った。統計の計算ソフトはSPSSバージョン28.0.0.0.1(190)を使用した。OSAの治療について: PSG検査結果として、無呼吸低呼吸指数(Apnea Hypopnea Index: AHI)が使用されるが、これは1時間当たりの無呼吸と低呼吸の回数を表している。1時間当たり平均5回以上がOSAの定義として示されているが、1時間当たり平均20以上が日本の保険診療上CPAPの使用が認められている。OA使用についてはその範囲ではないが、CPAPを希望しない場合、選択される。今回、PSGの結果、AHIが20以上であったが、CPAPを使用せず口腔内装置OAを用いてOSAが改善した2名もコンプライアンス良好群に含めた。CPAPまたはOA導入後の無呼吸、低呼吸数の測定については、検査施設外睡眠検査(out of center sleep testing; OCST)で行った。この際の値は、AHIは使用せず、呼吸イベント指数(respiratory event index: REI 以降「REI」で示す。)で示すが、アメリカ睡眠学会の定義においてAHIとREIは同一のものと扱ってよいとのことになっており、1時間当たりの無呼吸回

数は、AHI または REI の値を採用した。以降「AHI/REI」と示す。眠気、うつ、不眠症の評価においては、以下の方法で評価した。ESS (Epworth Sleepiness Scale): 日中の眠気の評価 PHQ-9(Patient Health Questionnaire-9) : 大うつ病性障害のスクリーニング用質問票 AIS (Athens Insomnia Scale): 不眠症評価 生活習慣病: 高血圧、高脂血症、糖尿病、心血管系の疾患既往の有無

4. 研究成果

患者の背景因子について Mann-Whitney U test を用い、コンプライアンス良群と不良群で単変量解析を行った(表1)。結果、OSA 治療開始前の皮膚電流閾値に、2 群間に有意な差は認められなかったが、治療開始後の皮膚電流知覚閾値(単位: μA)測定において2 群間において有意差が認められた(表1、グラフ1、2)。有意差はなかったものの、コンプライアンス良好群で、コンプライアンス不良群に比べ、治療前に対する治療後の皮膚電流知覚閾値変化量(単位: μA)において低下傾向が認められた(表1、グラフ3)。

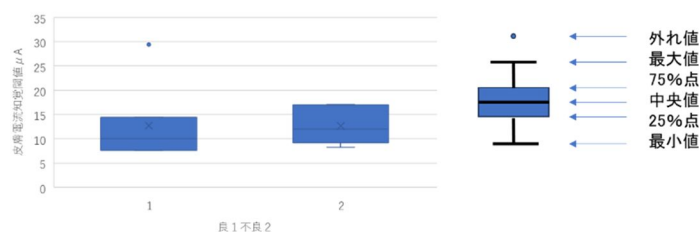
(表1) 中等度以上の OSA 患者のコンプライアンス良群と不良群の患者背景

	コンプライアンス良N=7	コンプライアンス不良N=6	p
平均年齢	59.14±10.99	56.33±10.80	0.836
男性割合 %	100	100	1.000
BMI	27.60±3.62	28.86±7.89	0.731
治療日数	36.71±5.77	46.33±23.29	0.323
治療前AHI/REI 回/時間	35.69±15.28	53.92±28.08	0.295
治療後AHI/REI 回/時間	3.214±1.7976	1.98±2.25	0.366
治療日数の割合 %	88.00±13.59	20.00±25.87	0.004
平均使用時間h/日	5.70±0.89	1.50±1.49	0.004
測定した腕 左手率(非利き手)	100	100	1.000
AIS測定平均値(24点満点)	6.00±7.40	4.00±1.83	0.914
PHQ9測定平均値(30点満点)	4.50±5.21	3.00±3.16	0.914
ESS測定平均値(24点満点)	7.33±6.66	11.00±3.56	0.257
生活習慣病のある割合 %	29.00±48.80	67.00±51.16	0.295
治療前皮膚電流知覚閾値 μA	12.74±7.70	12.66±3.69	0.445
治療後皮膚電流知覚閾値 μA	9.41±2.37	16.30±6.88	0.008
皮膚電流知覚閾値治療後-治療前 μA	-3.34±8.27	3.64±8.04	0.181

各数値については、平均値±標準偏差、割合(%)については%を示す。

AIS、PHQ-9、ESS についてはコンプライアンス良群 N=6 (1 人のデータ欠損)、コンプライアンス不良群 N=4 (2 人のデータ欠損) 平均治療日数と平均使用時間について、0A(n=2)含めず。

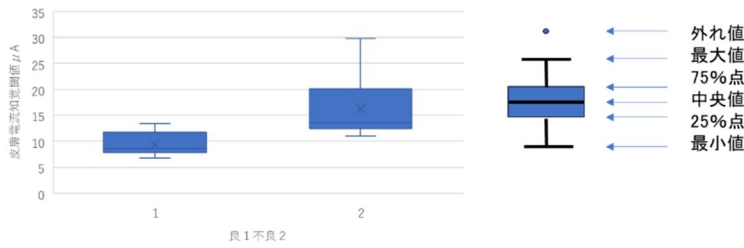
(グラフ1) 睡眠治療開始前の皮膚電流知覚閾値 (μA)



良1: コンプライアンス良好群N=7 不良2: コンプライアンス不良群N=6

2 群で有意差なし

(グラフ2) 睡眠治療開始後の皮膚電流知覚閾値 (μA)

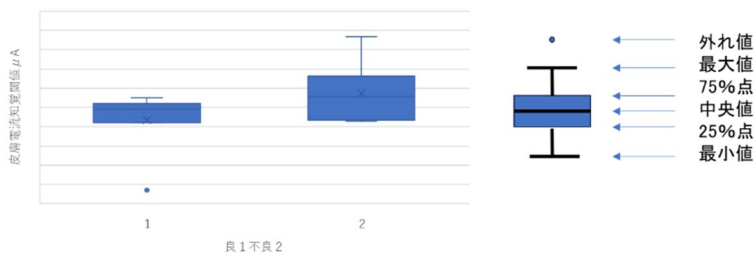


良 1 : コンプライアンス良群N = 7 不良 2 : コンプライアンス不良群N = 6

2群で有意差あり

(グラフ 3) 治療前後の皮膚電流知覚閾値の変化量 (μA)

: 治療後から治療前の皮膚電流知覚閾値を引いた結果を表す。



良 1 : コンプライアンス良好群の治療後-前の変化、不良 2 : コンプライアンス不良群の治療後-前の変化

2群で有意差なし

良 1 は、コンプライアンス良好群 (N = 7) 個々の患者の皮膚電流知覚閾値の治療後から治療前の閾値を除した変化量を集計した値を表し、不良 2 は、コンプライアンス不良群 (N = 6) 個々の患者の皮膚電流知覚閾値の治療後から治療前の閾値を除した変化量の集計を表す。

次に、睡眠治療開始後のコンプライアンス良好群 (N = 7) と不良群 (N = 6) のそれぞれについて、治療前後の皮膚電流知覚閾値 (単位 : μA) 変化量について、Wilcoxon の順位和検定を行った (表 2) 。結果、コンプライアンス良群、コンプライアンス不良群両群ともに治療前後の対応する皮膚電流知覚閾値変化量に有意差はみられなかった。しかし、効果量は、コンプライアンス良好群、不良群において、それぞれ 0.319、0.471 となり効果量は中 (0.3 r <math>< 0.5</math>) であり、コンプライアンス良好群において、皮膚電流知覚閾値は低下し、コンプライアンス不良群では、皮膚電流知覚閾値が上昇する傾向が認められた。

(表 2) 対応ある治療前後の皮膚電流知覚閾値の変化量についての Wilcoxon の順位和検定結果

中等度以上のOSA患者	n	OSA治療開始前	OSA治療開始後	P値	効果量 r
		(平均値 ± 標準偏差) 単位 : μA	(平均値 ± 標準偏差) 単位 : μA		
治療のコンプライアンス良好群	7	12.74 ± 7.70	9.41 ± 2.37	0.398	0.319
治療のコンプライアンス不良群	6	12.66 ± 3.69	16.30 ± 6.88	0.249	0.471

ペインビジョンを用い、透析患者との比較に用いられた報告によると健常男性 52 人において平均皮膚電流知覚閾値は、平均値 ± 標準偏差 10.3 ± 3.2 μ A (男性、平均年齢 62.3 ± 14.4 歳) であった⁷⁾。今回の中等度以上の OSA 患者において、治療前の 13 人の皮膚電流知覚閾値の測定値はこれより高値 (知覚鈍麻) 平均値 ± 標準偏差 12.7 ± 5.9 μ A (男性、平均年齢 57.9 ± 10.5 歳) を示しており、睡眠不足でみられる知覚鋭敏ではなく、OSA による睡眠障害は、知覚閾値の鈍麻に参与していることが推察された。以前の報告で、痛み治療に反応した群 (VAS の低下した群) は、皮膚電流知覚閾値が有意に低下したという報告⁸⁾があったが、今回、中等度以上の OSA 患

者 13 症例 (コンプライアンス良好群 7 例、コンプライアンス不良群 6 例) において、CPAP と OA 治療の前後における皮膚電流知覚閾値に有意な変化量を認めることはできなかった。しかし、OSA の睡眠治療に反応したコンプライアンス良好群 7 人の 2 回目の測定時の平均値 ± 標準偏差は、 $9.4 \pm 2.4 \mu A$ (男性、平均年齢 59.1 ± 11.0 歳) と治療により知覚閾値が低下 (知覚過敏性が向上) を示し、一方、睡眠治療開始後のコンプライアンス不良群においては、平均値 ± 標準偏差 $16.3 \pm 6.9 \mu A$ (男性、平均年齢 56.3 ± 10.8 歳) と知覚閾値がより高くなる (鈍麻する) 傾向を示していた。治療前後における対応する知覚閾値の変化量は、Wilcoxon 順位和検定で有意な差を認めることはできなかったものの、効果量は中程度を示していた。今回の研究開始にあたって、中等度以上の OSA 患者は、OSA のない者より知覚過敏性を有すると仮定していたが、知覚過敏性は、OSA 患者においては、逆に健常者より鈍麻していることと治療により知覚過敏性が向上することの可能性が示された。治療による電流知覚閾値変化に有意な差を認めることはできなかったが、サンプル数が少ないことによる検出力不足の要因が考えられる。今後、症例数を増やし検証する必要がある。

参考文献：

- 1 . Esther F Afolalu, Fatanah Ramlee, Nicole K Y Tang. Effects of Sleep Changes on Pain-Related Health Outcomes in the General Population: A Systematic Review of Longitudinal Studies With Exploratory Meta-Analysis Sleep Med Rev 2018 Jun;39:82-97.
- 2 . Adam J. Krause, Aric A. Prather, Tor D. Wager, Martin A. Lindquist, and Matthew P. Walker. The Pain of Sleep Loss: A Brain Characterization in Humans. The Journal of Neuroscience, March 0,39(12):2291-2300 .2019
- 3 . Peppard, P.E.; Young, T.; Barnet, J.H.; Palta, M.; Hagen, E.W.; Hla, K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013 May 1;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342.
- 4 . Ayumu Inutsuka¹, Akira Yamashita, Srikanta Chowdhury, Junichi Nakai, Masamichi Ohkura, Toru Taguchi¹ & Akihiro Yamanaka. The integrative role of orexin/ hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation. Sci Rep . 2016 Jul 7;6.2016
- 5 . Antonios Charokopos, MD, Mary E. Card, MD, Craig Gunderson, MD, Catherine Steffens, and Lori A. Bastian, MD, MPH. The Association of Obstructive Sleep Apnea and Pain Outcomes in Adults: A Systematic Review. Pain Medicine, 19, S69-S75.2018
- 6 . S-Hakki Onen , Fannie Onen, Gilles Albrand, Evelyne Decullier, François Chapuis, Claude Dubray. Pain Tolerance and Obstructive Sleep Apnea in the Elderly . J Am Med Dir Assoc . 2010 Nov;11(9):612-6. doi: 10.1016/j.jamda.2010.04.003.
- 7 . Tomohito Gohda , Hiroshi Oka , Hiromichi Gotoh, Michiko Sato , Mitsuo Tanimoto , Hiroaki Ito, Yoshio Shimizu, Chieko Hamada, Satoshi Horikoshi and Yasuhiko Tomino. Analysis of current perception threshold (CPT) using PainVision®PS2100 in hemodialysis patients. Dialysis. 42, : 77-83 , 2009 (in Japanese)
- 8 . Jo Hasegawa et all. Evaluation of pain treatment by PainVision<TM> The journal of the Japan Society of Pain Clinicians 15 2,144-148,2008 (in Japanese)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	角谷 寛 (Kadotani Hiroshi) (90362516)	滋賀医科大学・精神科・特任教授 (14301)	

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