

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08016

研究課題名（和文）大脳深部皮質下白質病変が不眠症病態に及ぼす影響の検討

研究課題名（英文）Influence of deep and subcortical white matter lesions on pathophysiology of
Insomnia disorder

研究代表者

栗山 健一（Kuriyama, Kenichi）

国立研究開発法人国立精神・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・部長

研究者番号：00415580

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：慢性不眠症患者46名の大脳深部白質病変容積を算出し、不眠重症度との相関を求めたところ、有意な相関関係を認めた。不眠症患者のうち、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を併存しているものを分けて解析したところ、不眠症群（ $r=0.425, p=0.038$ ）およびOSA併存群（ $p=0.024, \text{LogLGA}: r=0.537, p=0.022$ ）の両群で有意な正の相関を認め、併存群の方が相関関係がより強く示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不眠症の病態に大脳深部白質病変の影響は強く、白質病変の主たる原因である虚血性変化のリスク因子（OSA等）を有する場合、不眠症の器質基盤が強化されることが推察された。不眠症の発症・増悪を防止するには、虚血性変化を促進し得る疾患の発症・増悪を予防する医学的介入の重要性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The deep and subcortical white matter lesion volume of 46 patients with chronic insomnia was calculated. It showed a significant correlation between insomnia severity and the deep and subcortical white matter lesion volume. When insomnia patients with comorbid obstructive sleep apnea (OSA) were analyzed separately, significant positive correlations were found in both the insomnia and OSA comorbid groups, with the OSA comorbid group showing stronger correlations.

研究分野：精神医学、睡眠医科学

キーワード：不眠症 身体症状症 疼痛性障害 大脳白質病変

1. 研究開始当初の背景

不眠症は「不眠に対する恐怖」と「生理的過覚醒」が病態の中核をなす症候群であり¹⁾、前頭葉 - 辺縁系を中心とした情動抑制中枢および、視床下部 - 脳幹網様体を中心とした情動覚醒中枢の機能不全が主として病態形成に関わると考えられている²⁾。

一部の患者は自身の睡眠に対して、一定の時間眠れているにもかかわらず「全く眠れていない」と誤認することが知られている。こうした「睡眠状態誤認」の病態は逆説性不眠症 (Paradoxical Insomnia: PI) として、睡眠障害国際分類 (The International Classification of Sleep Disorders: ICSD) 第2版では不眠症の下位分類に位置づけられていた。しかし、この病態は程度の差はあれ多くの不眠症患者が共有する病態特性 (スペクトラム) であるという考えより、最新の ICSD 第3版では下位分類から撤廃され、参考所見に位置づけられるようになった。他方で、「不眠に対する恐怖」は認知療法的アプローチ、「生理的過覚醒」は行動療法的アプローチの有効性が示されているものの、「睡眠状態誤認」に対する有効な治療方策は明らかになっておらず、無視できない治療抵抗因子である可能性が推測される³⁾。

「睡眠状態誤認」の背景には、「睡眠が不十分・不完全であることが健康障害を生じる」という因果関連性に関する信念に近い認知構造が存在し、「命の危機が迫っている」ことによる強い不安感情を伴うことが窺える。この認知・感情構造に対しては、認知・行動療法的アプローチでも修正が困難である。これは、身体症状症 (疼痛性障害含む) と共通する心理病態であり、漠然とした知覚的疲労感・不快感を根拠とした病的な認知・感情構造であると考えられる。不眠症および身体症状症ともに、加齢により有病率が高まることより、何らかの脳器質的脆弱性の関与が推測される。中でも、加齢性にリスクが高まる、大脳皮質の萎縮性病変および脳微小血管障害を背景とした脳室周囲および大脳深部皮質下白質病変との関りが推測されるが、これらの病態と「睡眠状態誤認」および不眠症重症度との関連を系統的に検討した研究はない。

2. 研究の目的

大脳皮質灰白質における萎縮性病変は、アルツハイマー病に代表される認知症性疾患において、広範な認知障害の原因となることが示されている⁴⁾。特に萎縮の著しい皮質領域に対応した巣症状が出現することが示されており、認知症性疾患の系統的臨床診断分類にも反映されている。他方で、微小血管性病変を背景とする白質病変においては、系統だった病理 - 臨床症状連関は明らかにされていない。また、血管性病変が多様な精神症状の潜在因となることは経験的に知られており、代表的には認知症状や抑うつ症状を伴うことが多いため血管性認知症や血管性うつ病という診断カテゴリーが国際診断分類でも採用されているが、因果関係は明らかにされていない⁵⁾。さらに微小白質病変は無症候性であることも多いが、しばしば診断域値下の認知機能変容をもたらすことも指摘されている⁶⁾。こうした診断域値下認知変容が、病態形成に影響していると推測される精神疾患は少なくなく、代表的な疾患としては身体症状症および不眠症が挙げられる。これらの疾患は加齢性に有病率が増加するとともに、認知症やうつ病と合併することも多く、不眠症に至っては認知症やうつ病の前駆症状、もしくは発病促進因子として注目されている。

これらの無・微症候性脳病変と精神疾患との連関を明らかにするうえで、「不眠症」に注目した研究は無く、不眠を切り口にして検討することが上記脳病変および精神疾患解明に寄与すると考える。本研究は、不眠症と大脳脳室周囲・皮質下深部白質病変、並びに灰白質萎縮性病変との病態関連性を検討する。

3. 研究の方法

40歳以上の不眠症患者50名。サンプルサイズは 型エラー () を5%、 型エラー (検出 Power) を80%に設定し、0.4の相関係数を有意とした場合、47名の症例数が必要であると推計されることより、上記症例数を設定した。当院を受診する患者もしくはリクルート広告を見て受診を希望する者を対象とした。

脳室周囲、深部皮質下白質病変の定量評価には LST (Lesion Segmentation Tool: <https://www.applied-statistics.de/lst.html>) を用いる¹⁾。LSTは、T1強調およびFLAIR MRI画像を組み合わせることで、FLAIR画像のT2-高強度白質病変を分離・抽出し、体積を算出することができる、SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 上で動くツールである²⁾。

白質病変容積は LST の中で、Lesion growth algorithm (LGA) および Lesion prediction algorithm (LPA) を用いて算出した。なお、LGAはT1強調画像を用いて、LPAはFLAIR画像を用いて解析を行った。また、LGAの閾値は0.05から1.00までを解析後、目視にて白質病変の抽出を確認し、0.35として解析をすることとした。得られた白質病変容積は正規分布していないため、10を底としたLog変換を行った。不眠重症度の評価には、ISI (Insomnia Severity Index) を用いた。

4. 研究成果

慢性不眠症患者46名の白質病変容積を算出し、不眠重症度との相関を求めたところ、有意な

相関関係を認めた。不眠症患者のうち、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を併存しているものを分けて解析を行ったところ、不眠症群（63.8±14.0歳；LogLPA：r= 0.258,p=0.193、LogLGA：r= 0.425,p=0.038）およびOSA併存群（68.3±10.4歳；LogLPA：r= 0.514,p=0.024、LogLGA：r= 0.537,p=0.022）の両群で有意な正の相関を認め、OSA併存群の方が相関関係がより強く示された。

これらの結果から、不眠症状の病態に白質病変の影響は強く認められ、白質病変の出現・悪化に関連する虚血性変化のリスク因子（OSA）を有する場合、不眠症状の器質基盤が強化されることが推察された。不眠症の準備因子として、不安傾向や神経症的パーソナリティが報告されているが、白質病変は準備因子とは独立した、遷延因子として病態に関与する可能性を示唆する結果と考えられる。不眠症の発症・増悪を防止するためには、OSAのみならず、高血圧症や糖尿病等の、虚血性変化を促進し得る疾患の発症・増悪を予防する医学的介入の重要性が示唆された。

引用文献

- Buysse DJ. JAMA 309(7): 706-716, 2013.
- Riemann D, et al. Sleep Med Rev 14(1): 19-31, 2010.
- Rezaie L, et al. Sleep Med Rev 40: 196-202, 2018.
- Pini L, et al. Ageing Res Rev 30: 25-48, 2016.
- Steffens DC, et al. Depress Anxiety 15(1): 23-28, 2002.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Lancet Neurol 18(7): 684-696, 2019.
- Schmidt P, et al. Neuroimage 59: 3774-3783, 2012.
- Biberacher V, et al. Neuroimage 142: 188-197, 2016.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yoshiike Takuya, Kuriyama Kenichi, Nakasato Yoko, Nakamura Motoaki	4. 巻 30
2. 論文標題 Mutual relationship between somatic anxiety and insomnia in maintaining residual symptoms of depression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Behavioral and Cognitive Therapy	6. 最初と最後の頁 83～93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbct.2020.03.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsui Kentaro, Kuriyama Kenichi, Yoshiike Takuya, Nagao Kentaro, Ayabe Naoko, Komada Yoko, Okajima Isa, Ito Wakako, Ishigooka Jun, Nishimura Katsuji, Inoue Yuichi	4. 巻 76
2. 論文標題 The effect of short or long sleep duration on quality of life and depression: an internet-based survey in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 80～85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.sleep.2020.10.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Inagaki Takahiko, Kudo Kotaro, Kurimoto Naoki, Aoki Takashi, Kuriyama Kenichi	4. 巻 2020
2. 論文標題 A Case of Prolonged Catatonia Caused by Sjögren's Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Immunology	6. 最初と最後の頁 1～4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2020/8881503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsuno Satoshi, Yoshiike Takuya, Yoshimura Atsushi, Morita Sachiyo, Fujii Yusuke, Honma Motoyasu, Ozeki Yuji, Kuriyama Kenichi	4. 巻 Feb 10
2. 論文標題 Contribution of Somatosensory and Parietal Association Areas in Improving Standing Postural Stability Through Standing Plantar Perception Training in Community-Dwelling Older Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Aging and Physical Activity	6. 最初と最後の頁 1～10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1123/japa.2020-0130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa Kohei, Kuriyama Kenichi, Yoshiike Takuya, Yoshimura Atsushi, Okawa Masako, Kadotani Hiroshi, Yamada Naoto	4. 巻 Feb 24
2. 論文標題 Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Subjective?Objective Sleep Discrepancy in Patients with Primary Insomnia: a Small-Scale Cohort Pilot Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Behavioral Medicine	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12529-021-09969-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura A, Yoshiike T, Yoshimura A, Koizumi H, Nagao K, Fujii Y, Takami M, Takahashi M, Matsuo M, Yamada N, Kuriyama K	4. 巻 18(2)
2. 論文標題 Bright light exposure augments cognitive behavioral therapy for panic and posttraumatic stress disorders: a pilot randomized control trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 101 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s41105-019-00248-7	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yoshiike Takuya, Dall'aspezia Sara, Kuriyama Kenichi, Yamada Naoto, Colombo Cristina, Benedetti Francesco	4. 巻 263
2. 論文標題 Association of circadian properties of temporal processing with rapid antidepressant response to wake and light therapy in bipolar disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 72 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2019.11.132	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsui Kentaro, Yoshiike Takuya, Nagao Kentaro, Utsumi Tomohiro, Tsuru Ayumi, Otsuki Rei, Ayabe Naoko, Hazumi Megumi, Suzuki Masahiro, Saitoh Kaori, Aritake-Okada Sayaka, Inoue Yuichi, Kuriyama Kenichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Association of Subjective Quality and Quantity of Sleep with Quality of Life among a General Population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 12835 ~ 12835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph182312835	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 栗山健一
2. 発表標題 ベンゾジアゼピン系睡眠薬を取り巻く国際状況と代替療法の必要性
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗山健一
2. 発表標題 透析患者における睡眠・覚醒障害 慢性腎臓病・透析患者の睡眠障害:QOL 改善にはどう立ち向かうか?
3. 学会等名 第65回日本透析医学会定期学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗山健一
2. 発表標題 睡眠薬の適応拡大可能性についての検討．シンポジウム22 “ 仮想 ” トランスレーショナル・メディカル・サイエンス委員会諮問会議
3. 学会等名 NPBPPP2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗山健一
2. 発表標題 精神疾患併発における不眠症治療に関して
3. 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗山健一
2. 発表標題 よくある訴えに対するマネジメント（逆説性不眠なども踏まえて）
3. 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗山健一
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスを用いた睡眠医療の展望・期待される成果
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗山健一
2. 発表標題 ICTを活用した睡眠医療と精神医学の展望
3. 学会等名 日本睡眠学会第46回定期学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 長尾賢太郎、栗山健一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1422
3. 書名 治療薬UP-TO-DATE 2021	

1. 著者名 長尾寛太郎、栗山健一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1344
3. 書名 治療薬UP-TO-DATE 2020	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------