

過眠を呈する患者における2夜連続終夜睡眠ポリグラフ検査での 周期性四肢運動についての研究

河合 諒子¹・北島 剛司¹・土屋 晶子¹・廣瀬 真里奈¹

荒川 千明¹・藤田 志保²・岩田 仲生¹

(¹藤田保健衛生大学医学部・精神神経科学教室)

(²藤田保健衛生大学病院・臨床検査部)

1. 緒 言

周期性四肢運動(periodic limb movements: PLMs)とは、四肢に生じる周期的な不随意運動であり、主に下肢に認められ、母趾の伸展や足関節・膝関節・股関節の屈曲を特徴とする。客観的検査法として終夜睡眠ポリグラフ検査(polysomnography: PSG)で前脛骨筋の筋電図を記録することにより下肢運動(leg movements: LM)として捉えられる。このうち、周期性を持つものが睡眠時周期性四肢運動(periodic limb movements during sleep: PLMS)とされ、その1時間あたりの回数を示すPLMS indexが睡眠に関連する臨床指標として用いられている。PLMSが存在するのみで、睡眠障害もしくは日中の機能障害がなければPSGの検査上の所見として臨床上是問題ない。しかし、PLMSに伴い脳波上もしくは自律神経活動上の頻回な覚醒反応が生じるなどによって、不眠や熟眠感の欠如、日中の眠気や倦怠感などの原因となることがあり、これらと共にPLMS indexが成人で15/h、小児で5/hを超えれば、周期性四肢運動障害(periodic limb movement disorder: PLMD)と診断される。一方、むずむず脚症候群(restless legs syndrome: RLS)患者の80-90%¹、レム睡眠行動障害(rapid eye movement sleep behavior disorder: RBD)患者の約70%¹、ナルコレプシー患者の45-65%で1時間あたり5回以上のPLMSを認めるとされている^{1,2}。特にRLSとPLMDは類似疾患ではあるものの区別されるべきであるが、混同されやすい。RLSでは診断は自覚症状4徴(下肢を動かしたい欲求・安静時に悪化・動かすことにより改善・夕方や夜間に悪化)により下され、PSGによるPLMSは重要な客観所見ではあるものの、診断に必須ではない。PLMDはこれらの自覚症状は欠くが、RLSと同様に睡眠障害や日中の機能障害を引き起こし、特に日中の眠気や倦怠感を生じ

得るため、過眠を訴える患者において重要な鑑別疾患の一つである。また、RLSやPLMD以外でもPLMSを併存しやすいナルコレプシー²や併存症としての閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)などにおいてもPLMSが存在すると更に睡眠の質の悪化や日中の眠気を増強させる可能性が考えられる。この場合、原疾患の治療をしても症状が改善しないことがあり、その場合PLMSの治療を行うと症状が改善する可能性がある。そのため、他の睡眠障害の加療後も症状が改善しない場合はPLMSの有無についての評価をすることは有用である。

先行研究では、PLMDおよびRLSの患者において、PLMSの出現には日による変動性(ばらつき)を認めることが指摘されているが、一方で変動性を認めない^{3,4}とする報告もある。また、PLMDもしくはRLSを母集団としない過眠を呈する患者における同様の検討は限られている。もし過眠患者においてPLMSの日による変動性が明らかとなれば、単回のPSGにおけるPLMSの結果の解釈には慎重である必要が生じる。すなわち、単回のPSGで有意なPLMSを認めなかったものの、他の原因が明らかでなく過眠症状が遷延する患者に対して再検査を推奨する証左となる可能性がある。この場合、2回目のPSGが1回目とどの様に異なる可能性があるかを知ることで、再検査の必要性の判断に資することができる。

当院では過眠を呈する患者に対し、より正確な診断・評価を行うため、睡眠潜時反復検査(multiple sleep latency test: MSLT)および覚醒維持検査(maintenance of wakefulness test: MWT)を連日施行することがある。この際、実施した2夜連続のPSG記録は非常に近い条件で施行しているにも関わらず、時にPLMS indexを含めたパラメーターに相異を認める場合がある。本研究では、過眠患者におけ

る PLMS の日による変動性を検討するため、PSG 記録を後方視的に調査した。

2. 方法

〈対象・データの収集〉

本研究は PSG 記録および診療録を後方視的に検討した。2005 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外来において、過眠を主訴に 2 夜連続 PSG を施行した症例を対象として選択した。各症例の PLMS index やその他主要な検査パラメーターを PSG 記録より抽出し、患者背景情報として年齢・性別・睡眠障害の最終診断名・検査施行時の内服薬の有無・エプワース眠気尺度 (Epworth sleepiness scale : ESS) を診療録より抽出した。ESS は日中の眠気についての自覚的評価尺度であり、病的な眠気の目安は 11 点以上である。睡眠障害の診断については、当時の主治医が睡眠障害国際分類第 2 版 (international classification of sleep disorders, second edition : ICSD-2) に基づいて診断したものを採用した。なお、ここで小児の PLMD の基準が適応される年齢に関しては ICSD-2 に明確な記載がなく、概ね似た病態である RLS の診断基準に記載された 2~12 歳とした¹。今回解析の対象となった全患者のうち、小児の RLS/PLMD の診断基準が適応され得る上記年齢の患者とそれ以外 (成人) の患者の内訳を表 1 に示した。患者に対して前記の MSLT・MWT および 2 夜連続の PSG については通常の診療範囲内で各主治医の判断で施行された。あらゆる薬剤を内服している症例は解析対象から除外した。

本研究は藤田保健衛生大学疫学・臨床研究倫理委員会の承認を得て実施された。

〈PSG 検査〉

PSG はアメリカ睡眠学会の推奨された方法に基づいて実施された⁶。睡眠段階を含む PSG パラメーターは Rechtschaffen & Kales の判定基準に基づき、自動解析システム (Somnostar pro [Sensormedics], Alice3 [HEALTHDYNE], SandmanElite [COVIDIEN], Somnoscreen [SOMNOmedics]) によって自動判定された後、経験のある睡眠検査技師の視認判定による補

表 1 症例概要

| | |
|-------------|--------------------|
| 人数(名) | 126 |
| 年齢(歳) | 9-74 (25.4 ± 10.0) |
| 成人/小児(名) | 121/5 |
| 性別 男性/女性(名) | 80/46 |
| ESS(点) | 13.0 ± 4.7 |

ESS, Epworth sleepiness scale

※小児 < 12 歳

正が加えられた。LM および PLMS の判定は、1993 年の American Sleep Disorders Association (ASDA) の下肢運動の記録と判定法に基づいた。

〈解析〉

PLMS index が成人では 15、小児では 5 を超えた場合を有意な PLMS とした。2 夜連続の PSG 記録より PLMS index を抽出し、1 夜のみ有意な PLMS を認めた症例の割合を調べた。また抽出した 2 夜の PSG パラメーターを Wilcoxon 符号付順位和検定にて比較した。

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。有意水準は $P < 0.05$ とした。多重比較の補正は本研究の探索的性質から行わなかった。

3. 結果

192 名が抽出され、そのうち 126 名が解析対象となった。性別は男性 80 名、女性 46 名、年齢は 9~74 歳 (平均 25.4 ± 10.0 [SD, 以下同じ] 歳) で、このうち成人が 121 名、小児 (< 12 歳) が 5 名であった。診断名の内訳は重複があるが、OSAS および上気道抵抗症候群 31 名、情動脱力発作を伴うナルコレプシー 29 名、情動脱力発作を伴わないナルコレプシー 19 名、行動誘発性睡眠不足症候群 18 名、概日リズム睡眠障害 14 名、精神疾患に随伴する過眠症 11 名、長時間睡眠者 9 名、特発性過眠症 8 名、物質または既知の生理的病態によらない過眠症 (特定不能な非器質性過眠症) 8 名、PLMD 6 名、反復性過眠症 3 名、RLS 2 名、RBD 1 名、睡眠時随伴症 1 名であった。患者概要を表 1・表 2 に示す。

表 2 診断名の内訳

| 診断名 | 人数(名) |
|-------------------------|-------|
| 閉塞性睡眠時無呼吸症候群および上気道抵抗症候群 | 31 |
| 情動脱力発作を伴うナルコレプシー | 29 |
| 情動脱力発作を伴わないナルコレプシー | 19 |
| 行動誘発性睡眠不足症候群 | 18 |
| 概日リズム睡眠障害 | 14 |
| 精神疾患に随伴する過眠症 | 11 |
| 長時間睡眠者 | 9 |
| 特発性過眠症 | 8 |
| 物質または既知の生理的病態によらない過眠症 | 8 |
| 周期性四肢運動障害 | 6 |
| 反復性過眠症 | 3 |
| むずむず脚症候群 | 2 |
| レム睡眠行動障害 | 1 |
| 睡眠時随伴症 | 1 |

※重複あり

〈統計解析の結果〉

解析対象となった126名のうち、2夜のPSGのいずれにおいてもPLMSが全く認められなかった(PLMS index=0.0/h)症例は65名、いずれかにおいてわずかでも認められた症例は61名であった。2夜のPSGのいずれかもしくは両方で有意なPLMS(成人>15/h, 小児>5/h)を認めた症例は17名(成人16名, 小児1名)であった。この17名の診断名の内訳は重複があるが、情動脱力発作を伴うナルコレプシー7名, OSAS5名, PLMD6名, RLS2名, 行動誘発性睡眠不足症候群・精神疾患に随伴する過眠症・概日リズム睡眠障害・長時間睡眠者が各1名であった。また、このうちいずれか1夜のみで有意なPLMSを認めた症例は8名(この8名は全て成人例で、小児例は0名であった)であった。この8名の診断名の内訳は重複があるがPLMD5名, OSAS2名, RLS・情動脱力発作を伴うナルコレプシー・行動誘発性睡眠不足症候群・精神疾患に随伴する過眠症・概日リズム睡眠障害・長時間睡眠者が各1名であった。この8名は2夜ともにPLMS indexが0.0/hの症例を除いた61名のうち13.1%を占める。またこのうち2名はPLMS indexが1夜目に0.0/hであったが、2夜目に16.0/hと27.4/hであった。この8名において、有意なPLMSがみられた際のPSGにおける覚醒指数は6.0~28.1/h(平均12.0±5.8/h)で、おおよその目安である10/h以上を認めた症例は4名であった。ICSD-2では、PLMDにおいて覚醒反応はPLMSより検出が困難で臨床的意義は議論の途中であり、MSLTとも相関しないされているため、これに準じて覚醒反応が低かった例においてもPLMSの値をもって臨床的に有

意とした。

解析対象となった126名の2夜連続PSGにおけるパラメーターを比較すると、PLMS indexは1夜目4.5±13.4/h, 2夜目6.0±16.6/h($P=0.0175$)と2夜目で統計学的に有意に高値であった。その他のパラメーターについては全体の睡眠時間におけるREM睡眠の割合は1夜目22.2±6.7%, 2夜目23.3±6.1%($P=0.0190$)と1夜目で有意に低値であった。また睡眠潜時は1夜目17.2±20.0min, 2夜目21.7±25.2min($P=0.0032$)と1夜目で有意に短く、REM睡眠潜時については1夜目90.2±70.9min, 2夜目78.3±59.8min($P=0.0268$)と1夜目で有意に長かった。2夜のPSG結果を表2に示す。

疾患別ではいずれか1夜のみで有意なPLMSを認めた症例はPLMD6名中5名(このうち、1夜目で有意なPLMSを認めた症例が3名, 2夜目で有意なPLMSを認めた症例が2名), RLS2名中1名(この1名では2夜目で有意なPLMSを認めた)であった。

4. 考 察

今回の解析対象126名のうち、2夜のPSGのいずれかもしくは両方でわずかでもPLMSが認められた症例は61名(48.4%), 同様に有意なPLMS(成人>15/h, 小児>5/h)を認めた症例は17名(13.5%)であった。一般人口における有意なPLMSは加齢に伴って増加し、60歳以上では34%とされ、また不眠患者の1~15%でPLMSが認められる。対象を過眠患者に限ったPLMSについての検討は我々の知る範囲では存在しないが、上記を鑑みると本研究における有意なPLMSの頻度は妥当な範囲と考えられる。

表3 2夜のPSGデータ

| | night 1 | night 2 | P |
|----------------|-----------|-----------|---------|
| DI 3%(h) | 1.7±2.6 | 1.6±2.6 | 0.9138 |
| T90(%TIB) | 0.4±2.3 | 0.3±1.5 | 0.6171 |
| PLMS index(/h) | 4.5±13.4 | 6.0±16.6 | 0.0175* |
| LM index(/h) | 12.3±45.3 | 16.3±57.5 | 0.0144* |
| SE(TST/TIB) | 88.0±10.1 | 88.5±8.5 | 0.6296 |
| REM(%TST) | 22.2±6.7 | 23.3±6.1 | 0.0190* |
| S1(%TST) | 6.7±5.1 | 6.0±4.9 | 0.0802 |
| S2(%TST) | 55.7±9.9 | 54.3±9.5 | 0.1201 |
| S3(%TST) | 7.2±4.4 | 7.6±3.9 | 0.4227 |
| S4(%TST) | 8.1±7.5 | 8.7±7.7 | 0.2618 |
| ArI(/h) | 11.0±6.4 | 11.6±7.1 | 0.7235 |
| Sleep Lat(min) | 17.2±20.0 | 21.7±25.2 | 0.0032* |
| REM Lat(min) | 90.2±70.9 | 78.3±59.8 | 0.0268* |
| AHI(/h) | 3.0±4.7 | 2.7±4.8 | 0.1017 |

DI3%, 3% oxygen desaturation index ; T90%TIB, % time in bed of SpO₂< 90% ; SE, sleep efficiency ; TST, total sleep time ; TIB, time in bed ; SPT, sleep period time ; REM, sleep stage REM ; S1, sleep stage 1 ; S2, sleep stage 2 ; S3, sleep stage 3 ; S4, sleep stage 4 ; ArI, arousal index ; Sleep Lat, sleep latency ; REM Lat, REM latency ; AHI, apnea hypopnea index

PLMS が少しでも認められた症例のうち、いずれか1夜のみで有意な基準を満たす PLMS を認めた症例は 61 名中 8 名と 13.1% であった。この場合、単回の検査では有意な PLMS と認められなかった可能性がある。また、PLMS index は 1 夜目に比べ 2 夜目の方が有意に高値であった。この結果より、2 夜連続での PSG は単回の PSG と比較すると PLMS の検出力が高いが、なおも PLMS を見落とす可能性があることが言える。すなわち単回の PSG で有意な PLMS を認めなかったものの、他の原因が明らかでない症例や他の睡眠障害の治療後も過眠症状が遷延する症例に対して 2 夜連続での再検査を考慮する証左となる可能性があると考えられる。また、対象を健常者や PLMD・RLS に限った先行研究では PLMS の出現には日による変動性を認めるという報告と認めないという報告があるが、本研究では過眠を呈する患者全般が対象であり、過眠患者においては PLMS index が変動性を認めることを示すことができた。一般的に 2 夜連続で PSG を施行した場合、first night effect と呼ばれる現象の影響を受けることが知られている^{9,10}。その場合 1 夜目における睡眠潜時は延長すると言われているが、本研究では 1 夜目の睡眠潜時は逆に短縮していた。1 夜目での睡眠潜時が短縮したのは対象が過眠を呈する患者であるために眠気（睡眠圧）が強く、用意された環境下ですぐに入眠できたという可能性が考えられる。また、PLMS は一般的に stage 1・2 に多く、stage 3・4 では少なく、REM 睡眠では認めないとされている¹。本研究では全体の睡眠時間における REM 睡眠の

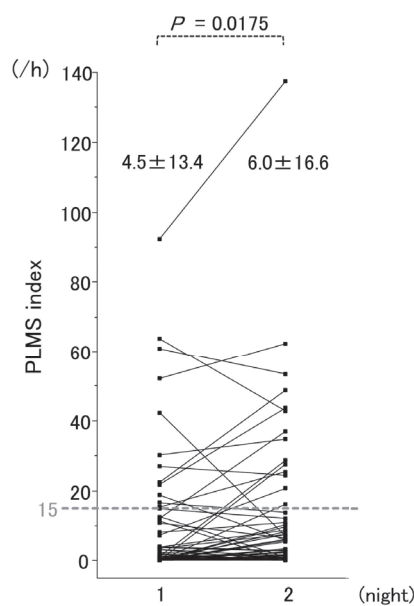


図1 2夜の PLMS index の変動
2 夜間の PLMS index の変化を症例ごとにプロットしたグラフを示す。PLMS index > 15 は成人における有意水準である。1 夜目と 2 夜目の PLMS index を比較すると、2 夜目の方が有意に高値であった。(n = 126)

割合が 1 夜目で有意に低かったことを鑑みると PLMS は 1 夜目において増加するのではないかと予想されるが、実際の結果は相反するものであった。前述の睡眠構築における PLMS の出現頻度に関する既報は対象が必ずしも過眠を呈する患者全般ではなかったため、本研究の結果と異なっていた可能性がある。いずれにせよ、睡眠潜時や睡眠構築の変化によるものでは PLMS index が 2 夜目で増加することについては説明がつかず、今後更なる研究が必要である。

本研究ではあくまでも対象を 2 夜連続で PSG を施行した症例としており、検査の間隔を空けた場合に同様の結果に至るかについては検討できていない。また、より大規模な対象群による検討で同様の結果が再現されるかどうかは今後の課題である。さらに PLMS は日により変動するため、数晩にわたりアクチグラフを使用することで、より正確に PLMS を測定できる可能性があることが ICSD-2 でも示唆されている¹。このため今後、PSG 以外での PLMS の評価方法も検討する必要があると思われる。

5. 総括

過眠の診断目的に行われた 2 夜連続 PSG における PLMS の変動性について検討した。PLMS が少しでも認められた症例のうち、いずれか 1 夜のみで有意な基準を満たす PLMS を認めた症例は 61 名中 8 名と 13.1% であった。この場合、単回の検査では有意な PLMS と認められなかった可能性がある。また、PLMS index は 1 夜目に比べ 2 夜目の方が有意に高値であった。この結果より、2 夜連続での PSG は単回の PSG と比較すると PLMS の検出力が高いが、なおも PLMS を見落とす可能性があることが言える。すなわち、単回の PSG で有意な PLMS を認めなかったものの、他の原因が明らかでなく過眠症状が遷延する患者に対して、2 夜連続での再検査を考慮する証左となる可能性があると考えられる。今後、検査の間隔を空けた場合に同様の結果に至るか、あるいはより大規模な対象群による検討で同様の結果が再現されるかどうかの検討が必要である。PLMS が日により変動することを踏まえると、アクチグラフを含めた PSG 以外での PLMS の評価方法の検討も今後必要である。

文 献

- 1) American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, 2nd ed. : Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois : *J. Clin Sleep Med.* 2005.
- 2) Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, et al : Pe-

- riodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J. Sleep Res.* 2007 ; 16 : 333 – 339.
- 3) Picchietti MA, Picchietti DL, England SJ, et al : Children show individual night-to-night variability of periodic limb movements in sleep. *Sleep.* 2009 ; 32 : 530 – 535.
- 4) Ferri R, Fulda S, Manconi M, et al : Night-to-night variability of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder : comparison between the periodicity index and the PLMS index. *Sleep Med.* 2013 ; 14 : 293 – 296.
- 5) Sforza E and Haba-Rubio J : Night-to-night variability in periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2005 ; 6 : 259 – 267.
- 6) Iber C, Ancoli-Israel S, Jr. ALC, et al, The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, IL : *J. Clin Sleep Med.* 2007.
- 7) Rechtschaffen A, Kales A : A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles : Brain Information Service. 1968.
- 8) Bonnet M, Carley D, Carskadon M, et al : Recording and scoring leg movements. The Atlas Task Force. *Sleep.* 1993 ; 16 : 748 – 759.
- 9) Agnew HW, Jr., Webb WB and Williams RL : The first night effect : an EEG study of sleep. *Psychophysiology.* 1966 ; 2 : 263 – 266.
- 10) Lorenzo JL and Barbanoj MJ : Variability of sleep parameters across multiple laboratory sessions in healthy young subjects : the “very first night effect”. *Psychophysiology.* 2002 ; 39 : 409 – 413.

(平成 28 年 8 月 29 日受理)