

片頭痛患者における睡眠関連症状および中枢性感作の影響に関する検討

研究分担者 鈴木 圭輔 獨協医科大学・医学部・教授

研究要旨

【目的】我々は併存する睡眠関連症状，中枢性感作（CS）および頭痛関連支障度との関連を調査した。

【方法】対象は片頭痛患者 215 例である．不眠症はピッツバーグ睡眠問診票 6 点以上，レム睡眠行動症疑い(pRBD)は RBD スクリーニング問診票 5 点以上，EDS はエプワース眠気尺度 10 点以上と定義した．睡眠時無呼吸の疑い（SA）はいびきまたは睡眠時無呼吸が週 3 日以上ある患者と定義した．RLS は問診により診断した．CS の評価には Central Sensitization Inventory (CSI) を用い，頭痛関連支障度の評価には MIDAS を用いた．睡眠関連症状併存数と CSI および MIDAS との関連性を分析した。

【結果】RLS，不眠症，EDS，SA，pRBD はそれぞれ 25.6%，71.6%，34.4%，10.42%，21.4% にみられた．少なくとも 1 つの睡眠関連症状が 87% の患者にみられた．睡眠関連症状が 3 つ以上併存すると片頭痛障害評価スコア（MIDAS）が有意に増加した．媒介分析では睡眠関連症状の増加は，MIDAS スコアに直接的な影響を及ぼし，CSI スコアはこの関連に間接的に関与していた。

【結論】本研究により睡眠関連症状，CS および頭痛関連支障度との有意な関連性が示された。

A. 研究目的

中枢感作とは体性感覚系の変化に伴う痛覚系および痛覚経路の異常により，軽い刺激が強い疼痛として認識される状態であり，片頭痛の重症化や慢性化などの病態に関与している．一方睡眠障害は片頭痛患者によく合併し，生活の質に影響を及ぼす．睡眠不足や睡眠の問題は頭痛発作を誘発し，睡眠は頭痛発作の改善させることから睡眠障害と頭痛には双方向性の関係も示唆されている．本研究では，併存する睡眠関連症状の負担が，CS の影響を通じて頭痛関連障害に影響を及ぼすという仮説を立てた。

B. 研究方法

当院頭痛外来の片頭痛患者 215 名（男性 34 例/女性 181 例，年齢 46.8 ± 11.7 歳）を本研究の対象とした．片頭痛の診断には国際頭痛分類第 3 版を用いた．不眠症はピッツバーグ睡眠

問診票 6 点以上，レム睡眠行動症疑い(pRBD)は RBD スクリーニング問診票 5 点以上，EDS はエプワース眠気尺度 10 点以上と定義した．睡眠時無呼吸の疑い（SA）はいびきまたは睡眠時無呼吸が週 3 日以上ある患者と定義した．Restless legs 症候群(RLS)は問診により診断した．抑うつ症状は Beck Depression Inventory-II (BDI-II) を用いて評価した．CS の評価には Central Sensitization Inventory (CSI) を用い，頭痛関連支障度の評価には MIDAS を用いた。

統計解析

連続変数の解析には ANOVA を用い，群間のカテゴリー変数の解析にはカイ二乗検定を用いた．睡眠関連症状の併存数によって分類された 5 群における MIDAS または CSI スコアは，睡眠関連症状なし群を参照として Bonferroni 補正後の分散分析 (ANOVA) を用いて解析した．多変量ロジスティック回帰分

析を行い、調整因子の補正後併存する睡眠問題の数と MIDAS および CSI スコアとの関連を評価した。CS の重症度が睡眠障害の数と MIDAS スコアとの関連を媒介するかどうかを評価するために、媒介分析も行った。媒介分析では調整因子で補正後、睡眠障害の数が MIDAS スコアに及ぼす総効果と CSI 総スコアが媒介する間接効果を分析した。

C. 研究結果

RLS, 不眠症, EDS, SA, pRBD は、それぞれ患者の 25.6%, 71.6%, 34.4%, 10.2%, 21.4% に認められた。少なくとも 1 つの睡眠障害が 87.0% の患者に認められた。不眠症は、2 つの睡眠問題を有する患者の 89.1%, 3 つの睡眠問題を有する患者の 93.3%, 4 つ以上の睡眠問題を有する患者の 100% に認められた。SA の合併率は睡眠障害の数が増えるにつれて増加する傾向がみられた。MIDAS, CSI, BDI-II スコアは、睡眠関連症状が 3 つおよび 4 つ併存する群では、睡眠関連症状が 0, 1 および 2 併存する群よりも有意に高かった。多項ロジスティック回帰分析では、MIDAS スコアは、睡眠関連症状が 3 つ以上併存している場合、睡眠関連症状がない場合として比較して有意に増加した。一方、CSI 得点は睡眠関連症状がない場合に比べ、1 つ以上の睡眠関連症状が併存する場合に有意に増加した。媒介分析では睡眠関連症状の増加は、MIDAS スコアの増加に直接影響を及ぼしていた ($\beta=5.815$ (95%CI, 1.457-10.174), $p=0.009$)。また併存する睡眠関連症状の数 ($\beta=4.105$ (95%CI, 2.748-5.463), $p<0.001$) と CSI スコアとの間に関連があり、間接的効果は CSI スコアによって媒介された ($\beta=0.524$ (95%CI, 0.112-0.937), $p=0.013$)。

D. 考察

本研究から片頭痛患者には複数の睡眠関連症状が重複していることが示された。さらに、存在する睡眠関連症状の数が多いほど、CSI スコアと MIDAS スコアは高くなることがわかった。不眠は、本研究におけるさまざまな

睡眠関連症状の中で最も合併率が高く、頭痛関連支障度に最も大きな影響を及ぼすと考えられる。さらに媒介分析では、睡眠関連症状は MIDAS スコアと直接関連しており、CS が睡眠関連症状と頭痛関連支障度との関連に間接的に関与していることが示された。

E. 結論

本研究により睡眠障害, CS および頭痛関連支障度との有意な関連性が示された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

G. 研究発表

- 1) 鈴木圭輔, 鈴木紫布, 春山康夫, 椎名智彦, 藤田裕明, 櫻本浩隆, 小橋元, 加藤一史, 平田幸一: ポスター 片頭痛患者における睡眠障害, 中枢性感作と頭痛関連支障度との関連. 第 41 回日本神経治療学会, 東京, 2023.11.5
- 2) Suzuki K, Suzuki S, Haruyama Y, Funakoshi K, Fujita H, Sakuramoto H, Hamaguchi M, Kobashi G, Hirata K. Associations between the burdens of comorbid sleep problems, central sensitization, and headache-related disability in patients with migraine. Front. Neurol. Volume 15 - 2024.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし