

日間多眠及嗜睡心身醫學研究
成果報告書

計畫編號：NSC89-2314-B002-563

主持人：李宇宙

偕同主持人：李明濱

徐崇堯

曾美智

前言與簡介

傳統的精神醫學將睡眠視為生存的基本驅力，是臨床精神狀態檢查的面向之一。睡眠障礙雖然是患者常見的抱怨，但是多以入睡困難或睡眠無法持續等失眠為主要的關注焦點，嗜睡現象反而很少被留意。實際上，無論是傳統精神科藥物的作用，或某些身心疾病或特殊睡眠疾病的影響，日間多眠是極為普遍的另一類睡眠障礙。有幾項國外的流行病學調查研究結果顯示在一般人口中，終生盛行率約為百分之五^{1, 2}。而且由於對身體和生命安全的影響，近年來受到廣泛的重視，有人預期將來問題的嚴重性會更為突顯^{3, 4}。

由於現代社會中人口的老化和肢體活動量的減少，睡眠呼吸終止的發生率被預期逐漸增加；輪班式的工作體制加上乏味的自動化生產型態；以及瞌睡時疏忽和失神可能付出的昂貴代價，讓日間嗜睡的問題逐漸引起各界的關注⁵。

美國睡眠障礙學會將多眠症簡要定義為，「個體被預期維持清醒及警醒狀態時所發生的嗜睡情形」⁶。長期的多眠往往導致認知和智力功能的缺損，除了人身和社會安全顧慮外，也影響到心理社會和生活品質，以及引起精神科問題^{7, 8}。

1990 年國際睡眠障礙分類手冊 (International Classification of Sleep Disorder, ICSD) 將多眠區分為輕度、中度和重度嗜睡，並嘗試界定其區分標準⁹。輕度嗜睡一般只在無須全神集中注意力，如閱讀或看電視時所出現之嗜睡，多次潛睡試驗 (Multiple Sleep Latency Test, MSLT) 平均入睡潛期為 10 至 15 分鐘¹⁰。中度指每天出現，於參與須維持一定時間注意力之活動，如駕駛、看電影或開會時之嗜睡，多次潛睡試驗平均入睡潛期為 5 至 10 分鐘。重度則為從事需維持比較高覺醒度之活動時，如談話、用餐、走路與開車等，短時間內即出現瞌睡，多次潛睡試驗平均入睡潛期小於 5 分鐘等，後者對社會與職業功能影響嚴重，一般需高度懷疑有如猝睡症、睡眠呼吸障礙等疾病¹¹。

在多眠症的臨床診斷上，除依據患者的症狀報告和症候檢查等現象學外，實驗室的多次潛睡試驗 (MSLT) 是目前最廣為使用的客觀檢查¹²。在標準化的檢查中，受測者於日間每兩小時入睡 20 分鐘，藉多項睡眠電圖檢查 (polysomnographic study) 記錄其潛睡期 (sleep latency)，一天可

記錄四到六次，研究證明該項測驗提供信度與效度均佳的日間嗜睡度測試工具¹³。但是有的研究者雖然肯定這項檢查的價值，但是卻保留其效度，因為實驗室和檢查裝備必然對患者造成影響¹⁴。另一種也常被使用的方法是「清醒度維持試驗」(Maintenance of Wakefulness Test, MWT)，即令受測者以靜坐代替躺下，並努力維持其清醒狀態，同樣記錄其腦波上的入睡潛期¹⁵。

這兩種日間多眠檢查雖極為耗費時間，但卻是最常用而且被睡眠醫學界認可的工具。其它當然還有諸如測量瞳孔、聽視覺誘發電位等。精神運動(psychomotor)和操作(performance)測驗，像手眼協調、反應時間、注意力、短期記憶等能力。但是實際上，實驗室或診間裡的客觀檢查僅能夠顯現局部的多眠生理現象。多眠或嗜睡同時也是一種主觀感受，睡眠醫學界至少已經發展出數種主觀的嗜睡度評量：其中以 Stanford Sleepiness Scale¹⁶，Epworth Sleepiness Scale¹⁷，及 Sleep-wake Activity Inventory¹⁸ 最為著名，而且被廣泛應用。

嗜睡度的各項評量方法雖然在嗜睡傾向(sleep propensity)的表現上相互呼應，但是在主觀和客觀評量上所獲得的結果卻經常存在若干差距¹⁴。臨床上常見主觀上抱怨嗜睡的患者在多項睡眠電圖上顯示入睡潛期超過 10 分鐘以上，屬於輕度嗜睡或與一般人無異；也有不少 MSLT 檢查潛睡期低於 10 分鐘的患者，主觀上並未有嗜睡或多眠的抱怨。活動量、維持清醒的動機和情緒因素對睡眠的主觀感受、驅力和生理需求有一定的影響¹⁹。最常見的例子是非典型性憂鬱症，其症狀表現除了明顯的畏懼性焦慮外，過量的飲食和睡眠是主要的特殊症狀，有限的研究顯示，內因性憂鬱症患者有一定比例的多眠現象，日間潛睡試驗也證明非典型性憂鬱症的存在^{20, 21}。某些自發性多眠症(idiopathic hypersomnia)患者和輕度憂鬱症的多眠表現臨床上不易區分，需要仰賴仔細的嗜睡度評估來加以鑑別⁹。

另外，如睡眠呼吸終止或猝睡症患者，由於夜間的睡眠剝奪或頻繁中斷，加上日間嗜睡所產生的認知功能減退與社會孤立，容易造成對人格和情緒的負面影響，續發性憂鬱症並不罕見²²。因此，過眠症與日間嗜睡的臨床精神醫學問題和心身醫學探討，無論在常規臨床精神醫學的鑑別診斷工作上，或在日間嗜睡現象的精神生理學研究領域中，都有待開

發。國際疾病分類系統第十版將「非器質性多眠症」(nonorganic hypersomnia)列入，而且提昇其位階，當與其它精神科疾病同時罹患時，必須同時並列²³；美國精神科疾病診斷分類手冊第四版將排除器質性原因後之日間多眠現象訂為「原發性多眠症」(primary hypersomnia)²⁴。這兩種精神醫學的診斷命名對等於國際睡眠障礙分類系統的「自發性多眠症」(Idiopathic Hypersomnia)。精神醫學診斷僅著重於臨床診斷運用；睡眠醫學對於病態生理學與實驗室檢查有更嚴密的規定，尤其是多項睡眠電圖檢查與評估。規定多次日間潛睡試驗平均必須少於 10 分鐘，即前述界定中屬於中度與重度的嗜睡者。

但在實際臨床個案工作上，輕度與正常（平均潛睡其大於 15 分鐘）的日間嗜睡問題並不能忽略，其對健康安全、心理社會功能及生活品質的影響所影響的人口群範圍更大，有必要加以重視^{14, 25}。中度和輕度，及正常的生理性嗜睡牽涉較多心理行為因素。從心身醫學的角度來看，「精神生理性多眠」(psychophysilogic hypersomnia)的診斷概念能否解釋一部份前述的原發性或自發性多眠，值得進一步檢驗²⁶。「精神生理性失眠」(psychophysilogic insomnia)是一個已經廣為接受，而且極適合使用的睡眠障礙診斷，其概念甚至可以遠溯自心身醫學的起源和命名²⁷。「精神生理性多眠」由於實證經驗和數據仍然有限，至今並未納入現有各項診斷系統中，在多眠及嗜睡的問題逐漸受到重視後，預期將成為一個成熟的診斷觀念。

本研究目的在從事日間多眠與嗜睡症狀的臨床評估研究，除了驗證各種過眠與嗜睡障礙主觀與客觀的評量效度外，並由精神醫學與心身醫學的角度尋找並探討相關的情緒和行為因素。國內過去有關睡眠障礙的臨床思考一向將之視為身體或精神疾病的附屬症狀，而較少進行臨床與病理研究。

研究方法與步驟

(一) 研究對象：

本計畫收集台大醫院精神部睡眠障礙門診，以日間多眠及嗜睡為主訴之患者，並接受其它醫院之轉介，經臨床診斷為日間過眠(Disorder of Excessive Sleepiness)，但排除失智症、心血管及呼吸系統疾病、及其它與神經系統或內科系統疾病有關之多眠與嗜睡案例。根據 ICD - 10, DSM - IV, 與 ICSD 系統，診斷為「非器質性多眠」、「原發性多眠」或「自發性多眠」患者，在告知同意後納入研究，接受可能引起多眠及嗜睡副作用藥物治療之個案已排除在外。

(二) 精神狀態檢查與評估

(1) 診斷面談

所有納入研究患者在從事睡眠評估與實驗室檢查前均先接受精神科診斷式面談，並根據 DSM - IV 作成診斷，使用迷你國際神經精神面談表 (Mini International Neuro-psychiatric Interview)，進行精神科共病情形之檢視。由於精神狀態與多眠、嗜睡狀態間的相互關係為本研究計畫重點，故所有面談均採用深度面談(in-depth interview)，由主持人親自進行。

(2) 精神症狀與性格評估

精神症狀之評量採用簡短精神症狀量表 (Brief Psychiatric Symptom Rating Scale, BSRs)，計算睡眠評估前一星期各面向精神症狀之嚴重程度²⁸。同時給予性格量表 (Maudsley Personality Inventory, MPI)，評量其神經質傾向及內外向之指數。

(三) 夜間睡眠與日間嗜睡之主觀評估

(1) 匹茲堡睡眠品質量表 (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)³⁹

本量表為一測試夜間睡眠品質之自填量表，包含主觀睡眠品質、夜間入睡潛期、睡眠長度、慣性睡眠效率 (habitual sleep efficiency) 睡眠障礙、用藥情形、與日間功能障礙之評量。該量表專為為臨床精神科工作與研究所設計，可作為影響日間嗜睡度之重要指標。

(2) 埃普沃斯嗜睡量表 (Epworth Sleepiness Scale, ESS)

本量表是一個僅包括八個問項的自填工具，針對如看電視、閱讀、開車、用餐後靜坐、坐著與人談話等八種情境的嗜睡度，作 4 等第之自我評估。此量表僅有一個因素，內在一致性與信效度均甚高

(3) 睡醒活動記錄表(Sleep-Wake Activity Inventory, SWAI)

本表為一多向度之睡醒活動評估工具，由受測者自行記錄日間嗜睡現象所造成的精神壓力、社交企求、能量、放鬆能力和夜眠等結果，對於輕度和中重度嗜睡的程度區別敏感度高，可藉以補充日間多次潛睡實驗的侷限性。

(四) 夜間睡眠與日間嗜睡之實驗室評估

(1) 多功能睡眠生理檢查(Polysonographic study)：

為了控制約日生理節奏(circadian rhythm)相位的影響，受測個案被要求在檢查前一週內必須維持飲食起居的生活常規。並完成該週的精神狀態檢查，還有前述各項主觀的睡眠評估，檢查當日按平常就寢時間入睡，記錄時間則到隔日早上 7 點為止。

病患於 C3、C4、A1、A2、mastoid、EOG (眼動圖)，以及 Chin muscle (肌電圖) 各部位，將每個電極依據 10 - 20 國際標準量法黏貼，並設定下列條件：電阻低於 5 K 以下，Calibration Amplitude 低於 0.5，鼻腔氣法以及胸腹部呼吸校正一致，氧飽和濃度 (O₂ Saturation) 不得低於 96% 以下。如有信號校正異常，不論電極線或感應線均予以換新，再重新校正。

(2) 多次入睡潛期試驗 (MSLT)

病人於多項睡眠電圖記錄隔天，早上 7 時起床後即維持活動，並禁止躺臥靜坐休息，然後每隔 2 小時做乙次潛睡試驗 MSLT。每人每天做伍次潛睡試驗時間，分別為：9:00am，11:00am，13:00pm，15:00pm，17:00pm 入睡時間界定為出現三個連續 epoch 之 stage I 睡眠。

結果與討論

本研究為第二年研究計畫，第一年從事各項準備工作及實驗室檢查協定完成後，已經能陸續進行收案。

至計畫截止日期共計收案 105 例，較原擬計畫還多，扣除資料與數據不完整者，共 73 位病患進行分析：其中猝睡症患者 32 例；非猝睡症患者 53 例，包括睡眠呼吸暫止症、間歇性四肢體抽動、中樞神經過眠症、克來列文症候群(Klein-Levine syndrome)及憂鬱症患者。由於前兩種案例年齡偏高，而且具有其它器官系統疾病比例偏高，故暫不予納入統計分析。由於中樞神經過眠症、克來列文症候群(Klein-Levine syndrome)雖為器質性過眠症，但是但其臨床表現或病程與猝睡症均有所不同，而且至今病理與病因未明，為深入探討近年來病因的遺傳研究已有重大發現的猝睡症，故將成果報告重點至於猝睡症與非猝睡症的比較分析。納入統計案例若伴隨有呼吸暫止症者亦排除在外。

人口學資料顯示猝睡症組平均年齡為 23.3 ± 11 ，男女比例為 3 : 2。非猝睡症組平均年齡為 26.8 ± 16.8 ，男女比例亦為 3 : 2。根據 ICSD 較嚴格之診斷標準，若患者僅臨床症狀表現有持續間歇再發之嗜睡發作與促倒現象，而日間多次入睡期檢查為出現至少兩次入睡發作之速眼動睡眠(SOREM)，則亦不列入為猝睡症組。

夜間多項睡眠檢查顯示，猝睡症組織平均睡眠效率(sleep efficiency)為 $80.1 \pm 3.4\%$ ；非猝睡症組為 $88.2 \pm 2.5\%$ 前者較低，但統計學上無意義。日間多次入睡期檢查發現猝睡症組平均入睡期為 2.8 ± 0.6 分鐘；非猝睡症組為 2.9 ± 0.6 兩組病患均低於 5 分鐘，顯示夜間睡眠障礙與日間嗜睡程度並無法區分兩組病患。猝睡症組日間表現至少兩次以上的 SOREM 是主要的臨床檢查指標。

參與研究患者在研究過程中均經由結構式精神科面談，採用 MINI 診斷工具。結果發現：猝睡症組中有一位同時具精神分裂病症狀，一位合乎焦慮症之診斷。18 例(60%)曾出現因睡眠問題之適應困難而伴隨有憂鬱反應，但均未達憂鬱症之診斷標準。非猝睡症組則有 20 例(40%)伴隨一項精神科診斷：其中兩例為潛伏型精神分裂症，3 例為睡醒節律障礙患者，兼具有行為問題，其餘 15 例為輕型情感性障礙症(dysthymic disorder)之診斷。臨床與實驗室檢查發現為 idiopathic central hypersomnia 之個案 10 例中有 5 例同時具有一項精神科診斷，顯示非猝睡症過眠患者

精神科同罹率(comorbidity)極高，因此無論診斷是否為器質性過眠症(organic hypersomnia)，在排除猝睡症診斷後，需進行精神科之診斷評估。

本研究第二年重點在探討人體白血球抗原(HLA)在鑑別猝睡症之診斷價值該抗原位於第 6 染色體短臂位置，在早期各國研究中顯示猝睡症患者超過 95% 表現 HLA-DR2 抗原，日本早期研究更高達 100%³⁰。另外 HLA-DQw1 顯示出現的可能性更高，尤其在非裔美人猝睡症患者身上。這些研究顯示接近 HLA DR 和 DQ 位置的某基因必然在猝睡症患者的病理成因上扮演了重要的角色。本研究顯示：20 位猝睡症患者的白血球抗原分析出現 DR2 亞型 DRw15 及 DQw 亞型 DQB1-602 前者達 90%，後者則達 100%，其中兩位未出現 DR2 之猝睡症患者一為精神分裂患者，另一為輕鬱症患者。

80 年後有關猝睡症患者人體白血球抗原研究報告從 60% 至 100% 均有。眾所周知，一般正常人口中，20% 至 35% 會出現 HLA-DR2 抗原，DQw1 則更高，而且該抗原可能來至不同的祖先。家族研究和同卵雙胞胎研究也顯示，與該抗原有關的脆弱基因不足以完全解釋猝睡症的發作，某些未知的環境因素在猝睡症的發生扮演了更重要的角色³¹。

雖然 HLA-DR2 和 HLA-DQw1 兩組抗原的表現對猝睡患者的敏感度和特異性均不足，亦非充分必要的診斷條件，但是綜合過去的研究，在診斷的確認上仍有實質上的協助，國際睡眠障礙分類標已經將該抗原的篩檢列為重要參考指標。過去一年來，hypocretin 的發現，更引發學界高度的興趣。猝睡症是一種以原發性的速動眼睡眠調節機能障礙為主的罕見疾病，透過對該群患者病因與病理的探討，可以提供腦科學研究中，對睡眠生物學進一步的認識。

綜合過去二年本研究計畫所遭遇的困難，收案並不如原先推斷困難，足見國內潛藏著不少為過眠與嗜睡所苦惱的患者，過去並未受到詳細的診治。研究計畫推展所遭遇最大的困難是人力的問題，由於每一個案均需接受至少一個夜晚與白天全天候的睡眠測試，同時詳細的臨床評估也需要一一檢視，方能確保研究品質。國內醫學中心及相關科技研究單位應儘早成立研究團隊，相信投注少許經費與人力，即能大幅提昇睡眠醫學研究與臨床服務水準。

參考文獻：

- 1, Bixler ED, Kales A, Soldatos CR et al: Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1257-62.
- 2, Lavie P: Sleep habits and sleep disturbances in industrial workers in Israel: main findings and some characteristics of worker complaining of excessive daytime sleepiness. *SLEEP* 1981; 4: 147-58.
- 3, Dinges Df: An overview of sleepiness and accidents. *J Sleep Res* 1995; 4 (Suppl.): 4-14.
- 4, Åkerstedt T: Work hours, sleepiness and underlying mechanism. *J Sleep Res* 1995; 4 (Suppl.): 15-22.
- 5, Åkerstedt T: Sleepiness. *Sleep Medicine Review* 1998; 2(1): 1-2.
- 6, American Sleep Disorders Association: The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. *Sleep* 1992; 15(3): 268-76.
- 7, Findley LJ, Barth JT, Powers DC et al: Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 1986; 90: 686-990.
- 8, Krishnan RR, Volow WR, Miller PP, Carwile ST: Narcolepsy: preliminary retrospective study of psychiatric and psychosocial aspects. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 428-31.
- 9, ICSD - Diagnostic Classification Steering Committee: International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual. Rochester: American Sleep Disorders Association, 1990.
- 10, Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T: Guidelines for the

multiple sleep latency test(MSLT): A standard measure of sleepiness. Sleep 1986; 9: 19-24.

- 11, Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, van den Hoed J et al: Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency test measurement in narcoleptic and control subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1978; 45: 621-7.
- 12, Thorpy MJ: The clinical use of Multiple Sleep Latency Test. Sleep 1992; 15:268-76.
- 13, Roehrs T, Roth T: Multiple Sleep Latency Test: Technical aspects and normal values. J Clin Neurophysiol 1992; 9(1): 63-7
- 14,John MW: Rethinking the assessment of sleepiness. Sleep Medicine Reviews 1998; 2(1): 3-15.
- 15, Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP: Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment in patients with excessive somnolence. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1982; 153: 658-61.
- 16, Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, et al: Quantification of sleepiness: a new approach. Psychophysiology 1973; 10:431-6.
- 17, Johns MW: Anew method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14: 540-5.
- 18, Rosenthal L, Roehrs TA, Roth T: The Sleep-wake Activity Inventory: a self -report measure of daytime sleepiness. Biol Psychiatry 1993; 34: 810-20.
- 19, Dememt WC, Carskadon MA, Richardson GS: Excessive daytime

- sleepiness in the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C, Dement WC (eds): Sleep apnea syndromes. New York: Alan R Liss, 1978, pp 23-46.
- 20, Claghorn JL, Mathew RJ, Weinman ML et al: Daytime sleepiness in depression. *J Clin Psychiatry* 1981; 42: 342-3.
- 21, Billiard M, Dolenc L, Aldaz C et al: Hypersomnia associated with mood disorders: A new perspective. *J Psychosom Res* 1994; 38(suppl. 1): 41-7.
- 22, Beutler L, Karacan I, Thorpy J: Distinguishing character and personality traits of sleep apneics and narcoleptics. *Sleep Res.* 1978; 7: 181-5.
- 23, World Health Organization: The International Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva, 1992.
- 24, American Psychiatric Association: Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorder, ed. 4. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- 25, Roth T, Roehrs TA, Carskadon MA, Dement WC: Daytime sleepiness and alertness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and practice of sleep medicine, 2nd edition, Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, pp. 40-9.
- 26, Lee YJ, Hsu CY: Polysomnographic study of chronic hypersomnia. *Chinese Psychiatry* 1994; 8(1): 25-32.
- 27, Hauri P: Persistent psychophysiologic insomnia. *Sleep* 1986; 9(1): 38-53.
- 28, Lee MB, Lee YJ : Reliability and validity of using a brief psychiatric rating scale in clinical practice. *J Formosan Med Assoc* 1990; 89: 1081-7

- 29, Buysse DJ, Charles RF, Monk TH, et al: The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.*1989; 28: 193-213
- 30, Juji T, et al: HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy – all the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* 1984; 24:316.
- 31, Singh SM, et al: Genetic heterogeneity in narcolepsy. *Lancet* 1990; 335: 726.