

令和元年6月21日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19499

研究課題名(和文)レム睡眠行動障害合併型ナルコレプシーの実態調査と転帰を含めた病態解明

研究課題名(英文)Clinical significance and pathology of narcolepsy comorbid with REM sleep behavior disorder

研究代表者

咲間 妙子(笹井妙子)(Sakuma, Taeko)

帝京大学・医療技術学部・准教授

研究者番号：70419026

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文):レム睡眠行動障害(RBD)は、約80%がパーキンソン病やレビー小体型認知症などのアルファシヌクレイノパチーに発展する。本研究では、中枢性過眠症であるナルコレプシーへのRBD合併率を明らかにした。また、RBD患者においてレビー小体型認知症の中核症状である幻視と類似現象である錯視がみられることを明らかにした。次いで、錯視誘発検査と嗅覚検査・認知機能検査をナルコレプシーおよびRBD合併型ナルコレプシー患者に実施し、RBD/アルファシヌクレイノパチー関連所見がどの程度みられるのかを検討し、ナルコレプシー合併型RBDは特発性RBD例とは異なり同所見は認められず病態が異なることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ナルコレプシーには、睡眠時随伴症や睡眠関連運動障害が合併しやすいことが報告されていたが、本邦においては検討されてこなかった。本研究において、ナルコレプシータイプ1にはレム睡眠行動障害が1.9%合併することが明らかになった。同時に、将来的に神経変性疾患へ移行するレム睡眠行動障害は、ナルコレプシーに合併した場合でも特発性レム睡眠行動障害同様に神経変性疾患発症リスクを有するのか、また、レム睡眠行動障害同様に嗅覚機能や認知機能が低下するといわれていたナルコレプシー患者の将来的なリスクはいかなるものかを検討した結果、特発性レム睡眠行動障害とは病態を異にし、同リスクは認められないことが明らかになった。

研究成果の概要(英文):About 80% of rapid eye movement sleep disorder (RBD) is known to progress to alpha-synucleinopathy such as Parkinson's disease or Lewy body disease. In this study, comorbidity rate of RBD and alpha-synucleinopathy related physiological/neuropsychological findings in narcolepsy were investigated. For idiopathic RBD patients, almost half of patients showed pareidolia response similarly to Lewy body disease. However, narcolepsy patients and RBD comorbid with narcolepsy did not show these alpha-synucleinopathy related physiological/neuropsychological findings. These results indicated different pathology between RBD and RBD comorbid with narcolepsy.

研究分野：睡眠医学

キーワード：ナルコレプシー レム睡眠行動障害 錯視 認知機能 夢内容 睡眠時無呼吸 シヌクレイノパチー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ナルコレプシー(NA)は、後部視床下部に位置する Hypocretin-1 神経障害に起因する睡眠(レム/ノンレム)-覚醒調節異常により、日中の過度の眠気と夜間睡眠の不安定性、ならびに入眠期レム睡眠(SOREMPS)・情動脱力発作(CA)・入眠時幻覚(HH)・睡眠麻痺(SP)・多夢傾向などのレム関連症状がみられることを特徴とする。一方、特発性レム睡眠行動障害(RBD)は、レム睡眠中に本来みられる筋活動の抑制が障害される(REM sleep without atonia: RWA)ことにより悪夢体験に一致した暴力的な行動を呈する疾患であり、脳幹部に位置するレム睡眠調節機構の異常が関与している。患者自身もしくはベッドパートナーが睡眠中に負傷する危険性のみならず、脳幹から皮質への病態進行により RBD の約 8 割が後年運動/認知症状を主症状とする -シヌクレイノパチーへ移行するため、睡眠障害の中でも特に臨床的意義が高い。

両疾患共にレム睡眠調節異常をきたすことから、NA と RBD との疾患類縁性が注目され、NA においても特発性 RBD と同様に -シヌクレイノパチーの初期段階からみられる嗅覚機能低下、自律神経活動低下、レム睡眠中の筋活動抑制障害(RWA)が出現することが報告された。反対に、RBD において日中の眠気がみられこれが将来の -シヌクレイノパチー発展の予測因子となるとの報告もある。そのため、典型的な NA 特有の眠気の特徴を明らかにし、RBD においてマーカーとなりうる眠気や他の睡眠障害による眠気と性質が異なるのか否かを明らかにする必要がある。

NA に合併する RBD と特発性 RBD とは障害部位が異なり、前者は主に後部視床下部の Hypocretin-1 神経系、後者は主に橋被蓋部の神経核の障害に起因する。そのため、両者の RBD 臨床症状の表現型や転帰は異なることが予想されるが、この点についての検討は全くなされておらず、NA における RBD 合併のリスク因子、および、RBD 合併型 NA の予後を含めた臨床特性については全く未解明であった。また、本邦においては、RBD 合併型 NA の実態が全く不明であり、NA への RBD 合併率、NA のタイプ別有病率、その他の睡眠関連運動障害の合併率とその影響、合併例の臨床症状など全く検討されてこなかった。

特発性 RBD における -シヌクレイノパチー関連所見について、我々は本研究開始時までに、RWA が将来的な RBD 症状出現につながる特性を持つことを示し、夢体験に関連するとされている急速眼球運動密度(REM 密度) および悪夢体験と RBD の臨床症状の重症度が関連すること、嗅覚機能の低下、脳波の徐波化と認知機能の低下、意思決定能力の低下、脳血流量の低下ならびに灰白質体積の低下などを明らかにしてきた。これら全ての -シヌクレイノパチー関連所見がナルコレプシーやナルコレプシー合併型 RBD で認められるか否か、すなわち、ナルコレプシーと RBD の -シヌクレイノパチー発展リスクを含めた病態の差異を検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、RBD に特化した質問紙ならびに構造化面接を用いた RBD 診断を行い、NA の合併症に関する大規模疫学調査を施行する。これにより、日本人 NA 患者における RBD の合併率、性差、好発年齢、ならびに臨床症状などの実態を明らかにする。次に、上述したこれまでの我々の研究成果を進展させ、特発性 RBD の病態進行を示す生理学的指標やレム関連症状が NA における RBD 発症の予測因子と成り得るか、また、それらの指標がどの程度の水準であれば RBD 発症リスクが上がるのか(=RBD が出現する者とそうでない者との相違)を明らかにする。さらに、RBD 合併型 NA と特発性 RBD 間での、RBD 合併型 NA における臨床症状や夢内容、ならびに、上述の -シヌクレイノパチーへの発展の前兆となる神経・心理学的所見の相違点を明らかにする。同時に、これまで明らかにしてきた -シヌクレイノパチー関連所見に加え、より将来の症状発現型に関連するマーカーとしてレビー小体型認知症の中核症状である幻視に類似した錯視を誘発する検査を実施し、この有用性を検討しナルコレプシーにおいても実施する。これらにより、RBD 合併型 NA ならびに NA の臨床特性を解明すると同時に、-シヌクレイノパチーへの発展リスクを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 日本人 NA 患者に合併する RBD の実態調査

初診時に夜間ポリソムノグラフィ(n-PSG)検査および睡眠潜時反復検査(MSLT)を行い、NA と診断された新規受診患者ならびに外来通院中の連続例約 1000 例につき、診療記録を後方視的に確認し、ナルコレプシータイプ 1、タイプ 2、特発性過眠症の中枢性過眠症三群について病歴上の RBD 様の言行動の有無ならびに n-PSG におけるレム睡眠時の異常な言行動の有無を調査した。レム睡眠中の筋活動抑制(REM sleep without atonia: RWA)、睡眠関連呼吸障害、ならびに周期性四肢運動障害についても米国睡眠学会による判定基準に基づいて評価し、それぞれの保有率を上記三群について算出した。

(2) 中枢性過眠症群のサブカテゴリー間での眠気の特徴(易入眠性と覚醒維持度との関連)

睡眠障害国際分類第三版に基づき診断した中枢性過眠症群に属する NA タイプ 1(n=12)、NA タイプ 2(n=13)、特発性過眠症(n=10)、睡眠不足症候群(n=7)、その他睡眠不足は疑われるが診断基準に満たない群(n=27)について、エップワース眠気尺度(ESS)、睡眠潜時反復検査(MSLT)ならびに覚醒維持検査(MWT)を実施した。各群の n-PSG 所見の比較、ESS による主観的眠気

の比較、MSLT/MWT それぞれにおける客観的眠気の比較に加え、易入眠性と覚醒維持度との関連度を評価するため両者の回帰式における残差の標準偏差を比較した。

(3) RBD 合併型 NA の -シヌクレイノパチーへの発展リスクを含めた臨床特性の解明

中枢性過眠症が疑われた 117 例に対し、RBD スクリーニング質問紙である RBDSQ-J を実施した。うち、同意の得られた 20 例について、認知機能検査(MoCA-J、ACE-R)、嗅覚機能検査(Sniffin's Sticks Test)、錯視誘発検査(Pareidolia Test)、RBD 重症度尺度(RBDQ-JP)、夢内容評価を実施した。これら生理・神経心理検査所見と臨床症状から NA ならびに NA 合併型 RBD における -シヌクレイノパチー発展リスクについて検討した。

4. 研究成果

(1) 日本人 NA 患者に合併する RBD の実態調査

カタプレキシーを伴うナルコレプシー(NA-CA)、伴わないナルコレプシー(NA w/o CA)、特発性過眠症(IHS w/o LST)の三群について、睡眠時無呼吸(無呼吸低呼吸指数 ≥ 5 /時)はそれぞれ 14.4%, 8.9%, 17.7%であった。周期性四肢運動(PLM 指数 ≥ 15 /時)はそれぞれ 10.2%, 3.4%, 6.1%であった。また、PSG に確認された RBD は 1.9%, 0.6%, 0.0%であり、いずれも NA-CA 群で高かった。加えて、睡眠関連呼吸障害、周期性四肢運動、レム睡眠中の異常な筋活動(RWA)の水準を比較したところ、NA-CA 群では REM 睡眠中の周期性四肢運動が他の二群に比して有意に重症であり、RWA については持続的(tonic)筋活動が同群で有意に高かった。オレキシン神経障害の程度が、これらの睡眠関連運動障害や呼吸障害の合併率や重症度に関わることが示唆された(図 1)。

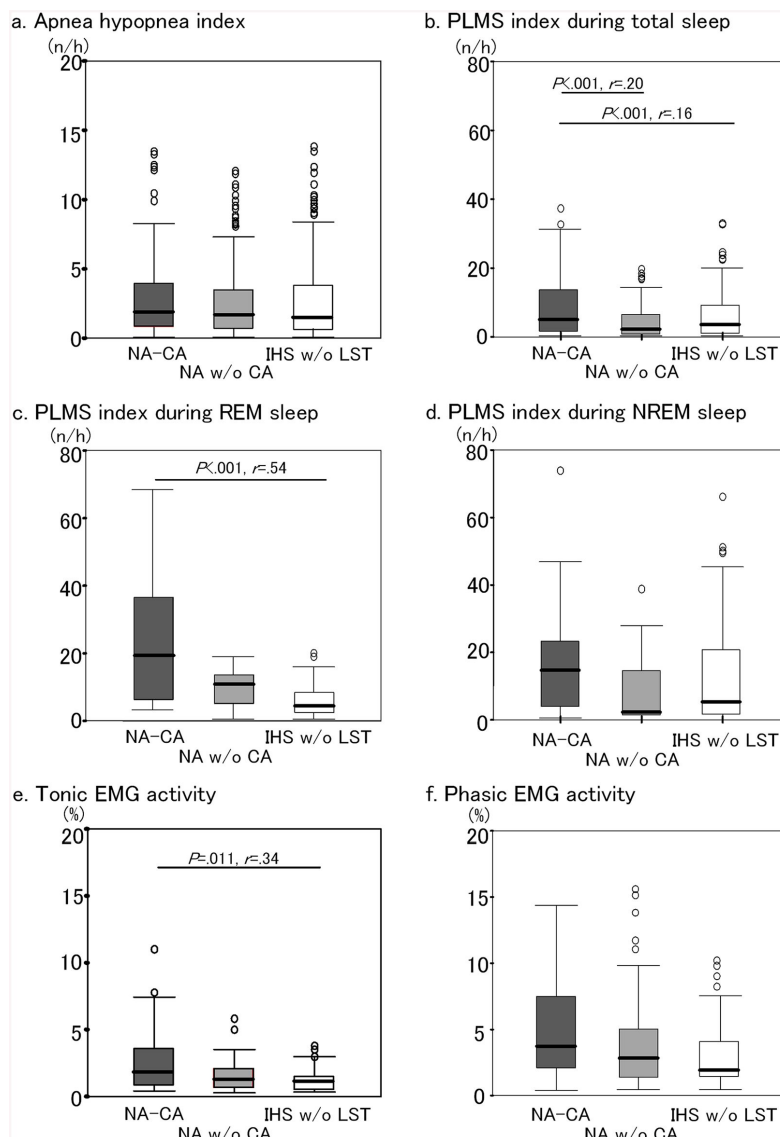


図 1. 中枢性過眠症群における睡眠時無呼吸、周期性四肢運動、REM sleep without atonia の重症度

(2) 中枢性過眠症群のサブカテゴリー間での眠気の特徴（易入眠性と覚醒維持度との関連）
 主観的眠気を示す ESS 得点は、既報に一致し NA type1 で最も高かった。客観的眠気を示す MSLT, MWT については表 1 に結果を示す。MSLT における平均入眠潜時は NA type1 群で有意に短かった。また、平均入眠潜時の変動係数は、NA type1&2 ならびに IHS 群で ISS 群より低値であった。MWT の変動係数は NA type1<他群であった。回帰式の残差の変動係数からみた予測力（ばらつき）は、NA type1<NA type2<IHS<ISS であった（表 1）。これらの結果から、臨床特性・重症度の相違によって、寝るといわれたら寝てしまうが、起きているといわれたら起きていられる者の割合が異なり、特に睡眠不足症候群では覚醒維持度と易入眠性の間に乖離が大きくなることが明らかになった。NA type1 は、強度の眠気に加え、易入眠性が高く覚醒維持度が低いという特徴を有することが明らかになった。

表 1. 中枢性過眠症群における MSLT, MWT 値と両者の関係

	NA type 1 (N=12)	NA type 2 (N=13)	IHS (N=10)	ISS (n=7)	Possible ISS (N=27)	P
MSLT						
SOREMPs (%)	81.3±18.8	62.7±20.2	2.0±6.3	35.7±37.8	24.3±28.6	<0.001 NA type1>NA type2, IHS, ISS, possible ISS; NA type2>IHS, possible ISS
MSL (min)	1.6±0.9	4.2±2.1	5.0±2.1	5.1±6.4	6.0±4.5	0.001 NA type1<NA type2, IHS, ISS, possible ISS
REML (min)	3.1±2.2	5.7±3.1	-	4.8±3.0 (n=4)	5.8±2.6 (n=14)	0.001 NA type1<NA type2, possible ISS
CV of MSL (%)	52.6	49.6	41.6	125.3	74	-
MWT						
MSL (min)	3.7±1.4	5.0±3.0	7.1±4.3	8.4±4.3	13.5±12.1	0.006 NA type1<IHS, ISS, possible ISS; NA type2<Possible ISS
CV of MSL (%)	26.3	60.9	60.8	51.8	90	-
SD of the residuals on regression line	1	2.55	3.76	4.68	12.3	-

(3) RBD 合併型 NA の シヌクレイノパチーへの発展リスクを含めた臨床特性の解明

RBD 症状を有するナルコレプシー患者において、シヌクレイノパチーに関連した生理・神経心理検査を実施し、検査実施協力の得られた同患者 18 名のうち 11 名がレム睡眠行動障害スクリーニング質問紙である RBDSQ-J においてカットオフ値以上であり、8 名（44%）において、錯視誘発検査であるパレイドリアテストにおいて錯視の出現がみられた。この割合は、特発性 RBD 患者における 52%と近い値であった。しかしながら、このナルコレプシー群においては、軽度の認知機能低下を示す者が 5 名(27.8%)、嗅覚機能低下を示すものは 1 名のみ、RWA 値が特発性 RBD と同程度または著明に上昇している者はいなかった。ナルコレプシー患者でみられた錯視所見は、覚醒度の低下による注意機能低下が考えられ、ナルコレプシーにみられるシヌクレイノパチー関連マーカーは、特発性 RBD とはその所見や機序が異なることが考えられた。

夢見内容について質問紙を用いて検討したところ、実体験に基づいた事柄や、実在する人物・動物が出現しやすい特発性 RBD に比して、ナルコレプシー群では非現実的な内容や、架空の人物などが出現することが多かった。このように、ナルコレプシー・特発性 RBD の両者の病態・臨床症状・神経変性水準は全く異なっていた。

また、我々は臨床 RBD 例のみならず一般 RBD 例にも着目して夢内容や夢見と関連する客観指標の一つである急速眼球運動を詳細に調べたところ、心的外傷や薬剤使用によって RBD 症状を有する者が多く存在すること、また、一般 RBD 例においても急速眼球運動密度が健常者に比して高いことが明らかになった。しかしながら、レム睡眠中の筋活動上昇は RBD の診断基準を満たすナルコレプシーにおける筋活動上昇レベルと同程度の者が多く存在した。このことから、診断基準を満たす特発性 RBD とナルコレプシー合併型 RBD は性質を異にし、将来のシヌクレイノパチー発展リスクも異なることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

笹井(咲間)妙子「REM 睡眠行動障害と夢」睡眠医療, 9(4) 533-537, 2015

笹井(咲間)妙子「睡眠障害を訴える患者に実施すべき検査」診断と治療, 103(10) 1273-1279,

2015

T. Sasai-Sakuma and Y. Inoue. Differences in electroencephalographic findings among categories of narcolepsy-spectrum disorders. *Sleep Medicine* 16(8):999-1005, 2015

Y. Inoue, T. Sasai, and K. Hirata. Electroencephalographic Finding in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Neuropsychobiology* 71(1):25-33, 2015

T. Sasai-Sakuma, A. Kinoshita, and Y. Inoue. Polysomnographic Assessment of Sleep Comorbidities in Drug-Naïve Narcolepsy-Spectrum Disorders—a Japanese Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 10(8):e0136988, 2015

K. Matsui, T. Sasai-Sakuma, J. Ishigooka, Y. Inoue. Insufficient sleep rather than the apnea-hypopnea index can be associated with sleepiness-related driving problems of Japanese obstructive sleep apnea syndrome patients residing in metropolitan area. *Sleep Medicine*, 33:19-22, 2016

T. Sasai-Sakuma, Y. Nishio, K. Yokoi, E. Mori, Y. Inoue. Pareidolias in REM sleep behavior disorder: a possible predictive marker of Lewy body diseases? *Sleep*, 40(2). doi: 10.1093/sleep/zsw045, 2017

T. Sasai-Sakuma. Pareidolias in idiopathic RBD—an author response letter to the Editorial “What the ‘man in the moon’ can tell us about the future of our brains” *Ann Transl Med*, 5(21), 2017

doi: 10.21037/atm.2017.08.25

〔学会発表〕(計 11 件)

笹井妙子、井上雄一 「睡眠傾向と覚醒維持力の関係 中枢性過眠症のサブカテゴリー間での相違」平成 29 年 7 月 第 42 回日本睡眠学会定期学術集会(横浜)

T. Sasai-Sakuma, S. Tsuiki, N. Takeuchi, Y. Inoue. Does REM sleep without atonia suppress obstructive sleep apnea/hypopnea in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder? 平成 29 年 10 月 World Sleep 2017 (Prague, Czech Republic)

特発性 RBD における PD/DLB との共通所見の探索 臨床所見・脳波所見の検討 .平成 27 年 3 月 . 第 4 回臨床脳波研究会(沖縄)

ナルコレプシースペクトラム障害カテゴリーにおける脳波所見 .平成 27 年 7 月 . 第 40 回日本睡眠学会・シンポジウム 14(宇都宮)

Polysomnographic Assessment of Sleep Comorbidities in Drug-Naïve Narcolepsy-Spectrum Disorders –a Japanese Cross-Sectional Study .平成 27 年 7 月 . 第 40 回日本睡眠学会・シンポジウム 29(宇都宮)

過眠症患者におけるレム睡眠行動障害と 周期性四肢運動障害の合併率についての検討 .平成 27 年 11 月 . 第 45 回日本臨床神経生理学学会学術大会・シンポジウム 24(大阪)

技師が知っておくべき睡眠障害 .平成 28 年 2 月 . 睡眠医療冬季セミナー

特発性レム睡眠行動障害患者における複雑錯視誘発検査の有用性 .平成 28 年 3 月 .日本睡眠学会第 41 回定期学術集会フォーカスシンポジウム 11-1(東京)

Pareidolia, a complex visual illusion in idiopathic RBD -a new predictive marker of neurodegeneration? 平成 29 年 7 月 . 第 42 回日本睡眠学会定期学術集会受賞記念講演(横浜)

睡眠中にみられる異常行動と運動障害 歯科医師にも知ってほしい研究知見 .平成 29 年 7 月 . 第 12 回睡眠歯科医学エキスパートセミナー(横浜)

“Pareidolia, a complex visual illusion in idiopathic RBD?-a new predictive marker of neurodegeneration? 平成 28 年 3 月 . 1st Congress of Asian Society of Sleep Medicine, Symposium 7 (Taipei, Taiwan)

〔図書〕(計 3 件)

「改訂 臨床睡眠検査マニュアル」ライフ・サイエンス、東京、2015

「公認心理士必修 精神医療・臨床心理の知識と技法」医学書院、東京、2015

「臨床検査のガイドライン」日本臨床検査医学会、東京、2018

〔その他〕

<https://researchmap.jp/taeko/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

咲間(笹井) 妙子(SASAI-SAKUMA Taeko)

帝京大学・医療技術学部・准教授

研究者番号：70419026

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。