

機関番号：14401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790837

研究課題名 (和文) レビー小体型認知症とレム睡眠行動障害の関連と神経基盤の解明

研究課題名 (英文) Association with Dementia with Lewy bodies and REM Sleep Behavior Disorder: Clarification of neural basis of related diseases

研究代表者

足立 浩祥 (ADACHI HIROYOSHI)

大阪大学・保健センター・准教授

研究者番号：00303785

研究成果の概要 (和文)：REM Sleep Behavior Disorder (RBD) 患者について、RBD から  $\alpha$ -ヌクレイノパチーへ進展する要因を前向きに経過をみることでその関連因子を同定することを試みた。本研究期間においては、追跡期間が 1, 2 年と現時点では短期間であることもあり、対象者において  $\alpha$ -シヌクレイノパチーへの進展を示した者は認められなかった。このため、今後さらに特発性 RBD の長期的な経過を評価することが重要であり、これまでの先行研究からも  $\alpha$ -ヌクレイノパチーへの進展を示す要因について検討を加えていくことが必要であると考えられた。

研究成果の概要 (英文)：For the RBD patients, the related factors developing RBD to  $\alpha$ -synucleinopathy were examined, prospectively. In the study period, follow-up period is one to two years, currently, and has to be short. In subjects, progression to  $\alpha$ -synucleinopathy was not observed in this period. It is important to evaluate the long-term course for idiopathic RBD. From previous studies to date, it is considered that we should continue evaluation of factors indicating the development of  $\alpha$ -synucleinopathy in the future study.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：睡眠、認知症、睡眠時随伴症

## 1. 研究開始当初の背景

我が国では高齢化に伴い、認知症やパーキンソン病といった脳変性疾患の有病率が増加しており、今後もこの傾向は続くものと考えられる。このため、これらの疾患の早期発見・早期治療は医療・福祉の面でも非常に重要な課題となっている。レム睡眠行動異常症 (REM Sleep Behavior Disorder: RBD) は、

睡眠関連疾患の中でもレム睡眠に関連する睡眠時随伴症の 1 つとして高齢者に高頻度に認められる疾患である。

特発性 RBD は、通常 50～60 歳代に発症し、認知障害はないか、あっても軽微であり、RBD 以外には、身体的にも精神的にも「健康」である高齢者にみられる場合が多い。有病率は少なくとも 0.5% はあると想定されている。

近年、RBD 症例の特徴をまとめた報告では、約半数強の症例で、神経変性疾患の合併が認められている。これらの症例の中には、RBD の症状が神経変性疾患の症状に先行して出現していたことが報告されている。また、合併している神経変性疾患では、その多くが  $\alpha$ -シヌクレイノパチーであり、両者の合併に関連する検討報告が海外では相次いで行われるようになってきている。 $\alpha$ -シヌクレイノパチーでは RBD がよくみられるのに対して、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) を代表疾患とするタウオパチーではまれである。また、DLB は進行性の認知機能障害が必須症状で、注意や覚醒レベルの変動を伴う認知機能の動揺・繰り返される幻視・パーキンソニズムが中核症状であるが、DLB の臨床診断基準においては、示唆症状のひとつとして RBD が加えられている。 $\alpha$ -シヌクレイノパチーの病理の進行過程として、延髄から吻側に進んでいくとの説があるが、病変部位から出現する症状を考えると、嗅覚障害→RBD→パーキンソニズム→認知障害と進行することになり、 $\alpha$ -シヌクレイノパチーの進行する比較的早期に RBD が生じる状態を経過することが本研究開始当初は想定された。この仮説を示唆する所見として、RBD における嗅覚障害の存在や MIBG 心筋シンチグラムにおける自律神経系の障害を示唆する所見が国内外で報告されている。これを受けて特発性 RBD は  $\alpha$ -シヌクレイノパチーの初期症状 (early marker) であって、早期治療につながるの考え方が強くなり、もはや真の特発性 RBD は存在しないとの意見も提唱されてきているが、まだまだ不明な部分も多い。実際に、生前には RBD 症状のみを呈しており、特発性 RBD と診断されていた症例の死後脳の剖検例で、青斑核や黒質にレビー小体が認められたことが報告されている。このような報告は、特発性 RBD であっても潜在的に脳幹部に上記のような神経変性疾患と共通の組織病理学的変化が背景にあることを示唆している。

本研究者の臨床経験上でも RBD 症例では、実際にレビー小体型認知症やパーキンソン病を経過中に発症してくる症例がしばしば認められる。しかし、上記にも記載したように、個々の検査所見について横断的な検討はなされつつあるが、認知症への進展予防という観点から、その予測因子の包括的研究は皆無であり、介入対象となるべき患者群もはっきりしていない。このような観点からは、脳機能障害、生理機能障害、遺伝的素因などについて、RBD の段階で、レビー小体型認知症をはじめとする神経変性疾患へ進展する背景因子を明確にし、病態の解明と早期介入の必要な群を明らかにすることは、非常に重要な課題と考えられた。このように、RBD に対する病態研究は、これまでの睡眠関連疾患の

単なる一疾患として研究対象とされるのではなく、 $\alpha$ -シヌクレイノパチーなどの神経変性疾患が発症するにいたる過程を解明する重要な病態として位置づけられるに至っていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、RBD の患者の初期診断時に、脳形態画像、脳機能画像、高次脳機能評価などを包括的に行い、RBD の患者の中で、どのような因子を有する者が  $\alpha$ -シヌクレイノパチーに進展するのか、また、 $\alpha$ -シヌクレイノパチーの中でも、レビー小体型認知症、パーキンソン病といった別個の疾患に進展する RBD 患者の有する相違点を検討し、レビー小体型認知症及びパーキンソン病といった  $\alpha$ -シヌクレイノパチー発症の予測因子及び early marker を特定することを研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 対象者は睡眠医療センターを受診し、問診・身体診察上 RBD が疑われた者を対象とした。2005 年に改訂された American Academy of Sleep Medicine の睡眠障害国際分類第 2 版 (ICSD-2) では、これまで問診のみで確定診断が可能であった RBD について、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) 検査による確定診断が必須項目となった。このため、本研究においても確定診断のため、ビデオ同時記録による PSG 検査を施行した。

(2) 認知機能評価及び同居者等による評価：初期診断時点において、認知機能の障害が存在しているかどうか、及び認知症の状態にあるかどうかを評価するために、CDR (Clinical Dementia Rating)、MMSE (Mini-Mental State Examination) を施行した。また、認知症及び認知機能の低下をより正確に把握するため、患者の生活機能評価を同居者等から IADL (Instrumental Activities of Daily Living Scale)・PSMS (Physical Self-Maintenance Scale) を用いて評価を行った。

(3) その他：RBD 症状についての自己式の標準化された質問紙 (RBDSQ-J)、パーキンソニズム症状評価 (UPDRS Part II 及び Part III)、脳形態画像 (3 次元構造画像)、脳機能画像 (IMP-SPECT) 等を評価項目とした。

## 4. 研究成果

被験者の平均年齢は 69.7 歳。推定 RBD 発症年齢は平均 66.5 歳。評価時における RBD 罹病期間は平均 3 年であった。RBDSQ-J スコアは全症例が probable RBD のカットオフ値である 5 点以上であり、平均 7 点という状態を示した。

パーキンソニズムの重症度評価について

はUPDRS-Part IIは全症例が0点。UPDRS-Part IIIが平均0.33であり、ほぼパーキンソン症状は認めない状態にあった。また、認知機能検査については、MMSEは平均25.33(最高29、最低21)であり、症例によってはカットオフ値を下回る者もいたが、診察上は認知症の存在は認めなかった。一方、患者の家族からの評価では、いずれもCDRは0であり、IADLの平均値5、PSMSの平均値6という結果であり、観察される認知症の存在及び生活の質の低下はみられなかった。

RBDの確定診断のため施行されたPSG検査結果においては、平均の睡眠パラメーターはそれぞれSPT(就寝時間):509.6min、TST(睡眠時間):359.5min、SE(睡眠効率):67.5%、SOL(睡眠潜時):17.5min、REM潜時:184.0min、stage1:26.3%、stage2:40.4%、stage3:4.1%、stage4:6.7%、stageREM:22.5%、AHI(Apnea Hypopnea Index):14.7/hという結果であった。いずれもstageREMにおいて、夢を伴う行動が出現し、RWA(REM without Atonia)を認め、RBDと確定診断された。また、施行された画像検査においては、頭部MRI所見で一例において病的意義のないくも膜嚢胞が認められたが、経年の検査においても特に増大等は認められず2次的にRBD症状を引き起こす病変とは考えられなかった。その他、軽度の虚血性変化が加齢性変化として深部白質に散見される症例がみられた。

本研究期間においては、追跡期間が1、2年と現時点では短期間であることもあり、対象者において $\alpha$ -シヌクレイノパチーへの進展を示した者は認められなかった。

「通常レム睡眠に関連する睡眠時随伴症」に含まれる睡眠時随伴症は、典型的にはレム睡眠期に症状が認められる。ICSD-2では、RBD、反復性孤発性睡眠麻痺、悪夢の3疾患に分類されている。レム睡眠期は、低振幅の非同期性脳波、筋緊張低下、急速眼球運動の出現を特徴とする睡眠段階であり、この時にしばしば鮮明な夢体験を伴う。これらの疾患ではレム睡眠と関連した神経機構の異常が基盤にあると考えられている。

1993年に、Schenckらは96例のRBDの特徴をまとめて報告している。96例中40例(41.7%)においては脳に明らかな器質的異常がみられず、中枢神経系に異常がみられるものは46例(47.9%)で、残りが薬物中毒や薬剤性を含めて精神疾患(9例)と内分泌疾患(1例)であった。中枢神経系の異常の内訳は、神経変性疾患が22例、ナルコレプシーが13例、脳血管障害が6例、その他5例であった。その後、脳に器質的な異常がみられたり、薬物中毒に起因する場合を症候性(symptomatic)RBDと呼び、脳に明らかな器質的異常がみられない場合を特発性

(idiopathic)RBDと呼び、その病態研究が進められた。1993年のSchenckらによる96例のRBDの報告に続いて、2000年にOlsonらが93例のRBDの特徴をまとめた。発症年齢は平均60.9歳、81例(87%)が男性で、53例(57%)に中枢神経疾患がみられた。その内訳は、「パーキンソン病; Parkinson's disease: PD」が25例(27%)、「多系統萎縮症; multiple system atrophy: MSA」が14例(15%)、「パーキンソニズムを伴わない認知症」が7例、「ナルコレプシー」が4例、「その他」4例であった。PDの13例、MSAの5例、パーキンソニズムを伴わない認知症の5例において、RBDの症状が神経変性疾患の症状より先に現れていた。また、治療前にRBDの症状の頻度の変化を聴取できた神経変性疾患27例の7例(26%)で頻度は減少していた。Olsonらの報告に先立つ1996年に、Schenckらは、特発性RBDと診断した50歳以上の男性29例の経過を追うと、11例(38%)でパーキンソニズムが出現した(RBDの症状出現から平均12.7年、RBDの診断から平均3.7年)と報告した。残りの18例中15例の経過をさらに追うと、6例でPDや「レビー小体を伴う認知症; dementia with Lewy bodies: DLB」と考えられる症状が出現した(合わせると29例中17例で65%)。

RBDの病態を考えると、神経変性疾患でなくても、脳血管障害・脳腫瘍などによってレム睡眠の筋抑制機構が障害されればRWAは生じうる。実際に、脳血管障害で病変が脳幹部に局限している患者において、RBDが出現した症例も報告されている。ただし、RWAだけではRBDの臨床症状は必ずしも出現せず、その機構は未解明である。またBraakらの仮説とは異なり、 $\alpha$ -シヌクレイノパチーにおいて必ずしも臨床症状として延髄から吻側にそって出現したとは考えにくい症例も多数経験され、単一の進行過程で説明することは困難との意見も強い。特に神経病理学的にはPD、DLB、認知症を伴うパーキンソン病(Parkinson's disease with dementia: PDD)を区別することは困難であり、PD(病理学的にはレビー小体病; Lewy body disease: LBD)が多様な全身疾患であることを考えると、Braakの仮説に沿った症状発現経過が必ずしもみられないのは当然かも知れない。

今回の研究期間中には、本研究においても被験者に認知症ないし神経変性疾患への進展をしめた者は認められなかった。しかし、今回の研究追跡期間はまだまだ短期間であり、想定よりも被験者数が少ないこともあり、今後さらに特発性RBDの長期的な経過を評価し検討を加えていくことが必要であり重要であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

①足立浩祥、杉田義郎、高齢者が陥りがちな睡眠障害の診断分類、Geriatric Medicine、査読無、48巻、(2010)、735-738

②品川俊一郎、豊田泰孝、松本光央、園部直美、足立浩祥、森崇明、石川智久、福原竜治、池田学、リバーミード行動記憶検査を用いた地域在住高齢者における記憶障害の検討、BRAIN and NERVE、査読有、62巻、(2010)、609-614

③Shinagawa S、Adachi H、Toyota Y、Mori T、Matsumoto I、Fukuhara R、Ikeda M、Characteristics of eating and swallowing problems in patients who have dementia with Lewy bodies、Int Psychogeriatr、査読有、21巻、(2009)、520-525

〔学会発表〕(計3件)

①Moriyama T、Adachi H、Matsushita M、Mikami A、Sugita Y、Disparity by the sex difference in the efficacy of self-help sleep education in community dwelling elderly people. 5th Japan-ASEAN Conference on Men's Health & Aging、2010.7、Kota Kinabalu、Malaysia

②品川俊一郎、豊田泰孝、松本光央、松本直美、森崇明、足立浩祥、石川智久、福原竜治、池田学、リバーミード行動記憶検査を用いた地域在住高齢者における記憶障害の検討、第24回日本老年精神医学会、2009.6.19、横浜

③品川俊一郎、足立浩祥、豊田泰孝、森崇明、福原竜治、池田学、レビー小体型認知症患者における摂食・嚥下の特徴、第23回日本老年精神医学会、2008.6.27、神戸

〔図書〕(計1件)

①足立浩祥、杉田義郎、朝倉書店、睡眠時随伴症(睡眠学)、(2009)、532-537

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等  
該当なし

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

足立 浩祥 (ADACHI HIROYOSHI)  
大阪大学・保健センター・准教授  
研究者番号：00303785

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし