

機関番号：82644

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791161

研究課題名(和文) トラクトグラフィによる過眠症における覚醒維持機能障害の病態解明

研究課題名(英文) MR-Tractography study of the pathogenesis of arousal impairment in hypersomnia

研究代表者

中村 真樹 (NAKAMURA MASAKI)

財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：70375054

研究成果の概要(和文)：過眠を主症状とするナルコレプシー、特発性過眠症に対して FA/ADC 画像、および灰白質画像・白質画像を作成し、SPM8 によって解析した。その結果、ナルコレプシーでは覚醒維持に関わる神経核が存在する中脳橋部の白質体積の減少と両側扁桃・左内側前頭回の ADC 値の上昇が認められた。睡眠効率と右辺縁系を中心とした広範の脳部位の ADC 値・FA 値に負の相関を認めたが、これは神経線維障害が強いほど睡眠維持が悪くなることが示唆された。また、右中心前回・下前頭回、右楔前部、左小脳扁桃が情動脱力発作に関連していた。なお、特発性過眠症では、後頭皮質・前頭皮質・側頭皮質の大脳皮質側の FA 値の異常を認め、過眠症状発現のメカニズムがナルコレプシーとは違うことが示された。

研究成果の概要(英文)：We applied the voxel-based statistic approach by SPM8 for FA/ADC image and gray/white matter images obtained on MRI to estimate the brain microstructural change in narcolepsy and idiopathic hypersomnia, both which chief complaint is excessive daytime sleepiness. As a results, narcolepsy, regardless with or without cataplexy, showed reduced white matter volume of midbrain where the neural nuclei associated with maintenance of arousal exist, higher ADC in bilateral amygdala and left medial frontal area. Sleep efficiency showed negative correlation with ADC and FA in mainly right limbic area. These results indicate that the degree of axonal change is related with the disturbance in sleep maintenance system. Additionally, the pathogenesis of cataplexy might associated with abnormality in right precentral gyrus, right inferior frontal gyrus, right precuneus and left cerebellar tonsil. On the other hand, idiopathic hypersomnia showed FA abnormality in white matter distally along cerebral cortex of occipital, frontal and temporal area. As a conclusion, the mechanism of excessive daytime sleepiness is thought to be distinct between narcolepsy and idiopathic hypersomnia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：

1. 研究開始当初の背景

ナルコレプシーは日中に強い眠気を生じ、社会活動に影響を与える疾患である。本疾患病態においては、近年の研究により、視床下部に存在するオレ

キシン神経の変性もしくは脱落が、覚醒維持機能障害に強く関与していることが明らかにされている。我々は既に、頭部外傷後に過眠を呈した症例に対して、脳白質内の神経線維の走行を画像化させる新た

な画像解析法である MR-Diffusion Tensor Imaging を応用したトラクトグラフィを用いて、オレキシン神経が存在するとされる視床下部から大脳皮質への投射線維の密度が健常群に比べて低下していることを報告した(Sleep Med 2007, 9:98-100)。また、髄液中のオレキシン濃度が、ナルコレプシーにおいて、日中の客観的眠気の指標である睡眠潜時反復検査 (MSLT:multiple sleep latency test) における睡眠潜時の短縮、およびナルコレプシーに特徴的とされる入眠時 REM の出現潜時の短縮の程度と強く相関していることを発表した (J Sleep Res 2011. 20 (1):45-49)。これらを総合すると、視床下部を起始とするオレキシン神経、あるいはこの領域を通過する覚醒に関わるとされる投射神経線維の変性もしくは脱落が、ナルコレプシーの病態ならびに臨床症状に反映されているものと推測される。現在までのナルコレプシーの神経画像研究においては、一部に前頭葉灰白質の体積低下や両側視床下部の体積低下を報告した研究があるものの、形態上の変化はないとする報告が多い。このことから、ナルコレプシーの病態は、オレキシン神経が存在する視床下部やその投射先の体積変化をもたらすほどの粗大な構造異常よりも、神経線維変性などの微細な異常をきたしている可能性が高いが、この点について検討した研究は皆無である。

同様に日中に強い眠気を主症状とするものに特発性過眠症があるが、特発性過眠症はナルコレプシーに特徴的な REM 関連症状や髄液中オレキシン濃度の低下を認めない。このことから、覚醒維持機構はオレキシン以外の神経系の関与も考えられるが、覚醒維持障害に関わる解剖学的病変についてはほとんど明らかとされていない。

以上より、ナルコレプシーと特発性過眠症での白質内の神経走行をトラクトグラフィを用いて調べることは、ナルコレプシーでのオレキシン仮説を進展させる鍵になるだけでなく、今まで検討されてこなかった特発性過眠症の病態研究に貢献するものと考えられる。そして、上記両疾患での病態の共通点と相違点を明らかにすることにより、睡眠覚醒調節に対するオレキシン神経以外の他系の関与を明らかにできる可能性が強く期待される。また、ナルコレプシーおよび特発性過眠症の病態を覚醒維持機能障害として神経病理学的・解剖学的に解明するだけでなく、その病態を反映した画像所見による客観的な重症度診断など、診断技術への応用も期待される。

2. 研究の目的

本研究においては、ナルコレプシー、および特発性過眠症の症例を対象にして、MRI の T1 画像を元に作成した灰白質画像および白質画像から、その微細な体積変化について検討する。さらに、大脳白質内の神経線維の異常を MR-Diffusion Tensor Imaging (MR-DTI) を応用した FA (Fractional anisotropy)

画像、ADC (Apparent diffusion coefficient) 画像により健常群と比較検討する。トラクトグラフィは神経線維の走行を画像化したものである。また、FA 値は、水分子の空間的な拡散の特徴を数値化したもので、神経線維に富む白質は高信号を示し、神経線維の変性・脱落によってその値は低下する。ADC 値は水分子の拡散性の自由度を反映し、細胞性浮腫により細胞間水分子の拡散性が低下すると ADC 値が減少し、細胞破壊により細胞間水分子の拡散性が増大すると ADC 値は増加する。この FA 値・ADC 値を大脳の全体に対して算出し、神経線維の異常部位を解析する。これにより、覚醒維持に関わる脳内の投射神経回路、および、ナルコレプシーと特発性過眠症における覚醒維持障害に関わる神経回路網の共通点と差異を明らかにし、ナルコレプシー・特発性過眠症の病態を神経病理・解剖学的観点から解明する。また、これらの白質体積・灰白質体積の変化に加え FA 値・ADC 値で表わされる微細な神経線維の構造的異常と、臨床症状の重症度 (入眠潜時や入眠時 REM 睡眠潜時) との関係について総合的な検討を行う。

3. 研究の方法

対象：代々木睡眠クリニックを受診し、口頭および書面によりインフォームド・コンセントを得た、睡眠障害国際分類第 2 版 (ICSD-2) の診断基準を満たす情動脱力発作を伴うナルコレプシー (12 名)、情動脱力発作を伴わないナルコレプシー (12 名)、長時間睡眠を伴う特発性過眠症 (12 名) と、年齢と性別を一致させた健常者 (12 名) を対象とした。

方法：器質性疾患を除外するためにおこなった通常の臨床検査の一環である MRI 画像を元に、以下の画像を作成。

・灰白質画像・白質画像：SPM8 をもとに T1 画像から作成

・FA 画像・ADC 画像：MR-拡散強調画像から、東京大学病院放射線科が開発した dTV. II をもとに作成

得られた画像を SPM8 により、標準化・平滑化を行い、以下の画像統計解析を行った。

(1) ナルコレプシー研究

①情動脱力発作をともなうナルコレプシー、情動脱力発作を伴わないナルコレプシー、および年齢と性別を一致させた健常群の 3 群間 ANOVA と、情動脱力発作の有無による相違。

②ナルコレプシーにおける、臨床指標 (睡眠潜時、入眠時 REM 潜時、睡眠効率、初発年齢、罹病期間) と脳画像異常との関連部位

(2) 特発性過眠症研究

①長時間睡眠を伴う特発性過眠症と年齢を一

致させた健常群の2群間比較。

②長時間睡眠を伴う特発性過眠症における、臨床指標（睡眠潜時、初発年齢、罹病期間）と脳画像異常との相関部位

4. 研究成果

被験者の臨床的特徴（表1）

年齢に有意差を認めない (df=3, F=2.28, p=0.09)、情動脱力発作を伴うナルコレプシー12名 (NA/CA。平均年齢 29.4±4.9歳、男性：女性=9:3)、情動脱力発作を伴わないナルコレプシー12名 (NA w/o CA。平均年齢 26.9±5.2歳、男性：女性=6:6)、長時間睡眠を伴う特発性過眠症12名 (IHS/LST。平均年齢 26.3±5.5歳、男性：女性=1:11)、および健常対照群12名 (NC。平均年齢 29.8±2.2歳、男性：女性=6:6) を対象とした。

患者群 (NA/CA、NA w/o CA、IHS/LST) において、JESS (エップワース眠気尺度)、身長・体重、BMI (Body mass index)、眠気の初発年齢、罹病期間、睡眠ポリグラフより計測した睡眠潜時 (SL)、睡眠効率 (SE)、睡眠時間 (TST)、REM 潜時 (SOREM-L) に関して分散分析を行った結果、身長 (df=2, F=7.12, p=0.00)、体重 (df=2, F=12.4, p=0.00)、BMI (df=2, F=7.92, p=0.00)、SE (df=2, F=4.88, p=0.01)、SOREM-L (df=2, F=69.6, p=0.00) に有意差を認め、IHS/LST は NA/CA および NA w/o CA より有意に低身長であった (p=0.00, p=0.04)。これは、IHS/LST 群は女性の占める頻度が高かったことに起因すると考えられた。体重は NA/CA が NA w/o CA および IHS/LST より多く (p=0.03, p=0.00)、BMI も同様な結果 (p=0.03, p=0.00) であったが、NA/CA に肥満傾向があるという結果は我々が以前発表した結果と一致するものであった。SOREM-L が NA/CA および NA w/o CA で IHS/LST より有意に短縮 (p=0.00, p=0.00) しているのは、ナルコレプシーの臨床的特徴である入眠時 REM を反映した結果と言える。NA/CA において SE (睡眠効率) が IHS/LST に比べて有意に悪化 (p=0.01) していたが、これは、ナルコレプシーに認められる夜間睡眠分断を反映したものとえよう。

表1. 被験者の臨床的特徴

	NA/CA	NAw/oCA	IHS/LST
年齢 (歳)	29.4±4.9	26.0±5.2	26.3±5.5
JESS	18.5±3.1	17.9±5.1	18.9±3.4
身長 (cm)	169.4±8.4	166.1±8.6	157.6±6.5*
体重 (kg)	69.4±12.3*	58.9±8.3	49.8±7.5
BMI※	24.0±2.4*	21.3±1.8	20.1±3.1
初発年齢	18.2±7.3	16.0±3.4	15.3±4.2

(歳)			
罹病期間 (年)	11.3±4.6	10.0±7.3	11.0±5.6
睡眠潜時 (分)	3.8±2.8	4.9±2.9	5.1±2.4
睡眠効率 (%)	88.7±10.2**	94.3±3.0	96.5±2.0
睡眠時間 (分)	511.0±57.6	538±62.7	561.3±69.0
REM 潜時 (分)	3.7±3.4	5.7±3.4	79.8±30.8*

* 他の2群と有意差あり (p<0.05)

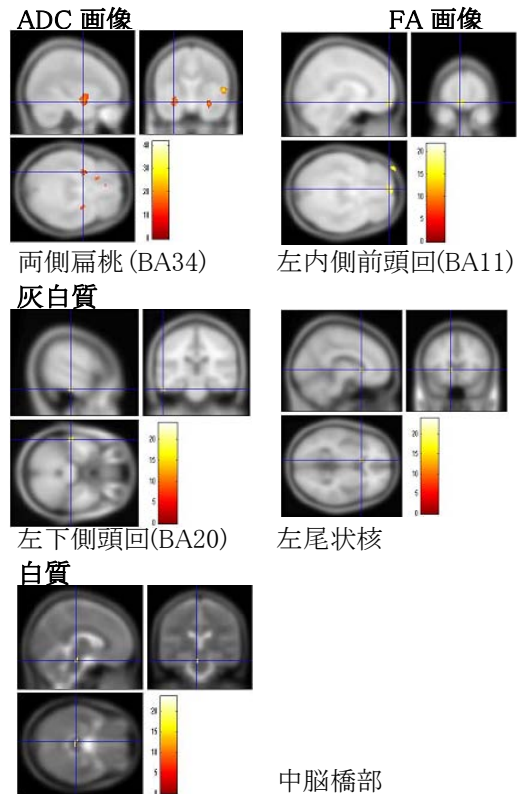
** IHS/LST と有意差あり (p<0.05)

(1)ナルコレプシー研究

①情動脱力発作を伴うナルコレプシー (NA/CA) と情動脱力発作を伴わないナルコレプシー (NA w/o CA)、および健常群 (NC) の画像比較

NA/CA および NA w/o CA と NC に関して3群間 SPM-ANOVA 解析を行った。ナルコレプシー群は情動脱力発作の有無に関係なく、両側扁桃 (amygdala) と上側頭回、下前頭回での ADC 値の上昇、左中前頭回の FA 値の減少、左下側頭回・左尾状核の灰白質体積 (GM) の減少、中脳橋部の白質体積 (WM) の減少を認めた (図1)。

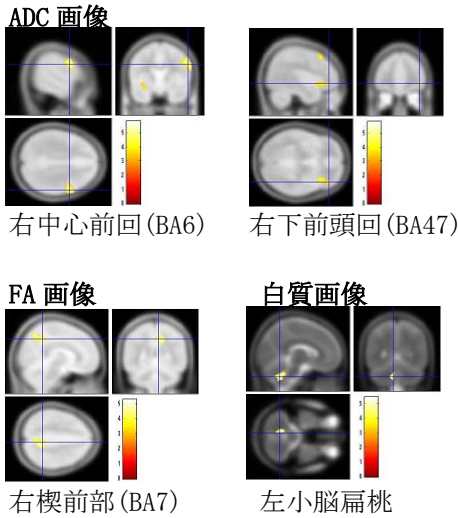
図1.NA/CA、NA w/o CAおよびNCの比較



また、NA/CA と NA w/o CA に関して2群間の SPM 解析を行った結果、NA w/o CA 群に比べ NA/CA 群で、右中心前回、右下前頭回の ADC

値の上昇、右楔前部の FA 値の上昇、左小脳扁桃の白質体積の上昇を認めた(図 2)。

図 2. NA/CA と NA w/o CA の比較



②臨床指標と相関する脳領域

NA/CA および NA w/o CA において、臨床指標(睡眠潜時、入眠時REM潜時、睡眠効率、初発年齢、罹病期間)と関連のある脳領域をSPM-multiple regression analysisにより解析した結果、睡眠効率のみ、相関のある脳部位が検出された。睡眠効率と負の相関を認めた部位は、後辺縁系を含む広範な領域におよぶADC値、右海馬傍回のFA値、左中心前回の灰白質体積、および左前帯状回の白質体積であった(図3)。一方、正の相関を認めたのは睡眠効率と左中心前回と左右帯状回の白質体積だった(図4)。

図 3. 睡眠効率と負の相関のある脳領域

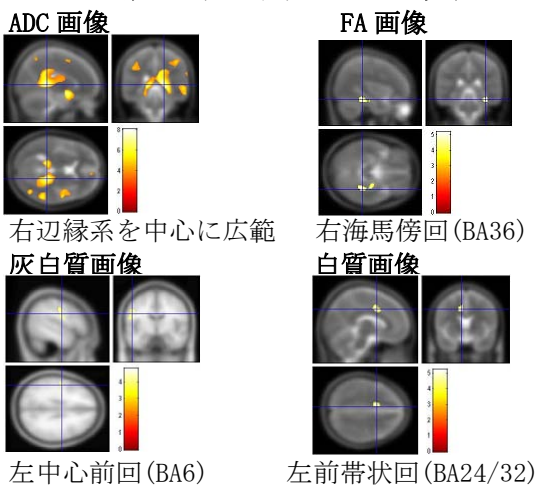
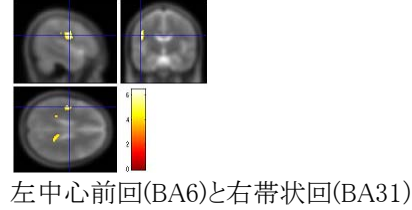


図 4. 睡眠効率と正の相関のある脳領域



以上の結果から、情動脱力発作の有無に関わらずナルコレプシーでは両側扁桃および左内側前頭回における神経線維の微細な障害があり、また、左下側頭回の皮質および尾状核にわずかな体積減少、および中脳橋部の白質の体積減少を認めた。中脳橋部は、覚醒維持に関わるとされる背外側被蓋核や青班核、縫線核が存在し、ナルコレプシーで障害されているとされる視床下部外側部に存在するオレキシン神経系はこれらの神経核と線維連絡を投射しているとされている。今回、中脳橋部の白質体積減少は、オレキシン神経の覚醒維持に関わる神経核への投射系の減少を示唆した結果と考えられる。

また、ナルコレプシーには、物事にこだわらない、張りのない性格を示すものが多く、これをナルコレプトイド性格と言い、従来は、眠気などによる社会適応の問題による2次的に形成された性格傾向と考えられていた。今回の研究で情動処理に関わるとされる扁桃体近傍の神経線維の微細な障害を認めたが、両側性に扁桃体が障害されると情動盲とよばれる恐怖感の喪失や易順応性、感情鈍麻を認めることから、この所見はナルコレプシーに伴う性格変化の原因と考えることもできよう。

NA/CA と NA w/o CA を比較することで、情動脱力発作に関わると考えられる脳部位を検討したが、その結果、一次運動野の存在する右中心前回および情動・報酬処理に関わるとされる下前頭前野、感覚情報をもとにした身体マップ関わる右楔前部に神経線維の微細な障害を認め、また、情動的反応に関わるとされる小脳扁桃の白質体積の減少を認めた。身体マップに関わる右楔前部の障害が情動脱力発作にどのような影響を与えているのかは推察が難しいが、他の領域は情動処理・反応に関わる領域であることから、これらの障害が情動脱力発作の病態を反映していると言えよう。

睡眠ポリグラフから測定される睡眠状態の指標と関連のある脳領域を検討した結果、唯一、睡眠効率のみが脳構造異常と相関する結果であった。ナルコレプシーでは中途覚醒や睡眠ステージの易変性などが報告されており、

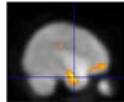
今回、神経線維の微細な変化を反映する ADC 値が脳の広範な領域で睡眠効率と負の相関を認めたことは、睡眠効率が悪いほど神経線維の微細な障害が強いことを示しており、ナルコレプシーでは睡眠維持機構も障害されている可能性が示された。睡眠効率が、左中心前回、灰白質体積と負の相関・白質体積と正の相関を示していること、左前帯状回の白質体積と負の相関、右帯状回白質体積と正の相関を示しているが、これらの臨床的意味を解明するには認知機能障害を含めた研究が必要であろう。

(2) 特発性過眠症研究

① 長時間睡眠を伴う特発性過眠症 (IHS/LST) と健常群 (NC) の 2 群間比較

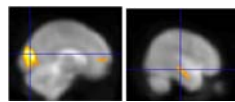
IHS/LST と NC を SPM8 によって 2 群間比較した結果、ADC 画像、白質画像、灰白質画像では 2 群間に有意差を認める脳領域は存在しなかった。NC に比較して IHS/LST 群では、左中前頭前野 (BA11)、左中側頭回 (BA21)、左下頭頂小葉 (BA40) の FA 値が減少し、右後頭葉 (BA18)、右内側前頭前野 (BA10)、右上・中側頭回 (BA21/22) の FA 値が増大していた。

図 4-1. IHS/LST で有意に FA 値が低下



左中前頭前野 (BA11)
左中側頭回 (BA21)
左下頭頂小葉 (BA40)

図 4-2. IHS/LST で有意に FA 値が増大



右後頭葉 (BA18)
右内側前頭前野 (BA10)
右上・中側頭回 (BA21/22)

② IHS/LST における、臨床指標と脳画像異常との相関部位

IHS/LST において、初発年齢、罹病期間、PSG で計測された睡眠効率・睡眠潜時・総睡眠時間に関連した脳部位は存在しなかった。

以上のことから、IHS/LST では、ナルコレプシーに認められるような覚醒維持機構に関わる中脳橋部の異常は認めず、右前頭・側頭・頭頂葉における神経線維密度の低下と、左後頭・側頭・前頭葉での神経線維密度の増大といった、大脳皮質近傍の白質線維の障害が示唆された。これらの神経線維が中脳橋部を起始とする覚醒維持に関わる投射神経線維の末梢側 (皮質側) であるのかは結論付けられないが、皮質への投射線維の障害が IHS/LST の覚醒維持障害に関与していると思われる。

まとめ

ナルコレプシーにおける覚醒維持障害は主に覚醒維持に関わる神経核群が存在する中脳橋部の神経線維に障害があり、一方で特発性過眠症は皮質側の神経線維に微細な障害があることが示唆され、過眠という共通の症状に対して異なる病態が存在することが示された。

また、ナルコレプシーの REM 関連症状の一つである情動脱力発作が運動・情動反応に関わる領域 (右中心前回、下前頭前野・小脳扁桃) と関連があることが示された。

情動脱力発作を伴うナルコレプシーにおいて髄液中のオレキシン濃度が測定限界値以下を示すことが多く、一方で、情動脱力発作を認めない群ではオレキシン濃度の低下は顕著でないことが多い。さらに、特発性過眠症ではオレキシン障害は認めないとされていることから、過眠および情動脱力発作の神経解剖学的病態の解明には、今回の画像研究の所見とオレキシン神経の障害の関連について、今後より詳細な研究が求められよう。

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 0 件)

[学会発表] (計 5 件)

① 中村真樹、大和田理代、松浦雅人、井上雄一：拡散テンソル画像とVBMによるナルコレプシーの大脳白質異常所見、第 34 回日本睡眠学会、2009 年 10 月 25 日、大阪

② Nakamura M, Sakuta K, Inoue Y: Brain morphometric change in narcolepsy -Diffusion Tensor Imaging and Voxel-based morphometry (VBM) study-, Turkish-Japanese Sleep Forum, 2010. 5. 3, Izmir (Turkey)

③ 中村真樹、作田慶輔、林田健一、井上雄一：特発性過眠症における大脳微細構造異常所見、第 35 回日本睡眠学会、2010 年 7 月 1 日、名古屋

④ 中村真樹、作田慶輔、西田慎吾、横山恵子、松浦雅人、井上雄一：ナルコレプシーと特発性過眠症に見られる脳微細構造異常の差異、第 40 回日本臨床神経生理学学会、2010 年 11 月 2 日、神戸

⑤ 中村真樹、西田慎吾、林田健一、井上雄一：ナルコレプシーに認められる REM 関連症状に関わる微細脳構造異常、第 6 回関東睡眠懇話会、2011 年 2 月 26 日、東京

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 真樹（NAKAMURA MASAKI）

財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：70375054