

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24621009

研究課題名(和文)レム睡眠行動異常症におけるドパミン神経機能の経年変化

研究課題名(英文)The prospective study of nigrostriatal dopaminergic function using by FMT-PET in patients with REM sleep behavior disorder

研究代表者

宮本 雅之(Miyamoto, Masayuki)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：00265331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：特発性レム睡眠行動異常症(IRBD)の患者の一部にパーキンソン病(PD)発症リスク群が存在する。IRBDに対しFMT-PETを用いて黒質線条体(SN)ドパミン神経機能を経年的に評価した。ベースライン(BL)時の検査でIRBDの被験者におけるFMTの取込み値は個人差が大きく、フォローアップ中にPD発症例ではBL時からFMTの取込み値が低値を示した。FMTの取込み値の経年変化は、便秘、嗅覚識別能低下や色彩識別能低下のいずれとも関連がなかった。SNドパミン神経の病的な変性過程の予測因子の解明は、PD発症リスク群に対する早期治療介入を目指す上で重要であり、今後もこれらの症例の追跡と詳細な分析を要する。

研究成果の概要(英文)：In recent studies, Some REM sleep behavior disorder (RBD) patients reported an increased risk to develop Parkinson's disease (PD). We prospectively assessed a nigrostriatal dopaminergic function using by FMT-PET in patients with idiopathic RBD (IRBD) and compared the finding with healthy controls at baseline and after 1.3 to 5.3 years. At baseline, there are a lot of individual variation in FMT uptake in putamen in IRBD. IRBD patients, who developed PD in the follow up period, reduced putaminal FMT uptake at baseline. However, in this study, reduction rate of putaminal FMT uptake was not associated with constipation, olfactory dysfunction or impaired color discrimination. Further prospective follow up study of this RBD cohort is needed to clarify predictors of pathological neurodegenerative process of nigrostriatal dopaminergic neurons and be useful in studies of potential disease-modifying therapy in these patients.

研究分野：睡眠科学

キーワード：レム睡眠行動異常症 黒質線条体ドパミン神経 FMT-PET 経年変化 パーキンソン病 レビー小体関連疾患

1. 研究開始当初の背景

レム睡眠行動異常症は、睡眠障害の国際分類 (ICSD) では、レム睡眠に関連した睡眠時随伴症のひとつに分類され、レム睡眠期の正常な筋抑制の欠如によって睡眠中の夢の内容を行動化したかのような複雑な運動が生じ、自傷や他害を起こす危険を生じる睡眠関連疾患である。50歳以降の中高齢者に発症する特発性レム睡眠行動異常症は、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症のような α -シヌクレイノパチーに先行して発症する例が報告されている。Schenck らが 1996 年に特発性レム睡眠行動異常症を経年の追跡したところ、38%の患者にパーキンソン病を発症したという報告を皮切りに、また Postuma らは 2009 年に特発性レム睡眠行動異常症の患者を長期追跡したところ神経変性疾患を発症するリスクが Kaplan-Meier 生存曲線から算出すると相対危険率が 5 年で 17.7%、10 年で 40.6%、12 年で 52.4%と報告された。

また、特発性レム睡眠行動異常症では、パーキンソン病の非運動症状である便秘、嗅覚識別能低下、色覚識別能低下、視空間認知機能低下が報告されており、我々は、パーキンソン病患者でみられる心臓交感神経機能異常が、本症においても同様の所見が認められることを ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィにて確認し、2006 年に世界で初めて報告した (Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Neurology 2006; 67:2236-2238)。このように、特発性レム睡眠行動異常症は神経変性疾患との関連が強いことが示唆されている。

なお、神経病理学的な報告では、特発性レム睡眠行動異常症の高齢者の剖検例で、生前にパーキンソン病や認知症を発症せずに、黒質や青斑核にレビー小体の存在が偶然明らかにされた 'Incidental Lewy body disease' が報告された (Uchiyama M, 1995 年)。以上のようなパーキンソン病との関連から、パーキンソン病の発症を生前に予測する試みもなされている。経頭蓋超音波検査による中脳黒質の高輝度変化がパーキンソン病に高頻度に認め、黒質線条体ドパミン神経の脆弱性のマーカーとして注目されている。我々は、パーキンソン病と特発性レム睡眠行動異常症の患者および健常対照者の 3 群間で中脳黒質の高輝度変化の出現頻度を検討したところ、健常対照者 9.5%に対し、パーキンソン病 52.6%、特発性レム睡眠行動異常症 41.2%と健常者に比べて、特発性レム睡眠行動異常症においてもパーキンソン病と同様に中脳黒質の高輝度変化出現率が高いことを報告した (Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Sleep Med 2010; 11: 361-365)。特発性レム睡眠行動異常症の一部の患者において、中脳黒質ドパミンニューロンの脆弱な状態が存在することを見出した。

海外からは特発性レム睡眠行動異常症に対する SPECT あるいは PET による神経画

像診断による黒質線条体ドパミン神経機能の横断的研究が行われ、本症の患者ではパーキンソン病と同様に、黒質線条体ドパミン神経の減少やシナプス前の線条体ドパミントランスポーターの結合の低下が報告されている。また、Iranzo らは、2010 年に特発性レム睡眠行動異常症において、経頭蓋超音波検査による中脳黒質の高輝度変化と SPECT による黒質線条体ドパミン神経機能を評価したところ、両者あるいはいずれかに異常所見を認めた例において、神経変性疾患を後に発症したと報告し、また同一のグループが 2011 年に ^{123}I -FP-CIT SPECT による評価で、黒質線条体ドパミン神経機能が経年的に低下することを報告した。

我々は、特発性レム睡眠行動異常症の患者を対象に、経頭蓋超音波検査による中脳黒質の高輝度変化の面積と FMT-PET による黒質線条体ドパミン神経節前機能について横断的評価を行ったところ、中脳黒質の高輝度変化の面積と FMT-PET による線条体における FMT の取り込み低下の間に相関はなかったものの、中脳黒質高輝度変化の面積の大きい (0.20cm^2 以上) 群ではそうでない (0.20cm^2 未満) 群に比べて、FMT の集積の低下がみられることを報告した (Miyamoto M, Miyamoto T, et al, Sleep Med 2012; Sleep Med 13: 102-106)。

このように、特発性レム睡眠行動異常症の一部の症例において、黒質線条体ドパミンニューロンの脆弱な例あるいは subclinical に黒質線条体ドパミンニューロンの機能の低下が存在する例があることが示唆され、このなかで特に経年的な機能低下がみられる例では、将来、パーキンソン病を発症するリスクを高め、これを早期に予測し、神経保護療法など早期治療介入することは、パーキンソン病の運動症状の発症の予防に貢献ができるものと思われる。

2. 研究の目的

先行研究や自験例の結果を踏まえて、特発性レム睡眠行動異常症と健常対照者を対象に FMT-PET を用いて、黒質線条体ドパミン神経機能の経年的な変化を両群間で比較し、正常な加齢による変化と病的な変化の差異について明らかにする。

特発性レム睡眠行動異常症の患者群では、患者間での経年的変化の個人差にも注目し、正常な加齢に近い変化を示す例と病的な変化を示す例で、患者背景因子の差異について検討し、病的な黒質線条体ドパミン神経機能低下の予測因子を明らかにする。

以上のことから、パーキンソン病発症予防あるいは早期治療介入のためのバイオマーカーを見出す。

3. 研究の方法

対象は本研究に対するインフォームドコンセントが得られ、研究に協力して頂ける特発

性レム睡眠行動異常症の患者と健常対照者である。本研究を開始する前にベースラインのデータが取得されている例も含まれる。

対象者

特発性レム睡眠行動異常症（睡眠障害の国際分類第2版〔ICSD-2〕を適用）26例（65.4±5.3歳、男22例、女4例）健常対照者（一部に治療安定期の睡眠時無呼吸症候群の患者を含む）8例（62.4±5.0歳、男4例、女4例）である。両群ともに、獨協医科大学病院睡眠医療センターの睡眠医療外来または同病院神経内科外来を受診した方とし、一部の対照例では、宇都宮セントラルクリニック（栃木県宇都宮市）を受診した例も含まれた。いずれも中枢神経疾患を含め重篤な疾患の既往や合併のない例を対象とした。

検査内容

(1)検査は患者の背景因子を評価するために下記を施行した。

・質問票の記入：年齢、性別、既往疾患、ピッツバークの睡眠質問票(PSQI)、エプワースの眠気尺度(ESS)、レム睡眠行動異常症のスクリーニング質問票(RBDSQ-J) (Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Sleep Med 2009;10:1151-1154)を記入した。

・診察時の評価項目：身長、体重の他、特発性レム睡眠行動異常症群では、認知機能はMMSE (Mini-Mental State Examination)、運動機能はUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) part Ⅱ、嗅覚識別能検査はカード型嗅覚同定検査(Open Essence)、色彩識別力検査はFarnsworth-Munsell 100 Hue TEST、心臓交感神経機能の評価には¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィを施行した。

・睡眠ポリグラフ検査(PSG)：レム睡眠行動異常症の確定診断の目的で施行した。

(2)FMT-PET検査

黒質線条体ドパミン神経機能（節前機能）の評価のため、FMT-PET検査を、宇都宮セントラルクリニックのPETセンター（栃木県宇都宮市）にて、同施設の放射線専門医の佐藤俊彦、放射線技師の斉藤順一の協力のもとで施行した。同検査は研究開始（ベースライン）時（初回の検査時）とフォローアップ時の複数回施行した。

ドパミン神経機能の定量的評価をするため、線条体（被殻と尾状核）のドパミン神経節前神経の神経終末へのFMTの取り込み量をベースライン時（A）とフォローアップ時（B）で定量し、FMT取込みの変化率（C）を以下の式で算出した。

$$C = (B - A) / A$$

さらに1年間あたりのFMT取込み量の変化率（E）を以下の式で算出した。

$$E = C / D, D: \text{フォローアップの年数（年）}$$

以下の結果には、平均値（中央値〔最小値～最大値〕）を記載した。

倫理事項

本研究は、獨協医科大学病院生命倫理委員

会で承認を得た。

4. 研究成果

特発性レム睡眠行動異常症患者の背景

年齢は65.4±5.3歳で、レム睡眠行動異常症の発症年齢は59.6±4.9歳であった。MMSE 28.3±1.9点で認知機能低下はなく、UPDRS part Ⅱ（運動）1.77±1.37点でパーキンソン症候は認めなかった。¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィのH/M比は、早期像1.82±0.3、後期像1.46±0.2であり、全例で心臓交感神経機能異常を認めた。便秘は19例、嗅覚識別能低下は21例、色覚識別能低下は8例に認められた。

研究期間中に、26例のうち4例に神経変性疾患の発症がみられ、このうち2例がパーキンソン病、2例がレビー小体病型の軽度認知機能障害（DLB-MCI）を発症した。

ベースライン評価時のFMTの取込み量

(1)被殻

・特発性レム睡眠行動異常症群では、右4.12（4.01〔2.62～5.56〕）、左4.14（4.02〔2.73～5.56〕）に対し、対照群では、右4.19（3.94〔3.47～6.28〕）、左4.14（3.84〔3.39～6.06〕）であった。

(2)尾状核

・特発性レム睡眠行動異常症群では、右3.50（3.45〔2.41～4.88〕）、左3.47（3.52〔2.20～4.37〕）に対し、対照群では、右3.42（3.22〔2.91～5.09〕）、左3.34（3.32〔2.50～4.68〕）であった。

特に、特発性レム睡眠行動異常症群では対照群に比べて被殻におけるFMTの取込み量の個人差が大きく、低値を示す例があった。

FMTの取込み量の経年的変化率

特発性レム睡眠行動異常症群と対照群のそれぞれ両群全体でみた結果を示す。

(1)フォローアップ期間（D）

・特発性レム睡眠行動異常症群では、3.1（3.1〔1.3～5.3〕）年に対し、対照群では、4.1（4.6〔2.8～5.0〕）年であった。

(2)経年的変化率（E）

a)被殻

・特発性レム睡眠行動異常症群では、右0.006（0.003〔-0.134～0.238〕）、左0.002（-0.005〔-0.105～0.233〕）に対し、対照群では、右0.053（0.047〔-0.020～0.128〕）、左0.059（0.052〔-0.016～0.127〕）であった。

b)尾状核

・特発性レム睡眠行動異常症群では、右0.032（0.034〔-0.083～0.172〕）、左0.009（0.018〔-0.168～0.103〕）に対し、対照群では、右0.037（0.037〔-0.012～0.110〕）、左0.044（0.052〔-0.023～0.096〕）であった。

この中で、被殻におけるFMTの取込み量が経年的に減少した例について検討した結果を以下に示す。

(3)被殻におけるFMTの取込み量が経年的に減少した例

被殻におけるFMTの取込み量が経年的に

減少した例は、対照群では 8 例中 1 例（観察期間 3.2 年）にみられ、経年的変化率は、右被殻 -0.020、左被殻 -0.016 であった。

いっぽう、特発性レム睡眠行動異常症群では 26 例中 16 例（観察期間：平均 2.8 年）にみられ、このうち両側の被殻で FMT の取込み量が経年的に減少した例が 12 例、片側のみが減少した例は 4 例でいずれも左側であった。その変化率（平均値〔中央値〔最小値～最大値〕〕はそれぞれ、右被殻（n=12）-0.046（-0.045〔-0.134～-0.005〕）、左被殻（n=16）-0.040（-0.027〔-0.105～-0.001〕）であった。

特発性レム睡眠行動異常症群において、被殻における FMT の取込み量の経年的な減少において個人差がみられた。

(4) 被殻における FMT 取込み量の経年的な減少の有無と背景因子との関連

特発性レム睡眠行動異常症群において、被殻における FMT 取込み量の経年的な減少の有無と、背景因子である便秘、嗅覚識別能低下および色彩識別能低下について、それぞれ両者間の関連をみたところ、いずれにおいても両者間に関連はみられなかった。

パーキンソン病および DLB-MCI 発症例

特発性レム睡眠行動異常症でパーキンソン病を発症した 2 例について、非発症例との相違は、今回の検討では、背景因子に差はみられなかった。FMT の線条体への取込み量をみたとき、ベースライン評価時の被殻における FMT の取込み量が、運動症状が出現する前から、1 例では被殻への FMT の取込み量が全体的に低値であり、かつ最低値を示し、他方の 1 例では、被殻の特に後方部の取込み量の低下がみられた。

また、DLB-MCI を発症した 2 例では、2 例ともにパーキンソン病発症例のような被殻における FMT の取込み量の低下を認めなかった。

以上より、特発性レム睡眠行動異常症における黒質線条体ドパミン神経機能について FMT-PET にて縦断的に評価した結果、ベースライン時の被殻における FMT の取込みは個人差が大きく、研究期間中にパーキンソン病を発症した例では運動症状を発症する前から FMT の取込み量の低下がみられた。今回の検討では、被殻における FMT の取込み量の経年的変化とパーキンソン病の非運動症状である便秘、嗅覚識別能低下および色彩識別能低下といずれとも関連はみられなかった。黒質線条体ドパミン神経の病的な変性過程の予測因子を明らかにすることは、パーキンソン病発症リスク群の早期発見と disease-modified therapy を目指すうえで重要であり、今後もこれらの症例のさらなるフォローアップと多方面からの詳細な分析が必要であると思われる。

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)

Miyamoto M, Miyamoto T: Neuroimaging of rapid eye movement sleep behavior disorder: transcranial ultrasound, single-photon emission computed tomography, and positron emission tomography scan data. *Sleep Med*: 14 (8): 739-743, 2013.

Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K: Preclinical dopaminergic dysfunction in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Biologic Rhythms* 11(suppl 1): 56-61, 2013.

Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Muramatsu S, Asari S, Nakano I, Hirata K: Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Med* 13(1): 102-106, 2012.

〔学会発表〕(計 8 件)

Miyamoto M, Miyamoto T: Neuroimaging findings in REM parasomnias. World Association of Sleep Medicine- 6 th World Congress on Sleep Medicine, Seoul, Korea, March 2015.

Miyamoto M, Hirata K, Miyamoto T: Positron emission tomography with FMT-PET in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. SLEEP 2014, Minneapolis, MN, USA, June, 2014.

Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K: Striatal dopamine transporter imaging (FMT-PET) in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder- a cross-sectional study. World Association of Sleep Medicine-5th World Congress on Sleep Medicine, Valencia, Spain, October, 2013.

Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Muramatsu S, Asari S, Nakano I, Hirata K: Preclinical substantia nigra dysfunction in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder patients. World sleep 2011, Kyoto, Japan, October, 2011.

Miyamoto T, Miyamoto M, Suzuki K, Hirata K: Preclinical dopaminergic dysfunction in rapid eye movement sleep behavior disorder. The 5th International REM SLEEP Behavior Disorder Symposium. Otsu, Japan, October, 2011.

Miyamoto M, Miyamoto T: The clinical and polysomnographic features relevance of idiopathic REM sleep behavior disorders. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, JAPAN, October 29, 2010.

Miyamoto T, Miyamoto M: Autonomic imaging, neuroimaging, The 3rd

International REM Sleep Behavior Disorders Symposium, Montreal, Canada, April 2010.

Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Hirata K: Hyperechogenicity of the substantia nigra in idiopathic REM sleep behavior disorder is related to neural loss as determined by FMT-PET, The 3rd International REM Sleep Behavior Disorders Symposium, Montreal, Canada, April 2010.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

宮本 雅之 (MIYAMOTO, Masayuki)
獨協医科大学・看護学部・教授
研究者番号：00265331

(2)研究分担者

宮本 智之 (MIYAMOTO, Tomoyuki)
獨協医科大学越谷病院・神経内科・教授
研究者番号：40296174

(3)連携研究者

()
研究者番号：