

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791235

研究課題名(和文) レム睡眠行動障害の実態調査とアルファシヌクレイノパチーへの発展予測因子の解明

研究課題名(英文) Associated factors with development of alpha-synucleinopathy from idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

## 研究代表者

咲間 妙子(笹井妙子)(Sakuma, Taeko)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：70419026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠中に暴力的な行動を呈し、将来的なアルファシヌクレイノパチーへの発展リスクを有するレム睡眠行動障害(RBD)の実態調査と発展関連因子の探索を行った。RBDではドーパミンアゴニストが61.7%で有効であり、筋活動抑制を伴わないレム睡眠量(RWA)がこの効果に関連した。RBD症状がなくRWAのみ出現するisolated RWAの調査および定量評価では、RWAのRBD診断カットオフを超える者が14%にも上っていた。また、特発性RBD患者の76.5%で軽度認知機能低下が認められ、健常群に比して覚醒中とレム睡眠中の脳波速波成分の減少を示し、レム睡眠中の徐波成分が認知機能低下に関連していた。

研究成果の概要(英文)：REM sleep behavior disorder (RBD), characterized by dream enactment behavior and inhibited muscle atonia during REM sleep, has a risk of future development of alpha-synucleinopathy. This study revealed that dopamine agonist was effective on 61.7% of idiopathic RBD and an amount of REM sleep without atonia was associated with the effectiveness. For incidentally detected REM sleep without atonia (RWA) without clinical symptoms (isolated RWA), as high as 14% of individuals with isolated RWA. About 80% of idiopathic RBD patients showed mild cognitive impairment and they also showed decreased fast EEG activity during both wakefulness and REM sleep. Among the patients, slow wave activity during REM sleep was especially associated with cognitive decline.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：レム睡眠行動障害 REM sleep without atonia ドーパミンアゴニス 認知機能 脳波 周波数 アルファシヌクレイノパチー

## 1. 研究開始当初の背景

レム睡眠行動障害(Rapid eye movement sleep behavior disorder: RBD)は、1986年に初めてその病態が確認され、疾患概念が確立された比較的新しい睡眠障害である。本疾患は、睡眠中の悪夢体験に一致して暴力的な行動を呈するため、自他への傷害の危険性を孕む。また、同行動は、通常レム睡眠時にみられる抗重力筋の活動抑制が障害される Rapid eye movement sleep without atonia (RWA) 出現時に起こる。睡眠障害国際分類第三版(ICSD-3)では、レム睡眠時に起こる睡眠時随伴症に分類され、臨床症状と RWA の存在が診断必須項目として記載された。

本疾患は、男性に圧倒的に多く、また、中高齢以上に発症することが知られているが、その病態の詳細は未だ解明されていない。そして、近年問題視されているのが、特発性 RBD の半数以上が、後年パーキンソン病やレビー小体型認知症といった運動/認知症状を呈する  $\alpha$ -シヌクレイノパチーへ移行するという点である。そのため、その実態把握と病態解明は急務であるが、本邦での特発性 RBD の実態調査は皆無であるがゆえ、その有病率はおろか、臨床症状、薬剤効果、将来的な神経難病への発展率やそのリスク要因は不明である。

本疾患における暴力的な行動を抑止するための、第一選択治療薬はクロナゼパムであるが、ふらつきや眠気、筋弛緩作用などの副作用から使用できない例も多く存在する。そこで、同疾患の病態と密接に関係するドーパミンアゴニストも代替的に使われるが、この有効率および薬剤効果への関連要因は不明である。

特発性 RBD において、いつ、どのような特徴を持つ者が、 $\alpha$ -シヌクレイノパチーに発展するのか?この点について、全世界的に探索が行われている。先行研究では、特発性 RBD との共通所見として、特発性 RBD 患者における意思決定能力の低下(Sasai et al. *Sleep Med* 2012)、脳血流量の低下(Hanyu et al. *Eur J Neurol* 2011)ならびに嗅覚機能の低下(Miyamoto et al. *Mov Disord* 2009)などが報告されてきた。これらはいずれも  $\alpha$ -シヌクレイノパチーへの発展の前兆となる所見として注目すべき所見であるが、実際に認知機能低下や運動障害と関連する所見については明らかにされていない。

また、その他に RBD の病態進行を評価しうる睡眠生理学的指標としては、RBD 症状の発現基盤となる RWA の出現量が挙げられ、RBD から  $\alpha$ -シヌクレイノパチーへの発展予測因子となる可能性が示唆されているが、この所見は RBD 症状を持たない者でもしばしばみられる。しかし、この孤発する RWA の実態や、臨床的意義についてはこれまで検討されてこなかった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、本邦における特発性 RBD の実態調査、 $\alpha$ -シヌクレイノパチーへの発展関連因子の探索、ならびに、孤発 RWA の定量評価に基づく実態調査である。

まず、睡眠外来における特発性 RBD の治療薬剤使用状況を調べ、ドーパミンアゴニスト(プラミベキソール)服用中の者について、同薬剤の RBD 症状および RWA への効果を明らかにする。また、各種睡眠生理指標および RBD の臨床指標の中で、同効果に関連する要因を明らかにする。

さらに、特発性 RBD 患者における認知機能低下を調べるべく、認知症のスクリーニング法として確立されている認知機能検査バッテリー(MoCA)を施行する。これまで、特発性 RBD 例においては軽度の認知機能低下がみられることが報告されているが、本邦における調査はなされていないし、認知機能低下に関連する因子も明らかになっていない。そこで本研究では、認知機能検査と共に、終夜睡眠脳波の周波数解析、嗅覚機能検査、RBD 重症度尺度を用いた RBD 症状評価を行い、特発性 RBD における認知機能低下に関連する要因を探索する。

RBD の診断基準となっている RWA は、RBD 症状のない者にもみられることがある。この孤発 RWA が将来的に RBD へは  $\alpha$ -シヌクレイノパチーに発展するのか、といった点は全く検討されていない。もとより、RWA の定量評価法は諸説あり、統一されていないため、孤発 RWA の実態すらも全く不明である。近年、オーストリアより新たな定量評価基準が提案され、同法による RWA 出現量が ICSD-3 における RBD 診断の量的基準として採用された。しかしながら、まだ本邦ではその方法は浸透していない。そこで、本研究では、同グループとの国際共同研究によって同法を習得し、孤発 RWA の定量評価を実施することで、孤発 RWA 例の特徴・実態を把握し、将来的な孤発 RWA の臨床的意義の解明につなげることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 睡眠専門外来通院中の特発性 RBD 患者における治療状況とその効果に関する実態調査

睡眠専門外来に通院中で、特発性 RBD と診断され、治療薬として三か月以上プラミベキソールもしくはクロナゼパムを服用している 98 名(男:女=86:13、65.7 $\pm$ 7.4 歳)を対象とし、病歴、臨床症状、終夜ポリグラフ検査結果、服薬情報について後方視的に調査した。RBD 発症時期は、患者本人もしくは家族が RBD 症状を明らかに認識した時とした。また、症状の詳細についても、本人もしくは家族からの聴取に基づいて取得した。神経変性疾患、睡眠時無呼吸、抗うつ剤を服用

している者は除外した。

## (2)特発性 RBD における認知機能低下とその関連要因の調査

特発性 RBD 患者 31 名(70 歳以下 17 名、70 歳以上 14 名)と 70 歳以下の RBD 患者(60.5±5.3 歳)に年齢・性別を一致させた健常者 17 名(59.5±5.6 歳)を対象に、夜間ポリグラフィ検査、認知機能検査(MoCA)、嗅覚機能検査、RBD 重症度スケール(RBDQ-JP)を施行し、夜間睡眠脳波については周波数解析を行い、認知機能検査得点に関連する各種臨床指標・生理指標の探索を行った。

## (3)孤発 RWA の定量評価に基づく実態調査

オーストリアの研究チームとの共同研究により、同チームによって提案された新しい RWA 評価方法(SINBAR 法)を用いて、2003 年から 2005 年の間にインスブルック医科大学神経内科の睡眠専門外来を受診し、夜間ポリグラフィ検査を行った約 400 名のうち、RBD 症状を持たずに RWA 所見のみられた孤発 RWA 例 154 例を抽出した。うち、無呼吸呼吸指数が 10 回/時以上の者、精神・神経疾患のある者、中枢神経作動薬の服用者を除いた 50 例(男:女=40:10、49.3±14.4 歳)を解析対象とし、SINBAR 法に基づいた孤発 RWA の定量評価を行い、臨床的 RBD の診断カットオフと照合した。また、孤発 RWA の夜間の継時的な出現パターンについても検討を加えた。

## 4. 研究成果

### (1)睡眠専門外来通院中の患者における治療状況とその効果に関する実態調査

調査対象となった 98 名について、まず、プラミペキソール単剤服用者(81 名)とクロナゼパム単剤服用者(17 名)とに二分した。各薬剤の使用開始後、服用量が決定してから三か月以上の時点での RBD 症状の頻度と強度の変化によって、有効・無効を判断した。その結果、クロナゼパム単剤での有効率は既報と同程度の 88.2%(15 名)であった。これに対し、プラミペキソール単剤での有効率は 61.7%(50 名)であり、ドーパミンアゴニストの RBD 症状に対する薬剤効果は第一選択薬のクロナゼパムには劣るものの、患者の半数以上は同薬剤単剤で効果が得られることが明らかになった。

続いて、ドーパミンアゴニストが無効である例は一体どのような特徴を持つのか?という点を明らかにすべく、プラミペキソール単剤服用の 81 名について、薬剤の有効・無効に関連する要因探索をロジスティック回帰分析を用いて行ったところ、RWA 出現量が関連していた。プラミペキソールの効果を規定する RWA 出現量を探索するため、受信者動作特性曲線を作成したところ、プラミペキソールが有効であるには RWA 出現量が

16.8%以下(曲線下面積 0.93, 感度 92.6%, 特異度 88.6%, 陽性的中率 82.6%, 陰性的中率 87.0%)であることが明らかになった。本結果より、本邦における RBD 治療薬としてのプラミペキソールの有効率が示され、高齢患者や睡眠時無呼吸の存在によりクロナゼパムの服用が躊躇われる例にはプラミペキソールも治療薬として選択し得ることが明らかになった。また治療開始前の RWA 出現量に留意することで、効果的な治療薬選択が可能になるものとおもわれた。

## (2)特発性 RBD における認知機能低下とその関連要因の調査

70 歳以下の RBD 患者のうち、76.5%(13 名)で軽度認知機能低下を認めた(MoCA 得点 25 点以下)。また、同患者においては、覚醒時とレム睡眠時の中心部および後頭部における帯域パワーと帯域パワーが健常人に比して低かった(図 1)。さらに、RBD 患者 31 例全例について、重回帰分析によって MoCA 得点に関連する要因の探索を行ったところ、 $MoCA \text{ 得点} = 50.871 - 0.116 * \text{年齢} - 5.307 * \log(\text{レム睡眠中の後頭部におけるシータ帯域パワー}) + 0.086 * \text{嗅覚機能得点}$ という重回帰式が成立し、特発性 RBD 患者の認知機能には徐波成分の増加と嗅覚機能の低下が関連することが明らかになった。本研究により、脳波の定量値が特発性 RBD の認知機能低下のマーカーと成り得る可能性が示唆された。

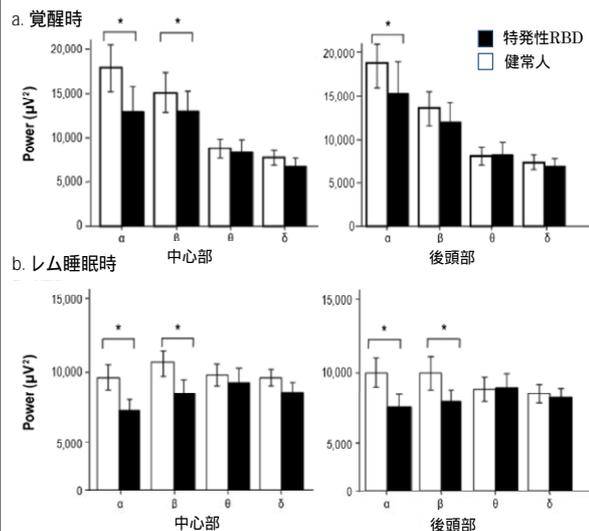


図 1. 特発性 RBD の覚醒時とレム睡眠時の脳波スペクトルパワー値

## (3)孤発 RWA の定量評価に基づく実態調査

包含基準を満たした 50 例の孤発 RWA 例は、男性:女性 = 40:10、平均年齢は 49.3 ± 14.4 歳であった。計 74579 個の 3 秒ごとに区切ったレム睡眠期の筋電図データについて解析を行ったところ、臨床的 RBD の診断基準を満たす者は、おとがい筋電図の一過性の筋活

動については 14%(7/50)、一過性または持続性の筋活動については 12%(6/50)にも上った。このカットオフ値以上の孤発 RWA 値を呈した者はみな 40 歳以上であった(図 2)。一方、下肢の筋活動およびおとがい筋の持続性筋活動については、カットオフ値を超える値を呈する者はいなかった。さらに、カットオフ値以上の孤発 RWA を呈する例では、下肢の一過性の筋活動以外の全ての筋活動指標において、夜間後半のレム睡眠期に向かって出現量が増加するという現象がみられた。孤発 RWA を呈する例は、臨床的 RBD 同様に中年以降が多く、さらに、夜間後半にその出現量が増加するという結果は RBD の臨床症状が夜間後半に出現しやすいことと特徴を一にする。これらの結果より、孤発 RWA 例の実態が明らかになり、その特徴から将来的な RBD 症状の出現につながる可能性が示唆された。現在、後続研究において孤発 RWA の追跡調査を行っている。

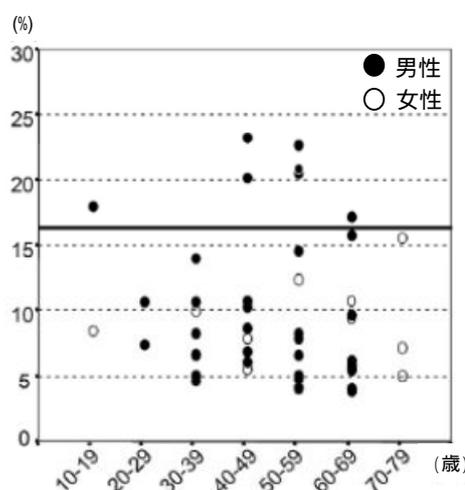


図 2. 孤発 RWA の年齢別出現分布 (黒実線は臨床的 RBD 診断カットオフ値)

#### 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 13 件)

笹井妙子. REM 睡眠行動障害と夢. 睡眠医療、査読無、2015、9(4): 533-7.

Inoue Y, Sasai T, Hirata K. Electroencephalographic Finding in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. Neuropsychobiol. 査読有、2015、71(1): 25-33.  
<http://www.karger.com/Article/FullText/363343>

Sakurai H, Hanyu H, Inoue Y, Kanetaka H, Nakamura M, Miyamoto T, Sasai T and Iwamoto T. Longitudinal study of regional cerebral blood flow in elderly patients with

idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Geriatr Gerontol Int. 査読有、2014、14(1): 115-20.  
 doi. 10.1111/ggi.12068.

Nakajima S, Inoue Y, Sasai T, Okajima I, Komada Y, Nomura T, Takahashi K. Impact of frequency of nightmares comorbid with insomnia on depression in Japanese rural community residents: a cross-sectional study. Sleep Med. 査読有、2014、15(3): 371-4.  
 doi. 10.1016/j.sleep.2013.11.785.

Sasai-Sakuma T, Frauscher B, Mitterling T, Ehrmann L, Gabelia D, Brandauer E, Inoue Y, Poewe W, Högl B. Quantitative assessment of isolated REM sleep without atonia without clinical REM sleep behavior disorder: Clinical and research implications. Sleep Med. 査読有、2014、15(9): 1009-15.  
 doi. 10.1016/j.sleep.2014.02.010.

Matsui K, Sasai-Sakuma T, Takahashi M, Ishigooka J, Inoue Y. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: Prevalence and association to daytime functioning. Sleep Biol Rhythms. 査読有、2014、13(2):127-35.  
 doi. 10.1111/sbr.12095.

Daoud H, Postuma RB, Bourassa CV, Rochefort D, Gauthier MT, Montplaisir J, Gagnon JF, Arnulf I, Dauvilliers Y, Charley CM, Inoue Y, Sasai T, Högl B, Desautels A, Frauscher B, De Cock VC, Rouleau GA, Dion PA. C9orf72 Repeat Expansions in Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder. Can J Neurol Sci. 査読有、2014、41(6):759-62.  
 doi. 10.1017/cjn.2014.39.

Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. Factors associated with the effect of pramipexole on symptoms of idiopathic REM sleep behavior disorder. Parkinsonism Relat Disord. 査読有、2013、19(2): 153-7.  
 doi: 0.1016/j.parkreldis.2012.08.010.

Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. SLEEP. 査読有、2013、36(12): 1893-9.  
 doi. 10.5665/sleep.3224.

Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. Change in heart rate variability precedes the occurrence of periodic leg movements

during sleep: an observational study. BMC Neurol. 査読有、2013、6(1): 139. doi. 10.1186/1471-2377-13-139.

笹井妙子、高齢者のレム睡眠行動障害「日本臨床」特集「高齢者の精神症状 その鑑別診断と治療」. 日本臨床. 2013、71(10): 1853-57.

笹井妙子、井上雄一、レム睡眠行動障害の診断と治療 近年の知見と動向 . 老年医学. 査読無、2013、51(11): 1171-77.

笹井妙子、REM 睡眠行動障害の PSG 記録と判定のピットフォール . 睡眠医療 . 査読無、2012、6(3): 497-502.

〔学会発表〕(計 15 件)

Sasai-Sakuma T, Yoshiyuki N, Kayoko Y, Etsurou M, Yuichi I. Pareidolia, a complex visual illusion in idiopathic RBD?-a new predictive marker of neurodegeneration?, 1st Congress of Asian Society of Sleep Medicine, 2016/3/13, Taipei (Taiwan)

笹井妙子、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、第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会、2015/11/7、大阪府・大阪市

笹井妙子、井上雄一、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、第 4 回臨床脳波研究会、2015/3/13、沖縄県・那覇市

Sasai T, Yoshiyuki N, Kayoko Y, Etsurou M, Yuichi I. Pareidolias: complex visual illusions in REM sleep behavior disorder, 8th International RBD Study Group Meeting, 2014/9/14, Tuusula (Finland)

笹井妙子、西尾慶之、横井香代子、森悦朗、井上雄一、レム睡眠行動障害における錯視誘発検査、第 39 回日本睡眠学会、2014/7/3、徳島県・徳島市

笹井妙子、PSG から得られる生体情報 - レム睡眠行動障害の病態評価のための 生理・神経心理学的所見、第 39 回日本睡眠学会、2014/7/3、徳島県・徳島市

笹井妙子、薬剤誘発性の睡眠関連運動障害・睡眠時随伴症、第 43 回日本臨床神経生理学会学術集会、2013/11/8、高知県・高松市

Sasai-Sakuma T, Frauscher B, Mitterling T, Ehrmann L, Gabelia D, Brandauer E, Inoue Y, Poewe W, Högl B. Is there need for quantitative assessment of

REM sleep without atonia?—A polysomnographic study in subjects with incidental REM sleep without atonia, 7th RBD symposium, 2013/10/2, Valencia (Spain)

Sasai-Sakuma T, Matsuura M, Inoue Y. Change in heart rate variability precedes the occurrence of periodic leg movements during sleep: an observational study, 2013/10/2, Valencia (Spain)

笹井妙子、井上雄一、特発性レム睡眠行動障害患者における 軽度認知機能低下と 臨床所見・脳波所見との関連、第 16 回日本薬物脳波学会、2013/7/12、栃木県・那須塩原市

笹井妙子、過眠症の診断・症度判定・治療マネジメントのための生理検査所見、第 38 回日本睡眠学会定期学術集会、2013/6/27、秋田県・秋田市

Sasai-Sakuma T, Matsuura M, Inoue Y. Mild cognitive impairment and electroencephalographic slowing in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder, The 7th Asian Sleep Research Society Congress, 2012/12/1, Taipei (Taiwan)

Sasai-Sakuma T, Matsuura M, Inoue Y. Mild cognitive impairment and electroencephalographic slowing in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder, 21th Meeting of European Sleep Research Society, 2012/9/4, Paris (France)

笹井妙子、井上雄一、REM sleep behavior disorder と神経変性疾患の共通する病態機序、第 37 回日本睡眠学会定期学術集会、2012/6/28、神奈川県・横浜市

笹井妙子、過眠症とその周辺領域、第 37 回日本睡眠学会定期学術集会、2012/6/28、神奈川県・横浜市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

咲間(笹井) 妙子(SASAI-SAKUMA Taeko)  
東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：70419026