

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461744

研究課題名(和文)コネクティビティ解析を用いたレム睡眠行動障害からレビー小体病への進展機構の解明

研究課題名(英文)Clarification of the progress mechanism of REM sleep behavior disorder to Lewy body disease using connectivity analysis

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、レビー小体型認知症およびパーキンソン病を主とする病気の病態解明とその神経変性過程を解明するため、神経変性疾患を発症する前の特異性レム睡眠行動異常症患者を対象とし前向き調査を行った。神経生理評価、認知機能評価、脳画像解析を包括的に行い検討した結果、各所見に正常と比して異なる変化が認められた。しかし、本研究課題の研究期間で追跡できる期間が3年未満と短いこともあり、明らかな神経変性疾患の発症を捉えるまでには到らなかった。今後、本研究課題で得られた結果をさらに発展させる形で対象症例を増やして包括的研究につなげることが必要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, in order to elucidate the pathology mainly of Dementia of Lewy body disease and Parkinson's disease and elucidate its neurodegenerative process, patients with idiopathic REM sleep behavior disorder who were before onset of neurodegenerative diseases were included, prospectively. As a result of comprehensive examination of neurophysiological evaluation, cognitive function evaluation, and brain image analysis, no subject of RBD showed the progression to neurodegenerative diseases. This is thought that the period that can be tracked during this research is as short as less than 3 years. In the future study, it is thought that it is necessary to increase the number of cases and lead to comprehensive research with longer follow-up period.

研究分野：睡眠医学

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

特発性 RBD は、通常 50 ~ 60 歳代に発症し、認知障害はないが、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ことが多い。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 α -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。

α -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、この仮説により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、 α -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想定される。

一方で、必ずしも、この仮説の順番通りに神経変性過程が進行しないとの臨床報告も次第に積み重ねられている。また最近では、多くの高次脳機能は特発性 RBD では正常であるものの、Decision-making (意思決定) 課題においては、健常対象者に比して検査上有意に低値を示すという報告もなされており、特発性 RBD 自体の病態も不明な部分が多い。

このように、RBD 自体は α -シヌクレイノパチーの前駆疾患である可能性が高く、 α -シヌクレイノパチー自体と併存する頻度の高い疾患であることは明らかとなってきている。一方で、特発性 RBD が、どのような神経変性過程を経て、レビー小体型認知症やパーキンソン病といった、種々の α -シヌクレイノパチーに含まれる疾患に進展していくのか、また疾患ごとの変性過程の相違点については全く未解明の状態であった。このような背景を元に、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、レビー小体型認知症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

上記の背景をもとに、本研究では、レビー小体型認知症およびパーキンソン病を主とする α -シヌクレイノパチーの病態解明とその神経変性過程を解明するため、神経変性疾患を発症する前の特発性 RBD 患者を対象とし、RBD 重症度評価、高次脳機能の評価、神経所見とともに脳 MRI 画像解析を行い、特発性 RBD の状態における白質線維統合性の状態および RBD 重症度による変化が存在するかどうか、正常対照群と比較し検討を行うことを主目的とした。

また、上記特発性 RBD 患者について背景因子を初期調査後に、経時的な追跡調査を行い、特発性 RBD のままとどまる群、 α -シヌクレイノパチーに含まれる各疾患(レビー小体型認知症、パーキンソン病など)に進展する群との臨床症状および脳画像の観点から相違点の評価を行い、それぞれの疾患の生物学的基盤を明らかにすることも目標とした。

3. 研究の方法

(1) 対象:

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、PSG 検査による確定診断が必須項目となった。このため、本研究にエントリーされる対象者は全例に対して、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)、WMS-R ウエクスラー記憶検査、ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)、VPTA 標準高次視覚検査を施行した。

認知症及び認知機能の低下をより正確に把握するため、患者の精神症状・生活機能評価を同居者等からの情報として NPI (Neuropsychiatric Inventory)、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:

脳構造変化および脳機能的変化をとらえるため、頭部 MR 画像を撮像し、構造・機能画像解析を行った。

上記項目について、平成 26 年度は、神経変性疾患を発症する前の特発性 RBD 患者を対象とし、RBD の重症度評価、高次脳機能の評価、神経所見とともに脳 MRI 画像を用いた解析を行い、特発性 RBD の状態におけるベースラインの状態の把握、このベースラインにおいて何らかの正常対照群と比較して有意な変化が出現しているのかどうか、また RBD の重症度による相違が存在するのかどうか、いずれも正常対照群と比較し検討を行った。

平成 27 年度以降は、新規に対象者エントリーを増やし、RBD から種々の認知症・神経変性疾患へ移行する過程を、1 年ごとに再

評価し、RBD の経年変化を臨床症状と神経基盤の両側面から追跡し、レビー小体型認知症、パーキンソン病等への移行過程の評価を行った。

4. 研究成果

本研究期間中 RBD 症例対象者を蓄積し経時的な病態変化の観察を行った。対象者のリクルート時点で、すでに何らかの神経変性疾患を発症していたり、粗大な脳血管障害の既往が存在する患者が実際上多く存在し、いわゆる特発性の RBD と診断できる対象者は好発年齢層が高い疾患であることもあり、注意深いスクリーニングが必要であるものと考えられた。

本研究期間の追跡期間が 2 ~ 3 年という短期間であることもあり、追跡が継続できた症例の中で、明らかに α -シヌクレイノパチーに進展した症例は出現しなかった。ただし、MMSE 得点や ADAS 得点が低下傾向を示す症例は存在しており、これらの今後の経過を検討することは必要と考えられる。

本研究課題全体を通して収集されたデータ解析を行ったところ、神経回路の一部に、比較対照群（健常群）と比して神経コネクティビティに相違を認めるネットワークが存在することが明らかとなった。先行研究において、神経コネクティビティの検討を行った報告結果は極めて少ない状況ではあるが、その結果は一致しておらず結論に至るにはデータの蓄積がさらに必要と考えられた。

このような研究間の結果の相違点が生じる要因として、RBD という状態像が 2 次的に生じる要因は多要因であることが挙げられるかもしれない。特発性ないし 2 次性の相違点をより明確にするためには、今回の研究課題で行った高次脳機能検査や脳画像所見等に加え、詳細な神経生理学的な評価を今後追加することが望ましいと考えられる。特に嗜好品等の使用についてはその影響度を研究にどのように反映させるかについてのコンセンサスは得られていない。症候性 RBD の中でも特に急性の症状発現を来すものとしては、アルコールのような薬物の離脱時に出現する症状群を代表として、中毒・代謝性疾患に随伴して観察される例が多い。たとえば中枢作用性薬物として三環系抗うつ薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、その他抗コリン作用をもつ薬物等で RBD が出現することがあるが、その病態は不明な点も多くあり、患者が中枢神経系に作用する薬物やアルコールを使用している場合は、それら薬物の影響を検討する必要がある。また、RBD の診断基準に関して、1997 年の旧基準(ICSD revised)と 2005 年の新基準(ICSD-2)において、旧基準では臨床症状のみで診断されていたが、新基準では「筋緊張の消失を伴わないレム睡眠(RWA)」の出現確認が不可欠となっており、PSG が必須となっている。近年、RWA が

ヌクレイノパチーの早期発見のために重要であると考えられるようになってきていることが、PSG の所見重視と関係していると考えられる。さらに、先行研究において PSG を施行した RBD14 例の結果、正常なレム睡眠に混じったかたちで、解離性レム睡眠状態(stage 1-REM with tonic EMG あるいは RWA)が出現し、レム密度が増加し、相動性筋活動(phasic EMG)が頻発するとともに、急速眼球運動の群発に一致した相動性筋活動の出現率(% phasic EMG in REMs bursts)が上昇していたことが示されている。現時点では、RWA の厳密な定義は決められていないが、RWA のタイプ分けやレム睡眠関連指標の検討は課題でもあると考えられる。

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限局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。RBD 症例では、 α -シヌクレイノパチーを経過中に発症してくる症例がしばしば認められるが、現時点で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十分なされおらず、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、RBD の段階から神経変性疾患へ進展する変性過程を明確にし、病態の解明と早期介入の必要な群を明らかにすることの意義は非常に大きいと考えられる。今後、本研究課題で得られた結果をさらに発展させる形で対象症例を増やして包括的研究につなげることが必要と考えられる。

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 2 件)

足立浩祥、睡眠時随伴症 高齢者の睡眠障害、日本臨床、査読無、73、2015、pp.949-953.

足立浩祥、睡眠時随伴症群 - ノンレム睡眠覚醒障害 -、臨床精神医学、査読無、43、2014、pp.1013-1018

{ 学会発表 } (計 3 件)

足立浩祥、睡眠障害の視点からみた BPSD の予防と介入、第 31 回日本老年精神医学会、2016.6.23、金沢歌劇座 (石川県金沢市)

足立浩祥、睡眠時随伴症、第 29 回日本サイコオンコロジー学会、2016.9.24、札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)

足立浩祥、壁下康信、松下正輝、三上章良、野々上茂、中内緑、重土好古、数井裕光、認

知症の原因疾患別による進行度と睡眠の問題との関連、第6回日本臨床睡眠医学会、2014.8.2、神戸ファッションマート（兵庫県神戸市）

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

数井 裕光 (KAZUI, Hiroaki)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：30346217

渡邊 嘉之 (WATANABE, Yoshiyuki)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20362733