

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07512

研究課題名（和文）一般高齢者における潜在性レム睡眠行動障害のリスク推定と、低リスク群規定因子の解明

研究課題名（英文）Prevalence and Future Risk of REM Sleep Behavior Disorder-What Can Define Non-converters?

研究代表者

咲間 妙子（笹井妙子）（Sakuma, Taeko）

帝京大学・医療技術学部・准教授

研究者番号：70419026

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：一般高齢者におけるレム睡眠行動障害(RBD)の有病率ならびにその転帰を調査するため、新潟県湯沢町において大規模高齢者調査を実施した。本邦の一般高齢者における有病率は1.23%であった。本研究によって一般高齢者においては男女比2:1と女性の割合は臨床例に比して高く、受診動機のある患者に比して一般高齢者には女性RBD例が潜在していることが明らかになった。また、一般高齢者から抽出されたRBD例は、臨床RBD例よりも高い嗅覚機能と認知機能を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで明らかにされてこなかった日本人一般高齢者でのレム睡眠行動障害の有病率が明らかになった。また、その男女比が臨床例と異なり女性患者の割合が多いことから、症状が軽度で受診にいたらないが明らかなレム睡眠行動障害である女性が一般高齢者に潜在することも明らかになった。レム睡眠行動障害の臨床例に比して、罹病期間に差はないものの嗅覚機能や認知機能は高く保たれており、一般高齢者から抽出されたレム睡眠行動障害の患者には低リスクの患者が含まれる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：A large-scale elderly survey was conducted in Yuzawa Town, Niigata Prefecture, to investigate the prevalence and outcome of REM sleep behavior disorder (RBD) in the general elderly population. The prevalence in the general elderly population in Japan was 1.23%. This study revealed that the proportion of women is higher in the general elderly population than in clinical cases, with a male to female ratio of 2:1, and there are latent female RBD cases in the general elderly population compared to patients with a motivation for consultation. As for neurophysiological findings, olfactory function and cognitive function were higher in community-based iRBD than in clinical iRBD.

研究分野：睡眠検査学、神経内科学

キーワード：レム睡眠行動障害 REM sleep without atonia 軽度認知機能障害 パーキンソン病 一般高齢者
シヌクレインパチー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

レム睡眠行動障害 (RBD) は、将来的な シヌクレイノパチーへの進展率が高いことからその有病率、リスク推定が非常に重要である。しかしながら、対面での症状聴取や終夜ポリグラフィ検査に基づいた正確な有病率調査は世界でも少なく本邦では実施されていなかった。症状の頻度・強度が強い症例では、受診契機を得やすく早期診断が可能であるが、そうでない例は患者本人も家族も看過し全く診断には至らない。本邦において、真に治療を要し 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)が一般高齢者にどれだけ潜在するのか、また、臨床 RBD 例と比較して シヌクレイノパチー関連マーカーの水準がどの程度であり、リスクを有しない者は存在するのか？それを規定する臨床・生理所見は何か？これを明らかにすべく、軽症もしくは診断基準に満たない潜在性 RBD に主眼を置いた大規模横断調査と縦断調査を実施することとした。

2. 研究の目的

本邦の一般高齢者におけるレム睡眠行動障害の有病率を明らかにする。調査票・対面での症状聴取・シヌクレイノパチー関連マーカー検査・終夜ポリグラフィ検査と三段階調査による正確な有病率を得ることを第一の目的とした。さらに、一般高齢者から抽出されたレム睡眠行動障害と、レム睡眠行動障害の臨床例のシヌクレイノパチー関連マーカー(神経心理検査、嗅覚検査など)を比較し、一般高齢者から抽出されたレム睡眠行動障害例の病態進行水準を把握し、リスク推定を行うことと第二の目的とした。また、フォローアップ検査を実施し、一般高齢者から抽出されたレム睡眠行動障害からシヌクレイノパチーへの進展率を明らかにすることを第三の目的とした。

3. 研究の方法

人口の流入が少なく新潟県湯沢町の 65 歳以上の男女を対象とし、質問紙のみに依らないスクリーニング調査を実施した。まず、住民基本台帳より対象患者を抽出し、スクリーニングのアンケート調査票を郵送にて配布した。有効回答の得られた 1464 名について、RBD が疑われる対象者に電話問診を実施し、RBD が強く疑われる場合は湯沢町保健医療センターにて対面での症状聴取ならびにシヌクレイノパチー関連マーカー検査と、終夜ポリグラフィ検査を実施し確定診断を行った。検査項目は、調査票は RBDSQ-J, RBDQ-JP, BDI, ESS を、神経心理検査は MoCA, ACE-R, pareidolia test, UPDRS part Ⅱ, 嗅覚機能検査として Sniffin's Stick Test を実施し、自律神経機能検査として起立試験を実施した。

軽症もしくは亜臨床的な症状を呈する潜在性 RBD(provisionally diagnosed RBD)ならびに診断基準を満たす Community based RBD を抽出し、その疫学的特性と RBD/ シヌクレイノパチー関連所見の水準からみた病態進行度を確認した。次いで、抽出された Community based/provisionally diagnosed RBD について、フォローアップ検査を実施した。シヌクレイノパチー関連所見の継時的変化を追跡し、その水準や変化速度が臨床 RBD 例に近い群を高リスク群、健常人の加齢変化速度に近い群を低リスク群とし、ベースラインにおける臨床特性や生理所見からリスク規定因子を調査した。

4. 研究成果

調査対象者

新潟県湯沢町に居住する 2858 人の高齢者のうち、特別養護老人ホームの入居者を除いて 2773 人にアンケートを配布した。住所無効例・死亡例を除き、2728 人(76.0 ± 8.0 歳、女性 53.9%) が対象となった。うち、有効回答は 1464 件得られた(75.0 ± 7.4 歳、女性 48.9%、応答率 53.7%)。非回答者の特性は、女性が 55.0%(年齢 76.0 ± 8.5 歳)であった。回答者と非回答者の年齢には有意な差を認めなかったが、女性の割合は非回答者の方が回答者よりも高かった($p = 0.036$)。1464 人の回答者のうち、227 人(15.5%) が RBD1Q に RBD 症状ありと回答した。彼らを対象に、二名の睡眠専門医が電話で症状の詳細をインタビューし、症状の強度、頻度、発症、夢の内容との関連、症状の実現に関連する生活イベントなどについて詳細な情報を得た。その結果、52 人の回答者(3.5%) が電話インタビューの結果に基づいて RBD の疑いがあった(74.3 ± 6.6 歳、男性 63.5%)。その 52 人のうち、18 人は来院を拒否したが、2 人が対面の診察に基づいて RBD が除外され、3 人が終夜ポリグラフィ検査と神経心理学的検査を拒否した。最終的に、29 人の回答者が終夜ポリグラフィ検査と神経心理学的検査を受けた。

RBD の疫学的特性

一般高齢者における iRBD(診断基準を満たす)の有病率は 0.54 [0.17-0.92] %:男性では 0.80 [0.16-1.44] %、女性では 0.28 [0.010-0.67] %であった。REM sleep without atonia (RWA) が診断基準に満たない provisionally diagnosed RBD の有病率は 0.69 [0.26-1.11] %:男性では 0.80 [0.16-1.44] %、女性では 0.56 [0.01-1.10] %であった。以上より、本邦の一般高齢者に

おける RBD の全有病率は 1.23 [0.66-1.79] % : 男性では 1.60 [0.70-2.50] %、女性では 0.84 [0.17-1.51] %であることが明らかになった (表 1)。

臨床特性、終夜ポリグラフィ検査所見

一般高齢者における iRBD, provisionally diagnosed RBD、臨床 RBD の回答者に対する人口学的および臨床的所見、さらに睡眠ポリグラフィ検査の所見を比較した。調査時の年齢は、iRBD、provisionally diagnosed iRBD、臨床 iRBD が 非 RBD に比して高かった ($p < 0.05$)。RBDSQ-J の総得点は、人口ベースの iRBD > 非 RBD、臨床 iRBD > 人口ベースの iRBD と非 RBD ($p < 0.05$) でした。RBDQ-JP の総得点は、臨床 iRBD が provisionally diagnosed iRBD と非 RBD に比して有意に高かった ($p < 0.05$)。tonic RWA は、iRBD が provisionally diagnosed iRBD と非 RBD ($p < 0.05$) に比して高く、Any & phasic RWA は、iRBD と臨床 iRBD において provisionally diagnosed iRBD と非 RBD ($p < 0.05$) よりも高かった。iRBD / provisionally diagnosed iRBD では、18 人中 10 人 (55.6%) が、RBD の診断カットオフ値である 27% よりも低い Any & phasic RWA を呈した。対して臨床 iRBD では、27 人中 4 人 (14.8%) がカットオフ値以下であった。v-PSG 中の夢の行動化 (DEB) については、iRBD の被験者 8 人中 3 人 (37.5%) と臨床 iRBD の被験者 27 人中 24 人 (88.9%) が v-PSG で DEB を示した。Provisionally diagnosed iRBD の被験者は、日常生活で明らかな DEB 歴があるにもかかわらず、v-PSG で DEB を示す者はいなかった。

嗅覚検査

iRBD, provisionally diagnosed RBD、非 RBD、臨床 iRBD での Sniffin' Sticks Test における TDI score を比較したところ、一般高齢者から抽出された iRBD, provisionally diagnosed RBD, 非 RBD の三群は臨床 iRBD よりも有意に高かった (図 1)。

神経学的検査

UPDRS と ACE-R のスコアには各グループ間で統計的な差はみられなかった (図 1)。運動症状については、軽度のパーキンソン症状を持つ被験者の割合は、一般高齢者における iRBD では 25.0%、provisionally diagnosed-iRBD では 0%、非 iRBD では 18.2%、臨床 iRBD では 22.2% であった。認知機能については、ACE-R で 89 以下であり軽度認知障害 (MCI) の範囲に入った被験者の割合は、グループ間で統計的に有意な差はみられなかった。MoCA のスコアでは、MCI の患者の割合は臨床 iRBD で他の 3 つのグループよりも高かった ($p = 0.003$)。NPI の項目では、一般高齢者 iRBD, provisionally diagnosed RBD の被験者では迫害妄想や誤認妄想はなかったが、一般高齢者 iRBD の男性被験者 1 名と provisionally diagnosed RBD の被験者 2 名に幻覚が認められ、1 名に認知の変動がみられた。

表 1. 一般高齢者における RBD の有病率

	Men (n = 748)		Women (n = 716)		All (n = 1464)	
	n	prevalence [95% CI]	n	prevalence [95% CI]	n	prevalence [95% CI]
a. population-based iRBD	6	0.80 [0.16-1.44]	2	0.28 [-.010-0.67]	8	0.54 [0.17-0.92]
b. population-based p-iRBD	6	0.80 [0.16-1.44]	4	0.56 [0.01-1.10]	10	0.69 [0.26-1.11]
a+b	12	1.60 [0.70-2.50]	6	0.84 [0.17-1.51]	18	1.23 [0.66-1.79]

iRBD, idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; p-iRBD, provisionally diagnosed iRBD; PSG, polysomnography; CI, confidence interval.
 Provisionally diagnosed RBD were defined as patients who have RBD history with REM sleep without atonia below the cut-off value (combination of any in mentalis and phasic in flexor digitorum superficialis = 27.2%).

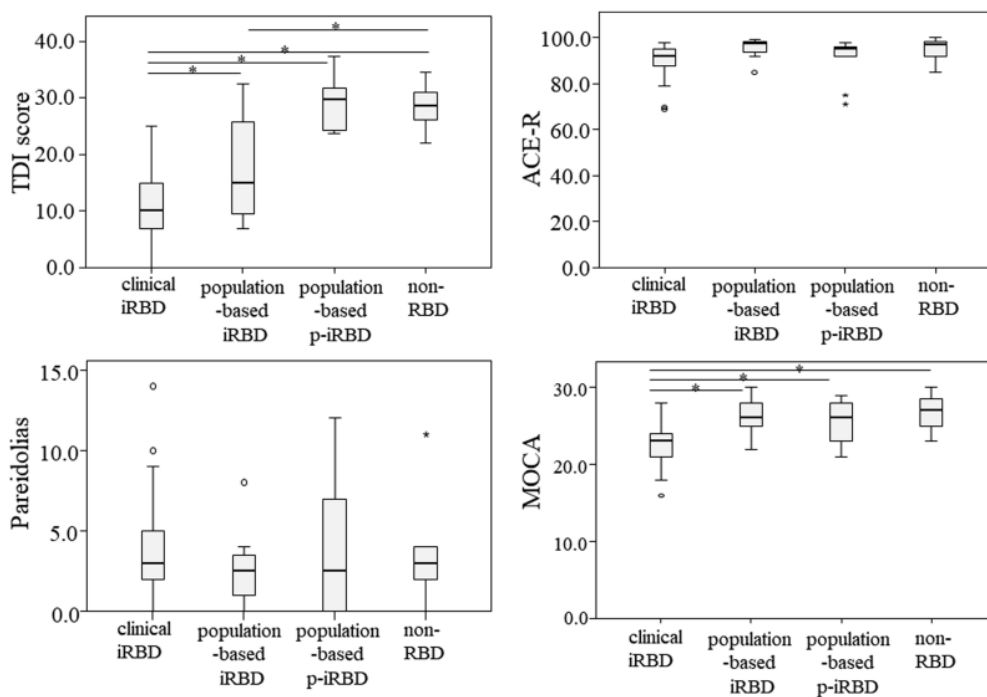


図 1. 生理・神経心理検査所見

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 咲間妙子	4. 巻 4
2. 論文標題 ネックミオクローヌス- 生理現象か、疾患か	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 379-383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taeko Sasai-Sakuma, Momoko Kayaba, Yuichi Inoue, Hideaki Nakayama	4. 巻 80
2. 論文標題 Prevalence, clinical symptoms and polysomnographic findings of REM-related sleep disordered breathing in Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 52-56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.sleep.2021.01.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taeko Sasai-Sakuma, Noboru Takeuchi, Yasuhiro Asai, Yuichi Inoue, Yosuke Inoue	4. 巻 -
2. 論文標題 Prevalence and clinical characteristics of REM sleep behavior disorder in Japanese elderly people	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 SLEEP	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/sleep/zsaa024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 K. Matsui, T. Sasai-Sakuma, J. Ishigooka, K. Nishimura, Y. Inoue.	4. 巻 15
2. 論文標題 Effect of Yokukansan for the treatment of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a retrospective analysis of consecutive patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 1173-1178
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5664/jcsm.7816.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasai-Sakuma, T., Stefani, A., Sato, M., Birgit H., Inoue, Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 Ethnic differences in periodic limb movements during sleep in patients with restless legs syndrome: a preliminary cross-sectional study of Austrian and Japanese clinical population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 345-349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s41105-018-0159-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 咲間 (笹井) 妙子	4. 巻 12
2. 論文標題 シヌクレイノパチーとレム睡眠行動障害	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 539-545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 咲間妙子
2. 発表標題 レム睡眠行動障害における自律神経障害
3. 学会等名 第75回日本自律神経学会総会基礎と臨床の融合シンポジウム2 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 咲間妙子
2. 発表標題 Prodromal DLBとしてのレム睡眠行動障害 進展予測因子とその多様性
3. 学会等名 日本精神神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taeko Sasai-Sakuma
2. 発表標題 Epidemiology of RBD in population-based studies
3. 学会等名 3rd Asian Society of Sleep Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹井(咲間) 妙子
2. 発表標題 パーキンソン病の前駆段階としてのRBD
3. 学会等名 第22回日本薬物脳波学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹井(咲間) 妙子
2. 発表標題 PLMSの病態生理と臨床的意義
3. 学会等名 第49回 日本臨床神経生理学会 学術大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹井(咲間) 妙子, 中山 秀章, 井上 雄一
2. 発表標題 レム関連OSAの日中機能とPSG所見
3. 学会等名 第44回日本睡眠学会定期学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹井（咲間） 妙子
2. 発表標題 睡眠関連運動イベントにおける自律神経変化
3. 学会等名 第71回日本自律神経学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹井（咲間） 妙子
2. 発表標題 筋電図の神経生理学-睡眠障害の電気生理学的所見とその意義
3. 学会等名 第13回日本睡眠学会生涯教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹井（咲間） 妙子
2. 発表標題 OSASと中枢性過眠症
3. 学会等名 第19回臨床CPAP研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹井（咲間） 妙子
2. 発表標題 RBDの診断 -臨床症状と生理・神経心理学的指標
3. 学会等名 第43回日本睡眠学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 鈴木圭輔、咲間妙子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 603
3. 書名 脳神経内科診断ハンドブック第2版	

1. 著者名 下畑亨良	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 604
3. 書名 脳神経内科診断ハンドブック	

1. 著者名 Yuichi Inoue and Taeko Sasai-Sakuma	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 678
3. 書名 Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder	

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap https://researchmap.jp/taeko
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	竹内 暢 (Takeuchi Noboru) (80360296)	公益財団法人神経研究所・研究部・研究員 (82644)	
研究 分 担 者	井上 雄一 (Unoue Yuichi) (50213179)	公益財団法人神経研究所・研究部・研究員 (82644)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関