

平成21年6月25日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19591393  
 研究課題名（和文）  $\alpha$ -シヌクレイオパチーにおける REM 睡眠行動障害の臨床的意義と経過について  
 研究課題名（英文） Clinical significance and course of REM sleep behavior disorder in  $\alpha$ -synucleinopathies  
 研究代表者  
 井上雄一（Inoue Yuichi）  
 財団法人神経研究所・研究部・センター長  
 研究者番号 50213179

## 研究成果の概要：

$\alpha$ -シヌクレイオパチーである、パーキンソン病（PD）と、多系統萎縮症（MSA）での REM 睡眠行動障害とその発現背景となる REM without atonia (RWA) の頻度と経過・臨床的意義の比較ならびに、心筋交感神経指標（MIBG）所見の RBD を有する PD での特徴について検討を加えた。その結果、MSA では、運動症状発現前後に RBD 症状が生じるものの、経過中に自然消失する者が多く、追跡調査において RWA は増えるものの、RBD を有する症例の割合は増えないことがわかった。一方 PD では、運動症状発現後に徐々に RBD 症例が増えていくこと、幻覚症状との因果関係が高いこと、追跡調査期間（2 年間）では、RBD, RWA の動向に変化は無かった。MIBG の検討において、RBD 症状を有する PD 症例での MIBG 集積率は、認知症状を有する症例でのそれと同水準まで低下していた。

以上より、両疾患は神経変性の過程の違いにより、RBD 臨床症状が異なること、特に PD での RBD は幻覚・認知症状と因果関係を有するものと判断された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
20 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：REM sleep behavior disorder,  $\alpha$ -synucleinopathy, cardiac MIBG, REM without atonia

1. 研究開始当初の背景  
 REM睡眠行動障害は、REM期の筋活動抑制が欠如する (REM without atonia; RWA) ため、

不快な夢体験に伴って、大声の寝言と共に、暴力的な異常行動を生じる病態である。高齢者人口の 0.5%に存在し、この年代での受傷

原因になることが問題視されている。また、RBDは $\alpha$ -synucleiopathyに移行するリスクが高いこと、 $\alpha$ -synucleiopathy経過中にも高頻度に発現することが確認されている。特に $\alpha$ -synucleiopathyのうちパーキンソン病 (PD) では、RBDの存在が認知症状発現リスクになるとの報告がある、多系統萎縮症 (MSA) ではRBD頻度は著しく高いものの、経過につれて有症状者の割合が減少するとの意見があるが、多数例でこれらを実証した研究はなかった。また、特発性RBD例では心臓交感神経指標となる心筋 Meta-iodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I-MIBG}$ )が、著しく低下していることがわかっているが、PDに合併したRBDでの特徴は明らかにされていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、以上の問題点を考慮し、 $\alpha$ -synucleiopathyであるPDとMSA連続例について、RBDならびにその発現背景となるRWAの頻度を知るとともに、RBD症状の臨床経過、追跡調査での変化、臨床的意義について検討した。また、特にPDについては、RBDもしくはRWAを有する症例でのMIBG所見を検討し、認知症状を有する例 (Parkinson disease with dementia ; PDD)、非RBD/非RWA例との比較をなし、PDDとRBDの関連を調べた。

## 3. 研究の方法

### 第一研究

1) PDとMSA連続例それぞれ49例 (70.3 $\pm$ 11.2歳、M:F=21:28)、16例 (60.2 $\pm$ 6.9歳、M:F=8:8)を対象とし、睡眠ポリグラフ (PSG) 記録を行いRWAの存在をしらべるとともに、患者自身ならびにベッドパートナーにRBD症状の有無と結果について問診した。また、RBD/RWA症状の存在を指標として、臨床背景の解析を加えた。

2) PD12例、MSA8例について、2年後に同様の検査・問診を行い、ベースライン時点での結果と比較をなした。

### 第二研究

上記49例とともに、同一期間内に受診したPDD例について、MIBG撮像を行い、111 mBq of  $^{123}\text{I-MIBG}$ 静脈内投与3.5時間後の取り込み率の縦隔との比 (H/M比) を算出した。これにより、PDD、PD-RBD、PD-RWA(臨床的にRBD症状がなくRWAのみが存在する例)、非RBD/RWA例の4群について、H/M比を比較した。

## 4. 研究成果

1) PD患者27名 (55.1%)、MSA患者11名 (63.8%)で、PSG上RWAが確認され、両群間でその割合に差はみられなかったが、総睡眠時間に対するRWAの割合は、MSA群

が有意に高値を示した (table 1)。

Table 1 Comparison of PSG findings between PD and MSA

	PD (n = 49)	MSA (n = 16)	p value
Total sleep time (min)	296 $\pm$ 86	252 $\pm$ 89	n.s.
REM sleep / total sleep time (%)	8.1 $\pm$ 6.5	7.9 $\pm$ 4.2	n.s.
RWA/total sleep time (%)	0.6 $\pm$ 1.0	2.2 $\pm$ 2.9	0.046
Proportion of patients with RWA (%)	55.1	68.8	n.s.
AHI (/hour)	13.1 $\pm$ 14.4	22.5 $\pm$ 24.8	n.s.
PLMI (/hour)	10.0 $\pm$ 25.9	68.2 $\pm$ 105.4	0.006
Proportion of patients with 15/hour or more of PLMI (%)	16.3	39.1	0.001

PD: Parkinson's disease, MSA: Multiple system atrophy, RWA: REM sleep without atonia, AHI: Apnoeal hypnea index, PLMI: Periodic leg movements index. Values expressed as mean  $\pm$  SD or percentage. n.s. = not significant.

この点は、PD,MSAは極めて高頻度にRWAを合併し、しかもその量はMSAがPDを上回るとする、過去の報告と一致するものであった。

2) PD群のうち調査時点でRBD症状を有した症例は17名 (34.3%)、MSA群では4名 (25%)であった。PD,MSAそれぞれの臨床経過との関係を検討したところ、MSAでは運動症状発現前にRBD症状を呈したものが有意に多かったのに対し、PDでは運動症状発現後に生じたものが多かった (table2)。とくに、MSAでRWAを有する8例のうち、4例で運動症状発現後数年以内にRBD症状が消失していた (fig1)。

Table 2 Relationship between occurrence of RBD related symptoms and motor symptoms, and existence of RWA

	PD (n = 49)	MSA (n = 16)
Patients with RWA who showed RBD related symptoms before onset of motor symptoms	5 (10.2)	7 (43.8)*
Patients with RWA who showed RBD related symptoms after onset of motor symptoms	14 (28.6)	1 (6.3)
Patients with clinically silent RWA	8 (16.3)	3 (18.7)
Patients without RWA	22 (44.9)	5 (31.3)

PD: Parkinson's disease, MSA: Multiple system atrophy, RBD:REM sleep behavior disorders, RWA: REM sleep without atonia. Parentheses indicate percentage. Fisher's exact test,  $p = 0.014$ . \* showed a significant difference by the residuals error test.

一方PDでは、自然消失した症例は2例にとどまった (fig2)。

特発性RBDでは $\alpha$ -synucleiopathyに移行するリスクが高いとの指摘があるが、PD全体で見ると頻度はそれほど高くなく、むしろPD症状顕在化した後に発現・症状固定していく例が多いと言えよう。一方、MSAでは、運動症状に先行する症例がかなり多いこと

から、特発性 RBD 診療にあたっては、MSA への発展の可能性を考慮した治療計画をたてる必要があると考えられた。

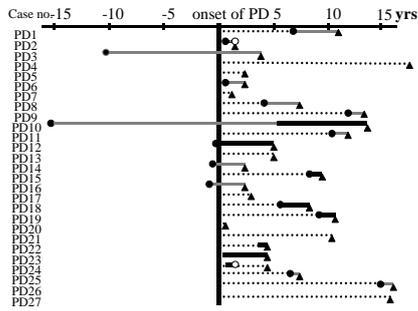


Fig. 1 Self-reported course of RBD related symptoms in PD patients with RWA  
Clinical course of RBD symptoms and course of PD in each patient is shown. A dotted line (---) starting from onset of PD symptoms indicates RBD symptom-free period. Thick black line (—) indicates periods with violent RBD symptoms. Grey line (—) indicates periods with non violent RBD symptoms. Filled circles (●) indicate onset of RBD symptoms and open circles (○) indicate disappearance of symptoms. Black triangles (▲) indicate the point of investigations including interviews and polysomnography.

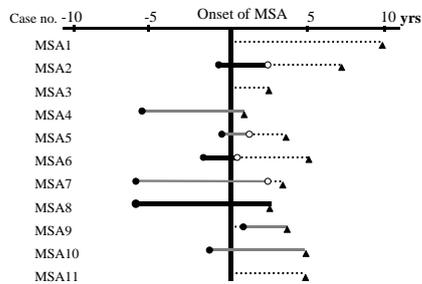


Fig. 2 Self-reported course of RBD related symptoms in MSA patients with RWA  
Clinical course of RBD symptoms and disease course of MSA in each patient is shown. Dotted line (---) starting from onset of MSA symptom indicates RBD symptom-free period. Thick black line (—) indicates periods with violent RBD symptoms. Grey line (—) indicates periods with non violent RBD symptoms. Filled circles (●) indicate onset of RBD symptoms and open circles (○) indicate disappearance of symptoms. Black triangles (▲) indicate the point of investigations including interviews and polysomnography.

3) 臨床背景との関係について検討した結果、特に PD で RBD 症状を有する症例では、RBD/RWA を有さない症例に比べて、夜間の時間帯に幻視を主体とした幻覚症状を呈している症例が有意に多いことが確認された。

一般に幻視は、覚醒条件下で生じるものであるが、われわれの結果からみて、RBD を有する PD 症例では、睡眠覚醒移行期に REM 睡眠期の夢体験が漏出して幻視につながる可能性が推測される。

4) 2年後のフォローアップ時点において、総睡眠時間に対する RWA の割合は、PD 群では変化がなかったのに対し、MSA 群では有意な増加が認められた (table 3)。しかしながら、PD、MSA とともに RBD 症状を有する症例の割合は、変化がなかった。この結果からみて、特に MSA では RWA の増加が RBD 症状に必ずしも結びつかない可能性が想定される。このことは、本疾患での、RBD ないし RWA 発現に関する橋・被蓋部の変性が広範かつ急速なことと関連している可能性があるだろう。

Table 3 Comparison of results between first and second investigations

		among patients with PD and with MSA		
		First	Second	p value
PD (n = 12)	Patients with RBD related symptoms	5	7	n.s.
	Patients with RWA	7	8	n.s.
	RWA/total sleep time (%)	0.6 ± 1.0	1.5 ± 2.1	n.s.
	AHI (/hour)	11.9 ± 10.3	11.1 ± 9.5	n.s.
	PLMI (/hour)	11.2 ± 17.1	13.5 ± 26.2	n.s.
MSA (n = 8)	Patients with RBD related symptoms	2	1	n.s.
	Patients with RWA	5	7	n.s.
	RWA/total sleep time (%)	1.2 ± 1.5	3.3 ± 4.4	0.046
	AHI (/hour)	10.8 ± 12.1	24.8 ± 21.1	0.012
	PLMI (/hour)	57.5 ± 87.7	26.6 ± 50.4	n.s.

PD: Parkinson's disease, MSA: Multiple system atrophy, RWA: REM sleep without atonia, AHI: Apnea hypopnea index, PLMI: Periodic limb movement index. Values expressed as mean ± SD or number. n.s.: not significant.

5) 心筋 MIBG 所見では、非 RBD/RWA の PD 群、RBD 臨床症状を有さない RWA 群に比べて RBD を有する PD 群では H/M 比が低値を示し、この水準は PDD 群でのそれと同水準であった (fig 3)。PD 群における H/M 比を従属変数とした重回帰分析において、年齢、罹病期間、PD 重症度 (Hoehn-Yahr grade) とともに、RBD 症状の存在が有意な関連指標となった ( $R^2=0.314$ ,  $p=0.006$ )。この結果は、RBD を有する PD で MIBG 集積が低下しているとともに、RBD を有する PD での認知症状発現の可能性を支持するものと考えられた。

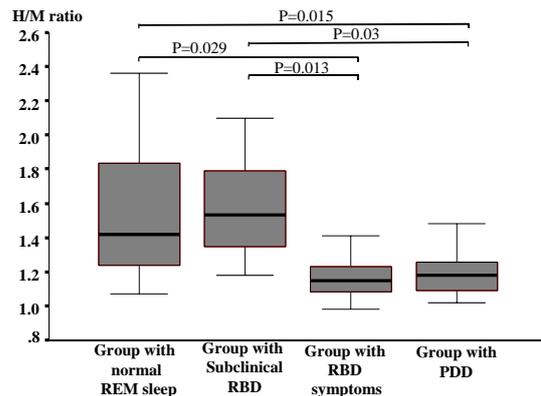


Fig.3 Comparison of H/M ratio on MIBG scintigram among the four groups

## 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 9 件)

- ① Miyamoto T, Miyamoto M, Suzuki K, Ikematsu A, Usui Y, Inoue Y, Hirata K. : Comparison of severity of obstructive sleep apnea and degree of accumulation of cardiac 123I-MIBG radioactivity as a diagnostic marker for idiopathic REM sleep behavior disorder. Sleep Med. 10(5):577-80, 2009 査読有
- ② 井上雄一 : 睡眠時驚愕症, 精神科治療学, 24 (2) 155-159, 2009 査読無

- ③ Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Suzuki K, Inoue Y, Hirata K : Odor identification test as an indicator of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord.* 24(2)268-273, 2009 査読有
- ④ Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y, Nakashima K. : Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord.* 23(16)2363-2369, 2008 査読有
- ⑤ Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Oka Y, Nakashima K. : Email-based epidemiological surveys on restless legs syndrome in Japan. *Sleep and Biological Rhythms*, 6(3)139-145, 2008 査読有
- ⑥ Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M: Clinical Characteristics of Restless Legs Syndrome in End-Stage Renal Failure and Idiopathic RLS Patients, *Mov Disord.*, 23(6) 811-816, 2008 査読有
- ⑦ Usui Y, Tomiyama H, Hashimoto H, Takata Y, Inoue Y, Asano K, Kurohane S, Shiina K, Hirayama Y, Yamashina A. : Plasma B-type natriuretic peptide level is associated with left ventricular hypertrophy among obstructive sleep apnoea patients. *J Hypertens.* 26(1):117-123, 2008 査読有
- ⑧ Tsuiki S, Ryan CF, Lowe AA, Inoue Y. : Functional contribution of mandibular advancement to awake upper airway patency in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 11(4):245-251, 2007 査読有
- ⑨ Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, Yagi T, Urashima M, Honda Y, Itoh H. : Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 61(5):558-63, 2007 査読有

〔学会発表〕(計 10 件)

- ① 井上雄一 : パーキンソン病とREM睡眠行動障害, パーキンソンシンポジウム 2009, 2009. 3. 6, 高松
- ② 井上雄一 : REM睡眠行動障害の臨床, 第 6 回新都心メンタルネットワーク研究会, 2009.2.6, 東京
- ③ 井上雄一 : 覚醒障害の臨床, 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 2008. 6. 26, 福島
- ④ Inoue Y: Gender effect on the clinical characteristics of Obstructive sleep apnea syndrome, The 5<sup>th</sup> Sleep Respiration Forum, 2008. 3. 1, Otaru, Japan
- ⑤ 井上雄一 : 不眠治療の向上をめざして～睡眠の質と日常生活機能の観点から～, 第 44 回日本臨床神経生理学会, 2007. 11. 22, 宇都宮
- ⑥ 井上雄一 : 睡眠時随伴症, 第 44 回日本臨床神経生理学会・技術講習会, 2007. 11. 19,

宇都宮

- ⑦ 井上雄一 : レストレスレッグス症候群の治療戦略をめぐって, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 2007. 11. 09, 東京
- ⑧ 野村哲志, 井上雄一, 河内朋宏, 中島健二 : 睡眠時の運動障害-レストレスレッグス症候群の疫学-, 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 2007. 11. 09, 東京
- ⑨ Inoue Y: Effect of modafinil on obstructive and subjective daytime sleepiness in Japanese patients with narcolepsy, 5<sup>th</sup> Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies, 2007. 09. 02-06, Cairns, Australia
- ⑩ Inoue Y: The effectiveness of treatment with pramipexole in Japanese patients with restless legs syndrome a randomized controlled trial, 5<sup>th</sup> Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies, 2007. 09. 02-06, Cairns, Australia

〔図書〕(計 3 件)

- ① 井上雄一, 朝倉書店, レム睡眠行動障害, 睡眠学, 538-548, 2009
- ② 井上雄一, 内村直尚, 平田幸一, アルタ出版レストレスレッグス症候群 (RLS) だからどうしても脚を動かしたい, 99-110, 2008
- ③ 井上雄一, 講談社ササッとわかる「睡眠障害解消法」, 110, 2007

〔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

井上雄一 (INOUE YUICHI)

財団法人神経研究所・研究部・センター長

研究者番号 : 50213179

(2) 研究分担者

岡 靖哲 (OKA YASUNORI) : 2007 年

財団法人神経研究所・研究部・研究員  
研究者番号 : 60419025

下 由美 (SHIMO YUMI) : 2007 年

財団法人神経研究所・研究部・研究員  
研究者番号 : 80384080

宮本智之 (MIYAMOTO TOMOYUKI) : 2007 年  
獨協医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 40296174

高田佳史 (TAKATA YOSHIFUMI) : 2007 年  
東京医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 30276927

(3) 連携研究者

岡 靖哲 (OKA YASUNORI) : 2008 年  
財団法人神経研究所・研究部・研究員  
研究者番号 : 60419025

下 由美 (SHIMO YUMI) : 2008 年  
財団法人神経研究所・研究部・研究員  
研究者番号 : 80384080

宮本智之 (MIYAMOTO TOMOYUKI) : 2008 年  
獨協医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 40296174

高田佳史 (TAKATA YOSHIFUMI) : 2008 年  
東京医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 30276927