

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591428

研究課題名(和文) ナルコレプシー類縁疾患の臨床的特性・治療反応と社会生活への影響に関する調査研究

研究課題名(英文) Clinical characteristics and quality of life among CNS hypersomnias (narcolepsy related disorders)

研究代表者

林田 健一 (HAYASHIDA KENICHI)

財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：30338933

研究成果の概要(和文):

ナルコレプシーとその類縁疾患における眠気重症度、夜間睡眠構造、治療反応と、疾患カテゴリー、ヒト白血球抗原(HLA)指標、髄液オレキシンとの関係、ならびに対象疾患の生活の質(QOL)について検討した。その結果、ナルコレプシーでの夜間睡眠の分断・浅化は情動脱力発作を有する症例群に典型的であること、眠気重症度とREM睡眠易発現性は髄液オレキシンの分泌低下と結び付いていること、ナルコレプシー関連疾患では、カテゴリーごとに眠気症状の程度と治療反応性に差があることがわかった。また、過眠症群でのQOLは過眠重症度との関連は乏しく、周囲(家人、職場や学校)との関係ならびに理解度と関連が強いことがわかった。また、過眠症群では治療後もQOLの一定の改善はみられなかった。したがって、本疾患群でのQOL保持には、眠気重症度よりも周囲の理解・サポートが重要であることがわかった。

研究成果の概要(英文):

This series of studies have been made to investigate the differences and similarities of clinical characteristics and quality of life among CNS hypersomnias (narcolepsy related disorders). As a result, it was shown that nocturnal sleep disruption is the specific symptom of narcolepsy with cataplexy among the CNS hypersomnias. The decrease in CSF orexin secretion was significantly associated with the increased propensity of sleep induction and appearance of stage REM, both of which are the cardinal feature of narcolepsy. Based on this, CNS hypersomnias showed difference in both the severity of hypersomnia and the treatment response. However, of note, quality of life the patients manifested on the score of SF36 seemed to be deteriorated depending not on the subjective severity of hypersomnia but on the degree of the lack of familial and social support.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	200,000	60,000	260,000
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：ナルコレプシー、情動脱力発作、特発性過眠症、事故、反復睡眠潜時検査、夜間睡眠、SF36

1. 研究開始当初の背景

情動脱力発作を伴うナルコレプシー (NA-CA) では、重要な病態マーカーとして、ヒト白血球抗原 (HLA) DRB1 * 1501DQB1 * 0602 と、髄液オレキシン分泌減少が知られているが、新たな睡眠障害国際分類において登場した情動脱力発作を伴わないナルコレプシー (NA w/o CA) 近縁疾患である長時間睡眠を伴わない特発性過眠症 (IHS w/o LST) との、眠気重症度、治療反応性、夜間睡眠構造などの臨床特性ならびに社会生活へ及ぼす影響の差異についての検討は行われてこなかった。また、ナルコレプシーでは、quality of life (QOL) が損なわれることが知られているが、これがどのような要因に規定されているのか、治療によってどのような変化を受けるのかは、明らかにされて来なかった。

2. 研究の目的

本研究は、上に挙げたような臨床特性に関する臨床指標を群間比較して、三群間の病態上の差異について検討すること、HLA、オレキシンなどの病態マーカーと関係を明らかにして診断補助に資するとともに、患者の QOL 悪化要因を検討して、その改善に貢献する治療と対応法を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

臨床連続例について、夜間睡眠ポリグラフ検査所見、反復睡眠潜時検査 (MSLT) 所見、HLA DRB1 * 1501DQB1 * 0602 と、髄液オレキシン値、QOL 所見を比較した。また、自覚的な眠気重症度を Epworth sleepiness scale (ESS) により、QOL を SF36 により調査した。特に ESS と QOL は治療前後で評価し、前者は治療反応の指標とし、後者は治療によってどのような変化を受けるかを調べた。

4. 研究成果

(1) NA-CA 群と、HLA DRB1 * 1501DQB1 * 0602 陽性の NA w/o CA の間では、MSLT からみた眠気重症度と REM 睡眠易発現性に差はなかった。一方 HLA DRB1 * 1501DQB1 * 0602 陰性の NA w/o CA と IHS w/o LST は、上記 2 群に比べて MSLT での入眠潜時が長く (眠気水準が低い) しかも眠気抑制に要する精神刺激薬用量が低い (= 治療反応が高い) ことが確認された。これらより、後者 2 群の方が、軽症病

態であると判断された。また HLA DRB1 * 1501DQB1 * 0602 陰性の NA w/o CA では、情動脱力発作を有する群に比べて REM 睡眠発現潜時が長く、REM 関連病態も軽度であることが明らかになった。

(2) 重回帰分析の結果、ナルコレプシーでの髄液オレキシン値の低下は、眠気重症度およびナルコレプシーの中核的特性である REM 睡眠易発現性と有意に関連することが確認された。

(3) 夜間睡眠において、NA-CA では NA w/o CA、IHS w/o LST に比べて、睡眠段階 1 の割合が高く、睡眠効率が低下していた。このことから、これらの過眠症群の中で、夜間睡眠の障害は NA-CA に特異的であるとあると考えられた。また、MSLT での入眠潜時は NA-CA 群では明瞭な日内変動があり、早朝には他群と同水準なものの、12:00 以降は他群より低値を呈することが確認された。これより、精神刺激薬投与にあたっては、NA-CA 群では午後の眠気抑制を目標とした薬剤調整が望まれるものと思われた。

(4) SF36 により検討した QOL 所見として、これらの過眠症群では、身体的な QOL 得点は国民標準値と同水準に保たれていたが、精神的 QOL は低値傾向にあることがわかった。また、この所見について過眠症のカテゴリーによる差はなく、治療前後にも差異がないことが確認された。これらの QOL 規定要因として、ESS からみた自覚的な眠気は有意でなく、家人・職場での理解とサポートが替って有意な関連要因であることが明らかになった。以上より、過眠症の QOL は、疾患重症度よりも、周囲との関係・職場ならびに家人の理解が重要であり、この領域に属する疾患に関する啓発活動を強化することが重要と考えられた。

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 6 件)

Nakamura M, Kanbayashi T, Sugiura T, Inoue Y., Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin-A levels., J Sleep Res., 査読有, 20(1 Pt 1), 2011, 45-49

Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S, Matsuo A, Sugiura T, Inoue Y. Clinical

characteristics in two subgroups of obstructive sleep apnea syndrome in the elderly: comparison between cases with elderly and middle-age onset. Chest., 査読有, 137(6), 2010, 1310-1315

Asaoka S, Komada Y, Fukuda K, Sugiura T, Inoue Y, Yamazaki K. Exploring the daily activities associated with delayed bedtime of Japanese university students. Tohoku J Exp Med., 査読有, 221(3), 2010, 245-249

Abe T, Komada Y, Nishida Y, Hayashida K, Inoue Y. Short sleep duration and long spells of driving are associated with the occurrence of Japanese drivers' rear-end collisions and single-car accidents. J Sleep Res., 査読有, 19(2), 2010, 310-316

Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Sugiura T, Matsushima E. Comparison of clinical characteristics among narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia without long sleep time, focusing on HLA-DRB1(*)1501/DQB1(*)0602 finding. Sleep Med., 査読有, 10(9), 2009, 961-966

Ozaki A, Inoue Y, Nakajima T, Hayashida K, Honda M, Komada Y, Takahashi K. Health-related quality of life among drug-naïve patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time. J Clin Sleep Med., 査読有, 4(6), 2008, 572-578

〔学会発表〕(計 1 件)

伊東若子, 若井正一, 杉浦建生, 前田哲也, 服部優子, 安部俊一郎, 高野大樹, 近藤英明, 井上雄一, 神林 崇, 清水徹男, パーキンソン病と進行性核上麻痺において過眠症状へのオレキシン神経系の関与、日本睡眠学会第 35 回定期学術集会、2010 年 7 月 1 日、名古屋

〔図書〕(計 2 件)

杉浦建生他、株式会社新興医学出版社、睡眠教室、2011、178 (113-117)

林田健一他、ライフ・サイエンス、睡眠呼吸障害 Update2011、2011、223(120-125)

〔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：
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

林田 健一 (HAYASHIDA KENICHI)
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：30338933

杉浦 建生 (SUGIURA TATSUKI)
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：30378202
(2008～2011年1月)

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

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

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

駒田 陽子 (KOMADA YOKO)
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：40451380

神林 崇 (KANBAYASHI TAKASHI)
秋田大学・医学部・准教授

研究者番号：50323150