

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22591286

研究課題名(和文) 軽度認知障害の睡眠構造とアルツハイマー病移行との相関について

研究課題名(英文) A study on association between sleep structure and conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment

研究代表者

新野 秀人 (SHINNO, Hideto)

香川大学・医学部・寄附講座教員

研究者番号：10393430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、1) 軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)の睡眠構造の特徴を明らかにすることと、2) MCIからアルツハイマー病(AD)へ移行に関与が大きい睡眠医学的因子を検証することを目的としている。MCI患者24例を対象として臨床的評価や睡眠ポリグラフ検査(PSG)などを実施した。1) MCI患者のPSG変数はAD群と対照群の中間的な特性を有していた。2) 2年経過した後に、32%がADに移行した。AD移行群と非移行群でエントリー時のPSG所見を比較した。移行群では、MCIの時点で既にレム睡眠パラメーターが変化しており、予後予測因子である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to elucidate the properties of sleep architecture in mild cognitive impairment (MCI) and to investigate whether any polysomnography (PSG) variables support the prediction of progression from MCI to Alzheimer's disease (AD). MCI (24 cases) were enrolled in this study. Clinical evaluation and PSG were carried out at the baseline. PSG demonstrated that sleep architecture in MCI was intermediate state of that between AD and age-matched control. After a 2-year follow-up, subjects were divided into 2 groups. The MCI-AD group included subjects who progressed to AD, and the MCI-MCI group included those who did not meet the criteria for dementia. Basal PSG variables were compared between the groups. Subjects in the MCI-AD group (6 cases) showed a shorter stage REM sleep, and a reduced REM density at the baseline. We consider that these properties may be associated with a higher risk of progression from MCI to AD.

研究分野：医学

キーワード：軽度認知障害 アルツハイマー病 睡眠ポリグラフ検査 レム睡眠 移行ハイリスク 徐波睡眠

1. 研究開始当初の背景

記憶障害を呈しているが日常生活能力の障害がないものは軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI)とされる。ただし、MCI は後にアルツハイマー病(AD)に移行する症例があるが、他方で認知機能障害が進行しない症例もあり、MCI の予後は一定していない。MCI のうち AD に移行する症例では、早期に診断して治療的介入を開始することが必要である。これまでの国外・国内での SPECT 研究により、AD では後部帯状回などで局所脳血流が低下していること、そして後に AD に移行した群では MCI の時点ですでに AD 特異的病変部位で局所脳血流が低下していることが知られている。

AD を早期に診断し介入することが重要であるため、AD 移行についてのハイリスク群を明らかにすることは有意義である。

AD での睡眠障害の特徴としては、総睡眠時間の短縮、睡眠効率の低下、睡眠の断片化、レム睡眠や徐波睡眠の減少などが挙げられている。しかしながら、MCI の睡眠構造の特徴についての報告は少なく、また AD 移行のハイリスク群を睡眠医学的に検証した研究はない。

2. 研究の目的

MCI のうち AD に移行する症例においては、アルツハイマー病の前段階としての評価を早期に行い、早期に治療的介入を開始することが望まれる。本研究では、1) MCI 患者の睡眠構造の特徴を明らかにすること、そして2) MCI の予後と相関のある睡眠医学的因子 (睡眠構造、睡眠時ミオクローヌスなど) を見いだすことを目的としている。

3. 研究の方法

(1) MCI 群と AD 群、非認知症群での睡眠構造の比較 対象

a) MCI (24 例)、AD (20 例)と診断された症例および認知機能障害の診断基準を満たさなかった対照 (15 症例) を対象とした。

b) 研究の趣旨を理解し、文書同意を得られた。

c) 重大な身体合併症 (悪性腫瘍など) を有する症例は除外した。

方法

治療開始前に以下の評価を行う。

a) 認知機能スクリーニング

Mini-mental State Examination (MMSE)や長

谷川式簡易知能評価スケールを用いて認知機能障害重症度を評価した。時計描画テストも併せて評価した。

b) 画像検査

脳血流 SPECT 検査や頭部 MRI 検査を実施した。

c) 診断

臨床症状および 1,2 で得られた所見をもとに国際的に標準化された基準により診断した。

MCI は、Petersen ら (Arch Neurol, 1999; Arch Neurol, 2001) による基準を用いて診断した。

AD は、NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)による臨床診断基準を用いて診断した。

d) 睡眠ポリグラフ検査(PSG)

PSG は、2 日連続で行い 1 日目は検査や病室に慣れるための順応夜とし、2 日目に得られた睡眠ポリグラフ検査所見を評価に用いる。総睡眠時間、睡眠効率、睡眠潜時、各睡眠段階 (レム睡眠、非レム睡眠第 I- IV 段階)、睡眠時間あたりの無呼吸/低呼吸回数、睡眠時ミオクローヌスの 1 時間あたりの回数を評価した。

e) 解析

MCI 群、AD 群、対照群の 3 群で総睡眠時間、睡眠効率、睡眠潜時、各睡眠段階 (レム睡眠、非レム睡眠第 I- IV 段階)、睡眠時間あたりの無呼吸/低呼吸回数、睡眠時ミオクローヌスの 1 時間あたりの回数のいずれかに有意な差異がないか統計学的に検定した。

(2) MCI から AD への移行と PSG 所見の相関に関する研究

対象

前項で MCI と診断された症例を対象とした。

方法

a) 臨床的評価

認知機能、生活機能、神経心理学的評価を 6 ヶ月ごとに行った。

b) MCI の亜群分類

エントリーから 2 年を経過した時点で、前項で示した診断基準をもとに、各々の患者が MCI のままであるか、あるいは AD に移行したかを診断した。

c) 解析

AD 移行群と MCI - MCI 群でエントリー時に (MCI の時点で) 実施した睡眠ポリグラフ

検査から得られたデータ（総睡眠時間、睡眠効率、睡眠潜時、各睡眠段階（レム睡眠、非レム睡眠第 I-IV 段階）、睡眠時間あたりの無呼吸/低呼吸回数、睡眠時ミオクローヌスの 1 時間あたりの回数）に有意な差異がないか統計学的に検定した。

4. 研究成果

(1) MCI, AD および対照の睡眠構造の比較

MCI（平均年齢 68.5±7.0 歳、MMSE 平均得点 26.0±1.5）、AD（平均年齢 70.7±6.6 歳、MMSE 平均得点 21.4±3.8）、対照（平均年齢 71.1±8.3 歳、MMSE 平均得点 29.6±0.7）の 3 群において睡眠ポリグラフ検査所見を比較した。

得られた結果を表 1 に示した。MCI 群は、対照と比較して、総睡眠時間やレム睡眠時間が有意に短縮していた。AD 群は対照と比較した場合に、すべての変数で有意差があった。表 1 に示した PSG 変数のうち総睡眠時間、睡眠効率は MCI 群と AD 群で有意差がなかった。

3 群間で body mass index (BMI), apnea-hypopnea index (AHI)などに有意差はなかった。

表 1. 睡眠ポリグラフ検査-3 群の比較-

	対照	MCI	AD
総睡眠時間 (分)	382.6±22.7	356.2±35.5	297.3±40.6
睡眠効率 (%)	79.7±4.7	75.1±6.2	63.3±8.6
睡眠潜時(分)	21.3±9.1	23.9±10.1	40.8±17.8
REM 睡眠 (%)	15.9±2.9	13.7±2.5	8.4±2.6
非レム睡眠・第 1 段階 (%)	27.4±8.7	32.6±7.5	43.7±4.0
同・第 2 段階 (%)	46.8±3.6	45.7±4.3	44.8±2.8
同・徐波睡眠 (%)	9.9±3.1	7.9±2.8	3.1±1.9
PLMs 指数	19.4±9.4	20.2±7.2	24.4±10.2

(略語) MCI: 軽度認知障害、AD: アルツハイマー病、PLMs: periodic limb movement during sleep

(2) AD に移行した亜群と MCI のまま AD に移行しなかった亜群の PSG 所見の比較

2 年後に評価した際に AD を発症していた群(AD 移行群、6 例、男性 3 例女性 3 例)と MCI のままであった群(AD 非移行群、13 例、男性 6 例)にわけて、患者背景、臨床的背景、エントリー時に施行した PSG 所見を比較した。

患者背景、臨床背景を表 2 に示した。両群間では、エントリー時の(すべての症例が MCI であった時点での)年齢、BMI、教育年数、睡眠の質についての自己評価(Pittsburgh Sleep

Quality Index: PSQI)、認知機能スクリーニング(Mini-Mental State Examination: MMSE)に有意差はなかった。

表 2. 患者背景

	AD 移行群	AD 非移行群	p 値
年齢 (歳)	70.2±9.1	70.2±6.5	0.76
BMI(kg/m ²)	20.7±2.9	21.5±3.2	0.60
教育年数(年)	12.0±2.8	11.5±2.5	0.66
PSQI	6.0±1.5	4.8±1.8	0.15
Basal MMSE	25.2±0.8	26.2±1.4	0.13

(略語) BMI: body mass index, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, MMSE: Mini-Mental State Examination

両群間で PSG 変数を比較した。AD 移行群ではレム睡眠時間(総睡眠時間比, %)とレム密度は有意に減少していた。また、AD 移行群では徐波睡眠時間の短縮や、PLMs 指数増加の傾向があったが、有意ではなかった。

表 3. 睡眠ポリグラフ検査
-AD 移行群と非移行群-

	AD 移行群	AD 非移行群	p 値
総睡眠時間(分)	343.9±22.9	362.4±28.5	0.16
睡眠効率(%)	72.2±3.1	75.7±6.2	0.15
睡眠潜時(分)	27.0±11.2	21.9±6.9	0.27
レム睡眠(%)	13.1±2.6	16.2±2.6	0.043*
非レム睡眠第 1 段階(%)	26.9±9.1	21.7±8.2	0.16
同・第 2 段階(%)	52.2±8.8	51.4±6.1	0.79
同・徐波睡眠(%)	7.8±2.7	10.7±3.5	0.095
レム睡眠潜時(分)	97.7±18.2	84.5±12.8	0.124
レム密度(rem/分)	7.3±1.4	9.1±1.6	0.043*
PLMs 指数	26.0±5.8	19.4±7.4	0.086
AHI	6.7±2.3	7.1±2.3	0.76

(略語) PLMs: periodic limb movement during sleep, AHI: apnea-hypopnea index

(3) 考察

本研究では MCI は認知機能障害の面のみならず睡眠医学的にも通常の老化現象と AD の中間群としての位置づけが示された。AD 移行群では、レム睡眠時間短縮やレム密度減少が既に MCI の時点で認められた。

睡眠構造は加齢に伴い変化する。年齢に加えて、AHI など睡眠構造に影響を及ぼす要因が存在する。本研究では AD 移行群と AD 非移行群の間に年齢、AHI、BMI そしてエント

リー時の MMSE 得点などに有意差はなかった。AD への移行/非移行以外の要因による影響を可能な限り除外することができたと考えている。

レム睡眠の発現にはアセチルコリン系ニューロンの活動が大きく関与している。また、AD の病態においても同系ニューロンの脱落が重要である。MCI で後に AD に移行する例では、すでにレム睡眠パラメータが変化していることが本研究で示された。そこで、MCI から AD へ移行する睡眠医学的な予後予測因子出る可能性が示唆された。

ただし、本研究は単一機関において行われ、標本規模も小さい。今後より大規模な症例数を対象とした研究によって検証されることが望ましい。

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 22 件)

Shinno H, Ishikawa I, Ando N, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y. Alterations in rapid eye movement sleep parameters predict for subsequent progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. submitted.

Ishikawa I, Shinno H, Ando N, Mori T, Nakamura Y. The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. submitted.

Shinno H, Ishikawa I, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y. The effect of *Yokukansan*, a traditional Japanese herbal medicine, on anxiety symptoms in patients with restless legs syndrome. submitted.

新野秀人: 高齢者の睡眠障害の特徴. 日本臨床 73(6): 892-894, 2015. 査読無

新野秀人: レストレス・レッグス症候群の漢方治療. 漢方と最新治療 24(1): 53-58, 2015. 査読無

新野秀人: 緩和ケアにおける睡眠医学. 総合病院精神医学 26(3): 287-290, 2014. 査読有

新野秀人: リエゾンと緩和. がん患者での睡眠障害の病態(2). 精神科 24(2): 212-215, 2014. 査読無

新野秀人: 高齢者での睡眠障害の薬物療法. 睡眠医療 8(4): 700-702, 2014. 査読無

Sakamoto S, Shinno H, Ikeda M, Miyoshi H, Nakamura Y. A patient with type II citrullinemia who developed refractory generalized seizure. General Hospital Psychiatry 35(1): 103e1-3, 2013. 査読有

新野秀人: 睡眠構造の相違からみた代表的

認知症の鑑別. 睡眠医療 7(3): 337-341, 2013. 査読無

新野秀人: 知っておきたい高齢者の睡眠障害老年医学 51(11): 1199-1201, 2013. 査読無

新野秀人: 高齢者の薬物障害. 専門医への紹介が必要な場合. Geriatric Medicine 51(11): 1199-1201, 2013. 査読無

新野秀人: 老年期精神障害の不眠. 精神科治療学 27(9): 1161-1165, 2012. 査読無

新野秀人: がん患者での睡眠障害の病態. 精神科 21(6): 716-720, 2012. 査読無

Shinno H, Ishikawa I, Yamanaka M, Usui A, Danjo S, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y. Effect of levothyroxine on prolonged nocturnal sleep time and excessive daytime somnolence in patients with idiopathic hypersomnia. Sleep Medicine 12(6): 578-583, 2011. 査読有

Shinno H, Oka Y, Otsuki M, Tsuchiya S, Mizuno S, Kawada S, Inami Y, Sasaki A, Hineno T, Sakamoto T, Inami Y, Nakamura Y, Horiguchi J. Proposed dose equivalence between clonazepam and pramipexole in patients with restless legs syndrome. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34(3): 522-526, 2010. 査読有

Shinno H, Kamei M, Maegawa T, Satake A, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y. Three patients with cancer who developed rapid-eye-movement sleep behavior disorder. J Pain Symptom Manage 40(3): 449-452, 2010. 査読有

Shinno H, Yamanaka M, Ishikawa I, Danjo S, Nakamura Y, Inami Y, Horiguchi J. Successful treatment of restless legs syndrome with the herbal prescription *Yokukansan*. Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry 34(1): 252-253, 2010. 査読有

新野秀人: 老年期の睡眠障害の病態と治療. 精神神経学雑誌 112(8): 709-719, 2010. 査読有

新野秀人: がん性疼痛と睡眠. ねむりと医療(Sleep and Clinical Practice) 3(1): 19-22, 2010. 査読無

① 新野秀人: レストレスレッグス症候群治療におけるクロナゼパムからプラミペキソールへの切り替え. Frontiers in Parkinson Disease 3(3): 48-50, 2010. 査読無

② 中村祐、亀井聖史、熊宏美、新野秀人: 統合失調症に対する新規抗精神病薬 blonanserin の他施設における使用経験. 精神科 16(6): 588-596, 2010. 査読有

[学会発表](計 17 件)

Shinno H, Ishikawa I, Ando N, Nakamura Y. Analysis of polysomnography variables on the

prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. FENS2014. 9th FENS Forum of Neuroscience, July 2014, Milan (Italy)

石川一朗、新野秀人、熊宏美、上野美幸、中條浩介、中村祐：当院の緩和ケアにおける抗うつ薬の使用経験。第11回日本うつ病学会、広島国際会議場（広島）、2014年7月。

石川一朗、新野秀人、樋笠直哉、野口勝宏、中村祐：デュロキセチンへの変更により改善したうつ病患者でのアクチグラムによる検討。第11回日本うつ病学会、広島国際会議場（広島）、2014年7月。

新野秀人：高齢患者への不眠対策。日本睡眠学会第38回定期学術総会 シンポジウム「不眠対策の原点回帰」、秋田県民会館（秋田）、2013年7月。

Shinno H, Ishikawa I, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y: Effect of herbal medicine on restless legs syndrome and comorbid anxiety symptoms. SLEEP 2012 (The American Academy of Sleep Medicine), Boston (USA), June 2012.

Shinno H, Ishikawa I, Ando N, Mori T, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y: Are any polysomnography variables predictive of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? Neuroscience 2012, New Orleans (USA), October 2012.

Shinno H: Sleep architectures in subjects with dementia – Comparison among Alzheimer's disease, Dementia with Lewy bodies, and control. The 4th Kagawa University – Chiang Mai University Joint Symposium 2012, Kagawa University (Takamatsu), September 2012.

新野秀人：レストレスレッグス症候群と不安症状。日本睡眠学会第37回定期学術総会 シンポジウム「睡眠関連運動障害」、パシフィコ横浜（横浜）、2012年6月。

新野秀人：認知症と睡眠障害。日本睡眠学会第37回定期学術総会 シンポジウム「精神疾患と睡眠障害」、パシフィコ横浜（横浜）、2012年6月。

Shinno H, Ishikawa I, Yamanaka M, Usui A, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y: Comparison of sleep architecture among Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and mild cognitive impairments. World Sleep 2011, Kyoto International Conference Center (Kyoto), October 2011.

Shinno H: Strategy for treatment of REM sleep behavior disorder. The 5th International RBD Symposium. Biwako Hotel (Otsu), October 2011.

Shinno H, Ishikawa I: Assessment of sleep architecture in subjects with mild cognitive impairment. Neuroscience 2011, Washington, DC (USA), November 2011.

Shinno H: Herbal Medicine for psychiatric symptoms and sleep disturbances in dementia. Symposium, The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) International Congress 2010, Hong Kong, June 2010.

Shinno H, Ishikawa I, Danjo S, Yamanaka M, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y: Levothyroxine improves prolonged nocturnal sleep and excessive daytime somnolence in patients with idiopathic hypersomnia. Neuroscience 2010, San Diego (USA), November 2010.

新野秀人：レストレスレッグス症候群の薬物療法。日本睡眠学会第35回定期学術集会、シンポジウム「レストレスレッグス症候群の啓発・啓蒙について考える」、名古屋国際会議場（名古屋）、2010年7月。

新野秀人：レム睡眠行動障害における漢方薬抑肝散の効果。日本睡眠学会第35回定期学術集会、シンポジウム「REM睡眠行動障害の病態生理」、名古屋国際会議場（名古屋）、2010年7月。

新野秀人、石川一朗、山中真美、檀上園子、福本修平、中山賀央、熊宏美、西山志歩、稲見康司、堀口淳、中村祐：がん患者でみられたレストレスレッグス症候群の発症要因と治療に関する考察。第106回日本精神神経学会学術総会。広島国際会議場（広島）、2010年5月。

〔図書〕(計 5件)

新野秀人：内科疾患に伴う精神障害。今日の治療指針2015,医学書院p.951-952,東京,2014.

新野秀人：睡眠薬使用と自動車運転ほか。睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン、じほう、p.61-63, p.75-78, 東京、2014.

Shinno H: Is thyroid hormone therapy effective for idiopathic hypersomnia? Best of Sleep Medicine 2011, (edited by Lee-Chiong T), p.39-41, 2012.

新野秀人：白昼夢。脳とこころのプライマリケア。第6巻 幻覚と妄想。pp.360-365. 堀口淳編。シナジ-。東京、2011

Shinno H: Sleepiness. Causes, Consequences and Treatment. Chapter "Hypothyroidism and other endocrine causes of sleepiness." Cambridge University Press, p.364-374, 2011.

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）

取得状況（計 0件）

〔その他〕

ホームページ等： なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

新野 秀人（SHINNO, Hideto）
香川大学・医学部・寄附講座教員
研究者番号：10393430

(2)研究分担者

なし （ ）
研究者番号：

(3)連携研究者

なし （ ）
研究者番号：