

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591739

研究課題名(和文)ナルコレプシーに合併する各種睡眠障害の臨床特性・治療反応とQOLへの影響について

研究課題名(英文)Comorbidity and daytime function of patients with narcolepsy

研究代表者

林田 健一 (HAYASHIDA, KENICHI)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：30338933

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：情動脱力発作(CA)を伴うナルコレプシー(NA-CA)群では、レム睡眠行動障害、睡眠中の周期性四肢運動(Periodic leg movement during sleep: PLMS)が出現しやすく、オレキシン(Hcrt-1)神経活動の低下が、睡眠中の運動抑制障害に関与していると考えられた。PLMSを伴うNA-CA群では、睡眠の浅化がみられたが、PLMSによる過眠症状の重症化やQOLへの影響は乏しいと考えられた。NAを早期診断し、QOL障害を最小限に留めるためには、インターネットを通じた医療情報を提供していくシステムや、専門医と一般医の連携の強化を確立していくことが重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Narcolepsy with Cataplexy (NA-CA) was shown to be complicated with REM sleep behavior disorder and/or Periodic leg movement during sleep (PLMS) possibly due to depressomotor function during sleep, which is influenced by dysfunction of orexin neurons (Hcrt-1). NA-CA with PLMS was characterized by a disrupted nocturnal sleep, however, PLMS did not seem to affect daytime sleepiness and quality of life (QOL) of patients affected with NA-CA. In order to promote early diagnosis and treatment of NA, improvement of the access to information about both the concept of the disorder and medical institutions specialized in sleep disorders via the Internet would be desirable.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神生理学

キーワード：ナルコレプシー カタプレキシー 情動脱力発作 診断 発症 QOL 周期性四肢運動障害

1. 研究開始当初の背景

(1)ナルコレプシー (Narcolepsy; NA) は、日中過度の眠気、REM 睡眠の易発現性と夜間睡眠の分断をきたす中枢性過眠症の代表的な疾患であるが、近年、欧米で、他の睡眠障害の合併率が高いとの報告が相次いでいる。その合併率は、睡眠中に上気道閉塞を繰り返す、夜間睡眠の分断化と低酸素血症をきたす閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は 10~19%、繰り返す四肢運動による夜間睡眠の分断化をきたす周期性四肢運動障害 (Periodic leg movement disorder: PLMD) は 25~70%、REM 睡眠中の筋活動抑制の欠如により夢内容に一致した行動化を呈する REM 睡眠行動障害 (Rapid eye movement sleep behavior disorder: RBD) は 12~36%とされ、いずれも一般人口での有病率の 3~8 倍に達する。しかし、欧米に比べて日本人では、NA の有病率が高いと報告されているものの、これらの各睡眠障害の合併状況に関しては、本邦を含めたアジア諸国における系統的な研究は存在しない。また、NA に合併する周期性四肢運動 (Periodic leg movement during sleep: PLMS) による夜間睡眠や日中の眠気に対する影響など、その臨床的意義についても明らかにされていない。

(2)NA の多くは 10 代後半から 20 代前半までに発症するが、未治療で経過すると、居眠りや集中力低下により、学業不振や仕事上のミスを引き起こし、その結果、患者の QOL は深刻な影響を受ける。しかし、確定診断には、10~20 年と長期間要しているケースも少なくなく、早期診断に必要な因子についても、明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1)

情動脱力発作 (CA) を伴うナルコレプシー (NA-CA)、伴わない NA (NA w/o CA)、特発性過眠症 (Idiopathic Hypersomnia: IHS) における RBD、PLMS、OSAS の合併率を比較する。

NA-CA 群において、PLMS 合併の有無による夜間睡眠および日中の眠気に対する影響を調査する。また、PLMS を合併する NA-CA 群と特発性 PLMD について、夜間睡眠および日中の眠気に対する影響を比較する。

(2)

NA 患者が疾患を知った経緯と、睡眠専門医から確定診断を受けるまでの期間を調査し、NA 患者の確定診断までの期間に影響する要因について検討する。

3. 研究の方法

(1)

医療法人社団絹和会睡眠総合ケアクリニック代々木にて、終夜睡眠ポリグラフ (PSG)

検査及び睡眠潜時反復検査 (MSLT) を行い、睡眠障害国際分類第二版に基づいて診断された NA-CA 139 名、NA w/o CA 225 名、及び IHS 242 名の三群を対象とし、RBD (REM sleep without atonia: RWA) の出現率、PLMS (PLMS 指数 15/h) の出現率、および OSAS (無呼吸低呼吸指数 5/h、無呼吸低呼吸指数 15) の出現率を比較した。

PLMS (PLMS 指数 15/h) を伴う NA-CA (14 例) と、年齢をマッチさせた PLMS (PLMS 指数 15/h) を伴わない NA-CA 群について、エプワース眠気尺度 (Epworth sleepiness scale: ESS) の得点、MSLT における平均入眠潜時、終夜 PSG における各指標について比較した。また、PLMS (PLMS 指数 15/h) を伴う NA-CA (14 例) と年齢をマッチさせた特発性 PLMD について、ESS 得点、終夜 PSG における各指標に加えて、PLMS 関連覚醒反応の出現割合 (PLMS 関連覚醒反応指数/PLMS 指数) を算出し、比較した。

(2) 医療法人社団絹和会睡眠総合ケアクリニック代々木、スリープ&ストレスクリニックを受診した外来患者 181 名 (男性 108 名、女性 73 名、平均年齢 37.6 ± 16.6 歳、NA-CA: 131 名、NA w/o CA: 50 名) を対象に、発症時の年齢、確定診断までの期間、診断分類、治療前の CA の頻度、治療前の ESS 得点、NA の疾患概念を知った経緯について調査した。また、確定診断までの期間を従属変数、各臨床指標を独立変数として、多変量ロジスティック分析を行った。

4. 研究成果

(1)

RWA および PLMS (15/h) の出現率は、他の二群に比して NA-CA 群において有意に高かった [RWA: 23/139 名 (16.6%) (NA-CA), 18/225 名 (8.0%) (NA w/o CA), 22/242 名 (9.1%) (IHS); PLMS: 14/139 名 (10.1%) (NA-CA), 7/225 名 (3.1%) (NA w/o CA), 13/242 名 (5.4%) (IHS)]。一方、OSAS については、他の二群に比較して IHS 群において有意に高かった。(表 1)

表 1 無呼吸低呼吸指数、PLMS、RWA 出現率の比較

	NA-CA	NA w/o CA	IHS
無呼吸低呼吸指数 ≥ 5	22 (15.8)	27 (12.0)	50 (20.7)*
無呼吸低呼吸指数 ≥ 15	3 (2.2)	4 (1.8)	15 (6.2)*
PLMS 指数 ≥ 15	14 (10.1)*	7 (3.1)	13 (5.4)
RWA	23 (16.6)*	18 (8.0)	22 (9.1)

患者数 (%) * , p < .01

過眠症サブグループ内において NA-CA 群は RBD、PLMS の出現率が高く、これはおそらく、NA-CA 患者で高率にみられるオレキシン (Hcrt-1) 神経活動の低下が、睡眠中の運動抑制障害に関与しているためと考えられた。

NA-CA 群において、PLMS を伴う群では、終夜 PSG の総覚醒反応指数 (26.8 ± 10.5 回/時間 vs 16.0 ± 8.1 回/時間, $p < .05$)、PLMS 関連覚醒反応指数 (13.1 ± 1.4 回/時間 vs 0.1 ± 0.3 回/時間, $p < .05$)、睡眠段階 1 の割合 ($24.6 \pm 11.6\%$ vs $12.9 \pm 7.8\%$, $p < .05$) が高く、REM 睡眠段階の割合 ($16.8 \pm 6.0\%$ vs 23.5 ± 5.0 , $p < .05$) が低かった。しかし、ESS 得点や MSLT における平均入眠潜時といった日中の眠気の程度に差異はなかった。

PLMS を伴う NA-CA 群と PLMD 群との比較では、NA-CA 群では、PLMS 指数 (22.5 ± 9.8 vs 38.5 ± 19.0 , $p < .05$) は低いが、睡眠段階 1 の割合 (24.6 ± 11.6 vs 12.5 ± 5.4 , $p < .05$) が高く、睡眠段階 2 の割合 (38.2 ± 9.7 vs 52.4 ± 8.5 , $p < .05$) が低かった。また、PLMS 関連覚醒反応の出現割合については、PLMS を伴う NA-CA 群で高かった。(図 1)

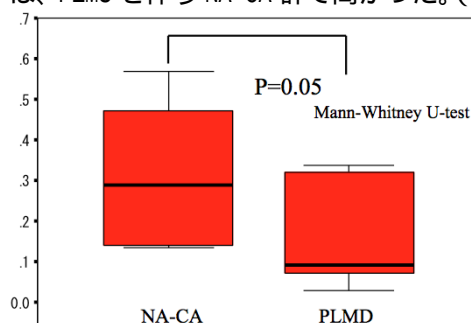


図 1 PLMS 関連覚醒反応の出現割合

PLMS を伴う NA-CA 群では睡眠の浅化が特徴的であり、PLMS に伴う易覚醒性は、PLMD 群より高い傾向を認めた。しかし PLMD と比較して PLMS 指数は低く、PLMS による過眠症状の重症化および QOL への影響は乏しいと考えられた。

(2) 確定診断までの期間の平均は、 9.9 ± 10.1 年であった。

NA の疾患概念を知った経緯で、最も多かったのはメディア (58.6%) で、ついで一般医もしくは専門医 (22.7%)、友人・家族 (18.8%) であった。

各年代別に疾患概念を知ったメディアの詳細の比較では、90年代以降のインターネットの割合が、新聞や本、テレビ(TV)に比べて、相対的に増加していた。(図 2)

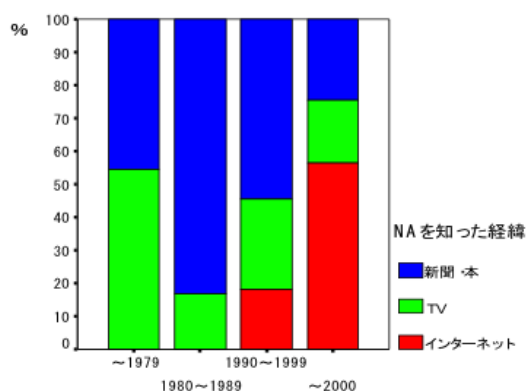


図 2 年代別疾患概念を知ったメディアの推移

多変量ロジスティック分析において、確定診断までの期間が中央値 (7 年) 以下であることには、成人発症であること ($p < .01$)、1995 年以降に発症していること ($p < .001$)、睡眠専門医もしくは一般医から疾患概念を初めて知ったこと ($p < .001$) の関連が示された。

NA の早期診断および治療を促進し、患者の QOL 障害を最小限に留めるためには、1) 主にインターネットを通じて、医療情報をより広く提供していくシステム、2) 専門医と一般医の連携をより強化し、さらに過眠症の鑑別に焦点をあてた一般医のトレーニングシステム、3) 10 代発症の NA 患者を早期に発見するための学校職員への教育システムを確立していくことが重要であると考えられた。

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 2 件)

Nakamura M, Nishida S, Hayashida K, Ueki Y, Dauvilliers Y, Inoue Y. Differences in brain morphological findings between narcolepsy with and without cataplexy. PLoS One. Nov 28;8(11), 2013. e81059、査読有

Ueki Y, Hayashida K, Komada Y, Nakamura M, Kobayashi M, Iimori M, Inoue Y. Factors associated with duration before receiving definitive diagnosis of narcolepsy among Japanese patients affected with the disorder. Int J Behav Med. Dec 3, 2013. 10.1007/s12529-013-9371-5、査読有

〔学会発表〕(計 4 件)

植木洋一郎、林田健一、井上雄一. ナルコレプシー患者の確定診断期間に影響する因子について. 第 39 回日本睡眠学会定期学術集会(招待講演) H26 年 07 月, 徳島.

林田健一、小林美奈、難波一義、植木洋一郎、樋上茂、井上雄一. 閉塞性睡眠時

無呼吸症候群における呼吸関連指標の自然経過に関する検討. 第37回日本睡眠学会定期学術集会(招待講演) H24年6月, 横浜.

林田健一. 行動誘発性睡眠不足症候群.
第37回日本睡眠学会定期学術集会(招待講演) H24年6月, 横浜.

〔図書〕(計1件)

林田健一. 診断と治療社. 睡眠とその障害のクリニカルクエスチョン200.
H26年1月. P165-171.

6. 研究組織

(1)研究代表者

林田 健一 (Hayashida Kenichi)
公益財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：30338933

(2)研究分担者

尾崎章子 (Ozaki Akiko)
東邦大学・看護学部・教授
研究者番号：30305429