

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24621006

研究課題名(和文)アカシジアの病態解明に関する周期性四肢運動の運動形態分類別の電気生理学的研究

研究課題名(英文)Physiological study of the pathogenesis of akathisia with respect to periodic limb movement

研究代表者

堀口 淳(Horiguchi, Jun)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：90136317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：アカシジアを呈する患者における周期性四肢運動をモニタリングする目的で、ポリソムノグラフィーやビデオ記録などを用いて検討した。

その結果、Polymateを用いることで、被験者の日中の動作を制限することなく観測が可能であることが証明できた。夜間脳波観察では浅睡眠、深睡眠、REM睡眠が判定可能であった。節電図を用いて同期されたビデオデータの確認をするためのトリガーとして使用することで、解析時間の大幅な短縮と精度の上昇とが認められた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the recording of the periodic limb movements with the patients with akathisia using polysomnography and videotape recordings. As a result, we had 3 important new findings by our this research.

No restriction of the daytime subject's movement could be obtained using the Polymate. Nocturnal sleep stages such as slight and deep non-REM sleep and REM sleep could be judged. And, the analyzing time shortening and the precise accuracy could be taken using the videotape recording with myogram.

研究分野：臨床精神薬理学、老年精神医学、睡眠学

キーワード：周期性四肢運動 脊髄自動反射 バビンスキー反射 ワンテンベルグ反射 アカシジア

### 1. 研究開始当初の背景

アカシジアを呈する患者では主に夜間に、あるいは日中にも、周期性四肢運動が診られることは、我々の既報などから、既に知られていることである。この周期性四肢運動は、脊髄自動反射、バビンスキー反射類似運動、ワルテンベルグ反射類似運動の3つの不随意運動の総称である。しかし、これらの運動、特にワルテンベルグ反射類似運動を測定したり、可視化して把握し、アカシジアの程度や種類と3つの周期性四肢運動との関連を検討した研究は皆無である。

### 2. 研究の目的

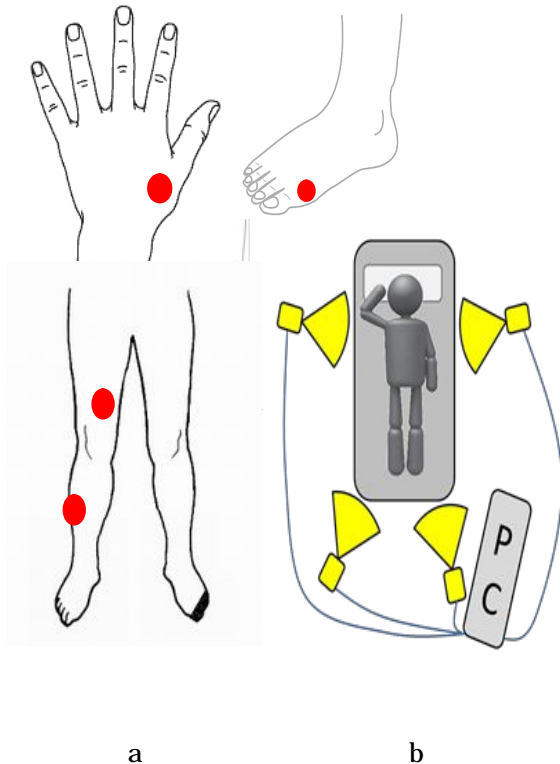
(1) 今回の研究目的は、対象の被験者が日中の動作中にも違和感を感じることなく、周期性四肢運動 (PLM Periodic Limb Movement) を記録し、さらにこの各種の周期性四肢運動の24時間以上の連続記録方法を開発することを、第一の目的とした。

(2) また上述の方法が確立できれば、アカシジアの程度や種類と周期性四肢運動の運動形態との関連性との検討を行うことを、第二の研究目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究目的

(1)の達成のために、Polymate を用いて24時間以上の脳波・節電図の連続モニタリングが可能であるかを検討する目的で夜間勤務の看護師3名の仮眠中脳波を約2時間ずつ計測した。



### 図1 四肢運動の計測

アカシジアの病態として出現する四肢運動を計測するため、四肢の節電図とビデオ撮影を行った。

a) 節電図はそれぞれ長母指伸筋の腱、長母趾伸筋の腱および大腿四頭筋と前頸骨筋で測定した。

b) ビデオ撮影は不快感を軽減するため、顔の部分は入らないよう配慮し、四肢先端を左右から捉えるように配置した。

#### (2) 研究目的

(2)の達成のために、睡眠中の四肢運動記録の検討を目的に夜間の脊髄自動反射、バビンスキー反射類似運動、ワルテンベルグ反射類似運動の節電図とビデオ記録による計測で同意の得られた4名のかんじゃについて計測を行った。

### 4. 研究成果

研究協力の得られた症例数が当初の予想以上に少なく、また対象の被験者でワルテンベルグ反射類似運動を呈したものはいなかったが、今回の我々が創意工夫した研究成果から、以下の方法によって周期性四肢運動の3つの運動が確認できることが明らかとなった。

(1) Polymate の性能は脳波や節電図の観察に十分に耐えうる性能であり被験者の動きをほぼ制限することなく観測が可能であることが証明できた。

(2) 夜間脳波観察では サイクル分の睡眠脳波が観察され、浅睡眠、深睡眠、REM睡眠が判定可能であった。

(3) 節電図を用いて同期されたビデオデータの確認をするためのトリガーとして使用することで解析時間の大幅な短縮と精度の上昇とが認められた。

以上から、今後症例を増やして今回我々が開発した測定方法を用いれば、これらの運動を適切に計測することが可能であり、周期性四肢運動を利用したアカシジアの病態解明が進行できるものと考えられる。

表1 夜間看護師の睡眠記録

|                 | 看護師          | 看護師          | 看護師          |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| 記録開始時間          | 0:33:58      | 2:36:12      | 2:28:14      |
| 記録終了時間          | 2:06:28      | 4:17:12      | 3:41:44      |
| 総記録時間           | 1:32:30      | 1:41:00      | 1:13:30      |
| SPT             | 1:25:00      | 1:33:00      | 1:01:00      |
| TST             | 1:14:00      | 1:03:30      | 0:54:30      |
| Score           |              |              |              |
| W ake           | 11:00        | 29:30        | 6:30         |
| REM (% TST)     | 15:30 (20.9) | 5:00 (7.9)   | 0:00 (0.0)   |
| Stage1 (%TST)   | 13:00 (17.6) | 13:30 (21.3) | 9:00 (16.5)  |
| Stage2 (%TST)   | 19:30 (26.4) | 13:00 (20.5) | 24:00 (44.0) |
| Stage3+4 (%TST) | 26:00 (35.1) | 32:00 (50.4) | 21:30 (39.4) |

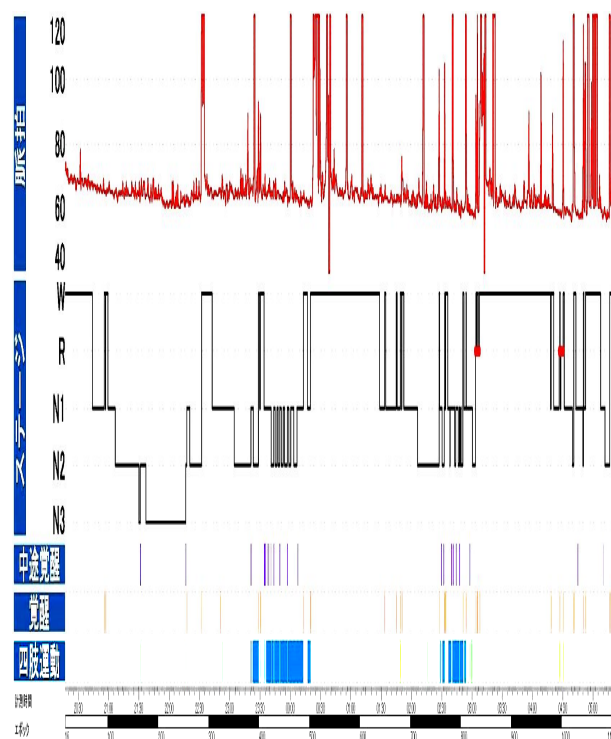


図2 患者 ヒプノグラム

数多くの四肢の動きと、それによる断眠が生じている。断眠の結果として、深睡眠やREM睡眠が減少している。

表2 患者3名の睡眠検査結果

|                  | 患者            | 患者            | 患者            | 患者               |
|------------------|---------------|---------------|---------------|------------------|
| 入床時間 (TIB)       | 545.5 min     | 566.5 min     | 579.5 min     | <b>502.0 min</b> |
| 睡眠期間 (SPT)       | 512.5 min     | 522 min       | 656 min       | <b>436 min</b>   |
| 総睡眠時間 (TST)      | 318 min       | 418.5 min     | 325 min       | <b>398 min</b>   |
| 睡眠効率 (TST/TIB)   | 58.30%        | 73.90%        | 56.10%        | <b>79%</b>       |
| 断眠イベント           |               |               |               |                  |
| 覚醒反応回数 (回 / TST) | 23 回 (4.3/hr) | 13 回 (1.9/hr) | 7 回 (1.3/hr)  | 107 回 (16.1/hr)  |
| 覚醒回数 (回 / TST)   | 28 回 (5.3/hr) | 8 回 (1.1/hr)  | 13 回 (2.4/hr) | 22 回 (3.3/hr)    |

|                    |       |       |       |       |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|
| WAKE の<br>SPT%     | 38.0% | 19.8% | 42.5% | 8.7%  |
| Stage1 の<br>TST%   | 48.9% | 29.7% | 38.5% | 43.0% |
| Stage2 の<br>TST%   | 36.6% | 28.8% | 51.7% | 37.9% |
| Stage3+4<br>の TST% | 12.9% | 15.2% | 0.8%  | 4.1%  |
| StageREM<br>の TST% | 1.6%  | 26.9% | 9.1%  | 14.9% |

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

- Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Furuya M, Hashioka S, Wake R, Tsuchie K, Fukushima M, Limoa E, Tanra AJ, Horiguchi J: Minocycline improves recognition memory and attenuates microglial activation in Gunn rat. a possible hyperbilirubinemia-induced animal model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 査読有. 50:184-190,2014
- Yamamoto Y, Onoguchi M, Kawakami K, Haramoto M, Wake R, Horiguchi J, Kitagaki H: Evaluation of the difference-correction effect of the gamma camera systems used by easyZ-score Imaging System(eZIS)analysis. *Ann Nucl Med*. 査読有. 28(3):263-275,2014
- Hayashida M, Miyaoka T, Horiguchi J: The relation between ADHD and ANS-CNS integration. *Open Journal of Psychiatry*. 査読有. 4:39-42,2014
- Kawakami K, Wake R, Miyaoka T, Furuya M, Liaury K, Horiguchi J: The effects of aging on changes in regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 査読有. 69(4):202-209,2014
- Shinno H, Inagaki T, Miyaoka T, Okazaki S, Kawamukai T, Utani E, Inami Y, Horiguchi J: A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer ' s disease. *J Neurol Sci*. 査読有. 343(1-2):233-234,2014
- Araki T, Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Nagahama M, Furuya M, Limoa E, Liaury K, Hashioka S, Murotani K, Horiguchi J: The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. *Int J Geriatr Psychiatry*. 査読有. 29(9):881-889,2014
- Hashioka S, McGeer PL, Miyaoka T, Wake R, Horiguchi J: Neuroleptics and microglial activation associated with neuropsychiatric disorders. *Journal of Neurological Disorders*. *Journal of Neurological Disorders & Stroke*. 査読有. 2(5):1089-1095,2014
- Furuya M, Miyaoka T, Hashioka S, Wake R, Tsuchie K, Horiguchi J: Yokukansan increases serum Brain-derived neurotrophic factor(BDNF)Levels in Gunn rat. *Journal of Brain Science*. 査読有. 44:34-41,2014
- Furuya M, Miyaoka T, Wake R, Nagahama M, Kawano K, Yamashita S, Ieda M, Ezoe S and Horiguchi J: Possibility of early withdrawal of benzodiazepine hypnotics by combination with ramelteon for the treatment of insomnia: A pilot study. *Sleep and Biological Rhythms*. 査読有. 11(1):55-61,2013
- Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S and Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54)for treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An open-label study. *Phytomedicine*. 査読有. 20(7):654-658,2013
- Ieda M, Miyaoka T, Wake R, Liaury K, Tsuchie K, Fukushima M, Araki T, Ezoe S, Inagaki T, Horiguchi J: Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha-amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 査読有. 10:411-416,2013
- Wake R, Miyaoka T, Inagaki T, Furuya M, Ieda M, Liaury K, Kishi K and Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54)for Irritability Associated with Oervasive Developmental Disorder in Children and Adolescents:A 12-week Prospective,Open-Label study. *JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY*. 査読有. 23(5):329-336,2013
- Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Furuya M, Wake R, Ieda M, Taki M, Ishihara K, Tanra AJ, Horiguchi J: Morphological features of microglial

- cells in the hippocampal dentate gyrus of Gunn rat: a possible schizophrenia animal model. *Journal of Neuroinflammation*. 査読有. 9:56,2012
14. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54)for treatment of very-late-onset Schizophrenia-like psychosis. An open-Label Study Authors. *Phytomedicine*. 査読有. 20(7):654-8,2012
  15. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K, Araki T, Horiguchi J: Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 査読有. 37(2):222-6,2012
  16. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Inagaki T and Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54)for Treatment of Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified and Asperger ' s Disorder. 査読有. 12(1),215,2012

[学会発表](計11件)

1. Miyaoka T, Kawano K, Furuya M, Wake R, Hashioka S, Liaury K, Limoa E, Tsuchie K, Araki T, Horiguchi J: Efficacy and safety Sansoninto in Insomnia with Psychiatric Disorder. An Open-Label Study. 第19回神経精神医学会. 第14回ICGP合同会議. 2014年10月1日~4日. つくば国際会議場(つくば市)
2. 堀口 淳: 故き温ね、新しきを創る~鳥根の抑肝散研究の歴史と近未来~. 第36回日本生物学的精神医学会. 2014年9月29日. 奈良県新公会堂(奈良市)
3. Wake R, Araki T, Miyaoka T, Kawakami K, Nagahama M, Furuya M, Limoa E, Hashioka S, Horiguchi J: The long-term effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer ' s Disease patients: 72 weeks study. 第19回神経精神医学会. 第14回ICGP合同会議. 2014年10月1日~4日. つくば国際会議場(つくば市)
4. Hashioka S, Kleger A, Miyaoka T, Wake R, Horiguchi J, LMcGeer P: The histone decetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid attenuates human astrocyte neurotoxicity. 第19回神経精神医学会. 第14回ICGP合同会議. 2014年10月1日~4日. つくば国際会議場(つくば市)
5. Wake R, Miyaoka T, Inagaki T, Furuya M, Ieda M, Liaury K, Kishi K, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54)for Irritability Associated with Pervasive Developmental Disorder in Children and Adolescents A 12-week Prospective, Open-label Study. The 7<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting Hong Kong Society. 26-27, Apr, 2013. Eaton(Hong Kong)
6. Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hashioka S, Toyama M, Daimon T, Mori N, Minabe Y, Iyo M, Ueno S, Ezoe S, Hoshino S, Seno H: Efficacy and Safety of Yokukansan(TJ-54)for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Randomized, Multi-centre, Double blind, Placebo-controlled Trial. Society of Biological Psychiatry 68<sup>th</sup> Annual Meeting. 16-18 May, 2013. Hilton Union Square(California San Francisco)
7. Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Furuya M, Wake R, Ieda M, Tsuchie K, Fukushima M, Tanra AJ, Horiguchi J: Minocycline improve prepulse inhibition(PPI)deficits through inhibition of microglial activation in the dentate gyrus of Gunn rat: a neuroniflammatory animal model of schizophrenia. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Sociaty. 20-23, June, 2013. 国立京都国際会館(京都市)
8. Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Furuya M, Wake R, Ieda M, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Tanra AJ, Horiguchi J: The effects of minocycline on the CD 11b expression of the microglial cells in the dentate gyrus of Gunn rat: a possible animal model of schizophrenia. The 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 18-21 Sep, 2012. Nagoya Congress Center(Nagoya)
9. 堀口 淳: 仁王とレストレグズ. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012年6月28日~30日. パシフィコ横浜(横浜市)
10. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54)for treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an open-label study. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of the International College Geriatric Psychoneuropharmacology. 24-27, Oct 2012. Sevilia(Spain)
11. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J:

Yokukansan(TJ-54)for treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an open-label study.The 3<sup>rd</sup> Asian Congress of Schizophrenia Research.14-15, Feb 2013.Bali(Indonesia)

〔図書〕(計 10 件)

- 1.堀口淳:日経メディカル開発.統合失調症.ガイドライン外来診療 2014 今日の診療のために.2014:4
- 2.堀口淳:こころの科学.漢方薬の可能性～日々の臨床実践からの実態～.統合失調ひるば.2014:4
- 3.堀口淳:臨牀と研究.抑肝散.2014:12
- 4.堀口淳:医学書院.今日の治療指針 2013 年版 私はこう治療している 統合失調症(初回エピソード).2013:874-875
- 5.堀口淳、松本貴久、坪内健:医歯薬出版.別冊.医学のあゆみ 漢方医学の進歩と最新エビデンス 認知症およびその周辺症状の漢方治療:最新のエビデンス～われら臨床医のこの一手、抑肝散、認知症以外も含めて～.2013:71-79
- 6.河野公範、堀口淳:全日本病院出版会.医療・看護・介護のための睡眠検定ハンドブック 1.高齢者の不眠症 2.睡眠時随伴症 3.睡眠関連運動障害.2013:185-196
- 7.堀口淳:医学書院.今日の治療指針 統合失調症.2013:874-875
- 8.堀口淳:医学書院.標準精神医学 器質性精神障害.2012:387-398
- 9.水野創、坪内健、堀口淳:真興交易医書出版部.睡眠医学アトラス検査と臨床 レストレスレッグス症候群と周期性四肢運動異常症.2012:67-74
- 10.河野公範、堀口淳:シナジー.脳とこころのプライマリケア 5 意識と睡眠 身体疾患による不眠.2012:586-589

〔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:  
出願年月日:  
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

堀口 淳 (Horiguchi, Jun)  
島根大学・医学部・教授  
研究者番号: 9 0 1 3 6 3 1 7

(2)研究分担者

岡崎 四方 (Okazaki, Shihou)  
島根大学・医学部・助教  
研究者番号: 2 0 3 7 9 6 7 1

安田 英彰 (Yasuda, Hideaki)  
島根大学・医学部・助教  
研究者番号: 3 0 3 7 9 6 8 0

但し、平成 26 年 9 月 30 日付で退職の為、平成 26 年 10 月 9 日付で研究分担者の変更承認済み

宮岡 剛 (Miyaoaka, Tsuyoshi)  
島根大学・医学部・准教授  
研究者番号: 5 0 2 8 4 0 4 7

和氣 玲 (Wake, Rei)  
島根大学・医学部・講師  
研究者番号: 6 0 6 0 9 2 6 2

(3)連携研究者

なし