

睡眠障害とDLB

藤城 弘樹

はじめに

夜間の睡眠・覚醒は、脳活動によってもたらされるものである。そのため、脳機能の加齢による変化は睡眠・覚醒に影響を与え、高齢者には睡眠障害が多く認められる。加齢により睡眠構造の変化や睡眠リズムの変化を生じやすく、さらに、高齢者特有の睡眠を妨害する随伴現象が併存することも多く、高齢者の睡眠障害を生じる病態は複雑である。認知症患者では、病的な脳機能低下を認めることから、同年代の非認知症高齢者と比較した場合、睡眠構造や睡眠覚醒リズムの変化が一層顕著となる。

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に次いで、頻度の高い変性性認知症疾患であり、認知機能障害のみならず、睡眠障害を高頻度に伴う。とくに示唆症状の一つであるレム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD) は、全臨床経過を通じて、約75%の症例に認めることが報告されている¹⁾。さらに、約半数のDLB症例では、同時あるいは認知症発症前にRBDが先行することが明らかとなっており、早期診断の観点から重要な臨床症状である。

①レビー小体型認知症患者における睡眠ポリグラフ検査

| | Terzaghi, et al (2013) ²⁾ | Pao, et al (2013) ³⁾ |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|
| 患者数 (男/女) | 29 (21/8) | 78 (71/7) |
| 平均年齢 | 75 ± 5 | 71 ± 8 |
| 閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸 | 34.8% | 55% |
| 中枢性睡眠時無呼吸/低呼吸 | - | 18% |
| 周期性四肢運動障害 (Periodic limb movement index > 15) | 60.9% | - |
| Probable RBD | 34.8% | 96% (75/78) |
| REM sleep without atonia (RWA) | 46.1% | 100% (65/65) |

本稿では、DLBに施行された睡眠検査結果の報告を概観し、次にDLBの臨床診断におけるRBDの重要性について述べた。

DLBにおける睡眠検査結果

最近、DLBを対象とした睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography: PSG) を利用した研究がいくつか報告されている (表①^{2,3)}。その結果では、RBDのみならず、睡眠呼吸障害や周期性四肢運動障害をしばしば認めていた。

Hibi⁴⁾らは、AD (N=12) と比較し、DLB (N=9) において有意に周期性四肢運動指数が高いことを報告した一方で、Ferman⁵⁾らによると、DLB (N=61) とAD (N=26) を比較して、脚動に関連した覚醒指数では有意差を認めなかった。いずれの研究においても、睡眠呼吸障害に関する項目や睡眠効率では、両疾患に有意差は認められなかったが、RBDは、DLB群で有意に高頻度に出現していることが確認さ

れている。

また、Fermanら⁵⁾は、DLB (N=32) とAD (N=18) を対象として、反復睡眠潜時検査 (multiple sleep latency test : MSLT) も実施している。10分以内に入眠した割合は、DLB群で81%、AD群で39%であった。5分以内に入眠した割合は、DLB群で56%、AD群で17%であった。AD群では、認知機能障害の重症度と日中の眠気が相関していた。一方、DLB群の平均睡眠潜時は、認知機能障害の重症度、前夜の睡眠効率、覚醒指数、中核症状やRBDと関連していなかった。つまり、DLBにおける日中の眠気は、夜間の睡眠の断片化に伴うものではなく、特有の症状と考えられた。

RBDの診断について

RBDは、レム睡眠期に出現するべき抗重力筋の筋活動抑制が欠如し、夢内容に伴う精神活動が行動化を示し、時に患者本人あるいはベッ

ドパートナーに怪我を生じさせる。『睡眠障害国際分類』第2版では、RBDの確定診断には、PSGが必要であり、REM sleep without atonia (RWA) 所見の存在が必須となる。しかし、PSGを施行できる施設は限られるため、簡便な質問紙票などを用いた臨床診断の妥当性が検討されている。

Miyamotoら⁶⁾は、13項目から構成された自己記入式質問紙を用いて5項目以上「はい」の場合、健康成人との鑑別において感度88%、特異度97%と報告した(表②)。また、Boeveら⁷⁾は、「今までに3回以上、睡眠中に夢内容と同じ行動をすることがありましたか(殴る、腕を振り回す、叫ぶ?)」という質問項目により、RBDの診断が認知症の鑑別診断において感度98%、特異度74%であったと報告している。

典型的なRBDは、夢内容に伴う精神活動が行動化し、怪我を生じる危険性がある病態とされるが、非暴力的な内容も少なくない。Oudi-

② RBD スクリーニング質問紙票（日本語版）

| | | |
|-----|--|--------|
| 1 | とてもはっきりした夢をときどき見る。 | はい/いいえ |
| 2 | 攻撃的だったり、動きが盛りだくさんだったりする夢をよく見る。 | はい/いいえ |
| 3 | 夢を見ているときに、夢の中と同じ動作をすることが多い。 | はい/いいえ |
| 4 | 寝ている時に腕や足を動かしていることがある。 | はい/いいえ |
| 5 | 寝ている時に腕や足を動かすので、隣で寝ている人にケガを負わせたり、自分がケガをすることもある。 | はい/いいえ |
| 6 | 夢を見ているときに以下の出来事が以前にあったり、今もある。 | |
| 6.1 | 誰かとしゃべる、大声で怒鳴る、大声で罵る、大声で笑う。 | はい/いいえ |
| 6.2 | 腕と足を突如動かす/ケンカをしているように。 | はい/いいえ |
| 6.3 | 寝ている間に、身振りや複雑な動作をする（例：手を振る、挨拶をする、何かを手で追い払う、ベッドから落ちる）。 | はい/いいえ |
| 6.4 | ベッドの周りの物を落とす（例：電気スタンド、本、メガネ）。 | はい/いいえ |
| 7 | 寝ていると、時に自分の動作で目が覚めることがある。 | はい/いいえ |
| 8 | 目が覚めた後、夢の内容をだいたい覚えている。 | はい/いいえ |
| 9 | 眠りがよく妨げられる。 | はい/いいえ |
| 10 | 以下のいずれかの神経系の病気を以前患っていた、または現在患っていますか？（例：脳卒中、頭部外傷、パーキンソン病、むずむず脚症候群、ナルコレプシー、うつ病、てんかん、脳の炎症性疾患） | はい/いいえ |

（文献6より作成）

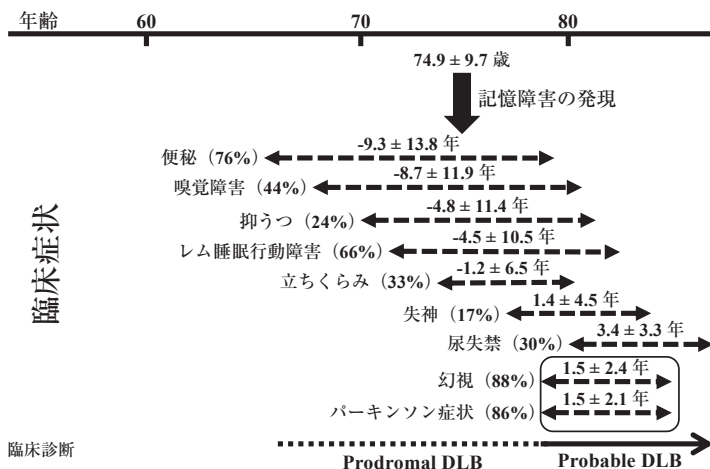
ate⁸⁾らは、ビデオ付き PSG を施行し、24 症例の RBD の異常行動の内容を報告している。性行為、摂食行為、排泄行為、笑う・歌うなどの楽しい内容など様々であった。また、パーキンソン病（Parkinson disease：PD）60 症例を対象とした面接による検討では、11 症例（18%）において、非暴力的な異常行動が確認された。

DLB の臨床診断における RBD の重要性

DLB の臨床診断において、RBD 症状を把握することは、2 つの点から重要である。

1 点目は、RBD の疾患特異性の高さである。認知症を呈した 234 例の連続剖検例を用いた縦断的臨床病理学的検討では、RBD を主要症状とすることで DLB の臨床診断率が向上することが明らかとなった¹⁾。つまり、RBD は、DLB の 3 主要症状と同等の診断的意義を有していた。病理学的に DLB と診断された 98 例中 74 例で、RBD の病歴を認めたのに対して、病理

③ Probable DLB 90症例の臨床経過



(文献10より作成)

学的にDLBのない136例では5例のみにRBDの病歴を認めた。しかし、この5例のうちPSGで確定診断された症例はなく、RBDの病態そのものがDLB病理と深く関係していた。

さらにBoeve⁹⁾は、RBDを呈した高齢者を対象として、多施設における臨床病理学的検討結果を報告している。RBDの病歴が確認された170症例中158症例(93%)において、またPSGを施行されRBDと確定診断された80症例中78症例(98%)において、レビー小体病(Lewy body disease: LBD)と多系統萎縮症を含むシヌクレイオパチーの病理所見を有していた。多系統萎縮症において認知症を発症することは一般的でないため、認知症の鑑別診断において、RBDは病理学的背景を意識した診断的意義が高い臨床所見といえる。

2点目は、約半数の症例において、RBD症状の出現が認知症発症と同時あるいは先行することである。DLBの発症に数年あるいは数十

年先行することがあり、早期診断の観点から重要である。Probable DLB 90症例を対象とした後方視的検討¹⁰⁾では、RBDは記憶障害の出現に平均約4・5年先行していた(図③)。

パーキンソン症状や認知症症状を認めない特発性RBD患者を対象とした追跡調査が報告されつつあるが、ADと比較して、DLBの早期診断の知見は乏しいのが現状である。必ずしもRBDがDLB発症に先行しないことや、RBDの出現時期によりDLBの臨床亜型が存在することから、特発性RBD患者のみを対象とした場合、DLBの前駆状態の全貌は明らかにできないと考えられる。RBDを手掛かりとして睡眠センサーと認知症センサーが連携することで、DLBの病態解明とともに、早期診断・治療の実現が期待される。

(名古屋大学大学院医学系研究科

睡眠医学寄附講座 講師)

文献

- ① Fernan TJ, Fujishiro H, et al: Validation of the Revised DLB Clinical Consensus Criteria: RBD Improves Classification of Autopsy-Confirmed DLB. *Neurology*, 77, 875-882 (2011)
- ② Terzaghi M, et al: Analysis of video-polysomnographic sleep findings in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*, 28, 1416-1423 (2013)
- ③ Pao WC, et al: Polysomnographic findings in dementia with Lewy bodies. *Neurologist*, 19, 1-6 (2013)
- ④ Hibi S, et al: The high frequency of periodic limb movements in patients with Lewy body dementia. *J Psychiatr Res*, 46, 1590-1594 (2012)
- ⑤ Fernan TJ, et al: Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimers Res Ther*, 6, 76 (2014)
- ⑥ Miyamoto T, et al: The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. *Sleep Med*, 10, 1151-1154 (2009)
- ⑦ Boeve BF, et al: Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med*,

- 12, 445-453 (2011)
- ⊗Oudiette D, et al : Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72, 551-557 (2009)
- ⊗Boeve BF, et al : Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*, 14, 754-762 (2013)
- ⊗Fujishiro H, et al : Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics*, 13, 128-138 (2013)
- ⊞Fujishiro H, et al : Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int* (2015) (in press)
- ⊞Dugger BN, Fujishiro H, et al : Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*, 27, 72-78 (2012)