

2012年11月27日

<研究課題> レビー小体型認知症の新規マーカーとしての睡眠時周期性四肢運動指数の有用性の評価

代表研究者 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 講師 山口 泰弘
共同研究者 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 准教授 秋下 雅弘
東京大学高齢社会総合研究機構 准教授 飯島 勝矢
東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 講師 山本 寛
東京大学保健・健康推進本部 助教 亀山 祐美
東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 大学院生 日比 慎一郎

【まとめ】

レビー小体型認知症ではドパミンの活動低下や脳幹部のレビー小体の沈着・神経変性が認められるため、これらと密接な関係にある周期性四肢運動及び失調性呼吸について評価した。アルツハイマー型認知症や非認知症症例と比較して、レビー小体型認知症症例において、睡眠中の周期性四肢運動が有意に上昇しており、また、安静閉眼時の呼吸リズムの乱れが有意に強いことが確認された。同疾患の鑑別診断にも有効であると考えられた。

1. 研究の目的

1-1 レビー小体型認知症での周期性四肢運動の評価

レビー小体型認知症症例の周期性四肢運動を計測し、アルツハイマー型認知症症例や非認知症症例と比較する。加えてこの検査のアルツハイマー型認知症との鑑別診断における有用性を評価する。

1-2 レビー小体型認知症での呼吸パターンの評価

レビー小体型認知症症例に失調性呼吸に相当する呼吸リズムの乱れがみられるかを検討し、アルツハイマー型認知症症例や非認知症症例と、変動係数を用いて定量的に比較する。

2. 研究方法と経過

2-1 対象

認知機能の低下が疑われ、精査目的に東京大学医学部附属病院老年病科に入院した患者を連続的に選択し、周期性四肢運動の評価については43人を対象とし、失調性呼吸の評価については70人を対象とした。全例で、MMSE (Mini-Mental Stage Examination) を含めた神経心理学的検査、血液検査、そしてMRIやSPECTなどの神経画像検査を行った。

レビー小体型認知症の診断は、2005年にMcKeithらによって提唱された臨床診断基準に基づいて行われた。アルツハイマー型認知症の診断は、NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association)のワークグループによって1984年に提唱された臨床診断基準に基づいて行われた。また、精査の結果、認知機能は正常であり、その他神経学的にも異常を認めなかった患者を正常コントロール群とみなした。

なお、レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症以外の認知症(正常圧水頭症や脳血管性認知症など)については、今回の研究

では解析対象としなかった。そのほか、周期性四肢運動に影響を及ぼす可能性のある薬剤（抗精神病薬、抗うつ薬、L-DOPA、ドパミン受容体アゴニスト、クロナゼパム）を内服中の症例も除外した。失調性呼吸の評価にあたっては、呼吸困難を訴える1症例も対象より除外した。

2-2. 睡眠ポリソムノグラフィー

入院病棟にて、一晩の夜間睡眠ポリソムノグラフィー検査を行った。脳波（C3-A2、O2-A1）、眼電図、おとがい筋電図、口鼻での気流（サーミスタセンサー）、動脈血酸素飽和度、前脛骨筋の筋電図（両下肢）の項目で、一晩中記録を行った（Somnotrac Pro, CareFusion, USA）。

睡眠中の周期性四肢運動に関しては、国際的な判定基準に従って数値化を行った。周期性四肢運動は、睡眠時に周期的に生じる下肢の不随意運動であり、その持続時間は0.5～10秒、そして各運動間隔は5～90秒、さらにその運動が四回以上連続するものと定義されている。また、睡眠時の無呼吸・低呼吸に伴う四肢運動は、周期性四肢運動に含めないことが判定基準では推奨されているため、本研究においても除外した。睡眠中の一時間当たりの周期性四肢運動の数を周期性四肢運動指数として算出した。

2-3. 入眠前安静閉眼時の呼吸パターンの評価

入院病棟において、ポリソムノグラフィーの機器（Somnotrac Pro, CareFusion, USA）を用いて、30分以上の安静仰臥位での呼吸の記録を行った。連続する5分間の安定した覚醒安静閉眼時の呼吸シグナルを抽出した。覚醒安静閉眼時の判定は、脳波、筋電図、呼吸シグナル、動脈血酸素飽和度より行った。

脳波では α 波を確認し、また、振幅が大きく変動が激しい筋電図が認められるエポックは、粗大な体動と判断されるため除外した。無呼吸低呼吸が含まれるエポックも除外した。

抽出した5分間の呼吸シグナルについて、各呼吸の呼吸間隔時間を算出した。そして、呼吸の不規則性を評価するために、呼吸間隔の変動係数（[標準偏差/平均値] × 100）を算出した。

2-4. 統計分析

各集団のデータの分布について、まずShapiro-Wilk検定を行い、データの正規性を評価した。その結果、正規分布に従うと仮定された場合は、次に一元配置分散分析及びその後の検定としてGames-Howellの方法を用いた検定を行い、各群間の結果の比較を行った。データの分布が正規分布に従うと仮定されなかった場合は、まずKruskal-Wallis検定を行い、有意差があると判断された場合は、Bonferroni法に従い修正をしたMann-Whitney U検定を各群間で行った。性別などのカテゴリー変数に関しては、 χ^2 検定を行った。

レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症を鑑別するために最適な周期性四肢運動指数のカットオフ値は、ROC曲線を描き、Youden index（[感度+特異度-1]の最大値）を用いて算出した。そしてその診断能力については、AUC（area under the curve）の値にて評価した。

2-5 倫理的配慮

本研究は、東京大学大学院医学系研究科の倫理委員会から承認を受けており、また、研究を行う前に患者本人もしくは家族に十分に説明を行い、同意書も事前に取得した。

3. 研究の成果

3-1. 周期性四肢運動の評価対象者の特性

記録された睡眠時間が2時間以下の4症例は除外した。解析対象となったのは、レビー小体型認知症 (DLB) の患者が9名、アルツハイマー型認知症の患者が12名、非認知症患者 (コントロール群) が10名であった。9名のレビー小体型認知症のうち、5名が probable DLB、4名が possible DLB であった。また、4名の possible DLB の患者すべてに、典型的な SPECT の所見、つまり全体的な血流低下の中で、特に一次視覚野を含む後頭葉の血流低下、および海馬領域の相対的な血流維持が認められた。さらにそのうち3名においては、MIBG 心筋シンチグラフィが行われ、すべて H/M 比の低下が認められた。

年齢、性別、腎機能に関しては、三群間で有意な差は認められなかった。MMSE の値は、レビー小体型認知症群とアルツハイマー型認知症群との間には、明らかな差は認められなかった。

3-2 ポリソムノグラフィの所見

Stage N1~N3、REM の割合は各群間で有意な差はなく、睡眠構築に関しては各群間で同様の結果となった。また、予想された通り、REM 睡眠行動障害の有無に関しては、レビー小体型認知症群でのみ合併が認められ、アルツハイマー型認知症群、コントロール群と比較すると、統計学的に合併率は明らかに高い結果となった ($p=0.004$)。無呼吸低呼吸指数 (AHI) と 3%ODI の値は、レビー小体型認知症群、コントロール群と比較すると、アルツハイマー型認知症群で軽度上昇を認めていたが、統計学的な有意差には至らなかった。

3-3. 周期性四肢運動の評価

次に、各群における周期性四肢運動指数のデータを図1に示す。各群における個々の患者の周期性四肢運動指数をプロットし、そして平均値及び標準偏差を示した。レビー小体型認知症群では 81.8 ± 58.8 、アルツハイマー型認知症では 10.3 ± 15.3 、コントロール群では 23.0 ± 35.7 であった (平均値 \pm 標準偏差)。レビー小体型認知症群では、他の二群と比較して、明らかに周期性四肢運動指数は上昇しており、統計学的にも有意な差が認められた ($p=0.003$, $p=0.015$)。一方で、アルツハイマー型認知症群とコントロール群との比較では、有意な差は認められなかった。

3-4. 周期性四肢運動指数の診断上の有効性

レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症を鑑別するために、最も適した周期性四肢運動指数は 8.0 と算出された。この閾値を用いると、ROC 曲線における AUC は 0.926 であり、感度 100%、特異度 75.0% であった。一方、実臨床において、周期性四肢運動障害 (睡眠時の周期性四肢運動に睡眠障害を合併する疾患) を診断する際には、一般的に周期性四肢運動指数は 15.0 を閾値とする場合が多いため、今回の研究においても 15.0 をカットオフ値に設定してみると、感度は 88.9%、特異度は 83.3% と良好な結果が得られた。

3-5. 安静閉眼時呼吸パターンの評価対象者の特性

研究の対象となったのは、レビー小体型認知症の患者が14名、アルツハイマー型認知症の患者が21名、そして非認知症患者 (コントロール群) が12名であった。14名のレビー小体型認知症のうち、10名が probable DLB、4名が possible DLB であった。

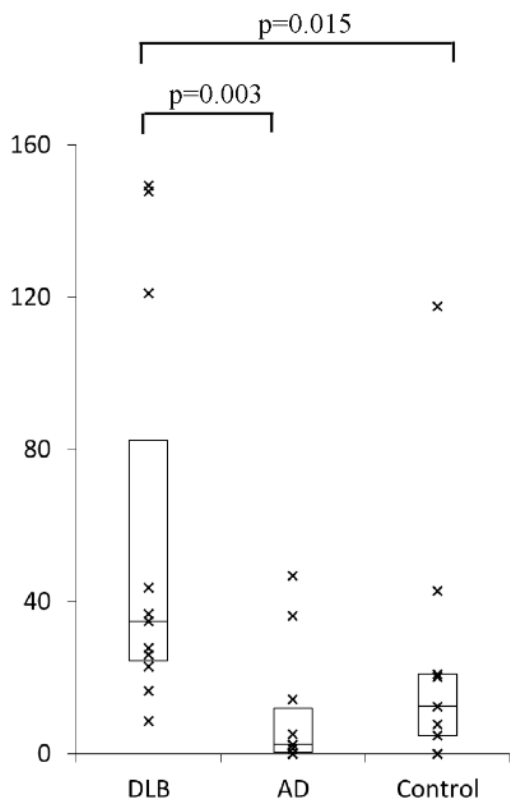


図1. 周期性四肢運動指数(回 / 時)
DLB; レビー小体型認知症
AD; アルツハイマー型認知症
Control; 非認知症

また、4名の possible DLB の患者すべてに、典型的な SPECT の所見と MIBG 心筋シンチグラフィでの H/M 比の低下が認められた。

3-6. レビー小体型認知症の呼吸リズム

呼吸間隔の変動係数（[標準偏差/平均値] × 100）を各群間で比較した。変動係数は、レビー小体型認知症群では 13.5 ± 2.6 、アルツハイマー型認知症群では 10.0 ± 3.0 、正常コントロール群では 9.9 ± 2.8 （平均 ± 標準偏差）であり、レビー小体型認知症群において、他の二群と比較すると、有意に変動係数は上昇していた。

4. 今後の課題

本研究は、レビー小体型認知症と周期性四肢運動や呼吸リズムの乱れとの密接な関係を示した最初の研究である。しかし、本研究での患者の症例数は比較的少なく、今後さらに多くの症例での検討を蓄積する必要がある。また、認知症の病型の診断において、病理学的診断はえられていない。

症例の蓄積にあたって、認知症患者に入院下の睡眠ポリソムノグラフィーを施行できる例は少なく、携帯型の睡眠時無呼吸モニターとアクチグラムを用いた下肢運動モニターを使用して、症例を蓄積する予定である。また、同様の主旨から、気流と下肢筋電図を記録する携帯型モニターの開発と、それを用いた認知症の病型診断について特許申請中である。

今回の新規の臨床所見が、レビー小体型認知症のどのような臨床症状と強く相関するか、薬物療法の効果との相関があるか等の課題については十分なデータはえられていない。しかし、周期性四肢運動と転倒の既往との間には関連を示唆する所見をえており、今後、認知症における周期性四肢運動や呼吸リズムの評価の新しい臨床的意義を確立していきたい。

5. 研究成果の公表方法

本研究の一部（周期性四肢運動について）は、下記の英文雑誌に掲載された。

The high frequency of periodic limb movements in patients with Lewy body dementia. Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Yamamoto H, Iijima K, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. J Psychiatr Res. 2012; 46: 1590-1594.

さらに、呼吸リズムの知見について、英文雑誌に投稿中である。