

です。このように、昼間に非常に眠りやすい状態にあるのが検査でも分かりやすいです。

健康人が反復睡眠潜時検査でレム睡眠を示すことはまれですが、ナルコレプシーでは五回のうち二回以上レム睡眠が出現します。これらはレム睡眠が普通の人と比べ異常に起こりやすい状態にあることを示す所見と考えられています。これから、情動脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚は覚醒中あるいは寝入りばなにレム睡眠が突然起こることと関係すると考えられ、レム関連症状とも呼ばれます。

● 頻度 ●

有病率は、〇・〇三％～〇・一六％とされており、およそ千人～二千人に一人の頻度で見られます。初発のピークは十四～十六歳です。また、受診する患者さんを調べると、男・女の比が一对〇・六三と男性に多いことが知られています。これは病気の性差を示すというより、社

症状

会的条件による影響と考えられています。

● 日中の眠気の特徴 ●

ナルコレプシーでは、日中に耐えがたい眠気が出現します。これは前夜に眠れなかった眠れないにかかわらず、ほとんど毎日起こります。この症状は治療を行わない限り数年から数十年にわたって出現します。

一回の居眠りはおおよそ二十分くらいで、目覚めた後にすっきりするのが特徴です。しかし、一～二時間するとまた眠気がおそってきます。

意志の力である程度眠気に抗することはときには可能です。普通に考えられる眠気をもよおすはずのない試験中や面接中などの緊張した場面でも急に眠気にお

そわれ寝てしまうことがあります。これは睡眠発作と呼ばれるものです。

眠気の強い時に何か集中しようと頑張ると、はたからみるとまとまった行動をとっていても、その時の記憶が全く残っていないことがあります。これを自動症と呼びます。このときには眠気の自覚がないので記憶の抜けを訴えて、受診する人もいます。

● 情動脱力発作の症状 ●

これは、びっくりしたり、感激したり、笑ったりした時など情動の大きな変化をきっかけに、突然筋肉の力が抜ける発作です。通常は、数秒以内に回復します。てんかんの発作などと異なり意識がなくならないのが特徴です。この脱力は全身に起こるものから、膝や頸部などの筋に限って起こるものまで多彩です。軽いものでは、顎の力が抜けるものや、頸が保てなくなるものがあります。また、軽い時には一瞬踏んばるを要が

たから分らないこともあります。全身の筋の脱力で立っていらなくなり、崩れるように倒れてしまうこともあります。

●睡眠麻痺と入眠時幻覚●

睡眠麻痺は寝入りばなの覚醒と睡眠の移行期に全身の脱力が起こるもので、自覚的には金縛りにあつたとかあるいは体が宙に浮くような感じとして体験されます。多くの場合、これは入眠時幻覚による恐ろしい感じをともなうようです。入眠時幻覚をともなつた睡眠麻痺では、恐ろしいのに金縛りで身動きできず、声も出せないという体験が起こることが特徴的です。通常は数分持続して、また眠りに入ります。

●夜の眠り●

ナルコレプシーでは寝つきが悪さはあまりみられません。患者さんによって

は、睡眠が障害されます。夜間に何回も目が覚めるとか、睡眠が浅い、夢が多いなどの訴えがよくみられるものです。

治療法とアドバイス

ナルコレプシーは診断がつかないでいると、職場での居眠りのためなまけ者あるいは責任感がないとみなされがちです。これらがもとで社会的に信用を失ったりする場合があります。また、産業事故や交通事故の原因となることもあります。実際に事故で負傷した方が少なくありません。したがって、疑いのある場合は専門医の診察を受けて診断を確定し、早めに治療を開始することが重要です。

治療は薬物治療が中心です。日中の眠気を防ぐために覚醒効果をもつ精神刺激薬せいしんしかくを用います。最近では、モダフィニールもだふにーるという薬物が使われます。これまで使われていた薬と比べて副作用が少なく、安全性が高い薬です。古くから比較的良く

使われてきたのはリタリンという薬です。この薬は作用時間が短い（早く代謝され体外に排泄される）ため、朝と昼の二回服用する必要があります。こうした精神刺激薬を服用する場合、夕方以降に服用するとかえって夜間の睡眠を妨げる場合があるので服用時刻については十分な注意が必要です。

情動脱力発作、入眠時幻覚、睡眠麻痺などレム関連症状の防止には、レム睡眠を抑える作用をもつ薬物が効果を発揮します。このなかでよく使われているのは、アナフラニール、トフラニールなどの抗うつ薬です。最近ではSRIも多く使われます。こうした薬を就眠前に服用することで日中の寝入りばなの症状だけでなく、日中の情動脱力発作も抑えることができます。このほか睡眠中によく目が覚める場合や熟眠感がない場合には、就眠前に軽い睡眠薬を服用することで解決できます。

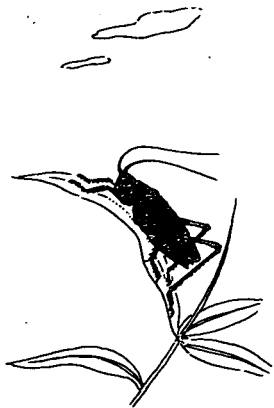
生活の工夫としては、休み時間に二十分ぐらいの昼寝をとる習慣をつけること



ナルコレプシー

が大事です。これにより二〜三時間の間、眠気を軽減することが出来ます。短い昼寝を規則的に行うことで症状がかなり軽くなる事が報告されています。危険な作業や車の運転はさけることが必要です。したがって、職業に就く際にはある程度の制約がでています。

ナルコレプシーは慢性的に続く病気なので、治療には気長な取り組みが必要とされます。日本では「なるこ会」という患者会があり、病気や治療についての知識や生活上の問題などについて取り組んでいます（ホームページ <http://www.zshigobene.jp/narukohp/>）。（内山真）



COLUMN

日本人の睡眠時間

NHK放送文化研究所が五年おきに発表している国民生活時間調査によると、二〇〇五年の平均睡眠時間は、平日七時間三十分（三〇〇〇年は七時間三十分）、土曜七時間四十分（同七時間三十分）、日曜八時間一十分（同八時間九分）となっています。長期的にみると一九八〇年頃から始まった睡眠時間の減少傾向が、二〇〇五年には平日と日曜で止まり、土曜ではむしろ長くなっています。これは、二〇〇二年の完全学校週五日制の導入にともない、学生の土曜日の睡眠時間が長くなったことが影響していると考えられます。

年齢層別にみると、平日の睡眠時間が短いのは、男女とも三〇〜五〇代で、一般的に働き盛りとされる年代です。また、一九九五年頃から、午後五時三〇分〜九時、午後二〇時

〜二〇時三〇分、朝五時〜八時の時間帯に仕事をする人が増えており、仕事をすると時間帯が早朝、夜間に広がっていることが分かります。従来寝ている時間に働く人が増えたことは、睡眠の質にも影響することが考えられます。

また、一九九五年から二〇〇〇年に、男性の勤め人の平日仕事時間が、八時間三十分〜八時間五十分と大きく増え、これは二〇〇五年になってもほぼ変わらず推移しています。女性を含めた有職者全体をみると、平日は半数以上が八時間を超えて働いています。これは、不況によるリストラなどで人員が整理された結果、一人にかかる仕事量が増えたことで、仕事時間も長くなったものと考えられます。

このように社会形態の変化によっても睡眠は影響を受けます。

てんかん

どんな病気が

てんかんとは、「てんかん発作」がくり返し起こる慢性的脳疾患である、と定義されます。「てんかん発作」とは、大脳ニューロンの過剰な電気活動により起こる発作で、電気活動が起こる部位によっていろいろな特徴的な発作を示します。この「大脳ニューロンの過剰な電気活動」は、脳波検査をすると特徴的なてんかん性突発波としてとらえられます。てんかん性突発波が脳波上みられただけでは、「てんかん」とはいけません。あくまでも、「てんかん発作」がくり返しみられ、その発作の最中にその発作をひき起こすようなてんかん性突発波がみられた場合に、てんかんと確定診断されます。



てんかん

「てんかん発作」は、さまざまな原因によって起こります。「てんかん発作」を引き起こす疾患を表1に示します。しかし、こうした疾患イコール「てんかん」というわけではありません。「てんかん」とは、「てんかん発作」がくり返し起きる慢性疾患です。「てんかん発作」が一回だけ起きただけでは、「てんかん」という疾患とは決められません。幼児が高熱を出したときに起こる「ひきつけ」や、頭部外傷などの急性期にだけ起こる「てんかん発作」は、「てんかん」とはいけません。

てんかんと混同されやすい非てんかん性疾患を表2に示します。この中で一番多いのは、失神発作（しんねんぱさく）です。これは、疲労・恐怖・疼痛・背伸び・排尿・排便などが誘因となって迷走神経反射が起こり、失神する発作です。

表1 てんかん発作をきたす疾患

1-1 代謝疾患 低血糖、テタニー 尿毒症、電解質異常	2-1 急性の変化 中枢神経感染症、頭部外傷 脳腫瘍、脳血管障害、脳手術後
1-2 中毒疾患 アルコール中毒、薬物中毒 薬物の離脱症状	2-2 慢性の疾患 特発性てんかん、症候性てんかん
1-3 熱性けいれん	
1-4 日射病	

表2 てんかんと混同されやすい非てんかん性疾患

失神発作 偏頭痛 過性脳虚血発作 労作性けいれん 転換性障害 低血糖発作 失神

原 著

インフルエンザ脳症特殊治療の全国調査

インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会

小林 慈典	富樫 武弘	水口 雅	宮崎 千明
市山 高志	河島 尚志	木村 宏	奥村 彰久
栗原 まな	黒木 春郎	塩見 正司	布井 博幸
細矢 光亮	鍵本 聖一	森島 恒雄	横田 俊平

要 旨

インフルエンザ脳症は、おもに乳幼児が罹患する予後不良な疾患である。最近の研究により、免疫の活性化により過剰に産生された炎症性サイトカインが引き起こす中枢神経系および全身の組織障害が病態の中心をなしていると推定される。本症の治療法の確立を目的に、「インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会」が発足し、有効と報告された治療法について検討を行い、「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療試案」を策定した。この試案を全国の小児医療施設に配布し、その後試案の治療法の有効性について検証を行った。その結果、発症日に意識障害の進行が著しい例、入院時のASTとLDHの高値例、入院翌日のAST, LDH, CK高値例は有意に予後不良であった。治療法の効果検討では、抗ウイルス療法はほとんどの症例で用いられており、約半数でガンマグロブリン大量療法とステロイド・パルス療法が施行されていた。一方、アンチトロンビン大量療法、脳低体温療法、血漿交換療法、シクロスポリン療法の実施例は少なかった。多くの症例で用いられていたガンマグロブリン大量療法とステロイド・パルス療法について検討を行ったところ、ステロイド・パルス療法は意識障害の強い症例に用いられており、入院後早期に実施した症例は、遅れて実施された症例に比べ、予後が良好である傾向にあった。以上から、早期にステロイド・パルス療法を導入することにより予後の改善が図れる可能性が推察された。

キーワード：インフルエンザ脳症，ガンマグロブリン大量療法，ステロイド・パルス療法，グリア細胞，炎症性サイトカイン

はじめに

1990年代中頃より、インフルエンザ流行期に乳幼児を中心に脳症の発症をみることが報告されるようになった¹⁾。インフルエンザ脳症は、毎シーズン数百人の乳幼児に発症することが明らかにされ、約30%、最近では約15%の例が死の転帰をとり、25～30%の例が重度後遺症を残す予後不良な疾患である。しかし発症のメカニズムは充分には解明されておらず、治療に関しても有効な治療法は確立されていない。

臨床的にはインフルエンザに罹患し発熱後短時間のうちに痙攣・意識障害などの中枢神経症状を呈し、その後全身の細胞・組織障害を経て、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全へと進行する。また剖検例では神経細胞のアポトーシスおよびグリア細胞の異常活性化を認めるが、脳内に炎症細胞の浸潤やウイルスの増殖

所見を認めないことが特徴であり、また髄液中に炎症性サイトカインが著増することが判明している²⁾。それらの事実より中枢神経系の免疫システムの異常活性化による脳内高サイトカイン状態、炎症性サイトカインによる神経細胞のアポトーシス、それに引き続き発生する高サイトカイン血症及び血管内皮の機能的・器質的障害が主たる病態であるということが判明してきた³⁾。

2000年12月、本症の治療法の確立を目的に厚生労働省研究班(森島班)の班員を中心に「インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会」を設置し、インフルエンザ脳症に対して有効であった治療法の報告と、現在考えられている病態を基礎に他の疾患から有効性が推定される治療法を検討した⁴⁾。病態に沿った治療を行うため、病態の推移をphase 1: インフルエンザウイルスの感染、増殖, phase 2: 脳症の発症, phase 3: 全身症状の悪化, 細胞死・組織障害の進行, phase 4: 播種性血管内凝固症候群, 多臓器不全の4段階に分け、その4段階の病態推移に応じた治療法について「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療試案」(表1, 図1)を策定し全国の小児医療施設に配布した。この試案は、実際

(平成18年8月17日受付)(平成18年11月17日受理)

別刷請求先：(〒236-0004) 横浜市金沢区福浦3-9

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児

医療学 横田 俊平

表3 入院時および入院翌日の血液検査データと予後の関係

		予後						p 値
		軽快・軽度後遺症		重度後遺症・死亡		合計		
入院時 AST (IU・ml)	0～50	54	83.1%	11	16.9%	65	100%	0.001
	51～200	1	20.0%	4	80.0%	5	100%	
	合計	55	78.6%	15	21.4%	70	100%	
入院翌日 AST (IU・ml)	0～50	31	86.1%	5	13.9%	36	100%	0.000
	51～200	2	25.0%	6	75.0%	8	100%	
	合計	33	75.0%	11	25.0%	44	100%	
入院時血小板数 ($\times 10^4/\text{ml}$)	15～	50	78.1%	14	21.9%	64	100%	0.867
	5～14.9	4	80.0%	1	20.0%	5	100%	
	0～4.9	1	100.0%	0	0.0%	1	100%	
	合計	55	78.6%	15	21.4%	70	100%	
入院翌日血小板数 ($\times 10^4/\text{ml}$)	15～	25	78.1%	7	21.9%	32	100%	0.33
	5～14.9	5	55.6%	4	44.4%	9	100%	
	0～4.9	1	100.0%	0	0.0%	1	100%	
	合計	31	73.8%	11	26.2%	42	100%	
入院時 LDH (IU/ml)	1～700	49	83.1%	10	16.9%	59	100%	0.009
	701～2,000	4	44.4%	5	55.6%	9	100%	
	2,001～	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	合計	53	77.9%	15	22.1%	68	100%	
入院翌日 LDH (IU/ml)	1～700	28	87.5%	4	12.5%	32	100%	0.002
	701～2,000	5	62.5%	3	37.5%	8	100%	
	2,001～	0	0.0%	3	100.0%	3	100%	
	合計	33	76.7%	10	23.3%	43	100%	
入院時 CK (IU/ml)	1～200	39	81.3%	9	18.8%	48	100%	0.454
	201～500	5	71.4%	2	28.6%	7	100%	
	501～	5	62.5%	3	37.5%	8	100%	
	合計	49	77.8%	14	22.2%	63	100%	
入院翌日 CK (IU/ml)	1～200	21	91.3%	2	8.7%	23	100%	0.049
	201～500	6	75.0%	2	25.0%	8	100%	
	501～	6	54.5%	5	45.5%	11	100%	
	合計	33	78.6%	9	21.4%	42	100%	

表4 意識障害の程度とガンマグロブリン大量療法およびステロイド・パルス療法の選択

		大量ガンマグロブリン療法						p 値
		施行なし		施行		合計		
意識障害	JCS1-3	7	58.3%	5	41.7%	12	100%	0.110
	JCS10-30	2	16.7%	10	83.3%	12	100%	
	JCS100-300	19	39.6%	29	60.4%	48	100%	
	合計	28	38.9%	44	61.1%	72	100%	
		ステロイドパルス療法						p 値
		施行なし		施行		合計		
意識障害	JCS1-3	12	100.0%	0	0.0%	12	100%	0.007
	JCS10-30	7	58.3%	5	41.7%	12	100%	
	JCS100-300	24	50.0%	24	50.0%	48	100%	
	合計	43	59.7%	29	40.3%	72	100%	

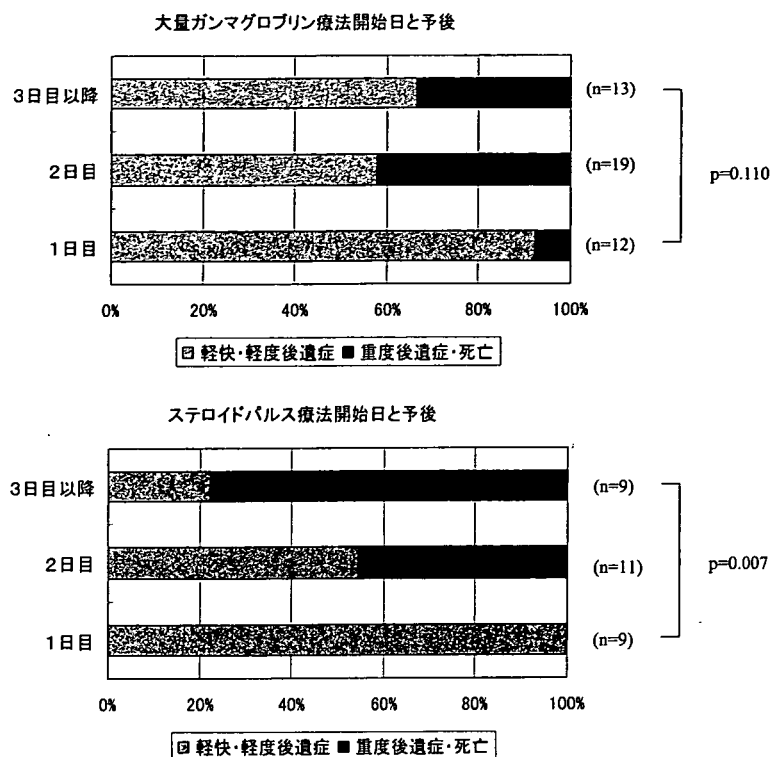


図3 ガンマグロブリン大量療法およびステロイド・パルス療法施行開始日と予後との関係

し、重症度の目安となる意識障害の程度によって治療法の選択に差があるかを検討した(表4)。

ガンマグロブリン大量療法は、JCS 1~3では12例中5例(41.7%)に実施、JCS 10~30では12例中10例(83.3%)、JCS 100~300では48例中29例(60.4%)と、意識障害の程度にかかわらず用いられる傾向にあったが、ステロイド・パルス療法はJCS 1~3では12例中0例(0%)、JCS 10~30では12例中5例(41.7%)、JCS 100~300では48例中24例(50.0%)に実施され、意識障害が著しいほど実施される傾向にあり、統計学的にも有意であった($p=0.007$)。

6. ガンマグロブリン大量療法、ステロイド・パルス療法開始日と予後との関係

次にガンマグロブリン大量療法(n=44)およびステロイド・パルス療法実施症例(n=29)の中で、治療開始日と予後との関係について検討を行った(図3)。

ガンマグロブリン大量療法は、脳症発症1日目に開始した例では重度後遺症・死亡例の比率は7.7%、2日目に開始すると42.1%、3日目以降に開始すると33.3%であり、発症1日目に治療開始すると予後が良い傾向にあった。しかし統計学的には有意差はなかった。

ステロイド・パルス療法は、脳症発症1日目に開始すると重度後遺症・死亡例の比率は0%、2日目に開始すると45.5%、3日目以降に開始すると77.8%であり、治療開始日が高いほど予後は良好であり、統計学的に

有意であった($p=0.007$)。

考 察

インフルエンザ脳症は、インフルエンザ罹患後に急速に病態が進展し予後不良例が多いことから、重症度の判断、治療の方法とその開始時期、治療効果の判断指標など、さまざまな点からの検討が必要である。またその発症頻度はインフルエンザ流行の1シーズン当たり全国で数百例と比較的少ないが、救急応需の小児医療施設ではいつ受診するか予想がつかず、予め対応方法の検討が必要な疾患でもある。病態の究明が不十分な中で、救急現場の一刻を争う状況に対し厚生労働省インフルエンザ脳症研究班(森島班)では、これまで効果を認めたとされる治療法を網羅した試案を策定し医療現場へ配布した。この試案は多くの医療者の方々が参考にして下さり、すでに数シーズンが経過した。そこで今回、この試案に基づき実施された治療法について、重症度と用いられた治療方法の関連性、治療開始時期による効果の相違などについて検討を行った。

2シーズンにわたるインフルエンザ脳症の74症例では、95%以上の症例に抗インフルエンザ薬が使用されていた。また研究班が策定した特殊療法のうちガンマグロブリン大量療法、ステロイド・パルス療法が高頻度に用いられ、一方、血漿交換療法、脳低体温療法、

アンチトロンビン大量療法、シクロスポリン療法などが用いられた症例は少数に過ぎなかった。ガンマグロブリン大量療法やステロイド・パルス療法は小児科医が川崎病、腎疾患など他疾患にも用いる治療方法であり、治療法として経験を有していることが多く用いられた理由と考えられた。他方、多く用いられなかった治療法は、経験が少ないこと、治療費用が高いこと、特殊な医療設備や技術者を必要とすること、などが理由に挙げられるであろう。

予後推定因子の検討では、意識障害が著しいほど予後は不良な傾向にあり、受診時に意識障害が高度である例に対しては、当初から積極的な治療に踏み切る必要性が示唆された。また諸検査値のうちAST、LDH、CKが入院時および入院翌日に高値である例も、早期から積極的な治療を要することが推察された。

インフルエンザ脳症はウイルス感染による発熱をみながら短時間のうちに痙攣、意識障害などの中枢神経症状を呈し、その後AST、LDH、CKなどの検査値が著増し、やがて血小板数の減少が進行し、播種性血管内凝固症候群および多臓器不全へ至ることが知られている¹⁾。すなわち臨床的経緯からみると中枢神経症状が先行し、その後全身性的変化が出現する。剖検例の中枢神経系組織では高度な脳浮腫、血漿成分の脳実質への漏出、フィブリン血栓などが認められるが、炎症細胞の浸潤、ウイルスの増殖所見などの脳炎所見は認められないのが特徴である¹⁾。また本症の患児の髄液中にはIL-6、TNF α 、可溶性TNF受容体の上昇だけでなく、髄液中NO $_x$ の上昇が認められ²⁾⁵⁾⁶⁾、剖検例では中枢神経細胞のアポトーシスが認められた⁷⁾。これらの報告から、インフルエンザ脳症ではインフルエンザウイルスの感染により年齢、遺伝的要素がかかわる何らかの原因でグリア細胞の異常活性化が起こり、中枢神経系内でTNF α を中心とした炎症性サイトカインが過剰に産生されると考えられ、この高サイトカイン状態が神経障害、脳内血管障害をきたし、やがて血液脳関門の破綻に至り、病態は中枢神経内から全身へ移行していくことが推察される⁸⁾。

したがって、インフルエンザ脳症の治療は神経障害を残さずにいかに治癒を加えるかが最大の目標となる。今回の検討では、第一選択としてガンマグロブリン大量療法が用いられ、意識障害の進行を認め重症化が予想される症例に対して次にステロイド・パルス療法が加えられる傾向が伺われた。ガンマグロブリン大量療法は発症当日に実施された場合、入院翌日あるいは入院3日目以降に施行されるよりも予後は良好であったが、統計学的な有意差を得るまでには至らなかった。他方、ステロイド・パルス療法を早期から施行された症例群では、遅れて施行された症例群に比較

し、予後のよい可能性が推察された。今回、両群間で治療開始前の病態に相違があるか否かについて充分検討されていないものの、この結果はステロイド・パルス療法を早期に実施することが予後の改善につながる可能性を示唆している⁹⁾。川崎病に対するガンマグロブリン大量療法の効果は、血清中の炎症性サイトカインの減少効果に依存していることが明らかにされているが¹⁰⁾、インフルエンザ脳症においても同様の機序により抗炎症効果が発揮されている可能性が考えられる。しかしガンマグロブリンは分子量16万kDの巨大分子で、血管脳関門は透過できない。一方、ステロイド・パルス療法に用いられるメチルプレドニゾロンは小分子であり、脳血管門を透過できることがガンマグロブリン大量療法に対してステロイド・パルス療法が優位性を示した1つの理由であろう。ステロイド・パルス療法の効果として脳浮腫の軽減化、脳内炎症の終息などが考えられる。

脳低体温療法は、成人の頭部外傷や新生児の虚血性脳症などに対して実施され有効性が示されている¹¹⁾¹²⁾。インフルエンザ脳症では中枢神経系内グリア細胞の異常活性化の抑制、脳浮腫の改善・予防の可能性が示唆されているが、実際の実施率は低かった。血漿交換療法は血漿中の炎症性サイトカインの除去¹⁰⁾、シクロスポリンはミトコンドリア透過性転換を抑制することにより¹³⁾¹⁴⁾、アポトーシスを抑制し組織障害の阻止が期待できるが実施率は低かった。したがってこれらの治療法の評価は、今回は検討できなかったが、今後充分に検討する必要がある。

文 献

- 1) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 512-517.
- 2) 富樫武弘, 松菌嘉裕, 板倉 治, 他. インフルエンザ流行中にみられる小児期脳炎・脳症患者の脳脊髄液中IL-6, TNF α . *日児会誌* 1999; 103: 16-19.
- 3) Yokota S, Imagawa T, Miyamae T, et al. Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatr Int* 2000; 42: 197-203.
- 4) 森島恒雄, 横田俊平. インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療(試案). *インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会*. 2000.
- 5) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, et al. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 59-61.
- 6) Kawashima H, Amaha M, Ioi H, et al. Nitrite/nitrate (NO $_x$) and zinc concentrations in influenza-

- associated encephalopathy in children with different sequelae. *Neurochem Res* 2005 ; 30 : 311—314.
- 7) Nakai Y, Itoh M, Mizuguchi M, et al. Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. *Acta Neuropathol* 2003 ; 105 : 233—239.
 - 8) Kobayashi Y, Mori M, Yokota S, et al. Dynamic movement of cytochrome c from mitochondria into cytosol and peripheral circulation in massive hepatic cell injury. *Pediatr Int* 2004 ; 46 : 685—692.
 - 9) Nadeau S, Rivest S. Glucocorticoids play a fundamental role in protecting the brain during innate immune response. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 5536—5544.
 - 10) Imagawa T, Mori M, Yokota S, et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatrics* 2004 ; 163 : 263—264.
 - 11) Shankaran S, Lupton AR, Jobe AH, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1574—1584.
 - 12) Marion DW, Penrod LE, DeKosky ST, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997 ; 20 : 540—546.
 - 13) Lemasters JL, Nieminen AL, Qian T, et al. The mitochondrial permeability transition in cell death : a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 1998 ; 1366 : 177—196.
 - 14) Friberg H, Ferrand-Drake M, Bengtsson F, et al. Cyclosporin A, but not FK 506, protects mitochondria and neurons against hypoglycemic damage and implicates the mitochondrial permeability transition in cell death. *J Neurosci* 1998 ; 15 : 515—519.

The Organization of Influenza Encephalopathy Researchers

Yoshinori Kobayashi, Takehiro Togashi, Miyabi Mizukuchi, Chiaki Miyazaki,
Takashi Ichiyama, Naoshi Kawashima, Hiroshi Kimura, Akihisa Okumura,
Mana Kurihara, Shunro Kuroki, Masashi Shiomi, Hiroyuki Nunoi,
Mitsuaki Hosoya, Seiichi Kagimoto, Tsuneo Morishima
and Shumpei Yokota

Influenza encephalopathy is a disease that emerges accompanying with influenza epidemics, and predominantly affects infants and young children frequently resulting in fatal outcome. Recent investigations revealed that the major pathophysiology of the disease will be attributable to cytokine storm in the brain, and then, progressing to disseminated intravascular coagulopathy and multiple organ failure. Based on clinical reports of effective treatment methods for influenza encephalopathy, the Research Organization for Influenza Encephalopathy Researchers in Japan drafted 'the tentative guideline of specific therapies for patients with influenza encephalopathy' in 1999. Three years later, a nation-wide survey was conducted to estimate statistically the efficacy of each specific therapy. The analysis indicated that those who had progressive unconsciousness and high levels of AST, LDH and CK to the next day of hospitalization, were poor in prognosis. Anti-viral drugs, mostly oseltamivir, were given to most of the patients with influenza encephalitis. Half of them was administered intravenous gamma-globulin therapy and methylprednisolone pulse therapy. On the contrary, high dose anti-thrombin therapy, brain hypothermia therapy, and plasma exchanges were employed in the restricted number of patients presumably because specific equipments and skilled professionals were needed. Intravenous methylprednisolone pulses were administered for severe but not rather mild patients, and had a significant efficacy when applied as early as possible ($p = 0.007$). The similar tendency was observed in patients treated with high-dose gamma-globulin, but it was not significant ($p = 0.11$). The present assessment suggested that the earlier employment of intravenous methylprednisolone pulses would ameliorate the patients' prognosis of influenza encephalopathy with poor prognostic markers.

Cognition and Dementia

Vol. **6**

No. **2**

2007 . 4

■特集 記憶の定着と睡眠



メディカルレビュー社

認知症と睡眠についてのトピックス

－レビー小体型認知症と睡眠

Current topics on sleep in dementia : clinical implications of sleep in dementia with Lewy bodies

日本大学医学部精神医学講座講師

日本大学医学部精神医学講座教授

Michiko Konno 金野倫子 • Makoto Uchiyama 内山 真

Summary

睡眠障害は認知症症状を伴う中枢性神経疾患において高頻度に認められる。このうち認知症症状と共通の発生基盤をもつと考えられている睡眠障害があり、睡眠障害を手がかりに認知症の病態に迫ろうという研究が蓄積されつつある。これらのメカニズムはまだ十分に解明されているとはいえないが、将来的には臨床的に、①睡眠障害を認知症の発症やその後の経過予測の指標とする、②睡眠障害を認知症症状改善目的に治療する、さらには③睡眠障害にアプローチすることで認知症を予防する、といった応用の可能性をも示唆している。本稿ではまずアルツハイマー病について記憶障害とREM睡眠の関係を中心に、レビー小体型認知症では認知・精神症状とREM睡眠行動障害、日中の眠気や睡眠発作の関連を中心として最近の知見を紹介しつつ概観する。

Key words

- アルツハイマー病
- REM睡眠
- レビー小体型認知症
- REM睡眠行動障害
- パーキンソニズム
- 眠気
- ナルコレプシー

I はじめに

中枢神経変性疾患において睡眠障害は高頻度に認められる症状である。本稿ではまずアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)、そして近年研究が進んでいるレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)、パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)を取り上げ、いくつかの睡眠異常について認知症症状との関連を中心に最近の報告を紹介・考察する。

II アルツハイマー病と睡眠

初老期、老年期以降に記憶障害で発症し、やがて失行、失認などの高次脳機能障害、精神症状など多彩な認知症症状を呈する進行性の変性疾患であるADの病因はいまだ解明されていない点が多い。しかし病理学的には老人斑の主要構成成分がアミロイドβ蛋白であり、神経原線維変化の構成成分がタウ蛋白であることが判明してからの研究の発展はめざましい。ADが早期に海馬や側頭葉内側部を冒し、大脳皮質に進展することは病理学的研究から明らかである。形態画像検査においても、軽度の認知症の状態においてすでに海馬の萎縮が認められる。

この海馬は記憶において重要な役割を果たすとされてきた。記憶をエピソード記憶と意味記憶からなる宣言的

記憶と手続き記憶に分けた場合、特に宣言的記憶については中心的役割を演じると考えられ、多くの研究が展開されてきた脳部位である。

一方、睡眠は脳機能の休息および回復という側面だけでなく、記憶の固定や学習の定着に重要な役割を果たすことが考えられ研究がなされてきた。最近ではマルチユニット記録法の進歩などで動物の海馬や新皮質における複数の神経細胞の挙動を脳波に関連づけて解析することが可能となった。これにより覚醒時や睡眠時といった、その時々脳の状態に応じて出現する海馬ネットワーク・オシレーションが空間情報の認知や記憶に関与していることが明らかにされつつある¹⁾。覚醒時、新皮質の感覚情報は嗅内野を経て海馬で統合され、空間情報として錐体細胞の発火率と発火タイミングのかたちで符号化される。これがREM睡眠時は海馬では θ 波と γ 波が出現し、新皮質では活発なシナプス入力を反映して低振幅速波がみられる。REM睡眠時には、覚醒時の行動で経験された場所細胞の活性化とほぼ同じ順序で同じ場所細胞が再活性化されることがわかった²⁾。これは覚醒時に獲得した空間情報をREM睡眠時に新皮質と協同して再生し、海馬の回路内に固定する過程と考えられている。一方、徐波睡眠時は海馬では θ 波が消失して鋭波リップルと呼ばれる高周波オシレーションが、新皮質では δ 波と睡眠紡錘波が出現するという。このときには同じ場所細胞が早送りのように圧縮されたかたちで活性化し空間情報が再現される³⁾。これには、固定された情報を圧縮して再度強力に固定し、海馬から新皮質に情報を効率よく移送するという働きがあるのではないかと考えられている。このように初期のREM睡眠-記憶固定化仮説から始まり、現在では睡眠と記憶の研究は一段と精緻になってきている。では、睡眠時の記憶再活性化を起こす発生源がどこなのかということが問題となる。記憶再活性化の際に生起する脳波の種類などから、この現象は脳幹や視床などを含む海馬内に限定されない大きな領域を巻き込んで起きている可能性が指摘されている。ヒトの手続き記憶に関してはStickgoldなどの研究があり⁴⁾、この記憶の強化にもREM睡眠と深いnon-REM睡眠がともに欠かせないことが明らかにされている。

ADの臨床症状としてみられる睡眠の変化は従来からさまざまな報告がある。徐波睡眠の減少⁵⁾、REM睡眠の減少⁶⁾、睡眠相の前進⁷⁾、あるいは夜間のメラトニン分泌の減少⁸⁾などがその主なものであるが、特にREM睡眠の異常に関しては詳しく、REM睡眠の減少にとどまらずREM密度の減少やREM潜時の延長などが報告されている⁹⁾。

初期のADの睡眠研究はADにアセチルコリン神経系の低下があるとすれば、脳幹のアセチルコリン細胞が発現を主導しているREM睡眠に認知症の進行に応じた変化がみられるのではないかという仮説のもとに始まった。こうした中でREM睡眠量やREM密度が初期のADの鑑別に役立つという¹⁰⁾報告がなされた時期があった。しかしREM睡眠指標はADの生物マーカーとしては不十分であるという考えが現在では一般的となっている。

その一方最近ではREM睡眠の変化と認知機能の関係について、コリンエステラーゼ阻害薬投与前後で認知機能の改善とともにREM睡眠が増加し、REM睡眠の徐波成分が減少した¹¹⁾といった報告(図1)がなされている。これは状態像マーカーとして睡眠脳波が指標となる可能性を示すものと思われる。

またADの後方視的疫学研究においては、生活習慣がリスク因子になりうるということが報告されている。この中でも、休日にごろごろしている、積極的なレクリエーションを取り入れないなどの生活習慣はAD発症に促進的な要因とされている。Asadaらは、後方視的研究を行いApoE遺伝子 $\epsilon 4$ アレルを有するものでは60分以下の昼寝がAD発症のリスクを下げるという報告を行った¹²⁾。AD発症の危険性が高いと考えられる個体において、その発症を遅らせる因子として睡眠習慣の指導が有効である可能性を示唆するものである。



レビー小体型認知症の 認知機能と睡眠

DLBは比較的新しい疾患概念であり1980年に小阪らにより提唱されたレビー小体病(Lewy body disease)¹³⁾や1984年に提唱されたびまん性レビー小体病(diffuse

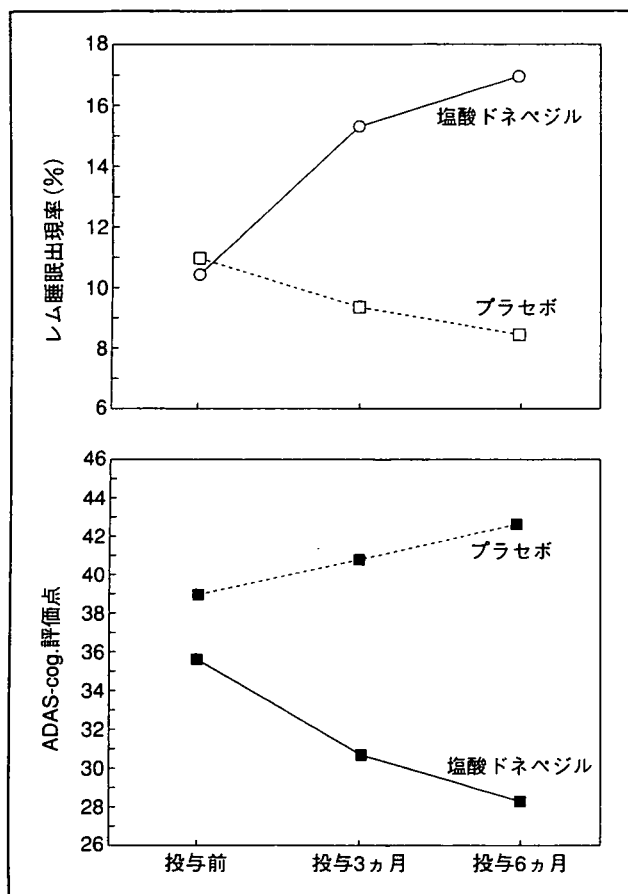


図1 アルツハイマー病における塩酸ドネベジル投与前後の睡眠と認知機能の変化

REM睡眠が増加し、認知機能の改善が認められる。
(Morales Wdos S, et al. Sleep 29: 199-205, 2006¹¹⁾
より改変, 引用)

Lewy body disease ; DLBD)¹⁰⁾を基礎としている。その後、他の病名が提唱されたりして名称の混乱が生じたため、1995年の国際ワークショップで概念が整理されレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies ; DLB)と総称されるようになった。翌年には臨床・病理診断基準が提唱され、現在ではADに次いで2番目に多いという報告が増えている。

1995年のDLB臨床診断基準は進行性認知低下を中心的症状としている。必ずしも記憶障害が目立たないこともある。中核症状は認知機能(注意と意識清明度)の変動性、繰り返し出現する明瞭で詳細な反復性幻視、原発性

パーキンソニズムの3項目である。この基準では2項目を満たせばprobable DLB, 1項目満たせばpossible DLBと診断された。支持的所見としてはパーキンソニズムによる運動機能障害や体幹バランス機能障害による反復性転倒、自律神経障害による起立性低血圧や失神、一過性意識喪失、幻視以外の幻覚・妄想、抗精神病薬への過敏性が挙げられていた。これに対して2003年の国際ワークショップで提唱された改訂臨床診断基準(2005)では、認知症患者に以下のいずれかが存在すれば中核的所見を欠く場合でもpossible DLBと診断できる「示唆的所見」という項目が新たに設けられた。つまり、診断上は中核所見と同等の重みをもつ所見である。ここに含まれた3つの所見のうちの1つがREM睡眠行動障害(REM sleep behavior disorder ; RBD)である。ちなみに他の2つは抗精神病薬過感受性、ドーパミントランスポーターの異常である。

RBDは現在の睡眠障害国際分類(International Classification of Sleep Disorder ; ICSD)では睡眠時随伴症に分類されており、1986年にSchenckにより疾患概念として提唱された。しかしそれ以前からある種の神経変性疾患やアルコール中毒との関連で持続的な筋緊張亢進と急速眼球運動を同時に認める状態が観察されており、わが国ではstage1-REM with tonic EMGと称されていた。これがRBDに相当すると考えられる。RBDの睡眠ポリグラフ(sleep polysomnograph ; PSG)では、REM without atonia(RWA, 図2)と呼ばれる持続性と相動性の頰筋電図の筋放電の亢進を認める。その他、背景にある疾患によってREM密度が高い、通常のREM睡眠期の脳波よりも α 波が多いなどの特徴がある。

REM睡眠中は、二次運動ニューロンのレベルで錐体路が遮断されるため、いくら激しい内容の夢見を体験して新皮質や辺縁系の興奮が起こっても、運動として表出されることはない。しかしREM睡眠中の錐体路遮断機能が低下すると夢見と関連した皮質興奮に伴い行動化が起こる。異常行動は寝言に始まり、殴る、蹴る、走り出すといった暴力的な行動へ至り、高度に統合された複雑な運動を示すようになる。このため本人やベッドパートナーが怪我をすることもある。PDや多系統萎縮症(mul-

tiple systemic atrophy; MSA), DLBなどの初発症状であることも少なくないとされるが、最も頻度が高いのは特発性と呼ばれるRBDを説明しうる中枢神経病変のみられない症例である。多くは50~60歳台で発症し、男性に多い傾向がある。生前はRBDを唯一の症状として経過し、特発性RBDと診断されていた症例において、剖検では青斑核や黒質にレビー小体が見出されたことが報告¹⁵⁾されている(図2)。最近も同様の症例が報告¹⁶⁾された。これらは臨床的には特発性RBDであっても潜在的には脳幹部の組織病理学的変化が背景にあることを予測させる。症候性のRBDとしては脳腫瘍、脳血管障害、老年期認知症、三環系抗うつ薬のなどが原因として指摘されている。REM睡眠は、モノアミン作動性ニューロ

ンとアセチルコリン作動性ニューロンの相互作用によって発現が調節されていることが知られているが、RBDの病態はこれらの神経回路のどこかに機能障害が生じて引き起こされると考えられている。橋被蓋部障害のアセチルコリン系の関与が主に指摘されているが、近年はこれに加えてドーパミン系の異常を支持する結果も多く報告され、セロトニン系の関連を示唆する所見もみられるようになってきた。

Iranzo(2006)¹⁷⁾らは特発性RBD 44人についての報告の中で特発性RBDの高次脳機能の問題は視空間構成や視空間学習にあると結論している。PDに伴う認知障害として遂行機能の障害とともに注意や視覚認知障害が挙げられることが多い¹⁸⁾。PDの認知障害の由来として、黒

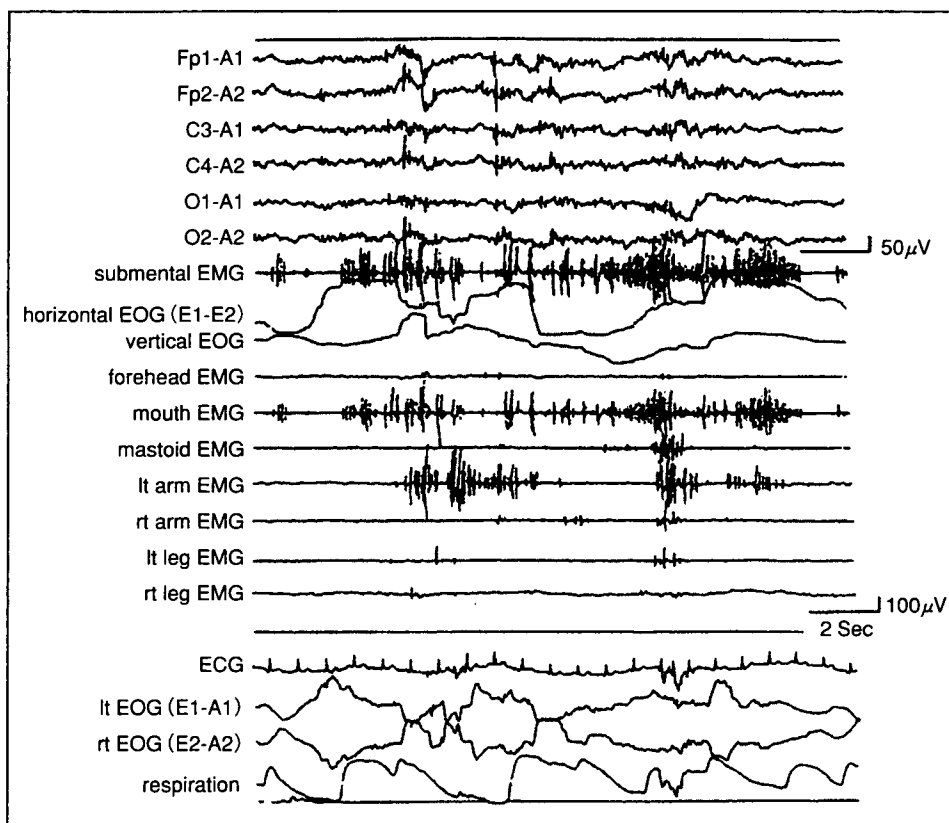


図2 REM睡眠行動障害における睡眠ポリグラフ上のREM without atonia
急速眼球運動群発に一致してここでは相動性の頭筋電図の筋放電の亢進を認める。Phasic inhibitionが十分に機能していないことを示す所見である。

(Uchiyama M, et al. Neurology 45: 709-712, 1995¹⁵⁾より改変, 引用)

質の病理よりも大脳皮質や大脳辺縁系のレビー小体を伴う変性のほうを有力視する意見もあり、この報告はそれを一部支持する結果と考えられる。

このように特発性 RBD の病理所見・症状・経過に関する知見は、DLB をはじめとしたパーキンソニズムを伴う変性疾患の認知症症状について示唆するところが大きいと思われる。今後も縦断的検討が必要と考えられる。

一方、認知症を伴う PD (Parkinson's disease with dementia; PDD) の割合は高く、30~40%に上ると考えられている。PDD の特徴は、再認が比較的保たれる記憶障害、視空間機能障害、幻視、動揺する覚醒度・注意の障害など DLB と共通している部分が多い。神経病理の観点からは、両者はほぼ一元的に考えられる。しかし PDD の認知症症状の時間的経過はかなり多様であり、たとえば運動症状出現後10年経ってから認知症症状を合併した PDD と10年未満で認知症症状を発症した PDD と比較すると初発症状から違いがあり、振戦の優勢なタイプ (tremor dominant type; TD type) が姿勢不安定や歩行障害の目立つタイプ (postural-instability gait difficulty dominant type; PIGD-type) よりも多いとされる。また精神症状として幻覚が存在する率が少ないといわれている。つまり、PDD の中にもより DLB に近い群とそうでない群が存在するということである。

神経薬理学的には DLB や PDD では AD 以上にマイネルト基底核やコリン系伝達が減少しており、この所見と認知障害が関連することが知られている¹⁹⁾。健常者、AD、PD、PDD、DLB を [11C]PMP と PET を用いて大脳皮質アセチルコリンエステラーゼ活性を計測したところ、PDD/DLB、PD、AD の順で低下していたという報告もある²⁰⁾。また大脳皮質のシナプス後ムスカリン受容体は AD に比べ保たれており、実際コリンエステラーゼ阻害薬の PDD²¹⁾ や DLB²²⁾ に対する効果の報告も多く、アセチルコリン系の治療は AD よりもむしろ PDD や DLB の精神症状や行動異常に効果的とさえいえるかもしれない。コリンエステラーゼ阻害薬で、しかもニコチン受容体の調整作用があるとされるガランタミンの DLB に対する臨床試験の結果もこれを支持するものとなっている²³⁾。

このようにみえてくると DLB とその周辺疾患に対しては、上記のような症状、経過、薬剤に対する反応の多様性に応じた治療的戦略が必要になると思われる。脳内のモノアミン神経系の活性とコリン作動性神経系活性のバランスを示す指標となる可能性がある RBD を、PD、PDD、DLB における経過や認知症症状、さらには運動症状のプロフィール、治療薬への反応性などと関連づけた知見がさらに蓄積されれば臨床上有用となると考えられる。

AD における RBD についても少し触れておく²⁴⁾。神経細胞およびグリア細胞内に細胞骨格蛋白の1つであるタウ蛋白の蓄積がみられる変性疾患は、タウオパチーと呼ばれ、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、AD、ピック病などがここに位置づけられている。最近まで RBD はこれらタウオパチーにみられることはまれであるとされてきた²⁵⁾が、現在は RBD や RWA がタウオパチーで起こったという報告がそれなりの数に上っており、AD においても症候、PSG 所見とも RBD の診断基準を満たした剖検例が報告されている²⁶⁾。ただし、この症例はのちの報告で AD のうちのレビー小体型であろうという結論に落ち着いているが、これまでいわれてきた RBD とシヌクレイノパチーの関連の特異性はさらなる検証が必要かもしれない。現在のところ RBD は神経細胞の変性過程とは必ずしも関係なく、責任病巣に侵襲が及んだときに発現する一種の局在所見と考えておくのがよいと考える。

Ⅳ レビー小体型認知症の その他の症状と睡眠

パーキンソニズムをきたす変性疾患において、日中の過剰な眠気 (excessive daytime sleepiness; EDS) がみられる²⁷⁾ことは以前から指摘されていたが、これが患者の QOL を下げ、かつ危険な症状であるという認識に至ったのは最近のことである。発端は非麦角系のドパミンアゴニストであるプラミベキソールやロピニロールを内服していた患者に睡眠発作 (sleep attack; SA) が出現したという報告であった²⁸⁾。EDS については PD における知

見を中心にDLBの精神症状との関連を考えてみる。

EDSはこれまでの報告から16~74%のPDに異常な眠気、ここではエッワース眠気尺度(Epworth sleepiness score; ESS)で10点以上と定義された過剰な眠気が出現するとされている。また1~27%のPDが過去に1度以上のSAを体験したことがあるという。SAがEDSを伴わず単独で出現しうるかどうかは結論が出ていない。多回睡眠潜時検査(multiple sleep latency test; MSLT)でもMSLTの潜時は平均11~12分で約20%が病的眠気を示すとか、あるいはMSLT潜時5分以下が50%に上るという報告まである²⁹⁾。

もう1つMSLT所見で目を惹くのはEDSを有するPDで複数回の入眠時REM期(sleep onset REM period; SOREMP)が出現する場合があることである。ナルコレプシーパターン(MSLTで2回以上のSOREMP)は、報告によってその頻度はPDの10~70%とさまざまである。また複数回のSOREMPがあると、幻覚、RBD、RWAを高率に伴うという。SAをその頂点とするようなEDS、入眠時幻覚、そしてSOREMPの関連はナルコレプシーを想起させるものであり、DLBの失神、注意や覚醒度の変動、幻覚といった症状との関連もおのずと浮かんでくる。幻覚を例にとると、以前より幻覚を呈するPDでは平均REM睡眠時間が少なく日中へのREM睡眠の混入が多いことが指摘されており³⁰⁾、これは幻視のREM睡眠昼間部迷入仮説と呼ばれていた。DLBでは小動物や人物などに関連した幻視が多く、動揺視、変形視なども頻繁にみられる。また「ここは自分の家ではなく自分の家は別なところにある」といった重複記憶錯誤と呼ばれるような妄想性誤認が比較的高頻度に認められる。これらの妄想性誤認は、しばしば幻視を伴い視覚認知障害が基盤にあることが多いといわれている。ナルコレプシーの幻視は強い不安を伴う点ではやや異なるが、現実感の強い幻視体験という点では共通している。

もちろんPDで眠気が強い症例でもSOREMPを伴わない症例もある。これらは二次的に過眠症をきたし、夜間の睡眠は短縮ないし延長するといわれている。

EDSのメカニズムについて従来は夜間の睡眠障害や

抗パーキンソン薬の副作用として二次的に起きるものと考えられてきた。しかし昼間の眠気の主な原因となる夜間睡眠の分断化や睡眠不全とEDSの関連をはっきり示したデータはなく、睡眠時無呼吸や周期性四肢運動障害などの指標を含めても相関全くなしとする報告²⁹⁾や視床下核の深部脳刺激によって運動症状が改善し、抗パーキンソン薬が減量され、夜間の睡眠の質が改善した場合でもEDSが改善されなかったという報告などもある³¹⁾。また総じてEDSを示す患者は総睡眠時間が長く睡眠潜時が短いという意外な結果も報告されている。これはEDSや過眠が無呼吸や睡眠不全による二次的な結果というより中枢に起源をもつ睡眠・覚醒の異常である可能性をむしろ示唆する。抗パーキンソン薬の関連については症例報告では、EDSとドパミンアゴニストの関与を示唆するものが多いにもかかわらず、大規模調査ではESSと抗パーキンソン薬の関連はみられなかった³²⁾という。非麦角ドパミンアゴニストで特にEDSやSAが増加するののかという問題にも結論はでていない。

SOREMPの存在-ナルコレプシーとの類似ということでヒポクレチン-視床下部系の関与が指摘されている。ヒポクレチン1は髄液中で正常範囲であったという報告がある一方³³⁾、深部脳刺激術の際に側脳室から採取された髄液では低値を示したというものもある³⁴⁾。EDSのあるPDで睡眠-覚醒システムに関連する他の神経系を調べたものは現在のところArnulfの症例報告³⁵⁾(幻覚あり、ナルコレプシーパターン、RBDあり)で、REM睡眠の実行系があると考えられている青斑下核を含む領域に多数のレビー小体を認めたもの以外は特にない。MPTPでカテコラミンニューロンを破壊するとREM睡眠が抑制され徐波睡眠の過眠症が引き起こされる³⁶⁾。その後REM睡眠が再出現するが、これはナルコレプシーパターンになる。この現象は霊長類でも観察されている³⁷⁾。これが多数例で明らかになればカテコラミンニューロンの障害がナルコレプシーパターンを惹起することになる。DLBに対してEDSという観点からなされた研究もある。Probable DLB 10名のうち5名はMSLT潜時が8分以下であり、1名は3回SOREMPが出現、他の1名はMSLT施行中にSOREMPの出現が

確認されたという³⁹⁾。DLBの髄液中のヒポクレチン1(オレキシンA)については正常範囲という報告がある³⁹⁾。

このようにパーキンソニズムをきたす神経変性疾患、特にPD, PDD, DLBにおけるEDSやナルコレプシーパターン出現に主に関与するのはドーパミン系よりもむしろ他の神経伝達系の異常ではないかということを示唆する報告は数多くあるが、オレキシン系などの共通の経路を推定するのは現時点では困難である⁴⁰⁾。

実際、臨床場面でPDやDLBにEDSが出現したらまず抗パーキンソン薬の減量が優先となるが、これが困難な場合、欧米では精神刺激薬モダフィニールの追加を検討する場合がある。比較的高用量でも精神症状の悪化やジスキネジアを起こさず、また逆に運動症状は不変のまま日中の眠気が改善されるという。このことからモダフィニールの作用はドーパミン系とは異なる神経系に働いているのではないかという考えが出ている⁴¹⁾。モダフィニールはこのほかMPTP毒性に対する神経保護作用を有するとの報告があり⁴²⁾、PDやDLBにおける作用の本態の解明が期待される。

おわりに

DLBをはじめとする中枢神経変性疾患では、随伴する睡眠障害から得られる情報が病態、特に疾患の進行につれて脳機能がどのような変化を遂げるかという問題に寄与するところは大きいと考えられる。睡眠に関連する症状にアプローチすることで疾患の進行をくいとめるといった方面の研究も進むものと予想される。

文 献

- 1) 磯村宣和, 塚元葉子: 海馬ネットワーク・オシレーションの機能と発生メカニズム. 実験医学 24: 2374-2379, 2006
- 2) Louie K, Wilson MA: Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. Neuron 29: 145-156, 2001
- 3) Lee AK, Wilson MA: Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. Neuron 36: 1183-1194, 2002
- 4) Stickgold R, James L, Hobson JA: Visual discrimination learning requires sleep after training. Nat Neurosci 3: 1237-1238, 2000
- 5) Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP, et al: Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. J Am Geriatr Soc 30: 86-93, 1982
- 6) Satlin A, Teicher MH, Lieberman HR, et al: Circadian locomotor activity rhythms in Alzheimer's disease. Neuropsychopharmacology 5: 115-126, 1991
- 7) Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, et al: Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. Lancet 340: 933-936, 1992
- 8) Waldhauser F, Waldhause M, Lieberman HR, et al: Bioavailability of oral melatonin in humans. Neuroendocrinology 39: 307-313, 1984
- 9) Bliwise DL: Sleep in normal aging and dementia. Sleep 16: 40-81, 1993
- 10) Dykierk P, Stadtmuller G, Schramm P, et al: The value of REM sleep parameters in differentiating Alzheimer's disease from old-age depression and normal aging. J Psychiatr Res 32: 1-9, 1998
- 11) Moraes Wdos S, Poyares DR, Guilleminault C: The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease; A double-blind placebo-controlled study. Sleep 29: 199-205, 2006
- 12) Asada T, Motonaga T, Yamagata Z, et al: Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease; Association with APOE genotypes. Sleep 23: 629-634, 2000
- 13) 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, 他: Lewy小体病の臨床病理学的研究. 精神誌 82: 292-311, 1980
- 14) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al: Diffuse type of Lewy body disease; A progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of various degree; A new disease? Clin Neuropathol 3: 185-192, 1984
- 15) Uchiyama M, Isse K, Tanaka N, et al: Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. Neurology 45: 709-712, 1995
- 16) Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ: Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. Sleep Med 8: 60-64, 2007
- 17) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al: Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder; A descriptive study. Lancet Neurol 5: 572-577, 2006
- 18) 森 悦朗: 痴呆を伴うパーキンソン病, レビー小体型痴呆の認知・行動障害. 山本光利 編, パーキンソン病-痴呆

- 呆の問題. 東京, 中外医学社, 42-54, 2005
- 19) Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al : Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 59 : 946-951, 2002
 - 20) Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, et al : Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease ; An *in vivo* positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 60 : 1745-1748, 2003
 - 21) Aarsland D, Laake K, Larsen JP, et al : Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease ; A randomized controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72 : 708-712, 2002.
 - 22) Kaufer DI : Pharmacologic treatment expectations in the management of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17(Suppl. 1) : 32-39, 2004
 - 23) Edwards KR, Hershey L, Wray L, et al : Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies ; A 12-week interim analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 : 40-48, 2004
 - 24) Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, et al : Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 5 : 424-432, 2006
 - 25) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al : Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 16 : 622-630, 2001
 - 26) Schenck CH, Garcia-Rill E, Skinner RD, et al : A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed Alzheimer's disease : Postmortem brain stem histochemical analyses. *Biol Psychiatry* 40 : 422-425, 1996
 - 27) Poewe W : 痴呆を伴うパーキンソン病, レビー小体型痴呆の認知・行動障害. 山本光利 編, パーキンソン病-臨床の諸問題. 東京, 中外医学社, 182-190, 2006
 - 28) Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al : Falling asleep at the wheel ; Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 52 : 1908-1910, 1999
 - 29) Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al : Parkinson's disease and sleepiness ; An integral part of PD. *Neurology* 58 : 1019-1024, 2002
 - 30) Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK : Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol* 34 : 710-714, 1993
 - 31) Hjort N, Østergaard K, Dupont E : Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 19 : 196-199, 2004
 - 32) Hobson DE, Lang AE, Wayne Martin WR, et al : Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease ; A survey by the Canadian Movement Disorder Group. *JAMA* 287 : 455-463, 2002
 - 33) Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al : CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 1667-1673, 2003
 - 34) Drouot X, Moutereau S, Nguyen JP, et al : Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD. *Neurology* 61 : 540-543, 2003
 - 35) Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, et al : Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease ; A medical hypothesis. *Neurology* 55 : 281-288, 2000
 - 36) Lin J, Hou Y, Kitahama K, et al : Selective suppression of type B monoamine oxidase immunoreactivity in the raphe nuclei following MPTP administration in the cat. *Neuroreport* 6 : 321-324, 1995
 - 37) Daley J, Turner R, Bliwise D : Nocturnal sleep and daytime sleepiness in the MPTP-treated primate. *Sleep* 22(suppl.) : S218-S219, 1999
 - 38) Arnulf I, Derenne J : Sleep disorders in taupathy and synucleopathy. *Rev Neurol* 159 : S77-S82, 2003
 - 39) Baumann CR, Dauvilliers Y, Mignot E, et al : Normal CSF hypocretin-1 (orexin A) levels in dementia with Lewy bodies associated with excessive daytime sleepiness. *Eur Neurol* 52 : 73-76, 2004
 - 40) Arnulf I : Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev* 9 : 185-200, 2005
 - 41) Mesnage V, Houeto JL, Bonnet AM, et al : Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 27 : 108-110, 2004
 - 42) Jenner P, Zeng BY, Smith LA, et al : Antiparkinsonian and neuroprotective effects of modafinil in the mptp-treated common marmoset. *Exp Brain Res* 133 : 178-188, 2000

平成19年4月5日 発行
昭和35年5月12日 第3種郵便物認可
ISSN 0558-471X

産婦人科治療

Therapy

Vol.94 Suppl.
2007 増刊

女性外来診療 マニュアル

- A. 外来における女性診療
- B. 女性によくみられる疾患
- C. 女性外来診療と検査
- D. 症状・症候から診断・治療へ
I. 婦人科編
- E. 症状・症候から診断・治療へ
II. 産科編

永井書店



女性外来診療マニュアル

D. 症状・症候から診断・治療へーI. 婦人科編

17. 不眠

Insomnia

金野 倫子* 河合 真紀子 森 宏美
KONNO Michiko KAWAI Makiko MORI Hiromi

松崎 陽子 内山 真**
MATSUZAKI Yoko UCHIYAMA Makoto

日本大学医学部精神神経科学教室 *講師 **教授

key words 月経随伴睡眠障害, 妊娠随伴睡眠障害, 産褥期うつ病, 更年期, 5つのP

睡眠障害の診断と治療では睡眠障害の症状と型を正確に把握することがまず重要となる。睡眠障害のパターンと原因は必ずしも一対一対応ではないこともあるので臨床的には睡眠障害の原因のおおまかなカテゴリーを知っておくと診断がより容易となる。また薬物治療に関しては女性の場合妊娠、胎児への影響を考慮しながら薬物選択を行う必要が生じることが少なくないので、薬物のプロフィールの知識も必要となる。

女性には女性特有の睡眠障害すなわち月経周期に随伴する睡眠障害、産褥期を含む妊娠に随伴する睡眠障害、更年期に随伴する睡眠障害が存在するのでこれらにも留意しながら適切な対応をとることが求められる。本稿では睡眠障害の診断治療の基本的な流れを説明するとともに女性特有の睡眠障害について最近の研究や展望を紹介しつつ解説する。

はじめに

睡眠障害の診断と治療の進め方の基本は性別と関係なく同じと考えてよい。すなわち①どのような睡眠の変化があるのかを把握する(寝つきが悪いのか、途中で度々目が覚めるのか、朝早く目が覚めるのか、熟眠感がないのか、睡眠中のそのほかの特徴(無呼吸、寝言、行動異常など)がある

か、日中の眠気はどの程度か、睡眠リズムの変化があるか(表1)、②その睡眠の変化は何の原因に基づくのかを鑑別する(図1)、原疾患が鑑別し得た場合はその治療を優先する(表2)、③睡眠衛生を整え(表3)、改善が得られない場合はベンゾジアゼピン系睡眠薬を導入する、また抗うつ薬などを併用する、ということである(表4)。

ただし、以下に述べるように女性の睡眠障害の診断、治療については男性と異なる生理学的基盤

表1 不眠の型を確認する質問

- 「寝つきはどうか」(1時間以上かかると入眠困難)
- 「夜中に目が覚めますか」(一晩に2回以上あると中途覚醒あり、中途覚醒後の再入眠障害も含まれる)
- 「朝早く目が覚めますか」(自分が望む時間より早く目覚める、またそれが苦痛と感ずる)
- 「ぐっすり眠れた感じがありますか」
- 「日中の眠気はありますか」
- 「寝言やいびき、足のびくつきはありますか」
- 「大体同じ時間に眠れて朝も同じ時間に起きられますか」