

SMON 患者の睡眠障害

阿部 康二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)
菱川 望 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)
商 敬偉 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)
武本 麻美 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)
佐藤 恒太 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)
太田 康之 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)
山下 徹 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)
坂井 研一 (独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター脳神経内科)

研究要旨

目的：SMON 患者は痛みやしびれ、頻尿など睡眠障害の原因となる症状を持っていることが多い。本研究では、SMON 患者の睡眠障害について検討することを目的とした。

方法：対象は SMON 患者 106 例 (80.7 ± 7.7 歳、男性 35 例、女性 71 例) と、年齢、教育歴を補正した対照者 110 例 (81.4 ± 5.8 歳、男性 38 例、女性 72 例)。睡眠評価については、Athens insomnia scale (AIS)、Pittsburgh sleep quality index (PSQI)、RBD screening questionnaire (RBDSQ)、Epworth sleepiness Scale (ESS) を用いて検討を行った。

結果：主観的不眠 ($6 \leq \text{AIS}$) の有病率は SMON 患者の 89.6% で、対照群 (54.5%) より有意に高かった。PSQI での睡眠の質の低下 ($6 \leq \text{PSQI}$) は SMON 患者で 75.6%、対照群で 39.6% であった。RBDSQ の下位項目の検討では「夢をみている時に、夢と同じ動作をすることが多い」、「寝ている時に手や足を動かしていることがある」の 2 項目で対照群より SMON 群で有意に高かった (* $p < 0.05$)。さらに ESS による検討では、SMON 群では対照群と比較し、高率に昼間の眠気がみられた ($4 \leq \text{ESS}$: SMON 群 54.0% vs 対照群 29.0%)。

結論：今回の検討では、SMON 患者の約 9 割に睡眠障害を認め、おそらく長期的な SMON の後遺症による睡眠の質の低下が関連しているものと考えられた。さらに、SMON 患者では眠剤を内服している割合が高く、また昼間の眠気も高率にみられ、それらが日中の活動性の低下に影響しているのではないかと考えた。

A. 研究目的

わが国で整腸剤キノホルムによる薬害・亜急性脊髄視神経症 (SMON) が大きな社会問題となり約半世紀が経過する。現在の超高齢社会における SMON 患者の睡眠障害について検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は SMON 患者 106 例 (男性 35 例、女性 71 例、

平均年齢 80.7 ± 7.7 歳) と、年齢、教育歴を補正した健常コントロール 110 例 (男性 38 例、女性 72 例、平均年齢 81.4 ± 5.8 歳)。睡眠についての評価は、アテネ不眠スケール (Athens insomnia scale : AIS)、ピッツバーグ睡眠質問票 (Pittsburgh sleep quality index : PSQI)、レム睡眠行動障害スクリーニング質問票 (RBD screening questionnaire : RBDSQ)、エプワース眠気尺度票 (Epworth sleepiness Scale : ESS) を用

いて検討を行った。

(倫理面への配慮)

(1) 起こりうる危険や不利益などについて

検査データなど患者の個人情報の流出のリスクがあるため、個人情報の取り扱いは下記のように十分に配慮を行った。

(2) 個人情報の保護の方法

個人情報は施錠された机に保管し、漏洩・盗難・紛失等が起こらないように厳重に管理し、個人が特定できないように配慮し、匿名性を守った。

(3) インフォームド・コンセントのための手続き

アンケート調査であるため、研究の参加・不参加について、アンケート内で同意意思を確認し、同意が得られなかったものについてはデータから削除した。

C. 研究結果

不眠のスクリーニングテストである AIS では、SMON 群では不眠症の疑いがある人 ($6 \leq \text{AIS}$) が 89.6%、不眠症の疑いが少しある人 ($\text{AIS} = 4\text{--}5$ points) が 4.7%であり、コントロール群 (不眠症の疑いがある人: 54.4%、不眠症の疑いが少しある人: 16.5%) と比較し、不眠症の可能性のある人が多かった (図 1 左)。AIS の下位項目の検討では、SMON 群ではコントロール群と比較し、全ての項目で有意にスコアが高かった ($**p < 0.01$)。即ち、入眠潜時 (SMON: 1.5 ± 0.9 vs control: 0.9 ± 1.0)、中途覚醒 (1.7 ± 1.0 vs 1.2 ± 1.1)、早朝覚醒 (1.7 ± 0.9 vs 0.8 ± 0.9)、総睡眠時間 (1.4 ± 0.9 vs 0.9 ± 0.9)、睡眠の質 (1.6 ± 0.8 vs 0.9 ± 0.9)、日中の気分の低下 (1.3 ± 0.9 vs 0.6 ± 0.7)、日中の活動の低下 (1.8 ± 0.8 vs 0.9 ± 0.9)、日中の眠気 (1.5 ± 0.9 vs 0.7 ± 0.8) であった (図 1 右)。

PSQI による睡眠の検討では、睡眠に問題があると

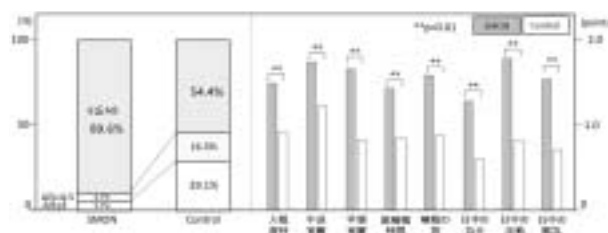


図 1

されたもの ($6 \leq \text{PSQI}$) は SMON 群では 75.6% でコントロール群 (39.6%) と比較して多くみられた (図 2A 左)。PSQI の下位項目の検討では、SMON 群ではコントロール群と比較し、全ての項目で有意にスコアが高く、睡眠の質 (SMON vs control: 1.6 ± 1.0 vs 0.9 ± 0.9 , $**p < 0.01$)、入眠潜時 (2.6 ± 2.0 vs 1.6 ± 1.7 , $**p < 0.01$)、睡眠時間 (1.1 ± 1.2 vs 0.9 ± 1.1 , $*p < 0.05$)、睡眠効率 (1.1 ± 1.3 vs 0.6 ± 1.1 , $**p < 0.01$)、睡眠困難 (1.3 ± 0.8 vs 0.8 ± 0.6 , $**p < 0.01$)、睡眠薬の使用 (1.1 ± 1.4 vs 0.4 ± 1.0 , $**p < 0.01$)、日中の覚醒・活動性 (1.0 ± 0.8 vs 0.4 ± 0.6 , $**p < 0.01$) であった (図 2A 右)。さらに、SMON 群では週 3 回以上睡眠薬を飲んでいる割合が 29.8% でコントロール群 (11.7%) よりも多かった (図 2B 左)。さらに睡眠障害の原因となり得る身体症状の比較では、SMON 群ではコントロール群と比較し、全項目 (寝つき、中途覚醒、頻尿、呼吸苦、咳・いびき、寒気、暑苦しさ、悪夢、疼痛) (SMON vs control: 1.6 ± 1.3 vs 0.7 ± 1.1 , 1.7 ± 1.3 vs 1.1 ± 1.1 , 2.0 ± 1.3 vs 0.9 ± 1.2 , 0.6 ± 1.0 vs 0.1 ± 0.3 , 0.6 ± 1.0 vs 0.3 ± 0.6 , 0.7 ± 1.1 vs 0.2 ± 0.6 , 0.7 ± 1.1 vs 0.4 ± 0.6 , 0.6 ± 1.1 vs 0.3 ± 0.7 , 1.4 ± 0.9 vs 0.1 ± 0.6) において有意に高かった ($**p < 0.01$, 図 2B 右)。

RBDSQ を用いたレム睡眠行動障害のスクリーニングでは RBD を疑われる ($5 \leq \text{RBDSQ}$) のは SMON 群で 16.7%、コントロール群で 8.1% であまり違いはなかった (図 3 左)、下位項目の検討では、「夢をみている時に、夢と同じ動作をすることが多い」 (SMON

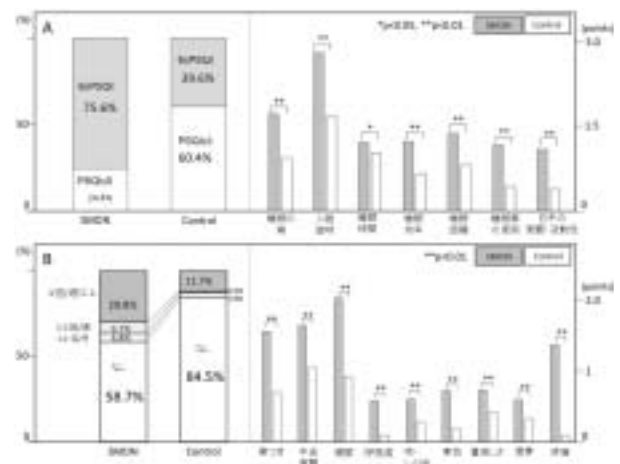


図 2

vs control : 0.08 ± 0.27 vs 0.02 ± 0.13 , $*p < 0.05$)、「寝ている時に手や足を動かしていることがある」(0.35 ± 0.48 vs 0.23 ± 0.42 , $*p < 0.05$)の2項目において、SMON群はコントロール群と比較し有意に高かった(図3右)。

日中の眠気についての検討では、SMON群では日中の眠気強い($6 \leq \text{ESS}$)の人が34.0%、を中等度($\text{ESS} = 4-5$)の人が20.0%であり、SMON群で高頻度で(図4左)、その下位項目全てにおいてコントロール群と比較し有意に高値であった(座って喋っている時: SMON vs control : 0.2 ± 0.5 vs 0.1 ± 0.2 、TVを観ている時: 1.2 ± 0.9 vs 0.6 ± 0.7 、昼食後座っている時: 1.2 ± 1.0 vs 0.8 ± 0.8 、午後横になって休憩している時: 1.6 ± 0.9 vs 1.2 ± 0.9 、他人の運転する車に同乗している時: 0.5 ± 0.7 vs 0.4 ± 0.6) (図4右)。

D. 考察

今回、SMONの睡眠障害について正常コントロールと比較して検討した結果、SMON患者では89.6%に不眠症が疑われた。以前、我々は一般人口の30~40%に不眠症があると報告し¹⁾、加齢とともに増加することも知られている。本研究においては、コントロールにおける不眠症疑いは54.4%と高率であったのは、平均年齢81.4歳と高齢であったことが関連している

と考えられた。PSQIを用いた検討では、SMON患者の75.6%で睡眠の質の低下($6 \leq \text{PSQI}$)が疑われ、コントロール(36.9%)と比較し高率であった。睡眠障害の原因は両群において「入眠障害」が最も多かったが、睡眠薬を習慣的に内服している(3回以上/週)頻度はSMON群で高く、SMONの後遺症であるしびれや痛み、頻尿などの身体的症状が睡眠障害を深刻にしていることが示唆された^{2,3)}。

RBDスクリーニング問診表による検討では一般人口の約0.38-7.7%にRBDが存在し、年齢とともに高率になることが報告されている⁴⁾。RBDはパーキンソン病や多系統萎縮症などの α -シヌクレオパチーに多くみられるが、その他の神経変性疾患や、脳血管障害、悪性腫瘍、多発性硬化症などでも生じることが知られている⁵⁾。本研究では、パーキンソン病などの変性疾患は除外して検討しているが、SMON群ではコントロール群と比較しRBDSQのスコアが高く(SMON vs control : 16.7% vs 8.1%)、SMONの後遺症によりRBDが出現している可能性も示唆された。

また、国立健康・栄養研究所からの報告によると、70歳以上の一般人口の約30%に日中の過剰な眠気を認めると言われている。今回ESSを用いた検討では、SMON患者の平均年齢は80.7 \pm 7.7歳と高齢であったが、54.0%に日中の過剰な眠気が疑われた。このことは、SMONの身体的な後遺症やそれに伴う精神的症状による、日中の活動性の低下や夜間の睡眠の質の低下に関連している可能性が考えられた^{2,3)}。

E. 結論

SMON患者の89.6%に不眠症の疑いがあり、75.6%で睡眠の質が低下していることが疑われた。それらは、SMON患者の日中の眠気や、活動性の低下の原因となり、睡眠薬の使用頻度とも関連している可能性が考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohta Y, Hishikawa N, Sato K, Takemoto M, Yamashita T, Doutare S, Abe K. Improving Anxiety in Subacute Myelo-optico-neuropathy

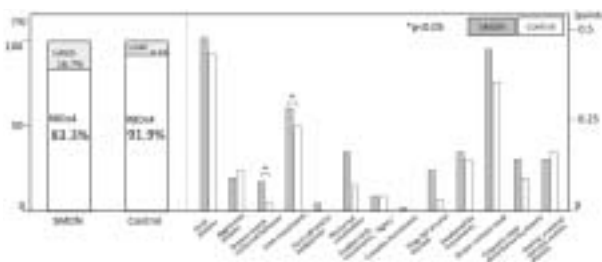


図3

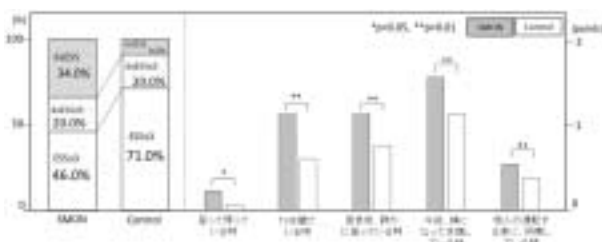


図4

(SMON) after an Automated Telephone Call Service. Intern Med. 2018 Dec 18. doi: 10.2169/internalmedicine.1554-18. [Epub ahead of print]

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Ohta Y, Yamashita T, Abe K. Cognitive and affective functions associated with insomnia: a population-based study. *Neurol Res.* 2017 Apr; 39 (4): 331-6.
- 2) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, Mizutani T, Sobue G, Konishi T, Hayabara T, Iwashita H, Ujihira T, Miyata K, Matsuoka Y. Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optico-neuropathy: sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. *J Neurol Sci.* 2004 Mar 15; 218 (1-2): 85-90.
- 3) Konishi T, Hayashi K, Hayashi M, Ueno S, Yoshida S, Fujimura H, Funakawa I, Kaido M. Depression in patients with subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) . *Intern Med.* 2008; 47 (24): 2127-31.
- 4) a JF, Hou MM, Tang HD, Gao X, Liang L, Zhu LF, Zhou Y, Zha SY, Cui SS, Du JJ, Li G, Liu J, Chen SD. REM sleep behavior disorder was associated with Parkinson's disease: a community-based study. *BMC Neurol.* 2016 Aug 2; 16: 123.
- 5) Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol.* 2016 Apr; 15 (4): 405-19.