

< Symposium 03-2 > 神経疾患における睡眠障害

パーキンソン病と睡眠障害

野村 哲志¹⁾ 井上 雄一²⁾ 中島 健二¹⁾

要旨：パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者は、睡眠障害を生じることが多い。原因としては運動症状、夜間諸問題や精神症状だけでなく、その他の睡眠障害である日中の眠気 (Excessive daytime sleepiness; EDS), レム期睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD), 下肢静止不能症候群 (Restless legs syndrome; RLS), 睡眠時無呼吸症候群 (Sleep apnea syndrome; SAS) などが挙げられる。とくに、RBD は PD の病前症状として注目されている。PD の 1/3 に RBD 症状をみとめる報告があり、運動機能障害、自律神経機能、認知機能の増悪因子であるという報告もある。PD の睡眠障害の原因は多様なので、詳細を充分検討した上で対処する必要がある。しかし、PD でのそれぞれの睡眠障害の対応についてはエビデンスが不足しており、データの蓄積が必要である。(臨床神経 2014;54:987-990)

Key words：日中の眠気、レム期睡眠行動異常症、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸症候群

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は中脳ドパミン神経の神経脱落による運動症状を呈する病気であるが、種々の非運動症状がみられる。その中に睡眠障害も分類されており、PD 患者は、睡眠障害を生じることが多い。原因としては PD に由来する運動障害、薬剤の影響による夜間諸問題や精神症状、他の睡眠障害の合併などが挙げられる。その他の睡眠障害の合併としては、日中の眠気 (Excessive daytime sleepiness; EDS), レム期睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD), 下肢静止不能症候群 (Restless legs syndrome; RLS), 睡眠時無呼吸症候群 (Sleep apnea syndrome; SAS) がある。

睡眠障害の評価

PD の睡眠障害の原因は多様なので、詳細を充分検討した上で対処する必要がある。その中で、PD の睡眠障害に推奨されるスケールとして PD sleep scale (PDSS), Pittsburgh sleep quality index (PSQI), Scales for outcomes in PD (SCOPA-SLEEP), Epworth sleepiness scale (ESS) が評価されている¹⁾。とくに PDSS はパーキンソン病特有の睡眠障害も評価できるようになっており、最近 PDSS2 に改訂され (Fig. 1), 症状の程度により運動症状による問題、PD の夜間症状や睡眠障害に分類できるようになっている²⁾。これらの種々の原因を評価の上対応する必要がある。とくに EDS, RBD, RLS, SAS については個別に対応する必要がある。

PD における EDS

PD では EDS をともなうことが多く、ESS や反復睡眠潜時検査 (Multiple sleep latency test; MSLT) を使用した主観的、客観的な EDS や突発性睡眠の頻度は高く報告されている。機序は不明であるが、ナルコレプシー様の現象を支持する研究者もいる。しかし、ナルコレプシーで低下する hypocretin-1 については正常、低下と結果が一定していない。現在、EDS に関する要因としては長期の PD 罹病期間、進行期の PD、男性、自律神経障害を有すること、認知機能障害を有すること、大量のドパミン作動薬の使用、L-dopa とドパミンアゴニストの併用が挙げられている³⁾。このように、PD 薬の影響が考えられるため、PD の治療上注意が必要である。

PD における RLS

RLS は夕方、夜間に下肢を動かしたくなる衝動に駆られる感覚障害をおこす病気であり、脊髄のドパミン機能障害によるものと考えられている。ドパミン神経変性をおこす PD との合併を示唆する報告が多いが、wearing off との混同やすでにドパミン製剤内服の影響もあり、関連は明らかでない。しかし、RBD とことなり RLS 例において PD 運動症状を生じてくる例は少なく⁴⁾、RLS が PD の直接的な神経病理にかかわるという報告はない。現状では、PD の感覚症状の一部として経過中に出現している可能性があるのかもしれない。

¹⁾ 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科分野 [〒 683-8503 鳥取県米子市西町 36-1]

²⁾ 東京医科大学睡眠学講座
(受付日：2014 年 5 月 21 日)

	とても多い	多い	ときどき	ほとんどない	全くない
	週6~7回	週4~5回	週2~3回	週1回	
1. 先週、よく眠れましたか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. 夜、寝付きの悪い日がありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. 夜中に目が覚めることがありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. 夜、睡眠を妨げる腕や脚の落ち着かない不快な感じはありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. 夜中に手足を動かしたくて眠れないことがありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. 夜中に不快な夢をで悩まされることがありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. 夜中に幻覚(実在しないものが見えたり聞こえたりすること)があつて困ることはありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. 夜トイレに起きましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. 夜中に寝返りや動くことができなくて寝苦しいことがありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. 夜中に手足が痛くなり目が覚めることがありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
11. 夜中に手足の筋肉が引きつって目が覚めることがありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
12. 寝ていて手足が動かさず、痛くて、朝早く目が覚めることがありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
13. 目が覚めたとき手足が震えることがありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
14. 朝、目が覚めた後も痺れと眠気がありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
15. 夜中にいびきや息苦しさのために目が覚めることがありましたか？	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

Fig. 1 Parkinson's disease sleep scale 2 (PDSS-2).

各項目の症状に対する頻度に回答の上、点数化する。運動症状による問題は4, 5, 6, 12, 13項目の合計、PDの夜間症状による問題は7, 9, 10, 11, 15項目の合計、睡眠障害による問題は1, 2, 3, 8, 14項目の合計で評価する。

PDにおけるRBD

RBDはREM睡眠中に夢内容に一致した行動化をおこし、外傷リスクとなる睡眠随伴症である。特発性RBDから神経変性疾患への発症リスクとして5年で17.7%、10年で40.6%、12年で52.4%と報告されており⁵⁾、RBDはPDの病前症状として注目されている。これはBraakのPDの神経病理段階でRBDがStage2に当たるのに対してPDの運動症状出現がStage3に当たることも合致する。PD患者でのRBDの頻度としては30%~64%と報告されている。RBDの病態生理にかかわるREM sleep without atoniaに関しては55.1%~58%とより高度な合併を示している。RBD症状を有するPD患者は認知症発症の頻度が高く、オッズ比も14.1となっているため認知症進展の危険因子とも考えられる⁶⁾。RBDのスクリーニングとしてはRBD screening questionnaire (RBDSQ)が開発されており⁷⁾、パーキンソン病においても有用性が示唆されているため、臨床現場でのスクリーニングとして有用である。

PDにおけるSAS

SASに関しては、パーキンソニズムによる上気道抵抗の増大による閉塞性要因や中枢性呼吸障害よりPDに合併するこ

とが考えられる。しかし、SASの合併に関する報告では中枢性無呼吸より閉塞性無呼吸の頻度の方が多い。SASの頻度も14.5%から22.4%との報告があるが、年齢をマッチさせた一般人口と比較すると同程度となっている⁸⁾。一般的なSASでは、肥満との関連、EDSの原因、心脳卒中のリスクになるため、注意が必要であるが、PDに合併するSASにおいては肥満やEDSの原因になっていず、心疾患の合併頻度も少ない。

PDの睡眠障害への対応

前述のように、PDの睡眠障害には種々の理由があることを示した。PDに由来する睡眠覚醒中枢の障害や夜間の運動症状、うつ、不安、せん妄や認知症などの精神症状、薬剤、生活習慣、夜間頻尿、上記の睡眠障害の合併などである。このように、一般臨床においてPDの睡眠障害には単一的な対応ではなく睡眠障害の原因を検索の上、対応する必要がある。現状のそれぞれの睡眠障害の対応については日本神経学会⁹⁾、Movement Disorder Society¹⁰⁾が指針を示している(Table 1)。

一般的に不眠に対しては睡眠薬やドパミンアゴニストの検討がみられる。EDSに対してはモダフィニール使用やドパミンアゴニスト減量の検討、RLSに関してはクロナゼパム、ドパミンアゴニストの使用、RBDに足してもクロナゼパムの

Table 1 PDの睡眠障害に対する各学会の治療法のエビデンス評価.

不眠		
薬剤	日本神経学会推奨	MDS 指針
催眠鎮静薬	おこなうように勧められる (Level C1)	
エスゾピクロン		不十分
ベルゴリド		不十分
EDS		
薬剤	日本神経学会推奨	MDS 指針
モダフィニール		不十分
ドパミンアゴニスト	おこなうように勧められる (Level C1)	不十分
RLS		
薬剤	日本神経学会推奨	MDS 指針
クロナゼパム	おこなうように勧められる (Level B)	
ドパミンアゴニスト	おこなうように勧められる (Level B)	
RBD		
薬剤	日本神経学会推奨	MDS 指針
クロナゼパム	おこなうように勧められる (Level C1)	
SAS		
対応	日本神経学会推奨	MDS 指針
CPAP	おこなうように勧められる (Level C1)	

PDの睡眠障害に対する日本神経学会, Movement Disorder Societyによる治療法へのエビデンス評価. MDS: Movement Disorder Society.

使用, SASに関しては持続陽圧呼吸 (Continuous positive air pressure; CPAP) の使用が挙げられている. しかし, どの検討もエビデンスが不足している状態であり, 治療の指針提示のためには今後のデータの蓄積が必要である.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- Högl B, Arnulf I, Comella C, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010;25:2704-2716.
- Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Nocturnal disturbances and restlessness in Parkinson's disease: using the Japanese version of the Parkinson's disease sleep scale-2. *J Neurol Sci* 2012;318:76-81.
- Paus S, Brecht HM, Koster J, et al. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:659-667.
- Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Clinical characteristics of restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;250:39-44.
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Qualifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-1300.
- Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, et al. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2013;14:131-135.
- Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. *Sleep Med* 2009;10:1151-1154.
- Nomura T, Inoue Y, Kobayashi M, et al. Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013;327:22-24.
- パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会編. パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 東京: 医学書院; 2011. p. 146-166.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-based Medicine Review Update: Treatment for the Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:S43-80.

Abstract**Sleep disturbance in Parkinson's disease**

Takashi Nomura, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuichi Inoue, M.D., Ph.D.²⁾ and Kenji Nakashima, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

²⁾Department of Somnolgy, Tokyo Medical University

Many patients with Parkinson's disease (PD) complain about sleep disturbances. These symptoms originate from motor symptoms, nocturnal problems, psychiatric symptoms, and other sleep disorders including Excessive daytime sleepiness (EDS), REM sleep behavior disorder (RBD), Restless legs syndrome (RLS), and Sleep apnea syndrome (SAS). Especially, RBD is paid attention to prodromal symptoms of PD. Also, one third of patients with PD have RBD symptoms. Moreover, RBD is one of aggravating factors of motor symptoms, autonomic dysfunctions, and dementia. Now, the evidence based medicine for sleep disturbances is lack in patients with PD. We need to evaluate various causes of sleep disturbances in detail and deal with individuals.

(Clin Neurol 2014;54:987-990)

Key words: excessive daytime sleepiness, REM sleep behavior disorder, restless legs syndrome, sleep apnea syndrome
