氏　　名	角 幸頼
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博士甲第859号
学位授与の要件	学位規則第４条第１項
学位授与年月日	令和２年　３月１０日
学 位 論 文 題 目	Changes in the symptom frequency of rapid eye movement sleep behavior disorder according to disease duration （レム睡眠行動障害の罹病期間による症状頻度変化）
審　査　委　員	主査　教授　遠山　育夫
	副査　教授　宇田川　潤
	副査　教授　西村　正樹

別紙様式３（課程博士・論文博士共用）

論　文　内　容　要　旨

※整理番号	868	（ふりがな） 氏　　名	すみ　ゆきよし 角　幸頼
学位論文題目	Changes in the symptom frequency of rapid eye movement sleep behavior disorder according to disease duration (レム睡眠行動障害の罹病期間による症状頻度変化)		

【研究の目的】レム睡眠行動障害 (Rapid eye movement sleep behavior disorder: RBD) は、レム(rapid eye movement: REM)睡眠中の発声と暴力を特徴とする睡眠関連障害である。また、RBD はα-シヌクレイノパチーにより発症する疾患の一つとされ、同じくα-シヌクレイノパチーに関連するパーキンソン病やレビー小体型認知症、多系統萎縮症の前駆症状と考えられている。これらの神経変性疾患との関連を検討する上で、RBD 症状の重症度を定量的に評価する方法が重要であるが、その方法は十分研究されていない。また、症例報告によると、RBD 症状は経時的に軽減または消失する例が報告されている。そこで、本研究では RBD 症状の頻度を判定量的に評価し、症状頻度と罹病期間との関連を検討することを目的とした。

【方法】・対象：2008 年 6 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日までに滋賀医科大学睡眠外来を受診した、70 名の連続した RBD 患者からデータを収集した。初診時の RBD 症状の頻度は、患者とその家族の報告に基づき確認した。一人暮らしの患者または認知機能低下のある患者は除外した。最終的に、家族から症状頻度の確認を行えた 50 名の患者を対象とした。

・症状頻度：症状頻度は、1 年あたりに RBD 症状が発生した概数として定量化し、nights in a year affected by RBD (NAR) と定義した。例えば、毎晩症状が現れる場合は 365 NAR、1 週間に 3 回の場合は 150 NAR（3/7×365≒150）とした。

・統計：罹病期間により患者群を分類し、Kruskal-Wallis 検定後、Dunn の多重比較検定を行った。多重ロジスティック回帰分析により、性別・body mass index (BMI)・RBD 発症年齢・罹病期間と、症状頻度との関連をオッズ比および 95%信頼区間で表した。単変量回帰および多変量補正後に回帰分析を行った。

【結果】RBD 患者 50 名のうち、男性 41 名、女性 9 名であったが、RBD 自体が男性で多く見られるという疾患特性に合致していた。RBD 発症時の平均年齢は 62.2 ± 9.1 歳、来院時の平均疾患期間は 6.0 ± 4.9 年であった。症状頻度の中央値は 50 NAR (第 1 四分位 24 NAR、第 3 四分位 115 NAR)であった。

RBD 症状の頻度を罹病期間に対してプロットすると(図参照)、頻度は RBD の最初の 2 年で最も低く（中央値 18NAR, 範囲 2–29 NAR）、2 年から 8 年までの 2 年ごとのグループで頻度が有意に高かった。RBD 発症 2 年から 8 年までの症状頻度は、中央値 60NAR、

（備考）１．論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、２千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
２．※印の欄には記入しないこと。

別紙様式３の２（課程博士・論文博士共用）

（続紙）

範囲 50～150 NAR であった。さらに、罹病期間 8 年以降は、頻度は最初の 2 年に匹敵するレベルに戻った（中央値 50NAR, 範囲 12～100 NAR）。50 名を対象とした場合、症状頻度と罹病期間の間に有意な相関関係はなかった。また、性別・BMI・RBD 発症年齢・罹病期間を説明変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果、いずれの変数も症状頻度と有意な関連を認めなかった。

【考察】RBD の症状頻度と罹病期間との間に直線的な関係はなかったが、RBD 発症 0 から 2 年に比べて、罹病期間 2 から 8 年において有意に頻度が多いという結果が得られた。これまでの研究では、RBD は罹病期間が長くなるにつれ、REM without atnoia (通常レム睡眠期では筋活動の抑制を認めるが、その抑制が行われないこと)の重症度が増すとされていた。しかし atonia の重症度の進行とは反対に、RBD の症状頻度はむしろ罹病期間 8 年以降に減少していた。RBD の 80%程度は、平均 14.2 年程度でパーキンソン病やレビー小体型認知症に進展すると報告されている。本研究で見られた、長期の罹病期間における RBD 症状頻度の減少には、潜在的な神経変性プロセスの進行が影響しているのかもしれない。

通常、RBD の症状に対して薬物療法が行われ、多くのケースで症状は著明に改善する。このため、RBD 患者の症状頻度を前向きにフォローする場合、薬物加療の影響を受けざるを得ない。本研究は初診時(すなわち薬物加療が行われる以前)の情報をもとに解析を行ったため、薬物加療の影響を排除した疾患独自の特性を捉えられていると考える。

今後、パーキンソン病やレビー小体型認知症発症との関連を評価するために、縦断的な調査が必要である。

【結論】RBD の症状頻度は罹病期間によって変化し、罹病期間 0 から 2 年に比べて、2 から 8 年で頻度が高い。

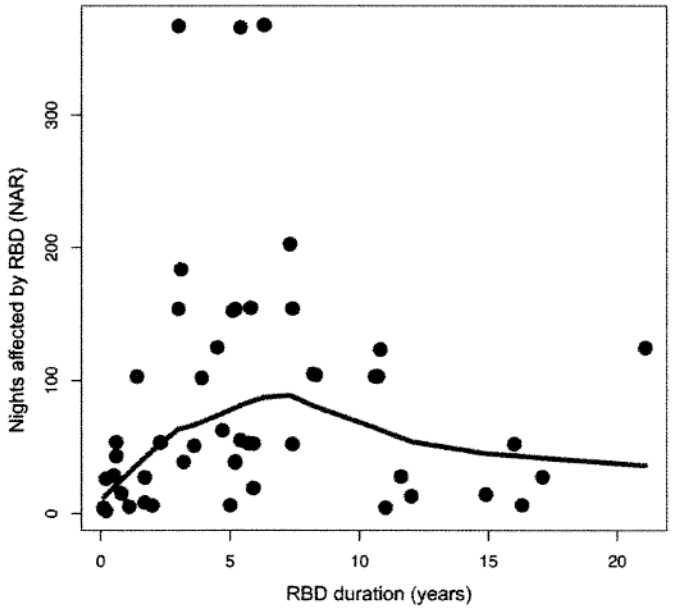

図.RBD 罹病期間と症状頻度の関係
症例 1 人あたりの罹病期間と症状頻度を青のスポットで記した散布図である。X 軸は罹病期間(年数)、Y 軸は症状頻度(nights in a year affected by RBD (NAR))である。局所的に重み付けされた散布図平滑化(locally weighted scatter plot smooth: Lowess)により作成された症状頻度の変化の傾向を、赤の直線で示す。

別紙様式８（課程博士・論文博士共用）

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	８６８	氏　　名	角　幸頼
論文審査委員			

レム睡眠行動障害（RBD）は、レム睡眠中の発生と暴力を特徴とする睡眠障害である。RBD は、αシヌクレオパチーであるレビー小体型認知症、パーキンソン病、多系統萎縮症の前駆症状として知られているが、RBD の重症度を定量的に評価する方法は、ほとんど研究されていない。本研究では RBD の新たな評価法として、１年あたりに RBD が発生した概数を計算して NAR と定義し、NAR によって示される症状頻度と罹病期間の関連を検討した。その結果、以下の点を明らかにした。

１．NAR によって示される RBD 症状頻度は、罹病期間によって変化した。
２．NAR は、発症２年までと比較して、発症後２−８年において有意に高値になった。
３．NAR は、発症後８年以降は低値となり、発症２年までと比べて有意差はみられなかった。

本論文は、これまで定性的に評価されてきた RBD の症状頻度を NAR という単位を定めて定量的に評価する方法を開発し、症状頻度と罹病期間の関連を検討することで、RBD 発症後に症状頻度が増加するが、発症後８年以降になると症状頻度が低下することを初めて明らかにしものであり、RBD の診断・治療法の開発に貢献するものと考える。最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士（医学）の学位論文に値するものと認められた。

（総字数　551 字）

（令和　２年　１月 28 日）