

特 集

—脳研究の最前線—

## 睡眠関連疾患と認知機能障害/認知症

獨協医科大学 看護学部看護医科学 (病態治療) 領域/  
同 大学病院 睡眠医療センター

宮本 雅之

### 要 旨

睡眠と記憶 (認知機能) との関連について、主に下記の5点について概説した。

1. 睡眠と記憶との関係をみたとき、長期記憶である手続き記憶と宣言的記憶の統合と定着には睡眠が大きな役割を果たす。
2. 睡眠不足の状態では、前頭葉の前頭前野が関わる遂行機能に悪影響がみられる。
3. 不眠は、認知症発症のリスクを高め、アルツハイマー病理のひとつであるアミロイド $\beta$ の動態にも関与がみられる。
4. 閉塞性睡眠時無呼吸は、繰り返す閉塞性呼吸イベントに伴う間歇的低酸素血症と睡眠の分断化により、神経心理学的評価などから前頭葉の前頭前野が関わる遂行機能の障害が認められる。若年者や中年者では認知機能低下、高齢者においてはアルツハイマー病など認知症発症のリスク要因となるため、積極的な治療介入が必要である。
5. レム睡眠行動障害は、中高年発症の特発性例では、レビー小体病の発症リスク群として重要である。本症ではレビー小体型認知症でみられる神経心理症候である視空間構成能力、視空間学習、錯視、注意、遂行機能、言語性記憶の障害がみられる。またレビー小体型認知症の臨床診断においてレム睡眠行動障害の存在は重要である。

**Key Words** : 睡眠, 記憶, 認知機能, 前頭葉 (前頭前野), 不眠, 閉塞性睡眠時無呼吸, アルツハイマー病, アミロイド $\beta$ , レム睡眠行動障害,  $\alpha$ シヌクレイン, レビー小体型認知症

### はじめに

睡眠と記憶・認知機能は関連が深く、睡眠不足や不眠が記憶・認知機能へ悪影響をもたらすとともに、個人あるいは社会にも甚大なる損失を生じうる。また、中高年者において有病率の高い睡眠関連疾患の中で、認知症性疾患との関連が注目されているものに、閉塞性睡眠時無呼吸とレム睡眠行動障害がある。本稿では、睡眠と記憶・認知機能について、睡眠不足/不眠による記憶・認知機能への影響と、閉塞性睡眠時無呼吸<sup>1)</sup>およびレム睡眠行動障害<sup>1)</sup>について、それぞれの睡眠関連疾患でみられる神経心理症候ならび認知症発症との関連について概説する。

### 睡眠と記憶

睡眠の機能と役割は、心身の疲労やストレスからの回

復、エネルギー保存、環境変化に対する個体の生存のための適応行動、記憶の強化と固定、シナプスと神経ネットワークの形成、体温調節機能、免疫機能の改善がある。小児においてはノンレム睡眠期の徐波睡眠のときに成長発達に不可欠な成長ホルモンの分泌のピークがみられる。

記憶には、短期記憶と長期記憶があり、長期記憶は手続き記憶と宣言的記憶に分けられる。睡眠と記憶との関係をみたとき、運動技術学習を含む手続き記憶と宣言的記憶の統合にはノンレム睡眠が、記憶の固定にはレム睡眠が関わりとするレム睡眠固定化仮説<sup>2)</sup>などがあるが、記憶の再構築過程にはノンレム睡眠とレム睡眠のそれぞれが必要であるとする仮説がある。Plihalらは宣言的記憶の定着は徐波睡眠中に、手続き記憶の定着はレム睡眠中に行われるという二重過程仮説 (dual process theory)<sup>3)</sup>や手続き記憶の定着には、レム睡眠のみでなく徐

波睡眠も必要とすることが提唱されている。Ambtosiniらは、動物実験で連続処理仮説を<sup>4)</sup>、Stickgoldらはヒトを対象とした実験で2段階仮説(two step theory)を提唱した<sup>5)</sup>。その他、手続き記憶の定着には睡眠段階2が必要であることや、宣言的記憶の定着には、徐波睡眠と睡眠紡錘波の関与する報告もあり、長期記憶である手続き記憶と宣言的記憶の統合と定着には睡眠が大きな役割を果たしていることがわかっている。

### 睡眠不足と認知機能

現代社会は、交代勤務、受験勉強、深夜のゲーム、インターネットや24時間営業のコンビニエンスストアなど24時間の休息のない社会である。このなかで、2015年NHK放送文化研究所の国民生活時間調査報告書による睡眠時間の時系列変化をみると、1970年代から、1980年代、1990年代、2000年代、2010年代と経年的に平日の睡眠時間が漸減し、1970年の時点で約8時間であったのに対し、2015年の時点では、7時間15分となっている。睡眠時間の国際比較でも、我が国は1日の睡眠時間が少ない国のひとつでもある。

Kripkeら<sup>6)</sup>は日常の睡眠時間と死亡率との間にはU字型関係があり、6~7時間の睡眠をとるものを基準としたときに、それよりも短くても長くても死亡率が高くなることを報告した。肥満<sup>7)</sup>、糖尿病<sup>8)</sup>、高血圧<sup>9)</sup>のような生活習慣病の発症リスクについても同様のU字現象で示されている。睡眠不足は、精神心理面においては、日中の眠気、気分障害、疲労感、集中力低下、記憶力低下、動作・遂行能力の低下など高次脳機能へも悪影響を及ぼす。睡眠不足は昼間の眠気をもたらし、前夜にとった睡眠時間により翌日の昼間の眠気の程度にも変化が生じることが反復睡眠潜時検査(multiple sleep latency test: MSLT)によっても示されている<sup>10)</sup>。

Van Dongenら<sup>11)</sup>は、14日間連続の6時間未満の睡眠は2日以上徹夜したときと同等の認知動作(cognitive performance)の低下をもたらし、約15時間を超える覚醒はperformance lapseを予測することを報告した。Dawson & Reidら<sup>12)</sup>は、連続覚醒時間および血中アルコール濃度に相応した作業能力をみたところ、連続覚醒約15時間を過ぎると血中アルコール濃度0.03%に、約17時間超えたところには0.05%に相当すると報告した。これらの報告から連続約15時間の覚醒は認知動作に影響を与える可能性を示唆している。また、睡眠不足の状態を連日継続したときにpsychomotor vigilance task(PVT)を行った場合、performance lapseを経時的にみた研究がある。Van Dongenら<sup>11)</sup>は、14日連続で4時間、6時間、8時間の就寝をした群で、また、Belenky

ら<sup>13)</sup>は、7日連続で3時間、5時間、7時間、9時間の就寝をした群で、被検者のperformance lapsesをみたところ、睡眠時間が短いほど、経日的にperformance lapseが多くなることが示され、いずれの研究でも睡眠剥奪後2日頃から就寝時間が5~6時間以下の群でperformance lapsesの増加傾向がみられた。

Harrisonら<sup>14)</sup>は、若年者における睡眠の剥奪(sleep deprivation)が前頭葉の前頭前野の機能に影響を与えることを報告している。前頭前野は遂行機能に関係し、前頭前野の領域内と同領域以外の他の領域間の神経線維の連絡も関係している。認知遂行機能系には、行動の抑制(眼窩前頭前野)、セット変換、感情と覚醒の自己制御、作業記憶(背外側前頭前野)、合成による分析、文脈記憶に関与する。認知遂行機能が障害されたときには、情報処理能力、計画遂行、構造化、判断・意思決定能力の障害、思考の硬直、注意・モチベーションの維持困難、感情の不安定化、小児では過活動や衝動性がみられる。

国際睡眠財団(National Sleep Foundation)からの勧告によると年代別の必要とされる1日の睡眠時間について、成人では概ね7~9時間としている<sup>15)</sup>。

### 不眠と認知機能・認知症発症リスク

高齢者において生理的な加齢に伴う睡眠の変化以外にも、神経変性疾患や認知症を含む様々な健康の問題に伴い睡眠障害がみられ、諸家からの研究によると不眠が認知症の危険因子であることが指摘されてきている<sup>16)</sup>。Ancoli-Israel<sup>17)</sup>は、高齢者の睡眠障害の続発症のひとつに認知機能障害があることを指摘している。

睡眠時間と認知機能について、睡眠時間が極端に短い場合、あるいは極端に長い例では認知機能低下を来すリスクが高いことが指摘されており、とくに認知機能のなかでも、複数の系列の動作、遂行機能、言語記憶、作業記憶能力の面での低下のリスクが指摘されている<sup>18)</sup>。Blackwellら<sup>19)</sup>は、MrOS sleep studyにて、認知機能の正常な高齢男性を平均約3年にわたり経過観察し、睡眠質問票やアクチグラムによる検討にて、睡眠効率の減少、夜間中途覚醒が多い、長時間覚醒のエピソードが多い、主観的な睡眠の質の低下のある例では、のちの認知機能低下(Mini-Mental State Examination: MMSE, Trail Making B)の発症に関連することを示した。Niuら<sup>20)</sup>は、約1000名の認知機能が正常な中高齢者を対象に前向きに主観的な睡眠の質と1年間の認知機能低下との関連をみたところ、性別、教育歴、生活習慣、慢性疾患、うつなどの交絡因子を調整後も主観的な睡眠の質の低下のある例や睡眠時間が5時間未満の短い例では認知機能低下が大きかった。また、高齢者において主観的な

睡眠の質の低下は早期の認知機能低下の指標となりうることも示した。

Wardle-Pinkston ら<sup>21)</sup> は、不眠と認知動作 (cognitive performance) についてのシステマティックレビューとメタ分析を行い、不眠では対照者に比べて、全般的な認知機能に悪影響を及ぼし、認知機能の系列 (cognitive domain) 別にみたとき、特に、知覚過程 (perceptual processes)、覚醒 (alertness)、複雑な反応時間 (complex reaction time)、作業記憶 (working memory: 操作 manipulation、保持 retention)、エピソード記憶 (episodic memory)、問題解決 (problem solving)、主観的認知機能 (subjective cognitive function) の項目で負の影響をもたらしたが、精神運動機能 (psychomotor function)、言語機能 (verbal function)、情報処理 (information processing)、選択的注意 (selective attention)、分割的注意 (divided attention)、持続的注意/覚醒水準 (sustained attention/vigilance)、手続き記憶 (procedural memory)、語流暢性 (verbal fluency)、認知柔軟性 (cognitive flexibility) では有意な影響はみられなかったとしている。

Benito-Leon ら<sup>22)</sup> は約3年の前向き住民調査で1日の総睡眠時間と認知症発症リスクをみたときに5時間未満の短時間睡眠者と9時間以上の長時間睡眠者で認知症発症の相対リスクがそれぞれ2.36、2.40であり、潜在する交絡因子を調整すると長時間睡眠者のみがリスクの増加がみられ、睡眠不足のみならず睡眠時間の延長 (prolonged sleep duration) が認知症発症リスクの増加と関連することを示した。De Almondes ら<sup>23)</sup> は、高齢者において不眠と認知症発症リスクについて、横断的研究のシステマティックレビューとメタ分析を行ったところ、不眠がすべての原因の認知症の発症リスクと関連することを報告した。Shi ら<sup>24)</sup> は、睡眠障害と認知症発症リスクとの関係をみた縦断的研究のメタ分析にて、睡眠障害のある例ではない例に比べてアルツハイマー病発症リスクは1.49倍であることを報告した。また Hung ら<sup>25)</sup> が最近報告した台湾での全国規模の住民調査による患者対照研究によると原発性不眠症の患者で、とくに若年者で、認知症発症のハイリスク因子であることが報告されたことは注目すべきである。

### 睡眠不足・不眠と アルツハイマー病—アミロイドβ

睡眠不足・不眠と認知症発症の病態に関わる研究も報告されてきている。脳内のアミロイドβの蓄積はアルツハイマー病の主な病理学的所見のひとつである。

脳において睡眠中において覚醒時に比べて glymphat-

ic system (脳の老廃物を除去するシステム) の働きによりアミロイドβなど老廃物が除去されているが、Boespflug ら<sup>26)</sup> は、年齢とともにその速度は遅くなり、加齢に伴う睡眠の分断化は、加齢脳におけるアミロイドβの沈着に脆弱であり、かつアルツハイマー病の発症に関与する可能性を指摘した。Ooms ら<sup>27)</sup> は、AWAKE studyにて、認知機能が正常な健常中年男性を対象に睡眠を制限しない状態と1晩断眠した状態で脳脊髄液アミロイドβ (Aβ42) を測定したところ、睡眠を制限しなかったときはAβ42レベルの減少がみられたが、睡眠制限したときはこの現象が弱められた。この結果は、アミロイドβの除去のglymphatic systemの関与を支持する所見と思われる。いっぽうで、Lucey らは<sup>28)</sup>、ヒトを対象とした研究で、アミロイドβの代謝動態について、glymphatic systemの関与以外にも、睡眠障害自体が、脳脊髄液中の可溶性アミロイドβ産生の増加をもたらすことを示し、睡眠障害がアルツハイマー病発症のリスクを増加させる要因となりうることを示した。その後、Varga ら<sup>29)</sup> は、認知機能が正常な高齢者において、徐波睡眠の減少や分断は脳脊髄液アミロイドβ (Aβ42) の増加と関連があることを報告、Chen ら<sup>30)</sup> は、中高年の慢性不眠の患者において健常者に比べて脳脊髄液Aβ42の増加がみられることを示し、髄液Aβ40とAβ42レベルは主観的な睡眠の質と関連がみられたが、髄液のリン酸化タウレベルとの関連はなかったと報告した。

睡眠不足/不眠と生活習慣病との関連が報告されている一方で、睡眠と関連が深い生活習慣病が認知症発症リスクの観点からも注目されている。生活習慣病のひとつである糖尿病において認知症発症リスクが高いことは、久山町研究を含め前向き研究のシステマティックレビューでも明らかにされている<sup>31)</sup>。また糖尿病においては不眠や閉塞性睡眠時無呼吸など睡眠障害の合併がみられる。不眠と糖尿病の両者は、アルツハイマー病の病態のひとつであるアミロイドβの代謝異常をきたし、アルツハイマー病の発症要因に関与するとされている。また糖尿病の主たる病態のひとつであるインスリン抵抗あるいはその作用異常は、末梢においてはメタボリックシンドローム、脳(中枢神経系)においては記憶や学習などの認知機能に影響をもたらす。このように不眠と糖尿病はともにアルツハイマー病発症の共通の病態基盤をもつが、この病態の形成にはインスリンが鍵を握る。脳にはインスリン受容体が多く分布し、血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) を通過したインスリンは脳内で記憶や学習に関わる。インスリンの脳における生理的作用には、気分(前頭前皮質、側坐核、線条体、扁桃体、縫



線核), 記憶(海馬), 嗅覚能力(嗅球)を調節するように信号を送る作用があるとともに, 視床下部を介して摂食行動や末梢のインスリン感受性の調節, 交感神経を介して肝臓における糖新生の調節や脂肪分解, 白色脂肪細胞の褐色化に関与する<sup>32)</sup>. 2型糖尿病において, アルツハイマー病を発症するメカニズムには, インスリン抵抗によるアミロイド $\beta$ の代謝異常(アミロイド $\beta$ プラークの形成とタウ蛋白の過剰なリン酸化), インスリンシグナルの異常, 糖代謝調節障害, 酸化ストレス, 終末糖化産物(advanced glycation end products: AGEs)の産生や炎症反応が関与するとされている<sup>33)</sup>.

ゆえに, 認知症発症のリスクの予防には, 睡眠を含め, 食事, 運動の3つの基本的な生活習慣を適切に身につけることが必要であることを強調したい。

### 閉塞性睡眠時無呼吸と認知機能

閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea: OSA)は睡眠中に舌根沈下をきたすことにより上気道の狭窄/閉塞をきたすことにより睡眠が妨げられる疾患であり, 睡眠中の繰り返す閉塞性呼吸イベントにより間歇的低酸素血症と睡眠の分断化をもたらす<sup>1)</sup>. ICSD-3のOSAの診断基準の項目のひとつに認知機能障害が含まれている<sup>1)</sup>.

Beebeら<sup>34)</sup>は, OSAの認知機能障害の発現には閉塞性呼吸イベントによる睡眠の分断化がもたらす回復睡眠の障害と間歇的低酸素血症・高炭酸ガス血症の関与により, 前頭葉皮質(前頭前野)の障害が生じ, 認知遂行機能系(中央実行系: 行動抑制, セット変換, 感情と覚醒の自己制御, 作業記憶, 合成による分析, 文脈の記憶)の障害の結果, 情報処理能力の障害, 計画遂行障害, 構造化の障害, 判断・意思決定能力の障害, 思考の硬直, 注意・意欲の維持困難, 感情の安定性の障害, 言語の流暢性の障害, 小児では多動や衝動性がみられるとしている(表1).

OSAの認知機能障害に対する治療効果については報告者により異なる. 特に注意覚醒水準の改善は認められるが, 記憶や遂行機能に対する効果は異なる. 宮本ら<sup>35)</sup>は, 50歳以上のOSAを対象に事象関連電位による検討を行い, 大脳での情報処理過程や処理資源配分を反映するP300潜時(Pz)を聴覚課題によりみたところ潜時の延長がみられたが治療前後でP300の潜時と振幅に変化がみられなかったのに対し, ビジランスレベル評価のために行った中脳視床レベルの機能を反映する中潜時聴覚誘発反応(middle latency auditory-evoked potential: MLR)では治療後にCzにおけるP1の頂点振幅の増大傾向がみられた<sup>36)</sup>. これらの結果から, 大脳における

表1 閉塞性睡眠時無呼吸と認知機能

神経心理症候	認知遂行機能の障害
	情報処理能力
	計画遂行
	構造化
	判断・意思決定能力
	思考の柔軟性
	注意・意欲の維持
	感情の安定性
	言語の流暢性
	小児: 多動, 衝動性
認知症発症のリスク	
	アルツハイマー病(アミロイド $\beta$ , リン酸化タウ)
	血管性認知症
	アルツハイマー病と睡眠時無呼吸の併存

認知および情報処理の過程には不可逆的な障害があることが示唆され, 覚醒水準の低下やこれに基づく注意判断力の低下がOSAの高次脳機能障害の一部をなすことを示した. また宮本ら<sup>37)</sup>は, OSAの重症例に対し, 長期的なCPAP療法の継続による認知・情報処理過程, 特に視運動機能の経年的な影響を視覚刺激連続遂行課題により事象関連電位(P300)の検証を行ったところ, CPAP治療不良例では治療良好例に比べて視運動機能に関する情報処理速度の経年的な悪化が顕著であることがわかり, OSAの高次脳機能の予後の観点からも長期的な治療アドヒアランスの維持が重要であることを報告した. 海外からの報告でもOSAにおけるCPAP療法の認知機能障害に対する効果について, 注意覚醒水準の改善はみられるが, 記憶や遂行機能に対する効果は報告者により異なる<sup>38,39,40)</sup>. Ferini-Strambiら<sup>38)</sup>は, OSAでは持続的注意, 視空間学習, 運動動作, 遂行機能, 構成能力の障害がみられCPAPによる改善が一部であったことを, Limら<sup>39)</sup>は, OSA(重症例)を対象としたRCTにて2週間のCPAP療法にて, 情報処理速度, 覚醒水準, 持続的注意・集中力の改善がみられたことを, Lauら<sup>40)</sup>は, CPAPにより複雑な注意, 遂行機能, 精神運動速度の部分的な改善がみられたことを報告した. また, Anticら<sup>41)</sup>は, OSA(中から重症)で, CPAP療法3か月後の検討で, 遂行機能と言語記憶の系列で改善がみられたと報告した. Kushidaら<sup>42)</sup>は, OSA(重症)例を対象とした米国の多施設のRCT(APPLES)で, CPAP療法開始後に主観的眠気と客観的眠気の改善がみられるが遂行機能と持続的作業記憶についてはCPAP治療開始2か月後に一時的に改善を認めるが, 6か月後

には対照群と差を認めなかったとしている。Olaitheら<sup>43)</sup>は、OSAの遂行機能障害についてCPAP治療前後のメタ分析を施行し、遂行機能の5つの系列(shifting, updating, inhibition, generativity, fluid reasoning)において、年齢と疾病重症度に関わらず中から重度の障害を認めるが、治療による改善が認められることを報告した。Vanekら<sup>44)</sup>は、文献レビューで、未治療OSAはaffective disordersに影響をあたえるとともに、認知機能低下をもたらす、不可逆的な脳障害をきたしうとしている。

### 閉塞性睡眠時無呼吸における神経画像診断

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)において神経心理学的症候がみられるが、中枢神経疾患の合併のない原発性睡眠障害(primary sleep disorder)としてみたとき、ルーチンの画像診断ではOSAに特有の異常がみられることは稀である。OSAの認知機能障害について、特殊な画像診断の技術を用いて脳の形態学的変化を捉えた報告もある。

MRIによるvoxel-based morphometry (VBM)法による灰白質容量の評価を行った場合、OSAで、全体的に大脳皮質の灰白質容量の減少や菲薄化がみられる一方で<sup>45,46)</sup>、局所的には、海馬<sup>45,47)</sup>、側頭葉<sup>45,46,48)</sup>、前頭葉<sup>46,47)</sup>、頭頂葉<sup>46,47)</sup>、前部帯状回<sup>46,47)</sup>、島<sup>45)</sup>、縁上回<sup>45)</sup>、楔前部<sup>45)</sup>、鉤<sup>45)</sup>、海馬傍回<sup>45)</sup>、紡錘回<sup>45)</sup>、小脳<sup>46,47)</sup>の容積の減少が報告されている。

MRIの拡散テンソル画像による白質線維の評価では、Maceyら<sup>48)</sup>は、DTIによるFAで重症OSAで神経線維の走行の整合性をみたところ、白質の広範囲の障害がみられ、これには辺縁系、橋、前頭葉、側頭葉および頭頂葉の神経線維、小脳の求心性線維および遠心性線維が含まれていた。Kumarら<sup>49)</sup>は、DTIによるMD値をみたとき、脳全体および延髄、小脳、前頭葉、側頭葉、後頭葉、辺縁系、島皮質、大脳基底核、帯状束、外包、脳梁、放線冠において低下を認めた。さらに、Kumarら<sup>50)</sup>は、未治療OSAを対象に3 Tesla MRIによるradical and axial diffusivity mapの評価で、ミエリンの方が軸索よりも低酸素血症に対する感受性が高く、このような変化は左側優位に、特に延髄、小脳、大脳基底核、海馬、扁桃体、脳梁、島皮質、帯状束、内側前頭皮質でみられた。Castronovoら<sup>51)</sup>は、OSAでは複数の脳領域の白質線維の整合性(white matter integrity)のびまん性減少がみられたが、12か月間のCPAP治療により、白質の変化と並行して可逆性に記憶、注意、遂行機能の改善を認めることを示した。機能的MRI画像では、OSAにおいて、認知機能課題を用いた機能的MRIにお

いて、前頭葉領域を中心に脳神経活動パターンの変化がみられることが、Archboldら、Ayalonら、Zhangらの研究で示されている<sup>52)</sup>。

### 睡眠時無呼吸と認知症発症リスク、アルツハイマー病との関連

OSAの認知機能低下と認知症発症リスクとなる病態には、血管リスク因子のみならず神経毒性を介した神経変性機序も関与することが報告されている。OSAにおける間歇的低酸素血症は、高血圧(血管収縮)、血管内皮障害、低灌流/虚血、過凝固状態、糖代謝異常、炎症(神経毒性サイトカイン)、酸化ストレスをもたらす、これらの病態の相乗的な影響が神経毒性を発揮し、神経細胞の脱落、シナプス機能の低下、神経回路の機能不全などをもち、神経変性による認知症性疾患発症の要因として関与する可能性がある<sup>53)</sup>。

また、Buら<sup>54)</sup>は、 $A\beta$ と低酸素血症との関連をヒトで検討し、OSA患者において、血清 $A\beta$ 40、 $A\beta$ 42、total tau、p-tau 181レベルを測定したところ、血清 $A\beta$ 40、 $A\beta$ 42、総 $A\beta$ レベルが対照者よりも高く、AHI(apnea hypopnea index)、ODI(oxygen desaturation index)、平均SpO<sub>2</sub>値、最低SpO<sub>2</sub>値と正の相関がみられ、p-tau 181レベルも高く血清 $A\beta$ レベルと正の相関がみられた。慢性間歇的低酸素血症と血清 $A\beta$ レベルの増加との関連が示され、間歇的低酸素血症がアルツハイマー病の発症要因に関与している可能性を報告した。

Scheltensら<sup>55)</sup>は、OSAによる認知機能障害が認知症発症リスクを高めることを指摘し、Yaffeら<sup>56)</sup>は、高齢女性を対象とした前向き研究で睡眠関連呼吸障害のある患者では、認知機能障害を発症するリスクが高まることを報告した。Martinら<sup>57)</sup>は、8年間の前向き調査で、高齢者における睡眠関連呼吸障害と認知機能について検討し、重症例では注意の経年的低下を認め慢性低酸素血症と関連、遂行機能と記憶は経年的な変化を認めなかった。Daulatzaiは、OSAでみられる海馬の萎縮は、記憶などの認知機能の障害の発症に関連すると考えられるが、一部の病態は治療により可逆的とした<sup>53)</sup>。

Gaetaら<sup>58)</sup>は、軽度から中等症のアルツハイマー病患者128例において、睡眠時無呼吸の有病率が高い(90%)ことを指摘、また、Kitamuraら<sup>59)</sup>のレビューでは、OSAにおいて、アルツハイマー病および血管性認知症を発症する傾向が大きいことが指摘された。

このように、OSAは、認知機能障害の病態に対する修飾危険因子とも考えられ、軽度認知機能障害(mild cognitive impairment: MCI)の発症に先行して、OSAの治療を行うことは、中高齢者の認知機能低下の進行や

アルツハイマー病発症リスクを低下させることが期待できる。最近の報告では、Tsaiら<sup>60)</sup>の台湾のNational Health Insurance Research Databaseを用いた後向きコホート研究で、OSA患者で治療を受けている例と治療を受けていない例を対象にアルツハイマー病の発症リスクをみたところ、OSAはアルツハイマー病の発症リスクの増加に独立して関連し、OSAに対する治療は、OSAにおけるアルツハイマー病の発症リスクを減少させることを報告されている。

アルツハイマー病の軽症あるいは中等症の患者において、OSAに対する治療が認知機能障害に対するメリットを示す報告があり、OSAの併存の評価と治療は重要と思われる。

Ancoli-Israelら<sup>61)</sup>は、OSAを併存した抑うつ症状のない軽症から中等症のアルツハイマー病ではCPAPのアドヒアランスが期待でき、3週間の治療で遂行機能の一部に対する有効性を示した。またCookeら<sup>62)</sup>は、OSAを併存した軽症から中等症のアルツハイマー病に対するCPAPの治療効果について6週間のRTCを施行しCPAPの継続が患者の睡眠と気分の安定化とともに認知機能低下の進行を低減させたと報告した。またTroussiereら<sup>63)</sup>は同様に3年間の前向き研究で軽度から中等症のアルツハイマー病において重症の睡眠時無呼吸へのCPAP療法が、認知機能低下の進行を低減させたと報告している。

Perez-Cabezasら<sup>64)</sup>はシステムティックレビューで、アルツハイマー病でOSAを合併した例において、CPAP治療により日中の過度の眠気と睡眠の質の改善が認められるとともに、認知機能の悪化が、低下あるいはそれほど進展しないとしている。

OSAは、若年者や中年者では認知機能低下と関連し、高齢者ではMCIまたはアルツハイマー病の発症とも関連すると考えられ<sup>65)</sup>、軽度から中等症のアルツハイマー病患者においてもOSA併存例ではCPAPによる治療は認知機能の低下へのある程度の抑制効果が期待できることから積極的な介入が必要と思われる。

## レム睡眠行動障害と神経心理症候、 レビー小体型認知症

### 1) レム睡眠行動障害

レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder : RBD)<sup>1)</sup>は、レム睡眠中にみられるレムパラソムニア (REM sleep related parasomnia) である。夢の内容の行動化を認めるが、その夢の内容は攻撃的あるいは恐怖を伴う内容の悪夢であり、夢の中の自己防御のための動作や行動が現れるため、怒鳴ったり叫んだりなどの大き

表2 レム睡眠行動障害 (特発性例) と認知機能

神経心理症候	レビー小体病と共通する代表的なもの
	視空間構成能力の障害
	視空間学習の障害
	錯視 (パレイドリア)
	注意の障害
	遂行機能の障害
	言語性記憶の障害
認知症発症リスク	
	レビー小体病 ( $\alpha$ シヌクレイン)
	レビー小体型認知症、認知症を伴うパーキンソン病

な寝言や激しく腕と脚を動かす動作 (殴る、振り払う、蹴る) ときには上半身を起こしたり、激しいときは立ち上がりたり、歩いたりすることがあり、患者本人のみならずベッドパートナーも受傷 (睡眠時外傷) の原因となりうる。RBDが疑われる例ではStiasny-Kolsterらが開発したRBDスクリーニング質問票の日本語版 (RBDSQ-J)<sup>66)</sup>によるスクリーニングを行い、確定診断にはビデオ監視下での睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography : PSG) を行い、REM sleep behavioral event (RBE) やREM sleep without atonia (RWA)を確認する。Haba-rubioらの中高年の一般住民1997例を対象にPSGを施行した研究では、RBDの有病率は1.06%で男女差はないと報告されている<sup>67)</sup>。

特発性RBDは、睡眠に関連した症状以外に、パーキンソン病あるいはレビー小体型認知症でみられる症状として、嗅覚識別能低下<sup>68)</sup>、便秘、心臓交感神経の脱神経所見<sup>69)</sup>、色覚識別能低下、軽微な運動症状、経頭蓋超音波検査による中脳黒質の高輝度変化<sup>70,71)</sup>、SPECT/PETによる黒質線条体ドパミン神経機能低下<sup>72,73)</sup>を伴う例が報告されており、レビー小体病 (パーキンソン病、レビー小体型認知症) や多系統萎縮症のような $\alpha$ シヌクレイノパチーの発症リスク群としても重要である<sup>74,75)</sup>。特発性RBDと $\alpha$ シヌクレイノパチーとの関連を示唆する報告として、Uchiyamaら<sup>76)</sup>は、特発性RBDの剖検例においてIncidental Lewy Body Diseaseと病理診断された例を報告、その後、海外の病理学的検討においても $\alpha$ シヌクレイノパチーを背景にもつことが示されている<sup>77,78)</sup>。

### 2) 特発性レム睡眠行動障害の神経心理症候

特発性RBDにおける神経心理症候について概説する (表2)。

Ferini-Strambiら<sup>79)</sup>は、特発性RBDにおいてレビー



小体型認知症でみられる視空間構成能力および視空間学習の障害がみられることを示し、病初期のレビー小体型認知症の所見を反映するものと考察し、特発性RBDは“idiopathic form”というよりも“cryptogenetic form”とするべきではないかと提案した。Massicotte-Marqueら<sup>80)</sup>は、特発性RBDでは健常者に比べて、注意、遂行機能、言語性記憶の遂行能力が低いこと、Terzaghiら<sup>81)</sup>は視空間構成の学習能力が特に低いことを報告し、特発性RBDでみられる認知機能低下はアルツハイマー病とは異なり、レビー小体型認知症でみられる症候と共通性をもつことを示した。パレイドリア (pareidolia) は錯視であり、パーキンソン病やレビー小体型認知症でよくみられる神経心理症候である。Sasai-Sakumaら<sup>82)</sup>は、特発性RBDの約54%にpareidolic responseがみられ、RBDにおける認知機能低下との関連がありレビー小体型病発症の予測マーカーとなる可能性を報告、Honeycuttら<sup>83)</sup>は、特発性RBDにおけるpareidolic errorsは全体的な認知機能の低下と関連し、pareidoliaはレビー小体型認知症でよくみられる3つの異なる認知機能の系列(視空間機能、注意/遂行機能、記憶)の障害との関連がみられた。また、Marconeら<sup>84)</sup>は、特発性RBDにおけるエピソード記憶 (prospective memory) の困難さは、MCIを伴ったRBDにおいて、MCIを伴わない例に比べて重要であり、遂行機能の変化に関与する可能性があるとともに、特発性RBDの早期の認知機能障害の指標となりうるとしている。

また、Gagnonら<sup>85)</sup>はRBDおよびパーキンソン病におけるMCIの合併について、特発性RBDとパーキンソン病でRBDの合併例では、健常者およびパーキンソン病でRBDを合併しない例と比べて、MCIの合併率が高く、RBDはMCIのリスク因子であることを示した。

### 3) 特発性RBDにおける神経変性疾患の発症リスク

特発性RBDにおいて、神経変性疾患を発症するリスクについて報告されている。

Schenckらは、特発性RBDの男性29名をRBDの診断から平均6.1年追跡しそのうち38%がPDを発症(認知症を加えると41%)<sup>86)</sup>、その後平均16年の追跡で81%が $\alpha$ シヌクレイノパチーなど神経変性疾患を発症したことを報告した<sup>87)</sup>。Postumaら<sup>88)</sup>は、特発性RBD 93例の10数年の追跡で神経変性疾患の推定発症リスクが5年で17.7%、10年で40.6%、12年で52.4%と報告した。Iranzoら<sup>89)</sup>は、RBD診断から神経疾患の移行率( $\alpha$ シヌクレイノパチーの他MCIを含む)は、14年の追跡で90.9%と報告した。我が国では、Miyamotoら<sup>90)</sup>は、PSGで確定診断した日本人の特発性RBD 273例

(RBDの推定発症の平均年齢61.1歳、診断時の平均年齢67.7歳)の検討で、平均3.9年の追跡で神経変性疾患の発症率が21.7%で、RBD確定診断後の神経変性疾患の推定発症リスクが、追跡3年で11.9%、同5年で20.3%、同7年で33.2%、同10年で50.4%であり、その大多数がレビー小体型病(臨床診断)であった。2019年に報告されたRBDにおける神経変性疾患の発症リスクのメタ分析では、追跡年数が長いほど経年的に神経変性疾患を発症するリスクが高くなることが示された<sup>91)</sup>。またPostumaら<sup>92)</sup>の国際RBD研究グループによる多国籍施設研究(24施設1280例、平均66.3歳)では、神経変性疾患の発症率は年間6.3%、追跡12年で推定発症リスクは73.5%と報告した。このようにRBD診断後の追跡期間が長くなるとともに神経変性疾患の発症リスクは高くなるが、長期にわたり特発性RBDで留まる例もある。Miyamotoら<sup>71)</sup>は、特発性RBDで、経頭蓋超音波検査により中脳黒質に高輝度変化の認められた例で、重度の嗅覚障害を併存した例において、レビー小体型病の短期の発症リスクを予測しうることを報告した。短期に神経変性疾患に進行する例とその背景因子を見極めることは、病態修飾療法や神経保護療法などの治療戦略を考える上でも重要である<sup>93)</sup>。

### 4) レビー小体型認知症におけるレム睡眠行動障害の位置づけ

レビー小体型認知症は、アルツハイマー病に次いで多い神経変性性の認知症性疾患である。McKeithら<sup>94)</sup>のレビー小体型認知症の臨床診断基準第4版によると、REM sleep behavioral event (RBE)が診断の中核的特徴のひとつとなり、また指標的バイオマーカーのひとつにPSGで観察される筋緊張低下を伴わないレム睡眠(REM sleep without atonia: RWA)が含まれている。必須症状として認知症の診断基準を満たし、かつPSGにより確定診断されたレム睡眠行動障害(RBE+RWA)が存在すれば、レビー小体型認知症(probable DLB)と臨床診断ができることから、認知症におけるRBDの存在は、レビー小体型認知症の臨床診断に重要な場所に位置づけられている。

### おわりに

本稿の内容の理解を深めるために、本誌に2017年に掲載された拙著もご一読いただくと幸いです<sup>95)</sup>。

睡眠不足・不眠は認知動作に悪影響を及ぼすのみならず、認知症発症リスクにもなりうるということが明らかにされてきている。また将来、睡眠関連疾患自体が認知症発症予測のバイオマーカーとして貢献する可能性もある。

最近の研究では、英国と中国の2か国の高齢者のコホート(28,756名)を対象とした pooled cohort study にて、睡眠時間(sleep duration)と認知機能低下(cognitive decline)との間に逆U字型の関連がみられ、極端に睡眠時間の短い例(4時間未満)や長い例(10時間以上)では認知機能低下の速度を速めることが、2020年9月21日にJAMA Network Openに報告された<sup>96)</sup>。

睡眠と認知機能は関連が深く、良質な睡眠を毎日適度に確保することは、日常生活において正常な認知動作と遂行機能を維持する上で重要である。24時間の多忙な現代社会における生活環境では睡眠不足や心身のストレスによる不眠も増加傾向にあるものと思われる。個々人の生活の質の向上および疾病予防の観点からも、睡眠についての認識、sleep managementの重要性を強調したい。

**謝 辞**：本学埼玉医療センター脳神経内科主任教授・宮本智之先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 日本睡眠学会診断分類委員会訳. V 睡眠時随伴症群, 睡眠障害国際分類第3版 International Classification of Sleep Disorders, Third Edition, American Academy of Sleep Medicine, ライフ・サイエンス, 東京, 2018.
- 2) Lewin I, Glaubman H : The Effect of REM Deprivation : Is It Detrimental, Beneficial, or Neutral? *Psychophysiology*. **12** : 349-353, 1975.
- 3) Plihal W, Born J, et al : Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci* **9** : 534-547, 1997.
- 4) Ambrosini MV, Giuditta A : Learning and sleep : the sequential hypothesis. *Sleep Med Rev* **5** : 477-490, 2001.
- 5) Stickgold R, James L, Hobson JA : Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci* **3** : 1237-1238, 2000.
- 6) Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al : Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* **59** : 131-136, 2002.
- 7) Taheri S, Lin L, Austin D, et al : Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* **1** : e62, 2004.
- 8) Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al : Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* **165** : 863-867, 2005.
- 9) Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al : Association of usual sleep duration with hypertension : the Sleep Heart Health Study. *Sleep* **29** : 1009-1014, 2006.
- 10) Sleep research society. Part XI : Daytime sleepiness and alertness. In : *Basics of Sleep Behavior*, UCLA and Sleep research society, p69, 1993.
- 11) Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, et al : The cumulative cost of additional wakefulness : dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* **26** : 117-126, 2003.
- 12) Dawson D, Reid K : Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* **388** : 235, 1997.
- 13) Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, et al : Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery : a sleep dose-response study. *J Sleep Res* **12** : 1-12, 2003.
- 14) Harrison Y, Horne JA, Rothwell A : Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults--a model for healthy aging? *Sleep* **23** : 1067-1073, 2000.
- 15) Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al : National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations : methodology and results summary. *Sleep Health* **1** : 40-43, 2015.
- 16) Wennberg AMV, Wu MN, Rosenberg PB, et al : Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia : A Review. *Semin Neurol* **37** : 395-406, 2017.
- 17) Ancoli-Israel S : Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med* **10** Suppl **1** : S7-S11, 2009.
- 18) Lo JC, Groeger JA, Cheng GH, et al : Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults : a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* **17** : 87-98, 2016.
- 19) Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, et al : Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men : the MrOS sleep study. *Sleep* **37** : 655-663, 2014.
- 20) Niu J, Han H, Wang Y, et al : Sleep quality and cognitive decline in a community of older adults in Daqing City, China. *Sleep Med* **17** : 69-74, 2016.
- 21) Wardle-Pinkston S, Slavish DC, Taylor DJ : Insomnia and cognitive performance : A systematic review



- and meta-analysis. *Sleep Med Rev* **48** : 101205, 2019.
- 22) Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Vega S, et al : Total daily sleep duration and the risk of dementia : a prospective population-based study. *Eur J Neurol* **16** : 990-997, 2009.
- 23) deAlmondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF, et al : Insomnia and risk of dementia in older adults : Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* **77** : 109-115, 2016.
- 24) Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al : Sleep disturbances increase the risk of dementia : A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* **40** : 4-16, 2017.
- 25) Hung CM, Li YC, Chen HJ, et al : Risk of dementia in patients with primary insomnia : a nationwide population-based case-control study. *BMC Psychiatry* **18** : 38, 2018.
- 26) Boespflug EL, Iliff JJ : The Emerging Relationship Between Interstitial Fluid-Cerebrospinal Fluid Exchange, Amyloid- $\beta$ , and Sleep. *Biol Psychiatry* **83** : 328-336, 2018.
- 27) Ooms S, Overeem S, Besse K, et al : Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 42 in healthy middle-aged men : a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* **71** : 971-977, 2014.
- 28) Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, et al : Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  kinetics. *Ann Neurol* **83** : 197-204, 2018.
- 29) Varga AW, Wohlleber ME, Giménez S, et al : Reduced Slow-Wave Sleep Is Associated with High Cerebrospinal Fluid A $\beta$ 42 Levels in Cognitively Normal Elderly. *Sleep* **39** : 2041-2048, 2016.
- 30) Chen DW, Wang J, Zhang LL, et al : Cerebrospinal Fluid Amyloid- $\beta$  Levels are Increased in Patients with Insomnia. *J Alzheimers Dis* **61** : 645-651, 2018.
- 31) Kopf D, Frölich L : Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients : a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis* **16** : 677-685, 2009.
- 32) Dodd GT, Tiganis T : Insulin action in the brain : Roles in energy and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol* **29**, 2017. doi : 10.1111/jne.12513.
- 33) Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH : Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* **1863** : 1037-1045, 2017.
- 34) Beebe DW, Gozal D : Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex : towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* **11** : 1-16, 2002.
- 35) 宮本智之, 宮本雅之, 平田幸一 : 睡眠時無呼吸症候群における高次脳機能評価-聴覚刺激事象関連電位に及ぼす影響-. *臨床脳波* **43** : 105-108, 2001.
- 36) Miyamoto T, Miyamoto M, Takekawa H, et al : A comparison of middle latency auditory-evoked response in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* **55** : 251-252, 2001.
- 37) 宮本雅之, 宮本智之, 西林百佳ほか : 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群の重症例における認知・情報処理機能のCPAP前後の経年的変化. *臨床脳波* **48** : 6-10, 2006.
- 38) Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, et al : Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA) : partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* **61** : 87-92, 2003.
- 39) Lim W, Bardwell WA, Loredó JS, et al : Neuropsychological effects of 2-week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea : a randomized placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med* **3** : 380-386, 2007.
- 40) Lau EY, Eskes GA, Morrison DL, et al : Executive function in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Int Neuropsychol Soc* **16** : 1077-1088, 2010.
- 41) Antic NA, Catcheside P, Buchan C, et al : The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* **34** : 111-119, 2011.
- 42) Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al : Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients : The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* **35** : 1593-1602, 2012.
- 43) Olaithe M, Bucks RS : Executive dysfunction in OSA before and after treatment : a meta-analysis. *Sleep* **36** : 1297-1305, 2013.
- 44) Vanek J, Prasko J, Genzor S, et al : Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med* **72** : 50-58, 2020.

- 45) Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, et al : Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage* **54** : 787-793, 2011.
- 46) Joo EY, Jeon S, Kim ST, et al : Localized cortical thinning in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* **36** : 1153-1162, 2013.
- 47) Morrell MJ, Jackson ML, Twigg GL, et al : Changes in brain morphology in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* **65** : 908-914, 2010.
- 48) Macey PM, Kumar R, Woo MA, et al : Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* **31** : 967-977, 2008.
- 49) Kumar R, Chavez AS, Macey PM, et al : Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea. *J Neurosci Res* **90** : 2043-2052, 2012.
- 50) Kumar R, Pham TT, Macey PM, et al : Abnormal myelin and axonal integrity in recently diagnosed patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* **37** : 723-732, 2014.
- 51) Castronovo V, Scifo P, Castellano A, et al : White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep* **37** : 1465-1475, 2014.
- 52) 宮本雅之 : 認知機能 (神経疾患) と睡眠時無呼吸症候群. *THE LUNG-perspectives* ; **24** : 63-68, 2016.
- 53) Daulatzai MA : Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *J Neurosci Res* **93** : 1778-1194, 2015.
- 54) Bu XL, Liu YH, Wang QH, et al : Serum amyloid-beta levels are increased in patients with obstructive sleep apnea syndromes. *Scientific reports* **5** : 13917, 2015.
- 55) Scheltens P, Visscher F, Van Keimpema AR, et al : Sleep apnea syndrome presenting with cognitive impairment. *Neurology* **41** : 155-156, 1991.
- 56) Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al : Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* **306** : 613-619, 2011.
- 57) Martin MS, Sforza E, Roche F, et al : Sleep breathing disorders and cognitive function in the elderly : an 8-year follow-up study. the proof-synapse cohort. *Sleep* **38** : 179-187, 2015.
- 58) Gaeta AM, Benitez ID, Jorge C, et al : Prevalence of obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease patients. *J Neurol* **267** : 1012-1022, 2020.
- 59) Kitamura T, Miyazaki S, Sulaiman HB, et al : Insomnia and obstructive sleep apnea as potential triggers of dementia : is personalized prediction and prevention of the pathological cascade applicable? *EPMA J* **11** : 355-365, 2020.
- 60) Tsai MS, Li HY, Huang CG, et al : Risk of Alzheimer's Disease in Obstructive Sleep Apnea Patients With or Without Treatment : Real-World Evidence. *Laryngoscope* **130** : 2292-2298, 2020.
- 61) Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, et al : Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease : a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc* **56** : 2076-2081, 2008.
- 62) Cooke JR, Ayalon L, Palmer BW, et al : Sustained use of CPAP slows deterioration of cognition, sleep, and mood in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea : a preliminary study. *J Clin Sleep Med* **5** : 305-309, 2009.
- 63) Troussière AC, Charley CM, Salleron J, et al : Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85** : 1405-1408, 2014.
- 64) Perez-Cabezas V, Ruiz-Molinero C, Jimenez-Rejano JJ, et al : Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Patients with Alzheimer's Disease : A Systematic Review. *J Clin Med* ; **9** : 181, 2020.
- 65) Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, et al : Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease : A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev* **50** : 101250, 2020.
- 66) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al : The REM sleep behavior disorder screening questionnaire : validation study of a Japanese version. *Sleep Med* **10** : 1151-1154, 2009.
- 67) Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, et al : Prevalence and Determinants of REM Sleep Behavior Disorder in the General Population. *Sleep* **41** : zsx197, 2018.
- 68) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al : Odor identification test as an indicator of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* **24** : 268-273, 2009.
- 69) Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, et al : Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* **67** : 2236-2238,

- 2006.
- 70) Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, et al : Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* **11** : 361-365, 2010.
- 71) Miyamoto M, Miyamoto T : Relationship of substantia nigra hyperechogenicity to risk of Lewy body disease in idiopathic REM sleep behavior disorder patients : a longitudinal study. *Sleep Med* **68** : 31-34, 2020.
- 72) Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, et al : Pre-clinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med* **13** : 102-106, 2012.
- 73) Miyamoto M, Miyamoto T, Saitou J, et al : Longitudinal study of striatal aromatic l-amino acid decarboxylase activity in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med* **68** : 50-56, 2020.
- 74) 宮本雅之, 宮本智之 : レム睡眠行動異常症と神経変性疾患. *日本医事新報* **4415** : 57-64, 2008.
- 75) Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al : MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* **30** : 1600-1611, 2015.
- 76) Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, et al : Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* **45** : 709-712, 1995.
- 77) Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al : Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder : an observational cohort study. *Lancet Neurol* **12** : 443-453, 2013.
- 78) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al : Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med* **14** : 754-762, 2013.
- 79) Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, et al : Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) Does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology* **62** : 41-45, 2004.
- 80) Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon, JF, et al : Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* **70** : 1250-1257, 2008.
- 81) Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, et al : Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder : a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Medicine* **9** : 343-351, 2008.
- 82) Sasai-Sakuma T, Nishio Y, Yokoi K, et al : Pareidolias in REM sleep behavior disorder : A possible predictive marker of Lewy body diseases? *Sleep* **40** : zsw045, 2017.
- 83) Honeycutt L, Gagnon JF, Pelletier A, et al : Pareidolias and cognition in isolated REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism and Related Disorders* **75** : 76-79, 2020.
- 84) Marcone S, Gagnon JF, Desjardins C, et al : Prospective memory in idiopathic REM sleep behavior disorder with or without mild cognitive impairment : A preliminary study. *Clin Neuropsychol* **33** : 571-593, 2019.
- 85) Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al : Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* **66** : 39-47, 2009.
- 86) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW : Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* **46** : 388-393, 1996. Erratum in : *Neurology* **46** : 1787, 1996.
- 87) Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW : Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder : a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* **14** : 744-748, 2013.
- 88) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al : Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* **72** : 1296-1300, 2009.
- 89) Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al : Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder : study in 174 patients. *PLoS One* **9** : e89741, 2014.
- 90) Miyamoto T, Miyamoto M : Phenoconversion from Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder to Lewy Body Disease. *Mov Disord Clin Pract* **5** : 506-511, 2018.
- 91) Galbiati A, Verga L, Giora E, et al : The risk of neu-



- rodegeneration in REM sleep behavior disorder : A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev* **43** : 37-46, 2019.
- 92) Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al : Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder : a multicentre study. *Brain* **142** : 744-759, 2019.
- 93) 宮本雅之, 宮本智之 : REM睡眠行動障害と $\alpha$ シヌクレイノパチーとの関連性について. *医学と薬学* **76** : 1723-1730, 2019.
- 94) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* **89** : 88-100, 2017.
- 95) 宮本雅之 : 高齢者の神経疾患における睡眠障害(不眠を中心に). *Dokkyo J Med Sci* **44** : 271-282, 2017.
- 96) Ma Y, Lirong Liang L, Zheng F, et al : Association Between Sleep Duration and Cognitive Decline. *JAMA Netw Open* **3** : e2013573, 2020.