

## REM 睡眠行動障害患者における嗅覚障害の検討

麦 雅代<sup>1)</sup> 塩見利明<sup>2)</sup> 篠邊龍二郎<sup>2)</sup> 野村敦彦<sup>2)</sup> 植田広海<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 愛知医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座 (主任: 植田広海教授)

<sup>2)</sup> 愛知医科大学病院睡眠科

### Evaluation of olfactory function in patients with REM sleep behavior disorder

MASAYO BAKU<sup>1)</sup>, TOSHIAKI SHIOMI<sup>2)</sup>, RYUJIRO SASANABE<sup>2)</sup>, ATSUSHIKO NOMURA<sup>2)</sup> and HIROMI UEDA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Otorhinolaryngology, Aichi Medical University School of Medicine (Director: Prof. Hiromi Ueda)

<sup>2)</sup> Sleep Disorder Center, Aichi Medical University Hospital

**Objectives:** REM sleep behavior disorder (RBD) is considered an early symptom of neurodegenerative disease. Long-term observational studies found that onset of olfactory dysfunction is an early symptom of neurodegenerative disease. The objective of this study was to evaluate olfactory perception with RBD patients to know that olfactory dysfunction as an early indicator for the diagnosis of neurodegenerative disorders.

**Material & Methods:** Forty-nine subjects whose chief complaint was abnormal sleep behavior participated in this study. All subjects received a definitive diagnosis of RBD by polysomnography, then referred to the otorhinolaryngology department for a medical interview followed by an olfactory dysfunction assessment.

**Results:** Four subjects diagnosed with neurodegenerative disease: 2 subjects with Parkinson's disease and 2 subject with dementia with Lewy bodies. Thirty-two out of 45 subjects with RBD (65.3%) were diagnosed with hyposmia or anosmia. Twenty-four patients out of 32 subjects were diagnosed with central olfactory dysfunction.

**Conclusions:** High percentage of RBD subjects were diagnosed with central olfactory dysfunction. These rates are notable because olfactory dysfunction is a potential clinical sign of a developing neurodegenerative disorder. While olfactory dysfunction receives attention as an early indicator of neurodegenerative disease, rhinological assessment is needed for more precise assessment of olfactory dysfunction. Patients with olfactory dysfunction must be followed, also keeping in mind future complications or the development of neurodegenerative disease.

Key words: olfactory dysfunction, REM sleep behavior disorder, T&T olfactometry, neurodegenerative disease

#### はじめに

REM 睡眠行動障害 (RBD) は、REM 睡眠中に起こる睡眠随伴症 (パラソムニア) のひとつであり、1986 年に Schenck らによって報告された<sup>1)</sup>。通常動くことができない REM 睡眠中に、筋緊張の抑制が欠如するため夢行動に一致した行動が出現する。パンチ、キック、起き上が

り走る、叫ぶなどの行動を REM 睡眠中に認め、本人やベッドパートナーが怪我をすることが受診のきっかけとなる。RBD の臨床上的特徴としては、多くが 50~60 歳代で発症し、男性であるが、女性や若年者での報告もある。睡眠関連疾患国際分類第 2 版 (international classification sleep disorder-2: ICSD-2) によると、RBD の終夜睡眠ポ

リグラフ検査 (PSG) 上の特徴は, REM 睡眠中に筋活動が十分抑制されないことであり, 筋活動抑制を伴わない REM 睡眠 (REM sleep without atonia: RWA) が出現する事で診断される<sup>2)</sup>.

近年では, RBD が神経変性疾患の早期症状として報告されており, Parkinson 病, Lewy 小体型認知症などの $\alpha$ -シヌクレイノパチー, 多系統萎縮症などへの罹患があり, 長期観察での発症が 40~65%にものぼるといわれている<sup>3)~6)</sup>.

嗅覚は加齢とともに低下すると言われている。嗅覚障害は, 障害部位別に, 呼吸性嗅覚障害, 嗅粘膜性嗅覚障害, 末梢神経性嗅覚障害, 中枢性嗅覚障害に分けられる。近年では, 嗅覚障害が神経変性疾患の初期指標とする研究もすすめられている。RBD においても嗅覚障害を認めるとの報告があり,  $\alpha$ -シヌクレイノパチー, 特に Parkinson 病患者において, RBD と嗅覚障害は共通のごく早期に出現する徴候と言える。

以上より神経変性疾患と関連の深い RBD において, 嗅覚障害の詳細を検討することは, RBD 患者での嗅覚障害が神経変性疾患発症の予測となるのではないかと考え, 嗅覚の検討を行った。

## 対象と方法

### 1. 対象

本研究は, 愛知医科大学倫理委員会の承認のもとに行った。睡眠中の異常行動にて愛知医科大学睡眠科を受診し, 終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を施行され, RBD と診断された睡眠科通院中の患者で, 本研究に同意を得られた 49 例を対象とした。内訳は, 男性 36 例, 女性 13 例, 年齢 71.94 歳 $\pm$ 7.69 (平均年齢 $\pm$ 標準偏差) であった (図 1)。対象患者に, 既知の頭蓋内合併症, 頭部外傷は認めな

かったが, 2 例は Parkinson 病, 2 例は Lewy 小体型認知症の診断があった。その他, 対象患者の併存疾患として心血管疾患 30.6%, 代謝内分泌疾患 20.5%, 泌尿・生殖器疾患 18.4%, 肝・胆道系疾患 12.2%, 筋骨格系疾患 6.1%, 呼吸器疾患 4.1%であった (重複あり)。喫煙者 (現在禁煙者) は 19 (14) 例, 非喫煙者は 30 例であった。

### 2. 方法

PSG は, 全例で睡眠中の発語や四肢運動の確認をするために, ビデオ記録を行った。RWA は, ICSD-2 の基準に従い, 持続的もしくは間歇的なオトガイ筋活動の過度の亢進, もしくはオトガイ筋または四肢 (上肢もしくは下肢) において過度に相動的な筋活動を RWA として判断した。

これらの症例について, 嗅覚障害の自覚症状に関わらず耳鼻咽喉科で問診, 鼻診察, 鼻腔通気度検査, 基準嗅力検査を行い, 認知機能は, 睡眠科で Mini-Mental State Exam (MMSE) を用いた結果にて評価を行った。

嗅覚障害の自覚症状の有無を問診し, 診察では前鼻鏡検査及び鼻腔ファイバー検査にて嗅裂および鼻腔内の確認をし, 鼻疾患の有無を確認した。また, 鼻閉の程度は鼻腔通気度検査 (anterior 法) を用い, 自然呼吸下で測定した。両側鼻腔の吸気時の抵抗値が 0.35 Pa/cm<sup>2</sup>/s 以上の場合鼻閉ありと判断した。

### 3. 嗅覚検査

本邦では, 嗅覚の検査法は, 静脈性嗅覚検査 (アリナミン<sup>®</sup>テスト) と基準嗅力検査 (T&T オルファクトメトリー) の 2 種類で保険適応があり, 診療に使用されている。今回の研究では, 基準嗅力検査を用いて, 嗅覚の検討をした。

基準嗅力検査は A~E の 5 種のニオイ溶液をもって

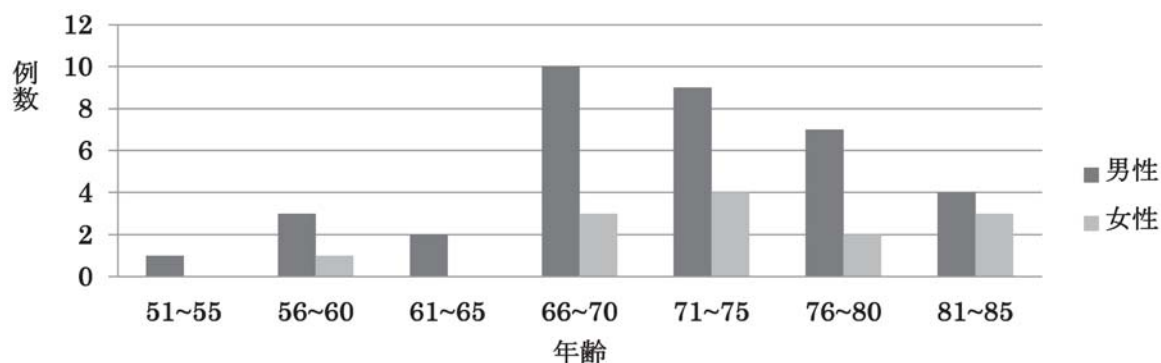


図 1. 対象症例の年齢分布 (男性 36 例, 女性 13 例, 計 49 例)  
年齢 71.94 歳 $\pm$ 7.69 (平均年齢 $\pm$ 標準偏差)

表 1. 基準嗅力検査の基準臭の表現表, 平均認知域値の程度分類

基準臭	符号	ニオイの表現
$\beta$ -phenyl ethyl alcohol	A	バラの花のニオイ, 軽くて甘いニオイ
methyl cyclopentenolone	B	焦げたニオイ, カラメルのニオイ
iso-valeric-acid	C	汗くさいニオイ, 古靴下のニオイ
$\gamma$ -undecalactone	D	桃のカンヅメ, 甘くて重いニオイ
scatol	E	野菜くずのニオイ, 糞臭, 嫌なニオイ

認知平均嗅覚損失値	嗅力の程度
1.0 以下	正常
1.1~2.5	軽度減退
2.6~4.0	中等度減退
4.1~5.5	高度減退
5.6 以上	脱失

構成され, 各臭素は 10 倍希釈で 8 段階に分けられる (1 種類のみ 7 段階に分けられる). 最も濃い濃度でもわからない場合は, スケールアウトとする. これらの溶液を用いてにおいを初めて感じた濃度を認知域値, さらにどのようなにおいかわかった濃度を認知域値とする. 嗅覚障害の程度は, 認知域値の平均値である認知平均嗅覚損失値 (平均認知域値) を用い, 1.0 以下を正常, 1.1~2.5 を軽度減退, 2.6~4.0 を中等度減退, 4.1~5.5 を高度減退, 5.6 以上を嗅覚脱失の 5 段階に分類する<sup>7)</sup> (表 1).

#### 4. 統計学的検討

対象患者の年齢と嗅覚の程度 (平均認知域値) の関係を見るために回帰分析を行った.

また, 基準嗅力検査での嗅覚障害の程度 (平均認知域値) と MMSE の値の関係を見るために, 回帰分析にて行い線形近似を求めた. この統計は, MMSE 施行した嗅覚障害を認めた症例の中で, 呼吸性または嗅粘膜炎性嗅覚障害を除いた 40 例を対象とした. いずれも, 統計処理は, Microsoft Excel 2013 を用いて行い, 有意水準は 5% 以下とした.

## 結 果

### 1. 自覚症状と鼻所見

問診上, 嗅覚障害の自覚があったのは 32 例, 17 例は自覚症状を認めなかった. MMSE 検査は, 43 例で施行した. 24 点以下は 5 例であった. 鼻診察では, 36 例は異常を認めず, 9 例で異常を認めた. 鼻疾患の詳細は鼻中隔彎曲症が 3 例, 中鼻道ポリープが 2 例, 副鼻腔炎術後 2 例, 中鼻道ポリープと鼻中隔彎曲症の合併が 1 例, 鼻炎が 1 例であった. 鼻腔通気度検査では, 12 例で鼻閉を認め, 31 例は鼻閉を認めず, 6 例は未実施であった.

### 2. 基準嗅力検査結果

基準嗅力検査では, 平均認知閾値が 1.1 以上であり嗅覚障害を認めた者は 32 例 (65.3%) であった. 内訳は, 男性 26 例, 女性 6 例, 平均年齢 72.06 歳であった. 17 例 (女性 7 例) は正常であった. 嗅覚障害を認めた患者の詳細は, 軽度減退が 16 例 (女性 6 例), 中等度減退が 6 例, 高度減退が 6 例, 嗅覚脱失が 4 例であった (図 2).

### 3. 鼻所見と嗅覚障害, 鼻腔通気度検査

鼻診察上, 所見を認めた 9 例中 6 例は基準嗅力検査にて嗅覚障害を認めた. また, 鼻所見を認め, かつ, 鼻腔通

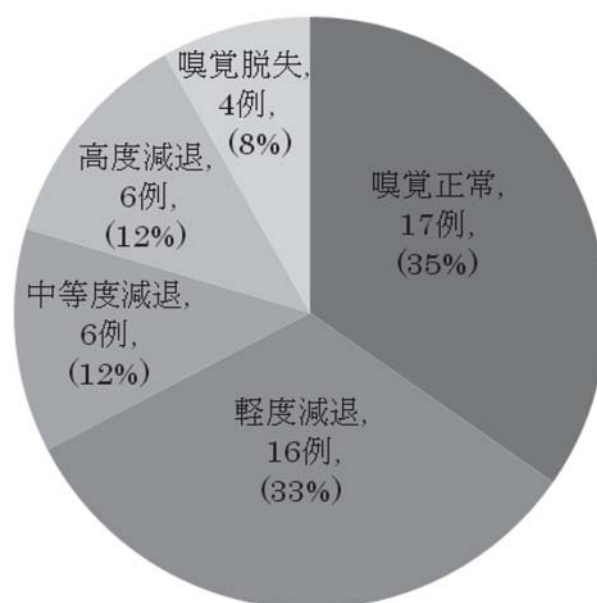


図 2. 基準嗅力検査の結果 (n=49 例)  
嗅覚障害 32 例の詳細は, 軽度減退 16 例, 中等度減退 6 例, 高度減退 6 例, 嗅覚脱失 4 例であった.

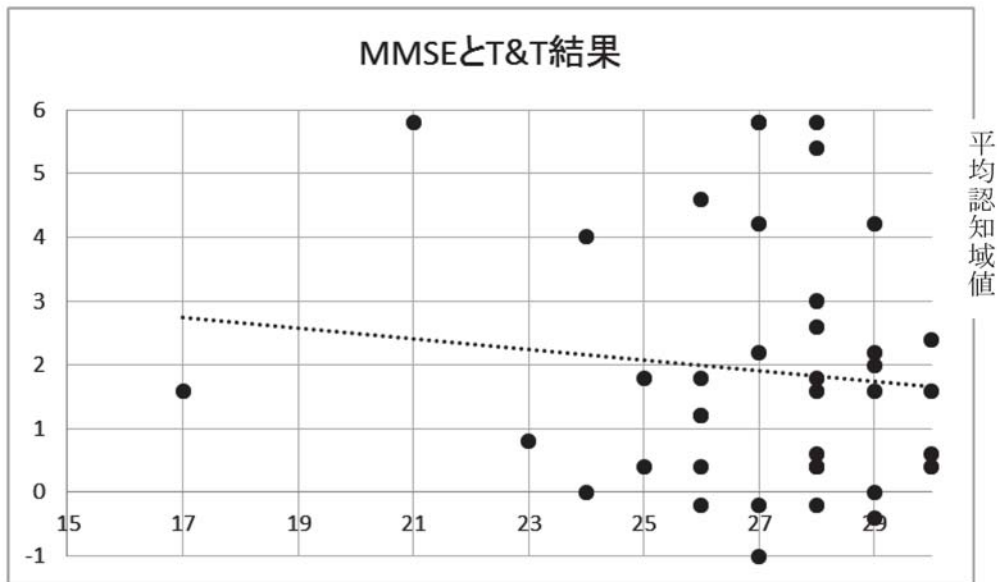


図 3. MMSE 値と嗅覚障害症例の平均認知域値の関係  
(n=40, x=MMSE 値, y=平均認知域値)

MMSE 施行した中枢性嗅覚障害症例において平均認知域値と MMSE 値の関係を検討した。MMSE 値が低下すると平均認知域値が上昇するという相関関係は認めなかった ( $P=0.501372$ )。

気度検査で鼻閉を認めたのは 4 例であった。詳細は、副鼻腔炎術後の 2 例、中鼻道ポリープと鼻中隔湾曲症の合併の 1 例、鼻中隔湾曲症の 1 例であった。

#### 4. MMSE との関係

MMSE を施行した 43 例中、24 点以下は 5 例であり、うち 1 例は Lewy 小体型認知症例であった。24 点以下の症例では 2 例は嗅覚障害を認めず、嗅覚減退を認めた 3 例は、軽度減退が 1 例、中等度減退が 1 例、嗅覚脱失が 1 例であった。

MMSE 施行例で呼吸性または嗅粘膜性嗅覚障害を除いた 40 例において、基準嗅力検査での平均認知域値と認知機能検査の MMSE 値の関係について表示したのが図 3 である。MMSE 値が低下すると平均認知域値が上昇するという相関関係は認めなかった ( $P=0.501372$ )。

## 考 察

今回我々は、RBD 患者において本邦で保険適応となっている嗅覚検査である基準嗅力検査を用い 49 例の RBD 患者において、嗅覚の検討を行った。対象患者は、一般的な RBD 患者の臨床的な特徴や年齢について他の報告と一致していた<sup>8)</sup>。

#### A) 嗅覚障害の有病率について

嗅覚は、他の感覚器と同様に加齢とともに機能低下をきたすといわれている。しかし、視覚や聴覚の低下と比

較すると、生命維持へ強く影響をきたさないため、軽視されている。今回の検討においても、嗅覚障害を認めた 32 例中 10 例 (31.25%) は嗅覚障害の自覚はなかった。一般人口における、嗅覚障害の有病率の検討はあまり行われていないが、Schubert らは 65 歳以上で 13.9% の嗅覚障害があったと報告している<sup>9)</sup>。一般的に嗅覚障害の原因として多いものは、副鼻腔炎、感冒罹患、鼻炎、が挙げられており<sup>10)</sup>、嗅覚障害と神経変性疾患の関連を論ずる上で、鼻腔の状態と嗅覚障害の詳細評価の検討は意義があると考えた。

本研究の対象患者 49 例において、RBD 患者の年齢と平均認知域値の関係を回帰分析にて検討したが、対象群において、年齢が増加するにしたがって、嗅覚障害の程度が悪くなるという負の相関関係は認めなかった ( $P=0.4769$ )。65 歳以上の嗅覚障害の有病率は約 14% と言われており、今回の研究では 65 歳以上の対象患者の 65% に嗅覚障害を認めていることから、RBD 群では高率に嗅覚障害を認める事が示唆された。

#### B) 嗅覚障害の検討

2005 年に Stiany らは神経変性疾患を伴わない RBD において嗅覚障害を認めると初めて報告した<sup>11)</sup>。Postuma らは、the University Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) を用い、RBD 患者での嗅覚の検討を行った。25 人の Parkinson 病の無い RBD 患

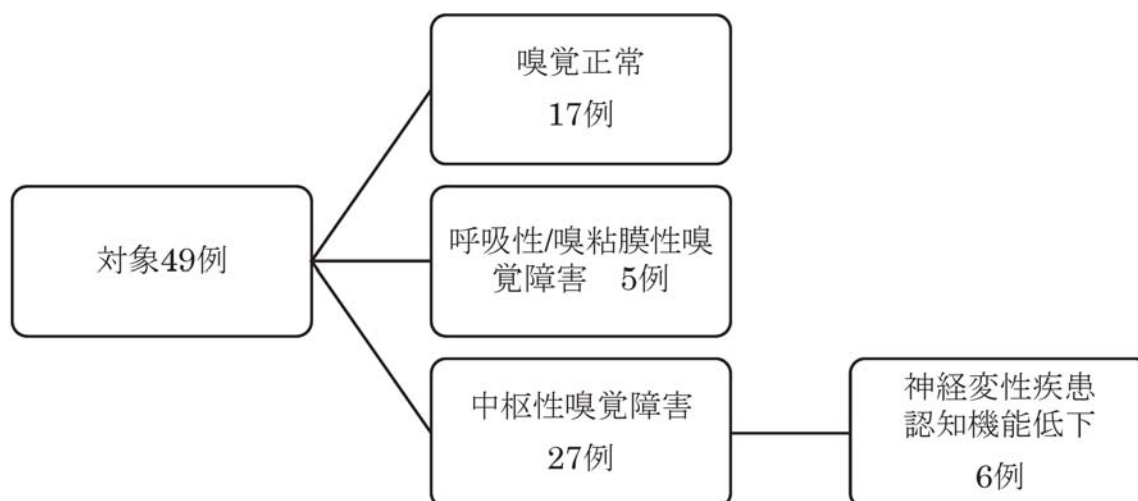


図4. 嗅覚障害の分類

対象症例 49 例中、嗅覚正常 17 例、嗅覚障害 32 例。嗅覚障害症例の 5 例は呼吸性/嗅粘膜性嗅覚障害。27 例は中枢性嗅覚障害であった。

者で行い、UPSIT 値の顕著な低下を認めたと報告している<sup>12)</sup>。UPSIT は一般に欧米にて用いられている嗅覚検査であるが、本邦では国民性を考えて改変された OSIT-J を用いて嗅覚の検討がされている。基準嗅力検査よりも簡便に使用可能であり、これらを用いた嗅覚障害の検討が多数行われているが、現在保険適応となっていない。しかしながら、UPSIT や OSIT-J の結果と基準嗅力検査結果との相関性が報告されており、今回の基準嗅力検査の結果は他の報告と比較検討できると考える<sup>13)14)</sup>。

49 例の RBD 患者の 32 例 (65.3%) で嗅覚障害を認めた。このうち、鼻所見を認めたのは 7 例であり鼻腔通気度結果と鼻所見などから検討した結果、副鼻腔炎術後の 2 例、中鼻道ポリープの 2 例、中鼻道ポリープと鼻中隔湾曲症の合併の 1 例、計 5 例は呼吸性または嗅粘膜性嗅覚障害、他の 27 例 (全体の 55.1%) は中枢性嗅覚障害と診断した。嗅覚障害症例のうち 84.4% は中枢性嗅覚障害であり、RBD 患者では高率に中枢性嗅覚障害をきたしていると言える。

また、嗅覚障害があるにもかかわらず 16 例は自覚症状がなく、問診だけではなく嗅覚の検査が必要であると考える。

#### C) 神経変性疾患と RBD

近年では、Parkinson 病の早期症状や Alzheimer 病患者にて一般よりも多くの嗅覚障害を認めるとの多数の報告がある。特に Parkinson 病においては高頻度で運動症状の発症前から認める症状として注目されている<sup>15)</sup>。K. Stiasny-Kolster らは、嗅覚障害は神経変性疾患での

非運動系症状の早期症状として報告しており、嗅粘膜の消失の証明はされなかったと報告している<sup>16)</sup>。また、RBD も神経変性疾患の前駆症状と報告されている。

本研究の対象症例 49 例において、後日判明した神経変性疾患の合併は 4 例 (Parkinson 病 2 例、Lewy 小体型認知症 2 例) あり、すべての症例において嗅覚障害を認めた。また、認知症の合併を示唆する MMSE が 24 点以下であった症例は 5 例存在した。1 例はすでに Lewy 小体型認知症の診断がついており、MMSE は 17 点と低値であった。神経変性疾患が確定している 4 例と MMSE 低値の計 8 例は、神経変性疾患や認知症存在の可能性があると考えられ、うち 6 例 (中枢性嗅覚障害の 22.2%) は嗅覚障害を認めた。以上より、神経変性疾患症例は全てにおいて嗅覚障害を認め、神経変性疾患と嗅覚障害は強い関連を示す他の報告と同様の結果となった。図 4 に示す通り、中枢性嗅覚障害の約 2 割程度は、神経変性疾患や認知症の合併が考えられることから、中枢性嗅覚障害を疑う症例において合併を念頭に置いた精査・経過観察が必要と言える。

#### D) MMSE と嗅覚障害の関係

本研究では MMSE を認知機能のスクリーニングとして用い、43 例の RBD 患者で施行した。対象患者より呼吸性または嗅粘膜性嗅覚障害を抜いた症例のうち、MMSE を施行した 40 例において、認知機能の程度と嗅覚障害の程度を検討する為に、MMSE 値と基準嗅力検査の平均認知域値の相関関係を検討したが、 $P=0.501$  と有意な相関関係は認めなかった。嗅覚障害は神経変性疾

患の早期症状と考えられており、外来にて簡単に施行可能なスクリーニング検査が必要であるが、MMSEを施行することで嗅覚障害の程度を判断することは困難と言える。基準嗅力検査は簡便な検査ではなく時間を要するため、今後RBD患者において、外来で簡便に行える検査の検討が重要になると考える。

## 結 語

レム睡眠行動障害患者では65.3%と高率に嗅覚障害を認め、84.4%は中枢性嗅覚障害であった。呼吸性または嗅粘膜性嗅覚障害の診断には、耳鼻咽喉科の介入が必要である。RBD症例において嗅覚障害は神経変性疾患発症の予測因子となりえらると考えられ、レム睡眠行動障害患者の嗅覚の検討は有用であると言える。

## References

- 1) Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986; 9: 293-308.
- 2) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- 3) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behavior disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 572-7.
- 4) Nomura T, Inoue Y, Högl B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, et al. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011; 65: 264-71.
- 5) Sun GH, Raji CA, Maceachern MP, Burke JF. Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: a systematic review. *Laryngoscope* 2012; 122: 1455-62.
- 6) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296-300.
- 7) Zusho H, Asaka H, Okamoto M. Diagnosis of olfactory disturbance. *Auris Nasus Larynx*. 1981; 8: 19-26.
- 8) Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6: 85-95.
- 9) Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Olfactory impairment in an adult population: the Beaver Dam Offspring Study. *Chem Senses* 2012; 37: 325-34.
- 10) Kalogjera L, Dzepina D. Management of smell dysfunction. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012 [Epub ahead of print]
- 11) Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, Höffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for  $\alpha$ -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT *Brain* 2005; 128: 126-37.
- 12) Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder *Neurology* 2006; 66: 845-51.
- 13) Kobayashi M, Sato S, Kobayakawa T, Deguchi Y, Costanzo RM. Cross-cultural comparison of data using the Odor Stick identification test for Japanese (OSIT-J). *Chem Senses* 2006; 31: 335-42.
- 14) 小林正佳, 萩野仁美, 西田幸平, 北野雅子, 竹内万彦, Doty RL. 日本語版 UPSIT の有用性の検討. *日本味と匂学会誌* 2009; 16: 663-6.
- 15) Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012; 135: 161-9.
- 16) Stiasny-Kolster K, Clever S -C, Möller JC, Oertel WH, Mayer G. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with and without REM sleep behavior disorder. *Brain* 2007; 130: 442-9.