

AUTOIMMUNE DISORDERS AND SLEEP.

Alex Iranzo
Neurology Service
Hospital Clinic de Barcelona
Spain

講演スライドの公開にあたって

このたび、Alex Iranzo先生のご厚意により第7回ISMSJ学術集会トワイライトセミナー ”Autoimmune Disorders and Sleep (自己免疫異常と睡眠)”の講演スライドをISMSJウェブサイト上に公開することになりました。

本セミナーでは、睡眠異常を呈しうる自己免疫疾患について、抗神経抗体関連疾患と多発性硬化症を中心に講演いただきました。まず総論として脳の病変部位ごとにどのような睡眠関連疾患が生じるかの解説があり、次に従来知られている抗神経抗体関連疾患の睡眠異常の各論を模式図とともにお示しいただきました。続いて新しい睡眠関連疾患“IgLON5パラソムニア”について詳細な解説がありましたが、この話題については臨床的特徴からPSG所見の特徴・病理所見に基づく病態論までの系統的な内容で、聴講者が臨床研究の醍醐味を追体験できるプレゼンテーションでした。最後に多発性硬化症の睡眠異常の知見にも触れていただきました。自己免疫疾患の睡眠異常は難解な領域ですが、本セミナーでは大変わかりやすく解説いただきました。

なお公開にあたり、ISMSJ広報ホームページ委員会にて邦訳と解説を追加いたしました。**本スライド資料の一切の無断複製・転載を禁じます。**

ISMSJ広報ホームページ委員会

※解説中では以下の略語を用いました。

PSG = polysomnography 終夜睡眠ポリグラフ

RBD = REM sleep behavior disorder レム睡眠行動異常症

MSLT = multiple sleep latency test 反復睡眠潜時測定

SOREM = sleep onset REM sleep 入眠直後のレム睡眠

※解説中では以下の用語を置き換えて用いました。

Hypocretin ヒポクレチン → Orexin オレキシン

REM with increased EMG activity → REM sleep without atonia, RWA 筋活動低下を伴わないレム睡眠

Autoimmune disorders of the CNS

Are characterized by an abnormal immune mediated response (humoral and/or cellular) against antigens expressed in the central nervous system

中枢神経系の自己免疫異常(疾患群)とは？

中枢数神経系に発現する抗原を標的とする、異常な液性・細胞性免疫反応を特徴とする疾患群である。

Autoimmune disorders of the CNS associated with sleep abnormalities

- Diseases associated with neuronal antibodies

Paraneoplastic or benign limbic encephalitis

Morvan syndrome

IgLON5 parasomnia

- Multiple sclerosis

睡眠異常をきたす中枢神経系の自己免疫疾患には、抗神経抗体関連疾患や多発性硬化症などがある。

抗神経抗体関連疾患には、傍腫瘍性／良性辺縁系脳炎、モルヴァン症候群、抗IgLON5抗体関連パラソムニアがある。

Sleep abnormalities

- Hypersomnia (narcoleptic-like)
- Insomnia
- Parasomnia (REM behavior disorder)
- Disrupted sleep architecture

これらの病態で見られる睡眠の異常として、ナルコレプシー類似の過眠、不眠、パラソムニア(RBD)、睡眠構築の破綻などがある。

Narcolepsy

- Hypersomnia
- Cataplexy
- MSLT: Sleep onset REM sleep
- Low or absent hypocretin in CSF
- Posterior hypothalamic impairment



ナルコレプシーは過眠や情動脱力発作(カタプレキシー)などを主徴とする疾患である。MSLTでSOREMを認め、髄液検査ではオレキシンが低値または測定感度未満である(おもに情動脱力発作を伴うタイプの場合)。後部視床下部の障害が原因とされている。

REM sleep behavior disorder

- Dream-enacting behaviors
- Nightmares
- PSG: REM with increased EMG activity
- Brainstem and limbic system impairment



レム睡眠行動異常症(RBD)は、レム睡眠中の夢内容に一致した荒々しい行動を主徴とする疾患である。異常行動中、患者は悪夢をみていることが多い。PSGでは『筋活動低下を伴わないレム睡眠(RWA)』を認める。脳幹と辺縁系の異常が原因と考えられている。

Sleep structures damaged

- Mesopontine tegmentum / medulla (RBD)
- Hypothalamus (Narcolepsy)
- Amygdala (RBD + Narcolepsy)

睡眠異常をきたす自己免疫疾患のおもな責任病変として、

- 脳幹の橋被蓋／延髄病変 → RBD
- 視床下部病変 → ナルコレプシー症状
- 辺縁系の扁桃体病変 → RBD+ナルコレプシー症状

Disorders associated with neuronal antibodies

- Potassium channel Ab-Limbic encephalitis
- Anti-Ma2 encephalitis
- IgLON5 parasomnia

睡眠異常をきたすおもな抗神経抗体関連疾患として、

- 抗VGKC(電位依存性カリウムチャネル)抗体関連辺縁系脳炎
- 抗Ma2抗体関連辺縁系脳炎
- 抗IgLON5抗体関連パラソムニア

Potassium channel Ab-Limbic encephalitis

Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Potassium Channel Antibody-Associated Limbic Encephalitis

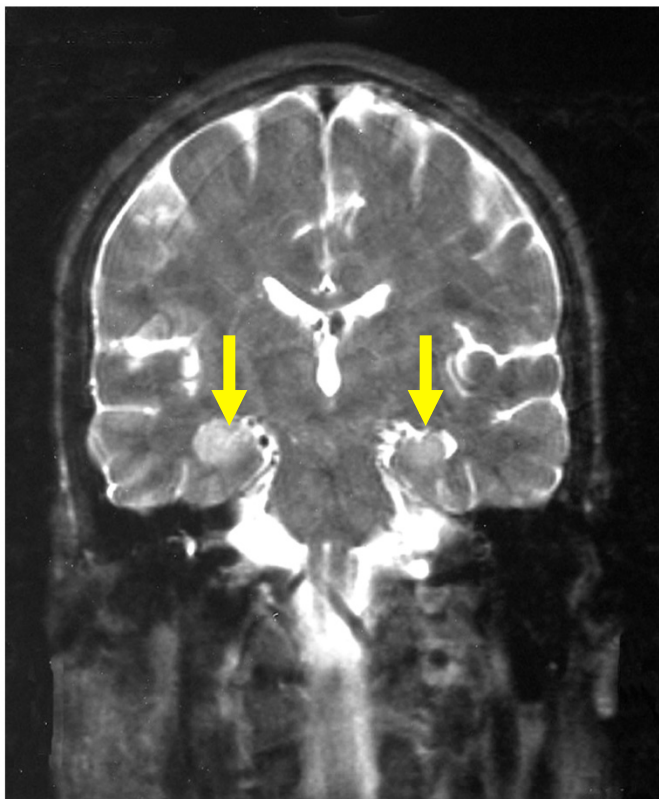
Alex Iranzo, MD,¹ Francesc Graus, MD,¹
Linda Clover, BSc,² Jaume Morera, MD,³
Jordi Bruna, MD,⁴ Carlos Vilar, MD,⁵
José Enrique Martínez-Rodríguez, MD,¹
Angela Vincent, FRCPath,² and Joan Santamaría, MD¹

Of six patients registered in our center with nonparaneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to voltage-gated potassium channels, the five men had rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) coincident with voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis onset. In three patients, immunosuppression resulted in resolution of RBD in parallel with remission of the limbic syndrome. RBD persisted in two patients with partial resolution of the limbic syndrome. Our findings suggest that RBD is frequent in the setting of voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis and can be related to autoimmune-mediated mechanisms. In addition, these observations suggest that impairment of the limbic system may play a role in the pathogenesis of RBD.

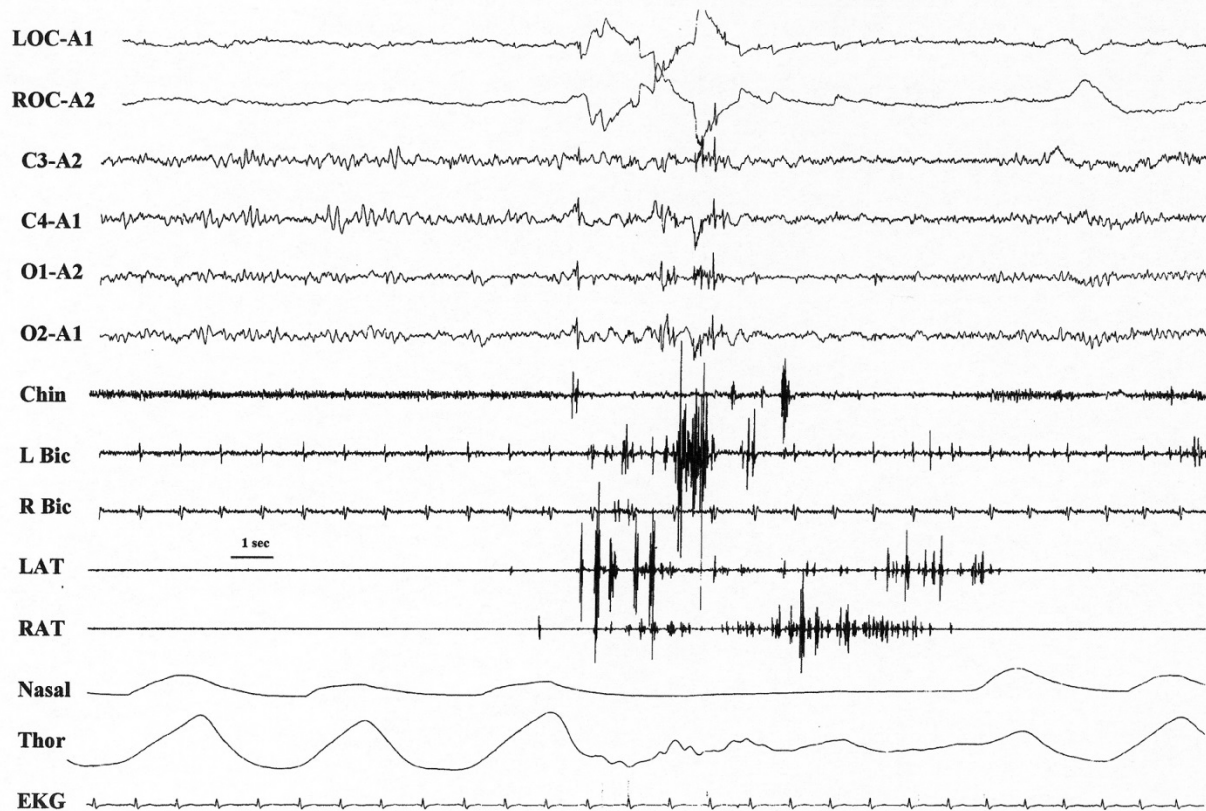
Ann Neurol 2006;59:000-000

- Reversible autoimmune disorder
- Non paraneoplastic
- High serum VGKC titers (ILG1 and Caspr2)
- Limbic syndrome without brainstem damage
- Memory deficit, confusional state, seizures
- **REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER**

抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎は、可逆性の自己免疫異常により生じる非傍腫瘍性の脳炎である。血清中抗VGKC抗体が高力価で検出される。おもな症状は記憶障害、混乱、てんかん発作などである。通常は辺縁系症状が主体で、脳幹の障害は伴わない。RBDを合併しうる。



A

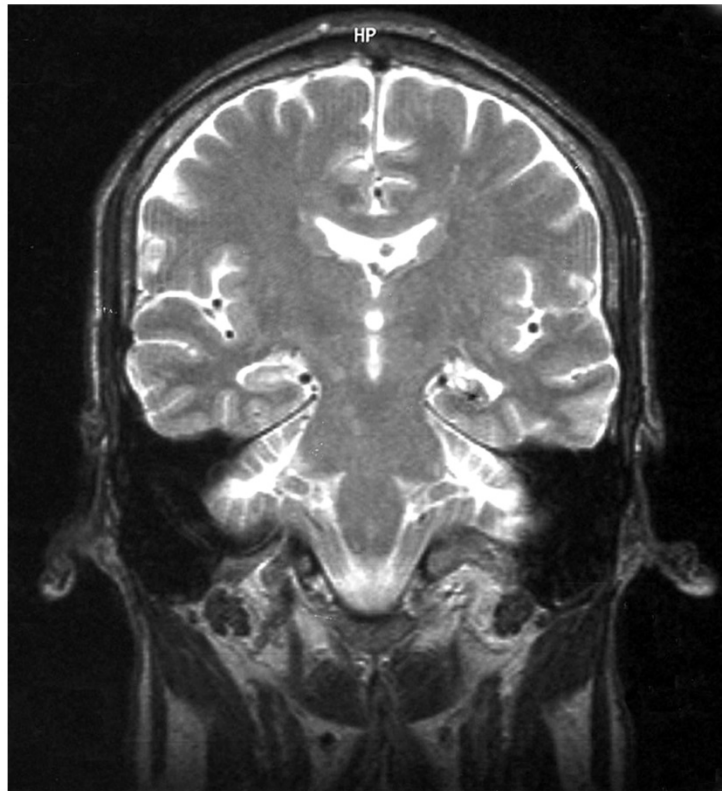


B

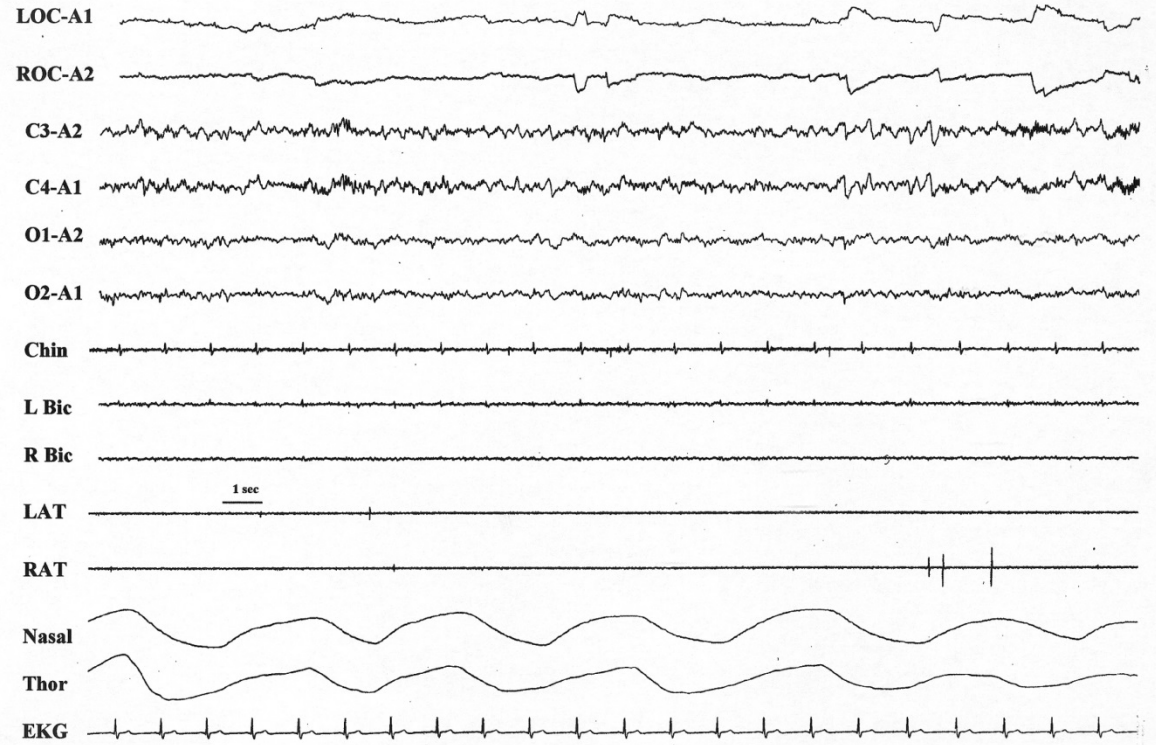
抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎症例における診断時の所見:

A: MRI-T2強調画像にて辺縁系の高信号化を認める。脳幹に異常はない。

B: PSGにてレム睡眠中にphasicな筋活動上昇を認める(RWA)。



A



B

抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎症例における治療後の所見:

A: MRI-T2強調画像では、辺縁系の信号変化は消失した。

B: PSGでは、レム睡眠中の筋活動は抑制され、正常なレム睡眠となった。

Sleep Manifestations of Voltage-Gated Potassium Channel Complex Autoimmunity

Jason R. Cornelius, MD; Sean J. Pittock, MD; Andrew McKeon, MBBCh; Vanda A. Lennon, MD, PhD; Paula A. Aston, MD; Keith A. Josephs, MD; Maja Tippmann-Peikert, MD; Michael H. Silber, MBChB

Objective: To identify the spectrum of sleep disorders associated with autoantibodies reactive with voltage-gated potassium channel (VGKC) complexes.

Design: Case series of all patients with neurologic disorders of VGKC autoimmunity evaluated in the Mayo Clinic Center for Sleep Medicine (Rochester, Minnesota) between January 1, 1994, and February 1, 2010.

Setting: Academic referral center.

Patients: Fifteen consecutive patients were identified with limbic encephalitis (n=5), Morvan syndrome (n=4), and overlapping features (n=6).

Intervention: Ten patients received immunotherapy (corticosteroids, cyclophosphamide, or mycophenolate mofetil).

Main Outcome Measure: Response to immunotherapy.

Results: The median VGKC autoantibody value at presentation was 1.51 nmol/L (range, 0.09-4.86 nmol/L). Neoplasms were discovered in 5 patients (33%) (thy-

moma [n=2], prostate adenocarcinoma, colon adenocarcinoma, and melanoma). In 14 patients (93%), serious sleep disturbances were identified (insomnia, dream enactment behavior, suspected nocturnal epilepsy, and hypersomnia). Severe insomnia occurred in 9 patients (60%), regardless of neurologic presentation. Polysomnography at presentation (7 patients) revealed a mean sleep efficiency of 19% (4 patients had complete absence of sleep). Dream enactment behavior occurred in 8 patients (53%), including 3 of 5 with limbic encephalitis and all 4 with Morvan syndrome. Two of 7 polysomnograms demonstrated loss of rapid eye movement sleep muscle atonia; absent or minimal rapid eye movement sleep precluded interpretation in 4 patients. Sleep disorders resolved completely or almost completely in 8 of 10 patients who received immunotherapy.

Conclusions: Sleep disorders are cardinal manifestations of VGKC complex autoimmunity in association with a spectrum of neurologic presentations. They may respond favorably to immunotherapy.

Arch Neurol. 2011;68(6):733-738

抗VGKC抗体が関与する自己免疫疾患群15症例の睡眠異常を調べた（辺縁系脳炎5名、モルヴァン症候群4名、両者の複合病態6名）。結果、14症例に深刻な睡眠異常を認めた（不眠、夢幻様行動、夜間てんかん疑い、過眠）。

Anti-Ma2 limbic encephalitis

- Autoimmune disorder
- Serum anti-Ma2 titers
- Paraneoplastic
(testicular and lung cancer)
- Limbic syndrome plus
- Limbic syndrome precedes cancer
- **RBD + narcolepsy-like phenotype**

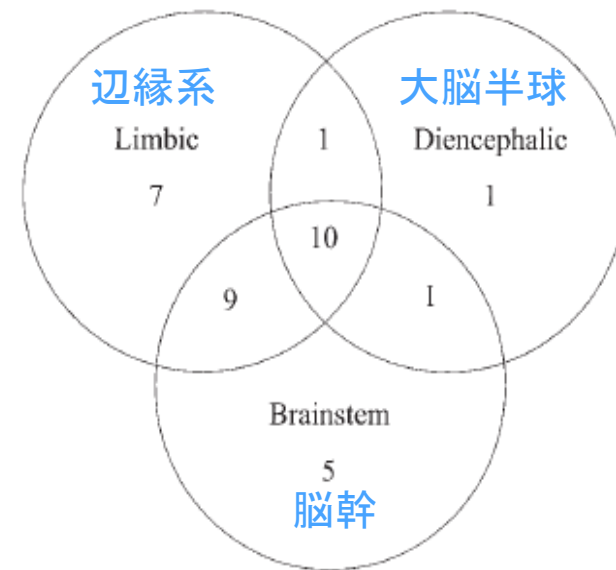


Fig. 1 Distribution of predominant syndromes in 34 patients with anti-Ma2 encephalitis. Twenty-one patients developed symptoms of multifocal involvement of the limbic system, diencephalon or brainstem. Thirteen patients developed unifocal involvement of these areas.

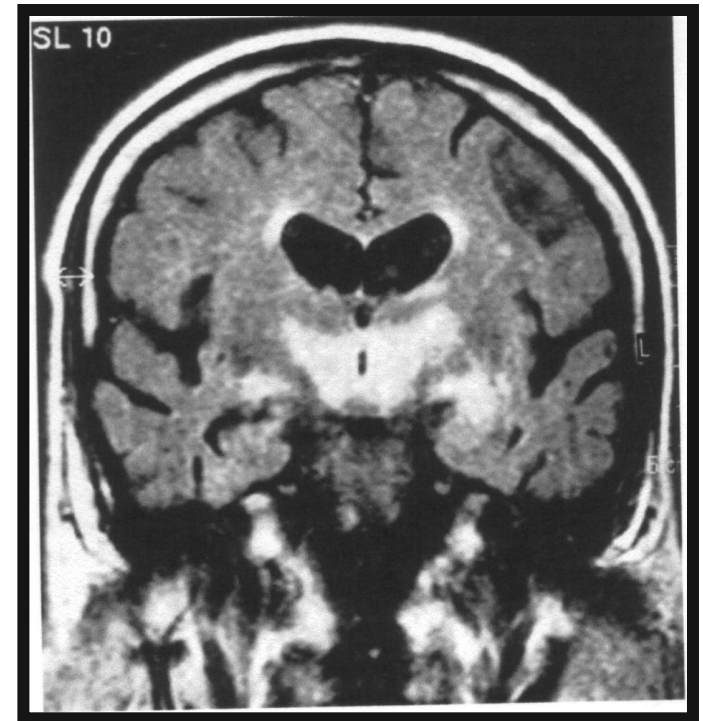
抗Ma2抗体関連辺縁系脳炎は、精巣癌や肺癌などに随伴する傍腫瘍性の脳炎である。辺縁系症状を主徴とするが、大脳症状や脳幹症状も合併しうる。辺縁系症状が腫瘍の診断に先行することが多い。RBDやナルコレプシー類似の睡眠異常を生じる。

Hypersomnia as presenting symptom of anti-Ma2-associated encephalitis: Case study

Iñigo Rojas-Marcos,¹ Francesc Graus, Gema Sanz, Arturo Robledo, and Carlos Diaz-Espejo

Department of Neurology, Hospital Juan Ramón Jiménez, Ronda Norte s/n, 21005 Huelva (I.R.-M., G.S., A.R., C.D.-E.); Department of Neurology, Hospital Clinic, Barcelona (F.G.); Spain

**HYPERSOMNIA
NO CATAPLEXY
PSG OR MSLT NOT DONE
MRI: HYPOTHALAMIC DAMAGE
CSF HYPOCRETIN 58 pg/mL**



抗Ma2抗体関連脳炎症例にみられた過眠症状:

71歳男性、終日の傾眠症状を呈して受診。

幻覚や情動脱力発作なし。

PSG/MSLT未施行。MRI-FLAIRにて視床下部に高信号あり。

髄液中オレキシン58pg/mlと低下(正常>110pg/ml)。

ステロイド経口投与にて傾眠症状改善、視床下部の信号変化軽減。

Narcolepsy, REM Sleep Behavior Disorder, and Supranuclear Gaze Palsy Associated With Ma1 and Ma2 Antibodies and Tonsillar Carcinoma

Chris Adams, MS; Andrew McKeon, MD, MRCPI; Michael H. Silber, MB, ChB; Rajeev Kumar, MD

Objective: To describe a patient with diencephalic and mesencephalic presentation of a Ma1 and Ma2 antibody-associated paraneoplastic neurological disorder.

Design: Case report.

Setting: The Colorado Neurological Institute Movement Disorders Center in Englewood, Colorado, and the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota.

Patient: A 55-year-old man with a paraneoplastic neurological disorder characterized by rapid eye movement sleep behavior disorder, narcolepsy, and a progressive supranuclear palsy-like syndrome in the setting of tonsillar carcinoma.

Intervention: Immunotherapy for paraneoplastic neurological disorder, surgery and radiotherapy for cancer,

and symptomatic treatment for parkinsonism and sleep disorders.

Main Outcome Measures: Polysomnography, multiple sleep latency test, and neurological examination.

Results: The cancer was detected at a limited stage and treatable. After oncological therapy and immunotherapy, symptoms stabilized. Treatment with modafinil improved daytime somnolence.

Conclusions: Rapid onset and progression of multifocal deficits may be a clue to paraneoplastic etiology. Early treatment of a limited stage cancer (with or without immunotherapy) may possibly slow progression of neurological symptoms. Symptomatic treatment may be beneficial.

Arch Neurol. 2011;68(4):521-524

HYPERSOMNIA

CATAPLEXY

PSG : RBD

MSLT: 2 SOREM

MRI: NORMAL

HYPOCRETIN NOT MEASURED

抗Ma1/Ma2抗体陽性の扁桃癌症例にみられたナルコレプシー・RBD・核上性注視麻痺:

55歳男性。過食と体重増加で発症し、垂直性眼球運動障害、傾眠、夜間の睡眠分断化と睡眠中異常行動、情動脱力発作、幻視が相次いで出現。PSGにて夜間異常行動とRWAを、MSLTにて睡眠潜時短縮とSOREM2/5回を認めた。頭部MRIは異常なし。髄液中オレキシンは未検。発症7ヶ月時点で扁桃癌と診断。ステロイドと免疫抑制剤投与にて症状進行が停止。

REM Sleep Behavior Disorder and Narcoleptic Features in Anti-Ma2-associated Encephalitis

Yaroslau Compta, MD¹; Alex Iranzo, MD¹; Joan Santamaria, MD¹; Roser Casamitjana, PhD²; Francesc Graus, MD¹

SLEEP 2007;30:767-769

¹Neurology Service, ²Biochemistry Service, Hospital Clinic and Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

HYPERSOMNIA

NO CATAPLEXY

PSG : RBD + SLEEP EFFICIENCY 48%

MSLT: 4 SOREM

MRI: NO HYPOTHALAMIC DAMAGE

CSF HYPOCRETIN 49 pg/mL

RBDとナルコレプシーの臨床的特徴がみられた抗Ma2抗体関連脳炎症例

69歳男性。3ヶ月間で重度の過眠・記憶障害・パーキンソニズム・眼球運動障害が出現。情動脱力発作・睡眠麻痺・入眠時幻覚・高体温・体重増加は認めず。PSGにてRWAと異常行動、睡眠効率低下(48%)あり。MSLTにてSOREM4/5回。MRI-RLAIRにて両側の中脳背外側・扁桃体・視床傍正中部に高信号病変あり、視床下部に病変なし。髄液中オレキシン49pg/mlと低下。抗Ma2抗体陽性だが腫瘍本体不明。RBDとナルコレプシーの特徴はともにレム睡眠の異常に関連しており、(1)これらは扁桃体をはじめとする病変で呈しうること、(2)抗Ma2抗体関連脳炎で出現しうること、が示唆された症例。



抗Ma2抗体関連脳炎
症例のMRI
(症状と責任病巣との対応)

Limbic syndrome

辺縁系症状の責任病巣
(扁桃体)

Brainstem syndrome

脳幹症状の責任病巣

Anti- Ma2

抗Ma2抗体陽性

Conclusions on sleep disorders associated with neuronal antibodies

RBD and a narcoleptic-like phenotype may occur due to **direct or indirect** damage of either the brainstem, amygdala or posterior hypothalamus

抗神経抗体関連疾患における睡眠異常のまとめ:

RBDやナルコレプシー様の臨床症状が、脳幹・扁桃体・後部視床下部のいずれかの直接的または間接的な障害によって出現することがある。(障害部位により、RBDまたはナルコレプシー様症状のいずれか、あるいはその両方が出現する。以降のスライドにその説明の模式図が続く)

POSTERIOR HYPOTHALAMUS

後部視床下部

レム睡眠をつくりだす
中枢は脳幹である。

レム睡眠中、脳幹は
後部視床下部や扁桃
体との相互連絡を介
した調節を受けている。

Hypocretin オレキシン

AMYGDALA 扁桃体

Glutamate グルタミン酸

BRAINSTEM 脳幹

GABA, Glutamate GABA, グルタミン酸

REM SLEEP

POSTERIOR HYPOTHALAMUS

後部視床下部

ナルコレプシーや
RBDの発現には、
扁桃体の機能異常
(異常な活性化)が
関与する。

Hypocretin オレキシン

AMYGDALA 扁桃体

Glutamate グルタミン酸

BRAINSTEM 脳幹

GABA, Glutamate GABA, グルタミン酸

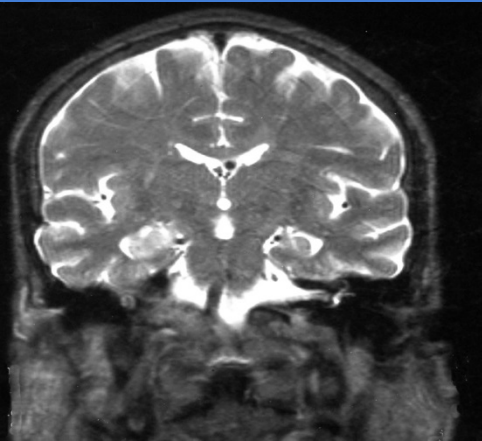
REM SLEEP

Narcolepsy
RBD

POSTERIOR HYPOTHALAMUS

後部視床下部

Anti potassium-LE



Hypocretin オレキシン

AMYGDALA 扁桃核

Glutamate グルタミン酸

BRAINSTEM 脳幹

GABA, Glutamate GABA, グルタミン酸

REM SLEEP

RBD

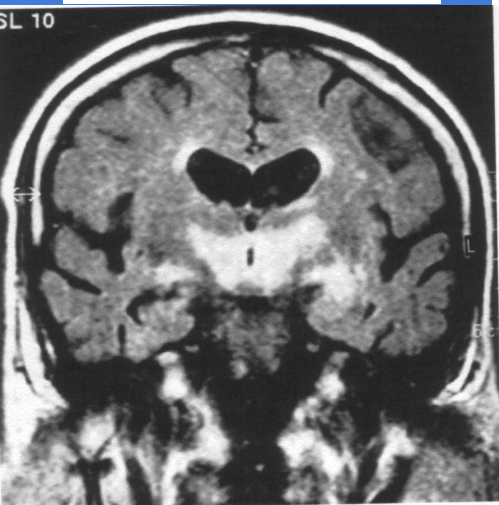
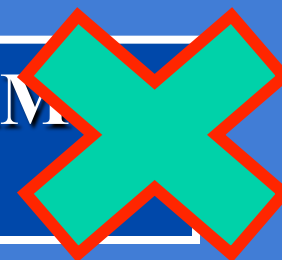
抗VBKC抗体関連辺縁系脳炎症例では、扁桃核病変によりRBDがみられたが、後部視床下部は正常であったためナルコレプシー症状はみられなかった。

Limbic damage
No brainstem damage
No hypothalamic damage

RBD
Normal hypocretin
No narcolepsy

Anti Ma2 LE

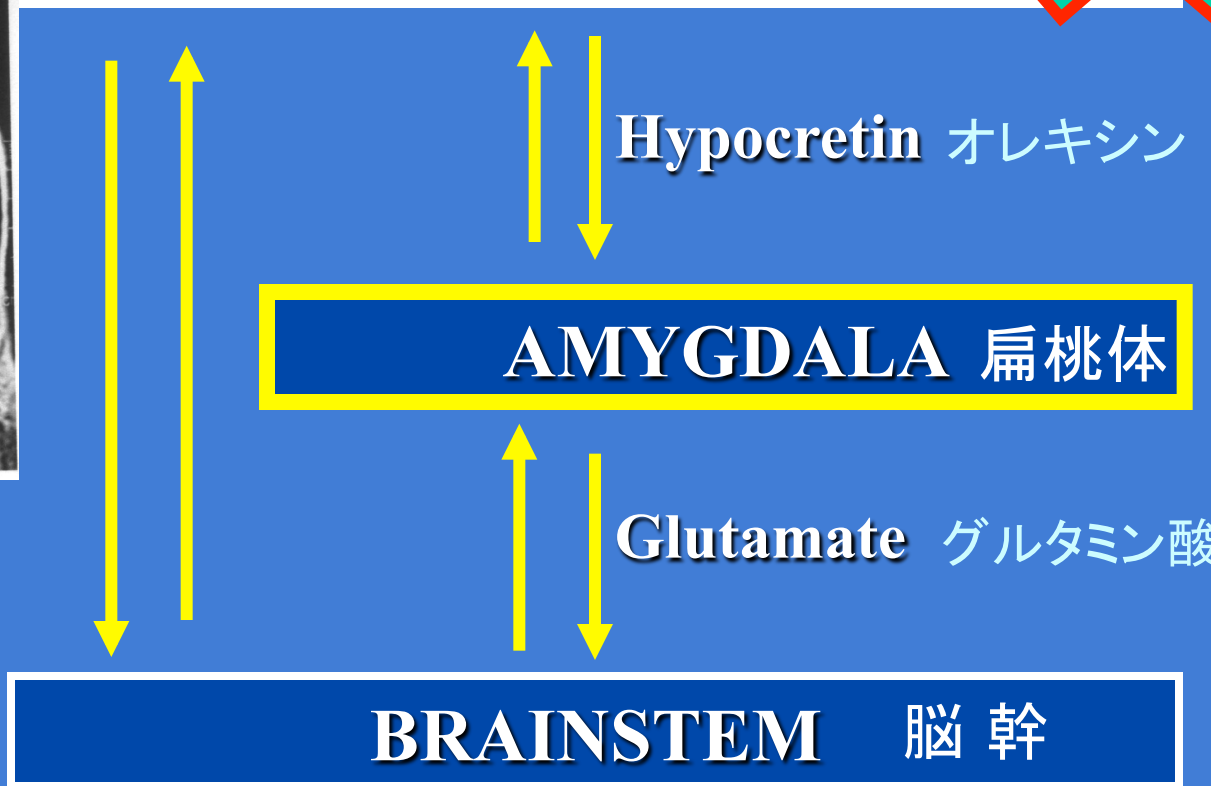
POSTERIOR HYPOTHALAMUS 後部視床下部



抗Ma2抗体関連辺縁系脳炎症例では、後部視床下部病変によりナルコレプシー症状(過眠)がみられたが、扁桃体は正常であったためRBDはみられなかった。

Hypothalamic damage
Low hypocretin

No brainstem damage
No limbic damage
No RBD



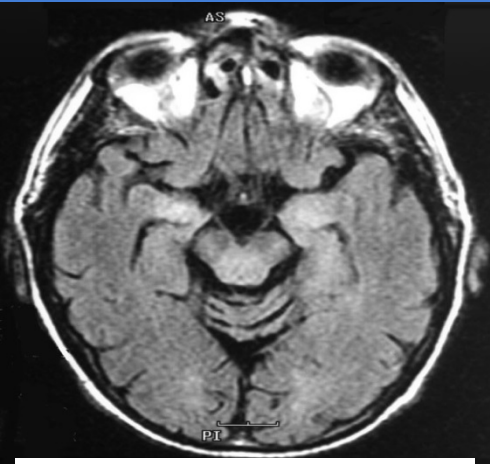
REM SLEEP

Narcolepsy

POSTERIOR HYPOTHALAMUS

後部視床下部

Anti Ma2- LE



Limbic + brainstem damage
Low hypocretin

RBD
Narcolepsy

Hypocretin オレキシン

AMYGDALA 扁桃核

Glutamate グルタミン酸

BRAINSTEM 脳幹

GABA, Glutamate GABA, グルタミン酸

REM SLEEP

Narcolepsy
RBD

別の抗Ma2抗体関連
連辺縁系脳炎症例
では、扁桃核病変と
脳幹病変によりナル
コレプシー症状(過眠)
とRBDがみられた。

Sleep disorders associated with neuronal antibodies

- **REM sleep behavior disorder**
 - Brainstem damage (**anti-Ma2 LE**)
 - Amygdalar dysfunction (**Potassium channel LE**)
- **Narcolepsy-like phenotype**
 - Posterior hypothalamic damage (**Hypersomnia**)
 - Amygdalar dysfunction (**Cataplexy**)

逆に原因論からみると、RBDは脳幹障害（抗Ma2抗体関連辺縁系脳炎）や扁桃体機能異常（抗VGKC抗体関連脳炎）で、ナルコレプシー様症状は後部視床下部障害（→過眠）や辺縁系機能異常（→カタプレキシー）で見られる。

IgLON5 parasomnia

A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study



Lidia Sabater*, Carles Gaig*, Ellen Gelpi*, Luis Bataller, Jan Lewerenz, Estefanía Torres-Vega, Angeles Contreras, Bruno Giometto, Yaroslav Compta, Cristina Embid, Isabel Vilaseca, Alex Iranzo, Joan Santamaría, Josep Dalmau, Francesc Graus

Summary

Background Autoimmunity might be associated with or implicated in sleep and neurodegenerative disorders. We aimed to describe the features of a novel neurological syndrome associated with prominent sleep dysfunction and antibodies to a neuronal antigen.

Lancet Neurol 2014; 13: 575-86

Published Online
April 3, 2014

『抗IgLON5抗体が関与する睡眠呼吸障害をともなう新しいノンレム／レムパラソムニア: 症例群の臨床経過から抗原の同定・病理学的検討にいたる縦断的研究』

IgLON5 parasomnia

- ❑ A novel sleep disorder involving both nREM and REM sleep
- ❑ Obstructive sleep apnea / vocal cord palsy
- ❑ Other neurological symptoms (dysphagia, chorea, dysautonomia)
- ❑ Antibodies against a neuronal surface antigen (IgLON5)
- ❑ Neuronal loss and tau protein deposits in brainstem and hypothalamus

IgLON5パラソムニア(抗IgLON5抗体関連パラソムニア)とは？

- ❑ レム／ノンレム睡眠両方の異常をともなう新しい睡眠関連疾患
- ❑ 閉塞性無呼吸／声帯麻痺を呈する
- ❑ そのほか嚥下障害、舞踏運動、自律神経症状を呈する
- ❑ 神経細胞体表面の抗原(IgLON5)に対する抗体が関与する
- ❑ 病理学的に脳幹・視床下部の神経細胞脱落とタウ蛋白蓄積を認める

Clinical features (n = 8 patients)

Five women and three men.

Median age at disease onset: 59 years [range 52–76]

All 8 had abnormal sleep movements and behaviors with obstructive sleep apnea

IgLON5パラソムニアの臨床的特徴 (n=8) : 女性5例+男性3例、発症年齢の中央値59歳(52-76歳)
全例で睡眠中の異常運動・行動と閉塞性無呼吸を認めた
慢性経過群と亜急性経過群に大別

Two clinical presentations

Chronic: n = 6

Median disease duration: 5 years

Presenting and major symptom:

- Sleep disorder: 4
- Gait instability / falls: 2

Associated symptoms:

- Bulbar symptoms: 6
- Dysautonomia: 6
- Chorea: 4
- Central hypoventilation: 2
- Cognitive impairment: 1

Subacute: n = 2

Disease duration: 2 and 6 months

Presenting and major symptom:

- Gait instability / falls: 2

Associated symptoms:

- Sleep disorder: 2
- Bulbar symptoms: 2
- Central hypoventilation: 2

慢性経過群 (n=6)

- 経過年数の中央値5年
- 主な症状: 睡眠異常4例、歩行障害/易転倒2例
- 関連症状: 球麻痺6例、自律神経症状6例、舞踏運動4例、中枢性低換気2例、認知低下1例

亜急性経過群 (n=2)

- 全経過は各2ヶ月と6ヶ月
- 主な症状: 歩行障害/易転倒2例
- 関連症状: 睡眠異常2例、球麻痺2例、中枢性低換気2例

Clinical features of the sleep disorder

- Patients reported restless sleep and diurnal fatigue
- No reported insomnia or abnormal circadian pattern
- Bed partners reported abnormal movements and dream-enacting behaviors
- Patients did not recall nightmares
- Bed partners noticed an abnormal respiratory noise in sleep
- Bed partners witnessed apneic events

IgLON5パラソムニアにみられた睡眠異常の特徴:

- 患者は睡眠中の落ち着きのなさや日中の疲労感を自覚していた
- 不眠や概日リズム異常の自覚はなかった
- ベッドパートナーは睡眠中の異常運動や夢幻様行動を目撃していた
- 患者自身には悪夢をみた記憶はなかった
- ベッドパートナーは睡眠中の異常な呼吸音に気づいていた
- ベッドパートナーは無呼吸イベントを目撃していた

Ancillary studies

Brain MRI

DAT-SPECT

EEG

EMG

CSF analysis

(hypocretin levels and known antibodies)

NORMAL

以下の検査では異常を認めず

- 脳MRI
- ドパミントランスポーターシンチ
- 脳波
- 筋電図
- 髄液(オレキシン・既知の抗体)

HLA typing (in 4 of 4 patients): DQB1*0501 and DRB1*1001 alleles

(1.5% in the Spanish population)

HLA (ヒト白血球抗原) 検査を実施した患者4名全員でDQB*10501とDRB1*1001が陽性であった(いずれもスペインでの陽性率は1.5%)。

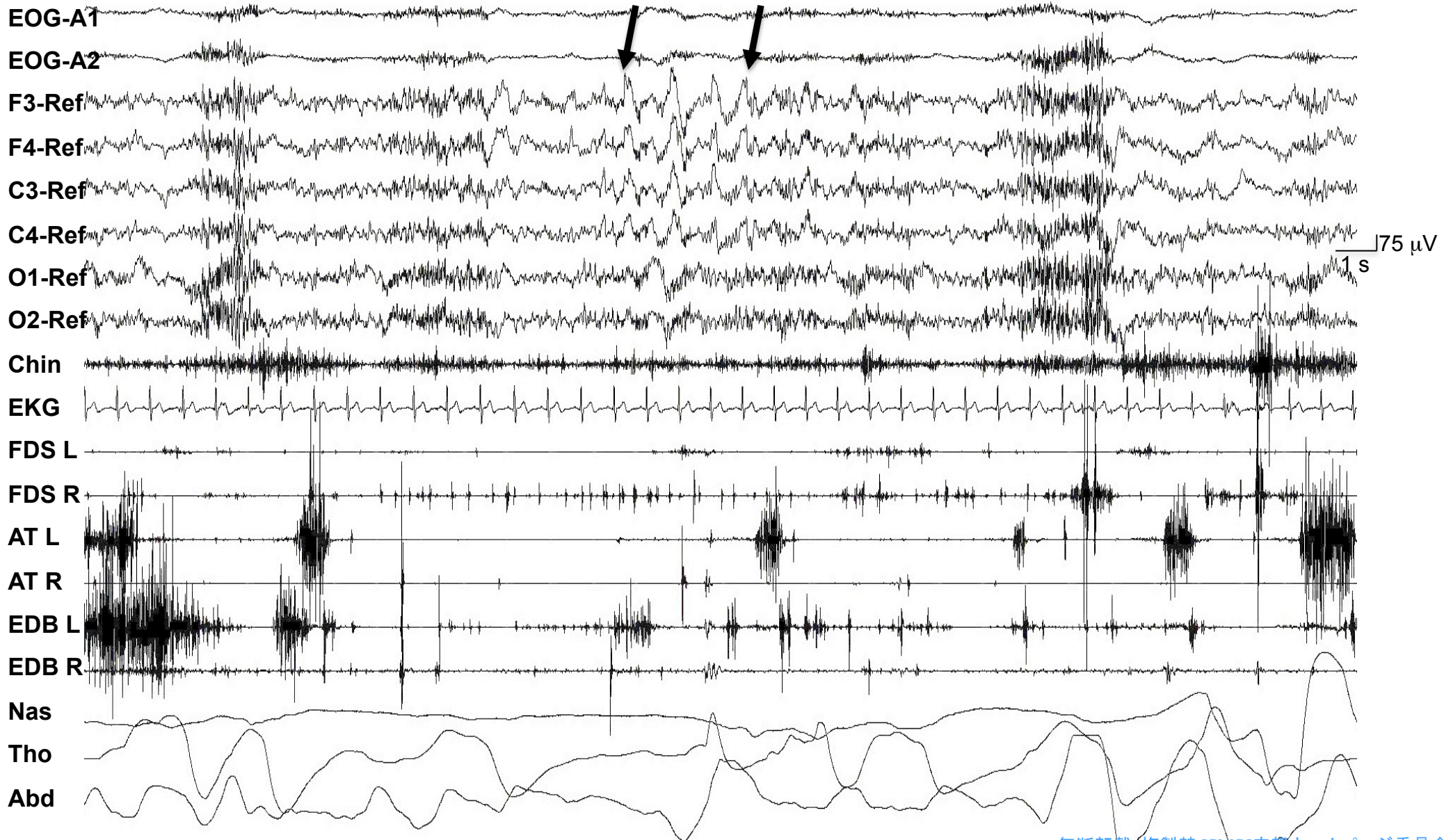
Video-polysomnography

- Normal occipital alpha rhythm during wakefulness
- Total sleep time and sleep efficiency were slightly reduced
- NREM and REM sleep are characterized by abnormal sleep architecture plus abnormal motor activation
- Obstructive sleep apnea and mild stridor

ビデオ同時記録PSG:

- 覚醒時は正常な後頭部優位律動を認めた。
- 全睡眠時間と睡眠効率がやや減少。
- 入眠時の所見は、“睡眠段階を判別しがたいノンレム睡眠”、あるいは頻繁な異常運動をともなう“正常構造の少ないstage N2”。正常なstage N1、N2はほとんど認めなかったが、正常なstage N3は認めた。レム睡眠ではRBD同様の異常運動を認めた。
- 閉塞性無呼吸に関連した軽い喘鳴を認めた。

Poorly structured Non REM sleep



(前頁) 正常構造の少ないノンレム睡眠

本疾患の睡眠で最も特徴的な異常所見は、最初の入眠や中途覚醒後の再入眠が“睡眠段階を判別しがたいノンレム睡眠 (undifferentiated NREM sleep)”、あるいは“正常構造の少ないstage N2 (poorly-structured stage N2)”で始まることであった。いずれのノンレム睡眠とも頻繁な異常運動・行動を認めた。

“睡眠段階を判別しがたいノンレム睡眠”では、不規則なシータ領域の徐波活動が混入したが、頭頂部鋭波やK複合・紡錘波を認めなかった。レム睡眠時と同様の急速眼球運動を認めた。

“正常構造の少ないstage N2”では、K複合(矢印)や紡錘波の出現頻度が低い一方で、頻繁な筋活動上昇や運動を認めた。まれにレム睡眠時よりも低振幅な急速眼球運動を認めた。

Poorly structured N2 sleep

Vocalizations: Simple (e.g, whispering, groaning) or complex (e.g, talking, laughing, crying)

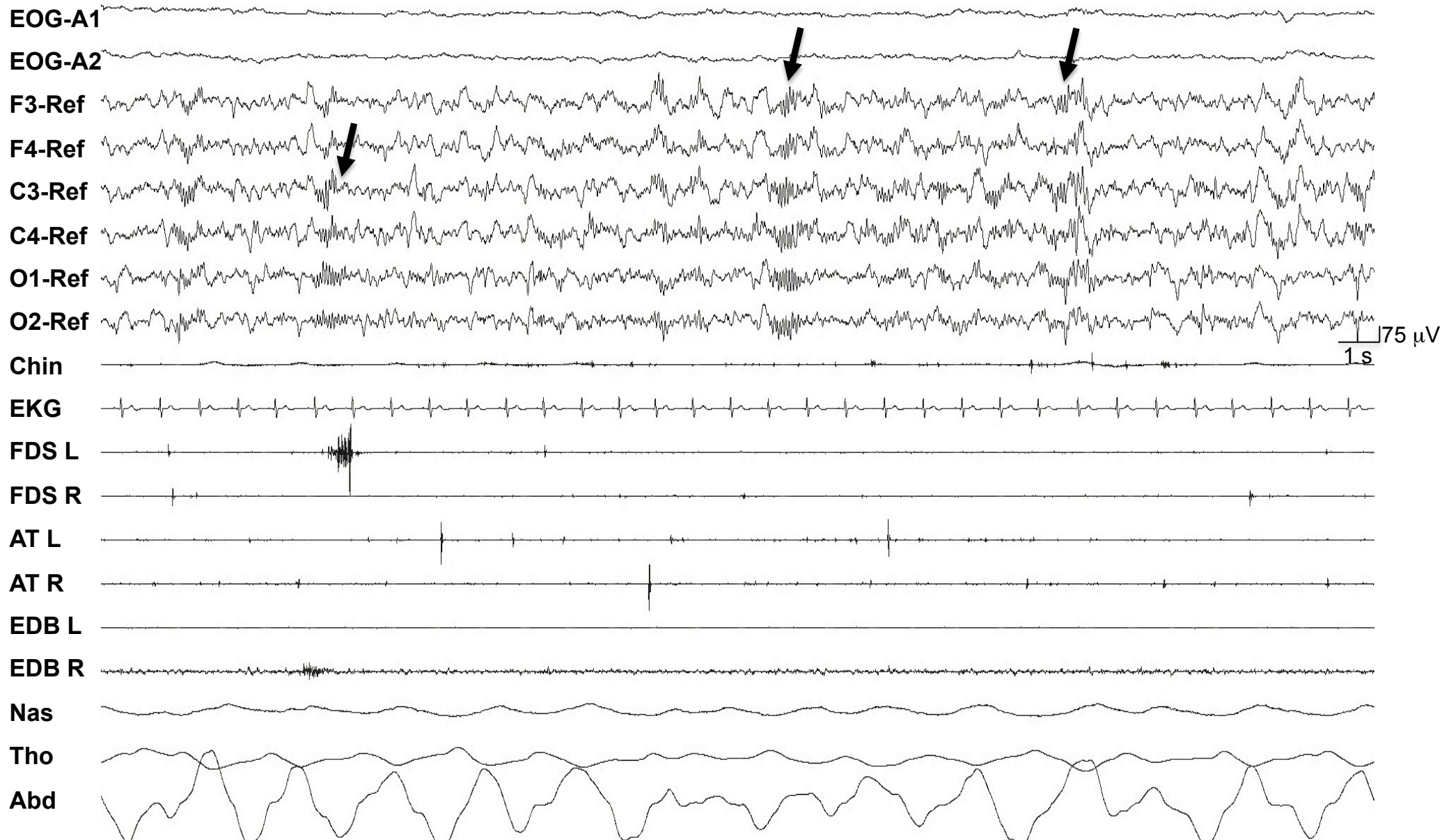
Movements: Simple (e.g, limb raising, punching), or finalistic (e.g, eating, manipulation of objects)

(ビデオ供覧) 正常構造の少ないstage N2

発声: 単純な発声(囁く、唸る)
複雑な発声(話す・笑う・泣く)

運動: 単純な動き(腕を挙上する、殴る)
合目的な動き(食べる、物を器用に扱う)

Diffuse delta activity mixed with sleep spindles

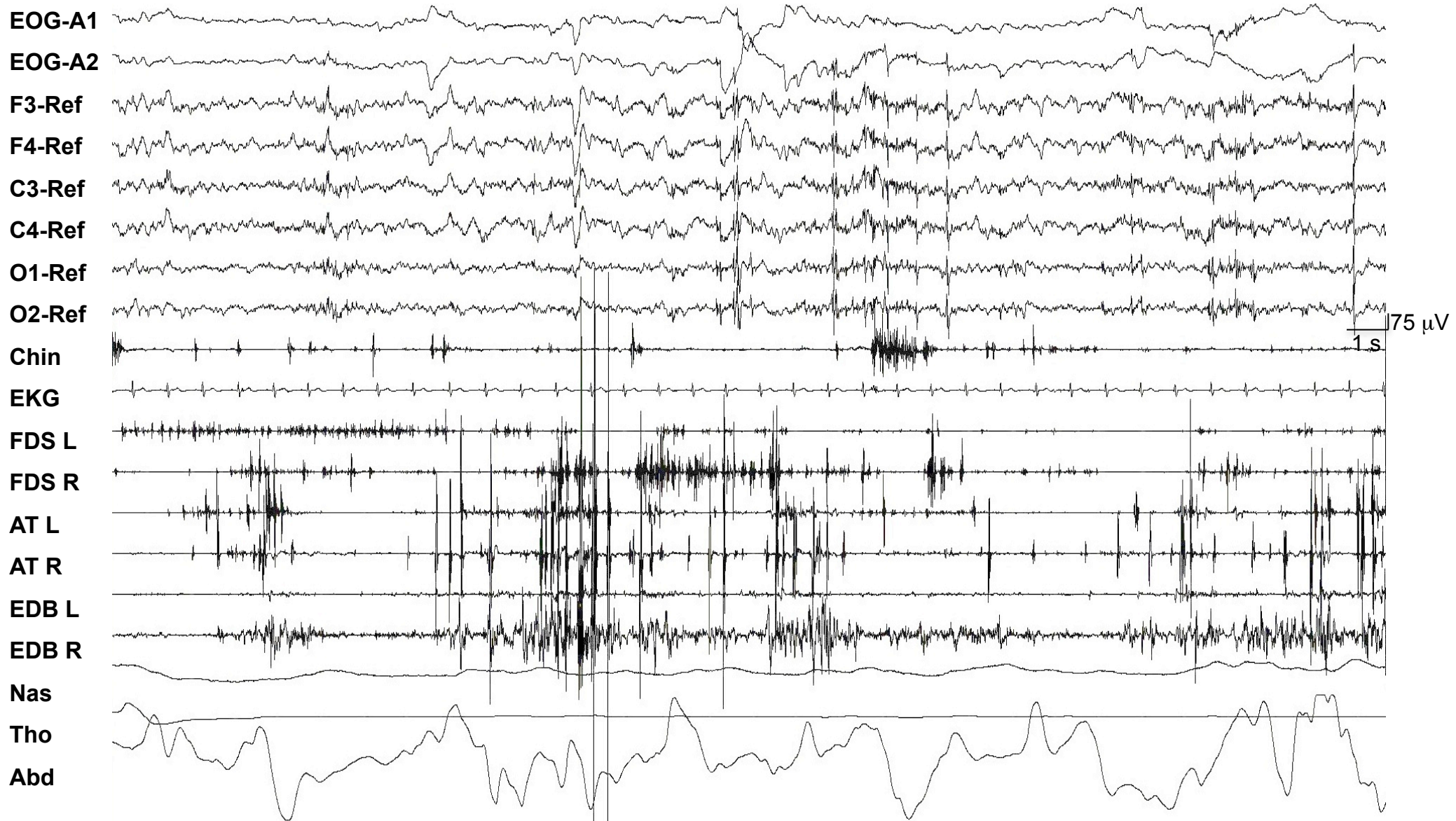


(前頁) 広汎性デルタ活動と紡錘波

睡眠の後半では、紡錘波(矢印)をともなう広汎性デルタ活動が安定して出現し、正常なstage N3と判定された。この間、異常な発声や運動はみられなかった。

IgLON5パラソムニアは、正常なstage N3がみられる点で、agrypnia excitata(持続的な興奮性不眠状態)やstatus dissociatus(持続的な解離状態)など他の睡眠関連病態とは異なる。

REM sleep behavior disorder



(前頁)レム睡眠行動異常症(RBD)

レム睡眠中は頻繁に体幹部・四肢の激しい運動が出現し、RBDと判断される状態であった。一方、“正常構造の少ないノンレム睡眠”と比較して、発声や複雑な運動がみられる頻度は低かった。

Treatment and outcome

Treatment

All patients had immunotherapy (IV steroids, cyclophosphamide, IVIg, rituximab)

No striking improvement was seen

治療:

全ての患者に免疫学的治療が行われたが(ステロイド・シクロフォスファミド・免疫グロブリン・リツキシマブ)、有意な改善はみられなかった

Outcome

Death: 6 patients



予後:

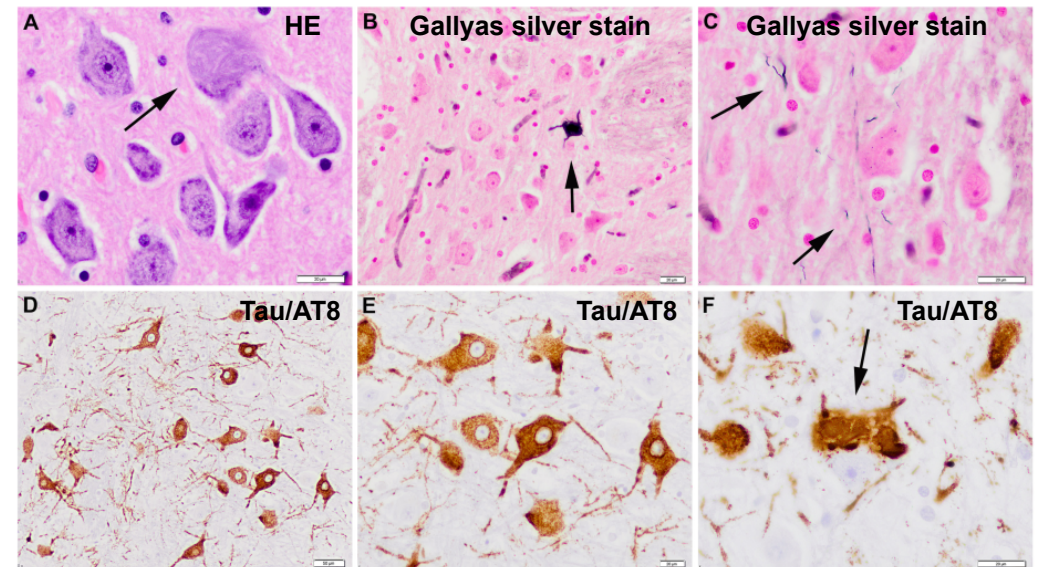
8名中6名が死亡。うち1名はICU入室中、残り5名は自宅での突然死(覚醒時2名、就寝中2名、不詳1名)。

New neuropathologic findings

- In 2 patients
- Slow progression (59 yrs male, duration 6 yrs)
 - Subacute progression (76 yrs female, duration 6 months)

Neuronal loss and tau deposits seen only in neurons

- Anterior and posterior **Hypothalamus**
- Tegmentum of the **brainstem**
 - Laterodorsal tegmental area
 - Periaqueductal gray matter
 - Pedunculopontine nucleus
 - Magnocellular nucleus
 - Nucleus ambiguus



Basis Pontis

No other abnormal protein deposits (e.g beta-amyloid or alpha-synuclein)

No inflammatory infiltrates

(前頁)新規の神経病理所見

2例で神経病理所見を検討(慢性経過群・亜急性経過群の各1例)。

2例とも視床下部と脳幹被蓋(背外側被蓋、中心灰白質、脚橋核、大細胞核、疑核)で神経細胞脱落とタウ蛋白の沈着を認めた。

タウ蛋白凝集は神経細胞内のみにpretangle/neuropil threadの形で生じており、グリア細胞内での沈着は認めなかった。

ほかβアミロイドやαシヌクレインの沈着、炎症性変化は認めなかった。



これらの神経病理学的特徴より、IgLON5パラソムニアはPSP/CBDなどとは異なる新奇のタウオパチーであることが示唆された。

IgLON5 parasomnia

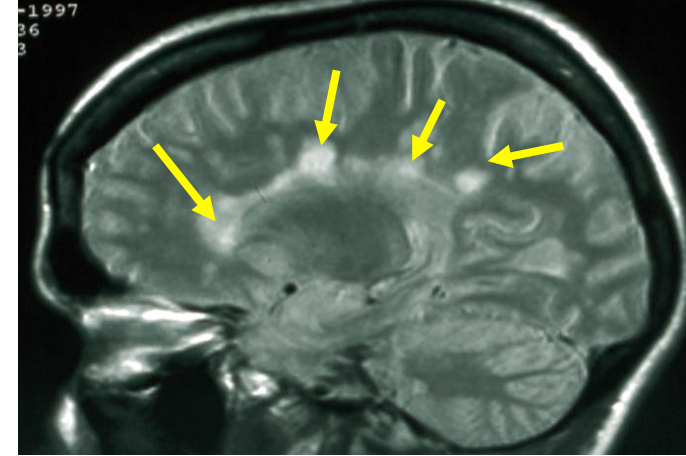
- ❑ A novel sleep disorder involving both nREM and REM sleep
- ❑ Obstructive sleep apnea / vocal cord palsy
- ❑ Other neurological symptoms (dysphagia, chorea, dysautonomia)
- ❑ Antibodies against a neuronal surface antigen (IgLON5)
- ❑ Neuronal loss and tau protein deposits in brainstem and hypothalamus

IgLON5パラソムニア(抗IgLON5抗体関連パラソムニア)のまとめ

- ❑ レム／ノンレム睡眠両方の異常をともなう新しい睡眠関連疾患
- ❑ 閉塞性無呼吸／声帯麻痺を呈する
- ❑ そのほか嚥下障害、舞踏運動、自律神経症状を呈する
- ❑ 神経細胞体表面の抗原(IgLON5)に対する抗体が関与する
- ❑ 病理学的に脳幹・視床下部の神経細胞脱落とタウ蛋白蓄積を認める

Multiple sclerosis

- Inflammatory autoimmune demyelinating disease of CNS (relapsing-remitting / chronic progressive)
- Multiple symptoms and signs (motor, sensitive, visual, etc)
- Sleep symptoms
 - RBD**
 - Narcoleptic phenotype**
 - Insomnia!!!!!!! (anxiety, depression, fatigue)**



多発性硬化症

- 中枢神経の炎症性・自己免疫性・脱髄性疾患（再発寛解／慢性進行）
- 病巣部位により多彩な症状を呈する（運動症状、体性感覚症状、視覚症状など）
- 睡眠関連症状（RBD, ナルコレプシー様症状、不安・うつ・倦怠感をともなう不眠）

RBD in MS is related to pontine demyelinating plaques



Sleep Medicine 3 (2002) 437–439

SLEEP
MEDICINE

www.elsevier.com/locate/sleep

Case report

Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis

Giuseppe Plazzi^{*}, Pasquale Montagna

Institute of Clinical Neurology, University of Bologna, Bologna, Italy.

Received 5 December 2001; received in revised form 29 January 2002; accepted 8 February 2002

*Plazzi G, et al.
Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis.
Sleep Med 2002;3:437-439*

REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis

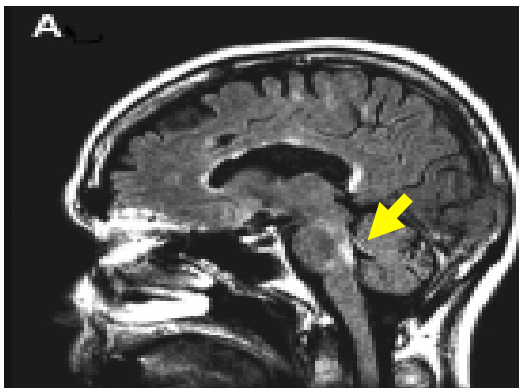
Maja Tippmann-Peikert, MD; Bradley F. Boeve, MD; and B. Mark Keegan, MD

REM sleep behavior disorder (RBD) is defined by loss of normal skeletal muscle atonia during REM sleep, resulting in excessive, often violent motor activity, frequently associated with dreaming.¹

RBD is typically a chronic disorder occurring idiopathically or accompanying neurologic disease, particularly the neurodegenerative synucleinopathies of Parkinson disease, multiple-system atrophy, and dementia with Lewy bodies.² Acute RBD may be associated with alcohol and psychoactive substance intoxication or withdrawal and structural brain lesions. The anatomic lesion site and time course of acute RBD are not well known. We report RBD arising following a severe attack of dorsal pontine demyelination from multiple sclerosis (MS).

April (2 of 2) 2006 NEUROLOGY 66 1277

*Tippmann-Peikert M, et al.
REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis.
Neurology 2006;66:1277-1279*



多発性硬化症では橋の脱髄病変でRBDを発症しうる

RBD in MS is related to pontine demyelinating plaques

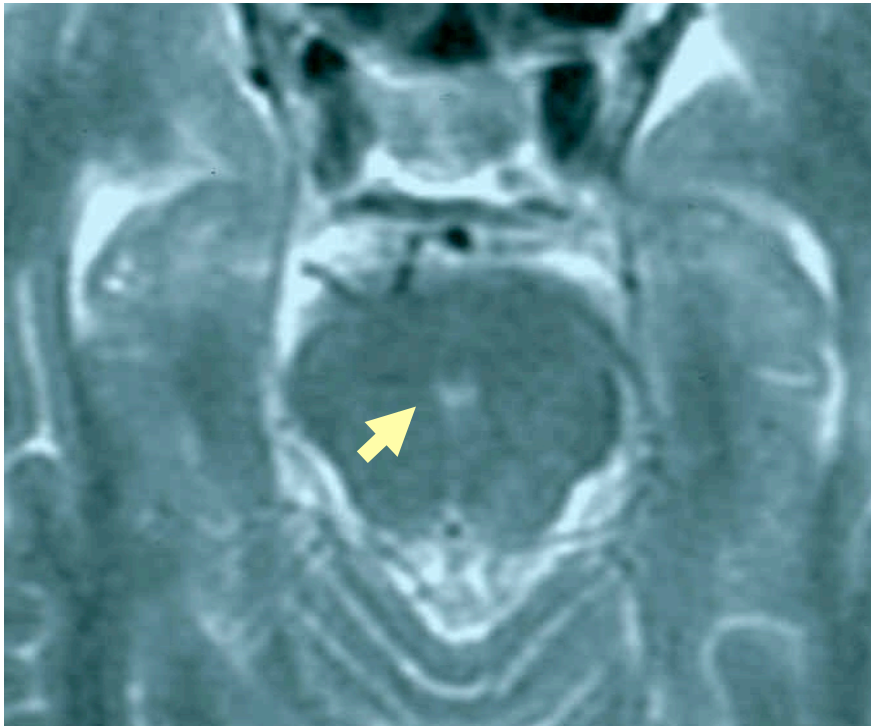
Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis

MJ Gómez-Choco, A Iranzo, Y Blanco, F Graus, J Santamaría and A Saiz

SHORT REPORT

Multiple Sclerosis 2007; 13: 805–808

多発性硬化症では橋の脱髄病変でRBDを発症しうる



Resemblances between narcolepsy and multiple sclerosis

- Autoimmune basis is suspected
- Associated with HLA DR2
- Affect young people
- Hypersomnia is common (not cataplexy)
- A few reported cases having both conditions

ナルコレプシーと多発性硬化症の類似点：

- 背景病態として自己免疫の関与が疑われる
- HLA-DR2が関連している可能性がある
- 若年に多い
- 過眠症状を呈する(情動脱力発作をのぞく)
- 両者を合併したとする報告例あり

Reversible Secondary narcolepsy in multiple sclerosis

JNeurol (2004) 251: 885–886
DOI 10.1007/s00415-004-0442-z

Yasunori Oka
Takashi Kanbayashi
Takahiro Mezaki
Kazumi Iseki
Jun Matsubayashi
Gaku Murakami
Masaru Matsui
Tetsuo Shimizu
Hiroschi Shibasaki

Low CSF hypocretin-1/
orexin-A associated with
hypersomnia secondary
to hypothalamic lesion
in a case of multiple
sclerosis

MS ATTACK

ACUTE EDS, NO CATAPLEXY
MSLT: SL 3/5 SOREMP
MRI: HYPOTHALAMIC DAMAGE
CSF HYPOCRETIN UNDETECTABLE

STEROIDS

EDS RESOLUTION
NORMAL MSLT
NORMAL MRI
CSF HYPOCRETIN 211 pg/mL

視床下部病変により過眠症状を呈した多発性硬化症:

- 発症直後: 急激な日中傾眠出現、情動脱力発作(-)、MSLTにてSOREM3/5回
MRIにて視床下部病変出現、髄液中オレキシン検出感度以下
- ステロイド後: 日中傾眠消失、MSLTにてSOREMなし、MRIにて視床下部病変消失
髄液中オレキシン 211pg/ml(正常)

Normal levels of cerebrospinal fluid hypocretin-1 and daytime sleepiness during attacks of relapsing-remitting multiple sclerosis and monosymptomatic optic neuritis

S Knudsen¹, PJ Jennum², K Korsholm³, SP Sheikh⁴, S Gammeltoft⁵ and JL Frederiksen⁶

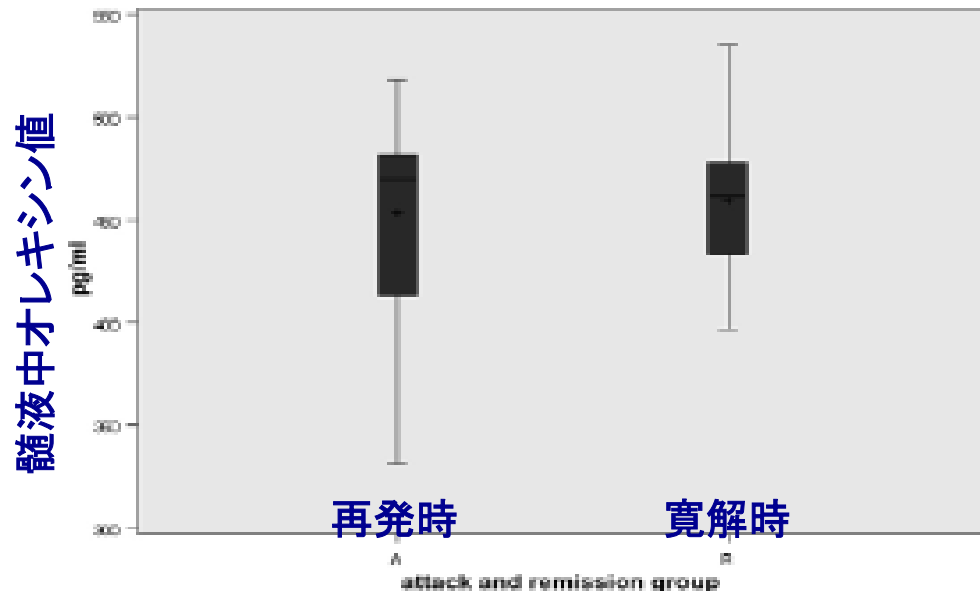


Figure 1 Mean levels of hcr-1 (pg/ml) in the cerebrospinal fluid of the attack group (A) and the remission group (R). A CSF hcr-1 level of 200 pg/ml or more is normal.

In MS patients without EDS and no lesions in the hypothalamus, CSF hypocretin is normal both during the attack and remission

日中の過度の眠気を呈さず、視床下部病変を欠く多発性硬化症患者では、髄液中オレキシン値は再発時も寛解時も正常であった。

Conclusions of REM sleep disorders in MS

- **Secondary RBD occurs in MS patients with demyelinating plaques in the pontine tegmentum**
- **Secondary narcolepsy occurs in patients with demyelinating plaques in the hypothalamus**

多発性硬化症で生じるレム睡眠関連症状のまとめ:

- 橋被蓋の脱髄病変で二次的にRBDが生じることがある
- 視床下部の脱髄病変で二次的にナルコレプシー症状が生じることがある