

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

精神科治療学 (2014.12) 36(3):306-311.

【精神科医が診る睡眠関連障害】REM睡眠行動障害

千葉 茂, 田村 義之

REM 睡眠行動障害

千葉 茂* 田村 義之*

抄録：REM 睡眠中に異常言動が現れる REM sleep behavior disorder (RBD) は、一般精神科医が周知すべき疾患の1つである。その有病率は約200人に1人で、初老期以降の男性に多い。RBD の診断のポイントは、RBD の異常言動が、REM 睡眠中に出現することが polysomnography (PSG) で証明されるか、REM 睡眠中に生じたと推定されること、および、PSG 記録において骨格筋活動の抑制を伴わない REM 睡眠がみられることである。最近、RBD が神経変性疾患の前駆症状である可能性が指摘されている。

精神科治療学 29(12) ; 1501-1507, 2014

Key words : sleep, REM sleep, parasomnia, polysomnography, epilepsy

I. はじめに

プライマリケアにおいて、睡眠中の異常言動はしばしば遭遇する症状である。しかし、その背景にはさまざまな疾患や病態生理が存在する。こうした異常言動の鑑別診断は容易ではなく、最終的には、当該のエピソード出現時のビデオ・ポリソムノグラフィ (V-PSG) 所見を確認しなければならないこともある。

睡眠中の異常言動にはいくつかの病態があるが、non-REM 睡眠から出現する疾患群と REM 睡眠から出現する疾患群に大別され、後者の群の1つに REM sleep behavior disorder (RBD)^{1,2)}がある。

本稿では、一般精神科医が知っておくべき RBD

のエッセンスを紹介するとともに、一般精神科臨床における診断・治療の基本を述べる。

II. RBD とは何か

—その概念—

1960年代、フランスの Jouvet らが、ネコの両側橋被蓋部を破壊すると REM 睡眠中に夢幻様状態 (夢の行動化) が出現することを報告した¹²⁾。この実験は、REM 睡眠中の骨格筋活動を抑制するシステムを破壊すると夢が行動となって現れることを示唆している。

その後、この RBD に類似する病態が、臨床でも出現しうることが明らかになった。すなわち、1986年、Schenck ら¹⁶⁾は、REM 睡眠期の夢体験に基づく異常言動を示した5症例 (男性4例、女性1例) を、REM 睡眠に関連する新たな睡眠時随伴症の一群として、RBD の概念を提唱した。

このように、RBD は、その臨床概念が実験モデルから始まった点できわめてユニークな疾患である。

REM sleep behavior disorder.

*旭川医科大学精神医学講座

〔〒078-8510 北海道旭川市緑ヶ丘東2条1-1-1〕

Shigeru Chiba, M.D., Ph.D. Yoshiyuki Tamura, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical University, 1-1-1, Higashi 2-jo, Midorigaoka, Asahikawa-shi, Hokkaido, 078-8510 Japan.

表1 RBDの診断基準 (ICSD-3) (文献2より引用・
改変, 筆者訳)

- A～Dのすべてを満たさなければならない。
- A. 睡眠中の発声や複雑な行動のエピソードが反復する。
- B. これらの言動が、REM睡眠中に出現することがPSGで証明されるか、夢が行動化したという病歴によってREM睡眠中に起きたと推定される。
- C. PSG記録においてRWAがみられる。
- D. この障害が、別の睡眠障害や精神疾患、薬物治療、物質使用では説明できない。

Ⅲ. 疫 学

一般人口や高齢者人口の有病率は0.38～0.5%と報告されていることから^{1,2)}、約200人に1人はRBDを有すると考えられる。RBDは、初老期以降に多く発症し(発症年齢は9～81歳, 平均52歳)¹⁷⁾、また、男性が8割以上を占めるという性差がある^{14,17)}。

Ⅳ. 診 断 基 準

夢見の睡眠であるREM睡眠では、睡眠ポリグラフィ (polysomnography : PSG) からわかるように骨格筋活動が抑制されており、夢体験が行動化しないようになっている。しかし、前述したSchenckら¹⁶⁾のRBD患者のPSG所見では、持続性 (tonic) あるいは相動性 (phasic) に骨格筋活動の上昇が観察された。

このPSGにおける特徴的所見は、現在、REM sleep without atonia (RWA) と呼称されており、RBDの診断基準においても重視されてきた。診断基準の歴史をみると、RBDの名称が登場したのは、1990年の睡眠障害国際分類 (ICSD) 第1版においてである。その後、第2版 (ICSD-2, 2005年)、第3版 (ICSD-3, 2014年) と改訂されるにつれて、診断基準は簡素化されるとともに、RWAの存在が重要となってきた。表1に、ICSD-3の診断基準を示す。

表2 症候性RBDの主な基礎疾患

慢性の症候性RBD

- Synucleinopathy
パーキンソン病
レビー小体型認知症
多系統萎縮症
- Tauopathy
進行性核上麻痺
アルツハイマー病
大脳基底核変性症
オリブ・橋・小脳変性症

その他

- ナルコレプシー
正常圧水頭症
Machado-Joseph病
筋萎縮性側索硬化症
Guillain-Barré症候群
辺縁系脳炎
Tourette症候群

急性の症候性RBD

- アルコール
カフェイン
中枢作用性薬物
(三環系抗うつ薬, モノアミンオキシダーゼ阻害薬,
SSRI, NaSSA, コリンエステラーゼ阻害薬など)

selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI ; noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA

Ⅴ. 臨床的特徴

1. 原因

RBDの原因は、原因不明の特発性RBD、および、基礎疾患がみられる症候性RBDに分類される。さらに、症候性は慢性と急性に分かれる^{2,8)}。表2に、症候性RBDの主な基礎疾患を示す。

なお、近年、RBD自体が何らかの神経変性疾患に先行して現れることが示唆されており、特発性RBDの存在に疑問が投げかけられている(後述)。

2. 臨床経過

急性のRBD以外は、特発性RBD、症候性RBDともに慢性・進行性の経過を辿り、自然寛解は稀である¹⁸⁾。RBDのエピソードは、REM睡眠の周

表3 RBD エピソードの具体的内容

①体動
要素的な四肢の動き
手指や上下肢の屈曲, 上肢の動き, など
複雑な動き
捜衣模床, 拍手をする, 殴る, 蹴る, 自転車を漕ぐ, 魚釣り, 起坐位をとるなど
起立・歩行
立ち上がる, 徘徊する, 走る
②発声
比較的明瞭な会話, 寝言, 叫び声
③開閉眼
エピソード中は閉眼していることが多い

期的出現に一致して一晩に1～数回出現するが、出現しやすい時刻は一定しない。1回のエピソードの持続時間も数分～数十分とばらつきがある。

3. RBD エピソードの内容

表3に、エピソード（異常言動など）の具体的内容を、体動、発声、および開閉眼の3点から要約した^{8,18)}。体動と発声は、合併してみられる場合も、いずれかだけがみられることもある。なお、RBDでは、咀嚼、摂食、飲水、性行為、失禁（排尿・排便）はみられない。

RBDの診療で重要なのは、RBDの異常言動が患者自身やベッドパートナーの受傷をもたらす可能性が高いことである。93例のRBD患者を検討した報告¹⁴⁾によれば、本人の32%が受傷しており、その主な内容には、皮下出血、裂傷、骨折、硬膜下血腫、頸椎損傷などであった。また、ベッドパートナーに対する暴力は64%にみられ¹⁴⁾、その内容は殴打や物品（花瓶や額縁のこともある）の投げつけが多いが、首の絞扼、殺害などがみられることもある^{13,14)}。

4. エピソード中の刺激に対する反応

患者は、エピソード中には異常なREM睡眠の状態に置かれているが、話かけると容易に覚醒に至る^{5,18)}。また、患者が激しい体動を示すことによって身体が周囲の物品などに衝突して痛み刺激を受けた場合にも容易に覚醒する。このように、エピソード中の刺激に対する覚醒のしやすさは

RBDの特徴であり、non-REM睡眠に関連する睡眠時随伴症やせん妄、てんかんの複雑部分発作などでは決してみられない^{5,18)}。

5. RBD エピソード直前の夢内容

RBDエピソード直前には、夢を見ていることが多い^{5,18)}。その内容は、恐怖や怒りに満ちた悪夢が多く、楽しい夢や快い夢は稀である。悪夢の具体的内容としては、「職場スタッフと口論していた」、「泥棒と殴り合っていた」、「誰かに追いかけていた」、「熊が襲ってきたので格闘していた」などの陳述が聞かれる。このような悪夢の内容に関連して、激しい情動・行動、叫び声が現れる。ただし、まったく夢内容を伴わないRBDエピソードも稀にある。

VI. RBDの病態生理

—なぜ夢が行動化するのか—

正常なREM睡眠で起こる骨格筋活動の抑制（atonia）をもたらす神経系は、青斑核およびその周辺諸核（前青斑核、背外側下核）から延髄大細胞網様核への運動抑制系である。RBDでは、この神経系が障害されるため、atoniaが認められなくなる。すなわち、RBDでは、青斑核とその周辺諸核における器質的障害（神経変性疾患、脳血管障害、脳腫瘍など）あるいは機能的障害（薬剤など）によって、REM睡眠時に脊髄前核の運動ニューロンが抑制されず、夢体験が行動化すると考えられる^{3,18)}。

このほかに、RBDの発現には、大脳辺縁系の器質的障害や、心理社会的要因（対人関係や心理的ストレスなど）も関与していることが多くの臨床報告で示唆されている¹⁸⁾。RBDが精神的ストレスの軽減によってRBDエピソードが消失しても、RWAの出現率に変化がみられない場合があることから、RWAはRBDエピソードの準備状態を形成することが推定される。

最近、動物実験によって、①橋背外側下神経核からの下行性グルタミン酸神経入力が障害されること、および、②その興奮性入力を受ける延髄大細胞網様核のGABA／グルタミン酸神経が障害

されること（このために脊髄前核運動ニューロンへの運動抑制が障害される）によって、RWAが出現することが示唆されている^{9,10)}。一方、上行性グルタミン酸神経入力によって大脳皮質が興奮して脊髄への活動が起こることが知られている。これも、脊髄前核運動ニューロンの脱抑制と相まって、行動化をさらに促進することにつながると思われる。

Ⅶ. 特発性 RBD は存在するのか

RBD は、synucleinopathy（パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症など）や tauopathy などの神経変性疾患の合併症として出現するだけでなく（症候性 RBD）、これらの発症に先行して、すなわち、あたかも特発性 RBD として出現する可能性が指摘されている。

特発性 RBD を呈する患者を詳細にみると、synucleinopathy の生物学的特徴がすでに認められることも指摘されている。

たとえば、RBD 患者では、パーキンソン病などと同様に¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィでの心臓への集積低下や、SPECT を用いた脳機能画像研究では線条体におけるシナプス前ドパミントランスポーター結合の低下が認められる^{6,11)}。特発性 RBD の剖検脳において、青斑核や黒質にレビー小体の出現と神経細胞の脱落といった脳幹の病理学的変化がすでに出現していることが指摘されている¹⁰⁾。パーキンソン病の病理学的進展は、迷走神経背側核から橋の青斑核、さらに中脳黒質へ上行すると考えられており⁴⁾、黒質の神経細胞脱落によるパーキンソン病の運動症状が出現する前に、より下部脳幹（橋被蓋部）の神経変性が生じることによって、前駆症状としての RBD が出現すると考えられる³⁾。

最近の報告によれば、特発性 RBD が発症してから約20年後に synucleinopathy に移行した率は80%を超えている⁷⁾。

特発性 RBD 患者では synucleinopathy 患者で見られるような嗅覚機能低下、色覚機能低下、軽度認知機能低下、脳波の徐波化が高率にみられることも報告されている¹⁵⁾。

以上を要約すると、特発性 RBD が神経変性疾患に先行する可能性は高いと考えられることから、今後は RBD の早期診断・早期治療がますます重要となる。

Ⅷ. RBD の鑑別診断

RBD エピソードは、夜間の異常言動をきたす様々な疾患と鑑別されるべきである。これらの疾患は司法精神医学と関連することもしばしばあるため、診療に携わる医師に責任が生じることもある。

表4に主要な疾患との鑑別点を要約した⁵⁾。表4の6疾患のうち、左側3疾患は、non-REM 睡眠から起こるものである。これに対して、右側の3つのうち、悪夢障害と RBD は REM 睡眠だけから起こる疾患であり、てんかんは REM 睡眠からも起こりうる疾患である。V-PSG 所見は専門的な医療機関しか施行できないが、第一線の一般精神科医も、得られる所見を理解しておくべきである。

本稿では紙数に制限もあるため、鑑別点の詳細は拙論^{5,18)}を参照されたい。一般精神科医として、外来面接では以下の点を確認すべきである。

- 1) 呼名などの外的刺激に対する反応はどうか。RBD と悪夢障害では、迅速に覚醒する。
- 2) 行動エピソードの内容を詳しく聴取する。自覚症状や行動パターンが常同的なのはてんかん発作（複雑部分発作）である。なお、RBD では、前述したように、咀嚼、摂食、飲水、性行為、失禁（排尿・排便）はみられない。
- 3) 四肢のけいれんの既往はあるか。既往があれば、てんかんを疑う。

Ⅸ. RBD の治療

1. 薬物療法

ベンゾジアゼピン系薬物である clonazepam が第1選択薬である（0.5～2mg を就寝前に投与）。その有効性は、87～90%と高い¹⁸⁾。その作用機序は不明であるが、RWA を抑制するのではなく、運動を駆動する神経機構に対して抑制的に作用す

表4 睡眠時の異常言動を示す主な疾患と鑑別診断 (文献5より引用)

	錯乱性覚醒	睡眠時遊行症	睡眠時驚愕症	悪夢障害	REM睡眠 行動障害	てんかん (複雑部分発作)
発症年齢	5歳未満	8~12歳	不定	不定	初老期以降	不定
主症状	錯乱	徘徊	叫び声・恐怖	不安・恐怖に 満ちた悪夢	寝言, 徘徊, さまざまな行動	口部・行動・ 歩行自動症
暴力的行動	±	±	±	-	+	±
徘徊	-	+	±	-	+	±
叫び声・恐怖	-	-	+	-	+	±
外傷	±	±	±	-	+	+
尿失禁	-	-	-	-	-	±
PSG (発症時)	non-REM睡眠 とくに段階3/4 [1夜の前半]	non-REM睡眠 段階3/4 [1夜の前半]	non-REM睡眠 段階3/4 [1夜の前半]	REM睡眠 [1夜の後半]	REM睡眠 [1夜の後半]	non-REM睡眠 稀にREM睡眠 [1夜の入眠期 と覚醒前1~ 2時間]
PSG (発症中)	徐波活動	徐波群発後 低振幅速波	覚醒時, アルファ波類似	覚醒パタン	骨格筋活動が 亢進したREM 睡眠	てんかん原焦 点からの発作 発射
刺激による覚醒	困難	困難	困難	速やか	速やか	困難

ることが推定されている¹⁸⁾。本剤は、他のベンゾジアゼピン系睡眠薬と同様に、合併する閉塞性睡眠時無呼吸症候群を悪化させる可能性があることに注意すべきである。

本邦では認可されていない melatonin は、海外では第2選択薬として使用されている (3~12mgを就寝前30分に投与)。その有効性は71~83%と比較的高いが、RWA抑制効果は低い。

このほか、ドパミン (D2, D3) アゴニストである pramipexole やアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である donepezil が有効であった症例が報告されているが、いずれの薬剤についてもその作用機序は明らかではない¹⁸⁾。

2. 非薬物療法

症例によっては、心理社会的ストレスが悪夢やRBDの発症・増悪に関与していることがある¹⁸⁾。そのような場合には、薬物療法とともに環境調整あるいは支持的療法を行う。前述したように、RBDエピソードの異常行動が患者自身およびベッドパートナーの受傷につながる事が稀でないため、防止策として寝室に危険物や障害物を置かない、床にマットを敷くなど、室内の環境調整が必須である¹⁸⁾。

X. 症例提示

最後に、RBDのまとめとしてRBDの自験例1例を提示する。

〔症例〕82歳、女性

主訴：睡眠中の異常言動。

診断名：RBD

既往歴：高血圧症 (79歳より)、左側膝関節症 (80歳より)。

現病歴：80歳時、就寝中に大声を出す異常行動が認められた。症状は徐々に増悪し、ベッドから転落することがあった。上記症状は夢内容 (誰かに追いかけるなど) に一致して出現していた。82歳時、近医を家族とともに受診した際に当科が紹介された。

初診時現症、検査結果：当科初診時、意識は清明で、身なりや礼節は保たれていた。知的障害もなかった。神経学的検査、血液一般生化学検査、心電図検査、胸部X線検査、聴性脳幹反応に特記すべき異常はなかった。

通常脳波検査：異常所見なし。

頭部MRI：両側放線冠や基底核、視床、左大

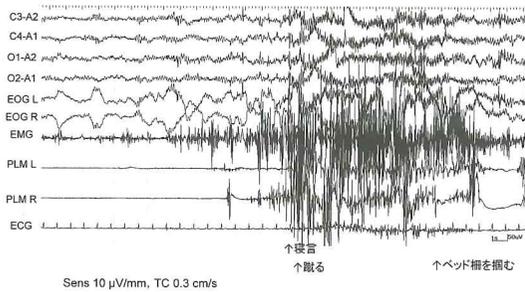


図1 本症例のRBDエピソード(粗大な四肢の動き)出現時のRWA

モニターは上から、脳波(C3, C4, O1, O2), 眼球運動(EOGL, EOGR), 頤筋筋電図(EMG), 前脛骨筋筋電図(PLML, PLMR), 心電図(ECG)である。REM睡眠であるが、蹴る、ベッド柵を掴むなどの四肢の動きとともに、筋活動の抑制を伴わない特異なRWAがみられる。

脳脚に血管腔拡大や陳旧性小梗塞が認められた。

V-PSG: 第2夜の睡眠構造と睡眠変数を図1に示す。覚醒段階の増加, 睡眠段階1・2の増加, 睡眠段階3/4の消失, REM睡眠期の減少(RWAの増加)などによって, 睡眠構造の質的低下が認められる。また, 本症例では1夜でRBDエピソードが25回認められた。その内訳は, 軽微な四肢の動き(22回), 発声を伴う粗大な四肢の動き(2回), 発声を伴う離床しようとする動き(1回)であった。なお, 患者は抑制帯によって離床できない状態で検査されていた。図1に, 本症例のRBDエピソード(粗大な四肢の動き)出現時のRWAを示す。

治療: 第4病日にclonazepam 0.5mg/日を内服した当日にV-PSGを施行した結果, RBDエピソードの回数が著明に減少するとともにRWAが73%から17%に減少した。その後, 投薬開始49日目においても, 稀に寝言が聞かれるが目立ったRBDエピソードは消失した状態が続いている。

本症例の要約: 本症例は, V-PSGにおいて明らかなRWAが確認され, また, ICSD-3の診断基準の全項目を満たしたことから, RBDと診断された。本症例のRBD発現の背景に, 高齢, 高血圧, 大脳脚における陳旧性小梗塞という要因が存在している。特に, 大脳脚病変の存在は重要で

ある。治療としては, clonazepam内服が有効であった。

文 献

- 1) American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual, 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2005.
- 2) American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2014.
- 3) Boeve, B.F., Silber, M.H., Saper, C.B. et al.: Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130; 2770-2788, 2007.
- 4) Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U. et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 24; 197-211, 2003.
- 5) 千葉茂: 睡眠時随伴症をめぐって. *日本医事新報*, 4521; 54-59, 2010.
- 6) Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S. et al.: Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*, 123; 1155-1160, 2000.
- 7) Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E. et al.: Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol.*, 12; 443-453, 2013.
- 8) 金野倫子, 内山真: レム睡眠行動障害. *日本臨床*, 71 (増刊号5); 438-447, 2013.
- 9) Luppi, P.H., Clément, O., Sapin, E. et al.: The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med. Rev.*, 15; 153-163, 2011.
- 10) Luppi, P.H., Clément, O., Valencia Garcia, S. et al.: New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid and glycine. *Sleep Med.*, 14; 714-718, 2013.
- 11) Miyamoto, T., Miyamoto, M., Inoue, Y. et al.: Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 67; 2236-2238, 2006.
- 12) Monplaisir, J., Gagnon, J-F., Postuma, R.B. et al.:

- REM sleep parasomnias. In : (eds.), Montagna, P. and Chokroverty, S. Handbook of Clinical Neurology, Vol.99 (3rd series), Sleep Disorders, Part 2. Elsevier B.V., Amsterdam, p.869-882, 2011.
- 13) 野沢胤美 : レム睡眠行動異常症. 臨床精神医学, 43 ; 1025-1032, 2014.
 - 14) Olson, E.J., Boeve, B.F. and Silber, M.H. : Rapid eye movement sleep behaviour disorder : demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, 123 ; 331-339, 2000.
 - 15) Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M. et al. : Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann. Neurol.*, 69 ; 811-818, 2011.
 - 16) Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Ettinger, M.G. et al. : Chronic behavioral disorders of human REM sleep : a new category of parasomnia. *Sleep*, 9 ; 293-308, 1986.
 - 17) Schenck, C.H. and Mahowald, M.W. : REM sleep behavior disorder : clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in sleep. *Sleep*, 25 ; 120-138, 2002.
 - 18) 田村義之, 千葉茂 : レム睡眠行動障害. 月刊臨床と研究, 89 ; 755-760, 2012.
 - 19) 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.