

第 103 回日本精神神経学会総会

専門医のための特別講座

睡眠覚醒障害の概念と病態の理解

堀 口 淳 (島根大学医学部精神医学講座)

A. 非器質性不眠症

I. 疾患 (障害) の概念と病態の理解

1) 操作的診断基準による疾患分類の問題点

ICD-10 では器質性睡眠障害を G 47, 非器質性睡眠障害を F 51 に分類し 2 項にまたがる煩雑あるいは不整合な分類となっている。すなわち①第 VI 章 神経系の疾患 (G 00-G 99) のうちの G 47 睡眠障害が器質性睡眠障害であり, G 47.2 睡眠・覚醒スケジュール障害, G 47.3 睡眠時無呼吸, G 47.4 ナルコレプシーおよびカタプレキシーがあり, F 51 非器質性睡眠障害の中に, F 51.0 非器質性不眠症, F 51.1 非器質性過眠症, F 51.2 非器質性睡眠・覚醒スケジュール障害, F 51.3 睡眠時遊行症, F 51.4 睡眠時驚愕, F 51.5 悪夢, F 51.8 他の非器質性睡眠障害, F 51.9 非器質性睡眠障害, 特定不能のもの, がある。

2) 正常睡眠の生理・生化学 (表 1)

正常睡眠の生理, 生化学的研究には睡眠覚醒機構に関する 2 つの学説があり, その第一は神経学説, すなわち神経活動によるとする機構である。第二は液性学説であり, それは体内で生成される睡眠物質による機構とされ, 長時間断眠させたイヌの液性物質 (脳脊髄液, 血清, 脳組織の抽出物) を健康なイヌの脳内に投与すると睡眠が誘発されることが 1900 年初頭に発見され, その後睡眠誘発或いは維持させる内因性物質 (睡眠物質) の探求が精力的になされ, 特にプロスタグランジ

ンのうち PGD 2 は睡眠促進作用 (作用部位は吻側前頭基底部?) を, また PGE 2 は覚醒促進作用 (ヒスタミン神経系の活性化?) を有することが報告された。その他の睡眠物質候補として, 各種のサイトカイン, デルタ睡眠誘発ペプチド (DSIP), ムラミルペプチド (細菌由来), ウリジン, 酸化型グルタチオンなどが報告された。またたとえば病原菌感染後の回復過程で発熱と睡眠過剰が起こるが, これは生体防御および免疫応答と解釈できる可能性があり, すなわち感染が引き金となってマクロファージから分泌された IL-1 は, 一方では T 細胞に作用して免疫反応を活性化し, 他方では脳に作用して発熱や深いノンレム睡眠などの生理現象を引き起こしている可能性などが現在でも活発に論議されるようになった。

3) 睡眠とホルモン (表 2, 3)

ホルモン分泌活動には睡眠に直接関係して増加または減少する睡眠依存性 (sleep dependence) と睡眠の直接の影響は受けない固有の概日リズム性とがある。大多数のホルモンは両方の性質を有する

成長ホルモンは 1 日のうち徐波睡眠期に最大の分泌亢進があり, 睡眠依存性が強く, さらにこの徐波睡眠の最初の出現が成長ホルモン分泌のトリIGGER となっている。またベンゾジアゼピン系薬物は徐波睡眠量を減少させるが, この睡眠中の成長ホルモンの分泌量には影響しない。徐波睡眠断眠すると成長ホルモンは抑制される。この睡眠時

表1 正常睡眠の生理, 生化学 (睡眠覚醒機構の2学説)

1. 神経学説 (神経活動によるとする)
2. 液性学説 (体内で生成される睡眠物質による)
長時間断眠させたイヌの液性物質 (脳脊髄液, 血清, 脳組織の抽出物)
→健康なイヌの脳内に投与→睡眠誘発! (1900年初頭)
→睡眠誘発或いは維持させる内因性物質 (睡眠物質) の探求
特にプロスタグランジン (P)
PGD 2: 睡眠促進作用 (作用部位は吻側前頭基底部?)
PGE 2: 覚醒促進作用 (ヒスタミン神経系の活性化?)

表2 睡眠とホルモン

1. 睡眠依存性の分泌
睡眠に関連して増加または減少する
2. 概日リズム依存性の分泌
睡眠の直接の影響は受けない固有の分泌

表4 睡眠を引き起こす2つのメカニズム

1. 恒常性維持機構
睡眠不足
→覚醒中に睡眠 (促進) 物質がたまる
→睡眠が誘発される
すなわち時刻と無関係に覚醒時間 (睡眠不足の度合い) で規定される
2. 体内時計機構
「睡眠不足がなくとも, 夜眠くなる」
→時刻依存性の機構
洞窟や隔離実験室で生活させると約25時間周期の睡眠覚醒リズムになる

表3 ヒトホルモン分泌の睡眠依存性と概日依存性

	睡眠依存性	概日依存性
成長ホルモン	強い	わずか
プロラクチン	強い	わずか
コルチゾール	弱い	強い
メラトニン	ない	強い

の成長ホルモン分泌はセロトニン作動系薬物の投与で抑制され, アセチルコリン作動系薬物の投与で促進されるが, ドパミン作動系の投与には影響されない。

プロラクチン分泌は睡眠時に亢進する。睡眠の後半に向かって上昇する。覚醒と共に低下する。

コルチゾールは睡眠初期に最低となり, 朝覚醒時に最高となる概日リズムを示す。

メラトニン分泌は夜間に増加する概日リズムを示し, 夜間断眠中でも分泌は亢進し, 反対に昼寝中には分泌増加は起こらず, 睡眠依存性はない。脳の睡眠中枢に作用して, 睡眠を引き起こす。メラトニン分泌は明暗サイクルで調節され, 明期で抑制され, 暗期で促進される。ヒトの夜間分泌亢進は 500 lx 以下の光では抑制されないが, 2500 lx 以上の高照度では抑制される。レム睡眠期にはすべてのホルモン分泌が低下する。

4) 睡眠を引き起こす2つのメカニズム (表4) 睡眠を引き起こすメカニズムには2つの機構が考えられており, その第一は恒常性維持機構である。恒常性維持機構とは時刻と無関係に覚醒時間 (睡眠不足の度合い) で規定される機構であり, すなわち睡眠不足が原因で覚醒中に睡眠 (促進) 物質がたまり, 睡眠が誘発される性質のものである。他の1つは体内時計機構であり, これは時刻依存性の機構であって, すなわち睡眠不足とは無関係に夜眠になるといった性質のものである。洞窟や隔離実験室で生活させると約25時間周期の睡眠覚醒リズムになる。

5) 体内時計 internal clock (生物時計 biological clock, 生理時計 physiological clock) 体内時計とは, 昼夜変化や季節変動などの周期的に変化する地球環境に生物が適応する過程で進化した, 約24時間周期の内因性振動 circadian rhythm を発振する視床下部の視交叉上核にある

表5 ナルコレプシーの疫学

<ul style="list-style-type: none"> ・大部分は孤発例で性差はない ・4.3～7.44%に家族内発症がみられる ・10歳代の発症が多い ・有病率は欧米では0.02～0.04%，わが国では0.16～0.59%

生物機能に周期性（生物リズム biological rhythm）を与えて環境周期に同調させる機構である。ここには網膜から視神経が分布している。その機構には複数の遺伝子（時計遺伝子 clock gene）が関与していると考えられており、時計遺伝子のノックアウト動物は恒常条件下でリズムが消失する

体内時計が刻むリズムは、隔離環境では約25時間の周期である。1日24時間周期の昼夜リズムとのズレは、様々な外的刺激（同調因子）が修復している。同調因子には食事や運動などの社会的因子と、光同調とがある。同調因子に同調して体内時計が刻む24時間に近い周期は「ほぼ（circa）1日（dies）のリズム」（circadian rhythm）」と名付けられた¹¹⁾。

セロトニンは視床下部の視交叉上核にも密集して存在し、同部位に存在するVIP（Vasoactive Intestinal Polypeptide）やバゾプレッシンなどの神経ペプチドと協調して、網膜よりの光刺激を調節し、生体リズムを形成している。

B. ナルコレプシー

I. 概念

1) 疫学（表5）

ナルコレプシーは睡眠発作、情動脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚の4症候を主症状とする原因不明の疾患である。多くは孤発例で性差はない。4.3～7.44%に家族内発症がみられる。10歳代の発症が多い。有病率は欧米では0.02～0.04%，わが国では0.16～0.59%との報告がある。

2) 症状

睡眠発作は日中の耐え難い眠気や居眠りの繰り返しとして現れ、持続時間は通常は10～20分程

度である。この睡眠発作中の脳波はノンレム睡眠である。しかしこの睡眠発作の発現機序は不明である。著者が経験した患者には、学校の先生である本人が人前での講義中に眠ってしまったり、外科医の患者で手術中に居眠りした例など、睡眠発作は到底考えられない重要な場面でも発現する。

情動脱力発作は、身体の一部の随意筋の緊張が低下し、脱力感だけでなく、急に握ったものを落としたり、下顎が垂れ下がったり、舌が回らずしゃべれなくなったり、膝がガクンとなったり、ひどいと倒れ込んだりする。持続は数秒間から数分以内が一般的であって、意識障害はない。急に脅かされたり、テレビを見ていて笑ったり、泣いたりしたときなど情動変化の際にみられやすいので、「情動」脱力発作と表現される。

睡眠麻痺とはいわゆる「金縛り体験」で、入眠時やときに起眠時に出現する一過性の全身の筋肉の脱力ないし弛緩した状態のことである。患者は声も出せず、体や手足を動かさない「金縛り」状態となり、恐怖体験として語られることが多い。この睡眠麻痺は生理的にもみられ、著者の大学で毎週ポリクリに回ってくる5人前後の医学生のうち大抵1人はこの体験があり、著者自身も学生時代に数回体験した記憶がある。持続はせいぜい数分間以内であり、自然に回復する。

入眠時幻覚は入眠時に体験される幻覚症状であり、大抵は幻視である。人影や動物が枕元や足元に立っているように見えたり、動いて見えたりするもので、大抵はモノクロだが、ときに色彩鮮やかなヒト（赤ちゃん、泥棒、お化け、死んだはずの友人など）や動物（ライオン、パンダ、イヌ、猫など）や物体（黒い玉、性器など）の幻視が出現する。患者は恐怖のあまり大声で叫ぼうとしても、同時に上述した睡眠麻痺とともにこの入眠時幻覚が体験されるので、声も出せず、動けぬままである。著者はこの体験も経験したので生理的にもみられるとは断言できないが、その可能性はある。大量飲酒した夜間の途中覚醒時にもみられるようである。このように睡眠麻痺と入眠時幻覚は入眠期のレム睡眠期にみられやすく、その時期に

表6 ナルコレプシーの病態 (1)

1. 覚醒時脳波は正常である
2. 入眠直後にレム睡眠が現れることが多い (sleep onset REM period: SOREMP)
3. HLA (ヒト白血球抗原) のタイピングでは日本人のナルコレプシーでは DR 2 がほぼ 100 % で陽性である

表7 ナルコレプシーの病態 (2)

- ・常染色体劣性遺伝のイヌのナルコレプシーではオレキシン orexin (ヒポクレチン) 受容体の機能欠損がある
- ・オレキシンは外側視床下野のブドウ糖感受性ニューロンが主として産生しているアミノ酸
- ・オレキシンは空腹物質あるいは覚醒物質としての作用を有する
- ・オレキシンの遺伝子をノックアウトしたマウスがナルコレプシーと同様の睡眠発作と脱力発作とを呈する
- ・ヒトのナルコレプシー患者では大多数が髄液オレキシン濃度が測定限界以下の低値である
- ・ナルコレプシー患者の死後脳では視床下部のオレキシン細胞が脱落している
- ・以上から視床下部にあるオレキシン神経が自己免疫機序で脱落し、機能不全となることが原因である可能性

同時に出現する人が多いようであるが、それぞれが単独で発現する場合もある。

II. 病態 (表6, 7)

情動脱力発作と睡眠麻痺および入眠時幻覚はレム睡眠の質の異常やレム睡眠の部分症候との関連があるので、ナルコレプシーのレム関連症状とも言われる。つまり、情動脱力発作は正常なレム睡眠期でみられる筋緊張の低下が日中覚醒期でも強い情動体験が契機となって漏れ出てみられるものかもしれないし、睡眠麻痺もレム睡眠期にたまたま覚醒し筋緊張の低下が残遺した状態の可能性があり、入眠時幻覚も夢とレム睡眠との関連で説明できる可能性が強いのである。

患者の覚醒時の脳波は正常であるが、診断基準にもあるように、入眠直後にレム睡眠が現れることが多い (sleep onset REM period: SOREMP)。

表8 睡眠呼吸障害の疫学

- ・睡眠呼吸障害とは睡眠に関連して生じる呼吸障害の総称で、有病率は一般人口の1%以上で中年期に多い
- ・睡眠時無呼吸症候群は睡眠呼吸障害の代表的な疾患
- ・睡眠時無呼吸症候群の男女比は約8:1で圧倒的に男性に多い
- ・睡眠時無呼吸症候群は過眠を来す疾患のうち最頻度のもので成人では1~5%の有病率といわれている

EMp)。また補助的な診断として HLA (ヒト白血球抗原) のタイピングを行うと、日本人のナルコレプシーでは DR 2 がほぼ 100 % で陽性であり、病因や病態との関連性が示唆される。

最近、常染色体劣性遺伝のイヌのナルコレプシーでは、神経ペプチドの一種であるオレキシン orexin (ヒポクレチン) 受容体の機能欠損があることが判明し、またオレキシンの遺伝子をノックアウトしたマウスがナルコレプシーと同様の睡眠発作と脱力発作とを呈することも解明された⁵⁾。さらにヒトのナルコレプシー患者では大多数が髄液オレキシン濃度が測定限界以下の低値であることや、ナルコレプシー患者の死後脳を用いた検討から、視床下部のオレキシン細胞が脱落していることまで発見された。上述した組織適合抗原 HLADR 2 の陽性率等の結果から、ナルコレプシーの病態は視床下部にあるオレキシン神経が自己免疫機序で脱落し、機能不全となることが原因である可能性が指摘されている。オレキシンは外側視床下野 (lateral hypothalamic area) ブドウ糖感受性ニューロンが主として産生しているアミノ酸であり、空腹物質として、また覚醒物質としての作用を有することが知られている。

C. 睡眠時無呼吸症候群

I. 概念

1) 疫学 (表8)

睡眠時無呼吸症候群は睡眠呼吸障害の代表的な疾患である。睡眠呼吸障害とは睡眠に関連して生じる呼吸障害の総称であり、有病率は一般人口の

表9 睡眠時無呼吸症候群の病態

- ・閉塞型，中枢型，混合型の3種類に分類
- ・大部分は閉塞型であり，肥満やアデノイド・扁桃肥大あるいは鼻閉など，何らかの原因で上気道が狭く閉塞傾向
- ・睡眠時には上気道の拡張筋群の緊張が低下する
- ・低呼吸や無呼吸の繰り返しや激しいいびきを来す
- ・低酸素血症や高二酸化炭素血症を来す
- ・胸腔内圧が低下する
- ・息苦しさや中途覚醒がみられる
- ・頻回の覚醒反応の繰り返し
- ・徐波睡眠が減少し，睡眠が分断され，総睡眠時間が減少する
- ・日中の眠気や居眠り，注意・集中力の低下，頭重や頭痛などがみられる
- ・作業能率が低下，交通事故など
- ・高血圧症や心不全，不整脈，虚血性心疾患などの合併

1%以上とされ，中年期に多いとされている。そのうち睡眠時無呼吸症候群は男女比は約8:1で圧倒的に男性に多い。過眠を来す疾患のうち最頻度のものであり，成人では1~5%の有病率といわれている。

2) 症状

睡眠時無呼吸症候群とは睡眠中に限って，10秒以上の呼吸停止（無呼吸）が睡眠中に繰り返し出現し，患者は息苦しさや中途覚醒などを来し，睡眠が障害される病態をいう。通常は1時間当たり生じる無呼吸回数（無呼吸指数）が5回以上の場合を本症と診断する。睡眠時無呼吸にはこの無呼吸中にも呼吸運動が持続する場合を閉塞型とし，呼吸運動が停止するものを中枢型，中枢型から始まり閉塞型に移行するものを混合型という。

II. 病態 (表9)

一般的に本症は閉塞型，中枢型，混合型の3種類に分類する。大部分は閉塞型であり，肥満やアデノイド・扁桃肥大あるいは鼻閉など，何らかの原因で上気道が狭く閉塞的なために，睡眠時に上気道の拡張筋群の緊張が低下すると咽頭が閉塞ないし部分閉塞し，低呼吸や無呼吸の繰り返しや激

表10 むずむず脚症候群の疫学

- ・一般人口における RLS の有病率は3~15%と幅があり，およそ3%程度
- ・頻度の高い不眠症といえる
- ・女性や高齢者に多い
- ・最近の我々の在宅高齢者8,900人を対象とした研究では，有病率は0.85%
- ・不眠症患者の12.2%，全過眠症患者の3.5%
- ・稀には10歳以下での発症例の報告がある

しいいびきをきたすようになる。この状態が続くと低酸素血症や高二酸化炭素血症を来し，胸腔内圧が低下するので，次第に脳波上の僅かな覚醒反応や徐々には息苦しさや中途覚醒がみられてしまう。患者は頻回の覚醒反応の繰り返しのために徐波睡眠が減少し，睡眠が分断され，総睡眠時間が減少する。これらの結果，日中の眠気や居眠り，注意・集中力の低下あるいは頭重や頭痛などがみられ，作業能率が低下したり，交通事故の原因となったり，また抑うつ的となったりする。

かような睡眠呼吸障害が長年継続してみられると，様々な循環器系の合併症が問題となってくる。たとえば高血圧症や心不全，不整脈，虚血性心疾患などである。また反対に高血圧症などの循環器系の身体疾患の患者では，睡眠呼吸障害を有する場合が多い。

D. むずむず脚症候群 (レストレスレッグズ症候群; restless legs syndrome: RLS)

I. 概念

1) 疫学 (表10)

一般人口における RLS の有病率は，主に欧米諸国でのいくつかのデータによれば3~15%と幅があるが，およそ3%程度と考えてよい。国際診断基準を用いて綿密に標準化された研究は少ない。アジア人を対象としたシンガポールでの調査では有病率は1%未満であった。全体的には頻度の高い不眠症といえ，また女性や高齢者に多いようである。最近の我々の在宅高齢者8,900人を対象とした研究では，有病率は0.85%であった⁶⁾。

表11 むずむず脚症候群の病態

-
1. パーキンソン病や抗精神病薬服用中の患者で出現頻度が高い
 2. 特発性の RLS には L-DOPA 製剤やドパミン作動薬の投与が有効である
→ 錐体外路障害の一亜型?
 3. 鉄欠乏性貧血の患者では出現しやすい
 4. 鉄剤による治療で貧血が改善すれば本症状も改善する
 5. 鉄欠乏性貧血のない RLA でも鉄剤の投与が有効な例がある
 6. 生化学的に鉄はドパミン生成時に必要なチロシン水酸化酵素の補酵素
→ 「鉄-ドパミン仮説」?
 7. 血清中と脳脊髄液中の鉄濃度との間に解離がある (著者ら: Sleep Res, 2005)
→ 血清中の鉄が脳内に移行しにくい血液脳関門の異常?
-

不眠症患者の 12.2%, 全過眠症患者の 3.5% に存在する。RLS は、稀には 10 歳以下での発症例の報告があるが、多くは成人期以降に発症する。

2) 症状

RLS は主に就床時や中途覚醒時に両下肢、特に腓腹筋深部や足底部に“むずむず感”, “火照り感”, “蟻走感”などと表現される異常感覚 (本来的刺激なしで起こるので dysesthesia である) が現われ, そのために著しい入眠困難や中途覚醒からの再入眠困難などの睡眠障害と強い焦燥感とがみられるものである。わが国では「むずむず脚症候群」とか「下肢不安定症候群」などと邦訳されている。稀に“痛み”を訴える例もある。この異常感覚は通常は皮膚表層よりも筋肉内や骨といった深部に自覚され, 大抵は両側性であるが一側性の場合もある。

II. 病態 (表11)

RLS は特定の原因によって起こる単一の疾患ではなく, 様々な症候性の RLS と, 特に誘因や疾患などを有さず発症する特発性 (本態性) とに分類される。パーキンソン病や抗精神病薬服用中の患者で出現頻度が高いことや, 特発性の RLS

には L-DOPA 製剤やドパミン作動薬の投与が有効であることから, RLS は錐体外路障害の一亜型と考えられている。また鉄欠乏性貧血の患者でも出現しやすく, 鉄剤による治療で貧血が改善すれば本症状も改善する患者の存在や, 鉄欠乏性貧血のない RLS でも鉄剤の投与が有効な例があること, さらには生化学的に鉄はドパミン生成時に必要なチロシン水酸化酵素の補酵素としての役割を持つことなどから, RLS の原因として「鉄-ドパミン仮説」が提唱され, 有力な仮説の一つになっている。著者らも特発性の RLS を対象とした病態研究で, RLS 患者では対照群と比較して血清中の鉄濃度と脳脊髄液中の鉄濃度との間に解離があることなどから, この仮説のうえに, RLS の患者では血清中の鉄が脳内に移行しにくく, この原因は血液脳関門の異常ではないかと想定している⁷⁾。また症候性の RLS も特発性と同様に, ドパミン神経系の機能障害が原因であると推測されている。

E. レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD)

I. 概念

1) 疫学

これまでに実施された質問紙法による疫学調査では, 65 歳以上の老人群で約 6% は夜間に寝ぼけると指摘されていると報告されており, また一般人口における RBD の頻度は 0.5% 程度 (老年人口を 20% と仮定すれば, その 3% 程度) とする報告もあることから, RBD は決してまれな睡眠障害ではないと考えられる。

2) 症状

レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD) とは, 夢内容を反映しているような REM 睡眠中にみられる異常行動が特徴であり, その異常行動には, 殴る, 蹴る, ベッドから跳び出すといった粗大で統合された運動が多く, 怒声や笑い声のような発声を伴うこともある。異常行動の直後に覚醒させてインタビューした場合には, 直前の夢内容を想起できる場合がある。RBD が

表 12 RBD の病態

-
- stage 1-REM が必要条件である
 - 大脳脚, 橋, 大脳基底核の傷害が原因であろうとする見解が多い
 - stage 1-REM は, 脳幹部の様々な器質的および機能的な傷害によって出現する
パーキンソン病, Lewy 小体病, 多系統萎縮症
Machado-Joseph 病, 進行性核上性麻痺, 皮質基底核変性症など
-

特異な睡眠障害として注目されるようになったのは, 自身がベッドから転落して負傷したり, またベッド・パートナーに当たった手足でケガを負わせる, あるいはベッド・パートナーを射殺するといった事件があり, 単に寝ぼけているだけでは済まずことのできない, 自他に危険を及ぼす可能性がある病態として記載されたことによる^{1,8)}。

II. 病 態 (表 12)

RBD の PSG 上の特徴は, 骨格筋の筋緊張が抑制されない REM 睡眠と定義され, この状態は stage 1-REM with tonic EMG (stage 1-REM) あるいは REM sleep without muscle atonia などと呼ばれる異常な REM 睡眠である。Jouvet は, ネコの橋被蓋部にある青斑核とその周辺の Norepinephrine (NA) 作動性の下降性抑制路を両側性に破壊すると, REM 睡眠中に骨格筋の筋緊張の抑制が起こらず, ネコがあたかもネズミに跳びかかるかのような夢幻様行動 (oneiric behavior) がみられることを報告した⁴⁾。Jouvet のネコと同様の PSG 所見, すなわち stage 1-REM は, ヒトにおいてはアルコール離脱期の振戦せん妄患者において記録され, Hishikawa らはせん妄の病態の 1 つとして stage 1-REM を位置づけた²⁾。その後, オリーブ核・橋・小脳変性症 (OPCA) や Shy-Drager 症候群 (SDS) などの脳幹部にも病変を有する多系統萎縮症 (multi-system atrophy: MSA) や PD などにおいても stage 1-REM が特徴的な PSG 所見として出現し, 異常行動がみられるのは周期的な REM 睡眠期に多いことが知られるようになっていったが, その

状態は夢幻様行動あるいはせん妄様行動と記載されてきた。また stage 1-REM は, 中枢神経系の変性疾患だけではなく, 三環系抗うつ薬などの薬物によっても誘発されることが報告され, stage 1-REM は脳の器質性病変だけではなく薬物などによる機能的な障害でも発現することのある現象として理解されるようになっていった。

RBD の診断には stage 1-REM が必要条件であるが, せん妄や幻覚症の患者でも, 一部の患者では, 或いは同一患者でもときに stage 1-REM と関連してせん妄や幻覚症が診られる場合があるようである。菱川らは, stage 1-REM が生じるメカニズムは単一ではないであろうと記しており³⁾, stage 1-REM は種々の状態に共通してみられる PSG 所見と考えることができる。そのような中で, RBD を疾患単位として記載した Schenck ら⁹⁾ の功績には大きいものがあるが, その要件である stage 1-REM はわが国においてはそれ以前から広く知られていた PSG 所見であった。また RBD が出現する患者では, 大脳皮質の機能がすでにいくらか低下しているのではないかとする報告が多く, 神経心理学的には, 特発性 RBD 患者で視空間構成障害がみられている。RBD 患者の覚醒時と REM 睡眠中の脳波の周波数分析では, 覚醒時に前～側頭部の θ 波帯域が増加し, また REM 睡眠中には後頭部の β 波帯域が減少している, あるいは脳波の基礎活動への θ 波の混入が多いといった脳波学的な分析がなされている。PSG 所見としては, RBD 患者では徐波睡眠である stage 3 と 4 が有意に増加しており, RBD は単に REM 睡眠の異常だけではなく NREM 睡眠の異常もあるのではないかとする報告もある。画像診断では, 前頭部と橋の血流低下を示唆する報告と, 橋の病変は描出されず, 非常に微細な病変であろうとする報告などがあるが, 大脳脚, 橋, 大脳基底核の傷害が原因であろうとする見解は一致している。なお, HLA (ヒトリンパ球抗原) 検査による遺伝学的な検索では一定の結論は出されていない。

これらのことから, PSG 上の所見である

stage 1-REM は、脳幹部の様々な器質的および機能的な傷害によって出現するものであるが、それがRBDという異常行動となって発現するためには夢を体験するという大脳皮質の高度な統合性も必要であって、そのために変性疾患の前駆期や経過中の大脳機能の低下が軽度な時期にはRBDが高頻度に出現し、大脳皮質の機能が高度に低下した後は出現頻度が低下するのではないかと考えることができる。

先述したように、中枢神経系の系統的変性疾患の患者にRBDが出現する場合の多いことは古くから知られている。しかし、何らの神経疾患を有しない、また前項のような機能的なRBDの発現要因もないにもかかわらずRBDが出現する特発性RBDという概念がある。生前には特発性RBDであった例の剖検所見で、青斑核と黒質の色素細胞の著明な脱落とLewy小体の存在が確認された場合もあり、また同様にPSGで診断確定したRBD患者の死後脳で、青斑核の神経細胞の高度な脱落を認めたとする報告¹⁰⁾などから、RBDが青斑核を中心とした脳幹の器質的な傷害によって生じることは明らかであろう。これは先のJouvetらのネコを用いた実験と矛盾しないものであり、RBDの主な責任病巣が脳幹であることに問題は無いであろう。特発性RBDの経過観察中にPDやLewy小体病(Lewy body disease: LBD)を発症する場合も多く、さらに特発性RBDがMSAに先行してみられたとの報告から、特発性RBDはPDやLBD、MSAなどの前駆症状としても捉えられている。その他、RBDは脳幹部を傷害する種々の疾患、特に脊髄小脳変性症の経過中に出現する場合も多く、当時はせん妄様の異常行動と記載されているもののOPCAやSDSなどの多系統萎縮症、やはりSDSやMachado-Joseph病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症などの変性疾患におけるRBDが報告されている。

なお、RBD患者では、線条体特に被殻の神経終末dopamine (DA) が著明に減少しているとする報告、線条体におけるD2 transporterが減

少しているとする報告、同様に線条体のDA transporterの減少とREM期の筋活動が相関するという報告があり、単純に脳幹におけるNA系の傷害だけでRBDを説明することは困難なようであり、DAおよびNAといったカテコラミン産生細胞が多く存在する部位と関連しているであろう。RBDにおけるこのような病態を説明する仮説としては、広範な部位の神経細胞に認められるLewy小体があげられ、その主要構成成分である α -synucleinによって生じるsynucleinopathyとして議論されつつあり、特にsynucleinopathyの部分症状とされている嗅覚脱失がRBD患者の多数に認められたとする報告などに、RBDの病態解明の糸口があるのかも知れない。

文 献

- 1) Abad, V.C., Guilleminault, C.: Review of rapid eye movement behavior sleep disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 4; 157-163, 2004
- 2) Hishikawa, Y., Sugita, Y., Iijima, S., et al.: Mechanisms producing 'stage 1-REM' and similar dissociations of REM sleep and their relation to delirium. *Adv Neurol Sci*, 25; 1129-1147, 1981
- 3) 菱川泰夫, 清水徹男, 稲見康司ほか: 異常逆説睡眠-REM睡眠に伴う異常現象一. *神経進歩*, 30; 1023-1034, 1986
- 4) Jouvet, M.: What does a cat dream about? *Trends Neurosci*, 2; 280-282, 1979
- 5) 神林 崇, 近藤英明, 佐藤伸介ほか: ナルコレプシーおよびその周辺疾患の病態生理. *Modern Physician*, 25; 29-38, 2005
- 6) Mizuno, S., Miyaoka, T., Inagaki, T., et al.: Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiat Clin Neuroscience*, 59; 461-465, 2005
- 7) Mizuno, S., Mihara, T., Miyaoka, T., et al.: CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res*, 14; 43-47, 2005
- 8) Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Patterson, A.L., et al.: Rapid eye movement sleep behavior disorder; a treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA*,

257 ; 1786-1789, 1987

9) Schenck, C.H., Mahowald, M.W., Kim, S.W. : Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*, 15 ; 226-235, 1992

10) Schenck, C.H., Ullevig, C.M., Mahowald, M.W., et al. : A controlled study of serum anti-locus ceruleus antibodies in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 20 ; 349-351, 1997

11) 生物時計. 医学大事典, 19th ed. 南山堂, 東京, p. 1385, 2006
