

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25515009

研究課題名(和文)REM睡眠行動障害の実態調査と病態進行過程に関する研究

研究課題名(英文)Clinical significance of REM sleep behavior disorder comorbid with depression

研究代表者

井上 雄一 (Inoue, Yuichi)

公益財団法人神経研究所・研究部(代々木)・研究員

研究者番号：50213179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病に合併したREM睡眠行動障害(dep RBD)の臨床的意義を明らかにするため、筋放電の抑制されないREM睡眠(RWA)、自律神経機能、嗅覚機能、認知機能指標を、dep RBD、特発性RBD(iRBD)、対照群の間で比較した。

RBD2群では、対照群に比べて嗅覚機能ならびに認知機能が低下しており、自律神経機能の低下水準も顕著であった。RBD重症度・RWA量は、抗うつ薬服用下ではRBD2群間で差が無かったが、離脱後ではdep RBDで低水準であった。Dep RBDは、RBD病態は軽症だが、 α -synucleinopathyへの発展リスクはiRBDと同様と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the clinical significance of REM sleep behavior disorder (RBD) comorbid with depression, we made comparisons of RBD symptom score, amount of REM sleep without atonia (RWA) and surrogate markers of α -synucleinopathy including olfactory dysfunction, cardiac autonomic dysfunction and cognitive dysfunction among the groups of patients having RBD comorbid with depression (dep RBD), those with idiopathic RBD (iRBD) and controls.

The RBD two groups had similarly decreased olfactory, cardiac autonomic (manifested as decline in blood pressure at standing and MIBG uptake), and cognitive dysfunction compared with the control group. However as for RBD measures, the RBD symptom score and the amount of RWA were lower in dep RBD group after withdrawal of antidepressants than those in iRBD group.

Although dep RBD group have lower severity of RBD, the group could have similar possibility of developing α -synucleinopathies.

研究分野：睡眠学 神経精神医学

 キーワード：REM睡眠行動障害 うつ病 α -synucleinopathy 認知機能 抗うつ薬 自律神経機能 嗅覚 REM with out atonia

1. 研究開始当初の背景

REM睡眠行動障害(RBD)は、筋放電の抑制されないREM睡眠(REM sleep without atonia; RWA)を背景として、夢体験に同期した異常行動を呈するものである。本病態は高齢男性に頻度が高く、暴力的な行動に伴う受傷リスクが問題視されるだけでなく、10-15年の長期経過中にパーキンソン病(PD)レビー小体型認知症(DLB)などの-synucleinopathyに発展するリスクが極めて高くなることが問題視されており、実際に-synucleinopathyと同様に自律神経機能障害、嗅覚低下が存在し、潜在的な軽症認知症(MCI)が少なからず確認されることがわかっている^{1,2)}。また、実態研究が進むにつれて、RBDがナルコレプシーや自己免疫疾患の一部、うつ病罹患者に散見することが確認されてきており、このような二次性RBDと考えられる症例では、比較的低年齢でRBDが発現することがわかっている。しかしながら、これらの二次性RBDが高齢発症の特発性RBDと同様に-synucleinopathyへの発展リスクを有するかどうかという点についての結論は得られていない。特にうつ病に合併したRBDについては、DLBの初期症状としてうつ症状発現頻度が高いこと³⁾から、若年患者であっても-synucleinopathyへの発展リスクが懸念される。しかしながら、-synucleinopathyとの関連性を評価するためには、RWA量ならびに-synucleinopathyの重要なサロゲートマーカーである自律神経機能に影響を及ぼす抗うつ薬の影響⁴⁾を排除した研究を実施する必要があるが、これまでうつ病合併RBD患者の脳波像、-synucleinopathy関連指標を抗うつ薬の影響を除外して検討した研究はみられなかった。

2. 研究の目的

本研究では、うつ病に合併したRBD症例のRWA所見、RBD症状、自律神経機能をうつ病非合併RBDと比較し、-synucleinopathyとの関連性を視野に入れながらこれらの類似点と相違点を検討したものである。また本研究では、うつ病合併RBDについては可能な限り抗うつ薬を中止し、その前後で症状ならびにポリソムノグラフィ(PSG)評価を行うことによりRBD症状に対する抗うつ薬の影響について検討した。

3. 研究の方法

本研究は、財団法人神経研究所倫理委員会の採択を得て実施を開始し、研究対象者には研究内容を説明して文書同意を取得した。研究対象となったうつ病合併RBD患者(dep RBD)は、2012年4月から2016年11月までの間に、睡眠総合ケアクリニック代々木を初診した症例(すべてうつ病の確定診断を受けており、抗うつ薬治療実施中であったが、RBD

に対する検査・診断は受けていなかった)である(平均年齢 52.1 ± 4.6 歳 男性:女性=7:8)。全例が60歳以下であったことから、同時期に受診した60歳以下の特発性RBD症例(iRBD)を全例対照群(53.8 ± 3.7 歳 男性*女性=17:2)として、また健常対照者としてPSG上でRWAが存在せず、かつRBDを疑わせる症状が無くdep RBDと年齢・性のマッチした群(control群)を設定し(52.5 ± 3.6 歳 男性:女性=8:9)、以下の研究検査を実施した。

対象症例(iRBD, dep RBD)は、初診時のRBD症状に関する詳細な問診の後にPSG検査を実施してRWA(tonic RWAならびにphasic RWA)を定性・定量評価した上で、睡眠障害国際診断分類第二版(ICSD-2nd)に準拠して確定診断を得た。また、その時点でRBD重症度を評価するスケール(RBDQ-JP)を評価した。特にdep RBD症例に対しては、うつ症状全例緩解時点まで待機して、抗うつ薬を4週間中断(睡眠薬、抗てんかん薬は初回調査時点と同量で継続)した上でPSG再検ならびにRBDQ-JPの再評価を行い、これにより、さらに-synucleinopathyサロゲートマーカーの状態を確認する目的で、Dep RBD(薬剤離脱後)、iRBD、健常対照群に対しては、sniffin' stickを用いた嗅覚検査⁵⁾、心臓交感神経イメージング(123I-MIBG)⁶⁾、血圧の立位負荷検査⁷⁾を標準的な手法により実施した。また、RBDの二群に対しては、

以上で得られたデータについて、主にANOVAとカイ二乗検定により群間比較をなし、dep RBD群については薬剤中止前後でのPSG(主にRWA)指標の比較をt-検定を用いて行った。統計処理には、SPSS version 11を使用した。

4. 研究成果

研究対象者の背景指標を示す(Table 1)、3群間で年齢に差異はみられなかった(ただしcontrol群はdep RBD群と年齢をマッチさせた)が、性別構成については、iRBD群だけが男性優位性を示しdep RBD群、control群では有意に女性の割合が高く(ただしcontrol群はdep RBD群と性別をマッチさせた)男女構成に有意差がみられた($p < 0.05$)。RBD二群間(ただし、dep RBDは抗うつ薬服用中)で、家人によって確認されたRBD症状の持続期間ならびにRBDQ-JPによって表されるRBD重症度には差が無がみられなかった。同様にこの二群間でMMSEとMOCAの得点に差異はみられなかった(MMSEは正常範囲、MOCAは正常下限を若干上回った水準)なお、dep RBD群でのうつ症状発現後の罹病期間は5.4年であった。

Table1 Comparisons of descriptive variables between dep RBD, iRBD and control group

	(1) dep RBD	(2) iRBD	(3) controls	
N	15	19	17	
Gender(M/F)	7/8	17/2	8/9	(2) vs (1) * and (3)*
Age(y)	52.1±4.6	53.8±3.7	53.5±3.6	
RBDQ-JP (points)	46.4±6.3	44.9±5.1	-	
D (points) After discontinuation of antidepressants	30.4±5.1	-	-	
Self reported length of RBD morbidity (y)	2.3±0.9	3.2±0.7	-	
Self reported length of depression morbidity (y)	5.4±1.8	-	-	
MOCA (points)	24.6±1.6	25.1±1.9	-	
MMSE (points)	27.3±2.2	27.5±2.5	-	
Phasic RWA (%)	23.9±16.5	21.5±13.2	-	
Tonic RWA (%)	9.4±6.3	8.6±7.9	-	
Dose of antidepressants (mg/day) ^{a)}	122.5±23.5	-	-	

Continuous variables are expressed as mean ±SD.

a) Daily imipramine equivalent dose (mg)

*: p<0.05

Dep RBD 群では、RBD 症状評価と PSG 検査は、抗うつ薬中断後にも行った。その結果、RBDQ-JP 得点は 30.4±5.1 点まで減少し、中断前と有意差 (P<0.05) が認められた。また、RWA 量については、全体量としては phasic RWA (REM 睡眠量に対する比率 23.9±16.5% 17.5±10.1% P<0.05)、tonic RWA (9.4±6.3 5.9±4.1 p<0.05) と減少していた。RWA の REM 睡眠量に対する比率の分布を睡眠時間帯を三分割してみた場合、夜間前期、中期については phasic RWA、tonic RWA ともに有意に減少していたが、後期については抗うつ薬服用中との差異は認められなかった (Figure 1)

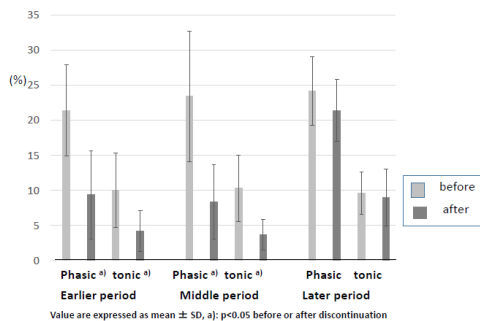


Figure1 The changes in RWA measures after discontinuation withdrawal of antidepressants

自律神経検査および嗅覚検査は、抗うつ薬中断後のみに単回測定し、iRBD 群ならびに control 群との比較を行った。その結果、123I-MIBG の後期 uptake 率 (縦郭を対照とした表示) は、iRBD と dep RBD 群での値は control 群より低く、しかも疾患二群間で差異は認められなかった (Figure 2)。また、立位負荷での血圧下降幅、嗅覚検査での閾値、識別、弁別能および総合スコア (TDI) は、いずれも dep RBD と iRBD は同程度に障害されており (立位負荷での血圧下降が大きく、嗅覚機能スコアはすべて低値 control 群に対する差はいずれも p<0.05) 疾患二群間で差異は認められなかった (Table 2)。

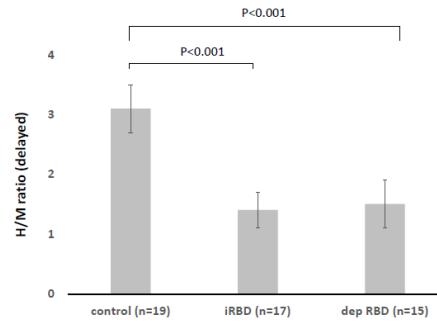


Figure2 Distribution of the heart-to-mediastinum rate (H/M) of ¹²³I metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in controls, iRBD and depRBD groups

Table2 Comparisons of biomarkers

	① iRBD	② dep RBD	③ Controls	Significance
N	17	15	19	
Orthostatic intolerance	11.1±4.0	10.9±3.7	7.6±6.0	①=②>③*
Sniffin stick test				
Threshold score	3.6±2.8	3.4±3.0	7.0±1.8	①=②<③**
Discrimination score	7.0±2.5	6.9±2.2	10.8±2.4	①=②<③**
Identification score	6.5±2.7	5.5±2.4	10.9±1.6	①=②<③**
TDI score	19.0±9.4	18.5±5.6	29.1±3.6	①=②<③**

Values are expressed as mean ±SD. **:p<0.01, *p<0.05

TDI score: sum score of threshold, discrimination and identification score on bilateral olfactory testing

以上より、うつ病に合併する RBD が少なからず存在すること、しかもその経過が 40 歳代中盤で抑うつ症状が発現し、50 歳にさしかかる辺りで RBD 症状が発現・持続化するものと考えられ、この傾向は海外での既報と一致するものであった^{8,9)}。この群の性差の特性は注目に値する。一般に高齢発症の RBD は圧倒的に男性優位なのに対し、若年発症例は性差が消失すると考えられているが¹⁰⁾、われわれの若年発症例では男性優位は保たれており、女性の割合は dep RBD でのみ上昇していた。この現象は、精神疾患合併が女性での RBD 発現性を高めることを示しているのかもしれない。

RBD としての重症度ならびに RWA 量の水準は、抗うつ薬服用下では dep RBD のそれは iRBD とほぼ同様であったが (おそらく症状が一定水準以上に悪化することが受診モチベーションになるので、受診時点では差異が無かったものと思われる) 抗うつ薬離脱後には症状重症度、RWA 量ともに低下していた。過去に抗うつ薬服用中の RBD 患者について、薬剤中止後 RBD 指標を再評価するという試みは行われていないが、すでに知られているように三環系ないしセロトニン再取り込み阻害剤は RWA を増加させるので^{11,12)}、dep RBD 群では諸新辞典では薬源性の増悪が生じていたものと考えられる。しかしながら、完全に抗うつ薬中止した後にしか RWA 症状は持続しており、しかも RWA が最も好発する夜間後期の RWA 量¹³⁾ は薬剤減量の影響を受けていな

かった。従って、dep RBD では iRBD に比べて若干 RBD 病態自体は軽く罹病期間の割に進行が若干遅いものの、高い再現性を持って存在するものと考えられよう。

RBD 重症度は dep PRBD の方が低いものの、-synucleinopathy 関連指標となる、認知機能の水準、嗅覚機能、交感神経機能の水準は、iRBD と dep RBD の間で差異はみられなかった。これらの検査所見の水準は、高齢 RBD の水準に比べて若干低い印象があるが、これはおそらく認知機能・嗅覚・自律神経機能の水準が明瞭に年齢の影響を受けるためと推測され、今後高齢者を加えて、これらの指標の年齢・罹病期間との関係を検討する必要があるだろう。しかし、本研究結果からみて若年発症の dep RBD では重症度が若干低い状態であっても -synucleinopathy リスクは明瞭に存在すると判断される。今後、若年 dep RBD については、たとえ継承であっても神経変性疾患への発展リスクがあることを念頭に入れるとともに、RBD 症状悪化を招かないように抗うつ薬用量を減らして対応する方策を立てることも肝要と考えられた。

<引用文献>

1. Sasai T, Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Abe T, Matsuura M, Inoue Y. Impaired decision-making in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2012 Mar;13(3):301-6
2. Sasai T, Matsuura M, Wing YK, Inoue Y. Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Med.* 2012 Aug;13(7):913-8
3. Miyashita M, Sasayama D, Sugiyama N, Yasaki T, Washizuka S, Amano N. Psychotic symptoms complicate the clinical differentiation of Parkinson's disease with major depressive disorder from dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics.* 2010 Jun;10(2):107-11
4. McCarter SJ, St Louis EK, Sandness DJ, Arndt K, Erickson M, Tabatabai G, Boeve BF, Silber MH. Antidepressants Increase REM Sleep Muscle Tone in Patients with and without REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep.* 2015 Jun 1;38(6):907-17
5. Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y. Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):458-61
6. Miyamoto T, Miyamoto M, Suzuki K, Nishibayashi M, Iwanami M, Hirata K. 123I-MIBG cardiac scintigraphy provides clues to the underlying neurodegenerative disorder in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2008 May;31(5):717-23
7. Frauscher B, Nomura T, Duerr S, Ehrmann L, Gschliesser V, Wenning GK, Wolf E, Inoue Y, Högl B, Poewe W. Investigation of autonomic function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *J Neurol.* 2012 Jun;259(6):1056-61
8. Frauscher B, Jennum P, Ju YE, Postuma RB, Arnulf I, Cochen De Cock V, Dauvilliers Y, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Gabelia D, Iranzo A, Leu-Semenescu S, Mitterling T, Miyamoto M, Miyamoto T, Montplaisir JY, Oertel W, Pelletier A, Prunetti P, Puligheddu M, Santamaria J, Sonka K, Unger M, Wolfson C, Zucconi M, Terzaghi M, Högl B, Mayer G, Manni R. Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology.* 2014 Mar 25;82(12):1076-9
9. Lam SP, Li SX, Chan JW, Mok V, Tsoh J, Chan A, Yu MW, Lau CY, Zhang J, Lam V, Ho CK, Wing YK. Does rapid eye movement sleep behavior disorder exist in psychiatric populations? A clinical and polysomnographic case-control study. *Sleep Med.* 2013 Aug;14(8):788-94
10. Ju YE. Rapid eye movement sleep behavior disorder in adults younger than 50 years of age. *Sleep Med.* 2013 14(8):768-74
11. Zhang B, Hao Y, Jia F, Tang Y, Li X, Liu W, Arnulf I. Sertraline and rapid eye movement sleep without atonia: an 8-week, open-label study of depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Dec 2;47:85-92
12. Postuma RB, Gagnon JF, Tuineaig M, Bertrand JA, Latreille V, Desjardins C, Montplaisir JY. Antidepressants and REM sleep behavior disorder: isolated side effect or neurodegenerative signal? *Sleep.* 2013 36(11):1579-85
13. Sasai-Sakuma T, Frauscher B, Mitterling T, Ehrmann L, Gabelia D, Brandauer E, Inoue Y, Poewe W, Högl B. Quantitative assessment of isolated rapid eye movement (REM) sleep without atonia without clinical REM sleep behavior disorder: clinical and research implications. *Sleep Med.* 2014 15(9):1009-15

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Takahashi M, Nishida S, Nakamura M, Kobayashi M, Matsui, K, Ito E, Usui A, Inoue, Y. Restless legs syndrome augmentation among Japanese patients receiving pramipexole therapy: Rate and risk factors in a retrospective study. PLoS One. 査読有 2017 12: e0173535.

DOI:10.1371/journal.pone.0173535

Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki S, Inoue Y, Murata M, Matsui, K, Nishida S, Hayashida K, Usui A, Ueki Y, Nakamura M, Hirata, K. The effect of comorbidity of restless legs syndrome and migraine on sleep and mood: an integration of multi-center data. Sleep Biol Rhythms. 査読有 2016 14(2):187-91.

DOI: 10.1007/s41105-015-0039-1

Sasai-Sakuma T, Nishio Y, Yokoi K, Mori E, Inoue Y. Pareidolias in REM Sleep Behavior Disorder: A Possible Predictive Marker of Lewy Body Diseases? Sleep. 査読有 2017 40(2).

DOI:10.1093/sleep/zsw04

Trenkwalder C, Winkelmann J, Inoue Y, Paulus W. Restless legs syndrome-current therapies and management of augmentation. Nature reviews Neurology. 査読有 2015 11(8):434-45.

DOI:10.1038/nrneurol.2015.122

Sasai-Sakuma T, Kinoshita A, Inoue Y. Polysomnographic Assessment of Sleep Comorbidities in Drug-Naive Narcolepsy-Spectrum Disorders-A Japanese Cross-Sectional Study. PLoS one. 査読有 2015 10(8):e0136988.

DOI:10.1371/journal.pone.0136988

Sasai-Sakuma T, Frauscher B, Mitterling T, Ehrmann L, Gabelia D, Brandauer E, Inoue Y, Poewe W, Hogl B. Quantitative assessment of isolated rapid eye movement (REM) sleep without atonia without clinical REM sleep behavior disorder: clinical and research implications. Sleep Med. 査読有 2014 15(9):1009-15.

DOI:10.1016/j.sleep.2014.02.010

Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Differences in rapid eye movement sleep behavior disorder manifestation between synucleinopathies and tauopathies. Sleep Biol Rhythms. 査読有 2013 11(Suppl. 1):82-7.

DOI:10.1111/j.1479-8425.2012.00558.

x

〔学会発表〕(計 8 件)

野村哲志, 井上雄一, 中島健二: パーキンソン病, レム睡眠行動異常症の主観的, 客観的な消化管機能 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 京王プラザホテル(東京), 2016.07.07

武井洋一郎, 難波一義, 碓氷 章, 井上雄一: カタスレニア患者の背景とポリグラフ検査上の特徴 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 京王プラザホテル(東京), 2016.07.07

笹井妙子, 西尾慶之, 横井香代子, 森悦朗, 井上雄一: 特発性レム睡眠行動障害患者における複雑錯視誘発検査の有用性 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 京王プラザホテル(東京), 2016.07.07

竹内 暢, 井上雄一: パーキンソン病の睡眠構造特性について 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会, 京王プラザホテル(東京), 2016.07.07

井上雄一: REM 睡眠行動障害の臨床 第 17 回日本薬物脳波学会, 長泉山荘(静岡), 2014.06.13

柳原万里子, 藤原赤人, 杉山伸也, 守 博昭, 笠木 聡, 瀬戸口靖弘, 中山秀章, 伊藤永喜, 井上雄一: 睡眠薬服用下での睡眠関連摂食障害 第 172 回東京医科大学医学会総会, 東京医科大学病院(東京), 2014.06.07

笹井妙子, 井上雄一: 特発性レム睡眠行動障害における軽度認知機能低下と臨床・脳波所見 第 16 回薬物脳波学会, リゾートホテルラフォーレ那須(栃木), 2013.07.12

野村哲志, 井上雄一, 楠見公義, 中島健二: レム睡眠行動異常症(RBD) 質問紙 RBDSQ-J を使用した probable RBD の疫学調査 日本睡眠学会第 38 回定期学術集会, 秋田キャッスルホテル(秋田), 2013.06.27

〔図書〕(計 2 件)

井上雄一: 睡眠障害の子どもたち 子どもの脳をと体を育てる睡眠学 合同出版 pp52-69, 2015

井上雄一: 睡眠とその障害 クリニカルケースブック 200 診断と治療社 pp210-212, 2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 雄一(INOUE, Yuichi)

公益財団法人神経研究所・研究部(代々木)・研究員

研究者番号：5 0 2 1 3 1 7 9

(2)研究分担者

羽生 春夫 (HANYU, Haruo)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：1 0 2 2 8 5 2 0

咲間 妙子 (笹井 妙子)
(SASAI-SAKUMA, Taeko)
東京医科大学・医学部・講師
研究者番号：7 0 4 1 9 0 2 6