

うつ病での REM 睡眠行動障害の実態と、  
 $\alpha$ -synucleinopathy との関連性を視野に入れたその臨床特性の検討

井上雄一

東京医科大学 睡眠学講座

【研究の背景】

REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) は、高齢期男性の 0.5~2% に認められる病態であり<sup>1)</sup>、その 50% 以上がパーキンソン病 (PD)、レビー小体型認知症 (DLB (などの  $\alpha$ -synucleinopathy に発展することが問題視されている。さらに近年話題になっているのは、60 歳以下で発症する RBD 患者においてはこのような男女差が見られないこと、うつ病合併例が多いことである<sup>2)</sup>。しかしながら、うつ病を合併する RBD 例が高齢発症 RBD と質的に同じなのかどうかという疑問点が生じる。また、RBD の発現基盤となる睡眠ポリグラフ上の筋放電抑制を欠く REM 睡眠 (REM without atonia; RWA) が抗うつ薬服用により増悪すること<sup>3)</sup> を考慮すると、うつ病合併 RBD 患者について、抗うつ薬服用を中止した状態でどの程度 RWA が残遺するのか、という点も明らかにすべき課題である。

【目 的】

本研究では、これらの疑問点を明らかにするため、うつ病合併 RBD 症例での重症度と臨床背景、 $\alpha$ -synucleinopathy サロゲートマーカーとなる諸指標を比較した。また、うつ症状寛解時点で抗うつ薬を中止した後に RBD 症状と RWA の変化を調べ、抗うつ薬の RBD への影響を検討することを目的とした。

【方 法】

2014 年 1 月から 2016 年 12 月までの間に睡眠総合ケアクリニックおよび東京医科大学メンタルヘルス科を受診した、PSG と問診によりうつ病合併 RBD (depRBD; 全例抗うつ薬服用中) であることが確認された 60 歳未満の 15 例と、同年代でかつ特定の背景疾患が認められなかった特発性 RBD (iRBD) 症例 17 例、およびこれらと年齢のマッチした健常対照者を対象とした。対象例については、RBD 症状重症度を RBDQ-JP<sup>4)</sup> を用いて評価し RWA 量 (REM 睡眠量に対する比率) を調べた後に、認知機能評価の目的で Mini Mental Status Examination (MMSE) ならびに Motreal Cognitive Function Assessment (MOCA)<sup>5)</sup> を実施、さらに嗅覚検査 (sniffin stick 使用)、自律神経指標となる立位負荷後の血圧下降度、心臓交感神経機能 (MIBG; 心臓への取りこみ/縦郭比にて表記) を評価した<sup>6)</sup>。depRBD 患者については、うつ症状寛解後に抗うつ薬を完全に服用中止させ、4 週後に RBDQ-JP と PSG 上での RWA 評価を行った。なお、depRBD 患者では、抗うつ薬が MIBG 指標に影響を及ぼすため、抗うつ薬離脱後に MIBG 検査を実施した。

【結 果】

1. うつ病 RBD 群と特発性 RBD 群の間で、年齢、家族から聴取した RBD 罹病期間、MMSE ならびに MOCA 得点に差は無く、phasic RWA ならびに tonic RWA 量にも差は見られなかった。しかしながら、性別分布は異なり、うつ病 RBD の方が女性の比率が高かった (Table1)。
2. 立位負荷後の血圧下降水準は depRBD、iRBD 群ともに対照群より大きく、しかも RBD 二群間で差は認められなかった。同様に MIBG の後期相での取り込み比率も、RBD 両群は対照群より有意に低く、二群間での差異は無かった。嗅覚

検査における discrimination score, identification score, threshold score, 総スコアは、RBD 両群ではいずれについても対照群より有意に低値を示しており、RBD 両群間で差異は見られなかった (Table2)。

- depRBD 群では、抗うつ薬中止後に RBDQ-JP は有意に低下 ( $46.4 \pm 6.3 \rightarrow 32.9 \pm 8.1$   $P < 0.05$ ) していた。RWA 量は、tonic RWA、phasic RWA 共に抗うつ薬中止後に減少していたが (いずれも  $P < 0.05$ )、夜間睡眠時間帯を 3 分割してそれぞれの時間帯について 2 時点で比較した結果、前期、中期については抗うつ薬中止後 tonic RWA、phasic RWA ともに有意に減少していたものの (いずれも  $P < 0.05$ )、後期については両 RWA ともに一定の減少傾向は認められなかった。(Fig1)

## 【考 察】

本研究で、過去の報告と同様 60 歳以下の若年 RBD に少なからずうつ病合併例が存在することが確認された。興味深い点として、この若年者層においても特発性と考えられる群は男性優位であり、うつ病合併 RBD が男女ほぼ同数であったとは異なっていた。このことよりうつ病患者では男女差を超えた RBD への vulnerability が形成される可能性があるものと考えられた。RBD の症候学的な特性として、症状重症度ならびに RWA 量には iRBD、depRBD 間で差が無いことから、iRBD と同様 depRBD でも夜間の無意識下での暴力行為による受傷リスクが存在するものと考えられた。また特筆すべき点として、 $\alpha$ -synucleinopathy のサロゲートマーカーである、交感神経機能、嗅覚の障害度<sup>7)</sup>の水準は両群間に差が無く、認知機能も特に MOCA で両群低下傾向が見られた (すなわち前頭葉由来の認知機能低下が存在する) ことから、depRBD でも iRBD と同様に  $\alpha$ -synucleinopathy の病態が潜在している可能性が示唆され、depRBD での将来の運動・認知症状発現のリスクを注意すべきと印象付けられた。また、depRBD では抗うつ薬中止により RBD 症状は軽減するものの残遺しており、RWA 量も夜間後半の RBD 症状好発時期には薬剤減量後も変化が無かったことから、depRBD では薬剤による症状修飾が加わるものの、うつ病態に密接に関連した RBD 発現準備性が存在しているものと考えられた。PD ないし DLB では前駆期にうつ症状を呈することが少なくないが<sup>8)</sup>、おそらく若年発症 depRBD は、うつ症状→RBD→運動・認知症状という進行過程をたどる一群である可能性が高いものと推測され、今後うつ症状の側面、バイオマーカーからこの一群に相当するサブタイプを早期に抽出する研究を行う必要性が示唆された。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ病合併 RBD が、抗うつ薬の影響によって発現したものでは無く、 $\alpha$ -synucleinopathy への発展リスクを有する群であることを見出した。一般に  $\alpha$ -synucleinopathy が抗精神病薬へ過感受性を有することを考えると、治療薬選択においても注意を要する可能性が喚起されるし、このような一群でのフォローアップも重要視されよう。

## 【参考・引用文献】

- Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, et al. Prevalence and Determinants of REM Sleep Behavior Disorder in the General Population. *Sleep*. 2017 Dec 5. doi: 10.1093/sleep/zsx197.
- Zhou J, Zhang J, Du L, et al. Characteristics of early- and late-onset rapid eye movement sleep behavior disorder in China: a case-control study. *Sleep Med*. 2014 Jun; 15(6):654-60.
- Lee K, Baron K, Soca R, et al. The Prevalence and Characteristics of REM Sleep without Atonia (RSWA) in Patients Taking Antidepressants. *J Clin Sleep Med*. 2016 Mar; 12(3):351-5
- 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.
- Gagnon JF, Postuma RB, Joncas S, et al. The Montreal Cognitive Assessment: a screening tool for mild cognitive impairment in REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2010 May 15; 25(7):936-40.
- Miyamoto T, Miyamoto M, Suzuki K, et al. 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) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al. Odor identification test as an indicator of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord.* 2009 Jan 30;24(2):268–73.
- 8) Cowen PJ. Advances in psychopharmacology: mood disorders and dementia. *Br Med Bull.* 1996 Jul;52(3):539–55. Review.

**Table1. Comparisons of descriptive variables between depRBD and iRBD**

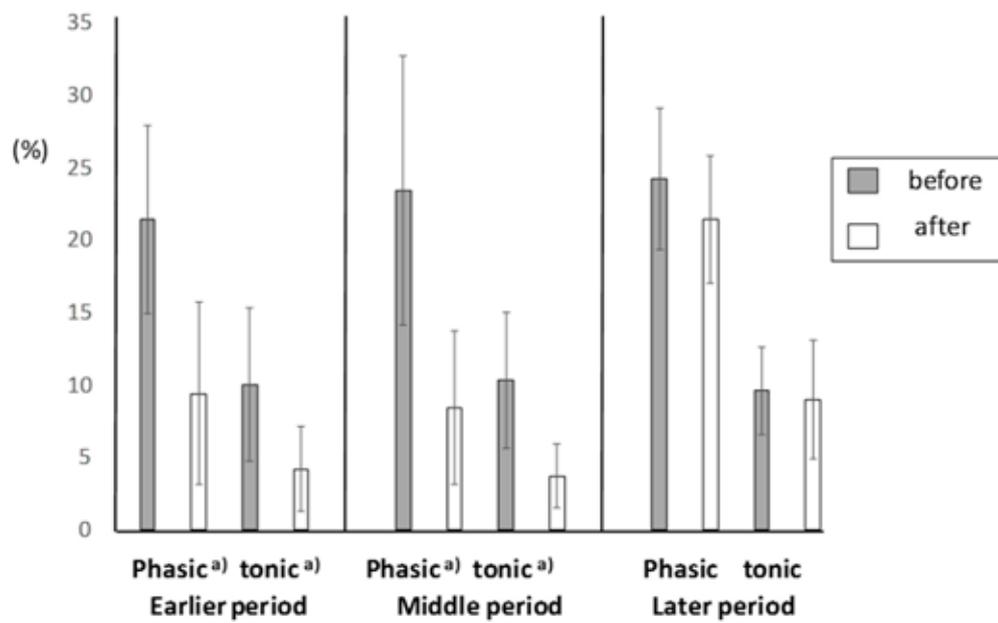
	(1) dep RBD	(2) iRBD	
N	15	19	
Gender(M/F)	7/8	17/2	P<0.05
Age(y)	52.1 ± 4.6	53.8 ± 3.7	
RBDQ-JP (points)	46.4 ± 6.3	44.9 ± 5.1	
GRID-HAMD (points)	21.4 ± 6.3	-	
Self reported length of RBD morbidity (y)	2.3 ± 0.9	3.2 ± 0.7	
Self reported length of depression morbidity (y)	5.4 ± 1.8	-	
MOCA (points)	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) <sup>a)</sup>	122.5 ± 23.5	-	

Continuous variables are expressed as mean ± SD. a) Daily imipramine equivalent dose (mg) \*: p< 0.05

**Table2. Comparisons of biomarkers**

	②dep RBD	① iRBD	③ Controls	Significance
N	15	17	19	
Orthostatic intolerance	10.9 ± 3.7	11.1 ± 4.0	7.6 ± 6.0	① = ② > ③*
H/M ratio of MIBG uptake	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.3		① = ② < ③*
Sniffin stick test				
Threshold score	3.4 ± 3.0	3.6 ± 2.8	7.0 ± 1.8	① = ② < ③**
Discrimination score	6.9 ± 2.2	7.0 ± 2.5	10.8 ± 2.4	① = ② < ③**
Identification score	5.5 ± 2.4	6.5 ± 2.7	10.9 ± 1.6	① = ② < ③**
TDI score	18.5 ± 5.6	19.0 ± 9.4	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, MIBG: metaiodobenzylguanidine



**Fig1. The changes in RWA measures after withdrawal of antidepressants**

Value are expressed as mean  $\pm$  SD  
a)  $p < 0.01$