

総説

夜間異常行動の病態生理 ～睡眠時随伴症とその最新の知見～

普天間国博¹⁾、宮崎総一郎²⁾

¹⁾琉球大学病院精神科神経科、²⁾中部大学生命健康科学研究所

要 旨

睡眠時随伴症(パラソムニア)とは睡眠中や睡眠の前後で出現する望ましくない身体的なイベントの総称である。代表的なレム睡眠期のパラソムニアであるレム睡眠行動障害ではレム睡眠中に夢体験の内容に沿った複雑な行動を示す。ノンレム睡眠に関連するパラソムニアでは①錯乱性覚醒、②睡眠時遊行症、③睡眠時驚愕症の3つの疾患は「覚醒障害群」としてまとめられている。これら3つの覚醒障害はノンレム睡眠、特に徐波睡眠と呼ばれる深睡眠からの覚醒障害という共通点があり、いわゆる「寝ぼけ」と呼ばれる状態を基盤としながら意識変容を伴った複雑な行動を呈する。睡眠に関連した異常行動の領域はまだ不明な点も多く、睡眠障害国際分類の診断分類でも改訂のたびに睡眠関連摂食障害、睡眠関連解離性障害、カタスレニアなどが所属するカテゴリーも変遷してきた。近年はノンレム睡眠の問題とされていた睡眠時遊行症でレム睡眠の覚醒閾値も高くなることなども報告されており、覚醒障害がレム睡眠からも生じる可能性も含めてレム関連パラソムニアとノンレム関連パラソムニアの関係も見直されつつある。

1. はじめに

意識(consciousness)の概念は医学、哲学、社会学など学問体系により意味合いが異なるが、精神医学で「意識清明」とは「自己や外界の状況がよくわかっている状態」のことを指す。ヒトの正常な意識状態は「覚醒」と「レム睡眠」と「ノンレム睡眠」という3つの状態に分類することができる。意識の異常(意識障害)には(1)量的な異常(単純な意識障害)と(2)質的な異常(複雑な意識障害)があるが、量的な異常は「意識混濁」と呼ばれ、意識の清明度(明るさ)や覚醒度が低下した状態を指す。意識の質的な異常には「意識狭窄(意識の広がり狭くなる)」と「意識変容(注意が意識野に集中せず意識の方向性が変化)」がある。意識障害の分類を表1に示す。

「せん妄(delirium)」は意識混濁とともに意識狭窄や意識変容を呈する代表的な意識障害である。ところで夜間不穏を呈する疾患はせん妄以外にも様々な睡眠障害がある。本稿では睡眠時随伴症を中心に夜間不穏を呈する睡眠障害について概説する。

表1 意識の異常(意識障害)の分類

- | |
|--|
| <p>1) 意識の量的な異常(単純な意識障害)</p> <p>意識混濁: 意識の清明度(明るさ)や覚醒度が低下した状態。正常睡眠と異なり刺激を加えても意識清明に戻らない。</p> <p>2) 意識の質的な異常(複雑な意識障害)</p> <p>意識狭窄: 意識の広がり狭くなった状態。</p> <p>意識変容: 注意が意識野に集中せず意識の方向性が変化した状態。</p> |
|--|

「せん妄(delirium)」は意識混濁とともに意識狭窄や意識変容を呈する代表的な意識障害である。一方、「睡眠」は刺激で覚醒する生理的な意識消失であり意識障害ではない。

2. 睡眠時随伴症とは

睡眠時随伴症(パラソムニア)とは睡眠中や睡眠の前後で出現する望ましくない身体的なイベントの総称である。パラソムニアは「ノンレム関連睡眠時随伴症」、「レム関連睡眠時随伴症」、「その他の睡眠時随伴症」の3つに大きく分類されている。ノンレム関連睡眠

時随伴症の疾患群は「覚醒障害」と呼ばれる寝ぼけのような状態を基盤としつつ複雑な行動を呈する。レム関連睡眠時随伴症には「レム睡眠行動障害」、「反復性孤発性睡眠麻痺」（いわゆる金縛り）、「悪夢障害」などの疾患群が含まれる。米国睡眠医学会の睡眠障害国際分類第3版(International Classification of Sleep Disorders, Third Edition:ICSD-3)¹で定義されているパラソムニアの分類を表2に示す。これらのパラソムニアのなかでもレム睡眠行動障害や覚醒障害は時にせん妄など夜間の異常行動を呈する疾患との鑑別を要する。

表2. 睡眠時随伴症群の分類

A. ノンレム関連睡眠時随伴症群	
1. (ノンレム睡眠からの) 覚醒障害群	
① 錯乱性覚醒	
② 睡眠時遊行症	
③ 睡眠時驚愕症	
2. 睡眠関連摂食障害	
B. レム関連睡眠時随伴症群	
1. レム睡眠行動障害	
2. 反復性孤発性睡眠麻痺	
3. 悪夢障害	
C. その他の睡眠時随伴症群	
1. 頭蓋内爆発音症候群	
2. 睡眠関連幻覚	
3. 睡眠時遺尿症	
4. 身体疾患による睡眠時随伴症	
5. 薬剤または物質による睡眠時随伴症	
6. 特定不能な睡眠時随伴症	
孤発症状と正常範囲の異型	
1. 寝言	

睡眠障害国際分類第3版から引用

3. レム睡眠行動障害

レム睡眠行動障害(REM Sleep Behavior Disorder: RBD)ではレム睡眠中に夢体験の内容に沿った複雑な行動を示す。通常、レム睡眠中は抗重力筋活動が抑制されており、寝言や寝返りは生じない。しかし

RBDでは、この生理機能が障害され、筋緊張の抑制されないレム睡眠(REM without atonia:RWA)が生じ、夢内容の行動化を生じる。闘う夢や襲われる夢などでは「叫ぶ」「殴る」「蹴る」といった激しい言動を生じ、ベッドからの転落や壁に激突するなど、本人やベッドパートナーの怪我の原因となることが多い。エピソードはレム睡眠中に限定されたもので、ベッドから落ちたり壁にぶつかったりすると疼痛刺激で覚醒することがある。覚醒後はすみやかに意識清明となり、直前の夢内容を追想することができる。睡眠時遊行症のように開眼したまま部屋を出て徘徊することは滅多にないが、睡眠構築が脆弱な素因を有するものでRBDとノンレム・パラソムニアの両者を合併することもあり、その場合は「睡眠時随伴症重複障害(オーバーラップ症候群)」と呼ばれている。RBDの病変中枢は橋背外側被害部を中心とした脳幹部の障害と推定されているが、シャイ・ドレーガー症候群やオリブ橋小脳萎縮症など脳幹部の障害を伴う神経変性疾患に合併することがある。特にパーキンソン病やレビー小体型認知症などの一連の神経変性疾患である α シヌクレインパチーでは病初期に嗅覚の障害や便秘などの自律神経症状に伴ってRBDを発症することがある。

4. (ノンレム睡眠からの) 覚醒障害

ノンレム関連睡眠時随伴症の中で①錯乱性覚醒、②睡眠時遊行症、③睡眠時驚愕症の3つの疾患は「覚醒障害群」としてまとめられている。これら3つの覚醒障害はノンレム睡眠、特に徐波睡眠と呼ばれる深睡眠からの覚醒障害という共通点があり、いわゆる「寝ぼけ」と呼ばれる状態を基盤としながら意識変容を伴った複雑な行動を呈する。「錯乱性覚醒」は徐波睡眠から覚醒へのスムーズな移行が障害されて混乱した状態を生じ、「睡眠時遊行症」はこれに加えて徘徊などの行動表出が前景をなし、「睡眠時驚愕症」は情動興奮(叫び声や悲鳴を発する)や自律神経症状(頻脈・発汗など)が主要な症状となる²。覚醒障害は小児期に好発するが、ほとんどが成長するにつれて自然軽快する。3～13歳までの有病率が17.3%であ

るのに対して 15 歳以上では 2.9～4.2%となる¹。幼少期に覚醒障害が好発するのは徐波睡眠量が多いためと考えられており、加齢とともに徐波睡眠の割合が低下していくと覚醒障害の頻度も減少する。3 つの覚醒障害群は共通した神経生理学的背景を有し、同一個人にみられたり、相互に移行したり、混合した状態を呈したりする。これらの覚醒障害群は意識障害としての側面も有しており、翌朝、覚醒したときにはエピソードのほとんどを覚えていないことが多い。覚醒障害のエピソードは徐波睡眠量の多い夜間睡眠の前半で生じやすい。覚醒障害のエピソード中に脳波記録を行うと前頭部では睡眠波形が出現しているが、後頭部では α 波（通常は安静閉眼覚醒時に出現）がみられるといった乖離を示すことがある。深部脳波記録でも、覚醒障害のエピソード中には前頭連合野や頭頂連合野では睡眠波形がみられ、一次運動野や帯状回では覚醒波形がみられる partial arousal 所見が確認されている³。覚醒障害のエピソード中は前頭葉機能が低下した状態で、本能的あるいは生理的欲求に基づいた行動様式が主体となることがある。食欲が主体となる場合は「睡眠関連摂食障害 (Sleep related eating disorder: SRED)」、排泄欲求が主体となるときは「睡眠時遺尿症」（いわゆる夜尿）、性欲が主体となるときは「セクソムニア (sexsomnia)」と呼ばれる近縁疾患となる。覚醒障害とその近縁疾患を表 3 に示す。

表 3 覚醒障害とその近縁疾患

1) (ノンレム睡眠からの) 覚醒障害
・「睡眠時驚愕症 (夜驚)」叫び声が主体 (数秒)
・「錯乱性覚醒 (睡眠酩酊)」混乱状態を呈する
・「睡眠時遊行症 (夢遊病)」もうろう状態で徘徊
2) 覚醒障害の近縁疾患
・「睡眠関連摂食障害」食行動が主体となる
・「セクソムニア」性行動が主体となる
・「睡眠時遺尿症」排泄行動が主体となる

覚醒障害はいわゆる「寝ぼけ」と呼ばれる状態を基盤としながら意識変容を伴った複雑な行動を呈する。

5. 覚醒障害がレム睡眠から生じる可能性

覚醒障害は主に徐波睡眠から生じるパラソムニアであるが、まれにノンレム stage1 や stage2 から生じる。一方、レム睡眠から覚醒障害が生じる可能性はあるのだろうか。少数ではあるが、レム睡眠期から生じた覚醒障害の症例報告がいくつか存在する。2022 年の日本睡眠学会第 47 回定期学術集会 (京都) で覚醒障害の近縁疾患である SRED がレム睡眠期から生じたケースが報告⁴されていた。非常に稀なケースではあるが、SRED が REM 期から生じた症例は 1986 年にも報告⁵されている。ICSD-3 では「客観的所見」の項目で SRED が時にはレム睡眠期も含めてすべての睡眠段階から生じることが記載されている。また「睡眠時遺尿症」も覚醒障害の近縁疾患と考えられるが、SRED と同様にすべての睡眠段階から遺尿エピソードが生じることが ICSD-3 で記載されている。その他、レム期から覚醒障害が生じたとする報告は 2012 年の錯乱性覚醒のケース⁶、2018 年にはセクソムニアの報告⁷がある。

筆者は近年、レム期から覚醒障害が生じるかどうかの Research を行った。国内の睡眠専門医療機関で 2015 年から 2018 年にかけてビデオモニタ記録付き終夜睡眠ポリグラフィ (Video-polysomnography: V-PSG) データを含む診療情報を検索したところレム期から生じたパラソムニアで覚醒障害を疑われるケースが 3 例 (いずれも 20～30 代の女性) 存在した。3 例とも臨床所見は「睡眠時驚愕症」に極めて類似しており、V-PSG でレム睡眠期から突然、叫ぶような大声とともに覚醒したが、筋緊張を伴わないレム睡眠 (REM sleep without atonia: RWA) は認めなかった。前述したようにこれまで錯乱性覚醒や SRED、セクソムニアなどの覚醒障害がレム期から生じたケースは知られていたが、「睡眠時驚愕症」がレム期から生じたケースは前例がなかったためケースシリーズとして報告⁸した。筆者の知る限り、覚醒障害群の中でも「睡眠時遊行症」がレム期から生じたとする報告はまだないので、引き続きこの領域の知見の集積が望まれる。レム睡眠期から覚醒障害が生じたケースを表 4

に示す。

表 4. 覚醒障害がレム睡眠から生じたケース

・1986 年 睡眠関連摂食障害 Oswald, et al. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 292(6520):589. ・2012 年 錯乱性覚醒 Bhat S, et al. Sleep medicine. 2012; 13(3):317-318. ・2018 年 セクソムニア Martinovic H, et al. J Clin Med. 2018; 7(9). ・2022 年 睡眠時驚愕症 Futenma, et al. J Clin Sleep Med. 2022 Feb 1; 18(2):669-675. ・2022 年 睡眠関連摂食障害 吉田博子. 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会(京都), 2022.
--

6. 抗 IgLON5 抗体関連パラソムニア

抗 IgLON5 抗体関連疾患はパラソムニアや閉塞性睡眠時無呼吸などの睡眠障害とタウオパチーを示唆する病理所見を呈する疾患として 2014 年にスペインの Sabater らによって初めて報告⁹された。その後、本邦¹⁰⁻¹¹も含めた世界各国で同様の症例がみつき、(1)睡眠障害型、(2)球麻痺症候群、(3)進行性核上性麻痺、(4)認知機能障害型、(5)末梢神経障害型、(6)小脳症候群、(7)大脳皮質基底核症候群、(8)球麻痺運動ニューロン病 mimics の 8 つの臨床病型が報告されている。その好発年齢は 60 歳代で臨床経過は年単位で慢性の経過をたどるが、中には 2 割弱の症例で急速な進行を示すものもある。共通する所見として血清ないし脳脊髄液中に抗 IgLON5 抗体が陽性で HLA-DRB1*1001 および HLA-DQB1*0501 レアルを有する。頭部 MRI では特異的所見は乏しいが、海馬や脳幹の萎縮を報告したものもある。ドパミントランスporter シンチでは正常であったという報告もあれば線条体領域の異常所見を報告¹⁰したものもある。病理学的には主に脳幹と視床下部の神経細胞の喪失と異常リン酸化タウの沈着を認め、タウオパチーを示唆する所見を示す。IgLON5 は神経細胞接着因子

であるが、その生理学的機能は不明な点が多い。抗 IgLON5 抗体関連疾患も自己免疫疾患が神経変性を引き起こすのか、タウオパチーの過程で二次的に抗 IgLON5 抗体が産生されるのかまだわかっていない。

抗 IgLON5 抗体関連疾患の睡眠障害ではパラソムニアと閉塞性睡眠時無呼吸が出現する。日中の脳波所見では異常は報告されていないが、睡眠中の V-PSG では特筆すべき所見を示している。入眠時は「睡眠段階を判別しがたいノンレム睡眠」(びまん性の不規則なシータ律動が混入する一方で正常な瘤波、K 複合、紡錘波などは出現しない)あるいは「正常構造の少ないノンレム睡眠 stage2」(K 複合や紡錘波の出現頻度が少ない)に頻繁な異常行動(発声や四肢の動き)を伴う。異常行動はうめき声や叫び声、泣き声、笑い声、話し声などの発声に頭を上げたり四肢を振り回したりといった単純な運動から物をつかんだり飲食をしたりといった日常的な行動を含む複雑な行動まで報告されている。これが覚醒障害なのか従来のパラソムニアとは異なる病態のノンレム睡眠中の運動異常症なのかはまだよくわかっていない。典型的な覚醒障害であれば、ノンレム睡眠 stage3 以降の徐波睡眠からの覚醒時にパラソムニアエピソードが出現しやすいが、抗 IgLON5 抗体関連抗体関連疾患ではノンレム睡眠 stage3 の脳波所見は正常で異常行動の頻度も入眠期と比較すると減少する。一方、抗 IgLON5 抗体関連疾患ではレム睡眠期に RWA が出現しレム睡眠行動障害と同様の四肢の動きが出現することが報告されているが、典型的なレム睡眠行動障害と比較して怪我につながるような激しく攻撃的な動きは少ないようである。抗 IgLON5 抗体関連疾患は脳幹部および視床下部を中心とした神経細胞の脱落が報告されているが、ノンレム睡眠の開始に関与する脳幹の parafacial zone、平衡障害を伴う歩行異常に関与する脚橋被蓋核、レム睡眠時の筋弛緩に関与する延髄巨細胞性網様核、呼吸や声帯運動に関わる疑核などの病変がこれらの睡眠障害を説明しうる。抗 IgLON5 抗体関連疾患の予後は不良であるが、免疫療法により改善する症例も報告されており、パラソ

ムニアに閉塞性睡眠時無呼吸を合併し、運動異常症や認知機能低下を示すケースでは血清ないし脳脊髄液の抗 IgLON5 抗体を測定することが望ましい。

7. おわりに

睡眠時随伴症を中心に夜間不穏を呈する睡眠障害について最新の知見を交えて概説した。睡眠に関連した異常行動の領域はまだ不明な点も多く、ICSD の診断分類でも改訂のたびに SRED、睡眠関連解離性障害、カタスレニアなどが所属するカテゴリーも変遷してきた。近年はノンレム睡眠の問題とされていた睡眠時遊行症でレム睡眠の覚醒閾値も高くなることなども報告¹²されており、覚醒障害がレム睡眠からも生じる可能性も含めてレム関連パラソムニアとノンレム関連パラソムニアの関係も見直されつつある。新たに登場したパラソムニアである抗 IgLON5 抗体関連パラソムニアも含めてこの領域のさらなる知見の集積が望まれる。

引用文献

1. The International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, USA, 2014.
2. Derry, C. P.; Harvey, A. S.; Walker, M. C.; Duncan, J. S.; Berkovic, S. F., NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep* 2009, 32 (12), 1637-44.
3. Terzaghi, M.; Sartori, I.; Tassi, L.; Didato, G.; Rustioni, V.; LoRusso, G.; Manni, R.; Nobili, L., Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009, 32 (3), 409-12.
4. 吉田博子 「REM 睡眠時に生じた睡眠関連摂食障害の 1 例」, 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会 (京都) 特別症例報告セッション, 2022.
5. Oswald, I.; Adam, K., Rhythmic raiding of refrigerator related to rapid eye movement sleep. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, 292 (6520), 589.
6. Bhat, S.; Patel, D.; Rosen, D.; Chokroverty, S., A case of a confusional arousal arising from REM sleep. *Sleep medicine* 2012, 13 (3), 317-8.
7. Martynowicz, H.; Smardz, J.; Wieczorek, T.; Mazur, G.; Poreba, R.; Skomro, R.; Zietek, M.; Wojakowska, A.; Michalek, M.; Wieckiewicz, M., The Co-Occurrence of Sexsomnia, Sleep Bruxism and Other Sleep Disorders. *J Clin Med* 2018, 7 (9).
8. Futenma, K.; Inoue, Y.; Saso, A.; Takaesu, Y.; Yamashiro, Y.; Matsuura, M., Three cases of parasomnias similar to sleep terrors occurring during sleep-wake transitions from REM sleep. *J Clin Sleep Med* 2022, 18 (2), 669-675.
9. Sabater, L.; Gaig, C.; Gelpi, E.; Bataller, L.; Lewerenz, J.; Torres-Vega, E.; Contreras, A.; Giometto, B.; Compta, Y.; Embid, C.; Vilaseca, I.; Iranzo, A.; Santamaria, J.; Dalmau, J.; Graus, F., 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. *Lancet Neurol* 2014, 13 (6), 575-86.
10. Fuseya, K.; Kimura, A.; Yoshikura, N.; Yamada, M.; Hayashi, Y.; Shimohata, T., Corticobasal Syndrome in a Patient with Anti-IgLON5 Antibodies. *Mov Disord Clin Pract* 2020, 7 (5), 557-559.
11. 下畑享良、伏屋公晴、吉倉延亮、竹腰顕、林祐一、木村暁夫 「運動異常症と軽度の睡眠障害を呈した抗 IgLON5 抗体関連疾患の 1 例」, 日本睡眠学会第 46 回学術定期集会 (福岡), 2021.
12. Pilon, M.; Desautels, A.; Montplaisir, J.; Zadra, A., Auditory arousal responses and thresholds during REM and NREM sleep of sleepwalkers and controls. *Sleep medicine* 2012,

13 (5), 490-5.

Title: Pathophysiology of abnormal nocturnal behavior

Author(s): Kunihiro Futenma¹⁾, Soichiro Miyazaki²⁾

Address(es): ¹⁾ Department of Neuropsychiatry, University of the Ryukyus Hospital, 207 Uehara, Nishihara, Okinawa, 903-0125, Japan;²⁾ Department of Biomedical Sciences, College of Life and Health Sciences, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan.

Keywords: Parasomnia, Arousal Disorder, REM Sleep Behavior Disorder