

Rapid eye movement (REM) 睡眠行動障害の診断, 告知, 治療

下畑 享良^{1)*} 井上 雄一²⁾ 平田 幸一³⁾

要旨: REM 睡眠行動障害 (rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder; RBD) は, 夢内容の行動化を呈する睡眠時随伴症である。長期的な経過観察で, α シヌクレイノパチーの発症が高率に認められる。将来の発症リスクの告知は, 患者に動揺をもたらすものの, 患者には知る権利があることから, 適切な時期や方法を症例ごとに検討した上で告知し, 告知後は RBD に対する生活指導と治療を行い, 精神的にも支援する必要がある。また RBD は, 他の検査との組み合わせにより α シヌクレイノパチーの早期診断を実現する可能性があり, 病態抑止療法への応用が期待される。

(臨床神経 2017;57:63-70)

Key words: REM 睡眠行動障害, α シヌクレイノパチー, 非運動症状, 運動前症状, 病態抑止療法

はじめに

REM 睡眠行動障害 (rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder; RBD) は, REM 睡眠中に体が動き出してしまう睡眠障害で, 睡眠時随伴症群 (パラソムニア) の一つである。本総説では, RBD の診断, 告知, 治療について概説し, さらに α シヌクレイノパチーにおける RBD の意義について議論したい。

I. RBD の臨床像

1986 年, Schenck らは夢体験に支配されて, 睡眠中に異常行動を示した 5 症例を報告し, 新しい睡眠随伴症として提唱した¹⁾。通常, REM 睡眠中に夢を見ても, 錐体路が遮断されて, 動けない状態にあるため, 生理的金縛りのような状態にあるため, 夢内容が行動になって現れることはないが, RBD 症例では「夢内容の行動化 (dream enacting behavior; DEB)」がみられる。

RBD は複雑な異常行動を呈する。寝言や上下肢が軽度動く程度のものから, 叫ぶ, 隣のものやひとを殴る, 蹴る, 起き上がって歩く, 走るものまで, 攻撃的・暴力的な行動が出現する。異常行動は数分以内のものが多い。REM 睡眠が増加する睡眠後半に多いが, 夜間のどの時間帯にも出現しうる。一晩に複数回起こることもある。激しい行動にもかかわらず, この間に覚醒することは少ない。しかしせん妄と異なり, 他者による覚醒は容易で, 覚醒させて夢の内容を確認すると,

追いかけられたり, 口論やケンカをするなど, 不快感や恐怖感を伴う悪夢が圧倒的に多いが, 楽しい夢のこともある。

II. RBD の診断

睡眠中のエピソードに関する問診が必要であるため, ベッドパートナーからの情報が診断に有用である。RBD を疑う臨床的特徴としては, 睡眠後半にエピソードが多いもの, 夢内容が攻撃的で, 動作も叩いたり蹴ったりするもの, 呼びかけなどで容易に抑制できるものが挙げられる。逆に RBD を疑いにくい臨床的特徴は, 異常行動が寝入りばなや昼寝中に起こるもの, 10 分以上続くもの, 夢の記憶が全くないものが挙げられる。RBD を疑った場合, スクリーニング問診票を用いた評価を行う。RBD screening questionnaire 日本語版 (RBDSQ-J) は, 13 項目からなる自己記入式質問票で, 13 点中 5 点以上で RBD の疑いがある²⁾。また RBD questionnaire-Hong Kong³⁾ も日本語訳され (RBDQ-JP), 重症度評価にも使用可能である⁴⁾。診断の確定は, 睡眠障害国際分類第 3 版の診断基準に則い, 4 項目すべてを満たした時に診断する (Table 1)。

III. RBD の鑑別診断

鑑別診断としては, non-REM (NREM) 睡眠随伴症 (錯乱性覚醒, 睡眠時遊行症, 睡眠時驚愕症), RBD 以外の REM 睡眠随伴症 (反復性孤発性睡眠麻痺, 悪夢障害), 睡眠関連てん

*Corresponding author: 新潟大学脳研究所神経内科 [〒 951-8585 新潟市中央区旭町通 1-757]

¹⁾ 新潟大学脳研究所神経内科²⁾ 東京医科大学 / 医療法人絹和会睡眠総合ケアクリニック代々木³⁾ 獨協医科大学医学部内科学 (神経)

(Received September 14, 2016; Accepted January 5, 2017; Published online in J-STAGE on January 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000961

Table 1 Diagnostic criteria for rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder in ICSD-3.

-
- A. Repeated episodes of sleep-related vocalizations and/or complex motor behaviors.
- B. These behaviors are documented by polysomnography to occur during REM sleep or, based on the clinical history of dream enactment, are presumed to occur during REM sleep.
- C. Polysomnographic recording demonstrates REM sleep without atonia.
- D. The sleep disturbance is not better explained by another sleep disorder, mental disorder, medication, or substance use.
-

Criteria A–D must be met. On occasion, there may be patients with a typical clinical history of REM sleep behavior disorder (RBD) with dream-enacting behaviors, who also exhibit typical RBD behaviors during video polysomnography (PSG), but do not demonstrate sufficient REM sleep without atonia, based on the current evidence-based data, to satisfy the PSG criteria for diagnosing RBD. For such patients, RBD may be provisionally diagnosed, based on clinical judgement. The same rule applies when video-PSG is not readily available. ICSD-3, International classification of sleep disorders criteria, 3rd revision.

Table 2 Etiologies of rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder.

Parkinson's disease
Dementia with Lewy bodies
Multiple system atrophy
Progressive supranuclear palsy
Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3 (MJD/SCA3)
Huntington's disease
Alzheimer's disease
Amyotrophic lateral sclerosis
Narcolepsy
Wilson's disease
Guillain-Barre syndrome
Brain stem lesion (pontine stroke, demyelinating diseases, brainstem neoplasm, paraneoplastic syndrome)
Drug (antidepressants, monoamine oxidase b inhibitors, acetylcholine esterase inhibitors, etc.)

かん、睡眠時無呼吸症候群、重度の周期性四肢運動障害が挙げられる。

NREM 睡眠随伴症は、幼児期から学童期の発症がほとんどを占め、夢見を伴わない複雑な運動である。一般に脳の器質的病変は明らかではなく、予後は良好で、思春期には自然に消失する。多くの場合、睡眠前半の深睡眠期に認める点や、落ち着かせるための呼びかけが無効である点は RBD と異なる。また RBD 以外の REM 睡眠随伴症は、DEB を認めないことで鑑別可能である。睡眠時てんかんは小児と高齢者に多い。前頭葉てんかん、側頭葉てんかんが多いが、前者は家族性のこともある⁵⁾。尿失禁を伴う点や、間欠期脳波で発作波を認める点で鑑別可能である。睡眠時無呼吸症候群では REM 期の呼吸イベントからの覚醒後に、RBD 様の異常行動を呈することがあり、pseudo-RBD と呼ばれている⁶⁾。その他、インスリンノーマによる夜間の反復する低血糖症により、異常行動が生じることがあるが、異常行動時の記憶はなく、持続時間も長い⁷⁾。また 50 歳以下の片頭痛患者では、健常者と比較して、DEB を高頻度に合併することも報告されている⁸⁾。

IV. RBD の分類, 原因

RBD は原因不明の特発性 RBD (idiopathic RBD; iRBD) と、他の疾患を背景とする症候性 RBD に分類される。症候性 RBD の原因としては、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD)、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB)、多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) といった α シヌクレイノパチーが多いが、以下の疾患でも生じる (Table 2)⁹⁾。

① α シヌクレイノパチー以外の神経変性疾患

マシヤドジョセフ病/脊髄小脳変性症 3 型や進行性核上性麻痺などが知られているが稀である^{10)–14)}。通常、神経症状に先行して RBD が出現することはない¹⁵⁾。

② 薬剤・中毒

若年者の RBD では薬剤・中毒の頻度が高いため、内服薬を確認する。慢性薬物中毒の離脱時、ないし急性薬物中毒に RBD を合併する。前者としては、アルコール、バルビタール剤、ベンゾジアゼピン、ペンタゾシン、覚せい剤などが原因となる。後者としては抗うつ薬 (三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬)、抗コリン薬、アセチルコリンエ

ステラーゼ阻害薬, 抑肝散などが報告されている。カフェインの過剰摂取は, RBD を増悪させる¹⁶⁾。

③ ナルコレプシー

若年者の RBD で, 日中の過眠を認めるときは, ナルコレプシーを疑う¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。ナルコレプシーに伴うカタプレキシーに対して使用した三環系抗うつ薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬が RBD を増悪することがある¹⁹⁾。

④ 脳幹の器質的病変

脳幹病変に伴う RBD として, 多発性硬化症, クモ膜下出血, 橋や延髄の脳卒中, 血管炎, 腫瘍の報告がある^{20)~24)}。また辺縁系脳炎や, 抗 Ma1/2 抗体による傍腫瘍症候群でも合併し, 免疫療法と腫瘍に対する治療が有効であることも報告されている²⁵⁾²⁶⁾。

REM 期の筋活動抑制に関与する REM 睡眠実行系として, 橋の青斑下核や, 延髄の巨大細胞性網様核が知られている。動物実験でこれらの部位の破壊によりレム睡眠中の骨格筋活動が上昇すること, ならびに一側の病変であっても, REM 期の筋活動抑制を障害し, DEB を起こすことが報告されている²¹⁾²⁴⁾²⁷⁾²⁸⁾。急性発症の RBD では, 頭部 MRI にて, 橋延髄の病変の有無を確認する必要がある (Fig. 1)²⁹⁾。

IV. RBD の自然歴

Schenck らは, iRBD 症例 29 例を追跡し, RBD 発症の 12.7 年後に 11 例 (38%) が PD を発症したことを報告した³⁰⁾。その 16 年後となる追跡調査では, 追跡が可能であった 26 例中 21 例 (81%) が, PD 類縁疾患や認知症を発症した³¹⁾。このような表現型の変化は, 近年, phenoconversion と呼ばれて

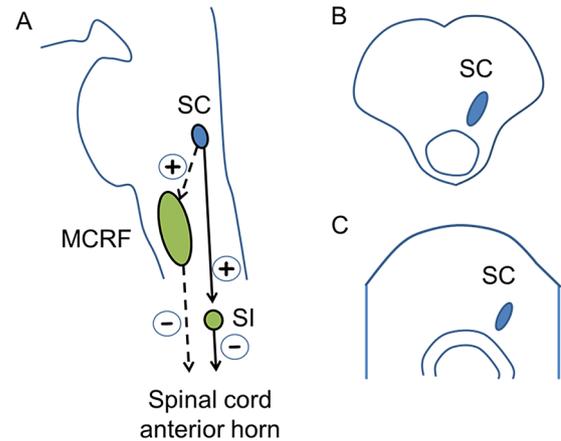


Fig. 1 Proposed structures involved in human rapid eye movement (REM) sleep.

Modified from reference 29 with permission from Oxford University Press. (A) The subcoeruleus nucleus (SC; just caudal to the locus coeruleus) is part of the REM-on region. This nucleus projects to spinal interneurons (SI; direct route; solid line). The indirect route from the SC to the magnocellular reticular formation (MCRF) to the anterior horn cells of the spinal cord may also contribute to muscle atonia during REM sleep (direct route; dotted line). (B, C) Locations of SC in sections representing the lower/mid pons (B) and the pontomedullary junction (C).

いる。Iranzo らの追跡調査では, iRBD 症例 44 例中 20 例 (45%) が, iRBD 発症後 11.5 年で, PD 類縁疾患・認知症に phenoconversion した³²⁾。Postuma らの追跡調査では, iRBD 症例 93 例中 26 例 (28%) が PD 類縁疾患・認知症を発症した³³⁾。iRBD が神経変性疾患を発症するリスクは 5 年で 17.7%, 10 年で 40.6%, 12 年で 52.4% であった。Iranzo らは 174 例の

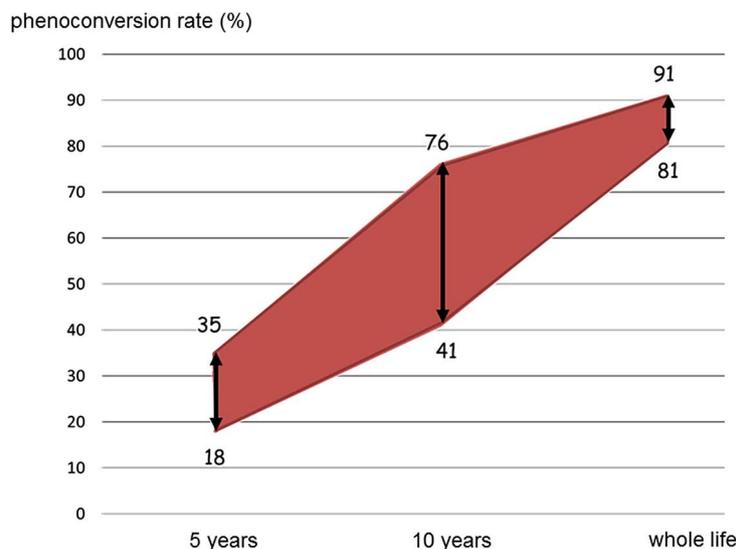


Fig. 2 Phenoconversion rates at 5 and 10 years after the onset of rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD), and during the whole lifetime.

iRBD 症例に対し、後方視的研究を行ない、軽度認知障害 (minimal cognitive impairment; MCI) を含めた神経変性疾患を発症するリスクは、5 年で 33.1%、10 年で 75.7%、14 年で 90.9% と報告した³⁴⁾。睡眠センターの検討で、同リスクは 5 年で 35%、10 年で 75%、14 年で 90% という報告もある³⁵⁾。

以上より、iRBD 発症から 5 年間で 18~35%、10 年間で 41~76%、最終的に 81~91% の症例が phenconversion することが分かる (Fig. 2)。内訳としては、PD と DLB に進展する頻度が高いが、MSA、アルツハイマー病、MCI も認められる。

V. RBD の生活指導と治療

まず異常行動に伴う危険への対処法について説明を行う。怪我を防ぐため、ベッド周りに危険物を置かないなどの環境調整を行う。ベッドは窓から離す。布団の場合、立ち上がりやすくなり、歩くリスクが上がることに注意する。日中のストレスで増悪しうるため、ストレスを避けるよう指導する。またアルコール摂取により症状が増悪するため指導を行なう。ベッドパートナーは症状が安定するまで別室に寝てもらう。また呼びかけで落ち着くことを教える。もし夜間の異常行動が終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography; PSG) のビデオや家族によるスマートフォンなどで記録されていれば、本人に供覧する。本人に夜間の異常行動の危険性や治療の必要性を理解してもらうために有用である。一方、家族には、異常行動は本人の人格のせいではないことを説明する。

RBD による怪我の危険がある場合や、本人・家族に希望がある場合には、薬物療法を行う。治療の第一選択薬としてはクロナゼパム (0.5~2 mg) を使用する³⁶⁾。治療効果は本人のみでは分からないため、定期通院時には家族と一緒に来院していただく。

VI. RBD の告知

病名を告知する際、併せて将来の α シヌクレイノパチー発症のリスクについて告知を行うか否かは重要な問題であるが、この点についてのコンセンサスは得られていない。医師が告知を行いきにくい理由は、第一に、患者、家族とも phenoconversion の頻度の高さに大きなショックを受けることが容易に想像できること、第二に、患者が確実に発症するかが不明で、さらにその発症時期や病型も予見できず、正確な情報を伝えられないことが挙げられる。つまり告知は、生涯発症しない一部の患者に対し、いつ発症するか分からないという不安を抱えて、一生、暮らしていかなければならない状況を強いる。これらの理由は、患者に告知をしないという判断につながりうる。

しかし、告知をしない場合のデメリットも大きい^{37/38)}。まず将来の療養や治療、人生設計を自己決定するのに必要な情報を患者に伝えないことになる。またインターネットで情報を容易に得ることができるため、重要な情報を秘密にしていた医師に対し、患者は不信感を持つことになる。一方、医師

も、患者に正しい情報を伝えていないという背徳感に悩む。以上より、患者は RBD の診断が意味することを「知る権利」を有するため、医師の裁量でまったく伝えないということは選択肢となりにくい。

むしろ問題は、いつ、どのように告知を行うかである。患者がどの程度知りたいか、インターネットなどで情報を得ているか、告知に耐えられない病前性格やうつなどの合併がないなどを探りながら、告知の時期を決めていく必要がある。その時期は、症状が出てからでは遅く、RBD の症状が良好にコントロールされ、相互の信頼 (ラポール) を形成した後が望ましい^{37/38)}。伝える内容は、すべての症例で、神経変性疾患・認知症を発症するわけではないこと、発症時期を予測できるわけではないが、多くの症例で 10 年以上の時間を要すること、後述する α シヌクレイノパチーへの進展を予測しうるいくつかの検査があること、発症を遅らせる治療は未確立ながら、 α シヌクレイノパチーに対しては治療薬やケアがあることである。告知後は継続して定期診察を行い、精神的な支援を行う。

VII. α シヌクレイノパチー症例に合併する RBD の特徴

① PD に合併する RBD

PD における RBD 合併群は、非合併群と比較して、罹病期間が長く、より重症で、運動合併症や便秘の合併も多く、抗パーキンソン剤内服量も多いこと³⁹⁾、非振戦型 (無動固縮型) が多く、運動合併症を高頻度に認めること^{9/39)~41)}、起立性低血圧や便秘の合併も多いことが報告されている^{39/41)}。さらに入眠困難、夜間の幻覚、悪夢が多く、生活の質の障害との関連が見られることや⁴²⁾、認知機能障害を合併しやすいことも報告されている^{43/44)}。RBD の出現時期については、72.4% は PD の運動症状の出現後であったという報告がある⁴⁵⁾。

② DLB に合併する RBD

臨床的に RBD を認める DLB 症例は男性が多く、またパーキンソン症状と幻覚が早期に出現すると報告されている⁴⁶⁾。RBD は、DLB とアルツハイマー病の鑑別に有用である可能性も指摘されている^{15/47)}。

③ MSA に合併する RBD

MSA は、PD よりも高率に RBD を合併するというメタ解析がある⁴⁸⁾。PSG にて診断を施行すると、217 例中 88% と高率で、臨床的に RBD 症状を認める人のほぼ全例が PSG でも診断が確認されることが報告されている。MSA における RBD 合併群の臨床的特徴に関しては、渉猟した範囲では既報はない。MSA における RBD は、運動症状の出現前から出現時にかけて認めるようになり、進行期では消失していることが多い⁴⁹⁾。REM 期が病期とともに減少することや、筋強剛が強くなり運動がめだちにくくなるのが原因と考えられている⁴⁸⁾。

VIII. α シヌクレイノパチー症例に合併する RBD の治療

低用量クロナゼパム (0.25~1.0 mg 眠前) がエビデンスレベルは高くはないものの, 第一選択薬として推奨され⁹⁾¹⁵⁾⁵⁰⁾, PD に合併する RBD に対する有効性は, iRBD の場合と同等と報告されている⁵¹⁾. しかし一部に治療抵抗性の症例も存在する⁹⁾. また 1 mg の半減期は 27 時間であり, 高齢者では持ち越し効果による朝の鎮静や日中の過眠, 歩行障害・転倒が生じうるので注意を要する. また睡眠時無呼吸症候群の増悪も生じるため, 内服開始前に合併の有無を確認する.

海外では, メラトニンも推奨されている⁹⁾¹⁵⁾⁵²⁾. 鎮静作用が少ないため, 有用な選択肢と考えられるものの, 本邦では治療薬として使用できない. メラトニン作動薬であるラメルテオンが有効であった症例報告がある⁵³⁾. コリンエステラーゼ阻害剤であるリバスチグミンも, RBD の頻度を減少させた一部で報告されている⁵⁴⁾. さらにドパミン D2, D3 アゴニストであるプラミペキソールの有効性も報告されている⁵⁵⁾. 視床下核に対する脳深部刺激療法は無効であると報告されている⁵⁶⁾. ただし, いずれの薬剤も適応外使用であることに注意する必要がある.

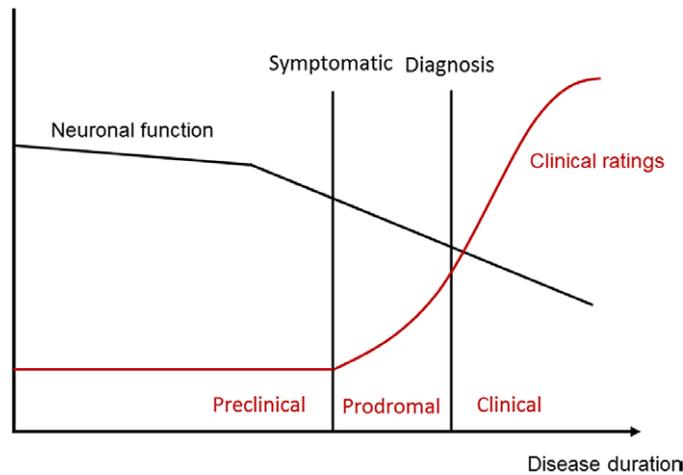


Fig. 3 Schema describing the concept for new diagnostic criteria for Parkinson's disease (PD).

The new diagnostic criteria proposed that early PD should be divided into three stages: preclinical PD (neurodegenerative processes have commenced, but there are no evident symptoms or signs); prodromal PD (symptoms and signs are present, but are yet insufficient to define disease); and clinical PD (i.e., diagnosis of PD based on presence of classical motor signs). Black and red lines indicate temporal changes of neuronal function and clinical ratings, respectively.

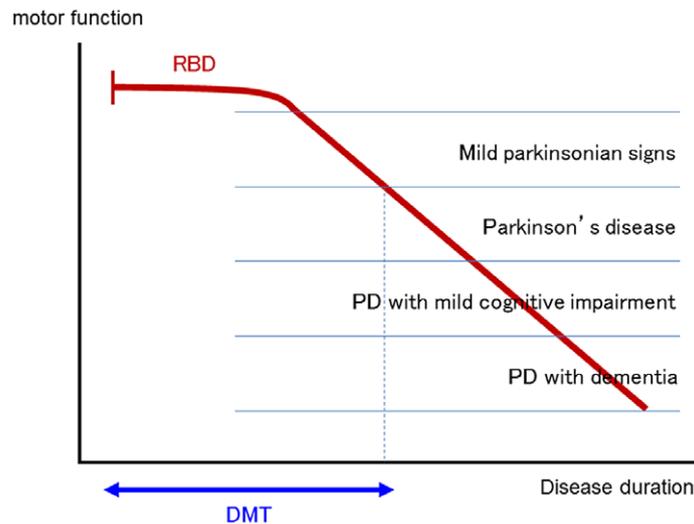


Fig. 4 Natural course of Parkinson's disease and therapeutic time window for disease modified therapy.

Red line indicates deterioration of neuronal function. Blue line indicates therapeutic time window for disease-modifying therapy (DMT). RBD, REM sleep behavior disorder; PD, Parkinson's disease.

IX. α シヌクレイノパチーに対する 病態抑止療法における RBD の意義

近年、新しい PD の臨床診断基準が提唱され、PD は神経変性が生じているものの症状を認めない preclinical PD、症状は出現しているものの診断基準を満たさない prodromal PD、診断基準を満たす clinical PD に分類された (Fig. 3)⁵⁷⁾。この prodromal PD の診断において、RBD は最も診断的価値が高い項目として重視されている。

Prodromal PD における RBD は、RBD のみを呈する症例だけではなく、ごく軽度の歩行障害⁵⁸⁾、嗅覚低下や色覚認識障害⁵⁹⁾、MCI⁴³⁾を合併する。つまり PD と診断される前に、RBD のみを呈する時期と、RBD に軽度の PD 徴候を合併する時期があることを意味する (Fig. 4)¹⁵⁾。これらの症例は、 α シヌクレイノパチーの病態抑止を目指した臨床試験の対象となる。

しかし RBD の診断後 50 年後に phenoconversion する症例³⁹⁾⁶⁰⁾や、しない症例も存在することから⁶¹⁾、将来の phenoconversion の有無、その時期、病型を予測するバイオマーカーの確立が必要である。これまで、MIBG 心筋シンチグラフィ⁶²⁾⁶³⁾、心臓 RR 間隔変動係数⁶⁴⁾、sniffin' stick[®]を用いた嗅覚検査⁶⁵⁾の有効性が報告されている。ドパミントランスポーター画像と経頭蓋超音波検査を iRBD 症例に行い、2.5 年間の経過観察で、異常所見を認めた 27 例中 8 例 (30%) に phenoconversion を認めたことも報告されている⁶⁶⁾。さらに最近、皮膚⁶⁷⁾⁶⁸⁾、消化管⁶⁹⁾、顎下腺⁷⁰⁾に対する生検組織にて、リン酸化 α シヌクレイン、ないし α シヌクレインが検出されたという報告がなされている。今後、RBD と上記の検査の組み合わせにより、将来の phenoconversion の有無、病型、発症時期の予見が可能か、また発症しない症例の特徴は何かを明らかにし、早期介入により病態抑止療法を目指す必要がある。

おわりに

RBD は症状への対処のみならず、将来の神経変性疾患の発症リスクの告知という臨床倫理的問題を内包すること、ならびに神経変性疾患に対する病態抑止療法の実現の鍵を握ることから、正確な理解と適切な対応が必要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
講演料：井上雄一：MSD 株式会社、武田薬品工業株式会社、アステラス製薬株式会社。

奨学（奨励）寄付：井上雄一：アステラス製薬株式会社、エーザイ株式会社。

企業などが提供する寄付講座：井上雄一：東京医科大学睡眠学寄付講座

文 献

1) Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of

parasomnia. *Sleep* 1986;9:293-308.

2) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. *Sleep Med* 2009;10:1151-1154.

3) Li SX, Wing YK, Lam SP, et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Med* 2010; 11:43-48.

4) Sasai T, Matsuura M, Wing YK, et al. Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Med* 2012;13:913-918.

5) Kurahashi H, Hirose S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2017.

6) Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2005;28:203-206.

7) Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Insulinoma with early-morning abnormal behavior. *Intern Med* 2007;46:405-408.

8) Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Dream-enacting behaviour is associated with impaired sleep and severe headache-related disability in migraine patients. *Cephalalgia* 2013;33:868-878.

9) Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics* 2012;9:753-775.

10) Syed BH, Rye DB, Singh G. REM sleep behavior disorder and SCA-3 (Machado-Joseph disease). *Neurology* 2003;60:148.

11) Iranzo A, Munoz E, Santamaria J, et al. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003;18:1179-1183.

12) Fukutake T, Shinotoh H, Nishino H, et al. Homozygous Machado-Joseph disease presenting as REM sleep behaviour disorder and prominent psychiatric symptoms. *Eur J Neurol* 2002;9:97-100.

13) Friedman JH, Fernandez HH, Sudarsky LR. REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease (SCA-3). *Mov Disord* 2003;18:1520-1522.

14) Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep* 2005;28:349-354.

15) Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:15-54.

16) Vorona RD, Ware JC. Exacerbation of REM sleep behavior disorder by chocolate ingestion: a case report. *Sleep Med* 2002;3:365-367.

17) Lloyd R, Tippmann-Peikert M, Slocumb N, et al. Characteristics of REM sleep behavior disorder in childhood. *J Clin Sleep Med* 2012;8:127-131.

18) Hancock KL, St Louis EK, McCarter SJ, et al. Quantitative analyses of REM sleep without atonia in children and adolescents with REM sleep behavior disorder. *Minn Med* 2014;97:43.

19) Schenck CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM

- sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 1992;32:3-10.
- 20) Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 1987;257:1786-1789.
 - 21) Xi Z, Luning W. REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. *Sleep Med* 2009;10:143-146.
 - 22) Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med* 2002;3:437-439.
 - 23) Schenck CH, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep parasomnias. *Neurol Clin* 2005;23:1107-1126.
 - 24) St Louis EK, McCarter SJ, Boeve BF, et al. Lesional REM sleep behavior disorder localizes to the dorsomedial pons. *Neurology* 2014;83:1871-1873.
 - 25) Adams C, McKeon A, Silber MH, et al. Narcolepsy, REM sleep behavior disorder, and supranuclear gaze palsy associated with Ma1 and Ma2 antibodies and tonsillar carcinoma. *Arch Neurol* 2011;68:521-524.
 - 26) Lin FC, Liu CK, Hsu CY. Rapid-eye-movement sleep behavior disorder secondary to acute aseptic limbic encephalitis. *J Neurol* 2009;256:1174-1176.
 - 27) Iranzo A, Aparicio J. A lesson from anatomy: focal brain lesions causing REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2009;10:9-12.
 - 28) Lu J, Sherman D, Devor M, et al. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006;441:589-594.
 - 29) Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-2788.
 - 30) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-393.
 - 31) Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* 2013;14:744-748.
 - 32) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-577.
 - 33) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-1300.
 - 34) Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 2014;9:e89741.
 - 35) Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:443-453.
 - 36) Howell MJ, Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA Neurol* 2015;72:707-712.
 - 37) Vertrees S, Greenough GP. Ethical considerations in REM sleep behavior disorder. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013;19:199-203.
 - 38) Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol* 2016;15:405-419.
 - 39) Nihei Y, Takahashi K, Koto A, et al. REM sleep behavior disorder in Japanese patients with Parkinson's disease: a multicenter study using the REM sleep behavior disorder screening questionnaire. *J Neurol* 2012;259:1606-1612.
 - 40) Schenck CH, Boeve BF. The strong presence of REM sleep behavior disorder in PD: clinical and research implications. *Neurology* 2011;77:1030-1032.
 - 41) Romenets SR, Gagnon JF, Latreille V, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:996-1003.
 - 42) Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder, nocturnal disturbances and quality of life in patients with Parkinson's disease: a case-controlled study using the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire. *BMC Neurol* 2013;13:18.
 - 43) Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39-47.
 - 44) Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2012;27:720-726.
 - 45) Mahale R, Yadav R, Pal PK. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in young- and older-onset Parkinson disease: a questionnaire-based study. *Sleep Med* 2014;15:642-646.
 - 46) Dugger BN, Boeve BF, Murray ME, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2012;27:72-78.
 - 47) Murray ME, Ferman TJ, Boeve BF, et al. MRI and pathology of REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013;81:1681-1689.
 - 48) Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res* 2015;25:69-75.
 - 49) Nomura T, Inoue Y, Hogg B, et al. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:264-271.
 - 50) 日本神経学会監修, パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会編. パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 東京:医学書院:2011.
 - 51) Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65:247-252.
 - 52) McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, et al. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2013;14:237-242.
 - 53) Nomura T, Kawase S, Watanabe Y, et al. Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder. *Intern Med* 2013;52:2123-2126.
 - 54) Di Giacopo R, Fasano A, Quaranta D, et al. Rivastigmine as

- alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:559-561.
- 55) Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. Factors associated with the effect of pramipexole on symptoms of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:153-157.
- 56) Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M, et al. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Med* 2004;5:207-210.
- 57) Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-1611.
- 58) McDade EM, Boot BP, Christianson TJ, et al. Subtle gait changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2013;28:1847-1853.
- 59) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2011;69:811-818.
- 60) Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010;75:494-499.
- 61) Boeve BF. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013;12:469-482.
- 62) Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, et al. Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;67:2236-2238.
- 63) King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord* 2011;26:1218-1224.
- 64) Postuma RB, Lanfranchi PA, Blais H, et al. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2304-2310.
- 65) Mahlknecht P, Iranzo A, Hogl B, et al. Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology* 2015;84:654-658.
- 66) Iranzo A, Lomena F, Stockner H, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyper-echogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* 2010;9:1070-1077.
- 67) Miki Y, Tomiyama M, Ueno T, et al. Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2010;469:357-359.
- 68) Gibbons CH, Garcia J, Wang N, et al. The diagnostic discrimination of cutaneous alpha-synuclein deposition in Parkinson disease. *Neurology* 2016;87:505-512.
- 69) Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Pathological alpha-synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 2016;79:940-949.
- 70) Vilas D, Iranzo A, Tolosa E, et al. Assessment of alpha-synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol* 2016;15:708-718.

Abstract

Diagnosis, disease notification, and management of rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder

Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuichi Inoue, M.D., Ph.D.²⁾ and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

²⁾Department of Somnology, Tokyo Medical University, Yoyogi Sleep Disorder Center

³⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by dream enactment behavior during REM sleep. It has been demonstrated that patients with idiopathic RBD are at a significantly increased risk of developing one of the α -synucleinopathies later in life, and this is called "phenoconversion". Although some physicians argue against disclosing information that could cause patients psychological stress, the patients also have a "right to know" about their own disease. Therefore, determining when and how to disclose this information, in addition to appropriate follow-up, is important. Clonazepam is the first choice of treatment for RBD associated with α -synucleinopathies. Since RBD is one of the premotor symptoms of α -synucleinopathies, and enables its early diagnosis, a combination of RBD and other examinations may contribute to the realization of a disease-modifying therapy. It is hoped that the early establishment of biomarkers could help predict the phenoconversion from RBD to α -synucleinopathies.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:63-70)

Key words: REM sleep behavior disorder, α -synucleinopathy, non-motor symptom, premotor symptom, disease-modifying therapy