

## 【7】

氏 名	さく た ひで き 作 田 英 樹
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第651号
学位授与の日付	平成27年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（神経）)
学位論文題目	多系統萎縮症における咽喉頭所見と睡眠関連呼吸障害

論文審査委員	(主査) 教授 春 名 眞 一 (副査) 教授 石 井 芳 樹 教授 瀬 尾 芳 輝
--------	--

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）は一般に中年期以降に発症する、自律神経系、錐体外路系、脊髄小脳路系、錐体路系が障害される系統変性疾患である。

主に小脳症状が優位な場合はMSA with predominant cerebellar ataxia（MSA-C）、錐体外路徴候が優位な場合はMSA with predominant parkinsonism（MSA-P）と分類される。MSAでは夜間の運動障害、頻尿などによる中途覚醒の他に、睡眠関連呼吸障害、レム睡眠行動異常症、周期性四肢運動異常症の併存が睡眠障害の原因となる。その中でも睡眠関連呼吸障害はMSAに高率に合併し、呼吸リズムの異常、閉塞性あるいは中枢性睡眠時無呼吸、声帯外転麻痺などが含まれる。その中で声帯外転麻痺は、軟口蓋由来の通常のいびき（170Hz未満）とは異なる、夜間の大音響で周波数の高いいびき（260-330Hz）を特徴とする吸気性喘鳴を引き起こし、突然死の原因ともなる重要な病態である。

#### 【目 的】

本研究は、MSAにおける睡眠関連呼吸障害および声帯外転麻痺の合併と臨床症状との関連性を検討することを目的とした。

#### 【対象と方法】

2007年～2011年に当院に入院し、睡眠関連呼吸障害の併存が疑われ睡眠ポリグラフ検査を施行したMSA連続11症例（男性5例、女性6例：平均年齢64.0±9.2歳、平均罹病期間2.3±1.8年）を対象とし

た。

MSA11例に睡眠ポリグラフ (polysomnography : PSG) 検査を施行し、睡眠構築および睡眠時無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index、AHI)、3%動脈血酸素飽和度低下指数 (3% oxygen desaturation index : 3% ODI) などの睡眠関連呼吸障害指標を解析した。睡眠段階の判定は Rechtschaffen-Kales基準、呼吸イベントの判定はAmerican Academy of Sleep Medicineのシカゴ基準、睡眠時無呼吸症候群の診断基準は睡眠障害国際分類第2版 (ICSD-2) に従った。9例が覚醒下で喉頭ファイバー検査を受け、一部の症例では覚醒時と睡眠時 (プロポフォール投与下) の両条件下で声帯および声門上部の運動について評価した。日中の眠気は自己記入式の評価スケールである Epworth Sleepiness Scale (ESS) で評価した。

統計解析では、相関関係にはスピアマンの順位相関係数を用いた。連続数については平均値±標準偏差で示した。

本研究は獨協医科大学の倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に基づき患者からのインフォームドコンセントのもとで行われた。

## 【結 果】

MSA 11例中10例 (91%) にPSG検査において睡眠時無呼吸症候群の合併をみとめ、いずれも低呼吸イベント優位であった。喉頭ファイバー検査を施行した9例では6例 (67%) に声帯外転麻痺をみとめ、そのうち2例 (33%) は睡眠時のみに声帯外転麻痺がみとめられた。また、喉頭部の動きに関して、4例 (44%) に喉頭部の異常運動を伴い、2例はfloppy arytenoid、1例はΩ型喉頭蓋を呈していた。喉頭部の異常運動をみとめた4例中1例は声帯外転麻痺をみとめなかった。BMI (Body mass index) と声帯外転麻痺合併との関連はみられなかった。

AHIおよび3%ODIと他のパラメーターとの関連について、AHIは3%ODIと有意な正の相関を示し ( $\gamma_s=0.85$ ,  $p<0.01$ )、ESS得点が高い程、高い傾向にあった ( $\gamma_s=0.60$ ,  $p<0.067$ )。3%ODIはESSと有意な正の相関を示した ( $\gamma_s=0.64$ ,  $p<0.05$ )。

声帯外転麻痺を有する症例では高齢で、嚥下障害、神経因性膀胱を合併している割合が多く、睡眠関連呼吸障害の重症度が高い傾向があった。罹病期間や起立性低血圧の有無は、声帯外転麻痺の合併群と非合併群において明らかな差はみられなかった。

## 【考 察】

本研究では、PSG検査を受けたMSA11例中10例 (91%) に睡眠関連呼吸障害の合併をみとめた。声帯外転麻痺に関しては喉頭ファイバー検査を受けた9例中6例 (67%) に合併し、そのうち2例 (33%) は睡眠時のみにみられた。MSAにおいて全例が日常生活動作 (activities of daily living : ADL) は自立もしくは半介助であり、比較的発症早期 (平均罹病期間2.3年) での声帯外転麻痺の合併であることから、臨床的に早期のMSAにも声帯外転麻痺の合併を疑うことの重要性を示す有意な結果と捉えられる。声帯外転麻痺はMSAの臨床病型 (MSA-CやMSA-P) に関わらず、全経過で出現しうることが報告されている (Santamaria J et al, Sleep Med Clin, 2008)。

本検討における3%ODIとESS得点との有意な相関は、MSAにおける日中の眠気の要因の一つとし

ての睡眠関連呼吸障害を支持する所見である。

臨床症状と声帯外転麻痺との関連について、本検討では声帯外転麻痺を有する症例は高齢で、嚥下障害、神経因性膀胱を合併している割合が多く、睡眠関連呼吸障害の重症度が高い傾向にあった。しかし、AHIと罹病期間との相関はなく、声帯外転麻痺の有無に罹病期間は関連しなかった。

声帯外転麻痺は、生存期間の短縮や突然死との関連が指摘されているが、経鼻的持続陽圧呼吸療法（Continuous Positive Airway Pressure：CPAP）や気管切開術によりそのリスクを軽減することが可能である（Santamaria J et al, Sleep Med Clin, 2008）。睡眠中にstridorと奇異性呼吸をみとめ、睡眠中の声帯外転麻痺の存在が疑われたMSA症例において、CPAP療法がstridorのみならず、睡眠中のdesaturation、日中の眠気に対しても奏効し、生活の質の向上をはかることができたことが報告されている（宮本, 臨床神経, 1998）。したがって、声帯外転麻痺の早期発見による治療介入により生命予後の改善につながる可能性がある。しかし、CPAP療法に対して注意すべき病態として、floppy epiglottisを伴う例があり、呼吸状態が悪化する危険性が報告されている（Shimohata T et al, Neurology, 2011）。このことから、突然死には気管切開術、CPAP治療では防ぐことのできない中枢性呼吸障害や、心血管系障害が関与している可能性が示唆される。

#### 【結 論】

MSAの中で病初期から咽喉頭異常あるいは睡眠関連呼吸障害を合併する症例が存在し、日中の眠気の症状との関連が示唆された。声帯外転麻痺は高齢で、嚥下障害、神経因性膀胱の合併例に多く、特に注意する必要がある。喉頭ファイバー検査による声帯運動（声帯奇異性運動、声帯外転麻痺の有無）、および喉頭部の運動（floppy arytenoid、floppy epiglottis、 $\Omega$ 型喉頭蓋の有無）の評価は、MSAにおける睡眠関連呼吸障害の治療方針を決めるうえで重要である。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）は一般に中年期以降に発症する、自律神経系、錐体外路系、脊髄小脳路系、錐体路系が障害される系統変性疾患である。

主に小脳症状が優位な場合はMSA with predominant cerebellar ataxia（MSA-C）、錐体外路徴候が優位な場合はMSA with predominant parkinsonism（MSA-P）と分類される。MSAでは夜間の運動障害、頻尿などによる中途覚醒の他に、睡眠関連呼吸障害、レム睡眠行動異常症、周期性四肢運動異常症の併存が睡眠障害の原因となる。その中でも睡眠関連呼吸障害はMSAに高率に合併し、呼吸リズムの異常、閉塞性あるいは中枢性睡眠時無呼吸、声帯外転麻痺などが含まれる。その中で声帯外転麻痺は、軟口蓋由来の通常のいびき（170Hz未満）とは異なる、夜間の大音響で周波数の高いいびき（260-330Hz）を特徴とする吸気性喘鳴を引き起こし、突然死の原因ともなる重要な病態である。

申請論文は、MSAにおける睡眠関連呼吸障害および声帯外転麻痺の合併と臨床症状との関連性を検討することを目的とした。

本研究では、2007年～2011年に当院に入院し、睡眠関連呼吸障害の併存が疑われ睡眠ポリグラフ検

査を施行したMSA連続11症例（男性5例、女性6例：平均年齢64.0±9.2歳、平均罹病期間2.3±1.8年）を対象とした。MSA11例に睡眠ポリグラフ（polysomnography：PSG）検査を施行し、睡眠構築および睡眠時無呼吸低呼吸指数（apnea hypopnea index、AHI）、3%動脈血酸素飽和度低下指数（3% oxygen desaturation index：3%ODI）などの睡眠関連呼吸障害指標を解析した。睡眠段階の判定はRechtschaffen-Kales基準、呼吸イベントの判定はAmerican Academy of Sleep Medicineのシカゴ基準、睡眠時無呼吸症候群の診断基準は睡眠障害国際分類第2版（ICSD-2）に従った。9例が覚醒下で喉頭ファイバー検査を受け、一部の症例では覚醒時と睡眠時（プロポフォール投与下）の両条件下で声帯および声門上部の運動について評価した。日中の眠気は自己記入式の評価スケールであるEpworth Sleepiness Scale（ESS）で評価した。統計解析では、相関関係にはスピアマンの順位相関係数を用い、連続数については平均値±標準偏差で示した。

本研究は獨協医科大学の倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に基づき患者からのインフォームドコンセントのもとで行われた。

本研究ではMSA 11例中10例（91%）にPSG検査において睡眠時無呼吸症候群の合併をみとめ、いずれも低呼吸イベント優位であった。喉頭ファイバー検査を施行した9例では6例（67%）に声帯外転麻痺をみとめ、そのうち2例（33%）は睡眠時のみに声帯外転麻痺がみとめられた。また、喉頭部の動きに関して、4例（44%）に喉頭部の異常運動を伴い、2例はfloppy arytenoid、1例はΩ型喉頭蓋を呈していた。喉頭部の異常運動をみとめた4例中1例は声帯外転麻痺をみとめなかった。BMI（Body Mass Index）と声帯外転麻痺合併との関連はみられなかった。AHIおよび3%ODIと他のパラメーターとの関連について、AHIは3%ODIと有意な正の相関を示し（ $\gamma_s=0.85$ ,  $p<0.01$ ）、ESS得点が高い程、高い傾向にあった（ $\gamma_s=0.60$ ,  $p<0.067$ ）。3%ODIはESSと有意な正の相関を示した（ $\gamma_s=0.64$ ,  $p<0.05$ ）。声帯外転麻痺を有する症例では高齢で、嚥下障害、神経因性膀胱を合併している割合が多く、睡眠関連呼吸障害の重症度が高い傾向があった。罹病期間や起立性低血圧の有無は、声帯外転麻痺の合併群と非合併群において明らかな差はみられなかった。

MSAにおいて全例が日常生活動作（activities of daily living：ADL）は自立もしくは半介助であり、比較的発症早期（平均罹病期間2.3年）での声帯外転麻痺の合併であることから、臨床的に早期のMSAにも声帯外転麻痺の合併を疑うことの重要性を示す有意な結果と捉えられる。声帯外転麻痺はMSAの臨床病型（MSA-CやMSA-P）に関わらず、全経過で出現しうることが報告されている（Santamaria J et al, Sleep Med Clin, 2008）。

本検討における3%ODIとESS得点との有意な相関は、MSAにおける日中の眠気の要因の一つとしての睡眠関連呼吸障害を支持する所見である。

声帯外転麻痺は、生存期間の短縮や突然死との関連が指摘されているが、経鼻的持続陽圧呼吸療法（Continuous Positive Airway Pressure：CPAP）や気管切開術によりそのリスクを軽減することが可能である（Santamaria J et al, Sleep Med Clin, 2008）。睡眠中にstridorと奇異性呼吸をみとめ、睡眠中の声帯外転麻痺の存在が疑われたMSA症例において、CPAP療法がstridorのみならず、睡眠中のdesaturation、日中の眠気に対しても奏効し、生活の質の向上をはかることができたことが報告

されている（宮本雅之，臨床神経，1998）。したがって、声帯外転麻痺の早期発見による治療介入により生命予後の改善につながる可能性がある。しかし、CPAP療法に対して注意すべき病態として、floppy epiglottisを伴う例があり、呼吸状態が悪化する危険性が報告されている（Shimohata T et al, Neurology, 2011）。このことから、突然死には気管切開術、CPAP治療では防ぐことのできない中枢性呼吸障害や、心血管系障害が関与している可能性が示唆される。

本研究ではMSAの中で病初期から咽喉頭異常あるいは睡眠関連呼吸障害を合併する症例が存在し、日中の眠気の症状との関連が示唆された。声帯外転麻痺は高齢で、嚥下障害、神経因性膀胱の合併例に多く、特に注意する必要がある。喉頭ファイバー検査による声帯運動（声帯奇異性運動、声帯外転麻痺の有無）、および喉頭部の運動（floppy arytenoid、floppy epiglottis、 $\Omega$ 型喉頭蓋の有無）の評価は、MSAにおける睡眠関連呼吸障害の治療方針を決めるうえで重要である。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では、多系統萎縮症における咽喉頭所見と睡眠関連呼吸障害を適正な方法で検査し、臨床背景因子を詳細に評価し、客観的な解析を行っている。本研究は獨協医科大学の倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に基づき研究対象者全例に研究概要や検査に関する説明を行い同意を得ている。以上のことから、本研究方法は妥当なものと判断できる。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

今までにMSAにおける声帯外転麻痺や睡眠関連呼吸障害の合併は報告されているが詳細な研究はまだ少ない。申請者らの研究ではMSAにおける声帯外転麻痺と臨床背景因子、睡眠関連呼吸障害との関連を見出した。この結果は、今後突然死の原因となる声帯外転麻痺を早期に疑う要素になる可能性があり、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された検査方法と適切な統計解析を用いて得られたデータに基づき、論理的に考察を展開している。本研究から導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、神経学、生理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

MSAに合併する声帯外転麻痺、及び睡眠関連呼吸障害に関する報告はいくつかあるがまだ少ない。申請論文は今までの報告と異なり、臨床背景因子との相関を調査した報告である。この知見は臨床的に重要かつ大変有益なもので、当該分野への貢献度も高いと評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、臨床神経学や神経生理学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国内誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

自律神経

50 : 48-52, 2013