

【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。

MSA 11 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事が報告されている(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、 Ω 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。