

1 Original article

2 Title

3 The natural course of sleep-disordered breathing in multiple system atrophy

4 表題

5 多系統萎縮症に合併する睡眠呼吸障害の自然経過

6

7

8 著者名

9 松山菜穂

10 Naho MATSUYAMA

11

12

13 所属機関名

14 新潟大学大学院医歯学総合研究科

15 呼吸器内科学分野(第二内科)

16 (主任:成田一衛教授)

17 *Division of Respiratory Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and*

18 *Dental Sciences (Department of Second Internal Medicine)*

19 *(Director: Prof. Ichiei NARITA)*

20

21

22 Reprint requests to : Naho MATSUYAMA

23 Division of Respiratory Medicine

24 Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

25 1-757 Asahi-machi-dori, Chuo-ku

26 Niigata 951-8510 JAPAN

27

28 別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757

29 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学分野

30 松山菜穂

31

32 TEL +81-25-227-2200

33 FAX +81-25-227-0775

34 Email: nmiyamu@mbe.ocn.ne.jp

35

36 抄録

37 多系統萎縮症(MSA)は小脳性運動失調、パーキンソン症状、自律神経症状など  
38 多彩な症状を呈する成人発症の変性疾患である。MSAは、しばしば睡眠呼吸障害  
39 (SDB)を合併することが知られているが、その一方で、MSAの進行に伴うSDBの自  
40 然経過を詳細に観察した報告はない。本研究の目的は、終夜睡眠ポリグラフ検査  
41 (PSG)を用いて、MSAの進行に伴うSDBの自然経過を明らかにすることである。

42 対象は、2001年5月から2008年12月までに、当院でMSAと診断され、PSGを  
43 複数回、施行された連続12症例である。罹病期間、国際協調運動評価尺度(ICARS)  
44 による小脳性運動失調の評価、PSGによるSDBの評価、いびき音、動脈血ガス分析  
45 について経時的変化を分析した。さらに、PSGの経時的変化により、無呼吸低呼吸指  
46 数(AHI)改善群とAHI悪化群に分けて上記項目を検討した。

47 初回PSGから治療開始前の最終PSGまでの期間は $2.5 \pm 1.4$ 年で、PSGを  
48  $2.7 \pm 0.8$ 回施行した。ICARSは $35.9 \pm 15.6$ 点から $65.6 \pm 20.7$ 点に有意に悪  
49 化した( $P = 0.002$ )。初回PSG時のAHIは $13.7 \pm 11.6$ /時間であり、全症例が閉塞  
50 型睡眠時無呼吸(OSA)であった。一方、治療開始前のPSGでは、2症例が比較的早  
51 期から中枢型睡眠時無呼吸(CSA)を呈し、SDBのタイプが変わっていた。OSAのま  
52 まであった10症例のAHIは $23.3 \pm 22.6$ /時間と有意差を認めず、4症例でAHIの  
53 改善を認めた。またCSAを呈した2例ではAHIは増悪した。声帯開大不全を示唆す

54 る高調の喉頭喘鳴 (stridor) は 2 症例から 6 症例に増加した。AHI 増悪群では、SDB  
55 出現までの期間が有意に短く、また  $\text{PCO}_2$  が有意に高値であった ( $P = 0.020$  および  
56  $0.027$ )。

57 MSA に合併する SDB は、MSA の進行とともに必ずしも悪化するわけではなく、一部  
58 は自然に改善した。病初期では全例 OSA が主体であったが、比較的早期から SDB  
59 のタイプの変化し、CSA が主体となる症例が存在した。AHI の増悪を予測する因子と  
60 して罹病期間や  $\text{PCO}_2$  が有用である可能性が示唆された。

61

62 キーワード

63 多系統萎縮症、睡眠呼吸障害、自然経過、終夜睡眠ポリグラフ検査、高調の喉頭喘

64 鳴

65

66 序文

67 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は成人発症の孤発性、進行性の神  
68 経変性疾患である。小脳系、黒質・線条体系、自律神経系が系統的に障害されること  
69 により、小脳性運動失調、レボドパ不応性のパーキンソン症状、自律神経症状を呈す  
70 る。さらに、睡眠呼吸障害 (Sleep-disordered breathing; SDB) も、高頻度にみられる  
71 重要な症状である<sup>1)-6)</sup>。病理学的には、グリア細胞の細胞質における $\alpha$ シヌクレイン  
72 陽性封入体 (glial cytoplasmic inclusion) を共通して認める。線条体黒質系もしくはオ  
73 リーブ橋小脳系の変性所見を伴い、pre-Böttinger complex、延髄縫線核といった多  
74 岐にわたる病変<sup>7)8)</sup>により、睡眠や呼吸調節にも障害が生じるものと考えられる。

75 MSA の発症機序は不明であり、平均寿命は発症後 6-9 年と報告されている<sup>9)-11)</sup>。

76 MSA は進行性であるため、罹病期間とともに病状は悪化するが、合併する SDB の自  
77 然経過はわかっていない。MSA に合併する SDB の自然経過に関する疑問として、1)  
78 MSA の進行とともに SDB も進行するのか、2) SDB のタイプの変化が経過中に生じ  
79 るのか、3) SDB の自然経過に影響を与える因子が存在するのかが挙げられる。

80 これらを明らかにする目的で、今回、われわれは、MSA 患者に対して、終夜睡眠ポ  
81 リグラフ検査 (polysomnography; PSG) を施行し、SDB の自然経過について後方視的  
82 に検討したので報告する。

83

84 対象および方法

85 対象は、2001年5月から2008年12月の間に、新潟大学医歯学総合病院神経内科  
86 にてGilman分類におけるprobable MSA<sup>12)</sup>と診断され、以後、複数回PSGを施行された  
87 連続12症例である。補助診断として、頭部MRIにおける被殻、小脳、脳幹の萎縮や、  
88 hot cross bun signないしputaminal slit signを用い<sup>13)</sup>、既報と同様に、遺伝子診断にて  
89 遺伝性脊髄小脳変性症と診断された症例は除外した<sup>6)</sup>。

90 罹病期間、国際協調運動評価尺度(International Cooperative Ataxia Rating Scale;  
91 ICARS)による小脳性運動失調の評価、PSGによるSDBの評価、いびき音の有無(有  
92 りの場合、一般的な低調のいびきか、高調の喉頭喘鳴かの区別)、動脈血ガス分析  
93 について経時的変化を分析した。PSGによるSDBの経時変化は、持続陽圧呼吸療法  
94 (continuous positive airway pressure; CPAP)による治療開始前までを検討した。治療  
95 開始前の最終のPSGが初回のPSGの結果と比較して、無呼吸低呼吸指数(AHI)が改  
96 善している群をAHI改善群、AHIが悪化している群をAHI悪化群と2群に分けて検討し  
97 た。また本研究は新潟大学医歯学総合病院での倫理委員会の承認を受け、患者へ  
98 の十分なインフォームドコンセントを実施し承諾を得て行った(平成22年、受付番号  
99 1128)。

100 PSGは当院に入院のうえ、Somnostar(Sensor Medics, Yorba Linda, CA)を用いて、  
101 脳波、眼電図、頤筋筋電図、下肢筋電図、心電図、体位、動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、

102 口・鼻気流量、胸郭運動、食道内圧を測定した。解析ルールは 1999 年の米国睡眠医  
103 学会 (American Academy of Sleep Medicine) の提唱する基準<sup>14)</sup>に基づいて行った。睡  
104 眠中の 10 秒以上の気流停止を無呼吸、前後の安定した呼吸に比べ気流が 10 秒以  
105 上明らかに減少するとともに基準値から 3%以上の SpO<sub>2</sub>の低下、もしくは覚醒反応を  
106 伴う場合を低呼吸、食道内圧測定にて無呼吸中に換気努力が消失している場合を中  
107 枢型無呼吸と定義し、無呼吸・低呼吸指数 (apnea-hypopnea index; AHI)  $\geq 5$  を  
108 SDB と診断した。全呼吸イベントの 50%以上が中枢型無呼吸でかつ AHI  $\geq 5$  を中枢  
109 型睡眠時無呼吸 (central sleep apnea; CSA) と診断した。

110 ICARS は、小脳性運動失調の程度を評価する指標である<sup>15)</sup>。ICARS は姿勢および  
111 歩行障害、運動機能、言語障害、眼球運動障害について、19 項目総計 100 点からな  
112 る半定量的な評価尺度であり、点数が高いほど運動失調の程度がより悪い状態であ  
113 る。近年、MSA の評価スケールとして、UMSARS (Unified Multiple System Atrophy  
114 Scale)<sup>16)</sup>や、小脳性運動失調の評価スケールとして SARA (Scale for the Assessment  
115 and Rating of Ataxia)<sup>17)</sup>が用いられている。しかし、本研究施行時に UMSARS や  
116 SARA は日本国内では主流ではなかったこと、対象患者が小脳性運動失調優位の  
117 MSA 患者がほとんどであったことから ICARS による評価を行った。

118 統計数値は平均値  $\pm$  標準偏差で表記し、初回 PSG 時と治療開始前 PSG 時の比  
119 較は Wilcoxon 検定、2 群に分けての比較は Mann-Whitney 検定、初回 PSG 時と治療

120 開始前 PSG 時の BMI の変化と AHI の変化の相関を Pearson の積率相関係数  $r$  を用  
121 いて両側検定を行い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

122

## 123 結果

124 対象は男性 5 例、女性 7 例で、病型としては小脳性運動失調を主徴とする MSA-C  
125 が 10 例、パーキンソン症状を主徴とする MSA-P が 2 例であった(表 1)。初回 PSG  
126 施行時の平均年齢は  $59.4 \pm 8.6$  歳(範囲 46-72)、発症からの罹病期間は  $3.0 \pm$   
127  $1.8$  年(範囲 0.5-6)であった。初回 PSG から治療開始前 PSG までの期間は  $2.5 \pm$   
128  $1.4$  年(範囲 0.8-6)で、PSG を  $2.7 \pm 0.8$  回(範囲 2-4)施行した(図 1)。多くの症例  
129 では、SDB の経過観察として、年 1 回程度、PSG 検査が実施された。

130 ICARS の経時的変化を図 2 に示す。ICARS は  $35.9 \pm 15.6$  点から  $65.6 \pm 20.7$   
131 点に有意に上昇していた( $P = 0.002$ )。いびきの経時的変化を表 2 に示す。初回  
132 PSG 時はいびきなしが 4 例、一般的な低調のいびきが 6 例であった。MSA で特異的  
133 な声帯開大不全を示唆する高調の喉頭喘鳴は初回は 2 例であったが、経過中に低  
134 調のいびきから高調の喉頭喘鳴に変化した症例が 4 例おり、治療開始前 PSG 時には  
135 6 例に増加していた。

136 SDB については、初回 PSG 時の AHI は  $13.7 \pm 11.6$  /時間であり、全症例が閉塞  
137 型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea; OSA) であった。経過中、2 例が CSA を呈



138 し、SDB のタイプが変化した(表 2、図 1)。OSA のままであった 10 例の AHI は 23.3  
139 ± 22.6 /時間と、初回、および治療開始前 PSG で有意差を認めず(図 3)、4 例で  
140 AHI の改善を認めた。CSA を呈した 2 例はいずれも増悪していた(図 1)。

141 次に AHI 改善群と AHI 悪化群の初回 PSG 検査時における患者背景・所見の比較  
142 を行った(表 3)。まず、初回 PSG 時と治療開始前 PSG 時の BMI の変化と AHI の変  
143 化の関連について検討したが、相関は認めなかった( $r = 0.373$ ;  $P = 0.23$ )(図 4)。

144 AHI 改善群( $n = 4$ )では、初回 PSG から最終 PSG までの期間は  $1.8 \pm 0.6$  年で、  
145 ICARS は  $37.8 \pm 18.0$  点から  $54.0 \pm 28.3$  点に悪化する傾向( $P = 0.07$ )にあっ

146 たが、AHI は  $16.4 \pm 12.9$  /時間から  $6.1 \pm 5.3$  /時間に改善する傾向( $P = 0.07$ )  
147 にあった。全症例が OSA であり、SDB のタイプの変化は認めなかった。一方、AHI 悪

148 化群( $n = 8$ )では、初回 PSG から最終 PSG までの期間は  $2.9 \pm 1.5$  年で、ICARS  
149 は  $35.0 \pm 15.5$  点から  $71.4 \pm 14.7$  点に悪化し( $P = 0.01$ )、AHI も  $12.3 \pm 11.5$

150 /時間から  $47.0 \pm 34.7$  /時間に悪化した( $P = 0.01$ )。初回 PSG 時は全症例が OSA  
151 であったが、最終 PSG 時には、2 症例が CSA を呈し、SDB のタイプが変わっていた。

152 両群間の比較では、初回 PSG 時までの罹病期間、 $PCO_2$  に有意差を認めたが( $P =$   
153  $0.020$  および  $0.027$ )、性別、年齢、BMI、ICARS、AHI には有意差を認めなかった。

154

155

156 考察

157 本研究は MSA に合併した SDB の自然経過を PSG 検査を用いて詳細に観察した  
158 初めての報告である。MSA の SDB の自然経過について以下の3点から検討した。

159 最初に、SDB の進行について検討を行った。小脳性運動失調が増悪しても、AHI は  
160 それと並行して必ずしも悪くなるわけではなかった。一部、急速に増悪する症例もあ  
161 るが、変化の乏しい症例や、むしろ改善する症例も認められた。このため、SDB に対  
162 する CPAP の導入時期の決定のためには PSG による定期的な評価が必要であると  
163 ともに、CPAP で治療が開始された後も、CPAP の至適圧は一定とならない可能性が  
164 あり、注意が必要である。

165 一方、MSA 患者の SDB は、一般的な OSA でみられる舌根や軟口蓋といった咽頭  
166 レベルの閉塞以外にも、声帯開大不全や floppy epiglottis など喉頭レベルの閉塞<sup>6)18)</sup>  
167 がみられ、評価が必要である。われわれは声帯開大不全を示唆する高調の喉頭喘  
168 鳴の有無について評価を行った。この結果、経過中に 4 名の患者が喉頭喘鳴を認め  
169 るようになるとともに、そのうち 3 名に AHI が悪化する傾向を認めた。しかし、喉頭喘  
170 鳴が持続しながら AHI が改善した症例もあり、声帯開大不全だけでなく、中枢性呼吸  
171 障害や咽頭の虚脱といった複数の要因が SDB の進行に関与していると考えられた。

172 次に、SDB のタイプの経時的に変化について検討を行った。本研究において OSA  
173 から CSA に SDB のタイプが変化した症例を 2 例(17%)認めた。CPAP 導入後に SDB

174 のパターンが変化した報告はあり、complex sleep apnea syndrome と呼ばれているが  
175 <sup>19) 20)</sup>、CPAP 導入前でも同一症例において SDB のパターンが変化しうることを示した。  
176 また、CSA は MSA の進行期に生じてくることが報告されているが<sup>21)</sup>、本研究は CSA  
177 は必ずしも進行期で出現するわけではなく、比較的早期からも出現しうることを示した。  
178 また CSA に変化した 2 例は、ともに AHI の急速な上昇を伴ったことから、SDB が急速  
179 に増悪した場合には OSA から CSA への変化を考慮するべきと考えられた。

180 最後に、SDB の自然経過、とくに AHI の変化に影響をあたえる因子について検討を  
181 行った。一般的に、OSA の原因となる上気道の閉塞に最も影響を与える因子は体重  
182 の変化であり、体重が増減すると SDB も悪化や改善する<sup>22)</sup>。同様のことが MSA でも  
183 当てはまらないか検討したが、BMI の変化と AHI の変化に相関は認められなかった。

184 一方、AHI 改善群と AHI 悪化群の検討では、初回 PSG 時の罹病期間、PCO<sub>2</sub> に有  
185 意差を認めた。SDB を早期より疑われ PSG 検査を早く受けた患者や、PCO<sub>2</sub> が貯留  
186 傾向の患者は AHI が悪化しやすいのかもしれない。PCO<sub>2</sub> を変化させる要因としては、  
187 吻側延髄腹外側部の表面に中枢呼吸化学受容を担う部分があり、同部位が障害さ  
188 れると、高炭素ガス換気応答の低下や続発性肺胞低換気が惹起される<sup>23)- 26)</sup>。しかし、  
189 MSA では、覚醒時の低酸素換気応答試験の低下は報告されているが<sup>27)</sup>、高炭素ガ  
190 ス換気応答、呼吸機能検査はほぼ正常であるにも関わらず、日中の低酸素血症や  
191 睡眠中の無呼吸、突然死を認めるため<sup>6) 7) 28)- 30)</sup>、注意が必要とされている。本研究で

192 は  $\text{PCO}_2$  に有意差を認めるものの、AHI 改善群、AHI 悪化群ともに、 $\text{PCO}_2$  は正常範囲  
193 内であることから、今後、換気応答試験を追加し、さらに検討を行う必要である。

194 本研究の限界として、まずいびきの評価に関しては医療従事者が聴取し分類を行っ  
195 たものであり、客観的な評価としての音響分析は行っていない。しかし、一般的な低  
196 音のいびきと MSA で特異的な高調の喉頭喘鳴は基本周波数が異なっているため区  
197 別は容易であると考えている。また本研究では AHI を SDB の評価の指標として使用し  
198 たが、AHI は睡眠状況の変化により日々変化することが知られており<sup>31)</sup>、結果に影響  
199 している可能性がある。しかし、われわれとしては、MSA の進行とは関係なく、AHI の  
200 日々変化に影響を及ぼす体位や睡眠不足、日中活動量が同じ状況で PSG 検査を行  
201 ったため、AHI が日々大きく変化してはいないと考えている。

202

## 203 結論

204 MSA に合併する SDB の自然経過を 12 症例について検討した。MSA の進行とともに  
205 に SDB が必ずしも悪化するわけではなく、一部は自然に改善した。また、SDB のタイ  
206 プに関しては病初期には全例が OSA であるが、比較的早期の段階から CSA が主体  
207 となる症例が存在することが明らかになった。MSA における SDB の経過は多様であ  
208 ることから、定期的な SDB の評価が必要と考えられた。さらに SDB の早期からの出  
209 現や  $\text{PCO}_2$  の貯留傾向が AHI の増悪を示唆する可能性が示唆された。

210

211 謝辞

212 本研究全般にわたり、ご指導、ご助言をいただきました新潟大学大学院医歯学総

213 合研究科呼吸器内科学分野 成田一衛教授、高田俊範准教授、大嶋康義先生、鈴

214 木涼子先生、東京医科大学病院呼吸器内科 中山秀章准教授、新潟大学脳研究所

215 神経内科 西澤正豊教授、下畑享良准教授に深く感謝申し上げます。

216

217

218 図表

219 表1. 患者背景

220 BMI; body mass index, MSA; multiple system atrophy, ICARS; international cerebellar

221 atxia rating scale, VC; vital capacity, PSG; polysomnography

222

223

224 図1. AHIの経時的変化と罹病期間の関係

225 AHI; apnea-hypopnea index, OSA; obstructive sleep apnea, CSA; central sleep apnea

226

227

228 図2. ICARSの経時的変化

229 観察期間中にICARSは有意に悪化した(\*:  $P < 0.01$ )。

230

231

232 表2. いびきと睡眠呼吸障害の経時的変化

233 いびきのタイプ: N = none, L = low pitch snore, H = stridor-like high pitch snore

234

235

236 図 3. OSA 症例における AHI の経時的変化

237 観察期間中に AHI が悪化する症例もいれば、自然に軽快する症例も認めた。

238

239

240 表3. AHI 改善の有無別の初回 PSG 検査施行時の患者背景

241 罹病期間、PCO<sub>2</sub>に有意差を認めた(P < 0.05)。

242 CT90%; the percentage of sleep time spent at SaO<sub>2</sub><90%

243

244

245 図 4. BMI の変化と AHI の変化の関連性

246 初回 PSG 時と治療開始前 PSG 時の BMI の変化と AHI の変化の間に有意な相関は

247 認めなかった(r = 0.373; P = 0.23)。

248

249 参考文献

- 250 1) Munschauer FE, Loh L, Bannister R and Newsom-Davis J: Abnormal  
251 respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with  
252 autonomic failure. *Neurology* 40: 677-679, 1990.
- 253 2) Sadaoka T, Kakitsuba N, Fujiwara Y, Kanai R and Takahashi H: Sleep-related  
254 breathing disorders in patients with multiple system atrophy and vocal fold  
255 palsy. *Sleep* 19: 479-484, 1996.
- 256 3) Silber MH and Levine S: Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov*  
257 *Disord* 15: 699-704, 2000.
- 258 4) Ghorayeb I, Yekhlief F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B and Tison F:  
259 Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol*  
260 *Neurosurg Psychiatry* 72: 798-800, 2002.
- 261 5) Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Lotti EM, Pierangeli G, Canali C  
262 and Montagna P: Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative  
263 video-polysomnographic study. *Sleep Med* 5: 21-30, 2004.
- 264 6) Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H, Ozawa T, Terajima K, Yoshizawa H,  
265 Matsuzawa Y, Onodera O, Naruse S, Tanaka K, Takahashi S, Gejyo F and  
266 Nishizawa M: Daytime hypoxemia, sleep-disordered breathing, and



267 laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. Arch Neurol 64:  
268 856–861, 2007.

269 7) Schwarzacher SW, Rüb U and Deller T: Neuroanatomical characteristics of  
270 the human pre-Bötzinger complex and its involvement in neurodegenerative  
271 brainstem diseases. Brain 134: 24–35, 2011

272 8) Benarroch EE: Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure  
273 of multiple system atrophy. Mov Disord 22: 155–161, 2007.

274 9) Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y,  
275 Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M and Sobue G: Progression and prognosis  
276 in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. Brain 125:  
277 1070–1083, 2002.

278 10) Tada M, Onodera O, Tada M, Ozawa T, Piao YS, Kakita A, Takahashi H and  
279 Nishizawa M: Early development of autonomic dysfunction may predict poor  
280 prognosis in patients with multiple system atrophy. Arch Neurol 64: 256–260,  
281 2007.

282 11) Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Köllensperger M,  
283 Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, Pellecchia MT, Quinn NP, Koukouni V,  
284 Fowler CJ, Schrag A, Mathias CJ, Giladi N, Gurevich T, Dupont E, Ostergaard

285 K, Nilsson CF, Widner H, Oertel W, Eggert KM, Albanese A, del Sorbo F,  
286 Tolosa E, Cardozo A, Deuschl G, Hellriegel H, Klockgether T, Dodel R,  
287 Sampaio C, Coelho M, Djaldetti R, Melamed E, Gasser T, Kamm C, Meco G,  
288 Colosimo C, Rascol O, Meissner WG, Tison F, Poewe W; European Multiple  
289 System Atrophy Study Group: The natural history of multiple system atrophy:  
290 a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 12: 264–274, 2013.

291 12) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure  
292 autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of  
293 the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology.  
294 *Neurology* 46: 1470, 1996.

295 13) Konagaya M, Konagaya Y and Iida M: Clinical and magnetic resonance imaging  
296 study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol*  
297 *Neurosurg Psychiatry* 57: 1528–1531, 1994.

298 14) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome  
299 definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an  
300 American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22: 667–689, 1999

301 15) Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K,  
302 Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M,

303 Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N and  
304 Manyam B: International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological  
305 assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology  
306 Committee of the World Federation of Neurology. J Neurol Sci 145: 205–211,  
307 1997.

308 16) Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlief F, Ghorayeb I, Ory  
309 F, Galitzky M, Scaravilli T, Bozi M, Colosimo C, Gilman S, Shults CW, Quinn  
310 NP, Rascol O, Poewe W; Multiple System Atrophy Study Group: Development  
311 and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale  
312 (UMSARS). Mov Disord 19: 1391–1402, 2004.

313 17) Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt  
314 C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B,  
315 Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de  
316 Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T and Fancellu R: Scale for the  
317 assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale.  
318 Neurology 66: 1717–1720, 2006.

319 18) Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, Ozawa T and Nishizawa M:  
320 Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with multiple

- 321 system atrophy. *Neurology* 76: 1841–1842, 2011.
- 322 19) Gilmartin GS, Daly RW and Thomas RJ: Recognition and management of  
323 complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 11: 485–493, 2005.
- 324 20) Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V and Decker PA: Complex sleep  
325 apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 29: 1203–1209, 2006.
- 326 21) Glass GA, Josephs KA and Ahlskog JE: Respiratory insufficiency as the  
327 primary presenting symptom of multiple-system atrophy. *Arch Neurol* 63:  
328 978–981, 2006.
- 329 22) Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S and Young T:  
330 Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in  
331 weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 165: 2408–2413, 2005.
- 332 23) Loeschcke HH: Central chemosensitivity and the reaction theory. *Physiol*  
333 332: 1–24, 1982.
- 334 24) 鬼丸洋: 中枢性CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup>受容機構と呼吸リズム形成. *THE LUNG perspectives*  
335 19: 68–75, 2011.
- 336 25) 岡田泰昌: 呼吸中枢の障害にみられる呼吸不全. *THE LUNG perspectives*  
337 19: 50–54, 2011.
- 338 26) Feldman JL and Del Negro CA: Looking for inspiration: new perspectives on

- 339 respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 7: 232–242, 2006.
- 340 27) Tsuda T, Onodera H, Okabe S, Kikuchi Y and Itoyama Y: Impaired  
341 chemosensitivity to hypoxia is a marker of multiple system atrophy. *Ann*  
342 *Neurol* 52: 367–371, 2002
- 343 28) Lockwood AH: Shy–Drager syndrome with abnormal respirations and  
344 antidiuretic hormone release. *Arch Neurol* 33: 292–295, 1976.
- 345 29) Munschauer FE, Loh L, Bannister R and Newsom–Davis J: Abnormal  
346 respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with  
347 autonomic failure. *Neurology* 40: 677–679, 1990.
- 348 30) Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, Tomita M, Shinoda H and Nishizawa M:  
349 Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system  
350 atrophy. *J Neurol* 255: 1483–1485, 2008.
- 351 31) Quan SF, Griswold ME, Iber C, Nieto FJ, Rapoport DM, Redline S, Sanders M,  
352 Young T; Sleep Heart Health Study (SHHS) Research Group: Short–term  
353 variability of respiration and sleep during unattended nonlaboratory  
354 polysomnography—the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 25: 843–849, 2002.

表 1 患者背景

	n=12
性別(男性/女性)	5/7
年齢(歳)	59.4±8.6
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.8±3.6
MSAの病型	
MSA-C	10
MSA-P	2
罹病期間(年)	3.0±1.8
ICARS(点)	35.9±15.6
%VC(%)	98.1±18.6
PCO <sub>2</sub> (Torr)	41.4±3.2
PO <sub>2</sub> (Torr)	85.9±8.3
PSG検査施行回数	2.7±0.8
初回・治療開始前PSG検査間隔(年)	2.5±1.4

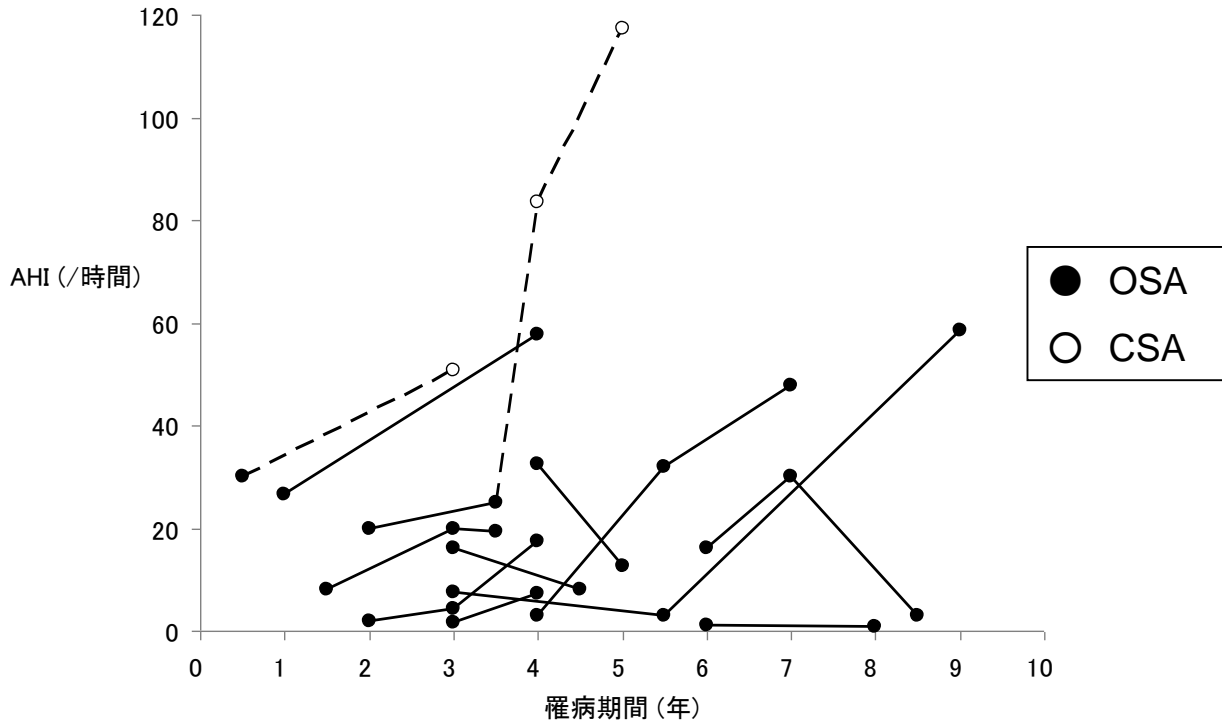


図1 AHIの経時的変化と罹病期間の関係

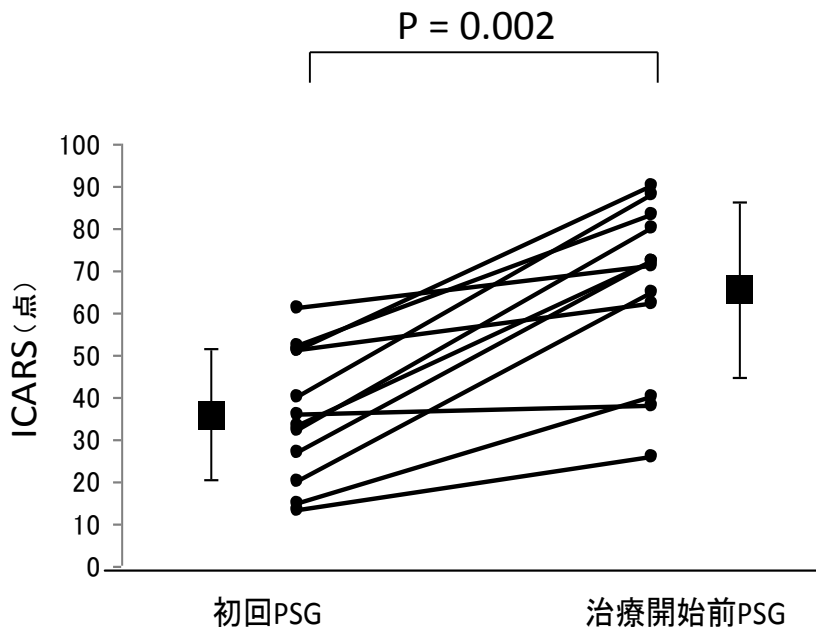


図 2 ICARSの経時的変化



表 2 いびきと睡眠呼吸障害の経時的変化

患者	いびきのタイプ		睡眠呼吸障害のタイプ		AHI	
	初回PSG	治療開始前PSG	初回PSG	治療開始前PSG	初回PSG	治療開始前PSG
A	L	H	OSA	OSA	1.7	7.2
B	H	H	OSA	OSA	32.6	12.5
C	L	L	OSA	OSA	16.0	8.1
D	L	H	OSA	OSA	16.0	3.0
E	L	H	OSA	CSA	19.8	117.3
F	L	H	OSA	OSA	8.1	19.4
G	N	N	OSA	OSA	2.9	47.9
H	H	H	OSA	OSA	1.0	0.7
I	L	L	OSA	OSA	26.5	57.7
J	N	L	OSA	CSA	30.2	50.7
K	N	L	OSA	OSA	1.9	17.5
L	N	N	OSA	OSA	7.4	58.6

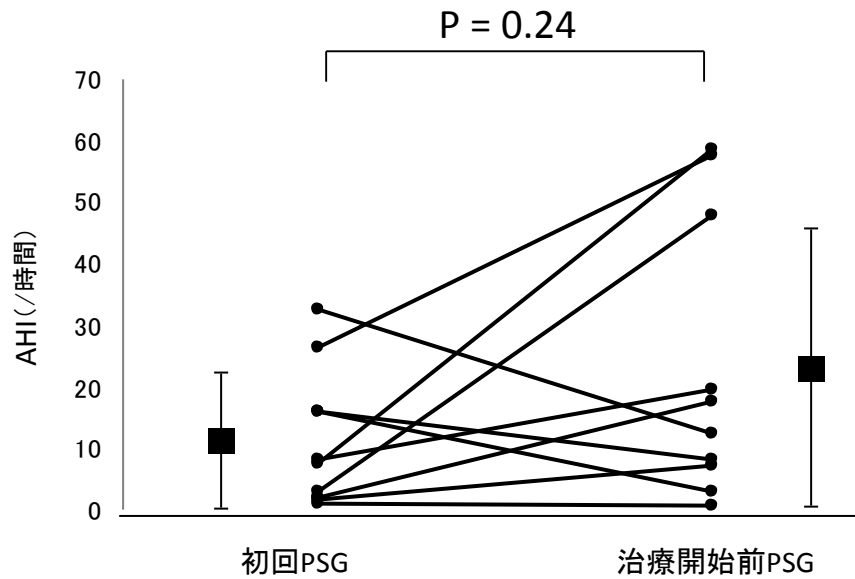


図 3 OSA症例におけるAHIの経時的変化

表 3 AHI改善の有無別の初回PSG検査施行時の患者背景

	AHI改善群 n=4	AHI悪化群 n=8	P value
男性/女性	1/3	4/4	0.428
年齢(歳)	56.5±10.2	60.9±8.0	0.349
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.8±2.1	22.8±4.3	0.609
MSA-C/MSA-P	3/1	7/1	0.600
罹病期間(年)	4.8±1.5	2.1±1.2	0.020*
ICARS(点)	37.8±18.0	35.0±15.5	0.865
%VC(%)	86.3±12.0	104.0±19.1	0.126
PCO <sub>2</sub> (Torr)	38.7±2.6	42.7±2.6	0.027*
PO <sub>2</sub> (Torr)	87.9±11.4	84.9±7.0	0.734
AHI(/時間)	16.4±12.9	12.3±11.5	0.734
CT90(%)	5.0±7.4	9.6±24.3	0.597

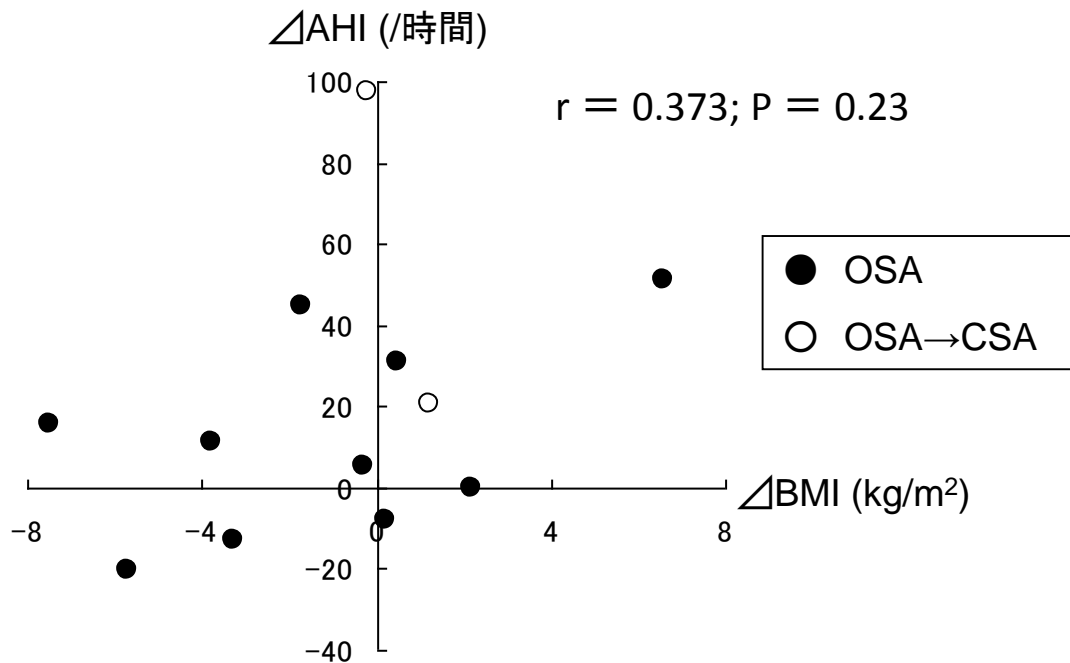


図 4 BMIの変化とAHIの変化の関連性