

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 松山 菜穂
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 584 号
学位授与の日付 平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 多系統萎縮症に合併する睡眠呼吸障害の自然経過

論文審査委員 主査 教授 鈴木 榮一
副査 教授 赤澤 宏平
副査 教授 成田 一衛

博士論文の要旨

背景と目的: 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、成人発症の弧発性、進行性の神経変性疾患である。小脳性運動失調、パーキンソン症状、自律神経症状などの多彩な症状を呈するとともに、しばしば睡眠呼吸障害 (sleep-disordered breathing; SDB) を合併することが知られている。しかし、MSA の進行に伴う SDB の自然経過を詳細に観察した報告はない。申請者は、終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography; PSG) を用いて、MSA の進行に伴う SDB の自然経過を後方視的に検討した。

方法: 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にて MSA と診断され、PSG を複数回施行された連続 12 症例を対象とした。罹病期間、国際協調運動評価尺度 (International Cooperative Ataxia Rating Scale; 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 (有りの場合は一般的な低調のいびきか、高調の喉頭喘鳴かの区別)、動脈血ガス分析について経時的変化を分析した。さらに、PSG による SDB の経時的変化は、持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure; CPAP) による治療開始前までを追跡し、無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index; AHI) 改善群と AHI 悪化群に分けて上記項目を検討した。

結果: 多くの症例で年 1 回程度 PSG 検査が実施され、初回 PSG から治療開始前 PSG までの期間は 2.5 ± 1.4 年、PSG は 2.7 ± 0.8 回施行された。ICARS は経過とともに 35.9 ± 15.6 点から 65.6 ± 20.7 点に有意に上昇し ($P=0.002$)、運動失調の進行が見られた。初回 PSG 時いびきなしが 4 例、低調のいびきが 6 例、MSA に特異的な、声帯開大不全を示唆する高調の喉頭喘鳴が 2 例であった。経過中に 4 例が低調のいびきから高調の喉頭喘鳴に変化した。SDB については、初回 PSG 時の AHI は 13.7 ± 11.6 /時間で、全例が閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea; OSA) であった。一方、治療開始前の PSG では 2 例 (17%) が比較的早期から中枢型睡眠時無呼吸 (central sleep apnea; CSA) を呈し、SDB のタイプが変化していた。OSA のままであった 10 例の AHI は 23.3 ± 22.6 /時間と有意差を認めず、4 例で AHI は改善していた。CSA を呈した 2 例で AHI は悪化した。AHI 増悪群では SDB 出現までの期間が有意に短く、動脈血中二酸化炭素分圧 (PCO₂) が有意に高値であった。

考察: MSA に合併する SDB は、MSA の進行とともに必ずしも悪化する訳ではなく、一部は自然に改善した。SDB に対する CPAP 導入時期の決定には定期的な PSG 評価が必要であり、また治療開始後も CPAP の至

適圧は一定とならない可能性に注意が必要と考えられた。経過中 4 例に喉頭喘鳴が出現し、うち 3 例で AHI も悪化した。しかし、喉頭喘鳴が持続しながら AHI が改善した例もあり、SDB の進行には声帯開大不全以外の複数の要因の関与が考えられた。次に、CPAP 治療導入後に SDB パターンが変化した報告や、CSA は MSA の進行期に生じるとの報告があるが、本研究では CPAP 導入前でも同一症例で SDB のパターンが変化し得る事、また CSA は MSA の進行期だけではなく比較的早期からも出現する可能性を示した。また CSA に変化した 2 例はともに AHI の急速な上昇を伴っており、SDB が急速に増悪した場合は、OSA から CSA への変化を考慮すべきである。MSA における SDB の経過は多様であり、定期的な SDB の評価が必要であると考えられた。最後に、一般的に OSA では体重が増減すると SDB も悪化や改善が見られる。しかし、本研究の MSA 患者においては、BMI の変化と AHI の変化に相関は認められなかった。AHI の増悪を予測する因子として、SDB の早期からの出現や PCO₂ の貯留傾向が有用である可能性が示唆された。

審査結果の要旨

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、成人発症の弧発性、進行性の神経変性疾患で、睡眠呼吸障害 (sleep-disordered breathing; SDB) を合併する。しかし、MSA 進行に伴う SDB の自然経過を観察した報告はない。申請者は、終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography; PSG) を用いて、MSA の進行に伴う SDB の自然経過を、連続 12 症例で後方視的に検討した。国際協調運動評価尺度による小脳性運動失調は経過中明らかに悪化し、MSA の進行が示唆されたが、SDB は必ずしも悪化する訳ではなく、一部は自然に改善した。観察開始時、全例が閉塞型睡眠時無呼吸 (OSA) であったが、中枢型 (CSA) に変化する症例が観察された。また治療開始後も CPAP の至適圧は一定ではない可能性が示された。一方、経過中 4 例に喉頭喘鳴が出現し、うち 3 例で AHI も悪化した。

本研究は、MSA における SDB のパターンが変化し得る事、CSA は MSA の進行期だけではなく早期から出現する可能性を示し、MSA における SDB の経過が多様であり、定期的な SDB の評価が必要であることを臨床的に明らかにしたものである。以上より、本論文の博士論文としての価値を認める。