

---



---

 原 著
 

---



---

## 多系統萎縮症に合併する睡眠呼吸障害の自然経過

松 山 菜 穂

新潟大学大学院医歯学総合研究科

呼吸器内科学分野（第二内科）

（主任：成田一衛教授）

### The Natural Course of Sleep - disordered Breathing in Multiple System Atrophy

Naho MATSUYAMA

*Division of Respiratory Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and  
Dental Sciences (Department of Second Internal Medicine)*

*(Director: Prof. Ichiei NARITA)*

#### 要 旨

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（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（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。

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）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，無呼吸低呼吸指数（AHI）改善群とAHI悪化群に分けて上記項目を検討した。

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 $2.7 \pm 0.8$ 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，

Reprint requests to: Naho MATSUYAMA  
Division of Respiratory Medicine  
Niigata University Graduate School of  
Medical and Dental Sciences  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通1 - 757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学分野  
松山菜穂

4症例でAHIの改善を認めた。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出現までの期間が有意に短く、またPCO<sub>2</sub>が有意に高値であった(P=0.020および0.027)。

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のタイプが変化し、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して罹病期間やPCO<sub>2</sub>が有用である可能性が示唆された。

キーワード：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, 高調の喉頭喘鳴

## 緒 言

## 対象および方法

多系統萎縮症(multiple system atrophy ; MSA)は成人発症の孤発性、進行性の神経変性疾患である。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る。さらに、睡眠呼吸障害(Sleep-disordered breathing ; SDB)も、高頻度に見られる重要な症状である<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リ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。

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>。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)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。

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に検討したので報告する。

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、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>。

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、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(continuous positive airway pressure ; CPAP)による治療開始前までを検討した。治療開始前の最終の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1128)。

PSGは当院に入院のうえ、Somnostar (Sensor Medics, Yorba Linda, CA)を用いて、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>)、口・鼻気流量、胸郭運動、

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

BMI; body mass index, MSA; multiple system atrophy, ICARS; international cerebellar ataxia rating scale, VC; vital capacity, PSG; polysomnography

食道内圧を測定した。解析ルールは1999年の米国睡眠医学会(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枢型無呼吸と定義し、無呼吸・低呼吸指数(apnea-hypopnea index; AHI) ≥ 5を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 ≥ 5を中枢型睡眠時無呼吸(central sleep apnea; CSA)と診断した。

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る。近年、MSAの評価スケールとして、UMSARS(Unified Multiple System Atrophy 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 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。

統計数値は平均値±標準偏差で表記し、初回PSG時と治療開始前PSG時の比較は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

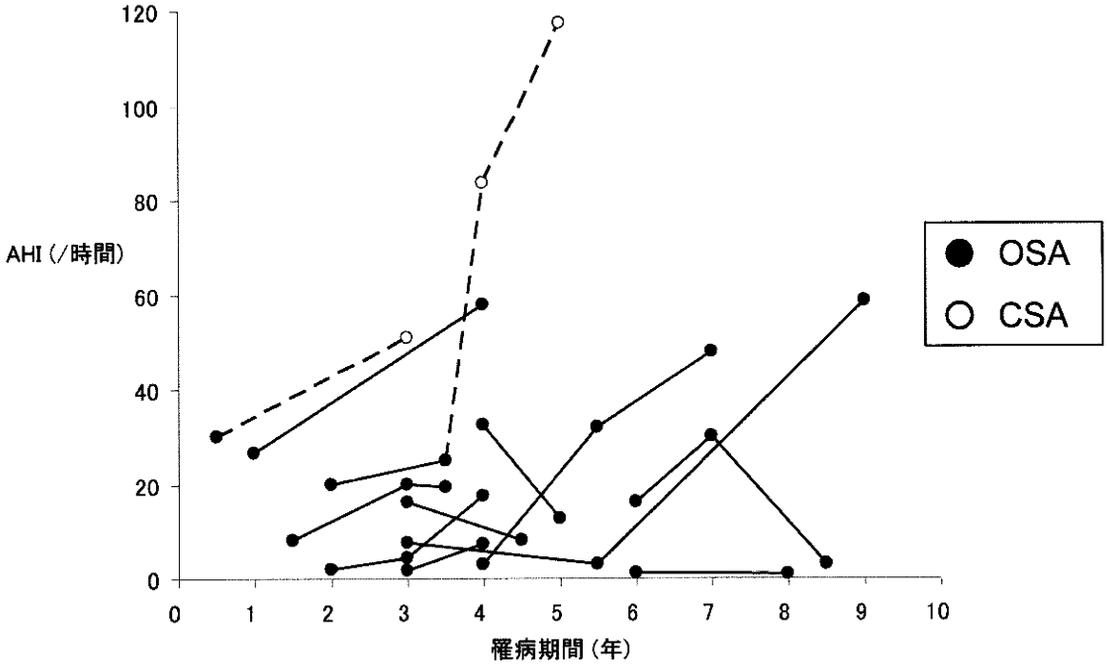


図1 AHIの経時的変化と罹病期間の関係  
 AHI; apnea - hypopnea index, OSA; obstructive sleep apnea, CSA; central sleep apnea

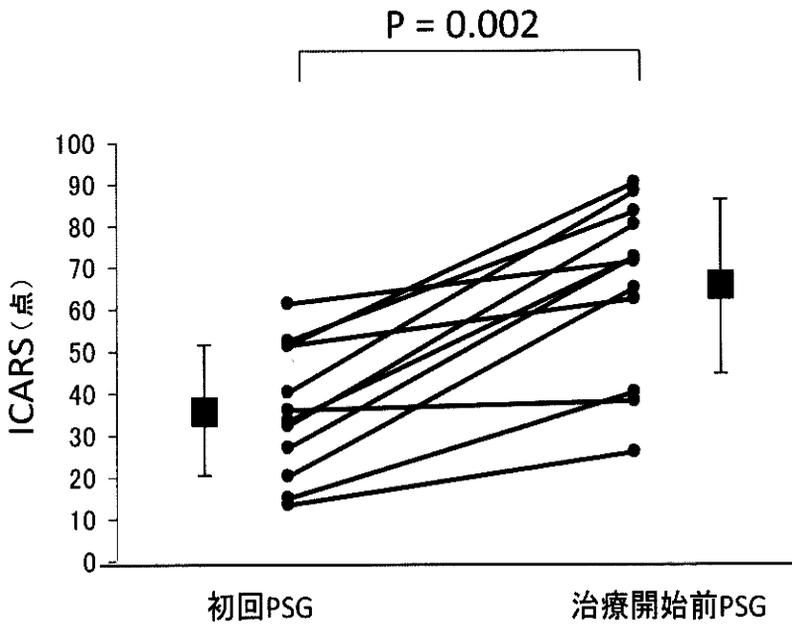


図2 ICARSの経時的変化  
 観察期間中にICARSは有意に悪化した (\*: P < 0.01).

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

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

数 r を用いて両側検定を行い,  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

### 結 果

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 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 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  $3.0 \pm 1.8$  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  $2.5 \pm 1.4$  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。

ICARS の経時的変化を図 2 に示す。ICARS は  $35.9 \pm 15.6$  点から  $65.6 \pm 20.7$  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 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 6 例に増加していた。

SDB については, 初回 PSG 時の AHI は  $13.7 \pm 11.6$ /時間であり, 全症例が閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea ; OSA) であった。経過中, 2 例が CSA を呈し, 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  $23.3 \pm 22.6$ /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 AHI の改善を認めた。CSA を呈した 2 例の AHI はいずれも増悪していた (図 1)。

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 の変化の関連について検討したが, 相

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

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

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

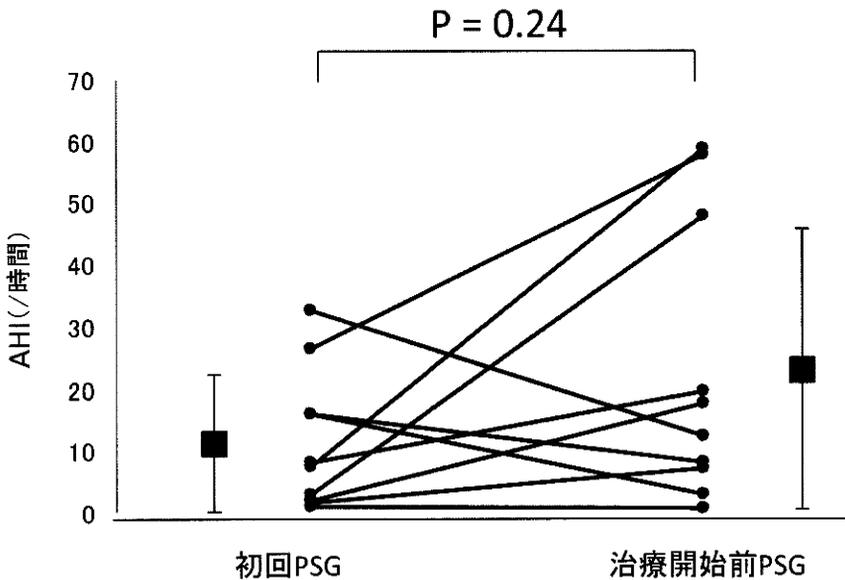


図3 OSA症例におけるAHIの経時的変化

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。

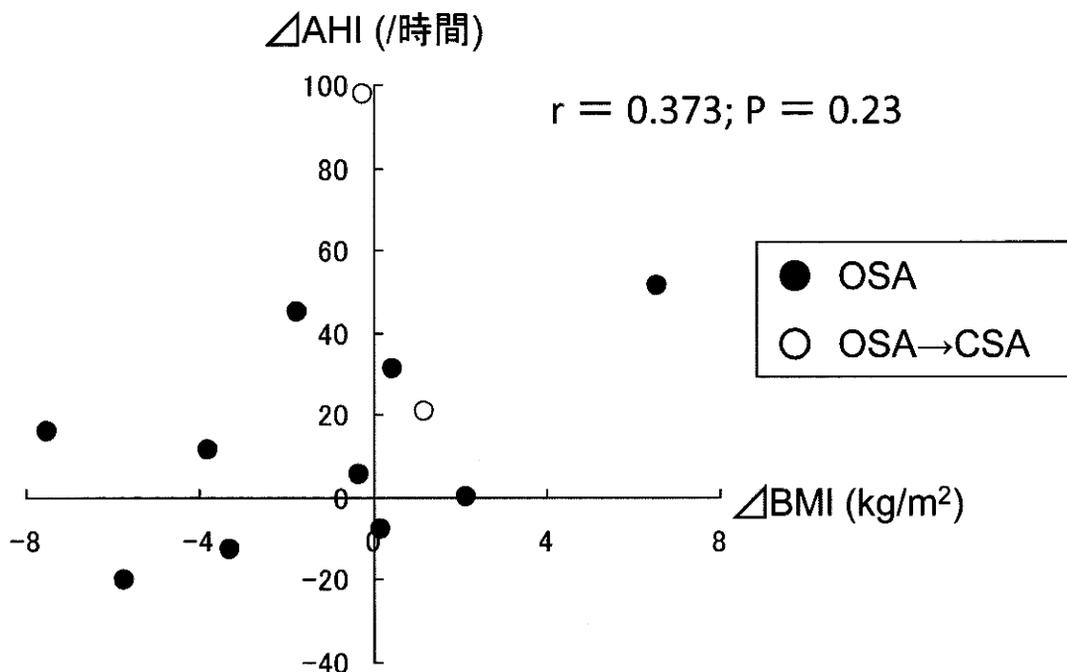


図4 BMIの変化とAHIの変化の関連性  
初回PSG時と治療開始前PSG時のBMIの変化とAHIの変化の間に有意な相関は認めなかった ( $r = 0.373 ; P = 0.23$ ).

関は認めなかった ( $r = 0.373 ; P = 0.23$ ) (図4). 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、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 ( $P = 0.07$ ) 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  $12.3 \pm 11.5$ /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。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 ( $P = 0.020$  および  $0.027$ )、性別、年

齢、BMI、ICARS、AHIには有意差を認めなかった。

### 考 察

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。

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あり、注意が必要である。

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>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呈す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。

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<sup>19)20)</sup>、CPAP導入前でも同一症例においてSDBのパターンが変化するを示した。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。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。

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。

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、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、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。本研究ではPCO<sub>2</sub>に有意差を認めるものの、AHI改善群、AHI悪化群ともに、PCO<sub>2</sub>は正常範囲内であることから、今後、換気応答試験を追加し、さらに検討を行う必要がある。

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。

## 結 論

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の早期からの出現やPCO<sub>2</sub>の貯留傾向がAHIの増悪を示唆する可能性が示唆された。

## 謝 辞

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。

## 参 考 文 献

- 1) Munschauer FE, Loh L, Bannister R and Newsom - Davis J: Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 40: 677 - 679, 1990.
- 2) Sadaoka T, Kakitsuba N, Fujiwara Y, Kanai R and Takahashi H: Sleep - related breathing disorders in patients with multiple system atrophy and vocal fold palsy. *Sleep* 19: 479 - 484, 1996.
- 3) Silber MH and Levine S: Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov Disord* 15: 699 - 704, 2000.
- 4) Ghorayeb I, Yekhleif F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B and Tison F: Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 798 - 800, 2002.
- 5) Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Lotti EM, Pierangeli G, Canali C and Montagna P: Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video - polysomnographic study. *Sleep Med* 5: 21 - 30, 2004.
- 6) Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H, Ozawa T, Terajima K, Yoshizawa H, Matsuzawa Y, Onodera O, Naruse S, Tanaka K, Takahashi S, Gejyo F and Nishizawa M: Daytime hypoxemia, sleep - disordered breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. *Arch Neurol* 64: 856 - 861, 2007.
- 7) Schwarzscher SW, Rüb U and Deller T: Neuroanatomical characteristics of the human pre - Böttinger complex and its involvement in neurodegenerative brainstem diseases. *Brain* 134: 24 - 35, 2011.
- 8) Benarroch EE: Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov Disord* 22: 155 - 161, 2007.
- 9) Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M and Sobue G: Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125: 1070 - 1083, 2002.
- 10) Tada M, Onodera O, Tada M, Ozawa T, Piao YS, Kakita A, Takahashi H and Nishizawa M: Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 64: 256 - 260, 2007.
- 11) Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Köllensperger M, Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, Pillecchia MT, Quinn NP, Koukouni V, Fowler CJ, Schrag A, Mathias CJ, Giladi N, Gurevich T, Dupont E, Ostergaard K, Nilsson CF, Widner H, Oertel W, Eggert KM, Albanese A, del Sorbo F, Tolosa E, Cardozo A, Deuschl G, Hellriegel H, Klockgether T, Dodel R, Sampaio C, Coelho M, Djaldetti R, Melamed E, Gasser T, Kamm C, Meco G, Colosimo C, Rascol O, Meissner WG, Tison F, Poewe W; European Multiple System Atrophy Study Group: The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 12: 264 - 274, 2013.
- 12) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 46: 1470, 1996.
- 13) Konagaya M, Konagaya Y and Iida M: Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 1528 - 1531, 1994.
- 14) Sleep - related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep

- Medicine Task Force. *Sleep* 22: 667 - 689, 1999.
- 15) Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N and Manyam B: International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 145: 205 - 211, 1997.
  - 16) Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlef F, Ghorayeb I, Ory F, Galitzky M, Scaravilli T, Bozi M, Colosimo C, Gilman S, Shults CW, Quinn NP, Rascol O, Poewe W; Multiple System Atrophy Study Group: Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 19: 1391 - 1402, 2004.
  - 17) Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T and Fancellu R: Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 66: 1717 - 1720, 2006.
  - 18) Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, Ozawa T and Nishizawa M: Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with multiple system atrophy. *Neurology* 76: 1841 - 1842, 2011.
  - 19) Gilmartin GS, Daly RW and Thomas RJ: Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 11: 485 - 493, 2005.
  - 20) Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V and Decker PA: Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 29: 1203 - 1209, 2006.
  - 21) Glass GA, Josephs KA and Ahlskog JE: Respiratory insufficiency as the primary presenting symptom of multiple - system atrophy. *Arch Neurol* 63: 978 - 981, 2006.
  - 22) Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S and Young T: Progression and regression of sleep - disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 165: 2408 - 2413, 2005.
  - 23) Loeschcke HH: Central chemosensitivity and the reaction theory. *Physiol* 332: 1 - 24, 1982.
  - 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* 19: 68 - 75, 2011.
  - 25) 岡田泰昌: 呼吸中枢の障害にみられる呼吸不全. *THE LUNG perspectives* 19: 50 - 54, 2011.
  - 26) Feldman JL and Del Negro CA: Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 7: 232 - 242, 2006.
  - 27) Tsuda T, Onodera H, Okabe S, Kikuchi Y and Itoyama Y: Impaired chemosensitivity to hypoxia is a marker of multiple system atrophy. *Ann Neurol* 52: 367 - 371, 2002.
  - 28) Lockwood AH: Shy - Drager syndrome with abnormal respirations and antidiuretic hormone release. *Arch Neurol* 33: 292 - 295, 1976.
  - 29) Munschauer FE, Loh L, Bannister R and Newsom - Davis J: Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 40: 677 - 679, 1990.
  - 30) Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, Tomita M, Shinoda H and Nishizawa M: Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 255: 1483 - 1485, 2008.
  - 31) Quan SF, Griswold ME, Iber C, Nieto FJ, Rapoport DM, Redline S, Sanders M, Young T; Sleep Heart Health Study (SHHS) Research Group: Short - term variability of respiration and sleep during unattended nonlaboratory polysomnography - the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 25: 843 - 849, 2002.

(平成25年9月20日受付)