

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09315

研究課題名(和文) 多系統萎縮症に合併する睡眠呼吸障害の多様性 呼吸管理から生命予後改善をめざす

研究課題名(英文) Variety of Sleep Disordered Breathing in Multiple System Atrophy - Road Ahead to Achieve Better Mortality with Sophisticated Respiratory Care -

研究代表者

山内 基雄 (Yamauchi, Motoo)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30405378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症(MSA)は高頻度に治療介入の必要な睡眠呼吸障害が存在することを確認することができた。MSAのなかでも小脳症状が優位なMSAでは、チェーンストークス呼吸を含む中枢性無呼吸および不規則呼吸・失調性呼吸を呈することが多く、それに対応した適切な陽圧換気療法機器を用いた呼吸管理が必要であると思われた。またMSAの進行に伴って睡眠呼吸障害の症型が変化することも確認できた。今回の研究では直接死因に繋がる要因を特定することはできなかったが、さらなる症例蓄積および継続的な経過観察が必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症(MSA)は決して稀ではない脳神経内科疾患であり、高頻度に睡眠中の呼吸異常を呈することが示された。MSAは進行性疾患であるが故に、適切に睡眠中の呼吸異常を評価するだけでなく、病状経過に応じて変化する睡眠中の呼吸異常の変化にも対応しながら、夜間の呼吸に対する治療介入が重要であることを本研究で示すことができた。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we have demonstrated high prevalence of comorbid-sleep disordered breathing in patients with Multiple System Atrophy (MSA). Among MSA, subtype of predominant cerebellar ataxia which is MSA-C exhibited Cheyne-Stokes breathing, irregular breathing, and ataxic breathing while subtype of predominant parkinsonism (MSA-P) did not. Furthermore, according to the disease progression of MSA, accompanying sleep disordered breathing was also varied. Cause of death has not been identified in this study period, thus further accumulation of subject as well as longitudinal observation should be needed.

研究分野：呼吸管理

キーワード：睡眠呼吸障害 多系統萎縮症 予後 突然死

### 1. 研究開始当初の背景

睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome; SAS) はこの約 20 年で common disease として認識されるようになった。それにともない、肥満に伴って生じるいわゆる典型的な閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) だけでなく、近年では循環器疾患、代謝内分泌疾患、さらには脳神経内科疾患など多彩な背景疾患に起因した SAS を的確に診断し適切な呼吸管理を行う役割が内科医とりわけ呼吸器内科医には求められている (図 1)。とりわけ脳神経内科領域には睡眠中のみならず覚醒中にも呼吸障害を呈する疾患が多く存在することから、脳神経内科医と呼吸器内科医との相互理解と協力が非常に重要である。

多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) は難治性・進行性疾患であり、平均 8 年で臥床状態となる予後不良な疾患である。また国内の MSA 患者は 1 万 2000 人程度と推定されており決して稀な疾患ではないが、発症メカニズムは十分に解明されておらず根本的治療法も確立していない。MSA は、小脳皮質、橋核、オリブ核、線条体、黒質、脳幹や脊髄の自律神経核などの神経細胞の変性を通して様々な症状を呈するわけだが、興味深いことに MSA で神経変性を受ける部位は呼吸調節においても重要な役割を果たす部位でもあり、MSA に睡眠呼吸障害を合併することは容易に推測できる。MSA は現在、症状の偏りにしたがって、小脳症状優

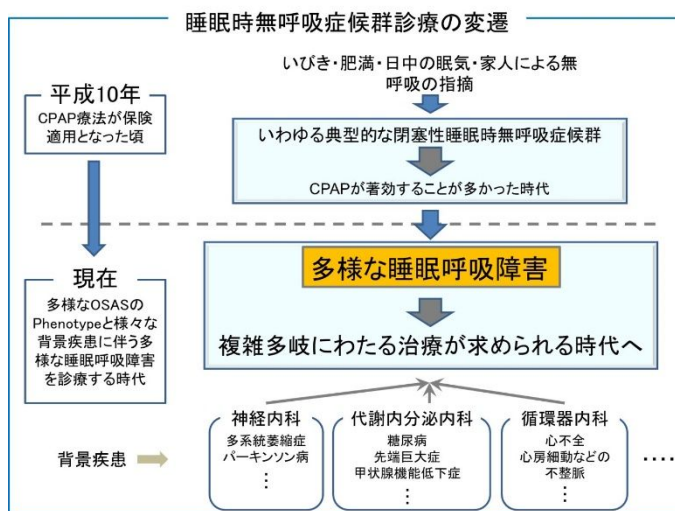


図1

位型の MSA-C と、パーキンソン症状優位型の MSA-P の subtype に分けられているが、おそらく合併する睡眠呼吸障害も MSA-C と MSA-P とで異なるのではないかと我々は考えている。実際、MSA の声帯開大不全に伴う高調性いびきや OSAS はよく知られているが、実は MSA に伴う睡眠呼吸障害は極めて多様であり、また MSA の進行に伴って睡眠呼吸障害の症型が変遷することも日常診療の中でしばしば経験する。このように経験的には MSA に睡眠呼吸障害は高頻度に合併するわけだが、両疾患の関連については未だ不明な点が多い。すなわち、MSA の subtype に関連した睡眠呼吸障害の多様性、MSA の進行に伴う経時的な睡眠呼吸障害の病型の変遷、くわえて MSA 関連突然死のリスク因子としての睡眠呼吸障害の可能性についての系統だった研究は殆どないのが現状である。

我々はパイロット研究として MSA の subtype と MSA の経時的变化に関連する睡眠呼吸障害の多様性を提示してきた。そのなかで、MSA の突然死のなかに、誤嚥性肺炎や急性心臓死 (Cardiac arrest) に加えて急性呼吸停止 (Respiratory arrest) がありえることを提唱している。すなわち、睡眠時の呼吸リズムが不規則 (不規則性呼吸・失調性呼吸) である症例が存在することを確認している。この不規則性呼吸は我々が独自に見いだした MSA に伴う睡眠呼吸障害の Phenotype であり、脳幹部呼吸中枢のなかでも橋 (Pons) にある pneumotoxic center とよばれる呼吸調節中枢 (呼吸リズム修飾を行う) が神経変性を受けている可能性があり、急性呼吸停止 (Respiratory arrest) に関連していると推測している。このように MSA の死因の一つである突然死の解明は MSA 自体の予後の改善につながると想定される。

### 2. 研究の目的

睡眠呼吸障害は MSA に高頻度に合併するにもかかわらず両疾患の関連と治療戦略は不明な点が多い。MSA の subtype と睡眠呼吸障害の多様性の関連について症例を蓄積しながら横断的に検討し、加えて縦断的に MSA の進行に伴う睡眠呼吸障害の病型の変化とその対応策、さらには睡眠呼吸障害が関連しうる MSA の突然死防止策を探求することを本研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

MSA-C または MSA-P 疑いあるいは治療中の患者に対して終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を施行し、睡眠呼吸障害の病型 (OSAS、Cheyne-Stokes 呼吸を含む CSAS、不規則性呼吸・失調性呼吸) や高調性いびきの有無を評価する。MSA 症状に変化が生じた場合には適宜 PSG を施行し再評価を行う。これらの検討から MSA の subtype によって睡眠呼吸障害の病型やいびき特性が異なるかどうかを明らかにし、また経時的变化・生命予後と睡眠呼吸障害の病型との関連を検討する。睡眠呼吸障害に対する治療介入は経時的に適切に行い、その効果は PSG などで確認する。経過中、

亡くなられた症例において病理解剖が得られた際には、MSA の病状および睡眠呼吸障害の病型と神経変性部位との関連を検討する。

MSA-P と MSA-C における諸指標の比較は、連続変数に対しては Mann-Whitney U test、カテゴリカルデータに対しては、Chi-squared test を用いて統計解析を行った。連続変数は中央値 (IQR) で表記した。なお、統計解析は IBM SPSS Statistics 25 for Windows software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いて行った。

#### 4. 研究成果

本研究課題の研究期間において、34 人の MSA 患者に対して PSG を行った。MSA subtype の内訳は、MSA-P 14 例、MSA-C 20 例であった。なお PSG 施行時点では MSA 疑いであったが、研究期間中に確定診断された場合は診断に従い MSA-P および MSA-C に振り分けた。

MSA 関連症状出現から診断 PSG が施行されるまでの罹病期間は MSA-C では 3.5 年であり、やや MSA-P よりも長い傾向があったが、統計学的有意差は認められなかった。その他、年齢、性別、BMI、AHI は両 subtype で有意な差を認めなかった。声帯開大障害に起因する高調性いびきは MSA-C と MSA-P の両 subtype でほぼ同様の頻度 (40-50%) で観察された。一方、睡眠呼吸障害の症型においては、チェーンストークス呼吸や中枢性無呼吸を呈する頻度は MSA-P で約 28.6% に比して MSA-C では 45.0% と高い傾向を示したものの統計学的には有意な差を認めなかった。しかしながら MSA-C においては覚醒中および睡眠中に有意に高い頻度で (50.0%) 不規則呼吸を呈することが確認された (表 1)。また睡眠中に明らかな失調性呼吸を呈した症例は 3 例であり、その全例が MSA-C であった。さらに、MSA-C において、初回の PSG ではチェーンストークス呼吸を示さなかったが、Follow-up の PSG でチェーンストークス呼吸が出現した症例が 2 人含まれている。

MSA-P において PSG の結果 CPAP を導入したのは 4 例であり、そのうち 1 例のみドロップアウトしたが、残りの 3 例は CPAP アドヒアランス良好である。MSA-C においては、睡眠呼吸障害に対して治療介入した症例は 8 例 (CPAP 2 例、ASV 4 例、NPPV 2 例) であったが、ASV 症例は全てまず CPAP から開始したが、チェーンストークス呼吸が残存したために ASV に変更し、睡眠呼吸障害のコントロールができた症例である。NPPV においてのみ 1 例がドロップアウトしたが、その他の症例は全てアドヒアランス良好であった。

観察期間において、MSA-P および MSA-C でそれぞれ 2 症例ずつ死亡されたが、PSG 施行からの期間は約 3 年ほどであった。残念ながら病理解剖もなされておらず、死亡原因は不明である。死亡 4 症例のうち睡眠呼吸障害に対する治療介入を行ったのは 1 例 (NPPV) のみであった。

特筆すべき事項として、CPAP アドヒアランスが非常に良好は MSA-P の 1 例は CPAP を 5 年継続しており、また MSA-C の 1 症例では ASV を 10 年以上継続しておりアドヒアランスも良好であり、症状出現から 17 年間の生存が確認できている。

表1 MSA subtype間での比較

	MSA-P (n = 14)	MSA-C (n = 20)	p value
罹病期間 (年)	2.0 (1.8-4.0)	3.5 (2.3-6.8)	0.090
年齢 (歳)	68.5 (60.3-74.0)	69.0 (62.3-72.8)	0.931
性別 (女性:男性)	5 : 9	4 : 16	0.307
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	23.1 (20.1-26.3)	23.4 (20.7-25.9)	0.959
AHI (/hour)	19.1 (6.35-38.7)	20.2 (10.5-36.7)	0.743
高調性いびき (n(%))	7 (50.0)	8 (40.0)	0.513
チェーンストークス呼吸 (n(%))	4 (28.6)	9 (45.0)	0.332
呼吸不規則性 (n(%))	1 (7.1)	10 (50.0)	0.009

以上から、MSA において睡眠呼吸障害は高頻度の併発し、中等症以上であり陽圧換気量法を必要とした症例は 34 例中 12 症例 (34%) であった。MSA の subtype 別の解析によると、MSA-C ではチェーンストークス呼吸や呼吸不規則性・失調性呼吸を呈する頻度が高いこと、また経過観察中に MSA の進行に伴い、睡眠呼吸障害の症型が変化することも示唆された。MSA の subtype および病状経過によってきめ細やかな慢性期呼吸管理が必要であると思われた。また睡眠呼吸障害への治療介入が生命予後を改善させる可能性も確認することができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamauchi Motoo, Satoh Makoto, Kitahara Tadashi, Ota Ichiro, Strohl Kingman	4. 巻 18
2. 論文標題 Nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 77～87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s41105-020-00252-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ota Hiroyo, Fujita Yukio, Yamauchi Motoo, Muro Shigeo, Kimura Hiroshi, Takasawa Shin	4. 巻 20
2. 論文標題 Relationship Between Intermittent Hypoxia and Type 2 Diabetes in Sleep Apnea Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4756～4756
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20194756	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ida Mitsuru, Onodera Hiroki, Yamauchi Motoo, Kawaguchi Masahiko	4. 巻 33
2. 論文標題 Preoperative sleep disruption and postoperative functional disability in lung surgery patients: a prospective observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 501～508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-019-02656-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 山内基雄	4. 巻 149
2. 論文標題 睡眠時無呼吸症候群の最前線 植込み型舌下神経刺激療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 281
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山内基雄	4. 巻 37
2. 論文標題 人工呼吸管理のすべて—睡眠時無呼吸に対する呼吸管理—	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 393-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山内基雄	4. 巻 13
2. 論文標題 臨床PSG視察判定の有用性 中枢性無呼吸・チェンストークス呼吸の判定に迷うとき	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 475-480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山内基雄	4. 巻 86
2. 論文標題 睡眠時無呼吸症候群に対する舌下神経刺激療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 758-762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Yukio, Yamauchi Motoo, Uyama Hiroki, Oda Hideshi, Igaki Michihito, Yoshikawa Masanori, Kimura Hiroshi	4. 巻 14
2. 論文標題 The effects of heated humidification to nasopharynx on nasal resistance and breathing pattern	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0210957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210957	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山内基雄	4. 巻 108
2. 論文標題 睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病 原因か結果か？	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 688-693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uyama H, Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Kimura H	4. 巻 22
2. 論文標題 The effects of arousal accompanying an apneic event on blood pressure and sympathetic nerve activity in severe obstructive sleep apnea	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sleep Breath	6. 最初と最後の頁 149-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11325-017-1548-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Y, Yamauchi M, Uyama H, Kumamoto M, Koyama N, Yoshikawa M, Strohl KP, Kimura H	4. 巻 22
2. 論文標題 Variability of breathing during wakefulness while using CPAP predicts adherence	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 386-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.12900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Gillombardo CB, Darrah R, Dick TE, Moore M, Kong N, Decker MJ, Han F, Yamauchi M, Dutschmann M, Azzam S, Strohl KP	4. 巻 235
2. 論文標題 C57BL/6J mouse apolipoprotein A2 gene is deterministic for apnea	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Respir Physiol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 88-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resp.2016.10.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Yamauchi Motoo
2. 発表標題 Breathing pattern in polysomnography tells us something for physiological background.
3. 学会等名 The 5th PKU-Upenn Sleep Medicine Forum, Binzhou, China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamauchi Motoo
2. 発表標題 Physiological and Clinical Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea - Road Ahead to Personalized Therapy -
3. 学会等名 The 59th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society, Tokyo International Forum
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する治療戦略の難しさー医療者がCPAPを上手に使いこなすコツとはー
3. 学会等名 第44回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 Personalized medicineとしてのSleep surgery Personalized medicineとしての舌下神経刺激療法
3. 学会等名 第44回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 スペクトラム障害として睡眠呼吸障害を診る－睡眠呼吸障害のフェノタイプー Polysomnographyからフェノタイプに迫る
3. 学会等名 第44回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 睡眠時無呼吸病態への多面的アプローチ 睡眠関連呼吸障害におけるArousalの善悪
3. 学会等名 第44回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 睡眠呼吸障害に対する治療戦略の難しさ 呼吸生理学から見た個別化治療のすすめ ー
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamauchi Motoo
2. 発表標題 Current Situation of Clinical practice and Education for Sleep Medicine in Japan
3. 学会等名 The 4th PKU-UPENN Annual Joint Symposium, Beijing, China. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Yamauchi Motoo
2. 発表標題 Physiological and Clinical Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea - Road Ahead to Personalized Therapy -
3. 学会等名 The 126th Conference of KATRD, Seoul, Korea. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 睡眠時無呼吸症候群に対する新規治療法としての植込み型舌下神経刺激療法
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症候群のより良い治療に必要なものはなにか? - 医師と睡眠検査技師の視点から考える -
3. 学会等名 第10回日本臨床睡眠医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 中枢性無呼吸・チェーンストークス呼吸の判定に迷うとき
3. 学会等名 第43回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 OSASの病因病態生理を呼吸生理学から紐解く - 解剖学的な上気道狭小化のみで説明できるのか? -
3. 学会等名 日本補綴歯科学会第127回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 呼吸ケアとしての睡眠呼吸障害管理における諸問題 CPAP使用時間の評価と妥当性
3. 学会等名 第58回 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 さまざまな睡眠呼吸障害の呼吸管理を考える
3. 学会等名 日本呼吸器学会 第39回生涯教育講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamauchi M
2. 発表標題 Personalized Treatment in Management of OSA in Adults
3. 学会等名 2nd Congress of Asian Society of Sleep Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamauchi M
2. 発表標題 Analyses of Breathing Pattern during Wakefulness as a Tool for Predicting the Success of OSA Treatment
3. 学会等名 2nd Congress of Asian Society of Sleep Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamauchi M
2. 発表標題 Analyses of breathing pattern during wakefulness as a tool for identifying OSA phenotype and for predicting the success of treatment
3. 学会等名 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山内基雄
2. 発表標題 さまざまな睡眠呼吸障害の呼吸管理を考える
3. 学会等名 第3回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会近畿支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山内基雄、藤田幸男、鶴山広樹、吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 多系統萎縮症に合併する睡眠呼吸障害の多様性についての検討
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木村 弘  (Kimura Hiroshi)  (20195374)	日本医科大学・大学院医学研究科・教授   (32666)	
研究分担者	杉江 和馬  (Sugie Kazuma)  (60347549)	奈良県立医科大学・医学部・教授   (24601)	
研究分担者	藤田 幸男  (Fujita Yukio)  (60571023)	奈良県立医科大学・医学部・助教   (24601)	
研究分担者	吉川 雅則  (Yoshikawa Masanori)  (80271203)	奈良県立医科大学・医学部・病院教授   (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------