

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15438

研究課題名(和文)脳構造画像と脳機能イメージングによる多系統萎縮症における中枢性呼吸障害の病態解明

研究課題名(英文)Exploring the pathophysiology of central respiratory dysfunction in multiple system atrophy using brain imaging

研究代表者

杉山 淳比古(Sugiyama, Atsuhiko)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：90722934

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文):多系統萎縮症34例に経皮血液ガスモニタ併用のポリソムノグラフィー(PSG)を施行し、無呼吸低呼吸指数(AHI)が5以上となる睡眠時無呼吸症候群を29例(85.3%)に、睡眠関連低換気症候群を9例(26.5%)に認めた。SRHD群の経皮二酸化炭素分圧最大値は平均56.2mmHgであった。睡眠関連低換気症候群を認めた9例のうち1例は睡眠時無呼吸なし、1例は軽症と判定された。経皮血液ガスモニタ併用PSGにより、通常のPSGにおけるAHIを基にした判定では見逃されうる中枢性の換気応答異常を検出可能である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、通常のポリソムノグラフィーでは見逃されうる中枢性の換気応答異常を、経皮血液ガスモニタを併用することで睡眠関連低換気症候群として検出しうることを見出した。通常の睡眠時無呼吸症候群ではCPAPが用いられるが、低換気症候群が存在する場合、CPAPでは十分に改善が得られないと予測される。低換気症候群を検出して適切に治療することで、高炭酸ガス血症による障害の促進や突然死を抑制できる可能性がある。

研究成果の概要(英文):Thirty four patients with multiple system atrophy underwent polysomnography (PSG) with transcutaneous monitoring of carbon dioxide partial pressure (PtcCO₂). Twenty nine patients (85.3%) had sleep apnea syndrome (SAS) diagnosed by apnea hypopnea index (AHI) > 5 times per hour. Nine patients (26.5%) met the diagnostic criteria of sleep related hypoventilation disorder (SRHD). In MSA patients with SRHD, the maximum PtcCO₂ was 56.2 mmHg on average. Among the MSA patients with SRHD, one had mild SAS and one had no SAS. By Using PSG with transcutaneous PtcCO₂ monitoring, SRHD which can be overlooked by PSG alone can be detected.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：多系統萎縮症 睡眠関連低換気症候群 経皮血液ガスモニタ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症(MSA)はパーキンソン症状、小脳性運動失調、自律神経症状など多彩な症候を呈する神経変性疾患である。これらの主要症候に加えて、しばしば呼吸障害を呈することが知られており、窒息や突然死の原因となることから予後と強くかかわっている。MSAにおける呼吸障害は、声帯外転障害に代表される上気道閉塞による閉塞性呼吸障害と換気応答や呼吸リズムの調節異常による中枢性呼吸障害に大別される。このうち閉塞性呼吸障害については、非侵襲的換気療法(NPPV)や気管切開により、症状の改善や突然死の予防が可能となっている。一方で、中枢性呼吸障害については、NPPV や気管切開術では突然死を防ぐことができず、その病態解明や予防が喫緊の課題となっている。

中枢性呼吸障害を呈した症例の死後剖検脳の病理学的検討から、呼吸リズムを司る延髄 pre-Botzinger complex の変性、高炭酸ガス血症や低酸素血症に対する呼吸化学感受性を司る延髄縫線核のセロトニン作動性ニューロン、延髄腹側弓状核のセロトニン作動性・コリン作動性ニューロンや延髄腹側のグルタミン作動性ニューロンの変性が背景として推定されているが、in vivo で中枢性呼吸障害の背景となる病変部位について画像解析を用いた検討は十分にはなされていない。また侵襲性の問題から漸減式の低酸素換気応答や漸増式の炭酸ガス換気応答の評価は近年行われなくなっている。

これらのことから、非侵襲的に呼吸化学感受性の障害を評価すること、中枢性呼吸障害の病態について画像による詳細な解析を行うことが、MSAにおける中枢性呼吸障害の病態解明に求められている。

2. 研究の目的

(1) MSA の中枢性呼吸障害について、より異常が顕在化しやすい夜間に終夜睡眠ポリグラフ検査を用いての検討はすでに行われているが、本研究では経皮血液ガスモニタを終夜睡眠ポリグラフ検査と併用することで、中枢性呼吸障害が顕在化しやすい夜間に、非侵襲的に呼吸化学感受性の障害を評価すること。

(2) 経皮血液ガスモニタ併用終夜睡眠ポリグラフ検査とともに、レム睡眠行動異常のアンケート、エプスワース眠気尺度、統一多系統萎縮症評価尺度(UMSARS)、運動失調の国際評価尺度(ICARS)、Unified Parkinson's Disease Rating Scale 改訂版(MDS-UPDRS)、頭部MRI検査、自律神経機能検査、認知機能検査、血液ガス測定、呼吸機能検査、胸部レントゲン検査を施行し、中枢性呼吸障害に関連する因子を検討すること。

(3) 中枢性呼吸障害の病態解明のため、頭部MRIのvoxel-based morphometry(VBM)解析、拡散テンソル画像を用いたtract-based spatial statistics(TBSS)解析、拡散テンソル画像を用いたネットワーク解析を行うこと。

3. 研究の方法

(1) 対象

選択基準：同意取得時において年齢が30歳以上で、本試験の参加にあたり十分な説明を受け、十分な理解の上、本人の自由意思による文書同意が得られた者。MSAの診断基準(Gilmanの診断基準)を満たすMSA患者を対象とする。

除外基準：以下のいずれかに抵触する患者は組み入れないこととする。

MSA以外の神経疾患や精神疾患を有する。

その他、試験責任医師が被験者として不適当と判断した患者

以上の選択基準、除外基準をもとにMSA患者46例を組み入れた。経皮血液ガスモニタのCO₂センサー部分の不良で6例、PSG施行拒否で1例、失明やCOVID-19拡大の影響でそれぞれ1例が全検査を施行できず、また3例はCO₂の値が体動によるアーチファクトの影響を受けて解析不适当であり、計34例が解析対象となった。

(2) 方法

MSAの診断・評価のために通常診療として行っている患者背景の確認、レム睡眠行動異常のアンケート、エプスワース眠気尺度、経皮血液ガスモニタ併用の終夜睡眠ポリグラフ検査、MSAの重症度評価、自律神経機能検査、認知機能検査(Frontal Assessment Battery、Addenbrooke's Cognitive Examination-、Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome、Wechsler Memory Scale-revised、Self-rating Depression Scale)、頭部MRI検査(拡散テンソル画像、3D-T1強調画像など)、血液ガス測定、呼吸機能検査、胸部レントゲン検査を行った。

経皮血液ガスモニタ併用の終夜睡眠ポリグラフ検査の結果をもとに、睡眠障害国際分類第3版の基準を満たす睡眠関連低換気症候群(SRHD)の有無を評価した。SRHDの有無で2群に分け、患者背景、臨床・検査データを比較し、SRHDと関連する臨床的特徴を探索した。また、頭部MRI画

像データを用い、VBM 解析により SRHD と関連する容積低下部位の探索を行うとともに、拡散テンソル画像の TBSS 解析により SRHD と関連する白質異常部位やその性質を検討した。

4. 研究成果

(1) 睡眠時無呼吸症候群と SRHD の頻度

無呼吸低呼吸指数(AHI)が5以上となる睡眠時無呼吸症候群は29例(85.3%)に認められた。AHIに基づく重症度分類では、軽症が7例、中等症が12例、重症が10例であった。SRHDは9例(26.5%)に認められた。SRHD群の経皮二酸化炭素分圧最大値は平均56.2mmHgであった。SRHD群ではAHIに基づく分類では1例が睡眠時無呼吸症候群無しと判定され、1例では軽症と判定された。

経皮血液ガスモニタ併用により、通常のPSGにおけるAHIを基にした判定では見逃されうる中枢性の換気応答異常をSRHDとして検出できる。睡眠時無呼吸症候群に対しては経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)が選択されるが、SRHDが存在していた場合には治療として不十分な可能性がある。高炭酸ガス血症が持続することによる脳の障害促進を回避するため、経皮血液ガスモニタ併用のPSGを行ってSRHDを検出することが重要な可能性がある。

(2) SRHD有り群とSRHD無し群の比較

SRHD有り群と無し群で、患者背景、各種臨床データの比較を行った。年齢に有意差はみられなかったが、性別についてはSRHD有り群で男女比8:1、SRHD無し群で12:13と、有意差($p = 0.037$)がみられた。罹病期間や疾患タイプ(MSA-C or MSA-P)には有意差はみられなかったが、パーキンソニズムの重症度スコアであるMDS-UPDRS part3では、SRHD有り群 16.9 ± 11.8 、SRHD無し群 31.8 ± 16.2 とSRHD有り群で有意に軽症($p = 0.017$)という結果であった。

SRHD有り群と無し群での、PSGデータの比較では、閉塞性の無呼吸指数がSRHD群 9.9 ± 11.3 、SRHD無し群 2.3 ± 8.1 とSRHD有り群で有意に高い($p = 0.041$)という結果であった。また日中眠気のある人の割合は、SRHD有り群で7/9、SRHD無し群で9/25と、SRHD有り群で有意に高頻度($p = 0.038$)であったが、エプワース眠気尺度のスコアについてはSRHD有り群で高い傾向はあるものの有意差はみられなかった。

SRHD有り群と無し群での、呼吸機能検査データの比較では、%DLcoがSRHD有り群で 113.2 ± 17.4 、SRHD無し群で 98.9 ± 17.7 とSRHD有り群で有意に高い($p = 0.047$)という結果であったが、合併症として肺がんのある1例を除いて解析すると有意差がみられなくなった。その他の呼吸機能検査データについては、SRHD有り群と無し群で有意な差はみられなかった。

SRHDの有るMSA患者では、男性が多く、パーキンソニズムの重症度が低く、PSGでは閉塞性無呼吸指数が高い。

(3) SRHDと頭部MRIデータ解析

3D-T1強調画像を用いたVBM解析をSRHDの有るMSA群とSRHDの無い群と比較する形で、共変量して年齢・性別・疾患タイプを使用して行ったところ、SRHDに関連した脳容積低下部位として統計学的に有意な領域は検出されなかった。

拡散テンソル画像を用いたTBSS解析について、SRHD有り群とSRHD無し群の2群比較を年齢・性別・疾患タイプを共変量として行った。Fractional anisotropy (FA)、mean diffusivity (MD)、axial diffusivity (AD)、radial diffusivity (RD)についてそれぞれ解析をしたが、FA、MD、AD、RDのいずれにおいても2群で有意差を認める部位は検出されなかった。

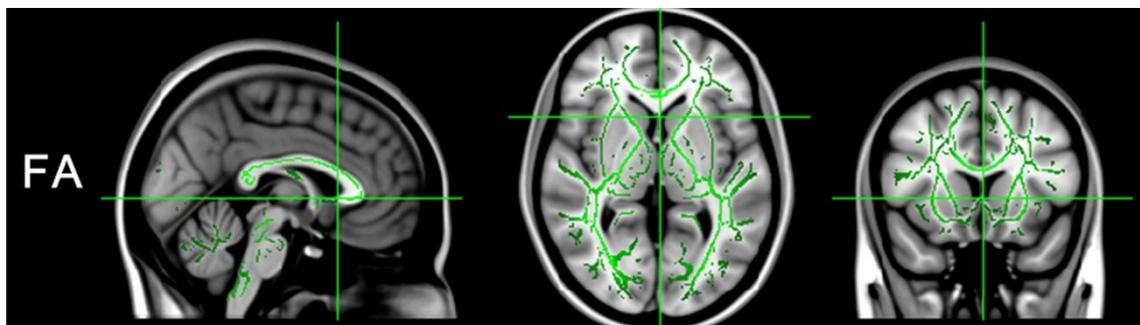


図. TBSS解析の結果。SRHDの有るMSA群とSRHDの無いMSA群でFAの比較をしたが統計学的に有意な差がある領域は認められなかった。

今後は、拡散テンソル画像によるグラフ理論を用いたネットワーク解析を行い、SRHDと関連したネットワーク異常を探索することなどを予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉山淳比古、寺田二郎、平野成樹、山中義崇、横田元、向井宏樹、山本達也、伊藤彰一、桑原聡
2. 発表標題 経皮血液ガスモニタ併用PSGによる多系統萎縮症における睡眠関連低換気症候群の検出
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------