

神経筋疾患と睡眠障害

川井 充¹⁾

要旨：神経筋疾患においては呼吸障害と睡眠障害は不可分の関係にある。デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは低酸素血症がはじめにあらわれるのはREM睡眠期で、進行すると持続的になる。呼吸筋力低下と上気道の閉塞が原因である。主な症状は朝の覚醒不良、頭痛、食欲低下である。睡眠の分断は日中の過眠に結びつく。人工呼吸器装着によって換気が保たれるとほとんどの問題が解決する。一方、筋強直性ジストロフィー1型では呼吸筋病変に加えて中枢神経の異常による呼吸調節障害と睡眠障害が存在する。比較的呼吸筋病変が軽い段階から睡眠中の低酸素血症が出現することがある。日中の過眠も重要な症状である。人工換気によって低酸素血症を是正しても過眠は消失しない。

(臨床神経 2014;54:984-986)

Key words：デュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、睡眠障害、過眠、夜間低酸素血症

はじめに

筋力低下をきたすミオパチーや神経原性筋萎縮症などの神経筋疾患にあらわれる睡眠障害は呼吸筋麻痺にともなう低酸素血症と不可分の関係にある。比較的純粋な肺胞低換気を示すデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) と中枢神経障害もともなう筋強直性ジストロフィー (MD) を例にとりながら、神経筋疾患における睡眠障害について概要を述べる (Table 1)。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの睡眠・呼吸障害

呼吸筋力が低下して肺活量が減少しても、分時換気量を維

Table 1 Sleep-related Problems in Neuromuscular Diseases.

1. Sleep apnea and hypopnea
obstructive
macroglossi, large uvula tonsillar hypertrophy
hypotonicity of glossopharyngeal muscles during sleep
central
circulatory insufficiency
unknown origin
pseudocentral
respiratory muscle weakness
2. Fragmentation of sleep
bodily pain and change of position
apnea and hypopnea
3. Excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy
sleep-related breathing disorder
disease-specific central mechanism

持することによって、直ちに低酸素血症と高炭酸ガス血症が顕在化するわけではない。とくに DMD では骨格筋障害が高度なために運動量が少ないこともあって日中に低酸素血症が表れにくい。日中にはじめに低酸素血症が気付かれるのは食事中である。食事中は一定時間息を止めなければならず、そのために呼吸を調えなければならない。呼吸機能が低下すると予備力がなくなるので、食事前は酸素飽和度を維持できても、食事開始とともに酸素飽和度は急激に低下しはじめる¹⁾。

しかし一般的には初期の低酸素血症に気付かれるのは睡眠中である。Smith らは DMD 患者 14 名に睡眠ポリグラフィーをおこなったところ、日中の血液ガス正常で睡眠関連呼吸症状はなかったにもかかわらず、全員に無呼吸/低呼吸が出現し、9 名に酸素飽和度低下がみられた。また REM 期の 38% が低酸素であったという²⁾。尾方らによれば、%肺活量が 20% 以下に低下するころから睡眠中の低酸素血症が明らかとなる³⁾。はじめは酸素飽和度の低下は REM 期に限られるが、進行にともない非 REM 期にもあらわれる。睡眠ポリグラフィーは DMD に対して呼吸管理をおこなう上で重要であるといえる。

DMD の夜間無呼吸/低呼吸が閉塞性であるか中枢性であるかの判断は慎重でなければならない。筋力低下のために胸郭の動きだけを観察していると閉塞性であっても中枢性と判断されてしまう可能性があるからである。同時に測定した表面筋電図や食道内圧が参考になる。一般には閉塞性無呼吸が主体であると考えられているが、心筋障害にともなう循環不全によりチェーン・ストークス呼吸があらわれることもある⁴⁾。10 歳以前の患者に中枢性無呼吸が記録されたという報告もある。閉塞性無呼吸の解剖学的な要因として、アデノイド・扁桃腺肥大などの年齢的要因、巨舌 咽頭狭小などの疾患特異的要因、生理学的要因として、筋トーンの低下にともな

¹⁾ 国立病院機構東埼玉病院 [〒 349-0196 埼玉県蓮田市黒浜 4147] (受付日：2014 年 5 月 21 日)

う軟口蓋、舌根の沈下をあげることができる。

DMD 患者が睡眠と関連して困ることの第 1 は入眠障害と中途覚醒による睡眠の質の低下である。睡眠時無呼吸・低呼吸のために日中の眠気を訴える患者は一部である。呼吸機能低下はあるが呼吸不全にいたっていない DMD 患者のポリソムノグラフィーでは頻回の夜間覚醒による睡眠の断片化、睡眠段階 1 の増加、REM 睡眠の減少、睡眠段階シフトの増加が明らかになっている。

DMD の予後推定に寄与する睡眠関連の指標は死亡あるいは鼻マスク人工呼吸開始をエンドポイントとすると、動脈血炭酸ガス分圧、夜間最小動脈血酸素度、肺活量が関連するが、観察開始年齢 BMI 口での吸気圧呼気圧は無相関であったという⁵⁾。

夜間の低酸素・換気不全に対して非侵襲的人工呼吸などの人工呼吸補助が必要である。薬物療法人工呼吸補助までの時間稼ぎにすぎない。純粋な肺胞低換気に対して酸素単独投与はおこなうべきではない。

筋強直性ジストロフィー 1 型の睡眠・呼吸障害

MD も高度の肺胞低換気にとまなう低酸素血症と高炭酸ガス血症を呈するがその病態は DMD と大きくことなる。進行する呼吸筋病変は確かに存在するが、夜間の低酸素血症の程度と呼吸機能は相関しない³⁾。中枢性の呼吸調節障害が存在するためである。睡眠ポリグラフィーでは、無呼吸（中枢性>閉塞性）と酸素飽和度低下、微小覚醒、むずむず脚症候群、周期性下肢運動、REM 密度増加と REM 傾向、REM 調節障害（筋活動低下をとまなわない REM の増加）、呼吸周期変動大（覚醒時と軽睡眠期）、1 回換気量変動大（覚醒時）、軽睡眠期に周期性呼吸などがみられるとされる⁶⁾。

MD 患者の多くは高炭酸ガス血症が存在しても呼吸困難感を訴えず、人工呼吸管理に対するコンプライアンスが低いのが特徴である。動脈血酸素分圧低下、炭酸ガス分圧の上昇に対する換気応答が低下している。また過呼吸による炭酸ガス分圧低下による呼吸抑制が高度で遷延する⁷⁾。

MD 患者は日中の過眠を示すことが多い、睡眠断片化、睡眠関連呼吸障害、周期的下肢運動などの睡眠障害が原因のひとつとして考えられるが、人工呼吸管理によって夜間の低酸素血症を是正しても必ずしも日中過眠は改善しない⁸⁾。中枢性の睡眠調節障害が存在すると考えられる。ナルコレプシーとの類似性から髄液のオレキシン濃度がしらべられており、低値を示す症例が存在するとの報告があるものの、オレキシンレベルは対照と有意差がなく、オレキシン受容体 (HcrtR1 and HcrtR2) の mRNA スプライシングも対照と同じという報

告もあり、そのメカニズムは依然明らかではない⁹⁾。

過眠に対する治療では、ナルコレプシーで有効なモダフィニルに関して、いくつかの比較的少数例のランダム化プラセボ対照クロスオーバー試験があり、日中過眠に対して効果が示されているが、コクランレビューではルーチンで処方すべきレベルのものではないとされている。

MD 患者にとって生活上の支障の原因は疲労と運動移動の障害である。重大な自覚症状は手・腕の障害 93.5%、疲労 90.8%、ミオトニア 90.3%、睡眠障害または日中過眠 87.9%であった。訴えとして日中過眠を訴える患者はすべて疲労を訴えるので、疲労の方が感度の高い症状であるといえる¹⁰⁾。また両者があるとくに QOL の低下がいちじるしい。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 中山貴博, 尾方克久, 大城忠之ら. 進行性筋ジストロフィー患者における食事中低酸素血症. 臨床神経 1999;39:436-440.
- 2) Smith PEM, Calverley PMA, Edwards RHT. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:884-888.
- 3) 尾方 克, 久河野智, 小宮 正ら. 呼吸機能と夜間酸素飽和度の対比からみた Duchenne 型および筋強直性ジストロフィーにおける呼吸不全の相違. 臨床神経 1996;36:850-853.
- 4) Lemay J, Sériès F, Sénéchal M, et al. Unusual respiratory manifestations in two young adult with Duchenne muscular dystrophy. *Can Respir J* 2012;19:37-40.
- 5) Phillips MF, Smith PEM, Carroll N, et al. Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respr Crit Care Med* 1999;160:198-200.
- 6) Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Med Rev* 2012;16:539-545.
- 7) 中山貴博, 山本敦子, 内山 剛ら. 筋強直性ジストロフィーの呼吸調節機能異常. 臨床神経 1999;39:1006-1009.
- 8) Guilleminault C, Phillip P, Robinson A. Sleep and neuromuscular disease: bilevel positive airway pressure by nasal mask as a treatment for sleep disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:225-232.
- 9) Ciafaloni E, Mignot E, Sansone V, et al. The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008;70:226-230.
- 10) Heatwole C, Bode R, Johnson N, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology* 2012;79:348-357.

Abstract**Neuromuscular disease and sleep disturbance**Mitsuru Kawai, M.D.¹⁾¹⁾NHO Higashisaitama National Hospital

In neuromuscular diseases, respiratory disorder is related to sleep disorder. In Duchenne muscular dystrophy, respiratory muscle disorder progresses and induces alveolar hypoventilation. Hypoxemia and hypercapnia develop, requiring appropriate management. Hypoxemia first appears during sleep, initially occurring during the REM period, and it progresses and becomes persistent. Not only a decrease in the respiratory muscle strength but also upper respiratory tract obstruction due to soft palatal hypertrophy or a decrease in the muscle tension during sleep causes nocturnal ventilatory impairment. Hypoxemia is severe at dawn, and reduces the quality of life, inducing poor arousal in the morning, headache, and decreased appetite. Sleep fragmentation causes hypersomnia during the day. When ventilation is maintained using a respirator, almost all problems are overcome. In myotonic dystrophy type 1, there are respiratory control and sleep disorders due to central nerve abnormalities in addition to respiratory muscle lesions. Even in the stage of mild respiratory muscle lesions, hypoxemia during sleep sometimes appears. Hypersomnia during the day is also an important symptom. Hypersomnia does not disappear even after the correction of hypoxemia using a respirator.

(Clin Neurol 2014;54:984-986)

Key words: Duchenne muscular dystrophy, myotonic dystrophy, sleep disturbance, hypersomnia, nocturnal hypoxemia
