

< Symposium 08-3 > 自律神経の臨床

睡眠と自律神経機能：パーキンソン病関連疾患の睡眠関連呼吸障害

鈴木 圭輔¹⁾ 宮本 雅之¹⁾ 宮本 智之²⁾ 平田 幸一¹⁾

要旨：多系統萎縮症（MSA）において呼吸リズムの異常，閉塞性・中枢性睡眠時無呼吸や声帯外転麻痺などをふくむ睡眠関連呼吸障害（SRBD）は高率に合併する。さらにSRBDの存在下では夜間の自律神経系の変動に大きな影響をおよぼすことが考えられる。パーキンソン病（PD）におけるSRBDの原因として疾患による上気道筋の障害が考えられていたが，SRBDの合併頻度，疾患重症度や日中の眠気との関連については議論されている。本稿では当教室の今までの検討をふくめて睡眠と自律神経機能，とくにPD関連疾患とSRBDに関して解説する。

（臨床神経 2014;54:1041-1043）

Key words：睡眠，自律神経機能，パーキンソン病，多系統萎縮症，睡眠関連呼吸障害

はじめに

睡眠と自律神経機能には深いかかわりがある。心拍，血圧は日中にくらべ夜間に低下し，深部体温は夕方～夜間にかけて最高値に到達した後，明け方に最低値を示す。これらの自律神経系の変動は体内時計の中枢である視床下部に存在する視交叉上核が形成する概日リズムの影響を受け，睡眠段階（ノンレム睡眠，レム睡眠）によりことなつた変動を示す。自律神経系はノンレム睡眠中では副交感神経優位に一定であるが，レム睡眠中は血圧や心拍の急激な変動が生じ，レム睡眠は自律神経系の嵐とも呼ばれる。錐体外路徴候や小脳性運動失調に加え，自律神経障害を主徴とする神経変性疾患である多系統萎縮症（multiple system atrophy; MSA）では睡眠関連呼吸障害が高率に合併する。MSAの睡眠関連呼吸障害には呼吸リズムの異常，閉塞性・中枢性睡眠時無呼吸や声帯外転麻痺などがふくまれる。MSAでは延髄迷走神経背側核をふくむ自律神経系の高度な変性があり，さらに睡眠関連呼吸障害の存在下では夜間の自律神経系の変動に大きな影響をおよぼすことが考えられる。パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）では疾患の影響による上気道筋の障害により睡眠関連呼吸障害が生じる可能性が考えられていたが，睡眠関連呼吸障害の合併頻度，疾患重症度や日中の眠気との関連については議論されている。本稿では当教室の今までの研究もふくめて，PD関連疾患の夜間の自律神経障害，とくに睡眠関連呼吸障害に焦点を当てて概説する。

正常睡眠の調節，ノンレム睡眠とレム睡眠の比較

概日リズムの調節は主に視床下部の視交叉上核でおこなわれている。視交叉上核では光，食事，社会的要因などの同調因子の影響を受けメラトニン・深部体温，睡眠覚醒リズムを

調節している。睡眠と覚醒の発現に関する2プロセスモデルでは，ホメオスタシスに相当するプロセスSは覚醒時間が長いほど増加し，睡眠中に減少する。プロセスSが概日リズムの支配下にあるプロセスCの睡眠開始閾値に達すると入眠が生じると考えられている¹⁾。睡眠とは一時的，可逆性であり，覚醒度，反応性，筋活動の低下した状態であり，浅睡眠と深睡眠をふくむ静睡眠であるノンレム睡眠とレム睡眠に分類される。レム睡眠は約90分周期に出現し，レム睡眠の時間は睡眠とともに延長する。自律神経系の相違の観点からはノンレム睡眠では自律神経機能は副交感神経優位で比較的安定しており，代謝率は減少し血管拡張により体温は低下する。一方，レム睡眠では，自律神経機能の変動（血圧，心拍）が大きく，自律神経の嵐とも呼ばれる。さらに冠血流増加をとともなう一過性，突発性の心拍数の上昇（サージ）も生じる²⁾。

多系統萎縮症における睡眠関連呼吸障害

MSAにおける睡眠関連呼吸障害には様々な病態が関与している（Table 1）。平田ら³⁾の夜間睡眠中の心拍・呼吸変動の相関についての検討では，中等度の自律神経障害のあるオリブ橋小脳萎縮症の症例では心拍変動の減少がみられたが，呼吸周期は健常者と同様の変動傾向を示し，ノンレム睡眠期で増大，その標準偏差の減少がみられた。一方，重度の自律神経障害のあるシャイドレーガー症候群の症例では，心拍の睡眠経過にとともなう変動の消失，呼吸周期の変動の消失がみられた。このことから睡眠中の心拍・呼吸変動相関の相違は中枢病変の推測に有用である可能性が示唆された。脊髓小脳変性症と夜間突然死との関連をみた平野ら⁴⁾の検討では，脊髓小脳変性症41例中6例に夜間突然死がみられ，全例にいびき，自律神経障害，球麻痺，気道感染をみとめ，睡眠ポリグラフ検査ではノンレム睡眠期の呼吸不整，REM sleep

¹⁾ 獨協医科大学神経内科〔〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林880〕

²⁾ 獨協医科大学越谷病院神経内科

（受付日：2014年5月22日）

Table 1 多系統萎縮症における睡眠関連呼吸障害.

1. 声帯外転麻痺
2. 中枢性呼吸障害 (脳幹)
睡眠時無呼吸
閉塞性, 中枢性
呼吸リズム異常
睡眠時頻呼吸
呼吸リズムの不整 (ノンレム睡眠期)
呼吸性心拍変動の消失
化学調節系の変化
肺泡低換気 (CO ₂ 反応性の低下)
低酸素血症に対する化学感受性の障害
3. 球麻痺 (誤嚥), 気道感染 (肺炎)

without atonia がみられた。以上より、MSA の呼吸不整では、中枢性換気応答障害に呼吸調節障害が加わるにより出現する可能性が考えられた。さらに、宮本ら⁵⁾の脊髄小脳変性症における睡眠呼吸障害の検討では睡眠時頻呼吸がオリブ橋小脳萎縮症とシャイドレーガー症候群でみられ、オリブ橋小脳萎縮症 1 例に突然死がみられた。その例の死亡直前の夜間の呼吸リズムはいちじるしく不規則であり、呼吸性心拍変動が消失していた。また、自律神経障害合併例ではノンレム睡眠期の呼吸リズムの不整がみられたことから、睡眠時の不規則頻呼吸は脳幹における自律神経障害を反映し、突然死を予測する上でも有用な徴候である可能性が示唆された。

MSA の声帯外転麻痺は発症早期には睡眠中のみに生じ、進行すると覚醒時にもみられるようになる。その成因には疑核から支配を受ける声帯外転筋である後輪状披裂筋の萎縮による麻痺性要素と非麻痺性要素 (声帯内転筋である甲状披裂筋の核上性障害による筋緊張亢進) が様々な割合で混合し、睡眠や誤嚥などにより声帯外転麻痺を発症することが考えられている⁶⁾。他にセロトニン神経の障害により疑核から後輪状披裂筋の障害をきたす可能性も考えられている⁷⁾。また、披裂部の振戦様不随意運動がある例は睡眠時の声門狭窄が高度であると報告されている⁸⁾。PD において声帯外転麻痺が合併するばあいがあるが、そのばあいには内転筋の筋緊張亢進がみられ MSA とはことなり声帯外転筋には異常はないと報告されている⁹⁾。MSA 連続 200 例の検討では 4% の症例では声帯外転麻痺が初発症状であった¹⁰⁾。われわれの MSA 11 例の検討では睡眠時無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index; AHI) >5 は 11 例中 10 例と高率であり、低呼吸イベントが優位であった¹¹⁾。声帯外転麻痺は MSA 9 例中 6 例にみられ、そのうち 2 例は睡眠中のみの異常であり、喉頭部の異常運動は 4 例にみられた。声帯外転麻痺を有する症例は高齢で、嚥下障害、神経因性膀胱の割合が多く、睡眠関連呼吸障害の重症度が高い傾向がみられた。またわれわれは、病初期に声帯外転麻痺、floppy arytenoid を呈した MSA の 59 歳肥満女性例を報告した¹²⁾。本例では覚醒時には異常はなく、睡眠負荷により声帯開大不全 (吸気時)、声帯奇異性運動、喉頭披裂部の内陥 (floppy arytenoid)、舌根沈下がみられた。このように MSA では声帯だけでなく声門上部の異常運動がとくに睡眠で誘発されて生

じるばあいがあり、披裂部が倒れこむ floppy arytenoid、喉頭蓋が倒れこむ floppy epiglottis のほか Ω 型喉頭蓋の 3 つに分類されている⁶⁾。声帯外転麻痺の治療に関して、日中にも明らかな声帯の運動制限がみられる症例では気管切開術が考慮されるが、睡眠時のみの異常のばあい持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure; CPAP) 療法も選択される。CPAP 療法の利点としては非侵襲的で言語機能が温存され比較的簡便に施行できることが挙げられ、問題点としては CPAP 非施行時の問題や疾患進行による治療の限界が存在することが挙げられる。さらに喉頭運動異常である floppy epiglottis が存在するばあいには呼吸状態の悪化に注意を要する¹³⁾。

パーキンソン病における睡眠関連呼吸障害

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) は common disease の一つであり、その発症要因に、加齢、肥満、顎顔面形態、咽頭形態などの関与があり、交感神経活動の亢進、高血圧や不整脈、心脳血管疾患との関連も指摘されている。PD における OSAS に関しては、運動緩慢、筋固縮や呼吸筋の協調運動の障害の関与が考えられるが、疾患重症度と OSAS 重症度との関連は明らかではない¹⁴⁾。De Cock ら¹⁵⁾の検討では AHI >5 は PD 27%、健常群 40% にみられ、AHI は眠気と相関しなかった。近年の PD における睡眠ポリグラフ検査のレビューでは睡眠時無呼吸症候群の合併率は PD と健常群で差はなく (27% ~ 60% vs 13% ~ 65%)¹⁶⁾、PD は OSAS のリスクであることを支持する結果はえられていない¹⁷⁾。

われわれの質問紙をもちいた検討では、いびきのある PD 群は、いびきのない PD 群にくらべ重症度が高く、生活の質が障害されていたが、日中の眠気は両群で不変であった¹⁸⁾。Nomura ら¹⁹⁾の検討では、日中の眠気は OSAS 合併のある PD 群と OSAS 合併のない PD 群で差はなく、さらに PD のある OSAS 群と PD のない OSAS 群の比較では PD のある OSAS 群では夜間の覚醒反応と酸素飽和度低下が少なかった。さらに Valko ら²⁰⁾の検討では、健常者では OSAS 合併により交感神経活動が増加し、覚醒反応が AHI に相関するのに対し、PD では OSAS 合併例において心拍変動の増加はなく、AHI と覚醒反応との相関もみられなかった。

おわりに

PD 関連疾患の夜間の自律神経障害、とくに睡眠関連呼吸障害について解説した。MSA において睡眠関連呼吸障害は高率に合併する。声帯外転麻痺は突然死との関連があり、初期には夜間睡眠中のみにみられるため注意が必要である。声帯外転麻痺をうたがったばあい、喉頭ファイバーにより声帯・声門上部の運動の評価が必要である。PD において睡眠関連呼吸障害の合併率は一般人口と不変であり、PD では OSAS 合併による交感神経活動の増加は明らかでなく、日中の眠気との相関もみられない。しかし重症度の高い OSAS 合併例の対応については、CPAP 治療をふくめてさらなる検討が必要で

ある。

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

文 献

- 1) 日本睡眠学会ワーキンググループ監修. 睡眠障害診療ガイド. 東京: 文光堂; 2011.
- 2) Shneerson JM. Physiological basis of sleep and wakefulness. In: Sleep Medicine: A guide to sleep and its disorders, Second ed. 2005;22-53.
- 3) 平田幸一, 石井重利, 鹿島嗣一ら. 夜間睡眠中の心拍・呼吸変動の相関について. 自律神経 1985;22:523-533.
- 4) 平野良郎, 片山宗一, 横山誠之ら. 脊髄小脳変性症と夜間突然死: NREM 睡眠期における呼吸不整との関連. 神経進歩 1988;32:167-177.
- 5) 宮本智之, 市丸雄平, 宮本雅之ら. 脊髄小脳変性症における睡眠呼吸障害: 呼吸リズムの定量的解析. 自律神経 1997;34:424-431.
- 6) 磯崎英治. 多系統萎縮症における上気道閉塞. 神経進歩 2006;50:409-419.
- 7) 小澤鉄太郎, 関谷加奈子, 西澤正豊. 多系統萎縮症の声帯外転障害と吸気性喘鳴: これまでの知見と問題点. 自律神経 2014;51:10-17.
- 8) Ozawa T, Shinoda H, Tomita M, et al. Tremulous arytenoid movements predict severity of glottic stenosis in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010;25:1418-1423.
- 9) Isozaki E, Shimizu T, Takamoto K, et al. Vocal cord abductor paralysis (VCAP) in Parkinson's disease: difference from VCAP in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1995;130:197-202.
- 10) Uzawa A, Sakakibara R, Tamura N, et al. Laryngeal abductor paralysis can be a solitary manifestation of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1739-1741.
- 11) 作田英樹, 鈴木圭輔, 宮本雅之ら. 多系統萎縮症における咽喉頭所見と睡眠関連呼吸障害. 自律神経 2013;50:48-52.
- 12) 作田英樹, 宮本雅之, 鈴木圭輔ら. 病初期に声帯外転麻痺, floppy arytenoid を呈した多系統萎縮症の肥満女性例. 臨床神経 2012;52:421-424.
- 13) Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, et al. Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with multiple system atrophy. *Neurology* 2011;76:1841-1842.
- 14) Yong MH, Fook-Chong S, Pavanni R, et al. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6:e22511.
- 15) Cochen De Cock V, Abouda M, Leu S, et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2010;11:247-252.
- 16) Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S, et al. Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord* 2012;27:1729-1737.
- 17) da Silva-Junior FP, Jr, do Prado GF, Barbosa ER, et al. Sleep disordered breathing in Parkinson's disease: a critical appraisal. *Sleep Med Rev* 2014;18:173-178.
- 18) Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Snoring is associated with an impaired motor function, disease severity and the quality of life but not with excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Intern Med* 2013;52:863-869.
- 19) Nomura T, Inoue Y, Kobayashi M, et al. Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013;327:22-24.
- 20) Valko PO, Hauser S, Werth E, et al. Heart rate variability in patients with idiopathic Parkinson's disease with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:525-531.

Abstract

Sleep and autonomic function: Sleep related breathing disorders in Parkinson's disease and related disorders

Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Masayuki Miyamoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomoyuki Miyamoto, M.D., Ph.D.²⁾ and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

In patients with multiple system atrophy (MSA), sleep related breathing disorders (SRBD), including obstructive and central sleep apnea, vocal cord abductor paralysis and dysrhythmic breathing pattern, are frequently observed. SRBD may have a considerable impact on variation of autonomic nervous activity during sleep. The previous studies correlated upper airway muscle dysfunction related parkinsonism with increased prevalence of SRBD in patients with Parkinson's disease (PD). However, recently, the clinical significance of SRBD and its impact on sleepiness and disease severity have been debated. In this review, we discuss sleep and autonomic function, especially, SRBD in PD and related disorders, including the previous studies from our department.

(Clin Neurol 2014;54:1041-1043)

Key words: sleep, autonomic function, Parkinson's disease, multiple system atrophy, sleep related breathing disorders