

氏名・(本籍)	大森佑貴(滋賀県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第965号
学位授与の日付	平成30年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness (日中の過度の眠気を伴う筋強直性ジストロフィー1型における脳脊髄液中オレキシン/ハイポクレチン値とその特徴)
論文審査委員	(主査) 教授 清水 宏明 (副査) 教授 河谷 正仁 教授 高橋 勉

学位論文内容要旨

Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness
(日中の過度の眠気を伴う筋強直性ジストロフィー1型における脳脊髄液中オレキシン/ハイボクレチン値とその特徴)

申請者氏名 大森 佑貴

研究目的

筋強直性ジストロフィー1型 (myotonic dystrophy type 1; DM1) は、種々の筋症状のほか、中枢神経症状として過度の日中の眠気 (excessive daytime sleepiness; EDS) を呈することが多い。EDS は DM1 にしばしば合併する睡眠呼吸障害の治療後も持続する傾向にあり、また一部の症例では入眠時 REM 睡眠期 (sleep onset REM periods; SOREMPs) がみられることがある。これら EDS と SOREMPs は脳脊髄液中オレキシン値の低下に起因する疾患である、ナルコレプシーでみられる所見に類似している。

そこで我々は、EDS を有する DM1 患者の脳脊髄液中オレキシン値を測定し、その臨床的特徴を中枢性過眠症の一種であるナルコレプシーtype1 および特発性過眠症と比較した。

研究方法

EDS を有する DM1 患者 17 例の脳脊髄液中オレキシン値を測定し、主観的眠気評価として Epworth 眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale; ESS)、客観的眠気評価として反復睡眠潜時検査における平均睡眠潜時 (mean sleep latency; MSL)、睡眠時無呼吸の評価として睡眠ポリグラフ検査における無呼吸-低呼吸指数 (apnea-hypopnea index; AHI) を調査した。

DM1 患者は脳脊髄液中オレキシン値によって低下群 (200pg/ml 未満) と正常群 (200pg/ml 以上) の 2 群に分け、ESS スコアと MSL を比較した。また、DM1 と年齢調整を行ったナルコレプシーtype1 (46 例) および特発性過眠症 (30 例) の患者において、ESS スコア、MSL、AHI を比較した。

研究成績

EDS を有する DM1 患者において、脳脊髄液中オレキシン値は 7 例で低値を示し、うち 2 例では検出限界以下 (40pg/ml 未満) であった。非侵襲的陽圧呼吸による治療が行われた 9 例では、全例で治療後も主観的な EDS の訴えが残存していた。ESS スコアは 11 例中 9 例で 10 点以上 (平均 13.6 ± 4.7 点) であった。MSL は 6 例中 3 例で 8 分未満 (平均 9.1 ± 6.4 分) であった。AHI は 5 例が重症 (30 回/h 以上)、2 例が中等症 (15~30 回/h)、1 例が軽症 (5~15 回/h) で、平均 32.8 ± 29.2 回/h であった。反復睡眠潜時検査で 3 例に SOREMPs、睡眠ポリグラフ検査で 1 例に REM 睡眠時間の増加を認めたが、それらの患者では脳脊髄液中オレキシン値は正常であった。

DM1 の脳脊髄液中オレキシン値の低下群と正常群において、ESS スコアと MSL は有意差を認めなかった。

DM1、ナルコレプシーtype1、特発性過眠症の患者間において、ESS スコアは有意差を認めなかった。DM1 および特発性過眠症の MSL はナルコレプシーtype1 より有意に高かった (それぞれ $p=0.01$ 、 $p<0.001$)。DM1 の AHI はナルコレプシーtype1 より有意に高く ($p=0.042$)、特発性過眠症とは有意差を認めなかった。DM1 の脳脊髄液中オレキシン値は、特発性過眠症より有意に低く ($p<0.001$)、ナルコレプシーtype1 より有意に高かった ($p<0.001$)。

結論

EDS を有する DM1 患者において、脳脊髄液中オレキシン値の中等度の低下を認めたが、それは主観的または客観的な眠気評価と関連しなかった。また DM1 患者の眠気はナルコレプシーtype1 または特発性過眠症の患者との眠気評価の特徴とは異なるものであった。これらの結果から、DM1 患者の EDS の原因としてオレキシン欠乏のみでは説明できない可能性が示唆された。IL-6 などのサイトカインは DM1 患者で増加することが知られているが、IL-6 は疲労の原因となる物質であり、この疲労感が眠気として認識される可能性がある。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査 清水宏明

申請者 大森佑貴

論文題名 Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness (日中の過度の眠気を伴う筋強直性ジストロフィー1型における脳脊髄液中オレキシン/ハイポクレチン値とその特徴)

要旨

本研究は、筋強直性ジストロフィー1型 (myotonic dystrophy type 1; DM1) がしばしば、中枢神経症状として過度の日中の眠気 (excessive daytime sleepiness; EDS) を呈し、ナルコレプシーに類似することに着目し、EDS を有する DM1 患者の脳脊髄液中オレキシンを測定、病態を明らかにしようとしたものである。

本論文の評価は以下のとおりである。

1) 斬新さ

DM1 患者にみられる睡眠障害をオレキシンに着目して検討した研究はこれまでにない。本研究は、17 例と少数ではあるが、EDS を有する DM1 患者の脳脊髄液中オレキシン値、Epworth 眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale; ESS)、反復睡眠潜時検査における平均睡眠潜時 (mean sleep latency; MSL)、睡眠ポリグラフ検査における無呼吸-低呼吸指数 (apnea-hypopnea index; AHI) など、専門化された検討をしている点でも斬新さを有している。

2) 重要性

EDS を有する DM1 患者の睡眠の異常は、これまで十分に検討されておらず、現状で

可能な非侵襲的陽圧呼吸による治療をしても改善しない点で、臨床的に大きな問題であると思われる。今回の検討では、EDS を有する DM1 患者において、脳脊髄液中オレキシン値の中等度の低下を認めたが、主観的・客観的な眠気評価との関連は認められず、その眠気はナルコレプシーtype1 または特発性過眠症とは異なっていたことから、DM1 患者の EDS の原因としてオレキシン欠乏のみでは説明できない可能性が示唆された。文献的にはサイトカインの上昇など DM1 患者に特徴的な、他の要因を追究する必要性が明らかになったことは、今後の研究の焦点を突き詰めるうえで有用と考えられる。

3) 研究方法の正確性

用いられた方法における各モダリティは、本研究の目的に照らして妥当であり、データ取得、解析においても問題はないと考えられる。EDS を有する DM1 患者が比較的少数で、検討項目すべてを全患者で行っていないという limitation はあるが、患者の病状の多様性や疾患の頻度から考えて許容範囲と思われ、ナルコレプシーや特発性過眠症の患者との比較により、EDS を有する DM1 患者の特徴が明確となっている。

4) 表現の明瞭さ

背景および研究目的、統計解析を含む方法と結果、文献および本結果を考察した内容いずれも明瞭に表現されている。今後の研究の方向性についても示唆に富む考察ができていると考える。

以上、本論文は、学位に十分値する研究と判断された。