

氏名	富田 悟江
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第502号
学位授与の日付	平成25年10月9日
学位論文題名	ナルコレプシーの診断に関する臨床研究
論文審査委員	主査 教授 岩田 仲生 副査 教授 今泉 和良 教授 鈴木 賢二

論文内容の要旨

過眠症の代表的疾患であるナルコレプシーは、睡眠障害国際分類第2版(The International Classification of Sleep Disorders, Second Edition ; ICSD2)では、情動脱力発作を伴うものと伴わないものの2タイプに分類されている。情動脱力発作を伴うタイプは、髄液オレキシンの低下とHLA-DQB1*0602陽性が大多数の患者に認められることから、比較的まとまった臨床単位と考えられている。しかし、診断基準にある情動脱力発作は本人の陳述に基づき判断するしかなく、診断の参考となるオレキシンとHLAに関しては保険診療の制約や感度特異度の問題が残る。一方、情動脱力発作を伴わないタイプは、日中の眠気の他にREM睡眠の出現しやすさを疾患概念としており、反復睡眠潜時検査(sleep latency test ; MSLT)による平均睡眠潜時の短縮(8分以下)と複数の入眠時REM睡眠期(sleep onset REM period ; SOREMP)の確認が診断基準に含まれている。しかし、当検査結果のみに依拠すると、睡眠不足や睡眠関連呼吸障害など、違う病態を含んでしまう可能性が指摘され、疾患概念および診断に関し、前者以上に多くの問題が残されている。このように診断には難しさがある一方で、治療薬である中枢神経刺激薬は乱用の危険性が高く、正確な診断が求められている。

今回の研究では、ナルコレプシーが疑われた患者に対し、我々が日常臨床で施行した諸検査の結果および個別の臨床パラメータを、ナルコレプシー群とそれ以外の過眠症群に分けて、後方視的に検討した。そして、それぞれが最終診断に対し、どの程度の診断的価値をもっていたかを検討し、診断方法における今後の課題について考察した。

対象は、2005年1月～2011年12月の間に日中の眠気を主訴に当施設に初診となり、ナルコレプシーが疑われ睡眠専門検査である睡眠ポリグラフィ(polysomnography ; PSG)、反復睡眠潜時検査(multiple sleep latency test ; MSLT)、覚醒維持検査(maintenance of wakefulness test ; MWT)を施行した116名とし、そのうちの97名が解析対象となった。最終診断は、睡眠障害専門医2名が診療録を後方視的に検討し確立した。

解析の結果、年齢、性別、BMI(body mass index)は両群を鑑別する指標にはならなかった。睡眠専門検査のうち、PSGでは、REM潜時がナルコレプシー群で有意に短く、SOREMPの出現割合はナルコレプシー群で有意に高かった。しかし、PSGでのSOREMP陽性所見は、

ナルコレプシーの診断に対し感度が低く、鑑別指標とするには不十分であった。また、MSLTとMWTは、双方ナルコレプシーの診断に対して一定の有用性をもつことが示されたが、単独での診断は困難という結果であった。さらに、MSLTで平均睡眠潜時8分以下かつ複数回のSOREMPを認めた群では、ナルコレプシーを鑑別する目的において、MWTは一定の有用性を持つことが示されたが、最終的な診断には他の臨床情報を要する場合が多いものと考えられた。

ナルコレプシーは病態に未解明な部分が残るため、疾患概念が曖昧にならざるを得ない。現時点ではICSD2の問題点を熟知し、慎重に診断を行っていくことが重要と考えられる。また、診断の精密度を増すために、我々が施行している方法に加え、髄液オレキシンの測定のできる保険体制や環境が整うことが望まれる。

論文審査結果の要旨

過眠症の代表的疾患であるナルコレプシーの診断で、睡眠医療の中で一般に用いられている診断基準は、病態生理が不明であることから患者の主観的訴えをカテゴリカルに判断するものとなっており、客観的指標がない問題点が指摘されている。本論文において申請者は、当施設で行われた過眠症検査の結果を、ナルコレプシーとその他の過眠症との間で後方視的に比較検討し、診断方法に関する今後の課題を明確化することを試みた。

PSGに関しては、SOREMPの出現に有意差が認められるものの、ナルコレプシーに対する感度は低く、その他のパラメータでは有意差が認められなかった。MSLTとMWTは、それぞれナルコレプシーに対して一定の弁別能力をもつが、単独での診断は困難という結果であった。MSLTで睡眠潜時8分以下かつ複数回のSOREMPを認める群内において、ナルコレプシーとその他の過眠症群の鑑別に関し、MWTは一定の弁別能力を持つことが示されたが、最終的な診断には他の臨床症状を要していた。

ナルコレプシーの診断基準に依拠しつつ、これらの問題点を熟知しながら慎重に診断を行うことの重要性が明確となった。

研究立案、推進、倫理的配慮の上での患者との対応とサンプリング、解析とまとめを一貫して申請者が中心に研究を遂行したことも評価され、本論文は学位授与に値するものと審査された。