京都大学	博士（医学）	氏　名	岡　靖哲
論文題目	Narcolepsy without cataplexy: 2 subtypes based on CSF hypocretin-1/orexin-A findings (カタプレキシーを伴わないナルコレプシー：脳脊髄液中のハイポクレチン-1/オレキシン-A 所見に基づく２亜型)		

（論文内容の要旨）

ナルコレプシーは、日中の過度の眠気、カタプレキシー（情動脱力発作）、睡眠麻痺や入眠時幻覚といったREM睡眠の異常を特徴とする疾患で、カタプレキシーの有無で大別される。明らかなカタプレキシーを伴う場合（narcolepsy with cataplexy（N/C））は容易に診断されるが、伴わない場合（narcolepsy without cataplexy（N/noC））の診断には、終夜睡眠ポリグラフィ（PSG）と反復睡眠潜時テスト（MSLT）を行い、入眠時REM睡眠を一定以上の頻度で認めることが必要である。近年、視床下部の神経ペプチドであるハイポクレチン（オレキシン）の欠乏がその病態と関連することが報告され、N/C のほとんどの症例で脳脊髄液（CSF）中ハイポクレチン-1 値が著明に低下する。しかし、N/noC の病態は未だ不詳である。また、ヒト組織適合性抗原（HLA）の DR2 が N/C と強く関連する一方、N/noC での包括的な検討は少ない。

N/noC の臨床的特徴、MSLT 所見、HLA タイプと、CSF ハイポクレチン-1 値の関連を明らかにして、病態を検討した。

睡眠障害国際分類の N/noC の診断基準を満たした 17 例（男性 5 例，女性 12 例）を対象とした。初発時年齢、罹病期間、初発症状、REM 関連症状（睡眠麻痺，入眠時幻覚）、夜間睡眠時間、エプワース眠気スコアの臨床特徴を抽出した。生理学的検査として、PSG と MSLT を施行し、2 時間毎に行なった 4～5 回の MSLT 記録における平均入眠潜時、入眠時 REM 睡眠の出現頻度、平均 REM 睡眠潜時を測定した。また、CSF のハイポクレチン-1 値、HLA-DR2 を検査した。

CSF ハイポクレチン-1 値は 5 例で著明低値を示し 12 例では正常値を示した。CSF ハイポクレチン低値群と正常群に分類し、両群間で臨床特徴を比較した。初発年齢は、低値群で有意に低かったが、初発症状や REM 関連症状には両群間で有意な差はなかった。MSLT 所見では、平均 REM 睡眠潜時が低値群で有意に短縮し、平均入眠潜時、入眠時 REM 睡眠出現頻度には有意差はなかった。HLA-DR2 は低値群全例で陽性だったが、正常群は 33.3%で陽性だった。一方、HLA-DR2 陽性群と陰性群で臨床特徴に有意差はなかった。

以上より、N/noC 患者の一部は、CSF ハイポクレチン-１値が著明に低下し、発症年齢が早く、REM 睡眠潜時が短縮し、HLA-DR2 が陽性となり、N/C に類似する一方、ハイポクレチン正常群は典型的な N/C とは病態メカニズムが異なることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

ナルコレプシーは日中の眠気を主徴とし、病態としてレム睡眠発現機構の異常が示唆されており、カタプレキシーを伴うか否かで2群に大別される（以下、N/C と N/noC と略す）。前者では、脳脊髄液中のハイポクレチン-1 低値と、ヒト組織適合性抗原（HLA）DR2 の陽性が特徴であるが、後者での包括的な検討は少ない。N/noC の病態を明らかにする目的で、主に臨床的・電気生理学的に病態を検討した。

N/noC 17 例（男性 5 例、女性 12 例）を解析対象とし、臨床特徴、反復睡眠潜時テストの各測定値（入眠潜時，REM 睡眠潜時、入眠時 REM 睡眠出現頻度）、脳脊髄液ハイポクレチン-1 値、HLA-DR2 を比較検討した。

N/noC を脳脊髄液ハイポクレチン値から 2 群に分け、低値群（5 例）と正常群（12 例）を比較すると、低値群では有意に初発年齢が低く、REM 睡眠潜時が短かかった。HLA-DR2 は低値群全例で陽性だったが、正常群は 33.3%で陽性であった。

以上より、ハイポクレチンが低下した N/noC は N/C と類似した病態を示す一方、ハイポクレチン正常の N/noC は，N/C とは病態機序が異なることが示唆された。

以上の研究は、ナルコレプシーの亜群である N/noC が単一の病像ではないことを明らかにし、ナルコレプシーと他の過眠症の臨床病態の研究に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 5 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降