

平成21年6月25日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591375
 研究課題名（和文） 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における治療後残遺眠気の臨床特性と病態・治療に関する調査
 研究課題名（英文） Clinical features, pathophysiology and treatment of residual sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome.
 研究代表者
 林田健一 (Hayashida Kenichi)
 財団法人神経研究所・研究部・研究員
 研究者番号：30338933

研究成果の概要：残遺眠気を呈する症例には、過眠をきたす他の睡眠障害の合併例が含まれ、これらを除くと全体の2.4%に認められた。しかし発症背景は特定できず、覚醒維持薬による治療反応も不十分であった。脳代謝・機能障害の評価でも、残遺眠気の要因となる器質的変化を示唆する所見は得られなかった。残遺眠気群には、他の過眠を呈する症例と、長期罹病経過により治療抵抗性眠気を生じている症例とが混在しており、今後多数例への系統的検討により、その独立性や病態の解明が必要と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,500,000	750,000	3,250,000
20年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学、神経科学、睡眠学

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS) では、睡眠中に上気道の完全あるいは部分的閉塞を繰り返し、その度に脳波上覚醒反応を生じ、睡眠は分断化される。その結果日中過度の眠気を生じ、交通・産業事故のリスクを高めることが知られている。治療の第一選択は経鼻的持続陽圧呼吸療法 (nasal Continuous Positive Airway Pressure: nCPAP) であり、適切な使用により眠気その他 OSAS に関連した諸症状は、大半の症例で劇的に改善する。しかし、nCPAP の適切な使用にもかかわらず、一部の

患者において眠気が残遺することがわかっている。残遺眠気を呈するケースでは、眠気に伴う社会生活障害が持続するだけでなく、治療全体へのモチベーションが損なわれるため、本症候群の重要な合併症である心血管障害のリスクが上昇する可能性が強く懸念される。このため nCPAP 使用中の残遺眠気への対策は極めて重要な課題と考えられている。しかし他の過眠性疾患の合併が完全に除外された残遺眠気が、どの程度の割合で生じるのかという実態の詳細は明らかでないし、残遺眠気が OSAS による脳機能の障害の結果として生じているのか、心理的要因もしくは

精神症状の影響によって生じているのかという病態に関する系統的な検討も国内外で行われておらず、治療の方策についての指針も十分に定められていない。

2. 研究の目的

(1) nCPAP 後、残遺眠気を呈する閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS) 患者の実態と臨床特性について調査した。

(2) proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS)を用いて、治療後残遺眠気を呈するOSAS症例における脳代謝・機能障害の評価を行った。

3. 研究の方法

(1) 財団法人神経研究所附属代々木睡眠クリニックにて、nCPAP 治療管理中の OSAS 患者 976 例より、平均 4 時間以上の機器使用にも関わらず、Epworth Sleepiness Scale (ESS) 得点 11 点以上の病的水準の眠気が持続する症例を残遺眠気群として抽出した。調査項目は、年齢、肥満度、過眠・いびきの発症年齢、高血圧症の有無、自覚的な睡眠不足の有無、眠気を生じる可能性のある薬剤使用の有無、他の睡眠障害合併の有無、診断時ポリソムノグラフィーの呼吸障害指標、覚醒維持薬の使用状況とした。さらに他の睡眠障害の合併のない中核群について、過眠発症年齢 30 歳をカットオフとし、2 群に分類し比較した。さらに過眠といびきの発症年齢の差についても検討を行った。

(2) 東京医科大学病院および財団法人神経研究所附属代々木睡眠クリニックにて、経鼻的持続陽圧呼吸療法 (nasal Continuous Positive Airway Pressure: nCPAP) 治療中の OSAS 患者のうち、平均 4 時間以上の機器使用にも関わらず、ESS 得点 11 点以上の病的水準の眠気が持続する症例のうち、睡眠時間を 6 時間以上確保している 13 例を残遺眠気群とした。nCPAP 治療により ESS 得点 11 未満へ改善した改善群 (14 例) と、年齢および重症度をマッチさせた健常者群 (12 例) の 3 群を解析対象とした。

¹H-MRSにはMagnetom Vision(シーメンス 旭メディテック、静磁場強度 1.5T)を使用した。測定は頭部用コイルを用い、spin echo 法によるT₁強調像ないし、turbo spin echo 法によるT₂強調像により水平断、冠状断、矢状断の位置決め画像を撮影後、two-dimensional chemical shift imagingにて側脳質体部レベルの水平断面の測定をおこなった。収集されたraw dataの2次元フーリエ変換により得られた各ボクセルのFID dataからapodization, water reference

processing, fast Fourier transformation, base line correction, phase correctionの一連の処理によりスペクトルデータを得た。N-acetylaspartate(NAA)、choline(Cho)、creatine(Cre)の各ピークに対しcurve fitting(Gaussian)を行い、積分値を算出した。各ボクセルを主として後頭葉・頭頂葉内側面～島・弁蓋部の皮質を含むものと、主として側脳室周囲の白室を含むものに分類し、それぞれのNAA/Cho、NAA/Cre、Cho/Creの平均値を算出した。NAA/Cho、NAA/Cre、Cho/Creの各指標について大脳皮質、白質別に残遺眠気群、改善群、健常群、3群の統計的有意差の検定を行った。(Kruskal-Wallis検定)

4. 研究成果

(1)

①残遺眠気の頻度は 5.7%(56/976 例:男性 53 例、女性 3 例)であり、自覚的な睡眠不足ありと答えた症例 12 例、ナルコレプシー (NA) 7 例、周期性四肢運動障害 (PLMD) 6 例、不眠症 5 例、器質性過眠症 2 例、概日リズム睡眠障害 1 例の合併を認め、他の睡眠障害の合併のない中核群と考えられる症例は 2.4%(23/976 例)認められた。

②中核群と NA 群、PLMD 群、不眠症群を比較した結果、不眠症群の過眠発症年齢が他の 3 群より高齢である以外には他の指標について群間で差は認められなかった。(図 1)

図 1

中核群と他の睡眠障害合併例との比較

	中核群	ナルコレプシー	PLMD	不眠症
症例数 (男女)	23 (21/2)	7 (7/0)	6 (6/0)	5 (4/1)
年齢	44.2 26-66	51.6 26-72	51.0 28-60	58.4 42-76
BMI	29.5 23.2-48.2	28.8 23.1-39.4	27.5 21.4-30.3	23.6 21.4-25.7
ESS	12.7 5-20	11 7-15	13.7 11-18	13 11-18
過眠発症年齢	30.5 12-54	22.6 14-44	25.0 13-40	50.4* 30-75
いびき発症年齢	28.0 10-54	24.7 15-60	25 13-40	31.2 14-50
AHI	44.7 19.8-92.5	43.0 20.9-71.5	34.7 21.7-45.1	23.5 14.3-32.0
SpO ₂ 最小値	76.8 54-91	81.4 72-89	80.3 71-90	81.2 68-90
SpO ₂ <90(分)	91.0 0-412	26.2 0-84	14.8 0-31.5	17.4 0-45

AHI:無呼吸低呼吸指数

*P<0.05 vs他3群

③中核群での過眠発症年齢のカットオフを 30 歳として、2 群間で背景指標を比較した

が、これにおいても有意差は認められなかった。

④呼吸障害の罹病経過と過眠症状発現との因果関係を知る目的で、過眠発症年齢といびき発症年齢の差を縦軸とし、過眠発症年齢を横軸にプロットしたものを図2に示した。

図2

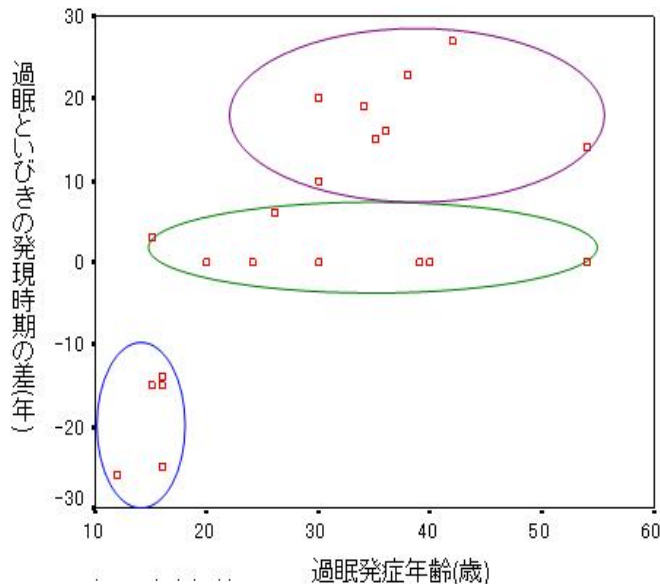


図2に示したように、その分布は3群すなわち、常習性いびきの発現から推定される呼吸障害発症に先行して過眠症状が生じていた群、呼吸障害ならびに過眠症状発現がほぼ同時であった群、呼吸障害発現長期経過後に過眠が起こった群に分かれる傾向があった。この結果からは、残遺眠気発現に関する直接的要因を特定することは困難であったが、OSASの残遺眠気をきたしている症例の中には、OSASとは別に眠気を生じている症例(特発性過眠症など)と、長期罹病経過中に治療抵抗性過眠を呈している症例が混在している可能性が推察された。

⑤中核群において、覚醒維持薬の少量(methylphenidate 10mg/日ないし pemoline 25mg/日)用いられた症例が8例含まれていたが、ESS4点以上の改善効果を示した症例は、2例に留まっていた。

残遺眠気は全体の2.4%と無視できない割合で認められたが、発症背景は特定できず、多要因の関与が推察された。また覚醒維持薬による治療についても、反応性は充分とはいえず、今後の治療戦略の確立が急務と考えられた。

(2) 大脳皮質におけるNAA/Cho、NAA/Cre、

Cho/Creは、残遺眠気群(2.35±0.31、1.90±0.26、0.88±0.33)、改善群(2.36±0.23、1.92±0.25、0.85±0.11)、健常者群(2.39±0.27、1.88±0.30、0.84±0.20)、白質では残遺眠気群(2.02±0.25、2.02±0.23、1.08±0.12)、改善群(2.09±0.32、2.03±0.27、0.97±0.20)、健常者群(2.14±0.25、2.06±0.41、0.98±0.16)であり、群間で統計的有意差を認めなかった。今回の¹H-MRSによる検討では、残遺眠気群における脳代謝・機能障害は示されず、残遺眠気の要因となる器質的变化を示唆する所見は得られなかった。

残遺眠気群には、OSAS以外の過眠を呈する症例と、長期罹病経過により治療抵抗性眠気を生じている症例とが混在しており、今後は多数例への系統的検討により、その独立性と病態の解明が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- ① 林田健一、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と鑑別を要する疾患 Modern Physician, 29(8), 2009 in press 査読無
- ② 林田健一、井上雄一、睡眠時無呼吸症候群治療後残遺眠気について 睡眠医療;2:175-180, 2008. 査読無
- ③ 林田健一、井上雄一、睡眠時無呼吸症候群とうつ症状との関係について 睡眠医療;2:45-50, 2007. 査読無
- ④ 井上雄一、林田健一、睡眠時無呼吸症候群(2) 臨床脳波; 49(8): 511-518, 2007. 査読無
- ⑤ 林田健一、井上雄一、睡眠時無呼吸症候群(1) 臨床脳波; 49(7): 449-456, 2007. 査読無
- ⑥ Kenichi Hayashida, Youichi Inoue, Shintaro Chiba, Tomoko Yagi, Mitsuyoshi Urashima, Yutaka Honda, Hiroshi Itoh. Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Psychiatry and Clinical Neurosciences;61: 558-563, 2007. 査読有

[学会発表] (計1件)

- ① 林田健一、難波一義、石井綾乃、井上雄一、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者のnCPAP治療後における残遺眠気に関する検討。第32回日本睡眠学会日本睡眠学会定期学術集会。H19年11月、東京

[図書] (計2件)

- ① 林田健一、井上雄一、星和書店、睡眠精

神医学、3.睡眠障害と精神症状の関係
3-5 睡眠時呼吸障害, In press

- ② 林田健一、井上雄一. 克誠堂. 睡眠時無呼吸症候群第2版、睡眠時無呼吸症候群と眠気, In press

6. 研究組織

(1)研究代表者

林田 健一 (Hayashida Kenichi)
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号 30338933

(2)研究分担者

井上 雄一 (Inoue Yuichi) : 2007 年
財団法人神経研究所・研究部・センター長
研究者番号 50213179

岡 靖哲 (Oka Yasunori) : 2007 年
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号 60419025

對木 悟 (Tsuiki Satoru) : 2007 年
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号 90376765

駒田 陽子 (Komada Yoko) : 2007 年
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号 40451380

(3)連携研究者

井上 雄一 (Inoue Yuichi) : 2008 年
財団法人神経研究所・研究部・センター長
研究者番号 50213179

岡 靖哲 (Oka Yasunori) : 2008 年
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号 60419025

對木 悟 (Tsuiki Satoru) : 2008 年
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号 90376765

駒田 陽子 (Komada Yoko) : 2008 年
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号 40451380