

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月25日現在

機関番号：82644
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2012～2012
 課題番号：23791374
 研究課題名（和文）閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う脳微細構造変化と眠気・認知機能障害の検討
 研究課題名（英文）The association between sleepiness and cognitive dysfunction and brain micro-morphological change in obstructive sleep apnea syndrome.
 研究代表者 中村真樹（NAKAMURA MASAKI）
 公益財団法人神経研究所・研究部・研究員
 研究者番号：70375054

研究成果の概要（和文）：重度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症例を対象に意欲・高次認知機能を評価し、睡眠呼吸指数との関連を検討した。また、認知機能に影響を与えている睡眠呼吸指数の影響を受ける脳領域をFA/ADC画像、灰白質画像・白質画像にて検討した。その結果、自覚的な眠気と意欲に関連があり、睡眠呼吸指数のうち最低 SpO₂ のみが高次脳機能に影響を与えていた。神経軸索の微細な変化を反映するADC・FA画像では高次脳機能を司るとされる内側前頭野・下前頭葉および覚醒に関わる神経核群が存在する脳幹・中脳橋部のADC・FA値が低酸素侵襲の指標である最低 SpO₂ と正の相関を認め、同領域の白質密度も同様に正の相関を認めた。また、海馬傍回灰白質密度も最低 SpO₂ と正の相関を認めた。以上のことから、重度閉塞性睡眠時無呼吸症候群では、低酸素侵襲がわずかながらに認知機能低下をもたらし、これは、脳の軸索レベルでの低酸素侵襲による微小な障害を伴っていることが示された。

研究成果の概要（英文）：We measured cognitive and emotional impairment of the patients suffered severe obstructive sleep apnea syndrome(sOSAS), and investigated the correlation between these cognitive and emotional impairment and respiratory index during sleep. Additionally, we applied the voxel-based statistic approach by SPM8-regression for FA/ADC maps and gray/white matter images to estimate the correlation between brain microstructural changes of sOSAS and respiratory index during sleep. As a results, subjective daytime sleepiness was only associated with motivation and only lowest SpO₂ affected on cognitive impairment. In imaging study, lowest SpO₂ showed positive correlation with medial and inferior frontal area where are important for higher cognitive function and brain-stem containing many nuclei for arousal maintaining function in FA/ADC maps and white matter image. The gray matter concentration in parahippocampal area was also affected positive correlation with lowest SpO₂. As a conclusion, lower SpO₂ (hypoxia invasion) might cause the cognitive impairment and this impairment would be caused by neural axonal microstructural changes by hypoxia invasion.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群（OSAS）
 においては、睡眠中に上気道の、完全あるいは

は部分的な閉塞を繰り返すことで無呼吸・低呼吸をきたし、呼吸再開に伴う覚醒反応によって睡眠が分断されることが、日中の強い眠気 (excessive daytime sleepiness:EDS)¹⁾、ないしは、注意・集中力低下といった認知機能障害の原因²⁾と考えられてきた。しかし、CPAP の治療により無呼吸低呼吸が改善し、それによる覚醒反応が減少した症例においても眠気や認知機能障害が残遺するケースがあり、その病態すべてを覚醒反応に伴う夜間睡眠の分断化・浅化で説明することは不可能である。

近年、頻繁に繰り返される無呼吸・低呼吸による間歇的低酸素状態がもたらす酸化ストレスにより、微細な脳虚血や神経細胞障害が生じる可能性が指摘され³⁾、動物実験では、連続した間歇的低酸素条件により、覚醒維持に関わるとされる脳幹部に存在する縫線核・青班核、視床下部の乳頭体に微細な障害が生じたと報告されている⁴⁾。しかし、ヒトでは OSAS 患者における散在性の局所的な微細な脳体積減少を指摘した報告や⁵⁾、OSAS の重症度と注意課題遂行中の前頭部の脳血流低下の関連についての報告⁶⁾があるものの、現在までのところ、間歇的低酸素侵襲による微細な虚血性障害の点から、OSAS の覚醒維持や認知機能障害を系統的に検討した脳構造解析研究は皆無である。

[参考文献]

- 1) Gonsalves MA, Paiva T, Ramos E et al. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004; 125(6):2091-2096
- 2) Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003; 61(1):87-92
- 3) Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: Implication for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA* 2003; 290:1906-1914
- 4) Zhang JH, Fung SJ, Xi M et al. Apnea produces neuronal degeneration in the pons and medulla of guinea pigs. *Neurobiol Dis.* 2010;40(1):251-64
- 5) Macey PM, Kumar R, Woo MA et al. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31(7):967-977
- 6) Ayalon L, Ancoli-Israel S, Aka AA et al. Relationship between obstructive sleep apnea severity and brain activation during a sustained attention task. *Sleep* 2009;32(3):373-81

2. 研究の目的

重症の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者を対象に、経鼻的持続陽圧呼吸法 (nasal Continuous Positive Airway Pressure:nCPAP) 導入前に、高次認知機能評価を目的に、1. 数唱課題 (Digit Span Test : 短期記憶を評価)、2. 視覚性抹消課題 (Visual cancellation Task : 選択的注意を評価)、3. SDMT (Symbol Digit Modalities Test : 注意制御能力を評価) の評価を行う。また、脳虚血性変化 (ラクナ梗塞、拡大血管周囲腔、大脳深部皮質下白質病変) の評価を目的に、通常の臨床検査で行われる MRI 検査 (T1/T2 画像、FLAIR 画像) を、微細な脳構造の変化の評価のために MRI 拡散強調/拡散テンソル画像 (DWI/DTI : diffusion weighted / tensor image) の撮像を行い、DTI 画像のうち、FA (fractional anisotropy) 画像 (水分子の制限度をあらわす拡散の異方性を指標とし、神経線維密度を反映) および ADC (apparent diffusion coefficient) 画像 (組織間水分子の拡散性の指標で、虚血急性期は細胞性浮腫により細胞間水分子の拡散性が低下するため ADC 値は低下、その改善で正常化、細胞破壊により細胞間水分子の拡散性は増大するため ADC 値も増大) を評価する。

これらの臨床データをもとに、I) 未治療重症 OSAS 患者の認知機能障害の特徴、II) 未治療重症 OSAS に認められた認知機能障害に関わる脳領域の検討を行う。

3. 研究の方法

当院通院中の、精神疾患の既往および向精神薬服用歴のない、PSG 検査にて AHI > 40/h 以上の重度 OSAS と診断された 35 歳以上の男性 19 例を対象とした。被験者は、日本高次脳機能障害学会が作成した標準意欲評価 (CAS)、および標準注意検査 (CAT) のうち、選択的注意能力を評価する視覚性抹消課題、注意分配能力を評価する数符号照合検査 (SDMT)、記憶更新検査、および葛藤条件の監視機能を評価する位置ストローク課題を行った。それぞれの課題の得点はそれぞれの課題の健常者における年齢毎の平均値をもとに z 値に変換した。また、3.0T の MRI スキャナにより撮像した MR-DTI を元に作成した FA 画像および ADC 画像、SPM8-segmentation により T1 画像から作成した灰白質画像・白質画像を SPM8 を用いて標準化・平滑化し、解析対象とした。PSG の睡眠パラメータを含め、以下について検討した。

(1) 重度閉塞性睡眠時無呼吸患者における、眠気・認知機能障害と関連のある PSG 睡眠指標

(2) 眠気・認知機能障害と関連のある PSG 指標が影響を与えている脳領域

4. 研究成果

被験者 19 名は全例男性、年齢 47.3±8.1 歳、BMI 30.8±6.2(20.8~43.5)、エプワース眠気指数 (JESS) 13.1±5.0(3~22)であった。PSG による睡眠呼吸指数は、総睡眠時間 (TST) 405.3±59.9(300.5~524.0)分、入眠後の覚醒時間の割合 (WASO) 16.7±9.7(5.3~42.0)%, 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸指数 (AHI) 62.3±15.1(38.7~97.8)回/時間、覚醒指数 (ArI) 52.8±16.1(26.2~86.2)回/時間、うち呼吸イベントに関連した覚醒指数 (Res-ArI) 47.4±18.3(21.7~82.9)回/時間、最大無呼吸継続時間 64.2±13.8(42.0~94.0)秒、総無呼吸時間 178.3±85.7(39.0~330.8)分、総睡眠時間における総無呼吸時間の割合 43.7±18.6(9.1~72.1)%, 睡眠時の最低 SpO2 71.0±7.5(55.0~86.0)%, SpO2 が 90%未満を示した時間 70.4±57.5(1.4~194.2)分、総睡眠時間のうち SpO2 が 90%未満を示した時間の割合 16.9±13.3(0.4~46.3)%であった。

1) 重度閉塞性睡眠時無呼吸患者における、眠気・認知機能障害と関連のある PSG 睡眠指標

被験者 19 名のうち、以下の高次脳機能検査すべてを施行できたのは 13 名だった。それぞれの認知課題は年齢により平均点が違うことが指摘されているため、それぞれの課題の得点は検査セットに表記されているそれぞれの課題の健常者における年齢毎の平均値をもとに z 値に変換した (z=0 が平均、|z|>1.96 の場合、正常より 5%の有意確率で異常を意味する)。

- 1) 標準意欲評価 (CAS: Clinical Assessment for Spontaneity)
- 2) 視覚性抹消課題 (VCT: Visual Cancellation Task): 数字、かな
- 3) 数字符号照合検査 (SDMT: Symbol Digit Modalities Test)
- 4) 記憶更新課題 (MU: Memory Updating Test): 3桁、4桁
- 5) 位置ストロープ課題 (PS: Position Stroop Test)

その結果を以下に示す。

課題名	Z スコア	レンジ
CAS	-0.11±1.29	-2.4~1.8
VCT (数字) 所要時間	1.16±1.12	-0.3~3.1
VCT (数字) 正答率	0.34±0.76	-1.1~0.8
VCT (かな) 所要時間	0.92±1.14	-1.1~2.9
SDMT 達成率	-0.02±0.94	-2.4~1.1

MU3 桁正答率	-0.21±1.24	-2.6~1.3
MU4 桁正答率	-0.05±1.25	-1.6~2.9
PS 正答率	-1.06±1.30	-3.5~0.8
PS 所要時間	0.13±1.04	-1.1~2.3

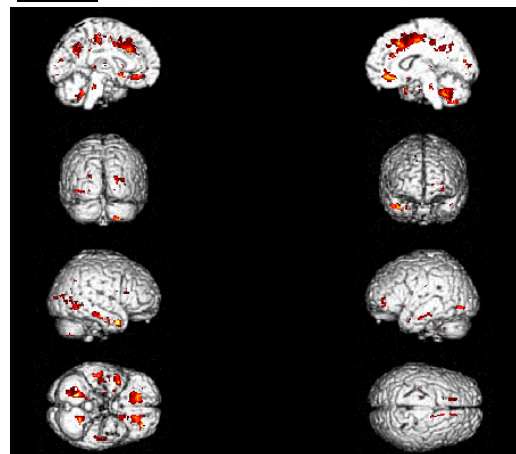
先に示した、自覚的な眠気の得点である ESS および PSG による睡眠呼吸指数と、これらの認知課題の成績の相関を検討した結果、自覚的な眠気 (ESS) は CAS のみと正の相関 (p=0.009, r=0.691) を認め、最低 SpO2 値が VCT (かな) の達成時間と負の相関 (p=0.004, r=-0.741)、SDMT 達成率と正の相関 (p=0.033, r=0.593)、および PS 所要時間と負の相関 (p=0.009, r=-0.693) を認めた。なお、SpO2 が 90%以下になる低酸素の持続時間の割合や、10 秒以上持続する無呼吸の睡眠一時間あたりの回数やその総持続時間は眠気や認知機能に影響を与えていなかった。

2) 眠気・認知機能障害と関連のある PSG 指標が影響を与えている脳領域の検討

最低 SpO2 が重度閉塞性睡眠時無呼吸患者の認知機能に影響を与えていることが示されたことから、最低 SpO2 と有意に相関のある脳構造異常について、SPM8-regression を用いて cluster level で、false discovery rate (FDR) による多重比較にて p<0.05 の確率で有意に相関する脳領域を検討した。その結果、脳神経軸索の微小な構造変化を反映する ADC 値および FA 値が高次脳機能を担う前頭前野を中心に、多くの脳領域で最低 SpO2 と ADC 値・FA 値の減少が正の相関を認めていた (図 1・図 2)。また、神経線維に富む白質において、ADC/FA マップで認められた部位とほぼ同等の領域で白質密度も最低 SpO2 で示される低酸素侵襲の影響を受けて減少していた (図 3)。神経細胞に富む灰白質においては、両側海馬傍回を中心に灰白質密度の減少が最低 SpO2 と正の相関を認めていた (図 4)。

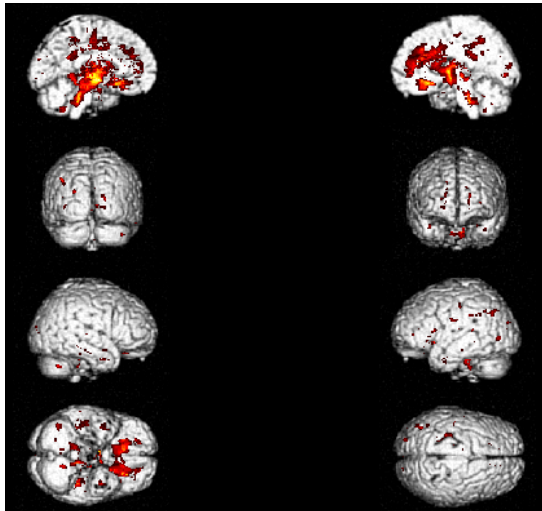
図 1. 最低 SpO2 と ADC 値が正の相関を認めた

脳領域



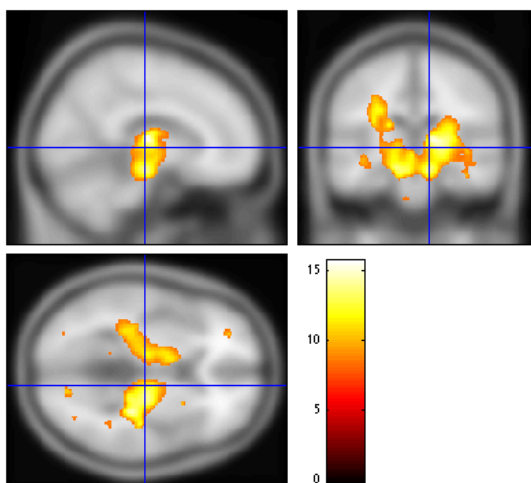
前頭葉内側面、下前頭葉といった高次脳機能を司る脳領域に加え、睡眠覚醒中枢が存在する脳幹部においても、低酸素侵襲(最低 SpO₂)が ADC 値の低下に関連。

図 2. 最低 SpO₂ と FA 値が正の相関を認めた脳領域



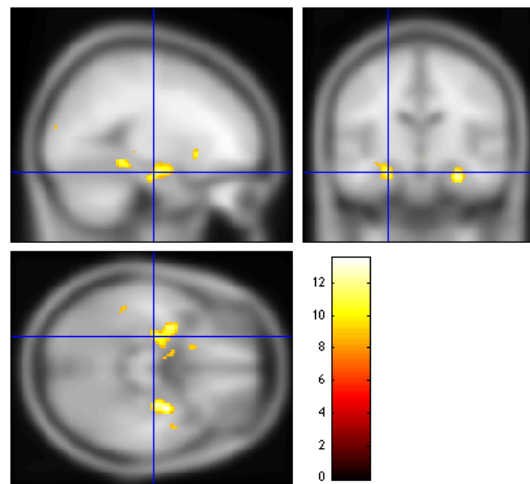
ADC 同様の脳領域の FA 値が、低酸素侵襲(最低 SpO₂)の影響を受けているが、中脳橋部と前頭内側面が広範囲にわたって低酸素の影響を受けて FA 値が減少している。

図 3. 最低 SpO₂ と白質密度減少に正の相関を認めた領域



ADC/FA マップで示された領域とほぼ同領域において、低酸素侵襲により白質密度が減少している。

図 4. 最低 SpO₂ と灰白質密度に正の相関を認めた領域



主に両側海馬傍回を中心に、低酸素侵襲により灰白質密度が減少している。

まとめ

以上の結果から、自覚的な眠気が CAS で評価される意欲の低下と正の相関を認めていたが、睡眠時間や AHI、覚醒反応などの睡眠呼吸指数はこの眠気に影響を与えていなかった。認知機能に関しては、z 値に補正して解析した結果、有意に異常を示す認知課題はなかったが、VCT の数字・かなともに所要時間に延長傾向が見られ、また、PS の正答率も低い傾向を認めた。特に VCT のかなの所要時間は最低 SpO₂ と負の相関を認めたことから、低酸素侵襲が認知機能遂行能力に悪影響を与えていることが示唆された。脳画像解析の結果、低酸素侵襲の程度により、上行性賦活系など覚醒維持に関わるとされる神経線維が豊富な脳幹部に加え、高次脳機能を司る前頭葉、特に内側前頭前野や下前頭回における軸索障害 (ADC 値、FA 値低下) の程度が正の相関を示し、また、同領域の白質密度の減少を認めていた。おそらくこれは、ADC 値低下・FA 値低下が示すように、低酸素侵襲により軸索の膨化あるいは萎縮が生じたことによるものと推測される。なお、海馬傍回は低酸素侵襲に弱い部位とされており、本研究においてもその傾向が確認された。

リクルートした健常群の年齢に有意差があるため、解析対象から外したが、年齢と性別を合わせた重度閉塞性睡眠時無呼吸症候群症例を対象とした予備解析の結果では、健常群と患者群では有意差を認める脳領域はなかった。また、一般の脳ドックなどで用いられる通常の MRI 画像 (T1、T2、FLAIR 画像) では両群とも肉眼で判断できる虚血性変化の所見は認められなかった。これらの点から、最低 SpO₂ で示される低酸素侵襲が脳神経の軸索レベルでの障害を来し、軽度の認知障害につながっている可能性が示された。閉塞性睡眠時無呼吸が脳虚血性疾患のリスクと

されているが、閉塞性睡眠時無呼吸症例は高血圧や脂質代謝異常、糖代謝異常を合併することが多く、脳組織への低酸素侵襲だけではなく、これらが複合して脳虚血性疾患への進展リスクを高めているのかもしれない。

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1件)

①Nakamura M, Sugiura T, Nishida S, Komada Y, Inoue Y: Is nocturnal panic a distinct disease category? Comparison of clinical characteristics among patients with primary nocturnal panic, daytime panic, and coexistence of nocturnal and daytime panic. J Clin Sleep Med、査読有、9 巻、461-467、2013
doi: 10.5664/jcsm

[学会発表] (計4件)

①中村真樹、望月芳子、浅岡章一、西田慎吾、伊藤永喜、高江洲義和、植木洋一郎、林田健一、井上雄一：重度閉塞性睡眠時無呼吸症候群の注意・意欲障害、第37回日本睡眠学会、東京、2012

②小林美奈、難波一義、西田慎吾、伊藤永喜、中村真樹、對木悟、井上雄一：日本人男性における睡眠時無呼吸患者の予測に有効な身体的所見は何か、第37回日本睡眠学会、東京、2012

③Nakamura M, Nishida S, Ueki Y, Hayashida K, Inoue Y.: The brain microstructural abnormalities in narcolepsy those cause daytime sleepiness and cataplexy. World Sleep 2011, Kyoto、2011

④Nakamura M, Inoue Y.: The neuroimaging study on narcolepsy -The brain morphological difference between narcolepsy with cataplexy and narcolepsy without cataplexy-. Sleep Research Academy in Kyoto 2011, Kyoto、2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 真樹 (NAKAMURA MASAKI)

公益財団法人神経研究所

研究者番号：70375054