

Functional MRIによる閉塞性無呼吸症候群患者の 高次脳機能障害の検討

その他（別言語等） の研究課題名	Assessments of cognitive function in obstructive sleep apnea patients using functional magnetic resonance imaging and psychological tests
研究代表者	宮崎 総一郎, 村田 喜代史, 金井 裕彦, 今井 真
発行年	2008-06
URL	http://hdl.handle.net/10422/3615

Functional MRI による閉塞性無呼吸症候群患者の

高次脳機能障害の検討

17605005

平成 17 年度～平成 19 年度科学研究費補助金

(基盤研究 (C)) 研究成果報告書

滋賀医科大学附属図書館



2007015734

平成 20 年 6 月

研究代表者 宮崎 総一郎

滋賀医科大学・医学部・教授

【はしがき】

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、最近マスコミで取り上げられることで受診の機会が徐々が増えているものの、意外と患者に自覚が乏しいことが知られている。一般には日中の眠気が主症状として見られるが、眠気の訴えが全くない OSAS 患者で、医師が驚くほどの Apnea Index や睡眠中の酸素飽和濃度低下が見られることも少なくない。また、この睡眠中の低酸素状態は脳機能低下を及ぼすと思われる。扁桃腺肥大による OSAS の子供では手術による治療後に学業成績の向上のみならず身体発達・運動能力発達が改善した例もある。しかし、どのような脳部位が障害を受けやすいのか、また治療後にその部位の perfusion が改善するのかについてはわかっていない。そこで、OSAS 患者を対象に経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)の前後で高次脳機能検査を行い、対応する局所脳血流変化の反応性を Functional MRI (fMRI)によって評価をする。これまで OSAS の高次脳機能の低下は臨床家によって認められていたが、脳部位が活動する際の脳血流の反応性を検討することで客観的な観察と治療効果の評価が可能となり、治療方法に進歩をもたらすと考えられる。

研究組織

研究代表者：宮崎 総一郎 (滋賀医科大学医学部・教授)
研究分担者：村田 喜代史 (滋賀医科大学医学部・教授)
研究分担者：金井 裕彦 (滋賀医科大学医学部・講師)
研究分担者：今井 真 (滋賀医科大学医学部・助教)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	2,200,000	0	2,200,000
平成 18 年度	700,000	0	700,000
平成 19 年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,600,000	210,000	3,810,000

研究発表

[雑誌論文]

- 1) Yin M, Miyazaki S, Itasaka Y, Shibata Y, Abe T, Miyoshi A, Ishikawa K, Togawa K: A preliminary study on application of portable monitoring for diagnosis of obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 32: 151-156, 2005.
- 2) Itasaka Y, Miyazaki S, Yin M, Shibata Y, Tanaka T, Ishikawa K: Effectiveness of surgical treatments for obstructive sleep-related breathing disorders: Upper airway pressure analysis. *Sleep and Biological Rhythms* 3: 114-121, 2005.
- 3) Nakata S, Miyazaki S, Ohki M, Morinaga M, Noda A, Sugiura T, Sugiura M, Teranishi M, Katayama N, Nakashima T: Reduced nasal resistance after simple tonsillectomy in patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Rhinology* 21: 192-195, 2007.
- 4) Tabata R, Yin M, Nakayama M, Ikeda M, Hata T, Shibata Y, Itasaka Y, Ishikawa K, Okawa M, Miyazaki S: A preliminary study on the influence of obstructive sleep apnea upon cumulative parasympathetic system activity. *Auris Nasus Larynx* 35:242-246, 2008.
- 5) Yin M, Nakayama M, Miyazaki S, Ishikawa K: How much influence does inspiration have on pulse transit time in sleep apnea? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 138: 619-625, 2008.
- 6) 駒田一朗, 宮崎総一郎, 山岡 治, 瀬戸幸男, 吉田正明, 西尾宗明: 睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. *社会保険医学雑誌* 44: 23-27, 2005.
- 7) 宮崎総一郎: 睡眠専門外来から見た「睡眠呼吸障害」. *日耳鼻* 110: 117-121, 2007.
- 8) 菊池 哲, 日暮尚樹, 宮崎総一郎: 歯科における閉塞性睡眠時無呼吸症候群. *耳展* 50: 249-255, 2007.
- 9) 新谷朋子, 宮崎総一郎: 成人の閉塞性睡眠時無呼吸症候群. *臨床睡眠学—睡眠障害の基礎と臨床—*. *日本臨床* 66: 254-260, 2008.
- 10) 齋藤秀行, 小川 郁, 宮崎総一郎: 睡眠時無呼吸手術のための臨床解剖. *JOHNS* 24: 431-434, 2008.

- 11) 原 浩貴, 宮崎総一郎: 睡眠関連異常嚥下, 睡眠関連性窒息, 睡眠関連性喉頭けいれん.
臨床睡眠学—睡眠障害の基礎と臨床—. 日本臨床 66: 464-467, 2008.

[学会発表]

- 1) Miyazaki S: Evaluation of type 3 portable monitoring in unattended home setting for suspected sleep apnea: Factors that may affect its accuracy. (Alternating lecture) 11th International symposium on sleep related breathing disorders. Antwerp, Belgium, 2006.2.17-18
- 2) Miyazaki S: History, development and current status of sleep medicine in Japan Improving the public awareness of sleep hygiene.
The 14th Annual International Wu Ho-Su Memorial Symposium. Taipei. 2006.9.3
- 3) Higurashi N, Kikuchi M, Miyazaki S: ES angle-A Lateral Profile of Submandibular Area reflects the Severity of Obstructive Sleep Apnea.
The 5th Asian Research Society Seoul Congress. Seoul. 2006.9.20-23
- 4) Higurashi N, Kikuchi M, Miyazaki S: Obesity and Craniofacial abnormality in Japanese OSA patients. The 5th Asian Research Society Seoul Congress. Seoul. 2006.9.20-23
- 5) Sugiyama Y, Miyazaki S, Hamano E, Funazaki T, Koizuka I: Usefulness of Non-Invasive Simplified Screening by a Pulse-Respiration Monitor.
The 5th Asian Research Society Seoul Congress. Seoul. 2006.9.20-23
- 6) Miyazaki S, Okawa M, Imai M, Komada I, Satoh S, Isaka T, Tanaka T: Sleep Forest Program-Improving the public awareness of sleep hygiene.
The 5th Asian Research Society Seoul Congress. Seoul. 2006.9.20-23
- 7) Komada I, Miyazaki S, Okawa M, Shimizu T, Tanaka T, Nishikawa M, Mashima K: Improvement of pharyngeal volume in three dimensional CT by Two-piece palato-pharyngo-plasty(Two-P4).
10th International Sleep and Breathing Meeting. Queensland. 2007.8.31-9.1
- 8) Viktor Gergely, Mashima K, Miyazaki S, Tanaka T, Okawa M, Yamada N: SleepStrip Method Vs. Pulse Oximetry: Screening For Sleep Apnea In Japan. 5th Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies. Cairns. 2007.9.2-6

- 9) Komada I, Miyazaki S, Okawa M, Shimizu T, Tanaka T, Nishikawa M, Mashima K:
Two-Piece Palato-Pharyngo-Plasty (Two-P4) For OSAS. 5th Congress of the
World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies. Cairns.
2007. 9. 2-6

- 10) 宮崎総一郎：睡眠呼吸障害の理解－気道病態と睡眠衛生－.
群馬睡眠時呼吸障害研究会第2回学術集会. 前橋市. 2006. 1. 26

- 11) 日暮尚樹, 菊池 哲, 宮崎総一郎, 杉崎正志, 板坂芳明, 石川和夫：ES Angle：
閉塞型睡眠時無呼吸症候群における顔貌の外観的特徴に関する検討 第2報.
日本睡眠学会第31回定期学術集会. 大津市. 2006. 6. 29-30

- 12) 内田淳子, 小西瑞穂, 宮崎総一郎, 大川匡子：Wisconsin card Sorting Test(WCST)を用
いた睡眠時無呼吸症候群患者における治療前後の前頭葉機能調査.
日本睡眠学会第32回定期学術集会. 東京. 2007. 11. 7-9

- 13) 殷 敏, 中山明峰, 柴田 豊, 板坂芳明, 宮崎総一郎, 石川和夫：
How much influence does inspiration have on pulse transit time during sleep apnea.
日本睡眠学会第32回定期学術集会. 東京. 2007. 11. 7-9

[図書]

なし

研究成果

[研究目的と意義]

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を対象に CPAP 治療の前後で高次脳機能検査を行い、対応する局所脳血流変化の反応性を Functional MRI (fMRI)によって評価する。OSAS は、最近マスコミで取り上げられることで受診の機会が徐々に増えているものの、意外と患者に自覚が乏しいことが知られている。一般には日中の眠気や長時間睡眠が症状として見られるが、眠気の訴えが全くない OSAS 患者で、医師が驚くほどの Apnea Index や睡眠中の酸素飽和濃度低下が見られることも少なくない。また、この睡眠中の低酸素状態は実際に明白な脳機能低下を及ぼすと思われ、扁桃腺肥大の子供では手術による治療後に学業成績の向上のみならず身体発達・運動能力発達の停滞が改善した例もある。しかし、どのような脳部位が障害を受けやすいのか、また治療後にその部位の perfusion が改善するのかについてはわかっていない。

以前より OSAS では脳梗塞の危険が高まることが指摘されているが、最近壮年期(50 歳)の OSAS 患者を対象にした研究で灰白質が 2-18%低下していると報告された(Macey PM, Am J Respir Crit Care Med, 1382p, 2002)。こうした報告を鑑みると、梗塞を発症せずとも睡眠中の低酸素状態に起因する神経細胞脱落が起こる可能性、さらにその前段階としての神経細胞の機能障害が予想される。そこで我々は、脳血流は神経細胞活動と密接に関連して変化することを前提として fMRI と神経心理学的テストを用いて脳機能の評価することとした。この研究では、中等度から高度の OSAS 患者を対象として、CPAP 治療前と治療後で神経心理学的課題に対する脳血流変化(増加または減少)を fMRI (BOLD 法)で測定する。脳部位としては、睡眠中に生理的脳血流変化が相対的に多い部位や呼吸と関連した部位を選んでテストバッテリーをデザインした。

OSAS の高次脳機能の低下を神経心理学的検査を用いて明らかにするだけでなく、fMRI を用いて脳血流の変化の反応を調べ、睡眠時低酸素状態との関連を探ることに独創性がある。これまで、OSAS の高次脳機能の低下は臨床家によって認められていたが、脳部位が活動する際の脳血流の反応性を検討することで客観的な観察と治療効果の評価が可能となり、治療方法に進歩をもたらすと考えられる。また、脳梗塞発症率が OSAS で 8 倍になると言われるが、これまで末梢酸素飽和濃度をパルスオキシメーターでモニターして参考としていたものを、実際に fMRI によって脳内オキシヘモグロビン濃度を測ることで、局所脳循環状態の精密な評価を行うことができることにも意義があろう。

[平成 17 年度研究成果]

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は本邦でも頻度が増している疾患であるが、重症の OSAS でも驚くほど症状の自覚がないことがわかってきた。しかし、最近注意力に関連する前頭葉などの皮質に萎縮が見られるという論文報告もあることから、この研究では睡眠時の頻回の Apnea Event の及ぼす脳血流不均等について調べる方法を模索している。

Apnea Event は動脈の酸素分圧、二酸化炭素分圧を dynamic に変化させるため、deoxyHb の変化量も大きい。このため、Apnea Event に伴う deoxyHb の変化量が fMRI によってどのように検出できるかを時間分解能の精度に注目して検討した。とくに、fMRI から得られた関心領域の MR 値とパルスオキシメーターを連動させる方法を検討した。また、基礎検討として健常者を覚醒状態において breath holding を行い、gradient echo 法により fMRI の変化を観察した。覚醒時の短い breath holding では、容易に酸素分圧が低下しないため、fMRI から得られた関心領域の MR 値とパルスオキシメーターを連動させる実験には不向きであるが、呼吸と関連して変化する部位を探ることは可能である。

本年度は主に健常者を用いて、この基礎検討を繰り返したが、平成 18 年度は sleep apnea を event にして fMRI を行う予定である。なお、この正確性を NIRS とパルスオキシメーター併用の場合と比較検討も行う。OSAS 患者 (CPAP 治療適応のあるもの) を対象とした検討について、MRI 画像による脳萎縮の解析、アクチウオッチによる睡眠覚醒リズム解析、Epworth Sleepiness Scale と神経心理学的テストによる注意力の解析を進めていく。

[平成 18 年度研究成果]

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の眠気の誤認について、前頭葉機能評価と治療による改善効果の検討を行った。過去の調査で OSAS 患者においては認知機能の障害、とくに前頭葉機能の何らかの機能障害が疑われているが、それについての調査はまだ少ない。今回、前頭葉機能評価に用いられる Wisconsin Card Sorting Test (WCST) を、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) 所見とあわせて実施し、OSAS 患者の治療前後について評価した。対象は滋賀医科大学睡眠専門外来を受診した 60 歳以下の OSAS 患者 96 人 (男性 84 人、女性 12 人: 年齢 45.4 ± 10.2 歳) で、実施項目は①初診時に自記式質問表 (ESS、PSQI、GHQ28)、WCST、および PSG を行い、②治療開始後 (初診後 3 ヶ月以内) に質問表 (同上)、WCST (Keio Version (KWCST) を使用) を行った。その結果、3 種類の質問表では重症度に関わらず、自覚症状の程度は軽症例と重症例の両群で差が無いのに対し、WCST では達成カテゴリー数では差は認めなかったが、第一カテゴリーまでの反応数、全誤反応数、Milner 型保続反応数において重症群が有意に成績不良であった。OSAS 患者では自覚的な眠気と AHI などの他覚所見に乖離が見られることが少なくないが、

今回自覚所見と WCST の乖離が示され、患者の症状誤認を裏付ける結果となった。

次に、治療後に経過を追跡できた 18 名の患者（男性 14 名、女性 4 名：年齢 43.1 ± 9.4）では、自覚症状の有意な改善（ESS, GHQ28）が認められると共に、WCST の成績も軽症群と差がないレベルに上った。今後追跡数を増やして検討する必要があるが、重症 SAS 患者では前頭葉機能低下が示唆される結果となり、これは治療により改善可能な可逆的所見と思われた。

[平成 19 年度研究成果]

今年度の研究内容は、酸素飽和度と脈拍を指尖で測定しながら、安静臥床・覚醒状態で自発的に 90 秒の呼吸停止を行ったときに、脳の各部位における MR 値の低下を比較した。これまで、近赤外線分光法が簡便で広く色々な心理パラダイムを用いた高次脳機能の研究に用いられているが、これを用いた末梢血流や代謝変化の研究では deoxyHb, oxyHb の変化を解釈する上で、心拍数変化は重要な制御因子の一つと考えられている。fMRI を用いた集団における認知機能研究においても、各個人の無呼吸における MR 値の個人差を解消する上で、internal standard となる脳部位と前頭葉の MR 値の変動に関連する心拍数などの因子を時間的関連性から検討する必要がある。

長期間の睡眠時無呼吸が及ぼす脳機能変化は、すでに先行研究で指摘されているような O_2 飽和度や CO_2 濃度への感受性低下と関連すると思われる。この研究では、睡眠時無呼吸症候群患者が自覚できない程度の覚醒度・注意力低下の検出を目的としているが、こうした現象は呼吸停止による O_2 飽和度や CO_2 濃度に対する感受性低下（MR 値の変動の正常との差異）や、治療後の神経心理検査における脳機能向上と関連すると思われた。但し、プロトコール上 CO_2 濃度が経皮的にしかモニターできず時間的関連性を追及するには不十分であることや、心拍数はコントロールできないこと、神経心理学的検査では包括的な脳機能変化を測定するため、定量性と相関を求めるためには複数の検査を組み合わせた上でタスクの絞り込みを行う必要があることが今後の課題である。

しかしながら、将来的に fMRI や近赤外線分光法が臨床応用されるためには、こうした問題は普遍的に起こると考えられ、これに対する基礎研究は大変少ない。明らかな脳器質的障害に対する脳血流低下や言語や運動に関連するタスクによる MR 値の変化を測定する研究では、臨床的観察からその意義を解釈することができるが、健常人が一定の条件下でどのような脳機能低下を引き起こすか予測するような研究では、fMRI による MR 値の変動が最も直接的な影響を及ぼす因子とそれとは独立して変化する因子を詳細に把握することが必須と思われ、さらなる検討が必要と思われた。

[結論・展望]

現代社会においては、従来問題とされてこなかった「睡眠」が大きくクローズアップされている。睡眠時無呼吸症候群は、生産性低下・事故や成人病との関連から社会的に重要な疾患と位置づけられた。一方で、耳鼻科・精神科・歯科口腔外科を含めて集学的治療が必要とされる疾患であることも明らかになった。

昨今の簡易測定器やPSGを行う施設の普及とCPAPの性能向上は目覚しいものがある。これは病気の症状が出た時初めて病院で治療すればよいという従来の考え方から、日常生活の場において潜在的な健康障害を治療するという新しい医療スタイルに貢献すると思われる。

睡眠障害が他の身体疾患と大きく異なる点は、患者の自己申告があてにできないという特質にあり、治療研究が遅れてきた一因といえる。将来的に保険適応可能なレベルにまでfMRIや認知機能検査の精度・信頼性を向上させることは、「日常生活の場における治療」を支える科学的な指針として重要と考える。