

閉塞型睡眠時無呼吸症候群の重症度と 無症候性脳血管障害との関連性

獨協医科大学 内科学（神経）

西林 百佳

要 旨

研究目的：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS）患者における無症候性脳血管病変の有病率、およびOSASの重症度と無症候性脳血管病変の有病率との関連性を検討した。

方法：脳血管障害の既往がなく、いびき、睡眠時呼吸停止、日中の眠気などを主訴に睡眠医療外来を受診し、終夜睡眠ポリグラフ検査を施行した192例を対象とした。また、血管危険因子の評価、脳MRIを施行し、OSASの重症度と無症候性脳血管病変の有病率の関連性について横断研究を行った。

結果：AHI < 15/hの軽症例は44例、 $15 \leq$ AHI < 30/hの中等症例は35例、AHI \geq 30/hの重症例は113例であった。無症候性ラクナ梗塞は軽症例で7例（15.9%）、中等症例で17例（48.6%）、重症例では61例（54.0%）にみとめた。脳室周囲高信号域は軽症例で9例（20.5%）、中等症例で19例（54.3%）、重症例で61例（54.0%）にみとめた。

結論：中等症・重症OSASは軽症OSASと比較して無症候性脳血管病変を高率に合併し、AHI \geq 15/hのOSASでは無症候性脳血管病変の有病率が高いことが示された。

Key Words：閉塞型睡眠時無呼吸症候群，無症候性脳血管病変，無症候性ラクナ梗塞，脳室周囲高信号域，終夜睡眠ポリグラフ検査

緒 言

Wisconsin Sleep Cohort Studyにおいて、中年成人における閉塞型睡眠時無呼吸症候群（Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS）の有病率は、男性では4%、女性では2%と報告されている^{1,2)}。睡眠中の繰り返す呼吸イベントによる睡眠の分断化および低酸素血症は、精神機能のみならず呼吸器系、循環器系、内分泌系など身体機能に悪影響をもたらす。これに伴いOSASでは様々な因子が重なり、虚血性心疾患や不整脈、脳血管障害など生命予後に影響を与える致死性のある疾患を引き起こすことが問題とされている^{3~5)}。2001年に行われたSleep Heart Health Studyでは、40歳以上の健康な成人6424人を対象に終夜睡眠ポリグラフ検査（Polysomnography,

PSG）を行い、無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index, AHI）が11/h以上の例では、AHI 0-1.3/hの例と比較して脳血管障害、心血管障害、心不全の有病率が明らかに高かったと報告している³⁾。実際に、高血圧を含む他の危険因子を除外しても、OSASが脳血管障害の独立した危険因子となりうることもいわれている⁶⁾。さらに、OSASの重症度と脳血管障害との関連性についても、重症OSASでは正常例に比べて、脳血管障害発症の危険率が高くなることも併せて報告されている^{2~6)}。いずれも質問紙による有症候性脳血管障害についての報告であり、OSASが有症候性脳血管障害の危険因子となり、また重症度に相関することが明らかにされつつある。

一方、無症候性脳血管病変とOSASとの関連性については、脳血管障害発症のハイリスク群のなかで、パルスオキシメーターによるSpO₂モニタリングで夜間低酸素血症を合併した群では無症候性脳血管病変を高率にみとめ、夜間低酸素血症が無症候性脳血管病変発症の危険率を高めることが報告されている⁸⁾。しかし、PSGにてOSASと確定診断された例において、OSASの重症度と

平成19年10月25日受付，平成19年12月5日受理

印刷請求先：西林百佳

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学（神経）

無症候性脳血管病変について画像診断により検討した報告は少ない。無症候性脳血管病変は予防医学の観点から、有症候性脳血管障害発症の準備状態であると考えられている。Rotterdam Scan Studyによると、1077例の健常成人を4.2年間追跡し脳MRI検査を行った結果、無症候性脳血管病変がある群では、ない群に比べ5倍も有症候性脳梗塞の発症頻度が高いといわれている⁷⁾。このことから、OSASと無症候性脳血管病変の関連性について、重症度を含めて検討することは予防医学的に重要なことと考えられる。

今回我々は、OSAS患者における、OSAS重症度と無症候性脳血管病変の有病率との関連性を、PSGおよび脳MRIを用い検討した。

方 法

2005年3月から2007年6月までの27ヶ月間に、獨協医科大学病院睡眠医療部を受診し、PSGを施行した患者で、脳血管障害の既往のない192例（男性170例、女性22例、平均50.6歳（22-76歳）、Body mass index (BMI, 体重kg/身長²m²) 平均26.7kg/m² (17.9-41.0kg/m²), Epworth sleepiness scale (ESS) 平均9.1点 (0-24点)、無呼吸低呼吸指数 (AHI) 平均40.7/h (0-118.4/h)) を対象とした。対象全例に対し、既往歴、常用の薬および喫煙、飲酒などの生活習慣について質問紙で調査し、日中の眠気はEpworth Sleepiness Scale (ESS) を使用した (8項目、0-3点の4段階評価)。また、全例に脳MRIおよびPSGを施行した。喫煙は、習慣性喫煙の有無で分類した。飲酒は、多量飲酒の有無で評価し、全てのアルコールをエタノール量に換算し (ビール100ml : 4g, 日本酒1合 : 22g, 焼酎100ml : 20g, ワイン100ml : 10g), 1日のエタノール摂取量が60g以上の例を多量飲酒者とした⁹⁾。その他の動脈硬化危険因子は、高血圧、耐糖能障害 (耐糖能異常 impaired glucose tolerance : IGT, 空腹時血糖異常 impaired fasting glycemia : IFG, 糖尿病)、高脂血症について検討した。高血圧は、すでに降圧薬を内服中の患者に加え、Joint National Committee 7 (JNC-7) に従い、外来で測定した血圧が、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上と定義した¹⁰⁾。IGTおよびIFGは、経口糖尿病薬またはインスリン治療をうけている例を除いた全例に75g経口ブドウ糖負荷試験を行い、空腹時血糖110mg/dl以上、または負荷後2時間値140mg/dl以上をみたした例とした。また糖尿病の診断は、糖尿病の診断ですでに治療を受けている例に加え、空腹時血糖値126mg/dl以上、または75g経口ブドウ糖負荷試験において2時間値200mg/dl以上、随時血糖値200mg/dl以上のいずれかを2回にわたってみ



図1 無症候性ラクナ梗塞の一例

とめた例、もしくはこれらに加えHbA1c 6.5%以上をみた例と定義した¹¹⁾。高脂血症は、日本動脈硬化学会の動脈硬化性治療ガイドラインに従い、総コレステロール220mg/dl以上または中性脂肪150mg/dl以上をみたす例、および、すでに高脂血症の治療を受けている例とした¹²⁾。

PSGは、Alice 5 (Respironics, Inc., Murreysville, PA, USA) を用いて、脳波 (C3・C4・O1・O2)、眼球運動、オトガイ筋電図、心電図、呼吸 (気流、胸部・腹壁運動)、経皮的動脈血酸素飽和度、体位、両側の前脛骨筋の表面筋電図を記録した。検査は最低8時間施行した。睡眠段階の判定はRechtschaffen & Kalesの基準¹³⁾を用いた。無呼吸低呼吸指数 (AHI) は睡眠時間1時間あたりの無呼吸および低呼吸の回数とし、今回の検討ではAHIをAHI < 5/h, 5 ≤ AHI < 15/h, 15 ≤ AHI < 30/h, AHI ≥ 30/hの4つのグループに分類した。無呼吸は10秒以上換気が停止する状態と定義し、低呼吸は換気の50%以上の減少、もしくは呼吸の減少が50%未満であっても、動脈血酸素飽和度の3%以上の低下あるいは覚醒がみられ、これらのイベントが10秒以上持続する状態と定義した。

脳MRI撮影は、1.5テスラの装置 (Siemens KK, Tokyo, Japan) を用いて行い、T1強調画像 (TR : 579 msec TE : 15 msec), T2強調画像 (TR : 3800 msec TE : 99 msec), FLAIR画像 (TR : 9000 msec TE : 105 msec) を6mmスライスで撮影し、無症候性ラクナ梗塞、脳室周囲高信号域 (periventricular hyperintensity, PVH) について評価した。無症候性ラクナ梗塞は、T2強調画像またはFLAIR画像のいずれかにおいて高信号域をしめす、穿通枝動脈領域の15mm未満の病巣とした (図1)¹⁴⁾。無症候性ラクナ梗塞の重症度はラクナ梗塞の数で分類した。PVHは、PVH分類に従い5つに分類した。FLAIR画像においてPVHがまったくないものをPVH 0、側脳室前角

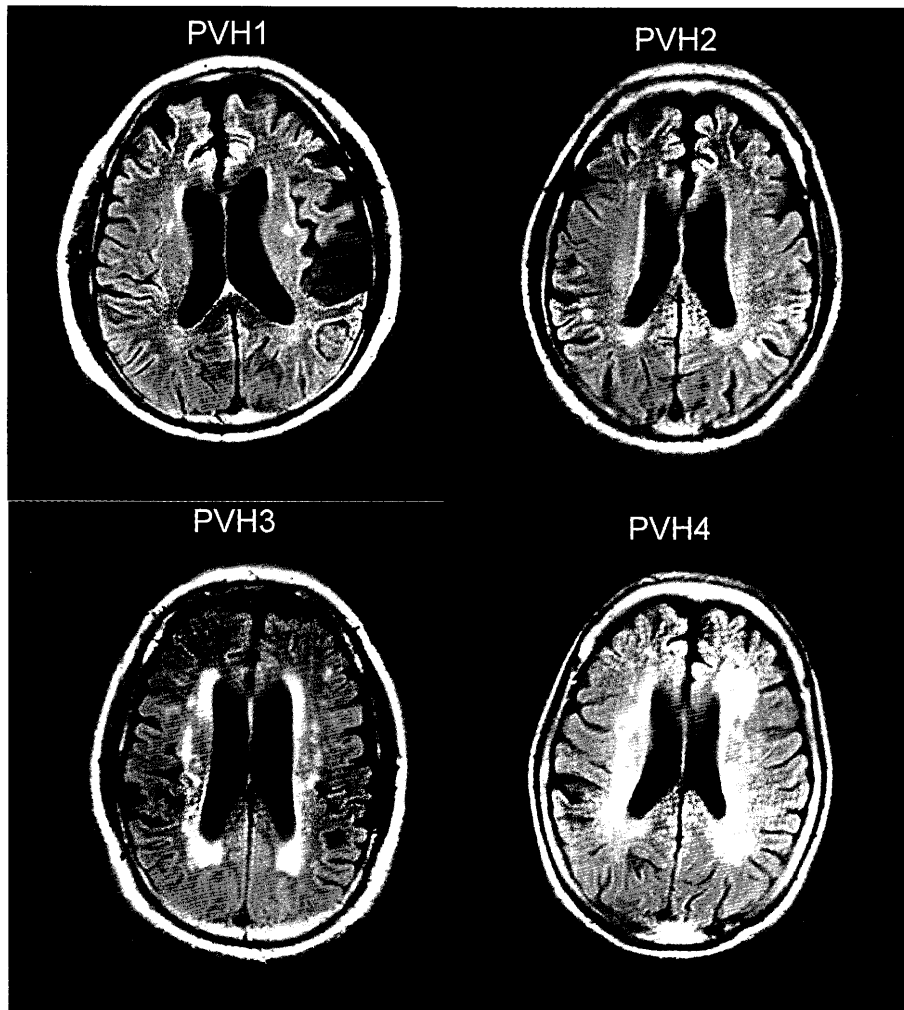


図2 PVH重症度分類

にキャップ上にみとめるものをPVH 1, 側脳室に沿って軽度みとめるものをPVH 2, 側脳室全周に厚みをもつものをPVH 3, 深部白質に広範囲にみとめるものをPVH 4とした(図2)¹⁵⁾. MRIによる病巣の測定はIDX Imagecast iPACS Viewer (IDX Systems Corporation) を用いて行った.

今回の研究における統計解析はBASE/SAS[®], SAS STAT[®] (Ver.8.02) (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った. 結果は平均±標準偏差または比率として示し, OSASの重症度別に比率と連続変数を比較するために, AHI < 5/hと5 ≤ AHI < 15/hの2群間の評価に χ^2 testとMann-Whitney's U testを用い, AHI < 15/hと15 ≤ AHI < 30/hおよびAHI ≥ 30/hの3群間の評価には χ^2 testとKruskal-Wallis testを用いた. Cochran-Armitage検定とJonckheere-Terpstra検定は, OSAS重症度と無症候性脳血管病変有病率および無症候性脳血管病変の重症度との関連を比較するのに用いた. p値は0.05以下を統計学的に有意であると考慮した.

結 果

対象192例中, 習慣性喫煙を70例 (36.5%), 多量飲酒者を31例 (16.1%) にみとめた. 動脈硬化危険因子に関しては, 高血圧109例 (56.8%), 耐糖能障害94例 (49.0%), 高脂血症118例 (61.5%) であった. PSG施行時の睡眠効率率は, 平均76.2% (25.5% - 96.5%) であり, AHIの重症度の割合は, AHI < 5/hが19例, 5 ≤ AHI < 15/hが25例, 15 ≤ AHI < 30/hが35例, AHI ≥ 30/hが113例であった. AHI < 5/hと, 5 ≤ AHI < 15/hの2群間では, 年齢, BMI, 習慣性喫煙と多量飲酒の比率, および高血圧や耐糖能異常などの動脈硬化危険因子に有意差はなかった. 無症候性ラクナ梗塞は, AHI < 5/hの群で4例 (21.1%) に, 5 ≤ AHI < 15/hの群で3例 (12.0%) にみとめた (n.s.). 無症候性ラクナ梗塞の数は, AHI < 5/h群で0.4 ± 0.8個, 5 ≤ AHI < 15/h群で1.4 ± 4.9個であった (n.s.). PVHはAHI < 5/h群で4例 (21.1%) に, 5 ≤ AHI < 15/h群で5例 (20.0%) にみとめた (n.s.) (表1).

表1 AHI < 5/h 群, 5 ≤ AHI < 15/h 群における患者背景

	AHI < 5/h (n = 19)	5 ≤ AHI < 15/h (n = 25)	P value
性差 (男/女)	13/6	19/6	0.5761 a
年齢, 歳	45.6 ± 16.3	50.0 ± 15.4	0.3804 b
BMI, kg/m ²	23.8 ± 4.1	26.1 ± 3.9	0.0628 b
ESS score	9.6 ± 6.2	8.5 ± 5.2	0.6773 b
習慣性喫煙, n (%)	5 (26.3)	13 (52.0)	0.0861 a
多量飲酒, n (%)	3 (15.8)	7 (28.0)	0.3884 a
高血圧, n (%)	7 (36.8)	12 (48.0)	0.4592 a
耐糖能障害, n (%)	6 (31.6)	7 (28.0)	0.7966 a
高脂血症, n (%)	6 (31.6)	13 (52.0)	0.1756 a
睡眠効率 (%)	79.6	74.6	0.2092 a
AHI, /h	1.7 ± 1.6	9.5 ± 3.7	< 0.0001 b
Arousal Index, /h	25.0 ± 7.8	22.2 ± 8.0	0.1885 b
ODI, /h	0.8 ± 0.7	6.4 ± 3.7	< 0.0001 b
Mean SpO ₂ , %	97.7 ± 0.8	96.6 ± 1.1	0.0005 b

BMI : body mass index, ESS : Epworth sleepiness scale, AHI : apnea hypopnea index, ODI : oxygen desaturation index

a : χ^2 test, b : Mann-Whitney's U test

性別, 習慣性喫煙, 多量飲酒の比率, 高血圧, 耐糖能障害, 高脂血症の有病率に有意差はなかった (χ^2 test). また年齢, BMI, ESS score にも有意差はなかった (Mann-Whitney's U test).

この結果から, AHI < 5/h および 5 ≤ AHI < 15/h の 2 群間に有意差をみとめないことより, これらを軽症 OSAS 群 (AHI < 15/h) としてまとめた.

表2に, 軽症 OSAS 群 (AHI < 15/h), 中等症 OSAS 群 (15 ≤ AHI < 30/h), 重症 OSAS 群 (AHI ≥ 30/h) の患者背景をしめた. 軽症 OSAS 群は男性 32 例, 女性 12 例で, 年齢 48.1 ± 15.8 歳, BMI 25.1 ± 4.1 kg/m², 中等症 OSAS 群は男性 31 例, 女性 4 例で, 年齢 52.7 ± 9.4 歳, BMI 25.0 ± 2.8 kg/m², 重症 OSAS 群は男性 107 例, 女性 6 例, 年齢 50.9 ± 11.2 歳, BMI 27.9 ± 3.9 kg/m² であった. 3 群間において, 年齢, 習慣性喫煙や多量飲酒の割合, 高血圧の罹患率に有意差はなかった. しかしながら, BMI は重症 OSAS 群で有意に高値であり ($p < 0.0001$), 耐糖能障害の罹患率においても重症 OSAS で高率であった ($p = 0.0064$). また高脂血症の罹患率においても, 軽症・中等症 OSAS 群と比較して, 重症 OSAS 群で高率であった ($p = 0.0176$).

無症候性ラクナ梗塞の有病率は, 軽症 OSAS 群で 7 例 (15.9%), 中等症 OSAS 群で 17 例 (48.6%), 重症 OSAS

群で 61 例 (54.0%) にみとめ ($p < 0.0001$), 軽症 OSAS 群と比較して, 中等症・重症 OSAS 群で高率であった ($p < 0.0001$). さらに, 無症候性ラクナ梗塞の数は, 軽症 OSAS 群で 1.0 ± 3.9 個, 中等症 OSAS 群で 3.7 ± 6.5 個, 重症 OSAS 群で 4.4 ± 6.9 個であり ($P < 0.0001$), 中等症・重症 OSAS 群は軽症 OSAS 群と比較して多かった (図 3).

PVH の年齢別有病率は, 20 歳代 0%, 30 歳代 17.1%, 40 歳代 29.5%, 50 歳代 54.1%, 60 歳代 81.1%, 70 歳代 87.5% であった. OSAS 重症度別の有病率は, 軽症 OSAS 群で 9 例 (20.5%), 中等症 OSAS 群で 19 例 (54.3%), 重症 OSAS 群で 61 例 (54.0%) にみとめ ($p = 0.005$), 中等症・重症 OSAS 群で高率にみとめた. PVH の重症度は, PVH1 が 66 例 (34.4%), PVH2 が 18 例 (9.4%), PVH3 が 4 例 (2.1%), PVH4 が 1 例 (0.5%) であった. OSAS 重症度別における PVH の重症度は, 軽症, 中等症 OSAS 群および重症 OSAS 群においてそれぞれ, PVH1 は 6 例 (13.6%), 16 例 (45.7%), 44 例 (38.9%), PVH2 は 2 例 (4.5%), 2 例 (5.7%), 14 例 (12.4%), PVH3 は 1 例 (2.3

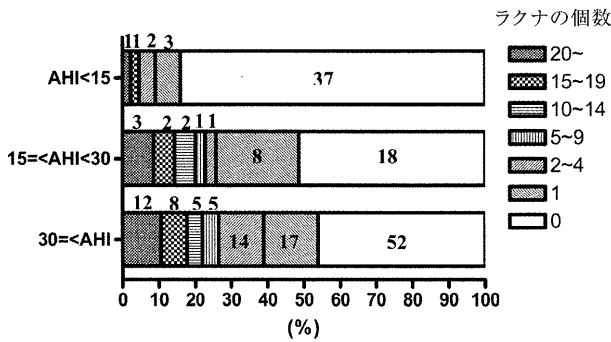
表2 軽症OSA群 (AHI < 15/h), 中等症OSA群 (15 ≤ AHI < 30/h), 重症OSA群 (AHI ≥ 30/h) の患者背景

	AHI < 15/h (n = 44)	15 ≤ AHI < 30/h (n = 35)	AHI ≥ 30/h (n = 113)	P value
性差 (男/女)	32/12	31/4	107/6	0.0005 a
年齢, 歳	48.1 ± 15.8	52.7 ± 9.4	50.9 ± 11.2	0.3025 b
BMI, kg/m ²	25.1 ± 4.1	25.0 ± 2.8	27.9 ± 3.9	< 0.0001 b
ESS score	9.0 ± 5.6	8.1 ± 4.4	9.6 ± 4.8	0.3242 b
習慣性喫煙, n (%)	18 (40.9)	9 (25.7)	43 (38.1)	0.3256 a
多量飲酒, n (%)	10 (22.7)	3 (8.6)	18 (15.9)	0.2352 a
高血圧, n (%)	19 (43.2)	21 (60.0)	69 (61.1)	0.1161 a
耐糖能障害, n (%)	13 (29.5)	16 (45.7)	65 (57.5)	0.0064 a
高脂血症, n (%)	19 (43.2)	23 (65.7)	76 (67.3)	0.0176 a
睡眠効率 (%)	76.8	80.0	74.8	0.234 a
AHI, /h	6.1 ± 4.6	22.0 ± 7.0	59.9 ± 22.5	< 0.0001 b
Arousal Index, /h	23.4 ± 7.9	30.2 ± 13.1	58.5 ± 22.4	< 0.0001 b
ODI, /h	4.0 ± 4.0	16.6 ± 7.0	50.3 ± 22.5	< 0.0001 b
Mean SpO ₂ , %	97.1 ± 1.1	94.7 ± 10.8	94.6 ± 2.8	< 0.0001 b

BMI : body mass index, ESS : Epworth sleepiness scale, AHI : apnea hypopnea index, ODI : oxygen desaturation index

a : χ^2 test, b : Kruskal-Wallis test

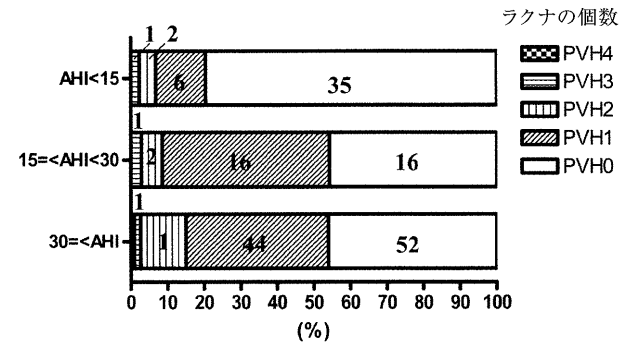
3群間の患者背景において, 重症OSAで有意に男性の比率が多く, 耐糖能障害および高脂血症の罹患率も高率であったが, 習慣性喫煙や多量飲酒の割合, 高血圧の罹患率に有意差はなかった (χ^2 test). また年齢, ESS scoreに有意差はなかったが, BMIは重症OSA程高値であった (Kruskal-Wallis test).



(グラフ内の数字は症例数を示す)

図3 OSA重症度別における無症候性ラクナ梗塞の数
軽症OSAS群で1.0 ± 3.9個, 中等症OSAS群で3.7 ± 6.5個, 重症OSAS群で4.4 ± 6.9個であり (Jonckheere-Terpstra test : P < 0.0001), AHI < 15/h群と比較して, AHI ≥ 15/h群で多数みとめた (χ^2 test : p < 0.0001).

%), 1例 (2.9%), 2例 (1.8%), PVH4は0例 (0%), 0例 (0%), 1例 (0.9%) であり, 3群ともPVH1-2の軽症なPVHが大多数をしめた (図4).



(グラフ内の数字は症例数を示す)

図4 OSA重症度別におけるPVH重症度
AHI < 15/h群と比較して, AHI ≥ 15/h群ではPVH重症度が高かった (χ^2 test : p < 0.003). しかし3群間ともPVH1-2の軽症なPVHが大多数をしめた.

考 察

今回我々は, 中等症・重症OSAS群 (AHI ≥ 15/h) は軽症OSAS群 (AHI < 15/h) と比較して, 無症候性ラク

ナ梗塞やPVHの有病率が高率であり、中等症以上のOSAS群は無症候性脳血管病変の危険因子となりうることを示した。

本邦における無症候性脳血管病変の有病率について、小林らは人間ドックを施行した患者のなかで、脳血管障害の既往がない505例（男性282例、女性223例、年齢33-81歳）を対象とした検討をしている。この結果では全体の13.3%に無症候性ラクナ梗塞をみとめ、男女別の検討では、男性で16.3%、女性で6.7%にみとめた。年代別にみると50歳以下ではみとめず、加齢とともに有病率は増加したと報告している¹⁶⁾。また高木らの報告では、1258例（男性882例：年齢 51 ± 10 歳、女性376例：年齢 53 ± 10 歳）を対象に脳MRIを検討した結果、男性で9.5%、女性で5.9%に無症候性ラクナ梗塞をみとめたといわれている¹⁷⁾。一方、我々の検討では脳血管障害の既往のないOSAS患者を対象としており、OSAS患者では無症候性ラクナ梗塞の有病率は明らかに高いという結果が得られた。なかでも中等症・重症OSAS群では、約半数で無症候性ラクナ梗塞をみとめており、OSAS重症度との関連性が考えられた。

PVHに関しては、脳ドックを受けた946名を対象とした研究が行われている。この報告では、PVH合併率が40歳代5.7%、50歳代21.1%、60歳代45%、70歳代以上は74%と、50歳代より頻度が増加している¹⁸⁾。本検討では、PVHの年齢別有病率は、20歳代0%、30歳代17.1%、40歳代29.5%、50歳代54.1%、60歳代81.1%、70歳代87.5%であり、OSAS患者ではPVHの有病率がいずれの年齢層においても高率であることが示された。また中等症以上のOSAS患者では軽症例と比較してPVHを明らかに高率にみとめることが示された。

通常、無症候性ラクナ梗塞の危険因子に関しては、年齢や高血圧との関連性が大きいといわれ^{19,20)}、PVHに関しても高血圧との関連性が大きいといわれている^{21,22)}。今回の結果では、中等症・重症OSAS群が無症候性ラクナ梗塞やPVHを高率に合併することが示されたが、OSASの重症度が高血圧や年齢からは独立した、無症候性脳血管病変の危険因子であるかどうかは明らかにされなかった。

OSAS重症度と無症候性ラクナ梗塞が関係する原因として、呼吸イベントに伴う低酸素血症、高炭酸ガス血症、および覚醒反応などにより生じる様々な生体反応が考えられる²³⁾。生体反応の一つとしては、炎症反応、酸化ストレスおよび凝固系異常より引き起こされる動脈硬化性変化との関連性が考えられる。近年心筋梗塞や脳梗塞など動脈硬化を基礎とする疾患群では、血中のC-reactive protein (CRP) が高値となり、動脈硬化の悪化に生体の

炎症反応が影響することが明らかにされている²⁴⁻²⁶⁾。さらに酸化ストレスの増加に伴い、脂質の酸化が進み、血管内プラークの不安定化を招くため、酸化ストレスと脳血管障害との関連性も注目されている²⁷⁾。Lavieらは、OSASで有意に酸化ストレスの亢進をみとめ、また酸化ストレスのマーカーであるthiobarbituric reactive substance (TBARS) やperoxides (PD) はOSASの重症度に相関していたと報告している²⁸⁾。またMinoguchiらは、OSAS患者において無症候性脳血管病変の有病率が高率である原因として、可溶性CD40Lや可溶性P-selectinのような活性血小板との関連性があると報告している²⁹⁾。以上から、OSASに伴う様々な生体反応により、OSASではアテローム性変化が引き起こされることが明らかにされてきた。

OSASにおける二つめの生体反応として、呼吸イベントに伴う血行力学的変化があげられる。OSASでは無呼吸に伴い脳灌流圧が低下し、さらに頭蓋内圧の上昇が生じることで、血行力学的変化が生じるといわれている³⁰⁾。通常脳血管には自己調節能があり、脳灌流圧が低下してもある程度の血流を保つことが可能である。しかしOSASでは無呼吸に伴う脳血流の著明な変動をみとめるため、その急速な変動から脳を保護するには自己調節能では不十分となり、血行力学的変化をきたすことが考えられている³¹⁾。また無呼吸による高炭酸ガス血症や、血圧上昇による脳血流速度の変化は、脳血管の慢性的な損傷および動脈硬化をもたらすともいわれている³²⁾。このように、OSASにより引き起こされる動脈硬化性変化、および血行力学的変化は、OSASにおいて無症候性脳血管障害を高率に合併する要因のひとつとして考えられる。さらに、以上のような病態に伴ってOSASの重症度と、無症候性脳血管病変の両者が関連することも予測される。

また、脳血管障害は高血圧の臓器障害のひとつとしてあげられ、無症候性脳血管障害の発症にも関与している可能性が高いと考えられる。脳血管障害の発症が起床後4時間以内に多く、早朝高血圧が脳血管障害の独立した危険因子になることを報告している³³⁾。Shimadaらは、早朝高血圧の中でもnon-dipperやextreme-dipperは、dipperと比較して脳血管障害の発症例が有意に多いことを報告し³⁴⁾、さらにOSASではnon-dipperタイプをみとめることが多いといわれている³⁵⁾。DaviesらはOSASと健常者の患者対照研究において、日中の拡張期血圧、夜間収縮期血圧、夜間拡張期血圧すべてにおいてOSAS群で高値であり、2群間で有意差をみとめたと報告している³⁶⁾。このようにOSASでは、繰り返す呼吸イベントにより夜間の頻回の覚醒を生じ、これに伴う交感神

経活動の亢進が夜間高血圧をもたらし、この状態が早朝まで続くことが脳血管障害をきたす原因の一つとして考えられる。今回の検討では、高血圧と無症候性脳血管障害の間に関連性をみとめなかった。この原因として、高血圧の判定法が外来での随時血圧のみを採用した点が考えられ、今後日中の定点の血圧測定だけでなく、昼夜を通じた血圧の評価が重要と考えられる。

また今回の検討で、対象者の男女比は約7:1であり男性が多数をしめていた。過去の報告において睡眠関連呼吸障害の男女比は、男性:女性=5~10:1と報告されている^{38,39)}。このように、OSASは一般的に男性優位の病態であるが、その性差の要因としては肥満や骨格形態を含む解剖学的性差と性ホルモンの影響⁴⁰⁾などがあげられている。特に女性ホルモンの存在は上気道開大筋に対する神経活動を増強するとされており、男性がOSASの危険因子となりうること、またより重症化しやすいことは、性差医療の観点からも注意すべき点であると考えられた。

今回の検討から、 $AHI \geq 15/h$ の中等症および重症OSAS例では高率に無症候性脳血管病変を合併することが示された。無症候性脳血管病変の追跡調査から、無症候性脳血管病変を有する群は、有症候性脳血管障害発症のハイリスク群であることが明らかにされている⁷⁾。しかし、OSASにおける無症候性脳血管病変の追跡調査は小規模調査のみで³⁷⁾、大規模な調査は行われておらず、長期的な経過や予後は明らかでない。しかし今回の結果から、脳血管障害発症に対する予防的観点からも、とくに $AHI \geq 15/h$ の中等症以上のOSASは積極的な治療が不可欠であると考えられる。

結 論

OSAS患者における無症候性ラクナ梗塞は有症候性脳血管障害の準備状態である可能性が示唆された。OSASが脳梗塞の危険因子となりうる可能性があり、中等症以上のOSASでは脳梗塞の予防の観点からもOSASに対する積極的な治療介入が必要である。さらに縦断的調査により中等症・重症OSAS患者における無症候性脳血管病変と有症候性脳血管障害の関連性を明らかにすることが必要と考えられる。

謝 辞 本研究にあたり直接ご指導いただいた内科学(神経)教室の宮本雅之先生、宮本智之先生、研究に協力していただいた鈴木圭輔先生、またご指導をいただいた平田幸一教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, **328** : 1230-1235, 1993.
- 2) Arzt M, Young T, Finn L, et al. : Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*, **172** : 1447-1451, 2005.
- 3) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. : Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease : cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, **63** : 19-25, 2001.
- 4) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. : Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study. *Lancet*, **365** : 1043-1053, 2005.
- 5) Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, et al. : Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*, **37** : 2317-2321, 2006.
- 6) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. : Obstructive sleep apnoea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*, **353** : 2034-2041, 2006.
- 7) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. : Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population : the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, **34** : 1126-1129, 2003.
- 8) Eguchi K, Kario K, Hoshida S, et al. : Nocturnal hypoxia is associated with silent cerebrovascular disease in a high-risk Japanese community-dwelling population. *Am J Hypertens*, **18** : 1489-1495, 2005.
- 9) Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. : Alcohol consumption and risk of stroke : a meta-analysis. *JAMA*, **289** : 579-588, 2003.
- 10) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. : Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, **42** : 1206-1252, 2003.
- 11) Alberti KGMM and Zimmet PZ. : Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, **15** : 539-553, 1998.
- 12) 日本動脈硬化学会編 : 動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版. 日本動脈硬化学会, 東京, 2002.
- 13) Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized*

- Terminology, Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects. UCLS Brain Information Service, Bethesda, 1968.
- 14) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases. *Stroke*, **21** : 637-676, 1990.
 - 15) Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, et al. : Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. *Stroke*, **21** : 1143-1149, 1990.
 - 16) 小林祥泰 : 脳ドックにおける無症候性脳梗塞. *臨床神経学*, **32** : 1367-1369, 1992.
 - 17) 高木繁治, 井出満, 安田聖栄, 他 : 無症候性のラクナ型脳梗塞の発生に關与する因子—症候性脳血管障害の既往のない例における検討—. *脳卒中*, **18** : 85-92, 1996.
 - 18) 正名好之, 岩本文徳, 山田正信, 他 : 脳ドック検診における白質病変と無症候性ラクナ梗塞の頻度と危険因子. *脳と神経*, **55** : 1027-1032, 2003.
 - 19) Shintani S, Shiigai T, Arinami T. : Silent lacunar infarction on magnetic resonance imaging (MRI) : risk factors. *J Neurol Sci*, **160** : 82-86, 1998.
 - 20) Kobayashi S, Okada K, Yamashita K. : Prevalence of silent lacunar lesion in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke*, **22** : 1379-1383, 1991.
 - 21) Chamorro A, Pujol J, Saiz A, et al. : Periventricular white matter lucencies in patients with lacunar stroke. A marker of too high or too low blood pressure? *Arch Neurol*, **54** : 1284-1288, 1997.
 - 22) Sierra C, de la Sierra A, Mercader J, et al. : Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens*, **20** : 519-524, 2002.
 - 23) Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. : Obstructive sleep apnea : implication for cardiac and vascular disease. *JAMA*, **290** : 1906-1914, 2003.
 - 24) Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, et al. : Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*, **44** : 899-900, 2005.
 - 25) Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. : Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, **105** : 2462-2464, 2002.
 - 26) Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. : Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*, **107** : 1129-1134, 2003.
 - 27) Steinberg D and Witztum JL. : Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation*, **105** : 2107-2111, 2002.
 - 28) Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. : Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*, **27** : 123-128, 2004.
 - 29) Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. : Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, **175** : 612-617, 2007.
 - 30) Jennum P and Borgesen SE : Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest*, **95** : 279-283, 1989.
 - 31) Mohsenin V and Culebras A : Sleep-related breathing disorders and risk of stroke editorial comment : balancing sleep and breathing. *Stroke*, **32** : 1271-1278, 2001.
 - 32) Klingelhofer J, Hajak G, Sander D, et al. : Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke*, **23** : 1427-1433, 1992.
 - 33) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. : Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives : a prospective study. *Circulation*, **107** : 1401-1406, 2003.
 - 34) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, et al. : Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens*, **10** : 875-878, 1992.
 - 35) Kario K. : Time for focus on morning hypertension : pitfall of current antihypertensive medication. *Am J Hypertens*, **18** : 149-151, 2005.
 - 36) Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al. : Case control study of cerebrovascular damage defined by magnetic resonance imaging in patients with OSAS and normal matched control subjects. *Sleep*, **24** : 715-720, 2001.
 - 37) Hentschel F, Schredl M, Dressing H. : Sleep apnea syndrome and cerebral lesions—a prospective MRI study. *Fortschr Neurol Psychiatr*, **65** : 421-424, 1997.
 - 38) Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, et al. : Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, **93** : 104-109, 1988.
 - 39) Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, et al. : Sleep apnea,

hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects.

A strong male predominance. N Engl J Med, **300** : 513-517, 1979.

40) Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. : Prevalence of

sleep-disordered breathing in women : Effects of gender. Am J Respir Crit Care Med, **163** : 608-613, 2001.