

分担研究報告書

睡眠時無呼吸症候群と精神疾患との関連性に関する研究（H17 年度）

分担研究者 内村 直尚 久留米大学精神神経科

共同研究者 土生川 光成、小鳥居 望、山本 克康

【研究要旨】

睡眠の劣化が生じる代表的疾患である睡眠時無呼吸症候群（Sleep apnea syndrome; 以下 SAS）と精神疾患（主にうつ病）との関連性を検討した。1) SAS 患者連続 116 例の検討では、精神疾患の併発頻度は 27.6%と高率であった。その内訳はうつ病性障害が 12.1%と最も多く、不安障害 6.9%、精神生理性不眠 6.0%、双極性障害 1.7%の順であった。2) SAS にうつ病性障害を併発している患者 8 例（全例で肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病のいずれかを合併）に対し、CPAP（持続陽圧呼吸）治療を 2 ヶ月間施行し睡眠を是正した結果、抑うつ症状のうち抑うつ気分、熟眠障害、仕事や活動能率の低下、一般的な身体症状、日内変動が有意に改善した。本研究の結果は、SAS での睡眠の劣化はうつ病などの精神疾患の発症と深く関連していることを示唆する。また CPAP 療法などの適切な治療により睡眠を正常化させることで、うつ病の併発や悪化の予防・防止につながると考えられる。

A. 研究目的

不眠とこころの健康との相互関係を知り、健康づくりのための睡眠・休養指針を立てるために、睡眠の劣化が生じる代表的疾患である睡眠時無呼吸症候群（Sleep apnea syndrome; 以下 SAS）と精神疾患（主にうつ病）との関連性について検討した。

B. 研究方法

1) いびきや日中の眠気を主訴に久留米大学睡眠医療外来を受診し、睡眠ポリグラフ検査（Polysomnography; 以下 PSG）にて無呼吸低呼吸指数（Apnea-hypopnea index; 以下 AHI）が 5.0 回/時間以上で、睡眠時無呼吸症候群（Sleep apnea syndrome; 以下 SAS）と診断した連続 116 例を対象とし、初診時に SAS 診察と同時に精神科面接を行い、ICD-10（国際疾病分類第 10 版、精神および

行動の障害）を用いて SAS 患者における精神疾患の併発頻度を検討した。

2) SAS にうつ病性障害を併発している 8 例を対象に、初診時の精神科面接時に自己評価尺度である Beck Depression Inventory（BDI）と臨床医評価尺度である Hamilton Depression Scale（HDS）を行い、抑うつ症状について評価した。CPAP（持続陽圧呼吸）タイトレーションの後、至適圧にて CPAP 療法を 2 ヶ月間継続して行い、BDI と HDS を再評価し、CPAP 療法の抑うつ症状に対する効果について検討した。2 ヶ月間の研究期間中は、原則として抗うつ薬を含めた向精神薬の追加投与や変更は行わず、CPAP 療法のみを施行した。

（倫理面への配慮）

全被験者には本研究の目的と方法、考えうる不利益について十分に説明した後、文書にて同意を得た。なお、本研究は久留米大学倫理委員会の承認

を得ている。

### C. 研究結果

#### 1) SAS 患者における精神疾患の併発頻度

SAS 患者 116 例（男性 94 例、女性 22 例）の平均年齢は  $51.1 \pm 15.1$ （歳）、平均 BMI は  $28.7 \pm 7.1$  ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )、平均 AHI は  $46.2 \pm 35.3$ （回/時間）、平均エプワース眠気評価尺度（Epworth sleepiness scale; 以下 ESS）は  $13.8 \pm 5.0$ （点）であった。

これら SAS 患者 116 例における精神疾患の併発頻度は計 32 例（27.6%）と高率であった。精神疾患の内訳は、うつ病性障害が 14 例（12.1%）と最も多く、次いで不安障害などの神経症性障害：8 例（6.9%）、非器質性不眠症（精神生理性不眠）：7 例（6.0%）、双極性障害：2 例（1.7%）の順であった（表 1）。

表 1. SAS 患者 116 例での精神疾患の併発頻度

F3 気分障害	16例 (13.8%)
• Depression	14例 (12.1%)
軽症うつ病エピソード	3例
中等症うつ病エピソード	4例
反復性うつ病性障害 (現在軽症エピソード)	5例
反復性うつ病性障害 (現在中等症エピソード)	2例
• Bipolar disorders	2例 (1.7%)
F4 神経症性障害, ストレス関連障害, 身体表現性障害	8例 (6.9%)
混合性不安抑うつ障害	3例
身体化障害	1例
パニック障害	2例
適応障害 (不安抑うつ)	1例
F51.0 非器質性不眠症	7例 (6.0%)
F21 分裂病型障害	1例 (0.9%)
計	32例 (27.6%)

#### 2) CPAP 療法の抑うつ症状に対する効果

上記の SAS とうつ病性障害を併発している 14 例のうち 8 例について CPAP 療法の抑うつ症状に対する効果について検討した。

#### I. 8 例のプロフィール

8 例の平均年齢は  $42.4 \pm 4.8$ （歳）、平均 BMI は  $30.4 \pm 3.8$  ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )、平均 AHI は  $52.2 \pm 38.1$ （回/

時間）、平均 ESS は  $14.3 \pm 3.8$ （点）であった。表 2 に 8 例のプロフィールを示す。8 例全例で高血圧症、高脂血症、糖尿病のいずれかの身体疾患を認めた。主症状は抑うつ気分、倦怠感、易疲労性、意欲低下、日中の眠気などであった。うつ病の罹病期間は最小 1 ヶ月、最大 240 ヶ月であった。抑うつ症状は自己評価尺度による BDI が  $17.5 \pm 7.9$ （点）、臨床医評価尺度による HDS が  $14.3 \pm 4.9$ （点）であった（表 2）。

表 2. SAS+Depression 患者 8 症例のプロフィール

症例	年齢 (歳)	性	診断	身体疾患	罹病期間 (ヵ月)	主症状	BDI (点)	HDS (点)
1	42	男	DE	HT, HL	30	抑うつ, 頭重感, 不安・焦燥	20	21
2	48	男	DE	HT, HL, IHD	20	抑うつ, 倦怠感, 易疲労感	13	20
3	50	男	RDD	HL	36	抑うつ, 倦怠感, 日中の眠気	33	15
4	38	男	DE	HL, DM	2	意欲低下, 仕事中の居眠り	12	10
5	40	男	RDD	HT	240	意欲低下, 倦怠感, 易疲労感	7	6
6	41	男	DE	DM	1	考えがまとまらない, 意欲低下	22	13
7	44	男	DE	HT	24	倦怠感, 眠気, 仕事能率低下	18	14
8	36	男	RDD	HL	48	意欲低下, 一日中眠ってしまう	15	15
平均	42.4						17.5	14.3

診断: DE=Depressive Episode; RDD=Recurrent Depressive Disorder  
身体疾患: HT=Hypertension, HL=Hyperlipidemia, DM=Diabetes Mellitus, IHD=Ischemic Heart Disease

#### II. CPAP 療法の抑うつ症状に対する効果

CPAP 療法 2 ヶ月後には、抑うつ症状は BDI が  $17.5 \pm 7.9$ （点）から  $8.4 \pm 5.7$ （点）に、HDS が  $14.3 \pm 4.9$ （点）から  $7.5 \pm 7.4$ （点）に有意に改善した（各々  $P < 0.01$ ）（図 1）。HDS（21 項目）の各項目別の CPAP 療法前後での変化を検討すると、抑うつ症状のうち、1.抑うつ気分、5.熟眠障害、7 仕事と活動、13.一般的身体症状、18.日内変動が CPAP 療法 2 ヶ月後に有意に改善した（各々  $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ）（表 3, 4）。

図 1. CPAP治療前後でのBDIおよびHDS得点の変化

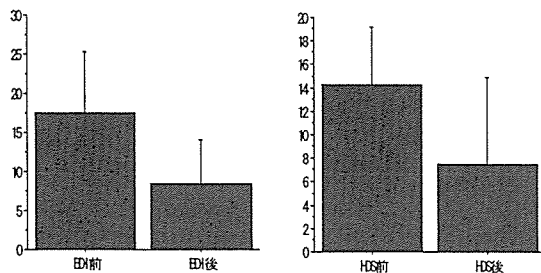


表 3. CPAP治療前後でのHDS各項目得点の変化(1)

症状	治療前	治療後	P値
1. 抑うつ気分	1.50±0.93	0.50±1.07	P<0.01
2. 罪業感	0.38±0.52	0.38±0.52	n.s
3. 自殺	0.38±0.52	0.25±0.46	n.s
4. 入眠障害	0.50±0.53	0.38±0.52	n.s
5. 熟眠障害	0.88±0.35	0.13±0.35	P<0.01
6. 早朝睡眠障害	0.25±0.46	0.13±0.35	n.s
7. 仕事と活動	3.25±1.04	1.88±1.55	P<0.05
8. 精神運動抑制	0.25±0.46	0.13±0.35	n.s
9. 精神運動興奮	0.25±0.46	0.00±0.00	n.s
10. 精神的不安	1.50±0.92	1.13±1.13	n.s
11. 身体的不安	1.25±0.71	1.00±0.76	n.s

表 4. CPAP治療前後でのHDS各項目得点の変化(2)

症状	治療前	治療後	P値
12. 消化器系の症状	0.38±0.52	0.13±0.35	n.s
13. 一般的身体症状	1.13±0.35	0.63±0.74	P<0.05
14. 性欲減退	0.50±0.76	0.13±0.35	n.s
15. 心気症	0.63±0.92	0.38±0.74	n.s
16. 体重減少	0.25±0.71	0.00±0.00	n.s
17. 病識	0.00±0.00	0.00±0.00	n.s
18. 日内変動	1.00±0.93	0.25±0.71	P<0.05
19. 離人症	0.13±0.35	0.13±0.35	n.s
20. 妄想症状	0.00±0.00	0.00±0.00	n.s
21. 強迫症状	0.00±0.00	0.00±0.00	n.s

#### D. 考察

SAS 患者では、睡眠中に繰り返して起きる呼吸停止と呼吸再開により、睡眠の分断化や深睡眠の減少など、睡眠の劣化が生じる。この代償として、日中に過度の眠気が生じるため、SAS が交通事故

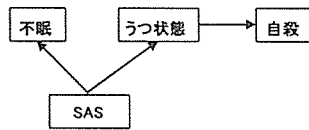
や産業事故の原因となることは、平成 15 年 2 月の新幹線居眠り報道以来社会的にも十分に認識されるようになった。

しかしながら、SAS が日中の眠気以外にも、睡眠の劣化によりうつ病などの精神疾患や QOL の低下をもたらし、失職や離婚など患者の社会生活に大きな影響を及ぼすことはあまり知られていない。以前にわれわれは、精神疾患や重篤な身体疾患を併発していない SAS 患者においても、健常者に比べ有意に、抑うつ・不安などの気分状態や QOL が低下していること、それらは CPAP 療法により有意に改善することを明らかにしてきた (Sleep and Biological Rhythms 2005)。今回はさらに SAS と精神疾患 (主にうつ病) との関連性について検討を行った。

いびきや日中の眠気を主訴に久留米大学睡眠医療外来を受診した SAS 患者連続 116 例の検討では、精神疾患の併発頻度は 27.6% と非常に高率であり、うつ病性障害の併発が 12.1% と最も多く、次いで不安障害を含む神経症性障害が 6.9%、精神生理性不眠が 6.0% であった。これらの結果は、SAS での睡眠の劣化は、日中の眠気の出現だけでなく、うつ病などの精神疾患の発症と深く関連していることを示唆している。

さらに CPAP 療法などの適切な治療を受け睡眠を正常化させることで、抑うつ症状が改善することが明らかとなった。日本の年間の自殺者は 3 万人を超え社会問題となっているが、その原因としてうつ病があげられている。今回の研究結果より、SAS などでの睡眠の劣化⇨うつ状態⇨自殺といった関連性が推察され、SAS の早期診断・治療がうつ状態の改善につながり、さらに自殺者を減少させることにも寄与できると考えられる (図 2)。

図 2. 不眠、SAS、うつ状態、自殺の関係



また、うつ病と診断され、抗うつ薬による治療が長期的に行われているが抑うつ症状が改善しない患者のなかに、SAS の併発を見逃している患者群が存在することが推察される。抑うつ症状を呈している患者が、肥満や高血圧、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病を併発している場合、SAS が潜在している可能性を疑い、いびきや日中の眠気などについての問診および PSG 検査を行い、積極的に SAS の診断・治療を行うべきである。

## E. 結論

いびき、日中の眠気を主訴に久留米大学睡眠医療外来を受診し、PSG にて SAS と診断された連続 116 例の調査では、精神疾患の併発頻度は 27.6% と高率であり、うつ病性障害が 12.1% と最も多かった。SAS にうつ病性障害を併発している 8 例に対して、CPAP 療法を 2 ヶ月間施行し、その抗うつ効果を検討した結果、BDI が  $17.5 \pm 7.9$  点から  $8.4 \pm 5.7$  点に、HDS が  $14.3 \pm 4.9$  点から  $7.5 \pm 7.4$  点に有意に改善した。抑うつ症状の HDS 項目 (21 項目) のなかでは、抑うつ気分、熟眠障害、仕事と活動の能率、一般的な身体症状、日内変動の項目が有意に改善した。

## F. 健康危険情報

SAS では睡眠の劣化により、日中の眠気が出現

するだけでなく、うつ病を主とした精神疾患を高率に引き起こす。しかし CPAP 療法などの適切な治療にて睡眠を正常化させることで、抑うつ症状は有意に改善する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 内村直尚、土生川光成：統合型睡眠センターにおける睡眠医療システム. 北海道医誌. 79 (3): 223-224. 2004.
- 2) 内村直尚、土生川光成：不眠症の原因・診断・分類および治療. 臨床と研究. 83 (3): 43-48. 2006.
- 3) Habukawa M, Uchimura N, Nose I, Kotorii N, Yamamoto K, Matsuyama S, Hashimoto T, Demizu S, Maeda H. Emotional states and quality of life in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Biological Rhythms* 2005; 3: 99-105.
- 4) 土生川光成、内村直尚、野瀬 巖、江崎和久、菊池 淳、末安禎子：睡眠時無呼吸症候群に対するチーム医療の取り組み. 臨床精神医学. 33 (10): 1373-1382. 2004.
- 5) 土生川光成、内村直尚、松山誠一朗：睡眠センターの活動. 臨床精神医学. 34 (1): 71-78. 2005.
- 6) Tsuchiya S, Tsuchiya K, Uchimura N. Treatment of rapid eye movement sleep behavior disorder complicated by sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 2003; 1: 125-126.
- 7) Goto S, Suzuki Y, Chiyojima N, Muta A, Ogino H, Tanaka Y, Uchimura N, Esaki K, Koga T. Two cases of severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in which a mandibular advancing positioner was

markedly effective. Sleep and Biological Rhythms 2003; 1: 127-129.

## 2. 学会発表

- 1) 土生川光成、内村直尚、野瀬 巖、山本克康、松山誠一郎、橋本鶴美、前田久雄：睡眠時無呼吸症候群患者における気分状態と QOL に関する検討. 第 29 回日本睡眠学会定期学術集会 (2004 年)
- 2) 土生川光成、内村直尚、山本寛子、森田喜一郎、前田久雄：睡眠時無呼吸症候群患者における認知機能および日中の眠気に関する検討. 第 30 回日本睡眠学会定期学術集会 (2005 年)
- 3) 大川敏秀、内村直尚、土生川光成、西浦佐知子、小路純央、森田喜一郎、前田久雄：睡眠時無呼吸症候群患者における探索眼球運動を用いた認知機能の検討. 第 30 回日本睡眠学会定期学術集会 (2005 年)
- 4) 松山誠一郎、土生川光成、野瀬 巖、末安禎子、山本克康、楠川仁悟、江崎和久、古賀千尋、菊池 淳、小路眞護、中浦宏幸、上野友愛、橋本鶴美、出水佐知、原野ゆう子、内村直尚：久留米大学病院睡眠医療外来の現況. 第 29 回日本睡眠学会定期学術集会 (2004 年)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上雄一	プライマリ・ケアにおける不眠症教育の重要性	竹宮敏子 監修	プライマリ・ケアに必要な不眠の臨床不眠診療ガイドブック			2005	4-6
井上雄一	診断	睡眠呼吸障害研究会	成人の睡眠時無呼吸症候群診断と治療のためのガイドライン	睡眠呼吸障害研究会	東京	2005	15-22
井上雄一	睡眠時無呼吸症候群の非薬物治療	上島国利	睡眠障害診療のコツと落とし穴 Pitfaslls & Knack	中山書店	東京	2006	124-125
井上雄一	適切な薬物の選び方 —開始と中止の目安	上島国利	睡眠障害診療のコツと落とし穴 Pitfaslls & Knack	中山書店	東京	2006	37

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuchiya S, Tsuchiya K, Uchimura N	Treatment of rapid eye movement sleep behavior disorder complicated by sleep apnea syndrome.	Sleep and Biological Rhythms	1	125-126	2003
Goto S, Suzuki Y, Chiyojima N, Muta A, Ogino H, Tanaka Y, Uchimura N, Esaki K, Koga T	Two cases of severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in which a mandibular advancing positioner was markedly effective.	Sleep and Biological Rhythms	1	127-129	2003
Iwamitsu Y, Shimoda K, Abe H, Tani T, Okawa M	Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis	Psychosomatics	46(1)	19-24	2005
Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H	Cerebral white matter blood flow is constant during human non-rapid eye movement sleep : a positron emission tomographic study	J Appl Physiol	98(5)	1846-1854	2005
Okawa M, Yamada N	Circadian rhythm in sleep: Pathogenesis of delayed sleep phase syndrome	Biological rhythms		143-152	2005
Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Tagaya H, Asada T, Okawa M, Urata J, Takahashi K	Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome: A study of 57 consecutively diagnosed cases.	Sleep	28(8)	945-952	2005
Habukawa M, Uchimura N, Nose I, Kotorii N, Yamamoto K, Matsuyama S, Hashimoto T, Demizu S, Maeda H	Emotional states and quality of life in patients with obstructive sleep apnea	Sleep and Biological Rhythms	3	99-105	2005
Maeno N, Kusunoki K, Kitajima T, Iwata N, Ono Y, Hashimoto S, Imai M, Li L, Kayukawa Y, Ohta T, Ozaki N.	Personality of Seasonal Affective Disorder (SAD) analyzed by Tri-dimensional Personality Questionnaire	Journal of Affective Disorders	85	267-273	2005



著者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Mizuno K, Asano K, Inoue Y, Shirakawa S	Consecutive monitoring of sleep disturbance for four nights at the top of Mt Fuji (3776m)	Psychiatry and Clinical Neuroscience	59(2)	223-225	2005
Komada Y, Inoue Y, Mukai J, Shirakawa S, Takahashi K, Honda Y	Difference in the characteristics of subjective and objective sleepiness between narcolepsy and essential hypersomnia.	Psychiatry and Clinical Neuroscience 59 (2)	59(2)	194-199	2005
Mizuno K, Inoue Y, Tanaka H, Komada Y, Saito H, Miahima K, Shirakawa S.	Heart rate variability under acutr simulated microgravity during daytime waking state and nocturnal sleep: Comparison of horizontal and 6°head-down bed rest.	Neuroscience Letters	383	115-120	2005
Nomura T, Inoue Y, Miyake M, Yasui K, Nakashima K	Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease.	Movement Disorders	21(3)	380-384	2005
向井淳子、今井眞	Q&A悪夢と普通の夢はどう違いますか？	Clinical Neuroscience、	23(2)	241	2005
向井淳子、大川匡子	フルニトラゼパムからクアゼパムへの置換により昼間の抗不安薬の減薬も可能となった適応障害の症例	新薬と臨床	54(3)	314-317	2005
今井眞、大川匡子	概日リズム睡眠障害	精神科治療学	20	210-211	2005
田中和秀、市村麻衣、大川匡子	高齢者の睡眠覚醒リズム障害.	日常医療に活かす老年病ガイドブック4 認知症・うつ・睡眠障		216-221	2005
向井淳子	睡眠覚醒リズム障害	小児看護	28(11)	1500-5	2005
今井眞	睡眠障害の相談先は？	肥満と糖尿病	4(3)	480-483	2005
向井淳子、大川匡子	精神生理性不眠症	新精神科治療ガイドライン	(20)	221-223	2005
清水徹男	不眠とうつ	分子精神医学	3	358-363	2005
清水徹男	うつと睡眠障害	クリニカル プラクティス	24	833-836	2005
井上雄一	SASの自律神経活動とは？	Q&Aでわかる肥満と糖尿病	4(3)	462-464	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
野村哲志, 井上雄一, 中島健二	パーキンソン病における睡眠障害	Medico	36(10)	373-376	2005
井上雄一	パニック障害と睡眠	神経内科	64(3)	233-240	2006
井上雄一	ムズムズ脚症候群	医学のあゆみ	215(3)	174-179	2005
井上雄一	意外に身近で, 意外につらい ムズムズ脚症候群を知っていますか	看護学雑誌	69(7)	720-724	2005
井上雄一	海外旅行と睡眠障害	臨床と研究	82(5)	829-832	2005
伊藤洋(司会), 井上雄一, 田ヶ谷浩邦, 千葉茂	身体疾患に伴う不眠を考える	Medico	36(10)	395-403	2005
井上雄一	睡眠呼吸障害とは?	循環器科	58(3)	231-237	2005
井上雄一, 江崎和久, 千葉伸太郎, 名嘉村博, 鈴木俊介(司会)	睡眠呼吸障害と実地診療	呼吸	24(7)	561-572	2005
井上雄一	睡眠時無呼吸症候群の治療の実際	Medical Technology	33(5)	475-478	2005
内山真, 土井由利子, 赤柴恒人, 井上雄一, 高橋清久	睡眠障害の治療と予防	ヒューマンサイエンス	16(3)	4-13	2005
大川匡子, 内村直尚, 井上雄一	睡眠障害の治療をめぐる一 研修医と指導医に向けて	臨床精神薬理	8(9)	1463-1484	2005
井上雄一	睡眠—良質の睡眠とは	クリニカルプラクティス	24(8)	818-821	2005
井上雄一, 八木朝子	閉塞性睡眠時無呼吸症候群の鑑別診断	医学のあゆみ	24(6)	592-595	2005
岡靖哲, 井上雄一, 小池茂文	慢性腎不全透析患者における睡眠障害	Medico	36(10)	377-380	2005
土生川光成, 内村直尚, 野瀬 巖, 江崎和久, 菊池 淳, 未安禎子	睡眠時無呼吸症候群に対する チーム医療の取り組み	臨床精神医学	33(10)	1373-1382	2004
内村直尚, 土生川光成	統合型睡眠センターにおける 睡眠医療システム	北海道医誌	79(3)	223-224	2004
土生川光成, 内村直尚, 松山誠一郎	睡眠センターの活動	臨床精神医学	34(1)	71-78	2005
内村直尚, 土生川光成	不眠症の原因・診断・分類 および治療	臨床と研究	83(3)	43-48	2006

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 1

## プライマリ・ケアにおける不眠症教育の重要性

(財) 神経研究所附属睡眠学センター 井上 雄一

### 言の要点

- 不眠症は *common disorder* で極めて有病率が高い
- プライマリ・ケアにおける問題点は薬剤に関するものが4割
- 睡眠時間にこだわると逆に不眠が強くなってしまうこともある
- 不眠を予防する、早期に治療することがうつ病の治療に重要
- 卒後臨床初期研修で不眠診療は必須項目

### プライマリ・ケアにおける問題点の現状

一般内科医、勤務医がどういった点を問題としているか、メディカルトリビューン社が主催した不眠症セミナー43会場、総参加者約4,000人におけるアンケート結果を一部紹介する。

#### 1) 質問事項の分類

一番多かった質問事項は「治療法の選択（とくに治療薬の選択）／薬剤の作用」に関する質問であった（19%）。「副作用」が10%、「治療開始と終了の基準」が10%であり、薬剤に関する質問が全体のおよそ4割を占めた。

その他には、「睡眠のメカニズムと睡眠衛生」に関する質問が19%、「診断法について」10%、「睡眠時無呼吸症候群の知識と対応」10%、「小児または高齢者の取り扱い」9%、「身体状態・アルコールの影響」9%、「専門医に送るタイミング」4%であった。

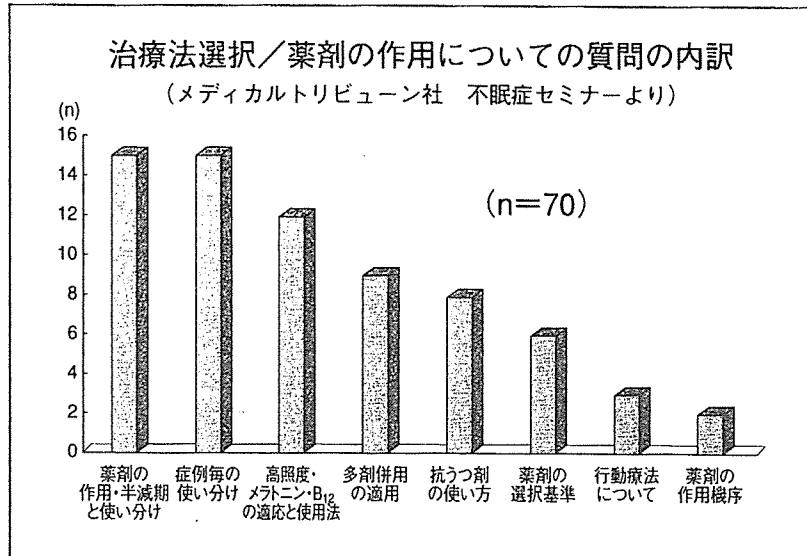
#### 2) 治療法の選択／薬剤の作用についての質問の内訳

「治療法の選択／薬剤の作用」の中で一番多かったのは薬剤の作用・半減期からみてどう使い分けていくのかという質問であった。我々は、抗不安作用の比較的強い薬剤はより神経症的な不安の強いものに使う、また、半減期の短いものを入眠障害に使い、長いものを早朝覚醒や熟眠障害に使うという使い分けをしばしば行っているが、このような点について、具体的に知りたいという質問が多かった。症例毎の使い分けの質問も多かった（図1）。

### 不眠に関する認識の混乱

不眠は精神機能に影響を及ぼす、タイプ2糖尿病・心血管障害リスクを増大させる、生命予後と関係する、ということなどがマスコミでも取り上げられている。これらの認識は正しいことではあるが、睡眠時間にこだわると逆に不眠が強くなってしまふことがある。したがって、

図1 不眠診療で一般内科医、勤務医が抱えている問題点



睡眠時間にあまりこだわらないよう指導する必要もある。

睡眠薬に関しては間違った情報がまん延しており、痴呆、習慣性、依存性に対する不安が強い。一方では睡眠薬は不眠治療（とくに初期治療）には不可欠なので、使いたいけれど怖くて使えないというジレンマが精神生理性不眠症を悪化させている（図2）。

### 不眠の病的意義 <文献的考察>

#### 1) 不眠が健康と社会・職業生活に与える影響

不眠の人はそうでない人に比べて、医療機関の受療率、入院が2倍、病欠日数は2倍以上、産業事故は8倍という調査結果がある（Leger et al. 2000）。

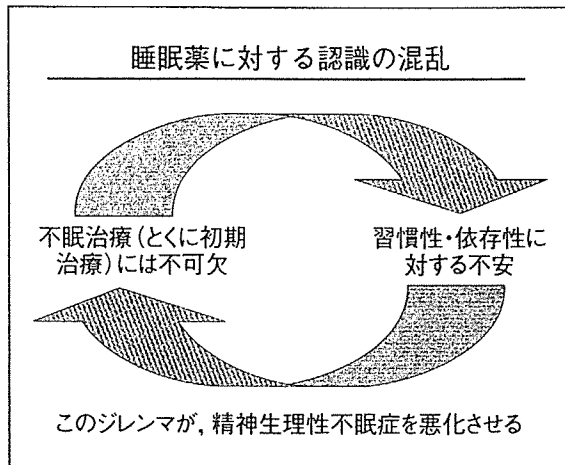
#### 2) うつとの関係

一般住民で不眠とうつの発症の関係をみた調査（Ford DE et al. JAMA 1989）では、約1割が不眠であり、その40%はうつであった。1年後も不眠が継続した人では新たにうつになる危険率が約40倍と高かったが、1年の間に不眠が治った人では危険率は1.6倍と低かった。

また、若いときに不眠があった人は、うつ病の発症率が有意差をもって高いという報告もある（Chang P et al. Am J Epidemiol 1997）。

したがって、不眠を予防する、あるいは早期に治療していくことが、うつ病の予防・治療のうえで重要といえる。とくにわが国では、うつによる自殺の問題がクローズアップされているが、その入口としての不眠を見逃してはいけない。

図2



カーブ現象がみられた (Kripke DF et al. *Arch Gen Psychiatry* 2002)。

### 必要とされる不眠診療教育

不眠症が common disorder で極めて有病率が高いことが広く認識されてきた今、「不眠診療に関するガイドライン」の作成が切望されている。2004年から始まった医学部卒業生の初期研修にも、不眠診療を必須項目として取り入れる方向で進んできている。

睡眠障害診療の教育にあたっては、

- 1) 症状と精神・身体機能への影響、2) 鑑別診断、3) 薬物療法、4) 非薬物療法、5) 睡眠専門医療機関への紹介のタイミング・特殊検査の適応などについてはぜひ教育しておきたい。



### 3) 生命予後

不眠症の人は高血圧の罹病が多い。たとえば、一晩徹夜をすると血圧のセットポイントが約 10mmHg 上がるという報告もある (Ogawa et al. *Sleep* 1999)。また、睡眠時間と 6 年後の死亡率の関係をみた米国のデータでは、6.5～7.4 時間を境に短い人と長い人では死亡率が高いという V

### SPOT ● 研修医が不眠に対して抱いている「イヤーな」イメージと安易な対処

研修医「不眠の患者がいると、夜中に病棟に呼ばれて、こっちが不眠になってしまう」

\* 取りあえず睡眠薬を出しておこうという安易な対処は考えものです。

# 第5章

# 診断

## 1. 定義

このガイドラインではOSASの定義として、「EDSもしくは閉塞型無呼吸に起因するさまざまな症候のいくつかを伴い、かつ $AHI \geq 5$ 」とする、米国睡眠医学会（American Academy of Sleep Medicine：AASM）の提唱する基準<sup>1)</sup>を用いることにした。さらに、重症度分類についても、AASMの意見である、軽症 $5 \leq AHI < 15$ 、中等症 $15 \leq AHI < 30$ 、重症 $AHI \geq 30$ とする基準を採用した。この背景には、軽症や中等症の基準作成に関する客観的な根拠はないものの、米国ウィスコンシン州でのOSASの疫学調査において $AHI 30$ を超すと高血圧の罹患率が急激に増加することが明らかにされたこと<sup>2)</sup>などから、 $AHI \geq 30$ を重症とするのは妥当と考える。

しかしこの定義からOSASと診断しても、閉塞型無呼吸の大多数がREM睡眠時にのみ、もしくは仰臥位時にのみ観察できるような比較的軽症の場合や、 $AHI \geq 30$ ではあるがEDSやその他の症候の存在がはっきりしない場合については、その臨床的意義はいまだ十分に解明されてはいない。さらには、「軽症OSASであるから積極的な治療は必要なし」とたとえ判定されても、あえて試みたNCPAP治療開始によりEDSなどが著しく改善するケースも、少なからず観察できるのである。このように、特にOSASの診療においては、症候の有無を注意深く見極めながら患者の個人差に応じてきめ細かい方針をたてるよう心掛けるべきであろう。

## 2. 重要な症候

OSAS患者の大多数は周囲からいびきや睡眠中の無呼吸を指摘され、医療機関を受診している。また、OSASでは高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、肥満症などを高頻度に合併すること、また、EDS、不眠（浅眠、中途覚醒）、頭痛、記憶・認知障害などを主訴とするものも少なくない。このような症状が明らかでない場合にも、OSASが疑われる場合には、簡易診断装置を用いて診断を試みるべきである。

- ①睡眠中に頻回の無呼吸を認める場合
- ②強度のいびき
- ③EDS
- ④肥満、特に男性、高血圧、虚血性心疾患、不整脈、糖尿病を合併する症例
- ⑤上気道の形態異常
- ⑥心不全患者に周期性睡眠時無呼吸を認める場合
- ⑦成人期以降に初発した夜間睡眠中の行動異常（寝ボケ）
- ⑧睡眠維持障害

①～⑧の症候を認める場合には、以下に示す流れでOSASの診断を進めてゆくが、不可能であればOSAS診療が可能な医療機関に紹介することが望ましい。

## 3. 診断のフローチャート

EDSもしくは、睡眠中の窒息感やあえぎ、繰り返す覚醒、起床時の爽快感欠如、日中の疲労感、集中力欠如のうち2つ以上を認め、PSGで $AHI \geq 5$ で、

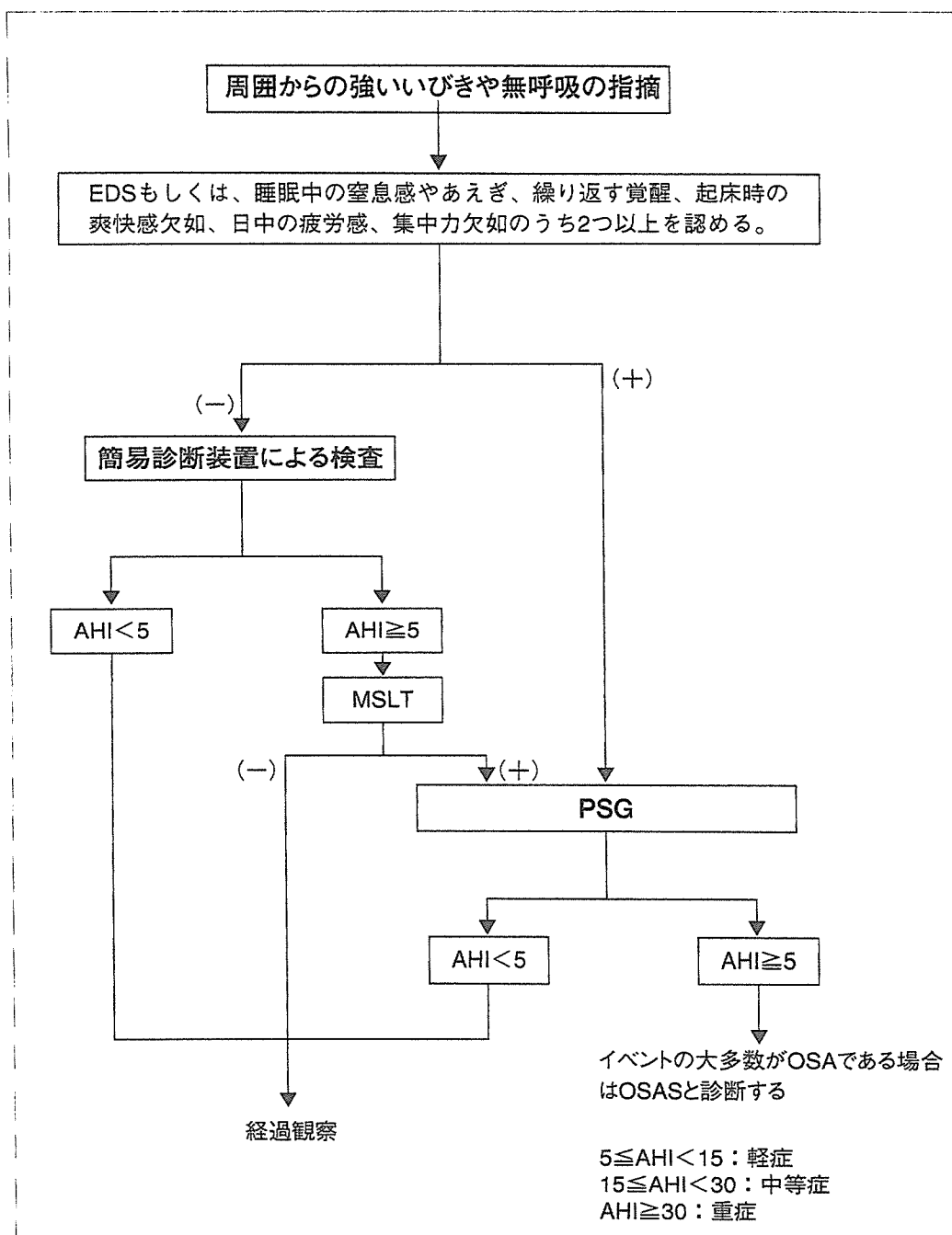


図1 OSAS診断のフローチャート

かつその大多数が閉塞型無呼吸であれば、OSASとの診断が確定する<sup>1)</sup>。OSASに伴う症候の発現閾値(感度)は個人差が大きい<sup>3)</sup>。しかし、無呼吸の発現頻度が増加すると、EDSなどの症候は顕在化しやす

いため、OSASの重症度を正確に把握することは診療上きわめて重要である(図1)。



表1 エプワース眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale : ESS) 暫定版

あなたの最近の生活の中で次のような状況になると、眠くてうとうとしたり、眠ってしまうことがありますか。下の数字でお答えください (○で囲む)。質問のような状況になったことがなくとも、その状況になればどうなるかを想像してお答えください。

- 0 = 眠ってしまうことはない。
- 1 = 時に眠ってしまう。
- 2 = しばしば眠ってしまう。
- 3 = だいたいいつも眠ってしまう。

状況	
1. 座(すわ)って読書中.....	0, 1, 2, 3
2. テレビを見ているとき.....	0, 1, 2, 3
3. 人の大勢いる場所 (会議、劇場など) で座っているとき.....	0, 1, 2, 3
4. 他の人の運転する車に、休憩無しで1時間以上乗っているとき.....	0, 1, 2, 3
5. 午後に、横になって休息をとっているとき.....	0, 1, 2, 3
6. 座って人と話をしているとき.....	0, 1, 2, 3
7. 飲酒をせずに昼食後、静かに座っているとき.....	0, 1, 2, 3
8. 自分で車を運転中に、渋滞や信号で数分間、とまっているとき.....	0, 1, 2, 3

### 1) 日中過眠(EDS)\*1

原因不明のEDSが認められればOSASを疑わなければならない (鑑別診断\*1参照)。EDSの評価方法の1つとして、眠気の自覚的評価方法であるESS (表1)<sup>4)-6)</sup>がある。ESS値としては、豪州人を対象とした結果では、健常者では $5.9 \pm 2.2$  (平均値  $\pm$  SD)、OSAS全体では $11.7 \pm 4.6$ であるが、重症度別に見ると軽症 ( $5 \leq \text{AHI} < 15$ )、中等症 ( $15 \leq \text{AHI} < 30$ )、重症 ( $\text{AHI} \geq 30$ ) のESSは、それぞれ $9.5 \pm 3.3$ 、 $11.5 \pm 4.2$ 、 $16.0 \pm 4.4$ と報告されている<sup>5)</sup>。しか

し、わが国のOSASにおける自覚的なEDSの程度は欧米人と比べると明らかに低く、320名の日本人OSASのESSの解析結果では、前述と同じ判定基準を用いて軽症、中等症、重症OSASのESSを解析したところ、それぞれ $7.8 \pm 4.5$ 、 $7.7 \pm 4.0$ 、 $9.0 \pm 4.3$ であった。さらに、ESSは自己評価なので変動幅がきわめて大きいことや、患者は自分自身のEDSを過小評価する傾向にあることなど、ESSによるEDSの評価には限界があるとともに、他覚的な眠気判定検査との乖離も決して少なくないこと<sup>7)</sup>も考慮する必要

\*1 EDSの鑑別疾患：

OSASの診断に際し、EDSを伴う他の疾患や病態との鑑別が必要。すなわち：

- a. 薬物 (睡眠薬など) の服用
- b. PLMD
- c. 交代勤務
- d. ナルコレプシー (narcolepsy)：20~30歳台で発症、HLADR<sub>2</sub>DQ<sub>w1</sub>が陽性
- e. UARS<sup>10)</sup>：OSAS不全型のこと、PSGと同時に食道内圧のモニターを行うことで診断可能
- f. GERD：GERDは胃液の食道内逆流を認める病気のこと。GERD単独でOSASと同様の過眠症状を呈することも少なくなく、またGERD自体がOSASの原因となることもある。
- g. 睡眠に関連した喉頭痙攣など

がある。

ここではEDSの評価をESSで行った場合の基準として、その合計点数が11点以上の場合をEDS (+)、5点以上10点以下をEDS (±)、5点未満をEDS (-)とし、OSASが疑われるにもかかわらず(例:簡易診断装置でAHI $\geq$ 5)、ESS点数が5点未満といった明らかな低値を示す場合、EDSの他覚的かつ定量的評価法であるMSLT<sup>8)</sup>を実施すべきであり、このような場合には睡眠呼吸障害を扱っている専門施設や専門医へ紹介すべきである。MSLT以外のEDSの評価方法には覚醒維持機能を調べる検査 Maintenance of Wakefulness Test (MWT:覚醒維持検査)<sup>8)</sup>もあり、特に職業ドライバーなどでの覚醒維持機能を調べる目的で行われることが多いが、現状ではいまだ十分な標準値が得られていない(MSLT、MWTとともに保険適応されていない)。

## 2) EDS以外でしばしばOSASに伴う症状

### ①睡眠中の窒息感やあえぎ

睡眠時のパニック発作との鑑別が必要な場合もあるので注意を要する。すなわち、OSASでは覚醒直後に症状が消失する一方、睡眠時パニック発作では数分~数十分にわたって症状が持続するとともに、発作に対する予期不安、動悸、めまい、冷感などを伴うことが多いといった違いがある。

### ②睡眠中の繰り返す覚醒

原発性不眠症やPLMD<sup>11)</sup>との鑑別も時には必要。

### ③起床時の爽快感欠如

### ④日中の疲労感

### ⑤集中力欠如

③、④の2つのみを満たす場合、うつ病などの精神疾患との鑑別が必要である。

OSASでは、起床時の頭痛、睡眠潜時の短縮<sup>\*2</sup>、夜間睡眠中のトイレ回数の増加(ただし、前立腺肥大を代表とする泌尿器系疾患などの除外が必要)<sup>\*3</sup>、インポテンツ<sup>12)</sup>、GERD、それに肥満<sup>\*4</sup>などをしばしば合併する。また、北米では特に首周りの増大もOSASの重要な症候の1つとされる<sup>13) 14)</sup>が、日本人OSASについての検討は不十分なので、本ガイドラインでは触れないことにする。

## 3) PSGでAHI $\geq$ 5、かつその大多数が閉塞型

OSASに基づく症状が確認され、かつPSG<sup>\*5</sup>でAHI $\geq$ 5であればSASと確定するが、無呼吸のうちその多くが閉塞型であればOSASとの診断が確定する。ただし、起床時頭痛、夜間睡眠時のトイレ回数の増加(泌尿器系疾患がないにもかかわらず)は重症OSASの可能性を示す重要なサインであることを常に念頭におく必要がある。また、AHIからみてOSASが軽症と判定されても、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害が合併していれば多くの場合OSASに対する治療が必要とみなすべきである。

## 4. OSASの診断確定後に行う検査

OSASの一部はさまざまな疾患に起因するため、原因疾患があればその治療も必要となる。したがって、以下の検査を行いOSASの原因となる疾患の有無を判定すべきである。

\*2 睡眠潜時の短縮:

通常睡眠時間が7~8時間以上と十分取れているにもかかわらず、睡眠潜時が5分未満に短縮した場合、OSASの可能性が高くなる。

\*3 夜間睡眠時のトイレ回数の増加:

飲水やアルコール摂取が通常量以内にもかかわらず、夜間トイレに1回以上行く場合も、OSASの可能性が高くなる。

\*4 肥満:

BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>の場合、OHSも考慮しなければならない。

\*5 睡眠検査の保険点数:

PSGは3,300点、簡易診断装置による検査は720点。それにPSGには脳波判断料の140点加わる。(2004年度から)。

- ①末梢血検査（多血症の有無、Ⅱ型呼吸不全・PAHSなど、重篤な低酸素血症を合併する疾患の有無を推測）
- ②内分泌機能検査（T3、T4、TSHなど、特に粘液水腫などの甲状腺機能低下症や先端巨大症の有無を判定）
- ③尿検査（OSASでは腎機能障害に伴う蛋白尿の合併が少なくないこと<sup>16)</sup>や、原因疾患に腎不全も考えられるため）
- ④動脈血ガス分析（肺泡低換気の有無や程度の判定などに必要）
- ⑤心臓超音波検査（心筋梗塞などに伴う心不全、肺性心の有無の観察など）

## 5. 簡易診断法

### 1) パルスオキシメータ

携帯可能なパルスオキシメータで夜間の反復するSpO<sub>2</sub>低下が認められる場合、OSASを疑って精密検査を行うべきである。SpO<sub>2</sub>下降指数 [ODI (oxygen desaturation index: 酸素飽和度低下指数) 3 : SpO<sub>2</sub>がベースラインから3%以上下降する単位時間あたりの平均回数、ODI4 : 同4%以上下降する回数] から、AHIを推測する方法だが、PSGのAHIとODIの相関は十分とはいえない。したがって、この方法による簡易診断に頼ることは推奨できない<sup>16) 17)</sup>。

### 2) 簡易診断装置

鼻口气流、胸部もしくは腹部の呼吸運動、気管音、SpO<sub>2</sub>モニターなどを同時記録し、後に自動解析する一般に携行可能な検査システムをいう。しかし、この方法では、脳波が記録されず睡眠時間や睡眠の質などの判定ができないため、正確なAHIの算出が不可能である。言い換えれば、簡易診断装置では軽症例を見落とす可能性が少なくないことを知る必要がある。近年、体動/静止を計測できる機器（ミニ

モーションロガー）を用い、睡眠時間を推測する方法が開発された<sup>18)</sup>が、これはおおまかな睡眠の把握は可能だが、睡眠障害の判定は不可能である。なお、簡易診断装置を用いる際には、終夜データの呼吸曲線・いびき音・SaO<sub>2</sub>などの生波形の記録も残る装置を選ぶべきで、自動判定以外に生データの確認を行うことで誤診率を低下させることが可能である。

簡易診断装置は原則的に、無呼吸・低呼吸もしくはSpO<sub>2</sub>下降の定性的評価もしくは重症例検出の補助的診断装置であるから、OSASの重症度判定や睡眠障害の把握に用いることは不適切である。また、AASMのガイドライン<sup>16)</sup>によればパルスオキシメータを含めて簡易検査の信頼性はかなり低い。したがって、簡易診断装置は限界を十分理解した上で、かつ緊急に検査しなくてはいけない場合のみに、PSGの代わりに行うこととし、簡易診断装置でたとえ陰性（AHI 5以下）と判定されても、高度のEDSなどがあるなど臨床症候からOSASである可能性が高いと思われる、重篤な心血管系合併症などがある場合は、PSGで診断を確定すべきである。

## 6. ポリソムノグラフィー (PSG)

脳波 (EEG)、眼球運動 (EOG)、おとがい筋電図 (chin EMG) による睡眠段階判定ならびに中途覚醒反応（この頻度が高いほど睡眠障害の程度が強い）の検出、鼻と口の気流（サーミスター、圧センサーなどにより行うが、呼吸障害の検出には圧センサーの方がサーミスターよりも優れている<sup>19)</sup>こと、また鼻のみの記録では口呼吸を判定できないことに注意する）、胸腹部の換気運動、心電図、パルスオキシメータによるSpO<sub>2</sub>測定などがPSGの基本的な測定信号である。一方食道内圧は換気努力を反映するため、UARSにおける換気努力に伴う覚醒反応を検出しなければならない場合に有用である。

PLMDはOSASにしばしば合併すること、さらに

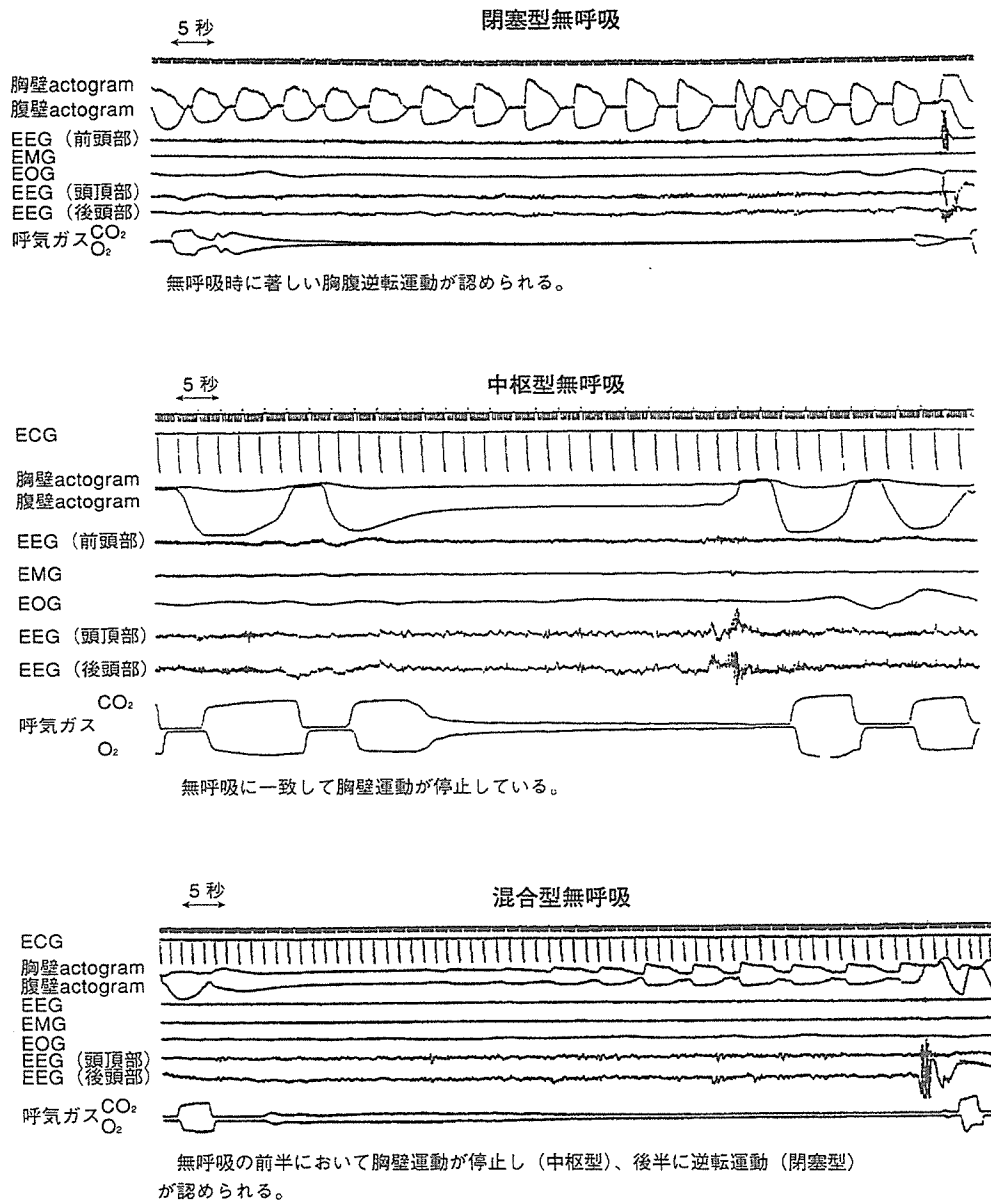


図2 無呼吸型の分類

これが睡眠障害の主因である場合もあることから、前脛骨筋筋電図を実施しPLMDの有無をみればより正確な病態把握が可能となる。

### 1) 無呼吸

睡眠中の10秒以上の気流停止を睡眠時無呼吸と定義し、無呼吸中換気努力が継続していればOSA、消失していればCSA、無呼吸の前半が中枢型で後半が