

Figure 36

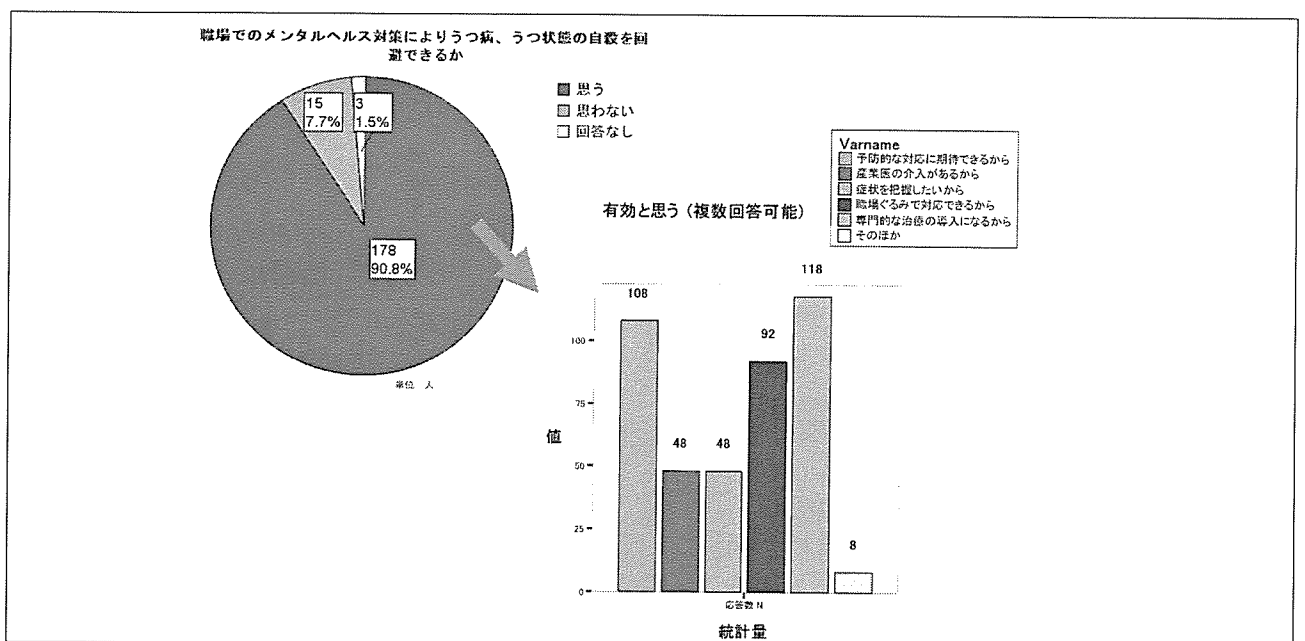


Figure 37

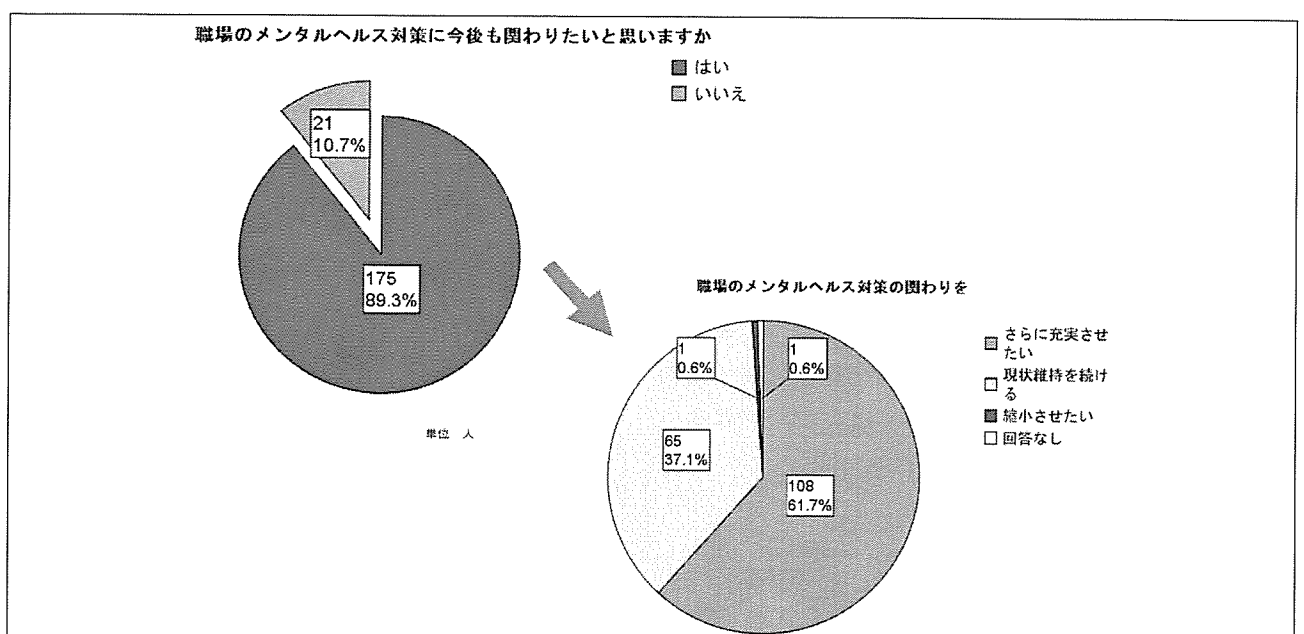


Figure 38

## D. 考察

広島県下の産業医を対象とした研究において、職場のメンタルヘルス活動を行っている産業医からのアンケート調査<sup>2)</sup>では67.7%が十分な活動を行えていないと回答している。我々の研究でも約6割の産業医がメンタルヘルス対策は十分ではないと回答し、職場でのメンタルヘルス対策の不十分さを産業医が感じているという現状が浮き彫りになった。業務起因性によるメンタルヘルス障害により休職した場合、精神科医、産業医ともにストレッサーとして「職場の人間関係」、次に「職場の適性」をあげている。精神科医、産業医ともに休職時の診断名はうつ病、うつ状態との回答をした割合が2/3以上であった。また従業員から自殺を伺わせる相談をうけたことがあると回答した産業医は約7割あり、今回アンケートの回答した精神科医が経験した1年間の患者の自殺数のうち、28.6%が仕事の要因が多少なりとも関係があるとしているため、職場のメンタルヘルス対策が担う役割は決して小さくないと考えられる。産業医がメンタルヘルス対策で苦慮する理由として「マンパワー不足」をあげた回答が多い。臨床精神科医のうち産業医や職場のメンタルヘルス相談に関わっているのは約1/3と少ないが、しかし、6割を超える精神科医はさらに関わりを充実させたいと回答した。これは過去の研究でも同様であり<sup>2)3)</sup>、今後の産業医学現場と臨床の現場とのさらなる連携の可能性が示唆され、それにより必要に応じた精神科への受診や精神科医から職場へのフィードバックが円滑に行うことができれば自殺予防に繋がる可能性がある。

## E. 結語

職場のメンタルヘルスについて産業医の立場からと臨床精神科医の立場、双方より現状を調査した。現状としてはやはり就業の場においても自殺を伺わせる相談や職場のストレスから自殺願望が生まれる可能性もあり、職場でのメンタルヘルス対策がうつ病や、うつ状態さらには自殺を予防する可能性があることが判明した。また産業現場は職場のメンタルヘルス対策のマンパワー不足をあげ、産業メンタルヘルスへの関わりを充実させたい精神科医も多いという結果より、産業保健スタッフと臨床精神科医の連携をさらに深める余地があることが明らかになった。

## F. 参考文献

1. 副田秀二, 中村純, 高橋法人, 他: 精神科受療中の患者の自殺 福岡県内の症例を中心に. 精神経誌, 105; 1254 -1266, 2003

2. 広島県地域保健対策協議会精神保健専門委員会編 (委員長; 山脇成人): 産業保健に関する実態・ニーズ調査. 広島医学, 54; 952 -956, 2001

3. 柏木雄次郎, 藤井久和, 夏目誠, 他: メンタルヘルス対策のための事業場外資源のあり方に関する調査研究 (第1報)- 事業場外資源への質問紙調査-. 日職災医誌, 52; 240 -249, 2004

## G. 健康危険情報

なし

## H. 論文・学会研究発表 (平成17年度分)

なし

(但し第102回日本精神神経学会総会2006年5月11-13日にて一部発表予定)

## I. 知的財産権や特許等の出願・登録状況

なし

# うつ病、特に自殺関連行動と血中一酸化窒素代謝産物（NO<sub>x</sub>）濃度及び血中脳由来神経栄養因子（BDNF）濃度に関する検討

研究報告者 中野英樹

共同研究者 吉村玲児、杉田篤子、堀 輝、中野雄一郎、梅根和歌子、中村 純  
産業医科大学 精神医学教室

## 【研究要旨】

今年度の研究では、うつ病患者の病状、特に自殺という観点から血中 NO<sub>x</sub> 及び血中 BDNF 物質を調べることにより、うつ病の病態に関して、特に自殺念慮や自殺企図と血中一酸化窒素代謝産物（NO<sub>x</sub>）や血中 BDNF 濃度との関連を検討した。対象は DSM-IV-TR の大うつ病エピソードの診断基準を満たす 120 例（Dep 群）と健常群（Cont 群）101 例である。うつ病エピソードの期間中の任意の時点で採血を行い、血中 BDNF 濃度は sandwich ELISA 法、血中 NO<sub>x</sub> 濃度は HPLC 法にて測定した。Dep 群の血中 NO<sub>x</sub> 濃度は  $15.2 \pm 14.8 \mu\text{M}$ （mean $\pm$ SD、以下同じ）、Cont 群の血中 NO<sub>x</sub> 濃度は  $40.1 \pm 27.4 \mu\text{M}$  で、Dep 群では有意に低値であった。一方、血中 BDNF 濃度も Dep 群では  $4.2 \pm 6.1\text{ng/ml}$ 、Cont 群では  $20.1 \pm 12.0\text{ng/ml}$  であり、Dep 群で有意に低値であった。また HAM-D の下位項目である自殺の項目にて 2 点以上を自殺念慮有群、1 点以下を自殺念慮無群と定義した場合、血中 BDNF 濃度、血中 NO<sub>x</sub> 濃度に関しては両群間に差は認められなかった。以上のことより、うつ病患者では血中 BDNF および NO<sub>x</sub> 濃度が低下している可能性が示唆されたが両者は直接的な自殺関連行動の指標にはならない可能性が示唆された。

## A 研究目的

平成 17 年中における自殺の概要資料<sup>1)</sup>によると、わが国の平成 17 年中における自殺者の総数は 32,552 人で、平成 10 年から 8 年間連続して 3 万人を超えた。また平成 16 年に比べ 227 人 (0.7%) 増加した。男性が 23,540 人で全体の 72.3% を占めており。この自殺増加の主な要因として、経済状況や社会構造の変革などによるストレスの増大があると考えられる。特に自殺者では自殺遂行時に何らかの精神障害に罹患しており、中でもうつ病の占める割合が大きい。したがって、精神科医の役割としてうつ状態やうつ病への治療的介入は自殺予防の最も重要なものの一つであると考えられる。

ところで最近、心血管障害とうつ病との関連性が注目されており、その共通因子として一酸化窒素（NO）の関与が考えられている。NO はフリーラジカルであり、存在寿命が短く、生体内では亜硝酸イオン（NO<sub>2</sub><sup>-</sup>）、硝酸イオン（NO<sub>3</sub><sup>-</sup>）に代謝される。NO は、ホルモン、神経伝達物質、傍分泌、メッセンジャー、メディエーター、細胞保護、細胞障害分子として働き、多くの細胞に分子標的がある。

我々は一酸化窒素合成酵素遺伝子を knock-out させたマウスではカテコールアミン動態に変化を来すことを報告した<sup>2)</sup>。一方、血中脳由来神経栄養因子（以下 BDNF と略す）がうつ病の病態に重要な働きをしているという知見も増加している。我々は、うつ病患者では血中 BDNF 濃度が低下しており、経頭

蓋的磁気刺激療法や電気痙攣療法で回復したうつ病患者では施行後 4 週間後の BDNF が増加したすることを報告した<sup>3,4)</sup>。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬のパロキセチン、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のミルナシブランがともに血中 BDNF を増加させることも報告した<sup>5)</sup>。以上のことより、血中 BDNF や NO<sub>x</sub> 濃度がうつ病の生物学的指標になる可能性が示唆される。

本年度の研究ではこれらが自殺のリスクの指標となりうるかを検討した。

## B 研究方法

産業医科大学病院精神科外来および入院中の患者で、大うつ病エピソードの診断基準をみたす 120 例（M/F: 48/72, age:  $41 \pm 28$  yr）（Dep 群）を対象とした。大うつ病エピソード期間中の任意の時点で患者の抑うつ状態をハミルトンうつ病評価尺度（以後 HAM-D とする）で評価し、血中の NO<sub>x</sub> 濃度を HPLC 法、血中 BDNF 濃度を sandwich ELISA 法で測定した。また本研究では性別年齢を一致させた健常者群 101 例（M/F: 37/64, age:  $37 \pm 12$  yr）（Cont 群）を設定した。検定には Student t-test を用いて  $p < 0.05$  を有意とした。

本研究は産業医科大学倫理委員会の承諾を受けており、患者からは文書による同意を得た。

### C 研究結果

Dep群でのHam-D得点は $17 \pm 14$ 点であった。血中BDNF濃度はDep群で $4.2 \pm 6.1$ ng/ml、Cont群で $20.1 \pm 12.0$ ng/mlであり、Dep群ではCont群と比較して有意に低値であった ( $p < 0.01$ ) (Figure 1)。血中NOx濃度はDep群で $15.2 \pm 14.8$   $\mu$  M、Cont群で $40.1 \pm 27.4$   $\mu$  Mであり、Dep群ではCont群と比較して有意に低値であった ( $p < 0.01$ ) (Figure 2)。また自殺念慮と血中NOx濃度および血中BDNF濃度との関連を見るためにHAM-Dの自殺の下位項目の点数が2点以上の場合を自殺念慮有り群、1点以下を自殺念慮無し群と分類すると、自殺念慮有り群38例、自殺念慮無し群82例であり、血中BDNF濃度は自殺念慮有群では $4.4 \pm 4.6$ ng/ml、自殺念慮無群では $4.1 \pm 6.6$ ng/mlで両群に差は認められなかった (Figure 3)。一方、血中NOx濃度に関しても、自殺念慮有り群では $12.3 \pm 10.1$   $\mu$  Mを示し、自殺念慮無し群では $16.7 \pm 10.5$   $\mu$  Mで自殺念慮有り群の方が低値を示したが両群間に有意差は認めなかった (Figure 4)。さらに、自殺念慮有り群38例 (M/F: 18/20) に関して、血中BDNF濃度と血中NOx濃度を性別ごとに比較したところ、血中BDNF濃度は男性で $4.2 \pm 4.0$ ng/mlを示し、女性で $4.7 \pm 4.5$ ng/mlを示し、男女間で有意差はなかった (Figure 5)。また、血中NOx濃度に関しても、男性で $10.1 \pm 8.4$   $\mu$  M、女性で $13.9 \pm 10.2$   $\mu$  Mで、男性の方が低値であったが男女間で有意差はなかった (Figure 6)。

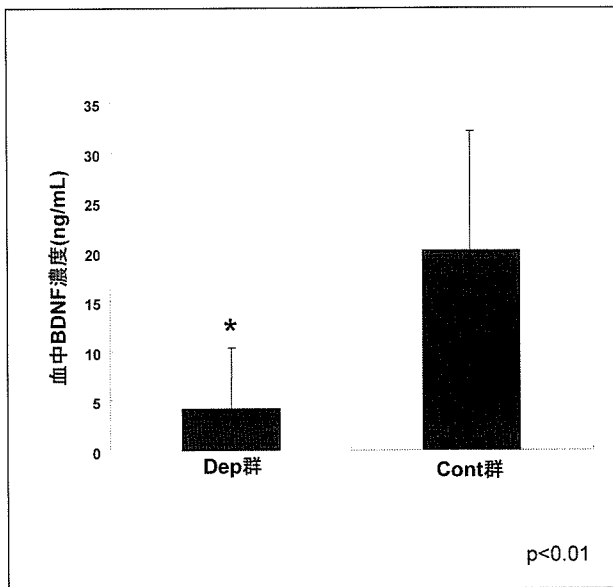


Figure 1

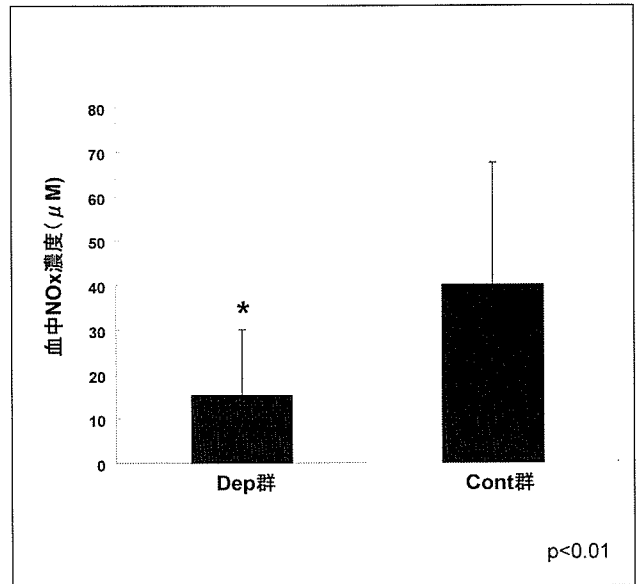


Figure 2

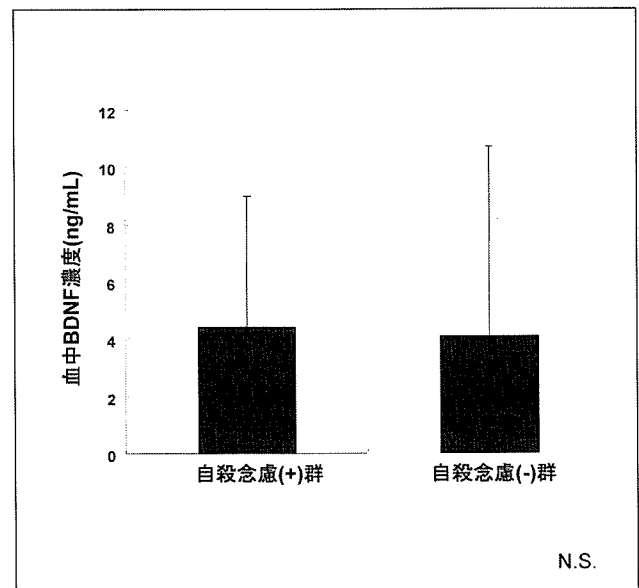


Figure 3

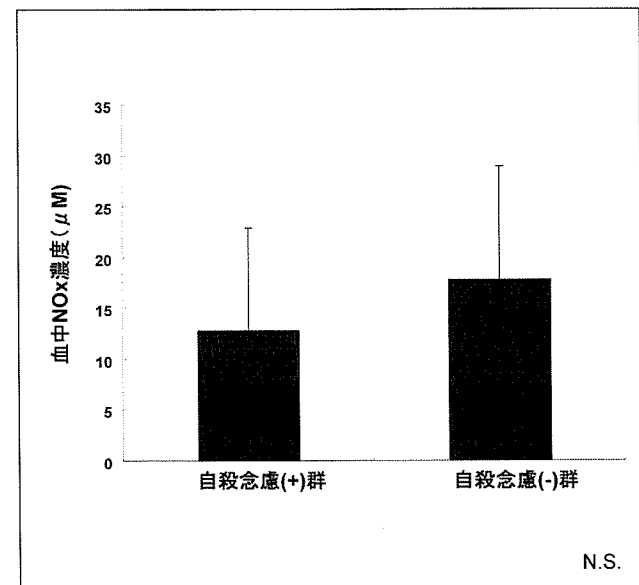


Figure 4

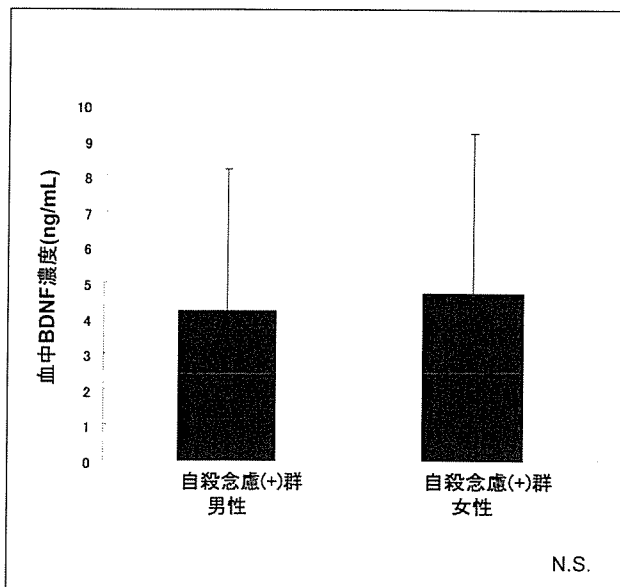


Figure 5

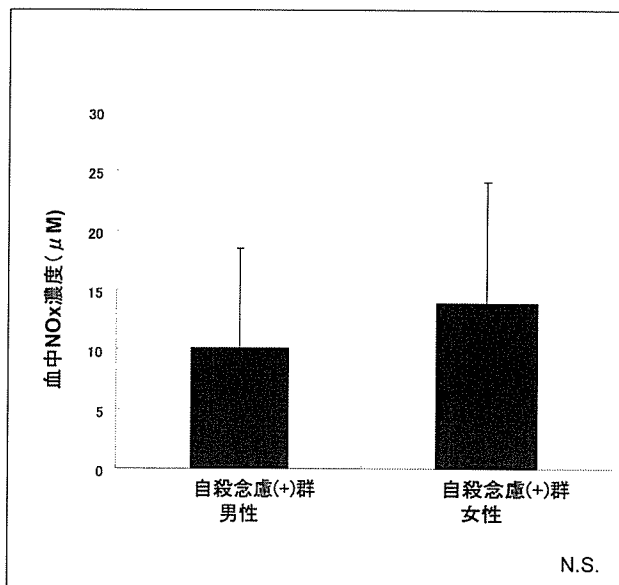


Figure 6

#### D 考察

今回の結果から Dep 群では Cont 群と比較して、血中 BDNF 濃度ならびに血中 NOx 濃度が共に低下していることが明らかになった。我々は以前うつ病がノルアドレナリンの代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglucol (MHPG) の血中濃度により 2 つのサブタイプに分類可能であることを報告した(6,7,8)。すなわち、不安・焦燥が前景のうつ病では薬物投与前の血中 MHPG 濃度が高値であり、精神運動静止が前景のうつ病では薬物投与前の血中 MHPG 濃度が低値であった。そして、そのいずれのタイプでも血中 BDNF 濃度は低値を示していた。これらのことは、ストレスに対する反応としてまず catecholamine (血中 MHPG) 動態の異常が生じ(これはノルアドレナリン神経系への直接のみならずセロトニン神経系への間接作用でも生じる可能性

がある)、そのシグナルが細胞内情報伝達系を介して最終的には BDNF 産生を低下させている可能性を示唆する。BDNF は脳以外にも血小板、血管内皮細胞、リンパ球などに存在しており、血中の BDNF は血小板由来のものが中心と考えられる。しかし、BDNF は血液脳関門を通過すること、脳内と血小板中の BDNF 動態とが相関を示すことなどから、血中の BDNF 濃度が脳内の BDNF 動態を反映している可能性がある。また、最近うつ病患者では血小板からの BDNF 分泌が低下しているとの興味深い報告もある。血中 NOx 濃度についても Dep 群では Cont 群と比較して低下していた。この結果は NOS 遺伝子を knock-out させたマウスでうつ状態類似の行動を示すことや catecholamine 動態の異常が認められるという我々の知見(2)と矛盾しない。さらにこれらの所見は vascular depression や post-stroke depression の病態を考える上でも大変興味深い。しかし、血中 NOx 濃度はコレステロール、中性脂肪、喫煙など様々な影響を受けるため、今後これらの交絡因子で補正した研究を行う必要がある。一方、今回の検討では自殺念慮有り群と自殺念慮無し群の間には、血中 BDNF 濃度や血中 NOx 濃度に差は認められなかった。さらに自殺念慮有り群に関して、男女別に血中 BDNF 濃度や血中 NOx 濃度を検討したが、いずれも男性が女性より低値であったが統計学的な有意差は認められなかった。この結果の説明としては、うつ状態の程度と自殺とが必ずしも関連しないことや自殺や自殺企図はうつ状態の極期よりもむしろ病初期や回復期などに認められやすいことなどと関連があるのかもしれない。さらに自殺念慮以外の精神症状の重症度や症状項目、罹病期間や投与中の薬物の影響なども考慮する必要がある。

#### E 結語

今回我々はうつ病患者、とくに自殺に注目して血中 BDNF 濃度と血中 NOx 濃度に関する検討を行い、うつ病患者では両者が有意に低下していることを明らかにした。しかし、血中 BDNF 濃度や血中 NOx 濃度と自殺念慮や自殺企図との関連は認められなかった。

#### F 参考文献

1. 警察庁生活安全局地域課. 平成 17 年中における自殺の概要資料, 2006
2. Shinkai K, Yoshimura R, Toyohira Y, et al. Monoaminergic alteration in male neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *Psychiatry Clin Neurosci* 38: 98-100, 2005

3. Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry* 39: 52-59, 2006.
4. 岡本龍也、吉村玲児、中村 純. 修正型 ECT が著効した精神病性うつ病の 1 例: brain-derived neurotrophic factor (BDNF) とカテコールアミン代謝産物の血中動態からの検討. *臨床精神医学* 35: 1189-1193, 2006.
5. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, in press.
6. Ueda N, Yoshimura R, Shinkai K, et al. Plasma levels of catecholamine metabolites predict the response to sulpiride or fluvoxamine in major depression. *Pharmacopsychiatry* 35: 175-181, 2002.
7. Shinkai K, Yoshimura R, Ueda N, et al. Associations between baseline plasma MHPG (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol) levels and clinical responses with respect to milnacipran versus paroxetine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 24: 11-17, 2004.
8. Yoshimura R, Nakamura J, Shinkai K, et al. Clinical response to antidepressant treatment and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels: mini review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28: 611-618, 2004.

#### G 健康危険情報

なし

#### H 論文・学会研究発表 (平成 18 年度分)

なし

#### I 知的財産権や特許等の出願・登録状況

なし

睡眠呼吸障害のスクリーニングと就労事故の発生に関する実態調査と  
その予防対策

分担研究責任者

鈴木 秀明：産業医科大学 耳鼻咽喉科学教授

# 1. 睡眠呼吸障害と労働災害事故との関連についての調査

## 2. 睡眠呼吸障害の一次スクリーニングに関する検討

研究報告者 鈴木秀明

共同研究者 北村拓朗、宇高 毅、橋田光一、坂部亜希子、  
産業医科大学 耳鼻咽喉科学講座

### 【研究要旨】

【目的】閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は就労年層に多くみられる疾患であり、健康増進・疾病予防、眠気による事故防止の両面に関わることから、職域でスクリーニング、早期発見・早期治療が行われることが望ましい。職域におけるOSASスクリーニングの普及には実施の効果に関する十分なエビデンスと簡便でかつ精度に優れた手法が必要である。本研究では睡眠呼吸障害と就労事故との関連を明らかにすること、および精度の高い一次スクリーニング手法作成を目的として調査研究を行った。

【方法】1) 就労者を対象とした大規模アンケート調査を行い、就業中の外傷経験に対する、習慣性いびき、睡眠中の呼吸停止の有無、日中の眠気の影響について検討した。2) 成人患者を対象とし、問診、肥満・高血圧の有無、セファロメトリーや咽頭視診の所見を用いたスクリーニング条件を設定し、精度に優れた条件について検討した。

【結果】1) 就業中の外傷に対する、睡眠中の呼吸停止のオッズ比は1.8であった。2) 診断精度の向上には問診のみでなく、肥満・高血圧の有無、さらにはセファロメトリーや咽頭視診の所見を加えることが有用であった。

【結論】OSASが就労事故に対する独立した危険因子であることが示唆され、労働者の安全衛生管理におけるOSAS対策の必要性を示す重要な知見であると考えられた。またOSAS一次スクリーニングにおいて必要とされることは、正常者を効率よく確実に篩い分けしていく手法であり、診断精度の向上には問診のみでなく、肥満・高血圧の有無、さらにはセファロメトリーや咽頭視診の所見を加えることが有用であると考えられた。

### A. 研究目的

閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は、睡眠中に繰り返される無呼吸と低酸素血症が主たる病態であるため、症状を自覚しにくく、未治療のまま放置されている潜在患者が多く存在することが問題とされている。OSASは就労年層の男性に多くみられる疾患であり、健康増進・疾病予防、眠気による事故防止の両面に関わることから、職域でスクリーニング、早期発見・早期治療が行われることが望ましい。OSASスクリーニングの普及には職域におけるスクリーニング実施の効果に関する十分なエビデンスと簡便でかつ精度に優れたスクリーニング手法の作成が必要である。以上の観点から、1) 睡眠呼吸障害と就労事故との関連性を明らかにすること、および2) 精度の高いOSASスクリーニング手法確立を目指すことを目的とし、調査研究を行った。

### B 研究方法

1) 福岡県内の大手自動車工場において成人男性2250名を対象とし、OSASに関連したアンケート調査を行った。さらに、健診データおよび就業中の外

傷記録を参照し、就業中の外傷経験に対するOSASの影響について検討を行った。

2) 産業医科大学耳鼻咽喉科にて睡眠呼吸障害の診断目的にて終夜睡眠ポリグラフ検査(polysomnography: PSG)を施行した症例を対象とし、①初診時の質問票から得た各自覚症状と睡眠ポリグラフ検査の結果から、OSASのスクリーニングに適した項目の組み合わせについて検討した。さらにスクリーニングの条件として各症状に肥満、高血圧を加えた場合の精度の変化について検討を行った。②成人男性でかつ側方頭部X線規格写真（セファロメトリー）の計測が可能であったものを対象とし、セファロメトリーパラメータ、咽頭視診のパラメータ、BMIについてAHIとの相関について検討した。③問診以外に、肥満、高血圧、セファロメトリーや咽頭視診による評価を加えた条件でのスクリーニング精度について検討した。



### C. 研究結果

1) 対象とした成人男性 2250 名のうち 2225 名から回答が得られ、回収率は 98.9%であった。そのうち、職員番号や氏名の記入漏れがなく、過去 1 年以内の定期健康診断結果が参照可能であった 2186 名 (97.2%) について検討を行った。就業中の外傷経験を目的変数とし、年齢、BMI、飲酒・喫煙の習慣、シフトワークの有無を説明変数として習慣性いびき、睡眠中の呼吸停止および日中の眠気の外傷経験に対する影響についてロジスティック解析を行った結果、睡眠中の呼吸停止についてのみ有意差が認められ、そのオッズ比は 1.8 であった。(表 1)

2) ①問診に「BMI 25 以上または高血圧症の既往歴を有するもの」を条件として加えた場合スクリーニング精度が高くなり、特に「I, II, IVのうち 2 つ以上満たす」条件が最も良好と考えられた(表 2)。

②AHI と相関性の高い項目は、舌骨低位の程度を表すMP-Hおよび軟口蓋、口蓋垂の長さを示すPNS-P, MMP, 口蓋扁桃肥大であった。セファロメトリー単独、咽頭視診単独、および双方を組み合わせたパラメータにBMIを加えたAHI予測式スクリーニング能力を比較した結果、咽頭視診単独よりも、セファロメトリー単独での診断能が高く、さらに両者を組み合わせた場合、診断能力が向上した(図 1-3)。

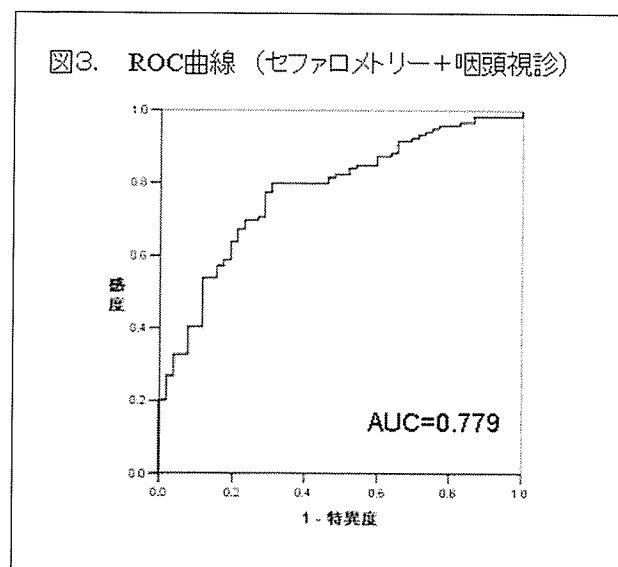
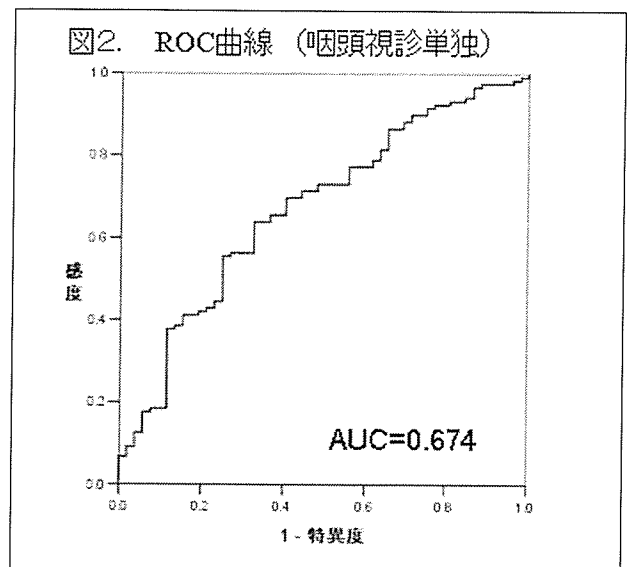
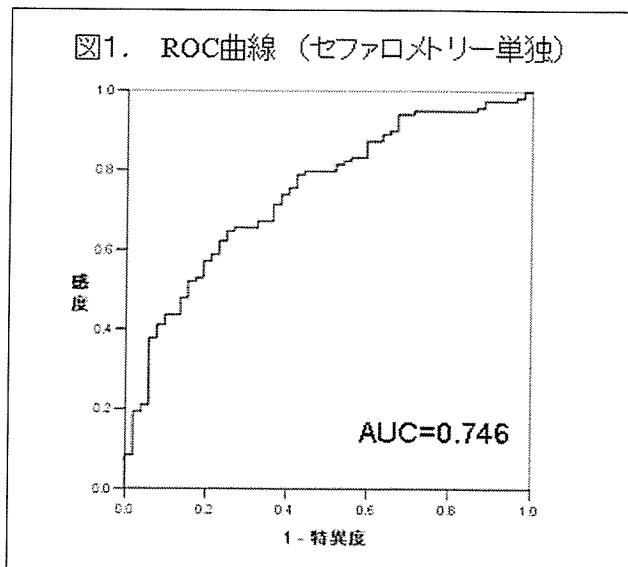
③セファロメトリー、咽頭視診を用いる場合、異常所見が 2 項目以上の所見があるか否かがスクリーニング陽性基準として妥当と考えられた。陰性尤度比(Likelihood ratio of negative test: LR NEG)は「I, II, III, IVのうち 2 つ以上満たす」という条件で 18.78 と最も高値であった(表 3)。

Habitual Snoring		Sleep Apnea		ESS $\geq$ 11	
Odds Ratio	95%CI	Odds Ratio	95%CI	Odds Ratio	95%CI
1.3	0.82-2.07	1.8	1.10-2.96	1.139	0.741-1.751

表 1. 就業中の外傷経験に対するロジスティック回帰分析結果

スクリーニング条件	Sensitivity	Specificity	PPV
I, IVを満たす	0.79	0.70	0.83
II, IVを満たす	0.65	0.80	0.86
III, IVを満たす	0.62	0.81	0.86
I, II, IVを満たす	0.65	0.80	0.86
I, III, IVを満たす	0.62	0.81	0.86
II, III, IVを満たす	0.51	0.82	0.85
I, II, IVのうち2つ以上満たす	0.90	0.62	0.82
I, III, IVのうち2つ以上満たす	0.91	0.51	0.78
II, III, IVのうち2つ以上満たす	0.87	0.54	0.78
I, II, III, IVのうち2つ以上満たす	0.98	0.42	0.76
I, II, III, IVのうち3つ以上満たす	0.79	0.71	0.84
I, II, III, IVすべて満たす	0.51	0.82	0.85

表 2. 自覚症状にカテゴリーIVを加えた各条件でのスクリーニング精度  
 カテゴリー I: 「習慣性いびきあり」または「睡眠中の呼吸停止あり」と判定されたもの  
 カテゴリー II: 「日中の眠気がある」と回答、または「ESS 11 点以上」であったもの  
 カテゴリー III: その他の症状の 5 項目うち 2 項目以上陽性であったもの  
 カテゴリー IV: BMI 25 以上または高血圧を有するもの  
 PPV: positive predictive value



スクリーニング条件	Sensitivity	Specificity	LR NEG
I, II, IIIのうち2つ以上満たす	0.91	0.75	8.11
I, II, IVのうち2つ以上満たす	0.91	0.54	6.40
I, II, III, IVのうち2つ以上満たす	0.97	0.42	16.78
I, II, III, IVのうち3つ以上満たす	0.72	0.83	2.99

表3. 自覚症状に身体情報を加えた各条件でのスクリーニング精度  
 I 「習慣性いびきあり」または「睡眠中の呼吸停止あり」と判定されたもの  
 II 「日中の眠気がある」と回答, または「ESS 11点以上」であったもの  
 III BMI 25以上または高血圧を有するもの  
 IV セファロメトリー, 咽頭視診での所見陽性  
 LR NEG: Likelihood ratio of negative test 陰性尤度比

## D. 考察

1) 本研究の結果、OSAS が就労中の外傷経験に対する独立した危険因子であることが示唆された。就労事故と OSAS の関連性に関しては交通事故と比べ、エビデンスが極めて乏しいのが実状である。そのため就労中のアクシデントやインシデントの原因分析における OSAS の除外診断もほとんどなされていない。今回の調査で、睡眠中の呼吸停止を指摘されている労働者は、就業中の外傷を経験する危険性が高いことが示唆された。この結果は、運転業務のみならず、一般労働者の安全衛生管理における OSAS 対策の必要性を示す重要な知見と考えられる。

2) OSAS の有病率の高さ、好発年齢、性差、心血管系合併症、眠気由来する事故の危険性などを考慮すると、OSAS は労働者の安全衛生管理とも密接に関連した疾患であり、産業医療現場においても重要視すべき疾患のひとつである。OSAS スクリーニングが広く普及するためには、一次スクリーニング（問診や簡単な身体検査）が効率よく行われる必要があり、その精度も軽視できない。一次スクリーニングの精度として必要とされることは、極力偽陰性者が少ないこと（感度が高いこと）であるが、二次スクリーニングのコストと時間を考慮すると、高い感度が維持されつつ特異度も高いことが必要と考えられる。本研究ではこのような観点から、まず、問診を中心としたスクリーニング手法について検討を行った。その結果、自覚症状に肥満または高血圧を加えた条件が診断精度として最も良好と考えられた。

また、日本人の病態に沿った OSAS スクリーニング法の確立にあたっては、肥満、高血圧だけでなく、顔面の骨格や咽頭の形態についてもパラメータとして加える必要があると考えられたため、セファロメトリーと咽頭視診によるスクリーニング能の検討を行った結果、両者を組み合わせ、上気道形態を3次元的に評価することで OSAS の診断精度が向上した。

さらに、

- I 「習慣性いびきあり」または「睡眠中の呼吸停止あり」と判定されたもの
- II 「日中の眠気がある」と回答、または「ESS 11 点以上」であったもの
- III BMI 25 以上または高血圧を有するもの
- IV セファロメトリー、咽頭視診での所見陽性

以上4項目を組み合わせ、スクリーニング基準を設定し精度を検討した結果、陰性尤度比 (Likelihood ratio of negative test: LR NEG) I, II, III, IV のうち2つ以上満たす」という条件で陰性尤度比が18.78と

最も高値であり、一次スクリーニングの手法として最も優れた条件と考えられた。

簡易診断装置やパルスオキシメータによる比較的簡便な二次的在宅検査が定着しつつある現在、OSAS 一次スクリーニングにおいて必要とされることは、正常者を効率よく確実に篩い分けしていく手法である。診断精度の向上には問診のみでなく、肥満・高血圧の有無、さらにはセファロメトリーや咽頭視診の所見を加えることが有用であると結論された。

## E. 結論

1) 就業中の外傷に対する、睡眠中の呼吸停止のオッズ比は1.8であり、睡眠呼吸障害が労働災害事故の危険因子であることが示唆された。労働者の健康管理において、睡眠呼吸障害の早期発見・早期治療は、労働災害防止の観点からも重要であると考えられた。

2) OSAS 一次スクリーニングにおいて必要とされることは、正常者を効率よく確実に篩い分けしていく手法であり、問診のみでなく肥満・高血圧の有無、さらにはセファロメトリーや咽頭視診の所見を加えることが有用であると考えられた。

## F. 参考文献

特になし

## G. 健康危険情報

特になし

## H. 論文・学会研究発表

平成16年度

(論文)

1. Abe H, Kitamura T, Oginosawa Y, Nakashima Y Alleviation of central sleep apnea by ventricular pacing in a patient with an implanted cardioverter defibrillator. PACE, Pacing Clin Electrophysiol. 2004 Oct; 27(10):1447-8.

2. 北村拓朗, 吉田雅文, 森本泰夫, 成井浩司, 津田徹, 菊地 央, 鈴木秀明: 睡眠時無呼吸症候群に関する産業医の意識調査. 日耳鼻 2005; 108:20-26 (学会発表)

1. 北村拓朗睡眠時無呼吸症候群の最近の話題～疫学的調査を中心に～第17回北九州臨床不整脈研究会 2004年4月

2. 北村拓朗, 坂部亜希子, 鈴木秀明, 安部治彦 ペースメーカー患者における睡眠呼吸障害の発生頻度とペースメーカー治療の効果 第17回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会 2004年9月

3. 北村拓朗、川波由紀子

睡眠呼吸障害診療に対する産業医大の現況  
第1回 北九州下関睡眠呼吸障害研究会  
2004年10月

平成17年度

(論文)

1. 安部治彦・北村拓朗・竹政啓子・白石隆吉・荒木優・村里嘉信・中島康秀ペースメーカー患者における睡眠呼吸障害の発生頻度とペーシング治療の効果心臓 (0586-4488)37巻 Suppl.2号 Page11-13(2005.05)
2. 鈴木秀明・上田成久・北村拓朗  
アレルギー性副鼻腔炎の概念と治療方針  
JOHNS 22:49-53 2006

(学会発表)

1. 北村拓朗、宇高毅、橋田光一、坂部亜希子、鈴木秀明精度の高いSAS一次スクリーニング手法に関する検討第18回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会 2005年9月
2. 北村拓朗、坂部亜希子、鈴木秀明精度の高いSAS一次スクリーニング手法に関する検討第18回産業医科大学大会 2005年10月
3. 北村拓朗、坂部亜希子、大淵豊明、橋田光一、清水隆、永谷群司、鈴木秀明睡眠呼吸障害の眠気に対する鼻閉の影響について第140回日本耳鼻咽喉科学会福岡県地方部会・学術講演会 2005年12月
4. 北村拓朗、坂部亜希子、鈴木秀明睡眠呼吸障害の眠気に対する鼻閉の影響について第31回睡眠呼吸障害研究会 2006年2月

平成18年度

(論文)

1. 北村拓朗・宇高毅・橋田光一・坂部亜希子・鈴木秀明：精度の高いOSAS一次スクリーニング手法作成に関する検討 口咽科 18: 349-356 2006
2. 北村拓朗・宮崎 総一郎： V. ライマリケアにおけるSASへの対応 1. 問診・診断 a) SAS 疑い例に対する問診のあり方 Prog.Med. 26: 2633-2638 2006
3. Udaka, T., Suzuki, H., Kitamura, T., Shiomori, T., Hiraki, N., Fujimura, T., Ueda, N.: Relationships Among Nasal Obstruction, Daytime Sleepiness, and Quality of Life Laryngoscope 116(12) 2129-2132

(学会発表)

1. 北村拓朗、坂部亜希子、鈴木秀明睡眠呼吸障害患者における扁桃摘出術後のセファログラムの変化について第19回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会 2006年9月(東京)
2. Kitamura, T. Effective Primary Screening of Obstructive Sleep Apnea Syndrome The 4th Sleep Respiration Forum in Seoul combined with Asian Sleep Society Meeting 2006年9月
3. 北村拓朗いびきと睡眠時呼吸障害 - 診断と治療のポイント - 1. 検査第20回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会 2006年11月
4. 北村拓朗、坂部亜希子、鈴木秀明睡眠呼吸障害患者における扁桃摘前後のセファログラム変化について第3回北九州下関睡眠呼吸障害研究会 2006年11月
5. 北村拓朗、坂部亜希子、鈴木秀明口蓋扁桃摘出術後のセファログラムの変化と治療効果との関連について第38回睡眠呼吸障害研究会 2007年2月

I. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 睡眠呼吸障害と就労事故との関連についての実態調査

研究報告者 北村 拓朗<sup>1)</sup>

共同研究者 宇高 毅<sup>1)</sup>, 橋田 光一<sup>1)</sup>, 坂部亜希子<sup>1)</sup>, 鈴木 秀明<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 産業医科大学 耳鼻咽喉科学講座

### 【研究要旨】

#### 【目的】

睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome: SAS）は、労働の中心である中高年の男性に多くみられる疾患である。また生活習慣病や交通事故の危険因子となりうることから、職場での健診時にスクリーニングが行われることが理想的である。しかし産業医療現場でこの疾患に対し、積極的な取り組みが行われていることは少ない。今回我々は職場の健康管理における SAS の重要性を明らかにすることを目的とし、工場労働者に対しアンケート調査を行い、労働者における SAS の影響、特に就労事故の発生への関与について検討を行った。

#### 【方法】

福岡県下の大手自動車工場に勤務する成人男性労働者 2250 名を対象とし、習慣性いびきや睡眠中の呼吸停止の有無、日中の眠気（Epworth Sleepiness Scale）などに関するアンケート調査を行った。対象者を過去 5 年間の就業中の外傷経験の有無で 2 群に分類し、アンケート結果、定期健康診断結果などについて比較を行った。さらにロジスティック回帰分析を用い、就業中の外傷経験に対する、習慣性いびき、睡眠中の呼吸停止の有無、日中の眠気の影響について検討を行った。

#### 【結果】

習慣性いびき群は全体の 27.2%、睡眠中の呼吸停止がある群は 16.3%であった。就業中の外傷に対する、睡眠中の呼吸停止のオッズ比は 1.8 であり、SAS が労働災害事故の危険因子であることが示唆された。

#### 【結論】

SAS の主な臨床症状である日中傾眠は、労働の中心である中年男性において労働能力の低下を引き起こし、労働災害の一因となり得ることが示唆された。職場の健康管理において SAS の早期発見・早期治療は、生活習慣病等の疾病予防だけでなく、労働災害防止の観点からも重要であると考えられた。

### A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome: SAS）は、睡眠中に繰り返される無呼吸と低酸素血症が主たる病態であるため、症状を自覚しにくく、未治療のまま放置されている潜在患者が多く存在することが問題とされている。平成 15 年 2 月に起きた「新幹線居眠り運転」の原因が SAS であったことを受けて、国土交通省は SAS に対するマニュアルおよび全国医療機関リストを作成し、各交通機関に送付するとともに、運転業務における SAS 診療の必要性を通達した<sup>1),2)</sup>。このような社会的情勢に加え、SAS は就労年層の男性に多い疾患であることから、職場でスクリーニングが行われ、早期発見と治療が行われることが望まれている<sup>3),4)</sup>。しかしながら、多くの産業医が SAS に関心を持っているにもかかわらず、一部の職種を除いて SAS に対する対策は十分行われていないのが実状である<sup>5)</sup>。その理由として、自動車以外の運転業務や危険作業などに発生する就労事故と SAS の因果関係が明らかでないことが挙げられる。そこで本研究では SAS と就労事

故の関係を明らかにすることを目的とし、アンケート調査を行った。

### B. 研究方法

（アンケート調査）

アンケート調査は、福岡県内の大手自動車工場において行った。調査に当たっては事前に、所属産業医および安全衛生管理者本研究の主旨を説明し、安全衛生管理会議を経て、企業からの協力の了承を得た。対象は同工場に 5 年以上継続勤務しているブルーカラーの成人男性 2250 名である。アンケートには研究の主旨を付記し、インフォームドコンセントを得た。2225 名から回答が得られ、回収率は 98.9%であった。そのうち、職員番号や氏名の記入漏れがなく、過去 1 年以内の定期健康診断結果が参照可能であった 2186 名 (97.2%) について検討を行った。

アンケートの項目は、いびきの頻度と程度、睡眠中の呼吸停止の指摘の頻度、喫煙の習慣、飲酒の習慣、昼間の眠気の程度である。いびきの頻度と程度については、1=ほとんどかかない、2=ときどきかくが

激しくない, 3= 毎日かくが激しくない, 4= 毎日激しいいびきをかく, の4段階でたずね, このうち, 「毎日かくが激しくない」, または「毎日激しいいびきをかく」と答えたものを「習慣性いびきあり」と判定し, それ以外を「習慣性いびきなし」と判定した. 睡眠中の呼吸停止の指摘の頻度については, 1= ない, 2 = たまにある, 3= よくある, の3段階でたずね, このうち, 「たまにある」または「よくある」と答えたものを「睡眠中の呼吸停止あり」と判定し, それ以外を「睡眠中の呼吸停止なし」と判定した. 日中の眠気については, Epworth Sleepiness Scale(ESS) 日本語版を用い, 24点満点のうち11点以上を「日中の眠気あり」と判定した.

(健康診断結果)

工場内の診療所で行われた過去1年以内の定期健康診断の結果から, 対象者の身体情報(年齢, 身長, 体重, BMI)についてのデータを得た.

(就業中の外傷記録)

工場内の診療所の受診記録およびアクシデントレポートを元に, 対象者の中で過去5年間の勤務時間内に工場内で何らかの外傷を負った経験のあるもの抽出した. 外傷の内容, 受傷状況などを検討し, 明らかに本人の不注意によらない外傷(落下物や飛来物による外傷)は除外した. 外傷には, 骨折・靭帯損傷・打撲・脱臼・擦過傷・切創・裂創・挫創が含まれた. 対象者を就業中の外傷経験の有無で2群に分類し, アンケート結果, 定期健康診断結果について比較を行った. さらに就業中の外傷経験に対する, 習慣性いびき, 睡眠中の呼吸停止の有無, 日中の眠気の有無の影響について検討を行った.

(統計解析)

統計解析には Stat View 5.0 software package (SAS Institute Inc, Cary, NC) を用いた. 2群間の比較は学生t検定, およびカイ二乗検定を用いて行った. さらに就業中の外傷経験に対する, 習慣性いびき, 睡眠中の呼吸停止, 日中の眠気の影響についての検討にはロジスティック回帰分析を用いた.

### C. 研究結果

2186名のうち「習慣性いびきあり」と判定されたものは593名(27.2%)で, 「睡眠中の呼吸停止あり」と判定されたものは356名(16.3%)であった. また過去5年間に就業中の外傷を経験した者は, 99名(4.53%)であった. そのうち2回以上の外傷経験を有するものが2名で, 休業を要する外傷経験者は7名であった. 外傷の内容については, 四肢の切創・裂創・挫創が35名と最多であった.(表1)

表2に就業中の外傷経験者群と非経験者群の特徴

	頭部	顔面	体幹	四肢	total
骨折	1 (1)	0 (0)	2 (2)	11 (2)	14 (5)
靭帯損傷・脱臼	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (0)	11 (0)
打撲・擦過傷	3 (0)	5 (0)	3 (0)	13 (0)	24 (0)
切創・裂創・挫創	2 (1)	12 (0)	1 (0)	35 (1)	50 (2)
total	6 (2)	17 (0)	6 (2)	70 (3)	99 (7)

表1. 就業中の外傷の内訳  
( )内は休業を要した外傷の数

	Traumatic injury during work		P value
	(+) n=99	(-) n=2087	
Age	38.2 ± 9.2	42.0 ± 8.3	< 0.001
BMI	22.6 ± 2.9	22.7 ± 3.3	0.99
Alcohol dependence	50.50%	56.80%	0.21
Smokers	57.60%	65.80%	0.09
Shift work	91.90%	88.90%	0.34
Habitual Snoring	31.30%	26.90%	0.34
Sleep Apnea	24.20%	15.90%	< 0.05
ESS score	9.0 ± 4.5	8.9 ± 4.2	0.8
ESS ≥ 11	39.40%	33.50%	0.23

表2 就業中の外傷経験者群と非経験者群の特徴の比較

の比較を示した. 平均年齢は就業中の外傷経験者群で有意に低かった. 一方BMIの平均値, 飲酒・喫煙者の割合, シフトワーカーの割合については統計学的な差は見られなかった. ESSが11以上で日中の眠気ありと判定された者の割合は就業中の外傷経験者群で多い傾向あったが, 統計学的に有意な差は認めず, ESSの平均値にも差は認められなかった. 習慣性いびきの割合については就業中の外傷経験者群と非経験者群で差はなかったが, 睡眠中の呼吸停止の割合については就業中の外傷経験者群が有意に高かった.

就業中の外傷経験を目的変数とし, 年齢, BMI, 飲酒・喫煙の習慣, シフトワークの有無を説明変数として習慣性いびき, 睡眠中の呼吸停止および日中の眠気の外傷経験に対する影響についてロジスティック解析を行った結果, 睡眠中の呼吸停止についてのみ有意差が認められ, そのオッズ比は1.8であった.(表3)

Habitual Snoring		Sleep Apnea		ESS $\geq$ 11	
Odds Ratio	95%CI	Odds Ratio	95%CI	Odds Ratio	95%CI
1.3	0.82-2.07	1.8	1.10-2.96	1.139	0.741-1.751

表 3. 就業中の外傷経験に対するロジスティック回帰分析結果

#### D. 考 察

本研究の結果、SAS が就労中の外傷経験に対する独立した危険因子であることが示唆された。本邦において、SAS と就労事故との関連についての調査報告はこれまでなく、労働者の安全衛生管理における SAS 対策の必要性を示す重要な知見であると考えられる。我が国の SAS の有病率は男性で 3.28%、女性で 0.5%<sup>6)</sup> であり、特に 40、50 代の中高年層の男性に多いと報告されている。欧米と比し肥満者の割合が少ないにもかかわらず、我が国の有病率が欧米並みであるのは、アジア系人種の特有な顔面形態が原因であると考えられている。SAS は、さまざまな疾患の危険因子であることが知られており、特に高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害、不整脈などの心血管系疾患との関連が近年の欧米を中心とした大規模調査によって、明らかにされている<sup>7-9)</sup>。また、無呼吸によって生じる頻回な覚醒反応は、日中傾眠を引き起こし、作業能力の低下<sup>10),11)</sup>や交通事故<sup>12)-14)</sup>の原因になることも知られている。このように、有病率の高さ、好発年齢、性差、心血管系合併症、眠気に由来する事故の危険性などを考慮すると、SAS は労働者の安全衛生管理とも密接に関連した疾患であり、産業医療現場においても重要視すべき疾患のひとつであるといえる。我が国では、2003 年 2 月に起きた「新幹線居眠り運転」の原因が SAS であったことが社会的問題として大きく取り上げられ、職場の安全衛生という観点から「睡眠時無呼吸症候群」という病名が一般に広まった。これに対し国土交通省は SAS に対する対応マニュアルを作成し、各交通機関に配布を行うという緊急対策をとっており<sup>12)</sup>、運輸業、とくに鉄道会社では、安全対策の一環として運転業務者に対し SAS 対策が行われるようになってきている<sup>15)</sup>。我々が産業医学推進研究会に所属する産業医に行った SAS に関する意識調査の結果<sup>5)</sup>では、94.1%が「産業医業務の一つとして SAS への取り組みの必要性を感じている」と答えている。必要と感じる観点として、「居眠り事故や労働災害などのリスクマネジメント」を挙げる回答が最も多く、SAS が企業の安全管理の面からも注目されていることが明らかとなった。しかし、その一方で多く

の産業医が実際の取り組みを行っていないとも答えており、その理由として「企業の安全管理において SAS 対策を行う必要性に関するエビデンスが少ないこと」が大きな要因であった。すなわち、SAS と就労事故との因果関係が明らかでないことを指摘している。実際に、就労事故と SAS の関連性に対する調査報告は海外からの 2 文献<sup>16),17)</sup>があるのみで、交通事故と SAS との関連性と比べ、エビデンスが極めて乏しいのが実状である。そのため就労中のアクシデントやインシデントの原因分析における SAS の除外診断もほとんどなされていない。今回の調査で、睡眠中の呼吸停止を指摘されている労働者は、就業中の外傷を経験する危険性が高いことが示唆された。この結果は、運転業務以外の作業においても安全管理の面から SAS 対策を行う必要があることを示しており、運輸業以外の一般企業での SAS 対策実施へのエビデンスになりうると考えられる。

本研究では自動車工場の成人男性ブルーワーカーを対象を限定して調査を行った。一般的に自動車工場では、オートメーション化が進み、安全管理も徹底されている。しかし、その行程における作業内容、作業環境は多様であり、危険作業も多く含まれる。よって本研究の結果は、他の安全管理が必要とされる業種においても反映可能と推察される。また、アンケートの回収率が 98.9% と高く、信頼性の高いデータ収集が行われたと考えられる。全対象者のうち習慣性いびきと睡眠中の呼吸停止の指摘を認めるものの割合はそれぞれ 27.1%、16.3% と高値であり、成人男性労働者層では潜在的な SAS 患者が非常に多いことが示唆された。とくに睡眠中の呼吸停止は SAS を疑う最も重要な問診項目であることから、SAS が疑われる就労者に対する十分な健康管理は、労働災害防止の観点からも重要であると考えられた。しかしながら、いびきや睡眠中の呼吸停止は本人が自覚しにくい症状であるため、問診のみの調査では多くの偽陰性者が生じる可能性がある。今後、産業医療現場におけるリスクマネジメントの一環として SAS 対策の実施が普及するためには、簡便でかつ効率的なスクリーニング法の確立が望まれ、また疾病管理を行うべき検査基準やその対処方法が明確にされる必要があり、業種によっては就業制限、配置転換に関する指針も必要となると考えられる。

#### E. 結 語

- 1) 自動車工場の男性労働者 2250 名に対し、睡眠呼吸障害に関するアンケート調査を行った。
- 2) 就業中の外傷に対する、睡眠中の呼吸停止のオッズ比は 1.8 であり、睡眠呼吸障害が労働災

害事故の危険因子であることが示唆された。

- 3) 労働者の健康管理において、睡眠呼吸障害の早期発見・早期治療は、労働災害防止の観点からも重要であると考えられた。

## F. 参考文献

- 1 岩田剛和：【睡眠時無呼吸症候群と安全対策】 睡眠時無呼吸症候群に対する国土交通省の対応．労働の科学 2003; 58: 453-459.
- 2 佐々木司：【睡眠時無呼吸症候群と安全対策】 安全を踏まえた睡眠時無呼吸症候群対策の方向性．労働の科学 2003; 58: 465-471.
- 3 成井浩司：労働災害と社会的問題について．日職災医誌 2003; 51: 257-261.
- 4 津田徹，森槌康貴，増井太朗，成田直子，阿部美佳，他：健康診断から地域の医療機関への連携・社会的資源の活用．日職災医誌 2003; 51: 262-265.
- 5 北村拓朗，吉田雅文，森本泰夫，成井浩司，津田 徹菊地 央，鈴木秀明：睡眠時無呼吸症候群に関する産業医の意識調査．日耳鼻 2005; 108:20-26
- 6 粥川裕平，岡田保：閉塞性睡眠時無呼吸症候群の有病率と性差，年齢差．治療学 1996; 30: 179-182.
- 7 Leung RS, Bradley TD: Sleep apnea and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2147-2165.
- 8 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, et al: Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000; 283: 1829-1836.
- 9 Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, et al: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 19-25.
- 10 Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C: Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. Chest 1996; 110: 659-663.
- 11 George CF, Boudreau AC, Smiley A: Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 175-181.
- 12 Aldrich MS: Automobile accidents in patients with sleep disorders. Sleep 1989; 12: 487-494.
- 13 Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM: Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 337-340.

14 井上雄一，坂本泉，高田耕吉：【昼間の眠気と過眠症】 居眠り運転と睡眠時無呼吸症候群．臨精医 1998; 27: 137-147.

15 新島邦行，指原俊介，森本泰夫：鉄道会社における睡眠時無呼吸症候群対策の現状と課題．日呼管誌 2004; 13: 450-453.

16 Ulfberg J, Carter N, Edling C: Sleep-disordered breathing and occupational accidents. Scand J Work Environ Health 2000; 26: 237-242.

17 Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C: Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2031-2035.

## G. 健康危険情報

特になし

## H. 論文・学会研究発表

北村拓朗，吉田雅文，森本泰夫，成井浩司，津田 徹菊地 央，鈴木秀明：睡眠時無呼吸症候群に関する産業医の意識調査．日耳鼻 2005; 108:20-26

## I. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



## 精度の高いSAS一次スクリーニング手法作成に関する研究

研究報告者 北村 拓朗<sup>1)</sup>

共同研究者 宇高 毅<sup>1)</sup>, 橋田 光一<sup>1)</sup>, 坂部亜希子<sup>1)</sup>, 鈴木 秀明<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 産業医科大学 耳鼻咽喉科学講座

### 【研究要旨】

#### 【目的】

精度の高い睡眠時無呼吸症候群（SAS）一次スクリーニングの手法作成を目的とし、SAS疑いにて受診した患者の自覚症状や身体情報と睡眠検査の結果を比較検討した。

#### 【方法】

成人患者234名について、自覚症状の細項目を3カテゴリー（Ⅰ「習慣性いびきあり」または「睡眠中の呼吸停止あり」と判定されたもの、Ⅱ「日中の眠気がある」と回答、または「ESS11点以上」であったもの、Ⅲその他の症状の5項目うち2項目以上陽性であったもの）に分類し、SASのスクリーニングに適した条件について検討した。さらに自覚症状以外のカテゴリーとしてⅣ「BMI 25以上または高血圧を有するもの」を条件に加えた場合の精度の変化について検討を行った。

#### 【結果】

自覚症状のみでスクリーニングを行う際には、幅広く設問を設定し絞り込みを行う条件の精度が高かった。自覚症状に肥満、高血圧の項目を加えることによって、スクリーニング精度が高くなる傾向があった。

#### 【結論】

スクリーニングの精度としては、「Ⅰ、Ⅱ、Ⅲのうち2つ以上満たす」条件が最も良好と考えられた。SASの一次スクリーニングにおいては、自覚症状だけでなく、健診で得られる他の身体情報についても項目に加える必要がある。

### A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome : SAS）は、睡眠中に繰り返される無呼吸と低酸素血症が主たる病態であるため、症状を自覚しにくく、未治療のまま放置されている潜在患者が多く存在することが問題とされている。SASは就労年層の男性に多くみられる疾患であり、健康増進・疾病予防、眠気による事故防止の両面に関わることから、職域でスクリーニング、早期発見・早期治療が行われることが望まれている。職域でのスクリーニングにおいては、費用対効果、時間対効果に優れた手法が必要とされる。つまり、二次、三次の精密検査にかかる費用や、労務時間の損失の面から、問診や簡単な身体測定のみで行われる一次スクリーニングが効率よく行われることが重要となる。そこで本研究では、精度の高いSAS一次スクリーニングの手法作成を目的とし、SAS疑いにて受診した患者の自覚症状や身体情報と睡眠検査の結果を比較検討した。

### B. 研究方法

産業医科大学耳鼻咽喉科にて、平成14年8月から平成16年11月までの間に終夜睡眠ポリグラフ検査を受けた成人の連続患者234名（男性186名、女性48名、平均年齢51.5 ± 15.5歳）を対象とした。初

診時の質問票から得た各自覚症状と睡眠ポリグラフ検査の結果から、SASのスクリーニングに適した項目の組み合わせについて検討した。さらにスクリーニングの条件として各症状に肥満、高血圧を加えた場合の精度の変化について検討を行った。なお本検討で用いたスクリーニングの各項目の選択については、アメリカ睡眠医学協会（AASM）の提唱する閉塞型睡眠時無呼吸症候群の診断基準<sup>1)</sup>および、ベルリン質問票<sup>2)</sup>を参考とした。

#### 【質問票から得た自覚症状の項目】

SASに伴う臨床症状については、いびき・睡眠中の呼吸停止、日中の眠気、その他の症状の3項目に分類し、それぞれに細項目を設定した。

#### 1) いびき、睡眠中の呼吸停止に関する細項目

①いびきの頻度と程度については、1=ほとんどかかない、2=ときどきかかすが激しくない、3=毎日かかすが激しくない、4=毎日激しいいびきをかく、の4段階でたずね、このうち、「毎日かかすが激しくない」、または「毎日激しいいびきをかく」と答えたものを「習慣性いびきあり」と判定し、それ以外を「習慣性いびきなし」と判定した。②睡眠中の呼吸停止の指摘の頻度については、1=ない、2=たまにある、3=よくある、の3段階でたずね、このうち、「たまにあ

る」または「よくある」と答えたものを「睡眠中の呼吸停止あり」と判定し、それ以外を「睡眠中の呼吸停止なし」と判定した。また、いびき、睡眠中の呼吸停止に関して、無回答あるいは「わからない」と記入があったものは、実際のスクリーニングにおいても陽性者として検出されないことから、本検討では「なし」の群として判定した。

#### 2) 日中の眠気についての細項目

日中の眠気の評価には①「日中の強い眠気を感じますか」との単独の項目と、② Epworth sleepiness scale (ESS)<sup>3)</sup>の日本語版を用いた。ESSは24点満点のうち11点以上であったものを陽性と判定した。

#### 3) その他のSASに伴う症状についての細項目

AASMの診断基準を参考に、以下の5つの症状の有無について質問した。①睡眠中の窒息感やあえぎ呼吸、②睡眠中の頻回の完全覚醒、③熟眠感の欠如、④日中の倦怠感、⑤集中力の欠如

#### 【自覚症状以外の項目】

一般健診にて得られる身体情報のうち、とくにSASとの強い関連性が報告されている①肥満と②高血圧の有無をスクリーニング項目として加え検討した。肥満の有無については、日本肥満学会の基準 (Body mass index : BMI 25以上) を用い、高血圧の有無については収縮期血圧150以上または拡張期血圧90以上、もしくは降圧剤の内服の有無をもって判定した。

#### 【精度の高いスクリーニング項目、およびその組み合わせについての検討】

自覚症状の細項目を以下の3条件にまとめ、各カテゴリー単独、あるいは各カテゴリーを組み合わせたスクリーニング条件を設定し、各条件でSAS高リスク群の判定を行った場合の診断精度について検討を行った。

(カテゴリー)

- I・「習慣性いびきあり」または「睡眠中の呼吸停止あり」と判定されたもの
- II・「日中の眠気がある」と回答、または「ESS 11点以上」であったもの
- III・その他の症状の5項目うち2項目以上陽性であったもの

AASMの重症度基準での中等症以上にあたる、無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI)15以上をカットオフ値とした場合の、感度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、陽性反応適中度 (positive predictive value : PPV) を用いて検討した。さらに、

4番目のカテゴリーとして、

IV・BMI25以上または高血圧を有するものをスクリーニングに加えた場合の診断精度について、同様な検討を行った。

2群間の比較にはカイ2乗検定を用いた。

### C. 研究結果

対象とした234名のBMIの平均は $26.2 \pm 4.8$ 、ESSの平均は $9.8 \pm 5.2$ 、AHIの平均は $29.0 \pm 21.8$ であった。またAHIが15以上で中等症以上のSASと診断されたものは153名(65.4%)であった。

AHI  $\geq 15$  をカットオフ値とした場合の、各スクリーニング細項目の陽性率の比較を図1に示した。AHI  $\geq 15$  の群とAHI  $< 15$  の群で統計学的に有意差を認めた細項目は、習慣性いびき、睡眠中の呼吸停止、日中の強い眠気、ESS  $\geq 11$ 、睡眠中の窒息感やあえぎ呼吸、睡眠中の頻回の完全覚醒、熟眠感の欠如、BMI  $\geq 25$ 、高血圧の既往であった。日中の倦怠感、集中力の欠如の2項目では2群間の差は認められなかった。

表1に自覚症状の細項目からまとめた3カテゴリーのスクリーニング精度 (感度、特異度、陽性反応適中度) を、単独または複数を組み合わせた各条件について示した。すべての条件で感度、特異度ともに0.8を上回る条件はなかった。最も感度の高い条件はカテゴリーI単独の場合で、0.98であったが、特異度は0.25と最も低値であった。最も特異度が高い条件は、「I、II、IIIすべて満たす」の0.65であった。「I、II、IIIのうち2つ以上満たす」を条件とした場合、感度0.93/特異度0.57と比較的高い数値を示し、PPVも0.80と最も高かった。全体的に見て、自覚症状のみでのスクリーニング精度は、感度は高値なのに対し、感度は低い値を示す傾向があった。

表2に4番目のカテゴリー「BMI 25以上または高血圧症の既往歴を有するもの」を条件として加えた場合の、スクリーニング精度を示す。条件IVを加えることにより、全体的に診断精度、特に感度、PPVが向上したものの、感度、特異度ともに0.8を上回る条件はなかった。感度が0.9以上であったのは、「I、II、IVのうち2つ以上満たす」「I、III、IVのうち2つ以上満たす」「I、II、III、IVのうち2つ以上満たす」の3条件で、その中で最も特異度が高かったのは「I、II、IVのうち2つ以上満たす」の0.62で、この条件はPPVも0.82と比較的高い値を示した。

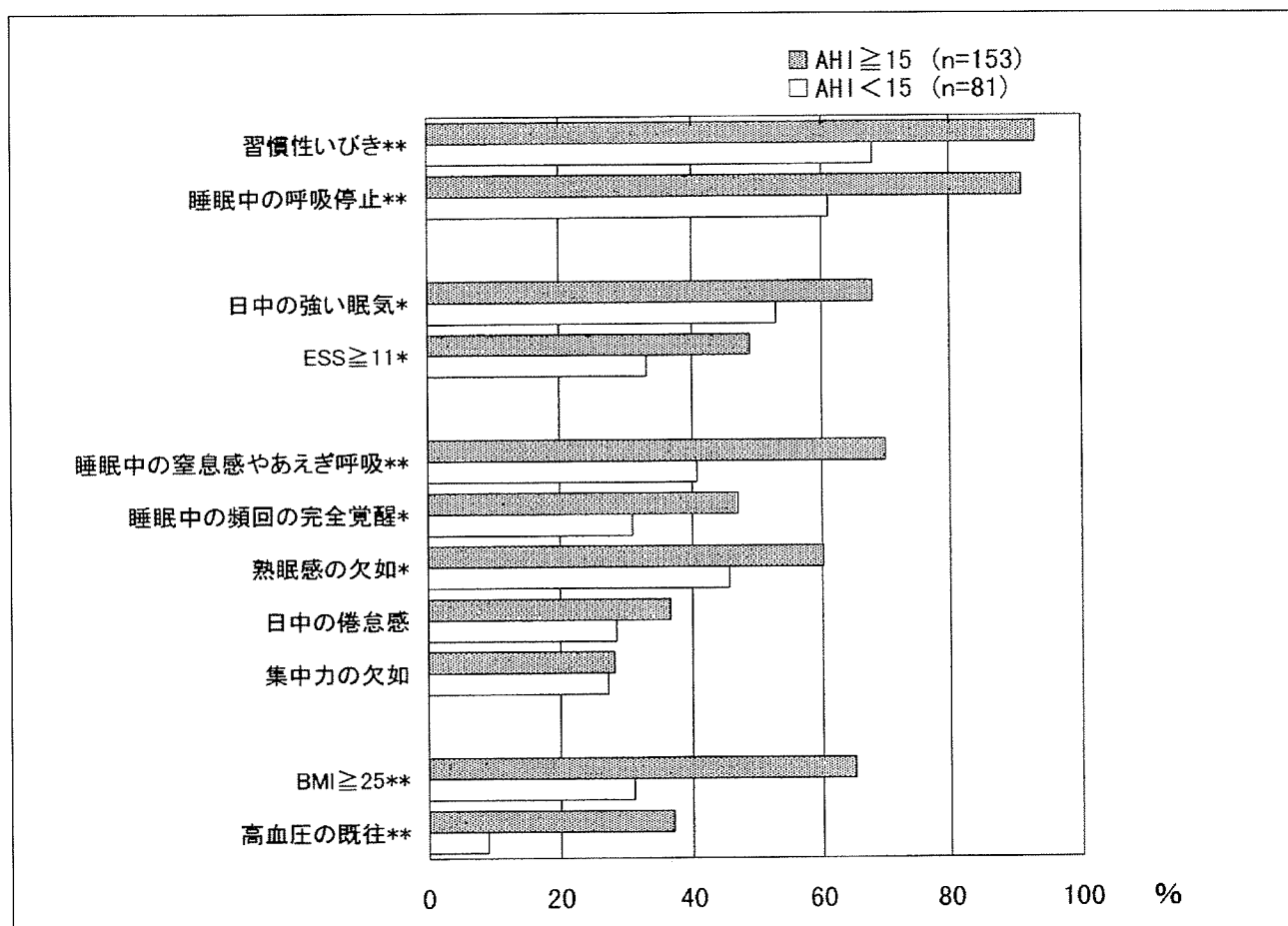


図1. AHI ≥ 15 をカットオフ値とした場合の、各スクリーニング細項目の陽性率の比較

スクリーニング条件	Sensitivity	Specificity	PPV
I を満たす	0.98	0.25	0.71
II を満たす	0.83	0.37	0.72
III を満たす	0.86	0.52	0.75
I, II を満たす	0.84	0.53	0.77
I, III を満たす	0.75	0.62	0.78
II, III を満たす	0.63	0.58	0.74
I, II, IIIのうち 2つ以上満たす	0.93	0.57	0.8
I, II, IIIすべて満たす	0.63	0.69	0.78

表1.

自覚症状の細項目からまとめた3カテゴリーのスクリーニング精度

カテゴリーI: 「習慣性いびきあり」または「睡眠中の呼吸停止あり」と判定されたもの

カテゴリーII: 「日中の眠気がある」と回答、または「ESS 11点以上」であったもの

カテゴリーIII: その他の症状の5項目うち2項目以上陽性であったもの

PPV: positive predictive value

スクリーニング条件	Sensitivity	Specificity	PPV
I, IV を満たす	0.79	0.7	0.83
II, IV を満たす	0.65	0.8	0.86
III, IV を満たす	0.62	0.81	0.86
I, II, IV を満たす	0.65	0.8	0.86
I, III, IV を満たす	0.62	0.81	0.86
II, III, IV を満たす	0.51	0.82	0.85
I, II, IVのうち 2つ以上満たす	0.9	0.62	0.82
I, III, IVのうち 2つ以上満たす	0.91	0.51	0.78
II, III, IVのうち 2つ以上満たす	0.87	0.54	0.78
I, II, III, IVのうち 2つ以上満たす	0.98	0.42	0.76
I, II, III, IVのうち 3つ以上満たす	0.79	0.71	0.84
I, II, III, IV すべて満たす	0.51	0.82	0.85

表2.

自覚症状にカテゴリーIVを加えた各条件でのスクリーニング精度

カテゴリーIV: BMI25以上または高血圧を有するもの

## D. 考 察

SASの有病率の高さ、好発年齢、性差、心血管系合併症、眠気に由来する事故の危険性などを考慮すると、SASは労働者の安全衛生管理とも密接に関連した疾患であり、産業医療現場においても重要視すべき疾患のひとつである。我が国では、国土交通省からSAS対策の通達が行われ、運輸業を中心にスクリーニングが行われはじめている<sup>4)5)</sup>ものの、運輸業以外の多くの業種においては、いまだ明確なSAS対策の指針が示されておらず、十分な対応は行われていない。産業医療現場におけるSAS対策の実施には、労働者のプライマリケアを担う産業医に寄与するところが大きい。以前我々が全国の産業医に行ったSASに関する意識調査の結果<sup>6)</sup>では、多くの産業医がSASに関心を持っているにもかかわらず、実際の取り組みはあまり行われていなかった。その理由として、予算やマンパワーの不足に加え、SASスクリーニングの手法が確立されていないことなどが挙げられた。すなわち、実際の健診現場では費用対効果、時間帯効果に優れたスクリーニング法が広く求められているという結果であった。近年SASスクリーニングの手法として、パルスオキシメータを用いた二段階のスクリーニング法が提唱されている<sup>7)8)</sup>。一次スクリーニングで問診や簡単な身体検査から選抜を行い、SASが強く疑われるものは、そのまま専門施設での睡眠ポリグラフ検査(polysomnography: PSG)を行い、一次スクリーニングでのボーダーラインの対象者に対しては、二次スクリーニングとして在宅でのパルスオキシメータ検査を行ったのち、SASが疑われた場合にのみPSGを行うという手法である。この二段階スクリーニング法は精度としても優れており、検査施行や解析に専門知識を要し、入院が必要で費用も高価なPSGを可能な限り少なくするという観点からも有用な手法である。しかし、産業医の意識調査の結果では、パルスオキシメータを利用したスクリーニングを行っていると答えたものは0.4%しかおらず、広く普及はしていなかった。パルスオキシメータによる在宅検査はPSGと比べても費用対効果に優れた検査であるものの、その実施には少なからずコストと時間を必要とすることから、SASスクリーニングが広く普及するためには、一次スクリーニング(問診や簡単な身体検査)の精度も軽視できない。一次スクリーニングの精度として必要とされることは、二次スクリーニングでパルスオキシメータ検査が行われることを前提とした場合は、極力偽陰性者が少ないこと(敏感度が高いこと)であるが、二次スクリーニングのコストと時間を考慮すると、高い敏感度が維持されつつ特異度も高いことが必要と考えられる。本

研究ではこのような観点から、精度の高い一次スクリーニング手法について検討を行った。

SASの代表的な症状である習慣性いびきまたは睡眠中の呼吸停止(カテゴリーI)をスクリーニングの条件とした場合の敏感度は高値であったが、特異度は低値であった。睡眠中に起こるこれらの症状は、本人が自覚しにくく偽陰性者が多く生じる恐れが考慮されたが、実際には中等症以上のSAS患者ではほぼ必発の症状であり、スクリーニングにおいても必要な項目と考えられた。しかし特異度が低いことから、単独で用いるには問題がのこる。

1999年に提唱されたAASMの診断基準<sup>1)</sup>には、AHIのみではなく何らかの睡眠障害を伴っている必要があると明記され、他の因子で説明できない日中傾眠の存在、もしくは睡眠中の窒息感やあえぎ呼吸、睡眠中の頻回の完全覚醒、熟眠感の欠如、日中の倦怠感、集中力の欠如の5項目のうち2つ以上の項目が他の因子で説明できないことが診断の条件となった。つまり、SASの診断において自覚症状が重要との見解が示されている。本研究ではAASMの基準を参考に問診項目を作成し、睡眠障害に関する自覚症状がスクリーニングに有用か否かを検討した。日中の眠気の評価法としてESSが我が国でも広く普及しており、24点満点のうち11点をカットオフとして日中の眠気を評価することが多い。しかし、今回の結果では中等症以上の患者でも11点を下回るものが多く、ESS単独でのSASスクリーニング精度は低かった(敏感度0.49/特異度0.67)。ESSに加え「日中の強い眠気の有無」について直接質問する項目を加えた検討(カテゴリーII)では、敏感度0.83/特異度0.37であった。一次スクリーニングにおいては敏感度が高いこと重要視されることを考慮すると、眠気の評価はESS単独よりも複数の項目を組み合わせて行った方が精度の面から優れていると思われた。また、ESSは対象とする集団によって平均値が大きく変化する(例えばシフトワーカーが多い職域では高値を示す)ため、単独で評価を行う際には、対象ごとにカットオフ値を検討する必要があるとも考えられる。眠気以外の5項目については、習慣性いびきや睡眠中の呼吸停止と比べると、各項目ともその出現頻度は低値であった。自覚症状のみでのスクリーニング精度の検討を行った結果では、「I, II, IIIのうち2つ以上満たす」条件が精度として優れており、自覚症状のみでスクリーニングを行う際には、幅広く設問を設定し絞り込みを行った方が良いと考えられた。しかしいずれの条件も、敏感度、特異度、陽性反応的中度ともに高くなく、自覚症状のみでのスクリーニングを行うことの困難性が伺えた。