

休養実践のための 啓発プログラム

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
健康づくりのための休養や睡眠の在り方に関する研究

1

はじめに

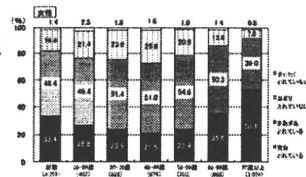
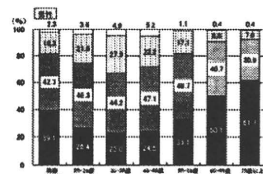
- このプログラムは、健康づくりにおける休養の重要性を広く知ってもらうために作成しました。
- ただし、一人一人の仕事や勤務の状況によって、事情が異なることもあると思います。
- このプログラムは、あくまでも、休養についての一般的な考えや知識を知ってもらうことを目的としています。

2

【国民の現状】 休養の状況

男女ともに成人の18%が、
睡眠で休養がとれていない。

特に、男性では30歳代、
女性では40歳代に睡眠休養不足
の人が多い。

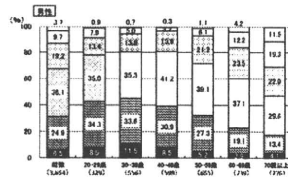


厚生労働省 平成21年国民健康・栄養調査

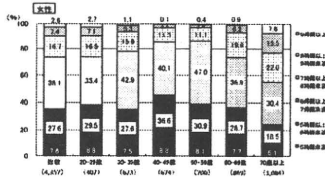
3

【国民の現状】
睡眠時間

睡眠時間が6時間を確保できていない人は、男女ともに成人の3割を超える。



睡眠時間が6時間未満の人は、働き盛りの30歳代と40歳代に多い。



厚生労働省 平成21年国民健康・栄養調査

【セルフチェック】

次のような状態や自覚症状はありませんか？
これらに該当するなら休養不足に要注意！！

- 時間外労働時間が月に80時間を超えている。
- 思い通りに休日が取れない。
- 眠れない。
- ぐっすり眠った感じがしない。
- 日中に耐えがたい強い眠気を感じる。
- イライラすることが多い。
- 気分が重く、落ち込む。
- 楽しいと感じることが少ない。
- 疲れがなかなかとれない。

【休養の概念と実践】

1. 休養は健康づくりにおいて大切です。

- 長時間勤務は、心血管疾患やうつ病の発生を促進します。
- その結果として、過労死や過労自殺を引き起こすこともあります。
- 必要十分な休養をとって、過労防止を心がけましょう。
- 同僚や部下が休養がとれるように配慮しましょう。

【休養の概念と実践】

2. 休養は「休む」と「養う」の2層構造です。

- 「休む」ことは、労働からの解放であり、睡眠や休憩・休息が含まれます。
- 「休む」ことは、休養の基本編です。



- 「養う」ことは、気分転換、生きがいの実感、体力向上などを促すものであり、趣味、運動、社会活動などが含まれます。
- 「養う」ことは、休養の応用編です。

7

【休養の概念と実践】

3. 適切な労働時間を守りましょう

- 過重な時間外労働時間とならないようにしましょう。
- 適切に休日や休暇をとるようにしましょう。
- 職場全体で、適切な労働時間や休暇の取得となるように配慮しましょう。

8

【休養の概念と実践】

4. 睡眠は健康にとって大切な生活習慣です。

- 睡眠不足は心の状態を悪くさせたり、肥満症などの生活習慣病の誘因になります。
- 仕事が忙しくても、睡眠時間を十分に確保するようにしましょう。
- 職場全体で働く人の睡眠を大切にしましょう。

9

【休養の概念と実践】

5. 睡眠に関する症状に注意しましょう。

- なかなか寝つけない、途中で目が覚めて眠れない、ぐっすり眠った感じがしないなどは不眠症の症状です。
- 不眠症状は、ストレスの貯留やうつ病のサインとなることがあります。
- いびきや睡眠中の呼吸停止は睡眠時無呼吸症候群の典型的な症状です。
- 下肢の違和感やピクつきは、むずむず脚症候群の典型的な症状です。

10

【休養の概念と実践】

6. 十分に睡眠をとりましょう。

- 適度な運動習慣は睡眠に良い効果をもたらします。
- 規則正しい生活リズムが大切です。
- 寝酒はかえって、睡眠を妨げます。
- タバコも睡眠も眠りに良くありません。
- 日中に強い眠気があるときや睡眠に関わる症状が続くときは早めに専門家に相談しましょう。

11

【休養の概念と実践】

7. 趣味、スポーツ、社会活動をしましょう。

- 趣味活動を積極的に行いましょう。
- 仕事を離れて気分転換を図りましょう。
- 仕事以外の生きがいを見つけましょう。
- 人や社会とのふれあいを大切にしましょう。
- 家に閉じこもらないようにしましょう。

12

【休養の概念と実践】

8. ストレスに注意しましょう。

- ストレスに早めに気がつくようにしましょう。
- 自分なりのストレスへの対処を積極的に行いましょう。
- そしてストレスを貯めないようにしましょう。
- 悩みは一人で考え込まずに誰かに相談しましょう。
- 我慢して耐えるだけでは解決しません。

13

【休養の概念と実践】

9. 不健康な生活習慣を見直しましょう。

- ストレスの発散にやけ酒、やけ食いはやめましょう。
- タバコは吸えば吸うほどに身体に害を及ぼします。
- 違法な薬物に手を出さないようにしましょう。
- 自分に見合った無理のない程度に運動するようにしましょう。
- 規則正しい食事を心がけましょう。

14

【上手に休養をとりましょう】

1. 休息

- 休息には、休憩や睡眠が含まれます。
- 休憩は、数分～数時間程度の労務からの解放を意味します。
- 休息では、主に休養の基本編の「休む」ことに重点が置かれます。
- 数時間ごとに休憩することが、心身の負担を軽減するとともに、作業の効率を良くします。
- また、十分に睡眠をとりましょう。

15

【上手に休養をとりましょう】

2. 休日

- 休日は、1日～数日程度の労務からの解放を意味します。
- まずは、休養の基本編の「休む」ことを重視し、疲労の回復に努めましょう。
- 次に、疲労が回復していれば、趣味、スポーツ、社会活動などの休養の応用編の「養う」ことを行うようにしましょう。

16

【上手に休養をとりましょう】

3. 休暇

- 休暇は、数日～数ヶ月の労務からの解放を意味します。
- 趣味、スポーツ、社会活動などの休養の応用編の「養う」ことに重点を置くようにしましょう。
- 仕事以外に興味を持てることや生きがいを見つけるようにしましょう。

17

【上手に休養をとりましょう】

まとめ

休息	分・時間単位	休む 養う
休日	日単位	
休暇	日・週・月単位	

18

改訂 健康づくりのための休養指針(案)

1. 睡眠を大切にしましょう
2. 働き過ぎないようにしましょう
3. 疲労を貯めないようにしましょう
4. ストレスに早めに気づきましょう
5. 趣味で気分転換をはかりましょう
6. 人との交流を大切にしましょう
7. 無理のない運動習慣を持ちましょう
8. やけ食い、やけ酒、喫煙はやめましょう

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
赤柴恒人	【睡眠時無呼吸症候群の最新的话题】 睡眠時無呼吸症候群の定義・診断基準と疫学	日本胸部臨床	69 (7)	577-583	2010
赤柴恒人	【睡眠と生活習慣病】 睡眠時無呼吸症候群	成人病と生活習慣病	40 (4)	390-394	2010
Furihata R, <u>Uchiyama M</u> , Takahashi S, Konno C, Suzuki M, Osaki K, <u>Kaneita Y</u> , Ohida T.	Self-help behaviors for sleep and depression: A Japanese nationwide general population survey.	J Affect Disord.	In press		
Akahoshi T, Uematsu A, <u>Akashiba T</u> , Nagaoka K, Kiyofuji K, Kawahara S, Hattori T, <u>Kaneita Y</u> , Yoshizawa T, Takahashi N, <u>Uchiyama M</u> , Hashimoto S.	Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome.	Respirology.	15	1122	2010
Nakajima H, <u>Kaneita Y</u> , Yokoyama E, Tamaki T, Munezawa T, Matsuzaka M, Danjo K, Takahashi I, Umeda T, <u>Nakaji S</u> , Ohida T.	Insomnia symptoms associated with hyperglycemia.	Sleep and Biological Rhythms	8	203	2010
Kaji T, <u>Mishima K</u> , Kitamura S, Enomoto M, Nagase Y, Li L, <u>Kaneita Y</u> , Ohida T, Nishikawa T, <u>Uchiyama M</u> .	Relationship between late-life depression and life stressors: large-scale cross-sectional study of a representative sample of the Japanese general population.	Psychiatry Clin Neurosci.	64	426	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

睡眠時無呼吸症候群の 定義・診断基準と疫学

赤柴恒人*

Summary

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は睡眠中の呼吸の異常, すなわち睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing : SDB) に日中の過眠などの臨床症状が加わった場合に診断される。具体的には 1 時間あたりの無呼吸と低呼吸の和である無呼吸低呼吸指数 (AHI) >5 を SDB と定義し, これに臨床症状があれば SAS と定義する。しかし, 最新の基準では, AHI >15 であれば無症状でも SAS と診断してよいとされている。SAS の頻度は成人男性の 4%, 女性の 2% とされていたが, 最近の検討ではこの数字より遥かに高いことが報告されている。

Key words 睡眠呼吸障害, 無呼吸低呼吸指数, 日中過眠, 頻度, 予後 / sleep disordered breathing, apnea-hypopnea syndrome, excessive daytime sleepiness, prevalence, prognosis

定義

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS) は, 1976 年にスタンフォード大学のグループが最初に提唱した概念¹⁾で, 一晚 (7 時間) の睡眠中に無呼吸 (10 秒以上の口・鼻での気流の停止) が 30 回以上認められ, かつこの無呼吸が non-REM (rapid eye movement) 睡眠時にも認められる病態と定義された。あるいは 1 時間あたりの無呼吸の回数を無呼吸指数 (apnea index : AI) として表し, AI >5 を SAS とした。しかし, その後の検討で, 完全な気流の停止 (無呼吸) がなく

とも, 呼吸が小さくなりその結果明らかな低酸素状態を伴う病態を低呼吸と定義して, 無呼吸と同等の病的意義があると考え, 1 時間あたりの無呼吸と低呼吸の和を無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index : AHI) として表し, AHI >5 を睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing : SDB) と定義する。そして SDB に臨床症状が加わった場合を SAS と定義することになった。したがって, 最近では, SAHS (sleep apnea-hypopnea syndrome) という表現もしばしば用いられる。

Definition, Diagnostic Criteria, and Epidemiology of Sleep Apnea Syndrome

Tsuneto AKASHIBA *

* Sleep and Respiratory Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo

* 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科 (〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

表 1 SAS の診断基準

- A. 無呼吸・低呼吸指数 (AHI) > 5
and
B. 日中の過眠 (眠気), 窒息感, 中途覚醒, 起床時の倦怠感, 日中の疲労感, 集中力の欠如
(B のうち 2 つ以上)

(The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999; 22: 667-89 より改変引用)

診断基準

前述したように SAS と SDB は定義が異なっているので両者を混同しない注意が必要である。SDB は睡眠中の呼吸が異常であることを表し、軽症を含めればかなり高頻度に見られる病態である。SDB を見つけるためには睡眠時の呼吸状態を知らねばならないためポリソムノグラフィー (polysomnography: PSG) を含めた睡眠検査が必要である。睡眠検査で AHI > 5 であれば, SDB ありとなり, これに, 表 1²⁾ に示すような臨床症状がある場合に SAS と診断される。表 1 は米国睡眠学会が発表したガイドラインで, AHI > 5 + 臨床症状 (日中過眠, 中途覚醒, 起床時の倦怠感, 睡眠中の窒息感, 日中の疲労感, 集中力欠如) を SAS と診断する。わが国のガイドライン³⁾ もこれを踏襲しており, 最も汎用されている診断基準である。

ここで注意しなくてはならないのが低呼吸の判定である。図 1 と図 2 に典型的な閉塞型無呼吸と低呼吸の 1 例を示す。図 1 の口・鼻の気流はほぼ平坦 (10 秒以上) となっており無呼吸の判定は容易であろう。図 2 では, 気流の平坦化はないが, 明らかに気流の振幅が

低下し, かつ SpO₂ が 4~9% 低下しており, この状態を低呼吸と判定する。しかし, これまで低呼吸には 2 つの判定基準があり, 必ずしも統一されていない。表 2 にその違いを示すが, Research definition¹⁾ (通常シカゴクライテリアと呼ばれる) では, 呼吸の振幅がベースラインより 50% 以下に低下し, SpO₂ が 3% 以上低下した場合を低呼吸とするのに対し, Clinical definition⁴⁾ では, 30% 以上の呼吸振幅の低下と 4% 以上の SpO₂ の低下を低呼吸としている。一般的には, 表 1 の基準がシカゴクライテリアをもとにしているため, Research definition で低呼吸を判定することが多いが, 有名な Sleep Heart Health Study では, Clinical definition が用いられている。SDB の診断, 重症度の決定は AHI によりなされるため, AHI の決定は臨床上極めて重要である。将来的にはどちらかに統一されるべきであるが, 現状では両者の違いを知っておく必要がある。

2005 年に, 米国睡眠学会は表 1 の診断基準に加え, AHI > 15 の場合は, 症状がなくとも SAS と診断するとした改訂を行っている⁵⁾。AHI > 15 では, 将来的に高血圧や心血管障害など臨床的に重要な合併症を来す可能性が高いことが報告され, 今後はこの基準が一般的に用いられる可能性が高いと考えられる。

診断方法

SAS は基本的に閉塞型と中枢型に大別されるが, 実際の臨床で遭遇する SAS の大部分は閉塞型である。したがって, 本項では閉塞型 SAS に限って詳述する。

診断はまず疑診することから始まる。SAS

表 2 無呼吸および低呼吸の定義—Research definition および Clinical definition—

1. Research definition (Chicago criteria)²⁾
以下の A+C あるいは B+C を要する。無呼吸と低呼吸を区別する必要はない。
A. 呼吸振幅がベースラインから 50%より大きく減少
B. 呼吸振幅の低下が 50%未満であっても、3%より大きい酸素飽和度の低下が覚醒を伴う。
C. イベントの持続は 10 秒以上
2. Clinical definition (Medicare criteria)⁴⁾
 - (1) 無呼吸
10 秒以上の呼吸気流の停止で、その間に呼吸努力が見られる。
 - (2) 低呼吸
呼吸運動あるいは呼吸気流がベースラインから 30%以上減少し、4%以上の酸素飽和度の低下を伴う。イベントの持続は 10 秒以上であること。胸腹部の奇異性運動、呼吸気流曲線の形、いびき音の増強などで閉塞性イベントであることを推定できる。

の必要条件はまず著明ないびきである。いびきは睡眠中の上気道（特に咽頭部）の狭小化を表しており、狭くなるだけでなく完全に閉塞した状態が無呼吸である。すなわち、すべてのいびき患者が SAS になるわけではないが、SAS 患者は 100%いびきの常習者である。もう 1 つの重要な症状が日中の著しい眠気（過眠）である。SAS 患者は睡眠中の上気道閉塞（無呼吸）によって頻回に中途覚醒を余儀なくされるため、ほとんど良質の睡眠をとることができない。そのため日中に異常な眠気が生じてくる。圧倒的に男性が多く、壮年から中年の肥満した男性のいびき常習者が日中の強い眠気を訴えた場合には SAS の可能性が高い。ただ、日本人の場合、患者の約 1/4 は肥満を伴わないことに留意する必要がある。肥満がなくとも顔面形態の異常（小顎症や下顎後退症）があると SAS を発症しやすい。

SAS の確定診断には SDB の診断が必要であるため、PSG などの睡眠検査が必須で、最低限 AHI の算出が必要である。症状があり AHI>5 であれば SAS と確定診断されるが、症状が乏しくとも AHI>15 であれば、最新の

診断基準⁵⁾から確定診断してよい。重症度は、AHI により、 $5 < \text{AHI} < 15$ は軽症、 $15 < \text{AHI} < 30$ は中等症、 $30 > \text{AHI}$ は重症と分類される。しかし、臨床的には AHI の値だけでなく、臨床症状や低酸素の程度なども加味して総合的に勘案するべきであろう。特に、低酸素血症の程度は重要で、AHI の値が軽度でも SpO₂ の低下が強度である場合には、早急な治療を行うべきであろう。

SAS の診断において、PSG は gold standard であるが、どの施設でも可能という検査ではなく、その施行・判定にはある程度の経験が必要とされる。したがって、一般診療においてルーチンに行うのは困難である。一方、簡易睡眠モニターは、睡眠ステージを測定せず SDB だけを測定するため、簡便で在宅でも施行可能で、一般の医療機関でのスクリーニングに適している。しかし、記録不良やアーチファクトも多く信頼性に欠ける点があり確定診断には適していない。一般的に重症例では、SDB の検出に比較的有用であり、AHI>30~40 の症例で、PSG が不可能のときは、簡易検査だけで治療せざるを得ない場合もある。わが国の保険制度では簡易検査で AHI>

表 3 睡眠時無呼吸症候群の有病率

国・地域	筆頭著者名	対象者 (人)	人種	診断方法	有病率 (%)	
					男性	女性
米国	Young T	602	白人	PSG	4.0	2.0
米国	Bixler EO	1,741	白人	PSG	3.9	1.2
豪州	Bearpark H	485	白人	簡易型 PSG	3.1	—
インド	Udwadia ZF	250	インド人	PSG	7.5	4.5
香港	Ip MS	153	中国人	PSG	4.1	—
香港	Ip MS	106	中国人	PSG	—	2.1
韓国	Kim J	457	韓国人	PSG	4.5	2.3

(Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorc Soc 2008 ; 15 : 136-43
より一部改変引用)

40 の例には CPAP の使用を認めている。また、多数例を対象とした SAS のスクリーニングに適しており、簡易モニターと PSG、両者の特性を熟知したうえで SAS の診断を行うべきであろう。

疫学

● SAS の有病率

SAS の有病率に関しては、Young らの報告⁶⁾が有名であり、成人男性の 4%、女性の 2%とされている。AHI>5 の SDB に限ると、男性は 24%、女性は 9%と高頻度になる。その後、各国から報告が相ついでいるが、それらをまとめると表 3 に示すように男性で 3~8%、女性で 1~5%前後と考えられる⁷⁾。しかし、その後の大規模研究 (Sleep Heart Health Study : SHHS) では、6,000 人以上を対象として疫学調査を行った結果、男性の 25%、女性の 11.5%が AHI>15 を示し、これまで考えられていた以上に SAS の有病率が高いことが報告された⁸⁾。一方、わが国の報告⁹⁾では、成人男性の約 3.3%、女性の 0.5%で、全体では 1.7%という報告があったが、最近、322 例の一般男性を対象とした検討が報告されてい

る¹⁰⁾。それによると、簡易モニターによる測定で、AHI>15 を示したのは 22.3%という驚くべき数字であった。これらの報告からわかることは、SAS の有病率はこれまで考えられていた数字よりはるかに高く、わが国の有病率についても、米国とほぼ同等、あるいはそれ以上である可能性が高いということであり、この疾患の重要性を表していると考えられる。

予後

SAS 患者の予後に関しては、図 3 に示す He ら¹¹⁾の成績が有名で数多く引用されてきた。しかし、この報告は、クリアカットでわかりやすい結果であったが、スタディの質としては決してよいものではない。2005 年になり、予後に関する成績として、極めて良質の研究がスペインから報告された¹²⁾。対象を健常者 (n=264)、いびき群 (AHI<5, n=377)、軽症~中等症 SAS 群 (5<AHI<30, n=403)、重症 SAS 群 (AHI>30, n=235)、CPAP 治療群 (n=372) に分けて約 10 年間 follow-up し、心血管イベントの発症率を検討した。その結果は、図 4 に示すように、致命的な心血管イベ

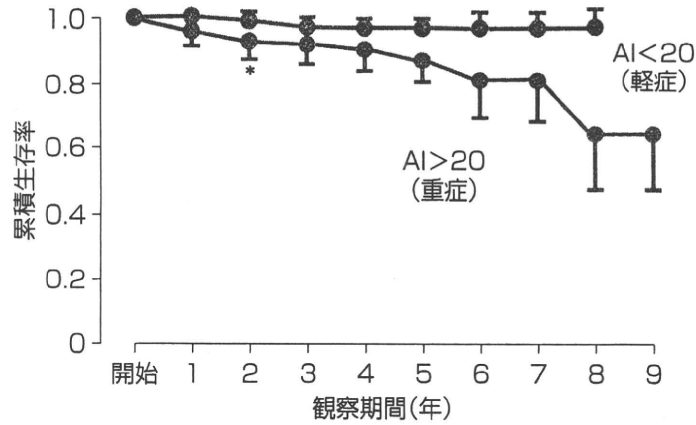


図 3 SAS 患者の無呼吸指数 (AI) と死亡率
(He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Chest 1988 ; 94 : 9-14 より引用改変)

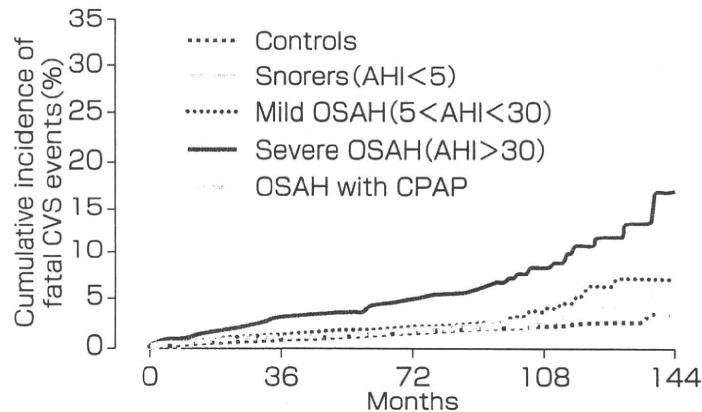


図 4 致命的心血管病変の発症率
(Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with and without treatment with continuous positive airway pressure : an observation study. Lancet 2005 ; 365 : 1046-53 より引用)

ントの発症率は無治療の重症 SAS 群で他群より有意に高かった。これは、重症の SAS 患者を無治療で放置すると、10 年の間に約 15% が死亡することを表している。さらには、CPAP 治療がその発症率をほぼ健常者と同等にまで引き下げることが明らかとなった。

文献.....

1) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The

sleep apnea syndromes. Ann Rev Med 1976 ; 27 : 465-87.

2) The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults : recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999 ; 22 : 667-89.
3) 睡眠呼吸障害研究会, 編. 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. 東京 : メディカルレビュー社, 2005.
4) Clinical Practice Review Committee. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. Sleep 2001 ; 24 : 469-71.

- 5) American Academy of Sleep Medicine. Obstructive sleep apnea syndrome. In : The international classification of sleep disorders, 2nd ed. IL, USA : American Academy of Sleep Medicine, 2005 : 51-9.
- 6) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med* 1993 ; 328 : 1230-5.
- 7) Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorc Soc* 2008 ; 15 : 136-43.
- 8) Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, et al. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2004 ; 27 : 305-11.
- 9) 粥川裕平. 睡眠時無呼吸症候群の疫学. 山城義広, 井上雄一, 編. 睡眠時呼吸障害. 東京 : 日本評論社, 2002 : 2-8.
- 10) Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, et al. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep* 2008 ; 31 : 419-25.
- 11) He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988 ; 94 : 9-14.
- 12) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with and without treatment with continuous positive airway pressure : an observation study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1046-53.

睡眠時無呼吸症候群

赤柴 恒人*

要 旨

- ・睡眠時無呼吸症候群(SAS)は、睡眠中に上気道が閉塞し無呼吸を生ずる特異な疾患であるが、その結果、間歇的なガス交換障害(特に低酸素血症)と中途覚醒による睡眠障害が惹起される。
- ・睡眠中に頻回に出現する重篤な低酸素血症は循環器系に多大の影響を及ぼし、高血圧、冠動脈疾患、心不全、脳卒中などの心血管障害の発症に直接的に関与することが大規模臨床試験から明らかにされている。
- ・さらに、重症のSASを無治療で放置すると、心血管イベントで有意に死亡率が上昇するが、適切な治療で健常者と同等まで改善することが報告されている。
- ・SASの多くは肥満を合併しているため、メタボリックシンドローム(MetS)を合併する頻度は高く、約半数にMetSの合併が認められる。しかし、近年の研究で、SASは肥満と独立してMetSの発症に関与することが明らかになっている。
- ・睡眠の障害は代謝機能を障害しインスリン抵抗性を高め耐糖能を低下させる。さらに、間歇的低酸素が加わると代謝機能障害が助長され、糖尿病の発症に関与することが報告されている。

睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome ; SAS)は、睡眠中に上気道(特に咽頭部)が閉塞することにより無呼吸が出現する特異な病態であるが、近年の研究で全成人の2~4%に認められる比較的 common な疾患の一つであると考えられている¹⁾。SAS患者の多くは肥満を伴っており、肥満がSAS発症の重要な危険因子であることは、これまでの多くの研究で明らかにされている。

肥満は生活習慣病の発症に大きな影響を及ぼすことから、当然、SASも、高血圧、冠動脈疾患、糖尿病などの生活習慣病を合併しやすいと考えられる。しかし、近年の研究で、SASは肥満とは独立して多くの生活習慣病と直接的に関連することが明らかになっている。

SAS と高血圧

SAS患者に高血圧の合併が多いことは以前より知られており、約50%のSAS患者が高血圧を合併していることが報告されていた²⁾。また、逆に高血圧患者に睡眠検査を行ってSASの有無を検討すると約30%にSASが認められ³⁾、さらに薬物抵抗性の高血圧では80%以上にSASが認められたと報告されている⁴⁾。これらの研究から、SASは高血圧と直接的に関連すると思われるが、前述したように、SAS患者の多くは肥満しているため、肥満の影響が高血圧の合併に影響している可能性を否定できなかった。

これらの問題に決着をつけたのが、15年ほど前

AKASHIBA Tsuneto * 日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科〔〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1〕

から米国で行われている Sleep Heart Health Study (SHHS) と呼ばれている多施設合同前向き研究である。2000年に、6000人以上の一般人を対象として睡眠検査(polysomnography; PSG)が行われ、その結果と血圧との関連が検討された。その結果、収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧の発症率は、apnea-hypopnea index (AHI) が大きくなる(SASの重症度が高まる)ほど高まり、AHI \geq 30の群はAHI $<$ 1.5の非SAS群に比し有意に高血圧の頻度が高いことが報告された⁵⁾。さらに、同時期に報告された700例以上の一般人を対象とした検討⁶⁾でも、図1に示すように、AHIの増加に伴い高血圧の頻度が高くなっていった。これらの研究では、年齢、性別、肥満度などはすべて一致させているため、SASそのものが高血圧の原因となることを示唆している。

その結果、最新の米国第7次高血圧合同委員会では、二次性の高血圧の原因として新たにSASを加えている⁷⁾。さらに、nasal CPAPを用いてSASを治療すると、日中の血圧が低下し、高血圧が改善することが報告されており^{8,9)}、両者の直接的な関連が明らかになっている。

SAS と冠動脈疾患、心不全、脳卒中

高血圧以外の心血管障害(cardiovascular disease; CVD)とSASとの関連についても近年の研究で明らかになってきている。前述したSHHSで、SASとCVDとの関連を検討した報告¹⁰⁾では、6424人の対象者のうち1023人(16%)にCVDの既往を認めた。AHI $>$ 11のSAS群とAHI $<$ 1.3の非SAS群とを比較すると、心不全、脳卒中、冠動脈疾患を発症するオッズ比は、おのおの2.38、1.58、1.27とSAS群で有意に高いことが認められた。冠動脈疾患に限った研究では、142例の冠動脈疾患患者のうち、AHI \geq 10のSAS例は37%にみられたとする報告¹¹⁾や、62例の冠動脈疾患患者の31%にAHI \geq 10が認められ、SASは冠動脈疾患発症の独立した危険因子であるとした報告¹²⁾がある。概ね、慢性の冠動脈疾患におけるSASの合併率は、冠動脈疾患を持たない患者の2倍程度と考えられている。

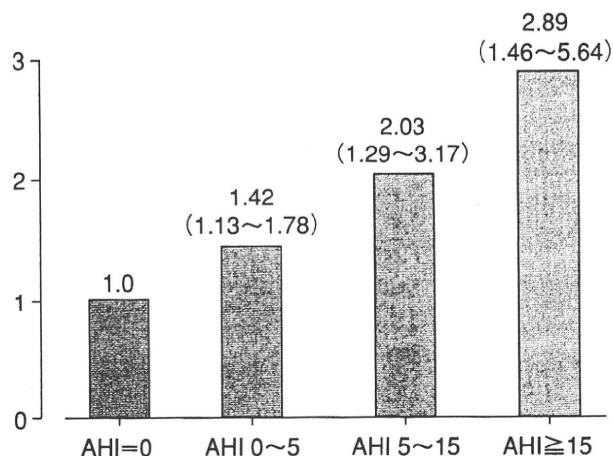


図1 AHI別の高血圧の頻度(文献⁶⁾より引用し改変)

心不全患者では高率にSASが認められることが明らかにされているが、他のCVDが主として閉塞型SAS(OSAS)との関連であるのに対し、心不全患者ではむしろ中枢型SAS(CSAS)との関連が深い。これまでの報告では、OSASが約10~40%、CSASが30~50%とされている^{13,14)}。OSASは心不全の原因であり、CSASは心不全の結果起こってくる病態である。このCSASは、無呼吸・低呼吸と過呼吸を繰り返すCheyne-Stokes呼吸を指し、予後不良の徴候であることが明らかにされている¹⁵⁾(図2)。

脳卒中とSASとの関連については、Yaggiら¹⁶⁾が1022人を対象として睡眠検査を行い、その後3年間follow-upして脳卒中の発症との関連を報告している。睡眠検査の結果、697例(68%)にSAS(AHI \geq 5)が認められ、325例は非SAS(AHI $<$ 5)であった。両者の比較では、脳卒中の発症において、SAS群のハザードリスクは2.24であり、他の交絡因子を補正しても1.97と非SAS群と比較して有意に高かった。同時期のカナダからの報告¹⁷⁾では、1475例を対象に4年間の脳卒中の発症を検討したが、AHI \geq 20のSAS群ではAHI $<$ 5の非SAS群に比し、脳卒中の発症オッズ比は4.33と有意に高く、4年後に脳卒中を発症する危険性は3倍であるとされている。これらの研究に共通するものは、SASは明らかな脳卒中の危険因子であり、肥満や喫煙などいくつかの交絡因子を補正してもなお有意な関連が認められることである。

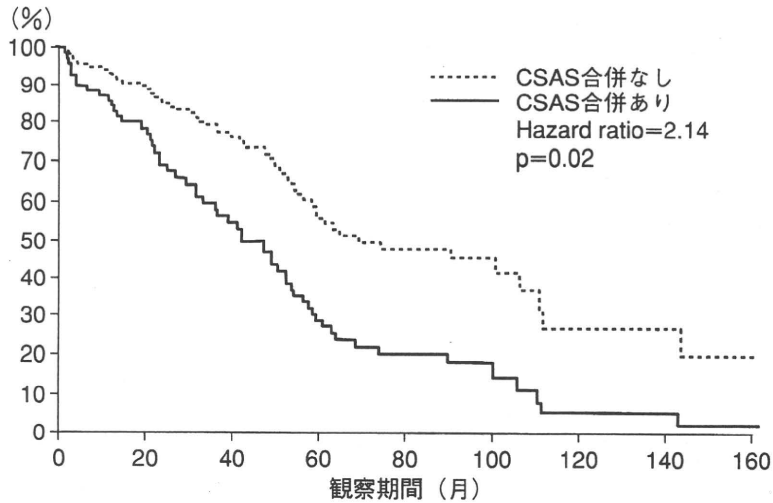


図2 心不全患者の予後¹⁵⁾

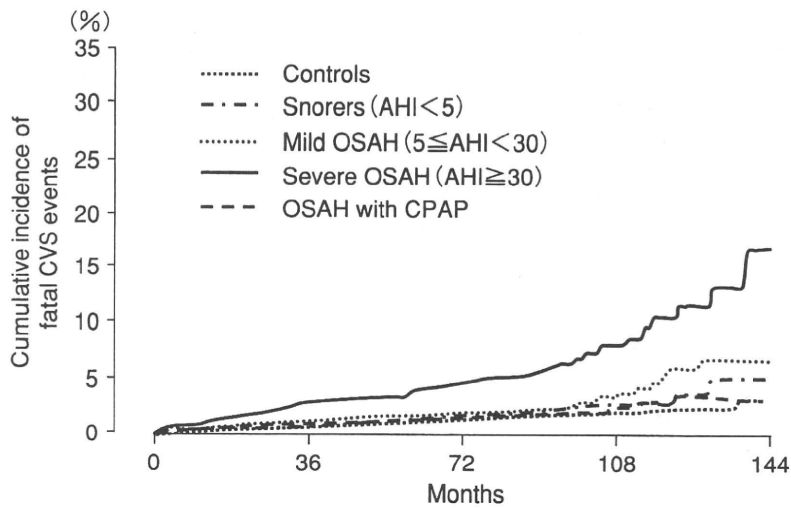


図3 致命的心血管病変の発症率¹⁸⁾

2005年には、SASと心血管イベントとの関連を示す重要な報告がなされた。スペインからの報告¹⁸⁾で、対象を健常者(n=264)、イビキ群(AHI<5, n=377)、軽症～中等症SAS群(5≤AHI<30, n=403)、重症SAS群(AHI≥30, n=235)、CPAP治療群(n=372)に分けて約10年間follow-upし、心血管イベントの発症率を検討した。その結果は、図3に示すように、致命的、非致命的心血管イベントの発症率は無治療の重症SAS群で他群より有意に高かった。さらには、CPAP治療がその発症率をほぼ健常者と同等にまで引き下げることが明らかとなった。

これらの結果から、SASは心血管障害発症の明らかな危険因子と考えられる。まとめとして、

Shamsuzzamanら¹⁹⁾が報告した、SASから心血管障害に進展するメカニズムの仮説を図4に示す。

SASと代謝障害、メタボリックシンドローム

近年、SASとインスリン抵抗性などの代謝障害、特にメタボリックシンドローム(MetS)との関連が注目を集めている。MetSは肥満を基盤として、耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常などを合併した病態であるが、特にインスリン抵抗性による耐糖能異常がもっとも重要視されている。

SAS患者は肥満を合併していることが多いため、当然MetSの頻度も高いと考えられる。事実、欧米の検討²⁰⁾では、SAS患者の約80%にMetS