

⑤ 見落としとしてはならないポイント

前述のような通常のいびき症の経過（体重増加や閉経に伴う増悪）と異なる場合は、特殊ないびきを鑑別する必要がある。

通常はいびき関連疾患で治療を急ぐ必要性を判断するポイントは2つあり、1つは強い眠気（たとえば、運転中の信号待ちでの居眠り）であり、もう1つは強い間欠性低酸素（ $ODI > 30$ ）である。前者

は交通事故の危険性があり、後者は心血管障害のリスク状態であるからである。

⑥ 初期治療と専門医への紹介のタイミング

症状が軽微で、 ODI も高値でなければ、急いで治療する必要はなく、生活指導（体重減量、側臥位就寝の推奨）で様子を見てよい。早めに専門医に紹介する必要があるのは、前記⑤のポイントに該当する場合である。

● 専門医のアプローチ ●

① 診断

前述の病歴聴取、身体所見の診察でOSASが疑われる場合、セファログラム（頭部側方X線写真）での形態評価、終夜睡眠ポリグラフ（polysomnography : PSG）での評価を行う。PSGでは、無呼吸・低呼吸の頻度、低酸素血症の程度、いびきの強さとそれに伴う睡眠の分断の有無、体位の影響などが明らかになり、これらの情報を総合して治療方針を決定する。二次性にOSASをきたすことがある末端肥大症、甲状腺機能低下症などの除外も重要である。

② 治療

重症OSASでは持続陽圧呼吸療法（CPAP：健康保険適用はAHI 20以上）、軽症・中等症OSASでは口腔内装置（マウスピース）、単純性いびき症では生活指導（体重減量、側臥位就寝）が中心になる。CPAPからの離脱のためには体重減量を指導するが、その達成は容易ではないことが多い。

口蓋扁桃肥大があればその治療が原則ではあるが、高度の口蓋扁桃肥大であってもCPAP治療で経過観察するうちに退縮してしまう例もあるので、手術を急ぐ必要はない。

③ フォローアップ

CPAP使用例では健康保険適用のために月1回の受診が必要である。最近のCPAP機器にはモニター機能が備わっていて、無呼吸・低呼吸・いびきの残存の有無がモニターできるので、特に定期的な検査が必要ではない。それ以外の治療では、眠気の症状が強い間は短期間でのフォローアップを行い、症状がコントロールされていれば年に1回程度、携帯型夜間モニター測定を含むフォローアップを行うことが望ましい。治療の目的は眠気のコントロールと合併症（心血管障害）の予防であり、後者については間欠性低酸素の防止が重要であるので、症状がなくても夜間モニターでのフォローアップは重要である。

睡眠呼吸障害の社会的問題点

わが国における疫学研究を中心に

淡野 桜子・谷川 武

ポイント

- ★日本人の睡眠呼吸障害の有病率は、BMIの差にかかわらず、欧米人と同等であると推定される。
- ★眠気を伴わない睡眠呼吸障害であっても事故の原因となることがあり、また有病率も高いことから注意が必要である。
- ★睡眠呼吸障害は、本人や家族、医療従事者のみならず、職場、業界団体、行政を含めた社会全体で対処すべき問題である。

睡眠呼吸障害の有病率

Young らが 1993 年に報告した Wisconsin Sleep Cohort Study は、終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography : PSG) 検査を用いた世界初の大規模疫学研究である。彼らは 30~60 歳の州政府職員 1,490 人より抽出した習慣性のいびきを有する 626 人を対象に PSG 検査を実施し、無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index : AHI) ≥ 5 の有病率は男性で 24%、女性で 9% と報告¹⁾した。それ以降、世界各国で行われたさまざまな研究の結果をまとめると、成人の約 5 人に 1 人は AHI ≥ 5 、15 人に 1 人は AHI ≥ 15 の睡眠呼吸障害を有しているとされている²⁾。AHI ≥ 5 に加えて、日中の眠気まで伴う者〔睡

眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS)] の有病率は、成人男性の 4%、成人女性の 2% とされている³⁾。

わが国では Hida らが、一般集団に対して客観的な指標を測定した初めての疫学研究として 18~68 歳の日本人 (男性 140 人、女性 19 人) に簡易 PSG 検査を用いて、無呼吸指数 (apnea index : AI) ≥ 10 の睡眠呼吸障害の有病率を 7.5% と報告⁴⁾した。筆者らが 30~62 歳の男性勤務者 459 人にパルスオキシメトリ検査を実施し、3% 以上の血中酸素飽和度低下指数 (3% oxygen desaturation index : 3% ODI) ≥ 15 を睡眠呼吸障害と定義した場合の有病率は 7.6% であった⁵⁾。同様の方法で、40~69 歳の男性地域住民 1,424 人の有病率は 9.0% であった⁶⁾。また、榊原は、製造工場の男性勤務者 1,128 人を対象として簡易 PSG 検査を行い、AHI ≥ 5 が 25%、AHI ≥ 15 が 6.4% であったと報告⁶⁾している。以上から、日本人男性における睡眠呼吸障害の有病率は、欧米人の集団で報告されたものと同等であると推定される。

一方、日本人男性の睡眠呼吸障害の有病率は欧米人よりもさらに高いとする報告もある。Nakayama-Ashida らは、23~59 歳の男性勤務者 305 人において簡易 PSG 検査を実施し、睡眠呼吸障害指数 (respiratory disturbance index : RDI) ≥ 5 および ≥ 15 の有病率をおのこの

60%, 22%と算出した⁷⁾。Yamagishiらは、わが国の地域住民と米国の地域住民(ヒスパニックおよび白人)を比較した結果、フローセンサ法でRDI \geq 15の睡眠呼吸障害の有病率は、男性では日本人18%, ヒスパニック37%, 白人33%であり、女性では日本人11%, ヒスパニック26%, 白人20%であったと報告した。日本人と他人種とでは、日本人集団の体格指数(body mass index: BMI)が有意に低く、睡眠呼吸障害の有病率の差はBMI分布の違いによるものと考えられた⁸⁾。

睡眠呼吸障害の危険因子

睡眠呼吸障害の危険因子としては肥満が最もよく知られている。過体重・肥満が睡眠呼吸障害の増悪因子であるとの報告もある。前述のWisconsin Sleep Cohort Studyにおける4年間の追跡結果によると、体重1%の増加は、AHI値3%の上昇につながることを示されている⁹⁾。また、研究開始時AHI $<$ 15の者に10%の体重増加があった場合は、体重増減がなかった者と比較して、新たにAHI \geq 15と診断されるオッズが6.0倍であった。しかし、睡眠呼吸障害は肥満者のみに発生するものではない。佐藤の報告では、AHI \geq 30の閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)の患者3,398人のうち26%はBMI25未満の非肥満者であった¹⁰⁾。

睡眠呼吸障害を有する非肥満者は、下顎の発達が悪いか、小さく後退している者が多いといわれている。Sakakibaraらがセファロメトリを用いてOSAS患者114人と健常人37人を比較した研究では、睡眠呼吸障害の患者は肥満の有無にかかわらず舌と軟口蓋の異常出現率が高く、非肥満者の患者では顎顔面形態の異常が多い傾向がみられた¹¹⁾。また、Yaoらは健診目的で睡眠センターを受診した325人にパルスオキシ

メトリ検査およびセファロメトリを実施し、睡眠呼吸障害の重症度はBMIとは独立して顔面骨格の異常と関連していることを示した¹²⁾。

その他の睡眠呼吸障害の危険因子としては、加齢、男性であること、および飲酒が挙げられる。また、喫煙、鼻炎、鼻閉、閉経についても睡眠呼吸障害の危険因子とする報告がある。

睡眠呼吸障害と生活習慣病

これまでの疫学研究、動物実験の知見から、睡眠呼吸障害は二次性高血圧の基礎疾患の一つとして認められている。2003年のJNC7(The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure)に掲載された二次性高血圧の原因リストでも、「睡眠時無呼吸」が原因疾患の一つとして挙げられている。また、日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン(JSH2009)においても、SASが二次性高血圧の最も多い要因の一つであると記されている。

糖尿病に関しても、睡眠呼吸障害により耐糖能異常やインスリン抵抗性が引き起こされるという報告が増えており、IDF(International Diabetes Federation)からも、「医療従事者のうち2型糖尿病もしくはOSASの診療に携わる者は、一方の病態を呈する患者を診たときには、もう一方の病態の有無を評価しなければならない」との勧告が2008年に出されている。筆者らも地域住民における睡眠呼吸障害の重症度が、将来の糖尿病の発症とつながることを前向きコホート研究で明らかにした¹³⁾。

近年、メタボリックシンドロームと睡眠呼吸障害の関連についても疫学的な見地からの報告が多く出されている。わが国では、2006年にSasanabeらが、AHI \geq 30の重症OSASの男性患者がメタボリックシンドロームを有するオッ

ズ比は 5.1(95% 信頼区間: 2.7~9.7)であると報告¹⁴⁾している。一方、メタボリックシンドローム罹患患者における睡眠呼吸障害のリスクについては、2010年にChinらが、メタボリックシンドロームに罹患している男性勤務者の6人に1人に重症のOSASが認められることを明らかにした。これは、メタボリックシンドロームに罹患していない場合の40人に1人よりも有意に高い¹⁵⁾。筆者らは、地域住民4,606人(男性1,710人、女性2,896人)を対象とした健診の一環として夜間パルスオキシメトリ検査を実施した結果、3%ODI \geq 15の群において、体重以外のメタボリックシンドロームの危険因子が2つ以上集積しているオッズ比が非肥満者(BMI<25)で1.9(95% 信頼区間:1.6~2.4)、肥満者(BMI \geq 25)で1.4(95% 信頼区間:0.9~2.1)であり、体重を調整後もなお睡眠呼吸障害の重症度とメタボリックシンドロームの発症が関連しており、特に非肥満者において睡眠呼吸障害とメタボリックシンドロームとの関連がより顕著である可能性を示した¹⁶⁾。

睡眠呼吸障害と事故

2008年に愛知県で赤信号にもかかわらず交差点に入り、歩行者をはねて死亡させた事故のトラック運転者や、2005年11月に名神高速道路で仮眠した10分後の居眠り運転で5人が死亡した多重衝突事故を起こしたトラック運転者が事故後に重症のSASであることが判明した。このように、睡眠呼吸障害罹患患者が自覚症状のないまま大事故を起こして、一般市民がその事故に巻き込まれる事例が近年報告されるようになった。

これまでに多くの研究によって、睡眠呼吸障害罹患患者は睡眠の質と量が障害されていること、さらに睡眠呼吸障害罹患患者は交通事故を起こす危険性が高いことが報告されている。Sas-

saniらは1980~2003年までの睡眠呼吸障害患者による自動車事故発生に関する6本の関連論文を検討し、睡眠呼吸障害患者が交通事故を起こすリスクは健常人の約2.5倍と述べている¹⁷⁾。Ellenらによる27本の論文の検討結果においても、睡眠時無呼吸の患者では、健常者と比較して自動車運転事故を起こすオッズ比が1.3~13.0に上昇するとしている¹⁸⁾。わが国の運転免許保有者3,235人を対象にしたアンケート調査でも、SASと診断されたことのある運転者の居眠り運転のリスクは、SASと診断されたことのない運転者と比較して3.2倍という高い数値を示した¹⁹⁾。

このように、睡眠呼吸障害と交通事故の関連が注目されているなかで、筆者らが現在、特に注意を喚起しているのが「眠気を自覚していない睡眠時無呼吸」(non sleepy sleep apnea: NOSSA)の重要性である。

事例1: 走行中に気がつくとも目的地に着いていることがあった。高速道路で運転中、気がついたら出口で側壁に衝突していた。それ以外にも壁に接触することがよくあった。

事例2: 運転中に居眠りをするのが頻繁にあり、最近10年間に5回追突事故を起こした。

事例3: 居眠り運転は1年間に12回くらいあり、運転中に居眠りして気がついたら赤信号で停まっている前の車の後部に追突した。

事例4: 自動二輪を運転中、居眠りをしている、気がついたら車の後部に衝突していた。

上記の事例は、SASの治療中の患者が治療前に遭遇した運転中の交通事故およびヒヤリ・ハットについてアンケート調査を行った回答の一部である。事故前の居眠りについて「気がついたら」、「ガクッと」、「ふっと」という記載が多く、予兆なく居眠りに至った事例が多いことがわかる²⁰⁾。

日中の眠気は睡眠呼吸障害の主要症状であるが、自覚的な眠気の有無は睡眠呼吸障害の診断

【表 1】睡眠呼吸障害の重症度と自覚的眠気(文献 21 より改変して引用)

ESS		睡眠呼吸障害				計
		正常範囲 (RDI 5 未満)	軽度 (RDI 5~19.9)	中等度 (RDI 20~39.9)	重度 (RDI 40 以上)	
弱 ↑ 眠気 の 自覚 ↓ 強	0~5	1,457(28%)	1,391(27%)	201(3.8%)	46(0.9%)	3,095(59%)
	6~10	774(15%)	725(14%)	138(2.6%)	52(1.0%)	1,689(32%)
	11~15	142(2.7%)	170(3.2%)	34(0.6%)	23(0.4%)	369(7%)
	16 以上	37(0.7%)	44(0.8%)	5(0.1%)	8(0.2%)	94(1.8%)
計		2,410(46%)	2,330(44%)	378(7.2%)	129(2.5%)	5,247(100%)

RDI : respiratory disturbance index(呼吸障害指数), ESS : Epworth sleepiness scale(エプワース眠気尺度 : 正常 0~10 点)

につながる情報とはいえない。筆者らがトラック運転手 5,287 人を対象に、フローセンサ法(後述)を用いて睡眠呼吸障害の重症度とエプワース眠気尺度(Epworth sleepiness scale : ESS)の値の関連を調べたところ、 $RDI \geq 40$ と重症の睡眠呼吸障害が認められる群において、自覚的眠気は正常範囲内(ESS 値 <11 点)の者が 76% もいることが判明した(表 1)²¹⁾。

このように、眠気を自覚していない睡眠呼吸障害患者が多いことについては以下の理由が考えられる。まず、睡眠呼吸障害の好発集団は、前述したように、社会活動の中核を担う層と一致しているために多忙であり、もともと十分な睡眠時間をとれていない場合が多いことが挙げられる。さらに、睡眠呼吸障害は慢性の経過をたどって徐々に重症化するために、眠気を加齢による慢性疲労症状と誤認しやすい。これを裏づけるデータとして、Van Dongen らは、慢性の睡眠不足状態では睡眠不足の経過日数に比例して視覚刺激に対する反応速度の遅れが増すにもかかわらず、本人の自覚的な眠気はさほど強くならなかつたと報告²²⁾している。そのほかにも、慢性の睡眠不足状態ではタバコ(ニコチン)やコーヒー・紅茶・清涼飲料水(カフェイン)を多用する者が多く、これらの成分の影響により、日中の眠気をさらに自覚しにくい状態が、睡眠呼吸障害による眠気を訴えない要因となってい

ると考えられる。

2009 年 10 月、熊本県上天草市で遊漁船の船長が岩場に激突して 3 人が死傷する事故が起きた。事故調査報告書によれば、事故原因は単独操船していた船長が居眠りに陥ったためであるとされている。その理由として、「①船長が慢性的に睡眠の質が低下した状態であったうえ、本事故前における睡眠が不足していたこと。②陸岸沿いを航行するようになってから、風および波が穏やかになって緊張感が薄れ、操舵用いずに腰かけた状態で単調な操船を続けていたこと。③概半日リズムによる眠気の生じやすい時間帯であったこと」が挙げられている。事故の 9 カ月後に実施された PSG 検査では、船長の AHI 値は 21.9/時であり、中等度の睡眠呼吸障害を示す結果であった。それを踏まえて、報告書では、船長の睡眠の質が慢性的に低下しており、事故直前の睡眠不足や概半日リズムによる眠気、単調な操船と複合して、眠気を感じずに居眠りに至ったのではないかと分析している²³⁾。

AHI ≥ 20 で日中の眠気などの自覚症状があれば、保険診療上の基準では持続気道陽圧(continuous positive airway pressure : CPAP)治療の適応である。しかし、本報告書では PSG 検査の結果として、睡眠中の AHI 値が 21.9/時で中等度の SAS と診断されたが、AI 値が 5.9/時で正常値に近かつたこと、および酸

素飽和度(SpO₂)の値が90%未満になる率が1.8%未満とわずかであったことから、現時点で治療の必要はないと判断されたと記されており、医療現場においてもいまだに自覚的眠気のない睡眠呼吸障害のリスクについて認識が乏しいことがうかがわれる。今後、自覚症状のない睡眠呼吸障害(特に重症の場合)について、事故防止と循環器疾患予防の両方の観点からより積極的な早期発見・早期治療への対策が進むことが望まれる。

社会問題としての 睡眠呼吸障害

睡眠呼吸障害への対処は、患者本人のみの判断に委ねられる問題ではない。民法第714条には「責任無能力者がその責任を負わない場合において、その責任無能力者を監督する法定の義務を負う者は、その責任無能力者が第三者に加えた損害を賠償する責任を負う」とあり、同第715条には「ある事業のために他人を使用する者は、被用者がその事業の執行について第三者に加えた損害を賠償する責任を負う」とある。すなわち、睡眠呼吸障害に罹患しながら医療機関で診断される機会がなかった者が、居眠りによる勤務中の事故を起こして第三者に損害を加えた場合、監督義務者や使用者が損害を賠償する責任を負わなければならない可能性がある。したがって、睡眠呼吸障害の対策は、本人や主治医のみならず、家族、職場、業界団体、行政などが力を合わせて取り組むべき問題と位置づけられる。

文献

- 1) Young T, et al : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328 : 1230-1235, 1993
- 2) Somers V, et al : Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation* 118 : 1080-1111, 2008
- 3) Hida W, et al : Prevalence of sleep apnea among

- Japanese industrial workers determined by a portable sleep monitoring system. *Respiration* 60 : 62-69, 1993
- 4) Tanigawa T, et al : Sleep-disordered breathing and blood pressure levels among shift and day workers. *Am J Hypertens* 19 : 346-351, 2006
- 5) Tanigawa T, et al : Sleep-disordered breathing and blood pressure levels among shift and day workers. *Hypertens Res* 27 : 479-484, 2004
- 6) 榊原博樹 : SDB・SASの疫学, 榊原博樹(編) : 睡眠時無呼吸症候群診療ハンドブック, pp 24-34, 医学書院, 2010
- 7) Nakayama-Ashida Y, et al : Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep* 31 : 419-425, 2008
- 8) Yamagishi K, et al : Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese. *Eur Respir J* 36 : 379-384, 2010
- 9) Young T, et al : Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165 : 1217-1239, 2002
- 10) 佐藤 誠 : 日本の閉塞型睡眠時無呼吸症候群. *Modern Physician* 8 : 1107-1110, 2009
- 11) Sakakibara H, et al : Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 13 : 403-410, 1999
- 12) Yao M, et al : Relationships of craniofacial morphology and body mass index with sleep-disordered breathing in Japanese men. *Laryngoscope* 114 : 1838-1842, 2004
- 13) Muraki I, et al : Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes : The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia* 53 : 481-488, 2010
- 14) Sasanabe R, et al : Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 29 : 315-322, 2006
- 15) Chin K, et al : Associations between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, and sleep duration, as measured with an actigraph, in an urban male working population in Japan. *Sleep* 33 : 89-95, 2010
- 16) Muraki I, et al : Nocturnal intermittent hypoxia and metabolic syndrome : The effect of being overweight ; The CIRCS Study. *J Atheroscler Thromb* 17 : 369-377, 2010
- 17) Sassani A, et al : Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 27 : 453-458, 2004
- 18) Ellen RL, et al : Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2 : 193-200, 2006
- 19) 平成 18 年度警察庁委託調査研究報告書「睡眠障害と安全運転に関する調査研究」, 2007

- 20) 櫻井 進, 他: 睡眠医療専門機関受診者における睡眠呼吸障害と交通事故との関連. 厚生指標 57 : 6-13, 2010
- 21) 谷川 武, 他: 眠気のない睡眠時無呼吸(NOSSA)が及ぼす社会影響への取り組み. 医事新報 No. 4513 : 51-55. 2010
- 22) Van Dongen HPA, et al : The cumulative cost of additional wakefulness : Dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. Sleep 26 : 117-126, 2003
- 23) 運輸安全委員会: 船舶事故調査報告書, 2011 (http://www.mlit.go.jp/jtsb/ship/report/MA2011-1-4_2009tk0011.pdf)

睡眠障害と生活習慣病

愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学分野

淡野桜子／谷川 武



睡眠不足は生活の質を下げるだけでなく、生活習慣病のリスク因子である。睡眠と生活習慣病の関係についての最近の知見を紹介するとともに、睡眠呼吸障害を公衆衛生上の課題としてとらえる意義について解説する。

はじめに

われわれは、人生の3分の1の時間を睡眠で過ごしている。生活習慣の一部として睡眠は欠かせないものであり、生活習慣病の発症にも睡眠の量や質が大きく影響してくることがわかっている。本稿では、睡眠障害と生活習慣病の関連について、最近の知見を踏まえて解説していく。

睡眠時間と生活習慣病

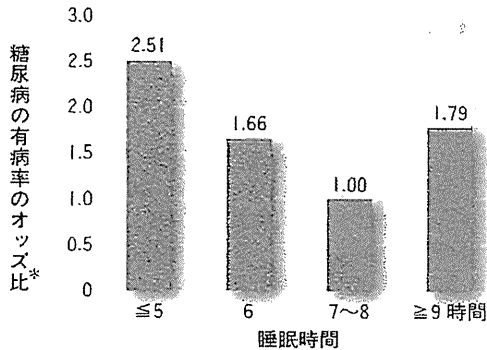
日本人の睡眠時間は年々短くなっている。NHKが5年ごとに実施している「生活時間調査」によると、国民全体の平日の睡眠時間の平均は2010(平成22)年には7時間14分で、1970(昭和45)年以降一貫して減少傾向にある。年代別では40代の平均睡眠時間が最も少なく、40代男性で平日の平均睡眠時間が6時間43

分、40代女性では6時間28分である。責任のある仕事や家事、子育て、介護などが重なり、十分な睡眠を取りたくても取れないという方が多いのであろう。また、「四当五落」(受験生が、4時間睡眠ならば合格し、5時間睡眠では不合格になるということ)の言葉に象徴されるように、睡眠時間を削ってでも頑張ることを美德と考える風潮が日本にはある。そのために睡眠時間が短縮化される傾向に歯止めがかからないのではなかろうか。

睡眠不足は、単に眠気や疲労感により日中の生活の質を下げるだけでなく、生活習慣病のリスク因子である。Gottliebらは米国の40～100歳の男性2813名、女性3097名を対象として通常の睡眠時間と高血圧の有病率について調査し、睡眠時間が7時間以上8時間未満の群で最も高血圧の有病率が低く、これを1としたときの睡眠時間6時間未満の群の高血圧有病率のオッズ比は1.67であることを示した(図1)。

また、糖尿病に関しても、Gottliebらは米国の53～93歳の男性722名、女性764名を対象

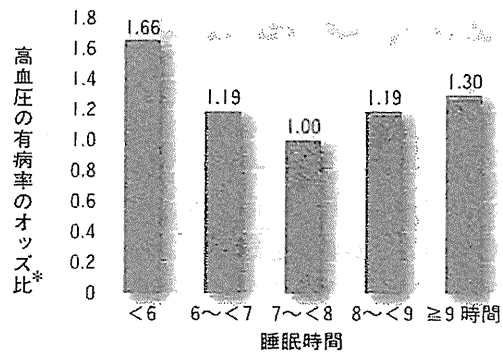
図1 睡眠時間と糖尿病の有病率



*睡眠時間7~8時間を1としたとき

Gottlieb DJ, et al: Arch Intern Med. 165: 863-868, 2005
のデータよりグラフ作成

図2 睡眠時間と高血圧の有病率



*睡眠時間7~8時間を1としたとき

Gottlieb DJ, et al: Sleep. 29(8): 1009-1014, 2006
のデータよりグラフ作成

とした研究で、通常の睡眠時間が7~8時間である群の糖尿病有病率が最も低く、これを1としたときの、睡眠時間5時間未満の群での糖尿病有病率のオッズ比が2.5倍となることを報告している(図2)。

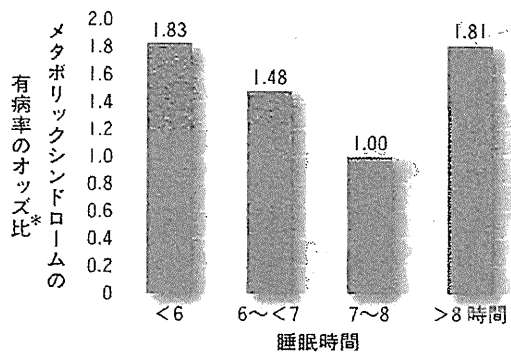
さらに、Bjorvatnらは、ノルウェーの40~45歳の男性3531名、女性5329名を対象とした研究で、総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、肥満および血圧と短い睡眠時間が関連していることを報告した。

メタボリックシンドロームについても、Hallらは、米国の30~54歳の1214名を対象とした研究で、平均睡眠時間が7~8時間の群で最もメタボリックシンドロームの有病率が低いことを報告した(図3)。睡眠不足や不眠により、体内での摂食促進物質のグレリンの濃度が上昇し、摂食抑制物質のレプチンの濃度が低下することで、空腹感が増強し食欲が亢進、肥満につながると言われている。

わが国での研究としては、40~79歳の男性4万3852名、女性6万158名を対象とした研究において、平日の睡眠時間7時間のときに最も死亡率が低かったという報告がある。

生活習慣病のリスクを下げるために、適切な睡眠時間を確保することは重要である。ただ

図3 睡眠時間とメタボリックシンドロームの有病率



*睡眠時間7~8時間を1として

Hall MH, et al: Sleep. 31(5): 635-643, 2008
のデータよりグラフ作成

し、実際の指導を行う際は、至適な睡眠時間は個人によってばらつきがあることに留意し、カフェインなどの刺激物の助けを借りずに日中の活動が眠気なくできる睡眠時間を、その人にとって最もよい睡眠時間と考えるようにしたい。

不眠と生活習慣病

生活習慣病予防のために十分な睡眠をとるべきである、と言われて床に入っても、十分な睡

眠をとれずに日中の眠気や倦怠感に悩まされて活動に支障が出るという、不眠症の人々もいるであろう。不眠と一口に言ってもその原因はさまざまで、身体疾患や精神疾患に続発するものや、薬物療法の副作用、不眠症以外の睡眠障害の一症状として出現する場合もある。

不眠症の患者は、本人の意思によらず睡眠不足の状態にあり、睡眠時間短縮による生活習慣病のリスクが増加する状態におかれていると考えられる。日本人 2800 人を対象にした調査では、不眠の症状(1 か月間に週 3 回以上の頻度で入眠困難または中途覚醒の症状が 1 つ以上ある)を有する者の割合が男性で 17.3%，女性で 21.5% と推定されており、不眠による生活習慣病への影響は、無視できない規模である²⁾。

入眠困難や中途覚醒に悩む人は、往々にして睡眠衛生について誤った認識をもっており(例：睡眠時間が不十分なので長く床にいないと考える、睡眠薬が怖いのでアルコールや市販薬に頼る、など)、そのためにますます症状が改善しなくなる傾向がある。そのような人たちの睡眠習慣に適切に介入し、よりよい眠りを得る手助けをするためには、介入する側が睡眠衛生について正しい知識をもつ必要がある。厚生労働省による「快適な睡眠のための 7 箇条」³⁾および「睡眠障害対処 12 の指針」(表 1)など、睡眠衛生のポイントをまとめたものを 1 つ、解説も含めて熟読すれば、ひととおりの基本的な知識は身につくであろう。

睡眠呼吸障害と生活習慣病

本人は眠っているつもりでも、睡眠時の脳波の記録をとると頻繁に覚醒して睡眠が分断化されており、深い睡眠がとれていないという場合がある。睡眠呼吸障害がその代表的な原因である。睡眠呼吸障害は、睡眠中の呼吸停止や低呼

表 1 睡眠障害対処 12 の指針(抜粋)

- ①睡眠時間は人それぞれ、日中の眠気で困らなければ十分
- ②刺激物を避け、眠る前には自分なりのリラックス法
- ③眠たくなってから床に就く、就床時刻にこだわりすぎない
- ④同じ時刻に毎日起床
- ⑤光の利用でよい睡眠
- ⑥規則正しい 3 度の食事、規則的な運動習慣
- ⑦昼寝をするなら、15 時前の 20~30 分
- ⑧眠りが浅いときは、むしろ積極的に遅寝・早起きに
- ⑨睡眠中の激しいイビキ・呼吸停止や足のびくつき・むずむず感は要注意
- ⑩十分眠っても日中の眠気が強い時は専門医に
- ⑪睡眠薬代替りの寝酒は不眠のもと
- ⑫睡眠薬は医師の指示で正しく使えば安全

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班」平成 13 年度研究報告書より

吸を繰り返す病態であり、そのほとんどが、睡眠中に軟口蓋や舌根が上気道を閉塞することに伴って起きる閉塞型の睡眠呼吸障害である。呼吸停止や低呼吸のたびに呼吸を再開するための短時間の覚醒が生じ、その結果として睡眠の質が障害される。睡眠呼吸障害に加えて日中の過度な眠気などの自覚症状を伴う場合を、睡眠時無呼吸症候群と呼ぶ。

睡眠呼吸障害の有病率は、重症度の定義や調査方法によって異なるが、概ね人口の数%~10 数%程度と言われる。Tanigawa らが、わが国の 30~62 歳の男性勤務者 459 人にパルスオキシメトリ法によるスクリーニング検査を実施したところ、重症度が中等度以上の睡眠呼吸障害の有病率は 7.6%、40~69 歳の男性地域住民 1424 人の有病率を同様の方法で算出した場合は 9.0%であった⁴⁾。

睡眠呼吸障害と生活習慣病の関連については、すでに広く知られている。日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン 2009」においても、二次性高血圧の原因の 1 つとして睡眠時無呼吸症候群が挙げられている。糖尿病に関しても、睡眠呼吸障害により耐糖能障害やイン

スリン抵抗性が出現するとの報告が集積しており、Muraki らも、地域住民において睡眠呼吸障害の重症度が将来の糖尿病の発症とつながることを、前向きコホート研究で明らかにした⁹⁾。

近年、メタボリックシンドロームと睡眠呼吸障害の関連についても、疫学的な見地からの報告が多く出されている。わが国では2006(平成18)年に Sasanabe らが、AHI(無呼吸・低呼吸指数) ≥ 30 の重症の閉塞性睡眠時無呼吸症候群の男性患者がメタボリックシンドロームを有するオッズ比は5.1であると報告している。一方、メタボリックシンドロームの患者における睡眠呼吸障害のリスクについては、2010年に Chin らが、メタボリックシンドロームに罹患している男性勤労者の6人に1人に重症の閉塞性睡眠時無呼吸が認められることを明らかにした。これは、メタボリックシンドロームに罹患していない場合の40人に1人よりも有意に高い。

睡眠呼吸障害と心血管系疾患についても、Marin らが、健常人、単純いびき症患者、未治療の閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者、持続陽圧呼吸療法(CPAP)治療中患者の約10年の追跡調査を行い、未治療 OSAS 患者の循環器疾患死亡、もしくは非致命的循環器疾患罹患に対するハザード比が、健常者に比べてそれぞれ2.9倍および3.2倍に上昇すると報告するなど、関連を明らかにする報告は多い。

公衆衛生の課題としての睡眠呼吸障害

上に詳しく述べたように、睡眠呼吸障害は生活習慣病の重大なリスク因子であり、心血管疾患および死亡にも関連しているという知見が集積されている。これは、睡眠中に繰り返される低酸素状態や交感神経過活動に伴うものと考えられている。また、無呼吸で睡眠が分断される

ことにより睡眠の質が低下し、事故リスクが増大することも問題である。わが国の運転免許保有者3235人を対象にしたアンケート調査では、睡眠時無呼吸症候群(SAS)と診断されたことのある運転者の居眠り運転のリスクは、SASと診断されたことのない運転者と比較して3.2倍であった⁶⁾。

筆者らが現在とくに注意を喚起しているのが、「眠気を自覚していない睡眠時無呼吸」(non sleepy sleep apnea; NOSSA)の重要性である。SAS治療中の患者が治療前に遭遇した運転中の交通事故およびヒヤリ・ハットについてアンケート調査を行ったところ、事故前の居眠りについて「気がついたら」「ガクッと」「ふっと」という記載がよく見られ、予告なく居眠りに至った事例が多いことがわかる。

Tanigawa らがトラック運転手5287人を対象に、フローセンサ法を用いて睡眠呼吸障害の重症度とエプワース眠気尺度(Epworth sleepiness scale; ESS)の値の関連を調べたところ、RDI(呼吸障害指数) ≥ 40 と重症の睡眠呼吸障害が認められる群において、自覚的眠気は正常範囲内(ESS値 < 11 点)の者が76%もいるということが判明した(表2)⁷⁾。自覚的眠気のない無呼吸であっても居眠りによる事故のリスクは健常人に比べて高く、また、生活習慣病のリスクは自覚症状のある患者と変わらないと考えられるが、本人が問題意識をもちにくい分、受診行動や適切な加療継続に結びつきにくい。

睡眠障害のなかでも睡眠呼吸障害はありふれた疾患である。性別を問わずどの年齢層でも発症するが、とくに、いわゆる「働き盛り」である中年以降の男性に見られることが多い。睡眠呼吸障害による生活習慣病・事故のリスク増加や生活の質および集中力の低下が社会の中核的活動を担う層に多く発生することから、彼らが治療を受けずに睡眠呼吸障害を放置することは、社会全体の生産性に関しても大きくマイナ

表2 トラック運転者における睡眠呼吸障害の重症度と眠気の自覚

エプワース眠気尺度 (ESS)	睡眠呼吸障害 (RDI: 呼吸障害指数)				計	
	正常範囲 (RDI 5 未満)	軽度 (RDI 5-19.9)	中等度 (RDI 20-39.9)	重度 (RDI 40 以上)		
弱 ESS 0~5	1457 (28%)	1391 (27%)	201 (3.8%)	46 (0.9%)	3095 (59%)	
↑ 眠気の自覚	ESS 6~10	774 (15%)	725 (14%)	138 (2.6%)	52 (1.0%)	1689 (32%)
↓	ESS 11~15	142 (2.7%)	170 (3.2%)	34 (0.6%)	23 (0.4%)	369 (7%)
強	ESS 16 以上	37 (0.7%)	44 (0.8%)	5 (0.1%)	8 (0.2%)	94 (1.8%)
計		2410 (46%)	2330 (44%)	378 (7.2%)	129 (2.5%)	5247 (100%)

谷川武ほか：眠気のない睡眠時無呼吸(NOSSA)が及ぼす社会影響への取り組み，日本医事新報，4513：51-55，2010より

スの影響を及ぼし得る。

への影響は大きいからである。

保健指導における アセスメント

睡眠障害による健康への影響は、適切な治療を行うことにより解消され得るため、保健指導による早期発見と介入を行い、必要に応じて医療機関への受診につなげることが重要である。

睡眠呼吸障害のスクリーニングに有用な症状としては、ベッドパートナーから指摘されるいびきや睡眠中の呼吸停止、日中の強い眠気、起床時の頭痛や口渇感、熟眠感不全や夜間頻尿などが挙げられる。

日本人は、顔面骨格の構造から、肥満でなくとも睡眠呼吸障害を発生することが多い。また、上述したように、重症の無呼吸であっても、自覚的な眠気を伴わないことも多い。睡眠呼吸障害のアセスメントをするときは、「肥満で眠そうな中年男性」というステレオタイプ像をいったん捨てなければならない。たしかにそのような典型的な患者は少なくないが、まったくそうした特徴が当てはまらない患者も多く、そのような睡眠呼吸障害を見逃した場合の健康

●文献

- 1) Tamakoshi A, Ohno Y: Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep*, 27(1): 51-54, 2004.
- 2) Doi Y, et al: Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese population. *J Epidemiol*, 10: 79-86, 2000.
- 3) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室健康情報管理係：健康づくりのための睡眠指針検討会報告書，2003。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/03/s0331-3.html>
- 4) Tanigawa T, et al: Sleep-disordered breathing and blood pressure levels among shift and day workers. *Am J Hypertens*, 19: 346-351, 2006.
- 5) Muraki I, et al: Nocturnal intermittent hypoxia and development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia*, 53: 481-488, 2010.
- 6) 平成18年度警察庁委託調査研究報告書「睡眠障害と安全運転に関する調査研究」，2007.
- 7) 谷川武ほか：眠気のない睡眠時無呼吸(NOSSA)が及ぼす社会影響への取り組み，日本医事新報，4513：51-55，2010.
- 8) 日本看護協会：平成17年度先駆的保健活動交流推進事業 睡眠に関する地域保健活動実践ガイドブック，2006.

淡野桜子●たんの・さくらこ

愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学分野
〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 対策の現状

淡野 桜子 谷川 武

睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome: SAS) はありふれた症候群であるが、見過ごされていることが多い。SAS が放置されると、単に本人の生活の質や将来の健康が脅かされるばかりではなく、交通事故や労働災害の増加により、社会活動全体にも悪影響が及ぶことが懸念される。公衆衛生の向上のためにも、われわれは、一人でも多くの患者が適切な治療を受けられるように働きかけていく必要がある。

SAS とは

睡眠中の呼吸停止や低呼吸を繰り返す病態を、睡眠呼吸障害 (Sleep Disordered Breathing: SDB) と言う。睡眠1時間あたり5回以上の睡眠呼吸障害に加えて、日中の過度な眠気などの自覚症状を伴うものがSASである。睡眠呼吸障害のほとんどは、睡眠中に軟口蓋や舌根が上気道を閉塞することによって起きる閉塞型の睡眠呼吸障害であり、閉塞型睡眠時無呼吸を主とするSASが閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS) と呼ばれる。SAS患者全体に占める割合は、OSAS患者が圧倒的に多いため、以下、本稿における“SAS”は、OSASと同義として話を進める。

SASの有病率について最もよく知られた研究は、YoungらによるWisconsin Sleep Cohort Studyである。この研究では、30～60歳の米国

の州政府職員1,490人より抽出した習慣性のいびきを有する626人を対象に終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography: PSG) 検査を実施し、無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index: AHI) ≥ 5 の有病率は男性で24%、女性で9%であったと報告した。また、AHI ≥ 5 に加えて日中の眠気まで伴う者の有病率は、成人男性の4%、成人女性の2%であると推定した¹⁾。Tanigawaらが²⁾、わが国の30～62歳の男性勤務者459人にパルスオキシメトリ検査を実施し、3%以上の動脈血酸素飽和度低下指数が1時間に15回以上をSDBと定義したときの有病率は7.6%²⁾、40～69歳の男性地域住民1,424人の有病率を同様の方法で算出した場合は9.0%であった³⁾。重症度の定義や調査方法によって、SDB/SASの有病率は異なってくるものの、概ね人口の数～十数%となる報告が多いようである。

SASは従来、太った中年男性の病気としてのみ捉えられる傾向があった。典型的な患者がそのような例であることは間違いないが、典型例のイメージに捉われていては、重症者の見落としにつながるおそれがある。SASは、性別を問わず、どの年齢層においても発生し得る。また、日本人では、欧米人と比較して非肥満者でもSDBを呈することが多い。咽頭のスペースに余裕がなく上気道が閉塞しやすい顔面頭蓋骨格の人が多いためである。患者が若年者でもやせ型でも女性でも、

病歴などから SAS の存在が疑われれば、客観的な検査を施行する必要がある。

SAS による事故リスクの上昇

SAS の患者は深い睡眠をとれなくなる。睡眠中に生じる無呼吸・低呼吸イベントにより、睡眠が分断化されるためである。その結果として日中の過度の眠気および集中力の低下が生じ、運転事故や、業務中の事故の原因となる。Sassani らは、1980～2003 年までの SDB 有病者による自動車事故発生に関する 6 本の関連論文を検討し、SDB 患者が交通事故を起こすリスクは約 2.5 倍と述べている⁴⁾。Ellen らによる 27 本の同様の論文の検討結果でも、SDB 患者では自動車運転事故のリスクが 2～3 倍に上昇するとしている⁵⁾。わが国の運転免許保有者 3,235 人を対象にしたアンケート調査においても、SAS と診断されたことのある運転者の居眠り運転のリスクは、SAS と診断されたことのない運転者と比較して 3.2 倍であった⁶⁾。

2008 年に愛知県で赤信号にもかかわらず交差点に入り歩行者をはねて死亡させた事故のトラック運転者や、2005 年 11 月に名神高速道路で仮眠した 10 分後の居眠り運転で 7 人が死亡した多重衝突事故を起こしたトラック運転者のいずれもが、重症の SAS であったと鑑定された。このように SAS 患者が自覚症状のないまま大事故の加害者となり、一般市民が被害者となる事例がある。したがって、運転業務やその他の危険作業に労働者を従事させる場合、使用者側は、労働者が SAS に罹患していないかを確認する必要がある。SAS に罹患しながら、医療機関で診断される機会がなかった労働者が、居眠りによる勤務中の事故を起こして第三者に損害を加えた場合、監督義務者や使用者が損害を賠償する責任を問われる可能性がある(民法第 714 条, 715 条)。

SAS による循環器疾患リスク

生活習慣病および循環器疾患発症にも、SAS は深く関わっている。例えば、二次性高血圧の原

因の一つとして、日本高血圧学会による「高血圧ガイドライン 2009」に SAS は挙げられている。糖尿病に関しても、SDB により耐糖能障害やインスリン抵抗性が出現するという報告が集積しており、Muraki らも、地域住民において SDB の重症度が、将来の糖尿病の発症とつながることを、前向きコホート研究で明らかにした⁷⁾。近年、メタボリックシンドロームと睡眠呼吸障害の関連についても、疫学的な見地からの報告が多く出されている。わが国では、2006 年に Sasanabe らが、AHI \geq 30 の重症の OSAS の男性患者がメタボリックシンドロームを有するオッズ比は 5.1 であると報告している⁸⁾。

一方、メタボリックシンドロームの患者における SDB のリスクについては、2010 年に Chin らが、メタボリックシンドロームに罹患している男性勤労者の 6 人に 1 人に重症の閉塞型睡眠時無呼吸が認められることを明らかにした⁹⁾。これは、メタボリックシンドロームに罹患していない場合の 40 人に 1 人よりも有意に高い。循環器疾患のリスクに関しても、Marin らが健常人・単純いびき症患者・未治療 OSAS 患者・CPAP (Continuous Positive Airway Pressure ; 持続陽圧呼吸療法) 治療中患者の約 10 年の追跡調査を行い、未治療 OSAS 患者の循環器疾患死亡、もしくは非致命的循環器疾患罹患に対するハザード比が、健常者に比べてそれぞれ 2.9 倍および 3.2 倍に上昇すると報告した¹⁰⁾ものなど、多くの研究成果が出されている。

SAS の治療

SAS は、治療によって改善し得る疾患である。治療の第一選択は、CPAP で、これは、睡眠時に装着するマスクから陽圧をかけた空気を気道に送りこんで拡げるといふものである。適切に使えばほぼ確実に効果があり、合併症の予防にもなり、副作用も少ないことが利点だが、対症療法であるため長期間使い続けなければならない。途中で治療を中断してしまう患者も残念ながら多く、効果的な治療を維持するためには、医療者からの

表 睡眠呼吸障害(SDB)の重症度と自覚的眠気

		睡眠呼吸障害				計
		正常範囲 (RDI 5未満)	軽度 (RDI 5~19.9)	中等度 (RDI 20~39.9)	重度 (RDI 40以上)	
弱 ↑ 眠気の 自覚 ↓ 強	ESS 0~5	1,457 (28%)	1,391 (27%)	201 (3.8%)	46 (0.9%)	3,095 (59%)
	ESS 6~10	774 (15%)	725 (14%)	138 (2.6%)	52 (1.0%)	1,689 (32%)
	ESS 11~15	142 (2.7%)	170 (3.2%)	34 (0.6%)	23 (0.4%)	369 (7%)
	ESS 16以上	37 (0.7%)	44 (0.8%)	5 (0.1%)	8 (0.2%)	94 (1.8%)
計		2,410 (46%)	2,330 (44%)	378 (7.2%)	129 (2.5%)	5,247 (100%)

出典：文献¹¹⁾より改変引用

注1) RDI：Respiratory Disturbance Index：呼吸障害指数

注2) ESS：Epworth Sleepiness Scale, エプワース眠気尺度(正常0~10点)

を用いてSDBの重症度とESSの点数の関連を調べたところ、呼吸障害指数(Respiratory Disturbance Index: RDI)が40以上と重症のSDBが認められる群でも、自覚的眠気が正常範囲内(ESS 11点未満)の者が76%もいたことが判明した(表)¹¹⁾。

実際に自動車事故を起こしたSAS患者へのインタビューによると、「居眠りをして気がついたら前の車の後部に追突していた」「高速運転中、気がついたら出口で側壁に衝突していた」と、「気がつく」と「ふつ

と」という表現が散見され、自覚的な眠気を感じていない場合でも、SAS患者は、予兆なく居眠りに陥っている場合があるのではないかと推測される¹²⁾。実際には居眠りに落ちるほどの眠気があるにもかかわらず、眠気を自覚できない理由としては、SDBが慢性の経過をたどって徐々に重症化するために、眠気が加齢による慢性疲労症状と誤解されていることや、慢性の睡眠不足状態においてタバコやコーヒー、清涼飲料水が多量摂取され、ニコチンやカフェインの作用で眠気を自覚しにくくなっていることが考えられる。また、職域におけるスクリーニングとして眠気について尋ねた場合は、雇用上不利になることをおそれて、眠気を過少申告する者が多いであろうことも想像に難くない。眠気の訴えがないばかりに、潜在的なSAS患者の多くが受診に至らず放置されているという現状があり、筆者は、自覚的眠気がない睡眠時無呼吸(Non Sleepy Sleep Apnea: NOSSA)という概念を提唱し、注意を喚起している。

業務中の居眠りが重大事故に直結するおそれがありSASを見逃してはならない集団、すなわち運転業務従事者などを対象としたSAS健診においては、自覚的眠気を指標とした一次スクリーニングを行わずに、客観的な簡易検査を一次スクリーニングとして用いることが妥当と考えられる。

働きかけが重要である。他の治療法としては減量、睡眠中の口腔内装置の装着や、手術などがあるが、効果の出方に個人差が大きく、CPAPほど合併症予防のエビデンスが確立していない。

眠気のない睡眠時無呼吸の問題

2003年に、JR西日本の新幹線運転士が居眠りしたまま新幹線を26km走らせたという、一歩間違えれば大事故になりかねなかった事件があった。その運転士が重症のSASに罹患していたことが明らかになり、一躍SASは世間の注目を集めた。このとき、スクリーニング法として企業などでよく用いられたものが、エプワース眠気尺度(Epworth Sleepiness Scale: ESS)である。これは、さまざまな状況における日中の主観的な眠気について点数をつけ、合計点から過度の眠気の有無を判断するというもので、簡便に出来ることが利点である。ただし実のところ、SASの有無をESSの点数によって判断することはできない。例えば、2003年10月に名古屋で起きた列車衝突事故では、事故を起こした運転士は、事故前のESSでは病的な眠気はないと判断され、2次検査の対象外とされていたが、事故直後のPSG検査で重症のSASと診断された。筆者(谷川)も、トラック運転手5,287人を対象に、フローセンサ法

スクリーニングのための簡易検査としては、睡眠中の血中酸素飽和度の低下する頻度を測定するパルスオキシメトリ法が当初はよく用いられていたが、非肥満者においてSDBの際に血中酸素飽和度が低下しにくいことから、見逃しが多くなるという欠点があった。最近では、鼻と口の気流を検知するフローセンサ法が、非肥満者においてより感度の高いスクリーニング法として、全日本トラック協会および鉄道会社などにおいて施行されるようになってきた。

福島原発とSAS

筆者(谷川)は、20年来、東京電力福島原子力発電所の非常勤産業医を務めてきた。2011年3月11日の東日本大震災以来、現場と連絡を取り続け、4月16～19日に震災後初めて福島第二原子力発電所で健康支援活動に従事した。作業員の健康管理体制全般についての問題は他誌で取り上げられているので¹³⁾、ここでは作業員がおかれていた睡眠環境についてのみ述べる。

4月16日の作業員との面談時、他者のいびきにより1時間毎に目が覚めるという訴えがあった。第一原発の多くの従業員が主要な宿泊施設として使用していた第二原発の体育館の夜間巡視を行ったところ、体育館内で常時150～400人が就寝し、重症のSAS患者による強烈ないびきにより、多くの作業員の睡眠が妨げられている状況が判明した。SAS患者本人の循環器疾患のリスクなど健康上の問題に加えて、周囲の多くの作業員の安眠が妨げられることによって、結果として就寝する全員に日中の眠気が生じ、これらに起因するヒューマンエラーによる深刻な二次災害のおそれがあると推測された。

4月17日にフィリップス・レスピロニクス合同会社に支援を要請し、CPAP機器の提供を受け、震災前にCPAPを使用していた2名に装着した。この2名に翌日面談した結果、熟睡できて疲労も回復したとの感想を得た。さらにSASが強く疑われる大きないびきを発している方々の就床中に置き手紙をし、翌晩から、先の2名と併せ

て計11名にCPAP治療を実施した。6月末現在、約25人がCPAPを使用している。これによって、CPAPを装着できた本人の事故リスクおよび循環器疾患のリスクが避けられること、さらに他者の睡眠妨害が避けられることによって、発電所全体の事故予防および健康に資することを期待している。今後は、CPAP実施前後の睡眠状況の変化、日中の眠気などを評価する予定である。

文献

- 1) Young T, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328(17):1230-1235, 1993
- 2) Tanigawa T, et al: Sleep-disordered breathing and blood pressure levels among shift and day workers. *Am J Hypertens* 19(4):346-351, 2006
- 3) Tanigawa T, et al: Relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure levels in community-based samples of Japanese men. *Hypertens Res* 27(7):479-484, 2004
- 4) Sassani A, et al: Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 27(3):453-458, 2004
- 5) Ellen RL, et al: Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2(2):193-200, 2006
- 6) 平成18年度警察庁委託調査研究報告書「睡眠障害と安全運転に関する調査研究」, 2007
- 7) Muraki I, et al: Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes; the circulatory risk in communities study (CIRCS). *Diabetologia* 53(3):481-488, 2010
- 8) Sasanabe R, et al: Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 29(5):315-322, 2006
- 9) Chin K, et al: Associations between obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, and sleep duration, as measured with an actigraph, in an urban male working population in Japan. *Sleep* 33(1):89-95, 2010
- 10) Marin JM, 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(9464):1046-1053, 2005
- 11) 谷川武, 他: 眠気のない睡眠時無呼吸(NOSSA)が及ぼす社会影響への取り組み. *日本医事新報* 4513:51-55, 2010
- 12) 櫻井進, 他: 睡眠医療専門機関受診者における睡眠呼吸障害と交通事故との関連. *厚生指標* 57(4):6-13, 2010
- 13) 谷川武: [Interview] 原発復旧作業員の健康管理. *日本医事新報* 4543:14-17, 2011

睡眠呼吸障害と合併症 —特に糖尿病との関連での最近の話題—

淡野 桜子* 谷川 武*

はじめに

自覚症状の乏しい睡眠呼吸障害の患者が治療中断を希望する際に、合併症を防ぐ意義を説明することが治療継続に有用と考えられる。本稿では、睡眠呼吸障害の合併症、特に糖尿病に関する最近の研究成果を紹介する。

睡眠呼吸障害の合併症

睡眠呼吸障害の合併症は、「心血管疾患およびそのリスク因子」と「心血管疾患に関連しないもの」に二分される。

睡眠呼吸障害と高血圧の関連は、かつては疑問視されてきた。肥満が高血圧と睡眠呼吸障害の両方に大きな影響を及ぼすことや、睡眠呼吸障害の判定基準の妥当性の問題などからである。しかし、終夜睡眠ポリグラフ検査(polysomnography: PSG)を用いて、大規模な一般集団において睡眠呼吸障害と高血圧の関連を、年齢、肥満度、飲酒量などの交絡因子を多変量解析で調整した後に検討した結果が数多く出された。さらにPeppardらのWisconsin Sleep Cohort Studyでの追跡調査結果から、今日では睡眠呼吸障害は高血圧発症の一因であることが広く認識されている¹⁾。2003年のThe Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure(JNC7)においても、二次性高血圧の原因疾患の一つとして睡眠時無呼吸が挙げられている²⁾。また、日本高血圧

学会による高血圧治療ガイドライン(JSH2009)においても、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome: OSAS)は「二次性高血圧の最も多い要因の一つ」で「これを適切に診断・治療することは、より効率的な高血圧治療を行う上でも極めて大きな意義がある」と記されている。

メタボリックシンドロームに関しては、2006年にSasanabeらが、無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index: AHI) ≥ 30 の重症のOSASの男性患者がメタボリックシンドロームを有するオッズ比は5.1であると報告している³⁾。

心血管疾患と睡眠呼吸障害に関しては、健常人・単純いびき症患者・未治療OSAS・CPAP治療中患者を対象とした約10年の追跡調査で、未治療OSAS患者の循環器疾患死亡、もしくは非致死性循環器疾患罹患に対するハザード比が、健常人に比べてそれぞれ2.9倍および3.2倍に上昇したと報告された⁴⁾。Gottliebらは、4,422人の地域住民を約8年間追跡し、40歳から70歳の男性においてのみ、閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea: OSA)が冠動脈疾患発症の予測因子となり、全年齢の男性においてOSAが心不全の予測因子となることを示した⁵⁾。

脳卒中との関連については、PSG検査を実施した1,022人を対象とした前向きコホート研究において、脳卒中罹患もしくは死亡をエンドポイントとした場合、睡眠呼吸障害患者のハザード比は、非睡眠呼吸障害者と比較して、高血圧を含む循環器疾患と関連する危険因子の調整後も2.0倍であった⁶⁾。Redlineらは、5,422人の地域住民を中央

* たんの さくらこ、たにがわ たけし：愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学分野

値8.7年間追跡して、OSAのある男性において、OSAと脳梗塞の新規発症との間に有意な正の関連を示した⁷⁾。

心血管疾患以外にも、胃食道逆流、夜間頻尿、男性機能不全(ED)などが睡眠呼吸障害の合併症として指摘されている。これらの病態は致死的ではないものの、QOLの低下につながる。睡眠呼吸障害の治療によってこれらの病態が改善することにより、患者が治療を継続する動機付けとなり得る。さらに、睡眠呼吸障害はうつ病の危険因子との報告もあり、抑うつ状態の患者において睡眠呼吸障害の有無を確認することも重要である。

睡眠呼吸障害と糖尿病

糖尿病・耐糖能異常を合併する睡眠呼吸障害患者は多く、睡眠呼吸障害を合併する糖尿病患者も多い。地域住民を対象とした研究において、OSAS患者の30%が2型糖尿病を合併し、20%にimpaired glucose toleranceが認められた⁸⁾。また、糖尿病患者の58%が何らかの睡眠呼吸障害を伴っていた⁹⁾。International Diabetes Federationが2008年に出した勧告では、睡眠呼吸障害患者における耐糖能の評価および糖尿病患者における睡眠呼吸障害の評価を勧めている¹⁰⁾。

肥満は、睡眠呼吸障害と糖尿病、両方の危険因子である。そのため、睡眠呼吸障害の患者に糖尿病が多く発症することは、肥満の影響であろうと長らく考えられてきた。近年になって、睡眠呼吸障害自体が、肥満とは独立して糖尿病・耐糖能異常の危険因子であることを示唆する報告が多く出ている。1999年にSpiegelらは、11人の若年男性の睡眠を6日間4時間に制限すると、十分に睡眠をとったときと比較して耐糖能は低下し、血中サイロトロピンおよび夕方の血中コルチゾールが上昇、交感神経活動が増大することを示し、睡眠負債が内分泌機能に悪影響を及ぼすことを初めて示した¹¹⁾。最近では、糖尿病に罹患していない118人にPSGおよび経静脈的ブドウ糖負荷試験を実施した結果、体脂肪率などを考慮に入れてもなお、睡眠呼吸障害の重症化に伴いインスリン感受性が低下し、中等症以上の睡眠呼吸障害患者ではインスリン分泌能も低下したという報告がある¹²⁾。

睡眠呼吸障害が糖代謝に影響を及ぼすには、睡

眠の断片化と間欠的低酸素の両方が関与しているとみられる。9人の若年健常者の徐波睡眠を聴覚刺激によって選択的に分断した研究では、徐波睡眠剥奪の程度とインスリン感受性の低下が強く関連していた¹³⁾。11人の若年健常者の睡眠を、睡眠ステージに関わりなく分断した研究では、インスリン感受性およびグルコース感受性が、睡眠を分断していないときと比較していずれも有意に低下し、また、睡眠分断時に交感神経活動の活発化および朝のコルチゾールレベルの上昇が認められた¹⁴⁾。一方、間欠的低酸素の影響に関しては、13人の健常者を覚醒時に間欠的低酸素の環境に置いた研究で、正常な酸素環境に置いた場合と比較してインスリン感受性およびグルコース感受性が有意に低下した¹⁵⁾。これらの知見から、睡眠呼吸障害による間欠的低酸素によってhypoxia-inducible factor-1(HIF-1)が活性化し、インスリン感受性や交感神経活性化、脂質代謝、全身性の炎症など、動脈硬化に関わる種々の因子に影響を及ぼす可能性が指摘されている。

睡眠呼吸障害と糖尿病の関連に関する疫学研究(表1)は、これまでは横断研究が多かった。Punjabiらは、米国のSleep Heart Health Study(SHHS)からPSGと75g経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test: OGTT)を実施した2,656人の男女のデータを解析し、呼吸障害指数(respiratory disturbance index: RDI)15回/hr以上の群では性、年齢、BMI、腹囲を含めた多変量を調整後も空腹時血糖と血糖の2時間値が有意に上昇し〔オッズ比はそれぞれ1.46(95%信頼区間1.09-1.97)と1.44(95%信頼区間1.11-1.87)〕、睡眠呼吸障害の重症度と耐糖能異常の有病率との間に正の関連があることを示した。また同様に、睡眠中の血中酸素飽和度の平均値と空腹時血糖の間に負の関連があること、睡眠中の血中酸素飽和度が90%未満に低下している時間と空腹時血糖・血糖の2時間値の間に負の関連があることを示した。しかし、覚醒指数と血糖値の間には有意な関連は認められなかった¹⁶⁾。

Seiceanらは同じくSHHSから2,588人のデータを解析し、RDI 10回/hr以上を睡眠呼吸障害群としたときに、性、年齢、BMI、腹囲を調整後にOGTTによる境界型に対するオッズ比が非睡眠呼

表1 睡眠呼吸障害と糖尿病・耐糖能異常についての最近の疫学研究

発表者 (発表年)	解析対象	睡眠呼吸障害の 評価法	耐糖能の評価法	結果の概要
Punjabi et al (2004) ¹⁶⁾	2,656人の米国の地域 住民の男女.	PSG	OGTT	RDI 15の群で、空腹時血糖と血 糖の2時間値が上昇した(横断 研究).
Seicean et al (2008) ¹⁷⁾	2,588人の米国の地域 住民の男女.	PSG	OGTT	RDI 10以上の群で、OGTTによ る境界型・糖尿病型の有病率が 上昇した(横断研究).
Reichmuth et al (2005) ¹⁸⁾	1,387人の米国の州職 員の男女.	PSG	空腹時血糖, 糖尿病 罹患の自己申告	AHI 15以上の群で糖尿病の有病 率が上昇(横断研究), 4年間追 跡時にはベースラインのAHI と追跡期間中の糖尿病発症との 間に有意な関連は認められなかつた(縦断研究).
Marshall et al (2009) ²⁰⁾	295人のオーストラリ アの地域住民の男女.	簡易 PSG	空腹時血糖, 糖尿病 罹患の自己申告	RDI 15以上の群で、追跡期間中 の糖尿病発症率が増大した(縦 断研究).
Shin et al (2005) ²¹⁾	2,719人の韓国地域住 民の男性.	いびきの自己申 告	OGTT	いびきの習慣がある群は、 OGTTにおける血糖の1時間値、 2時間値が上昇していた(横断 研究).
Muraki et al (2009) ²²⁾	3,864人の日本の地域 住民の男女.	オキシメトリー	空腹時血糖, 随時血 糖, 糖尿病罹患の自 己申告	3%ODI 15以上の群で追跡期間 中の糖尿病発症率が増大した (縦断研究).

吸障害群に比して1.4(95%信頼区間1.1-2.7), 同様に糖尿病型に対するオッズ比が1.7(95%信頼区間1.1-2.7)であると報告した。ただし、この研究ではBMI 25kg/m²を境に層別化したとき、BMI 25 kg/m²未満の群では睡眠呼吸障害と耐糖能異常の関連は弱まり、交絡因子を調整後は空腹時血糖が高値となるオッズ比のみ1.6(95%信頼区間1.0-2.5)と有意に上昇していた¹⁷⁾。

Wisconsin Sleep Cohort Studyでは、1,387人の男女を対象として、PSGおよび空腹時採血、病歴聴取を行い、AHI 15回/hr以上の群においての糖尿病罹患のオッズ比は、性、年齢、体形の調整後も、AHI 5回/hr未満の群に比して2.30(95%信頼区間1.28-4.11)と有意に大きいことを示した。この研究では、同じ被験者を対象とした縦断研究の結果も報告している。4年間追跡したときの糖尿病発症率をAHI 15回/hr以上の群とAHI 5回/hr未満の群と比較すると、性、年齢、体形で調整後には発症率の有意な差は認められず、睡眠呼吸障

害と糖尿病の間の因果関係は確認できなかった¹⁸⁾。

他の縦断研究としては、米国の睡眠センターへ紹介されてきた544人の非糖尿病患者をPSG後平均2.7年間追跡したものがある。この研究では、BMIおよび体重変化を含む多変量で解析した後も睡眠時無呼吸と糖尿病発症(空腹時血糖および医師の診断)との間に独立した関連が認められた(ハザード比1.43, 95%信頼区間1.10-1.86)¹⁹⁾。

ほかにも、オーストラリアの地域住民295人を簡易PSG後4年間追跡した研究では、RDI 15以上の睡眠呼吸障害において、空腹時血糖により判定した糖尿病発症のオッズ比が、RDI 5未満の群と比して、性、年齢、腹囲調整後に13.45(95%信頼区間1.59-114.11)であった²⁰⁾。

ただし、人種によるインスリン分泌や感受性の違い、肥満度の違いを考慮すると、上記の研究結果をそのまま日本人にあてはめることはできない。被験者の平均BMIが多くの研究で30kg/m²に近く、肥満の影響を排除しきれていないおそれもある。

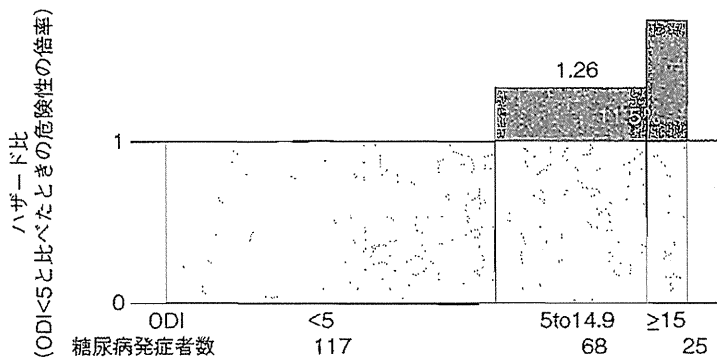


図1 Murakiらの報告²¹⁾における糖尿病発症の寄与危険割合

年齢、性別、body mass index、喫煙状況、現在飲酒量、閉経状況、境界型糖尿病、睡眠時間、調査地域を調整。

Shinらは、韓国人の男女2,719人〔糖尿病、重症高血圧、肥満者(BMI 27.5以上)を除外したもの〕を対象としていびき習慣の有無と75gOGTTの結果の関連を調べた。いびきの習慣がある群は、いびきの習慣のない群と比較して、BMI調整後も、75gOGTTにおける血糖の1時間値および2時間値が上昇するオッズ比がそれぞれ1.33(95%信頼区間1.05-1.71)、1.32(95%信頼区間1.03-1.68)であった²¹⁾。

日本の地域住民を対象とした大規模な縦断研究として、Murakiらは、地域住民の男女3,864人をパルスオキシメトリ検査後、約3年間追跡し、3%酸素飽和度低下指数(oxygen desaturation index: ODI)15以上の睡眠呼吸障害がベースラインにあった者が追跡期間中に糖尿病を発症したオッズ比が1.69(95%信頼区間1.04-2.76)であったことを示した。このとき、3%ODIが5-14.9のときと15以上のときの糖尿病発症の寄与危険割合を合計すると11.5%となった(図1)。すなわち、わが国の糖尿病の約10%は、睡眠呼吸障害を早期発見・早期治療(3%ODI5未満まで)することにより予防できる可能性が示された²²⁾。

まとめ

睡眠呼吸障害と糖尿病に関するこれまでの研究成果として、軽症の睡眠呼吸障害と糖尿病の有意な関連を示す報告はこれまでのところ乏しいが、中等症以上の睡眠呼吸障害に関しては糖尿病・耐糖能異常と関連しているとする報告が多い。ただし、非肥満者のみの解析では有意な結果が出てい

ないことから肥満が交絡している可能性は否定できず、また縦断研究によって因果関係が立証された知見は少ない。SHHSなどの大規模疫学研究による縦断研究の報告が待たれる。

肥満度を調整しない解析においては睡眠呼吸障害の重症度と糖尿病・耐糖能異常との間にはほぼ例外なく正の関連が認められており、二者間に独立した関連があるか否かは議論の余地があるにしても、睡眠呼吸障害患者が糖尿病を合併しやすいこと自体は間違いない。したがって、睡眠呼吸障害患者の診断時およびその後の治療中に適宜耐糖能の評価、糖尿病の管理が重要と考えられる。

文 献

- 1) Peppard PE et al: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
- 2) National Heart Lung and Blood Institute: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure-complete report. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.htm>
- 3) Sasanabe R et al: Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29: 315-322.
- 4) Marin JM 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* 2005; 365: 1046-1053.
- 5) Gottlieb DJ et al: Prospective study of obstruc-