

循環器内科における睡眠障害とうつ病に関する観察研究

研究分担者 内村直尚
久留米大学医学部神経精神医学講座 教授

研究要旨

研究目的：我々は平成 21 年度～23 年度の厚生労働科学研究費補助金の分担研究「循環器内科における睡眠障害とうつ病に関する観察研究」を継続し、平成 24 年度から久留米大学病院 心臓・血管内科病棟に入院した全循環器系疾患患者のうち、選択基準および除外基準を満たし同意が得られた患者を対象に、うつ病及び睡眠障害の有病率、QOL (Quality of Life) に与える影響を検討した。また終夜睡眠ポリグラフ（フル PSG）の施行に同意が得られた患者を対象には、睡眠時無呼吸症候群（SAS）の有病率、あるいは経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）の受諾の是非に関連する諸因子を検討した。

研究方法：平成 22 年 5 月 10 日から平成 26 年 1 月 31 日に当院心臓・血管内科病棟に入院した循環器系疾患患者のうち、選択基準および除外基準を満たし同意が得られた 636 名を対象に、内科担当医が循環器疾患診断名や重症度分類などの基礎心疾患に関する調査に加え、自記式うつ病尺度（以下 PHQ-9）の 2 項目（興味の薄れ、気分の落ち込み）と 2 週間以上続く不眠を加えた 3 項目の有無を評価した。次いで臨床心理士が対面式でうつ病（PHQ9）、睡眠障害（PSQI）の一次スクリーニングに加え、Epworth の昼間の眠気尺度（ESS）、生活の質評価尺度日本語版（EQ-5D）を行った。また同意が取れた 309 名には終夜睡眠ポリグラフ（以下、フル PSG）も行い、睡眠動態や SAS についてさらに詳細なデータを収集した。

結果：PHQ-9 の結果は軽度うつ病が 17.8%、中等度うつ病は 5.5%であった。フル PSG 施行の 309 例で中等度以上（無呼吸低呼吸指数：AHI 15）の SAS を認めたのは 60.8%（188/309）に上った。中等度以上の SAS 群のパルスオキシメータの診断能を検討すると 3%ODI の最良のカットオフ値は 7.5 で、このカットオフ値を用いれば中等度以上の SAS 群を感度 94%、特異度 84%で抽出が可能であった。

各自記式検査および 3%ODI の相関関係をみると、最も関係性が高かったのはうつ病と不眠 ($r=0.36$, $p<0.001$) で、QOL はうつ病 ($r=-0.31$, $p<0.001$) と不眠 ($r=-0.21$, $p<0.001$) と相関した。一方、3%ODI は眠気を含めいずれの項目とも相関を認めず、眠気と相関したのはうつ病 ($r=0.25$, $p<0.001$) と不眠 ($r=0.18$, $p<0.001$) であった。

心機能との関連に関しては、右房-右室の圧較差がうつ ($r=0.20$) と不眠 ($r=0.25$) の双方に正の相関、QOL とも弱い負の相関 ($r=-0.16$) を示した。一方、AHI はこれらとは相関なく、左房径 ($r=0.31$)、E/e' 値 ($r=0.20$) と相関し、眠気は逆に E/e' 値と弱い負の相関 ($r=-0.17$) を認めた。心機能を反映する NT-proBNP 値や左室駆出率と相関したのは中枢性無呼吸のみ（それぞれ $r=0.31$, $r=0.27$ ）であった。眠気は AHI とも関連は薄く、最も重症度の高い $30<AHI$ 群（100 例）でも ESS 平均値は 5.3 点に留まった。

SAS(AHI 15)と不眠 (PSQI 6) に関し単変量解析を行い、 $p<0.2$ 未満の項目に変数減少法によるロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行うと、弁膜症（オッズ比 3.61）と糖尿病（オッズ比 1.9）が SAS に対して、PHQ-9 から不眠の項目を引いたスコア（1 増毎：オッズ比 1.02）と ESS（1 増毎：オッズ比 1.06）が不眠に対して有意差を認めた。

CPAP 療法の保険適応基準「AHI が 20 以上」を満たしたのは 168 名（54.4%）で、そのうちタイトレーション後に CPAP フォローを選択したのは 70 名（41.7%；CPAP 受諾率）であった。CPAP の受諾群と非受諾群間で単変量ロジスティック回帰分析を行い、 $P<0.2$ の各項目について、多変量ロジスティック回帰分析を行うと、有意差の認められた項目は、BMI（5 増毎：オッズ比 1.78）、O type AI（5 増毎：オッズ比 1.17）、ESS（5 増毎：オッズ比 2.32）、EQ-5D（0.1 減る毎：オッズ比 1.23）、PSQI の C5:睡眠障害（1 増毎：オッズ比 2.02）であった。全 168 名を眠気の重症度別に 3 群に分けたると（ESS < 5, n=98 6 ESS < 11, n=55 11 ESS n=15）、各群の CPAP 受諾率は 30.9%、51.9%、80%で、3 群間に有意な差が認められた。

まとめ: 中等度以上のうつ症状を認めたのは 5.5%であったが、中等度以上の SAS は 6 割に認められた。3%ODI 7.5 のカットオフ値を用いれば高精度で SAS の抽出が可能である一方で、対象患者の CPAP 導入率は 41.7%と低率で、それには閉塞性の無呼吸指数と眠気が関連していた。今回の検討で SAS は一部の心機能に影響を与えるが、CVD 患者では SAS があっても眠気が少ないことが、SAS の抽出率の低下や CPAP 受諾の低率に関連していることが推測された。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

小鳥居 望	久留米大学医学部精神神経科 助教
石田重信	久留米大学医学部精神神経科 客員准教授
橋爪祐二	久留米大学医学部精神神経科 准教授
小城公宏	久留米大学医学部精神神経科 助教
森裕之	久留米大学医学部大学院
川口満希	久留米大学高次脳疾患研究所 リサーチフェロー
弥吉江理奈	久留米大学病院 高次脳機能 障害 支援コーディネーター
室谷健太	先端医療振興財団 臨床研究情 報センター
福本義弘	久留米大学心臓・血管内科 教授
伊藤弘人	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会保健部 部長

A. 研究目的

近年、本邦では中高年の自殺が大きな社会問題となっているが、その背景にはうつ病・抑うつ状態（以下、うつ病）の存在が疑われ、プライマリケアにおけるうつ病の早期診断・早期治療の重要性が叫ばれている。加えて、うつ病では不眠は必発であり、睡眠の問題も看過すべきではない。

またうつ病は循環器疾患とも密接な関係があり、循環器疾患を有する患者の中でうつ病を併発する割合は高く(1)、うつ病を併発すると一般に予後不良で死亡のリスクが高くなる(2,3)だけではなく、生活の質がさがり(4)、また医療費が多くかかる(5,6)との報告さえある。そのため予後の改善に寄与する患者特性に応じた集中的で柔軟な介入方法の開発が求められている(7)。アメリカ心臓病学会は、うつ病が心血管罹患率および死亡率の増加と関連するため、スクリーニングテストに

よるうつ病の早期発見、早期治療に関する勧告をヘルスケア医療提供者に行っている(8)。

一方、循環器疾患は睡眠時無呼吸症をはじめとした睡眠障害との関連も深い。循環器疾患のリスク・ファクターの一つである肥満は睡眠時無呼吸症のリスク・ファクターでもある。不眠と糖尿病や高血圧症などの生活習慣病の合併も海外や国内で多数報告(9,10,11)されている。また、様々な研究施設などによって、現在の成人の平均時間が減少し続けていることが報告されており、不眠症や睡眠時無呼吸症などの睡眠障害と循環器疾患との関連性を調査することは国民健康の向上の観点から意義深いものと考えられる(12)。

本邦においては、うつ病や SAS を含めた睡眠障害が循環器疾患患者にどの程度の存在するのか、循環器疾患でも虚血性心疾患や不整脈、心不全といった疾患により発症率に違いがあるか、うつ病や睡眠障害合併による循環器系疾患の予後やうつ病の予後はどうであるかといった点に関する大規模研究は行われておらず、学術的には十分に吟味されていない。

本研究の目的は、まずうつ病と睡眠呼吸障害（以下 SBD）を含む睡眠障害の有病率と重症度の現状を明らかにし、これらが相互に及ぼし合う影響や QOL との関連性を検討することである。加えて、循環器内科医がうつ病や SBD の合併を、より簡便により確実に抽出しうる方法論を提案する。また前回（平成 21 年度～23 年度）の厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野）分担研究で、高頻度の SAS の合併が示唆されたため、H23 年 10 月からはフル PSG を導入しデータを収集解析し、中等症以上の SAS に対する主要な治療法である CPAP 療法の受諾に関連する因子の検索を行った。

B. 研究方法

1. 対象

対象は、平成 22 年 5 月 10 日から平成 25 年 10 月 31 日に久留米大学心臓・血管

内科病棟に入院した循環器系疾患患者で循環器科担当医が対象基準を満たすと判断した患者のうち、選択基準および除外基準を満たし、研究計画についての詳細な説明の後、同意が得られた患者とした。適格基準と除外基準は以下の通りである。

適格基準

- 1) 20 歳以上 80 歳以下で循環器基礎疾患を有する患者
- 2) 性別不問
- 3) 本研究の参加について文章で本人の同意が得られた者。

また以下を除外基準とし、いずれかの項目に抵触する患者は組み入れないこととした。

- 1) 認知症および明らかな知的障害のある患者
- 2) ショック状態を呈している患者
- 3) 意識障害を有する患者
- 4) 人工呼吸器装着中の患者
- 5) その他、主治医が不相当と判断した患者

2. 方法 (資料1)

- (1) 循環器内科担当医および看護スタッフは以下の項目について調査評価を行う。
基礎心疾患

虚血性心疾患、心筋症、弁膜症、うっ血性心不全、不整脈、高血圧症、先天性疾患、心膜心筋炎、大動脈疾患、末梢血管、肺高血圧、感染性心内膜炎、心臓腫瘍、代謝性疾患、その他

合併症の有無

高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳卒中、慢性肝疾患、慢性呼吸不全、癌
身体所見

身長、体重、腹囲、血圧、脈拍数

検査所見

心電図、心エコー検査、弁膜症の有無、NTproBNP 値、血清クレアチニン値
循環器疾患の重症度分類: NYHA 心機能分類

循環器科内科医による、通常の間診後のうつ状態に関する見立て

- ・ PHQ の 2 項目
 . 興味や楽しみの薄れ
 . 気分の落ち込みや憂うつ感
- ・ 2 週間以上続く不眠
 循環器内科看護スタッフによる情報収集

精神科既往歴、家族歴、治療歴、喫煙状況、

飲酒状況、婚姻状況

(2) 一次スクリーニング

臨床心理士が一次スクリーニングとして自記式評価尺度を対面方式で実施した。うつ状態(PHQ-9)+2 週間以上続く不眠睡眠評価尺度 (Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI)

睡眠時無呼吸症候群(習慣的いびきの有無、呼吸停止の有無、Epworth 昼間の眠気の評価)

生活の質(QOL)評価尺度(日本語版 EQ-5D)

(3) 二次スクリーニング

一次スクリーニングの結果、うつ病あるいは SAS の high risk 患者に結果を書面でフィードバックし、精査を希望した患者に二次スクリーニングを行った。尚、睡眠障害が疑われた者(PSQI で 5.5 点以上)で受診を希望した者は睡眠障害クリニックに紹介した。

うつ病の二次スクリーニング

PHQ-9 で 10 点以上のうつ病疑いの患者に対して構造化面接(MINI)を行う。二次スクリーニングでうつ病に対し治療の必要性があると判断された場合は専門外来に紹介する。

SAS の精査

平成 23 年 10 月 1 日からは同意が取れた者を対象にフル PSG を行い、睡眠動態や SAS についてさらに詳細なデータを収集した。

(5) 倫理的事項

倫理的問題点

本研究は循環器疾患と精神疾患に関する調査研究で簡単な質問形式で行うため、患者の身体的負担は少ないと考えられるが、精神的苦痛を与えないように配慮する必要がある。調査は患者の精神状態が落ち着いている時に調査を行うこととする。また、うつ病、あるいは睡眠障害が疑われた患者には、現在行っている通常の外来紹介や CLS 経由で診断を行い、必要な場合には適切な治療を行う。

患者の保護

本治療研究は、「医療・介護関係事業者における個人情報適切な取扱いのためのガイドライン」、およびヘルシンキ宣言(英国エジンバラ改定 2000 年、ワシントン注釈追加 2002 年および東京注釈追加 2004 年)の基本理念を遵守して行われる。患者個人情報の取扱いに細心の注

意をはらい実施する。患者情報の漏洩防止策として施設番号と症例登録用紙の番号を組み合わせたものを匿名化番号（研究登録番号）として、個人の匿名化を行う。回収した氏名等の個人情報特定されない調査票は、鍵のかかる書類ケースに保管される。なお、解析用データベース作成時にはネットワークに接続されていないパソコンを利用し、情報の漏洩を防止し、匿名化番号による情報管理を行い、個人名などの個人を特定する情報はデータベースに入力しない。また、データベース完成時には調査票はシュレッター処理して破棄する。

本研究の結果公表においても個々の患者が特定されることはない。

同意の取得

本治療研究の開始に先立ち、臨床心理士および循環器科担当医は説明同意書を用いて下記①～⑩の項目の十分な説明を行う。また患者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。また患者が本試験の内容を十分に理解したことを確認した後、患者本人の自由意志による研究参加の同意を文書により取得する。同意文書は1部複製して患者本人に手渡し、原本はカルテに保管する。

説明事項

本研究の概要

② 本研究の意義・目的

本研究の方法

本研究の参加について

同意の撤回がいつでも可能であり、同意しない場合でも不利益を受けないこと

試験に参加することにより期待される

利益と予期される不利益

人権プライバシーが守られること

本治療に関連した健康被害と補償について

結果の公表と開示、発生しうる知的財産

権について

研究結果の帰属について

連絡先について

尚、本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得た。

尚、本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 対象人数

平成 22 年 5 月 10 日から平成 25 年 10 月 31 日に久留米大学病院心臓・血管内科病棟に入院した者のうち、本研究の参加に同意が得られた者は 636 名であった。そのうち、オプションの 1 つである PSG 検査への同意も得られたのは 309 名であった。

2. 対象者の背景（資料 2）

636 名（男性 447 名、女性 189 名）の平均年齢は 60.5 ± 12.7 歳、BMI は 24.1 ± 4.2 であった。検査所見は心拍数 72.6 ± 15 、左室区出率(LVEF)は $59.9 \pm 15.5\%$ であった。NYHA 分類は Ⅰ度 61.9%、Ⅱ度 27.2%、Ⅲ度 9.6%、Ⅳ度 1.3% で心不全は軽度の患者が中心であった。主な合併症の有病率は高血圧 62.3%、虚血性疾患 48.3%、糖尿病 34.9%、弁膜症 10.4% であった。

3. 自記式検査の結果（資料 3）

うつ病尺度である PHQ-9 の得点分布は、軽度(5-9 点)が 17.8%、中等度(10 点以上)は 5.5% であった。また PSQI で睡眠障害あり(PSQI ≥ 6)と判断されたのは 38.4%、ESS で過剰な眠気がある(ESS ≥ 11)と判断されたのは 10.6% であった。

4. PSQ-9 の質問項目を利用したうつ病群の抽出について（資料 4）

PHQ-2、PHQ-2 の 2 項目に「不眠」の項目を加えた 3 項目のいずれかが陽性と定義した PHQ-3、PHQ-2 陽性者の中で「不眠」の項目が陽性の者と定義した「PHQ-2 with sleep disturbance」の 3 方法を用い、中等症以上のうつ群(10)と軽度以上のうつ群(5)の抽出能を比較した(表 2)

中等度以上のうつは、PHQ-2 で高い感度水準(0.91)で抽出可能であった。PHQ-3 は双方、特に軽度以上のうつの抽出感度を上昇させた(0.81、0.96)が、特異度はともに 0.5 前後まで大きく低下した。また、PHQ with sleep disturbance は、感度はやや劣るものの特異度はいずれも突出して高く、(中等度 0.81、軽度 0.91)、偽陽性者が出にくい方法として有用と思われた。

5. 睡眠ポリグラフ検査の結果 (n=309, 資料 3)

フル PSG を施行した 309 例において軽症以上(AHI ≥ 5)の SAS を認めたのは

82.4%、中等度以上 (AHI 15) も 59.9% (224/309) に上った。また CPAP の保険適応の対象となる AHI 20 は 54.4%であった。

また、AHI > 5 の 197 例の無呼吸成分を調べると、平均の AHI 31.3 回/hr の内訳は、閉塞性 6.9、中枢性 6.2、混合性 1.5、低呼吸 16.6 で、半分以上を低呼吸が占めた。

6. 3%ODI カットオフ値の検討 (資料 5)

中等度以上の SAS 群のパルスオキシメータによる診断能を ROC 曲線を用いて感度と特異度の和が最大となる 3%ODI 値を適正なカットオフ値と定義したところ、全対象では 3%ODI=7.5(感度 0.94,特異度 0.84)が中等度以上の SAS の抽出に最も適正であった。この値を用いて算出した中等度以上の SAS の推定有病率は 59.4%であった。

また肥満群(n=119)と非肥満群(n=150)に分けると、AHI 15 の SAS を抽出するための各々の適正なカットオフ値は肥満群 10、非肥満群 7.0 であった。

7. 自記式検査および3%ODIの相関関係(資料6-1,6-2)

自記式検査および 3%ODI の相関関係を資料 5 に示した。最も相関が強かったのはうつ病 (PHQ-9) と不眠 (PSQI) ($r=0.36$, $p < 0.001$) で、PHQ-9 から不眠の項目スコアを除いても有意性が残った。QOL はうつ病 ($r=-0.31$, $p < 0.001$) と不眠 ($r=-0.21$, $p < 0.001$) と相関した。一方、SAS を反映する 3%ODI は眠気を含めたどの項目とも相関せず、眠気と相関したのはうつ病 ($r=0.25$, $p < 0.001$) と不眠 ($r=0.18$, $p < 0.001$) であった。

心機能との関連に関しては、右房-右室の圧較差がうつ ($r=0.20$) と不眠 ($r=0.25$) の双方に正の相関、QOL とも弱い負の相関 ($r=-0.16$) を示した。一方、AHI はこれらとは相関なく、左房径 ($r=0.31$)、E/e' 値 ($r=0.20$) と相関し、逆に眠気は E/e' 値と弱い負の相関 ($r=-0.17$) を認めた。心機能を反映する NT-proBNP 値や左室駆出率と相関したのは中枢性無呼吸のみ (それぞれ $r=0.31$, $r=0.27$) であった。

8. 多変量解析による SAS および不眠のリスク因子同定 (資料 7)

SAS(AHI 15) に関し単変量ロジスティック回帰分析を行い、交絡を調節するために p

< 0.2 未満の項目に変数減少法によるロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行った。その結果、有意差の認められた項目は、年齢 (1 増える毎: オッズ比 1.05, 95% C.I. = 1.02-1.08)、肥満 (BMI > 25: オッズ比 1.21, 95% C.I. = 1.12-1.32)、Arousal Index (1 増える毎: オッズ比 1.06, 95% C.I. = 1.04-1.10)、弁膜症 (オッズ比 3.61, 95% C.I. = 1.05-12.4)、糖尿病 (オッズ比 1.9, 95% C.I. = 1.01-3.6) であった。

同様に不眠 (PSQI 6) に関し単変量ロジスティック回帰分析を行い、 $p < 0.2$ 未満の項目に変数減少法によるロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行ったところ、脈拍数 (1 増毎: オッズ比 1.01, 95% C.I. = 1.002-1.03) PHQ-9 から不眠の項目を引いたスコア (1 増毎: オッズ比 1.02, 95% C.I. = 1.003-1.03) と ESS (1 増毎: オッズ比 1.06, 95% C.I. = 1.04-1.10) の項目で有意差が認められた。

8. CPAP の受諾率について (資料 8)

CPAP 導入までのその後のフローチャートを資料 8 に示した。フル PSG 検査を行った 309 名のうち、SAS の診断基準 (AHI > 5) を満たしたのは 255 名で、そのうち我が国の CPAP 療法の保険適応基準「PSG で AHI が 20 以上」を満たしたのは 168 名 (54.4%) であった。168 名のうち CPAP タイトレーションへの同意が得られたのは 101 名 (60.1%) で、タイトレーション後にその後の CPAP フォローを選択したのは 70 名 (41.7%; CPAP 受諾率) と受諾率は低率であった。

9. CPAP 受諾群と非受諾群の特徴 (資料 9-1,9-2,9-3,資料 10)

CPAP 受諾に関し、患者背景 (年齢、性別、BMI、合併症、血液所見)、PSG パラメータ (睡眠時間、中途覚醒、睡眠構築、無呼吸低呼吸指数)、心エコー検査所見、自記式検査所見 (PHQ-9, PSQI, ESS, EQ-5D) などについて単変量ロジスティック回帰分析を行い、交絡を調節するために $p < 0.2$ 未満の項目に変数減少法によるロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行った (資料 8)。その結果、非受諾群と比較して受諾群との間に有意な関連を認めた項目は、BMI (5 増える毎: オッズ比 1.78, 95% C.I. = 1.14-2.79)、O type AI (5 増える毎: オッズ比 1.17, 95% C.I. = 0.97-1.4)、ESS (5 増える毎: オッズ比 2.32, 95% C.I. = 1.38-3.9)、EQ-5D (0.1

減る毎:オッズ比1.23, 95% C.I. = 1.02-1.49), PSQI のC5:睡眠障害(1増える毎:オッズ比2.02, 95% C.I. = 0.92-4.43)であった。

10. ESS 得点と CPAP 受諾率について(資料 11)

CPAP療法の保険適応基準を満たした全168名のESS(眠気)の重症度別に3群に分けたところ(ESS < 5, n=98 6 ESS < 11, n=55 11 ESS n=15)、各群のCPAP受諾率は30.9%, 51.9%, 80%で、3群間に有意な差が認められた。(Fisher's exact test: $p < .0001$)

D. 考察

本報告書は心臓・血管内科内科に入院したCVD患者628名の解析を行った。

今回の調査では、中等度以上のうつの有病率は5.7%と、これまでの報告(13)(27編のメタ解析で22%)よりも低かった。これは、約90%がNYHA Ⅱ度以下の軽度の心不全患者が対象であったこと、自記式テストをカウンセラーとの対面方式という構造化面接に近い手法で施行したこと、対象の1/4が術後の定期検査目的で入院した患者であったことなどが影響したと思われる。また、急性期患者でも発作(例えば心筋梗塞)後CCUで救命され、ある程度時間が経過して検査しており、救われたという安堵感も結果に反映されたかもしれない。

しかし、それでも「うつ」はQOL尺度の最も強い相関因子であり、たとえ心不全が軽度でもQOLの改善には「うつ」へのケアは重要である。PHQ9スコアと各項目との相関の検討では、不眠が最も関連性が高く、逆に不眠のリスク因子には、脈拍数の増加、眠気尺度の増加とともにうつ尺度の増加が同定された。不眠の有病率は38.4%と高かった。うつ病の9割以上に何らかの不眠が認められることを考えれば、不眠の治療はうつ病の予防の切り口になりえる。また、AHAが推奨するPHQ-2はうつの抽出に有用であることが確認されたが、特異度がやや低い(中等症以上のうつの抽出で特異度は0.67)ことが難点である。PHQ-2陽性者の中で「不眠」の項目が陰性の者を除いた「PHQ-2 with sleep disturbance」では、感度がやや下がる(0.79)が、特異度を上げる(0.81)手段として有用と思われた。

うつと不眠のもう一つの共通点は、右房-右室の圧較差(RA-RV PG)との相関が認められたことである。つまり右心系に負荷がかかる病態では不眠が生じやすく、結果としてうつやQOLの低下に繋がりと考えられる。このようなケースでは特に不眠のケアが重要と思われる。

一方、パルスオキシメータによるSASの抽出に関しては、最もバランスの良い3%ODIのカットオフ値は7.5であった。通常SDBのスクリーニングは、3%ODI=10のカットオフ値が使用される。CVD患者でより広い範囲で抽出すべき理由には、CVD患者には無呼吸が生じてもSpO₂が低下しにくい瘦せ型の者が多いことが挙げられる。実際に肥満群(n=119)と非肥満群(n=150)に分けると、各々の適正なカットオフ値は肥満群10に対し、非肥満群では7.0であった。特に非肥満者ではカットオフを低く設定することが推奨される。

このカットオフ値による中等度以上のSASの推定有病率は59.4%で、フルPSGを施行した309例中のAHI 15のSASの割合(59.9%)とほぼ同じであった。心不全の程度が軽度であっても、CVD患者の約6割には中等度以上のSASが存在する。無呼吸型については、閉塞性無呼吸が多い一般的傾向と異なりAHI指数の半分を低呼吸が占めた。これもCVD患者のSASの特徴と思われる。SASのリスク因子には、加齢、肥満、弁膜症や糖尿病の罹患が同定された。特に弁膜症患者はSASのリスクが3.61倍、糖尿病の合併は1.9倍高まり、これらを有する患者では特にスクリーニングが重要となる。

中等症以上のSASの標準的な治療はCPAP療法であるが、問題はCVD患者に合併するSASの多くが無症候性(今回の対象ではAHI 20のうち、過剰な眠気を自覚した割合は8.9%)である(14)ことである。今回、CPAP治療の保険適応の対象者(AHI 20)のうち、CPAP療法の選択をした患者はわずか41.7%であった。CPAP療法受諾に関連する因子としては、BMIの増加、閉塞性無呼吸指数の増加、日中の眠気の増加、生活の質の低下、睡眠障害の自覚の増加が同定された。さらに日中の眠気が強い程、CPAP受諾率が高い傾向があった。この結果は、眠気を自覚しやすい肥満タイプの多い閉塞性無呼吸の患者が、CPAP導入の必要性を自覚

しやすいが、非肥満の眠気の少ない患者はCPAP療法を受諾しない傾向を示している。

CVD患者において、眠気の自覚のあるSASに対するCPAP療法の効果は確立されている(15)が、眠気などの自覚症状のないSASへのCPAP療法導入が循環器疾患の予後に与える影響についてはまだ議論の最中である。無症候性のCVD患者を対象とした最近の研究では、CPAP療法の4年の使用が高血圧や心血管イベントの発症を減らさなかったと報告された。しかし同時に、それはCPAPのアドヒアランスの低さと関連しており、一日あたり4時間以上CPAPを使用群では有意に血圧が低かったとしている(16)。この結果は無症候患者へのCPAP療法の有効性だけでなく、自覚症状がなくてもCPAPを連日使用し続けることの難しさを示している。特に無症候性の場合には治療の必要性の根拠なしではモチベーションが保ちにくい。無症候性のCVD患者253名にCPAP療法を6ヶ月継続してその効果を判定した研究では、動脈壁の硬化や血圧、心血管のリスクスコアなどでは有意な変化は認められなかったが、内皮機能は改善されるというエビデンスが出てきている(17)。

今回の結果からみても、CVD患者のSAS合併例の大半がこのような「無症候性」であることから、CPAP療法が予後に与えるインパクトを明らかにすることは今後非常に重要な課題と思われる。

E. 結論

CVD患者で中等症以上のうつは5~6%に存在し、QOLに大きな影響を与える。その抽出には、PHQ-2が有用であり、「特異度」を重視する場合はPHQ-2陽性者から「不眠」の項目が陰性の者を除く方法も有用である。CVD患者の約4割に存在し、右房-右室の圧較差と相関する不眠へのアプローチは、うつを予防的観点からも重要である。

パルスオキシメータによりSASの抽出を図る場合、最もバランスの良い3%ODIのカットオフ値は7.5で、特に非肥満者ではカットオフを低く設定することが推奨される。心不全の程度が軽度であっても、CVD患者の約6割には中等度以上のSASが存在する。特に弁膜症患者や糖尿病の合併はSASのリスク要因であり、これらに有する患者では特に注意深いスクリーニングを要する。しかしCVD患者のSASの

多くは無症候性であり、これがCPAP受諾率を下げる要因となる。CVD患者にCPAP療法を薦める際には、仮に眠気がなくても「SASが心機能や心疾患の予後に影響する可能性」を十分に説明する必要があるが、そのエビデンスはまだ不十分である。今後、無症候性のSASの治療が心血管イベントに与える影響や長期予後などのエビデンスが明らかにされることが重要である。

【参考文献】

- (1) Ormel J, von Korff M, Burger H, et al.: Mental disorders among persons with heart disease - results from World Mental Health surveys. *General hospital psychiatry*, 29:325-334, 2007.
- (2) Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C.: Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 66:802-813, 2004.
- (3) May HT, Horne BD, Carlquist JF, et al.: Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 53:1440-1447, 2009.
- (4) Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, et al.: Depressive Symptoms and Health-Related Quality of Life: The Heart and Soul Study. *Journal of the American Medical Association* 290:215-221, 2003.
- (5) Rutledge T, Vaccarino V, Johnson BD, et al.: Depression and Cardiovascular Health Care Costs Among Women With Suspected Myocardial Ischemia. Prospective Results From the WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 53:176-183, 2009.
- (6) Sullivan M, Simon G, Spertus J, et al.: Depression-related costs in heart failure care. *Archives of internal medicine* 162:1860-1866, 2002.
- (7) Prince, M., Patel, V., Saxena, S., et al: No health without mental health. *Lancet* 370:859-877, 2007.
- (8) Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, et al.: Depression and Coronary Heart Disease Recommendations for Screening, Referral, and Treatment A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care

- and Outcomes Research Endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation 118:1768-1775,2008.
- (9) Spiegel K , et al. : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function . Lancet 354 : 1435-1439 , 1999 .
- (10) Suka M , et al. : Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers . J Occup Health 45 :344-350 ,2003 .
- (11) 内村直尚 , 橋爪祐二 , 土生川光成ら : 生活習慣病と睡眠の深い関係を考える 働く世代の調査から . 診断と治療 94 : 501-511 , 2006
- (12) 内村直尚:生活習慣病と睡眠障害. 医学のあゆみ 223:813-817,2007.
- (13) Evans DL, Charney DS, et al.: Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. Boil psychiatry 58:175-189, 2005.
- (14) Arzt M, Young T, et al.: Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. Arch Intern Med 166:1716-1722, 2006.
- (15) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al.: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 365, 1046-1053.2005.
- (16) Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized controlled trial. Ann Int Med. 2001;134:1015-1023.
- (17) Kohler M, Craig S, Pepperell JC, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn AJ, Leeson P, Stradling JR. CPAP improves endothelial function in patients with minimally symptomatic OSA: results from a subset study of the MOSAIC trial. Chest 2013;144:896-902.

G . 研究発表

1 . 論文発表

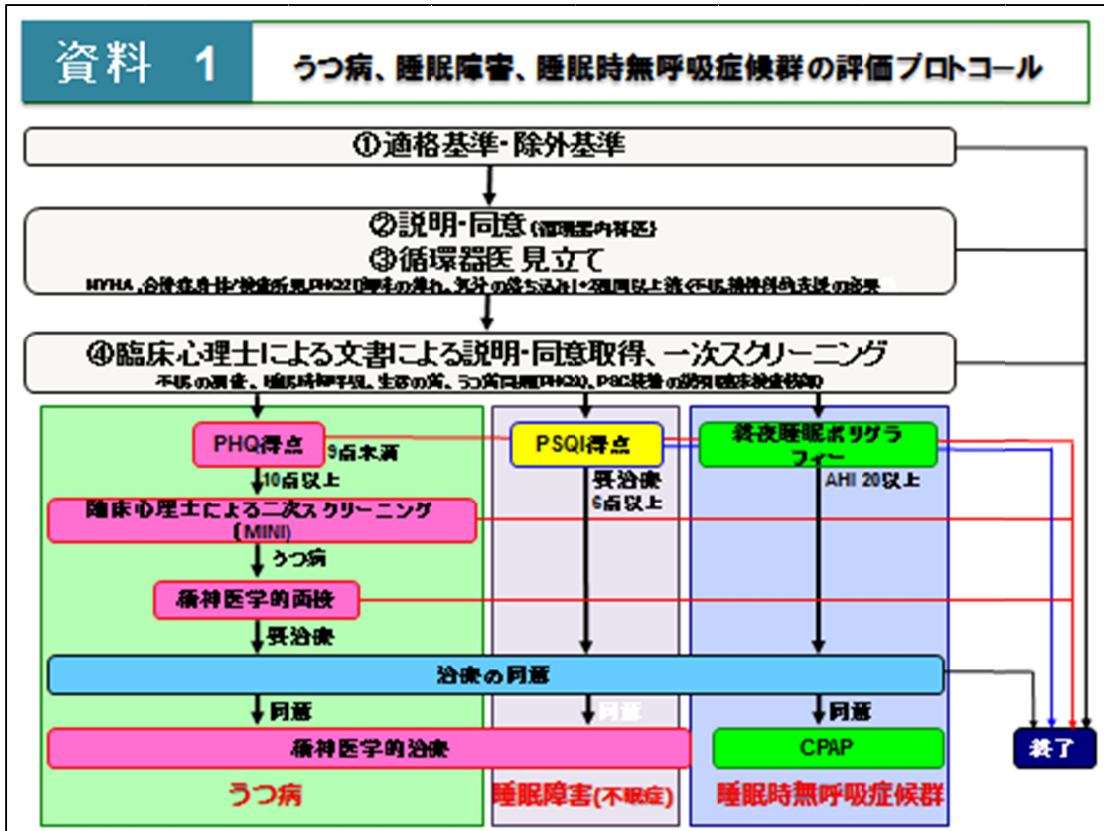
- ・小鳥居 望, 内村直尚 : 第 章 各論 8 睡眠障害 (睡眠時無呼吸症候群) .内科疾患患者のメンタルヘルスケアアプローチ 循環器疾患編 . 樋口輝彦監修

伊藤弘人編集. Pp 95-103 , 2013

- ・小鳥居 望, 石田重信, 橋爪祐二, 小城公宏, 森裕之, 川口満希, 弥吉江理奈, 福本義弘, 杉雄介, 室谷健太, 内村直尚, 伊藤弘人 : 循環器内科における睡眠障害とうつ病に関する観察研究, 心身医学 2014; 54(3) 230-241
- 2 . 学会発表
- ・小鳥居 望, 内村直尚 : 循環器内科における睡眠障害とうつ病に関する観察研究. 第 54 回日本心身医学会. 2013 年 6 月 26 日, 神奈川
 - ・小鳥居 望, 森裕之, 小城公宏, 川口満希, 室谷健太, 石田重信, 福本義弘, 杉雄介, 室谷健太, 内村直尚, 伊藤弘人. 循環器疾患患者のCPAP受諾率に関連する要因の検討. 第39回 日本睡眠学会学術講演会. 2014年7月4日, 徳島.
 - ・小鳥居 望, 石田 重信, 森裕之, 橋爪祐二, 山崎将史, 室谷健太, 弥吉江理奈, 杉 雄介, 福本義弘, 内村直尚, 伊藤弘人. 循環器疾患患者の睡眠呼吸障害と気分状態, 心機能との関連性の検討. 第 39 回 日本睡眠学会学術講演会. 2014 年 7 月 3 日, 徳島.
 - ・和佐野研二郎, 小鳥居 望, 石田 重信, 山崎将史, 室谷健太, 福本義弘, 内村直尚, 伊藤弘人. 循環器疾患患者における睡眠時無呼吸とうつ病のスクリーニングについての検討. 第 39 回 日本睡眠学会学術講演会. 2014 年 7 月 4 日, 徳島.
 - ・ H.Mori, N.Kotorii, S.Ishida, Y.Hashizume, E.Yayoshi, Y.Fukumoto, Y.Sugi, K.Murotani, N.Uchimura, H.Ito, Factors associated with CPAP acceptance in the patients with sleep apnea and cardiovascular disease.ESC Congress 2014, 2014.8.31, Barcelona.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



資料 2 患者背景 (n=636)

平均年齢 (SD) ,yrs	60.5 (12.7)	NYHA 心機能分類, n (%)	
男性, n(%)	447 (70.3)	I	394 (61.9)
基礎疾患, n(%)		II	173 (27.2)
虚血性心筋症	307 (48.3)	III	61 (9.6)
心臓弁膜症	66 (10.4)	IV	8 (1.3)
既往疾患, n(%)		心エコー検査 (SD)	
高血圧	396 (62.3)	EF値 (%)	59.9 (15.5)
高脂血症	327 (51.7)	Cazval Index	46.5 (14.7)
糖尿病	222 (34.9)	Left atrial diameter (cm)	39.0 (8.2)
AF/Af	158 (24.8)	E/A	1.1 (0.7)
VT/VF	51 (8.0)	E/e'	14.6 (8.8)
入院時現症 (SD)		RA-RV PG	25.8 (14.3)
Body Mass Index (kg/m ²)	24.1 (4.2)	sPAP	35.9 (16.5)
心拍数 (per min)	72.6 (15.0)		
NT-pro BNP (pg/ml)	951.2 (2038)		
血清クレアチニン (mg/dl)	0.9 (0.3)		

資料 3

各自記式評価と無呼吸低呼吸指数の結果

		%
PHQ-9 score (n=636)	軽症のうつ状態 (5-9)	17.8
	中等度以上 (10-)	5.5
	Total	23.2
PSQI score (n=636)	睡眠障害 (6-)	38.4
ESS score (n=636)	過剰な眠気 (11-)	10.6
AHI (n=309)	軽症のSAS (5-15)	22.4
	中等症 (15-30)	27.2
	重症 (30-)	32.7
	Total	82.4

PHQ-9, patient health questionnaire; PSQI, pittsburgh sleep quality index
ESS, epworth sleepiness scale; AHI, apnea hypopnea index;

資料 4

うつ病の抽出に関するスクリーニング精度 (n=636)

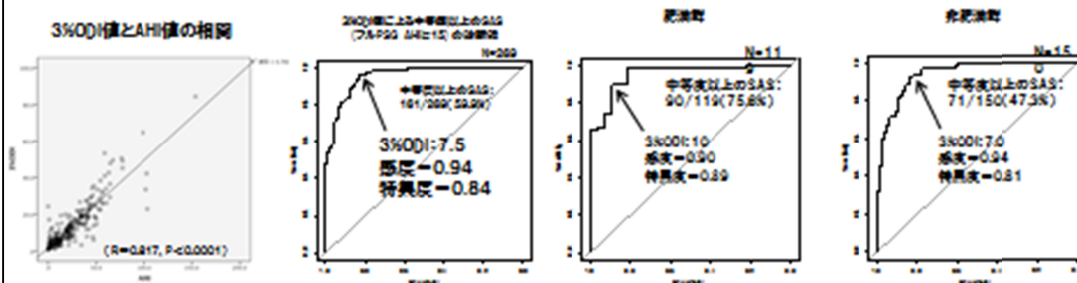
中等度以上のうつ群の診断率			軽度以上のうつ病群の診断率		
PHQ2	感度	0.91	PHQ2	感度	0.81
	特異度	0.67		特異度	0.79
PHQ3	感度	0.97	PHQ3	感度	0.96
	特異度	0.45		特異度	0.55
PHQ2 with sleep disturbance	感度	0.79	PHQ2 with sleep disturbance	感度	0.64
	特異度	0.81		特異度	0.91

「陽性」の定義

- ① PHQ-2 ⇒ 「興味関心の低下」 or 「抑うつ気分」のいずれかが陽性
- ② PHQ-3 ⇒ PHQ-2の2項目に「不眠」の項目を加えた3項目のいずれかが陽性
- ③ PHQ-2 with sleep disturbance ⇒ PHQ2陽性者の中で「不眠」の項目が陽性

資料 5

3%ODI カットオフ値の検討 (n=269)



3%ODI値のカットオフが7.5の場合の中等症以上のSAS (AHI \geq 15)の推定有病率

全体 (n=636)	男性 (n=447)	280 (62.6%)	肥満群 (n=237)	173 (73.0%)
378 (59.4%)	女性 (n=189)	98 (51.9%)	非肥満群 (n=399)	205 (51.4%)

資料 6-1

自記式検査および3%ODIの相関関係

		3%ODI	PHQ9	PSQI	ESS	EQ-5D	AHI
3%ODI	r						
	p						
PHQ9	r	-0.09					
	p	0.04					
PSQI	r	-0.03	0.36				
	p	0.54	<.0001				
ESS	r	-0.02	0.25	0.18			
	p	0.65	<.0001	<.0001			
EQ-5D	r	-0.002	-0.31	-0.21	-0.04		
	p	0.97	<.0001	<.0001	0.39		
AHI	r	0.89	-0.03	0.02	0.03	-0.09	
	p	<.0001	0.63	0.70	0.65	0.15	

資料 6-2

各スコアと心機能との相関関係

自記式評価		NTproBNP	左室駆出率	左房径	E/e'	変化率	RA-RV PG
PHQ9 (うつ)	r	-0.15	0.06	-0.17	-0.07	-0.002	0.20
	p	0.022	0.32	0.004	0.30	0.97	0.007
PSQI (不眠)	r	-0.007	0.002	-0.03	-0.02	-0.03	0.25
	p	0.91	0.97	0.59	0.78	0.70	0.0009
ESS (眠気)	r	-0.02	0.06	-0.02	-0.17	0.09	-0.09
	p	0.71	0.34	0.79	0.01	0.18	0.26
EQ-5D (QOL)	r	0.08	-0.04	0.06	0.07	-0.08	-0.16
	p	0.20	0.54	0.29	0.28	0.22	0.03

無呼吸指数		NTproBNP	左室駆出率	左房径	E/e'	変化率	RA-RV PG
AHI	r	0.05	-0.06	0.31	0.20	-0.05	-0.03
	p	0.48	0.36	<.0001	0.002	0.41	0.66
Central apnea	r	0.15	-0.16	0.27	0.11	-0.13	0.07
	p	0.02	0.01	<.0001	0.10	0.04	0.37
Obstructive apnea	r	-0.02	0.04	0.13	0.10	-0.05	-0.15
	p	0.75	0.52	0.03	0.15	0.47	0.04
Hypopnea	r	-0.04	0.02	0.23	0.13	-0.05	-0.04
	p	0.57	0.76	0.0001	0.04	0.49	0.64

資料 7

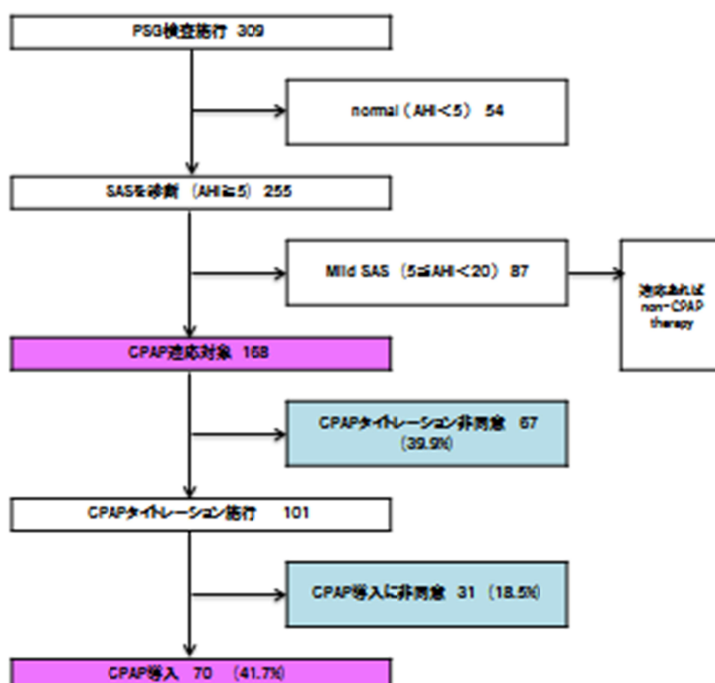
多変量解析によるSAS (AHI≧15, n=291) と睡眠障害 (PSQI≧6, n=536) のリスク因子同定

SAS risk factor	Measurement Unit	Odds Ratio (95% CI)	p
年齢 (year)	1歳の加齢毎	1.05 (1.02-1.08)	0.0003
BMI (kg/m ²)	Overweight なし (≦25)	1.0	
	Overweight あり (>25)	1.21 (1.12-1.32)	<.0001
Arousal Index (回/hr)	1回/hrの増加毎	1.06 (1.04-1.1)	
弁膜症	No	1.0	
	Yes	3.61 (1.05-12.4)	0.042
糖尿病	No	1.0	
	Yes	1.90 (1.01-3.6)	0.047

睡眠障害 risk factor	Measurement Unit	Odds Ratio (95% CI)	p
脈拍数 (回/min)	1回/minの増加毎	1.02 (1.003-1.03)	0.0215
PHQ9 (うつ)	Scoreが1増加毎	1.23 (1.15-1.30)	<.0001
EQ-5D (QOL)	Scoreが0.1増加毎	0.91 (0.83-0.99)	0.0246

資料 8

CPAP導入までのフローチャート



資料 9-1

患者背景についての単変量ロジスティック回帰分析

		受諾者 (n=70)	非受諾者 (n=98)	p value
Clinical features				
Age	y, (SD)	63 (10.5)	64.6 (11.3)	0.3422
Male	n, (%)	51 (79.6)	78 (72.9)	0.3557
BMI	kg/m ² , (SD)	27.3 (5.1)	25 (4.0)	0.0018
Ischemic heart disease	n, (%)	32 (45.7)	32 (45.7)	1
Arrhythmia	n, (%)	13 (18.6)	22 (22.9)	0.566
Congestive heart failure	n, (%)	10 (14.3)	14 (14.3)	1
Hypertension	n, (%)	48 (68.6)	67 (68.4)	1
Diabetes	n, (%)	32 (45.7)	40 (40.8)	0.5322
NT-pro BNP	pg/ml, (SD)	1496.6 (3840.0)	2642.8 (9265.6)	0.3554

* Age- and sex-matched data.

NT-proBNP, N-terminal pro b-type natriuretic peptide

資料 9-2

PSGパラメータについての単変量ロジスティック回帰分析

		受諾者 (n=70)		非受諾者 (n=98)		pvalue
Polyamnographic parameters						
Total sleep time	min, (SD)	373.8	(93.5)	372.6	(105.5)	0.940
WASO	min, (SD)	153.7	(75.1)	188.8	(89.8)	0.259
Arousal Index	/hour, (SD)	41.9	(21.9)	35.8	(19.9)	0.060
Wake	% (SD)	29.1	(12.4)	31.4	(17.1)	0.329
stage1	% (SD)	20.7	(11.8)	20.2	(14.1)	0.775
stage2	% (SD)	30.6	(11.7)	30.4	(12.8)	0.912
SWS	% (SD)	7.1	(7.7)	6.4	(6.6)	0.516
REM	% (SD)	12.5	(5.3)	11.6	(6.0)	0.342
AHI	/hour, (SD)	45.8	(25.0)	40.1	(35.4)	0.251
C type AI	/hour, (SD)	7	(11.8)	10.4	(26.8)	0.332
O type AI	/hour, (SD)	13.5	(14.6)	7.3	(9.9)	0.001
Mixed type	/hour, (SD)	2.7	(6.4)	2	(4.2)	0.356
Hypopnea	/hour, (SD)	22.4	(15.2)	20.1	(12.4)	0.287
Mean SpO2	% (SD)	93.3	(2.7)	93.7	(2.6)	0.309

*Age- and sex-matched data.

WASO, wake after sleep onset; SWS, slow wave sleep

資料 9-3

心エコーと自記式検査の単変量ロジスティック回帰分析

		Acceptors (n=70)		Refusers (n=98)		pvalue
Echocardiographic parameters						
LVEF	% (SD)	59.3	(15.1)	55.4	(17.1)	0.128
LAD	mm, (SD)	40.4	(8.6)	40.9	(7.1)	0.694
RA-RV PG	mmHg, (SD)	24.3	(11.6)	25	(12.0)	0.771
Dct	ms, (SD)	195.1	(61.7)	215.8	(78.5)	0.074
E/e'		14.6	(7.1)	15.6	(11.9)	0.585
Psychological test scores						
PHQ-9 score	(SD)	3.5	(4.4)	2.7	(3.4)	0.151
PSQI score	(SD)	5.6	(3.3)	5.5	(3.3)	0.827
(C5) Sleep disturbance	(SD)	0.8	(0.5)	0.7	(0.5)	0.082
(C7) Day dysfunction due to sleepiness	(SD)	0.5	(0.7)	0.3	(0.6)	0.070
ESS	(SD)	6.5	(4.7)	4.3	(2.9)	<0.001
EQ-5D	(SD)	0.8	(0.3)	0.9	(0.2)	0.006

*Age- and sex-matched data.

LVEF, left ventricular ejection fraction; RA-RV PG, right atrium-right ventricle pressure gradient;

LAD, left atrial dimension; Dct, deceleration time of the early transmitral flow velocity;

E/e', ratio of early transmitral flow velocity to early mitral annular velocity

資料 10

CVD患者がCPAP療法を選択するか否かに関わる因子

	Odds ratio	95% CI	pvalue
BMI (+5)	1.78	1.14-2.79	0.011
O type AI (+5)	1.17	0.97-1.40	0.097
ESS (+5)	2.32	1.38-3.90	0.002
EQ-5D (-0.1)	1.23	1.02-1.49	0.03
C5: sleep disturbance (+1)	2.02	0.92-4.43	0.079

* Age- and sex-matched data.

BMI, body mass index; O type AI, obstructive sleep apnea index;
 ESS, epworth sleepiness scale; EQ-5D, EuroQol 5 Dimension;
 C5, pittsburgh sleep quality indexのうちのC5(睡眠困難)の項目

資料 11

眠気はAHIとは関連しないが、受諾率と関連する

