

労災疾病等医学研究・開発、普及事業
「労働者の健康支援」領域

第3期労災疾病等医学研究
「睡眠時無呼吸症候群に係る研究・開発、普及」
研究報告書

平成30年3月

独立行政法人 労働者健康安全機構

「労働者の健康支援」領域【睡眠時無呼吸症候群】

研究者一覧

研究代表者

労働者健康安全機構山口労災病院循環器内科部長 関 耕三郎

研究分担者

労働者健康安全機構山口労災病院耳鼻咽喉科部長 下郡 博明

労働者健康安全機構愛媛労災病院循環器内科部長 佐藤 晃

労働者健康安全機構和歌山労災病院第二呼吸器内科部長 辰田 仁美

労働者健康安全機構岡山労災病院呼吸器内科部長 小崎 晋司

研究協力者

国立病院機構関門医療センター 古谷 雄司

山口県立総合医療センター循環器内科部長 池田 安宏

東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授 須賀 万智

睡眠時無呼吸症候群の研究・開発，普及

勤労者の睡眠時無呼吸症候群の疫学的調査と持続性陽圧呼吸（CPAP）療法の忍容性
に関する研究・開発

関 耕三郎¹⁾、下郡博明²⁾、佐藤 晃³⁾、辰田 仁美⁴⁾、小崎 晋司⁵⁾、
須賀 万智⁶⁾

1、山口労災病院 循環器内科 2、山口労災病院 耳鼻咽喉科

3、愛媛労災病院 循環器内科 4、和歌山労災病院 循環器内科

5、岡山労災病院、呼吸器内科 6、東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座

目 次

【研究課題 1】

パルスオキシメーター、ESS、BQを用いた本邦勤労者のSDBの現状調査

○ はじめに	・・・	1
○ 研究の目的	・・・	2
○ 対象と方法	・・・	2
○ 結果	・・・	4
○ 考察	・・・	13
○ 結論	・・・	18
○ 謝辞	・・・	18
○ 参考文献	・・・	19

【研究課題 2】

CPAP治療の効果とアドヒアランスについての検討

○ はじめに	・・・	23
○ 目的	・・・	23
○ 対象と方法	・・・	24
○ 結果	・・・	25
○ 考察	・・・	31
○ 結論	・・・	34
○ 参考文献	・・・	35

(1) パルスオキシメーター、ESS、BQを用いた本邦勤労者のSDBの現状調査
【はじめに】

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の有病率は、20 年前に Young らにより男性 9%、女性 4%と報告された¹が、その後の追跡調査によりその有病率は増加していると報告される²。日本人では、谷川らがパルスオキシメトリにより男性 9%³、女性 2.8%⁴と報告して以来 10 年経ったが、追跡研究は無く、最新の有病率の検討はされていない。SAS の危険因子として 肥満⁵、年齢⁶、男性²、メタボリックシンドローム (Met S)^{7,8}などがあげられる。特定検診により肥満、Met S の有病率の増加は抑制されてきたが⁹、10 年前に比しその有病率は増加しており、SAS の有病率も増加していると考えられる。

また、交代勤務者 (SW)^{10,11} など職種よって血圧に影響を与える可能性があり、高血圧に Met S が合併すると SAS の有病率は高くなる事¹²も報告されているが、職種による睡眠呼吸障害 (SDB) への関与に関する検討は行なわれていない。

SAS は、心血管病のリスクだけでなく、睡眠の質の低下により、労働の効率の低下、ひいては産業事故につながる^{13,14}ため、早期診断、治療が必要である。しかしながら primary care での SDB のスクリーニングに有効とされているベルリン質問票 (BQ)¹⁵が、日本人の職域における SDB のスクリーニングに有用であるかは不明である。

【研究の目的】

今回我々は職域における SDB の有病率と性差、SDB の重症度による高血圧、糖尿病、Met S に及ぼす影響について、また、職業運転手 (CD)、SW、日勤勤務者 (DW) の職種によって SDB の有病率及び高血圧、糖尿病、Met S に及ぼす影響に差があるか検討した。さらに、SAS スクリーニング検査においてベルリン質問票を用い BMI 30kg/m² 以上、25kg/m² 以上の 2 群で、睡眠呼吸障害のスクリーニング検査としての有用性を検討した。

【対象と方法】

CD、SW、DW に就寝時パルスオキシメトリ (Pulse Watch PMP-200G plus X, パシフィックメディコ ジャパン (株)) を装着し、睡眠時間当たりの 3%酸素飽和度低下指数 (3%oxygen dehydration index : 3%ODI) の低下回数を求め 15 回以上を SDB ありと判定した。自己記入式質問票により睡眠時間、高血圧、糖尿病の有無、喫煙、飲酒習慣などを調査し、日中の過眠はエプワース睡眠尺度 (ESS) で評価し 11 点以上を日中過眠ありとした。

さらに、SDB の重症度別に Met S の関与についても検討した。SDB は 3%ODI の連続変数で表し、4 分位に分け、最低位 (5 未満) を健常人として、軽症 (5 から 15 未満)、中等症 (15 から 30 未満)、重症 (30 以上) とした。

ベルリン質問票では、3 つのカテゴリのうち 2 項目が陽性であれば、高度危険群とし¹⁵、睡眠呼吸障害の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、陽性尤度比、陰性尤度比を求めた。

<倫理的配慮>

本研究では、労働者健康安全機構での医学研究倫理審査委員会の承諾を得て実施した。対象者には調査協力は任意で、個人的不利益はない事を説明し、承諾書で研究参加の同意を得た。

<統計処理>

各値は平均値±標準偏差、あるいは中央値（IQR）で表した。対応のない2群間は non pair-t 検定を、3群間の比較は ANOVA 検定、正規分布をしていない2群間比較は、Mann-Whitney U 検定を用いた。呼吸障害の重症度と高血圧症、糖尿病、Met S の有無についての2群間比較は、 χ^2 乗検定または Fisher の直接確率計算法を用いた。年齢、BMI の調整に多重ロジスティック解析を用いた。CPAP 継続性の因子については、カプランマイヤー法と log rank 検定、Cox 比例ハザード分析を用いて比較を行った。統計処理は、統計ソフト R（version 3.22）を基にした EZR（version 1.32）¹⁶を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

<スクリーニング>

スクリーニング企業は 20 社、年齢は 18 歳から 70 歳（男性 1,166 人 42.9 ± 13.2 歳、女性 551 人 42.0 ± 14.9 歳）であった。3%ODI 15 以上の中等症から重症 SDB は、男性 19.3% (225 人)、女性 9.6%(53 人)、3%ODI 30 以上の重症 SDB は男性 4.7% (55 人) 、女性 1.8%(10 人)であった。男女のオッズ比は、中等症 SDB は 2.08 (95% CI 1.52-2.88)、重症 SDB は 1.97 (95% CI 1.09-3.76) であった (図 1 a)。ESS は男性 7.9 ± 4.7 、女性 9.2 ± 4.6 であり、女性は男性より有意に眠気を訴えていた ($p < 0.001$) (図 1b)。SDB の有病率は、男女とも年齢と共に増加した。(図 2)。

また、SDB スクリーニング参加率 80%以上、80%未満の企業別に年齢別、性別で SDB の有病率を比較したが、参加率によって SDB の有病率に有意差はみられなかった (図 3)。

図1a

睡眠呼吸障害有病率と男女差

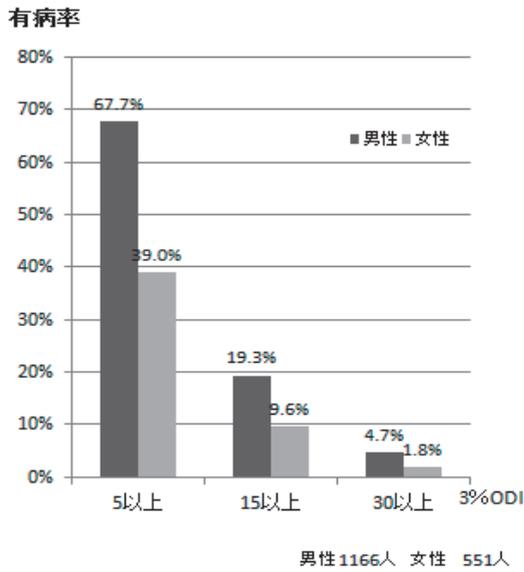


図1b

ESSと男女差

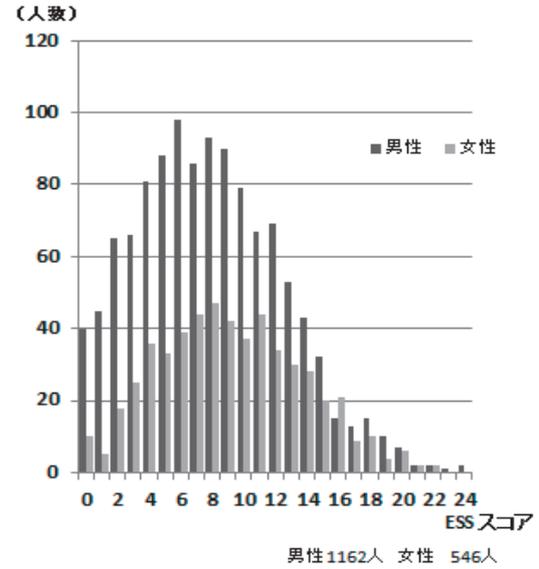
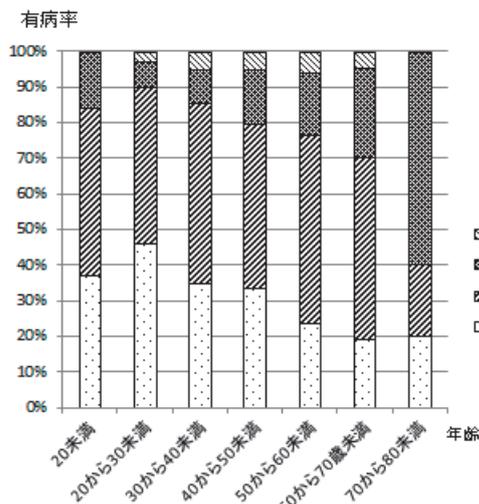


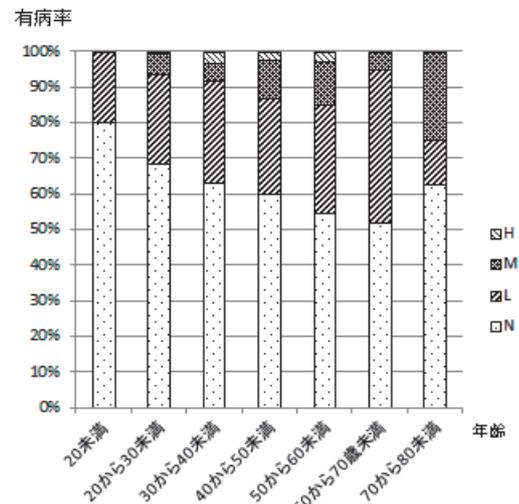
図2

睡眠呼吸障害年齢別有病率

男性



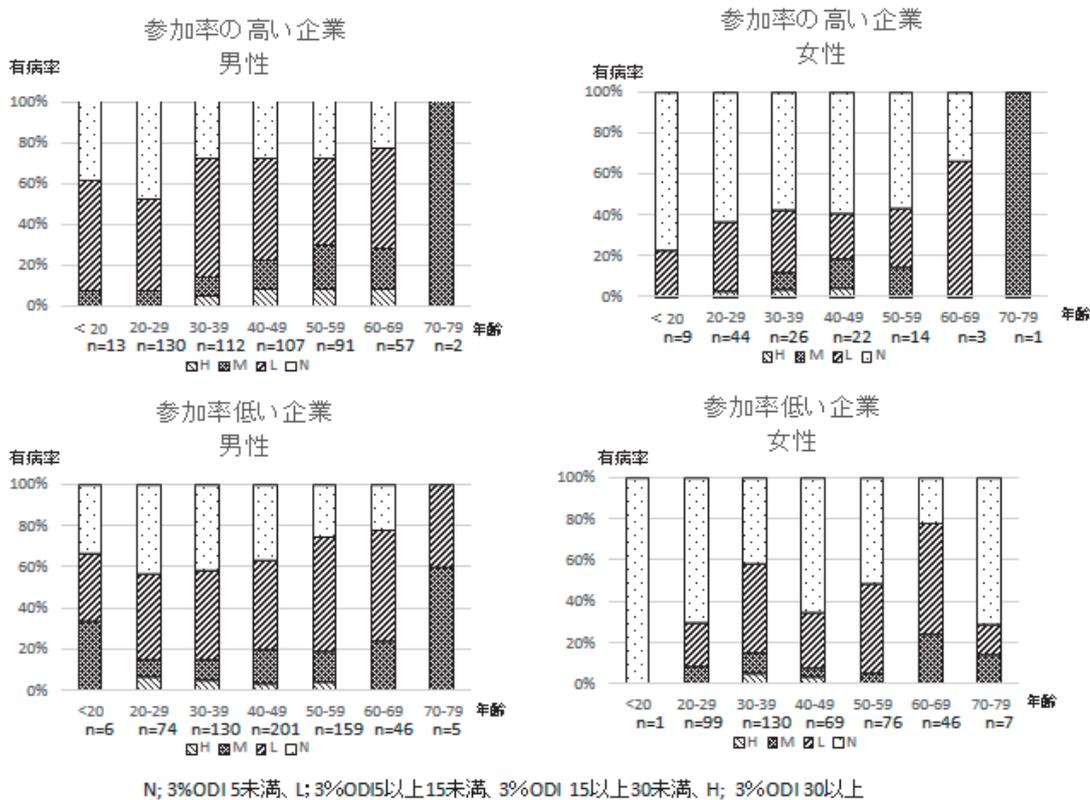
女性



N; 3%ODI 5未満、L; 3%ODI 5以上15未満、3%ODI 15以上30未満、H; 3%ODI 30以上

図3

スクリーニングした企業における
年齢別睡眠呼吸障害有病率



睡眠呼吸障害のリスクである BMI 25 以上の肥満は、男性 28.2%、女性 16.4%であった。BMI は SDB の重症度と共に増加したが (男性 $r=0.283$ 95% CI 0.229-0.335 $P<0.001$ 、女性 $r=0.285$ 95% CI 0.204-0.362 $P<0.001$)、重症の SDB でも BMI の平均値は、男性 26.1kg/m^2 、女性 26.5kg/m^2 で 30kg/m^2 を越える事はなかった。重症 SDB の睡眠時間は、女性は男性より 36 分も短かった ($P=0.048$)。Met S の基準の一つである腹囲は、男性は軽症 SDB で 84.7cm 、女性は重症 SDB で 90.4cm に達していた。

男性では高血圧、糖尿病ともに SDB の重症度と共に有病率は増加したが、女性では有意差は見られなかった。いびき、呼吸停止は男女ともに SDB 重症度と共に増加した。しかし ESS から得られた日中の眠気は、男性は SDB の重症度には影響されなかったが、女性は重症 SDB のみ過度の眠気がみられた (表 1、表 2)。

表1

男性 背景

3%ODI重症度 N(1166)	5<	5-15	15-30	30≥	p
年齢	39.2±12.9	43.5±12.8 ^a	47.8±13.3 ^{a,b}	45.3±11.7 ^a	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.5±2.9	23.5±3.4 ^a	24.8±4.0 ^{a,b}	26.1±5.3 ^{a,b,c}	<0.001
ESS	7.7±4.6	8.1±4.7	7.8±4.5	7.7±5.2	0.48
睡眠時間(h)	6.3±1.0	6.4±0.9	6.8±2.8 ^{1 a,b}	6.3±1.0	0.003
高血圧(%)	10.4	14.8 ^a	26.8 ^{a,b}	26.9 ^a	<0.001
糖尿病(%)	2.7	5.9	10 ^a	11.5 ^a	<0.001
腹囲(cm)	81.4±9.4	84.7±9.6 ^a	88.3±9.5 ^{a,b}	88.6±8.6 ^{a,b}	<0.001
喫煙(%)	46.5	34.5 ^a	21.8 ^a	21.7	<0.001
飲酒(%)	63.5	68.7	73.2	69.8	0.37
運動習慣(%)	55.6	50.4	49.1	58.2	0.13
いびき(%)	45.4	55.4 ^a	73.3 ^{a,b}	69.2 ^a	<0.001
呼吸停止(%)	13.7	23.5 ^a	28.7 ^a	32.7 ^a	<0.001
夜間尿(%)	49.1	54.9	66.1 ^a	54.7	0.004
頭痛(%)	55.2	54.8	58.3	47.1	0.6
運転中の眠気 (%)	36.7	35.5	32.1	39.6	0.7
日中の眠気(%)	49.3	45.7	46.7	35.8	0.39
3%ODI(回/h)	3.0±1.2	8.7±2.6	20.4±4.1	39.0±8.4	<0.001

表2

女性 背景

3%ODI重症度 N(551)	5<	5-15	15-30	30≥	p
年齢	40.5±14.7	44.1±15.4 ^a	45.3±14.5 ^{a,b}	42.3±10.9 ^a	0.03
BMI(kg/m ²)	21.0±2.9	22.4±3.9 ^a	24.6±5.6 ^{a,b}	26.5±5.9 ^{a,b,c}	<0.001
ESS	9.3±4.5	8.9±4.7	8.1±5.1	9.7±3.9	0.34
睡眠時間(h)	6.3±1.0	6.3±0.9	6.1±1.0 ^{a,b}	5.7±0.9	0.14
高血圧(%)	8.3	13	21.4	22.2	0.146
糖尿病(%)	1.2	4.3	4.8	12.5	0.19
腹囲(cm)	73.0±9.1	77.7±11.1 ^a	83.7±13.6 ^{a,b}	90.4±14.8 ^{a,b}	<0.001
喫煙(%)	9.9	6.8	9.5	20	0.56
飲酒(%)	35.2	40.1	23.8	60	0.21
運動習慣(%)	25.1	30.7	16.7	30	0.36
いびき(%)	25.2	35.8	34.2 ^a	77.8	<0.001
呼吸停止(%)	3.3	8.2	7.1	22.2 ^a	0.006
夜間尿(%)	43.5	48.8	42.5	77.8	0.06
頭痛(%)	70.9	69.6	71.4	77.8	0.51
運転中の眠気 (%)	37	33.8	32.5	44.4	0.81
日中の眠気(%)	47.4	46	38.1	88.9 ^{a,b,c}	0.003
3%ODI(回/h)	2.5±1.3	8.0±2.7	20.3±3.9	46.1±18.1	<0.001

SDB の重症度による高血圧のオッズ比は、健常人に比し男性は中等症 SDB 3.4 (95% CI 2.07 -5.61)、重症 3.15 (95% CI 1.45-6.61)、女性は各々2.98 (95% CI 1.14-7.21)、3.12 (95% CI 0.30-17.45) であった。糖尿病のオッズ比は健常人に比し男性は中等症 SDB 3.86 (95% CI 1.62-9.67)、重症 4.49 (95% CI 1.28 -14.39)、女性は中等症 4.11 (95% CI 0.36-29.75)、重症 10.1 (95% CI 0.19-11.9) であった (表 3)。

表3

睡眠呼吸障害と高血圧、糖尿病のオッズ比

HT				DM			
性別	Odds	95%CI	P	性別	Odds	95%CI	P
男性				男性			
5以下 (reference)	-			5以下 (reference)	-		
5から15	1.48	(0.98-2.29)	0.059	5から15	2.15	(1.02-4.96)	0.037
15から30	3.4	(2.07-5.61)	0.001	15から30	3.86	(1.62-9.67)	0.001
30以上	3.15	(1.45-6.61)	0.002	30以上	4.49	(1.28-14.39)	0.009
女性				女性			
5以下 (reference)	-			5以下 (reference)	-		
5から15	1.63	(0.85-3.09)	0.11	5から15	3.73	(0.93-17.62)	0.045
15から30	2.98	(1.14-7.21)	0.013	15から30	4.11	(0.36-29.75)	0.136
30以上	3.12	(0.30-17.45)	0.18	30以上	10.1	(0.187-11.94)	0.125

<職種間の SDB>

男性の中等症以上の SDB の有病率は DW に対して SW は有意に少なかった (19.8% vs 19.0% p<0.001) が、女性には職種間に差はみられなかった。ESS は、男性では CD は有意に低かったが、女性では差はみられなかった。男性は高血圧、糖尿病の有病率と SDB の重症度に職種間の差はなく、女性も、職種間で高血圧の有病率と SDB の重症度に差はなかったが、糖尿病のみが中等症の SDB で DW より CD に有意に多く認められた (50.0% vs 8.3% p=0.03) (表 4)。

表4

人数	男性				女性			
	職業運転手	交代勤務	日勤	P	職業運転手	交代勤務	日勤	P
	248	544	374		12	183	356	
Age	52.0±10.9	37.0±12.7 ^a	42.7±12.1 ^{b,c}	<0.001	55.2±12.2	42.6±15.6 ^a	39.7±13.3 ^b	<0.001
BMI	24.0±3.6	23.0±3.3 ^a	23.6±3.7 ^{b,c}	0.001	22.8±3.1	21.9±3.8	21.6±3.7	0.42
ESS	6.8±4.3	8.2±4.5 ^a	8.3±4.8 ^b	<0.001	10.5±5.8	9.2±4.5	9.2±4.8	0.65
SDB (%)	19.8	15.0 ^a	19.0 ^c	<0.001	22.2	9.8	8.2	0.623
Mets (%)	26.6	12.6 ^{a,b}	19.4 ^b	0.005	0	1.3	1.1	0.9
HT								
N (%)	22.7	5.2 ^a	9.7	<0.001	33.3	10.6	1.8 ^{b,c}	0.002
L (%)	23.5	9.1 ^a	14.4	0.003	33.3	11.9	14.0	0.38
M (%)	35.3	22.2	27.4	0.37	50.0	25.0	8.3	0.24
H (%)	27.3	9.1	33.3	0.43	0.0	33.3	0.0	1
DM								
N (%)	9.1	2.0 ^a	0.6	<0.001	0.0	1.4	0.9	1
L (%)	11.8	3.0 ^a	4.9	0.01	0.0	4.0	5.3	0.74
M (%)	17.6	6.7	6.8	0.12	50.0	0.0	8.3	0.03
H (%)	9.1	0.0	16.7	0.60	100.0	0.0	0.0	0.11

N:3%ODI 5未満、L:3%ODI 5から15未満、M:3%ODI 15から30未満、H:3%ODI 30以上

a:職業運転手vs交替勤務、b:職業運転手vs日勤、c:交替勤務vs日勤

<メタボリックシンドロームと SDB>

Met S の有病率は SDB の重症度とともに増加した。Met S は健常人に比し男性は中等症 SDB オッズ比 2.45 (95% CI 1.19-5.05)、重症オッズ比 2.96 (95% CI 1.10-7.64)、女性は軽症、重症の SDB を有している人がいなかったため、中等症のみで比較すると健常人に比しオッズ比は、2.96 (95% CI 1.10-7.64) であった (表 5)。

表5

睡眠呼吸障害重症度とMetsのオッズ比

男性	Odds	95%CI	P
5以下(reference)	-		
5から15	1.87	(1.06-3.41)	0.03
15から30	2.45	(1.19-5.05)	0.009
30以上	2.96	(1.10-7.64)	0.02
女性	Odds	95%CI	P
5以下(reference)	-		
5から15			
15から30	2.96	(1.10-7.64)	0.02
30以上			

職種別で比較すると、男性、女性ともに SDB の重症度と Met S 有病率に差はみられなかった。女性は CD に Met S を有している人は無く、また重症 SDB 群にも Met S はいなかった (表 6)。職種によって男性は年齢と BMI に、女性では年齢に差が見られたので年齢、BMI で補正を行ったが、各職種間において Met S と SDB の重症度との間に差はみられなかった (表 7)。

表6

職種間のメタボリックシンドローム症候群のオッズ比

男性		Odds	95%CI	P
5以下	日勤(reference)	-		
	職業運転手	5.09	1.32-24.31	0.0079
	交替勤務	1.4	0.31-7.09	0.75
5から15	日勤(reference)	-		
	職業運転手	1.23	0.61-2.46	0.62
	交替勤務	0.62	0.26-1.37	0.28
15から30	日勤(reference)	-		
	職業運転手	1.33	0.42-4.44	0.79
	交替勤務	0.57	0.08-2.85	0.5
30以上	日勤(reference)	-		
	職業運転手	0.7	0.09-4.59	1
	交替勤務	0.38	0.007-4.74	0.621
女性		Odds	95%CI	P
15から30	日勤(reference)	-		
	職業運転手			
	交替勤務	0.3	0.003-28.49	0.45

表7

職種における睡眠呼吸障害重症度別の高血圧、糖尿病、メタボリック症候群のオッズ比(年齢、BMIで調整後)

男性			女性		
	オッズ比	P値		オッズ比	P値
高血圧			高血圧		
日勤に対する交代勤務			日勤に対する交代勤務		
中等症SDB	1.19(0.70-2.01)	0.52	中等症SDB	1.29(0.43-3.88)	0.65
重症SDB	1.33(0.62-2.83)	0.46	重症SDB	4.49(0.46-44.2)	0.2
日勤に対する運転手			日勤に対する運転手		
中等症SDB	1.19(0.70-2.01)	0.51	中等症SDB	1.27(0.43-3.78)	0.67
重症SDB	1.32(0.62-2.82)	0.46	重症SDB	4.59(0.46-44.2)	0.2
糖尿病			糖尿病		
日勤に対する交代勤務			日勤に対する交代勤務		
中等症SDB	1.08(0.149-2.40)	0.85	中等症SDB	1.54(0.24-9.91)	0.65
重症SDB	2.14(0.77-5.96)	0.15	重症SDB	13(0.87-198.0)	0.06
日勤に対する運転手			日勤に対する運転手		
中等症SDB	1.06(0.47-2.36)	0.89	中等症SDB	1.49(0.22-9.97)	0.68
重症SDB	2.29(0.82-6.42)	0.12	重症SDB	6.1(0.34-109)	0.22
Mets			Mets		
日勤に対する交代勤務			日勤に対する交代勤務		
中等症SDB	1.14(0.57-2.26)	0.71	中等症SDB	4.46(0.1-191)	0.44
重症SDB	1.13(0.45-2.86)	0.8	重症SDB		
日勤に対する運転手			日勤に対する運転手		
中等症SDB	1.11(2.56-2.23)	0.76	中等症SDB	5.34(0.14-206)	0.37
重症SDB	1.18(0.47-2.98)	0.73	重症SDB		

<ベルリン質問票の感度、特異度>

BMI 30kg/m²以上かつ 3%ODI 15 以上では感度 31.2%、特異度 83.1%、陽性尤度比 1.85、陰性尤度比は 0.83 であった。BMI 25kg/m²以上では感度 44.1%、特異度 77.2%、陽性尤度比 0.88、陰性尤度比 0.72 であった。3%ODI 30 以上の SDB においても感度は、増加することは無かった（表 8）。

表8
ベルリン質問票と3%ODI30以上、15以上の感度、特異度診断精度
(1711人、男性67.9%)

BMI ≥ 30 3% ODI ≥ 30	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	陽性尤度比	陰性尤度比	診断精度
High Risk	0.288	0.812	0.057	0.966	1.53	0.88	0.792
95% CI	0.183-0.413	0.792-0.830	0.035-0.088	0.956-0.975	1.03-2.26	0.75-1.02	0.772-0.811
3% ODI ≥ 15							
High Risk	0.312	0.831	0.262	0.863	1.85	0.83	0.747
95% CI	0.258-0.370	0.811-0.850	0.216-0.313	0.843-0.880	1.50-2.27	0.76-0.90	0.26-0.768
BMI25 ≥ 3% ODI ≥ 30							
High Risk	0.439	0.745	0.064	0.971	1.72	0.75	0.733
95% CI	0.317-0.567	0.723-0.766	0.043-0.091	0.960-0.980	1.30-2.29	0.607-0.933	0.712-0.754
3% ODI ≥ 15							
High Risk	0.441	0.772	0.272	0.878	1.94	0.72	0.719
95% CI	0.382-0.501	0.750-0.794	0.231-0.315	0.859-0.895	1.65-2.28	0.65-0.81	0.697-0.740

【考察】

近年、日本人においても肥満症、Met S が増加しつつあり、これらのリスク因子により、SDB が 10 年から 20 年前の疫学調査に比し本研究では男女とも有病率は増加した。

また、男女比は 3 : 1 から 2 : 1 になっていた。有病率を求めるにあたっては、community-based ではないため 20 社の企業において参加率の高い企業と低い企業に分け年齢別に有病率を算出したが、企業間に有意差は無かったため、スクリーニングを行った勤労者全体において SDB の有病率を求めた。

本研究は携帯型タイプ 4 型であるパルスオキシメトリを用いて勤労者の SDB スクリーニング調査を行った。中俣らの報告では BMI 27kg/m² 未満ではパルスオキシメトリによる 3%ODI のカットオフ値 15 とすると AHI 20 以上を検出する際の感度は 76%、特異度 100%¹⁷であったので、今回の研究でも 3%ODI 15 をカットオフ値とした。

平成 25 年度厚労省国民健康・栄養調査では日中眠気を感じた割合は、男性 37.7%、女性は 43.0%と女性に多くみられ¹⁸、本研究でも日中の眠気の評価では、女性が男性より有意に眠気を訴えていた。ESS は軽症から中等症の SDB との関連はなかったが、これは、Johns が最初に ESS について報告した結果と一致している¹⁹。

職種間では、日中過眠は女性では差は無く、CD は睡眠時間の不足により日中の眠気を感じる割合が高い²⁰とされているが、本研究においては、中等症以上 SDB を有する男性 CD は 6 時間以上睡眠は確保できており、眠気を感じていなかった。その結果、質問票のみによるスクリーニング検査では、CD のスクリーニングには限界があることが示唆された。また、本研究でも重症の SDB において睡眠時間の短縮が示され、睡眠の分断、ひいては心血管イベントのリスクになると考えられた²¹。

肥満症は国民健康・栄養調査の報告では、男性は平成 16 年 28.1%、平成 25 年 28.6%、平成 27 年 29.5%と増加しつつあり、女性は 19.4%、20.3%、19.2%とほとんど変化していない¹⁸。本研究での BMI 25kg/m²以上の肥満は、男性 28.2%、女性 16.4%であり女性の肥満症の有病率は国民健康・栄養調査の報告に比し低かった。

しかし、男女ともに SDB は従来の報告の 2 倍以上であった。これは、日本人は小顎であり上気道閉塞をきたしやすいため肥満がなくても SDB をきたしやすいとされているが、上気道がさらに小さくなっているとは考えにくく、20 年前に比し肥満症の有病率が増加したためと考えられた²²。SDB は、20 代から増加し、10 歳毎 1.2 から 1.4 倍に増加する⁶。本研究でも年齢と共に増加し、男女比に大きな変化はみられなかった。

SDB の重症度と共に高血圧、糖尿病の有病率は増加した。高血圧のオッズ比は従来の報告されているオッズ比 2 から 3 倍と同等であった²²。糖尿病も同様に SDB とともに増加した。他の報告でも AHI 15 以上では健常人に比し糖尿病のオッズ比は 2.3 であった²⁴。日本人はインスリン抵抗性が欧米人に比し低いので低体重でも糖尿病になりやすく、さらに SDB が関与すると耐糖能異常を来しやすいことから、本研究では糖尿病においては BMI は小さめであったが、女性のオッズ比が高くなったと考えられた²⁵。

SDB 有病率の職種間格差については、CD、SW は DW より有病率は高かった。職種間に年齢、BMI で差があり調整した結果、差はみられなかった。SDB をきたす要因は年齢、BMI、小顎の影響が大きく、加齢と交代勤務は高血圧のリスクであり¹⁰、さらに、SDB を合併すると血圧はさらに上昇するが³、高血圧、糖尿病の罹患率も職種間に差がみられなかったため、職種の差が中等症以上の SDB の有病率に差を及ぼすほどの影響はなかったと考えられた。AHI 10 以上の SAS 患者 58 人を対象とした研究では Met S 有病率が 60%とする報告もある²⁶。日本人において男性 Met S 有病

率は中等症 SDB で 31% (13 人)、重症 SDB で 63% (10 人) とする報告がある²⁷。
また Sasanabe らの大学病院を受診している SAS 患者を対象とした研究でも Met S
有病率は 44.4 から 59.0%であった⁸。

本研究では、就労者をスクリーニングで行っているため、高血圧、糖尿病の有病率
が少なかった可能性があり、更に重症の SDB が少なかった。その中で中等症 SDB
25.6%、重症 SDB は 29.4%であり、重症の SDB の Met S の有病率は、他の日本人
を対象とした研究より低かったと考えられた。また、女性 CD はわずか 4 名であり、
Met S に関して健常者との比較は行えなかった。Met S に関するオッズ比も中等症
SDB ではほぼ同じであるが、重症 SDB では我々の研究で得られた 2.96 は著しく低
い。これは Met S の有病率が上昇する 40 歳以上の対象者が、本研究では男性 40.1%、
女性 45.0%で半分に満たなかったためである。

また、18 歳以上を解析に含めた事と先の報告^{8,27}での Met S を有している BMI
が 27.7 から 29kg/m²、腹囲 95 から 99.6cm と本研究での重症 SDB と背景が違うた
めと考えられた。

また、職種間での Met S での有病率に差はみられたが、年齢、BMI による影響が
あると考えられ、調整を行うと差はみられなかった。Chin らの報告では、Met S の
出現頻度は呼吸障害指数 (RDI) の重症度に有意に関連していたが、年齢、体重で補
正すると有意では無くなったと報告されており、閉塞性 SAS と Met S の関連におけ
る体重、年齢の影響については今後も検討が必要である²⁷。

ベルリン質問票による SAS のスクリーニングは、BMI は男性 30.3kg/m²、女性
29.6kg/m²、高血圧は 25.9%、28.2%の集団で行われた primary care での研究では、
呼吸障害指数 (RDI) 5 以上を SDB として定義すると良好なスクリーニング結果が
得られ¹⁵、高血圧¹²、Met S¹²、外科術前²⁸や心房細動²⁹を有している集団でも同様の
結果を得られている。

しかしながら、Netzer らの研究では高度危険群と判定された群は RDI 15 以上において感度 54%、特異度 97%¹⁵、30 以上では感度 17%、特異度 97%でありより重症例では感度は低下していた。3 か月以内発症の心筋梗塞症に合併した AHI 15 以上の SAS を検出するために行われた研究では、感度 65%、特異度 36%³⁰ 治療抵抗性高血圧においては、感度 69%、特異度 40%³¹ であり、ともに低く、SAS を質問票で検出するには有用ではなかった。我々の研究でも特異度は高く疫学調査には有効である可能性はあるが、感度が低すぎるため BMI を 30 に設定しても感度を上げることはできなかった。

また、日本人においては BMI 30kg/m² 以上では、男性 5.0%、女性 4.7%しかいないためスクリーニング検査には、有用でないと考えられ、客観的指標となる酸素飽和度や気流測定を行うべきであると考えられた。

その中で、本研究における問題点としては、2 段階法でパルスオキシメトリによる SDB から SAS の有病率を求めるべきであるが、被験者の検査を受ける時間、費用の面で PSG 検査をスクリーニングで行う事はできなかった。このため、簡易型のパルスオキシメトリによるスクリーニング検査を行った。本研究で BMI は 27kg/m² 以下がほとんどであり、パルスオキシメトリによるスクリーニングでは、非肥満者においては睡眠呼吸障害時に酸素飽和度の低下が少ないため、BMI の小さな女性は、呼吸障害の程度を過小評価する可能性がある。よって、女性の有病率は低下する可能性はあるが、感度 76%、特異度 100%と報告されているため無自覚の SAS を検出する際に大きな差は出ないのではないかと考えられた。

ベルリン質問票による SDB の自己記入式質問表単独で、十分にスクリーニングができなかったのは、BMI 30 kg/m² を超える対象が少なく、SAS の原因としての人種差も関与している可能性がある。交通運輸従事者、交替勤務者は最低でもタイプ 4 型のパルスオキシメトリ、さらには気流も判定できる装置タイプ 3 型でスクリーニング

検査を行う事が重要であると考えられた。

女性において重症の SDB が少なかったのは、対象である女性に肥満者、Met S が少なく、従来報告されている重症 SAS では、BMI 30 kg/m²以上だが、本研究では 4.7%しかおらず、また女性 CD も少ないため Met S と SDB の重症度の関係について解析が行えなかった。

【結論】

我々は勤労者に対して睡眠呼吸障害のスクリーニングを簡易型パルスオキシメトリにより行ったが、AHI 20 に相当する 3%ODI 15 以上で男性 19.3%、女性 9.6%と従来報告されていた値のほぼ倍になっていた。男女比は 2 : 1 で女性の睡眠呼吸障害は増加していた。睡眠呼吸障害は、交替勤務者、日勤勤務者より職業運転手に有病率は高かった。また年齢、BMI による調整を行うと職種による睡眠呼吸障害に対する影響はみられなかった。高血圧、糖尿病、メタボリック症候群は睡眠呼吸障害の重症度とともにその有病率は増加したが、重症例では従来報告されているほどの高い有病率ではなかった。

ベルリン質問票では、治療を要する睡眠呼吸障害を検出する感度は低いため単独でのスクリーニングに用いるのは適切ではないと考えられた。

【謝辞】

本研究は、労働者健康安全機構 労災疾病等医学研究（第 3 期） 労働者の健康支援分野の援助により行われた。

【参考文献】

1. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-1235.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014.
3. Tanigawa T, Tachibana N, Yamagishi K, et al. Relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure levels in community-based samples of Japanese men. *Hypertens Res.* 2004;27 (7):479-484.
4. Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, et al. Associations of sleep-disordered breathing with excessive daytime sleepiness and blood pressure in Japanese women. *Hypertens Res.* 2008;31(3):501-506.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284(23):3015-21.
6. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults. *Arch Intern Med* 2002;22(162(8)):893-900.
7. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, et al. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27(8):1069-1078.
8. Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res.*

- 2006;29(5):315-322.
9. 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） 分担研究報告書. 2007.
 10. Suwazono Y, Dochi M, Sakata K, et al. Shift work is a risk factor for increased blood pressure in Japanese men: A 14-year historical cohort study. *Hypertension*. 2008;52(3):581-586.
 11. Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent Insomnia is a Predictor of Hypertension in Japanese Male Workers. *J Occup Health*. 2003;45(6):344-350.
 12. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-1139.
 13. Ulfberg J, Carter N, Talbäck M, et al. 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(3) , 659–663
 14. Krieger J, Mesler N, Lebrun T, et al. Accidents in Obstructive Sleep Apnea Patients Treated With Nasal Continuous Positive Airway Pressure. A prospective study. *Chest* 1997; 112:1561-66
 15. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-491.
 16. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 2013;48, 452–458

17. Nakamata M, Kubota Y, Sakai K, et al. The limitation of screening test for patients with sleep apnea syndrome using pulse oximetry. *J Jpn Soc respire Care*. 2003;12(3):401-406.
18. Ministry of Health L and W. 平成 25 年 国民健康・栄養調査結果の概要. 1111.
19. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
20. Howard ME, Desai A V, Grunstein RR, et al. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):1014-1021.
21. Ikehara S, Iso H, Date C, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*. 2009;32(3):295-301.
22. Yao M, Tachibana N, Okura M, et al. Relationships of craniofacial morphology and body mass index with sleep-disordered breathing in Japanese men. *Laryngoscope*. 2004;114(10):1838-1842.
23. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1378-84.
24. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(12):1590-1595.
25. Kodama K, Tojjar D, Yamada S, et al. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: A systematic review and

- meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1789-1796.
26. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):467-472.
 27. Chin K, Oga T, Takahashi 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*. 2010;33(1):89-95.
 28. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. 2008;108(5):822-830..
 29. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110(4): 364-367.
 30. Sert Kuniyoshi FH, Zellmer MR, Calvin AD, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire in detecting sleep-disordered breathing in patients with a recent myocardial infarction. *Chest*. 2011;140(5):1192-1197.
 31. Margallo VS, Muxfeldt ES, Guimarães GM, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2014;(C):2014.

(2) CPAP 治療の効果とアドヒアランスについての検討

【はじめに】

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は、睡眠中に上気道の狭窄、閉塞をきたすことによつておこる間欠的低酸素と睡眠の分断により睡眠の質を低下させる。間欠的低酸素は、動脈硬化、糖代謝異常、脂質代謝異常を惹起し、その結果、心血管事故を引き起こす¹。また睡眠の分断は、認知機能の低下、労働効率の低下、日中の眠気を引き起こしひいては産業事故につながる²。

SAS の治療としては、肥満があれば、減量^{3,4} 上気道の閉塞解除の治療法として口腔内装置⁵、持続陽圧呼吸療法 (Continuous positive airway pressure; CPAP)⁶、外科手術⁷がある。現在 CPAP 療法が first line で推奨されているが、治療効果を得るためには、睡眠時間に対して CPAP を 4 時間以上且つ週 70%以上の使用日が必須とされている⁸。CPAP による治療時間を確保することで心血管合併症の予防、就業中の労働の質の低下を防げる。しかしながら、どれくらいの SAS の患者が、CPAP での継続治療をおこなえているかは報告者により 30-60%とさまざまである⁹。SAS を有する勤労者の CPAP 治療の継続性の因子を明らかにすることは極めて重要である。

【目的】

パルスオキシメトリによるスクリーニング検査を 1,717 人に行ない、睡眠呼吸障害が疑われた勤労者を対象に終夜ポリソムノグラフィ検査 (PSG) の同意を得て、SAS と診断できた症例に CPAP 導入を行い、その治療効果と継続因子、アドヒアランスについて検討する。

【対象と方法】

PSG 検査の結果、AASM (American Academy of Sleep Medicine) の診断基準に従い SAS と診断でき CPAP 導入できた患者【無呼吸低呼吸指数 (AHI) 20 以上】について、CPAP 使用時間、使用日数、hANP (Atrial natriuretic peptide)、BNP (Brain natriuretic peptide)、性別、年齢、BMI、AHI の重症度による CPAP アドヒアランスの差があるか検討した。CPAP 治療効果として日中の過眠に関しては治療前、後 (1 か月後) と治療前の眠気をエプワース睡眠尺度 (ESS) により再評価を行い、レスポンスシフトの有無(内的基準の変化)を、また SF36 による健康関連 QOL についても検討した。健康関連 QOL については SF-36 v2¹⁰ の 8 尺度 (VT:活力、SF:社会生活機能、MH:心の健康、PF:身体機能、GH:全体的健康感、BP:体の痛み、RE:日常生活機能 (精神)、RP:日常役割機能)、さらに、抑うつ状態を DS14 による type D 性格¹¹ を判定し、その影響について CPAP 継続群、脱落群で比較検討した。CPAP の平均使用時間 4 時間以上且つ使用日割 70%以上を使用できる場合を良好なアドヒアランスありと判断した⁸。

<倫理的配慮>

本研究では、労働者健康安全機構での医学研究倫理審査委員会の承諾を得て実施した。対象者には調査協力は任意で、個人的不利益はない事を説明し、承諾書で研究参加の同意を得た。

<統計処理>

各値は平均値±標準偏差、あるいは中央値 (IQR) で表した。対応のない 2 群間は non pair t 検定を、3 群間の比較は ANOVA 検定、正規分布をしていない 2 群間比較は、Mann-Whitney U 検定を用いた。年齢、BMI の調整に多重ロジスティック解析を用いた。AHI の繰り返し測定は、反復測定分散分析を用い、群間比較は Bonferroni

を用いた。CPAP 継続性の因子については、 Kaplan-Meier 法と log rank 検定、Cox 比例ハザード分析を用いて比較を行った。統計処理は、統計ソフト R (version 3.22) を基にした EZR (version 1.32) を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

スクリーニングに参加した人のうち 3% ODI 15 以上あるいは ESS 11 点以上を対象に PSG 検査を受けるように勧奨したが、PSG 検査あるいは簡易睡眠呼吸ポリグラフ検査を受けた人は 45 名、男性 35 名 48.9 ± 10.6 歳、女性 10 名 42.1 ± 13.3 歳であった。女性 1 名のみ PSG 検査に承諾を得られず簡易検査で行った。その結果呼吸障害指数 (RDI) 40.2 であったので CPAP の導入を行った。ODI 15 以上の睡眠呼吸障害 (SDB) から AHI 15 以上を SAS と定義して診断できた例は、男性 22 名 (10.6%)、女性 2 名 (3.4%) であった (表 9)。

表 9

		睡眠時無呼吸症候群		P 値
		無し	有り	
n		21	24	
性別 (%)	男性	13 (61.9)	22 (91.7)	0.029
	女性	8 (38.1)	2 (8.3)	
年齢		42.6 (12.6)	51.6 (8.6)	0.007
BMI(kg/m ²)		23.7 (2.4)	26.7 (4.3)	0.008
ESS		9.8 (4.7)	8.3 (3.8)	0.292
腹囲(cm)	男性	83.5 (4.7)	94.2(10.5)	<0.001
	女性	82.2(8.3)	98.0(0)	0.03
AHI(/時間)		7.5 (4.3)	36.2 (16.2)	<0.001
ANP(pg/ml)		20.0 (7.6)	17.6 (5.3)	0.455
BNP(pg/ml)		5.8[5.8,8.6]	5.8[5.8,9.4]	0.89
収縮期血圧(mmHg)		128.1 (15.8)	135.4 (14.0)	0.107
拡張期血圧(mmHg)		81.6(10.7)	85.6(12.7)	0.261
血糖(g/dl)		105.8 (19.6)	109.7 (16.1)	0.468
HbA1c(%)		5.7 (0.6)	6.1 (1.3)	0.189
TG(mg/dl)		103.1 (52.7)	162.2(56.9)	0.001
HDL(mg/dl)		60.7(12.7)	53.3 (12.3)	0.054

SAS 群は、年齢、BMI、腹囲、中性脂肪は、非 SAS 群より有意に高値であった。血圧、空腹時血糖、HbA1c は 2 群間で差はみられなかったが、中性脂肪は SAS 群で有意に高く、HDL は低い傾向にあった。

SAS、非 SAS の 2 群間で hANP、BNP に差はなく、ともに正常範囲であり、また AHI と hANP の相関は $r=0.2$ 、BNP との相関は $r=0.01$ で SAS の重症度とは相関関係はなかった。SAS を有するメタボリック症候群は、15 人（男性 14 人）、SAS を有しないメタボリック症候群は 2 名（男性 1 名）であった。年齢、性別を調整するとメタボリック症候群を有する際の AHI の odds 比は、1.08 (95%CI 1.02-1.15、 $p=0.007$)、年齢 1.08 (95%CI 0.99-1.18、 $p=0.081$)、性別 1.08 (95%CI 0.13-9.08、 $p=0.94$) であり AHI 1 当たり 8%メタボリック症候群の有病率を増加させていた。職業運転手の女性 1 名は、AHI 11.6 であったが糖尿病があり、睡眠障害国際分類 第 3 版 (International classification of sleep disorders 3rd-ed: ICSD-3) では AHI 5 以上且つ糖尿病で SAS と診断され本人の希望もあるため CPAP 導入として登録した。導入できた人数は 21 人、職業運転手は 7 人、交代勤務者は 9 人、日勤は 5 人であった。CPAP 治療により 1 か月後、AHI は平均で 31.1 低下 (95% CI 23.3-40.9 $P<0.001$) (図 4) したが、ESS は変化しなかった (8.5 ± 3.4 vs 7.2 ± 4.2)。CPAP 治療後に ESS を再評価すると治療前の ESS は有意に高く (11.9 ± 4.0 、 $p<0.001$)、レスポンスシフトを認め、CPAP 治療により ESS の改善がみられた (図 5)。

図4

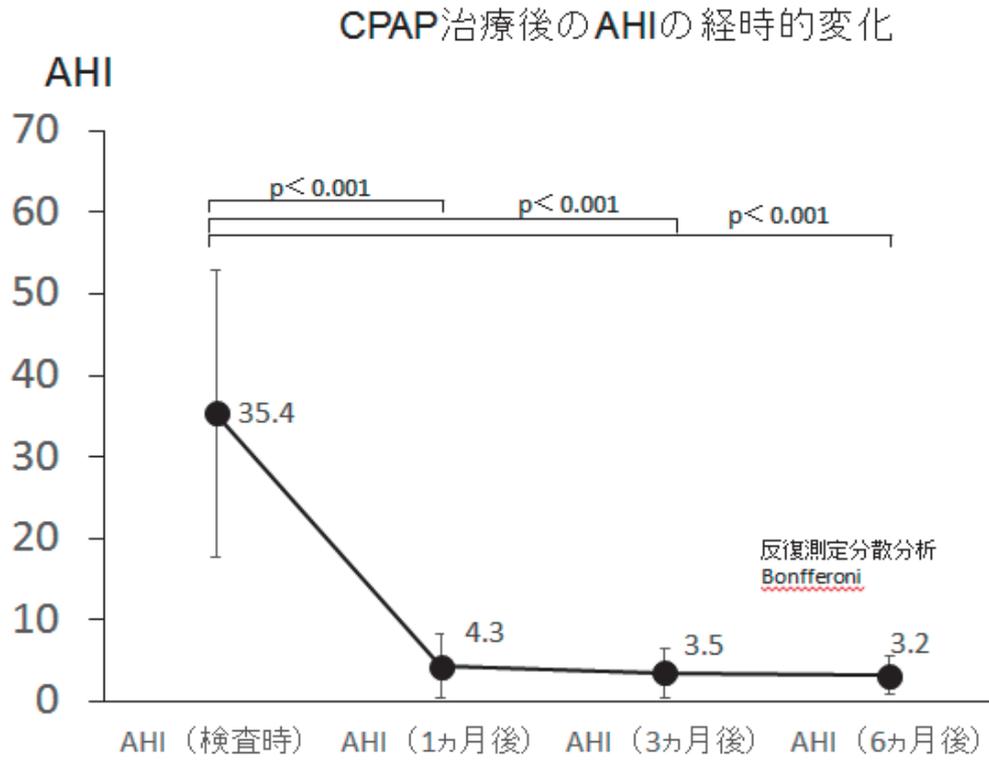
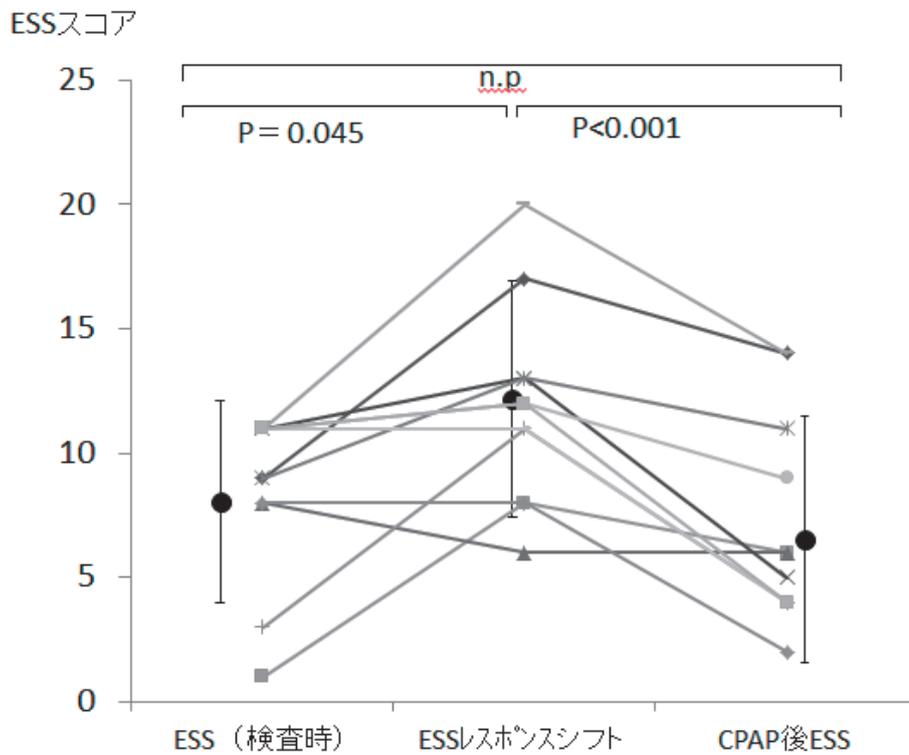


図5



レスポンスシフトは、追跡できた 11 人中 10 人 (90.9%) に認められた。CPAP 導入 1 か月後に一晩に 4 時間以上 CPAP を使用できている人は 10 名 (43.5%)、使用日割合 70%以上使用は 14 名 (60.9%)、4 時間以上且つ使用日割合 70%以上使用は 8 名 (34.8%) であった。CPAP 使用 1 か月後、4 時間以上 CPAP 施行群は、4 時間未満群に比しアドヒアランスに差は出なかった ($p=0.08$) (図 6) が、使用日割合 70%以上使用群では、70%未満群と比し継続率は良好であった ($p=0.008$)。4 時間以上且つ使用日割合 70%以上使用群が、4 時間未満あるいは 70%未満使用群に比し有意に CPAP のアドヒアランスが良好であった (図 7)。

図6

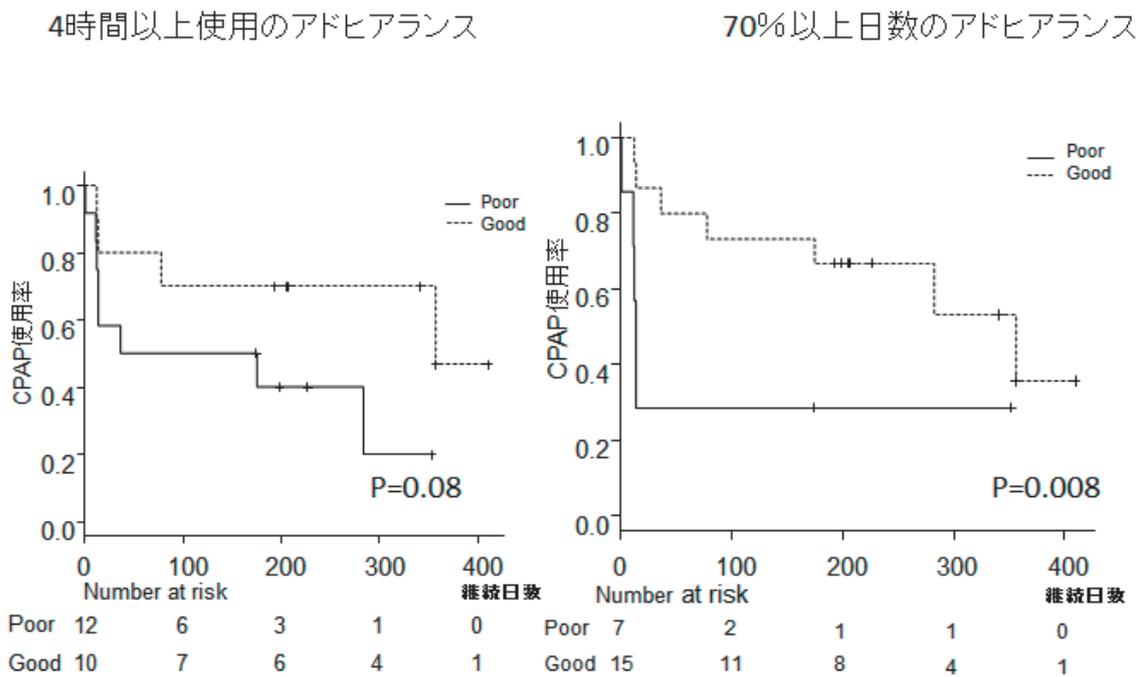
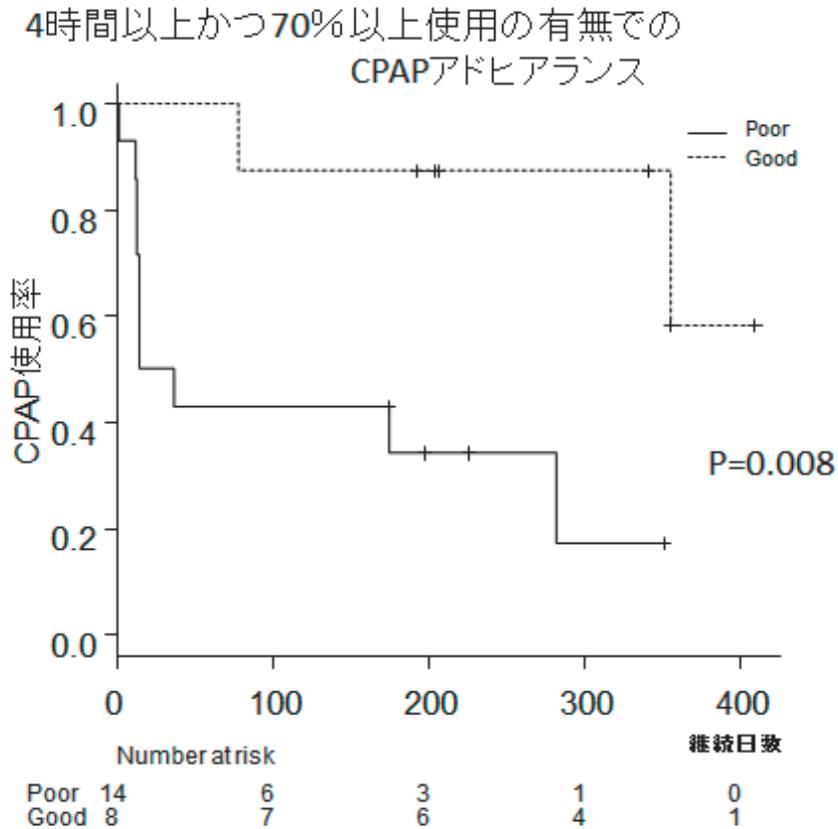
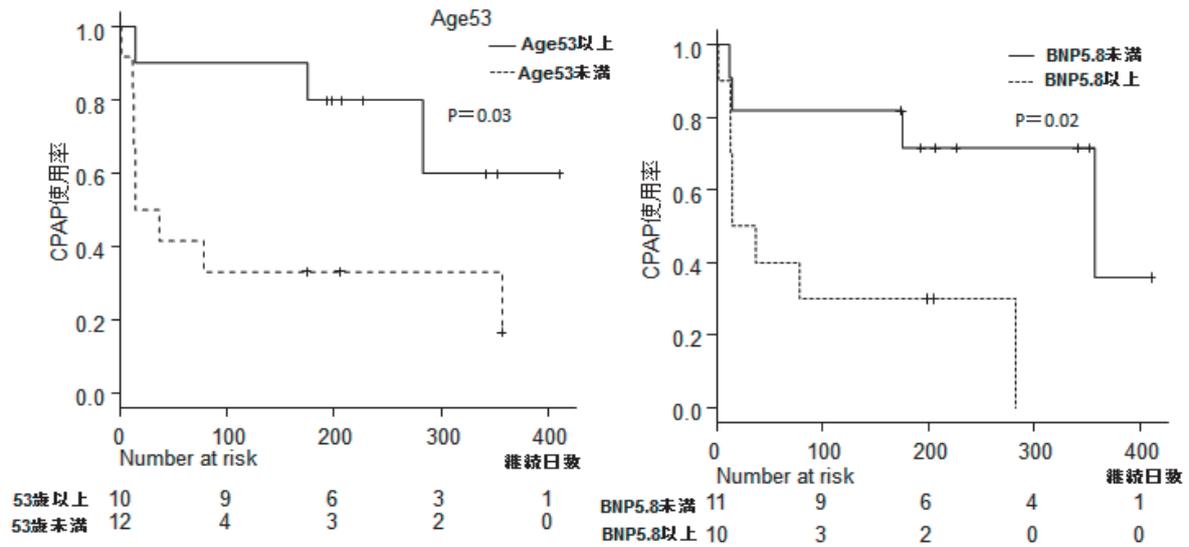


図7



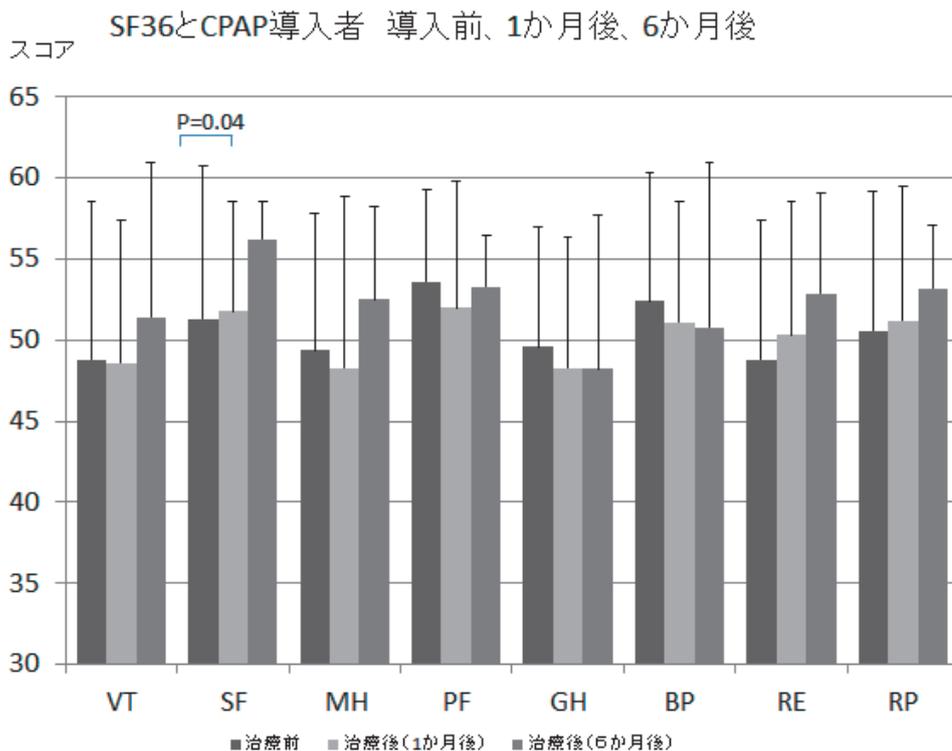
また、単変量解析により年齢（53歳以上 $p=0.03$ ）、BNP（中央値 5.8pg/mg 未満 $p=0.02$ ）（図8）は、CPAP継続の因子を示したが、性別($p=0.6$)、AHI重症度（30以上 $p=0.43$ ）、BMI（25kg/m²以上 $p=0.11$ ）、レスポンスシフト有り ($p=0.2$)、Type D性格 ($p=0.9$) では、CPAP継続の因子とはならなかった。多変量解析によるハザード比では、年齢 1.21 (95% CI 1.04-1.40 $p=0.012$)、AHI 0.98 (95% CI 0.95-1.02 $p=0.31$)、BMI 0.77 (95% CI 0.53-1.14 $p=0.2$)、BNP 1.21(1.00-1.147 $p=0.049$)、4時間以上使用日割合 70%以上 0 (0-0.21 $p=0.01$)で、年齢の上昇、BNP低値、1か月後にCPAP使用に対して良好なアドヒアランスを保っていれば、その後のCPAP継続は良好であった。

図8



SF 36 の国民標準値による評価では、CPAP 導入前は、VT、MH、GH、RE の低下がみられ、CPAP 使用で 1 か月後よりも 6 か月後に VT、MH、RE において改善が見られる傾向にあった (図 9)。AHI の重症度と VT、MH、GH、RE に相関はなかった (VT $r=-0.003$ $p=0.98$ 、MH $r=-0.16$ $p=0.3$ 、GH $r=-0.14$ $p=0.4$ 、RE $r=0.03$ $p=0.8$)。

図9



【考察】

今まで SAS 患者における心血管合併症に対する CPAP 治療効果を検討した研究で、期待通りの結果が得られない理由の一つとして、CPAP のアドヒアランスが問題にされてきた。4 時間以下では CPAP による血圧低下効果が乏しい結果も示されている^{12,13}。これは CPAP 使用により上気道の浮腫が改善するのに 4 時間を要するからである¹⁴。本研究では、1 か月後の CPAP の使用時間を検討したが、4 時間以上単独では CPAP 継続の予測因子にならず、使用日割合 70%以上使用、あるいは 4 時間以上且つ使用日割合 70%以上使用していれば長期使用が可能であった。また最初の 3 カ月間 CPAP 使用が可能であれば、継続できるとする報告もある¹⁵が、本研究により 1 カ月間良好なアドヒアランスを保てれば、CPAP の長期継続使用が保てることを示すことができた。CPAP 治療による日中の過眠、体調の改善もアドヒアランスの改善に寄与すると考えられるが、数々の研究の結果、性別、AHI の重症度、治療前の ESS などは CPAP のアドヒアランスに関与しないとされている^{16,17}。

本研究でも性別、AHI の重症度、ESS は CPAP のアドヒアランスに関与していなかった。特に重症 SAS でも眠気を感じない人は、CPAP アドヒアランスは不良だが、本研究で ESS のレスポンスシフト調査を行うと、CPAP 治療前は有意に日中の過眠があることが分かった。これは Chin らの平均 299 日 CPAP を使用した後に認められた現象¹⁸が、本研究においては既に 1 か月後に認められる事を示した。

SF36 の評価からも SAS 患者において VT、GH、MH の低下がみられることから、日中の過眠より健康状態の低下として捉えられていて、このことが質問表における眠気による SAS スクリーニングの限界になっていると考えられる。SAS 患者は抑うつも合併しやすく、type D 性格の SAS 患者は CPAP の継続率は低下するため¹⁹、CPAP 治療開始前に適切な支援が必要である。SAS 患者の健康関連尺度を SF36 で評価した研究では、重症の SDB があれば、全ての尺度で低下、特に VT は 41%、MH 76%

まで低下していた。しかしながら、8週間の CPAP 治療により VT 75%、MH 96%まで改善し、SDB の重症度よりもむしろ尺度の低下の大きさに比例していた²⁰。AHI が 50 以上の重症では、GH、VT、SF、RE の低下がみられ、CPAP 治療により PF 以外は改善した²¹。ESS と尺度の低下では相関はみられなかった²²。今回我々の研究では、SAS 患者では、VT、MH、GH、RE 低下がみられ、6 か月の CPAP 治療により VT、MH、RE が改善する傾向にあった。これは症例が少ない事と中等症の SAS も含まれていたため CPAP による改善効果が得られなかったためと考えられた。

Type D 性格は、ネガティブ感情(Negative Affectivity : NA)と社会的抑制(Social Inhibition : SI)の 2 つの要因から構成される¹⁰。NA は、不安、抑うつ、怒り、攻撃性、敵意などネガティブな感情を喚起することが多く、自己に対して消極的な考えをもつ傾向である。SI は、他者からの反感を避けるため、社会的な場面においての感情表現を抑制する傾向である。両者が共に高い傾向を Distress(抑うつ、悲観的、社会的不安と社会的孤独を伴った状態)と定義され、その性格は、心疾患患者の新たな心理学的危険因子として強調されるようになり、不安、抑うつなどの心理的状态や QOL、ソーシャルサポートに対してネガティブな影響を及ぼし、結果としてその予後についてもネガティブな影響を与えるため、SAS 患者の CPAP 治療継続に影響を与える可能性が指摘されている。SAS 患者のうち type D 性格を有する割合は 30% 存在するとされ、type D 性格者は CPAP のマスクなどに対する副作用を訴える割合が高く、CPAP 使用時間も半分になっていると報告されている¹⁹。本研究で SAS と確定診断がついた type D 性格を有する人数は、わずか 4 名 (20%) であったため、type D 性格の有無による CPAP 継続についての差はみられなかった。

中等症以上の SDB は、hANP を上昇させる可能性があり、無呼吸により胸腔内圧低下を来し右心系への負荷が心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide : ANP) 分泌を亢進すると考えられている。また幾つかのケースコントロ

ール研究では、SDBに伴い、ANPが上昇することを示したが^{23,24}、大規模コホート研究では、交絡因子の存在により上昇、変化なしと結論は出ていない²⁵。また、AHIが30以上の重症SAS患者は10人いたが、hANP、BNPはすべて正常範囲内であった。Sakamotoらは766人のcommunity basedで心疾患を有していない人を対象にパルスオキシメトリによるSDBをスクリーニングし、単変量解析ではhANPはSDBの重症度別においてhANPに差はみられなかったが、年齢、性別、BMI、Met Sの因子で補正すると有意差があると報告している²⁶。しかし、その値は12.2pg/mlから13.5pg/mlであり、正常値の範囲のため日常臨床では有意差は無いと考えられる。

また、Patwardhanらが、623人のcommunity basedで行われた研究では、N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (NT-ANP)は、AHIの重症度とは相関がないと報告している²⁶。本研究対象も心疾患を有していないため、hANPの上昇は認められず、AHIとの相関もみられなかったことは妥当と考えられた。

今までの研究では、CPAP治療のアドヒアランスに関してSASの重症度を示す因子では、アドヒアランスに影響は与えられなかった。CPAPの脱落を避けるため鼻閉対策、圧を下げることなどだけではなく、患者への教育的介入²⁷、CPAPアドヒアランスデータや圧のデータなどを用いた支援的介入、生活習慣や睡眠指導などの行動療法がアドヒアランスの維持に重要であることが示された²⁸。

本研究の限界として睡眠呼吸障害のスクリーニング検査からFull PSG検査まで受診者数は、3%ODI 15以上278人中わずか45名であり、CPAP導入に至ったのは、22名であった。この値をもってCPAPの継続性の因子を検討するには、統計上Powerが足りない可能性がある。

【結論】

CPAP の継続因子として性別、年齢、BMI、ESS とそのレスポンスシフト、hANP、BNP、SF36、DS14 について検討したが、年齢と BNP 低値が CPAP 継続予測因子と考えられ、他の因子は CPAP の継続性に影響を与えなかった。また睡眠時無呼吸症候群患者において hANP の上昇はみられなかった。

CPAP 使用 1 か月後に 4 時間以上且つ使用日割合 70%以上使用できている睡眠時無呼吸症候群患者において、その後の CPAP アドヒアランスは良好であった。睡眠時無呼吸症候群患者は、日中の眠気などの自覚症状に乏しい人がいるが、ESS についてレスポンスシフトが見られることから、実際は、眠気に対する感度が低下している可能性があり、これが受診動機につながらない一因と考えられた。

健康状態では、活力、心の健康、全体的健康感、日常役割（精神）の低下がみられたが、CPAP を 6 か月間使用する事により活力、心の健康 日常役割機能（精神）は、改善する傾向にあった。

【参考文献】

1. 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*. 2005;365(9464):1046-1053.
2. Ulfberg J, Carter N, Talbäck M, et al. 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(3):659-663.
3. Tuomilehto HPI, Seppä JM, Partinen MM, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: First-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(4):320-327.
4. Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R, et al. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study. *Bmj*. 2011;342:d3017-d3017.
5. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep*. 2006;29(2):240-243.
6. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Home treatment of obstructive sleep apnoea with continuous positive airway pressure applied through a nose-mask. *Sullivan. Bull Eur Physiopathol Respir*. 1984;20(1):49-54.

7. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010;33(10):1408-1413.
8. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:887–895
9. Somiah M, Taxin Z, Keating J, et al. Sleep quality, short-term and long-term CPAP adherence. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):489-500.
10. Fukuhara S SY. Manual of the SF-36v2 Japanese version : Institute for Health Outcomes & Process Evaluation research, Kyoto, 2004.
11. Denollet J. DS14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality. *Psychosom Med*. 2005;67(1):89-97.
12. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. *Jama*. 2013;310(22):2407.
13. Pépin J-L, Tamisier R, Barone-Rochette G, et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):954-960.
14. Rosenthal L, Gerhardstein R, Lumley A, et al. CPAP therapy in patients with mild OSA: implementation and treatment outcome. *Sleep Med*. 2000;1(3):215-220.
15. Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. *A European*

- prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1124-1129.
16. Gay P, Weaver T, Loube D, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006;29: 381-401.
 17. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy: The Challenge to Effective Treatment. *Proc Am Thorac Soc.*2008;5(2):173 -178.
 18. Chin K, Fukuhara S, Takahashi K, et al. Response shift in perception of sleepiness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after treatment with nasal CPAP. *Sleep.* 2004; 27(3):490-493.
 19. Broström A, Strömberg, Mårtensson J et al. Association of Type D personality to perceived side effects and adherence in CPAP-treated patients with OSAS J. *Sleep Res* 2007 vol: 16 (4): 439-447
 20. D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of Life in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 1999;115(1):123-129.
 21. Kawahara S, Akashiba T, Akahoshi T, et al. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med.* 2005;44(5):422-427.
 22. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, et al. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2002;122(3):861-865.
 23. Ichioka M, Hirata Y, Inase N, et al.Changes of circulating atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in obstructive sleep apnea

- syndrome. *Respiration* 1992; 59:164-8
24. Rao A, Georgiadou P, Francis DP, et al. Sleep-disordered breathing in a general heart failure population: relationships to neurohumoral activation and subjective symptoms. *J Sleep Res* 2006;15:81-8
 25. Patwardhan AA, Larson MG, Levy D, et al. Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community-based sample. *Sleep*. 2006;29(10):1301-1306.
 26. Sakamoto Y, Kokubo Y, Toyoda K, et al. Sleep-disordered breathing is associated with elevated human atrial natriuretic peptide levels in a Japanese urban population: the Suita study. *Int J Cardiol* 2014. 2014;173(2):334-335.
 27. Jurado-Gamez B1, Bardwell WA, Cordova-Pacheco LJ, et al. A basic intervention improves CPAP adherence in sleep apnoea patients: a controlled trial. *Sleep Breath*. 2015;19(2):509-514.
 28. Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea : Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 8;(1)

本研究は、独立行政法人 労働者健康安全機構 労災疾病等医学研究・開発、普及事業により
行われた。

「労働者の健康支援」領域

テーマ:睡眠時無呼吸症候群