トピックス ▶▶▶▶▶ II. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の疫学

睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の疫学

要 旨

日常臨床で遭遇する睡眠時無呼吸症候群患者の大多数は閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) である。

本邦では、中等症以上の成人OSA有病者数 (各国の人口から換算) が900万人も存在すると推測する報告が2019年発表されたが、治療の恩恵を受けているOSA患者数は50万人にも達していない。肥満や日中傾眠がなければ、他疾患発症の背景にOSAの存在があることを疑わないのではないと思うが、本邦のOSA患者の4割は肥満ではなく、約半数は日中傾眠を感じていないのである。肥満・日中傾眠の有無にかかわらず、検査を行うべきである。OSAの基本症状は“いびき”である。「“いびき”をかくと言われませんか？無呼吸の検査をしてみませんか？」と問うことからOSA診療が始まる。

〔日内会誌 109 : 1059~1065, 2020〕

佐藤 誠

Key words 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA), 有病率, 肥満, 日中傾眠

はじめに

疫学では、特定の母集団において疾病を有している人の割合である有病率 (prevalence) と、一定期間にどれだけの疾病 (健康障害) 者が発生したかを示す指標である発生率 (incidence) を調査するが、母集団 (性, 年齢層ならびに地域層) の相違や疾病の診断 (判定) 基準の相違によって、得られる結果は異なる。1975年にC. Guilleminaultらによって定義された睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS) は、2014年の米国睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine : AASM) 発行「睡眠障害国際

分類第3版 : ICSD (International Classification of Sleep Disorders)-3」では、睡眠関連呼吸障害 (sleep-related breathing disorder : SRBD) として19の病態に分類整理されて現在に至る。SRBDのなかで、日常臨床で遭遇する患者の大多数は成人の閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) である。

本稿では、成人のOSA中心に解説する。

1. 患者を対象とした疫学研究

研究目的で始まった睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography : PSG) は、1960年代になる

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

Sleep Apnea Syndrome. Topics : II. Epidemiology of sleep apnea syndrome.

Makoto Satoh : International Institute for Integrative Sleep Medicine, University of Tsukuba, Japan.

と臨床的にも応用されるようになった。その結果、肺結核後遺症等の呼吸器疾患やポリオ等の神経筋疾患が原因の肺胞低換気疾患ではないピックウィック症候群(Pickwickian syndrome; ICSD-3では肥満低換気症候群, 先天性中枢性肺胞低換気症候群)や、オンディーヌの呪い(Ondine's curse; ICSD-3では原発性中枢性睡眠時無呼吸, 先天性中枢性肺胞低換気症候群)では、OSAや中枢性睡眠時無呼吸(central sleep apnea: CSA)が頻回に出現し、肺胞低換気を悪化させることが明らかになった。

Stanford University Sleep Disorders ClinicのGuilleminaultらは、1972年からの3年間に何らかの睡眠障害を有する患者350例に対してPSGを施行し、「10秒以上の換気停止を無呼吸とし、7時間の睡眠中に30回以上の無呼吸を来す症例」と定義したSASは、62例(17.7%)であったことを報告した。62例のほとんどはOSAで、内訳は22歳から70歳の成人50例(男/女: 38/12)、3歳から14歳の小児12例(男/女: 11/1)で、63%は非肥満であり、主訴のほとんどは日中過眠で、不眠が主訴の症例もあった¹⁾。

He, Krygerらは、1978年から1986年の間にOSAと診断された男性患者709名に対して予後調査を行い、385名から回答を得た。その結果、AI (apnea index; 睡眠1時間あたりの無呼吸数)が20回/時以下である142例の8年生存率は $96 \pm 2\%$ であるのに対し、20回/時を超える104例では $63 \pm 17\%$ まで低下したこと、CPAP (continuous positive airway pressure) 治療を行った25例の5年生存率は100%であったことを報告した²⁾。

Guilleminault, Heらは、無呼吸(apnea)数からOSA重症度を定義して報告したが、無呼吸には至らないが換気量が十分に維持できない低呼吸(hypopnea)もOSAの病態に大きく影響することが明らかになり、現在では、睡眠1時間あたりのapneaとhypopneaの数であるapnea-hypopnea index (AHI)がSRBDの重症度評価に用

いられ、 $5 \leq \text{AHI} < 15$ を軽症、 $15 \leq \text{AHI} < 30$ を中等症、 $30 \leq \text{AHI}$ を重症と判定する。このhypopneaの判定基準が大規模母集団での疫学研究の結果に影響していることは後述する。

2005年、Marinらによって、年齢及びBMI (body mass index) をマッチさせた健康男性群264人、単純いびき患者377人、軽症から中等症の無治療OSA患者403人、重症の無治療OSA患者235人ならびにCPAP治療中のOSA患者372人を対象とした心血管イベントの出現頻度に関するコホート研究の結果が報告された。無治療の重症OSA患者群の致死的心血管イベントは1.06/100人/年、非致死的心血管イベントは2.13/100人/年と高率で、健康男性と比較した無治療の重症OSA患者群の致死的心血管イベントのオッズ比は、それぞれ2.87、3.17と有意に高値であることが報告された³⁾。

このように、OSAの問題点は、睡眠の質低下による日中傾眠が原因で発生する交通事故が高率であることに加え、繰り返される低酸素血症や覚醒に伴う交感神経の緊張等が、循環器疾患を主としたさまざまな疾患の誘因になることである。OSA患者にこれら各疾患の合併頻度が高いこと、逆に各疾患にOSAの合併頻度が高く、CPAP治療によって各疾患が改善することが報告され、本邦でも11の疾患ガイドラインで取り上げられている(表1)。

2. OSA患者は肥満か否か？

1976年の報告の中で、SA患者62例中39例(63%)は非肥満であったことをGuilleminaultらは強調していることは前述した¹⁾。

1999年から2009年の間に新潟県内の病院でPSGを受け、OSAではなかった(非OSA)患者1,319名と、 $\text{AHI} \geq 5$ 回/時以上のOSA患者8,857名のBMIの平均値とその内訳を図1に示す。OSA患者の平均BMIは $26.1 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$ で、非OSA患者の $22.7 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$ に比して、明らかにOSA患

者の方が肥満度は高い。ところが、その内訳をみると、OSA患者の38%はBMIが25 kg/m²未満で、5%の患者は18.5 kg/m²未満の痩せである⁴⁾。日本人を含むアジア人は、欧米人より肥満の程度が軽くても糖尿病や高血圧を発症しやすいと言われているが、OSA発症に関しても同様である。後述するWisconsin Sleep Cohort study (WSCS) によれば、10%の体重増加でOSAの重症度は32%増加し、10%の体重減少でOSA

は26%減少したと報告している⁵⁾ように、肥満がOSA発症の最重要因子であることは周知の事実であるが、本邦では、肥満でなくてもOSAは否定できないのである。

3. 一般住民を母集団としたOSAの疫学： OSAになると日中傾眠になるか否か？

数多くの電極を接続して一晩のPSGを大規模な母集団を対象に行うことは、なかなか困難である。このため、ベッドパートナーからの“いびき”や無呼吸を指摘されているか否か、肥満の有無や主症状である日中傾眠の有無等を質問するBerlin Questionnaire⁶⁾やSTOP-Bang Questionnaire⁷⁾等の質問紙を使ったOSAの疫学研究は数多く報告されているが、質問紙による疫学調査は特異度が高いことは利点であるが、感度は低いことが欠点である。

1988年に始まり、現在も継続されているWSCSでは、Wisconsin在住の30～60歳の公務員602名を対象に研究室でPSGが行われている。その結果、AHI≥5回/時のOSA有病率は男性の24%、女性の9%であり、AHI≥5回/時且つ日

表1 SRBDとの関連について記載されているガイドライン

循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン
高血圧治療ガイドライン
心筋梗塞二次予防に関するガイドライン
動脈硬化性疾患予防ガイドライン
肺高血圧症治療ガイドライン
急性・慢性心不全診療ガイドライン
脳卒中治療ガイドライン
糖尿病診療ガイドライン
エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン
胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン
NAFLD/NASH診療ガイドライン

図1 非OSA患者とOSA患者の肥満度分布（文献4より）

非OSA患者（平均BMI：22.7）よりOSA患者の肥満度（平均BMI：26.1）の方が高いが、OSA患者であっても38%は非肥満、5%は痩せている。

図2 OSAの重症度，年齢，男女別有病率

(the HypnoLaus study：文献9より)

軽症： $5 \leq \text{AHI} < 15$ ，中等症： $15 \leq \text{AHI} < 30$ ，重症： $30 \leq \text{AHI}$

上段A (SRBDs) は $\text{AHI} \geq 5$ の有病率で，下段B (sleep apnea syndrome) は， $\text{AHI} \geq 5$ 且つ $\text{ESS} > 11$ 点 (日中傾眠あり) の有病率。

上段の有病率から下段の有病率を引き算した日中傾眠がないOSAが大多数を占めている。

中傾眠も伴う者の有病率は男性の4%，女性の2%であったことが1993年に報告された⁸⁾。すなわち，OSAであっても男性の20%，女性の7%は日中傾眠がなかったことになる。

OSAが循環器疾患を主としたさまざまな疾患の誘因になることが明らかになってきた。21世紀になると，欧米ではPSGを用いたいくつかの大規模疫学研究が進行するようになった。2009年から開始されたヨーロッパのHypnoLaus Study (HLS) は，40～85歳の2,121 (男/女：1,024/1,097) 名を対象とした大研究で，自宅でPSGが施行されている。2015年， $\text{AHI} \geq 5$ 回/時は男性の83.8%，女性の60.8%， $\text{AHI} \geq 15$ 回/時でも男性の49.7%，女性の23.4%に認められたという驚くべき結果が報告された (図2A)⁹⁾。一方，図2Bにみられる日中傾眠 (Epworth sleepiness scale：ESSで11点以上) を伴うOSAの有病

率は低い。図2Aの値から図2Bの値を引き算すると，日中傾眠を伴わないOSAが大多数を占めていることがわかる。

2000年5月～2009年12月までの間に筑波大学附属病院睡眠呼吸障害外来を受診してPSGを受けた1,606名のAHIと日中傾眠 (ESS) の関係を図3に示す。統計的には重症度と日中傾眠は相関するが，回帰直線から大きく外れ，重症でも日中傾眠がないOSA患者も多い。これらESSが低い患者のなかには，最も有効な治療である持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure：CPAP) 治療を導入しても使用継続が困難な症例が少なくない¹⁰⁾。

一般住民を母集団としても，医療機関で診断されたOSA患者を母集団としても，日中傾眠を伴わないOSAが少なくない (多くいる) ことを，強調しておきたい。

図3 筑波大学附属病院睡眠呼吸障害外来受診患者のAHIと日中の眠気 (ESS) の関係
(文献10より)

ほぼ同じコーカソイドを対象とした1993年のWCSと2015年の結果の相違点は何であろうか。WCSよりHLSの対象者の肥満度の方が低いにもかかわらず、HLSのOSA有病率は著しく高い。PSGが研究室と自宅で行われたこと、1993～2015年の約20年でPSG装置の精度が良くなったこと等が考察されているが、前述したhypopneaの判定基準の違いが最も影響していると考えられている。ICSDでSRBDを分類したAASMでも、統一したhypopneaの判定基準の決定に苦慮している(表2)。2007年の基準で判定されると有病率は最も低く、1999年の基準で判定されると高くなる。WCSでは2007年の基準が、HLSでは2012年の基準が用いられた。

2019年、異なる診断基準から判定されたAHIが報告された16カ国の17の有病率に関する論文から、AASMの2012年の低呼吸判定基準に変換するアルゴリズムを用いて、30歳から69歳の有病者数(各国の人口から換算)を推測した論文が報告された。これによると、16カ国合わせると、AHIが5回/時以上のOSAは9億3,600万

表2 AASM低呼吸診断ガイドラインの変遷

1999年：吸気フローがベースラインから50%以上低下または吸気フローの低下が50%以上に達しなくても酸素飽和度の低下が3%以上または覚醒反応を伴う
2007年：吸気フローがベースラインから30%以上低下、かつ酸素飽和度の低下が4%以上
2012年：吸気フローがベースラインから30%以上低下、かつ酸素飽和度の低下が3%以上または覚醒反応を伴う

人、15回/時以上は4億2,500万人になり、国別では中国、米国、ブラジル、インドの順に多く、日本はAHIが5回/時以上は2,200万人、15回/時以上は900万人で、16カ国中10番目に有病者数が多い(図4)¹¹⁾。

一方、OSAに最も有効な治療であるCPAP治療が処方されている患者数は本邦で50万人にも達していない¹²⁾ことから、大多数のOSAは未診断であるのが現状と思われる。

図4 有病率から計算されたAHI ≥ 5 回/時およびAHI ≥ 15 回/時の有病者数の上位 10 か国の世界地図

(文献 11, 佐藤誠: 日本医師会雑誌 5 月号, 245-249 頁, 2020 より)

日本はAHI ≥ 5 回/時は 2,200 万人, AHI ≥ 15 回/時は 900 万人で, 検討された 16 か国中 10 番目に有病者数が多い。

まとめ

PSGを用いた大規模疫学研究によると, 日中傾眠を伴わないOSAの有病率は著しく高いことを解説した。

SRBDのうち, OSAは高血圧, 脂質代謝異常ならびに糖代謝異常に匹敵する生活習慣病の1つでありながら, 検査及び治療の恩恵を受けている患者は著しく少ない。PSGが煩雑で普及しないこともその一因であるが, 患者自身も, そして, 睡眠医療に携わらない医療者のなかにも, 肥満でない, 日中傾眠等の症状がないと, OSAの存在を思いつかないのではなかろうか。著者

は, 「OSAは肥満で日中傾眠がある」というステレオタイプを「ピックアップの呪い: Pickwickian's curse」と呼んでいる。本邦のOSA患者の4割は肥満ではなく, 約半数は日中傾眠を感じていないが, 大多数のOSA患者にみられる主症状は“いびき”である。

各科の疾患背景にOSAが存在している可能性を疑い, “いびき”をかくと言われませんか?と問診してほしい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 佐藤 誠; 報酬 (慶真記念会, スリープメディカルサービス), 研究費・助成金 (慶友会 守谷慶友病院, ナスレント, 西川産業)

文献

- 1) Guilleminault C, et al : The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 27 : 465–484, 1976.
- 2) He J, et al : Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 94 : 9–14, 1988.
- 3) 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 : 1046–1053, 2005.
- 4) 佐藤 誠：非肥満の閉塞性睡眠時無呼吸. 第2章 診断. 最新医学 別冊 診断と治療のABC睡眠時無呼吸症候群 119 : 137–144, 2017.
- 5) Peppard PE, et al : Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 284 : 3015–3021, 2000.
- 6) Netzer NC, et al : Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 131 : 485–491, 1999.
- 7) Vasu TS, et al : Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications : clinical use of the STOP-BANG questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136 : 1020–1024, 2010.
- 8) Young T, et al : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328 : 1230–1235, 1993.
- 9) Heinzer R, et al : Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population : the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 3 : 310–318, 2015.
- 10) 佐藤 誠：閉塞性睡眠時無呼吸症候群：精緻医療時代の臨床課題. *THE LUNG perspectives* 28 : 17–21, 2020.
- 11) Benjafield AV, et al : Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea : a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 7 : 687–698, 2019.
- 12) 厚生労働省. 平成30年社会医療診療行為別統計.