

## 産業衛生管理における閉塞性睡眠時無呼吸症候群と 治療アドヒアランスの重要性

白濱龍太郎

医療法人 RESM 睡眠センター

順天堂大学医学部公衆衛生学

(2020年4月14日受付)

**要旨：**睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は、上気道の狭窄、閉塞による無呼吸や低呼吸のために、血中の酸素濃度が低下し、頻回な覚醒反応が起こる。その結果、睡眠は分断され、日中の過度の眠気や、記憶力、集中力の低下、疲労感などの種々の関連症状を引き起こす。本邦においては、2003年のJR新幹線運転士の居眠り運転を契機に、重大な交通事故や産業事故の原因となりえるOSASが社会問題として認識される様になった。肥満とOSASは高い関連性があることが知られているが、本邦のOSAS患者は、非肥満者が多い事も特徴的である。

無呼吸低呼吸指数 $\geq 20$ の日本人OSA患者のうち、29%が非肥満者であったという報告がある。OSASによる睡眠時の間欠的低酸素血症に血管内皮障害と頻回な覚醒による交感神経の亢進は、高血圧症、糖尿病、メタボリックシンドローム等の様々な疾患のリスク因子になると考えられており、成人OSASでは、高血圧、脳卒中、心筋梗塞、心臓血管疾患の危険性が高くなることが知られている。

OSAS治療では、多くの場合、持続陽圧呼吸療法が選択されその有効性と安全性は無作為化対象試験で確立されている。CPAPは、OSASの症状改善のみならず、生活習慣病の改善にも有効であることがわかっている。OSASと高血圧に関するメタ解析では、もともと血圧が高い患者、治療抵抗性高血圧を呈する患者、眠気等自覚症状が強い患者で降圧効果が認められた。更に、CPAP治療によって交通事故やそのほかの産業事故のリスクが減少したという報告もある。しかし、このようにCPAP治療の有効性が明らかであるのにも関わらず、潜在患者数に比して、治療中の患者数は圧倒的に少なく、80%~90%の患者が未診断、未治療と考えられる。OSAS患者の早期発見、早期治療を行うことは、合併症、事故予防につながり、産業衛生管理の観点からも大事な役割を担う。

(日職災医誌, 68:249—254, 2020)

### —キーワード—

睡眠時無呼吸症候群 (OSAS), 高血圧, 経鼻的持続陽圧換気 (CPAP)

### はじめに

昨今の国内外の精力的な研究成果により、睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) は、高血圧症や糖尿病等の生活習慣病や、心臓血管疾患を発症させ、生命予後を悪化させることがわかっている。また、睡眠分断に伴い、交通事故や産業事故の原因になる。2013年の報告では、無呼吸低呼吸指数 (AHI)  $\geq 15$  の睡眠呼吸障害の有病率は、男性 1.7~30.6%、女性 0.6~43%、50歳代男女有病率は、男性 6.4%~19.4%、女性 2%~17%であった<sup>1)</sup>。

OSAS に対しての標準的治療法である経鼻的持続陽圧換気 (Continuous positive airway pressure; CPAP) の治療中の本邦の患者数は約 40 万人であるが、未だ 400 万人以上の未治療の患者が潜在していると考えられる。このような背景において、未治療 OSAS 患者を早期診断、治療し、その治療アドヒアランスを向上させる事は非常に重要であると考えられる。

### 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) とは

睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing; SDB) を呈する疾患のうち、患者数をもっとも多いのは、閉塞型睡

眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome ; OSAS)である。OSASとは、睡眠中に上気道が、虚脱する事により、呼吸が停止 (無呼吸) もしくは減弱 (低呼吸) する疾患である。無呼吸低呼吸が持続する結果、一過性の微小覚醒が生じて、上気道虚脱が解除され呼吸が再開する。OSAS患者では、解剖学的に、小顎や軟口蓋低位等の顎顔面形態、巨舌等の舌容積、扁桃肥大、肥満等による上気道周囲への軟部組織沈着等により上気道径が小さい等の特徴がある。ここで、東アジア人の顔面形態特徴として、小顎及び、軟口蓋低位の傾向が挙げられる。そのため、欧米諸国と東アジア諸国を比較して、肥満程度や、BMI25以上の肥満割合が異なるのにも関わらず、OSASの有病率は同等であると考えられる。OSASは、高血圧症、糖尿病、心臓血管障害など様々な身体疾患の重要な危険因子となる。また、日中眠気、倦怠感を誘発し、注意力低下、集中度低下や、作業効率の悪化をきたす。このことは、事故や労働災害の危険因子になり、経済的損失をもたらす。

### OSAS と高血圧症

OSASと高血圧の直接的な関連性を明らかにする大規模研究としては、Wisconsin Sleep Cohort Study と Sleep Heart Health Study 等が挙げられる。Wisconsin Sleep Cohort Study では、無呼吸低呼吸指数 (Apnea hypopnea index ; AHI)  $\geq 15$  の場合、4年後の高血圧発症リスクは正常人と比較して、体格指標等を調整後も1.5倍~5.6倍と有意に高値であった<sup>2)</sup>。一方、Sleep Heart Health Studyでも、AHI $\geq 30$ では、AHI $< 5$ と比較して、5年後の高血圧発症リスクは、1.5倍~2.2倍と有意に高値であった<sup>3)</sup>。

OSASにより、睡眠中に反復する無呼吸低呼吸により、間歇的低酸素暴露、無呼吸中の呼吸努力における胸腔内圧変動、睡眠分断が起こる。これは、総じて交感神経活動亢進につながる。

さらに、無呼吸状態から呼吸再開時に観察される急激な再酸素化は、活性酸素種 (Reactive oxygen species ; ROS) 産生亢進と、抗酸化作用低下といった酸化ストレスを惹起する。過剰なROSは、HIF-1, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ といった炎症性サイトカインの産生を促し、血管内皮障害、血管内皮機能障害を引き起こす。血管内皮障害は、血管収縮反応の増強、弛緩反応の減少を起し、末梢血管の抵抗を上昇させ、血圧の上昇、高血圧維持に深く関連している。

治療の第一選択であるCPAPは、鼻マスクを通して気道に陽圧をかけて上気道の閉塞・狭窄を防ぐ方法で、良好な治療アドヒアランスであれば十分な効果が得られる。CPAPの有効性は、多くの大規模研究、無作為化対照試験で明らかにされている。CPAPによる治療介入によって、対象群と比較して有意に血圧が低下するが、降

圧効果には研究間でばらつきがある。平均収縮期血圧にて7mmHg前後の降圧の報告が多い。また、メタ解析にて、収縮期血圧で2.4~2.5mmHg、拡張期血圧で0.9~1.3mmHgの低下を認めている<sup>4)5)</sup>。

CPAPにより、血圧が改善するメカニズムとして、無呼吸低呼吸を制御し酸素濃度を安定させることにより過剰なROSの産生を抑えることでの酸化ストレスの抑制、不必要な呼吸努力の抑制による胸腔内圧安定、覚醒に伴う睡眠分断を抑制しての降圧効果があげられる。また、腎臓の血流動態の改善と、レニンアンジオテンシン系の制御効果も認める<sup>6)</sup>。さらに、心筋の交感神経機能を改善し、心負荷も軽減することで、心機能を改善する<sup>7)</sup>。

### OSAS と心臓血管疾患

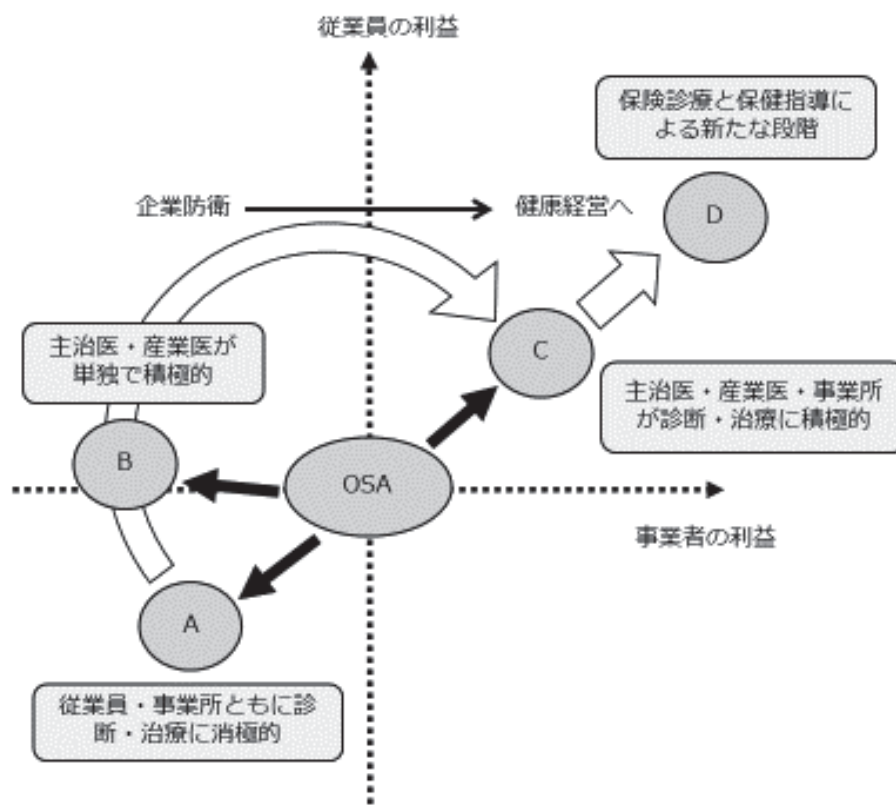
重症OSASでは、心臓血管疾患による死亡がコントロール群と比較し、5.2倍高いと報告されている<sup>8)</sup>。また、大規模前向き観察試験において、未治療の重症OSAS患者は致命的、非致命的な循環器領域のイベントのどちらにおいても有意に増加を認めるが、CPAP治療を施行することにより、未治療群と比較して致命的、非致命的な循環器領域のイベントのどちらにおいても有意に減少させ、死亡率を健常者同等まで低下させる<sup>9)</sup>。

OSASが、心臓血管疾患を起こす機序に関しては、高頻度に合併する交絡因子である肥満に伴う生活習慣病を介せず、直接的に心臓血管疾患を惹起すると考えられている。

そのメカニズムは、前述の通りであり、OSASに伴う間歇的低酸素暴露は、惹起された酸化ストレスが、炎症性サイトカインの産生を促し、血管内皮障害、血管内皮機能障害を引き起こす。血管内皮障害は、動脈硬化の進行につながり、直接的に心臓血管疾患を引き起こす。

### OSAS と交通事故

睡眠時無呼吸低呼吸指数 (AHI) が高値の運転手は、事故率が高いことが知られている。米国のデータでは、AHI $\geq 10$ の運転手の交通事故を起こす確率は、AHI $< 10$ の運転手の2.43倍と報告されている<sup>10)</sup>。CPAPによる交通事故の発生率の減少効果は複数報告されている。特に、衝突の危険度を72%減少させることが報告されている。OSASと診断され、CPAPを開始された職業運転手のうち、アドヒアランス良好の運転手の5年間の事故率は健常者と変わらない<sup>11)</sup>。職業運転手は、肥満、高齢の男性の傾向がある。米国の研究にて、職業運転手の88%は、Body mass index ; BMIが25以上であることが報告されている<sup>12)</sup>。1,313人の日本人トラックドライバーを、パルスオキシメーターで調査した結果は、3% (Oxygen desaturation index ; ODI) 5以上が337名 (25.7%)であり、15以上が、88名 (6.7%)であった<sup>13)</sup>。すなわち、交通事故を起こした際に社会的影響が大きい職業運転手を、雇



(文献16より引用改変)

図1 職域におけるOSAS対策と従業員、事業所の利益の相関

用する企業は積極的に、OSASの早期発見に努める必要があることがわかる。

現在、眠気に関する自己申告の質問票として多く用いられるEpworth sleepiness scale ; ESSは、日中の眠気の程度を判定することができる一方で、重度OSASでも眠気の自覚がない場合や、失職の恐れから眠気を過少申告する場合もある<sup>14)</sup>。少なくとも、ESSのみではなく、BMI、OSAS関連症状の有無、交通事故歴、運転や危険物取扱業務または交代勤務に従事するか否か、生活習慣病の既往などを確認し、該当者を積極的にスクリーニングすべきであると考えられる<sup>15)</sup>。これらの調査票の情報と、パルスオキシメーター、フローセンサーなどの客観的指標を共に用いる、OSASハイリスク群をある程度抽出することが可能である。しかしながら、スクリーニング検査を行ってOSAS陽性の社員をCPAP治療につなげることができたとしても、乗務制限の要否や人員数的な問題との折り合い、治療アドヒアランスの管理、職務復帰の判断など多くの問題がある<sup>16)</sup>。主治医や、産業医を通して医療にアクセスする段階(A→B)、主治医と産業医が連携し、企業防衛の観点から事業所にOSAの適切な診断治療の重要性の認識を促す段階(B→C)、健康経営の観点より保険診療と保健指導が連携する段階(C→D)がある(図1)。さらに、企業において、社員が安心してOSAS検査に臨むためには、診断から治療、そしてどの程度の治療アド

ヒアランスレベルであれば職務復帰を認めるか等の基準が明確に示され、OSASスクリーニングが、職業運転手と雇用企業の両者にとって有益である事が理解される様に働きかける必要がある。

#### CPAP アドヒアランス、継続率管理の重要性

いわゆるSAVE試験において、冠動脈病変あるいは、脳血管障害を合併した中等症から重症のOSAS患者2,687例において、通常ケア群/CPAP+通常ケア群において、2次予防効果(心血管死、心筋梗塞、脳梗塞、不安定狭心症、心不全、一過性脳虚血発作による入院を含むイベント発生)では両群に有意差が認められないという報告がなされた<sup>17)</sup>。この研究において、日中眠気が重度(ESS $\geq$ 15)、事故歴があり、低酸素血症が高度な患者が除外されており、冠動脈疾患の診断手段が負荷心電図や心筋シンチグラフィで行われていること、CPAP群の平均CPAP使用時間が3.3時間と短い点が特徴的であった。サブ解析においては、長時間使用群で血管障害の発生リスクが有意に低い結果が出ており、CPAPの2次予防効果を否定するというよりは、アドヒアランスの重要性を結論づける研究とも理解できる。また、前述の米国の最大手運輸業の運転者に関する研究においても、アドヒアランス良好の運転手の5年間の事故率は健常者と変わらないが、要治療者でCPAP治療を拒否・脱落した



群の事故率は健常者の約5倍であった<sup>10)</sup>。日中眠気、抑うつ性尺度に関しても、最低4.75~5.40時間/日のCPAP治療が、ESS, Self-rating depression scale ; SDS, Sleep quality index ; PSQI の有意な改善をもたらすという結

果が得られている<sup>18)</sup>。

すなわち、SASの合併症の抑制のためには、CPAPの使用率、アドヒアランス向上が求められる。現時点での、良好なアドヒアランスの定義は、治療時間4時間以上/日が70%を超えることである<sup>19)</sup>。

CPAP治療継続率を向上するためには、中止症例の特徴の把握と、治療開始早期の自覚症状の変化等を明確にする必要がある。日本睡眠学会認定施設にてCPAP導入された316例OSAS患者の治療中止例の調査において、治療中止35例は、中央値より年齢が高く、女性、BMI25 kg/m<sup>2</sup>未満の傾向を認めた。また、治療開始後1年未満(特に6カ月未満)の中止例が多くを占め(図2)、その中止理由としては、CPAP装着違和感、鼻閉、入眠困難、通院困難等が認められた<sup>19)</sup>。さらに、CPAP導入後早期(1年未満)の患者136名の調査では、患者の95.8%がCPAP治療開始後6カ月で治療に慣れた(図3)。また、30代、40代はCPAP効果の実感が高く、70代以降は効

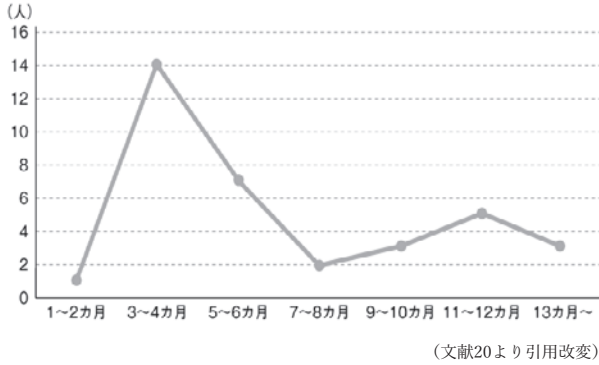
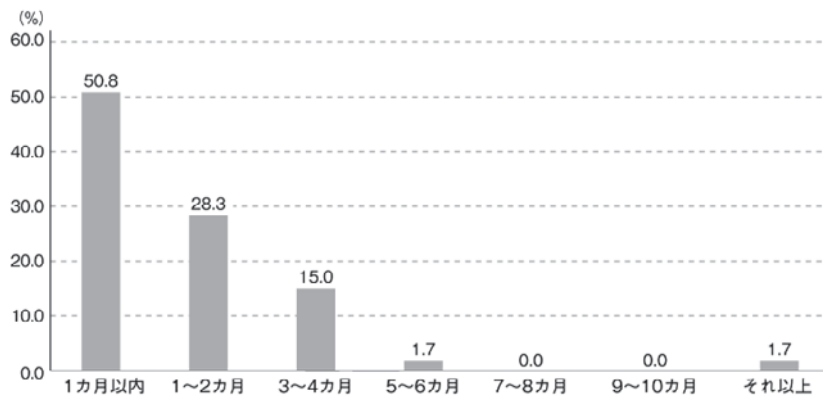
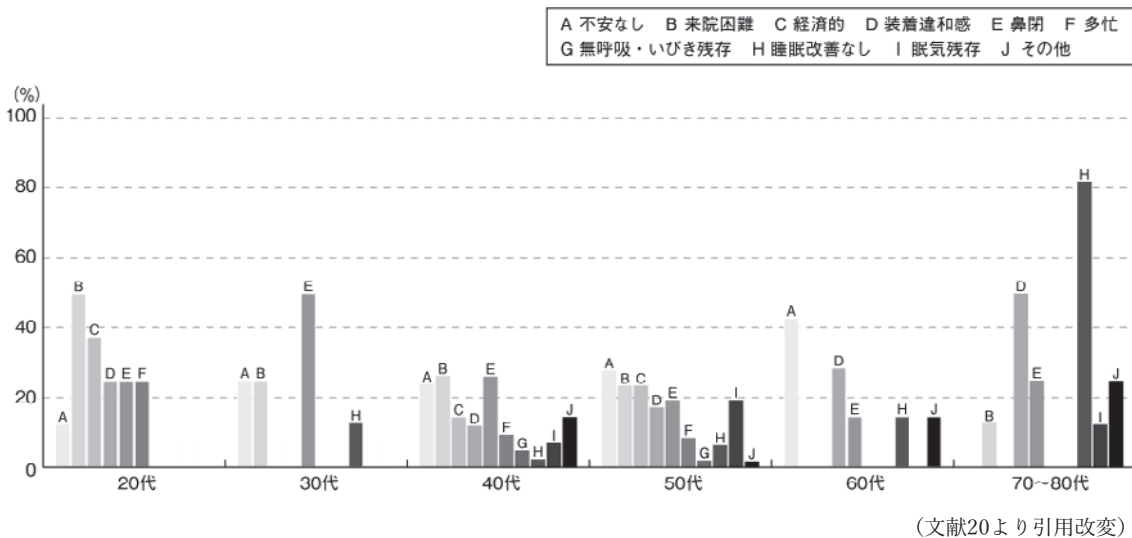


図2 CPAP中止時期



(文献20より引用改変)

図3 CPAP治療期間と慣れるまでの期間



(文献20より引用改変)

図4 CPAP治療に対する年代別不安内容

果実感が低い傾向があった。中止理由に関しては、若年層においては、「来院困難」「多忙」が多く、高齢者においては、「睡眠改善なし」が多い。「鼻閉」：全年代で、CPAP使用歴が1年を超えても認められた(図4)<sup>19)</sup>。

これらの調査により、中止事例が多いCPAP導入後6カ月未満に患者指導を適切に行い、患者も6カ月以上治療を継続することで治療効果を実感し、結果として治療継続率を高めることにつながる可能性が示唆された。更に、非肥満症例で中止率が高いことから、アジア人多いと考えられている顎顔面形態が主たる原因となる例や、高齢者において、治療効果実感が低く、中止原因としても「睡眠改善がない」が多いことから、加齢による筋弛緩が主たる原因となる例が、CPAP継続に苦慮する可能性が示唆された。特に高齢者に関しては、周期性四肢運動障害、前立腺肥大症、脊柱管狭窄症等のOSAS以外の夜間覚醒を引き起こす疾患の加齢や、加齢に伴う睡眠構築の変化や生理機能の変化も考慮する必要がある。

#### おわりに

OSASは、高血圧症等の生活習慣病、心臓血管疾患など様々な身体疾患の重要な危険因子である。また、日中眠気、倦怠感を誘発し、集中力低下や、作業効率の悪化をきたす。このことは、事故リスクの増加等につながり、経済的損失をもたらす。OSAS患者の早期発見、早期治療、治療アドヒアランスの管理、治療継続率の向上を行うことは、合併症予防、事故予防、パフォーマンス向上、人材ロス軽減につながる。少子高齢化社会において、今後大きな課題となるであろう労働力人口を維持するためには、社会を構成する1人ひとりの健康寿命を延ばす必要がある。また、厚生労働省による2018年の「働き方改革」では、労働生産性の向上が掲げられている。残業時間制限が設けられている中で、就業時間内で現状よりも高いパフォーマンスを出す事が求められている。労働災害リスクや生産性への影響を考慮し、OSASを罹患している社員への治療推進は、産業衛生管理の観点からも大事な役割を担うと考えられる。

[COI開示] 本論文に関して開示すべきCOI状態はない

#### 文献

- 1) 和田裕雄, 白濱龍太郎, 関山タマミ, 谷川 武: 睡眠呼吸障害の疫学. 呼吸器内科 28 (3): 171—177, 2015.
- 2) Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342: 1378—1384, 2000.
- 3) O'Connor GT, Samet J, Shahar E, et al: Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 1159—1164, 2009.
- 4) Daniel B, Thomas G, Annette W, et al: CPAP vs Mandi-

- 5) bular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea, A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 314 (21): 2280—2293, 2015.
- 6) Jonas DE, Lux L, Harris RP, et al: Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 317 (4): 415—433, 2017.
- 7) Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, et al: Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 190 (5): 572—580, 2014.
- 8) Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, et al: Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. *Circulation* 13 (11): 892—901, 2014.
- 9) Young T, et al: Sleep disorder breathing and mortality eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 31: 1071—1078, 2008.
- 10) 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 (9464): 1046—1053, 2005.
- 11) Kales SN, Straubel MG, et al: Obstructive sleep apnea in North American Commercial Drivers. *Ind Health* 52 (1): 13—24, 2014.
- 12) Burks SV, Czeisler CA, Kales SN, et al: Nonadherence with Employer-Mandated Sleep Apnea Treatment and Increased Risk of Serious Truck Crashes. *SLEEP* 39 (5): 967—975, 2016.
- 13) Gurubhagavatula I, Maislin G, Nkwuo JE, Pack AI: Occupational screening for obstructive sleep apnea in commercial drivers. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 371—376, 2004.
- 14) Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, Yamagishi K, et al: Relationships between sleep-disordered breathing and blood pressure and excessive daytime sleepiness among truck drivers. *Hypertens Res* 29: 605—610, 2006.
- 15) 三好規子, 谷川 武: 職域における睡眠呼吸障害の予防・治療・フォローアップの重要性. 産業医学ジャーナル 37: 13—18, 2014.
- 16) 和田裕雄, 谷川 武: 睡眠障害と自動車運転. *Progress in Medicine* 36: 511—517, 2016.
- 17) Wada H, Shirahama R, Tanigawa T, et al: Harmonizing work with the treatment and prevention of sleep disordered breathing in commercial motor vehicle drivers: implications for health and productivity management. *Industrial Health* 57: 3—9, 2019.
- 18) McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al: CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 375 (10): 919—931, 2016.
- 19) Otsuka K, Shirahama R, Betsuyaku T, et al: Factors associated with improvements in subjective symptoms of obstructive sleep apnea syndrome after continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Breath* 24 (2): 491—498, 2020.
- 20) Javaheri S, Redline S, Somers VK, et al: Sleep Apnea:

Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 69 (7): 841–858, 2017.

- 20) 白濱龍太郎, 木村真奈美, 和田裕雄, 谷川 武: 閉塞性睡眠時無呼吸とこれからの在宅陽圧呼吸療法～アドヒアランスと患者意識～. *行動医学研究* 23 (2): 63–69, 2018.
- 

別刷請求先 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-8-12  
医療法人 RESM 睡眠センター  
白濱龍太郎

**Reprint request:**

Ryutaro Shirahama  
Manager of RESM respiratory and sleep medical-care clinic,  
3-8-12, Sinyokohama, Kouhoku, Yokohama, 222-0033, Japan

## The Effect of CPAP Therapy on Obstructive Sleep Apnea in Industrial Health Management

Ryutaro Shirahama

RESM Sleep Center

Department of Public Health, Juntendo University Faculty of Medicine

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) refers to the occurrences of complete or partial obstruction of the upper airway during sleep. OSAS is often associated with intermittent hypoxemia and hypercapnia. Intermittent hypoxemia causes endothelial dysfunction and long-term hypoxic stresses in various organs. Recent studies have indicated that OSAS is associated with hypertension, diabetes and coronary artery disease. The most important consequence of OSAS must be the increased risk for cardiovascular morbidity and mortality. Otherwise, OSAS causes sleep deprivation induced symptoms and indirectly induces systemic symptoms and potentially cause serious traffic accidents.

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the most useful treatment for OSAS. Good CPAP adherence treatment improve the risk of hypertension, coronary artery disease and traffic accidents.

(JJOMT, 68: 249–254, 2020)

—Key words—

obstructive sleep apnea, hypertension, CPAP