

日本人妊婦の睡眠時無呼吸の実態と日中の眠気との関連
-妊婦の自動車運転事故軽減に向けて-

研究代表者

東京大学大学院 医学系研究科 健康科学・看護学専攻 母性看護学・助産学分野 博士課程 南谷真理子

共同研究者

東京大学大学院 医学系研究科 健康科学・看護学専攻 母性看護学・助産学分野 准教授 春名めぐみ

東京大学大学院 医学系研究科 健康科学・看護学専攻 母性看護学・助産学分野 講師 松崎政代

東京大学大学院 医学系研究科 健康科学・看護学専攻 母性看護学・助産学分野 助教 笹川恵美

【まとめ】

睡眠中に気道閉塞により生じる閉塞性睡眠時無呼吸のハイリスクである妊婦を対象に、携帯型睡眠評価装置を用いた横断研究で、本邦の閉塞性睡眠時無呼吸の有病率および、日中の眠気との関連を評価した。その結果、有病率は7.4%、日中の眠気との有意な関連はなかった。しかし、妊娠中は様々な睡眠障害および、睡眠の質の低下が起こるため、今後はハイリスク妊婦だけでなく、一般妊婦での実態調査、関連要因の検討が必要である。

I. 研究の目的

腹部の増大による身体的負担が大きい妊婦にとって、自動車運転は交通手段として必要不可欠である。一方で、妊娠期には、判断の低下や疲労などから非妊時に比べて自動車運転事故のリスクが増えることが先行研究で報告されている (Redelmeier, et al, 2014)。妊婦の交通事故による外傷は、胎児の致死性や母体の多量出血をもたらす常位胎盤早期剥離を引き起こすなど、母児の生命に危険を及ぼす可能性がある。

妊娠期には非妊時からのホルモン分泌、著しい体重増加、呼吸機能などの変化が起こり、気道の閉塞によって生じる閉塞性睡眠時無呼吸のリスクが高まると考えられている (Izci-Balserak, 2015)。また、欧米諸国の先行研究では、妊婦での閉塞性睡眠時無呼吸の有病率は、5.4-47%と報告されている (Facco, et al.,

2014; Sahin, et al., 2008)。しかしながら、顎が小さく肥満でなくとも閉塞性睡眠時無呼吸発症のリスクが高いとされる東アジアや本邦の妊婦の実態は明らかでなく、日中の眠気との関連は世界的にも十分明らかでない。

そこで、まずは、本邦の閉塞性睡眠時無呼吸のハイリスク妊婦を対象に、好発時期である妊娠後期の閉塞性睡眠時無呼吸の有病率と、日中の眠気との関連を明らかにし、周産期医療の臨床実践で活用可能な妊婦の自動車運転についての保健指導の根拠とすることを目的とした。

II. 研究の方法・経過

1. 調査対象者

東京都内の母子総合周産期医療センター1 施設で、2015年11月～2016年11月の間に横断的観察研究を行った。研究対象者は、閉塞性睡眠時無呼吸のハイリスク者である、妊娠中期にいびきの申告があった者、または、非妊時のBMI \geq 25kg/m²または、母体年齢35歳以上の妊娠32～35週の妊婦とした。対象者の除外基準は、1) 日本語の理解が不可能な者、2) 日本語の理解が可能な場合でも中国、韓国、台湾以外の国の者、3) 他の施設への転院を検討している者、4) 精神疾患のため加療中の者、5) 切迫早産などにより入院の可能性が極めて高い者、6) 胎児に異常の疑いがある者、7) 品胎以上の多胎妊娠の者とした。

2. 調査手順

妊婦健診を受診した妊婦のうち、研究同意の得られた妊婦に無記名自記式質問紙と診療録調査を実施した。さらに、手首に装着タイプの携帯型睡眠評価装置 (Watch PAT Unified) を用いて、閉塞性睡眠時無呼吸を評価した。

3. 調査内容

(1) 属性と閉塞性睡眠時無呼吸を除くその他の睡眠障害

年齢、経妊・経産回数、既往歴、妊娠合併症の有無と内容、内服薬、身長、非妊時体重、妊娠中の体重増加量、浮腫の程度について診療録より情報を得た。

閉塞性睡眠時無呼吸を除くその他の睡眠障害の評価として、レストレスレッグス脚症候群(むずむず脚症候群ともいわれる)の有無を評価した。妊娠中にはレストレスレッグス症候群の有症率が増加することが報告されているため、本研究でも調整変数として聴取した。レストレスレッグス症候群の評価は、International レストレスレッグス症候群 Study Group (IRLSSG) によって定義される4項目の質問で行い、4項目全てに該当する者を症状ありとした。

また、腰背部痛、夜間の排尿、こむらがえり、胎動による中途覚醒の有無についても聴取した。抑うつ症状は、不眠を症状の一つとすることから抑うつ症状の評価を行った。測定尺度には Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)を用いた。この尺度は、9項目から構成され、得点が高い程、抑うつ症状が強いことを示す。

(2) 閉塞性睡眠時無呼吸の評価

閉塞性睡眠時無呼吸の評価は、携帯型睡眠評価装置 (Watch PAT Unified; Itamar Medical Ltd. Israel) を用いて評価した。本装置で評価した無呼吸低呼吸指数 ≥ 5 を閉塞性睡眠時無呼吸ありと定義した。ゴールドスタンダードである睡眠ポリグラフ検査との高い妥当性が示されている (ピアソンの相関係数 $r=0.73-0.89$,

$p<0.001$; O'Brien, et al., 2012; Yalamanchali, et al., 2013)。また、本装置からは総睡眠時間についてのデータも収集した。

(3) 日中の眠気

閉塞性睡眠時無呼吸に伴う日中の眠気は、主観的評価方法である日本語版エプワース眠気尺度 (Japanese version Epworth sleepiness scale; JESS) を用いて行った (Takegami, et al., 2008)。この評価尺度は、8つの状況下で「うとうとする可能性はほとんどない」から「うとうとする可能性が高い」の4件法でそれぞれ評価するものであり、得点が高い程症状が強いことを示している。

4. 統計解析

(1) 妊婦の閉塞性睡眠時無呼吸の有病率を記述統計で算出した。

(2) 無呼吸低呼吸指数を独立変数、日中の眠気を従属変数とした重回帰分析を行った。調整変数には、ピアソンの積率相関係数で日中の眠気と $p<0.10$ で相関があった変数を投入した。

統計解析は、統計解析ソフト IBM SPSS Statistics 24.0 for Windows (IBM Japan Inc., Japan) を用いた。有意水準は両側 0.05 未満を統計学的に有意とした。

5. 倫理的配慮

研究対象者に、研究目的・研究の概要、研究の任意性、個人情報保護の方法について書面を用いて口頭で説明した後、署名で同意を取得した。本研究は東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会および東京都立大塚病院倫理審査委員会の承認を得て行った。

III. 研究の成果

196名の閉塞性睡眠時無呼吸のハイリスク妊婦を分析対象とした。その結果、閉塞性睡眠時無呼吸の有病率は7.1% (14/196名)であった。また、閉塞性睡眠時無呼吸陽性者のうちの重症

表 1. 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の有病率 (n=196)

	n	(%)
OSAあり	14	7.1
軽症 OSA ^a	11	5.6
中程度 OSA ^b	3	1.5
重症 OSA ^c	0	0

OSAなし: n=182.

a: 無呼吸低呼吸指数 ≥ 5 , < 15 と定義した.

b: 無呼吸低呼吸指数 ≥ 15 , < 30 と定義した.

c: 無呼吸低呼吸指数 ≥ 30 と定義した.

度分類では、14 名中 11 名が軽症の閉塞性睡眠時無呼吸であった (表 1)。

エプワース眠気尺度で測定した、日中の眠気と関連要因のピアソンの積率相関係数の結果 (表 2)、高い日中の眠気に有意な関連があったのは、総睡眠時間が短いことであった ($r=-0.204$)。また、日中の眠気と有意な相関の傾向 ($p<0.1$) があつた変数は、年齢が高いこと ($r=0.124$)、胎動による夜間中途覚醒があること ($r=0.138$)、抑うつ症状 ($r=0.149$) であった (表 2)。そのため、閉塞性睡眠時無呼吸の指標となる無呼吸低呼吸指数を独立変数、日中の眠気を従属変数とした重回帰分析の調整変数には、総睡眠時間、年齢、胎動による夜間中途覚醒回数、抑うつ症状を投入することとした。また、初産については、日中の眠気と有意な関連は見られなかった ($r=-0.087$)。しかしながら、経産婦の方が初産婦より、子どもの夜泣きや世話による夜間中途覚醒回数が高い可能性があるため、初産も調整変数として投入することとした。

日中の眠気を従属変数とした重回帰分析の結果 (表 3)、無呼吸低呼吸指数とは有意な関連は見られなかった ($\beta=-0.08$, $p=0.263$)。しかし、強い抑うつ症状 ($\beta=0.14$, $p=0.049$)、胎動による中途覚醒回数が多いこと ($\beta=0.14$, $p=0.044$)、総睡眠時間が短いこと ($\beta=-0.20$, $p=0.006$)、日中の眠気と有意に関連していた。

IV. 今後の課題

本研究では、閉塞性睡眠時無呼吸のハイリスク妊婦で、閉塞性睡眠時無呼吸の有病率および、閉塞性睡眠時無呼吸と日中の眠気の関連を評価した。ハイリスク集団での閉塞性睡眠時無呼吸の有病率は 7.1% であった。

また、妊婦のハイリスク集団では、閉塞性睡眠時無呼吸と日中の眠気との間に有意な関連はなかった。一般成人では、閉塞性睡眠時無呼吸の随伴症状として、日中の眠気が報告されている (American Academy of Sleep Medicine, 1999)。しかしながら、本研究では両者に関連は見られなかった。その原因は、閉塞性睡眠時無呼吸の重症度に関連している可能性がある。一般的に、閉塞性睡眠時無呼吸の重症度と、日中の眠気には正の相関がることが報告されている (Seneviratne, et al., 2004)。しかし、本研究では、閉塞性睡眠時無呼吸陽性者のほとんどが軽

表 2. 日中の過度な眠気に関連する要因の相関行列 (n=196)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 日中の過度な眠気 (点)	---											
2 年齢 (歳)	.124*	---										
3 初産 (初産婦=0, 経産婦=1)	-.087	-.005	---									
4 非妊時Body Mass Index (kg/m ²)	.043	-.169**	.005	---								
5 非妊時から調査時点までの体重増加量 (kg)	.040	-.238	-.046	-.333***	---							
6 腰背部痛による夜間中途覚醒 (なし=0, あり=1)	.029	-.129*	.085	.006	-.043	---						
7 排尿による夜間中途覚醒 (なし=0, あり=1)	.076	.011	.081	.082	-.082	.115	---					
8 こむら返りによる夜間中途覚醒 (なし=0, あり=1)	.080	.037	.103	.024	-.091	.180**	.077	---				
9 胎動による夜間中途覚醒 (なし=0, あり=1)	.138*	.017	.074	.073	-.055	.312***	.093	.224***	---			
10 抑うつ症状 (点)	.149*	-.107	-.014	.048	.201***	.205***	.153**	.004	.030	---		
11 総睡眠時間 (hour: minutes)	-.204	.002	.051	-.031	-.063	.069	.037	-.023	.078	-.094	---	
12 無呼吸低呼吸指数 (events/hour)	-.056	-.085	-.067	.340***	.002	-.024	.058	-.022	.089	.027	.141**	---
平均値	10.2	35.7	---	21.6	7.3	---	---	---	---	5.9	6:04	1.9
標準偏差	4.5	3.9	---	3.3	3.3	---	---	---	---	3.9	1:28	2.7

・表中の数字はピアソンの積率相関係数を示す.

・*: $p<0.100$, **: $p<0.050$, ***: $p<0.010$

表 3. 日中の過度な眠気を従属変数とした重回帰分析 (n=196)

	β	<i>p</i> -value
年齢 (歳)	0.14	0.058
初経産 (初産=0, 経産婦=1)	-0.08	0.242
抑うつ症状	0.14	0.049
胎動による中途覚醒 (なし=0, あり=1)	0.14	0.044
総睡眠時間 (hour:minutes)	-0.20	0.006
無呼吸低呼吸指数 ^a	-0.08	0.263
R	0.33	
R ²	0.11	
Adjusted R ²	0.08	0.002

・表中の独立変数で調整した。

a: 無呼吸低呼吸指数は、歪度 ≥ 2.0 のため対数変換を行った。

R: Multiple correlation

R²: Coefficient determination

症であったために、双方の関連が見られなかった可能性がある。さらに、妊娠中は、閉塞性睡眠時無呼吸の他に、様々な睡眠の阻害要因が報告される。本研究でも、抑うつ症状が強いこと、胎動による中途覚醒の訴えがあること、総睡眠時間が短いことが妊婦の眠気に関連していた。そのため、これらの要因を持つ妊婦は、交通事故のリスクを高める、日中の眠気が強い可能性がある。しかし、本研究では重回帰分析のモデルの決定係数が低かった。今後は身体的・社会的・心理的要因をさらに網羅的に含め、妊婦の眠気に関連する要因を検討し、妊婦の自動車運転による交通事故予防への示唆を得る必要がある。さらに、本研究結果は、閉塞性睡眠時無呼吸のハイリスク妊婦のみを対象としていたため、今後の課題は、一般妊婦において閉塞性睡眠時無呼吸の実態を調査する必要がある。

V. 参考文献

- American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22(5):667–89.
- Facco FL, Ouyang DW, Zee PC, Grobman WA. Sleep disordered breathing in a high-risk cohort prevalence and severity across pregnancy. *Am J Perinatol* 2014;31(10):899–904.

- Izci Balsarak B. Sleep disordered breathing in pregnancy. *Breathe (Sheff)* 2015;11(4):268–77.
- O'Brien LM, Bullough AS, Shelgikar AV, Chames MC, Armitage R, Chervin RD. Validation of Watch-PAT-200 against polysomnography during pregnancy. *J Clin Sleep Med* 2012;8(3):287–94.
- Redelmeier DA, May SC, Thiruchelvam D, Barrett JF. Pregnancy and risk of a traffic crash. *CMAJ*. 2014;186(15):1169.
- Sahin FK, Koken G, Cosar E, Saylan F, Fidan F, Yilmazer M, Unlu M. Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100(2):141–6.
- Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med* 2004;5(4):339–43.
- Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, Oka Y, Nakamura T, Green J, Johns MW, Fukuhara S. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on item response theory. *Sleep Med* 2009;10(5):556–65.
- Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, Pott TR, Samuelson CG, Friedman M. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(12):1343–50.

VI. 公表方法

本研究の一部は、東京大学大学院医学系研究科の博士論文(南谷真理子)として発表した。さらに、本研究結果は、英文雑誌として投稿準備中である。