

論文の内容の要旨

論文題目 妊婦の睡眠時無呼吸の実態と関連要因の検討：
携帯型睡眠評価装置を用いた観察研究

氏名 南谷 真理子

緒言

妊娠に伴う生理的变化により、妊婦で閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) が好発すると考えられ、さらに妊婦の OSA は様々な周産期合併症を引き起こすことが明らかにされつつある。

その中でも、妊娠高血圧症候群 (PIH) は重篤な疾患であり、肥満妊婦を多く含んだ集団の先行研究では、妊婦の OSA が PIH 発症のリスクを高めることが報告されている。しかし、OSA と PIH の関連を調査した先行研究には課題が複数ある。まず、先行研究では肥満を多く含んだ集団で OSA と PIH の関連を評価しているが、肥満は OSA、PIH 双方のリスク要因であるため、両者の関連を評価する上で肥満の影響が排除できていない可能性がある。そのため、肥満が少ない集団で OSA と PIH の関連を評価する必要がある。さらに、多くの先行研究では、妊婦での妥当性が示されていない測定方法で OSA を評価しているため、測定精度が示された方法で OSA を評価する必要がある。

さらに、OSA は既に治療方法が確立した疾患である。そのため、肥満が少ない集団で、妥当性の示された方法で評価された OSA と PIH 発症に関連があれば、OSA を検出し、適切な治療につなげることが重要となる。しかしながら、一般成人を対象に開発された既存のスクリーニング尺度は、妊婦の OSA 検出には限界があるとされ、簡便な主観的方法で妊婦の OSA を検出することはできない現状がある。一方で、妊婦全例に入院環境が必要となる PSG で OSA を測定することは困難である。よって、妊婦の OSA の簡便な検出には、OSA の予測因子特定が必要である。しかし、妊婦の OSA の予測因子の特定は十分でなく、さらなる検討の余地がある。

また、妊婦の OSA の実態についても、諸外国の先行研究を日本で一般化することは困難なため、日本での研究が必要である。多くの先行研究は、肥満妊婦を多く含んだ米国の妊婦集団で OSA の実態を明らかにしており、肥満が少ない日本の妊婦への一般化が困難である。さらに、顔面形態上の相違から、アジア人は欧米人に比べ肥満が少なくとも OSA になりやすいと考えられている点からも、諸外国の妊婦で報告される OSA の実態を日本の妊婦に適応することは困難である。そのため、日本の妊婦で OSA の実態を明らかにする必要がある。日本の妊婦集団では、OSA のスクリーニング指標である 3% 酸素飽和度低下指数を基にした OSA の実態が報告されている。しかし、OSA の基準となる無呼吸低呼吸指数 (AHI) を指標とした日本での研究はない。そのため、まず OSA のハイリスク集団で日本の妊婦の実態を明らかにすべきで

ある。妊婦の OSA のハイリスク者には、高い年齢、肥満（非妊時 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ と定義）などが報告されている。本邦の出産年齢は年々上昇しており、より広い結果の一般化の可能性を考慮し、母体年齢 35 歳以上の妊婦を OSA のハイリスク集団として、測定指標に AHI を用い、OSA の実態を明らかにすることとした。

目的

OSA が好発する妊娠後期に、母体年齢 35 歳以上の妊婦を対象に、携帯型睡眠評価装置を用いて、OSA の実態および OSA の予測因子を明らかにすること [研究 I]、OSA とその後の PIH 発症の関連を明らかにすること [研究 II]。

研究 I : 妊婦の OSA の実態と予測因子の特定

方法

2015 年 9 月から 2016 年 8 月の間に、東京都内の総合母子周産期センター1 施設の産婦人科外来で横断研究を実施した。研究対象者の包含基準は、妊娠後期（32-36 週）の 35 歳以上の妊婦とした。研究に必要な情報は、1) 対象者の診療録、2) 頸部周囲径の計測、3) 自記式質問紙、4) 腕時計に装着する携帯型睡眠評価装置から取得した。

調査内容は、属性、産科的属性、一般合併症、妊娠合併症について診療録より情報を得た。また妊娠 32-36 週に甲状軟骨の直下で頸部周囲径を計測した。喫煙歴、現在のアルコール摂取の有無、OSA に関連の可能性がある症状（日中の過度な眠気、いびきの有無、起床時の口腔内・咽頭の乾燥、起床時の頭痛感、睡眠中の窒息感）は自記式質問紙より情報を得た。日中の過度な眠気は、日本語版エプワース眠気尺度を用いて測定した。携帯型睡眠評価装置からは、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数、AHI、睡眠時間あたりのいびきの音量が 45dB 以上の割合などの情報を得た。

OSA の定義は、携帯型睡眠評価装置より得られた AHI 5 以上とした。尚、携帯型睡眠評価装置より得られた AHI は PSG から得られた AHI と高い妥当性が示されている。OSA の予測因子の特定のために、AHI を従属変数とした重回帰分析を行った。

結果

139 名を分析した結果、OSA 陽性者の割合は 8.6%であった。AHI を従属変数とした重回帰分析の結果、非妊時の高い BMI ($\beta=0.30$, $p=0.001$)、喘息の持病があること ($\beta=0.30$, $p<0.001$) が AHI を有意に予測した。

考察

日本の 35 歳以上の妊娠後期の妊婦での OSA 陽性者の割合は 8.6%であり、予測因子は非妊時の高い BMI と、喘息の持病があることが明らかとなった。

本研究は、肥満が少ない集団であるにも関わらず、諸外国の肥満妊婦を多く含んだ研究で報告される妊婦の OSA 陽性者の割合 (11.3-15.4%) に引けをとらないほど、潜在的に OSA を持つ者がいることが明らかとなった。

本研究の、肥満が少ない集団でも高い BMI が OSA の予測因子となるという結果は、BMI が高い者は脂肪が上気道周囲につき、上気道の狭窄が起こるためと解釈できる。また、アジア人は、年齢、性別、BMI で調整した場合にも、コーカサス人に比べて体脂肪が多く、OSA 発症に体重増加の影響を受けやすいことが報告されている。従って、アジア人である本研究の集団は、肥満が少ないにも関わらず、体重の影響を受けやすく、高い BMI が予測因子になったと考えられる。また、本研究の喘息の持病が OSA の予測因子になることは、喘息による気道粘膜の慢性的な炎症が気道の狭窄を起こすことや、喘息患者は鼻炎や副鼻腔炎などを好発することから、睡眠中の鼻閉が起こりやすく OSA が惹起される可能性がある。

本研究の限界は、OSA の評価が妊娠後期の一時点のみのため、OSA が非妊時から存在するか、妊娠を契機に発症した OSA を識別することができなかった点、さらに妊婦の OSA 陽性者の割合は非妊時から増えるのかを検討できていない点、OSA の予測因子特定のために、AHI を従属変数とした重回帰分析を行ったが、重回帰の回帰モデルの決定係数が 0.22 と低かった点、総合母子周産期センター1 施設の 35 歳以上の妊婦を対象としたため、結果の一般化が制限されている可能性がある点などが挙げられる。

研究 II: OSA とその後の妊娠高血圧症候群 (PIH) 発症の関連

方法

35 歳以上の妊婦を研究対象者に、妊娠 32-36 週から分娩時までの前向き観察研究を行った。妊娠 32-36 週で OSA を評価した後（研究 I）、分娩までの PIH 発症の有無を追跡した。

独立変数は、OSA の有無（携帯型睡眠評価装置から得た AHI 5 以上が OSA 陽性）、従属変数は診療録より情報を得た PIH 発症の有無とした。調整変数には、先行研究で PIH のリスク要因として明らかで、本研究で PIH の有無の群間比較で $p < 0.010$ となった変数を用い、ロジスティック回帰分析に投入した。全ての調整変数の情報は診療録より得た。

結果

研究 I の分析対象者 139 名から、高血圧症を合併する妊婦を除外した 134 名を分析対象とした。PIH 発症の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果、年齢と非妊時 BMI で調整した後も、OSA 陽性者でその後の PIH 発症が有意に高かった [Adjusted OR 12.9 (95%CI 1.38-121.2), $p=0.025$]。

考察

本研究では、年齢と非妊時 BMI で調整した後も、妊婦の OSA がその後の PIH 発症

のリスクを高めることが明らかとなった。本研究の新規性は、妊婦の OSA とその後の PIH の発症の関係を肥満が少ない集団で明らかにしたことである。先行研究では、両者の関連が肥満を多く含む対象集団で明らかにされてきたが、肥満は OSA と PIH 発症の双方のリスク要因であるため、両者の関連評価は肥満の影響を完全に除外できないという課題が指摘されてきた。一方、本研究では、平均非妊時 BMI が 21.0-21.6 kg/m² の集団で、年齢と非妊時 BMI の影響を調整した後も、OSA とその後の PIH の発症の関連を明らかにできた。そのため、妊婦の OSA は肥満とは独立して、後の PIH 発症のリスクを高めることが明らかになった。

本研究の限界は、PIH 発症者が少なく、OSA とその後の PIH 発症についてロジスティック回帰分析で検討する際に信頼区間が広がったことや、PIH の病型分類での検討ができなかったことなどが挙げられる。今後は、PIH のサンプル数を増やした検討が必要である。

結論

本研究から、日本の 35 歳以上の妊娠後期の妊婦での OSA 陽性者の割合は 8.6%、妊婦の OSA の予測要因は、非妊時の高い BMI と、喘息が持病にあることが明らかとなった。また、年齢、非妊時 BMI で調整した後も、妊婦の OSA は、その後の PIH 発症のリスクを高めることが明らかとなった。

日本の妊婦は肥満が少ないにも関わらず、8.6%の妊婦が潜在的に OSA を有していた。さらに、妊婦の OSA はその後の PIH 発症のリスクを高めるため、妊婦の OSA を早期に検出する重要性が示唆された。また、OSA の予測因子として、非妊時 BMI が高いこと、喘息が持病にあることが明らかになり、該当する妊婦には OSA の可能性を考慮する必要がある。