

特集 精神疾患に併存する睡眠障害の診断と治療

精神疾患と睡眠時無呼吸症候群

内村 直尚

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は睡眠中の上気道の閉塞により、繰り返し無呼吸や低呼吸を起し、その際に起きる覚醒反応のために睡眠が分断され、睡眠の質の低下がみられる。主な症状は日中の眠気、集中力の低下などがあるが、抑うつ気分、意欲の低下などのうつ病や統合失調症に類似する症状も多く認められる。そこで、うつ病および統合失調症の患者にパルスオキシメータおよび簡易睡眠ポリグラフ検査 (簡易型 PSG) を行い、OSAS の併発頻度およびそれに関与する因子について検討した結果、統合失調症やうつ病では健常者より有意に OSAS の発現率が高かった。その理由としては精神疾患による活動性の低下や抗精神病薬の副作用による肥満、睡眠薬や抗不安薬などの筋弛緩作用を有する薬による SAS の発症などが考えられる。また、うつ病ではセロトニン機能が低下するために筋緊張の低下が起り SAS が発症する可能性も推察される。

以上の様に、うつ病や統合失調症患者では SAS が併発しやすいため高血圧、糖尿病、心筋梗塞、脳血管障害など身体疾患の有病率が高まる。また昼間の眠気のため意欲や活動性の低下も増加する。したがって、肥満や小下顎などの SAS の特徴的な体型を認める場合には、積極的に無呼吸、いびきや日中の眠気の有無について問診を行い、SAS の併発に注意する必要がある。その結果、身体疾患の併発を防ぎ、昼間の QOL を向上させ、精神症状の改善にもつながることが推察される。

<索引用語：うつ病，統合失調症，睡眠時無呼吸症候群，過眠，不眠>

I. はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は睡眠中の上気道の閉塞により、繰り返し無呼吸や低呼吸を起し、その際に起きる覚醒反応のために睡眠が分断され、睡眠の質の低下がみられる^{9,12)}。そのため、主な症状は日中の眠気、集中力の低下や全身倦怠感などを認め、QOL の低下をもたらす^{2,8)}。また、抑うつ気分、意欲の低下などのうつ病に共通する症状も多く認められ、うつ病の患者には OSAS が多いとの報告もあるが、疾患によるものか薬物による影響なのか、詳細は明らかになっていない。また、統合失調症においては、抗精神病薬の影響や陰性症状のための活動性の低下などの関与により、肥満が多く見られ、それに

伴う OSAS の併発も少なくないと思われる^{1,4,14)}。そこで、当科に入院中のうつ病および統合失調症の患者に簡易睡眠ポリグラフ検査 (簡易型 PSG) を行い、OSAS の併発頻度およびそれに密接に関与する因子について検討した。また、睡眠医療外来 (SAS 専門外来) において成人の SAS と診断された 116 例を対象とし、初診時に精神科面接を行い、ICD-10 を用いて SAS 患者における精神疾患の併発頻度を検討した。

II. 研究方法

A) 1) 対象は当科にて入院治療中のうつ病群 (D 群) 106 例 (M : F = 58 : 48)、平均年齢 41.3 ± 11.3 歳、統合失調症群 (SC 群) 102 例

表1 3群における背景の比較

	D群	SC群	N群	
ESS	8.9±4.3	4.7±2.1	3.4±1.3	D: SC=* D: N=*
PSQI	98±50	60±2.3	4.0±2.0	D: SC=* D: N=** SC: N=*
BMI	23.9±6.1	24.2±4.6	23.4±3.8	N.S
DZP	17.9±9.3	18.5±11.8	0	D: N=** SC: N=**

* P<0.05 ** P<0.01

(M:F=54:48), 平均年齢 40.2±10.9 歳および健常者群 (N 群) 100 例 (M:F=54:46), 平均年齢 40.6±5.8 歳であった。3 群間に年齢, 性比および BMI に統計学的な有意差は認められなかった。対象患者に対して簡易型 PSG (SAS-2100) を実施した。全患者において, 年齢, AHI, BMI, ESS, PSQI, マイナートランキライザー内服量 (DZP 換算), 平均 SpO₂, D 群では BDI, HAM-D, 抗うつ薬内服量 (CMI 換算), SC 群では PANSS, メジャーートランキライザー内服量 (HPD 換算) を調査した。

2) 対象は一般精神科病院にて入院治療中のうつ病群 (D 群) 154 例 (M:F=82:72), 平均年齢は 43.2 歳, 平均 BMI 25.2, および統合失調症群 (SC 群) 246 例 (M:F=140:106), 平均年齢 42.7 歳, 平均 BMI 26.0 であった。対象患者に対して SAS-2100 を実施した。

B) 1) いびきや日中の眠気を主訴に久留米大学睡眠医療外来を受診し, 睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography: 以下 PSG) にて無呼吸低呼吸指数 (Apnea-hypopnea index: 以下 AHI) が 5.0 回/時間以上で, SAS と診断した連続 116 例を対象とし, 初診時に SAS 診察と同時に精神科面接を行い, ICD-10 (国際疾病分類第 10 版, 精神および行動の障害) を用いて SAS 患者における精神疾患の併発頻度を検討した。

2) SAS にうつ病性障害を併発している 8 例を

対象に, 初診時の精神科面接時に自己評価尺度である Beck Depression Inventory (BDI) と臨床医評価尺度である Hamilton-Depression Scale (HDS) を行い, 抑うつ症状について評価した。CPAP (持続陽圧呼吸) タイトレーションの後, 至適圧にて CPAP 療法を 2 ヶ月間継続して行い, BDI と HDS を再評価し, CPAP 療法の抑うつ症状に対する効果について検討した。2 ヶ月間の研究期間中は, 原則として抗うつ薬を含めた向精神薬の追加投与や変更は行わず, CPAP 療法のみを施行した。

全被験者には本研究の目的と方法, 考える不利益について十分に説明した後, 文書にて同意を得た。なお, 本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

III. 結 果

A) 1) AHI が 5 以上は D 群 41.1%, SC 群 40.4% で両群間に有意差はなかったが, N 群 6.2% より有意に多かった。AHI が 15 以上の SAS 併発症例は D 群で 28.2%, SC 群で 21.1% と D 群で有意に多かった。また, 両群とも N 群 3.2% より有意に多かった。D 群は ESS および PSQI は N 群より有意に高く, SC 群は N 群に比べ PSQI は有意に高かった (表 1)。また, D 群は SC 群より ESS および PSQI ともに有意に高かった。DZP 換算での睡眠薬および抗不安薬の服用量は D 群および SC 群の 2 群間で有意差

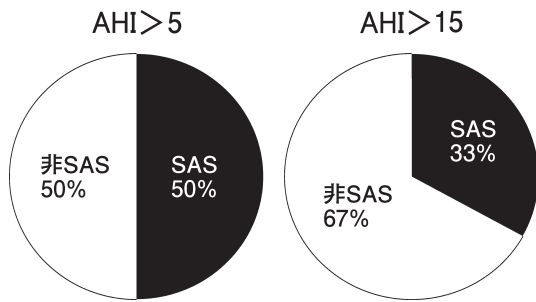


図1 うつ病入院患者におけるSASの併発頻度

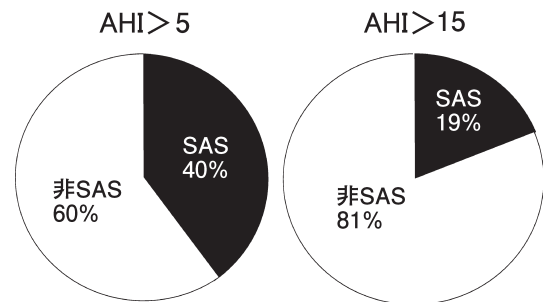


図2 SC入院患者におけるSASの併発頻度

表2 SAS患者116例での精神疾患の併発頻度

F 3 気分障害	16例 (13.8%)
・ Depression	14例 (12.1%)
軽症うつ病エピソード	3例
中等症うつ病エピソード	4例
反復性うつ病性障害 (現在軽症エピソード)	5例
反復性うつ病性障害 (現在中等症エピソード)	2例
・ Bipolar disorders	2例 (1.7%)
F 4 神経症性障害, ストレス関連障害, 身体表現性障害	8例 (6.9%)
混合性不安抑うつ障害	3例
パニック障害	2例
適応障害 (不安抑うつ)	2例
身体化障害	1例
F 51.0 非器質性不眠症	7例 (6.0%)
F 21 統合失調型障害	1例 (0.9%)
計 32例 (27.6%)	

はなかった。AHIとの相関がある因子としてはD群はBMI, mean SpO₂, DZP量, ESS, HAM-Dであり, SC群ではBMI, mean SpO₂, DZP量であった。mean SpO₂との相関がある因子としてはD群はBMI, AHI, DZP量であり, SC群でもBMI, AHI, DZP量であった。

2) D群ではAHIが5以上が50%, 15以上が33%であった(図1)。一方, SC群ではAHIが5以上が40%, 15以上が19%であった(図2)。

B) 1) SAS患者における精神疾患の併発頻度

SAS患者116例(男性94例, 女性22例)の平均年齢は51.1±15.1(歳), 平均BMIは28.7±7.1(kg/m²), 平均AHIは46.2±35.3(回/時間), 平均エプワース眠気評価尺度

(Epworth sleepiness scale; 以下ESS)は13.8±5.0(点)であった。

これらSAS患者116例における精神疾患の併発頻度は計32例(27.6%)と高率であった。精神疾患の内訳は, うつ病性障害が14例(12.1%)と最も多く, 次いで不安障害などの神経症性障害: 8例(6.9%), 非器質性不眠症(精神生理性不眠): 7例(6.0%), 双極性障害: 2例(1.7%)の順であった(表2)。

2) CPAP療法の抑うつ症状に対する効果

上記のSASとうつ病性障害を併発している14例のうち8例についてCPAP療法の抑うつ症状に対する効果について検討した。

(1) 8例のプロフィール

8例の平均年齢は42.4±4.8(歳), 平均BMI

表3 SAS+Depression 患者8症例のプロフィール

症例	年齢 (歳)	性	診断	身体疾患	罹病期間 (ヵ月)	主症状	BDI (点)	HDS (点)
1	42	男	DE	HT, HL	30	抑うつ, 頭重感, 不安・焦燥	20	21
2	48	男	DE	HT, HL, IHD	20	抑うつ, 倦怠感, 易疲労感	13	20
3	50	男	RDD	HL	36	抑うつ, 倦怠感, 日中の眠気	33	15
4	38	男	DE	HL, DM	2	意欲低下, 仕事中の居眠り	12	10
5	40	男	RDD	HT	240	意欲低下, 倦怠感, 易疲労感	7	6
6	41	男	DE	DM	1	考えがまとまらない, 意欲低下	22	13
7	44	男	DE	HT	24	倦怠感, 眠気, 仕事効率低下	18	14
8	36	男	RDD	HL	48	意欲低下, 一日中眠ってしまう	15	15
平均	42.4						17.5	14.3

診断：DE=Depressive Episode；RDD=Recurrent Depressive Disorder

身体疾患：HT=Hypertension, HL=Hyperlipoidemia, DM=Diabetes Mellitus, IHD=Ischemic Heart Disease

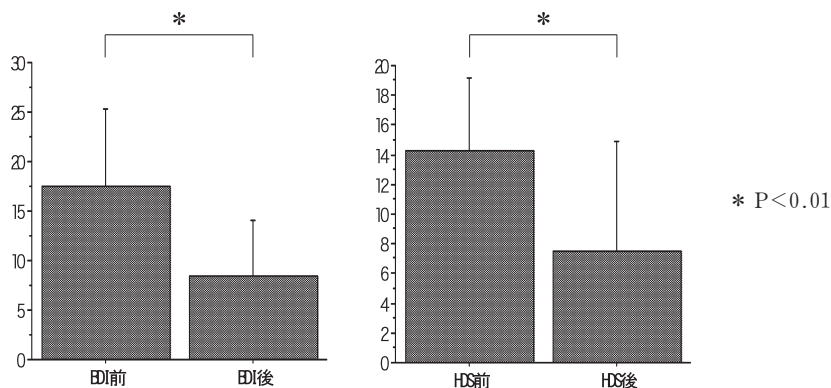


図3 CPAP 治療前後での BDI および HDS 得点の変化

は 30.4 ± 3.8 (kg/m^2), 平均 AHI は 52.2 ± 38.1 (回/時間), 平均 ESS は 14.3 ± 3.8 (点) であった。表3に8例のプロフィールを示す。8例全例で高血圧症, 高脂血症, 糖尿病のいずれかの身体疾患を認めた。主症状は抑うつ気分, 倦怠感, 易疲労性, 意欲低下, 日中の眠気などであった。うつ病の罹病期間は最小1ヵ月, 最大240ヵ月であった。抑うつ症状は自己評価尺度によるBDIが 17.5 ± 7.9 (点), 臨床医評価尺度によるHDSが 14.3 ± 4.9 (点) であった(表3)。

(2) CPAP 療法の抑うつ症状に対する効果

CPAP 療法2ヵ月後には, 抑うつ症状はBDIが 17.5 ± 7.9 (点) から 8.4 ± 5.7 (点) に,

HDSが 14.3 ± 4.9 (点) から 7.5 ± 7.4 (点) に有意に改善した(各々 $P < 0.01$) (図3)。HDS (21項目) の各項目別のCPAP療法前後での変化を検討すると, 抑うつ症状のうち, 1. 抑うつ気分, 5. 熟眠障害, 7. 仕事と活動, 13. 一般的身体症状, 18. 日内変動がCPAP療法2ヵ月後に有意に改善した(各々 $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.05$)。

IV. 考 察

A) 統合失調症やうつ病では健常者より有意に併発率が高かった。その理由としては精神疾患による活動性の低下や抗精神病薬の副作用による肥満,

睡眠薬や抗不安薬などの筋弛緩作用を有する薬による SAS の発症などが考えられる。また、うつ病群では統合失調症群に比べ有意に OSAS の併発頻度が高かった。この結果の説明として、以下の仮説が考えられる。①うつ病では脳内セロトニン機能だけでなく、頸部筋群に作用するセロトニン機能も低下しているために、筋緊張低下を引き起こし OSAS を発症させる。②長期間 OSAS が存在し、睡眠状態の劣化、日中眠気の増加、QOL 低下などにより、うつ状態が発現した結果を反映している可能性がある。

特にうつ病では近年、高齢者において薬物治療抵抗性の遷延性うつ病患者が増加したり、昼間の眠気、過食や意欲低下を主体とした非定型うつ病患者を認めるが、このようなうつ病患者では OSAS を併発している可能性も考えられる。

B) SAS 患者では、睡眠中に繰り返して起きる呼吸停止と呼吸再開により、睡眠の分断化や深睡眠の減少など、睡眠の劣化が生じる^{9,12)}。この代償として、日中に過度の眠気が生じるため、SAS が交通事故や産業事故の原因となることは、平成 15 年 2 月の新幹線居眠り報道以来社会的にも十分に認識されるようになった。

しかしながら、SAS が日中の眠気以外にも、睡眠の劣化によりうつ病などの精神疾患や QOL の低下をもたらす、失職や離婚など患者の社会生活に大きな影響を及ぼすこと^{2,8)}はあまり知られていない。一方、SAS 患者でみられる QOL の低下および抑うつや不安が CPAP 療法で改善されるとの報告がある^{3,5,7,10,11,13)}。また、われわれは、精神疾患や重篤な身体疾患を併発していない SAS 患者においても、健常者に比べ有意に、抑うつ・不安などの気分状態や QOL が低下していること、それらは CPAP 療法により有意に改善することを明らかにした⁶⁾。今回はさらに SAS と精神疾患（主にうつ病）との関連性について検討を行った。

いびきや日中の眠気を主訴に久留米大学睡眠医療外来を受診した SAS 患者連続 116 例の検討で

は、精神疾患の併発頻度は 27.6% と非常に高率であり、うつ病性障害の併発が 12.1% と最も多く、次いで不安障害を含む神経症性障害が 6.9%、精神生理性不眠が 6.0% であった。これらの結果は、SAS での睡眠の劣化は、日中の眠気の出現だけでなく、うつ病などの精神疾患の発症と深く関連していることを示唆している。

さらに CPAP 療法などの適切な治療を受け睡眠を正常化させることで、抑うつ症状が改善することが明らかとなった。日本の年間の自殺者は 3 万人を超え社会問題となっているが、その原因としてうつ病があげられている。今回の研究結果より、SAS で認められる睡眠の劣化がうつ状態を呈し、自殺へ発展する可能性が推察され、SAS の早期診断・治療がうつ状態の改善につながり、さらに自殺者を減少させることにも寄与できると考える。

また、うつ病と診断され、抗うつ薬による治療が長期に行われているが抑うつ症状が改善しない患者のなかに、SAS の併発を見逃している患者群が存在することが推察される。抑うつ症状を呈している患者が、肥満や高血圧、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病を併発している場合、SAS が潜在している可能性を疑い、いびきや日中の眠気などについての問診および PSG 検査を行い、積極的に SAS の診断・治療を行うべきである。

文 献

- 1) Berry, D.T., Webb, W.B., Block, A.J., et al.: Nocturnal hypoxia and neuropsychological variables. *J Clin Exp Neuropsychol*, 8; 229-238, 1986
- 2) Cartwright, R.D., Knights, S.: Silent partners: the wives of sleep apneic patients. *Sleep*, 10; 244-248, 1987
- 3) D'Ambrosio, C., Bowman, T., Mohsenin, V.: Quality of life in patients with obstructive sleep apnea; Effects of nasal continuous positive airway pressure-A prospective study. *Chest*, 115; 123-129, 1999
- 4) Derderian, S.S., Bridenbaugh, R.H., Rajagopal, K.R., et al.: Improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*, 94; 1023-1027,

1988

5) Engleman, H.M., Martin, S.E., Kingshott, R.N., et al. : Randomized placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax*, 53 ; 341-345, 1998

6) Habukawa, M., Uchimura, N., Nose, I., et al. : Emotional states and quality of life in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Biological Rhythms*, 3 ; 99-105, 2005

7) Jenkinson, C., Davies, R.J.O., Mullins, R., et al. : Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea : a randomized prospective parallel trial. *Lancet*, 353 ; 2100-2105, 1999

8) Kales, A., Caldwell, A.B., Cardieux, R.J., et al. : Severe obstructive sleep apnea - II. Associated psychopathology and psychocial consequences. *J Chronic Dis*, 38 ; 427-434, 1985

9) Lamphere, J., Roehrs, T., Witting, R., et al. :

Recovery of alertness after CPAP in apnea. *Chest*, 96 ; 33-38, 1990

10) Millman, R.P., Fogel, B.S., McNamara, M.E., et al. : Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea : reversal with nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Psychiatry*, 5 ; 348-351, 1989

11) Sanchez, A.I., Buena-Casal, G., Berumudez, M. P., et al. : The effects of continuous positive airway pressure treatment on anxiety and depression levels in apnea patients. *Psychiatry Clin Neurosciences*, 55 ; 641-646, 2001

12) Walthorn, R.E., Herrick, T.W., Nguyen, M.C., et al. : Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure of obstructive sleep apnea. *Chest*, 97 ; 33-38, 1990

13) Watson, R., Greenberg, G., Bakos, L. : Sleep apnea and depression. *Sleep Res*, 16 ; 293, 1987

14) Yang, E.H., Hla, K.M., McHorney, C.A., et al. : Sleep apnea and quality of life. *Sleep*, 23 ; 535-541, 2000