

氏 名	石丸 直人			
学 位 の 種 類	博士（医学）			
学 位 記 番 号	博乙第 2941 号			
学位授与年月	令和元年10月31日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科			
学 位 論 文 題 目	倦怠感を訴える外来受診者における睡眠時無呼吸症候群の 有病率およびその関連要因			
主 査	筑波大学教授	博士（医学）	檜澤	伸之
副 査	筑波大学教授	博士（医学）	井上	貴昭
副 査	筑波大学准教授	博士（医学）	笹原	信一郎
副 査	筑波大学准教授	博士（医学）	和田	哲郎

論文の内容の要旨

石丸直人氏の博士学位論文は、プライマリケア現場において、慢性の倦怠感を訴える患者における睡眠時無呼吸症候群の有病率および同疾患に関連する要因を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的） 著者は、死亡リスク及び脳血管障害や冠動脈疾患の合併リスクも高く、社会的損失も大きい睡眠時無呼吸症候群（SAS）が見落とされている症例が多い現状に触れ、SASの有病率の高い群を同定し早期発見のための手立てを提供することの重要性を述べている。著者は、SASを疑わせる身体症状の中でも、特にプライマリケア現場で遭遇することが多い倦怠感に着目している。本研究はプライマリケア現場において、倦怠感を訴える患者におけるSASの有病率および同疾患と関連する要因を明らかにすることを目的として、横断的な観察研究を行ったものである。

（方法） 2008年3月からの3年間に、持続性倦怠感（1ヶ月以上）を主訴として筑波メディカルセンター病院総合診療科外来を受診した20歳以上の新患患者46名を対象に、SAS評価ツールとして携帯型酸素飽和度モニターによる夜間血中酸素飽和度測定を行ったものである。SASの診断は、血中酸素飽和度がベースラインから3%以上低下する回数が一時間に15回以上（3%ODI \geq 15）としている。SASの有病率は、持続性倦怠感を主訴とする新患患者のうち上記診断基準を満たす者の割合としている。著者は加えて、患者属性として年齢、性別を、臨床情報として、倦怠感の持続期間、日中の眠気、大うつ病エピソード、高血圧および糖尿病の既往、身長、体重、血圧、頸部周囲長を調査している。日中の眠気については、JESS（日本語版 Epworth Sleepiness Scale）を用い、24点中11点以上を日中の眠気と定義している。大うつ病エピソードについては、精神疾患簡易構造化面接法（MINI）の大うつ病エピソードに関する質問を用い、9項目中5つ以上当てはまったものをうつ病ありと判断している。解析にあたっては、SASの有無と関連する要因を検討するために、単変量解析、さらには単変量解析でSASと関連した項目、年齢、性別で調整した多変量解析を行っている。

（結果） 著者は、46名の登録者のうち持続性倦怠感の原因となる他の疾患が明らかな患者2名と追

跡不能者 2 名の合計 4 名を除外基準該当者とし、42 名を対象に解析を進めている。対象者の属性は、平均年齢は 46.1 ± 14.3 歳、女性は 20 名 (47.6%) であった。平均 BMI は $21.6 \pm 4.9 \text{ kg/cm}^2$ 、頸部周囲長は $35.3 \pm 3.3 \text{ cm}$ 、収縮期/拡張期血圧は $124.7 \pm 19.0 \text{ mmHg}/74.4 \pm 13.1 \text{ mmHg}$ であった。全対象者のうち、JESS で日中の眠気を認めたのは 21 名 (50%) で、大うつ病エピソードを認めたのは 15 名 (35.7%) であった。平均 3%ODI は 4.9 ± 4.8 /時間であった。46 名の登録者中 3 名に SAS を認め、SAS の有病率は 6.5% (95%信頼区間 ; 1.4%-17.9%) であることが明らかにされた。SAS の有病率は、血圧正常の者 ($<140 \text{ mmHg}$) における 2.8% に対して、収縮期血圧高値の者 ($\geq 140 \text{ mmHg}$) では 33.3% と有意に高かった ($P = 0.049$)。著者は、多変量ロジスティック回帰分析により、年齢、性別で調整しても、収縮期血圧 140 mmHg 以上は SAS と有意に関連していることを示している (オッズ比 30.38; 95%信頼区間 1.37 - 672.23; $P = 0.031$)。

(考察) 著者は、倦怠感を訴える患者における SAS 有病率が 6.5% と、これまでに報告されている一般集団における頻度 (2-4%) に比べ高い傾向にあることを示した。著者は、プライマリケアの現場で簡易に施行可能な酸素飽和度モニターを SAS の診断に用いたが、SAS の定義に用いた $3\% \text{ ODI} \geq 15$ は SAS の検出感度が 51% と低く、実際にはさらに有病率が高い可能性を考察している。著者は、高血圧と SAS とは関連するという過去の知見を、倦怠感を有する患者においても確認している。

審査の結果の要旨

(批評) 著者は、横断的観察研究によりプライマリケア現場において、慢性の倦怠感を訴える患者における SAS の有病率および同疾患に関連する要因を検討し、倦怠感を訴える患者における有病率は 6.5% と高い傾向にあり、さらに慢性の倦怠感を有する患者においても高血圧と SAS とが関連することを明らかにした。本研究結果からは、特に慢性の倦怠感とともに高血圧症を有する患者を対象とした積極的な睡眠時無呼吸検査の有用性が示唆された。今後、さらに対象者を増やした検討によってプライマリケア現場における SAS の早期発見に寄与する知見の確認が必要であるが、本研究はそのために重要な基礎的検討結果を提供しており、その意義は大きいと考えられる。

令和元年 7 月 30 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。