

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460747

研究課題名(和文) 一般男性集団における睡眠時無呼吸と潜在性脳動脈硬化との関連の探求

研究課題名(英文) Breathing-related sleep disorder in general population.

研究代表者

高嶋 直敬 (Takashima, Naoyuki)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：80435883

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：地域住民から無作為抽出し、調査協力を依頼したSESSA研究の男性対象者に本研究の協力依頼し、同意が得られた544名(47～80歳)に睡眠時酸素飽和度を測定した。睡眠時無呼吸の簡易スクリーニング基準の3%ODI₁₅(3%ODIは睡眠時に酸素飽和度が3%以上低下し、2分以内に元の値まで回復した場合をdipと定義し、dipの1時間当たりの回数を示す指標)を睡眠呼吸障害と定義した。データに欠損がない526名のうち睡眠呼吸障害がある者は133名(25%)で、50歳から79歳までの日本人男性の28.7%に睡眠呼吸障害があると推測された。

研究成果の概要(英文)：SESSA study was randomly recruited community dwelling men in Japan. From 2013 to 2015, 544 men aged 47 to 79 years was measured oxygen saturation level at sleep. We defined 3% ODI(Oxygen Desaturation Index) ₁₅ as breathing-related sleep disorder. We excluded 18 men those with missing information. Thus, 526 men were included in this analysis. Among them, 133 men (25%) had breathing-related sleep disorder. These results indicated that 28.7% of Japanese middle and/or elder men (aged 50 to 79) will have breathing-related sleep disorder.

研究分野：公衆衛生

キーワード：疫学 睡眠呼吸障害

1. 研究開始当初の背景

我が国の脳卒中死亡率は 1965 年以降、減少に転じ、現在は死因の第 4 位になったが、地域脳卒中発症登録から日本での発症数は年 30 万人、要介護者は約 170 万人に達すると推計されている。平成 22 年国民生活基礎調査によると介護が必要となった原因として要介護者では脳卒中が全体の約 2 割で最も多い。これらのことから、脳卒中は健康寿命、社会保障の観点からも依然として重要な疾患である。

睡眠時無呼吸は日中の過度の眠気(過眠)による交通事故等の予防の観点から注目され、運輸産業従事者へのスクリーニングが実施されている。さらに睡眠時無呼吸は突然死のみならず循環器疾患との関連を示唆する報告がなされている。

睡眠呼吸障害と関連があると言われていた習慣的ないびきについて脳梗塞との関連は多くの報告(Neau JP. et al. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand.* 1995)があり、朝の脳梗塞発症に影響を与えると考えられている。また睡眠時無呼吸は多くの研究によって、高血圧、心負荷、炎症マーカーの上昇などと関連すること(Kato M. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ J.* 2009)が知られており、これらの結果として心不全や、動脈硬化を引き起こすことが推測されている。

日本人の睡眠時無呼吸の有病率や有所見率については職域を中心として報告がされている。診断には入院等による終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)等が必要であり集団を対象とした調査では実施が困難である。集団を対象とした調査では自宅で検査可能な簡易スクリーニング機器を用いた検査が実施されている。複数の指標が睡眠呼吸障害の指標として用いられている。RDI(無呼吸・低呼吸頻度/時間)が 15 回以上の定義では職域男性で 22.3%、3%ODI(3% Oxygen Desaturation Index、酸素飽和度低下指数は睡眠時に酸素飽和度が 3%以上低下し、2 分以内に元の値まで回復した場合を dip と定義し、dip の 1 時間当たりの回数を示す指標)が 15 回以上の割合は地域住民中年男性で 9%、職域で 7%との報告(土井由利子、日本における睡眠障害の頻度と健康影響 保健医療科学 2012)されている。

これらのことから一般の日本人男性では睡眠呼吸障害の簡易スクリーニングの指標である一時間無呼吸低呼吸回数(無呼吸低呼吸指数:AHI)が 5 回以上のものは 24%、その中で閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断される者は 3%程度と推定されている(Kato M. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ J.* 2009)。また海外では睡眠時無呼吸の有病率は増加しているとの報告(Peppard PE, et al. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013)もあるが日本においては実態を含めて十分に明らかに案っていない。

また欧米からは一般住民において閉塞性睡眠時無呼吸症候群は将来の脳卒中と関連することが報告(Redline S. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010)されているが本邦からの報告は皆無である。また睡眠時無呼吸の多くを占めると考えられている閉塞性睡眠時無呼吸では欧米人に比べて顔面の骨格の違いから日本人においてはより軽度の肥満でも引き起こされることから知られている。従って欧米での結果が日本人に当てはまる課についても検証が必要であると考えられる。

また睡眠時無呼吸は動脈硬化の進展、血圧の上昇などを介して脳卒中全体の発症リスクとなると推測される。脳梗塞は朝に発症が多いことが知られており、睡眠時無呼吸自体がこの朝の発症と関連があることは示唆されているが十分な検討はされていない。

2. 研究の目的

一般地域から無作為抽出された集団を用いて潜在性動脈硬化に関連する要因の研究を行っている SESSA 研究の参加者に協力を依頼し、睡眠時無呼吸について簡易スクリーニング機器を用いて自宅での検査を行う。検査結果を簡易スクリーニングの基準に従って評価を行い、睡眠呼吸障害について評価を行う。さらに SESSA 研究ですでに測定済みの潜在性動脈硬化指標との関連について横断解析を行う。

これらのデータの解析を行い、日本人一般男性に睡眠呼吸障害の有所見率及び日本における推定有所見者数を明らかにすると

もに、睡眠呼吸障害と関連する要因及び潜在性動脈硬化との関連について検討することを目的とする。

3. 研究の方法

滋賀県草津市の40～79歳の住民から住民基本台帳を用いて年齢層化無作為抽出(2006年1月1日基準)し、調査への協力を呼び掛けた潜在性動脈硬化に関する研究であるSESSA研究(2006-2008年)の男性調査協力者のうち、2010-2014年の繰り返し調査(SESSA II 研究)の参加者に本研究への協力を呼びかけた。同意が得られた参加者にフクダ電子 FM800(心電図・血圧・動脈酸素飽和度測定装置)を用いて睡眠時酸素飽和度の測定及びEpworth sleepiness scale(ESS)(エスワープ眠気尺度)問診票による問診を実施した。睡眠時無呼吸の簡易スクリーニングで用いられる3%ODIを用いて睡眠呼吸障害を評価した。

平成25年度に資格を有する調査員へのトレーニング等を実施し、試験的に27名について測定を実施した。平成26年度は271名、平成27年度は246名について調査を実施した。研究期間全体ではSESSA II 研究の調査協力者の667名に調査協力依頼を行った。うち544名(協力率82%)から同意が得られ調査を実施した。

データに欠損がある者を除いた526名(47歳から80歳)を対象に睡眠呼吸障害とSESSA II 研究調査項目との関連について解析を行った。

本検討では睡眠時無呼吸の簡易スクリーニングで一般的に用いられる3%ODIが15回以上を睡眠呼吸障害と定義した。

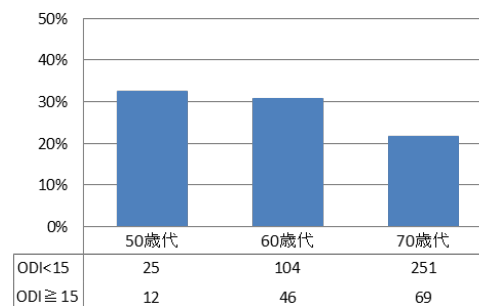
睡眠呼吸障害の有無と各項目との関連について連続量はt検定(肝機能、中性脂肪はlog変換)、カテゴリはカイ二乗検定を行った。睡眠呼吸障害有無と要因との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討を行った。推定日本人中高年男性の有所見率は2016年日本人人口から直接法で推計。95%信頼区間はポワソン分布を用いて算出した。

4. 研究成果

3%ODI 15回で定義した睡眠呼吸障害がある者は133名(25%)であった。年齢階級別の有所見率は高齢者ほど低下する傾向を示

した(図1)。50歳から79歳までの中高年日本男性の直接法による年齢調整有所見率は28.7(19.0-42.4)%と推定された。

図1 年齢階級別の有所見者率



※睡眠時無呼吸検査は47歳以上のため40歳代は除いた

またESS(エスワープ眠気尺度)問診票がスクリーニングで用いられる11点以上である者は61名(11%)であった。うち3%ODIが15回以上で睡眠呼吸障害ありと判定された者のうちESSが11点以上である者は16名(12%)であった。

またこの調査集団では睡眠呼吸障害がある者は若く、肥満があり、GOT、GTP、中性脂肪、空腹時血糖が高値を示した。喫煙・飲酒歴、診察室血圧、HDLコレステロールは有意な差は認めなかった。またこれらを同一のモデルに入れた場合は、BMIのみが有意であった。

1993年から2013年まで出版された研究のレビューではAHIが5回以上の男性の割合は中央値が22%で香港の報告がもっと低く9%、アメリカは17～24%、韓国では27%、スペインは26%、日本では37%であった(Franklin KA Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015)。AHIが15回以上の頻度は4%から15%であった。本レビューでは50歳から60歳までは年齢とともに増加することが報告されている。日本での研究のレビューでは睡眠呼吸障害の頻度は本研究と同じ3%ODI 15を用いた報告では職域男性で7%、地域男性で9%、RDI 15による職域男性の報告では22%と報告されている(土井由利子、日本における睡眠障害の頻度と健康影響 保健医療科学 2012; 61 p.3-10)。

これまでの報告から日本における睡眠呼吸障害の頻度は低い報告では7%程度、高い報告では15%である。本研究の調査協力者は50歳から80歳までの高齢者の地域住民である

ことから従来の調査に比べて高い有病率を示した可能性が示唆された。

本研究では睡眠呼吸障害とESS(過眠)スクリーニング用質問票との関連が見られなかった。このことから主観的な睡眠障害の程度は必ずしも睡眠呼吸障害の程度が相関しない可能性が示唆された。運輸産業従事者への検討で谷川ら(睡眠呼吸障害とトラック運転者の交通事故との関連についての研究 平成25年度(中間報告)タカタ財団助成研究論文 研究代表者 谷川 武)はトラック運転手を対象とした調査では中等度以上の睡眠呼吸障害があっても、86%以上は過度の眠気がないと判断されるとの報告している。

これまでの職域での結果を合わせて考えると一般の地域住民においても同様に主観的な眠気のスクリーニングを用いて一般地域住民における睡眠呼吸障害のスクリーニングを行うことは適切でない可能性が示唆された。

睡眠呼吸障害と関連する要因としては男性、年齢(50歳から60歳まで)、肥満、飲酒、喫煙、高血圧、冠動脈疾患、脳卒中、総死亡などが知られている(Franklin KA Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015)。本調査集団では喫煙率は19%で日本人の同年代の男性の喫煙率に比べて低い一方で、飲酒率は87%と高かったことも喫煙飲酒歴と睡眠呼吸障害との関連が見られなかった理由の一つと考えられる。また飲酒量についても検討を行ったが、睡眠呼吸障害の有無と飲酒量との間にも関連は見られなかった。

これらのことから、本調査では中高齢の一般地域男性住民では睡眠呼吸障害の有所見率が我が国では3割に達する可能性が示唆された。睡眠呼吸障害に対する適切な公衆衛生上の対策と合わせて、従来の3%ODI値を用いた有所見者率より本集団で睡眠呼吸障害の有所見者率が高い要因についての検討が今後、必要である。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 1件)

高嶋直敬、久松隆史、鳥居さゆ希、佐藤敦、宮川尚子、門田文、有馬久富、藤吉朗、三浦

克之、上島弘嗣、SESSA 研究グループ 一般地域男性住民における高い睡眠呼吸障害有所見率とその要因 - SESSA 研究より -、第27回 日本疫学会学術総会、2017/ 1 /25-27、甲府市・山梨県

6. 研究組織

(1)研究代表者

高嶋 直敬 (TAKASHIMA Naoyuki)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：80435883

(2)研究分担者

上島 弘嗣 (UESHIMA Hirotugu)
滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特任教授
研究者番号：70144483
藤吉 朗 (FUJIYOSHI Akira)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10567077
(平成26年度まで)