

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 27 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860441

研究課題名(和文) 睡眠時間及び睡眠の質と血圧及び動脈硬化との関連に関する疫学研究

研究課題名(英文) Impact of Sleep Disordered Breathing and Home and Office Blood Pressure on Carotid Arterial Wall Thickness: the Toon Health Study

研究代表者

江口 依里 (Eguchi, Eri)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：60635118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：2009-12年に愛媛県東温市にて住民健診を受診した30-79歳の男女2,033人を対象に、睡眠の質、睡眠呼吸障害、と就寝時、起床時及び健診時の血圧との関連、睡眠呼吸障害と高血圧が頸動脈硬化所見に及ぼす影響について検討しました。その結果、睡眠の質が低下している者では起床時の血圧変動が大きいこと、睡眠呼吸障害が重症であるほど、起床時の血圧上昇の程度が高く、起床時と就寝時の血圧差が大きくなること、一方で、就寝時及び健診時高血圧が、頸動脈壁肥厚と関連しており、特に重度の睡眠呼吸障害と就寝時の高血圧を併せ持っている場合、頸動脈壁肥厚の割合が高まる可能性が明らかになりました。

研究成果の概要(英文)：We investigated the associations between 1. Sleep Quality and night, morning and office hypertension, 2. Sleep disordered breathing and night, morning and office hypertension, and 3. supra-additive impact of sleep disordered breathing (SDB) and blood pressure on carotid arterial wall thickness (CAWT). Subjects were 2,033 men and women aged 30-79 who participated in the community health check-up in Japan between 2009 and 2012. The results suggested that 1. Deteriorated sleep quality was associated with the variation in morning blood pressure, 2. Severe sleep disordered breathing was associated with the higher morning blood pressure and larger difference between night and morning blood pressure. 3. SDB together with night hypertension might be associated with carotid atherosclerosis more strongly.

研究分野：公衆衛生学・疫学

キーワード：頸動脈壁肥厚 睡眠の質 睡眠呼吸障害 健診時血圧 起床時血圧 就寝時血圧

1. 研究開始当初の背景
睡眠呼吸障害や睡眠の質が循環器疾患の発症に関連することが、欧米を中心に報告されており、わが国でも睡眠不足と循環器疾患死亡との関連を報告している (Ikehara S et al. Sleep.2009)。さらに、そのような関連は、交感神経活動の亢進、酸化ストレスの増加、副腎皮質系の変容、炎症系への反応を介し、血圧の上昇や循環器疾患に影響することが指摘されている (Shamsuzzaman AS et al. JAMA.2003)。わが国では、平均睡眠時間が他諸国に比べて極端に少なく、また、近年の肥満者の増加と骨格的な問題から睡眠呼吸障害を有する者が多く、その重要性が指摘されてきた。しかしながら、睡眠呼吸障害や睡眠不足から循環器疾患発症に至るまでのメカニズムについては一致した見解が得られていない。

2. 研究の目的

本研究では、一般地域住民を対象とし、睡眠の質と就寝時及び起床時の血圧との関連、睡眠呼吸障害と就寝時、起床時及び健診時の血圧との関連、睡眠呼吸障害と高血圧が頸動脈硬化所見に及ぼす影響について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

愛媛県東温市において実施している循環器詳細健診(東温スタディ)に2009-2012年に参加した30-79歳の男女2,033人のうち、睡眠の質と起床時・就寝時の血圧との関連のテーマでは、2009年-2011年に健診参加し、睡眠の質と起床時・就寝時両方の2日以上家庭血圧値の得られなかった88名を除外した1489名を分析対象とした。睡眠の質はピッツバーグ睡眠質問紙を用いて過去1か月の自覚的な睡眠の質を4段階で評価した。家庭血圧計測は、対象者に自動血圧計を貸出し、起床時・就寝時の血圧を1週間測定し、

記録するように指示した。家庭血圧の指標として、起床時と就寝時のそれぞれの平均血圧値、血圧値の差、並びに変動係数を算出した。睡眠の質と生活習慣及び家庭血圧・血圧変動との関連について年齢を調整したうえで男女別に検討し、さらにBMI、飲酒、喫煙、運動習慣にて調整後、降圧剤の服薬の有無にて層別後の関連を検討した。睡眠呼吸障害と就寝時・起床時、及び健診時血圧との関連のテーマでは、必要な情報を得られなかった60名を除外した1973名を対象とした。鼻・口からの気流を検知するセンサーを用いて睡眠時の気流変化を測定し、1時間当たりの無呼吸・低呼吸の回数を呼吸障害指数(RDI:Respiratory Disturbance Index)とした。睡眠時呼吸障害の重症度は、 $RDI \geq 20.0$ を重症と定義して評価した。家庭血圧は、対象者に自動血圧計を貸出し、起床時・就寝時の血圧を1週間測定した。

睡眠呼吸障害と就寝時・起床時及び高血圧が頸動脈硬化所見に及ぼす影響のテーマでは、呼吸障害指数(respiratory disturbance index :RDI)、家庭及び健診時血圧、頸動脈エコーのデータの得られていない46名を除外した、1,987名を解析対象とした。起床時及び就寝時高血圧は $>135/85\text{mmHg}$ 、健診時高血圧は $>140/90\text{mmHg}$ 、頸動脈壁肥厚は、総頸動脈における最大内膜中膜複合体肥厚 $\geq 1.1\text{mm}$ とした。年齢と降圧剤治療を調整、及び多変量調整した睡眠呼吸障害及び起床時、就寝時、健診時高血圧に対する頸動脈壁肥厚のオッズ比をロジスティックモデルを用いて算出した。さらに、睡眠呼吸障害、健診時高血圧、それらの両方を有する場合の、頸動脈壁肥厚のオッズ比を算出し、相乗効果を検討した。共変量は年齢、肥満度、現在喫煙、飲酒習慣、身体

活動、自覚的ストレス、降圧剤治療の有無とした。

4. 研究成果

睡眠の質と起床時・就寝時の血圧との関連のテーマでは、男女ともに睡眠の質と健診時の血圧との関連は認められなかった。睡眠の質と起床時・就寝時の平均血圧値についても男女ともに睡眠の質との関連は認められなかったが、睡眠の質が悪いほど起床時最高血圧の変動係数が大きく、その関連は生活習慣にて調整後も認められた。睡眠の質が、非常に良い、かなり良い、かなり悪い、非常に悪い、の変動係数は、それぞれ男性で 6.8、6.9、7.3、8.8%、女性で 6.9、6.8、7.2、8.2%であった (p for trend<0.05)。男性では、さらに起床時の最低血圧変動との関連も求められ、女性では、さらに起床時と就寝時の最高血圧の差との関連も認められた。降圧剤の服薬の有無にて層別したところ、服薬群において男性の起床時最低血圧変動、女性の起床時最高血圧変動との間に関連が認められ (p for trend<0.05) 非服薬群では、男性の起床時最高血圧変動との間に関連が認められた。

睡眠呼吸障害と就寝時・起床時、及び健診時血圧との関連のテーマでは、男女ともに RDI が高いほど、起床時の血圧が高く、起床時と就寝時の血圧差も大きかった。また、女性においてのみ、就寝時の最低血圧変動との関連が認められた。RDI と起床時と就寝時の血圧差との関連は BMI、飲酒、喫煙、運動習慣降圧剤の服薬の有無にて調整後も認められた。さらに、女性においては、RDI と起床時の血圧との関連は多変量調整後にも認められた。RDI 値が 0-10、10-20、20 以上の起床時の多変量調整後の平均血圧は各々男性で 125.6/78.9、125.5/79.0、126.8/79.8 mm Hg (傾向性の検定：p=0.35/p=0.31)、女

性で 115.2/72.1、115.8/73.1、118.0/73.5 mm Hg (傾向性の検定：p<0.05)、起床時と就寝時の血圧差 (最高/最低) は、男性で 3.6/5.6、4.6/5.7、6.9/7.5mmHg、女性で 2.5/3.4、2.8/3.8、4.3/4.8 mm Hg (いずれも傾向性の検定：p<0.05) であった。

就寝時、健診時血圧は、有意に頸動脈壁肥厚と関連しており、就寝時及び健診時血圧との関連は多変量調整後も認められ、それぞれの多変量オッズ比 (95%信頼区間) は、1.85(1.28-2.67)、1.76(1.29-2.41) であった。重度の睡眠呼吸障害のみ、就寝時高血圧のみ、及び両方を持っている人の頸動脈壁肥厚の年齢及び降圧剤治療を調整したオッズ比は 1.06(0.71-1.59)、2.18(1.44-3.30)、2.52(1.32-4.81) で、相乗効果が有意であった (P<0.05)。この相乗効果は多変量調整では認められなかった。これらの結果より、睡眠の質が低下している群では起床時の血圧変動が大きいこと、睡眠呼吸障害が重症であるほど、起床時の血圧上昇の程度が高まり、起床時と就寝時の血圧差が大きくなることが明らかになり、一方で、起床時高血圧ではなく、就寝時及び健診時高血圧が、頸動脈壁肥厚と関連しており、特に重度の睡眠呼吸障害と就寝時の高血圧を併せ持っている場合には、頸動脈壁肥厚の割合が高まる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計6件)

Saito I, Hitsumoto S, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, Okamoto A, Kawamura R, Takata Y, Nishida W, Nishimiya T, Onuma H, Osawa H, Tanigawa T. Impact of heart rate variability on C-reactive protein concentrations in Japanese adult nonsmokers: The Toon Health Study. *Atherosclerosis*. 2016;244:79-85. (査読有り)

Saito I, Hitsumoto S, Maruyama K, Nishida W, Eguchi E, Kato T, Kawamura R, Takata Y, Onuma H, Osawa H, Tanigawa T. Heart Rate Variability, Insulin Resistance, and Insulin Sensitivity in Japanese Adults: The Toon Health Study. *J Epidemiol.* 2015;25:583-591. (査読有り)

Higuchi K, Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Mori H, Tanno S, Sakurai S, Kishida T, Nishida W, Osawa H, Tanigawa T. Associations of serum β -carotene and retinol concentrations with insulin resistance: the Toon Health Study. *Nutrition.* 2015;31:975-980. (査読有り)

Maruyama K, Nishioka S, Miyoshi N, Higuchi K, Mori H, Tanno S, Tomooka K, Eguchi E, Furukawa S, Saito I, Sakurai S, Nishida W, Osawa H, Tanigawa T. The impact of masticatory ability as evaluated by stimulated salivary flow rates on obesity in Japanese: The Toon Health Study. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23:1296-302. (査読有り)

Alberto EC, Tanigawa T, Maruyama K, Kawasaki Y, Eguchi E, Mori H, Yoshimura K, Tanno S, Sakurai S, Hitsumoto S, Saito I. Relationships between Nocturnal Intermittent Hypoxia, Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk Factors in a Community-based Population: The Toon Health Study. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21: 1290-1297. (査読有り)

Tanno S, Tanigawa T, Saito I, Nishida W, Maruyama K, Eguchi E, Sakurai S, Osawa H, Punjabi NM. Sleep-related intermittent hypoxemia and glucose intolerance: a community-based study. *Sleep Med.* 2014;15:1212-8. (査読有り)

〔学会発表〕(計 26 件)

1. Eguchi E, Saito I, Maruyama K, Tanigawa T : Sleep quality and the association between hypertension and carotid arterial wall thickness: Toon Health Study. 29th Conference of the EHPS: Principles of Behaviour Change in Health and Illness. August 30 - September 5, 2015 Cyprus

2. 丸山広達, 岸田太郎, 樋口加奈, 友岡清秀, 江口依里, 斉藤功, 谷川武 : 血中レプチ

ン濃度と血中 F カロテン濃度との関連についての横断研究:東温スタディ. 第 51 回日本循環器病予防学会学術集会 2015 年 6 月 26 日 大阪大学中之島センター

3. 友岡清秀, 斉藤功, 江口依里, 丸山広達, 谷川武 : 歯痕舌と脂質異常症との関連:東温スタディ. 第 51 回日本循環器病予防学会学術集会 2015 年 6 月 26 日 大阪大学中之島センター

4. 江口依里, 斉藤功, 丸山広達, 櫻井進, 谷川武 : 高血圧と睡眠呼吸障害が頸動脈壁肥厚に与える影響 : 東温スタディ . 第 13 回日本予防医学会学術総会 2015 年 6 月 20 日 フレンドパーク石川(石川県勤労者福祉文化会館)

5. 大柴翼, 江口依里, 斉藤功, 丸山広達, 谷川武 : 笑いの頻度と健康関連 QOL との関連 : 東温スタディ 第 85 回日本衛生学会学術総会 2015 年 3 月 27 日 和歌山県民文化会館(ポスター発表)

6. 延籐千夏, 江口依里, 斉藤功, 丸山広達, 谷川武 : 飲酒と耐糖能異常との関連 : 東温スタディ . 第 85 回日本衛生学会学術総会 2015 年 3 月 28 日 和歌山県民文化会館

7. Tomoki Ozaki, Eri Eguchi , Koutatsu Maruyama, Sinya Furukawa , Isao Saito: Association between physical activity and sleep-disordered breathing according to gender and overweight status : Toon Health Study. 第 7 回愛媛大学大学院医学専攻研究発表会 2015 年 3 月 5-6 日 愛媛大学医学部

8. 渡部 潤一, 江口 依里, 丸山 広達, 古川 慎哉, 斉藤 功, 三好 規子, 友岡 清秀, 木下 徹, 川崎 由理, 吉村 加奈, 西岡 信治, 谷川 武, 地域住民における身体活動量と耐糖能に関する横断的研究 東温スタディ, 第 73 回日本公衆衛生学会, 2014 年 11 月 5 日, 栃木

9. 江口 依里, 斉藤 功, 丸山 広達, 森 浩実, 淡野 桜子, 吉村 加奈, 川崎 由理, 西岡 信治, 木下 徹, 友岡 清秀, 三好 規子, 古川 慎哉, 谷川 武, 笑いを増やす生活習慣とは? 東温スタディ, 第 73 回日本公衆衛生学会, 2014 年 11 月 5 日, 栃木

10. 丸山 広達, 淡野 桜子, 森 浩実, 吉村 加奈, 川崎 由理, 西岡 信治, 木下 徹, 三好 規子, 友岡 清秀, 江口 依里, 古川 慎哉, 斉藤 功, 谷川 武, 夜食、強強度の身体

活動、睡眠とBMIとの関連について 東温スタディ, 第73回日本公衆衛生学会, 2014年11月5日, 栃木

11. 尾崎 智樹, 江口 依里, 斉藤 功, 丸山 広達, 森 浩実, 吉村 加奈, 淡野 桜子, 川崎 由理, 西岡 信治, 木下 徹, 三好 規子, 友岡 清秀, 古川 慎哉, 谷川 武, 健康関連QOLと耐糖能異常との関連 東温スタディ, 第73回日本公衆衛生学会, 2014年11月5日, 栃木

12. 川崎 由理, 丸山 広達, 江口 依里, 淡野 桜子, 森 浩実, 吉村 加奈, 西岡 信治, 木下 徹, 三好 規子, 友岡 清秀, 古川 慎哉, 斉藤 功, 谷川 武, 睡眠呼吸障害とレプチンとの関連 東温スタディ, 第73回日本公衆衛生学会, 2014年11月5日, 栃木

13. 友岡 清秀, 斉藤 功, 櫻井 進, 丸山 広達, 江口 依里, 森 浩実, 淡野 桜子, 木下 徹, 吉村 加奈, 三好 規子, 古川 慎哉, 谷川 武, 歯痕舌とインスリン抵抗性及びインスリン感受性との関連 東温スタディ, 第73回日本公衆衛生学会, 2014年11月5日, 栃木

14. 吉村 加奈, 斉藤 功, 古川 慎哉, 丸山 広達, 江口 依里, 森 浩実, 淡野 桜子, 友岡 清秀, 三好 規子, 木下 徹, 西岡 信治, 谷川 武, 血中濃度および摂取量のβカロテンと高感度CRPの関連 東温スタディ, 第73回日本公衆衛生学会, 2014年11月5日, 栃木

15. 三好 規子, 谷川 武, 西岡 信治, 丸山 広達, 江口 依里, 森 浩実, 淡野 桜子, 吉村 加奈, 木下 徹, 友岡 清秀, 斉藤 功, 古川 慎哉, 全身炎症反応と口腔内炎症反応との関連 東温スタディ, 第73回日本公衆衛生学会, 2014年11月5日, 栃木

16. 五藤 凌志, 丸山 広達, 淡野 桜子, 森 浩実, 吉村 加奈, 川崎 由理, 西岡 信治, 木下 徹, 三好 規子, 友岡 清秀, 江口 依里, 古川 慎哉, 斉藤 功, 谷川 武, いびきの頻度と血圧との関連 東温スタディ, 第73回日本公衆衛生学会, 2014年11月5日, 栃木

17. 淡野 桜子, 丸山 広達, 江口 依里, 古川 慎哉, 斉藤 功, 谷川 武, 地域住民が短時間睡眠となる生活時間上の要因, 第73回日本公衆衛生学会, 2014年11月, 栃木

18. 淡野 桜子, 谷川 武, 丸山 広達, 江口 依里, 斉藤 功, 睡眠時の間歇的低酸素と糖負荷試験で測定した耐糖能との関連, 日本睡眠学会第39回定期学術集会, 2014年7月3日, 徳島

19. 丸山 広達, 岸田 太郎, 江口 依里, 古川 慎哉, 斉藤 功, 谷川 武, 横断研究における血中レプチンと食行動、BMIとの関連について 東温スタディ, 第50回日本循環器病予防学会学術集会, 2014年7月20日, 東京

20. 三好 規子, 谷川 武, 西岡 信治, 丸山 広達, 江口 依里, 古川 慎哉, 斎藤 功, 歯周病と糖尿病に関する疫学研究: 東温スタディ, 第36回四国農村医学会総会, 2014年7月27日, 松山

21. 尾崎 智樹, 江口 依里, 斉藤 功, 丸山 広達, 櫻井 進, 森 浩実, 吉村 加奈, 淡野 桜子, 谷川 武, 身体活動と睡眠呼吸障害との関連に関する横断的研究 東温スタディ, 第86回日本産業衛生学会, 2014年5月14日, 松山

22. 三好 規子, 谷川 武, 西岡 信治, 丸山 広達, 江口 依里, 森 浩美, 淡野 桜子, 吉村 加奈, 木下 徹, 友岡 清秀, 櫻井 進, 斉藤 功, 古川 慎哉, 歯周ポケットの深さとHbA1cとの関連 東温スタディ, 第72回日本公衆衛生学会総会, 2013年10月24日, 三重

23. 江口 依里, 斉藤 功, 丸山 広達, 櫻井 進, 森 浩実, 吉村 加奈, 淡野 桜子, 西岡 信治, 川崎 由理, 木下 徹, 三好 規子, 友岡 清秀, 古川 真哉, 谷川 武, 睡眠呼吸障害と庭血圧との関連 東温スタディ, 第72回日本公衆衛生学会総会 2013年10月24日, 三重

24. 友岡 清秀, 丸山 広達, 江口 依里, 斉藤 功, 櫻井 進, 森 浩美, 吉村 加奈, 淡野 桜子, 木下 徹, 三好 規子, 谷川 武, 地域住民における耐糖能異常と東洋医学的所見との関連 東温スタディ, 第72回日本公衆衛生学会総会 2013年10月24日, 三重

25. 淡野 桜子, 谷川 武, 丸山 広達, 江口 依里, 森 浩実, 吉村 加奈, 木下 徹, 友岡 清秀, 古川 慎哉, 斉藤 功, 地域住民におけるいびき問診の信頼性の検討, 第72回日本公衆衛生学会総会, 2013年10月24日, 三重

26. 吉村 加奈, 斉藤 功, 古川 慎哉, 丸山 広達, 江口 依里, 森 浩実, 淡野 桜子, 木下 徹, 友岡 清秀, 櫻井 進, 谷川 武, 血中 β カロテン濃度とインスリン抵抗性およびインスリン感受性との関連 東温スタディ, 第 72 回日本公衆衛生学会総会 2013 年 10 月 24 日. 三重
〔図書〕(計 0 件)
〔産業財産権〕
○出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 0 件)
〔その他〕
ホームページ等
東温スタディホームページ
<http://www.toon-study.jp/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者 江口依里 (EGUCHI, Eri)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号 : 60635118

(3)連携研究者

谷川 武 (TANIGAWA, Takeshi)
順天堂大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号 : 80227214
斉藤 功 (SAITO, Isao)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 90253781
丸山 広達(MARUYAMA, Koutatsu)
順天堂大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号 : 20627096
大澤 春彦 (OSAWA, Haruhiko)
愛媛大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号 : 90294800
大沼 裕 (ONUMA, Hiroshi)
愛媛大学・大学院医学研究科・特任教授
研究者番号 : 00294794
加藤 匡宏 (KATO, Tadahiro)
愛媛大学・教育学部・准教授
研究者番号 : 60325363
川村 良一 (KAWAMURA, Ryoichi)
愛媛大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号 : 90533092
岸田 太郎 (KISHIDA, Taro)
愛媛大学・農学部・教授
研究者番号 : 80304658
菅原 卓也 (SUGAWARA, Takuya)

愛媛大学・農学部・教授
研究者番号 : 00263963
陶山 啓子(SUYAMA, Keiko)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 50214713
高田 康徳(TAKATA, Yasunori)
愛媛大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号 : 20432792
逸見 幾代(HENMI, Ikuyo)
広島国際大学・医療栄養学部・教授
研究者番号 : 10132458
櫻井 進(SAKURAI, Susumu)
天理医療大学・医療学部・教授
研究者番号 : 50375515
淡野 桜子(TANNO, Sakurako)
愛媛大学・医学部附属病院・医員
研究者番号 : 00591819
山内 加奈子(YAMAUCHI, Kanako)
愛媛大学・教育学部・産学官連携研究員
研究者番号 : 20510283
(4)研究協力者
友岡 清秀(KIYOHIDE, Tomooka)
順天堂大学・大学院医学研究科・大学院生
西岡 信治(NISHIOKA, Shinji)
愛媛大学・大学院医学系研究科・大学院生
三好 規子(MIYOSHI, Noriko)
愛媛大学・大学院医学系研究科・大学院生
木下 徹(KINOSHITA, Tetsu)
愛媛大学・大学院医学系研究科・大学院生
加藤 弘正(KATI, Hiromasa)
愛媛大学・大学院医学系研究科・大学院生
櫃本 真聿(Hitsumoto, Shinichi)
四国医療産業研究所・所長
古川 慎哉(FURUKAWA, Shinya)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
川崎 由理(KAWASAKI, Yuri)
愛媛大学・医学部附属病院
森 浩実(MORI, Hiromi)
樋口 加奈(HIGUCHI, Kana)
Eduardo Campos Alberto