

令和 4 年 2 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860545

研究課題名(和文) 高血圧患者における不眠症の診断および治療意義の検討

研究課題名(英文) The association between insomnia and endothelial function in hypertension

研究代表者

中尾 倫子(Nakao, Tomoko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30597216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：不眠症は高血圧、糖尿病及び虚血性心疾患の新規発症と関連がある。不眠症と虚血性心疾患を関連付ける因子として、催眠作用および血管内皮保護作用を有するメラトニンを考えた。また、短時間睡眠と心機能指標との関連もわかっていない。本研究は、(1)薬物治療下の虚血性心疾患患者を対象とし、不眠症と血管内皮機能、血中メラトニン濃度との関連を調べること(2)非心疾患症例を対象とし、短時間睡眠と各種心機能指標との関連を調べることを目的とした。(1)では、血管内皮機能と不眠症との間に有意相関は認められなかった。(2)では、短い睡眠時間は心機能指標とは有意相関は認められなかったが、血圧及び心拍数上昇と有意に相関した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

総務省による社会生活基本調査では、日本人の睡眠時間は徐々に短くなっている。睡眠時間が身体に引き起こす影響を調べることは重要な課題である。本研究で得られた研究成果は、短い睡眠時間と心拍数上昇との間に関連があることを示した。短い睡眠時間を是正することで、健康増進効果が得られるか検討する今後の研究につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：Recently, insomnia is known to be associated with the new onset of hypertension, diabetes mellitus and ischemic heart disease. I thought melatonin, that has hypnotic action and protective effect of vascular endothelial cells, may be related to the mechanisms underlying the association between insomnia and ischemic heart disease. The purpose of this study was (1) to investigate the association between insomnia, endothelial function and melatonin concentration in patients with ischemic heart disease under medication and (2) to investigate the relation between insomnia and cardiac function in subjects without heart diseases. In (1), there was no significant correlation between vascular endothelial function and insomnia. In (2), short sleep time was not significantly correlated with cardiac function, however, it was significantly correlated with high blood pressure and high heart rate increase.

研究分野：循環器内科

キーワード：不眠症 血管内皮機能 虚血性心疾患 高血圧

1. 研究開始当初の背景

不眠症は高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化危険因子および虚血性心疾患の新規発症・進展に関連があることが報告されている。不眠症は夜間の交感神経活動亢進を介して動脈硬化危険因子の発症リスクを増大させることが知られてきた。交感神経活動だけではなく、不眠症と動脈硬化危険因子とをつなぐ他の機序も報告されている。たとえば、催眠作用をもつ松果体ホルモンであるメラトニンの夜間分泌量低下は、睡眠覚醒リズムの乱れ、高血圧、心疾患発症と相関することが報告されてきた。さらに、高血圧患者においてはメラトニン補充により軽度の降圧効果が得られることも知られる。ただし、睡眠覚醒リズム、血管機能をリンクさせる物質として一元的に解析した臨床研究はない。

計画をすすめていくうえで、申請者らは、メラトニンが血管内皮に対して直接的な機能改善作用を有するという、以下のような基礎データを得ている。

- ① 血圧上昇を引き起こすアンギオテンシン II の投与により高血圧を惹起したラットにおいて、メラトニンが酸化ストレス産生を抑制し血管内皮機能障害を改善させる (Nakao T et al. J Pineal Res. 2013)。
- ② 血管内皮培養細胞において、アンギオテンシン II による酸化ストレスの発生および血管拡張物質 NO の合成酵素の不活性化をメラトニン投与が改善する (Nakao T et al. J Pineal Res. 2013)。

これらのデータを踏まえて、催眠作用・血管内皮保護作用を有するメラトニンが、不眠症による動脈硬化危険因子の発症リスクを説明するうえで鍵になる物質であり、メラトニン値を指標とした診断をおこなうことで、不眠症-動脈硬化連関を一元的に説明できるのではないかと仮説を立てた。本研究ではこの仮説を証明する。このような機序解明は不眠症-動脈硬化連関の悪循環を断ち切る有効な治療を考えるための大きな基礎になる。本研究ではさらにこの機序解明を踏まえて治療介入へと展開させる計画を立てた。

2. 研究の目的

(1) 不眠症と血管機能および血中メラトニン濃度との関連を調べることで、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症などの動脈硬化危険因子を合併した虚血性心疾患患者の日常診療において、不眠症の診断および治療の意義と効果を検討することを目的とする。

(2) 心疾患非合併症例での睡眠時間と心機能指標との関連を調べる。

3. 研究の方法

(1) 高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症などの動脈硬化危険因子を加療中の虚血性心疾患患者における睡眠状態、血管機能、血中メラトニン濃度の関連について

虚血性心疾患の診断で当院循環器内科に通院中で、高血圧、脂質代謝異常症、糖尿病等の動脈硬化危険因子に対して薬物治療下にある患者を対象とした。

問診票による睡眠状態の評価、血管内皮機能、尿中酸化ストレスおよび尿中メラトニン代謝産物を測定し、それぞれの因子の関連を横断的に評価した。

睡眠状態の評価はピッツバーグ睡眠質問票日本語版 (PSQI-J) を用いた問診で行った。PSQI-J6 点以上を不眠症の疑いありと判断した。

血管内皮機能はエンドパット 2000 (イタマー・メディカル・ジャパン株式会社) により測定した反応性充血指数 (RHI) で評価した。上腕を 5 分間圧迫した後に圧迫を解除すると、一過性に血流が増加して血管内皮細胞を刺激し、血管の拡張および血流量の増加が起こる。この血流量の増加を両手指先の末梢動脈圧の変化として検出し、自動算出した指数が RHI である。

夜間血中メラトニン濃度は、起床時の尿中メラトニン代謝産物濃度によって評価した。

また、血管壁の酸化ストレスマーカーである 8-isoprostane を測定した。同時に血圧、心拍、BMI を測定した。血中脂質、血糖、eGFR 値などの血液検査データはカルテから収集した。

(2) 心疾患非合併症例での睡眠時間と心機能指標との関連について

当院の検診受診者で、中等度以上の心臓弁膜症や虚血性心疾患などの心疾患の既往のない受診者 (162 名) を対象とした。

検診問診票から睡眠時間を取得し、心臓超音波検査によって計測された、左室形態 (左室容積、左室心筋重量)、左室収縮能、左室拡張能などの心機能指標を取得した。睡眠時間と各種心機能指標との関係を後ろ向きに検討した。

1 日平均睡眠時間が 6 時間未満の短時間睡眠群 (27 名) と 6 時間以上 8 時間未満の適正睡眠時間群 (135 名) の二群に分け、心機能指標を比較した。

4. 研究成果

(1) 高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症などの動脈硬化危険因子を加療中の虚血性心疾患患者における睡眠状態、血管機能、血中メラトニン濃度の関連について

高血圧、脂質代謝異常症、糖尿病等の動脈硬化危険因子に対して薬物治療下にある患者95名をエントリーした。問診票による睡眠状態と血管内皮機能との間に有意な相関は認められなかった。

(2) 心疾患非合併症例での睡眠時間と心機能指標との関連について

短時間睡眠群(1日の平均睡眠時間が6時間未満)と適正睡眠群(1日の平均睡眠時間が6時間以上8時間未満)との間で年齢、性別、高血圧、糖尿病および脂質代謝異常症の有病率に有意差は認められなかった。短時間睡眠群では、適正睡眠群と比較して、BMI、拡張期血圧、心拍数が有意に高値であった。左室収縮能、左室拡張能指標、左室心筋重量は両群で有意な差は認められなかった。今回の研究では、短い睡眠時間と左室形態異常および左室収縮能および拡張能低下との相関はみられなかったが、拡張期血圧および心拍数の上昇および肥満と有意な相関を認めた。以上のことから、短い睡眠時間は交感神経活性の亢進と関連があることが推測される。今後は心疾患合併症例も含めて、同様の解析を行っていく予定である。

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 7 件)

- 1) Nakao T, Morita H.
Neuromuscular Electrical Stimulation in Patients With Acute Myocardial Infarction.
Int Heart J. 2016 Dec 2; 57(6):659-660.
DOI: 10.1536/ihj.16-498
- 2) Lee SL, Daimon M, Di Tullio MR, Homma S, Nakao T, Kawata T, Kimura K, Shinozaki T, Hirokawa M, Kato TS, Mizuno Y, Watanabe M, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I.
Relationship of Left Ventricular Diastolic Function to Obesity and Overweight in a Japanese Population With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction.
Circ J. 2016 Aug 25;80(9):1951-6.
DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0381.
- 3) Lee SL, Daimon M, Nakao T, Singer DE, Shinozaki T, Kawata T, Kimura K, Hirokawa M, Kato TS, Mizuno Y, Watanabe M, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I.
Factors influencing left atrial volume in a population with preserved ejection fraction: Left ventricular diastolic dysfunction or clinical

factors?

J Cardiol. 2016 Oct;68(4):275-81.
DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.02.003.

- 4) Hirokawa M, Daimon M, Lee SL, Nakao T, Kawata T, Kimura K, Kato TS, Mizuno Y, Watanabe M, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I.
Early menopause does not influence left ventricular diastolic dysfunction: A clinical observational study in healthy subjects.
J Cardiol. 2016 Dec;68(6):548-553.
DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.11.014.
- 5) Takata M, Amiya E, Watanabe M, Yamada N, Watanabe A, Kawarasaki S, Ozeki A, Nakao T, Hosoya Y, Ando J, Komuro I.
The association between orthostatic increase in pulse pressure and ischemic heart disease.
Clin Exp Hypertens. 2016;38(1):23-9.
DOI: 10.3109/10641963.2015.1047948.
- 6) Nakayama A, Morita H, Nakao T, Yamaguchi T, Sumida T, Ikeda Y, Kumagai H, Motozawa Y, Takahashi T, Imaizumi A, Hashimoto T, Nagai R, Komuro I. A Food-Derived Flavonoid Luteolin Protects against Angiotensin II-Induced Cardiac Remodeling.
PLoS One. 2015 Sep 1;10(9):e0137106.
DOI: 10.1371/journal.pone.0137106.
- 7) 中尾倫子、大門雅夫
心不全診療のための心エコー図検査2) 拡張能をいかにとらえるか
診断と治療 (診断と治療社)
2015; 増刊号:77-83.

[学会発表] (計 2 件)

- 1) 中尾倫子、大門雅夫、上原雅恵、縄田寛、廣川愛美、木村公一、川田貴之、小野稔、小室一成
僧帽弁位感染性心内膜炎に対する僧帽弁形成術後に仮性心室瘤を形成した症例
第6回日本心臓弁膜症学会
2015年12月4日
THE GRAND HALL (東京都・品川区)
 - 2) 中尾倫子、大門雅夫、川田貴之、木村公一、宇野漢成、山崎力、竹中克、矢富裕、小室一成
肥満が日本人健常高齢女性の心機能に与える影響
第25回日本心エコー図学会学術集会
2014年4月18日
金沢市アートホール (石川県・金沢市)
- [図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 倫子 (NAKAO, TOMOKO)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30597216

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

Dr. Koby Sheffy

Chief Scientist & CTO Sr. Vice President

Itamar Medical Ltd