

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293198

研究課題名(和文) 気道疾患の肺機能経年変化と全身病態に対する睡眠障害の影響と新治療体系の構築

研究課題名(英文) Developments of new therapies following investigations of the effects of sleep disturbance on secular changes in airway and systemic diseases

研究代表者

陳 和夫 (Chin, Kazuo)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90197640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：約8300名の健診者から、約5,750名(男性約1850名、女性約3900名)において、肺機能、客観的睡眠時間、睡眠呼吸障害(睡眠時無呼吸)の評価可能な同時資料が得られた。これらの資料から睡眠呼吸障害の進展と客観的な睡眠時間の関連が明らかになる基盤資料が得られた。さらに過去のコホート資料から、睡眠時間と逆流性食道炎の関連、膝痛、背部痛と睡眠時間の関連を報告した。「睡眠によって休養が十分にとれていない」原因を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Of 8,294 individuals, we could get data for analysis on several factors simultaneously on almost 5,750 persons. Included were data on pulmonary function, objective sleep duration, and sleep apnea. Now, we have sufficient data to investigate if there is an association between the severity of sleep disordered breathing and objective sleep duration. In addition, we can also investigate associations between sleep disordered breathing or objective sleep duration and lifestyle-related factors. From previous data, we reported the associations between sleep duration and esophagitis or knee or back pain. We also reported the components of non-restorative sleep (NRS) in clinical and lifestyle factors. Factors independently associated with subjective NRS were younger age, use of a hypnotic drug, irregular sleep schedule, short sleep duration, frequent sleepiness, routine stress, no habitual exercise, nocturia symptoms, symptoms of gastroesophageal reflux disease, and depression (all  $P < 0.001$ ).

研究分野：呼吸器内科

キーワード：睡眠呼吸障害 気道疾患 睡眠時無呼吸 睡眠時間 客観的睡眠時間 生活習慣病 経年変化

## 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)(Fukuchi Y et al. *Respirology* 2004)、気管支喘息(bronchial asthma:BA)は頻度が高く、多くの研究がなされてきたが、近年注目を集めるのが睡眠呼吸障害、不眠などの睡眠障害の合併である。COPDに睡眠時無呼吸が合併すると増悪が多く、予後が悪化することが示され(Marin JM et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2010)、欧州からも睡眠障害は、心血管障害合併、予後悪化をもたらし、the forgotten dimension と強調されている(Agusti A et al. *Eur Respir Rev* 2011, McNicholas WT et al. *Eur Respir Rev* 2013)。また、Insomnia in Patients with COPD (Budhiraja R, et al. *Sleep* 2012)も報告されている。気管支喘息と睡眠障害の相互関連も注目されている(Koinis-Mitchell D et al. *J Allergy Clin Immunol* 2012)。

睡眠障害中、睡眠呼吸障害(respiratory disturbance:R)は低酸素血症(hypoxemia:H)を伴い、その頻度は数割程度と高いが、睡眠時間(duration:D)、睡眠分断・不眠(fragmentation:F, Insomnia:I)なども呼吸障害と同様に病態や予後に影響を与える事が他の生活習慣病で報告されているが、COPD, BA 領域での報告は少なく、しかもその資料は患者の自己申告によることが多く、客観性に乏しいことが問題になる。さらに客観的身体活動を加えた評価は皆無である。

携帯型加速度計(Actigraph®:AG)は腕時計のように連続装着でき、睡眠日誌などの併用により睡眠開始、終了、睡眠分断、身体活動度などが客観的に測定可能である(Martin JL et al. *Chest* 2011, Morgenthaler T, et al. *Sleep* 2007)。申請者は、近年、Actigraph と共に酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)を同時測定し、新知見を報告してきた。男子約 300 名において睡眠時無呼吸の頻度(*Sleep* 2008)、睡眠時無呼吸、メタボリックシンドローム患者の睡眠時間(*Sleep* 2010)の他、高血圧症(*J Sleep Res* 2011)、糖尿病(*J Sleep Res* 2012)、中性脂肪、コレステロール(*Chest* 2013)と睡眠時無呼吸、睡眠時間の関連を報告した。さらに、COPD 患者は軽症で自覚症状が無くても睡眠分断が多く、睡眠効率が低下していたが、睡眠呼吸障害にて補正すると有意差は消失した(*Respiration* 2014)。このような背景の元、睡眠障害(R,H,D,F,I)と身体活動全体が、肺機能の経年変化に影響を与え、全身疾患と考えられる気道疾患の骨密度、動脈硬化、うつ傾向などの全身病態にも影響を与えることと仮説するようになった。

世界的にも気道疾患と睡眠障害全般(R,H,D,F,I)、身体活動の関連を大規模コホートで客観的な資料に基づいた報告はみら

れない。長浜コホートでは肺機能を含む 1 万人の資料が 5 年前に取られ、本研究施行中に 2 期調査に入っており、被験者の肺機能、骨密度、頸動脈エコー、うつ傾向などを横断的かつ経年的に測定、評価できる環境が整っている。2 期においてすでに睡眠障害(R,H,D,F,I)、身体活動量を 800 人にて収集済みで、今後 2 年間で 9 千名中 4 千名の資料収集を行う予定である。長浜コホートでは 1 万人の遺伝子情報がすでに採取されているので、気道疾患患者の病態の変化が加速する関連遺伝子検索の基盤を作成することが可能である。

## 2. 研究の目的

申請者が独自に考案、実践した方法で睡眠障害(R,H,D,F,I)と身体活動をコホート検診 8000 名で客観的に測定し、5 年前と再検中の肺機能、全身病態(動脈硬化、骨密度、うつ傾向)との関連を横断且つ経年的に評価する。既存の気道疾患治療に加えて各種睡眠障害治療、身体活動度を加えた新治療体系を構築することを本研究の目的とした。さらに肺機能急速低下に関与する新規遺伝子解明の基盤資料の作成も本研究目的である。

## 3. 研究の方法

A.活動度計・SpO<sub>2</sub> モニターによる睡眠障害・身体活動度調査

A-1. 携帯型の活動度計・SpO<sub>2</sub> モニターによる睡眠障害・身体活動度調査

検診同日より携帯型の活動計(アクチグラフ, actigraph®:AG), SpO<sub>2</sub>、家庭血圧測定装置を用いて、睡眠日誌を含めた 1 週間の睡眠時間、朝晩家庭血圧、4 日間の夜間 SpO<sub>2</sub> 測定、5 日間の睡眠中 4 回の血圧(当初 2 日間は夜間 SpO<sub>2</sub> のみの測定)を行う。

B. iPad を使用したうつ傾向を含む詳細な問診、肺機能、骨密度、頸動脈エコーなどの全身検索

B-1 詳細な問診  
長浜コホートでは被験者より iPad にて問診が記録されるシステムがすでに構築されている。うつ傾向は CES-D (center for epidemiologic studies depression scale)で評価している。

B-2 呼吸機能、骨密度、頸部エコー、血清 IgE 測定を含む諸検査

呼吸機能測定は検査困難群(Cooper BG. *Thorax* 2011)を除外して行う。被験者が 1 万人と多いため気管支拡張剤は使用せず、努力性呼出を 3 回以上行う。施行は検査技師と呼吸器内科医 2 名が行い、検査の正確性を期す。骨密度測定は超音波(Quantitative Ultrasound:QUS)法にて行い、動脈硬化の程度は頸部エコーを全例に行い、COPD と喘息の鑑別は、肺機能、服薬を含めた詳細な問診、IgE 値、5 年前測定済みの各種 RAST などを参考にして決定

する。

#### 4. 研究成果

現状までに 8,294 名の健診資料の整理を行い、約 5,800 名(男性約 1850 名、女性約 4000 名)において、肺機能、客観的睡眠時間、睡眠呼吸障害(睡眠時無呼吸)の評価可能な資料が得られた。現状の資料から男女とも睡眠呼吸障害の進展とともに客観的な睡眠時間が有意に短くなることが明らかになった(未発表資料)。長浜コホート I 期の資料から、睡眠時間と逆流性食道炎の関連(Murase K, Chin K, et al. *Sleep* 2014; 37:1809-15)、膝痛、背部痛と睡眠時間の関連を報告した。(Murase K, Chin K et al. *PLoS One*. 2015;10:e0140058)。また、長浜コホート 1 期の資料を用いて、9788 名の健診者に対して、「睡眠によって休養が十分にとれているか」の質問に対して、「休養が十分にとれていない」と答えた方が、若年者(オッズ非: 1.43 倍)、睡眠薬常用者(同 2.04 倍)、不規則睡眠(同 2.02 倍)、短時間睡眠(5 時間未満同 11.7 倍、5-6 時間睡眠同 4.81 倍、6-7 時間睡眠同 2.40 倍)、日常にストレスを感じている(同 4.63 倍)、うつ傾向(同 1.46 倍)という興味深い結果が得られた(Matsumoto T, Chin K et al. *PLoS One*. 2017;12(3):e0171849)。

解析が終わった 2689 人の平均睡眠時間は 6.64 $\pm$ 1.1 時間であり、我々が過去に近畿の大都市部で調査した成人男子の平均睡眠時間 6.00 $\pm$ 0.84 時間に比して有意に短縮していた。中都市長浜市住民の平均睡眠時間 6 時間未満の人は 26%であったが、大都市部では 45%であった。また、睡眠呼吸障害の程度を表す睡眠 1 時間あたりの 3%酸素飽和度低下数は長浜平均 7.5 $\pm$ 6.1 回/時間、大都市部 10.6 $\pm$ 11.4 回/時間であった。睡眠呼吸障害を示す 1 時間 5 回以上は長浜 55%で、大都市 60%であったが、治療を要する 15 回以上は長浜 9.8%、大都市部 22%と大都市部では明らかに重症化している参加者が多かった。

COPD 患者に睡眠呼吸障害(睡眠時無呼吸)を合併すると微小アルブミン尿が増加するが、適正な持続陽圧(CPAP)治療にて改善することを示し、本コホートでの実証も期待された(Matsumoto T, Chin K et al. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:917-25)。また、メタボリックシンドローム患者に重症 OSA を合併すると血管内皮機能がメタボリックシンドローム単独患者より障害されるが、1 日 4 時間以上の CPAP 治療により改善することを示した(Azuma M, Chin K, et al. *Cir J* 2015 ; 25;79:1381-9)。

上記に示したように治療を要すると考えられている睡眠呼吸障害が 1 時間あたり 15 回以上の住民が長浜 9.8%、大都市部 22%と高い頻度に上っている。睡眠呼吸障害中最も高い頻度を占める閉塞性睡眠時無

呼吸の治療の標準は持続陽圧(continuous positive airway pressure:CPAP)であるが、CPAP 治療により患者の基礎代謝量が約 5%低下して、治療後に体重増加方向に向かうことを明らかにして、さらに体重増加群においては患者の食生活に問題があることを解明し、CPAP 治療後も生活指導が重要であることを明らかにした(Tachikawa R, Chin K, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:729-38)。

気道疾患のゲノム (Genome) やトランスクリプトーム (Transcriptome)、プロテオーム (Proteome)、メタボローム (Metabolome) などのオミックス情報を利用した統合的オミックス解析可能な検体処理を行った。

#### 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 15 件)

1. Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda F, Chin K. Combined association of clinical and lifestyle factors with non-restorative sleep: the Nagahama study. *PLoS ONE* 2017; 12:e0171849.
2. Azuma M, Murase K, Tachikawa R, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Relationship between obstructive sleep apnea and endogenous carbon monoxide. *J Appl Physiol (1985)* 2017; 122:104-111.
3. Matsumoto T, Murase K, Tachikawa R, Minami T, Hamada S, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Yanagita M, Mishima M, Chin K. Microalbuminuria in patients with obstructive sleep apnea-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:917-25.
4. Matsumoto T, Harada N, Azuma M, Chihara Y, Murase K, Tachikawa R, Minami T, Hamada S, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Mishima M, Chin K. Plasma incretin levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1378-87.
5. Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K. Changes in energy metabolism after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2016; 194:729-38.
6. Hamada S, Ikezoe K, Hirai T, Oguma T, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Evaluation of bone mineral density by computed tomography in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2016; 12:25-34.
  7. Tachikawa R, Koyasu S, Matsumoto T, Hamada S, Azuma M, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Mishima M, Togashi K, Chin K. Obstructive sleep apnea and abdominal aortic calcification: Is there an association independent of comorbid risk factors? *Atherosclerosis* 2015; 241:6-11.
  8. Murase K, Tabara Y, Ito H, Kobayashi M, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda S, Matsuda F, Chin K. Knee pain and low back pain additively disturb sleep in the general population: a cross-sectional analysis of the Nagahama Study. *PLoS One* 2015; 10:e0140058.
  9. Toyama Y, Tanizawa K, Kubo T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Azuma M, Hamada S, Hitomi T, Handa T, Oga T, Chiba T, Mishima M, Chin K. Impact of obstructive sleep apnea on liver fat accumulation according to sex and visceral obesity. *PLoS One* 2015; 10:e0129513.
  10. Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, Muro S, Yamada R, Setoh K, Kawaguchi T, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Mishima M, Chiba T, Chin K, Matsuda F. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: The Nagahama Study. *Sleep* 2014; 37:1809-1815.
  11. Harada Y, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Yoshimura C, Oga T, Nakamura H, Mishima M, Chin K and Japan respiratory failure group. Obesity hypoventilation syndrome in Japan and independent determinants of arterial carbon dioxide levels. *Respirology* 2014; 19:1233-1240.
  12. Azuma M, Chin K, Yoshimura C, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Oga T, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Associations among chronic obstructive pulmonary disease and sleep disordered breathing in an urban male working population in Japan. *Respiration* 2014; 88:234-243.
  13. Tachikawa R, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Impact of obstructive sleep apnea on abdominal aortic diameters. *Am J Cardiol* 2014; 114:618-623.
  14. Murase K, Hitomi T, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Mishima M, Chin K. The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in obstructive sleep apnea patients. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:375-382.
  15. Harada Y, Oga T, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Differences in Associations between Visceral Fat Accumulation and Obstructive Sleep Apnea by Sex. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:383-391.
- [学会発表] (計 19 件)
1. Chin K. Airway disease and sleep-disorder breathing. The 15<sup>th</sup> annual meeting of Tiwan society of sleep medicine. Kaohsiung, Taiwan, 2017.3.26.
  2. 陳和夫：肥満と呼吸器疾患—睡眠時無呼吸を中心として— 教育講演 1 第 37 回日本肥満学会 東京 2016 年 10 月 7 日
  3. Chin K : Systemic diseases with and without OSA including body weight changes following CPAP treatment. Symposium. 21<sup>st</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Bangkok, Thailand, 2016.12.14.
  4. Chin K : OSA, from endothelial dysfunction to airway obstruction. Workshop 5. 21<sup>st</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Bangkok, Thailand, 2016.12.12.
  5. 陳和夫：OSAS と睡眠時間及び認知機能を含む生活習慣病 シンポジウム 35 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会 東京 2016 年 7 月 8 日
  6. 立川良、陳和夫：閉塞性睡眠時無呼吸と生活習慣病 シンポジウム 26 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会 東京 2016 年 7 月 8 日
  7. 陳和夫：指定難病肺胞低換気症候群の概要と治療 シンポジウム 2 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会 東京 2016 年 7 月 7 日
  8. 立川良、陳和夫：なぜ CPAP をすると体重が増えるのか？ シンポジウム 2 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会 東京 2016 年 7 月 7 日
  9. 陳和夫：睡眠障害における睡眠時無呼

吸と全身疾患 シンポジウム 1 第  
113 回日本内科学会学術講演会 東京  
2016 年 4 月 15 日

10. Chin K. Obesity hypoventilation syndromes in Asians and Western countries. Symposia topics according to days (preliminary). 20th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Kuala Lumpur, Malaysia, 2015.12.4.
11. Chin K. Updates on sleep-related breathing disorders in international classification of sleep disorders 3<sup>rd</sup> edition. 20th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Kuala Lumpur, Malaysia, 2015.12.3.
12. 陳和夫：慢性心不全患者の睡眠呼吸障害に対する陽圧療法 第 63 回日本心臓病学会学術集会 横浜市 2015 年 9 月 19 日
13. 陳和夫：睡眠呼吸障害の病態と呼吸管理 ミート・ザ・エキスパート 2 第 37 回日本呼吸療法医学会学術集会 京都市 2015 年 7 月 18 日
14. Chin K. Recent advances in biology of sleep-related breathing disorders. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2015 年 4 月 17 日
15. Chin K. A different pathophysiology of OSA between men and women. Asian sleep forum. 6<sup>th</sup> World Congress on sleep medicine. Seoul, Korea, 2015.3.22.
16. Chin K. Overview: Sleep-related breathing disorders and their treatment. 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Bali, Indonesia, 2014.11.13.
17. 陳和夫：睡眠呼吸障害の現状と対応 特別講演 第 123 回日本結核病学会東海地方学会・第 105 回日本呼吸器学会東海地方学会・第 8 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会中部支部会 名古屋市 2014 年 6 月 22 日
18. 陳和夫：睡眠医療の新たな展開 教育講演 7 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 大阪市 2014 年 4 月 26 日
19. 陳和夫：睡眠呼吸障害と血管病変の関連と治療 シンポジウム 2 第 111 回日本内科学会講演会 東京 2014 年 4 月 12 日

〔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〕  
ホームページ等なし

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

陳 和夫 (CHIN Kazuo)  
京都大学大学院医学研究科・特定教授  
研究者番号：90197640

##### (2)研究分担者

松田 文彦 (MATSUDA Fumihiko)  
京都大学大学院医学研究科・教授  
研究者番号：50212220

田原 康玄 (TABARA Yasuharu)  
京都大学大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：00268749

若村 智子 (WAKAMURA Tomoko)  
京都大学大学院医学研究科・教授  
研究者番号：40240452

室 繁郎 (MURO Shigeo)  
京都大学大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：60344454

谷澤 公伸 (TANIZAWA Kiminobu)  
京都大学大学院医学研究科・特定助教  
研究者番号：20639140

##### (3)連携研究者

なし

##### (4)研究協力者

なし