

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19257

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸と腎機能障害の進展、循環器疾患発症との関連についての地域コホート研究

研究課題名(英文) Sleep apnea in relation to development of renal dysfunction and cardiovascular disease: Regional cohort study

研究代表者

村木 功 (Muraki, Isao)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70731561

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)：秋田県、茨城県、大阪府の3地域において、睡眠時無呼吸検査を含む住民健診・特定健診や脳卒中・虚血性心疾患の発生調査を行いました。2001～2005年の住民健診で睡眠時無呼吸検査を実施した28～83歳男女を対象として、睡眠時無呼吸が腎機能低下、脳卒中・虚血性心疾患の発症、心不全の発症を増やすか否かを検討したところ、睡眠時無呼吸は慢性腎臓病発症、心房細動発症、血清NT-proBNP値(心不全の予測指標)の上昇、循環器疾患発症と関係がありました。これらの結果から、睡眠時無呼吸への対策が慢性腎臓病、心不全、脳卒中・虚血性心疾患の発症予防のために有効な可能性があると考えられます。

研究成果の概要(英文)：We aimed to examine whether sleep apnea is associated with development of renal dysfunction, stroke, coronary heart disease, and heart failure using the data of health checkup including night pulse-oximetry test as screening for sleep apnea and incidence registry of stroke and coronary heart disease. Among men and women aged 28-83 years having health checkup with night pulse-oximetry test in three areas of Akita, Osaka and Ibaraki from 2001 through 2005, we found significantly or borderline significantly positive association of sleep apnea in relation to development of chronic kidney disease, atrial fibrillation, high serum level of NTproBNP (a predictive biomarker of heart failure), and cardiovascular disease. The current findings suggests that appropriate prevention and treatment strategy for sleep apnea may helpful for the prevention of chronic kidney disease, heart failure, and stroke/coronary heart disease.

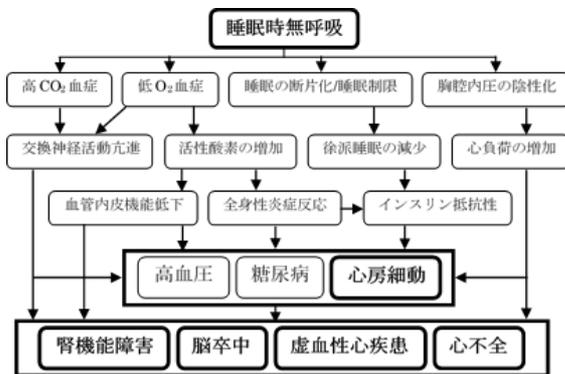
研究分野：公衆衛生学

キーワード：睡眠時無呼吸 慢性腎臓病 心房細動 NTproBNP 脳卒中 虚血性心疾患 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸(以下、睡眠時無呼吸)は、睡眠に伴う気道閉塞とそれに続く短時間覚醒による気道再開通を繰り返す状態であり、活性酸素の増加、交感神経の過活動、胸腔内圧の陰圧化、睡眠の断片化による睡眠制限を引き起こす。これらの病態により、血圧上昇、糖代謝障害、血管内皮機能障害、全身性炎症反応、心負荷増加などを引き起こすことが実験的検討などから明らかになっており、国内外の疫学的検討から、睡眠時無呼吸と高血圧、糖尿病、また、欧米の研究から腎機能障害、脳卒中、冠動脈疾患、心不全の関連が報告され始めている(AHA/ACCF. J Am Coll Cardiol 2008;52:686-717)(図1)

図1. 睡眠時無呼吸による腎機能障害の増悪、循環器疾患の発症へのメカニズム



睡眠時無呼吸と腎機能障害の進展については、カナダ人858人の研究より睡眠時無呼吸が重症になるにつれて、1年当たりで4mL/分/1.73m²以上の腎機能障害の増悪が大きかったことが報告されている。(Ahmed SB et al. PLoS One. 2011;6:e19029.)また、睡眠時無呼吸と循環器疾患発症についての研究結果(全循環器疾患8研究、脳卒中9研究、虚血性心疾患6研究)のメタアナリシスの結果が報告されている。(Dong JY et al. Atherosclerosis 2013;229:489-495)睡眠時無呼吸のない人と比べて、睡眠時無呼吸のある人では、全循環器疾患発症リスクが2.48倍(95%信頼区間:1.98-3.10)高く、脳卒中発症リスクが2.02倍(1.40-2.90)高かった。虚血性心疾患発症リスクは1.37倍(0.95-1.98)高かったが、有意ではなかった。心不全については米国の睡眠に関する大規模コホート研究であるSleep Heart Health Study(参加者数:6441人)から、睡眠時無呼吸がない人に比べて、重症の睡眠時無呼吸がある人で心不全の兆候の一つである心房細動発症リスクが4.02倍(1.03-15.74)高く(Mehra R et al. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:910-6.)男性では心不全発症リスクが1.61倍(0.95-2.71, 傾向p値=0.03)高かった。(Gottlieb DJ et al. Circulation. 2010;122:352-60.)

これらの先行研究からの結果に加え、睡眠時無呼吸の有病率は、日本人男性の3~4割、女性の1~2割と比較的高く(Yamagishi K et al. Eur Respir J 2010;36:379-84, Muraki I et al. Thorax 2010;65:523-7.)特に男性においては睡眠時無呼吸の最大の危険因子である肥満の割合が増加傾向であることから、腎機能障害の増悪や脳卒中・虚血性心疾患・心不全の発症に対する睡眠時無呼吸の影響が日本人において大きくなっていると推察される。しかしながら、睡眠時無呼吸と腎機能障害の増悪や脳卒中・冠動脈疾患・心不全の発症との関連について、日本人一般集団におけるエビデンスはなく、生活習慣病対策を推進するためのエビデンスの構築が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、秋田県、茨城県、大阪府の3地域において実施している睡眠時無呼吸検査を含む住民健診・特定健診、脳卒中・虚血性心疾患の発生調査の結果を用い、睡眠時無呼吸が腎機能低下、脳卒中・虚血性心疾患の発症、心不全の発症との関連について明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

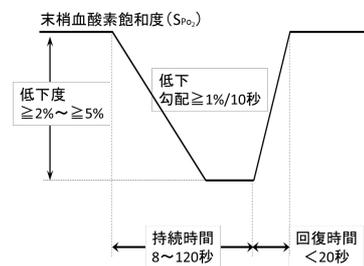
1) 研究対象者

秋田県I町、茨城県C市K地区、大阪府Y市M地区の3地域において、2001~2005年の住民健診で睡眠時無呼吸検査を実施した28~83歳男女の5,374人を対象とした。

2) 睡眠時無呼吸検査

睡眠時無呼吸検査として、パルスオキシメーター(Pulsox-3Si; コニカミノルタ社製)を用いて、3%以上の末梢血酸素飽和度の低下と速やかな回復(間欠的な低酸素状態)の1時間当たりの回数(3% oxygen desaturation index: 3%ODI)を夜間(就寝直前から起床直後)に測定した(図2)。睡眠時無呼吸の有無は、3%ODIが5回/時以上と定義した。

図2. 間欠的な低酸素状態1サイクルの定義



3) 腎機能の評価

住民健診・特定健診において、血清中のクレアチン濃度を酵素法により測定した。年齢、性別、血清クレアチン濃度を用いて、日本人における糸球体ろ過量推算式(日本腎

臓病学会)により推計糸球体ろ過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) を算出した。新規の慢性腎臓病は、eGFR 値が 60 未満または尿蛋白+以上となった状態と定義した。

$$\text{eGFR (ml/分/1.73m}^2\text{)} \\ = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (女性)}$$

4) 心房細動の評価

住民健診・特定健診において、心電図検査 (標準 12 誘導) を実施し、心房細動 (ミネソタコード 8-3-1) の判定を行った。

5) 血清 NTproBNP 濃度の測定

睡眠時無呼吸検査時および 2009~2011 年に住民健診・特定健診受診者の -80 にて凍結保存された残血清を用いて、電気化学発光免疫測定法 (ECLusys NT-proBNP II; Roche Diagnostics K.K.) により血清中の NT-proBNP を測定した。NT-proBNP が 400pg/mL 以上を NT-proBNP 高値と定義した。

6) 脳卒中・虚血性心疾患の発症調査

国保レセプト、死亡小票、世帯アンケートなどの利用可能な情報に基づき、脳卒中または虚血性心疾患の発症が疑われた者について、訪問調査、電話調査、病院調査により発症時の状況を確認し、それぞれ確実例、疑い例の判定を行った。

脳卒中は、片麻痺などの明らかな限局性神経症状 (巣症状) が 24 時間以上持続した状態であり、明らかな他病変が認められないものとした (確実例)。神経症状が明瞭でない者は疑い例として、本研究では発症例に含めなかった。

虚血性心疾患は、心筋梗塞 (確実例・疑い例)、労作性狭心症 (確実例)、1 時間以内の急性死のいずれかと定義した。

7) 統計解析

慢性腎臓病、心房細動の発症について、生存期間はベースライン調査時点からイベント診断健診受診時点、追跡期間中の最終健診受診時点のいずれか早い時点までの期間とした。脳卒中・虚血性心疾患の発症について、生存期間はベースライン調査時点からイベント発症時点、死亡・転出時点、追跡終了時点のいずれか早い時点までの期間とした。睡眠時無呼吸と慢性腎臓病発症、心房細動発症、脳卒中・虚血性心疾患発症との関連は、Cox 比例ハザードモデルを用いて、調整ハザード比を算出することにより、睡眠時無呼吸なしに対する睡眠時無呼吸ありの各リスクの比較・検討を行った。

睡眠時無呼吸と血清 NTproBNP 値の変化との関連は、共分散分析を用いて、調整平均値を算出し、睡眠時無呼吸なしに対する睡眠時無呼吸ありの変化量の差の比較・検討を行った。睡眠時無呼吸と血清 NTproBNP 高値の新

規発生との関連は、ロジスティック回帰分析を用いて、調整オッズ比を算出し、睡眠時無呼吸なしに対する睡眠時無呼吸ありの血清 NTproBNP 高値発生リスクの比較・検討を行った。

4. 研究成果

1) 睡眠時無呼吸と慢性腎臓病発症

ベースライン調査時に血清クレアチニン濃度が欠損値 (355 人)、慢性腎臓病既往者 (834 人)、追跡不能者 (666 人) を除いた 3,519 人を対象に、睡眠時無呼吸と慢性腎臓病発症との関連を検討した。

追跡期間中 (秋田県: 2016 年 6 月まで、大阪府: 2017 年 3 月まで、茨城県: 2015 年 12 月まで) に 627 人が慢性腎臓病を発症した。睡眠時無呼吸の重症度 (3%ODI) が 1 回/時大きくなるにつれて、慢性腎臓病に対する性・年齢調整ハザード比は 1.06 (95%信頼区間: 1.00-1.13) と境界性の関連を認めた。この関連は飲酒習慣、喫煙習慣を考慮すると、1.07 (1.01-1.14) と有意な関連となった。

2) 睡眠時無呼吸と心房細動発症

ベースライン調査時点での心房細動既往者 (49 人)、追跡不能者 (343 人) を除いた 4,982 人を対象に、睡眠時無呼吸と心房細動発症との関連を検討した。

追跡期間中 (秋田県: 2016 年 6 月まで、大阪府: 2017 年 3 月まで、茨城県: 2015 年 12 月まで) に 79 人が慢性腎臓病を発症した。睡眠時無呼吸を有さない者と比べて、睡眠時無呼吸を有する者の心房細動発症に対する性・年齢調整ハザード比は 1.53 (95%信頼区間: 0.97-2.42, p 値=0.07) と境界性の関連であった。この関連は飲酒、喫煙、高血圧、糖尿病を考慮すると、調整ハザード比は 1.49 (0.94-2.36, p 値=0.09) と関連がやや弱くなるものの、境界性の関連は保たれた。

60 歳未満と 60 歳以上で層別化した分析より、飲酒、喫煙、高血圧、糖尿病を考慮したハザード比は、60 歳未満では 2.41 (1.09-5.34, p 値=0.03)、60 歳以上では 1.12 (0.63-1.98, p 値=0.71) と若年でより強い関連を認めた。

3) 睡眠時無呼吸と血清 NTproBNP 変化

睡眠時無呼吸検査時および 2009~2011 年に住民健診・特定健診を受診した者 2,592 人について、血清 NTproBNP 濃度を測定した。

ベースライン調査時点で共変量に欠損値のある者 (4 人)、血清 NTproBNP 濃度 900mg/dl 以上の者 (4 人) を除いた 2,588 人を対象に、睡眠時無呼吸と血清 NTproBNP 値の変化との関連を検討した。性・年齢調整後の NT-proBNP の変化量は、睡眠時無呼吸を有さない者の 21.9 (95%信頼区間: 16.4-27.4) pg/mL に対し、睡眠時無呼吸を有する者で 35.8 (27.1-44.6) pg/mL と NT-proBNP の変化量は有意の大きかった (p=0.009)。飲酒、喫煙、

BMI を調整すると、関連は弱くなり、境界性の関連となった ($p=0.05$)。

さらに、ベースライン調査時点で共変量に欠損値のある者 (4 人)、血清 NTproBNP 高値の者 (20 人) を除いた 2,572 人を対象に、睡眠時無呼吸と血清 NTproBNP 高値の新規発生との関連を検討した。2009~2011 年において、48 人が新規に血清 NTproBNP 高値となった。血清 NT-proBNP 高値出現の性・年齢調整オッズ比は、1.64 (0.91-2.96) と境界性の関連であった ($p=0.10$)。この関連は飲酒、喫煙、BMI を考慮すると、やや弱くなり、有意差を認めなくなった ($p=0.23$)。

4) 睡眠時無呼吸と循環器疾患発症

ベースライン調査時点での循環器疾患既往者 (148 人)、共変量に欠損値を含む者 (14 人) を除いた 5,211 人を対象に、睡眠時無呼吸と循環器疾患発症との関連を検討した。

睡眠時無呼吸の検査時点において、心疾患・脳卒中のない 2016 年末 (茨城県は 2013 年末) まで追跡したところ、脳卒中・虚血性心疾患は 82 件発生した。性・年齢調整循環器疾患発症ハザード比は、3%ODI < 5 と比べ、5 3%ODI < 15 で 1.43 (95% 信頼区間: 0.89-2.31)、3%ODI 15 で 1.66 (0.80-3.43) であった (傾向性 $p=0.11$)。飲酒、喫煙、BMI を考慮すると、この関連は強くなり、有意な関連となった (傾向性 $p=0.04$)。

以上より、睡眠時無呼吸は慢性腎臓病発症、心房細動発症、血清 NT-proBNP 値の上昇、循環器疾患発症と有意に関連した。慢性腎臓病、心不全、脳卒中・虚血性心疾患の発症予防のために睡眠時無呼吸への対策が有効であ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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Isao Muraki, Takeshi Tanigawa, Kazumasa Yamagishi, Mitsumasa Umesawa, Mina Hayama-Terada, Akihiko Kitamura, Tetsuya Ohira, Hironori Imano, Renzhe Cui, Masahiko Kiyama, Hiroyasu Iso.
Associations of Sleep-Disordered Breathing in Relation to Incident Atrial Fibrillation and Change in Serum NT-proBNP Levels Among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) AHA EPI/LIFESTYLE 2018 Scientific Sessions (New Orleans, USA)

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村木 功 (Muraki, Isao)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 70731561

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

磯 博康 (Iso, Hiroyasu)

大阪大学・医学系研究科・教授

谷川 武 (Tanigawa, Takeshi)

順天堂大学・医学研究科・教授

野田 愛 (Noda, Ai)

順天堂大学・医学研究科・准教授

山岸良匡 (Yamagishi, Kazumasa)

筑波大学・医学医療系・准教授

木山昌彦 (Kiyama, Masahiko)

大阪がん循環器病予防センター

・循環器病予防部門・副所長