

平成21年12月25日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19590662  
 研究課題名（和文） 睡眠時無呼吸症候群と代謝性症候群および循環器疾患との関係に関する研究  
 研究課題名（英文） Association of sleep apnea with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in a general population  
 研究代表者  
 小久保 喜弘（KOKUBO YOSHIHIRO）  
 国立循環器病センター・予防検診部・医長  
 研究者番号：20393217

**研究成果の概要：**

都市部一般住民に対してパルスオキシメトリー検査を実施し、無呼吸低呼吸回数を正常群、軽症群、中程度以上群に分類した。軽症群、中程度以上群はそれぞれ男性で42%、22%、女性で25%、5%であった。睡眠時呼吸障害は、血圧上昇、動脈硬化、炎症反応、肥満、メタボリックシンドロームと関連性が認められ、睡眠時呼吸障害を有している者に対して早期発見することが、動脈硬化、高血圧の予防につながりうると考えられた。

**交付額**

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成19年度	2,100,000	630,000	2,730,000
平成20年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

**研究分野：**

科研費の分科・細目：

キーワード：①睡眠呼吸障害、②循環器・高血圧、③代謝症候群 ④血小板凝集能

**1. 研究開始当初の背景**

睡眠時無呼吸症候群は、交通事故、労働災害などを引き起こすだけでなく、早朝高血圧、血小板凝集能等も上昇し、脳梗塞や虚血性心筋梗塞の危険因子であるといわれているが、一般住民を対象とした研究は今まで我が国で非常に少ない。

**2. 研究の目的**

都市部一般住民において睡眠呼吸障害の頻度を明らかにした上で、睡眠呼吸障害と家庭血圧、止血凝固能などの循環器疾患との関連について検討し、睡眠呼吸障害の高リスク者への循環器疾患予防のための具体的な改善方法を提示し、国の政策に貢献できるようにする。そこで、一般住民を対象に、睡眠時

無呼吸症候群のスクリーニング検査を実施し、性年代別の特性を明らかにすること、睡眠時無呼吸症候群と代謝症候群、循環器疾患のサブクリニカル検査（頸部エコー、脈波伝播速度、血小板凝集能など）との関連を明らかにし、その予防法を提示することを目的とする。

**3. 研究の方法**

都市部一般住民を対象にしている吹田研究の対象者に、インフォームドコンセントを行い、同意した受診者に対して、以下の検査項目を行った。

**1) 睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング検査：**本研究同意者に対して、パルスオキシメトリー検査（Pulse Watch PMP-200）を実施

する。一般住民の睡眠時無呼吸症候群の頻度を把握し、生活習慣病との関係を明らかにする。パルスオキシメトリー検査で、3%ODIが5-14を軽症、15-29を中等度、30以上を重症度と定義する。フローセンサー検査で、RDIが5-19を軽症、20-39を中等度、40以上を重症と定義して、パルスオキシメトリー検査と総合的に評価する。

(2) 肥満指数測定：肥満指数には、BMI、ウエストヒップ比、体脂肪率を用いる。臍部の周囲長(ウエスト)と臀部のトップ周囲長(ヒップ)を測定する。体脂肪率は8極誘導インピーダンス法を用いた高精度体成分分析装置(バイオスペース社製 InBody 3.0)を用いて体脂肪量を測定する。

(3) 動脈硬化の評価：

(a) 頸動脈エコー検査：Bifurcation開始前より10mm心臓側の総頸動脈内中膜複合体(IMT)のnear wallとfar wallの両側の平均値をIMT-meanと定義し、観察可能な範囲内での最大IMTをIMT-maxと定義し、IMTが1.1mm以上ある場合をプラーク保有と定義した。狭窄が見られる場合には、横断面図での面積による狭窄率を求める。

(4) バイオマーカー：空腹時採血を実施して、インスリン値からHOMA-IR、BNP、hANP、TNF $\alpha$ 、IL6、微量CRPを測定した。

#### 4. 研究成果

(1) 睡眠時無呼吸症候群に関する生活習慣問診・循環器疾患の危険因子との関係

都市部一般住民3,705名(男性1,661名,女性2,044名,平均年齢67歳 $\pm$ 11歳)を対象に問診票による調査を行った。睡眠があまり規則正しくないは、男性で10.5%、女性で10.6%、不規則であるは男性で3.4%、女性で4.5%であった。寝つきがあまり良くないは、男性で11.4%、女性で17.2%、悪いは男性で2.3%、女性で4.0%であった。いびきをかく頻度は、男性で47.6%、女性で24.8%であった。いびきの音では、呼吸音と同様で男性27.9%、女性43.0%、話声と同様で男性18.9%、女性10.1%、話声以上で男性13.0%、女性3.2%、特に大きい音で男性6.8%、女性2.4%であった。いびきの頻度は、毎日が男性19.1%、女性6.4%、週3,4回が男性7.9%、女性3.7%、週1,2回が男性11.2%、女性3.9%であった。睡眠時に呼吸が止まると言われたことがあるでは、毎日が男性2.6%、女性1.1%、週3,4回が男性2.1%、女性0.2%、週1,2回が男性2.1%、女性0.3%、月2回以下が男性3.8%、女性0.2%であった。作業中居眠りするでは、毎日が男性1.6%、女性1.5%、週3,4回が男性1.9%、女性1.7%、週1,2回が男性3.3%、女性2.1%、月2回以下が男性4.6%、女性3.7%であった。体脂肪率の年齢調整平均値は、毎日呼吸停止すると回答した男性が26.6%、女

性が35.6%、週3,4回と回答した男性24.2%、女性38.8%、週1,2回と回答した男性25.7%、女性30.0%、月2回以下と回答した男性25.1%、女性30.3%、なしと回答した男性23.2%、女性29.7%であった(トレンド $P<0.001$ )。いびきの頻度では、毎日と回答した男性24.2%、女性33.6%、週3,4回と回答した男性24.4%、女性29.9%、週1,2回と回答した男性23.4%、女性32.0%、月2回以下と回答した男性23.7%、女性29.2%、ないと回答した男性22.9%、女性29.4%であった(トレンド $P$ 値:男性0.02、女性0.06)。

(2) 睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング検査

(a) 睡眠時無呼吸症候群の頻度

都市部一般住民を対象にパルスオキシメトリー検査を838名実施し、3%ODIが軽症、中等度、重症の割合は順に男性の40代で32.1%、16.0%、6.5%、50代で47.4%、15.4%、0.5%、60代で40.9%、17.6%、4.6%で、女性の40代で12.7%、3.6%、0%、50代で23.0%、2.5%、0.4%、60代で26.3%、8.6%、0.6%であった。

(b) 睡眠時無呼吸症候群と循環器疾患の危険因子との関係

都市部一般住民を対象にパルスオキシメトリー検査を838名実施し、3%ODIで中等度、重症の場合を睡眠時無呼吸症候群と定義し、循環器疾患危険因子との関係を検討した。性年齢、喫煙飲酒による調整平均値(標準誤差)は、3%ODIが5未満、5-19(軽症)、20以上(中等度以上)の順に、収縮期血圧で116.6(1.1)mmHg, 119.2(1.9)mmHg, 123.4(3.3)mmHg( $P=0.12$ )、拡張期血圧で72.6(0.7)mmHg, 74.6(1.1)mmHg, 76.9(2.1)mmHg( $P=0.08$ )、21.9(0.2)kg/m<sup>2</sup>, 23.6(0.4)kg/m<sup>2</sup>, 26.1(0.7)kg/m<sup>2</sup>( $P<0.0001$ )、腹囲で80.6(0.6)cm, 83.7(1.1)cm, 91.7(1.9)cm( $P<0.0001$ )、空腹時血糖で96.5(1.2)mg/dl, 97.4(2.1)mg/dl, 109.9(3.7)mg/dl( $P=0.003$ )、HbA1cで5.4(0.05)%, 5.5(0.08)%, 5.9(0.15)%( $P=0.04$ )、

(c) 睡眠時無呼吸症候群とメタボリックシンドロームとの関係

当センターで、同意の得られた40-69歳の健診受診者(男性250名、女性356名)を対象とした。パルスオキシメトリー検査(パルスウォッチPMP-200)を自宅で実施してもらい返送後解析し、無呼吸低呼吸回数(イベント/時間、3%ODI)をそれぞれ4つのカテゴリー(正常群:0-4.9、軽症群:5.0-14.9、中程度群:15.0-29.9、重症群:30.0-)に分け、中程度群以上群を睡眠呼吸障害と定義した。メタボリックシンドローム(MetS)の定義は日本

の診断基準を用いた。睡眠呼吸障害の重症度別に年齢調整共分散分析を行った。睡眠呼吸障害の危険度は性年齢、喫煙、飲酒歴の調整ロジスティックモデルを用いて解析した。

【結果】睡眠呼吸障害の頻度は男性 21.1%、女性 6.4%であった。睡眠無呼吸障害の正常群と比し、中等度以上群で、収縮期・拡張期血圧、血糖が男女とも高値であり、赤血球数が女性で高値であった。また、軽症、中等度以上群において、BMI、腹囲が高値であった。「いびきがうるさいといわれた」「非常に大きないびき」「ほぼ毎日のいびき」が男女ともに高頻度であった。MetS と睡眠呼吸障害の危険度は、調整危険度は男性 3.25 倍、女性 5.38 倍であった。MetS の構成要素数と睡眠時無呼吸症候群との関連は、構成要素数 0 を基準に、調整危険度は 1 から 3 と増加するにつれて、1.1 倍、4.0 倍、6.9 倍であった。

#### (d) 睡眠時無呼吸症候群とサブクリニカル研究 (動脈硬化)

都市部一般住民を対象にパルスオキシメトリー検査を 838 名実施し、3%ODI で中等度、重症の場合を睡眠時無呼吸症候群と定義した。頸動脈エコー検査を実施し、両側の Bifurcation 開始前より 10mm 心臓側の総頸動脈内中膜複合体 (IMT) の near wall と far wall の両側の平均値を IMT-mean と定義し、観察可能な範囲内での最大 IMT を IMT-max と定義した。性年齢、喫煙飲酒による調整平均値 (標準誤差) は、3%ODI が 5 未満、5-19 (軽症)、20 以上 (中等度以上) の順に、IMT\_mean で 0.75 (0.01)mm, 0.78 (0.02)mm, 0.77 (0.03)mm (P=0.4), IMT\_max で 1.19 (0.05) mm, 1.31 (0.06) mm, 1.27 (0.11) mm (P=0.2), 分岐部開始前の総頸動脈直径で、5.88 (0.07) mm, 5.95 (0.08) mm, 6.09 (0.13) mm (P=0.2)、内頸動脈直径で、7.33 (0.15) mm, 7.07 (0.18) mm, 7.21 (0.30) mm (P=0.3), がい頸動脈直径で、5.45 (0.11) mm, 5.64 (0.13) mm, 6.70 (0.23) mm (P=0.2) であった。

#### (e) 睡眠時無呼吸症候群とバイオマーカーとの関係

都市部一般住民を対象にパルスオキシメトリー検査を 838 名実施し、3%ODI で中等度、重症の場合を睡眠時無呼吸症候群と定義し、循環器疾患危険因子との関係を検討した。性年齢、喫煙飲酒による調整平均値 (標準誤差) は、3%ODI が 5 未満、5-19 (軽症)、20 以上 (中等度以上) の順に、HOMA-IR で 1.50 (0.07), 1.59 (0.13), 2.70 (0.23) (P<0.0001), hsCRP で 0.12 (0.02) mg/dl, 0.11 (0.04) mg/dl, 0.15 (0.07) mg/dl (P=0.9)、IL6 で 1.98 (0.34)pg/ml, 1.37 (0.57)pg/dl, 5.30 (1.00) pg/dl (P=0.01)、TNF $\alpha$  で 5.8 (0.7) pg/dl, 3.4 (1.2) pg/dl, 3.8 (2.2) pg/dl

(P=0.2)、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) で 24.8 (2.7) pg/dl, 25.1 (4.4) pg/dl, 40.5 (7.8) pg/dl (P=0.04)、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) 12.2 (0.9) pg/dl, 16.1 (1.4) pg/dl, 10.8 (2.5) pg/dl (P=0.05) であった。

#### 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 21 件)

Furukawa Y, Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Kawanishi K, Okayama A, Date C. The Relationship between Waist Circumference and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. Stroke. 2010;41 (in press).

Kokubo Y, Okamura T, Watanabe W, Higashiyama A, Ono Y, Makino H, Miyamoto Y, Furukawa Y, Yoshimasa Y. The Relationships of Oral Glucose Tolerance Test With All-cause Mortality and Cardiovascular Diseases Mortality in a Prospective Urban Japanese Population: The Suita Study. Circulation. 2009;120:S398-S399.

Oguro R, Kamide K, Kokubo Y, Shimaoka I, Congrains A, Ohishi M, Okamura T, Miyata T, Kawano Y, Rakugi H. Association of Carotid Atherosclerosis With Genetic Polymorphisms of Klotho Gene in Patients With Hypertension and in the General Population. Circulation. 2009;120:S620.

Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease--comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study. Circ J. 2009;73:2258-63.

Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. Atherosclerosis. 2009 (in press)

Kokubo Y, Kamide K. High-normal blood pressure and the risk of cardiovascular disease. Circ J. 2009;73:1381-5.

Watanabe M, Okamura T, Kokubo Y, Higashiyama A, Okayama A. Elevated serum creatine kinase predicts first-ever myocardial infarction: a 12-year population-based cohort study in Japan, the Suita study. *Int J Epidemiol*. 2009;38:1571-9.

Miyamoto Y, Morisaki H, Yamanaka I, Kokubo Y, Masuzaki H, Okayama A, Tomoike H, Nakao K, Okamura T, Yoshimasa Y, Morisaki T. Association study of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in urban Japanese cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:132-8.

Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke*. 2009;40:2674-9.

Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiwarra I, Ohmori R, Okada K, Saito I, Konishi M, Nakamura M, Sato S, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, Kario K, Iso H, Ohsuzu F, Tsushima M. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: the Japan NCVC-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis*. 2009;207:272-6.

Hiura Y, Shen CS, Kokubo Y, Okamura T, Morisaki T, Tomoike H, Yoshida T, Sakamoto H, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population: the Suita study. *Circ J*. 2009;73:1119-26.

Saito I, Iso H, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular disease mortality: Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. *Circ J*. 2009;73:878-84.

Hiura Y, Fukushima Y, Yunoo M, Sawamura H, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Goto Y, Nonogi H, Takahashi R, Iwai N. Validation of the association of genetic variants on chromosome 9p21 and 1q41 with myocardial infarction in a Japanese population. *Circ*

*J*. 2008;72:1213-7.

Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: The Suita Study. *Hypertension*. 2008;52:652-9.

Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: The Suita Study. *Hypertens Res*. 2008;31:2027-35.

Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita Study. *Atherosclerosis*. 2009;203:587-92.

Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res*. 2008;31:1069-77.

Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshii M, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y. Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene. *Hypertens Res*. 2008;31:931-40.

メタボリックシンドロームの概要と現状. 小久保喜弘. *生物試料分析*. 2008;31:167-173.

メタボリックシンドローム予防の教材を用いた実践的プログラム. 小久保喜弘. *東京内科医会誌*. 2008;24:30-37.

吹田研究:都市部一般住民を対象とした循環器疾患リスクの解明. 小久保喜弘. *医学のあゆみ*. 2008;224:127-131.

[学会発表] (計 16 件)  
日本人における薬物代謝酵素 CYP2C9 の新規遺伝子多型の機能解析及びロサルタンの血圧降下作用に対する影響. 前川京子, YinTong, 神出計, 斎藤嘉朗, 原川則子, 小久保喜弘, 河野雄平, 峰松一夫, 成富博章, 宮田敏行, 澤田純一. *日本薬学会年会要旨*

集. 2008:128;111.

高血圧への遺伝素因の関与 疫学研究による家族歴から. 小久保喜弘. 血圧. 2009:16;656-660.

都市部一般住民を対象とした空腹時血糖レベル別にみた血圧と循環器疾患発症との関連 吹田研究での 12 年間の追跡から. 小久保喜弘, 岡村智教, 渡邊至, 東山綾, 宮本恵宏, 小野優, 古川曜子, 川西克幸, 岡山明, 吉政康直. 日本循環器病予防学会誌. 2009:44;94.

都市部一般住民における慢性腎疾患と循環器疾患発症との追跡研究 吹田研究. 小久保喜弘, 中村敏子, 榎野久士, 河野雄平. 日本腎臓学会誌. 2009:51;258.

2 型糖尿病患者における血中脳性ナトリウムペプチド(BNP)と糖尿病関連因子の関係. 杉沢貴子, 岸本一郎, 小久保喜弘, 南雲彩子, 榎野久士, 宮本恵宏, 吉政康直. 糖尿病. 2009:52;S251.

都市部一般住民を対象とした血圧カテゴリー別の空腹時血糖と循環器疾患との関係に関する 12 年追跡研究 吹田研究. 小久保喜弘, 岡村智教, 渡邊至, 東山綾, 榎野久士, 宮本恵宏, 神出計, 古川曜子, 川西克幸, 小谷泰, 岡山明, 吉政康直. 糖尿病. 2009:52;S151.

心不全血中 marker に及ぼすインスリン抵抗性と Adipocytokine の影響 吹田研究データの解析. 岸本一郎, 杉沢貴子, 小久保喜弘, 南雲彩子, 榎野久士, 宮本恵宏, 吉政康直. 日本内科学会雑誌. 2009:98;219.

都市部一般住民における血中脳性ナトリウムペプチド(BNP)と肥満指数の関係 吹田研究データの解析. 杉沢貴子, 岸本一郎, 小久保喜弘, 榎野久士, 宮本恵宏, 吉政康直. 日本内科学会雑誌. 2009:98;S123.

都市部一般住民を対象とした睡眠呼吸障害の臨床像に関する断面研究 吹田研究. 小久保喜弘, 岡村智教, 渡邊至, 東山綾, 古川曜子, 川西克幸, 小谷泰, 谷川武. 日本公衆衛生学会総会抄録集. 2008:67;S402.

日本人の血栓症の遺伝的背景に関する調査研究. 宮田敏行, 川崎富夫, 辻肇, 窓岩清治, 坂田洋一, 小嶋哲人, 村田満, 阪田敏幸, 竹下聡, 小久保喜弘, 本田繁則, 小亀浩市, 岡田浩美, 池田康夫. 臨床血液. 2008:49;1208

先天性プロテインCおよびアンチトロンビン欠乏症における動静脈血栓症発症リスクの比較. 阪田敏幸, 岡本章, 小久保喜弘, 塘義明, 竹下聡, 佐野道孝, 荻尾七臣, 宮田

敏行. 日本血栓止血学会誌. 2008:19;691.

一般住民を対象とした ADAMTS13 遺伝子の変異検索. 小亀浩市, 小久保喜弘, 宮田敏行. 日本血栓止血学会誌. 2008:19;671.

先天性アンチトロンビン欠乏症のフェノタイプによる静脈血栓症発症リスクの違い. 阪田敏幸, 岡本章, 小久保喜弘, 塘義明, 竹下聡, 佐野道孝, 宮田敏行. 日本血栓止血学会誌. 2008:19;661.

PTPN1 遺伝子多型は日本人の肥満発症及び減量効果に関連する. 佐藤哲子, 宮本恵宏, 森崎裕子, 山中到, 嶋田清香, 島津章, 小久保喜弘, 岡村智教, 吉政康直, 森崎隆幸. 肥満研究. 2008:14;S180.

2 型糖尿病患者の血中 B 型ナトリウムペプチド(BNP)濃度に及ぼす肥満の影響. 岸本一郎, 杉沢貴子, 小久保喜弘, 南雲彩子, 榎野久士, 宮本恵宏, 吉政康直. 肥満研究. 2008:14;S165.

2 型糖尿病患者の血中脳性ナトリウムペプチド(BNP)に及ぼす体格指数(BMI)と腹部脂肪面積の影響. 杉沢貴子, 岸本一郎, 小久保喜弘, 南雲彩子, 榎野久士, 宮本恵宏, 吉政康直. 糖尿病. 2008:51;S144.

〔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

特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小久保 喜弘 (KOKUBO YOSHIHIRO)

国立循環器病センター・予防検診部・医長  
研究者番号: 20393217

### (2) 研究分担者

特になし

### (3) 連携研究者

特になし