

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590817

研究課題名(和文) 睡眠状況と高感度CRPとの関連の縦断的検討

研究課題名(英文) A longitudinal study on the relation between overall sleep status and subsequent changes in serum high-sensitivity C-reactive protein

研究代表者

中村 幸志 (NAKAMURA, Koshi)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80422898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：炎症(高感度CRP(hsCRP) ≥ 1 mg/L)のない中年勤労者991名を3年間追跡して、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)(一部簡略化)にもとづく睡眠状況とhsCRPとの関係を検討した。不良な睡眠(PSQI総合点 >5.5 点)群でのhsCRPの3年間の増加量は良い睡眠群より大きかった。ベースライン時のhsCRPや他の交絡因子を調整した3年後のhsCRPの幾何平均値はそれぞれ0.275 mg/Lと0.242 mg/Lであった($p=0.04$)。良い睡眠を基準とした不良な睡眠での3年後の炎症惹起の調整オッズ比は2.08(1.29-3.35)であった。不良な睡眠は炎症惹起と関係がある。

研究成果の概要(英文)： We investigated the relation between overall sleep status based on the global score of a partially-modified version of Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and subsequent changes in serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in 991 middle-aged Japanese factory workers without increased and potentially pathogenic levels of inflammation (hsCRP at year 3 ≥ 1.0 mg/L). The subsequent changes in hsCRP after 3 years were greater in subjects with unfavorable sleep habits, defined as a PSQI global score > 5.5 points, compared with those with a normal pattern. The geometric means of hsCRP at year 3 were 0.275 mg/L and 0.242 mg/L, respectively, after adjusting for baseline hsCRP and other potential confounders ($p=0.04$). The multivariate-adjusted odds ratio for developing that inflammation due to unfavorable sleep was 2.08 (1.29-3.35). Unfavorable sleep is associated with activation of low-grade systemic inflammation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：睡眠 炎症 縦断研究

1. 研究開始当初の背景

日本人の主要な死因の一つである虚血性心疾患の主要な危険因子は高血圧、喫煙、脂質異常症などである。近年、人間の生活に不可欠な睡眠の時間が短いことも虚血性心疾患の危険因子である可能性が示唆されている。青壮年者では長時間勤務、精神的ストレスや生活パターンを乱した夜更かしによって睡眠時間が短い者が少なくない。

炎症は動脈硬化の発生と進展の重要な病態であるが、いくつかの先行研究は睡眠時間と炎症マーカーには負の関連があることを観察し、短時間睡眠によって炎症が惹起されることを示唆している。これが、先述の短時間睡眠と虚血性心疾患のリスクの上昇とを結びつける機序の一つであるかもしれない。しかし、その多くは欧米人を対象にした断面的観察研究や小規模な短期間の介入研究によって導かれたものである。一方、睡眠時間と炎症マーカーにはどのような関連もないことや逆に睡眠時間と炎症マーカーには正の関連があることを観察した研究もある。なお、より信頼できるエビデンスを提供しうる大規模な一般集団での縦断研究は少ない。このように、睡眠状況と炎症マーカーとの関連、特に欧米人とは体格や生活習慣が異なる日本人におけるこの関連についてはまだまだ検討の余地があり、精度の高い縦断研究が望まれる。

2. 研究の目的

本研究は人間の生活に不可欠な睡眠と動脈硬化性疾患の発症の重要な病態である炎症との関連を前向きに追跡して検討することを目的とした。

3. 研究の方法

富山県内の某製造業事業所に勤務する約7,300名(男性約4,200名、女性約2,100名)のうち、当該事業所が2009年4-7月に実施した健康診断(健診)を受診し、日本語版ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)(睡眠困難に関する質問については簡略化した)に回答した者は5,445名であった(受診率約75%)。この健診受診集団のうち、35-57歳で高感度C反応性蛋白(hsCRP)の測定のために血清を凍結して保存することに同意した者が本研究の対象集団であった。この対象集団に対してベースライン調査から3年後にあたる2012年にも再びhsCRPを測定した。ベースライン時に睡眠状況の評価が困難な交替勤務者(n=865)、循環器疾患発症リスクが中等度以上である炎症(hsCRP1.0-10.0mg/L)を有した者(n=231)、急性の感染症などによる高度な炎症(hsCRP>10.0mg/L)を有した者(n=76)、循環器疾患の既往を有した者(n=9)、解析に必要なデータの欠損またはデータが不適切であった者(n=168)、追跡不能者(n=514)、追跡時に高度な炎症(hsCRP>10.0mg/L)を有した者(n=8)を

除外した後の解析対象者は991名(男性375名、女性616名)であった。

(1)

対象者をPSQIの総合点に基づいて良い睡眠(≤ 5.5 点)と不良な睡眠(> 5.5 点)という2つの群に分け、この2群間でhsCRPの3年間の変化量を比較した。その際、各群の3年追跡後のhsCRP(対数変換後)の平均値を年齢、性、ベースライン時のhsCRP(対数変換後)、Body Mass Index、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、主要栄養素摂取量、閉経状態(女性)、職種、血圧、血清脂質、血糖およびこれらに関する治療の有無、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ、血清クレアチンを共変量に含めた共分散分析にて計算し、最終的には幾何平均値の形で比較した。

(2)

先述の2群間で3年追跡後にhsCRPが1mg/L以上という炎症を惹起するリスクを比較した。良い睡眠群を基準とした不良な睡眠群での炎症惹起のオッズ比を先述の変数を共変量に含むロジスティック回帰モデルで計算した。

(3)

PSQIの7項目の異常の炎症惹起への寄与の程度をみるために、各項目の異常(2点以上)の有無に関して先述の(1)(2)と同様の解析を行った。その際、共分散分析およびロジスティック回帰モデルの共変量には先述の変数に加えて当該項目以外の6項目の異常の有無を含めた。

(4)

対象集団を性別、年齢別、代謝異常の有無によって層別化して、先述の(1)(2)と同様の解析を行った。年齢に関しては35-44歳と45-57歳に分けた。また、代謝異常を高血圧(収縮期血圧 ≥ 140 mmHg、拡張期血圧 ≥ 90 mmHgまたは治療中)、高コレステロール血症(血清non-HDLコレステロール ≥ 170 mg/dLまたは治療中)および糖尿病(HbA1c(NGSP) $\geq 6.5\%$ または治療中)のいずれか1つ以上を有する状態と定義した。先述の各統計モデルを用いて炎症惹起に対する睡眠状況と各特性との交互作用の有無を検討した。

4. 研究成果

本対象集団のベースライン時の年齢の平均値 \pm 標準偏差は44.9 \pm 6.8歳であった。PSQI総合点の平均値 \pm 標準偏差は4.2 \pm 2.0点であり、不良な睡眠の頻度は23.8%であった。PSQIの各項目の平均点は、主観的な睡眠の質は1.2点、入眠時間は0.3点、睡眠時間は1.4点、睡眠効率は0.02点、睡眠困難状況は0.7点、眠剤使用状況は0.06点、日中覚醒困難状況は0.7点であった。各項目の異常(≥ 2 点)の頻度は、主観に不良な睡眠は

26.1%、長い入眠時間は0.6%、短い睡眠時間は49.8%、悪い睡眠効率は0.4%、睡眠困難は19.4%、眠剤使用は1.6%、日中覚醒困難は8.7%であった。ベースライン時のhsCRPの中央値(25パーセンタイル値-75パーセンタイル値)は0.18(0.09-0.35)mg/L、粗幾何平均値は0.178mg/Lであった。

(1)

対象集団の3年追跡後のhsCRPの粗幾何平均値は0.250mg/Lであり、ベースライン時よりも上昇していた。良い睡眠群でのベースライン時と3年追跡後のhsCRPの粗幾何平均値はそれぞれ0.175mg/Lと0.240mg/Lであり、不良な睡眠群ではそれぞれ0.186mg/Lと0.283mg/Lであり、不良な睡眠群でのhsCRPの3年間の増加量は良い睡眠群より大きかった。3年追跡後のhsCRPの多変量調整幾何平均値は良い睡眠群で0.242mg/L、不良な睡眠群で0.275mg/Lであった(p=0.04)

(2)

対象集団の中で3年追跡後に炎症(hsCRP≥1mg/L)を惹起した者が107例みられた。良い睡眠群での炎症発生率は9.1%(69/755)、不良な睡眠群では16.1%(38/236)であった。良い睡眠を基準とした不良な睡眠での炎症惹起の多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は2.08(1.29-3.35)であった。

(3)

解析可能な頻度であったPSQIの各項目の異常の有無別にみた3年追跡後のhsCRPの多変量調整幾何平均値および当該異常なし群を基準とした当該異常あり群での炎症(hsCRP≥1mg/L)惹起の多変量調整オッズ比は図1のとおりであった。主観的に不良な睡眠、短い睡眠時間および睡眠困難は炎症を惹起する傾向であったが、統計学的に有意であった主観的に不良な睡眠のオッズ比は1.96(1.12-3.43)であった。

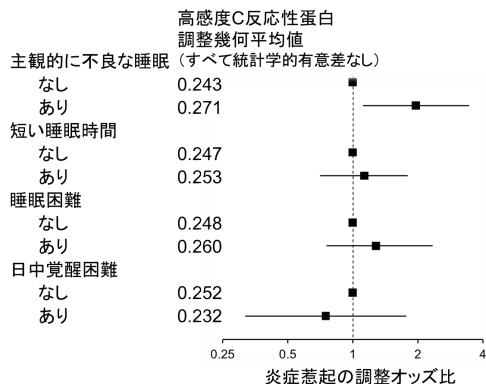


図1. ピッツバーグ睡眠質問票の各項目の異常(≥2点)の有無別にみた3年追跡後の高感度C反応性蛋白の調整幾何平均値および炎症(hsCRP≥1mg/L)惹起の調整オッズ比

(4)

性別、年齢別(35-44歳、45-57歳)代謝異常(高血圧、高コレステロール血症および糖尿病のいずれか一つ以上)の有無別にみた3年追跡後のhsCRPの多変量調整幾何平均値および良い睡眠群を基準とした不良な睡眠群での炎症(hsCRP≥1mg/L)惹起の多変量調整オッズ比は図2のとおりであった。いずれの階層においても不良な睡眠は炎症を惹起する傾向であり、男性を除く全階層で少なくともどちらかの結果は統計学的に有意であった。睡眠状況と各特性の間には炎症惹起に対する交互作用はみられなかった。

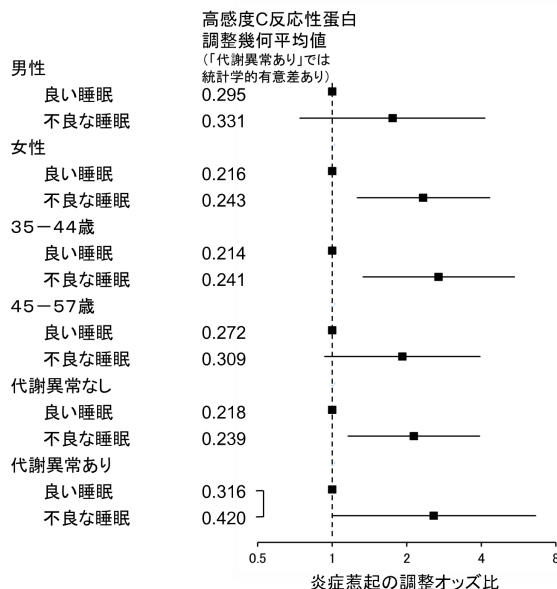


図2. 性、年齢および代謝異常の有無で層別化してピッツバーグ睡眠質問票の不良な睡眠(>5.5点)の有無別にみた3年追跡後の高感度C反応性蛋白の調整幾何平均値および炎症(hsCRP≥1mg/L)惹起の調整オッズ比

《研究全体のまとめ》

本研究は一般集団を対象にして高い妥当性を有して疫学研究で汎用されているPSQIで睡眠状況を評価し、前向きに追跡して代表的な炎症マーカーであるhsCRPの変化量などをアウトカムとして睡眠状況と炎症との関連を検討し、さらにデータ解析時に交絡因子をできる限り調整したという点が特徴である。このような利点を有する本研究の結果は不良な睡眠が炎症を惹起することを強く示唆するものであった。

国際的にみても数少ない先行縦断研究の一つは英国の一般集団(中年労働者集団)を対象にしたもので、睡眠時間とhsCRPの間に有意な負の関連(年齢、性、職種を調整)がみられたが、さらなる交絡因子の調整でこの有意性が消失した。米国の冠動脈疾患既往集団を対象にした先行縦断研究では、本研究と同様に主観的な睡眠の質とhsCRPの間に有意な負の関連がみられた。しかし、これらの先行研究ではPSQIの総合点に基づいた総合的な睡眠状況と炎症との関連は検討されていない。本研究は初めて一般集団において総合的な睡眠状況と炎症の間に負の関連が

あることを観察したものである。そして、この結果は短時間睡眠と虚血性心疾患のリスクの上昇とを結びつける機序の一つは炎症であるという仮説を支持するものである。データ解析において結果に影響を及ぼす可能性のある交絡因子をできる限り考慮したが、その他にも炎症を惹起あるいは軽減する健康状況や服薬状況はあるので結果の解釈には注意を要する。

本研究によって、総合的に評価した不良な睡眠は炎症を惹起し、動脈硬化性疾患の発症につながる可能性が示唆された。動脈硬化性疾患の包括的な予防戦略において総合的な睡眠状況の評価や不良な睡眠を訴える者におけるその原因の探索が必要かもしれない。

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1件)

Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Nagasawa SY, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Nakagawa H. Overall sleep status and high sensitivity C-reactive protein: a prospective study in Japanese factory workers. *Journal of Sleep Research* (in press) 査読有

[学会発表](計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

中村 幸志 (NAKAMURA, Koshi)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80422898

(2)研究分担者

中川 秀昭 (NAKAGAWA, Hideaki)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：00097437

(3)連携研究者

森河 裕子 (MORIKAWA, Yuko)

金沢医科大学・看護学部・教授

研究者番号：20210156

櫻井 勝 (SAKURAI, Masaru)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90397216