

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460768

研究課題名(和文) 睡眠呼吸障害が肝疾患患者の予後に及ぼす影響に関する多施設共同疫学研究

研究課題名(英文) The association between sleep-disordered breathing and prognosis among patients with liver diseases:

研究代表者

古川 慎哉 (Furukawa, Shinya)

愛媛大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：60444733

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌例の85例(男性69例、女性17例、53歳から83歳)に本研究の同意を取得した。自記式質問調査票を用いて、睡眠に関する質問(ピッツバーグ質問調査票、エプワース質問調査票、夜間の排尿回数)に加えて、飲酒歴、喫煙歴、早食いなどの食習慣、運動習慣に関する調査を行った。睡眠呼吸障害についてはパルスオキシメーターを用いて評価を行った。肝細胞癌についての病状に関する調査も行った。今後、本研究に関するデータの解析予定である。

研究成果の概要(英文)：85 patients with hepatocellular cancer were enrolled in this study (69 male patients, 53 -83 years). A self-administered questionnaire was used to assess Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale, nocturia, drinking habits, smoking habits, eating habits, and exercise habits. The stage of hepatocellular cancer, and liver function was collected based on medical record.

The assessment of sleep-disordered breathing (SDB): A pulse oximeter (PULSOX 3Si; Minolta Co., Osaka, Japan) was attached to the left wrist. The severity of sleep breathing disorder was defined by the 3% oxygen desaturation index level: normal, less than five events per hour; SDB, 5 or more; events per hour; moderate to severe SDB 15 or more; events per hour. We would estimate the association between the severity of SDB and prognosis of hepatocellular cancer after data cleaning.

研究分野：疫学

キーワード：肝疾患 睡眠呼吸障害

1 研究開始当初の背景

学術的背景

1)日本人における肝疾患対策の重要性と日本人の肝疾患の推移

平成 20 年の人口動態統計による日本人の死因のなかで、肝疾患は 16,229 名、さらに悪性新生物のなかでは慢性肝炎および肝硬変を基盤として高頻度に発生する肝臓の悪性新生物によるものは、33,660 名(男性 22,329 名、女性 11,331 名)とされている。肝疾患と肝の悪性新生物を加える 49,889 名となり、悪性新生物(342,849 名)、心疾患(181,882 名)、脳血管障害(126,944 名)、肺炎(115,240 名)に次ぐ死亡数となる。肝の代表的な悪性新生物である肝細胞癌の原因の多くは C 型肝炎ウイルスで、肝炎ウイルスをターゲットとした肝炎、肝硬変対策が既に国を挙げて行われている。近年、肝炎ウイルスに加えて肥満や生活習慣病に関連した肝疾患が増加しつつある。日本肝臓学会の会員による 2008 年の肝硬変成因別調査によると、原因不明の肝硬変の頻度の増加している。原因不明の肝硬変は、主として非 B 非 C 非アルコールの肝硬変で、他の肝硬変と比較して BMI が高く(BMI 27.6)、高血圧の有病率は 50.2%、糖尿病の有病率は 66.6%が高いことから、肥満を基盤とした生活習慣病との関連性が疑われている。肥満度が高い欧米での肝硬変の成因別での調査では同様な非ウイルス非アルコール性の肝硬変が約半数を占めて、食生活の欧米化が進み肥満度が高い沖縄県では原因不明の肝硬変の割合も 10%以上で、日本の他の地域よりも高率である。我が国の人間ドックの調査でも肝機能異常が異常項目としてもっとも頻度が高く、増加傾向にある。肥満に伴う NAFLD(Non-alcoholic fatty liver disease)が肝機能異常の原因とされている。

2)肝細胞癌の予後と肥満との関連性

厚生労働省研究班による「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究(主任研究者 津金昌一郎)において肥満は肝細胞癌の危険因子であることが明らかとなった。デンマークで行われた研究では非肥満者に比して危険度が 1.9 倍、アメリカで行われた前向き研究では肥満者(BMI>35kg/m²)における肝細胞癌死亡リスクは男性 4.52 倍、女性 1.68 倍であった。本邦においても非代償性肝硬変患者を対象にした分岐鎖アミノ酸製剤の予後改善を end-point とした研究におけるサブグループ解析で BMI 25kg/m²以上の患者に肝発癌が多くみられた。申請者である愛媛大学で実施中の肝疾患コホート研究のデータにおいても、肝硬変患者においても肥満度で検討したところ BMI が 25 以上の患者は約 1/4 存在し、1,000 日追跡の肝癌の発症は、BMI 25 未満では 12.8%に対し BMI 25 以上では 27.3%と 2 倍以上有意に高率である。我が国においては NAFLD からの年率発癌率は 0~0.5%、NASH(non-alcoholic steatohepatitis)からの年率発癌率は 0~2.8%と報告されているが、上述のように成人人口の NAFLD 有病率は高く、増加傾向にあることから、肥満に関連する肝細胞がんの増加が懸念にされる。以上のより肝細胞癌に肥満が関与し、今後さらに重要度が高くなることが予測される。

3)日本人における SDB と臓器障害

SDB は肥満度に強く影響を受ける。日本人は欧米と比較して軽度の肥満であっても睡眠呼吸障害が出現する骨格や顔貌の特徴を有しているため、肥満度が軽度の日本人においても一般住民、糖尿病患者で SDB はまれな疾患ではない。SDB は高血圧、心房細動、糖尿病発症、糖尿病性腎症との関連性を明らかとなっており、主として生活習慣病との関連性に着目して疫学研究がなされ

てきた。我が国の糖尿病患者 18,385 名の死亡頻度では最も多いものは肝疾患であることや申請者らは現在実施中の前向きコホート研究で SDB 合併例に肝障害、肝硬変を高率に合併していることから SDB と肝疾患との関連性を明らかにする疫学研究を発想するに至った。

4) SDB と肝疾患 (特に肝細胞がん) との関連性を示唆する臨床症状や分子メカニズム

臨床症状: 肝硬変では ALT や AST の上昇とは別に、日中の眠気 (睡眠覚醒リズムの逆転) などが高頻度に見られるが、睡眠時無呼吸症候群による眠気や倦怠感とも類似している。原発性胆汁性肝疾患の全身倦怠感 BMI に関連することが報告されている。また、一方でわずかな浮腫は SDB を起こすことも報告されている。肝硬変でアルブミンの合成能が低下し、全身の浮腫がおり、SDB を起こしうる可能性もある。

分子メカニズム:

HIF(Hypoxia-inducible factor) は血管新生、炎症、代謝に関与し、臓器障害に関連することが明らかとなり、肝疾患モデルマウスでは肝臓の fibrosis、肝再生、発ガンとの関連性が解明されている。ヒトにおいては HBV 関連の肝細胞がんで高レベルの HIF が発現し、転移や予後との関連性があること (Dig Dis Sci 2008) HIF がヒトの肝細胞がんの独立した予後予想因子 (BMC Cancer 2009) である。また、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) は発癌や転移に関連し、ヒトの肝細胞がんへの動注化学療法の無再発期間の独立したマーカーである。VEGF に対する分子標的薬 (ソラフェニブ) は肝臓がんや腎がんの治療薬をしてすでに臨床で広く使用されている。SDB モデルマウスでは HIF および VEGF が上昇し、ヒトにおいても SDB では HIF や VEGF が上昇し、CPAP 治療で低下することが報告されている。肝臓は酸素

消費量が最も多く、虚血におちいると、ショック肝となり重篤な肝障害をおこす。SDB による夜間の動脈血の酸素飽和度の急激な変動は肝へ大きな影響を及ぼすことが考えられる。以上のことから肝疾患の臨床症状や分子メカニズムの面からも肝細胞がんに対して SDB が悪影響を及ぼしている可能性を考え、本研究の発想を得た。

2 . 研究の目的

肝臓疾患患者を対象として睡眠呼吸障害 (Sleep Disordered Breathing: SDB) のスクリーニングを実施し、肝機能、肝予備能、肝硬変、肝細胞がん、がんの治療効果との関連性について調査解析を行う。特に SDB と肝細胞がんとの関連性について重点的に調査し、SDB と発癌との関連性についての探索的な研究を行う。

3 . 研究の方法

愛媛県内の主要基幹病院において肝疾患患者を対象として調査を実施する。一般身体測定、生活習慣の調査、生化学的検査 (肝機能検査、肝予備能、腫瘍マーカー、線維化マーカー、HIF を含む) 各種ウイルスマーカー、心電図などの生理学的検査ならびに糖尿病、脳卒中、虚血性心疾患の合併の有無を調査する。主観的な眠気、ベルリン睡眠質問表、ピッツバーグ睡眠質問表、SF-36、肝疾患特異的 QOL 調査票、潜在的な肝性脳症 (NP-test) の有無について評価する。SDB についてのスクリーニングはパルスオキシメタリ法およびフローセンサ法の両方でスクリーニングを行う。本研究に参加していただいた治療中の肝細胞がんの患者においては、肝細胞がん再発をアウトカムとした縦断的研究を 3 年間行う。

4 . 研究成果

肝細胞癌例の 85 例 (男性 69 例 女性 17 例 53 歳から 83 歳) に本研究の同意を取

得した。自記式質問調査票を用いて、睡眠に関する質問（ピッツバーグ質問調査票、エプワース質問調査票、夜間の排尿回数）に加えて、飲酒歴、喫煙歴、早食いなどの食習慣、運動習慣に関する調査を行った。睡眠呼吸障害についてはパルスオキシメーターを用いて評価を行った。肝細胞癌進行度に関する調査も行った。現在、データのクリーニングを実施しており、終了直後から直ちに解析予定としている。

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 19 件)

1. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Furukawa S, Arakawa M. Manganese intake is inversely associated with depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. Journal of affective Disorders. (査読あり) 2017 (In Press).
2. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Kanzaki S, Maruyama K, Ueda T, Tanaka K, Senba H, Torisu M, Minami H, Onji M, Tanigawa T, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y. Nocturia and prevalence of depressive symptoms in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. Can J Diabetes (査読あり) (In Press).
3. Minami H, Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Kanzaki S, Maruyama K, Ueda T, Tanaka K, Senba H, Torisu M, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y Physical activity

and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. J Diabetes Investig (査読あり) (In press)

4. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Kanzaki S, Maruyama K, Ueda T, Tanaka K, Senba H, Torisu M, Minami H, Onji M, Tanigawa T, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y. Obesity and prevalence of nocturia in Japanese elder patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. Geriatrics and Gerontology International 2017 (査読あり) (In Press).
5. Tomooka T, Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Furukawa S, Tanigawa T, Iso H. Yellow tongue coating is associated with diabetes mellitus among Japanese non-smoking men and women: The Toon Health Study. Journal of Epidemiology 2017 (査読あり) (In Press).
6. Ohno Y, Koizumi M, Nakayama H, Watanabe T, Hirooka M, Tokumoto Y, Kuroda T, Abe M, Fukuda S, Higashiyama S, Kumagi T, Hiasa Y. Downregulation of ANP32B exerts anti-apoptotic effects in hepatocellular carcinoma. PLoS One. (査読あり) 2017; 12: e0177343.
7. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Itobayashi E, Nouse K, Kariyama K, Ishikawa T, Hirooka M, Hiasa Y. Role of hepatic resection in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter study from Japan. Cancer Sci. (査読あり) 2017 (In Press)

8. Hirooka M, Koizumi Y, Imai Y, Nakamura Y, Yukimoto A, Watanabe T, Yoshida O, Tokumoto Y, Abe M, Hiasa Y. Clinical utility of multipolar ablation with a three-dimensional simulator system for patients with liver cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* (査読あり) 2017 (In Press)
9. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Kanzaki S, Maruyama K, Ueda T, Tanaka K, Senba H, Torisu M, Minami H, Onji M, Tanigawa T, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y. Self-reported sitting time and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. *J Diabetes complications.* (査読あり) 2017; 31: 53-7.
10. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Maruyama K Tanaka K, Ueda T, Senba H, Todo Y, Torisu M, Minami H, Onji M, Tanigawa T, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y. Smoking and prevalence of nocturia in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a post-hoc analysis of The Dogo Study. *Neurourol Urodyn.* (査読あり) 2016 (in Press).
11. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sakaki S, Furukawa S, Arakawa M. Milk intake during pregnancy is inversely associated with the risk of postpartum depressive symptoms in Japan: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Nutrition Research.* (査読あり) 2016; 36: 907-13.
12. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Maruyama K, Ueda T, Tanaka K, Senba H, Todo Y, Torisu M, Minami H, Onji M, Tanigawa T, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y. Alcohol consumption and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: baselined data from The Dogo Study. *Alcohol* (査読あり) 2016; 55: 17-22.
13. Matsuura B, Miyake T, Yamamoto S, Furukawa S, Hiasa Y. Usefulness of Beta-cryptoxanthin for nonalcoholic fatty liver diseases. *J Food Nutr Disor* (査読あり) 2016; 5: 3.
14. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Kanzaki S, Maruyama K, Ueda T, Tanaka K, Senba H, Torisu M, Minami H, Onji M, Tanigawa T, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y. Macrovascular complications and prevalence of urgency incontinence in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. *Internal Medicine* (査読あり) 2016 (In Press).
15. Ikeda Y, Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Senba H, Yamamoto Y, Arimitsu E, Yagi S, Utsunomiya H, Tanaka K, Takeshita E, Matsuura B, Miyake Y, Hiasa Y. Age and prevalence of esophageal reflux disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. *Dig Dis Sci.* (査読あり) 2016; 61: 3530-36.
16. Kinoshita T, Matsumoto A, Yoshino K, Furukawa S. The Effects of Licorice Flavonoid Oil on Increasing Muscle Mass: A Randomized,

Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Sci Food
Agric (査読あり) 2016 (In press)

17. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H,
Miyake T, Yamamoto S, Maruyama K, Ueda T,
Senba H, Todo Y, Torisu M, Minami H, Onji M,
Tanigawa T, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y.
Diabetic peripheral neuropathy and prevalence of
erectile dysfunction in Japanese patients aged less
than 65 years with type 2 diabetes mellitus: The
Dogo Study. Int J Impot Res (査読あり) 2016
(In press).

18. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S,
Furukawa S, Arakawa M. Soy isoflavone intake and
prevalence of depressive symptoms during
pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu
Okinawa Maternal and Child Health Study.
European journal of Nutrition. (査読あり) 2016 (In
press).

19. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H,
Miyake T, Yamamoto S, Maruyama K, Ueda T,
Senba H, Torisu M, Minami H, Onji M, Tanigawa T,
Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y. Depressive
symptoms and prevalence of erectile dysfunction in
Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The
Dogo Study. Int J Impot Res (査読あり) 2016 (In
press).

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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
<http://www.m.ehime-u.ac.jp/school/publihealth/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古川 慎哉 (Furukawa, Shinya)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60444733

(2) 研究分担者

廣岡 昌史 (Hirooka, Masashi)
愛媛大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：30432785

日浅 陽一 (Hiasa, Yoichi)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：70314961

谷川 武 (Tanigawa, Takeshi)
順天堂大学・医学研究科・教授
研究者番号：80227214

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()