

令和2年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
「健康づくりのための睡眠指針2014」のブラッシュアップ・アップデートを目指した「睡眠の質」の  
評価及び向上手法確立のための研究（19FA1009）  
分担研究報告書

## 既存コホートデータを用いた睡眠脳波と「睡眠の質」指標の関連解析

研究分担者	角谷 寛	滋賀医科大学睡眠行動医学講座 教授
	鈴木正泰	日本大学医学部精神医学系精神医学分野 教授
研究協力者	吉池卓也	国立精神・神経医療研究センター睡眠・覚醒障害研究部 室長
	有竹清夏	埼玉県立大学保健医療福祉学部健康開発学科 准教授
	斎藤かおり	日本大学医学部精神医学系精神医学分野 助手
	内海智博	東京慈恵会医科大学精神医学講座 大学院生
	吉村道孝	愛知東邦大学人間健康学部 准教授

### 研究要旨

大規模な国内コホート研究（NinJaSleep Study）のデータ収集を進めるとともに、国内の既存コホートデータ（京都 Study、滋賀医大睡眠障害疾患コホート）を用いて、「睡眠の質」に関連する解析を行った。また、不眠と睡眠時間について30万人規模の大規模な調査を行った。

これに加え、国外の既存コホートデータ（SHSS、MrOS、HSLS/SOL）を用いて、生活習慣病の新規発症および総死亡のリスク要因となる主観的・客観的睡眠指標の探索を行なった。客観的睡眠時間長および床上時間長、そして主観的睡眠の質（睡眠による休養感）指標が、寿命延伸寄与因子であることを同定した。勤労世代（ $\leq 64$ 歳）においては睡眠不足（客観的睡眠時間の短縮）および睡眠による休養感の欠如、高齢世代（ $65 \leq$ 歳）においては床上時間の過剰（睡眠時間長と睡眠休養感のミスマッチ）および睡眠充足の誤解（主観・客観睡眠長比の拡大）が寿命短縮に影響することが示唆された。

### A. 研究目的

本年度、データ解析チームでは、大規模な国内コホート研究（NinJaSleep Study）のデータ収集を進めるとともに、国内既存コホートデータ（京都 Study、滋賀医大睡眠障害疾患コホート）を用いて、「睡眠の質」に関連する解析を行った。

また、睡眠時間の短さと不眠の双方があると糖尿病や高血圧のリスクが高いことが知られているため、睡眠時間と不眠について大規模な調査（NHK d ボタン研究）を行った。

加えて、国外の大規模コホートデータ（SHSS、MrOS、HSLS/SOL）を利用し、生活習慣病の新規発症および総死亡のリスク要因となる主観的・客観的睡眠指標の探索を行なった。

### B/C/D. 方法/結果/考察

#### 1) 国内コホートデータ

##### 1-1) NinJaSleep Study

Night in Japan Home Sleep Monitoring Study（NinJaSleep Study）は、滋賀県甲賀市の企業職員を対象とした大規模コホート研究である。

不眠について、国内外で頻用される質問票にアテネ不眠尺度（AIS: Athens Insomnia Scale）および不眠重症度質問票（ISI: Insomnia Severity Index）があるが、その双方を直接比較されることは少ない。そこで、NinJaSleep Studyにおいて、同時にAISとISIを同じ対象者に行い、直接比較を行った（文献3）。

2119名の職員のうち62名は休職していたため除外した2057名を対象者とした。2017年9月6日—9月15日の間に1685名（回答率81.9%）が回答し、そのうちAISとISIの双方を完答した1666

名（男性649名、女性1017名、45.33±12.20歳）について解析した。抑うつ、眠気、QOL についてはそれぞれ PHQ-9（Patient Health Questionnaire-9）、エプワース眠気尺度（J-ESS）、SF-8（SF8 Health Survey）を用いた。SF-8では身体的サマリースコア（PCS）および精神的サマリースコア（MCS）を算出した。

Table 対象者.

	平均	SD
年齢	45.33	12.2
性別	男性: 女性: 39% 61%	
BMI	22.55	3.79
不眠重症度尺度 (ISI)	7.00	4.39
アテネ不眠尺度 (AIS)	5.02	3.60
エプワース眠気尺度 (J-ESS)	7.84	4.55
抑うつ (PHQ-9)	4.67	4.55
身体的サマリースコア (PCS)	47.72	7.19
精神的サマリースコア (MCS)	47.36	7.48

ISIでは0-7点：不眠無し、8-14点：閾値以下（軽症）不眠、15-21点：中等度不眠、22-28点：重症不眠と判定されるが、AISでは重症度についての基準がなかった。そこで、ISIの基準を参照し、軽症と中等症、中等症と重症の不眠を弁別できるAIS得点をROC解析によって求めたところ、AIS得点の0-5：不眠無し、6-9：軽症不眠、10-15：中等症不眠、16-24：重症不眠とするのが妥当であることが判明した。

### 1-2) 京都 Study

京都 Studyの参加者は2004年から2005年に製薬卸の男性職員を対象として実施した睡眠と健康についての横断調査である。324名の参加者のうち、活動量計（Actiwatch AW-Light, Mini-Mitter社製）のデータのある218名について、平日の睡眠負債（WSD: Weekday Sleep Debt, 休日より120分以上短い、平日の睡眠時間）と関連する項目を機械学習（サポートベクターマシン）により解析した（文献12）。その結果、夜型がWSDと関連すること、日中の活動や睡眠がWSDの群では不安定なこと、木曜日の睡眠時間が重要な要素

であることが示された。クリニックは木曜日に休みが多いために、製薬卸業の業務が木曜日には他の平日とは異なることが関連していると考えられた。

### 1-3) 滋賀医大睡眠障害疾患コホート（新型コロナによる外出自粛の不眠や抑うつへの影響について）

新型コロナ感染症により、滋賀県も緊急事態宣言の対象地域となり、2020年4月16日～5月10日には外出自粛を強く要請され、外出の自粛要請が解除されたのは2020年6月1日であった。外出が強く自粛された状態は、不眠、眠気、抑うつに影響している可能性が疑われた。

滋賀医大睡眠外来受診者に対しては、定期的に睡眠時間、眠気（J-ESS）、不眠（AIS）、抑うつ（PHQ-9）の質問票を実施している。さらに、2020年5月には、緊急事態宣言下の外出および人と会う機会についての情報も追加収集した（文献4）。

2019年4～7月（前）、2020年5月（中）、2020年11～1月（後）の3回の質問票の情報があり、その間に睡眠障害の治療方針が変更されていない120名を対象に解析した。対象者は63.1±13.5歳、男性85.0%、92.5%が中等症以上の閉塞性睡眠時無呼吸であった。2020年5月には、38.3%が外出する機会を3割以下に減らし、46.7%が家族以外と会う機会を3割以下に減らしていた。

AIS（4.48±3.88, 4.48±3.53, 4.28±3.65, p=0.307）、PHQ-9（3.78±4.32, 3.51±3.91, 3.38±4.14, p=0.078）は前、中、後で変化しておらず、J-ESS（7.53±4.99, 6.59±4.46, 6.36±4.93, p<0.001）は有意に低下していた。しかし、J-ESSの変化と人と会う機会が減っていることとの関係は認められなかった（p=0.788）。新型コロナによる外出自粛は不眠・抑うつに影響せず、眠気はむしろ改善していた。対象者の多くは中高年の男性であり、若年女性が少ない集団であったことが影響している可能性もある。

### 1-4) 30万人規模の不眠と睡眠時間の調査（NHK dボタン研究）

睡眠時間の短さと不眠の双方があると糖尿病や高血圧のリスクが高いことが知られているため、睡眠時間と不眠について大規模な調査を行った

(文献 11)。

2017年6月18日にNHKスペシャルで睡眠負債について報道されたのに合わせて、インターネット及びテレビリモコンのdボタンを用いた調査を行った。

年齢 (<20, 20-39, 40-64, ≥65歳)、性別、30分刻みの睡眠時間、AISの調査を行った。301,241名が参加し、平均睡眠時間は5.96 ± 1.13時間であった。<20, 20-39, 40-64, ≥65歳は回答者の4.57%、25.8%、60.4%、9.28%を占めていた。65歳以上の高齢回答者の76.4%がリモコンのdボタンを用いて回答しており、若年回答者の59.9-82.7%はスマートフォン、タブレット、PCを用いてインターネットを介して回答していた。短時間睡眠 (<6時間) および不眠 (AIS ≥ 6) の双方が認められたのは男性の26.1%、女性の27.1%であった。ただし、参加者は睡眠負債についての番組の視聴者などであり、睡眠に問題を抱えている人の割合が一般よりも高かった可能性が否定できない。高齢者から大規模な情報を得るためにはテレビ放送及びdボタンの利用は有用な方法と考えられる。

#### 倫理面への配慮

滋賀医科大学倫理委員会に申請し承認された方法に従って行った。

#### [考察]

睡眠の質を解析するための本邦における疫学研究はまだ不足しており、実施していくことが必要と思われる。その際には、対象者の属性についても考慮する必要がある。

#### 2) 国外コホートデータ

National Sleep Research Resources (NSRR)は、1995年以降に米国で実施された大規模な睡眠関連コホート研究のデータをアメリカ国立心肺血液研究所の支援下に集積したデータベースである。この中には、15のコホートデータが収められており、本研究課題の達成に有用と思われる3つの縦断研究データベースについて解析を行った。本データ使用に当たり、研究代表者が本事業主であるBrigham and Women's Hospitalに対し事前に利用申請を行い、研究課題名、研究目的、秘密保持遵守に対する審査を受け、データ無償使用への許

諾を得た。

本研究課題で行ったNSRRデータ解析(SHHS、および後述のMrOS、HCHS/SOL)に当たり、国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会による承認を得た。なお、各コホート研究は書面による説明・同意を参加者より得て実施された。

#### 2-1) SHHS

##### [方法]

Sleep Heart Health Study (SHHS)は、睡眠関連呼吸障害が心血管系疾患に及ぼす影響を明らかにすることを目的に実施された多施設コホート研究である。40~89歳の米国住民6441名を対象とし、睡眠関連呼吸障害と冠動脈心疾患、脳卒中、総死亡のリスクの関連を検討するために、在宅睡眠ポリグラフ(polysomnography: PSG)および質問紙を用い睡眠の客観的・主観的評価を1995-1998年に実施し、2010年まで健康アウトカムを追跡した縦断調査である。

睡眠指針のアップデートに当たり、睡眠健康の重要な規定因子である年齢を適切に考慮する必要がある。睡眠の生理的需要と実際の睡眠機会に年代特有の不一致がみられることは特に重要であろう。中年世代では社会・経済的要請から睡眠機会が睡眠の生理的需要に追いつかず寝不足が生じやすいのに対し、高齢世代では社会・経済的要請の緩和と生理的需要の低下から睡眠機会が過剰となりやすい。我々は、中年世代と高齢世代の間で異なると推測される、客観的に測定される睡眠時間もしくは床上時間が主観的な睡眠の質と関連して及ぼす総死亡リスクへの影響を世代ごとに検討した。

6441名の参加者のうち、PSG、睡眠の質、もしくは死亡データのない者を除外した5535名(40歳以上64歳以下の中年群3013名、65歳以上の高齢群2522名)を解析対象とした。

客観的・量的睡眠指標として、在宅PSGにより測定した総睡眠時間(total sleep time: TST)を、四分位に基づき、中間時間(5時間以上7時間未満)、短時間(5時間未満)、長時間(7時間以上)に分類した。同様に、床上時間(time in bed: TIB)を、中間時間(6時間以上8時間未満)、短時間(6時間未満)、長時間(8時間以上)に分類した。主観的・質的睡眠指標として、5検法によりPSG翌朝に評価した睡眠による休養

感を用い、中央値に基づき、睡眠休養感あり（3点以上）と睡眠休養感なし（3点未満）に分類した。

コックス比例ハザードモデルを用い、TST もしくは TIB の長短、睡眠休養感の有無の総死亡に対する単独効果、および両者の組み合わせによる同時効果を世代ごとに評価した。年齢、性別、人種、body mass index、喫煙、無呼吸低呼吸指数（4%以上の酸素飽和度低下を伴う）、酸素飽和度<80%の睡眠時間%、脳卒中、心筋梗塞、高血圧、糖尿病の既往、身体機能（SF-36 身体機能得点）、抗うつ薬・ベンゾジアゼピン使用、眠気（エプワース眠気尺度得点）、昼寝頻度、不眠症状、睡眠段階 REM%、習慣的睡眠時間の平日と週末の差を共変量とした。

#### [結果]

中年群（男性 47.3%、平均 54.4±6.6 歳）において 12.3 年（中央値）の追跡期間中に 223 名（7.4%）の死亡が確認された。高齢群（男性 47.7%、73.1±5.6 歳）において 11.3 年（中央値）の追跡期間中に 991 名（39.3%）の死亡が確認された。

中年群では中間 TST に比べ短い TST は総死亡リスク増加と関連する一方（調整ハザード比 1.43、95%信頼区間 1.02-1.99）、長い TST は総死亡リスク低下と関連した（調整ハザード比 0.42、95%信頼区間 0.25-0.68）。睡眠休養感を考慮すると、睡眠休養感のある中間 TST に比べ、睡眠休養感のない短い TST は総死亡リスク増加と関連する一方（調整ハザード比 1.66、95%信頼区間 1.05-2.63）、睡眠休養感のある長い TST は総死亡リスク低下と関連した（調整ハザード比 0.45、95%信頼区間 0.24-0.82）。

高齢群では中間 TIB に比べ短い TIB（調整ハザード比 1.22、95%信頼区間 1.01-1.49）、および長い TIB（調整ハザード比 1.17、95%信頼区間 1.01-1.35）はいずれも総死亡リスク増加と関連した。睡眠休養感を考慮すると、睡眠休養感と TIB の不一致はリスク増加と関連した。つまり、睡眠休養感のある中間 TIB に比べ、睡眠休養感のない長い TIB（調整ハザード比 1.52、95%信頼区間 1.19-1.95）、および睡眠休養感のある短い TIB（調整ハザード比 1.28、95%信頼区間 1.01-1.62）はいずれも総死亡リスク増加と関連した。

さらに、終末期に睡眠時間や床上時間が変化することを考慮し、評価後 2 年以内に死亡した参加者を除いた感度分析を行ったところ、中年群における長いもしくは短い TST と総死亡の関連は有意である一方、高齢群における長いもしくは短い TIB と総死亡の関連は有意とはならなかった。他方で、中年群における睡眠休養感のある長い TST と総死亡リスク低下の関連、および高齢群における睡眠休養感のない長い TIB と総死亡リスク増加の関連は、感度分析を経ても残存した。

#### [考察]

睡眠時間、床上時間、および睡眠休養感と総死亡リスクの関係は中年世代と高齢世代の間で異なっていた。中年世代では、7 時間以上の客観的総睡眠時間は総死亡の保護因子であることが示唆された。これは、多くの疫学研究において主観的睡眠時間を用いて見出された長時間睡眠と総死亡リスク増加の関連と相反する結果である。他方で、十分な長さの睡眠時間が総死亡リスクを低下させることは、睡眠恒常性の観点から生理学的原則に見合う合理的な結果と考えられる。睡眠休養感を同時に考慮した場合、休養感のある十分な長さの睡眠時間が総死亡リスク低下と関連した結果はこの見解をさらに支持し、生理的な睡眠充足度を反映する睡眠指標としての、睡眠休養感の公衆衛生的有用性を示唆する。

高齢世代では、客観的に長いもしくは短い臥床時間と総死亡リスク増加の関連の有意性が感度分析後にみられなくなったことから、死期が近いことがこれらの関連に交絡したことが示唆される。他方で、睡眠休養感を同時に考慮すると、客観的に 8 時間以上と長く臥床しているにもかかわらず休養感が乏しい群は高い総死亡リスクを呈し、これは感度分析を経ても残存したことから、死亡プロセスと独立した効果であることが示唆される。本結果は、睡眠に対する生理的需要を超えた過剰な臥床が却って睡眠休養感の低下をもたらすのみならず、睡眠による休養過程を損ない、総死亡リスク増加をもたらすことを示唆する。これは、高齢者において睡眠機会を過度に延長すると、抑うつ、眠気の増加とともに、炎症が促進されること、高齢長時間睡眠者の睡眠機会を制限すると、客観

的な睡眠連続性が高まることを示す生理学的知見によっても支持される。

以上から、中年世代と高齢世代の間で睡眠指針は異なるが、主観的睡眠の質、とりわけ睡眠休養感、いずれの世代でも健康アウトカムを規定する重要な睡眠指標となることが強く示唆される。睡眠が不足しやすい中年世代では、休養感を伴う十分な長さの睡眠時間の確保が理想であり、高齢世代では生理的需要を超えた過度な臥床に留意が必要であり、これらの視点が世代に応じた睡眠指針のアップデートに寄与すると考えられる。

## 2-2) MrOS Sleep Study

### [方法]

The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study は、65 歳以上の米国在住の男性高齢者 5,994 名を対象に行われた骨粗鬆症や骨折に関する多施設観察研究である。その中で MrOS Sleep Study は特に睡眠障害と転倒、骨折、死亡、血管疾患との関連に着目した研究であり、主観的睡眠評価、在宅睡眠ポリグラフ (polysomnography : PSG) および活動量計を用いた客観的睡眠評価を 2 時点 (Visit1:2003-2005 年、Visit2:2009-2012 年) で実施し、健康アウトカムを追跡している縦断調査である。同データベースを用いて、i) 睡眠時間の誤認 (主観-客観の乖離) 睡眠時間評価との関連が指摘されているレム睡眠量の総死亡へのリスク、ii) 主観的睡眠評価指標であるピッツバーグ睡眠質問票 (Pittsburgh Sleep Quality Index : PSQI) における「睡眠の質」下位尺度の他の下位尺度との関連性、その位置づけを検討した。

### 睡眠時間の誤認と総死亡リスクの関連

解析対象は Visit1 で主観的睡眠時間及び客観的睡眠時間の評価を施行した 2634 名 (76.3±5.5 歳) である。主観的睡眠時間には、在宅 PSG 翌朝に評価した主観的睡眠時間もしくは PSQI 評価による過去 1 か月の習慣的睡眠時間を使用した。客観的睡眠時間には、PSG もしくは活動量計による客観的睡眠時間を使用した。睡眠時間の誤認の指標として主観客観比 (主客比=主観的睡眠時間÷客観的睡眠時間) を使用し、レム睡眠指標として在宅 PSG で測定した Stage REM (%) を使用した。主客比及びレム睡眠出現率の各々の総死亡への影響を検討するために、各々の連続値を独立変数と

して Cox 回帰分析を施行した。主客比とレム睡眠の同時効果の検討には、主客比を中央値で高・低の 2 群に、Stage REM (%) を 25th percentile で高・低の 2 群に分け、それぞれを組み合わせた 4 群を独立変数として Cox 回帰分析を施行した。

### [結果]

#### 睡眠時間の誤認と総死亡リスクの関連

10.8±4.2 年の経過中に 1566 人 (59.5%) が死亡した。在宅 PSG 翌朝の主観的睡眠時間と PSG による客観的睡眠時間を用いた主客比での検討では (表 1)、一次元モデルの解析では主客比の延長 (adjusted hazard ratio (AHR): 1.53, p<0.001)、レム出現率の減少 (AHR: 0.97, p<0.001) のいずれも総死亡の危険因子であった。二次元モデル (主客比の中央値 (1.06) で高・低の 2 群分け) では低主客比・高レム群に比べ高主客比・高レム群 (AHR: 1.20, p=0.004)、低主客比・低レム群 (AHR: 1.25, p=0.027)、高主客比・低レム群 (AHR: 1.42, p<0.001) が総死亡危険因子となった。

在宅 PSG 翌朝の主観的睡眠時間と活動量計による客観的睡眠時間を用いた場合、一次元モデルでは主客比の延長 (AHR: 1.30, p=0.005) 及びレム出現率の減少 (AHR: 0.97, p<0.001) のいずれも総死亡の危険因子であった。二次元モデル (主客比の中央値 (0.98) で 2 群分け) では低主客比・高レム群に比べ、低主客比・低レム群 (AHR: 1.26, p=0.015)、高主客比・低レム群 (AHR: 1.40, p=0.001) が総死亡の危険因子となった。PSQI での習慣的睡眠時間と活動量計での客観的睡眠時間を用いた場合、一次元モデルでは主客比の延長は総死亡の危険因子とはならず (AHR: 1.06, p=0.62)、レム出現率の減少 (AHR: 0.97, p<0.001) が総死亡の危険因子であった。二次元モデル (主客比の中央値 (1.08) で 2 群分け) では低主客比・高レム群に比して、低主客比・低レム群 (AHR: 1.43, 95%CI: 1.17-1.74, p<0.001) が総死亡の危険因子となった。

### [考察]

#### 睡眠時間の誤認と総死亡リスクの関連

PSG 翌朝の主観的睡眠時間と PSG での客観的睡眠時間に基づく主客比を独立変数とした場合、高い主客比及び低いレム睡眠出現率は、総死亡リスク増加と関連し、主客比はレム睡眠出現率と独立して総死亡リスクと関連した。以上から、睡眠時

間の誤認は一般高齢男性において公衆衛生的に重要な健康予測指標である可能性が考えられた。レム睡眠出現率の同時測定がリスク層別化に寄与することが示唆された。

PSG 翌朝の主観的睡眠時間と活動量計での客観的睡眠時間に基づく主客比を用いた場合では、総死亡への主客比の単独効果が弱まり高主客比・高レム率群の有意性が消失したものの、高い主客比は総死亡リスク増加と関連し、PSG での客観的睡眠時間評価を活動量計により代替できる可能性が示唆された。習慣的な主観的睡眠時間と活動量計での客観的睡眠時間に基づく主客比では、総死亡への単独効果はなかった。これは習慣的睡眠時間の主観的評価が一夜の PSG や数日間の活動量計による測定で生じうる習慣的睡眠時間との乖離を補いうる一方で、主観的睡眠時間と客観的睡眠時間の測定時期の不一致が主客比指標としての信頼性の低下を招いた可能性が考えられる。今後は活動量計による客観的睡眠時間と同時期に睡眠日誌で主観的睡眠時間を評価し、より簡便かつ信頼性の高い主客比指標の開発を目指す必要がある。

## 2-3) HSHS/SOL

### [方法]

Hispanic Community Health Study / Study of Latinos (HSHS/SOL) は、ヒスパニック・ラテン系米国住民を対象に行われた多施設共同研究である。本コホート研究は、異文化への順応が種々の疾患の罹患や進行にどのような影響を与えているかを検討するとともに、ヒスパニック・ラテン系米国人における疾患危険因子・保護的因子を同定することを主目的に実施された。2008 年から 2011 年にかけて Baseline 調査（対象年齢：18-74 歳）が行われ、16415 人が参加した（Visit1）。Visit1 の対象者の中から一定の条件を満たした 2252 人を対象に 2010 年 10 月から 2013 年 12 月にかけて追跡調査が実施された（Visit2）。

本コホート研究では、生活習慣病の罹患データのほか、主観的・客観的睡眠データを含んでいる。今年度においては、主観的な「睡眠による休養感」が、将来の身体・精神疾患の発症にどのように関連するかについて詳細な検討を行った。

対象疾患は、肥満、脂質異常症、高血圧症、糖尿病、脳血管障害（TIA を含む脳梗塞）、心血管障害、うつ病とした。基準を満たす 1912 人を対

象に「睡眠による休養感」が、Visit1 から Visit2 までの期間（平均 755±148 日）におけるこれらの疾患の新規発症に関連しているかをロジスティック回帰分析にて検討した。

「睡眠」の評価には、Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale (WHIIRS) を用いた。WHIIRS は過去 4 週間の不眠関連症状（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、再入眠困難、睡眠による休養感）を評価する自記式質問票である。

### [結果]

Visit1 において「睡眠による休養感」のない群はある群と比較し、有意に Visit2 における高血圧 (OR: 2.0,  $p<0.01$ ) とうつ病 (OR: 2.5,  $p<0.001$ ) の発症率が高かった。肥満、脂質異常症、糖尿病、脳血管障害、心血管障害については、Visit 1 における「睡眠による休養感」とその後の発症との間に有意な関連はみられなかった。

#### i) 不眠関連症状とうつ病発症との関連

単回帰分析では、全ての不眠関連症状（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、再入眠困難、「睡眠による休養感」のなさ）が 2 年後のうつ病発症の有意な危険因子であった。しかし、社会心理学的要因や他の不眠関連症状で調整した場合は、「睡眠による休養感」のなさのみ (RR: 2.1,  $p<0.01$ ) が有意な予測因子であった（表 2）。

#### ii) 不眠関連症状と高血圧発症との関連

単回帰分析では、中途覚醒、早朝覚醒、再入眠困難、睡眠による休養感が 2 年後の高血圧発症の有意な危険因子であった。しかし、社会心理学的要因や Visit1 における糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、うつ病の有無で調整すると、「睡眠による休養感」のなさのみ (RR: 1.7,  $p=0.02$ ) が有意な予測因子であった（表 3）。

### [考察]

平均約 2 年の観察期間において、「睡眠による休養感」のなさが新規発症の危険因子となったのは、うつ病と高血圧だった。肥満、脂質異常症、糖尿病、脳血管障害、心血管障害とは有意な関連はみられなかった。

不眠関連症状とうつ病新規発症との関連についての検討では、単回帰分析では全ての不眠関

連症状が有意な発症危険因子であった。しかし、これらの不眠関連症状全てを含んだ多変量解析では、「睡眠による休養感」のなさのみが有意な予測因子であった。すなわち、「睡眠による休養感」のなさは、他の不眠関連症状（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、再入眠困難）よりも強い危険因子であった。

高血圧においても、単回帰分析では入眠困難以外の全ての不眠関連症状が発症危険因子であったが、社会心理学的要因と高血圧発症に関連する疾患で調整すると、「睡眠による休養感」のなさのみが有意な予測因子であった。

今回の結果から、不眠症状（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒）よりも「睡眠による休養感」のなさに注目することが、有効なうつ病および高血圧の発症予防対策を講じる上で、重要である可能性が示唆された。

## E. 結論

国内コホートデータを用いた検討では、AIS でも不眠の重症度が示せること、平日の睡眠負債と夜型が関係していること、新型コロナは中年以上の男性の集団では不眠・眠気・抑うつに悪影響を及ぼさなかったこと、日本人の4分の1が不眠に加えて短時間睡眠であることが示された。

国外コホートデータを用いた検討では、客観的睡眠時間長および床上時間長、そして主観的睡眠の質（睡眠による休養感）指標が、寿命延伸寄与因子であることを同定した。勤労世代（ $\leq 64$ 歳）においては睡眠不足（客観的睡眠時間の短縮）および睡眠による休養感の欠如、高齢世代（ $65$ 歳 $\leq$ ）においては床上時間の過剰（睡眠時間長と睡眠休養感のミスマッチ）および睡眠充足の誤解（主観・客観睡眠長比の拡大）が寿命短縮に影響することが示唆された。

今後、客観的な睡眠時間長・床上時間長を簡便かつ正確にモニタリングする技術及びデバイスを確立し、個人や集団の睡眠健康管理法として普及させることにより、国民の健康が大きく増進することが期待される。

## F. 研究発表

1. Ito K, Uetsu M, Kadotani H. Validation of Oximetry for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in a Clinical Setting. *Clocks &*

*Sleep*. 2020;2:364-374.

doi:10.3390/clockssleep2030027

2. Sumi Y, Nakayama C, Kadotani H, Matsuo M, Ozeki Y, Kinoshita T, Goto Y, Kano M, Yamakawa T, Ohira MH, Ogawa K, Fujiwara K. Resting heart rate variability is associated with subsequent orthostatic hypotension: comparison between healthy older people and patients with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:567984. doi:10.3389/fneur.2020.567984
3. Okajima I, Miyamoto T, Ubara A, Omichi C, Matsuda A, Sumi Y, Matsuo M, Kadotani H. Evaluation of severity levels of the Athens Insomnia Scale based on the criterion of Insomnia Severity Index. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8789. Doi:10.3390/ijerph17238789
4. Ubara A, Sumi Y, Ito K, Matsuda A, Matsuo M, Miyamoto T, Kadotani H. Self-isolation due to COVID-19 is linked to small one-year changes in depression, sleepiness, and insomnia: Results from a clinic for sleep disorders in Shiga prefecture, Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23), 8971. DOI: 10.3390/ijerph17238971
5. Kadotani H. Influence of sleep in mother-child pairs from the Japan Environment and Children's Study. *Sleep and Biological Rhythms*. 2019;17(2):159. DOI : 10.1007/s41105-019-00216-1
6. 乳原彩香, 岡島義, 町田奈穂, 角谷寛, 石川信一. 短縮版 Sleep-related Behaviors Questionnaire の作成およびその信頼性と妥当性の検討. *行動医学研究*. 2020;25(2),216-226.
7. Omichi C, Ayani N, Oya N, Matsumoto Y, Tanaka M, Morimoto T, Kadotani H, Narumoto J. Association between discontinuation of benzodiazepine receptor agonists and postoperative delirium among inpatients with liaison intervention: A retrospective cohort study. *Comprehensive Psychiatry*. 2021;104:152216. DOI: 10.1016/j.comppsy.2020.152216
8. Hamilton GS, Gupta R, Vizcarra D, Insalaco G, Escobar F, Kadotani H on behalf of the Guidelines Committee Members and Governing Council of the World Sleep Society. Endorsement of "Clinical Practice Guideline for Diagnostic

- Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline" by the World Sleep Society. *Sleep Medicine*. 2021;79:152-4. [doi.org/10.1016/j.sleep.2020.12.044](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.12.044)
9. Iwasaki A, Nakayama C, Fujiwara K, Sumi Y, Matsuo M, Kano M, Kadotani H. Screening of Sleep Apnea Based on Heart Rate Variability and Long Short-Term Memory. *Sleep and Breathing*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02249-0>
  10. Nishikawa K, Kuriyama K, Yoshiike T, Yoshimura A, Okawa M, Kadotani H, Yamada N. Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Subjective-Objective Sleep Discrepancy in Patients with Primary Insomnia: A Small-Scale Cohort Pilot Study. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2021. doi: 10.1007/s12529-021-09969-x.
  11. Ito K, Kadotani H, Okajima I, Ubara A, Ichikawa M, Omichi C, Miyamoto T, Matsuda A, Sumi Y, Kitagawa H. Large questionnaire survey on sleep duration and insomnia using the TV hybridcast system by Japan Broadcasting Corporation (NHK). *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2691.
  12. Goto Y, Fujiwara K, Sumi Y, Matsuo M, Kano M, Kadotani H. Work Habit-Related Sleep Debt: Insights From Factor Identification Analysis of Actigraphy Data. *Front Public Health*. 2021;9:630640. doi: 10.3389/fpubh.2021.630640.
  13. 中田ゆかり, 柴田英治, 角谷寛. 就寝時の「快眠音」が不眠症疑いの労働者への睡眠潜時に与える影響 厚生指標厚生の指標 (厚生労働統計協会) 2021 in press
  14. Yoshiike T, Kuriyama K, Nakasato Y, Nakamura M: Mutual relationship between somatic anxiety and insomnia in maintaining residual symptoms of depression. *Journal of Behavioral and Cognitive Therapy*. 2020;30:83-93.
  15. Matsui K, Kuriyama K, Yoshiike T, Nagao K, Ayabe N, Komada Y, Okajima, I, Ito W, Ishigooka J, Nishimura K: The effect of short or long sleep duration on quality of life and depression: an internet-based survey in Japan. *Sleep Medicine*. 2020;76: 80-85.
  16. Matsuno S, Yoshiike T, Yoshimura A, Morita S, Fujii Y, Honma M, Ozeki Y, Kuriyama K. Contribution of Somatosensory and Parietal Association Areas in Improving Standing Postural Stability Through Standing Plantar Perception Training in Community-Dwelling Older Adults. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2021;1-10.
  17. Nishikawa K, Kuriyama K, Yoshiike T, Yoshimura A, Okawa M, Kadotani H, Yamada N. Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Subjective-Objective Sleep Discrepancy in Patients with Primary Insomnia: a Small-Scale Cohort Pilot Study. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2021.
  18. Matsui K, Inada K, Kuriyama K, Yoshiike T, Nagao K, Oshibuchi H, Akaho R, Nishimura K. Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder in Outpatients with Schizophrenia and Its Association with Psychopathological Characteristics and Psychosocial Functioning. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(7):1513.
  19. 吉池卓也、栗山健一. 不安障害. XII各科領域・疾患における睡眠障害. 最新臨床睡眠学 (第2版) 日本臨牀 (増刊号) 78(Suppl 6) : 610-615, 2020.
  20. 吉池卓也、栗山健一. 睡眠・覚醒相後退障害. VIII概日リズム睡眠・覚醒障害群. 最新臨床睡眠学 (第2版) 日本臨牀 (増刊号) 78(Suppl 6) : 427-433, 2020.
  21. 吉池卓也、栗山健一. 不安症と不眠症. 特集 II 精神疾患に併存する見逃されやすい睡眠障害. 精神科 科学評論社 37(4) : 401-407, 2020.
  22. 吉池卓也. 神経症性障害に合併する不眠・過眠の病態と治療戦略. カレントセラピー 39(3) : 24-30, 2021.
  23. 吉池卓也、栗山健一. 第8章 4. 睡眠と情動調節. 睡眠学 第2版 pp229-234 朝倉書店. 2020.
  24. 内海智博、吉池卓也、栗山健一. 健康増進・疾病予防を目指した睡眠改善のあり方. カレントセラピー 39(3) : 65-71, 2021
  25. 内海 智博、小曾根 基裕. (2020). 【睡眠障害の基礎と臨床】不眠症 精神生理性不眠症、逆説性不眠症、特発性不眠症. 日本臨床. 78(増刊 6 最新臨床睡眠学(第2版)) : 242-248.
  26. Kaneko Y, Suzuki M, Konno C, Saitoh K, Furihata R, Kaneita Y, Uchiyama M. Association between *Typus melancholicus*



- and depressive symptoms: a Japanese general population survey. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 74: 672-673, 2020.
27. Ichiba T, Suzuki M, Aritake S, Uchiyama M: Periocular skin warming promotes body heat loss and sleep onset latency: a randomized placebo-controlled study, *Scientific Reports*, 10: 20325, 2020.
  28. Kaneko Y, Suzuki M, Nagai K, Uchiyama M: Differential effects of aging and cognitive decline on visual exploration behavior in the elderly, *Neuroscience Research*, in press, 2021.
  29. Kanamori T, Suzuki M, Kaneko Y, Yamada K, Kubo H, Uchiyama M: Severe fatigue due to valproate-induced hypothyroidism in a case of bipolar disorder. *Annals of General Psychiatry*, 19: article number 49, 2020.
  30. Kaneko Y, Suzuki M, Ishihara M, Kitamura M, Bando S, Nakajima S, Sagawa T, Osaki K, Yamada K, Kubo H, Nakajima H, Uchiyama M: A case of high altitude cerebral edema with a prolonged motivational deficit. *Wilderness & Environmental Medicine*, in press.
  31. Kaneko Y, Suzuki M, Kawae A, Saitoh K, Gon Y, Uchiyama M: Exploding head syndrome accompanied by repeating panic attacks: A case report, *Frontiers in Psychiatry*, Article 613420, 2021.
  32. 鈴木貴浩, 金森正, 金野倫子, 鈴木正泰: 認知症患者でみられる睡眠の問題の診立てと対応, *Geriatric Medicine*, 78: 411-415, 2020.
  33. 鈴木正泰: 日中機能に着目した不眠症治療, *クリニシアン*, 682: 53-58, 2020.
  34. 鈴木正泰: 睡眠・生体リズム操作による双極性障害治療, *Legato*, 6 (2) : 38-41, 2020.
  35. 鈴木正泰: 睡眠学と時間生物学の精神医学への応用 —新たな診断法・治療法の創出を目指して—, *日大医学雑誌*, 79: 309-312, 2020.
  36. 中島英, 鈴木正泰: 不眠症の診断と治療, *診断と治療*, 49: 1589-1592, 2020.
  37. 鈴木正泰: 不眠の鑑別診断とその進め方, *日大医学雑誌*, 79: 337-340, 2020.
  38. 斎藤かおり, 鈴木正泰: 睡眠薬の適正使用 -診療報酬改定の動向を踏まえて-, *日大医学雑誌*, 79: 341-344, 2020.
  39. 神山八弓, 斎藤かおり, 鈴木正泰: 10代における睡眠の問題, *日大医学雑誌*, 79: 345-348, 2020.
  40. 鈴木貴浩, 金森正, 金野倫子, 鈴木正泰: 認知症患者の睡眠の問題と対応, *日大医学雑誌*, 79: 349-352, 2020.
  41. 鈴木正泰, 気分障害に合併する不眠・過眠の臨床的意義と治療戦略, *カレントセラピー*, 39: 222-227, 2021.
  42. 鈴木正泰, 睡眠障害診療における Personalized Medicine, *睡眠医療*, 15: 97-100, 2021.
  43. 有竹清夏. 多回睡眠潜時検査(MSLT)・覚醒維持検査(MWT). 最新臨床睡眠学(第2版)日本臨牀(増刊号)78(Suppl 6) : 181-187, 2020.
  44. 有竹清夏. これからの睡眠医療における検査技師教育の在り方 —海外の状況を踏まえて—睡眠医療, 15:115-119.2021.
  45. Kadotani H. Localization of international standards. *Sleep and Biological Rhythms*. 2020;18(3):. <https://doi.org/10.1007/s41105-020-00275-9>
  46. Hamilton GS, Gupta R, Vizcarra D, Insalaco G, Escobar F, Kadotani H on behalf of the Guidelines Committee Members and Governing Council of the World Sleep Society. Endorsement of "Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline" by the World Sleep Society. *Sleep Medicine*. 2021;79:152-4. doi: 10.1016/j.sleep.2020.12.044
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

表 1 睡眠時間の主観客観比とレム睡眠出現量の総死亡への影響

	Unadjusted HR (95%CI)	Adjusted <sup>a</sup> HR (95%CI)
一次元モデル		
主観客観比(主客比)	1.63 (1.38-1.92)*	1.53 (1.26-1.85)*
レム睡眠出現量	0.97 (0.96-0.98)*	0.97 (0.96-0.99)*
二次元モデル		
低主客比・高レム	Reference	Reference
高主客比・高レム	1.26 (1.12-1.41)*	1.20 (1.06-1.35)*
低主客比・低レム	1.62 (1.38-1.90)*	1.25 (1.03-1.52)*
高主客比・低レム	1.93 (1.65-2.25)*	1.42 (1.17-1.73)*

a : 年齢、人種、教育歴、居住地、Body mass index、飲酒歴、喫煙歴、カフェイン接種歴、既往歴（糖尿病、高血圧症、冠動脈疾患、脳卒中、心不全、慢性閉塞性肺疾患）、処方薬服用歴（抗うつ薬、睡眠薬、ベンゾジアゼピン受容体作動薬）、Teng Mini-Mental State Examination Score、Physical Activity Scale for the Elderly Score、Geriatric Depression Score、習慣的就寝時間、習慣的起床時間、エップワース眠気尺度、客観的睡眠時間、中途覚醒時間、無呼吸低呼吸指数、周期性四肢運動障害指数、総覚醒指数、酸素飽和度 80%未満の時間、Stage N2 (%）、Stage N3 (%）、Stage REM (%) で調整

HR : ハザード比、CI : 信頼区間、\* : p<0.05

表 2 不眠関連症状とうつ病発症との関連

	Crude RR (95% CI)	p		Adjusted1 RR (95% CI)	p		Adjusted2 RR (95% CI)	p
N(うつ病発症/全体)=235/1196								
入眠困難	1.6 (1.2-2.1)	<0.01	**	1.4 (1.0-1.9)	0.042	*	0.9 (0.6-1.4)	0.699
中途覚醒	1.6 (1.2-2.1)	<0.01	**	1.4 (1.0-1.9)	0.024	*	1.1 (0.8-1.6)	0.501
早朝覚醒	1.5 (1.1-2.0)	<0.01	**	1.4 (1.0-1.9)	0.031	*	1.0(0.7-1.4)	0.943
再入眠困難	1.9 (1.4-2.5)	<0.001	***	1.8 (1.3-2.4)	<0.001	***	1.5 (1.0-2.2)	0.071
休養感の欠如	2.5 (1.7-3.7)	<0.001	***	2.6 (1.7-3.9)	<0.001	***	2.2 (1.4-3.5)	<0.01 **

\*<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Adjusted1: 年齢、性別、BMI、検査場所、年収、教育歴、婚姻歴、アルコール摂取歴、喫煙歴、睡眠薬使用、OSA、睡眠時間、フォローアップ期間で調整

Adjusted2: Adjusted1+入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、再入眠困難、休息感 で調整

表3 「睡眠による休養感」と高血圧発症との関連

	Crude RR (95% CI)	p		Adjusted1 RR (95% CI)	p		Adjusted2 RR (95% CI)	p	
N(高血圧発症/全体)=140/1100									
入眠困難	1.3(0.9-1.8)	0.16		1.1(0.7-1.7)	0.61		1.0(0.7-1.6)	0.82	
中途覚醒	1.8(1.3-2.7)	<0.01	**	1.5(1.0-2.3)	0.04	*	1.5(1.0-2.2)	0.08	
早朝覚醒	1.5(1.1-2.1)	0.02	*	1.3(0.9-1.9)	0.23		1.2(0.8-1.8)	0.40	
再入眠困難	1.5(1.1-2.2)	0.02	*	1.2(1.0-1.0)	0.30		1.2(0.8-1.8)	0.44	
休養感の欠如	1.9(1.2-2.9)	<0.01	**	1.9(1.2-3.1)	<0.01	**	1.8(1.1-2.9)	0.02	*

\*<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Adjusted1: 年齢、性別、BMI、検査場所、年収、教育歴、婚姻歴、アルコール摂取歴、喫煙歴、睡眠薬使用、OSA、睡眠時間、フォローアップ期間、活量、SF-12v (身体的健康) で調整

Adjusted2: Adjusted1+うつ病、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病 で調整