

米国睡眠研究資料を用いた睡眠休養感の横断的・縦断的関連因子の同定

研究分担者 吉池卓也 国立精神・神経医療研究センター睡眠・覚醒研究部 室長

研究協力者 内海智博 東京慈恵会医科大学 精神医学講座 大学院生

研究要旨

睡眠に伴う休養感は重要な健康指標である。我々は 2019～2020 年度に行われた研究班活動において、睡眠休養感が総死亡リスクや抑うつ発症リスクと縦断的に関連することを明らかにした。本分担課題では、再び米国コホートデータを用いて、睡眠休養感の横断的な関連因子（課題 1）、および睡眠時無呼吸における睡眠休養感と総死亡リスクの縦断的関連（課題 2）について検討した。課題 1 では、中年・高齢世代を対象とした Sleep Heart Health Study (SHHS)、高齢男性を対象とした Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) を用いて、睡眠ポリグラフ翌朝の睡眠休養感の有無と人口統計学的特徴、嗜好品、身体疾患、睡眠指標、精神症状との関連をロジスティクス回帰分析により検討した。睡眠の客観的・主観的評価が行われた SHHS の 5804 名（中年群 3128 名、高齢群 2676 名）、MrOS の 2674 名を分析対象とした。いずれのコホートでも睡眠休養感の人口統計学的特徴、嗜好品、身体疾患との関連は不明瞭であった。コホートや世代によらず、主観的睡眠時間、睡眠ポリグラフによる客観的睡眠時間が長いほど睡眠休養感が高かった。また、不眠症状、うつ症状が強いほど睡眠休養感は低かった。課題 2 では、SHHS に参加し、無呼吸低呼吸指数 15（中等症）以上で陽圧治療未受療の 1880 名を分析対象とし、睡眠時無呼吸重症度、睡眠休養感と総死亡リスクとの関連をコックス回帰分析により検討した。休養感のある中等症無呼吸に比べて休養感のない重症無呼吸は総死亡の危険因子であった。本結果は、睡眠休養感の関連因子の同定・改善が健康増進に資することを示唆する。

A. 研究目的

睡眠はヒトの休養に密接にかかわり、睡眠に伴う休養感の欠如は多様な健康被害と関連する。我々は 2019～2020 年度に行われた厚生労働科学研究費事業（19FA1009）において、睡眠休養感（眠りから覚めたときに感じる休まった感覚）が総死亡リスクに影響し、これを睡眠時間とともに用いることで健康転帰をより適切に評価できる可能性を示した（Yoshiike et al. *Sci Rep* 2022）。すなわち、地域在住の中年群では休養感のない短い睡眠時間、高齢群では休養感のない長い床上時間が総死亡リスクの増加と関連した。また、地域の若年・中年・高齢者において睡眠休養感の欠如

（nonrestorative sleep）がうつ発症の危険因子となることを見出した（Saitoh et al. *Depress Anxiety* 2022）。これらを受けて本分担課題は、睡眠休養感の横断的な関連因子（課題 1）、および睡眠時無呼吸における睡眠休養感と総死亡リスクの縦断的関連（課題 2）を明らかにすることを目的とした。

先の報告では、睡眠休養感と睡眠時間もしくは床上時間の間に総死亡リスクに対する有意な交互作用はなかったが、睡眠時間や床上時間を適正化することで睡眠休養感そのものが向上する可能性があるのみならず、睡眠休養感の関連因子が明らかとなれば、その関連因子の適正化を図ることで

睡眠休養感を向上させ、結果的に健康転帰が改善すると考える。

また、睡眠休養感の不眠症の症候として長らく扱われたが、うつ病や睡眠時無呼吸の症候との重複が示唆され、不眠症に必ずしも特異的とはいえないことから、不眠症の診断基準から除外された。睡眠休養感は個人の睡眠充足度を反映し、無呼吸低呼吸による睡眠の妨害の程度は睡眠休養感にも反映されると推測される。したがって、睡眠時無呼吸の長期的健康への影響は、無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) が同程度でも、睡眠休養感のない場合により深刻となることが示唆される。しかし、睡眠時無呼吸患者における睡眠休養感と健康転帰の関連は明らかにされていない。

B. 研究方法

【参加者】

米国大規模疫学データ (National Sleep Research Resource: NSRR) として公開されている二つの縦断疫学調査データを用いて検討した。先述の報告で用いた、40歳以上の男女地域住民を対象とした Sleep Heart Health Study (SHHS) に加え、65歳以上の男性地域住民を対象とした Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) のデータを用いた。

課題1では、SHHSに参加した6441名のうち、在宅睡眠ポリグラフ (polysomnography: PSG) データのない者を除いた5804名を対象とし、中年群 (3128名、40~64歳) と高齢群 (2676名、65歳以上) に分けて関連因子を検討した。また、MrOSに参加した5994名のうち、主観的睡眠評価およびPSGによる客観的睡眠評価を施行した2674名を対象とした。

課題2では、SHHSに参加した6441名のうち、PSG、死亡転帰のデータがない者、ベースラインもしくはフォローアップ中に陽圧治療を受けた者、AHI15以下の者を除いた1880名を対象とした。

【統計解析】

1. 睡眠休養感の横断的な関連因子 (課題1)

従属変数

睡眠休養感の有無を従属変数とした。これら二研究 (SHHS、MrOS) に共通して PSG 翌朝の睡

眠休養感を5検法で尋ねており (1=restless、5=restful)、3以上を睡眠休養感あり、2以下を睡眠休養感なしと定義した。

独立変数 (SHHS)

人口統計学的特徴) 年齢、性別、人種、body mass index (BMI)、教育年数、身体的生活の質、精神的生活の質。

嗜好品) 喫煙歴、飲酒量、カフェイン摂取量。

身体疾患) 糖尿病、高血圧、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、心不全、冠動脈バイパス術、冠動脈形成術、他の心臓手術、ペースメーカー、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、慢性気管支炎、無呼吸低呼吸指数 (AHI)。

睡眠・精神症状) 眠気 (ESS スコア)、睡眠薬使用、抗うつ薬使用、不眠症状、習慣的睡眠時間 (平日・休日)、PSGによる総睡眠時間および床上時間、PSG翌朝の主観的睡眠時間。

独立変数 (MrOS)

人口統計学的特徴) 年齢、人種、BMI、教育年数、居住地。

嗜好品) 喫煙歴、飲酒量、カフェイン摂取量。

身体疾患) 糖尿病、高血圧、心不全、心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、慢性気管支炎、無呼吸低呼吸指数 (AHI)、血圧、認知機能 (Teng Mini-Mental State Examination)、運動機能 (Physical Activity Scale for the Elderly Score)。

睡眠・精神症状) 眠気 (ESS スコア)、睡眠薬使用、抗うつ薬使用、ベンゾジアゼピン使用、主観的睡眠障害 (ピッツバーグ睡眠質問票スコア)、主観的睡眠時間、主観的床上時間、就床時刻、起床時刻、PSGによる総睡眠時間および床上時間、PSG翌朝の主観的睡眠時間、ベッドパートナーの有無、うつ症状 (Geriatric Depression Score)。

上記独立変数と睡眠休養感の関連をロジスティック回帰分析により検討した。非調整モデルに続き、年齢、性別、人種、BMI、喫煙歴、飲酒量、教育年数、AHI、眠気、居住地を考慮した調整モデルにより解析した。

2. 睡眠時無呼吸における睡眠休養感と総死亡リスクの縦断的関連 (課題2)

睡眠休養感の有無を従属変数とした。いくら寝

ても日中休まっていなと感じる頻度が5検法で評価されており（1=never、2=rarely、3=sometimes、4=often、5=almost always）、3以下を休養感あり、4以上を休養感なしと定義した。

睡眠休養感の有無および睡眠時無呼吸重症度（中等症： $15 \leq \text{AHI} < 30$ 、重症： $\text{AHI} \geq 30$ ）の組合せにより分類した4群（休養感のある中等症、休養感のない中等症、休養感のある重症、休養感のない重症）と総死亡の関連を、コックス回帰分析を用いて検討した。年齢・性別調整モデルに続き、以下の人口統計学的、身体疾患、睡眠・精神症状変数を考慮した調整モデルにより解析した。年齢、性別、人種、教育年数、喫煙歴、BMI、頸部周囲長、高血圧、糖尿病、脳卒中、心筋梗塞、うっ血性心不全、狭心症、ペースメーカー、慢性閉塞性肺疾患、総コレステロール、HDL、酸素飽和度80%未満の睡眠時間割合、AHI、客観的睡眠時間、客観的睡眠効率、睡眠段階2・3・4出現率、睡眠段階レム出現率、不眠症状、眠気（ESSスコア）、ベンゾジアゼピン使用、抗うつ薬使用。

【倫理面への配慮】

NCNP 倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 睡眠休養感の横断的な関連因子（課題1）

SHHS

中年群（ 54.5 ± 6.6 歳）の61.1%、高齢群（ 73.3 ± 5.7 歳）の70.4%に睡眠休養感が認められた。重回帰分析の結果、中年群ではAHIが高いほど休養感が低く、日中の眠気が強いほど休養感が高かった。休日の主観的睡眠時間、PSG翌朝の主観的睡眠時間、PSGによる客観的な睡眠時間は休養感の正の関連因子であり、肺気腫、不眠症状は休養感の負の関連因子であった（表1）。高齢群では白人に対して黒人で休養感が高く、非喫煙者に対して喫煙者で休養感が低かった。平日および休日の主観的睡眠時間、PSG翌朝の主観的睡眠時間、精神的生活の質、PSGによる客観的な睡眠時間は休養感の正の関連因子であり、不眠症状、睡眠薬使用は休養感の負の関連因子であった（表2）。

MrOS

参加者の年齢は 76.3 ± 5.5 歳であった。重回帰

分析の結果、年齢が高いほど休養感が高く、AHIが高いほど休養感が低かった。習慣的な主観的睡眠時間、PSG翌朝の主観的睡眠時間、PSGによる客観的睡眠時間は休養感の正の関連因子であり、主観的睡眠障害（ピッツバーグ睡眠質問票スコア）、うつ症状は休養感の負の関連因子であった。PSG床上時間については、長い床上時間（第4四分位）のみ休養感と関連した（表3）。

2. 睡眠時無呼吸における睡眠休養感と総死亡リスクの縦断的関連（課題2）

参加者（ 65.7 ± 10.6 ）のうち男性が63.9%を占めた。中央値11.6年（四分位範囲9.6~12.6年）の追跡期間において524例（27.9%）の死亡が確認された。

休養感のある中等症無呼吸に比べ休養感のない重症無呼吸は総死亡リスクが有意に高く、様々な調整因子を考慮してもこの関連は有意であった（調整オッズ比1.78、95%信頼区間1.12-2.85）（図1）。

D. 考察

1. 睡眠休養感の横断的な関連因子（課題1）

PSG翌朝の睡眠休養感の関連因子を米国の中年・高齢世代の地域住民を対象とした二つのコホートデータを用いて検討した。年代やコホートによらず、主観的睡眠時間、客観的睡眠時間のいずれも睡眠休養感と関連し、睡眠時間が長いほど休養感が高かった。床上時間と休養感の関連については一貫した結果が得られなかった。入眠困難、睡眠維持困難を含む不眠症状、睡眠薬使用、全般的な睡眠不満足、うつ症状、精神的生活の質といった精神健康度の低下は睡眠休養感の低下と関連した。睡眠時無呼吸が重度となるほど睡眠休養感は低かった。身体疾患、嗜好品、人口統計学的特徴と睡眠休養感の関連は不明瞭であった。以上から、十分な睡眠量の確保と睡眠休養感の向上の関係が示唆される一方で、睡眠機会を長くすれば休養感が高まるとは必ずしも言えない。また、不眠症状のほか、うつ症状や睡眠時無呼吸の改善が睡眠休養感の改善に資することが示唆される。

2. 睡眠時無呼吸における睡眠休養感と総死亡リスクの縦断的関連（課題2）

睡眠時無呼吸による深刻な健康被害が問題となりうる中等症以上の睡眠時無呼吸を有する中年以

降の米国地域住民において、習慣的な睡眠休養感と総死亡リスクの長期的な関連を検討した。休養感のある中等症無呼吸に比べ、休養感のない重症無呼吸は総死亡リスク増加と関連し、これはAHIや他の客観的睡眠変数と独立した関連であった。これは睡眠時無呼吸の重症度が同じでも休養感の有無により健康転帰が異なり、睡眠休養感に着目した睡眠時無呼吸管理が転帰改善に資する可能性を示唆する。

E. 結論

中年以降の地域住民において、睡眠休養感は睡眠時間、不眠症状、うつ症状、睡眠時無呼吸と有意に関連することから、これらの関連因子への介入が睡眠休養感の改善をもたらすことが示唆される。また、重症睡眠時無呼吸と睡眠休養感欠如の併存は総死亡の危険因子となることが示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshiike T, Utsumi T, Matsui K, et al. Mortality associated with nonrestorative short sleep or nonrestorative long time-in-bed in middle-aged and older adults. *Sci Rep.* 2022;12(1):189. doi:10.1038/s41598-021-03997-z
2. Saitoh K, Yoshiike T, Kaneko Y, et al. Associations of nonrestorative sleep and insomnia symptoms with incident depressive symptoms over 1-2 years: Longitudinal results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos and Sueño Ancillary Study. *Depress Anxiety.* 2022. doi:10.1002/da.23258
3. Matsui K, Yoshiike T, Nagao K, et al. Association of Subjective Quality and Quantity of Sleep with Quality of Life among a General Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12835. doi:10.3390/ijerph182312835
4. Izuno T, Saeki T, Hirai N, Yoshiike T, Sunagawa M, Nakamura M. Local and Transient Changes of Sleep Spindle Density During Series of Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With a Major Depressive Episode. *Front Hum Neurosci.* 2022;15. doi:10.3389/fnhum.2021.738605
5. Matsui K, Yoshiike T, Tsuru A, et al. Psychological burden of attention-deficit/hyperactivity disorder traits on medical workers under the COVID-19 outbreak: a cross-sectional web-based questionnaire survey. *BMJ Open.* 2021;11(10):e053737. doi:10.1136/bmjopen-2021-053737
6. Matsui K, Inada K, Kuriyama K, et al. Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder in Outpatients with Schizophrenia and Its Association with Psychopathological Characteristics and Psychosocial Functioning. *J Clin Med.* 2021;10(7):1513. doi:10.3390/jcm10071513
7. Nishikawa K, Kuriyama K, Yoshiike T, et al. Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Subjective-Objective Sleep Discrepancy in Patients with Primary Insomnia: a Small-Scale Cohort Pilot Study. *Int J Behav Med.* 2021;28(6):715-726. doi:10.1007/s12529-021-09969-x
8. 吉池卓也：睡眠・覚醒メカニズムに即した睡眠薬の使い方. 特集 睡眠・覚醒の調節機構：その謎から臨床へ. *PROGRESS IN MEDICINE* 41(12): 1211-1217, 2021.
9. 吉池卓也：時間生物学的治療. 6 てんかん睡眠・覚醒障害. 講座 精神疾患の臨床. pp294-304. 2021
10. 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.
11. 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.
12. 都留あゆみ, 松井健太郎, 木村綾乃, 大槻怜, 長尾賢太郎, 内海智博, 山元健太郎, 福水道郎, 吉池卓也, 坂本崇, 栗山健一：パーキンソン病患者のQOLに関連する睡眠関連指標の検討 不眠研究 2021 17-17 2021年11月
13. 内海智博, 吉池卓也, 有竹清夏, 松井健太郎, 長尾賢太郎, 都留あゆみ, 大槻怜, 福水道郎, 山元健太郎, 綾部直子, 羽澄恵, 斎藤かおり, 鈴木正泰, 栗山健一：高齢男性におけるレム睡眠出現率減少および睡眠時間の過大評価と総死亡リスクの関連 不眠研究 2021 18-18 2021年11月
14. 内海智博, 栗山健一：オレキシン受容体アンタゴニストのピットフォール症例. 月刊薬事じほう 63(6) : 71-76, 2021.

表 1. 中年群における睡眠休養感の関連因子 (SHHS)

	非調整オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95% 信頼区間)
冠動脈形成術	0.59 (0.36-0.98)	0.63 (0.37-1.09)
肺気腫	0.48 (0.24-0.93)	0.39 (0.18-0.86)
休日主観的睡眠時間	1.08 (1.02-1.15)	1.11 (1.03-1.18)
不眠症状	0.68 (0.58-0.79)	0.62 (0.52-0.74)
PSG 主観的睡眠時間	1.01 (1.00-1.01)	1.01 (1.00-1.01)
PSG 客観的睡眠時間		
第 1 四分位	0.67 (0.55-0.79)	0.62 (0.50-0.75)
第 2・3 四分位	1.00	1.00
第 4 四分位	1.30 (1.08-1.56)	1.32 (1.07-1.63)

表 2. 高齢群における睡眠休養感の関連因子 (SHHS)

	非調整オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95% 信頼区間)
平日主観的睡眠時間	1.15 (1.07-1.23)	1.16 (1.08-1.25)
休日主観的睡眠時間	1.16 (1.08-1.23)	1.18 (1.10-1.26)
不眠症状	0.64 (0.54-0.77)	0.62 (0.51-0.75)
睡眠薬使用	0.68 (0.51-0.91)	0.63 (0.46-0.86)
精神的生活の質	1.01 (1.00-1.02)	1.02 (1.00-1.03)
PSG 主観的睡眠時間	1.01 (1.01-1.01)	1.01 (1.01-1.01)
PSG 客観的睡眠時間		
第 1 四分位	0.58 (0.47-0.71)	0.53 (0.43-0.65)
第 2・3 四分位	1.00	1.00
第 4 四分位	1.67 (1.32-2.10)	1.71 (1.34-2.19)
PSG 客観的床上時間		
第 1 四分位	0.84 (0.69-1.03)	0.78 (0.63-0.97)
第 2・3 四分位	1.00	1.00
第 4 四分位	1.24 (1.00-1.54)	1.20 (0.96-1.51)

表 3. 高齢男性群における睡眠休養感の関連因子 (MrOS)

	非調整オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95% 信頼区間)
主観的睡眠時間	1.22 (1.13-1.31)	1.20 (1.12-1.30)
主観的睡眠障害	0.91 (0.89-0.93)	0.91 (0.89-0.93)
PSG 主観的睡眠時間	1.01 (1.01-1.01)	1.01 (1.01-1.01)
うつ症状	0.93 (0.89-0.96)	0.93 (0.89-0.97)
PSG 客観的睡眠時間		
第1四分位	0.46 (0.38-0.56)	0.46 (0.37-0.56)
第2・3四分位	1.00	1.00
第4四分位	1.33 (1.06-1.67)	1.36 (1.08-1.72)
PSG 客観的床上時間		
第1四分位	1.08 (0.88-1.34)	1.11 (0.89-1.37)
第2・3四分位	1.00	1.00
第4四分位	1.28 (1.03-1.58)	1.36 (1.09-1.69)

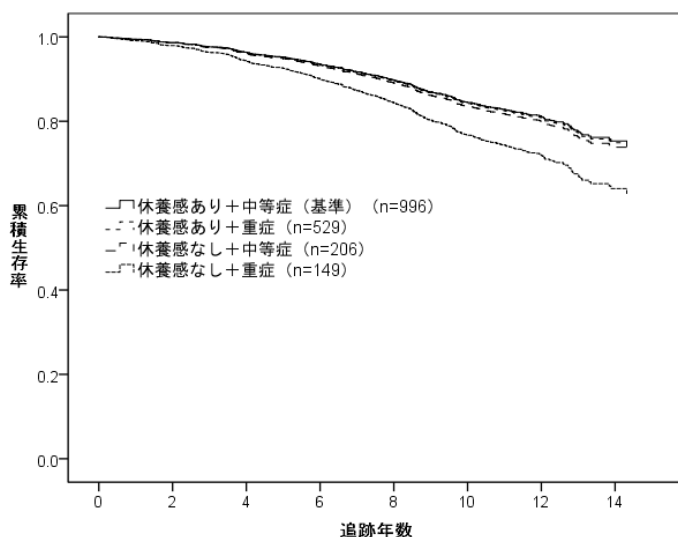


図 1. 睡眠休養感、睡眠時無呼吸重症度、総死亡リスクの関連 (SHHS)