

睡眠休養感に関連する生活習慣に関する研究

研究分担者 兼板佳孝 日本大学医学部社会医学系公衆衛生学教授
田中克俊 北里大学大学院産業精神保健学教授

研究協力者 大塚雄一郎 日本大学医学部社会医学系公衆衛生学助教

研究要旨

睡眠休養感を表す非回復性睡眠（NRS）は世界において非常にポピュラーな症候である。本研究では、日本の成人コホートにおける NRS がメタボリックシンドローム関連疾患発症へ関連するか検討した。2011年度から2018年度までの土木健康保険組合の健康診断に基づくコホートデータを用いて、Cox 比例ハザード分析を用いて、NRS とメタボリックシンドローム関連疾患発症（メタボリックシンドローム、肥満、高血圧症、糖尿病、脂質異常症）との関連を検討した。ベースラインで調査された 135,609 人のうち、NRS の質問に回答し、かつ 1 年以上追跡可能であった 83,224 人を分析対象とした。平均観察期間は 6 年で、メタボリックシンドローム発症率は 50.1 人/1000 人年であった。NRS は、メタボリックシンドローム発症（ハザード比 [HR]: 1.12、95% 信頼区間 [CI]: 1.08-1.16）および肥満（HR: 1.07、95% CI: 1.02-1.12）、高血圧発症（HR: 1.07、95% CI: 1.04-1.11）、および糖尿病発症（HR: 1.07、95% CI: 1.01-1.12）と有意に関連し、脂質異常症（HR: 1.00、95% CI: 0.97-1.03）発症とは関連を認めなかった。本研究結果は NRS を評価することは、メタボリックシンドローム関連疾患の予防に役立つ可能性があり、効果的な睡眠増進政策へ寄与するものと考えられる。

A. 研究目的

メタボリックシンドローム（MetS）は、内臓肥満、高血圧、空腹時血糖値の上昇、高トリグリセリドおよび低HDL血症を示し、心血管疾患（CVD）

および 2 型糖尿病の危険因子である [1]。さらに、MetSはがん、うつ病および全死亡のリスクと関連していることが示されている [2-4]。したがって、有効なMetS対策が公衆衛生上必要である。

不健康な食習慣、身体活動の低下、喫煙などの生活習慣が MetS の発症に関連している[1]。さらに、いくつかのメタ解析では短い睡眠時間、不眠症、睡眠の質の低下が MetS の発症リスクと有意に関連していることが報告されている [5-7]。近年、不眠症、睡眠呼吸障害（SDB）、および短い睡眠時間に加えて、非回復睡眠（NRS）が主要な睡眠問題として認識されている[8]。しかしながら、

NRSとMetSとの関連については横断研究ではいくつかが報告されているが[9-13]、縦断研究ではこれらの関連を評価した報告は非常に少ない。

そこで、本研究では日本の健康保険組合の健康診断データを利用して、NRSがメタボリックシンドローム関連疾患に関連するかを検討した。

B. 研究方法

対象及び調査期間

2011年4月から2018年3月における土木健康保険組合員を対象とした健康診査のデータセットを利用した。データセットの詳細として年齢、性別、BMI、特定健診問診票に準じ、現在治療歴（糖尿病、高血圧、脂質異常症）、既往歴（脳卒中、心血管疾患、腎不全）、食習慣、運動習慣、飲酒、喫煙、睡眠休養感に関する質問及び血液・生化学検

査値が含まれる。2011 年度に健康診査を受診したもので 1 年以上追跡可能であった 83,224 名を調査対象とした。

メタボリックシンドローム関連疾患の定義

MetS

腹囲が男性で 85cm 以上、女性で 90cm 以上であり、以下の条件を 2 つ以上満たすこと。a) 収縮期および拡張期血圧測定値がそれぞれ 130 mmHg 以上および 85 mmHg 以上、または降圧薬の使用; (b) TG 150 mg/dL 以上、HDL コレステロール 40 mg/dL 未満、または抗脂血症薬の使用。(c) 血糖値 110 mg/dL 以上または血糖降下薬の使用。

肥満

BMI25 kg/m² 以上。

高血圧症

収縮期血圧が 140 mmHg 以上、または拡張期血圧が 90 mmHg 以上の場合 [18]および降圧薬の使用。

糖尿病

空腹時血糖 126 mg/dL (≧7.0 mmol/L)以上、または HbA1c 6.5% (≧48 mmol/mol)以上、および血糖降下薬の使用。

脂質異常症

HDL-C40 mg/dl 未満 または TG 150 mg/dL 以上、および脂質低下薬の使用。

NRS

「睡眠で休養が十分とれている」の質問に対し、「いいえ」を NRS、「はい」を RS と定義した。

統計解析

観察期間中の MetS および関連疾患の発症率を算出した。また、NRS による MetS および関連疾患の影響を、Cox 比例ハザード回帰を使用して調査し、ハザード比 (HR) とその 95% CI を推定した。共変量は、年齢、性別、BMI、運動習慣、朝食欠食、喫煙、飲酒を用いた。ただし、これらの変数は、研究期間を通じて変化した可能性があるため、時間依存と定義した。

倫理面への配慮

本研究は日本大学医学部倫理委員会にて承認された。本研究データは匿名加工が行われたものを日本大学医学部で解析を行った。

C. 研究結果

83,224 人の参加者のうち、17,480 人が MetS を発症し、平均追跡期間は 6.0 年であった (発症率、1,000 人年あたり 50.1 [95% CI: 49.3–50.8])。NRS は MetS 発症と有意に関連していた (HR: 1.12、95% CI: 1.08–1.16)。

MetS 関連疾患の発症率は、1,000 人年あたり肥満 29.1 (95% CI: 28.5–29.7)、高血圧症 63.4 (95% CI: 62.5–64.3)、糖尿病 13.7 (95% CI: 13.4–14.1)、および脂質異常症 124.8 (95% CI: 123.2–126.5) であった。また NRS は、肥満 (HR: 1.07、95% CI: 1.02–1.12)、高血圧 (HR: 1.07、95% CI: 1.04–1.11)、および糖尿病 (HR: 1.06、95% CI: 1.00–1.12) 発症と有意に関連していたが、脂質異常症とは有意な関連を認めなかった。

D. 考察

本研究の主な調査結果は 1) NRS は MetS 発症の危険因子であった。2) NRS は、肥満、高血圧、糖尿病などの MetS 関連疾患を発症する危険因子でもあった。3) NRS は、脂質異常症発症する危険因子ではなかった。これらの結果は、MetS とその関連疾患のより効果的な予防戦略の開発に役立つ可能性がある。

本研究結果と同様に、812 人の成人を対象とした 3 年間のコホート研究では、NRS、入眠困難、およびいびきが、MetS 発症リスクの増加と関連していた [14]。1,252 人を対象とした中国の横断研究では、NRS を含む不眠症状が、高血圧、高 TG 血症、低 HDL-C 血症などの MetS 関連疾患と関連していることが示された [15]。既存の研究では NRS を不眠症状の一部として扱っていたが、本研究では NRS を主な説明変数として検討した点が異なっていた。

睡眠障害と MetS およびその関連疾患との関係においては以下の複数の経路が介在することが示唆されている [16]。まず、不十分な睡眠は、食欲の調節と食事の頻度の増加、およびエネルギー消費の減少を通じて、エネルギーバランスに影響を与

えると考えられている[17]。睡眠障害は、レプチンレベルと抵抗の変化に関連しており、視床下部-下垂体-副腎系の調節不全につながり、それによって血糖の上昇と体重増加につながる[18]。第2に、不十分な睡眠はカテコールアミンとコルチゾールのレベルの増加などの交感神経活動の増加と関連している[19]。第3に、睡眠不足は炎症を増加させることで、肥満およびインスリン抵抗性の悪化を惹起させる[20]。第4に、睡眠不足は腸上皮バリアの破壊を引き起こし、腸内微生物叢とその代謝物に全身性炎症を引き起こす可能性があり[21]、宿主の免疫系に影響を与える。さらに、腸内微生物と宿主の免疫系との間のバランスが損なわれると、全身性炎症とインスリン抵抗性につながる可能性がある[22]。

本研究の限界として、NRS の質問は単一の質問で、信頼性と妥当性の評価が十分ではない。また、NRS は睡眠関連呼吸障害、短時間睡眠や不眠症と重なる場合があり、この結果は睡眠障害と MetS との関連性を反映している可能性も否定できない。今後、標準化された有効で信頼性の高い NRS の質問を構築する必要がある。

E. 結論

日本人の中年成人を対象に実施されたこの大規模コホート研究結果は、NRS が MetS 及びその関連疾患の危険因子であることを示唆した。そのため、この結果は、適切な量と質の睡眠を確保することが MetS 及びその関連疾患のより効果的な予防戦略の策定に役立つ可能性がある。さらに、臨床現場では、医師は睡眠の専門家と協力して、睡眠状態を評価することも重要と考えられる。

参考文献

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke Statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 143: e254-743, 2021.
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 56: 1113-1132, 2020.
3. Park C, Fang J, Hawkins NA, Wang GJ. Comorbidity status and annual total medical expenditures in U.S. hypertensive adults. *Am J Prev Med* 53: S172-181, 2017.
4. Akinyemiju T, Moore JX, Judd S, Lakoski S, Goodman M, Safford MM, et al. Metabolic dysregulation and cancer mortality in a national cohort of blacks and whites. *BMC Cancer* 17: 856, 2017.
5. Xie J, Li Y, Zhang Y, Vgontzas AN, Basta M, Chen B, et al. Sleep duration and metabolic syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 59: 101451, 2021.
6. Zhang Y, Jiang X, Liu J, Lang Y, Liu Y. The association between insomnia and the risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 89: 430-436, 2021.
7. Lian Y, Yuan Q, Wang G, Tang F. Association between sleep quality and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 274: 66-74, 2019.
8. Matsumoto T, Chin K. Prevalence of sleep disturbances: sleep disordered breathing, short sleep duration, and non-restorative sleep. *Respir Investig* 57: 227-237, 2019.
9. Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, Giliberti T, Depalo A, Pannacciulli N, et al. Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med* 253: 536-543, 2003.
10. Okamoto M, Kobayashi Y, Nakamura F, Musha T. Association between nonrestorative sleep and risk of diabetes: a cross-sectional study. *Behav Sleep Med* 15: 483-490, 2017.
11. Zhang J, Lam SP, Li SX, Li AM, Wing YK. The longitudinal course and impact of non-

- restorative sleep: A five-year community-based follow-up study. *Sleep Med*13: 570-576, 2012.
12. Leineweber C, Kecklund G, Janszky I, Akerstedt T, Orth-Gomér K. Poor sleep increases the prospective risk for recurrent events in middle-aged women with coronary disease. The Stockholm female coronary risk study. *J Psychosom Res*54: 121-127, 2003.
 13. Vgontzas AN, Lin HM, Papaliaga M, Calhoun S, Vela-Bueno A, Chrousos GP, et al. Short sleep duration and obesity: the role of emotional stress and sleep disturbances. *Int J Obes (Lond)*32: 801-809, 2008.
 14. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, Kip KE, Strollo PJ, Hall M, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*33: 1633-1640, 2010.
 15. Zhang Y, Xie Y, Huang L, Zhang Y, Li X, Fang Q, et al. Association of sleep duration and self-reported insomnia symptoms with metabolic syndrome components among middle-aged and older adults. *Int J Environ Res Public Health*19: 11637, 2022.
 16. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*84: 56-66, 2018.
 17. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*31: 91-101, 2017.
 18. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol (1985)*99: 2008-2019, 2005.
 19. Zhang J, Ma RCW, Kong AP, So WY, Li AM, Lam SP, et al. Relationship of sleep quantity and quality with 24-hour urinary catecholamines and salivary awakening cortisol in healthy middle-aged adults. *Sleep*34: 225-233, 2011.
 20. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*2010: 289645, 2010.
 21. Bailey MT. The contributing role of the intestinal microbiota in stressor-induced increases in susceptibility to enteric infection and systemic immunomodulation. *Horm Behav*62: 286-294, 2012.
 22. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*20: 16079-16094, 2014.
- F. 研究発表**
1. 論文発表.
 1. Furihata R, Tateyama Y, Nakagami Y, Akahoshi T, Itani O, Kaneita Y, Buysse DJ. The validity and reliability of the Japanese version of RU-SATED. *Sleep Med* 91: 109-114, 2022.
 2. Itani O, Kaneita Y, Otsuka Y, Tokiya M, Jike M, Matsumoto Y, Nakagome S, Kinoshita Y. A cross-sectional epidemiological study of the relationship between sleep duration, quality, and rhythm and presenteeism in workers. *Sleep and Biological Rhythms* 20: 53-63, 2022.
 3. Itoh Y, Takeshima M, Kaneita Y, Uchimura N, Inoue Y, Honda M, Yamadera W, Watanabe N, Kitamura S, Okajima I. Associations Between the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami and the Sleep and Mental Health of Japanese People: A 3-Wave Repeated Survey. *Nat Sci Sleep* 14: 61, 2022.
 4. Kaneko Y, Konno C, Saitoh K, Furihata R, Kaneita Y, Uchiyama M, Suzuki M.

- Association of insomnia symptoms and non-restorative sleep with Typus melancholicus: a Japanese general population survey. *Sleep Biol Rhythms*: 1-5, 2022.
5. Matsumoto Y, Kaneita Y, Itani O, Otsuka Y, Kinoshita Y. Longitudinal epidemiological study of subjective sleep quality in Japanese adolescents to investigate predictors of poor sleep quality. *Sleep Biol Rhythms* 20: 87-96, 2022.
 6. Matsushima E, Otsuka Y, Itani O, Matsumoto Y, Kaneita Y. Association between nighttime urinary frequency and sleep problems among Japanese adolescents. *International Journal of Urology* 29: 152-157, 2022.
 7. Otsuka Y, Kaneita Y, Itani O, Matsumoto Y. The Japanese Youth Version of the Smartphone Addiction Scale Among the Youth in Japan: Reliability and Validity Assessment. *International Journal of Mental Health and Addiction*: 1-16, 2022.
 8. Matsumoto Y, Kaneita Y, Itani O, Otsuka Y. Development and validation of the Work Style Reform Scale. *Industrial Health*: 2022.
 9. Utsumi T, Yoshiike T, Kaneita Y, Aritake-Okada S, Matsui K, Nagao K, et al. The association between subjective-objective discrepancies in sleep duration and mortality in older men. *Sci Rep* 12: 18650, 2022.
 10. Otsuka Y, Kaneita Y, Itani O, Matsumoto Y, Hatori Y, Imamura S. Awareness, Attitudes, and Concerns Regarding Heated Tobacco Products among Physicians in Japan. *Journal of Epidemiol*: JE20210470, 2022.
 11. Otsuka Y, Itani O, Matsumoto Y, Kaneita Y. Associations between Coping Profile and Work Performance in a Cohort of Japanese Employees. *Int J Environ Res Public Health* 19: 4806, 2022.
 12. Otsuka Y, Nakagami T. Poor Eating Behaviors Related to the Progression of Prediabetes in a Japanese Population: An Open Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 19: 11864, 2022.
 13. Kuwabara Y, Kinjo A, Fujii M, Minobe R, Maesato H, Higuchi S, et al. Effectiveness of nurse-delivered screening and brief alcohol intervention in the workplace: A randomized controlled trial at five Japan-based companies. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 46: 1720-1731, 2022.
 14. Otsuka Y, Takeshima O, Itani O, Matsumoto Y, Kaneita Y. Associations among Alcohol Drinking, Smoking, and Nonrestorative Sleep: A Population-Based Study in Japan. *Clocks Sleep* 4: 595-606, 2022.
 15. Otsuka Y, Takeshima O, Itani O, Kaneko Y, Suzuki M, Matsumoto Y, et al. Trends and socioeconomic inequities in insomnia-related symptoms among Japanese adults from 1995 to 2013. *J Affect Disorders* 323: 540-546, 2022.
 16. Otsuka Y, Kaneita Y, Tanaka K, Itani O, Matsumoto Y, Kuriyama K. Longitudinal assessment of lifestyle factors associated with nonrestorative sleep in Japan. *Sleep Med* 101: 99-105, 2023.
 17. Otsuka Y, Kaneita Y, Tanaka K, Itani O, Kaneko Y, Suzuki M, et al. Nonrestorative sleep is a risk factor for metabolic syndrome in the general Japanese population. *Diabetol Metab Syndr* 15: 26, 2023.
 18. 横山 仁史, 大塚 泰正, 吉良 悠吾, 田中 克俊. 令和 2 年度厚生労働省委託研究 業務上疾病に係る医学的知見の収集に係る調査研究 ストレス評価に関する調査研究. *産業精神保健* 30 : 76-91, 2022.
 19. 横山 仁史, 田中 克俊. 産業医に役立つ最新

の研究報告 日本産業精神保健学会「ストレス評価に関する調査研究」について 項目反応理論を用いた検討. 産業医学ジャーナル 45 : 58-64, 2022.

20. 向井 蘭, 佐々木 達也, 田中 健吾, 津野 香奈美, 田中 克俊. 裁判例からみる職場のパワーハラスメント. 産業ストレス研究 29 : 365-370, 2022.
21. 田中 克俊. 精神疾患診療(第3部)特定の場面で遭遇する精神的問題 産業医として目にする病態 産業医と精神科医の連携. 日本医師会雑誌 151 : S276-S277, 2022.
22. 田中 克俊. 業務起因性が疑われるメンタルヘルス不調者に対する精神科産業医としての対応をめぐって 労災認定における業務上ストレスの評価. 精神神経学雑誌 124 : S-577, 2022.
23. 田中 克俊. 病みつつ働く人の支え 「病みつつ働く」支援と工夫 こころの不調を抱える人への治療と仕事の両立支援. こころの科学 : 15-19, 2022.
24. 田中 克俊. 皮膚科医が学ぶ睡眠医学-皮膚科診療に活かそう!(Part3.)不眠治療を学び、患者満足度を上げよう!(総説8) 睡眠衛生指導. Visual Dermatology 21 : 288-290, 2022.
25. 田中 克俊. 産業精神保健の近未来-ポストコロナ禍を見据えて 各職種から 精神科医の立場より. 産業精神保健 30 : 4-6, 2022.
26. 田中 克俊. 医療従事者支援の諸相におけるコミュニケーションの工夫について 医療職向けコミュニケーションスキルトレーニングのポイント. 産業精神保健 30 : 91, 2022.
27. 田中 克俊. アフターコロナの産業保健を考える アフターコロナのメンタルヘルスケア. 産業衛生学雑誌 64 : 137, 2022.

2. 学会発表

1. 春日 秀朗, 金城 文, 兼板 佳孝, 神田 秀幸, 井谷 修, 真栄里 仁, 地家 真紀, 吉本 尚, 伊藤 央奈, 大塚 雄一郎, 美濃部 るり子, 桑原 祐樹, 尾崎 米厚. 女性の多量飲酒につながる要因についての質的分析 成人女

性に対するインタビューから. 日本公衆衛生学会総会抄録集 81回 : 319, 山梨 2022. 10.

2. 大塚 雄一郎, 兼板 佳孝, 松本 悠貴, 井谷 修. 高校生に対する保健教育がインターネット問題使用に及ぼす効果の検討. 日本公衆衛生学会総会抄録集 81回 : 342, 山梨 2022. 10.
3. 大塚 雄一郎, 原野 悟, 城戸 尚治, 松本 悠貴, 井谷 修, 兼板 佳孝. テレワーク労働者における実行動と労働生産性・ワーク・エンゲージメントの関連. 産業衛生学雑誌 64 : 311, 2022.
4. 松本 悠貴, 熊懷 邦高, 日野 亜弥子, 井谷 修, 大塚 雄一郎, 兼板 佳孝. テレワークの頻度の違いによる不眠症状、労働意欲、労働生産性の差の検討. 産業衛生学雑誌 64 : 387, 2022.
5. 兼板 佳孝. 睡眠公衆衛生 疫学研究と実践活動. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47回 : 88, 京都 2022. 6.
6. 降旗 隆二, 立山 由紀子, 中神 由香子, 梁瀬 まや, 赤星 俊樹, 井谷 修, 兼板 佳孝, バイシー・ダニエル. RU-SATED 日本語版の妥当性と信頼性の検証. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47回 : 246, 京都 2022. 6.
7. 松本 悠貴, 日野 亜弥子, 熊懷 邦高, 内村 直尚, 井谷 修, 大塚 雄一郎, 兼板 佳孝. テレワーク頻度と電子端末の使用時間別にみた睡眠時間と睡眠位相の差の検証. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47回 : 231, 京都 2022. 6.
8. 大塚 雄一郎, 井谷 修, 松本 悠貴, 兼板 佳孝. テレワーク労働者におけるリカバリー経験と睡眠障害との関連. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47回 : 246, 京都 2022. 6.
9. 土器屋 美貴子, 井谷 修, 大塚 雄一郎, 兼板 佳孝. 高校生における睡眠障害の予測因子. 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 47回 : 259, 京都 2022. 6.