

## 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・覚醒障害研究部 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

前年度までの検討から、睡眠休養感の向上には睡眠時間の適正化、つまり睡眠の恒常性調節が重要な役割を担うと考えられる一方で、睡眠の概日調節が睡眠休養感の向上に果たす役割は明らかでない。本分担課題では、概日活動リズムと睡眠休養感の横断的関連について検討した（課題1）。米国コホート研究 Osteoporotic Fractures in Men Study（MrOS）に参加した65歳以上の地域高齢男性から得たデータを用いて、活動量計で測定した身体活動の概日パターンと、睡眠休養感の関連指標である睡眠充足度との関連を横断的に検討した。MrOSに参加した5,994名のうち、活動量計による睡眠評価を施行した3035名を分析対象とした。身体活動の昼夜のメリハリが明瞭である個人ほど、また加齢性に前進する内因性概日リズムに沿って身体活動リズムを維持する個人ほど、休養感を得るのに必要と考える睡眠時間に近い睡眠時間を習慣的に確保していた。本結果は、高齢男性において身体活動パターンの概日特性が睡眠休養感の向上において重要な役割を担い、健康増進における重要な睡眠指標となることを示唆する。

### A. 研究目的

我々は2019年以降の厚生労働省科学研究費事業において、睡眠で休まった感覚（睡眠休養感）の低下が総死亡や抑うつ発症といった不良な健康転帰と縦断的に関連することを、米国コホートデータを用いて明らかにした<sup>1,2</sup>。本研究班において前年度に行った、同データを用いた検討により、睡眠休養感の横断的関連因子として、主観・客観の評価法を問わず睡眠時間が重要な役割を持つことが明らかとなった。他方で、人口統計学的特徴、嗜好品、身体疾患といった因子と睡眠休養感の間には、単変量モデルでは相関が認められたが、多変量モデルでは一部の身体疾患（肺気腫）を除き相関が認められなかった。これらの結果は、日常的に睡眠休養感を高め、健康増進を図るための方策として、睡眠時間を適切に確保することの重要性を示唆する。さらに、我々は、睡眠時間の主観的な見積りでの不正確さ、すなわち、主観的睡眠時間が客観的睡眠時間を大きく上回る、睡眠時間の過大評価と総死亡リスク増加の縦断的関連を地域高

齢男性において見出した<sup>3</sup>。

これらは睡眠の量的調節（恒常性制御系）の睡眠休養感、および健康維持における重要性を示す一方で、睡眠・覚醒の時刻依存的調節（概日制御系）と睡眠休養感の関連は明らかでない。加齢に伴い生じる概日リズム発振機構の機能低下は、睡眠・覚醒制御を困難にし、睡眠による休養を損なうことが示唆される。つまり、休息・活動リズムを適切に保つことで睡眠休養感の維持が容易になると推測される。また、加齢に伴い生理的な睡眠の必要性が低下し、高齢者では若年・中年成人に比べて睡眠休養感が高いことが知られている。他方で、加齢に伴い睡眠妨害事象や過剰臥床のリスクが増加し睡眠持続性が低下することは、睡眠休養感に負の影響を与えうるため、これらを考慮した検討が必要である。

本分担課題では、前年度に検討した2課題（1. 睡眠休養感の横断的な関連因子、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）に続き、概日活動リズムと睡眠休養感の横断

的関連（課題1）を明らかにすることを目的とした。

## 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。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。MrOSに参加した5,994名のうち、活動量計による睡眠評価を施行した3,035名を対象とした。

### 【統計解析】

#### 1. 概日活動リズムと睡眠休養感の横断的関連（課題1）

##### 従属変数

睡眠休養感の関連指標として、睡眠充足度を用いた。睡眠休養感の評価法としては、昨晚の睡眠、もしくは習慣的な睡眠による休養の度合いを尋ねる方法、Restorative Sleep Questionnaire<sup>4</sup>などの質問票を用いる方法のほか、睡眠充足度を用いる方法が知られている。上記検討から、睡眠時間の需要と供給とのバランスが健康維持に重要であることが示唆されるが、睡眠充足度は、個人が休養感を得るのに必要と考える睡眠時間（需要）に対して、習慣的な睡眠時間（供給）がどの程度充足しているかを両者の差分により定量化したものであり、睡眠休養感の量的側面を表す指標と考える。我々の先行研究から、睡眠時間の見積もりには主観-客観乖離がみられることから、質問（毎晩何時間眠ると休養感が得られるか）もしくは活動量計（平均5.2日間の連続測定）で得られた習慣的睡眠時間と、個人が休養を得るのに必要と考える睡眠時間との差分を、それぞれ主観的睡眠充足度および客観的睡眠充足度と定義した。

##### 独立変数

概日活動リズム指標）活動量計で測定した活動パターンの概日周期適合度（F-statistics）、活動量の頂点位相、中位点、振幅。

人口統計学的特徴）年齢、人種、body mass index、教育歴、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、周期性四肢運動指数、認知機能（Teng Mini-Mental State Examination）、運動機能（Physical Activity Scale for the Elderly スコア）。

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）、習慣的昼寝時間、活動量計による総睡眠時間、在宅睡眠ポリグラフにおける睡眠段階出現率（N2%、N3%、REM%）、うつ症状（Geriatric Depression Scale スコア）。

概日活動リズム指標と主観的睡眠充足度もしくは客観的睡眠充足度の関連を重回帰分析により検討した。非調整モデルに続き、上記独立変数を考慮した調整モデルにより解析した。

### 【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. 概日活動リズムと睡眠休養感の横断的関連（課題1）

参加者の特徴を表1に示す。年齢は76.4±5.5歳（平均±標準偏差）であった。参加者が休養に必要と考える睡眠時間に対して、主観的睡眠時間は7.2±57.0分短く、客観的睡眠時間は36.0±86.4分短かった。

重回帰分析の結果を表2・3に示す。主観的睡眠充足度は、活動量計で測定した活動パターンの概日周期適合度および活動量の中位点と正の相関を示した。一方で、客観的睡眠充足度は最大活動時刻の出現位相の早さ、活動の振幅と正の相関を、活動量の中位点とは負の相関を示した。

## D. 考察

#### 1. 概日活動リズムと睡眠休養感の横断的関連（課題1）

睡眠休養感の量的側面を表す指標として睡眠充足度を用い、主観的睡眠時間および客観的睡眠時間に基づいてそれぞれ定義した、主観的睡眠充足度および客観的睡眠充足度と、活動量計で測定した概日活動リズム指標との関連を、地域高齢男性を対象とした米国コホートデータを用いて検討し

た。個人が休養感を得るのに必要と考える睡眠時間に対して習慣的に得られる睡眠時間は、主観的評価では平均約7分、客観的評価では平均約36分短かかった。身体活動パターンの概日周期適合度が高く、活動量の中位点が高い個人ほど、主観的睡眠充足度が高かった。一方で、最大活動時刻の出現位相が早く、活動量の振幅が高く、活動量の中位点が高い個人ほど、客観的睡眠充足感が高かった。

本結果は、若年世代に比べ睡眠休養感が得られやすいとされる高齢者においても、休養感のある睡眠を目指す上で睡眠時間の確保が重要であることを示唆する。さらに、休息・活動（昼夜）のメリハリ（概日堅牢性）が保たれるほど主観・客観のいずれでも睡眠充足度が高まり、睡眠休養感が向上することを示唆する。また、客観的睡眠充足度と活動パターンの頂点位相との関連は、高齢者において前進傾向となる内因性概日リズムに従って休息・活動リズムを維持することが睡眠充足度を高め、睡眠休養感の向上に寄与することを示唆する。活動量の中位点と睡眠充足度との関連には、主観的睡眠充足度と客観的睡眠充足度の間で不一致がみられた。これには、日中の活動性を高めることのみならず、夜間の活動性を十分に低下させる良質な睡眠が睡眠休養感の向上に重要であり、このために効果の方向性が一定しないことを示唆し、睡眠時間の主観-客観乖離など他の因子の影響を含めたさらなる検討が必要である。

## E. 結論

地域高齢男性において、身体活動の昼夜のメリハリが明瞭である個人ほど、また加齢性に前進する内因性概日リズムに沿って身体活動リズムを維持する個人ほど、休養感を得るのに必要と考える睡眠時間に近い睡眠時間を習慣的に確保しており、身体活動パターンの概日特性の睡眠休養感向上における役割が示唆される。

## 参考文献

1. Yoshiike T, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Saitoh K, Otsuki R, Aritake-Okada S, Suzuki M, Kuriyama K. Mortality associated with nonrestorative short sleep or nonrestorative long time-in-bed in middle-aged and older adults. *Sci Rep* 12: 189, 2022.

2. Saitoh K, Yoshiike T, Kaneko Y, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Otsuki R, Aritake-Okada S, Kadotani H, Kuriyama K, Suzuki M. 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* 39: 419-428, 2022.
3. Utsumi T, Yoshiike T, Kaneita Y, Aritake-Okada S, Matsui K, Nagao K, Saitoh K, Otsuki R, Shigeta M, Suzuki M, Kuriyama K. The association between subjective-objective discrepancies in sleep duration and mortality in older men. *Sci Rep* 12: 18650, 2022.
4. Drake CL, Hays RD, Morlock R, Wang F, Shiklar R, Frank L, Downey R, Roth T. Development and evaluation of a measure to assess restorative sleep. *J Clin Sleep Med* 10: 733-741, 2014.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ichiba T, Kawamura A, Nagao K, Kurumai Y, Fujii A, Yoshimura A, Yoshiike T, Kuriyama K. Periocular Skin Warming Promotes Sleep Onset Through Heat Dissipation From Distal Skin in Patients With Insomnia Disorder. *Front Psychiatry* 13: 844958, 2022.
2. Kawamura A, Yoshiike T, Matsuo M, Kadotani H, Oike Y, Kawasaki M, Kurumai Y, Nagao K, Takami M, Yamada N, Kuriyama K. Comparison of the usability of an automatic sleep staging program via portable 1-channel electroencephalograph and manual sleep staging with traditional polysomnography. *Sleep Biol Rhythms* 26: 2022.
3. Matsuno S, Yoshimura A, Yoshiike T, Morita S, Fujii Y, Honma M, Ozeki Y, Kuriyama K. Toe grip force of the dominant foot is associated with fall risk in community-dwelling older adults: a cross-

- sectional study. *J Foot Ankle Res* 15, 42, 2022.
4. Otsuki R, Matsui K, Yoshiike T, Nagao K, Utsumi T, Tsuru A, Ayabe N, Hazumi M, Fukumizu M, Kuriyama K. Decrease in Social Zeitgebers Is Associated With Worsened Delayed Sleep-Wake Phase Disorder: Findings During the Pandemic in Japan. *Front Psychiatry* 13, 1-8, 2022.
  5. Saitoh K, Yoshiike T, Kaneko Y, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Otsuki R, Aritake-Okada S, Kadotani H, Kuriyama K, Suzuki M. 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* 39, 419-428, 2022.
  6. Tsuru A, Matsui K, Kimura A, Yoshiike T, Otsuki R, Nagao K, Hazumi M, Utsumi T, Fukumizu M, Mukai Y, Takahashi Y, Sakamoto T, Kuriyama K. Sleep disturbance and health-related quality of life in Parkinson's disease: A clear correlation between health-related quality of life and subjective sleep quality. *Parkinsonism Relat Disord* 98, 86-91, 2022.
  7. Utsumi T, Yoshiike T, Kaneita Y, Aritake-Okada S, Matsui K, Nagao K, Saitoh K, Otsuki R, Shigeta M, Suzuki M, Kuriyama K. The association between subjective–objective discrepancies in sleep duration and mortality in older men. *Sci Rep* 12, 18650, 2022.
  8. Yoshiike T, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Saitoh K, Otsuki R, Aritake-Okada S, Suzuki M, Kuriyama K. Mortality associated with nonrestorative short sleep or nonrestorative long time-in-bed in middle-aged and older adults. *Sci Rep* 12: 189, 2022.
  9. Yoshiike T, Melloni EMT, Dallspezia S, Yamada N, Kuriyama K, Benedetti F. Depressive cognitive style relates to an individual trait of time perception in bipolar depression: A preliminary study. *J Affect Disord Rep* 9, 100363, 2022.
  10. 内海智博, 栗山健一. 記憶の強化・定着に関わる情報処理過程における睡眠の役割. *Progress in Medicine* 42(10): 929-935, 2022.
  11. 内海智博, 栗山健一. 不安症・ストレス因関連障害・解離症に併存する過眠. *精神医学* 64(10): 1353-1363, 2022.
  12. 内海智博, 栗山健一. 不眠関連疾患 自殺と不眠. *医学のあゆみ* 281(10): 1007-1013, 2022.
  13. 吉池卓也, 栗山健一: 死別のニューロサイエンス. *精神医学* 64(12): 1605-1611, 2022.
  14. 吉池卓也. これだけは知っておきたい睡眠・覚醒の生理学、レジデントノート 24(10): 1665-1673, 2022.
  15. 吉池卓也. 不安関連疾患と不眠. *医学のあゆみ* 281(10): 23158-23162, 2022.
  16. 吉池卓也. 睡眠障害（不眠症）疾患各論 増大号特集 精神科診療のピットフォール. *精神医学* 64(5): 762-767, 2022.
2. 学会発表
    1. 綾部直子, 羽澄恵, 高島智昭, 立山和久, 須賀裕輔, 今泉チエ美, 亀澤光一, 森田三佳子, 松井健太郎, 都留あゆみ, 吉池卓也, 吉田寿美子, 栗山健一. 不眠を合併する精神疾患患者に対する集団睡眠改善プログラムの効果. 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会, 京都, 2022.6.
    2. 河村葵, 羽澄恵, 篠崎未生, 岡邨しのぶ, 伏見もも, 吉池卓也, 栗山健一. 睡眠衛生指導による一次予防効果. ワークショップ: 経済損失を考慮した睡眠健康診査の必要性. 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会, 京都, 2022.6.
    3. 長尾賢太郎, 吉池卓也, 河村葵, 松井健太郎, 岡邨しのぶ, 内海智博, 都留あゆみ, 大槻怜, 伊豆原宗人, 篠崎未生, 羽澄恵, 栗山健一. 第 63 回日本児童青年精神医学会総会, 長野, 2022.11.
    4. 長尾賢太郎, 吉池卓也, 河村葵, 松井健太郎,

- 岡邨しのぶ, 内海智博, 都留あゆみ, 大槻怜, 伊豆原宗人, 篠崎未生, 羽澄恵, 栗山健一. 睡眠・覚醒相後退障害の入院治療と寛解維持の関連因子. 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会, 京都, 2022.6.
5. 長尾賢太郎, 吉池卓也, 松井健太郎, 河村葵, 都留あゆみ, 内海智博, 大槻怜, 伊豆原宗人, 大久保亮, 栗山健一. COVID-19 パンデミック下における健康不安と感染予防行動の関連. 第 118 回日本精神神経学会学術総会, 福岡, 2022.6.
  6. 大槻怜, 松井健太郎, 都留あゆみ, 長尾賢太郎, 内海智博, 羽澄恵, 綾部直子, 福水道郎, 吉池卓也, 鈴木正泰, 栗山健一. COVID-19 感染拡大下における医療従事者の希死念慮と関連する睡眠習慣. 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会, 京都, 2022.6.
  7. 内海智博, 吉池卓也, 有竹清夏, 松井健太郎, 河村葵, 長尾賢太郎, 都留あゆみ, 大槻怜, 綾部直子, 羽澄恵, 斎藤かおり, 鈴木正泰, 栗山健一. ピッツバーグ睡眠質問票の基本構造と構成要因の同定. 第 118 回日本精神神経学会学術総会, 福岡, 2022.6.
  8. 内海智博, 吉池卓也, 有竹(岡田)清夏, 松井健太郎, 長尾賢太郎, 都留あゆみ, 大槻怜, 綾部直子, 羽澄恵, 斎藤かおり, 鈴木正泰, 栗山健一. 高齢男性における睡眠時間の主観-客観乖離と総死亡の関連解析. 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会, 京都, 2022.6.
  9. 内海智博, 吉池卓也, 有竹清夏, 松井健太郎, 河村葵, 長尾賢太郎, 都留あゆみ, 大槻怜, 伊豆原宗人, 篠崎未生, 綾部直子, 羽澄恵, 斎藤かおり, 鈴木正泰, 栗山健一. 地域高齢男性における概日活動リズムと睡眠充足度の関連. 第 44 回日本生物学的精神医学会年会 (BPCNP/PP4 学会合同年会), 東京, 2022.11.
  10. 内海智博, 吉池卓也, 有竹(岡田)清夏, 松井健太郎, 河村葵, 長尾賢太郎, 都留あゆみ, 大槻怜, 伊豆原宗人, 篠崎未生, 綾部直子, 羽澄恵, 斎藤かおり, 鈴木正泰, 栗山健一. The association between sleep sufficiency and circadian activity rhythms in older men. 第 29 回日本時間生物学会学術大会, 宇都宮, 2022.12.
  11. 吉池卓也. 睡眠・概日リズムとせん妄. シンポジウム: せん妄の病態機序仮説 update 第 35 回日本総合病院精神医学会総会, シンポジスト, 東京, 2022.10.
  12. 吉池卓也, 栗山健一. 遷延性悲嘆症の生物学的理解: 接近と回避に着目して. シンポジウム: 遷延性悲嘆症の概念と治療の動向～DSM5-TR と ICD-11 を受けて～. 日本トラウマティックストレス学会, シンポジスト, 八王子, 2022.7.
  13. 吉池卓也. 睡眠・生体リズムの制御機構と気分障害. ワークショップ: 睡眠・生体リズムをターゲットとした気分障害治療—時間生物学的治療の日常臨床での実践—. 第 19 回日本うつ病学会総会, 第 5 回日本うつ病リワーク協会年次大会, 座長・シンポジスト, 大分, 2022.7.
  14. 吉池卓也. 不眠に対する光療法の有用性. シンポジウム: 外来不眠症治療における非薬物的アプローチの今. 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会, 京都, 2022.6.
  15. 吉池卓也. 不眠症と睡眠休養感. シンポジウム: 睡眠休養感と関連する睡眠障害、環境・行動要因. 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会, シンポジスト, 京都, 2022.6.
  16. 吉池卓也. 気分障害と時間認知. シンポジウム: 時間認知と健康・疾患のかかわり 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会, オーガナイザー・座長・シンポジスト, 京都, 2022.6.
  17. 吉池卓也. 不安・ストレス関連疾患における不眠・過眠の病態と治療 シンポジウム: 精神疾患の睡眠研究の最前線—最近のトピックと臨床への展開— 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会, シンポジスト, 京都, 2022.6.
  18. 吉池卓也, Elisa Melloni, Sara Dallspezia, Francesco Benedetti, 山田尚登, 栗山健一. Cognitive features of depression relate to an individual trait of time perception in bipolar disorder. 第 29 回日本時間生物学会学術大会, 宇都宮, 2022.12.
  19. 吉池卓也, 守口善也, 浅野敬子, 中島聡美, 栗山健一. 死別に対する悲嘆反応と社会行動基盤の関連: 悲嘆の回避成分の役割. 第 35 回日本総合病院精神医学会総会, 東京, 2022.10.

表 1. 参加者の特徴

	平均 ± 標準偏差
年齢 (歳)	76.4 ± 5.5
主観的睡眠時間 (時間)	6.9 ± 1.2
客観的睡眠時間 (時間)	6.4 ± 1.2
休養に必要な睡眠時間 (時間)	7.0 ± 1.1
主観的睡眠充足度 (時間)	-0.12 ± 0.95
客観的睡眠充足度 (時間)	-0.60 ± 1.44
概日活動リズム	
F-statistics	1683.6 ± 862.4
頂点位相 (時刻)	14:00 ± 1:12
中位点 (カウント/分)	2488.4 ± 524.5
振幅 (カウント/分)	1958.3 ± 507.1
睡眠中点 (時刻)	2:54 ± 1:00

表 2. 高齢群における主観的睡眠充足度と関連する概日活動リズム指標

	非調整標準化係数 (p 値)	調整標準化係数 (p 値)
概日周期適合度	<b>0.117 (&lt;0.001)</b>	<b>0.047 (0.028)</b>
活動量の頂点位相	<b>-0.043 (0.017)</b>	-0.021 (0.223)
中位点	0.018 (0.319)	<b>0.063 (0.007)</b>
振幅	<b>0.066 (&lt;0.001)</b>	-0.028 (0.238)

表 3. 高齢群における客観的睡眠充足度と関連する概日活動リズム指標

	非調整標準化係数 (p 値)	調整標準化係数 (p 値)
概日周期適合度	<b>0.324 (&lt;0.001)</b>	0.020 (0.235)
活動量の頂点位相	<b>-0.049 (0.007)</b>	<b>-0.067 (&lt;0.001)</b>
中位点	<b>-0.439 (&lt;0.001)</b>	<b>-0.061 (&lt;0.001)</b>
振幅	<b>0.447 (&lt;0.001)</b>	<b>0.075 (&lt;0.001)</b>