

氏名（本籍）	川 地 俊 明（岐阜県）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	甲第 1008 号
学位授与日付	平成 28 年 3 月 16 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Sleep Duration and the Risk of Mortality From Stroke in Japan: The Takayama Cohort Study
審査委員	（主査）教授 犬 塚 貴 （副査）教授 森 田 啓 之 教授 松 岡 敏 男

### 論文内容の要旨

脳卒中は、欧米諸国と日本を含むアジア太平洋地域における死亡の主な原因の一つで、特に脳梗塞は、欧米諸国において脳卒中症例の 70%以上、日本では約 74%を占めている。また寝たきりの原因の一つで、経済的な高負担や社会的負担が発生するため、効果的な一次予防戦略が必要とされている。脳卒中リスク要因として、年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、および心房細動などが確立された因子として知られているが、環境および生活様式の要因もその発症に重要な役割を果たしている可能性がある。これまでの研究で睡眠時間と脳卒中を含む循環器疾患との間の関連が示唆されているが睡眠時間と病型別脳卒中の関係についての研究は少ない。本研究は、日本人男性と女性からなるコホート（高山コホート）において睡眠時間と全脳卒中および病型別脳卒中の死亡リスクの関連について検討した。

#### 【対象と方法】

コホート開始時 1992 年においてコホート研究に賛同した 35 歳以上の岐阜県高山市の住民は男性 14,427 名と女性 17,125 名（回答率 85.3%）であり、アンケートにて人口統計学的特徴、睡眠時間や喫煙状態などの生活習慣、既往歴などの情報を取得した。解析対象者は、癌（男性 186 名、女性 540 名）、虚血性心疾患および脳卒中（男性 886 名と女性 861 名）の既往者を除外した男性 12,875 名、女性 15,021 名の 27,896 名である。エンドポイントは脳卒中死亡（脳梗塞、脳内出血およびクモ膜下出血を含む脳出血、全脳卒中）とした。追跡期間中（1992-2008）の死亡、死因、市外への転居に関する情報は、市および法務局より取得した。

統計解析は、コックス比例ハザード回帰分析にて、各睡眠時間（6時間以下、7時間、8時間、9時間以上）における脳卒中死亡リスクを算出した。調整変数として年齢、教育歴、婚姻状態、高血圧や糖尿病の既往、ボディマス指数（BMI）、喫煙状態、アルコール摂取量をモデルに含めた。性別による交互作用については、睡眠時間（連続変数）と性（二値変数）のクロス積によって評価した。

#### 【結果】

追跡中に 611 名の脳卒中死（脳梗塞 354 名、脳出血 217 名、その他 40 名）を認めた。共変量を調整後、7 時間睡眠と比較し、9 時間以上の睡眠は全脳卒中および脳梗塞の死亡リスクが有意に増加した。そのハザード比と 95%信頼区間（以下、95% CI）はそれぞれ 1.51 (95% CI 1.16-1.97) および 1.65 (95% CI 1.16-2.35)であった。6 時間以下の短時間睡眠では、全脳卒中の死亡リスクの減少（ハザード比 0.77 [95% CI 0.59-1.01]）を示したが、有意差は境界域（ $p=0.06$ ）であった。全脳卒

中および脳梗塞の死亡リスクとの睡眠時間の量反応関係は、有意であった（それぞれ  $p < 0.0001$  および  $p = 0.0002$ ）。脳出血において、7 時間睡眠に比較し、6 時間以下の睡眠では死亡リスクが有意に減少（ハザード比 0.64 [95% CI 0.42-0.98]）し、特に男性において顕著であったが（ハザード比 0.31 [95% CI 0.16-0.64]）、睡眠時間と脳出血死亡リスクの量反応関係は有意でなかった（ $p = 0.08$ ）。

男女間において、睡眠時間と全脳卒中、脳梗塞、脳出血による死亡リスクとの関連に、有意差はなかった（それぞれ  $p = 0.45$ ,  $p = 0.47$ , および  $p = 0.35$ ）。9 時間以上の睡眠での全脳卒中と脳梗塞の死亡リスクは、高血圧、糖尿病、結核、輸血、胃切の既往歴の無いより健康な対象者に限った場合、やや弱まったが、量反応関係においては有意であった。

### 【考察】

睡眠時間と全脳卒中に関する前向きコホート研究はこれまでに5つのみであり、病型別に脳卒中を評価した研究となるとさらに研究数は少ない。これらの先行研究は概して長時間睡眠は全脳卒中の発症や死亡リスクを高めることを報告している。9 時間以上の睡眠では男女とも全脳卒中と脳梗塞死亡のリスク増加を認めたとの報告もあり、本研究結果に類似している。長時間睡眠が糖尿病や高血圧、脂質異常、炎症マーカーの上昇、および心房細動と関連しているという報告がいくつかあり、これらの状態が動脈硬化症およびアテローム性動脈硬化症を誘発し、ひいては、脳卒中の発症そして死亡につながったと考えられる。ただし、健康状態良好の対象者による解析では、死亡リスクにやや減弱がみられ、潜在的な疾患や前臨床徴候が長時間睡眠を起こしている可能性は否定できない。一方、短時間睡眠において、本研究では男性の脳出血死亡リスクとの関連を認めた。これまでの報告では、全脳卒中や脳出血に有意に関連した報告は少ない。今後、睡眠時間に関する情報を繰り返し入手した、より長期でサンプルサイズの大きいコホート研究が望まれる。

### 【結論】

長時間睡眠は全脳卒中および脳梗塞の死亡リスク増加に関連することが示された。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 川地 俊明は、日本人における睡眠時間と脳卒中死亡リスクについて、7 時間睡眠と比較し、9 時間以上の睡眠は全脳卒中および脳梗塞の死亡リスクが有意に増加し、6 時間以下の睡眠では脳出血の死亡リスクが有意に減少することを明らかにした。さらに量反応関係では睡眠時間が長いほど、全脳卒中および脳梗塞の死亡リスクが有意に増加する正の関連を見出した。本研究の成果は、睡眠時間と脳卒中に関する前向きコホート研究は少ない中、重要な知見をもたらし、脳卒中を含む循環器疫学の発展に少なからず寄与するものと認める。

---

### [主論文公表誌]

Toshiaki Kawachi, Keiko Wada, Kozue Nakamura, Michiko Tsuji, Takashi Tamura, Kie Konishi, and Chisato Nagata: Sleep Duration and the Risk of Mortality From Stroke in Japan: The Takayama Cohort Study

J Epidemiol 26, 123-30 (2016).