

## 総説（循環器病予防総説シリーズ27：要因編12）

## 睡眠と循環器疾患

大貫 慧介\*<sup>1</sup> 和田 裕雄\*<sup>1</sup> 谷川 武\*<sup>1</sup>

## I. 睡眠と健康

高血圧、糖尿病、脂質異常症等の生活習慣病および飲酒や喫煙等の生活習慣が循環器疾患発症の主な危険因子とされてきたが、生活様式の変容や有効な薬剤の開発もあり、脳卒中の発症は1960年代以降大きく減少してきている<sup>1)</sup>。しかしながら、政府統計によると、急性心筋梗塞や心不全等の心臓疾患は増加しており、いまだに日本の循環器疾患は悪性新生物に次ぐ主な死亡原因で、日本人の4人に1人は循環器疾患（脳血管疾患および心疾患）で死亡している。多くの研究から、睡眠障害が循環器疾患の罹病リスクを高めるというエビデンスが確立し、睡眠問題は国家的健康戦略の1つとして挙げられている。健康日本21においても十分な睡眠の確保に取り組む重要性が強調され、厚生労働省は2014年に「健康づくりのための睡眠指針 2014」を出し、睡眠に関する科学的根拠をふまえた良い睡眠を確保するための生活の工夫についての情報発信をしている<sup>2)</sup>。

## 1. 正常の睡眠と循環動態

終夜睡眠ポリソムノグラフィ（Polysomnography: PSG）検査での脳波では、段階1から段階4まで分けられるノンレム睡眠（深い睡眠）の後、レム睡眠（浅い睡眠）となるまでのサイクルが約90分周期で繰り返されていることが観察される。覚醒と浅いノンレム睡眠（段階1、段階2）が混在する移行期を入眠過程といい、深いノンレム睡眠（段階3、段階4）を徐波睡眠という。PSGによる客観的な睡眠変数が測定された健康人対象の調査のメタアナリシスでは、ヒトの睡眠のうち、浅いノンレム睡眠（段階

1、段階2）は全年代通じてあまり変わらない一方で、加齢とともに総睡眠時間と深いノンレム睡眠（段階3、段階4）の時間が短縮することが確認されており、総睡眠時間の減少には、加齢の他にも、精神疾患や身体疾患、薬物やアルコール、睡眠関連呼吸障害が関連していることが示されている<sup>3)</sup>。

ノンレム睡眠中は交感神経活動が低下し、副交感神経が優位になるため、日中と比較して、血圧や心拍数は低下し、さらに末梢血管抵抗や心拍出量も低下する。また、ノンレム睡眠中は成長ホルモンが多く分泌され、疲労回復や細胞・組織の修復がされている。ノンレム睡眠の時間が少ない場合は、深いノンレム睡眠時間が減少してしまうため、交感神経優位の時間が増加し、相対的に血圧や脈拍が上昇するほか、ストレスに関連して視床下部-下垂体-副腎系が賦活されやすくなり、コルチゾルの分泌が増加する。コルチゾルの増加はインスリン抵抗性の増大による血糖高値や血圧の上昇を介して、動脈硬化を引き起こし、循環器疾患発症のリスクとなる。さらに、睡眠時間の低下は食欲刺激ホルモンであるグレリンの増加と満腹中枢刺激ホルモンのレプチンの減少を招き、肥満が促進される。

## II. 睡眠の疫学

## 1. 睡眠習慣の疫学

2019年の国民健康・栄養調査<sup>4)</sup>によると、睡眠時間が6時間未満の割合は約4割であり、特に20代から60代までのいわゆる働き盛りの世代で睡眠時間が短いことが示されている（図1）。本人の自己申告による睡眠時間調査では、床に就いてから実際に寝付くまでの時間や中途覚醒等の時間が含まれていない可能性があり、実際の睡眠時間より過大評価している可能性がある。20歳以上の28,714人の地域一般

\*<sup>1</sup> 順天堂大学大学院医学研究科 公衆衛生学講座

(〒113-0033 東京都文京区本郷2-1-1)

受付日 2021年3月24日・受理日 2021年6月25日

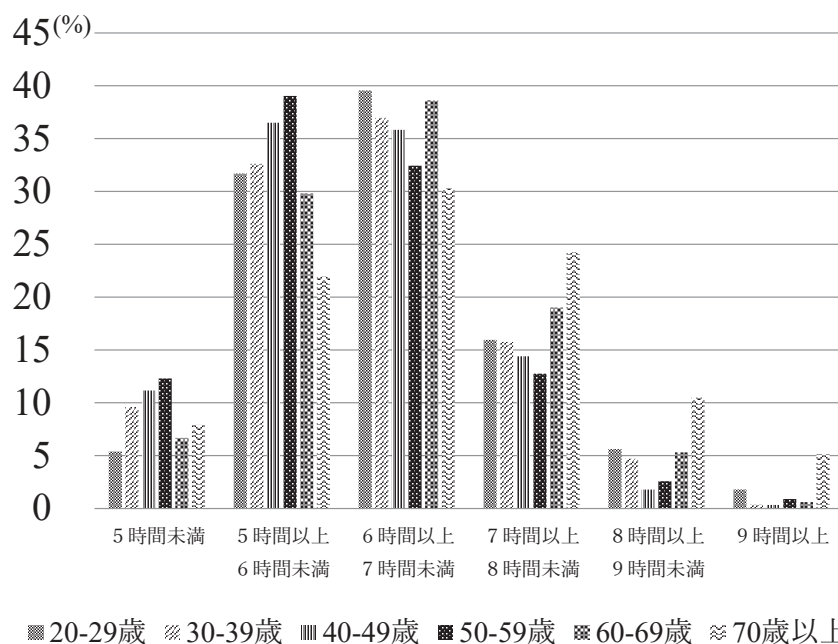


図1 年齢別睡眠時間の分布 (文献4をもとに作成)

住民を対象にした調査によると、4.6% (男性4.8%、女性4.5%) は自覚的な睡眠が不十分と感じており、日中の過剰な眠気の有病率は2.5% (男性=2.8%、女性=2.2%) で、特に男女ともに40代以下で有病率が高いという結果が出ている<sup>5)</sup>。

## 2. 睡眠障害の疫学

睡眠障害には、米国精神医学会による Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM、世界保健機関による International Classification of Diseases: ICD、米国睡眠医学会による睡眠障害国際分類 (International Classification of Sleep Disorders: ICSD) の3つの主要な分類体系がある。これらのうち、ICSDは睡眠医学専門家が用いる主要な基本的疾病分類であり、もっとも細分化されている。最新のICSD第3版では、睡眠障害の分類は表1に示す通りで、いずれも疾患特異的な症状の他に、不眠や日中の眠気等の非特異的な症状を呈する<sup>6)</sup>。日本における睡眠障害の有病率は20代から徐々に高くなり、不眠症が約20%、睡眠関連呼吸障害が約4%と推計される。一方で、厚生労働省の患者調査<sup>7)~14)</sup>によると、平成29年時点で約60万人の患者が睡眠障害の治療を受けている。睡眠障害として治療を受ける患者数は平成8年から徐々に増えてきてはいるが、有病率を考慮すると、症状を呈して

いても受療行動に結びついていないことがわかる (図2)。頻度が高く、保健指導や臨床の場面で遭遇する可能性の高い睡眠障害としては、不眠症や睡眠関連呼吸障害が挙げられる。また、社会構造の複雑化に伴い、交代勤務や時差による睡眠障害等の概日リズム睡眠障害も、近年注目されつつある。

### 1) 不眠症

不眠症は睡眠障害の中で、有病率が最も高いと推定されている。ICSD第3版による慢性不眠障害の診断基準を表2に示す。この診断基準では、入眠困難や中途覚醒に加えて日中機能障害を伴うものが慢性不眠障害と定義される。ICSD第2版では、原発性あるいは、精神疾患・身体疾患等を背景とする続発性に分かれていたが、多くの症状と随伴特徴が重複していた。現在では、続発性であっても、やがて不眠そのものが独立した経過をたどるようになることが多く、治療が原疾患の転帰に影響することが明らかになり、不眠症は独立して治療を要する併存症であるとみなすべきと考えられている。健康・体力づくり事業財団による日本人の調査から無作為抽出された20歳以上の成人3,030人を対象にした研究では、不眠症の有病率は21.4%であり、その内訳は、入眠困難 (8.3%)、中途覚醒 (15.0%)、早朝覚醒 (8.0%) と報告されている<sup>15)</sup>。

表1 ICSD 第3版による睡眠障害の分類

不眠症	慢性不眠障害、短期不眠障害、その他、臥床時間過剰、短時間睡眠者
睡眠関連呼吸障害	中枢性睡眠時無呼吸症候群、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、睡眠関連低換気障害群、睡眠関連低酸素血症障害、その他、いびき、カタルニア
中枢性過眠症	ナルコレプシータイプ1/タイプ2、特発性過眠症、クライネーレビン症候群、身体疾患、薬物、精神疾患、睡眠不足症候群、長時間睡眠者
概日リズム睡眠障害	睡眠・覚醒相後退障害、睡眠・覚醒相前進障害、不規則睡眠・覚醒リズム障害、非24時間睡眠・覚醒リズム障害、時差障害、交代勤務障害、特定不能な概日睡眠・覚醒障害
睡眠時随伴症	ノンレム関連睡眠時随伴症候群、レム関連睡眠時随伴症候群、その他、寢言
睡眠関連運動障害	レストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）、周期性四肢運動障害、睡眠関連下肢こむらえり、睡眠関連歯ぎしり、睡眠関連律動性運動障害、特定不能、薬剤・物質、身体疾患、ひきつけ、ミオクロームス
その他	

(文献6より作成)

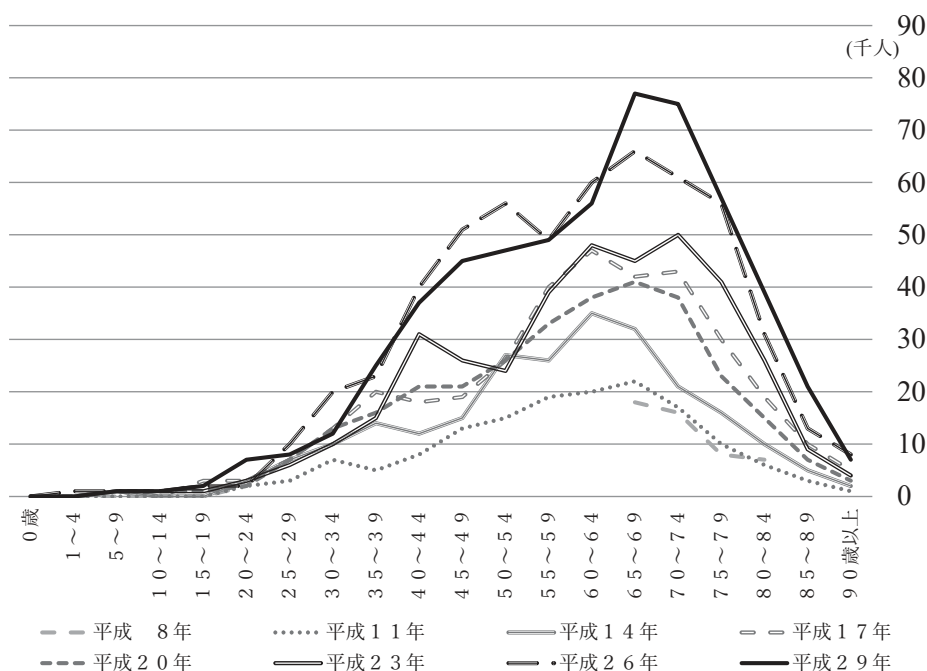


図2 年齢階級別睡眠障害の総患者数の推移（文献7～14をもとに作成）

2) 睡眠関連呼吸障害

睡眠に関連して発病または増悪する呼吸・循環障害の総称が睡眠関連呼吸障害である。睡眠関連呼吸障害のうち無呼吸・低呼吸を伴うものは大きく閉塞性睡眠時無呼吸（Obstructive Sleep Apnea: OSA）と中枢性睡眠時無呼吸（Central Sleep Apnea: CSA）の2つに分けられ、9割以上は閉塞性睡眠時無呼吸である。睡眠時無呼吸の潜在患者は500万人程度と推定されるが、実際に治療を受けている患者数は40万人程度と少ない。睡眠時無呼吸は適切に診断されているとは言えず、いまだ診断・治療体制が不十分であり、早期発見につながるような保健指導体制も確立しているとは言い難い。睡眠時無呼吸は日中の

眠気の問題のみならず、無呼吸に伴う低酸素状態が繰り返り起きること（間歇的低酸素）、無呼吸時の胸腔内圧低下、呼吸再開の際に生じる頻回の覚醒反応による中途覚醒や断眠が特徴的である。症状の中でも、特にいびきは閉塞性睡眠時無呼吸の特徴的な症状とされている。表3に閉塞性睡眠時無呼吸を疑う代表的な症状をまとめている。いびき・夜間頻尿・日中の眠気や起床時の頭痛等の症状を有し、かつ、PSGを行い、一時間あたりの無呼吸・低呼吸の回数から無呼吸低呼吸指数（Apnea Hypopnea Index: AHI）を算出しAHIが5回/時間以上で眠気やいびきなどの症状を伴う場合、あるいはAHIが15回/時間以上の場合に閉塞性睡眠時無呼吸と診断され

表2 ICSD 第3版による慢性不眠障害の診断基準（基準A-Fを満たす）

A	以下の症状の1つ以上を患者が訴えるか、親や介護者が観察する
	1 入眠困難 2 睡眠維持困難（中途覚醒） 3 早朝覚醒 4 適切な時間に就床することを拒む（ぐずる） 5 親や介護者がいないと眠れない
B	患者は夜間睡眠困難と関連した日中機能障害を以下の少なくとも1つの形で報告する
	1) 疲労感、不快感 2) 注意力、集中力、記憶力の低下 3) 社会的、職業的機能低下、または学業低下がみられる 4) 気分がすぐれない、イライラする 5) 日中の眠気 6) やる気、気力、自発性の減退 7) 仕事のミスや運転中の事故のおこしやすい 8) 睡眠不足による緊張、頭痛、胃消化器症状がみられる 9) 睡眠についての心配、悩みをもつ
C	上記の睡眠困難は、睡眠にとり適切な状況、環境にあるにもかかわらずしばしば生ずる
D	睡眠障害とそれに関連した日中の症状は、少なくとも週に3回は生じる
E	睡眠障害とそれに関連した日中の症状は、少なくとも3か月間認められる
F	睡眠・覚醒困難は、その他の睡眠障害ではよく説明できない

(文献6より作成)

表3 睡眠時無呼吸症候群を疑う代表的な症状

いびき	大きな、あるいは不規則ないびき 他人からの指摘 頻度が多い
眠気	日中の過度な眠気 十分に寝ても熟睡感がない 日中の易疲労感
その他	起床時の頭痛 夜間頻尿 睡眠中の窒息感や喘ぎ等異常呼吸 BMI $\geq$ 25

る。実診療および疫学調査ではPSGではなく、パルスオキシメトリを用いた検査（酸素飽和度が3%低下した一時間あたりの回数を3% Oxygen Desaturation Index: ODIとして算出、AHIと相関が高い。）等の簡易検査が行われることも多い。3% ODI 15回/時間以上を睡眠時無呼吸ありと定義した本邦の研究では、成人男性の約9%<sup>16)</sup>、女性の3%<sup>17)</sup>が睡眠関連呼吸障害に罹患していると推定されており、男性は40~50歳が半数以上で、女性では閉経後に有病率が増加する。また、日本の3つの地域に住む35~79歳の男性3,138人、女性5,345人を対象にした調査（Circulatory Risk in Communities Study: CIRCS）で、いびきの有病率は男性で24%、女性で10%であり、男女とも非肥満者において、ア

ルコール摂取および喫煙との強い関連が認められた<sup>18)</sup>。

### 3) 注目されつつある睡眠障害

上記の睡眠障害のほか、近年、労働環境に対する意識の高まりから、概日リズム睡眠障害に分類される交代勤務障害が注目されつつある。交代勤務障害の診断基準には、交代制勤務に起因する睡眠障害、PSGや睡眠潜時反復テストによる正常睡眠パターンの障害等が含まれている。勤務時間と睡眠障害の関連性は睡眠日誌やアクチグラフを用いると見出されやすい。交代勤務者のうち交代勤務障害の推定有病率は10~23%程度と推定されている<sup>19)</sup>が、日本の病院で交代制勤務に従事する看護師の不眠症の有病率は37%<sup>20)</sup>と比較的高い有病率を報告されている。また、日本人の技術職男性勤務者293名を対象にした調査では、2交代勤務者の不眠症の有病率は34.5%と看護師対象の調査と同等である一方で、夜勤のみの勤務者では15.9%と報告されている<sup>21)</sup>。交代制勤務で睡眠障害を呈する割合には、個々の就労形態も関連している可能性がある。厚生労働省が実施する労働安全衛生特別調査（労働者健康状況調査）と総務省が実施する労働力調査を基にした研究で、深夜業務従事者の割合は2012年において21.8%、深夜交

代制勤務業従事者も増加傾向で2007年において9.2%と推計され、1997年以降の一貫した増加が示されたこと<sup>22)</sup>から、交代勤務障害は今後も有病率が高くなる可能性がある疾患である。労働者への睡眠教育、3夜勤4休のように勤務日をまとめる、サーカディアンリズムの位相変化を促す高照度光の適切なタイミングでの照射等が交代勤務障害の予防や改善のための工夫として挙げられるが、確立された治療法は多くはない。

その他、睡眠関連運動障害等は、有病率が高いにも拘わらず、睡眠の問題が適切に認識されているとは言い難い睡眠障害と思われる。むずむず脚症候群は鉄欠乏性貧血や腎機能障害・腎不全、心不全、高血圧、糖尿病の患者に多く合併するとされている。日本の農村部の成人5,528人を対象とした質問紙と電話面接による調査では、1.8%がむずむず脚症候群と判定され、この調査におけるむずむず脚症候群の有病率は、男性よりも女性の方が有意に高く、特に60歳以下で有病率が高いと報告されている<sup>23)</sup>。むずむず脚症候群は高率に周期性四肢運動障害を合併し、どちらも上肢あるいは下肢の異常運動や感覚異常により睡眠の質が低下することを特徴とする。またナルコレプシーやレム睡眠行動障害の患者でも周期性四肢運動障害がよくみられる。20代から80代の地域一般住民4,612名を対象とした質問紙による調査では、周期性四肢運動障害の有病率は男性で約10%、女性で約5%と報告されている<sup>24)</sup>。

### Ⅲ. 睡眠と循環器疾患の関連

睡眠に関する諸問題は、脳卒中や心疾患あるいはそれらの危険因子として挙げられる高血圧や糖尿病の原因となることが明らかにされてきている。睡眠と循環器疾患との関連の機序については十分に解明されていないことも多いが、以下のような機序が考えられている。

#### 1. 睡眠時間と循環器疾患

睡眠不足は高血圧、耐糖能異常、脂質異常症、炎症と関連していることが観察研究で示されており、これらを介して脳心血管疾患のリスクの増加と関係している可能性がある。しかし、短時間睡眠と循環器疾患や死亡との関連の機序は十分に解明されているわけではなく、睡眠の改善が高血圧や耐糖能異常

を改善させるかどうかを検討した臨床試験は少ない。長時間睡眠については、研究自体がまだ不十分であり、因果の機序に関して示唆的な報告は少ない。むしろ、調整しきれなかった交絡要因や併存疾患による疑似相関の可能性がいわれており、Grandnerらは長時間睡眠と死亡との関連について、睡眠の断片化、疲労、炎症の関与、光周期異常、基礎疾患（睡眠時無呼吸症やうつ病等）により、十分な休息を得るために長時間睡眠の習慣となっている可能性を挙げている<sup>25)</sup>。睡眠不足や断眠は、Interleukin-6: IL-6やC-reactive protein: CRP等の炎症性物質の上昇による血管内皮の炎症の増悪により、動脈硬化の発症に関与する。睡眠への炎症の関与については、リポ多糖類（グラム陰性菌の外膜を構成する多糖）を健常人に投与したところ、Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ やIL-6の増加とともに、眠気あるいは疲労感の増加が認められたという研究報告があり<sup>26)</sup>、炎症により眠気が惹起される可能性が示されている。

#### 2. 睡眠障害と循環器疾患

睡眠障害は睡眠不足や断眠を引き起こし、循環器疾患の発症リスクを高めているものと考えられるが、その他の病態毎の機序も徐々に推定されつつある。

##### 1) 不眠症

不眠症で多い入眠困難では睡眠時間が短くなり、熟睡障害では深い睡眠が得られなくなる。不眠症が循環器疾患のリスクを上げるかどうかは最近のシステマティックレビューでも議論の余地があるとしており<sup>27)</sup>、日本の研究で、高血圧を合併する不眠症患者に対するオレキシシン（睡眠覚醒リズムの調整に寄与する神経ペプチド）受容体拮抗薬の使用は血圧に影響を及ぼさないという報告がされている<sup>28)</sup>。一方で、2018年の米国 National Institutes of Health: NIHの研究で、夜間の覚醒頻度が高いほど心房細動のリスクが高まること、レム睡眠の減少と心房細動が関連することが示されている<sup>29)</sup>。これはレム睡眠時間の減少により副交感神経活動が低下することで、心房細動発症のリスクが上昇しているものと考えられる。NIHの研究結果は米国では肥満の多さから有病率も高い睡眠時無呼吸やその他の交絡因子が調整されており、不眠症が独立して心房細動のリス

クを上げているものと考えられている。不眠症は質問紙により定義されることが多いが、最近では、客観的な指標（短い睡眠時間や睡眠潜時の延長等）を用いて不眠症を定義した研究で循環器疾患との関連が顕著になることを示唆する文献が増えてきている<sup>30)</sup>。

## 2) 睡眠関連運動障害

むずむず脚症候群や周期性四肢運動障害に関しては、海外の地域住民対象の横断研究で、高血圧の有病率、症状の頻度・重症度と循環器疾患（脳卒中・冠動脈疾患）との関連が示されている<sup>31)</sup>。むずむず脚症候群による循環器疾患発症の機序としては、入眠困難に伴う睡眠時間の短縮や睡眠中の覚醒反応の増加により、交感神経活動が亢進することが挙げられている。しかし、中等症から重症のレストレスレッグス症候群患者（n=20、女性80%）を対象にした研究で、レストレスレッグス症候群の参加者では、睡眠時間、睡眠の質、症状の持続時間と独立して下肢の血流低下と血管抵抗増大があることが示された<sup>32)</sup>ことから、睡眠時間短縮等による交感神経活動亢進以外の機序の存在が示唆される。

## 3) 概日リズム睡眠障害

概日リズム睡眠障害では生活上の睡眠覚醒リズムと生体内の睡眠サイクルのずれにより炎症や血圧の上昇をもたらす循環器疾患発症のリスクを増大させているものと考えられている。海外の実験的な研究で、健康な成人を対象に概日リズムをずらした場合の影響が調べられており、覚醒時の迷走神経活動の低下、IL-6やCRP、TNF- $\alpha$ 等の炎症性物質の上昇、血圧の上昇が確認されている<sup>33)</sup>。健康な女性医療従事者30名を対象にした日本の研究では、日勤後よりも夜勤後のほうが血圧が高く、この関係は睡眠状態と独立していたことと報告されている<sup>34)</sup>。また、夜間の光曝露でメラトニンの分泌が抑制されることで、メラトニンによる血管拡張作用が低下することも血圧上昇に至る機序として推定されており、メラトニンの投与で夜間血圧の低下・脈拍の低下・肥満の是正・炎症の程度が低下することが複数の研究で観察されている。

## 4) 睡眠関連呼吸障害

閉塞性睡眠時無呼吸については多くの研究がされてきており、睡眠不足や断眠の他に、循環器疾患発

症に関与する別の機序も考えられている。睡眠時無呼吸と血圧上昇との関連について、Brooksらの動物実験が有名である。彼らは、犬の睡眠中に、アラーム音による覚醒反応と気道閉塞による覚醒反応の2通りの方法で介入した。アラーム音により介入された犬では、日中の血圧上昇が認められず、一方で、気道閉塞で介入された犬では、持続的な日中の血圧上昇に至り<sup>35)</sup>、気道閉塞の介入を中止すると血圧の正常化が観察されたことを報告している<sup>36)</sup>。ヒトにおいても海外の無作為化比較試験で、continuous positive airway pressure (CPAP)の使用時間と24時間平均血圧の低下に有意な正の相関が認められている<sup>37)</sup>。CPAPは上気道閉塞を改善する方法であり、Brooksらの動物実験と矛盾しない結果と思われる。

また、閉塞性睡眠時無呼吸では、低酸素症や低呼吸により交感神経系が活性化し<sup>38)</sup>、高血圧や間欠的な血圧上昇を引き起こされる<sup>39)</sup>。睡眠中のみならず、閉塞性睡眠時無呼吸が日中にまで影響を及ぼす理由としては、低酸素症や低呼吸による頸動脈小体の反応性亢進および交感神経中枢の賦活化が関与している可能性がマウスの実験で示されている<sup>40)</sup>。ヨーロッパにおける睡眠時無呼吸のデータベースの研究で、高血圧を合併した睡眠時無呼吸患者では $\beta$ 遮断薬を用いた降圧が有効である<sup>41)</sup>ことが示されていることも交感神経との関連を示唆している。

さらに、交感神経系の活性化による高血圧は左室圧過負荷となり、左室機能障害や左室肥大を助長するため<sup>42)</sup>、<sup>43)</sup>、左室壁応力と左室充満圧を増加させ、予後不良の原因となる<sup>44)</sup>。閉塞性睡眠時無呼吸では、上気道の組織量の増加や筋トーン低下から上気道閉塞あるいは狭窄に至るため、吸気時には胸腔内が陰圧となり、心房、心室、大動脈での圧力勾配が増加する。胸腔内の陰圧は静脈還流量を増加させるため、右心室容積過負荷が増加する<sup>45)</sup>。このように閉塞性睡眠時無呼吸では、力学的な影響から心血管系の血行動態の変化および構造的変化により心機能を増悪させる可能性がある。

加えて、心機能の増悪でうっ血をきたした場合、上気道粘膜にも浮腫がおよぶことで、気道が狭窄し、閉塞性睡眠時無呼吸が増悪する可能性もある<sup>46)</sup>。心不全患者の場合は、肺うっ血による過呼吸刺激と

血中炭酸ガス濃度異常による換気ドライブの異常により中枢性睡眠時無呼吸と呼ばれる病態に至る<sup>46)</sup>。

その他、閉塞性睡眠時無呼吸患者では高感度CRP等の炎症性マーカーが高いことが知られており、閉塞性睡眠時無呼吸は慢性炎症性疾患としての側面も有している。メタアナリシスで肥満度とAHIが高い患者では、高感度CRP値で1.57 ummol/Lと大きな差が認められたことから、睡眠時無呼吸におけるバイオマーカーとしての有用性が示唆されている<sup>47)</sup>。日本人の地域住民対象の横断的疫学研究でも、睡眠時無呼吸の重症度と高感度CRPの値に正の相関があることが示されている<sup>48)</sup>。

交感神経活動の亢進や炎症によるインスリン抵抗性・高血圧は血管内皮障害を経て動脈硬化につながり、場合によっては脳卒中や冠動脈疾患等の循環器疾患の発症リスクを増加させる。日本循環器学会のガイドラインによると、高血圧患者の30%（特に治療抵抗性高血圧の患者の場合83%）に睡眠時無呼吸が合併していること、心原性脳塞栓症の原因になる心房細動患者の50%、大動脈解離の40%、急性冠症候群で50%以上に睡眠時無呼吸が合併する<sup>49)</sup>。脳卒中と一過性脳虚血発作患者において72%がAHI 5回/時間以上であったことを示したメタアナリシス<sup>50)</sup>があり、心筋梗塞や突然死についても、地域住民対象の海外の疫学研究で、睡眠時無呼吸がその発症リスクの上昇に影響を及ぼす可能性が示されている<sup>51)</sup>。

#### IV. 睡眠と循環器疾患に関する日本の研究

睡眠は循環器疾患と関連するという報告がされつつあるが、その多くは欧米からの報告である。睡眠時無呼吸については、例えば脳波パターン・睡眠時間・睡眠不足に対する神経反応等のパラメータに遺伝的要因の関与が示唆されており<sup>52)</sup>、また、欧米と比較して肥満が少ないアジア人（特に日本人）においては、睡眠時無呼吸の発症に顔面の骨格的特徴の関与が示されている<sup>53)</sup>。こうしたことから、欧米とアジア人で高血圧等の発症機序の病型が異なる可能性があり、日本におけるエビデンスの確立にはさらなる研究が必要と思われる。睡眠と循環器疾患およびその危険因子との関連についての日本人を対象とした研究を以下に紹介する。

#### 1. メタボリックシンドローム

19~69歳の勤務者（男性3,556人、女性800人）を対象にした睡眠時間とメタボリックシンドローム（高血圧、糖尿病、脂質異常症、過体重を構成要素として、その数をアウトカムとしている）との関連についての研究（High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion: HIPOPOP）で、短時間睡眠（6時間未満）とメタボリックシンドロームの構成数に正の相関が認められている<sup>54)</sup>。また同様に、CIRCSより40~69歳の住民（男性1,710人、女性2,896人）を対象にした研究で、睡眠時無呼吸とメタボリックシンドロームが有意に関連しており、特に非肥満者で強く関連していたことが報告されている<sup>55)</sup>。概日リズム睡眠障害とメタボリックシンドロームの関連も検討されており、地方自治体の男性職員39,182名（平均年齢42.4±9.8歳）を対象にした7年間の観察で、交替勤務、休業日数の不足がメタボリックシンドローム発症の高リスクであったと報告されている<sup>56)</sup>。

睡眠時間と血圧の関連について、安静時血圧が正常の勤務者362名（男性79名、女性283名、平均年齢49.1±11.1歳）を対象に、職場環境や労働形態、労働時間、睡眠時間、休日数と運動負荷試験中の収縮期血圧の反応との関係について検討した横断的研究で、362名中94名（26.0%）に運動負荷試験中の過剰な収縮期血圧の上昇（運動負荷試験中の収縮期血圧の最大値が男性210 mmHg以上、女性190 mmHg以上を過剰血圧反応と定義されている）が認められ、血圧上昇に関連する要因として、1日10時間以上の労働、1日6時間未満の睡眠、週1日以下の休日が挙げられている<sup>57)</sup>。不眠症についても、男性勤務者を対象とした調査で、睡眠開始困難および睡眠維持困難が、高血圧のリスク増加と有意に関連していたとして、高血圧の有用な予測因子である可能性が報告されている<sup>58)</sup>。

また、睡眠時無呼吸と血圧との関連について、地域の中老年の男女2,021名を対象とした横断的研究（東温スタディ）では、いびきの頻度が週3回以上の群はいびきをかかない群と比べて収縮期血圧及び拡張期血圧が高く、この関係は健常者や過体重者だけでなく、やせ型（BMI≤22.8 kg/m<sup>2</sup>）の層においても認められることが示されている<sup>59)</sup>。いびきは頻

度だけでなく、その大きさも血圧を予測因子となることが示されており、勤労者191名を対象にボイスレコーダーによる睡眠中の気管音データが集められ、夜間のいびきの平均気管音の強度と朝の血圧に正の相関があったという報告<sup>60)</sup>があり、客観的な指標としてPSGに依らないより簡易なデバイス(例:スマートフォン等での録音)でのリスク評価も有用である可能性が考えられる。

高血圧の他にも、睡眠は食欲やインスリン抵抗性とも関連する。前述のHIPOP-OHPより6,509人の追跡調査で入眠困難の度合いが高いと糖尿病発症リスクがハザード比で1.6倍に高まることが示されている<sup>61)</sup>。20歳以上の4,870人の2型糖尿病患者を対象(福岡県糖尿病患者データベース研究)に、睡眠時間とHbA1cの関係がまとめられており、短時間睡眠あるいは長時間睡眠が高いHbA1cと関連し、肥満・メタボリックシンドローム・インスリン抵抗性が睡眠時間とU字型の関連が見られたと報告されている<sup>62),63)</sup>。また同様に、CIRCSより睡眠時無呼吸による糖尿病発症のハザード比が中等度～重度の睡眠時無呼吸で1.7倍であったと報告されており<sup>64)</sup>、睡眠障害により糖尿病発症リスクが高まる可能性が示された。閉塞性睡眠時無呼吸における耐糖能異常に関して、睡眠時間よりも断眠が空腹時血糖と相関していたという報告<sup>65)</sup>もあり、CPAP治療による断眠改善が耐糖能異常の改善に寄与する可能性は否定できないが、海外のランダム化比較試験をまとめたシステマティックレビューでは、閉塞性睡眠時無呼吸を合併した2型糖尿病患者に対するCPAP治療はHbA1cを改善させないと報告されており<sup>66)</sup>、今後、日本でも臨床研究が必要と思われる。脂質異常と睡眠の関連についての報告は少なく、海外における研究でも不眠と脂質異常との関連については結論が様々である。男性勤務者275名を対象にした横断研究では、血清トリグリセライド値と無呼吸の重症度が相関し、血清総コレステロール値と短時間睡眠が関連していることが示されている<sup>67)</sup>。

このように、睡眠不足あるいは睡眠障害がメタボリックシンドロームの原因となっていることが、日本においても多くの研究で示唆されている。しかし一方で、肥満による低換気症候群や糖尿病の合併症(神経障害や多飲・多尿等)による不眠も起こりえ

る等、睡眠不足や睡眠障害はメタボリックシンドロームと相互的に関連する<sup>68)</sup>ため、循環器疾患の発症予防の観点からは食事・運動に睡眠を含めた総合的な生活習慣の改善が必要と思われる。

## 2. 脳心血管疾患(脳卒中、冠動脈疾患)および死亡

農村部の男性4,413人、女性6,954人を対象としたアンケート調査および健康診断の結果と約10年間の観察研究(自治医科大学コホート研究)によると、脳心血管疾患発症については、男女ともに長時間睡眠(9時間以上)との関連は見られなかったが、男性では短時間睡眠(6時間未満)で関連が認められた(ハザード比2.14)<sup>69)</sup>。睡眠時無呼吸関連では、40～69歳の地域住民(男性2,350人、女性4,163人)の6年間の追跡調査(CIRCS)で、特に女性では日常的ないびきで脳心血管疾患発症のハザード比が2.5倍になることが示され、いびきが脳卒中の発症リスクを高める可能性が示されている<sup>70)</sup>。睡眠時無呼吸は循環器疾患の発症のみならず、その治療成績にも影響しうることが示されており、急性冠症候群で経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を受けた患者で中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸を合併した場合、プラーク脆弱性の増加・入院後の心臓関連有害事象の発生・再PCIのリスクが上がるということが臨床研究から示されている<sup>71)</sup>。同様に、PCIを受けた患者539人を対象にパルスオキシメトリで評価した睡眠時無呼吸の有無で循環器疾患発症を比較した研究では、睡眠時無呼吸を合併した患者で有意に脳卒中・急性冠症候群・全死亡の累積発生率が高かったと報告されている<sup>72)</sup>。

睡眠と死亡との関連についてもいくつかの研究報告がある。睡眠時間と脳卒中による死亡に関するコホート研究で、7時間睡眠に比べ長時間(9時間以上)睡眠は脳卒中による死亡リスクが約1.5倍になることが示されている<sup>73)</sup>。また、前述の自治医科大学コホート研究において、死亡について、男性では短時間睡眠(ハザード比2.40)、女性では長時間睡眠(ハザード比1.50)で関連が認められており<sup>74)</sup>、男女ともに短時間睡眠あるいは長時間睡眠が循環器疾患あるいは死亡に関連することが示された。加えて、40歳から79歳の男性41,489人、女性57,145人を対象にした約15年間の観察研究(JACCスタディ)



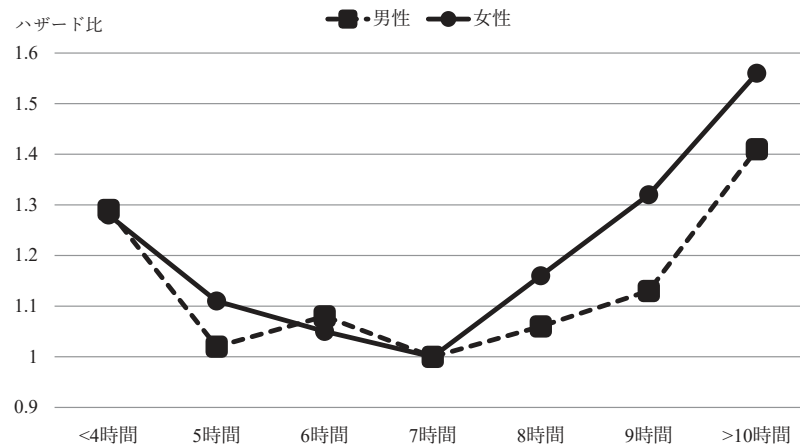


図3 男女別睡眠時間ごとの循環器疾患および癌発症のハザード比 (文献74より引用作図)

では、男女ともに短時間睡眠および長時間睡眠が死亡の発症のリスクが高くなることから、睡眠時間7時間を頂点とするU字型の関係 (図3) があると報告している<sup>75)</sup>。

## V. 良い睡眠を確保するための対策

良好な睡眠は循環器疾患の予防のためには重要である。しかし、睡眠の質の低下や睡眠障害は有病率が高いにも関わらず、実際に治療や適切な介入・対処がされている例は少ない。例えば、日本人の不眠への対処方法として週1回以上の頻度で寝酒を常用する割合は、男性で57.1%、女性で28.2%、一方で睡眠薬の使用は男性で5.9%、女性で8.9%という報告<sup>76)</sup>があり、睡眠薬の使用は少ない。飲酒後の睡眠は睡眠潜時が短くなり、ノンレム睡眠を増加させる傾向はあるものの、比較的急速に代謝されてしまうため、催眠効果の減少から睡眠途中で浅い睡眠になる。つまり、睡眠をとるための飲酒行動が、良好な睡眠の維持を妨げているといえる。

睡眠は循環器疾患をはじめとして精神疾患やがんの発症にも関与しているばかりか、社会的な影響も大きいことが多くの研究で明らかになっている。一般に企業や地域の健康診断では高血圧や糖尿病といった生活習慣病に関するスクリーニングが行われているが、睡眠に関しては、いまだ大規模なスクリーニングは実施されていない。近年、自殺や突然死等の過労死の問題から、長時間労働の是正は多くの企業で対策がとられつつある。労働時間が長い場合は睡眠時間が短縮される傾向にあるが、慢性的に

6時間睡眠を続けた場合、主観的眠気の程度に関わらず、無自覚に認知機能が大幅に低下する等、労働生産性が低下することが知られている。慢性的な睡眠不足や睡眠障害は日中の眠気等の症状を呈さないことも多く、客観的な検査ができる医療機関が限定的であることを考えると、職域・地域等における積極的なスクリーニングが望まれる。加えて、睡眠不足や不眠症では睡眠教育や認知行動療法あるいは睡眠薬が治療として挙げられ、睡眠時無呼吸では肥満等の生活習慣の是正や持続陽圧呼吸療法 (CPAP)、マウスピース等の治療法がある。しかし、睡眠障害の治療は長い期間を要し、特に職域においては治療と就労の両立が課題となる。また、病態によっては睡眠薬がむしろ悪影響となる疾患もあるため、産業医・一般診療・睡眠医学専門医の連携も望まれる。

## VI. おわりに

本稿では睡眠の諸問題と循環器疾患との関連について解説した。生活習慣や睡眠障害による睡眠不足等は循環器疾患の発症リスクを高めることが日本人を対象とした研究でも報告されている。良い睡眠を確保することが循環器疾患発症予防のためには重要と言えるが、いまだ十分に介入されているとはいえない。今後の社会的な取り組みがより一層望まれる。

## 文 献

- 1) Kitamura A, Sato S, Kiyama M, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and

- their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 71-79.
- 2) 厚生労働省. 健康づくりのための睡眠指針2014, 第3章. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/suimin/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/suimin/index.html) (2021年2月29日アクセス可能)
  - 3) Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-Analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27: 1255-1273.
  - 4) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告, 表79 1日の平均睡眠時間—1日の平均睡眠時間, 年齢階級別, 人数, 割合—総数・男性・女性, 20歳以上. [https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiyuu\\_chousa.html](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyuu_chousa.html) (2021年2月29日アクセス可能)
  - 5) Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, et al. Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. *Journal of Epidemiology* 2005; 15: 1-8.
  - 6) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL, 2014; 日本睡眠学会診断分類委員会訳, 睡眠障害国際分類第3版. 東京: ライフサイエンス, 2018.
  - 7) 厚生労働省. 平成29年患者調査 上巻第62表 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2021年2月29日アクセス可能)
  - 8) 厚生労働省. 平成26年患者調査 上巻第63表 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2021年2月29日アクセス可能)
  - 9) 厚生労働省. 平成23年患者調査 上巻第63表 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2021年2月29日アクセス可能)
  - 10) 厚生労働省. 平成20年患者調査 上巻第64表 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2021年2月29日アクセス可能)
  - 11) 厚生労働省. 平成17年患者調査 表65 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2021年2月29日アクセス可能)
  - 12) 厚生労働省. 平成14年患者調査 表65 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2021年2月29日アクセス可能)
  - 13) 厚生労働省. 平成11年患者調査 表65 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2021年2月29日アクセス可能)
  - 14) 厚生労働省. 平成8年患者調査 表92 総患者数, 年齢階級・性・傷病小分類別. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2021年2月29日アクセス可能)
  - 15) Kim K, Uchiyama M, Okawa M, et al. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 2000; 23: 41-47.
  - 16) Tanigawa T, Tachibana N, Yamagishi K, et al. Relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure levels in community-based samples of Japanese men. *Hypertens Res* 2004; 27: 479-484.
  - 17) Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, et al. Associations of sleep-disordered breathing with excessive daytime sleepiness and blood pressure in Japanese women. *Hypertens Res* 2008; 31: 501-506.
  - 18) Nagayoshi M, Yamagishi K, Tanigawa T, et al. Risk factors for snoring among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. *Sleep Breath* 2011; 15: 63-69.
  - 19) Wright KP Jr, Bogan RK, Wyatt JK. Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). *Sleep Med Rev* 2013; 17: 41-54.
  - 20) 影山隆之, 錦戸典子, 小林敏生, 他. 不規則交替勤務に従事する病院看護婦の職業性ストレスと不眠症との関連. *こころの健康* 2002; 17: 50-57.
  - 21) 小林敏生, 影山隆之, 金子信也, 他. 夜勤交代制勤務職場における勤務形態別の睡眠障害と抑うつに関する検討. *山口県立大学看護学部紀要*, 2002; 6: 21-27.
  - 22) 久保達彦. 我が国の深夜交替制勤務労働者数の推計. *J UOEH* 2014; 36: 273-276.
  - 23) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, et al. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in

- Japan. *Mov Disord* 2008; 23: 2363-2369.
- 24) Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, et al. Prevalences of periodic limb movement-like and restless legs-like symptoms among Japanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 296-298.
  - 25) Grandner MA, Drummond SP. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 341-360.
  - 26) Lasselin J, Karshikoff B, Axelsson J, et al. Fatigue and sleepiness responses to experimental inflammation and exploratory analysis of the effect of baseline inflammation in healthy humans. *Brain Behav Immun* 2020; 83: 309-314.
  - 27) Gottlieb E, Landau E, Baxter H, et al. The bidirectional impact of sleep and circadian rhythm dysfunction in human ischaemic stroke: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2019; 45: 54-69.
  - 28) Kario K, Yamasaki K, Yagi K, et al. Effect of suvorexant on nighttime blood pressure in hypertensive patients with insomnia: The SUPER-1 study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019; 21: 896-903.
  - 29) Christensen MA, Dixit S, Dewland TA, et al. Sleep characteristics that predict atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1289-1295.
  - 30) Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, Short Sleep Duration, and High Blood Pressure: Recent Evidence and Future Directions for the Prevention and Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20: 52.
  - 31) Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, et al. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology*, 2008; 70: 35-42.
  - 32) Bertisch SM, Muresan C, Schoerning L, et al. Impact of Restless Legs Syndrome on Cardiovascular Autonomic Control. *Sleep* 2016; 39: 565-571.
  - 33) Morris CJ, Purvis TE, Hu K, et al. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016; 113: E1402-E1411.
  - 34) Kitada R, Iwata S, Hanatani A, et al. Effects of Night Shift Work on Nighttime Blood Pressure among Healthy Young Female Medical Workers. *Osaka City Med J* 2016; 62: 39-46.
  - 35) Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, et al. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1609-1617.
  - 36) Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-109.
  - 37) Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407-2415.
  - 38) Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-1077.
  - 39) Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic hypoxia. *Hypertension* 1999; 34: 309-314.
  - 40) Peng YJ, Rennison J, Prabhakar NR. Intermittent hypoxia augments carotid body and ventilatory response to hypoxia in neonatal rat pups. *J Appl Physiol (1985)* 2004; 97: 2020-2025.
  - 41) Svedmyr S, Hedner J, Zou D, et al. Superior hypertension control with betablockade in the European Sleep Apnea Database. *J Hypertens* 2021; 39: 292-301.
  - 42) Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.
  - 43) Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1298-1302.
  - 44) Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121: 422-429.
  - 45) Shepard JW Jr, Pevernagie DA, Stanson AW, et al.

- Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 250-254.
- 46) Kasai T. Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* 2012; 60: 78-85.
- 47) Li K, Wei P, Qin Y, et al. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6850.
- 48) Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and C reactive protein among middle-aged community residents: a cross-sectional survey. *Thorax* 2010; 65: 523-527.
- 49) 日本循環器学会, 日本呼吸器病学会, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 他. 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. *Circ J (Suppl II)* 2010; 74: 963-1051.
- 50) Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*, 2010; 6: 131-137.
- 51) Querejeta Roca G, Redline S, Punjabi N, et al. Sleep Apnea Is Associated with Subclinical Myocardial Injury in the Community The ARIC-SHHS Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013; 188: 1460-1465.
- 52) Tanizawa K, Chin K. Genetic factors in sleep-disordered breathing. *Respir Investig*, 2018; 56: 111-119.
- 53) 関三千男, 中山英二, 岡村和俊, 他. 日本人における閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者と健常者の顔面骨格の差異: Ricketts 法による頭部 X 線規格写真解析. *口科誌* 2007; 56: 38-45.
- 54) Katano S, Nakamura Y, Nakamura A, et al. Relationship between sleep duration and clustering of metabolic syndrome diagnostic components. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 119-125.
- 55) Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and metabolic syndrome: the effect of being overweight: the CIRCS study. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 369-377.
- 56) Itani O, Kaneita Y, Tokiya M, et al. Short sleep duration, shift work, and actual days taken off work are predictive life-style risk factors for new-onset metabolic syndrome: a seven-year cohort study of 40,000 male workers. *Sleep Med* 2017; 39: 87-94.
- 57) 道下竜馬, 太田雅規, 池田正春, 他. 労働者の労働時間, 睡眠時間, 休日数と運動負荷試験中の血圧反応との関係. *産業衛生学雑誌* 2016; 58: 11-20.
- 58) Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health*, 2003; 45: 344-350.
- 59) Goto R, Goto R, Tanigawa T, et al. Associations of snoring frequency with blood pressure among the lean Japanese population: the Toon Health Study. *J Hum Hypertens* 2020; 34: 271-277.
- 60) Furukawa T, Nakano H, Yoshihara K, et al. The Relationship between Snoring Sound Intensity and Morning Blood Pressure in Workers. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 1601-1606.
- 61) Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, et al. Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *BMC Public Health*, 2007; 7: 129.
- 62) Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2013; 36: 611-617.
- 63) Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, et al. U-shaped association of sleep duration with metabolic syndrome and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Metabolism* 2014; 63: 484-491.
- 64) Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia* 2010; 53: 481-488.
- 65) Harada Y, Oga T, Chin K, et al. Differences in relationships among sleep apnoea, glucose level, sleep duration and sleepiness between persons with and without type 2 diabetes. *J Sleep Res* 2012; 21: 410-418.
- 66) Labarca G, Reyes T, Jorquera J, et al. CPAP in

- patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; 12: 2361-2368.
- 67) Toyama Y, Chin K, Chihara Y, et al. Association between sleep apnea, sleep duration, and serum lipid profile in an urban, male, working population in Japan. *Chest* 2013; 143: 720-728.
- 68) Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, et al. Sleep disordered breathing and metabolic comorbidities across sex and menopausal status in East Asians: the Nagahama Study. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902251.
- 69) Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, et al. Sleep Duration and Incidence of Cardiovascular Events in a Japanese Population: The Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiology* 2010; 20: 106-110.
- 70) Nagayoshi M, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Self-reported snoring frequency and incidence of cardiovascular disease: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Epidemiol* 2012; 22: 295-301.
- 71) Nakashima H, Kurobe M, Minami K, et al. Effects of moderate-to-severe obstructive sleep apnea on the clinical manifestations of plaque vulnerability and the progression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 75-84.
- 72) Yatsu S, Naito R, Kasai T, et al. Influence of sleep-disordered breathing assessed by pulse oximetry on long-term clinical outcomes in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 711-718.
- 73) Kawachi T, Wada K, Nakamura K, et al. Sleep Duration and the Risk of Mortality From Stroke in Japan: The Takayama Cohort Study. *J Epidemiol* 2016; 26: 123-130.
- 74) Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, et al. Sleep Duration and Mortality in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiology* 2004; 14: 124-128.
- 75) Ikehara S, Iso H, Date C, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep* 2009; 32: 295-301.
- 76) Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, et al. Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Medicine* 2007; 8: 723-732.
-