

72. “睡眠の質” 簡便評価法開発と新規フレイル予防策確立

新村 健

兵庫医科大学 医学部 総合診療内科学

Key words : 睡眠の質, 認知機能障害, フレイル, actigraph, Pittsburgh sleep quality index

緒言

加齢に伴う機能変化や生理的な予備能力の低下により、様々なストレスに対して脆弱性が亢進し、容易に健康障害を招きやすい状態はフレイル (frailty) と呼ばれ、高齢期における自立度の低下、要介護状態に陥る要因となる。すなわちフレイルとは、要介護の前段階ともいえるが、まだ可逆性を有した状況であることから、その予防と早期の発見・介入の重要性が指摘されている。そこで、食事療法、運動療法、社会活動への参画推奨によるフレイル予防策に加え、新たな視点からの治療介入手段の確立が急務と考えられている。

近年、Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) などの質問票を用いた臨床研究から、睡眠時間や睡眠の質とフレイルとの関係 [1~3]、軽度認知機能障害や認知症との関係 [4~6] が相次いで報告された。よって、量的・質的な睡眠障害は、フレイルに対する危険因子である可能性が強く示唆されている。しかし、それらの研究は、質問表での睡眠時間、睡眠の質評価に基づくもので、睡眠内容に対する客観性が乏しい。そこで活動量計などを用いた客観的な睡眠の質評価とフレイルとの関係に関する検討が重要と推測したが、そのような報告数はまだ少なく、結果も一致していない [7, 8]。このような背景により我々は、これまで我々のコホート研究、FESTA で使用してきた普及型の腕時計型活動量計 (東芝ヘルスケア社製: WERAM1100) データと、客観的な睡眠の質評価方法として幅広く用いられるようになってきた actigraph (Actigraph 社) による睡眠時データ、さらに主観的な PSQI データを同時に収集し、それらに対比・分析することで、主観性と客観性を加味した睡眠評価指標を新たに作成したいと計画した。すなわち本研究の目的は、(A) PSQI 問診表と、actigraph と普及型の腕時計型活動量計の同時装着により得られたデータの解析から、簡便な睡眠の質評価法を作成すること、(B) FESTA 研究においてフレイルや認知機能障害と主観的・客観的な睡眠指標との関係を明らかにすること、であった。そして可能であれば、(A) (B) で得られた知見をもとに、我々が蓄積している通常型腕時計型活動量計データ (約 1,500 例分) で睡眠の質評価指標の再解析を行い、フレイル発症との関連を縦断的に解析すること、を研究の最終目標とした。

方法

1. Pilot 研究 (アクチグラフと通常型腕時計型活動量計同期記録によるデータ比較)

コホート研究でのデータ収集に先駆けて、actigraph (GT9X, Actigraph 社) と Actiband (東芝ヘルスケア社) の記録データの妥当性を検討した。7名の健常成人を対象に1週間、両デバイスを同時に非利き腕の手首に装着してデータを収集した。一日あたり600分以上の装着が確認された日のデータを解析対象とし、妥当性を検討した。

2. FESTA 研究

我々は2016年より兵庫県丹波圏域在住で自立が保たれている高齢者を対象としたコホート研究 FESTA (Frail Elderly in Sasayama-Tamba Area) を開始した。本研究は、兵庫医科大学倫理審査委員会の承認を受けた (倫ヒ 342)。

(1) 2022年度の FESAT 研究の概要

2022年度、計7回の調査研究を行い、合計339名が参加した。研究内容は、自己記述と面接によるアンケート調査

(BADL, IADL, MMSE, 病歴、家族歴、教育歴、職業歴、現病歴、既往歴、介護状況、嗜好品、GDS15、WHOQOL26、食品摂取の多様性スコア [DVS]、MNA、日本版 PSQI)、医学生物学的調査(問診、理学所見、血圧・身体計測、超音波骨量・筋肉量測定、口腔機能検査、身体機能 [握力、歩行速度、Time up to go テスト、5 回立ち座りテスト、タンデムテスト、膝進展筋力]、バイオインピーダンス法による体組成分析、血液検査)、活動量計測からなった。

(2) 活動量測定

Actigraph (GT9X) を非利き腕の上腕に装着し、日常生活における身体活動量を 1 週間にわたって記録した。活動量計データ解析により、一日当たりの歩数、消費カロリーと、睡眠時間、身体活動度を、運動強度別に評価した。運動強度は先行研究に従い、中強度以上身体活動量(≥ 3.0 Metabolic equivalents [METs] = Moderate-to-Vigorous Physical Activity : MVPA)、低強度身体活動量 (1.5~3.0 METs = Light-intensity physical activity : LPA)、座位行動 (≤ 1.5 METs = Sedentary Behavior : SB) をそれぞれ測定した。睡眠関連の指標としては、Cole-Kripke アルゴリズムを用いて、総睡眠時間 (Total sleep time)、睡眠効率 (Sleep efficiency)、睡眠潜時 (Sleep latency)、睡眠開始後の覚醒エピソード回数 (Number of waking time after sleep onset [WASO])、覚醒エピソードの平均持続時間 (Duration of WASO) を評価した。睡眠の断片化に関して、断片化指数 (Fragmentation index) を評価した。

(3) フレイルと軽度認知機能障害の診断

フレイルの診断は、日本版 Cardiovascular Health Study (J-CHS) と基本チェックリスト (KCL) を用いた。J-CHS では 3 項目以上に該当 : フレイル、1~2 項目の場合 : プレフレイル、0 項目の場合 : ロバストとし、KCL では、8 項目以上に該当 : フレイル、4~7 項目の場合 : プレフレイル、3 項目以下の場合 : ロバストとした。認知機能障害疑いは MMSE で判定し、MMSE スコアが 28 点以上は正常、27 点以下の場合には認知機能障害疑いとした。サルコペニア診断は AWGS2019 に基づき、サルコペニアと非サルコペニアとに分類した。

(4) 解析方法

データは、人数 (%)、平均値±標準偏差、または中央値 (四分位範囲) で表した。まず上記基準に基づいたフレイル、認知機能障害、サルコペニアの有無別に、睡眠の量、質に関わる各指標を student t-test または Mann-Whitney U 検定で比較した。次に睡眠の量、質に関わる各指標のフレイルとの関連を明らかにするために、ロバストと非ロバスト、認知機能障害の有無、サルコペニアの有無を従属変数、睡眠の量、質に関わる各指標を独立変数として、多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析を行った。Crude model に引き続き、年齢、性別といった基本属性、交絡因子となりうる BMI、併存疾患数、教育年数、MMSE スコア、うつ症状の有無、DVS、身体活動量指標 (MVPA) を共変数として投入した。すべての解析において確率水準 $p < 0.05$ を有意な差とした。統計処理は IBM SPSS ver. 27 (日本アイ・ビー・エム株式会社、東京) を用いて行った。

結 果

1. Pilot 研究

Actigraph と Actiband の妥当性の確認について、7 名の調査対象者において一日あたり 600 分以上の装着が確認された日のデータを解析対象 (総日数 45 日、対象者別平均解析対象日数 6.4 日) とした。覚醒時の各変数の相関係数は、歩数 0.71、座位行動時間 0.66、低強度活動時間 0.63、中高強度活動時間 0.68、であり、中等度から高い相関関係が確認された。各デバイスの実測値は、actigraph、Actiband の順に、座位行動時間 564 ± 105 分、 478 ± 144 分 (平均差 87 分)、低強度身体活動時間 390 ± 89 分、 436 ± 126 分 (平均差 46 分)、中高強度活動時間 72 ± 28 分、 96 ± 45 分 (平均差 24 分) であった。平均差はいずれも 1 標準偏差以内の誤差であり、良好な妥当性が確認された。

Actiband では、非常に静かな座位行動 (SB) を睡眠と捉えてしまう現象が多くみられ、結果的に睡眠時間が多めに算出された。これまで覚醒時の各変数を正確に求めるために、入床時間から離床時間のデータは削除して用いていた。今回改めて睡眠中 (入床から離床) データを見直したが、感度が低いためか、Actiband のデータからは入眠時間の把握が難しく、また中途覚醒数や中途覚醒時間も actigraph データと比べると大きく乖離していた。以上より、日中の覚醒時の身体活動度指標の計測は、Actiband で十分可能であるが、睡眠時の評価指標を得ることは現時点では Actiband

で不可能との判断に至った。そのため FESTA 研究では、全例 actigraph 装着し、身体活動度と睡眠時指標の計測を行った。

2. FESTA 研究における睡眠の量・質の評価

(1) 研究対象の臨床背景

本研究の対象は、2022 年度の FESTA 研究に参加した 329 名の高齢者の中で、PSQI の記載と睡眠中の actigraph 装着の両方が実施できた 315 例（年齢 中央値 75 歳 [四分位 72, 80]、男性 109 名、女性 206 名）とした。

男女間での比較では、年齢と DVS が女性で高く、教育年数、握力が男性で優位に高値であったが、BMI、血圧、MMSE スコア、併存疾患数、歩行速度には差を認めなかった。身体活動量では、男性で SB が長く、LPA が有意に短かった。J-CHS または KCL によるフレイル診断におけるロバスト、プレフレイル、フレイル例の割合、認知機能障害疑い例の割合には男女差が認められなかったが、サルコペニアの割合は男性で高かった。睡眠の量、質に関する指標では、Fragmentation index のみ女性で有意に小さかったが、PSQI スコア、actigraph による他の客観的睡眠の指標には男女間で有意な差を認めなかった。

(2) フレイル、軽度認知機能障害、サルコペニアと睡眠の量・質との関係

J-CHS によるフレイル診断におけるロバスト、プレフレイル、フレイル各群間、次にロバスト群と非ロバスト群（プレフレイル群+フレイル群）間で、臨床背景と睡眠の量、質に関する指標を比較した。年齢（74 [72, 79] vs. 76 [73, 82] 歳）と PSQI スコア（ 4.23 ± 2.63 vs. 5.35 ± 3.12 点）、Duration of WASO（ 63.9 ± 33.5 vs. 72.0 ± 36.3 分）において有意差を認めた（いずれも $P < 0.05$ ）。

次に KCL によるフレイル診断におけるロバスト、プレフレイル、フレイル各群間、次にロバスト群と非ロバスト群（プレフレイル群+フレイル群）間で、臨床背景と睡眠の量、質に関する指標を比較した。年齢（74 [72, 78] vs. 78 [73, 82] 歳）、PSQI スコア（ 4.13 ± 2.74 vs. 5.56 ± 3.00 点）、Sleep latency（ 6.29 ± 4.81 vs. 7.65 ± 5.70 分）において有意差を認めた（いずれも $P < 0.05$ ）。

認知機能正常群と認知機能障害疑い群とで臨床背景と睡眠の量、質に関する指標を比較した。年齢（74 [72, 79] vs. 78 [74, 83] 歳）は 2 群間で有意差を認めたが（ $P < 0.05$ ）、睡眠の指標には有意差を認めなかった。非サルコペニア群とサルコペニア群とで臨床背景、睡眠の量、質に関する指標を比較した（データ提示せず）。すべての項目において 2 群間で有意な差を認めなかった。

(3) フレイル、軽度認知機能障害、サルコペニアと睡眠の量・質との関係

各睡眠パラメーター間の相関を検討した（データ提示せず）。PSQI スコアと actigraph による各睡眠指標との間には有意な相関は認めなかった。Duration of WASO、Sleep efficiency、Fragmentation index 間の相関係数は 0.8 以上で、ほぼ同一の指標と評価された。Number of WASO の上記 3 指標との間の相関係数も 0.6 以上と高いことより、PSQI スコア、Total sleep time、Sleep latency、Number of WASO の 4 項目を独立性の高い睡眠指標と考え、以下のロジスティック回帰分析を行った。

J-CHS によるフレイル診断でのロバストまたは非ロバストを従属変数として解析した場合、非調整モデルにおいて PSQI スコアは、非ロバストとの間に有意な関連性を認めた（表 1A）。基本属性による調整を加えたモデル 1 でも、PSQI スコアは、非ロバストとの間に有意な関連性を認めた。しかし交絡因子を追加投入したモデル 2 では、PSQI スコア非ロバストとの関連性は消失し、うつ症状の有無、DVS、年齢が非ロバストとの間に有意な関連性を示した。

KCL によるフレイル診断でのロバストまたは非ロバストを従属変数として解析した場合、非調整モデルにおいて PSQI スコアと非ロバストとの間に有意な関連性がみられた（表 1B）。基本属性による調整を加えたモデル 1 では、PSQI スコアに加えて年齢、性別に有意な関連性がみられた。交絡因子を追加投入したモデル 2 でも、PSQI スコアと非ロバストとの関連性は有意であった。年齢、性別に加え、併存疾患数、うつ症状の有無も非ロバストとの間に有意な関連性が認められた。

認知機能正常または認知機能障害疑いを従属変数として解析した場合、非サルコペニアまたはサルコペニアを従属変数として解析した場合、睡眠の指標とサルコペニアとの間に有意な関連性がみられなかった（データ提示せず）。

表 1A. 多変量ロジスティック解析の結果 (J-CHS によるロバスト、非ロバストに寄与する要因)

	Crude Model (n=315)		Model 1 (n=315)		Model 2 (n=315)	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
PSQI score	1.141 (1.050-1.239)	.002	1.129(1.038-1.229)	.005	1.087 (.993-1.189)	.070
Sleep latency	.998 (.955-1.044)	.941	.998 (.954-1.044)	.937	.992 (.945-1.040)	.727
Total sleep time	1.001 (.997-1.005)	.690	1.000 (.996-1.005)	.877	.999 (.995-1.004)	.708
Duration of WASO	1.006 (.999-1.013)	.081	1.006 (.999-1.013)	.121	1.003 (.995-1.011)	.432
Age			1.040 (.995-1.086)	.082	1.065 (1.006-1.127)	.030
Sex †			1.015 (.623-1.652)	.954	.835 (.482-1.447)	.520
BMI					1.047 (.964-1.137)	.279
MMSE score					1.044 (.910-1.198)	.541
Number of comorbidities					1.267 (.924-1.737)	.141
Depression §					3.441 (1.676-7.063)	.001
Education year					1.071 (.926-1.237)	.354
DVS					.835 (.744-.937)	.002
MVPA					1.001 (.991-.1.010)	.876

Dependent variable is Robust group or Non robust group

Model 1: adjusted for age and sex.

Model 2: adjusted for model 1+ BMI, number of comorbidities, education year, depression, DVS, and MVPA.

†: male vs. female, §: GDS score ≥ 5 points vs. 0-4 points, OD: odds ratio, CI: confidence interval.

表 1B. 多変量ロジスティック解析の結果 (KCL によるロバスト、非ロバストに寄与する要因)

	Crude Model (n=315)		Model 1 (n=315)		Model 2 (n=315)	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
PSQI score	1.189 (1.092-1.294)	<.001	1.175 (1.072-1.289)	.001	1.151 (1.042-.1.272)	.006
Sleep latency	1.049 (1.000-1.100)	.051	1.047 (.995-1.101)	.076	1.048 (.991-1.108)	.100
Total sleep time	1.001 (.997-1.005)	.640	1.000 (.996-1.005)	.989	.999 (.994-1.004)	.667
Duration of WASO	1.001 (.995-1.008)	.680	1.001 (.994-1.008)	.832	1.000 (.992-1.008)	.950
Age			1.123 (1.070-1.178)	<.001	1.119 (1.051-1.192)	<.001
Sex †			.510(.302-.861)	.012	.470 (.254-.868)	.016
BMI					1.035 (.945-.1.134)	.459
MMSE score					.914 (.784-1.066)	.252
Number of comorbidities					1.492(1.061-2.098)	.021
Depression §					10.457 (4.252-25.715)	<.001
Education year					.943 (.803-1.106)	.470
DVS					.966 (.854-1.092)	.582
MVPA					.996 (.986-1.007)	.508

Dependent variable is Robust group or Non robust group

Model 1: adjusted for age and sex.

Model 2: adjusted for model 1+ BMI, number of comorbidities, education year, depression, DVS, and MVPA.

†: male vs. female, §: GDS score ≥ 5 points vs. 0-4 points, OD: odds ratio, CI: confidence interval.

考 察

現時点では、通常型の腕時計型活動量計と問診票の組み合わせからの、簡便な睡眠の量と質評価法の作成には至っていない。その一方、300例を超すPSQI質問票とactigraphデータの収集・解析から、フレイル、認知機能障害と睡眠の量・質との関連性が明らかとなった。先行研究と一致して、我々の解析でも、客観的な睡眠の量・質の指標よりもむしろ主観的な睡眠の量・質に関する調査票であるPSQIの点数と非ロバスト（プレフレイル＋フレイル）の間には強い関係性が認められた。興味深いことに、PSQIの点数は、actigraphから得られた睡眠に関するいずれの指標とも相関を示さず、むしろうつ症状の有無と関連していた。先行論文でも、PSQIとactigraphによる睡眠指標との間には相関がなかったと報告されており[9, 10]、両者は独立した評価方法ととらえるべきだろう。ただし、PSQIは過去1カ月の総括評価であり、actigraphは装着していた1週間の評価であることより、両者に乖離が生じることは起きうる。

男女間で睡眠指標はFragmentation indexのみ、有意差を認めた。睡眠の断片化が女性で少ないことは、女性の方が睡眠の質が良い可能性を示唆する。有意差はなかったがPSQIスコアも女性で低い傾向を示した。しかし今回の対象者では女性の方が若く、軽労作の活動時間も長いことから、これらの交絡因子の影響であった可能性は残される。

次にJ-CHSと睡眠の量・質との関係だが、主観的な睡眠の質評価指標であるPSQIとのみ非ロバストと関連性を認めた。しかしその関連性は、うつ症状の有無を調節因子に加えたモデル2では、有意にはならなかった。J-CHSの下位項目とPSQIとの関連を調べると、疲労感のみが有意な関連を認めた（データ提示せず）。すなわちPSQIは身体機能ではなく、うつ症状などの精神心理機能と関連が強いことが推測され、そのためうつ症状の有無を調節因子に加えたモデル2では、有意にはならなかったものと考察した。米国の3,133名の高齢男性を対象としたMrOS Sleep研究ではCHSで診断されたフレイルとPSQIスコア、actigraphによるsleep efficiency、sleep latencyとの間に関連を認めたが、actigraph指標はそれぞれのcut-off値に対する上下での評価であった[7]。一方、最近の米国163名の男女での検討では、ペンダント型のactigraphによる睡眠指標とフレイルの間には有意な関連は見られていない[8]。

一方、KCLと睡眠の量・質との関係では、すべてのモデルでPSQIと非ロバストと関連性が認められた。KCLには精神心理機能に関する項目が多く含まれていることより、PSQIと非ロバストと関連性が強く示されたものと考察した。過去にKCLによるフレイルと睡眠の主観的、客観的指標との間の関連を検討した報告はない。

最後に今回の検討では、認知機能障害と睡眠の量・質との明らかな関係は、認められなかった。先行研究では、PSQIと認知機能障害との間に関連性が認められている[4~6]。しかし、それぞれの研究における対象群の臨床背景や、認知機能障害の評価法が異なる。よって今回の結果と、過去の報告との結果の相違に関しては、慎重に評価する必要がある。

主観的な睡眠の指標であるPSQIは、うつや疲労感があると、睡眠に対して否定的な評価をする可能性があり、逆に、睡眠の質を低く評価している場合、うつや疲労感を感じやすいという関係も予想される。よって睡眠とフレイル、認知機能障害との本当の関係は、縦断的検査や介入研究によって確認することが必要であり、それらの実行が今後の課題である。また本研究の結果は、actigraphによる客観的な睡眠評価が無意味と結論付けるものではまだない。

本研究にはいくつかの限界がある。研究の対象者は、比較的健康状態の良い高齢者であり、実際、フレイルや認知機能障害の割合はかなり低い値であった。そのためロバストと非ロバストでの解析を行ったため、フレイルにおける睡眠の量・質の問題には理解が及ばなかった可能性がある。さらに研究を行った兵庫県丹波圏域は、農家が多い、郊外地域であり、都市部の高齢者と生活パターンには違いが存在する可能性もある。最後に今回actigraphデータの解析は、既存のマニュアル通りの解析しか行っておらず、日本人の特性に合わせた睡眠時のデータの見直しを行う必要があるかもしれない。

超高齢社会において、フレイルや認知機能障害に対する予防策の確立は急務であり、すでにその重要性が確立している、栄養学的介入、運動療法に加え、睡眠への適切な介入法を新たに開発していくことの意義は残されている。今回のデータ解析は不十分である可能性もあるため、actigraphの専門家や、統計学の専門家との議論を加え、引き続き我々の有する横断的調査の詳細なデータ解析を行っていきたい。そして、本コホート研究を継続していくことで、縦断的な

解析が可能なサンプル数を蓄積し、フレイル、認知機能障害と睡眠の量・質との因果関係についても明らかにしていきたい。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、兵庫医科大学リハビリテーション学部理学療法科の永井宏達准教授である。また FESTA 研究の実施に協力いただいた、すべての医師、コメディカルの皆様方に深謝する。最後に本研究の実施に甚大なご協力を頂いた、上原記念生命科学財団に感謝を申し上げる。

文 献

- 1) Alqahtani BA: Association between Physical Frailty and Sleep Quality among Saudi Older Adults: A Community-Based, Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021, 18(23). PMID: PMC8656802 DOI: 10.3390/ijerph182312741.
- 2) Shih AC, Chen LH, Tsai CC, Chen JY: Correlation between Sleep Quality and Frailty Status among Middle-Aged and Older Taiwanese People: A Community-Based, Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020, 17(24). PMID: PMC7766620 DOI: 10.3390/ijerph17249457.
- 3) Xu X, Zhou X, Liu W, Ma Q, Deng X, Fang R: Evaluation of the correlation between frailty and sleep quality among elderly patients with osteoporosis: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2022, 22(1):599. PMID: PMC9295528 DOI: 10.1186/s12877-022-03285-z.
- 4) Amer MS, Hamza SA, El Akkad RM, Abdel Galeel YI: Does self-reported sleep quality predict poor cognitive performance among elderly living in elderly homes? *Aging Ment Health* 2013, 17(7):788-792. PMID: 23421835 DOI: 10.1080/13607863.2013.790930.
- 5) Nakakubo S, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Lee S, Lee S et al: Impact of poor sleep quality and physical inactivity on cognitive function in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2017, 17(11):1823-1828. PMID: 28188962 DOI: 10.1111/ggi.12973
- 6) Sampaio RA, Sewo Sampaio PY, Yamada M, Tsuboyama T, Arai H: Self-reported quality of sleep is associated with bodily pain, vitality and cognitive impairment in Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014, 14(3):628-635. PMID: 2411882 DOI: 10.1111/ggi.12149.
- 7) Ensrud KE, Blackwell TL, Redline S, Ancoli-Israel S, Paudel ML, Cawthon PM et al: Sleep disturbances and frailty status in older community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2009, 57(11):2085-2093. PMID: PMC3024909 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02490.x.
- 8) Razjouyan J, Naik AD, Horstman MJ, Kunik ME, Amirmazaheri M, Zhou H et al: Wearable Sensors and the Assessment of Frailty among Vulnerable Older Adults: An Observational Cohort Study. *Sensors (Basel)* 2018, 18(5). PMID: PMC5982667 DOI: 10.3390/s18051336.
- 9) Aili K, Astrom-Paulsson S, Stoetzer U, Svartengren M, Hillert L: Reliability of Actigraphy and Subjective Sleep Measurements in Adults: The Design of Sleep Assessments. *J Clin Sleep Med* 2017, 13(1):39-47. PMID: PMC5181612 DOI: 10.5664/jcsm.6384.
- 10) Faerman A, Kaplan KA, Zeitzer JM: Subjective sleep quality is poorly associated with actigraphy and heart rate measures in community-dwelling older men. *Sleep Med* 2020, 73:154-161. PMID: 32836083 DOI: 10.1016/j.sleep.2020.04.012.