

東日本大震災で被災した心血管疾患患者の不眠による影響の検討

坂田 泰彦

東北大学大学院循環器内科 准教授
 (東北大学大学院循環器内科 助教 後岡 広太郎氏の代理発表)

スライド-1

スライド-2

このたびは助成をいただきましたこと、また発表の機会をお与えいただきましたことに、心よりお礼申し上げます。後岡の代わりに発表させていただきますことをご容赦ください。

【スライド-1】

私たちは今回助成をいただき、東日本大震災で被災した心血管疾患患者における不眠調査をしました。

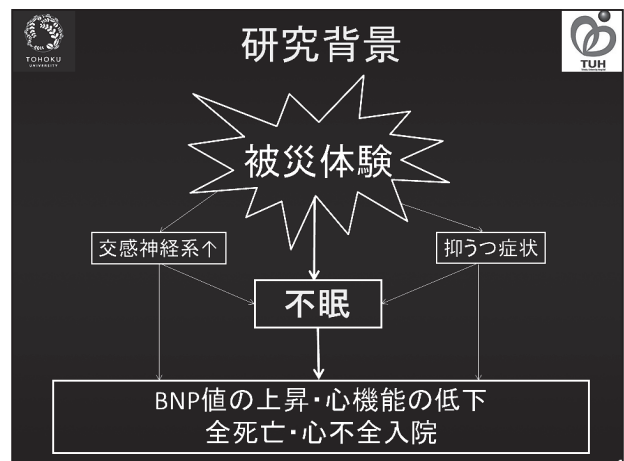
【スライド-2】

皆さま方ご存じと思いますが、3年前に大震災を受け、原発のこととか、津波のこととかありますけれども、多大なる被害を受けたわけです。

【スライド-3】

被災を受けると、よく言うのは過覚醒ですとか、侵入とか回避とか、うつ状態になったり、過敏になったり、あとフラッシュバックでいろいろな恐怖を思い出したりとか、いろいろな状態に陥りますが、そのために生じる交感神経の活性化や、抑うつが不眠を介して心機能を悪くした

スライド-3



り、もしくは予後を悪くしたりすることがあるのではないかと調査しました。

現在、調査開始して2年ですが、まだフォローアップ中で、全体で3年の計画でやっています。そのため、全死亡や心不全入院のデータはまだなく、今回はこのBNPの上昇、心機能低下といったサロゲートマーカーに関して、少しお話をいたしたいと思います。

【スライド-4】

繰り返しになりますが、今回の目的は東日本大震災による心血管疾患症例における不眠の頻度、それから震災との関連、心機能への影響を評価するという事です。

【スライド-5】

評価項目は、まず第一には不眠の頻度です。それから不眠と被災状況や、もしくは患者さんの重症度との関連はいかなものかを検討しました。

本日は長期予後との関連はまだ発表できませんが、その代替としてBNPが上昇する、EFが低下する、といった心機能悪化との関連について報告をしたいと思います。

【スライド-6-1】

方法です。

私たちは従来よりCHART-2 研究といいまして、東北大学の関連病院24施設と共同して、ここに書いてありますように、Stage Bという心不全の前段階、つまり心臓に何か心肥大とか弁膜症とか、器質的な異常があるけどれも、まだ心不全を発症していない人たち…主に生活習慣病の方々ですけれども…、それからStage C、Dという既に心不全を発症した人、また治療抵抗性の重症の方を合わせて1万人ほど登録して研究を行っております。その中で、今回不眠の調査を行うに当たり、登録の多い東北大学病院、仙台医療センター、岩手県立

スライド-4

TOHOKU UNIVERSITY TUH

目的

東日本大震災による心血管疾患における不眠の頻度・震災との関連・心機能への影響を評価する。

スライド-5

TOHOKU UNIVERSITY TUH

評価項目

- 1) 東日本大震災後慢性期、心血管疾患における不眠の頻度
- 2) 不眠と、東日本大震災の被災状況・心血管疾患の重症度の関連
- 3) 心疾患への影響 (BNP上昇・EF低下)
- 4) 長期予後 (死亡・心不全入院)

スライド-6-1

TOHOKU UNIVERSITY TUH

方法

対象: 20歳以上 AHA心不全ガイドライン Stage B (心症状ないが心臓に構造異常あり) Stage C (心不全症状あり) Stage D (重症心不全) の心血管疾患患者

研究施設 (4病院): 岩手県立中央病院, 仙台医療センター, 東北大学病院, 磐城共立病院

A. 基礎情報: 年齢・性別・BMI・血圧・脈拍・基礎心疾患 (虚血・非虚血)・BNP (brain natriuretic peptid)・eGFR・EF (ejection fraction: 左室駆出率)

B. 被災体験: <地震> or <地震+津波>
 1. 自身の入院体験
 2. 近親者の入院・死亡
 3. 経済的困窮の有無

C. アンケート (2013年8月施行) 震災後から不眠を感じるか 問診・アテネ不眠尺度 (6点以上を不眠と定義)

D. アンケート時点の住居
 1. 自宅 (被災前と同じ)
 2. 仮設・借上げ住宅など

アテネ不眠尺度

1次評価項目 (2014年9月まで追跡)
 EFの20%低下・BNP値の2倍以上の上昇
 <本研究は各4施設の倫理委員会からの研究の承認を得た>

Soldatos et al. J of Psych Reseach 48 555-560, 2000

中央病院、磐城共立病院の4施設の患者さんに対して追加のアンケート調査を行いました。

基礎情報としては、ここに示すような身体所見やその他の情報、そして今回は特にエコーの情報、それから心臓への負荷の指標としてBNPの値を主に用いました。

その後、アンケート調査により、ご自身および近親者の被災体験、そして、その被災により経済的に困窮したかどうかというようなこともアンケートを行い調査しました。

不眠に関しては、後でお示しますが、アテネ不眠尺度を用いました。

そしてもう一つ、交感神経活性を上げる要因の一つとして、自宅と同じ生活ができているのか、もしくはそうではないのかということも調査致しました。

【スライド-6-2】

不眠の評価に用いたアテネ不眠尺度というのは、この8項目からなります。寝つきがいいか。それから夜中に目が覚めないか。その後、また眠れるか。睡眠時間が取れているか。もしくは、その睡眠の質がどうか。それで、その結果、お昼はどういう調子であるか。こうした内容の8項目です。

これらの項目において普段と変わらない、非常に良いということであったら0点ですけれども、一番問題があると判断しますと3点になります。要するに3掛ける8の24点満点で、今回は6点以上を不眠と判断しました。

スライド-6-2



Q1. あなたの寝つき（布団に入ってから眠るまでに必要な時間）はどうか？ () いつも寝つきはよい () いつも少し時間がかった () いつもより少し時間がかった () いつもよりかなり時間がかったか、全くないかった	Q5. 全体的な睡眠の質（睡眠時間の長さに関係なく）はどうか？ () 満足している () 少し不満 () かなり不満 () 非常に不満か、全くないかった
Q2. 夜間・睡眠中に目が覚め、困ったことはありませんか？ () 問題になるほどではなかった () 少し居るほどあった () かなり居る () 深刻な状態か、全くないかった	Q6. 日中の気分はいかがですか？ () いつも通り () 少しめいた () かなりめいた () 非常にめいた
Q3. 起きる時間より早く目覚め、それ以上眠れなくなることは？ () そのようなことはなかった () 少し早かった () かなり早かった () 非常に早かったか、全くないかった	Q7. 日中の活動（身体的および精神的）はどうか？ () いつも通り () 少し低下 () かなり低下 () 非常に低下
Q4. あなたの総睡眠時間は？ () 十分である () 少し足りない () かなり足りない () 全く足りないか、全くないかった	Q8. 日中の眠気はありますか？ () 全くない () 少しある () かなりある () 激しい

【スライド-7】

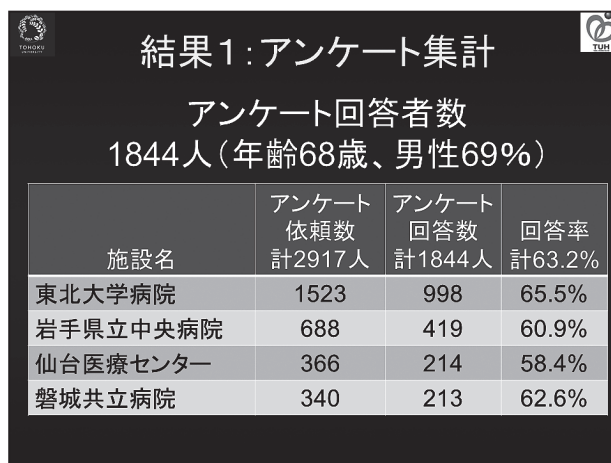
アンケートは、結局1,844人から回答をいただき、約6割の回答率でした。3,000人にお送りして1,800人強の方から回答を得ました。

【スライド-8】

先ほどのアテネ不眠尺度で6点以上で不眠があると判断しましたが、全体で約4分の1、26.8パーセントの人に不眠を認めました。その中で被災のあり・なし、実際に被災はあった

中で津波と地震の実際の被害があった方々、そして、ご自身が入院した、もしくは近親者が入院もしくは死亡を経験した、それから被災した者の中でも自宅の損壊、倒壊があった、そして経済的に困窮をした、また自宅に住めなくなった、という状況が、（有意差が付いて

スライド-7



結果1: アンケート集計
アンケート回答者数
1844人（年齢68歳、男性69%）

施設名	アンケート依頼数 計2917人	アンケート回答数 計1844人	回答率 計63.2%
東北大学病院	1523	998	65.5%
岩手県立中央病院	688	419	60.9%
仙台医療センター	366	214	58.4%
磐城共立病院	340	213	62.6%

いないものもありますが) 概ね不眠に結び付いている、そのような結果が得られました。

【スライド-9】

症例背景としては、少し予想どおりのところと、そうでないところがあるのですけれども、不眠あり群となし群で年齢に差はなく、不眠の症例で男性の頻度が多く、重症度に関しては、心不全でいいますとNYHA class II以上、つまり「今、症状がある」ということですが、そういう方々の頻度が少し多いという結果でした。しかしながら、その他の合併疾患や心臓の負担の状態を表すBNPの値の中央値等には両群で差はありませんでした。

【スライド-10】

不眠に関する因子を2項ロジスティックで解析したところ、不眠の規定因子、関連因子としては、ここにありますように女性がまず上がります。先ほど誤解のある言い方をしましたが、不眠群で男性の頻度が多いと言っても、30パーセント対35パーセントですから、やはり総数としては女性のほうが多いという結果であり、女性のほうが不眠になりやすいという結果でした。また心不全の状態は、頻度こそ差はありませんでしたが、オッズ比としては1.37倍リスクを認めました。その他としては、心不全入院の既往がある、それから自宅の損壊、経済的困窮、そして仮設もしくは公営住宅の居住というものが規定因子として残ってまいりました。

Stepwise法で先ほどの因子を全て選択に入れて、ふるいに掛けたのですが、津波の被災とか、ご自身の入院、もしくは虚血性心疾患というものはStepwiseでは残ってきませんで、この6つが主な不眠に関連する要素であると考えられました。

スライド-8

結果2: 症例の被災状況

不眠(アテネ不眠尺度6点以上) = 494人 (26.8%)

震災体験	不眠あり 計494人	不眠なし 計1350人	P値
被害なし	43 (8.7)	193 (14.3)	0.001
津波+地震の被害	34 (6.9)	64 (4.7)	0.078
被災による自身の入院経験	14 (2.8)	21 (1.6)	0.084
被災による近親者の入院・死亡	52 (10.5)	99(7.3)	0.034
自宅の損壊・倒壊	161 (32.6)	355 (26.3)	0.008
震災に伴う経済的困窮	29 (5.9)	34 (2.5)	0.001
仮設・公営住宅等に居住	151 (30.6)	316 (23.4)	0.002

Fisherの直接法・χ²乗検定

スライド-9

結果3: 症例背景

背景	不眠あり (n=494)	不眠なし (n=1350)	P値
年齢	69 (12)	68 (11)	0.133
男性	173 (35.0)	349 (25.9)	<0.001
Stage B	302 (61.1)	857 (63.5)	0.145
C/D	186 (37.7)/6 (1.2)	487 (36.1)/6 (0.4)	
NYHA class II以上	279 (56.6)	682 (50.6)	0.024
虚血性心疾患	251 (50.8)	692 (51.3)	0.875
心不全入院歴	98 (19.8)	284 (21.0)	0.604
高血圧	380 (76.9)	1068 (79.1)	0.337
糖尿病	153 (31.0)	387 (28.7)	0.355
BNP値・中央値 -pg/ml	67.0 (31-149)	62.5 (26-154)	0.362
EF	64 (54-70)	64 (55-70)	0.406
睡眠薬内服歴あり	56 (11.3)	157 (11.6)	0.934

スライド-10

結果4: 不眠に関連する因子

多変量2項ロジスティック解析

不眠因子	オッズ比	95%信頼区間	P値
女性	1.53	1.22-1.91	<0.001
NYHA II度以上	1.37	1.09-1.71	0.006
心不全入院歴あり	0.78	0.59-1.03	0.075
自宅の損壊・倒壊	1.33	1.05-1.68	0.008
震災に伴う経済的困窮	2.16	1.28-3.66	0.004
仮設・公営住宅等に居住	1.37	1.09-1.73	0.008

Stepwise法で除外された因子: 津波被災・自身の入院・虚血性心疾患

【スライド-11】

そこで次に不眠になった人が実際、心機能にどのような変化が生じているか、直接的な因果関係は言えませんがロジスティック解析で検討しました、その結果、不眠の人は少なくとも心機能…左室駆出率が2割減る、これは50%の人が40%になるという形ですが、観察期間中の20パーセント程度の低下のリスク（ハザード比）は不眠があると約2.5倍、年齢、性別で調整しても2.5倍との結果でした。また、BNPの2倍以上の上昇に関して有意に不眠症例でリスクが上がるという結果でした。

【スライド-12】

まとめです。

東日本大震災後慢性期心血管疾患の26.8パーセントに不眠を認めました。不眠症例は仮設住宅などへの居住率が高く、経済的困窮を高頻度に経験していました。また、不眠は、NYHAクラス、心臓の心不全重症度、BNP上昇、そして左室駆出率低下と関連を認めました。

【スライド-13】

長所と限界ですけれども、比較的大規模な調査であったという点、もともとコホート研究をやっている中でやりましたので、比較的速やかに研究が行われたという点、長期予後評価を現在、継続評価中で、評価できるという点が長所と考えます。限界としては、やはりこういうアンケートに答えたくない人は答えていないということで、本当に実情を全て反映しているかといいますと、そこはバイアスがある可能性があります。またアンケートに答える人がひよっとしたら逆に、過剰に書いている可能性もありますし、そうしたところにもバイアスが存在する可能性があります。

スライド-11

1次評価項目	ハザード比	95%信頼区間	P値
EFの20%低下			
Unadjusted	2.55	1.06-6.13	0.037
Age and Sex adjusted	2.56	1.06-6.21	0.037
BNP値の2倍以上の上昇			
Unadjusted	2.23	1.22-4.10	0.010
Age and Sex adjusted	2.33	1.27-4.30	0.007

追跡期間(アンケート開始～2014年9月まで) median 188 day
EFイベント数 不眠群10 (2.0%) vs. 非不眠群10 (0.7%)
BNPイベント数 不眠群19 (3.8%) vs. 非不眠群 23 (1.7%)

スライド-12

まとめ

- 1) 東日本大震災後慢性期、心血管疾患の26.8%に不眠を認めた。
- 2) 不眠症例は仮設住宅など居住率が高く、経済的困窮を高頻度に経験していた。
- 3) 心不全重症度分類であるNYHAクラス、BNP上昇・左室駆出率低下と関連を認めた。

スライド-13

本研究の長所と限界

長所

1. 大規模コホートによる調査
2. 長期予後評価 (現在継続観察中)

限界

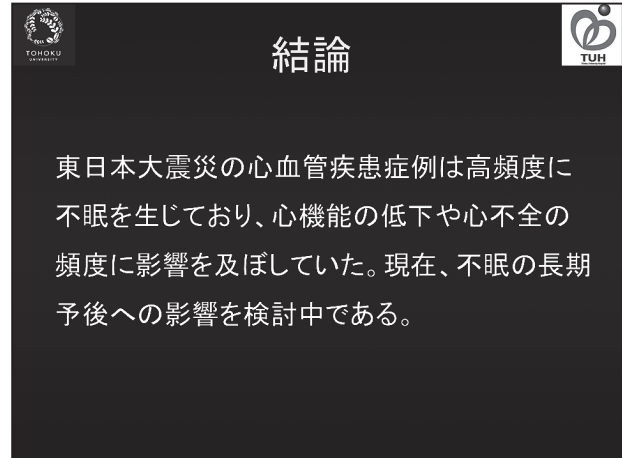
1. 自己申告(アンケート)による評価
2. アンケート未回答例の存在

【スライド-14】

結論です。

東日本大震災の心血管疾患症例には高頻度に不眠を認め、それが心機能の低下や心不全の頻度に影響を及ぼしている可能性があります。現在、長期予後に関しては検討中でありま

スライド-14



結論

東日本大震災の心血管疾患症例は高頻度に不眠を生じており、心機能の低下や心不全の頻度に影響を及ぼしていた。現在、不眠の長期予後への影響を検討中である。

質疑応答

会場： いわゆる不眠で心機能が下がり、心臓疾患を持つようになるというお話ですが、治療を考えた場合、不眠を治したり、不眠に対応すれば、心機能が改善するかどうか、NYHAが良くなるのか、そういう逆の考えはできるものなのですか。

坂田： 非常に大事な点だと思います。ただ、不眠が先か、心機能が悪くなるような素因を持っていることが先かというのは、なかなか難しい問題です。観察研究ですので、元々今後心臓が悪くなっていくような人が不眠になっているだけであれば、それはなかなか難しい判断です。ただ、やはり不眠により交感神経活性は上がりますので、少なくともある一定の割合で不眠を解消してあげることによって、心臓の機能の悪化を予防できる人がおられる可能性は非常に高いと思います。ただ、そういう人たちをどうやって見分けていくかというのは、また別の課題であると考えます。

座長： 今のご回答ですと、不眠を解消するだけでは解決しなくて、他の要因がいくつかありましたが、生活環境とか、そういったものもかなり重要だと先生もお考えなのでしょうか。

坂田： そうですね。実は不眠はこの年だけですが、他のアンケートは毎年行っておりまして、不眠だけでなく、いろいろな精神ストレスが及ぼす影響というのは年々変わってきていることがわかっています。そしてその場合最後に残ってくるのは

経済的困窮とか、そういうことですので、やはり保健だけでなく行政上のサポートが、ひょっとしたらもっと効いてくる可能性もあるかなと思います。

座長： やはり、国の施策とか、そういうもので解決することが大切ということですね。

坂田： そのあたりは非常に大事だと思います。