

睡眠時無呼吸に伴う脚の動き(RRLM)が多いほど、死亡リスクが高くなる

米国 Havard Medical School の John W. Winkelman 教授と本学健康開発学科の有竹清夏教授の研究グループは、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）における呼吸イベント関連下肢運動（RRLMs）^{*1}の頻度と死亡率との関連性を検討し、原著論文として研究成果を公開しました。この研究は有竹教授が 2015 年に同教授と発表した RRLM という新しい概念を示した論文^{*2}に関連した新たな知見であり、RRLM が呼吸イベントの重症度を反映する指標となり、睡眠呼吸障害における臨床的に重要なバイオマーカーとなる可能性があることを示すものです。

1. ポイント

- 呼吸イベント関連下肢運動（RRLMs）は閉塞性睡眠時無呼吸において一般的にみられる。
- 先行研究では、RRLMs が健康に不利益な転帰と関連する可能性が示唆されているが、死亡率や心血管疾患との長期的な関連性は明らかになっていない。
- 本研究では、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者において、呼吸イベント関連下肢運動（RRLMs）の頻度が総死亡および心血管疾患（CVD）関連死亡のリスク上昇と有意に関連していることを示した。
- RRLM の持続時間が呼吸イベントの重症度を示す指標と関連していることも示された。
- 呼吸イベント関連下肢運動（RRLMs）のモニタリングは、重症 OSA の識別や転帰不良の予測に有用であり、患者管理および治療戦略の向上に寄与する実践的アプローチとなり得る。

2. 研究内容

●背景と目的：

呼吸イベント関連下肢運動（RRLMs）は閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）において一般的にみられ、呼吸イベントの重症度を反映する可能性がある。先行研究では、RRLMs が健康に不利益な転帰と関連する可能性が示唆されているが、死亡率や心血管疾患との長期的な関連性は依然として明らかでない。そこで本研究では、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）における呼吸イベント関連下肢運動（RRLMs）がイベントの重症度を反映し、転帰不良を予測する可能性を考え、RRLM の頻度と死亡率との関連を検討した。

●方法：

Osteoporotic Fractures in Men（MrOS）研究の参加者のうち、死亡データと RRLM のアノテーションが利用可能で、無呼吸低呼吸指数（AHI：3%酸素飽和度低下基準） ≥ 10 イベント/時であった 571 名の男性（年齢中央値 [IQR]：76.0 [72.0–81.0] 歳、BMI：28.0 [25.0–30.0] kg/m²）を対象とした。RRLM は、呼吸イベント終止の ± 5 秒以内に出現し、0.5～10秒持続した場合にスコア化し、睡眠1時間あたりの平均出現数から呼吸イベント関連下肢運動指数（RRLMI）を算出した。比較のため、睡眠中の周期性下肢運動指数（PLMI）も算出した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、RRLMI および PLMI の 1SD 増加あたりの死亡率の調整済みハザード比（aHR）を推定した。二次解析では、RRLM の持続時間（強さの指標）が、酸素飽和度低下面積、覚醒反応、心拍数反応、イベント持続時間などの呼吸イベントの重症度指標と関連するかを検討した。

●研究と考察：

追跡期間中央値 11.4 [6.9–12.5] 年の間に、287 名が全死亡を示した。RRLMI および PLMI の中央値はそれぞれ 6.0 [3.4–9.3]、22.0 [2.0–54.0] イベント/時であった。調整前の Kaplan–Meier 曲線では、RRLMI が高い参加者と低い参加者を比較した場合、全死亡 ($p = .002$; Figure 1 右上) および心血管疾患 (CVD) 関連死亡 ($p = .01$; Figure 1 右下) の発生確率に有意差が認められた。調整済みモデルでは、RRLMI が 1 SD 増加するごとに全死亡率の上昇と関連した (aHR: 1.17 [95%CI: 1.01–1.34]、 $p = .03$) (Table 2)。一方、PLMI は死亡率と関連しなかった (aHR: 1.04 [95%CI: 0.92–1.17]、 $p = .50$) (Table 3)。また、RRLM の持続時間は複数の呼吸イベント重症度指標と正の関連を示した。OSA を有する高齢男性のコホートにおいて、RRLM の負荷が高いことは死亡リスクの上昇と関連したが、周期性下肢運動は関連しなかった。RRLM の特徴は呼吸イベントの重症度を反映する指標となり、睡眠呼吸障害における臨床的に重要なバイオマーカーとなる可能性がある。

Figure 1：呼吸関連下肢運動（RRLMs）と総死亡リスク

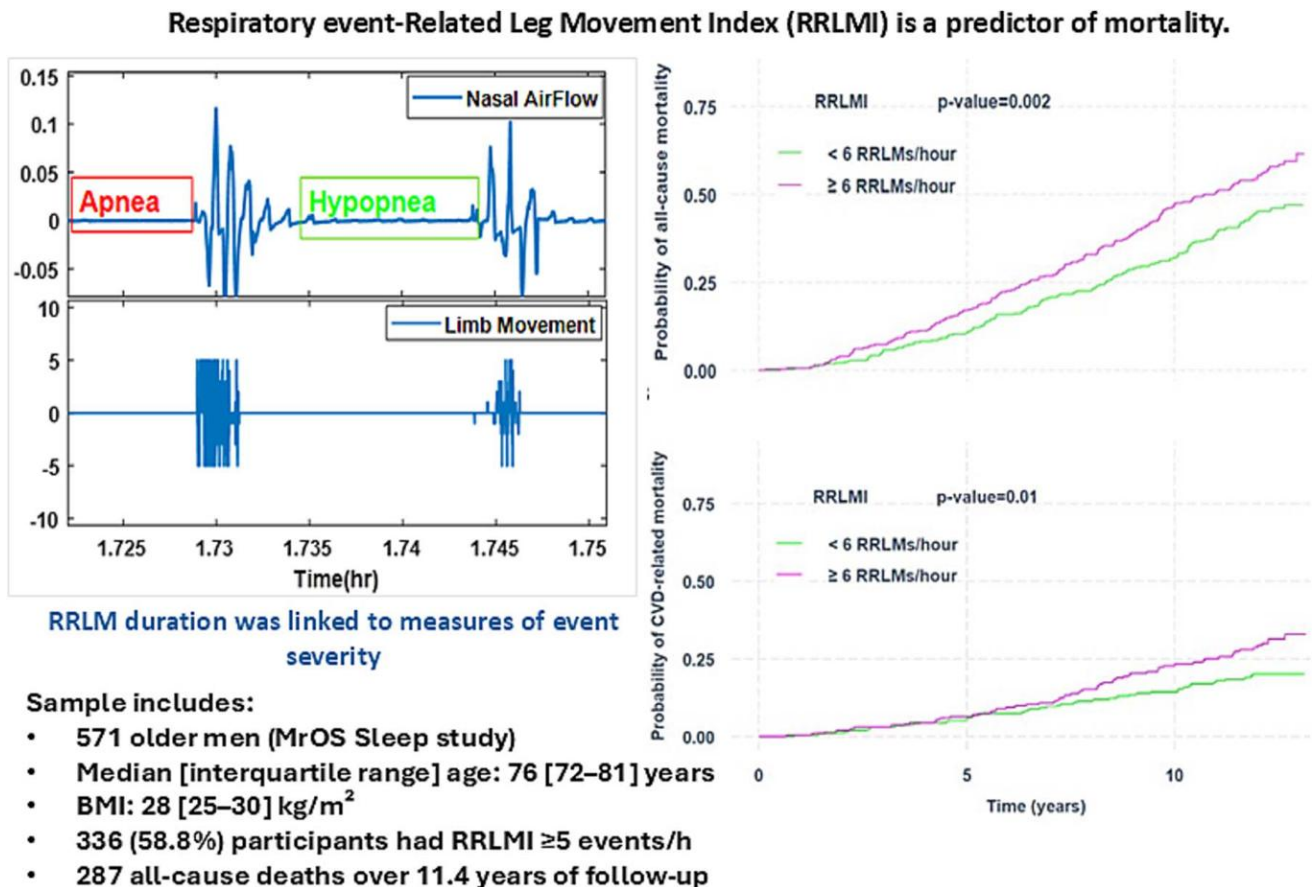


Table 2. The Number of RRLMs Per hour of sleep (RRLMI) was significantly associated with mortality while associations with incident CVD was not consistent

Models	aHR [95% CI] All-cause mortality	aHR [95% CI] CVD-related mortality	aHR [95% CI] Incident CVD
Model 1	1.22 [1.09–1.37]*** (N = 559)	1.26 [1.05–1.51]* (N = 568)	1.06 [0.89–1.25], <i>p</i> = .52 (N = 311)
Model 2	1.22 [1.09–1.36]*** (N = 559)	1.27 [1.07–1.53]** (N = 568)	1.06 [0.89–1.25], <i>p</i> = .53 (N = 311)
Model 3	1.17 [1.01–1.34]* (N = 542)	1.17 [0.94–1.46], <i>p</i> = .16 (N = 551)	1.06 [0.87–1.30], <i>p</i> = .55 (N = 311)
Model 4	1.19 [1.04–1.37]* (N = 542)	1.16 [0.93–1.45], <i>p</i> = .17 (N = 551)	1.07 [0.88–1.29], <i>p</i> = .49 (N = 311)
Model 5	1.21 [1.08–1.37]** (N = 542)	1.28 [1.06–1.55]** (N = 551)	1.05 [0.88–1.24], <i>p</i> = .59 (N = 311)

CVD: cardiovascular disease; covariates in Model 1: age, race, smoking, alcohol consumption, and BMI. Model 2: Model 1 + hypertension, prevalent DM, physical activity, antidepressant use, benzodiazepine use. Model 3: Model 2 + AHI for incident CVD, + prevalent CVD (any history of physician-diagnosed coronary heart disease, cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease) for both mortality outcomes. Model 4: Model 3 + sleep apnea specific hypoxic burden (HB) instead of AHI, defined as the total area under desaturation curve. Model 5: Model 3 + the heart rate response to respiratory events (ΔHR), instead of AHI. Significance codes: *p* < .1, **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001.

Table 3. The number of PLMS Per Hour of Sleep (PLMI) was not associated with outcomes

Models	aHR [95% CI] All-cause mortality	aHR [95% CI] CVD-related mortality	aHR [95% CI] Incident CVD
Model 1	1.04 [0.93–1.17], <i>p</i> = .45 (N = 559)	1.00 [0.82–1.21], <i>p</i> = .98 (N = 568)	1.10 [0.94–1.30], <i>p</i> = .23 (N = 311)
Model 2	1.03 [0.92–1.16], <i>p</i> = .58 (N = 559)	1.00 [0.82–1.21], <i>p</i> = .98 (N = 568)	1.09 [0.93–1.29], <i>p</i> = .28 (N = 311)
Model 3	1.04 [0.92–1.17], <i>p</i> = .53 (N = 542)	0.98 [0.80–1.19], <i>p</i> = .81 (N = 551)	1.09 [0.93–1.29], <i>p</i> = .29 (N = 311)
Model 4	1.04 [0.92–1.18], <i>p</i> = .49 (N = 542)	0.98 [0.80–1.20], <i>p</i> = .85 (N = 551)	1.09 [0.93–1.29], <i>p</i> = .29 (N = 311)
Model 5	1.05 [0.93–1.18], <i>p</i> = .45 (N = 542)	0.99 [0.81–1.21], <i>p</i> = .89 (N = 551)	1.08 [0.92–1.28], <i>p</i> = .22 (N = 311)

CVD: cardiovascular disease; covariates in Model 1: age, race, smoking, alcohol consumption, and BMI. Model 2: Model 1 + hypertension, prevalent DM, physical activity, antidepressant use, benzodiazepine use. Model 3: Model 2 + AHI for incident CVD, + prevalent CVD (any history of physician-diagnosed coronary heart disease, cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease) for both mortality outcomes. Model 4: Model 3 + sleep apnea specific hypoxic burden (HB) instead of AHI, defined as the total area under desaturation curve. Model 5: Model 3 + the heart rate response to respiratory events (ΔHR), instead of AHI.

3. 用語解説

*1 呼吸イベント関連下肢運動（RRLMs）

睡眠中の無呼吸や低呼吸といった呼吸イベントが終わった直後に、脚とりわけ下肢がピクッと動く、短い不随意運動のことを指します。

*2 RRLM という新しい概念を示した論文

Aritake S, Blackwell T, Peters KW, Rueschman M, Mobley D, Morrical MG, Platt SF, Dam TT, Redline S, Winkelman JW; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Prevalence and associations of respiratory-related leg movements: the MrOS sleep study. *Sleep Med.* 2015 Oct;16(10):1236-44. doi: 10.1016/j.sleep.2015.06.012.

4. 論文情報

掲載誌名：SLEEP

論文タイトル：Respiratory-Related Leg Movement as a predictor of mortality: the Osteoporotic Fractures

in Men (MrOS) sleep study

著者・所属 : Neda Esmaeili ¹, Sayaka Aritake ², Susan Redline ¹, John W Winkelman ³, Ali Azarbarzin ¹

¹Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

²Faculty of Health and Social Services, Saitama Prefectural University, Saitama, Japan.

³Departments of Psychiatry and Neurology, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

DOI: 10.1093/sleep/zsaf310

5. 問い合わせ先

埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科/保健医療福祉学部 健康開発学科
教授 有竹清夏

E-mail : aritake- sayaka"at"spu.ac.jp

* "at"を@に変更してください。