

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09086

研究課題名(和文) 2型糖尿病における夜間の生活行動・睡眠状況と糖尿病合併症に関する臨床疫学研究

研究課題名(英文) Clinical epidemiology study regarding association between night lifestyle and diabetic complications

研究代表者

古川 慎哉 (Furukawa, Shinya)

愛媛大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：60444733

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：日本人2型糖尿病患者における夜間の生活行動/睡眠状況との糖尿病合併症との関連性に関する疫学研究を実施した。本研究では297名の同意を取得することができ、シフトワークの有無、眠前の食事、睡眠時間、勃起不全等に関しては質問調査票を用いてデータを取得し、合併症に関しては糖尿病専門医による細小血管障害及び大血管障害の評価を行った。本研究によって夜間の生活行動や睡眠状況が糖尿病合併症を評価可能なデータベースの構築を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病の治療については食事療法、運動療法に加えて薬物療法が基本とされている。しかし、過去の糖尿病の発症や合併症に対して睡眠時間がU字カーブの関連性を持ったり、夜間排尿回数がさまざまな疾患発症との関連がすでに指摘されている。一方で、国民の睡眠への関心は非常に高く、本研究の解析によって糖尿病と睡眠との関連や睡眠に関連する夜間の行動様式に関するエビデンスが構築できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We conducted an epidemiological study on the association between night life behavior / sleep status and diabetic complications in Japanese patients with type 2 diabetes. In this study, 297 patients were enrolled. Data on shift work, diet before sleep, sleep time, erectile dysfunction, etc. were obtained using a questionnaire. Diabetic specialist assessed diabetic complications (microangiopathy and macroangiopathy). Through this study, we were able to construct a database that can evaluate diabetic complications based on nighttime activities and sleep situations.

研究分野：糖尿病

キーワード：睡眠 細小血管障害

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 研究の学術的背景

#### (1) 日本人 2 型糖尿病の細小血管障害に関わる新たなリスクファクターの探索の必要性

日本透析医学会による 2014 年度の統計では糖尿病腎症による新規透析導入患者数は年間 15,809 人で、我が国の透析導入疾患の第 1 位であり、2014 年からは糖尿病性腎症の予防指導として透析予防指導管理料が設けられている。透析導入後の医療費は 1 人当たり平均年間 500 万円以上とされており、我が国における医療経済課題の 1 つである。糖尿病網膜症による後天的な失明は我が国の失明原疾患の第 2 位で、罹病期間が 15 年以上になると半数以上に合併し、なかでも視力を脅かす危険のある網膜症は 11.7%と報告されている。また、糖尿病性神経障害は我が国の糖尿病患者の約半数に合併し、下肢切断にいたる原因疾患として重要で、2008 年からは糖尿病の足病変への取り組みは糖尿病合併症管理料が設けられている。日本人 2 型糖尿病における細小血管障害の発症抑制、進展抑制は、我が国の公衆衛生上および医療経済上において対策が急務な課題である。熊本 STUDY、UKPDS および DCCT などの疫学研究から細小血管障害予防や悪化抑制には高血糖への積極的な介入の有用性が示されている。一方で、積極的な介入群でも細小血管障害への発症・進展の完全な予防は困難であることも示されている。15 年以上糖尿病外来経験から良好な血糖状態でもさまざまな細小血管障害が出現する症例や長期間の血糖の不良状態があっても細小血管障害が出現しない症例を経験し、新たなリスクファクターの同定の必要性を痛感し、本研究の発想を得た。

#### (2) 夜間の生活行動・睡眠状況と細小血管障害等のさまざまな疾病との関連の可能性

欧米での一般住民を対象とした疫学研究では短時間睡眠が高血糖に関連し、入眠障害が糖尿病の発症リスクになると示されている。日本人一般住民においては睡眠呼吸障害が糖尿病の発症のリスクにあることが示されている。うつ症状は睡眠障害を非常に高率に合併する疾病であるが、欧米での疫学研究からはうつ症状は高血糖、合併症の発症および予後悪化のリスクになることが報告されている。一般住民においては睡眠や睡眠へ影響する疾病が、糖尿病発症に関与するエビデンスが報告されつつある。日本人 2 型糖尿病において睡眠時間とアルブミン尿との関連性が報告され、台湾での 2 型糖尿病の疫学調査では重度の夜間頻尿と死亡率の関連が示されている。しかし、睡眠に関連する疾病・夜間の生活行動・睡眠状況と糖尿病のさまざまな合併症や予後との関係に関するエビデンスは不足している。糖尿病では非糖尿病と比して、うつ症状、夜間頻尿、睡眠呼吸障害のいずれも有病率が高い。研究代表者は夜間の生活行動・睡眠状況に着目し、本研究のベースラインデータを解析し、睡眠呼吸障害と糖尿病腎症との関連性(Furukawa S, et al. Eur J Endocrine 2013)、夜間頻尿と重症糖尿病網膜症との関連性(Furukawa S, et al. Urology 2016)、夜間頻尿と勃起不全の関連(Furukawa S, et al. J Diabetes Investig. 2016)、エタノール摂取パターンと勃起不全の関連(Furukawa S, et al. Alcohol 2016)、喫煙と夜間頻尿との関連性(Furukawa S, et al. Neuro Urodyn 2016)など国際的学術論文として夜間の生活行動・睡眠状況が糖尿病の合併症のリスクになりうる可能性を示してきた。国際的にも夜間の生活行動・睡眠状況と糖尿病合併症に関して、十分な交絡因子を調整可能な縦断的研究が期待されている。

## 2. 研究の目的

2009 年から 2014 年に疫学調査を実施した対象者に対して予後および合併症、睡眠呼吸障

害、勃起不全、下部尿路症状、一般身体測定、生活習慣、生化学的検査、心電図などの生理学的検査等の調査を実施し、夜間の生活行動・睡眠状況が合併症や予後へ与える影響を明らかにする。本調査を縦断的な研究として実施すると同時に新規に 2 型糖尿病 300 名を新規に加えて、従来の調査項目に認知機能障害、歯周病、栄養調査を調査項目として加えて実施し、増加すると思われる認知機能障害等のリスクファクター同定も可能とする長期的なコホート研究のベースラインデータの整備も併せて実施する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象者

愛媛大学医学部附属病院で600名(ベースラインデータあり500名、新規100名)を対象とする。臨床研究倫理委員会で承認を得た上で調査を実施する。また本研究は、文書および口頭で説明し、再度同意を取得した上で実施する。

#### (2) 夜間の生活行動・睡眠状況に関する調査

夜間の生活行動に関わる項目:自記式質問調査票を用いて調査を行う。食事に関連して(就寝前食事、夕食時間、朝欠食、深夜食等)、排尿に関しては、過活動膀胱症状質問票(夜間排尿回数、尿意切迫感)、就寝環境(寝室環境、テレビ・ラジオの使用)、深夜労働環境(労働時間、仕事内容、シフトワーカー等)の調査

睡眠状況に関わる項目: 就寝時刻、起床時刻、睡眠時間、睡眠の質に関する評価を実施

#### (3) 細小血管障害および大血管障害のおよびその他の合併症の評価

糖尿病専門医による細小血管障害および大血管障害の評価を実施。うつ症状、勃起障害、下部尿路症状などは質問調査票を用いて評価を実施する。

### 4. 研究成果

#### (1) 本研究対象者の特徴

297 名が本研究に関する同意取得して、うち一部でデータクリーニングが終了した。平均炎年齢は  $65.5 \pm 12.4$  歳、男性が 57.7% を占めた。また、HbA1c は 7.31% であった。また糖尿病の発症年齢は  $50.4 \pm 13.1$  歳で平均の罹病期間も罹病期間も 10 年以上であった。大学病院通院中の患者であるため、やや我が国の平均的な糖尿病患者とされている JDDM 研究よりも罹病期間が長く、血糖コントロールが不良なコホートとなった。

#### (2) 睡眠時間と交代勤務および睡眠導入剤の使用について

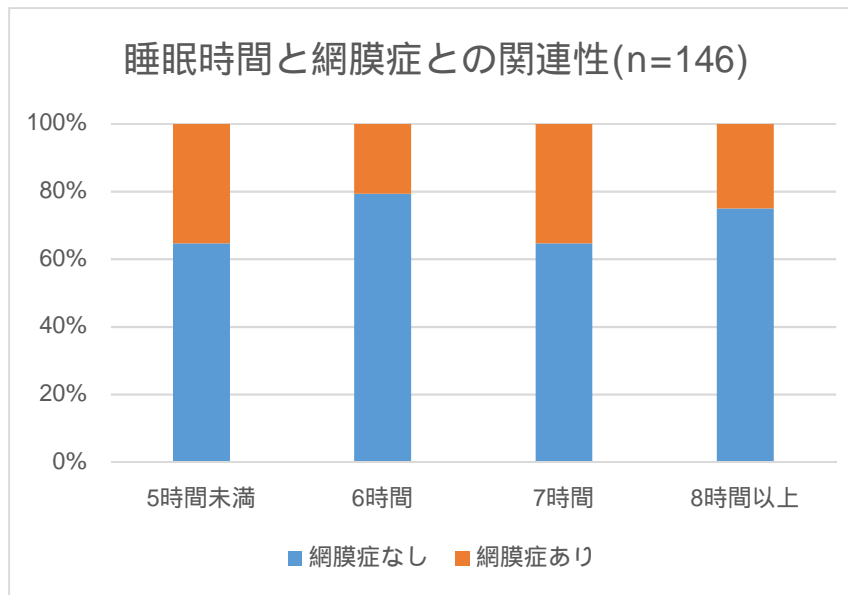
質問調査票を用いた自己申告の睡眠時間は 277 名のうち 6 時間と回答するものが最も多く、41.5% を占めていた。また短時間睡眠と考えられる 5 時間未満は 16.6% を占めていた。仕事を現在しているものは 136 名 (49.1%) であり、現在交代勤務を伴った仕事している人はうち 27 名 (19.9%) であった。また、過去に交代勤務をした経験があるものは 13 名 (現在仕事をしていないもののうち 9.2%) であった。睡眠導入剤を使用しているものは 52 名 (18.7%) であったが、交代勤務の有無とは関連はなかった。

#### (3) 睡眠時間と HbA1c との関連性 (クリーニングが終了したデータのみでの結果)

睡眠時間別では 5 時間未満では  $7.53 \pm 1.76\%$ 、6 時間では  $7.20 \pm 0.86\%$ 、7 時間  $7.27 \pm$

1.07%、8時間 7.34 ± 0.80%、9時間以上 7.93 ± 0.59%であった。

(4) 睡眠時間と網膜症との関連性 (クリーニングが終了したデータのみでの結果)



単純性網膜症以上のものを糖尿病網膜症とした。睡眠時間別では5時間未満では35.3%、6時間では20.6%、7時間35.3%、8時間以上25.0%であった。

一部のデータクリーニングも終了しているが、やや罹

病期間が長くコントロールが不良なコホートになった。睡眠時間との解析では自己申告の睡眠時間6時間でHbA1cが低く、網膜症の頻度が上記のような結果であった。さらに解析を行っていく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeshita E, Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Senba H, Yamamoto Y, Arimitsu E, Yagi S, Utsunomiya H, Tanaka K, Ikeda Y, Matsuura B, Miyake Y, Hiasa Y.	4. 巻 42
2. 論文標題 Eating Behaviours and Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Japanese Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Dogo Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Can J Daibetes	6. 最初と最後の頁 308-3012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcjd.2017.07.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Kanzaki S, Maruyama K, Ueda T, Tanaka K, Senba H, Torisu M, Minami H, Onji M, Tanigawa T, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y.	4. 巻 31
2. 論文標題 Self-reported sitting time and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Diabetes complications	6. 最初と最後の頁 53-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.011.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Tanaka K, Ueda T, Senba H, Torisu M, Minami H, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y	4. 巻 64
2. 論文標題 B-type natriuretic peptide and renal function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 1131-1136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ17-0256.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furukawa S, Sakai T, Tetsuji Niiya, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, Maruyama K, Tanaka keiko, Ueda T, Senba H, Torisu M, Hisaka Minami, Tanigawa T, Matsuura B, Hiasa Y, Miyake Y	4. 巻 17
2. 論文標題 Obesity and prevalence of nocturia in Japanese elder patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 2460-2465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	三宅 吉博  (Miyake Yoshihiro)  (50330246)	愛媛大学・医学系研究科・教授   (16301)	
研究分担者	田中 景子  (Tanaka Keiko)  (40341432)	愛媛大学・医学系研究科・講師   (16301)	