

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09841

研究課題名(和文)2型糖尿病における睡眠の質と血糖コントロールとの関連

研究課題名(英文) Association between sleep quality and glycemic control in type 2 diabetes mellitus

研究代表者

山川 正 (YAMAKAWA, TADASHI)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・准教授

研究者番号：30264641

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)：4000人の2型糖尿病患者を対象に、睡眠の量、質、並びに食事内容調査、および血糖コントロールへの影響についての研究を実施してきた。その結果、2型糖尿病患者の睡眠の質は高頻度で低下しており、睡眠の質の低下は血糖コントロールの悪化と関連していること、また、エネルギー産生栄養素バランスを明らかにし、糖尿病患者の炭水化物摂取割合は53%と低値であるが、血糖コントロール不良群では炭水化物摂取率が高値であることが明らかとなった。特に60%以上の過剰摂取群ではHbA1cが有意に高値であった。以上により、2型糖尿病患者の睡眠の質、栄養摂取バランスと血糖コントロールとの関連が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病患者の睡眠障害の頻度、合併する睡眠障害のタイプ、血糖への影響についての大規模な報告はなかったため、2型糖尿病4000人の大規模研究を企画した。糖尿病患者の睡眠時間、睡眠の質並びに睡眠障害を合併する頻度、睡眠時間、睡眠の質と血糖、インスリン抵抗性との関連が明らかになった。睡眠時間が短いほどまた睡眠の質が悪いほどHbA1cが高値となる。逆にHbA1cが高い群で睡眠時間が短いことが明らかになった。その機序として、インスリン感受性の低下との関連が認められた。以上により、今後の2型糖尿病患者の療養指導、薬物治療を考える上で臨床的に非常に価値の高い研究である。

研究成果の概要(英文)：Excessively short and long sleep durations are associated with type 2 diabetes, but there is limited information about. Accordingly, the present study was performed to investigate the association between sleep quality and diabetes. The subjects were 3249 patients with type 2 diabetes. The mean global PSQI score was 5.94, and 47.6% of the patients had a score of 6 or higher. When the patients were assigned to HbA1c quartiles (< 6.5%, 6.6-7.0%, 7.1-7.8%, and > 7.9%), the top quartile had a significantly higher global PSQI score and longer sleep duration than the other quartiles. When analysis was performed with adjustment for age, gender, BMI, smoking, and other confounders, the global PSQI score was still significantly higher and sleep duration was shorter in the top HbA1c quartile. Conclusions: Japanese patients with type 2 diabetes were found to have poor subjective sleep quality, especially those with inadequate glycemic control, independent of potential confounders.

研究分野：糖尿病

キーワード：睡眠 糖尿病 血糖コントロール

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. 睡眠不足と耐糖能の悪化

短時間睡眠は耐糖能を悪化させる。睡眠時間が短いこと・徐波睡眠(深い睡眠)が取れないことでインスリン感受性が低下する(Lancet 354:1435, 1999. PNAS 105: 1044, 2008)。その機序として、短時間睡眠は交感神経を活性化し、コルチゾール、GH などのカウンターホルモンの上昇によりインスリン抵抗性が強くなることなどが関与している。実際に、2型糖尿病の発症、悪化には睡眠障害が関わっており、睡眠時間に関するメタ解析では、不眠症状(入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒)のある者はない者に比較して糖尿病発症リスクが入眠困難型で1.5倍、睡眠維持困難型で2倍高いことが示されている(Diabetes Care 33:414, 2010)。

2. 2型糖尿病における血糖コントロールは睡眠障害により増悪する

2型糖尿病では睡眠障害の合併が高率であり、睡眠時間と血糖コントロールについては関連が認められており、日本人の2型糖尿病患者において、睡眠時間が6.5~7.4時間よりも長いもしくは短い例ではHbA1cが高く、U字型の関連を認める(Diabetes Care 36: 611, 2013)。以上により、不眠と血糖の関連、睡眠の質と血糖、血糖変動、糖代謝調節機構を明らかにすることができる。

2. 研究の目的

2型糖尿病の発症、進展には睡眠障害が関連することが示唆されており、当院の小規模調査でも、短時間睡眠及び睡眠の質の低下と高血糖との関連が明らかとなった。また、睡眠障害は食事摂取異常と関連し、短時間睡眠により、食欲亢進や脂質の過剰摂取が誘導されることが報告されている。しかし、2型糖尿病において睡眠と食事内容の関連を検討した研究は非常に少ない。そこで、睡眠障害と糖代謝との関連、糖尿病患者の食事内容(特に3大栄養素)、睡眠障害の食事摂取内容に与える影響、オレキシン受容体拮抗薬による睡眠治療が血糖、血糖変動性の改善に繋がるかについて検討する。以上により、糖尿病における睡眠障害の程度、睡眠と血糖、睡眠障害と食事摂取との関連を明らかにし、糖尿病診療への多大な貢献ができるものと思われる。

3. 研究の方法

本研究課題の研究方法について、その具体的内容を簡潔に記入すること。

2型糖尿病患者の睡眠と栄養摂取、血糖コントロールの関係を明らかにするため、睡眠時間や睡眠の質、食品摂取状況、QOLを3種類の調査票を用いて断面調査を行った(SOREKA研究)。今回はその症例の1, 2, 3年度の合併症の発症、進行について解析する。

1. 対象及び方法

当院及び神奈川県内の24施設に通院または入院中の2型糖尿病患者4000例を対象とする。
<選択規準> 1) 糖尿病・代謝内分泌疾患患者、2) 登録時年齢が20歳以上85歳未満、3) 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者、4) SOREKA研究において調査票にすべて回答が得られた症例

2. 調査方法

SOREKA研究では患者の食事状況、並びに患者プロフィール、検査データを調査するため、下記の調査用紙の配布、回収を行った。

使用する調査票

1) 簡易型自記式食事歴法質問票; BDHQ: Brief-type self-administered Diet History Questionnaire 栄養素や食品の摂取状態を定量的に調べることができる。

2) DTR-QOL 質問表、3) ピッツバーグ質問票

3. 患者情報

患者体重、検査データ、合併症発症、死亡の有無について調査する。

1) 基本情報: 体重、BMI、血圧

2) 検査データ: 血糖、HbA1c、脂質値(T.col, TG, LDL-C, HDL-C), 肝機能(AST, ALT, gGTP), 腎機能(Cr, eGFR, 尿A1b)、など

3) 非致死性心筋梗塞、脳梗塞、心不全による入院、死亡

4) その他 網膜症、神経障害、閉塞性動脈硬化症

4. 統計解析

1) 睡眠時間と睡眠の質と栄養摂取カロリー

2) 睡眠時間と睡眠の質栄養摂取バランス

3) 睡眠時間と睡眠の質とQOL、心血管合併症

以上により、睡眠時間、睡眠の質が血糖コントロールに与える影響を明らかにする。

4. 研究成果

【主な成果】

第1節 患者背景

対象となった3294名の患者背景を表1に示す。中央値はそれぞれ、年齢65歳（四分位範囲55-72歳）、BMI 24.6 kg/m² (22.1-28.0 kg/m²)、そしてHbA1c 7.1% (6.6-7.9%)であった。多くの患者が高血圧症、脂質異常症を合併していた。

表1 患者背景

症例数	3294
年齢（歳）	65 (55-72)
性別（男性 / 女性）	2012 / 1282
BMI (kg/m ²)	24.6 (22.1-28.0)
推定罹病期間（年）	11 (5-17)
喫煙率（%）	21.9
飲酒率（%）	53.1
高血圧（%）	62.3
脂質異常症（%）	74.0
HbA1c（%）	7.1 (6.6-7.9)
血糖値（mg/dl）	143 (117-185)
糖尿病治療 投薬なし(%)	11.1
経口薬のみ(%)	60.1
注射剤の使用(%)	28.8
神経障害（%）	43.3
腎症（%）	12.4
網膜症（%）	23.6
大血管障害（%）	19.5

3294人の2型糖尿病患者のPSQIは平均総得点は5.94±3.33点、総得点6点以上で睡眠の質が不良と判定されたのは全体の47.6%であった。PSQIの項目別得点を見ると、C3（睡眠時間）、C1（主観的睡眠の質）、C2（入眠時間）の順に高かった。平均睡眠時間6.40±1.28時間、平均睡眠効率89.3±12.3%、平均入眠時間22.0±22.4分であった。

患者を、四分位法により、HbA1c 6.5%、6.6-7.0%、7.1-7.8%、7.9%の4群に分け、群別に患者背景とPSQI結果を示した（表2）。HbA1c 7.9%の群は他の3群と比べて有意にBMIが高く、また喫煙率も高かった。4群間で、高血圧をもつ割合に差は見られなかったが、脂質異常症はHbA1cが高い2群により多く認められた。糖尿病合併症を有する割合は、神経障害・腎症・網膜症・大血管障害の全てにおいて、HbA1cが高い群となるほど高かった。

PSQI 総得点は、HbA1c 7.8%の3群では5.6-5.8点でほぼ同等であったが、HbA1c 7.9%の最も血糖コントロールの悪い群では6.50±3.49点と、他の3群に比べて有意に高かった。またHbA1c 7.9%群では、総得点6点以上で睡眠の質が不良と判定された患者の割合が、他の3群と比較し有意に高かった。PSQI項目別の点数は、4群に共通して、C3、C1、C2の順に高く、これらの3項目いずれにおいても、HbA1c 7.9%群で他の3群よりも有意に得点が高かった。

睡眠時間は、HbA1c 7.8%の3群で差を認めなかったが、HbA1c 7.9%群では6.23±1.42時間と短く、他の3群と比べて有意に短かった。睡眠効率は4群間で差を認めなかった。入眠時間は、HbA1c 7.8%の3群で約20分と差はなく、HbA1c 7.9%群では25.3±31.8分と有意に長かった。

表2 HbA1c 群別の患者背景と PSQI 結果

	~ 6.5%	6.6 ~ 7.0%	7.1 ~ 7.8%	7.9% ~	p
症例数	820	795	824	855	
BMI (kg/m ²)	24.6±4.7	24.6±4.3	25.4±4.7	26.7±5.1	< 0.001
喫煙率 (%)	21.6	19.7	19.2	28.3	< 0.001
飲酒率 (%)	54.4	55.1	49.9	53.6	0.159
高血圧 (%)	60.1	60.3	64.3	64.3	0.101
脂質異常症 (%)	69.6	72.6	77.7	76.0	0.001
神経障害 (%)	31.4	37.2	45.4	58.7	< 0.001
腎症 (%)	10.1	10.7	14.2	14.4	0.010
網膜症 (%)	17.1	19.1	25.4	32.1	< 0.001
大血管障害 (%)	16.6	18.6	20.0	22.1	0.032
PSQI 総得点	5.81 ±3.29	5.59 ±3.18	5.83 ±3.30	6.50±3.49	< 0.001
総得点 6 (%)	46.3	43.9	46.6	53.4	0.001
C1	1.13 ±0.68	1.05 ±0.65	1.09± 0.65	1.27± 0.76	< 0.001
C2	0.86± 0.91	0.80± 0.88	0.87± 0.92	0.99± 1.00	< 0.001
C3	1.47± 0.81	1.47± 0.81	1.49± 0.83	1.59± 0.87	0.009
C4	0.58± 0.98	0.58± 0.98	0.64± 1.04	0.66± 1.05	0.233
C5	0.81± 0.56	0.80± 0.56	0.83± 0.53	0.91± 0.56	< 0.001
C6	0.46± 1.05	0.38± 0.94	0.35± 0.91	0.35± 0.93	0.050
C7	0.51± 0.70	0.52± 0.68	0.54± 0.69	0.74± 0.76	< 0.001
睡眠時間(時間)	6.50± 1.18	6.46± 1.20	6.44± 1.30	6.23± 1.42	< 0.001
睡眠効率(%)	89.4± 11.9	89.9± 11.9	89.2± 12.9	88.6± 14.3	0.189
入眠時間(%)	21.1± 20.8	19.6± 18.7	21.5± 22.7	25.3± 31.8	< 0.001

C1：睡眠の質，C2：入眠時間，C3：睡眠時間，C4：睡眠効率，C5：睡眠困難，
C6：睡眠薬の使用，C7：日中覚醒困難

表3に示した通り，年齢，性別，BMI，喫煙の有無がPSQI総スコアに影響を与えていた。さらに糖尿病合併症のうち，神経障害の有無もPSQI総スコアに影響があることが分かった。これらの交絡因子を調整し，多変量解析を行っても，PSQI総スコアはHbA1c 7.9%群では高く，HbA1c 6.6 - 7.0%，7.1 - 7.8%の2群と比較すると有意であった。

表3 PSQI 総スコアと諸変数の単変量・多変量解析結果

	単変量		多変量	
	回帰係数	p	回帰係数	p
年齢 (歳)	-0.032	< 0.001	-0.018	0.001
性別	0.634	< 0.001	0.714	< 0.001
罹病期間 (年)	-0.013	0.097		
BMI(kg/m ²)	0.069	< 0.001	0.037	0.005
飲酒	-0.240	0.040	-0.062	0.624
喫煙	0.624	< 0.001	0.596	< 0.001

高血圧	0.007	0.953		
脂質異常症	0.349	0.008	0.219	0.107
神経障害	0.356	0.003	0.370	0.003
腎症	0.032	0.856		
網膜症	0.124	0.381		
大血管障害	0.123	0.404		
HbA1c ~ 6.5%	-0.693	< 0.001	-0.327	0.054
6.6 ~ 7.0%	-0.907	< 0.001	-0.539	0.002
7.1 ~ 7.8%	-0.673	< 0.001	-0.461	0.006
7.9% ~	基準		基準	

【得られた成果の国内外における位置づけインパクト】

我々は、日本人2型糖尿病患者3294人に対し、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）を用いて睡眠の状況を調査し、血糖コントロールとの関連性の有無を検討した。日本人2型糖尿病患者では、睡眠時間の短縮、主観的睡眠の質の低下が見られた。また、HbA1c別に見ると、HbA1c 7.9%以上の血糖コントロール不良群では、主観的睡眠の質はより悪く、睡眠時間はより短かった。この傾向は、交絡因子を調整したあとも変わらなかった。

今回対象とした集団は、年齢65歳（四分位範囲 55-72歳）BMI 24.6 kg/m²（22.1□28.0 kg/m²）、HbA1c 7.1%（6.6□7.9%）であり、これらの結果は既に報告されていた典型的な日本人2型糖尿病患者の特徴とおおむね一致していた（Kobayashi et al. , 2006）。そのため、本研究の結果は、日本人2型糖尿病患者に共通するものである可能性があると考えられる。

我が国でも、2型糖尿病と睡眠の関連を検討した報告がこれまでにいくつかある。第2章3-5でも記載したように、4870人の日本人2型糖尿病患者を対象とした研究では、睡眠時間とHbA1cにU字型の関連を認めていた（図4）。心血管疾患の既往のない724人の日本人2型糖尿病患者を対象とした別の研究では、睡眠の質の悪化が患者の動脈硬化の進展に関与している可能性がある、つまり睡眠の質が糖尿病合併症の悪化と関連がある可能性があることが報告された（Osonoi et al. , 2015）。必要な睡眠時間は個人によってそれぞれ異なるため、入眠時間や睡眠効率など、睡眠時間以外の要素も含めて、患者が自身の睡眠の質をどう評価しているのかという点まで考慮する必要がある。睡眠の質と血糖コントロールの関連の有無を検討された研究はまだ少なく、大規模なものはほとんどない。そこで我々は、睡眠に関する量的情報だけでなく、質的な情報をも含んでおり、信頼性および妥当性が検証された質問票であるPSQIを使用している点が特徴的である。

【今後の展望】

糖尿病と睡眠は相互に関連していると考えられており、血糖コントロールを良くすることで睡眠状況が良くなる可能性と、睡眠状況を良くすると血糖コントロールが改善する可能性が共にある。

糖尿病患者の血糖コントロールは、2013年に日本糖尿病学会から熊本宣言が出され、糖尿病合併症を予防するための目標値としてHbA1c 7.0%未満を維持すること、低血糖などの副作用やサポート体制など何らかの理由で治療を強化することが困難な場合の治療目標値として、HbA1c 8.0%未満を維持することが定められている。本研究の結果から、HbA1c 7.9%以上の血糖コントロール不良群では睡眠時間が短く、睡眠の質も悪いことが示されており、糖尿病合併症を予防する観点からだけでなく、糖尿病患者の睡眠状況を悪化させないためにも、HbA1c 8.0%未満を保つことができるように、食事・運動療法、さらに薬物療法について、患者に合った適切な指導を行うことが望ましいと考えられた。

糖尿病と睡眠は相互に影響を及ぼし合っていると考えられるため、糖尿病管理のためにも、患者にとっては十分な睡眠をとることが重要であり、医療者には患者の睡眠状況にも配慮した診療をすることが求められると考えられる。

これらの機序が考えられてはいるものの、まだ明らかになっていない部分が多く、今後の更なる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Sakamoto R, Yamakawa T, Takahashi K, Suzuki J, Shinoda MM, Sakamaki K, Danno H, Tsuchiya H, Waseda M, Takano T, Minagawa F, Takai M, Masutani T, Nagakura J, Shigematsu E, Ishikawa M, Nakajima S, Kadosono K, Terauchi Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Association of usual sleep quality and glycemic control in type 2 diabetes in Japanese: A cross sectional study. Sleep and Food Registry in Kanagawa (SOREKA)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PloS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） e0191771	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 ENICHIRO TAKAHASHI, MINORI SHINODA, RIKA SAKAMOTO, JUN SUZUKI, TADASHI YAMAKAWA and YASUO TERAUCHI
2. 発表標題 Large-Scale Cross-Sectional Study Of The Problem Areas in Diabetes Survey Among Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.
3. 学会等名 ADA 78th Scientific Sessions（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔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	寺内 康夫 (Terauchi Yasuo) (40359609)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	