

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07481

研究課題名（和文）糖尿病患者の生活の質を高める睡眠介入法の検討

研究課題名（英文）Investigation on methods of intervention in sleep disorder improving QOL of diabetes patients

研究代表者

弘世 貴久（HIROSE, Takahisa）

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：40384119

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：当院に通院中の2型糖尿病患者を対象に、睡眠習慣や生活の質についてアンケートを用いた調査を行った。対象患者は睡眠薬の使用をしていない500名である。最終的には380人のアンケートを解析対象とした。これらの患者において睡眠の質は年齢が若いほど悪化、この結果は既報の一般人対象の調査とは全く異なるものであった。今回の解析では年齢とともに変化した指数としてBMIが挙げられ、若いほど体重が大きい傾向が見いだされた。患者のエントリーに際し、過体重睡眠時無呼吸については対象から除外していたが過体重の患者において潜在的な睡眠時無呼吸患者が紛れていた可能性は否定できず、慎重な問診が必要であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病患者の血糖コントロールやインスリン感受性が睡眠の質と深く関係していることがこれまで当科や他の研究者より報告されてきた。今回の基盤研究では糖尿病の治療に大きく影響する睡眠の質が損なわれる因子を明らかにする過程において若年者に注意を払う必要があることが明らかとなった。スマートフォンなどの普及による睡眠時間の短縮、睡眠の質の悪化が若年者に認められることは明らかであるが、肥満傾向の強い若年2型糖尿病患者にはその裏にあると考えられる睡眠時無呼吸症候群についての注意を払うことの重要性が推察され、糖尿病のコントロールが不良な若年患者に対する介入方法として留意しなければならないことが判明した。

研究成果の概要（英文）：We have investigated research on the factors to influence sleep and life quality using several questionnaires for 500 of type 2 diabetes who did not take sleep medicines. We have analyzed the questionnaire from 380 of patients resulting the younger patients were, the lower sleep quality they had. These results are quite different from those which have been reported previously from the patients who were not restricted for type 2 diabetes. Analyses of the patient backgrounds revealed younger patients showed larger body mass index. We have eliminated the patients who declare they were diagnosed as sleep apnea syndrome. Even so younger patients may have some problems related to sleep apnea syndrome. We should be very careful when we ask the patients with insomnia about their current condition and medical history.

研究分野：糖尿病・代謝・内分泌

キーワード：2型糖尿病 睡眠障害 アンケート調査 生活の質

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本の糖尿病患者数は1000万人と推計されており、世界的にも増加の一途を続けている。糖尿病は様々な合併症を引き起こすことで個人の生活を脅かすうえに、社会的にも糖尿病関連医療費の高騰や介護福祉への負担増をもたらしており、糖尿病対策への取り組みは極めて急務の重要課題となっている。

糖尿病患者の多くを占める2型糖尿病は生活習慣の乱れが主な病因と考えられており、これまでに食事・運動療法を中心とした様々な検討や患者への療養指導が取り組まれてきた。その一方で、睡眠障害については昨今の不況下での過重労働やインターネット・スマートフォンの普及により深刻化しているにもかかわらず、対策は遅れている。睡眠障害と糖尿病の関連については注目が高まっており、報告は増えてきているが、未だどの程度・どのように関連しているのか未解明な部分が多い。いかなる糖尿病患者の背景因子が睡眠の質の悪化に寄与しているのかも不明である。また、糖尿病治療の最終目標は健康人と変わらない健康寿命と生活の質の確保である(日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2016-2017)が、睡眠障害がどの程度糖尿病患者の生活の質の低下に影響しているのか、そして、睡眠障害の改善がどの程度生活の質の改善に寄与するのか、不明である。睡眠障害の改善が糖尿病患者の生活の質の改善に寄与するとすれば、睡眠障害への最も効果的な介入法も探っていく必要がある。

### 2. 研究の目的

そこで今回我々は、糖尿病患者の生活の質の向上を掲げ、睡眠障害の程度と糖尿病患者の生活の質の関連を横断的に検討し、糖尿病患者の生活の質を向上する睡眠障害への最適な介入法を探索する目的で本研究を実施することとした。

糖尿病と睡眠障害に関する研究は、ヒトの横断・縦断研究やげっ歯類を用いた因果関係・メカニズムを検討する研究など報告が増えてきている。しかしながら、糖尿病治療の一番大事な部分である生活の質、睡眠の質を主眼に置いて検討したものは我々が探した限り皆無である。

本研究は、糖尿病の背景因子と睡眠障害の関連を調べる検討に加え糖尿病治療の最終目標である生活の質の向上にも着目した。睡眠障害が糖尿病の病態に及ぼす影響を検討するとともに睡眠障害が糖尿病患者の生活の質に及ぼす影響や、糖尿病治療における生活の質の向上に睡眠障害の改善がどの程度寄与するのかを検討する。

### 3. 研究の方法

1) 糖尿病患者の睡眠障害の程度と生活の質、その他臨床的背景の関連を横断的に検討する。当院に通院中の2型糖尿病患者を対象に、睡眠習慣と生活の質についてアンケートを用いて調査する。

(登録基準及び除外基準)20歳から80歳の男女。血糖コントロール状況はHbA1c6 - 10%。糖尿病治療薬の使用状況に制限は設けない。担癌患者、ステロイド使用中の患者、急性疾患を有する患者、退院後12週未満の患者、認知症患者、2型以外の糖尿病は除外する。

(登録人数)上記基準を満たす当院通院中の全ての2型糖尿病患者推計500人程度についてアンケートを実施する。患者選択のバイアスがかからぬように、できるだけ継続的に来院者全員に案内する。

(方法)対象者に対して、以下に示すアンケート調査を行う。アンケートの内容については、外来通院中糖尿病患者の血糖コントロールに関連する朝型夜型調査紙睡眠関連QOL (Morning Evening Questionair (MEQ)およびピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) 睡眠学会が提唱する睡眠アンケートを用いる。生活の質は、SF-36を用いる。どれも世界的に評価されている質問票である。睡眠障害には、客観的な睡眠障害と主観的な睡眠障害、極端な朝型と夜型など、様々な状態が存在するため、上記3つのアンケートを併用し、詳しく分類して検討する。

得られたデータより、睡眠関連QOLと血糖コントロール、生活の質、年齢、性別、罹病歴その他の因子について網羅的に解析する。これらの解析より、睡眠QOLの低下と他のQOLの関連性が強い身体的、心理的、社会的要因が抽出されると考えられる。

2)睡眠障害を有する糖尿病患者をA.睡眠衛生指導(投薬無しの生活指導)群とB.非ベンゾジアゼピン系睡眠薬投与群とC.オレキシン受容体拮抗薬投与群に分けて介入し、生活の質を向上する睡眠障害への最適な介入法を探索する。

横断的検討で、睡眠障害と生活の質の低下との関連が明らかになった場合、睡眠障害の改善が生活の質の改善につながるのか、そして、つながるとすればどのように睡眠障害を改善すれば良い

のかを解明する。

そのために、横断的検討で睡眠障害ありと判断される患者全員（推計 120 人）を対象に、介入研究を実施する。

#### 4 . 研究成果

COVID19 感染症の流行により、外来患者の制限、介入試験施行の社会的困難性を伴い、最終的に睡眠の質と生活の質の関連を検討するところには至ることはできなかった。また、それに伴い、研究方法 2) の介入試験を行うことは困難であった。そのため本研究 1) のアンケート調査のうち 2 型糖尿病患者における睡眠の質に影響する因子について網羅的な解析を押し進めた。その中でも特に睡眠と関連の深いと考えられている年齢については従来の睡眠障害のみの患者から得られている結果と反対であったため、これに着目した。睡眠の質と年齢の関係を詳細に検討し日本糖尿病学会総会にて口演発表し、日本糖尿病学会英文誌 Diabetes International に受理された。

#### 糖尿病患者の睡眠の質の低下に関連する因子の網羅的解析

当科通院中の眠剤使用歴のない 2 型 DM(20~80 歳)にアンケート調査を施行した。・朝型夜型質問票(MEQ)を配布し、主観的な睡眠の質/量・概日リズムの位相差を調査した。カルテ調査・本人聴取より身体所見・臨床検査所見を取得、明らかな睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の診断がある者は除外した。ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)において得られた睡眠の質と関係性を認めたのは HbA1c、BMI、年齢等であった。糖尿病に限らない睡眠障害患者全般を対象とした検討では年齢と睡眠の質は負の相関を示していたが、本研究では正の相関を示していたため、年齢に着目し詳細に解析した。解析は全体での解析と、年齢により 50 歳未満(<50 群)、50 歳代(50 群)、60 歳代(60 群)、70 歳代(70 群)にカテゴリー分けし層別解析した。

【結果】対象者は 380 名、<50 群:n=69、50 群:n=52、60 群:n=138、70 群:n=121 であった。対象者の平均年齢  $62.4 \pm 11.6$  歳、罹病期間  $12.6 \pm 11.0$  年、BMI  $25.5 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ 、HbA1c  $7.19 \pm 0.97\%$ 、PSQI  $4.36 \pm 2.3$ 、睡眠障害の診断(PSQI 6 点)は 98 名(25.8%)であった。相関解析では PSQI は BMI と有意に相関( $p < 0.01$ )していた。層別解析では PSQI は<50 群で  $4.99 \pm 2.4$  点と最も高く睡眠の質が低下しており、年代の上昇に伴い有意に低下していた( $p = 0.03$ )。また、<50 群では BMI  $28.4 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$  と他の群に比して有意に高く( $p < 0.01$ )、短時間睡眠、日中覚醒困難、MEQ 低値(夜型)を伴い、いずれも年代の上昇に伴い有意に改善していた。

図 1 . 年代と睡眠の質の関係

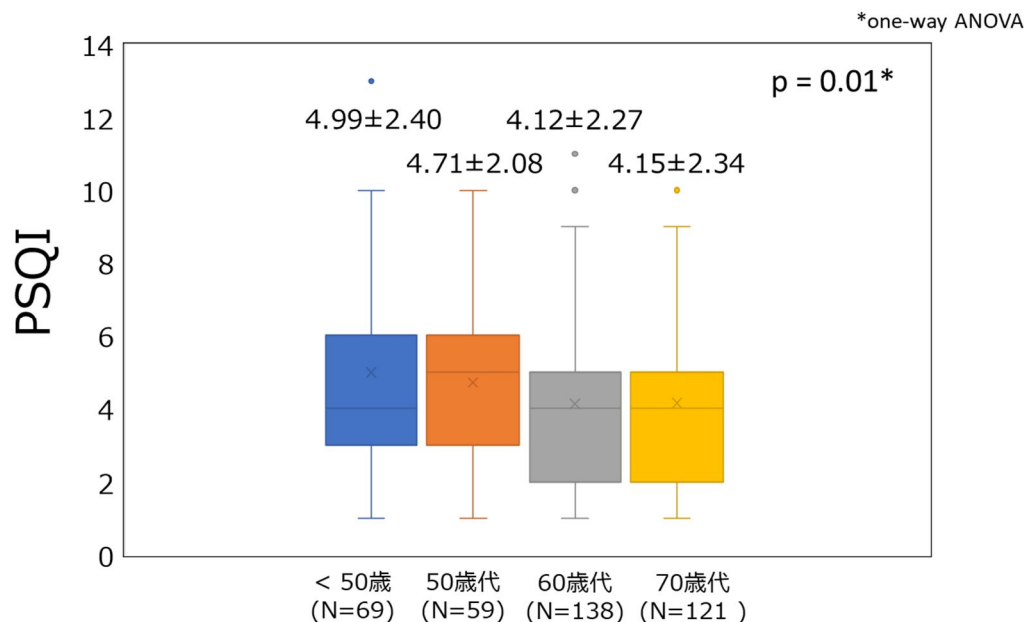


表 年代別の各種臨床背景の比較

	全体	年齢別				p
		<50歳	50歳代	60歳代	70歳代	
N, 人	380	69	52	138	121	
F, 人 (%)	127(33.3)	12(17.4)	18(34.6)	50(36.2)	47(38.8)	0.018 <sup>a</sup>
年齢, 歳	62.4±11.6	42.9±6.5	54.9±2.8	64.9±2.8	73.7±2.7	<0.01 <sup>b</sup>
罹病期間, 年	12.6±11.0	7.6±8.6	9.2±8.0	12.5±9.5	17.0±13.2	<0.01 <sup>b</sup>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.5±4.8	28.4±5.9	26.3±3.4	25.1±4.2	23.9±4.4	<0.01 <sup>b</sup>
HbA1c, %	7.19±0.97	7.4±1.4	7.3±0.9	7.1±0.9	7.1±0.7	N.S. <sup>b</sup>
随時血糖, mg/dl	148.3±43.2	148.2±39.9	151.4±50.8	143.6±41.4	152.2±43.4	N.S. <sup>b</sup>
インスリン, 人 (%)	172(45.1)	26(37.8)	24(46.2)	67(48.6)	55(45.5)	N.S. <sup>a</sup>

a 2analysis b one-way ANOVA

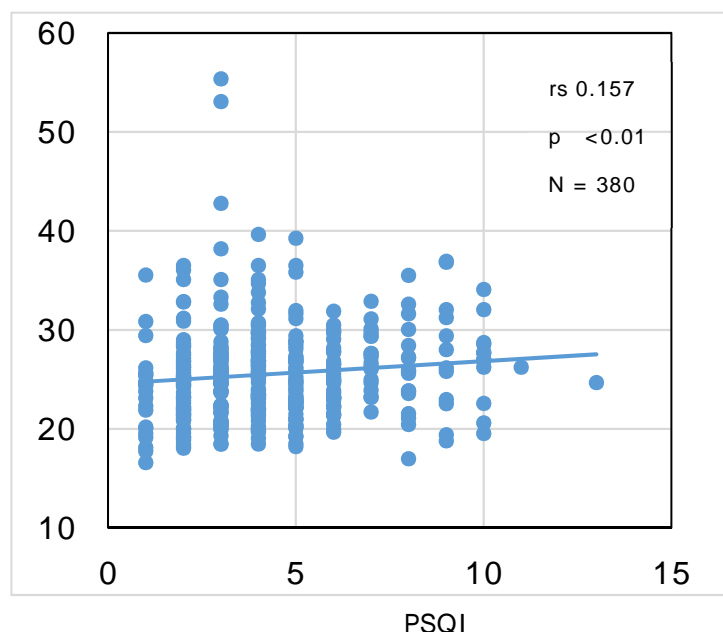


図2 PSQI と BMI の関係

2型糖尿病患者において、若年層における主観的睡眠の質の低下および肥満傾向が明らかとなった。全体解析においてBMIとPSQIとの相関関係が認められ、若年層における主観的睡眠の質の低下の要因としてBMI高値との関連が示唆された。2型DMでは診断の有無に関係なくOSASの有病率が高く、BMIの上昇に伴いその有病率が上昇する事が報告されている。若年層における主観的睡眠の質の低下の背景に潜在的なOSASの存在があるのかもしれない。

【結語】2型糖尿病患者では若年層においても主観的睡眠の質が低下し、その背景に肥満が関係しており、潜在的なOSASの存在が示唆された。特にBMI高値の患者では、OSASの診断歴や関連する訴えがなくても、その存在を念頭に診療していくことが必要と考えられる。

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 Yoshikawa F, Kumashiro N, Shigiyama F, Miyagi M, Ando Y, Uchino H, Hirose T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Changes in subjective sleep quality in patients with type 2 diabetes who did not use Sleep agents: a cross-sectional study according to age and clinical background	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes International	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） 10.1007/s13340-021-00516-3	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 0件）

1. 発表者名 吉川芙久美, 熊代尚記, 嶋山文華, 宮城匡彦, 安藤恭代, 内野泰, 弘世貴久
2. 発表標題 層別解析による2型糖尿病における主観的睡眠関連指標の年代別変化および臨床背景の検討.
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020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	熊代 尚記  (KUMASHIRO Naoki)  (20535207)	東邦大学・医学部・准教授    (32661)	
研究分担者	嶋山 文華  (SHIGIYAMA Fumika)  (70808188)	東邦大学・医学部・助教    (32661)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------