

機関番号：16301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790583

研究課題名（和文） 糖尿病患者における睡眠呼吸障害に関する多施設共同疫学研究

研究課題名（英文） The prevalence of the sleep-disordered breathing in the diabetic

研究代表者

古川 慎哉 (FURUKAWA SHINYA)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60444733

研究成果の概要（和文）：

698名の糖尿病患者（男性416名/女性282名）に対して身長、体重、問診票でいびきの有無、ESS(Epworth sleepiness scale), アルコール摂取の有無を調査し、同日にpolysomnographyと相関性が高いフローセンサ法でSDBのスクリーニングを行ったSDBの合併率は85.8% (599/698名)、中等度SDB以上が41.1% (287/698名)、重症SDBは4.2% (30/698名)であった。BMI23以下でもSDBは82.7% (196/237名)、中等度SDBは35.4% (84/237名)であったが、BMIが23より高い群と比較するとともに有意にSDBの頻度は低かった ($p < 0.01$)。重症例はBMI30以上で高率となり、ESSの陽性率も高率であった。肥満度低値(BMI<23以下)であっても中等度以上のSDBが35.4%に合併している点やESSの陽性率が高くないことなどがスクリーニングの問題点であることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

We investigated height, weight, snoring and ESS (Epworth sleepiness scale) for 698 diabetes subjects (416 men /282 women) and performed screening of SDB by using the single-channel airflow monitor that had relatively high agreement with polysomnography results. The prevalence of SDB was 85.8% by screening of this study. The present study suggested that the prevalence of SDB correlated with Body Mass Index (BMI). But the prevalence of moderate SDB among BMI < 23 group was 34.5%. As problems of the screening, we showed that 35.4% of diabetics who had 23 or less BMI had moderate sleep-disordered breathing and ESS score is not ideal enough for diabetic subjects with severe SDB to use as screening tool

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：糖尿病

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康医学

キーワード：糖尿病、睡眠呼吸障害、疫学

1. 研究開始当初の背景

SDB(Sleep Disordered Breathing :SDB)の代表疾患である閉塞性睡眠時無呼吸患者では40%程度は糖尿病を合併していると推定され、逆に糖尿病においてはSDBが54%程度合併することが報告されている (Meslier N et al Eur Respir J 22(1):156-160, 2003)。また、SDBは交感神経系の亢進や夜間の動脈血の酸素飽和度の急激な変動から血圧上昇、耐糖能異常をもたらす動脈硬化促進因子と推定されている。さらにCPAP (continuous positive airway pressure) 治療が高血圧やインスリン抵抗性を改善することも報告されている (Punjabi NM J Appl Physiol 99(5):1998-2007, 2005)。しかし肥満度が高度である欧米を中心とした研究が多く、必ずしも肥満度が軽度であっても同様な慣例性があるかは不明である。わが国の糖尿病患者は、欧米と比較して肥満度が低いことや脳卒中の発症率が高いことから、日本独自の長期疫学的研究により得られる知見は重要であり、その意義は国際的にも大きな意味を持つ。

2. 研究の目的

密接な協力体制を有する愛媛県内の10地域基幹病院(日本糖尿病学会教育施設)に通院中の糖尿病患者における睡眠呼吸障害(Sleep Disordered Breathing :SDB)の重症度を客観的な手法により評価する。そして糖尿病患者におけるSDBの有病率の算出と簡便かつ精度の高いSDBスクリーニング方法を確立するとともに、SDBと糖尿病の重症度、細小血管障害の発症進展との関連を明らかにし、さらに糖尿病患者における脳卒中・虚血性心疾患の発症にSDBと糖尿病の重症度が及ぼす影響を明らかにするための長期的なプロスペクティブコホート研究のベースラインデータを得るために横断的疫学的研究を実施する。

3. 研究の方法

①糖尿病および脳卒中、虚血性心疾患に関する調査

過去の最大体重、巨大児の出産歴の有無、糖尿病の罹病期間、糖尿病の治療歴など糖尿病に関する一般的な調査を行う。また糖尿病神経障害の状態把握の為に自覚症状についての問診、アキレス腱反射の有無、12.8Hzの音叉による感覚障害の診察を行

う。また眼底検査による網膜症や腎症の評価も実施する。脳卒中や虚血性心疾患の既往などについて問診、診察、生理検査などから調査を行う。ESSを主観的な眠気として検査を行い、ESS11点以上を陽性とした。

②SDBの診断スクリーニング

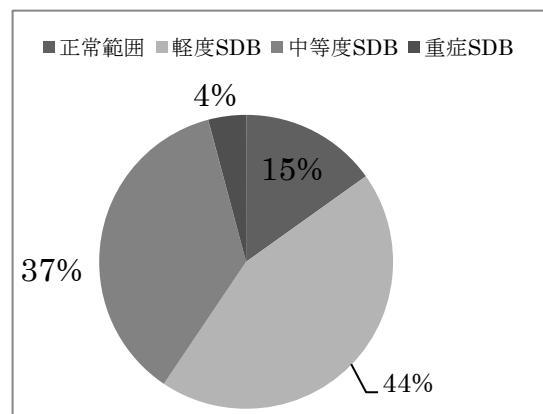
今回の調査のうち約500人においてフローセンサ法を用いたSDBスクリーニング検査を実施する。フローセンサ法はPSGによる重症度評価と高い妥当性が確認されており、簡便で正確な診断ができるスクリーニング方法としてすでに報告済みである (Nakano, Tanigawa et al. Eur Respir J 2008; 32:1060-7)。無呼吸低呼吸数RDI (Respiratory Disturbance Index)5以上をSDB陽性とし、RDI15以上を中等度SDB、RDI40以上を重症SDBとした

4. 研究成果

①SDBのスクリーニング結果

SDBの合併率は85.8% (599/698名)、中等度SDB以上が41.1% (287/698名)、重症SDBは4.2% (30/698名)であった。

SDBのスクリーニング結果



②BMI別によるSDBの有病率

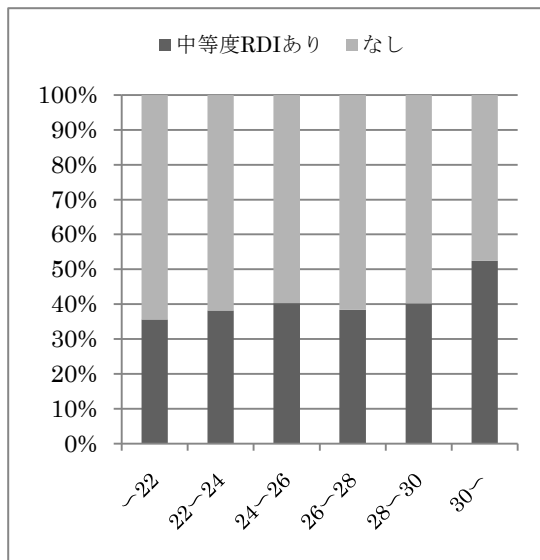
BMI23以下でもSDBは82.7% (196/237名)、中等度SDBは35.4% (84/237名)であったが、BMIが23より高い群と比較するとともに有意にSDBの頻度は低かった (P<0.01)。重症SDBに

については差がなかった。肥満度が高度であるとSDBの頻度はより高率であった。

③ESSといびきの問診と関連性

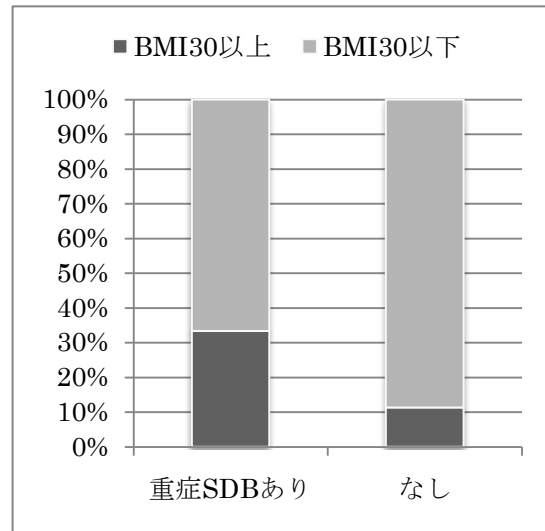
ESSについては全体の7.6%（53名/698名）で陽性であった。BMI23以下ではESS陽性率は低値であった（ $p < 0.05$ ）。いびきの問診ではSDBの頻度に差がなかった（ $p < 0.1$ ）。

BMI別での中等度以上SDBの合併



④重症 SDB のスクリーニング

重症例はBMI30以上で年齢性別で調整後も高率となり、ESSの陽性率も高率であった。本研究でBMI23以下でも軽度以上SDBが82.7%、中等度以上SDB35.4%が合併している点や重症SDBにおいてもESS陽性率は高くない点などがSDBのスクリーニングの問題点であることが明らかとなった。



重症SDBはBMI30以上で高率となる。

(性別・年齢で補正後 $p < 0.0006$)

⑤本研究成果の位置づけ

本邦でも一般住民を対象とした疫学研究において、SDBは糖尿病の発症リスクであることが報告された。本研究において糖尿病患者においてSDBは非常に高率に合併していることを明らかにした。特に中等度以上のSDBはBMIが上昇するにつれてその合併率は上昇するが、非肥満例においても35.4%であったことは臨床的には極めて大きな課題でもある。

今後は糖尿病合併症とSDBとの関連性の研究やCPAPなどのSDBへの治療が糖尿病合併症へ与える影響に関する研究が急がれる。

⑥本研究の今後の展望

1) 本研究の糖尿病合併症とSDBとの関連性についての詳細な解析

本研究は横断調査であるが、本研究に協力した医師はいずれも糖尿病専門医であり、今後SDBと詳細な糖尿病合併症との関連性、虚血性心疾患、鬱病、脳卒中などの関連性についても解析を進める予定である。

2) 糖尿病とSDBとの関連性に着目したコホート研究の推進

本研究の開始にあたり前向きコホート研究のベースラインデータ整備に活用する予定で準備を進めており、本研究によって今後さらにSDBと糖尿病に関する疫学調査を進めることができる。なかでも糖尿病合併症の発症進展との関連性や我が国に多い脳卒中との因果関係が解明可能である。SDBと糖尿病に関する研究について先行している欧米では肥満合併の糖尿病が圧倒的に多い。世界の中で糖尿病人口が激増しているアジア地区では、糖尿病は肥満が軽度でも高率に発症する特徴をもっている。肥満を伴っていない糖尿病患者におけるSDBが与える影響に関する疫学研究は世界的にも注目される結果が得られる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

①飯尾千春子, 古川慎哉, 三宅映己らほか
逆流性食道炎からの出血を契機に低血糖および乳酸アシドーシスをきたしたアルコール大酒家の 1 例 査読あり 愛媛医学 29
164-7 2010

②新谷哲司 橋本明子, 堀見史奈子, 西山麻里, 関川孝司, 古川慎哉
経口血糖降下薬+持効型インスリン製剤併用療法にても効果不十分な2型糖尿病患者におけるインスリングルリジン1日1回追加療法の有用性について 血糖コントロールおよびQOLに及ぼす影響
糖尿病 査読あり 53 675-9 2010

③Ueda T, Matsuura B, Miyake T, Furukawa S, Abe M, Hiasa Y, Onji M.
Mutational analysis of predicted extracellular domains of human growth hormone secretagogue receptor 1a.
Regul Pept 査読あり 17 28-35 2010

[学会発表] (計 8 件)

① 清水広樹 古川慎哉 三宅映己 上田晃久 鳥巢真幹 小西一郎 松浦文三 恩地森一
糖尿病患者におけるうつ症状の合併率に関

する実態調査 日本糖尿病学会中国四国地方会第47回総会 平成21年11月6日 岡山

② 山中由貴 新谷哲司 橋本明子 堀見史奈子 西山麻里 関川孝司 古川慎哉 当院通院中の糖尿病患者におけるlowT3症候群の頻度について 日本糖尿病学会中国四国地方会第47回総会 平成21年11月6日 岡山

③ 酒井武則 長谷部晋士 古川慎哉 松浦文三 恩地森一 速効型インスリン分泌促進薬と遅効型溶解インスリンアナログ併用療法の長期的有用性の検討 日本糖尿病学会中国四国地方会第47回総会 平成21年11月6日 岡山

④ 鳥巢真幹 古川慎哉 清水広樹 三宅映己 上田晃久 小西一郎 松浦文三 恩地森一 検診にて糖尿病が疑われた例での脂質管理の実態 日本糖尿病学会中国四国地方会第47回総会 平成21年11月6日 岡山

⑤ 宮崎大輔 新谷哲司 橋本明子 堀見史奈子 西山麻里 関川孝司 古川慎哉 糖尿病教育入院で抑うつ度が変化する症例の特徴について日本糖尿病学会中国四国地方会第47回総会 平成21年11月6日 岡山

⑥ 古川慎哉 主観的睡眠障害を有する糖尿病患者の臨床的特徴 日本糖尿病学会中国四国地方会第47回総会 平成21年11月6日 岡山

⑦ 古川慎哉 愛媛DM連携CIRCLEによる県全域における糖尿病地域連携活動(第4報) 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 平成22年5月27日 岡山

⑧ 古川慎哉 主観的睡眠障害を有する糖尿病患者の臨床的特徴 第52回日本糖尿病学会年次学術集会平成21年5月21日大阪

[図書] (計 4 件)

① 古川慎哉, 恩地森一

【NASH/NAFLDのすべて 成因から栄養療法まで】 NASH/NAFLDの診断・治療 NASH/NAFLDと地域連携

臨床栄養116巻6号 Page736-740 2010

② 古川慎哉 恩地森一

【内科医のための肝臓・胆道系機能異常の診断と治療 ウイルス肝炎からNASH・肝臓がんまで】 各種肝疾患の診断と治療各論

一般内科医でもこれだけは知っておきたい最新のエビデンス 薬物性肝障害 最近の動向と診断を中心に

診断と治療 98 巻 5 号 Page773-779 2010

③古川慎哉 恩地森一 特殊な病態における糖尿病治療 肝疾患 糖尿病研修ノート 457-460P 株) 診断と治療社、2010

④古川慎哉 成人病と生活習慣病 肝疾患を生活習慣から考える 東京医学社 359-364 2009

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古川 慎哉 (FURUKAWA SHINYA)
愛媛大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：60444733