

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月 31日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：平成22年度～平成24年度

課題番号：22390134

研究課題名（和文）地域住民における睡眠呼吸障害が糖代謝に及ぼす影響に関する疫学研究

研究課題名（英文）Epidemiological study of the effects of sleep-disordered breathing on glucose metabolism among Japanese community residents.

研究代表者

谷川 武 (TANIGAWA TAKESHI)

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80227214

研究成果の概要（和文）：

本研究は、地域住民を対象に、糖代謝に及ぼす睡眠呼吸障害の影響について、疫学的に明らかにすることを目的とした。本研究は、地域一般住民約2,000人を対象に75g糖負荷試験、睡眠呼吸障害、眠気や疲労の客観的指標の検査を実施した。その結果、睡眠呼吸障害の重症度が高いほど、境界型+糖尿病型の糖代謝異常の割合が多いこと、自律神経機能、特に副交感神経活動が抑制されている可能性、また主観的な睡眠の質が悪いと、起床時最高血圧変動が大きいこと等が明らかになった。今後、追跡調査を実施することにより、睡眠等の生活習慣と、糖尿病発症との因果関係の有無について、さらに検討していく予定である。

研究成果の概要（英文）：

This study is to examine the effects of sleep-disordered breathing (SDB) on glucose metabolism among Japanese community residents. We conducted a cross-sectional study, and measured serum glucose and insulin by 75g oral glucose tolerance test (OGTT), subjective sleepiness and alertness by the psychomotor vigilance task (PVT) test, severity of SDB and the other lifestyles. The SDB status were associated with lower subjective sleepiness and alertness among men aged <65y, higher proportions of glucose abnormalities, and low levels of autonomic functions. Lower objective quality of sleep was associated with large variability of awakening systolic blood pressure. Further prospective analyses are needed to investigate the causal association of SDB and the other lifestyles with incidence of insulin resistance and diabetes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2011年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2012年度	2,600,000	780,000	3,380,000
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：睡眠時無呼吸症候群、睡眠呼吸障害、糖代謝、メタボリックシンドローム、フローセンサ検査、パルスオキシメトリ検査、血圧、肥満

1. 研究開始当初の背景

2008年、国際糖尿病学会疫学予防タスクフォースは、糖尿病患者に対して睡眠無呼吸障害を評価すること、また睡眠無呼吸障害患者は代謝性疾患の精査をするように勧告を出されている。

睡眠呼吸障害が糖尿病の促進因子となる機序として、交感神経活性、視床下部-脳下垂体-副腎の反応系の変容、酸化ストレス、炎症系の亢進等が指摘されている。特に、肥満の存在は、睡眠呼吸障害と糖尿病の両者をリンクする強い要因であると考えられるが、

日本人は欧米人に比べ肥満を伴わない睡眠呼吸障害の有病率が高いことから(Tanigawa T, et al. JAMA2004)、睡眠呼吸障害の影響に関しては欧米人とは異なる機序が推測され、日本人独自の機序の解明が必要と考えられた。

また、睡眠の影響に関して、わが国の疫学的な知見は乏しく、糖尿病予防に向けた睡眠のエビデンスの構築は急務であるとともに、栄養、運動に続く第3の軸として、睡眠は糖尿病予防の鍵になるものと考えられる。

日本人の特徴として、75g 糖負荷試験(75gOGTT)を実施した場合、空腹時血糖値やヘモグロビンA1cは正常であっても、負荷後2時間血糖値が高くなる傾向が認められる。また、空腹時血糖よりも負荷後2時間値の方が、生命予後との関連が強く(童藍ら, 日本公衛誌 2003)、食後高血糖の把握は、日本人にとって、糖尿病予防、さらに予後指標として重要である。そこで、申請者らは、地域一般住民を対象に、75gOGTT に基づいた耐糖能とインスリン分泌能を把握し、睡眠呼吸障害との関連を明らかにすることが重要であると考えた。また、この両者の関係を説明するためには、栄養摂取状況、自律神経系機能、身体活動量、脂肪分布、疲労等の客観的指標等のデータも不可欠である。

2. 研究の目的

本研究は、地域住民を対象に、糖代謝に及ぼす睡眠呼吸障害の影響について、様々な交絡要因を考慮に入れ、疫学的に明らかにすることを目的とした。本研究の大きな特徴は、地域一般住民約2,000人を対象に75gOGTTを実施し、空腹時、1時間値、2時間値の血糖値とインスリン値を測定していることである。そして、これまでの空腹時血糖やヘモグロビンA1cでは見落とされる食後高血糖やインスリン抵抗性を把握し、睡眠呼吸障害の重症度との関連を検討し、さらに、身体活動量の定量ならびに、眠気や疲労の客観的指標となるPVT (Psychomotor Vigilance Task) 検査を加え、身体活動量、ならびに疲労等との関連を考慮し、より正確に耐糖能異常との関連について検討することを目的としている。本研究から、糖尿病予防に及ぼす睡眠呼吸障害の管理の意義についてのエビデンス(科学的根拠)を構築する。また、これまでに実施されている睡眠呼吸障害スクリーニング手法が、糖尿病の予防に資するか否かを確認する。さらに、睡眠だけでなく他の生活習慣とインスリン抵抗性との関連も分析し、将来的に睡眠と他の生活習慣の相互作用がインスリン抵抗性・糖尿病予防に寄与するかも併せて分析する。

3. 研究の方法

東温スタディは、平成21年度から開始した、30-79歳の東温市住民を対象とした観察型疫学研究である。平成24年度までに男女2033名が本スタディに参加した。本研究では、循環器疾患や糖尿病に係る詳細な健診を実施しており、身体・血圧測定、空腹時採血での一般血液生化学検査、75gOGTT、心電図、頸部エコー、血管弾性検査(足首-上腕脈波伝播速度)、生活習慣問診(食事、身体活動量、睡眠障害、心理尺度含む)、家庭血圧計による自己家庭血圧の測定、自律神経系検査、睡眠呼吸障害検査等である。

本研究では、睡眠呼吸障害検査(パルスオキシメトリ法、フローセンサー法、問診)により、参加者の睡眠呼吸障害の重症度を判定、また、FFQ(食物摂取頻度調査票)により食事摂取量、JALSPAQ(質問紙)や加速度計により身体活動量、PVTによる客観的な眠気や疲労を把握し、さらに75gOGTTにより、空腹時、1時間後、2時間後の血糖、インスリン値を測定、インスリン抵抗性・感受性の指標(HOMA-R、Matsuda Index)を算出した。

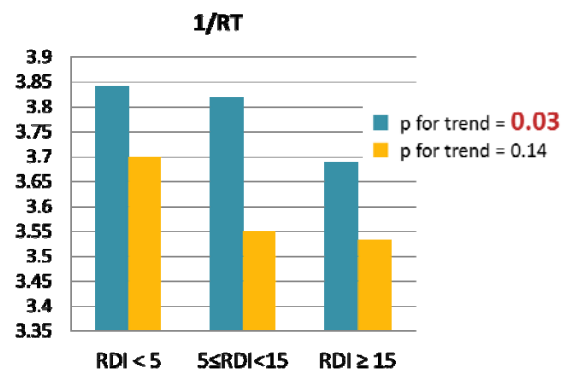
平成22年度以降、順次インスリン抵抗性・感受性指標を中心に生活習慣病の検査指標と、睡眠障害を中心とした生活習慣との関連について、横断的に解析を進めた。

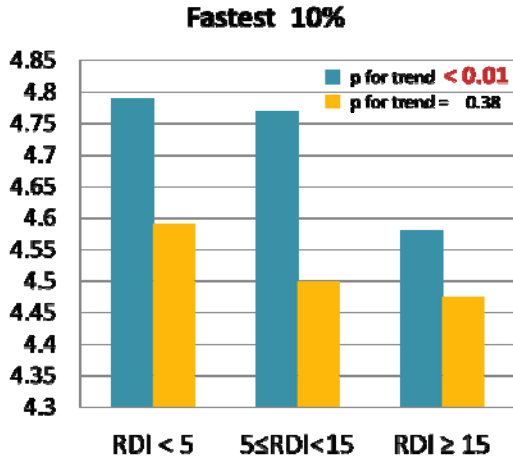
4. 研究成果

【睡眠呼吸障害と注意力との関連】

平成22年度に東温スタディに参加した635名を対象とした横断研究により、PVTによる眠気や疲労の客観的指標とフローセンサー法により評価した睡眠呼吸障害の程度(respiratory disturbance index: RDI)との関連を分析した結果、1/RT(反応時間の逆数)ならびにFastest 10%(the reciprocal of the fastest 10% RTs (seconds⁻¹))との関連が、65歳未満の男性において有意にみられ、睡眠呼吸障害の重症度が高いほど、客観的な注意力が低いこと傾向がみられた。しかしながら、女性や65歳以上の男性では関連がみられなかった(図1)。

図1. 65歳未満男女におけるRDIとPVT指標との関連(■男性、■女性)



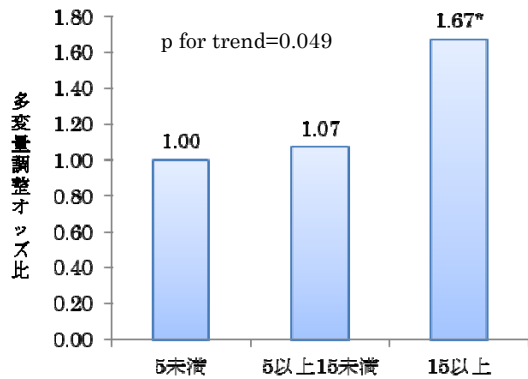


*年齢、ESS (Epworth sleepiness score)、BMI、飲酒、睡眠時間で調整した平均値

【睡眠呼吸障害とインスリン抵抗性との関連】

平成 21~23 年間の受診者の中で睡眠呼吸障害や糖尿病治療中、75gOGTT の未実施、睡眠呼吸障害の測定が欠損の者を除外した 1434 名の東温スタディ参加者を対象とした横断研究を実施した結果、睡眠呼吸障害の指標である 3%ODI (3%oxygen desaturation index : 3%酸素飽和度低下指数) が高くなるほど、糖代謝異常、特に OGTT 実施により判定した境界型+糖尿病のオッズ比が高くなる傾向がみられた (図 2)。

図 2. 睡眠呼吸障害と境界型+糖尿病の関連



* p<0.05

年齢、性別、BMI、エタノール摂取量、喫煙状況、週 2 回以上の運動習慣、睡眠時間、総エネルギー消費量を調整

【睡眠呼吸障害と自律神経機能との関連】

平成 21~23 年間の受診者の中で睡眠呼吸障害や糖尿病の治療中、心房細動もしくは心房粗動、睡眠呼吸障害の測定値が欠損の者を除外した 1451 名の東温スタディ参加者を対象として、睡眠呼吸障害と自律神経機能 (表 1)

表 1. 自律神経機能の指標

HR: 平均心拍数。正常 60~90。
SDNN: RR 間隔の標準偏差。高いほど自律神経の状態が良好。
RMSSD: 隣接する RR 間隔の差を二乗した値の平均の平方根。副交感神経の活動を評価する。
pNN50: 隣接する RR 間隔に 50ms 以上差があるペアの数を、全心拍間隔の数で割ったもの。高いほど自律神経の活動が活発。
LF: 低周波成分 (0.04-0.15 Hz)。交感神経活動の指標。
HF: 高周波成分 (0.15-0.4Hz)。副交感神経活動の指標。
LF/HF ratio: LF/HF 間の比率。交感神経や副交感神経のバランスを評価する指標。

表 2. 睡眠呼吸障害と自律神経機能との関連

	3% ODI			P for
	0-4.9	5-14.9	15-	
人数	1007	351	93	
HR	67.33	68.74	69.36	0.02
SDNN	37.92	36.89	34.50	0.072
RMSSD	29.22	27.42	25.76	0.04
pNN50	53.5	49.4	46.2	<0.01
LF (ms ²)	144.75	145.96	127.79	0.47
HF (ms ²)	118.05	109.26	94.15	0.08
LF/HF	2.89	2.96	3.03	0.03

年齢、性別、BMI、エタノール摂取量、喫煙習慣の有無、身体活動量、運動習慣の有無、降圧剤内服の有無を調整した平均値

との関連を横断的に検討した結果、3%ODI で評価した睡眠呼吸障害が重症になるほど、HR (平均心拍数) および LF/HF ratio (低周波成分/高周波成分) が有意に増大し、RMSSD (隣接する RR 間隔の差を二乗した値の平均の平方根) および pNN50 (隣接する RR 間隔に 50ms 以上差があるペアの数を、全心拍間隔の数で割ったもの) が有意に減少しており (表 2)、睡眠呼吸障害の重症度があがると、副交感神経活動が抑制されている可能性が示された。

【睡眠の質と家庭血圧値との関連】

平成 21~23 年間の受診者の中で、ピッツバーグ睡眠質問紙における睡眠の質の回答、ならびに起床時・就寝時両方の 2 日以上 の家庭血圧値の情報が得られなかった人除外した 1489 名を対象とした横断研究により、過去 1 ヶ月間の主観的な睡眠の質が悪いと、起床時最高血圧変動が大きく、男性では、その関連は起床時最低血圧においても認められた。また女性においては睡眠の質が悪いほど、起床時と就寝時最高血圧の差が小さかった (表 3、4)。

表 3. 睡眠の質と健診時、起床時、就寝時血圧との関連

	睡眠の質				P for trend
	非常に良い	かなり良い	かなり悪い	非常に悪い	
男性					
最高血圧, mmHg	129.7	128.6	129.8	121.3	0.52
最低血圧, mmHg	78.6	80.0	78.6	74.6	0.36
起床時最高血圧, mmHg	126.4	126.7	126.3	120.9	0.45
起床時最低血圧, mmHg	79.0	79.6	77.7	74.1	0.07
就寝時最高血圧, mmHg	120.6	120.8	120.9	124.6	0.57
就寝時最低血圧, mmHg	72.7	73.3	71.2	73.3	0.31
女性					
最高血圧, mmHg	125.3	125.8	124.6	123.0	0.36
最低血圧, mmHg	72.7	74.4	73.2	69.0	0.15
起床時最高血圧, mmHg	118.7	118.0	117.1	115.0	0.12
起床時最低血圧, mmHg	72.9	74.0	73.1	70.6	0.23
就寝時最高血圧, mmHg	114.9	114.5	114.0	114.8	0.66
就寝時最低血圧, mmHg	68.9	69.0	69.5	68.2	0.76

*年齢、BMI、運動、飲酒、喫煙で調整した平均値

表 4. 睡眠の質と血圧変動等との関連

	睡眠の質				P for trend
	非常に良い	かなり良い	かなり悪い	非常に悪い	
男性					
起床時最高血圧変動, %	6.7	6.9	7.4	8.9	0.02
起床時最低血圧変動, %	7.2	7.3	7.8	11.7	0.02
就寝時最高血圧変動, %	7.5	8.2	7.5	10.6	0.38
就寝時最低血圧変動, %	9.2	9.5	8.5	11.8	0.89
起床時最高血圧— 就寝時最高血圧, mmHg	5.8	5.8	5.4	-3.7	0.07
起床時最低血圧— 就寝時最低血圧, mmHg	6.4	6.3	6.5	0.8	0.25
女性					
起床時最高血圧変動, %	6.9	6.8	7.2	8.3	0.01
起床時最低血圧変動, %	7.5	7.2	7.7	7.6	0.32
就寝時最高血圧変動, %	7.4	7.5	7.7	7.3	0.65
就寝時最低血圧変動, %	8.4	8.2	8.6	8.3	0.48
起床時最高血圧— 就寝時最高血圧, mmHg	3.8	3.5	3.0	0.2	0.05
起床時最低血圧— 就寝時最低血圧, mmHg	3.9	4.1	3.6	2.4	0.12

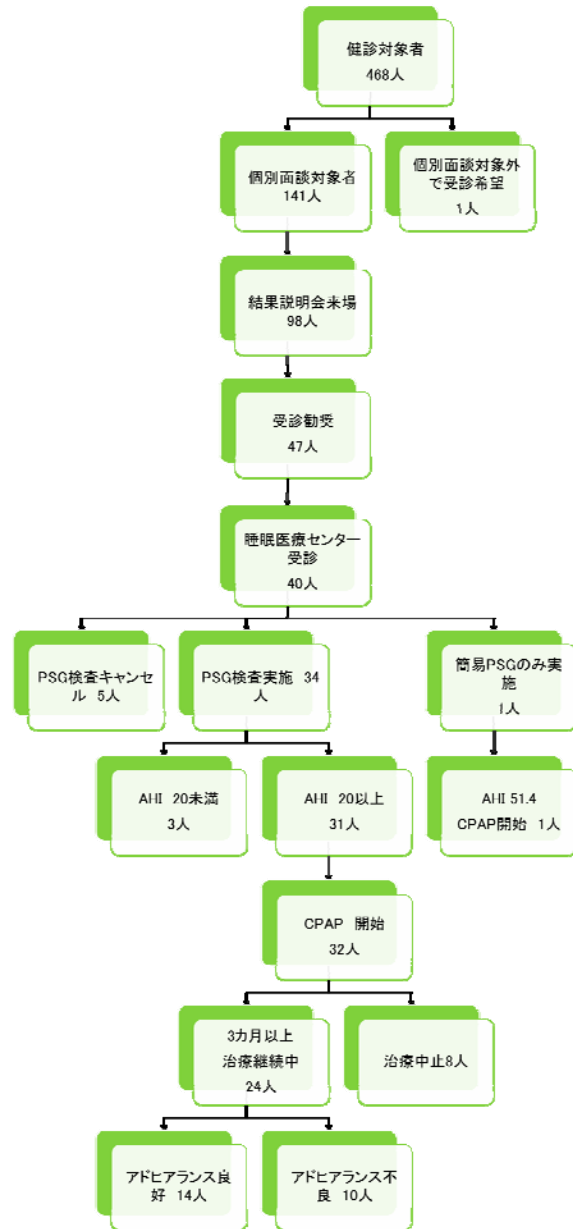
*年齢、BMI、運動、飲酒、喫煙で調整した平均値

【睡眠呼吸障害スクリーニングと大学病院における精査結果の検討】

平成 23 年度対象者 468 名中 3%ODI 15 以上もしくは RDI 30 以上は全員個別面談の対象となった。RDI が 15 以上で、睡眠以外（耐糖能など）の検査で著しい異常がなかった者も面談の対象とした。スクリーニング検査の結果および、自覚症状、循環器疾患のリスクなどを総合して、専門医療機関へ紹介すべきか否かを判断した。東温スタディからの SDB 疑いの受診者には原則として全員、終夜睡眠ポリグラフィ（polysomnography: PSG）検査を施行し無呼吸低呼吸指数（apnea hypopnea index, AHI）20 以上であった者には全員 CPAP（Continuous Positive Airway Pressure: 経鼻的持続陽圧呼吸療法）治療を開始し、以降も睡眠医療センターで継続的にフォローしている。AHI 20 未満であった者には、自覚症状や循環器疾患のリスクに応じて、適宜、

口腔内装置作成などの治療を行った。当該年度は、受診者 468 人中 32 人（6.8%）に治療を要する SDB を認めて CPAP を開始し、うち 24 人は現在も治療継続中である（図 3）。

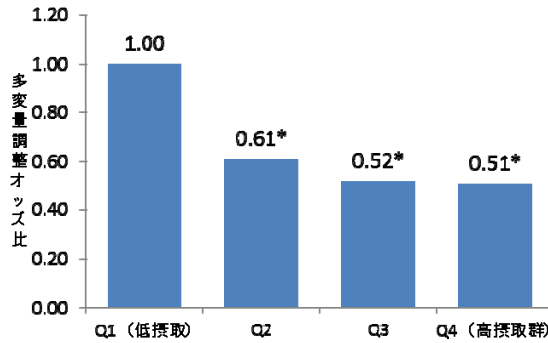
図 3. 健診から CPAP 治療へ至るまでの流れ



【野菜摂取とインスリン抵抗性との関連】

平成 21~22 年度の受診者の中で糖尿病治療中者を除外した 1,039 名を対象とした横断研究により、食物摂取頻度調査（FFQg）により推定した野菜摂取量とインスリン抵抗性との関連を分析した結果、野菜摂取量が多いほど、重度のインスリン抵抗性（HOMA-R 高値）のオッズ比が低くなる傾向がみられた（図 4）。

図 4. 野菜摂取量とインスリン抵抗性の関連



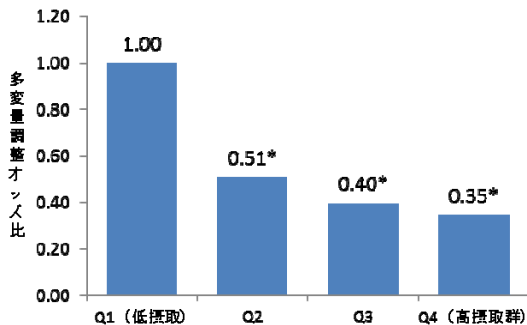
*p<0.05

性、年齢、摂取エネルギー、n-3系多価不飽和脂肪酸、身体活動量、ウエスト周囲径、喫煙（有無）、飲酒（有無）、高血圧（内服治療の有無）で調整

【β カロテン摂取とインスリン抵抗性との関連】

平成 21～22 年度の受診者の中で糖尿病治療中者を除外した 1036 名を対象とした横断研究により、FFQg により推定した β カロテン摂取量とインスリン抵抗性との関連を分析した結果、野菜摂取量が多いほど、重度のインスリン抵抗性のオッズ比が低くなる傾向がみられた（図 5）。

図 5. β カロテン摂取量とインスリン抵抗性の関連



*p<0.05

性、年齢、摂取エネルギー、飲酒、身体活動量、脂肪酸総量、脂質、BMI、食事因子（健康食型、間食型、欧米食型）で調整

【咀嚼時刺激唾液分泌と肥満との関連】

平成 23 年度の受診者の中で、ガム咀嚼による唾液検査（ガム法）ならびに食行動、体格データに不備の無い 464 名の東温スタディ参加者を対象とした横断研究により、ガム法により得た刺激時唾液分泌量が多いほどと、BMI が低くなる傾向がみられた。

表 5. 刺激時唾液分泌量（4 分位：Q1-Q4）と BMI との関連

	回帰係数	95%信頼区間	P 値
Q1	Reference		
Q2	-0.54	(-1.33, 0.26)	0.18
Q3	-0.94	(-1.73, -0.15)	0.02
Q4	-1.37	(-2.17, -0.58)	<0.01
p for trend	<0.01		

年齢（年）、性別、現在喫煙（有/無）、現在飲酒（有/無）、身体活動量（METs）、エネルギー摂取量(kcal)、食物繊維摂取量(g)、おなかいっぱい食べる（有/無）、早食い（有/無）、よくかまない（有/無）で調整

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 6 件）

- ① 淡野桜子, 谷川武. 睡眠呼吸障害と合併症 —特に糖尿病との関連での最近の話題—. 睡眠医療. 査読無. 6 巻. 2012 年. 31-35.
- ② Tanigawa T. Obstructive sleep apnea: prevention and screening for the prevention of hypertension, diabetes and cardiovascular disease - Japanese Experience. European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine. 査読有. 2 巻. 2011. 83-89.
- ③ Tabara Y, Saito I, Sakurai S, Tanigawa T et al. Relatively lower central aortic pressure in patients with impaired insulin sensitivity and resistance: the Toon Health Study. Journal of Hypertension. 査読有. 29 巻. 2011 年. 1948-1954.
- ④ 淡野桜子, 谷川武. 睡眠呼吸障害の社会的問題点 わが国における疫学研究を中心に. medicina. 査読無. 48 巻. 2011 年. 928-933.
- ⑤ 淡野桜子, 谷川武. 睡眠障害と生活習慣病. 保健師ジャーナル. 査読無. 67 巻. 2011 年. 579-583.
- ⑥ 淡野桜子, 谷川武. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 対策の現状. 公衆衛生. 査読無. 75 巻. 2011 年. 760-763.

〔学会発表〕（計 17 件）

- ① 江口依里, 谷川武 他. 睡眠の質と家庭血圧との関連についての横断的検討: 東温スタディ. 第 23 回日本疫学会学術総会. 2013. 01. 25 (大阪)

- ② 丸山広達, 谷川武 他. ガム法による刺激時唾液分泌量・食行動と肥満度との関連: 東温スタディ. 第23回日本疫学会学術総会. 2013. 01. 25 (大阪)
- ③ 淡野桜子, 谷川武 他. 地域住民における睡眠呼吸障害と自律神経機能との関連. 第71回日本公衆衛生学会総会. 2012. 10. 25 (山口)
- ④ 吉村加奈, 斉藤功 他. 野菜・果物摂取とインスリン抵抗性の関連: 東温スタディ. 第59回日本栄養改善学会学術総会. 2012. 9. 14 (名古屋)
- ⑤ 吉村加奈, 斉藤功, 谷川武 他. 魚介類及びn-3系多価不飽和脂肪酸摂取量とインスリン抵抗性との関連: 東温スタディ. 第71回日本公衆衛生学会総会. 2012. 10. 25 (山口)
- ⑥ 淡野桜子, 谷川武 他. 地域住民における睡眠呼吸障害スクリーニングと大学病院における精査結果の検討. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 2012. 6. 28 (横浜)
- ⑦ 淡野桜子, 谷川武 他. 地域住民における間欠性低酸素と経口ブドウ糖負荷試験結果との関連. 第48回睡眠呼吸障害研究会. 2012. 2. 18 (東京)
- ⑧ 淡野桜子, 谷川武 他. 地域住民における睡眠呼吸障害と耐糖能異常の関連. 愛媛大学プロテオ医学研究センター第2回学術シンポジウム. 2012. 2. 4 (松山)
- ⑨ 吉村加奈, 斉藤功, 谷川武 他. 地域住民におけるβ-カロテン摂取量とインスリン抵抗性の関連: 東温スタディ. 第70回日本公衆衛生学会総会. 2011. 10. 20 (秋田)
- ⑩ Tanno S, Tanigawa T et al. Association between sleep disordered breathing and psychomotor vigilance task in general population: a cross-sectional study. *Worldsleee2011*. 2011. 10. 16-20. (京都)
- ⑪ 吉村加奈, 斉藤功 他. 地域住民における緑黄色野菜摂取とインスリン抵抗性の関連: 東温スタディ. 第58回日本栄養改善学会総会. 2011. 9. 10 (広島)
- ⑫ 谷川武. SDB/SAS と労働安全衛生対策シンポジウムシンポジスト. 職域におけるSDB/SAS スクリーニングの現状と課題. 睡眠呼吸障害研究会. 2010. 7. 3 (名古屋)
- ⑬ 淡野桜子, 谷川武, 得居靖正, 岡靖哲, 櫻井進, 河野公子. 地域・職域の健康管理活動から睡眠時無呼吸症候群を検出する意識に関する検討. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010. 7. 2 (名古屋)
- ⑭ 谷川武, 斉藤功, 櫻井進, 村木功, 中野博. トラック運転者における眠気のない

睡眠呼吸障害の有病率. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010. 7. 1 (名古屋)

- ⑮ 村木功, 谷川武, 櫻井進, 山岸良匡, 大平哲也, 今野弘規, 木山昌彦, 北村明彦, 佐藤真一, 磯博康. 夜間の間欠的低酸素状態とメタボリックシンドロームの関連; CIRCS 研究. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010. 7. 1 (名古屋)
- ⑯ 村木功, 谷川武, 山岸良匡, 櫻井進, 大平哲也, 今野弘規, 北村明彦, 木山昌彦, 佐藤真一, 嶋本喬, 磯博康. 夜間の間欠的低酸素状態と2型糖尿病発症の関連; CIRCS 研究. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010. 7. 1 (名古屋)
- ⑰ 谷川武. 睡眠時無呼吸症候群と各種生活習慣病との関連. 第82回日本衛生学会学術集会連携研究会. 2010. 5. 9 (京都)

[その他]

ホームページ

http://www.m.ehime-u.ac.jp/school/publihealth/toon_study_top.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷川 武 (Tanigawa Takeshi)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 80227214

(2) 研究分担者

斉藤 功 (Saito Isao)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 90253781

櫻井 進 (Sakurai Susumu)
天理医療大学・医療学部・教授
研究者番号: 50375515

加藤 匡宏 (Kato Masahiro)
愛媛大学・教育学部・准教授
研究者番号: 60325363

山内 加奈子 (Yamauchi Kanako)
愛媛大学・教育学部・研究員
研究者番号: 20510283