

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293142

研究課題名(和文) 睡眠呼吸障害による耐糖能異常発現の機序解明を目的としたコホート研究

研究課題名(英文) A prospective cohort study to examine the causal relationship between sleep disorder breathing and incidence of glucose abnormality

研究代表者

谷川 武 (Tanigawa, Takeshi)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80227214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは、詳細な睡眠呼吸障害ならびに糖尿病・循環器疾患調査を実施しているコホート研究において、睡眠呼吸障害による耐糖能異常出現の相対危険度等を算出し、睡眠呼吸障害と耐糖能異常との因果関係について究明することを目的とした。愛媛県東温市で実施している「東温スタディ」において実施した横断研究の結果、睡眠呼吸障害が重症なほど耐糖能異常有病者割合が高く、またイビキの頻度が多い(睡眠呼吸障害の特徴)ほど血圧が高かった。コホート研究の結果、睡眠呼吸障害と耐糖能異常発症との因果関係は立証できなかったが、5年間の追跡期間を通じて軽度以上の睡眠呼吸障害の者は肥満度が5年間通じて高いことが認められた。

研究成果の概要(英文)：We examined a causal relationship between sleep disorders breathing (SDB) and incidence of glucose abnormality in our prospective cohort study. The Toon Health Study, a prospective cohort study located in Toon city, Ehime prefecture, has started since 2009. The findings from cross-sectional study showed that severe SDB had higher prevalence of impaired glucose tolerance, and higher frequency of snoring had higher mean levels of systolic and diastolic blood pressures. Based on the findings of 5-year prospective followed-up study showed that SDB at baseline was not associated with incidence of glucose abnormality. However, persons with mild or severe SDB at both baseline and 5-year followed-up surveys had higher means of BMI at both surveys.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：睡眠呼吸障害 耐糖能異常 コホート研究

## 1. 研究開始当初の背景

2008年の国際糖尿病連合 (IDF) 疫学予防タスクフォースは、糖尿病患者において睡眠呼吸障害を評価すべきであり、睡眠呼吸障害患者には糖尿病の精査をすべきであると勧告している (Shaw JE, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008)。睡眠呼吸障害が糖尿病を引き起こす機序として、無呼吸による交感神経活性、視床下部-脳下垂体-副腎の反応系 (HPA 軸) の変容、酸化ストレス、炎症系の亢進等の様々な経路が考えられている。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が、我々はすでに、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を見いだしており (Tanigawa T, et al. *JAMA.* 2004)、さらに、肥満者が少ない韓国の地域集団における断面調査において、いびきが耐糖能異常と関連していることが示されている (Shin C, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005)。以上の結果から、肥満の有無にかかわらず、睡眠呼吸障害が耐糖能異常に関与している可能性が大きいと予想される。

近年の糖尿病有病率の増加から、糖尿病の予防がわが国の健康上の重要課題であることは言うまでもない。古典的に糖尿病予防の要因として過食と運動不足が強調されているが、糖尿病、もしくはその予備軍の増加に歯止めがかからない実態は、これまでに見過ごされてきた要因の寄与の大きさを十分にうかがわせ、申請者らは、栄養、運動に続く第3の軸として、睡眠が耐糖能異常出現の要因と考えている。

我々は、地域住民を対象とするコホート研究から、睡眠呼吸障害が糖尿病の独立した発症要因であることを前向きコホート研究で明らかにし (Muraki I, et al. *Diabetologia.* 2010)、睡眠中の酸素飽和度の低下 (3% oxygen desaturation index : 3% ODI) が中等度以上である 15 回/時以上の群では、糖尿病発症リスクが 1.69 倍になること、さらに寄与危険度割合から新規糖尿病の発症が睡眠呼吸障害の予防によって約 10% 減らせることを示した。本研究は、追跡期間中の血糖値の変化に基づいて糖尿病発症リスクの推定を行った研究であるが、インスリン抵抗性や耐糖能異常等の早期の変化については分析が限られていた。そこで、我々は平成 21~24 年度にかけて、文部科学省基盤研究費 (B) により愛媛県東温市において約 2,000 人を対象に、75g Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) の実施と睡眠呼吸障害のスクリーニングを実施した。本研究では、これまでの研究をさらに発展させ、栄養や身体活動量を含む様々な生活習慣を把握し、睡眠呼吸障害とインスリン抵抗性との関連について分析を行う予定である。

既に確立したベースラインデータを活用して、前向き研究により因果関係の検証を行うことが本研究の強みである。また、睡眠呼吸障害とインスリン抵抗性や耐糖能異常の

出現に因果関係があるか否かについて、地域一般集団における検証を行うことは、我が国の糖尿病予防の根幹に関わる取り組みであると考えている

## 2. 研究の目的

申請者らは、平成 21~24 年度に愛媛県東温市の約 2,000 人に対し 75gOGTT と睡眠呼吸障害のスクリーニング検査を行ってきた。平成 25 年度は、26 年度以降に実施予定の 5 年後調査に向けた新たなプロトコルの作成、ならびにこれまでの過去 4 年間の結果をまとめ、睡眠呼吸障害と耐糖能・インスリン分泌との関連を横断的に明らかにする。

また、平成 26 年度からは 5 年後調査を順次開始し、本研究期間内は平成 21~22 年度受診者 1,000 人に対して、再度 75gOGTT 等の詳細な検査を実施し、耐糖能異常の新たな出現の有無をエンドポイントとする前向き追跡研究を行う。ベースライン時に実施した栄養、身体活動量等の様々な因子を調整し、睡眠呼吸障害による耐糖能異常出現の相対危険度等を算出し、睡眠呼吸障害と耐糖能異常との因果関係について究明することを本研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究全体の概要

本研究の主体となる愛媛県東温市で実施している疫学研究「東温スタディ」は、平成 21 年から開始した循環器疾患・耐糖能異常に関する詳細な健診・調査を実施している前向きコホートデザインの疫学研究であり、ベースライン調査に当たる平成 21-24 年の 4 年間で同地域の住民、30-79 歳男女約 2,000 人が参加し、5 年後調査にあたる平成 26、27 年度までに約 800 人に追跡調査を実施した。

調査項目として、平成 21 年度のベースライン調査時から、睡眠呼吸障害スクリーニングとして、信頼性の高い簡易機器を用いたパルスオキシメトリ法・フローセンサ法を実施している。加えて、ピッツバーグ睡眠質問票、ベルリン質問票、エプワース眠気尺度といった主観的な睡眠障害や眠気に関する調査も実施している。さらに、A. 血圧、中心血圧・Augmentation Index、家庭血圧、B. 客観的な眠気の指標である PVT 検査、C. 自律神経系検査 (心拍変動によるスペクトラム解析)、D. 75gOGTT (空腹時、1 時間後、2 時後の血糖値とインスリン値) 及び血液検査 (ヘモグロビン A1c、高感度 CRP 等)、E. 血管弾性 (CAVI)、ABI (Ankle-Brachial pressure Index)、心電図、F. 頸部エコー検査、G. 身体活動量 (質問紙)、H. 栄養 (半定量的食物摂取頻度法) 等問診、I. 肥満の指標 (ウエスト周囲径等) について、経年的に比較できるように、可能な限り標準化して調査を実施している。

なお本コホート研究は、愛媛大学大学院医学系研究科ならびに順天堂大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施している。

(2) 睡眠呼吸障害と耐糖能異常指標や循環器疾患指標との関連に関する横断研究

① 対象・デザイン

2009～2012年の「東温スタディ」の参加者2,033名を対象とし、横断研究のデザインで解析を行った。

② 耐糖能異常ならびにその他検査項目

本研究では、空腹時に採血を実施し、総コレステロール、LDL-、HDL-コレステロール、中性脂肪、血清高感度C反応性たんぱく(CRP)、ならびに75gOGTTのデータから、インスリン抵抗性の指標であるHOMA指数(Homeostatic model assessment 指数)、インスリン感受性の指標であるMatsuda指数(Matsuda Index)を算出した。さらに、アメリカ糖尿病学会のガイドラインに従い、impaired fasting glucose (IFG: 空腹時血糖100-125mg/dL)、impaired glucose tolerance (IGT: 血糖2時間値140-199mg/dL)、diabetes mellitus (空腹時血糖126mg/dL以上または2時間値200mg/dL以上または治療中)に参加者を分類した。身長、体重を実測し、Body mass index (BMI)を算出した。また、安静時血圧を測定した。さらに、医師が健診の場において服薬状況の確認を確認した。

③ 睡眠呼吸障害検査

本研究では、パルスオキシメータを自宅で一晩装着し、3%酸素飽和度低下指数(oxygen desaturation index, ODI)を測定した。3%ODIについては、既に申請者らが先行研究において、疫学研究における有用性を確認している。

④ 生活習慣

生活習慣問診票において、喫煙習慣、飲酒習慣を、疫学調査用の身体活動量調査質問紙Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Physical Activity Questionnaire (JALSPAQ)を用いて、身体活動量(Metabolic equivalents: Mets・時/日)を算出した。また、ピッツバーグ睡眠質問票を用いて、習慣的な睡眠時間や睡眠の質について、ベルリン質問紙でイビキの頻度・大きさについて評価した。

⑤ 解析

本研究では、睡眠呼吸障害指標として3%ODI、また睡眠時無呼吸症候群の主たる症状であるイビキの頻度などと耐糖能異常や循環器疾患危険因子との関連を性・年齢・肥満度・現在の喫煙、飲酒習慣の有無、身体活動量等を調整因子とした共分散分析、線形回帰分析、ロジスティック回帰分析を用いて解析した。

(3) 睡眠呼吸障害と耐糖能異常指標や循環器疾患指標との関連に関するコホート研究

① 対象・デザイン

「東温スタディ」の参加者で、平成21～22年のベースライン調査、ならびに26～27年

に実施した5年後調査に参加した777名(本報告までに追跡前後で睡眠呼吸障害検査結果が揃った者は343名)を対象とし、コホート研究のデザインで解析を行った。

② 調査項目

「耐糖能異常ならびにその他検査項目」「睡眠呼吸障害検査」「生活習慣」については「(2) 睡眠呼吸障害と耐糖能異常指標や循環器疾患指標との関連に関する横断研究」と同じである。

③ 解析

本研究では、睡眠呼吸障害指標として3%ODIを用いて睡眠呼吸障害を、正常範囲(5回/時間未満)、軽度以上(5回/時間以上)に区分し、5年間の変化や、5年後の耐糖能異常発症との関連、インスリン抵抗性指標等の検査指標の変化との関連を性・年齢・肥満度・現在の喫煙、飲酒習慣の有無、身体活動量等を調整因子とした共分散分析、線形回帰分析、ロジスティック回帰分析を用いて解析した。

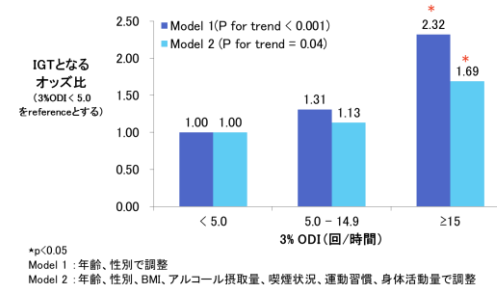
4. 研究成果

(1) 睡眠呼吸障害と耐糖能異常指標や循環器疾患指標との関連に関する横断研究

① 睡眠呼吸障害と耐糖能異常との関連

ベースラインの睡眠呼吸障害と耐糖能異常との関連を分析した結果、睡眠呼吸障害が重症なほど、IGTの多変量調整オッズ比が高いことが認められた(図1)。

図1. 睡眠呼吸障害とIGTとの関連



② 睡眠呼吸障害と眠気との関連

ベースラインの睡眠呼吸障害と眠気との関連を分析した結果、睡眠呼吸障害が重症なほど、主観的眠気(ESS点数)、客観的眠気(10分間PVT検査でのミス数+見落とし回数)の多変量調整平均値が高いことが認められた(図2)。

③ 睡眠呼吸障害(イビキ)と血圧との関連

睡眠呼吸障害の主たる特徴としてイビキを高頻度でかいていることがわかっている。そこで、イビキの頻度(自己申告)とわが国の主要疾患である血圧との関連について分析した。その結果、イビキを「かかない」と回答する者に比べて、週2回未満、週3回

以上と頻度が多い群は、有意に血圧値が高いことが認められた（図3）。

図2. 睡眠呼吸障害と客観的(ミス+見落とし)、主観的(ESS)眠気との関連

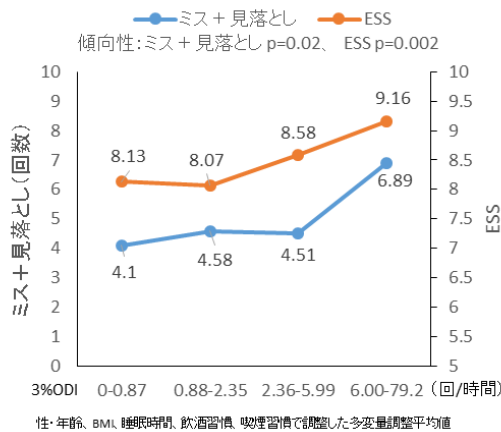
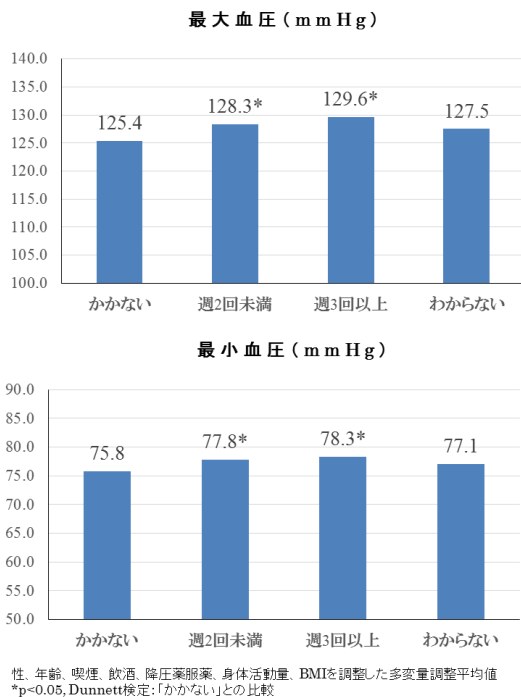


図3. イビキの頻度と血圧値との関係



(2) 睡眠呼吸障害と耐糖能異常指標や循環器疾患指標との関連に関するコホート研究

① 睡眠呼吸障害の5年間の変化

ベースライン、ならびに5年後調査の睡眠呼吸障害検査データの揃っている343名を対象として、5年間の軽度以上の睡眠呼吸障害の割合の変化について分析した結果、ベースライン時に比べて約7%その割合が増加したことが認められた（図4）。

② 睡眠呼吸障害と耐糖能異常・肥満との関連

ベースライン時の睡眠呼吸障害と5年後の耐糖能異常発症との関連を分析した結果、有意な関連は認められなかった。

そこで、ベースライン、ならびに5年後調

査の睡眠呼吸障害検査データの揃っている343名を対象として、ベースライン・5年後ともに「正常」、ベースライン時のみ「軽度以上」、5年後のみ「軽度以上」、ベースライン・5年後ともに「軽度以上」の4群に分けて、ベースライン、5年後調査のBMIならびに血糖について横断的に分析した結果、血糖では特に関連がみられなかったが、BMIについては、ベースライン・5年後ともに「正常」に比べて、5年後のみ「軽度以上」、ベースライン・5年後ともに「軽度以上」の2群のBMIの多変量調整平均値は、ベースライン・5年後ともに有意に高かった（表1）。

図4. 軽度睡眠呼吸障害割合の5年間の変化

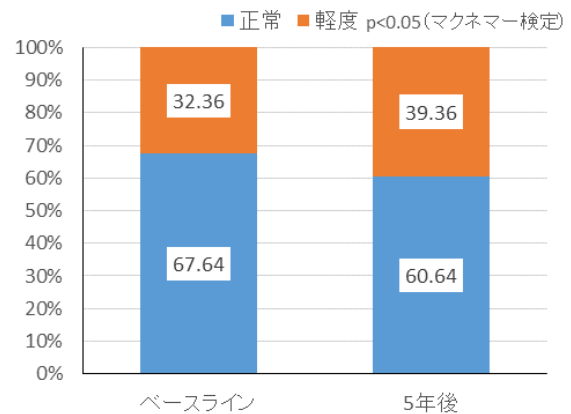


表1. ベースライン・5年後調査時の睡眠呼吸障害組み合わせと各時点でのBMIの多変量調整平均値

ベースライン	正常	軽度	正常	軽度	P値
5年後	正常	正常	正常	軽度	
BMI(ベースライン)	22.49	23.06	23.71*	24.32*	<0.0001
BMI(5年後)	22.34	22.99	23.83*	24.20*	<0.0001

性別ならびに各調査時点での年齢飲酒習慣、喫煙習慣、身体活動量を調整

\*p<0.05 (Dunnettの検定、ベースライン・5年後ともに正常との比較)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

① Saito I, Hitsumoto S, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, Okamoto A, Kawamura R, Takata Y, Nishida W, Nishimiya T, Onuma H, Osawa H, Tanigawa T. Impact of heart rate variability on C-reactive protein concentrations in Japanese adult nonsmokers: The Toon Health Study. Atherosclerosis. 2016;244:79-85. (査読有)

② Saito I, Hitsumoto S, Maruyama K, Nishida W, Eguchi E, Kato T, Kawamura R, Takata Y, Onuma H, Osawa H, Tanigawa T. Heart Rate Variability, Insulin Resistance, and Insulin Sensitivity in Japanese Adults: The Toon Health Study. J Epidemiol. 2015;25:583-591. (査読有)

- ③ 友岡清秀, 谷川武. 東洋医学に基づいた質問紙による自覚症状及び証に関する記述疫学調査 : 東温スタディ. 全日本鍼灸学会雑誌. 2015;65:178-188. (査読有)
- ④ Tanno S, Tanigawa T, Saito I, Nishida W, Maruyama K, Eguchi E, Sakurai S, Osawa H, Punjabi NM. Sleep-related intermittent hypoxemia and glucose intolerance: a community-based study. Sleep Med. 2014;15:1212-8. (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

- ① 友岡清秀,他 (8人中1番目). 地域住民における歯痕舌と高血圧との関連: 東温スタディ. 第74回日本公衆衛生学会総会. 2015年11月5日. 長崎県長崎市.
- ② 友岡清秀. 地域住民における歯痕舌と睡眠呼吸障害との関連: 東温スタディ. 第66回日本東洋医学会学術総会. 2015年6月13日. 富山県富山市.
- ③ 淡野桜子, 他 (8人中1番目). 地域住民が短時間睡眠となる生活時間上の要因. 第73回日本公衆衛生学会総会. 2014年11月5日. 栃木県宇都宮市.
- ④ 五藤凌志, 他 (14人中1番目). いびきの頻度と血圧との関連: 東温スタディ. 第73回日本公衆衛生学会総会. 2014年11月5日. 栃木県宇都宮市.
- ⑤ 淡野桜子, 他 (10人中1番目). 地域住民におけるイビキ問診の信頼性の検討. 第72回日本公衆衛生学会総会. 2013年10月24日. 三重県津市.
- ⑥ 江口依里, 他 (14人中1番目). 睡眠呼吸障害と家庭血圧との関連: 東温スタディ. 第72回日本公衆衛生学会総会. 2013年10月24日. 三重県津市.
- ⑦ 淡野桜子, 他 (7人中1番目). 睡眠時の間歇性低酸素と糖負荷試験で測定した耐糖能との関連. 日本睡眠学会第39回定期学術集会. 2014年7月3日. 徳島県徳島市.
- ⑧ 淡野桜子, 他 (8人中1番目). 地域住民における睡眠呼吸障害と注意・覚醒度との関連. 日本睡眠学会第38回定期学術集会. 2013年6月28日. 秋田県秋田市.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

谷川 武 (TANIGAWA, Takeshi)  
順天堂大学大学院医学研究科・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

加藤 匡宏 (KATO, Tadahiro)  
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

丸山 広達 (MARUYAMA, Koutatsu)  
順天堂大学大学院医学研究科・助教  
研究者番号: 20627096

古川 慎哉 (FURUKAWA, Shinya)  
愛媛大学大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 60444733

江口 依里 (EGUCHI, Eri)  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号: 60635118