

睡眠障害と糖尿病および高血圧との関連を実証

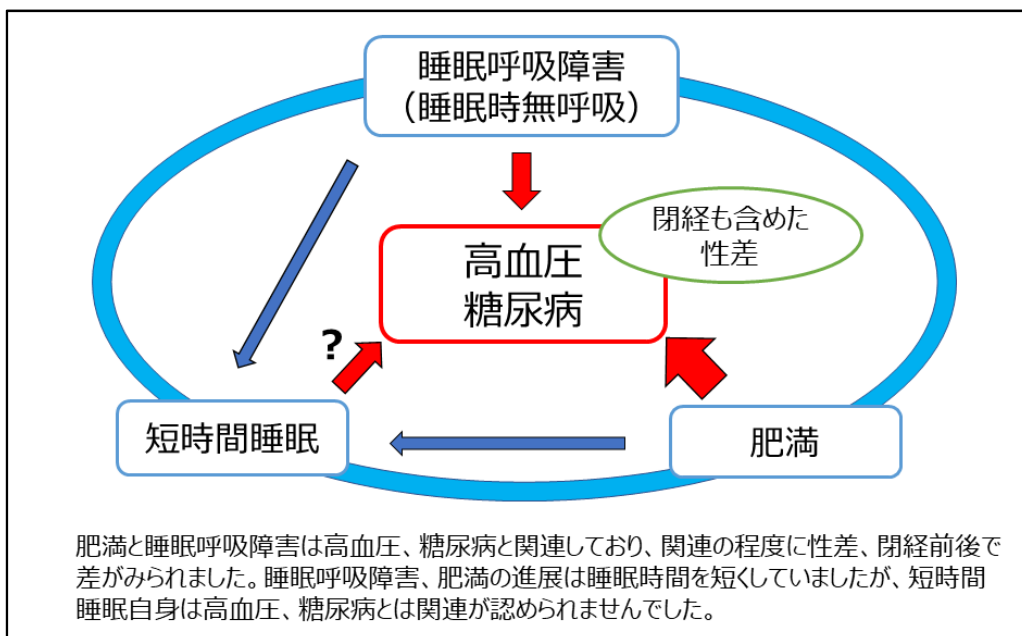
—世界最大級、7000人以上を調査した「ながはまコホート」資料から—

概要

睡眠呼吸障害の大部分を占める睡眠時無呼吸は、日中の過度の眠気などで社会生活に重要な影響を与えるばかりでなく、高血圧、糖尿病、心血管障害発生とも関連するため近年多くの注目を集めています。また、短時間睡眠も24時間社会において増加し、日中の眠気のみならず生活習慣病との関連が注目されつつありますが、これまでの報告は客観的睡眠時間ではなく、自己申告の睡眠時間によるものがほとんどでした。さらに、肥満は生活習慣病発症予防、健康生活の最大の課題で、かつ睡眠時無呼吸の最重要要因であり、短時間睡眠とも関連するとされます。京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学の松本健客員研究員と同研究科呼吸管理睡眠制御学講座の陳和夫特定教授らは、滋賀県長浜市と共同で行った「ながはまコホート」事業において、睡眠呼吸障害、客観的な短時間睡眠、肥満の相互の関連性と、それらが高血圧、糖尿病に与える関連について、性差、閉経前後もふまえて7000人以上の世界最大規模で検討しました。

すると、睡眠呼吸障害（睡眠時無呼吸）は、肥満ばかりでなく睡眠日誌と加速度計で測定した客観的な短時間睡眠と関連することがわかりました。睡眠呼吸障害は男女とも高血圧に関連しており、その重症度が高くなるにつれて関連度が高くなりましたが、糖尿病に関しては、女性においてのみ関連していました。特に、閉経前女性においては、中等症以上の睡眠呼吸障害があると糖尿病が28倍と著明に多くなりました。なお、肥満は男女ともに高血圧、糖尿病と関連していましたが、客観的に測定した短時間睡眠は高血圧、糖尿病いずれにも関連が認められませんでした。さらに、高血圧や糖尿病に対する肥満の関与は、睡眠呼吸障害により約20%間接的に媒介されており、性差が認められました。横断研究ではありますが、世界最大規模の参加者で客観的な睡眠時間と睡眠呼吸障害（睡眠時無呼吸）、肥満の相互関連を調べた本研究から、短時間睡眠でなく、肥満と睡眠呼吸障害が高血圧、糖尿病と関連があり、しかもその関連の度合いに性差、閉経前後で相違がみられることがわかりました。なお、睡眠時間は肥満、睡眠呼吸障害が重症化すると短くなりました。

本研究は、2018年5月9日に国際学術誌「SLEEP」にオンライン掲載されます。



1. 背景

ながはまコホート事業は、京都大学と滋賀県長浜市が共同して行っている、市民の健康づくりと最先端の医学研究を目的として実施されている事業です。5年ごとに一般の特定健診項目に加えて、遺伝子解析を含む血液検査や睡眠検査などの様々な検査が行われています。私たちはこのコホート事業において、睡眠呼吸障害(睡眠時無呼吸)の程度と客観的な睡眠時間を測定しました。肥満は高血圧や糖尿病といった生活習慣病のリスクであることは周知の事実ですが、それ以外にも、睡眠呼吸障害の程度が重度であっても高血圧や糖尿病のリスクになることが知られています。同様に、短時間睡眠も高血圧や糖尿病のリスクになることが知られていますが、過去のほとんどの研究は、アンケートを用いた主観的な睡眠時間で研究を行っており、客観的な睡眠時間に関するデータは不足していました。また、最近では睡眠呼吸障害と短時間睡眠、肥満と短時間睡眠の関連も示唆されていますが、それら3者の関係性、また3者を同時に考慮した場合の高血圧、糖尿病への影響を、大規模な対象者で検討した報告はなく、本研究ではこれらの点を解明することを目的としました。また、睡眠呼吸障害のリスクは男女差、さらには閉経前後でも差が認められることが報告されているため、閉経を含めた性差についても検討しました。

2. 研究手法・成果

客観的な睡眠時間の評価のために腕時計型の認証されている加速度計と睡眠日誌を、睡眠呼吸障害の評価のためにパルスオキシメーターを用いて、健診会場にて受診者に機器の操作方法を説明し、前者は7日間、後者は4日間の測定を依頼しました。測定の同意が得られた参加者に対して、一人ずつ意義や測定方法を説明し、これが参加者の測定意欲を高め、かつ測定ミスを防ぐうえで重要な点と考えられます。2013年から2016年までの4年間で、ながはまコホート事業に参加したのは9850人でしたが、9109人(全体の92.5%)が機器の持ち帰りに承諾し、そのうち活動度計で週末1日を含む5日以上測定とパルスオキシメーターで2日以上測定のデータが取得可能であった7051人(全体の71.6%)を解析対象としました。

その結果、客観的な睡眠時間に関しては性別や閉経前後であまり違いは認められませんでした。睡眠呼吸障害は明確な違いが認められ、特に治療対象と考えられる、中等症以上の睡眠呼吸障害の頻度は男性で23.7%と多いこと、閉経前女性では1.5%と少ないものの、閉経後女性では9.5%と頻度が高くなることが判明しました(図1)。そして、睡眠呼吸障害や肥満は重症度が高くなるにつれて、睡眠時間は短くなりました。また、睡眠呼吸障害は男女とも高血圧に関連しており、その重症度が高くなるにつれて関連度が高くなりましたが、糖尿病に関しては、女性においてのみ関連していました(図2)。特に、閉経前女性においては、中等症以上の睡眠呼吸障害があると糖尿病が28倍と著明に多くなりました。なお、肥満は男女ともに高血圧、糖尿病と関連がありましたが、短時間睡眠は高血圧、糖尿病いずれにも関連が認められませんでした。そして、高血圧や糖尿病に対する肥満の関連は、睡眠呼吸障害により約20%間接的に媒介されており、性差が認められました(図3)。

以上の結果から次のことが明らかになりました。

① 短時間睡眠が睡眠呼吸障害と関連している

→睡眠時間が短い人は睡眠呼吸障害の有無の検索が有用である可能性がある。

- ② 睡眠呼吸障害は高血圧、糖尿病の頻度の上昇と関連しており、さらに、性差が認められる
→治療すべき睡眠呼吸障害を有する人は高血圧、糖尿病の検索が望ましい、特に閉経前女性の睡眠呼吸障害においては糖尿病に注意する必要がある。
- ③ 肥満と高血圧、糖尿病との関連は睡眠呼吸障害が間接的に媒介している
→高血圧、糖尿病の基礎病態である肥満の治療としての減量以外に、睡眠呼吸障害の治療も加えて有用である可能性がある。

なお、睡眠呼吸障害のほとんどが大きな鼾がみられる閉塞性睡眠時無呼吸と思われます。

3. 波及効果、今後の予定

今回報告した内容は、客観的な睡眠時間、睡眠呼吸障害（睡眠時無呼吸）同時測定データを用いた世界で最大規模の研究結果です。しかし、横断的な研究結果であって実際の変化を確認できていないため、関係性は述べることはできますが、ここから因果関係を述べることはできません。現在第 3 期の長浜コホート事業として、今回の研究の対象者の 5 年後の睡眠時間や睡眠呼吸障害の程度、高血圧や糖尿病の状態などを調査中です。このデータを用いて、睡眠時間や睡眠呼吸障害のもともとの程度、あるいはそれらの変化が高血圧や糖尿病にもたらす影響を縦断的に解析し、因果関係について検討する予定です。また、今回の結果から、一般の健診受診者の集団において、治療が望ましいと考えられる睡眠呼吸障害が成人男性では約 4 人に 1 人、閉経後女性では約 10 人に 1 人の割合で認められることが判明しましたが、この頻度は諸外国とほぼ同程度と考えられます。また、高血圧や糖尿病の参加者ではさらに頻度は高くなっていますので、高血圧や糖尿病患者でいびきの大きい方や治療効果が乏しい方では睡眠呼吸障害(睡眠時無呼吸)の検査も考慮する必要性を示しています。肥満があれば肥満の克服が極めて重要であることも示しています。

4. 研究プロジェクトについて

ながはまコホート事業は日本医療研究開発機構、厚生労働省、文部科学省、科学技術振興機構からの研究費を用いて行われており、本研究は京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター、同研究科生活環境看護学、同研究科健康情報学、京都女子大学食物栄養学科との共同研究です。

	数	平均時間 (h)	頻度 (3%ODI*) (%)			
			<5	5-15	15-30	30≤
■ 全体	7,051	6.0 ± 1.1	41.0	46.7	10.3	2.0
■ 男性	2,274	6.0 ± 1.0	19.0	57.4	19.2	4.4
■ 閉経前女性	1,585	5.9 ± 0.9	74.9	23.7	1.5	0
■ 閉経後女性	3,160	6.1 ± 0.9	39.8	50.7	8.4	1.2

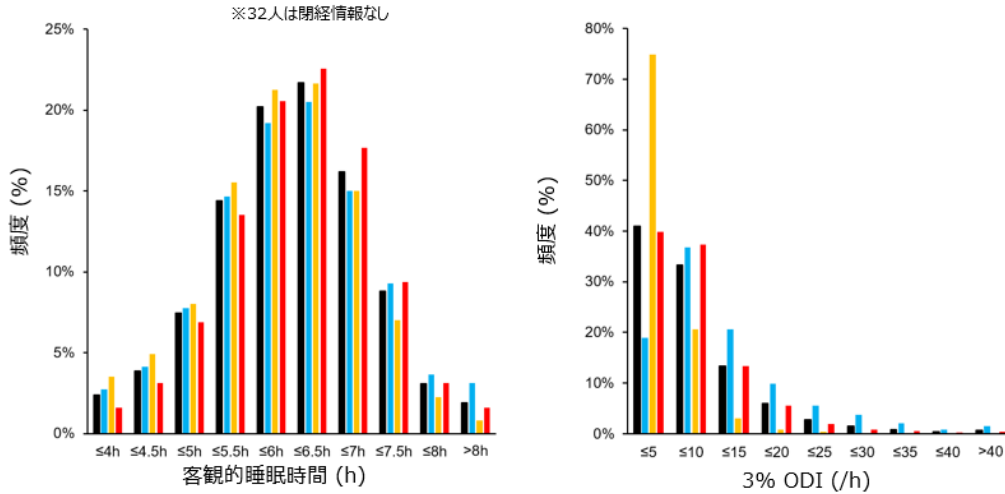


図 1：客観的睡眠時間の平均値と 3%ODI で評価した睡眠呼吸障害の頻度

(左)全体と性別・閉経前後ごとに分けた際の客観的睡眠時間の平均値。(右)全体と性別・閉経前後ごとに分けた際の 3%ODI (oxygen desaturation index) で評価した睡眠呼吸障害の頻度 (*3%ODI は客観的睡眠時間で補正した値を使用)。

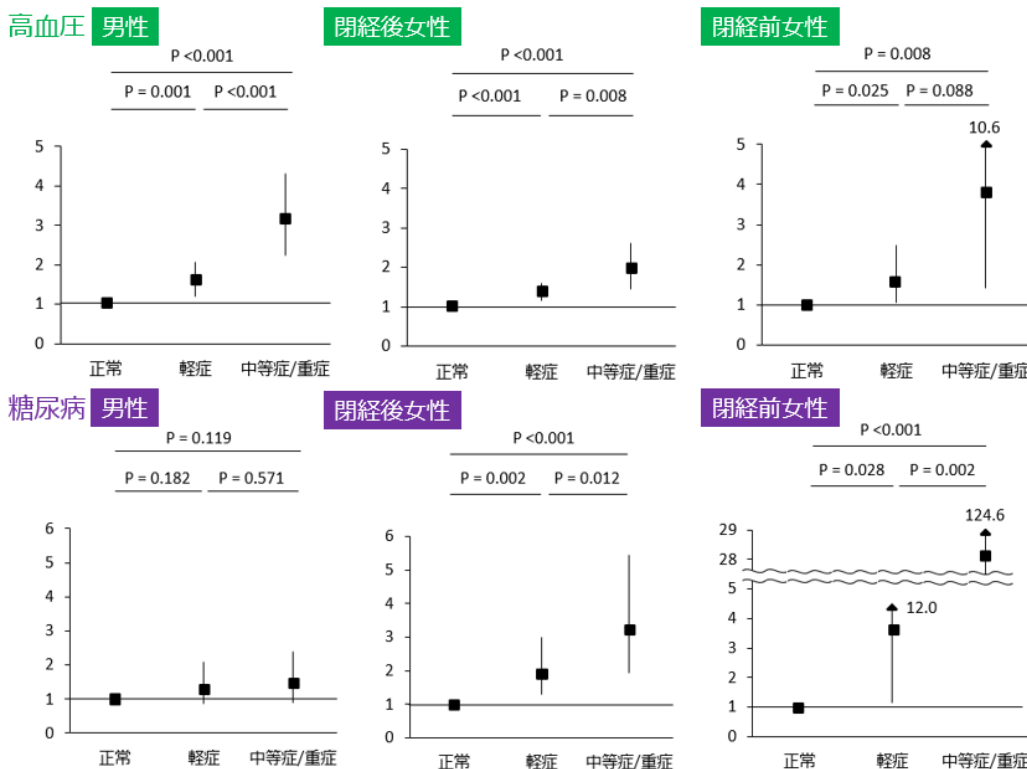


図 2：睡眠呼吸障害の重症度ごとの高血圧、糖尿病の調整後オッズ比

睡眠呼吸障害は客観的睡眠時間で補正した 3%ODI が 5/h 未満を正常、5/h 以上 15/h 未満を軽症、15/h 以上を中等症/重症と定義。高血圧は投薬加療中、収縮期血圧が 140mmHg 以上、拡張期血圧が 90mmHg 以上のいずれかを満たすもの、糖尿病は投薬加療中、HbA1c が 6.5%以上のいずれかを満たすものと定義。年齢、BMI、飲酒、喫煙、日中活動量、睡眠時間で調整して計算。

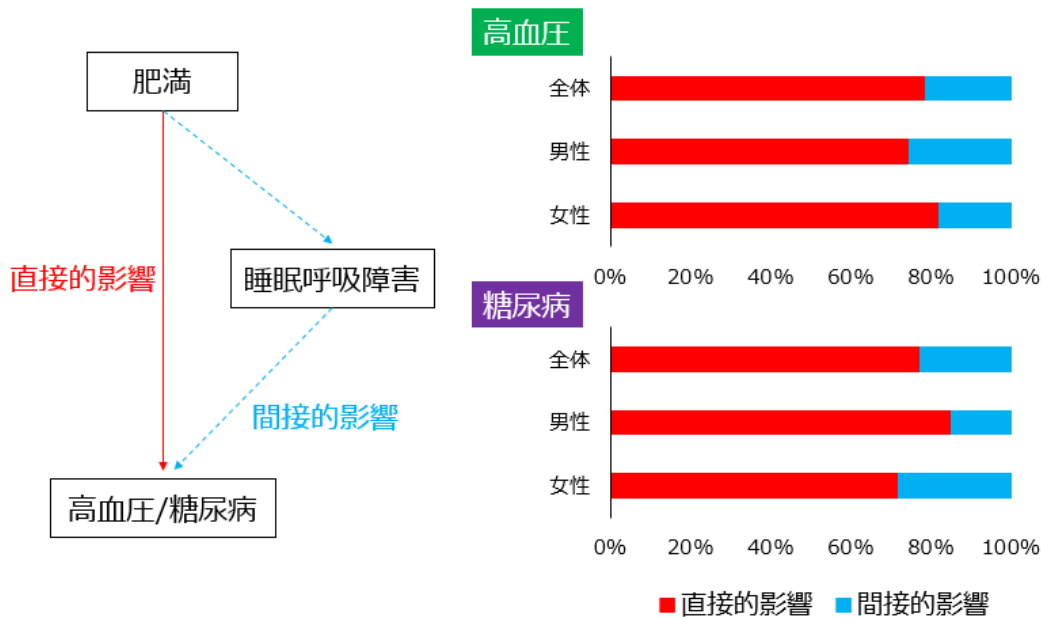


図 3 : 肥満と高血圧/糖尿病との関連のメディエーターとしての睡眠呼吸障害に対する媒介分析

肥満は BMI が $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上、睡眠呼吸障害は客観的睡眠時間で補正した 3%ODI が 15/h 以上と定義。高血圧は投薬加療中、収縮期血圧が 140mmHg 以上、拡張期血圧が 90mmHg 以上のいずれかを満たすもの、糖尿病は投薬加療中、HbA1c が 6.5%以上のいずれかを満たすものと定義。年齢、性別、飲酒、喫煙、日中活動量、睡眠時間で調整して計算。肥満の高血圧・糖尿病との関連は男女間に差がみられるがおよそ 20%は睡眠呼吸障害を介する関連と考えられる。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Impact of Sleep Characteristics and Obesity on Diabetes and Hypertension across Genders and Menopausal Status; the Nagahama Study

著者 : Matsumoto Takeshi, Murase Kimihiko, Tabara Yasuharu, Gozal David, Smith Dale, Minami Takuma, Tachikawa Ryo, Tanizawa Kiminobu, Oga Toru, Nagashima Shunsuke, Wakamura Tomoko, Komenami Naoko, Setoh Kazuya, Kawaguchi Takahisa, Tsutsumi Takanobu, Takahashi Yoshimitsu, Nakayama Takeo, Hirai Toyohiro, Matsuda Fumihiko, Chin Kazuo.

掲載誌 : SLEEP