



2015年4月10日

公立大学法人大阪市立大学 広報室

E-mail : t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp

## 睡眠障害が糖尿病の血糖改善や血管障害防止に 有効な治療ターゲットであることを解明

### <概要>

大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学の稲葉雅章（いなばまさあき）教授らのグループは、糖尿病の血糖コントロール悪化で睡眠の質の劣化を伴う睡眠障害が引き起こされること、また睡眠障害が早朝高血圧を起こすことで糖尿病の心血管障害の原因となることを明らかにしました。

以前から、睡眠障害の患者は糖尿病の有病率や将来高い確率で発症することが分かっていたが、糖尿病の肥満に伴う睡眠時無呼吸症候群の関連は必ずしも明らかではありませんでした。私たちは今回の研究で、脳波計を用いて糖尿病の血糖コントロール指標である HbA1c 増悪が、睡眠の質を決定する睡眠第1相の時間短縮、さらに、脳を休息させる深睡眠である徐波睡眠の短縮と有意に関連することを明らかにしました。さらに、それらの睡眠の質の増悪が動脈硬化指標であり、心血管イベントリスク因子である頸動脈の内膜中膜肥厚度と関連することを示しました。また、これまでの研究で、糖尿病患者での血糖コントロール増悪が心血管イベントリスクである早朝の血圧上昇に有意に関連していることを認めています。

睡眠に対する治療が夜間・早朝血圧の改善を示した研究を考慮すると、糖尿病での血糖コントロール悪化→睡眠障害→早朝血圧上昇→心血管イベントリスク上昇となり、糖尿病での睡眠障害が、血糖コントロール増悪で悪化することが、および睡眠時無呼吸とは独立して糖尿病での心血管イベントを防止するための治療ターゲットであることが、脳波計を用いた本研究で初めて明らかとなりました。さらに、睡眠障害は交感神経系賦活化を通じて夜間・早朝血圧上昇のみならず、血糖コントロールの悪化をもたらすことが示唆されています。今回の研究から、糖尿病患者への積極的な睡眠障害に対する治療は、不眠による QOL 増悪を改善するだけでなく、交感神経活動の低下により夜間・早朝血圧改善による動脈硬化進展予防や、血糖コントロール改善を目的とする治療として位置づけられます。睡眠導入薬の進歩や新規薬剤の投入により、不眠治療が臨床の場で安全かつ効率よく行えるようになったことに加え、不眠治療に対する認識を変えることができる研究であるといえます。

本研究の成果は、日本時間 平成 27 年 4 月 14 日（火）午前 4 時にオープンアクセスジャーナル PLOS ONE にオンライン掲載されます。

【発表雑誌】 PLOS ONE

【論文名】 Association between poor glycemic control, impaired sleep quality, and increased arterial thickening in type 2 diabetic patients

「2型糖尿病患者における血糖コントロール増悪、睡眠の質劣化、動脈壁肥厚増加の関連」

【著者】 Koichiro Yoda, Masaaki Inaba, Kae Hamamoto, Maki Yoda, Akihiro Tsuda, Katsuhito Mori, Yasuo Imanishi, Masanori Emoto, Shinsuke Yamada

【掲載URL】 <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0122521>

## <研究の背景>

一夜の睡眠段階は、覚醒から Stage1→Stage2→Stage3→Stage4 と移行します。入眠から 90～120 分経過すると最初のレム睡眠が出現する。Stage1～レム睡眠の終わりまでを睡眠周期といい、一夜の睡眠で睡眠周期は 4～5 回繰り返されます。一夜の睡眠の前半では深い眠りで大脳皮質を休息させる徐波睡眠（睡眠段階 3・4）が多く、後半ではレム睡眠が増加します。

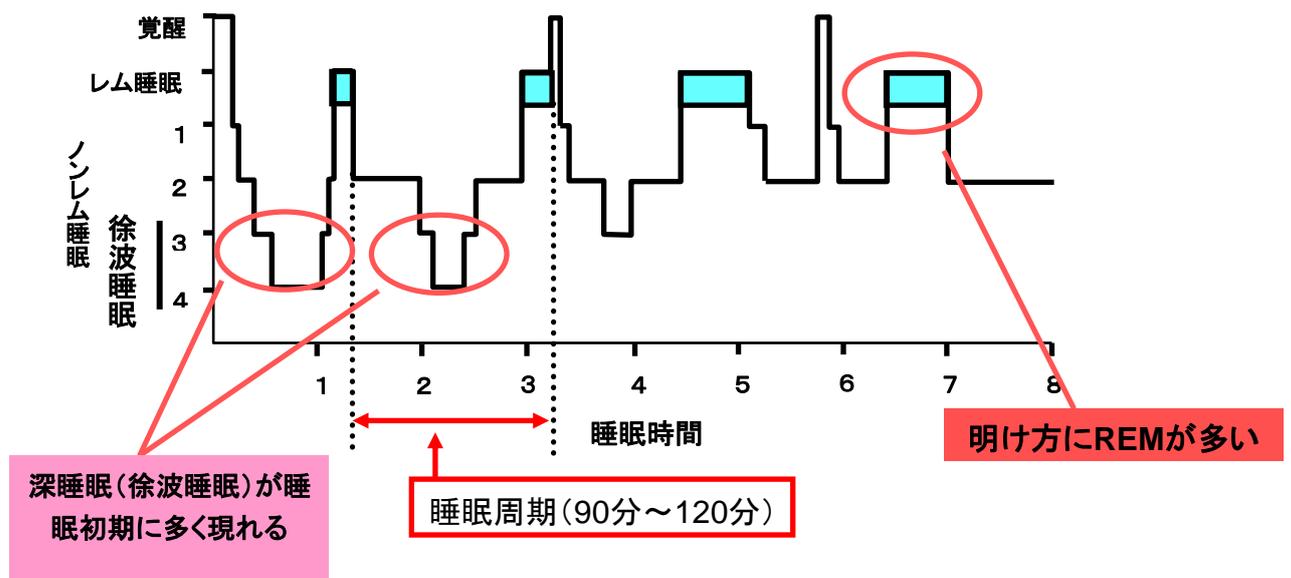


図 1. 一夜の睡眠パターン

Stage1-4 のノンレム睡眠は脳を休息させる睡眠で眠りの 20-25%を占め、特に stage3-4 の徐波睡眠は熟眠感が得られる質の高い睡眠といわれています。一方、レム睡眠を睡眠の 75-80%を占め、体を休息させる睡眠といわれています。徐波睡眠の役割として、脳の休息以外に交感神経活動の低下とともに副交感神経活動の上昇が見られ、夜間の血圧低下や血糖コントロールの改善が起きるといわれています。

糖尿病患者では、一般人に比べて約 2 倍の不眠が見られるといわれています。これは肥満に伴う閉塞性睡眠時無呼吸症候群を除いた数字で、種々の原因が指摘されてきました。疫学研究では睡眠時間の短縮とともに糖尿病の有病率が上昇することや、睡眠障害を有する患者では 2 型糖尿

病の発症確率が有意に高くなることから、睡眠障害で糖尿病増悪の可能性は示唆されましたが、糖尿病での血糖コントロールと睡眠障害の直接の関与は明らかではなく、血糖増悪による夜間排尿回数の増加などが挙げられてきました。

## <研究の内容>

今回の研究は、63名の2型糖尿病患者に脳波計を用いて精密な睡眠の質判定を行い、その結果、血糖コントロール指標であるHbA1cの増悪につれて、深睡眠の程度を示すレム睡眠潜時が短縮すること。また、レム睡眠潜時は徐波睡眠の程度を示すデルタパワーと正相関することより、血糖コントロール増悪により深睡眠の徐波睡眠相が減少することを明らかにしました(図2)。

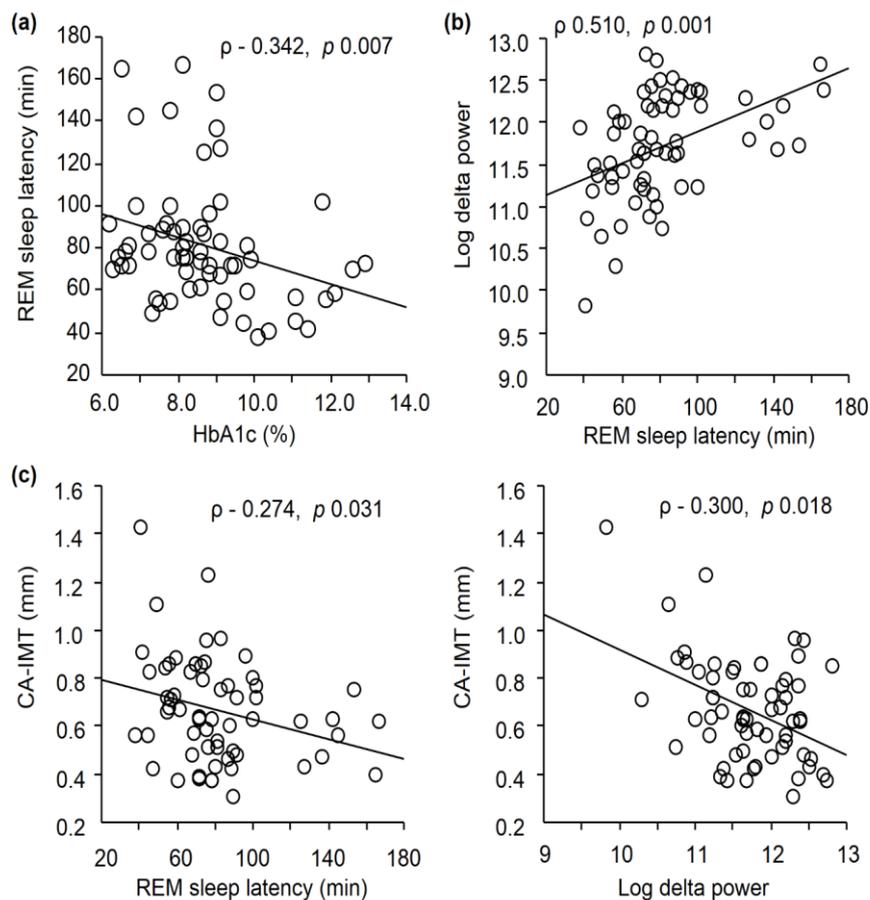


Figure.1

## 図2. 睡眠指標（レム睡眠潜時、ログデルタパワー）とHbA1c・頸動脈内膜中膜肥厚度との相関

次に、多変量解析を用いてREM睡眠潜時と関連する因子を検定したところ、睡眠時無呼吸症候群の指標である無呼吸・低呼吸インデックス(AHI)と独立し手血糖コントロール指標であるHbA1cはREM睡眠潜時と独立した有意の負の関連を示しました。これは、血糖コントロール増悪を示すHbA1c上昇が、深睡眠指標であるレム睡眠潜時の短縮をもたらすことを示唆する結果でした。

興味深い点は、これら 2 型糖尿病患者において REM 睡眠潜時やログデルタパワーなどの深睡眠指標は、動脈硬化指標である頸動脈内膜中膜肥厚度と有意な逆相関を示したことです。多変量解析でも両者は有意な負の関連を示したことから、深睡眠の障害は動脈硬化進展につながる可能性が本研究より示唆されました(表 1)。

Measure	Model 1		Model 2	
	$\beta$	p	$\beta$	p
年齢	0.319	0.012*	0.220	0.088
糖尿病罹病期間	0.297	0.022*	0.274	0.032*
早朝血圧上昇	0.149	0.178	0.170	0.115
HbA1c	0.190	0.080	0.204	0.054
<b>REM 睡眠潜時 デルタ波パワー値</b>	<b>-0.232</b>	<b>0.038*</b>	<b>-0.257</b>	<b>0.023*</b>
R <sup>2</sup>	0.456		0.465	
p	< 0.001		< 0.001	

表 1. 2 型糖尿病患者での頸動脈内膜・中膜肥厚度との関連 (多変量解析)

糖尿病での睡眠障害が動脈硬化進展に関連していることは明らかとなったが、その機序についても我々は一つの機序を示すことができている。それは、睡眠障害が夜間高血圧・早朝高血圧を引き起こすことによる。とくに早朝高血圧は種々の血圧指標のなかで最も強力に心血管イベントを抑制する因子であることが示されている。50 名の 2 型糖尿病患者において、血糖コントロール指標である HbA1c と空腹時血糖は早朝の血圧上昇と有意に正に相関し、またインスリン抵抗性指標も早朝血圧上昇と有意な正関連を示しています。多変量解析でも、HbA1c とインスリン抵抗性指標である HOMA-R と血清中性脂肪値は正の有意な関連を示しました。さらにこれら患者で早朝血圧上昇は、多変量解析で血管内皮依存性の血管拡張反応低下と有意な負の関連を示したことから、2 型糖尿病患者では、血糖コントロール悪化→早朝血圧上昇→血管障害が起こっていると考えられます。この以前の研究に加え、本研究で血糖コントロール指標悪化が睡眠の質劣化と関連すること、および以前の研究により睡眠障害の治療が夜間高血圧・早朝高血圧低下につながることを包括的に考えると、2 型糖尿病患者での睡眠障害の積極的な介入が、血糖コントロール改善や動脈硬化進展の防止に向けた重要な治療ターゲットであることが浮かび上がってきました。

### <期待される効果>

現在、睡眠障害により特異的に有効とされるオレキシン阻害薬を用いて、睡眠障害改善によってもたらされる現象について解析中です。また血糖コントロールについてのみ、わずかな症例の結果しか得られていませんが、睡眠障害治療によって交感神経系の改善がもたらされること、それに伴って血糖の改善が有意に得られるという結果を得ています。今、血圧や血管障害指標の改善の有無についても検討しているところです。それらの研究が進展して、もし睡眠障害治療によって血糖コントロールの改善、夜間高血圧、早朝高血圧の改善、血管障害の緩和を期待できる結

果が得られるなら、睡眠障害治療を2型糖尿病での重要な治療ターゲットとして位置づけることができます。最近の新規の異なった機序による睡眠障害治療薬の導入もあいまって、本研究が睡眠障害の治療目的を新たに位置づけるうえで重要な研究となりうると期待されます。

### <今後の展開について>

今回の横断研究で明らかになった睡眠障害と血糖コントロール、血圧、動脈硬化の3者間での因果関係を明らかにするため、睡眠を特異的に改善する薬剤を用いて、睡眠障害によって引き起こされる代謝異常を検討しています。現在の予備段階の研究では、睡眠障害による交感神経系の活動性低下や血糖コントロール改善が認められています。今後患者数を増やして睡眠障害に対する治療の位置づけを確立できるように研究を進めていく計画です。

#### 【研究内容に関するお問い合わせ】

大阪市立大学大学院 医学研究科  
代謝内分泌病態内科学 教授 稲葉 雅章  
TEL : 06-6645-3805 FAX : 06-6645-3808  
E-mail : inaba-m@med.osaka-cu.ac.jp

#### 【報道に関するお問合せ先】

大阪市立大学法人運営本部 広報室  
担当 : 竹谷  
TEL : 06-6605-3411 FAX : 06-6605-3572  
E-mail : t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp