

(第 12 号様式)

学 位 論 文 の 要 約 (研 究 成 果 の ま と め)

氏 名 淡野 桜子

学位論文名 地域住民における睡眠呼吸障害と耐糖能以上との関連

学位論文の要約

近年、睡眠中に呼吸停止および換気量の低下を繰り返す病態である睡眠呼吸障害は、糖尿病の危険因子である可能性が指摘されている。睡眠呼吸障害の構成要素の中でも特に、睡眠中の間歇性低酸素および睡眠の分断が、糖代謝の動態に影響を及ぼすことが報告されているが、その詳細は未だに解明されていない。また、睡眠呼吸障害と糖尿病との関連に関して、これまで実施された大規模疫学研究のほとんどは、白人を対象としており、アジア人を対象とした睡眠呼吸障害と糖代謝の両方を客観的検査で評価した疫学研究は未だない。本研究では、愛媛県東温市の地域住民を対象として、間歇性低酸素と糖代謝との関連を、睡眠中のパルスオキシメトリ検査および健診時の経口糖負荷試験 (OGTT) によって評価した。

本研究は、愛媛大学が実施している循環器詳細健診「東温スタディ」を受診した東温市在住の 30-79 歳の男女 2,033 人を対象とした。すでに睡眠呼吸障害を治療中の者 7 人、糖尿病を治療中の者 73 人、パルスオキシメトリの記録に不備があった者 71 人、空腹時血糖高値や胃切除の既往によって OGTT を受けなかった 43 人を解析から除外し、最終的に 1,839 人(女性 65.5%、平均 BMI: 23.1 kg/m²) を解析対象とした。

睡眠中の間歇性低酸素の評価は、健診当日の夜、自宅でパルスオキシメトリを装着して就寝した際の記録を用いた。睡眠時間を正確に評価するために、入眠・覚醒および中途覚醒の時間を睡眠日誌を用いて記録した。間歇性低酸素の指標として、血中酸素飽和度が 3%以上低下する 1 時間あたりの回数である 3%酸素飽和度低下指数 (ODI)を用いた。3%ODI 5 回未満を正常、5 以上 15 回未満を軽症の睡眠呼吸障害、15 回以上を中等症以上の睡眠呼吸障害と定義した。

参加者は、あらかじめ 10 時間以上の絶食を指示され、健診当日の午前中に OGTT を受けた。採血は、糖負荷を行う直前、60 分後、120 分後の 3 回行った。アメリカ糖尿病協会の推奨に基づいて、impaired fasting glucose (IFG)を空腹時血糖 5.6-6.9 mmol/l (100-125 mg/dl), impaired glucose tolerance (IGT) を血糖 2 時間値 7.8-11.0 mmol/l (140-199 mg/dl), 糖尿病を空腹時血糖 7.0 mmol/l 以上または血糖 2 時間値 11.1 mmol/l 以上と定義した。さらに、インスリン抵抗性の指標として、HOMA-IR (空腹時血糖と空腹時インスリンより算出) と Matsuda index (0-2 時間値

の血糖およびインスリン値より算出)を用いた。

睡眠呼吸障害の重症度別に IFG、IGT、糖尿病について各々の有病率をロジスティック回帰分析によって比較した。また、各群の HOMA-IR および Matsuda index の多変量調整済み平均値を共分散分析によって比較した。調整変数としては、年齢・性の他に BMI、アルコール摂取量、身体活動量、喫煙状況、運動習慣の有無を用いた。

中等症以上の睡眠呼吸障害(ODI 15 以上)の群は、睡眠呼吸障害なし (ODI 5 未満) の群と比較して、IGT の多変量調整後のオッズ比が 1.69 (95% 信頼区間 1.03-2.75)と高かった。IFG と糖尿病に関しては、睡眠呼吸障害の重症度に応じた有病率の有意な差は認められなかった。HOMA-IR は睡眠呼吸障害が重症であるほど高値であり (P = 0.04)、Matsuda index は睡眠呼吸障害が重症であるほど低値であった (P = 0.01)。以上より、睡眠呼吸障害が中等症以上の群では IGT の有病率が有意に高いこと、また睡眠呼吸障害が重症であるほどインスリン抵抗性が高い傾向があることが示された。

睡眠呼吸障害と糖尿病との関連について、終夜睡眠ポリグラフィおよび OGTT の両方を評価に用いた米国における大規模疫学研究を筆頭に、両者の独立した関連を支持する報告が相次いでいる。しかし、これらの研究の参加者の大多数が白人であり、アジア人は数%程度でしか含まれていない。アジアにおいてもこのテーマに関する大規模疫学研究が報告されているが、いずれも睡眠呼吸障害もしくは耐糖能の評価のいずれかが自己申告のデータに基づいており、本研究のように睡眠呼吸障害の評価に客観的な検査を用い、かつ糖代謝の評価に OGTT を用いた研究は他に例がない。

本研究は、睡眠呼吸障害と耐糖能異常の関連について、アジア人の一般地域住民集団において明らかにしたものであり、当該領域の発展に寄与したと考えられる。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Tanno S, et al.: Sleep-Related Intermittent Hypoxia and Glucose Intolerance: A Community Based Study. *Sleep Medicine* 15:1212-1218, 2014 DOI: 10.1016/j.sleep.2014.05.027