

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏 名	淡野 桜子
審査委員	主査 川本 龍一 副査 松浦 文三 副査 矢野 元 副査 谷向 知 副査 高橋 宏尚

論 文 名 「地域住民における睡眠呼吸障害と耐糖能異常との関連」

学位論文の要旨

【背景】

近年、Ⅱ型糖尿病患者が増加するなか、睡眠中に繰り返し生じる換気量の低下や呼吸停止を病態とする睡眠呼吸障害は、糖代謝異常の危険因子として注目されている。睡眠呼吸障害を構成する要素のうち、とりわけ睡眠中の間歇的低酸素状態やそれに伴う睡眠の分断が糖代謝に影響を及ぼすことが指摘されているが、未だ詳細は明らかではない。加えて、睡眠呼吸障害と糖代謝異常に関する研究のほとんどが白人を対象としており、アジア人を対象とした研究は未だみられない。本研究では、愛媛県東温市在住の地域住民を対象として、間歇的低酸素状態と耐糖能異常との関連を睡眠中のパルスオキシメトリ検査と健診時の経口糖負荷試験（以下75gOGTT）を用いて検討した。

【方法】

対象は、2009年に始まった「東温スタディ」に同意を得て参加した東温市在住の30-79歳の男女2,033人である。そのうち参加時既に睡眠呼吸障害治療中の7人、糖尿病治療中の73人、パルスオキシメトリの記録に不備があった71人、空腹時血糖高値や胃切除の既往によって75gOGTTを受けなかった43人は除外され、最終的に1,839人〔女性65.5%、平均体格指数（以下BMI）：23.1 kg/m²〕が検討された。

睡眠中の間歇的低酸素状態の評価には、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、睡眠時間の評価には、入眠・覚醒・中途覚醒の時間を記録した睡眠日

誌を活用した。間歇的低酸素状態の指標としては、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（以下3%ODI）を用いた。3%ODIが5回未満を正常、5以上15回未満を軽症、15回以上を中等症以上の睡眠呼吸障害と定義した。対象は、10時間以上絶食後の午前中に75gOGTT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基準に基づき、空腹時血糖5.6-6.9 mmol/L（100-125mg/dL）をimpaired fasting glucose（以下IFG）、血糖120分値7.8-11.0 mmol/L（140-199mg/dL）をimpaired glucose tolerance（以下IGT）、空腹時血糖7.0 mmol/L（126mg/dL）以上または血糖120分値11.1 mmol/L（200 mg/dL）以上を糖尿病と定義した。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値より算出）とMatsuda index（75gOGTT：120分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、糖尿病の有病率をロジスティック回帰分析により検討した。また、各群のHOMA-IRおよびMatsuda indexの補正後平均値を共分散分析により比較した。補正変数としては、年齢、性、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。

【結果】

中等症以上の睡眠呼吸障害（ODI 15以上）群は、睡眠呼吸障害のない（ODI 5未満）群と比較して、IGTの補正後オッズ比が1.69（95%信頼区間：1.03-2.75）と有意に高かった。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上昇は認められなかった。睡眠呼吸障害が重症であるほどHOMA-IRは高値であり（ P for trend=0.03）、Matsuda indexは低値であった（ P for trend=0.007）。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く、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であることが示された。

【結論】

本研究は、地域在住のアジア人を対象として睡眠呼吸障害と耐糖能異常との関連を明らかにした世界初の調査であり、糖尿病患者が著しく増加するなか当該領域における発展に寄与するものと考えられる。

審査会のまとめ

本論文の公開審査は平成26年1月21日に開催された。申請者は研究内容について明確に発表し、以下の内容を含む多くの質疑に対する的確に回答した。

1) 対象選択のバイアス、母集団を代表しているか、一般住民と表現することの意味、2) 日本人の代表ととらえてよいか、3) 睡眠日記の信頼性、4) ODIに影響する疾患の除外について、5) ODIとHOMA-IRとの関係を検討するに際して、HOMA-IRに影響する性、年齢、喫煙、飲酒、運動習慣以外の因子の補正について、4) IFGの定義を日本の定義にした場合の結果はどうか、5) ODIと脂質や高感度CRP、GGT、尿酸との関係はどうか、6) ODI異常と耐糖能異常との因果関係はどうか、7) ODI異常者におけるアレルギー性鼻炎患者の割合はどうか、7) CPAP治療により耐糖能異常が改善するかなどの質問がなされた。申請者はこれらの質問やコメントに対して明確に回答し、本研究は学位に値すると審査員全員一致で合格と判定した。