博 士（医 学） 喜 多 歳 子

学 位 論 文 題 名

日本人労働者の短時間睡眠及び不眠症状と糖尿病発症リスクに関する疫学研究

学位論文内容の要旨

【背景と目的】２型糖尿病は遺伝と環境や生活習慣の相互作用で発症する疾病である。要因となる運動不足や過食に加えて、2000 年代に入ってから、睡眠との関連を示す報告が増えてきている(Cappuccio ら 2010)。実験室研究で、睡眠の時間や深さを抑制すると糖代謝異常が起こることが確認され(Spiegel ら 1999; Tasali ら 2008)、疫学研究によって、糖尿病発症リスクは、概ね７時間前後の睡眠を底としたU字型に分布することがわかってきた(Cappuccio ら 2010)。さらに、入眠困難や夜間覚醒が発症リスクを高くすることが報告されている(Cappuccio ら 2010)。しかし、その他の不眠状態を示す指標：早朝覚醒、睡眠不足感、満足感などが与える影響の報告は少ない。さらに、睡眠状態がどのような人々の糖尿病発症リスクを高くするのかは、性差を除いて明らかになっていない。人種によるリスクの違いを示唆する報告(Beihl ら 2009)はあるものの、アジア人を対象としたものは十分ではなく一致した結論に至っていない。現代社会は 24 時間の経済活動や娯楽が可能である一方で、それらを支える労働者の睡眠時間減少や不眠の報告が増えている。日本人労働者の睡眠状態と糖尿病の関連を明らかにすることは公衆衛生上、疾病予防対策の選択肢を増やすことにつながると考えられる。２型糖尿病の家族歴研究によると、家族歴保有者の発症リスクは、ない者に比べ２～６倍高いことが報告されている(Yoon ら 2009)。そこで、家族歴保有者をハイリスク者とした介入（禁煙、運動、食事、定期検診）が米国で始められている(Ruffin ら 2011)。睡眠が介入プログラムの選択肢となり得るのか、家族歴によって睡眠による発症リスクに違いがあるのかは明らかになっていない。この研究目的は、日本人労働者における睡眠時間及び不眠症状が糖尿病発症リスクに関連するのか、さらに、この関連が家族歴によって違いがあるのかを明らかにすることである。

【対象と方法】北海道の地方公務員を対象としたコホート研究である。2003 年に 35 歳～55 歳の職員をリクルートした。そこから、糖尿病診断歴のある者、空腹時血糖値≧126mg/dl、空腹時血糖値欠損者、睡眠の情報が得られなかった者を除く 4,195 名から、2007 年度健診データが得られた 3,570 名(90.3%) を解析対象者とした。データ収集は、事前に自記式質問紙（基本的属性、病歴、家族歴、喫煙、飲酒、教育歴、労働状態、睡眠状態）を送付し健診時に回収した。糖尿病発症は、2007 年度健診時、糖尿病治療を受けている、または空腹時血糖値≧126mg/dl と定義した。睡眠時間は、＞8h が少なかったため(1.9%)、分類は、≦5h、5-6h、6-7h、＞7h の４群とした。不眠の程度と症状の測定は、妥当性と堅牢性が確認されているアテネ不眠スケール（the Athens Insomnia Scale; AIS）(Soldatos ら 2000) を用いた。AIS は５項目の不眠主症状（入眠困難、夜間覚醒、早朝覚醒、睡眠充足感、睡眠満足感）と３項目の随伴症状で構成されており、「問題なし＝０」から「深刻な問題、全く眠れない＝３」と、症状の深刻さを点数化する。本研究では、８項目の AIS 合計点を不眠の程度、主症状を各不眠症状と定義した。主症状は、解析の際、「中等度、かなり」と「深刻な問題、全く眠れない」を「症状あり」とし、「問題なし」と「軽度」を「症状なし」の

2群にまとめた。糖尿病家族歴は、2003年度・2007年度の質問紙で、両親か同胞の糖尿病歴を確認した。糖尿病発症群と非発症群の属性と睡眠状態の比較、家族歴の有無による比較は、Fisherの正確確率検定、Mann-Whitney U検定を用いた。睡眠時間と不眠症状による糖尿病発症リスクは、多変量ロジステック回帰分析を用いて、オッズ比と95%信頼区間で表わした。交絡因子調整のため、次のモデルを構成した。モデル1：年齢、性、家族歴、空腹時血糖値。モデル2： BMI、喫煙、飲酒、運動。モデル3；教育歴、労働時間、シフトワーク、座位時間、職業ストレス。ロジステック回帰分析は、最初に全対象者、その後、家族歴による層別解析を行った。

【結果】睡眠時間は、≤5hが全体の8.0％、5 - 6h; 28.9％、6 - 7h; 43.9％、>7h; 19.2％で、AIS合計点は平均3.8 (SD ± 3.05)であった。家族歴保有者数は、708名 (19.8％)。4年間の糖尿病発症者数は、121名 (3.4%)であった。糖尿病発症群は非発症群に比べ、男性、喫煙者に多く、高齢で、空腹時血糖値とBMIが高かった。睡眠状態に有意差はなかった。家族歴なし群は、男性に多く、空腹時血糖値とBMIが低かった。両群の睡眠時間に差はなかったが、睡眠不満は、家族歴なし群に有意に少なかった。ロジステック回帰分析の結果、全対象者の糖尿病発症リスクと睡眠時間に有意な関連はみられなかった。不眠症状で、有意に高いORを示したのは、夜間覚醒 [オッズ比;5.00 (95% 信頼区間; 2.09 - 12.00)]と睡眠不足感 [3.10 (1.08 - 8.89)]であった。AIS合計点、入眠困難、早朝覚醒、睡眠不満はリスクに関連がみられなかった。家族歴による層別解析の結果は、家族歴なし群の睡眠≦5hは、＞7hに比べ、有意に高いORを示した [5.37 (1.38 - 20.91)]。不眠症状で有意な関連がみられたのは、AIS合計点 [1.16 (1.05 - 1.30)]、夜間覚醒 [5.03 (1.43 - 17.64)]、睡眠不足感 [6.76 (2.09 - 21.87)]、睡眠不満 [3.71 (1.37 - 10.07)]で、入眠困難と早朝覚醒は関連がなかった。睡眠不足感は、睡眠時間を加えた調整後ORでも有意性は保持された [5.18 (1.50 - 17.9)]。家族歴保有群は、家族歴なし群に比べて小さなORを示し、いずれの項目でも有意な関連はみられなかった。

【考察】家族歴なし群に、短時間睡眠と不眠症状が糖尿病発症リスクを高くする関連がみられたが、家族歴保有群にはみられなかった。Cusi (2009)によると、2型糖尿病家族歴保有者は、筋細胞と肝細胞のインスリン抵抗性が遺伝的に、より若い時期に発生する。その仮説に従えば、本研究の対象者年齢、35-55歳はすでにインスリン抵抗性が発症しており、睡眠による影響がないか弱められた可能性が考えられる。それは同時に不適切な睡眠が、糖尿病発症過程の比較的早い時期に影響を与えていることを示唆するものである。入眠困難は、日本の先行研究(Kawakamiら 2004)とは異なる結果であった。不眠症状の測定方法の違いが結果に影響しているのかもしれない。夜間覚醒は、発症リスク上昇と関連がみられ、多くの先行研究に一致する(Kawakamiら 2004)。深い睡眠を抑制するとインスリン感受性が低下することを示した実験室研究(Tasaliら 2008)を支持する結果となった。睡眠不足感は、睡眠時間を加えた調整後も有意性を保持した。主観的な睡眠不足感は糖尿病発症の予測因子の一つとなることが示唆された。

【結論】家族歴を持たない労働者において、5時間以下の睡眠、夜間覚醒、睡眠不足感、睡眠不満は、糖尿病発症リスクと関連していた。家族歴がない者にも、睡眠という特異な生活習慣上のリスクがあることが明らかになった。この結果は、糖尿病予防の公衆衛生活動や産業保健活動場面で、家族歴を考慮した上で良好な睡眠の確保に向けた取り組みの必要性を提案する。また、労働者が適切な睡眠を確保できる環境をつくることが糖尿病予防につながると考える。

学位論文審査の要旨

主　査　　教　授　　藤　田　博　美
副　査　　教　授　　玉　城　英　彦
副　査　　教　授　　本　間　さ　と
副　査　　教　授　　小　山　　司

学位論文題名

日本人労働者の短時間睡眠及び不眠症状と糖尿病発症リスクに関する疫学研究

2型糖尿病予防目的で、家族歴保有者を対象とした介入研究が始められている。同時に、この疾病の生活習慣要因として新たに、睡眠との関連を示す報告が増えてきている。しかし、睡眠の影響がどのような属性の人々に表れるのかは明らかになっていないことが多い。現代社会では、睡眠時間減少や不眠症状を訴える人々の増加が報告されており、睡眠状態と糖尿病の関連を明らかにすることは公衆衛生上、疾病予防対策につながる。そうした背景から、研究目的は、睡眠が介入プログラムの選択肢となり得るのか、家族歴によって睡眠による発症リスクに違いがあるのかを明らかにすることである。研究デザインは、北海道の地方公務員を対象とした 4 年間のコーホート研究。糖尿病者、空腹時血糖値≧126mg/dl、データ欠損者を除く 4,195 名を追跡し、2007 年度健診データが得られた 3,570 名(90.3%) を解析対象者とした。データ収集は、自記式質問紙と職域健診結果を使用。アウトカムは、糖尿病発症とし、2007 年度の糖尿病治療者、または空腹時血糖値≧126mg/dl と定義。不眠の測定は、5 項目の不眠主症状（入眠困難、夜間覚醒、早朝覚醒、睡眠充足感、睡眠満足感）と 3 項目の随伴症状で構成されるアテネ不眠スケール (AIS)を用い、8 項目の合計点と 5 つの主症状を暴露因子として使用。糖尿病家族歴は、両親か同胞に糖尿病歴がある者。年齢、性、家族歴、空腹時血糖値、BMI、喫煙、飲酒、運動、教育歴、労働時間、シフトワーク、座位時間、職業ストレスを調整因子とした。追跡期間中の糖尿病発症者数は、121 名 (3.4%)、家族歴保有者数は、708 名 (19.8 %)。解析の結果、家族歴なし群は、睡眠≦5h、夜間覚醒、睡眠不足感、睡眠不満が糖尿病発症リスクと関連していた。家族歴保有群は、家族歴なし群に比べて小さな OR を示し、有意な関連はみられなかった。家族歴保有群にリスクとの関連がみられなかった理由として、2 型糖尿病家族歴保有者は、筋細胞と肝細胞のインスリン抵抗性が遺伝的に、より若い時期に発生する。そのため、本研究の対象者年齢、35-55 歳はすでにインスリン抵抗性が発症しており、睡眠による影響がないか弱められた可能性が考えられ、不適切な睡眠が、糖尿病発症過程の早い時期に影響を与えていることを示唆した。この研究で、家族歴がない者にも、睡眠という特異な生

活習慣上のリスクがあることが明らかになった。この結果は、糖尿病予防の公衆衛生活動や産業保健活動場面で、家族歴を考慮した上で良好な睡眠の確保に向けた取り組みの必要性を提案する。また、労働者が適切な睡眠を確保できる環境をつくることが糖尿病予防につながると考える。

質疑応答で、コーホート研究での申請者の役割が、データ提供組織の希望する解析結果の提供であったと回答。糖代謝の変化は睡眠時間よりも、入眠時刻の方が重要ではないかの質問に、サーカディアンリズムによって糖代謝が異なるため、入眠時刻や起床時刻を変数とした研究が必要であると回答した。家族歴によるリスクの違いを、インスリン抵抗性だけで説明ができるのかの質問に、家族歴保有者のリスクが低くなった結果を説明できる先行研究の中で Cusi らの仮説を用いるが合理的であると考えたと回答した。これだけのサンプル数があれば、有意な結果になるのは、当たり前のように思えるとの意見に、疫学は、集団の傾向をみる学問なのでサンプル数の大きさが強みでもあると回答。糖尿病患者に睡眠障害が多いことから因果の方向が逆になっている可能性の質問に、ベースラインで糖尿病の疑いのある人も含めて対象者から除外しているので可能性は小さいと回答。インスリン抵抗性とは何かに対して、抹消細胞レセプターにインスリンが結合すると、細胞内の糖輸送担体が細胞質から細胞膜に移動し、細胞内への糖取り込みが行われ血糖値が低下する。その機序が機能不全となり、インスリンが効かない状態がインスリン抵抗性であると回答。睡眠の測定が自己報告で客観的指標ではないことに関して、先行研究の多くが自己報告を用いており、大規模疫学研究の限界でもあると回答した。いずれの質問に対しても，申請者は自身の研究結果や先行研究を引用し，おおむね妥当な回答をしていた。

この論文は，日本人労働者の睡眠が糖尿病発症のリスクに関与しており、その影響が家族歴保有によって異なることを初めて明らかにしたことで高く評価され，今後，睡眠と健康に関する公衆衛生学的研究への発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の単位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。