

「糖尿病の睡眠障害は、血管障害予防の重要な治療ターゲット」

**Association between poor glycemic control, impaired sleep quality,
and increased arterial thickening in type 2 diabetic patients**

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

PLOS ONE, 2015, in press

大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学
稲葉 雅章

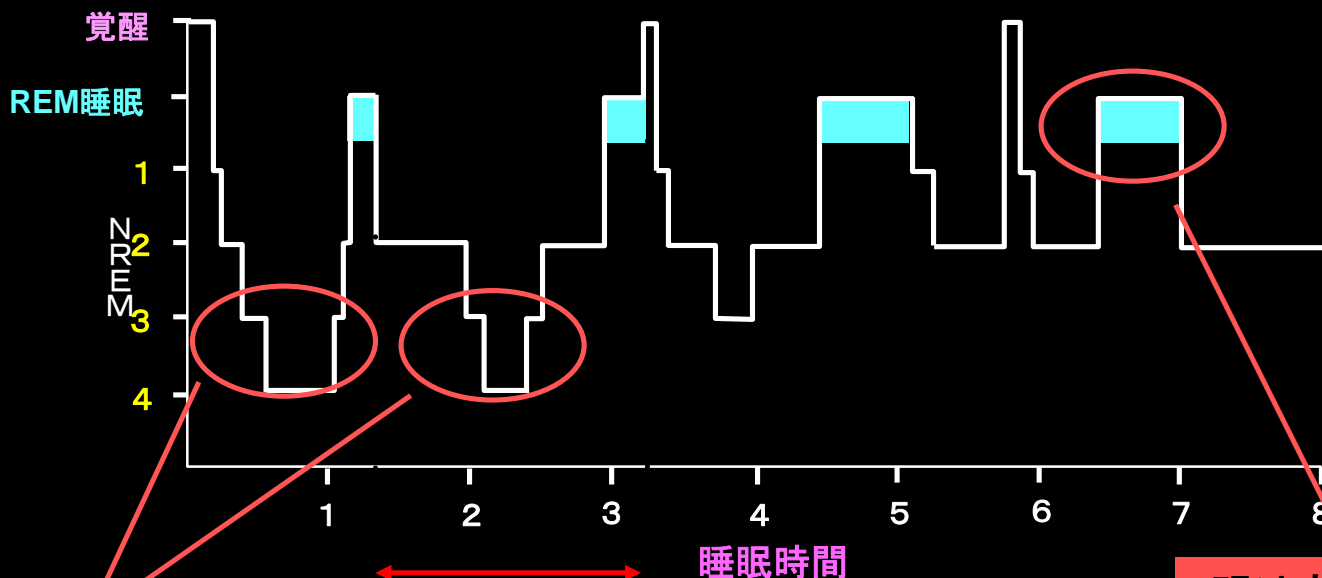
今回、明らかにしたこと

- 2型糖尿病の血糖コントロール悪化は、脳波での深睡眠を短縮させ、睡眠障害と関連すること。
 - 深睡眠（徐波睡眠）の減少は、糖尿病での動脈硬化と独立して関連する。
 - 2型糖尿病の深睡眠障害は、早朝血圧上昇（血圧測定値の中で最も良く心血管イベント発生を反映）を増加させる。
-
- 早朝血圧上昇は、2型糖尿病の血管内皮障害を引き起こす。

**不眠治療は、交感神経活動を低下させ、血糖濃度を低下させる
（予備研究で数例のデータ）**

一晩の睡眠のパターン

1. 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。
2. Stage1～REM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回繰り返される。
3. 一夜の睡眠の前半では徐波睡眠（睡眠段階3・4）が多く、後半ではREM睡眠が増加する。

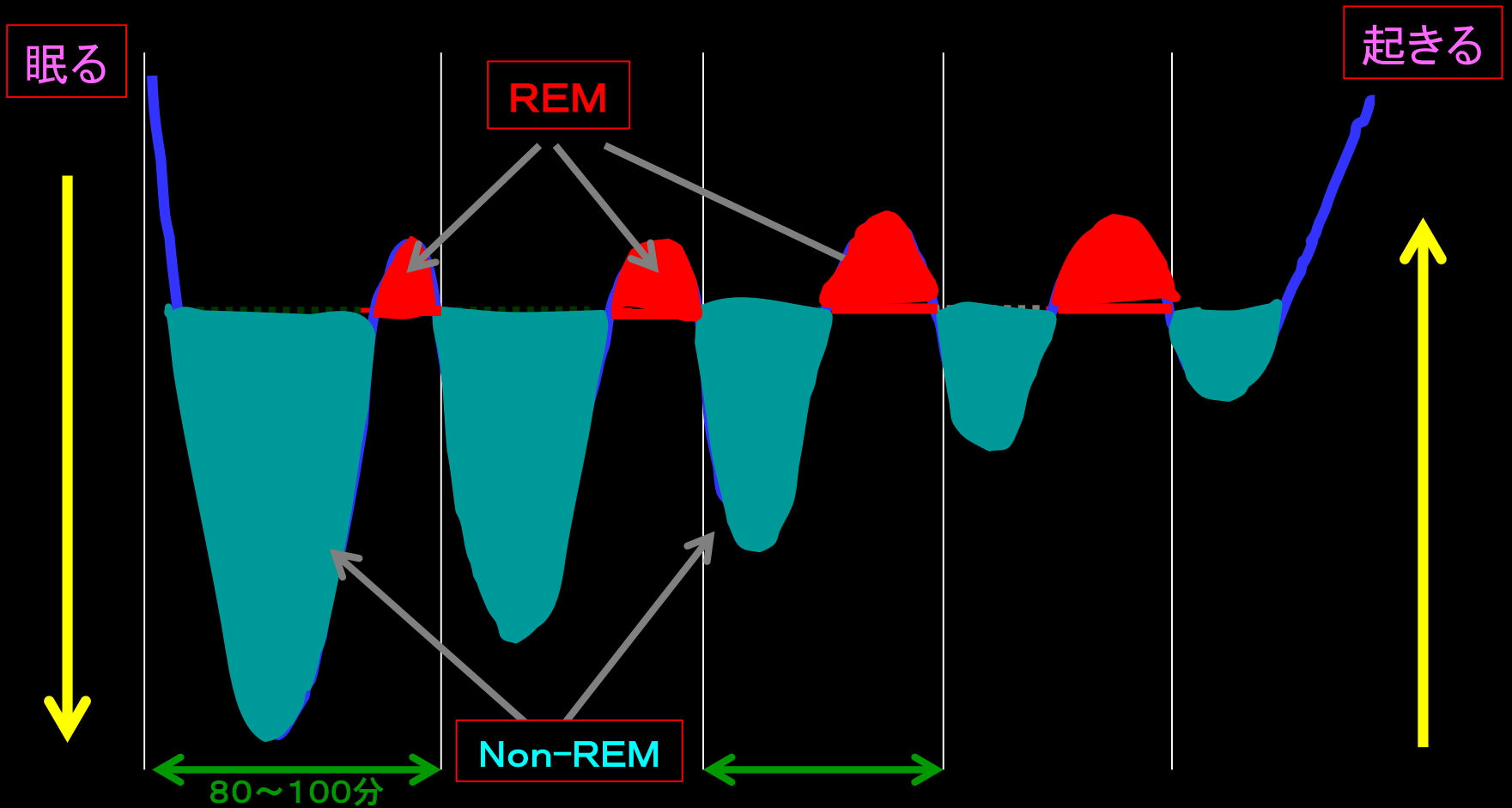


深睡眠が睡眠初期に多く現れる

睡眠周期(90分~120分)

明け方にREMが多い

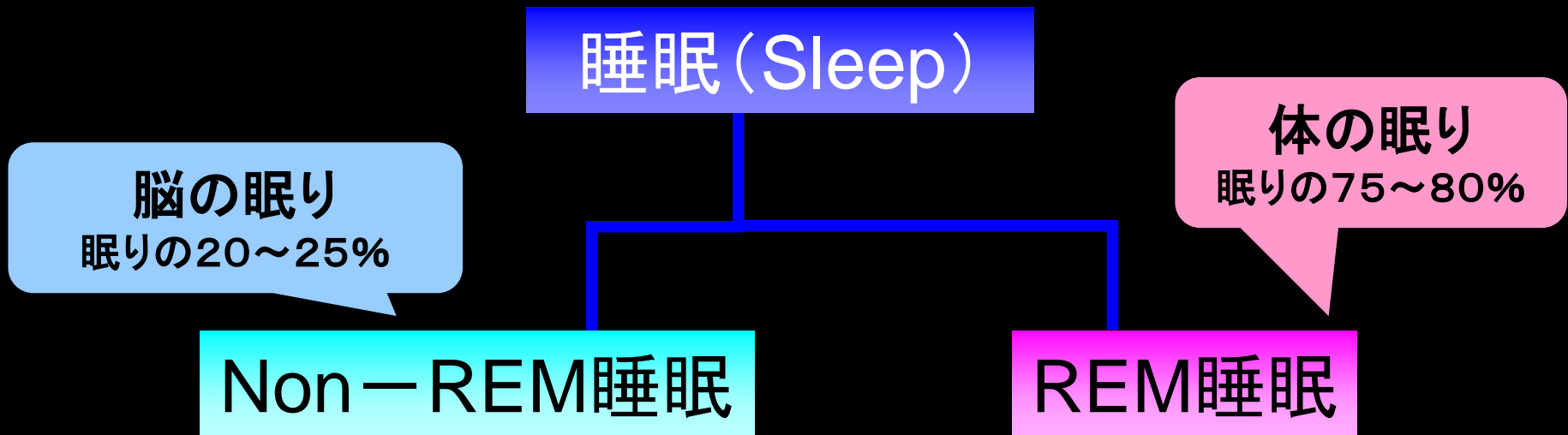
睡眠の種類



睡眠の種類

睡眠は性質の異なる2つの眠り【REM睡眠】と【NREM睡眠】から成立します。

REM睡眠は眠っているときに眼球が素早く動く(Rapid Eye Movements)ことから名づけられた睡眠です。もうひとつは、REMsを伴わないので、NREM睡眠と呼ばれる眠りです。この2つの眠りのうち、REM睡眠を“からだの眠り”、NREM睡眠を“脳の眠り”と呼んでいます。



浅い睡眠

Stage 1 浅眠期

Stage 2 軽眠期

熟眠感が
得られる睡眠

Stage 3 中等度睡眠期 | 徐波

Stage 4 深睡眠期 | 睡眠

※ 一般的に夢を見ている睡眠

脳波的には浅睡眠に近く、大脳活動は覚醒に近い。急速な眼球運動(rapid eye movement: REM)の出現、筋緊張の低下(上気道閉塞を起こしやすい)、反射活動の低下、呼吸循環などの生理機能の動揺を特徴とした特殊な睡眠。

深い睡眠(徐波睡眠)の役割

	交感神経	副交感神経
レム睡眠	↑	↓
ノンレム浅睡眠	↓	↑
ノンレム深睡眠	↓↓	↑↑

成長ホルモン分泌

骨・筋肉の発達、
体内の様々な化学反応を促す

Van Cauter E et al: JAMA 284(7):861-868, 2000/
Holl RW et al: J Clin Endocrinol Metab 72(4):854-861, 1991

交感神経優位

夜間の血圧上昇

Tochikubo O et al: Hypertension 27(6):1318-1324, 1996/
Sayk F et al: Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 298(1):R191-R197, 2010

増加

徐波睡眠

減少

脳の休息

REM睡眠で記憶の整理・統合をする前に
十分に脳を休息させる¹⁾
記憶の整理・統合過程において
重要な役割を果たす²⁾

1) Walker MP et al: Psychol Bull 135(5):731-748, 2009
2) Power AE: Proc Natl Acad Sci USA 101(7):1795-1796, 2004

糖代謝に影響

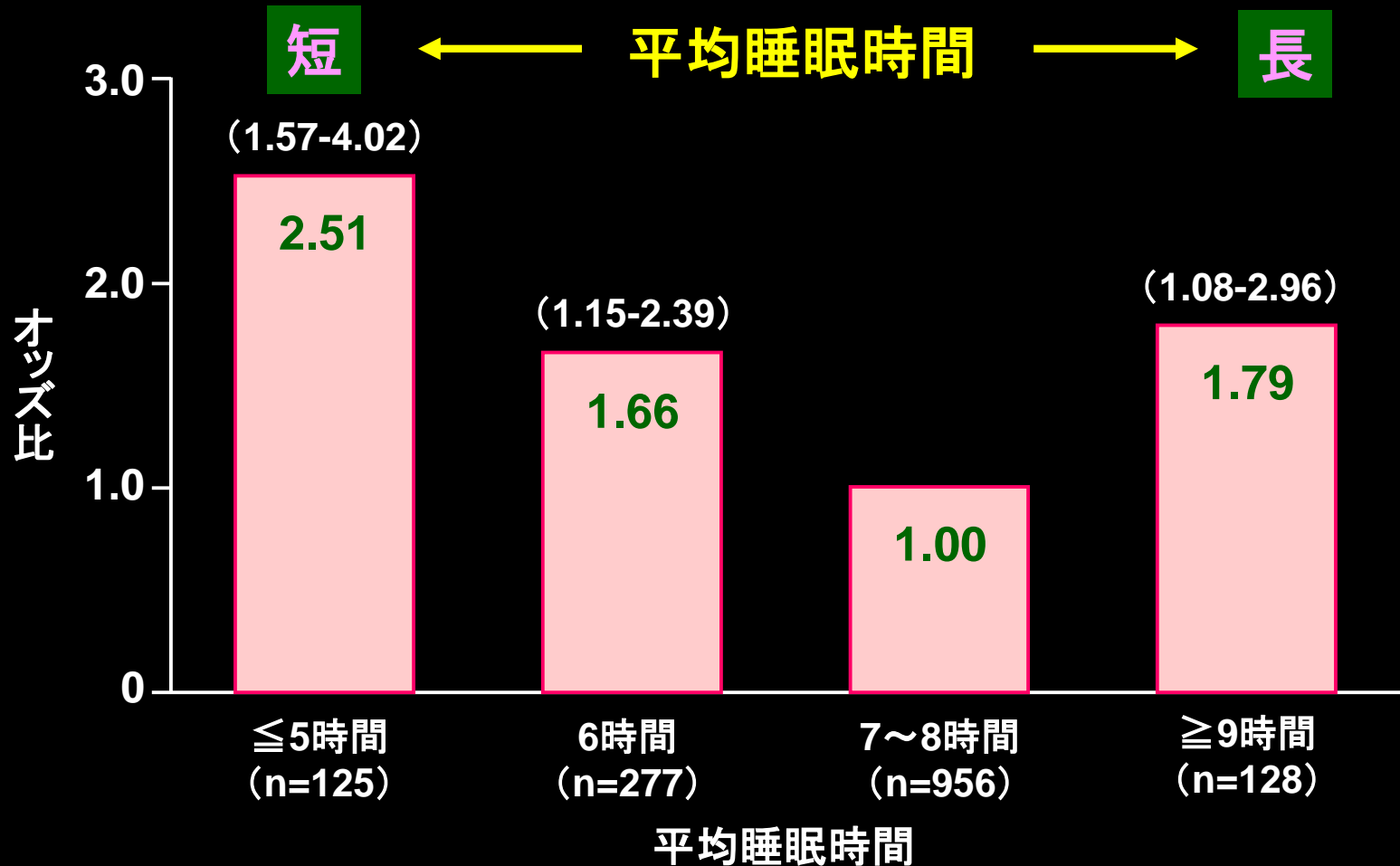
糖尿病の
血糖コントロールに悪影響

Tasali E et al: Proc Natl Acad Sci USA 105(3):1044-1049, 2008

糖尿病における不眠

- 糖尿病患者の40%程度に不眠(健常人の約2倍)
- HbA1c高値→睡眠の質の劣化との間で相関関係
- 糖尿病性神経障害
 - 末梢神経障害による夜間の足部冷感・痺れ→不眠
 - (神経症状有りの患者53,5%に不眠、32.6%に熟眠障害)
- 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)との関係
 - 糖尿病患者の20-50%程度にOSASの合併
 - (肥満のみでなく、自律神経障害も関与)
- うつ・不安障害
 - 糖尿病患者のうつ病の有病率は約20%と高率(一般人の約3倍)

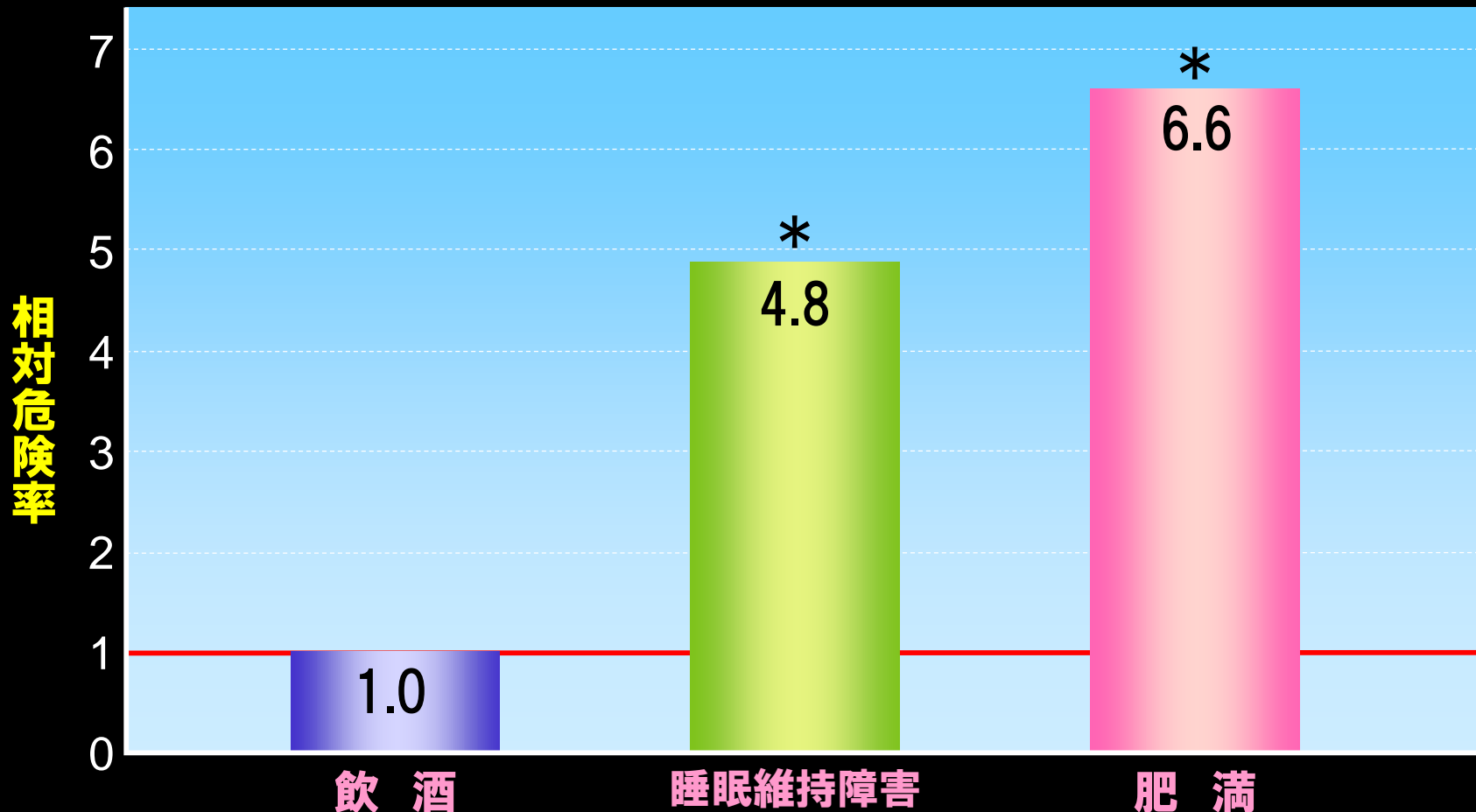
睡眠時間と糖尿病の有病率の関係



53~93歳の一般住民1,486名を対象に、平均睡眠時間と糖尿病の有病率の関係について調査した。糖尿病は空腹時血糖>126mg/dL or OGTT 2時間値>200mg/dL or 糖尿病治療ありと定義した。補正項目：年齢、性別、人種、BMI、腹囲径、無呼吸低呼吸指数

睡眠障害と2型糖尿病の発症

● スウェーデン男性住民550名の12年間の追跡調査



* : p=0.05 (Multiple Logistic Regression Analysis)

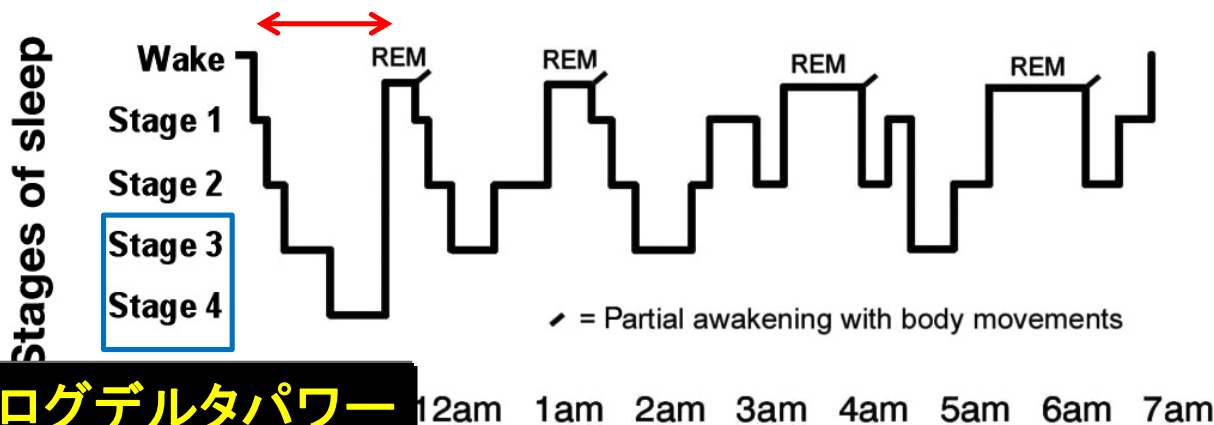
Mallon L. et al :Diabetes Care, 28(11):2762, 2005

糖尿病患者の睡眠障害について

簡易脳波計より得られる所見

睡眠効率 (%)	全睡眠時間【睡眠時間-中途覚醒時間】/全就床時間【電源の入から切までの時間】
入眠潜時 (分)	電源を入れてから入眠までの時間 (入眠:ノンレム睡眠が5分以上持続した場合)
レム睡眠 (%)	睡眠時間中のレム浅睡眠時間の割合
ノンレム浅睡眠 (%)	睡眠時間中のノンレム浅睡眠時間(Stage1・2)の割合
ノンレム深睡眠 (%)	睡眠時間中のノンレム深睡眠時間(Stage3・4)の割合
レム睡眠潜時 (分)	入眠から(初回の)レム睡眠終了までの時間

レム睡眠潜時



ログデルタパワー

- 寝つきの指標
- 睡眠リズムの指標
- 深い睡眠の指標
- 中途覚醒の指標

HbA1c濃度三分位別の2型糖尿病患者の睡眠構造の特徴

HbA1c 三分位				
	< 7.0 % (< 53mmol/mol) N=10	7.0-9.0 % (53-75mmol/mol) N=31	≥ 9.0 % (≥ 75mmol/mol) N=22	p for trend
年齢 (years)	57.0 (14.6)	58.4 (14.2)	56.3 (11.2)	0.668
総睡眠時間 (min)	383.9 (100.6)	361.8 (83.0)	355.0 (75.4)	0.418
レム睡眠潜時 (min)	94.6 (32.7)	87.3 (29.3)	68.5 (22.6) *†	0.004
レム睡眠 (min)	99.6 (47.2)	83.2 (34.6)	80.6 (28.6)	0.249
ステージ1, 2睡眠 (min)	276.1 (71.0)	265.4 (60.2)	251.2 (61.0)	0.573
徐波睡眠 (min)	1.5 [0-24.5]	3.5 [0-17.5]	2.5 [0-30.0]	0.598

Parameters were analyzed by Kruskal-Wallis test followed by Dunnett's post hoc analysis.

REM, rapid eye movement; HbA1c, glycosylated hemoglobin.

*P less than 0.05 as compared with HbA1c < 7%, †as compared with HbA1c 7-9%.

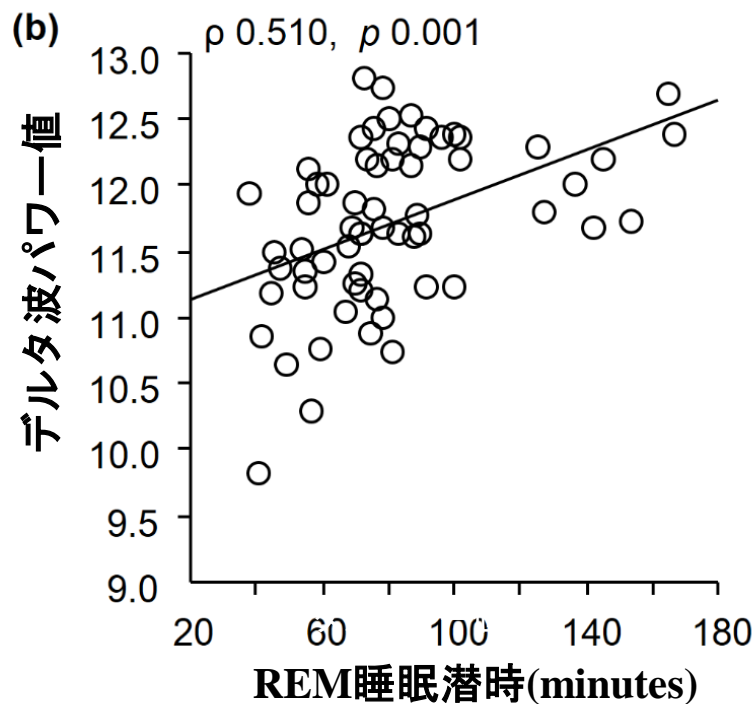
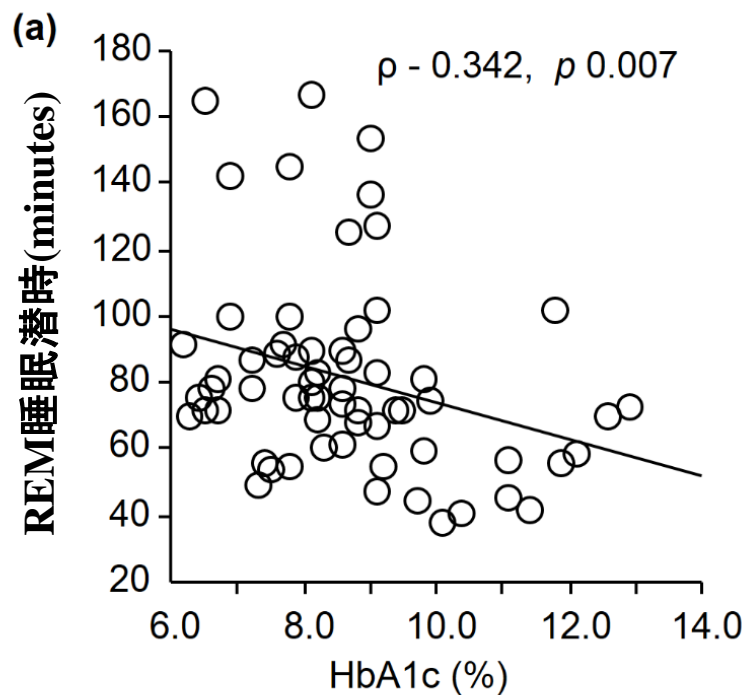
血糖コントロール悪化は、深い睡眠が得られる第1相の睡眠時間を短縮する

2型糖尿病患者におけるレム睡眠潜時と関連する臨床因子

臨床指標	レム睡眠潜時 (min)					
	単変量モデル		多変量モデル			
	ρ	p	Model 1		Model 2	
			β	p	β	p
性別 (0 male, 1 female)	-0.116	0.360				
年齢 (years)	0.019	0.880	0.190	0.182	0.215	0.119
DM罹病期間 (years)	0.114	0.370				
BMI (Kg/m ²)	0.248	0.051	0.155	0.314	0.123	0.414
早朝血圧上昇 (mmHg)	-0.229	0.078	-0.275	0.042*	-0.297	0.022*
無呼吸低呼吸インデックス(AHI)	0.365	0.004*	0.031	0.829	0.122	0.390
HbA1c (%)	-0.342	0.007*	-0.280	0.033*		
空腹時血糖 (mg/dL)	-0.292	0.021*			-0.349	0.006*
non-HDL- cholesterol (mg/dL)	0.017	0.893				
eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	0.023	0.857				
尿中アルブミン排泄 (mg/g cre)	-0.039	0.756				

早朝血圧上昇の程度は、深い睡眠が得られる
第1相の睡眠時間が短くなるほど大きくなる

睡眠第一相の持続時間・徐波睡眠とHbA1cとの関連

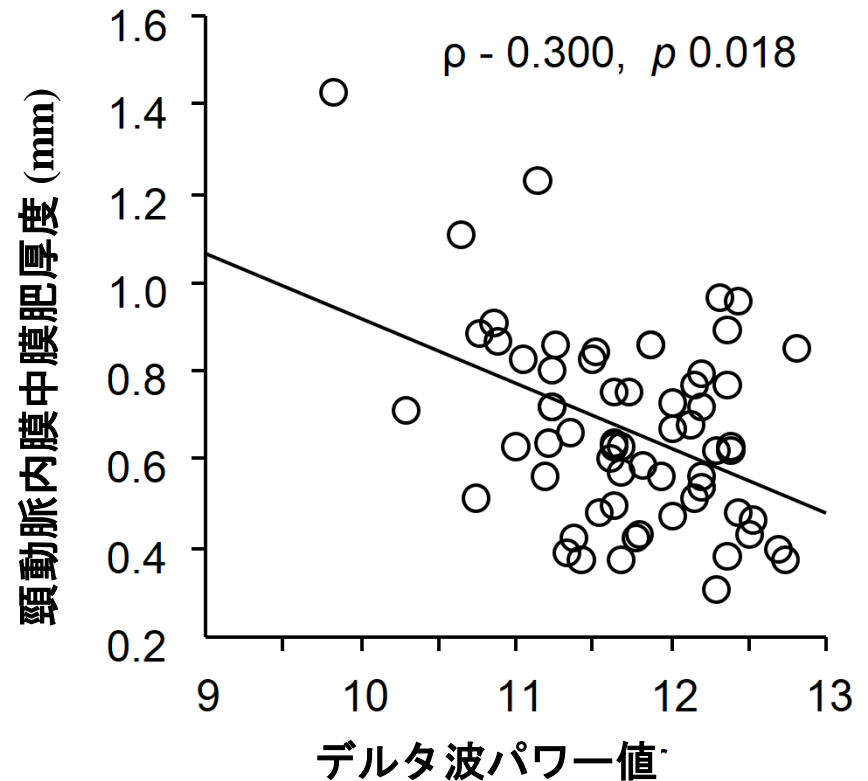
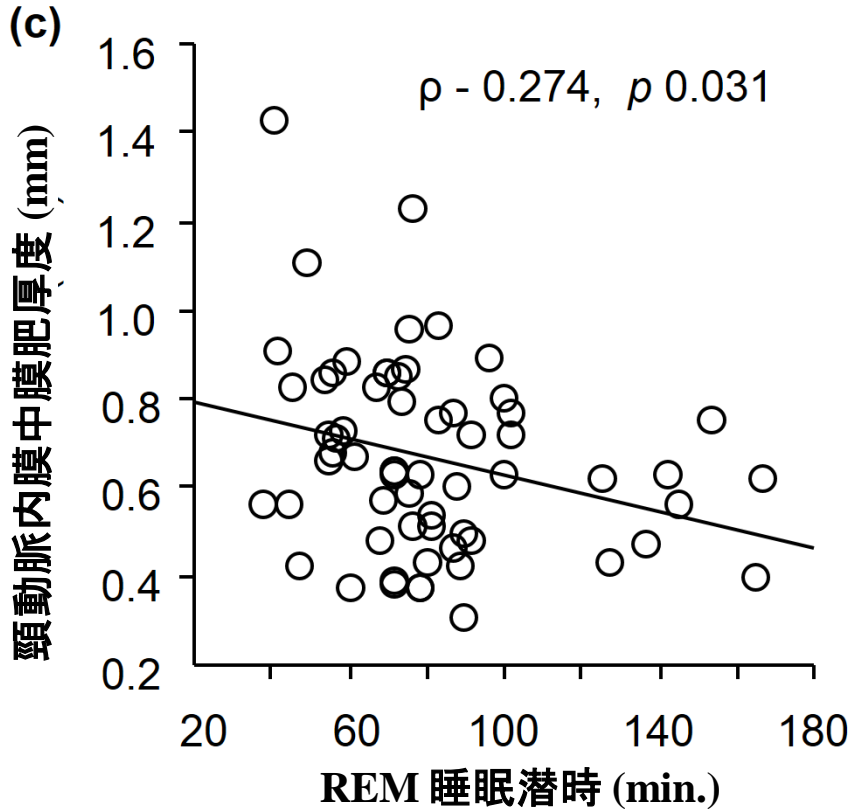


REM睡眠潜時との関連臨床指標(多変量解析)

臨床指標	REM 睡眠潜時	
	β	p
無呼吸低呼吸インデックス	-0.040	0.817
HbA1c	-0.362	0.048*
Non-HDL-コレステロール	-0.148	0.394
R^2	0.211*	

AHI, Apnea hypopnea index; HbA1c, glycosylated hemoglobin; Non-HDL-C, non high density lipoprotein cholesterol; eGFR, estimated glomerular filtration rate. * $p < 0.05$.

睡眠第一相の持続時間・徐波睡眠相と 頸動脈内膜・中膜肥厚度との関連



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)

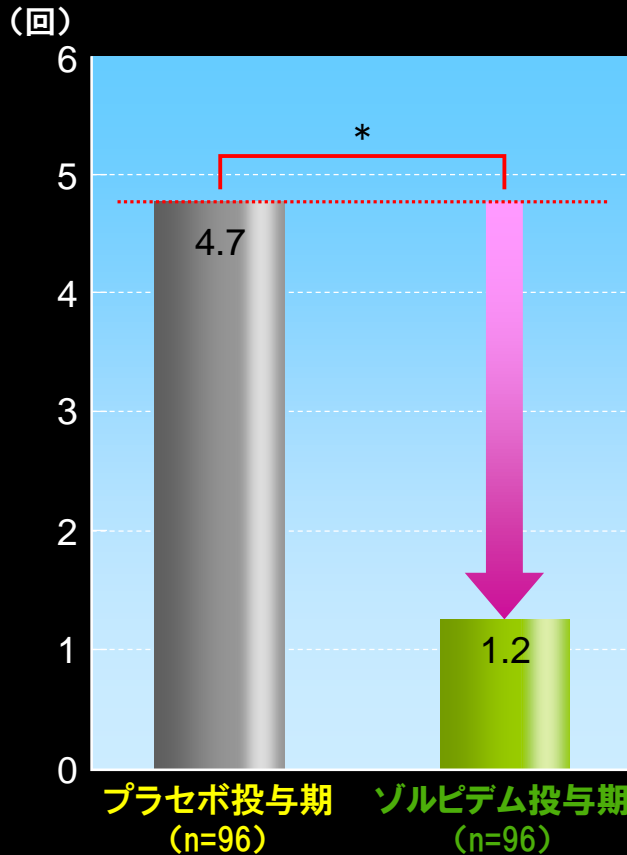
Measure	Model 1		Model 2	
	β	p	β	p
Age	0.289	0.107	0.234	0.224
Duration	0.361	0.015*	0.380	0.017
HbA1c	0.188	0.145	0.183	0.194
eGFR	-0.002	0.987	0.126	0.485
REM 睡眠潜時	-0.418	0.002*		
デルタ波パワー値			-0.322	0.036*
R ²	0.558*		0.525*	

HbA1c, glycosylated hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate. Delta power is the total power of the EEG signal within the delta frequency bands of 0.5 to 2.0 Hz during REM sleep latency.

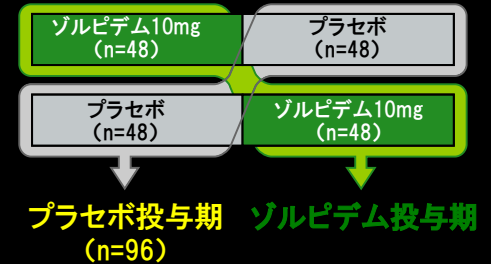
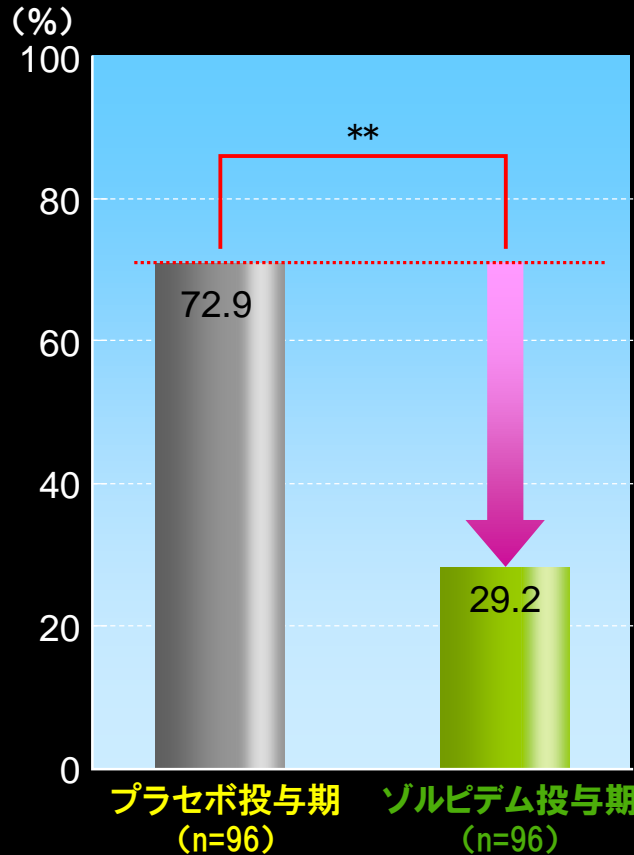
深い睡眠が障害されるほど動脈硬化指標の進展がみられる

睡眠の改善が2型糖尿病を合併する 高血圧症に及ぼす影響

● 中途覚醒回数(平均値)



● non-dipper型高血圧症の割合

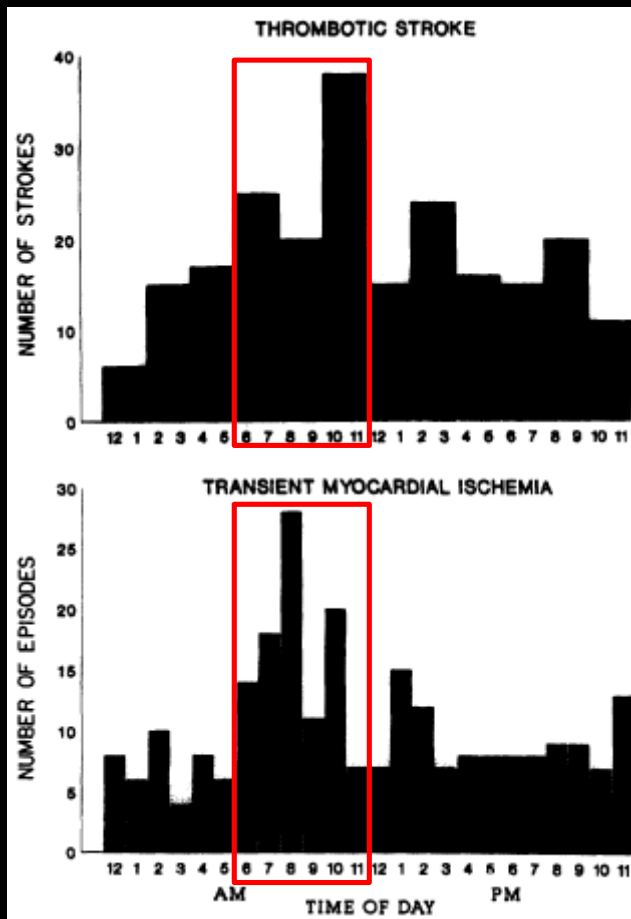


* : p=0.02、** : p=0.001
(Student's t-test)

対象 2型糖尿病を合併した高血圧症男性患者96例

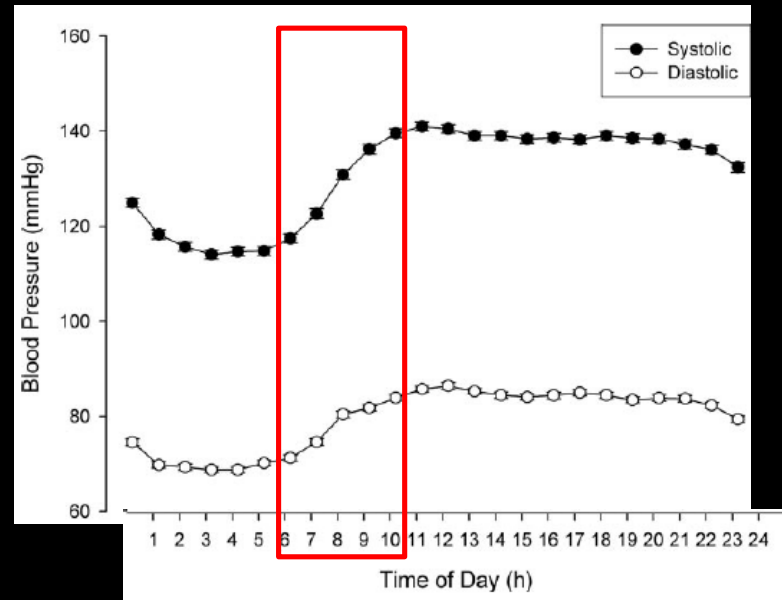
方法 無作為化単盲検試験により、第1日目にゾルピデム10mgまたはプラセボを単回経口投与し(翌日は逆の薬剤を投与)、睡眠状態および24時間血圧を測定した。

CVD発症の時刻依存性(早朝)



1) Muller JE. Circulation. 79; 733-43 (1989)

最高・最低血圧の日内変動

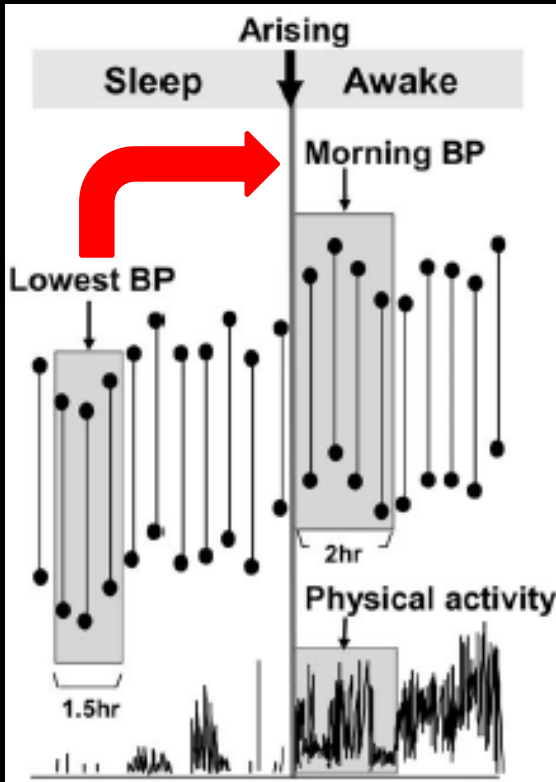


2) Jones H. Hypertension. 47; 778-84 (2006)

- (1) 心血管、脳血管イベントの多くは早朝に起こる
- (2) 一日の最高・最低血圧の特徴は、最低値が睡眠時に起こり早朝に上昇する

→この早朝の血圧上昇がCVDイベント発症に密接に関係していると考えられる

Morning blood pressure surge (MBPS)



MBPS = Morning BP – Lowest night-time BP

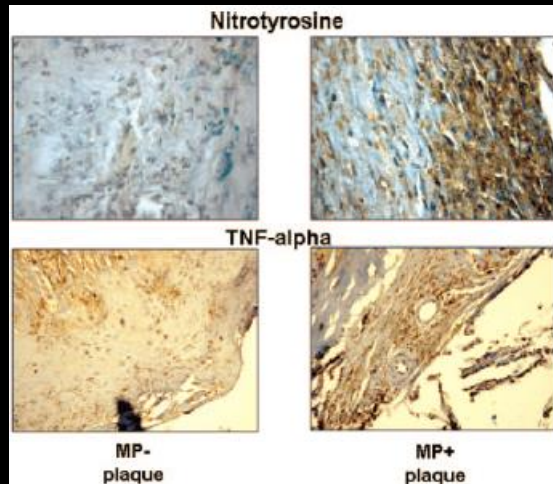
Morning BP :

The average of the four BP values obtained during the first 2h after waking up.

Lowest night-time BP:

The average of the three BP readings centered around the lowest nighttime reading (i.e., the lowest nighttime reading plus the readings immediately before and after).

MBPS and CVDs



【MBPSと動脈硬化】

MBPS増大を伴う高血圧患者は、そうでないものに比べて頸動脈の動脈硬化プラーク内のmacrophages数, T-lymphocytes数, TNF- α が増加している。

Marfella R. Hypertension. 49; 784-91 (2007)

【MBPSとCVDイベント】

MBPS増大は、高齢者高血圧症患者において24h平均SBP, 夜間血圧低下、潜在性脳梗塞から独立して脳卒中リスクと関連する

Kario. Circulation. 107; 1401-6 (2003)

MBPS増大は、未治療高血圧患者において左室肥大と関連し、それ以後のCV合併症発症と関連する。その関連は年齢、24h平均SBPから独立している。

Gosse P. J Hypertens. 22; 1113-8 (2004)

MBPSは種々の動脈硬化関連因子とは独立して、動脈硬化発症と関連し、CVD発症リスクと考えられる。

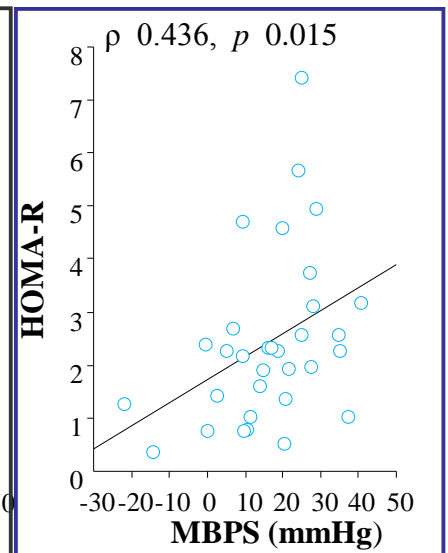
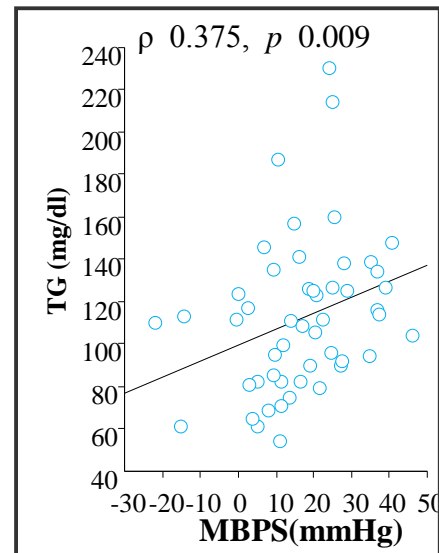
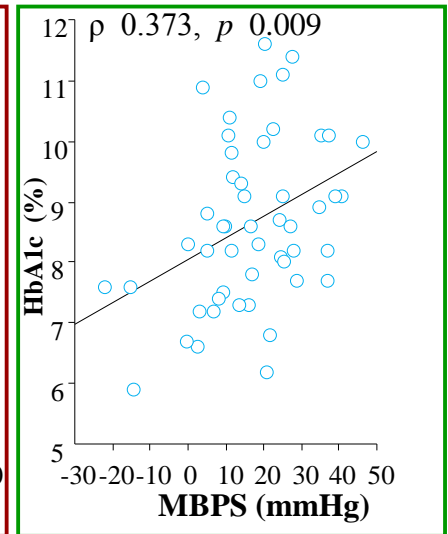
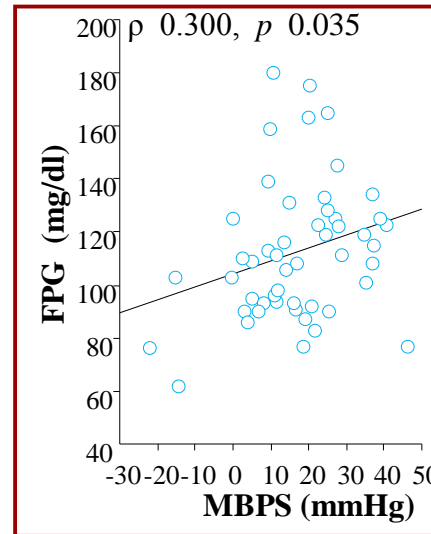
被験者の種々臨床指標

Measure	n=50
Gender [Male/Female]	25/25
Age (years)	60.1 ± 13.2
Duration (years)	9.0 (0.1-46.0)
BMI (kg/m ²)	26.6 ± 5.8
24-hour SBP (mm Hg)	123 ± 11
MBPS (mmHg)	17 ± 14
Smoker (%)	14 (28)
ARB/ACEI (%)	16 (32)
Statin (%)	22 (44)
Insulin (%)	18 (36)
FPG (mg/dl)	112.3 ± 26.0
HbA1c (%)	8.7 ± 1.4
TG (mg/dl)	112.6 ± 36.3
LDL-C (mg/dl)	99.2 ± 29.1
HDL-C (mg/dl)	41.0 ± 10.3
eGFR (ml/min/1.73m ²)	77.2 ± 16.0
UACR (mg/g)	10.9 (2.4-189.6)
FMD (%)	7.7 ± 4.2
IRI (μU/ml) (n=32)	9.1 ± 5.2
HOMA-R (n=32)	2.2 (0.4-7.4)
NMD (%) (n=42)	18.9 ± 7.0

MBPSとの単相関臨床指標

Measure	MBPS (mmHg) (n=50)	
	ρ	p
Age (years)	0.039	0.782
Gender (female = 1)	0.015	0.914
Duration (years)	-0.082	0.564
BMI (kg/m ²)	0.114	0.425
24-hour SBP (mmHg)	0.174	0.224
Smoker (yes = 1)	-0.094	0.510
FPG (mg/dl)	0.300	0.035*
HbA1c (%)	0.373	0.009**
TG (mg/dl)	0.375	0.009**
LDL-C (mg/dl)	0.123	0.389
HDL-C (mg/dl)	0.046	0.748
eGFR (ml/min/1.73m ²)	-0.159	0.266
UACR (mg/g)	0.209	0.148
IRI (μ U/ml) (n=32 ^a)	0.177	0.325
HOMA-R (n=32 ^a)	0.436	0.015*

^a non insulin user * $p < 0.05$



MBPS exhibited significant and positive correlations with FPG, HbA1c, TG and HOMA-R

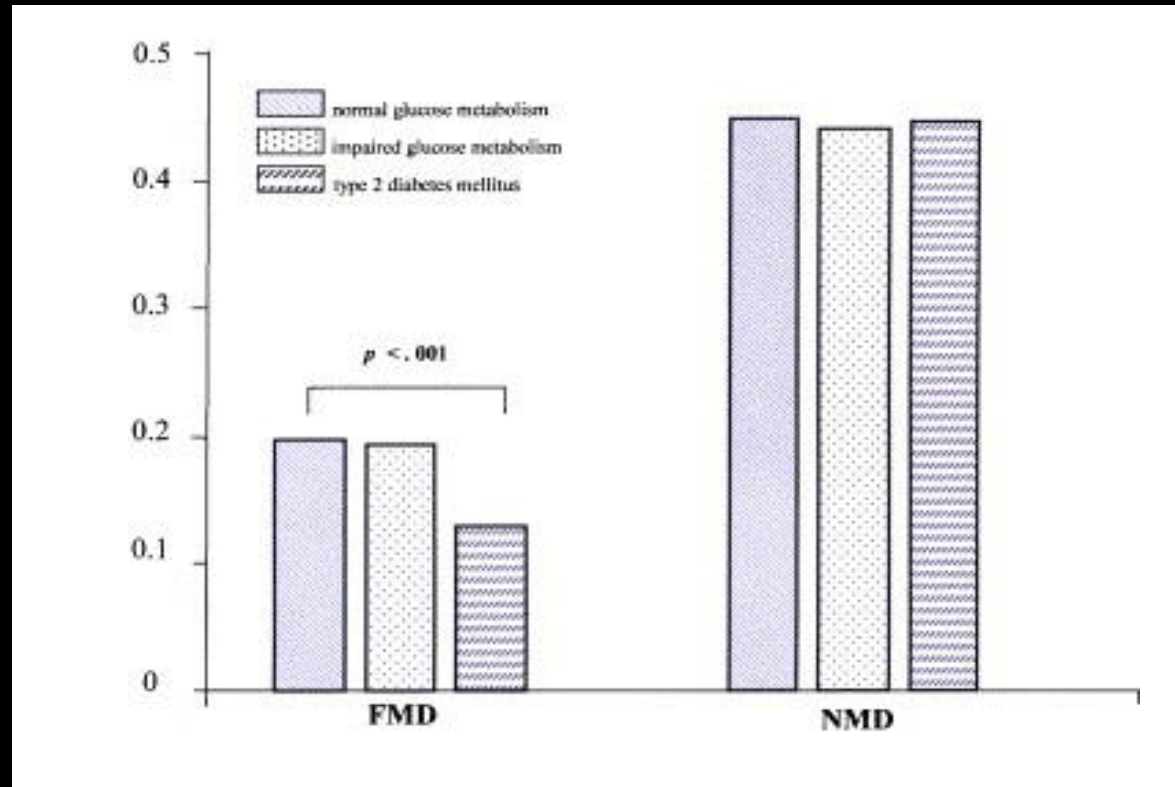
MBPSとの関連臨床指標(多変量解析)

Covariates	MBPS (mmHg)			
	n=50		n=32	
	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
年齢 (years)	0.205	0.165	0.102	0.518
24-hour 最高血圧 (mmHg)	0.025	0.854	0.005	0.975
HbA1c (%)	0.328	0.016*	0.454	0.009*
中性脂肪 (mg/dl)	0.358	0.014*		
HOMA-R			0.372	0.023*
<i>R</i> ²	0.252		0.368	
<i>p</i>	0.009		0.012	

- HbA1c、TGはMBPSと有意な正の関連を示した。
- インスリン非使用患者では、HOMA-Rが有意関連因子となるため、インスリン抵抗性がMBPSと関連することが示唆された。

糖尿病と血管障害・CVDリスク

糖代謝異常のFMD and NMDに及ぼす影響



2型糖尿病はFMD低下などの血管内皮機能障害やCVDリスク上昇を示す。

血管内皮依存性拡張反応FMD、非依存性拡張反応NMDとの関連臨床指標(単相関)

Measure	FMD (%) (n=50)		NMD (%) (n=42)	
	ρ	p	ρ	p
Age (years)	-0.191	0.189	-0.406	0.016*
Gender (male=0, female=1)	0.227	0.112	0.137	0.416
Duration (years)	-0.265	0.064	-0.147	0.384
BMI (kg/m ²)	0.075	0.600	-0.152	0.367
24-hour SBP (mmHg)	-0.359	0.012*	-0.478	0.004*
MBPS (mmHg)	-0.289	0.043*	-0.219	0.195
Smoker (yes = 1)	-0.293	0.040*	-0.191	0.257
FPG (mg/dl)	0.024	0.864	0.009	0.956
HbA1c (%)	-0.301	0.035*	-0.075	0.655
TG (mg/dl)	0.044	0.760	-0.236	0.162
LDL-C (mg/dl)	0.189	0.186	0.076	0.652
HDL-C (mg/dl)	-0.081	0.569	-0.045	0.791
eGFR (ml/min/1.73m ²)	0.185	0.195	0.372	0.189
UACR (mg/g)	-0.278	0.054	-0.208	0.226

- ・ MBPS, 喫煙、HbA1c は FMDと負の相関を示した。
- ・ 24h平均最大血圧は、FMDともNMDとも負の相関を示した。

FMDとの関連臨床指標(多変量解析)

Covariates	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Age (years)	-0.033	0.817	0.004	0.974	-0.032	0.823	-0.031	0.824
Gender (female=1)	0.248	0.063	0.200	0.128	0.248	0.079	0.184	0.207
LDL-C	0.215	0.135	0.160	0.257	0.191	0.191	0.179	0.222
HbA1c (%)	-0.187	0.189	-0.149	0.284	-0.200	0.167	-0.191	0.180
MBPS (mmHg)	-0.312	0.031*	-0.284	0.044*	-0.314	0.033*	-0.308	0.034*
24-hour SBP (mmHg)			-0.269	0.053				
UACR (mg/g)					-0.043	0.754		
Smoker (yes = 1)							-0.154	0.292
R^2	0.277		0.338		0.289		0.295	
<i>p</i>	0.011		0.005		0.020		0.015	

MBPSはどの統計モデルでもFMDと有意な負の関連を示した。
一方、HbA1cはFMDと関連しなかった。

要約

- ・ 2型糖尿病患者において睡眠深度の指標であるREM睡眠潜時やデルタ波パワー値は総頸動脈IMTと独立した有意な関連を示した。
- ・ 糖尿病での血糖コントロール悪化・インスリン抵抗性増大は血管障害に強く関与することが知られているが、両者による早朝血圧上昇を介して血管障害を起こすことが示唆された。
- ・ 以上から、2型糖尿病患者での睡眠障害の改善は、動脈硬化進展を抑制する治療ターゲットとして位置づけられる。

2型糖尿病の睡眠障害と血圧・血糖コントロールは密接に関連し、互いを増悪させ、血管障害を進行させる

