

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 秋山 知明
横浜市立大学大学院医学研究科医科学専攻
分子内分泌・糖尿病内科学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・高血圧内科学 主任教授 田村 功一

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 精神医学 准教授 浅見 剛

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 准教授 桑原 恵介

博士の学位論文審査結果の要旨

Sleep duration and food intake in people with type 2 diabetes mellitus and factors affecting confectionery intake

2型糖尿病における睡眠時間と食事摂取の関係と菓子類の摂取に与える因子について

序論 先行研究から2型糖尿病を持つ人では、短時間睡眠や長時間睡眠は、血糖コントロール不良となり、死亡率が上昇する事が報告されている。しかし、睡眠時間と食事摂取の関係はこれまで報告されていなかった。そこで本研究は、睡眠時間によって、食事摂取にどのような影響があるのか、また菓子類の摂取に対して影響する因子に関して詳細に調査した。

方法 3511例の2型糖尿病患者のうち、睡眠と食事のアンケート、それぞれ簡易型食事歴法質問票、ピッツバーグ睡眠質問票に回答しデータ欠損のない2877例を対象とし、横断研究を行った。

結果 6時間未満の短時間睡眠では、7から7.9時間の正常睡眠と比較し、菓子類の摂取が多く、8時間以上では少なかった。菓子類の摂取の増加と関係していたのは、短時間睡眠に加え、女性である事、HbA1c高値、高脂血症の既往であり、一方で低下と関係したのは、長時間睡眠、飲酒者、喫煙者であった。

考察 睡眠時間の短い2型糖尿病患者では、菓子類の摂取が多くならないよう注意喚起し、十分な睡眠を勧める事が重要であると考えた。

以上の研究内容についてプレゼンテーションがなされた後、以下の質疑応答がなされた。

桑原副査より

- 1) アウトカム評価に関して、BDHQによって菓子類の摂取に関しては報告書にもあった通り、小林先生らが妥当性を検証されているが、菓子類の個別の摂取に関しては妥当性が検証されていない。その点についてどのように考えているか？
- 2) 喫煙の評価について、どのように行ったか
- 3) 統計解析で、一般化線形回帰モデルと記載されているが、表では一般線形モデルと記載されている。どちらの解析が正しいか。
- 4) 菓子類の摂取が睡眠時間によって、差があるという知見は臨床的に意味のある差であると考えているか？

これに対して、申請者から次のような回答があった。

- 1) 桑原副査のご指摘の通り、個別の菓子類の摂取に関しては妥当性が検証されていない。投稿した論文の投稿先のレビューワーからデータとしてあるのであれば、掲載するようご指導いただいたため掲載した経緯があった。こうしたデータを示すことによって、短時間睡眠では洋菓子やせんべえ・もち・お好み焼きが増加する可能性があり注意が必要である事が分かるため有用なデータである事が報告された。但

し、個々の個別の菓子類の摂取に関するデータの妥当性の検証がされていない事を、Limitationとして論文に掲載すべきであった。

- 2) 喫煙については、質問によって、現喫煙者、過去喫煙者（禁煙者）、非禁煙者に分けて確認を行った。本検討では、現喫煙者とそれ以外の2グループで解析を行ったが、禁煙による食事摂取の増加などの報告があり、3つの分類にする方がより適切であった。
- 3) 線形回帰モデルが正しい認識である事が確認された。
- 4) 調整平均で2-3g程度の菓子類摂取の違いであり、この数値自体は大きなものではない。しかしながら、実際に既報で肥満成人などを対象とした研究で、短時間睡眠がエネルギー摂取や間食の増加と関連する報告が多くあり、臨床的には非常に重要な所見であると考えている。また菓子類摂取の分布やガイドラインなどからカットオフ値を設定したり、菓子類の摂取の有無に分けたりするなどで見える事も今後検討していく。

浅見副査より

- 1) 参加者の睡眠時間は平均何時間ぐらいか？
- 2) SOREKA研究という大規模研究の食事と睡眠に関して以外の点の評価に関して。ストレスや精神疾患の有無、睡眠薬の評価はどうなっているのか？

これに対して、申請者から次のような回答があった。

- 1) 手元にすぐに提示出来るデータとしてはなかった。終了後確認し、参加者の平均は6.4時間であった。
- 2) ストレスの評価は行っていないが、今回の研究でお示ししたBDHQ, PSQIに加えて、DTR-QOLとQOLを評価する質問票を行っている。QOLと睡眠、食事、血糖コントロールなどの関係についてはまだ解析がなされていない。また、うつ病や精神疾患の有無は既往歴として情報は収集しているが、対象者の中にどの程度含まれているか、その疾患の有無がどのように影響するかは今回の検討ではおこなっていない。睡眠薬の有無に関しては、データとしてはあるが、解析に加えていなかった。非常に重要な要素であり、今後同様の解析を行う際には、加味すべきであると考えられた。

田村主査より

- 1) 多施設共同の横断研究で、倫理申請についてはどのようにしたか？
- 2) 横断研究なので因果関係の推論は難しいが、睡眠時間と血糖コントロールについてはどちらが原因で、どちらが結果にあると考えているか。また、睡眠の質についての影響に関しては、血糖コントロールへの影響において、解析などを行っているか？
- 3) 睡眠の評価のために今回の研究で、モニターなどをつけて評価した集団はいるか？
- 4) 糖尿病性腎症3期以上を腎症ありとしているが、より早期腎症の段階の影響に関して何か知見はあるか？
- 5) 横断研究を行っているが、その後の時間経過での血糖などへの影響に関しては、縦軸研究を行う構想はあるか？
- 6) 本研究における秋山医師の役割は？

これに対して、申請者から次のような回答があった。

- 1) 本研究は、山川元部長が行っていた研究（糖尿病・内分泌代謝疾患を持つ患者の睡眠時間、睡眠の質並びに食事摂取と各種代謝指標との関連に関する研究、承認番号D1405028、2014年5月22日受理）のサブ解析である。当時の多施設での倫理申請なのか、当院の倫理委員会で一括申請を行ったのか、当時の状況について、確認し報告する事とな

った。後日確認し、倫理委員会のある病院では各病院の倫理委員会を通し、倫理委員会のないクリニックなどでは当院の倫理委員会で申請を行った事を確認した。

2) これまでの報告から短時間に睡眠を制限する事によって、食事や菓子類の摂取に影響して血糖コントロールが悪化するという報告が多く、逆に食事や菓子類の摂取が睡眠時間に影響するという報告はなかった。また、睡眠の質については不良であれば、血糖コントロールが悪いという事は既に報告を行っているが、睡眠の質と食事摂取との関連については、調査していないため、今後の課題であると考えられた。

3) 今回の研究では、モニターをつけて評価した集団はいなかった。

4) 早期腎症（腎症2期）に関してや腎症1期での食事の違いなどは検討していなかった。

5) 別の医師が、5年間のデータを集めた所までで、解析はまだ行っていない状況である。大学に通院している方を中心にデータを集めたが、5年の経過で当院に通院していない例が多く、解析の課題となっている。

6) 既に元部長であった山川医師がデータの集積を行った状況で、山川医師より睡眠と食事摂取の関係についてのテーマを与えられた。本検討では、睡眠時間と食事摂取の関係について、統計的な解析を秋山医師が担当した。

また浅見副査より、今後の研究の展望に向けて下記のコメントをいただいた

- ・自己記入式の睡眠時間の記載の際に最も悪い時間を書く方が多く、平均を書くように事前にアナウンスすることによってそういった事が防ぐことが可能となる可能性
- ・オレキシシンなど睡眠が最近のトピックであり睡眠関連の研究が重要であること
- ・長時間睡眠が合併症などの影響によって起こっている可能性から死亡率が上がる事と関連しているかもしれないことなどから、睡眠と合併症（腎症、神経障害、網膜症など）との関連を今後調査すると良いのではないか

その他、いくつかの質問がなされたが、いずれに対しても適切な返答がなされた。

本研究は、2型糖尿病における睡眠時間が食事摂取の関係を検討したものであり、内分泌・糖尿病内科学分野において2型糖尿病の病態生理に関する理解を深める新たなエビデンスを提示しており、医学上の価値が高いと考えられ、博士（医学）の学位授与に値すると判断された。