

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 仙波 枝里子

横浜市立大学大学院医学研究科 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
精神医学 教授 菱本 明豊

副査 横浜市立大学大学院医学研究科
総合診療医学 教授 太田 光泰

副査 横浜市立大学大学院医学研究科
神経内科学・脳卒中医学 准教授 土井 宏

Associations of impaired glucose tolerance and sleep disorders with mortality among the US general population

(米国の一般人口における耐糖能異常および睡眠障害と死亡率との関連)

1) 学術的な質について

上記研究は、2021年8月に査読付き国際学術誌であるBMJ Open Diabetes Research & Care (Impact Factor: 3.388, CiteScore: 3.3)に掲載され、学術的に高い評価を得ている。

2) 本人の貢献度について

上記の研究成果は、申請者とUCLA Department of Epidemiology・京都大学大学院医学研究科社会疫学分野の井上浩輔先生との共同研究により得られたものである。両名は自身の臨床経験と先行論文から本研究テーマを立案し、データ解析や考察を進め、co-first authorとして論文執筆を行った。

3) 審査に際しての発表と質疑応答について

[発表要旨]

75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値は前糖尿病の診断に有用であり、さらにこの2時間値は死亡リスクと強く関連することが20世紀後半から報告されてきた。また、糖尿病患者における睡眠障害・短時間睡眠と生命予後の関連は多くの研究がなされているが、前糖尿病である耐糖能異常(IGT)の患者においてもこれらの睡眠問題が予後に影響を与えるかは未だ不明である。

そこで本研究では、まず21世紀に入り糖尿病治療が進歩した現在においても75gOGTT2時間値は予後規定因子として有用かを検討し、さらにIGT患者の予後に睡眠の量(時間)と質がどのように影響するかを解析した。

National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2014の8,795人を解析対象とし、これを75gOGTT2時間値の結果により①耐糖能正常群(NGT):140mg/dL未満、②耐糖能異常群(IGT):140-200mg/dL、③糖尿病群(DM):200mg/dL以上の3群に分類し、主要アウトカムは全死因死亡率として解析を行った。その結果、75gOGTT2時間値が上昇するほど全死因死亡リスクも有意に増加することが明らかとなった。またIGT群においては、睡眠障害や短時間睡眠を有すると全死因死亡リスクが有意に上昇することがわかった。

以上の結果から、多くの新規糖尿病治療薬が創出された今世紀においても、75gOGTT2時間値は予後規定因子として重要であることが改めて示され、またIGT群に対して積極的に睡眠問題の有無を診断し適切な介入を行い管理することは、生命予後改善に貢献し得ることが示唆された。

[質疑応答]

① 睡眠障害と全死因死亡率の関係について、NGT+睡眠障害無し群と比較し、IGT+睡眠障害無しの群は有意差があるのか、図の解釈の仕方を説明してほしい。

→IGT+睡眠障害無しの群は、HRは1.21と上昇しているものの信頼区間が1を下回っており、有意

差なしとなる。一方 IGT+睡眠障害有りの群の場合は死亡リスクが上昇するため、IGT 群では睡眠障害の有無が重要なリスク因子と考えられる。

- ② 睡眠時間と全死因死亡率の関係について、追加解析の部分で、長時間睡眠を合併すると死亡リスクが上昇するのか。

→過去の報告において長時間睡眠が予後に悪影響を及ぼすとも言われており、睡眠時間を 3 群に分け追加解析を行った結果、長時間睡眠では全死亡リスクの上昇は認められず、2 群に分け解析を行った本研究と結果は同様となった。

- ③ DM 群では、睡眠障害無しまたは睡眠時間が 7 時間以上の群の方が、睡眠障害有り、睡眠時間が 7 時間未満の群よりも全死亡リスクが悪くなっているように見えたが、これはどのように解釈するか。

→御指摘の傾向は認められたが、DM 群内の解析では有意差は認められなかった。DM 群、すなわち糖尿病の診断が得られるほどに耐糖能が悪化すると、睡眠障害や短時間睡眠による悪影響よりも、糖尿病そのものによる生命予後への悪影響の方が大きくなると考えられる。

- ④ 75gOGTT 2 時間値と全死因死亡率の関係について 3 次スプライン曲線を用いて解析した部分をもう一度説明してほしい。

→多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた、2 時間値に応じた全死因死亡率の調整ハザード比 (aHR) は 1.03 であったが、これは 2 時間値が 70 mg/dl→80 mg/dl に上昇した場合と、250 mg/dl→260mg/dl に上昇した場合も aHR は同じと仮定されている。実際は血糖値が高くなるほど、aHR は上昇すると考えられ、線形では表すことが出来ず、3 次スプライン曲線を用いて検討した。この結果、血糖値が高くなるほど全死因死亡リスクは高くなることがわかった。

- ⑤ OGTT 2 時間値と睡眠時間の関連は検討したか。上述の 3 次スプライン曲線に共変量として睡眠時間を変数として入れることはできたか。また本研究では睡眠時間:7 時間を境界として 2 群に分けているが、6 時間 40 分の人もいれば、10 時間の人もいるので、その詳細はどうなっているか。

→前者 2 点については未検討である。また、今回使用した NHANES では、睡眠時間については 1 時間が最小単位となっており、「〇時間△分」という分単位の情報は得られなかった。よって本研究では対象者の睡眠データを時間単位で取得し、一般に推奨睡眠時間とされている 7 時間を境界として 2 群に分けることとした。

→コメント:DM 群の中だけでも、2 時間値と睡眠時間の関係を精緻に検討できれば、より一層考察を深めることができるであろう。

- ⑥ 睡眠時間はどのように計算したのか、昼寝も含めて出しているのか

→今回使用した NHANES では「睡眠時間は何時間か」という質問形式であるため、個々の対象者ごとに解釈(昼寝を含む含まないなど)が変わる可能性がある。これも睡眠に関するデータの曖昧さ、収集の難しさ、という Limitation にあたると考えられる。

《総括》

本研究は、マスタータを用いて IGT と睡眠問題の関係性を解明した初めての研究であり、学術的に高く評価できるだけでなく、今後の臨床の現場にも大きく貢献し得る内容である。また、中間審査で指摘された疑問点にも適切な解析が追加され、考察もより細部に及んで行なわれていた。審査における発表についても、簡潔かつ的確に内容が提示され、各質疑にも上記のごとく的確な応答が得られた。

以上より、本研究は、博士(医学)の学位授与に値すると判定された。