

学位論文の要旨

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

(米国の一般集団における耐糖能異常および睡眠障害と死亡率との関連)

September,2022

(2022年9月)

Eriko Semba

仙波 枝里子

Endocrinology and Diabetes
Yokohama City University Graduate School of Medicine

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

(Doctoral Supervisor : Yasuo Terauchi, Professor)

(指導教員 : 寺内 康夫 教授)

学位論文の要旨

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

(米国の一般集団における耐糖能異常および睡眠障害と死亡率との関連)

<https://drc.bmj.com/content/9/1/e002047>

1. 序論

糖尿病は、心血管疾患、がん、全死亡の独立した危険因子であり、糖尿病を早期に発見し予防や診断・治療につなげることは非常に大切である。

75g 経口ブドウ糖負荷試験は、糖尿病の診断のみならず、耐糖能異常 (impaired glucose tolerance : IGT) のような前糖尿病の診断にも有用な検査であり、糖尿病合併症の予測と管理にも有用であることが示されている。

また近年、糖尿病と睡眠の関係が着目されている。糖尿病患者は短時間睡眠や睡眠障害を有することが多く、また、睡眠の量と質が血糖管理自体にも重要な役割を果たしており、さらには短時間睡眠や睡眠障害が糖尿病、心血管疾患、死亡率のリスクを高めることも最近の疫学研究から明らかになっている。しかし、前糖尿病である IGT の患者群においても同様に睡眠問題がその予後に影響を与えるかは、未だ研究されておらず不明である。

そこで本研究では、米国成人を対象とした最新のデータベースを用いて、75g 経口ブドウ糖負荷試 2 時間値と全死亡率との関連を解析し、この関連性が睡眠障害や睡眠時間によって変化するかどうかを解析した。

2. 実験材料と方法

米国国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES) 2005-2014 の 8,795 名を解析対象とした。被験者を 75g 経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値の結果に基づいて、①正常耐糖能群 (normal glucose tolerance : NGT) : 140 mg/dL 未満、②耐糖能異常群 (IGT) : 140~200 mg/dL 未満、③糖尿病群 (diabetes mellitus : DM) : 200 mg/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た。死亡の情報は、2015 年 12 月 31 日までの NHANES 被験者の死亡追跡データが含まれる NHANES Linked

Mortality File を使用した。さらに耐糖能と睡眠障害(有/無)の全死因死亡率との関連、耐糖能と睡眠時間(7時間以上/未満)の全死因死亡率との関連を検討した。

NHANES は、NCHS の研究倫理審査委員会によって承認されており、調査年について以下のプロトコル承認番号を提供している：NHANES 2005-2006 (Protocol #2005-06), NHANES 2007-2008 (Continuation of Protocol #2005-06), NHANES 2009-2010 (Continuation of Protocol #2005-06), NHANES 2011-2012 (Protocol #2011-17), NHANES 2013-2014 (Continuation of Protocol #2011-17)。また、すべての被験者はデータ収集前にインフォームド・コンセントを得ている。匿名化されたデータの使用により、この研究はカリフォルニア大学ロサンゼルス校の機関審査委員会によって承諾を得ている (IRB #20-001055)。

3. 結果

8,795 名の被験者のうち、6,754 名 (76.8%) が NGT 群、1,471 名 (16.7%) が IGT 群、570 名 (6.5%) が DM 群であった。被験者の平均年齢は 47.8 歳で、50%が男性であった。594,575 人年 (中央値 5.6 年) の追跡期間中に、507 人 (5.8%) が死亡した。75g 経口ブドウ糖負荷試験については、2 時間値が上昇するほど全死因死亡リスクも高くなること示された (2 時間値が 10mg/dL 上昇するごとの、 $aHR[95\%CI]=1.03[1.01\sim 1.05]$)。しかし、群間で比較すると、NGT 群に比べて DM 群は全死因死亡リスクが高かった ($aHR [95\% CI] = 1.93 [1.41-2.64]$) が、NGT 群と IGT 群の全死因死亡リスクには有意差を認めなかった ($aHR [95\% CI] = 1.19 [0.90-1.59]$)。

睡眠障害の有無と全死因死亡率については、睡眠障害のない NGT 群と比較して、睡眠障害のある NGT 群 ($aHR[95\%CI]=1.63[1.20-2.20]$)、睡眠障害のある IGT 群 ($aHR[95\%CI]=2.03[1.24-3.34]$)、睡眠障害のある DM 群 ($aHR [95\% CI] = 2.18 [1.23-3.85]$)、睡眠障害のない DM 群 ($aHR [95\% CI] = 2.40 [1.71-3.38]$) の順に全死因死亡リスクが有意に上昇していた。

睡眠時間と全死因死亡率との関連については、睡眠時間が 7 時間以上の NGT 群と比較して、7 時間未満の NGT 群では有意差が認められなかった ($aHR[95\%CI]=1.25[0.89-1.76]$) が、7 時間未満の IGT 群 ($aHR[95\%CI]=1.53[1.01-2.33]$)、7 時間未満の DM 群 ($aHR[95\%CI]=1.91[1.16-3.14]$)、7 時間以上の DM 群 ($aHR[95\%CI]=2.17[1.43-3.31]$) の順に全死因死亡リスクが上昇していた。

4. 考察

IGT 症例の生命予後について、Saydah らは NHANES II (1976-1980) のデータと 1992 年までの死亡データを用いた解析で、IGT 群は全死因死亡リスクが高いことを明らかにしている (Saydah et al., 2001)。しかし同知見は、糖尿病治療が大幅な進歩を遂げる以前の前世紀のデータに基づくものである。本研究は最新の大規模データを用いて、耐糖能と全死因死亡リスクとの関連を解析し、75g 経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値が高いほど全死因死亡リスクが高くなることを改めて見出した。

またこれまでの睡眠研究では、睡眠障害と糖尿病発症や糖尿病の主要合併症である心血管疾患発症との関係が示されてきたが、IGT 症例については、睡眠問題の有無が生命予後にどのような影響を与えるかは不明であった。本研究は、最新の大規模データを用いて、IGT 群に睡眠障害または短時間睡眠を合併すると全死因死亡リスクが有意に上昇することを明らかにしている。糖尿病予備群の世界的な増加と、糖尿病患者における睡眠問題の高い有病率を考慮すると、本研究の結果は、糖尿病の前段階である 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おこなうとともに、その後の臨床経過を注意深くフォローする必要があることを示唆している。

引用文献

Saydah, S. H., Miret, M., Sung, J., Varas, C., Gause, D., and Brancati, F. L. (2001), Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults, *Diabetes care*, 24(8), 1397–1402.

論文目録

I 主論文

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

Inoue, K., Semba, E., Yamakawa, T., and Terauchi, Y. :

BMJ open diabetes research & care, vol. 9, issue 1, e002047, 2021

KI and ES contributed equally.