

本邦における2型糖尿病患者の 睡眠時無呼吸症候群合併率はどのくらいか？

- JEDAS研究 第2報 -

(JEDAS: Japanese Epidemiology DM and SAS)

田中 俊一¹、赤沼 安夫²、大橋 靖雄³、JEDAS研究グループ

¹医療法人 金沢内科クリニック

²財団法人 朝日生命成人病研究所

³東京大学大学院医学系研究科

JEDAS研究グループ

- **代表者**

財団法人 朝日生命成人病研究所 名誉所長 赤沼安夫

- **世話人**

医療法人金沢内科クリニック 理事長 田中俊一 (臨床研究アドバイザー)

東京大学大学院医学系研究科 教授 大橋靖雄 (生物統計学アドバイザー)

- **運営委員会**

財団法人 朝日生命成人病研究所 名誉所長 赤沼安夫 (委員長)

東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野 教授 岡 芳知

岩手医科大学附属病院糖尿病代謝内科 教授 佐藤 譲

筑波大学 学長 山田信博

東京女子医科大学病院糖尿病代謝内科 教授 岩本安彦

日本医科大学内科学・内分泌代謝部門 教授 及川眞一

東京医科大学病院糖尿病・代謝・内分泌内科 教授 小田原雅人

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 教授 門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科 教授 大橋靖雄

順天堂大学医学部糖尿病・内分泌内科学 教授 河盛隆造

東京慈恵会医科大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科 教授 田嶋尚子

帝京大学医学部内科 教授 山内俊一

千葉大学 学長 齋藤 康

医療法人 金沢内科クリニック 理事長 田中俊一

横浜市立大学附属市民総合医療センター内分泌・糖尿病内科 部長 山川 正

横浜市立大学大学院医学系研究科分子内分泌・糖尿病内科学 教授 寺内康夫

東海大学医学部内科学系呼吸器内科 教授 阿部 直

大阪回生病院睡眠センター センター長 大井元晴

背景

- 睡眠時無呼吸 (SAS) によるストレスが糖代謝異常・インスリン抵抗性を引き起こす危険因子として最近注目されている (Naresh *et al.* Am J Epidemiol, 2004)
- 欧米では、非糖尿患者に比して、糖尿病患者は睡眠時無呼吸 (SAS) の有病率が高い (15.6% vs 23.8%) ことが知られているが、本邦での有病率は明らかとなっていない。 (Resnick *et al.* Diabetes Care, 2003)
- SASは肥満との関連が強いが、日本人の2型糖尿病は欧米人に比して痩せ型が多いことが知られている。
- 昨年の本学会で、481例までの中間解析結果を報告し、2型糖尿病患者でのSASの推定有病率は35.3%と高いことを示した。
- 今回は、全904例の最終解析結果が出たので、報告する。

3

方法

- **目的**
 - ◇ 2型糖尿病における睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の有病率の推定
 - ◇ 2型糖尿病におけるSASとインスリン抵抗性等の糖尿病病態との関連に関する探索
- **対象患者**
 - ◇ 選択基準: 2型糖尿病患者 (日本糖尿病学会診断基準)、外来患者
 - ◇ 除外基準: 糖尿病治療歴として過去3ヵ月以内の情報のない患者
 - ◇ 解析対象: 連続904例
- **研究デザイン**
 - ◇ 多施設共同前向き横断的観察研究 (疫学調査)
- **調査項目**
 - ◇ 人口統計データ、糖尿病歴、身体計測値、バイタルサイン、血液生化学 (FBG, 空腹時インスリン、HbA_{1c}等)、尿検査、生活習慣、既往歴・合併症
 - ◇ 終夜パルスオキシメトリー
 - ◇ 患者アンケート (SF-36, Beck Depression Inventory、ストレス調査票、ピッツバーグ睡眠アンケート)
- **統計解析**
 - ◇ 比率の推定 (95%信頼区間)、相関分析、多変量解析 (ロジスティック回帰) 等

4

背景情報

項目	Male			Female		
	N			N		
年齢 (歳)	602	60.6	± 12.3	302	62.7	± 11.5
糖尿病罹病期間 (月)	552	128	± 107	262	119	± 98
身長 (cm)	572	167.4	± 6.4	277	154.0	± 5.7
体重 (kg)	599	70.3	± 13.6	301	61.0	± 12.3
BMI (kg/m ²)	572	25.0	± 4.3	277	25.6	± 4.7
収縮期血圧 (mmHg)	596	132	± 17	300	131	± 16
拡張期血圧 (mmHg)	597	77	± 11	300	74	± 11
心拍数 (拍/分)	502	77	± 12	236	78	± 12
ウエスト腹囲径 (cm)	558	88.8	± 10.2	280	86.4	± 12.6

Mean ± SD

5

背景情報

項目	Male			Female		
	N			N		
空腹時血糖 (mg/dL)	314	139	± 47	151	134	± 40
空腹時インスリン (μU/mL)	136	8	± 6	54	9	± 4
HbA _{1c} (%)	593	6.9	± 1.2	292	6.9	± 1.1
HOMA-IR (IU/L)*	115	2.8	± 2.1	48	2.9	± 1.6
クレアチニン (mg/dL)	583	0.83	± 0.22	291	0.66	± 0.39
3%ODI (回/時)	602	11	± 11	302	9	± 8
糖尿病合併症数**						
0	247			102		
1	123			53		
2	57			38		
3	44			16		

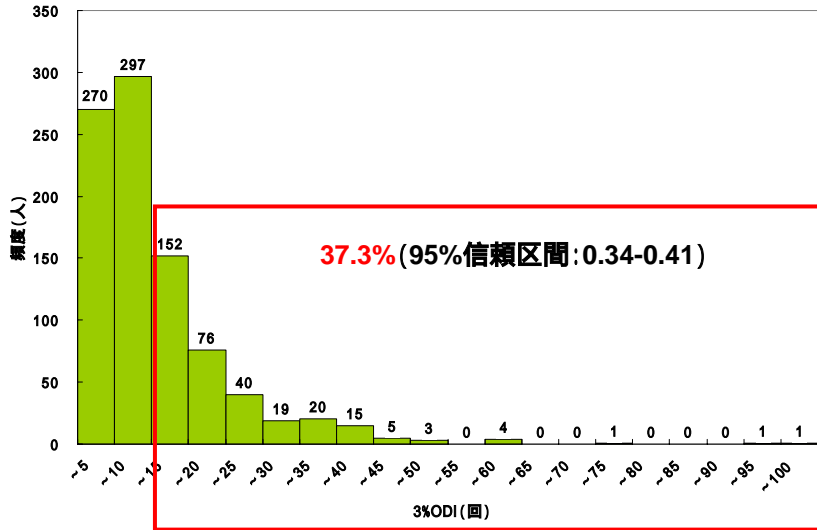
*インスリン治療のない症例のみを抽出

Mean ± SD

**糖尿病3大合併症 (糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症)

6

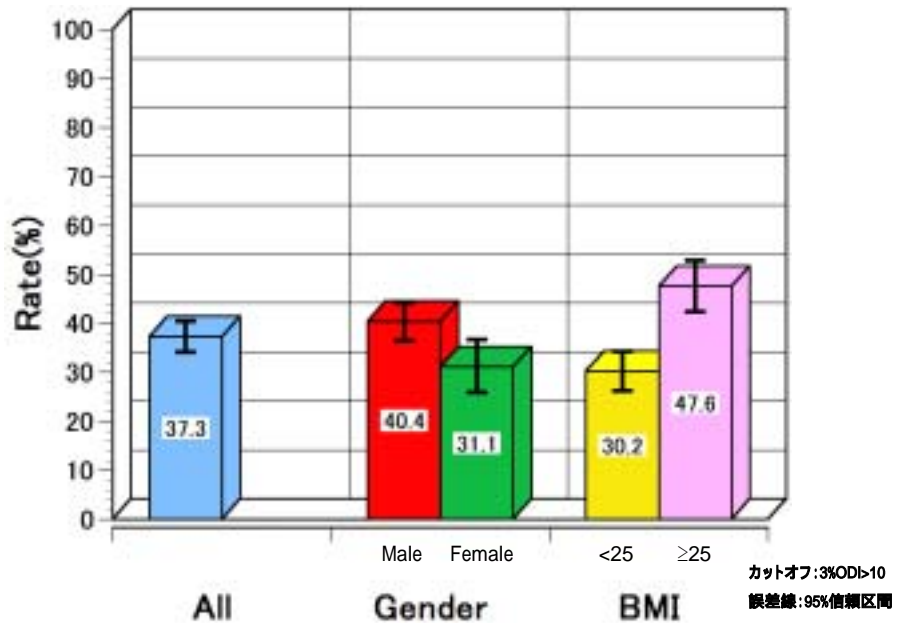
3%ODIの頻度分布



赤枠は3% ODI > 10
(国際的なSAS診断基準AHI>15に相当)

7

SASの推定有病率



8

3%ODIとの単相関

- 患者背景・体型に関する項目 -

変数	相関係数	P値	N
年齢	0.03	0.38	904
身長	0.07	0.05	849
体重	0.23	<0.01	900
BMI	0.24	<0.01	849
ウエスト腹囲径	0.30	<0.01	818
ヒップ径	0.24	<0.01	818
首周り径	0.25	<0.01	818
喫煙本数	0.02	0.54	716
喫煙年数	0.02	0.66	704
飲酒量	0.05	0.18	660
飲酒年数	0.08	0.04	627
14歳時体重	0.06	0.54	112

(Spearmanの順位相関係数)

9

3%ODIとの単相関

- 糖尿病に関する項目 -

変数	相関係数	P値	N
糖尿病罹患機関	0.03	0.43	814
合併症の数	0.11	<0.01	678
空腹時血糖	0.06	0.23	465
空腹時インスリン	0.18	0.01	190
HbA1c	0.01	0.66	885
HOMA-IR	0.18	0.01	189
HOMA-IR(インスリン治療有)	0.20	0.37	23
HOMA-IR(インスリン治療無)	0.17	0.03	163
C-ペプチド	0.10	0.47	57

(Spearmanの順位相関係数)

10

3%ODIとの単相関

- 腎機能、循環動態および脂質に関する項目 -

変数	相関係数	P値	N
尿酸	0.13	<0.01	739
クレアチニン	0.07	0.03	874
尿クレアチニン	0.12	0.07	222
尿中アルブミン	0.03	0.66	243
尿Alb/Cre	0.03	0.60	318
収縮期血圧	0.12	<0.01	896
拡張期血圧	0.13	<0.01	897
心拍数	0.09	0.01	738
LDLコレステロール	-0.05	0.14	884
HDLコレステロール	-0.06	0.14	717
空腹時TG	0.06	0.18	477

(Spearmanの順位相関係数)

11

3%ODIとの単相関

- アンケート関連項目 -

変数	相関係数	P値	N
Beck Depression Inventory	0.03	0.40	893
ピッツバーグ睡眠調査	0.03	0.33	904
SF-36			
身体機能	-0.12	<0.01	899
日常役割機能(身体)	-0.05	0.12	893
体の痛み	-0.02	0.55	882
社会生活機能	-0.01	0.78	894
全体的健康感	-0.03	0.34	901
活力	-0.05	0.16	894
日常役割機能(精神)	-0.04	0.18	888
心の健康	-0.01	0.68	888
ストレス調査	0.02	0.56	859

(Spearmanの順位相関係数)

12

多変量モデルでの解析(比例オッズモデル)

結果変数をSASの重症度(3%ODIで <5、 5≤X<15、 15≤の3つ)で分類し、統計学的に有意となった説明変数

説明変数	推定値	標準誤差	p値	オッズ比	95%信頼区間	
年齢	0.02	0.01	<0.01	1.02	1.01	1.04
性別	-0.44	0.17	0.01	0.64	0.46	0.90
BMI	0.14	0.02	<0.01	1.15	1.11	1.20
心拍数	0.01	0.01	0.03	1.01	1.00	1.03
クレアチニン	0.86	0.34	0.01	2.37	1.21	4.65
高血圧症	0.42	0.15	0.01	1.52	1.13	2.03

説明変数単位あたりのオッズ比

説明変数	単位	オッズ比	95%信頼区間	
年齢	10	1.27	1.12	1.45
性別	男性 vs 女性	0.64	0.46	0.90
BMI	5	2.01	1.65	2.46
心拍数	10	1.14	1.01	1.28
クレアチニン	0.5	1.54	1.10	2.16
高血圧症	無 vs 有	1.52	1.13	2.03

13

因子分析

項目	第1因子	第2因子	第3因子	第4因子	第5因子
3%ODI(回)	0.11	-0.16	0.55	0.05	-0.54
年齢(歳)	0.25	-0.54	-0.59	0.04	-0.01
性	0.13	-0.34	0.05	0.12	0.78
糖尿病罹患期間(月)	-0.10	0.00	-0.51	0.62	-0.17
BMI(kg/m ²)	0.03	-0.10	0.85	0.06	-0.03
HbA1c(%)	-0.13	0.24	0.09	0.77	0.16
クレアチニン(補正後)	0.01	-0.24	0.01	0.09	-0.41
合併症の数(個)	0.19	-0.38	0.09	0.57	-0.09
ベックウツ評価尺度	-0.79	-0.07	0.05	0.02	-0.02
ピッツバーグ睡眠調査票	-0.63	-0.01	-0.07	-0.07	-0.03
SF-36					
PF	0.13	0.79	-0.09	-0.03	-0.03
RP	0.25	0.77	-0.01	0.10	0.01
BP	0.29	0.52	0.01	-0.04	-0.18
GH	0.73	0.03	-0.05	-0.20	0.02
VT	0.80	0.07	-0.06	-0.02	0.01
SF	0.59	0.34	0.12	0.01	0.01
RE	0.39	0.61	0.04	0.12	0.05
MH	0.77	0.17	0.08	0.06	0.04
ストレスチェックリスト	-0.82	0.00	0.12	0.01	0.03

14

まとめ

- 糖尿病患者におけるSASの推定有病率は、3%ODI>10をカットオフとした場合、**37.3%**(95%信頼区間:0.34-0.41)であった。
- BMIが25未満の糖尿病患者におけるSASの推定有病率は、30.2%(95%信頼区間:0.26-0.34)(3%ODI>10をカットオフ値とした場合)であった。
- (1)体型関連項目(身長・体重・BMI・ウエスト腹囲径・ヒップ径・首周り径・飲酒年数)、(2)糖尿病に関する項目(合併症の数、空腹時インスリン、HOMA-IR)、(3)腎機能関連項目(クレアチニン、尿酸)、(4)循環動態関連項目(血圧、心拍数)、(5)アンケート関連項目(SF-36のPhysical Functioning)でSASの重症度(3%ODI値)との相関がみられた。
- 比例オッズモデルを用いた多変量解析によって、年齢・性別・BMI・心拍数・クレアチニン・高血圧症がSASの重症度(3%ODI値)と関連がみられた。
- 因子分析により、独立な因子として5因子が抽出された。
(1)メンタルヘルス・睡眠 (2)年齢・活動度 (3)SASの重症度(3%ODI)・年齢・BMI・糖尿病罹患期間 (4)糖尿病罹患歴・糖尿病の重症度 (5)SASの重症度(3%ODI)・性・クレアチニン

15

考察

- 本邦における糖尿病患者のSAS有病率は、欧米と同様で、一般住民(1.7%(粥川ら.治療学,1996))と比較して高値である可能性が示された。
- BMI25未満の糖尿病患者集団におけるSAS推定有病率から、糖尿病患者のSASは肥満だけがその要因ではないことが示唆された。
- ODI値と糖尿病合併症数、空腹時インスリン及びHOMA-IRに相関が認められ、SAS病態と糖尿病病態に関連性のあることが推察された。
- QOL関連のアンケート調査結果とODI値にほとんど相関が見られなかったことは、糖尿病患者はSASを合併していても、症状の自覚が無いことを示していると考えられる。
- SASは2型糖尿病患者の血糖コントロールに影響を与える事が示されており(Gottlieb *et al.* Arch Intern Med, 2005)、心血管疾患(大血管障害)の独立したリスク因子である事も判っている(Somers *et al.* Circulation, 2008)。
- 本研究の結果に基づき、糖尿病患者に対して積極的にSASのスクリーニングを実施することを提案したい。
- 多変量解析で有意となった、年齢、男性、BMI、心拍数、高血圧症の有無及びクレアチニンはスクリーニング対象を考える上で重要である。
- 糖尿病とSASの因果関係の解明については、介入研究を含む更なる研究が望まれる。

16

謝辞

● 参加施設(全20施設 50音順 研究実施当時のご所属)

赤羽中央総合病院(松浦 久)	上尾メディカルクリニック(内野 泰)
岩手医科大学付属病院(高橋 和眞)	浦舟金沢内科クリニック(平林 良樹)
柏戸病院(本城 聡)	金沢内科クリニック(下田 圭一)
亀田クリニック(松田 昌文)	糸川内科医院(糸川 真里)
今野医院(今野 一誠)	白鳥診療所(福田 健)
逗子金沢内科クリニック(木嶋 祥磨)	高橋医院(高橋 友乃)
筑波大学附属病院(鈴木 浩明)	東北大学病院(石原 寿光)
ともながクリニック(朝長 修)	野村病院(三浦 靖彦)
ベイサイドクリニック(高橋 友乃)	松浦医院(松浦 久)
みなとみらいクリニック(高橋 正典)	森本病院(蔵田 英明)

● 研究支援

財団法人 パブリックヘルスリサーチセンター