

睡眠時間とメタボリックシンドローム

横山 裕一* 広瀬 寛* 森 正明*
藤井 香* 齊藤 郁夫*

はじめに

睡眠時間は死亡率に影響を与え、両者の関係は、睡眠時間7～8時間を底値とするU字カーブを描くことが知られている¹⁾。また、近年、睡眠時間と、高血圧²⁾、心血管イベント³⁾、糖尿病⁴⁾の発症率も同様の関係にあることも示されている。さらに、肥満と睡眠時間の関係においても、同様のU字カーブが報告された⁵⁾。これらの所見は、睡眠時間とメタボリックシンドロームが関連している可能性を示唆する。しかし、筆者らは、例えば、過剰飲酒は、糖代謝、脂質代謝、血圧の異常をもたらすものの、その本態は必ずしも、MetSではないことを指摘している⁶⁾。本研究の目的は、健診データを用いて、不適切な睡眠によるこれらの諸症候が、典型的なMetSと考えられるかどうかを検証することである。

Breslowは不適切な生活習慣が寿命を縮めることを示し、具体的には、1) 肥満である、2) 間食を摂る、3) 朝食を摂らない、4) 運動をしない、5) 喫煙をする、6) 過剰な飲酒をする、7) 睡眠時間が7～8時間ではないという7つの習慣が寿命を短くする因子であるとしている⁷⁾。この不適切な生活習慣に起因し、寿命を縮める要因が、所謂生活習慣病である。筆者

は、不適切な生活習慣を有する者はインスリン抵抗性が高いこと⁸⁾、飲酒量が多いこと⁹⁾を報告しており、生活習慣病の本態に、インスリン抵抗性症候群および飲酒関連疾患が存在すると考えている^{8), 9)}。さらに、喫煙も、それに起因する種々の疾病(喫煙関連疾患)をもたらすため¹⁰⁾、Breslowの定義する生活習慣病の概念の一部を形成していると推察される。MetSとはほぼ同義である「インスリン抵抗性症候群」¹¹⁾、また、MetSとは独立した概念である飲酒関連疾患¹²⁾、喫煙関連疾患¹⁰⁾は、それぞれ寿命縮める因子である。よって、Breslowらの、「悪い生活習慣を有する者は寿命が短い」という所見の背景に、これら3つの疾患群が関与していると考えられる。

Breslowが指摘する7つの生活習慣のうち、不適切な飲酒習慣、不適切な喫煙習慣がそれぞれ飲酒関連疾患、喫煙関連疾患をもたらすことは当然であり、また、肥満、不適切な運動習慣が、MetSを引き起こす習慣であることも自明である。さらに、間食の摂取、朝食の不摂取も、肥満の進展に関連し、間接的にMetSを引き起こすと推察される。しかし、現在のところ、不適切な睡眠がどのように寿命を縮めることに寄与しているかは不明である。今回の検討結果は、Breslowが提唱する7つの不適切な生活習慣に

* 慶應義塾大学保健管理センター

ついてさらなる理解を与えるものである。

対象と方法

本研究は、慶應義塾大学保健管理センターの研究倫理委員会の承認を得て、そのガイドラインを遵守して行った。対象は、本邦の某企業において、2007年に実施された生活習慣病健診受診者のうち、40歳から65歳の男性である。日本国籍を有さない者、データ使用に協力の得られない者は検討から除外し、1056名がエントリーされた。そこから、一日平均20グラム過剰飲酒者を除き、最終的に、755名を対象とした。各人にアンケートで平均睡眠時間を聴取した。また、良眠感の有無、不規則睡眠の有無を調査し、良眠感がある場合、睡眠が規則的である場合、各々1点、そうでない場合0点とするスコア化して解析に供した。健診において、腹囲径を臍周囲で測定した。血液検体は10時間以上の絶食の後採取し、血圧は日本コーリン社の自動血圧計で測定した。本邦のMetSの診断基準を用いて、対象者が診断基準に合致しているかどうかを検討した。高血糖、高血圧、脂質代謝異常の治療を受けている者は、採血結果に関わらず該当する診断基準を満たしているとみなした。腹囲径、高血糖、高血圧、脂質代謝異常の各診断基準において、その基準を満たす場合それぞれ1点を与える、0-4点で表示されるスコア（メタボリックインデックス；MI）を各対象において決定した。また、血清中の高分子型アディポネクチンを測定した。

すべての値は、中央値と範囲で表した。分布の正規性を確保するために、いくつかの数値は対数変換を行い検討に使用した。2変数間の関係は、その変数間のグラフの形を参考に、単純回帰分析、次数回帰分析、対数回帰分析で検討した。多変数間の関連は、多重回帰分析で行った。群間の差の検定にはt検定を用いた。統計

解析は、StatView (ver 5.0, SAS Institute 社, 米国) を用い、p 値が0.05未満の場合、統計学的有意とみなした。

成績

検討した対象のプロフィールを表1に示す。

平均睡眠時間の調査より、対象を平均睡眠時間が、6時間未満、6時間台、7時間台、8時間台、9時間以上の5群に分割した。MetSと診断された者の割合は、各群でそれぞれ14.8%、9.3%、6.6%、9.3%、33.3%であり、平均睡眠時間7時間台を底値にしたU字カーブを示した。MIと平均睡眠時間の関係も同様に7時間台を底値にしたU字カーブを示した(図1)。

表1 対象者

年齢	(歳)	50 (40-67)
BMI	(kg/m ²)	23.5 (17.3-36.1)
腹囲径	(cm)	82.0 (61-115)
収縮期血圧	(mmHg)	126 (73-244)
拡張期血圧	(mmHg)	79 (40-125)
中性脂肪	(mg/dl)	99 (29-612)
HDL コレステロール	(mg/dl)	56 (22-115)
アディポネクチン	(mg/ml)	3.0 (0.4-20.0)
平均睡眠時間	(時間)	6 (4-9)
良眠感あり	(%)	84.6*
不規則睡眠なし	(%)	72.0*

中央値 (範囲)

*: 実数

メタボリックインデックス

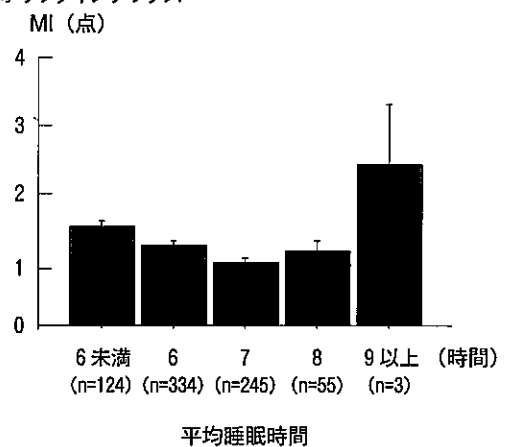


図1 平均睡眠時間とメタボリックインデックスの関係

両変数を連続変数とし、平均睡眠時間を独立変数、MI を従属変数に配置した次数回帰分析へのあてはめを行ったところ、両者の関係に有意差が認められた (相関係数0.151, $p=0.0002$)。

次に BMI, 年齢と平均睡眠時間の関係を検討した (図 2 a, b)。平均睡眠時間を独立変数に、他因子を従属変数に配置した場合、前者は平均睡眠時間 8 時間台を底値とする U 字カーブ、後者は、右肩上がりの傾向を示した。平均睡眠時間を連続変数とみなし、前者を次数回帰分析、後者を対数回帰モデルにあてはめた場合、

両者とも有意な相関と判定された (前者: 相関係数 0.166, $p<0.0001$, 後者: 相関係数 0.112, $p<0.0001$)。

また、良眠感の有無, 睡眠の規則性をスコア化した良眠感スコアおよび規則睡眠スコアと平均睡眠時間の関係を検討した (図 3 a, b)。平均睡眠時間を独立変数とした場合、前者は平均睡眠時間 7 時間台を頂点とする逆 U 字カーブ、後者は、右肩上がりの傾向を示した。両変数を連続変数とみなし、前者を次数回帰分析、後者を対数回帰モデルにあてはめた場合、

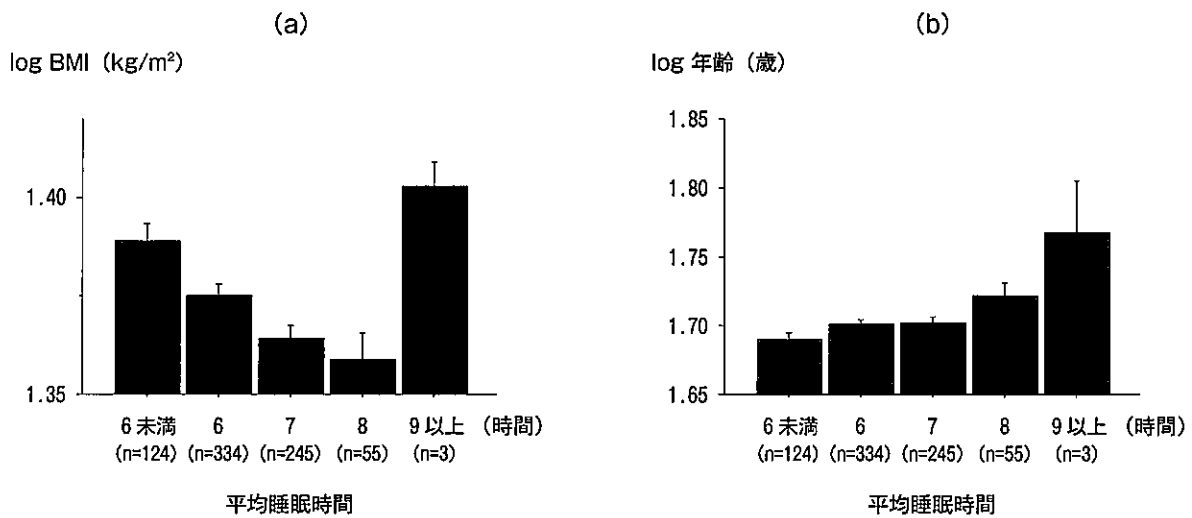


図 2 平均睡眠時間と BMI, 年齢の関係

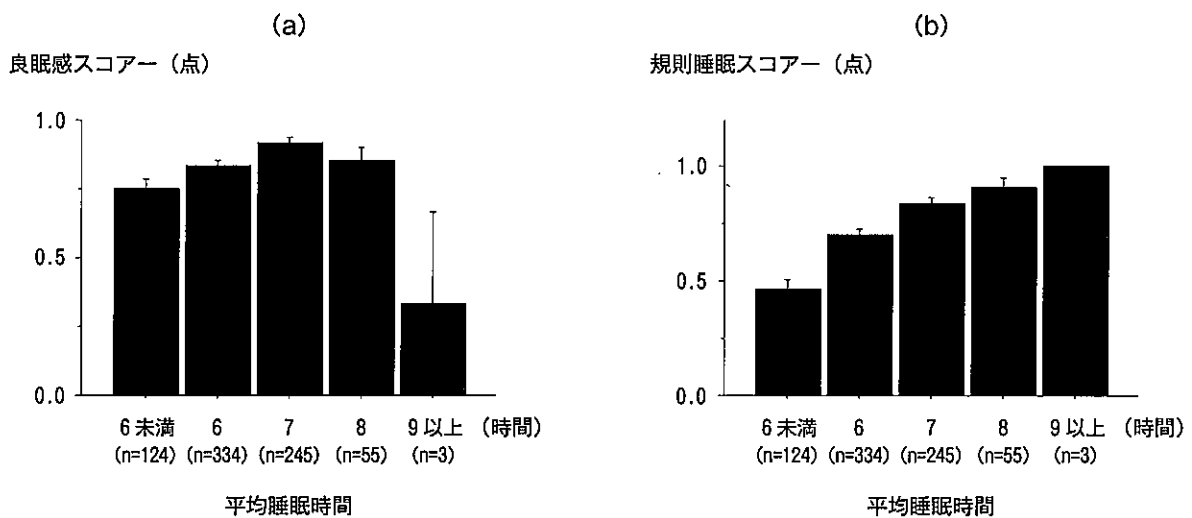


図 3 平均睡眠時間と良眠感の有無, 睡眠の規則性の関係

両者とも有意な相関と判定された（前者：相関係数 0.158, $p < 0.0001$, 後者：相関係数 0.298, $p < 0.0001$ ）

MetS の諸因子、即ち、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、中性脂肪、HDL コレステロール、および腹囲径と平均睡眠時間の関連を検討した。平均睡眠時間は、BMI、年齢、良眠感の有無、睡眠の規則性の因子と関連があると考えられたため、それらの因子と MetS の諸因子の関連を多重回帰分析で検討した（表 2）。有意な関連が示された場合は、MetS の諸因子に対して、それらの因子による調整を加え、平均睡眠時間との関連を検討した。良眠感の有無、睡眠の規則性は、すべての MetS の諸因子と関連性がみられなかった。

平均睡眠時間との関係は、収縮期血圧（図

4 a）、拡張期血圧（図 4 b）、空腹時血糖（図 5 a）、中性脂肪（図 5 b）は、平均睡眠時間 7 時間台で底値を示す U 字カーブであった。また、HDL コレステロール（図 6 a）は平均睡眠時間 8 時間を最高値とする逆 U 字カーブ、腹囲径（図 6 b）は、平均睡眠時間 8 時間台で底値を示す U 字カーブであった。さらに、平均睡眠時間と血清アディポネクチン値の関連を検討したところ、平均睡眠時間 8 時間台を最高値とする逆 U 字カーブであった（図 7）。

平均睡眠時間を連続変数とみなし、図 4～7 で示した諸メタボリック因子と平均睡眠時間の関連性を、次数回帰分析モデルにあてはめ解析したところ、（表 3）、すべての U 字カーブ、または逆 U 字カーブにおいて、両因子の関連は有意またはその傾向があると判定された。

表 2 平均睡眠時間と関連ある諸因子とメタボリック諸因子の関係

	対 BMI	対年齢	対良眠感	対規則睡眠
log 収縮期血圧	<0.0001 (0.365)	0.0030 (0.123)	有意差なし	有意差なし
log 拡張期血圧	<0.0001 (0.377)	<0.0001 (0.181)	有意差なし	有意差なし
log 空腹時血糖	<0.0001 (0.316)	<0.0001 (0.263)	有意差なし	有意差なし
log 中性脂肪	<0.0001 (1.522)	有意差なし	有意差なし	有意差なし
log HDL コレステロール	<0.0001 (-0.651)	有意差なし	有意差なし	有意差なし
log 腹囲径	<0.0001 (0.0669)	<0.0001 (0.061)	有意差なし	有意差なし
log アディポネクチン	<0.0001 (-2.061)	有意差なし	有意差なし	有意差なし

（p 値、括弧内は回帰係数）

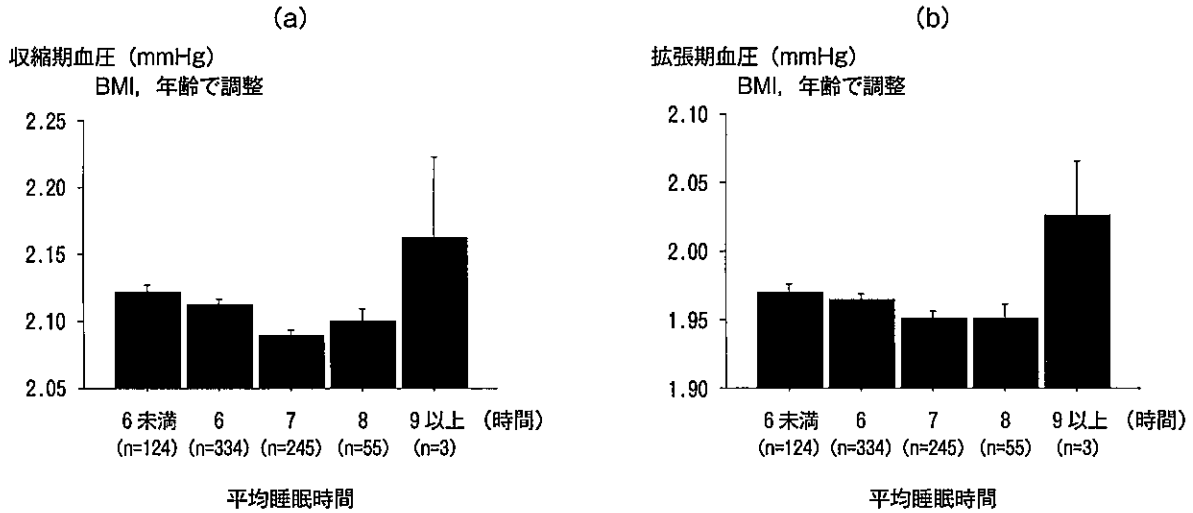


図 4 平均睡眠時間と収縮期血圧および拡張期血圧の関係

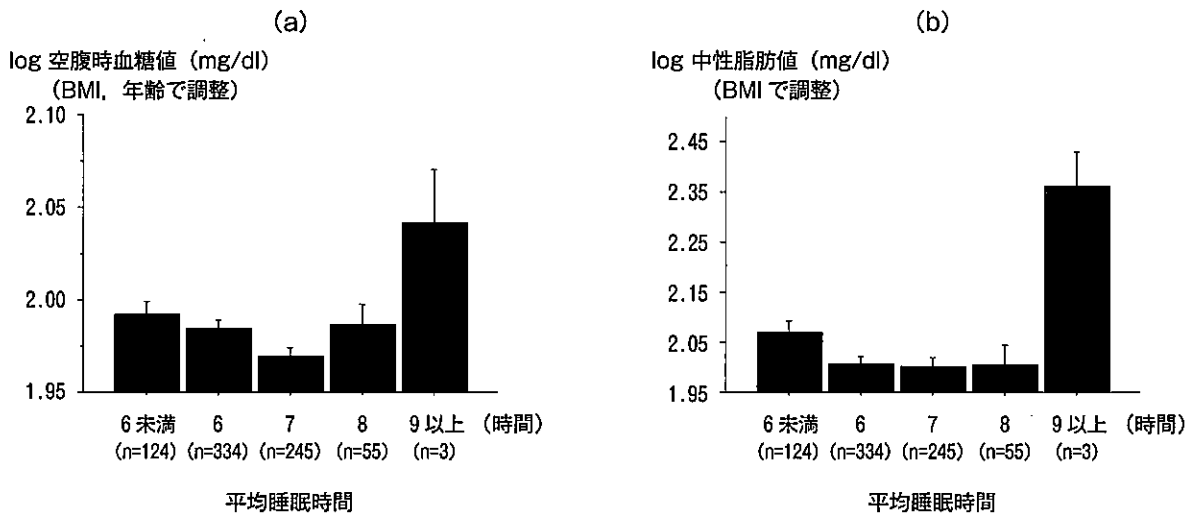


図 5 平均睡眠時間と空腹時血糖値および中性脂肪値の関係

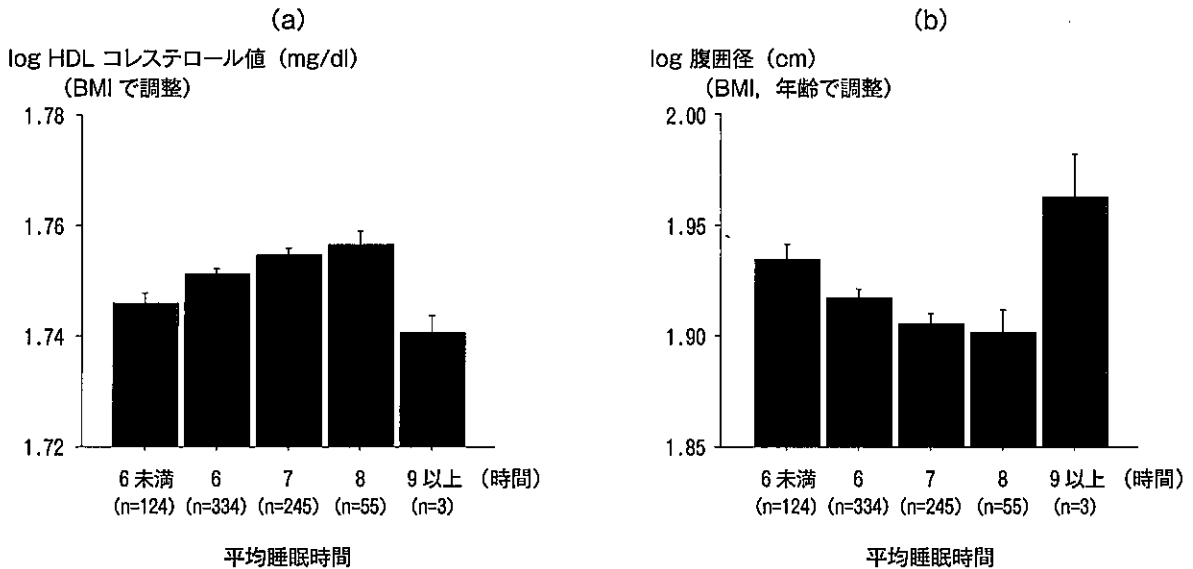


図 6 平均睡眠時間と HDL-コレステロール値およびウエスト径の関係

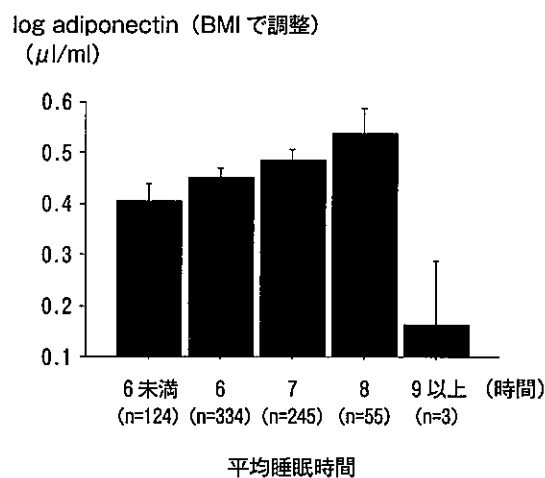


図7 平均睡眠時間と血清アディポネクチン値の関係

表3 健診諸項目と睡眠時間の関係 (次数回帰分析)

	標準回帰係数 (睡眠時間)	標準回帰係数 (睡眠時間 ²)	相関係数	p 値
log 収縮期血圧*	-0.087	0.006	0.146	0.0003
log 拡張期血圧*	-0.063	0.004	0.081	0.0825
log 空腹時血糖*	-0.088	0.006	0.095	0.0337
log 中性脂肪**	-0.378	0.028	0.108	0.0119
log HDL コレステロール**	1.538	-1.390	0.066	<0.0001
log 腹囲径*	-0.081	0.006	0.141	0.0005
log アディポネクチン**	0.250	-0.017	0.087	0.0180

* : BMI, 年齢で調整

** : BMI で調整

考 察

健診データを用いて、平均睡眠時間と MetS の関係を検討した。個人の睡眠習慣として、平均睡眠時間の他に、睡眠の規則性、良眠感の有無についてアンケートを用いて調べた。MetS の判定には現行の本邦の診断基準を用いた。

近年、著者らは、40歳未満の成人に対しては、現行の本邦の MetS の診断基準のあてはめが不相当である可能性を示唆しているため¹³⁾、今回検討を行わなかった。また、エタノール換算で一日20グラム以上の飲酒、所謂、適正飲酒を超

える飲酒が MetS の診断に不適當な結果をもたらす可能性を指摘しているため^{6), 14)}、今回は対象から除外した。

今回、平均睡眠時間が7時間台の群で MetS の頻度が最低であり、睡眠時間の減少または増加とともに、その頻度は増加していることが示された。これに呼応し、MI も7時間台の群で最低値を示し、睡眠時間の低下、および上昇に伴い、上昇した。即ち、MetS の頻度、MI と睡眠時間との関係において、睡眠時間7時間を底値とする U 字カーブを示した。平均睡眠時間と MI の関係は、平均睡眠時間を連続変数と

し、独立変数に配置し、MI を従属変数に配置した次数回帰分析で有意と判定された。MI は MetS の進展を反映する指数であると考えられるため、平均睡眠時間が MetS の発症、進展に寄与している可能性を示唆する。

本研究では、MetS の診断基準の構成項目と平均睡眠時間の関係も検討した。本研究では、平均睡眠時間と BMI、年齢、良眠感の有無、睡眠の規則性が関連のある因子であると判断された。よって、MetS の診断基準の構成項目と、それら、平均睡眠時間と交絡している因子との関連を多重回帰分析で検討し、その関連が有意であった場合は、MetS の診断基準の構成項目のデータをそれらの因子で調整した。その調整を行っても、すべての項目で、平均睡眠時間の U 字カーブ (HDL コレステロールの場合は逆 U 字カーブ) の関連が観察された。さらに、その関係は、上述と同様の手法で、次数回帰分析にあてはめた場合、すべて有意またはその傾向がある関係であると判定された。

一方、それら U 字カーブの底値は、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、中性脂肪では、平均睡眠時間 7 時間台、腹囲径では平均睡眠時間 8 時間台であった。また、HDL コレステロールでは平均睡眠時間 8 時間台で最高値を示した。即ち、各メタボリック因子は、平均睡眠時間が 7 時間台または 8 時間台で最良の状態であり、このことは、BMI は底値が睡眠時間 8 時間台、また MetS の頻度は底値が平均睡眠時間 7 時間台であった、という結果と矛盾しない。因子によって、底 (または頂) が 7 時間であるものと 8 時間であるものが存在する原因は不明であるが、このことは、睡眠時間 7~8 時間で総死亡率、高血圧、心血管イベント、糖尿病、肥満の有病率が最低であるとする過去の報告¹⁾⁻⁵⁾ さらに、毎日 7~8 時間の睡眠を適切な (健康的な) 睡眠習慣であると定めている

Breslow らの所見とよく合致する。さらに、近年、MetS の頻度も、睡眠時間 7 時間で底値の U 字カーブであることも報告されており¹⁵⁾、今回の結果は、その所見を本邦の診断基準を用いて追認することができた。

今回、腹囲径と平均睡眠時間の関係においても平均睡眠時間 8 時間台を底値とする U 字カーブが示された。腹囲径の増加は、MetS の病因の根幹である内臓脂肪蓄積の増加を反映するとされるため、今回示された腹囲と平均睡眠時間の関係は、睡眠時間の異常と、MetS の発症、進展の関連性を強く示唆するものである。さらに、血清中の高分子型アディポネクチンと平均睡眠時間の関係も、平均睡眠時間 8 時間台を最高値とする逆 U 字型のカーブであった。この所見も、睡眠時間の異常と、MetS の発症、進展の関連性を支持するものである。不適切な睡眠習慣によってもたらされる諸症候は、アディポネクチン動態から考えると、典型的な MetS であると推察される。

不適切な睡眠習慣がどのように肥満を惹起するかはまだ明らかではないが、睡眠時間の低下に伴い、血中のレプチンが低下し、グレリンが上昇することが示されており、これが、不適切な睡眠に伴う肥満の進展と関係付けられている¹⁶⁾。即ち、レプチンは食欲抑制作用¹⁷⁾、グレリンは食欲亢進作用¹⁸⁾ を有するため、前者の低下、後者の上昇により食欲が亢進し、肥満が進展するとされている。

しかし、一般的に、肥満の進展に伴い、レプチンは上昇するとされる¹⁹⁾。肥満の進展の初期に、高レプチン血症が観察されるが、これは、食欲を抑制すると同時に、エネルギー効率を変化させ、さらなる肥満の進展を抑制する代償性変化と考えられる²⁰⁾。また、肥満が高度に進展すると、種々の臓器障害の進展に寄与するとされるレプチン抵抗性²¹⁾ が出現するとされてい

るが、この場合も高レプチン状態が持続する。よって、レプチン動態から考えると、睡眠不足による MetS の進展は、高レプチン血症を伴った典型的な MetS とは違いがある。しかしレプチン抵抗性の状態になると細胞内のレプチンシグナルは寧ろ減弱するとされ、細胞内環境は低レプチン血症の状態と同様であると考えられる。

また、肥満の進展とともに、グレリンは低下することも報告されている²²⁾。グレリンには、血管保護作用があり、その低下が、MetS における心血管イベントの増加と関連付けられている²³⁾。グレリン動態からも、睡眠不足による MetS の進展は、低グレリン血症を伴った典型的な MetS とは違っている。しかし、近年、グレリンの増加が、インスリン抵抗性を増悪させることも報告されておき²⁴⁾、今後、グレリンがどのように MetS 進展に関係しているか明確にする必要があると考える。

今回、平均睡眠時間が8時間台を超える場合も MetS の頻度は高く、アディポネクチンを含む今回検討した総ての MetS に関連する因子の程度は悪化していることが示された。現在のところ、この所見の背景は不明であるが、長時間の睡眠を欲しているということは、睡眠の質が悪い可能性を示唆する。実際、良眠感を得ている者の割合は、平均睡眠時間9時間以上の群で最低であった。これらの所見に対する一つの説明として、睡眠時無呼吸症候群の合併が考えられる。睡眠時無呼吸症候群は、肥満の進展に伴い発症するとされ、睡眠の質を低下させる一方で、肥満そのものや MetS を増悪させる因子になりうるとされている²⁵⁾。今後睡眠時無呼吸症候群が、今回の検討にどのように関係しているかを明確にする必要がある。

Breslow は、1) 肥満である、2) 間食を摂る、3) 朝食を摂らない、4) 運動をしない、

5) 喫煙をする、6) 過剰な飲酒をする、7) 睡眠時間が7~8時間ではないという7つの習慣が寿命を短くすることを報告している⁷⁾。1)~4) の生活習慣は MetS、5) は喫煙関連症候群、6) は飲酒関連症候群を引き起こすことで、寿命を縮めると考えられるが、今回の検討結果により、7) も肥満とそれに続く諸症候を引き起こすことで、寿命を縮める可能性が示唆された。

総 括

- 1) 平均睡眠時間と MetS の頻度に関連が示され、MetS の頻度、MI は平均睡眠時間7時間を底値とするU字カーブを示した。
- 2) 種々の MetS に関連する因子も、平均睡眠時間7~8時間を底値とするU字カーブを示した。
- 3) 不適切な平均睡眠時間に伴う MetS の頻度の増加は、血中アディポネクチンの低下を伴っており、アディポネクチン動態からは、不健全な睡眠習慣からもたらされる諸症候は、典型的な MetS と考えられた。
- 4) 一般に肥満、MetS の進展に伴い、レプチンが増加し、グレリンが低下することが知られている。しかし、不健全な睡眠習慣、特に、短時間の睡眠習慣は、レプチンの低下、グレリンの上昇を伴うことが報告されている。よって、レプチン動態、グレリン動態からは、不健全な睡眠習慣がもたらす諸症候は、典型的な MetS とは違う可能性もある。
- 5) Breslow は睡眠時間が7~8時間でないことが寿命を縮める因子であることを報告しているが、その寿命が短くなる背景の少なくとも一部に MetS の発症が想定された。

文 献

- 1) Wingard DL, Berkman LF: Mortality risk associated with sleeping patterns among adult. *Sleep* 6 : 102-107, 1983.
- 2) Gangwisch JE et al : Short sleep duration as a risk factor for hypertension : analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006 ; 47 : 833-839.
- 3) Ayas NT et al : A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* ; 163 : 205-209, 2003
- 4) Nakajima H et al : Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. *Sleep Med* 9 : 745-752, 2008.
- 5) Gangwisch JE et al. *Sleep* 28 : 1289-1296, 2005
- 6) Yokoyama H et al : Two types of unsafe drinker judged to have metabolic syndrome : Typical metabolic syndrome or alcohol-related syndrome? *Med Sci Monit* 15 ; PH 57-64, 2009.
- 7) Belloc NB, Breslow L : Relationship of physical health and status and health practices. *Prev Med* 1 : 409-421, 1972.
- 8) Yokoyama H et al : Associations among lifestyle status, serum adiponectin level and insulin resistance. *Intern Med* 43 : 453-457, 2004.
- 9) Yokoyama H et al : Relationship between ethanol consumption level and lifestyle status : excessive ethanol consumption can account for the prevalence of lifestyle-related diseases. *Alcohol Clin Exp Res* 29 : 294S-297S, 2005.
- 10) U.S. Department of Health and Human Services. The impact of smoking on disease and the benefits of smoking reduction. In : The health consequences of smoking : a report of the Surgeon General. Atlanta, Georgia : U.S. Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004 ; pp 853-893.
- 11) Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. *Banting lecture Diabetes* 37 : 1595-1607, 1988.
- 12) World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2000.
- 13) Yokoyama H et al : Characteristics of reference intervals of metabolic factors in healthy Japanese : A proposal to set generation- and gender-specific diagnostic criteria for metabolic syndrome : *J Atherosclerosis Thrombo* 16 ; 113-120, 2009.
- 14) Yokoyama H et al : Effects of excessive ethanol consumption on the diagnosis of the metabolic syndrome using its clinical diagnostic criteria. *Int Med* 46 : 1345-1352, 2007.
- 15) Choi KM et al : Relationship between sleep duration and the metabolic syndrome : Korean National Health and Nutrition Survey *Int J Obes (London)* 32 : 1091-1097, 2008.
- 16) Taheri S et al : Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 1 : e62, 2004.
- 17) Halaas JL et al : Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269 : 543-546, 1995.
- 18) Wren AM et al : Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 5992-5995, 2001
- 19) Schwartz MW et al : Cerebrospinal fluid leptin levels : relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 2 : 589-593, 1996.
- 20) Jorgensen JO et al : Resting metabolic rate in healthy adults: relation to growth hormone status and leptin levels. *Metabolism* 47 : 1134-1139, 1998.
- 21) Kolaczynski JW et al : Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 81 : 4162-4165, 1996.
- 22) Hansen TK et al : Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 56 : 203-206, 2002. .
- 23) Shimizu Y et al : Ghrelin improves endothelial dysfunction through growth hormone-independent mechanisms in rat. *Biochem Biophys Res Commun* 310 : 830-835, 2003.
- 24) Vestergaard ET et al : Ghrelin infusion in humans induces acute insulin resistance and lipolysis independent of growth hormone signaling. *Diabetes* 57 : 3205-3210, 2008.
- 25) Svatikova A et al : Interactions between obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 5 : 53-58, 2005.