

糖代謝における睡眠の重要性

The impact of sleep on glucose metabolism

後藤 伸子*

慶應保健研究, 37(1), 023-028, 2019

要旨: 日本人の睡眠時間は世界でも短い状態が続いている。睡眠障害により耐糖能が悪化することは、種々の研究により明らかにされている。睡眠障害による耐糖能異常の原因メカニズムには、①交感神経系の過剰な活動、②グルココルチコイドと成長ホルモンの上昇、③慢性炎症、④酸化ストレス、⑤時計遺伝子の同期不全、⑥摂食調節ホルモンの異常などが考えられている。2型糖尿病患者は、短時間および長時間いずれの逸脱パターンの睡眠でも糖代謝が悪化し、逆に、血糖コントロールが不良な場合には睡眠の質が低下している。メラトニン作動薬、オレキシン受容体拮抗薬、GABA受容体作動薬などの不眠症治療薬による糖代謝改善効果は報告されていないが、適切な睡眠時間確保、早めの就寝により、糖代謝は改善すると考えられている。疫学報告では、睡眠時間は7-8時間で最も死亡率が低くなっているが、成人では一晩の睡眠必要時間は5-10時間と個体差が大きい。全年齢層の中で、生理的に必要な睡眠量と実際の睡眠量に最も差があるのは中学生、高校生と考えられる。我々の調査では、大学1年生は2時間半程度、教職員は1時間程度の睡眠不足が推察された。適切な睡眠は健康維持のために必須であり、1時間早く床に就き、週末や休日に長く眠り、睡眠障害の治療をすると同時に、社会全体で学校や職場に滞在する時間や家事労働時間を減らすことが望ましい。

keywords: 睡眠, 糖代謝, 睡眠負債, 2型糖尿病, 肥満

Sleep, Glucose metabolism, Sleep debt, Type2 diabetes, Obesity

1. はじめに

日本人の睡眠時間は世界でも短い状態が続いている。経済協力開発機構加盟国に、中国、インド、南アフリカを加えた28ヶ国を解析した2016年のデータでは、日本人の平均睡眠時間は、最も短い韓国をわずかに上回る、女性7時間36分、男性7時間52分であった¹⁾。睡眠不足は近年「睡眠負債」という用語で注目され、眠気やパフォーマンスの低下だけでなく、学習記憶、代謝、および免疫機能を障害する²⁾。睡眠必要量は、質的な問題や個体差が大きく、

成人で5-10時間とされる²⁾。疫学報告では、7-8時間より長すぎても短すぎても、2型糖尿病や、肥満、高血圧などの代謝性疾患、冠動脈疾患、うつ病および死亡率のリスクが上昇する^{2),3)}。アメリカ睡眠医学アカデミーは、5-11歳には10時間以上、12-19歳には9時間以上、20歳以上には7時間以上の睡眠を推奨している。平成29年国民健康・栄養調査結果の概要によると、この7時間を満たす割合は20歳以上男性では約29%、20歳以上女性では約25%であった。同調査では、睡眠不足を感じている

*慶應義塾大学保健管理センター

(著者連絡先) 後藤 伸子 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

人は5人に1人に及び、その割合は年々増加している⁴⁾。

本総説では、睡眠調節の基本から、睡眠が糖代謝に与える影響について説明し、糖代謝に良い睡眠について考察する。

2. 睡眠を調節する中枢神経系の仕組み

何のために眠るのか、はっきりとした答えは得られていないが、捕食者や環境から身を守り、エネルギーを消費しないために眠る「適応としての役割」、覚醒に備えて休息し「回復する役割」、さらに「記憶の定着や整理の役割」があると考えられている⁵⁻⁷⁾。

睡眠には、睡眠中に目がびくびく活発に動く、Rapid Eye Movement (REM) 睡眠およびnon-REM睡眠の2つの異なる状態がある。眠りは、non-REM睡眠から始まり、一気に深い眠りに入り、眠りについてから1時間ほどたつと、徐々に眠りが浅くなり、REM睡眠へと移行する。その後、またnon-REM睡眠に移行して深い眠りに入った後、眠りが浅くなってREM睡眠に移行する。このような約90分の周期が、一晩に3～5回繰り返される。睡眠の前半3時間は、深い眠りが多く、後半になるにつれてREM睡眠が増えていき、全睡眠のおよそ75%がnon-REM睡眠、25%がREM睡眠である⁵⁾。non-REM睡眠は脳や肉体の疲労回復のために重要とされ、脳と全身のエネルギー消費量は低下している。また、全身の筋緊張が低下し、体温も低くなり、副交感神経系活性が高まっている。一方、REM睡眠は記憶の整理や定着のために重要とされ、夢を見る^{5),7)}。REM睡眠の脳波は活動的な覚醒時の脳波とほとんど区別できないが、骨格筋は麻痺しており、眼球などを除く身体のおよそ全体にわたり動かすことができない。交感神経系活性が優位となるが、深部体温は低下し、心拍と呼吸数は増加し不規則になる。ヒトやラットのREM睡眠を剥奪すると、学習する能力が損なわれる。従って、過酷な学習経験の後には一定量の

REM睡眠の確保が必要とされる⁵⁾。

睡眠は、概日リズムとホメオスターシスの二つのメカニズムによって調整され維持されている²⁾。睡眠/覚醒サイクルは概日リズムによって調整されるが、その概日リズムは視交叉上核における時計遺伝子の遺伝子発現を基礎とする分子周期により形成される。光は決定的な環境因子で時計機能に影響を与え、リセット作用も持つ^{5),7)}(図1)。睡眠/覚醒を調整する主要な因子およびホルモンには、睡眠促進作用を持つアデノシン、インターロイキン1、睡眠開始および維持の作用を持つメラトニン、覚醒の安定化および維持作用を持つオレキシン、脳全般の機能を抑制する γ -aminobutyric acid (GABA)がある(図1)。アデノシンは、覚醒を促進するアセチルコリン、ノルエピネフリン、セロトニンによる広範囲調節系に対して抑制性の作用を示し、睡眠を誘導する。アデノシン濃度は覚醒が持続すると上昇し、眠り始めるとゆっくりと低下し、広範囲調節系の活動がしだいに高まっていき、また新しい周期が始まって覚醒する。逆に、カフェインやテオフィリンなどのアデノシン受容体拮抗物質は覚醒を維持する^{5),7)}。インターロイキン1は、外来異物の処理をするマクログリアやマクロファージで合成され、感染症や癌などの炎症性疾患によって上昇し、睡眠を誘発する⁵⁾。メラトニンは、視交叉上核からのシグナルによって、周囲の環境が暗くなる時にのみ松果体から分泌され、光によって分泌が抑制される^{5),7)}。ヒトでは、メラトニン濃度は夜眠くなる頃に上昇して早朝にピークを示し、その後覚醒する頃には基礎値に戻る。メラトニンは睡眠の開始と維持を助けると考えられており、メラトニン受容体作動薬は、リズム障害による睡眠障害に対して用いられる⁷⁾。オレキシンは起きている状態を保ち、安定化させる機能を持つ。視床下部オレキシンシステムは睡眠覚醒サイクルにおけるエネルギー糖代謝調節に大きく影響を与える⁷⁾。オレキシン欠乏によるナルコレプシーでは、肥満と耐糖能障害が認

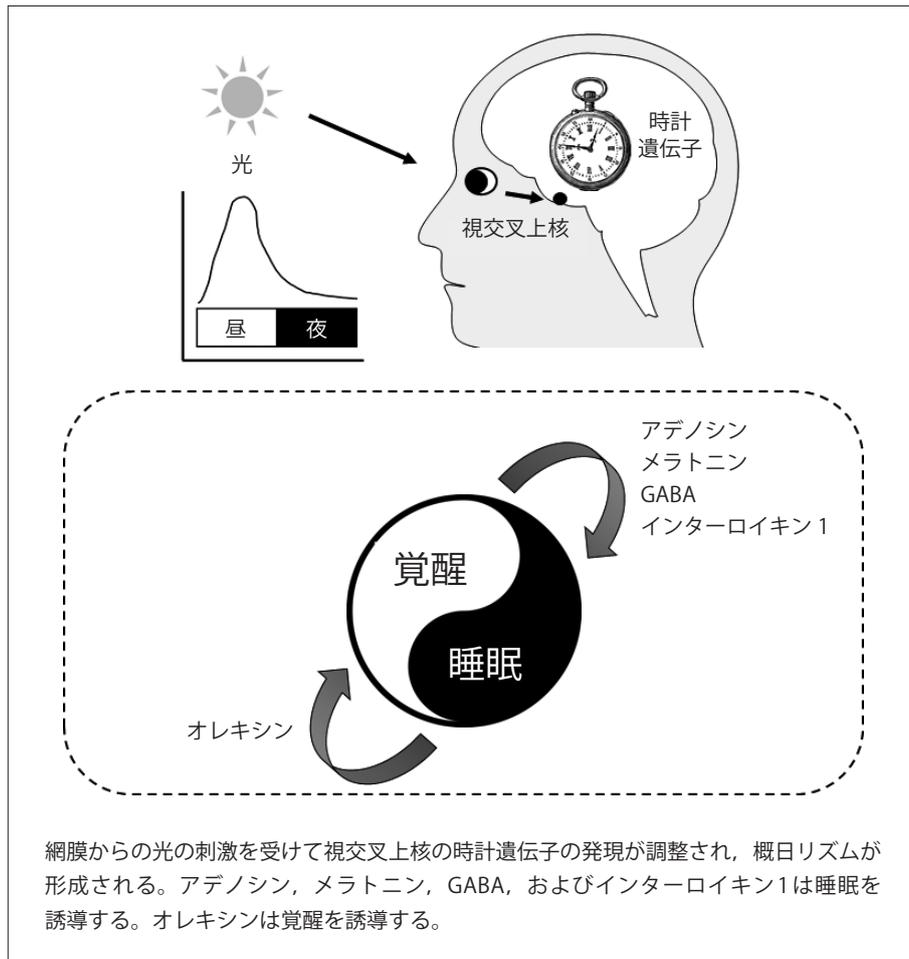


図1 概日リズムとホメオスターシスによる睡眠の調整

められ、逆に、オレキシンの過剰な活動が肥満モデル動物や睡眠障害で認められる。スボレキサント（ベルソムラ[®]）はオレキシン受容体拮抗薬であり、オレキシンによる覚醒シグナルを抑え、REM睡眠とnon-REM睡眠の双方を誘導する⁸⁾。今のところ本薬による糖代謝改善効果は報告されていないが、本薬により交感神経系の活性が抑制されることから、長期的な使用により糖代謝が改善する可能性がある^{7), 8)}。動物実験の結果から、オレキシン受容体拮抗薬のほうが、GABA作動薬に比べ、運動や、記憶および認知機能への悪影響が少なく、生理的な睡眠を誘導すると考えられている^{7), 8)}。ベンゾジアゼピン系などのGABA作動薬は睡眠を誘発するが、記憶喪失、運動失調、筋肉の弛緩など、中枢神経系全般を抑制するため副作用も多く、また、non-REM睡眠を増やすがREM睡

眠を減らす⁸⁾。GABA作動薬の長期的な糖代謝への影響は不明である⁷⁾。

3. 睡眠と糖代謝の相互作用

睡眠障害により耐糖能が悪化することは、種々の研究により明らかにされている⁹⁾。インスリン抵抗性は、健康な人が一晩、睡眠時間を8時間から4時間に短縮するだけで、また、睡眠時間を2週間、8.5時間から5.5時間に減らすだけで惹起される⁷⁾。青少年においても、短時間睡眠、長時間睡眠、および遅い就眠時間は、インスリン抵抗性に関与し、特に、思春期前の10-13歳では、夜型の生活と高い空腹時血糖は体重と独立して相関する¹⁰⁾。

睡眠障害による耐糖能異常の原因メカニズムには、①交感神経系の過剰な活動、②グルココルチコイドと成長ホルモンの上昇、③慢性

炎症、④酸化ストレス、⑤時計遺伝子の同期不全、などが考えられている^{7),9)}。また、⑥食欲を抑制するレプチンが抑制され、食欲を亢進するグレリンが増加し、食事量が増える結果、糖代謝が悪化するとされる⁵⁾。実際、短時間および長時間睡眠の人では、野菜や果実の摂取が少なく、高脂肪の食事やファーストフードの消費が増える¹¹⁾。

中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) があると、肥満度を調整しても、インスリン抵抗性、耐糖能障害および2型糖尿病新規発症の高い頻度と相関する¹²⁾。OSASでの糖代謝異常の原因メカニズムとして、前述の①から⑥に加え、⑦細切れの睡眠と低酸素により膵β細胞機能が低下することも考えられている¹²⁾。2型糖尿病とOSASは双方向性に関係することから、2型糖尿病患者でOSASを診断すること、OSAS患者で代謝異常を評価することで、心血管イベントリスクを減らすことが出来る。ランダム化比較試験のメタアナリシスでは、鼻に装着したマスクから空気を送りこむ持続陽圧呼吸療法 (Continuous Positive Airway Pressure : CPAP) によるHbA1cで見た糖代謝改善はないが、これにはマスクの着用方法や使用時間など使用者側の問題を反映している可能性がある¹²⁾。肥満減量外科手術後は、減量幅が大きいことが主な理由でOSAS、糖代謝いずれも改善する¹³⁾。

交代勤務による不規則な睡眠では、概日リズムのずれに加えて、睡眠時間の制限も起きやすく、前述の①から⑥に加え、⑧夜間のメラトニン分泌不良などの原因により、糖代謝が悪化する⁷⁾。

2型糖尿病患者では、朝型の生活リズムに比べ夜型の方が血糖コントロールが不良である。横浜市立大学による報告では、日本人2型糖尿病患者は、短時間および長時間いずれの逸脱パターンの睡眠でも、血糖およびHbA1cが上昇すること、血糖コントロールが不良な場合

には、睡眠時間が短く、入眠するまでの時間が長いなど、睡眠の質が低下していた¹⁴⁾。REM睡眠とnon-REM睡眠、いずれの睡眠相も食欲および糖代謝と関係しており、抑制することで糖代謝は悪化する。2型糖尿病患者ではnon-REM睡眠の量が減っており、減っている人ほど、動脈硬化が進んでいる¹⁴⁾。高インスリン血症を伴う2型糖尿病患者では、メラトニンの血中濃度が低下している。メラトニンはインスリン感受性およびインスリン分泌を改善させる作用、血中アディポネクチン濃度を上昇させ、遊離脂肪酸濃度を減少させる作用を持つことが実験動物において明らかにされている⁷⁾。しかしながら、これまでのところ、メラトニン作動薬によるヒトにおける糖脂質代謝および体重への影響は、限られた知見のみが報告されている⁷⁾。

睡眠障害と糖代謝の関係については、睡眠時間を6週間にわたり毎日1時間増やすことや、週末の連続3晩に渡って10時間睡眠を確保することで、インスリン感受性が改善したとの報告があることから、睡眠障害の改善、適切な睡眠時間確保、早めの就寝により、糖代謝は改善すると考えられている^{15),16)}。

4. 糖代謝に良い睡眠とは

256万人を対象としたシステマティックレビューでは、睡眠時間は7-8時間で最も死亡率が低くなっており、J型の死亡リスク上昇となっていた¹⁷⁾。特に、長時間睡眠で死亡率が高くなっていたが、これは、長時間睡眠者の中に、心血管イベントハイリスク者が多く存在する、疲労感を引き起こす疾患を併発しているなど、他の原因の結果を見ている可能性がある¹⁷⁾。一方、前述のとおり、成人では一晩の睡眠必要時間は5-10時間と個体差が大きく、高齢者に比べ若年者でより長時間の睡眠時間が必要とされる²⁾。遺伝的背景が同じである一卵性双生児を対象とした研究によると、睡眠時間を規定する遺伝的要素は30%程度である²⁾。国立精神・

神経医療研究センターによる報告では、自由睡眠にした際の最初の晩の全睡眠時間と、ベースラインの睡眠時間の差を全睡眠時間リバウンドと定義し、「睡眠負債」を表すものと考え、個人の最適睡眠時間の参考にすることを提案している²⁾。若年成人では、毎日約1時間程度睡眠が不足していると推察されているが、睡眠負債を完全に解消するには、9日間十分な睡眠をとる必要がある。

しかしながら、特に、中学生・高校生にとって、十分な睡眠をとることは難しい。良好な認知機能や注意、情動のためには、9時間程度の睡眠が必要だが、メタアナリシスによると、中高生の登校日の平均睡眠時間は約7時間で、25%が6時間未満となっており、平均して、推奨される睡眠を1.5時間下回っている¹⁰⁾。中高生と小学生との間で必要睡眠時間に差はないが眠りにつくまでが長くなるために、夜が更ける前に眠りに入ることが次第に困難になり、夜型の生活を好むため遅くに就寝するようになる^{10), 18)}。一方で、進学に伴い学校開始時刻が早くなり通学や勉強時間が長くなるために、中高生の多くが慢性的な睡眠不足になり不健康な状態となりやすい。実際、中高生では、週末の睡眠時間が大きく増えていることから、慢性的な睡眠不足の存在が推察される。米國小児科学会青少年睡眠ワーキンググループは、2014年に中高生の学校開始時刻を現状の8:30前からより遅くへ変更することが、心身の健康、自動車事故の抑制、学業達成、およびQOL改善に効果的な手段であると訴えた¹⁹⁾。米国、香港、中国、イスラエル、トルコ、スイス、スペインおよびニュージーランドでは、学校開始時刻を遅くすることで学生の睡眠時間が改善している¹⁸⁾。

5. まとめ

本学大学生および教職員を対象にした健康調査票の解析では、2011-2017年の大学1年生のべ44,523人の平均睡眠時間は男女ともに6時間半程度、教職員のべ40,526人の平均睡眠時

間は男女ともに6時間程度であった。前述を参考に考えると、大学生は2時間半程度、教職員は1時間程度の睡眠が不足している。適切な睡眠は健康維持のために必須であり、まずは1時間早く床に就き、週末や休日に長く眠ることで自身の最適睡眠時間を推察すると同時に「睡眠負債」を解消し、睡眠障害があれば、その適切な治療を受けることが望ましい。また、社会全体で、睡眠時間から逆算し、学校や職場に滞在する時間や家事労働時間を減らす取り組みも必要である。

文献

- 1) Average minutes per day spent sleeping in OECD countries plus China, India and South Africa by gender, as of 2016.
<https://www.statista.com/statistics/521957/time-spent-sleeping-countries/> (cited 2019-02-07)
- 2) Kitamura S, Katayose Y, Nakazaki K, et al. Estimating individual optimal sleep duration and potential sleep debt. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 35812.
<https://doi.org/10.1038/srep35812>. (cited 2019-02-07)
- 3) St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, et al ; American Heart Association Obesity, Behavior Change, Diabetes, and Nutrition Committees of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health ; Council on Cardiovascular Disease in the Young ; Council on Clinical Cardiology ; and Stroke Council. Sleep Duration and Quality : Impact on Lifestyle Behaviors and Cardiometabolic Health : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 ; 134 : e367-e386.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000444> (cited 2019-02-07)
- 4) 厚生労働省. 平成29年「国民健康・栄養調査」の結果の概要.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000351576.pdf>. (cited 2019-02-07)
- 5) 加藤宏司, 後藤薫, 藤井聡, 他. ベアー コノーズ パラディーソ 神経科学 一脳の探求一. 西村書店 ; 東京都 : 2007. p. 460-479.
- 6) Feld GB, Diekelmann S. Sleep smart-optimizing

- sleep for declarative learning and memory. *Front Psychol* 2015 ; 6 : 622.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00622>. (cited 2019-02-07)
- 7) Tsuneki H, Sasaoka T, Sakurai T. Sleep control, GPCRs, and glucose metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2016 ; 27 : 633-642.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.06.011>. (cited 2019-02-07)
- 8) Herring WJ, Roth T, Krystal AD, et al. Orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia and potential treatment of other neuropsychiatric indications. *Sleep Res* 2018 ; Oct 18 ; e12782. [Epub ahead of print]
<https://doi.org/10.1111/jsr.12782>. (cited 2019-02-07)
- 9) Whitaker KM, Lutsey PL, Ogilvie RP, et al. Associations between polysomnography and actigraphy-based sleep indices and glycemic control among those with and without type 2 diabetes : the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep* 2018 ; 41 : 11.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsy172>. (cited 2019-02-07)
- 10) Simon SL, Behn CD, Cree-Green M, et al. Too late and not enough : School year sleep duration, timing, and circadian misalignment are associated with reduced insulin sensitivity in adolescents with overweight/obesity. *J Pediatr* 2019 ; 205 : 257-264.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.027>. Epub 2018 Nov 26.
- 11) Kim S, DeRoo LA, Sandler DP. Eating patterns and nutritional characteristics associated with sleep duration. *Public Health Nutr* 2011 ; 14 : 889-895.
<https://doi.org/10.1017/S136898001000296X>. Epub 2010 Oct 29. (cited 2019-02-07)
- 12) Labarca G, Reyes T, Jorquera J, et al. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus : Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018 ; 12 : 2361-2368.
<https://doi.org/10.1111/crj.12915>. (cited 2019-02-07)
- 13) Mashaqi S, Steffen K, Crosby R, et al. The impact of bariatric surgery on sleep disordered breathing parameters from overnight polysomnography and home sleep apnea test. *Cureus* 2018 ; 10 : e2593.
<https://doi.org/10.7759/cureus.2593>. (cited 2019-02-07)
- 14) Sakamoto R, Yamakawa T, Takahashi K, et al. Association of usual sleep quality and glycemic control in type 2 diabetes in Japanese : A cross sectional study. *Sleep and Food Registry in Kanagawa (SOREKA)*. *PLOS ONE* 2018 ; 13 : e0191771.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191771>. eCollection 2018. (cited 2019-02-07)
- 15) Killick R, Hoyos CM, Melehan KL, et al. Metabolic and hormonal effects of 'catch-up' sleep in men with chronic, repetitive, lifestyle-driven sleep restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Oct ; 83(4) : 498-507.
<https://doi.org/10.1111/cen.12747>. Epub 2015 Mar 6. (cited 2019-02-07)
- 16) Leproult R, Deliens G, Gilson M, et al. Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction. *Sleep*. 2015 May 1 ; 38(5) : 707-715.
<https://doi.org/10.5665/sleep.4660>. (cited 2019-02-07)
- 17) Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, et al. Self-reported sleep duration and quality and cardiovascular disease and mortality : a dose-response meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018 ; 7 : e008552.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008552>. (cited 2019-02-07)
- 18) Crowley SJ, Wolfson AR, Tarokh L, et al. An update on adolescent sleep : New evidence informing the perfect storm model. *J Adolesc* 2018 ; 67 : 55-65.
<https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2018.06.001>. Epub 2018 Jun 13. (cited 2019-02-07)
- 19) Adolescent Sleep Working Group; Committee on Adolescence ; Council on School Health. School start times for adolescents. *Pediatrics* 2014 ; 134 : 642-649.
<https://doi.org/10.1542/peds.2014-1697>. (cited 2019-02-07)