



特集：内分泌・代謝疾患の心身医療

糖尿病患者の睡眠障害について

清水夏恵* / 村松芳幸** / 成田一衛*

抄録：糖尿病患者では高血糖や神経障害などが不眠を認める原因と考えられており、一方で睡眠時間の低下や質の低下が糖尿病を引き起こす可能性も指摘され、相互に影響を及ぼしあっていると考えられている。また睡眠時無呼吸症候群や、抑うつや不安など精神症状を合併しやすいため睡眠障害をきたしやすいとも指摘されている。糖尿病患者の多くは失感情症、失体感症の存在が明らかであることも指摘されており、不眠を自覚せず訴えないため医療者側は治療対象にしていない場合もあると考えられる。

糖尿病患者の睡眠障害を医療者側が意識的に診断し、良好な血糖コントロール管理に加え併存する症状に対しても、心身医学的な視点をもって適切な治療を行うことが重要である。

Key words：糖尿病，睡眠障害，うつ，睡眠時無呼吸症候群

はじめに

身体疾患には不眠を引き起こして原疾患を悪化させるものがある。その中でも糖尿病と睡眠の関連については多数報告されている。糖尿病患者では、高血糖や神経障害などが不眠を認める原因と考えられており¹⁾、一方で睡眠時間の低下が糖尿病を引き起こす可能性もいわれ²⁾、相互に影響を及ぼしあっていると考えられている。2007年、International Diabetes Federation (IDF) は糖尿病患者について睡眠時無呼吸の症状がないか、また睡眠時無呼吸患者については代謝性疾患がないかの検査をするよう勧告を出している。しかし、糖尿病患者の多くは自覚症状が消失しており、失感情症、失体感症の存在が明らかであることも指摘されており³⁾⁴⁾、不眠を自覚せず訴えないため医療者側は治療対象

にしていない場合もあると考えられる。

また、抑うつ・不安など精神症状を合併しやすいため、睡眠障害をきたしやすいということも指摘されている⁵⁾。本稿では糖尿病の血糖コントロールや抑うつ・不安、さらに睡眠時無呼吸症候群との関連を、われわれの調査結果を含め、糖尿病患者の睡眠障害について考察を加えて紹介する。

睡眠障害の診断

一般に糖尿病患者は失感情症、失体感症傾向や抑うつ状態を示しやすい³⁾⁴⁾。自覚症状が鈍るため、医療者側の定期的な問診がない限り、不眠という症状を訴えないこともあると考えられる。そのような患者に対して、どのような睡眠障害が存在するかの診断を、限られた診察時間の中で効率よく行う必要がある。

睡眠の問題の種類は何か（入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害、過眠など）、発症時期、きっかけの有無、睡眠時間の長さや質はどうか、睡眠環境はどうか、内服歴、職業（勤務

*新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座
(第二内科) (連絡先：清水夏恵，〒951-8510 新潟県
新潟市中央区旭町通 1-757)

**新潟大学医学部保健学科

スタイルの確認)などを問診し、眠っている間の情報(いびきや呼吸停止、下肢の動きなど)を家族に問うことも時に必要となる。効率よく情報を得るために、患者自身の自覚的体験を自身が評価する主観的評価方法として、エプワース眠気尺度(Epworth Sleepiness Scale)⁶⁾や、ピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI)⁷⁾の利用も考える。

睡眠障害国際分類第2版⁸⁾では睡眠障害を8つのカテゴリーに分類し、80種類以上に規定している。主なものは①不眠症、②睡眠呼吸障害、③中枢性過眠症、④概日リズム睡眠障害、⑤睡眠時随伴症、⑥睡眠時運動障害の6つである。①の不眠症には精神疾患による不眠、身体疾患による不眠などが記載されており、その身体疾患としては糖尿病を含む内分泌・代謝疾患以外にも、中枢神経疾患や、循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、婦人科疾患、泌尿器科疾患など多くが挙げられる。糖尿病の場合は②の睡眠呼吸障害に含まれる睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome: SAS)の合併も起こりやすい。⑥の睡眠時運動障害にはレストレスレッグ症候群(restless legs syndrome: RLS)が含まれるが、糖尿病患者が下肢の異常感覚を訴えた場合は、末梢神経障害と高齢者に多いとされるRLSとの鑑別は時として困難な場合がある。2型糖尿病患者のRLSの罹患率は約25%という報告があり⁹⁾、鑑別には注意が必要となる。

糖尿病と睡眠障害の関連

糖尿病と睡眠障害との関連は多く報告されており、糖尿病専門外来の受診者の約40%が睡眠障害を有するとされる¹⁰⁾¹¹⁾。糖尿病と睡眠障害が相互に悪影響を及ぼしていると考えられているが、糖尿病の不眠の原因として、高血糖に伴う口渇や多尿のためや、糖尿病性神経障害による疼痛のため熟眠できない、夜間の低血糖に対する不安、自律神経障害に伴う胃腸症状、などが考えられる。また睡眠が不足していると、耐

糖能異常が多いことも報告されている¹²⁾。

糖尿病患者はコントロール群に対して不眠を訴える割合が2倍以上で、患者の37%が何らかの不眠を自覚し、タイプ別では特に入眠困難を訴える患者が多いという報告がある¹³⁾が、われわれの調査では、糖尿病患者の睡眠時間の平均は6.9±1.7時間、入眠障害がある割合は47%、中途覚醒や早朝覚醒のある割合は52%であった(Fig. 1)。また睡眠薬を使用しているのは18%(Fig. 2)であった。睡眠の質が不良(PSQIが6点以上)である割合は全体の32%であった。HbA1cの良好群と不良群に分けて行った検討では、血糖コントロールと睡眠の質には有意な関連があり、「血糖コントロール不良群では睡眠の質がよくない」と同時に、「睡眠の質が悪い人は血糖コントロールが不良である」ことが示唆された¹⁴⁾。

最近のメタ解析によると、約10万人を対象に平均9.5年間追跡調査したデータを解析した結果、2型糖尿病の発症リスクは、短時間睡眠または5時間以下の睡眠時間の者では、7~8時間睡眠の者に比較して相対危険度が男性で2.07倍、女性で1.07倍と示されている¹⁵⁾。一方で睡眠が長すぎても血糖コントロールは悪化するともいわれており、一般住民を対象とした調査によると、7~8時間の平均睡眠時間の人に比べ、7時間以下の睡眠者、8時間以上の睡眠者では有意にHbA1cレベルが高いと報告されている¹⁶⁾。

平均睡眠時間を強制的に4時間以下にしてインスリン拮抗ホルモン、交感神経活性を測定した結果によると¹⁷⁾、コルチゾールが有意に増加し、交感神経活性亢進が認められ、インスリン分泌低下とは無関係の血糖値上昇が示された。また、睡眠時間を4時間に制限すると、空腹のシグナルである食欲刺激ホルモンのグレリンが終日高値を、満腹のシグナルであるレプチンが終日低値を呈し、食欲と空腹感が増すことが報告されている¹⁸⁾。

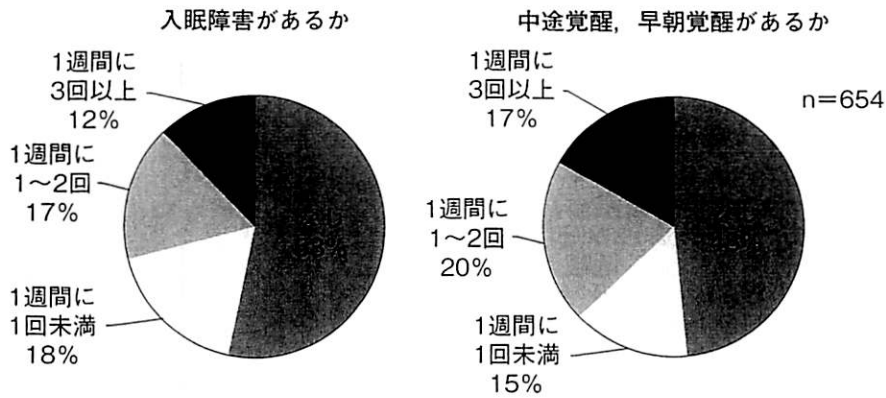


Fig. 1 睡眠障害の種類

このように不眠によってさまざまなホルモン分泌動態が変化し、血糖コントロールが不良になりやすいことがわかる。

うつと糖尿病

うつ病の症状として睡眠障害は代表的な症状の一つである。そのため糖尿病とうつ病が併存すると睡眠障害はさらに認められやすくなる。

糖尿病患者におけるうつ病の点有病率は非糖尿病集団と比較して2~3倍高くなるといわれている¹⁹⁾。それぞれの有病率が高いため、両疾患が合併しやすいこともあるが、発症や経過にそれぞれ影響を及ぼしあっている。高齢者では糖尿病の合併症である神経血管障害によって器質的なうつ状態に至る場合も多く認められる²⁰⁾。

糖尿病治療においてインスリン治療を一生中止できないという不安や、低血糖や自律神経症状を欠き意識低下を突然起こす無自覚性の低血糖症²¹⁾、神経障害の合併があるといった不安もあり、抑うつが認められやすくなる²²⁾。またうつがあると身体活動の減少や、社会支援の欠乏、糖尿病治療へのコンプライアンスの低下など、社会行動面の危険因子が関与して糖尿病が発症したり増悪したりすることが報告されている²³⁾。生理学的には視床下部-下垂体-副腎皮質系の亢進、交感神経系の賦活、炎症性サイトカインの増加が影響していると考えられている²⁴⁾²⁵⁾。これらはいずれもインスリン抵抗性を

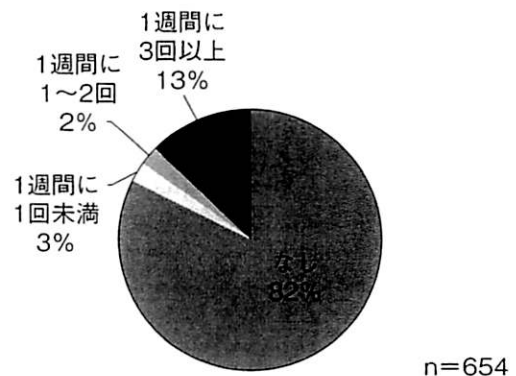


Fig. 2 睡眠導入薬の使用の割合

惹起し、耐糖能を悪化させる方向に作用する²⁴⁾。

われわれが糖尿病患者に対してPHQ (Patient Health Questionnaire) -9日本語版²⁶⁾²⁷⁾を使用しうつ症状を評価したところ、全体の2/3程度に軽症以上のうつを否定できないという結果であった。さらに血糖コントロール不良群では、良好群に比べてよりPHQ-9 scoreが高値であった¹⁴⁾。血糖コントロール不良の割合とうつ病重症度には有意な相関がみられているとの報告がされており²⁸⁾、うつ病の診断と治療が血糖コントロールを改善させると考えられる。

睡眠時無呼吸症候群(SAS)と糖尿病

われわれは糖尿病患者に対してパルスオキシメータを利用した簡易スリープスタディを行ったが、対象の27%は中等度以上のSASの合併が疑われ、約半数はSASを否定できないと考えられた¹⁴⁾。IDFのレポートでは糖尿病の23%はSASを合併し、SASの40%は糖尿病を合併する

として両病態の高い合併頻度を啓発する必要があると述べている²⁹⁾。

糖尿病に SAS が合併する機序としては、脳血流の変化による呼吸中枢の不安定性などが考えられており³⁰⁾、一方閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者では夜間低換気による低酸素ストレスにより、交感神経の活性亢進を起し、血中カテコラミンによってインスリン抵抗性が惹起されるため、OSAS が糖尿病の発症に関与することがわかってきた³¹⁾。また、肥満と OSAS との関連は大きく、人種を問わず肥満が OSAS の増悪因子であることは間違いないが³²⁾³³⁾、日本人は欧米人より肥満の程度が低くても糖尿病など生活習慣病を発症しやすい³⁴⁾。その理由として顎顔面形態によって、気道が狭くなる可能性が考えられており、上顎骨に比べて下顎骨が小さい小下顎症では下咽頭が狭いため肥満がなくても OSAS を発症するといわれている³⁴⁾。また、頭蓋骨の形状を直方体として考えて、より立方体に近い低顔型 (short face) と上下の高さが長い高顔型 (long face) に大別すると、日本人は long face であり、咽頭腔が細く長くてわずかな体重増加で OSAS を発症してしまう。そのため欧米人より体重増加の程度が軽くても OSAS になる日本人が少なくないと報告されている³⁵⁾。

われわれの調査では、body mass index (BMI) 自体は 3% ODI (Oxygen Desaturation Index) および夜間酸素飽和度とは相関を認めず、夜間呼吸障害と糖尿病の関連は肥満だけでは説明できない部分がありうること、非肥満者であっても睡眠呼吸障害があればインスリン抵抗性を惹起しうるといった可能性を示唆すると報告されている¹⁴⁾。このため、肥満のない糖尿病患者にも SAS を合併している可能性は否定できないため、BMI が正常もしくは低下していても SAS を疑う必要はあると考えられる。

このように糖尿病と SAS には双方向性の関連性があると思われる。

睡眠障害の治療

このように精神疾患や身体疾患との関連がみられる糖尿病患者の睡眠障害に対する治療としては、生活習慣を規則的にして適切な睡眠環境を整え正常化させるという基本的な睡眠衛生教育がまず第一で、食事療法、運動療法、必要に応じて薬物治療により血糖コントロールを良好にすることも大切である。この患者自身のセルフケア行動への取り組み方に対して、心身医学的アプローチが有用で、患者のもつ心理社会的資源、すなわち有効なストレス対処行動や社会的支援の有無が重要である³⁶⁾。セルフケア行動に対するアドヒアランスを高めるために、認知行動的アプローチが有効であることが明らかにされている³⁷⁾。また、血糖コントロールが不良で治療コンプライアンス不良群のエゴグラムは、NP と AC が高い N 型を示しており、抑うつ状態や神経症との関連が考えられ、血糖コントロールに悪影響を与えている可能性があり、これに対してエゴグラムの A を高めて AC を低くするような心身医学的アプローチが必要であるとも報告されている³⁸⁾。また糖尿病患者では失感情症、失体感症傾向があり自覚症状が鈍る場合も多いと考えられるため³⁾⁴⁾、症状に対する気づきを促す必要がある。血糖コントロールの変化が、食事や運動不足だけでなく睡眠障害からも起こりうることをよく説明し、日々の睡眠について問診を繰り返しながら、患者自身に気づきをもたせることが重要と考えられる。

薬物療法が必要な場合、入眠障害には短時間作用型の、中途覚醒や早朝覚醒のある場合は中・長時間作用型の睡眠薬が処方されるが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は上気道筋活動を抑制し上気道虚脱につながる可能性があり、呼吸障害を引き起こす場合があるため、適応をしっかりと検討する必要がある。特に高齢の糖尿病患者にとっては、このような副作用の出現を予防するように慎重に処方すべきである。

末梢神経障害を合併している症例に対しては、神経障害の成因に基づく治療、しびれや痛みに対する対症的な治療が睡眠障害を軽減するために必要である。

睡眠呼吸障害を合併する場合、肥満が睡眠の増悪にかかわっている症例は減量することで、上気道周囲の組織の肥厚が軽減されて症状が改善する可能性がある。しかし減量に失敗することやリバウンドすることもあり、これらを防ぐためには患者の生活習慣を変化させることを目的とした認知行動療法を取り入れるとよい³⁹⁾。また、非肥満者であっても SAS を否定はできず、顎顔面形態から睡眠呼吸障害を起こしうるため、注意が必要である。その他歯科装具の装着や無呼吸低呼吸指数 (AHI) が 20 以上の場合は経鼻的持続気道陽圧呼吸療法 (CPAP) が適応となる。

抑うつを合併するような患者に対しては、一般的なうつ病の治療と同様に薬物療法と心理療法が基本である。抗うつ薬や抗不安薬が必要な場合は、三環系抗うつ薬や sulpiride は食欲増進、体重増加をきたす可能性があるため、副作用の少ない四環系抗うつ薬や SSRI, SNRI などが用いられる⁴⁰⁾。

おわりに

糖尿病患者の睡眠の質は不良であることが多く、糖尿病と睡眠障害が相互に悪影響を及ぼしていると考えられている。その機序としてうつ状態が潜在している可能性、SAS を合併している可能性なども示唆された。他覚的には睡眠が不良でも症状を自覚せず訴えの少ない患者もあり、不眠という症状を医療者側が積極的に質問し発見して、患者に「気づき」を促し、心身医学的な介入をして治療に結びつけていくことが求められている。睡眠を正常化させると血糖コントロールが改善することにつながり、糖尿病患者の QOL をも改善させるために、睡眠障害の合併を意識して診療することが必要である。

文献

- 1) Prinz PN : Sleep and sleep disorders in older adults. *J Clin Neurophysiol* 12 : 139-146, 1995
- 2) Spiegel K, Knutson K, Leproult R, et al : Sleep loss : a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 99 : 2008-2019, 2005
- 3) 黒川順夫, 傍島淳子, 広田善彦, 他 : 糖尿病の自覚症状についての心身医学的研究—失体感症に関する研究. *心身医* 22 : 196-199, 1982
- 4) 黒川順夫 : 糖尿病と失感情症・失体感症. *Diabetes J* 19 : 27-30, 1991
- 5) 内村直尚 : 睡眠障害と糖尿病. *Practice* 26 : 43-49, 2009
- 6) Johns MW : A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14 : 540-545, 1991
- 7) Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al : The Pittsburgh Sleep Quality Index : a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28 : 193-213, 1989
- 8) American Academy of Sleep Medicine : The International Classification of Sleep Disorder, 2nd ed (ICSD-2) : Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005
- 9) Lopes L, Lins Cde M, Adeodato VG, et al : Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28 : 2633-2636, 2005
- 10) Sridhar GR, Madhu K : Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 23 : 183-186, 1994
- 11) Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, et al : Sleep complaints and restless legs syndrome in adults type 2 diabetics. *Sleep Med* 2 : 417-422, 2001
- 12) Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al : Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 165 : 863-867, 2005
- 13) 小路眞護, 迎 徳範, 内村直尚 : 糖尿病における睡眠障害. *Prog Med* 24 : 987-992, 2004
- 14) 布施克也, 吉嶺文俊, 笠井昭男, 他 : 糖尿病患者の睡眠障害について. *心身医* 51 : 799-806, 2011
- 15) Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al : Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33 : 414-420, 2010
- 16) Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, et al : Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. *Sleep Med* 9 : 745-752, 2008
- 17) Spiegel K, Leproult R, Van Cauter EV : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354 : 1435-1439, 1999
- 18) Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al : Brief com-

- munication : Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 141 : 846-850, 2004
- 19) Musselman DL, Betan E, Larsen H, et al : Relationship of depression to diabetes types 1 and 2 : epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 54 : 317-329, 2003
 - 20) 久保木富房, 津久井はるみ : ストレスと糖尿病. *ストレスと臨床* 5 : 10-13, 2000
 - 21) Maran A, Lomas J, Macdonald IA, et al : Lack of preservation of higher brain function during hypoglycemia in patients with intensively-treated IDDM. *Diabetologia* 38 : 1442, 1995
 - 22) Wredling RAM, Theorell PG, Roll HM, et al : Psychological state of patients with IDDM prone to recurrent episodes of severe hypoglycemia. *Diabet Care* 15 : 518-521, 1992
 - 23) Egede LE, Zheng D, Simpson K : Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditure in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 25 : 464-470, 2002
 - 24) 峯山智佳 : 糖尿病の療養指導 Q & A 糖尿病とうつ. *Practice* 28 : 85-87, 2011
 - 25) Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al : Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis : clinica implication. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 3787-3794, 2001
 - 26) Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K, et al : The Patient Health Questionnaire, Japanese version : validity according to the Mini-International Neuropsychiatric Interview-Plus. *Psychol Rep* 101 : 952-960, 2007
 - 27) 村松公美子, 宮岡 等, 上島国利, 他 : プライマリ・ケアにおける気分障害の認識と診断について. *心身医* 49 : 961-969, 2009
 - 28) Gross R, Olfson M, Gameroff MJ, et al : Depression and glycemic control in Hispanic primary care patients with diabetes. *J Gen Intern Med* 20 : 460-466, 2005
 - 29) Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, et al : Sleep disordered breathing and type 2 diabetes : a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract* 81 : 2-12, 2008
 - 30) Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al : Diabetes and sleep disturbances findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 26 : 702-709, 2003
 - 31) 浅野道子, 山田信博 : 睡眠時無呼吸症候群と糖尿病・高脂血症. *成人病と生活習慣病* 33 : 1218-1222, 2003
 - 32) Young T, Peppard P : Epidemiology of obstructive sleep apnea. In : McNicholas WT, Phillipson EA (eds) : *Breathing Disorders in Sleep*. Saunders, London, pp31-43, 2002
 - 33) Young T, Skatrud J, Peppard PE : Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 291 : 2013-2016, 2004
 - 34) 佐藤 誠 : 日本の閉塞型睡眠時無呼吸症候群. *Modern Physician* 29 : 1107-1110, 2009
 - 35) 佐藤 誠 : Long Face Syndrome. 日本睡眠学会(編) : *睡眠学*. 朝倉書店, pp634-637, 2009
 - 36) Jacobson AM, Hauser ST, Anderson BJ, et al : Psychological aspects of diabetes. In : Kahn CR, Weir GC, King GL (eds) : *Joslin's Diabetes Mellitus* 13th edition. Lea and Febiger, Philadelphia, pp431-450, 1994
 - 37) Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM : Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes : a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 24 : 561-587, 2001
 - 38) 押木文夫, 吉嶺文俊, 真島一郎, 他 : 糖尿病患者の血糖コントロールおよび治療コンプライアンスと自我状態の関係について. *交流分析研究* 20 : 109-115, 1995
 - 39) 片寄泰子, 佐藤 誠, 安田 京, 他 : 生活習慣の改善. *睡眠医療* 3 : 55-62, 2007
 - 40) 稲垣卓司, 妹尾晴夫, 堀口 淳 : 身体疾患に伴う精神症状. *CURRENT THERAPY* 18 : 81-84, 2000