

近年、糖尿病と不眠症、睡眠障害に関連した論文が多数報告されております。糖尿病患者の場合には、睡眠障害を引き起こしやすい、睡眠障害によって心血管リスクを上昇すること等の報告がなされています。また、より良質な睡眠をとることによって糖尿病が改善すること等の報告から、糖尿病患者に対しての睡眠障害を治療することは非常に重要であると言えます。ここでは、糖尿病と睡眠に関する現状、血糖コントロールと睡眠障害、糖尿病患者に対する指導のポイントについて考察してみたいと思います。

日本の国民の 20%以上が何らかの睡眠障害を自覚していることが報告されています¹⁾。中でも生活習慣病と睡眠については様々な報告がなされており、睡眠不足から種々の生活習慣病が発症し、睡眠の変化により食事や運動などの他の生活習慣の乱れを惹起することが報告されています。特に糖尿病においては短時間の睡眠や不眠によって発症のリスクを高めることが報告されています²⁻⁷⁾。

糖尿病を発症していない 40 代から 70 代の男性を対象とした調査において、7 時間の睡眠時間を基準とした時に睡眠時間が 5 時間以下で約 2 倍、8 時間以上の睡眠で約 3 倍の糖尿病の発症リスクの増加が認められることが報告されています⁸⁾。次に、一般住民を対象とした睡眠時間と HbA1c との関連性についての調査報告では、睡眠時間が 7-8 時間に比べ 7 時間以下あるいは 8 時間以上で HbA1c が 6.5%以上の糖尿病型の値を示す割合が高いことが報告されています⁹⁾。さらに、2 型糖尿病患者を対象とした報告では、健常人に比べて睡眠時間が 6 時間未満と短い報告や¹⁰⁾、短時間睡眠、長時間睡眠の両方で血糖コントロールが不良となることが報告されています¹¹⁾。以上の報告より適切な睡眠時間は糖尿病の発症を抑制するほか、血糖コントロールも良好に保持することが示唆されます。

それでは、睡眠障害がなぜ血糖コントロール影響を及ぼすのでしょうか。睡眠時間が糖代謝に与える影響にはいくつかの報告がなされています。まず、健康成人において睡眠時間を強制的に短縮した結果、インスリン分泌量が低下し糖代謝異常を引き起こすことが示されています。そして、その極端に制限した状態から睡眠時間を十分に回復させた状態では糖代謝障害が改善されることが報告されています¹²⁾。一方、1 日 5 時間の睡眠を 5 日間行い経口および静脈内の糖負荷試験を行った結果、インスリン感受性が

20%低下し、このインスリン感受性の低下は9時間の睡眠に変更したとしても、インスリンの感受性はベースラインまで回復できない、すなわち、1週間未満の短期の睡眠障害においても糖代謝異常を引き起こす可能性があることが示されています¹³⁾。

睡眠が制限されている状態ではストレスホルモンの増加が認められています。このストレスホルモンにはコルチゾールやエピネフリンがあります。睡眠制限条件下における静脈内グルコース負荷試験での試験では、血清コルチゾール濃度は8.5時間睡眠に比べ5.5時間睡眠制限の方が血清コルチゾール濃度及び血漿エピネフリン濃度の上昇を認め、インスリン感受性が増加することが報告されています¹⁴⁾。上記のホルモンのほか、胃から産生されるペプチドホルモンであるグレリンも糖代謝に関連することが報告されています。若い健常男性を対象に、2日間の4時間睡眠あるいは2日間の10時間睡眠の後、食欲抑制ホルモンであるレプチン、食欲を増進させるホルモンであるグレリンの測定を行なった結果、レプチンは減少した一方、グレリンは増加していました。すなわち睡眠が十分取れていない状態では食欲が亢進する方向に働くことが考えられます¹⁵⁾。

糖尿病患者への服薬支援を行う際にはどのようなポイントをおさえる必要があるのでしょうか。実際、糖尿病患者を対象としたアンケートが2008年8月に糖尿病ネットワークで行われています。睡眠と糖尿病との関連を患者に尋ねた調査では、糖尿病患者の約8割は血糖コントロールと睡眠障害の関連を知らないことが示されています。患者の約半数は睡眠時に「不安や心配ごと、気持ちの高ぶりや興奮などで眠れないことがある」と回答したが、実際に医療スタッフに相談したことのある患者は2割に満たなかった。一方、糖尿病患者から睡眠についての相談を受けたことのある医療スタッフは約6割に上ったが、糖尿病患者の睡眠障害について「ほとんどチェックしていない」、「抑うつ傾向がみられる患者はチェックしている」と回答し、糖尿病患者の睡眠障害について十分に把握できていない現状が報告されています。これらの報告からも糖尿病患者に対して良質な睡眠が得られているか、薬剤師は定期的に確認する必要があると言えます。

現在、睡眠薬には多くの種類があり、患者によって使い分けが可能となっています。特に注目を浴びている薬としてスボレキサントがあります。オレキシンは脳の覚醒や鎮静、すなわち脳の覚醒と鎮静（睡眠）を制御しています。スボレキサントはこのオレキシン受容体をブロックします。スボレキサントはオレキシン受容体に選択性が高く可逆的な拮抗薬で脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発すると考えられています¹⁶⁾。

オレキシンの分泌は血糖値にも影響を受けるといわれています。オレキシン濃度が低下すると、副交感神経が亢進し肝糖産生が抑制され睡眠時のエネルギー需要低下にあわ

せて血糖上昇を防ぐ作用を示します。マウスによる検討では、2型糖尿病マウスを用い
スボレキサントを単回または7日間投与すると体重、食物摂取量、インスリン感受性
には影響せず肝糖新生を抑制することが報告されております¹⁷⁾。今後、スボレキサントと
糖尿病の代謝異常との関連性についてはさらに研究が進むのではないかと思います。

1. 健康づくりのための睡眠指針 2014 P39
2. Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, Jungquist CR, Tu X. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med* 2006;4:104–113
3. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 1997;146:105-114
4. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep* 2007;30:873–880
5. Yokoyama E, Kaneita Y, Saito Y, Uchiyama M, Matsuzaki Y, Tamaki T, Munezawa T, Ohida T Association between Depression and Insomnia Subtypes: A Longitudinal Study on the Elderly in Japan. *Sleep* 2010;33:1693–1702
6. Kahn-Greene ET, Killgore DB, Kamimori GH, Balkin TJ, Killgore WD. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults. *Sleep Med* 2007;8:215–221
7. Killgore WDS, Kahn-Greene ET, Lipizzi EL, Newman RA, Kamimori GH, Balkin TJ. Sleep deprivation reduces perceived emotional intelligence and constructive thinking skills. *Sleep Med* 2007;9:517–526
8. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):657-61.
9. Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Harano S, Tamaki T, Ibuka E, Kaneko A, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ohida T. Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. *Sleep Med*. 2008 Oct;9(7):745-52. Epub 2007 Oct 24.

10. Al-Abri MA, Jaju D, Al-Sinani S, Al-Mamari A, Albarwani S, Al-Resadi K, Bayoumi R, Hassan M, Al-Hashmi K. Habitual Sleep Deprivation is Associated with Type 2 Diabetes: A Case-Control Study. *Oman Med J*. 2016 Nov;31(6):399-403.
11. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, Ide H, Doi Y, Hirakawa Y, Nakamura U, Kitazono T. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2013 Mar;36(3):611-7. doi: 10.2337/dc12-0904. Epub 2012 Nov 12.
12. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999 Oct 23;354(9188):1435-9.
13. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, Markwald RR, Smith MR, McHill AW, Higgins J, Melanson EL, Wright KP Jr. Curr Biol. Morning Circadian Misalignment during Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. 2015 Nov 16;25(22):3004-10. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.011. Epub 2015 Nov 5.
14. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3242-50. doi: 10.1210/jc.2009-0483. Epub 2009 Jun 30.
Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance.
15. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004 Dec 7;141(11):846-50.
16. ベルソムラ錠[®] 添付文書より引用
17. Tsuneki H, Kon K, Ito H, Yamazaki M, Takahara S, Toyooka N, Ishii Y, Sasahara M, Wada T, Yanagisawa M, Sakurai T, Sasaoka T. *Endocrinology*. Timed Inhibition of Orexin System by Suvorexant Improved Sleep and Glucose Metabolism in Type 2 Diabetic db/db Mice. 2016 Nov;157(11):4146-4157.