

Online edition: ISSN 2188-3610 Print edition: ISSN 2188-3602 Received: July 11, 2018 Accepted: February 7, 2019 Published online: March 31, 2019

doi:10.24659/gsr.6.1_39

Original article

Sleep quality, physical activity, and glycative stress in the elderly: The Yurin Study.

Akane Tsuruta¹⁾, Tian Zheng ^{1,2)}, Mari Ogura ^{1,3)}, Masayuki Yagi ¹⁾, Wakako Takabe ¹⁾, Yoshikazu Yonei 1)

- 1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan
- 2) Seishin-do, Xian, China
- 3) Kyoto Bunkyo Junior College, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (1): 039-048 (c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文:日本語翻訳版)

高齢者の睡眠の質、身体活動量、糖化ストレス:有隣研究

鶴田 茜 $^{1)}$ 、田 政 $^{1,2)}$ 、小椋真理 $^{1,3)}$ 、八木雅之 $^{1)}$ 、高部稚子 $^{1)}$ 、米井嘉一 $^{1)}$

- 1) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター/糖化ストレス研究センター
- 2) 誠心堂鍼灸院、中華人民共和国陝西省西安
- 3) 京都文教短期大学食物栄養学科、京都

抄録

[緒言] 日本人高齢者を対象とした研究では、糖尿病の危険因子である糖化ストレスと睡眠の質との関係につ いてはまだ明らかになっていない。本研究では、高齢者を対象として日常生活での身体活動量を継続的に測定 し、身体活動量の多寡や糖化ストレスと睡眠の質との関連性について検証した。

[方法] 本研究は京都市有隣地区で日常的に歩行運動を行っている 23 名(78.7 ± 6.1 歳)を対象とし、ピッツバー グ睡眠質問票(PSQI- J)及び抗加齢 QOL 共通問診票(Anti-Aging QOL Common Questionnaire: AAQOL) による評価、血清コルチゾル及び IGF-I、夜間畜尿中メラトニン代謝産物 6-sulfatoxymelatonin (SaMT)、 AGE Reader TM を用いた skin autofluorescence (SAF) の測定を行った。生活活動による活動量を除くため 3 METs 以上の活動強度による活動量を測定した。

連絡先: 教授 米井嘉一 〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター/ 糖化ストレス研究センター

電話 & FAX: 0774-65-6394 メール: yyonei@mail.doshisha.ac.jp

高部稚子 wtakabe@mail.doshisha.ac.jp

共著者:鶴田 茜 baseakanes@gmail.com、田 政 tomtomtom1990@hotmail.com、小椋真理 m-ogura@po.kbu.ac.jp、八木雅之 yagi@mail.doshisha.ac.jp、

[結果] 対象者の約 2 ヶ月間の月間平均活動量は 59.1 ± 53.5 Ex で、活動量の多寡により $H \cdot M \cdot L$ の 3 群に分けて解析した。活動量が多い群ほど血清コルチゾルが低く、IGF-I は高く、尿中 SaMT 生成量は多い傾向がみられた。PSQI-J では特に有意な所見は得られなかったが、AAQOL では H 群の「寝付きが悪い」スコアが M 群より有意に高かった(p=0.019)。H 群の夜間($18\sim23$ 時)活動量及び歩数は低群に比べ有意に多かった(p<0.05)。糖化ストレス指標 SAF については、PSQI-J「睡眠困難」スコアとの間に弱い相関傾向が見られた(r=0.375、p=0.077)。

[結語] 高齢者における身体活動量の多寡は睡眠の質に影響を及ぼす可能性があり、特に夜間に行う運動は睡眠の妨げとなり得る。糖化ストレスを増大させる生活習慣として睡眠の質が関与している可能性が示唆された。

KEY WORDS: 身体活動量、睡眠の質、メラトニン、6-sulfatoxymelatonin、 ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI-J)

はじめに

健康寿命の延伸には介護の有無が深く関係する。65歳以上の要介護者において介護が必要となった主な原因の第1位は脳血管疾患(17.2%)であり、心疾患と合わせると全体の21.9%を占める¹⁾。これら二つの疾患は生活習慣病と関連が深いが、短時間睡眠や不眠が肥満・高血圧・耐糖能障害・循環器疾患・メタボリックシンドロームといった生活習慣病の発症の危険性を高めることが知られている²⁾。勤労者5,747名(平均年齢43.8歳)を対象とした調査では、生活習慣病に罹患している人はそうでない人に比べて不眠の割合が高いことが報告されている³⁾。

これまでに睡眠の質と糖尿病との間には双方向性の関係 があること⁴⁾、糖尿病の血糖コントロール悪化により、深 い眠りが妨げられて睡眠の質が低下しやすいこと 5) が報告 されている。糖尿病の進行には糖化ストレスが関与してい ることが知られている。糖化ストレスとは還元糖や脂質に 由来するアルデヒド負荷による生体へのストレスと、その 後の反応を総合的に捉えた概念である。糖化反応では食事 由来の還元糖、脂質やアルコール由来のアルデヒドが生体 内の蛋白質と非酵素的・非可逆的に反応し、糖化最終生成 物 (advanced glycation end products: AGEs) が生成され る。AGEs はアテローム性動脈硬化症や骨粗鬆症の危険因 子となる他、アルツハイマー型認知症など変性疾患の悪化 や、糖尿病の進行に関与していることが知られている ^{6,7)}。 このため、睡眠に影響を及ぼす他の要素の一つには、老化 危険因子として近年注目されている糖化ストレスが挙げら れる。本研究では糖化ストレスの指標として、皮膚中の AGEs に由来する蛍光の強度を非侵襲的に測定し、その結 果を skin autofluorescence (SAF) として表した。

本研究では非糖尿病患者である高齢者を対象として日常生活での身体活動量を継続的に測定し、身体活動量の多寡、糖化ストレス、睡眠の質との関連性について検証した。

方法

対象

本研究の調査は 2017 年 3 月~2017 年 5 月まで行った。 対象は京都市下京区有隣地区在住の運動禁忌のない高齢者 23 名(男性 10 名、女性 13 名、年齢 78.7 ± 6.1 歳)とした。 対象者の決定方法を Fig.1 に示した。 当研究室では 2008 年 12 月より同地域にて先行研究として健康増進プログラムによる介入研究を行っている 8 。本研究の対象は本プログラムへの参加者とした。

活動量計

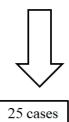
対象者には、3軸加速度センサ式活動量計(HJA350-IT: オムロンコーリン、京都)を貸与し、就寝時、入浴時、その他の浸水時を除く終日、継続して毎日腰部に装着するよう指示した。本活動量計は、通常の歩行に加え、緩やかな歩行やジョギング、掃除や洗濯などの様々な生活活動を識別し、それぞれの活動量を推定する機器として開発されたものである。活動量データは月に一度、専用ソフト(BI-link Professional Edition 2.0: オムロンヘルスケア、京都)を用いてパソコンに記録した。被験者が活動量計を装着しなかった日を除外するため、装着時間が100分以上あった日の活動量データのみを解析に使用した。

身体活動量はメッツ(METs)とエクササイズ(Ex)で表した。METs は運動や身体活動の強度を表す単位であり、安静時を1としてその何倍のエネルギーを消費するかを示すものである。例えば歩行は3 METs の運動と定義されている。Ex は METs で表された活動強度に時間を乗じたものであり、運動量や活動量の単位として国際的に使用される。生活活動による活動量を除くため、本研究では3 METs 以上の活動強度による活動量のみを使用した。

Yurin "Kempo-juku" member: 45 cases



AAMC (2017.4) and Urine check (2017.5) examinee: 36 cases



Excluded

- ·Sleeping drug recipient: 6 cases
- Medical questionnaire unanswered: 2 cases
- Recipient of drugs potently inducing sleepiness or insomnia: 2 cases
- Activity monitor mounted less than 15 days per month: 1 case



Excluded

Cases with monthly activity more than 344.9 Ex (2SD): 2 cases

Analysis sets: 23 cases

Fig. 1. The number of analysis sets.

Average monthly activity of 25 cases = 92.8 ± 126.0 Ex (mean \pm SD). AAMC, Anti-Aging Medical Checkup; SD, standard error.

身体活動量による群分け

本研究の対象者の月間平均身体活動量により群分けした。月間平均活動量は、対象期間である 2017. 3.15 ~ 5.23 の 1 日の平均活動量を算出し、その値を 30 倍することで求めた。月間平均活動量が上位の者から H(High: H) 群 (9 名)、M (Medium: M) 群 (7 名)、L (Low: L) 群 (7 名) の 3 群に分け、身体活動量と睡眠の質に関する各項目の群間解析を行った。

ピッツバーグ睡眠質問票による評価

ピッツバーグ睡眠質問票(the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI- J)は、過去 1 ヶ月間における主観的な睡眠の質を評価するための 18 項目から構成される自記式質問票である 9 。回答をそれぞれ 0 ~ 3 点でスコア化して合計スコアを算出・評価し、得点が高いほど睡眠が障害されていると判断する。睡眠の質・睡眠時間・入眠時間・睡眠効率・睡眠困難・眠剤使用・日中覚醒困難という7つの要素と合計スコアも解析対象とした。睡眠効率は以下の計算式により求めた。

睡眠効率 (%) =
$$\frac{$$
 実睡眠時間 (hr) $\times 100$ 床上時間 (hr)

抗加齢QOL共通問診票による評価

自覚症状の評価は抗加齢 QOL 共通問診票(Anti-Aging QOL Common Questionnaire: AAQOL) 10 を用いて各項目のスコアを $1\sim5$ の 5 段階に分けて評価した。

ホルモン分泌量の測定

本研究では睡眠の質に関わるホルモンとして血中のコルチゾル(cortisol)、インスリン様成長因子 - I (insulin-like growth factor-I: IGF-I) および尿中メラトニン代謝産物 6-sulfatoxymelatonin (SaMT) 11-13) を測定した。

対象者 23 名のうち 10 名は夜間に複数回の排尿があった。そのために蓄尿時間は短くなったが、本研究では最後の排尿から採尿までの時間を蓄尿時間として、結果は以下の計算式による SaMT 生成速度で表した。

単位時間あたりの SaMT 生成量 (pg/hr)

対象者 23 名のうち 1 名は蓄尿時間に関する情報を得られなかったため、解析はその 1 名を除く計 22 名で行った。測定は株式会社 LSI メディエンス(東京)にて行った。

糖化ストレスの評価

糖化ストレスの評価には、AGE Reader TM (DiagnOptics, Groningen, Netherlands) を使用し、紫外線照射時にAGEs 由来自己蛍光値の積分データである SAF を測定した 14,15)。測定は、腕を地面に対して水平にし、肘を直角に曲げた姿勢をとり、右上腕背側部の肘から 10 cm の部位で行った。

統計解析

各測定値の解析には SPSS Statistics 24 (IBM ジャパン、東京)を用いた。 3 群間の比較では一元配置分散分析を行い、等分散の場合は Tukey HSD 法、等分散を仮定できない場合は Games-Howell 法を用いた。SAF・睡眠困難との関連では、正規分布の場合は Pearson の相関分析を、正規性を仮定できない場合は Spearman の相関分析を行った。睡眠困難に対するオッズ比の算出には二項ロジスティック回帰分析を行った。両側検定で危険率 5% 未満を有意差ありとした。

倫理審查

本試験は、ヘルシンキ宣言(2013 年 WMA フォルタレザ総会で修正)及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省告示)を遵守した。本試験を開始する際は、対象者は本プログラムへの参加、不参加を自由に決定することができること、一度参加を決意したものの都合により途中で中止しても一切の不利益を被らないことを説明し承諾を得た。本研究は同志社大学「人を対象とする研究」に関する倫理審査委員会の承認を得た(申請番号:#14089)。

結果

身体計測値と生活習慣

対象者 23 名の 1 ヶ月間の平均活動量は 59.1 ± 53.5 Ex、H 群(9 名) 107.9 ± 18.1 Ex、M 群(7 名) 42.9 ± 4.7 Ex、L 群(7 名) 12.5 ± 2.4 Ex であった($Table\ I$)。群間解析で年齢・身長・体重・体格指数(body mass index: BMI)に群間有意差はなかった。飲酒量、水分量、睡眠時間、睡眠効率についても群間有意差は認められなかった。

自覚症状

PSQI- J における「睡眠の質 "Sleep quality"」「入眠時間 "Time to fall asleep"」「睡眠困難 "Difficulty sleeping"」「日中覚醒困難 "Daytime difficulty waking"」の各スコアと合計スコアのいずれの項目においても群間解析にて有意差はみられなかった(*Table 2*)。

AAQOL のうち睡眠に関係する「眠りが浅い"Shallow sleep"」、「寝付きが悪い"Difficulty in falling asleep"」、「心配事で眠れない"Inability to sleep due to worries"」の3項目への回答の平均値と群間比較の結果を *Table 2* に示した。「寝付きが悪い」への回答において H 群は M 群より有意に点数が高かった(p = 0.019、*Fig. 2*)。H 群では寝付きに関して問題を抱えている者が多かった。AAQOL の他の項目では群間有意差はみられなかった。

ホルモン分泌

各群間における血清コルチゾル及び IGF-I 濃度、尿中 SaMT 生成量の結果を Table 3 に示した。また、いずれの 項目においても群間有意差はみられなかった。

Table 1. Comparison of physical information and lifestyles.

	Mean ± SEM				p value		
	Total n = 23	H n = 9	M n = 7	L n = 7	H vs M	M vs L	H vs L
Age (years)	78.7 ± 1.3	75.7 ± 1.6	78.4 ± 2.7	82.7 ± 1.9	0.600	0.345	0.054
Height (cm)	155.0 ± 1.5	153.0 ± 1.8	155.0 ± 2.9	157.7 ± 3.3	0.843	0.768	0.413
Weight (kg)	55.1 ± 2.0	51.0 ± 3.0	56.3 ± 2.1	59.3 ± 4.8	0.517	0.830	0.217
BMI	22.8 ± 0.6	21.7 ± 1.0	23.5 ± 1.0	23.7 ± 1.3	0.468	0.996	0.417
Activity (Ex)	59.1 ± 11.2	107.9 ± 18.1	42.9 ± 4.7	12.5 ± 2.4	0.017	0.001	0.002
Alcohol intake (Gou/week)	2.7 ± 0.9	1.8 ± 1.5	2.0 ± 1.3	4.5 ± 1.9	0.997	0.563	0.481
Water intake (L/day)	1.4 ± 0.1	1.5 ± 0.4	1.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.961	0.954	0.999
Sleep duration (hr/day)	6.9 ± 0.2	7.0 ± 0.3	7.0 ± 0.5	6.6 ± 0.4	0.992	0.784	0.827
Sleep efficacy (%)	89.5 ± 1.7	89.3 ± 3.3	88.3 ± 3.8	91.0 ± 1.5	0.973	0.821	0.910

H: High activity group, M: Medium activity group, L: Low activity group. Statistical analysis by Tukey HSD or Games-Howell method. BMI, body mass index; Gou, one Gou = 180 mL of Japanese Sake equivalent; SEM, standard error mean.

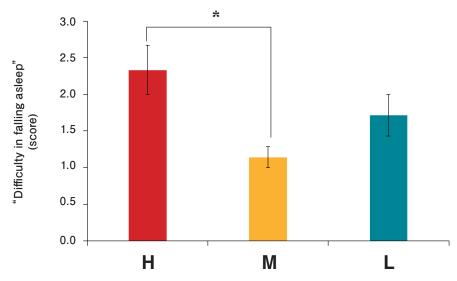


Fig. 2. AAQOL scores of "Difficulty falling asleep."

Results are expressed as mean \pm SEM, * p < 0.05, Tukey HSD. **H**: High activity group (n = 9), **M**: Medium activity group (n = 7), **L**: Low activity group (n = 7). AAQOL, Anti-Aging QOL Common Questionnaire; SEM, standard error mean.

Table 2. Comparison of scores in PSQI- J and AAQOL.

	Mean	p value				
	H n = 9	M n = 7	L n = 7	H vs M	M vs L	H vs L
PSQI- J						
Total score	5.3 ± 1.2	4.9 ± 0.7	4.4 ± 0.5	0.928	0.948	0.767
"Sleep quality"	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.969	1.000	0.969
"Time to fall asleep"	2.6 ± 0.6	1.1 ± 0.8	1.0 ± 0.4	0.245	0.986	0.186
"Difficulty sleeping"	4.9 ± 0.9	4.6 ± 1.2	4.4 ± 1.1	0.974	0.995	0.946
"Daytime difficulty waking"	0.6 ± 0.2	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.576	0.949	0.389
AAQOL						
"Shallow sleep"	2.4 ± 0.3	2.3 ± 0.4	2.6 ± 0.5	0.954	0.875	0.971
"Difficulty falling asleep"	2.3 ± 0.3	1.1 ± 0.1	1.7 ± 0.3	0.019	0.228	0.363
"Inability to sleep due to worries"	2.2 ± 0.4	1.6 ± 0.3	1.9 ± 0.3	0.418	0.856	0.753

H: High activity group, M: Medium activity group, L: Low activity group. Statistical analysis by Tukey HSD or Games-Howell method. PSQI- J, the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index; AAQOL, Anti-Aging QOL Common Questionnaire; BMI, body mass index; Gou, one Gou = 180 mL of Japanese Sake equivalent; SEM, standard error mean.

Table 3. Comparison of hormone secretion.

		p value				
	H n = 9	M n = 7	L n = 7	H vs M	M vs L	H vs L
Hormone						
Serum cortisol (µg/dL)	8.2 ± 1.1	9.8 ± 1.1	12.0 ± 2.0	0.711	0.564	0.167
Serum IGF-I (ng/mL)	98.4 ± 11.0	90.3 ± 0.6	84.7 ± 12.6	0.873	0.945	0.684
Urine SaMT (pg/hr)	1081.7 ± 258.5	841.0 ± 294.5	724.2 ± 205.2	0.679	0.996	0.737

H: High activity group, M: Medium activity group, L: Low activity group. Statistical analysis by Tukey HSD. IGF-I, insulin-like growth factor-I; SaMT, 6-sulfatoxymelatonin, one of melatonin metabolites; SEM, standard error mean.

時間帯ごとの歩数及び身体活動量

時間帯ごとの歩数・活動量を調べた。 $2017.4.24 \sim 5.23$ までの1ヶ月間における1日あたりの歩数および身体活動量を $0 \sim 23$ 時まで1時間ごとに分割して平均値求め、さらに午前($6 \sim 11$ 時)、午後($12 \sim 17$ 時)、夜間($18 \sim 23$ 時)と時間帯を区切り、時間帯ごとの歩数と活動量を計算した。

歩数については、午前中の時間帯では群間有意差がみられなかった。午後及び夜間の時間帯ではH群の歩数がL群よりも有意に多かった(Fig. 3-a)。

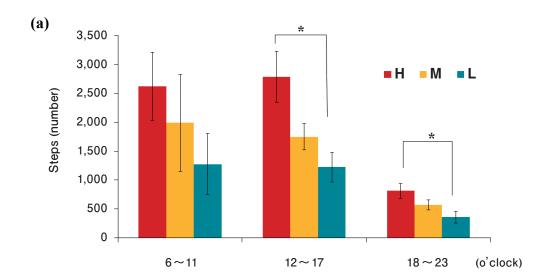
身体活動量は、午前中から群間差がみられ、H群はM群に比べ多い傾向がみられ、L群に比べ有意に高かった(Fig. 3-b)。午後の時間帯の活動量はH群、M群、L群の順に高く、群間有意差を伴っていた。夜間の時間帯では、

活動量が H 群は M 群に比べ多い傾向を認め、L 群に比べ 有意に高かった。

糖化ストレス指標 SAF について

SAF は H 群 2.59 ± 0.40 、M 群 2.43 ± 0.59 、L 群 2.43 ± 0.59 で群間有意差はなかった(*Table 4*)。

次に SAF とそれぞれの項目との単相関解析を行った。身長・体重・BMI・年齢・身体活動量のいずれも SAF との間に有意な相関性がみられなかった。BMI と SAF の二次回帰曲線解析の結果、BMI=23.1 の時に最小値 SAF = 2.4 を示した(p < 0.01)。PSQI- Jスコアと SAF の解析では、「睡眠困難」スコアと SAF の間には弱い正の相関傾向を認めた(r = 0.375、p = 0.077,Fig. 4)。PSQI- Jの他の項目においては SAF との有意な相関関係はみられなかった。



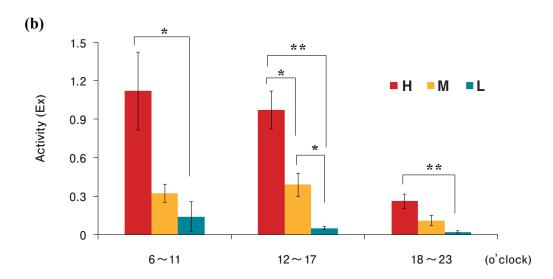


Fig. 3. Steps and physical activity in each time zone.

a: steps, b: physical activity. Results are expressed as mean \pm SEM, * p < 0.05, ** p < 0.01, Tukey HSD. H: High activity group (n = 9), M: Medium activity group (n = 7), L: Low activity group (n = 7).

Table 4. Comparison of SAF.

	Mean ± SEM				p value			
	Total n = 23	H n = 9	M n = 7	L n = 7	H vs M	M vs L	H vs L	
SAF	2.52 ± 0.46	2.59 ± 0.40	2.43 ± 0.59	2.43 ± 0.59	0.807	0.944	0.957	
(95%CI)	(2.3-2.7)	(2.3-2.9)	(1.9 - 3.0)	(2.1-2.9)				

H: High activity group, M: Medium activity group, L: Low activity group. Statistical analysis by Tukey HSD. SAF, SAF, skin autofluorescence measured by AGE Reader TM; SEM, standard error mean; 95%CI, 95% confidence interval.

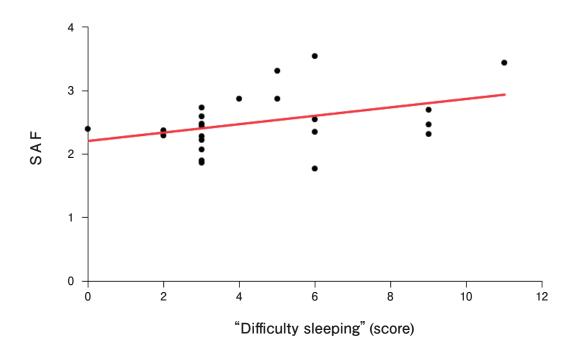


Fig. 4. Correlation between SAF and "Difficulty sleeping" score in PSQI- J.

r=0.375, p=0.077, n=23, Spearman's simple correlation analysis. SAF, skin autofluorescence measured by AGE Reader TM; PSQI- J, the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index.

AAQOL の各スコアと SAFとの間には有意な相関性はみられなかった。

睡眠困難に及ぼす因子について検討するために、目的変数を「睡眠困難のスコア」とする二項ロジスティック回帰分析を行った。単相関解析の結果をもとに、生体情報・身体活動指標からは、相関係数が 0.1 以上または – 0.1 以下である BMI、月間平均活動量、夜間活動量を説明変数として選択、糖化ストレス指標からは、相関係数が 0.2 以上である SAF、IGF-I、中性脂肪を選択、これら 6 つに性別を加えた計 7 つを説明変数とした。性別については男性を 1、女性を 2 と変数化した。

PSQI- Jの睡眠困難スコアは 4.7 ± 2.7 点であったので、 4 点、5 点、6 点という 3 種のカットオフ値を設定し分析を行った。SAF に対しては、カットオフ値 4 点の時はオッズ比 55.7 (p = 0.066)、カットオフ値 5 点の時はオッズ比 64.5 (p = 0.090)、カットオフ値 6 点の時はオッズ比 5.7 (p = 0.090)

= 0.261)であった。SAFは独立して睡眠困難スコアへの 関与している可能性が示された。

考察

身体活動量について

厚生労働省は65歳以上の身体活動の基準として、強度を問わず身体活動を10 Ex/週(40 Ex 程度/月)行うことを推奨している16。この基準は高齢者の身体活動不足を予防することに主眼を置いて設定されている。しかし高齢者においても可能であれば3 METs 以上の運動を含めた身体活動に取り組み、身体活動量の維持・向上を目指すことが望ましいとされる16。本研究の対象者は先行研究からの介入により運動習慣があったため、3 METS 以上の強度の運動によってこの身体活動基準を上回る者が多かった。M 群

の平均活動量($42.9 \pm 12.4 Ex$)がこの基準と同等であった。今回の対象者は身体活動量が全国レベルと同等またはそれ以上である集団と考えられる。

身体活動量の多寡と睡眠の質

・自覚症状・身体活動量の評価

今回の試験では、AAQOLの「寝付きが悪い」スコアは、身体活動量の多い H 群で M 群より有意に高かった。PSQI-J合計スコアは、身体活動量の多い群ほど点数が高く、睡眠の質が悪化している傾向が認められた。入眠時間については、有意差はないものの、活動量の多い H 群で他群よりも高かった。これらの所見から、H 群は寝付きに関して問題を抱えている者が多い可能性がある。過剰な身体活動は寝付きに悪影響を及ぼす可能性が示唆される。

・ホルモン測定値による評価

1ヶ月間の身体活動量が多い群ほど血清コルチゾルが低く、IGF-Iが高く、尿中 SaMT 生成量が多い高い値であったが、群間有意差は認められなかった。次に、高齢者における身体活動量の多寡が睡眠の質に及ぼす影響について、ホルモン測定結果から推測できることを述べる。

ストレスホルモンとも呼ばれるコルチゾルは、一般的にストレスを感じると分泌量が増え¹⁷⁾、ストレスが強いと眠りが浅くなる。コルチゾル濃度が低い状態であれば、感じるストレスはそれほど強くなく、ストレスにより不眠に陥っている可能性は低いと考えられる。H 群で「寝付きが悪い」が悪かった理由として、過度な身体活動量がストレスになったとは考えにくい。

IGF-I は成長ホルモン(growth hormone: GH)のセカンドメッセンジャーであり、下垂体から分泌される GH が肝臓に達すると IGF-I の産生が刺激される $^{18)}$ 。IGF-I が高い状態であれば、ノンレム睡眠中の GH 分泌が活発であり、ノンレム睡眠による休息は十分であると考えられる。H 群では「寝付きが悪い」スコアが高かったが、入眠後の睡眠の質はそれほど低くないと推測される。

メラトニンがヒトの睡眠を誘導することは古くから知られており 19)、多くの臨床研究が行われてきた。尿中 SaMT はメラトニン分泌量を反映する 12,13)。メラトニン分泌量が多いと休息に適した状態に導かれ、質の良い睡眠に繋がると考えられる。またメラトニン分泌は寝室が明るいと抑制される。H 群では「寝付きが悪い」スコアが高かったが、メラトニン分泌は障害を受けておらず、寝室は十分に暗く、入眠後の睡眠の質はそれほど低くないと推測される。

・時間帯ごとの歩数および身体活動量による評価

身体活動と睡眠に関する研究では、就寝前の高強度活動は覚醒水準を向上させることで睡眠を阻害するとされている²⁰⁾。本研究では、時間帯ごとの身体活動量が最も多い H 群の自覚症状評価では他群に比べて入眠までの時間や寝付きに問題を抱える傾向が強かった。歩数と身体活動量は、H 群では L 群と比較して夜間に有意に多く、歩数は L

群の約2.3 倍、運動強度3 METs 以上の活動量は約13 倍であった。このような夜間の強度な運動が、就寝前に交感神経を刺激して、睡眠を妨げる一因となっている可能性が高い²¹⁾。一般的に運動療法は奨励されているが、運動量を増やす際には実践する時間帯についても考慮する必要がある。

糖化ストレスと睡眠の質

・自覚症状・身体活動量による評価

今回調査に使用した PSQI- Jと AAQOL の項目についての相関解析では、睡眠困難に関する項目のスコアと SAF の間には弱い正の相関傾向がみられた。 $20\sim59$ 歳までの男女 244 名を対象とした我々の先行研究では、睡眠時間と SAF との間に負の相関傾向を認めており $^{22)}$ 、睡眠時間の低下を睡眠の質的低下と捉えれば、今回の結果と相反しない。

相関性が高くなかった理由の一つとして、調査対象の年齢の違いが挙げられる。睡眠の質の低下と加齢の相関性は高いが、SAFと加齢の相関性はそれほど高くない。一般的な高齢者では長年にわたる運動や生活習慣などの影響の積み重ねにより、中高年と比べて、SAFの個人差が大きい15)からである。

本試験の高齢者は、我々の先行研究で示されている通り²³⁾、3年間の継続的な歩行運動によって SAF が有意に改善した。すなわち同世代の平均値に比べて糖化ストレスが低く SAF が低い人たちが多く含まれる集団となっている。3 群間で SAF を比較すると、群間有意差はないものの、身体活動量が多いにもかかわらず H 群の SAF が最も高く、PSQI- J の総スコアが最も高い。睡眠の質の低下が SAF 増加と相関傾向があるという点では既報 ²²⁾ と相反しない。

・ホルモン測定値による評価

1ヶ月間の身体活動量が多い群ほど血清コルチゾルが低く、IGF-Iが高く、尿中 SaMT 生成量が多い高い値であったが、群間有意差は認められなかった。次に、高齢者における糖化ストレスが睡眠の質の関係について、ホルモン測定値から推測できることを述べる。

糖化ストレスを減弱させる方法にはいくつかの段階がある。第一段階は血糖スパイク(食後高血糖)の抑制、第二段階は AGEs 生成反応の抑制、第三段階は AGEs 分解の促進、第四段階は AGEs / RAGE シグナルの制御である。第二段階の AGEs 生成反応の過程では一部に酸化反応が関与するため、抗酸化作用を有する機能性成分により AGEs 生成反応が幾分緩和される。

睡眠の質にもっとも関わりが深いホルモンであるメラトニンは、第一段階で血糖スパイクを緩和する作用²⁴⁾、抗酸化作用²⁵⁾によって第二段階の AGEs 生成を緩和する作用、第三段階の AGEs 分解促進作用²⁶⁾を有する。従って睡眠の質が高まりメラトニン分泌が活発化すれば、糖化ストレスを抑制する方向に作用する。

ストレスホルモンのコルチゾルは肝臓における糖新生 の亢進作用、骨格筋における蛋白異化による糖新生、イン スリン抵抗性増大による食後高血糖を亢進させる作用があ り、これらはすべて糖化ストレスを増悪させる。反対にコ ルチゾルが低下すれば糖化ストレスの緩和につながる。

GH/IGF-I系の分泌に対して睡眠の質及び糖代謝が影響する。睡眠の質が高ければ GH 分泌が活発化するが、高血糖は GH 分泌を抑制する。

糖化ストレスが強く AGEs が多い状態が、これらのホルモン分泌に対してそのような影響があるかについては不明である。 膵 β 細胞では AGEs 負荷により ER ストレスが増し、インスリン分泌が低下することが知られている 27)。 他のホルモン分泌細胞においても同様の機序によって AGEs によるホルモン分泌抑制が惹起される可能性がある。

糖化ストレスと睡眠の質は双方向性に影響し合うと考えられるが、糖化ストレスと睡眠の質を結びつける詳細な機序は明らかでない。

・睡眠困難に対する SAF オッズ比とカットオフ値

PSQI- J 睡眠困難スコア(平均 4.65 点)を目的変数とした二項ロジスティク回帰分析では、独立した説明変数として SAF が抽出された(p=0.066)。SAF(平均値 2.5)については 2.5 以上を高値者、2.5 未満を低値者と定義した。睡眠困難カットオフ値は比較的軽度の 4 点に設定した時が、SAFと睡眠困難との関連性を評価する上で感度、特異度ともにもっとも高かった。SAF が 1.0 増加すると睡眠困難となる確率が 15.4 倍上昇するという解析結果であった。糖化ストレス指標の SAF は、睡眠困難がまだ軽度の段階から影響を及ぼしている可能性が示唆された。

研究限界

本研究で使用した問診票による睡眠に関する調査項目の信頼性には限界がある。自己申告に基づく睡眠の評価では、睡眠の深さや中途覚醒などを考慮することができない上に、回答者により評価の基準が変化してしまうことが懸念されるからである。睡眠に関するより正確な調査を行うためには、就寝中睡眠ポリグラフ検査を用いた、より客観的な睡眠指標を用いた睡眠の質の評価が求められる。

結語

高齢者における身体活動量の多寡は睡眠の質に影響を及ぼす可能性があり、特に夜間に行う過度な運動は睡眠の妨げとなり得る。糖化ストレスは睡眠の質を増悪する生活因子である可能性が示唆された。糖化ストレスと睡眠の質を結ぶ機序については今後の課題である。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

謝辞

本研究は文部科学省研究助成(#26350917)によって実施された。

参考文献

- 1) 内閣府 . 第 1 章 高齢化の状況 . 平成 28 年版高齢社会白書 . http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/zenbun/s1_1_1.html
- 厚生労働省健康局.健康づくりのための睡眠指針 2014. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouh ou-10900000.../0000047221.pdf
- 内村直尚.生活習慣病と睡眠障害.心身医学.2007;47:771-776
- 4) Keskin A, Ünalacak M, Bilge U, et al. Effects of sleep disorders on hemoglobin A1c levels in type 2 diabetic patients. Chin Med J (Engl). 2015; 128: 3292-3297.
- 5) Yoda K, Inaba M, Hamamoto K, et al. Association between poor glycemic control, impaired sleep quality, and increased arterial thickening in type 2 diabetic patients. PLoS One. 2015; 10: e0122521.
- 6) Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, et al. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): An overview of their mechanisms of formation. Free Radic Res. 2013; 47: 3-27.

- Barić N. Role of advanced glycation end products in Alzheimer's disease. Glycative Stress Res. 2014; 1: 68-83
- 8) Miyazaki R, Ishii K, Ichikawa H, et al. Community medicine and anti-aging: Effects of combining a long-term pedometer-based physical activity program with antiaging medical checkups on health and anti-aging medical indicators in community-dwelling older adults (Yurin study 1). Anti-Aging Med. 2010; 7: 143-152.
- 9) Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. Psychiatry Res. 2000; 97: 165-172.
- 10) Oguma Y, Iida K, Yonei Y, et al. Significance evaluation of Anti-Aging QOL Common Questionnaire. Glycative Stress Res. 2016; 3: 177-185.

- 11) Yamauchi H, Iwamoto M, Harada N. Effects of night work on urinary excretion rates of 6-sulfatoxymelatonin and norepinephrine in hospital nurses. International Medical Journal. 2003; 10: 185-190.
- 12) Kondo M, Tokura H, Wakamura T, et al. Physiological significance of cyclic changes in room temperature around dusk and dawn for circadian rhythms of core and skin temperature, urinary 6-hydroxymelatonin sulfate, and waking sensation just after rising. J Physiol Anthropol. 2007; 26: 429-436.
- 13) Kawamoto T, Takabe W, Maruyama Y, et al. Relationships between urinary melatonin metabolites and glycative stress and body functional age. Glycative Stress Res. 2016; 3: 15-22.
- 14) Roorda MM. Therapeutic interventions against accumulation of advanced glycation end products (AGEs). Glycative Stress Res. 2017; 4: 132-143.
- 15) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. A survey of fluorescence derived from advanced glycation end products in the skin of Japanese: Differences with age and measurement location. Anti-Aging Med. 2012; 9: 119-124.
- 16) 厚生労働省. 健康づくりのための身体活動基準 2013. https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xpleatt/2r9852000002xppb.pdf
- 17) 田中千賀子,加藤隆一.NEW 薬理学 改訂第7版.南江堂, 2017.
- 18) 高橋 裕.【栄養・代謝と老化】老化における栄養・代謝の変化と内分泌系のクロストーク:成長ホルモン・IGF-Iの重要な役割.基礎老化研究.2016;40:33-38.
- 19) Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, et al. Effects of melatonin on human mood and performance. Brain Res. 1984; 323: 201-207.
- 20) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. 2011. http://vct.iums.ac.ir/uploads/icsd.pdf
- 21) Driver HS, Taylor SR. Exercise and sleep. Sleep Med Rev. 2000; 4: 387-402.
- 22) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. Skin accumulation of advanced glycation end products and lifestyle behaviors in Japanese. Anti-Aging Med. 2012; 9: 165-173.
- 23) Kawamoto T, Takabe W, Ogura M, et al. Effect of continuous walking exercise program on the glycative stress marker in the elderly. Glycative Stress Res. 2017; 4:
- 24) Ogura M, Okuda F, Hattori A, et al. Effect of melatonin intake on postprandial blood glucose in the breakfast. Glycative Stress Res. 2018; 5: 75-81.
- 25) Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, et al. Effects of melatonin: Basics studies and clinical applications. Anti-Aging Med. 2010; 7: 85-91.
- 26) Takabe W, Mitsuhashi R, Parengkuan L, et al. Cleaving effect of melatonin on crosslinks in advanced glycation end products. Glycative Stress Res. 2016; 3: 38-43.
- 27) Liu C, Huang Y, Zhang Y, et al. Intracellular methylglyoxal induces oxidative damage to pancreatic beta cell line INS-1 cell through Ire1α-JNK and mitochondrial apoptotic pathway. Free Radic Res. 2017; 51: 337-350.