

Original article

Effect of mats with “A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure” on sleep quality and nocturnal blood glucose: A crossover trial.

Mari Ogura¹⁾, Atsuhiko Hattori²⁾, Masayuki Yagi¹⁾, Wakako Takabe¹⁾, Takuto Nonomura³⁾, Yoji Shimura³⁾, Midori Ando³⁾, Yoshikazu Yonei¹⁾

- 1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan
- 2) College of Liberal Arts and Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Chiba, Japan
- 3) Japan Research Laboratory of Sleep Science, Nishikawa Co. Ltd., Tokyo, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (1): 049-063
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

4層特殊立体構造マットレス使用による睡眠の質改善効果及び夜間血糖値推移に及ぼす影響の検証：クロスオーバー比較試験

小椋真理¹⁾、服部淳彦²⁾、八木雅之¹⁾、高部稚子¹⁾、野々村琢人³⁾、志村洋二³⁾、安藤 翠³⁾、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、京都
- 2) 東京医科歯科大学教養部生物学、千葉
- 3) 西川株式会社日本睡眠科学研究所、東京

抄録

【目的】 近年、睡眠の質の低下と糖代謝異常との関係が報告されている。本試験では「4層特殊立体構造」寝具を試験品として睡眠の質、メラトニン分泌、夜間血糖に与える影響について検討した。

【方法】 睡眠に不満を有する男女12例（男性：4例、女性：8例、51.9 ± 7.2歳）を対象に、持続血糖測定器（Free Style リブレ）を装着、試験品（AiR SX：西川）および対照品寝具を2週間のウォッシュアウト後に2週間使用するクロスオーバー比較試験を行った。試験開始前、試験開始2週間後に自覚症状の確認、身体計測、血液生化学検査、蓄尿中メラトニン代謝検査を施行した。

連絡先：教授 米井嘉一
〒610-0321 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
共著者：小椋真理 m-ogura@po.kbu.ac.jp；服部淳彦 ahattori.las@tmd.ac.jp；
八木雅之 myagi@mail.doshisha.ac.jp；高部稚子 wtakabe@mail.doshisha.ac.jp；
野々村琢人 nonomura@nishikawa1566.com；志村洋二 shimura@nishikawa1566.com；
安藤 翠 andoh-mi@nishikawa1566.com

Glycative Stress Research 2019; 6 (1): 049-063
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

【結果】 睡眠関連の自覚症状は、ピッツバーグ睡眠質問票で「日中覚醒困難」($p < 0.1$)が試験群で改善傾向、OSA 睡眠調査票で「不快な気分である」($p < 0.05$)、「解放感がある」($p < 0.1$)「眠りが浅かった」($p < 0.1$)が試験群で改善した。尿中メラトニン代謝物検査では尿中 6-sulfatoxymelatonin、N-acetylserotonin、serotonin に有意な変化は認められなかったが、6-hydroxymelatonin ($p < 0.1$)、melatonin ($p < 0.05$)が試験群で高く保たれる傾向が認められた。2 週間の夜間血糖値を解析した結果、80mg/dL 未満の低血糖の割合が試験群 9 日目及び 11 日目に減少する傾向を認めた ($p < 0.1$)。

【結論】 試験品の使用で睡眠の質が向上することにより、メラトニン分泌が増加し、夜間低血糖の頻度が減る可能性があることが示唆された。

KEY WORDS: 睡眠の質、メラトニン、夜間低血糖、持続血糖測定

はじめに

睡眠の質の低下は加齢に伴う変化の一つである。さらに日本人は大人から小児に至るまで慢性的な睡眠不足の傾向がある¹⁾。睡眠不足による不定愁訴は中高年のみならず、小児期、思春期にも多くみられ、様々な生活習慣病や精神的健康と関連する²⁻⁶⁾。睡眠の質を高く保つことは予防医学の観点から非常に重要である。

睡眠と糖代謝には双方向性の関連が存在する。糖化ストレスが強い代表疾患である糖尿病患者では約 40% がなんらかの睡眠障害を伴う⁷⁾。睡眠の質の低下を伴う代表的疾患である睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) では、肥満や糖尿病を高頻度に合併する⁸⁻¹⁴⁾。糖化ストレスを軽減するためには、糖代謝異常と睡眠障害それぞれの予防と治療を並行して考慮する必要がある。

我々の先行研究では、睡眠不足のある者は皮膚の糖化最終産物 (advanced glycation end products: AGEs) 蓄積量が多かった¹⁵⁾。24 時間持続血糖測定の結果からは、睡眠時間が 7 時間以上の時と 6 時間未満の時では食後高血糖の頻度が異なり、睡眠不足時には血糖スパイク (ピーク値 140 mg/mL 以上の急峻な血糖上昇) が増えることが示されている¹⁶⁾。血糖スパイク^{17,18)} は、同時多発的な多種アルデヒド産生を引き起こし (これをアルデヒドスパークと呼んでいる)^{16,19,20)}、血管内皮細胞を始めとする組織・細胞障害の契機となることから、近年では心脳血管イベントの最上流危険因子として注目されている。

睡眠の質を高く保つためには、個々の状態に適した寝具の使用が望ましい。これまで我々は 4 層特殊立体構造マットレスを寝具として使用した際の心身への影響について検討してきた。第 1 回試験は無対照オープン試験であったが、4 週間の使用により睡眠関連の自覚症状の改善に加えインスリン様成長因子 -I (insulin-like growth factor-I: IGF-I) の有意な上昇 (+10.2%)、高密度リポ蛋白コレステロール (high-density lipoprotein-cholesterol: HDL-C) の有意な上昇 (+7.5%) を認め、「睡眠の質」改善に伴う成長

ホルモン分泌の増加と脂質代謝の改善が示唆された²¹⁾。第 2 回無対照オープン試験では睡眠関連の自覚症状の改善に加え HbA1c の有意な低下 (-2.3%) を認めたが、尿中メラトニン代謝産物には有意な変化はみられなかった²²⁾。メラトニン分泌の変化を検出できなかった理由として、寝室の暗度を一定条件にできずメラトニン分泌のばらつきが大きかったことが原因と考えた。今回の試験では対照寝具を用いた対照群を設定したクロスオーバー試験とするとともに、寝室の暗度条件を一定にした臨床試験を行った。

方法

対象

対象は、40 歳以上～65 歳未満の健康な男女とし、寝つきが悪い、眠りが浅いなどの軽度な睡眠障害を自覚する者 43 名を募集した。募集者に対し事前検査 (screening: SCR) として身体計測、血液学的検査、血液一般生化学検査、尿検査、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI- J)²³⁾、OSA 睡眠調査票²⁴⁾、医師による問診を施行した。選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、PSQI- J スコアが 6 点以上の者の中より、以下の指標毎ランキング付けを行い、総合ランキング高値者より順に 12 名を選抜した。なお、選抜の際には外れ値ならびに被験者背景に関しても考慮した。

1. PSQI- J スコアの高値順
2. OSA 睡眠調査票：第 2 因子 (入眠と睡眠維持) スコアの低値順
3. HbA1c の高値順

選択基準を以下に示す。

- 1) 試験参加の同意取得時点での年齢が 40 歳以上 65 歳未満の男女
- 2) 健康な者で、現在何らかの疾患で治療をしていない者

- 3) 寝つきが悪い、眠りが浅いなどの軽度な睡眠障害を自覚する者
- 4) 就寝（消灯）時間ならびに起床時間が規則的であり、就寝（消灯）時間が24時前であり、4時間以上の睡眠習慣のある者
- 5) 日常において、就寝3時間前までに夕食を済ませ、以後、起床まで間食習慣のない者
- 6) 勤務体系が日中の週5日勤務で土日公休の者
- 7) 本試験の目的、内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解した上で自発的に参加を志願し、書面で本試験参加に同意できる者
- 8) 指定された検査日に来所でき、検査を受ける事のできる者
- 9) 試験責任医師が本試験への参加を適当と認めた者

除外基準を以下に示す。

- 1) 現在、何らかの疾患を患い薬物治療を受けている者
- 2) 精神疾患、睡眠障害、高血圧、糖尿病、脂質異常症や重篤な疾患の既往歴・現病歴のある者
- 3) 睡眠時無呼吸症候群（SAS）の疑い、治療中、治療歴のある者
- 4) 夜間頻尿、前立腺肥大症、過活動膀胱を有する者、また、その疑いのある者
- 5) 過去1ヶ月において、疾患治療を目的とした、薬物の服薬習慣のある者（頭痛、月経痛、感冒などの頓服歴は除く）
- 6) 肝、腎、心、肺、血液などの重篤な障害の既往歴・現病歴のある者
- 7) 消化器官に重篤な併存疾患及び既往歴のある者
- 8) 体格指数（body mass index: BMI）が 25 kg/m^2 以上の者
- 9) 過去1ヶ月間において 200 mL 、又は3ヶ月以内に 400 mL を超える献血などをした者
- 10) 過去に採血によって気分不良や体調悪化を経験したことのある者
- 11) 試験品にアレルギー症状を起こす恐れのある者、また、その他食品、医薬品に重篤なアレルギー症状を起こす恐れのある者
- 12) 試験期間中、花粉症などの季節性アレルギー症状を発症する恐れがあり、医薬品を使用する可能性がある者（点眼薬、点鼻薬は可）
- 13) 現在、血糖値関連の効果を標榜ならびにビタミンCを含有するサプリメントの継続的な摂取習慣のある者、また試験期間中に摂取予定のある者（ただし同意取得時点で摂取を休止できる者は該当しない）
- 14) 日常的な飲酒量が1日あたり平均アルコール換算で 60 g /日を超える者
- 15) 試験期間中、生活習慣を変更する可能性のある者（長期の旅行など）
- 16) 妊娠中、授乳中あるいは妊娠の可能性のある者
- 17) 試験期間中にMRI検査を受診する予定または可能性のある者
- 18) 現在、他ヒト臨床試験に参加している者、他ヒト臨床試験参加後、3ヶ月間が経過していない者
- 19) 本人または家族が健康・機能性食品及び化粧品を開発・製造もしくは販売する企業に勤めている者
- 20) その他、試験責任医師が本試験の対象として不適当と判断した者

以下に試験対象者数の推移を示す（Fig. 1）。

被験者12名（男性：4名、女性：8名）の年齢は、 51.9 ± 7.2 歳（男性： 53.5 ± 7.9 歳、女性： 51.1 ± 7.2 歳）であった。

試験デザイン

本試験は対照品とのクロスオーバー比較試験とした。

試験品は4層特殊立体構造マットレス（AiR SX: 西川、東京都中央区）とした。対照品は一般的に市販されているマットレスと同等品の単層ウレタン製表面フラット構造マットレスとした。試験品及び対照品の大きさはシングルサイズ（ $9 \times 97 \times 200\text{ cm}$ ）で、専用シーツとともに、いずれも西川より提供を受けた。

被験者12名を事前検査（SCR）における年齢、性別、OSA睡眠調査票：第2因子（入眠と睡眠維持）スコアを層別因子とし、層別ブロック化ランダム化法（Stratified Block Randomization）にて2グループに無作為に割り付けた後、割付責任者は最終的に割付グループ間で有意差がないことを確認した。

2グループの群構成は、以下の通りとした。

1. 試験品（4層特殊立体構造マットレス「AiR SX」）
→対象品（単層ウレタン製表面フラット構造マットレス）
2. 対照品（単層ウレタン製表面フラット構造マットレス）
→試験品（4層特殊立体構造マットレス「AiR SX」）

被験者は使用している敷き布団を試験品または対照品に切り替えて2週間使用（I期）し、2週間のウォッシュアウト期間を経た後、I期とは別の試験品または対照品を2週間使用（II期）した。試験群はI期とII期間を合算した試験品使用者、対照群はI期とII期間を合算した対照品使用者とした。

試験（I期）開始前、試験（I期）開始2週間後に自覚症状の確認、身体計測、血液検査、夜間蓄尿による早朝尿採取、医師による問診を施行した。試験（I期）期間中、試験参加者はFreeStyleリブレを用いた血糖値測定を実施した。2週間のウォッシュアウト期間を経た後、試験（II期）開始前、試験（II期）開始2週間後に試験（I期）と同様に自覚症状の確認、身体計測、血液検査、尿中メラトニン代謝物測定、医師による問診を施行した。試験（II期）期間中、試験参加者はFreeStyleリブレを用いた血糖値測定を実施した。試験参加者は生活日誌にいずれの試験期間中も有害事象の有無・程度、生活習慣、簡易食事調査について記録した。試験期間は2018年2月～2018年4月とした。

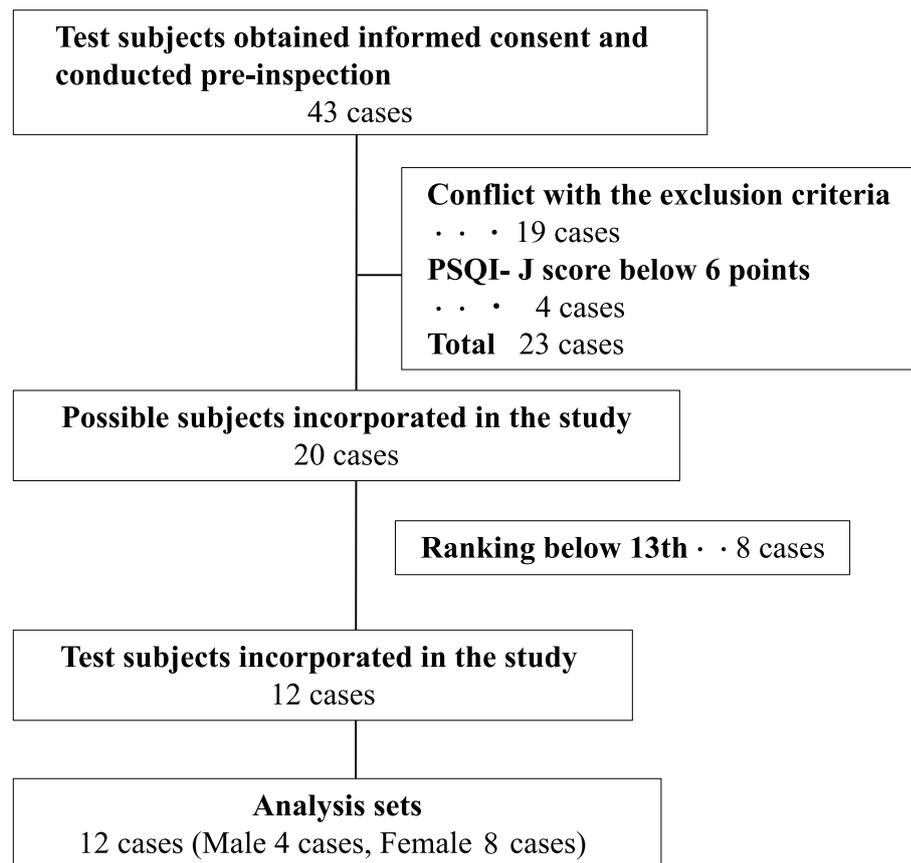


Fig. 1. The number of analysis sets.

PSQI- J, Pittsburgh sleep quality index, Japanese version.

評価項目

自覚症状

睡眠の質の評価には PSQI- J²³⁾ を使用した。PSQI 質問票 採点方法集計表に準じ、睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤の使用、日中覚醒困難についてスコア化、PSQI 総合得点 (PSQI global score: PSQIG) を計算した。

起床時の睡眠内省を評価する心理尺度である OSA 睡眠質問票 MA 版²⁴⁾ も使用した。就寝時間、起床時間、睡眠時間について、4段階評価に数値記載にて回答した。結果は、第 1 因子/起床時眠気、第 2 因子/入眠と睡眠維持、第 3 因子/夢み、第 4 因子/疲労回復、第 5 因子/睡眠時間の因子ごとに集計した。

身体計測

身体計測としては、身長、体重、体脂肪率、BMI、収縮期及び拡張期血圧、脈拍数を計測した。身体組成検査は体成分分析器 (DC-320: タニタ、東京都板橋区) を用いた。

血液検査

血液試料を用いて血中ホルモンの IGF-I、ジヒドロエピアンドロステロンサルフェート (dehydroepiandrosterone-sulfate: DHEA-s)、cortisol を株式会社 LSI メディエンス (東京都千代田区) にて測定した。

尿中メラトニン代謝物測定

試料として起床後第一尿検体を用いた。検査日に、起床後第一尿を各自で回収、試験実施医療機関に持参させた。その尿検体を用いて 6-sulfatoxymelatonin (SaMT)、6-hydroxymelatonin (HaMT)、メラトニン (MEL)、N-acetylserotonin (NAS)、Serotonin (5-hydroxytryptamine: 5HT)、N-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK) を東京医科歯科大学教養部服部研究室 (千葉県市川市) にて測定した。

持続血糖値測定

被験者の上腕の後ろ側に FreeStyle リブレ (アボット ジャパン株式会社、東京都港区) を装着し、観察 I 期/開始前

(Visit-1) から観察 I 期／開始 2 週後 (Visit-2) までの終日、観察 II 期／開始前 (Visit-3) から観察 II 期／開始 2 週後 (Visit-4) までの終日、それぞれの期間中の血糖値 (GLU) を連続測定した。

統計解析

統計解析には、統計解析ソフト SAS (SAS 9.4: SAS Institute Japan、東京都港区) または SPSS (Statistics19: 日本アイ・ビー・エム、東京都中央区) を用いた。クロスオーバーデザインの妥当性を検討するために反復測定分散分析により順序効果を確認した後、paired-t test を施行した。PSQI ならびに OSA 睡眠調査票によって得られるスコアは、ノンパラメトリックとして取り扱い、各群間での比較には Wilcoxon 符号付順位和検定を行なった。危険率 5% 未満を有意差あり、10% 未満を有意傾向ありとした。外れ値及び欠損値については、特に外れ値は設定しなかった。ただし、検査上のトラブルなどでデータが取得できない、またはデータの信頼性に大きな問題が生じた場合は欠損値として取り扱い、代替値は用いなかった。

倫理審査

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。本試験は「一般社団法人糖化ストレス研究会」(東京都中野区) にてヒト試験倫理委員会を開催し、試験の倫理性及び妥当性について審議を行い、承認された (GSE 2018-001)。本試験については臨床試験事前登録を行った (UMIN #000031144)。

結果

自覚症状

2 週間の試験品の使用により以下の如く自覚症状の改善がみられた。

PSQI-J では、「睡眠の質」「入眠時間」「睡眠困難」「日中覚醒困難」「PSQI-J スコア」は、使用前と比較して使用 2 週後において試験群と対照群の両群で有意に改善した。「睡眠時間」は、使用前と比較して使用 2 週後において試験群のみ有意に改善したが、群間有意差はなかった。「日中覚醒困難」については、試験群の方が改善度合いが高く、対照群と比較して使用 2 週後の変化量において有意傾向が認められた ($p = 0.058$, [Table 1](#))。

起床時の睡眠内省を評価する心理尺度である OSA 睡眠質問票では、「第 1 因子 (起床時眠気)」「第 2 因子 (入眠と睡眠維持)」「第 4 因子 (疲労回復)」「第 5 因子 (睡眠時間)」は、使用前と比較して使用 2 週後において試験群と対照群の両群で有意に改善した。「第 1 因子 (起床時眠気)」に

ついては、試験群の方が改善度合いが高く、対照群と比較して使用 2 週後の変化量において有意傾向が認められた ($p = 0.060$, [Table 2](#))。また個別項目の「不快な気分である」において、試験群は対照群と比較して使用 2 週後の変化量で有意に改善し ($p = 0.024$)、「解放感がある」「眠りが浅かった」において、試験群は対照群と比較して使用 2 週後の変化量で有意傾向が認められた ($p = 0.075$, $p = 0.091$)。

身体指標

体重及び体脂肪率、BMI について、使用前と比較して使用 2 週後において試験群で有意な減少が認められた ([Table 3](#))。

内分泌指標

内分泌検査として、ホルモン年齢関連の IGF-I、DHEA-s、睡眠関連ホルモンとして尿中メラトニン代謝物 (SaMT、HaMT、MEL、NAS、5HT、AMK)、心身ストレスに關与する cortisol を測定した ([Table 4](#), [Fig. 2](#))。

IGF-I、DHEA-s、cortisol については観察期間中に有意な変化は認められなかった。

尿中メラトニン代謝物検査では、SaMT、NAS、5HT に有意な変化は認められなかった。HaMT は、試験前後で有意な変化は認められなかったが、群間比較で試験群の 2 週間後値が対照群と比較して有意に高かった ($p = 0.036$)。MEL は、試験群では使用前後で有意な変動はなかったが、対照群では使用前と比較して有意に減少し ($p = 0.019$)、群間比較で試験群と対照群の変化量に有意差を認めた ($p < 0.05$, [Fig. 2-c](#))。AMK は今回の被験者では検出感度以下であった。

糖代謝指標

2 週間持続的血糖値測定検査では、睡眠時 (00:00 ~ 06:00)、24 時間平均などの平均 GLU には試験群と対照群に群間差はなかった ([Table 5](#))。また寝具を使用した 2 週間 (1 日目から 14 日目) における高血糖 (GLU 140 mg/dL 以上) の出現割合や、低血糖 (GLU 80 mg/dL 未満) の出現割合にも試験群と対照群に群間差はなかったが、日ごとの集計において、9 日目及び 11 日目で低血糖の出現頻度に群間有意傾向が認められ ($p = 0.081$, $p = 0.075$)、試験群の方が対照群より低血糖の出現頻度が低かった。

安全性

観察期間中に試験品が起因と考えられる有害事象は認められなかった。

Table 1. Sleep quality evaluation

			Before	2 weeks	p value
PSQI-J	Sleep quality	Test	2.1 ± 0.1	1.0 ± 0.0**	0.001
		Control	2.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1**	0.002
	Sleep latency	Test	2.1 ± 0.2	1.1 ± 0.3**	0.010
		Control	1.9 ± 0.3	1.1 ± 0.3*	0.031
	Sleep duration	Test	1.6 ± 0.1	1.1 ± 0.2*	0.014
		Control	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.103
	Sleep efficiency	Test	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.317
		Control	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.655
	Sleep disturbance	Test	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.2*	0.046
		Control	0.9 ± 0.1	0.3 ± 0.1**	0.005
	Use of sleep inducers	Test	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.000
		Control	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.000
	Daytime dysfunction	Test	1.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1**	0.006
		Control	0.9 ± 0.2	0.4 ± 0.2*	0.014
	PSQIG	Test	8.0 ± 0.5	4.0 ± 0.7**	0.002
		Control	7.5 ± 0.7	4.3 ± 0.7**	0.006

Results are expressed as mean ± SEM, *p < 0.05, **p < 0.01 vs Before, † p < 0.05 vs Control, Wilcoxon signed-rank test, n = 12. PSQI-J, Pittsburgh Sleep Quality Index (Japan version) questionnaire; PSQIG, PSQI global score; SEM, standard error mean.

Table 2. OSA sleep Questionnaire.

			Before	2 weeks	p value
OSA sleep Questionnaire	First factor (Sleepiness on rising)	Test	40.17 ± 4.52	70.61 ± 5.23**	0.003
		Control	44.53 ± 6.24	66.95 ± 5.09*	0.012
	Second factor (Initiation and maintenance of sleep)	Test	34.97 ± 4.81	66.02 ± 4.25**	0.003
		Control	33.73 ± 3.36	59.28 ± 4.28**	0.005
	Third factor (Worries)	Test	74.04 ± 7.03	79.17 ± 3.84	0.463
		Control	71.42 ± 7.72	77.29 ± 3.86	0.310
	Fourth factor (Refreshing)	Test	41.69 ± 4.35	71.58 ± 4.57**	0.003
		Control	44.81 ± 5.02	65.09 ± 4.02*	0.011
	Fifth factor (Sleep length)	Test	52.88 ± 5.96	75.54 ± 4.17**	0.010
		Control	52.75 ± 6.15	75.71 ± 5.43*	0.016

Results are expressed as mean ± SEM, *p < 0.05, **p < 0.01 vs before, † p < 0.05 vs Control, Wilcoxon signed-rank test, n = 12. OSA, obstructive sleep apnea syndrome; SEM, standard error mean.

Table 3. Anthropometry.

			Before	2 weeks	p value
Height	cm	Test	163.63 ± 1.83	- ± -	-
		Control	163.63 ± 1.83	- ± -	-
Weight	kg	Test	60.19 ± 1.68	59.63 ± 1.61**	0.004
		Control	59.87 ± 1.7	59.76 ± 1.67	0.491
Body fat	%	Test	28.78 ± 1.97	28.31 ± 1.96*	0.028
		Control	28.58 ± 1.89	28.35 ± 1.98	0.494
BMI	-	Test	22.45 ± 0.39	22.23 ± 0.37**	0.003
		Control	22.33 ± 0.38	22.27 ± 0.38	0.296
Blood pressure (systolic)	mmHg	Test	116.8 ± 3.7	113.3 ± 3.1	0.176
		Control	111.0 ± 3.2	111.3 ± 3.4	0.817
Blood pressure (diastolic)	mmHg	Test	67.8 ± 3.4	67.2 ± 3.0	0.698
		Control	65.2 ± 2.8	67.1 ± 3.1	0.280
Pulse	/min	Test	69.3 ± 2.7	68.6 ± 2.8	0.701
		Control	66.3 ± 2.6	67.8 ± 2.4	0.437

Data are expressed as mean ± SEM, *p < 0.05, **p < 0.01 vs before, † p < 0.05 vs Control, paired t test, n = 12. BMI, body mass index; SEM, standard error mean.

Table 4. Blood, urine, salivary examination.

Hormonal examination				Before	2 weeks	p value
Serum	IGF-I	ng/mL	Test	124.3 ± 10.1	119.1 ± 14.4	0.473
			Control	114.7 ± 8.2	124.7 ± 14.0	0.256
	DHEA-s	µg/dL	Test	128.8 ± 17.1	121.3 ± 16.7	0.325
			Control	138.4 ± 22.0	124.4 ± 16.0	0.098
	Cortisol	µg/dL	Test	7.90 ± 0.75	7.83 ± 0.67	0.913
			Control	8.98 ± 0.96	7.63 ± 0.61	0.157
Urine	SaMT	ng/mg Cre	Test	9.878 ± 2.932	9.117 ± 2.725	0.370
			Control	11.132 ± 3.715	12.342 ± 3.904	0.761
	HaMT	pg/mg Cre	Test	20.431 ± 5.791	20.951 ± 4.136	0.940
			Control	15.371 ± 2.761	12.394 ± 2.327	0.201
	MEL	pg/mg Cre	Test	19.547 ± 6.878	15.614 ± 3.795	0.446
			Control	22.297 ± 5.412	10.679 ± 3.000*	0.019
	NAS	pg/mg Cre	Test	78.618 ± 21.251	60.171 ± 13.923	0.249
			Control	70.475 ± 16.237	45.550 ± 7.744	0.064
	5HT	ng/mg Cre	Test	20.468 ± 1.757	21.012 ± 3.106	0.886
			Control	22.479 ± 2.037	20.700 ± 2.854	0.413

Data are expressed as mean ± SEM, *p < 0.05 vs before, † p < 0.05, # p < 0.1 vs Control, paired t test, n = 12. IGF-I, insulin-like growth factor-I; DHEA-s, dehydroepiandrosterone-sulfate; SaMT, 6-sulfatoxymelatonin; HaMT, 6-hydroxymelatonin; MEL, melatonin; NAS, N-acetylserotonin; 5HT, serotonin (5-hydroxytryptamine); SEM, standard error mean.

Table 5. Continuous glucose monitoring.

Average GLU				p value	
During sleep (24 - 6 o'clock)	mg/dL	Test	86.65 ± 2.37	0.849	
		Control	86.03 ± 3.42		
Morning (6 - 12 o'clock)	mg/dL	Test	94.62 ± 1.89	0.832	
		Control	95.27 ± 3.30		
Afternoon (12 - 18 o'clock)	mg/dL	Test	107.22 ± 2.68	0.892	
		Control	107.71 ± 3.73		
Night (18 - 24 o'clock)	mg/dL	Test	106.78 ± 2.51	0.913	
		Control	106.37 ± 3.72		
24 hours	mg/dL	Test	98.83 ± 2.01	0.994	
		Control	98.85 ± 3.27		
Portion					
GLU 140 mg/dL or larger					
(Average of 1st day - 7th day)	%	Test	5.85 ± 1.30	0.145	
		Control	8.14 ± 2.06		
(Average of 8th day - 14th day)	%	Test	5.23 ± 1.66	0.787	
		Control	4.37 ± 1.13		
(Average of 1st day - 14th day)	%	Test	5.49 ± 1.43	0.301	
		Control	7.03 ± 2.00		
GLU below 80 mg/dL					
(Average of 1st day - 7th day)	%	Test	13.93 ± 5.59	0.593	
		Control	18.53 ± 5.48		
(Average of 8th day - 14th day)	%	Test	11.28 ± 2.99	0.138	
		Control	23.95 ± 6.02		
(Average of 1st day - 14th)	%	Test	12.72 ± 4.07	0.280	
		Control	20.49 ± 5.40		

Data are expressed as mean ± SEM, n = 12. GLU, glucose values measured by Free style Libre.

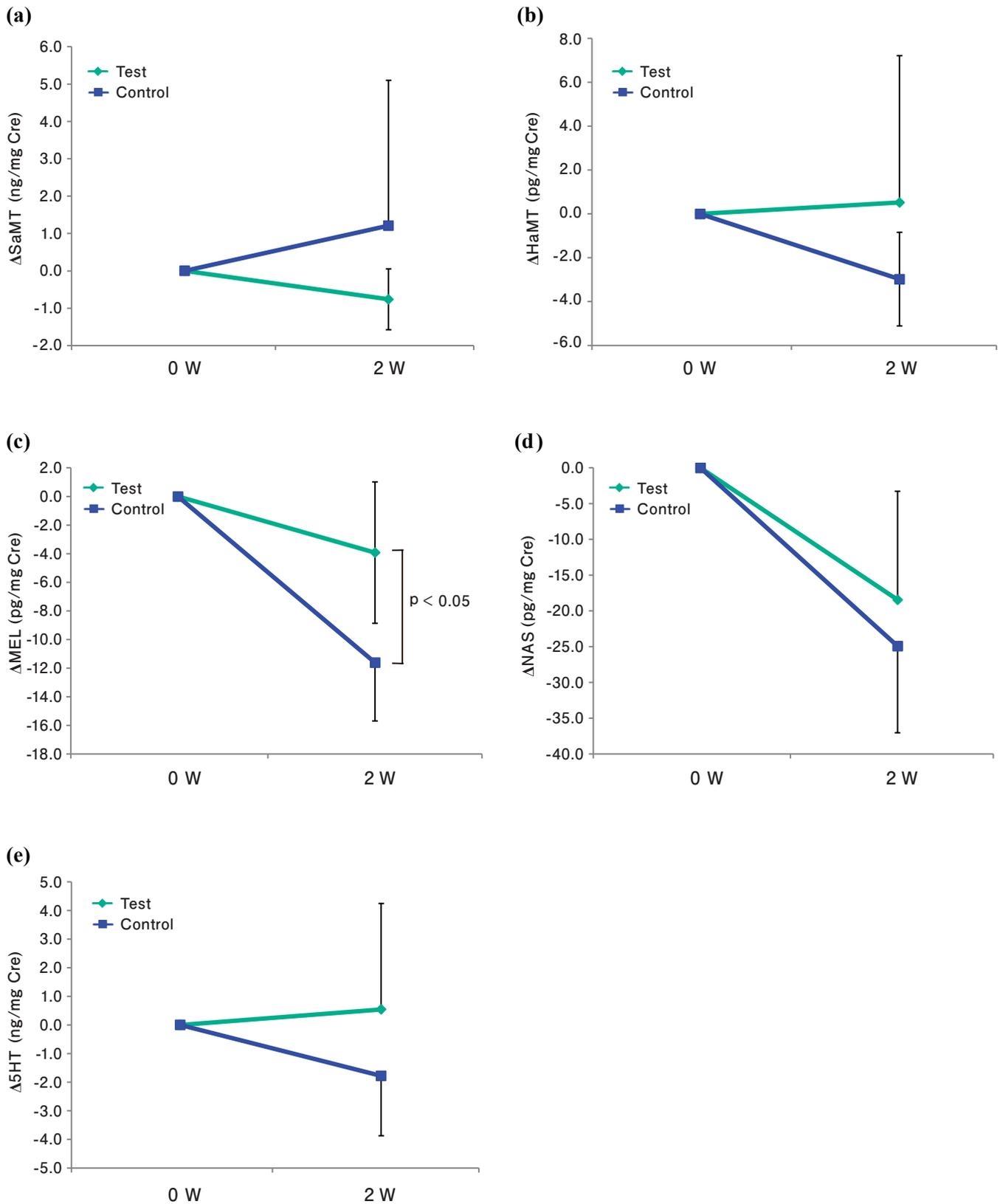


Fig. 2. Changes of melatonin metabolites in urine.

a: SaMT, b: HaMT, c: MEL, d: NAS, e: 5HT. Results are expressed as mean \pm SEM, n = 12, paired t test vs control. SaMT, 6-Sulfatoxymelatonin; HaMT, 6-Hydroxymelatonin; MEL, melatonin; NAS, N-acetylserotonin; 5HT, serotonin (5-hydroxytryptamine); Cre, creatinine; SEM, standard error mean.

考察

結果の概略

同意取得時点での年齢が40歳以上65歳未満の健康な男女を対象に被験マットレスを2週間使用した際の睡眠の質への影響ならびに夜間血糖値推移での影響についてクロスオーバー比較試験にて検証した。被験者12例（男性：4例、女性：8例）の年齢は、 51.9 ± 7.2 歳（男性： 53.5 ± 7.9 歳、女性： 51.1 ± 7.2 歳）であった。

睡眠関連の自覚症状は、PSQI-Jで「日中覚醒困難」が試験群で改善傾向（ $p < 0.1$ ）、OSA睡眠調査票で「不快な気分である」が試験群で有意に改善（ $p < 0.05$ ）、「解放感がある」（ $p < 0.1$ ）「眠りが浅かった」が試験群で改善傾向を認めた（ $p < 0.1$ ）。これらの所見から、試験品使用による自覚症状改善効果が示唆される。

尿中メラトニン代謝物検査では尿中SaMT、NAS、5HTに有意な変化は認められなかったが、HaMtが試験群で高く保たれる傾向（ $p < 0.1$ ）、メラトニンが試験群で有意に高く保たれた（ $p < 0.05$ ）。以上より試験品使用時の方が夜間睡眠中のメラトニン分泌量が多い可能性が示唆される。

2週間持続的血糖値測定検査では平均GLUには試験群と対照群に群間差はなかった。また測定期間中の高血糖及び低血糖の出現割合に群間差はなかったが、一日ごとの集計において、9日目及び11日目で低血糖の出現頻度に群間差傾向が認められ、試験群の方が対照群より出現頻度が低い傾向がみられた（ $p < 0.1$ ）。試験品使用時の方が夜間睡眠中の血糖値の恒常性がよく保たれていると推測できる。

安全性評価項目の体重及び体脂肪率、BMIについて、使用前と比較して使用2週間後において試験群で有意な減少が認められた。有害事象調査において一時的な感冒が確認されたが、短期間で消失、一時的変化であったため医師の判断で試験は継続した。尚、試験品が起因と考えられる有害な事象も確認されなかった。

自覚症状の評価

本被験品についてはこれまで計2回の臨床試験を施行^{21, 22}、今回は3回目である。

PSQI-Jについては、第1弾試験で試験品の4週間使用により以下の如く自覚症状の改善がみられた²¹。睡眠の質（ $2.1 \pm 0.1 \rightarrow 1.5 \pm 0.2$, $p = 0.008$ ）、入眠時間（ $2.3 \pm 0.3 \rightarrow 1.7 \pm 0.3$, $p = 0.034$ ）、睡眠困難（ $1.4 \pm 0.2 \rightarrow 1.0 \pm 0.0$, $p = 0.046$ ）、日中覚醒困難（ $1.7 \pm 0.1 \rightarrow 0.7 \pm 0.2$, $p = 0.002$ ）のスコアが有意に改善した。PSQIGは高度障害（ 9.5 ± 0.4 ）から軽度障害（ 7.1 ± 0.7 ）に有意に改善した（ $p = 0.005$ ）。

第2弾試験では4週間の試験品の使用により以下の如くPSQI-J自覚症状の改善がみられた²²。睡眠の質（ $2.0 \pm 0.4 \rightarrow 0.8 \pm 0.6$, $p = 0.006$ ）、入眠時間（ $2.0 \pm 0.9 \rightarrow 0.8 \pm 1.0$, $p = 0.016$ ）、睡眠時間（ $1.7 \pm 0.5 \rightarrow 1.0 \pm 0.8$, $p = 0.011$ ）、睡眠困難（ $1.3 \pm 0.5 \rightarrow 0.7 \pm 0.5$, $p = 0.034$ ）、日中覚醒

困難（ $1.5 \pm 0.8 \rightarrow 0.5 \pm 0.7$, $p = 0.026$ ）のスコアが有意に改善した。PSQIGは高度障害（ 9.0 ± 1.7 ）から軽度障害（ 3.9 ± 2.1 ）に有意に改善した（ $p = 0.005$ ）。

第3弾試験では、2週間の試験品の使用により以下の如くPSQI-J自覚症状の改善がみられた。睡眠の質（ $2.1 \pm 0.1 \rightarrow 1.0 \pm 0.0$, $p < 0.01$ ）、入眠時間（ $2.1 \pm 0.2 \rightarrow 1.1 \pm 0.3$, $p < 0.01$ ）、睡眠時間（ $1.6 \pm 0.1 \rightarrow 1.1 \pm 0.2$, $p < 0.05$ ）、睡眠困難（ $0.8 \pm 0.1 \rightarrow 0.5 \pm 0.2$, $p < 0.05$ ）、日中覚醒困難（ $1.3 \pm 0.2 \rightarrow 0.3 \pm 0.1$, $p < 0.01$ ）のスコアが有意に改善した。PSQIGは、使用前では高度障害（ 8.0 ± 0.5 ）から軽度障害（ 4.0 ± 0.7 ）に改善した（ $p < 0.01$ ）。であった。

3回の試験ともほぼ同様の結果が得られ、本試験の自覚症状改善効果については再現性が高いことを示している。

OSA睡眠質問票については、第1弾試験で第1因子：起床時眠気（ $15.29 \pm 3.75 \rightarrow 20.23 \pm 5.37$, $p = 0.041$ ）、第2因子：入眠と睡眠維持（ $11.87 \pm 3.83 \rightarrow 17.47 \pm 3.92$, $p = 0.012$ ）、第4因子：疲労回復（ $14.23 \pm 3.84 \rightarrow 19.30 \pm 5.79$, $p = 0.038$ ）において有意なスコア改善がみられた。

第3弾試験では、第1因子：起床時眠気（ $13.40 \pm 5.22 \rightarrow 23.53 \pm 6.05$, $p < 0.01$ ）、第2因子：入眠と睡眠維持（ $11.66 \pm 5.55 \rightarrow 22.01 \pm 4.91$, $p < 0.01$ ）、第4因子：疲労回復（ $13.89 \pm 5.02 \rightarrow 23.85 \pm 5.28$, $p < 0.01$ ）、第5因子：睡眠時間（ $17.62 \pm 6.88 \rightarrow 25.18 \pm 4.82$, $p < 0.01$ ）において有意なスコア改善がみられた。

試験品に関する有対照試験は今回が初めてである。対照品との群間比較においては、PSQI-Jスコアには群間有意差のある項目はなかったが、PSQI-Jの日中覚醒困難が試験群において改善傾向を認めた（群間比較 $p = 0.058$ ）。OSA睡眠質問票では個別項目「不快な気分である」スコアの改善率が試験群で有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。またOSA睡眠質問票の第1因子（起床時眠気）（ $p = 0.060$ ）、個別項目の「解放感がある」（ $p = 0.075$ ）「眠りが浅かった」（ $p = 0.091$ ）の変化量に群間有意傾向を認めた。

今回の対照品を使用した際にも様々な自覚症状が有意に改善しており、もともと使用した寝具より相性が良かったようである。そのために試験品と対照品との間で群間差が抽出されにくかったと考えられる。

睡眠の質と糖代謝

糖化ストレスが強い代表疾患である糖尿病患者では約40%がなんらかの睡眠障害を合併している。睡眠の質の低下を伴う代表的疾患である睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome: SAS）では、肥満や糖尿病を合併する頻度が高い⁷⁾。すなわち、睡眠と糖代謝には双方向性の関連を有している。糖化ストレスを軽減するためには、糖代謝異常と睡眠障害それぞれの予防と治療・指導を並行して考慮する必要がある。

先行研究では、糖化ストレス指標の皮膚AGEs由来蛍光強度（SAF: skin autofluorescence）は睡眠時間の長短に

影響を受け、睡眠時間の短い者では SAF 値の年齢推移が上方に偏移（シフト）することが示された¹⁵⁾。すなわち、短時間睡眠者（4 サイクル睡眠未満）では皮膚 AGEs 蓄積量が多いが、睡眠時間が十分な者（5 サイクル睡眠以上）では糖化ストレスが軽度である。すなわち睡眠の質が高い者では糖化ストレスが小さい。

近年我々は持続血糖測定器を用いて睡眠の質と血糖変化の関連について解析を行った。その結果、睡眠時間が十分な時には起床後の食後血糖上昇が穏やかでピークでも 140 mg/dL を越えなかったが、睡眠時間が 3～4 時間程度の時は朝食後血糖上昇が著しい例が見られた¹⁶⁾。睡眠不足は食後高血糖を誘発しやすい。

空腹時血糖の異常はなくても、食後に 140 mg/dL 以上の急峻な高血糖をきたす状態を血糖スパイクと呼ばれる^{17,18)}。血糖スパイクは血管内皮障害を惹起しやすく、繰り返すと動脈硬化の進行が早く、身体に様々な障害を惹起する。特

に血糖スパイクは『アルデヒドスパーク』を引き起こすことがわかってきた^{16,19,20)}。これはグルコースの一部が開環して直鎖構造（open-chain form）を呈しアルデヒド基（-CHO）が露出し、有害なアルデヒド作用を発揮する連鎖反応によって多種のアルデヒドが同時に生成される現象である。

睡眠不足を回避して血糖スパイクの頻度を減らすことができれば、アルデヒドスパークの抑制にもつながり、健康維持に大きく貢献できるであろう。

メラトニン代謝産物の評価

今回の試験においては試験品使用がメラトニン分泌に及ぼす影響について評価する目的で蓄尿サンプルを用いてメラトニン及びメラトニン代謝産物（HaMT、SaMT、AMK）の測定を行った。メラトニンの合成と代謝経路を Fig.3 に示す²⁵⁾。

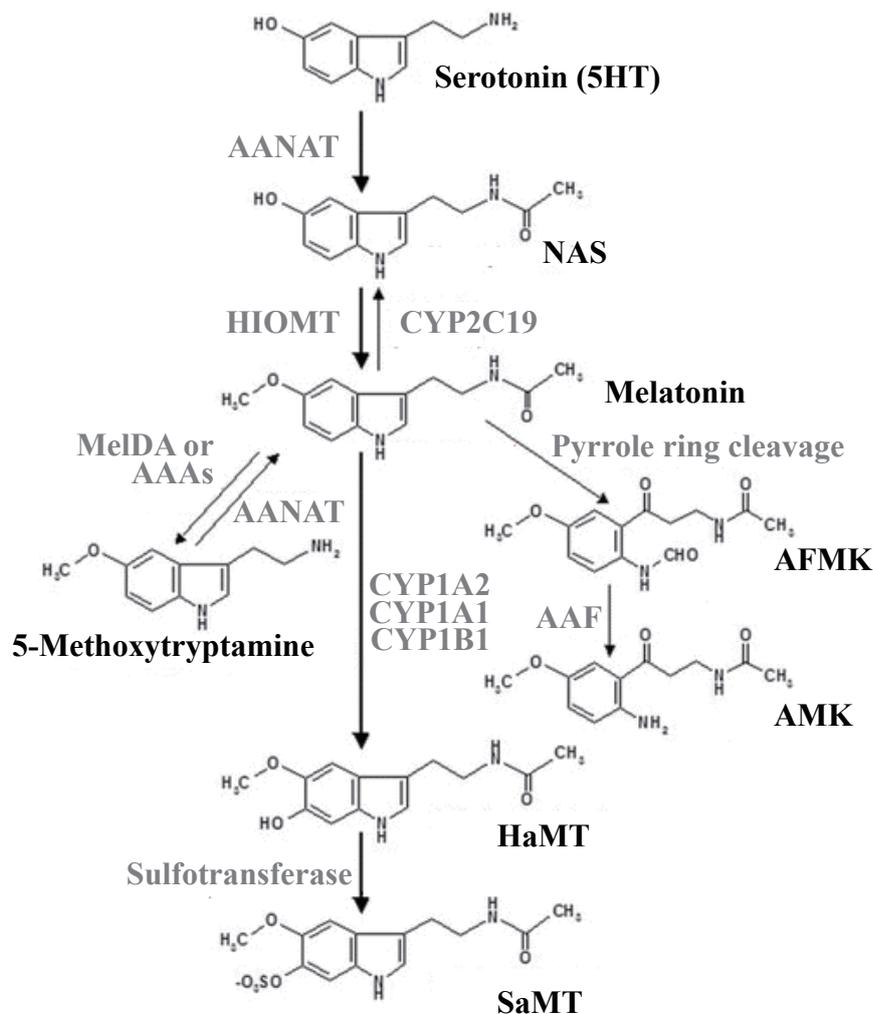


Fig. 3. Melatonin metabolism.

5HT, serotonin (5-hydroxytryptamine); AFMK, N(1)-acetyl-N(2)-formyl-5-methoxykynuramine; AMK, N-acetyl-5-methoxykynuramine; HaMT, 6-Hydroxymelatonin; SaMT, 6-Sulfatoxymelatonin; AANAT, arylalkylamine N-acetyltransferase; HIOMT, hydroxyindole-O-methyltransferase; MelDA, melatonin deacetylase; AAAs, aryl acylamidases; AAF, arylamine formamidase; CYP, cytochrome P450 monooxygenase or dealkylase. Quoted and modified from Reference 7).

メラトニン分泌は明暗を網膜で検知することによって制御され、ヒトでは暗時に分泌が活発化し明時に分泌抑制される²⁶⁾。これはメラトニン振幅と呼ばれる。明るい昼間の血中濃度は低く(10-50 pmol/L)、暗い夜間の血中濃度は高い(200-500 pmol/L)。メラトニン振幅は加齢に伴い減少する。従ってメラトニン分泌を評価するにあたっては、血中や唾液中、スポット尿の濃度は不適であり、蓄尿のメラトニン代謝産物の定量がもっとも適している。そこで今回は蓄尿検体を用いてメラトニンの代表的代謝産物であるHaMT²⁷⁻²⁹⁾、SaMT³⁰⁻³⁴⁾、AMK³⁵⁻³⁹⁾濃度を測定した。

尿中のメラトニンは昼夜の変動が少なく血中メラトニンとの関連性がないことが知られている。HaMTはメラトニン代謝産物であり、尿中ではメラトニンの100-1000倍存在すること、血中メラトニンとの相関を示すことなどが知られている²⁸⁾。

SaMTは糖尿病³¹⁾や成長ホルモン分泌不全³²⁾の患者では低下する。これらの尿中メラトニン代謝産物を指標として三交代看護師のシフトによる変化³³⁾、夜間労働者における変化³⁴⁾、睡眠中の室温の影響³⁰⁾の研究報告がある。

AMKはメラトニンの酸化的代謝産物である³⁵⁾。AMKはそれ自体に抗酸化作用があり³⁶⁾、また皮膚では色素細胞の増殖とシロシナーゼ活性を抑制することが知られている^{38, 39)}。

メラトニンは脳内で主にAFMK、AMKに代謝される。AMKは長期記憶誘導する働きがある⁴⁰⁾。マウスの学習試験においてもAMK投与により長期記憶が促進される。メラトニンはアルツハイマー型認知症におけるβアミロイド凝集を抑制する⁴¹⁾。従って、物忘れの予防・改善作用など認知症(コグニ)対策に貢献できる可能性があり、期待がかかる。

加齢と共に身体に現れるいくつかの変化は、メラトニン分泌が低下することが一因となっている。年配者では、若い人よりも睡眠障害が多く見られるのは、この為である。加齢に伴う変化のうち、免疫力の低下、発癌頻度の増加、コレステロール代謝の異常にはメラトニンが関わっている。メラトニンが受精・着床といった卵巣機能の維持、骨の成長に重要な役割果たすことが指摘されている²⁶⁾。

メラトニンと糖代謝

近年もっとも注目されているのがメラトニンの糖代謝への作用である。メラトニンはAGEsの生成抑制作用を持たないが、AGEs分解促進作用を有する。前夜にメラトニンを服用すると翌朝の食後高血糖が緩和される。これらの総合作用により糖化ストレスが減少する。

メラトニンが糖脂質代謝を改善し、糖化ストレスを軽減する機序をFig.4にまとめた。

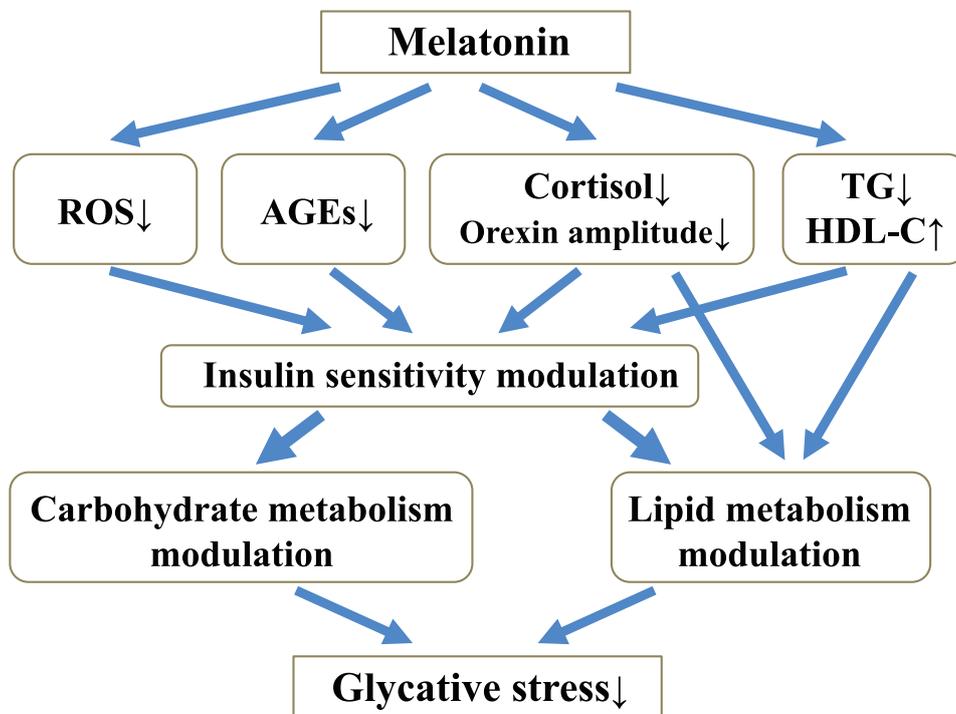


Fig. 4. Melatonin and glycation stress.

ROS, reactive oxygen species; AGEs, advanced glycation end products; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol.

第一にメラトニンは抗酸化作用を有する⁴²⁻⁵²。これは reactive oxygen species (ROS) を消去する直接作用と抗酸化酵素 (例: superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase) の活性を上げる作用の両者に基づく^{26, 53}。また AFMK, AMK などの代謝産物も抗酸化作用を有する。

第二にメラトニンは AGEs 分解促進作用を有する⁵⁴。糖尿病など糖代謝異常時には膵島 β 細胞の小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) ストレスが亢進しインスリン分泌が低下する⁵⁵。AGEs は膵 β 細胞内の ER ストレスを増大させ、インスリン産生、分泌を低下させる⁵⁶。AGEs が分解により減少すれば ER ストレスが軽減されることにより、低下したインスリン分泌能が回復すると考えられる。

第三はホルモンを介した作用である。メラトニンは副腎皮質からの糖質コルチコイド (例: cortisol) 分泌を低下させる。糖質コルチコイドは蛋白異化の亢進及び糖新生を促すとともに、インスリン抵抗性を亢進させることで、高血糖が惹起される。糖質コルチコイド活性の 95% を cortisol が担うが脂質代謝に対する直接作用を有する。急性ストレスで分泌される cortisol は脂質分解作用 (lypolsis) を有し、糖質、脂質、アミノ酸のミトコンドリア利用を促進する。一方、cortisol の慢性的過剰状態では白色脂肪の PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) を抑制して脂肪蓄積を惹起する⁵⁷。

脳内ホルモンの一種オレキシンは覚醒作用を有し、夜間入眠中は低値を示し、明け方から昼間に分泌される (オレキシン振幅)。オレキシン分泌は血糖により影響を受け、低血糖で分泌促進、高血糖で分泌が抑制される⁵⁸⁻⁶⁰。オレキシン振幅は加齢に伴い減少する。オレキシンと血糖変化は双方向性に影響しあうため、血糖変化を健常に保つためにはオレキシン振幅を保つことが大切である。メラトニンは夜間に亢進したオレキシン分泌を低下させることによりオレキシン振幅を回復させる。

第四はメラトニンの脂質代謝改善作用である。高脂血症を呈する実験動物ではメラトニン投与は中性脂肪 (triglyceride: TG)、LDL-C を低下させる作用があり、健常ラットでも HDL-C 上昇させる⁶¹⁻⁶³。メラトニン投与によりインスリン抵抗性も改善することから一部はインスリン作用を介している。松果体切除ラットではメラトニン分泌が欠如して糖脂質代謝異常を示すことから⁶⁴、糖脂質代謝の恒常性を保つためにメラトニンは重要な役割を果たしていることがわかる。メラトニンを就寝前に摂取すると、翌朝の朝食後血糖上昇が緩和される⁶⁵。

以上の 4 つのメラトニン作用経路を挙げたが、一部はインスリン作用を介し、他は直接的に糖脂質代謝に作用する。膵 β 細胞への作用も決して単純ではないが、糖尿病境界域あるいは初期 2 型糖尿病といった高インスリン血症の状態ではメラトニンは空腹時インスリンを低下させる⁶⁶。一方、骨格筋ではインスリン作用が増強されグルコース取り込みが活発化し^{67, 68}、結果として HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) は低下することから、インスリン抵抗性は軽減したと判断できる。また、

酸化ストレスや糖化ストレスが強い状態では AGEs 生成量が増加し、膵 β 細胞 ER ストレスが増大し、インスリン生成と分泌が低下する。このような状態では抗酸化作用及び抗糖化作用 (AGEs 分解促進) を有するメラトニンは膵 β 細胞のインスリン分泌に補助的に作用する。メラトニン分泌低下は 2 型糖尿病発症のリスク因子である⁶⁹。メラトニンは褐色脂肪組織の肥大化と活性化にも関与しており⁷⁰、単に糖脂質代謝のみならずエネルギー代謝全体の制御に関わっていると考えられる。

今回の試験において試験品の使用により蓄尿中 HaMT 及びメラトニン量が高く保たれる傾向を認めたことから、睡眠の質が高まった結果メラトニン分泌量が高く保たれたと考えられる。このような睡眠を続ければ、上述した様々なメラトニン作用を享受することができるであろう。

連続的血糖測定の評価

前回の試験では、試験品の使用により HbA1c が $5.31 \pm 0.23\%$ から $5.19 \pm 0.17\%$ へ有意に低下した (-2.6% , $p = 0.003$) 結果が得られた。今回の試験では、持続的血糖値測定検査にて、試験群の方が対照群より低血糖の出現頻度が少ない傾向がある日がみられた。睡眠の質の改善に伴う夜間低血糖を改善が糖代謝の改善 (HbA1c の改善) にどのようにつながるのか、その機序について考察する。

低血糖は心血管イベント、認知症に悪影響を及ぼすことが知られているが^{71, 72}、夜間低血糖に関する報告も近年増加している。夜間低血糖は健常者においても糖尿病患者においても生活の質の低下をもたらす⁷³⁻⁷⁶。夜間低血糖のある者では朝食後高血糖 (血糖スパイク) をきたすことが多い⁷⁷。血糖スパイクとそれに続発するアルデヒドスパイクによりヘモグロビンの糖化が惹起される。夜間睡眠中の低血糖の症状として夢見の変化 (鮮明な夢・悪夢)、寝汗、朝の頭痛があるが、無自覚の場合も少なくない。睡眠中低血糖時の心電図変化をみると QT 時間の延長、交感神経活動が活発化⁷⁸ がみられる。熟睡感に乏しいなど睡眠の質が低下するため、日中の倦怠感、疲労感、気分変動など昼間の活動に影響を及ぼす。また欠席や欠勤、成績低下、生産性の低下など学業や勤務状況にも影響する場合がある。長期にわたると、記憶力低下など認知機能の低下につながる。

夜間低血糖に関するこれまでの研究成果をまとめる。

夜間睡眠中血糖についてもっとも健康な状態は、高血糖も低血糖もなく、ある範囲内で恒常性が保たれた状態とあって良いであろう。低血糖に陥ると、交感神経刺激、脳下垂体-副腎皮質系刺激 (cortisol) 分泌などの負荷が加わり、睡眠の質の低下を助長する。健常者 (非糖尿病患者) では糖代謝異常の初期変動として低血糖が現れやすい可能性がある。

夜間低血糖は昼間の食後高血糖 (血糖スパイク) と関連がある。その詳細な機序は不明であるためどちらが原因でどちらが結果であるのかはわからない。今回の試験結果の如く、試験品の使用あるいは他の適切な寝具の使用により夜間低血糖が改善されれば、昼間の食後高血糖 (血糖スパ

イク)が減り、続発するアルデヒドスパークも緩和され、HbA1cといった糖化ストレス指標に好影響を及ぼしたものと解釈できる。

研究限界

寝具の臨床試験において対照品の選定は大きな課題である。対照品寝具の設定を粗悪製品にすれば試験品との差を抽出しやすいであろうが、試験参加者に不快な思いさせてしまう危惧が生じる。対照を高級寝具に設定すれば試験品との差を抽出する難度は高まる。今回は通常市販品よりも品質が高い(参加者が使用していた寝具より高品質)と判断できる製品を対照品とした。対照品使用時にも自覚症状、その他の身体指標に使用前後で有意に改善した項目が認められた。これは群間有意差がつきにくかったもっとも大きな原因と考えられる。

持続的血糖測定検査の結果は個人の生活を反映しており、睡眠時刻、起床時刻、食事時刻、食事内容の個人差が大きく、またデータ量が膨大であるため解析に大きな労力を要した。今回の解析指標として睡眠中の平均血糖、最大血糖値、最小血糖値、高血糖時間帯、低血糖時間帯とした。これが正しいか否かについて現段階で判断するのは困難である。今後検討すべき課題である。

安全性

試験期間中に有害事象は認められず、試験品の安全性については問題ないと判断できる

結論

試験群では睡眠に関する自覚症状に改善傾向、メラトニン及びメラトニン代謝産物である HaMT が高く保たれる傾向、夜間低血糖の頻度が減る傾向が認められた。これらの所見は試験品の使用によりメラトニン分泌が増加し、夜間血糖値の恒常性が維持される可能性があることを示唆している。本試験は例数が少なく今後のさらなる検証が必要であるが、適切な寝具によって睡眠の質が向上すれば、健康増進に貢献できる可能性がある。

謝辞

本研究の一部は文部科学省研究助成(#26350917)によって実施された。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり西川株式会社より支援を受けた。

参考文献

- 1) Kageyama M, Odagiri K, Mizuta I, et al. Health-related behaviors associated with subjective sleep insufficiency in Japanese workers: A cross-sectional study. *J Occup Health*. 2017; 59: 139-146.
- 2) Nakata A, Ikeda T, Takahashi M, et al. Sleep Health at Work: Sleep-related risk of occupational injuries in Japanese small and medium-scale enterprises. *Ind Health*. 2005; 43: 89-97.
- 3) Fukasawa K, Aikawa H, Okazaki I, et al. Perceived sleepiness of non-shift working men in two different types of work organization. *J Occup Health*. 2006; 48: 230-238.
- 4) Tokuda Y, Hayano K, Ozaki M, et al. The interrelationships between working conditions, job satisfaction, burnout and mental health among hospital physicians in Japan: A path analysis. *Ind Health*. 2009; 47: 166-172.
- 5) Kubota K, Shimazu A, Kawakami N, et al. Association between workaholism and sleep problems among hospital nurses. *Ind Health*. 2010; 48: 864-871.
- 6) Sakakibara H, Torii Yasuda M, Shimoi K. Effects of environmental and social stressors on biological rhythms. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2016; 5: 143-152.
- 7) Otake K, Sasanabe R, Hasegawa R, et al. Glucose intolerance in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med*. 2009; 48: 1863-1868.
- 8) Kashine S, Kishida K, Funahashi T, et al. Selective contribution of waist circumference reduction on the improvement of sleep-disordered breathing in patients hospitalized with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med*. 2011; 50: 1895-1903.
- 9) Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, et al. Obstructive sleep apnea increases hemoglobin A1c levels regardless of glucose tolerance status. *Sleep Med*. 2012; 13: 1050-1055.
- 10) Yamada K, Nakayama H, Kato T, et al. Prevalence and clinical characteristics of unremembered nocturnal eating in diabetic subjects: Kurume sleep trouble in obesity and metabolic disorders (KUSTOMED) study. *Endocr J*. 2013; 60: 1059-1063.
- 11) Tamada D, Otsuki M, Kashine S, et al. Obstructive sleep apnea syndrome causes a pseudo-Cushing's state in Japanese obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2013; 60: 1289-1294.

- 12) Shimizu K, Yamamoto T, Shirai K. Arterial stiffness, as monitored by cardio-ankle vascular index, is affected by obstructive sleep apnea, blood glucose control, and body weight: A case with 8 years follow up. *Int Med Case Rep J*. 2016; 9: 231-235.
- 13) Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med*. 2016; 25: 156-161.
- 14) Kawada T. Untreated sleep apnea syndrome and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2017; 9: 717.
- 15) 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.
- 16) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Glycative stress and sleep quality. *Prime: International Journal of Aesthetic & Anti-Ageing Medicine*. 2018; 8: 19-23.
- 17) 桑 克彦. 期待される検体測定室の役割: 検体測定室でこそ実現可能な食後血糖値スパイク検査を中心にして. *薬局薬学*. 2017; 9: 175-183.
- 18) 田中正巳, 伊藤 裕. 識る: 高血糖スパイクとは. *Heart View*. 2017; 21: 837-843.
- 19) 米井嘉一, 八木雅之, 高部稚子. 【タンパク質核酸の分子修飾】糖化ストレス. *生体の科学*. 2018; 69: 516-517.
- 20) Yagi M, Takabe W, Wickramasinghe U, et al. Effect of heat-moisture-treated high-amylose corn starch-containing food on postprandial blood glucose. *Glycative Stress Res*. 2018; 5: 151-162.
- 21) Takabe W, Ogura M, Yagi M, et al. Effect on sleep quality of bedding with a high user rating in a post-marketing survey: A non-controlled open-label study. *Glycative Stress Res*. 2016; 3: 110-123.
- 22) Ogura M, Takabe W, Yagi M, et al. Effect of mats with “A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure” on sleep quality, anti-oxidative and immunological function. *Glycative Stress Res*. 2017; 4: 172-183.
- 23) 土井由利子. ピッツバーク睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学*. 1998; 13, 755-763.
- 24) 増田元香, 松田ひとみ. 活動的な高齢者における主観的睡眠感と運動量との関連. *日本生理人類学会誌*. 2006; 11: 163-168.
- 25) Hardeland R. Melatonin in aging and disease: Multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis*. 2012; 3: 194-225.
- 26) Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, et al. Effects of melatonin: Basics studies and clinical applications. *Anti-Aging Med*. 2010; 7: 85-91.
- 27) Mahlberg R, Tilmann A, Salewski L, et al. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31: 634-641.
- 28) Attachment. Melatonin-Sulfate ELISA Kit. Ref # 40-371-25006. GenWay Biotech Inc., San Diego, CA, USA. <https://www.genwaybio.com/melatonin-sulfate>, accessed at December 1st, 2015.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Chen W, Cao H, Lu QY, et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level in diabetic retinopathy patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7: 4317-4322.
- 32) Fideleff HL, Fideleff G, Boquete HR, et al. Decreased 6-sulfatoxymelatonin excretion in male GH-deficient children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2015; 84: 88-93.
- 33) 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.
- 34) Roach GD, Lamond N, Dorrian J, et al. Sleep health at work: Changes in the concentration of urinary 6-sulphatoxymelatonin during a week of simulated night work. *Ind Health*. 2005; 43: 193-196.
- 35) Ressmeyer AR, Mayo JC, Zelosko V, et al. Antioxidant properties of the melatonin metabolite N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK): Scavenging of free radicals and prevention of protein destruction. *Redox Rep*. 2003; 8: 205-213.
- 36) Silva SO, Rodrigues MR, Carvalho SR, et al. Oxidation of melatonin and its catabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine and N1-acetyl-5-methoxykynuramine, by activated leukocytes. *J Pineal Res*. 2004; 37: 171-175.
- 37) Schaefer M, Hardeland R. The melatonin metabolite N-acetyl-5-methoxykynuramine is a potent singlet oxygen scavenger. *J Pineal Res*. 2009; 46: 49-52.
- 38) Kim TK, Lin Z, Tidwell WJ, et al. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis *in vivo* and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes *in vitro*. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 404: 1-8.
- 39) Kim TK, Lin Z, Li W, et al. N1-Acetyl-5-Methoxykynuramine (AMK) is produced in the human epidermis and shows antiproliferative effects. *Endocrinology*. 2015; 156: 1630-1636.
- 40) 服部淳彦, 松本幸久, 影近弘之, 他. 長期記憶誘導剤 (Long-term memory inducing agent). 特願 2016-042875, 2016年10月25日.
- 41) Ali T, Kim MO. Melatonin ameliorates amyloid beta-induced memory deficits, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration via PI3/Akt/GSK3 β pathway in the mouse hippocampus. *J Pineal Res*. 2015; 59: 47-59.
- 42) Tan DX, Chen LD, Poeggeller B, et al. Melatonin: A potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J*. 1993; 1: 57-60.
- 43) Pieri C, Marra M, Moroni F, et al. Melatonin: A peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci*. 1994; 55: PL271-276.
- 44) Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, et al. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J Pineal Res*. 1997; 23: 106-116.
- 45) Okatani Y, Wakatsuki A, Kaneda C. Melatonin increases activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in fetal rat brain. *J Pineal Res*. 2000; 28: 89-96.
- 46) Karlioglu I, Ertekin MV, Taysi S, et al. Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. *J Radiat Res*. 2005; 46: 277-282.
- 47) Tütüncüler F, Eskiocak S, Başaran UN, et al. The protective role of melatonin in experimental hypoxic brain damage. *Pediatr Int*. 2005; 47: 434-439.

- 48) Zhang L, Wei W, Xu J, et al. Inhibitory effect of melatonin on diquat-induced lipid peroxidation in vivo as assessed by the measurement of F2-isoprostanes. *J Pineal Res.* 2006; 40: 326-331.
- 49) Guang LI, Gang HOU, Wei LU, et al. Melatonin protects mice with intermittent hypoxia from oxidative stress-induced pancreatic injury. *Sleep and Biological Rhythms.* 2011; 9: 78-85.
- 50) Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemati A, et al. Effect of a combined treatment with erythropoietin and melatonin on renal ischemia reperfusion injury in male rats. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18: 855-864.
- 51) Motawi Tarek K, Ahmed Samia A, Hamed Manal A, et al. Combination of melatonin and certain drugs for treatment of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetology International.* 2016; 7: 413-424.
- 52) Özdem M, Kirzioğlu FY, Yılmaz HR, et al. Antioxidant effects of melatonin in heart tissue after induction of experimental periodontitis in rats. *J Oral Sci.* 2017; 59: 23-29.
- 53) Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, et al. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci.* 2000; 7: 444-458.
- 54) 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.
- 55) Masuzaki H, Kozuka C, Yonamine M, et al. Brown rice-specific γ -oryzanol-based novel approach toward lifestyle-related dysfunction of brain and impaired glucose metabolism. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 58-66.
- 56) Park JH, Shim HM, Na AY, et al. Melatonin prevents pancreatic β -cell loss due to glucotoxicity: The relationship between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *J Pineal Res.* 2014; 56: 143-153.
- 57) 鳥袋充生, 佐田政隆, 山川 研, 他. コルチゾールと脂質代謝. *The Lipid.* 2012; 23: 35-41.
- 58) Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Role of orexin in the regulation of glucose homeostasis. *Acta Physiol (Oxf).* 2010; 198: 335-348.
- 59) Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Role of orexin in the central regulation of glucose and energy homeostasis. *Endocr J.* 2012; 59: 365-374.
- 60) Tsuneki H, Tokai E, Nakamura Y, et al. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance via daily bidirectional regulation of autonomic nervous system in mice. *Diabetes.* 2015; 64: 459-470.
- 61) Nishida S, Segawa T, Murai I, et al. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity. *J Pineal Res.* 2002; 32: 26-33.
- 62) Hussain SA. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *J Pineal Res.* 2007; 42: 267-271.
- 63) Ríos-Lugo MJ, Cano P, Jiménez-Ortega V, et al. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J Pineal Res.* 2010; 49: 342-348.
- 64) Nishida S, Sato R, Murai I, et al. Effect of pinealectomy on plasma levels of insulin and leptin and on hepatic lipids in type 2 diabetic rats. *J Pineal Res.* 2003; 35: 251-256.
- 65) 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.
- 66) Peschke E, Mühlbauer E, Musshoff U, et al. Receptor (MT[1]) mediated influence of melatonin on cAMP concentration and insulin secretion of rat insulinoma cells INS-1. *J Pineal Res.* 2002; 33: 63-71.
- 67) Ha E, Yim SV, Chung JH, et al. Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/ phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells. *J Pineal Res.* 2006; 41: 67-72.
- 68) Quan X, Wang J, Liang C, et al. Melatonin inhibits tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 463: 1102-1107.
- 69) McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* 2013; 309: 1388-1396.
- 70) Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: Relation to human obesity. *Obes Rev.* 2011; 12: 167-188.
- 71) Goto A, Goto M, Terauchi Y, et al. Association between severe hypoglycemia and cardiovascular disease risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5: e002875.
- 72) Lin CH, Sheu WH. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med.* 2013; 273: 102-110.
- 73) Brod M, Pohlman B, Wolden M, et al. Non-severe nocturnal hypoglycemic events: Experience and impacts on patient functioning and well-being. *Qual Life Res.* 2013; 22: 997-1004.
- 74) King P, Kong MF, Parkin H, et al. Well-being, cerebral function, and physical fatigue after nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21: 341-345.
- 75) Jauch-Chara K, Hallschmid M, Gais S, et al. Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2040-2045.
- 76) Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009; 52: 42-45.
- 77) Takeishi S, Mori A, Kawai M, et al. Major increases between pre- and post-breakfast glucose levels may predict nocturnal hypoglycemia in type 2 diabetes. *Intern Med.* 2016; 55: 2933-2938.
- 78) 松下由美, 高田康徳, 松田 藍, 他. 持続血糖モニターとホルター心電図により夜間低血糖時の自律神経活動変化を解析し得た1型糖尿病の1例. *糖尿病.* 2016; 5: 475-481.