

特集1 小児の生活習慣病

A) 小児の生活習慣病についての最近のトピックス

小児の生活習慣病と睡眠

東京ベイ・浦安市川医療センター センター長

神山 潤

日本小児科医会会報 別刷

第37号 (2009)

特集1 小児の生活習慣病

A) 小児の生活習慣病についての最近のトピックス

小児の生活習慣病と睡眠

東京ベイ・浦安市川医療センター センター長
神山 潤



キーワード：レプチン，グレリン，オレキシン，メラトニン，生体時計

はじめに

小児の生活習慣病について睡眠の観点から概説する。

1. 寝ないと…

眠りを奪われると約3週間でラットは死ぬ¹⁾。17時間ほど覚醒を続けていると、アルコールの血中濃度0.05%程度と同等にまで認知機能は低下する²⁾。睡眠時間を4～6時間に制限すると徐々に認知機能が低下し、約2週間でそのレベルは丸二日間徹夜したと同程度にまで低下する³⁾。睡眠不足では学業成績は不良⁴⁾となり、様々な重大事故の危険も高まる⁵⁾。睡眠不足ではインフルエンザワクチンの抗体価上昇が阻害⁶⁾され、風邪にかかりやすくなる⁷⁾。生活習慣病関連では、4時間睡眠で6晩過ぎすと耐糖能が低下し、交感神経の緊張が高まることが知られ⁸⁾、慢性の睡眠不足ではインスリン抵抗性が高まり、2型糖尿病や肥満の危険が高まる⁹⁾。

2. 睡眠と小児の血圧

藤内らは1985年に小学校1～3年生であった685人の血圧を、生活習慣、食事習慣の観点から、1985年、1988年、1991年と繰り返し6年間にわたり縦断的に調査した¹⁰⁾。そしていずれの年の生活習慣調査でも睡眠時間が標準よりも短い群43人と、いずれの生活習慣調査でも睡眠時間が標準よりも長い群113人とで、血圧を比較検討した。1985年には両群の血圧に統計学的な有意差は認めなかったが、その後次第に睡眠時間が標準よりも短い群の血圧が上昇し、1991年には収縮期血

圧、拡張期血圧ともに、睡眠時間が標準よりも短い群の血圧が長い群よりも有意に高くなったと報告している。この調査では、他の生活習慣としてテレビ視聴時間(2.5時間以上と未満)、運動習慣(運動系クラブや部活への所属の有無)、塾通い、味の嗜好(濃い味、薄い味)についても検討しているが、経年的に加齢とともに血圧の差異が明らかになってきた項目は、睡眠時間以外では、3回の調査時に常に濃い味を好むと記載した42人で、常に薄い味を好むとした43人よりも1991年度で有意に収縮期血圧が高くなったのみであった。

3. 睡眠と小児の肥満

1) 筆者の調査

筆者は1999年から2000年にかけて草加市で3歳児の睡眠時間と体格との関連について調べた¹¹⁾。当時は「夜ふかして睡眠不足になると成長ホルモンの分泌が悪くなって、身長が低くなる」との仮説を持って調査に臨んでいた。結果は、21時前に寝る子どもたちの平均身長は94.7cm、平均のBMIは15.9、深夜0時過ぎに寝る子どもたちの平均身長は95.6cm、平均のBMIは16.3であった。つまり夜ふかしの子どもたちは早寝の子どもたちよりも背が高く、BMIが高かったのである。実際には夜中0時過ぎまで起きていてもBMIは16.3であるから肥満というわけではない。また統計学的には早寝の場合と夜ふかしの場合とでBMIの値に明らかな差があるとは結論できなかった。ただ結果の解釈とその原因について悩んだことを覚えている。当時は次に紹介する1992年の論文を知らなかったのだ。

2) 寝ないと太る

1992年のフランスからの5歳児の肥満に関係する要因の報告¹²⁾で、両親の肥満(相対危険度3.1)と出

Jun Kohyama(東京ベイ・浦安市川医療センター)
〒279-0001 浦安市当代島3-4-32

生時体重が多いこと (2.4) に加え、母が南ヨーロッパ出身 (1.9)、間食 (1.3)、過剰なテレビ視聴 (2.1)、短時間睡眠 (4.9) が肥満の有意な要因という。さらに両親の肥満を考慮に入れた検討においても、短時間睡眠は、過剰なテレビ視聴とは独立した肥満要因であるとされている。

2002年には睡眠不足と肥満との関連について、後述する日本の報告¹³⁾¹⁴⁾とドイツの報告¹⁵⁾とが発表されている。ドイツの報告によると、5～6歳で、肥満と睡眠時間との関係を見たところ、睡眠時間が10時間以下では肥満の頻度が5.4%であるのに対し、睡眠時間が10.5～11時間では2.8%、11.5時間以上では2.1%に過ぎなかったという。

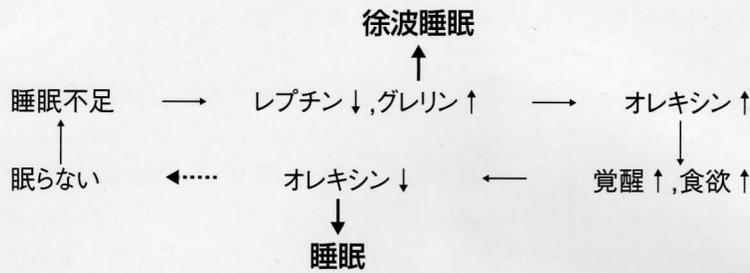
2004年の米国スタンフォード大学による成人対象の有名な調査報告¹⁶⁾がなされ、睡眠時間が7～8時間のグループでのBMIが最も低く、睡眠時間が7～8時間より減っても、増えてもBMIは増す、とされた。つまり睡眠時間7～8時間以下の範囲で考えると、「寝ないと太る」とともに「寝るとやせる」とも言えるわけだ。

2005年には英国での8,234人の7年にわたるコホート調査が報告¹⁷⁾され、7歳時に肥満を呈する児の幼少期 (3歳時) の危険因子が8つ選択された。そのなかには、「両親の肥満」、「3歳時に週に8時間以上のテレビ視聴」に加え、「3歳時に睡眠時間が10.5時間未満」が含まれていた。2006年には英国の小児科専門誌の総説にも「寝ないと太る」が掲載された¹⁸⁾。2007年には米国の9～12歳児対象の調査¹⁹⁾で、9歳時に1日9時間以上寝る児が12歳になった時点で肥満になった比率は12%だったが、9時間未満では22%に達したと報告されている。また米国の高校生529名の検討²⁰⁾では睡眠時間が8時間以上の場合に比べ、睡眠時間が5時間未満では肥満になる危険が8.5倍、5～6時間及び6～7時間では2.8倍、7～8時間では1.29倍となることが報告されている。

2008年にはカナダからもコホート研究の結果が報告²¹⁾された。1997～1998年に生まれた2,223人を対象としたコホート研究で、睡眠時間とBMIとの関連が1,138名で調べられた。BMIは2.5歳時と6歳時とに検討され、年齢と性を考慮した国際基準²²⁾に従って過体重と肥満とは定義された。睡眠時間については2.5歳、3.5歳、4、5、6歳時にそれぞれ調査前1カ月の夜間の睡眠時間について母親に尋ねることで調べられた。そして年齢による変化を考慮して、睡眠時間について4つのパターンに分類している。すなわち1. 短時間持続型 (6歳になるまでいつも睡眠時間が10時

間未満。対象の5.2%がこの型に該当)、2. 短時間増加型 (2.5歳時には睡眠時間が短かったが、その後増加。対象の4.7%がこの型に該当)、3. 10時間維持型 (2.5歳から6歳まで、10時間の睡眠時間を維持。対象の50.7%がこの型に該当)、4. 11時間維持型 (2.5歳から6歳まで、11時間の睡眠時間を維持。対象の39.4%がこの型に該当) の4型だ。その結果6歳時に過体重あるいは肥満となる危険が短時間持続型で11時間維持型に比べ4.2倍高まる、と結論された。睡眠以外に肥満に影響する因子としては、「6歳時の過食」、「5カ月時の体重」、「妊娠中の母親の喫煙」、「女兒」の4つが抽出された。

本邦でも少ない睡眠時間が小児の肥満の危険因子であることが、世界的に見ても比較的早い時期から報告¹³⁾¹⁴⁾²³⁾されている。1989年に出生した約1万人の追跡調査 (富山出生コホート研究) の中で報告で、3歳時の睡眠時間と肥満との関係の検討 (解析対象者8,941人) では、睡眠時間が11時間以上である児に比べ、睡眠時間が11時間未満10時間以上の児では1.20倍、睡眠時間が10時間未満9時間以上の児では1.34倍、睡眠時間が9時間未満の児では1.57倍肥満になりやすいと計算されている¹³⁾。また小学校1年時 (6～7歳児; 解析対象者8,274名) の調査でも、睡眠時間が10時間以上の児に比べ、睡眠時間が10時間未満9時間以上の児は肥満になる危険が1.49倍高く、9時間未満8時間以上の児ではこの危険が1.89倍、睡眠時間8時間未満では2.87倍も肥満になる危険が高まることがわかった¹⁴⁾。さらに小学校4年時 (解析対象者8,218人) では、睡眠時間が9.5時間以上の児童に比べ、7.5時間未満の児童が肥満になる危険は3.05倍と計算された。さらに縦断的な視点、すなわち3歳時の要因の小学校4年時、中学1年時の肥満への影響も検討されている²³⁾。そして3歳時に睡眠時間が9時間未満では3歳時に睡眠時間11時間以上の場合に比べ、小学校4年時に肥満であることのオッズ比は1.50、中学校1年時には1.59と計算された。なお睡眠以外での有意な肥満関連要因は、3歳時で父親の肥満 (オッズ比1.70)、母親の肥満 (2.56)、小学校1年時で、父親の肥満 (1.93)、母親の肥満 (3.00)、少ない運動量 (1.36)、長時間のテレビ視聴 (1.47 (1時間未満vs 3時間以上))、間食の頻度 (1.80)、小学校4年時で、父親の肥満 (2.10)、母親の肥満 (2.86)、朝食の欠食 (3.16 (毎日食べるvsほとんど食べない))、身体活動性の低さ (2.48 (とても活発vs活発ではない))、長時間のテレビ視聴 (1.52 (1時間未満vs 4時間以上))、長時間のテレビゲーム (1.22 (しないvs 1～2時間)、1.29 (しないvs 2時間以上))



太字が安全弁，破線が悪循環のきっかけ。
 図1 肥満の連鎖（文献26）から

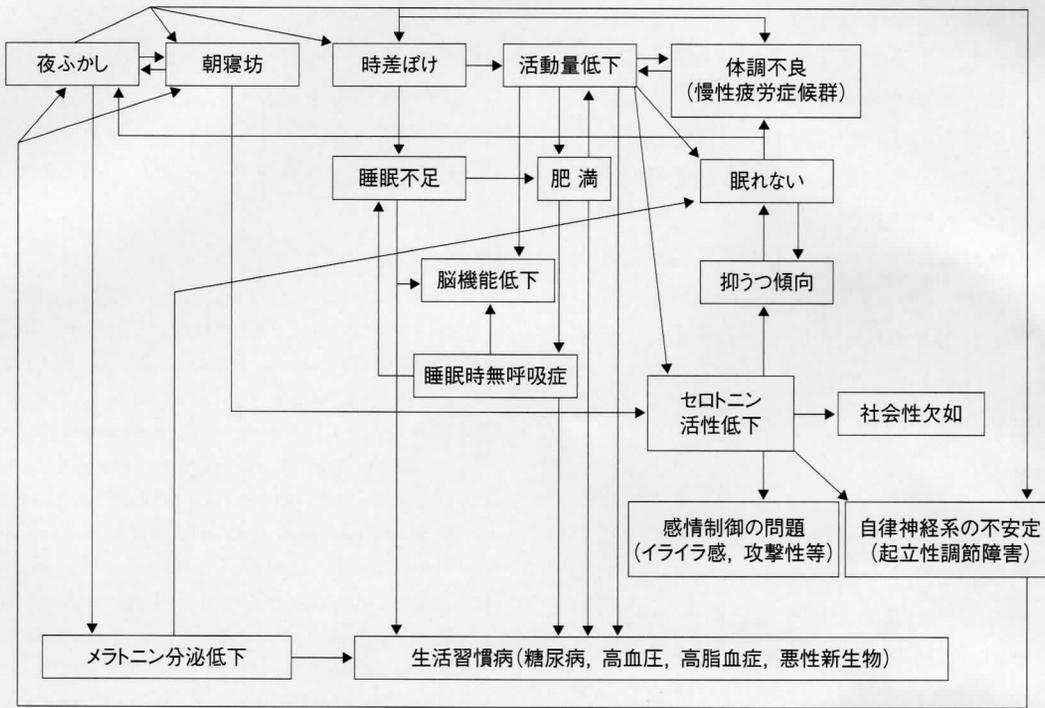


図2 睡眠と睡眠時無呼吸/生活習慣病(文献28)より一部改変)

であった。

3) なぜ寝ないと太るのか

「寝ないと太る」理由はまだ完全に解明されたわけではない。仮説としては、成長ホルモン、レプチン、グレリン等の関与が指摘されている。

成長ホルモンが脂肪を分解することから、睡眠時間が減ると成長ホルモンの分泌が低下し太る、という仮説がある¹²⁾¹⁵⁾。ただし睡眠不足になっても必ずしも成長ホルモンの分泌量は減るわけではない²⁴⁾²⁵⁾。睡眠不足①→成長ホルモン分泌低下②→脂肪分解減少③→肥満、というルートについては矢印①の正しさに疑問が残る。

グレリンは食欲を高め、レプチンは食欲を抑える。そして睡眠時間が減ると、グレリンが増え、レプチンが減る¹⁶⁾。つまり睡眠不足①→グレリン分泌増加、

レプチン分泌低下②→食欲増加③→肥満、というルートが働く可能性がある。ところが睡眠時間が減り、グレリンが増えレプチンが減ると、今度はオレキシンという覚醒作用食欲増進作用のある物質を分泌させる神経細胞が興奮する。寝ないと、グレリンが増え、レプチンが減り、オレキシンが増え、「起きて食べる」ことになる。ここで食べ、オレキシンが減るので、覚醒刺激が減るので眠ればよいのだが、ここで眠りやすい状態になったにもかかわらず、眠りを疎かにすると、さらに睡眠不足となりレプチンが減り、グレリンが増す、といういわば「肥満の連鎖」(図1)²⁶⁾に陥ることになる。ただこの肥満の連鎖には安全弁が少なくとも二つある。ひとつは既に述べたオレキシンが減ると覚醒の持続が難しくなる、つまりは眠くなる、という安全弁で、もうひとつはグレリンが深い眠りをもたらすという安全弁だ。これら安全弁に逆らって眠くなっ

ても眠らない、つまりは眠りを疎かにすると、「肥満の連鎖」に陥ってしまうわけだ。なおグレリンは成長ホルモン分泌促進因子として発見された²⁷⁾。

4) 睡眠呼吸障害

肥満は閉塞性睡眠時無呼吸症候群に代表される睡眠呼吸障害の増悪因子だが、同時に、睡眠時無呼吸によって、眠りの量や質が低下することで、肥満を招き、さらに睡眠時無呼吸を悪化させる(図2)²⁸⁾、という面もある。睡眠呼吸障害を示す小児は認知機能に問題を呈する場合があるが、認知機能障害をもたらす要因として肥満に着目している研究グループがある。このグループでは小児の睡眠呼吸障害を、肥満を伴わないI型と伴うII型、さらには顎顔面奇形や神経筋疾患に伴うIII型に分類している²⁹⁾。そして肥満も睡眠呼吸障害もともに全身性の炎症性疾患であり、この炎症が肥満児において睡眠時無呼吸が合併した際に、特に認知機能が障害を受けやすい、との立場から研究を進めている。なおI型とII型とでは症状にも差異があると指摘され、I型では注意欠陥と多動が、II型では疲れ、居眠りが主な症状という。

4. 対策

生活習慣病対策としては運動と食事が強調されている。ただ運動も夜に行うと交感神経が興奮し、入眠を妨げ、さらに生体時計を遅延させる可能性もある³⁰⁾。最近遅くまで明るい照明の下で運動している少年少女を見かけるが、夜間の受光は生体時計の位相を遅延させ³¹⁾、夜間のメラトニン分泌を抑制³²⁾し、生体時計の機能を混乱³³⁾³⁴⁾させ、停止させる³⁵⁾場合もある。生体時計の機能不全が食、活動、睡眠に影響し、広範囲の系が関わる様々な心身の異常をもたらす可能性を筆者は提唱している³⁶⁾³⁷⁾。運動は是非とも昼間に行っていたきたい。

眠りが重要、とは言っても睡眠時間が増えてもBMIは上昇する¹⁶⁾。適切な睡眠時間をとることが重要だ。ただ適切な睡眠時間の決定は困難で、適切な睡眠時間を決定する方法論は確立していない。ただ筆者は午前中の様子から大まかな予想が立つのではなかろうかと考えている。ヒトには1日に2回、眠気が強くなる時間帯がある³⁸⁾。午前4時と午後2時だ。そしてこの時間帯には様々な事故の頻度も高まるという。もちろん午後2時には昼食摂取後のオレキシン減少の影響もあるだろうが、食餌を全く与えない、あるいは2時間ごとに与える、という実験を行っても、午前4時と午後2時には眠気が強くなる。一方午前10~12時は、ヒトの覚

醒度が最も高くあってしかるべき時間帯、と考えられている³⁸⁾。つまり午前10~12時に眠気が来るような場合は問題だろう、と筆者は考えている。言い換えれば午前10~12時に眠気がなければ、その人の眠りの量、質、生活リズムに基本的に問題はない、と筆者は考える。ただ1歳児では午前寝をする児も多い。午前中の様子で、眠りの量、質、生活リズムの良しあしを判断できるのは2歳以降と筆者は考えている²⁶⁾。

おわりに

小児の生活習慣病と睡眠との関連について、「寝ないと太る」を中心に述べた。なお図2では、肥満と睡眠時無呼吸の相互関係だけではなく、眠りを疎かにすることが様々な形で生活習慣病に関連することも提示した。本稿のまとめとして理解していただきたい。

参考文献

- 1) Rechtschaffen A, Bergmann BM: Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep* 25: 18-24, 2002
- 2) Dawson A, Reid K: Fatigue, alcohol, and performance impairment. *Nature* 388: 235, 1997
- 3) Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, et al: The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 26: 117-126, 2003
- 4) Wolfson AR, Carskadon MA: Understanding adolescents sleep patterns and school performance: a critical appraisal. *Sleep Med Rev* 7: 491-506, 2003
- 5) NASD: Sleep Deprivation: Causes and Consequences. <http://www.cdc.gov/nasd/docs/d000701-d000800/d000705/d000705.html>
- 6) Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E: Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 288: 1471-1472, 2002
- 7) Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, et al: Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med* 169: 62-67, 2009
- 8) Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354: 1435-1439, 1999
- 9) 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
- 10) 藤内修二, 荒川洋一, 柳澤正義: 小児の血圧に影響する生活習慣—運動習慣, テレビ, 食生活など—. *小児科診療* 58: 1961-1967, 1995
- 11) Kohyama J, Shiiki T, Ohinata-Sugimoto J, et al: Potentially harmful sleep habits of 3-year-old children in Japan. *J Dev Behav Pediatr* 23, 67-70, 2002

- 12) Locard E, Mamelle N, Billette A, et al : Risk factors of obesity in a five year old population. Parental versus environmental factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16 : 721-729, 1992
- 13) Sekine M, Yamagami T, Hamanishi S, et al : Parental obesity, lifestyle factors and obesity in preschool children : results of the Toyama Birth Cohort Study. *J Epidemiol* 12 : 33-39, 2002
- 14) Sekine M, Yamagami T, Handa K, et al : A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity : results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev* 28 : 163-170, 2002
- 15) von Kries R, Toschke AM, Wurmser H, et al : Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-y-old children by duration of sleep—a cross-sectional study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 : 710-716, 2002
- 16) Taheri S, Lin L, Austin D, et al : Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 1 : e62, 2004
- 17) Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al : Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood : cohort study. *BMJ* 330 : 1357, 2005
- 18) Taheri S : The link between short sleep duration and obesity : we should recommend more sleep to prevent obesity. *Arch Dis Child* 91 : 881-884, 2006
- 19) Lumeng JC, Somashekar D, Appugliese D, et al : Shorter sleep duration is associated with increased risk for being overweight at ages 9 to 12 years. *Pediatrics* 120 : 1020-1029, 2007
- 20) Seicean A, Redline S, Seicean S, et al : Association between short sleeping hours and overweight in adolescents : results from a US Suburban High School survey. *Sleep Breath* 11 : 285-293, 2007
- 21) Touchette E, Petit D, Tremblay RE, et al : Associations between sleep duration patterns and overweight/obesity at age 6. *Sleep* 31 : 1507-1514, 2008
- 22) Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al : Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. *BMJ* 320 : 1240-1243, 2000
- 23) 関根道和, 山上孝司, 鏡森定信 : 富山出生コホート研究からみた小児の生活習慣と肥満. *日本小児循環器学会雑誌* 24 : 589-597, 2008
- 24) Spiegel K, Leproult R, Colecchia EF, et al : Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279 : R874-883, 2000
- 25) Brandenberger G, Gronfier C, Chapotot F, et al : Effect of sleep deprivation on overall 24 h growth-hormone secretion. *Lancet* 356 : 1408, 2000
- 26) 神山 潤 : 睡眠の生理と臨床. 改訂第2版, 診断と治療社, 2008
- 27) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al : Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402 : 656-660, 1999
- 28) 神山 潤 : 小児の睡眠関連病態とその治療. *日本医事新報* 4406 : 62-67, 2008
- 29) Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, et al : Pediatric obstructive sleep apnea : complications, management, and long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc* 5 : 274-282, 2008
- 30) Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, et al : Jet lag : trends and coping strategies. *Lancet* 369 : 1117-1129, 2007
- 31) Minors DS, Waterhouse JM, Wirz-Justice A : A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett* 133 : 36-40, 1991
- 32) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, et al Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210 : 1267-1269, 1980
- 33) Ohta H, Yamazaki S, McMahan DG : Constant light desynchronizes mammalian clock neurons. *Nat Neurosci* 8 : 267-269, 2005
- 34) Ohta H, Mitchell AC, McMahan DG : Constant light disrupts the developing mouse biological clock. *Pediatr Res* 60 : 304-308, 2006
- 35) Ukai H, Kobayashi TJ, Nagano M, et al : Melanopsin-dependent photo-perturbation reveals desynchronization underlying the singularity of mammalian circadian clocks. *Nat Cell Biol* 9 : 1327-1334, 2007
- 36) Kohyama J : A newly proposed disease condition produced by light exposure during night : asynchronization. *Brain Dev* in press
- 37) Kohyama J : A novel disease condition presenting with insomnia and hypersomnia-asynchronization. In : *Melatonin and sleep*, Nova Science Publishers, New York, in press
- 38) Roehrs T, Carskadon MA, Dement WC, et al : Daytime sleepiness and alertness. In : *MH Kryger, T Roth, WC Dement, (Eds) , Principles and practice of sleep medicine (4th edition, pp.39-50) . Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005*