

糖負荷試験境界型の管理に関する研究

—経年観察から見た高危険度群の設定試案—

後藤 朗* 小澤 秀樹^{2*} 青野 裕士^{2*}
斉藤 功^{2*} 池辺 淑子^{2*}

目的 本研究の目的は75 g 経口糖負荷試験の経年観察の成績を用い、糖尿病を発症しやすい高危険度群を区分することである。

方法 我々は1987-95年までの基本健康診査における75 g 経口糖負荷試験の2回以上の受診者413人を対象とした。そのうち、初回受診時に2時間値が120-199 mg/dl の者は227人であった。この中から、初回受診時の2時間値を120 mg/dl から10 mg/dl ずつに8区分し、それぞれの区分について、1-8年（平均2.7±1.7年）後の2時間値200 mg/dl 以上への累積移行率を算出した。また、1年間隔で4回連続して受診した36人について、4回の2時間血糖値の平均値と変動係数との関係について解析を行った。

成績 初回受診時の2時間値が120-159 mg/dl の群における10 mg/dl 毎の累積移行率は、濃度の低いものから7.4, 12.1, 16.1, 15.0%であり、160-199 mg/dl の群については、同様に29.6, 29.6, 39.1, 47.4%であった。2時間値が160 mg/dl を境にして、その後の糖尿病型への移行率が増加傾向を示した。さらに1年間隔で4回連続受診した36人について、2時間値の4回の平均値と変動係数の関係をみると、変動係数は2時間値にかかわらず、約20%を中心に分布していた。

結論 2時間値で160 mg/dl を境にして200 mg/dl 以上への移行率が急激に増加することから、糖尿病予防のために2時間値160-199 mg/dl の群を高危険度群として重点管理することが必要であると考えられる。

Key words : 糖負荷試験, 境界型, 個人内変動, 糖尿病予防

I はじめに

糖尿病検診の目的は軽症の糖尿病ないし糖尿病予備軍を早期に発見して、糖尿病への進展および悪化を防ぐことである。ところが、現在、日本糖尿病学会が用いている75 g 経口糖負荷試験（以下OGTTと略す）の判定基準¹⁾によると、受診者のうち、性や年齢層によっては半数以上が境界型と分類される。この日本糖尿病学会の判定基準における境界型は、WHOの判定基準の耐糖能異常（impaired glucose tolerance 以下IGTと略す）と比較して、2時間値の上限は両者とも200 mg/dl であるが、下限は境界型が120 mg/dl、IGTが140 mg/dl と、境界型の方が幅が広く、境界型にはより軽症の者を含んでいる（表1）。このため、

OGTTを受けた者の半数以上を占める境界型の者を糖尿病予備軍として区分してこの人たちを糖尿病へ進展しないように管理することは、対象者が多いため効率が悪く、予防のための対応が図られていない現状にある²⁾。

OGTTにおいて、初診時に境界型またはimpaired glucose tolerance (IGT) と判定された者のその後の経過については、いくつか報告されている。その中で、負荷後2時間血糖値で160 mg/dl³⁾、170 mg/dl^{2,4,5)}、また、180 mg/dl^{6,7)}（文献7については50 g OGTTの2時間値を75 g OGTTの2時間値に換算した⁸⁾）を境にしてその後、糖尿病型への移行率がそれ以下と比較して高くなると報告されている。その中で、伊藤は人年法を用いて、境界型から糖尿病型への移行率を算出し、2時間値で170 mg/dl 以上をハイリスク群とすることを提案している^{2,4,5)}。

今回我々は、自検例により、初回受診時の2時間値について糖尿病型への累積移行率により検討を行った。この際、OGTTを繰り返して施行し

* 大分県日田玖珠保健所

^{2*} 大分医科大学公衆衛生医学（第一）

連絡先：〒877-0025 大分県日田市田島2-2-5

大分県日田玖珠保健所 後藤 朗

表1 75g経口糖負荷試験におけるWHOと日本糖尿病学会の判定基準の比較

75g経口糖負荷試験の血糖値			WHO (1980, 1985)	日本糖尿病学会 (1982)
空腹時	1時間値	2時間値		
≥ 7.8 (≥ 140)		≥ 11.1 (≥ 200)	糖尿病	糖尿病型
< 7.8 (< 140)		$\geq 7.8, < 11.1$ ($\geq 140, < 200$)	IGT	境界型
		$\geq 6.7, < 7.8$ ($\geq 120, < 140$)		
< 6.0 (< 110)	< 8.9 (< 160)	< 6.7 (< 120)		正常型

た場合の個人内の血糖値の変動との関連も検討した。さらに、移行する時の血糖値に基づき、糖尿病予防の重点管理のために、境界型の中で糖尿病へ移行する率の高い高危険度群の区分を行った。

II 対象と方法

1. 調査対象

対象は大分県M保健所管内(人口55,407人, 高齢化率27.1%:1995年)において基本健康診査の2次検査として, 1987-95年までにOGTTを2回以上受診した者413人の内, 初回受診時に負荷後2時間値が120-199 mg/dlの者227人(男性147人, 平均年齢60.9 \pm 6.7歳, 女性80人, 平均年齢61.7 \pm 7.6歳)とした。OGTTの対象者は厚生省の基本健康診査マニュアル⁹⁾に準じて選別された。その翌年には, 上記マニュアルで再度選別された者, 前年に境界型の者, または糖尿病型と判定された後も医療を受けていない者が再び対象となった。

また, OGTTを繰り返し施行した場合の個人内の血糖値の変動については, 1年間隔のOGTTの血糖値しか得られていないため, 1年間隔の連続4回受診者36人を対象とした(5回以上については例数が少ないため除いた)。

2. 調査方法

1) 血糖値の測定

一晩空腹の後, 検査開始前空腹時に静脈血採取の後, 75gのブドウ糖が投与され, 1時間後, 2時間後の静脈血が採取された。保健所の検査室において, 血糖値の測定はムロターゼ・グルコースオキシダーゼ法によった。分光光度計(日立

2000U)により試薬盲検を対照とし, 検体とブドウ糖標準液の吸光度を測定し, その比をとることにより血糖値を得た。測定の外部精度管理については, 対象年次には参加していなかったが, 現在は, 大分県医師会の精度管理調査に参加している。

2) 初回受診時の条件

2時間値120-199 mg/dlを120 mg/dlから10 mg/dl毎に8つに区分したものについて初回受診時の年齢, 男女比, 観察期間に偏りが無いことを確認するため, OGTTの初回受診時の2時間値それぞれの区分の平均年齢と男女比, 観察期間を算出した。

3) 糖尿病型への累積移行率の算出

初回受診時に2時間血糖値120-199 mg/dlの者227人について, 初回受診時の2時間値を120 mg/dlより10 mg/dl毎に8つに区分し, 初回受診から1-8年(平均2.7年)後の糖尿病型への移行率を算出した。本研究では, 糖尿病型を2時間値で200 mg/dl以上とした。ただし, 観察期間中, 1回でも糖尿病型となった場合, 「移行した」とした。

上記の結果を用い, 我々は初回受診時の2時間値の値に基づいて2群(120-159 mg/dl, 160-199 mg/dl)に分け, 初回受診時から1-8年(平均2.7年)後の糖尿病型への累積移行率を算出した。

4) 個人内の血糖値の変動についての検討

まず, 36人の初回受診から1年間隔で4回目の受診までの集団としての耐糖能の変化をみるため, 1回目から4回目まで各回の36人の2時間値の平均値と標準偏差を求めた。次に, 個人内の血糖値

表2 初回受診時の負荷後2時間値別の年齢と性構成および観察期間

初回受診時の 2時間値 (mg/dl)	初回受診時の 平均年齢(歳)*	性構成*		合計(人)	平均観察 期間(年)**
		男(人)	女(人)		
120-129	63.4	22	5	27	2.9±2.0
130-139	61.0	24	9	33	2.5±1.4
140-149	59.8	19	12	31	2.5±1.5
150-159	61.1	30	10	40	3.0±1.8
160-169	59.9	16	11	27	3.1±1.7
170-179	62.0	14	13	27	2.8±2.0
180-189	62.7	12	11	23	2.3±1.6
190-199	59.8	10	9	19	2.5±1.4

* 初回 OGTT 受診者の2時間値別の年齢は分散分析により有意差なし。

** 初回 OGTT 受診者の2時間値別の性構成はカイ自乗検定により有意差なし。

*** 平均±標準偏差で示した。2時間値について分散分析により有意差なし。

の変動をみるため、36人について各人の2時間値の4回の平均値と変動係数との関係を示し、回帰式を求めた。さらに、4回連続受診者36人の内、初回受診時の2時間値が120-199 mg/dlの者23人について、初回受診時の2時間値と各人の4回の2時間値の平均値、標準偏差の関連について検討した。

3. 統計的解析

初回受診時の2時間値120-199 mg/dlを10 mg/dl毎に区分した8つの区分について、初回受診時の対象者の平均年齢、男女比、平均観察期間に偏りがないかどうかについて、平均年齢、平均観察期間には分散分析、男女比にはカイ自乗検定を行った。

OGTTを1年間隔で4回連続受診した36人について1回から4回までの各回の36人の2時間値の平均値の有意差について分散分析を用いた。さらに、36人それぞれの2時間値の4回の平均値と変動係数の間の関係を示した回帰式について、2時間値の平均値に関わらず変動係数がほぼ一定であることをみるために、回帰係数の有意性検定を行った。

III 結 果

1. 初回受診時の2時間値について1-8年後の糖尿病型への累積移行率

初回受診時の2時間値の8区分について平均年

齢と男女比、平均観察期間に有意な差はなかった(表2)。

図1に初回受診時の2時間値別の糖尿病型への平均2.7年観察した累積移行率を示した。2時間値で160 mg/dlを境にして移行率の急激な上昇がみられた。さらに、初回受診時の2時間値で120-159 mg/dlと160-199 mg/dlの2群について、糖尿病型への移行率を比較すると、120-159 mg/dlに対して160-199 mg/dlの群で有意に移行率が高かった(図2)。

2. 1年間隔で4回連続受診した36人の2時間血糖値の平均値と変動係数

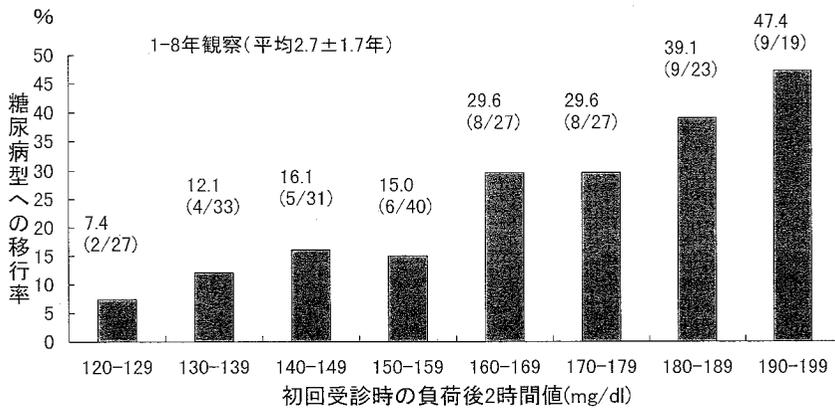
図3にOGTTを1年間隔で4回連続受診した36人の1回から4回まで各回の2時間値の平均値と標準偏差を示した。1回から4回までの36人の2時間値の平均値に有意な差は認められなかった。

図4にOGTTを1年間隔で4回連続受診した36人各人の2時間値の4回の平均値と変動係数の関係を示し、回帰式 $Y=0.01X+19.58$ を得た。回帰係数は0.01(95%信頼区間-0.08~0.09)であった。変動係数は2時間値にかかわらず、約20%を中心に分布していた。

3. 4回連続受診者の内初回受診時の2時間値が120-199 mg/dlの者についての4回の平均値と標準偏差との関連

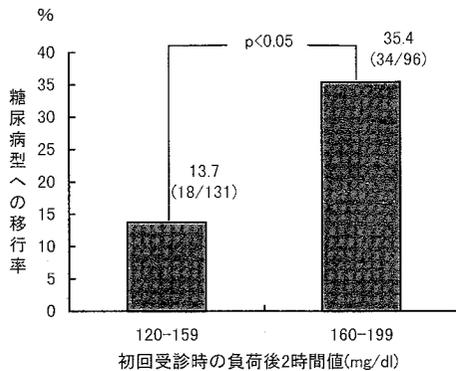
図5に初回受診時に2時間値が120-199 mg/dl

図1 初回受診時の2時間値別の糖尿病型への累積移行率



注) グラフの中へ初回受診者に対する糖尿病型への移行数を示した。

図2 初回受診時の2時間値を160 mg/dlで区分した場合の糖尿病型への移行率



注1) グラフの中へ初回受診者に対する糖尿病型へ移行した者の数を示した。
注2) 2時間値 120-159mg/dl と 160-199mg/dl の者について以降率を算出し、カイ自乗検定により有意差を認めた。

の者23人についての4回の平均値と標準偏差との関連を示した。初回受診時の2時間値で160 mg/dlを超えると、平均値は200 mg/dl以下の者でも血糖値の変動幅により、糖尿病型へ移行する者が増える傾向にあった。

IV 考 察

本研究は、予め計画された調査によるものではなく、保健所で過去に実施されてきたOGTTの血糖値を整理、分析したものである。初回受診時に境界型と判定された場合、再度OGTT受診を

勧めるが、実際にその後受診していたのは自検例により約40%にとどまっていた。このため、受診者についてバイアスがかかっている可能性があった。しかしながら、初回受診時の2時間値を10 mg/dlずつ区分した8区分の間に、性比、平均年齢、平均観察期間の偏りは認めなかった。

伊藤^{2,4,5)}と佐々木⁶⁾は、糖尿病型への移行率を求める際、人年法を用い、初回受診から最初に糖尿病型と判定された時点を発症としている。毎年OGTTを受診している場合には人年法を用いることができるが、我々の場合、2回以上のOGTT受診者のうち毎年OGTTを受診していない者がいるので、途中の耐糖能の状況が把握できないため、人年法は用いなかった。

本研究、また伊藤の報告^{2,4,5)}によると、初回受診時の2時間値が160-170 mg/dlを超えると、その後の糖尿病型への移行率が急激に増加していた。この理由について、OGTTの個人内の血糖値の変動が大きいことに関係している可能性が考えられる。OGTTの個人内の血糖値の変動については、国内外で報告されており¹⁰⁻¹³⁾、小坂は、初回受診時にOGTTでIGTと判定された例を3週以内、3-6月、1年-1年3月、2年-2年6月追跡し、再検した結果、IGTにとどまった例は約60%にすぎず、糖尿病型に移行した例は15%で上記の観察期間を通じて差がなかったことを報告している^{10,11)}。

個人内の血糖値の変動をみるために、1年間隔

図3 4年連続受診者36人の負荷後2時間値の平均値と標準偏差の変化

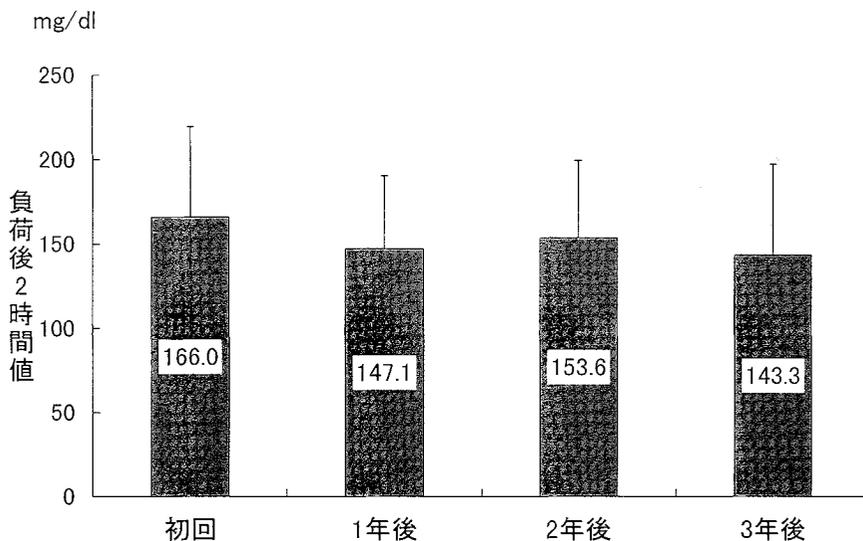
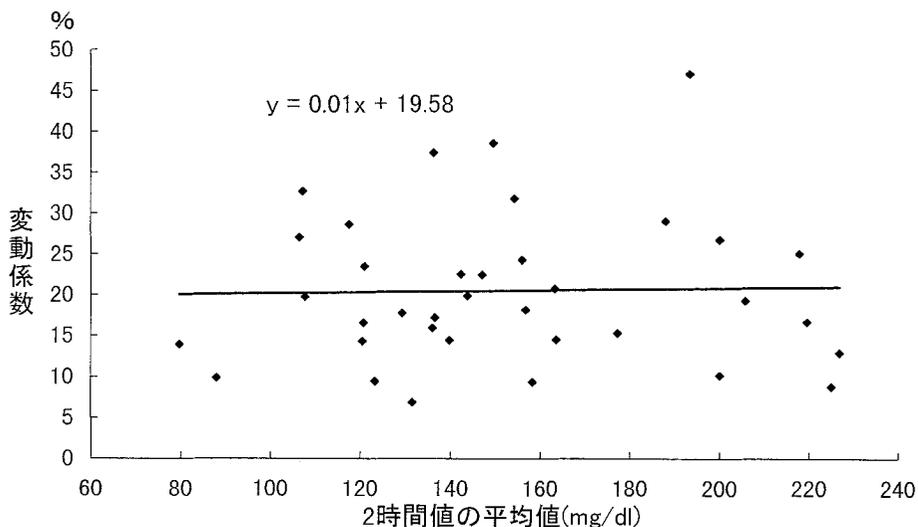


図4 4年連続受診者36人の負荷後2時間値の平均値 (mg/dl) と変動係数 (%) との関連

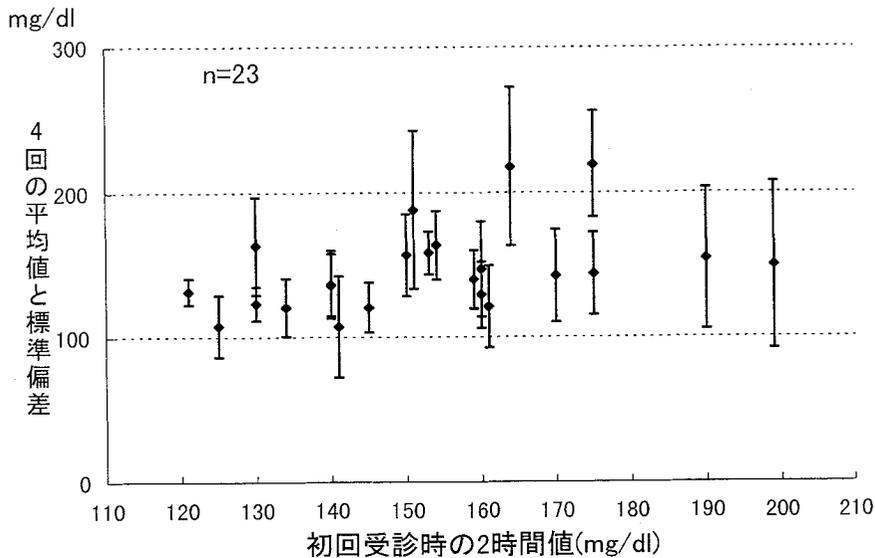


で4回連続受診した者の各人の4回の血糖値について変動係数を用いた。また、Koebleringらは、OGTTで1回の測定での空腹時、1時間値、2時間値の総和を1週間後、5年後にそれぞれ55人、491人を対象に調査して、1週間後も5年後も血糖値の総和が増加した者、減少した者がほぼ同数であったことから、5年程度の観察では耐糖能の実際の悪化は起こりにくいと報告している¹²⁾。ま

た、小坂^{10,11)}、伊藤^{2,4,5)}の報告などから、初回受診時にIGTと判定された者を1-3年観察しても、その後のIGT、糖尿病の構成割合が変わらないことから1年間隔で4回連続受診した者について血糖値の変動を検討したことは妥当と考えられる。

図4で36人各人の4回の血糖値の変動係数は約20%を中心に分布していた。平均値と比較して変

図5 初回2時間値が120-199 mg/dl である4回連続受診者の平均値と標準偏差との関連



動係数の回帰係数は0.01で、係数が0であるという帰無仮説を5%の危険率で棄却できなかった。つまり、この回帰係数に有意な傾きがあるとはいえず、言い換えれば、平均値に関わらず、変動係数はほぼ一定であるとみなせる。このことは、RiccardiらがIGTについて、2-5月間観察した個人内変動（2時間血糖値の1回目の測定と2回目の測定値の差の自乗の和を例数の2倍で割ったもの）は血糖値の上昇とともに増加するが、これを2時間値の平均値で割った変動係数は血糖値に関わらず、約20%で、ほぼ一定の値をとることを示し¹³⁾、我々と同様の結果を得ている。

個人内の血糖値の変動は個人内変動による変動と測定誤差に分けられる。血糖値の変動係数については負荷後2時間値の変動係数はCummingらによると測定誤差を除いて11.0%であった¹⁴⁾。彼らの血糖値の測定誤差は1.6-2.1%程度であり、保健所の検査室の分光光度計の吸光度の測定誤差も同機種についての調査値で2%以下であった。ただし、彼らは正常人14人を対象としていて2時間値の平均が5.1 mmol/l (92.5 mg/dl)であった。Cummingらと比較して大きいですが、Cummingらは10回の測定に対する変動係数であるのに対して、我々の結果は4回の測定に対する変動係数である。また、我々の36人の2時間血糖値の平均値

は約140-160 mg/dlであることによる条件のちがひも考えられる。

図4において36人各人の4回の血糖値の平均値と変動係数との関係について、2時間値で160-199 mg/dlの変動係数約20%は約32-40 mg/dlに相当する。この血糖値の変動のために、図5に示したように、2時間値で160-170 mg/dlを境にそれ以上では、再測定した場合に200 mg/dlを超える割合が急激に増加すると考えられる。我々の観察結果、また、他の研究により、3-4年程度の期間では境界型について耐糖能の変化は少ないと考えられるが、境界型でも2時間値で160 mg/dlを越える者の中には再検査すると2時間値で200 mg/dlを超える者がかかなり含まれると考えられる。このことは2時間値で160-199 mg/dlの者の中には、図2の糖尿病型の移行率より、約30%の糖尿病型が含まれている可能性がある。

糖尿病の診断基準は、WHO、日本糖尿病学会ともに可逆的变化である血糖値と不可逆的变化である細小血管障害等合併症を総合したものをを用いている^{1,15-17)}。合併症の判定は血糖値よりも再現性がよく、より確実であると考えられるが、合併症の発症予防のために、リスクの高い者を選別するとき、血糖値を基準としている。したがって、検診の事後指導にあたっては、重点的に管理を行

うために、測定の変動を考慮に入れて、境界型の中でも糖尿病型への移行率が高い2時間値160-199 mg/dlの群を高危険度群として設定することを提案する。図3より、2時間値で160-199 mg/dlの群は経年観察において、2時間値で200 mg/dl以上に移行する率が約30%であり、この群を除く境界型の2時間値120-159 mg/dlの群は10%台しか200 mg/dl以上に移行しなかった。

したがって、2時間値で160-199 mg/dlの群を高危険度群とすることは、図1, 2より、これまでの境界型の者を約2分の1に絞って把握することになる。言いかえると、高危険度群の事後管理にこれまでの2倍の力を集中することができ、重点的にきめ細かい管理を行うことにより、保健医療資源を効率的に使い糖尿病の増加に歯止めをかけられると考える。

(受付 '97. 8.16)
採用 '98. 5.18)

文 献

- 1) 小坂樹徳, 他. 糖尿病の診断に関する委員会報告. 糖尿病 1982; 25: 859-866.
- 2) 伊藤千賀子. 境界型の扱い方. 診断と治療 1992; 80: 1480-1484.
- 3) 高科成良. NIDDM 発生 Risk factor の検討—1次予防2次予防について. 厚生省糖尿病研究報告書. 厚生省 1993; 83-89.
- 4) 伊藤千賀子. 新しいブドウ糖負荷試験判定法の評価. 内科 1984; 53: 250-253.
- 5) 伊藤千賀子. 糖尿病に関連してみられる異常と診断のポイント: 境界型 (IGTを含む). 治療 1988; 70: 23-27.
- 6) 佐々木 陽. 糖尿病への悪化の危険因子—人間ドックにおける検討. 厚生省糖尿病研究報告書. 厚生省 1991; 81-86.
- 7) Worsening to Diabetes in Men with Impaired Glucose Tolerance ("Borderline Diabetes") R. J. Jarret, H. Keen, J. H. Fuller, and M. McCartney. Diabetologia 1979; 16: 25-30.
- 8) 羽倉綾子. ブドウ糖経口負荷試験とインスリン分泌能—50 g, 75 g, 100 g 負荷の比較—. 総合臨床 1981; 30: 1503-1508.
- 9) 厚生省老人保健福祉局老人保健課監修. 基本健康診査の実施方法. 老人保健法による健康診査マニュアル. 東京: 日本医事新報社, 1994; 21-23.
- 10) 小坂樹徳. 「糖尿病の診断に関するシンポジウム」のまとめ. 糖尿病 1982; 25: 81-84.
- 11) 小坂樹徳. 耐糖能異常から糖尿病への増悪因子—prospective studyを中心に—. 日本臨床 1996; 54: 2725-2732.
- 12) Koebering J, Kerlin A, Creutzfeldt W. The reproducibility of the oral glucose tolerance test over long (5 years) and short periods (1 week). Klin Wochenschr, 1980; 58: 527-530.
- 13) Riccardi G, Vaccaro O, Rivellese A, et al. Reproducibility of the new diagnostic criteria for impaired glucose tolerance. Am J Epidemiol 1985; 121: 422-429.
- 14) Cumming ST, Fraser CG. Variability of capillary plasma glucose in healthy individuals in repeated 75 g oral glucose tolerance tests. Ann Clin Biochem 1988; 25: 634-637.
- 15) World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. WHO Technical Report Series 646. Geneva: WHO, 1980.
- 16) World Health Organization. Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 727. Geneva: WHO, 1985.
- 17) World Health Organization. Prevention of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 844. Geneva: WHO, 1994.

STUDY ON BLOOD GLUCOSE CONTROL OF SUBJECTS WITH
BORDERLINE TYPE ABNORMALITY IN 75 G
ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST VALUES
THE ESTABLISHMENT OF A HIGH RISK GROUP ON THE BASIS OF
YEARLY OBSERVATIONS

Akira GOTO*, Hideki OZAWA^{2*}, Hiroshi AONO^{2*}, Isao SAITO^{2*}, Toshiko IKEBE^{2*}

Key words: Oral glucose tolerance test, Borderline type, Intra-individual variation, Prevention of diabetes.

Subjects and Methods: 227 of subjects with a 2-hour plasma glucose concentration of 120–199 mg/dl were selected from 413 participants who had two or more 75 g OGTT in health examinations from 1987–1995. From these subjects we established 8 groups according to initial 2-hour plasma glucose concentration 120–199 mg/dl stratified by 10 mg/dl, and calculated the total percentages of participants whose 2-hour plasma glucose concentration reached 200 mg/dl or greater over a 1–8 years (2.7 ± 1.7 years, mean \pm SD) observation period. In 36 subjects who were tested annually over a four year period (4 times), the mean values of their 4 values were analyzed for relationships to coefficients of variation of the 2-hour plasma glucose.

Results: By stratified groups (from lowest to highest) of those with an initial plasma glucose concentration of 120–159 mg/dl, 7.4%, 12.1%, 16.1%, and 15.0% attained values of 200 mg/dl and higher, respectively in 1–8 years. On the other hand, 29.6%, 29.6%, 39.1%, and 47.4% of those with an initial plasma glucose concentration of 160–199 mg/dl moved to a diabetic type after 1–8 years, respectively. The percentages of those who ended up with levels of 200 mg/dl and greater at 2-hours tended to increase in subjects whose initial 2-hour plasma glucose concentration was over 160 mg/dl in comparison with patients below that initial level.

Conclusions: From these results, it appears that subjects with 160–199 mg/dl 2-hour glucose concentration, which is considered a borderline status, are at high risk for future abnormal levels (>200 mg/dl at 2-hours) and should be managed as a high risk level group for prevention of diabetes.

* Hita-Kusu Health Center, Oita Prefectural Government

^{2*} Department of Public Health and Hygiene (I), Oita Medical University