<原 著>

糖代謝異常に対する疫学的アプローチ

柴田 博* 上田 敦子* 須山 靖男* 森山 良典*
 篠野 脩一** 松崎 俊久** 芳賀 博**

<要 約> 昭和51年3月より12月までに戸田市における住民検診を受診した35歳以上の男女2,543名の50g 経口ブドウ糖負荷後1時間の血糖値と尿糖を検査した。血糖値 160mg/dl 以上、それ未満であっても尿糖陽性の者413名の50g 経口糖負荷試験を行いインシュリンを測定した。次の如き成績を得た。

- 1) 50g ブドウ糖負荷後1時間の血糖値は、男女とも加齢と共に上昇する傾向を示し、50歳以上では男より女の血糖値が高かった。
- 2) 偏相関で血糖値と有意に関連したのは、男女で年齢、収縮期血圧、血清中性脂肪、女のみで血清総コレステロール、肥満度であった。拡張期血圧、尿酸は男女とも有意な関係を示さなかった。
- 3) 100mm X線写真における大動脈弓部石灰化、心電図におけるQ波、T波の変化、眼底変化（出血を伴う血管変化）は、血糖値と一定の関係を示さなかった。
- 4) 対象中の糖尿病型の出現頻度は男4.3%、女5.4%と女に高かった。
- 5) $\Delta IR1/\Delta BS$ (30分) は、男女に著明な差を認めず、正常型 0.95 ± 0.98 、境界型 0.53 ± 0.53 、糖尿病型 0.25 ± 0.26 であった。
- 6) 尿糖陽性者の血糖平均値は、男 $(158 \pm 57 \text{mg/dl})$ より女 $(201 \pm 67 \text{mg/dl})$ に高く、腎の糖排泄閾値に性差を認めた。尿糖を糖尿病スクリーニングに用いる場合、このことを銘記すべきである。

1. 結 言

糖代謝異常の疫学に関して、多くの問題が未解決のまま残されている。糖尿病の予後に関して、近年、わが国でもかなりの報告があるが¹⁾、多くは大病院で扱われた比較的重症なものに関するのみである。軽度の化学的糖尿病を含む糖代謝異常の全貌を明らかにしている予後成績は極めて少ない²⁾。死因統計も有用であるが、糖代謝異常の大部分が、血管合併症、感染症で死亡するので、氷山の一角を示しているに過ぎない³⁾⁴⁾。糖尿病の有病率に関しても、スクリーニング方法の不統一のため、報告者により成績は区々である⁵⁾⁷⁾。

最近、血圧調節と糖代謝の関連も問題とされ⁸⁾⁹⁾、糖代謝の疫学は、疾患単位としての糖尿病の成因追及、有病率の把握、予後観察に止まらぬいくつかの課題を抱え

つつある。

今回のわれわれの成績は、地域住民の志願者のものであり、糖尿病の有病率を論ずるには相応しくないが、糖代謝の疫学にアプローチする方法論の問題に示唆を与える成績を得たので茲に報告する。

2. 対象と方法

① 対象

対象は、昭和51年3月から12月の間に戸田市立健康管理センターの行っている住民検診を受診した35歳以上の男女2,543名（男819、女1,724）である。戸田市住民（人口75,000）は、44の町会単位に分けられており、毎年その各々から受診者が募られる。その選択は無作為抽出によるものでなく、本人の希望によるものであり、35歳以上の住民に対する本対象の比率は、男4.7%、女10.3%であった。本対象が母集団を代表している保証はないが、受診者と来受診者の各々から無作為抽出したサンプルを調査し、両者間の社会経済的背景には大きな差のないことを確認した¹⁰⁾。

② 方法

* H. Shibata, A. Ueda, Y. Suyama, Y. Moriyama:
 戸田市立健康管理センター

** S. Hatano, H. Haga, T. Matsuzaki: 東京都老人総合研究所疫学部
 受付日1979. 1. 24

受診者全員に、空腹・食後を問わず、50g のブドウ糖を経口負荷し、1時間後の血糖値と尿糖を検査した。血糖値 160mg/dl 以上367名（男92，女275）と血糖値がそれ未満であっても尿糖陽性を示した148名（男107，女41），計515名を50g 経口糖負荷試験の該当とした。経口糖負荷試験は午前中に行われ該当者515名のうち80％に相当する413名が実際に検査を受けた。糖負荷試験の際血中インシュリンを測定した。血糖の測定には静脈血を用いオルトトルイジンホウ酸法、インシュリンの測定には固相法によるラジオイムノアッセイを使用した。糖負荷試験の結果を糖尿病診断基準委員会の勧告に従って分類した¹¹⁾。インシュリン指数として $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ (30分) を用いた¹²⁾。

2,543名の全員が、身体計測（身長，体重，皮脂厚）血圧，血清総コレステロール，中性脂肪，尿酸などの検査を受けた。血糖値とこれらの検査値との関連を偏相関を用いて検討した。

また，100mm 胸部X線正画像における大動脈弓部の石灰化，心電図におけるQ波変化（ミネソタコード $\text{I}_{1,2}$ ），T波変化（ミネソタコード $\text{V}_{1,2}$ ），眼底変化（著明な血管変化＋出血）とスクリーニング血糖値（50g ブドウ糖負荷後1時間）との関係を検討した。

3. 結 果

① 50g ブドウ糖負荷後1時間の血糖値を性，年齢階級別に Table 1に示した。男女とも加齢と共に上昇する傾向を認めた。50歳以上では，女の血糖値が男のそれより高かった。

② 尿糖陽性者は男22.5%（184/819），女9.5%（164/1,724）と男に2倍以上の高率であった。Fig. 1 に示したように尿糖陽性者の血糖の平均値は男 $158 \pm 57\text{mg/dl}$ ，女 $201 \pm 67\text{mg/dl}$ と女に高く，尿糖排泄閾値に性差を認めた。

③ Table 2 に50g 経口糖負荷試験を受けた413名の病型をスクリーニング基準別に示した。糖尿病型を示したのは男28，女74であった。全対象における糖尿病型の出現頻度は，該当しながら糖負荷試験を受けなかった20％の中に，検査を受け80％におけると同じ比率で存在すると仮定した場合，男4.3%女5.4%と女に高かった。

④ 50g 経口糖負荷試験による病型別に $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ (30分) をみたのが Table 3である。男女に著明な差を認めず，型分類に段階的に対応した。

⑤ Table 4 に血糖値に関連すると考えられた7変量

Table 1 Means ($\bar{x}$) and standard deviations (s) of blood glucose content in mg per dl one hour after 50g glucose tolerance, by age and sex

Age	Males			Females		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
35～39	214	113.1	35.6	529	114.5	35.7
40～49	231	123.5	43.2	563	120.6	40.1
50～59	167	126.9	44.1*	348	136.1	49.3*
60～69	146	126.7	40.0*	223	137.5	49.6*
70+	61	128.3	36.8	61	139.4	48.6
Total	819	122.4	40.9	1,724	124.7	43.6

* Sex difference $p < 0.05$

Fig. 1 Means and standard deviations of blood glucose content by sex in subjects with positive urine glucose

の偏相関係数を示した。7変量全体の寄与率は，男6.7%，女14.3%であった。男では，年齢，収縮期血圧，中性脂肪が推計学的に有意であり，女では，拡張期血圧と尿酸以外は有意であった。

⑥ 図表には示さなかったが，スクリーニング血糖値と，大動脈弓部石灰化，心電図Q波変化，T波変化，眼底変化などの出現率の間には一定の関係がみられなかった。

Table 2 Pattern distribution of 50g oral glucose tolerance test in 413 subjects, by sex and screening event

	Pattern of GTT	Blood glucose $\geq 160\text{mg/dl}$	Blood glucose $< 160\text{mg/dl}$ and positive urine glucose	Total
Males	Normal	11	31	42
	Border line	41	49	90
	Diabetes mellitus	22	6	28
Females	Normal	24	9	33
	Border line	125	21	146
	Diabetes mellitus	71	3	74

Table 3 Means ($\bar{x}$) and standard deviations (s) of $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ (30minutes) by sex and pattern of 50g oral glucose tolerance test in 413 subjects screened with high blood glucose content ($\geq 160\text{mg/dl}$) and positive urine glucose one hour after tolerance

Pattern of GTT	Males			Females			Total		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Normal	42	0.91	1.06	33	0.99	0.86	75	0.95	0.98
Border line	90	0.43	0.36	146	0.59	0.60	236	0.53	0.53
Diabetes mellitus	28	0.22	0.24	74	0.26	0.26	102	0.25	0.25

Table 4 Partial correlation of blood glucose one hour after 50g glucose tolerance with other variables in 2,543 subjects

	Males	Females
Age (Years)	0.072*	0.083*
Systolic blood pressure	0.088*	0.142*
Diastolic blood pressure	0.006	0.024
Serum cholesterol	0.016	0.111*
Serum triglyceride	0.130*	0.067*
Serum uric acid	0.005	0.019
Weight/height ²	0.040	0.118*
Multiple correlation	0.259	0.378
Coefficient of determination(%)	6.7	14.3

* $p < 0.05$

4. 考 案

1) 有病率, 頻度をめぐる問題

わが国においては, 糖尿病の死因統計, 有病率調査ともに, 男性優位を示している¹⁾³⁾⁵⁾⁶⁾. これは, 人種的特徴というよりも, 食生活, 労働形態など環境要因が大きく左右していると考えられる¹³⁾. 西欧諸国も, 過去に男性の糖尿病死の多かった時代を経験した後, 性差の逆転をみている. 将来, わが国の性差も逆転する可能性があ

る. 井手らのハワイ日系人にみられる女性優位は, わが国の未来像の先取りかもしれない¹⁴⁾. われわれの成績は, 対象の属性に偏りがあることを否定し得ず, 有病率における性差を論ずるには不満足であるが, かなり多数例の調査において, 女の血糖値, 糖尿病型の出現頻度ともに男を上回った事実は無視出来ない. これまでも, 良くデザインされた野外調査においては, 必ずしも男の糖尿病が女より多くはないことにも注目する必要がある⁷⁾. スクリーニング方法によっても成績は異なる. われわれの成績が示しているように, 血糖の平均値は女に高いにもかかわらず, 尿糖出現率は男に高い. これが, 随時尿を用いる検査では性差はさらに大きくなる. したがって, 尿糖をスクリーニングに用いる場合, とりわけそれが随時尿の場合は, かなり多数の女の糖尿病を看過することになる. われわれが, いくつかのスクリーニング基準を設けて糖尿病の検出を行った結果では, 女の随時尿の尿糖陽性者より発見された糖尿病は, 発見された全糖尿病のわずか12.3%に過ぎなかった¹⁵⁾. 随時尿をスクリーニングに用いることは, 治療を要する臨床的糖尿病を発見する目的の場合はいざ知らず, 少なくとも疫学調査には適当でない. われわれの成績は, 女の尿糖陽性者の血糖平均値が男のそれを約 40mg/dl 上回っていることを示している. Keen¹⁶⁾ が Bedford Study の経験より指

摘しているように、腎からの糖排泄閾値には性差のあることを銘記すべきである。

われわれの用いた血糖値のスクリーニング基準、すなわちブドウ糖負荷後1時間の値 160mg/dl は妥当であろうか。スクリーニング基準値を下げると Sensitivity は高くなるが Specificity は低くなり Efficiency を考えるとき、低い程良いわけではない¹⁷⁾。Hayner ら¹⁸⁾によると、食後4時間以内に 100g ブドウ糖を負荷した場合、食後4時間以上を経て負荷した場合よりも血糖値は 25mg/dl 低くなる。われわれの対象は大多数が、食後4時間以内にブドウ糖の負荷を受けており、われわれの設定した基準値は、委員会の勧告¹¹⁾に基づく糖尿病をまったく検出する値としては十分低いとはいえない。しかし、負荷1時間後の尿糖陽性者は血糖値が 160mg/dl 未満であっても経口負荷試験の該当としているので、見落しはかなり減っていると考えられる。

2) 血糖値と関連する諸因子

われわれの成績においても、血糖値と最高血圧の有意な関係が男女に認められた。Yamori らによると、自然発生高血圧 Rats において、コントロール群よりも耐糖能異常が多い⁹⁾。これは Prehypertensive Stage にも認められ、脾臓の動脈硬化などから来る二次的なものではないとしている。Jarrett⁸⁾は血糖上昇による細胞外浸透圧の上昇が循環血流量を増して血圧を上げること、あるいは調査を受けること自体が交感神経系を介して血糖と血圧の双方を上げる刺激となっていることなどを可能性として指摘しているが、いずれも仮説的であり、メカニズムの解明は今後に残されている。

コレステロール、中性脂肪と血糖との正の関係は、同一集団においては、高血糖の中に脂質代謝異常を呈する糖尿病が含まれているので当然である。しかし、これが異った集団で比較する場合は適合しない。アメリカのフラミンガムとプエルトリコの比較研究において、コレステロールのより高いフラミンガムで、より低い血糖値を示しており、疫学的には研究の余地が残されている¹⁹⁾。われわれの成績では血糖と尿酸の有意な関係を認めなかった。Gordon ら²⁰⁾の糖尿病の発生に関する Prospective Study でも尿酸との関係を認めていない。一見、血糖と尿酸の関係があるようにみえる場合も、肥満などの第三因子による間接的な関係に過ぎないかもしれぬ。

3) 糖代謝異常の予後、合併症

軽度の耐糖能異常、とりわけ境界型が将来いかなる方向に向うかは、いまだ十分には解明されていない重大な

問題であり、目下、インシュリンの動態をふくめ観察中である。糖尿病の血管合併症に関しては、後藤²¹⁾の指摘のように、わが国では虚血性心疾患が少ないことが特徴である。脳血管障害に関しても、亀山の老年者の例では、血圧が正常である限り、非糖尿病に比し、糖尿病に特に発生が多いとはいえないようである²²⁾。仲村²⁾による久山町の追跡調査では、性、年齢、血圧をマッチさせた対照群よりも、糖尿病群に脳梗塞の発生が有意に多かった。

われわれの断面成績では、いくつかの臨床的な動脈硬化の指標に関して、血糖値の高い群に異常者が多い結果を得ていない。しかし、血糖値に対する他の因子の寄与率は高くないので、独立因子として血糖を循環器疾患発生との関連において追跡していくことは無意味ではないと考えている。耐糖能異常の疾患発生に対する危険性を問題とする場合、どの程度重症なものが、自然集団全体の発生率、すなわち期待値を凌駕する発生因子として作用するかを明らかにすることが大切である。糖尿病患者の死因の相対頻度のみを観察しても回答は得られず、疫学の担っている役割は大きい。

文 献

- 1) 平田幸正：わが国における糖尿病に関する臨床数値。日本臨床 32：1927, 1974。
- 2) 仲村吉弘：久山町住民健診における糖尿病の長期観察。総合臨床 22：787, 1973。
- 3) 栗原 登：死亡統計からみた糖尿病の疫学。内科シリーズ No. 3, 糖尿病のすべて（葛谷信貞編）南山堂、東京、p. 19, 1975。
- 4) 渡辺巖一：糖尿病研究にける疫学的アプローチ。最新医学 19：1432, 1959。
- 5) 小林芳人：日本における糖尿病の頻度と早期発見。第15回日本医学会総会学術記録集 1：641, 1959。²⁾
- 6) 佐々木 陽：疫学の立場からみた糖尿病。診療 22：24, 1969。¹⁾
- 7) 鈴木隆一郎：地域住民を対象とした糖尿病疫学調査。最新医学 26：1928, 1971。
- 8) Jarrett, R. J., Keen, H., McCartney, M. et al.: Glucose tolerance and blood pressure in two population samples. Their relation to diabetes mellitus and hypertension, Intern. J. Epidemiol. 7: 15, 1978。

- 9) Yamori, Y., Ohtaka, M., Ueshima, H. et al.: Glucose tolerance in spontaneously hypertensive rats. *Jap. Circul. J.* **42**: 841, 1978.
- 10) 新井野洋一, 飯島昌夫, 柴田 博他: 地域住民の保健行動〜市立健康管理センターの機能をめぐって〜日本公衛誌 **25** suppl : 202, 1978.
- 11) 葛谷信貞他12名: 糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告 (糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告) 糖尿病 **13** : 1, 1970.
- 12) 羽倉稜子, 葛谷信貞, 小坂樹徳: 糖尿病および非糖尿病におけるグルコース負荷後の Δ IRI/ Δ BS に関する検討. 糖尿病 **15**, Suppl : 51, 1972.
- 13) Blackard, W.G., Omori, Y. and Freedman, L.R.: Epidemiology of diabetes mellitus in Japan. *J. Chron Dis.* **18**: 415, 1965.
- 14) 川手亮三, 宮西通博, 山木戸道郎 他: 集団検診, 糖尿病. 臨床成人病 **7** : 1071, 1977.
- 15) 高橋正枝, 柴田 博, 大田ロナカエ他: 糖尿病のスクリーニング基準に関する一考察. 日本公衛誌 **23**, Suppl : 221, 1976.
- 16) Keen, H.: Epidemiology of diabetes mellitus—bedford study and long term observation of the detected patients. 糖尿病 **17**: 397, 1974.
- 17) Remein, Q.R. and Wilkerson, H.L.C.: The efficiency of screening tests for diabetes. *J. Chron. Dis.*, **13**: 1, 1961.
- 18) Hayner, N.S., Kjelsberg, M.O., Epstein, F.H. et al.: Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumseh, Michigan. 1. Effects of age, sex and tests conditions on onehour glucose tolerance in adults. *Diabetes* **14**: 413, 1965.
- 19) Gordon, T., Garcia-Palmieri, M.R., Kagan, A. et al.: Differences in coronary heart disease in framingham, Honolulu and Puerto Rico. *J. Chron. Dis.* **27**: 329, 1974.
- 20) Kahn, H.A., Herman, J.B., Medalie, J.H. et al.: Factors related to diabetes incidence. A multivariate analysis of two years observation on 10,000 men. The Israel ischemic heart disease study. *J. Chron. Dis.* **23**: 617, 1971.
- 21) 後藤由夫, 加世田延寛: 糖尿病と動脈硬化. 内科シリーズ No. 20, 動脈硬化のすべて (村上元孝, 亀山正邦 編) 南山堂, 東京, p.290. 1975,
- 22) 亀山正邦: 糖尿病と脳血管障害. 糖尿病—基礎と臨床—(小坂樹徳, 垂井清一郎, 井手健彦編) 朝倉書店, 東京, p. 559, 1975.

Abstract

Epidemiological Approach to Glucose Intolerance

Hiroshi Shibata*, Atsuko Ueda*, Yasuo Suyama*, Yoshinori Moriyama*,
Shuichi Hatano**, Hiroshi Haga** and Toshihisa Matsuzaki**

Blood glucose content after one hour oral 50 gr glucose tolerance was measured in 2,543 residents aged 35 and over of Toda City (population 75,000), an urban area of Japan, between March and December, 1976. Several other cardiovascular examinations were also carried out simultaneously. Further oral 50 gr glucose tolerance test with serum immunoreactive insulin measurement was undertaken in the 413 subjects whose blood glucose value was 160 mg/dl and over, or who showed positive urine glucose at the one hour glucose tolerance.

Results obtained in the present study were as follows:

1) Mean values of blood glucose at the one hour glucose tolerance were elevated according to age increase in both sexes. Females showed higher blood glucose levels than males from age 50 and over.

2) Both males and females revealed significant positive partial correlation of blood glucose levels with age, systolic blood pressure and serum triglyceride. Neither diastolic blood pressure nor uric acid value

was related to blood glucose levels. Relative body weight (Quetelet index) and total serum cholesterol were found to be significantly associated with blood glucose levels only in females.

3) Variation in blood glucose levels did not effect the frequency of calcifications in the aortic knob on 100 mm chest X-ray film, Q and T changes in electrocardiogram, and notable vascular changes with bleeding in fundus oculi.

4) The frequency of chemical diabetes mellitus (according to the criteria of Japanese Expert Committee) among the 2,543 subjects was 4.3 per cent in males and 5.4 per cent in females. Immunoreactive insulin/Blood sugar (30 minutes) was 0.95 ± 0.98 in normal glucose tolerance pattern, 0.53 ± 0.53 in border line pattern and 0.25 ± 0.26 in diabetes mellitus pattern.

5) The mean value of blood glucose showing positive urine glucose was higher in females (201 ± 67 mg/dl) than in males (158 ± 57 mg/dl). This indicates that females have a higher renal threshold for glucose, a fact which should be borne in mind when using urine samples for the detection of diabetes mellitus.

* Toda Municipal Health Care Centre

** Department of Epidemiology, Tokyo Metropolitan
Institute of Gerontology