<原 著>

血糖連続測定による経口ブドウ糖負荷試験の検討 —特に血糖曲線の型およびその多様性の成因の解析—

瀧上 正章 中野 博司 大庭 建三 妻鳥 昌平

<要 約> 血糖連続測定下にて75g 経口ブドウ糖負荷試験を行い、耐糖能別に血糖曲線の型の特徴を明らかにし、その血糖曲線の多様性の成因を主に年齢面およびインスリン分泌の面より検討した。対象は21歳から87歳までの非肥満男女合計70例である。血糖曲線の型は大きく1峰型、2峰型および持続上昇型の3つの型に分類された。

血糖曲線の型別頻度を耐糖能別にみると、正常型群 (n=15) は1峰型33.3%、2峰型66.7%であり、境界型群 (n=31) は1峰型67.7%、2峰型29.0%、持続上昇型3.2%、DM₁群 (糖尿病型で空腹時血糖値140mg/dl未満) (n=15) は1峰型66.7%、2峰型13.3%、持続上昇型20.0%、DM₂群 (140mg/dl以上) (n=9) では2峰型は1例もなく、1峰型77.8%、持続上昇型が22.2%であった。2峰型の頻度は正常型群が他の群に比し有意に高率であった。また、境界型群の2峰型の9例中8例は若壮年群 (60歳未満) であり、1峰型の頻度を年代別に比較すると老年群は17例中15例と、若壮年群14例中6例に比し、有意に高率であった。

DM₂群を除外した症例について1峰型と2峰型の2群に分け比較すると、頂値に到る時間および頂値は1峰型群が2峰型群に比し有意に高値であり、初期インスリン反応を示す各種指標も1峰型群が2峰型群に比し有意に低値であったが、後期インスリン反応には差がなかった。

以上の結果は、1峰型と2峰型の血糖曲線の形成には初期のインスリン反応の差が大きな一次的要因である可能性を示唆している。また、老年者の境界型のほとんどは、若壮年者の境界型と異なり初期のインスリン反応の低下を伴った1峰型であった。

Key words : 経口ブドウ糖負荷試験, 血糖曲線, インスリン反応, 老年者

緒 言

経口ブドウ糖負荷試験 (以下 OGTT と略す) は耐糖能の判定の簡便かつ信頼性の高い方法として現在広く用いられているが¹⁾²⁾、近年血糖の連続測定が容易となり、この OGTT 時の血糖曲線は単一な型ではなく様々な型を呈することが明らかにされている³⁾⁴⁾。しかし、これまでの報告は、年齢面への配慮やこの血糖曲線の多様性の成因や臨床的意義に関しての十分な検討がなされていない。

本研究では、血糖連続測定下にて OGTT を行い、耐糖能別に血糖曲線の型の特徴を明らかにし、同時にその血糖曲線の多様性の成因を主に年齢面およびインスリン分泌の面より検討した。

対象と方法

対象は、学生ボランティア10例を含む21歳から87歳までの非肥満男女合計70例である。各種内分泌疾患、高脂血症、脳血管障害、肝疾患、脾疾患、感染症および腎機能障害を有する者、耐糖能に影響する諸種薬剤服用者および消化管手術の既往例は除外した。

検査前日は禁酒、午後9時以降は禁食とし、当日は午前8時30分より Glucose Monitor GM-1320 (京都第一社製) を前腕肘静脈に装着し2分毎の血糖測定を開始し、同時に対側前腕静脈にも採血用の静脈カテーテルを留置した。Glucose Monitor GM-1320により測定した負荷前血糖値の安定を確認した後、午前9時にブドウ糖75g (300ml 溶液) を経口負荷し、負荷後3時間 にわたり安静、臥位にて血糖値の連続測定を行った。対側前腕静脈からは負荷前、負荷後2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 20, 30, 60, 90, 120, 180分に採血し血清インスリン値 (以下 IRI と略す) を測定した。また

M. Fuchigami, H. Nakano, K. Oba, S. Metori : 日本医科大学老人科

受付日 : 1994. 2. 3, 採用日 : 1994. 4. 6

その一部について静脈血漿を用いてオートアナライザー法にて血糖値を測定した。

血糖曲線の型は以下の基準により3つの型に分類した。1峰型は血糖値が負荷後持続的に上昇し、一定時間後に頂値を迎えた後に漸次低下する型、2峰型は負荷後に血糖値が漸次上昇し第1の頂値を迎えた後に低下し、頂値の15%以上の低下を有意とした底値に達した後、底値の15%以上の上昇を有意とした第2の頂値を形成するもの、持続上昇型は負荷後3時間まで持続的に上昇する型とした。

対象を、日本糖尿病学会委員会勧告値²⁾に従い耐糖能別に正常型、境界型及び糖尿病型に分類、さらに糖尿病型は空腹時血糖値140mg/dl以上のものをDM₂群、140mg/dl未満のものをDM₁群とし、計4群に分類した。また、年代別に60歳以上を老年群、60歳未満を若壮年群の2群に分類した。

負荷前から負荷後180分までの血糖曲線下の面積を血糖総面積(ΣBS180')とした。1峰型は頂値に、2峰型は第1の頂値に到るまでの時間を頂値時間とした。インスリン反応を評価する目的で、負荷前値と負荷後30分値のIRI値の差と血糖値の差の比(ΔIRI/ΔBS30')と負荷前より負荷後30分までのインスリンおよび血糖曲線下で囲まれる部分の面積比(S IRI/S BS30')および負荷後30分から180分までのインスリンおよび血糖曲線下で囲まれる部分の面積比(S IRI/S BS 30~180')、頂値時間までのインスリン曲線および血糖曲線下の部分の面積比(S IRI/S BS 1st Peak)および頂値時間のIRI値と空腹時IRI値の差を頂値時間で除したもの(ΔIRI/min)を求めた。IRIはRIA2抗体法、HbA_{1c}はHPLC法を用いた。肥満度はBody

Mass Index(kg/m²) (以下BMIと略す)を用い、17.0以上、25.0未満を非肥満とした。

統計は、比率の検討はχ²検定、平均値の差の検定は2群間の場合はStudent t-test、3群以上の場合には一元配置分散分析法を用い、群間比較はScheffeの方法によった。また、1峰型と2峰型の各種指標の比較については耐糖能の因子を考慮した二元配置分散分析法を用いた。回帰直線は回帰の有意性が95%以上の場合に有意とした。

成 績

GM-1320で測定した血糖値と、同時採血し静脈血漿オートアナライザー法で測定した血糖値との間には相関係数r=0.997、回帰直線y=1.00X+0.32(y:静脈血漿オートアナライザー法での血糖値,x:GM-1320での血糖値,n=298,p<0.001)と強い相関を得た。そこで、本研究では以下GM-1320で測定した血糖値を用い検討した。

表1に対象の背景因子を年代別、耐糖能別に示した。若壮年群および老年群のいずれも、各耐糖能群間の平均年齢、男女比および平均BMIに有意差はなかった。平均HbA_{1c}値はいずれの群も耐糖能の低下とともに有意に上昇した(p<0.001)。

表2に耐糖能別の血糖曲線の型の頻度を、図1に型別の血糖およびインスリン曲線を例示した。全症例で見ると1峰型の頻度は正常型群33.3%(15例中5例)と低率で、境界型、DM₁およびDM₂群がそれぞれ67.7%(31例中21例)、66.7%(15例中10例)、77.8%(9例中7例)と高率の傾向がみられたが各耐糖能群間に有意差はなかった(p=0.08)。一方、2峰型は正常

表1 対象の背景因子

耐 糖 能	正常型	境界型	DM ₁ 型	DM ₂ 型
若壮年群				
症例数	8	14	6	4
男/女	6/2	12/2	5/1	2/2
年齢(歳)	34.0±14.8	40.0±15.0	52.5±2.1	50.7±5.3
Body Mass Index(kg/m ²)	21.3±0.6	21.6±1.4	22.4±1.1	20.8±1.6
HbA _{1c} (%)	5.6±0.4	5.9±0.4	7.3±0.8	9.1±0.8
				p<0.001
老年群				
症例数	7	17	9	5
男/女	5/2	9/8	5/4	3/2
年齢(歳)	68.8±5.9	72.5±6.2	72.5±5.2	67.6±4.4
Body Mass Index(kg/m ²)	20.7±1.4	20.6±1.9	21.6±1.3	21.7±0.9
HbA _{1c} (%)	6.3±0.5	6.4±0.7	7.5±1.0	9.0±0.9
				p<0.001

(平均±SD)

1峰型, 74歳, 男性, 境界型

2峰型, 21歳, 男性, 境界型

持続上昇型, 67歳, 男性, DM1型

図1 1峰型, 2峰型および持続上昇型の血糖およびインスリン曲線の例示

図3 1峰型と2峰型の頂値, 頂値時間, 空腹時IRI値および頂値時間のIRI値の比較。—; 平均値

図2 耐糖能別, 血糖曲線の型別のΣBS180' 持続型: 持続上昇型, —; 平均値

例), DM₂群は1例もみられず耐糖能の低下とともに有意に低率となった ($p < 0.01$)。持続上昇型は境界型群1例, DM₁群3例, DM₂群2例の計6例であった。これを年代別に比較すると, 境界型群の型別頻度に有意差がみられ, 老年群17例中15例は1峰型であり, 若壮年群14例中6例に比し, 1峰型の頻度は有意に高率であった ($p < 0.01$)。

血糖曲線の型別のΣBS180'を耐糖能別に比較したものを図2に示した。1峰型群のΣBS180'は2峰型群に比し正常型群, 境界型群およびDM₁群のいずれも高値であったが, 境界型群のみ有意であった ($p < 0.05$)。持続上昇型群は, 境界型群の1例の値およびDM₁群の3例の平均はそれぞれ1峰型の平均値に近似していた。

型群が66.7% (15例中10例) と最も高率で, ついで境界型群29.0% (31例中9例), DM₁群13.3% (15例中2

表2 耐糖能別の血糖曲線の型の頻度

耐糖能	正常型		境界型		DM ₁ 型		DM ₂ 型	
	若壮年群	老年群	若壮年群	老年群	若壮年群	老年群	若壮年群	老年群
症例数	8	7	14	17	6	9	4	5
1峰型	3	2	6	15	5	5	4	3
2峰型	5	5	8	1	0	2	0	0
持続上昇型	0	0	0	1	1	2	0	2

図4 1峰型と2峰型の $\Delta IRI / \Delta BS 30'$, $S IRI / S BS 30'$, $S IRI / S BS \ 1st \ peak$ および $\Delta IRI / min$ の比較。—; 平均値

図3にDM₂群を除外した症例を1峰型と2峰型の2群に分け、2群間の頂値、頂値時間、空腹時IRI値および頂値時間のIRI値を比較した成績を示した。平均頂値および頂値時間は1峰型群が2峰型群に比し有意に高値であった(各々 $p < 0.01$, $p < 0.001$)。平均空腹時IRI値および頂値時間のIRI値には両群間に差は

なかった。

図4に同様に1峰型群と2峰型群について平均 $\Delta IRI / \Delta BS 30'$, $S IRI / S BS 30'$, $S IRI / S BS \ 1st \ Peak$ および $\Delta IRI / min$ を比較した成績を示した。いずれの指標も1峰型群が2峰型群に比し有意に低値であった(各々 $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$)。図には

示さなかったがS IRI/S BS 30~180'値は両群間に差はなかった。

考 案

近年、血糖持続測定装置が開発されOGTT時の血糖値の連続的变化を容易にとらえることが可能となった。本研究で使用したGlucose Monitor GM-1320による血糖測定は正確度および安定性において良好な特性が得られていることが報告されている⁵⁾。本成績でも同時採血した静脈血漿オートアナライザー法による血糖値とは $r=0.997$ と極めて良好な相関が得られ、またその回帰式は $y=1.00x+0.32$ と本装置における血糖値は静脈血漿値とほぼ同一とみなされる成績であった。

血糖連続測定によるOGTT時の血糖曲線の型別の頻度を耐糖能別にみると、正常型群では1/3が1峰型、2/3が2峰型であり、2峰型の頻度が他の耐糖能群に比し有意に高率であった。境界型群になると2峰型が1/3と低率となり1峰型がその2/3を占め、1例の持続上昇型がみられた。DM₁群では2峰型は15例中の2例とさらに低率となりDM₂群では1例もなく、糖尿病型の両群の大部分が1峰型であった。また、DM₁およびDM₂群のいずれにも持続上昇型が約2割の頻度で認められた。

原納ら³⁾は、健常人および糖尿病外来受診者57例を対象とし、その血糖曲線の型を山型、2峰性型、プラトー型および上昇型の4型に分類し検討している。山型は本研究での1峰型、2峰性型は2峰型、プラトー型および上昇型は持続上昇型に相当するものと考えられる。正常型群12例では、5例が山型、7例が2峰性型で両型が混在しており、本成績も同様であった。糖尿病型群28例は山型、プラトー型がおのおの11例、上昇型が6例であり、2峰性型のものは1例もなかった。本成績ではDM₁群に少数例ではあるが2峰性型がみられたが糖尿病型例では1峰型と持続上昇型がほとんどを占め彼等の報告と同様であった。境界型群については大きな差異がみられ、原納らの境界型ないしはWHO分類でのIGT群に属した16例は山型8例、プラトー型5例、上昇型2例で2峰性型は1例のみであり、血糖曲線の型は糖尿病型に類似した特徴を有している。これに対し、本成績では境界型の約1/3に2峰型がみられ原納の成績よりも2峰型が明らかに高率であった。この差異の要因は不明であり、今後検討すべき課題と考えられるが、我々は対象の年齢の差を大きな要

因の1つと考えた。本成績で境界型群31症例中2峰型を呈した9例を年代別にみると、その内8例が若壮年群であり、老年群は1例のみであった。原納ら成績では対象の年齢の記載がないので比較できないが、森田ら⁴⁾は24歳から35歳までの若年健常者19例について検討し、全例が2峰性を呈し、本型が正常型群に特徴的な型であると報告している。本研究で2峰型を呈した境界型群9例中5例は20歳代前半の学生ボランティアであった。境界型の平均 $\Sigma BS180'$ の値は2峰型が1峰型に比較すると有意に低値であったが、この傾向は正常型群においても見られた。後述するインスリン反応の結果やOGTTの従来から指摘されている再現性の問題を考慮すると⁶⁾、これら境界型群の2峰型例の糖代謝は正常型群に近い可能性が考えられる。一方、老年群の境界型群のほとんどの症例は1峰型であり、この老年者における結果は原納らの成績と一致し、その型は糖尿病型群に近似していた。加齢とともに耐糖能が低下し、老年者に境界型に属するような軽度耐糖能異常が高率にみられることはよく知られた事実であり、その成因に関しては多くの加齢変化が複雑に関与しているものと考えられている^{7,8)}。この加齢にともなう軽度耐糖能異常とインスリン非依存型糖尿病の病態生理学的な変化にはいくつかの差異を指摘する報告もあるが⁹⁻¹¹⁾、両者の代謝上の所見は極めて類似しており判別が困難であるとされている¹²⁾。老年群の境界型にはこれらの加齢にともなう耐糖能異常例が多く含まれていることが1峰型が高率となった理由ではないかと考えられる。

ついで、血糖曲線の多様性の成因を検討する目的で、症例の多かった1峰型と2峰型について、その差違を主としてインスリン分泌の面より検討を行った。この際、2峰型のみられなかったDM₂を除いた正常型、境界型およびDM₁群の3群について、その耐糖能の違いによる影響を除外する目的で、型別と耐糖能別を2要因とする二元配置分散分析法を行い、両型の各種指標を比較した。その結果、頂値および頂値時間は1峰型が2峰型に比し有意に高値であり、1峰型の糖処理能は2峰型に比し低下している事が明らかとなった。同様の事実は原納ら³⁾も観察している。つぎに1峰型と2峰型をインスリン分泌の面よりみると、平均空腹時IRI値および頂値時間のIRI値には両群に差はなくIRI値の絶対値では1峰型と2峰型との判別はし得なかった。従来より、負荷されたブドウ糖に対するインスリン分泌能の良否の評価はブドウ糖負荷後の血中イン

ンスリン上昇量を、血糖値の上昇量で除した insulinogenic index が優れた指標として評価されている。これには絶対値の差の比¹³⁾や、面積の比¹⁴⁾が用いられている。そこで、インスリン分泌量をその時の血糖値に対する比、すなわち相対的分泌量を示す平均 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS30'}$, $\text{S IRI}/\text{S BS30'}$, $\text{S IRI}/\text{S BS 1st Peak}$ および $\Delta\text{IRI}/\text{min}$ 値で検討を行ったところ、これらのいずれの指標も 1 峰型が 2 峰型に比し有意に低値であった。一方、後期のインスリン反応の指標である $\text{S IRI}/\text{S BS30} \sim 180'$ 値は両群間に差はなかった。この結果は、空腹時血糖値が 140mg/dl 程度までの軽度の耐糖能障害例の肝における糖産生が健常人と差がない事実を考え併せると¹⁵⁾、ブドウ糖負荷に対する初期のインスリン反応の差が血糖曲線の型に大きな影響を及ぼしている可能性を示している。すなわち負荷されたブドウ糖に対する膵 B 細胞の反応性が良好な例が、初期における糖処理能力が高い為に、その頂値時間は短縮し、同時に頂値は低下し、2 峰型の血糖曲線を呈するのではないかと考えられた。

以上の結果は、ブドウ糖に対する初期のインスリン反応が血糖曲線の形成にあたり大きな一次的要因である可能性を示唆するとともに、血糖曲線の型が膵 B 細胞機能を推定させる指標となりうる可能性をも示している。今後この意義づけは多方面からの検討が必要と考えられる。この点に関して初期インスリン分泌能の低いものから将来高率に糖尿病に移行することが明らかにされていることから¹⁶⁾、今回の検討において特に正常型群 15 例中の、学生ボランティア 2 例を含む 5 例の 1 峰型のもの、境界型群では若壮年者に高率にみられた 2 峰型のものおよび老年者の境界型群についての今後の長期にわたる経年観察による糖尿病の発症率の検討などが重要な課題と考えられる。

文 献

- 1) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Technical Report Series 646, WHO, Geneva, 1980.
- 2) 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫, 羽倉稜子, 平田幸正, 川手亮三, 葛谷 健, 三村悟郎, 中山秀隆, 坂本信夫, 繁田幸男: 糖尿病の診断に関する委員会報告. 糖尿病 1982; 25: 859—866.
- 3) 原納 優, 鈴木正昭, 小杉圭右, 柏木厚典, 繁田幸男, 竹内 誠: GTT の連続測定. 糖尿病 1982; 25: 37—40.

- 4) 森田須美香, 中田邦也, 石原一秀, 吉田泰昭, 土井邦紘, 馬場茂明: 経口ブドウ糖負荷試験時の血糖連続測定による 2 峰性血糖曲線の意義について. 糖尿病 1983; 26: 1041—1045.
- 5) 榎村博之, 北田勝久, 石井克彦, 松森康有, 吉岡正子, 高嶋隼二, 松岡 瑛, 河井昭治, 岸本進一: 血糖持続測定装置の開発と特性. 臨床検査機器・試薬 1982; 5: 180—185.
- 6) Kosaka K, Mizuno Y, Kuzuya T: Reproducibility of the oral glucose tolerance test and rice-meal test in the mild diabetics. Diabetes 1966; 15: 901—904.
- 7) Davidson MD: The effect of aging on carbohydrate metabolism: A review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. Metabolism 1979; 28: 688—705.
- 8) DeFronzo RA: Glucose intolerance and aging. Diabetes Care 1981; 4: 193—201.
- 9) Frazee E, Chiou Y-A, Chen Y-DI, Reaven GM: Age-related changes in postprandial plasma glucose, insulin, and free fatty acid concentrations in nondiabetic individuals. J Am Geriatr Soc 1987; 35: 224—228.
- 10) McGuire EA, Tobin JD, Berman M, Andres R: Kinetics of native insulin in diabetic, obese, and aged men. Diabetes 1979; 28: 110—120.
- 11) DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173—194.
- 12) 井藤英喜: 加齢と糖代謝. Geriatr Med 1990; 28: 7—12.
- 13) Kosaka K, Hagura R, Kuzuya T, Kuzuya N: Insulin secretory response of diabetics during the period of improvement of glucose tolerance to normal range. Diabetologia 1974; 10: 775—782.
- 14) Seltzer HS, Allen W, Herron AL, Brennan MT: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J Clin Invest 1967; 46: 323—335.
- 15) DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson D: Fasting hyperglycemia in non-insulin-

dependent diabetes mellitus: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38: 387—395.

16) Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, Akanuma

Y, Kajinuma H, Kuzuya N, Takaku F, Kosaka K: Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1984; 26: 44—49.

Abstract

Oral Glucose Tolerance Test Using a Continuous Blood Sampling Technique for Analysis of the Blood Glucose Curve

Masaaki Fuchigami, Hiroshi Nakano, Kenzo Oba and Shouhei Metori

Blood glucose levels were continuously monitored in 70 subjects during a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT). Subjects were divided into normal (N=15), borderline (N=31), diabetes with fasting glucose levels below 140 mg/dl (DM₁) (N=15) and diabetes with levels above 140 mg/dl (DM₂) (N=9). Three patterns of blood glucose curves were observed in each subject group; domed, biphasic and upward. The frequency of blood glucose patterns in each class of glucose tolerance group was as follows: in the normal group; domed 33.3%, biphasic 66.7%; in the borderline group; domed 67.7%, biphasic 29.0%, upward 3.2%; in the DM₁ group; domed 66.7%, biphasic 13.3%, upward 20.0%; in the DM₂ group; domed 77.8%, upward 22.2%. The frequency of patients with a biphasic pattern was

significantly higher in the normal group than in the other groups. In the borderline group, almost all patients with a biphasic pattern were young or middle aged (<60 years old). When the patients with fasting glucose levels below 140 mg/dl were analyzed, the mean peak time and peak value of blood glucose levels were significantly higher in patients with domed patterns than those with biphasic patterns. Indices of early insulin response to glucose load were significantly lower in patients with domed patterns than in those with a biphasic pattern. In conclusion, the pattern of the glucose curve in an OGTT is mainly dependent on the patient's early insulin response. Glucose intolerance with aging resembles diabetes from the standpoint of the pattern of glucose tolerance curves.

Key words: *Oral glucose tolerance test, Blood glucose curve, Insulin response, Elderly*
(*Jpn J Geriatr* 1994; 31: 518—524.)

The Division of Geriatric Medicine, Nippon Medical School