

令和3年度 京都女子大学 大学院

博士学位論文

食後高血糖および血糖変動と
その評価方法についての臨床的研究

指導 宮脇 尚志 教授

家政学研究科 生活環境学専攻 食物栄養学領域
赤嶺 百子

目次

目次

序論.....	1
第1章 75 g OGTT における空腹時血糖値正常者の糖負荷後高血糖と体組成との関連	
1. 緒言.....	4
2. 対象と方法.....	4
3. 結果.....	5
4. 考察.....	8
第2章 75 g OGTT における血糖変動と体組成との関連	
1. 緒言.....	12
2. 対象と方法.....	12
3. 結果.....	14
4. 考察.....	17
第3章 75 g OGTT におけるフラッシュグルコースモニタリングシステム (FGM) の有用性	
1. 緒言.....	20
2. 対象と方法.....	20
3. 結果.....	22
4. 考察.....	27
結論.....	30
公表.....	31
謝辞.....	32
文献.....	33

序論

近年の生活習慣の変化により、糖尿病が増加している。厚生労働省発表の「令和元年度国民健康・栄養調査」によると、20歳以上の「糖尿病が強く疑われる者」の割合は男性19.7%、女性10.8%であり¹⁾、有病者数が多く重大な合併症を引き起こすおそれのある糖尿病への対策は日本の重要な健康課題である。その中でも食後高血糖および血糖変動は、心血管疾患^{2,3)}をはじめ、がん⁴⁾や認知症^{5,6)}、網膜症⁷⁾など、様々な疾患との関連が国内外から報告されている。食後の血糖上昇は糖尿病と診断される数年以上前から生じるため、早期に適切な評価・介入を行い、食後高血糖および血糖変動を是正することが必要とされる⁸⁾。

自覚症状の乏しい糖尿病を早期に発見し栄養指導等の介入を行うためには定期的に血糖検査を受けることが求められ、一般的な糖尿病検査では空腹時血糖値およびHbA1cが測定されることが多い。しかし、アジア人では糖負荷後120分血糖値で糖尿病と診断される割合が高く、空腹時血糖値のみの評価では44.9%の見落としが存在すると報告されている^{9,10)}。また、HbA1cは長期の血糖値の平均を反映する指標であり¹¹⁾、HbA1c 7%未満であっても血糖変動が大きいと考えられる対象が存在するという報告もある¹²⁾。そのため、空腹時血糖値やHbA1cは食後高血糖や血糖変動を早期に評価する方法としては充分とはいえない。より詳細に食後高血糖を評価するためには糖負荷検査を実施することが望ましいが、糖負荷検査は煩雑で時間がかかる検査である。さらに、その結果の判定には血糖の絶対値のみを用いており、血糖変動という相対的な観点からの評価を含むものではない。

一方、栄養指導や保健指導では簡便かつ非侵襲的な指標として体組成が用いられる。現在日本で設けられている体組成を評価する項目はBody mass index (BMI) および内臓脂肪(腹囲)であるが、これらのカットオフ値[BMI 25 kg/m²以上、内臓脂肪面積 (Visceral fat area: VFA) 100 cm²以上、腹囲 男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上]はいずれも動脈硬化リスク因子保有数との関連を根拠に定められている。また、その動脈硬化リスク因子の一つである糖代謝異常は主に空腹時高血糖のみで決められている。つまり、食後高血糖や血糖変動を考慮した体組成の基準は現在のところ明らかではない。

そこで、本研究では、食後高血糖および血糖変動を簡便かつ侵襲の少ない方法で、より詳細に評価するための糖尿病スクリーニング検査の可能性を検討することを目的とした。まず、第1章で、食後高血糖および血糖変動と関連する体組成因子としてBMI および内臓脂肪に着目し、75g 経口ブドウ糖負荷試験 (Oral glucose tolerance test: OGTT) [*]における糖負荷後

高血糖と BMI および内臓脂肪との関連を検討した。次に、第 2 章で、75 g OGTT における血糖変動と BMI、内臓脂肪および血糖の絶対値を用いる現在の基準による OGTT 判定結果との関連を検討した。さらに、第 3 章で、煩雑で負担の大きい OGTT を簡便かつ侵襲少なく実施する方法として、人間ドック健診の 75 g OGTT にフラッシュグルコースモニタリングシステム (FGM) を用い、その有用性を検討した。

〔*〕 75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (Oral glucose tolerance test: OGTT)

糖尿病診断のための検査の一つである。検査手順は、朝まで 10 時間以上の絶食の後に空腹時採血を行い、75 g のブドウ糖を飲用させ、検査目的に応じてブドウ糖負荷後の定められた時間に採血を行う。日本人間ドック学会が定める一泊二日人間ドック健診¹³⁾においては、空腹時 (糖負荷前)、糖負荷後 60 分、120 分の計 3 回の採血を行い、静脈血漿血糖値を測定する (図 1)。

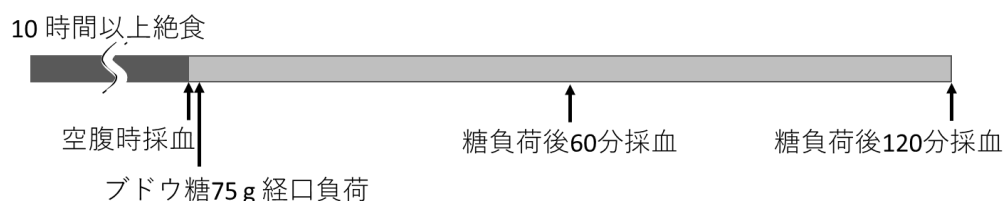


図 1 75 g OGTT の検査手順

図 2 に日本糖尿病学会の 75 g OGTT の判定区分および判定基準を示す¹⁴⁾。検査結果は、空腹時血糖値および糖負荷後 120 分血糖値を用いて、正常型、境界型、糖尿病型のいずれかと判定する。75 g OGTT を実施することの利点として、①空腹時血糖値や HbA1c では把握できない糖負荷後高血糖を評価することができ、②糖尿病の診断 (正常型・境界型・糖尿病型) が可能であることが挙げられる。しかしその一方で、検査に要する時間が長く (2 時間以上)、少なくとも 3 回の採血を必要とすることから、受診者および医療者の双方にとって負担が大きい。

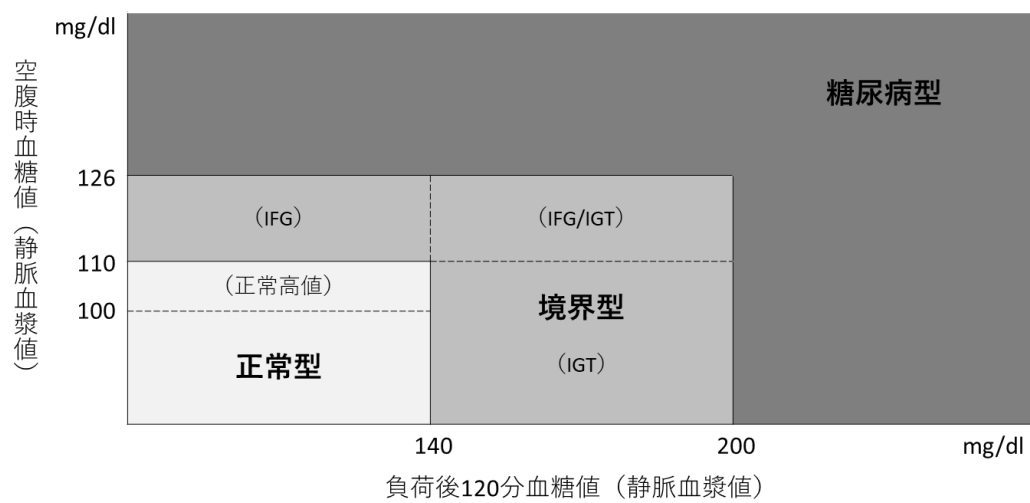


図2 75 g OGTT の判定区分と判定基準

第1章 75 g OGTT における空腹時血糖値正常者の糖負荷後高血糖と体組成との関連

1. 緒言

序論で述べたように、健診における糖尿病検査は空腹時血糖値および HbA1c の測定が一般的であり、煩雑かつ負担の大きい 75 g OGTT が行われることは少ないが、空腹時血糖値や HbA1c の評価では食後高血糖の見落としが存在すると考えられる。一方、栄養指導や保健指導の現場では、糖尿病に関連する指標として体組成 (BMI および腹囲) が用いられるが、食後高血糖を予測する体組成のカットオフ値は現在のところ明らかではない。

そこで本章では、75 g OGTT を行っている人間ドック健診のデータを用いて、空腹時血糖値正常者の糖負荷後高血糖と関連する体組成を男女別に評価することにより、体組成から糖負荷後高血糖の可能性を適切に推定する方法を検討することを目的とした。

2. 対象と方法

1) 対象

2013 年 5 月から 2017 年 4 月の間に近畿地方の主に職域を中心とする T 病院健診センターにおいて 75 g OGTT を含む一泊二日人間ドック健診を受診した 18090 名のうち、VFA の測定を希望した者を調査対象とした。なお、一日目の血液検査において糖尿病が強く疑われる HbA1c 6.5%以上の者 1125 名に対しては 75 g OGTT を実施していない。当該期間における調査対象者 1622 名のうち、身体測定項目または 75 g OGTT のデータに欠損がある者およびインスリン治療または経口血糖降下剤の服薬を行っている者 114 名を除外した。また、当該期間中に複数回受診した者については、最新の受診時のデータを使用した。以上の除外を行った後、空腹時血糖値が正常の者 (空腹時血糖値 < 110 mg/dl) 1153 名 (男性 1029 名、女性 124 名) を最終的な解析対象とした。

2) 調査項目

1 日目の午前空腹時に身長、体重、BMI、腹囲および HbA1c の測定を実施した。腹囲は立位軽呼気の状態測定した。2 日目の午前空腹時に VFA、皮下脂肪面積 (Subcutaneous fat area: SFA) の測定および 75 g OGTT を実施した。VFA および SFA は内臓脂肪測定装置「HDS-2000」(オムロンヘルスケア社 DUALSCAN®) を用い、OGTT の実施前空腹時に仰臥位、軽

呼気の状態で行った。75 g OGTT は前日夜から朝まで 10 時間以上の絶食の後、肘窩部静脈より穿刺し全血採血を行った。全血は直ちに遠心分離後、空腹時（糖負荷前）の血漿血糖として測定した。その後にブドウ糖として 75 g が含有されている経口糖耐容力試験用糖質液であるトレラン®G 液 75 g（エイワイファーマ株式会社）を飲用させた。糖負荷後血糖は日本糖尿病学会の測定項目に従い、糖負荷後 120 分に血漿血糖を測定した¹⁴⁾。75 g OGTT の判定基準では、空腹時血糖値 < 110 mg/dl かつ糖負荷後 120 分血糖値 < 140 mg/dl を「正常型」、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl かつ/または糖負荷後 120 分血糖値 ≥ 200 mg/dl を「糖尿病型」、そのどちらにも属さないものを「境界型」として扱う¹⁴⁾。この基準を用いて、対象を糖負荷後 120 分血糖値 < 140 mg/dl の正常型群、糖負荷後 120 分血糖値 ≥ 140 mg/dl の糖負荷後のみ高血糖群の 2 群に分類し、検討を行った。

3) 統計解析

対象の背景は平均値 ± 標準偏差で示し、対応のない 2 群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を行った。糖負荷後血糖値に寄与すると考えられる因子（年齢、BMI、腹囲、VFA、SFA）と糖負荷後 120 分血糖値との関連には単回帰分析を行い、Spearman の順位相関係数を算出した。単回帰分析で有意な相関がみられた変数を独立変数、糖負荷後 120 分血糖値を従属変数として重回帰分析を行った。体組成から糖負荷後のみ高血糖を評価するためのカットオフ値を算出するために、BMI および腹囲、VFA を説明変数、糖負荷後 120 分血糖値 ≥ 140 mg/dl を状態変数とし、Receiver operating characteristic (ROC) 分析を行った。カットオフ値は Yoden Index が最大となる値を参考に、整数値で求めた。統計ソフトは SPSS version 22.0（日本 IBM 社）を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

4) 倫理的配慮

データを研究目的で使用するについて、対象者に口頭および文書にて説明を行い、文書にて承諾を得た。本研究は京都女子大学臨床研究倫理審査委員会において承認され（承認番号：27-3）、ヘルシンキ宣言に則り実施された。

3. 結果

1) 75 g OGTT による判定および対象の背景

対象男性 1029 名のうち、正常型群は 831 名 (80.8%)、140 mg/dl ≤ 糖負荷後 120 分血糖値 < 200 mg/dl の糖負荷後のみ境界型は 185 名 (18.0%)、糖負荷後 120 分血糖値 ≥ 200 mg/dl の糖負荷後のみ糖尿病型は 13 名 (1.3%) であり、糖負荷後のみ境界型、糖尿病型を合わせると、糖負荷後のみ高血糖群は 198 名 (19.2%) であった。同様に対象女性 124 名のうち、正常型群は 104 名 (83.9%)、糖負荷後のみ境界型は 19 名 (15.3%)、糖負荷後のみ糖尿病型は 1 名 (0.8%) であり、糖負荷後のみ高血糖群は 20 名 (16.1%) であった。

表 1-1 に正常型群および糖負荷後のみ高血糖群の背景を男女別に示す。糖負荷後のみ高血糖群の特徴として正常型群と比較し、男性では年齢および BMI、腹囲、VFA、SFA、空腹時血糖値、糖負荷後 120 分血糖値、HbA1c が有意に高値であり、一方、女性では BMI および腹囲、VFA、SFA、糖負荷後 120 分血糖値が有意に高値であった。

表 1-1 対象者の背景

		男性			女性		
		正常型群 (n=831)	糖負荷後のみ 高血糖群 (n=198)	P値	正常型群 (n=104)	糖負荷後のみ 高血糖群 (n=20)	P値
OGTT判定型		831 / 0 / 0	0 / 185 / 13	—	104 / 0 / 0	0 / 19 / 1	—
年齢	歳	49.1 ± 7.5	50.8 ± 6.7	0.002	47.6 ± 8.8	51.1 ± 7.8	0.108
BMI	kg/m ²	23.2 ± 2.6	24.1 ± 3.2	0.001	21.7 ± 3.0	24.2 ± 3.9	0.005*
腹囲	cm	83.1 ± 7.2	86.1 ± 8.4	<0.001*	77.4 ± 8.6	83.8 ± 11.0	0.013*
VFA	cm ²	71.0 ± 30.5	85.1 ± 35.5	<0.001*	44.9 ± 21.8	55.9 ± 25.8	0.037*
SFA	cm ²	141.5 ± 47.8	160.8 ± 55.7	<0.001*	134.6 ± 62.0	190.1 ± 94.2	0.013*
空腹時血糖値	mg/dl	98.3 ± 5.9	100.1 ± 6.4	<0.001*	95.9 ± 5.8	95.6 ± 8.4	0.900
糖負荷後120分血糖値	mg/dl	108.7 ± 16.9	161.7 ± 22.8	<0.001*	105.8 ± 18.1	159.8 ± 20.8	<0.001*
HbA1c	%	5.1 ± 0.2	5.2 ± 0.2	<0.001*	5.1 ± 0.2	5.2 ± 0.3	0.213

平均値 ± 標準偏差、* : P<0.05

OGTT: 経口ブドウ糖負荷試験(Oral glucose tolerance test)、BMI: 体格指数(Body mass index)、VFA: 内臓脂肪面積(Visceral Fat Area)、SFA: 皮下脂肪面積(Subcutaneous Fat Area)

2) 糖負荷後 120 分血糖値と年齢および体組成との関連

表 1-2 に単回帰分析の結果を示す。男女ともに、糖負荷後 120 分血糖値と年齢および BMI、腹囲、VFA、SFA との間に有意な正の相関を認めた。

表 1-2 糖負荷後 120 分血糖値と年齢および体組成との相関

	男性 (n=1029)		女性 (n=124)	
	r	P値	r	P値
年齢	0.118	< 0.001 *	0.236	0.008 *
BMI	0.160	< 0.001 *	0.295	0.001 *
腹囲	0.189	< 0.001 *	0.234	0.009 *
VFA	0.205	< 0.001 *	0.256	0.004 *
SFA	0.170	< 0.001 *	0.221	0.014 *

* : P<0.05

BMI: 体格指数(Body mass index)、VFA: 内臓脂肪面積(Visceral Fat Area)、
SFA: 皮下脂肪面積(Subcutaneous Fat Area)

表 1-3 に重回帰分析の結果を示す。糖負荷後 120 分血糖値の有意な寄与因子は、男性では年齢および腹囲、VFA であり、女性では年齢および BMI であった。また独立変数の多重共線性を示す VIF の値 (男性: 年齢 1.030、BMI 4.047、腹囲 2.275、VFA 2.312、SFA 4.456、女性: 年齢 1.012、BMI 1.012、腹囲 4.218、VFA 1.702、SFA 3.251) はいずれも 1.0 から 4.5 の範囲であり、独立変数間の多重共線性を認めなかった。

表 1-3 糖負荷後 120 分血糖値の寄与因子

	男性 (n=1029)			女性 (n=124)		
	β	P値	VIF	β	P値	VIF
年齢	0.082	0.008 *	1.030	0.192	0.027 *	1.012
BMI	0.017	0.784	4.047	0.278	0.001 *	1.012
腹囲	0.115	0.013 *	2.275	-0.032	0.856	4.218
VFA	0.091	0.050 *	2.312	0.073	0.515	1.702
SFA	0.002	0.962	4.456	0.068	0.658	3.251

独立変数: 年齢、BMI、腹囲、VFA、SFA

従属変数: 糖負荷後120分血糖値

* : P<0.05

BMI: 体格指数(Body mass index)、VFA: 内臓脂肪面積(Visceral Fat Area)、
SFA: 皮下脂肪面積(Subcutaneous Fat Area)

3) 糖負荷後のみ高血糖を評価するための体組成のカットオフ値

図 1-1 に ROC 分析の結果を示す。糖負荷後のみ高血糖を予測するための適切なカットオフ値は、男性では BMI 23 kg/m² (感度 59%、特異度 50%)、腹囲 83 cm (感度 62%、特異度 53%)、VFA 70 cm² (感度 65%、特異度 53%) であった。女性では BMI 23 kg/m² (感度 70%、特異度 73%)、腹囲 80 cm (感度 70%、特異度 64%)、VFA 55 cm² (感度 65%、特異度 77%) であり、いずれも現在の BMI や内臓脂肪のカットオフ値より低値であった。

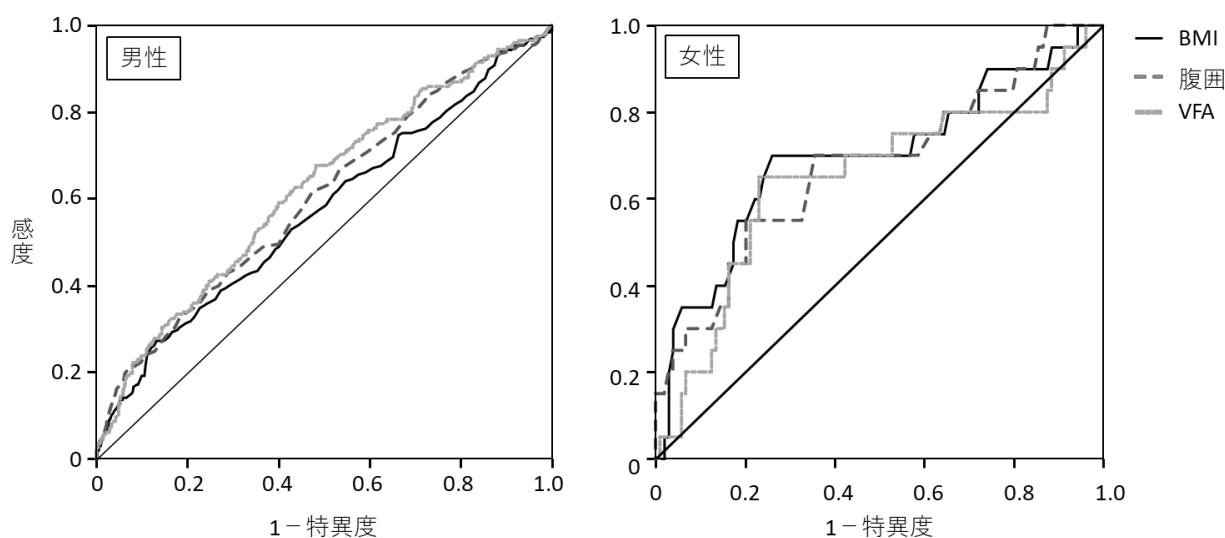


図 1-1 ROC 曲線による BMI および腹囲、VFA の糖負荷後のみ高血糖予測能

4. 考察

本研究の結果、空腹時血糖値と HbA1c のみの評価では男女ともに約 2 割の糖負荷後のみ高血糖者が見落とされることが明らかとなった。また、ROC 分析を用いた糖負荷後血糖値のみ高値である者の体組成のカットオフ値は、男女ともに現在の肥満の基準である BMI 25 kg/m² や内臓脂肪蓄積の基準である腹囲男性 85 cm および女性 90 cm、VFA 100 cm² を下回った。我々の知る限り、本研究は糖負荷後血糖値と体組成を男女別に検討した初めての研究である。

食後および糖負荷後高血糖は心血管疾患発症のリスクであることが多くの先行研究において報告されている。欧州の 13 のコホート研究のメタアナリシスである Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe study (DECODER 研究)¹⁵⁾ やアジア 5 カ国で行われた 5 のコホート研究のメタアナリシスである Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Asia study (DECODA 研究)⁹⁾ では、30 歳以

上の男女を対象に、空腹時血糖値ではなく糖負荷後 120 分血糖値が心血管疾患死のリスクとなることを示した。日本の舟形町研究では、一般住民を対象に、糖負荷後高血糖群は正常耐糖能群と比較して心血管疾患死の危険度が有意に高いが、空腹時高血糖群では空腹時血糖正常群と比較して有意差は認められなかったことを明らかにした²⁾。欧米で行われた介入研究である the Stop-NIDDM Trial では、糖負荷後高血糖症例を対象に、アカルボースの投与により心血管疾患の相対リスクが有意に減少することを示した¹⁶⁾。しかしこれらの研究はいずれも海外のデータであったり、対象者が高齢であり、心血管イベントのリスク改善がより一層望まれる日本の中年者を対象としたものではない^{17,18)}。

食後高血糖によって心血管疾患が発症する機序として、活性酸素および終末糖化産物 (Advanced glycation end products: AGE) の産生、接着分子の発現、一酸化窒素 (NO) の産生および放出の低下といった要因が考えられる^{19,20)}。酸化ストレスや糖化ストレスは血管内皮機能障害を惹起し、血管内皮機能が低下すると接着分子の発現の上昇や NO の産生および放出の低下がみられる²⁰⁾。このことがさらに血管内皮機能を低下させ、動脈硬化の進展に関与する²⁰⁾。既報では、糖負荷後高血糖が接着分子 Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の発現と関連すること²¹⁾や血管内皮からの一酸化窒素産生を抑制し、内皮依存性血管拡張を障害すること^{22,23)}も報告されている。また、近年、高血糖そのものだけでなく血糖の変動自体が血管内皮機能と関連することも報告されている³⁾。血糖変動に関しては、2 型糖尿病モデル GK ラット²⁴⁾や 2 型糖尿病患者²⁵⁾においてグリセルアルデヒド由来の AGE との関連が示されている。今後は、食後高血糖や血糖変動が動脈硬化を生じさせる病態の更なる解明が必要であると考えられる。

今回の検討から、糖負荷後 120 分血糖値の寄与因子や ROC 分析によるカットオフ値に男女差がみられた。この理由として、糖代謝に対する内臓脂肪および性ホルモンの間接的および直接的影響が考えられる。

第一に、内臓脂肪を介した間接的影響である。内臓脂肪は皮下脂肪に比べて動脈硬化リスクとの関連が強いとされるが、メタボリックシンドロームの概念より、腹腔内に過剰蓄積した内臓脂肪組織から分泌される遊離脂肪酸や PAI-1 などの炎症性サイトカインがインスリン抵抗性を引き起こし、それによって糖代謝異常やその他の代謝異常が起こると考えられる²⁶⁾。日本人の中年男女を対象とした我々の過去の研究においても、内臓脂肪の蓄積の程度とリスク数には男女差があり、内臓脂肪の蓄積の程度が同じであっても、男性は女性より多くのリスク数を満

たすことが示されている^{27, 28)}。また、内臓脂肪と糖負荷後120分血糖値との関連については、初期インスリン分泌の低下に伴う糖負荷後120分インスリン値の上昇、インスリン曲線下面積の増加が考えられる²⁹⁾。脂肪分布の特徴として、一般に男性では内臓脂肪が蓄積しやすく、女性では臀部や大腿部に皮下脂肪が蓄積しやすい³⁰⁾。これはエストロゲンが内臓脂肪の蓄積を抑制するためであると考えられる。既報では、ヒトにおいて閉経および女性ホルモンと内臓脂肪の蓄積の関連^{31, 32)}、動物実験ではエストロゲン受容体の欠損や遺伝子多型と脂肪組織との関連^{33, 34)}が報告されている。

第二に、女性ホルモンのインスリン分泌能および感受性への直接的な作用である。卵巣切除マウスでは耐糖能の悪化やインスリン反応の低下がみられ、このマウスにエストロゲンおよびプロゲステロンを補充すると耐糖能異常が改善することが報告されている³⁵⁾。このことからエストロゲンがインスリン抵抗性改善や β 細胞の機能維持およびアポトーシス抑制等により耐糖能を改善すると考えられている。ヒトにおいては、閉経後ホルモン療法に関するランダム化比較試験のメタ解析から、閉経後ホルモン療法は糖尿病女性および非糖尿病女性のいずれにおいてもインスリン抵抗性を改善したことが報告されている³⁶⁾。

このように、食後高血糖を規定する因子には内臓脂肪および性ホルモンの影響と考えられる男女差が認められている。従って、糖代謝異常の評価については今後体組成や性ホルモンを考慮し、男女別に検討する必要があると示唆された。

糖負荷後高血糖を推定する指標として、空腹時血糖値の軽度高値（空腹時血糖値 100~109 mg/dl）¹⁴⁾ や HbA1c が用いられる場合があるが、空腹時血糖値や HbA1c では多くの糖負荷後高血糖が見落とされる^{9, 10, 12)}。また保健指導や療養指導のフォローアップの際には、採血を行える環境でないことが多い。しかし、体重や腹囲の測定は簡便であるため、あらゆる現場において測定が可能である。体組成のように簡便かつ非侵襲的な指標を用いて食後および糖負荷後の高血糖を推定し、評価することは意義あるものと考えられる。

本研究は内臓脂肪の蓄積を評価する方法としてデュアルインピーダンスの理論に基づいた医療機器である内臓脂肪測定装置「HDS-2000」(DUALSCAN® オムロンヘルスケア社)を用いた。内臓脂肪の評価方法としてはX線CTやMRIがゴールドスタンダードとして用いられているが、被曝のリスクがあることや解析の煩雑さからスクリーニングとしては適していない。DUALSCANは内臓脂肪を安全かつ簡便に評価することができ、その測定値はX線CTによるVFAと高い相関を示し、臨床上的有用性が報告されている³⁷⁻³⁹⁾。今後、内臓脂肪を簡便かつ正

確に測定できる装置が一般臨床や健診等に利用されることで、内臓脂肪の蓄積と疾患の発症との関連についてのエビデンス創出が期待される。

本研究の限界として、横断研究であるため糖負荷後高血糖の有無と内臓脂肪の蓄積との因果関係については不明である。本研究の主な対象は職域の一泊二日人間ドック健診の受診者であるため、対象のほとんどが60歳以下であり、結果の一般化には限界があると考えられる。また本研究では内臓脂肪蓄積および糖負荷後血糖値に影響を及ぼす可能性のあるエストロゲンを測定していない。今後は糖負荷検査時におけるエストロゲンの測定を行ったり、女性の対象を閉経前と閉経後に分けて検討することで、エストロゲンの影響を検討することが必要であると考えられる。また、インスリン測定を行っていないため、糖負荷後のみ高血糖とインスリン感受性および分泌能との関連は不明である。

このような限界はあるものの、今回の研究から空腹時血糖値のみの評価では男女ともに約2割の糖負荷後高血糖が見逃されており、ROC分析の結果、糖負荷後高血糖を判断する体組成の値は現在の肥満や内臓脂肪蓄積を評価する基準より低い可能性が示された。そのため、健診で空腹時血糖値やHbA1cが正常であっても、BMIおよび腹囲、VFAのいずれかが今回のカットオフ値を超える場合には糖負荷後高血糖の可能性も含めた検討や介入を行う必要がある。また、糖負荷後高血糖を生じる体組成のカットオフ値には男女差があることが示唆された。今後、糖負荷後の高血糖を健診等で早期に評価するための簡便なスクリーニング手法の検討が必要であると考えられた。

第2章 75 g OGTT における血糖変動と体組成との関連

1. 緒言

前章では、空腹時血糖値および HbA1c が正常な者の約 2 割は 75 g OGTT の糖負荷後 120 分血糖値で境界型または糖尿病型と判定されることを報告した⁴⁰⁾。しかし、75 g OGTT を実施したとしても、その判定は空腹時および糖負荷後 120 分血糖値の 2 点の絶対値のみを用いたものであり、様々な疾患との関連があるとされる血糖変動を考慮した評価は行われていない¹⁴⁾。

そこで本章では、人間ドック健診受診者を対象に、75 g OGTT における血糖変動と BMI、内臓脂肪および動脈硬化リスクとの関連について、男女別に検討を行った。

2. 対象と方法

1) 対象

2013 年 5 月から 2017 年 4 月の間に近畿地方の主に職域を中心とする T 病院健診センターにおいて 75 g OGTT を含む一泊二日人間ドック健診を受診した者のうち、VFA の測定を希望し、かつデータを研究目的に使用することについて文書で承諾を得られた者を調査対象とした。なお、一日目の血液検査において糖尿病が強く疑われる HbA1c 6.5%以上の者に対しては 75 g OGTT を実施していない。当該期間における調査対象者 1622 名のうち、身体測定項目または 75 g OGTT のデータに欠損がある者およびインスリン治療または経口血糖降下剤の服薬を行っている者、糖負荷後に血糖値の上昇を認めない者を除外した。また、当該期間中に複数回受診した者については、最新の受診時のデータを使用した。以上の除外を行った後の 1284 名（男性 1156 名、女性 128 名）を最終的な解析対象とした。

2) 調査項目

1 日目の午前空腹時に身長、体重、BMI、腹囲および HbA1c の測定を実施した。腹囲は立位軽呼気の状態に測定した。2 日目の午前空腹時に VFA、SFA の測定および 75 g OGTT を実施した。VFA および SFA は内臓脂肪測定装置「HDS-2000」（オムロンヘルスケア社 DUALSCAN[®]）を用い、75 g OGTT の実施前空腹時に仰臥位、軽呼気の状態に測定を行った。75 g OGTT は前日夜から朝まで 10 時間以上の絶食の後、肘窩部静脈より穿刺し全血採血を行った。全血は直ちに遠心分離後、空腹時（糖負荷前）の血漿血糖として測定した。その後ブドウ糖として 75 g が含有されている経口糖耐容力試験用糖質液であるトレーラン[®]G 液 75 g

(エイワイファーマ株式会社) を飲用させた。糖負荷後血糖は日本人間ドック学会の基本検査項目に従い、糖負荷後 60 分および 120 分に血漿血糖を測定した¹³⁾。75 g OGTT の判定は、日本糖尿病学会の判定基準より、空腹時血糖値 < 110 mg/dl かつ糖負荷後 120 分血糖値 < 140 mg/dl を「正常型」、空腹時血糖値 \geq 126 mg/dl かつ/または糖負荷後 120 分血糖値 \geq 200 mg/dl を「糖尿病型」、そのどちらにも属さないものを「境界型」とした¹⁴⁾。血糖変動の指標は、血糖増加量 (Incremental glucose peak: IGP)、血糖上昇曲線下面積 (Incremental area under the curve: IAUC)、標準偏差 (Standard deviation: SD) を用いた。IGP は 75 g OGTT 中の最大血糖値 (糖負荷後 60 分または 120 分血糖値) と空腹時血糖値との差とした。IAUC は空腹時血糖値を超える血糖値の曲線化面積 (Area under the curve: AUC) として算出した。SD は空腹時血糖値、糖負荷後 60 分および 120 分血糖値の SD として算出した。

3) 統計解析

Shapiro-Wilk 検定によって正規性が認められなかったため、対象の属性は中央値 (Q1, Q3) で示し、対応のない 2 群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を行った。IGP と IAUC および SD との関連の程度には単回帰分析を行い、Spearman の順位相関係数を算出した。IGP に寄与すると考えられる因子 (年齢、BMI、腹囲、VFA、SFA) と IGP との関連の程度には Spearman の順位相関係数を算出し、有意な相関がみられた変数を独立変数、IGP を従属変数として重回帰分析を行った。IGP からメタボリックシンドロームのリスクのカットオフ値を算出するために、IGP を説明変数、動脈硬化リスク因子保有数 2 項目以上を状態変数とし、ROC 分析を行った。動脈硬化リスク因子の基準は、日本のメタボリックシンドロームの診断基準に従い、収縮期血圧 \geq 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 \geq 85 mmHg、中性脂肪 \geq 150 mg/dl かつ/または HDL コレステロール < 40 mg/dl、空腹時血糖値 \geq 110 mg/dl を用いた²⁶⁾。カットオフ値は Yoden Index が最大となる値を参考に、整数値で求めた。統計ソフトは SPSS version 22.0 (日本 IBM 社) を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

4) 倫理的配慮

データを研究目的で使用することについて、対象者に口頭および文書にて説明を行い、文書にて承諾を得た。本研究は京都女子大学臨床研究倫理審査委員会において承認された (承認番号: 27-3)。

3. 結果

1) 対象の属性

表 2-1 に対象の属性を男女別に示す。年齢の中央値は男性 51 歳、女性 50 歳であり、男女間に有意差はみられなかった。男性は、女性と比較して有意に BMI、腹囲、VFA、空腹時血糖値、糖負荷後 60 分血糖値、糖負荷後 120 分血糖値、IGP、IAUC、SD が高値を示した。HbA1c は男女間に有意差はみられなかった。

表 2-1 対象の属性

		男性 (n=1156)	女性 (n=128)	P値
年齢	歳	51.0 (45.0, 56.0)	50.0 (39.0, 57.8)	0.346
BMI	kg/m ²	23.3 (21.6, 25.4)	22.0 (19.7, 23.8)	<0.001*
腹囲	cm	84.0 (79.5, 89.0)	78.8 (72.5, 84.0)	<0.001*
VFA	cm ²	74.8 (53.0, 98.7)	46.0 (32.1, 59.9)	<0.001*
SFA	cm ²	143.8 (113.3, 179.8)	137.1 (95.5, 177.5)	0.098
空腹時血糖値	mg/dl	101.0 (95.0, 105.0)	96.0 (92.0, 102.0)	<0.001*
糖負荷後1時間血糖値	mg/dl	161.0 (134.0, 189.0)	133.5 (113.5, 172.0)	<0.001*
糖負荷後2時間血糖値	mg/dl	119.0 (103.0, 140.0)	113.5 (100.3, 130.8)	0.024*
HbA1c	%	5.1 (4.9, 5.3)	5.1 (4.9, 5.3)	0.692
IGP	mg/dl	62.0 (38.0, 87.0)	42.0 (26.0, 73.8)	<0.001*
IAUC	mg/dl・min	4170.0 (2445.0, 6090.0)	2955.0 (1417.5, 5019.6)	<0.001*
SD	mg/dl	27.2 (18.1, 38.0)	19.4 (13.1, 32.3)	<0.001*

中央値(Q1, Q3)、*: P<0.05

BMI: 体格指数(Body Mass Index)、VFA: 内蔵脂肪面積(Visceral Fat Area)、SFA: 皮下脂肪面積(Subcutaneous Fat Area)、IGP: 血糖増加量(Incremental Glucose Peak)、IAUC: 血糖上昇曲線下面積(Incremental Area Under the Curve)、SD: 標準偏差(Standard Deviation)

2) 75 g OGTT の各判定型における IGP の分布

図 2-1 に 75 g OGTT の各判定型における IGP の分布を示す。対象男性 1156 名のうち、正常型は 801 名 (69.3%)、境界型は 309 名 (26.7%)、糖尿病型は 46 名 (4.0%) であった。同様に対象女性 128 名のうち、正常型は 98 名 (76.6%)、境界型は 27 名 (21.1%)、糖尿病型は 3 名 (2.3%) であった。判定型が同じ場合でも対象によって IGP は大きく異なり、男性の各判定型における IGP (最小値、最大値) は正常型 (1 mg/dl、163 mg/dl)、境界型 (2 mg/dl、192 mg/dl)、糖尿病型 (64 mg/dl、201 mg/dl) であり、幅広く分布した。同様に、女性では正常型 (1 mg/dl、154 mg/dl)、境界型 (3 mg/dl、154 mg/dl)、糖尿病型 (74 mg/dl、126 mg/dl) で

あった。

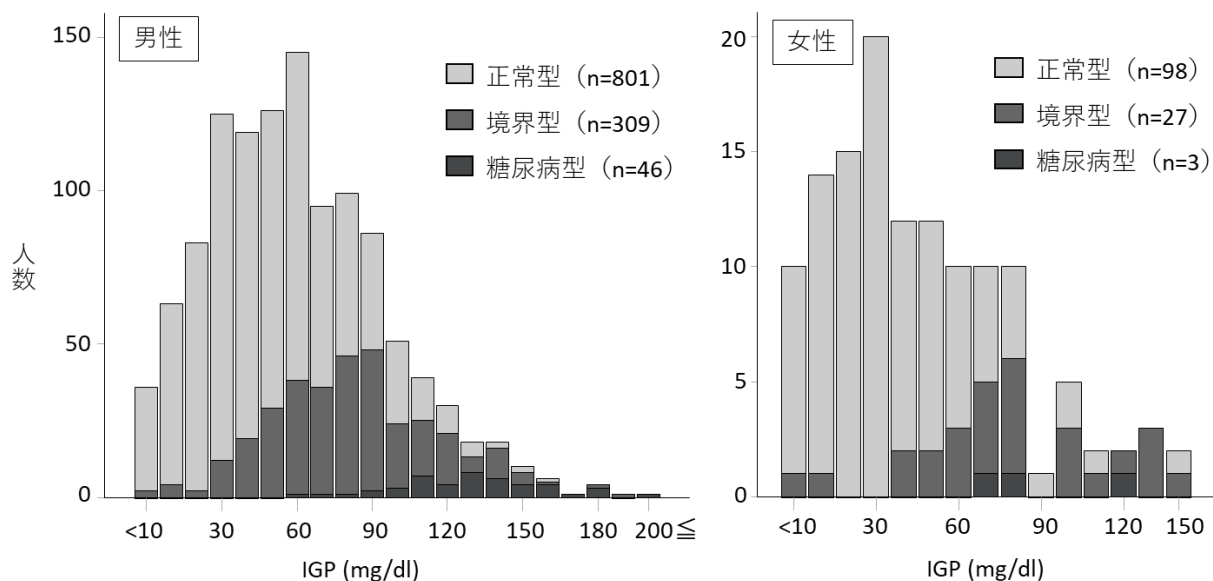


図 2-1 75 g OGTT の各判定型における IGP の分布

3) 75 g OGTT における IGP と IAUC および SD との関連

表 2-2 に単回帰分析の結果を示す。男女ともに、IGP と IAUC および SD との間に有意な正の相関を認めた。

表 2-2 75 g OGTT における IGP と IAUC および SD との関連

	男性 (n=1156)		女性 (n=128)	
	r	P値	r	P値
IAUC	0.970	<0.001*	0.966	<0.001*
SD	0.978	<0.001*	0.953	<0.001*

*: P<0.05

IGP: 血糖増加量 (Incremental Glucose Peak)、IAUC: 血糖上昇曲線下面積 (Incremental Area Under the Curve)、SD: 標準偏差 (Standard Deviation)

4) IGP と年齢および体組成との関連

表 2-3 に単回帰分析の結果を示す。男性では、IGP と年齢および BMI、腹囲、VFA、SFA との間に有意な正の相関を認め、女性では、年齢および BMI、VFA、SFA との間に有意な正の相

関を認めた。

表 2-3 IGP と年齢および体組成との関連

	男性 (n=1156)		女性 (n=128)	
	r	P値	r	P値
年齢	0.196	< 0.001 *	0.245	0.005 *
BMI	0.164	< 0.001 *	0.264	0.003 *
腹囲	0.207	< 0.001 *	0.153	0.084
VFA	0.218	< 0.001 *	0.250	0.004 *
SFA	0.166	< 0.001 *	0.194	0.028 *

*: P<0.05

IGP: 血糖増加量 (Incremental Glucose Peak)、BMI: 体格指数 (Body Mass Index)、VFA: 内蔵脂肪面積 (Visceral Fat Area)、SFA: 皮下脂肪面積 (Subcutaneous Fat Area)

表 2-4 に重回帰分析の結果を示す。IGP の有意な寄与因子は、男性では年齢および腹囲、VFA であり、女性では年齢および VFA であった。また、独立変数の多重共線性を示す VIF の値 (男性: 年齢 1.031、BMI 4.410、腹囲 2.546、VFA 2.586、SFA 4.744、女性: 年齢 1.045、BMI 1.665、VFA 1.045、SFA 1.485) はいずれも 1.0 から 4.8 の範囲であり、独立変数間に多重共線性を認めなかった。

表 2-4 IGP に対する寄与因子

	男性 (n=1156)			女性 (n=128)		
	β	P値	VIF	β	P値	VIF
年齢	0.161	< 0.001 *	1.031	0.181	0.039 *	1.045
BMI	0.031	0.602	4.410	0.110	0.316	1.665
腹囲	0.099	0.028 *	2.546	—	—	—
VFA	0.112	0.014 *	2.586	0.223	0.011 *	1.045
SFA	-0.041	0.503	4.744	0.132	0.204	1.485

独立変数: 年齢、BMI、腹囲(男性のみ)、VFA、SFA

従属変数: IGP

*: P<0.05

IGP: 血糖増加量 (Incremental Glucose Peak)、BMI: 体格指数 (Body Mass Index)、VFA: 内蔵脂肪面積 (Visceral Fat Area)、SFA: 皮下脂肪面積 (Subcutaneous Fat Area)

5) メタボリックシンドロームのリスクを評価するための IGP のカットオフ値

図 2-2 に ROC 分析の結果を示す。メタボリックシンドロームのリスクを予測するための IGP の適切なカットオフ値は、男性では 65 mg/dl (感度 64%、特異度 60%)、女性では 60 mg/dl (感度 86%、特異度 69%) であった。

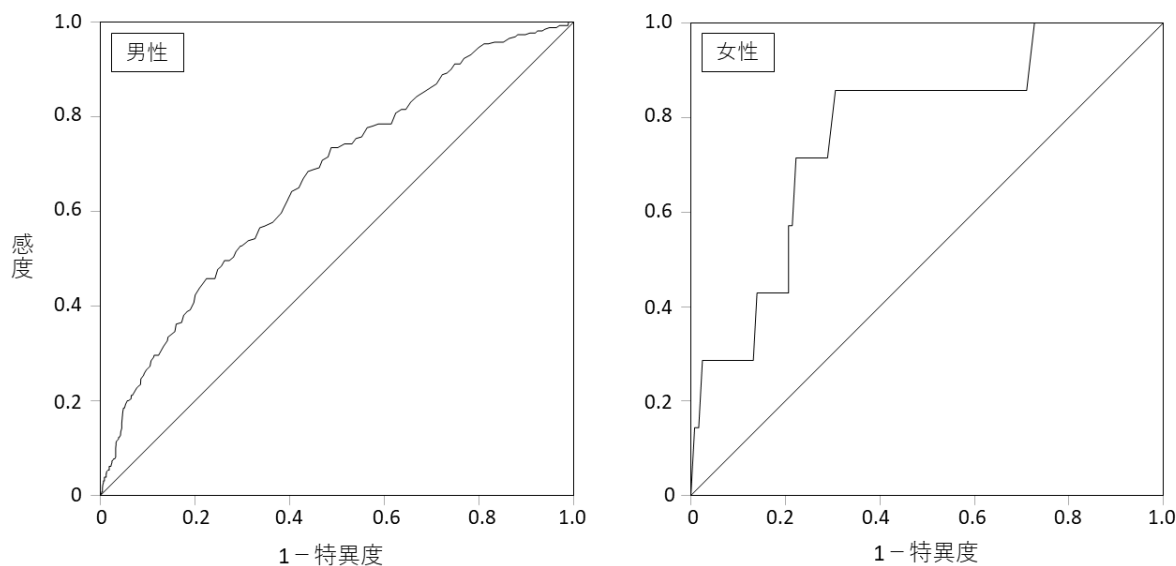


図 2-2 ROC 曲線による IGP のメタボリックシンドロームリスク予測能

4. 考察

本研究の結果、75 g OGTT において同じ判定型とされた場合でも、対象によって IGP の値は大きく異なり、現在の判定基準のみでは幅広い血糖変動を把握できないことが明らかとなった。また、重回帰分析の結果、男女ともに VFA が IGP の有意な寄与因子であり、内臓脂肪の蓄積が血糖変動と関連する可能性が示唆された。メタボリックシンドロームのリスクを評価する IGP のカットオフ値は、男女ともに 60 mg/dl 程度であると考えられた。

本研究の対象者の血糖関連指標について、男性は女性に比較し空腹時血糖値、糖負荷後 60 分血糖値、糖負荷後 120 分血糖値が有意に高値を示した一方で、HbA1c は男女間に有意差を認めなかった。この理由として、HbA1c は採血時から過去 1、2 カ月間の平均血糖値を反映するものであり、ある一時点での血糖値の絶対値を評価する指標ではないためであることが考えられる。

血糖変動と関連する疾患の一つに心血管疾患があるが、食後高血糖は、酸化ストレスの増大

や炎症の惹起により血管内皮機能障害に関与し、動脈硬化を進行させる^{19,20)}。また、心血管疾患の危険因子としては、食後高血糖のみならず低血糖も重要である。生体内で低血糖が起こると、それ以上血糖が低下しないように交感神経系が活性化される。それにより循環動態が変化し、血圧の上昇、血液凝固異常や炎症の亢進が起こり、冠動脈内血栓が生じやすくなる^{41,42)}。厳格な血糖管理による合併症への影響を検討した ACCORD 試験⁴³⁾、ADVANCE 試験⁴⁴⁾、VADT 試験⁴⁵⁾では、HbA1c が低下しても心血管イベントの発生は抑制されず、その一方で重症低血糖の発生が問題となった。さらに、近年では血糖変動と認知症との関連も注目され、久山町研究では糖負荷後 120 分血糖値の高値が脳血管性認知症やアルツハイマー病の危険因子であることが明らかにされた⁴⁶⁾。そのほか、低血糖を経験した糖尿病患者では認知症発症のリスクが高いこと⁶⁾や、血糖変動の指標である平均血糖変動幅 (Mean amplitude of glucose excursions: MAGE) は認知機能の指標である Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアと負に関連すること⁵⁾が報告されている。血糖変動が認知症と関連する機序には AGE や活性酸素産生の促進による酸化ストレス亢進が考えられる⁴⁷⁾。

このように、血糖変動は様々な疾患と関連することから、血糖変動を早期に発見し動脈硬化等の予防に向けて栄養指導や保健指導を行うことは重要である。しかし本研究の結果、同一の OGTT 判定型であっても IGP の値は対象によって大きく異なったことから、現在の 75 g OGTT の判定基準のみでは血糖変動の大きい対象を見落とす可能性がある。75 g OGTT で血糖変動を発見するために、血糖変動の指標として一般的に用いられる SD や IAUC と強い正の相関を示し、簡便に算出することのできる IGP を用いることは有用であると考えられる。

また、本研究の結果、男女ともに IGP は内臓脂肪蓄積と有意に関連した。内臓脂肪は皮下脂肪と比較して、脂肪細胞が肥大化しやすい。脂肪細胞の肥大化により遊離脂肪酸および TNF- α 等の炎症性サイトカインの放出が増加し、このことがインスリン作用を低下させ、肝臓での糖新生の上昇や筋における糖取り込みの低下を介して耐糖能異常を発生させる⁴⁸⁾。海外の検討では、米国の若年 1 型糖尿病患者において、体幹部脂肪量および率は性、年齢、罹病年数等と独立して血糖上昇と関連することが報告されている⁴⁹⁾。しかしその一方で、腹囲の高値は高血糖および血糖日間変動とは有意に関連するものの、日内変動との関連は有意ではなかったとする報告⁵⁰⁾もあり、体組成と血糖変動との関連については今後さらなる検討が望まれる。

本研究は内臓脂肪の蓄積を評価する方法としてデュアルインピーダンスの理論に基づいた医療機器である内臓脂肪測定装置「HDS-2000」(DUALSCAN[®] オムロンヘルスケア社)を用い

た。内臓脂肪の評価方法としては X 線 CT や MRI がゴールドスタンダードとして用いられているが、被曝のリスクがあることや解析の煩雑さからスクリーニングとしては適していない。DUALSCAN は内臓脂肪を安全かつ簡便に評価することができ、その測定値は X 線 CT による VFA と高い相関を示し、臨床上の有用性が報告されている³⁷⁻³⁹⁾。今後、内臓脂肪を簡便かつ正確に測定できる装置が一般臨床や健診等に利用されることで、内臓脂肪の蓄積と疾患の発症との関連についてのエビデンス創出が期待される。

さらに、ROC 分析の結果、メタボリックシンドロームのリスクを評価する IGP のカットオフ値は男女ともに 60 mg/dl 程度であった。現在の基準である正常型や境界型、糖尿病型という血糖値の絶対値による評価に加え、IGP を参考にすることで、対象者の他のリスク因子も含めたリスクの程度を把握できる可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、横断研究であるため血糖変動の程度と内臓脂肪の蓄積との因果関係については不明である。第二に、本研究の主な対象は職域の人間ドック健診受診者であるため、対象のほとんどが 60 歳以下かつ性別による人数差が大きいことから、結果の一般化には限界があると考えられる。第三に、本研究で算出した IGP のカットオフ値は、リスク因子保有数を状態変数とした値であり、動脈硬化の程度や有無を評価するものではない。第四に、インスリン測定を行っていないため、血糖変動とインスリン感受性および分泌能との関連は不明である。今後、IGP と酸化ストレスや炎症、動脈硬化の程度または有無との関連および血糖変動とインスリン関連指標との関連について検討する必要がある。

このような限界はあるものの、今回の研究から、75 g OGTT において同じ判定型とされた場合でも対象によって IGP の値は大きく異なり、現在の判定基準のみでは動脈硬化のリスクと関連する幅広い血糖変動を把握できないことが明らかとなった。また、内臓脂肪の蓄積が血糖変動と関連する可能性が示唆された。そのため、健診において空腹時血糖値や HbA1c が正常である場合や 75 g OGTT で正常型と判定される場合でも、血糖変動の可能性も含めた検討や介入を行うことが求められる。今後、血糖変動と内臓脂肪蓄積との関連やその機序、血糖変動を予測する体組成のカットオフ値やスクリーニング手法についてさらなる検討が必要であると考えられた。

第3章 75 g OGTT におけるフラッシュグルコースモニタリングシステム (FGM) の有用性

1. 緒言

第1章の結果から、75 g OGTT を実施することによって、空腹時血糖値や HbA1c の測定だけでは把握できない糖負荷後のみの高血糖を評価することが可能であることが明らかになった。さらに、第2章の結果から、75 g OGTT は IGP 等の指標を用いることによって血糖変動も把握できる可能性が示唆された。これらのことから、75 g OGTT は糖尿病の早期発見や耐糖能を詳細に評価するために重要な検査であり、一泊二日人間ドック健診の項目に採用されている。しかし、序論で述べたように、75 g OGTT は受診者および医療スタッフの双方にとって負担が大きい。

血糖変動の評価方法として、糖尿病治療において行われるのが持続血糖測定 (Continuous glucose monitoring: CGM) である。これは、腹部等に装着した機器を用いて皮下間質液中のグルコース濃度を連続的に測定するものであり、これまで「点」で評価されていた血糖値を「線」として捉えることで血糖変動を可視化できるというメリットがある。近年開発された FGM は、CGM の一種であり、上腕伸側部に装着したセンサーを介して 15 分ごとに皮下間質液中のグルコース濃度を測定する。他の CGM 機器とは異なり、指先穿刺による較正を必要とせず、最大 14 日間の使用が可能である。そのため、従来の自己血糖測定と比較して簡便かつ侵襲が少なく、より詳細に血糖変動を評価することが可能である。日本では 2017 年 9 月から保険適用が開始され、実臨床において広く利用されている^{51,52)}。

そこで本章では、75 g OGTT における血糖値と、FGM により測定された間質液グルコース濃度 (FGM-IG) を比較することにより、75 g OGTT における FGM の有用性を検討した。

2. 対象と方法

1) 対象

2018 年 5 月から 2019 年 1 月の間に近畿地方の主に職域を中心とする T 病院健診センターにおいて 75 g OGTT を含む一泊二日人間ドック健診を受診した者のうち、血糖値に影響を与える代謝性または内分泌性疾患がなく、服薬やその他の治療を受けていない者に文書にて研究内容の説明を行い、文書にて承諾が得られた健常ボランティア 64 名 (男性 46 名、女性 18 名) を対象とした。年齢の中央値は男性 51.0 歳、女性 45.5 歳であった。

2) 調査項目

研究の流れを図 3-1 に示す。

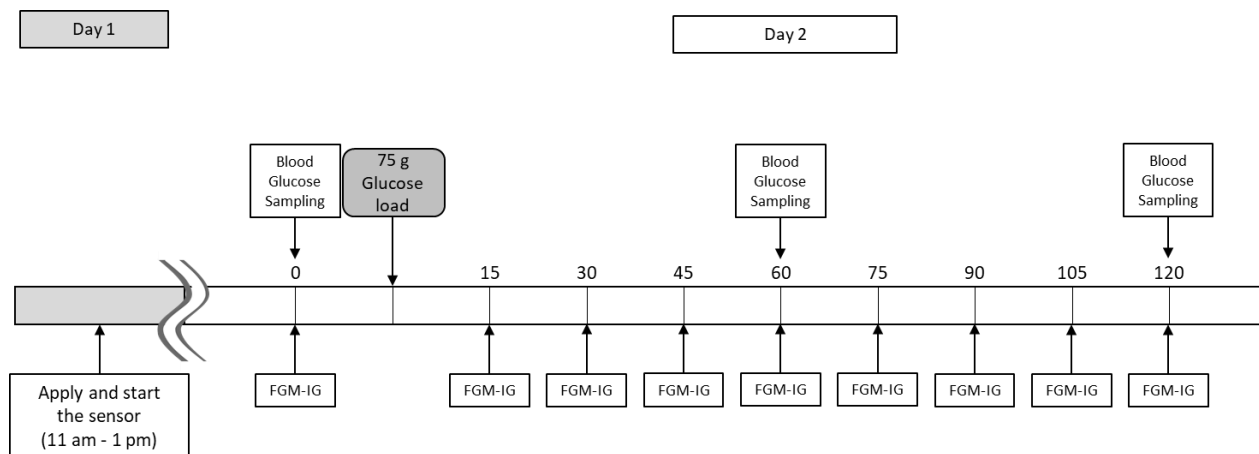


図 3-1 研究の流れ

1 日目の午前 11 時から午後 1 時の間に FreeStyle リブレ Pro® (Abbott Diabetes Care Inc., CA, USA) センサーを対象者の上腕伸側部に装着し、2 日目の午前空腹時に 75 g OGTT を実施した。75 g OGTT は前日夜から朝まで 10 時間以上の絶食の後、肘窩部静脈より穿刺し全血採血を行った。全血は直ちに遠心分離後、空腹時（糖負荷前）の血漿血糖として測定した。その後ブドウ糖として 75 g が含有されている経口糖耐容力試験用糖質液であるトレーラン®G 液 75 g（エイワイファーマ株式会社）を飲用させた。糖負荷後血糖は日本人間ドック学会の基本検査項目に従い、糖負荷後 60 分および 120 分に血漿血糖を測定した¹³⁾。75 g OGTT の判定は、日本糖尿病学会の判定基準より、空腹時血糖値 < 110 mg/dl かつ糖負荷後 120 分血糖値 < 140 mg/dl を「正常型」、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl かつ/または糖負荷後 120 分血糖値 ≥ 200 mg/dl を「糖尿病型」、そのどちらにも属さないものを「境界型」とした¹⁴⁾。FGM-IG は、FreeStyle リブレ®ソフトウェアを使用して分析された。

身体測定項目として、1 日目の午前空腹時に身長、体重、BMI および腹囲の測定を実施した。腹囲は立位軽呼気の状態にて測定した。糖尿病関連項目として、1 日目の午前空腹時に HbA1c を測定し、75 g OGTT の糖負荷前、糖負荷後 60 分、120 分に血清インスリン値を測定した。空腹時血糖値 (mg/dl) × 空腹時血清インスリン値 (μU/ml) / 405 の式から、インスリン抵抗性の

指標である HOMA-IR を算出した。OGTT 中の血糖変動指標として、血糖値と FGM-IG の AUC を算出した。

自己血糖測定器の臨床的精度を評価するために利用されるコンセンサスエラーグリッド分析^{53,54)}を行い、血糖値と FGM-IG を比較した。さらに、FGM と血糖値の乖離の程度を評価する平均絶対的相対的差異 (Mean absolute relative difference: MARD) を算出した^{54,56)}。

OGTT において FGM-IG を使用した判定を評価するために、血糖値による OGTT 判定結果と FGM による OGTT 判定結果を用いて対象者を 9 つの群 [(血糖値による正常型・境界型・糖尿病型) × (FGM による正常型・境界型・糖尿病型)] に分類した。また、MARD に影響する要因を検討するために、MARD を 3 分位し、対象者を MARD 低位群、中位群、高位群の 3 群に分類し、性別、年齢、身体測定項目、糖尿病関連血液検査項目との関連を検討した。

3) 統計解析

Shapiro-Wilk 検定によって正規性が認められなかったため、データは中央値 (Q1, Q3) で示し、対応のない 2 群間の比較には Mann-Whitney の U 検定、対応のない 3 群間の比較には Kruskal-Wallis 検定および Fisher の正確確率検定を行った。血糖値と FGM-IG との関連には単回帰分析を行い、Spearman の順位相関係数を算出した。対応のある 2 群間の比較には Wilcoxon の符号順位検定を行った。統計ソフトは SPSS version 22.0 (日本 IBM 社) を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

4) 倫理的配慮

本研究は京都女子大学臨床研究倫理審査委員会において承認された (承認番号: 29-19)。

3. 結果

1) 対象の属性

対象者の背景を表 3-1 に示す。男性は、女性と比較して BMI、腹囲、空腹時血糖値、糖負荷後 60 分血糖値、糖負荷後 120 分血糖値、糖負荷後 60 分 FGM-IG、血糖値および FGM-IG の AUC が有意に高値であった。

表 3-1 対象の属性

		Male (n=46)	Female (n=18)	P	
Age	years	51.0(43.0, 55.0)	45.5(30.0, 52.5)	0.076	
BMI	kg/m ²	23.0(21.4, 25.1)	19.3(18.0, 22.8)	0.001	*
WC	cm	84.0(81.0, 89.3)	72.3(67.8, 84.4)	0.001	*
PG (0 min)	mg/dl	101.5(97.0, 106.0)	96.5(91.8, 100.3)	0.011	*
(60 min)	mg/dl	165.0(138.0, 192.3)	114.5(90.3, 156.5)	0.002	*
(120 min)	mg/dl	119.5(102.0, 145.5)	107.0(86.5, 116.5)	0.043	*
FGM-IG (0 min)	mg/dl	87.5(79.0, 94.0)	81.0(74.8, 87.8)	0.117	
(60 min)	mg/dl	160.5(145.8, 186.3)	126.0(102.5, 150.8)	0.001	*
(120 min)	mg/dl	121.5(106.0, 146.0)	109.5(95.5, 125.8)	0.117	
Insulin (0 min)	μU/ml	6.1(3.8, 8.0)	4.9(3.5, 7.7)	0.464	
(60 min)	μU/ml	52.0(30.3, 88.0)	45.1(26.4, 61.9)	0.263	
(120 min)	μU/ml	46.4(29.1, 60.7)	42.8(25.7, 60.5)	0.737	
FGM-IG AUC	mg/dl · min	15960.0(14550.0, 18810.0)	12960.0(10905.0, 15232.5)	0.001	*
PG AUC	mg/dl · min	15825.0(14355.0, 18015.0)	13215.0(11160.0, 14655.0)	0.001	*
HbA1c	%	5.7(5.4, 5.7)	5.4(5.3, 5.7)	0.051	
HOMA-IR		1.5(0.9, 2.0)	1.1(0.9, 1.8)	0.335	

Data are expressed as median (first quartile, third quartile).

BMI: Body mass index, WC: Waist circumference, PG: Plasma glucose, FGM-IG: Interstitial glucose levels measured by the flash glucose monitoring system, AUC: Area under the curve, HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance

2) 血糖値と FGM-IG との関連

図 3-2 に単回帰分析およびコンセンサスエラーグリッド分析の結果を示す。単回帰分析の結果、同時刻に測定された血糖値と FGM-IG との間に有意な正の相関を認めた ($y=0.949x+2.063$ 、 $r=0.841$ 、 $P<0.001$)。コンセンサスエラーグリッド分析では、99.5%の測定値が臨床的に利用可能とされる範囲内であるゾーン A および B に該当した。また、MARD の値は 13.7%であった。

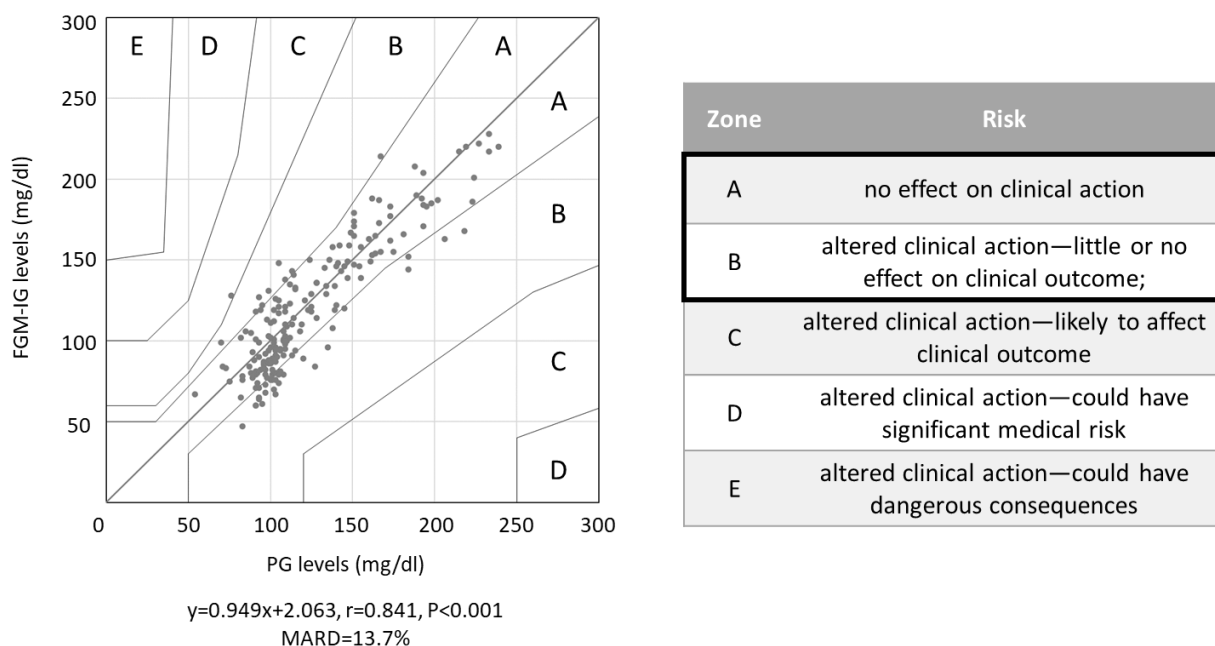


図 3-2 血糖値と FGM-IG との関連

図 3-3 に空腹時、糖負荷後 60 分、120 分の各測定時間における血糖値と FGM-IG との関連を示す。糖負荷前の FGM-IG は、血糖値と比較して有意に低値であった ($P<0.001$)。糖負荷後 60 分と 120 分では有意差は認められなかった。

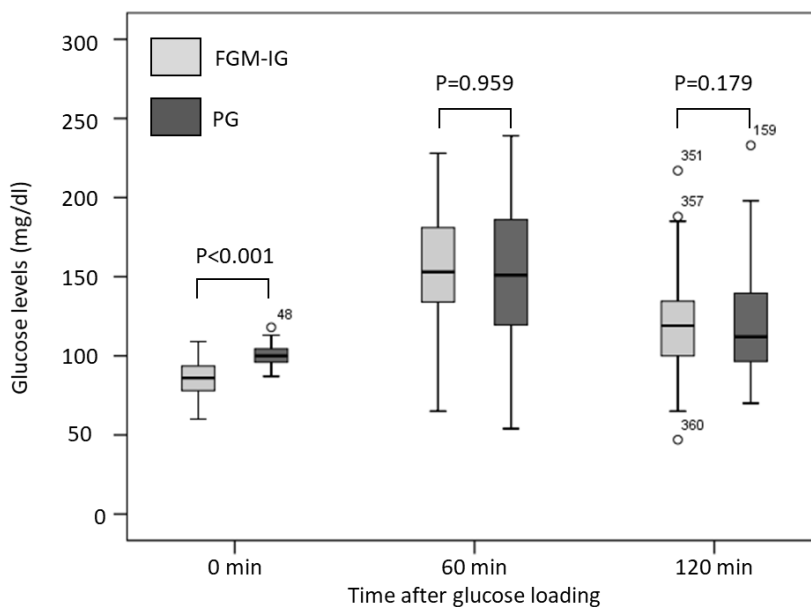


図 3-3 各測定時間における血糖値と FGM-IG との関連

3) 血糖値および FGM-IG を用いた OGTT 判定

表 3-2 に血糖値および FGM-IG を用いた OGTT の判定結果を示す。64 名の対象者のうち、60 名 (93.8%) において、血糖値を用いた判定と FGM-IG を用いた判定が一致した。血糖値と FGM-IG による判定が異なった 4 名は、血糖値により境界型と判定され、FGM-IG によって正常型と判定された。これらの 4 名はいずれも男性であり、BMI \geq 25 kg/m²、HOMA-IR 高値という特徴がみられた。

表 3-2 血糖値および FGM-IG を用いた OGTT 判定

		PG		
		NGT	IFG/IGT	DM
FGM-IG	NGT	46	4	0
	IFG/IGT	0	13	0
	DM	0	0	1

PG: Plasma glucose level, FGM-IG: Interstitial glucose levels measured by the flash glucose monitoring system, NGT: Normal glucose tolerance, IFG: Impaired fasting glucose, IGT: Impaired glucose tolerance, DM: Diabetes mellitus

4) MARD と関連する要因

表 3-3 に MARD と性別、年齢、身体測定項目、糖尿病関連血液検査項目との関連を示す。MARD 中位群は低位群と比較して、腹囲が有意に低値であった (P=0.044)。また、高位群は低位群と比較して、空腹時血糖値 (P=0.013) および糖負荷後 120 分血糖値 (P<0.001) が有意に低値であった。

表 3-3 MARD と関連する要因

		T1(n=21)	T2(n=22)	T3(n=21)	P	
Sex	Male(%)	18(85.7)	16(72.7)	12(57.1)	0.124	
Age	years	52.0(38.5, 56.0)	51.0(44.0, 53.5)	46.0(40.0, 53.0)	0.361	
BMI	kg/m ²	22.7(21.0, 25.0)	22.5(18.7, 23.9)	22.3(19.9, 25.2)	0.384	
WC	cm	84.0(81.3, 90.5)	79.8(69.5, 84.6)	84.0(74.3, 88.3)	0.044	T1 vs T2
PG (0 min)	mg/dl	103.0(97.5, 109.0)	100.0(97.0, 103.3)	97.0(92.0, 101.5)	0.013	T1 vs T3
(60 min)	mg/dl	166.0(137.0, 194.0)	157.5(127.3, 181.8)	128.0(99.5, 175.5)	0.155	
(120 min)	mg/dl	139.0(114.5, 153.0)	109.0(101.0, 135.5)	94.0(82.5, 117.5)	<0.001	T1 vs T3
Insulin (0 min)	μU/ml	5.7(3.9, 7.1)	5.3(3.3, 8.1)	6.0(4.6, 8.3)	0.467	
(60 min)	μU/ml	44.5(27.9, 91.1)	47.9(28.8, 55.2)	51.1(30.9, 96.1)	0.659	
(120 min)	μU/ml	51.0(32.3, 64.4)	41.2(26.6, 60.8)	33.2(25.8, 53.9)	0.433	
HbA1c	%	5.6(5.3, 5.9)	5.7(5.4, 5.8)	5.5(5.4, 5.7)	0.452	
HOMA-IR		1.4(1.0, 1.9)	1.4(0.7, 2.0)	1.4(1.0, 2.0)	0.664	

Data are expressed as median (first quartile, third quartile), or number (percentage).

BMI: Body mass index, WC: Waist circumference, PG: Plasma glucose, HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance

5) FGM により観察された OGTT 中のグルコース変動

図 3-4 に 3 名の対象者における OGTT 中のグルコース変動を示す。これらの 3 名の対象者では BMI、腹囲、HbA1c、HOMA-IR の値に大きな差は認められず、血糖値による OGTT 判定は正常型であった。しかし、15 分ごとに測定された FGM-IG を用いることにより、対象者によって異なるグルコース変動パターンが観察された。症例 1 では、糖負荷後 30 分にグルコース値の上昇がみられた一方、糖負荷後 90 分には空腹時のグルコース値を下回る値まで低下しており、反応性低血糖と考えられる変動が認められた。また、症例 2 では、糖負荷後 30 分にグルコース値が 150 mg/dl を上回り、糖負荷後 120 分にかけて緩やかに低下した。症例 3 では、症例 1 と同様に反応性低血糖と考えられる変動パターンを示したが、症例 1 より短時間での変動が認められた。

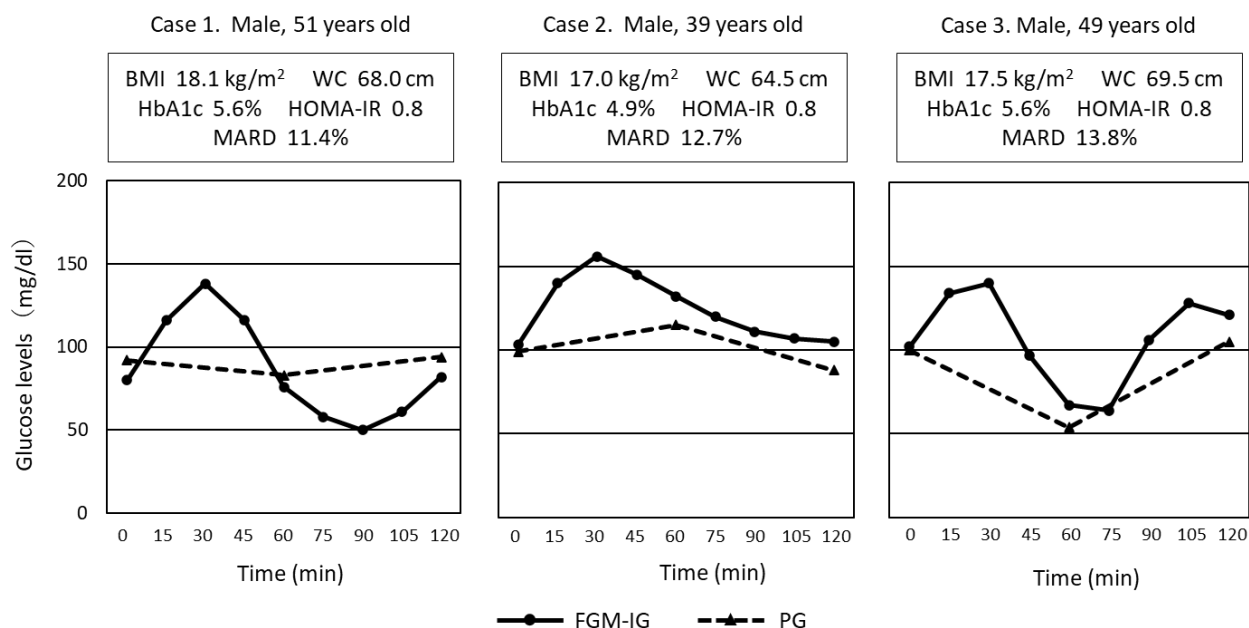


図 3-4 FGM により観察された OGTT 中のグルコース変動

4. 考察

本研究では、人間ドック健診における FGM を用いた 75 g OGTT の有用性を検討した。その結果、コンセンサスエラーグリッド分析では測定値の 99.5% がゾーン A および B に該当し、さらに、MARD は 13.7% であった。これらの結果から、FGM を用いた OGTT は人間ドック健診の糖尿病スクリーニング検査として有用であると示唆された。我々の知る限り、本研究は人間ドック健診における FGM を用いた OGTT の有用性を示した初めての研究である。

FGM は、指先穿刺による較正を行うことなく最大 14 日間の使用が可能であり⁵¹⁾、かつ装着中は 15 分ごとに間質液グルコース濃度を測定するという点で、既存の持続血糖測定技術とは異なる。また、装着時の痛みがほとんどなく、さらに装着中は入浴や運動等の日常生活が制限されることはない⁵⁷⁾ ため、侵襲少なく簡便に利用することが可能である。既報によれば、痛みを最小限に抑え、患者の生活の質を維持しながら血糖コントロールを評価する上で、FGM の有効性が示されている⁵⁸⁾。

一般に、健康診断などのスクリーニング検査は、非侵襲的で受診者への負担が小さい方法が望ましい。しかし、日本人間ドック学会が規定する OGTT では、空腹時、糖負荷後 60 分、120 分の計 3 回の採血が必要である。一方、FGM を用いた場合、空腹時および糖負荷後 15 分から 120 分まで 15 分ごとのグルコース値を計 9 回測定することにより、採血を必要とせずに通常

の OGTT より詳細なグルコース変動を捉えることが可能となる。OGTT 中のグルコース変動パターンを詳細に分析することは、受診者の耐糖能の評価や、個別性のある栄養指導に有用であると考えられる。

本研究は、一泊二日人間ドック健診の中で実施された。FGM の装着後 1 日目から 2 日目に記録されたグルコース値は、3 日目以降と比較して正確性が乏しい可能性があると言われていた。しかし、今回の研究では、192 の測定値のうち 191 の測定値がコンセンサスエラーグリッド分析のゾーン A および B に該当したことから、装着から約 24 時間後のグルコース測定の精度においても一定の安定性を示すと考えられる。また、FGM の最初の 2 日間を解析から除外しても、結果に差はないとする既報も存在する⁵⁹⁾。そのため、一泊二日人間ドック健診で実施される OGTT においても、FGM は利用可能であると考えられる。

本研究の結果、空腹時 FGM-IG は血糖値より有意に低値であり、血糖値が低い場合において FGM-IG は過小評価される可能性が考えられた。既報では、FGM を用いて測定したグルコース値は糖尿病患者の静脈血や末梢血のグルコース値より低い^{60,61)}ことが報告されている一方、Sekido ら⁶²⁾は 7 名の健常ボランティアを対象とした研究において、血糖値よりも FGM-IG の方が有意に高い傾向があることを明らかにした。これは、FGM は間質液中のグルコース濃度を測定するという性質上、静脈血との間に 4 分から 10 分程度の時間差が発生することを反映していると考えられ⁶³⁻⁶⁵⁾、FGM を使用する際にはこの時間差を考慮する必要がある。

血糖値による OGTT 判定と FGM-IG による OGTT 判定との比較では、93.8%の対象者で判定が一致していた。64 名の対象者のうち 4 名は判定が異なり、血糖値を用いると境界型と判定されたが、FGM-IG では正常型とされた。この 4 名の対象者はいずれも、インスリン抵抗性を有する肥満男性であった。したがって、このような対象者においては、FGM を用いた OGTT を評価する際に注意が必要である。

血糖値と FGM-IG との乖離について、腹囲および空腹時血糖値、糖負荷後 120 分血糖値が関連する因子として認められた。先行研究⁵¹⁾では、年齢や性別などの患者の特徴は FGM の精度に影響しないと報告されているが、その一方で、Yoshino ら⁶⁶⁾は、MARD は BMI と空腹時血糖値の影響を受けるとしている。また別の研究では、FGM の精度はセンサー装着部位に依存すると報告された。FGM は柔らかい針を用いたセンサーによって間質液中グルコース濃度を測定するため、針頭の位置が FGM-IG に関係していると考えられる⁶⁷⁾。本研究では、腹囲および空腹時血糖値、糖負荷後 120 分血糖値が MARD に及ぼす影響について詳細は確認されな

かったが、先行研究では、内臓脂肪を含む体組成や血糖値が低いことなどが MARD に影響する可能性があることが明らかにされている⁶⁸⁾。FGM-IG の絶対値は、現在、診断における血糖値の代替として認められておらず、また、血糖値が比較的低い場合には過小評価される可能性がある。しかし FGM は、その精度の限界が十分に理解されていれば、臨床的に利用可能なスクリーニング検査方法となり得ると考えられる⁶⁹⁾。さらに、OGTT では、FGM はグルコース値の絶対値だけでなく、より詳細なグルコース変動を評価することが可能である。本研究では、血糖値は通常の間ドック健診の OGTT と同様に 60 分ごとに 3 回の測定を行った。一方、FGM-IG は 15 分ごとに 9 回測定されたため、図 3-4 に示す 3 症例のように、3 回の血糖値の測定ではわからない詳細なグルコース変動が捉えられ、受診者のグルコース変動に合わせた個別性のある指導を行うことが可能になると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、FGM は静脈血漿中ではなく間質液中のグルコース濃度を測定するものであり、血糖値と FGM-IG との差異と関連する要因については今後さらなる研究が必要である。第二に、本研究における MARD は、糖負荷試験である OGTT 中の測定値のみから計算されたものであるため、日常生活における測定値から計算された値とは異なる可能性がある。第三に、対象者の数が少なかったため男女別の検討を行わなかった。第四に、FGM-IG には個体差があるとされている。今後、対象者数を増やし、さらなる検討を行う必要がある。

このような限界はあるものの、FGM は、ほとんど侵襲なく耐糖能異常および糖尿病を有する可能性のある対象者のスクリーニングならびに詳細なグルコース変動の評価が可能であり、FGM の限界や血糖値との差異を理解した上で OGTT に使用すれば人間ドック健診における詳細な糖尿病スクリーニング検査として実施できる可能性がある。今後、FGM の精度や血糖値と FGM-IG との差異と関連する要因についてさらなる検討が必要であると考えられた。

本研究は、公益社団法人日本人間ドック学会の学術委託研究に選定された。

結論

結論

第1章から第3章の3研究の結果、食後高血糖および血糖変動のいずれも、空腹時血糖値やHbA1cのみを用いて評価を行う現在の健診やOGTT判定基準では見落としが存在することを明らかにし、それらを簡便に推定するための一助としてBMIおよび内臓脂肪が有用であると考えられた。また、受診者および医療者にとって負担が大きいOGTTを、より簡便かつ詳細に実施するために、FGMを利用できる可能性が示唆された。これらの研究で得られた結果は、糖尿病をより早期に評価し、栄養指導や保健指導などの介入を行うために有益となる新たな知見であると考えられる。

公表

公表

第1章 75 g OGTT における空腹時血糖値正常者の糖負荷後高血糖と体組成との関連

赤嶺百子、和田萌希、西河浩之、金地研二、宮脇尚志

「男女別に検討した空腹時血糖値正常者の糖負荷後高血糖と体組成との関連」

日本循環器病予防学会誌 53 巻 1 号 26-36 頁 2018 年

第2章 75 g OGTT における血糖変動と体組成との関連

赤嶺百子、魚谷奈央、青未空、西河浩之、宮脇尚志

「75 g OGTT における血糖変動と体組成との関連」

日本病態栄養学会誌 印刷中 (2022 年度発行予定)

第3章 75 g OGTT におけるフラッシュグルコースモニタリングシステム (FGM) の有用性

Momoko Akamine, Nao Uotani, Yasutomo Fukunaga, Midori Ida, Yoko Saito, Hiroyuki Nishikawa, Misora Ao, Kiho Miyoshi, Takashi Miyawaki

“Potential usefulness of 75-g oral glucose tolerance test using the flash glucose monitoring system in a comprehensive medical examination”

京都女子大学食物学会誌 76 号 9-16 頁 2021 年

謝辞

謝辞

洛和会東寺南病院のスタッフの皆様および受診者の皆様、宮脇研究室の大学院生と学部生および卒業生の皆様には、研究のサポートをいただいたことに深謝いたします。

文献

文献

- 1) 厚生労働省 . 令和元年度国民健康・栄養調査結果の概要 .
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf> (参照 : 2021 年 11 月 8 日)
- 2) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; **22**: 920-924.
- 3) Torimoto K, Okada Y, Mori H, et al. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2013; **12**. doi: 10.1186/1475-2840-12-1.
- 4) Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; **283**: 2552-2558.
- 5) Zhong Y, Zhang XY, Miao Y, et al. The relationship between glucose excursion and cognitive function in aged type 2 diabetes patients. *Biomed Environ Sci* 2012; **25**: 1-7.
- 6) Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; **173**: 1300-1306.
- 7) Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, et al. Postprandial hyperglycemia is a better predictor of the progression of diabetic retinopathy than HbA1c in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2806-2807.
- 8) 加藤徹. 食後高血糖と心血管イベント. *IRYO* 2013; **67**: 399-403.
- 9) Nakagami T, the DECODA study group. Hyperglycemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004; **47**: 385-394.

文献

- 10) Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. The fasting plasma glucose cut-point predicting a diabetic 2-h OGTT glucose level depends on the phenotype. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; **55**: 35-43.
- 11) Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes care* 2008; **31**: 1473-1478.
- 12) 徳山芳治, 柳澤葉子. 血糖変動指標としての 1,5-AG 測定の有用性と治療効果判定への応用, *糖尿病* 2014; **57**: 227-234.
- 13) 日本人間ドック学会. 2021 年度一日ドック・二日ドック基本検査項目. <https://www.ningen-dock.jp/wp/wp-content/uploads/2013/09/4f1b5f408fc440b0e1c19ae625c557d5.pdf>
(参照 : 2021 年 11 月 19 日)
- 14) 日本糖尿病学会. *糖尿病治療ガイド 2020-2021*. 東京: 文光堂, 2020; 24-30.
- 15) The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; **354**: 617-621.
- 16) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003; **290**: 486-494.
- 17) Arima H, Yonemoto K, Doi Y, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the hisayama study. *Hypertens Res* 2009; **32**: 1119-1122.
- 18) Li Q, Morikawa Y, Sakurai M, et al. Occupational class and incidence rates of cardiovascular events in middle aged men in Japan. *Ind Health* 2010; **48**: 324-330.
- 19) 斎藤重幸. 心血管危険因子 - 生活習慣病の観点から - 耐糖能異常. *MEDICINAL* 2011; **1**:

文献

- 20-26.
- 20) 東條美奈子. 血管内皮機能を診る 循環器疾病管理に生かす評価と実際. 東京: 南山堂, 2015; 1-19.
- 21) Ceriello A, Falletti E, Motz E, et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; **30**: 146-149.
- 22) Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; **97**: 1695-1701.
- 23) Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 146-154.
- 24) Kitahara Y, Takeuchi M, Miura K, et al. Glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs). A novel biomarker of postprandial hyperglycaemia in diabetic rats. *Clin Exp Med* 2008; **8**: 175-177.
- 25) Tsunosue M, Mashiko N, Ohta Y, et al. An alpha-glucosidase inhibitor, acarbose treatment decreases serum levels of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Med* 2010; **10**: 139-141.
- 26) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 2005; **94**: 188-203.
- 27) Miyawaki T, Hirata M, Moriyama K, et al. Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. *Proc Japan Acad* 2005; **81**: 471-479.
- 28) 梅林愛, 兼定祐里, 西河浩之, 他. 年齢階層別に検討したメタボリックシンドロームの

文献

- スク因子と内臓脂肪との関連. 日本未病システム学会雑誌 2015; **21**: 1-6.
- 29) 森豊, 横瀬琢男, 田嶋尚子. インスリン抵抗性, 糖負荷後のインスリン分泌, 脂質代謝異常, 尿酸代謝異常, 体脂肪分布, ならびに糖尿病への移行率からみた IGT と IFG の病態の違い. *PROGRESS IN MEDICINE* 2002; **22**: 1737-1746.
- 30) 新村健. 肥満と血栓症: 性差が示唆する肥満の本質. 血栓と循環 2015; **23**: 254-259.
- 31) Tchernof A, Desmeules A, Richard C, et al. Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 3425-3430.
- 32) Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 414-417.
- 33) Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, et al. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 12729-12734.
- 34) Nilsson M, Dahlman I, Jiao H, et al. Impact of estrogen receptor gene polymorphisms and mRNA levels on obesity and lipolysis- a cohort study. *BMC Med Genet* 2007; **73**. doi: 10.1186/1471-2350-8-73.
- 35) Bailey CJ, Ahmed-Sorour H. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis. Effects of insulin secretion. *Diabetologia* 1980; **19**: 475-481.
- 36) Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; **8**: 538-554.
- 37) 福井敏樹, 丸山美江, 山内一裕, 他. DUAL インピーダンス法による内臓脂肪測定の有用性と測定結果解釈の注意点ーメタボリックシンドロームと早期動脈硬化診断の観点からー. 人間ドック 2012; **27**: 719-728.

文献

- 38) Yamakage H, Ito R, Tochiya M, et al. The utility of dual bioelectrical impedance analysis in detecting intra-abdominal fat area in obese patients during weight reduction therapy in comparison with waist circumference and abdominal CT. *Endocr J* 2014; **61**: 807-819.
- 39) Ida M, Hirata M, Odori S, et al. Early changes of abdominal adiposity detected with weekly dual bioelectrical impedance analysis during calorie restriction. *Obesity* 2013; **21**: 350-353.
- 40) 赤嶺百子, 和田萌希, 西河浩之, 他. 男女別に検討した空腹時血糖値正常者の糖負荷後高血糖と体組成との関連. *日本循環器病予防学会誌* 2018; **53**: 26-36.
- 41) 岡田洋右, 鳥本桂一. 血管内皮機能検査からみる血糖変動と血管合併症. *プラクティス* 2016; **33**: 421-425.
- 42) 後藤温. 低血糖と心血管イベント, 認知機能. *最新医学* 2018; **73**: 52-57.
- 43) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-2559.
- 44) The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2560-2572.
- 45) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**: 129-139.
- 46) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011; **77**: 1126-1134.
- 47) 鈴木亮. 高齢者の糖尿病薬物治療の課題と対策 認知機能低下. *糖尿病の最新治療* 2015; **6**: 196-202.
- 48) 河盛隆造. 食後高血糖の発症メカニズムに迫る. *Life Style Medicine* 2007; **1**: 11-18.
- 49) Lipsky LM, Gee B, Liu A, et al. Glycemic control and variability in association with body

文献

- mass index and body composition over 18 months in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; **120**: 97-103.
- 50) Noordam L, Huurman NC, Wijsman CA, et al. High adiposity is associated with higher nocturnal and diurnal glycaemia, but not with glycemic variability in older individuals without diabetes. *Front Endocrinol* 2018; **9**: 238. doi: 10.3389/fendo.2018.00238.
- 51) Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015; **17**: 787-794.
- 52) Blum A. Freestyle libre glucose monitoring system. *Clin Diabetes J* 2018; **36**: 203-204.
- 53) ISO15197:2013 [E]. In vitro diagnostic test systems requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus, 2013-05-15.
- 54) Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 2000; **23**: 1143-1148.
- 55) Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, et al. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015; **17**: 177-186.
- 56) Yan R, Li H, Kong X, et al. The accuracy and precision of the continuously stored data from flash glucose monitoring system in type 2 diabetes patients during standard meal tolerance test. *Int J Endocrin* 2020; Published online 2020 Jan 4. doi: 10.1155/2020/5947680
- 57) Ontario health technology assessment series. Flash glucose monitoring system for people with type 1 or type 2 diabetes: a health technology assessment. *Ontario health* 2019; **19**: 1-108.
- 58) Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre flash glucose monitoring system on glycemic control, health-related quality of life, and fear of

- hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2017; **10**: 1-6.
- 59) Ushigome E, Matsusaki S, Watanabe N, et al. Critical discrepancy in blood glucose control levels evaluated by glycated albumin and estimated hemoglobin A1c levels determined from a flash continuous glucose monitoring system in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *J Diabetes Investig* 2020; **11**: 1570-1574.
- 60) Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; **19**: 1051-1055.
- 61) Koide K, Azuma K, Nojima J, et al. Practical guidance for treatment of patients with diabetes using flash glucose monitoring: a pilot study. *Diabetol Metab Syndr* 2018; **10**: 63.
- 62) Sekido K, Sekido T, Kaneko A, et al. Careful readings for a flash glucose monitoring system in nondiabetic Japanese subjects: individual differences and discrepancy in glucose concentration after glucose loading. *Endocrine J* 2017; **64**: 827-832.
- 63) Mazze RS, Strock E, Borgman S, et al. Evaluating the accuracy, reliability and clinical applicability of continuous glucose monitoring (CGM) is CGM ready for real time? *Diabetes Technol Ther* 2009; **11**: 11-18.
- 64) Basu A, Dube S, Slama M, et al. Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in humans. *Diabetes* 2013; **62**: 4083-4087.
- 65) Rebrin K, Sheppard NF, Steil GM. Use of subcutaneous interstitial fluid glucose to estimate blood glucose: revisiting delay and sensor offset. *J Diabetes Sci Technol* 2010; **4**: 1087-1098.
- 66) Yoshino S, Yamada E, Okada S, et al. Assessment of factors that determine the mean absolute relative difference in flash glucose monitoring with reference to plasma glucose

文献

- levels in Japanese subjects without diabetes. *Endocrine J* 2020; **67**: 537-544.
- 67) Charleer S, Mathieu C, Nobels F, et al. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. *Diabetes Obes Metab* 2018; **20**: 1503-1507.
- 68) Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med* 2018; **35**: 472-482.
- 69) Yajima T, Takahashi H, Yasuda K. Comparison of interstitial fluid glucose levels obtained by continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *J Diabetes Sci Technol* 2020; **14**: 1088-1094.