

博士学位論文審査結果の要旨

学位申請者氏名	赤嶺 百子
論文題目	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
論文審査担当者	主 査 宮脇 尚志 (印)
	審査委員 今井 佐恵子 (印)
	審査委員 坂手 誠治 (印)

糖尿病の初期に生じる食後高血糖や血糖変動は、動脈硬化や心血管疾患、認知症、細小血管合併症等、様々な疾患と関連することが報告されており、これらを早期に発見し進展を予防することは極めて重要である。現在、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る。しかし食後血糖値の上昇は空腹時血糖値の上昇に先んじて生じることが多い。また、健診等において糖尿病を早期に発見するためのより詳細な検査として、75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT) が行われることがあるが、煩雑で時間がかかり、スクリーニングとして適切な検査とは言えない。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評価するための糖尿病スクリーニング検査の有用性について検討をした。以下に、本論文の審査結果を要約する。

【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】

空腹時血糖値正常者における糖負荷後 2 時間血糖値と体格指数 (BMI) および内臓脂肪との関連を男女別に検討することを目的とした。75 g OGTT および内臓脂肪面積の測定を実施した人間ドック健診受診者のうち、空腹時血糖値正常者 1153 名 (男性 1029 名、女性 124 名) を対象とし、対象を正常型群と糖負荷後のみ高血糖群の 2 群に分類し、糖負荷後 2 時間血糖値と年齢および体組成との関連を検討し、糖負荷後のみ高血糖を予測するカットオフ値を算出した。その結果、男性では、正常型群が 831 名 (80.8%、平均 49.1 歳)、糖負荷後のみ高血糖群は 198 名 (19.2%、平均 50.8 歳) であり、女性では、正常型群は 104 名 (83.9%、平均 47.6 歳)、糖負荷後のみ高血糖群は 20 名 (16.1%、平均 51.1 歳) であった。空腹時血糖値と HbA1c の評価のみでは、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た。重回帰分析の結果、糖負荷後 2 時間血糖値に対する有意な寄与因子は、男性では年齢および腹囲、内臓脂肪面積であり、女性では年齢および BMI であった。ROC 分析の結果、糖負荷後のみ高血糖を予測するための体組成の適切なカットオフ値は、男性では BMI 23 kg/m²、腹囲 83 cm、内臓脂肪面積 70 cm²、女性では BMI 23 kg/m²、腹囲 80 cm、内臓脂肪面積 55 cm² であり、現在のカットオフ値 (BMI 25 kg/m²、腹囲 男性 85 cm、女性 90 cm、内臓脂肪面積 100 cm²) よりも低値であった。空腹時血糖値や HbA1c が正常であつ

ても、BMI および腹囲、内臓脂肪面積のいずれかが今回得られたカットオフ値を超える場合には、糖負荷後高血糖を有する可能性を考慮した指導を行うことが求められると考えられた。

【第2章：75 g OGTT における血糖変動と体組成との関連】

75 g OGTT における血糖増加量と BMI および内臓脂肪との関連を男女別に検討することを目的とし、人間ドック健診受診者のうち、糖負荷後に血糖値の上昇を認めた 1284 名（男性 1156 名（中央値 51.0 歳）、女性 128 名（中央値 50.0 歳））を対象に、血糖増加量と年齢および体組成との関連および、動脈硬化リスク因子保有数 2 項目以上を予測する血糖増加量のカットオフ値を算出した。その結果、血糖の絶対値のみを用いる 75 g OGTT の判定基準（正常型、境界型、糖尿病型）では幅広い血糖変動を把握できないことが明らかとなり、重回帰分析の結果、男女ともに内臓脂肪面積の増加が血糖増加量の上昇と有意に関連した。動脈硬化リスクを評価する血糖増加量のカットオフ値は、男女ともに 60 mg/dl 程度であると考えられた。

【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】

75 g OGTT における血糖値と、グルコース濃度を簡便かつ詳細に評価できる FGM により測定された間質液グルコース濃度を比較し、人間ドック健診の 75 g OGTT における FGM の有用性を検討することを目的とし、人間ドック健診を受診した健常者 64 名（男性 46 名（中央値 51.0 歳）、女性 18 名（中央値 45.5 歳））を対象に、FGM（FreeStyle リブレ Pro®）センサーを上腕伸側部に装着し、翌午前空腹時に 75 g OGTT を実施した。血糖値は 60 分ごとに計 3 回、間質液グルコース濃度は 15 分ごとに計 9 回測定し、血糖値と間質液グルコース濃度との関連を検討した。その結果、血糖値と間質液グルコース濃度との間に有意な正の相関を認め、FGM の精度を評価するコンセンサスエラーグリッド分析では、測定値の 99.5% が臨床的に利用可能とされるゾーン A または B に該当し、平均絶対的相対的差異は 13.7% であった。対象者 64 名中 60 名の OGTT の結果において、血糖値と間質液グルコース濃度による判定が一致した。空腹時間質液グルコース濃度は空腹時血糖値より有意に低値を示した。FGM による 15 分ごとの間質液グルコース濃度の測定により、60 分ごとの血糖値を用いた通常の OGTT では評価できないグルコース変動を捉えることが可能であった。簡便かつ侵襲少なくグルコース濃度を測定できる FGM は、人間ドック健診の 75 g OGTT において有用である可能性が示唆された。

申請者はこれらの臨床研究により、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生じたり、血糖変動を捉えることができないことを明らかにし、それらを簡便に推定するための一助として体組成が有用であることを明らかにした。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について言及した。これらの結果はいずれも今後の糖尿病治療において有益なエビデンスであり、保健指導や栄養指導において、糖尿病をより早期に評価し介入するための新たな知見として極めて意義のあるものとする。

よって、審査委員一同は、本論文が京都女子大学大学院家政学研究科 博士（学術）の学位論文として価値あるものとして認められた。