

若年者における耐糖能、 インスリン反応の経時的検討

—耐糖能異常初期における遅延反応の重要性—

和井内英樹* 広瀬 寛* 河邊 博史*
齊藤 郁夫* 福澤 素子**

近年、わが国における糖尿病有病率の増加が指摘され¹⁾、その多くはインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) と考えられる。日本人 NIDDM の特徴として、インスリン分泌予備能が低く、早期から低インスリン血症を呈することが指摘されてきた^{2,3)}。しかしながらこれらの知見は主として中高年者を対象とし、昭和 30~40 年代に設定されたコホートを観察した成績にもとづくものであり、今日の若年者ではインスリンの分泌動態や耐糖能悪化に寄与する要因が異なる可能性がある。そこで今回、75g 経口糖負荷試験 (75gOGTT) を施行し、数年間経過を観察し得た例を対象に、耐糖能の推移と、耐糖能の変化と関連したインスリン反応、家族歴、運動習慣などの要因について検討した。

対象と方法

健康診断において尿糖陽性または血圧高値を指摘され、2 次健診として 75gOGTT を行い、2~4 年 (平均 2.7 年) 後まで経過観察を行った 43 名 (男 34 名、女 9 名、年齢 19.5 ± 1.4 歳、BMI 21.5 ± 3.0 、平均 \pm 標準偏差) を対象とした。GTT は 12 時間の絶食後、早朝空腹時に行い、初回検査時には血糖、インスリン (IRI) 反応を血圧高値のものでは 60 分まで、尿糖陽性

者では 120 分まで調べた。結果は個別に面接して説明し、耐糖能異常のみられたものでは原則として毎年、正常であったものでは卒年時に GTT を行う方法で経過観察を行った。経過観察の GTT では全例 120 分まで血糖、IRI 反応を調べた。一部肥満者を除き、栄養士による食事指導や運動療法は行わなかった。

耐糖能の判定は日本糖尿病学会の勧告⁴⁾により行い、IRI 反応については、30~60 分に明瞭なピークがあるものを正常反応、0 分値高値 ($15 \mu\text{U/ml}$ 以上) ないし $100 \mu\text{U/ml}$ を越える過剰反応を呈するものを高インスリン血症、明らかなピークがなく負荷後を通じ $20 \mu\text{U/ml}$ を越えないものを低反応、ピークが 60~120 分にあり 120 分値が 30 分値より高値のものを遅延反応、遅延反応かつピークが $100 \mu\text{U/ml}$ を越えるものを遅延過剰反応と定義した。家族歴、観察期間中の運動習慣はアンケートで調べた。統計には paired t-test, one-way ANOVA, χ^2 -test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

成績

初回検査時の耐糖能は、43 名中尿糖陽性の 39 名では正常型 23 名、境界型 16 名で、糖尿病型はみられなかった。また血圧高値の 4 名はいずれも 0 分値正常 ($70 \sim 94 \text{mg/dl}$)、60 分値が

* 應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学医学部漢方クリニック

167~195mg/dl であったため、便宜上境界型とした。観察終了時には正常型 26 名、境界型 17 名で、糖尿病を発症した例はなかった。初回、観察終了時とも正常型のもの（正常群）は 15 名、初回は正常型で観察終了時に境界型へ移行したもの（増悪群）は 8 名、初回に境界型で観察終了時は正常型であったもの（改善群）は 11 名、初回、観察終了時とも境界型のもの（境界

不変群）は 9 名であった（図 1）。

初回検査時の IRI 反応は、尿糖陽性者 39 名では正常反応 18 名、高インスリン血症 3 名、低反応 4 名、遅延反応 12 名、遅延過剰反応 2 名であった。また血圧高値の 4 名では、うち 3 名に高インスリン血症が認められた。観察終了時には正常反応 23 名、高インスリン血症 3 名、低反応なし、遅延反応 16 名、遅延過剰反応 1 名となった。これを各群ごとにみると表 1 のようになる。正常群では初回、観察終了時とも正常反応が多く、境界不変群では初回、観察終了時とも遅延反応がめだった。増悪群では初回には大半が正常反応であったものが、観察終了時には正常反応の 4 名、低反応の 1 名が遅延反応へ移

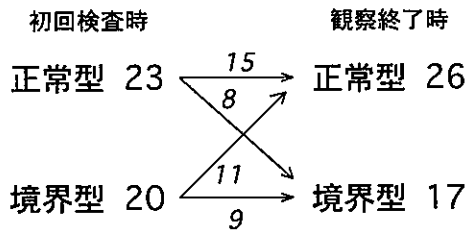


図 1 耐糖能の推移

表 1 各群ごとにみたインスリン反応パターンの推移

		正常 反応	高 IRI 血症	低反応	遅延 反応	遅延過剰 反応	計
正常群	初回	7	2	2	4	0	15
	再検時	10	1	0	4	0	15
増悪群	初回	7	0	1	0	0	8
	再検時	2	1	0	5	0	8
改善群	初回	3	1(2)	0	3	2	9(2)
	再検時	8	1	0	2	0	11
境界不変群	初回	1(1)	0(1)	1	5	0	7(2)
	再検時	3	0	0	5	1	9

(): 高血圧者

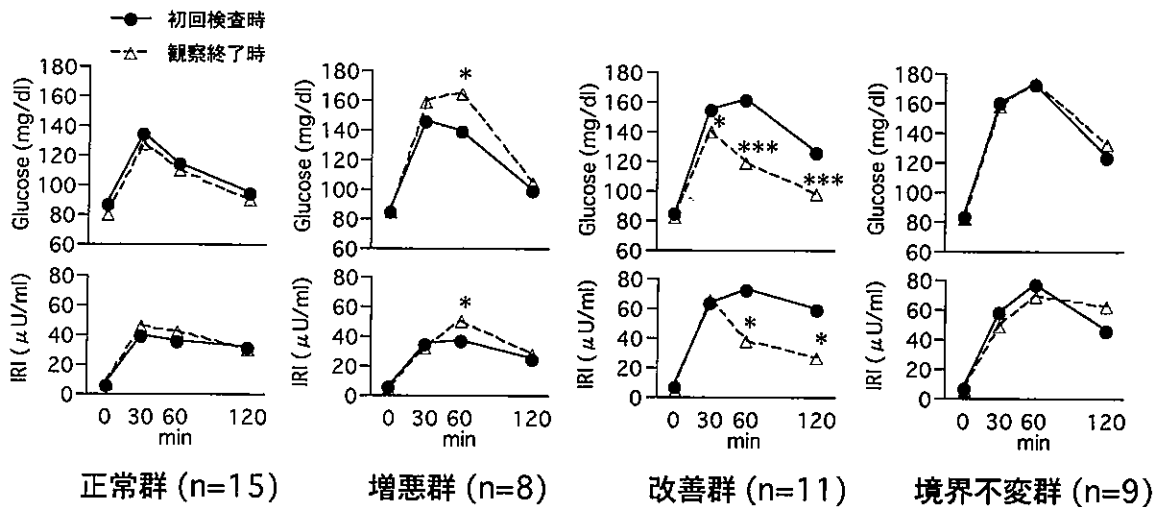


図 2 各群ごとにみた 75gOGTT における血糖、IRI 反応
*p<0.05, *** p<0.001

行し、遅延反応が計5名と多くなっていた。一方改善群では初回には正常反応が9名中3名に過ぎなかったが、観察終了時には8名と多数を占めた。詳細にみると、初回遅延反応の3名、高インスリン血症の3名（うち2名は血圧高値例）がいずれも正常反応となり、遅延過剰反応であった2名は1名が分泌遅延のない高インスリン血症に、1名が過剰分泌のない遅延反応に移行していた。

各群の初回検査時、観察終了時の糖負荷時の血糖、IRI反応を図2に示した。IRI反応は改善群、境界不変群で高い傾向がみられ、初回の60分値のみ正常群、増悪群との間に有意差がみられた。増悪群の観察終了時には血糖およびIRI 60分値が初回より有意に上昇し、改善群の観察

終了時には血糖 30, 60, 120 分値が初回より有意に低下、IRI 60, 120 分値も有意に低下していた。境界不変群では60~120分のIRI高値が持続する傾向がみられた。

各群のBMI、血圧、IRI反応の各指標の推移を表2に示す。今回の検討ではBMI26.4以上の肥満者が4名みられ、うち3名は境界不変群に属していた。このためBMI、血圧は境界不変群でやや高めであったが、初回、観察終了時とも4群間で有意差はなく、観察期間中の有意な変化もみられなかった。 Δ IRI/ Δ 血糖(30分)値は初回、観察終了時とも増悪群でやや低めであったが、有意差はなかった。GI ratio (空腹時血糖/IRI)、TGI ratio (血糖曲線下面積/IRI曲線下面積)にも4群間で有意差はなく、各指

表2 BMI, 血圧, IRI 反応の各指標の推移

		BMI	血圧	Δ IRI/ Δ 血糖(30分)	GI ratio	TGI ratio
正常群 (n=15)	初回	20.8 \pm 2.5	122 \pm 14/69 \pm 8	0.81 \pm 0.63	14.7 \pm 6.4	4.1 \pm 1.8
	再検時	20.7 \pm 3.1	119 \pm 15/68 \pm 8	1.17 \pm 1.44	10.9 \pm 2.9	3.2 \pm 1.1
増悪群 (n=8)	初回	21.0 \pm 2.0	127 \pm 17/72 \pm 11	0.45 \pm 0.18	14.3 \pm 3.9	4.8 \pm 1.9
	再検時	21.5 \pm 2.4	121 \pm 9/70 \pm 9	0.35 \pm 0.16	14.9 \pm 3.5	4.8 \pm 2.3
改善群 (n=11)	初回	20.5 \pm 2.4	127 \pm 20/68 \pm 10	0.85 \pm 0.70	13.7 \pm 6.9	3.5 \pm 1.9
	再検時	21.0 \pm 2.6	121 \pm 15/67 \pm 6	1.13 \pm 1.79	15.7 \pm 6.2	4.2 \pm 2.0
境界不変群 (n=9)	初回	22.9 \pm 4.7	136 \pm 13/72 \pm 9	0.61 \pm 0.50	13.3 \pm 6.1	4.2 \pm 2.4
	再検時	22.4 \pm 4.5	132 \pm 10/71 \pm 5	0.49 \pm 0.44	14.7 \pm 6.3	4.4 \pm 2.0

(平均 \pm 標準偏差)

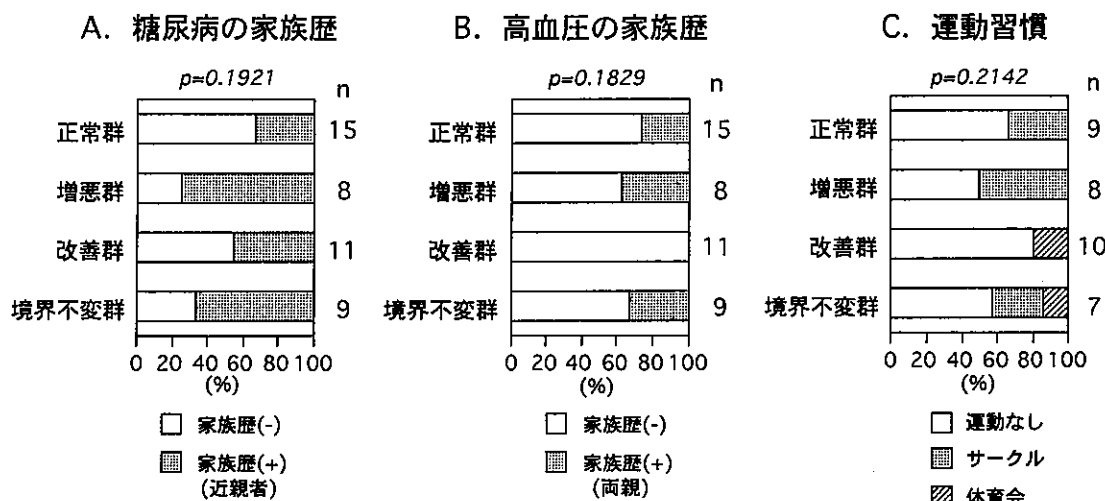


図3 各群における家族歴、運動習慣の比較

標とも観察期間中の変化は認めなかった。

家族歴, 観察期間中の運動習慣を各群で比較すると (図 3), 増悪群, 境界不変群で糖尿病の家族歴を有するものがやや多い傾向がみられたが, 有意ではなかった。高血圧の家族歴, 運動習慣についても 4 群間で明らかな差はなかった。

考 察

わが国において GTT の追跡調査を行い, 糖尿病発症率を検討した成績は少ない。佐々木ら⁵⁾は 50gOGTT による 7 年間の観察で, 非糖尿病 174 名中 11 名 (6.3%) が糖尿病を発症, うち耐糖能正常者を除いた 80 名からの発症は 10 名 (12.5%) であったと報告している。1980 年から 10 年間にわたり, 尿糖スクリーニングの後 75gOGTT を行った前川らの成績⁶⁾では, 1338 名中 10 年間で 56 名 (4.2%, 8.2/千人年) が糖尿病となり, 尿糖陽性者, IGT (WHO 基準) 例からの発症率は尿糖陰性者のそれぞれ 6.6 倍, 32.1 倍であったとされている。今回の 75gOGTT による追跡調査では, 糖尿病を発症した例は 1 例もみられなかった。これは対象者が若年であること, 観察期間が平均 2.7 年と短いことに加え, 耐糖能異常がみられたものでは頻回に検査や生活指導を行うなど, その後の care がより綿密であったことも原因と思われる。その反面, 初回検査時に耐糖能正常であった尿糖陽性者 23 名中 8 名が境界型に移行し, 尿糖陽性者をハイリスク群として継続管理する必要性が示唆された。そこで, 耐糖能の推移から対象者を 4 群に分類し, 各群の IRI 反応の特徴について検討した。

まず増悪群の IRI 反応は, 正常反応から遅延反応への移行が特徴的であった。また他の群に比べやや初期分泌が低い傾向にあるものの, 観

察期間中に低反応へ移行する徴候はみられず, むしろ 60 分値が有意に高値となった。一方改善群ではこれと対照的に, 遅延反応, 過剰反応の例がともに正常化し, 全体としてみると 60 分以降の過剰反応が解消する傾向がみられた。境界不変群では遅延反応が持続する症例が多く, 分泌後期における過剰反応が維持される傾向を示した。

従来より日本人 NIDDM の特徴はインスリン初期分泌の低下とされてきた。Kadowaki ら²⁾は境界型症例を追跡し, Δ IRI/ Δ 血糖 (30 分) 値の低値が空腹時および負荷後 2 時間の血糖値, 既往最大肥満度とともに独立した糖尿病の発症予測因子であったと報告している。小坂ら³⁾は, Δ IRI/ Δ 血糖 (30 分) 値の低値 (0.5 未満) を日本人 NIDDM に特有の現象 (diabetic IRI 反応) として, 耐糖能改善後も容易に回復しないこと, NIDDM 発症例のほとんどが発症前から diabetic IRI 反応を示すこと等を指摘している。一方, 耐糖能異常の時期にはかなりの症例で遅延反応や遅延過剰反応がみられることも指摘されていたが, やがては低反応に移行する一時的な現象とされ, その意義は明らかでなかった⁷⁾。しかし最近, 森ら⁸⁾はドック受診者 242 名の 75gOGTT および腹部 CT の結果から, 肥満者, 非肥満者とも耐糖能異常の強い例ほど IRI 反応が遅延過剰分泌の傾向を示し, これと平行して内蔵脂肪量が増加することを報告した。彼らはその機序について, 遺伝的な膵 β 細胞の異常によるインスリン初期分泌の低下と遅延過剰分泌が 2 次的に内蔵脂肪蓄積を引き起こし, インスリン抵抗性を介してさらに膵 β 細胞負荷を増大させたのではないかと述べている。筆者ら⁹⁾も若年非肥満者の成績で, 境界型例では正常例に比べ IRI 120 分値が有意に高値であり, HDL コレステロールと逆相関することを認めている。これらの成績より, 分泌後期

にインスリン過剰状態が遷延することが内臓脂肪蓄積、脂質代謝異常などの atherogenic な病態の出現に何らかの役割を演じる可能性も考えられる。

今回の成績より、若年者における遅延反応ないし遅延過剰反応は、かならずしも低反応にいたる一方向性の現象ではなく、耐糖能異常の初期段階では可逆的であること、また耐糖能異常が持続する例ではある程度の期間維持されることが推測された。ハワイ、ロスの日系人では、糖尿病発症前後のかなり長期にわたって高インスリン血症が持続し、高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症などインスリン抵抗性に起因する諸病態がみられることが報告されている¹⁰⁾。欧米化が進んだこれら日系人の疾病構造は日本人の近未来像とも考えられ、若年耐糖能異常者の IRI 反応の推移、および動脈硬化危険因子とどのような関わりを持つかについて、今後長期にわたる経過観察が必要と考えられる。

日本人におけるこれまでの検討で、インスリン初期分泌低下以外の糖尿病発症予測因子として、加齢⁶⁾、肥満^{2,4,6)}、男性⁶⁾、高血糖^{2,4)}、高血圧⁶⁾などが指摘されている。さらにハワイ、ロス日系人では、高インスリン血症、脂質代謝異常、低 physical activity も有意な発症予測因子とされている¹⁰⁾。今回の検討では肥満者や運動を行うものが少なく、これら諸要因の耐糖能、IRI 反応におよぼす影響は明らかでなかった。増悪群、境界不変群で糖尿病の家族歴を持つものが多い傾向がみられたのは興味深いが、増悪群の観察終了時や境界不変群における遅延反応は、改善群の初回検査時にみられた遅延反応と大きな差はなく、今後の管理次第では可逆的である可能性もある。若年者の耐糖能悪化への寄与要因については、なお症例を重ね検討する必要がある。

総括

1. 若年尿糖陽性者および高血圧者において、耐糖能の推移と耐糖能の変化に寄与した諸要因について検討した。
2. 耐糖能は初回検査時、観察終了時とも正常型であったもの 15 名、正常型から境界型へ増悪したものの 8 名、境界型から正常型に改善したものの 11 名、境界型のまま推移したものの 9 名であった。観察期間中に糖尿病を発症した例はなかった。
3. 増悪群の IRI 反応は正常反応から遅延反応へ移行したものが多く、一方改善群では遅延反応、過剰反応がともに正常化する傾向がみられた。境界不変群では観察期間中、分泌後期の過剰反応が維持された。
4. BMI、血圧、IRI 反応の各指標に、4 群の間で有意差はなく、観察期間中の有意な変化も認めなかった。
5. 増悪群、境界不変群では糖尿病の家族歴を持つものがやや多かった。高血圧の家族歴、運動習慣の耐糖能変化への影響は明らかでなかった。

以上より、IRI 遅延反応は若年者における耐糖能異常の発症と密接な関連があること、耐糖能異常の初期段階ではある程度可逆的な現象であることが示唆された。

文献

- 1) 赤澤好温：WHO 基準による日本人糖尿病の疫学。糖尿病学 1992 (小坂樹徳、金澤康徳編)。診断と治療社、pp. 7-13, 1992
- 2) Kadowaki, T., et al.: Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetologia, 26: 44-49, 1984
- 3) 小坂樹徳、他：日本人インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) のインスリン分泌能—low insulin response—。糖尿病学 1991 (小坂樹徳、葛谷 健編)。

- 診断と治療社, pp. 95-109, 1991
- 4) 小坂樹徳, 他: 糖尿病の診断に関する委員会報告. 糖尿病, 25: 859-866, 1982
 - 5) 佐々木 陽, 他: 糖代謝異常者の悪化要因—長期経過観察による検討—. 糖尿病, 24: 635-640, 1981
 - 6) 前川 聡, 他: 愛東 study—前向きコホート研究による糖尿病罹患率とその危険因子の解析. 糖尿病, 35: 241-248, 1982
 - 7) 清野 裕, 池田正毅: II型糖尿病の成因—インスリン分泌と作用の不足をめぐって— 1. インスリン分泌からみたII型糖尿病の成因について. 糖尿病, 29: 1184-1185, 1986
 - 8) 森 豊, 他: インスリン分泌パターンからみた内臓脂肪蓄積の検討. 肥満研究, 1: 99-104, 1995
 - 9) 和井内英樹, 他: 尿糖陽性若年者の糖負荷試験における血糖, インスリン反応と血圧, 血清脂質との関連. 糖尿病, 39 (Suppl. 1): 563 (抄録), 1996
 - 10) 原 均, 他: 日系米人の糖尿病発生率とその危険因子. 糖尿病学 1995 (小坂樹徳, 赤沼安夫編). 診断と治療社, pp. 168-185, 1995