

令和元年度日本フルハップ研究助成報告書

高血糖の早期診断・予防を目的とした血糖変動と  
身体所見・生活習慣要因に関する疫学研究

今野 弘規

大阪大学 大学院医学系研究科公衆衛生学

共同研究者：大阪大学 大学院医学系研究科公衆衛生学 石原 真穂

大阪大学 大学院医学系研究科公衆衛生学 安岡 実佳子

## 研究要旨

### 【背景・目的】

糖尿病は、わが国のみならず世界的に増加しており、脳卒中や冠動脈疾患の主要なリスクファクターである。さらに、人工透析の最大の原因である糖尿病性腎症を惹き起こす疾患でもある。中小企業の勤務者らが加入する政府管掌健康保険の加入者を対象とした調査でも、血糖値異常あり群は、異常なし群よりも10年後の医療費が約1.7倍多く、高血糖の早期診断・予防対策は、重要かつ喫緊の課題である。しかしながら、通常の健診やドックで行われている採血による血糖値（経口糖負荷試験を含む）やヘモグロビンA1c（HbA1c）は、ある点の情報を断片的に捉えた情報に過ぎず、日常生活における血糖変動の実態を反映している検査とは言えない。最近開発されたFGM（Flash Glucose Monitoring）検査装置は、15分間隔で最大2週間の日常生活における血糖変動を記録出来る装置である。従来CGM（Continuous Glucose Monitoring）と異なり、簡易血糖測定による補正が要らず、小型軽量で片側の腕に簡便に装着出来ることから、一般集団における日常生活の血糖変動に関する疫学研究が可能となった。

本研究では、空腹時血糖値やHbA1cが異常値を示す前から出現するとされる「血糖値スパイク」や「食後高血糖」などの出現状況や、それら血糖変動を反映する指標と、筋肉量を含む身体所見および生活習慣要因との関連を疫学的に調査、解明し、高血糖の早期診断・予防に資するエビデンスを構築することを目的とする。

### 【方法】

全体の対象地域は、茨城農村地域（筑西市）、大阪都市近郊地域（八尾市）、秋田農村地域（井川町）の3地域（Circulatory Risk in Communities Study; CIRCS）および茨城臨海地域（神栖市）（Kamisu CoCo Study）の計4地域である。全体の対象者は、糖尿病を指摘されていない40-69歳の自営を含む勤労者である。今回は、そのうち茨城県筑西市40-64歳、大阪府八尾市40-59歳、秋田県井川町40-69歳を対象とした。同意取得率は各地域35～50%程度で、計351人に検査を実施した。今回はその中の非糖尿病すなわちヘモグロビンA1c（HbA1c）6.5%未満かつ糖尿病未治療の者で、40-59歳のFGM全14日間分の記録が得られた175人（茨城、大阪、秋田の順に、男性15人、20人、15人、女性25人、69人、31人）について、時間帯区分別（0-5時、

5-10時、10-15時、15-18時、18-24時)、男女別、地域別の「食後高血糖疑い」および「血糖値スパイク」の出現頻度の差について、統計学的検定を用いて比較検討した。

### 【結果】

分析対象者 40-59 歳 175 人の平均年齢 (標準偏差) は、茨城、大阪、秋田の順に、男性 52.7 (5.7) 歳、50.4 (5.4) 歳、51.1 (5.6) 歳、女性 52.1 (5.1) 歳、50.7 (5.6) 歳、51.4 (5.4) 歳であった。採血による血糖値 (mg/dL) の平均値 (標準偏差) は、同順に、男性 101 (15)、99 (12)、97 (11)、女性 95 (11)、91 (8)、92 (12)、HbA1c (%) の平均値 (標準偏差) は、同順に、男性 5.6 (0.3)、5.7 (0.3)、5.7 (0.3)、女性 5.6 (0.2)、5.6 (0.3)、5.6 (0.3) であった。

食後高血糖疑いの出現頻度は、3 地域の男女に共通して、「10-15 時」で最も高く、次いで「18-24 時」で高い傾向があった。そして、「10-15 時」あるいは「18-24 時」とは有意な差を認める時間帯が多かった。同じ時間帯における男女間の比較では、3 地域の「5-10 時」、茨城の「18-24 時」において男性が女性より有意に高かった。同じ時間帯における地域間の比較では、男性では「18-24 時」において有意な差が認められ、茨城が最も高く、秋田が最も低かった。一方、女性では「0-5 時」および「10-15 時」において有意な差が認められ、いずれも茨城が最も高かった。

血糖値スパイクの出現頻度も「10-15 時」で最も高い群が多く、次いで「18-24 時」で高い群が多かった。そして、「10-15 時」あるいは「18-24 時」とは有意な差を認める時間帯が比較的多かった。同じ時間帯における男女間の比較では、3 地域とも食後高血糖疑い同様、「5-10 時」において男性が女性より有意に高く、茨城では「0-5 時」においても同様であった。同じ時間帯における地域間の比較では、男性では「5-10 時」および「18-24 時」において有意な差が認められ、茨城が最も高く、秋田が最も低かった。一方、女性では地域間における有意な差は認められなかった。

### 【結論】

「食後高血糖疑い」および「血糖値スパイク」は、非糖尿病患者においても比較的高率に出現しており、それらの出現頻度は、時間帯、性別、地域によって異なることが示唆された。

## 背景

糖尿病は、わが国のみならず世界的に増加しており、脳卒中や冠動脈疾患の主要なリスクファクターである。さらに、人工透析の最大の原因である糖尿病性腎症を惹き起こす疾患でもある。国際糖尿病連合(International Diabetes Federation; IDF)の調査によれば、全世界の有病者数は4億1,500万人、糖尿病関連の医療費は全世界で6,730億ドルに上っており、糖尿病有病者数は2040年までに6億4,200万人に増加すると試算されている。一方、わが国の国民健康・栄養調査でも、「糖尿病が強く疑われる者」の数は、1997年の690万人から2016年の1,000万人へと増加しており、2016年の調査では、20歳以上における「糖尿病が強く疑われる者」および「糖尿病の可能性を否定できない者」の割合は、男性の28.5%、女性の21.4%に達している。また、政府管掌健康保険における医療費等に関する調査研究報告書における中小企業の勤務者らの加入者を対象とした調査でも、血糖値異常あり群は、異常なし群よりも10年後の医療費が約1.7倍多かった。

以上より、高血糖の早期診断・予防対策は、重要かつ喫緊の課題である。しかしながら、通常の健診やドックで行われている採血による血糖値（経口糖負荷試験を含む）はある1点の情報を断片的に捉えたものであり、ヘモグロビンA1c (HbA1c) は直近1~2か月の平均血糖値を反映した指標、経口糖負荷試験 (OGTT) は定められた一定の条件下における血糖値や血中のインスリン値の変化を調べる素因側の指標であり、食事の内容、時間、身体活動など、日々環境のパターンが変化している日常生活における血糖変動の実態を反映しているものとは言い難い。

そうした環境と素因を包含した総合的な血糖変動を捉える検査として、持続性血糖測定器 (CGM; Continuous Glucose Monitoring) があり、糖尿病患者を対象として臨床における血糖管理に用いられているが、自己血糖測定による補正が必要なこと、装着部位が腹部で装着に15分ほどかかることなどから、糖尿病予防を目的とした非糖尿病者の疫学研究に導入するためには難点があった。

しかしながら、新しい血糖変動モニタリング装置として、FGM (Flash Glucose Monitoring) が2017年に販売開始された。本装置の最大の利点は、CGMとは異なり、1日数回に及ぶ指尖穿刺による自己血糖測定値での補正が全く不要である点である。しかも、連続測定期間が、CGMが数日間~1週間程度であるのに対して、FGMは15分間隔ではあるが最大2週間と長い。さらに、小型軽量（直径35mm、厚さ5mm）で片側の手腕に所用時間約5分で簡便に装着できるという長所もあることから、非糖尿病者を対象とした疫学研究にも導入しやすくなった。

## 目的

本研究では、空腹時血糖値や HbA1c が異常値を示す前から出現するとされる「血糖値スパイク」や「食後高血糖」などの出現状況や、それら血糖変動を反映する指標と、筋肉量を含む身体所見および生活習慣要因との関連を疫学的に調査、解明し、高血糖の早期診断・予防に資するエビデンスを構築することを目的とする。

## 方法

全体の対象地域は、これまで長期に亘り循環器疾患を始めとする生活習慣病に関する疫学調査と予防対策の実践を継続している茨城農村地域（筑西市）、大阪都市近郊地域（八尾市）、秋田農村地域（井川町）の3地域（Circulatory Risk in Communities Study; CIRCS）および近年疫学調査を実施・継続している茨城臨海地域（神栖市）（Kamisu CoCo Study）の計4地域である。全体の対象者は、糖尿病を指摘されていない40-69歳の自営を含む勤労者である。今回は、そのうち茨城県筑西市40-64歳、大阪府八尾市40-59歳、秋田県井川町40-69歳を対象とした。個別にインフォームドコンセントを行い、同意した者のみに実施した。同意取得率は各地域35～50%程度で、計351人に検査を実施出来た（茨城、大阪、秋田の順に、男性36人、35人、49人、女性59人、92人、80人）。今回はその中の非糖尿病すなわちヘモグロビンA1c（HbA1c）6.5%未満かつ糖尿病未治療の者で、40-59歳のFGM全14日間分（最大1,344回分）の記録が得られた175人（茨城、大阪、秋田の順に、男性15人、20人、15人、女性25人、69人、31人）について、時間帯区分別（0-5時、5-10時、10-15時、15-18時、18-24時）、男女別、地域別の食後高血糖疑い（血糖上昇開始から2時間後の血糖が140mg/dL以上に上昇した場合と定義）および血糖値スパイク（血糖上昇開始から2時間以内に血糖が71mg/dL以上上昇し、140mg/dL以上に達した場合と定義）の出現頻度の差を検討した。各時間帯間の有意差検定にはノンパラメトリック多重比較を用いた。また、地域間および男女間の有意差検定には共分散分析を用いて年齢を調整した。

## 結果

分析対象者 40-59 歳 175 人の平均年齢（標準偏差）は、茨城、大阪、秋田の順に、男性 52.7（5.7）歳、50.4（5.4）歳、51.1（5.6）歳、女性 52.1（5.1）歳、50.7（5.6）歳、51.4（5.4）歳であった。また、年齢分布は、同順に、40代は男性 26.7%、40.0%、33.3%、女性 24.0%、46.4%、35.5%と、いずれも 50代が過半数を占めていた。

採血による血糖値（mg/dL）の平均値（標準偏差）は、同順に、男性 101（15）、99（12）、97（11）、女性 95（11）、91（8）、92（12）であった。また、HbA1c（%）の平均値（標準偏差）は、同順に、男性 5.6（0.3）、5.7（0.3）、5.7（0.3）、女性 5.6（0.2）、5.6（0.3）、5.6（0.3）であった。

一方、FGM 検査による平均血糖（mg/dL）の平均値（標準偏差）は、同順に、男性 109（10）、96（10）、95（11）、女性 102（7）、92（10）、90（11）であった。

さらに、FGM 検査による時間帯別の最大血糖（mg/dL）の平均値（標準偏差）は、3 地域に共通して、男女とも 10-15 時が最も高かった（同順に、男性 210（27）、198（31）、187（44）、女性 183（28）、181（28）、176（33））。次いで高かったのは、秋田の女性を除いて 18-24 時であった（同順に男性 205（37）、189（25）、171（33）、女性 179（23）、170（32）、160（25））。最も低かったのはいずれも 0-5 時であった（同順に男性 162（26）、141（32）、127（19）、女性 136（28）、126（37）、116（26））。

3 地域における男女別・時間帯別にみた食後高血糖疑いおよび血糖値スパイクの出現頻度を表および図 1・図 2 に示した。

表. 3地域住民における、男女別・時間帯別にみた食後高血糖疑いと血糖値スパイクの出現頻度

時間帯	1) 0-5時			2) 5-10時			3) 10-15時			4) 15-18時			5) 18-24時		
地域	茨城	大阪	秋田	茨城	大阪	秋田	茨城	大阪	秋田	茨城	大阪	秋田	茨城	大阪	秋田
A 男	20.0	10.0	6.7	53.3	20.0	40.0	93.3	70.0	53.3	53.3	25.0	26.7	93.3	60.0	40.0
% 女	16.0	2.9	3.2	4.0	4.4	9.7	68.0	52.2	32.3	48.0	33.3	35.5	56.0	39.1	29.0
B 男	33.3	15.0	0.0	100.0	80.0	60.0	86.7	90.0	73.3	60.0	50.0	26.7	93.3	85.0	53.3
% 女	8.0	7.3	6.5	40.0	33.3	25.8	80.0	88.4	67.7	68.0	50.7	51.6	80.0	71.0	64.5

A; 食後高血糖疑い: 血糖上昇開始から2時間後の血糖値が140mg/dL以上の場合。

B; 血糖値スパイク: 血糖上昇開始から2時間以内に血糖値が71mg/dL以上上昇し、140mg/dL以上に達した場合。

各時間帯間の有意差検定にはノンパラメトリック多重比較を用いた。

地域間、男女間の有意差検定には共分散分析を用いて年齢を調整した。

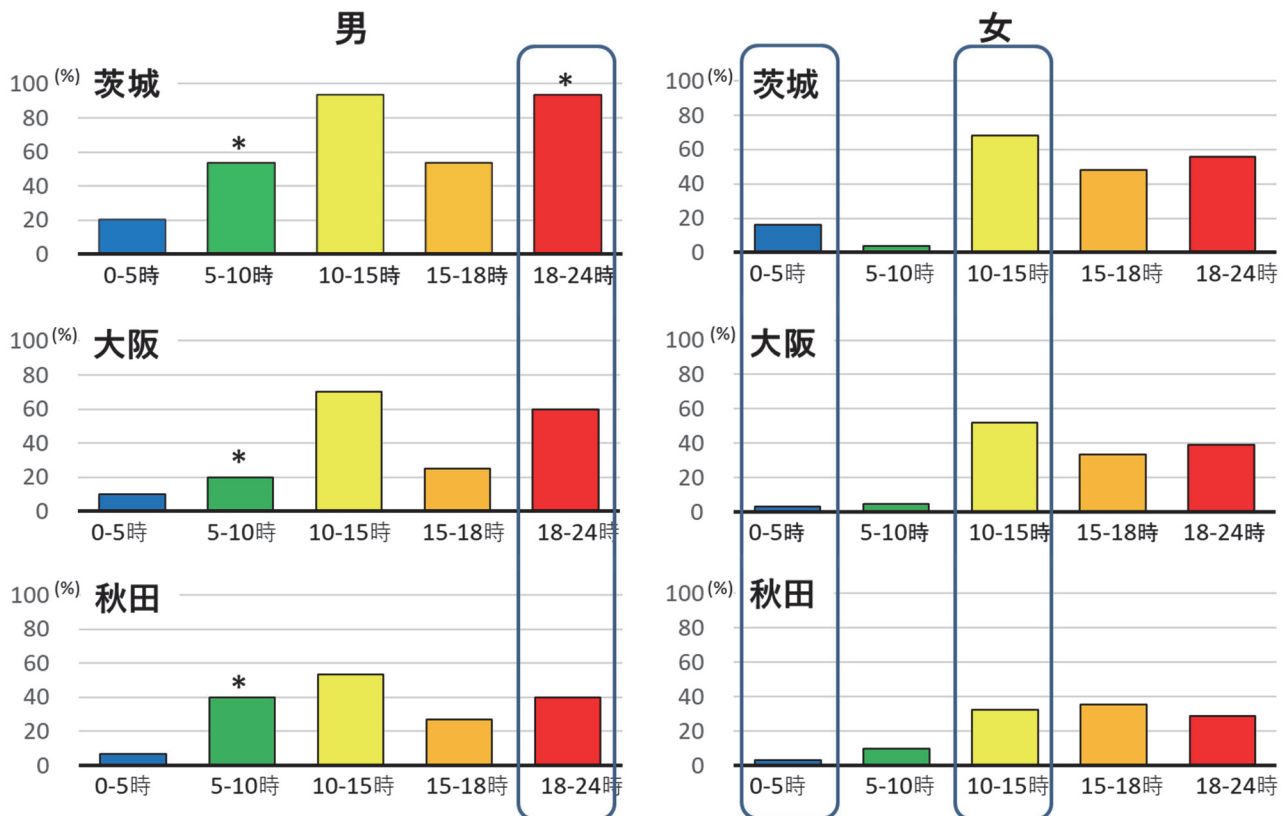


図1 地域別・男女別・時間帯別にみた食後高血糖疑いの出現頻度

\*; 同じ時間帯について男女間で有意差あり。青線の囲み; 地域間で有意差あり。

まず食後高血糖疑いの出現頻度は、3地域の男女に共通して、「10-15時」で最も高く、次いで「18-24時」で高い傾向があった。そして、「10-15時」とは、3地域の男女における「0-5時」( $p<0.05$ )、大阪の男性における「5-10時」( $p<0.05$ ) および「15-18時」( $p<0.05$ )、茨城・大阪の女性における「5-10時」( $p<0.01$ ) との間で有意差が認められた。また、「18-24時」とは、茨城・大阪の男性における「0-5時」( $p<0.01$ )、3地域の女性における「0-5時」( $p<0.05$ )、茨城・大阪の女性における「5-10時」( $p<0.01$ ) との間で有意差が認められた。そのほか、茨城と大阪の女性では、「5-10時」・「15-18時」間 ( $p<0.01$ )、大阪と秋田の女性では「0-5時」・「15-18時」間 ( $p<0.05$ ) でも有意差が認められた。

同じ時間帯における男女間の比較では、3地域とも「5-10時」において男性が女性より有意に高かった(各  $p<0.05$ )。さらに茨城では「18-24時」において男性が女性より有意に高かった( $p<0.05$ )。

同じ時間帯における地域間の比較では、男性では「18-24時」において有意な差が認められ ( $p=0.010$ )、茨城が最も高く、秋田が最も低かった。一方、女性では「0-5時」および「10-15時」において有意な差が認められ (順に  $p=0.039$ ,  $p=0.024$ )、いずれも茨城が最も高かった。

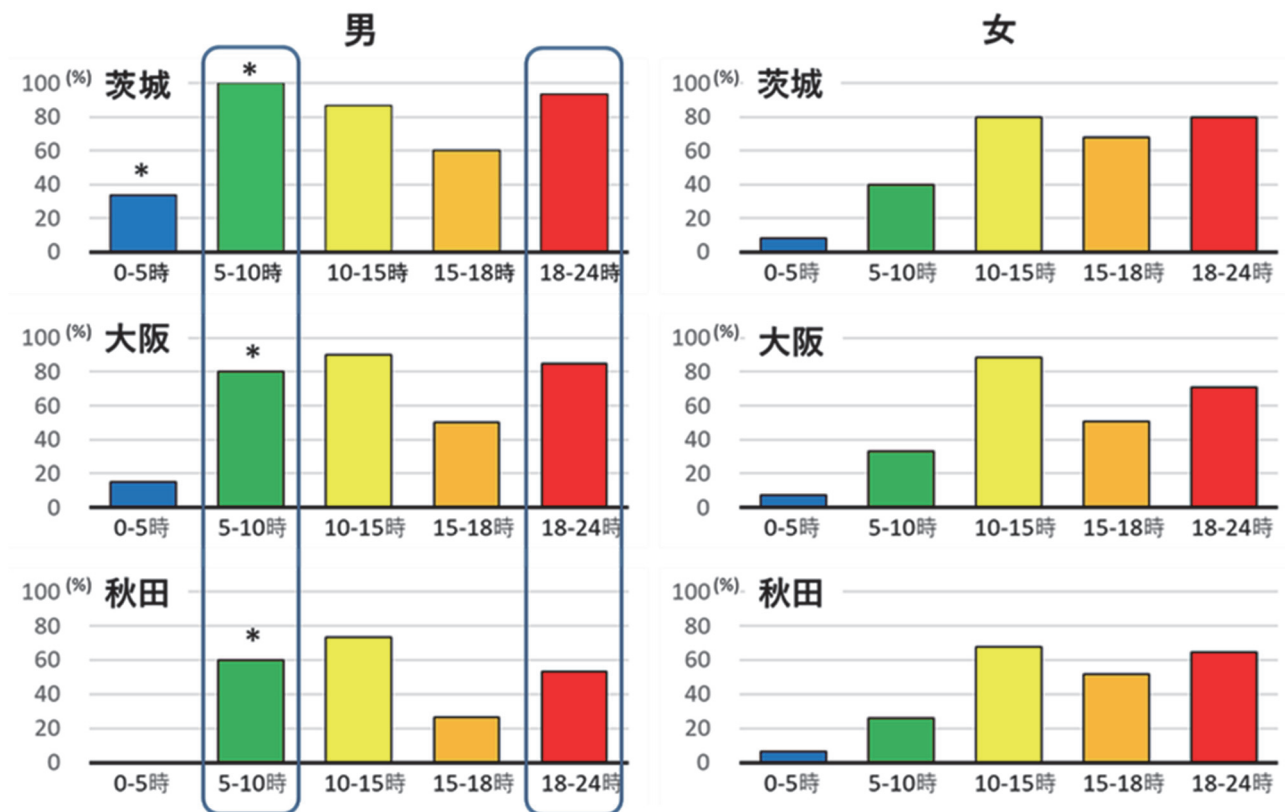


図2 地域別・男女別・時間帯別にみた血糖値スパイクの出現頻度

\*; 同じ時間帯について男女間で有意差あり。青線の囲み; 地域間で有意差あり

次に血糖値スパイクの出現頻度は、茨城の男性を除き食後高血糖疑い同様、「10-15時」で最も高く、茨城の男性のみ「5-10時」で最も高かった。次いで高かったのは、秋田の男性を除き食後高血糖同様「18-24時」で（茨城の女性では「10-15時」と同じ出現頻度）、秋田の男性のみ「5-10時」であった。そして、「10-15時」とは、3地域の男女における「0-5時」( $p < 0.05$ )、3地域の女性における「5-10時」( $p < 0.05$ )、大阪の女性における「15-18時」( $p < 0.01$ )との間で有意差が認められた。また、「18-24時」とは、3地域の男女における「0-5時」( $p < 0.05$ )、3地域の女性における「5-10時」( $p < 0.05$ )との間で有意差が認められた。そのほか、3地域の男性と大阪の女性における「0-5時」・「5-10時」間（各  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ）、3地域の女性における「0-5時」・「15-18時」間で有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

同じ時間帯における男女間の比較では、3地域とも食後高血糖疑い同様、「5-10時」において男性が女性より有意に高かった（各  $p < 0.05$ ）。さらに茨城では「0-5時」において男性が女性より有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

同じ時間帯における地域間の比較では、男性では食後高血糖疑い同様「18-24時」において有意な差が認められ ( $p = 0.020$ )、茨城が最も高く、秋田が最も低かった。さらに、「5-10時」においても有意な差が認められ ( $p = 0.027$ )、同様に茨城が最も高く、秋田が最も低かった。一方、女性では地域間における有意な差は認められなかった。



## 考 察

地域在住の勤労者における FGM 検査による日常生活の血糖変動の実態調査および血糖変動指標と身体要因・生活習慣との関連についての研究の一環として、初年度の今回は、空腹時血糖値や HbA1c が異常値を示す前から出現するとされる「食後高血糖疑い」および「血糖値スパイク」の出現頻度を時間帯別・男女別・地域別に比較検討した。その結果、いずれの所見も非糖尿病患者であるにもかかわらずかなり高い頻度で出現していることが明らかになった。そして、両者とも 10-15 時で最も高くなる群が多かった。当初は、夕食時の 18-24 時で最も高くなることを予想していたが、意外にもむしろ昼食時の方が高い傾向があった。昼食時は夕食時と比較して、食事量こそ少ないかもしれないが、交感神経活動が活発な時に短時間に多様性に乏しい糖質中心の食事を摂りやすい傾向があることが関連している可能性が考えられる。また、男女間での差が最も大きく有意であったのは、「食後高血糖疑い」および「血糖値スパイク」いずれも 3 地域共通して朝食時の 5-10 時であった。朝の多忙な時間、男性は女性に比べて早食いで食事量が多い傾向があることが予想され、特に男性の「血糖値スパイク」の出現頻度は、昼食時のそれにほぼ匹敵しており、茨城の男性では朝食時の方が昼食時よりむしろ出現頻度が高くなっていた。地域別では、「食後高血糖疑い」および「血糖値スパイク」いずれも男性では夕食時 18-24 時に有意差が見られた。秋田の男性が他の 2 地域より低い理由としては、他の地域より夕食時間、就寝時間が早いことや食事にかかる時間が長い傾向があること等が影響している可能性が推察される。女性では夕食時における有意な地域差は認められず、昼食時 10-15 時と深夜～未明の 0-5 時の食後高血糖疑いの出現頻度で有意差が認められ、いずれも茨城が他の 2 地域より高かった。昼食時のこの差が何に由来するのかは推察しにくいだが、0-5 時の差については、深夜帯まで飲食する習慣と関連することが予想される。以上より、これら血糖変動の指標は、食事量だけでなく、食事時間の長さ、食事を摂る速さ（早食い）、食事を夜遅くまで摂る習慣、多様性に乏しい食事パターン（主食・糖質中心の食事）、緊張・ストレス、飲酒習慣等の影響を受けている可能性が推測されることから、今後、食事、飲酒を始め、生活習慣に関する調査結果との関連をさらに追究していく。また、今回の対象者の中には、HbA1c レベルが 6.0-6.4% と比較的高めの者も含まれていることから、今後は HbA1c レベル別の検討も必要である。さらに、血糖変動の指標として今回は「食後高血糖疑い」および「血糖値スパイク」の所見を定義して用いたが、CGM でこれまで用いられている time in range (TIR) 等の指標や、血糖変動全体の変動パターンなど、血糖変動の指標自体についての検討も併せて行っていく必要がある。

なお、本検査は、同意取得率が 35～50%程度で、性別では男性の同意率が女性より低かった。CIRCS における特定健診受診者における性比は通常男性：女性＝1:2 と元々男性の方が低いことから、特に男性の対象者確保が課題と考えられた。さらに、14 日間フル装着による記録が出来た者が全体の 50%程度であったことも課題である。今後、14 日間における結果とそれ未満の日数における結果とを比較し、妥当性を確保するために最低何日間の記録が必要かについても検討して行く。

## 結 論

「食後高血糖疑い」および「血糖値スパイク」は、非糖尿病患者においても比較的高率に出現しており、それらの出現頻度は、時間帯、性別、地域によって異なることが示唆された。

## 今後の計画

次年度は、対象 4 地域における検査および調査対象者をさらに増やすと共に、FGM 検査によるデータ（全測定値、食後高血糖疑い・血糖値スパイク等の所見）と他の調査データ、すなわち②特定健診項目（腹囲、body mass index、血圧値、HbA1c・血清脂質等の血液検査、食習慣・飲酒習慣・喫煙習慣・服薬等の生活習慣、家族歴など）、③血清インスリン（インスリン値、インスリン抵抗性指標・分泌能指標）・血清 1,5-anhydroglucitol(1,5AG)、④体成分分析装置(InBody®)による筋肉量・脂肪量、⑤食物摂取頻度調査、⑥身体活動量調査、等の各データを結合して、解析用データセットを構築する。そして、血糖変動の各指標と食事や飲酒習慣等の生活習慣を始め、身体要因も併せて、多変量解析や HbA1c 値による層別化解析を用いて分析し、血糖変動に関連する要因を明らかにする。