

氏名	竹本 初美
学位の種類	修士 (生活科学)
学位記番号	生修第234号
学位授与年月日	令和2年3月15日
学位授与の要件	学位規準第15条1項
学位論文題目	論文題目 若年女性におけるグルコース変動に関する研究
審査委員	主査 内藤 通孝 教授 副査 加賀谷 みえ子 教授 副査 河合 潤子 准教授

## 背景

近年、血糖管理において、空腹時高血糖だけでなく食後高血糖の重要性が指摘されている。食後高血糖は、空腹時血糖値が正常である糖尿病発症前から見られ、空腹時血糖異常 (IFG) よりも耐糖能異常 (IGT) の方が糖尿病に移行しやすいこと、糖尿病だけでなく心血管疾患リスクを増加させ、空腹時高血糖と同等またはそれ以上の有害な影響を及ぼすことが報告されている。一方、低血糖は、発汗、頻脈、動悸などの自律神経系症状、頭痛、倦怠感、認知症などの中枢神経系症状をきたす。また、血糖値変動の大きさが、血管内皮機能に影響を及ぼすことも報告されている。

通常、健常者の血糖値は 70~140 mg/dL の範囲内にあるとされてきた。しかし、当研究室の予備的研究で、健常若年女性において早朝空腹時の低血糖や食後高血糖がみられ、これらの範囲を外れるものが多く存在することが明らかとなった。

メタボリックシンドロームは、1999年にWHOによって最初に提唱された概念である。メタボリックシンドロームは、腹腔内脂肪の蓄積を特徴として、耐糖能障害、高血圧、脂質異常症をきたす。しかし、メタボリックシンドロームの基準に達しないレベルでの内臓脂肪の量が糖・脂質代謝、血圧に影響するか否かは不明である。

本研究では、若年女性におけるグルコース変動、および内臓脂肪と糖代謝、血圧、血清脂質との関連を検討した。

## 研究 1 若年女性におけるグルコース変動とインスリン分泌との関連

### 【目的】

本研究では、健常な若年女性の血糖変動に着目し、持続グルコース測定装置 (CGM) を用いた日常生活でのグルコース変動の記録と、臨床的に用いられる 75g ブドウ糖負荷試験 (75g OGTT)、身体計測、3日間の食事記録調査、生活活動記録を併せて行い、若年健常者におけるグルコース変動に関連する因子を検討することを目的とした。

なお、本研究においては、食後高血糖を  $\geq 140$  mg/dL、空腹時低血糖を  $< 70$  mg/dL と定義した。

### 【対象・方法】

本学管理栄養学科に在籍し、同意を得た 42 名 (20.1 $\pm$ 0.2 歳) を対象とした。CGM (FreeStyle リブレ Pro、アボット) を上腕伸側部に取り付け、14 日間、15 分間隔で皮下間質液中のグルコース変動を記録した。その間、被験者は普段通りの生活を続けた。CGM 測定期間の 13 日目に、前日の 21 時から水以外の飲食を禁止し、身体計測を行った後、朝 9 時から 75g OGTT を実施した。空腹時 (0 時間) 及びブドウ糖液負荷後 0.5、1、2、3 時間後の計 5 回、仰臥位にて肘静脈から採血を行った。CGM を用いてグルコース変動を測定し、1 日の内の高グルコース ( $\geq 140$  mg/dL) 時間%、低グルコース ( $< 70$  mg/dL) の時間%、グリセミック SD によってそれぞれ上位群、下位群の二分位に分けて検討した。

結果は平均  $\pm$  SD で示した。統計解析は SPSS Statistics Ver. 25 (IBM) を用い、いずれの場合も  $p < 0.05$  を有意とした。経時的変化における検定では、Dunnnett 検定を行った。2 群間の比較では、Mann-Whitney's U 検定を行った。

### 【結果】

#### [CGM によるグルコース測定]

測定期間内に  $< 70$  mg/dL を示したものは、42 名中 38 名、 $\geq 140$  mg/dL を示したものは 42 名中 41 名であった。平均最小値は 68.0 $\pm$ 19.4 mg/dL、平均最大値は 150.5 $\pm$ 14.2 mg/dL、変動幅は 119.7 $\pm$ 20.6 mg/dL、覚醒時平均値は 94.3 $\pm$ 8.3 mg/dL、睡眠時平均値は 77.2 $\pm$ 8.4 mg/dL、全体平均値は 89.7 $\pm$ 7.8 mg/dL、中央値は 84.3 $\pm$ 8.4 mg/dL、グリセミック SD は 19.2 $\pm$ 3.7 mg/dL であった。

[75g OGTT におけるグルコース及びインスリンの経時的変化]

血清グルコースは、0 時間と比較して 0.5、1、2 時間で有意に上昇し ( $p < 0.01$ )、3 時間で前値に戻った。血清グルコース値が  $< 70$  mg/dL を示したものは、0 時間で 1 名、2 時間で 1 名、3 時間で 7 名であった。また、 $\geq 140$  mg/dL を示したものは、0.5 時間で 11 名、1 時間で 7 名、2 時間で 2 名であり、2 名が糖尿病境界型 IGT (2 時間値  $\geq 140$  mg/dL) と判定された。インスリンは、0 時間値と比較して 0.5、1、2、3 時間で有意に上昇し、3 時間においても前値に戻らなかった (いずれも  $p < 0.01$ )。

〔高グルコース時間%上位群と下位群の比較〕

上位群は、高グルコース時間が2.7~11.5% (39~166分)、下位群は、0.0~2.5% (0~36分)であった。75gOGTTでのグルコース及びインスリンは、各時点において2群間に有意差は認められなかった。高グルコース時間%上位群は、下位群と比較して、2時間までのグルコース曲線下増加面積 ( $\Delta$ AUC) が有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。

〔低グルコース時間%上位群と下位群の比較〕

低グルコース時間は、上位群で11.2~50.7% (161~730分)、下位群で0.0~10.0% (0~144分)であった。なお、低血糖症状は殆ど見られなかった。75gOGTTでのグルコースは、各時点において2群間に有意差は認められなかった。インスリンは、低グルコース時間%上位群では、下位群と比較して0時間で有意に低値を示した ( $p < 0.01$ )。また、低グルコース時間%上位群は、下位群と比較してインスリン抵抗性の指標 HOMA-IR (homeostasis model assessment - insulin resistance) が有意に低値を示し ( $p < 0.05$ )、インスリン感受性の指標、QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index)、ISI (insulin sensitivity index) -Matsuda index、および ISI-Composite が有意に高値を示した (いずれも  $p < 0.01$ )。

〔グリセミック SD 上位群と下位群の比較〕

グリセミック SD は、上位群で11.2~18.3、下位群で18.5~25.1であった。75gOGTTでのグルコースは、グリセミック SD 上位群において、下位群と比較して0時間で有意に低値を示したが ( $p < 0.05$ )、1時間では有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。インスリンは、各時点において2群間に有意差は認められなかった。また、グリセミック SD 上位群は、下位群と比較して、グルコースの2時間までの $\Delta$ AUC ( $p < 0.01$ )、ピーク値 ( $p < 0.05$ )、およびインスリンのピーク時間 ( $p < 0.05$ )において有意に高値を示した。

いずれの比較検討においても、身体計測値、食事記録、生活活動記録において有意な差は認められなかった。

【考察】

CGM 測定による高グルコース時間%上位群と下位群の比較では、2時間までのグルコース $\Delta$ AUC は上位群において有意に高値を示し、インスリンの0.5時間値は下位群で高い傾向が見られた。高グルコース時間%上位群では、インスリン分泌がやや遅延し、グルコースの上昇が高くなっている可能性が推測された。

CGM 測定による低グルコース時間%上位群と下位群の比較では、75gOGTTでのインスリンにおいて、上位群で空腹時に有意に低値を示し、その後の分泌も低い傾向を示し、かつインスリン抵抗性が低く感受性が高いことが明らかとなった。

グルコース変動の指標として用いられるグリセミック SD の上位群は、下位群と比較してグルコース0時間値で

有意に低値を示したが、75gOGTTでの負荷後、インスリン分泌の遅延が認められ、これによりグルコース上昇が高くなり、変動が大きくなった可能性が示唆された。また、若年健常者であっても、空腹時血糖値と食後の血糖上昇は必ずしも相関せず、空腹時の値だけでなく食後の値にも注目すべきであると考えられた。

## 研究2 若年女性における内臓脂肪と糖代謝、血圧、血清脂質との関連

【目的】

メタボリックシンドロームの基準には達しない内臓脂肪蓄積の少ない若年女性における、内臓脂肪と糖代謝、血圧、血清脂質の関連を検討することを目的とした。

【対象・方法】

研究1と同様の対象・方法を用い、内臓脂肪断面積 (VFA) と糖代謝、血圧、血清脂質との関連を Spearman の順位相関係数を用いて検討した。

【結果】

VFA とインスリン0時間値 ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ )、HOMA-IR ( $r = 0.32$ ,  $p < 0.05$ )、LDL-C ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ )、apoB100 ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ) との間に正の相関が、ISI-Matsuda index ( $r = -0.34$ ,  $p < 0.05$ ) との間に負の相関が認められた。VFA と血圧との相関は認められなかった。

【考察】

内臓脂肪の蓄積のない若年女性であっても、VFA と HOMA-IR に正の相関が、ISI-Matsuda index との間に負の相関が認められ、内臓脂肪が少ない若年期から内臓脂肪量がインスリン抵抗性や感受性、脂質に影響を及ぼしている可能性が考えられた。一方、内臓脂肪と血圧との関連は認められなかった。

結論

健常若年女性では、低グルコース時間が長い群でインスリン感受性が高いこと、CGM のグルコース変動が大きい群で、75gOGTT におけるグルコース上昇の程度が大きく、インスリン分泌が遅延していることが示唆された。

また、内臓脂肪蓄積が少ない若年期から、内臓脂肪量がインスリン抵抗性や感受性に影響を及ぼしている可能性が示唆された。