

75g 糖負荷試験と HbA1c の年齢別解析

東京女子医科大学医学部内科学（第三）

タカイ タカノリ サクラ ヒロシ イワモト ヤスヒコ
高井 孝典・佐倉 宏・岩本 安彦

（受理 平成22年12月16日）

The Impact of Age on the HbA1c and an Oral Glucose Tolerance Test

Takanori TAKAI, Hiroshi SAKURA and Yasuhiko IWAMOTO

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

In addition to oral glucose tolerance test (OGTT), HbA1c value was incorporated in the newly revised diagnostic criteria for diabetes mellitus. In this study, we stratified the subjects by age groups and compared the results of glycemic status estimated by using OGTT and HbA1c criteria.

A total of 7,798 subjects were classified into normal glucose tolerance (NGT), borderline (BL), or diabetes mellitus (DM) types according to OGTT criteria. The study subjects were stratified by age groups, and the glycemic status estimated by using OGTT and HbA1c criteria were compared; the cut-off point of HbA1c was 6.1%.

The proportion of subjects with HbA1c $\geq 6.1\%$ was 2.0% in NGT, 23.5% in BL, and 71.9% in DM. The proportion of subjects with HbA1c $\geq 6.1\%$ was higher among the elderly than in the younger age group in NGT and BL. However, in DM, the proportion of subjects with HbA1c $\geq 6.1\%$ was not significantly different among age groups. OGTT profiles showed that plasma glucose levels were higher and serum insulin levels were lower in the elderly NGT and BL groups.

Post-prandial hyperglycemia due to the decreased insulin secretion might be a cause of higher HbA1c levels in elderly NGT and BL subjects.

Key Words: aging, hemoglobin A1c, fasting plasma glucose, postprandial glucose, oral glucose tolerance test

緒 言

糖尿病は、インスリンの分泌不全もしくは作用不足が原因で慢性の高血糖状態となり、その結果として全身の臓器障害をきたす疾患である。従来の診断基準¹⁾では、①空腹時血糖値 126mg/dl 以上、②75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) 2 時間血糖値 200 mg/dl 以上、③随時血糖値 200mg/dl 以上、のいずれかを満たすと『糖尿病型』と診断し、後日の再検査時に再度『糖尿病型』であった場合に糖尿病と診断されていた。再検査が必要な理由は、糖尿病が慢性高血糖をきたす疾患であり、一度の検査では慢性かどうか判定できないからである。OGTT 2 時間血糖値の cut-off point を 200mg/dl と決定した理由は、糖尿病網膜症が 200mg/dl 前後から急激に増加すること、血糖値が二峰性分布を示す集団 (Pima Indians,

Nauru など) の検討で妥当と判断されたこと、が挙げられている²⁾。空腹時血糖値の cut-off point を 126 mg/dl と決定した理由は、OGTT 2 時間血糖値 200 mg/dl とほぼ同等の有病率となる値と判定されたためである³⁾。

慢性高血糖の指標として、HbA1c 値が日常診療で頻用されるようになり、血糖コントロールにおける管理目標として利用されるようになった。現在では HbA1c 値の標準化が進行しており、糖尿病の診断基準に HbA1c 値を血糖値と同格で使用する方向性となった。日本糖尿病学会 (JDS) では、2010 年 7 月より HbA1c (JDS 値) $\geq 6.1\%$ を糖尿病の診断基準として採用した⁴⁾。HbA1c 値の cut-off point は、糖尿病網膜症の発症リスクが疫学的に増え始める前後の HbA1c 6.1% として設定された⁵⁾。ただし、HbA1c

Table Clinical characteristics of the subjects with NGT, BL, and DM types

	NGT	BL	DM
n	3,161 (40.5%)	2,733 (35.0%)	1,904 (24.5%)
Male (%)	37.5% *	48.4%	59.7% **
Age (years)	42.0 ± 16.9*	52.6 ± 15.0	56.4 ± 13.2**
HbA1c (%)	5.15 ± 0.47*	5.54 ± 0.50	6.23 ± 0.85**
HbA1c ≥6.1% (%)	2.0% *	11.5%	50.4% **
PG ₀ (mg/dl)	92.5 ± 9.5*	104.5 ± 12.1	128.6 ± 24.2**
PG ₃₀ (mg/dl)	150.7 ± 28.0*	176.3 ± 27.3	209.4 ± 34.6**
PG ₆₀ (mg/dl)	147.5 ± 39.2*	198.0 ± 40.2	257.2 ± 47.0**
PG ₁₂₀ (mg/dl)	110.3 ± 18.0*	157.4 ± 23.3	241.0 ± 57.9**
IRI ₀ (μU/ml)	6.4 ± 4.6*	7.2 ± 7.1	8.2 ± 8.2**
IRI ₃₀ (μU/ml)	52.5 ± 51.2*	41.2 ± 37.0	28.1 ± 23.5**
IRI ₆₀ (μU/ml)	60.0 ± 47.1	58.1 ± 49.0	44.3 ± 37.3**
IRI ₁₂₀ (μU/ml)	43.2 ± 33.7*	64.6 ± 57.6	60.2 ± 56.1**

*p<0.05 NGT vs BL, **p<0.05 DM vs BL. Mean ± SD.

NGT: normal glucose tolerance, BL: borderline, DM: diabetes mellitus.

PG₀, PG₃₀, PG₆₀, PG₁₂₀: plasma glucose level of fasting, 30, 60, 120 min after OGTT.

IRI₀, IRI₃₀, IRI₆₀, IRI₁₂₀: serum insulin level of fasting, 30, 60, 120 min after OGTT.

≥6.1% であっても、最低 1 回は血糖値の異常を確認する必要がある⁴⁾とされた。これは貧血などの疾患で HbA1c 値が低値となり、逆に異常ヘモグロビン症やアルコール大量摂取などで HbA1c 値が高値となるため、HbA1c 値のみで糖尿病と診断するのは危険であるという概念に基づいている。

糖尿病の診断基準が改訂されたことを機に、われわれは過去に当科で施行した OGTT の結果と、新しい糖尿病の診断基準のひとつである HbA1c 値の結果を比較検討した。

対象および方法

糖尿病が疑われて東京女子医科大学病院の糖尿病・代謝内科を受診し、1995 年 3 月から 2009 年 9 月の期間に OGTT が施行され、同時期に HbA1c 値が測定された 7,798 名（男性 3,645 名、女性 4,153 名）を対象とした。

OGTT は 10 時間以上の絶食後に 75g ブドウ糖を経口負荷し、負荷前、負荷 30、60、120 分後に血糖値と血清インスリン値を測定した。血糖値は glucose oxidase 法、血清インスリン値は chemiluminescent enzyme immunoassay 法を用いて測定した。HbA1c は high performance liquid chromatography 法を用いて測定した。HbA1c は JDS 値を用いた。

空腹時血糖値 < 110mg/dl かつ OGTT 2 時間血糖値 < 140mg/dl を正常型 (NGT)、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl または OGTT 2 時間血糖値 ≥ 200mg/dl を糖尿病型 (DM)、NGT と DM の両方の基準を満たさない対象者を境界型 (BL) の 3 群に分類した。

OGTT の判定基準による分類と、HbA1c 値の判定基準 (6.1% 以上) による分類を比較した。また、年齢層別に OGTT 時の血糖値および血清インスリン値の時間経過を比較した。

2 群間の比較は、尺度変数では Student の t 検定を使用し、名義変数では χ^2 検定を使用した。2 変数の相関に関しては、尺度変数では Pearson の相関係数、順序変数では Spearman の順位相関で評価した。統計学的な有意水準は p < 0.05 に設定した。統計解析には、IBM 社の PASW statistics (version 18) を使用した。

結 果

NGT, BL, DM の臨床背景を Table に示す。平均年齢は NGT 42.0 歳、BL 52.6 歳、DM 56.4 歳と耐糖能が悪い集団ほど高かった。HbA1c ≥ 6.1% の割合は、NGT 2.0%、BL 11.5%、DM 50.4% であった。

Fig. 1 は、NGT, BL, DM をそれぞれ年齢層別に分類し、HbA1c ≥ 6.1% の割合を示したものである。NGT と BL では、高齢になるに従い HbA1c ≥ 6.1% の割合が増加した (NGT : p = 0.001, BL : p = 0.002)。DM では、年齢と HbA1c ≥ 6.1% の割合に相関を認めなかった (p = 0.955)。

Fig. 2a は HbA1c ≥ 6.1% における年齢層別の NGT, BL, DM の比率を示したものである。10 代では 100% DM であったが、他の年齢層では BL や NGT が存在した。全年齢では、NGT 4.6%、BL 23.5%、DM 71.9% だった。どの群においても、年齢と NGT, BL, DM の比率の間に有意な相関を認め

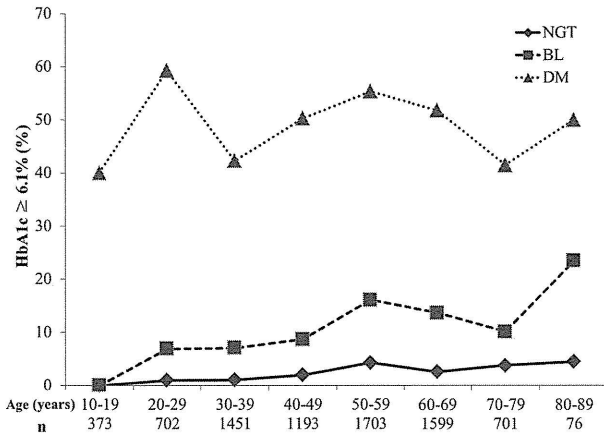


Fig. 1 The percentage of subjects with HbA1c ≥ 6.1% in the normal glucose tolerance (NGT), borderline (BL), and diabetes mellitus (DM) types. The subjects who performed OGTT were categorized into the NGT, BL, or DM types. The percentage of the subjects with HbA1c ≥ 6.1% stratified into 8 age groups is shown in the line graph.

なかった (NGT : p=0.844, BL : p=0.117, DM : p=0.456).

Fig. 2b は HbA1c < 6.1% における年齢層別の NGT, BL, DM の比率を示したものである。全年齢では, NGT 48.0%, BL 37.4%, DM 14.6% だった。NGT の割合は高齢になるに従い減少し, BL および DM の比率は高齢になるに従い増加した (NGT : p < 0.001, BL : p < 0.001, DM : p < 0.001)。

Fig. 3 は 20 歳ごとの 4 群に分類して, OGTT における血糖値および血清インスリン値の時間経過を示したものである。Spearman の順位相関を行ったところ, 血糖値に関しては, NGT と BL では負荷前, 負荷 30, 60, 120 分後のすべてで, 高齢になるに従い有意に増加傾向を認めた (Fig. 3a/3b)。一方, DM では, 負荷 120 分後のみで, 高齢になるに従い有意に増加傾向を認めた (Fig. 3c)。

また, 血清インスリン値に関しては, NGT と BL では負荷前, 負荷 30, 60, 120 分後のすべてで, 高齢になるに従い有意に低下傾向を認めた (Fig. 3d/3e)。一方, DM では, 負荷前, 負荷 120 分後のみで, 高齢になるに従い有意に低下傾向を認めた (Fig. 3f)。

考 察

今回の日本糖尿病学会の診断基準の改訂で, HbA1c ≥ 6.1% が糖尿病の診断基準のひとつとして採用された。そこで, OGTT による血糖値の判定基準と HbA1c ≥ 6.1% による判定基準を比較検討した。

NGT と BL では, 高齢になるに従い HbA1c ≥

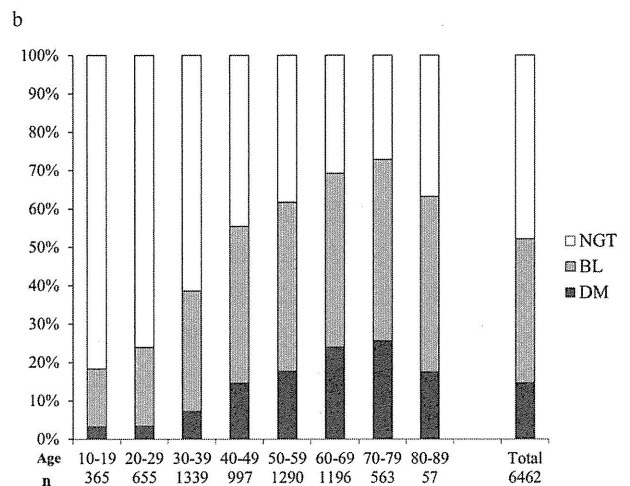
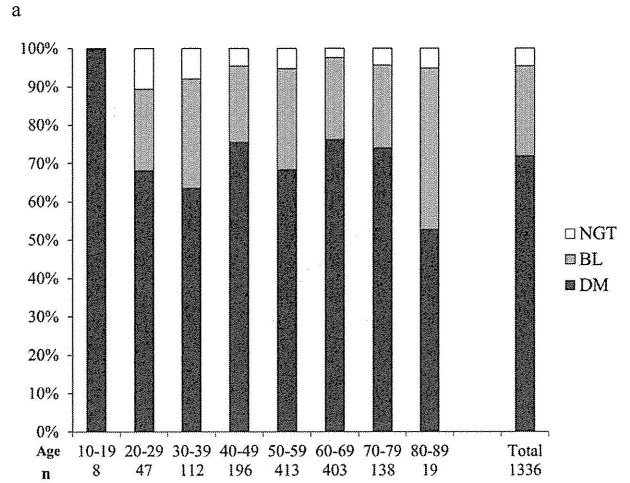


Fig. 2 The percentage of subjects with NGT, BL, and DM types

The percentage of the NGT (white square), BL (gray square) and DM (black square) types stratified into 8 groups and total number of subjects is shown in the bar graph.

n: the number of subjects in each age group.

a: subjects with HbA1c ≥ 6.1%; b: subjects with HbA1c < 6.1%.

6.1% の割合が増加した (Fig. 1)。HbA1c < 6.1% の集団では, 高齢になるに従い NGT の割合が減少し, BL と DM の割合が有意に上昇した (Fig. 2b)。このように, 高齢になるに従い OGTT による判定結果と HbA1c 値による判定結果の一致率が低下したが, これは高齢者で HbA1c 値の偽性高値および低値が時々みられるとの報告⁹⁾と矛盾しない内容である。NGT と BL では, 負荷 30 分後と負荷 60 分後の血糖値が高齢層で高かった (Fig. 3a/3b)。また, 血清インスリン値は高齢層で低下していた (Fig. 3d/3e)。高齢者での HbA1c 値の偽性高値には, インスリン

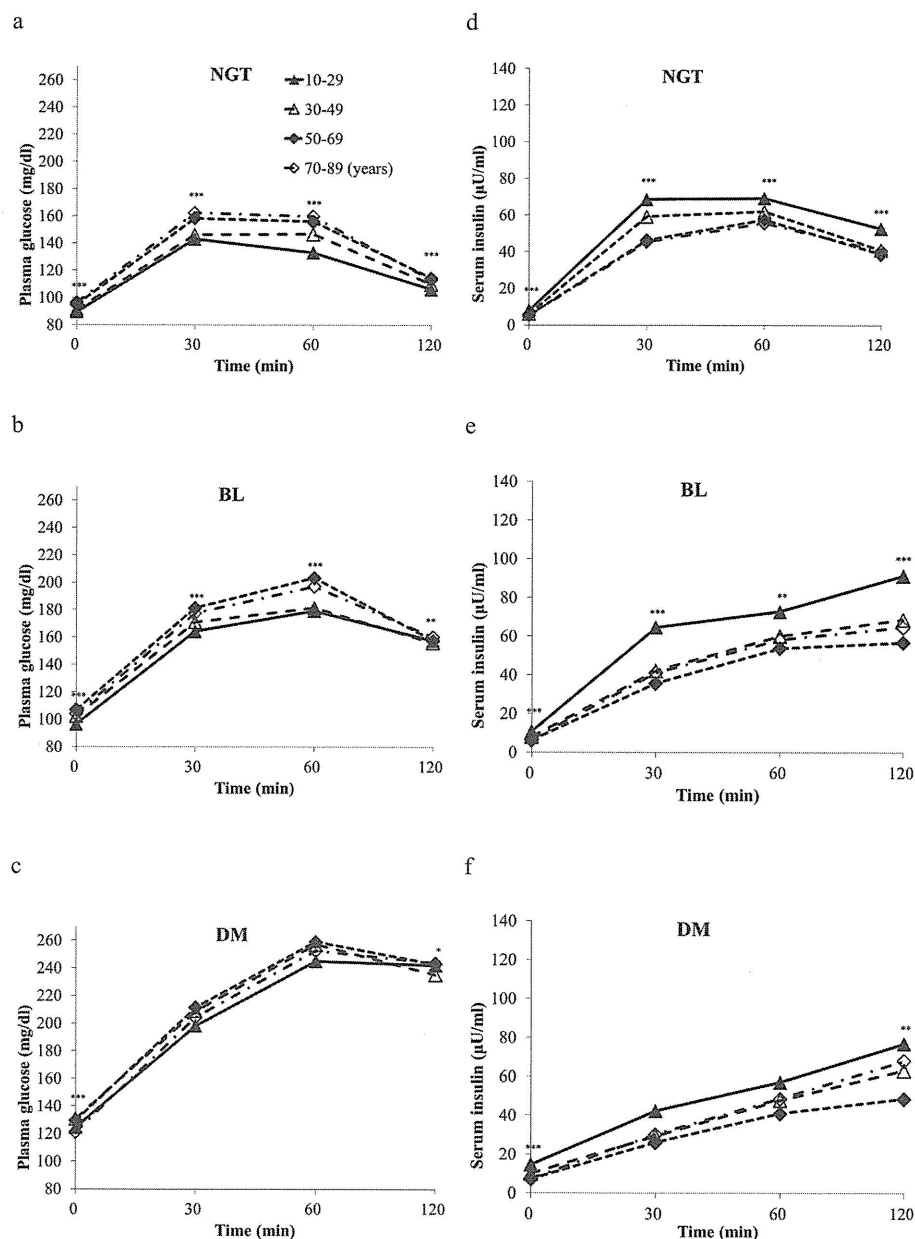


Fig. 3 Plasma glucose and serum insulin profiles during OGTT

Plasma glucose (a, b, c) and serum insulin (d, e, f) profiles during OGTT stratified into 4 age groups are shown in the line graph.

a, d: subjects with NGT; b, e: subjects with BL; c, f: subjects with DM.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

分泌能の低下による食後高血糖が関与している可能性が示唆された。

インスリン分泌能と加齢の関係について、現時点では未だに意見の一致がみられていないが、インスリン分泌能が加齢に伴い低下する臨床研究は多く報告されている。Iozzo らの報告では、耐糖能正常者のインスリン分泌率は男女ともに加齢に伴い低下し、18~85 歳の間インスリン分泌率の約 25% の低下を認めた⁷⁾。日本人を対象とした明比らの研究報告で

は、耐糖能正常者を対象に OGTT を施行し、HOMA- β や $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}/HOMA-IR$ などインスリン分泌指標の加齢に伴う低下を認めた⁸⁾。耐糖能正常者のインスリン分泌能が加齢に伴い低下する主旨の報告は本研究の結果を支持しており、今後インスリン分泌能と加齢の関係が判明することが待たれるところである。

高齢者では、栄養障害性もしくは二次性の慢性貧血が多いことが知られている。Patel は、WHO による貧血の定義では、65 歳以上の約 10%、85 歳以上の

約20%が貧血と報告した⁹⁾。本試験では貧血関連の検査を施行していないが、高齢者でのHbA1c値の偽性低値には、貧血が関与している可能性が考えられた。

本研究の特色は、約7,800名のOGTTとHbA1cという膨大なデータを解析し、また単独施設でのデータであるためHbA1c値の施設間でのばらつきを考慮する必要がない点である。一方、本研究の限界は、糖尿病が疑われて受診した患者のみ対象としたため、一般住民集団と比較してバイアスがかかっている可能性が高い点である。

結 論

NGTとBLでは高齢になるに従いHbA1c \geq 6.1%の割合が増加した。NGTとBLにおいて、高齢になるに従い、OGTTによる判定結果とHbA1c値による判定結果の一致率が低下した。高齢になるに従いHbA1c \geq 6.1%の割合が増える原因として、インスリン分泌能の低下による食後高血糖が関与している可能性が示唆された。

文 献

- 1) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 42: 385-404, 1999
- 2) **DECODA Study Group**: Comparison of the fasting and 2-hour glucose criteria for diabetes in different Asian populations. Diabetologia 43: 1470-1475, 2000
- 3) **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20: 1183-1197, 1997
- 4) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 53: 450-467, 2010
- 5) **International Expert Committee (2009)**: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 32: 1327-1334, 2009
- 6) 藤沢智巳, 池上博司, 荻原俊男: 高齢者糖尿病の診断上の問題点. 日本臨牀 60 (Suppl 9): 740-745, 2002
- 7) **Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laakso M et al**: Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. European Group for the Study of Insulin Resistance. J Clin Endocrinol Metab 84: 863-868, 1999
- 8) 明比裕子, 桶田亜希, 光吉陽子: 耐糖能正常者におけるインスリン感受性および分泌能に対する加齢の影響. 臨床病理 55: 901-905, 2007
- 9) **Patel KV**: Epidemiology of anemia in older adults. Semin Hematol 45: 210-217, 2008