

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17379

研究課題名（和文）一般住民女性における血糖変動と認知機能および潜在性動脈硬化の関連

研究課題名（英文）Association of glycemic variability with cognitive function and subclinical atherosclerosis in a general population of Japanese women

研究代表者

宮澤 伊都子 (Miyazawa, Itsuko)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：20649305

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は一般住民における血糖変動と認知機能および潜在性動脈硬化との関連を検討することを目的としたもので、滋賀県草津市から無作為に抽出された一般住民女性(60～85歳)を対象に侵襲性の低い持続血糖モニターを装着し、1週間の血糖変動データを取得した。検査は321人に実施し、有効なデータは307人で得られた。全血糖値の平均は $65.9 \pm 16.9$ mg/dl、SDの平均は $26.7 \pm 9.8$ mg/dlであった。全血糖データの $92.1 \pm 13.2\%$ が至適血糖範囲（70-180mg/dl）に含まれていた。血糖の日内変動の指標であるMAGEは平均が $65.9 \pm 24.8$ mg/dlであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のような一般住民を対象とした大規模な疫学研究において、血糖変動を調査した報告は国内外において認めず、その実態を報告することに意義があるうえ、本コホートでの認知機能や動脈硬化の検査は国際的に標準化された方法で実施されており、血糖変動との関連を研究するにあたり、学術的にも価値が高い。本研究の成果は血糖変動という新たな側面から糖尿病、認知症、動脈硬化性疾患に対する予防策を提言できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to examine the relationship between blood glucose variability and cognitive function and subclinical arteriosclerosis in the general population. General population women (60-85 years old) were randomly selected from Kusatsu City, Shiga Prefecture, and used a low-invasive continuous glucose monitor to obtain blood glucose variability data for one week. Testing was performed in 321 subjects, and valid data were obtained in 307. The mean total blood glucose level was  $65.9 \pm 16.9$  mg/dl and the mean SD was  $26.7 \pm 9.8$  mg/dl.  $92.1 \pm 13.2\%$  of all blood glucose data were within the optimal blood glucose range (70-180 mg/dl). MAGE, a measure of diurnal variation in blood glucose, averaged  $65.9 \pm 24.8$  mg/dl.

研究分野：糖尿病

キーワード：血糖変動

### 1. 研究開始当初の背景

血糖変動が大きいほど、血管障害が進展し、動脈硬化が促進されるとされ、血糖変動は頸動脈内膜中膜肥厚度(IMT)や血管内皮機能といった動脈硬化性指標と強く関連すると報告されているだけでなく、近年は認知機能や脳萎縮との関連も報告されている。糖尿病患者の長期管理の指標として用いられる HbA1c は、血糖変動の平均値を反映し、日々の細かな血糖変動を必ずしも反映しないことが指摘されている。そこで糖尿病患者においては近年、持続血糖モニター(Continuous glucose monitoring; CGM)により血糖の日内変動を評価しているが、一般住民での血糖変動についての研究報告は国内外共に認めない。2 型糖尿病発症以前の耐糖能異常の段階から、食後高血糖のスパイク状の上昇により動脈硬化を促進し、循環器疾患だけでなく認知症発症リスクを上昇させることが報告されている。しかしこれらは 75g ブドウ糖負荷試験の結果による分析であり、日々の血糖変動を反映したものではない。

一方、加齢に伴い耐糖能は低下し、高齢になるほど糖尿病の頻度が増加することがわかっている。我が国の高齢化は加速度的であり、同時に認知症患者の増加も著しく、認知症の予防、治療への対策は糖尿病患者だけでなく国民全体の重要な課題である。また、近年、脳血管病変を有するアルツハイマー病や混合型認知症の存在も明らかとなり、認知症と動脈硬化との関連が指摘されている。

### 2. 研究の目的

本研究では日本人一般住民における血糖変動と認知機能および潜在性動脈硬化との関連を検討することを目的とする。

具体的には現在進行中である日本人一般住民の前向きコホートにおいて、持続血糖モニターを追加することにより血糖変動を検査し、以下について明らかとする。

#### 中年期以降の一般住民における血糖変動の実態

一般地域住民より無作為抽出された中年期以降の女性における血糖変動の分布の実態を明らかにし、空腹時血糖値や HbA1c との関連を検討する。また、HbA1c よりも短期の血糖管理指標であるグリコアルブミン(GA)、食後高血糖を反映するとされる 1.5-アンヒドログルシトール(1.5 AG)との関連を検討する。

#### 血糖変動と認知機能との関連

本コホートでは神経心理検査として MoCA(Montreal Cognitive Assessment)を用いており、十分に訓練された看護師が実施している。MoCA は軽度認知機能障害を的確にスクリーニングするために開発され、国際的にもその有用性の検証が進められている。これを用いて、血糖変動と認知機能との関連を検討する。

#### 血糖変動と脳萎縮との関連

頭部 MRI 画像電子データベースを用いて統計的に解析して得られた大脳白質病変容積や大脳萎縮等の脳の形態学的変化と血糖変動との関連を検討する。

#### 血糖変動と潜在性動脈硬化性指標との関連

潜在性動脈硬化性指標として、頭部 MRI 画像により評価した、大脳白質病変、微小出血、ラクナ梗塞、動脈硬化性変化等の無症候性脳血管障害、胸部 CT 画像により評価した冠動脈石灰化、頸動脈超音波検査による頸動脈内膜中膜肥厚度(IMT)および頸動脈プラークと血糖変動の関連を検討する。動脈硬化の進展因子とされる血管内皮機能との関連も検討する。

### 3. 研究の方法

本研究は、滋賀県草津市で無作為に抽出された一般住民女性(60~85歳)を対象に、2015年より開始された認知機能および潜在性動脈硬化についての疫学調査である滋賀動脈硬化疫学研究(SESSA-WOMEN 研究)に持続血糖モニター検査(リブレ Pro®)を追加して行った。

リブレ Pro®を用いた血糖変動測定のためのプロトコルを作成し、医療スタッフ、事務スタッフ、対象者の各々に向けてマニュアルを作成した。講習会を行い、センサー装着についての手順を確認し、練習を行った。また、センサーから専用機器(リーダー)を用いた検査データの読み込み及びデータ収集について手順を確認し、練習を行った。

センサーはコホート調査最終日に装着し、約1週間の記録を行い、対象者よりセンサーを郵送にて回収した。リーダーによりセンサーから血糖日内変動データを収集し、対象者個別にデータセットを作成した。個別の血糖日内変動データセットより平均血糖値、最小・最大血糖値、血糖日内変動の指標である MAGE や日差変動の指標である MODD、至適血糖範囲を示す Time in range 等を血糖日内変動指標として算出し、全対象者の血糖変動結果のデータベースを作成した。血糖変動結果のデータベースと本コホートのデータベースと突合し、血糖変動と以下の指標との関連についての横断的分析を行う。

認知機能検査 (MoCA スコア)

大脳白質病変容積および大脳萎縮

潜在性動脈硬化性指標 (無症候性脳血管障害・冠動脈石灰化・頸動脈硬化)

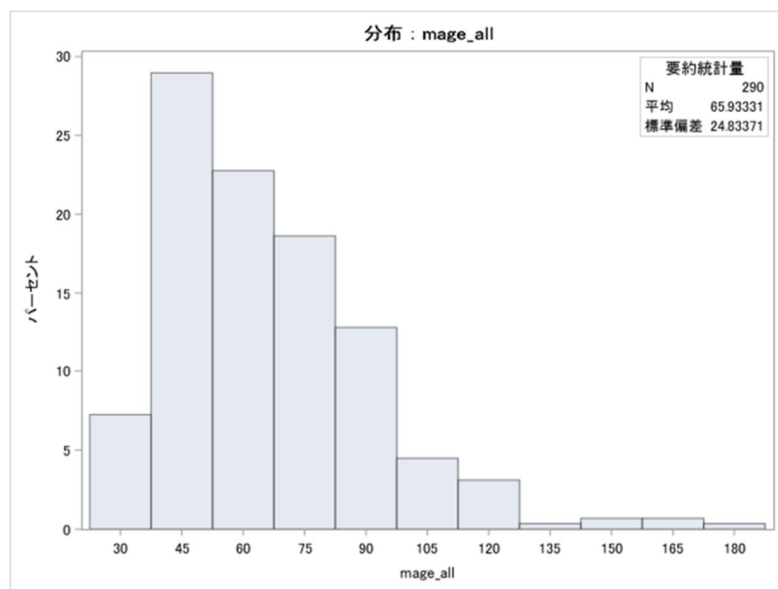
#### 4. 研究成果

目標は400人としていたが、リブレ Pro による血糖変動検査は合計321人に実施し、うち、有効なデータを得られたのが307人であった。また血液検査によるGA、1.5AGは合計335人に測定し、うち有効なデータを得られたのが334人であった。新型コロナウイルス感染拡大に伴い、2020年4月から9月および、2021年8月から10月に疫学調査が中断された影響がある。

血糖変動検査では、15分毎の血糖値を記録しているが、装着から24時間はデータが不安定であることが報告されているため、該当部分はデータから除外して、個々の血糖変動のデータセットを作成した。血糖値の平均は $65.9 \pm 16.9$ mg/dl、SDの平均は $26.7 \pm 9.8$ mg/dlであった。最高血糖値の平均は210.2mg/dlで、97から494まで分布しており、中央値と四分位は201(177, 230)であった。最低血糖値の平均は65.9mg/dlで、40から215まで分布しており、中央値と四分位は66(58, 73)であった。変動係数であるCVは平均が $0.23 \pm 0.06$ で、0.07から0.44まで分布しており、中央値と四分位は0.23(0.19, 0.27)であった。

<MAGE(mean amplitude of glycemc excursions)>

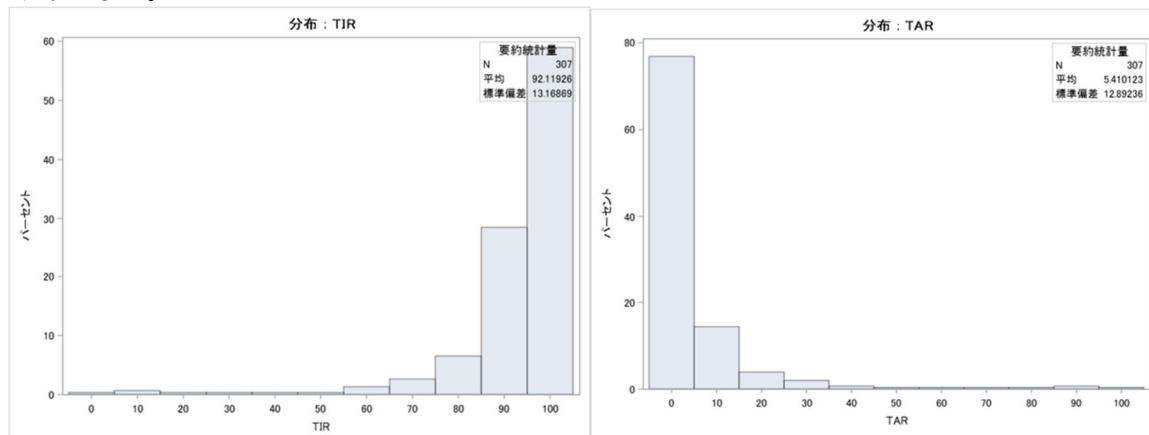
血糖の日内変動の指標であるMAGEは、有効なデータ数は290、平均が $65.9 \pm 24.8$ mg/dlであり、分布は以下のものであった。

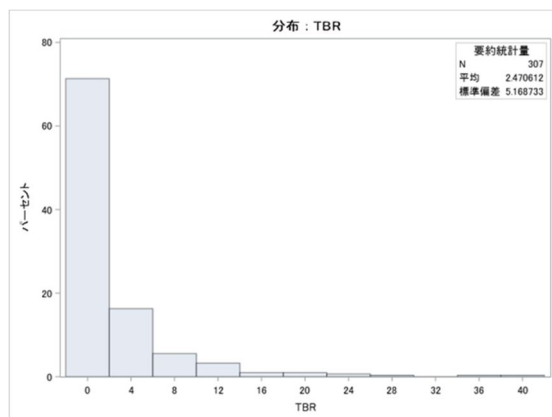


<TIR (Time in range)>

TIRは糖尿病患者のCGM管理目標の国際統一指針で採用されている指標で、国際的なコンセンサスを得ている。糖尿病患者では至適血糖範囲(Target TIR)を70から180mg/dlとし、高齢者ではTarget TIRが50%以上、それ以外では70%以上、を目標としている。また、血糖70未満の低血糖であるTBR(Time below range)は高齢者で1%未満、それ以外では4%未満、血糖180以上の高血糖を高齢者では60%未満、それ以外では30%未満が望ましいとしている。

本研究ではTarget TIR  $92.1 \pm 13.2\%$ 、TAR  $5.4 \pm 12.9\%$ 、TBR  $2.5 \pm 5.2\%$ であった。分布を以下に示す。





今後、研究計画に則り、血糖変動と認知機能や動脈硬化との関連についての分析を行う予定としている。現時点では SESSA-WOMEN 研究のデータ整備中であり、データセットが完成を待ち、分析を行う。また、将来の展望として、SESSA-WOMEN 研究の追跡調査を実施し、今回の血糖変動データと糖尿病の発症や動脈硬化性疾患の発症を前向きに検討していきたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ganbaatar N, Kadota A, Hisamatsu T, Araki S, Kume S, Fujiyoshi A, Kadowaki S, Torii S, Kondo K, Segawa H, Salman E, Miyazawa I, Yamamoto T, Nakagawa Y, Maegawa H, Miura K, Ueshima H; SESSA Research Group.	4. 巻 29
2. 論文標題 Relationship between Kidney Function and Subclinical Atherosclerosis Progression Evaluated by Coronary Artery Calcification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1359-1371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.63030.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fuse K, Kadota A, Kondo K, Morino K, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kadowaki S, Miyazawa I, Ugi S, Maegawa H, Miura K, Ueshima H	4. 巻 160
2. 論文標題 Liver fat accumulation assessed by computed tomography is an independent risk factor for diabetes mellitus in a population-based study: SESSA (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 108002
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.diabres.2020.108002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Miyagawa N, Saito Y, Miyazawa I, Shiino A, Kadota A, Kadowaki S, Hisamatsu T, Torii S, Takashima N, Tooyama I, Ueshima H.	4. 巻 30
2. 論文標題 Proteinuria and Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate are Independently Associated with Lower Cognitive Abilities in Apparently Healthy Community-Dwelling Elderly Men in Japan: A Cross-sectional Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 244-252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2188/jea.JE20180258.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liu Y, Fujiyoshi A, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Hisamatsu T, Miyazawa I, Kondo K, Tooyama I, Miura K, Ueshima H; SESSA Research Group.	4. 巻 26
2. 論文標題 Anthropometric Obesity Indices were Stronger than CT-Based Indices in Associations with Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Men.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1102-1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.47977.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Kunimura A, Ito T, Miyazawa I, Torii S, Shiino A, Nozaki K, Kanda H, Arima H, Ohkubo T, Ueshima H; on behalf of SESSA Research Group	4. 巻 26
2. 論文標題 Association between excessive supraventricular ectopy and subclinical cerebrovascular disease: A population-based study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1219-1225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.13970.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazawa I, Ohkubo T, Kadowaki S, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kadota A, Arima H, Budoff M, Murata K, Miura K, Maegawa H, Ueshima H; SESSA Research Group.	4. 巻 25
2. 論文標題 Change in Pericardial Fat Volume and Cardiovascular Risk Factors in a General Population of Japanese Men.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2542-2548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0153.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Widhi Nugroho A, Arima H, Miyazawa I, Fujii T, Miyamatsu N, Sugimoto Y, Nagata S, Komori M, Takashima N, Kita Y, Miura K, Nozaki K.	4. 巻 25
2. 論文標題 The Association between Glomerular Filtration Rate Estimated on Admission and Acute Stroke Outcome: The Shiga Stroke Registry.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis Thrombosis	6. 最初と最後の頁 570-579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.42812.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 宮澤伊都子、大久保孝義、村上陽子、永谷幸裕、佐藤滋高、藤吉朗、久松隆史、門田文、脇紗也佳、瀬川裕佳、近藤慶子、新田哲久、前川聡、三浦克之、上島弘嗣
2. 発表標題 日本人一般住民男性における腎異所性脂肪と肥満指標との関連：滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA)
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久米 真司, 宮澤 伊都子, 門田 文, 久松 隆史, 近藤 慶子, 瀬川 裕佳, 鳥居 さゆき, 荒木 信一, 前川 聡, 三浦 克之, 上島 弘嗣, SESSA研究グループ
2. 発表標題 顕性アルブミン尿を伴わない糖尿病・非糖尿病におけるeGFR低下リスク要因の探索: 滋賀動脈硬化疫学研究SESSA
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門田 文, 近藤 慶子, 久松 隆史, 宮澤 伊都子, 藤吉 朗, 上島 弘嗣, 三浦 克之
2. 発表標題 一般日本人女性における受動喫煙状態と血管内皮機能との関連 (Association of Passive Smoking Status to Endothelial Vascular Function among General Japanese Women)
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Fuse, Aya Kadota, Keiko Kondo, Akira Fujiyoshi, Takashi Hisamatsu, Sayaka Kadowaki, Itsuko Miyazawa, Katsutaro Morino, Osamu Sekine, Satoshi Ugi, Hiroshi Maegawa, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, SESSA Research Group
2. 発表標題 The ratio of liver to spleen (L/S ratio) for CT attenuation value is associated with the onset of diabetes mellitus in a community-based sample of Japanese men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)
3. 学会等名 American Diabetes Association 's 78th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------