

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 8 日現在

機関番号：32526

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463310

研究課題名(和文) 血糖値変動の実態解明による慢性疾患予防プログラムの構築

研究課題名(英文) Investigation of glucose through chronic disease prevention program development

研究代表者

眞鍋 知子 (Tomoko, Manabe)

了徳寺大学・健康科学部・教授

研究者番号：40573598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病の既往が無い者にCGMS(Continuous Glucose Monitoring System)により24時間測定し、年齢区分別の食後血糖値のピークタイムと食事間の血糖値の比較を行った。ピークタイムは昼食後と夕食後では20歳代、30歳代、40歳代、50歳代の順に長かった。血糖ピーク値で朝食後は50歳代と40歳代はほぼ同じであり、昼食後は50歳代、夕食後は30歳代が最も高かった。40歳代と50歳代の比較は、各食後50歳代のピークタイムが長かった。そこで加齢による代謝機能の変化が影響していることが推察され、血糖値の時系列変化を測定は、適切かつ効果的な生活習慣の指導への糸口となると考える。

研究成果の概要(英文)：Without a history of diabetes who measured 24 hours by the CGMS (Continuous Glucose Monitoring System), compares the blood sugar peak of postprandial blood glucose in age categories and between meals. Peak after lunch and after dinner is 20 years old, 30's and 40-year-old, 50-year-old teen was longest in. Peak blood glucose breakfast after 50-year-old's 40-year-old is almost same in the after lunch 50-year-old, after dinner is 30-year-old is the highest. 40-year-old and 50-year-old's comparison, each meal 50-year-old's peak was long. And suggested that metabolism due to age-related changes in the temporal variation of blood sugar measurements would be clue to the proper and effective habits of thought.

研究分野：臨床看護

キーワード：血糖値 食行動 生活習慣 ストレス 自律神経活動

1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病患者の増加

我が国の生活習慣病の罹患者や予備群は急激に増加しており（厚生労働省 平成 22 年国民健康栄養調査 2012）、その中でも糖尿病は、心筋梗塞や脳梗塞の誘因になるため、糖尿病罹患者や予備群の早期発見、早期治療が重要である。従来は血糖自己測定 (SMBG) でわからなかった詳細の血糖変動が、24 時間連続的に間質液中グルコース濃度を測定する continuous glucose monitoring system (以下、CGMS) の開発により近年では可能となった。2007 年に発表された国際糖尿病連合 (IDF : international Diabetes Federation) の「食後血糖値の管理に関するガイドライン」にも食後血糖を評価する方法として CGMS が紹介された。CGMS は欧米で開発され、皮下組織に挿入したセンサーのグルコオキシターゼ酵素を間質液中のグルコースと反応させて電気信号に変換し測定を行っている。SMBG による血糖値の補正を行うことで間質液グルコース濃度の測定値の精度は静脈血で測定した血糖値と非常によく相関することが報告されている (Boyne ら 2003)。

(2) 血糖値の変動が心身の健康維持に悪影響をもたらす可能性

研究代表者らが行った某社の健康診断データと体力測定データを用いて若年期の体力と壮年期になった時の健康状態の維持との関連について症例対象研究を実施したところ、青年期の体力の有無が壮年期において健康状態の維持に関与するのではないかと示唆を得た (眞鍋ら 2010、2012)。この研究では、空腹時血糖値、Body Mass Index、収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪、HDL コレステロールの 6 項目のデータが 5 年間にわたり継続して正常値範囲内であった者は、約 3,000 人のうち 1 割程度でしかなかった。福岡県糖尿病患者データベース研究による

と糖尿病患者のうつ症状は正常耐糖能の者に比べ 2.6 倍多いことが報告された (岩瀬ら 2011)。また糖尿病合併症である末梢神経障害や虚血性心疾患などと重症低血糖がうつ症状と強く関連しうることもわかった。このように血糖値の変動が健康障害を引き起こす一因であることは、耐糖能正常者でも推測されるが、健常者への持続的な血糖値の測定による調査の困難さや血糖値の変動と自律神経、日常生活とのイベントの関連が充分になされていない事が探究を遅らせている一因でもある。

(3) 血糖値の変動と自律神経

ヒトは、高血糖もしくは低血糖になった場合、間脳で感知し、自律神経を介して正常な血糖値に調整する機能を有している。糖尿病患者において脳血流の自動調整機能に異常が認められた報告 (Bentsen ら 1975) やインスリンによる高度の低血糖の場合にもこの機能が障害されたという報告がある (Nilsson ら 1981 ; Siesjo ら 1983)。ラットによる血糖値の脳血流自動調整機能に影響を及ぼす研究によると、大脳皮質血流量は低血糖群で有意に高く (藤井ら 1986) 急性の高血糖時には脳血流量が低下する (Duckrow ら 1985) という報告がある。しかし、血糖値の変動がどのように脳血流の自動調整機能に影響をし、自律神経系がコントロールされ正常血糖値を維持しているかという機能についての解明が充分になされていない。

2. 研究目的

本研究は、幅広い年代の血糖値変動と食事摂取に着目し検討することを目的とする。さらに、血糖値変動と日常生活のイベントとの関連における実態調査と自律神経活動に関する研究結果から「慢性疾患予防プログラム」構築に向けて検討する。

3. 研究の方法

研究協力が同意が得られたボランティア

16名（男性3名、女性13名）を調査対象者とした。対象者の年齢は18歳～56歳であり、糖尿病の既往が無いこと及び現在治療中の疾患や内服をしていない健康な者とした。

(1)調査項目

性別 年齢 Body mass index (kg/m²)
間質液中グルコース濃度（臍部横5cmにセンサーを挿入し、CGMSモニターに接続し24時間モニタリングを実施）血糖値
食事及び間食の内容、摂取時間
運動による消費エネルギー 心拍数、心拍変動（24時間ホルター心電図装着）
ストレス状況 既往歴、現病歴、内服歴

(2)間質液中グルコース濃度の測定

日常生活における間質液中グルコース濃度を測定するためにCGMS（CGMS-Gold：Medtronic Mini Med社）を用いた。CGMSは5分平均の間質液中グルコース濃度を72時間測定することが可能となっている装置である。最低限12時間ごとに静脈血による血糖測定を行ってキャリブレーションすることにより、正確な血糖値が得られると報告されている⁵⁾⁶⁾。（Koschinsky Tら2001、Giuseppe D 2009）CGMSを補正するための自己血糖測定には、血糖自己測定システム（ニプロフリースタイルフリーダム：ニプロ株式会社）を用いた。CGMSによる間質液中グルコース濃度の測定を開始する1時間前に対象者の腹部の皮下組織にセンサー（ソフトセンサー：Medtronic Mini Med社）を留置し、滅菌防水フィルム（Tegaderm-Film：3M）で固定した。センサーにCGMSモニターを接続した後、初期化を行い組織内で安定化をさせ、センサーの初回キャリブレーションを実施後、測定を開始した。確実にキャリブレーションを行うため、各食前及び就前の4回血糖自己測定システムによるキャリブレーションを実施した。

(3)分析方法

対象者は、20歳以上30歳未満、30歳以上

40歳未満、40歳以上50歳未満、50歳以上60歳未満の4段階に分類した。年齢区分別の食後グルコース濃度がピークになる時間の食事間の比較については、一元分散分析を実施した。また、各食事間の比較は、t検定を行った。これらの統計分析においては、 $p < 0.05$ を有意水準とした。統計処理は統計パッケージSPSS for Windows15.0Jを用いて実施した。

(4)倫理的配慮について

個人情報については、本研究のためにふられたIDのみを使用しデータを取り扱った。研究者は個人が特定できないようにして解析を行った。この研究は、任意に参加するものであり、拒否しても全く不利益を受けないことを最初に伝えた上で、研究に関する説明を書面に沿いながら口頭で詳細に行い、書面にて同意を得た。CGMSについては、詳細に説明を行い参加意思を確認した。一度同意したものであっても、中断の申し入れがあった場合は速やかに中断できるものとした。本研究は、了徳寺大学研究倫理審査委員会（第2624号）及び防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て実施した。（第871号）

4. 研究成果

対象者のうち男性1名は、16時間しか間質液中グルコース濃度をモニタリングできていなかったため研究対象者から除外した。今回は男性2名を除く、女性13名を対象とした。

(1)対象者の概要

表1に示すように、調査対象者は、20歳以上30歳未満（20歳代）が2名、30歳以上40歳未満（30歳代）が1名、40歳以上50歳未満（40歳代）が5名、50歳以上60歳未満（50歳代）が5名であった。13名の平均年齢は 43.5 ± 9.6 歳（平均±標準偏差）であった。Body mass indexの平均値は、 21.8 ± 2.8 kg/m²（平均±標準偏差）であり、日本肥満学会の指標によると標準体重であった。食

後の間質液中グルコース濃度がピークになる平均値は、朝食後が $132.8 \pm 19.5 \text{mg/dl}$ (平均 \pm 標準偏差)、昼食後が $141.1 \pm 30.7 \text{mg/dl}$ (平均 \pm 標準偏差)、夕食後が $126.5 \pm 17.3 \text{mg/dl}$ (平均 \pm 標準偏差) であった。食後の間質液中グルコース濃度がピークになる時間は、朝食後が 43.0 ± 23.6 分 (平均 \pm 標準偏差)、昼食後が 56.8 ± 23.9 分 (平均 \pm 標準偏差)、夕食後が $71.4 \pm 36.4 \text{mg/dl}$ (平均 \pm 標準偏差) であった。

	Age group				
	All	20-30	30-40	40-50	50-60
n	13	2	1	5	5
age (歳)	43.5 ± 9.6	26.0 ± 4.2	36.0	43.8 ± 3.8	51.8 ± 2.7
Body mass index (kg/m ²)	21.8 ± 2.8	19.4 ± 0.6	20.7	22.8 ± 3.7	22.0 ± 2.2
Peak sensor glucose (mg/dl)					
朝食後	132.8 ± 19.5	118.5 ± 2.1	120.0	137.2 ± 20.4	136.6 ± 23.2
昼食後	141.1 ± 30.7	115.5 ± 23.3	134.0	142.2 ± 21.4	152.0 ± 41.7
夕食後	126.5 ± 17.3	118.5 ± 0.7	133.0	130.8 ± 15.7	124.2 ± 24.0
The postprandial glucose peak time (分)					
朝食後	43.0 ± 23.6	42.0 ± 15.6	28.0	28.6 ± 8.8	60.8 ± 28.6
昼食後	56.8 ± 23.9	38.0 ± 24.0	52.0	55.2 ± 16.2	66.8 ± 31.5
夕食後	71.4 ± 36.4	37.5 ± 17.7	55.0	70.0 ± 20.1	89.6 ± 49.3

Data are mean \pm SD.

表 1 対象者の背景と年齢別食後グルコース濃度

(2)年齢区分別の比較

図 1 は、年齢区分別の食後間質液中グルコース濃度がピークになった時間を示したものである。朝食後は 30 歳代と 40 歳代はほぼ同じであり、20 歳代、50 歳代の順にピークになるまでの時間が長かった。昼食後と夕食後は、20 歳代、30 歳代、40 歳代、50 歳代の順にピークになるまでの時間が長かった。

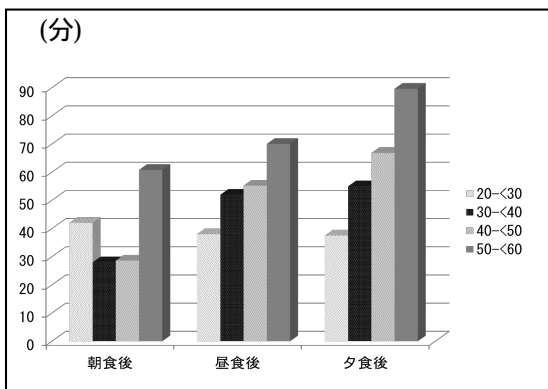


図 1 各食後グルコース濃度のピークタイム (食事別)

図 2 は、年齢区分別の食後における間質液グルコース濃度がピークになった値を示したものである。朝食後は、50 歳代と 40 歳代はほぼ同じ値であり、30 歳代、20 歳代に比べて高い値であった。昼食後は、50 歳

代が最も高い値であり、次に 40 歳代、30 歳代、20 歳代の順に高い値であった。夕食後は、30 歳代が最も高い値であり、40 歳代、50 歳代、20 歳代の順に高い値であった。

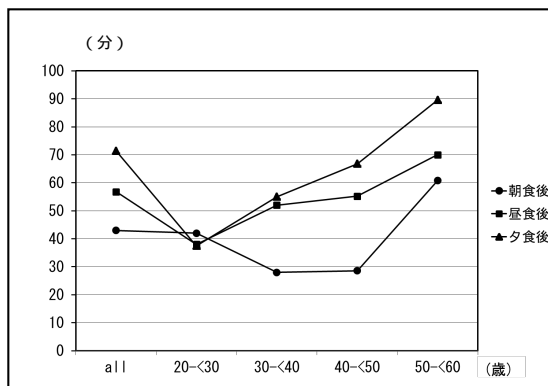


図 2 各食事後グルコース濃度のピークタイム (年齢区分別)

(3)40 歳代と 50 歳代の比較

40 歳代においては、昼食後の方が朝食後よりも有意に食後グルコース濃度ピークになるまでの時間が長かった。また、夕食後は朝食後よりも有意に食後グルコース濃度がピークになるまでの時間が長かった。(図 3)

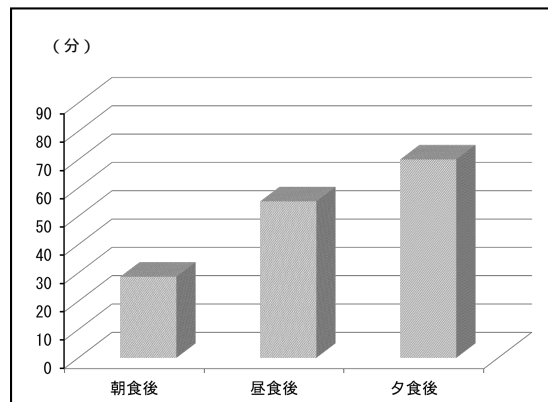


図 3 40 歳代食後グルコース濃度のピークタイムの比較

50 歳代は、どの食事後と比較しても有意な差は見られなかった。(図 4)

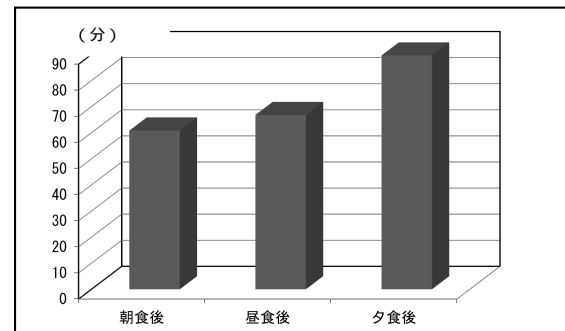


図 4 50 歳代食後グルコース濃度のピークタイムの比較

40 歳代と 50 歳代で各食後のグルコース濃

度がピークになった時間を比較したものを図5に示した。朝食後においては、40歳代が31.9±10.9分、50歳代は60.8±28.6分かかっており、50歳代が有意に食後グルコース濃度がピークになるまでの時間が長かった。

昼食後は、40歳代が50.5±17.2分、50歳代が66.8±31.5分、夕食後は、40歳代が60.0±22.3分、50歳代が89.6±49.4分で有意な差はなかった。

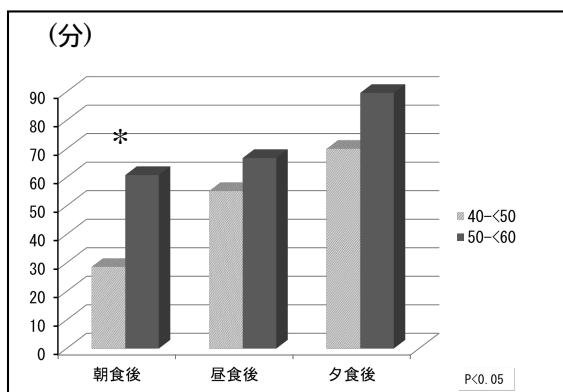


図5 年齢区分別グルコース濃度のピークタイムの比較

(40歳代と50歳代)

また、食後のグルコース濃度がピークになった値を40歳代と50歳代で比較した。朝食後は、40歳代が137.2±18.0mg/dl、50歳代が136.6±23.2mg/dlであった。昼食後は、40歳代が

142.2±22.0mg/dlであり、50歳代が152.0±41.7mg/dlであった。また、夕食後は40歳代が130.8±13.3mg/dlで、50歳代が124.2±24.0mg/dlであった。

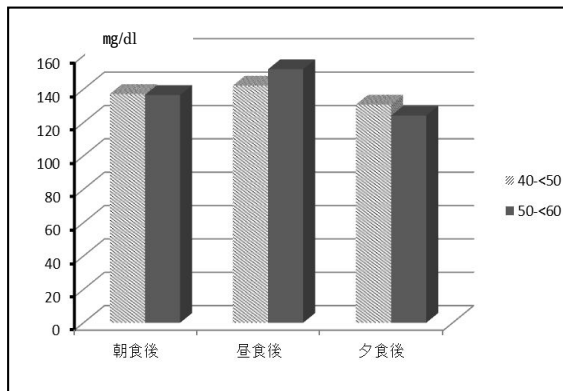


図6 食後グルコース濃度のピーク値の比較

いずれの食後においても40歳代と50歳代の

間で有意な差はなかった。

考察および結論

20歳代から50歳代までの健康な女性を対象に24時間持続的に間質液中グルコース濃度を測定したところ、食後における間質液中グルコース濃度がピークになるまでの時間は、朝食後が昼食後、夕食後よりも短い時間である結果を得た。その傾向は、20歳代を除いて同様であった。20~30歳代の耐糖能正常である者を対象として各食後の最高血糖値に達する時間についての研究によると、食後血糖上昇のピークは食事開始後約40~50分であり、血糖上昇幅は朝食後が20mg/dl、昼食後及び夕食後が40mg/dlであった。(Tujino D. 2009) 我々の研究においても、20歳代及び30歳代の各食後のグルコース濃度がピークに達する時間は食事開始後約40~50分の範囲であった。Morganによると、サーカディアンリズムの影響で夜間のインスリン分泌が低下し、血中のグルコース濃度が高くなることが報告されている。(Morgan L 1998)

また自律神経活動の日内変動に関する研究によると、交感神経活動は日中に亢進して夜間に減弱し、副交感神経は夜間に亢進するとされているが、本態性高血圧や糖尿病、虚血性心疾患を有する者では、健常者に比べて自律神経活動の日内変動が減少するといわれている。(Sapoznikov D 1992)

本研究では、40歳代においては夕食後、50歳代においては各食後のグルコース濃度がピークを迎えるまでの時間が約60分~90分後と長くなっていた。また、40歳代と50歳代を比較したところ、朝食後のみ40歳代の方が50歳代よりもグルコース濃度がピークになるまでの時間が有意に短かったが、いずれの食事においても50歳代の方が40歳代よりも食後のグルコース濃度が、ピークになるまでの時間が長かった。最近の研究では、自律神経や代謝機能、循環器系機能は加齢の影

響を受けることが明らかになってきている。

(Blandini F 1992

Jones P. 2001)これらのことから本研究の結果は、加齢による代謝機能や自律神経の変化が影響しているのではないかと考える。

間質液中グルコース濃度の時系列変化を測定することは、飲食(食事内容、摂取にかかる時間、咀嚼状況等) 運動(種類、強度、実施継続時間等) 勤務状況(勤務内容、勤務持続時間等) 睡眠(睡眠時間、入眠状態、熟睡状態等) 喫煙(本数、喫煙間隔、喫煙年数) ストレスなどの各種生活習慣との関連を知ることができ、適切かつ効果的な生活習慣改善のプログラム作成が可能となると考えている。さらに、健常者における血糖値の変動(高血糖、低血糖)を引き起こす要因の示唆を得ることができ、適切な生活習慣の指導への糸口となる。今後は、対象者のライフスタイル、食事内容、心拍変動による自律神経と間質液中グルコース濃度の変動との関連を検討し、健常者の日常生活における血糖変動の原因を探究していきたいと考えている。

5 . 主な発表論文等

[学会発表](計 4 件)

1) 眞鍋知子、高橋順子、多田貴志、永田倫人、横山正江

成人期にある健常者の食行動と血糖値の変化-持続グルコースモニタリングシステムによる調査-

日本看護研究学会第 41 回学術集会 2014
広島県：広島国際会議場

2) 眞鍋知子、高橋順子、原美弥子、櫻井裕
Continuous glucose monitoring system in 24-hour glucose profile assessment in free-living healthy subjects
19thEAFONS 2015
幕張メッセ

3) Tomoko Manabe, Miyako Hara, Yoriko Takahashi, Shigeka Higai, Hatue Tanaka, Yutaka Sakurai
The peak time and the peak value of the postprandial glucose among healthy subjects in Japan.

ICN IPN/APNN 2014 Conference 2014
Helsinki - FINLAND: Marina Congress Center
4) Tomoko Manabe, Yasuhiro Nishida, Yutaka Sakurai, Yoriko Takahashi
Blood glucose peak time after meal in healthy population using continuous glucose monitoring system profiles.
第 92 回日本生理学会 2015
兵庫県：神戸国際会議場・展示場

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

眞鍋 知子 (Tomoko Manabe)
了徳寺大学・健康科学部看護学科・教授
研究者番号：40573598

(2) 研究分担者

櫻井 裕 (Yutaka Sakurai)
防衛医科大学校・医学教育部衛生学公衆衛生学講座・教授
研究者番号：00235227

(3) 研究分担者

原 美弥子 (Miyako Hara)
千葉科学大学・看護学部・教授
研究者番号：00276172

(4) 研究分担者

西田 育弘 (Yasuhiro Nishida)
防衛医科大学校・医学教育部生理学講座・教授
研究者番号：90172668

(5) 研究分担者

高橋 順子 (Yoriko Takahashi)
天使大学・看護栄養学部看護学科・准教授
研究者番号：90451400