経口ブドウ糖負荷試験

番号　　081　　　名前　　永松由衣

【目的】

　糖負荷試験OGTTの実施を通じて自身の血糖および尿糖の変化を観察することで、糖代謝におけるホルモン調節機構に対する理解を深める。

　OGTTでは、75 gのブドウ糖を取り込み、一定時間経過後に採血を行い、血糖の経時変化をもとに糖尿病か否かを評価する検査である[1]。OGTT前の血糖値が126 mg/dL以上または負荷2時間後の血糖値が240 mg/dL以上の場合、「糖尿病型」と診断される。空腹時 100mg/dL 未満または摂取 2 時間後 140mg/dL 未満は「正常型」とされる（空腹時 100mg/dL〜110 mg/dLは「正常高値」とされる）。正常型は、数年間フォローアップしても糖尿病型に移行することはほぼない。その間の「境界型」は一定の確率で数年間のうちに糖尿病型に移行するいわゆる糖尿病予備軍である。[2]

　生活習慣の欧米化に伴い、日本では近年糖尿病患者の数が急速に増加している。糖尿病は完治不可能である。また、放置するといわゆる糖尿病三大合併症（網膜症・腎症・神経障害）を引き起こす他、脳卒中や虚血性心疾患といった心血管疾患を引き起こす恐れがある。そのため、患者のＱＯＬを著しく低下させるのみならず、医療経済にも大きな負担を与えるとして、社会問題となっている。[3]

　今や深刻な国民病と言える糖尿病に対する理解を深めるというのも、本実験の大いなる意義である。

【方法】[4]

1. 実習前日の夕食を21:00までに済ませ、その後は全くの絶食状態で実験に臨んだ。なお、この間麦茶以外の飲料も口にしなかった。
2. 糖負荷前に排尿を済ませ、血糖値を測定した。（負荷前血糖値）
3. 75 gのブドウ糖を含んだ炭酸水を5分以内に完飲した。（糖負荷）
4. 糖負荷30分経過後、血糖を測定した。（30分後血糖値）
5. 糖負荷60分経過後、血糖を測定した。（60分後血糖値）
6. 糖負荷90分経過後、血糖を測定した。（90分後血糖値）
7. 糖負荷120分経過後、血糖を測定した。（120分後血糖値）
8. 尿検査薬を用いて尿糖を測定した。

【結果】

番号　（　　081　　）　　　　名前　　　　　　　　永松由衣

部活動　　　　　　　　　　　所属なし

握力　　右　　　　18.0　　　kg　　左　　　　14.1　　　kg

身長　　155　cm　体重　　43.5　kg

BMI 18.1 　体脂肪率　　20.4　%

血糖値の判定区分　　　　正常　　型

＜表＞

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 負荷前 | 30分 | 60分 | 90分 | 120分 | 尿糖 |
| 測定時間 | 09:13 | 9:58 | 10:28 | 10:58 | 11:28 | 11:20 |
| 血糖値 | 93 | 226 | 213 | 74 | 40 | ± |
| 血糖面積 | Pre-30’ | 30-60’ | 60-90’ | 90-120’ | 合計 |  |
| 1995 | 3795 | 2985 | 1080 | 8718 |  |

＜グラフ＞

Chart, line chart

Description automatically generated

【考察】

　p.3に示したグラフの結果を経時的にまとめる。

　まずOGTT前に測定した血糖値、つまり空腹時血糖値93mg/dLは、正常値（＜100 mg/dL）範囲内である。なお、日本糖尿病学会が発行する糖尿病治療ガイド[1]によると、100 mg/dL〜110 mg/dLは正常高値、110 mg/dL〜126 mg/dLは空腹時血糖異常、＞126 mg/dLは糖尿病が疑われる。

　OGTT後30分経過時、血糖値226 mg/dLまで上昇した。しかし、その後上昇傾向は一転、下降傾向に入り、60分後には213 mg/dL、90分後には74 mg/dL、120分後には40 mg/dLとなった。糖代謝は、膵臓ランゲルハンス島で産生されるグルカゴンとインスリンによって調節されている。グルカゴンはα細胞にて、インスリンはβ細胞の小胞体にて分泌される。

　OGTT前測定時は約12時間の空腹状態にあった。そのような低血糖時には、グルカゴンの分泌が増加する。グルカゴンの主な作用は、肝臓でのグリコーゲン分解促進である。グルコースは、グリコーゲンの形態で貯蔵されるか、または トリグリセリドに変換されているのである。グルカゴンは、肝細胞膜上の受容体に結合して、促進性GTP結合タンパク質Gsを介してアデニル酸シクラーゼを活性化する。これによりcAMPが上昇し、それに伴いプロテインキナーゼAが活性化、次いでホスホリラーゼキナーゼがリン酸化する。このカスケードによりリン酸化されたホスホリラーゼが活性化し、グリコーゲンの分解が促進される。なお、プロテインキナーゼAのグリコーゲン合成酵素不活性化作用により、グリコーゲン合成も抑制される。こうしてグリコーゲンがグルコースモノマーに分解され、さらにリン酸化されグルコース-1-リン酸となる。これがグルコースとなって血液中に放出され、血糖値が上昇する。グルカゴンの血糖値上昇作用により、摂食せずとも血糖値は適切な値を維持し、ホメオスタシスが保たれている。

　糖負荷後は、血糖値が一気に上昇している。このような高血糖時には、インスリンの分泌が増加する。小腸で取り込まれたグルコースは、GLUT2（glucose transporter 2）を介してβ細胞内に取り込まれ、グルコキナーゼによるリン酸化を受けて糖代謝経路に入る。解糖系やTCA回路で産生されたATPがATP感受性K+チャネルを閉じることで引き起こされる脱分極が、電位依存性Ca2+イオンチャネルを開きCa2+が細胞内に流入する。これがインスリン分泌を促進する。なお、インスリンの分泌は、初期には急激に増加し、その後は持続性の緩やかなものになる、という二相性を持つ。これは、最初の数分間は細胞内にもともと貯蔵されていたインスリンが放出される一方、その後は新たに合成しながら分泌が行われるためである。いわばグルコースは、インスリン分泌のみならず、合成も促進するのである。なお、グルコースは、経口的に投与した方が経静脈的に血中投与した方が、血中のインスリン濃度が高くなることが知られている。これはインクレチンをはじめとした胃腸管由来の因子によってインスリン分泌が促進されるためである。

　インスリンの作用は多岐にわたるが、主たる5つについて説明する。第一に、グルコース輸送である。この作用は、特に筋肉や脂肪組織で見られる。GLUT4を細胞膜上に出し、細胞内へのグルコース取り込みを促進し、血中のグルコース濃度を低下させる。第二に、糖代謝である。肝臓などでのグリコーゲン合成促進および分解抑制、解糖系の亢進、糖新生の抑制を通じて、血中のグルコース濃度を低下させる。第三に、電解質の輸送である。細胞内へのK+やアルギニンなどのアミノ酸取り込みを促進する。第四に、脂肪代謝である。肝臓や脂肪組織において脂肪酸の合成を促進し、かつ脂肪の分解を抑制する。第五に、タンパク質の同化である。リボソームにおけるタンパク質合成を促進し、分解を抑制する。このようにインスリンは様々な組織に働きかけ、様々な作用を持つが、その主たる働きは血糖値を下げることである。これにより、60分後以降血糖値が右肩下がりに下降したのである。[5]

　空腹時血糖値 < 100 mg/dLかつOGTT2時間血糖値 < 140 mg/dLを満たしていたことから、私の血糖型は「正常型」と判定された。しかし、いくつかを異常が見受けられる。まず1点目は、OGTT30分血糖値226 mg/dLが異常に高値である点だ。2点目は、糖負荷後60分が経過しても依然として200 mg/dL以上を維持している点である。3点目は、糖負荷後60分にピークを迎えた後血糖値は急激に下降するが、OGTT2時間血糖値が40 mg/dLという異常な低値を示した点だ。血糖値は50mg/dL程度になると、頭痛や目のかすみ、集中力の低下、あくびといった中枢神経症状が現れる。さらに50mg/dL以下になると、異常な行動や痙攣、昏睡に陥ることもある[6]。以上の3点から、インスリン初期分泌能が低く、かつ一度分泌されると過度な血糖値低下作用を示す点だ。ただし本実験では血漿インスリン濃度を計測していないため、正確なインスリン初期分泌は確認することができていない。後日、病院で検査する必要があると考えている。

　続いて、尿糖について考察する。β細胞異常によるインスリン分泌能力の低下やインスリン感受性の低下により高血糖状態が続き、尿細管でのグルコース再吸収域を超えると、糖が尿中に排泄されてしまう。尿糖が認められれば，まず糖尿病が疑われる。原尿に含まれる物質には再吸収されるものも含まれる。例えば、Na+は能動輸送で再吸収され、それに伴いH2Oもアクアポリンを介して再吸収される。グルコースもNa+依存性の運搬方式にて再吸収される。グルコースは、まずsodium glucose cotransporter 2（SGLT2；Na+依存性グルコーすトランスポーター）を介して尿細管内から上皮細胞に取り込まれ、GLUT1を介して毛細血管に送られる。2014年、SGLT2を阻害するSGLT2 阻害薬が糖尿病に対する新薬として販売された。SGLT2による細胞へのグルコース取り込みが阻害されるため、腎臓での尿糖排泄を促進することができる。理論上低血糖を起こさずに高血糖を改善することができるという点で、大いに注目されている。[7]

【レポート課題】

　最初に、OGTTのみを行なった1日目について、両者それぞれの結果を考察する。

　まずAさんの負荷前の血糖値、つまり空腹時血糖値（正常値：< 100 mg/dL）は98 mg/dLであり、血糖値のピークは負荷後30分後にピークを迎える。その後、数値は徐々に下降し、OGTT2時間血糖値（正常値：< 140 mg/dL）は132 mg/dL である。空腹時血糖値とOGTT2時間血糖値から、Aさんは正常型であると判断できる。

　一方Bさんは、空腹時血糖値は87 mg/dLであり、血糖値のピークは90分後に迎える。その後血糖値は下降傾向に入り、OGTT2時間血糖値は152 mg/dL である。空腹時血糖値とOGTT2時間血糖値より、Bさんは境界型、中でも耐糖能異常だと言える。

　AさんとBさんの1日目の結果を比較すると、「血糖値の判定区分」の他に2つ相違点が見られる。1つ目は、血糖値のピーク値である。Aさんのピーク値はBさんと比較してかなり高くなっている。そして2つ目は、血糖値のピークを迎えるタイミングである。Aさんは30分後である一方Bさんは90分であり、BさんはAさんに対してかなり遅い。これは、Bさんではインスリンの分泌もしくは効果が現れるのが遅いからだと考えられる。本データでは、血漿インスリン濃度を計測していないため、インスリン初期分泌能やインスリン感受性などといった、この考察を裏付ける指標は確認することができない。しかし、インスリン初期分泌能の低下は、「血糖値の判定区分」における正常型から耐糖能異常、糖尿病へと進行させる因子であることが確認されている [8]。Bさんが耐糖能異常であることからも、インスリン初期分泌能の低下が疑われる。

　次に、OGTTに15分の運動負荷を加えた2日目について、両者それぞれの結果を考察する。

　Aさんの血糖値は、OGTTのみの場合と同様に糖摂取30分後にピークを迎え、その後下降傾向を辿っているが、ピーク値をはじめ全ての数値がOGTTのみの場合よりも20〜50 mg/dL程低いものとなっている。

　一方、Bさんの血糖値は、糖摂取30分後にかけて上昇し、その後60分後にかけてやや下降、90分後にかけて再度上昇してピークに達し、120分後にかけて下降している。Bさんもまたピーク値をはじめ全ての数値がOGTTのみの場合よりも40〜60 mg/dL程低いものとなっている。OGTT2時間血糖値も正常範囲内に収まっている点にも注目されたい。

　このようにOGTTに運動負荷を加えた場合は、両者ともに血糖値が一貫して低く抑えられるという結果が得られた。これには運動によるグルコースの消費量増加が関与していると考えられる。骨格筋では、p.5の考察で説明したインスリンのグルコース輸送作用によりGLUT4が細胞膜上に出てきて、骨格筋内にグルコースが取り込まれる。取り込まれたグルコースはTCA回路に入り、ATPを産生する。このように、AさんとBさんが摂取したグルコースが運動に必要なATPへと変換されたため、血糖値の上昇が低く抑えられたと考えられる。

　しかし同時に、両者のグラフの形状には大きな差異が確認できる。Aさんのグラフは血糖値の上昇・下降ともに急勾配である一方、Bさんのグラフは全体的に横ばいな形状をしている。この違いには、前述したBさんのインスリン初期分泌能の低下の疑いに加え、いくつかの原因が推測される。

　まず、運動内容の違いである。Aさんは15分間の階段昇降を、Bさんは15分間の早歩きを行った。両者のエネルギー消費量を比較する。ただしAさんとBさんの性別や運動の詳細は与えられていないため、筆者自ら設定した。両者が日本人の標準的な20代女性という仮定のもと体重53kg[9]とし、階段昇降の内訳は速いスピードでの昇り（8.8メッツ）[10]を7.5分 / 下り（3.5メッツ）[10]を7.5分、早歩きの速度は93 m/分（4.3メッツ）[11]とした。消費カロリーを求める式を以下に示す。

上式より、速いスピードでの昇り 7.5分は61 kcal相当、下りは24 kcal相当、つまり15分間の階段昇降は85 kcalに、15分間の早歩きは60 kcalに相当することが求められた。よって、理論上Aさんの方が運動により消費したエネルギー量が多いため、グルコース消費量も多く、血糖値の低下が顕著に見られたのだと考えられる。

　ただし上記の消費カロリーはあくまでも理論上のものであり、かつ今回は標準的な20代女性と仮定したが、実際の消費カロリーは性別や年齢、筋肉量、身体活動レベルに基づいた基礎代謝量に依存する。このように多岐にわたる因子によって、AさんとBさんのグラフの形状には差異が見られたのだと考えられる。

【参考文献】

[1]慶應義塾大学病院 医療・保険情報サイトKOMPAS. “OGTT（経口ブドウ糖負荷試験”. 慶應義塾大学. 2018-02-26, https://kompas.hosp.keio.ac.jp/sp/contents/000466.html, (参照 2022-09-06)

[2]日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド. 2022-2023，P.29，文光堂，2022

[3]厚生労働省. 糖尿病. <https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21_11/b7.html>, (参照 2022-09-06)

[4] 2022年度経口ブドウ糖負荷試験実習書

[5]本間研一. 標準生理学. 2019. p975-983, 医学書院

[6]国立国際医療研究センター. 低血糖. 2021, <https://dmic.ncgm.go.jp/content/040_050_05.pdf>, (参照 2022-09-06)

[7]杉本俊郎. 糖尿病における新規治療薬SGLT阻害薬. 日本内科学会雑誌. Vol.102. 2013, <https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/102/6/102_1474/_pdf>, (参照 2022-09-06)

[8]田邉真帆. OGTTで正常型と判定された症例のインスリン動態について. 人間ドック. 2011. p.601-606, <https://www.jstage.jst.go.jp/article/ningendock/26/4/26_4_601/_pdf/-char/ja>, (参照 2022-09-06)

[9] e-Stat 政府統計の総合窓口. 国民健康・栄養調査　表番号14　身長・体重の平均値及び標準偏差 - 年齢階級、身長・体重別、人数、平均値、標準偏差 - 男性・女性、１歳以上〔体重は妊婦除外〕. 2021, <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003224177>, (参照 2022-09-06)

[10] Keisan. 階段の昇り降りの消費カロリーの計算. CASIO, <https://keisan.casio.jp/exec/system/1568784671>, (参照 2022-09-06)

[11] Keisan. ウォーキングの消費カロリーの計算. CASIO, <https://keisan.casio.jp/exec/system/1161228742>, (参照 2022-09-06)