

HETEROGENEOUS RESPONSE TO GLUCOSE LOADING IN HIROSHIMA

糖負荷に対する異質性反応，広島

KENNETH G. JOHNSON, M.D.

KATSUHIKO YANO, M.D. 矢野勝彦



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

HETEROGENEOUS RESPONSE TO GLUCOSE LOADING IN HIROSHIMA

糖負荷に対する異質性反応，広島

KENNETH G. JOHNSON, M.D.

KATSUHIKO YANO, M.D. 矢野勝彦

Approved 承認 25 May 1967

Department of Medicine

臨床部



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原爆傷害調査委員会

広島および長崎

米国学士院－学術会議と厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会，厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

The authors are indebted to Dr. Philip G. Archer, of the Department of Statistics, and to Dr. Howard B. Hamilton, Chief of Laboratories, ABCC for their criticisms of this manuscript. 本稿について有益な批判をいただいたABCC統計部のDr. Philip G. Archer および臨床検査部長Dr. Howard B. Hamilton に深く感謝する。

A paper based on this report was submitted for publication to the following journal

本報告に基づく論文は下記の雑誌に提出した

Annals of Internal Medicine

CONTENTS

目 次

Introduction 緒 言	1
Material and Method 資料および方法	1
Results 結 果	2
Discussion 考 察	7
Summary 要 約	8
Appendix 付 録	9
References 参考文献	11

TABLE 表	1. Classification of glucose tolerance tests 糖負荷検査の分類	3
	2. Comparison of Wilkerson's criteria with GTT pattern Wilkerson 基準と糖負荷検査反応型判定との比較	5
	3. Mean level of blood glucose 平均血糖値	5
	4. Frequency of selected characteristics 特定の特徴の出現頻度	6

FIGURE 図	1. Suspected diabetes cases, male 糖尿病の疑いのある男子例	3
	2. Percent change in tests 検査における変化の百分率分布	4
	3. Frequency of selected characteristics 特定の特徴の出現頻度	7

HETEROGENEOUS RESPONSE TO GLUCOSE LOADING IN HIROSHIMA

糖負荷に対する異質性反応, 広島

INTRODUCTION

Diabetes mellitus in the Japanese has been noted to be mild and remarkably more common in Japanese men than in women.^{1,2} In a recent study³ of cerebral vascular disease (CVD) it was observed that although diabetes in Japanese women was associated with a fourfold increase in the risk of subsequent CVD, the rate of subsequent CVD in Japanese diabetic men was the same as in nondiabetic men. It was difficult to accept the presence of diabetes in men as an indifferent factor in the genesis of atherosclerosis, and to examine this paradox a review was made of a number of clinical records of persons diagnosed as diabetic at some time during the course of the ABCC-JNIH Adult Health Study.⁴

The purpose of this report is to present a description of widely differing responses to glucose loading in persons who were previously diagnosed as having diabetes and to relate different types of response to clinical characteristics.

MATERIAL AND METHOD

From a tabulation of 1073 men and women who gave a positive family history of diabetes or who were diagnosed at some time during 1958-66 as diabetic (ICD 260) a total of 385 were selected on the basis of at least one 3-hour glucose tolerance test (GTT) and the diagnosis of diabetes.

All blood glucose data and any evidence for the following was abstracted from the 385 clinical records: the presence of retinopathy (micro-aneurysms or exudates); proteinuria (>1 plus); coronary heart disease (electrocardiogram evidence of infarction or ischemia; and angina pectoris); an episode of cerebral stroke (hemiplegia); neuropathy (dysesthesia, areflexia); and obesity (>75 percentile relative body weight of the sample).⁵ In addition, the most recent blood pressure was noted and classified by WHO standards (hypertension >160/>95); information relating to treatment of diabetes, liver function tests, whether death had occurred during 1958-66, and death certificate and autopsy data were recorded.

緒言

日本人における糖尿病は、軽度で女子よりも男子に著しく多いと報告されている。^{1,2} 脳血管疾患 (CVD) について行われた最近の調査³では、糖尿病を有する日本人女子におけるCVD発生の危険が4倍になっていたが、男子糖尿病患者におけるCVD発生は非糖尿病患者と同率であった。男子における糖尿病が、アテローム性動脈硬化症の発生とは無関係な因子であるということは理解に苦しむので、この矛盾した所見を検討するため、ABCCのABCC-予研成人健康調査⁴で糖尿病と診断されたことのある多数の人々についてその臨床記録を調べた。

本報告書の目的は、以前に糖尿病と診断された者が、糖負荷に対して示した種々の異なる反応を記述し、これらの各種反応と臨床的特徴との関係を調べることである。

資料および方法

家族歴に糖尿病を有するか、あるいは1958-66年の間に糖尿病 (国際疾病分類ICD 260) の診断を受けたことのある男女1073人のリストから、3時間糖負荷検査を少なくとも1回受けて糖尿病と診断されていた者を計385人選択した。

この385人の臨床記録から血糖値に関する全資料、および次の項目についての資料を求めた。すなわち、網膜変化 (微小動脈瘤または滲出物)、蛋白尿 (十以上)、冠状動脈性心臓疾患 (虚血あるいは梗塞の心電図所見および狭心症)、脳卒中 (半身不随)、神経変化 (知覚異常、反射欠如) および肥満 (相対的体重が全調査サンプルの第75百分位数を越えるもの)⁵ について資料を入手した。このほか、最近の血圧値を求めてWHO基準 (高血圧>160/>95) によって分類した。また、糖尿病治療、肝臓機能検査および1958-66年の期間に死亡した者については、死亡診断書および剖検の資料を求めた。

The method of Folin-Wu as modified by Malmros⁶ for determining blood glucose was in use until April 1965 when the Technicon Autoanalyzer method was introduced. Duplicate determinations by the two methods are in close agreement, especially in the lower range of glucose content (about 100-150 mg/100 ml), and the correlation coefficient is high (+0.98).

The following method of administering the oral glucose tolerance test is employed in the Adult Health Study: after an overnight fast, a venous blood sample is obtained and glucose (1.75 g/kg of body weight) is given in lemon-flavored water. The actual average dose is 90 g and rarely exceeds 110 g glucose. Subsequent blood samples are obtained 1, 2, and 3 hours later. The criteria for the presence of diabetes employed at ABCC have been a fasting level of blood glucose of 120 mg/100 ml or more, a 2-hour level of 140 mg or more, or 4 plus glycosuria.²

A part of this report will refer to a separate and distinct test of glucose tolerance which was performed on a substantial proportion of the 385 men and women. During April 1965-December 1966, all members of the Adult Health Study, nonfasting (within 4 hours of a meal), were offered a drink containing 50 g of glucose. The concentration of blood glucose 1-hour later is called the 50 g challenge 1-hour level.

RESULTS

The first 3-hour GTT for each person was scored and interpreted by Wilkerson's criteria* which were derived from the recommendations of a group of United States Public Health Service consultants.⁷ The Wilkerson scores for the 385 men and women are shown in Table 1. Of the men, 31% (80/255) and of the women 19% (25/130) failed to score in the range of definite diabetes (≥ 2.0 points).

During the review of individual 3-hour GTT, we noted two types of glucose tolerance curves (Figure 1): the usual or characteristic pattern of diabetes (D) which demonstrates a lag in utilization or clearance of glucose between the first and second hours; a second pattern of an abnormally high 1-hour level (mean 205 mg) followed by a relatively low 2-hour level (mean 130 mg) was frequently seen, especially in men. This pattern was designated as nondiabetic (ND). Further, a third group of patients became apparent because of inconsistency on repeated testing, usually at 2-year intervals, at one time demonstrating D pattern, at another time the ND pattern.

血糖の測定には、1965年4月にTechnicon Autoanalyzer法が導入されるまでは、Folin-Wu法のMalmros変法⁶を用いた。この2つの方法による重複測定の結果、特に糖含有量が少ない範囲(約100~150mg/100ml)において両者はよく一致しており、相関係数は高い(+0.98)と認められた。

成人健康調査で用いられている経口的糖負荷検査の方法は次のとおりである。一夜絶食してから静脈血を採取する。次に、ブドウ糖を入れたレモン水(体重1kg当たりブドウ糖1.75g)が投与される。実際の平均投与量は90gで、糖負荷量が110gを超えることはまれである。その後、1時間、2時間および3時間目に採血する。ABCCで用いられている糖尿病の判定基準は、空腹時血糖値が120mg/100ml以上、2時間血糖値が140mg以上、または++++の糖尿のいずれかである。²

上記糖負荷検査とは別の糖耐容性検査を、この385人の男女の大部分に対して実施したが、本報告書の一部でその結果を述べる。すなわち、1965年4月から1966年12月までの期間に、成人健康調査の対象者全員に対し、非空腹状態(食後4時間以内)の時に、ブドウ糖50gを含有する飲み物を与えた。その1時間後の血糖濃度を50g糖負荷1時間値と呼ぶ。

結 果

各被検者の第1回3時間糖負荷検査の結果について、米国公衆衛生局の顧問医師団の勧告に基づくWilkerson基準*を用いて評価、判定を行なった。⁷ 男女385人のWilkerson判定値は表1に示す。男子の31%(80/255)および女子の19%(25/130)は、明確な糖尿病の範囲(≥ 2.0 点)にはいなかった。

各人の3時間糖負荷検査の結果を検討したところ、2種類の糖負荷曲線があることを認めた(図1)。第1は糖尿病の、通常の、あるいは、典型的な曲線(D型)で、1時間目と2時間目との間で血糖の利用、すなわち、消費の遅延がある。第2のものとしては、1時間値が異常に高く(平均205mg)、それに続く2時間値が比較的低い値(平均130mg)を示す曲線が、特に男にしばしばみられ、これを非糖尿病型(ND)と呼ぶことにする。このほか、普通2年間隔で行なわれた反復試験の結果が一貫していない第3の群が認められ、この者では、ある時はD型を示し、また別の時はND型を示している。

* Fasting level >110 mg/100 ml, 1 point; 1-hr >170 mg, 1/2 point; 2-hr >120 mg, 1/2 point; 3-hr >110 mg, 1 point; definite diabetes ≥ 2.0 points.

* 空腹時血糖値>110mg/100mlは1点、1時間値>170mgは1/2点、2時間値>120mgは1/2点、3時間値>110mgは1点、 ≥ 2.0 点を明確な糖尿病とする。

TABLE 1 CLASSIFICATION OF GLUCOSE TOLERANCE TESTS BY WILKERSON'S SCORE
IN 255 MEN AND 130 WOMEN WITH PRIOR DIAGNOSIS OF DIABETES

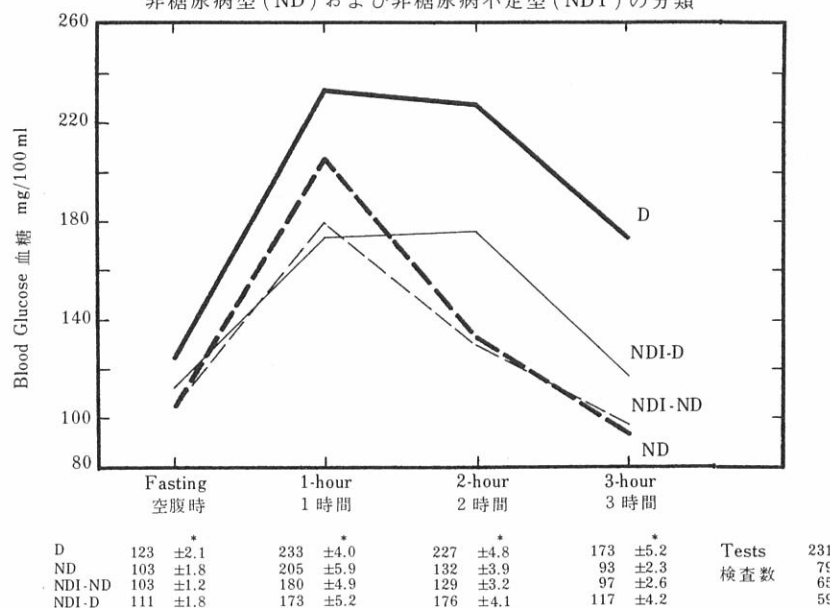
表1 以前に糖尿病の診断を受けたことのある男子255人、女子130人の糖負荷検査の Wilkerson 評価値別分類

	Wilkerson's Score* 評 価 値	Age at Time of Test 検査時年齢					Total 計
		<40	40-49	50-59	60-69	70+	
Men 男	≥2.0	20	24	60	55	16	175
	0.5-1.5	10	17	23	22	8	80
Women 女	≥2.0	12	22	35	27	9	105
	0.5-1.5	5	4	8	4	4	25

* ≥2.0 - Definite diabetes 明確な糖尿病

FIGURE 1 JAPANESE MALE SUSPECTED DIABETES CASES (225) CLASSIFIED ACCORDING TO GLUCOSE TOLERANCE PATTERNS INTO DIABETIC(D), NONDIABETIC(ND), AND NONDIABETIC INCONSISTENT(NDI)

図1 糖尿病の疑いのある日本人男子(225例)の糖負荷反応型による糖尿病型(D), 非糖尿病型(ND)および非糖尿病不定型(NDI)の分類



* Standard error of the mean 平均値の標準誤差

These persons are represented in Figure 1 as nondiabetic inconsistent(NDI) because there was inconsistency on repeated testing, and their second and third tests tended to be nondiabetic in pattern. Illustrative cases from the ND and NDI groups are presented briefly in the Appendix.

Although the composite patterns shown in Figure 1 can be distinguished one from the other, it was difficult to make this distinction in every GTT. A numerical index to discriminate between D and ND patterns was derived by recourse to Wilkerson's criteria. The D pattern and ND patterns (Figure 1) would score 3.0 points and 1.0 point, respectively. The difference, expressed as percent change from the 1-hour to the 2-hour level was calculated, for tests scoring 3.0 points and for tests scoring 1.0 point or less.

これらの人々は図1に非糖尿病不定型(NDI)として示してある。その理由は、(1)反復試験の結果が一定でなく、(2)第2回および第3回試験は非糖尿病型を示す傾向があったことである。ND型およびNDI型の代表的な例を付録に簡単に示した。

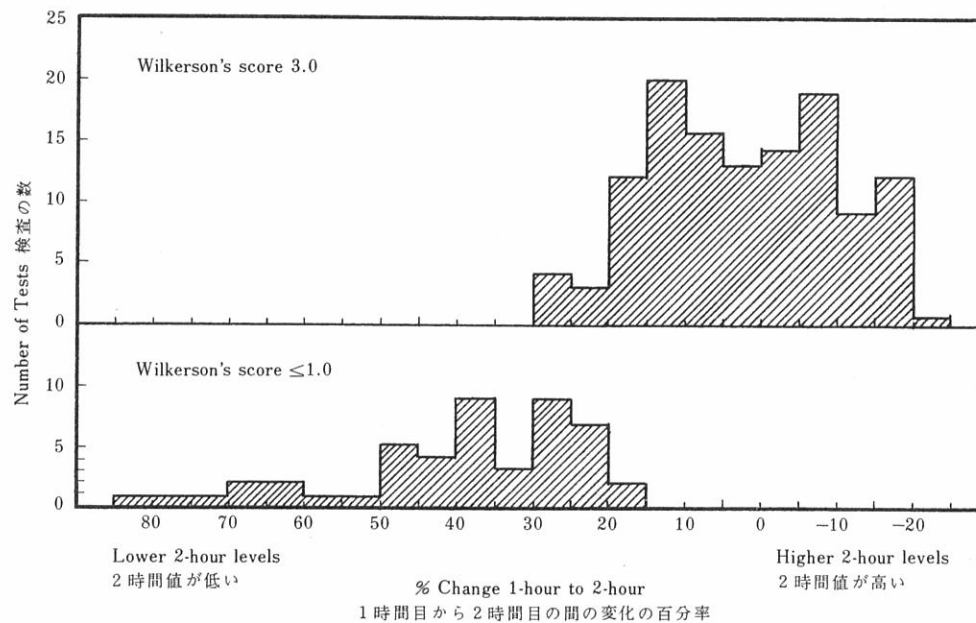
図1に示した合成曲線は、それぞれ区別できるが、個々の糖負荷検査の結果のすべてについて、この区別を行なうことは困難であった。そこでWilkersonの基準を用いて、D型とND型とを区別する数値指標を求めた。すなわち、D型とND型(図1)の評価点は、それぞれ3.0点および1.0点である。次に、評価点が3.0点の検査と1.0点以下の検査のそれぞれについて、1時間値と2時間値との差の百分率を計算した。

The frequency distributions of the 1-hour to 2-hour percent change in tests scoring 3.0 and 1.0 or less are shown in Figure 2. The range for tests scoring 3.0 extended from a 25% rise by the second hour to a 29% fall. For tests scoring 1.0 point or less, the 2-hour level was always less than the 1-hour level, the absolute magnitude of change falling between 15%-85%. The point representing a 20% decrease from the 1-hour to the 2-hour level appeared to distinguish approximately between tests scoring 3.0 points and those scoring ≤ 1.0 point. Although errors of inclusion and exclusion are still apparent, they are the least at the point of 20% decrease by the second hour. The use of this point defines the rate of glucose clearing in the diabetic as less than 20% from the 1-hour to the 2-hour level.

3.0点および1.0点以下の得点を示す検査における1時間値と2時間値との間の変化の百分率の度数分布を図2に示す。3.0点の得点を有する検査について観察された変化の範囲は、2時間値が25%の上昇を示したのものから29%の降下を示すものまでであった。1.0点以下の得点を有する検査については、2時間値は常に1時間値よりも低く、変化の絶対量は15%ないし85%の間にあった。1時間値から2時間値までの減少が20%である点によって、3.0点の検査と1.0点以下の検査とをだいたい区別できるようであった。この点を用いても、依然として過不足両面の誤診があることは明白であるが、2時間目の減少が20%の点で誤診が最も少ない。この点を使用すれば、糖尿病患者では、1時間値から2時間値までの血糖減少の割合が20%以下であると定義されることになる。

FIGURE 2 DISTRIBUTION OF PERCENT CHANGE IN TESTS SCORING 3.0 (DEFINITE DIABETES) AND ≤ 1.0 (ABSENCE OF DIABETES)—WILKERSON'S CRITERIA

図2 Wilkerson基準で評価値3.0点(明確な糖尿病)および ≤ 1.0 点(非糖尿病)である検査における変化の百分率の分布



The numerical discriminant was then applied to the glucose tolerance tests of the 255 men and 130 women. For the men, 155 had a GTT demonstrating a D pattern ($<20\%$ decrease) and 57 men had a GTT of ND pattern; 43 men were inconsistent on repeated testing. The 130 women were similarly grouped: 105 D pattern, 25 ND pattern. These classifications by pattern were compared to Wilkerson's scores (Table 2). The agreement between scoring and pattern supported further investigation of the usefulness of pattern discrimination. The small number of women in the ND group (25) prevented further comparisons with the D group.

次にこの数値による判別法を、男子255人、女子130人の糖負荷検査に適用した。男子155人の糖負荷検査はD型($<20\%$ 減少)を示し、男子57人の糖負荷検査は、ND型であった。男子43人では、繰り返して行なわれた検査の結果が一定ではなかった。女子130人も同様に分類された。すなわち、D型105人、ND型25人であった。この分類法による反応型とWilkersonの評価値とを比較した(表2)。評価値と反応型がよく一致していたので、反応型による分類法の有用性についてさらに調査する必要があると考えた。女子には、ND群に属している者が少数であるため(25人)、D群との比較はできなかった。

A distinct difference was noted in the 1-hour blood glucose levels in the ND and NDI male groups compared to the D group, when 50 g glucose was given to subjects *who were not fasting* (the 50 g challenge 1-hour level). The 50 g challenge 1-hour glucose levels in the D group, as noted in Table 3, are similar to the 1-hour level of the 3-hour GTT (Figure 1), but such is not the case for the ND and NDI groups. The difference cannot be accounted for by the average additional increment of 40 g glucose to the 3-hour test meal.⁸ The mean levels of blood glucose 1 hour after 50 g challenge in the ND and NDI groups do not differ significantly from the mean levels of the normal or nondiabetic subjects of the Adult Health Study sample within the corresponding age classes.⁹

非空腹時の対象者にブドウ糖50gを投与した場合(50g糖負荷1時間値、資料および方法の項参照)、男子のND群およびNDI群の1時間血糖値には、D群と明確な差異があった。表3に示すように、D群における50g糖負荷1時間値は、3時間糖負荷検査の1時間値(図1)に類似していたが、ND群およびNDI群では、差が認められた。3時間糖負荷検査において与えられたブドウ糖が、平均40g多いということによって、その差異を説明することはできない。⁸ ND群とNDI群において、ブドウ糖50g経口投与後1時間の血糖平均値には、対応する年齢区分の成人健康調査サンプルの正常者、すなわち、非糖尿病患者の平均値との有意差はない。⁹

TABLE 2 COMPARISON OF THE USE OF WILKERSON'S CRITERIA WITH INTERPRETATION BY GTT PATTERN IN 385 MEN AND WOMEN WITH PRIOR DIAGNOSIS OF DIABETES

表2 以前に糖尿病の診断を受けたことのある男女385人の糖負荷検査反応型判定とWilkinson基準との比較

Wilkinson's Score*		Pattern 反応型		
		D	ND, NDI	Total 計
Men 男	≥2.0	134	41	175
	<2.0	21	59	80
	Total 計	155	100	255
Women 女	≥2.0	96	9	105
	<2.0	9	16	25
	Total 計	105	25	130

* Calculated on earliest 3-hour glucose tolerance test
第1回3時間糖負荷検査成績について計算

TABLE 3 MEAN LEVEL OF BLOOD GLUCOSE 1-HOUR AFTER 50 g GLUCOSE ORAL CHALLENGE IN MEN DEMONSTRATING DIABETIC (D), NONDIABETIC (ND), AND ND INCONSISTENT (NDI) GTT PATTERN

表3 糖尿病型(D)、非糖尿病型(ND)、および非糖尿病不定型(NDI)を示す男におけるブドウ糖50g経口投与1時間後の平均血糖値

Pattern 反応型		Age 年齢					Total 計
		<30	40-49	50-59	60-69	70+	
D	mg/100 ml	253	254	255	201	266	240 (13.5*)
	Cases 例数	3	9	34	20	6	72
	Total persons 被検者総数	12	20	58	51	14	155
ND	mg/100 ml	139	149	147	151	143	150 (5.4*)
	Cases 例数	8	8	4	9	2	
	Total persons 被検者総数	139	149	147	151	143	
NDI	mg/100 ml	156	143	155	171	-	150 (5.4*)
	Cases 例数	6	6	9	5	0	
	Total persons 被検者総数	156	143	155	171	-	
Total ND		14	14	13	14	2	57
ND 計		20	21	25	26	8	100

* Standard error of the mean 平均値の標準誤差

TABLE 4 FREQUENCY OF SELECTED CHARACTERISTICS IN 255 MEN BY GLUCOSE TOLERANCE TEST PATTERN

表4 男子255人における特定の特徴の出現頻度：糖負荷検査反応型別

Characteristics 特徴	Pattern 反応型			
	D	%	ND, NDI	%*
Total 総数.....	155		100	
Retinopathy 網膜変化	11	7.1	1	1.5
Proteinuria 蛋白尿	32	20.6	12	12.4
Coronary heart disease 冠状動脈心疾患	21	13.5	8	8.3
Cerebral vascular disease 脳血管疾患	10	6.5	3	3.4
Neuropathy 神経変化	4	2.6	2	4.0
Family history of diabetes 糖尿病の家族歴	13	8.4	6	6.0
Obesity 肥満	46	30.0	24	23.5
Hypertension 高血圧	52	34.0	31	30.8
Death 1958-66, all causes 1958-66年の死亡, 全死因	19	12.0	5	5.7
CVD death 心臓血管疾患による死亡	9	5.8	2	2.8

* Age-adjusted frequency using D pattern group as standard population
標準集団としてD群を使用した年齢訂正頻度

Having separated the 255 men on the basis of response to glucose loading, the prevalence of clinical characteristics related to diabetes in the D group and the ND and NDI groups was compared (Table 4). Although the NDI group had more 3-hour glucose tolerance tests per person (3.0), the first test tending to be D pattern, than did the D group (1.5) or the ND group (1.4), and may comprise patients with mild diabetes, they have been combined with the ND group. The age-adjusted frequencies of the clinical characteristics related to diabetes are greater in the D group. Of particular interest is the inclusion of 11 of the 12 persons with retinopathy, one of the more specific complications of diabetes. The use of Wilkerson's criteria in defining two groups (≥ 2.0 points, < 2.0 points) produced similar results; 9 of the 12 cases of retinopathy were found in the ≥ 2.0 group.

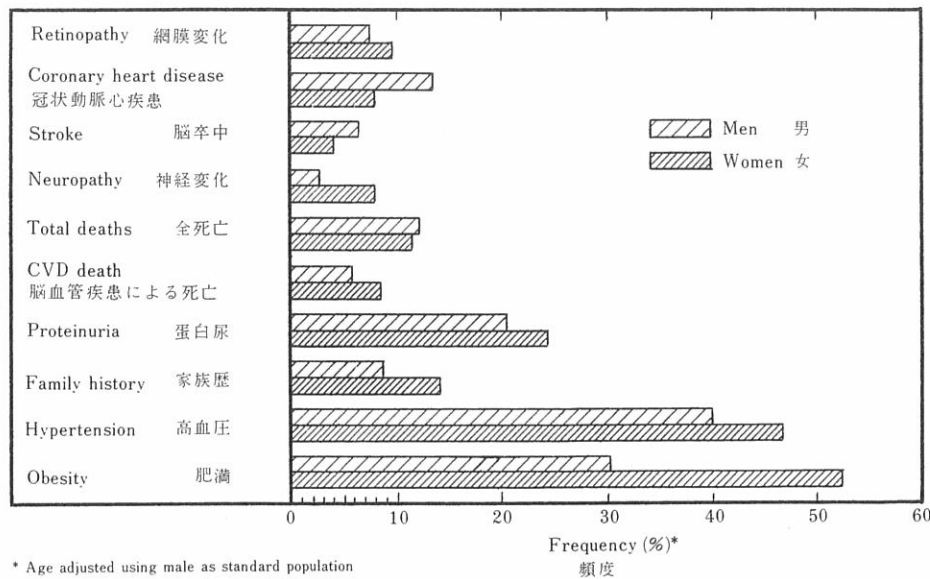
Since previous authors had noted diabetes to be mild in Japanese men^{1,2} compared to women, the 105 women and 155 men, all of whom exhibited a D pattern glucose tolerance curve (Figure 3) were compared according to the same characteristics used above in comparing the male subgroups. Although diabetic women were more frequently hypertensive and obese, there was no other evidence that diabetes is a more benign or mild disease in the Japanese male than in the female when pattern discrimination is used as the diagnostic criterion. The mean level of the 1-hour glucose level after 50 g glucose challenge tended to be higher among the women (women 278 mg, men 240 mg).

糖負荷に対する反応に基づいて、男子255人を類別して、糖尿病に関係のある臨床的特徴の出現頻度についてD群、ND群およびNDI群を比較した(表4)。NDI群では、1人当たりの3時間糖負荷検査の回数が多く(3回)、その第1回検査の結果は、D群(1.5回)あるいはND群(1.4回)と比べて、D型を呈する傾向があり、軽度の糖尿病例が含まれているかもしれないが、この群をND群と合計した。糖尿病に関係のある臨床的特徴の年齢訂正頻度は、D群の方が高い。特に興味あることは、糖尿病の特異的な合併症の1つである網膜変化を有する者12人中11人がD群に含まれていることである。Wilkersonの基準を使用して2群(≥ 2.0 点, < 2.0 点)に分けた場合も、同じような結果が得られた。すなわち、網膜変化のある12例中9例が ≥ 2.0 群にみられた。

以前の報告において、日本では、女子よりも男子において糖尿病が軽度であることを認めているので、^{1,2} 男子の各群間の比較を行なうために用いた上述の特徴に基づいて、D型糖負荷曲線を示した女子105人と男子155人を比較した(図3)。この反応型を診断基準として用いた場合は、糖尿病の女子に高血圧と肥満が男子よりも多いことが認められた以外には、日本人では女子に比べて男子の方が、糖尿病が良性、または軽度であるという証拠はない。ブドウ糖50g 負荷後の血糖1時間値の平均は女子の方が高い傾向がある(女子 278 mg, 男子 240 mg)。

FIGURE 3 FREQUENCY OF SELECTED CHARACTERISTICS IN DIABETIC MEN AND WOMEN

図3 男女糖尿病患者における特定の特徴の出現頻度



DISCUSSION

This study provided further evidence for our suspicion of the existence of a heterogeneous male "diabetic" group, consisting of persons who are clearly diabetic by all methods of testing, and other persons who exhibit abnormal glucose tolerance and thus have satisfied at one time or another some single criterion of diabetes mellitus. Although this study cannot afford an estimate of the prevalence of diabetes in the total sample, it appears that two factors are contributing to the high prevalence rates of diabetes in the Japanese male reported in this sample.³ They are the presence in the male of a nondiabetic form of carbohydrate intolerance, seen in this study, and similar to lag storage phenomenon or alimentary hyperglycemia; and a tendency for men to excrete glucose at a lower blood glucose level.¹⁰ If the method of screening includes the detection of glycosuria, then more males will be investigated and subsequently found to have either "true" diabetes or a form of carbohydrate intolerance masquerading as diabetes. Although nondiabetic glucose intolerance has been described in elderly Japanese,¹¹ we are not aware that the pattern observed here in every age group of males has been recognized. The method of pattern interpretation employed here is unsophisticated, and simply satisfied the minimal requirement of substituting a number to describe the steep slope inscribed by

考 察

男子には異質性の糖尿病患者群があるのではないかとわれわれの疑いを支持する所見が、今回の研究から得られた。すなわち、すべての検査法で明らかに糖尿病である者のほかに、糖耐容性に異常があつて既往に糖尿病の診断基準のいずれか1つを満たしたことがある者が認められた。本研究では、全サンプルにおける糖尿病の有病率を評価することはできないが、その中の日本人男子について報告されている糖尿病の高い有病率³には、2つの要因が関与しているようである。すなわち、第1に、本研究でみられたように、男子に非糖尿病型の炭水化物不耐性が存在し、これはlag-storage現象、あるいは、食餌性過血糖と類似しているものである。第2に、男子の糖排出閾が低い傾向がある。¹⁰ したがって、糖尿病のスクリーニング方法に尿糖の検査が含まれる場合は、より多くの男子が（女子に比して）精検されることになり、その結果「真の」糖尿病か、あるいは糖尿病と見誤まれるような一種の炭水化物不耐性を有する者が発見されることになるであろう。高齢の日本人に非糖尿病型の糖不耐性が報告されているが、¹¹ われわれが男子の各年齢群に観察したような反応が、これまでに認められたことがあると聞いていない。われわれが使用した反応型の解釈における方法は単純であり、1時間値および2時間値によって示される急な勾配を表わすために数値を用いる場合の、最小限度の必要条件を満たしているにすぎない。

the 1-hour and 2-hour levels. It is realized that although this nondiabetic pattern has been observed by many, it is rarely mentioned in the glucose tolerance criteria of diabetes.

The frequencies of coronary heart disease, and hypertension in the male nondiabetic pattern group, although less than those of the diabetic group, are approximately twice the rates for these disorders in the entire male sample of the Adult Health Study.¹² Several reports^{13,14} have demonstrated glucose intolerance in nondiabetic patients with hypertension or coronary heart disease. Obesity can also influence the glucose test. One can postulate either that such patients have latent diabetes, or that many morbid circumstances of health share in common alterations in the normal handling of glucose. Recognizing the vagaries of oral glucose tolerance testing, one may be justified in reserving the diagnosis of diabetes mellitus to those persons who are floridly so (fasting level >130 mg), or who have repeatedly demonstrated a lag in glucose utilization.

The authors are aware of the nonspecific nature of diabetic complications and had to rely on recorded descriptions of retinopathy and the 50 g glucose challenge to test the hypothesis that a consideration of pattern offered some additional help in the interpretation of glucose tolerance data. Although some investigators have considered the glucose tolerance test, carefully planned, as reproducible,¹⁵ other investigators¹⁶ have demonstrated inconsistencies in the response to glucose loading in the same individual tested repeatedly under apparently well-controlled conditions. It must be assumed, as in all tests involving ambulatory patients, that the subjects here fasted overnight. There is, however, little question of adequate carbohydrate intake in the days prior to testing as the average intake of carbohydrate in a 2100 calorie Japanese diet is 320 g.¹⁷ The Japanese diet is derived mainly from complex carbohydrates; the type of glucose intolerance observed may therefore be related to the effect of overloading with a simple sugar the already burdened metabolic pathways for handling glucose. The effect of loading with a simple sugar may also be more apparent if, in the fasting state, gastric transit time is reduced, and more simple sugar is absorbed from the small intestine per unit of time.

SUMMARY

A group of 255 men and 130 women who are members of the ABCC-JNIH Adult Health Study in Hiroshima, Japan, who had been diagnosed as having diabetes and

このような非糖尿病型反応は、多くの研究者によって観察されているが、糖尿病の糖耐容性基準において、このことが言及されているのはまれである。

非糖尿病型反応を呈した男子における冠状動脈性心臓病と高血圧の頻度は、糖尿病群よりは低い¹²が、成人健康調査サンプルの全男子における頻度¹²の約2倍である。高血圧または冠状動脈性心臓病を有する非糖尿病患者に糖不耐性を証明した報告が2, 3ある。^{13,14}肥満も糖検査に影響を及ぼすことがある。このような患者においては潜在性の糖尿病があるか、または多くの非健康状態においてブドウ糖の正常な処理に関する共通の障害が生ずるのであるかもしれない。経口的糖負荷検査の結果は一定でないと認められたので、著見を示す者(空腹時血糖値>130 mg)、または、ブドウ糖利用の遅延が繰り返し立証されている者に対してのみ、糖尿病の診断を下すべきであるといつて、さしつかえないように思われる。

糖尿病の合併症は非特異的であることについては、吾人の知るところであり、糖負荷試験結果の解釈にあたって反応型が何らかの役に立つであろうという仮説を検討するため、ブドウ糖50g負荷および網膜変化に関する記録に依存しなければならなかった。入念に計画された糖負荷試験の結果に再現性があると考えられる研究者もあるが、¹⁵じゅうぶんに管理されたと思われるような状態の下でも、同一人に対して糖負荷検査を繰り返し行なった結果は一定でないと認めている者もいる。¹⁶外来で行なわれるすべての検査の場合にあてはまることだが、糖負荷検査を受ける対象者が1夜絶食したものと仮定しなければならない。しかし、検査の前日にじゅうぶんな炭水化物を摂取していることについては、ほとんど疑う余地はない。すなわち、日本人の2100カロリーの食餌における炭水化物の平均摂取量は320gである。¹⁷日本人の食餌は主として複雑な炭水化物である。したがって、われわれが観察した糖不耐性は、すでに負担を受けているブドウ糖処理代謝経路に対する単純糖による過度負荷の影響と関連があるかもしれない。もし、空腹時において胃の通過時間が短縮されて、単位時間当たりの小腸からの単純糖の吸収が多くなるのであれば、単純糖による負荷の影響がいっそう明白となるであろう。

要約

広島におけるABCC—予研成人健康調査対象者中、糖尿病と診断され、3時間糖負荷検査を少なくとも1回受け

who had at least one 3-hour glucose tolerance test were studied.

Approximately 30% of the men were classified by Wilkerson's criteria as nondiabetic and 40% by a consideration of the pattern of the glucose tolerance curve and inconsistency between glucose tolerance tests.

The nondiabetic pattern group was characterized by high 1-hour blood glucose levels which fell abruptly (>20%) by the second hour. This phenomenon was observed chiefly in men and in the fasting state; subsequent glucose challenge in the nonfasting state failed in most cases to provoke high 1-hour levels.

The morbidity and mortality associated with diabetes are similar in men and women of this sample who were judged as definitely diabetic by the diagnostic criterion of pattern discrimination.

た男子 255 人、女子 130 人について調査を行なった。

この調査の男子対象者の約30%は、Wilkerson の基準で非糖尿病患者と分類され、40%は糖負荷曲線像の考察および糖負荷検査の結果が一定していなかったことなどから、非糖尿病患者と分類された。

非糖尿病患者群では、1 時間値が高く、2 時間値が急激な下降(>20%)を示すことが特徴であった。この現象は主として男子および空腹時に観察された。その後、非空腹状態時に行なわれた糖負荷検査では、その多くに1 時間血糖値の増加を誘発しえなかった。

糖負荷に対する反応型を診断基準として用いて、明確な糖尿病と判定された者については、糖尿病と関係のある疾病の罹病率と死亡率は、男女ともに同様である。

APPENDIX

付 録

Nondiabetic Pattern (ND)

Male: (MF [redacted]) was first noted to have glycosuria in 1957 at age 45. He is normotensive and has received no treatment for diabetes. The recorded glucose tolerance data demonstrate lag storage phenomenon and reactive hypoglycemia.

非糖尿病型 (ND)

男(基本名簿番号 [redacted])、1957年、45歳の時、糖尿が初めて認められた。血圧は正常。糖尿病の治療を受けたことはない。記録の糖負荷検査資料に、糖利用の遅延現象および反応性低血糖症を認めた。

Blood Glucose 血糖値

Age 年齢	Fasting 空腹時	1-hour 1 時間	2-hour 2 時間	3-hour 3 時間
45	110 mg/100 ml	238	64	86
52	111	275	94	104
54	109	340	45	106
54		178 (after 50 g glucose, nonfasting) (非空腹時にブドウ糖 50 g 投与後)		

Inconsistent Pattern (NDI)

Male: (MF [redacted]) was found to have glycosuria in 1960 at age 56. He subsequently suffered a myocardial infarction. He is normotensive. He drinks alcohol excessively but tests of liver function have remained within normal limits. He has not restricted his diet or taken any treatment for diabetes.

不定型 (NDI)

男(基本名簿番号 [redacted])、1960年、56歳の時、糖尿が認められた。その後心筋梗塞を生じた。血圧は正常、大量飲酒者であるが、肝臓機能検査の結果は正常範囲内。これまでに食餌を制限したことも、糖尿病の治療を受けたこともない。

Blood Glucose 血糖値

Age 年齢	Fasting 空腹時	1-hour 1 時間	2-hour 2 時間	3-hour 3 時間
56	102 mg/100 ml	121	134	119
60	99	166	149	140
62	85	137	104	107
62		130 (after 50 g glucose, nonfasting) (非空腹時に、ブドウ糖 50 g 投与後)		

Male: (MF [REDACTED]) was noted to have glycosuria in 1959 at age 62. He is normotensive; proteinuria and first degree A-V block were first noted in 1959. He has received no treatment for diabetes.

男 (基本名簿番号 [REDACTED]), 1959年、62歳の時、糖尿が認められた。血圧は正常、蛋白尿および第1度の房室ブロックが、1959年に初めて認められた。糖尿病の治療を受けたことはない。

Blood Glucose 血糖値

Age 年齢	Fasting 空腹時	1-hour 1 時間	2-hour 2 時間	3-hour 3 時間
62	95 mg/100 ml	184	137	63
66	102	-	129	-
67	106	202	210	92
69	86	213	91	77
69		111 (after 50 g glucose, nonfasting) (非空腹時にブドウ糖 50 g 投与後)		

REFERENCES

参考文献

1. BLACKARD WG, OMORI Y, FREEDMAN LR: Epidemiology of diabetes in Japan. *J Chron Dis* 18:415, 1965
(日本における糖尿病の疫学)
2. FREEDMAN LR, BLACKARD WG, et al: Epidemiology of diabetes mellitus in Hiroshima and Nagasaki. *Yale J Biol Med* 37:283, 1965
(広島および長崎における糖尿病の疫学)
3. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Cerebral vascular disease in Hiroshima, Japan: Report of a 6-year period of surveillance. *J Chron Dis* 20:545, 1967
(広島における脳血管疾患、6年間の調査報告)
4. HOLLINGSWORTH JW, BEEBE GW, et al: Medical findings and methodology of studies by the Atomic Bomb Casualty Commission. The Use of Vital and Health Statistics for Genetic and Radiation Studies, Proceedings of the Seminar sponsored by the United Nations and the World Health Organization held in Geneva, 5-9 September 1960. New York, United Nations, 1962. pp 77-100
(広島および長崎におけるABCCの被爆者調査の医学的所見と方法)
5. SEIGEL D: ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima and Nagasaki, 1958-60. Height-weight tables. ABCC TR 19-62
(ABCC - 予研成人健康調査, 広島・長崎, 1958 - 60年. 身長・体重表)
6. FOLIN O, MALMROS H: An improved form of Folin's micromethod for blood sugar determinations. *J Biol Chem* 83:115, 1929
(Folin の血糖微量法の改良)
7. WILKERSON HLC: Diagnosis: Oral glucose tolerance tests in diabetes mellitus. In *Diagnosis and Treatment*. Ed by DANOWSKI TS, New York, American Diabetes Association, 1964. p 31
(診断. 糖尿病における経口糖負荷検査)
8. HAYNES NS, WATERHOUSE AM, GORDON T: The one-hour oral glucose test: Response of middle-aged men to 100 gram and 50 gram doses of glucose given fasting and 1, 2 and 3 hours after a meal. Vital and Health Statistics Series, 2, No. 3. Washington DC, US Government Printing Office, 1963
(1時間経口的ブドウ糖負荷検査. 空腹時および食後1時間, 2時間と3時間における糖100gおよび50gに対する中年男子の反応)
9. BIZZOZERO OJ, OMORI Y, et al: Response to glucose loading in a defined Japanese population. ABCC TR 18-67
(日本人の固定集団における糖負荷に対する反応)
10. GORDON T: Glucose tolerance of adults, United States, 1960-62: Diabetes prevalence and results of glucose tolerance tests by age and sex. Vital and Health Statistics Series, 11, No. 2. Washington DC, US Government Printing Office, 1964
(成人における糖耐容性, 米国, 1960 - 62年. 糖尿病有病率と糖負荷検査の年齢・性別成績)
11. SASAKI A, HORIUCHI N, et al: Clinical significance of glucose tolerance test on diagnosis of mild diabetes: A follow-up study. *Ann Rep Center Adult Dis* 3:90-8, 1963
(軽度の糖尿病診断における糖負荷検査の臨床的意義, 追跡調査)
12. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Coronary heart disease in Hiroshima. A report of a 6-year surveillance, 1958-64. ABCC TR 24-66
(広島における冠動脈性心臓疾患)
13. NYE ER: Glucose tolerance test in hypertensive patients. *Brit Med J* 2:727, 1964
(高血圧患者における糖負荷検査)
14. VALLANCE-OWEN J, ASHTON WL: Cardiac infarction and insulin antagonism. *Lancet* 1:1226, 1963
(心筋梗塞およびインスリン拮抗作用)
15. FAJANS S, CONN JW: The early recognition of diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 82:208, 1959
(糖尿病の早期発見)
16. MCDONALD GW, FISHER GF, BURNHAM C: Reproducibility of the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 14:473, 1965
(経口的糖負荷検査の再現性)
17. JOHNSON KG, YANO K, et al: Study of cardiovascular disease, Hiroshima and Nagasaki. ABCC Research Protocol 8-65
(広島および長崎における心臓血管疾患の研究)