

THE RELATION OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE TO AGE AND
SEX IN THE JAPANESE , HIROSHIMA

日本人における経口的糖負荷試験成績と
年齢および性との関係，広島

O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.

YOSHIAKI OMORI, M.D. 大森義昭

PHILIP G. ARCHER, Sc.D.

KENNETH G. JOHNSON, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所－原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

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。

THE RELATION OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE TO AGE AND SEX IN THE JAPANESE, HIROSHIMA

日本人における経口的糖負荷試験成績と
年齢および性との関係，広島

O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.^{1†}
YOSHIAKI OMORI, M.D.^{1‡} 大森義昭
PHILIP G. ARCHER, Sc.D.²
KENNETH G. JOHNSON, M.D.¹

Approved 承認 1 September 1967

ABCC Research Project Number 12-65
研究課題番号



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

Department of Medicine¹ and Statistics²

臨床部¹ および統計部²

[†]*Surgeon, US Public Health Service, The National Center for Radiological Health, Population Studies Program, assigned to ABCC*

米国公衆衛生局放射線保健センター人口調査計画部門所属医師でABCCへ派遣

[‡]*Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare*

厚生省国立予防衛生研究所

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

The authors wish to express their appreciation for the careful technical work of Kenichiro Ishii, Ikuko Hazama, and Tae Kitagawa.

注意深い技術的な作業を行なってもらった石井健一郎、狭間郁子および北川妙の諸氏に対し、謝意を表します。

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

本報告に基づく論文は次の雑誌に提出した

Journal of Chronic Diseases

CONTENTS

目 次

Introduction 緒 言	1
Materials and Methods 資料および方法	1
Results 結 果	4
Discussion 考 察	9
Summary 要 約	10
References 参考文献	11

Table 1. Clinic population seen April-October 1965, Hiroshima	
表 1965年4月より10月までの受診者数, 広島	3

Figure 1. Distribution of 1-hour blood glucose by age and sex	
図 1 時間血糖値の年齢・性別分布	5
2. Change in the variance of 1-hour blood glucose values with age	
年齢とともに生ずる1時間血糖値の分散の変化	6
3. Regression line of 1-hour glucose response by age and 95% tolerance limits for 90% of population, male	
1時間血糖値の年齢別回帰線および人口集団の90%に対する95%許容限界, 男性	7
4. Regression line of 1-hour glucose response by age and 95% tolerance limits for 90% of population, female	
1時間血糖値の年齢別回帰線および人口集団の90%に対する95%許容限界, 女性	7

THE RELATION OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE TO AGE AND SEX IN THE JAPANESE

HIROSHIMA

日本人における経口的糖負荷試験成績と年齢および性との関係

広島

INTRODUCTION

In the light of recent reports on the important association between carbohydrate intolerance and atherosclerosis,^{1,2} an analysis of glucose tolerance findings in a population sample which is under general medical surveillance is important both for providing an estimate of the expected range of response for the population under study, as well as for characterizing the population with regard to the patterns of response to glucose loading. Recent studies of glucose tolerance in large groups of persons not known to have diabetes or overt carbohydrate intolerance have demonstrated the importance of the variables of age, sex and the proximity of the last meal in modifying the level of blood glucose 1 hour after the oral ingestion of a glucose load.^{3,4} The implication derived from such studies is that criteria for the diagnosis of diabetes mellitus which do not specifically include a consideration of these other variables will be inaccurate and possibly misleading.

This report describes the influence of age, sex and other factors on blood glucose levels, one hour after 50g of glucose loading, in a sample of Japanese free of known diabetes or overt carbohydrate intolerance.

MATERIALS AND METHODS

Study Population The population sample which is examined in the ABCC-JNIH Adult Health Study⁵ consists of nearly 20,000 persons who were living in the cities of Hiroshima or Nagasaki on 1 October 1950, and comprises a large group who were exposed to the atomic bombs, together with comparison groups, selected within each city so as to match the exposed group by age and sex. While the survivors of the atomic bomb clearly can not be regarded as a representative sample of the Japanese population, the comparison groups consisting of persons who were beyond 3000m from the hypocenter, or not in the cities at the time of the bombs (ATB) more nearly approach this status within any given age-sex category. Therefore,

緒言

炭水化物不耐性とアテローム性動脈硬化症との間に、重要な関係があることが最近報告されているので、^{1,2} 目下一般的な医学調査の対象となっている人口標本における耐糖能を解析することは、調査中の人口にみられる反応期待値の範囲を推定する上に必要であるばかりでなく、この人口における糖負荷に対する反応の特性を調べる上にも重要である。糖尿病あるいは明白な炭水化物不耐性のない多数の対象者に対して、糖負荷試験を行なった最近の研究調査によれば、年齢、性および最終食事から糖負荷試験実施までの時間は、経口的糖負荷1時間後の血糖値を左右する重要な因子であることが認められている。^{3,4} この種の因子を特に考慮に入れない糖尿病診断基準は、不正確かつおそらくは誤解を生じうるものであることをこれらの研究調査は、示唆している。

本報告は、糖尿病あるいは明白な炭水化物不耐性のない日本人対象者におけるブドウ糖50g負荷後1時間の血糖値に及ぼす年齢、性およびその他の要因の影響を述べたものである。

資料および方法

調査集団 ABCC—予研成人健康調査⁵で受診する人口サンプルは、1950年10月1日に広島市あるいは長崎市に居住していた約20,000人からなり、これは被爆者の大きな群および両市の被爆者群と年齢・性別構成が一致するよう選ばれた対照群を含むものである。被爆生存者は、日本人の代表的なサンプルとみなすことはできないが、爆心地から3,000m以遠にいた者、または、原爆投下時に市内にいなかった者で構成されている対照群の各年齢・性別区分における状態はそれに近い。したがって、各被

whenever systematic differences are not detected between persons comprising the various exposure categories, it is not unreasonable to interpret any age-sex specific response under investigation as approximating that which might be found in a representative sample of the general population.

The clinic examination of the Adult Health Study sample has been in operation since 1958. Scheduling of subjects is arranged so that each month a representative portion of the sample is contacted for a clinic appointment, the entire sample being scheduled for examination once every 2 years. Because of this method of scheduling, results from any combination of months should be approximately representative of the entire sample. The data reported here concern those seen in the Hiroshima clinic between 12 April 1965 and 12 October 1965, a group which comprises about one fourth of the surviving Hiroshima cohort. It should be emphasized that, although approximately half of the persons under study were proximally exposed to the atomic bomb, the surviving sample members are nonetheless generally healthy persons, who voluntarily come for a physical examination every 2 years. All persons in the sample are now over 20 years of age.

During the period reported on, 80% of the original sample were seen in the clinic. This rate of participation has been fairly stable over the past 8 years. If those who have died or migrated from the city are excluded from the denominator, nearly 88% were seen. These proportions were quite consistent for each sex, for each of the 6 months involved and among all categories of atomic bomb exposure as well as for the nonexposed. The participation rates were also consistent for all ages over 30 years, but were lower for those who were under 30 at the time of scheduled examination. This was partly due to the larger proportion of migrants in that age category, but the refusal rate was slightly higher also. Among males under 30 years of age, 59% of the total and 79% of those available were examined. Among females in this age category, 69% of the total and 82% of those available were seen.

The number of persons examined is shown in Table 1 by age, sex, diabetic status, and whether or not the glucose challenge test was successfully completed. Although only about 60% of the male clinic visitors received a glucose test, the bulk of those for whom glucose challenge data are not available were examined in the night clinic, which is held once a week for those who are unable to come during the day. Glucose tolerance testing was not routinely performed at this night clinic, for technical reasons. Of males examined during the day, 77% were successfully tested. Those not tested include persons who refused

爆区分群における対象者の間に系統的な差異がみいだされなければ、調査されている年齢・性別の反応が、一般人口の代表的サンプルにみいだされるものに近似すると解釈してさしつかえないであろう。

成人健康調査サンプルの診察は、1958年以来実施されている。診察予定は、調査サンプルの代表的な一部分が毎月受診するように、各対象者に連絡を行なうよう計画されており、全サンプルは2年に1回診察が予定されている。このような診察計画に従っているため、いずれの数か月間を組み合わせ求めて結果も、全サンプルをだいたい代表するはずである。ここに報告する資料は、1965年4月12日から同年10月12日までの広島の実診者、すなわち、広島の生存中のコーホートの約4分の1について求めた。調査対象者の約半数は、近距離被爆者であるが、サンプル中の生存者は総体的に健康であり、2年ごとに自発的に受診している。サンプル構成員は全員現在20歳以上である。

ここに報告した期間に調査サンプルの80%が受診した。この受診率は、過去8年間にわたってかなり一定している。もし、市外へ転居した者や死亡例を分母から除外すれば、受診可能な者のおおよそ88%が受診したことになる。この割合は、男女別にも、6か月ごとに期間を区切ってみても、また、各被爆区分群および非被爆者においても、かなり一定している。受診率は、30歳以上の各年齢群においても一定であったが、診察が予定されていた時に30歳以下だった者では低率であった。これは一部には、その年齢区分における市外へ転居した者の割合が大きいことに起因していたが、その受診拒否率もやや高率であった。30歳以下の男では、全体の59%、受診可能な者の79%が受診している。この年齢区分の女では全体の69%、受診可能な群の82%が受診した。

表1には受診者数を、年齢、性、糖尿病の有無、および糖負荷試験実施の有無などにより示した。受診した男の中で糖負荷試験を受けたのは約60%にすぎないが、糖負荷試験の資料が入手されていない者の大多数は、昼間に来所できないため週1度実施されている夜間診察を受けた者である。この夜間診察では、技術的な理由で糖負荷試験は通常実施されていない。昼間に受診した男のうち77%に対し検査を満足に行なうことができた。未検者に

TABLE 1 CLINIC POPULATION SEEN APRIL -OCTOBER 1965, HIROSHIMA

表1 1965年4月より10月までの受診者数, 広島

Age 年齢	Total 計	Diabetic 糖尿病		Nondiabetic 非糖尿病			
		Not Tested 未検者	Tested 被検者	Night Clinic 夜間診察	Refusal 拒否	Tested 被検者	Total 計
Male 男							
<30	68	0	1	25	9	33	67
30-39	231	2	4	94	26	105	225
40-49	118	1	8	36	21	52	109
50-59	173	5	18	44	17	89	150
60-69	194	8	28	19	42	97	158
70+	72	0	16	5	14	37	56
Total 計	856	16	75	223	129	413	765
Female 女							
<30	108	0	0	19	15	74	108
30-39	348	0	3	36	55	254	345
40-49	355	1	11	40	48	255	343
50-59	302	2	11	26	59	204	298
60-69	296	1	19	11	55	210	276
70+	104	0	3	5	25	71	101
Total 計	1513	4	47	137	257	1068	1462

either the glucose challenge or who refused to allow blood to be drawn. Also included in this group are those whose glucose values were discarded because the blood sample was not taken within the allowable time limits. The data on females are more complete. Of the total clinic population, 74% were examined, while 81% of the day clinic total have data available.

The possible effect of differential participation rates is difficult to assess. It is encouraging that the proportion of nonresponse is similar for a number of stratifications which were examined. The largest differences in nonresponse rates are between age groups and, to a lesser extent, sex categories. These differences were not, however, completely systematic, and there is no reason to suppose that those who were not tested would display response patterns to glucose challenge systematically different from the examined portion of the sample.

Records were reviewed on all those diagnosed as having diabetes mellitus either on a previous clinic visit or at the present visit. In addition, all persons thought to be free of diabetes but who had 1-hour glucose challenge values over 180 mg/100 ml were reevaluated for the possible presence of a form of carbohydrate intolerance.

は、糖の投与を拒否した者や、採血を拒んだ者が含まれる。この群には制限時間内に採血が行なわれなかったために血糖値が棄却された者も含めた。女についての資料はもっと完全である。総受診者のうち74%が検査を受けており、昼間受診者総数の81%について資料が入手された。

検査を受けた率の差によっていかなる影響が生ずるかを評価することは困難である。対象者をいくつかに分類して検討を加えた結果、各群の未検者の割合に大きな差が認められなかったことは幸いであった。未検者の割合に最も大きな差が認められるのは、年齢群間においてであり、次いで男女別の差が大きい。しかしながら、これらの差は完全に系統的なものではなく、このサンプル中の未検者における糖負荷反応が、被検者とは系統的な差を示すだろうと考える理由はない。

過去または今回の診察で糖尿病と診断された者全員について記録を検討した。さらに、糖尿病はないと思われるが、ブドウ糖負荷後1時間血糖値が180mg/100ml以上だった全員に対して、炭水化物不耐性の有無について再検討した。

Clinic and Laboratory Procedure All persons visiting the clinic during the day are offered an oral glucose challenge consisting of 50 g of glucose in an aqueous, orange-flavored vehicle. All challenges are performed between 8:45 and 10:30 AM and between 1:00 and 2:30 PM, and are therefore presumably within 4 hours of a meal. No preparatory diet is used, but it should be noted that the average Japanese diet exceeds 250 mg of carbohydrate per day. The time of glucose ingestion is recorded and venipunctures are performed between 55 and 70 minutes later. The venous blood is collected in tubes containing sodium fluoride and refrigerated.

Blood glucose concentrations are determined by use of the Technicon Autoanalyser method. Replicate determinations made on the Autoanalyser over a period of 3 months with the same serum pool resulted in a standard deviation of measurement of 2.4 mg/100 ml. The coefficient of variation for these data is about 0.02. Thus the variation due to technical imprecision contributed a negligible amount to the overall variability.

RESULTS

Linear Age-Dependence of Response The percentage distributions of 1-hour blood glucose response among nondiabetics are shown in Figure 1, separately by sex and age decade. The abscissa value marked \bar{X} on each graph indicates the observed mean of the distribution. The points marked L and U are tolerance limits, which will be discussed later.

It can be seen that the mean glucose values for both males and females steadily increase with age and are about 30 to 35 mg/100 ml higher at age 75 than at age 25. Furthermore, this increase in the mean values appears to be linear over the entire age range considered, suggesting that regression techniques should provide adequate descriptive summarization of the data.

It was noted that the variance of the distributions also increases approximately linearly with age. This finding was not unexpected, inasmuch as the data of Hayner et al.⁴ showed similar tendencies when challenges were given within 4 hours of a meal. Figure 2 shows a plot of variances versus age for 10-year age groupings for both the present data and those of Hayner et al.⁴

In view of the marked increase in the variance of the response with age, some modification of the usual regression procedure is needed. Because of the dependence of the variance on the value of the independent variable as well as the apparent mild skewness in the distributions,

診察および臨床検査要領 昼間に受診した全員に、ブドウ糖50g 含有オレンジジュースによる経口の糖負荷が実施された。糖負荷は、いずれも午前8時45分から10時30分までの間、および、午後1時から2時30分までの間に実施されたので、食後4時間以内に実施されたことになる。検査の準備のための特別食は用いられなかったが、日本人の平均的な食餌は、1日につき炭水化物250mg以上である点に留意する必要がある。ブドウ糖摂取時間が記録され、その55分以後70分以内に採血を行なった。弗化ナトリウムのはいつている試験管に静脈血を採集し冷蔵保存した。

血糖濃度は、Technicon Autoanalyser 法によって測定した。Autoanalyser で、同一プール血清を用いて3か月間にわたってくり返し行なった測定の結果、測定値の標準偏差は2.4mg/100mlであった。この資料について求められた変動係数は約0.02である。したがって、技術的な不正確性による変動は、全変動に比べてほとんど無視できる程度であった。

結 果

反応と年齢との線型関係 非糖尿病患者の1時間血糖値の百分率分布を男女別および10歳年齢階級別に図1に示した。各図の横座標に示した \bar{X} は、分布について観察された平均値を示す。LおよびUの点は、許容限界であり、これについては後述する。

男女とも血糖平均値は年齢とともに着実に増加し、75歳の値が25歳時よりも約30ないし35mg/100ml高い。さらに、この平均値の増加は、考察した各年齢全般にわたり線型を示しているようで、回帰技法によってこの資料をじゅうぶんに記述し、要約できると思われた。

分布の分散も年齢とともにだいたい線型的に増加することが認められた。Haynerら⁴の資料も食後4時間以内に糖負荷が加えられた場合に、同じような傾向を示したので、この所見は予期されないではなかった。図2には、今回の資料およびHaynerら⁴の資料について10歳年齢区分を用いて年齢と分散との関係を示した。

年齢とともに反応の分散に著しい増加が認められるので、通常の回帰処理法をいくぶん修正する必要がある。分散は、独立変数の値ならびに分布にみられる軽度の歪に左右されるので、回帰線を適合する前に血糖値の対数また

FIGURE 1 DISTRIBUTION OF 1-HOUR BLOOD GLUCOSE VALUES BY AGE AND SEX

図1 1時間血糖値の年齢・性別分布

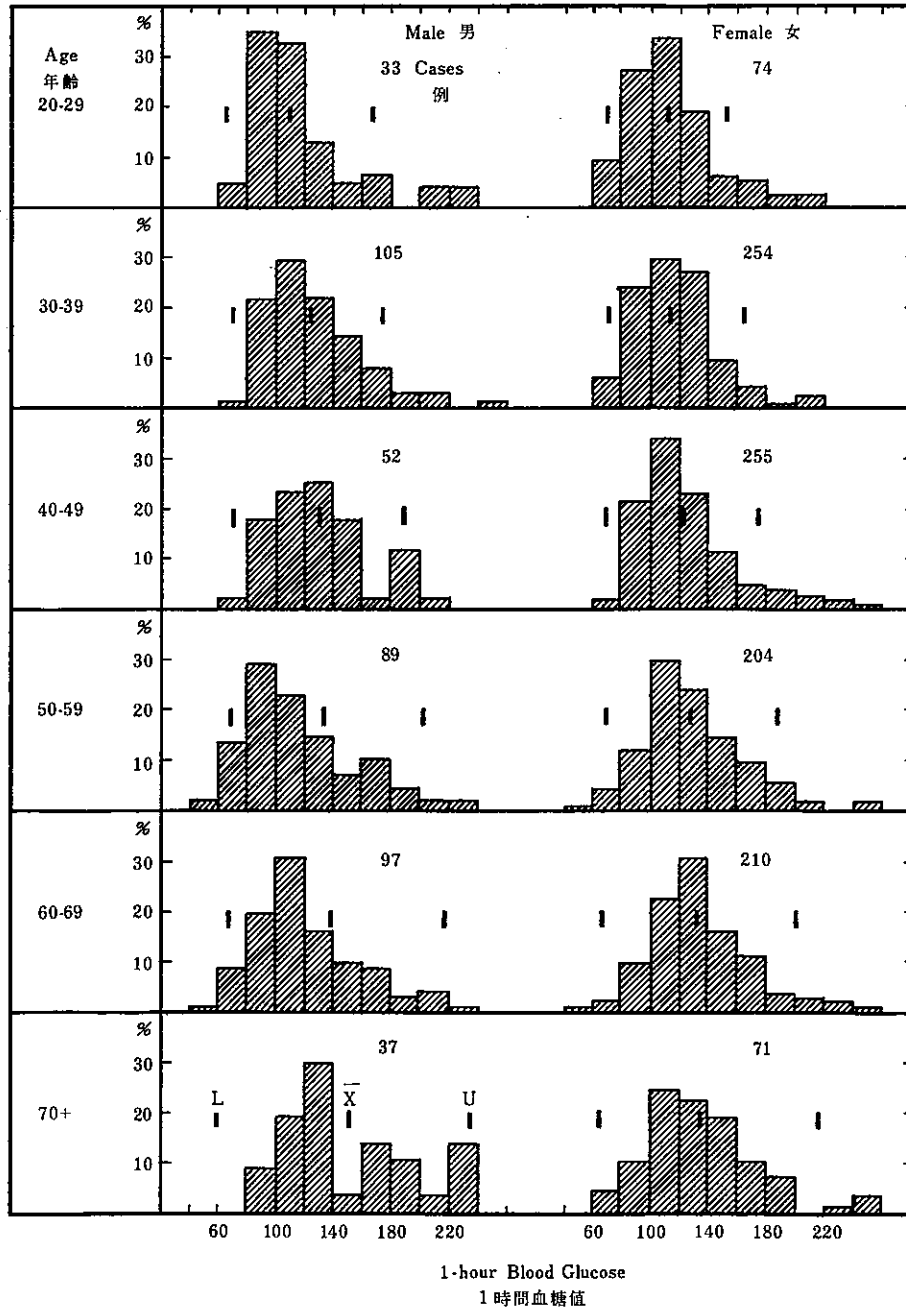
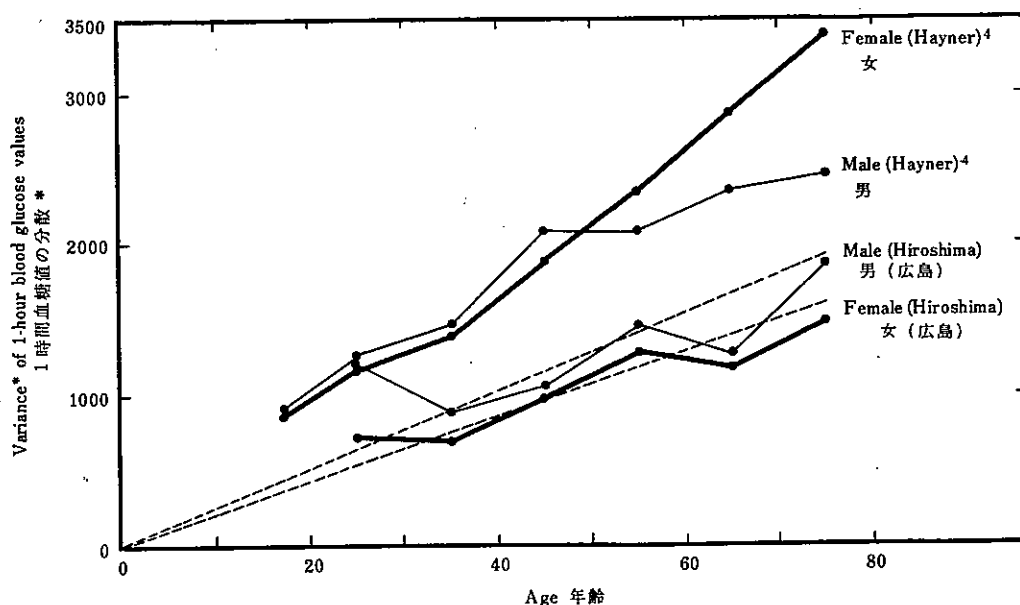


FIGURE 2 CHANGE IN THE VARIANCE OF 1-HOUR BLOOD GLUCOSE VALUES WITH AGE

図2 年齢とともに生ずる1時間血糖値の分散の変化



*Sum of the squared differences from the mean for the corresponding age and sex class
対応する年齢および性別区分についての平均値の差の2乗の合計

taking the square root or logarithm of the glucose values before fitting the regression line might yield the most accurate results.⁶ However, the degree of skewness is not marked and the benefits derived from transforming the data would be small compared to the possible loss of linearity and the complications of interpretation introduced. Fortunately, another technique is available which should be entirely adequate for present purposes.

If one specifically assumes a linear dependence between the response variance and the independent variable in a linear model, then a weighted regression is called for, in which the weights are the reciprocals of the values of the independent variable (age, in this case).⁷ Regression lines were calculated using this weighting scheme and are shown, separately for males and females in Figures 3 and 4. The equations of the fitted lines are:

$$\text{male 男 } y = 129.2 + 0.645(x - 45.6) = 99.8 + 0.645x$$

$$\text{female 女 } y = 121.8 + 0.556(x - 44.4) = 97.1 + 0.556x$$

where x represents age in years and y is the expected 1-hour glucose response for persons of age x . These lines are uniformly within 3 mg/100 ml of unweighted regression lines fit to the same data. The principal consequence of the assumptions made will be the effect on inferences concerning the 'normal range' of variation.

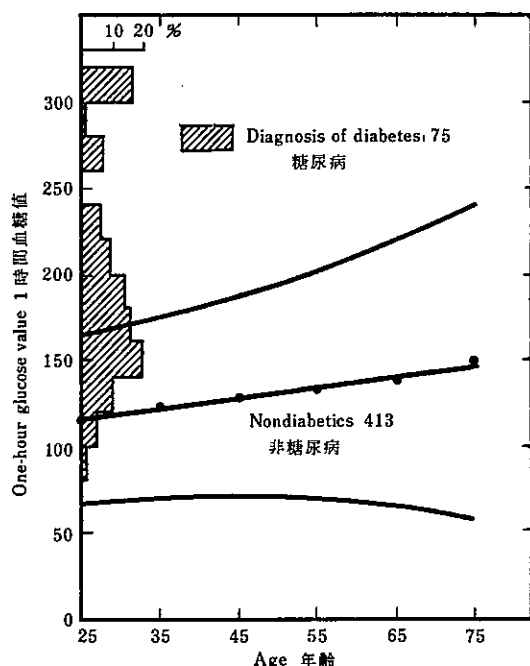
は平方根を取れば、最も正確な結果が得られるかもしれない。⁶しかしながら、歪の度合いは強度ではなく、資料の変換によってもたらされる利益は、線型性が失われる可能性と、解釈が複雑になることに比べれば、僅少であろう。幸いに、現在の目的のためにじゅうぶん満足できると思われる別のもう一つの技法が利用できる。

もし、線型モデルにおいて、反応の分散と独立変数との間に、特に線型の関係があると仮定するならば、加重値として独立変数（この場合は年齢）の逆数を使用する加重回帰解析が必要である。⁷この加重法を使用して回帰線が計算され、図3と4に男女別に示した。あてはめた線の方程式は次のとおりである。

ここで、 x は1年単位の年齢で、 y は年齢 x の者の1時間血糖期待値である。これらの線は、いずれもこの同一資料にあてはめた非加重の回帰線の3 mg/100 ml以内にあり、この仮定のため生ずるおまな影響は、変動の「正常範囲」についての推論に表われるであろう。

FIGURE 3 REGRESSION LINE OF 1-HOUR GLUCOSE RESPONSE BY AGE AND 95% TOLERANCE LIMITS FOR 90% OF POPULATION, MALE.

図3 1時間血糖値の年齢別回帰線および人口集団の90%に対する95%許容限界, 男性



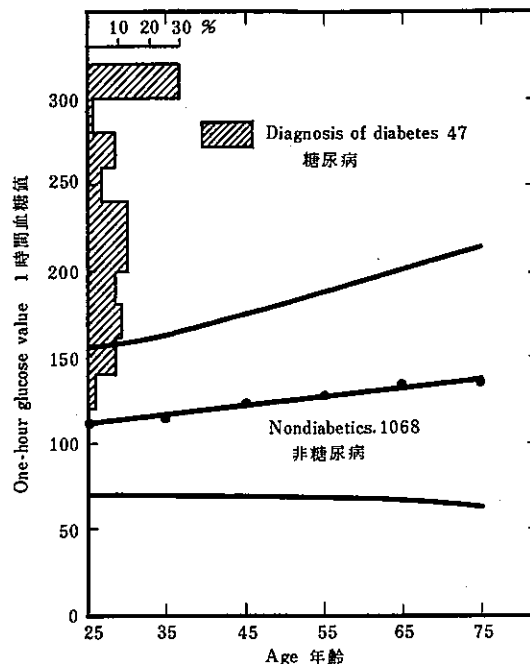
The slopes of both lines are significantly different from zero and indicate an increase in average response of 6.45 mg/100 ml and 5.56 mg/100 ml per decade of age for males and females, respectively. Though the difference between the slopes is not statistically significant, the response among males is significantly higher than that among females. No attempt has been made to combine the data for the two sexes. The difference between the fitted lines increases from 4.9 mg/100 ml at age 25 to 9.4 mg/100 ml at age 75.

Range of 'Normal' Values One of the purposes of the present study was to define in some objective manner the 'normal' range of 1-hour blood glucose levels in the clinic population after a 50 g glucose challenge. An appropriate statistical technique for accomplishing this is to set 'tolerance limits'* about the fitted regression line, based on the observed data.⁸

For this study, 95% tolerance curves for 90% of the population have been calculated and are plotted in Figures 1, 3, and 4. The upper U and lower L limits are interpreted as enclosing at least 90% of the universe of

FIGURE 4 REGRESSION LINE OF 1-HOUR GLUCOSE RESPONSE BY AGE AND 95% TOLERANCE LIMITS FOR 90% OF POPULATION, FEMALE

図4 1時間血糖値の年齢別回帰線および人口集団の90%に対する95%許容限界, 女性



2つの線の勾配は、ゼロとは有意に離れており、平均して年齢10歳ごとに男女それぞれ6.45 mg/100 ml および 5.56 mg/100 ml ずつの増加を示す。2つの勾配の間の差は、統計的には有意でないが、男性群における反応は、女性群のそれより明らかに高い。男女の資料を合計する試みは行なわれなかった。あてはめた線の間の差は、年齢25歳時に 4.9 mg/100 ml であった者が、年齢75歳時に 9.4 mg/100 ml に増加する。

「正常」値の範囲 今回の調査の目的の一つは、受診者における糖50 g 負荷後の1時間血糖値の「正常」範囲を客観的方法で決定することであった。これを達成するための統計的技法としては、観察した資料に基づいて、あてはめた回帰線に、「許容限界*」を設けることが適当であると思われる。⁸

この調査では、対象人口集団の90%に対する95%許容曲線を計算して、図1, 3, 4に示した。上限界(U)と下限界(L)によって、サンプルの抽出源となった母集団の少なくとも90%が、95%の信頼係数で包括されると解

*Tolerance limits are defined as numbers which will bracket at least a stated proportion of the population with a stated degree of confidence.

許容限界は、人口の少なくともある一定の割合が、ある一定の信頼度で含まれるような数と定義される。

values from which the sample was drawn, and doing so with a 95% confidence coefficient. In other words, we have a high degree of confidence that at least 90% of all future 1-hour glucose values observed in this clinic will fall between these limits, and any observation falling outside these limits will indicate that the individual concerned either falls into the extreme 10% of the 'normal' population, or the individual is 'abnormal' with respect to glucose tolerance. Thus, clinic values could be screened during the process of automatic data handling and persons with extreme values routinely flagged for further consideration.

For the present data, the derived tolerance limits actually include over 92% of the observations for both males and females. Among those values not included within the limits given, about three quarters are above the upper limit. This is a reflection of the skewness in the distributions mentioned previously, and in practice means that we will be conservative in using these limits to classify a high reading as abnormal.

Also shown in Figures 3 and 4 are histograms giving the percentage distribution of glucose response among the diabetics who were successfully tested. All ages are combined for these groups inasmuch as no pattern of response with age was apparent. If the area between the tolerance curves is interpreted as representing the normal range of variation, then it can be seen that, although nearly all diabetics exhibited a higher than average response, a substantial proportion showed a response that could be considered to fall within normal limits. The overlap is particularly marked in the older ages because of the increase with age in the width of the 'normal' range.

The shape of both histograms suggests that the patients classified as diabetic in this sample may be composed of two subpopulations: those who exhibit a 'high-normal' 1-hour response; and those whose 1-hour blood glucose values are out of the range of normal variation. This is a topic for further systematic research.

Other Factors In addition to age and sex, a variety of other factors were examined on an age-sex specific basis to determine whether they exerted any systematic influence on the results.

Atomic Bomb Exposure Of primary importance is the possible residual effect of atomic bomb exposure on subsequent physiological findings. The data were stratified into the four exposure categories: Within 1400 m of the hypocenter (estimated air dose at 1400 m, 50 rad in Hiroshima⁹); Between 1400 m and 2000 m; Beyond 3000 m; Not in city ATB. No systematic differences were apparent from the comparison of these groups.

積される。換言すれば、当所で今後観察される食後1時間血糖値の少なくとも90%が、この範囲内になることの確信が強く、この範囲外の観察値は、その症例が「正常な」人口の極端にある10%に該当するか、または、その人の耐糖能が「異常」であるということを示す。かくて、資料の機械的処理の段階において、検査値のスクリーニングを行ない、極端な値を呈する者には、通常検査の一環として、臨床的検討を加えることができると思われる。

現在の資料について求められた許容限界は、実は男女ともに観察値の92%以上を含む。この範囲内に含まれない値のうち約4分の3は上限を越えているものである。これは先に述べた分布の歪を反映しており、実際にあって、この限界値を用いて高値を異常と分類することには慎重を要すると思われる。

図3および図4は、検査が首尾よく行なわれた糖尿病患者の糖負荷に対する反応の百分率分布をヒストグラムで示したものである。年齢による反応の差異が認められないので、ここでは各群の全年齢区分を合計した。もし、許容曲線に囲まれる区間を変動の正常範囲を代表するものと解釈するならば、ほとんどすべての糖尿病患者は平均値よりも高い反応を示しているが、その中で正常範囲内と考えられる反応を示した者も確かにある程度は存在することがわかる。「正常」範囲の幅は、年齢とともに増加するので、高齢層に特にこの重複が著明である。

この2つのヒストグラムの形は、このサンプルで糖尿病と分類された患者が、次の2つの副集団からなっていることを示唆する。すなわち、「正常ではあるが高い」1時間値を示す者、および、食後1時間血糖値が正常変動の範囲外の高値を示す者の2つである。これは、今後の系統的な調査の課題である。

その他の要因 年齢および性別以外のその他の要因が、検査の結果に系統的な影響を及ぼしたかどうかを判定するため、各種の要因を年齢・性別に検討した。

被爆 本質的に重要なのは、放射線被曝による残留後影響が、その後の生理学的所見に変化を及ぼすか否かということである。資料は次の4つの被爆区分に分けた。爆心地から1400m未満(1400m地点の空中線量は広島で50rad⁹)；爆心地から1400mから2000mの間；3000m以遠；原爆時市内不在。これらの各群の比較では、系統的な差は認められなかった。

Time of Day and Month Because of the nature of the clinic operation, it is unfortunately impossible to assess the effect of proximity of the last meal. Presumably, all subjects had had a meal within 4 hours prior to testing. As the only available alternative, time of testing was evaluated. Morning and afternoon challenges were tabulated separately by sex and age and, as expected, no differences in average response were noted. A survey of the data by single month and by 2 consecutive month intervals for the 7 months covered from April through October showed no systematic variation.

Socioeconomic Indices Because of the recent report of systematic correlation of blood glucose response with income in a sample of the United States population,¹⁰ the data were stratified separately by two available socioeconomic indices. These were: level of education achieved; and number of tatami mats per person in the home, a measure of the physical size of the home. No systematic or significant association was found between blood glucose levels and these two socioeconomic factors.

DISCUSSION

The effect of age on carbohydrate tolerance in humans was first reported in 1921.¹¹ Subsequent studies in small, selected groups of individuals have verified this initial impression of higher values in older patients for both the 1-hour and 2-hour blood glucose tolerance values.¹²⁻¹⁵ It must be noted, however, that the subjects studied in these reports were not clearly representative of a general population. Only in recent years have attempts been made to define normal carbohydrate tolerance in large representative groups.

In 1964, Gordon³ reported on the initial analysis of 6438 persons who received 50 g oral glucose challenges as part of the United States National Health Examination Survey. These persons comprised a nationwide probability sample of persons without diabetes mellitus, who were 18-79 years of age. An increment with age of about 10 mg of glucose per 100 ml of blood per decade was found. In addition, diabetes-free females had, on the average, higher 1-hour glucose challenge values than diabetes-free males of the same age.

Hayner et al⁴ in 1965 reported on carbohydrate tolerance testing in the community of Tecumseh, Michigan. In the Tecumseh study oral 100 g glucose challenges were given to 2983 diabetes-free persons 16 years of age and older and blood glucose determined 1 hour later. An age-related increase of about 13 mg of glucose per 100 ml of blood per

検査の行なわれた時間と月 当所診察室の運営方法の性質のために、遺憾ながら最終食事から検査までの時間の影響を解析することはできない。全員は、おそらく検査前4時間以内に食事したと思われる。入手できる唯一の資料としては、検査時間の評価を行なった。午前および午後の検査はそれぞれ別に年齢・性別に製表したが、予期したとおり、血糖反応平均値に差は認められなかった。4月より10月末までの7か月間に及ぶ調査期間について、各月ごとおよび2か月ごとに資料を検討したが、系統的な変動を認めなかった。

社会経済的指数 米国の人口サンプルにおいて、血糖反応と収入との系統的な相関関係が最近報告されているので、¹⁰ 次の2つの入手できる社会経済的指数によって資料を分けた。すなわち、a) 学歴、b) 家の大きさの指標としてのひとり当たりの畳数である。血糖値とこれらの2つの社会・経済的要因との間には、系統的、または有意の関連性はみいだされなかった。

考 察

人間における耐糖能に年齢の影響があることは、1921年に初めて報告された。¹¹ 選択された小群についてその後行なわれた研究では、糖負荷1時間値および2時間値は、ともに高年齢群において高いというこの初めの印象が確認されている。¹²⁻¹⁵ しかしながら、これら報告の被検者は、一般人口を確実に代表するものではなかったということに留意しなければならない。大きな代表的な群における正常な耐糖能を決定しようとする試みが行なわれるようになったのはごく近年のことである。

1964年、Gordon³ は、全米健康調査の1部として、ブドウ糖50g 経口負荷試験を受けた6438人についての第1次解析の結果を報告した。これらの人々は、18-79歳の非糖尿病で、全国的な確率サンプルを構成する。年齢10歳ごとに血液 100ml当たりの血糖値に約10mgの増加が認められた。さらに平均して非糖尿病女性の糖負荷1時間値は、同年齢の非糖尿病男性よりも高い。

1965年に Hayner ら⁴ は、米国 Michigan 州 Tecumseh 地区における耐糖能試験について報告した。Tecumseh 調査では16歳以上の非糖尿病患者2983人に対してブドウ糖100g 経口負荷試験が実施され、1時間後に血糖値が測定された。その結果、年齢10歳ごとに血液 100mlにつき血糖値

decade was observed. The linear relation with age was similar to that found in the US National Health Survey. The mean 1-hour glucose values per decade were on the average 20 to 30 mg higher in males and about 15 mg higher in females when compared to similar means obtained for the National Health Survey. Thus, no sex differential was found in the Tecumseh study. In addition, the data from the Tecumseh study indicated that the 1-hour response tends to be depressed when the test is done within 4 hours after a meal, as compared with results obtained from individuals challenged while in a fasting state.

The results here, in a fairly representative sample of a Japanese population, demonstrate an age gradient among persons free of diabetes of about 6 mg of glucose per 100 ml of blood per decade of age for the 1-hour level after 50 g glucose challenge. A definite sex differential is also noted, with males displaying significantly higher mean glucose values than females at all ages over 20 years. In a review of several hundred 3-hour glucose tolerance tests performed at ABCC during the past year which have not demonstrated any abnormal values, fairly consistently higher 1-hour levels have been noted among males at all ages.

Although the standard challenge of 50 g of glucose is different from the amounts used in several of the other studies cited, the findings here are similar in most respects to those of earlier investigators, the only striking difference being the reversal of the sex differential when compared with the results reported by Gordon.³ The linear increase with age which has been uniformly reported by others is observed, as well as an approximately linear increase in the variance of response with age seen in the data of Hayner et al.⁴ The age specific distributions of glucose response uniformly contain some degree of skewness, but standard regression techniques appear to be adequate for the descriptive summarization of the data and allow the great advantage of easy calculation of tolerance limits as well-defined and objective measures of the 'normal' range of response.

The implication of these findings is that natural increase with age in both the mean and spread of the response to glucose loading must be taken into account before an individual 1-hour glucose value can be classified as aberrant.

SUMMARY

Patterns of blood glucose levels attained 1 hour after a 50 g challenge are analyzed. Both the average values and variances between individual values increase linearly

が約13mg増加するという年齢との関連が観察された。この年齢との線型関係は、全米健康調査で認められたものに類似していた。各10歳年齢階級の平均1時間血糖値は、全米健康調査の平均値と比較して、男では平均20~30mg高く、女では約15mg高かった。かくて、Tecumseh調査では、男女間の差はなかった。さらに、Tecumseh調査から得た資料では、食後4時間以内に試験が行なわれる場合は、空腹時の糖負荷の結果と比較して、1時間反応が低い傾向を示した。

日本人集団のかなり代表的なサンプルについて求められたこの調査結果では、非糖尿病のブドウ糖50g負荷後の1時間値は、年齢10歳ごとに血液100 ml当たりの血糖値が、約6mgの年齢勾配を示す。明確な男女差も認められ、20歳以上の各年齢では、平均血糖値は男の方が女よりも有意に高い。過去1年間に、当所で行なわれた数百例の正常な3時間糖負荷試験を再検討した結果、すべての年齢で、男の1時間値がかなり一貫して高いことが認められた。

本調査に使用したブドウ糖50g負荷の標準は、ここに引用したその他のいくつかの調査で使用する糖負荷量とは異なっているとはいえ、その結果は以前の調査で得られている所見とだいたい類似していて、唯一の顕著な差は、Gordon³の報告結果と比べて、男女差が逆であることである。他の研究で一樣に報告されている年齢に伴う線型増加、ならびに Hayner⁴らの資料にみられる年齢とともに生ずる反応の、変動のほぼ線型的な増加が認められる。ブドウ糖反応の年齢別分布には、一樣にある程度の歪があるが、標準的な回帰解析技法によって、資料はじゅうぶんに記述、総括できるように思われ、またこれによって反応の「正常」範囲の明確な客観的尺度として許容限界を容易に計算できる利点がある。

これらの所見は、個々の血糖1時間値を異常ときめつけてしまう前に、糖負荷に対する血糖の反応の平均値と分散との双方において、加齢につれて生ずる自然な血糖の増加を考慮に入れねばならないことを示唆している。

要 約

糖50g負荷1時間後の血糖値の反応の型を解析した。平均値と個々の測定値の分散は、年齢とともに線型的に増加

with age, the mean values for males being higher than those for females at all ages over 20 years. Tolerance limits are calculated to provide an objective measure of the 'normal' response in the population sampled.

し、20歳以上の各年齢において、男の平均値は女のそれよりも高値である。この人口サンプルにおける「正常」反応の客観的な指標を求めるため、許容限界を計算した。

REFERENCES

参考文献

1. NYE ER: Glucose tolerance test in hypertensive patients. Brit Med J 2:727-30, 1964
(高血圧患者における糖負荷試験)
2. VALLANCE-OWEN J, ASHTON WL: Cardiac infarction and insular antagonism. Lancet 1:1226-8, 1963
(心筋梗塞およびインスリン拮抗作用)
3. GORDON T: Glucose Tolerance of Adults, United States 1960-1962: Diabetes Prevalence and Results of Glucose Tolerance Test by Age and Sex. Vital and Health Statistics, Series 11, No. 2. Washington DC, US Government Printing Office, 1964
(成人における耐糖能。米国、1960-1962年：糖尿病有病率と糖負荷検査の年齢、性別成績)
4. HAYNER NS, KJELSBORG MO, et al: Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumseh, Michigan: 1. Effects of age, sex and test conditions on one-hour glucose tolerance in adults. Diabetes 14:413-23, 1965
(Michigan州 Tecumseh 全市における耐糖能および糖尿病：1. 成人の糖負荷1時間値に対する年齢性および試験条件の影響)
5. HOLLINGSWORTH JW, BEEBE GW, et al: Medical findings and methodology of studies by the Atomic Bomb Casualty Commission on atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. 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)
6. OSTLE B: Statistics in Research. Ames, Iowa, Iowa State University Press 1963. p 340
(研究における統計)
7. HALD A: Statistical Theory with Engineering Applications. New York, John Wiley and Sons, 1952. p 551
(工学への応用ができる統計学説)
8. WALLIS WA: Tolerance intervals for linear regression. Proceedings of the Second Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Berkeley, Calif., University of California Press, 1951. Vol 1, p 43
(線型回帰解析のための許容区間)
9. AUXIER JA, CHEKA JS, et al: Free field radiation-dose distributions in the Hiroshima and Nagasaki bombings. Health Phys 12:425-9, 1966
(広島および長崎の原爆投下による無遮蔽放射線量分布)
10. GARST CC: Blood glucose levels in adults, US 1960-62. National Center for Health Statistics, Series 11, No. 18, September, 1966
(成人における血糖値)
11. SPENCER JC: Some observations on sugar tolerance with special reference to variations found at different ages. Quart J Med 14:314, 1921
(耐糖能についての若干の観察、特に各年齢でみいだされた変動について)
12. PORTER E, LANGLEY GJ: Studies in blood sugar. Lancet 2:947, 1926
(血糖の調査)
13. HALE-WHITE R, PAYNE WW: The dextrose tolerance curve in health. Quart J Med 19:343, 1926
(健康とデキストロース耐容曲線)
14. WILKERSON HLC, KRALL LP: Diabetes in a New England town. JAMA 135:209, 1947
(New England地方のある町における糖尿病)
15. HAYNER NS, WATERHOUSE AM, GORDON T: The one-hour oral glucose tolerance test: Response of middle-aged men to 100-gram and 50-gram doses of glucose given fasting, and 1, 2, and 3 hours after meal. Vital and Health Statistics, Series 2, No. 3. Washington DC, US Government Printing Office, 1963
(1時間経口の糖負荷試験：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)