

糖尿病の療養指導 2011 別刷

[日本糖尿病学会編]

レクチャー：糖尿病療養指導に必要な知識 1

5 食後高血糖と脂質異常症の同時評価，是正とその意義

原納 優，前田亜耶，名引順子，原納 晶 著

2011年9月発行

発行所 株式会社 診断と治療社

レクチャー

糖尿病療養指導に必要な知識 1

5 食後高血糖と脂質異常症の同時評価，是正とその意義

原納 優^{*1-3}，前田亜耶^{*1,2}，名引順子^{*4}，原納 晶^{*1}

^{*1}：児成会生活習慣病センター，^{*2}：済生会千里病院内科，^{*3}：株式会社ニチダン栄養研究所，^{*4}：大手前栄養学院

●Key Words● 食後高血糖，食後脂質異常症，インスリン抵抗性，クッキーミールテスト（CMT），インクレチン反応

Summary

肥満あるいは非肥満生活習慣病疑い例（計 154 人）にクッキーミールテスト（CMT）による耐糖能精密検査を実施し，適応例では栄養指導も同時に実施した。早期糖尿病には，①耐糖能異常（IGT），②空腹時血糖異常（IFG），③第 1 期糖尿病が該当し，約 60%と高頻度であった。食事療法と活動度増加の指導と実践が望ましく，20 例に実施した。その結果，体重で 5 kg，ウエスト周囲径で 7 cm 減少し，血中インスリン，インスリン抵抗性，トリグリセリド（TG），低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールが改善した。IGT では 9 例中 5 例，第 1 期糖尿病では 9 例中 6 例，IFG では 2 例中 1 例が正常化した。9 例の食後脂質異常症に対し，食事療法と活動度増加の指導を行った結果，BMI は 2.5 低下し，ほぼ全例で正常化し，インスリン抵抗性の改善もみられた。フェノフィブラートでも食後脂質異常症は改善したが，インスリン感受性の改善はみられなかった。コントロール改善が必要な 6 例でシタグリプチン服用前後 1~3 か月に CMT を実施した結果，血糖，HbA1c，血中トリグリセリド上昇（ Δ TG）が改善し，グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1），GIP は明らかに増加した。血中インスリンは 2 例で増加，頂値の早期化も 2 例にみられたが，全体としては有意な変動はなく，インスリンの増加した 2 例を除くとインスリン感受性の改善がみられた。HbA1c も改善したが，体重の増加はみられなかった。

はじめに

ヒトの 1 日の大部分は食後の状態であり，食後血糖は諸臓器での利用と糖原としての貯蔵の状態（肝臓には 90 g，筋肉には 150 g）を反映し，食事中脂質はカイロミクロンとして大部分がリンパより吸収され，レムナントリポ蛋白（remnant lipoprotein；RLP），超低比重リポ蛋白（very low density lipoprotein；VLDL）として各組織へアポリポ蛋白 E（apolipoprotein E）などを介して取り込まれ，エネルギーとして利用される一

方，血管壁粥腫形成にも寄与する。多くは肝に取り込まれて VLDL の材料となる。肝から放出された VLDL は，中間比重リポ蛋白（intermediate density lipoprotein；IDL）を経て低比重リポ蛋白（low density lipoprotein；LDL）となり，悪玉コレステロールとして動脈硬化を促進する。これらを調節するインスリンは食後 4~5 倍，グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1；GLP-1）は 2~4 倍，GIP（gastric inhibitory polypeptide，または glucose-dependent insulinotropic polypeptide）は約 50 倍（頂値）血中に増

加, 変動する. インスリン作用は最も重要であり, 糖の利用を促進する以外にリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase ; LPL) を活性化し, カイロミクロン, RLP, VLDL の処理 (トリグリセリド <triglyceride ; TG> の水解) を促進し, LDL 処理に必要な同受容体活性も活発化する. 食後は空腹時に比して流れも太く本流であり, 食後の糖・脂質変動とその異常が postprandial dys-metabolism として冠動脈疾患 (coronary artery disease ; CAD) などの新たな危険因子と認知され, 空腹時高血糖, 脂質異常に比して影響がより大きい. したがって, その早期診断と是正, 対策が重要な意義をもつ. 食後高血糖は空腹時高血糖に比して大血管障害への寄与率が高く¹⁾, Patsch らは脂肪負荷の頂値と TG 面積から CAD の 68%が予測可能であるとしている²⁾.

この異常の基本的病態としては, インスリン抵抗性が最も高頻度かつ寄与率が高く, その是正と改善には, 薬物療法ではなく食事療法と運動療法が根源的対策であり, 管理栄養士を中心とするコメディカルスタッフの“必死の努力”に期待したい³⁾.

食後高血糖, 高 (低) インスリン血症, 第 1 期糖尿病, 食後脂質異常症の検出とその意義

耐糖能精密検査 (900 点) は, 肥満, 生活習慣病, コントロール改善が必要な糖尿病患者などに医師が意義と内容を説明し, 管理栄養士, 看護師, 検査技師の指導と観察のもとで実施される^{4,5)}. 負荷後 120 分における耐糖能評価としての糖質負荷量は, ブドウ糖またはデンプン相当で 75 g が望ましい (少ないと耐糖能評価が不正確). ヒトの場合, 唾液, 膵液のアミラーゼ, 腸管のマルターゼなどによる消化活性が強く,

膵外分泌機能がかなり障害されている場合を除き, デンプンの消化・吸収能は (脂肪, 蛋白消化に比べて) 保たれているので, 非生理的なブドウ糖や液状ブドウ糖 (トレーラン®G <デンプン消化物であるがブドウ糖を約 30%含む>) やより生理的なマルトース, デンプンでも 120 分の血糖上昇には有意差がないことが知られている⁶⁾.

筆者らは, 小麦デンプン粉 (マルトース 15% 含む) 75 g とバター脂肪 29 g を含む CMT (592 kcal) を実用化 (サラヤ株式会社) したが, トレーラン®G と同じ基準での耐糖能評価 (120 分の血糖 140~200 mg/dL が耐糖能異常 <impaired glucose tolerance ; IGT>, それ以上が糖尿病) が可能である. 同時に, 高 (低) インスリン血症, インスリン抵抗性 (インスリン面積 <AUCinsulin ; AUCI>, または AUCI×血糖面積 <AUCglucose ; AUCG>), 食後脂質異常症の同時検出が可能である⁷⁾. 食後高血糖の検出 (IGT, 糖尿病) は重要であるが, 正常血糖でも血中インスリン高値は高い確率でインスリン抵抗性を示す. また, インスリン低値も含めると, この群は 2 型糖尿病の概念から第 1 期糖尿病と想定され, 肥満, 生活習慣病の 28~43%にみられる. 糖尿病や IGT よりも高頻度であり, 食事療法や運動療法により, その後のインスリン分泌低下, 耐糖能悪化と進展防止が可能となる. 糖尿病対策として最も効率がよい. 血中インスリン測定とその成績が病態理解のみならず, 食事療法や運動療法の動機づけとして活用されることを期待したい.

肥満におけるインスリン分泌過剰・低下を加味した耐糖能分析

既知の糖尿病を除く肥満 87 人の分析では (図 1), 糖尿病 27% (国際基準値で平均 HbA1c が 7.21%), IGT 18% (同 5.7%), 第 1 期糖尿病 (血糖正常, インスリン抵抗性または高インスリン血症) 36% (図 1a), 第 1 期糖尿病 (低インスリン症) 7% (図 1b), 正常 10%であった。食後脂質異常症は 49%にみられた。肥満におけるメタボリックシンドロームの頻度は従来基準では 49%であったが, CMT による成績で, 120 分血糖 140 mg/dL 以上, 食後脂質異常症を基準に追加すると, 検出率が 70%に増加した。

第 1 期糖尿病および早期糖尿病の検出と食事療法, 運動療法による解消

IGT と第 1 期糖尿病は早期 2 型糖尿病と想定され, 食事療法, 運動療法により糖尿病への進展防止が可能であり, 最も効率のよい対策である。放置した場合, IGT は年間 20~30%が糖尿病へ進展する。昨年度, IGT に対して, α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -glucosidase inhibitor; α -GI) であるボグリボースが保険採用されたが, 肥満傾向以上または体型不適切例 (BMI <body mass index> が 23 以上, ウエスト周囲径が男子で 85 cm 以上, 女子で 80 cm 以上) では, まず食事療法と運動療法の指導を提唱したい³⁾。BMI 23 以下への指導の根拠は, 1,000 人以上の非糖尿病例でのインスリン抵抗性と BMI の検討により求めた前者が正常に近い BMI 値である^{3,8)}。それに相当するウエスト周囲径 (腸骨上縁と肋骨下縁との中点) が, 男子では 85 cm, 女子では 80 cm にほぼ相当し, 経験上妥当である³⁾。

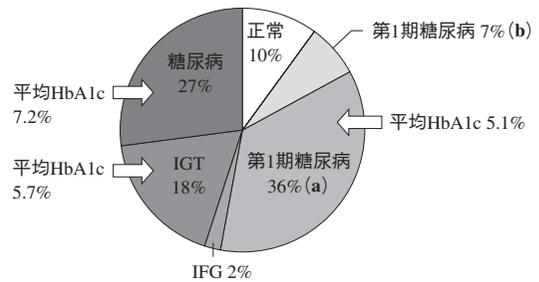


図 1 肥満例における食後高血糖と高(低)インスリン血症からみた早期糖尿病の検出

IGT: 耐糖能異常, IFG: 空腹時血糖異常。

a: 第 1 期糖尿病 (血糖正常+インスリン抵抗性または高インスリン血症), b: 第 1 期糖尿病 (1 時間当たりのインスリン分泌指数が 0.4 未満, または低インスリン血症)。

n=87. 平均 HbA1c の値は国際基準値。

今回, かかる対象の早期糖尿病 (IGT, 空腹時血糖異常 <impaired fasting glycaemia; IFG>, 第 1 期糖尿病) 20 人に対し, 食事療法および運動療法 (歩行中心) を指導した。診察時, 管理栄養士が同席し, 医師から動機づけと理論を説明し, 管理栄養士からは具体的な食事療法を指導した。その基本を図 2 に示す。十分な野菜, 果物 (200~250 g), 魚, 大豆, 脂肪含量の少ない鶏肉, 畜肉などの豊富な蛋白質, 糖質は非精製糖質を主体とする 150~200 g 程度に制限し, 低血糖インデックス食 (低 GI <glycemic index> 食) を推奨した。耐糖能精密検査時, 空腹感があるときにはインスリンが低値となり, 脂肪分解が活発化すること, 摂食後の味や旨みの減少, 満腹感の体験, 日常の食・活動度習慣を記載し⁹⁾, 食欲中枢からの満足信号を食い止めの指標にすることなどを説明した。現状より 200~300 kcal の減食と同程度の活動度の増加 (歩行, 体操, スポーツなど) を推奨した¹⁰⁾。3~24 か月後, BMI は 25.4 から 23.9 へ, ウエスト周囲径は 95 cm から 88 cm へと減少, 血圧, 空腹時および食後 120 分血中インスリンの著明な低下, 空腹時 TG, LDL コレステロールの低下, インスリン抵抗性

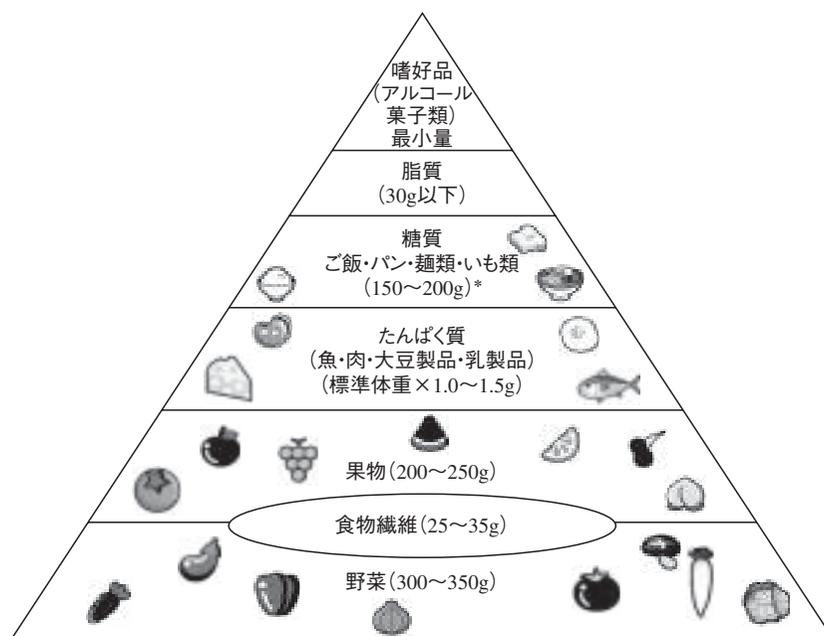


図 2 当施設における食事・活動推奨指導の基本と目標

目標 BMI は 23 以下，目標ウエストは男性で 85 cm 以下，女性で 80 cm 以下，目標の体脂肪率は男性で 20%以下（50 歳以下），女性で閉経後 25%以下，閉経前 35~25%以下（ただし，BMI<23）。

*：糖尿病・腎疾患・糖尿病性腎症では，摂取量が異なるので注意を要する。

表 1 早期糖尿病（第 1 期糖尿病，耐糖能異常〈IGT〉，空腹時血糖異常〈IFG〉）における食事療法，運動療法前後のクッキーミールテスト（CMT）による改善成績

	before	after
身長 (cm)	169.4±1.8	169.4±1.8
体重 (kg)	74±3.5	68.7±2.4 ^{★★}
BMI	25.4±0.9	23.9±0.5 ^{★★}
臍周り (cm)	95.4±1.7	88±1.3 ^{★★}
BP (mmHg)	138/87±4.7/2.2	125/82±2.2 ^{★★} /1.4
FBS (mg/dL)	96±3.4	103±3.2
PBS (mg/dL)	126±7.8	120±5.7
IRI (空腹時) (μU/mL)	8.1±1.1	5.5±0.9 [*]
(食後 2h) (μU/mL)	64.2±9.6	36.6±6.1 ^{★★}
AUCI (μU/mL·hr)	100±14.4	68.5±9.2 [*]
AUCI×AUCG (mg/dL·μU/mL·hr ²)	24,479±3,788	17,738±2,594 [*]
TG (mg/dL)	196±48.5	144±49.4 ^{★★}
ΔTG (mg/dL)	73±15.5	49.5±7.5
LDL (mg/dL)	126±6.5	109±5.8 ^{★★}
HDL (mg/dL)	50±2	52±2.1

BMI：body mass index，BP：blood pressure（血圧），FBS：fasting blood sugar（空腹時血糖），PBS：食後血糖（2h），IRI：immunoreactive insulin（血中インスリン），AUCI：インスリン面積，AUCG：血糖面積，TG：トリグリセリド，ΔTG：血中トリグリセリド上昇，LDL：低比重リポ蛋白，HDL：high density lipoprotein（高比重リポ蛋白）。

n=20，*：p<0.05，**：p<0.01 vs before.

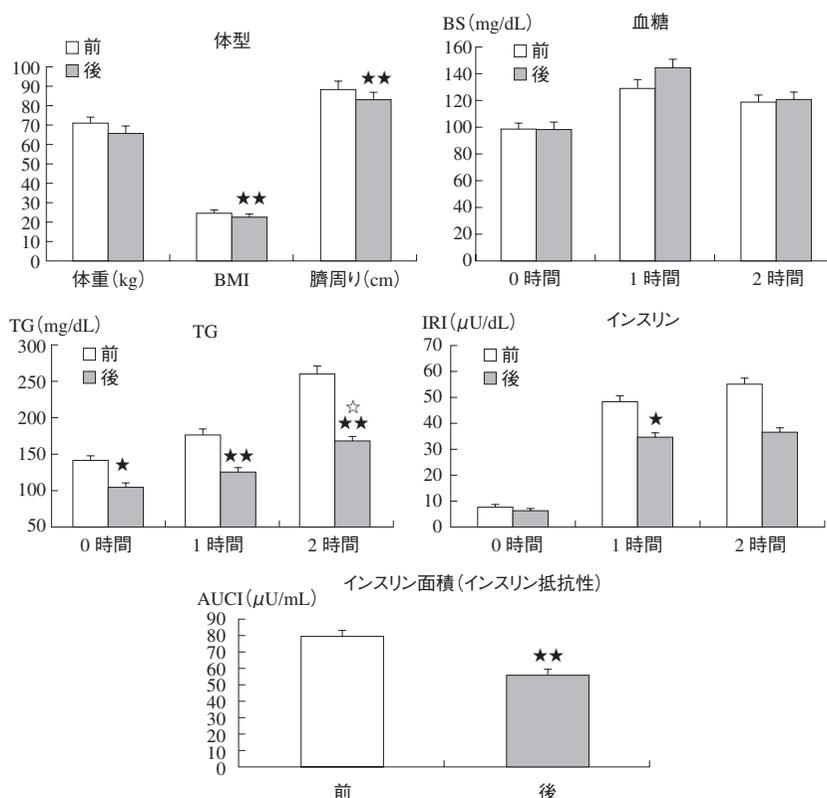


図3 食後脂質異常症例に対する食事・運動療法によるクッキーミールテスト (CMT) 成績の改善

BMI: body mass index, BS: blood sugar (血糖), TG: トリグリセリド, IRI: 血中インスリン, AUCI: インスリン面積。

$n=9$, $M \pm SE$. ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ paired-t test vs 食事療法前, ☆ : ΔTG $p < 0.05$ paired-t test vs 前。

指数の改善が示された (表 1)。第 1 期糖尿病は、1~2 年経過後、BMI は 26.4 から 24.4、体重は 6 kg 減少、ウエスト周囲径は 93.5 より 85.3 cm へ改善し、インスリン抵抗性を示す AUCI は明らかに改善し、血清トリグリセリド上昇 (ΔTG) も有意に低下した。9 例中 6 例において第 1 期糖尿病が解消した。IGT の 9 例中 5 例が、IFG の 2 例中 1 例が正常化した¹¹⁾。このように、食後高血糖のみならず高インスリン血症と低インスリン血症の改善への指導が重要である。

食後脂質異常症の機序とその意義

食後脂質異常症 (postprandial dyslipidemia) は健常対象の $M + 2 SD$ を基準に、 ΔTG (空腹時に対して 60 分、120 分) 66 mg/dL 以上増加例を食後脂質異常症と判定した。カイロミクロンあるいは RLP の指標である Δ アポリポ蛋白 B-48 (apolipoprotein B-48), ΔRLP は、食後脂質異常症あり群で、食後脂質異常症なし群に比して有意に高値で (図省略)、その判定基準値 ($M \pm 2 SD$) はそれぞれ 7.4 $\mu g/mL$, 3.3 mgchol/dL 以上となる。

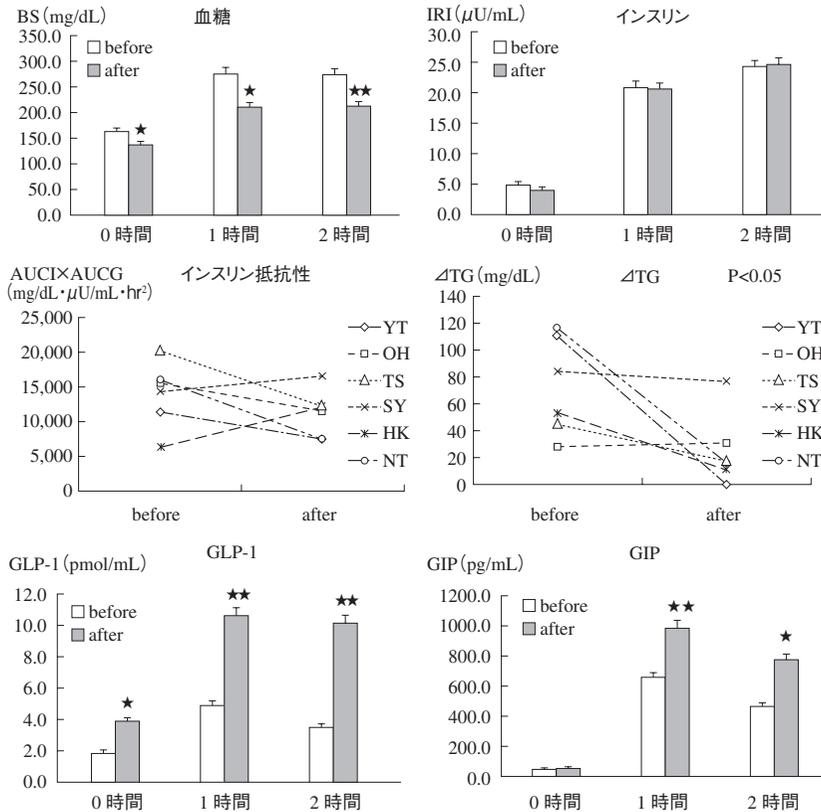


図4 シタグリプチン投与前後でのクッキーミールテスト (CMT) 成績

血糖 (blood sugar; BS), IRI: immunoreactive insulin (血中インスリン), AUCI: インスリン面積, AUCG: 血糖面積, ΔTG: 血中トリグリセリド, GLP-1: グルカゴン様ペプチド-1, GIP: gastric inhibitory polypeptide, または glucose-dependent insulinotropic polypeptide. 服用開始 2~3 か月. $n=6$, $M \pm SE$. ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ paired-t test vs before.

食後脂質異常症例で、肥満傾向・肥満 9 人に減食療法 (平均 $\pm SE$, $11.3 \pm 3.0 M$) の効果を評価した。食事療法による減量 (BMI 26→23.5, 体重 -4.5 kg, ウエスト周囲径 -5.2 cm) で、ほぼ全例で食後脂質異常症の改善, 正常化がみられ, インスリン抵抗性の改善もみられた (図 3)。食後脂質異常症に対して, フェノフィブラート (FF; 0~200 mg/day, 1~3 か月), エゼチミブ (EM; 10 mg, 1~3 か月) 内服後に CMT で再検したが, FF は耐糖能, インスリン抵抗性の改善がなく, 食後脂質異常症をほぼ全例是正し, EM は食後脂質異常症に対しては有意の是正はみ

られなかった。適切な薬物療法によって, 食後脂質異常症の改善は期待できるが, インスリン抵抗性の改善はみられない。インスリン抵抗性は食事療法と活動度増加によってよい結果が得られるため, 管理栄養士への期待は大きい。

クッキーミールテスト (CMT) による インクレチン反応評価とコントロール 改善が必要な 2 型糖尿病例におけるシ タグリプチンの治療効果

通常の血糖降下薬ではコントロール不十分な 2 型糖尿病 6 例に対し、シタグリプチン 1~2 錠/日 (追加投与 2~3 か月) にて治療を行い、治療前後でクッキーミールテスト (cookie meal test; CMT) を施行し、その効果を検討した。HbA1c は治療前の 7.9% から 6.2% ($p < 0.01$) と有意に低下し、血糖は各時点で有意に低下 (図 4) し、血中 GLP-1 も 0, 60 分, 120 分で 40~60% の増加がみられた。インスリンは、6 例全体ではシタグリプチン服用前後で有意差はないが、2 例でインスリン分泌の増加 (60, 120 分)、2 例 (重複あり) でインスリン頂値の早期シフトがみられた。AUCI×AUCG はインスリン抵抗性を反映するが、上記インスリン分泌改善を示した 2 例を除くと有意の改善が観察された。血中 GIP は 60 分, 120 分で治療後増加し、グルカゴンは低下傾向がみられたが有意ではなかった。ΔTG は有意に低下し (図 4)、シタグリプチンは腸管でのカイロミクロン合成の抑制作用が示唆され、食後脂質異常症改善に寄与する可能性がある。

これまで報告されている機序からは¹²⁾、シタグリプチンによるジペプチジル・ペプチダーゼ-4 (dipeptidyl peptidase-4; DPP-4) 阻害効果で GLP-1, GIP の分解が抑制され、これらが血中に増加し、インスリン分泌を促進し、インスリン抵抗性を改善したと想定される。GLP-1 の血中濃度の増加が主役と考えられ、服薬 2~3 か月で評価した場合、早期にはインスリン分泌促進が予想されるが、血中インスリン濃度は慢性期では必ずしも高値ではなく、インスリン感受

Essential Points

- ◆ 食後高血糖と脂質異常症の評価として、耐糖能精密検査の実施が望ましく、負荷食として CMT が有用である。
- ◆ 高 (低) インスリン血症を早期糖尿病の検出とインスリン抵抗性改善とその指導の動機づけにする。
- ◆ 早期糖尿病は、食事療法と活動度増加の指導により有意な減量がみられ、60~70% に正常化がみられた。
- ◆ シタグリプチン服用により、血糖コントロール、食後 TG 増加が改善し、その機序として、一部症例でのインスリン分泌改善とインスリン感受性改善が想定され、血中 GLP-1, GIP の増加が寄与したと想定される。

性の改善作用が並行して発揮されたと考えられる。GLP-1 はグルカゴン分泌抑制効果も知られているが、今回は低下傾向のみであり、有意ではなかった。空腹時血糖改善や食後血糖改善に、肝での糖新生の抑制や取り込み促進が寄与した可能性もある。今回、シタグリプチン服用により、食欲中枢が満足しやすいので、減量しやすい旨を伝えたが、3 例の減量が望ましい例も含めて有意の減量はみられなかった。インスリン注射開始などによる体重増量に比較して有用性が高いと考えられる。

文献

- 1) Sourij H, Saely CH, Schmid F, *et al.*: Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *Eur Heart J* 2010; **31**: 1583-1590
- 2) Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, *et al.*: Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; **12**: 1336-1345

- 3) 原納 優：生活習慣病の早期検出と対策に於ける管理栄養士の新しい役割と期待. *New Diet Therapy* 2010；**25**：27-34
- 4) 原納 優, 足立友美, 名引順子ほか：生活習慣病代謝所因子の早期検出と病態解析のためのクッキーテストの開発とその意義. *臨床病理* 2004；**52**：55-60
- 5) Harano Y, Takeshi M, Nabiki J, *et al.*：Development of cookie test for the simultaneous determination of glucose intolerance, hyperinsulinemia, insulinresistance and postprandial dyslipidemia. *Endocr J* 2006；**53**：173-280
- 6) Harano Y, Sakamoto A, Izumi K, *et al.*：Usefulness of maltose for testing glucose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1997；**30**：924-931
- 7) 原納 優, 前田亜耶, 中島 譲：耐糖能, 高または低インスリン血症, インスリン抵抗性, 食後高脂血症同時検出のクッキーテストの意義. *日本糖尿病学会 (編). 糖尿病学の進歩* 2008：88-93
- 8) Ikebuchi M, Suzuki M, Harano Y：Modified method using a somatostatin analogue, octreotide acetate (Sandostatin) to assess in vivo insulin sensitivity. *Endocr J* 1996；**43**：125-130
- 9) 植田福裕, 名引順子, 足立友美ほか：多項目危険因子能動コントロールによる糖尿病大血管障害の発症・進展防止に関する多施設共同臨床研究——わが国 2 型糖尿病における食事調査の分析と食習慣の特徴——. *糖尿病合併症雑誌* 2005；**19**：44-53
- 10) 名引順子, 池田美千子, 足立友美ほか：新規運動習慣達成における呼気分析およびクッキーテストによる効果判定とその意義. *栄養-評価と治療* 2005；**22**：679-687
- 11) 前田亜耶, 名引順子, 山口福美ほか：肥満における代謝性多項目危険因子同時検出とそれを指標にした過体重及び内臓脂肪の是正とその動機付けにおけるクッキーテストの意義. *日本臨床栄養学会雑誌* 2009；**30**：295-302
- 12) 難波光義, 宮川潤一郎, 浜口朋也：インクレチンとメタボリックシンドローム——GLP-1 関連薬剤を用いる糖尿病の新たな予防と治療策. *日本消化器病学会雑誌* 2005；**102**：1398-1404

