

糖尿病診療の将来

1 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

原納 優¹⁻³⁾，前田亜耶^{1,2)}，中島 譲²⁾児成会生活習慣病センター¹⁾，済生会千里病院²⁾，ニチダン栄養研究所³⁾

●Key Words● 耐糖能精密検査，食事（クッキー）負荷試験，食後高脂血症

Summary

- クッキー（75 g 小麦粉澱粉；マルトース 15%を含む，バター脂肪 28.5 g）を負荷食とした耐糖能精密検査は，健保採用されており，メタボ，生活習慣病，冠動脈疾患他における多項目危険因子の検出に優れている。
- 同時に食後高脂血症の検出が可能であり，これらを動機付けとして，減量とインスリン抵抗性改善への食事・運動療法の実践に有用である。

はじめに

耐糖能精密検査は，糖尿病診療の基本検査であり，投与された糖質に対し，血糖とインスリン反応より， β 細胞機能とインスリン作用面から伝統的に病態を判定してきた。クッキーテストは，非生理的な液状ブドウ糖に代わり，澱粉とマルトースからなる 75 g の糖質にバターとしての脂肪（28.5 g）を加えたもので，より生理的且つ日常の食習慣を反映し，総合的に種々の危険因子を同時検出する特徴を有する^{1,2)}。

近年血中インスリン値も標準化に近づき，低および高インスリン血症，インスリン抵抗性の評価も可能となり，同時に食後高脂血症（postprandial hyperlipidemia：PPHL）も TG，RLP，アポ B-48 の測定も加えることにより，より詳しい診断と病態把握が可能である。

また，糖質のみならず，脂肪，蛋白にも反応

する，GLP，GIP のインクレチンとしての意義が明らかとなり，より生理的なインスリン反応に対する代謝および関連ホルモン（グレリン他）の変動を知ることにより，多くの情報が得られる。これらの情報は糖尿病の早期診断（血糖正常，インスリン抵抗性ありの第 1 期）のみならず，食事・運動療法，欧米では実用化されている DPP-4 阻害薬や受容体活性薬を含む従来の各種経口糖尿病薬の適応の判断に極めて有用である。

クッキーテストの実施

クッキーは，75 g の小麦粉澱粉（15%マルトースを含む），28.5 g のバター脂肪からなり，通常の朝食に近い 585 kcal である。朝食に相当する食品であり，保険適用ではないが，血糖，イン

スリン測定とその評価は耐糖能精密検査として健保採用される。膵外分泌機能異常がない場合，1，2 時間後の血糖，インスリン反応にはブドウ糖負荷と有意差がないことは既に報告した。たとえ膵外分泌機能障害があり，澱粉から血糖への転換がやや障害されても，実地臨床上は，2 時間血糖値より糖尿病（200 以上），IGT（140 mg/dL 以上）の判定は可能である。クッキーは 10～15 分で摂取し，約 50% 摂取した時点を前として 1h，2h で採血する。

肥満におけるクッキーテスト成績

肥満（BMI25 以上）53 例のクッキーテスト施行成績では，DM 32，IGT 21，第 1 期 DM 34，正常 13%であった。PPHL（ $\Delta TG > 66$ ）は，53%，高血糖血症 60%，インスリン抵抗性 55%の高率にみられた。空腹時，2h および両者糖尿病はほぼ 1/3 ずつであり，負荷試験施行により新たに 3 割が糖尿病と判定され，IGT は 21%検出された。これらの例は，十分な動機付けが可能であり，食事・運動療法により容易に改善が期待できる（表 1）。

表 1. クッキーテストにおける代謝性危険因子の検出

		肥満群 (n=53)	非肥満群	
			DM 群 (n=15)	生活習慣病群 (n=36)
DM① (FBS $\geq$ 126 のみ)	mg/dL	4	5	
DM② (2hBS $\geq$ 200 のみ)	mg/dL	6	5	
DM③ (FBS $\geq$ 126 and 2hBS $\geq$ 200)	mg/dL	7	5	
IGT	mg/dL	11	—	12
高インスリン血症				
0h $\geq$ 12	μ U/mL/hr	21	2	1
1h $\geq$ 82	μ U/mL/hr	16	1	5
2h $\geq$ 60	μ U/mL/hr	26	4	7
0 $\geq$ 12 or 1h $\geq$ 82 or 2h $\geq$ 60		32	4	11
低インスリン血症				
0<3, 1h<18 or 2h<25		12	10	10
インスリン抵抗性				
AUCI $\geq$ 110	μ U/mL/hr	20	1	12
AUCI*AUCG $\geq$ 22800	mg/dL $\cdot\mu$ U/mL $\cdot$ hr ²	29	6	5
HOMA-R $\geq$ 3.1	mg/dL $\cdot\mu$ U/mL $\cdot$ hr ²	19	3	0
AUCI $\geq$ 110 or AUCI*AUCG $\geq$ 22800		29	6	12
食後高脂血症				
Δ TG $\geq$ 66	mg/dL	27	5	15

DM①：FBS $\geq$ 126 のみ，DM②：2hBS $\geq$ 200 のみ，DM③：FBS $\geq$ 126 and 2hBS $\geq$ 200

(*) TG $\geq$ 150 or LDL-c $\geq$ 120 or HDL-c<40 のいずれかを含む

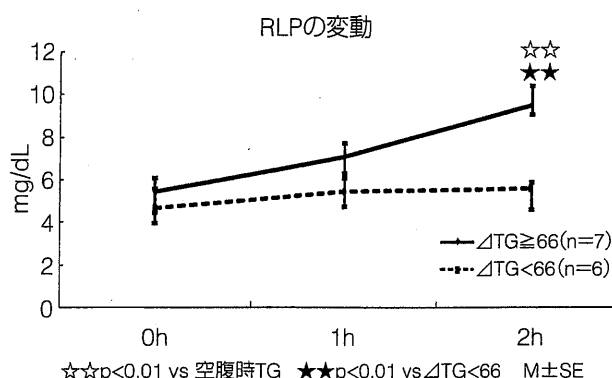


図 1. 食後高脂血症における RLP の関与

第 1 期糖尿病は, 血糖正常でインスリン抵抗性または高インスリン血症がみられる例であり, より積極的な活動と運動量の増加と低脂肪, 低インスリン食が推奨される。

非肥満生活習慣病におけるクッキーテスト成績

対象は HT, HL, CAD, DM 疑い他, 非肥満 52 例である。

DM 31, IGT 23, 第 1 期 DM 11, 正常 31%であった。PPHL は 36%, 高イ血症 29%, イ抵抗性 35%にみられた。低インスリン血症は非肥満 DM 67%, 非 DM 例では 28%に観察された。かかる例では, 食事運動療法の後, さらなる血糖コントロールにはグリニッドあるいは, グリメピリド他の薬剤の選択となる。

食後高脂血症と改善およびその意義

食後高脂血症は post-prandial dysmetabolism として, 食後高血糖と共に冠動脈疾患の新たな危険因子として注目されている³⁾。

診断は, fat meal あるいは標準食後の TG 増加で判定されるが, 統一はされていない。クッキー

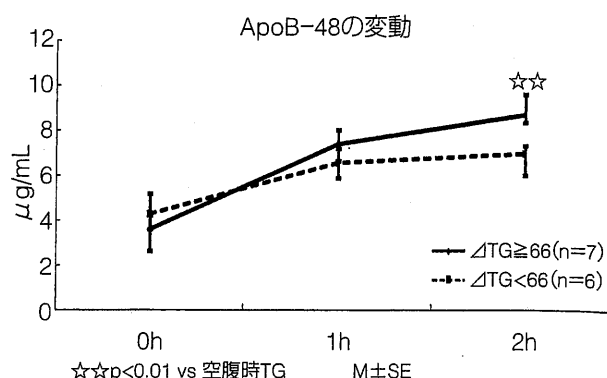


図 2. 食後高脂血症における ApoB-48 の関与

テストでは, 健常人における TG の増加範囲を越える ($M+2SD$) 1h, あるいは 2h での増加度 66 以上を食後高脂血症と定義しているが, $\Delta RLP\text{-}chol$ 3.3 以上もこれに相当する。摂取後 3h が頂値であるが, 1h で頂値を示す例もあり, 通常の検査では 2h で十分と判断している。

肥満における食後高脂血症は 51%と高率であったが, 空腹時 TG 高値は 37%, 他の脂質異常は 52%, 正脂血症は 11%であったが, 後述する非肥満群では 41%に食後高脂血症はみられ, そのうち空腹時正脂血症は 66%であった。機序としても RLP, アポ B-48 が食後高脂血症群で, みられない群に比し, 明らかな増加がみられ (図 1, 2), 腸管由来リポ蛋白の関与が想定される。

厳格な食後高脂血症の定義は, 空腹時正脂血症かつ食後高脂血症とも考え得るが, 両者の合併も想定され, 一応別の機序として分析を進めるのが妥当であろう。

メタボリックシンドローム (Met S) の頻度は, 臍周囲径の代わりに BMI を使用したが, 2 時間血糖 140 以上 (IGT) と PPHL を基準に加えることにより 49%から 70%に増加した。臍周は, 男子では, BMI 25 以上で全例 85 cm 以上であったが, 女子では 7 例中 2 例が 90 cm 以上, 他は 80 cm 以上であった。私たちは, 女子大学生の健常臍周りは 70 cm 以下であり, SSPG 法で求めたインスリン感受性が抵抗性を示す BMI

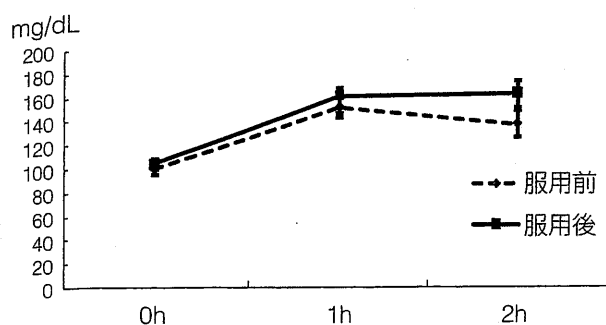


図3. リピディル投与前後の血糖変化 (n=7)

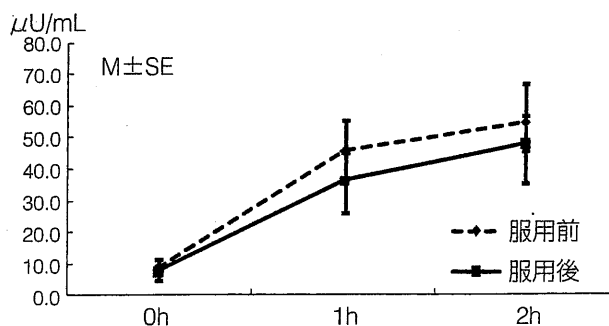
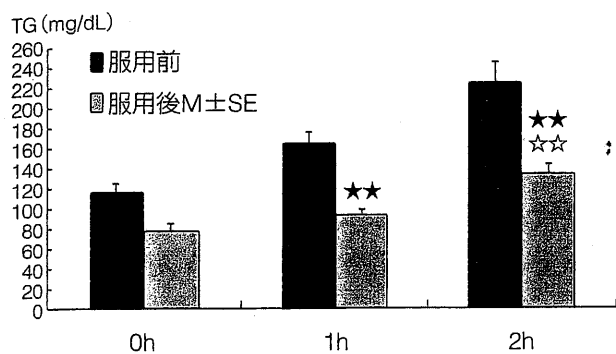


図4. リピディル投与前後の IRI の変化 (n=7)



★★TG $p < 0.01$ ★TG $p < 0.05$ vs 服用前 ☆☆ Δ TG $p < 0.01$ vs 服用前

図5. リピディル投与前後の TG の変化 (n=7)

は 23 であり, これに相当する臍周りは女子では 80 cm 付近であることより, 指導基準として女子では 80 cm 以下を使用している.

PPHL の 7 例にリピディル投与 1, 2 カ月により, 血糖, インスリン, 同感受性には有意の改善がなく (図 1, 2), 一方 Δ TG は服薬前 107.1 ± 15 (SE) より 1~3 カ月後 58 ± 6.9 mg/dL へと有意に低下し, 食後高脂血症の治療薬としての有効性が明らかとなった (図 3).

クッキーテストが全く正常は, 肥満で 2 人 (4%), 非肥満生習病 8 名 (15%) と少数であり, 多項目危険因子の同時検出に優れ, 食, 生活習慣の改善の指標, 動機付けとして極めて有用である.

高インスリン血症・インスリン抵抗性

高インスリン血症は健常正常人の $M+2$ SD より, 表 1 の如く 0, 1, 2h でそれぞれ, 12, 82, $60 \mu\text{U/mL}$ を超える値であり, 面積の増加 ($r=0.47$) は, 90%以上の確率でインスリン抵抗性を示す. 血糖 $\times$ インスリン面積もより良く抵抗性と相関し ($r=0.54$), 一方抵抗性がないことを示す指標としては感度 25%であり, 不十分ではあるが, スクリーニング法としては, HOMA-R よりは, 少し相関性は高い⁴⁾. 血糖正常でインスリン抵抗性あるいは高インスリン血症を示すのは第 1 期糖尿病であり, 肥満で 34%と高率に検出され, 食事・運動療法による進展防止策が意義深い.

クッキーテストにおける insulinogenic index

肥満, 非肥満にかかわらず, DM および IGT での 1h での $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ は 0.4~0.9 と基準値の 1.7 以上に比し有意に低く, 早期インスリン分泌の低下を示すと考えられる (図 6).

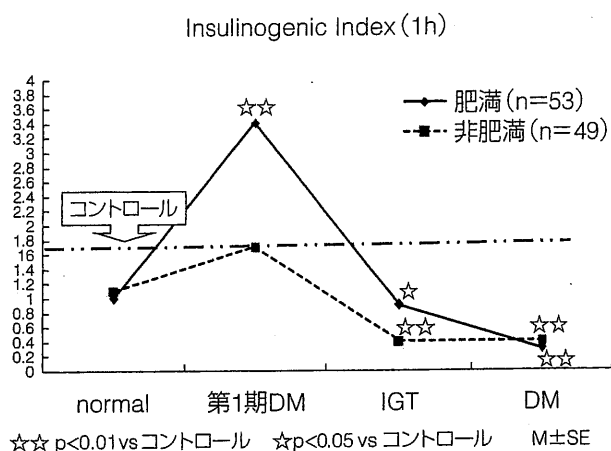


図 6. クッキー負荷時の肥満および非肥満における耐糖能別

低インスリン血症

0, 1, 2h でそれぞれ, 3, 18, 25 μ U/mL 未満は低インスリン血症と判定される. 低インスリン血症は肥満で 23%にみられた.

非肥満例で約 4 割にみられ, 膵 β 細胞障害の

指標になる. 血糖も高値の例では, インスリン分泌促進薬やインスリン注射の適応も考慮する. インスリン分泌には, 消化管ホルモンも関与し, GLP の役割が重視されている. ブドウ糖のみならず脂肪も刺激になることが知られており, 事実クッキーテスト時に GLP が分泌刺激されていることは確認した.

クッキーテスト成績による動機付けと食事・運動療法

空腹時血糖, HbA_{1c} のみによる動機付けには限界があり, クッキーを試験食とした精密耐糖能試験は, より具体的な動機付けが可能であり (糖尿病, IGT, 第 1 期糖尿病, インスリン抵抗性, 高インスリン血症, 低インスリン血症), より適切な食事, 運動, 薬物療法の適応と実践に

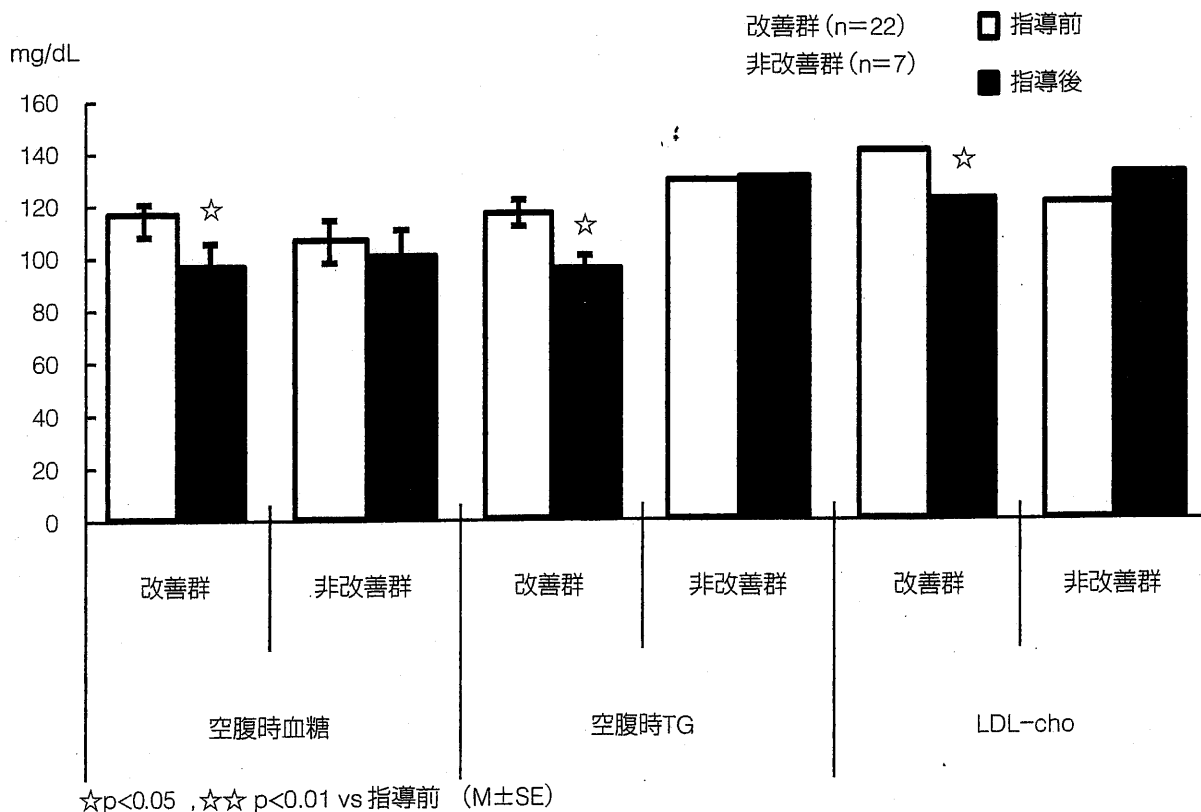


図 7. 肥満例における代謝指標の変動 (n=29)

有用である。より早期の多項目危険因子検出が、その進展防止につながり、糖尿病とその合併症対策, “メタボ” および生活習慣病対策にとって極めて有用である。

クッキー摂食時空腹感, 満腹度, 味・旨みの変化を体験し, 事務職であれば腹 8~9 分目で食い止めとし, 空腹感時に脂肪分解が起こることなどを体験し, 食事療法の一助にする。

管理栄養士, 看護師, 検査技師いずれかの観察下での施行により食習慣の改善に役立てた。

29 例中, 3~12 カ月の上記およびクッキーテスト成績に基づく減量指導と実践により, 体重 3 kg あるいは臍周り 3 cm 以上減少した例は 22 例 (75%) に達し, 引き続き目標へ向けて努力中である。かかる症例では, FBS, TG, LDL-chol の有意な改善が観察された (図 7)。

文献

- 1) Harano Y, Miyawaki T, Nabiki J, et al : Develop-

ment of Cookie Test for the Simultaneous Determination of Glucose Intolerance, Hyperinsulinemia, Insulin Resistance and Postprandial Dyslipidemia Endocrine Journal 53 ; 173-180, 2006

- 2) 原納 優, 山口福美, 前田亜耶, 他 : 生活習慣病における多項目危険因子同時検出と対策の指標としてのクッキーテストの意義. 日本糖尿病学会編, 糖尿病の進歩 2007, 診断と治療社, 95-100.
- 3) O'keefe JH, Gheewata NM, O'keefe JO : Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. J Am Coll Cardiol 22. 51 ; 249-55, 2008.
- 4) Takeuchi M, Kanazawa A, Suzuki M, et al : Evaluation of factors during OGTT to correlate insulin resistance in non-diabetic subjects. Endocr J 47 ; 535-542 2000.

Points

- ◆耐糖能精密検査の負荷糖としては, 日常生活習慣を反映するクッキーテストが望ましく, 糖尿病, IGT, 高 (低) インスリン血症, インスリン抵抗性, 食後高脂血症の同時検出が可能である。
- ◆反応性低血糖などの副作用が少ない。