

クッキーテストによる 予備軍を含めた 糖尿病の早期診断と対策

児成会生活習慣病センター 所長
済生会千里病院非常勤医師
国立循環器病センター客員研究員

原 納 優

Yutaka Haranou



略歴

- 昭和37年 大阪大学医学部卒業(医学士)
- 昭和42年 大阪大学大学院 医学研究科(栄養学・蛋白質研究所代謝部門) 栄養学専攻修了(医学博士)
- 昭和38年 第34回医師国家試験に合格 医師免許取得(登録番号181226号)
- 昭和39年 米国外国人医師免許(ECFMG)取得
- 昭和42年 4月 大阪大学医学部第一内科
- 昭和42年 9月 米国オハイオ州ケースウェスタンリザーブ大学医学部内科留学(糖尿病、内分泌疾患の研究、診療に従事)
- 昭和47年 5月 帰国、大阪大学医学部第一内科
- 昭和47年12月 大阪大学医学部第一内科助手(糖尿病および脾の内外分泌腺 に関する診療および研究に従事)
- 昭和53年 4月 滋賀医科大学第三内科 助手
- 昭和53年10月 滋賀医科大学第三内科 講師
- 昭和56年10月 滋賀医科大学第三内科 助教授
- 昭和62年 8月 国立循環器病センター動脈硬化代謝部門 部長(総合外来部長併任)
- 平成12年 4月 甲子園大学栄養学部栄養学教授(臨床栄養学)担当
甲子園大学大学院栄養学研究科修士、博士課程教授
甲子園大学保健管理センター長
国立循環器病センター客員研究員～現在に至る
済生会千里病院内科非常勤医師～現在に至る
- 平成17年4月 児成会生活習慣病センター所長(ハラノ医院) 内科診療に従事

学会活動

- 糖尿病合併症学会 名誉会員
代表世話人
糖尿病大血管障害研究会
評議員
- 日本動脈硬化学会、日本肥満学会、日本糖尿病学会現功労評議員、日本臨床病理学会、日本内分泌学会
代議員
日本内科学会近畿支部、日本臨床化学会、日本分子医学学会、全国大学保健管理協会
- その他学会会員
米国糖尿病学会、米国内分泌学会、日本内科学会、生化学学会、循環器病学会、老年医学会、心血管内分泌代謝学会 他

はじめに

日本は世界一の長寿国であるが、寝たきりや体に不自由がない状態での長寿を達成することは、万人の関心事である。

日頃の、できるだけ早い時期から、食事、睡眠、活動、休養などの生活習慣に偏りがなく、あれば楽しみながら是正することが、上記の達成に役立つ¹⁾。寿命を脅かしたり、生活に不自由を来すのは、脳卒中、心筋梗塞、閉塞性四肢動脈硬化症などの血管障害(動脈硬化性)や糖尿病で見られる腎不全や網膜症などの細小血管障害によるものが存在する。後二者は、生命予後を直接は左右しないが、QOLには重要である。

がんには、生活習慣に関連するものとして、喫煙が関与する肺、食道、塩分が関与する胃、高脂肪食が関係する大腸がんなどがある。これらのがん細胞に立ち向かうNK細胞を活性状態に保つ食事、生活習慣は明らかではない。

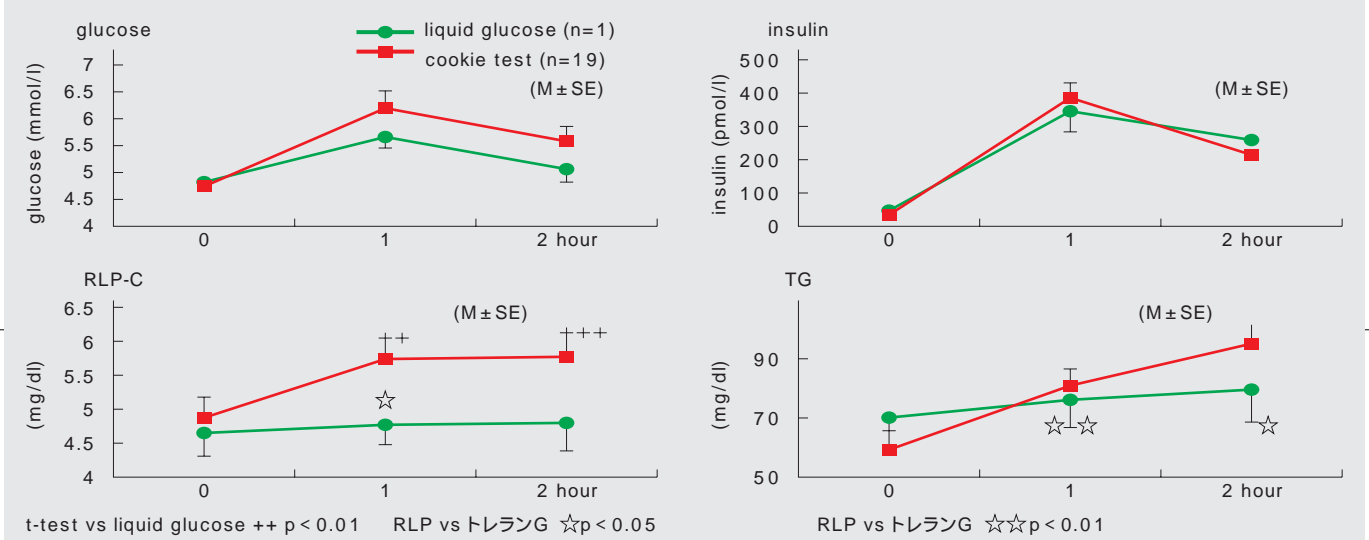
上記動脈硬化化を中心とする血管障害の早期検出と対策は、効果的实践が可能である。

動脈硬化性血管障害の危険因子の中心をなす高血圧、高脂血症、予備軍を含む糖尿病の基本的病態として、インスリン抵抗性が知られている²⁾。これらを知る検査として、経口糖負荷試験が有用ではあるが、負荷食としての液状ブドウ糖は非生理的であり、反応性低血糖とそれに伴う症状を伴う。私たちは小麦粉澱粉を主体とする糖質75gとバター脂肪25gを含むクッキーテストを開発し、糖尿病を含めた予備軍、食後高脂血症、高インスリン血症、インスリン抵抗性の早期検出と対策、その経過観察における有用性について述べる^{3、4)}。

住民健診における、 糖尿病とその予備軍の頻度と対策

吹田studyにおいて、数千人に経口糖負荷試験粗を施行し、既知例も含め上記頻度が明らかにされた。筆者らはインスリン測定に一部参加したが、50歳以上の糖尿病は10名中1名、IGT2名であった。血糖が正常でもインスリン値が高値のものは、インスリン抵抗性を示すため糖尿病第1期となり、推定では1～2名存在する。約3割以上の糖尿病予備軍を検出し、適正な体重と活動・食事習慣達成への指導により、数年間に2～3割糖尿病へ移行する現状を防止できる。現行の医療機関のみならず、保健所、健康診断、企業・公共団体の健診などが、役割を分担すべきであり、急増する糖尿病対策として、最も有効かつ将来の医療削減に大きく

図1 健常人におけるクッキーテストとトレランGの比較



貢献する。現行の糖尿病医療下では、空腹時血糖と、HbA1c値からFPG 126以下、Hb1c 5.5～6%以下は放置される傾向にある。特にIGTは心・血管障害発症率が糖尿病に匹敵し、その対策は二重の意味で重要である。

クッキーテストの組成、負荷法、そして検査内容

精密耐糖能検査または朝食血糖（インスリン）日内変動検査に準じる。組成は糖質75g（小麦粉澱粉63.7g、マルトース11.3g、天然バターとしての脂肪25g、これらに含まれる蛋白7g、560kcal）で（表1）、お茶または紅茶で摂取する。原則10～15分で摂取し、50%摂取の時点を開始とする。0、1h、2hで採血し、PG、インスリン、TGを測定する。オプションとしてRLP（0、2h）、PAGE電気泳動（リポフォー）（0、2h）を追加する。

健常人男女におけるクッキーテストと液状ブドウ糖との比較

19名の健常男女有志で食・生活習慣不変下に、体重の変動1～2kg以内の3ヵ月以内に両負荷テスト（クッキーおよびトレランG）を施行、比較した。図1に示したが、全体としての血糖平均値には有意差はないが、1、2hでトレランGで低下傾向、インスリン反応には、有意差は見られなかった。個々の例では血糖、インスリン反応に差が

見られる例があり、1、2hで80mg/dl以下、前値より、5mg/dl以上低下の、いわゆる反応性低血糖例はトレランGで5名（26.3%）で、全例不快感、冷汗、胃腸違和感などの胃腸系副作用を示した。一方、クッキーでは1名（5.3%）見られたが、無症状であった。

膵外分泌障害を伴う慢性膵炎などの場合、多糖類・澱粉の消化が遅れ、マルトースあるいはブドウ糖での施行が必要となるが^{5, 6}、これらを伴わない場合、15%マルトースを含むクッキーは液状ブドウ糖に比して有意差がなく、生理的に胃腸管から適度に血中に吸収されるため、反応性低血糖はほとんど見られず、生理的経口負荷糖として優れており、2時間の血糖値は液状ブドウ糖と同様にWHOの判定基準を使用できる。

各施設における反応性低血糖の頻度をクッキーテスト研究会でまとめた成績を紹介する（表2）。トレランGにおける血糖80mg/dl以下の頻度は、国循センター検査部の成績では、4.1%（50以下は0.5%）、NTT西日本倉知らによれば、8.1%（50以下；0.73%）であった。クッキーテストでは0.8～1.6%と低率であり、症状を伴うものではなく、最低血糖値も70であった。

食後高脂血症の判定基準

クッキーテストは、脂肪が25g含まれているため処理能の強弱により、食後高脂血症を呈する（図1）。インスリンはLPLを活性化し、VLDL代謝を促進するが、インスリン抵

表1 クッキーの成分（10本当たり）

炭水化物	74.7g
脂肪	25.3g
蛋白質	7.0g
エネルギー	554kcal

表2 液状ブドウ糖およびクッキーテスト時の反応性低血糖頻度

	例数	反応性低血糖頻度	
		トレランG	クッキーテスト
甲子園大学	19	5例 (26.3%) (全例症状+)	1例 (症状-)
済生会千里病院、ハラノ医院、その他	123		2 (1.6%)
NTT西日本東海病院 ¹⁾	1371	111 (8.1%) 10 (0.73%)*	
済生会千里病院、ハラノ医院、その他	458		4 (0.87%)
国立循環器病センター検査部 ²⁾	3556	4.1% 0.5%*	

反応性低血糖：空腹時より5mg以上低下例の中で、1h、2h値が80mg/dl以下
 症 状：脱力感・不快感・違和感・フラフラ感ほか *血糖：50mg/dl以下
 1)倉知 他 前値より9mg/dl以上低下 2) 藤田、森脇

抗性などにより、この活性が低下するとTGあるいはRLPの食後高値を示す。健常人のM+2SDより、TG66, RLP3.3以上の増加を食後高脂血症と判定される(表3)。3、4時間で更に増加する例もあるが、臨床検査として2時間で判定し、特殊例では3、4時間での観察も適宜可能である。

高インスリン血症、インスリン抵抗性の評価

クッキー中の脂肪酸は膵細胞でも酸化され、ATPを生じる。Kチャンネルが閉じ、細胞内Ca⁺⁺が増加し、インスリン分泌が刺激される機序が存在する。

肥満例などで見られる高インスリン血症の一部に、上記の脂肪酸代謝の関与する可能性があり、かかる観点から、糖・脂肪酸両者が刺激となるクッキーテストは糖のみの負荷に比し、より現実的かつ生理的であり意義深い。高インスリン血症は、90%以上の特異性でインスリン抵抗性を示し、意義深く、危険因子として重要であるので、保険病名として採用されるべきである。血糖が正常でも、インスリン抵抗性の存在は糖尿病第1期と想定される。

筆者らは、SSPG(恒常血糖値)法によるインスリン抵抗性⁷⁾と経口等負荷試験成績との相関を検討したが、インスリン面積(AUC insulin)と、AUCinsulinXAUCglucoseが相関係数0.4前後でインスリン抵抗性を示すことを報告し

た⁸⁾。特異性は高く、感度が30%である点、感受性正常群を見極めるには欠点があるが、スクリーニング検査として、また簡易検査として有用である。クッキーテスト時にこれを応用し、健常人の値から、クッキーテスト判定表に示したようにインスリン抵抗性を示す基準値を設定した(表3)。

生活習慣病におけるクッキーテスト成績

糖尿病、肥満、IGT、高脂血症、高血圧、冠動脈疾患計73名にクッキーテストを施行した。FRBS126以下で2hPG200異常例は4例であり、HbA1cが5.9%で1例観察された。IGTは12名、HbA1cは4.8~5.9%であった。食後高インスリン血症は36例あり、7例は空腹時高値を伴わなかった。インスリン抵抗性は29例に見られ、HOMA-Rの21例に比し、高感度に抵抗性を検出した(表4)。

食後高脂血症は31名に見られ、TGのみ17名、RLPのみ4例、両者は10名見られ、肥満、糖尿病では約半数に観察された。このうち空腹時高脂血症がない例は2割、アポBまたはLDL-Cの高値は7割TGの高値は6割、HDLの低値は3割に見られた。空腹時と食後の高脂血症は別の機序の可能性が強く、内皮細胞機能や血管障害に対し、新たな危険因子として今後の検討が必要である。

表3 クッキーテスト判定表

測定値の判定

採血項目	判定のための基準値			判定
	空腹時	1時間	2時間	
血糖(mg/dl)	110以上~126未満 126以上	160以上	140以上~200未満 200以上	IFG、耐糖能異常、IGT 糖尿病
インスリン(μU/ml)	12以上	82以上	59以上	高インスリン血症
TG(mg/dl)	150以上	66以上 (1時間値-空腹値)	66以上 (2時間値-空腹値)	高TG血症、食後高脂血症
RLP-C(mg/dl)	7.5以上	3.3以上 (1時間値-空腹値)	3.3以上 (1時間値-空腹値)	高RLP血症、食後高脂血症
HDL-C(mg/dl)	40以下			低HDL血症
LDL-C(mg/dl)	120以上			高LDL血症
Apo-B(mg/dl)	110以上			高アポB血症

インスリン抵抗性の評価

計算式	基準値	判定	備考
インスリン面積(μU/ml・hr)* ¹	110以上	インスリン抵抗性	(空腹時インスリン値+1時間インスリン値+1時間インスリン値+2時間インスリン値)÷2
インスリン面積×グルコース面積(mg/dl・μU/ml・hr ²)* ¹	22800以上	インスリン抵抗性	インスリン面積×{(空腹時血糖値+1時間血糖値+1時間血糖値+2時間血糖値)÷2}
HOMA-R(mg/dl・μU/ml)	2.1以上	インスリン抵抗性	空腹時血糖値×空腹時インスリン値÷405

*1 Takeuchi, Harano, et al:Endocrine Journal 47(5), 535-542(2000)にてインスリン抵抗性(SSPG)との有意相関を報告
Control 26例のMean+2SDを基準に算定

表4 生活習慣病および運動習慣を有する健常者における代謝性諸危険因子のクッキーテストによる評価

		Ob (n=24)	DM (n=14)	IGT (n=6)	Other (n=20)	Ex (n=12)
DM ¹⁾		0	1	0	1	0
DM ²⁾		1	5	0	0	0
DM ³⁾		0	8	0	0	0
IGT ⁴⁾		2	0	6	7	0
IFG ⁵⁾		1	1	2	5	0
Hyper insulinemia	0 12	18	1	1	3	0
	1h > 80.7	13	1	3	2	0
	2h > 58.8	13	3	3	8	0
insuline resistance	AUCI > 110 μU/ml·hr	14	1	3	4	0
	AUCI*AUCG > 22800mg/dl·μU/ml·hr ²	17	5	4	9	0
	HOMA-R 2.1	17	5	2	4	0
Postprandial Hyper lipidemia	TG 66mg/dl	11	3	2	4	0
	RLP 3.3mg/dl	10	2	1	0	0
none		0	0	0	0	12

1) FBS < 126mg/dl, BS(2h) 200 2) FBS 126, BS(2h) < 200 3) FBS 126, BS(2h) 200

4) FBS < 126, 140 BS(2h) < 200 5) 110 FBS < 126 Other:冠脳動疾患・高血圧・高脂血症

Harano. et al

生活習慣病の基本病態としての糖尿病の意義と対策

糖尿病とその予備軍の状態では、インスリン抵抗性、内皮細胞障害、糖毒性、AGEなどにより、動脈硬化性血管障害を助長する。対策としては表5に示したように、適正体重・活動(1日8000歩以上)、血圧・血糖・血中脂質の正常化、1日摂取脂肪50g以下、1日コレステロール300mg以下、野菜350g・食物繊維25g以上、魚介類・-3脂肪酸食品の積極的摂取が重要である。これによりインスリン感受性が正常化した場合、危険因子は改善され、多くの代謝性および血管障害性生活習慣病の発症・進展は抑制される。クッキーテストはかかる代謝性多項目危険因子の早期検出と経過観察に有益である。

糖尿病患者におけるクッキーテストの意義

空腹時血糖高値例や明らかにHbA1cが高値(6.5%以上)の場合、初診例では日常の食事における血糖とインスリン反応を知るために、クッキーテストが奨励される。空腹時、食後1(頂値)、2時間の血糖とインスリン反応より、食事・運動・薬物療法の中から最も適切な選択肢を選択する。

この際、血糖、インスリン以外にインスリン抵抗性を視野に入れることが重要で、血糖とHbA1cが正常化しても、隠れ肥満と活動度低下がある場合、コントロール良好とは言えない。この時点でのクッキーテスト施行は、インスリン抵抗性を評価し、使用した薬剤の機序を明らかにするとともに、更なる薬剤の選択を行う。

他の食事負荷食の現状

Coatesらは500kcal混合食を血糖とインスリン反応評価法として提唱し⁹⁾、他に脂肪20~45gを含むもの、50gの糖質と50gの脂肪を含む液状食¹⁰⁾も主として食後高脂血症評価を目標として報告されている。わが国糖尿病学会では過去の坂口食に類似の概念で、標準食の試作を行っているが、いずれも今回の糖および脂肪代謝の多項目危険因子の総合検出を目指したクッキーテストとは主旨が異なっている。

表5 インスリン感受策性改善策

体重・体型の調整(BMI 23以下、臍周:男85cm、女80cm以下)
活発な身体活動(7000歩 / 日以上)
運動の奨励(脈拍100 - 130 / 分程度、20 - 30分、週2 - 3回)
バランスの良い食事 摂取エネルギーが消費エネルギーを越えない。 高脂肪を避ける(1日50g以下、不飽和、-3脂肪酸の推奨) 食物繊維の推奨(25g / 日) 過剰蛋白を避ける(1 - 1.5g / 標準体重kg以下)
禁煙
高血糖、高血圧、高脂血症の是正

参考文献

- 1) 原納 優、木村祐子、吉村安崇 他 生活習慣病とは 生物試料分析 23 161-166 2000
- 2) Harano Y, Suzuki M, Koyama Y, Kanda M, Yasuda S, Suzuki K, Takamizawa I(2002) Multifactorial insulin resistance and clinical impact in hypertension and cardiovascular diseases Diabetes and its Complications 16 , 19-23
- 3) 原納 優、足立友美、名引 順子他 生活習慣病代謝諸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 52 55-60 2004
- 4) Harano Y, Ueda F, Nabiki J, Miyawaki T, Yoshimura M, Murase Y, Adachi T (2002) A newly developed meal test for the early detection of glucose intolerance, diabetes, postprandial dyslipidemia and insulin resistance. Intern J Obesity 26, suppl 1 S89.
- 5) Harano Y, Sakamoto A, Izumi K, Shigeta Y, Abe H(1977) Usefulness of maltose for testing glucose intolerance. Am J Clin Nutr 30 924-931
- 6) Harano Y, Kim CI, Kang M, Yoshida M, Shigeta Y, Abe H (1978) External pancreatic dysfunction associated with diabetes mellitus. J Lab Clin Med 91 780-790
- 7) Ikebuchi M, Suzuki M, Harano Y (1996) Modified method using a somatostatin analogue, octreotide acetate (Sandostatin) to assess in vivo insulin sensitivity. Endocr J.;43:125-130
- 8) Takeuchi M, Kanazawa A, Harano Y(2000) Evaluation of Factors during OGTT to Correlate Insulin Resistance in Non-Diabetic Subjects. Endocr J. 47: 535-542
- 9) Coates PA, Ollerton RL, Luzio SD, Ismail I, Ossens DR(1994) A glimpse of the natural history of established type 2 diabetes mellitus from the specrun if embolic and hormonal respoinjes to a mexed meal at the time of diagnosis Diabetes Res clin Pract 31: 177-187
- 10) Holman MN (2004) A standardized triglyceride and carbohydrate challenge: the oral triglyceride tolerance test. (200) Diabetes Care 27: 89-94