

企業健診、糖尿病外来における インスリン不全症の検出と食事栄養生活 指導による基本改善とその意義

糸川由比子¹⁾、山川大美¹⁾、小笠原力一¹⁾
中平実智豊²⁾、原納晶²⁾、西山寛子²⁾、原納優^{1) 2)}

1) 株式会社ニチダン 栄養研究所

2) 児成会生活習慣病センター

【目的】

- **生活習慣病の主要因**は**インスリン抵抗性**や**分泌低下**などの**インスリン良作用低下**と、**高インスリン血症**などの**代償過剰分泌**の**不良作用増強**に起因する。
- いずれか、または両者を**インスリン不全症**として2020年日本、米国糖尿病学会で報告した。
- **不全症検出に最適の標準食クッキー**（サラヤ：糖質75g、マルトース15%を含む、脂質28.5g）または、**これと同一組成の昼食後の血糖・インスリン値**他より**耐糖能異常**、**全身糖利用率**を評価した。外来で、**SGLT2阻害薬**を含む**従来薬**に**新薬追加**した場合、**血糖**、**HbA1c**のみでは**コントロール基準**にならず、**全身糖クリアランス**の**正常化**をめざした。

【方法】

・健診

男/女:26/23名の40歳以上の男/女:24/10名で標準食クッキーと同一組成の昼食後2時間に採血、血中インスリン測定を追加項目とした。

・外来

SGLT-2阻害薬を含む糖尿病薬服用Control良好例に著者ら既報の簡易SSPG法(外部インスリン注)で、全身、筋肉、肝臓の糖利用率を評価し、糖尿病新薬(イメグリミン、GIP/GLP1受容体作動経口又は注射薬)開始後、全身糖利用率を標準Cookie testにより再評価した。

Cookie mealの内容

糖質

(小麦粉澱粉・マルトース:15%)
トレース ; 3割ブドウ糖

75.0g

脂質 (バター)

(コレステロール)

28.5g
(63mg)

蛋白質

8.0g

エネルギー

592kcal

食物繊維

0.9-2.3g



総販売 サラヤ株式会社

原納他 臨床病理 52 55-60 2004、 Harano et al Endocr J 53 173-180 2006

Effects of a new 75 g glucose- and high fat-containing cookie meal test on postprandial glucose and triglyceride excursions in morbidly obese patients Yukako Yamamoto¹, Yuki Ozamoto² and Atsunori Kashiwagi Endocrine J 21, 0615 2022

健診 検査食



メニュー

- ・ご飯 130g
- ・鯖の煮付け
- ・竹輪磯部揚げ
- ・すまし汁
- ・ヨーグルト

栄養価

エネルギー	662Kcal
たんぱく質	27.1g
脂質	29g
糖質	75g
食塩	3.0g

【結果】健診 2022年 問診票集計 45人中

項目	人数	% ()内は2023年産
運動習慣あり(週2回汗をかく程度)	15	33.3(34.1)
運動習慣なし	28	62.2(63.6)
歩行8000歩以上	10	22.2(22.7)
歩行4000歩未満	8	17.8(22.7)
喫煙あり5本/日以上	7	15.6(11.4)
アルコール日本酒相当1合/日以上	8	17.8(9.1)
野菜摂取150g未満	20	44.4(40.9)
果物摂取100g未満	28	62.2(61.4)
総エネルギー 気にしていない	15	33.3(45.5)
脂肪1日80g以上	4	8.9(11.4)
たんぱく質0.9g/kg未満(1日50g未満)	3	6.7(9.1)
食塩摂取量 6~8g未満	17	37.8(40.9)
食塩摂取量 10g以上	3	6.7(0)



食事運動生活習慣の実態、望ましい、望ましくない習慣

2022年6月21日健診結果のまとめ

受診者 49名(男性 26名・女性 23名) 血液検査受診者34名(男性24/女性10)

◇インスリン良(善玉)作用低下が関与、◆不良(悪玉)作用過剰症が関与

()内は2023年度

善・悪玉作用	項目	人数	パーセント
◇◇	BMI 24以上25未満(肥満傾向)	3	6.1
	24以上25未満(肥満傾向)で高インスリン	1	33.3
◇◇	25以上(肥満)	21	42.9 (38.6)
	25以上(肥満)で高インスリン	7	33.3
◇◇	腹囲 男性85cm以上(内蔵脂肪過剰)	18	69.2 (64.0)
	男性85cm以上(内蔵脂肪過剰)で高インスリン	4	22
◇◇	女性80cm以上(内蔵脂肪過剰)	4	17.4
	女性80cm以上(内蔵脂肪過剰)で高インスリン	2	50
◆◇	血圧 130/85mmhg以上(高血圧予備群)	5	10.2
◆◇	140/90mmhg以上(高血圧)	3	6.1 (9.1)
	140/90mmhg以上(高血圧)で高インスリン	1	33.3
◆◇	脂質 TG 200mg/dl以上(食後2時間値)	13	38.2 (30.3)
	TG 200mg/dl以上(食後2時間値)で高イ	5	38.5
◇	LDL(悪玉)コレステロール 120mg/dl以上140mg/dl未満	8	23.5
◇	LDL(悪玉)コレステロール 140mg/dl以上(要服薬)	6	17.6 (15.2)
◇	LDL(悪玉)コレステロール120mg/dl以上 又はアポB110mg/dl以上	14	41.2
◇	アポB110mg/dl以上(悪玉コレステロール数過剰)	9	26.5 (21.2)
	アポB110mg/dl以上で高イ、低イ	高13 低12	
◆◇	HDL(善玉) コレステロール 40mg/dl未満	1	2.9

善・悪玉作用	項目	人数	パーセント
◇	糖尿病:血糖値200mg以上(食後2時間) 又はHbA1c6.5%以上か服薬中	5	14.7 (18.2)
◇	糖尿病予備群:血糖値140以上200mg/dl未満(食後2時間)、 HbA1c5.6~6.5%未満	7	20.6
	糖尿病予備群:血糖値140以上200mg/dl未満(食後2時間)で高イン スリン	4	57.1
◆	高インスリン血症 21μU/ml以上	12	35.3 (30.3)
	低インスリン血症 9μU/ml未満	7	20.6 (15.2)
◇◇	インスリン不全症:糖尿病、 糖尿病予備群、高(低)インスリン血症	25	67.3 (51.5)
◆	ALT 30IU/L以上 肝機能異常	8	23.5
◆	AST 30IU/L以上 肝機能異常	3	8.8
◆	γ-GTP 50IU/L以上 肝機能異常	8	23.5
◆	肝機能障害 上記3項目中1項目以上	9	26.5 (39.4)
	肝機能障害 上記3項目中1項目以上 で高イ	5	56.0
◆	高尿酸血症 7.0mg/dl以上	8	23.5 (27.3)
	高尿酸血症 7.0mg/dl以上で高インスリン	4	50.0
	貧血 ヘモグロビン11.0g/dl未満	0	0
◇◇	メタボ	7	20.6 (27.6)
	メタボで高インスリン	4	57
◇◇	メタボ予備群	9	26.5 (12.1)
	メタボ予備群で高インスリン	6	66.7

インスリン良(善玉)作用低下(抵抗性)、 代償不良(悪玉)作用過剰症の一例

有 ○ 博 ○ 58歳 男性

- **メタボ・肥満症、IGT、脂質異常症、高尿酸血症、肝機能異常**
167 cm、85 kg、**BMI : 31、腹囲 : 102 cm、体脂肪率 : 27.9**
- **血圧 : 160/113 喫煙 : 5本/日**
- **血糖** : (Cookie test 同一組成昼食、2h) **153 mg/dl IGT**
インスリン : 74 μ U/ml, HbA_{1c} : 6.8 %
- **中性脂肪 : 420 mg/dl, LDL-C : 132 mg/dl**
- **尿酸 : 8.3 mg/dl, 肝機能異常 ALT : 40**

インスリン良(善玉)作用低下(イ抵抗性;肥満)、不良(悪玉)作用 代償過剰症を経て、高血糖・コントロール不良糖尿病・高尿酸血症 ・脂質異常症・脂肪肝発症の1例

松 ○ 智 ○様 50歳 男性 158 cm

(RW-5-6月健診、赤字;RW4-6月 標準Cookie t食同一組成
昼食後2h採血)

BW 72(81) kg BMI 29(32) 腹囲 89 (95)cm,

血糖(2h)395 (181), HbA_{1c} 12.4(6.6),

インスリン30(119),

脂質 TG 250 (181), LDL 156(129),

尿酸6.7(9.1),

肝機能 γ -GTP 55(121),AST 18(63), ALT 24(138),

体脂肪率29.2(32), 血圧 122/83(126/64)

指導結果

- 治療・受診勧告：9名うち5名受診、4名未受診
- 積極的支援(メタボ)：10名うち2名、3Kg減量
- 動機づけ支援(メタボ予備群)：6名うち2名、3Kg減量
- 肥満：2名うち1名3Kgの減量
- その他の相談者：5名うち1名昨年食事内容の指導で食事量、食事内容について指導し、体調が良くなったとの報告あり。

S-GLUT-2 阻害薬他従来薬使用の2型糖尿病例（HbA_{1c}: 良好）に於ける全身糖クレアランスの低下

		N	M/F	Age	BMI	FPG/ Hb _{A1c} (%)	ΔTG (mM)	*SSPG (mM)	**SSPI (pmol/l)	GC (ml/kg/mi)
Control		18	16/2	69.1± 9.64	22.33 ±0.65	5.86/5.6	0.755±0.1 5	8.17±0 .49	255±4.37	7.5±0.64
Type -2 DM	I	7	5/2	74±1. 89	23.1± 0.4	6.04/ 6.2	0.569±0.1 5	10.64± 0.82	220.4±6.41	5.07±0.33 ★★
	II	12	8/4	75.2± 2.65	21.08 ±0.51	7.02/ 6.5	0.55±0.08	12.57± 1.15	100.4±1.71	5.47±0.52 ★★
	III	7	6/1	66.4± 5.58	24.97 ±1.00	7.93/ 6.8	0.46±0.1	11.54± 8.67	86.5±1.59	4.15±0.39 ★★

I : Biguanides, α -glucosidase inhibitor, and pioglitazone

II : SU, DPP4 inhibitors, (insulin secretagogues)

III : SGLT2 inhibitors with other hypoglycemic agents

*SSPG: Steady State Plasma Glucose (2h)

**SSPI: Mean of 1-2hours Serum Insulin

★★ p<0.01 vs Control

簡易SSPG法; 外部インスリンによる、筋、全身、肝糖利用評価 (SGLT-2阻害薬他従来薬使用)
 ; 各4~6割低下; 自己イはサンドスタチンで抑制 SGLT2 inhibitor* ★ p < 0.05 ★★ p < 0.025

		Muscle GC	Hepatic GC	Whole B (4h)	BMI	HbA1c
Glucose Clearance (mg/kg/min/ml)						
Normal	SKM	2.83	4.23	7.06	23	5.7
	KHR	4.91	5.53	10.45	23	5.5
	WS	2.97	8.62	11.59	24.8	
	YN	4.62	5.84	10.45	22.8	
	YM	4.35	5.50	9.85	24.2	
	Mean ± SE	3.9 ± 0.3	5.5 ± 0.3	9.4 ± 0.5	23.5	5.6
DM	MZG*	1.51	2.11	3.63	26.4	6.6
	HSM*	2.81	1.50	4.31	22.3	6.4
	OZK*	1.08	2.66	3.75	27.9	7.1
	SHH*	0.55	5.13	5.68	27	6.8
	Mean ± SE	1.66 ± 0.47★ ★ (p < 0.006)	3.28 ± 0.9★ (p < 0.05)	4.70 ± 0.43★★★ (p < 0.0007)	25.9 ± 1.43	6.9 ± 0.2 2

2型糖尿病、SGLT2阻害薬、新薬を含む経口薬使用血糖値良好例におけるグルコースクレアランス評価(Cookie テスト)

51歳男性、(7年前)初診、その1年前健診で 血糖、316, HbA1c16.6 %

- 161cm、69kg、ウエスト 85cm、卓球;週2回、各2h、八極拳;週2回、各2h 運動習慣あり

現在服薬

- セイブル錠50mg 1.5 T 外グルコ錠250mg 3 T x 分3毎食前
- スイニー錠100mg 2 T、(後)グリメピリドOD錠1mg「テバ」4 T x 分2朝食前と夕食前
- アクトス錠30 30mg 1 T、**フォシーガ錠5mg 1 T**、パルモテニア錠0.1mg 1 T、(後)オルメサルタンOD錠20mg「DSEP」1 T x 分1朝食前、**ツイミーグ錠500mg 4 T** 分2朝食前と夕食前
- (後)アムロジピンOD錠5mg 1 T、分1夕食後 隔日服用

一般検査成績

- 食後、5h血糖;120, HbA1c ; 6.0(2022;12:17), 空腹血糖 **163**,HbA1c 5.4 (2023;1:21)
- クレアチニン 0.93(GFR;68, HDL:78, LDL:134, TG: 64, 肝機能(正常)、**総ケトン体:138**, μ M, **FFA:0.91 mM**, **インスリン 7.2**, 尿糖+, 蛋白土尿アルブミン/Cr, 51.4 (陽性)

cookie tによる評価

- **全身糖クレアランス** 75g糖負荷量(マルトース含む) - 2h尿糖(6g)/68kg/120/131; (2h pg) x100 = **6.5 ml/kg/min** (正常; 4.8~10.2) 自身のインスリン分泌; 7.2 \Rightarrow 8.4(1h) \Rightarrow 21(2h), Δ TG 48(正常)、**肝でのインスリン作用; 血糖; 163 \rightarrow 139 \rightarrow 131; 糖新生抑制、ケトン体(2h:49)、FFA(2h:0.41) 2hで半減以下へ(良好)。**
- 空腹時血糖のみ高値;再検(申告外の摂食の有無、軽い代謝異常;空腹時低血糖血症、然し、グルカゴン増加無し(サイクリックAMPで説明しがたい)。

総合判断; **アディポネクチン**も **7.5 (4~10) μ g/ml**と正常、HbA1cが良好であるので、グルメピリド1錠減とし、経過観察中である。

セイブル、スイニー、グルメピリド、アクトス、ツイミーグが有効であったと想定される。

糖尿病(18年前)進展例(母;インスリン)

尾 ○ 順 ○ 子 様 71歳 女性

従来薬(メトグルコ・セイブル・アマリール・**フォシーガ**アクトス・スイニー・キネダック)

新薬追加、**オゼンピック** 注、1/w、**ツイミーグ**

Cookie t 施行で全身Gクレアランス 評価

体型 158cm	従来薬	新薬;オゼンピック(GLP-1注、1/w) ツイミーグ(2g 分2/日)		
	前	2021/1~	2022/5~	2023, 7-7
BW kg	62	58.5	58.3	G-albumin;16.9%: HbA1c, 5.9%
ウエスト cm	90	82	80	
HbA1c%	9.8	8.5~7.0	7.6~6.7	(異常Hb)
Cookie t PG (前, 1, 2h)		152	189	213 mg/dl(2023/2)
IRI μ U/ml		2.0	4.9	8.5
TG mg/dl		97	97	125 (Δ TG;28 N)
膵臓グルカゴン pg/ml			3.5	26
アディポネクチン μ g/ml		28.1		

G Clearance (75-8.6; 尿糖)x1000x100ml/213/58.3kg/120min ; 4.5 (N; 4.8 ~10.2)ml/min/kg

合併症; 網膜症;なし、白内障;オペすみ、神経障害;軽症、

ABI;N, 血圧 N e-GFR:90 ,尿al;WNR

不全症関連疾患 フレイル・ロコモ・サルコペニー、認知症 — ;CKD—, COPD—, 骨粗相症—

インスリン(イ)不全症の検出と解消の意義

- ・インスリン作用の多様性と良(善)及び不良(悪玉)作用の改正指導
良(善玉)作用の低下(抵抗性か分泌低下);筋肉・脂肪細胞での糖利用、
肝臓での糖利用低下・新生亢進、アミノ酸・蛋白同化低下、脂肪細胞脂肪分解抑制・
LPL活性化軽減、内皮細胞でのNO産生低下、他
不良(悪玉)作用過剰;腎でのNa, 尿酸吸収促進、
動脈SMC増殖、肝での脂肪酸・コレステロール合成促進・生成VLDLの肝外
放出抑制(NAFLED,NASH)、ACE増加(コロナ結合蛋白、感染増加)、
 β -アミロイド分解低下(インスリン分解酵素と同じ)
- ・インスリン分泌低下、過剰症
- ・抵抗性は、外部イ注入下に、作用の低下の証明必要(煩雑)
- ・メタボ(イ抵抗性症候群):糖・血圧・脂質異常に関与する
イ良作用低下(高血糖)と代償不良(悪玉)作用過剰(脂質異常症、高血圧);イ不全症
- ・他に本症含まれると想定される疾患;イ抵抗性が知られている
新型コロナ(内皮細胞障害、NK, T細胞機能にもイ関与)、CKD, COPD,
骨粗鬆症、認知症、ロコモ、フレイル、サルコペニー、脂肪肝
- ・機序の解明、アディポネクチン低下、TNF- α 、内皮細胞機能障害
基本対策(イ不全症の解消):適正食事運動生活習慣、適正体型(BMI;23未満、腹囲:男85、
女80c未満)、活発活動(8千歩/日)以上、運動習慣(スポーツ振興:五輪が象徴)、節酒・
禁煙

【結語】

企業健診

標準Cookie テストと同一組成の昼食2h後採血(インスリン追加)、生活習慣に関する問診・1日消費エネルギー自己計算(メタボ)実施、産業医・管理栄養士社員による食事運動生活習慣の指導

1. インスリン良作用低下関連・・糖尿病予備群; IGT: 21%, 糖尿病; 15%、高LDL血症(≥ 120); 41%, 高アポB; 27%
傾向含む肥満; 49%(高イ: 33%), 腹囲過剰(男 ≥ 85 : 69%、女 ≥ 80 cm: 17%)、
予備群含メタボ; 47%(高イ: 63%)
2. インスリン不良作用代償過剰症関連・・肝機能異常; 27%(高イ: 56%)、高尿酸(≥ 7); 24%(高イ: 50%),
予備群含む高血圧: 16%(高イ: 25%)、高TG(≥ 200); 38%(高イ: 39%)
3. 上記**イ不全症 該当** (低・高イ血症含む) **67%**(昨年度) \Rightarrow 52%(今年度)

非該当疾患 胸部X線異常: 20.4%、心電図異常: 10.2%、要受診: 24.5%、貧血: 0

企業健診で検出される多くの疾患は生活習慣病であり、その主病態はインスリン不全症である。

昨年度のインスリン不全症は68%であり、本年は 52%と不十分ではあるが、改善がみられた。

生活習慣病外来

1. SGLT-2阻害薬含む従来薬使用Control良好糖尿病例における全身糖クレアランス; GC
(Cookie t使用) 45% 低下。外因インスリンによるGC評価; 筋: 43%、全身: 50%、肝: 60%に低下。

2. A 上記低下例に、新薬、ツイミーグ使用、**全身GC; 6.5ml/kg/minと正常化**(4.8~10)。 B 同様低下例に、オゼンピック(GLP-1作動)注、1/w+ツイミーグ使用、**全身GC: 4.5と正常**に近い。

SGLT-2阻害薬使用下、新薬追加例に於いて血糖・HbA1cのみでControl基準とはならず、Cookie tによる全身GCが基準として大変意義深い。