近未来の糖尿病診療の可能性

レクチャー④

1 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

原納　優，山口福美，前田亜耶，原納　晶
児成会生活習慣病センター

はじめに

耐糖能精密検査は，糖尿病の基本的検査としてきわめて重要であり，75g 糖質あるいは食事時の血糖とインスリン反応より，IGT，食後高血糖，或いは高または低インスリン反応を判定し，耐糖能異常の病態を把握する意義を有する．通常使用される液状ブドウ糖は 37 %ブドウ糖などを含み，糖質単独であるので，日常の食習慣を反映せず，反応性低血糖やそれに伴う不快感，交感神経緊張状態などが惹起される．かかる欠点を補い，さらに最近注目されている食後高脂血症も判定可能なクッキーテストを開発したので，その有用性と意義について述べる．

近年注目されている metabolic syndrome において，予備軍を含めた糖尿病の関与はもっとも重要であり，血糖，インスリン両面から理解する必要がある[1]．HbA_{1c} が重視される傾向があり，負荷試験は敬遠される傾向もあるが，IFG の多くは IGT，糖尿病に分類され，高インスリン血症も明らかにされるため，糖尿病と metabolic syndrome の早期対策と予防に貢献するところ大である．インスリン抵抗性についても，SSPG 法[2] と相関する指標で判定し，スクリーニング法として有用であり，HOMA-R よりは、感度が高い[3]．

クッキーテストは脂肪も含むため，同時に脂肪処理に対するインスリン作用も把握でき，食後高脂血症の判定も可能である[4,5]．

実施に際しては，臨床検査技師，看護師，管理栄養士の観察下または，アンケート実施下に行うと，食事指導にも有用である．

クッキーテストの組成と実施法

クッキーテストは 75g 小麦粉澱粉（15 %マルトースを含む）と 28.5g バター脂肪，からなり蛋白 7g の他甘味料などを含まず自然的食品である（585kcal）．膵外分泌障害が無い場合，ブドウ糖，マルトース，澱粉間に摂取後頂値および 2 時間値に差が無いことは既に知られており[6,7]，事実 19 名の健常人で数ヶ月間に施行したトレーラン G とクッキー服用後の 0，1，2 時間における血糖とインスリン値に有意差はみられなかった[2,3]．クッキーはお茶，紅茶で 10 ～ 15 分で摂取し，50 %摂取時点をスタート時とし，1, 2 時間後血糖，インスリン，TG の採血を行う．不慣れで摂取が難しい例では，50 %を 10 分以内，残りを 20 分以内で摂取する．投与糖質量は比較的少量で腸からの吸収速度は飽和し，早期の全量摂取は不要である[8]．オプションとして 0，1，2 時間時の RLP（Δ 3.3 以上増加）測定と PAGE リポ蛋白電気泳動は食後高脂血症の病態

把握（VLDL，IDL，小粒子 LDL の存在と増加）に有用であるが必須ではない．

糖尿病，ＩＧＴ，食後高脂血症，高インスリン血症，低インスリン血症，インスリン抵抗性，第１期糖尿病の判定法

複数の施設で施行したトレーラン G とクッキーテストの比較では，統計的には 2 時間血糖値に有意差がないため，同一診断基準（WHO と同じ）の使用が可能である．2 時間の血糖値が 140, 200mg/dL を越える場合，WHO 基準と同じく，それぞれ IGT，糖尿病と診断する．0，1，2 時間の血中インスリンが 12，82，59 μU/mL 以上は高インスリン血症，AUCinsulin × AUCglucose（22800 以上）あるいは AUCinsulin（110 以上）の両者は感度は不十分であるが、高い特異性（90 %以上）でインスリン抵抗性を示す[3]．Δ TG66 以上の増加は食後高脂血症と判定する（表 1）．ABILIT 社よりクッキーは入手可能であり，判定 soft の提供も可能である．低インスリン血症は 0，1，2h で 3，18，25 μ/mL 以下で判定され，これに該当する例ではインスリン抵抗性の値を示しても，同抵抗性とは判定しない．血糖が正常でインスリン抵抗性を示す例は 2 型糖尿病の概念上第 1 期あるいは prediabetes と評価する．

表 1．クッキーテストによる多項目危険因子の判定基準値

1．血糖，インスリン，脂質の判定

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）	100 以上～ 126 未満	160 以上	140 以上～ 200 未満	IFG，耐糖能異常，IGT
	126 以上	－	200 以上	糖尿病
インスリン（μ U/mL）	12 以上	82 以上	59 以上	高インスリン血症
	3 未満	18 未満	25 未満	低インスリン血症
TG（mg/dL）	150 以上	Δ 66 以上（1 時間値-空腹時）	Δ 66 以上（2 時間値-空腹時）	高 TG 血症，食後高脂血症
RLP-C（mg/dL）	7.5 以上	Δ 3.3 以上（1 時間値-空腹時）	Δ 3.3 以上（2 時間値-空腹時）	高 TG 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	－	－	低 LDL 血症
Apo-B（mg/dL）	110 以上	－	－	高アポ B 血症

2．インスリン抵抗性の評価 *1

計算式	基準値	判定	備考
インスリン面積（μU/mL ・ hr）*2	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 ・ μ U/mL ・ hr²）*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. 低インスリン血症はインスリン抵抗性評価より除外．

*2. 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 の Mean+2SD を基準に算定．

液状ブドウ糖とクッキー負荷での判定一致率および反応性低血糖頻度

倉知らとの一致性の共同検討では、BMI の変化が 1 以内で、1 年以内に施行した両テストでの正常、糖尿病の診断の一致率は 93 %以上、IGT を含めた総一致率でも 104 例中 89 %と良好であった。IGT の一致率は 70 %とやや低率であった。本来、IGT の場合、正常化するよう減量や生活習慣の改善の指導が行われ、また 1 割程度は糖尿病へ移行するので、70 %の 1 年以内の一致率は妥当である.

80mg/dL 以下の反応性低血糖頻度はトレーラン G で 4 ～ 26 %であり，若年では，高頻度にみられた．一方クッキーテストでは，0.87 ～ 1.65 %と低頻度であった．特に 50mg/dL 以下の低血糖はトレーランGで 0.5 ～ 0.7 %に見られ，クッキーでは皆無であった．全体として，反応性低血糖（80mg/dL 以下）は前者（トレーラン G）で 262/4946（5.3 %）に比し，後者で 7/600（1.2 %），50mg/dL 以下は，前者 0.55 %に対し後者では皆無であり，クッキーでは症状も見られなかった.

機序としては，低鎖ブドウ糖が速やかに吸収され，分泌されたインスリンが 2-3 時間後で血糖低下をきたす．しかし，インスリンが高値を示さない例も見られ，消化管ホルモンの未知の作用も想定される．この反応性低血糖は，耐糖能精密検査の意義を考えた場合，副作用として重要であり，クッキーテストはこの点を解消する.

生活習慣病における クッキーテスト成績

生活習慣病 82 例のクッキーテスト成績は，糖尿病と IGT がそれぞれ 26.8 %，7.3 %，高インスリン血症あるいはインスリン抵抗性は 30 ～ 39 %に見られた（**表 2**）．肥満とその他群（HT, HL，CAD）では，血糖正常，インスリン抵抗性或いは高インスリン血症を有する第 1 期糖尿病例は各々 31 %，23 %であった．全くの正常値を示すのは 2 例のみ，逆にサッカーなど運動習慣のある大学生 12 名は全て異常なしであった.

食後高脂血症

食後高脂血症の機序としては，インスリンとブドウ糖を静注負荷した場合，TG の低下が見られること[7]，トレーラン G 負荷では，増加が見られないこと，バター脂肪を含むクッキー負荷で血中 TG は増加することより，吸収されたカイロミクロンと VLDL が分泌されたインスリン作用により LPL が活性化され代謝されるが，インスリン作用が不十分な場合，食後高 TG 血症を示すと考えられる．TG 代謝に対するインスリン抵抗性を表すと考えられる.

上記生活習慣病症例 82 例において，TG が基準値Δ 66mg/dL 以上上昇の食後高脂血症は 33 例（40 %），RLP のみの上昇は（Δ 3.3 以上）6 例（7.3 %），TG 単独上昇は 17 例（20.7 %）に見られた．空腹時高脂血症が無い例では 39 例中 6 例（15.4 %）で，多くは空腹時高脂血症を伴っていた．その内訳は，LDL-C120mg/dL 以上が最も多く，ついでアポB 110 以上，TG150 以上，RLP7.5 以上，HDL-C40 以下の順である.

PAGE 分析では，VLDL の増加，LDL の増加，LDL の小粒子化などが観察された．肥満学生では血中アポ B48 が前値より高く，負荷後も増加を認めた.

表 2. 生活習慣病におけるクッキーテスト成績（n=82）

	Ob	DM	IGT	Other	Ex
	(n=27)	(n =22)	(n=6)	(n=27)	(n=12)
DM[1] 2hr BS ≧ 200	0	6	0	2	0
DM[2] 2hr BS ≧ 200	1	9	0	0	0
DM[3] 2h BS < 200	0	7	0	0	0
IGT[4]	3	0	6	9	0
Hyper insulinemia					
1h > 82	13	2	3	2	0
2h > 59	14	4	3	9	0
insulin resistance					
AUCI > 110	15	2	3	2	0
AUCI*AUCG > 22800	19	7	4	9	0
Postprandial Hyper lipidemia					
Δ TG > 66	15	7	2	10	0
Δ RLP > 3.3	13	7	1	2	0
none	0	0	0	2	12

1)FBS < 126　2)FBS ≧ 126　3)FBS ≧ 126　4)140 ≦ BS(2h)< 200

クッキーテストによる耐糖能異常の分析

BMI25 以上の肥満例において，IFG，IGT，糖尿病，第 1 期糖尿病を評価した（図 1）．空腹時血糖から IFG と判定された 4 例はそれぞれ IGT2 例，DM2 例と分類された．IGT は 23 %，DM は 35 %，第 1 期糖尿病は 33 %，正常は 9 %のみであった．血糖正常でインスリン抵抗性あり，または高インスリン血症を第 1 期糖尿病としたが，高インスリン血症は高い確率でインスリン抵抗性を示すからである[3]．9 例の耐糖能正常例も全例食後高脂血症が見られ，クッキーテストを施行することにより効率的に，危険因子の存在が明らかになるので，食事，運動療法による解消を計り，糖尿病と生活習慣病の基本的かつ理想的対策が可能となる．

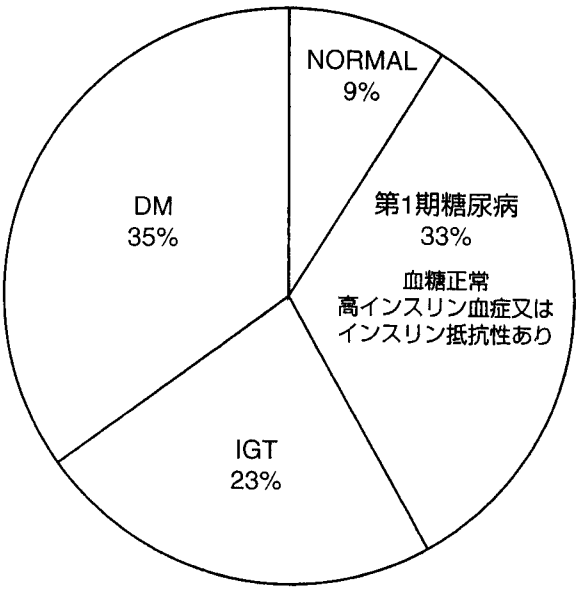

図 1. 肥満例におけるクッキーテストによる耐糖能異常の分類（n-43）

Metabolic syndrome（MS）検出頻度に関するクッキーテストの意義

43 例の肥満例について，すでに知られている学会基準で MS を判定すると 17 例（39.5 %）であった．一方，クッキーテストでΔ TG66 以上の増加例と 2h 血糖 140mg/dL 以上を各々高脂血症と耐糖能異常の判定に加えた．この新基準では，MS 頻度が 60 %へと増加した（**表 3**）．一部の例で血圧の評価が不記載の例があり，新基準では検出頻度のさらなる増加が想定される．

多項目危険因子同時検出が可能であり，MS の早期検出と対策に価値深い[9]．

クッキーテストの適応は，**表 4** に示すが，動脈硬化危険因子保有者，メタボリックシンドローム疑い例，耐糖能異常例などであり，反応性低血糖症状を伴うダンピング症候群では，半量負荷で行うと低血糖が軽度ですみ，治療としては α-glucosidase 阻害薬が有効である．

表 3．クッキーテスト成績を加えたメタボリックシンドロームの判定と従来基準との比較

メタボリックシンドロームの基準

◎ BMI ≧ 25　必須

○脂質代謝異常

TG ≧ 150，HDL ＜ 40 のいずれか 1 項目以上

○空腹時血糖≧ 110

○血圧 130/85 以上（ただし、拡張期，収縮期のいずれかが該当すれば含む）

※◎を満たした上で，○を 2 項目以上該当

17/43 ： 39.5 %

新メタボリック基準（クッキーテスト加味）

◎ BMI ≧ 25　必須

○脂質代謝異常

TG ≧ 150，HDL ＜ 40，Δ TG ≧ 66 のいずれか 1 項目

○空腹時血糖≧ 110，2h 血糖値≧ 140 のうちいずれか 1 項目以上満たすもの

○血圧 130/85 以上（ただし、拡張期，収縮期のいずれかが該当すれば含む）

※◎を満たした上で，○を 2 項目以上該当

26/43 ： 60 %

従来基準との比較

1．脂質代謝異常は，TG 0h ≧ 150 及び HDL 0h ＜ 40 に加えて，Δ TG ≧ 66 を追加

2．糖代謝異常は，血糖 0h ≧ 110 に加えて，血糖 2h ≧ 140 以上を追加

表 4．クッキーテスト施行の適応症例

1．糖尿病疑い
2．耐糖能障害疑い
3．高インスリン血症またはインスリン抵抗性疑い
4．HT，HL，CAD，CVD
5．肥満，内臓肥満
6．運動不足
7．ダンピング症候群，反応性低血糖（1/2 又は全量クッキー負荷）

文献

1. Harano Y, Suzuki M, Koyama Y, Kanda M, Yasuda S, Suzuki K, Takamizawa I: Multifactorial insulin resistance and clinical impact in hypertension and cardiovascular diseases Diabetes and its Complications 16;19-23. 2002.
2. Ikebuchi M, Suzuki M, Harano Y: Modified method using a somatostatin analogue, octreotide acetate (Sandostatin) to assess in vivo insulin sensitivity. Endocr J 43;125-130.1996.
3. Takeuchi M, Kanazawa A, Harano Y: Evaluation of Factors during OGTT to Correlate Insulin Resistance in Non-Diabetic Subjects. Endocr J 47;535-542.2000.
4. 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.
5. HARANO Y, Takeshi M, NABIKI, J SHIBACHI M, et al: Development of cookie test for the simultaneous determination of glucose intolerance, hyperinsulinemia, insulin resistance and postprandial dyslipidemia Endocr J 47;535-542, 2006.

6. Harano Y, Sakamoto A, Izumi K, Shigeta Y, Abe H: Usefulness of maltose for testing glucose intolerance. Am J Clin Nutr 30;924-931, 1977.

7. Harano Y, Kim CI, Kang M, Yoshida M, Shigeta Y. Abe H: External pancreatic dysfunction associated with diabetes mellitus. J Lab Clin Med 91;780-790, 1978.

8. Castro A, Scott JP, Grettie DP, Macfarlane D, Baily R: Plasma insulin and glucose responses of healthy subjects to varying glucose loads during three-hour oral glucose tolerance test. Diabetes 19;842-851,1970.

9. 名引順子：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　22 ；679-687，2005.