

糖尿病治療選択におけるテストミール負荷試験の有用性の検討

金崎 淑子¹⁾ 井上 広基¹⁾ 別宮佳奈子¹⁾ 岩崎 優⁴⁾
村上 尚嗣¹⁾ 井上 由佳²⁾ 庄野久美子²⁾ 平田 久美²⁾
高井千恵美²⁾ 里見かおり³⁾ 栢下 淳子³⁾ 新谷 保実¹⁾

1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科
2) 徳島赤十字病院 看護部
3) 徳島赤十字病院 栄養課
4) 高知赤十字病院 糖尿病腎臓内科

要 旨

【目的】糖尿病教育入院中に施行したテストミール負荷試験 (MTT) の有用性を検証する。【方法】腎不全期を除く糖尿病患者100例 (男性50/女性50, 平均年齢63歳, HbA1c 9.5%) にテストミール (460kcal) を朝食として提供し, 食事前・2時間後の血糖 (PG)・血清 C-ペプチド (CPR) を測定した。【結果】1) 全患者の PG: (前) 126 ± 31 (mean \pm SD) \rightarrow (後) 174 ± 51 mg/dl, CPR: (前) $2.1 \pm 1.1 \rightarrow$ (後) 5.2 ± 3.1 ng/ml, Δ CPR: 3.1 ± 2.2 ng/ml, C-peptide index (CPI): 1.7 ± 1.0 であった。2) インスリン治療群 (n=39) では, 平均 PG: (前) 135 \rightarrow (後) 197 mg/dl, CPR: (前) 1.4 \rightarrow (後) 3.2 ng/ml, Δ CPR 1.8 ng/ml, CPI 1.0と食後血糖上昇とインスリン分泌低下が確認された。3) GLP-1受容体作動薬群 (n=11) では, PG: 124 \rightarrow 161 mg/dl, sCPR 2.8 \rightarrow 7.0 ng/ml, Δ CPR 4.2 ng/ml, CPI 2.2と食後血糖抑制とインスリン分泌促進効果が認められた。4) 経口薬群 (n=50) では, PG: (前) 119 \rightarrow (後) 158 mg/dl, CPR: (前) 2.4 \rightarrow (後) 6.4 ng/ml, Δ CPR 3.9 ng/ml, CPI 2.1とインスリン分泌が比較的保たれていた。【考察】MTT 前後の parameter に糖尿病の病態や選択薬剤間で相違が認められ, 概ね MTT の成績に整合した薬剤が選択されていた。MTT は薬物治療の中断なく安全に施行でき, 治療選択の検討・評価に有用である。

キーワード: 糖尿病, テストミール, 食後血糖, インスリン分泌

はじめに

耐糖能・インスリン分泌能を評価する代表的な方法として経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) が挙げられるが, 原則として薬剤中止の上で大量のブドウ糖を負荷するため, 特に治療中の糖尿病患者では負荷後に著明な高血糖をきたす懸念がある。従って, 日常臨床では食前・食後の血糖値や血中 C-ペプチド (CPR) の測定結果を組み合わせで代用することが多いが, 定量的とは言い難い。

2006年に日本糖尿病学会のテストミール開発ワーキンググループにより, 食後代謝異常を評価する標準食として“テストミール A”が開発された¹⁾。食事負荷試験 (meal tolerance test: MTT) では OGTT と異

なり, 実際の食事摂取に伴う食後の血糖・脂質の上昇やインスリン分泌反応の定量化が可能となり, 耐糖能異常者や血糖降下薬が投与されていない2型糖尿病患者において MTT が食後糖代謝の評価に有用であることが報告されている^{2), 3)}。今回, 我々は薬物治療中の糖尿病教育入院患者に MTT を行い, その有用性について検討した。

対象と方法

2013年7月~2014年10月の間, 当科に教育入院した糖尿病患者のうち MTT を施行した腎不全期を除く糖尿病患者100例を解析とした。対象患者は, 年齢 63 ± 12 (Mean \pm SD) 歳, 男性50例/女性50例, 病型は1型5例/2型95例, 罹病期間 9.6 ± 10 年, BMI 25.6 kg/m², HbA1c

表 1 全患者背景

項 目	n	Mean±SD	範囲 (Min~Max)
年齢 (歳)	100	63±12	23~84
性別	100	男性：50例/女性：50例	
糖尿病病型	100	1 型：5 例/2 型：95例	
罹患期間 (年)	100	9.9±10	0.0~44
BMI (kg/m ²)	100	25.6±4.3	17.0~39.9
HbA1c (%)	100	9.5±2.1	6.0~15.9
空腹時血糖 (mg/dl)	100	126±30.9	64~243
血清 CPR (ng/dl)	100	2.1±1.1	0.09~5.21
CPI	100	1.7±1.0	0.04~4.7
尿中 CPR (μg/日)	99	82.7±56.0	0.1~357.1
eGFR (ml/min/1.73m ²)	100	76.3±20	42~149
尿 Albumin (mg/gCr)	99	76.3±161	2~1109
網膜症	100	なし：71例/単純性：17例	

BMI:body mass index, CPR:C-peptide, CPI:C-peptide index

9.5±2.1年であった(表1)。入院時より標準体重に応じた食事療法と薬物治療調整を継続し、原則として7日目に薬剤を継続した状態でMTTを施行した。

MTTにはテストミール開発ワーキンググループが発した“テストミールA”に準じた食品であるキューピー社製(ジャフネ F460F18)を用いた。このテストミールは糖質51.4%、脂質33.3%、蛋白15.3%と比較的脂質を多く含有する460kcalの献立で、一般的な食事より飽和脂肪酸(8.04g)が多く含まれている。これを朝食として摂取し、摂食前(前)および摂食2時間後(後)の血糖・血清C-peptide(CPR)をそれぞれ測定し、2時間後の血糖上昇幅(ΔPG)、血清CPRの上昇幅(ΔCPR)、C-peptide index(CPI:[空腹時血糖CPRx100]/空腹時血糖)など得られた各種パラメーターと臨床像・選択薬剤との関連性についてretrospectiveに検討した。各数値指標は原則として“mean±SD”で表示し、群間の統計学的有意差はunpaired T-testにより検定した。

結 果

全患者の70%(経口薬治療の83%、インスリン治療の60%)でInc関連薬が使用され、Inc使用が浸透した近年の薬物療法の動向を強く反映していた(図1)。全患者(n=100)のMTT前後での血糖は(前)126±31→(後)174±51mg/dl、血清CPRは(前)2.1±

1.1→(後)5.2±3.1ng/mlと変化し、ΔPG 48±40mg/dl、ΔCPR 3.1±2.2ng/ml、CPI 1.7±1.0であった(図2)。1例で負荷後に低血糖(40mg/dl)が出現した。

インスリン治療群(n=39)、経口薬群(n=50)、GLP-1受容体作動薬(GLP-1RA)群(n=11;3例はインスリンとの併用)の3群で患者背景を比較したところ、GLP-1RAは平均年齢58歳、BMI 28.9kg/m²と若年肥満者に多く使用されていた(表2)。インスリン治療はCPI 1.0±0.63とインスリン基礎分泌の低下した患者群に行われ、血糖:(前)135±36→(後)197

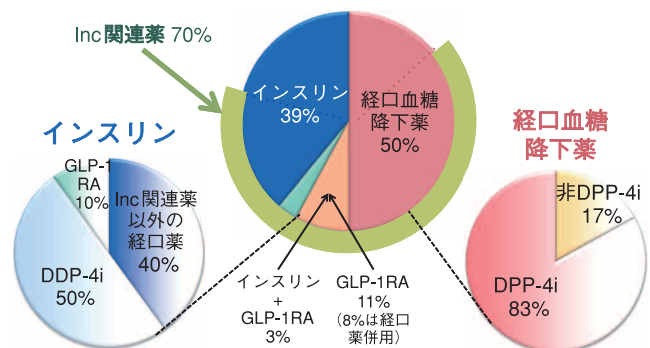


図1 薬物治療の内訳

インクレチン関連薬の使用は全体の70%を占め、インスリン治療の60%、経口血糖降下薬の83%でインクレチン関連薬が使用されていた。Inc: incretin, GLP-1RA: GLP-1受容体作動薬, DPP-4i: DPP-4阻害薬

±51mg/dl, ΔPG 62±39mg/dl とインスリン投継続にも関わらず食後血糖上昇が大きく, 血清 CPR :

(前) $1.4 \pm 0.9 \rightarrow$ (後) 3.2 ± 2.0 ng/ml, ΔCPR 1.8 ± 1.4 ng/ml と追加インスリン分泌の低下が確認された (図 3). 経口薬群 (n=50) では, 血清 CPR (前) $2.4 \pm 0.9 \rightarrow$ (後) 6.4 ± 2.5 ng/ml, ΔCPR 3.9 ± 2.1 ng/ml, CPI 2.12 ± 0.91 とインスリン分泌能が比較的保持されており, 血糖: (前) $119 \pm 27 \rightarrow$ (後) 158 ± 44 mg/dl, ΔPG 40 ± 37 mg/dl と MTT 前後ともインスリン群より良好にコントロールされていた. 一方, GLP-1RA は CPI 2.2 ± 0.9 とインスリン基礎分泌が保持された患者に選択されており, MTT でも血清 CPR (前) $2.8 \pm 1.2 \rightarrow$ (後) 7.0 ± 4.5 ng/ml, ΔCPR 4.2 ± 3.5 ng/ml と食後のインスリン分泌増加があり, 血糖: (前) $124 \pm 18 \rightarrow$ (後) 161 ± 51 mg/dl, ΔPG 37 ± 50 mg/dl と食後血糖抑制が良好であった (図 3).

インスリン治療群をさらに強化インスリン療法 (basal-bolus therapy: BBT) 群 (n=20), 持効型インスリンと経口薬の併用 (basal-supported oral therapy: BOT) 群 (n=19), GLP-1RA と持効型インスリンの併用 (B-GLP) 群 (n=3) の 3 群で比較した (表 3). BBT 群の平均 BMI 23.6 kg/m^2 , CPI 0.9 ± 0.6 , 尿中 CPR $48.9 \mu\text{g}/\text{日}$ と元々やせ型で内因性インスリン分泌の減少例に BBT が選択されている一方で, B-GLP 群は少数例ながら BMI 29.2 kg/m^2 , CPI 2.0 ± 1.3 , 尿中 CPR $121.8 \mu\text{g}/\text{日}$ と肥満でインスリン抵抗性の強い症例で選択されていた. MMT では, BBT

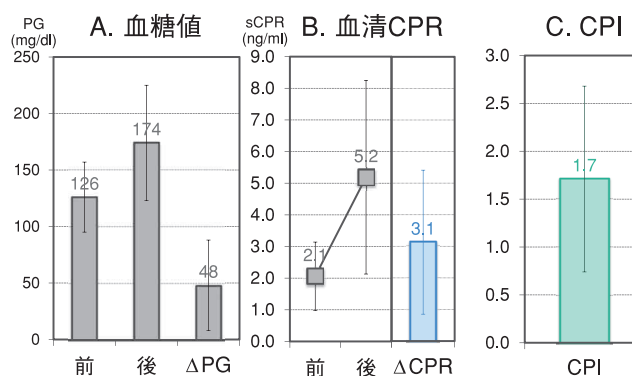


図 2 全患者の血糖・血清 CPR の MTT 前後での変化と CPI
MTT における血糖 (A), 血清 CPR (B) の変化と CPI (C).
各指標は Mean±SD (n=100) を示す

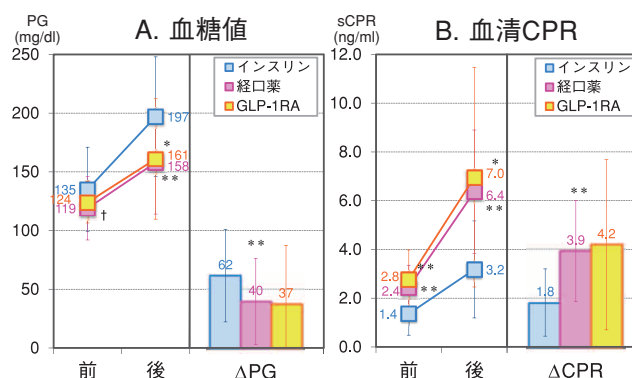


図 3 治療群別の MTT 前後での血糖・血清 CPR 値の変化
MTT 前後での血糖 (A), 血清 CPR (B) の変化を示す.
各指標は Mean±SD (n=11~50) を表す
†P<0.1, *P<0.05, **P<0.01 vs インスリン治療群 (unpaired T-test)

表 2 治療薬剤別の患者背景・臨床指標

項 目	Insulin (n=39)	経口薬 (n=50)	GLP-1RA (n=11)
年齢 (歳)	63±13	63±11	58±12
性別	男18/女21	男22/女28	男10/女1
罹患期間 (年)	11.3±11.1	8.3±8.2	12.3±13.5
BMI (kg/m ²)	24.3±4.9	25.9±3.7	28.9±3.0
HbA1c (%)	10.3±2.2	9.0±1.9	9.1±1.8
空腹時血糖 (mg/dl)	135±36	119±27	127±18
血清 CPR (ng/dl)	1.4±0.9	2.4±0.9	2.8±1.2
CPI	1.0±0.6	2.1±0.9	2.2±0.9
尿中 CPR (μg/日)	60.5±39.5	82.4±47.5	140.3±90.9
eGFR (ml/min/1.73m ²)	77.1±20.7	76.7±20.2	71.5±16.3
尿 Albumin (mg/gCr)	105±226	51±84	90±151

GLP-1RA: GLP-1受容体作動薬

表3 インスリン治療患者での群別背景・臨床指標

項 目	BBT (n=20)	BOT (n=19)	B-GLP (n=3)
年齢 (歳)	62±14	65±12	47±9
性別	M7/F13	M11/F8	M3/F0
罹患期間 (年)	7.6±7.2	15.2±13	3.3±4.9
BMI (kg/m ²)	23.6±5.3	25.0±4.4	29.2±0.9
HbA1c (%)	10.9±2.5	9.6±1.7	11.0±2.5
空腹時血糖 (mg/dl)	135±37	136±35	127±19
血清 CPR (ng/dl)	1.1±0.8	1.8±0.9	2.7±2.1
CPI	0.89±0.57	1.20±0.67	2.03±1.29
尿中 CPR (μg/日)	48.6±34.1	73.1±41.7	121.8±94.0
eGFR (ml/min/1.73m ²)	81.8±22.8	72.1±17.5	71.0±25.2
尿 Albumin (mg/gCr)	108±202	102±254	109±146

BBT: basal-bolus therapy, BOT: basal-supported oral therapy,
B-GLP: basal insulin・GLP-1受容体作動薬の併用

群は血糖: 135±37→204±54mg/dl, ΔPG 69±43mg/dl, ΔCPR 1.5±1.4ng/ml と負荷後血糖上昇が最大にも関わらずΔCPRが小さく, インスリン分泌低下が特に顕著であった. B-GLP 群はΔCPR 5.4±7.2ng/ml と負荷後のCPR増加が最大で, 血糖: 127±19→128±29mg/dl と負荷後の血糖上昇がなく, 食後血糖が低下する例もあった(図4).

一方, 経口薬群をスルホニル尿素(SU)薬投与群とSU薬非投与群, DPP-4阻害薬(DPP-4i)投与群とDPP-4i非投与群の各2群に分けてMTT前後での血糖・CPRのparameterの比較を試みたが, 明らかな違いはみられなかった. インスリン治療選択の有無とHbA1c, 尿中CPR, CPI, 後PG, 前CPR, 後CPR, ΔCPRとの間に有意な相関関係が認められた(表4).

考 察

食後血糖上昇は冠動脈疾患の独立した動脈硬化の独立したリスクであり, 経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)

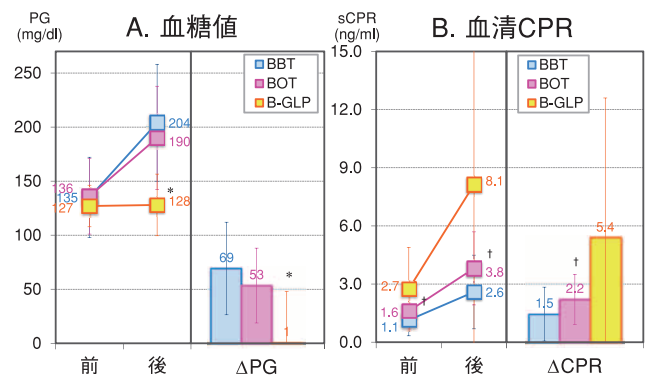


図4 インスリン治療患者における群別の血糖・血清CPR値の変化

MTT前後での血糖(A), 血清CPR(B)の変化を示す. 各指標はMean±SD (n=3~20)を表す

† P<0.1, * P<0.05 vs BBT 群 (unpaired T-test)

表4 インスリン治療選択に係る諸因子との相関関係

Parameter	患者背景						MTT 関連指標						
	年齢	性	罹患歴	BMI	HbA1c	尿 CPR	CPI	前 PG	後 PG	ΔPG	前 CPR	後 CPR	ΔCPR
Pearson の相関係数	-0.045	-0.09	0.071	0.186†	0.329**	-0.274**	-0.531**	0.249*	0.308**	0.196†	-0.469**	-0.462**	-0.398**
有意確率	0.652	0.932	0.486	0.064	0.001	0.006	0.000	0.012	0.002	0.051	0.000	0.000	0.000

インスリン治療選択と患者背景・MTT 関連指標の相関分析の結果を示す. † P<0.1, * P<0.05, ** P<0.01

告された⁵⁾。食後血糖を含む耐糖能を定量的に評価するためこれらの研究では OGTT が用いられているが、すでに薬物治療中の糖尿病患者では著明な高血糖をきたす懸念がある。また、日常の食事には糖質だけでなく蛋白や脂質が含まれ、これら（アミノ酸・脂肪酸）の栄養素も消化管からのインクレチン分泌を促進し食後血糖調節に寄与している。従って、特に Inc 関連薬治療が浸透した現在の糖尿病診療においては、食後血糖の制御状況や内因性インスリン分泌能の評価に MTT 試験が有用であると考え、今回の検討を行った。

入院後約 1 週間の食事療法と薬物治療調整を継続した後に MTT を施行したため、2 時間後の平均血糖は 200mg/dl を超えることなく安全に施行できた（図 2）。ただ、多くの例では退院前の MTT 実施のため、治療選択のための前向き検討というよりも“退院時治療の妥当性の検証”の要素が強い retrospective な検討となった。今回の検討で MTT 前後の血清 CPR 値・ Δ CPR ともインスリン治療群で最も低く、負荷後の血糖上昇は大きいことが確認された（図 3）。さらに、インスリン治療群の中でも BBT を選択した群では、他のインスリン併用群（BOT, B-GLP）より明らかに内因性インスリン分泌能が低下し、薬剤継続での MTT にもかかわらず食後血糖制御は不十分であった（図 4）。一方、例数は少ないが、GLP-1RA 治療群では予想以上に食後の血清 CPR の増加と食後血糖上昇の抑制が得られ、GLP-1RA の食後血糖制御に対する potential の高さが推察された。また、インスリン治療選択に係る因子の検討では、入院時 HbA1c や尿中 CPR に加えて、CPI、負荷前・後血糖、負荷前・後 CPR、 Δ CPR など多くの MTT 関連指標との間に有意な相関が確認され（表 4）、MTT の結果に概ね整合した薬物治療が選択されていること確認できた。

最近、sitagliptin による MTT でのインスリン分泌促進効果が検討され⁶⁾、対照群と比較して負荷前・30 分後の IRI 増加と 60 分・120 分・180 分の血糖低下が報告されている。今回の我々の検討では、経口薬群における DPP-4 阻害薬使用の有無と MTT 関連指標との間に明らかな違いは確認できなかったが、経口薬群でも平均 HbA1c 8.3% と比較的重症度の高い症例が多

かったこと、手技の簡便化やインスリン治療中にも行えることを優先して MTT 前・2 時間後の血糖・血清 CPR 測定に止めたことなどが関与している可能性がある。

以上、MMT は薬物治療継続下に安全に施行でき、糖尿病の病態や治療選択の検証に有用と考えられた。さらに長期的な治療経過との関連などを検討が必要であるが、残念ながら、今回、MTT に使用したキューピー社製のテストミールは 2014 年末までで発売が中止されており、今後、これに変わる簡便で標準化された MTT の確立が望まれる。

文 献

- 1) 芳野 原, 富永真琴, 平野 勉, 他: 食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察するテストミールのパイロットモデルの開発—テストミール A についての報告—。糖尿病 2006; 49: 361-71
- 2) 近藤慶子, 江川克哉, 前川 聡, 他: テストミール負荷後のインスリン反応と高感度 CRP の関連。糖尿病 2006; 49: 451-7
- 3) 谷口晋一, 大倉 毅, 井上和興, 他: 2 型糖尿病患者の食後代謝動態の分析: テストミール A による食事負荷試験を用いて。プラクティス 2009; 26: 550-6
- 4) DECODE Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001; 161: 397-404
- 5) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999; 22: 920-4
- 6) Ohkura T, Fujioka Y, Sumi K, et al: Sitagliptin Improves the Impaired Acute Insulin Response during a Meal Tolerance Test in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Small-Scale Real-World Study. Diabetes Ther 2014; 5: 285-97

Study on the usefulness of the “test meal” tolerance test in the selection of treatment for diabetes mellitus

Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Hiroki INOUE¹⁾, Kanako BEKKU¹⁾, Yu IWASAKI⁴⁾,
Naotsugu MURAKAMI¹⁾, Yuka INOUE²⁾, Kumiko SHONO²⁾, Kumi HIRATA²⁾,
Chiemi TAKAI²⁾, Kaori SATOMI³⁾, Junko KAYASHITA³⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾

- 1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Nursing, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Medical Technology, nutrient section, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Diabetology and Nephrology Kochi Tokushima Red Cross Hospital

Purpose: The usefulness of the test meal tolerance test (MTT) performed during education hospitalization for diabetes was verified.

Method: A test meal (460 kcal) was administered to 100 patients with diabetes mellitus without renal failure (50 men and 50 women with a mean age of 63 years and HbA1c of 9.5%), and plasma glucose (PG) and serum C-peptide (CPR) levels were measured before and 2 hours after the meal.

Results: 1) PG levels for all of the patients changed from 126 ± 31 (mean \pm SD) to 174 ± 51 mg/dL, the CPR levels changed from 2.1 ± 1.1 to 5.2 ± 3.1 ng/mL, the Δ CPR was 3.1 ± 2.2 ng/mL, and the C-peptide index (CPI) was 1.7 ± 1.0 . 2) The mean PG level in the insulin-treatment group (n=39) changed from 135 to 197 mg/dL, the CPR level changed from 1.4 to 3.2 ng/mL, the Δ CPR was 1.8 ng/mL, and the CPI was 1.0, demonstrating postprandial PG elevation with reduced insulin secretion. 3) In the GLP-1 receptor agonist group (n=11), the PG level changed from 124 to 161 mg/dL, the CPR level changed from 2.8 to 7.0 ng/mL, the Δ CPR was 4.2 ng/mL, and the CPI was 1.0, demonstrating suppressed postprandial PG elevation with increased insulin secretion. 4) In the oral hypoglycemic agent group (n=50), the PG level changed from 119 to 158 mg/dL, the CPR level changed from 2.4 to 6.4 ng/mL, the Δ CPR was 3.9 ng/mL, and the CPI was 2.1, demonstrating relatively conserved insulin secretion.

Discussion: A difference in parameters around MTT was recognized diabetes state and drug choice, and medications, which almost matched the results of MTT, were chosen. MTT can be performed safely without discontinuation of medical treatment, and is useful for the interpretation and evaluation of treatment choice for diabetes.

Key words: diabetes mellitus, test meal, postprandial plasma glucose, insulin secretion

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 21: 1 – 6, 2016
