

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月17日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500678

研究課題名（和文） 栄養組成が肥満、糖脂質代謝、動脈硬化に与える影響に関する研究

研究課題名（英文） Analysis of the effects of the nutritional composition on obesity, glucose and lipid metabolism, and atherosclerosis

研究代表者

鈴木 浩明 (SUZUKI HIROAKI)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：40344890

研究成果の概要（和文）：2型糖尿病において、白米と白パンでは、食後の血糖上昇は白米で有意に高く、食後の血清トリグリセリド値上昇は白パンで有意に高く、主食の種類によって食後の血糖や脂質値の上昇に与える影響が異なることが示唆された。また、頸動脈超音波検査による内膜中膜複合体厚が冠動脈 CT による冠動脈病変を中等度に予測することが可能であることが明らかとなった。また、冠動脈病変と血清脂肪酸分画の間には、有意な関連は得られなかったが、症例数が少なかった可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：The effects of staple foods on the postprandial hyperglycemia and hyperlipidemia differed between rice and white bread in patients with type 2 diabetes. Eating white rice significantly raised postprandial glucose level in comparison with eating white bread. On the other hand, eating white bread significantly raised postprandial triglycerides level more than eating white bread. These data suggest that source of carbohydrate affect not only postprandial glucose level but also postprandial hyperlipidemia.

Intima-media thickness (IMT) in carotid ultrasound could predict coronary artery disease detected by coronary CT angiography. There was no association between coronary artery plaque and serum fatty acid composition, although sample size of this study was small. A prospective study in large sample size is needed to investigate the relationship between coronary artery disease and serum fatty acid composition.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：内分泌・代謝内科学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：生活習慣病

1. 研究開始当初の背景
食生活の欧米化が、本邦における肥満および

糖・脂質代謝異常の主要な原因の1つと考えられている。特に、単純糖質の摂取増加と複

合糖質の摂取減少、動物性脂肪摂取の増加が原因と考えられ、現在の日本における糖・脂質代謝異常に対する食事療法は、標準体重と活動量から算出される摂取エネルギーを、和食をベースとした炭水化物 50~60%、タンパク質標準体重 1kg あたり 1g、残りを脂質とした配分している。脂質としては総エネルギーの 20~25%を占め、欧米では低脂肪食に分類される。一方、炭水化物はインスリン分泌を刺激し、その結果脂肪組織に取り込まれたグルコースが脂肪合成に利用されることと、炭水化物制限によって増加するケトン体によって食欲が低下することを理論的根拠とした超低炭水化物療法が、肥満患者の減量法として提唱されている。また、地中海地方では脂肪摂取が多いにもかかわらず心血管疾患死が少なく、オリーブオイルに含まれる一価不飽和脂肪酸および野菜・果物を豊富に摂取することが心血管疾患の予防に働くと考えられている。これら、低脂肪食、超低炭水化物食、地中海食の肥満患者に対する減量効果をみた試験では、低炭水化物食に比べて超低炭水化物食、地中海食の体重減少効果が高く、糖脂質代謝にも好影響を与える可能性が指摘されている (Shai I, et al. *N Engl J Med* 359:229, 2008)。

一方、摂取する炭水化物や脂質の質が糖脂質代謝に影響を与える。炭水化物の質を表す指標に **glycemic index (GI)** と **glycemic load (GL)** がある。砂糖などの単純糖質、白米や白パンといった精白された糖質は高 GI 食に分類され、玄米や全粒粉パンなど精製度の低い糖質は低 GI 食に分類される。欧米の観察研究では、低 GI 食および低 GL 食と 2 型糖尿病の発症との関連については結論が出ていない。2 型糖尿病患者に対する低 GI 食の介入試験では、血糖コントロールを改善するという報告と、改善しないという報告があるが、メタアナリシスでは、低 GI 食が 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを有意に改善するということが報告されている (Brand-Miller J, et al. *Diabetes Care* 26: 2261, 2003)。

脂質については、飽和脂肪酸摂取量とインスリン抵抗性の増大、LDL-C の増加、HDL-C との関連が報告されている。一方、地中海食に含まれるオレイン酸は、インスリン抵抗性を改善する可能性が示唆されている。また、n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取が豊富なほど心血管イベントが低下することや、n-3 系多価不飽和脂肪酸のイコサペンタ酸 (EPA) 製剤が日本人の高コレステロール血症患者の心血管イベント発症を減少させることが報告されている (Yokoyama M, et al. *Lancet* 369:1090, 2007)。

最近、食後高血糖や食後高脂血症が心血管疾患の発症と関連していることが報告されている。糖尿病患者では、高 GI 食に比べて低

GI 食の方が食後高血糖を来しにくい。動脈硬化を評価する方法のひとつに頸動脈超音波検査がある。頸動脈超音波検査による内膜中膜複合体厚 (IMT) は、将来の冠動脈疾患や脳梗塞発症と関連していることが数多く報告されている。しかし、現時点での動脈硬化をどの程度反映するかは明らかではない。冠動脈 CT は、その感度・特異度ともに通常の冠動脈造影に遜色ない結果が得られることが報告されている。また、冠動脈 CT は、冠動脈病変の狭窄度だけでなく冠動脈プラークの質も評価可能である。

2. 研究の目的

(1) 主食の種類が糖脂質代謝に与える影響について検討する。

(2) 頸動脈 IMT が冠動脈疾患予測に有用であるかどうか冠動脈 CT を用いて評価するとともに、血中脂肪酸分画と動脈硬化との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 筑波大学附属病院に入院中で、食事療法のみ、もしくは、食事療法と経口血糖降下薬にて治療されている 2 型糖尿病患者 5 名を対象とした。1 日の総エネルギー摂取量は、患者の標準体重 1kg あたり 25~30kcal とした。朝食の主食は、等カロリーのごはん (白米) または白パンとし、副食は 2 日とも同一のメニューとした。昼食と夕食は、ごはん食、パン食ともに主食はごはんとした。白米と白パンでは糖質と脂質、タンパク質の含有量が異なる。今回は、脂質量を調整するために、ごはん食が朝食の場合は、朝食の副食に植物油を添加して脂質量を調整した。試験は、2 日連続とし、朝食の主食がごはんとパンが 1 日ずつとなるようにした。2 日間の食事のメニューは主食を除いて、1 日目と 2 日目が同一となるようにした。朝食の主食の順番は、ランダムに決定した。朝食は 8 時、昼食は 12 時、夕食は 18 時とした。患者の前腕に静脈カテーテルを留置し、17 時を除いて、8 時から 21 時まで 1 時間毎に採血した。

血糖値および血清インスリン (IRI) 値、血清 C ペプチド (CPR) 値、血清トリグリセリド値は、各時間に測定した。血清総コレステロール濃度と高比重リポ蛋白 (HDL-C) 値、血清低比重リポ蛋白 (LDL-C) 値は、8 時のみ測定した。

結果は、平均値±標準偏差で表した。2 群間の比較は、対応のない t 検定 (両側検定) により行い、食事負荷による血糖、IRI、TG の推移における曲線下面積 (AUC) の比較は、対応のある t 検定で行った。AUC は台形法で求めた。p<0.05 をもって統計学的に有意差があると判定した。

研究方法については、筑波大学「医の倫理

委員会」で承認を受けた。患者には試験方法について説明を行い、文書で同意を得た。

(2) 2009年4月から2011年12月までに筑波大学附属病院内分泌代謝・糖尿病内科に入院した2型糖尿病患者のうち、IMT肥厚例、心電図異常例、運動負荷心電図にて陽性所見から無症候性心筋虚血が疑われ、CCTAを施行した124症例。うち、内分泌疾患や高TG血症、冠動脈疾患の既往、全身状態不良である患者を除いた101例について検討を行った。これは後ろ向き解析であり、研究については筑波大学附属病院の倫理委員会で承認されている。CCTAにおいて50%以上の狭窄病変を冠動脈病変、そのうちCT値<50HUかつpositive vessel remodelingを冠動脈不安定プラークとした。また頸動脈超音波検査において低輝度プラークもしくは潰瘍形成、壁表面不整を認めた場合、頸動脈複雑プラークとした。臨床検査指標と冠動脈病変または冠動脈不安定プラークの有無で比較し、有意であった指標を従属変数、冠動脈病変もしくは冠動脈不安定プラークを独立変数としたロジスティック回帰分析で解析した。

4. 研究成果

(1) 患者背景を表1に示す。米飯食時と白パン食時で、早朝空腹時血糖に有意差が認められたが、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、LDLコレステロール(LDL-C)、インスリン値(IRI)に有意差は認めなかった。

図1～図3に、米飯食と白パン食における血糖およびIRI、TGの推移を示す。午前8時から午後0時までの血糖のAUCは、米飯食で有意に高値であった[米飯 44886 ± 2652 (mg/dl) · min vs. 白パン 36744 ± 4950 (mg/dl) · min, p=0.044]が、IRIのAUCに有意差はなかった[米飯 7230 ± 3075 (μU/ml) · min vs. 白パン 7566 ± 3075 (μU/ml) · min, p=0.787]。午前8時から午後8時までのTGのAUCは、白パン食で有意に高値であった[91776 ± 37664 (mg/dl) · min vs. 113874 ± 49208 (mg/dl) · min, p=0.010]。

今回の検討では、GI値が低い白パンの方が白米よりも食後の血糖上昇の程度が有意に低かった。今回の特筆すべき所見は、白米の方が白パンよりも食後のTG上昇が有意に低下していた点である。これまで、低GI食は高GI食に比べて食後の血糖上昇がつきにくいという報告や、脂質やタンパク質を含めた栄養組成の違いが食後血糖や食後高脂血症に影響について検討した報告はあったが、主食の種類が食後のTG増加に影響するという報告はない。白米と白パンの成分は、同じエネルギー量で比べた場合、炭水化物とタンパク質、脂質の比率は異なる。炭水化物量は、白パンの方が少なく、タンパク質と脂質は白

ンの方が多い。今回の検討では、脂質量が同じになるように調整してあるので、脂質量が食後TG値の上昇に影響を与えた可能性は低いと考えられた。

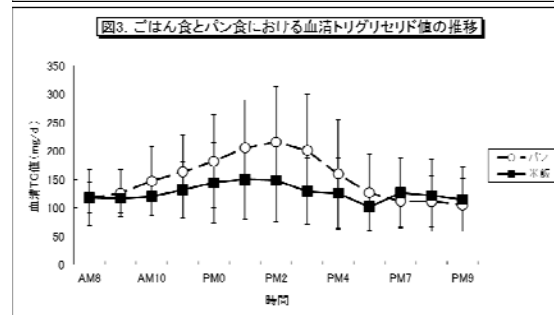
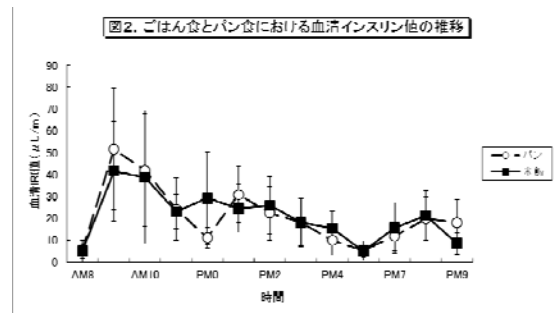
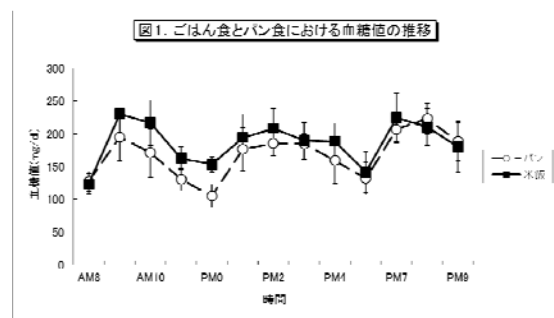
今後、白米と白パンにおける食後TG上昇が何に由来するのかを検討していく必要がある。

表1. 患者背景

	米飯	白パン	P値
N (男/女)	5 (2/3)		
年齢 (歳)	58.6 ± 12.9		
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 6.4		
TC (mg/dl)	165.0 ± 23.5	162.0 ± 18.1	0.49
TG (mg/dl)	118.0 ± 27.4	117.6 ± 49.0	0.97
HDL-C (mg/dl)	57.1 ± 25.4	55.7 ± 23.9	0.50
LDL-C (mg/dl)	88.4 ± 16.5	84.3 ± 17.9	0.061
FPG (mg/dl)	123.4 ± 14.9	127.2 ± 15.3	0.024
IRI (μU/ml)	5.0 ± 4.8	5.6 ± 4.2	0.53

TC:総コレステロール、TG:中性脂肪、HDL-C:HDLコレステロール、LDL-C:LDLコレステロール、FPG:早朝空腹時血糖、IRI:空腹時インスリン値

データはmean ± SD



(2) 101 例中、冠動脈狭窄と冠動脈不安定プラークを有さない症例[狭窄(-)不安定(-)群]は 31 例、狭窄(+)不安定(-)群が 40 例、狭窄(-)不安定(+)群が 7 例、狭窄(+)不安定(+)群が 23 例認められた。狭窄(+)群は狭窄(-)群に比べて、年齢と男性、高血圧、網膜症、LDL/HDL 比、最大 IMT、頸動脈複雑プラークが有意に高く、HDL-C は有意に低値であった。不安定(+)群では、糖尿病罹病期間と LDL/HDL 比、最大 IMT が有意に高く、HDL-C が有意に低値であった。

ロジスティック回帰分析では、男性と収縮期血圧、LDL/HDL 比が冠動脈狭窄の独立したリスク因子であり、不安定プラークにおいては LDL/HDL 比が独立したリスク因子であった。冠動脈狭窄検出における最大 IMT の AUC は 0.711 (95%CI 0.601 - 0.820) で、カットオフ値は 1.7mm (感度 0.89、特異度 0.55、陽性的中率 0.77、陰性的中率 0.75) であった。冠動脈不安定プラーク検出における最大 IMT の AUC は 0.655 (95% CI 0.537 - 0.773) で、カットオフ値は 1.7mm (感度 0.87、特異度 0.32、陽性的中率 0.35、陰性的中率 0.85) であった。LDL/HDL 比の AUC は、冠動脈狭窄で 0.618 (95% CI 0.508 - 0.728)、カットオフ値は 2.5 (感度 0.59、特異度 0.61、陽性的中率 0.71、陰性的中率 0.47)、不安定プラークで 0.629 (95% CI 0.504 - 0.754)、カットオフ値は 3.0 (感度 0.50、特異度 0.72、陽性的中率 0.73、陰性的中率 0.77) であった。また、最大 IMT と LDL/HDL 比の組み合わせで冠動脈狭窄と不安定プラークの予測に関する AUC は、各々、0.736 (95% CI 0.644 - 0.827)、0.712 (95% CI 0.605 - 0.819) で、カットオフ値は、各々、最大 IMT ≥ 1.8 mm かつ LDL/HDL 比 ≥ 2.5 (感度 0.53、特異度 0.85、陽性的中率 0.84、陰性的中率 0.56)、最大 IMT ≥ 1.8 mm もしくは LDL/HDL ≥ 3.0 (感度 0.97、特異度 0.28、陽性的中率 0.33、陰性的中率 0.96) であった。

冠動脈 CT を行った患者のうち血清脂肪酸分画を測定した 67 名を対象に血清脂肪酸分画と冠動脈狭窄・不安定プラークについて検討したが、脂肪酸 24 分画の各脂肪酸、EPA/AA 比と冠動脈狭窄もしくは不安定プラークとの間に有意な関連は認められなかった。

表 2 に、フラミンガムリスクスコア (FRS) と UKPDS の冠動脈疾患予測能と、最大 IMT もしくは LDL/HDL 比を加えた場合の冠動脈疾患予測能について示すが、リスクスコア単独に比べて、リスクスコアと最大 IMT の組み合わせは冠動脈狭窄と冠動脈不安定プラークの両者の AUC を改善したが、LDL/HDL 比の組み合わせでは AUC の改善が認められなかった (表 2、3)。

最大 IMT は冠動脈病変を予測する上で有用

な指標であることが示された。また、リスクスコアに最大 IMT を加えることで、冠動脈病変の予測能を改善できることが示唆された。さらに、最大 IMT と LDL/HDL 比の組み合わせは、最大 IMT とリスクスコアに組み合わせと同等の冠動脈不安定プラークの予測能を有すると考えられた。今後、これらの指標の有用性について前向き観察研究で検証していく必要がある。なお、今回の研究では血清脂肪酸分画と冠動脈 CT における冠動脈病変について有意な関連は認められなかったが、症例数が少なかつたことも影響していると考えられ、さらに症例数を増やして検討していく予定である。

表 2. 冠動脈病変と不安定プラーク検出における各指標の AUC

	冠動脈病変	不安定プラーク
FRS	0.763 (0.674-0.853)	0.655 (0.544-0.766)
FRS and Max-IMT	0.786 (0.705-0.872)	0.711 (0.607-0.815)
FRS and LDL/HDL	0.766 (0.678-0.856)	0.658 (0.541-0.776)
UKPDS	0.785 (0.703-0.868)	0.686 (0.579-0.794)
UKPDS and Max-IMT	0.800 (0.720-0.879)	0.719 (0.614-0.824)
UKPDS and LDL/HDL	0.785 (0.702-0.868)	0.690 (0.581-0.799)
Max-IMT and LDL/HDL	0.736 (0.644-0.827)	0.712 (0.605-0.819)

表 3. 冠動脈狭窄病変検出における各リスクスコア、最大 IMT、LDL/HDL 比のカットオフ値

Markers	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
FRS ≥ 16	0.85	0.54	0.73	0.72
FRS ≥ 15 and Max-IMT ≥ 1.8	0.71	0.83	0.86	0.67
UKPDS ≥ 12	0.59	0.85	0.85	0.59
UKPDS ≥ 17 and Max-IMT ≥ 1.7	0.81	0.73	0.81	0.73
JALS ≥ 0.30	0.71	0.71	0.77	0.63
JALS ≥ 0.20 and Max-IMT ≥ 1.7	0.76	0.75	0.81	0.69
Max-IMT ≥ 1.7	0.88	0.54	0.73	0.76
LDL/HDL ≥ 3.0	0.41	0.71	0.67	0.46
Max-IMT ≥ 1.8 and LDL/HDL ≥ 2.5	0.53	0.85	0.84	0.56

図 4. 最大 IMT と LDL/HDL の三分位毎の冠動脈狭窄病変 (左) と冠動脈不安定プラーク (右) の頻度

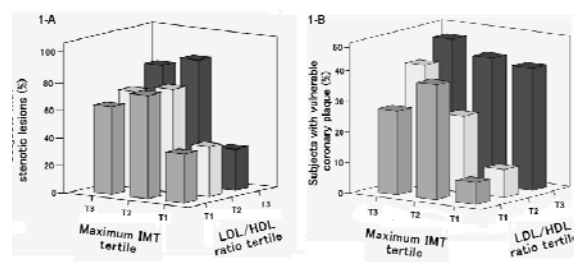
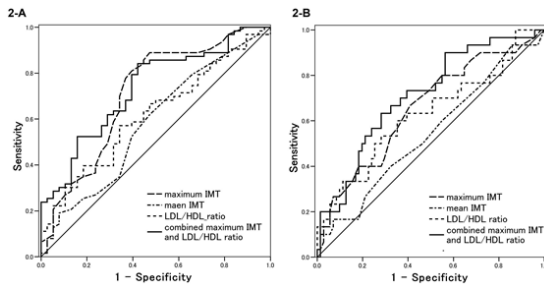


図5. 冠動脈狭窄(右)と冠動脈不安定プラーク(左)予測に関する各パラメーターのROC曲線



5. 主な論文発表等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計4件)

- ① 藤原和哉、鈴木浩明、佐藤明、大崎芳典、尾本美代子、豊崎晶子、平安座依子、児玉暁、齋藤和美、小林和人、高橋昭光、矢藤繁、山田信博、曾根博仁、島野仁：フラミンガムリスクスコア、UKPDS リスクエンジン、max-IMT、LDL/HDL 比による冠動脈病変予測能に関する検討。第55回日本糖尿病学会年次学術集会、2012年5月18日(横浜)
- ② Kazuya Fujihara, Hiroaki Suzuki, Akira Sato, Tomoko Ishizu, Yoriko Heianza, Satoru Kodama, Kazumi Saito, Kazuto Kobayashi, Shigeru Yato, Akimitsu Takahashi, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone, Hitoshi Shimano. Impact of serum lipid level on number of vulnerable coronary plaque (VP) detected by CT angiography (CTA) in asymptomatic patients with type 2 diabetes (T2DM). 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2011年7月16日(札幌)
- ③ Kazuya Fujihara, Hiroaki Suzuki, Akira Sato, Yoriko Heianza, Satoru Kodama, Kazumi Saito, Kazuto Kobayashi, Akimitsu Takahashi, Shigeru Yato, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone, Hitoshi Shimano. Evaluation of Clinical Predictors of Vulnerable Coronary Plaque Detected by CT Angiography in Asymptomatic Patients with type 2 Diabetes (T2DM). 71st scientific sessions of American Diabetes Association, San Diego, USA, 2011. 6. 27
- ④ 藤原和哉、鈴木浩明、佐藤明、大崎芳典、尾本美代子、豊崎晶子、平安座依子、児玉暁、齋藤和美、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、山田信博、曾根博仁、島野仁：CT coronary angiography (CTA)による冠

動脈不安定プラーク (VP) と関連する臨床指標に関する検討。第54回日本糖尿病学会年次学術集会、2011年5月20日(札幌)

- ⑤ 島野仁、藤原和哉、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、鈴木浩明、山田信博：糖尿病患者の血中脂質管理における nonHDL コレステロールの有用性。第54回日本糖尿病学会年次学術集会、2011年5月19日(札幌)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 浩明 (SUZUKI HIROAKI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：40344890

(2) 研究分担者

高橋 昭光 (TAKAHASHI AKIMITSU)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：70344893

矢藤 繁 (YATO SHIGERU)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：50451703

小林 和人 (KOBAYASHI KAZUTO)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：30455935