マルチトールの代謝について Clinical Experiment on Maltitol Metabolism

岡山大学医学部第2内科 (Department of Medicine, Okayama University Medical School)

鴨 井 正 樹 (Masaki Kamoi)	清 水 能 人 (Yoshito Shimizu)
河 内 光 男 (Mitsuo Kawauchi)	藤 井 靖 久 (Yasuhisa Fujii)
菊 池 武 久 (Takehisa Kikuchi)	水 川 士 郎 (Shiro Mizukawa)
吉 岡 溥 夫 (Hiroo Yoshioka)	木 畑 正 義 (Masayoshi Kibata)

林原生物化学研究所 (Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.)

三 橋 正 和 (Masakazu Mitsuhashi)

The metabolism of orally administered maltitol was investigated and compared with clinical study, especially in two groups, one which exhibited diabetic type and the other non-diabetic type (contained intermediate type) in 50 g glucose tolerance test.

The following results were obtained. The variation curves of blood sugar, immunoreactive insulin, and non-esterified fatty acids levels effected by 50 g maltitol tolerance test in both groups had been extremely lower than those effected by 50 g glucose tolerance test.

So, it was considered that maltitol per se had been hardly absorbable through intestinal wall, clinically as so with animal study. In the case of concurrent administration of 50 g maltitol and 50 g glucose, the absorption of glucose was inhibited, resulting in a lower increase of blood sugar level than in the case of an individual administration of 50 g glucose.

緒 言

maltitol の mouse における消化吸収, そして体内における代謝等について検討した成績は別報¹⁾の如くである。Dahlqvistら²⁾の報告も著者等とはほぼ同様であって, 本剤が経口摂取されても腸内での分解及び吸収は極めて僅かであり, 従って吸収されて熱源となる可能性も極めて少ないものであると考えられる。本剤が臨床的に使用された場合の動態についての検討は尚不充分であると思われるので, 著者らは林原生物化学研究所より提供された本剤(市販名マービー)について以下の如き種々の面から, 特に糖代謝異常を中心に検討を行なったのでその成績について述べる。

実 験 の 部

実験 I 50 g glucose 及び 50 g maltitol 負荷テスト

1 被験対象

岡山大学附属病院入院患者及び関係病院入院患者であり, コントロール群として22~73才迄(平均年令48才)の32人(♂23人, ♀9人)を選んだ。勿論これらはたとえ何等かの疾患を有しているにしても, 日本糖尿病学会診断基準委員会の基準³⁾にて正常又は境界型を示すもので, 糖尿病型を示すものは全く含んでいない。又, 糖尿病患者群としては, 上記基準にて糖尿病型を示した43~73才(平均年令63才)迄の15人(♂9人, ♀6人)を選んだ。

2 実験方法

同一被験者につき日を変えて早朝空腹時に 50 g glucose 及び 50 g maltitol をそれぞれ 300 ml の水溶液として経口投与した。そして投与前, 投与後 30 分, 60 分, 90 分, 120 分及び 180 分に夫々採血して試験に供した。即ち, 成長ホルモン (以下 HGH と略す) 測定には heparin を加え, 血糖, immunoreactive insulin (以下 IRI と略す) 及び遊離脂肪酸 (以下 NEFA と略す) 測定には heparin を加えずに肘静脈より採血した。

3 検査方法

血糖はオートアナライザー法⁴⁾, IRI はダイナボットキットを使用した二抗体法⁵⁾⁶⁾, NEFA は Itaya-Ui 法⁷⁾, HGH はダイナボットキットを使用した二抗体法⁸⁾を用いた。

4 実験成績

1) 血糖曲線について

図 1 に示す如くコントロールにとった非糖尿病患者群において, 50 g glucose 負荷試験 (以下 50 g GTT と略す) は黒丸実線で示した様に負荷前 93 ± 12 , 負荷後 30 分 147 ± 24 , 60 分 133 ± 29 , 90 分 121 ± 30 , 120 分 104 ± 25 , 150 分 87 ± 16 , 180 分 79 ± 16 mg/dl であったのに対して, 50 g maltitol 負荷試験 (以下 50 g MTT と略す) は白丸実線で示した様に負荷前 93 ± 13 , 負荷後 30 分 109 ± 24 , 60 分 105 ± 19 , 90 分 97 ± 15 , 120 分 95 ± 14 , 150 分 94 ± 15 , 180 分 90 ± 14 mg/dl と 30 分後, 60 分後に僅か上昇を示したのみでほぼ平坦な曲線を描いた。50 g GTT 時, 50 g MTT 時共に最高血糖値を示した時間は負荷後 30 分であった。つぎに糖尿病患者群についてみると 50 g GTT は黒丸点線の如く, 負荷前 139 ± 50 , 負荷後 30 分 210 ± 49 , 60 分 242 ± 64 , 90 分 250 ± 71 , 120 分 232 ± 71 , 150 分 203 ± 85 , 180 分 186 ± 87 mg/dl であったが, 50 g MTT は白丸点線の如く, 負荷前 130 ± 40 , 負荷後 30 分 152 ± 34 , 60 分 161 ± 39 , 90 分 161 ± 47 , 120 分 156 ± 51 , 150 分 148 ± 53 , 180 分 141 ± 50 mg/dl であり血糖の変動は僅かであった。

又, 50 g GTT, 50 g MTT 時共に負荷後 90 分に最高血糖値を示した。負荷後 30 分間での血糖の上昇を Δ で示し両負荷間での比を求めると, $\Delta \text{GTT} / \Delta \text{MTT}$ はコントロール群では 3.4, 糖尿病患者群では 3.8 であった。

2) IRI 曲線について

図 2 に示す如く実線で示したコントロール群についてみると, 50 g GTT 時の IRI 値の変動は負荷前 11 ± 7 , 負荷後 30 分 76 ± 49 , 60 分 80 ± 59 , 90 分 65 ± 57 , 120 分 43 ± 39 , 150 分 24 ± 28 , 180 分 15 ± 11 $\mu\text{U}/\text{ml}$ であったが, 50 g MTT 時における IRI 値は負荷前 11 ± 6 , 負荷後 30 分 26 ± 15 , 60 分 23 ± 14 , 90 分 19 ± 11 , 120 分 16 ± 9 , 150 分 14 ± 10 , 180 分 13 ± 8 $\mu\text{U}/\text{ml}$ とほぼ平坦な曲線を描いた。最高 IRI 値を示す時間は何れを負荷した場合も 30~60 分後であった。これに対して糖尿病患者群においては点線の如く 50 g GTT 時の IRI 値は負荷前 13 ± 11 , 負荷後 30 分 35 ± 23 , 60 分 33 ± 25 , 90 分 43 ± 34 , 120 分 40 ± 33 , 150 分 24 ± 21 , 180 分 25 ± 23 $\mu\text{U}/\text{ml}$ であり, 点線で示す如く 50 g MTT 時の IRI 値は負荷前 19 ± 9 , 負荷後 30 分 25 ± 15 ,

図 1 Comparison of 50 g maltitol tolerance test (MTT) with 50 g glucose tolerance test (GTT) in control and DM

IRI

図2 Comparison of 50 g MTT with 50 g GTT in control and DM

NEFA

図3 Comparison of 50 g MTT with 50 g GTT in control and DM

60分 31 ± 19 , 90分 29 ± 16 , 120分 33 ± 20 , 150分 20 ± 13 , 180分 22 ± 11 $\mu\text{U/ml}$ と変動が少なかった。最高 IRI 値を示す時間は何れを負荷した場合も負荷後90~120分であった。負荷後30分間の IRI 値の上昇を両負荷間で比較すると、 $\Delta\text{GTT}/\Delta\text{MTT}$ はコントロール群で 4.7, 糖尿病者群で 3.0 であった。

3) NEFA 曲線について

図3に示す如く実線で示したコントロール群についてみると、50 g GTT 時の NEFA 値の変動は負荷前 866 ± 391 , 負荷後 30分 660 ± 315 , 60分 532 ± 245 , 90分 509 ± 242 , 120分 488 ± 185 , 150分 563 ± 258 , 180分 774 ± 316 $\mu\text{Eq/l}$ であった。これに対して 50 g MTT 時における NEFA 値は負荷前 839 ± 303 , 負荷後 30分 720 ± 267 , 60分 630 ± 259 , 90分 614 ± 287 , 120分 607 ± 240 , 150分 630 ± 229 , 180分 724 ± 258 $\mu\text{Eq/l}$ と平坦な曲線を描いた。点線で示した糖尿病者群についてみると、50 g GTT 時の NEFA 値は負荷前 936 ± 222 , 負荷後 30分 829 ± 292 , 60分 647 ± 224 , 90分 534 ± 213 , 120分 567 ± 363 , 150分 553 ± 289 , 180分 620 ± 277 $\mu\text{Eq/l}$ であった。これに対して 50 g MTT 時の NEFA 値は負荷前 738 ± 302 , 負荷後 30分 664 ± 256 , 60分 622 ± 198 , 90分 530 ± 195 , 120分 546 ± 211 , 150分 625 ± 219 , 180分 790 ± 308 $\mu\text{Eq/l}$ と平坦な曲線を描いた。負荷後 30分間の NEFA 値の低下を両負荷間で比較すると、 $\Delta\text{GTT}/\Delta\text{MTT}$ はコントロール群, 糖尿病者群とも 1.8 であった。

4) HGH 曲線について

HGH については図4に示す如く一定の傾向を見い出せなかった。

実験 II (50 g glucose+50 g maltitol) 負荷テスト

つぎに maltitol が glucose の吸収に及ぼす影響をみるためにつぎの被験対象に maltitol と glucose を同時に負荷して検討した。

1 被験対象

即ち23~70才迄の5人(平均年令50才, ♂2人, ♀3人)である。

2 実験方法

50 g glucose 及び 50 g maltitol に水を加え 300ml とし, これを経口投与して上記と同様の方法で実験を行なった。

3 検査方法

上記と同様である。

4 実験成績

1) 血糖曲線について

5 例の平均値について

みると図 5 に三角で示す如く負荷前 95 ± 16 , 負荷後 30 分 143 ± 45 , 負荷後 60 分 140 ± 43 , 90 分 152 ± 50 , 120 分 124 ± 28 ,

150 分 121 ± 21 , 180 分 112 ± 18 mg/dl と最高血糖値を示す時間が負荷後

90 分となり, 50 g GTT 時, 50 g MTT 時の 60 分後に比べ遅延した。

又, 負荷後 30 分, 60 分, 90 分で 50 g GTT 時, 50 g MTT 時のほぼ中間値を示した。

2) IRI 曲線について

図 6 に示す如く負荷前 12 ± 4 , 負荷後 30 分 71 ± 55 μ U/ml と上昇, 60 分 72 ± 30 , 90 分 78 ± 44 , 120 分 73 ± 52 , 150 分 53 ± 21 , 180 分 45 ± 24 μ U/ml で, 最高値は 50 g MTT 時の

負荷後 60 分より遅延し 50 g GTT 時の負荷後 90 分より遅延傾向を示した。負荷後 60 分, 90 分は 50 g GTT 時, 50 g MTT 時のほぼ中間値を示した。

3) NEFA 曲線について

図 7 に示す如く負荷前 1069 ± 474 , 負荷後 30 分 564 ± 92 , 60 分 494 ± 89 , 90 分 506 ± 288 , 120 分 431 ± 121 , 150 分 569 ± 236 , 180 分 535 ± 280 μ Eq/l と負荷後 30 分で 50 g GTT 時, 50 g MTT 時の NEFA 値より下降が早く大きかったが, 以後は徐々に下降し 150 分後で僅か上昇した。

HGH

図 4 Comparison of 50 g MTT with 50 g GTT in control and DM

Blood Sugar

図 5 (50 g G+50 g M) TT

IRI

図 6 (50 g G+50 g M) TT

NEFA

図 7 (50 g G+50 g M) TT

HGH

図 8 (50 g G+50 g M) TT

4) HGH 曲線について

図 8 に示す如く負荷前 $1.1 \pm 0.6 \text{ m}\mu\text{g/ml}$, 負荷後 30分 $3.6 \pm 1.4 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ と上昇, 60分 3.3 ± 1.2 , 90分 2.0 ± 1.1 , 120分 $1.6 \pm 0.2 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ と下降し, 150分 2.4 ± 1.4 , 180分 $3.6 \pm 3.6 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ と再び上昇した。

考 案

maltose に水素添加することにより新たに maltitol が生成される。このものは maltase その他の酵素の影響を殆ど受けないので単糖への分解は殆ど認められない。しかも、甘味の点では蔗糖と同程度の甘味度を有している⁹⁾。このものが生体に経口投与された場合の動態は、生体の腸管内でも単糖類への分解が殆ど行なわれないという成績から極めて興味深い。分解されない場合には吸収も抑制されることになり¹⁰⁾、従ってエネルギー源として生体に取り入れる度合が少ないとみなされる。このことは臨床的な立場でみた時、肥満者、糖尿病患者にとって甘味を与えるがカロリーは与えないという利点から極めて有利な食品たり得る。そこで私共はこの点をより明らかにする目的で glucose と比較しながらその分解吸収について、特に 50 g glucose 負荷により糖代謝の異常を示すものにおいて、いかなる動態を示すかという点についての検討を行なった。実験成績で明らかな様に 50 g maltitol 負荷を行ない血糖の変動をみると、コントロール群、糖尿病患者群ともに僅かの上昇しか示さなかった。既報¹⁾の如く、mouse に ^{14}C -maltitol (U) を経口投与し経時的に眼窩静脈より採血したもののについて paperchromatography の radioautography により追究した成績では血中にある放射性の物質は微量の glucose か sorbitol であり、maltitol は殆ど検出し得ない程度であった。即ち、mouse の実験からは maltitol は僅かしか吸収されないことを確めている。これよりおそらく僅かの血糖上昇は maltitol でなくその分解物であろうと考えられる。IRI 値もコントロール群、糖尿病患者群において maltitol 負荷では変動が少ないことが知られた。これは血糖の変動が少ないので、ブドウ糖によるインシュリン分泌刺激も少ないためであろうと考えられる。NEFA の変動についても血糖値に相関している様に思われる。そして maltitol 負荷にて血糖値の変動の少ない場合はコントロール群、糖尿病患者群ともその動きは少ないことがみられた。即ち、NEFA は筋肉組織で利用されたり、肝臓や脂肪組織で再びエステル化されて中性脂肪になる。この時、血液中のブドウ糖が脂肪組織に取り込まれると活性のグリセロールができ、これが NEFA とエステル結合して中性脂肪になるのである。従って、血糖が上昇すればその利用に際して NEFA が必要となり、血中の NEFA は低下することがうかがえる¹¹⁾。さて HGH は抗インシュリン作用を示すことが知られているが、糖代謝と成長ホルモンの関係について多くの報告^{12)~14)}がある。Yalow¹⁵⁾によれば正常人に 100 g ブドウ糖を経口的に投与すると 1~2 時間は血中 HGH は低下するが、3 時間頃から上昇しはじめ、4~5 時間で頂値に達する。又、糖尿病患者では飢餓時、ブドウ糖投与時に HGH の反応は強まらない。空腹時の HGH は正常と糖尿病のいかなる型もコントロールの程度、病期によっても変わらず酸血症でも正常であるが、インシュリン療法で夜間血糖が下がると HGH は上昇すると報告している。本実験ではコントロール群、糖尿病患者群とも maltitol 負荷では特記すべき反応を示さないとみなされる成績である。

つぎに、maltitol を glucose と共に経口投与した場合、glucose の吸収動態が maltitol に影響されるか否かは興味深いテーマである。そこで 50 g maltitol と 50 g glucose を同時に負荷してみたところ、最高血糖値を示す時間が 50 g GTT 時より遅延し、又、負荷後 30分、60分、90分で 50 g GTT 時、50 g MTT 時の中間値を示した。この理由として種々のことが考えられるが、何れにしてもブドウ糖の腸内での吸収を maltitol が妨げていると考えられる結果である。IRI, NEFA についても血糖値に相関した変動を示した。この

場合、両者の投与量の比率が問題になるし、下痢等の発現との間にも関連があると思われるが、甘味料としての取扱いに興味ある示唆を与えるものと思う。HGH は負荷後30分に上昇を示したが、正常範囲であり一定の傾向を見い出せない。尚、副作用としては下痢のみられることで、50 g maltitol 投与後下痢をおこしたものはコントロール群32人中20人(62.5%)、糖尿病患者群15人中2人(13.3%)であった。又、(50 g maltitol+50 g glucose) 投与後では5人中3人に下痢があった。これは maltitol が腸管より殆ど吸収されないためであろう。50 g maltitol 投与時、糖尿病患者に下痢の少ない理由は不明であるが、これも興味ある課題である。

結 語

maltitol の経口投与時の代謝動態について、臨床例、特に糖代謝異常のある群とない群について比較検討したところ、何れの群においても50 g MTT 時の血糖、IRI、NEFA の変動が50 g GTT 時に比し極めて少なかった。即ち、臨床例においても maltitol が殆ど吸収されないことを知り得た。又、50 g maltitol と50 g glucose を同時に負荷すると、glucose 自体の吸収は何等かの機転により阻害され、血糖の上昇が50 g glucose 単独負荷よりは低値を示した。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜りました恩師平木教授に感謝致します。

文 献

- 1) 鴨井正樹 他：マルチトールの代謝（基礎編），医学のあゆみ 投稿中
- 2) Arne Dahlqvist and Ulf Telenius: The Utilization of a Presumably Low-Caryogenic Carbohydrate Derivative, *Acta Physiol. Scand.*, **63**, 156-163 (1965)
- 3) 葛谷信貞 他：糖負荷試験における糖尿病，診断基準委員会報告，糖尿病，**13** (1), 1-7 (1970)
- 4) 柴田 進，丹羽正治 他編：臨床化学分析Ⅲ，p. 21-23, 東京化学同人，東京 (1969)
- 5) Morgan, R. C. and Lazarow, A.: Immunoassay of Insulin, Two Antibody System, *Diabetes*, **12**, 151 (1963)
- 6) Hales, C. H. and Randle, P. J.: Immunoassay of Insulin with Insulin-Antibody Precipitate, *Biochem. J.*, **88**, 137 (1963)
- 7) Itaya, K. and Ui, M.: Colorimetric determination of free fatty acids in biological fluids, *J. Lipid Research*, **6**, 16 (1965)
- 8) W. M. Hunter and F. C. Greenwood: Preparation of Iodine-131 Labelled Human Growth Hormone of High Specific Activity, *Nature*, **194**, 495 (1962)
- 9) 小田恒郎：マルビットの食品工業への利用，食品工業，**14** (3下), 44-47 (1971)
- 10) 奥 恒行 他：白ネズミにおけるマルチトール-U-¹⁴Cの吸収と排泄，栄養と食糧，**24**(7), 399-404(1971)
- 11) Randle, P. J. et al.: The glucose fatty-acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 785 (1963)
- 12) Hunter, W. M., et al.: Plasma Growth Hormone after an Overnight Fast and following Glucose Loading in Healthy and Diabetic Subjects, *Metabolism*, **15** (7), 596-607 (1966)
- 13) 入江 実：成長ホルモン分泌の代謝性調節，日本内分泌学会雑誌，**44**, 977-986 (1968)
- 14) Roth, J., et al.: Hypoglycemia: A Potent Stimulus to Secretion of Growth Hormone. *Science*, **140**, 987-988 (1963)
- 15) Yalow, R. S., et al.: Plasma Insulin and Growth Hormone Levels in Obesity and Diabetes, *Annals New York Academy of Sciences*, **131**, 357-373 (1965)

(受付：昭和47年5月2日)