《原 著》

糖尿病患者における血清トリグリセライドの日中変動について

葛 谷 文 男 北 川 道 弘 吉 峰 徳
前 田 周 造 森 邦 雄*

糖尿病患者における TG の日中変動につき検討し、次の結果を得た。

- 1) TG は am 7.00 がもっとも低く, pm 2.00 に peak を有する一相性の山形の変動を示した。
- 2) Am 7.00 の TG の値と日中の最高値との間に著しい正の相関を認めた。
- 3) 血糖の変動と TG との間には, なんら相関を認めなかった。
- 4) 肥満では TG の上昇度が著しく, るいそうでは少なかった。
- 5) Insulin の使用者では, 非使用者に比べて TG の上昇度が著しかった。
- 6) これらの TG の変動は単に外因性の chylomicron が変動するためではなく, endogenous TG そのものが変動していることを確かめた。

以上の結果から, 糖尿病における高 TG 血症の genese に及ぼす Insulin の役割につき考察した。

緒 言

糖尿病において血清脂質, とくにトリグリセライド (以下 TG) が高値を示すことはすでに数多くの報告がある。糖尿病の代謝異常が高度である場合には, TG の異常高値を示す頻度が大であり, また血管合併症を有するものでは TG が高いことが多い¹⁾。さらに非糖尿病患者においても, 動脈硬化症と異常 TG 値との間に密接な関連が認められている²⁾。

糖尿病のコントロールに際しては, 血糖値を24時間にわたって測定し, できるだけ正常域に近づけることが行われているが, TG の日中変動に関してはいまだよく研究されていない。そこで我々は糖尿病患者における TG の変動を 24 時間にわたって検討し, TG と Insulin 治療および血糖値の動きとの間の関連を追求し, 糖尿病における TG の代謝に及ぼす Insulin の役割につき, いささか考察を加えた。

実験方法

1) 対象

当科糖尿病外来に通院中の患者でコントロールの目的

のために入院した男性 6 名, 女性 8 名の計 14 名の患者を対象とした。これらの患者の食餌は蛋白 90~100g, 脂肪 40~50g, 糖質 200~350g で総カロリー 1,600~2,000 Cal であった。投与されていた薬剤は Insulin または経口糖尿病薬と冠拡張剤, 健胃剤などが主で, 脂質低下剤, Insulin 以外のホルモン剤などは用いられていない。肝機能は 1 例の Haemochromatosis を除いて正常であり, 血清コレステロール値もすべて 250mg/dl 以下であった。体重は肥満者 2 例, るいそう者 1 例を除いてあとはすべて標準体重の $\pm 10\%$ 以内であった。

2) TG および血糖の測定

対象患者よりのべ 29 回にわたり, am 7.00, am 10.00, am 11.30, pm 2.00, pm 4.00, pm 7.00 および am 0.00 と 7 回採血し, 血糖および TG を測定した。血糖は Autoanalyser 法, TG は Triglyceride-Test-Wako による。

3) Chylomicron を除いた TG

別に 10 例の糖尿病患者を選び, 前述したごとく採血し, chylomicron を除いた TG をも測定した³⁾。すなわち血清を pore size 0.1μ の cellulose membrane filter にて濾過し, 濾液につき SFL Micro nephrometer にて超低比重のリポ蛋白を測定した。さらにこの membrane filter 濾過により, chylomicron のみが特異的に除かれているかどうかにつき, 濾過前後の血清を用

*F. Kuzuya, M. Kitagawa, N. Yoshimine, S. Maeda, K. Mori: 名古屋大学第 3 内科: 名古屋市昭和区鶴舞町 65.
受付: 1972 年 2 月 23 日。

表 1. 糖尿病患者における triglyceride および glucose の日中変動 (29例)

	am 7.00	am 10.00	am 11.30	pm 2.00	pm 4.00	pm 7.00	am 0.00
Triglyceride	127±59*	139±67	142±71	167±78	160±90	159±106	139±83
Glucose	171±80	222±90	194±111	203±116	184±114	223±109	190±104

* standard deviation

図 1. 時間別平均

いて cellulose acetate によるリポ蛋白電気泳動法⁴⁾を施行して確かめた。

結 果

1) 血糖および TG の変動

各時間ごとの平均値を表 1 および図 1 に示した。TG は am 7.00 がもっとも低く pm 2.00 に peak を有する一相性の山を示した。これに反し、血糖は am 10.00, pm 2.00 および pm 7.00 とそれぞれ毎食後に peak を有する多相性の山形の変動を示した。

2) TG の am 7.00 と最高値との相関

図 2 に am 7.00 の TG を横軸にとり、日中の最高値を縦軸にとりその相関をみたが、きれいな正の相関がみられた。すなわち早朝空腹時に高い値を示すものほど、日中の変動も著しく TG 値は高値になることが明らかである。

3) 血糖と TG との関係

図 3 に am 7.00 における血糖と TG の相関をみたが、両者の間にはまったく相関関係は認めなかった。また図 4 には am 7.00 における血糖と日中の TG の最高値との相関をみたが、これもまた両者の間になんらの相関を認めなかった。すなわち糖尿病の糖代謝異常の指標である血糖値と TG の日中変動の程度との間にはなん

図 2. Am 7.00 の TG 値と最高値との相関

図 3. Am 7.00 の TG と血糖の相関

ら関係がないようである。

4) 肥満、るいそうと TG の変動

一般に TG は体重と相関し、肥満者では高値を示すといわれている。本研究では肥満者、るいそう者いずれ

図 4. Am 7.00 の血糖と TG の最高値

図 7.

図 5.

図 8. Insulin 使用の有無による TG および血糖値の変動

図 6.

も少数で統計的に考察するにはいたっていないが、おのの例を示すと図 5 は体重 -18% のいそり者の 33 才の男性にて、Insulin 24 単位を使用している。Am 7.00 は 134 mg/dl とやや高めであるが、その後、日中の変動はほとんど認めない。また、図 6 は 36 才で -22% の体重で Insulin 32 単位を使用中であるが、am 7.00 に 71 mg/dl と低値で pm 2.00 には 125 mg/dl とやや高くはなるが、それ以外はほとんど増加していない。これに反して図 7 は 43 才の男性で体重 $+27\%$ の肥満者

表 2. Insulin 使用の有無による TG および血糖値の日中変動

	No.	Triglyceride								Glucose							
		a m 7.00	a m 10.00	a m 11.30	p m 2.00	p m 4.00	p m 7.00	a m 0.00	a m 7.00	a m 10.00	a m 11.30	p m 2.00	p m 4.00	p m 7.00	a m 0.00		
Insulin (+)	1	87	111	132	157	126	83	83	140	170	102	89	38	266	81		
	2	259	312	365	322	298	302	306	96	179	167	249	205	172	135		
	3	282	170	234	203	320	525	447	206	296	296	296	270	296	346		
	4	185	189	230	329	376	378	170	71	129	155	145	124	222	235		
	5	133	121	110	284	255	199	104	129	185	106	133	108	180	74		
	6	159	102	103	240	138	147	104	110	135	90	169	82	117	93		
	7	62	51	—	102	81	62	92	306	138	73	264	258	—	—		
	8	130	80	66	88	87	86	88	213	336	237	220	166	318	213		
	9	63	95	107	95	56	47	72	126	185	114	162	56	99	103		
	Mean S. D.	151 75	137 74	168 94	202 91	193 113	203 156	163 122	155 69	195 69	149 70	192 65	145 80	209 76	160 90		
Insulin (—)	1	209	220	239	249	282	308	216	91	174	102	126	95	143	147		
	2	123	174	181	174	186	207	165	97	90	100	113	87	126	135		
	3	136	131	129	175	171	160	138	108	108	66	108	—	82	94		
	4	90	83	88	132	125	96	113	91	133	88	88	88	82	60		
	5	51	53	48	64	56	48	42	114	263	160	239	126	220	81		
	6	72	56	64	72	65	72	64	166	221	218	215	178	228	187		
	Mean S. D.	114 51	120 62	125 67	144 64	148 77	149 89	123 59	111 26	165 62	122 51	148 57	115 35	147 59	117 43

図 9.

であるが経口糖尿病薬にて治療している。Am 7.00 に 143 mg/dl と高く pm 2.00 には 219 mg/dl と著しい上昇を示し、各時間ごとの値はいずれも早朝空腹時以上の高値を示した。

5) Insulin 使用の有無と TG の変動

Insulin を用いて糖尿病をコントロールしているか、あるいは経口糖尿病剤または食餌療法のみで治療しているかにより 24 時間の TG の変動に差がみられるか

図 10.

どうかを検討した。対象例の中から、肥満またははいそう、Haemochromatosisを除きTG値に影響を与える因子を有しない症例を調べたところ、Insulin使用中が9回、使用していない場合が6回あった。これらの例のおのの値を表2に示した。Insulin使用群ではInsulin(一)群に比し、TGの変動は著しく、pm 2.00においてより高い(図8)。さらに同一症例にてInsulin使用時と非使用時について調べた例を示すと、図9は45才の女性でInsulin 12単位使用中ではam 7.00に比しam 10.00からpm 2.00にかけてTGはよく増加している。約1週間後にInsulinを中止して、経口糖尿病剤クレボンに変更したところ、血糖のレベルはやや高めになりTGは日中を通じてほとんど変化していない。図10は27才の男性の例であるが、Insulin 20単位および16単位使用中ではTGの上昇度は著しいが、これを経口糖尿病剤にきりかえたところ、血糖のレベルはさほど

差がないのにTGの上昇度は著しく減少した。

かくのごとく、TGの日中変動、とくに食後の増加にはInsulinが大きな役割を占めていることが推察され、血糖レベルそのものはあまり関係がないようである。

6) Chylomicronを除いたTGの変動

食後の血清は吸収されたchylomicronを含むので以上にのべたTGの変動は単に吸収されたchylomicronの変動を反映するのみで肝で合成、分泌されるendogenous TGはなんら変化しないのではないかという疑いがある。そこでこの点につき検討した。まず脂肪に富んだ食餌を摂取後3時間の高TG血清(TG=260 mg/dl)をpore size 0.1 μ のmembrane filterにて濾過し、濾液のTGを測定したところ、210 mg/dlであった。さらにこの血清をリポ蛋白電気泳動法で分画したところ、図11に示すごとく原血清はchylomicron, β , pre- β , α -リポ蛋白と分画され、濾過後の血清では完全にchylc-

表 3. 糖尿病患者における Endogenous TG の日中変動

	TG							Endogenous TG						
	a m 7.00	a m 10.00	a m 11.30	p m 2.00	p m 4.00	p m 7.00	a m 0.00	a m 7.00	a m 10.00	a m 11.30	p m 2.00	p m 4.00	p m 7.00	a m 0.00
1	208	214	222	327	233	301	156	166	139	200	246	182	234	132
2	128	119	172	181	126	106	71	107	105	119	138	100	101	70
3	92	96	104	108	100	119	88	79	82	91	94	97	91	65
4	216	145	152	310	335	271	210	203	125	125	270	278	250	186
5	154	138	131	262	262	246	169	138	103	119	230	220	195	138
6	192	233	246	300	300	274	167	136	—	210	224	254	—	152
7	220	247	323	386	377	332	224	119	166	207	243	332	193	113
8	256	260	318	278	215	314	359	89	89	107	113	77	94	159
9	152	161	196	202	109	148	148	88	119	192	97	88	109	54
10	408	673	610	717	439	368	430	379	379	460	493	355	317	355
Mean ± S. D.	203 83	229 158	247 139	307 156	250 110	248 88	202 107	150 84	146 86	183 102	215 113	198 100	176 77	142 82

図 11. 上段：高カイロミクロン血清
下段：Filter 濾過後の血清

図 12.

micron が除かれているが他の β , pre- β および α リポ蛋白は原血清と同様に残っていることを確かめた。すなわち filter 濾過により特異的に chylomicron のみを取り除くことができ、かくして得た試料より endogenous TG を測定することができる。

そこで糖尿病患者 10 例を選び endogenous TG の変動を調べたところ、表 3 および図 12 に示すごとく TG (total) が am 7.00 から上昇の一途をたどり pm 2.00 に peak に達しその後下降するのに比し、endogenous TG は am 7.00 から am 10.00 にかけて一時的にわずかながら低下しその後上昇して pm 2.00 に peak に達しており、TG (total) と平行した変動を示した。すなわち TG の日中変動は単に exogenous の chylomicron の変動を反映しているのではなく、endogenous TG そのものが変動していることが明らかとなった。

考 案

糖尿病においてしばしば脂質代謝異常、とくに高 TG 血症が認められることはすでに数多くの報告がある。たとえば Albrink ら¹⁾は、1963 年血管障害を有する糖尿病患者に TG の増量を認めたと報告し、さらに New ら⁵⁾ および Shrade ら⁶⁾も同様の報告をしている。

一方、また逆に血清 TG の増加する Fredrickson 分類 Type IV の高脂血症においては、しばしば糖負荷試験が陽性である⁷⁾ ことが知られており、また大量の糖質

負荷により高 TG 血症を誘起しうることなどから、糖代謝異常と高 TG 血症の間には密接な関連が存在することはまちがいない。

TG は食事によって変動し、食後の血清は吸収された脂肪が chylomicron として存在し多量の TG を含むので、TG の測定にあたっては厳密な overnight fasting を守るべきであるとされており、従来の報告は早朝空腹時の測定のみで、24 時間にわたって日中の変動を調べた報告はあまり見当たらない。

著者らの成績では、TG は am 0.00~am 7.00 が最低で pm 2.00 に peak を有する一相性の山型の変動を示し、血糖の変動とはなんら相関しなかった。しかもこの変動は単に食事性の chylomicron の変動を反映するのみではなく、endogenous TG そのものも平行して変動していることを確かめた。

Insulin 投与群では非投与群に比し TG の増加度は著しく、しかもとくに同一人においても、Insulin 投与時は非投与時に比して TG の増加が著しく、これは血糖の変動とは関係しないという結果を得たが、このことは糖尿病の高 TG 血症の genesis を考える上からも興味ある知見といえよう。

Farquhar⁸⁾, Reaven⁹⁾ らは Insulin による肝での TG 合成亢進により高 TG 血症が惹起されることを重視している。すなわち彼らは高糖質食投与に反応して生ずる高 TG 血症は、この食餌によって惹起された血糖および Insulin 量の増加によることを示している。さらに、Carbohydrate induced lipemia については総カロリーの約 85% を糖質でおきかえた食餌を 3 週間投与することにより、33 例中 31 例に高 TG 血症を認め、これは Insulin 量の増加のみとよく相関し、血糖、FFA、肥満度との相関は認めなかった。さらに Insulinoma では、高 Insulin 血が存在するが低血糖があるため high carbohydrate diets に反応して高 TG 血症とはならないことと、中年発症の糖尿病では血糖値が高いにもかかわらず、低 Insulin 血の場合には TG の増加が認められないことから、高 TG 血症の発症のためには正常ないし中等度以上の高血糖と高 Insulin 血が必要条件であろうと推論している。著者らの成績でも一定の食餌療法下では Insulin 使用の有無により食後の TG の増加度に有意の差があり、Insulin が肝における TG の合成ないしは分泌を促進させることを推察させる。五島ら¹⁰⁾も糖尿病患者において 50g ブドウ糖負荷後の IRI および TG について検査し、TG と Insulin の総和 (total IRI)

の間に有意の正の相関を認め、過 Insulin 血症を示す時点の糖尿病における高 TG 血症の成因には Insulin が関与している可能性を指摘している。

しかしながら一方、Insulin は血清よりの TG 処理機能をもっていることも事実であり、この処理低下¹¹⁾によって糖尿病の高 TG 血症を説明しているものもある。したがって現時点では、糖尿病における高 TG 血症の成因に関しては、Insulin の状態を中心にして肝における合成の亢進、または末梢組織における処理の低下のバランスを常に考慮しなければならぬであろう。しかし著者らの成績からは外来性の Insulin は糖尿病患者において TG を増加させるひきがねとなる可能性を指摘したい。

文 献 1) Albrink, M. J., Laviates, P. H. et al.: Vascular disease and serum lipids in diabetes mellitus, *Ann. Intern. Med.* **58**: 305, 1963. 2) Albrink, M. J., Meigs, J. W. et al.: Serum lipids, hypertension and coronary artery disease, *Amer. J. Med.* **31**: 4, 1961. 3) 葛谷文男: SFL Micro Nephrometer type 236 の使用経験, *Clinical Report*, 基礎と臨床, **4**: 188, 1970. 4) 北川道弘, 葛谷文男: セルローズアセテート膜による血清リポ蛋白電気泳動法について, *日老医誌* **8**: 329, 1971. 5) New, M. I., Roberts, T. N. et al.: The significance of blood lipid alterations in diabetes mellitus, *Diabetes* **12**: 208, 1963.

6) Schrade, W., Boehle, E. et al.: Fatty-acid composition of lipid fractions in diabetic serum, *Lancet* **I**: 285, 1963. 7) Fredrickson, D. S., Levy, R. I. et al.: Fat transport in lipoproteins-An integrated approach to mechanisms and disorders, *New Eng. J. Med.* **276**: 32, 94, 148, 215, 273, 1967. 8) Farquhar, J. W., Frank, A. et al.: Glucose, insulin, and triglyceride responses to high and low carbohydrate diets in man, *J. Clin. Invest.* **45**: 1648, 1966. 9) Reaven, G. M., Lerner, R. L. et al.: Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia, *J. Clin. Invest.* **46**: 1756, 1967. 10) 五島雄一郎: 脂質代謝異常の臨床, 南山堂, 東京, 1971, p. 125.

11) Kessler, J. I.: Effect of insulin on release of plasma lipolytic activity and clearing of emulsified fat intravenously administered to pancreatectomized and alloxanized dogs, *J. Lab. Clin. Med.* **60**: 747, 1962.

Abstract

**Change of Serum Triglyceride during a Day in
Diabetic Patients**

Fumio Kuzuya, M. D., Michihiro Kitagawa, M. D., Noboru Yoshimine, M. D.,
Shuzo Maeda, M. D. & Kunio Mori, M. D.*

The changes of serum triglyceride (TG) during a day were investigated in diabetic patients. The results were as follows;

- 1) TG was lowest at am 7.00 and rose to the peak value at pm 2.00.
- 2) The maximum value of TG during a day was highly correlated with the value at am 7.00.
- 3) No significant correlation existed between the changes of TG and glucose.
- 4) The increase of TG was high in obese, and low

in lean patients.

5) When insulin was administered to the patients, the increase of TG was higher than when insulin was not administered.

6) By filtering the serum through the membrane (pore size 0.1μ), the exogenous TG was excluded and the only endogenous TG was determined. By this method, it was confirmed that the endogenous TG changes during a day paralleling the changes of total TG.

* * * *

* * * *

*The Third Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine, Tsurumai, Showa-ku, Nagoya.