

2型糖尿病は心血管疾患の危険因子であり、虚血性疾患予防には動脈硬化惹起因子である脂質代謝異常の正常化が必須である。2型糖尿病はリポ蛋白の産生とクリアランスに影響を及ぼしレムナント蓄積等の脂質代謝異常を生じる。現在、リポ蛋白測定による脂質異常症の表現型診断は一般的であるが、脂質代謝障害が生じるメカニズムを把握する指標は標準化されていない。近年、コレステロールの内因性合成や腸管吸収を評価する指標として食物ステロールの有用性が報告され、コレステロール合成マーカー(合成マーカー：ラトステロール)・コレステロール吸収マーカー(吸収マーカー：カンペステロール、シトステロール、コレスタノール)の測定法が開発された。シトステロール蓄積は動脈硬化の危険因子であるが、他の食物ステロールの意義は不明である。また糖尿病患者の合成・吸収マーカー値に関する既報は不一致であり、糖尿病の合成・吸収マーカーへの影響は確立していない。本研究では糖尿病における脂質代謝の変化のメカニズムと治療が及ぼす影響を明らかにするため2型糖尿病患者の合成・吸収マーカーを測定し、インスリン治療が脂質の合成・吸収にどのような影響を及ぼすかを縦断的、前向きに検証した。

慢性的高血糖によりインスリン療法が必要と判断され日本医科大学付属病院に入院した2型糖尿病患者のうち、脂質降下薬を服用していない18名を対象とした。入院当日に全ての経口血糖降下薬を中止し、食事療法とインスリン療法を2週間行い、正常血糖を目標としてインスリンの単位数を調整した。

対象者の平均年齢は 56 ± 10 歳(平均 \pm 標準偏差)、入院時の体格指数(BMI : body mass index)は 24.3 ± 5.0 kg/m²、HbA1cは $11.6 \pm 1.7\%$ であった。2週間のインスリン治療後、総コレステロール(205 ± 48 から 184 ± 43 mg/dL、 $p = 0.004$)、ラトステロール(2.6 ± 1.3 から 2.0 ± 0.7 μ g/mL、 $p = 0.001$)、カンペステロール(4.3 ± 2.7 から 3.0 ± 2.1 μ g/mL、 $p < 0.0001$)、シトステロール(2.4 ± 1.6 から 1.7 ± 1.4 μ g/mL、 $p < 0.0001$)は有意に減少し、コレスタノール(2.5 ± 1.0 から 2.3 ± 0.8 μ g/mL、 $p = 0.05$)は減少傾向であった。治療前後での代謝関連因子の変化(Δ)と合成・吸収マーカーの変化は、 Δ BMI と Δ カンペステロール($p = 0.51$ 、 $p = 0.03$)、 Δ シトステロール($p = 0.59$ 、 $p = 0.01$)、 Δ コレスタノール($p = 0.60$ 、 $p = 0.009$)が正の相関、 Δ HbA1c と Δ シトステロール($p = -0.50$ 、 $p = 0.04$)が負の相関を示し、 Δ 血糖と合成・吸収マーカーは相関関係を認めなかった。

本研究は2週間のインスリン治療により合成・吸収マーカーが低下することを明らかにした。しかし本研究で認めた合成・吸収マーカー低下にインスリン治療以外の要因が関与した可能性がある。第一に、入院の食事療法が合成・吸収マーカーに影響した可能性が挙げられる。今回入院前の正確な食品摂取量調査は行っておらず食事の変化による影響を除外できていないが、管理栄養士による入院前の食事調査と入院後の食事療法を4名の糖尿病専門医が比較し、入院前後で総カロリーの変化は少なく、入院前の嗜好品摂取量が多いことを確認している。本研究において食事療法が合成・吸収マーカーに関与している場合、カロリーよりも食品の質が影響を与えた可能性が高いと考えられる。第二に、BMI低下が合成・吸収マーカーの変化に関連している可能性がある。今回、BMI非変化群を対照として設定

できず BMI 変化の影響は除外不能であった。今後 BMI 非変化群などの対照群の設定をした研究が必要である。第三に、 Δ 血糖と合成・吸収マーカーに関連がないことから血糖改善以外の要因が関与している可能性が示唆されている。糖尿病患者を対象とした内服薬による合成・吸収マーカーを検討した複数の既報は結果が一致しておらず、血糖正常化以外の要因、例えば治療期間、治療薬の種類、インスリン抵抗性の改善等が合成・吸収マーカーの変化に影響を及ぼす可能性がある。本研究ではこれらのインスリン以外の要因の影響を除外できておらず、今後、比較対照研究や食事内容調査を含めた検討が必要である。今回入院時ラトステロール、カンペステロール、シトステロール値は既報の健常者の値と比し高値であったことは、糖尿病が合成・吸収マーカー高値に影響を与えている可能性を示唆している。糖尿病のどのような因子がこれらのマーカーに関連するかは不明であり、今後糖尿病の病型や発症、治療経過を含めた検討などが必要である。

本研究は短期間のインスリン療法により合成・吸収マーカーの変化を報告した初めての研究であり、インスリン治療により合成・吸収マーカーが低下することを明らかにした。短期的なインスリン治療による合成・吸収マーカーの低下は動脈硬化の危険因子の改善に関連する可能性があるとともに、合成・吸収マーカーが治療経過で変化することは合成・吸収マーカーが脂質代謝状態を把握する新たな指標となりうることを示唆していると考えられた。