

原 著

# 糖尿病患者に対して胃内粘度可変型濃厚流動食の糖質配合量がグルコース値の日内変動に及ぼす影響

——クロスオーバー比較研究——

JA 新潟厚生連 上越総合病院 消化器内科

合 志 聡

## 要 旨

目的：糖尿病患者を対象として、胃内粘度可変型濃厚流動食の糖質配合量の違いがグルコース値の日内変動に及ぼす影響について評価を行った。

方法：胃瘻造設を目的に入院した経管栄養管理下の患者で、2型糖尿病と診断され、糖尿病治療薬を服用して血糖推移が安定している患者を対象とした。投与栄養製品は、胃内粘度可変型濃厚流動食〔ハイネイゲル<sup>®</sup>（以下、イーゲル）、ハイネイゲル<sup>®</sup> LC（以下、LC）〕を用いた。三大栄養素比率（タンパク質：脂質：炭水化物）は、イーゲルで16：20：64、LCで16：34：50であった。

栄養投与方法は、胃瘻造設前は経鼻栄養を、胃瘻造設後は胃瘻栄養を行った。投与量は必要エネルギー消費量より算出した。経鼻栄養、胃瘻栄養共にイーゲル、LCを各2日ずつ合計4日間投与し、投与する順番はランダムに決定した。グルコース値の持続測定には、持続皮下連続式測定器を用いて15分毎のグルコース値から日内変動を比較した。

結果：対象の5名において、各製品の投与期間におけるグルコース値の日内変動幅および最高値は有意にLCで低値であり、グルコース値の幅で評価を行う各種項目にてLCで目標基準に合致した。

結論：イーゲルに比べてLCを用いることで、糖尿病患者のグルコース変動幅を抑えることが可能であった。

責任著者連絡先：〒943-8507 新潟県上越市大道福田616

Tel : 025-524-3000 Fax : 025-524-3002 E-mail : goshi@joetsu-hp.jp

## Effect of Carbohydrate Content of Liquid Diet with Viscosity Variable in Stomach on Diurnal Variation of Glucose Level in Diabetic Patients

— Crossover Comparative Study —

Satoshi Goshi

*Department of Gastroenterology and Hepatology,  
Japan Agricultural Cooperatives of Niigata, Joetsu General Hospital*

616, Daidofukuda, Joetsu, Niigata 943-8507, Japan  
Tel : +81-25-524-3000 Fax : +81-25-524-3002 E-mail : goshi@joetsu-hp.jp

### 緒言

経腸栄養管理の代表的な合併症の1つに下痢や腹部膨満感などの消化器症状が挙げられる。その対処法として流動食の投与速度を調整すること<sup>1)</sup>や半固形栄養法<sup>2)~4)</sup>がある。ただし、これらの方法は、投与時間の延長や介護者の負担が大きくなる問題点があった。2014年に上市された胃内粘度可変型濃厚流動食は、胃内に投与後に胃酸と混和することでカルシウムイオンが遊離して食物繊維のペクチンと反応し増粘する仕組みである。筆者ら<sup>5)</sup>は本製品を用いて、経鼻栄養患者で、自然落下法による安全性の検討を行い報告した。また日本臨床栄養代謝学会が行った検討<sup>6)</sup>では、液体濃厚流動食に比べて胃内粘度可変型濃厚流動食で下痢などの消化器症状を抑えた栄養管理が可能であった。

2019年10月、上記の胃内粘度可変型濃厚流動食より糖質配合量が、約20%減量された胃内粘度可変型濃厚流動食が上市された。「糖尿病診療ガイドライン」<sup>7)</sup>では、食事療法における炭水化物の割合は50~60%、タンパク質は20%以下を目安としている。「日本版重症患者の栄養療法ガイドライン」<sup>8)</sup>では、高脂肪・低炭水化物の栄養剤をルーチンで投与しないことを推奨している。糖質配合量減量の新規

胃内粘度可変型濃厚流動食では、これらガイドラインに沿った栄養管理を行えることとなった。

### I 目的

糖尿病患者に対して従来の胃内粘度可変型濃厚流動食および糖質配合量を減量した新規胃内粘度可変型濃厚流動食をクロスオーバーで投与し、持続皮下連続式測定器を使用してグルコース値の日内変動に与える影響を評価した。

### II 対象と方法

#### 1. 対象

対象は、胃瘻造設を目的に当院に入院し、経口摂取が困難で、経管栄養が施行されている患者とした。選択基準は、2型糖尿病と診断され、糖尿病治療薬の服用により血糖推移が安定しており、本研究の参加に関して、文書および口頭による十分な説明を受け自由意思による同意が本人から得られている患者とした。除外基準は、食物アレルギーや本研究で使用する製品に対してアレルギー反応が出る可能性がある患者、肝障害、腎障害、心疾患等の合併により本研究への参加が困難な患者

とした。

## 2. 対象製品

対象製品は、以下の2製品を用いた。

胃内粘度可変型濃厚流動食ハイネイーゲル<sup>®</sup>（以下、イーゲル）（株式会社大塚製薬工場、徳島）は、経口摂取または経管投与された後、胃内で速やかに増粘するように調製されている。1mL当たり0.8kcalの加水タイプで、増粘剤としてペクチン含有し、三大栄養素比率は、タンパク質：脂質：炭水化物が16%：20%：64%と設定されている。

糖質配合量を減量した新規胃内粘度可変型濃厚流動食ハイネイーゲル<sup>®</sup> LC（以下、LC）（株式会社大塚製薬工場、徳島）は、経口摂取または経管投与された後、胃内で速やかに増粘するように調製されている。加水タイプで、ペクチン含有するのは上記製品と同様で、三大栄養素比率は、タンパク質：脂質：炭水化物が16%：34%：50%と糖質配合量が抑えられている。詳細な組成を表1に示す。

## 3. 方法

本研究は、クロスオーバーによる比較研究で行い、製品の投与の順番をイーゲル→LC（A法）、LC→イーゲル（B法）として、A法かB法かは、患者毎にランダムに決定した。

1日の必要エネルギー量は、Harris-Benedictの式<sup>9)</sup>より算出した基礎エネルギー消費量を参考に研究責任医師が決定した。投与は、1日3回に分けて行い、投与ルートは胃瘻造設前では経鼻胃管より行い、胃瘻造設後は胃瘻より行った。いずれの投与ルートの場合もイーゲル、LCを各々2日ずつ計4日間投与した。投与速度は、経腸栄養用ポンプを用いて375mL/hrの定速とした。必要な水分を補充するため水100mLを流動食投与の各回30分前にボラスにて投与した。

グルコース値の持続測定には、FreeStyleリブレフラッシュグルコースモニタリングシステム（アボット社、東京）を用いた。同機器は、15分毎にグルコース値を計測し、最長

14日間まで測定可能である。研究期間中の糖尿病治療薬の使用は可能とし、使用した薬剤およびその服用歴、量を記録し、研究期間中の薬剤の変更は行わなかった。

## 4. 評価項目

主要評価項目は、グルコース値に関する項目〔最高値、最低値、グルコース値の日内変動幅（MAGE：mean amplitude of glycemic excursions）、正常グルコース域を示すTIR（time in range）、低グルコース域を示すTBR（time below range）、高グルコース域を示すTAR（time above range）の割合〕とした。

副次評価項目は、排便項目（排便回数、便性状、下痢回数）、消化器症状（腹部膨満感、嘔吐、悪心）および入・退院時の栄養指標（トランスサイレチン値、体重）とした。研究スケジュールを表2に示す。

## 5. 統計解析

グルコース値（最高値、最低値）、MAGEは、全症例での日毎の平均値を算出し、対応のあるt検定を行った。グルコース値、MAGEに対して、投与ルート（経鼻、胃瘻）と対象製品（イーゲル、LC）を要因とした2元配置分散分析を行った。TIR、TBR、TARに関しては、グルコース値より各項目の割合を%として算出した。排便項目、消化器症状は、各投与日での排便回数および便性状（ブリストルスケール値：1：コロコロ便～7：水様便）および消化器症状の発生の有無を胃瘻造設前後でそれぞれ算出した。栄養指標（トランスサイレチン値、体重）は、入・退院時での数値で平均値を算出し、対応のあるt検定を行った。検定における有意水準は両側5%とし、p値および95%信頼区間を算出した。

## 6. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言最新版（2013年フォルタレザ版）に基づく倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年4月1日施行、平成29年2月一部改正、文部科学省・厚生労働省）に従い、「研

表1 対象製品組成表

			イーゲル (125mL)	LC (125mL)
エネルギー比率	エネルギー	kcal	100	100
	タンパク質	g	4.0	4.0
	脂質	g	2.2	3.78
	saturated fat	%	0.85	1.3
	炭水化物	g	16.76	13.25
	糖質	g	15.38	11.75
	食物繊維	g	1.38	1.50
	オリゴ糖	g	0	0
	水分	g	110	110
多量ミネラル	Na	mg	166.3	166.3
	Cl	mg	151.3	194.4
	K	mg	156.3	156.3
	Mg	mg	22.5	22.5
	Ca	mg	58.8	58.8
	P	mg	82.5	82.5
微量ミネラル	Cr	μg	2.88	2.88
	Mo	μg	5.0	5.0
	Mn	mg	0.325	0.325
	Fe	mg	0.588	0.588
	Cu	mg	0.080	0.080
	Zn	mg	1.20	1.20
	Se	μg	3.25	3.25
	I	μg	13.8	13.8
ビタミン	V.B1	mg	0.225	0.225
	V.B2	mg	0.238	0.238
	ナイアシン	mg NE	2.25	2.25
	V.B6	mg	0.30	0.30
	葉酸	μg	30	30
	V.B12	μg	0.30	0.50
	ビオチン	μg	4.25	4.25
	パントテン酸	mg	1.25	1.25
	V.C	mg	52.5	52.5
	V.A	μg RE	67.5	67.5
	V.E	mg	2.38	2.38
	V.D	μg	1.25	1.25
	V.K	μg	6.25	6.25
	カルニチン	mg	0	25

研究対象製品ハイネイーゲル、ハイネイーゲルLCの各種組成一覧を示す。

表2 研究スケジュール

	入院時	入院後	投与 初日	2日目	3日目	4日目	胃瘻 造設	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	退院
患者背景	○												
選択基準	○												
除外基準	○												
同意取得		○											
Free Style リブレ装着		○											
イーゲル*			○	○					○	○			
LC*					○	○					○	○	
グルコース値 推移			○	○	○	○			○	○	○	○	
消化器症状			○	○	○	○		○	○	○	○	○	
排便状況			○	○	○	○		○	○	○	○	○	
栄養指標	○												○

\*：イーゲル，LCの投与順番は，患者毎にランダムに決定した。  
入院から退院までの間の研究登録および観察スケジュールを示す。

究計画書」を遵守して実施した。症例報告書の作成，患者データの取り扱いについては，患者の個人情報保護に配慮し，患者の特定は氏名やイニシャルは使用せず，患者識別コードを用いた。

研究実施に先立ち，被験者には当院の倫理委員会で承認を得た同意説明文書を使用して本研究の参加に関し十分な説明を行い，文書で同意を得た（承認番号No.2019-188）。また，研究登録を行った（UMIN000044395）。

### Ⅲ 結果

2020年1月から2021年9月の間に5名（男性2名，女性3名）を対象として登録した。平均年齢 $83.5 \pm 2.8$ 歳（mean  $\pm$  S.D.），平均BMI  $22.7 \text{ kg/m}^2$ ，平均HbA1c 6.7%であった。原疾患の内訳は，脳梗塞3名，認知症1名，脊髄損傷1名であった（表3）。研究期間中の平均投与エネルギー量は $1020 \text{ kcal/日}$ であった。

表3 患者背景

性別（男性：女性），名	2：3
年齢，歳	$83.5 \pm 2.8$
BMI, $\text{kg/m}^2$	22.7
原疾患，名	
脳梗塞	3
認知症	1
脊髄損傷	1
HbA1c, %	6.7
内服薬（1日用量），名	
シタグリブチン 50mg	2
アログリブチン 25mg	1
テネリグリブチン 20mg	1
メトホルミン 750mg	1
投与順，名	
A法	3
B法	2

mean  $\pm$  S.D.  
A法：イーゲル→LC    B法：LC→イーゲル  
登録した症例の患者背景を示す。

5名の全投与期間（各4日間）のグルコース値の推移を示す〔図1-(1)(2)〕。全症例を通じてピークは、LCに比べてイーゲルで高い傾向であった。症例によってその傾向は差があり、症例2, 3では、特にその傾向が顕著であった。

全投与期間（4日間）で最高値およびMAGEに関しては、LCで有意に低値であった（各々 $p=0.03, 0.0005$ ）〔図2-(a)〕。イーゲルでは、TIRが62.1%、TARが37.5%を示したが、LCではTIRが79.3%、TARが20.1%とTIRは高率、TARは低率を示した〔図2-(b)〕。投与ルート（経鼻、胃瘻）の違いによって、各項目で有意差は認めなかった。

研究期間中の排便回数は、1.65回/日、ブリストルスケールでの評価は5（やや柔らかい便）だった。腹部膨満感、悪心、嘔吐の消化器症状は全症例で観察されなかった。入・退院時のトランスサイレチン値は23.8mg/dL・17.6mg/dL、体重は51.4kg・51.3kgで共に有意差は認めなかった。

#### Ⅳ 考 察

経管栄養管理されている糖尿病患者を対象として、胃内粘度可変型濃厚流動食の糖質配合量の違いによるグルコース値への影響を評価した。平均グルコース値は、LCで低値な傾向ではあったが、有意差は認めなかった。最高値、MAGEに関しては、共にLCで有意に低値であり、糖質を抑えた効果が認められた。

血糖コントロールの指標としてHbA1cが一般的に広く用いられているが、今回用いたFreeStyle リブレなどの持続グルコース測定器を用いると継続的なグルコース値の推移が把握できるため、日内変動や重度低血糖、高血糖などの評価が行える。日内変動の幅を評価する指標がMAGEであり、血管内皮機能不全、冠動脈病変、酸化ストレスと相関することが明らかとなっており<sup>10)</sup>、予後の評価には重要な指標と考えられる。

2019年6月に開催された米国糖尿病学会学術集会において持続グルコース測定器を用いた場合の“血糖管理目標に関する国際的なコンセンサス”<sup>11)</sup>として発表されたのがグルコース値を幅で評価するTIR、TAR、TBRである。TIRはグルコース値70mg/dLから180mg/dLまでを適正域と定義して、1日の70%以上を占めるのが目標とされており、TIRを上回るTARは1日の25%未満が目標とされている。またTIRを下回るTBRは1日の4%未満とすること、特に経管栄養などが行われている高齢者においては1%未満とすることが目標とされている。すなわちTBRを減らしつつTIRを増やすような管理をすることを目標にすべきとある。本研究では、イーゲルでは目標を達せられなかったが、LCではTIRは79.3%で、目標とされている70%以上の値を示し、TARは20.1%と目標とされている25%未満の値を示し、学会が示す目標基準に合致して管理ができた。

糖尿病患者において糖質の摂取量を含めたエネルギー投与量をどのようにするかは重要な問題である。糖質制限食だけでは、明確な効果は出ていない<sup>12)</sup>。森ら<sup>13)</sup>は脳血管障害の経腸栄養患者に対して、配合する炭水化物を変更し吸収速度を低下させた低Glycemic Index (GI) 流動食と、炭水化物の代わりに一価飽和脂肪酸の配合比率を高めた低Glycemic Load (GL) 流動食を用いてグルコース値の変動を評価したところ、標準流動食と比べてグルコース変動幅を抑える結果となり、特に低GL流動食で変動をより顕著に抑える効果があったと報告している。高田ら<sup>14)</sup>は低GI流動食と半固形流動食で比較したところ、半固形流動食を用いることで劇的なグルコース値の低下を認めたとしている。また西脇ら<sup>15)</sup>は、同等の糖質配合比率であっても、形状の違いで、液体流動食と半固形流動食では半固形流動食投与で有意にグルコース値の低下を認めたと報告している。そして、高田ら<sup>16)</sup>は、液体流動食で



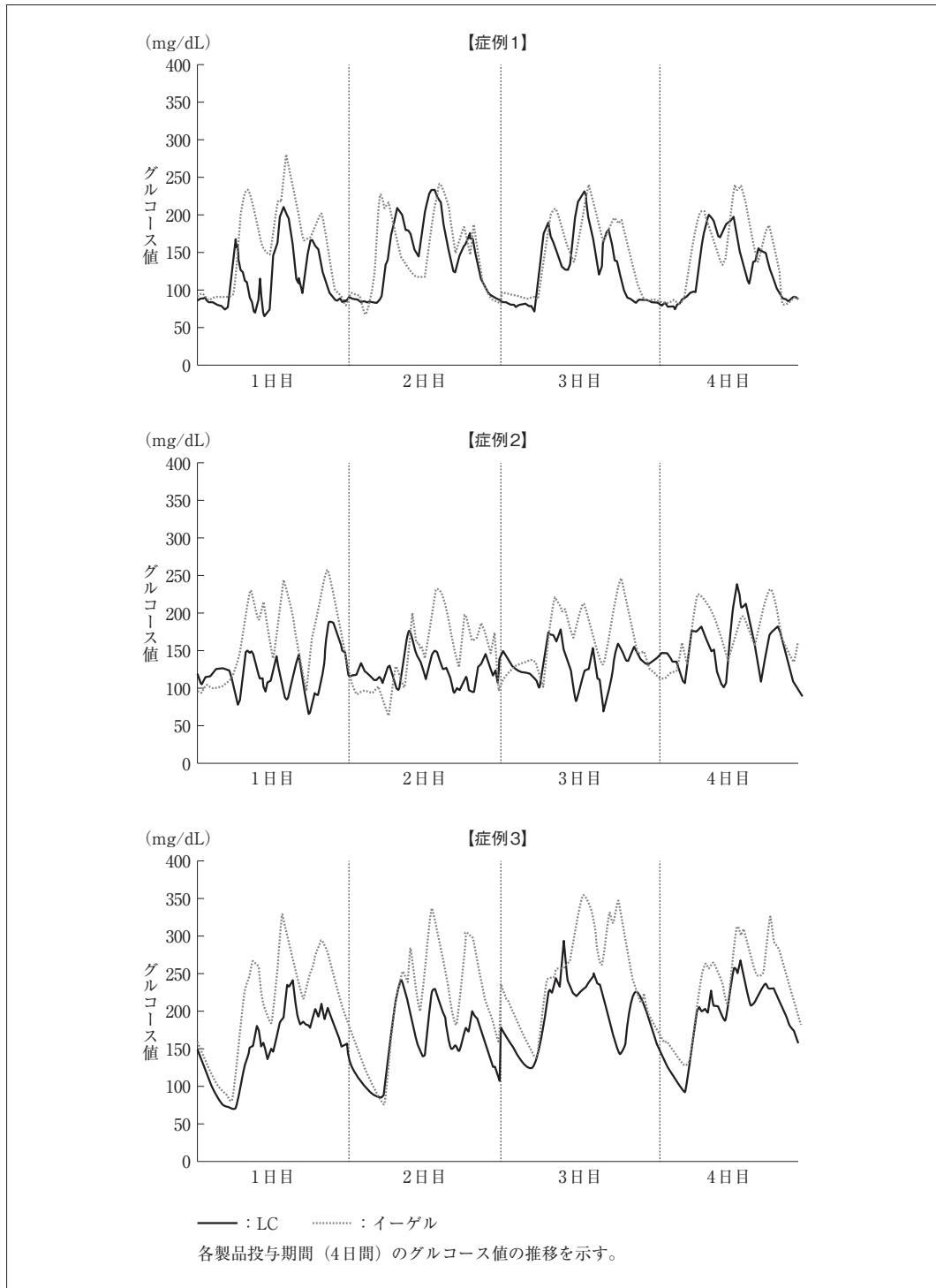


図1 個々の症例のグルコース値の推移(1)

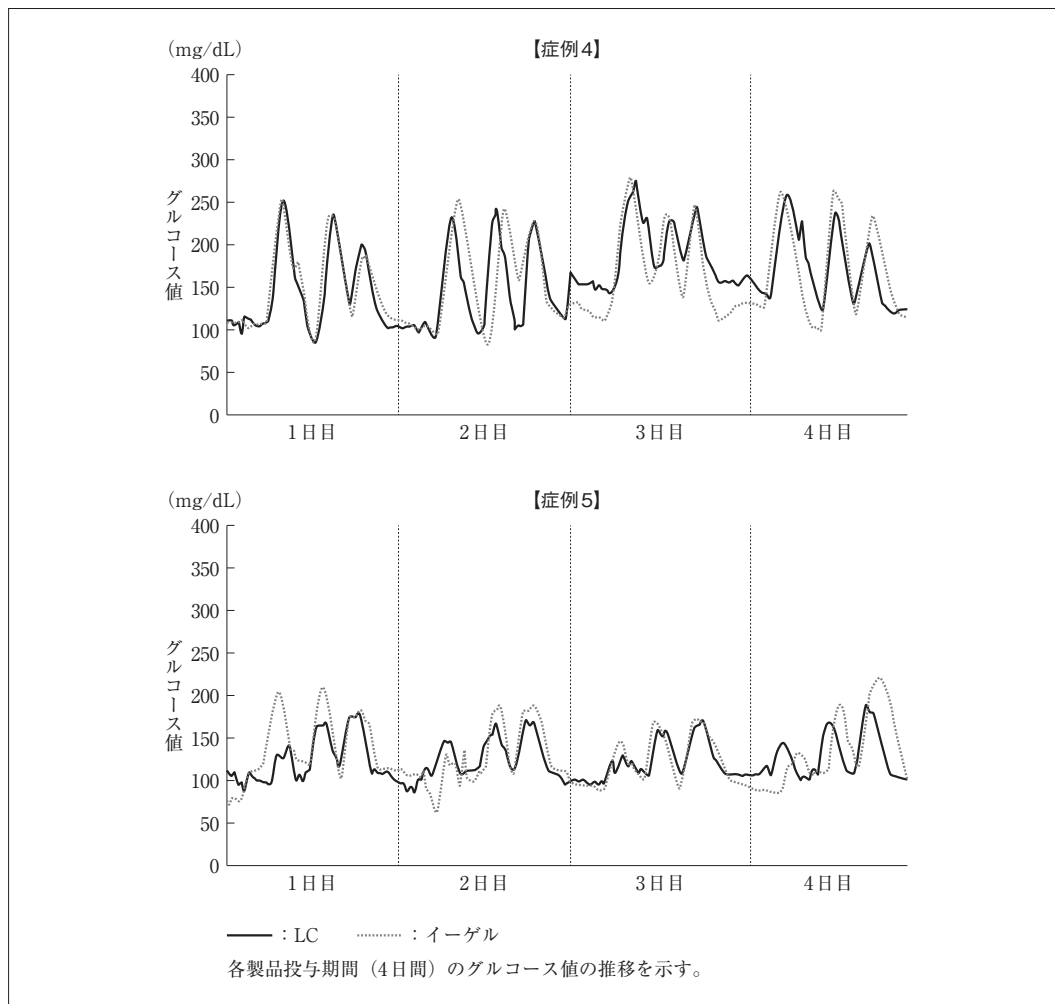


図1 個々の症例のグルコース値の推移(2)

あるが胃酸による胃内での形状変化で半固形となる胃内粘度可変型流動食を用いた検討で、液体流動食と比べて粘度可変型流動食でグルコース変動の低下を認めたと報告している。

これらの報告からは、標準の液体流動食より、糖質量を減量させた液体流動食、さらには糖質配合量は同等でも半固形流動食、もしくは胃内粘度可変型流動食がグルコース管理において有効であることがわかった。

今回、筆者は胃内粘度可変型濃厚流動食で糖質配合量の違いによるグルコース値への影

響を評価し、糖質配合量を抑えた流動食のグルコース値へ与える良好な効果を明らかにした。ただし本研究は、5名のみの検討であり、様々な段階の糖尿病患者を対象とした大規模での検討が望まれる。研究で使用したイーゲル、LCは2021年8月にリニューアルを行い亜鉛、銅、マンガンの含有量が変更となっている。三大栄養素比率、量に関しては不変ではあるが、その点を考慮されたい。



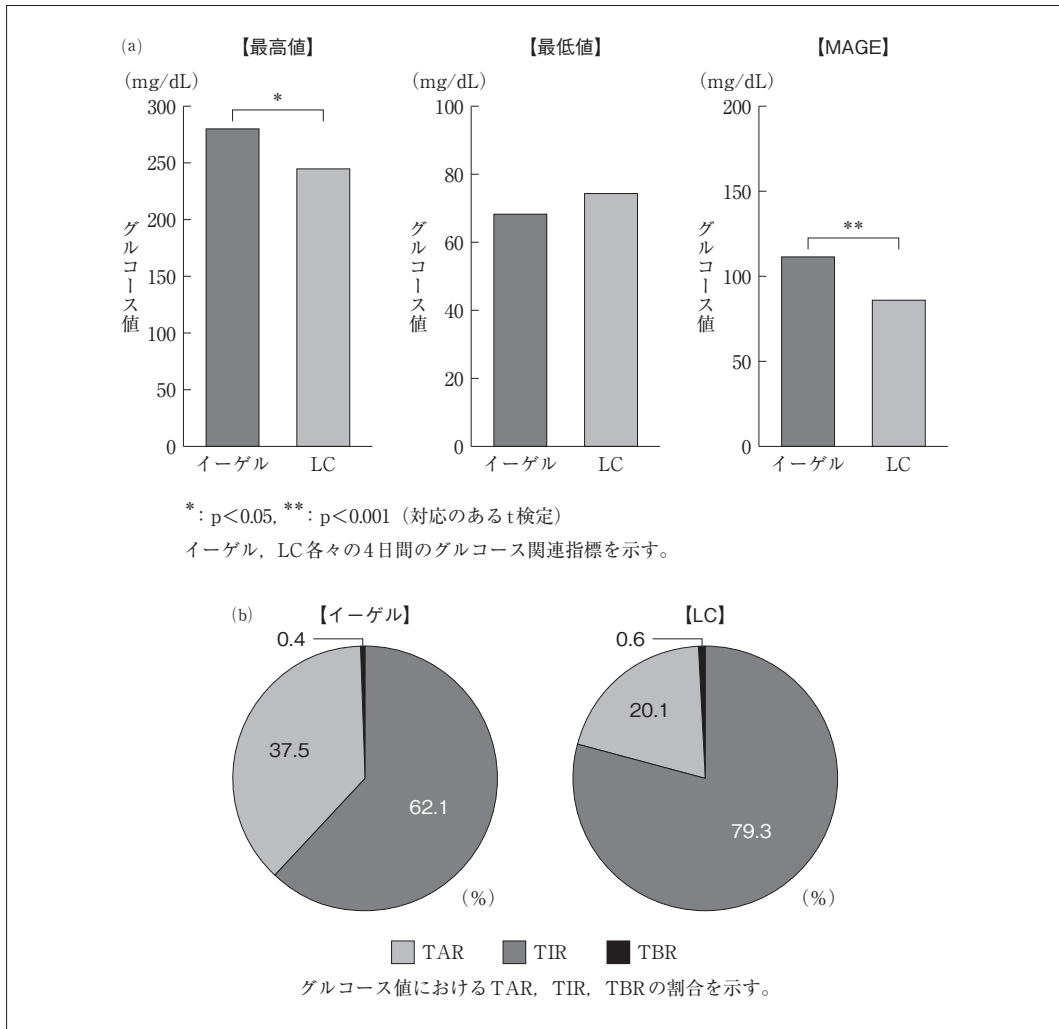


図2 グルコース関連指標

## 結 論

糖質配合量を減量した胃内粘度可変型濃厚流動食を用いることで、糖尿病患者において、グルコース値の変動を抑えた栄養管理が可能であった。糖尿病患者では、糖質配合比率や栄養材形状を考慮した栄養管理が求められる。

### 利益相反

本研究は、株式会社大塚製薬工場より委託され実施した。

## 参 考 文 献

- 1) 日本静脈経腸栄養学会編. 静脈経腸栄養ガイドライン 第3版. 照林社: 2013. p.59.
- 2) 稲田晴生, 金田一彦, 山形徳光. 胃食道逆流による誤嚥性肺炎に対する粘度調整食品 REF-P1 の予防効果. *JJPEN*. 1998; **20**(10): 1031-1036.
- 3) 蟹江治郎, 各務千鶴子, 山本孝之ほか. 固形化経腸栄養剤の投与により胃腸栄養の慢性期合併症を改善し得た1例. *日本老年医学会雑誌* 2002; **39**(4): 448-451.

- 4) Nishiwaki S, Araki H, Shirakami Y, et al. Inhibition of gastroesophageal reflux by semi-solid nutrients in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009 ; **33** : 513-519.
- 5) 合志 聡, 禿 晃仁, 鈴木庸弘, 武井伸一. ペクチン含有濃厚流動食を自然落下法で経鼻栄養した際に消化器症状に及ぼす影響に関する研究. *新薬と臨牀* 2015 ; **64**(9) : 1016-1021.
- 6) Maruyama M, Goshi S, Kashima Y, et al. Clinical Effects of a Pectin-Containing Oligomeric Formula in Tube Feeding Patients : A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Nutr Clin Pract.* 2020 ; **35**(3) : 464-470.
- 7) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂 ; 2019. p.38.
- 8) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会編. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. *日集中医誌* 2016 ; **23** : 185-281.
- 9) Harris JA, Benedict FG. Standard basal metabolism constants for physiologists and clinicians. In : *A biometric study of basal metabolism in man.* Washington, D. C. ; Carnegie Institution of Washington ; 1919. p.233.
- 10) Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 ; **12** : 1.
- 11) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation : Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019 ; **42** : 1593-1603.
- 12) 山内敏正, 神谷英紀, 宇都宮一典ほか. 糖尿病患者の栄養食事指導—エネルギー・炭水化物・タンパク質摂取量と栄養食事指導—. *糖尿病* 2020 ; **63**(3) : 91-109.
- 13) 森 豊, 大田輝男, 田中孝明ほか. CGMを用いて評価した糖尿病患者の24時間血糖変動に及ぼす低GI (Glycemic Index)・GL (Glycemic Load) 流動食と低GI流動食の比較. *静脈経腸栄養* 2011 ; **26**(4) : 1125-1131.
- 14) 高田俊之, 三谷加乃代, 河嶋智子, 早川みち子. 脳卒中発症後に重度嚥下障害を伴った糖尿病症例における半固形状流動食使用は血糖変動を適正化する—CGMを用いた半固形状流動食による血糖変動改善効果の検討—. *日本静脈経腸栄養学会雑誌* 2017 ; **32**(4) : 1361-1365.
- 15) 西脇伸二, 生駒良和, 馬場 厚ほか. 血糖コントロールにおける半固形化栄養の効果に関する検討. *JSPEN.* 2019 ; **1**(Suppl.) : 147.
- 16) 高田俊之, 楠 仁美, 三谷加乃代ほか. 重度嚥下障害を合併した脳卒中後遺症患者のリハビリテーションにおける粘度可変型流動食 (マーメッド<sup>®</sup>) の有用性. *JSPEN.* 2019 ; **1**(1) : 24-32.

(受理日 : 2022年10月31日)