

論文内容の要旨

論文題目 インスリン抵抗性に寄与する臨床因子の検討

勝山 修行

【序文】 インスリン抵抗性は高血糖に至る重要な因子であるだけでなく、高血圧・脂質異常症など様々な代謝異常も引き起こし、虚血性心疾患や脳卒中などの動脈硬化疾患を惹起する病態である、特に内臓脂肪蓄積による腹部優位の肥満がインスリン抵抗性の増大に関わると考えられている。本研究は日本人を対象に、これまでインスリン抵抗性予測指標としての有用性が報告されているウエスト周囲長・ウエストヒップ比・ウエスト身長比などの身体計測項目、血糖値・HbA1c・LDL コレステロール・HDL コレステロール・中性脂肪・アディポネクチンなどの採血項目、二重エネルギーX線吸収測定法(以下DXA法)で測定した全身および局所の脂肪量、運動耐容能指標であるVO₂ maxなどの臨床指標と、高インスリン正常血糖クランプ法で精確に求めたインスリン抵抗性との相関を検討し、日本人において簡便で信頼性の高いインスリン抵抗性予測因子を探索することを目的に実施した。

【方法】 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科に通院中の患者、および一般より対象者を募集し32名を対象に実施した。対象者は3回来院し、1回目の来院で身体計測・血圧測定・VO₂ maxを実施し、その2週間以内の来院で血液検査を行った。さらに、2回目の来院から4週間以内の来院で高インスリン正常血糖クランプ法を実施した。

1. 身体計測

被験者に対して、空腹時に立位・呼気下で身長、体重、ウエスト周囲長、ヒップ周囲長を測定した。なお、ウエスト周囲長は臍高位、ヒップ周囲長は臀部の最大周囲とした。さらに現在肥満判定に広く用いられているBody mass index (以下BMI) (体重/身長/身長 kg/m²)、腹部肥満の指標として用いられているウエストヒップ比、ウエスト身長比を算出した。

2. 運動耐容能試験

運動耐容能を評価するため、自転車エルゴメーターを用いて心肺運動負荷試験を行い、間接法(Astrand法)で最高酸素摂取量VO₂maxを算出した。VO₂max、およびVO₂maxを体重で補正したVO₂max/体重を運動耐容能の指標として用いた。

3. 血液検査

空腹時の採血で、血糖値、HbA1c、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、アディポネクチンを測定した。

4. 二重エネルギーX線吸収測定法 (DXA法)

DXA 法により、全身、体幹、上肢、下肢に加え、腹部に相当し主に内臓脂肪を反映するとされるアンドロイド領域、臀部に相当し主に皮下脂肪を反映するとされるガインイド領域の脂肪量を測定した。

5. 高インスリン正常血糖クランプ法

インスリン抵抗性の評価法としてゴールドスタンダードと考えられている、高インスリン正常血糖クランプ法を実施した。この方法は高インスリン血症となるようにインスリンを一定量で点滴静注し、どれだけのブドウ糖を注入すれば正常血糖を保つことが可能か、ということ調べるものである。試験は空腹時に実施し、人工膵臓 STG-22 を用いた。試験開始から 240 分間にわたり速効型インスリンを一定量（体表面積あたり 120mU/m²/min）で持続投与し、血糖制御目標値 90mg/dl とした。クランプ実施中は 30 分おきに採血を行い、血清インスリン IRI を測定した。人工膵臓が自動計算したブドウ糖注入率 GIR (mg/kg/min) を求め、100 分から 200 分のブドウ糖注入率の中間値 mGIR を、100 分から 200 分の血糖値の中間値 mGLU、および 90 分から 210 分の間に 30 分おきに測定した IRI の中間値 mIRI で補正した SI をインスリン抵抗性指標とした。

$$SI = mGIR / (mGLU \cdot mIRI) \cdot 10000$$

6. 統計処理

身体計測項目、DXA 法で求めた全身および局所の脂肪量、VO₂ max などの臨床指標とインスリン抵抗性指標 SI について単相関分析を行った。全体での解析に加え、性差の影響を考慮して、男女別の解析も行なった。さらに、肥満度の影響も考慮し、BMI 22 以上・BMI 22 未満に分けて解析した。

さらに、ROC 曲線を用いて、インスリン抵抗性予測因子を比較した。症例数の多い男性群 22 名について、SI ≤ 6.0 (n=11) を「インスリン抵抗性」と定義し、各臨床指標について ROC 曲線を描き、AUC を求めた。

[結果]

1. 有害事象

本研究では有害事象は生じなかった。

2. 対象者の身体的特徴・血清学的検討・VO₂ max の結果

対象者 32 名の内訳は男性 22 名、女性 10 名、糖尿病 15 名、耐糖能異常 6 名、正常耐糖能 11 名であった。糖尿病患者は男性群 22 名中 13 名、女性群 10 名中 3 名、BMI 22 以上群 22 名中 14 名、BMI 22 未満群 10 名中 4 名を占め、男性群および BMI 22 以上群に糖尿病患者が多く含まれていた。また、BMI 22 以上群は 22 例中 18 例が男性であったのに対し、BMI 22 未満群は 10 例中 6 例が女性であった。

全体の中で、ビグアナイド薬は 18.5%、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は 21.9%、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は 37.5% が内服していた。男性群と女性群、および BMI 22 以上群と BMI 22 未満

群の間で、これらの内服状況に大きな差はみられなかった。

全体の平均年齢は 55.5 歳、平均 BMI は 23.8、最低 18.4、最大 31 で、痩せ型から肥満を有する対象者までを含んでいた。

平均 BMI は男性群 24.5、女性群 22.2 と男性群が高値であり、男性群は女性群に比べてウエスト周囲長・ウエストヒップ比も有意に高値であった。BMI 22 以上群は BMI 22 未満群に比べウエスト周囲長・ウエストヒップ比・ウエスト身長比が優位に高値であった。

平均 HbA1c (国際標準値)は全体の解析では 6.2%程度であり、BMI 別・性別でも差はみられなかった。また、男性群は女性群に比べ HDL・アディポネクチンが有意に低値であった。

3. DXA 法による脂肪量測定

性別の解析では、女性群は男性群に比べ全身脂肪量・上肢脂肪量・下肢脂肪量・ガインイド脂肪量が有意に高値であったが、アンドロイド脂肪量には差はなかった。ガインイド脂肪/全身脂肪比は女性群が有意に高く、アンドロイド脂肪/全身脂肪比は男性群で高かった。BMI 22 以上群、BMI 22 未満群では全身脂肪量には大きな差はみられなかったが、BMI 22 以上群ではアンドロイド脂肪量、アンドロイド脂肪/全身脂肪比が高値であったのに対し、BMI 22 未満群はガインイド/全身脂肪比が高値であった。

4. 正常血糖高インスリンランブ法

インスリン抵抗性指標 SI は男性群で 6.31、女性群で 8.91 であり、男性群は女性群に比べて有意に全身のインスリン抵抗性が大きかった。また、BMI 22 以上群で 6.55、BMI 22 未満群で 8.38 であり、BMI 22 以上群でインスリン抵抗性が大きい傾向がみられた。

5. 各パラメータと SI との単相関分析

身体計測項目については、全体での解析では BMI・ウエスト周囲長・ウエストヒップ比・ウエスト身長比が SI と各々同程度の有意な相関を示した ($R=-0.463$, $p=0.00076$; $R=-0.433$, $p=0.0133$; $R=-0.437$, $p=0.0125$, $R=-0.430$, $p=0.0142$)。

空腹時血糖値や HbA1c はいずれの群とも SI との有意な相関はみられなかったが、HDL コレステロールは全体・男性群・女性群・BMI 22 以上群・BMI 22 未満群のいずれにおいても SI と有意に相関した ($R=0.642$, $p<0.0001$; $R=0.504$, $p=0.0198$; $R=0.640$, $p=0.0462$; $R=0.539$, $p=0.0117$; $R=0.711$, $p=0.0213$)。

中性脂肪は全体、男性群で SI と有意な相関を示し ($R=-0.450$, $p=0.0142$; $R=-0.457$, $p=0.0493$)、女性群でも相関する傾向はみられた ($R=-0.445$, $p=0.198$)。また、BMI 22 異常群でも有意な相関はみられたが ($R=-0.510$, $p=0.0257$)、BMI 22 未満群では明らかな相関はみられなかった ($R=-0.286$, $p=0.423$)。

アディポネクチンは全体、男性群、および BMI 22 以上群の解析で有意な相関がみられたが ($R=0.471$, $p=0.0065$; $R=0.512$, $p=0.0148$; $R=0.351$, $p=0.110$)、女性群や BMI 22 未満群では相関は

みられなかった($R=0.028$, $p=0.939$; $R=-0.286$, $p=0.423$)。

運動耐容能指標 $VO_2 \text{ max}$ /体重は、全体、男性群では相関する傾向はみられたが、相関の程度は身体計測項目に比べ総じて弱かった ($R=0.310$, $p=0.102$; $R=0.316$, $p=0.163$)。一方、BMI 22 未満群では、 $VO_2 \text{ max}$ /体重は SI とよく相関した($R=0.726$, $p=0.0267$)。

DXA 法で測定した全身および局所の脂肪量の中では、アンドロイド脂肪量は全身脂肪量・体幹脂肪量・上肢脂肪量・下肢脂肪量・ガイノイド脂肪量に比べて、全体・男性群・女性群・BMI 22 以上群においても最も強く SI と相関し ($R=-0.561$, $p=0.0008$; $R=-0.609$, $p=0.0026$; $R=-0.589$, $p=0.0733$; $R=-0.534$, $p=0.0105$)、BMI 22 未満群でも比較的良好に相関する傾向はみられた ($R=-0.479$, $p=0.161$)。

全体の解析では、体幹脂肪/全身脂肪比・上肢脂肪/全身脂肪比・下肢脂肪/全身脂肪比・ガイノイド脂肪/全身脂肪比・アンドロイド脂肪/全身脂肪比は SI と有意に相関し ($R=-0.580$, $p=0.0005$; $R=0.393$, $p=0.0260$; $R=0.515$, $p=0.0026$; $R=0.536$, $p=0.0016$; $R=-0.659$, $p<0.0001$)、特にアンドロイド脂肪/全身脂肪比は全ての臨床指標の中で最も強い相関を示した。

アンドロイド脂肪/全身脂肪比は男性群においてもアンドロイド脂肪量・体幹脂肪量に次いで SI とよく相関し ($R=-0.585$, $p=0.0043$)、女性群でも比較的良好な相関がみられた ($R=-0.570$, $p=0.0857$)。さらに、BMI 22 以上群でも他の臨床指標に比べて SI と強く相関し、BMI 22 未満群においては下肢脂肪/全身脂肪比に次いで SI とよく相関した ($R=-0.557$, $p=0.0071$; $R=-0.745$, $p=0.0135$)。

6. アンドロイド脂肪/全身脂肪比と身体計測指標との比較

男性群 22 例のうち、 $SI \leq 6.0$ ($n=11$)を「インスリン抵抗性」として定義し、各臨床指標について ROC 曲線を描き、AUC を求めたところ、アンドロイド脂肪/全身脂肪比および HDL コレステロールはウエスト周囲長に比べて AUC が高値であった (表 9)。

HDL コレステロールとウエスト周囲長とは相関はみられなかったが ($R=0.1774$, $p=0.4307$)、DXA 法で求めたアンドロイド/全身脂肪比およびウエスト周囲長は有意に相関し($R=0.5034$, $p<0.05$)、メタボリックシンドロームにおける男性のウエスト周囲長の診断基準 85cm に相当するアンドロイド/全身脂肪比は 9.20%であった

【結論】 HDL コレステロールおよび DXA 法で求めたアンドロイド脂肪/全身脂肪比は SI とよく相関した。本邦で頻用されているウエスト周囲長に比べても、アンドロイド脂肪/全身脂肪比はインスリン抵抗性予測指標として優れていた。