

- 1996.
- 7) Nilsson L, Gåfvells M, Musakka L, Ensler K, Strickland DK, Angelin B, Hamsten A and Eriksson P: VLDL activation of plasminogen inhibitor - 1 (PAI - 1) expression: involvement of the VLDL receptor. *J Lipid Res* 40: 913 - 919, 1999.
- 8) Okada M, Saito T, Yoshimura H, Noguchi Y, Ito T, Sasaki H and Hama H: Surfactant - based homogeneous assay for the measurement of triglyceride concentrations in VLDL and intermediate - density lipoprotein. *Clin Chem* 51: 1804 - 1810, 2005.
- 9) Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA and Braunwald E: VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 102: 1886 - 1892, 2000.
- 10) Okada M and Ishida R: Direct measurement of low - density - lipoprotein cholesterol is more effective than total cholesterol for the purpose of lipoprotein screening. *Prev Med* 32: 224 - 229, 2001.

2 肥満と糖尿病

— インスリン抵抗性の評価と臨床的意義 —

羽入 修

新潟大学医歯学総合病院・第一内科（内分泌代謝）

Obesity and Diabetes Mellitus

— Estimate of Insulin Resistance and its Clinical Significance —

Osamu HANYU

Division of Endocrinology and Metabolism,

First Department of Internal Medicine,

Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

近年日本において糖尿病患者が著増しているが、原因としてライフスタイルの変化、特に高脂肪食と運動不足、及びその結果生ずる肥満が深く関連していると推定されている。肥満で糖尿病が増加する機序として、内臓脂肪の蓄積により脂肪由来生体活性物質である Adiponectin や TNF- α 、IL-6 等のいわゆるアディポサイトカインの分泌異常が生じ、インスリン抵抗性が惹起される。インスリン抵抗性は、初期には代償性の高インスリン血症を呈する場合もあるが、

Reprint requests to: Osamu HANYU
Division of Endocrinology and Metabolism
First Department of Internal Medicine
Niigata University Medical and Dental Hospital
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学医歯学総合病院・第一内科（内分泌代謝）

羽入 修

徐々に膵β細胞が疲弊し、血糖 110mg/dL 以上でインスリン分泌が低下に転じ、ついには血糖 126mg/d 以上となり糖尿病発症に至る。

インスリン抵抗性には、糖尿病のみならず、高血圧、脂質異常症など動脈硬化症の危険因子を高率に合併するいわゆるメタボリック症候群を呈するため、早期発見及び治療効果判定のために、インスリン抵抗性を評価する簡便な指標が求められている。Glucose clamp 法はインスリン抵抗性測定法として最も信頼性が高いとされるが、煩雑さ等から患者及び検者双方に負担が大きく、また生理的な条件下でのインスリン感受性を表すとは必ずしも言えず、実施は研究目的に限られている。Minimal model 解析法は Bergman らにより提唱され、insulin sensitivity の指標として SI 値を測定するが、利点として全身性のインスリン感受性を評価可能、再現性が高い、インスリン分泌やインスリンクリアランス、Glucose effectiveness などの因子を個々に判定できる、インスリン分泌障害例や血糖上昇例でも施行可能である反面、欠点として臓器別のインスリン感受性が評価できない、特殊な解析ソフトが必要、そしてやはり煩雑である点が挙げられる。インスリン抵抗性を測定する簡便な方法として、最も一般的に用いられる HOMA (Homeostasis model assessment) は、一回の採血で測定可能であることから簡便であり頻用されているが、空腹時採血が必要、インスリン注射使用患者では適用不可、空腹時血糖上昇例では不正確となる等の欠点があり、近年その改良版である HOMA2 が導入されたが、計算式が複雑なため、日常診療における利用は困難である。高感度 C 反応性蛋白 (Hs-CRP) 等の炎症性マーカーは健常者を対象としたインスリン抵抗性指標としては有用であるが、非特異的な病態でも増加しうるため、合併疾患が多い糖尿病患者への適用には限界がある。

リポ蛋白リパーゼ (LPL) は、インスリンによりその転写、翻訳、翻訳後修飾の各レベルで調節されるため、血中濃度はインスリン作用を反映する可能性がある。我々は高感度の LPL 測定法 (ELISA) を用いたヘパリン静注前血清リポ蛋白リパーゼ量 (Preheparin serum lipoprotein lipase mass: Pr-LPL) が、健常者から糖尿病までの広い対象において SI と有意に相関し、特に空腹時血糖が上昇している症例や、インスリン治療中の症例においても適用可能であり、またインスリン分泌能の影響を受けないこと、明らかな日内変動を示さないことを示して来た。よって、Pr-LPL は血糖上昇例、インスリン分泌低下例、経口血糖降下剤、インスリン治療例、食後採血においてもインスリン抵抗性を反映し、HOMA、HOMA2 より適応範囲の広いインスリン抵抗性指標の可能性があり、今後更なる検討を要する。

キーワード：インスリン抵抗性、Minimal model 解析法、ヘパリン投与前血清リポ蛋白リパーゼ量 (Pr-LPL)、homeostasis model assessment (HOMA) 指数

肥満と糖尿病

近年、日本において糖尿病患者とその予備軍が著増しており、2007 年の厚生労働省・国民健康栄養調査によると、計 2210 万人に達すると報告されている。2 型糖尿病の増加には、ライフスタイルの変化、特に高脂肪食と運動不足、及びその結果生ずる肥満が深く関与すると推定されている。実際、1960 年代以降の日本においては、総摂取カロリー及びその中に占める炭水化物摂取比率は増加していないのに対し、脂肪摂取比率、自動車普

及率が増加し、それに呼応するように、若年女性を除く男女とも全ての年代において体重が増加している。自動車普及率増加は運動量減少を、また若年女性で肥満増加傾向が見られないのはダイエット志向を反映するものと考えられる。また日本人は高度肥満に至らなくても、BMI が 24～25 程度で既に、BMI22 以下に比べ糖尿病発症リスクは 5 倍増加するとされ、体重増加の影響は少ないものと考えられる。

肥満で糖尿病が増加する機序として、内臓脂肪の蓄積により、脂肪由来生理活性物質であるいわ

ゆるアディポサイトカインの分泌異常が生じ、インスリン抵抗性が惹起されることが重要とされている。特にインスリン感受性を増加させる善玉アディポサイトカインである Adiponectin は、肝臓の AMPK を活性化させることによるインスリン感受性の亢進、動脈硬化抑制、抗炎症、心筋肥大抑制など多彩な作用を持ち、その血中濃度は内臓脂肪量に逆相関し、内臓脂肪増加時は分泌が低下するため、肥満によるインスリン抵抗性、糖尿病、心血管疾患の発症機序の基盤とされている。一方悪玉アディポサイトカインである TNF- α や IL-6 等の炎症性サイトカインは内臓脂肪増加とともに分泌が増加し、インスリン受容体以降の細胞内情報伝達経路を抑制する事によりインスリン抵抗性を惹起するとされる。その結果インスリン抵抗性、すなわち末梢組織でのインスリン感受性が低下すると、インスリン作用が十分に発揮できない状態となり、初期には代償のため膵 β 細胞からのインスリン分泌が亢進し高インスリン血症を呈する 경우가多いが、徐々に膵 β 細胞が疲弊し、血糖 100mg/dL 以上で末梢組織の感受性が更に低下、血糖 110mg/dL 以上でインスリン分泌低下（欧米人 140mg/dL）に転じ、ついには血糖 126mg/dL 以上となり糖尿病発症に至る。

インスリン抵抗性には、糖尿病のみならず、高血圧、脂質異常症など動脈硬化の危険因子を高率に合併するいわゆるメタボリック症候群を呈しやすい¹⁾ため、早期発見及び治療効果判定のために、インスリン抵抗性を評価する簡便な指標が求められている。前述したアディポサイトカインの血中濃度もインスリン抵抗性を反映するとされるが、他にも血糖上昇に伴う糖毒性、脂質異常症に伴う脂肪毒性、運動不足による糖消費低下や筋量減少、加齢、ストレスに加え、インスリン受容体、IRS、グリコーゲン合成酵素、レプチン、レプチン受容体、POMC、 β 3 アドレナリン受容体、PPAR γ など多数の遺伝子多型がインスリン抵抗性に関与することが報告されており、アディポサイトカインの血中濃度測定のみでは、必ずしもインスリン抵抗性の評価に十分とは言えない。

インスリン抵抗性の評価法

インスリン抵抗性を厳密に測定する方法として、Insulin tolerance test (ITT)、Steady State Plasma Glucose (SSPG) 法、Glucose/Insulin clamp 法、Tracer 法、Minimal model 解析 (IVGTT) 法等が知られている。この中で Glucose/Insulin clamp 法はインスリン抵抗性測定法として最も信頼性が高いとされているが、煩雑さ等から患者及び検者双方に負担が大きく、また極端な高インスリン濃度下で主に骨格筋のみのインスリン感受性を測定する事から、生理的な条件下での全身のインスリン感受性を表すとは言えず、実施は一部の研究目的に限られている。我々は比較的生理的条件下でインスリン抵抗性を測定する方法として、Bergman らが提唱した Minimal model 解析法²⁾を行っている。Bergman は糖摂取後の生体内での血糖およびインスリン動態の computer model として minimal, simple, complex など、多数検討した結果、minimal model で必要かつ十分であり、インスリン感受性の指標として得られる SI 値 (insulin sensitivity) は、glucose clamp 法で得られる M 値 (maximal rate of glucose uptake during clamp) と相関することを報告した。SI 値は、 1μ U/ml の insulin が 1 分間に処理する glucose fraction であり、健常者では 5×10^{-4} min/ μ U/ml 程度の値となる。本法の利点として、全身性のインスリン感受性が評価可能、再現性が高い、インスリン分泌やインスリンクリアランス、Glucose effectiveness などの因子を個々に判定できる、インスリン分泌障害例や血糖上昇例でも施行可能である反面、欠点として臓器別のインスリン感受性が評価できない、特殊な解析ソフトが必要、ブドウ糖やインスリン静注に加え 3 時間に渡り頻回採血が必要であるなど煩雑である点が挙げられる。このようにインスリン抵抗性を厳密に測定する方法は、再現性が良く信頼性も高いが、煩雑さ、時間、侵襲性、費用、生理的かどうか等の問題があり、あくまで研究目的で測定されるものであり、日常診療での常用は困難である。

一方、日常診療においてインスリン抵抗性を測

定する簡便な方法として、HOMA (Homeostasis model assessment), 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を用いた QUICKI (Quantitative insulin sensitivity index) や Composite index, 臍レベル CT 撮影による内臓脂肪面積, ウエスト周囲径などが用いられている。この中で最も一般的に用いられる HOMA は, glucose clamp 法の結果より求められた数式モデルで, 空腹時血糖×空腹時インスリン値/405 で表され, 2 以上はインスリン抵抗性ありとされる³⁾。得られた値は glucose clamp 法で求めた M 値と空腹時血糖 140mg/dl までは有意に相関する。なお同時に得られる HOMA- β (空腹時インスリン値×360/(空腹時血糖-63)) はインスリン分泌能の指標とされ, 40 以下は分泌低下と判定される。HOMA は一回の採血で測定可能であることから簡便であり頻用されているが, 欠点として一晩絶食後の空腹時採血が必要, インスリン注射使用患者では適用不可, 空腹時血糖上昇例やインスリン分泌低下例では正確なインスリン抵抗性を反映しないため本邦の 2 型糖尿病に多いインスリン分泌能低下例の多くは使用困難, 肝臓以外の臓器のインスリン抵抗性を反映しない, インスリン測定法により値が異なるため施設間の比較には注意が必要等の問題がある⁴⁾⁵⁾。近年新しいアルゴリズムを用いることにより HOMA の欠点を改良したとされる HOMA2 が導入され検討されている⁶⁾。HOMA2 は肝臓以外の臓器のインスリン抵抗性を加味, Proinsulin の分泌と作用も加味, 尿糖排泄を考慮することにより空腹時血糖 180 mg/dL 以上に対応, 近年のインスリン特異性の高いキットにも対応, C-peptide でも入力可などの改良がされているが, やはり空腹時採血が必要で, インスリン使用例では適用不可であり, 更には計算式が複雑となったため, 日常診療においては必ずしも使い勝手が良いとは言えない。

この他にも BMI, インスリン必要量, 高感度 CRP (hs-CRP) 等の炎症マーカー, TG, HDL, ApoA1, ApoB48, sd-LDL などの脂質マーカー等がインスリン抵抗性を反映するとされている。この中で我々は, 耐糖能正常者を対象とした検討で, 喫煙者, 非喫煙者いずれにおいても hs-CRP が

インスリン抵抗性の指標となることを報告している⁷⁾。インスリン抵抗性と hs-CRP が相関する機序として, 脂肪細胞が産生する IL-6 や TNF- α 等の炎症性サイトカインが肝臓からの CRP 産生を促進すると共に, 末梢組織におけるインスリンシグナルを障害し, 更に視床下部-下垂体-副腎系を活性化しコルチゾールが増加すること, 肝臓における CRP 産生はインスリンにより抑制されているが, インスリン抵抗性により肝臓でのインスリンによる CRP 産生抑制作用が減弱する, 血中の CRP は損傷を受けた血管内皮に結合し, 補体や凝固系を活性化するため, 血管内皮で生じた炎症がインスリン抵抗性を増強するなどの機序が考えられる。hs-CRP は健常者を対象としたインスリン抵抗性指標としては有用と考えられるが, 感染症等を始めとした様々な病態においても非特異的に増加しうるため, 合併疾患が多い糖尿病患者への適応には限界があると考えられる。

近年我々は簡便なインスリン抵抗性の指標としてヘパリン静注前血清リポ蛋白リパーゼ量 (Preheparin serum lipoprotein lipase mass: Pr-LPL) の有用性を報告してきた。リポ蛋白リパーゼ (LPL) は Lipase family (TG もしくはリン脂質を分解する酵素群) の一つで, 血中の TG-rich リポ蛋白 (カイロミクロン, VLDL) の TG を加水分解し遊離脂肪酸とモノグリセリドに分解し, LDL や HDL の生成にも関与する。主に脂肪細胞, 他に心筋, 骨格筋細胞で産生され, 毛細血管内皮細胞表面に輸送され, glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) anchor を介して heparan sulfate proteoglycan (HSPG) に結合して機能する。LPL 発現量はインスリンにより転写, 翻訳, 翻訳後修飾の各レベルで調節されるため, インスリン作用を反映する可能性がある。LPL の測定には, 従来はヘパリン静注により HSPG と LPL の結合を切断し, 血中に遊離してきた LPL の酵素活性を測定していたが, 同時に遊離してくる肝性 TG リパーゼを特異抗体で不活化後に残存活性を測定する必要がある等, 煩雑であった。近年高感度の LPL 測定法 (ELISA) により, ヘパリン静注前の血清中に微量存在する LPL が測定可能となり (Pr-

LPL), 臨床的有用性が検討されている⁸⁾. Pr-LPLは, ヘパリン静注後の血中LPL酵素活性と正の相関を示すが, ヘパリンに依らないLPLの遊離にはインスリンにより誘導される脂肪細胞のGPI-PL (GPI specific phospholipase) によるGPI anchorの切断が重要なため⁹⁾, ヘパリン静注前の血中のLPL蛋白量は, ヘパリン静注後血中LPL酵素活性よりも, 鋭敏にインスリン作用を反映する指標となりうる可能性がある. これまで我々は健常者, 境界型糖尿病, 2型糖尿病患者を含む対象においてPr-LPLがSIと有意に相関し, 特に空腹時血糖が上昇している症例や, インスリン治療中の症例においても適用可能であり, またPr-LPLがインスリン分泌能の指標である尿中C-peptideやAcute insulin response to glucose (AIRg)とは相関しなかったことから, Pr-LPLはインスリン分泌能の影響を受けないインスリン抵抗性指標であることを示した¹⁰⁾. また, 経口血糖降下剤内服中でも適応可能であることや, Pr-LPLには食前後での変化や日内変動が見られないこと, メタボリック症候群を合併する症例においては有意にPr-LPLが低値であったこと等を報告している¹¹⁾. さらに空腹時血糖140mg/dl以上の例においては, Pr-LPLはHOMA2よりインスリン抵抗性を正確に反映することを報告している¹²⁾. 以上より, Pr-LPLは血糖上昇例, インスリン分泌低下例, 経口血糖降下剤やインスリン治療例, 食後採血においてもインスリン抵抗性を反映し, HOMA, HOMA2より適応範囲の広いインスリン抵抗性指標の可能性があり, 今後更なる検討を要する.

結 語

インスリン抵抗性には, 糖尿病のみならず, 高血圧, 脂質異常症など動脈硬化の危険因子を高率に合併するいわゆるメタボリック症候群を呈するため, 早期発見及び治療効果判定のために, インスリン抵抗性を評価する簡便な指標が求められている. しかしインスリン抵抗性は概念が先行し, 診断方法や診断基準は未だ十分に確立していな

い. インスリン抵抗性を厳密に測定する方法は, 再現性が良く信頼性も高いが, 煩雑さ, 時間, 侵襲性, 費用, 非生理的等の問題があり, あくまで研究目的で測定されるものであり, 日常診療での常用は困難である. 一方, HOMAをはじめとした簡便なインスリン測定法は, 再現性や適応症例に限られる等の問題がある. 今後はインスリン抵抗性の早期発見および治療後の評価のため, 簡便で, 安価, 再現性が高い, 施設間, 測定法によるばらつきが少ない, 非侵襲的, 対象が広い(健診~血糖上昇例まで), 経口血糖降下剤やインスリン治療例でも使用可, 食後採血可, 信頼性の高いなどの条件を満たした新たな指標の確立が望まれる.

文 献

- 1) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR and Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683-689, 2001.
- 2) Welch S, Gebhart SS, Bergman RN and Phillips LS: Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1508-1518, 1990.
- 3) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF and Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
- 4) Takeuchi M, Kanazawa A, Suzuki M, Hasegawa M, Kimura Y, Kodama K, Ryomoto K, Hattori Y and Harano Y: Evaluation of factors during OGTT to correlate insulin resistance in non-diabetic subjects. *Endocr J* 47: 535-542, 2000.
- 5) 小野利夫, 志賀伯弘, 種田嘉信, 梅村周香: HOMA係数の適応範囲について—インスリン抵抗性と空腹時血糖値の関係からの考察. *糖尿病* 42: 1005-1011, 1999.
- 6) Levy JC, Matthews DR and Hermans MP: Correct homeostasis model assessment (HOMA) evalu-

- ation uses the computer program. *Diabetes Care* 21: 2191 - 2192, 1998.
- 7) Hanyu O, Yoshida J, Abe E, Hirayama S, Miyake K, Aizawa Y and Miida T: High - sensitivity - CRP reflects insulin resistance in smokers. *J Atheroscler Thromb* 16: 560 - 567, 2009.
- 8) Kobayashi J: Pre - heparin lipoprotein lipase mass. *J Atheroscler Thromb* 11: 1 - 5, 2004.
- 9) Muller G, Dearey EA, Korndorfer A and Bandlow W: Stimulation of a glycosyl - phosphatidylinositol - specific phospholipase by insulin and the sulfonylurea, glimepiride, in rat adipocytes depends on increased glucose transport. *J Cell Biol* 126: 1267 - 1276, 1994.
- 10) Hanyu O, Miida T, Obayashi K, Ikarashi T, Soda S, Kaneko S, Hirayama S, Suzuki K, Nakamura Y, Yamatani K and Aizawa Y: Lipoprotein lipase (LPL) mass in preheparin serum reflects insulin sensitivity. *Atherosclerosis* 174: 385 - 390, 2004.
- 11) Hanyu O, Miida T, Kosuge K, Ito T, Soda S, Hirayama S, Wardaningsih E, Fueki Y, Obayashi K and Aizawa Y: Preheparin lipoprotein lipase mass is a practical marker of insulin resistance in ambulatory type 2 diabetic patients treated with oral hypoglycemic agents. *Clin Chim Acta* 384: 118 - 123, 2007.
- 12) Hanyu O, Miida T, Minagawa S, Kakuta Y, Ohara N, Iwanaga M, Morikawa H, Kobayashi A, Kosuge K, Abe E, Suzuki A, Toya M, Hirayama S, Ito S and Aizawa Y: Comparison between Lipoprotein Lipase Mass in Pre - Heparin Serum and HOMA2 as Markers of Insulin Sensitivity. American Diabetes Association's 68th Scientific Sessions San Francisco, CA, 2008.

3 肥満と循環器疾患

— 大規模データから見た肥満の問題点 —

加藤 公則・小林 篤子・平澤久美子・田代 稔
丸山百合子・小林 隆司・佐藤 幸示・笹川 力
新潟県労働衛生医学協会

上村 伯人
上村医院

Obesity and Cardiovascular Disease

Kiminori KATO, Atsuko KOBAYASHI, Kumiko HIRASAWA,
Minoru TASHIRO, Yuriko MARUYAMA, Takashi KOBAYASHI,
Koji SATO and Tsutomu SASAGAWA

Niigata Association of Occupational Health, Inc.,

Reprint requests to: Kiminori KATO
Niigata Association of Occupational Health Inc
Niigata Wellness
1185 - 3 Kitaba Nishi - ku,
Niigata 950 - 1187 Japan

別刷請求先：〒 950 - 1187 新潟市西区北場 1185 番地 3
新潟ウェルネス
社団法人 新潟県労働衛生医学協会 加藤 公則