

インスリン抵抗性指標としてのヘパリン投与前 血清リポ蛋白リパーゼ量と HOMA2 関連指数の比較

阿 部 英 里

新潟大学大学院医歯学総合研究科

生体機能調節医学専攻内部環境医学講座・内分泌代謝学分野

(主任：相澤義房教授)

Comparison between Lipoprotein Lipase Mass in Pre-heparin Serum and HOMA2 indexes as a maker of Insulin Sensitivity

Eri ABE

Division of Endocrinology and Metabolism,

Department of Homeostatic Regulation and Development,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)

要 旨

インスリン抵抗性には、高血圧、糖尿病、高脂血症など動脈硬化症の危険因子を高率に合併するため、早期発見および治療後の評価のため簡便な指標が求められている。一般にインスリン抵抗性の指標として広く用いられる HOMA 指数は、空腹時血糖上昇例ではインスリン抵抗性を反映しない、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等の欠点が指摘されていたが、近年 Levy JC らにより、これらの欠点を改善したとされる HOMA2 指数が導入され、その有用性が検討されている。一方で、近年ヘパリン投与前血清リポ蛋白リパーゼ量 (Pr-LPL) は、簡便なインスリン抵抗性の指標となりうる事が報告され注目されているが、HOMA2 指数との間でその有用性を比較した報告は無い。

今回は糖尿病患者におけるインスリン抵抗性指標としての Pr-LPL と HOMA2 関連指標を比較検討した。インスリン未使用の 2 型糖尿病患者 118 人を対象とし、空腹時採血にて Pr-LPL、HOMA-IR、HOMA2-IR、HOMA2-% S を測定した。Pr-LPL は第一化学の ELIZA キット (LPL Elisa Daiichi) にて測定した。空腹時血糖 (FPG) 140mg/dl 以上の 11 人では minimal model 法によるインスリン感受性 (SI 値) も測定した。

その結果 FPG140mg/dl 未満の 107 人においては Pr-LPL は HOMA-IR、HOMA2-IR、HOMA2-% S のいずれとも有意に相関した ($r = -0.385$, $P < 0.0001$; $r = -0.388$, $P <$

Reprint requests to: Eri ABE

Division of Endocrinology and Metabolism

Department of Homeostatic Regulation and Development

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

1 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

新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座

内分泌・代謝分野

阿 部 英 里

0.0001 ; $r = 0.347$, $P < 0.001$). 一方 FPG140mg/dl 以上の 11 人の検討では, Pr-LPL は HOMA-IR, HOMA2-IR, HOMA2-%S のいずれとも相関しなかったが, SI とは有意に相関した ($r = 0.623$, $p < 0.05$). これに対し, HOMA-IR, HOMA2-IR, HOMA2-%S はいずれも SI と有意な相関は見られなかった.

以上より Pr-LPL は, FPG140mg/dl 未満のインスリン未使用 2 型糖尿病患者において, HOMA 指数の欠点を改良したとされる HOMA2 関連指数と有意な相関を示し, インスリン抵抗性の指標として有用であると考えられた. 一方 FPG140mg/dl 以上の例においては, Pr-LPL は HOMA2 関連指標とは相関しなかったが, SI とは有意に相関したことから, Pr-LPL は空腹時血糖が上昇した糖尿病症例においても, インスリン抵抗性の指標として有用であると考えられた.

キーワード：インスリン抵抗性, 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

緒 言

インスリン抵抗性は, いわゆるメタボリック症候群に代表されるように, 高血圧, 糖尿病, 脂質代謝異常などの動脈硬化性疾患の危険因子を高率に合併するため¹⁾²⁾, その早期発見および治療後の評価のため簡便な指標が求められている³⁾. インスリン抵抗性測定法としては, グルコースクランプ法が最も信頼性が高いとされているが⁴⁾, 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必ずしも言えず, 実施は一部の研究目的に限られている. 近年 Bergman らの提唱する minimal model 解析法⁵⁾⁶⁾が, 比較的生理的な条件下での肝臓や末梢組織を含めた全身のインスリン感受性を測定できる方法として注目されているが, 3 時間に渡り頻回採血が必要など, やはり簡便とは言い難い. この他, SSPG (Steady state plasma glucose)⁷⁾, Tracer 法等, 多くのインスリン抵抗性測定法が提唱されてきているが, 非生理的, 侵襲性, 煩雑さ, 費用等の理由で一般臨床での通常検査として普及するには至っていないのが現状である. また健診などで行われる経口ブドウ糖負荷試験は簡便であるが再現性に欠ける点⁸⁾が問題となる. 近年, 高感度 CRP (c-reactive protein) 等の炎症マーカー

がインスリン抵抗性を反映するとして報告されて来ているが⁹⁾, 多くの炎症マーカーは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, 潜在性感染症を始めとした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.

従来より一般臨床において, 簡便なインスリン抵抗性測定法としては HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) が用いられている¹⁰⁾¹¹⁾. 一回の採血で測定可能である事から簡便であり頻用されているが, 問題点としてこれまでに指摘されている点として, (1) 一晩絶食後の空腹時採血が必要である, (2) 血糖上昇例ではインスリン抵抗性を反映しない, (3) インスリン分泌能の影響を受けるため早期にインスリン分泌が低下する日本人 2 型糖尿病には適用できない場合が多い, (4) 脂肪や骨格筋等の肝臓以外の臓器のインスリン抵抗性を反映しない, (5) インスリン注射使用患者では適用不可, (6) 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がある¹²⁾. 近年 Levy JC らにより, これらの欠点を改善したとされる HOMA2 指数¹³⁾が導入され, 注目されている. HOMA2 指標は新たなアルゴリズムを導入することにより, (1) 肝臓以外の臓器のインスリン抵抗性を加味, (2) Proinsulin の分泌と作用も加味, (3) 尿糖排泄を考慮することにより血糖上昇例でも測定可能, (3)

近年のインスリン特異性の高いインスリン測定法にも対応、(4) C-peptideでも入力可、等の改良がなされたとされ、有用性が検討されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

一方当教室の羽入らは、ヘパリン投与前血清リポ蛋白リパーゼ量 (preheparin serum lipoprotein lipase mass; Pr-LPL) が、簡便なインスリン抵抗性の指標となりうることを報告して来た¹⁶⁾¹⁷⁾。リポ蛋白リパーゼ (LPL) は Triglyceride (TG) もしくはリン脂質を分解する酵素群 Lipase family に属する酵素で、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 monoglyceride に分解し、Low density lipoprotein (LDL) や High density lipoprotein (HDL) の生成にも関与している¹⁸⁾。LPL は主に脂肪細胞、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ており¹⁹⁾²⁰⁾、インスリン作用を反映する可能性がある。従来、LPL の測定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中に存在する微量の LPL 蛋白量 (Pr-LPL) を測定することが可能となり²¹⁾ 臨床的有用性が検討されている²²⁾。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²³⁾、インスリンにより脂肪細胞の GPI-PL (GPI specific phospholipase) が誘導され、GPI anchor が切断され、血中に LPL が遊離することから²⁴⁾、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。

そこで今回は、糖尿病患者における簡便なインスリン抵抗性指標としての Pr-LPL と HOMA2 関連指標の有用性を比較検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

新潟大学医歯学総合病院において、外来通院もしくは入院中の2型糖尿病患者のうち、本研究の目的、内容や個人情報保護、予測される成果及び危険について十分説明し、同意が得られた118名 (男性53名、女性65名) を対象とした。1型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の特定の機序、疾患に伴う二次性糖尿病、悪性腫瘍、明らかな感染症、心不全、脂肪肝以外の肝疾患を有する患者は除外した。またインスリン治療中の患者は HOMA 関連指数が適応できないため除外した²⁵⁾。

血圧は標準法²⁶⁾に沿って安静座位にて上腕で測定し、収縮期 130 mmHg 以上もしくは拡張期 85 mmHg 以上の場合に高血圧症とした。脂質代謝異常症の診断は日本動脈硬化学会の基準 (2007 年版) に従った。冠動脈疾患、虚血性脳血管疾患、閉塞性動脈硬化症の有無については、循環器科医、神経内科医もしくは脳神経外科医により確定診断がなされている場合に限り、当該疾患を有するものとした。またメタボリック症候群については、Saiki らの変法²⁷⁾に基づき、必須項目として BMI25 以上であり、また既に2型糖尿病を合併しているため、加えて高血圧 ($\geq 130/85$ mmHg)、もしくは脂質代謝異常 (TG 150mg/dL 以上もしくは HDL-C 40mg/dL 未満) のいずれかを伴う場合とした。既に降圧剤、脂質代謝異常症治療薬を服薬中の場合は既に適応疾患を有するものと判断した。なお経口血糖降下剤、降圧剤、脂質代謝異常症治療薬については、エントリー3ヶ月前より変更しないものとした。

2. Pr-LPL の測定

採血日前日夕食以降、少なくとも12時間は絶食とし、採血を行った。血清は1時間以内に分離し、測定まで -80°C にて保存した。Pr-LPL はマウスモノクローナル抗体を用いた高感度 ELISA 法 (第一化学 LPL Elisa Daiichi) にて測定した²⁸⁾。なお Pr-LPL の測定は、測定誤差を最小限とするため、全ての患者の血清を同時に溶解し、同じア

ッセイにて測定した。以下のその他の血液検査項目については、採血当日に測定した。また凍結保存血清と新鮮血清の Pr-LPL 値は良好に相関した ($n = 27, r = 0.985$)。測定誤差は同一プレート内で 6 % 未満、プレート間で 10 % 未満であった。

3. HOMA 関連指数とその他の血液生化学検査

血糖はヘキシキナーゼ法 (日立, 7450 autoanalyzer), インスリン値は microparticle enzyme immunoassay (Abbott, AxSYM automated system) にて測定した。HOMA-IR は [空腹時血糖 (FPG, mg/dL) \times インスリン (mU/L)] / 405 にて算出した²⁹⁾。HOMA2-IR, HOMA2-% S は米国 Oxford 大学の Web site (<http://www.dtu.ox.ac.uk/>) より download した専用解析ソフトウェア (HOMA Calculator v2.2.2) を用い算出した³⁰⁾。HbA1c は HPLC にて測定した。TG は酵素法 (和光純薬, L-type Wako TG-H), LDL コレステロール (LDL-C) と HDL コレステロール (HDL-C) は homogenous assay (Denka Seiken, LDL-EX; Kyowa Medex, Determiner-L-HDL-C) にて測定した。

4. minimal model 解析

FPG140mg/dl 以上の 11 例では minimal model 法によるインスリン感受性 (SI 値) も測定した³¹⁾。検査前日夕食後より、水・茶以外のカロリーのある飲食物は摂取せず、当日朝も検査終了まで禁飲食とした。検査開始 30 分前より臥床安静に保ち、両側肘静脈に輸液カテーテルを刺入の上、0.9 % 生理食塩水を 75mL/h で持続点滴投与とし、一方を薬剤投与側、他方を採血側とした。ベースライン用血液を採取後、50 % ブドウ糖液で調整した 0.3g/kg のブドウ糖を約 1 分で静注した。検査開始 20 分後にレギュラーインスリン 0.05U/kg を約 1 分で静注した。ブドウ糖投与前、投与後 2, 4, 8, 19, 22, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180 分に血糖およびインスリン測定用の血液を採取した。各時間における血糖およびインスリン値を専用ソフトウェア (MINMOD version 3.0)³²⁾ に入力し、

インスリン感受性 (Insulin sensitivity; SI, 単位 10^{-4} min/U/ml) を得た。

5. 統計

測定値は平均 \pm 標準偏差とした。2 群間の平均値の比較には Mann-Whitney の U 検定を、クロス集計表の解析には Pearson のカイ 2 乗検定もしくは Fisher の直接法を、また 2 変量の相関分析には Spearman の順位相関係数を用いた。全ての検定において $p < 0.05$ を有意とした。統計解析には SPSS Statistics ver.18 (SPSS Japan) を用いた。

結 果

1. 患者背景

対象患者 118 名のうち、FPG140mg/dL 未満が 107 名、140mg/dL 以上が 11 名であった。140mg/dL 以上は FPG140mg/dL 未満に比べ、BMI, FPG, インスリン, HbA1c (%), TG, HOMA-IR, HOMA2-IR が有意に高く、また年齢, HDL-C, Pr-LPL, HOMA2-% S が有意に低かった。両群で収縮期血圧, 拡張期血圧, LDL-C には差がなかった (表 1)。性差については、FPG140mg/dL 未満と 140mg/dL 以上の両群で男女比率に有意差はなかった。FPG140mg/dL 未満で女性の HDL-C が男性に比べ有意に高値で ($p < 0.05$)、Pr-LPL 値も 17.7 % 高値であった ($p < 0.05$) 以外は、臨床所見に性差はなかった。

合併疾患については、高血圧, 脂質代謝異常が多く、ほぼ 3 分の 2 の患者が合併していた。また冠動脈疾患, 脳血管疾患, 閉塞性動脈硬化症, メタボリック症候群については、有意差はないものの、いずれも 140mg/dL 以上で多い傾向が見られた (表 2)。

内服薬については 118 名の中で、112 名 (94.9 %) が何らかの経口血糖降下薬を服用しており、その内訳は SU 剤が 90 名 (76.3 %) と最多で、以下ビグアナイド剤が 57 名 (48.3 %), α グルコシダーゼ阻害剤が 45 名 (38.1 %) であった。脂質代謝異常治療薬については 33 名 (28 %) が服用しており、スタチン製剤が 19 名 (16.1 %), フィ

表1 臨床検査所見

男/女	FPG140mg/dL未満 (n=107)		FPG140mg/dL以上 (n=11)	
	48/59		5/6	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
年齢 (年)	64.9	11.5	56*	15.5
BMI (kg/m ²)	23.2	2.8	26***	4.3
収縮期血圧 (mmHg)	132.7	17.4	129.2	15.5
拡張期血圧 (mmHg)	80.1	8.4	75.6	8.6
FPG (mg/dL)	121	14	194****	49
インスリン (mU/L)	5.8	2.5	8.5***	4.9
HbA _{1c} (%)	6.89	0.77	8.61****	1.35
LDL-C (mg/dL)	115	28	127	28
HDL-C (mg/dL)	57	14	43***	7
TG (mg/dL)	118	73	170*	142
Pr-LPL (mg/L)	53.9	19.1	44.6*	12.2
HOMA-IR	1.74	0.78	3.7***	1.81
HOMA2-IR	0.95	0.40	1.56*	0.81
HOMA2-%S	131	69	81***	41

FPG, fasting plasma glucose; BMI; body mass index; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride;

Pr-LPL, lipoprotein lipase mass in preheparin serum; HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA2-IR; updated HOMA model of insulin

resistance; HOMA2-%S, updated HOMA model of insulin sensitivity; *p<0.05、***p<0.01、

****p<0.001 (Mann-WhitneyのU検定)

表 2 合併疾患

	FPG140mg/dL 未満 (n=107)		FPG140mg/dL 以上 (n=11)	
	n	%	n	%
高血圧	74	69.2	6	54.5
脂質異常症	71	66.4	10	90.9
高コレステロール血症	38	35.5	7	63.6
高中性脂肪血症	56	52.3	3	27.2
冠動脈疾患	5	4.7	1	9.1
虚血性脳血管疾患	15	14	2	18.2
閉塞性動脈硬化症	8	7.5	1	9.1
メタボリック症候群	19	17.8	4	36.4

表 3 Pr-LPL と HOMA 関連指数の相関

	FPG140mg/dL 未満 (n=107)		FPG140mg/dL 以上 (n=11)	
	r	p	r	p
HOMA-IR	-0.385	<0.001	-0.191	NS
HOMA2-IR	-0.388	<0.001	-0.218	NS
HOMA2-%S	0.288	<0.01	0.165	NS

Pr-LPL, lipoprotein lipase mass in preheparin serum; FPG, fasting plasma glucose; HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA2-IR; updated HOMA model of insulin resistance; HOMA2-%S, updated HOMA model of insulin sensitivity; r, Spearmanの順位相関係数; NS, not significant

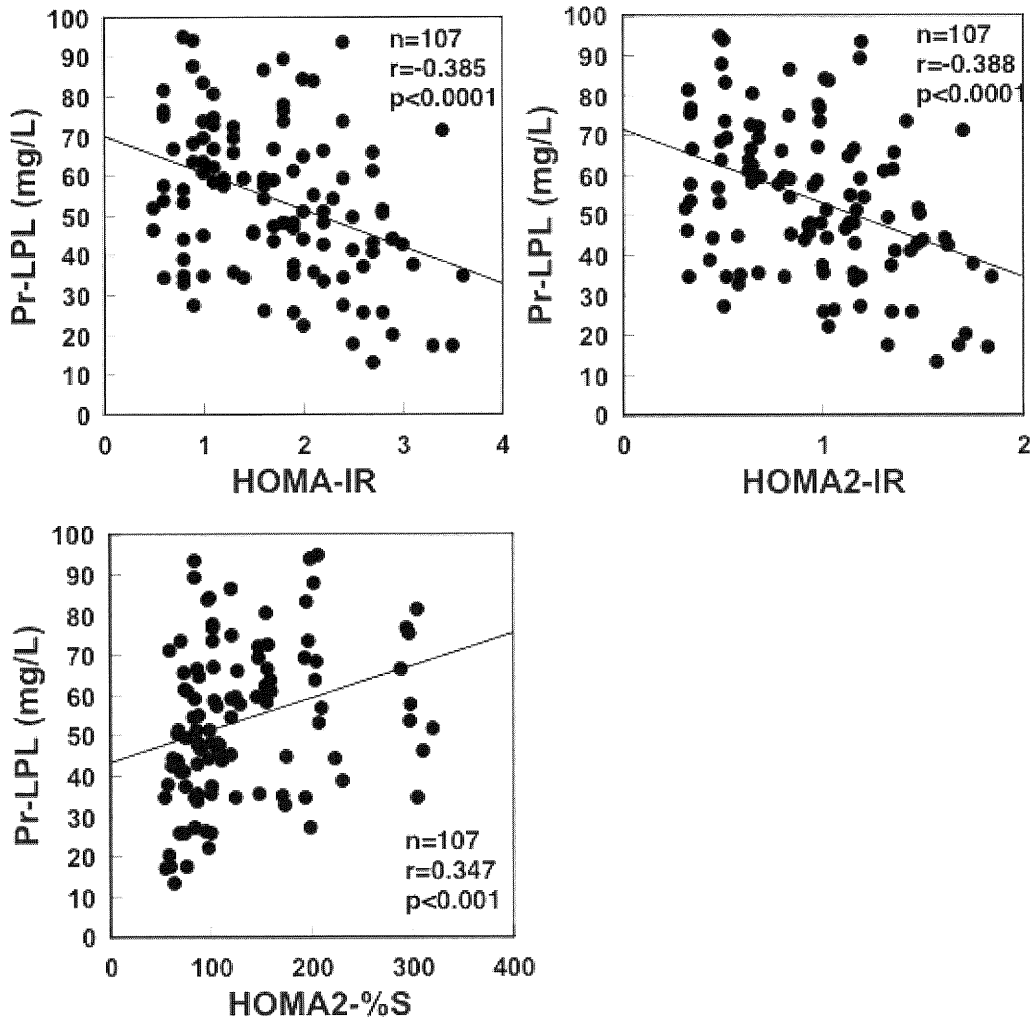


図1 Pr-LPLとHOMA関連指標の相関 (FPG140mg/dL未満)

Pr-LPL, lipoprotein lipase mass in preheparin serum; HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA2-IR; updated HOMA model of insulin resistance; HOMA2-%S, updated HOMA model of insulin sensitivity; r, Spearmanの順位相関係数

プラート製剤が15名(12.7%)であった。

2. Pr-LPLとHOMA関連指数の相関

FPG140mg/dL未満においてはPr-LPLはHOMA-IR, HOMA2-IR, HOMA2-%Sのいずれとも有意に相関した(表3, 図1)。一方140mg/

dL以上では, Pr-LPLはHOMA-IR, HOMA2-IR, HOMA2-%Sのいずれとも相関しなかった。

3. SIとHOMA関連指数及びPr-LPLとの相関

そこで140mg/dL以上11例を対象にminimal model法によりインスリン感受性(SI値)を測

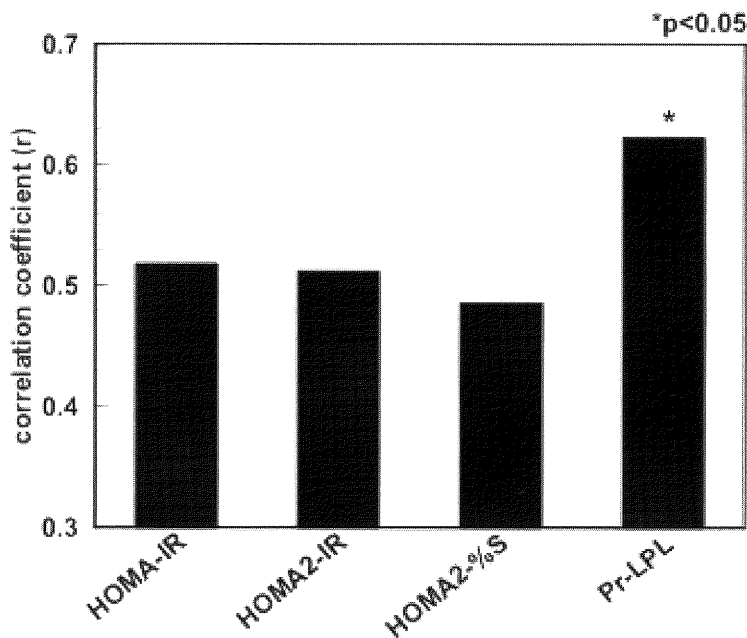


図2 SI値とHOMA関連指標, Pr-LPLの相関
(FPG140mg/dL以上)

SI, minimal model 法による insulin sensitivity 指標; Pr-LPL, lipoprotein lipase mass in preheparin serum; HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA2-IR; updated HOMA model of insulin resistance; HOMA2-%S, updated HOMA model of insulin sensitivity; r, Spearman の順位相関係数

定したところ, Pr-LPLのみSIと有意に相関したが ($r = 0.623$, $p < 0.05$), HOMA-IR, HOMA2-IR, HOMA2-%SはいずれもSIとの相関は有意ではなかった (図2)。

考 察

今回の検討で, Pr-LPLは, FPG140mg/dl未満のインスリン未使用2型糖尿病患者において, HOMA指数の欠点を改良したとされるHOMA2関連指数とも有意な相関を示し, これらの対象において, インスリン抵抗性の指標として有用であると考えられた。さらにFPG140mg/dl以上の例においては, Pr-LPLはHHOMA2関連指標とは

相関しなかったが, より厳密なインスリン抵抗性指標であるminimal model法によるSIとは有意に相関したことから, Pr-LPLは空腹時血糖が上昇した糖尿病症例においても, インスリン抵抗性の指標として有用であることが示唆された。

これまでの報告で, LPLの産生には血中インスリン値そのものよりもインスリン感受性が重要であることが示されている。LPL遺伝子の発現は, インスリンが標的細胞において受容体に結合した後, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α とPPAR γ が活性化され, これらの核内受容体がLPL遺伝子のプロモーター領域に存在する peroxisome proliferator-responsive element (PPRE) に結合することにより亢進するが³³⁾, 2

型糖尿病患者に PPAR γ のリガンド, troglitazone を投与すると血中の LPL が 69 % 増加し³⁴⁾, また高 TG 血症患者に対し, やはり PPAR α のリガンドである bezafibrate と投与すると LPL が 25 % 増加したのに対し³⁵⁾, インスリン分泌を促進するスルフォニル尿素剤, glibenclamide を 2 型糖尿病患者に投与しても, 血糖コントロールが改善したにも関わらず血中 LPL は増加しなかったことが報告されている³⁶⁾. これらの報告はインスリン抵抗性改善作用を持つ PPAR リガンドでは LPL 発現が増加するのに対し, 血中インスリン濃度は増加するもののインスリン感受性改善作用の無いスルフォニル尿素剤では LPL が増加しないことを示している. これに関連し, 羽入らは健常者, 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 と有意に相関したのに対し, 同一の対象で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が³⁷⁾, これは LPL の発現がインスリンの絶対量ではなくインスリン感受性に応じて変化することを示唆する所見であると考えられる. 血中 LPL は内蔵脂肪量と負の相関があると報告されている³⁸⁾. 内蔵脂肪の蓄積はインスリン抵抗性を生じ, 血中インスリン値は増加するが, 血中 LPL はむしろ低下するとされており, この所見も, LPL の産生には血中インスリン値そのものよりもインスリン感受性が重要であることを裏付けるものと考えられる.

従来 LPL の測定法としては, ヘパリン静注後の血中 LPL 蛋白量や酵素活性が測定されてきたが^{39)–41)}, Pr-LPL がヘパリン静注後の血中 LPL 酵素活性と関連することが報告⁴²⁾された後, Pr-LPL とインスリン抵抗性に関する報告がなされてきている. これまで羽入らは健常者, 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ることを示した⁴³⁾. また, FPG140mg/dL 未満の糖尿病症例においては, 経

口血糖降下剤内服中でも Pr-LPL は HOMA-IR と相関し, 多変量解析では HOMA-IR が Pr-LPL の最も強い規定因子であり, さらには 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⁴⁴⁾.

HOMA 関連指数と比較して, インスリン抵抗性指標としての Pr-LPL の利点をまとめてみると, (1) 今回 Pr-LPL は, 既に空腹時血糖が上昇している症例において, HOMA2 を含む HOMA 関連指数よりも, SI と強く相関することが示されたことより, 健常者から病状が進行した糖尿病に至るまで, 幅広い症例に適応可能である可能性が示された. (2) 羽入らは 2 型糖尿病患者において, Pr-LPL がインスリン分泌能の指標である尿中 CPR や AIRg と相関しなかったのに対し, HOMA-IR はこれらと有意に相関したことを報告しており, HOMA-IR がインスリン分泌能に影響を受けてしまうのに対し, Pr-LPL はインスリン分泌能に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. (3) HOMA が空腹時採血を要するのに対し, Pr-LPL は食前後の変化や日内変動を示さないため食後採血も可能である. これは薬物治療中の糖尿病患者が絶食のまま病院を受診することによる低血糖のリスクが軽減するのみならず, 近年動脈硬化症との関連は空腹時血糖よりも食後血糖の影響が強い事が報告される⁴⁵⁾中で, 糖尿病診療において食後採血がなされる場面も増えており, その様な場面においてもインスリン抵抗性の指標となり得る. また午後外来でも利用可能である点は, 実地臨床では有用な点と考えられる. (4) HOMA がインスリン治療中の患者に適応できないのに対し Pr-LPL はインスリン治療中であっても適応可能である. (5) HOMA の計算に用いるインスリン値の測定法は単一ではなく, またプロインスリンとの交差反応性も一定でないため, 測定施設により値にばらつきが生ずる事が問題となるが, Pr-LPL は単一の ELISA キットで測定されるため, 施設間の変動が最小限となる点も利点である. (6) HOMA2 に関

しては、緒言に記載した通り、新しいアルゴリズムの採用により HOMA のいくつかの欠点を改良したとされるが、一晚絶食後の空腹時採血が必要である点や、インスリン注射使用患者では適用不可である事には変わりなく、また算出には HOMA-IR のような単純な計算式ではなく、専用のコンピューターソフトウェアが必要になった点が、実地臨床での利用には、むしろ新たな障壁となると考えられる。

なお今回用いた minimal model 法で算出される SI は、血中インスリン濃度の増加量に対する血中ブドウ糖濃度の低下量と定義されており、血中のインスリンやブドウ糖濃度の絶対値とは独立した指標とされる⁴⁶⁾。そのため、インスリン分泌能が低下していたり、既に血糖が上昇している例においてもインスリン感受性を反映し、HOMA 関連指数よりも信頼性が高いため⁴⁷⁾、今回空腹時血糖上昇例のインスリン抵抗性測定の指標として用いた。

今回の検討では、空腹時血糖上昇例の症例数が少ない点が問題として考えられる。また最近の報告では、Pr-LPL 値の解釈には性差を加味すべきとの報告があり⁴⁸⁾⁴⁹⁾、今後の検討課題である。

結 論

今回 Pr-LPL は、FPG140mg/dl 未満のインスリン未使用 2 型糖尿病患者において、HOMA 指数の欠点を改良したとされる HOMA2 関連指数とも有意な相関を示し、一方 FPG140mg/dl 以上の例においては、Pr-LPL は HOMA2 関連指標とは相関しなかったが、minimal model 法による SI とは有意に相関したことから、Pr-LPL は耐糖能正常者におけるインスリン抵抗性の早期発見から、インスリン分泌能が低下し空腹時血糖が上昇した症例や経口血糖降下剤内服中の 2 型糖尿病患者に至る幅広い対象のインスリン抵抗性の指標として有用であると考えられた。インスリン治療患者や食後採血においてもインスリン抵抗性の指標となりうる点においても、HOMA や HOMA2 より優れたインスリン抵抗性指標である可能性があり、

今後更なる検討を要する。

謝 辞

最後に、御指導、御校閲を頂いた新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野（第一内科）相澤義房教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科内分泌代謝学分野（第一内科）羽入 修博士に深謝致します。

文 献

- 1) Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595 - 1607, 1988.
- 2) 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.
- 3) DeFronzo RA and Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14: 173 - 194, 1991.
- 4) DeFronzo RA, Tobin JD and Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214 - 223, 1979.
- 5) Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR and Cobelli C: Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236: E667 - 677, 1979.
- 6) 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.
- 7) Harano Y, Ohgaku S, Kosugi K, Yasuda H, Nakano T, Kobayashi M, Hidaka H, Izumi K, Kashiwagi A and Shigeta Y: Clinical significance of altered insulin sensitivity in diabetes mellitus assessed by glucose, insulin, and somatostatin infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 982 - 987, 1981.
- 8) 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.
- 9) 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: 8, 2009.
- 10) Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD and Peto J: Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28: 1086 - 1096, 1979.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Levy JC, Matthews DR and Hermans MP: Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 21: 2191 - 2192, 1998.
- 14) Falchi M, Wilson SG, Paximadas D, Swaminathan R and Spector TD: Quantitative linkage analysis for pancreatic B - cell function and insulin resistance in a large twin cohort. *Diabetes* 57: 1120 - 1124, 2008.
- 15) Caumo A, Perseghin G, Brunani A and Luzi L: New insights on the simultaneous assessment of insulin sensitivity and beta - cell function with the HOMA2 method. *Diabetes Care* 29: 2733 - 2734, 2006.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Merkel M, Eckel RH and Goldberg IJ: Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res* 43: 1997 - 2006, 2002.
- 19) Ong JM, Kirchgessner TG, Schotz MC and Kern PA: Insulin increases the synthetic rate and messenger RNA level of lipoprotein lipase in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 263: 12933 - 12938, 1988.
- 20) Semenkovich CF, Wims M, Noe L, Etienne J and Chan L: Insulin regulation of lipoprotein lipase activity in 3T3 - L1 adipocytes is mediated at post-transcriptional and posttranslational levels. *J Biol Chem* 264: 9030 - 9038, 1989.
- 21) Kern PA, Martin RA, Carty J, Goldberg IJ and Ong JM: Identification of lipoprotein lipase immunoreactive protein in pre - and postheparin plasma from normal subjects and patients with type I hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 31: 17 - 26, 1990.
- 22) Kobayashi J: Pre - heparin lipoprotein lipase mass. *J Atheroscler Thromb* 11: 1 - 5, 2004.
- 23) Eckel RH, Goldberg IJ, Steiner L, Yost TJ and Paterniti JR Jr.: Plasma lipolytic activity. Relationship to postheparin lipolytic activity and evidence for metabolic regulation. *Diabetes* 37: 610 - 615, 1988.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., Jones DW, Materson

- BJ, Oparil S, Wright JT Jr. and Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560 - 2572, 2003.
- 27) Saiki A, Oyama T, Endo K, Ebisuno M, Ohira M, Koide N, Murano T, Miyashita Y and Shirai K: Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 76: 93 - 101, 2007.
- 28) Kobayashi J, Hashimoto H, Fukamachi I, Tashiro J, Shirai K, Saito Y and Yoshida S: Lipoprotein lipase mass and activity in severe hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* 216: 113 - 123, 1993.
- 29) 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.
- 30) Levy JC, Matthews DR and Hermans MP: Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 21: 2191 - 2192, 1998.
- 31) Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR and Cobelli C: Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236: E667 - 677, 1979.
- 32) Pacini G and Bergman RN: MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput Methods Programs Biomed* 23: 113 - 122, 1986.
- 33) Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, Staels B and Auwerx J: PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 15: 5336 - 5348, 1996.
- 34) Shirai K, Itoh Y, Sasaki H, Totsuka M, Murano T, Watanabe H and Miyashita Y: The effect of insulin sensitizer, troglitazone, on lipoprotein lipase mass in preheparin serum. *Diabetes Res Clin Pract* 46: 35 - 41, 1999.
- 35) Totsuka M, Miyashita Y, Ito Y, Watanabe H, Murano T and Shirai K: Enhancement of preheparin serum lipoprotein lipase mass by bezafibrate administration. *Atherosclerosis* 153: 175 - 179, 2000.
- 36) Baynes C, Elkeles RS, Henderson AD, Richmond W and Johnston DG: The effects of glibenclamide on glucose homeostasis and lipoprotein metabolism in poorly controlled type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 25: 96 - 101, 1993.
- 37) 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.
- 38) Despres JP, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH and Bouchard C: Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1932 - 1938, 2000.
- 39) Maheux P, Azhar S, Kern PA, Chen YD and Reuven GM: Relationship between insulin-mediated glucose disposal and regulation of plasma and adipose tissue lipoprotein lipase. *Diabetologia* 40: 850 - 858, 1997.
- 40) Riemens SC, Van Tol A, Stulp BK and Dullaart RP: Influence of insulin sensitivity and the TaqIB cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism on plasma lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activities and their response to hyperinsulinemia in non-diabetic men. *J Lipid Res* 40: 1467 - 1474, 1999.
- 41) Eckel RH, Yost TJ and Jensen DR: Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19 Suppl 1: S16 - 21, 1995.
- 42) Eckel RH, Goldberg IJ, Steiner L, Yost TJ and Paterniti JR Jr.: Plasma lipolytic activity. Relationship to postheparin lipolytic activity and evidence for metabolic regulation. *Diabetes* 37: 610 - 615, 1988.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) DECODE Study Group tEDEG: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2 - hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: 397 - 405, 2001.
- 46) Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR and Cobelli C: Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236: E667 - 677, 1979.
- 47) 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.
- 48) Saiki A, Oyama T, Endo K, Ebisuno M, Ohira M, Koide N, Murano T, Miyashita Y and Shirai K: Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 76: 93 - 101, 2007.
- 49) Kobayashi J, Nohara A, Kawashiri MA, Inazu A, Koizumi J, Nakajima K and Mabuchi H: Serum lipoprotein lipase mass: clinical significance of its measurement. *Clin Chim Acta* 378: 7 - 12, 2007.

(平成22年1月12日受付)
