

関連研究 1 – 表 4 補足事項

※二次性肥満・症候性肥満および食行動異常についての考え方

日常診療では、肥満と判定した場合、下記の二次性肥満・症候性肥満および食行動異常の可能性についても考慮する必要がある。これらについても、原発性肥満と同様に、肥満に起因ないし関連する健康障害の判定を行うが、その治療は主として原因疾患および行動異常の要因に対して行う必要がある。

二次性肥満・症候性肥満

- 1) 内分泌性肥満
 - ①Cushing症候群
 - ②甲状腺機能低下症
 - ③偽性副甲状腺機能低下症
 - ④インスリノーマ
 - ⑤性腺機能低下症
 - ⑥Stein-Leventhal症候群
- 2) 遺伝性肥満（先天異常症候群）
 - ①Bardet-Biedle症候群
 - ②Prader-Willi症候群
- 3) 視床下部性肥満
 - ①間脳腫瘍
 - ②Frohlich症候群
 - ③empty sella症候群
- 4) 薬物による肥満
 - ①向精神薬
 - ②副腎皮質ホルモン

食行動以上

- 1) 食欲の認知性調節異常：間食・代理摂食
 - 2) 食欲の代謝性調節異常：過食・朝食抜き・夜間大食
 - 3) 偏食・早食い・飲み込み食い・ながら食い・だらだら食い
-

関連研究（2）

IGTにおけるインスリン分泌とインスリン抵抗性について
—75g-糖負荷試験による検討—

関連研究 (2)

IGTにおけるインスリン分泌とインスリン抵抗性について—75g-糖負荷試験による検討—

研究担当者：河盛隆造（順天堂大学医学部内科）

研究協力者：田中 逸、小沼富男（順天堂大学医学部内科）

緒言

耐糖能異常 (IGT) は糖負荷試験 (75g-OGTT) の血糖応答により診断される病態である。しかし、糖負荷後の血糖応答はインスリン分泌能とインスリン感受性の両者により規定されるため、IGTにおけるインスリン分泌とインスリン感受性の程度は症例によって多様である。インスリン感受性を厳密に評価するにはグルコースクランプ法、SSPG (steady state plasma glucose) 法のいずれかをを用いねばならないが、両者とも限られた施設で習熟した検者が少数例を対象に施行しているのみで、多数例の評価は不可能である。それ故、臨床検査として汎用されている75g-OGTTの血糖応答とインスリン応答を評価し、IGTにおけるインスリン分泌とインスリン感受性の特徴を間接的に検討することが先ず必要と考え、本研究を開始した。

A. 研究背景と目的

IGTは糖尿病の危険因子であるのみならず、動脈硬化症の危険因子でもある。とくにインスリン抵抗性と代償性インスリン過剰分泌による高インスリン血症、肥満、脂質代謝異常、高血圧症などを呈する例は欧

米ではsyndrome-X、或いはインスリン抵抗性症候群と呼称されている。このようなIGT症例は確かに欧米人では多く認められるが、日本人ではインスリン分泌能力が欧米人に比して高くはなく、それ故にsyndrome-XをきたすようなIGT症例は我が国では必ずしも多くはないと推測されてきた。しかし、日本人と同様の遺伝的背景を有するハワイやシアトルの日系人では明らかに高インスリン血症を呈するIGT症例が多く、我が国でも1960年以降から生活の欧米化が急速に進行していることなどから、我が国のIGT症例の形質も時代とともに変化してきている可能性が推測される。75g-OGTTは人間ドックでも広く施行されているが、2時間までの血糖測定で終了し、3時間血糖は評価されていないことが多い。しかし、我々は日常臨床でしばしば経験する食後の反応性低血糖を呈する例は75g-OGTT 3時間血糖が低値であることが多く、肥満や運動不足を呈する例は多くない。以上から、本研究では多数のIGT症例における血糖応答とインスリン応答、年代別のインスリン応答の特徴、および75g-OGTT 3時間目の血糖について検討を行った。

B. 研究方法

対象は20～80歳の糖尿病を疑われて75g-OGTTを初めて受検した2121例中、WHO基準によりIGTと診断された809例である。75g-OGTTは全例3時間まで施行したが、途中気分不良を訴えた例は除外した。

インスリン分泌の指標としては、1)空腹時インスリン、2) insulinogenic index (以下、IsIxと略す、 Δ インスリン(30分値-0分値) / Δ 血糖(30分値-0分値)で計算)、

3)インスリン変動曲線下面積(area under the curve of insulin、以下AUC insと略す)の3項目とした。1)は夜間から翌朝にかけてのインスリン基礎分泌の指標、2)は糖負荷後のインスリン追加分泌におけるインスリン初期分泌の指標、3)は糖負荷後のインスリン追加分泌における3時間のインスリン分泌総量の指標としてそれぞれ用いた。また、簡便なインスリン抵抗性の指標として、homeostasis model assessment of insulin resistance (以下、HOMA-IRと略す、空腹時血糖(mg/dl)×空腹時インスリン(μ u/ml)/405で計算)を用いた。

IGT群を10才代刻みの年齢別に分類し、各年代層における上記パラメータの比較を行った。次にIGT群全体から3時間血糖が60 mg/dl以下まで低下した例と120 mg/dl以上の高値を呈した例を抽出し、両群間における同様の比較を行った。

C. 研究結果

① 関連研究2-表1に正常耐糖能(NGT)群、耐糖能異常(IGT)群、及び糖尿病(DM)群における、空腹時インスリン、IsIx、AUC insを示す。空腹時インスリンはNGT群、IGT群、DM群の順に高値となり、逆にIsIxはこの順で低値であった。AUC insはIGT群で最も高値であったが、NGT群とDM群では同程度であった。関連研究2-図1は横軸に空腹時血糖、縦軸に空腹時インスリンをとり、関連研究2-図2は横軸に空腹時血糖、縦軸にAUC insをとったものである。IGT群における空腹時インスリンは空腹時血糖上昇とともに増大した。AUC insはNGT群、DM群に比して、空腹時血糖が低値の範囲から既に亢進してお

り、110 mg/dl以上から低下傾向を示した。3)

②IGT群を年齢別に39才以下、40才代、50才代、60才代、70才以上の5群に分類した。関連研究2-図3に各群のHOMA-IR、IsIx、AUC insを示す。39才以下の最若年代群がいずれの指標とも突出して高値であった。他の年代群間には40才代群でHOMA-IRのみが高値であった以外にはとくに差異は認めなかった。5)

③75g-OGTTにおける3時間血糖値が70 mg/dl以下まで低下した例はNGT群808例中208例(26%)、IGT群800例中115例(14%)であった。60 mg/dl以下まで低下した例はNGT群で101例(13%)、IGT群で53例(7%)であった。IGT群中、3時間血糖値が60 mg/dl以下まで低下した群を反応性低血糖群(n = 53)、逆に120 mg/dl以上を呈した群を高血糖持続群(n = 252)として、両群における血糖応答、インスリン応答における各種パラメータを比較検討した結果を関連研究2-図4に示す。反応性低血糖群は血糖に関しては30分値、60分値、90分値が有意に高値、180分値が有意に低値であり、一方、インスリンは60分値、120分値が有意に高値、180分値が有意に低値であった。また、反応性低血糖群はIsIxが有意に低値であったが、AUC insとHOMA-IRには有意差を認めなかった。なお、負荷後2時間までのインスリン変動曲線下面積(AUC ins 0-2h)は反応性低血糖群が有意に高値であった。

D. 考察

我が国におけるIGTはNGT、DMよりもインスリン分泌総量が亢進しており、IGT群全体では欧米人と同様にインスリン抵抗

性と代償性インスリン過剰分泌を呈していると考えられる。とくに若年令層ではこの傾向が顕著である。このことは1960年代以降の我が国における生活環境の急速な欧米化が関与している可能性が推測され、我が国でもインスリン抵抗性と高インスリン血症を呈する欧米型のIGT症例が今後増加することが予想される。欧米型IGTは糖尿病が発症せず、一生IGTで推移する例も多いが、かかる例でも動脈硬化症の発症・進行することが知られている。それ故、若年令IGT (20~40才)を対象とする大規模疫学研究が必要であろう。

IGT状態で糖負荷後3時間血糖を規定する要因は不明である。反応性低血糖群は高血糖持続群に比して、IsIxは有意に低値、2時間までのAUC ins 0-2hやインスリン応答における頂値は有意に高値であった。現在、OGTTは2時間で終了している施設が大多数であり、2時間までのデータに限れば反応性低血糖群の方がむしろインスリンの遅延過剰分泌を呈しており、インスリン抵抗性が大であると推測される。しかし、実際には3時間目に低血糖を生じていることから末梢組織におけるインスリン抵抗性が同群で大であるとは必ずしも考えられない。また3時間までのAUC insは両群間で有意差はなく、高血糖持続群における3時間目の高血糖はインスリン分泌低下によるものとは考えにくい。以上から、反応性低血糖群ではインスリン感受性はむしろ良好である可能性が推測される。従って、今後は高血糖持続群と反応性低血糖群の末梢組織におけるインスリン感受性をグルコースクランプ検査により評価し、3時間血糖と末梢組織におけるインスリン感受性の関連

性について検討を重ね、75g-OGTTにおける3時間血糖測定の有用性を明らかにしたいと考えている。

E. 結論

2121例の75g-OGTTの成績を検討し、以下の結論を得た。1) IGT群は多様な集団ではあるが、群全体でとらえるとインスリン抵抗性と代償性インスリン過剰分泌を呈している。この傾向はとくに40才未満の若年令層で顕著である。2) 75g-OGTT 3時間血糖値を規定する因子は不明ではあるが末梢組織におけるインスリン感受性との関連性が推測され、今後さらに検討が必要である。

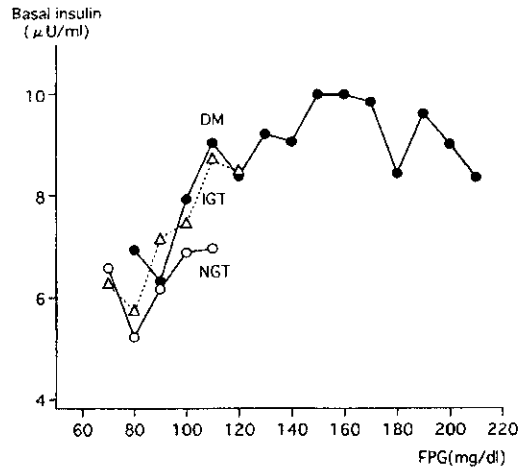
【参考文献】

- 1) Ohmura C, Tanaka Y, Mitsuhashi N, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Kawamori R: Efficacy of low-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Ther Res* 59:889-895,1998
- 2) Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Tohjima T, Kawamori R: Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 21:116-120,1998
- 3) Tanaka Y, Atsumi Y, Asahina T, Hosokawa K, Matsuoka K, Kinoshita J, Onuma T, Kawamori R: Usefulness of revised fasting plasma glucose criterion and characteristics of the insulin response to an oral glucose load in newly diagnosed Japanese diabetic subjects. *Diabetes Care*

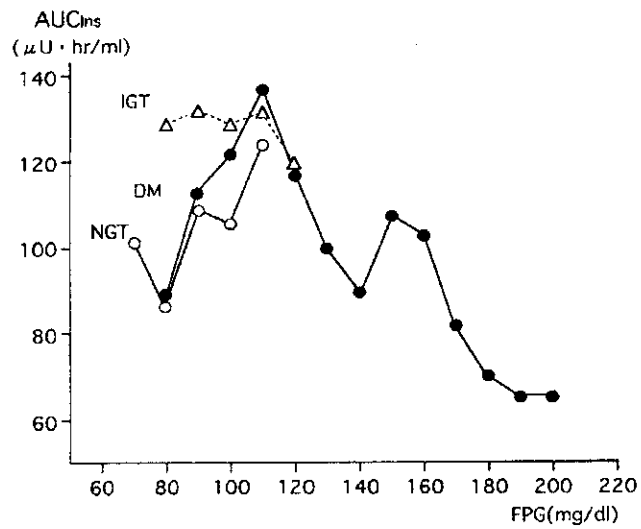
21:1133-1137,1998

4) Kinoshita J, Tanaka Y, Niwa M, Yoshii H, Takagi M, Kawamori R: Impairment of insulin-induced vasodilation is associated with muscle insulin resistance in type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 47:185-190,2000

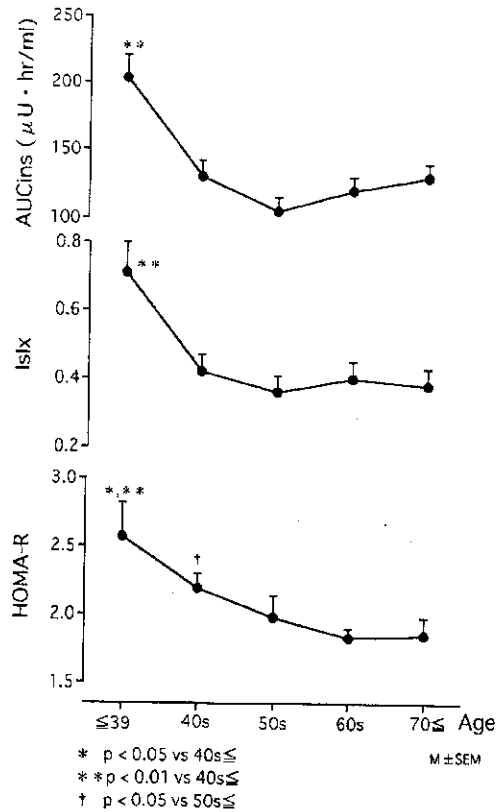
5) Tanaka Y, Astumi Y, Mastuoka K, Onuma T, Kawamori R: Interesting insulin response to oral glucose load in young Japanese IGT subjects. *Diabetes Care* 2000, in press.



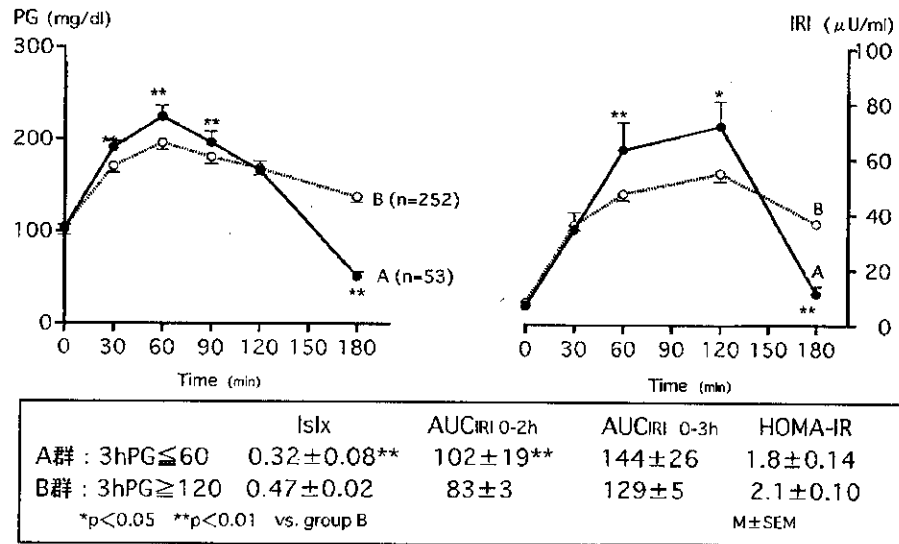
関連研究 2 - 図 1 耐糖能別の空腹時血糖値 (FPG) と空腹時インスリン値 (basal insulin) の関係



関連研究 2 - 図 2 耐糖能別の空腹時血糖値 (FPG) と糖負荷時インスリン曲線下面積 (AUC ins) の関係



関連研究 2 - 図 3 年令別の血中インスリン動態指標の比較



関連研究 2 - 図 4 糖負荷時の反応性低血糖群 (A) と高血糖持続群 (B) における血糖応答 (PG) およびインスリン応答 (IRI) の比較

関連研究 2 ー表 1 耐糖能別血中インスリン動態指標の比較

	NGT (829)	IGT (809)	DM (483)
Basal IRI ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	6.4 \pm 0.1	7.7 \pm 0.2*	8.7 \pm 0.2*†
Insulinogenic Index	0.57 \pm 0.02	0.41 \pm 0.02*	0.18 \pm 0.01*†
AUCins 0–3 ($\mu\text{U} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	106 \pm 2	128 \pm 3*	105 \pm 4

(M \pm SEM)

*p<0.01 vs. NGT

†p<0.01 vs. IGT