

# インスリン抵抗性定量評価法の確立を通じたインスリン 抵抗性改善による生活習慣病の発症阻止と、 健康増進のための最適運動プログラム作成の試み

大 阪 大 学 浜 口 朋 也  
(共同研究者) 同 中 島 弘  
同 難 波 光 義  
同 山 崎 知 行

## Establishment of the Quantitative Estimation Method for Insulin Resistance, and Challenge for Prevention of Life-style Related Disease by Improving Insulin Resistance

by

Tomoya Hamaguchi, Hiromu Nakajima,  
Mitsuyoshi Namba

*Department of Internal Medicine and Molecular Science,  
Graduate School of Medicine, Osaka University*

Tomoyuki Yamasaki

*School of Allied Health Sciences,  
Faculty of Medicine, Osaka University*

### ABSTRACT

Physical training may be effective for preventing the initiation and the promotion of the life-style related disease by ameliorating insulin resistance. To evaluate the insulin sensitivity quantitatively is the first step for medical treatment of the metabolic syndrome. In this study, clinical usefulness of measurement of the plasma glucose disappearance rate as an index of insulin resistance was discussed. Glucose

disappearance rate during the 3- to 15-min period following by the insulin injection, termed as "K value", was correlated with the index evaluated by glucose-clamp techniques. It suggests that the short-time insulin loading test is suitable as a simple and safety method of insulin resistance estimation.

Using this method, diabetics of inpatients were monitored by the degrees of insulin resistance. Some kinds of insulin resistance were detected in most of the diabetic patients, and these were partially restored by the treatment of diabetes. Also, physical training improved insulin sensitivity as the same extent as the medication. And, in these cases, reduction of visceral fat volume appeared to be more effective in restoring insulin resistance than reduction of subcutaneous fat volume. These results suggest that physical training should apply to the case of insulin resistance, and, especially, to the case of visceral fat obesity.

## 要 旨

運動療法は、インスリン感受性を高めるとされることから、インスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）が基盤となる生活習慣病の発症・進展予防に有効であると考えられる。本研究では、インスリン抵抗性の指標としてインスリン静注試験の初期糖消失率に着目し、臨床的有用性、安全性を検討した。さらに、その指標を用いて、運動療法がインスリン抵抗性をどの程度改善させるか、また改善に影響する因子は何かについて分析した。その結果、スタンダード法としてのグルコースクランプ法（以下、クランプ法）と有意の相関を示し、K値がインスリン抵抗性評価に有用であることが示された。また、糖尿病患者において、程度の差こそあるが、ほとんどの症例にインスリン抵抗性が指摘され、治療により変動することが示された。運動療法の導入によっても、インスリン抵抗性は改善傾向を認め、血糖コントロールに有効であることが示された。さらに、運動療法によるインスリン抵抗性の改善には、内臓脂肪の減量が重要であり、運動療法の成否を左右することが示された。今後、内臓脂肪の有効

な減量を目指した最適運動プログラムの確立が検討課題であると考えられた。

## 緒 言

本邦の潜在的糖尿病人口はおよそ690万人、糖尿病発症のおそれがある対象を含めると約1370万人に至るとも報告されており（平成9年度厚生省）、さらにその数は増加の一途をたどっている。この糖尿病増加の背景には日本人全般に認められる過食・運動不足による肥満傾向に伴ったインスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）が存在するものと考えられている。インスリン抵抗性は、糖尿病だけでなく、高血圧・高脂血症などの病態の基盤をなし、各疾患の発症・進展に関与する。そのためインスリン抵抗性の克服こそが、これら生活習慣を基礎とする疾患（生活習慣病）の一次・二次予防に最も有効であると考えられる。

個々の症例におけるインスリン抵抗性改善の試みは既に種々報告されており、運動療法の導入や、インスリン抵抗性改善剤による薬物療法などにより改善が可能とされている。しかし、現行の様々なインスリン抵抗性評価法は、スタンダードと

されるクランプ法を初めとして、いずれも操作が複雑で、患者負担が重く、およそ簡便、適宜な評価法とは言いにくい。Bonoraらはインスリン静注試験の糖消失率K値が、クランプ法と比べて簡便で、クランプ法とよく相関したデータが得られることを報告した<sup>1)</sup>。一方では、本法で低血糖症を続発する危険性が指摘され、また、定量性に欠けるとも言われている<sup>2)</sup>。今回、私どもでは簡便なインスリン抵抗性の定量評価法を確立し、適切な運動療法によって、どの程度インスリン抵抗性が解除できるかを検討した。さらに、インスリン抵抗性解除による生活習慣病の発症阻止を目的として、本研究では、当科入院の糖尿病患者を対象に、インスリン抵抗性を有効に解除する因子につき検討したので報告する。

## 1. 研究方法

### 1. 1 インスリン静注試験の初期糖消失率K値

従来、下垂体機能検査として用いられているインスリン静注試験 (ITT) により、その初期 (3~15分) における血糖消失速度から半減期を算出し、インスリン抵抗性の指標となりうるかを検討した。ITTは、速効型インスリン (ヒューマリンR, イーライリリー社) 0.1単位/kgを急速静注し、負荷前および負荷後3分毎に15分まで採血し、血糖値を、グルコースオキシダーゼ法を用いて

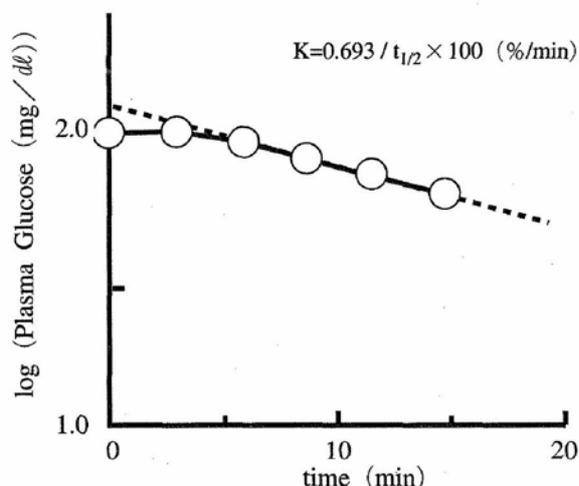


図1 インスリン静注試験とK値の算出方法

測定した。さらに15分後に、簡易血糖測定器で検査終了後の血糖値を測定しておき、120mg/dl以下の血糖値を呈する場合には50%ブドウ糖液20mlを追加静注し、低血糖症の出現を予防した。3~15分の血糖値降下曲線を対数軸にプロットし、半減期 ( $t_{1/2}$ ) を求めた。Bonoraらの原法<sup>1)</sup>に従い、インスリン抵抗性指数としてのK値を  $K = 69.3 / t_{1/2}$  (%/分) として算出した (図1)。

### 1. 2 K値とグルコースクランプ法のM/I値の相関

DeFronzoらの方法<sup>3)</sup>に従って、インスリン抵抗性測定のスタンダード法とされるグルコースクランプ法を5例の患者に施行し、末梢血中のインスリン濃度によって分類し、それぞれグルコースクランプ法におけるグルコース注入量 (M)、インスリン濃度 (I) の比 (M/I) 値と、ITTのK値について、それらの相関を検討した。

### 1. 3 健常人および糖尿病患者におけるK値の検討

健常対照者 (非糖尿病患者) 19例、および当科入院2型糖尿病患者 (顕性糖尿病患者) 156例を対象に、ITTを施行した。また、治療に伴うインスリン抵抗性の変化を検討するため、インスリン抵抗性改善剤以外の薬剤を投与した糖尿病患者32例に対して、入院直後の血糖コントロール不良時、退院直前の血糖コントロール改善時における空腹時血糖値、およびK値を計測し、比較した。

### 1. 4 当科入院糖尿病患者に対する運動療法導入と、その際に認めたインスリン抵抗性の変動の検討

対象は、糖尿病発症1年以内の、糖尿病教育目的で入院した症例6例で、入院時に経口血糖降下剤やインスリン製剤を使用していない症例とした。また、入院時に併用していたその他の薬剤 (降圧剤、高脂血症剤など) は同じ用法・用量で継続した。これらの6例には、入院時より、一

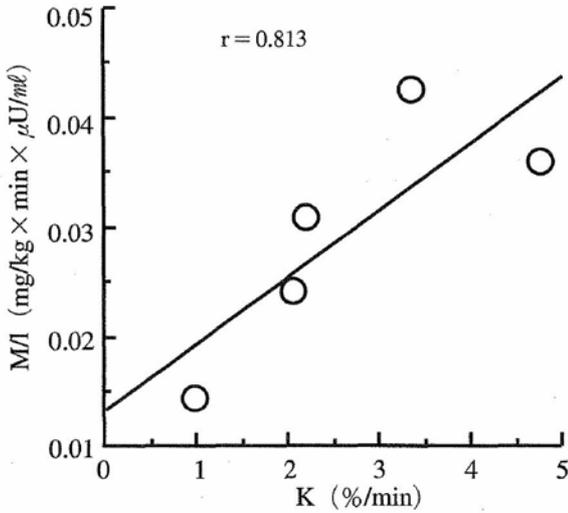


図2 インスリン静注試験の糖消失率K値とクランプ法との相関

糖尿病患者5例におけるK値と、クランプ法におけるグルコース注入量 (M)/インスリン濃度 (I) 比をそれぞれ散布図に示した。

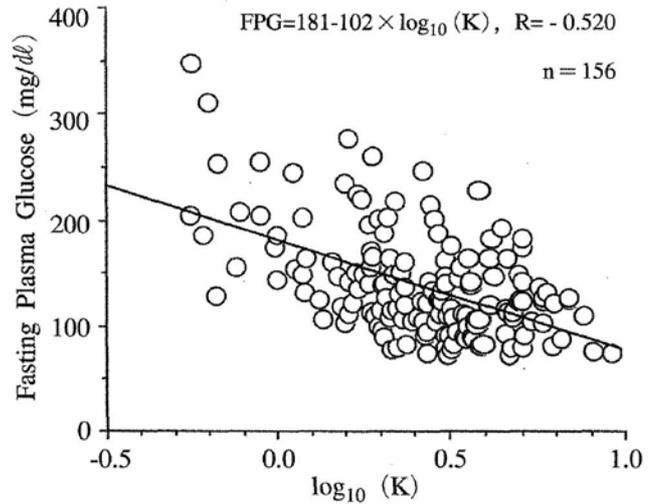


図3 K値の対数と空腹時血糖値の相関

糖尿病患者156例におけるK値を測定し、その対数と空腹時血糖値の関係を示す

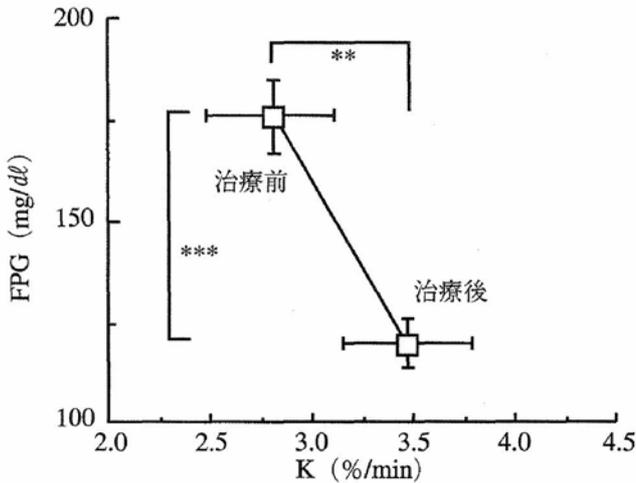


図4 治療前後のK値と空腹時血糖値の変動

糖尿病患者32例における入院治療前後でのK値と空腹時血糖値の変化を平均 (box) および標準誤差 (bar) で示す (\*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.005)

律、理想体重あたり25キロカロリーの食事療法と、虚血性心疾患を合併しないことを確認した後、一万歩/日を目標とした運動療法を処方した (以下、運動群)。対照として、同じ時期に入院した運動療法不適の症例6例を選択し、上記と同様の食事療法に加えて、経口血糖降下剤 (主にスルフォニル尿素剤、必要時にはαグルコシダーゼ阻害剤を追加した。) を用いて、血糖値をコントロールした (以下、薬剤群)。この運動群、薬剤群での血糖コントロール、インスリン抵抗性改善効果につき検討を加えた。また、インスリン抵抗性に影響することが知られている内臓、皮下

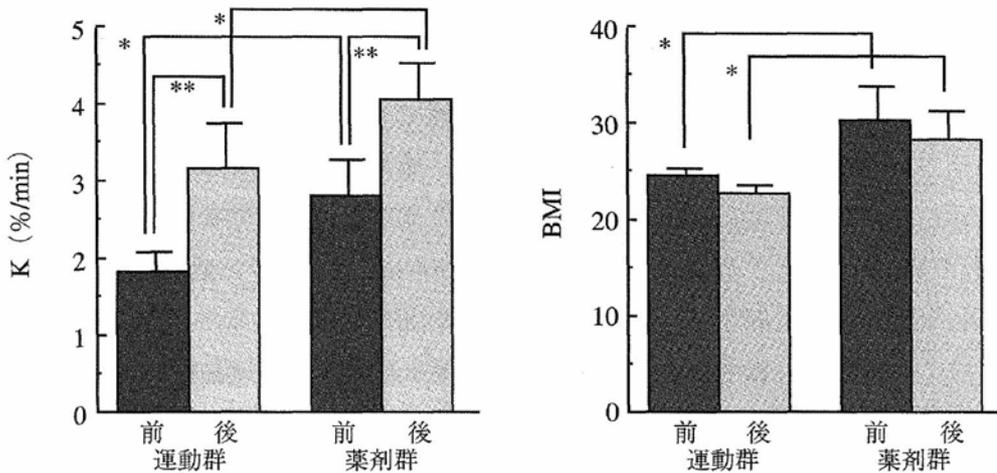


図5 運動群、薬剤群間におけるK値、およびBMIの治療前後での変動

各6症例のK値 (左図)、およびBMI (右図) の治療前 (closed bar) 後 (hatched bar) での変動 (\*p < 0.05, \*\*p < 0.01)

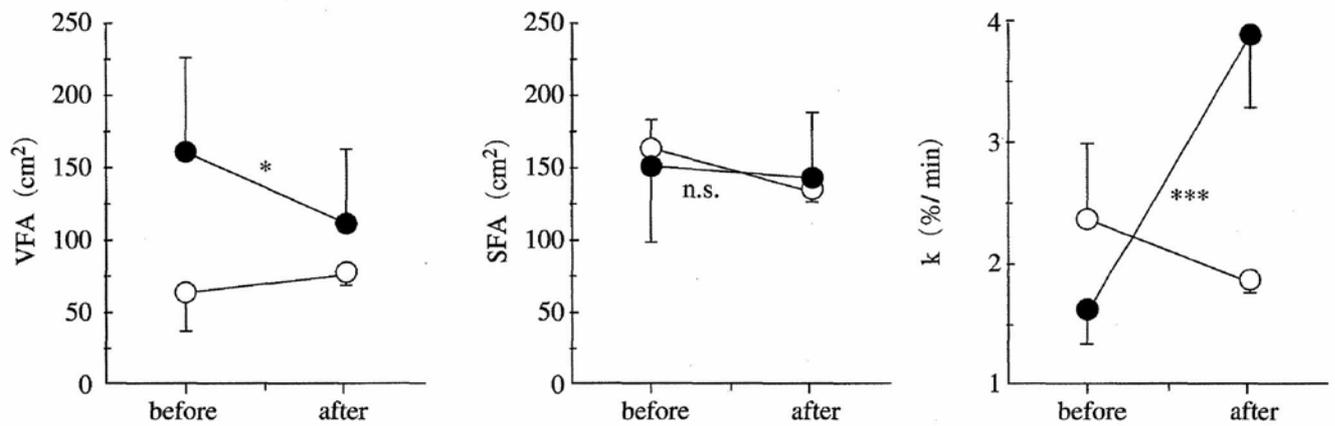


図6 内臓群, 皮下群間における内臓脂肪面積 (VFA), 皮下脂肪面積 (SFA), およびK値の治療前後での変動  
内臓群 (closed circle), および皮下群 (open circle) の治療前後での変動 (\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.005$ , n.s. not significant)

脂肪蓄積量 (面積) を腹部CTにて評価し, 入院時で比較検討した。

### 1. 5 統計解析法

以上のデータの解析にあたり, 数値は平均±標準誤差で示した。異なる2群の群間比較には unpaired-t testを, また同一症例の経過における前後の比較には paired-t testを利用した。なお,  $p < 0.05$ をもって有意水準とした。

## 2. 研究結果

### 2. 1 ITTによる初期糖消失率K値のインスリン抵抗性評価における有用性

今回の検討から得られた5症例でのK値とクランプ法における糖注入率/末梢インスリン濃度比 (M/I ratio) は, 図2に示すとおり, 正の相関 ( $r=0.813$ ,  $p < 0.07$ ) が確認された。さらに, 健常対照者 ( $n=19$ ), 糖尿病患者 ( $n=156$ ) におけるK値はそれぞれ  $5.55 \pm 0.32$ ,  $2.65 \pm 0.15$  (%/min) であり, K値の分布は糖尿病患者で有意 ( $p < 0.001$ ) に低値を示した。156例の入院糖尿病患者において実施したITTのK値と, ITT時の空腹時血糖値の関係を検討するため散布図を作成した。図3に示す様に, 空腹時血糖値の対数とK値は有意な負の相関 ( $p < 0.001$ ) を示した。また, 糖尿病患者32例の, 血糖コントロール前後での空腹時血糖値とK値の変化を図示した (図4)。

血糖値, K値ともに, いずれの改善も有意であったが, K値は正常範囲までは改善しなかった。

これらの検討中に施行したのべ207回のITTにおいて, 数例において低血糖の自覚症状が認められたが, ブドウ糖静注により速やかに症状は消失し, 有害な副作用は認められなかった。

### 2. 2 糖尿病患者に対する運動療法導入でのインスリン抵抗性の変動

今回対象とした運動群6例の空腹時血糖値は入院時, および退院時,  $159 \pm 21$  から  $100 \pm 7$  mg/dl と有意に改善した ( $p < 0.001$ )。また, 薬剤群6例の空腹時血糖値も  $165 \pm 17$  から  $109 \pm 11$  mg/dl と有意に改善した ( $p < 0.001$ )。前後とも, 両群間での血糖値には有意差がなかった。この間のインスリン抵抗性指標K値, および体重 (BMI) の変化を図5に示した。いずれの群でもK値は有意に改善しており, 改善の程度には両群間で有意差が認められなかった。また, 体重は, 薬剤群で有意にBMIが高値であったが, 減量の比率は両群間で有意差を認めなかった。

さらに, インスリン抵抗性の変動に影響を及ぼした因子を検討するため, 運動群における減量効果を検討した。運動群の各症例においてBMIはほぼ同等に減量していた (data not shown)。しかし, 内臓脂肪面積および皮下脂肪面積の変化は, 個々の症例によって異なっていた。そこ

で、内臓脂肪面積が皮下脂肪面積より多く減量した4症例（以下、内臓群）と、皮下脂肪面積の方がより多く減量した2症例（以下、皮下群）に分類し、脂肪分布の変化が及ぼす影響について検討した。なお、血糖コントロールは、内臓群、皮下群とも退院時にはそれぞれの平均が99, 101mg/dlと差がなく、BMIもそれぞれの群で平均23.7から22.5 (-1.2), 24.9から23.6 (-1.3)への減量と、減量の程度に差がなかった。両群の入退院時の内臓、皮下脂肪面積変化、およびインスリン抵抗性指標K値の変化を図6に示した。内臓群では内臓脂肪面積に、皮下群では皮下脂肪面積に、それぞれ-10%以上の減量傾向が認められた。しかし、内臓群での皮下脂肪面積や、皮下群での内臓脂肪面積の変化は-5%以下と、減量傾向を示していなかった。この時のK値は、内臓群で有意に改善したが、皮下群ではむしろ増悪していた。

### 3. 考 察

#### 3. 1 ITTによる初期糖消失率K値のインスリン抵抗性評価における有用性

図2のとおり、ITTのK値とM/I ratioが正の有意な相関を示したことから、インスリン抵抗性を評価する上で、K値がクランプ法と同様に有用であることが考えられた。さらに、健常対照者に比べて、糖尿病患者におけるK値が有意に低値であったことは、糖尿病患者におけるインスリン抵抗性の存在を示すものと考えられた。

ITTの文献的比較からは、健常者におけるK値は、 $5.65 \pm 0.35^{1)}$ 、 $4.1 \pm 0.3^{4)}$ 、 $5.69 \pm 0.24^{5)}$  (%/min)と比較的一致しており、当科で決定した数値と大きな差を認めない。このことから、本法により評価したインスリン抵抗性の程度は、欧米人と日本人の間に明らかな人種差は認められなかった。

また、図3、4のように、K値と空腹時血糖値

や、血糖コントロールに密接な関連性があることが示された。これらの症例の治療には、インスリン抵抗性改善剤を投与していないことから、治療による血糖コントロールの改善がインスリン抵抗性を改善させた可能性が考えられた。これは、近年、高血糖自体が、糖代謝側副経路の中間体を介して、さらにインスリン標的細胞のインスリン抵抗性を増強させる現象として知られており、糖毒性 ("glucose toxicity") と総称されている<sup>6)</sup>。本研究の成果からは、一部のインスリン抵抗性は血糖コントロールにより可逆的に改善させることが明らかとなり、K値はそれらインスリン抵抗性の変動を評価する上でも有効であることが示された。

#### 3. 2 糖尿病患者に対する運動療法導入でのインスリン抵抗性の変動

今回の検討からは、運動群と薬剤群で、血糖コントロールを同等に改善させると、K値の改善度には両群間で有意な差が認められなかった。この結果からは、インスリン抵抗性改善における運動療法の有効性は直接明確には出来なかった。このことは、まず前項で明らかにしたように、血糖コントロールがインスリン抵抗性の発現に及ぼす影響の方が重大であることを示すと考えられる。すなわち、糖尿病治療において、まず血糖降下療法が中心となるべきであることが再確認された。しかし、換言すれば、運動群においては、運動療法の導入が薬剤群における薬物療法に相当するだけの血糖改善効果を有したと考えられる。このことから、運動が直接的に、あるいは血糖降下（糖毒性の解除）を介して間接的に、インスリン抵抗性を改善させて、良好な血糖コントロールを得させたものと考えられる。すなわち、糖尿病患者においては、インスリン抵抗性改善の面からも、血糖コントロールの面からも、運動療法の導入は可能な限り積極的に指導すべきであることを示唆している。

さらに、内臓群、皮下群の検討からは、内臓脂肪面積の減量がインスリン抵抗性の改善に寄与することが明らかとなった。両群では、血糖コントロールやBMIの減量分に差がなく、両群に認められたインスリン抵抗性の改善度の差は、これらの指標からは説明できない。両群を特徴づけるのは、脂肪分布と、内臓・皮下のいずれの脂肪がより多く減少したか、という項目である。このことから、運動療法導入に当たって、内臓脂肪をより有効に減量させることが、インスリン抵抗性改善に向けての課題となることを示している。

腹腔内に蓄積する内臓脂肪については、従来、カテコラミンなどによる刺激に対して感受性が高く、脂肪合成や脂肪分解が皮下脂肪に比して亢進していることが知られている<sup>7)</sup>。そのため、運動療法などにより、比較的速やかに代謝が促進される特徴が示されている。本研究の結果からも、個々のデータは示さないが、絶対値で見れば、運動群・薬剤群ともそれぞれ6例中の4例で、内臓脂肪面積の減少分が、皮下脂肪面積の減少分よりも大きい傾向があり、内臓脂肪は減量療法の標的としやすい脂肪であるといえる。しかし、同様に、一日一万歩の運動強度を処方している患者群において、内臓脂肪が優位に減少する症例と、皮下脂肪が優位に減少する症例が存在したことは、治療に対する脂肪減量の反応性が症例毎に異なっていることを示唆する。今回、データには示さなかったが、年齢、性別、体重などの患者背景からは、この反応性を左右する因子については、例数も少なく明らかにならなかった。症例に応じては、今後、運動耐容能を考慮した運動療法を処方し、各脂肪面積変化が運動量とどの程度関連するかなども検討すべきかと考えられる。また、遺伝的因子として、最近、 $\beta$ 3アドレナリン受容体の遺伝子多様性<sup>8)</sup>など、肥満の分子生物学的な検討が盛んとなっており、

減量に対する反応性のメカニズムもそれらの方面から明らかにされることが期待されている。いずれにせよ、検討症例を増やして、それらの症例群間での臨床的特徴や遺伝的背景について、さらに検討する必要があるものと思われた。

#### 4. 総括

以上の検討から、インスリン静注試験の初期糖消失率K値は、インスリン抵抗性の定量的評価法として、特に治療などによる変化を判定する際に有用であることが示された。また、検査終了時の血糖値によりブドウ糖を追加静注することで、重篤あるいは遷延性の低血糖症の出現が予防でき、本試験は安全に施行できた。

また、糖尿病患者の大部分では、インスリン抵抗性が病態の特徴として指摘された。このインスリン抵抗性は、運動療法を導入することで、部分的ながら、可逆的に改善しうることが示された。

今回、検討した症例群において、運動療法によるインスリン抵抗性の改善の程度を決定する要因として、患者の脂肪分布、特に内臓脂肪の減量の程度が重要であることが示された。今後は、症例に応じた運動療法の処方を施行し、有効な内臓脂肪減量が得られる運動療法を確立すべきであると考えられた。

#### 謝辞

本研究を遂行するにあたり精力的に活動していただいた病棟担当医各位、および適切なお助言をいただいた分子制御内科学松澤佑次教授に感謝いたします。

また、研究助成を賜りました財団法人石本記念デサントスポーツ科学財団に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corgnati A, Muggeo M.; Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **68**, 374-378 (1989)
- 2) 小林正 ; インスリン抵抗性の臨床的評価, 日本臨床, **57**, 515-520 (1999)
- 3) DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R.; Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance, *Am. J. Physiol.*, **237**, E214-223 (1979)
- 4) Neahring JM, Stepniakowski K, Greene AS, Egan BM.; Insulin does not reduce forearm alpha-vasoreactivity in obese hypertensive or lean normotensive men, *Hypertension*, **22**, 584-590 (1993)
- 5) Grasso G, Frittitta L, Anello M, Russo P, Sesti G, Trischitta V.; Insulin receptor tyrosine-kinase activity is altered in both muscle and adipose tissue from non-obese normoglycaemic insulin-resistant subjects, *Diabetologia*, **38**, 55-61 (1995)
- 6) Baron AD, Zhu JS, Zhu JH, Weldon H, Maianu L, Garvey WT.; Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. Implications for glucose toxicity, *J. Clin. Invest.*, **96**, 2792-2801 (1995)
- 7) Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Tokunaga K.; Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **748**, 399-406 (1995)
- 8) Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC.; Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns, *N. Engl. J. Med.*, **333**, 348-351 (1995)