

メタボリックシンドロームにおける耐糖能異常者の予後関連因子に関する検討

川村武¹⁾、倉林沙江¹⁾、三浦優子¹⁾、小野恵理子¹⁾、北村美香¹⁾、菅原路子¹⁾、松山優希¹⁾、杉山晴香¹⁾、平塚真理¹⁾、藤村茂¹⁾

キーワード：糖尿病健診、耐糖能異常、インスリン抵抗性、臍周囲径、過酸化脂質、危険因子集積数

要 旨

メタボリックシンドロームの日本における診断基準が報告されたが、近年2型糖尿病の増加が顕著となり、その予防あるいは病態進展の阻止が重要な課題となっている。初期の耐糖能異常では自覚症状が殆どなく、健診により始めて指摘されることが多いことから、その時点における耐糖能異常者への適切な対応が重要である。このような視点から糖尿病健診受診者を対象として耐糖能異常者の予後を推察できるような指標について検討した。その結果インスリン抵抗性は耐糖能異常の進展・予後を判定する上において有用な指標となることが示唆された。糖尿病はまた動脈硬化性病変などの合併症を伴うことからその指標として過酸化脂質を検討したが健診受診者においては病態進展との関連性を認めなかった。メタボリックシンドロームは耐糖能異常を始め複数疾患を合併する特徴をもっているが、それらを危険因子集積数として検討した結果インスリン抵抗性はまた危険因子集積数を良く反映したことから、耐糖能異常の病態進展は複数の疾患を合併するリスクの増加をも意味することが推測された。メタボリックシンドロームの診断基準において臍周囲径の測定は内臓脂肪蓄積の指標として重視されていることから耐糖能異常との関連性を検討したが、BMIや体脂肪率とは異なる耐糖能異常の予後に関する優位性は認められなかった。

A Study of Prognosis-Related Factors of Diabetes Mellitus in Metabolic Syndrome

Takeshi Kawamura¹⁾, Sae Kurabayashi¹⁾, Yuko Miura¹⁾, Eriko Ono¹⁾, Mika Kitamura¹⁾, Michiko Sugawara¹⁾, Yuki Matuyama¹⁾, Haruka Sugiyama¹⁾, Mari Hiratuka¹⁾ and Shigeru Fujimura¹⁾

Key words : mass checkups of diabetes, impaired glucose tolerance, insulin resistance, waist circumference, lipid peroxide, risk factors in metabolic syndrome

Abstract :

Recently a significant increase in the incidence of diabetes mellitus (DM) has been reported. Particularly the progression of impaired glucose tolerance (IGT) to type 2 DM as a metabolic syndrome is serious. Since there is no symptom at the early stage and the illness tends to remain undetected until people have a medical checkup, it is crucial to prevent or delay the development of IGT.

This is a report on prognosis-related factors of DM, which might reflect the progressive disorder of IGT. Our study showed that insulin resistance (HOMA-IR) well reflected the stage and prognosis of IGT. The risk factor score of the metabolic syndrome also revealed the stage of DM and was correlated with HOMA-IR. However, there was no remarkable change of lipid peroxide as a marker of arteriosclerotic changes in DM. Measuring the waist circumference was not a good way of finding problems with weight management for DM.

1) 宮城大学看護学部

Miyagi University School of Nursing

緒言

近年メタボリックシンドロームにおける糖尿病 (diabetes mellitus, DM) の増加が問題となっており、DMの可能性が否定できない人を含めると既に1620万人を超えていると言われて¹⁾。メタボリックシンドロームであるDMは2型糖尿病で遺伝的素因の他に環境因子や生活習慣による影響の大きいことが知られていることから、予防的な立場から健常者のみならずDMの前段階である耐糖能異常 (impaired glucose tolerance, IGT) 者の早期発見、早期治療によるDMへの移行や進展防止が重要な課題となっている。実際、IGTにおける早期の介入が病態の進展、悪化を防御できるとする報告は多くみられるが²⁾³⁾、DMへの進展防止や予防策の為に予め予後を予測できるような因子が特定されれば介入方法を考えるうえで有用と思われるが、そのような因子に関する情報については必ずしも充分ではない。

我が国では糖尿病健診が普及していることから早期発見に関しては諸外国に比しても旨く運用されているように思われるが、特にIGT発見後の対応に関しては残されている課題も少なくない。例えば健診発見時には糖尿病罹病期間が既に長くなっているとする指摘や⁴⁾、DM発症の早期においては殆ど自覚症状がないこともあって、DMに対する認識が充分でないことなどから健診後もそのままに放置されてしまうことが少なくないことなどが指摘される。しかしIGTの段階では出来るだけ早期に的確な食事や運動指導などによる生活習慣改善への介入をすることによりDMへの移行がかなり防御できることも報告されているので、どのような介入が受検者にどのような影響を与え、改善に至ることができるのかについて明らかにすることは重要なことである。即ちどのような要因が糖尿病健診による診断後の予後を規定し、また進展の予測ができるかについて明らかになれば、介入の効果に関してより確実になるものと考えられる。

DMは生活習慣病の一病態として扱われてきたが、その後生活習慣病の概念は国際的に定まりつつあり、従来から提唱されてきた「死の四重奏」⁵⁾、「内臓脂肪蓄積症候群」⁶⁾あるいは「シン

ドロームX」⁷⁾などを纏めた症候群の共通の概念として最近になってmetabolic syndromeとすることがWHOから提唱された⁸⁾。これらの症候群における病態に共通する因子に関してインスリン抵抗性 (HOMA-IR) などをはじめとして幾つかの因子が明らかにされつつある⁹⁾。しかしWHOにより提唱されているmetabolic syndromeの診断基準は日本人の診断基準としてみると、そのままでは受け入れられないような点が指摘されたが、平成17年4月にメタボリックシンドローム診断基準検討委員会から日本における診断基準が報告されたことから、今後はそれらの診断基準に基づいて新たな情報が蓄積されていくものと思われる¹⁰⁾。報告された日本での診断基準にみられる主な特徴は内臓脂肪蓄積に重点をおいたことにあるが、それによってメタボリックシンドロームの病態におけるHOMA-IRの意味付けがより明確になったものと言え、健常人およびIGTにおいても危険因子の指標となるものと思われる。いずれにしても生活習慣病の増加傾向が指摘されている現状においてはDMによるQOL低下の防止や動脈硬化性病変などの合併症などを阻止するためにも早期発見、予防が重要であることは論をまたない。

以上のような観点から本研究では糖尿病健診における基準範囲、IGTおよびDMの進展予後に関連する因子に関して検討し、それらがDMへの進展予防あるいは予後判定にどのような意味をもっているかについて検討し考察した。

目的

本研究の目的は先に述べたような視点にたつて今後も更に増加することが予測されているメタボリックシンドロームにおいて、特に糖尿病健診受診者を対象として、糖負荷試験 (glucose tolerance test, GTT) により確定診断された人の診断確定後の病態進行についていかにしたら予測が可能となり、またそれらを指標として進展を予防あるいは阻止できるかについて、予後に関与していると考えられる因子についての検討を行った。すなわちメタボリックシンドロームの共通因子として指摘されているHOMA-IR、内臓脂肪蓄積の指標である臍周囲径およびメタボリックシンドローム関

連疾患合併の指標として危険因子集積数を算出し、病態の進展、予後といった観点から検討した。またDM合併症の中心となる動脈硬化性血管病変の指標の一つとして指摘されている過酸化脂質についても検討した。

本研究では対象者を某町の糖尿病健診受診者としたが、そこでは健診により耐糖能異常が疑われた人にはさらにGTTも実施しており、DMの精密検査による確定診断が実施されていること、また有所見者については年次毎に経過観察が行われていることなどから本研究の目的を遂行できる対象者であると考えた。某町における糖尿病健診の長期にわたる経過観察の結果に関しては既に報告している¹¹⁾。IGTのDMへの進展防止、予後に影響を与える因子として一つは食事や運動などの生活習慣の改善を図るための事後指導による効果があるが、もう一つには対象者自身の素因であるHOMA-IR、臍周囲、危険因子集積数あるいは脂質過酸化などの身体的な要因があるものと考えられ、それらの要因がさらに事後指導などによる介入の効果にも影響しているものと考えられる。したがって本研究ではこのような視点から各関連因子についての検討を行い、さらに経年的に経過が追えた受診者における関連因子の予後との関連についても検討して、健常者、IGTおよびDMにおける病態の進展、予後に関する若干の考察を行った。

対象と方法

対象：平成14年度から15年度にわたり某町において実施された糖尿病健診の受診者のうち本研究の主旨を理解し、協力する事に同意を得られた人を対象とした。すなわち平成14年度GTT施行者は81名(平均年齢58.2±8.8歳、男性52名、女性29名)、平成15年度GTT施行者は59名(平均年齢58.1±9.0歳、男性38名、女性21名)であったが、そのうち平成14年度と15年度に渡って経過を追えたのは25名(平均年齢60.0±7.0歳、男性17名、女性8名)であった。

糖尿病健診におけるIGTおよびDMの診断基準は日本糖尿病学会の診断基準を用いた。即ち空腹時血糖では110 mg/dl以上、125 mg/dl以下をIGT、126 mg/dl以上をDMとした。また75g負荷GTTで

は負荷後2時間値が140 mg/dl以上、200 mg/dl以下をIGT、200 mg/dl以上をDMとした。

方法：某町の糖尿病健診においてGTT施行の連絡に際して本研究への協力依頼書を同封し、研究に賛同し同意を得られた人を対象としてHOMA-IR、生化学検査などの測定のための採血を実施した。採血は某町保健福祉課と宮城県予防医学協会の協力を得て健診用採血時に2 ml余分に採血し、採血後速やかに血清を遠心分離して測定まで-20℃の条件下で冷凍保存した。更に経年で受検できた人を対象として測定項目の経過と病態進展との関連を検討した。

臍周囲径の測定：内臓脂肪蓄積量の簡易指標として実施した。平成15年度の受検者のうち協力が得られた人を対象として男子38名(平均年齢60.2±8.4歳)、女性21名(平均年齢54.2±9.0歳)の計59名について測定した。臍周囲径の測定は日本肥満学会の定めた基準に従い立位・呼吸時に臍周囲径を測定した。また基準値は日本肥満学会肥満症診断基準¹²⁾及びメタボリックシンドローム診断基準検討委員会¹⁰⁾に準じて男性<85 cm、女性<90 cmとした。また内臓脂肪と関連する項目として肥満指数(body mass index、BMI)、体脂肪率についても測定し比較検討した。

体脂肪率はインピーダンス法を用いた体脂肪計(タニタTBF-545)を使用し、電極板に素足で乗ってもらった。基準値は男性25%以下、女性30%以下と判定した。

BMIは身長と体重から計算したが、判定は日本肥満学会の基準に従いBMI 18.5以上25未満を基準範囲とし、25以上を肥満と判定した。

$$\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / \text{身長 (m)}^2$$

生化学検査測定項目：HOMA-IR、血糖、インスリン、脂質、過酸化脂質

HOMA-IR；インスリン抵抗性の指標としてグルコースクランプ法¹³⁾が標準法であるが、煩雑であることからその簡便法として知られるHOMA-IRを用いた。すなわち糖尿病健診で実施されたGTTの空腹時血糖FPG(グルコースオキシダーゼ法)と空腹時血中インスリン値FIRI(EIA法、東北大学医学部付属病院検査部に測定依頼)を用い、Matthewsら¹⁴⁾の提唱した簡略式により計算した。

$HOMA-IR = FIRI(\mu U/ml) \times FPG(mg/dl) / 405$

HOMA-IRの基準値は厚生省健康科学総合研究事業松澤班の検討により基準範囲上限を1.6とした。脂質は中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロールについてそれぞれ測定し、基準値は日本動脈硬化学会診断基準に準じた(酵素法、東北大学医学部付属病院検査部に測定依頼)。また過酸化脂質(lipid peroxide, LPO)の測定はメチレンブルー誘導体法によるデタミナー-LPOキット(協和メデックス)を使用し、規定の操作に従って実施した。

危険因子集積数:「死の四重奏」の主要疾患であるDM, 高脂血症、肥満および高血圧症の関連検査項目を各個人の複数疾患合併の危険因子として集積してHOMA-IRとの関連を検討した。集積項目は耐糖能および脂質検査のほかに血圧(JNC-IV分類)およびBMI(日本肥満学会肥満症判定基準)を集積項目として追加したが、それらの測定結果は宮城県予防医学協会の資料を了解のもとに用いた。危険因子集積数の検討項目及びその判定基準(スコア)については表1に示した。

表1 危険因子蓄積数の判定基準とスコア

検討項目	判定基準	スコア
耐糖能 (日本糖尿病学会)	基準範囲	0
	IGT	2
	DM	3
脂質(mg/dl) (日本動脈硬化学会)	TG 150以上	2
	Tch 200未満	0
	200~219	1
	220以上	2
	HDL-ch 40未満	2
血圧(mmHg) (JNC-IV分類)	収縮期圧/拡張期圧	
	120~130/80~85	0
	130~139/85~89	1
	140~159/90~99 (stage1)	2
	160~179/100~109 (stage2)	3
180以上/110以上 (stage3)	4	
肥満(BMI) (日本肥満学会)	18.5以下	1
	18.5~24	0
	25~29 (1度)	1
	30~34 (2度)	2
	35~39 (3度)	3
40以上 (4度)	4	

IGT:耐糖能異常, DM:糖尿病, TG:中性脂肪, Tch:総コレステロール
HDL-ch:HDLコレステロール, BMI:体重(kg)/身長(m)²

統計学的方法:得られたデータは平均値±標準偏差で表した。有意差の検定にはt検定を用い、5%以下を有意差有りとした。

結果

1. 平成14年度および15年度にGTTを実施した結果は140人中、基準範囲群が79人、IGT群36人、DM群23人および判定不能者が2名であった。3群間でHOMA-IRおよびその関連因子について比較検討するとHbA_{1c}、空腹時血糖(FPG)は基準範囲群、IGT群、DM群の順に高値となり、各群間に有意差を認めた。空腹時血漿インスリン値(FIRI)も平均値においては同様の傾向を示したが有意差は認めなかった。しかしHOMA-IRでは同様の傾向を示し、またDM群では基準範囲群に比して有意の高値を認めた。一方基準範囲群では平均値は基準値1.6以下の値を示したが、全体では平均1.78と1.6以上の値を示した(表2)。

表2 平成14年度および15年度糖尿病検診受診者の糖負荷試験結果

項目	全体 n=138	基準範囲 n=79	IGT n=36	DM n=23
HbA _{1c} (%)	5.4±0.8	5.1±0.4*	5.1±0.5**	6.4±1.3***
FPG(mg/dl)	105.7±20.3	96.5±8.8*	107.7±12.9*	134.3±29.2***
FIRI(μU/ml)	6.7±3.7	6.3±3.7	6.9±3.9	7.9±3.4
HOMA-IR	1.78±1.10	1.51±0.92	1.85±1.11**	2.60±1.24***

*P<0.05 対IGT, **P<0.05 対DM, ***P<0.05 対基準範囲
HbA_{1c}:グリコヘモグロビン, FPG:空腹時血漿グルコース, IGT:耐糖能異常
DM:糖尿病, FIRI:空腹時血漿インスリン, HOMA-IR:インスリン抵抗性

2. 平成14年度において危険因子集積数を検討した結果では基準範囲群、IGT群、DM群の順に高値を示し、IGT群、DM群では基準範囲群に比して有意の高値であった。HOMA-IRについても危険因子集積数が1.6未満群と1.6以上群において比較検討した結果、1.6以上の群において危険因子集積数は有意に高値を示した(表3)。

HOMA-IR、危険因子集積数共にDM群において高値を示した事から両者の相関を検討したが、相関係数はr=0.328であった。

3. 平成15年度受診者における臍周囲径の測定結果は表4に示した。測定に同意した対象者59名の健診結果は基準範囲33名(男性18名、女性15名)、IGT 15名(男性12名、女性3名) DM 11名(男性8名、女性3名)であったが、男性の

臍周囲径は全ての群において平均値が基準値 85 cm を超え基準範囲群、IGT群、DM群の順に高値を示し、全体では89.0±9.2 cmであった。一方女性では平均値でみると基準範囲群では基準値90 cm以下であったがIGT群、DM群では90 cm以上を示し、全体では85.1±12.7 cmであった。しかし男性、女性共に各群間に有意差は認められなかった。

次に臍周囲径関連項目である体脂肪率およびBMIについてみると、体脂肪率は男性では全体で平均値26.2±6.5%と高値を認めたが、DM群においては基準範囲、IGT群に比して有意に高値を示した。女性においても全体で既に平均36.4±8.0%と高値を認め、基準範囲、IGT、DMの順に高値を示したが各群間に有意差は認めなかった。

一方BMIは基準範囲群および全体では男性、女性共に平均値では25以下であったがIGT、DM群では25以上の値を示し、男性では有意の高値となったが、IGTとDM群の間では有意差を認めなかった。

臍周囲径とBMIおよびDMとの間で相関を検討した結果、男性、女性共にBMIとの間において有意の良好な相関係数を示し、夫々 $r = 0.913$ および 0.887 であった。また臍周囲径と体脂肪率との間においても比較的良い相関を認め、男性では $r = 0.762$ 女性では $r = 0.667$ であった。

表3 平成14年度糖尿病検診受診者における危険因子集積数の結果

項目	基準範囲 n=46	IGT n=22	DM n=11
危険因子集積数 (スコア)	3.78±1.66	5.96±1.52 **	6.18±1.59 ***

項目	HOMA-IR 1.6未満 n=38	HOMA-IR 1.6以上 n=44
危険因子集積数 (スコア)	4.11±1.80	5.29±1.88 #

P<0.05 対基準範囲, *P<0.05 対基準範囲,
#P<0.05 対HOMA-IR 1.6未満
IGT:耐糖能異常, DM:糖尿病, HOMA-IR:インスリン抵抗性

4. 平成15年度受診者のLPO測定対象者は59名であったが、うち基準範囲群が33名、IGT群15名、

表4 平成15年度糖尿病検診受診者における臍周囲径および関連因子の測定結果

性	項目	基準範囲 (n=18)	IGT (n=12)	DM (n=8)
男性	臍周囲径 (cm)	86.4±10.0	89.7±7.7	93.9±7.9
	体脂肪率 (%)	25.1±6.4	25.0±5.0	31.1±7.0 *
	BMI	23.4±3.3	25.3±3.0 **	26.9±3.2 **

*P<0.05 対IGT & 基準範囲, **P<0.05 対基準範囲

性	項目	基準範囲 (n=15)	IGT (n=3)	DM (n=3)
女性	臍周囲径 (cm)	81.8±11.8	94.2±14.4	92.8±11.6
	体脂肪率 (%)	35.1±8.4	37.2±7.7	41.8±5.6
	BMI	24.2±3.4	26.2±5.0	28.6±3.3

表5 平成15年度糖尿病検診受診者における過酸化脂肪と関連因子

項目	基準範囲 n=33	IGT n=15	DM n=11
LPO (nmol/ml)	23.76±15.61	24.80±12.99	32.99±28.70
Tch (mg/dl)	200.4±38.1	203.5±31.5	209.0±20.6
HDL-ch (mg/dl)	55.3±13.2	54.8±14.7	46.9±13.1
FPG (mg/dl)	96.3±7.7 *	109.2±8.8 **	148.0±6.8 ***
HOMA-IR	1.10±0.63 **	1.32±0.86 **	2.59±1.41

*P<0.05 対IGT, **P<0.05 対DM, ***P<0.05 対基準範囲
IGT:耐糖能異常, DM:糖尿病
LPO:過酸化脂肪, Tch:総コレステロール, HDL-ch:HDLコレステロール
FPG:空腹時血漿グルコース, HOMA-IR:インスリン抵抗性

DM群11名であった。その結果は表5に示したが、全体では25.74±18.16 n mol/ml と基準値を大幅に上回る結果となった。測定対象者が全員DM疑いであることを考慮しても絶対値としては高いことから相対的群間比較としたが、平均値では基準範囲群、IGT群、DM群の順に高値を示したものの、各群間においては有意差を認めなかった。

同時に測定した総コレステロールおよびHDL-コレステロールについては全体では何れも基準範囲を示し、また各群間においても有意差を認めなかった。しかしFPG、HOMA-IRは何れも基準範囲群、IGT群、DM群の順に高値となり、群間に有意差を認めた。またLPOとHOMA-IRとの相関は $r = 0.110$ であった。

5. 平成14年度から15年度にかけて推移を検討できた25名についてHOMA-IRを検討した(表6)。平成14年度に基準範囲と判定された人は25名中15名であったが、そのHOMA-IRは 1.95 ± 1.17 と平均値は基準値より若干高値であった。そのうち平成15年度の健診でDMと判定されたのは1名であったがHOMA-IRは3.12と高値を示した。一方基準範囲、IGTと判定された群はいずれも基準値以下を示した。平成14年度にIGTと判定されたのは25名中7名でHOMA-IRは 2.32 ± 1.36 と高値だったが、そのうち平成15年にDMと判定されたのは1名でHOMA-IRも2.78と高値を示し、基準範囲、DMと判定された群ではいずれもHOMA-IRは基準値以下を示した。平成14年の健診において既にDMと判定されたのは3名であったが、HOMA-IRは 1.77 ± 0.60 と基準値よりは高値であったものの、他の基準値群、IGT群よりも低値を認め、平成14年度のHOMA-IRではさらに 0.62 ± 0.26 と低値となったが、そのうちDMと同じ判定をうけたのは1名で3名の中では一番HOMA-IRが高値を示した。

平成15年度の基準範囲群、IGT群、DM群の各群間の比較ではDM群において有意の高値を示した。

表6 平成14年度から平成15年度にかけて検討できたHOMA-IRの推移

平成14年度判定群の HOMA-IR	平成15年度判定群の HOMA-IR
基準範囲 (n=15) 1.95 ± 1.17	基準範囲 (n=10) 1.3 ± 0.18 IGT (n=4) 0.95 ± 0.35 DM (n=1) 3.12
IGT (n=7) 2.32 ± 1.36	基準範囲 (n=4) 1.15 ± 0.73 IGT (n=2) 1.13 ± 0.16 DM (n=1) 2.78
DM (n=3) 1.77 ± 0.60	基準範囲 (n=1) 0.4 IGT (n=1) 0.55 DM (n=1) 0.91
	平成15年度判定群全体の HOMA-IR
	基準範囲 (n=15) 1.20 ± 0.77 IGT (n=7) 0.94 ± 0.32 DM (n=3) $2.27 \pm 1.19^*$

*P<0.05 対IGT

IGT:耐糖能異常, DM:糖尿病, HOMA-IR:インスリン抵抗性

考 察

糖尿病は近年増加の傾向にあることが指摘され、メタボリックシンドロームの一病態としても重視されることから、厚生労働省においても第四次老人保健事業の重点課題として取り組まれている¹⁵⁾。このような状況のもとに糖尿病健診におけるDM予防、あるいはIGTのDMへの進展予防対策において予後が推測されるような関連因子について検討した。本研究は糖尿病健診受診者を対象としているので一般の健常人を対象とした場合に比較すると、健診の時点において既にIGTあるいはDM罹患のリスクが高い対象となっていることから、得られた結果を考える上ではその事を前提として考慮する必要がある。そのことは実際平成14年度と15年度に実施した対象者のうちDMと診断されたのは16.6%でIGTを含めると42.7%に及ぶことから明らかである。

HOMA-IRはメタボリックシンドロームの病態に関連する重要な因子として既に指摘されていることであるが¹⁶⁾、今回の検討においても基準範囲群、IGT群、DM群の順に高値となりそれぞれに有意差を認めた。このことはメタボリックシンドロームの背景因子としてだけではなく、耐糖能異常の診断においてもHbA1cやFPGとはほぼ同等の臨床的な意義をもっていることが示唆される。すなわちインスリン抵抗性の上昇はDMの病態の進行を反映するという事を認めたことから、DMへの病態進行を予測する指標としての役割も果していることが推測された。そこでHOMA-IRについて1年間の経過を追えた対象者について検討した結果、例数が少ないことから十分な統計学的検討はできなかったものの、1年後にDMに移行した人は何れもHOMA-IRが高いままに推移した人であった。さらに1年後のDM群では基準範囲群、IGT群に比較して有意に高値であったことから、HOMA-IRは予後を推測する指標としても有用であることが考えられる。その意味で健診により診断確定がされた後の介入においてHOMA-IRが高値を示している場合には今後IGTあるいはDMへ移行するリスクが高いということの意味しているとともに、食事療法や運動療法などを積極的に実施してHOMA-IR低下への

努力が必要であることを示していると思われる。実際平成14年度にDMと診断された3名のうち基準範囲およびIGTに移行した2名はHOMA-IRの低下を示し、平成14年度のIGTについても同様のことが認められたことからHOMA-IRの低下が予後の改善になっていることを示している。

危険因子集積数についての検討結果もHOMA-IRと同様にIGTおよびDM群において有意に高値を示した。これらの結果はDMがメタボリックシンドロームの1病態であることを考えれば当然予測される結果ではあるが、IGTあるいはDMと診断された群においては単に耐糖能異常であるということだけではなく、メタボリックシンドロームすなわちマルチプルリスクファクター症候群として高脂血症、肥満、高血圧といった複数の他疾患をも合併するリスクが高いということを意味している。すなわちHOMA-IRが1.6以上の群においては1.6以下の群に比較して危険因子集積数が有意に高値となったことから、病態として考えた場合にHOMA-IRの異常は複数の疾患を合併するリスクにおいても重要な意味をもっているということが示唆される。また予後という視点から考えた場合にHOMA-IRが高いという場合には耐糖能異常のみならず他疾患との合併のリスクも高い状態にあるということを充分考慮しなければならない。特に今回危険因子集積の対象疾患として挙げたのは「死の四重奏」⁵⁾で知られる4疾患であることから集積数が高ければそれだけ4疾患を合併するリスクが高いことを意味しており、診断確定後の予後を考えるうえでも大きな意味をもっているものと考えられる。

DMはまた動脈硬化性血管障害などの重篤な合併症を招く疾患であることもよく知られているが¹⁷⁾、合併症を来す原因の一つとして生体での脂質過酸化反応の亢進が知られている¹⁸⁾。そこで平成15年度の糖尿病健診受診者を対象として血漿LPO値を測定したが測定値はいずれも基準値を大幅に上回る結果であった。このような結果は対象者が耐糖能異常者としてハイリスク群であることを考慮しても高過ぎる値であったことから、相対的な群間比較のみとしたが、結果は平均値では基準範囲、IGT、DMの順に高値を示したものの

有意の差として認めることは出来なかった。しかし従来の報告ではDMにおいて重症群を含めた群間の比較においては過酸化脂質の有意の関与が認められているので¹⁹⁾、合併症を来すような重篤なDMでは過酸化脂質の測定は意味のあるものと思われるが、健診受診者のように基準範囲、IGTあるいは軽症のDMを対象とする場合には合併症を来すであろう予後のリスクを判定する指標としての意義は認められなかった。今回の検討においてLPOの絶対値が何故高値を示したのかについては明らかにすることは出来なかったことから今後に残された課題であるが、何らかの原因で絶対値が高値を示したということが相対比較においてもまた影響している可能性があり、この点に関しても今後更に検討する余地があるものと考えられる。

メタボリックシンドロームの診断基準が我国において報告されたが¹⁰⁾、先にも述べたように、臍周囲径の測定が内臓脂肪蓄積の指標として採用された特徴を持っている。内臓脂肪蓄積の精密検査としては腹部CTによる測定があるが、診断基準では腹部CTの脂肪面積100 cm² (基準値) 以下に相当する臍周囲径として採用されている²⁰⁾。内臓脂肪蓄積の指標としてはウエスト/ヒップ比も用いられてきたが、臍周囲径のほうが代謝異常の指標としても有用であることが報告され²¹⁾、内臓脂肪蓄積面積との相関 ($r = 0.73$) も高いことが報告されている²²⁾。また臍周囲径は健診において容易に測定できることから、今回糖尿病健診受診者を対象として臍周囲径を測定した。その結果男性では基準範囲群において既に平均で85 cm以上を示し、基準範囲、IGT、DMの順に高値となったものの有意差は認めなかった。体脂肪率も同様の結果であったが、BMIは基準範囲では平均値が25以下であったがIGT、DMでは有意に高値を示した。IGTにおける病態の進展とBMIとの関連については我々が以前に検討した結果において1年後に基準範囲になった群では有意にBMIが低下していることを認めており (未発表)、肥満の解消は予後の改善に寄与しているが、以上の結果も予後を考える上に於いては臍周囲径よりもBMIのほうがより反映されているように思われる。しかし臍周囲径

は基準範囲群において既に平均値が高値であったことを考えると、健診受診の段階において既に内臓脂肪蓄積のリスクが高い集団であることが推察されることから、所謂健常人を対象とした再検討が新たに必要であり悪戯に結論を急ぐべきではない。従来の報告から考えると体脂肪率やBMIは下半身における皮下脂肪を反映していることが指摘されており²³⁾、一方臍周囲径は内臓脂肪量をより反映する指標であることを考えれば臍周囲径はDMの病態を最も良く反映する指標となることが推測され、その意味においても慎重に考える必要がある。一方女性においては例数が少なく十分な統計学的検討には至らなかったが、臍周囲径、体脂肪率、BMI共にIGT、DMにおいて平均値が異常高値となり同じ傾向を示した。しかし臍周囲径は基準範囲、全体共に基準値以下となり男性とは異なる傾向を認めた。したがって臍周囲径に関しては、体脂肪率、BMIとの関連において今後さらに検討する必要があるものと思われる。メタボリックシンドロームの診断基準が報告されてからまだ日も浅いが、臍周囲径に関する報告もされており、採用された臍周囲径の基準値が必ずしも適当ではない可能性も指摘されていることから²⁴⁾、今後多くのデータの集積が望まれる。

結 語

糖尿病健診受診者を対象として耐糖能異常の予後に関連する因子について検討した結果以下の所見が認められた。

1. HOMA-IRは耐糖能異常の病態をよく反映し、予後の推察や改善の指標として有用である
2. 危険因子集積数はメタボリックシンドロームにおける複数合併疾患のリスクを反映し、耐糖能異常の進展は同時に疾患合併のリスクを伴う
3. 過酸化脂質は糖尿病健診者にみられる動脈硬化症などの合併症のリスクを反映するような結果は得られなかった
4. 糖尿病健診者における臍周囲径の測定は体脂肪率、BMIと同様の意義を示したが、内臓脂肪蓄積量の指標として予後との関連における優位性は認められなかった。

本研究は平成14年度、15年度の卒業研究における共通テーマを抜粋し論文として纏めたものですが、本研究を行うにあたって御協力をいただいた山元町保健福祉課の皆さん、採血や測定等に御協力をいただいた宮城県予防医学協会および東北大学医学部付属病院検査部の皆さんに心より感謝いたします。

参考文献

- 1) 厚生統計協会: 厚生指標、国民衛生の動向、第4章疾病対策、1. 生活習慣病 51 (9): 144-145, 2004
- 2) 河盛隆造、他: 耐糖能異常から糖尿病、動脈硬化症を発症させる真の危険因子の解析と介入効果に関する包括的前向き研究、代謝異常治療研究基金業績集 29: 111-113, 1999
- 3) Diabetes prevention program research group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Eng J Med 346(6): 346-403, 2002
- 4) 河盛隆造: 糖尿病未病, 医学のあゆみ 198 (2): 175-180, 2001
- 5) Kaplan NM: The deadly quartet upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 149 (7): 1514-1520, 1989
- 6) Matuzawa, Y. et al: Classification of obesity with respect to morbidity. Proc Soc Exp Biol Med 200 (2): 197-200, 1992
- 7) Reaven, G. M.: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37 (12): 1595-1607, 1988
- 8) World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva Switzerland: World Health Organization; 1999.
- 9) DeFronzo, R. A., Ferrannini, E.: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity hypertension,

- dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14(3): 173-194, 1991
- 10) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準、*日誌* 94(4):188-203, 2005
- 11) 川村武、他：住民健診における糖負荷試験実施の意義に関する検討、*宮城大学看護学部紀要* 5(1): 20-27, 2002
- 12) 松澤佑次、他：日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会報告、*肥満研究* 6:18-28, 2000
- 13) DeFronzo, R. A. et al: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214-223, 1979
- 14) Matthews, D. R. et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetes* 28:412-419, 1985
- 15) 財団法人厚生統計協会：国民衛生の動向—厚生の指標、*臨時増刊*49(9):89, 2002
- 16) 前畑英介他：インスリン抵抗性の評価法—インスリン抵抗性指数(HOMA-R法) *日本臨床* 60(増8):341-350, 2002
- 17) 及川真一：糖尿病と動脈硬化—糖尿病の危険因子：過酸化脂質の面から、*糖尿病合併症* 15(1): 43-46, 2001
- 18) 河盛隆造：耐糖能異常から糖尿病、動脈硬化症を発症させる真の危険因子の解析と介入に関する包括的前向き研究、*代謝異常治療研究基金業績集 Res Rep Takeda Med Res Found* 29: 85-91, 2002
- 19) 加藤健他：過酸化脂質—測定法と糖尿病における臨床的意義、*日本臨床* 56:121-125, 1998
- 20) Lean, M. E. et al: Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Br Med J* 311:158-161, 1995
- 21) 広部一彦 他：定期健康診断時におけるウエスト周囲径測定の意義—ウエスト周囲径の変化と冠危険因子について、*産業衛生学会誌* 43: 267-271, 2001
- 22) 松澤佑次 他：新しい肥満の判定と肥満症の判定基準、*肥満研究* 6(1):18-28, 2000
- 23) Kotani, K. et al: Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obes* 18:207-212, 1994
- 24) 今野谷美名子、他：肥満のタイプと生活習慣病危険因子の関連性について、*人間ドック* 20(1):61-66, 2005