

男性耐糖能異常者の安静時血圧とインスリン抵抗性、腹部脂肪蓄積および 体力との関連性

甲斐裕子¹, 熊谷秋三¹, 高柳茂美¹, 上園慶子¹, 佐々木悠²

Relationships of Resting Blood Pressure with Abdominal Fat Accumulation, Insulin Resistance, and Physical Fitness in Impaired Glucose Tolerance and Non-Insulin Dependent (Type 2) Diabetes Mellitus.

Yuko Kai¹, Shuzo Kumagai¹, Shigemi Takayanagi¹, Keiko Uezono¹, and Yu Sasaki²

Objective : The purpose of present study was to investigate the relationships of resting systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) with subcutaneous (SFA) and visceral fat area (VFA) determined by CT scan, insulin resistance score (HOMA-R) evaluated by HOMA, and estimated maximal oxygen uptake ($\dot{V}O_{2max}$) in male impaired glucose tolerance (IGT) and non-insulin dependent (Type 2) diabetes mellitus (NIDDM).

Subjects : Twenty IGT (51.8 ± 7.5 yo) and 68 NIDDM (51.4 ± 9.8 yo) classified by JDS criteria (1999) were participated in this study.

Results : Significant differences were not observed in age, body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), percentage of body fat (%fat), SFA, VFA, and $\dot{V}O_{2max}$ in both groups. The SBP (137.5 ± 17.7 mmHg) in the IGT group was significantly higher than that (128.4 ± 16.2 mmHg) in the NIDDM group. No significant difference was observed in DBP in both groups (IGT ; 87.0 ± 10.9 mmHg, NIDDM ; 81.9 ± 11.5 mmHg). The percentage of hypertension in the IGT and NIDDM groups were 30% (n=6) and 17% (n=12), respectively. In simple correlation analysis, SBP in the IGT group was negatively associated with $\dot{V}O_{2max}$, while positively with BMI, VFA, fasting insulin level (FIRI), HOMA-R, and area under the curve insulin (AUCIRI) during 75 OGTT. For DBP in the IGT group, similar correlation was observed except for relationships of DBP with BMI and $\dot{V}O_{2max}$. In the NIDDM group, SBP was negatively correlated with $\dot{V}O_{2max}$, while positively with BMI and VFA. DBP was negatively associated with $\dot{V}O_{2max}$, while positively with BMI, %fat, VFA, SFA, FIRI, and HOMA-R. Multiple regression analysis for SBP and DBP as dependent variable was performed. All regression models included the following variables as potential independent variable ; BMI, VFA, $\dot{V}O_{2max}$ and AUCIRI in IGT and NIDDM groups. In addition Model A included FIRI and Model B

¹九州大学健康科学センター

Institute of Health Science, Kyushu University

²福岡大学筑紫病院内科第2

Second Division of Internal Medicine, Chikushi Hospital, Fukuoka University

included HOMA-R. In the IGT group, FIRI was independent variable for SBP and DBP in case of model A. While in the model B, HOMA-R and AUCIRI were independent variables for SBP and DBP, respectively. In both models, VFA and $\dot{V}O_{2max}$ were independent variables for SBP and DBP, respectively in the NIDDM group.

Conclusion : Our data indicated that level of resting blood pressure was significantly associated with insulin resistance and /or hyperinsulinemia in IGT group and that physical fitness and visceral fat accumulation were independently associated with SBP and DBP in NIDDM group, respectively.

Key words : Resting blood pressure, Glucose intolerance male subject, Visceral fat area, Maximum oxygen uptake, Insulin resistance

I. はじめに

インスリン感受性の低下（インスリン抵抗性および高インスリン血症）に基づく一連の病態群を総称してインスリン抵抗性症候群と呼んでいる¹⁾。以前より、虚血性心疾患あるいは動脈硬化性疾患における危険因子としての肥満、高血圧、耐糖能異常、高脂血症の存在はよく知られていた。一方、肥満者の多くは高血圧、耐糖能異常、高脂血症などを合併し易いこと、逆に耐糖能異常者には肥満、高血圧や脂質代謝異常の合併が高率であることなどよく知られた事実である。さらに近年、本態性高血圧の成因の一つとしてインスリン抵抗性（高インスリン血症）の関与が注目されている^{2,3)}が、否定的な報告も認められる⁴⁾。そこで本研究では、耐糖能異常を伴う男性の安静時血圧と腹部脂肪蓄積性、インスリン抵抗性および体力との関連性を検討した。

II. 方法

対象者は、男性の耐糖能境界型（IGT； $n=20$, 51.8 ± 7.5 歳）、いわゆる軽症2型糖尿病（NIDDM； $n=68$, 51.4 ± 9.8 歳）合計88名である（日本糖尿病学会診断基準、1999）。なお、IGTおよびNIDDM両群の背景は、定期健診や人間ドックで尿糖陽性、あるいは空腹時血糖高値を初めて指摘され、その後数カ月以内に受診した患者群であり、その際75g経口糖負荷試験（OGTT）を施行し、糖尿病の病型・病期分類を行なった。また、全例とも未介入・未治療下にあり、

かつ一定期間、食事・運動療法のみで血糖コントロールを試みた症例であり、特別な薬剤服用例はなかった。

測定項目は、肥満度指標として body mass index（BMI）、waist-hip ratio（WHR；ウエストは臍部周径囲、ヒップは最大周径囲とした）、体脂肪率（%Fat）は皮下脂肪厚から算出した。さらに、腹部CT検査にて臍位での腹部脂肪面積（皮下脂肪面積；SFA、内臓脂肪面積；VFA）を算出した。体力尺度として、有酸素的パワーの間接尺度である最大酸素摂取量（ $\dot{V}O_{2max}$ ）を、自転車エルゴメーターを用いÅstrandノモグラムから間接法で求めた。血圧測定は、30分以上の安静後に座位にて3回測定し、最も低い血圧値を安静時血圧とした。

採血は、12時間以上の絶食後、早朝空腹時に肘静脈より行い、その後75gOGTTを実施した。さらに糖代謝指標として、空腹時血糖値（FPG）と血中インスリン（FIRI）を分析した。また、インスリン抵抗性の指標については、邦人のIGT肥満者を対象にした臨床研究において、homeostasis model assessment（HOMA）によるインスリン抵抗性の評価（HOMA-R）の有用性が報告されていることより⁵⁾、下の公式を用いてHOMA-Rを算出した（ $FIRI(\mu U/ml) \times FPG(mmol/l) / 22.5$ ）⁶⁾。インスリンの初期分泌の指標としてのinsulinogenic indexを75gOGTTでの0分値から30分値のインスリンと血糖の増加量の比を算出して求めた。OGTTに伴う血糖（AUCBG）

およびインスリンの曲線下面積 (AUCIRI) も算出した。

IGTおよびNIDDM両群の各項目に関して、Student's t-testを用い各群間の平均値の有意差検定を行った。相関分析は、Pearsonの単相関分析および重回帰分析(ステップワイズ法)を用いて行った。5%水準をもって統計学的に有意差有りとした。

本研究はヘルシンキ宣言の精神に従い、特にCT検査に関してはインフォームド・コンセントを得た後に、75g OGTT前後の2週間以内に実施した。

III. 結果

表1に、IGT、NIDDM両群の身体的な特徴を示した。年齢、BMI、WHR、%fat、SFA、VFAおよび VO_{2max} については、両群間で有意差を認めなかった。また、IGT群のSBPは 137.5 ± 17.7 mmHg、DBPは 87.0 ± 10.9 mmHgであり、高血圧の出現頻度は30.0% (n=6)であった(WHO基準)。NIDDM群のSBPは 128.4 ± 16.2 mmHg、DBPは 81.9 ± 11.5 mmHgであり、高血圧の出現頻度は17.9% (n=12)であった。なお、SBPについてはNIDDM群に比べてIGT群で有意に高値であった($p < 0.05$)。

表2に、IGT、NIDDM両群の各糖代謝指標を示した。NIDDM群の空腹時血糖値(FPG)はIGT群と比較し有意に高値($p < 0.01$)であったが、空腹時のインスリン濃度(FIRI)は両群間で有意差はなかった。一方、NIDDM群の糖負荷試験に伴うインスリンの曲線下面積(AUCIRI)とインスリンの初期分泌の指標としてのinsulinogenic indexは、IGT群に比べて有意に低値であることから、NIDDM群では糖負荷に対するインスリン分泌能の低下が示唆された。また、NIDDM群のHOMA-Rは有意に高値であった($p < 0.05$)。

表3に、IGT、NIDDM各群の安静時血圧と各種パラメーターとの相関分析の結果を示した。IGT群のSBPは VO_{2max} との間に有意な負の相関を、一方BMI、VFA、FIRI、HOMA-RおよびAUCIRIとの間に有意な

正相関を認めた。DBPに関しては、BMIおよびVFAとの関連性は除きSBPと同様な関連性を認めた。NIDDM群においては、SBPは VO_{2max} との間に有意な負の相関を、一方BMIおよびVFAとの間には有意な正相関を認めた。DBPに関しては VO_{2max} との間に有意な負の相関を、BMI、%Fat、VFA、SFA、FIRIおよびHOMA-Rとの間には有意な正相関を認めた。

表4に、IGT、NIDDM各群の安静時血圧を従属変数とした重回帰分析の結果を示した。ここではモデルAとモデルBを設定しており、モデルA、B共通の独立変数は、BMI、VFA、 VO_{2max} およびAUCIRIであった。さらにそれに加えてモデルAではFIRI、モデルBではHOMA-Rを独立変数として用いて解析した。解析の結果、IGT群のモデルAにおいては、SBP、DBPともにFIRIが有意な独立変数であり、モデルBにおいては、SBPではHOMA-R、DBPではAUCIRIが有意な独立変数であった。一方、NIDDM群では、モデルA、Bともに、SBPはVFAが有意な独立変数であり、DBPは VO_{2max} が有意な独立変数であった。

IV. 考察

重回帰分析の結果、IGT群の安静時血圧に対する空腹時のインスリン濃度およびインスリン抵抗性の独立した関与を認めた。青山ら⁹⁾は住民検診での成績を基に、高インスリン血症は収縮期血圧の有意な独立変数であることを報告しており、本研究における結果は先行研究を支持するものであった。また我々は、すでにIGT群の脂質代謝指標へのインスリン抵抗性(高インスリン血症含む)の独立した関与を報告している⁷⁾。さらに、伊藤ら⁸⁾は冠動脈造影を施行した男女例を対象に、動脈硬化の進展度を、頸動脈内膜・中膜複合体肥厚(C-IMT)での評価に加え、75g OGTTの成績と冠動脈狭窄指数(CSI)との関連性において検討している。その結果、糖尿病患者群においてC-IMTとCSIとの間に有意な正相関を認め、動脈硬化病変に対するインスリン抵抗

Table 1. Physical characteristics of IGT and NIDDM groups.

	IGT (n=20)	NIDDM (n=68)
Age (yrs)	51.8±7.5	51.4±9.8
Body mass index (kg/m ²)	24.4±3.7	25.1±3.7
Waist to hip ratio	0.94±0.1	0.95±0.1
Body fat (%)	18.4±5.2	19.6±5.1
Subcutaneous fat area (cm ²)	137.9±56.1	132.1±62.3
Visceral fat area (cm ²)	155.1±57.7	162.3±56.4
$\dot{V}O_{2max}$ (ml/kg/min)	34.9±6.5	34.1±5.0
Systolic blood pressure (mmHg)	137.5±17.7	128.4±16.2 *
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.0±10.9	81.9±11.5
Hypertension (%)	30.0% (n=6)	17.9% (n=12)
Values are mean ± S.D.		* : p<0.05

Table 2. Profiles of glucose metabolism of IGT and NIDDM groups.

	IGT (n=20)	NIDDM (n=68)
Fasting plasma glucose (mg/dl)	105.7±9.2	154.4±36.6 **
Fasting insulin level (μU/ml)	5.6±3.1	7.4±5.8
AUCPG (μU/ml/h)	470.9±42.4	738.6±163.9 **
AUCIRI (μU/ml/h)	118.0±76.2	80.8±57.5 *
Insulinogenic index	0.3±0.2	0.1±0.1 **
HOMA-R	1.5±0.9	2.9±2.7 *
Values are mean ± S.D.		* : p<0.05, ** : p<0.01

AUCPG : Area under the curve plasma glucose, AUCIRI : Area under the curve insulin, HOMA-R : predicted by HOMA (FPG×FIRI/22.5), Insulinogenic index : (IRI@30min - FIRI)/(PG@30min - FPG).

Table 3. Simple correlation coefficients in IGT and NIDDM groups.

IGT (n=20)												
	Age	BMI	%fat	WHR	VFA	SFA	$\dot{V}O_{2max}$	FIRI	HOMA-R	AUCBG	AUCIRI	Insulinogenic index
SBP	-0.197	0.589	0.364	0.417	0.487	0.436	-0.549	0.685	0.650	0.162	0.609	0.186
					*		*	**	**		**	
DBP	-0.314	0.393	0.349	0.171	0.335	0.341	-0.575	0.613	0.598	0.077	0.599	0.305
							**	**	**		**	
											* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$	
NIDDM (n=68)												
	Age	BMI	%fat	WHR	VFA	SFA	$\dot{V}O_{2max}$	FIRI	HOMA-R	AUCBG	AUCIRI	Insulinogenic index
SBP	0.237	0.300	0.159	0.148	0.424	0.160	-0.305	0.200	0.188	-0.033	0.163	0.093
		*			**		*					
DBP	-0.043	0.464	0.330	0.216	0.478	0.367	-0.505	0.378	0.409	0.098	0.230	0.113
		**	**		**	**	**	**	**			
											* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$	

Table 4. Results of stepwise multiple regression analysis in IGT and NIDDM groups.

	Dependent variables	Independent variables	β	R ² for the model	P
IGT (n=20)					
Model A	SBP	FIRI	0.685	0.440	0.0009
	DBP	FIRI	0.613	0.341	0.0041
Model B	SBP	HOMA-R #	0.650	0.390	0.0019
	DBP	AUCIRI	0.599	0.324	0.0052
NIDDM (n=63)					
Model A	SBP	VFA	0.424	0.166	0.0005
	DBP	$\dot{V}O_{2max}$	-0.513	0.251	<0.0001
Model B	SBP	VFA	0.424	0.166	0.0005
	DBP	$\dot{V}O_{2max}$	-0.513	0.251	<0.0001

β : Regression coefficient. All regression models included the following variables as potential independent variables : BMI, VFA, $\dot{V}O_{2max}$, and AUCIRI. In addition, model A included FIRI and model B included HOMA-R #. # : predicted by HOMA.

性および高インスリン血症の関与を指摘している。これらの成績から、IGTの動脈硬化進展の背景には、インスリン抵抗性やそれに伴う代償性の高インスリン血症の関与が示唆された。

一方、本研究におけるNIDDM群の収縮期血圧に対しては内臓脂肪蓄積が、拡張期血圧に関しては VO_{2max} の独立した関与が認められた。Kanaiら¹⁰⁾は、肥満女性において、年齢やBMIとは独立したVFA/SFA(V/S)比と血圧の有意な関連性を報告している。しかし、彼らは体力との関連性は検討していない。本研究においては、拡張期血圧の有意な独立変数として VO_{2max} の独立した関与が認められた。これまでに、有酸素性作業能と血圧調節との密接な関連性は、健常男女群を対象にした横断的研究^{11,12)}や本態性高血圧患者を対象にした身体トレーニングによる介入研究¹³⁾で明らかにされてきた。また、最近の研究成績によれば、身体活動量の増加はインスリン感受性、脂質代謝をはじめその他の冠動脈硬化性心疾患危険因子の改善をもたらすことが報告されている¹⁴⁾。Tanakaら¹⁵⁾は、動脈硬化の進展の指標としてのC-IMTへの年齢および身体活動量の相違を検討し、年齢でマッチされた身体的に活動的な高齢者では、座位がちな高齢者に比較しC-IMTが有意に低値であること、および VO_{2max} とC-IMTの間には有意な負の相関があることを認めている。耐糖能異常者のC-IMTと身体活動量との関連性も興味ある課題である。

また、本研究のNIDDMでは血圧へのインスリン抵抗性の独立した関与を認めなかったが、NIDDM群のHOMA-Rは有意に高値であったことや、IGT群の空腹時インスリン値とNIDDM群の間に有意差を認めなかった点、さらに、IGTとNIDDMの病態は連続した病期であることなどを考慮すると、我々はインスリン抵抗性と血圧の間に関連性が無いのではなく、NIDDM群の血圧調節の基盤にはインスリン抵抗性も関与しているものと推測している。

本研究の成績から、耐糖能異常者の血圧

特性へのインスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積および体力因子の関連性が示唆された。今後は、インスリン抵抗性と頸動脈内膜・中膜複合体肥厚との関連性、および運動・食行動変容プログラムによる介入研究を継続し、耐糖能異常の改善に伴う動脈硬化進展に対する抑制効果を観察していきたい。

参考文献

- 1) 佐々木悠, 熊谷秋三, 桧垣靖樹. インスリン抵抗性と代謝性症候群X(Metabolic Syndrome X)について. 健康科学 1994; 16: 1-16.
- 2) Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristics feature of primary hypertension independent of obesity. Metabolism 1990; 39: 167-174.
- 3) Capaldo B, Lembo G, Rendina V, Alvano G, Sacca L, Trimarco B. Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. Metabolism 1991; 40: 1320-1322.
- 4) Mykkanen L, Haffner SM, Ronneemaa T, Watanabe RM, Laakso M. Relationship of plasma insulin concentration and insulin sensitivity to blood pressure. Is it modified by obesity? J Hypertension 1996; 14: 399-405.
- 5) 細島弘行, 内田健三. 肥満を伴う境界型症例におけるインスリン抵抗性指標化の試み-Matthews理論の応用-. 糖尿病 1998; 41: 433-441.
- 6) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia 1985; 28: 412-419.
- 7) 青山真也, 斉藤重幸, 高木覚, 島本和明.

- 高インスリン血症と心血管危険因子との関連. 糖尿病 1999; 42: 495-502.
- 8) 熊谷秋三, 高柳茂美, 坂口三保, 加来良夫, 二宮 寛, 佐々木 悠. 男性耐糖能異常者の脂質代謝への体力, 腹部脂肪蓄積, インスリン抵抗性, 性ホルモンおよび性ホルモン結合蛋白の関与. 糖尿病 (印刷中)
- 9) 伊藤裕二, 増永高晴, 高山嘉宏, 吉村陽, 浅香敏, 追分久憲, 篠崎公秀, 竹田亮祐. 冠動脈硬化の進展におけるインスリン抵抗性/高インスリン血症の意義. 糖尿病 1999; 42: 509-514.
- 10) Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. Hypertension 1990; 16: 484-490.
- 11) Kumagai S, Nishizumi M, Kondo M. Reevaluation of contribution of physical fitness, body weight, and different sports activity to resting blood pressure in young men. Int J Sports Med 1988; 9: 334-337.
- 12) Saar E, Chayath R, Meyerstein N. Physical activity and blood pressure in normotensive young women. Eur J Appl Physiol 1986; 55: 64-67.
- 13) Nelson L, Jennings G, Esler MD, Korner P. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and hemodynamics in essential hypertension. Lancet 1986; 2: 373-476.
- 14) Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, Sutton JR, Mcpherson BD (eds.). Exercise, fitness, and health. Human Kinetics, Champaign, Illinois, 1988.
- 15) Tanaka H, Dinunno CA, DeSouza CA, Seals DR. Habitual exercise and age-related increase in arterial wall intima-media thickness. Med Sci Sports Exerc 1999; 31(5)(Supl.): S239.