

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22659130

研究課題名（和文） インスリン抵抗性と分泌能のメタボリックシンドローム、循環器疾患発症に対する影響

研究課題名（英文） The effect of insulin resistance and secretion against risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease.

研究代表者

磯 博康 (ISO HIROYASU)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50223053

研究成果の概要（和文）：2000～2001年の循環器健診を受診した40～79歳の大阪、秋田、茨城の地域住民（男性1,985人、女性3,677人）を対象としたコホート研究の結果、虚血性心疾患発症の年齢・地域調整ハザード比は、女性のインスリン分泌能指標低値群で8.9(1.1-72.4) (p=.04)と有意に高かった。これは、多変量調整後も9.1(1.1-77.0) (p=.04)と有意であり、血糖値正常域に限った場合でも年齢・地域調整HR8.1(1.0-68.0) (p=.05)、多変量調整HR7.2(0.8-62.0) (p=.07)と同様の傾向が認められた。脳卒中発症については、いずれも有意な関連は認められなかった。一方、2008年1月～2012年3月の40～79歳ドック受診者198人(男性96人、女性102人)を対象とした横断研究の結果、メタボリックシンドローム(MetS)の性・年齢調整オッズ比(OR)は、インスリン抵抗性有り群で13.5(3.7-48.7)であった。また、内臓脂肪面積過剰のORは、インスリン抵抗性有り群で4.9(2.4-10.0)、インスリン分泌能低下群で0.3(0.2-0.7)、同様に、脈波伝播速度高値のORは、3.2(1.5-6.7)、0.4(0.2-0.8)とそれぞれ有意な関連が認められた。

研究成果の概要（英文）：We explored a cohort data of residents aged 40 to 79 years in 3 Japanese communities (Osaka, Akita, Ibaraki) in the 2000 to 2001 (men: n=1985, women: n=3677) baseline surveys. The age- and community-adjusted hazard ratio of coronary heart disease incidence for low insulin secretion in women was 8.9(1.1-72.4)(p=.04); the multivariable-adjusted hazard ratio was 9.1(1.1-77.0)(p=.04). Among persons with euglycemia, the age- and community-adjusted hazard ratio was 8.1(1.0-68.0)(p=.05); the multivariable-adjusted hazard ratio was 7.2(0.8-62.0)(p=.07). No associations were found for risk of stroke. We also explored the cross-sectional data of men and women who had a medical check-up aged 40 to 79 years in January 2008 to March 2012 (men: n=96, women: n=102). The age- and sex-adjusted odds ratio of metabolic syndrome for insulin resistance was 13.5(3.7-48.7). The age and sex adjusted hazard ratio of high dimensions of visceral fat was 4.9(2.4-10.0) for insulin resistance, and 0.3(0.2-0.7) for low insulin secretion. The corresponding age- and sex-adjusted hazard ratio of high pulse wave velocity was 3.2(1.5-6.7) and 0.4(0.2-0.8).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	0	1,000,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	480,000	3,080,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：インスリン抵抗性、インスリン分泌能、動脈硬化、循環器疾患、コホート研究

1. 研究開始当初の背景

インスリン抵抗性は、MetSの根幹をなすと考えられている。一方、インスリン分泌能低下は、食後高血糖の原因となるが、食後高血糖も、動脈硬化の進展と関連することが指摘されており（DECODE study group. Lancet 1999）、それぞれが循環器疾患発症リスクを高める要素を持っている。しかしながら、一般集団におけるMetS、MetSの構成因子である高血圧、耐糖能異常、血清脂質異常および脳卒中・虚血性心疾患の発症に対する影響に関しては、インスリン抵抗性と分泌能低下を併せて縦断的に調査した報告は未だ無く、各疾患発症に対する相対危険度や寄与危険度、あるいは相加・相乗効果に関する定量的評価が必要である。

2. 研究の目的

インスリン抵抗性およびインスリン分泌能のメタボリックシンドローム(MetS)や脳卒中・虚血性心疾患の発症に対する影響に関しては、国内外を問わずそのエビデンスは未だ無い。そこで、地域集団を対象としたコホート研究による定量的評価を行う。併せて、冠動脈・脳底部内頸動脈の石灰化、頸動脈超音波検査、脈波伝搬速度測定によって動脈硬化を多角的に評価し、インスリン抵抗性およびインスリン分泌能の動脈硬化に対する影響を分析する。以上より、日本人におけるインスリン抵抗性および分泌能とMetS、動脈硬化、循環器疾患との関連についてのエビデンス構築を目的とする。

3. 研究の方法

1) 地域住民における循環器疾患発症との関連についてのコホート研究：2000～2001年の循環器健診を受診した40～79歳の大阪、秋田、茨城の地域住民で、空腹時インスリン値(IRI)を測定し、虚血性心疾患(CHD)・脳卒中既往者と糖尿病(DM)治療中またはDM型の者を除外した、男性1,985人、女性3,677人を解析対象とした。各地域2008年末、2010年末、2008年末まで追跡し、IRI[μU/mL]と血糖値(GL)[mg/dL]から算出したインスリン抵抗性指標(HOMA-R=GL×IRI/405)とインスリン分泌能指標(HOMA-S=360×IRI/(GL-63))を用いて、HOMA-R>1.6を抵抗性有り(R)、HOMA-S<40を分泌能低下(LS)と定義し、非R・非LS(N)群を基準としてR群、LS群、RかつLS(D)群のCHD・脳卒中発症の年齢・地域調整ハザード比(HR)およびBMI、血糖区分、血清コレステロール値、血清HDL-コレステロール値、収縮期血圧値、降圧剤服薬の有無、喫煙習慣、飲酒習慣の多変量調整HRを算出した。

2) ドック受診者における循環器疾患リスクファクターとの関連についての横断研究：2008年1月～2012年3月の大阪府立健康科学センター循環器ドック受診者40～79歳352人から重複を除いた217人のうち、食後4時間未満の採血者または糖尿病治療中の者または空腹時血糖値140mg/dL以上の者を除く198人(男性96人、女性102人)を対象とした。インスリン抵抗性指標並びにインスリン分泌指標に基づいてカテゴリ化し、MetSおよび腹部CT検査による内臓脂肪面積の過剰、脈波伝播速度高値、上下肢血圧比低下、冠動脈・脳底部内頸動脈の石灰化、頸動脈の動脈硬化などの動脈硬化有所見に対するオッズ比を算出した。

4. 研究成果

1) コホート研究：

追跡期間中(中央値 8.1 年)の新規発症は、CHD が男性 19 人、女性 12 人、脳卒中が男性 54 人、女性 56 人であった。N 群、R 群、LS 群、D 群の頻度は、男性 28%、21%、51%、1%、女性 45%、22%、33%、0.4%で、血糖値正常域では男性 32%、17%、51%、0%、女性 48%、19%、33%、0%、境界域では男性 3%、39%、53%、5%、女性 2%、58%、36%、5%と、血糖値正常域と境界域とでは男女とも N 群と R 群とで頻度に大きな差がみられた。CHD 発症の年齢・地域調整 HR は、R 群、LS 群、D 群の順に、男性 1.4(0.4-4.7)、0.6(0.2-2.0)、6.5(0.8-56.3) (p=.09)、女性 7.3(0.8-65.3) (p=.08)、8.9(1.1-72.4) (p=.04)、(D 群発症無し)、全体(性も調整) 2.4(0.8-6.6)、1.6(0.6-4.3)、9.1(1.1-76.5) (p=.04)であった。さらに、女性の LS 群では、多変量調整 HR も 9.1(1.1-77.0) (p=.04)と、有意な関連が認められた。また、血糖値正常域に限った場合でも年齢・地域調整 HR 8.1(1.0-68.0) (p=.05)、多変量調整 HR 7.2(0.8-62.0) (p=.07)と同様の傾向が認められた。脳卒中発症については、いずれも有意な関連は認められなかった。以上より、糖尿病域でない血糖値レベルにおいても、インスリン分泌能指標低値は、女性の CHD 発症リスクと関連する可能性が示された。

2) 横断研究：

ロジスティック回帰分析の結果、MetS の性・年齢調整オッズ比(OR)は、インスリン抵抗性有り群で 13.5(3.7-48.7)と有意な正の関連が認められ、一方、MetS かつインスリン分泌能低下者は 0 人であった。また、内臓脂肪面積過剰 ($\geq 100\text{cm}^2$) の OR は、インスリン抵抗性有り群で 4.9(2.4-10.0)、インスリン分泌能低下群で 0.3(0.2-0.7)、脈波伝播速度高値 ($\geq 1400\text{cm/s}$) の OR は、3.2(1.5-6.7)、0.4(0.2-0.8)と、それぞれ有意な関連が認められた。一方、上下肢血圧比低下(<1.0)の OR は、それぞれ、1.5(0.3-6.9)、1.6(0.3-7.4)、冠動脈石灰化の OR は 1.6(0.9-3.1)、0.9(0.5-1.8)、脳底部内頸動脈石灰化の OR は 0.8(0.4-1.5)、0.6(0.3-1.2)、頸動脈硬化有所見の OR は 1.0(0.5-1.9)、1.0(0.5-2.1)、と、いずれも有意な関連はみられなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

今野弘規、大平哲也、崔仁哲、木山昌彦、小野優、梶浦貢、岡田武夫、中村正和、北村明彦、山岸良匡、梅澤光正、山海知子、谷川武、石川善紀、磯博康. 3 地域住民におけるインスリン分泌能に関する疫学的検討 (CIRCS). 第 71 回日本公衆衛生学会総会 2012. 10. 25、山口市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

5. 研究組織

(1) 研究代表者

磯 博康 (ISO HIROYASU)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50223053

(2) 研究分担者

今野 弘規 (IMANO HIRONORI)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：90450923

清水 悠路 (SHIMIZU YUJI)

(財)大阪府保健医療財団大阪府立健康
科学センター・健康開発部・医師

(H22～H23 まで)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任助
教 (H24～H24. 8. 31 まで)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任研
究員 (H24. 9. 31 より)

研究者番号 : 40569068

(3)連携研究者

()

研究者番号 :