

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26870373

研究課題名(和文)2型糖尿病における新規インスリン抵抗性指標の開発

研究課題名(英文)a novel insulin resistance index for the patients with type 2 diabetes

研究代表者

大倉 毅 (Okura, Tsuyoshi)

鳥取大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80510073

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病におけるインスリンの効きやすさ(インスリン抵抗性)を評価する新しい指標の開発を行った。インスリン抵抗性の最も精密な検査はグルコースクランプ試験という方法であり、インスリンとブドウ糖を大量に静脈注射して、インスリンの効きを見る、通常2時間以上かかる非常に大変な検査である。今回の研究では、空腹時の血糖値、血中のCペプチド値から、グルコースクランプ試験の結果を推定できる式を開発した。一回の採血のみで非常に大変な検査結果の推定ができる有用な指標である。

研究成果の概要(英文)：We developed a simple and new insulin resistance index derived from a glucose clamp test in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. $20/(\text{fasting plasma glucose} \times \text{fasting C-peptide})$ is a simple and effective index of insulin resistance, and it is possible to predict the results of glucose clamp test.

研究分野：糖尿病

キーワード：2型糖尿病 インスリン抵抗性 グルコースクランプ

1. 研究開始当初の背景

新規インスリン抵抗性指標の開発の背景
血糖値はインスリンにて制御されるが、糖尿病の病態はインスリン分泌が低下する「インスリン分泌不全」と、インスリンの効きが悪くなる「インスリン抵抗性」の2種類に分けられる。インスリン抵抗性を評価する方法としてグルコースクランプ試験が最も精密である。グルコースクランプ試験はインスリンを大量に静注し、高インスリン血症の状態とし、血糖値を一定にするために必要なブドウ糖注入量にてインスリンの感受性を評価する方法であるが、5分毎の血糖測定とグルコース流量調整が必要であり、最低2時間かかる、非常に煩雑な検査である。グルコースクランプ試験は人工膵臓により簡略化は行えるが、一台500万円、消耗品が一回3万円と高額、複雑な機器であり、世界的にもほとんど普及していない。

このような背景から日常臨床ではHOMA-IR(空腹時インスリン値×空腹時血糖/405)がインスリン抵抗性指標として用いられるが、HOMA-IRは肥満の強くないアジア人では信頼性が低い(Kang, Metabolism, 2005)。これは欧米人に比してアジア人はインスリン分泌能が低い事が原因と考えられている。さらにインスリン感受性ホルモンである、アディポネクチンの遺伝子多型などの影響が考えられている(Hara, Diabetes, 2002)。

また、糖負荷試験を用いたインスリン抵抗性指標 Insulin Sensitivity Index:ISI はあるが、糖負荷試験は糖尿病患者には高血糖を起こすため、禁忌である。また、 $ISI=10000/(\text{空腹時血糖} \times \text{空腹時インスリン値} \times \text{平均糖負荷後血糖} \times \text{平均糖負荷後インスリン値})$ という複雑な式であり、日常臨床では汎用しがたい。これに対してテストミールによる食事負荷試験は糖尿病患者にも検査可能である。今回、我々は糖尿病患者にも施行可能な食事負荷試験と、人工膵臓を用いたグルコースクランプ試験から新規インスリン抵抗性指標を開発したいと考えた。また、インスリンよりも半減期の長い、Cペプチドを用いた指標が有効ではないかと考えた。

これまでに我々は15例の食事負荷試験、グルコースクランプ試験を施行し、様々な新規インスリン抵抗性指標を検討した結果、 $1080/(\text{空腹時血中 C ペプチド}(\text{ng/ml}) \times \text{空腹時血糖}(\text{mg/dl}))$ [$1080/(\text{F-CPR} \times \text{FPG})$] はグルコースクランプ試験のインスリン抵抗性指数 GIR と非常に強い相関を示し、HOMA-IR、ISI よりも強い相関を認めた。また、この指標により、グルコースクランプ試験のインスリン抵抗性指標、GIR を推定可能であった。この結果を preliminary report として Cardiovascular Diabetology 誌にて発表を行

っている(Ohkura T, Cardiovascular Diabetology, 2013)。

本指標を普遍的なものにする事を目的として、多数例にて研究を進めていた。国内外で食事負荷試験とグルコースクランプ試験を対比させた他に論文はまだない。本研究において空腹時採血の結果から、グルコースクランプ試験によるインスリン抵抗性指標を反映する指標を確立出来れば、糖尿病臨床に有用なツールとなる。

2. 研究の目的

本研究では我々の開発した2型糖尿病患者の新規インスリン抵抗性指標 $1080/(\text{F-CPR} \times \text{FPG})$ が HOMA-IR、ISI より優れていることを明らかにするため、以下を実施する。

1. 研究期間内にさらに多数の症例を検討し、計50名までデータを蓄積する。

2. 50例となったところでデータを解析し、 $1080/(\text{F-CPR} \times \text{FPG})$ とグルコースクランプ試験結果 GIR との相関を解析する。また、GIR と HOMA-IR、ISI との相関を解析する。さらにインスリン抵抗性影響因子、アディポネクチン、インクレチンと GIR の相関も解析する。

3. $1080/(\text{F-CPR} \times \text{FPG})$ が HOMA-IR、ISI より優れていることを統計学的に証明する。

グルコースクランプ試験については、人工膵臓は日本以外の国ではほとんど稼働しておらず、日本でも稼働している施設は数施設である。食事負荷試験とグルコースクランプ試験を対比させて検討できる施設は世界的にも限られており、希少性が高いと考える。また、欧米人のインスリン抵抗性は肥満によって起こるが、アジア人は欧米人に比べてインスリン分泌能が弱く、肥満になりにくいが、アジア人は肥満が強くなるとインスリン抵抗性を生じるため、アジア人の病態に即したインスリン抵抗性指標が必要である。このアジア人特有の低インスリン分泌能、非肥満のインスリン抵抗性の糖尿病は「Asian Diabetis」というフィールドで扱われている。非肥満でもインスリン抵抗性の高いアジア人に有効なインスリン抵抗性指標を確立できれば、「Asian Diabetis」というフィールドにおいて重要な研究課題であり、世界へ情報発信できる研究課題であり、日本国内のみならず、世界中の糖尿病の日常臨床に大きく貢献する課題である。

3. 研究の方法

【食事負荷試験】

鳥取大学医学部附属病院外来通院中、入院中の2型糖尿病患者に日本糖尿病学会考案のテストミール A を用いて食事負荷試験を行う。テストミール A による食事負荷試験は日本糖

糖尿病学会により確立され、論文化されている (Yoshino G, et al. Journal of the Japan Diabetes Society, 2006)。評価項目は、食事負荷試験において血糖値、インスリン値、血中Cペプチド値(0、30、60、120、180分後)を測定する。この結果からHOMA-IR、ISIを求める。インスリン抵抗性への影響因子として空腹時アディポネクチン、食前、食後のGLP-1、GIP、グルカゴン測定する。

【グルコスクランプ法】

人工膵臓を用いた正常血糖高インスリンクランプ試験を行い、インスリン抵抗性指数GIR(Glucose Infusion Rate)を求める。このGIRは主に筋肉のインスリン抵抗性を評価する値である。当施設でのグルコスクランプ法は順天堂大学と提携して、血中インスリン濃度を200 μ g/mlにするため、インスリンを100 mU/m²・minで静注するプロトコルを用いている(Tamura Y, J Clin Endocrinology Metabolism, 2005)。正常血糖高インスリンクランプ試験時に経口ブドウ糖負荷(oral glucose load:OGL法)も行い、肝臓のインスリン抵抗性評価も行う(Kawamori R, et al. Diabetes Research Clinical Practice, 1998)。

【インスリン抵抗性指標の検討】

食事負荷試験から得られた結果から新規インスリン抵抗性指標 $1080/(F-CPR \times FPG)$ を求め、既存の指標を対比する。既存のインスリン抵抗性指数としてHOMA-IR(空腹時インスリン値 \times 空腹時血糖/405)(Matthews DR, Diabetologia, 1985)、Insulin Sensitivity Index:ISI、 $ISI=10000/(\text{空腹時血糖} \times \text{空腹時インスリン値} \times \text{平均糖負荷後血糖} \times \text{平均糖負荷後インスリン値})$ を用いて比較検討する(Matsuda M, DeFronzo RA, Diabetes Care, 1999)。

【統計学的解析】

$1080/(F-CPR \times FPG)$ がHOMA-IR、ISIより優れていることをエクセル、SPSSなど統計ソフトを用いて相関を解析する。GIRと $1080/(F-CPR \times FPG)$ 、HOMA-IR、ISIのそれぞれの相関係数を求め、比較する。さらにそれぞれのGIRとの級内相関係数を求め、 $1080/(F-CPR \times FPG)$ がHOMA-IR、ISIより優れていることを統計学的に証明する。

4. 研究成果

【現在の研究目的】インスリン抵抗性を評価する方法はグルコスクランプ試験が最も精密であるが、非常に煩雑であり、日常臨床では汎用しがたい。そのため、HOMA-IRが頻用されるが、インスリン分泌能が低く、肥満の強くないアジア人では信頼性が低いとの報告がある。また、HOMA-IRは空腹時血糖(FPG)が高い患者では信頼性が低いとされて

いるが、近年、亜鉛トランスポーターの機能低下により、肝インスリン分解が亢進し、末梢血インスリン濃度が低下する事が報告されており、特にこれは糖毒性状態で起こりやすいとされている。今回、我々はグルコスクランプ法と食事負荷試験を用い、グルコスクランプ法でのインスリン抵抗性指標GDR(Glucose Disposal Rate)とHOMA-IRの相関が低い患者は肝インスリン分解が亢進している患者ではないかと考え、検証を行った。また、インスリンと異なり、肝臓で代謝を受けないCペプチドを用いたインスリン抵抗性指標が有効ではないかと考え、新規インスリン抵抗性指標の開発を行いたいと考えた。

【方法】対象は2型糖尿病患者20名、平均年齢56.7歳、FPG 127 mg/dl、HbA1c 7.2%、BMI 27.1 kg/m²、非糖尿病ボランティア21名、平均年齢34.0歳、FPG 86 mg/dl、HbA1c 5.3%、BMI 21.9 kg/m²。Hyperinsulinemic Euglycemic法によるグルコスクランプ法を行い、GDRを求めた。また、テストミールAを用いて食前、食後30分、60分、120分の血糖(mg/dl)、インスリン(μ U/ml)、Cペプチド(ng/ml)を測定した。肝インスリン分解の指標として、Hepatic Insulin Clearance(HIC)を食後CペプチドAUC/食後インスリンAUCモル比を用いて求めた。

【結果】糖尿病患者20名全体の平均GDRは5.08 mg/kg/minであり、HOMA-IRとGDRの相関は $R=-0.53$ 、 $P=0.014$ であった。空腹時Cペプチド(F-CPR)とFPGを用いた新規インスリン抵抗性指標CPR-IR： $1080/(FPG \times F-CPR)$ はGDRと $R=0.72$ 、 $P=0.004$ とHOMA-IRよりも強い相関を認めた。また、CPR-IRはGDRと回帰式 $y = 0.9431x + 0.0798$ でGDRの推定が可能であった。次にHICの20名の中央値6.0をカットオフ値として、 $HIC < 6$ の肝インスリン分解の強くない患者ではGDRとHOMA-IRの相関は $R=-0.68$ 、CPR-IRは $R=0.69$ と同等の相関であったが、 $HIC \geq 6$ の肝インスリン分解の強い患者ではGDRとHOMA-IRは $R=-0.21$ と低相関にも関わらず、CPR-IRは $R=0.64$ で良好な相関を認めた。さらに、非糖尿病ボランティア21名全体の平均GDRは9.64 mg/kg/minであり、全体のGDRとHOMA-IRの相関は $R=-0.75$ 、CPR-IRとは $R=0.78$ であった。非糖尿病群でのHICの中央値は5.0であり、 $HIC < 5.0$ ではHOMA-IRは $R=-0.76$ 、CPR-IRは $R=0.82$ 、 $HIC \geq 5.0$ ではHOMA-IRは $R=-0.70$ 、CPR-IRは $R=0.73$ の相関であり、いずれもCPR-IRとHOMA-IRは同等の相関を認めた。

【総括】空腹時血糖、空腹時Cペプチドを用いた新規インスリン抵抗性指標CPR-IR： $1080/(FPG \times F-CPR)$ は、グルコスクランプ試験の結果GDRとHOMA-IRよりも強い相関を認め、GDRの推定が可能であった。特に糖尿病状態で肝インスリン分解の強い患者でも

正確にインスリン抵抗性を反映する指標として有効と考えられた。CPR-IR は空腹時一回の採血のみで糖尿病患者でもグルコースクランプ試験の結果を正確に推定可能であり、有効な新規インスリン抵抗性指標と考えられる。

中村 理沙 (NAKAMURA Risa)
鳥取大学 医学部附属病院・医員

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)

[学会発表](計 5 件)

1. 大倉 毅, 他. 肝インスリン分解の影響を受けにくい血中Cペプチドを用いた新規インスリン抵抗性指標の開発. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会, 国立京都国際会館(京都府京都市), 2016年5月20日

2. Okura T, et al. 20/(fasting C-peptide × fasting plasma glucose) is a novel index of insulin resistance with small effect of hepatic insulin clearance. American Diabetes Association 75th Scientific Sessions, Boston USA, June 8, 2015

3. 大倉 毅, 他. 肝インスリン代謝の影響の少ない新規インスリン抵抗性指標の開発. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会, 海峡メッセ下関(山口県下関市), 2015年5月21日

4. Okura T, et al. 1080/(fasting C-peptide × fasting plasma glucose) is a novel index of insulin resistance with small effect of hepatic insulin clearance. the 2nd Japan-Korea Diabetes Forum, Shimonoseki, May 21, 2015

5. 大倉 毅, 他. グルコースクランプ試験結果推定式, 新規インスリン抵抗性指標 1080/(空腹時Cペプチド×空腹時血糖)の開発. 第112回日本内科学会講演会, みやこめっせ(京都府京都市), 2015年4月10日(奨励賞受賞)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大倉 毅 (OKURA, Tsuyoshi)
鳥取大学 医学部附属病院・助教
研究者番号: 80510073

(2) 研究協力者

藤岡洋平 (FUJIOKA, Yohei)
鳥取大学 医学部附属病院・医員

角 啓佑 (SUMI, keisuke)
鳥取大学 医学部附属病院・医員