

インスリン抵抗性と代謝性症候群X(Metabolic Syndrome X)について

佐々木, 悠
Institute of Health Science Kyushu University

熊谷, 秋三
Institute of Health Science Kyushu University

桧垣, 靖樹
Department of Community Health Science Saga Medical School

<https://doi.org/10.15017/604>

出版情報 : 健康科学. 16, pp.1-16, 1994-03-15. 九州大学健康科学センター
バージョン :
権利関係 :

— 綜 説 —

インスリン抵抗性と代謝性症候群X
(Metabolic Syndrome X) について

佐々木 悠 熊谷秋三 桧垣靖樹*

Insulin Resistance and Metabolic Syndrome X

Haruka SASAKI, Shuzo KUMAGAI, Yasuki HIGAKI*

Summary

Insulin resistance is a recognized characteristic of several disease states including obesity, non-insulin dependent diabetes (NIDDM), essential hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease. In the Banting memorial lecture (1988) in New Orleans, Prof. Gerald Reaven (Stanford University) reviewed the role of insulin resistance in human disease and made the suggestion that there is a series of related variables (resistance to insulin-stimulated glucose uptake, hyperinsulinemia, glucose intolerance, increased VLDL triglycerides, decreased HDL cholesterol and hypertension) that constitutes a syndrome, 「Syndrome X」, and may be of importance in the genesis of coronary artery disease. He suggested that the common feature of the proposed syndrome is insulin resistance and that all other changes are likely to be secondary to this basic abnormality. At about the same time, Prof. Norman Kaplan (University of Texas) also isolated what he called 「The deadly quartet」 in which upper-body obesity has been added to hypertension, diabetes and hypertriglyceridemia to constitute a syndrome associated with an increased risk of cardiovascular disease. It is known that excessive body weight (especially visceral fat accumulation) is associated with insulin resistance and predisposition to the development of NIDDM, dyslipidemia and hypertension. These mechanisms which could explain the interrelation between these different conditions are still only partly understood. In this documentation, the pathophysiological mechanisms of these situations are reviewed from recent literatures.

Key words : Insulin resistance, Hyperinsulinemia, Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), Syndrome X, Deadly Quartet, Visceral fat accumulation.

(Journal Health Science, Kyushu University 16 : 1~16,1994)

はじめに

1992年9月、ニース(南仏)での第9回国際内分泌学会(New aspect of insulin resistance), 1993年6月, シアトル(米国, ワシントン州)での第40回アメリカスポーツ医学会(Exercise, body fat and metabolic syndrome), およびウルム(ドイツ)で開催された第5回ヨーロッパ肥満学会(Obesity and metabolic disorders)に参加する機会を得た。いずれの学会に於いても, 表題は異なっているが肥満症および肥満に伴うインスリン抵抗性の問題, あるいはインスリン抵抗性(高インスリン血症)を基盤とする耐糖能異常, 脂質代謝異常, 高血圧などの multiple risk factors の集積と虚血性心疾患との関連性, 即ち『代謝性症候群 X (Metabolic syndrome X)』, 『インスリン抵抗性症候群 (Insulin resistance syndrome)』がトピクスとして取り上げられた。

アリゾナ州, Phoenix に居住するピマ・インディアン(Pima Indians)は世界一のインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)の発症頻度と肥満を特徴とする種族であるが, その成因にはインスリン抵抗性が強く関与していることが知られている^{1,4)}。急激なライフ・スタイル変化の影響や NIDDM の発症機序を論じる上でも極めて興味深い種族であり, 今回の学会でもピマの成績はしばしば取り上げられた(図1 A, B)。著者の一人(H.S)も10年以上前(1979-1981), ピマ・インディアンを対象とした臨床研究に従事, その折, インスリン抵抗性の概念は何度も聴く機会があった。当時, 日本ではインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)発症に於けるインスリンの作用不足としてのインスリン抵抗性はさほど重要視されておらず, むしろ, 血糖コントロールのため多量のインスリンを必要とするインスリン抗体出現例やクッシング症候群や末端肥大症などインスリン拮抗ホルモンの過剰による二次性糖尿病の成因として捕らえられていたように記憶する。当時, Phoenix の NIH においても線維芽細胞の培養系を用いたインスリン受容体に関する研究や in vivo におけるグルコース・クランプ法が臨床応用が開始されたばかりの時期でもあった^{73),74)}。後の Syndrome X の提唱者であるスタンフォード大学の Gerald M. Reaven 教授²⁾は当時から Phoenix, NIH をしばしば訪れ, NIDDM の発症に於けるインスリン抵抗性の意義を強く主張, 同時期, 膵β細胞でのインスリン・グルカゴン分泌異常説(bihormonal theory)を主張していた Roger H. Unger 教授との間で激しい議論を繰り返していたことを思い出す。Syndrome X を提唱する約10年前のことである。

近年, “インスリン抵抗性”を基盤とする高インスリン血症と動脈硬化性疾患に関する危険因子との関連性が疫学的, 臨床的な研究によって明らかにされると共に, これらの危険因子が同一個体に重複・集積(cluster)

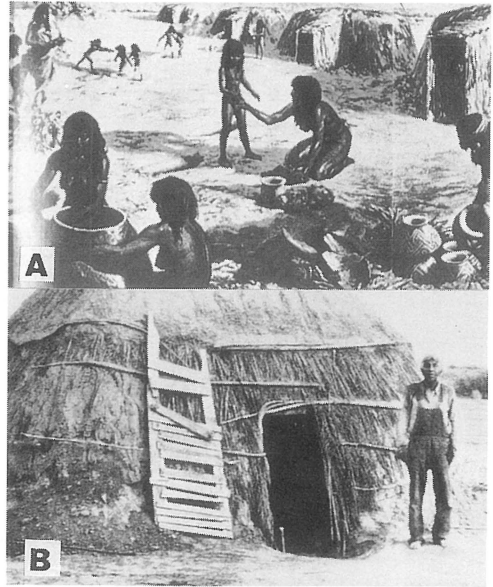


図1 A : ピマ・インディアン原始生活想像図

B : 20世紀に宣教師がアリゾナ州にはいって来た頃のピマ・インディアン, 少なくとも肥満者は居なかったと思われる。

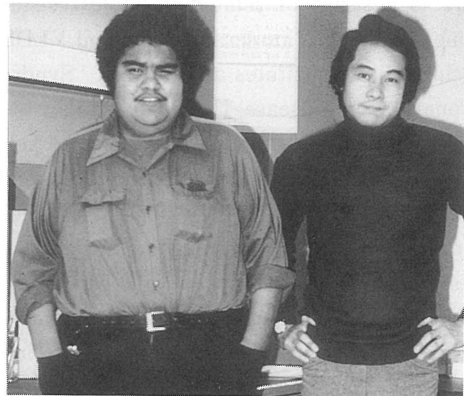


図2 : 現在のピマ・インディアン(右), 左は当時著者と共に留学していた日高先生(現, 滋賀医大講師)(1980年)

することによって冠動脈疾患発症が飛躍的に増加することが注目されている。それらの契機を作ったのが先の Reaven らの“Syndrome X”²⁾, テキサス大学の Kaplan らが提唱した“Deadly Quartet”³⁾と呼ばれる仮説であろう。今まで, 一見ばらばらに論じられてきた各

危険因子が、いずれもインスリン抵抗性(高インスリン血症)を基盤とする一元的な考えによって捕らえられるようになったのである。本稿では、この“インスリン抵抗性”の概念と「Syndrome X」を紹介し、種々の危険因子と高インスリン血症との関連についても概説したい。

1. 『シンドローム X (Syndrome X)』と『死の四重奏 (Deadly Quartet)』について：

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、高脂血症の存在は以前より良く知られていた。一方、肥満者の多くに耐糖能異常、高血圧、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、多くの臨床家が漠然としてではあるが経験していたことであった。これらの危険因子が同一個体に集積(cluster)し易いこと、また我々が以前考えていた以上に、これらの危険因子が相互に強く結びついていることが注目されるようになった²⁻⁹⁾。

1988年、Reaven²⁾はニューオーリンズで開催されたアメリカ糖尿病学会でのバンティング記念講演に於いて、多くの臨床的、疫学的、実験的な成績を根拠に、1)インスリン抵抗性(Resistance to insulin-stimulated glucose uptake)を基盤に、代償機転として 2)高インスリン血症(Hyperinsulinemia)、3)耐糖能異常(Glucose intolerance)、4)高 VLDL-トリグリセライド血症(Increased very-low-density lipoprotein triglyceride)、5) 低 HDL-コレステロール血症(Decreased high-density lipoprotein cholesterol)、および6) 高血圧(Hypertension)などの一連の病態が同一個体に重複す

表 1. Syndrome X (Reaven, 1988)

Resistance to insulin-stimulated glucose uptake
Glucose intolerance
Hyperinsulinemia
Increased very-low-density lipoprotein triglyceride
Decreased high-density lipoprotein cholesterol
Hypertension

ることを「Syndrome X」(表 1)として提唱し、これらの項目が重複することによって虚血性心疾患の発症が飛躍的に増加することを警告した。Reaven は糖尿病の研究者であるが、一方、高血圧の研究者であるテキサス大学 Norman Kaplan 教授(1989)⁹⁾は肥満の体型とその病的意義を強調した Björntorp¹⁰⁾や Kissebah¹¹⁾らの成績を基に1)上半身肥満(腹部肥満)を重視すると

共に、それに基づくインスリン抵抗性(高インスリン血症)を招き、2)耐糖能異常、3)高血圧、および4)高トリグリセライド血症など一連の病態が成立することを、「死の四重奏(Deadly Quartet)」(図 3)と呼称、やは

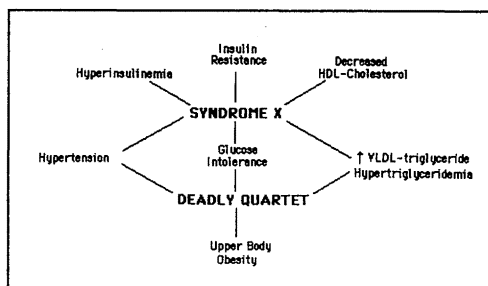


図 3 : Syndrome X と Deadly Quartet の関連性

り心血管死をきたし易いことを指摘した。また同時期、ユタ大学の Williamms ら¹²⁾は“家族性脂質異常高血圧(familial dyslipidemic hypertension)”を提唱、高トリグリセライド血症、低 HDL-コレステロール血症、高血圧、家族歴の存在をあげ、一方 DeFronzo ら⁹⁾は“インスリン抵抗性症候群(Syndrome of Insulin Resistance)”(表 2)と呼称し、肥満、NIDDM、高血圧、冠動脈疾患の重積を述べている。また、垂井、松沢ら^{13,14)}は内臓脂肪の蓄積を重視、“内臓脂肪症候群(Visceral fat syndrome)”を提唱し、この内臓脂肪蓄積を介して耐糖能異常、高脂血症、高血圧などが助長されることを強調するに至っている。

表 2. Syndrome of insulin resistance (DeFronzo,1991)

Obesity
Non-insulin-dependent diabetes mellitus
Hypertension
Atherosclerotic cardiovascular disease
Dyslipidemia
Hyperinsulinemia

これらの症候群が注目された理由は、各々の分野を異にする研究者が、近似の病態(症候群)を異なった視点から眺め、微妙に趣を異にしながら動脈硬化促進の危険因子の重複・集積(clustering)に新たなメスを入れたことであろう(図 4)。また、最近ではインスリン抵抗性、高インスリン血症は高尿酸血症、plasminogen activator inhibitor-1、小形密度 LDL (small dense LDL) 産生などの冠動脈疾患危険因子との関連性も明かにされ、その概念は拡大されつつあるのが現状であ

る^{6,18,19,70}。

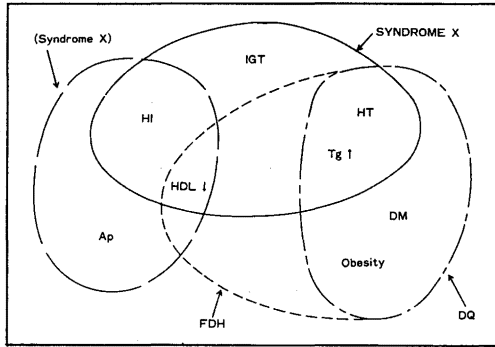


図4： Syndrome X とその類縁疾患 SYNDROME X： Reaven による、(Syndrome X)：循環器病学の領域、D Q：deadly quartet, FDH：familial dyslipidemic hypertension, Ap：労作性狭心症, HI：高インスリン血症, HT：高血圧, DM：糖尿病, HDL：低 HDL 血症, Tg：高トリグリセリド血症(しばしば small dense LDL を合併する) (芳原 原, Diabetes Frontier, 1992)

Multiple risk factors clustering syndrome としての Syndrome X の提唱はインスリン抵抗性の意義を再確認される端初となったことは確かであるが、この名称には異議を唱える研究者も少なくない^{8,15}。例えば、Reaven らの報告以前より心臓循環器領域の研究者 (Kemp や Lancet の編集者) によって冠動脈の微小循環障害による虚血性心疾患 (microvascular angina) に対しても Syndrome X という名称が用いられている。一方、外国では“X”とは歩行者や運転者に対しての“注意を呼びかける標示”を、オーストラリアでは“4 X”はビールの名称、アメリカでは“3 X”はボルノショーやボルノ映画を意味するなどである。“X”とは謎めいてはいるが、その表現は曖昧である。したがって、Björntorp らを中心とするヨーロッパ肥満学会、アメリカ・スポーツ医学会では『Metabolic syndrome』、あるいは『Metabolic syndrome X』と言う名称が用いられた。また、Haffner ら¹⁶は DeFronzo ら⁵が表現した“インスリン抵抗性症候群 (Insulin Resistance Syndrome)”と呼ぶのが妥当であるとしている。しかし、一方では microvascular angina の発症にもインスリン抵抗性 (高インスリン血症) が関与しているとの指摘もあり今後の検討が必要であろう¹⁷。いずれにせよ、これらの症候群の一義的原因として生体内でのインスリンに対する感受性低下 (インスリン抵抗性, 高インスリン

血症), あるいは体脂肪分布の意義に再注目せしめた点が重要であろう (図5)。

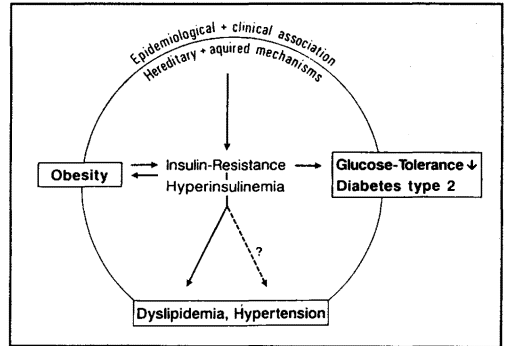


図5：疫学的、臨床的に明かにされているインスリン抵抗性あるいは高インスリン血症と関連した病態 (Ferrari P, J. Hypertension, 1990)

2. 高インスリン血症と冠動脈疾患に関する疫学的研究：

高インスリン血症が冠動脈疾患のみならず広く動脈硬化性疾患進展の危険因子であるとする仮説は Stout²⁰ によって提唱され (Stout's theory), これを支持する疫学的成績は少なからず報告されている。しかし、多くの研究は横断的研究であり、これらの冠動脈疾患を含めた代謝異常がインスリン抵抗性増強の原因であるのか、結果であるのかについては不明な点が少なくなかった。一方、一般住民を対象とした長期 (5~12年, その後の調査) に及ぶ前向き研究のなかでは、表3に示すフィンランドでの Helsinki study²¹, 西オーストラリアでの Busselton study²², フランスでの Paris study^{23,45} などが有名である。これらの疫学的研究は一般住民、警察官、官庁職員を対象にいずれも冠動脈疾患の発症頻度と調査開始時の空腹時インスリン、および糖負荷後の血中インスリン反応値との間に有意の関連性があることを指摘している。また、最近、Haffner ら¹⁶は一般住民を対象に、8年間に渡る前向き調査を行い (San Antonio Heart Study), 登録時にインスリン抵抗性の指標としての高インスリン血症を認めた群では、肥満度や脂肪分布の因子を除外しても、有意に高血圧、高 TG 血症、低 HDL-C 血症、および NIDDM の発症頻度が高率であることを述べ、高インスリン血症の存在がこれらの冠動脈危険因子の重積に先行することを明かにした。また、我が国に於ても、最近、かかる「Syndrome X」に相当する症例が少なからず存

表 3. インスリンと心血管系疾患に関する Prospective study (Stout, 1985)

Prospective Studies of Insulin and Cardiovascular Disease			
	Helsinki	Busselton, Australia	Paris
Age	30-59	<40-70+	43-54
Sex	Men	Men and women	Men
Blood Sampling for Insulin	Fasting 1 h, 2 h after 75 g or 90 g glucose	1 h after 50 g glucose (nonfasting)	Fasting 2 h after 75 g glucose
Other Risk Factors	Blood pressure	Blood pressure	Blood pressure
	Blood glucose	Blood glucose	Blood glucose
	Body mass index	Cholesterol	Body mass index
	Cholesterol	Uric acid	Cholesterol
	Triglyceride		Triglyceride
CHD End Point	Smoking		Smoking
	MI	6-year incidence	MI
	CHD death; Other CHD (5 years)	12-year mortality	CHD (63 months)
Relation to CHD	Fasting, 1h 2h, and sum insulin in whole group	1h insulin in men aged 60+	Fasting and 2h insulin and insulin : glucose ratio in whole group

Abbreviations : CHD coronary heart disease ; MI, myocardial infarction.

在することが報告されている^{24,25,52)}。

3. インスリン抵抗性とは^{26,27)} :

インスリン抵抗性とは正常のインスリン作用が主として骨格筋組織に於て阻害された状態である。インスリンの作用の場は筋肉、肝臓、脂肪組織であり、生体内で多彩な作用を有しているが、なかでも、末梢組織でのグルコース利用促進は最も重要である。末梢組織において糖取り込みが減少すると、血糖は上昇し、膵β細胞が疲弊する以前であれば、β細胞からのインスリン分泌は促進され、高インスリン血症をもって代償される。一方、この代償機転が維持された状態では肝臓でのブドウ糖放出は抑制され、全身の標的組織でのインスリンによる糖利用率が増加し、ある程度の血糖レベルが維持されている。即ち、インスリン代謝に異常がない場合、高インスリン血症を認めることは、間接的にはあるが、インスリン抵抗性の存在を表わしている^{2,5)}。

“インスリン抵抗性”とはインスリンによる糖処理能力低下、糖取り込みの低下(Resistance to insulin stimulated glucose uptake)を意味すると同時に、インスリンが作用する受容体側より眺めるとインスリン感受性低下(insulin insensitivity)と表現することができる²⁶⁾。また、更にホルモン受容体を中心に考えると図6に示したように、1)インスリンに対する sensitivity (感受性)の低下、3)responsiveness(反応性)の低下、あるいは3)sensitivity 及び responsiveness の両者の低下

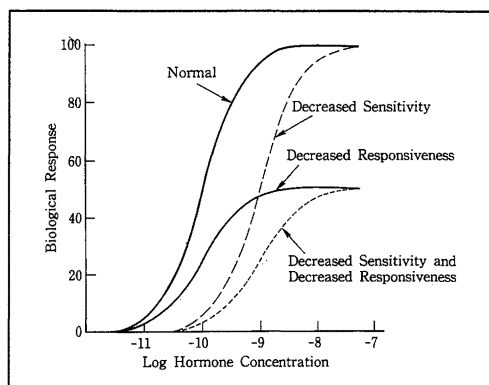


図 6 : ホルモン抵抗性の 3 つのパターン (Kahn RC, 1978)

の 3 つの状態が考えられよう⁷⁶⁾。いずれにせよ、インスリン抵抗性の概念はインスリン受容体の c-DNA のクローニングがなされて以来、大きく変化し、その発現機序には、受容体数の減少、受容体のインスリン結合能(親和性)低下やチロジン・キナーゼ活性の低下などによる post-receptor 過程での情報伝達系の障害や糖輸送担体(glucose transporter)の減少などの視点から論じられている²⁷⁾。これらはいずれも肥満や NIDDM の病態と強く関連していることは当然であるが、一方インスリン抵抗性の発現機序には筋組織での毛細管密度(muscle capillary density)⁴¹⁾、筋線維のタイプの違い(fiber composition)⁴⁵⁾との関連なども論じられている。

4. インスリン抵抗性の評価について：

インスリン抵抗性(感受性)は Insulin tolerance test (早効性インスリン 0.05-0.1 U/Kg, i.v)に於ける外因性インスリンに対する低血糖反応や血糖値の動・静脈差, 経口糖負荷試験時の血糖値, インスリンの値の面積などを考慮して評価されていた。しかし, これらの方法は counter regulatory hormones をはじめ他の種々の要因が影響することから, 現在では in vivo での検査法としては1)グルコース・クランプ法, 2)SSPG (steady state plasma glucose)法, 3)ミニマム・モデル法 (minimal model)などが広く用いられている^{28,30)}。

グルコース・クランプ法²⁹⁾は DeFronzo らにより具体化され, 末梢組織(主として筋組織)でのインスリン感受性を評価する euglycemic hyperinsulinemic clamp 法と糖代謝状態を亢進させた状態で検査する hyperglycemic hyperinsulinemic clamp 法とがある。前者の方法は, 一定量のインスリン注入(体表面積当り 40 mU/m²/min)を保ちながら, 同時に血糖動態監視装置(人工膵島)を用いて2-5分毎に測定した血糖値を基に, グルコースを持続注入し(フィードバック方式), 血糖値を空腹時血糖レベルに固定(clamp)する(高血糖を有する患者では血糖値を100mg/dlに固定する)。一定量のインスリン持続注入によって肝臓からの糖放出は抑制さ

れ, 体内でのグルコース利用率と注入率との平衡状態が保もたれた時点(一般には60分以後; 60-150分)でのグルコース注入量(M値; glucose infusion rate; GIR)または metabolic clearance rate (GIR/血糖値)によってインスリン感受性を評価する方法である。図7に euglycemic clamp 法をシェーマで示した。

SSPG法は内因性のインスリン分泌抑制した状態での外因性インスリンの作用を恒常性血糖値(SSPG)によって評価する方法である³⁰⁾。内因性インスリンおよびグルカゴン分泌の抑制にはエピネフィリン・プロプラノロールあるいはソマトスタチンが用いられ, これらと同時に一定量のインスリン・グルコース(体重当り換算量)を持続注入し, 血糖値及びインスリン値が一定レベルに致達した時点での恒常血糖値(SSPG)で表現される。

ミニマル・モデル解析法は0.3g/Kgのグルコースを経静脈的に投与し, その時の血糖の急峻な上昇率と消失率および血中インスリン濃度変化を頻回に測定し(少なくとも12回以上), その kinetics をコンピューター解析処理することによって, 組織のインスリン感受性指数(S_i)を算出する。Bergman ら³¹⁾によって開発された特殊なコンピューター・ソフトが必要であるが, この方法はインスリンによる糖取り込みと同時に高血糖自体の mass effect による糖取り込み促進作用(glucose effectiveness; S_g)とに分けて評価することが可能である。

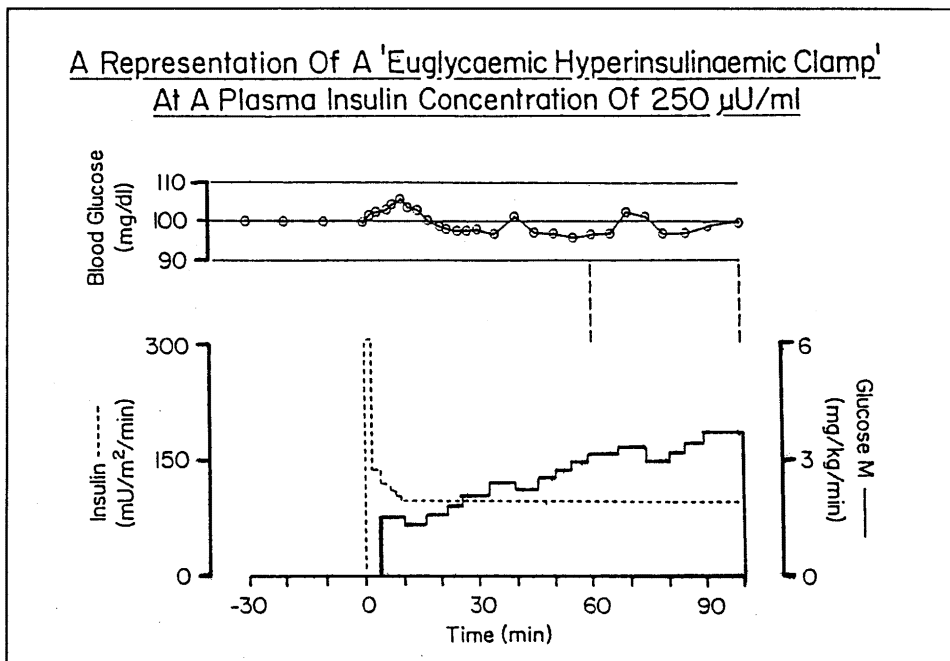


図7：Hyperglycemic euglycemic glucose clamp 法の原理

一方、簡便な方法として最近、Caro³²⁾は空腹時血糖値 (mg/dl) とインスリン値 ($\mu\text{U/ml}$) の比 (G/I 比) はグルコース・クランプ法やミニマル・モデル法で評価したインスリン感受性指標と良く相関することを示し、その値が6以下であればインスリン抵抗性の増大を意味すると報告している。また、androgenicity の指標の一つである sex hormone-binding globulin (SHBG) がインスリン抵抗性のマーカーとなる可能性も指摘されている³³⁾。

5. インスリン抵抗性と肥満の関連について：

インスリン抵抗性が肥満と関連していることは古くから知られていたが、最近、種々の代謝異常と脂肪蓄積の分布が密接に関連していることが明らかにされ注目されている^{35,50)}。肥満体型の分類に関しては、古く Vague⁹⁾(1947年)は上腕に脂肪の沈着した男性型肥満 (android obesity)、大腿部に蓄積しやすい女性型肥満 (gynoid obesity) とに分類し、前者は種々の疾患合併率が高いことを報告した。その後 Kissebah¹¹⁾(1982年) および Björntorp¹⁰⁾(1985年)らはウエストとヒップの周径比 (WHR) を測定し、それぞれ WHR の大小によって上半身肥満 (upper body segment obesity) と下半身肥満 (lower body segment obesity)、および腹部型肥満 (abdominal obesity) と末梢型肥満 (peripheral obesity) とに各々分類、いずれも WHR が高いタイプの肥満者に糖尿病、高脂血症、高血圧、虚血性心臓病の発症頻度が高いことを指摘した。一方、大阪大学グループの垂井、松沢ら^{13,14,34)}は内臓脂肪蓄積の病的意義を強調すると共に、臍高レベルでのコンピューター断層撮影 (CT スキャン) を用いることによって腹膜筋層内外の脂肪面積を計算し、V/S 比 (V：内臓脂肪面積、S：皮下脂肪面積) を求め、0.4 以上の場合を内臓脂肪型肥満

と呼ぶことを提唱した (図 8)。この内臓脂肪型肥満は男性型肥満、上半身型肥満、腹部型肥満に相当するが、これらのタイプの肥満者では SSPG 法やグルコース・クランプ法によって検討すると皮下脂肪型肥満に比しインスリン抵抗性の程度が強く、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧の発症頻度が高いことが報告されている³⁴⁾。また、Reaven²⁾の Syndrome X の概念の中にはあえて肥満の項目は含まれていないが (表 1)、興味深い点は従来の肥満の定義に当てはまらない症例、即ち BMI が同程度の対象者を CT スキャンを用いて V/S 比を比較すると、内臓脂肪蓄積が大なる症例では有意に耐糖能異常や脂質異常の合併頻度が高いことである³⁴⁾。

6. 内臓脂肪蓄積の原因について (図 9)：

内臓脂肪蓄積に関与する因子としては、遺伝的素因の他、加齢、性ホルモン、身体活動量の低下、高ショ糖食、高脂肪食などの食習慣の変化、ストレスなど多くの要因が指摘されている³⁵⁾。Bouchard ら³⁶⁾は CT スキャンを用い一卵双生児の内臓脂肪変化を検討すると共に、“thrifty genotype theory”を含めた遺伝的素因の関与を重視しているが、これらの要因はいずれもインスリン抵抗性に影響する因子でもある。Seidell ら³⁷⁾らは 25-50 才の男性を対象に WHR、CT による内臓脂肪面積と sex hormone-binding globulin (SHBG)、遊離テストステロンとの間に負の相関、%遊離テストステロン、インスリン、C-ペプチドとは正相関を認め、内臓脂肪蓄積の一部に男性ホルモンの関与を指摘している。一方、クッシング症候群で代表されるごとく、ある種の内分泌疾患では内臓脂肪蓄積が著明なことは周知のことであり、Björntorp³⁸⁾は相対的な性ステロイドホルモンの低下に加えて、腹部の脂肪組織は他の脂肪組織に比しステロイドホルモン受容体

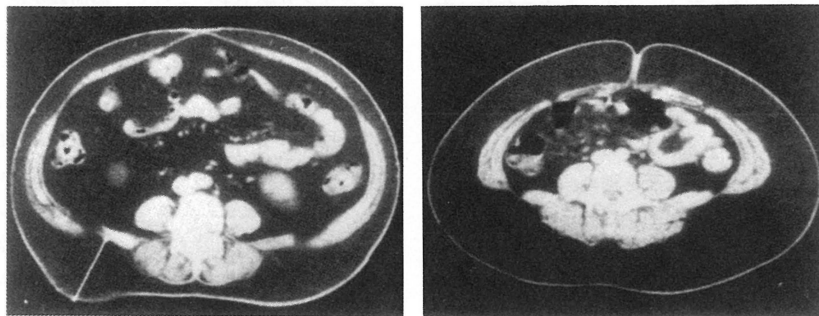


図 8：内臓脂肪型肥満(左)と皮下脂肪型肥満(右)(松沢，1992)

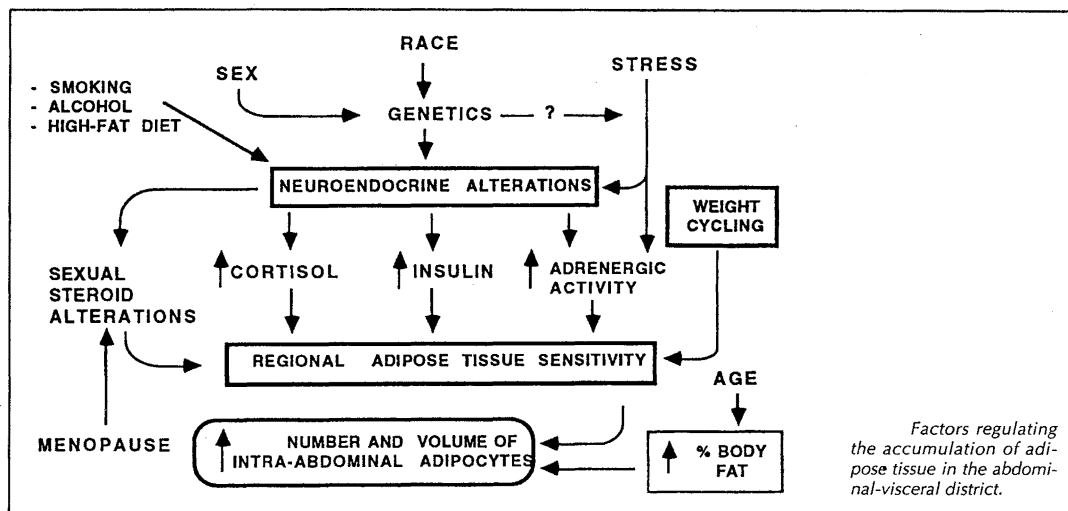


図9：内臓脂肪蓄積に関与する要因
(Bosello, Diab Nutr Metab, 1993)

の密度が高いことなどを根拠に種々のストレス刺激 (psychosocial stress) を介した視床下部・下垂体系の異常と cortisol など副腎皮質ホルモンおよび交感神経系亢進の関与を重視している。いずれにせよ、性差や加齢による体型変化を考慮すると、性ステロイドが原因であるのか、結果であるかは不明であるが何等かの役割を果たしているものと考えられ著者ら⁷⁸⁾もそのメカニズムを追求中である。

内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性との関連、あるいは脂質代謝異常との関連性については、内臓脂肪での遊離脂肪酸 (FFA) 代謝亢進の役割が重視されている³⁵⁾。つまり、大網や腸間膜周囲の脂肪組織は他の末梢の脂肪組織と比較すると、脂肪合成・分解が活発 (代謝回転が速やか)、かつ血流量も増大しており、門脈系の FFA 増加を惹起、肝臓でのインスリン取り込みを抑制 (インスリン・クリアランスの低下) すると共に、高インスリン血症を助長する。この高インスリン血症の存在は末梢組織でのインスリン受容体の down regulation を引き起こしインスリン抵抗性を惹起するものと考えられる^{35,38)}。また最近、インスリンノーマ患者を CT スキャン及びグルコース・クランプ法によって評価すると内臓脂肪蓄積とインスリン感受性低下を認め、インスリン自体が内臓脂肪蓄積の促進要因となる可能性も指摘されている³⁹⁾。

7. インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM, II 型糖尿病) の発症とインスリン抵抗性について：

糖尿病は WHO の新分類 (1985年) が広く用いられ、大きくインスリン依存型糖尿病 (IDDM), NIDDM, other type に分けられる。我が国で急増している糖尿病は主として NIDDM であり、少なくとも 95% 以上を占めるとされている。いずれの型も病態生理、病状、合併症の進展などは多くの共通点を有しているが、その成因や遺伝的背景、発症経過、インスリン抵抗性の程度、治療に対する反応性など多様、かつ不均一であり、一つの症候群として捕える考えが有力である⁶⁹⁾。

NIDDM (II 型糖尿病) の発症・進展には遺伝因子 (素因) に加え、肥満、過食、運動不足、ストレス、更には加齢などの環境因子が相互に関与し、その病態の中心であるインスリン作用不足には、インスリン分泌低下とインスリン感受性低下 (インスリン抵抗性：インスリンの需要増大) の両者が関与している^{9,43)}。すなわち、インスリン分泌不全によって、高血糖を招き、この高血糖の持続はインスリン抵抗性の原因となる一方で、更にインスリン分泌低下を助長する²⁶⁾。最近ではこれらを「ブドウ糖毒性 (glucose toxicity)」と言う概念で捕らえ注目されている⁴⁰⁾ (図10)。すなわち、高血糖の持続はインスリン分泌およびインスリン抵抗性の両者に関与し、悪循環が成立するのである。したがって、NIDDM の発症の一次的病因としてインスリン分泌不全があるのか、インスリン抵抗性にあるのかについては結論が得られていない²⁾。

例えば、先述のピマ・インディアンを対象とした前

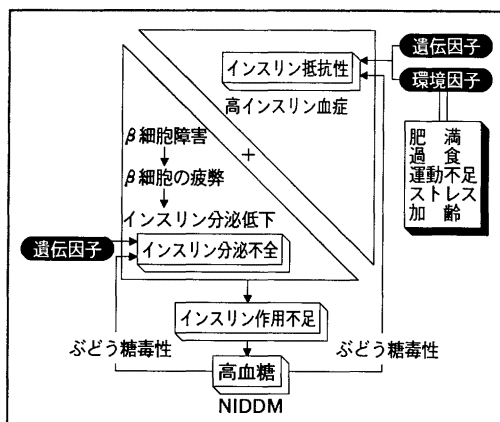


図10：NIDDMの病態(インスリン作用不足とブドウ糖毒性)

(岩本安彦, Practitioners, 1992)

向き研究によると, 将来 IGT (Impaired glucose tolerance), あるは NIDDM を発症する例では, 耐糖能が正常の時期においても, すでにインスリン抵抗性が認められる^{1,41,43}). また, 最近ジョスリン・クリニックの Martin ら⁴²)はミニマル・モデル法を用いて両親が NIDDM を有する正常例155例を対象に前向き研究を行い, NIDDM を発症する約10年前からインスリン抵抗性を認めることを報告するなど, 欧米に於いてはインスリン抵抗性を優位とする考えが有力である。すなわち, インスリン抵抗性の持続が IGT の状態形成の誘因となり, 高インスリン血症の持続によって膵β細胞の疲弊, インスリン分泌不全が加わって, 糖尿病の発症を招くとする考えである⁴³). ピマ・インディアンや南太平洋ナウル島住民はインスリン抵抗性を含めた遺伝的素因に加えて, 急速なライフ・スタイルの変化によって引き起こされた肥満 NIDDM の典型例と考えられる^{1,41}) (図 1 A, B, 2)。一方, 我が国の NIDDM に於いては糖負荷試験でのインスリン分泌指数 (Insulinogenic index) の低下で代表されるごとく, グルコースに対するインスリンの反応, 特に初期反応の低下, および食後高血糖に対する追加分泌の欠如が特徴的とされている⁴⁴). しかし, これらの現象が NIDDM の発症・進展過程での高インスリン血症の時期を見逃している可能性, 日本人の NIDDM ではインスリン分泌不全が遺伝的に規定されたものなのか, 各症例によって両者の関与の割合が異なっているのかなど今後解決されるべき問題点であろう。いずれにしろ, インスリン抵抗性が単独で存在しても NIDDM は発症しない⁴⁵). 例えば遺伝的にインスリン受容体そのものに異常があり, 著明なインスリン

抵抗性が存在しても通常糖尿病には進展しない。即ち, NIDDM の発症にはインスリン抵抗性のみならず, 膵β細胞の機能異常の関与が必要である (図11, Two-step model)⁴³). 一卵性双生児の研究や糖尿病家族歴の有無などでも明らかのように, NIDDM は遺伝的疾患であり, 種々の環境要因が相乗的・相加的に関与して本症は発症・進展するものと考えられる。また, 最近では膵β細胞でのアミロイド沈着や NIDDM の一亜型である MODY (maturity onset diabetes of the young) の発症にはグルコキナーゼ遺伝子の発現異常, 一部の NIDDM とミトコンドリア遺伝子の発現異常が関与することも明かにされている^{45,47}).

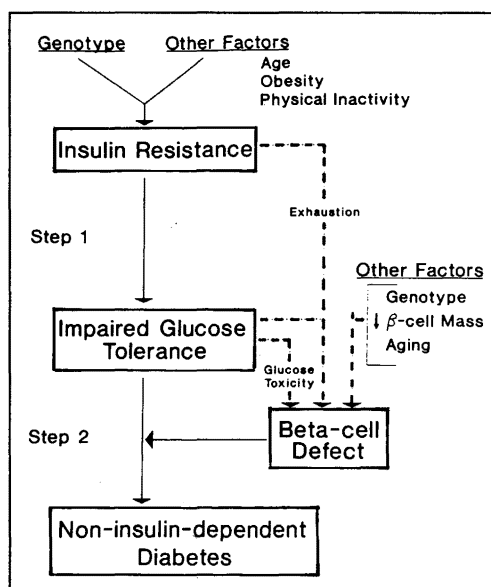


図11：二段階モデルによる NIDDM への進展機序。----- 仮説,

(Saad MF, Am J Med, 1991)

8. インスリン抵抗性と脂質代謝異常について：

インスリン抵抗性と脂質代謝異常の関連は当然のことながら肥満 (内臓脂肪蓄積), あるいは NIDDM の病態と密接に関連している⁴⁶). インスリンは糖代謝のみならず脂質代謝を調節する重要なホルモンである。肥満度の増加や NIDDM 患者では血清総コレステロール (T.C), トリグリセライド (中性脂肪: TG) の増加に加え, HDL-コレステロール低下を認めることが少なくない⁴⁷). 肥満に於ける TG の増加は主として VLDL-TG の増加による。肥満者では遊離脂肪酸 (FFA) の供給源である脂肪量の絶対的な増加, NIDDM の場合はブドウ糖の

肝臓への流入増加を介して血中の FFA 濃度も増加している。したがって、肝臓での FFA 動員増加は TG 合成の促進因子として働いている。一方、肥満者に少なからず見られる糖質、アルコール過剰摂取もまたグルコース、酢酸からの脂肪合成、グリセロール・3リン酸合成の増加を促し、TG 合成の促進に関与する。また、同時に存在するインスリンの抵抗性によるインスリン作用の低下は、リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の低下を招き、VLDL を構成する TG の加水分解は減少(VLDL-TG の異化低下)、高 VLDL-TG 血症の一因となると同時に、低 HDL-コレステロール血症の原因ともなる^{47,48)}。一方、肥満の場合、肝臓に於けるアポ蛋白 B の合成亢進も認められ、TG と結合することによって VLDL の形成が促進される。これらの一連の過程はインスリンによって促進される。Bjöntrop ら^{10,35,38)}は先に述べたごとく、内臓脂肪の蓄積が門脈血中の FFA 増加を招き、その結果として肝臓での VLDL の合成分泌に拍車をかけるとしている。また、VLDL の産生増加はリポ蛋白粒子の構成のため新しいコレステロールの合成や LDL-コレステロール、アポ蛋白 B100産生を促進する。最近、高 TG 血症には低 HDL-コレステロール血症を認めるだけでなく、総コレステロール値はさ程高値でなくとも、高アポ B 血症を伴い、動脈硬化の発症・進展と深く関連している small dense LDL が存在すること、この small dense LDL とインスリン抵抗性、あるいは内臓脂肪蓄積との関連性も指摘されている⁴⁹⁾。一方、Despres ら⁵⁰⁾は CT スキャンによって評価した内臓脂肪量と HTGL(hepatic triglyceride lipase)との有意な

正相関、逆に HTGL 活性と HDL2との有意の負の相関を認めることより、HDL 低下の要因として内臓脂肪増加を介した HTGL 活性の上昇を推定している。

9. インスリン抵抗性と高血圧について：

最近、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^{2,51)}。一般に肥満および耐糖能異常者にはしばしば高血圧の合併を認め、これらは運動療法やそれに伴う体重減少によって降圧し、同時に高インスリン血症の改善が並行的に認められる。また、インスリン分泌を抑制するソマトスタチン投与によって血圧が下降するとする報告、動物に於いても自然発症高血圧ラットにもインスリン抵抗性と高インスリン血症を認めることが知られている¹³⁾。

更に、これらのインスリンと血圧との関連性は肥満や耐糖能異常を介してのみ表れる訳ではない。例えば Modan ら⁵³⁾はユダヤ人2,475名を対象に100g 糖負荷をに施行し、空腹時および糖負荷後のインスリン反応の総和(Σ インスリン)を非高血圧者と高血圧群で比較すると、後者が有意に高く、肥満度、耐糖能、年齢、降圧剤服用などの有無で補正した後でも両群の Σ インスリンは有意差が認めたとしている(図12)。また、Zavaroni ら⁵⁴⁾は247名の健康人に於いても空腹時、糖負荷後のインスリン反応と血圧との間には正相関があったと報告している。更に、Ferrannini ら⁵⁾はグルコース・クランプ法を用い、対照例(非高血圧群)と本態性高血圧

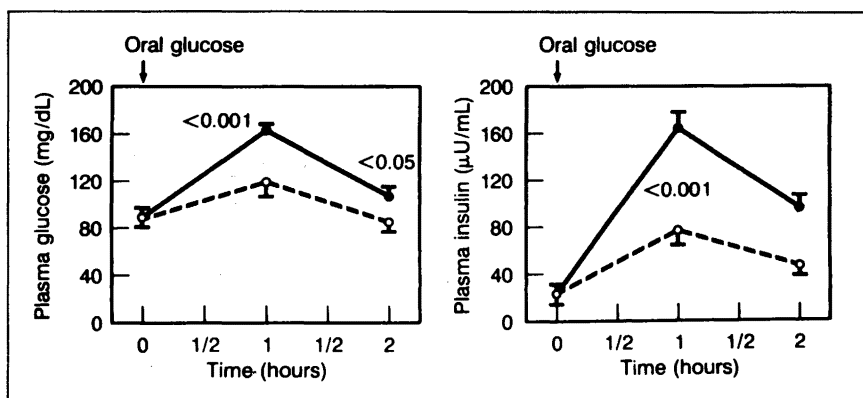


図12：肥満高血圧者(●-●)と肥満非高血圧者(○-○)に於ける経口糖負荷試験時の血糖とインスリン反応、高血圧群には明かな高インスリン血症と耐糖能異常を認める

(Manicardi, JCEM, 1986)

表 4. Mechanisms by which hyperinsulinemia may lead to development of hypertension

- Increased renal Na⁺/water reabsorption
- Sympathetic nervous system activation
- Decreased Na⁺-K⁺-ATPase activity
- Increased Na⁺-H⁺ pump activity
- Increased cellular Ca²⁺ accumulation
- Stimulation of growth factors

(DeFronzo RA, 1991)

者群の年齢, 性など背景因子を一致, インスリン感受性を検討すると, 肥満度や耐糖能異常の関係なく, 高血圧者に高インスリン血症を認め, インスリン抵抗性が亢進していることを指摘している。では, 昇圧機序にインスリンがどのような役割を果しているのだろうか。高血圧そのものが逆にインスリン抵抗性(高インスリン血症)の要因である可能性はないのだろうか。表4に現在考えられている幾つかの要因を示した。1) インスリンによる腎尿管での Na 再吸収促進⁵⁹⁾: インスリンは主として近位の尿管遠位部に作用して Na, 水の再吸収を促進する。本態性高血圧症の約半数は食塩感受性高血圧であるが, 食塩感受性を規定している因子については不明である。多くの因子のなかでインスリ

ンが何等かの役割を果していることも推定される。2) インスリンによる交感神経活動の亢進⁵⁶⁾: 一般に交感神経系の亢進は心拍数を増加させ, 血管収縮や Na 再吸収などを介して血圧上昇に作用する。食事摂取によるインスリン分泌の促進と交感神経系の亢進は密接に関連していることが知られている。Rowe⁵⁶⁾らのグルコース・クランプ法を用いての成績によると, インスリンは容量反応性に血中ノルエピネフリン濃度を上昇させ, これは高血糖状態の有無には影響されない。カテコラミンの心血管系に対する作用は周知の事実である。3) インスリンの細胞膜電解質輸送への影響^{5,57)}: インスリンの作用の発現の第一歩はまづ標的細胞膜のインスリン受容体に結合し, β サブユニットのチロジン残基が自己リン酸化されタイロシンカイネースが活性化され, 情報伝達系を介してグルコース・トランスポーターが translocation された後, 糖の取り込みが促進される²⁷⁾。また, 同時にインスリンは血球, 筋, 尿管など全身の細胞膜における電解質輸送系を修飾する(図13)^{5,57)}。本態性高血圧の成因の一つとして Na-K ATPase (Na ポンプ) 活性の低下が指摘されている⁹⁾。インスリン抵抗性(高インスリン血症)は, この Na-K ATPase の活性を低下を招き, 細胞内 Na 濃度が増加する。また, インスリンは Na-Ca 交換輸送抑制作用を有し, 細胞内

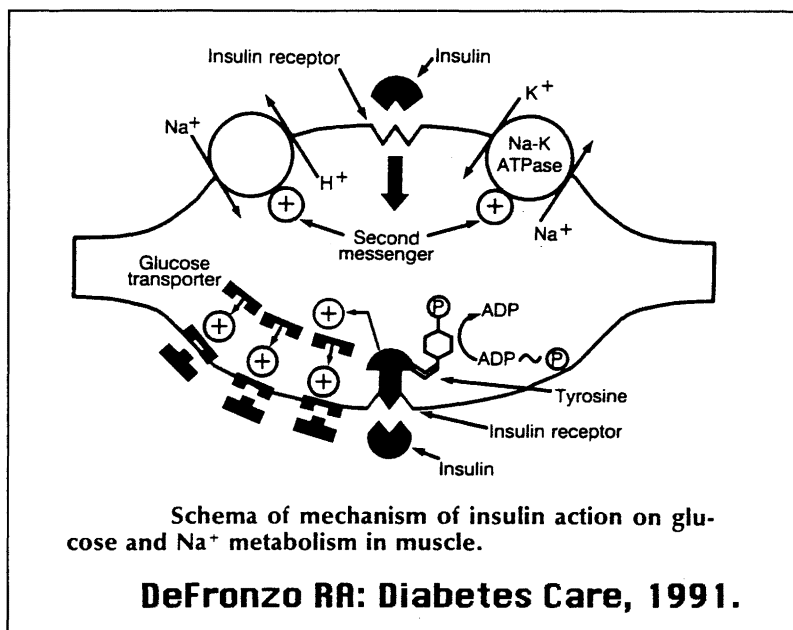


図13: 細胞レベル(筋肉)におけるブドウ糖および Na に対するインスリン作用のモデル

(DeFronzo RA, 1991)

Caも増加する。細胞内Ca濃度の増加は心筋や血管壁平滑筋のトーンスを高め、交感神経系をも亢進させ高血圧発症に関与しているものと考えられる。更に、4)血管平滑筋細胞の増殖^{20,58)}：インスリンは Na^+ - H^+ 交換を促進し、細胞内をアルカリ化(H^+ 増加)することによって、インスリン様成長因子(IGF-1)の産生を促し、血管壁細胞の増殖、末梢血管抵抗の増大などを介して高血圧発症と関連している。

以上のごとくインスリンの多様な作用が血圧調節に何等かの重要な役割を果たしていると考えられるが、インスリン自体による血管拡張作用の存在⁶²⁾、著明なインスリン抵抗性、高インスリン血症を認めるピマ・インディアンには高血圧の発症頻度が比較的小さい事実など⁶⁰⁾、なお未解決の問題点を多く残していることも確かであろう^{65,71)}。

10. 今後の問題点：

- (1) 高インスリン血症はインスリン抵抗性の一つの代償機転ではあるが、この両者を同一の視点でインスリン抵抗性=高インスリン血症として論じてよいのか。また、いずれが病態の形成上に重要であるのか。
- (2) “インスリン抵抗性”の存在は、糖の取り込みの障害が主であろうが、それ以外の種々のインスリン作用発現には抵抗性は存在しないのか。
また、臓器別の作用の強弱は受容体レベルでの相違に基づくのか。
- (3) NIDDMの一次的病因(primary eventとして)はインスリン抵抗性にあるのか、インスリン分泌低下にあるのか。特に我が国のNIDDMに於けるインスリン分泌低下は遺伝的に規定されたものなのか。
- (4) インスリン抵抗性は体重を維持するため、あるいは更なる体重増加を防止のための適応現象と考えることは出来ないのか⁶¹⁾。
- (5) 高インスリン血症を認めることの比較的小さい我が国で、いわゆる“Syndrome X”に相当する例がいかなる頻度で存在するのか。欧米と比較して我が国の冠動脈疾患が少ない理由として高インスリン血症の欠如が関連しているのか。更に、今後環境因子の変化と共にこれらの増加が予想されるのか。
- (6) “Syndrome X”の一義的病因がインスリン抵抗性を基盤とするならば、インスリン受容体異常症など極端なインスリン抵抗性を認める例に、必ずしもかかる症候群を呈さないのはなぜか⁵⁹⁾。
- (7) 現在、インスリンの高血圧発症の関連については

相矛盾する成績が数多く報告されている^{62,70)}。インスリンノーマの術前術後での血圧変動^{66,72)}、二次性高血圧でのインスリン抵抗性の存在の有無⁶⁷⁾、疫学的にも否定的報告が少なくないが、遺伝的要因を含めて人種差、民族差が存在するのか^{60,63,65)}。

- (8) 近年、降圧療法の普及によって我が国の脳血管障害(脳卒中)発症率は有意に低下したが、一方では冠動脈疾患はむしろ増加の傾向が指摘されている(coronary artery paradox)、この現象は従来より使用されている降圧利尿剤、 β 遮断剤によるインスリン抵抗性の増悪が本当に関与しているのか^{2,7,68)}。
- (9) 厳密な血糖コントロールを目的とした血糖降下剤、インスリン療法の強化が高インスリン血症を助長し、microangiopathy進展を防止する一方で、虚血性心疾患、脳梗塞などmacroangiopathyの発症・進展を誘発する可能性はないのか⁹⁾。
幾つかの疑問点と今後解決すべきと考えられる問題点を列挙した。

おわりに

インスリン抵抗性の概念と“Syndrome X”、“インスリン抵抗性症候群”の成立と病態、その問題点について概説した。これらの一連の病態解明にはインスリン感受性を特異的に改善する薬剤の臨床知見と前向き研究の集積が必要であり、また生化学的レベルではインスリンと受容体との結合、その後のプロセスのより詳細な機序が明らかにされる必要がある。

文 献

- 1) Knowler, W. C., Pettitt, D. J., Saad, M. F., and Bennett, P. H.: Diabetes mellitus in Pima Indians; Incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab. Rev.*, 6: 1-27, 1990.
- 2) Reaven, G. M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1595-1607, 1988.
- 3) Kaplan, N. M.: The deadly quartet-Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 149: 1514-1520, 1989.
- 4) Ferrannini, E., Borigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M. A., Oleggini, M., Graziadei, L., Pedrinelli, R., Brandi, L. and Bevilacqua, S.: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*, 317: 350-357, 1987.
- 5) DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resisten-

- ce; A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14 : 173-194, 1991.
- 6) Vague, P. and Raccach, O. : The syndrome of insulin resistance. *Horm. Res.*, 38 : 28-32, 1992.
 - 7) Pool, P. E. : The case for metabolic hypertension: Is it time to restructure the hypertension paradigm ? *Prog. Cardiovascular Dis.*, 36 : 1-38, 1993.
 - 8) Lefebvre, P. J. : Editorial, Syndrome X, *Diab. Nutr. Metab.*, 6 : 61-65, 1993.
 - 9) Karam, J. H. : Type II diabetes and syndrome X: Pathogenesis and glycemic management. *Endocrinol. Metab. Clin. North America*, 21 : 329-350, 1992.
 - 10) Björntorp, P. : Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, 14 : 1132-43, 1991.
 - 11) Kissebah, A. H., Vydellingum, N., Murray, R., Evans, D. J., Hartz, A. J., Kalkhoff, R. K. and Adams, P. W. : Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54 : 254-260, 1982.
 - 12) Williams, R. R., Hunt, S. C., Hopkins, P. N., Stults, B. M., Wu L. L., Hasstedt, S. J., Barlow, G. K., Stephenson, S. H., Lalouel, J. M. and Kuida, H. : Familial dyslipidemic hypertension: evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *J. A. M. A.*, 259 : 3579-3586, 1988.
 - 13) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, and Tarui S: Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism. *Metabolism*, 36 : 54-59, 1987.
 - 14) 垂井清一郎 : II型糖尿病の発症メカニズム ; 誘発因子としての内臓脂肪蓄積, *Molecular Medicine*, 30 : 848-854, 1993.
 - 15) Kaplan NM : Syndrome X ; Two too many. *Am. J. Cardiol.*, 69 : 1643-1644, 1992.
 - 16) Haffner SM, Valderz RA, Hazuda HP, Hitchell BD, Morales PA and Stern MP: Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes*, 41 : 715-722, 1992.
 - 17) Botker HE, Moller N, Ovesen P, Mengel A, Schmitz O, Orskov H, and Bagger JP : Insulin resistance in microvascular angina (Syndrome X), *Lancet*, 342 : 136-140, 1993.
 - 18) Potter van Loon, B. J., Klufft, C., Radder, J. K., Blankenstein, M. A. and Meinders, A. E. : The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism*, 42 : 945-949, 1993.
 - 19) Zavaroni, I., Mazza, S., Fantuzzi, M., Dall'aglio, E., Bonora, E., Delsignore, R., Passeri, M. and Reaven, G. M. : Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J. Intern. Med.*, 234 : 25-30, 1993.
 - 20) Stout RW : Overview of the association between insulin and atherosclerosis. *Metabolism*, 34 : 7-12, 1985.
 - 21) Welborn TA and Wearne K : Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*, 2 : 154-160, 1979.
 - 22) Pyorala K : Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease : Results from two population studies in Finland. *Diabetes Care*, 2 : 131-141, 1979.
 - 23) Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard, JR, Claude JR and Rosselin G : Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-age population. *Diabetologia*, 19 : 205-210, 1980.
 - 24) 山田信博 : 高インスリン血症とシンドローム X, *Practitioners*, 1 : 415-421, 1992.
 - 25) 植田太郎 : Syndrome X, Deadly Quartet の病態と治療, *内科*, 72 : 97-101, 1993.
 - 26) Moller, DE. and Flier, J. S. : Insulin resistance -mechanisms, syndromes, and implications. *New Engl J. Med.*, 325 : 938-948, 1991.
 - 27) Muller-Wieland D, Siemeister SG and Krone W : Molecular biology of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol*, 101 : 17-29, 1993.
 - 28) 葛谷 健 : インスリン感受性の測定, *糖尿病記録*

- 号, 1991(佐々木英夫編), p. 141-144, 医学図書出版, 東京, 1992.
- 29) 相沢 徹, 駒津光久, 浅輪孝幸, 長沢慶尚, 山田隆司: 糖代謝測定法——グルコースクランプ法——*Diabetes Frontier*, 3: 373-380, 1992.
- 30) Scheen Aj and Lefebvre PJ: Assessment of insulin resistance in vivo: Application of the study of type 2 diabetes. *Horm Res.*, 38: 19-27, 1992.
- 31) Bergman RN, Finegood DT and Ader H: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Rev.*, 6: 45-86, 1985.
- 32) Caro, J. F.: Editorial, Insulin resistance in obese and nonobese man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73: 691-695, 1993.
- 33) Nestler, J. E.: Editorial, Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76: 273-278, 1993.
- 34) 垂井清一郎: 動脈硬化のリスクファクターとしての内臓脂肪型肥満, 動脈硬化, 21: 281-291, 1993.
- 35) Björntorp P: Obesity and adipose tissue distribution as risk factors for the development of disease. A review. *Infusionstherapie*, 17: 24-27, 1990.
- 36) Bouchard C, Despres JP, Mauriege P, Marcotte M, Chagnon M, Dionne FT, and Belanger A: The genes in the constellation of determinants of regional fat distribution. *Int. J. Obesity*, 15(Supp 2): 9-18, 1991.
- 37) Seidell JC, Björntorp P, Sjostrom L, Kovist H and Sannerstedt R: Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels. *Metabolism*, 39: 897-901, 1990.
- 38) Björntorp P: "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*, 10: 493-496, 1990.
- 39) Inadera, H., Ito, S., Ishikawa, Y., Shinomiya, M., Shirai, K., Saito, Y. and Yoshida, S: Visceral fat deposition is seen in patients with insulinoma. *Diabetologia*, 36: 91-92, 1993.
- 40) Yki-Jarvinen H: Glucose toxicity, *Endocrine Rev.*, 13: 415-431, 1992.
- 41) Lillioja S and Bogardus C: Insulin resistance in Pima Indians. A combined of genetic predisposition and obesity-related skeletal muscle cell hypertrophy. *Acta Med. Scand., Suppl.* 723: 103-119, 1992.
- 42) Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Berman RN, Soeldner JS and Kahn CR: Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes; Results of a 25-year follow-up study. *Lancet*, 340: 925-929, 1992.
- 43) Saad, M. F., Knowler, W. C., Pettitt, D. J., Nelson, R. G., Charles, M. and Bennett, P. H.: A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am. J. Med.*, 90: 229-235, 1991.
- 44) Kadowaki, T., Miyake, Y., Hagura, R., Akanuma, Y., Kajinuma, H., Kuzuya, T., Takaku, F. and Kosaka, K.: Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 26: 44-49, 1964.
- 45) Fontbonne, A., Charles, M. A., Thibault, N., Richard, J. L., Claude, J. R., Warner, J. M., Rosselin, G. E. and Eschwege, E.: Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia*, 34: 356-361, 1991.
- 46) Despres JP: The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: The most prevalent cause of coronary artery disease? *Can Med Assoc J*, 148: 1339-1340, 1993.
- 47) Kostner, M. G. and Karadi, I.: Lipoprotein alterations in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 31: 717-722, 1988.
- 48) Cominacini, L., Carbin, U., Davoli, A., Campagnola, M., De Santis, A., Pasini, C., Pastroino, A. M. and Bosello, O.: High-density lipoprotein cholesterol concentrations and postheparin hepatic and lipoprotein lipases in obesity: Relationships with plasma insulin levels. *Ann. Nutr. Metab.*, 37: 175-184, 1993.
- 49) Stewart, M. W., Laker, M. F., Dyer, R. G., Game, F., Mitcheson, J., Winocour, P. H. and Alberti, K. G. M. M.: Lipoprotein

- compositional abnormalities and insulin resistance in type II diabetic patients with mild hyperlipidemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 13 : 1046-1052, 1993.
- 50) Despres J. P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A. and Bouchard, C. : Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*, 10 : 497-511, 1990.
- 51) Ferrari, P., and Weidmann, P. : Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J. Hypertension*, 8 : 491-500, 1990.
- 52) 川本俊治, 石川勝憲, 吉野孝司, 小室竜太郎, 田村律, 栗山 洋, 野崎公敏, 小原秀一 : 虚血性心疾患における Visceral fat 蓄積の意義---visceral fat は metabolic syndrome の generator 因子か? ---, *動脈硬化*, 21 : 7-13, 1993.
- 53) Modan, M., Halkin, H., Almog, S., Lusky, A., Eshkel, A. hitrit, A., Fuchs, Z., Dall'Aglio, E., Luchetti, L., Buonanno, G., Bonati, P. A., Bergonzani, M., Gnudi, L., Passeri, M. and Reaven, G. : Hyperinsulinemia : A link between hypertension, obeisty and glucose torence. *J. Clin. Invest.*, 75 : 809-817, 1985.
- 54) Zavaroni, I., Bonora, E., Pagliara, M. : Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *New Engl. J. Med.*, 320 : 702-706, 1989.
- 55) DeFronzo, R. A., Cooke, C., Andres, R., Faloon, G. R. and Davis, P. J. : The effect of insulin in renal handling of sodium potassium, calcium, and phosphate in man. *J. Clin. Invest.*, 55 : 845-855, 1975.
- 56) Rowe, J. W., Young, J. B., Minaker, K. L., Stevens, A. L., Pollotta, J., and Landsberg, L. : Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*, 20 : 219-225, 1981.
- 57) Weidmann, P. and Ferrari, P : Central role of soduim in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care*, 14 : 220-232, 1991.
- 58) Stolar, M. W. : Atherosclerosis in diabetes. *Metabolism*, 37(Suppl.1) : 1-9, 1988.
- 59) Flier, J. S. : Syndrome of insulin resistance : From patient to gene and back again. *Diabetes*, 41 : 1207-1219, 1992.
- 60) Saad, M. F., Lillioja, S., Nyomba, B. L., Castillo, C., Ferraro, R., De Gregori, M., Ravussin, E., Ravussin, E., Knowler, W., Bennett, P. H., Howard, B. and Bogardus, C. : Racial difference in the relation between blood pressure and insulin resistance. *New Engl. J. Med.*, 324 : 733-739, 1991.
- 61) Eckel RH : Hypothesis, Insulin resistance : an adaptation for weight maintenance. *Lancet*, 340 : 1452-1453, 1992.
- 62) Anderson EA and Mark AL : The vasodilator action of insulin : Implication for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension*, 21 : 136-141, 1993.
- 63) Asch S, Wingard DL and Barrett-Conner E : Are insulin and hypertension independently related ? *Diabetes Spectrum* 5 : 90-96, 1992.
- 64) Muller DC, Elahi D and Pratley RE : An epidemiological test of hyperinsulinemia - hypertension hypothesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76 : 544-548, 1993.
- 65) Haffner SM : Editorial, Insulin and blood pressure : Fact or fantasy ? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76 : 541-543, 1993.
- 66) Pontiroli, A. E., Alberetto, M. and Pozza, G. : Patients with insulinoma show insulin resistance in the absence of arterial hypertension. *Diabetologia*, 35 : 294-295, 1992.
- 67) Shamiss, A., Carroll, J. and Rosenthal, T. : Insulin resistance in secondary hypertension. *Am. J. Hypertensions*, 5 : 26-28, 1992.
- 68) Reaven, G. M. : Treatment of hypertension : Focus on prevention of coronary heart disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76 : 537-540, 1993.
- 69) DeFronzo RA, Bonadonna RC, and Ferranini E : Pathogenesis of NIDDM : A balanced overview. *Diabetes Care*, 15 : 318-368, 1992.
- 70) Reaven, G. M. : Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X) : An expanded detinition. *Annu. Rev. Mad.*, 44 : 121-131, 1993.
- 71) Jarrett, R. J. : In defence of insulin : A critique of syndrome X. *Lancet*, 340 : 469-471, 1992.

- 72) Tsutsu, N., Nunoi, K., Kodama, T., Nomiya, R., Iwase, M. and Fujishima, M. : Lack of association between blood pressure and insulin in patients with insulinoma. *J. Hypertension*, 8 : 479-482, 1990.
- 73) 石橋不可止 : 世界の内分泌疾患 ; Pima Indian と糖尿病—— NIDDM の病態解明に果たした役割——, *ホルモンと臨床*, 41 : 771-776, 1993.
- 74) Hidaka, H., Nagulesparan, M., Klimes, I., Clark, R., Sasaki, H., Aronoff, S. L., Vasquez, B., Rubinstein, A. H., and Unger, R. H. : Improvement of insulin secretion but not insulin resistance after short term control of plasma glucose in type II diabetics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54 : 217-222, 1982.
- 75) Bosello, O., Zamboni, M., Armellini, F. and Todesco, T. : Biological and clinical of regional body fat distribution. *Diab. Nurt. Metab.*, 6 : 163-171, 1993.
- 76) Kahn, C. R. : Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin responsiveness : A necessary distinction. *Metabolism*, 27(Suppl.2) : 1893-1902, 1978.
- 77) 門脇 孝 : ミトコンドリア遺伝子異常と糖尿病, *Mebio*, 10 : 78-85, 1993.
- 78) 熊谷秋三, 佐々木悠, 庄野菜穂子, 森山善彦 : 健康成人男性の糖・脂質代謝指標と性ホルモンおよび性ホルモン結合グロブリン(SHBG)との関連性, *動脈硬化*, 21 : 503-509, 1993.