

都市の一般住民における血清インスリン値の分布および 血清インスリン値と関連する環境要因についての分析

寺尾 敦史*

大阪府S市の住民から無作為に抽出した者を対象とする検診において、平成4および5年度に75gぶどう糖経口負荷試験(OGTT)を実施し、血清インスリン値を測定した30歳から79歳の男女2,147人を対象に、都市住民における血清インスリン値の分布および血清インスリン値と関連する環境要因について分析した。

インスリン抵抗性の指標としたインスリン面積の中央値は男女間に差を認めなかった。また、男では年齢階級間に差を認めなかったが、女では高齢者ほどインスリン面積の中央値は大きかった。対象者の中から糖尿病、脳卒中既往者、心筋梗塞既往者、肥満、高血圧、血清脂質異常者を除いた者を健常者と仮定して、性年齢区分別にインスリン面積の95パーセンタイル値を計算し、インスリン面積の推定上限値を求めた。本上限値を越える者を高インスリン血症者とする、その頻度は男の30~59歳16%、60~79歳10%、女の30~59歳10%、60~79歳12%であった。インスリン面積が上限値以上の群ではそれ未満の群に比べて肥満者、中性脂肪が高値を示す者、およびHDL-コレステロールが低値を示す者の割合が有意に高かった。また、高血圧者の割合についてはインスリン面積が上限値以上の群で高い傾向にあった。

インスリン面積に影響をおよぼす環境要因として肥満度、栄養摂取量、身体活動度、飲酒・喫煙習慣、降圧剤服用について検討した。性年齢区分別に実施した単変量解析および多変量解析の結果、男女の各年齢区分で共通に有意な関連を示したものは血糖面積とBody Mass Index(BMI)のみであった。また、男の中壮年群でウェスト・ヒップ比が有意な正の関連を示した。肥満、特に上半身型、内臓型肥満の是正がインスリン抵抗性の改善につながると考えられた。

Key words: 血清インスリン, 糖負荷試験, 循環器疾患危険因子, ウェスト・ヒップ比, 都市住民, 疫学的研究

I はじめに

生活環境の欧米化にともない、わが国に從來少なかった糖尿病の有病率が増加する¹⁾とともに、それに随伴する循環器疾患の増加が懸念されている²⁾。欧米においては地域ベースの疫学研究により、糖代謝異常を持つ者に虚血性心疾患や脳血管疾患が合併しやすいことが報告されている³⁾。わが国においても地域住民を対象とした検討により耐糖能異常が脳梗塞発症の危険因子となること⁴⁾、また、都市の企業従事者を対象とした疫学調査により血糖値の高いことが心筋梗塞発症の危険因子となること⁵⁾が報告されている。

糖代謝異常を持つ者に循環器疾患が合併しやすいことの理由として、最近、インスリン抵抗性症

候群⁶⁾の存在が注目されている。インスリン抵抗性は「インスリンによる糖取り込み促進作用に対する抵抗性」⁶⁾と定義されるが、その抵抗性の増大に基づく高インスリン血症に耐糖能異常、高血圧、血清脂質異常、肥満が合併しやすいことは、欧米諸国をはじめわが国内においても数多くの報告がある^{6~11)}。このような危険因子の集積は循環器疾患発症の危険度を著しく高める¹²⁾。また、高インスリン血症は危険因子の集積をもたらす要因であるとともに、それ自体も糖尿病^{13,14)}および循環器疾患^{15~18)}発症の危険因子となることが知られている。今後わが国において糖尿病および循環器疾患発症の増加を防止していくためには、インスリン抵抗性の増大とそれに基づく高インスリン血症をも考慮に入れた予防方策が必要になると考えられる。

インスリン抵抗性には遺伝要因の関与が大きいと考えられるが、血清インスリン値の上昇にはさらに環境要因の作用が加わる。その中では肥満の

* 国立循環器病センター集団検診部
連絡先: 〒782 高知県香美郡土佐山田町山田
1128-1 高知県土佐山田保健所 寺尾敦史

影響が大きいことが知られている^{19,20)}が、血清インスリン値と環境要因との関連を疫学的に検討した成績の報告は少ない。

本研究の目的は、生活環境の欧米化が進んでいると考えられる都市の一般住民において、血清インスリン値の分布および高インスリン血症者の頻度を明らかにし、血清インスリン値と関連する要因を示すことである。そのために、都市住民を対象として実施している検診において OGTT を施行し血清インスリン値を測定するとともに、血清インスリン値と肥満度、栄養摂取量、身体活動度、飲酒・喫煙習慣、降圧剤服用との関連を分析した。

II 対象と方法

本研究の対象は30歳から79歳の大阪府 S 市住民（該当人口：185,733人）から無作為に抽出した12,200人（抽出率：6.6%）を対象として実施している循環器検診を受診した者の中で、平成 4 年から 5 年度に OGTT を施行した男1,043人、女1,104人、総数2,147人である（表 1）。対象抽出のための基礎資料としては、住民基本台帳から作成された性年齢階級別の住民リストを用いた。このリストをもとに性および年齢階級で層化し、最初の抽出者を無作為に決めた後、抽出人数に応じて一定人数おきに対象者を抽出し、これらの者に検診の受診案内を発送した。OGTT の実施対象は空腹時の受診が可能な午前の受診者とした。ただし、糖尿病治療中の者69人、胃切除者62人、受診時に空腹状態でなかった者58人、採血困難な者および検査拒否者114人については検査を実施しなかったため、本研究の対象より除外した。また、検診未受診者に対してはアンケート調査（調査率：50%）を行い、OGTT 実施対象者との偏りを検討した。

血糖は血漿を用いて電極法、インスリンは血清を用いて酵素免疫法（EIA テストインスリン II 「BMY」）により、負荷前、負荷後30分、60分、120分の 4 時点で測定した。OGTT 時の血糖曲線と時間軸で囲まれる面積を算出して血糖面積とし、インスリン曲線と時間軸で囲まれる面積をインスリン面積とした。本研究においては、血糖面積を耐糖能の指標、インスリン面積をインスリン抵抗性の指標として分析を行った。

表 1 対象

年齢階級 (歳)	男	女	総数
30～39	132(12.7)	149(13.5)	281(13.1)
40～49	142(13.6)	194(17.6)	336(15.6)
50～59	239(22.9)	293(26.5)	532(24.8)
60～69	293(28.1)	290(26.3)	583(27.2)
70～79	237(22.7)	178(16.1)	415(19.3)
全年齢	1,043(100)	1,104(100)	2,147(100)

() 内は%

健常者における血清インスリンの上限値の推定は、全対象者から OGTT により WHO 基準²¹⁾で糖尿病と判定しうる者、脳卒中または心筋梗塞の既往を有する者、肥満者（BMI $\geq$ 26.4 kg/m²）、高血圧者（収縮期血圧 $\geq$ 160 mmHg または拡張期血圧 $\geq$ 95 mmHg、降圧剤服用者）、血清脂質異常者（血清総コレステロール $\geq$ 220 mg/dl または中性脂肪 $\geq$ 150 mg/dl または HDL-コレステロール $<$ 40 mg/dl）を除く、男345人（全対象者の33.1%）、女475人（同43.0%）を対象に実施した。これらの者について OGTT 各時点の血清インスリン値および面積の95パーセンタイル値を計算し、末尾が 0 または 5 となる最も近い整数値を性年齢区分別に求めた。以下、この数値を血清インスリンの「推定上限値」と呼ぶ。

年齢については、30歳から59歳の中壮年群と、60歳から79歳の高齢群に区分して分析を行った。

インスリン面積と環境要因についての分析は、OGTT による判定が糖尿病型を示した者を除いた者（男977人、女1,062人、総数2,039人）を対象に性年齢区分別に実施した。分析に用いた要因は、年齢、血糖面積、BMI、ウェスト・ヒップ比、皮脂厚比（背/上腕）、国民栄養調査方式²²⁾による生活活動強度、定期的運動習慣の有無、降圧剤服用の有無、飲酒と喫煙習慣の有無（男のみ）、および食品摂取頻度調査法を用いて算出したエネルギー、および総脂肪、飽和脂肪、一価不飽和脂肪、多価不飽和脂肪、糖質、たんぱく質の各エネルギー比率と、コレステロール摂取量（エネルギー1,000 kcal 当たりの mg 数）である。単変量解析として連続変数で示される要因についてはインスリン面積との相関係数を求めた。カテゴリー変数の要因についてはカテゴリー別のインスリン面

積の平均値を計算した。また、単変量解析において性別年齢区分別の4群のいずれか一つの群でもインスリン面積と有意な関連を認めた変数を説明変数、インスリン面積を目的変数とする段階的重回帰分析を性年齢区分別に実施した。ただし、飲酒と喫煙習慣の有無については、男における分析にのみ説明変数として用いた。

また、インスリン面積と肥満との関連を肥満指標の区分別に分析するために、BMIとウェスト・ヒップ比、または皮脂厚比の3分位数を用いて対象を9つに区分し、各区分におけるインスリン面積の平均値を求めた。その際、先に実施した重回帰分析において、インスリン面積との間に有意な関連がみられた要因については調整変数として分析に用いた。

解析にはSPSS統計パッケージ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A) を用いた。なお、血糖値、インスリン値、中性脂肪値については正規性を高めるため常用対数に変換し分析に用い、表示の際は逆変換して示した。

Ⅲ 結 果

1. 検診受診率、検査実施率、対象の偏りについての分析

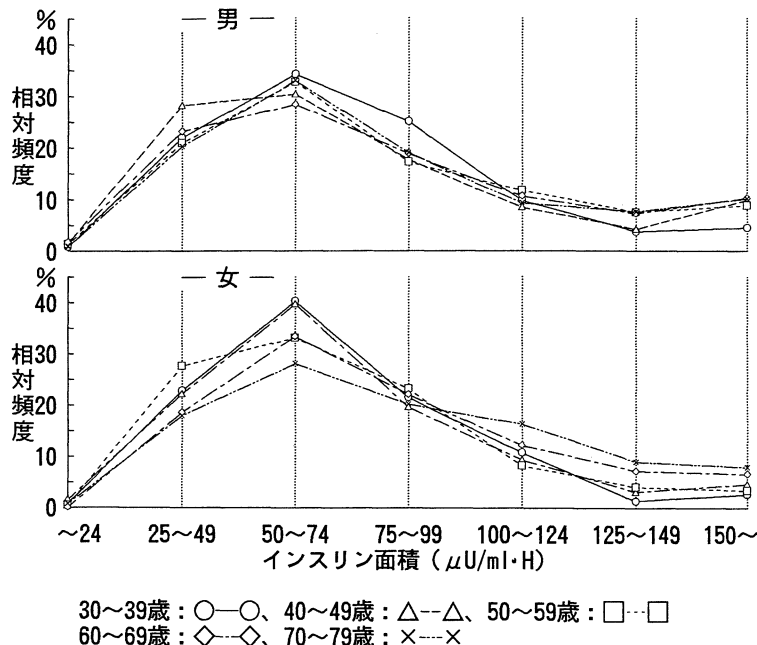
平成4および5年度の循環器病センターにおける検診受診者数は5,284人、無作為抽出者に対する受診者の割合は43% (5,284/12,200) であった。OGTTは午前の受診者2,450人を対象に実施し、検査実施率は88% (2,170/2,450) であった。アンケート調査により得られた検診未受診者、およびOGTT対象者における糖尿病既往者 (糖尿病治療中を含む) の割合はともに6%であり、両者間に差を認めなかった。また、午前と午後の受診者における糖尿病既往者の割合にも差を認めなかった。

2. 血清インスリン値の分布および高インスリン血症者の特徴についての分析

血清インスリン値は正規分布ではなく高値側に尾をひいた分布型を示した (図1にインスリン面積について示した、他は図略)。

OGTT各時点のインスリン値および面積の中央値は男女間に差を認めなかった。男では負荷後120分値を除いて年齢階級間に有意な差を認めな

図1 性年齢階級別にみたインスリン面積の分布



かったが、女では負荷後 60 分、120 分、面積の各中央値は若年者に比べて高齢者で有意に高かった。また、健常者における血清インスリンの推定上限値は男女間に差を認めなかった。年齢区分でみると、男女ともに 30～59 歳の中壮年群に比べて 60～79 歳の高齢群で推定上限値は高かった（表 2）。

血糖値と血清インスリン値との関連をみるために血糖面積を X 軸に、インスリン面積を Y 軸にとり性年齢区分別に対象者の値をプロットした（図 2 に 30～59 歳の男について示した，他は図略）。男女の各年齢区分ともに散布図は「逆 V 字」型を示し，血糖面積が比較的小さい区分と大きい区分では中間の区分に比べて，インスリン面積が推定上限値以上の値を示す者の割合は少なかった。インスリン面積が推定上限値以上の高インスリン血症者の頻度は，男の 30～59 歳 16.2%，60～79 歳

10.2%，女の 30～59 歳 10.2%，60～79 歳 11.5% であった。血糖面積の区分別にみると，男女の各年齢区分ともに，血糖面積が 400 mg/dl・H 未満では血糖面積が大きい区分ほど高インスリン血症者の頻度は高かった。しかし，この傾向に対して，OGTT の判定型が糖尿病型を示す者が大部分を占める血糖面積が 400 mg/dl・H 以上の区分では，300～399 mg/dl・H の区分に比べて高インスリン血症者の頻度は低かった（表 3）。

OGTT による判定が糖尿病型を示した者を除いた者を対象として，インスリン面積が推定上限値未満の群と上限値以上の群で肥満者，高血圧者，血清脂質異常者の割合を比較した。なお，異常者の基準は「対象と方法」に記したものをを用いた。男女いずれの年齢区分でも，インスリン面積が高値を示す者はそうでない者に比べて，肥満者，中性脂肪が高値を示す者，HDL-コレステロ

表 2 性年齢階級別にみた糖負荷試験時血清インスリンの 50 パーセンタイル値および健常者における 95 パーセンタイル値とそれより求めた推定上限値

性 年齢階級 (歳)	糖負荷試験時血清インスリン値																			
	負荷前値 ($\mu\text{U}/\text{ml}$)			負荷後30分値 ($\mu\text{U}/\text{ml}$)			負荷後60分値 ($\mu\text{U}/\text{ml}$)			負荷後120分値 ($\mu\text{U}/\text{ml}$)			インスリン面積 ($\mu\text{U}/\text{ml}\cdot\text{H}$)							
	健常者			健常者			健常者			健常者			健常者							
	50%	95%	上限	50%	95%	上限	50%	95%	上限	50%	95%	上限	50%	95%	上限					
男	**																			
30～39	8.1	12.8	15	35.8	69.2	70	45.1	86.0	85	28.2	50.8	50	71.0	117.8	120					
40～49	7.3			34.5			40.0			28.5			64.7							
50～59	7.9			32.5			46.7			34.2			71.3							
60～69	8.3	15.0	15	33.0	78.8	80	43.5	114.4	115	34.3	82.6	85	72.2	149.1	150					
70～79	7.6			32.0			45.0			32.1			70.5							
全年齢	7.9	33.3			44.8			32.2			70.4									
女	***																			
30～39	8.1	13.6	15	35.6	75.1	75	38.9	79.4	80	26.6	58.6	60	63.7	116.2	115					
40～49	7.9			36.8			38.5			29.7			66.1							
50～59	7.3			35.3			39.7			27.5			66.5							
60～69	7.7	18.9	20	37.6	80.6	80	44.0	104.3	105	32.4	67.9	70	73.7	134.8	135					
79～79	8.1			38.8			47.0			34.4			78.6							
全年齢	7.7	36.8			41.2			30.2			69.5									

・健常者：糖尿病，脳卒中・心筋梗塞既往者，肥満，高血圧，血清脂質異常者を除外した者，詳細は本文参照
・インスリン面積：糖負荷試験時のインスリン曲線と時間軸で囲まれる面積
・50%：全対象者における 50 パーセンタイル値
・95%：健常者における 95 パーセンタイル値
・上限：健常者における 95 パーセンタイル値について，末尾の数字が 0 または 5 となるもっとも近い整数値として求めた推定上限値
有意差検定（Kruskal-Wallis 検定） **：p<.01，***：p<.001

図2 血糖面積とインスリン面積の散布図 (男・30～59歳)

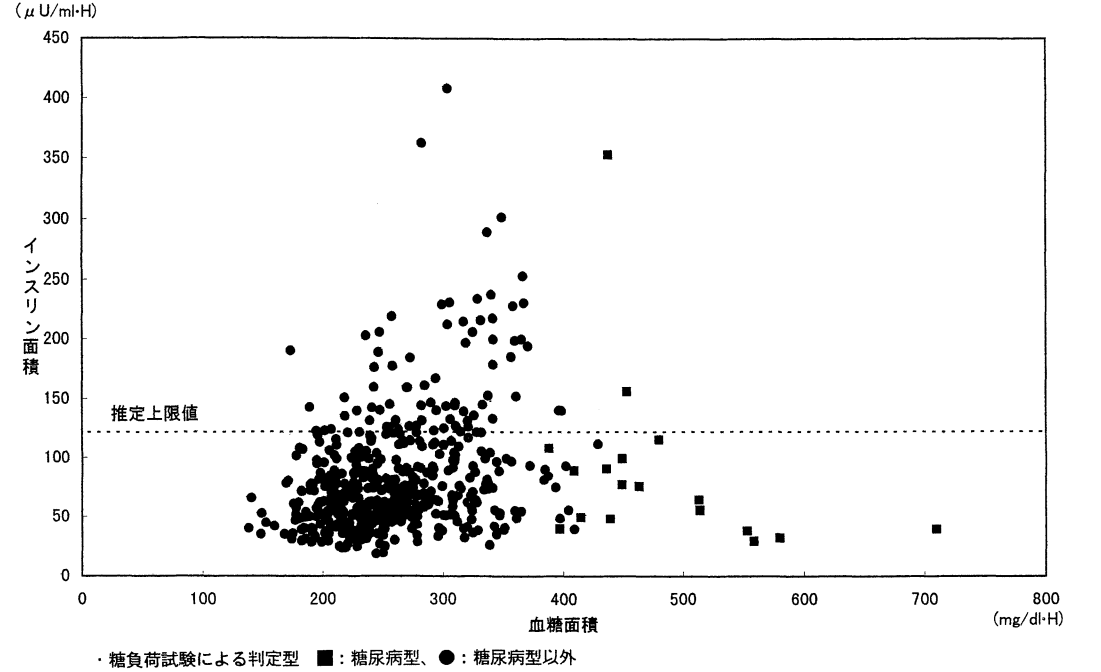


表3 血糖面積の区分別にみたインスリン面積が推定上限値以上の者の頻度

性 年齢区分 (歳)	血 糖 面 積 区 分				総 数
	- 199 mg/dl・H	200-299	300-399	400-	
男					
30～59	3/ 59(5.1)	38/322(11.8)	40/112(35.7)	2/20(10.0)	83/513(16.2)
60～79	0/ 36(0)	27/291(9.3)	23/159(14.5)	4/44(9.1)	54/530(10.2)
女					
30～59	3/176(1.7)	45/390(11.5)	13/ 52(25.0)	4/18(22.2)	65/636(10.2)
60～79	2/ 44(4.5)	33/296(11.1)	17/104(16.3)	2/24(8.3)	54/468(11.5)

() 内は%

・インスリン面積の推定上限値 (μU/ml·H) 男30～59歳：120, 男60～79歳：150
女30～59歳：115, 女60～79歳：135

ールが低値を示す者の割合が有意に高かった。また、高血圧者の割合はインスリン面積が高値を示す者で高い傾向にあった。なお、血清総コレステロールが高値を示す者の割合には大きな差を認めなかった (図表略)。

3. 血清インスリン値と環境要因との関連についての分析

血清インスリン値と関連する要因についての分析は、OGTT による判定が糖尿病型を示した者を除いた者を対象に実施した。連続変数として示

される要因についてはインスリン面積との単相関係数を算出した。年齢とインスリン面積との間には有意な相関を認めなかった。血糖面積 ($r=0.194\sim0.379$), BMI ($r=0.333\sim0.509$), ウェスト・ヒップ比 ($r=0.196\sim0.421$) は4つの性年齢区分すべてにおいてインスリン面積との間に有意な正の相関を示した。皮脂厚比は男女とも30～59歳の中壮年群でのみ有意な正の相関を示した。栄養摂取量については男の30～59歳群で飽和脂肪、たんぱく質の各エネルギー比率とエネルギー

ー 1,000 kcal 当たりのコレステロール摂取量が、女の 60～79 歳群で糖質エネルギー比率が正の有意な相関を示した。エネルギー、および、総脂肪、一価、多価不飽和脂肪エネルギー比率はいずれの区分においても有意な相関を示さなかった（表 4）。

カテゴリー変数の要因については、カテゴリー別にインスリン面積の平均値を比較した。生活活動強度については、女の 30～59 歳群を除いて、中等度以上の者は軽度の者に比べてインスリン面積の平均値が小さい傾向にあったが、有意な差を認めたのは女の 60～79 歳群のみであった。定期的運動習慣についてはいずれの区分においても有意差を認めなかった。降圧剤を服用している者はしていない者に比べていずれの区分においてもインスリン面積の平均値は大きい傾向にあり、男の 60～79 歳群を除く他の 3 群では有意差を認めた。飲酒と喫煙習慣は男についてのみ検討した。飲酒習慣ありの者はなしの者に比べてインスリン面積の平均値は小さい傾向にあり、30～59 歳群では有意差を認めた。喫煙習慣ありの者はなしの者に比べて両年齢区分ともインスリン面積の平均値は有意に小さかった（表 5）。

単変量解析において有意な関連を認めた変数を説明変数とし、インスリン面積を目的変数とする段階的重回帰分析を行い、関連の独立性について分析を行った。血糖面積と BMI についてはすべての性年齢区分において独立した正の関連要因であった。これ以外の要因では、男の 30～59 歳群でウェスト・ヒップ比、摂取コレステロールが正の、飲酒と喫煙習慣が負の関連要因であった。60～79 歳群では喫煙習慣が負の関連要因であった。また、女の 30～59 歳群では皮脂厚比が、60～79 歳群では降圧剤服用が正の関連要因であった（表 6）。

肥満とインスリン面積との関連を肥満指標の区分別に検討するために、BMI とウェスト・ヒップ比の 3 分位数を用いて対象を 9 つに区分し、性年齢区分別に他の変数の影響を調整したインスリン面積の平均値をみた。BMI が高いほど、また同一の BMI の区分ではウェスト・ヒップ比が高いほどインスリン面積の平均値は大きい傾向にあった。また、この傾向は女に比べて男で顕著であった（図 3）。なお、BMI と皮脂厚比を組み合わせると同様の分析を行ったが、ウェスト・ヒップ比との組み合わせほどに明瞭な関連は認められなか

表 4 インスリン面積と関連要因との単相関係数
一糖負荷試験による糖尿病型を除外した対象における分析一

	男		女	
	30～59歳	60～79歳	30～59歳	60～79歳
年齢	.104	.004	.009	.033
血糖面積	.324***	.194***	.379***	.372***
BMI	.509***	.385***	.334***	.333***
ウェスト・ヒップ比	.421***	.298***	.196***	.246***
皮脂厚比	.153***	.042	.204***	.066
エネルギー	-.023	-.050	.004	.018
総脂肪	.117	.006	-.033	-.117
飽和脂肪	.139**	.049	-.019	-.109
一価不飽和脂肪	.100	-.014	-.049	-.120
多価不飽和脂肪	.058	-.046	-.029	-.069
摂取コレステロール	.149**	.038	-.014	-.019
糖質	.051	.020	.091	.126**
たんぱく質	.156***	.070	-.004	.026

- 各脂肪、糖質、たんぱく質はエネルギー比率を用い、摂取コレステロールはエネルギー 1,000 kcal 当たりの mg 数を用いた。
- インスリン面積と血糖面積については対数変換値を用いた。
- 有意差検定（両側検定）** : $p < .01$, *** : $p < .001$

表5 関連要因の区別にみたインスリン面積の平均値
—糖負荷試験による糖尿病型を除外した対象における分析—

	男				女			
	30～59歳		60～79歳		30～59歳		60～79歳	
生活活動強化…（軽度，中等度以上）	78.1	70.1	76.3	74.3	66.8	68.0	77.7	62.2*
定期的運動……（なし，あり）	72.1	71.7	72.8	78.2	67.9	65.0	77.9	75.3
降圧剤服用……（なし，あり）	70.9	94.8**	73.1	82.0	66.2	81.7**	73.1	90.8***
飲酒習慣………（なし，あり）	84.7	68.9***	79.6	72.5	—	—	—	—
喫煙習慣………（なし，あり）	79.0	66.6***	81.4	65.2***	—	—	—	—

($\mu\text{U}/\text{mL}\cdot\text{H}$)

- インスリン面積は対数変換値を用いて平均値の差の検定を行い，逆変換して示した。
- 有意差検定（t検定）*： $p<.05$ ，**： $p<.01$ ，***： $p<.001$

表6 インスリン面積と関連する要因についての段階的重回帰分析
—糖負荷試験による糖尿病型を除外した対象における分析—

	男				女			
	30～59歳		60～79歳		30～59歳		60～79歳	
	β	p 値	β	p 値	β	p 値	β	p 値
血糖面積	.169	<.001	.123	.004	.306	<.001	.304	<.001
BMI	.337	<.001	.347	<.001	.229	<.001	.246	<.001
ウェスト・ヒップ比	.187	<.001	—	—	—	—	—	—
皮脂厚比	—	—	—	—	.103	.006	—	—
摂取コレステロール	.127	<.001	—	—	—	—	—	—
降圧剤服用	—	—	—	—	—	—	.115	.008
飲酒習慣	-.168	<.001	—	—	—	—	—	—
喫煙習慣	-.105	.005	-.158	<.001	—	—	—	—

- β ：標準化偏回帰係数
- 最終モデルで有意となった変数のみを示した。
- 説明変数として用いた変数
男は血糖面積，BMI，ウェスト・ヒップ比，皮脂厚比，生活活動強度，飽和脂肪，摂取コレステロール，糖質，たんぱく質，降圧剤服用，飲酒習慣，喫煙習慣の12変数，女は飲酒習慣と喫煙習慣を除く他は男と同じ10変数を用いた。
- インスリン面積と血糖面積については対数変換値を用いた。
- 飽和脂肪，糖質，たんぱく質はエネルギー比率を用い，摂取コレステロールはエネルギー1,000 kcal 当たりのmg 数を用いた。
- 降圧剤服用，飲酒習慣，喫煙習慣は無し：0，有り：1，生活活動強度は軽度：0，中等度以上：1を用いた。

った（図略）。

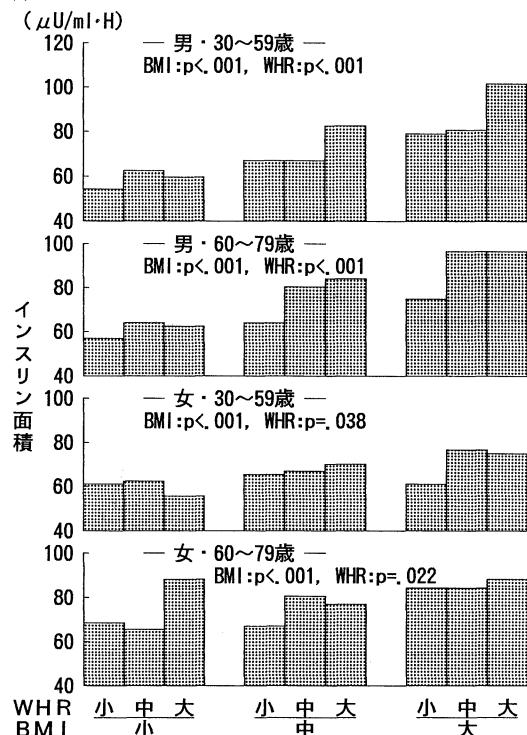
IV 考 察

インスリン抵抗性は Glucose clamp technique²³⁾を用いて定量的に測定されるが，手技が煩雑であり疫学的研究では空腹時または OGTT 時の血清インスリン値がその指標として用いられることが多い²⁴⁾。血清インスリン値または面積と Glucose

clamp technique を用いて測定したインスリン抵抗性との間には，糖負荷試験による判定が糖尿病を呈しない者について高い相関があることが報告されている²⁴⁾。本研究ではインスリン動態を総合的にみることが出来る指標としてインスリン面積を選択しインスリン抵抗性の指標として分析を行った。食事調査の精度については，24時間思い出し法との比較によって本研究で用いた食品摂取頻

図 3 Body Mass Index と ウェスト・ヒップ比の 3 分位数の組み合わせ別にみたインスリン面積の調整平均値

一糖負荷試験による糖尿病型を除外した対象における分析—



・ BMI: Body Mass Index, WHR: ウェスト・ヒップ比
・ 小, 中, 大は 3 分位数による区分を示す。

・ 有意差検定は共分散分析による。

・ 調整に用いた変数

男・30～59歳: 血糖面積, 摂取コレステロール, 飲酒習慣, 喫煙習慣

男・60～79歳: 血糖面積, 喫煙習慣

女・30～59歳: 血糖面積, 皮脂肪厚比

女・60～79歳: 血糖面積, 降圧剤服用

度調査法により脂質摂取量をかなり正確に推定できることを確認している²⁵⁾。

本研究における検診の受診率は疫学調査としては高いとはいえない。しかし、受診者と未受診者をアンケート調査により比較した結果、糖尿病および循環器疾患の既往歴、職業、健康に対する知識や態度等に両者間で差がみられないことを確認しており²⁶⁾、対象の偏りは比較的小さく、したがって本研究で得られた結果はわが国の都市住民一般に通じるものと考えられる。

高インスリン血症の基準については現在統一さ

れたものがなく、今回の我々の検討成績が参考となるデータを提供できると考える。

OGTT 時のインスリン値を血糖値に対してプロットすると「逆 V 字」型を示すことは「膵臓の Starling 曲線」と名付けられ、いくつかの報告がある²⁷⁾。日本人においても同様の散布型を示すことが本研究で確認された。散布図において、OGTT による判定が糖尿病型のもので大部分が占められる血糖面積が 400 mg/dl·H 以上の領域ではインスリン面積が推定上限値以上の部分にプロットされる対象者は非常に少数であった。WHO 基準における糖尿病域の血糖値を示す者では膵臓の β 細胞の代償不全があることがその理由として考えられる。

本研究においても他の研究報告^{6～11)}と同様に、高インスリン血症に肥満、血清脂質異常、高血圧を伴いやすいことが確認された。高インスリン血症自体が独立した虚血性心疾患の危険因子であることについては、比較的早期に行われた疫学研究では肯定的な報告^{15～18)}が多かったが、最近の研究では否定的であり、今後検討を要する課題となっている²⁸⁾。最近、糖尿病と虚血性心疾患には遺伝的および環境的な「共通の土壌」が存在するとの仮説が提唱されている。胎児期または乳児期の低栄養状態が、成人期の内臓型肥満、インスリン抵抗性症候群を経て、糖尿病および虚血性心疾患の発症をもたらすとするものである²⁹⁾。高インスリン血症は、それ自身が危険因子でなくともインスリン抵抗性症候群をあらわす危険指標であり、糖尿病および虚血性心疾患の発症を予防するため今後考慮することが望まれる所見である。

血清インスリン値と環境要因との関連を地域住民を対象に疫学的に検討した成績は少なく、本邦においての報告はない。検討した環境要因の中では、BMI のみが男女の各年齢区分に共通した有意な要因であり、重回帰分析における寄与度も高かった。本研究では全般的な肥満の指標である BMI 以外に、上半身と下半身の脂肪分布を表すウェスト・ヒップ比、体軀と四肢の脂肪分布を表す皮脂肪厚比を検討した。ウェスト・ヒップ比は単変量解析では BMI とともに、男女の各年齢区分を通じてインスリン面積と有意に関連する要因であったが、多変量解析では男の中壮年群でのみ独立な要因となった。

近年 computed tomography (CT) を使用した検討により肥満には内臓型と皮下型があり、特に内臓型に耐糖能異常や血清脂質異常を伴い易いことが報告されている⁷⁾。疫学研究あるいは検診にCTによる肥満指標の導入を行うことは難しいが、内臓/皮下脂肪の面積比とウェスト・ヒップ比との間には高い相関が報告されており³⁰⁾、容易に測定できるウェスト・ヒップ比での代用が実用的と考えられる。血清インスリン値とBMIまたはウェスト・ヒップ比との関連が強いことは多くの研究により示されている^{19,20,31~33)}。こうした関連は肥満者でのみみられるとの報告³⁴⁾があるが、肥満の程度が高くないわが国の都市の男性勤務者を対象とした検討によっても、ウェスト・ヒップ比の有用性が報告されており³⁵⁾、日本人においてもウェスト・ヒップ比で代表される脂肪分布と血清インスリン、血圧、血清脂質、耐糖能との関連が強いといえる。

減量によりBMIが低下すると、特に内臓脂肪の減少をきたしウェスト・ヒップ比も低下すること、およびBMIならびにウェスト・ヒップ比の減少量が大きいほど減量の結果認められたインスリン抵抗性および耐糖能の改善の程度も大きいことが報告されている³⁶⁾。本研究では断面成績の検討ではあるが、インスリン面積の小さい者において高血圧者、血清脂質異常者が少ないことをみており、減量、特にウェスト・ヒップ比の低下を伴う減量は、高インスリン血症の是正を通じて、耐糖能、血圧、血清脂質の改善につながると考えられる。

本研究では身体活動の指標とインスリン面積との間に関連を認めなかったが、身体活動は血清インスリン値を低下させるとする報告^{32,33)}が多い。簡易に身体活動量を把握することは難しいが、3項目の質問項目による身体活動スコアと肥満度、血圧、血清脂質との間に有意な関連を認めたことが報告されており³⁷⁾、身体活動度を正確に把握できる方法を用いた検討が必要である。

血清インスリン値と栄養摂取量との関連を地域住民を対象に検討した報告は少ない。空腹時インスリン値またはインスリン面積と飽和脂肪および一価不飽和脂肪エネルギー比率との間に正の相関があることが、欧米男性を対象とした検討において報告されている^{31,33)}。本研究においても男の中

壮年群のみではあるが、単相関分析で飽和脂肪エネルギー比率とコレステロール摂取量が、また、重回帰分析ではコレステロール摂取量が有意にインスリン面積と関連していた。食事要因は相互に相関するものが多い。飽和脂肪とコレステロール摂取量との間の相関は強く、本研究の結果もコレステロールの摂取というよりも飽和脂肪の摂取が血清インスリン値に影響を及ぼしていると解釈できるかもしれない。飽和脂肪の摂取がインスリン抵抗性を増大させる機序としては、インスリンレセプターの数の減少、インスリン結合能の低下等の報告があるが明確ではなく、コレステロール摂取との関連については生物学的な機構は不明である³¹⁾。

欧米人を対象とした研究において飽和脂肪や一価不飽和脂肪の摂取とインスリン値との間に正の相関がみられたのに対して、本研究では関連を認めにくかった理由としては、日本人と欧米人の食事内容の違いが影響している可能性が考えられる。近年、日本人の食生活が欧米化したとはいえ、脂肪の摂取量には欧米人との間で現在でも大きな差が存在する。欧米男性を対象とした研究に示された総脂肪エネルギー比率の平均値は32%³¹⁾と38%³³⁾に対して、本研究ではその比率は男性で25%であった。日本人では欧米人に比べて食事構成成分の中に占める脂肪の割合が少なく、脂肪の摂取が血清インスリンに及ぼす影響も比較的小さくなる可能性が考えられる。

本研究では飲酒および喫煙習慣のない者に比べて、これらの習慣を有する者ではインスリン面積の平均値が小さい傾向を認めた。飲酒は急性影響としてインスリン抵抗性をもたらすことが報告されている³⁸⁾が、慢性影響については明確ではない。また、喫煙についてもその関連は明確ではなく、今後の検討が必要である。

降圧剤は種類によりインスリン抵抗性に及ぼす影響が異なることが報告されている³⁹⁾。本研究では降圧剤の種類を区別していないので詳しい分析はできないが、一部降圧剤の影響を示唆する結果が得られた。

以上、血清インスリン値と環境要因との関連について分析を行ったが、もっとも影響力の大きい要因は肥満であった。肥満をもたらす要因としては遺伝の影響もかなり大きいと考えられるが、近

年の生活の変化が肥満者を増加させ、肥満と関連の強い高血圧を生じさせていることが報告⁴⁰⁾されており、わが国において肥満者が増加する傾向にあることの背景には、環境要因の変化が大きく寄与している可能性が強い。また、循環器疾患危険因子としての肥満の影響力が増しつつあると考えられる。

肥満、特にウェスト・ヒップ比の高い上半身型、内臓型肥満の是正はインスリン抵抗性を減少させ高インスリン血症の改善を通じて、糖尿病、虚血性心疾患の予防につながると考えられる。また、肥満の指導を行うにあたっては、ウェスト・ヒップ比等の指標をもとに体脂肪の分布をも考慮に入れた指導が有効であると考えられる。

稿を終えるにあたり、本論文の作成に際しご指導を賜った多田羅浩三教授（大阪大学医学部公衆衛生学）に深く感謝いたします。小町喜男博士（筑波大学名誉教授、大阪府立公衆衛生研究所顧問）、飯田 稔博士（大阪府立成人病センター集団検診第一部長）には、研究の初歩より今日に至るまで常にご指導を賜り心より感謝申し上げます。小西正光教授（愛媛大学医学部公衆衛生学）には本研究の計画段階から論文の作成に到るまで懇切なご指導をいただき厚くお礼申し上げます。

（受付 '95. 6. 16）
（採用 '96. 4. 17）

文 献

- 1) 葛谷 健, 他. 日本人の糖尿病有病率と発症率—日本糖尿病学会疫学データ委員会報告—. 糖尿病 1992; 35: 173-94.
- 2) 小町喜男. 循環器疾患の変貌. 医学のあゆみ 1988; 145: 797-99.
- 3) Kannel WB, and McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035-38.
- 4) 大村隆夫, 他. 一般住民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連—久山町研究—. 糖尿病 1993; 36: 17-24.
- 5) Konishi M, et al. Trends for coronary heart disease and its risk factors in Japan: epidemiologic and pathologic studies. Jpn Circ J 1990; 54: 428-35.
- 6) Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
- 7) Fujioka S, et al. Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. Metabolism 1987; 36: 54-59.
- 8) Kaplan NM. The Deadly Quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-1520.
- 9) DeFronzo RA, and Ferranini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-94.
- 10) 河口明人, 他. インスリン抵抗性の位相と冠動脈疾患—血糖/インスリン面積相応関係に基づく病態分類の臨床的意義—. 糖尿病 1993; 36: 177-84.
- 11) 植田太郎, 他. インスリン非依存型糖尿病におけるインスリン抵抗性と冠動脈疾患危険因子の集積. 糖尿病 1994; 37: 177-85.
- 12) Kannel WB, Castelli WP, and Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. Ann Intern Med 1979; 90: 85-91.
- 13) Charles M, et al. Risk factors for NIDDM in white population. Paris prospective study. Diabetes 1991; 40: 796-99.
- 14) Haffner SM, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992; 41: 715-22.
- 15) Welborn TA, and Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. Diabetes Care 1979; 2: 154-60.
- 16) 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 1979; 2: 131-41.
- 17) Ducimetiere P, et al. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. Diabetologia 1980; 19: 205-10.
- 18) Pyorala K, et al. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2-year follow-up of the Helsinki policemen study population. Acta Med Scand (Suppl) 1985; 701: 38-52.
- 19) Evans JE, et al. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. Metabolism 1984; 33: 68-75.
- 20) McKeigue PM, Shah B, and Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. Lancet 1991; 337: 382-86.
- 21) World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification. Diabetes mellitus. Report of a WHO

- Study Group (Technical report series 727). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1985; 9-20.
- 22) 厚生省保健医療局健康増進栄養課. エネルギー所要量. 第五次改定日本人の栄養所要量. 東京: 第1出版株式会社, 1994; 45-72.
- 23) Defronzo RA, Tobin JD, and Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
- 24) Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993; 137: 959-65.
- 25) 馬場正子, 他. 循環器疾患予防のための効果的な健康教育の進め方についての検討—脂質について—. *日本公衛誌* 1987; 34(10) 特別附録: 293.
- 26) 小西正光, 他. 都市住民を対象とした循環器疾患の疫学研究 (第1報) 全体計画と危険因子の現状. *日本公衛誌* 1992; 39(10) 特別附録: 469.
- 27) Dowse GK, et al. Serum insulin distributions and reproducibility of the relationship between 2-hour insulin and plasma glucose levels in asian indian, creole, and chinese mauritians. *Metabolism* 1993; 42: 1232-41.
- 28) Ferrara A, Barrett-Connor EL, and Edelstein SL. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo study, 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 857-69.
- 29) Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-74.
- 30) Ashwell M, Cole TJ, and Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J* 1985; 290: 1692-94.
- 31) Maron DJ, Fair JM, and Haskell WL, The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff. Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84: 2020-27.
- 32) Campbell AJ, et al. Relation of age, exercise, anthropometric measurements, and diet with glucose and insulin levels in a population aged 70 years and over. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 688-96.
- 33) Feskens EJM, Loeber JG, and Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 350-60.
- 34) Landin K, Krotkiewski M, and Smith U. Importance of obesity for the metabolic abnormalities associated with an abdominal fat distribution. *Metabolism* 1989; 38: 572-76.
- 35) Iso H, et al. The relation of body fat distribution and body mass with haemoglobin A_{1c}, blood pressure and blood lipids in urban Japanese men. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 88-94.
- 36) Sonnichsen AC, Richer WO, and Schwandt P. Benefit from hypocaloric diet in obese men depends on the extent of weight-loss regarding cholesterol, and on a simultaneous change in body fat distribution regarding insulin sensitivity and glucose tolerance. *Metabolism* 1992; 41: 1035-39.
- 37) 内藤義彦. わが国における男性勤務者の身体活動量と循環器検診成績の関連—身体活動量の把握方法の開発とその応用—. *日本公衛誌* 1994; 41: 706-19.
- 38) Boden G, et al. Effects of ethanol on carbohydrate metabolism in the elderly. *Diabetes* 1993; 42: 28-34.
- 39) Pollare T, Lithell H, and Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captoril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-73.
- 40) 小町喜男, 他. 軽症高血圧の疫学. *総合臨床* 1988; 37: 401-405.

SERUM INSULIN DISTRIBUTION AND THE RELATIONSHIP BETWEEN ENVIRONMENTAL FACTORS AND SERUM INSULIN LEVELS IN A JAPANESE URBAN POPULATION

Atsushi TERAOK*

Key words: Serum insulin, Oral glucose tolerance test, Cardiovascular risk factors, Waist/hip ratio, Urban population, Epidemiological study

An epidemiological study was conducted to investigate the distribution of serum insulin and the relation of environmental factors to serum insulin concentrations in an urban population.

In 1992 and 1993, 75 g oral glucose tolerance tests (OGTT) were performed and serum insulin concentrations determined for 2,147 subjects aged 30 to 79, randomly selected from residents of S-city in Osaka Prefecture. The subjects had received a health examination for cardiovascular disease at the National Cardiovascular Center.

Median values of area under the insulin curve (AUC), which is an index of insulin resistance, were similar for men and women, but were higher for older than younger women. Sex and age specific estimated upper limits of AUC were set at the 95 percentile level of AUC for the subjects without a history of stroke or myocardial infarction, and who did not have diabetes mellitus, obesity, hypertension, or dyslipidemia. Prevalence of hyperinsulinemia in the subjects was about 10 to 16%. The sex and age specific proportion of obesity, hypertriglyceridemia, hypo-HDL-cholesterolemia, and hypertension was higher for hyperinsulinemic than normoinsulinemic subjects.

Relation of AUC to obesity, dietary intake, physical activity, alcohol consumption, cigarette smoking, and antihypertensive drug use was examined in 2,039 subjects who were diagnosed as non-diabetic by OGTT. Of the environmental factors analysed, body mass index alone correlated independently with AUC for all sex and age specific classes. For men aged 30 to 59 the waist/hip ratio correlated independently and positively with AUC. This indicates that control of obesity, especially of upper-body obesity or visceral type obesity, should be considered important for improvement of insulin resistance.

* Department of Preventive Medicine, National Cardiovascular Center