

動脈硬化に及ぼす高インスリン血症の影響

高山 定松

広島大学医学部内科学第二講座 (主任: 山木戸道郎教授)

受付 平成 11 年 12 月 21 日

受理 平成 12 年 5 月 1 日

動脈硬化症とくに冠動脈硬化症の成因にインスリン抵抗性および高インスリン血症が深く関与することが注目されている。本研究は長期間にわたり持続した内因性高インスリン血症が動脈硬化に関与するか否かについて検討をおこなった。対象は1971年から1990年までに広島原対協健康管理センターで経口ブドウ糖負荷試験 (Oral Glucose Tolerance Test: OGTT) を2回以上受け、かつ、初診時と最終検査時の耐糖能が同一であった1,085例 (男性679例, 女性406例: 平均年齢男性52.9歳, 女性55.5歳) である。動脈硬化の指標は大動脈脈波速度 (pulse wave velocity: PWV) を用い、PWV計測値とPWVの性・年齢別正常値との差を Δ PWVとした。OGTTの空腹時から2時間までの免疫反応性インスリン (immunoreactive insulin: IRI) の総和を Σ IRIとし、健常者の Σ IRIの平均値+1 S.D. 以上を高IRI反応群、その他を非高IRI反応群として、高インスリン血症の動脈硬化に及ぼす影響について縦断的検討をおこなった。

I) 初診時における高インスリン血症の動脈硬化への影響: 耐糖能別に初診時の高IRI反応群と非高IRI反応群について、7.3~9.6年後の Δ PWV値を比較した。耐糖能正常および耐糖能異常 (Impaired Glucose Tolerance: IGT) 群では高IRI反応群で Δ PWV値が有意に高値であった。糖尿病群では Δ PWV値に両群間で差を認めなかった。

II) 持続高インスリン血症の動脈硬化への影響: 初診時および最終検査時共に高IRI反応を示したものを持続高IRI反応群、また共に非高IRI反応であったものを持続非高IRI反応群とした。耐糖能正常およびIGT群では Δ PWV値は持続高IRI反応群で持続非高IRI反応群に比し有意に高値であった。最終受診時の臨床成績を耐糖能別に比較すると耐糖能正常およびIGT群においては持続高IRI反応群はBody mass index (BMI), 平均血圧値, 中性脂肪 (Triglycerid: TG) 値, アポ蛋白B値がいずれも持続非高IRI反応群に比し有意に高値であり, HDL-コレステロール (HDL-cholesterol: HDL-cho) 値は有意に低値であった。インスリン抵抗性の指標であるhomeostasis model assessment (HOMA-R) は耐糖能正常およびIGT群で持続高IRI反応群が持続非高IRI反応群に比し有意に高値であった。

III) 重回帰分析による動脈硬化と関連する要因の検討: 非糖尿病症例について、 Δ PWVを動脈硬化の指標として、 Δ PWVと各種危険因子との動脈硬化に関与する因子を検討した。平均血圧値と Σ IRI値が Δ PWV値高値のより強く関連した要因であり, TG値, アポ蛋白B値も有意な要因であった。

本研究では高インスリン血症の長期間の持続が耐糖能とは独立して動脈硬化促進に関与する可能性が示唆された。また高インスリン血症と関連するアポ蛋白, 脂質代謝異常も動脈硬化促進と関連していた。動脈硬化の促進を予防するためには耐糖能正常やIGTにおいては高インスリン血症の是正が重要と考える。

Key words : Hyperinsulinemia, OGTT, Pulse wave velocity, Arteriosclerosis, Insulin resistance

動脈硬化症の危険因子には、高コレステロール血症、高血圧、喫煙、耐糖能障害、肥満、低HDL-コレステ

ロール血症など多くがあげられる。これらの危険因子が集積することにより狭心症、心筋梗塞などの冠動脈

疾患および脳梗塞などの脳動脈疾患の発症の危険性が増すことは、多くの疫学的調査の成績により報告されている^{3,8,25,26,47}。1988年に Reaven らはインスリン抵抗性、高インスリン血症、耐糖能障害、高血圧、脂質代謝異常（高中性脂肪血症、低 HDL-コレステロール血症）の合併が冠動脈硬化症の発症に深く関わっているとシンドローム X と命名した³⁹。DeFronze らはそれに肥満を加えインスリン抵抗性症候群と呼び⁹、さらに Kaplan らは上半身肥満、耐糖能障害、高中性脂肪血症、高血圧の合併を“死の四重奏” (Deadly Quartet) と命名した²⁷。これらは多少内容は異なるがいずれもインスリン抵抗性を背景にした risk factor が集積する病態であり、動脈硬化症、特に心血管系疾患の発症、進展に関与しているものと考えられている。

海外ではインスリン抵抗性の増大により惹起されると考えられている高インスリン血症が単独に動脈硬化の発症や進行促進に関与するとの報告がみられるものの^{7,24,44-46}、我が国ではこれらの縦断的な調査は乏しい。本研究は縦断的に長期間にわたり持続した高インスリン血症が独立して動脈硬化促進に関連しているか否か、また、持続した高インスリン血症が他の危険因子に及ぼす影響についても検討をした。

対象と方法

本研究の対象は1971～1990年までに広島原対協健康管理センターで原爆検診を受診した広島市在住の原爆被爆者のうち、ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を2回以上受け、かつ、初診時と最終検査時耐糖能が同一であった1,085例（男性679例、女性406例）である。胃切除者、肝機能異常者および糖尿病治療（経口剤またはインスリン治療）中の者は予め対象より除外した。対象の年齢別構成は Table 1 に示す如くで平均年齢は男性52.9歳、女性55.5歳であった。

血清総コレステロール (T-cho) 値、中性脂肪 (TG) 値は酵素法、HDL-コレステロール値 (HDL-cho) は沈殿法、アポ蛋白 A-I, A-II, B 値は免疫拡散法

Table 1. Study subjects

Age at initial test (years old)	Male	Female	Total
26-39	91	36	127
40-49	231	107	338
50-59	214	175	389
60-85	143	88	231
Total	679	406	1085

Mean age (S.D.): 52.9 (10.2) years old: male

55.5 (9.4) years old: female

(SRID 法) で測定した。血糖値は静脈血血漿を用いて glucose oxidase 法で、免疫反応性インスリン (immunoreactive insulin: IRI) は二抗体法で測定した。OGTT の判定は1985年の WHO 基準⁴⁹を用い、50 g 法は75 g 法に換算して判定した^{21,28,30}。これらの検査に関しては初診時および最終検査時とも同一施設で測定し、測定方法に変更はなかった。HDL-cho 値およびアポ蛋白は、初診時では測定がなされてなく最終検査時のみ測定した。肥満度は BMI (body mass index, kg/m²) を用いた。Σ IRI 値は空腹時、負荷後30分、1時間および2時間の血漿 IRI 値の総和とした。またインスリン抵抗性の指標は homeostasis model assessment (HOMA-R)³²を用いた。

研究対象の初診時性別の臨床検査成績は Table 2 に示す如くである。BMI の平均は男性22.7、女性 23.3 kg/m²であった。空腹時血糖値 (FPG) および OGTT 2時間血糖値 (2-h PG) はいずれも女性が男性に比し高値であった。また、空腹時 IRI 値 (F-IRI) および HOMA-R も女性が男性に比し高値であった。T-cho 値の平均は男性が 206.2 mg/dl で女性の 226.6 mg/dl に比して有意に低値であり、TG 値は男性が 151.6 mg/dl で女性の 134.1 mg/dl に比し有意に高値であった。平均血圧値は性差を認めなかった。

本研究では動脈硬化の指標として大動脈脈波速度

Table 2. Clinical characteristics of the subjects at initial examination. (Values are mean ± S.D.)

Items	male	female	p
	(N=679)	(N=406)	
Age (years)	52.9 ± 10.2	55.5 ± 9.4	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.2	23.3 ± 3.9	0.005
FPG (mg/dl)	105.9 ± 22.6	117.1 ± 31.4	<0.001
2-h PG (mg/dl)	149.8 ± 67.1	188.5 ± 83.6	<0.001
F-IRI (μ U/ml)	8.1 ± 5.9	8.9 ± 5.9	0.022
Σ IRI (μ U/ml)	142.5 ± 96.9	146.6 ± 89.7	n.s.
HOMA-R	2.2 ± 1.7	2.7 ± 2.1	<0.001
Mean BP (mmHg)	97.6 ± 13.3	96.1 ± 13.1	n.s.
T-cho (mg/dl)	207.0 ± 37.8	228.3 ± 41.5	<0.001
TG (mg/dl)	151.6 ± 116.9	134.1 ± 82.3	0.008

BMI: body mass index, FPG: fasting plasma glucose

2-h PG: plasma glucose at 120 min of OGTT

IRI: immunoreactive insulin

F-IRI: fasting plasma insulin

Σ IRI: sum of plasma IRI at fasting, 30, 60, and 120 min of OGTT

HOMA-R: homeostasis mode 1 assessment

Mean BP: mean blood pressure

T-cho: total cholesterol, TG: triglyceride

(pulse wave velocity: PWV) を用いた。PWV はフクダ電子社製大動脈脈波速度計で、長谷川らの方法¹⁸⁾に従い測定した。つまり頸動脈および大腿動脈の異なる二点間で脈波を同時に記録し、その立ち上がり時間差、即ち、脈波伝達時間とその2点間の距離とを計測することにより、大動脈弁口部から大腿動脈拍動部までの脈波伝達速度が算出される。PWV の測定は非検者により若干の誤差を生じるため熟練した同一検査技師が測定した。PWV 値の測定はいずれも最終 OGTT 検査時に一回のみおこなった。PWV 値を動脈硬化の指標としてみる際、加齢の影響を受けることは従来の検討から明らかであり、耐糖能が正常で動脈硬化性疾患の既往のない症例について年齢別に PWV 値の平均値を求め、性・年齢別の正常値とし、年齢を調整するため各症例の PWV 値と同一の性・年齢の正常値との差を Δ PWV とした。

高インスリン血症に関しては、現在まだ統一した基準が認められていない。本研究では同一施設でおこなった検査成績より BMI 25 kg/m² 未満、OGTT の結果が WHO 基準で正常、T-cho 値が 220 mg/dl 未満、TG 値が 150 mg/dl 未満、血圧測定成績から WHO 基準で正常血圧（収縮期 140 mmHg かつ拡張期 90 mmHg 未満）をしめす健常者の Σ IRI の平均値と標準偏差 (S.D.) を求め、平均値 \pm 1 S.D. 以上を高インスリン反応とした。即ち、75 g 法で Σ IRI \geq 120 μ U/m, 50 g 法で Σ IRI \geq 95 μ U/ml を高 IRI 反応群、残りを非高 IRI 反応群とした。また、初診時および最終検査時のい

れも高 IRI 反応が認められたものを持続高 IRI 反応群、初診および最終検査時共に非高 IRI 反応であったものを持続非高 IRI 反応群とした。国立循環器センターの原納らは、血漿インスリン濃度が 75 g OGTT における 2 時間までのインスリン曲線下面積の平均値 + 1 S.D. 以上を高インスリン血症と定義している¹⁷⁾。また小野らは、非糖尿病症例で空腹時 IRI 値の平均値 + 1 S.D. 以上を高インスリン血症と定義した³⁶⁾。本研究における高インスリン血症の基準は、諸家の報告と一致している。

統計的解析には SAS 統計パッケージを用いて平均値の差は t 検定および共分散解析、危険因子の分析には重回帰分析を用いた。それぞれ $p < 0.05$ を有意水準とした。

成 績

I) 初診時におけるインスリン反応別の検討

1. 初診時の OGTT 判定別にみた高 IRI 反応群および非高 IRI 反応群の臨床的背景の比較

初診時の平均年齢はいずれの耐糖能群においても高 IRI 反応群と非高 IRI 反応群で差がみられなかった。初診時の諸検査成績についてみると、耐糖能正常群では BMI, HOMA-R 値、血圧値（平均、収縮期、拡張期）、T-cho 値および TG 値の平均値は高 IRI 反応群で非高 IRI 反応群に比し有意に高値であった。IGT 群では、BMI, HOMA-R, T-cho 値および TG 値はともに高 IRI 反応群で非高 IRI 反応群に比し有意に高値であ

Table 3. Comparison of clinical characteristics between Hyper-IRI and Non-hyper-IRI response groups at initial OGTT. (Values are mean \pm SD)

Item	Normal		IGT		Diabetes	
	Hyper-IRI (N=311)	Non-hyper-IRI (N=229)	Hyper-IRI (N=176)	Non-hyper-IRI (N=56)	Hyper-IRI (N=146)	Non-hyper-IRI (N=137)
Age (years)	52.6 \pm 10.2	51.6 \pm 10.2	55.1 \pm 9.6	54.2 \pm 9.8	55.4 \pm 9.3	57.1 \pm 9.3
BMI (kg/m ²)	22.5 \pm 3.0	21.1 \pm 2.5***	23.9 \pm 3.2	21.7 \pm 3.1***	26.0 \pm 3.4	23.4 \pm 3.8***
HOMA-R	2.1 \pm 1.5	1.2 \pm 0.9***	2.7 \pm 1.4	1.3 \pm 0.9***	4.8 \pm 2.4	2.8 \pm 2.0***
Mean BP (mmHg)	95.4 \pm 12.1	92.5 \pm 13.3**	99.4 \pm 14.4	95.9 \pm 12.4	102.7 \pm 11.8	100.2 \pm 13.1
Syst. BP (mmHg)	131.9 \pm 17.8	127.5 \pm 18.1**	137.9 \pm 20.9	133.4 \pm 19.5	144.0 \pm 19.1	140.3 \pm 21.3
Dias. BP (mmHg)	77.2 \pm 10.8	75.1 \pm 12.5*	80.1 \pm 12.6	77.2 \pm 10.9	82.0 \pm 10.4	80.1 \pm 11.0
T-cho (mg/dl)	209.3 \pm 36.2	199.6 \pm 36.1**	219.2 \pm 39.5	207.9 \pm 40.0*	233.7 \pm 40.2	232.8 \pm 44.7
TG (mg/dl)	135.6 \pm 85.7	108.3 \pm 63.8***	174.7 \pm 132.6	107.3 \pm 55.1***	185.3 \pm 113.5	171.0 \pm 142.1

Hyper-IRI respons group: Σ IRI \geq 120 μ U/ml at 75 g OGTT, Σ IRI \geq 95 μ U/ml at 50 g OGTT

Non-hyper-IRI respons group: Σ IRI $<$ 120 μ U/ml at 75 g OGTT, Σ IRI $<$ 95 μ U/ml at 50 g OGTT

Σ IRI: sum of plasma IRI at fasting, 30, 60, and 120 min of OGTT, OGTT: oral glucose tolerance test

BMI: body mass index, HOMA-R: homeostasis model assessment, Mean BP: mean blood pressure

Syst. BP: systolic blood pressure, Dias. BP: diastolic blood pressure, T-cho: total cholesterol, TG: triglyceride

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$: significant difference between Hyper-IRI and Non-hyper-IRI response groups

ったが、血圧値は IRI 反応群間に差を認めなかった。糖尿病群では BMI および HOMA-R はともに高 IRI 反応群で非高 IRI 反応群に比し有意に高値であったが、血圧値、T-cho 値、TG 値では IRI 反応群間に差を認めなかった (Table 3)。

2. 耐糖能および IRI 反応別にみた ΔPWV 値の比較
初診時の高 IRI 反応群と非高 IRI 反応群について最

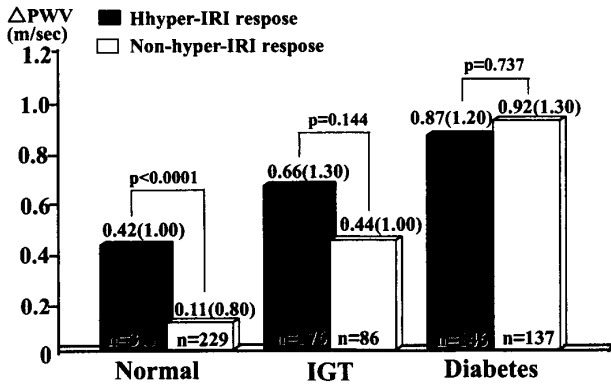


Fig. 1. Comparison of mean (S.D.) ΔPWV values in final test between hyper-IRI response group and non-hyper-IRI response group by initial OGTT results

終検査時の ΔPWV 値を耐糖能群別に比較したのが Fig. 1 である。なお初診時から最終検査時までの観察期間の平均 (S.D.) は、耐糖能正常群の高 IRI 反応群では 7.4 (4.5) 年、非高 IRI 反応群では 9.6 (5.6) 年、IGT 群ではそれぞれ 7.3 (4.3) および 8.9 (5.5) 年と高 IRI 反応群に比し非高 IRI 反応群が長期であった。糖尿病群では高 IRI 反応群が 6.5 (4.4) 年、非高 IRI 反応群 6.6 (4.8) 年で両群間に差を認めなかった。ΔPWV 値を耐糖能正常群についてみると、高 IRI 反応群では 0.42 m/sec で非高 IRI 反応群の 0.11 m/sec に比して ΔPWV 値は有意に高値であった。IGT 群では高 IRI 反応群で ΔPWV 値が高値の傾向が認められたが有意ではなかった。糖尿病群では IRI 反応群間に差を認めなかった。

II) 持続高 IRI 反応群および持続非高 IRI 反応群の検討

1. 臨床的背景の比較

初診時と最終検査時の OGTT 判定が同一であったもののうち、ともに高 IRI 反応を示したもの (持続高 IRI 反応群) と非高 IRI 反応を示したもの (持続非高 IRI 反応群) について初診時の臨床背景を比較した (Table 4)。平均年齢はいずれの耐糖能群でも両群間に差を認めなかった。BMI, HOMA-R はいずれの耐糖

Table 4. Comparison of clinical characteristics between continued hyper-IRI and continued non-hyper-IRI response groups at initial OGTT. (Values are mean ± SD)

Item	Normal		IGT		Diabetes	
	Continued hyper-IRI (N=226)	Continued non-hyper-IRI (N=138)	Continued hyper-IRI (N=136)	Continued non-hyper-IRI (N=56)	Continued hyper-IRI (N=77)	Continued non-hyper-IRI (N=121)
Age (years)	53.0 ± 10.6	52.9 ± 10.3	55.3 ± 9.4	55.1 ± 10.2	56.5 ± 9.8	57.1 ± 9.1
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 3.1	20.8 ± 2.4***	24.2 ± 3.3	21.6 ± 2.4***	26.1 ± 3.7	23.4 ± 3.6***
HOMA-R	2.1 ± 1.7	1.1 ± 0.6***	2.8 ± 1.5	1.3 ± 0.9***	4.8 ± 2.4	2.9 ± 1.9***
Mean BP (mmHg)	95.8 ± 11.8	92.0 ± 13.2**	100.6 ± 13.7	96.5 ± 13.4	102.8 ± 11.4	100.3 ± 13.0
Syst. BP (mmHg)	132.8 ± 18.0	126.8 ± 18.0**	138.9 ± 20.1	136.7 ± 20.8	143.9 ± 18.8	140.3 ± 21.6
Dias. BP (mmHg)	79.0 ± 10.8	76.3 ± 9.8*	80.8 ± 11.8	78.9 ± 10.0	81.0 ± 10.5	79.0 ± 9.8
T-cho (mg/dl)	209.0 ± 36.0	203.0 ± 34.3	215.6 ± 37.4	210.7 ± 42.2	234.6 ± 40.1	235.1 ± 42.8
TG (mg/dl)	139.9 ± 91.8	104.4 ± 54.3***	176.3 ± 120.9	121.1 ± 56.9***	203.6 ± 138.1	168.5 ± 127.3

Continued hyper-IRI respons group: Σ IRI ≥ 120 μ U/ml at 75 g OGTT or Σ IRI ≥ 95 μ U/ml at 50 g OGTT of both initial and final examinations

Continued non-hyper-IRI respons group: Σ IRI < 120 μ U/ml at 75 g OGTT or Σ IRI < 95 μ U/ml at 50 g OGTT of both initial and final examinations

IRI: immunoreactive insulin, Σ IRI: sum of plasma IRI at fasting, 30, 60, and 120 min of OGTT

BMI: body mass index, OGTT: oral glucose tolerance test, HOMA-R: homeostasis model assessment

Mean BP: mean blood pressure, Syst. BP: systolic blood pressure, Dias. BP: diastolic blood pressure

T-cho: total cholesterol, TG: triglyceride

*p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001: significant difference between Continued hyper-IRI and non-hyper-IRI response groups

能群でも持続高 IRI 反応群が持続非高 IRI 反応群に比して有意に高値であった。血圧値についてみると耐糖能正常群では持続高 IRI 反応群が持続非高 IRI 反応群に比して有意に高値であったが、IGT 群、糖尿病群では持続 IRI 反応群間に差を認めなかった。T-cho 値はいずれの耐糖能群でも持続 IRI 反応群間に差を認めなかった。TG 値は耐糖能正常群と IGT 群では持続高 IRI 反応群で持続非高 IRI 反応群に比し有意に高値であった。糖尿病群では持続 IRI 反応群間に有意差を認めなかった。

最終検査時の臨床的背景を比較したのが Table 5 である。観察期間の平均は耐糖能正常群では持続高 IRI 反応群が7.5年で持続非高 IRI 反応群の8.6年に比して短かった。IGT 群では持続高 IRI 反応群が7.0年、持続非高 IRI 反応群が7.8年、糖尿病群では5.6年および6.5年でいずれも差がなかった。BMI、平均血圧値、T-cho 値、TG 値はいずれの耐糖能群でも、初診時 (Table 4) と同様の傾向がみられ、耐糖能正常群では BMI、平均血圧値、TG 値が、IGT 群では BMI、T-cho 値が、糖尿病群では BMI が持続高 IRI 反応群で持続非高 IRI 反応群に比して有意に高値であった。HDL-cho 値は

いずれの耐糖能群においても持続高 IRI 反応群で持続非高 IRI 反応群に比し有意に低値であった。アポ蛋白についてみるとアポ蛋白 A-I 値は耐糖能正常では持続高 IRI 反応群 142.7 mg/dl で非高 IRI 群の 150.3 mg/dl に比して有意に低値であった。IGT 群、糖尿病群では持続 IRI 反応群間に差を認めなかった。アポ蛋白 A-II 値は各耐糖能群とも持続 IRI 反応群間に差を認めなかった。アポ蛋白 B 値は耐糖能正常群では持続高 IRI 反応群 105.4 mg/dl、持続非高 IRI 反応群 97.4 mg/dl、IGT 群ではそれぞれ 110.0 mg/dl、100.9 mg/dl でいずれも持続高 IRI 群で有意に高値であったが、糖尿病群では差を認めなかった。動脈硬化指数とされるアポ蛋白 A-I/B 値は耐糖能正常群で持続高 IRI 反応群が持続非高 IRI 反応群に比して有意に低値であったが、IGT 群および糖尿病群では持続 IRI 反応群間で差を認めなかった。

2. PWV 値および Δ PWV 値の比較

PWV 値は耐糖能正常、IGT、糖尿病のいずれの群でも年齢にともない高値となる傾向にあった。耐糖能正常群では PWV 値は持続高 IRI 反応群と持続非高 IRI 反応群間の差が年齢と共に増加し、40-59歳、60歳以

Table 5. Comparison of clinical characteristics between continued hyper-IRI and continued non-hyper-IRI response groups at final OGTT. (Values are mean \pm SD)

Item	Normal		IGT		Diabetes	
	Continued hyper-IRI (N=226)	Continued non-hyper-IRI (N=138)	Continued hyper-IRI (N=136)	Continued non-hyper-IRI (N=56)	Continued hyper-IRI (N=77)	Continued non-hyper-IRI (N=121)
Duration (years)	7.5 \pm 4.5	8.6 \pm 5.5*	7.0 \pm 4.4	7.8 \pm 5.4	5.6 \pm 4.5	6.5 \pm 4.7
BMI (kg/m ²)	22.9 \pm 3.1	20.7 \pm 2.4***	23.9 \pm 3.0	21.4 \pm 2.3***	25.3 \pm 3.3	22.2 \pm 2.8***
HOMA-R	1.6 \pm 0.9	0.8 \pm 0.3***	2.3 \pm 1.1	1.0 \pm 0.5***	4.4 \pm 2.4	1.4 \pm 1.6*
Mean BP (mmHg)	96.6 \pm 12.4	93.4 \pm 10.9*	100.2 \pm 13.8	97.6 \pm 10.9	100.1 \pm 12.3	99.7 \pm 11.5
T-cho (mg/dl)	214.1 \pm 35.8	208.5 \pm 38.4	222.1 \pm 37.6	213.0 \pm 36.7	239.7 \pm 47.3	235.4 \pm 40.2
TG (mg/dl)	139.5 \pm 79.1	108.2 \pm 75.9***	171.0 \pm 118.5	117.6 \pm 82.1**	190.1 \pm 122.0	158.0 \pm 112.8
HDL-cho (mg/dl)	60.6 \pm 16.1	69.6 \pm 16.9***	56.9 \pm 13.1	67.8 \pm 21.9***	55.3 \pm 14.8	60.4 \pm 18.6*
Apo A I (mg/dl)	142.7 \pm 22.1	150.3 \pm 29.4**	145.8 \pm 25.0	142.9 \pm 24.9	146.9 \pm 19.5	145.3 \pm 26.0
Apo A II (mg/dl)	34.4 \pm 6.5	35.5 \pm 8.4	35.0 \pm 6.1	33.3 \pm 6.1	34.0 \pm 5.2	34.7 \pm 6.3
Apo B (mg/dl)	105.4 \pm 25.8	97.4 \pm 24.7**	111.0 \pm 27.0	100.9 \pm 21.0*	117.4 \pm 29.3	122.5 \pm 32.0
Apo A I/B	1.46 \pm 0.6	1.64 \pm 0.5**	1.4 \pm 0.5	1.5 \pm 0.4	1.3 \pm 0.4	1.3 \pm 0.3

Continued hyper-IRI respons group: Σ IRI \geq 120 μ U/ml at 75 g OGTT or Σ IRI \geq 95 μ U/ml at 50 g OGTT of both initial and final examinations

Continued non-hyper-IRI respons group: Σ IRI < 120 μ U/ml at 75 g OGTT or Σ IRI < 95 μ U/ml at 50 g OGTT of both initial and final examinations

IRI: immunoreactive insulin, Σ IRI: sum of plasma IRI at fasting, 30, 60, and 120 min of OGTT

BMI: body mass index, HOMA-R: homeostasis model assessment, Mean BP: mean blood pressure

T-cho: total cholesterol, TG: triglyceride

*p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001: significant difference between Continued hyper-IRI and non-hyper-IRI response groups

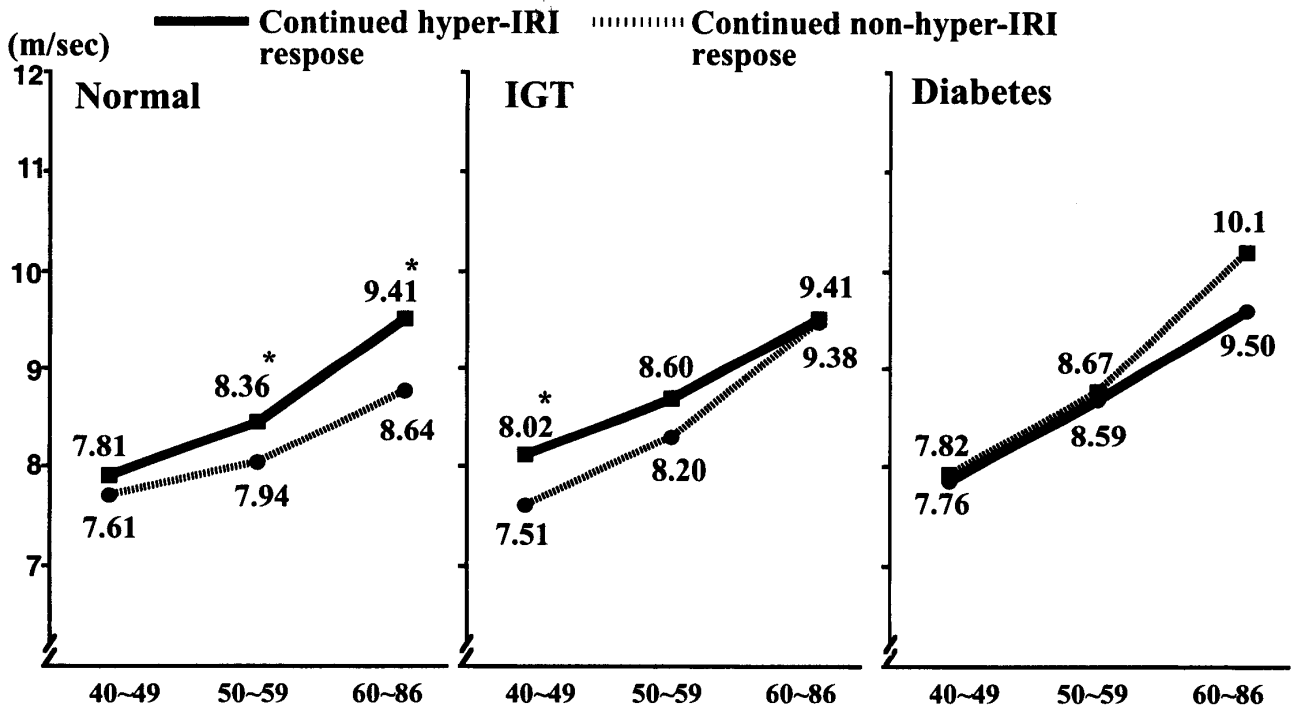


Fig. 2. Comparison of mean PWV values at final test between a group of continued hyper-IRI response and a group of continued non-hyper-IRI response in OGTT by ◆ diff. between two IRI response groups; *p<0.05

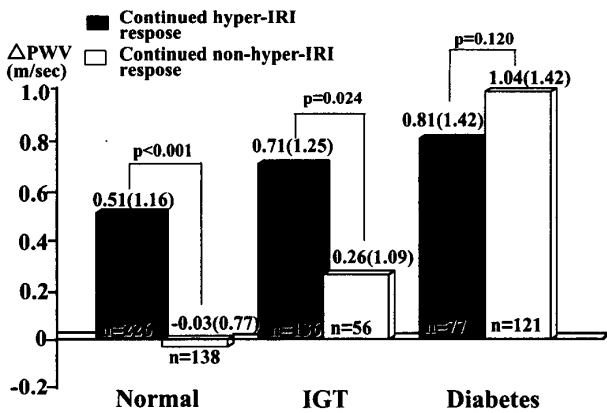


Fig. 3. Comparison of mean (S.D.) ΔPWV values in final test between continued hyper-IRI response group and continued non-hyper-IRI response group by OGTT results

上で持続高 IRI 反応群で持続非高 IRI 反応群に比し有意に高値であった。IGT 群では PWV 値は40-49歳の持続高 IRI 反応群で持続非高 IRI 反応群に比し有意に高値であった。糖尿病群では PWV 値は各年齢とも持続 IRI 反応群間に有意な差を認めなかった (Fig. 2)。

持続高 IRI 反応群と持続非高 IRI 反応群間の ΔPWV 値を比較したのが Fig. 3 である。耐糖能正常群の ΔPWV 値の平均は持続高 IRI 反応群が 0.51 m/sec で持続非高

IRI 反応群の -0.03 m/sec に比して有意 (p<0.001) に高値であった。IGT 群の ΔPWV 値は持続高 IRI 反応群 0.71 m/sec, 持続非高 IRI 反応群 0.26 m/sec で耐糖能正常群と同様に持続高 IRI 反応群が有意に高値であった。糖尿病群では持続高 IRI 反応群 0.81 m/sec, 持続非高 IRI 反応群 1.04 m/sec で両群間に明らかな差を認めなかった。

Ⅲ) 重回帰分析による ΔPWV の関連要因の検討

非糖尿病症例について ΔPWV を目的変数とし, 最終 OGTT 時における平均血圧値, BMI, T-cho 値, HDL-cho 値, TG 値, 2-h PG 値, ΣIRI 値を説明変数として重回帰分析をおこなった (Table 6)。ΔPWV と正の関連要因であったものは平均血圧値, TG 値, ΣIRI 値であった。

さらに同様に ΔPWV を目的変数として説明変数にアポ蛋白を加えて重回帰分析をおこなった (Table 7)。予備的解析において T-cho 値とアポ蛋白 B 値また HDL-cho 値とアポ蛋白 A-I 値の間にはいずれも共線性 (Collinearity) が認められることを確認しており, T-cho 値や HDL-cho 値とは別にし, 解析を行った。ΔPWV と正の関連する要因として平均血圧値, アポ蛋白 B 値, ΣIRI 値があり, ΔPWV と 2-h PG 値と正の関連傾向が認められた。

Table 6. Association of Δ PWV with each parameter in non diabetic subjects by multiple regression analysis at final OGTT.

Parameters	Estimate	p
Mean BP	0.123	0.001
BMI	-0.294	0.085
T-cholesterol	0.023	0.074
HDL-cholesterol	-0.017	0.283
Triglyceraid	0.012	0.035
2-h PG	0.016	0.256
Σ IRI	0.012	0.001

Mean BP: mean blood pressure, BMI: body mass index
2-h PG: plasuma glucose level at 120 min of 75 g OGTT
 Σ IRI: sum of plasma IRI at fasting, 30, 60, and 120 min of OGTT

考 察

近年高インスリン血症が動脈硬化を惹起することが動物実験等で指摘されており^{7,45,46)}、疫学的調査でも海外では高インスリン血症が虚血性心疾患の独立した危険因子であることが報告されている^{24,44)}。しかし、我が国では長期に継続する高インスリン血症と動脈硬化の関連を臨床的に明らかにした報告は殆どない。

本研究では高インスリン血症の動脈硬化促進への関連を明らかにする事を目的として、I) 初診時における高インスリン血症の動脈硬化への影響、II) 長期に持続した高インスリン血症の動脈硬化への影響について縦断的検討をおこなった。なお観察期間中の耐糖能の増悪または改善の影響をできるだけ除くため初診時と最終回のOGTTが同一判定のものを対象とした。

本研究はPWVを動脈硬化の指標として検討を行った。PWVは非観血的に大動脈の硬さ、すなわち器質的变化を定量的に評価する動脈硬化の検査法である。PWV値は大動脈弁口部から股動脈における動脈壁の平均的な硬さ、柔らかさを表し、生前PWV値と死後大動脈組織所見の対比から、PWV値は血管内膜におけるアテロームや石灰化、内膜の病的肥厚などと関連があり¹⁾、さらに生前PWV値は死後脳・冠動脈の狭窄と関連を認め、脳・冠動脈や末梢動脈の性状を反映すると報告されている⁴³⁾。また臨床面では大内らはPWVと冠動脈造影所見を対比させ、PWV値は大動脈の加齢変化とよく相関するが、冠動脈狭窄病変の有無および重症度とは相関しないとした³⁵⁾。それに対して山崎はPWV、冠動脈造影所見、眼底所見、足関節血圧/上腕血圧から各臓器動脈硬化の相互関係を検討し、PWVと冠動脈硬化指数の間には有意の正相関があり、同一個体の冠動脈・大動脈硬化は末梢動脈、脳

Table 7. Association of Δ PWV with each parameter in non diabetic subjects by multiple regression analysis at final OGTT.

Parameters	Estimate	p
Mean BP	0.124	0.002
BMI	-0.270	0.121
Apoprotein A I	-0.001	0.686
Apoprotein B	0.045	0.020
2-h PG	0.024	0.094
Σ IRI	0.012	0.001

Mean BP: mean blood pressure, BMI: body mass index
2-h PG: plasuma glucose level at 120 min of 75 g OGTT
 Σ IRI: sum of plasma IRI at fasting, 30, 60, and 120 min of OGTT

動脈に比べ早期に進展される可能性を推論している⁵⁰⁾。そして原ら¹⁵⁾、長谷川ら¹⁹⁾および森下ら³³⁾はともに高血圧、糖尿病、高脂血症、脳・心血管疾患患者が健常者に比してPWV値が有意に高値を示すことを明らかにしている。以上の如くPWVは動脈硬化の非観血的検査法として既に確立されている。

I) 初診時における高インスリン血症の動脈硬化への影響

耐糖能群別に初診時の高IRI反応群と非高IRI反応群について平均で7.5~9.6年後の Δ PWV値を比較した。耐糖能正常群では高IRI反応群の Δ PWV値が有意に高値であり、IGT群では高IRI反応群で高値の傾向が認められた。この事は耐糖能が正常ないし軽度の低下例においても、初診時にみられた高IRI反応群ではPWV値が促進している可能性があり、初診時の高インスリン血症と動脈硬化促進の関連が示唆された。

臨床面においても1時点の高インスリン血症が動脈硬化促進に及ぼす影響に関して著者と同様な報告が多くみられる^{2,5,20,29,38,42,48)}。高インスリン血症と冠動脈硬化症発症との関連について、Bavenholeらは若年男性の心筋梗塞症例ではOGTT時に高インスリン血症が高頻度に認められることを報告し⁵⁾、Arizaらも同様な報告をしている²⁾。多施設での大規模研究からも高インスリン血症が冠動脈疾患発症に関連する危険因子であることが明らかにされている^{38,48)}。わが国では曳田らは冠動脈造影所見について検討し、耐糖能正常者でも高インスリン血症例では糖尿病と同等の狭窄病変を示し、高インスリン血症は冠動脈疾患の発症・重症化に関わると報告している²⁰⁾。脳梗塞に関しては、非糖尿病症例で脳梗塞発症頻度と空腹時の高インスリン血症が関連ある事が報告されている³⁶⁾。またアテローム血栓性脳梗塞症例では心原性塞栓やラクナ梗塞症例に

比して OGTT の空腹時から2時間までのインスリン曲線下面積が有意に高値であり, アテローム血栓性脳梗塞発症に高インスリン血症の関与が示唆されると報告されている⁴²⁾。

即ち非糖尿病症例では, 高インスリン血症が動脈硬化促進に関与している可能性が示唆された。

II) 持続した高インスリン血症の動脈硬化への影響

我が国では高インスリン血症の動脈硬化への影響に関して, 高インスリン血症を長期的に観察した報告は乏しい。著者は高インスリン血症の持続が動脈硬化に及ぼす影響について縦断的検討を行った。

PWV 値について年齢別にみると耐糖能正常群では50歳以上で持続高 IRI 反応群が持続非高 IRI 反応群に比して有意に高値であり, 年齢とともに両群の差が増大した。また, IGT 群でも40-49歳で持続高 IRI 反応群が持続非高 IRI 反応群に比して有意に高値であった。

年齢を調整した Δ PWV 値について持続した高インスリン血症の動脈硬化への影響を検討した。耐糖能正常群における持続高 IRI 反応群では持続非高 IRI 反応群に比して明らかに Δ PWV 値は高値であった。IGT 群では初診時の IRI 反応から分析した成績では高 IRI 群は非高 IRI 群に比較して Δ PWV が高値の傾向が認められたのに対し, 持続高 IRI 反応群では, 持続非高 IRI 群に比して Δ PWV 値が有意に高値となった。これらの事より, 耐糖能正常および IGT において持続した高インスリン血症は PWV 促進と関連する事が認められ, 高インスリン血症の持続が動脈硬化促進に関与している可能性が示唆された。

糖尿病群では両群とも Δ PWV 値に差を認めなかった。DeFronzo ら¹⁰⁾はインスリン非依存糖尿病患者では空腹時血糖値の上昇と共にインスリン分泌不全をきたすと報告している。日本人においても糖尿病発症にインスリン抵抗性が関与することが明らかにされ^{16,22)}, インスリン抵抗性増大によって次第に β 細胞機能低下をきたして糖尿病が発症すると考えられている。従って糖尿病では既に IRI 反応の低下している症例が多いため Δ PWV 値と IRI 反応との間に明らかな関連がみられなかったと考えられる。

最終受診時検査の成績を耐糖能正常群についてみると持続高 IRI 反応群は持続非高 IRI 反応群に比して BMI, 平均血圧, TG 値, アポ蛋白 B 値が有意に高値であり, HDL-Chol 値, アポ蛋白 A-I 値が有意に低値であった。IGT 群では持続高 IRI 反応群は持続非高 IRI 反応群に比して BMI, TG 値, アポ蛋白 B 値が有意に高値であり, HDL-Chol 値が低値であった。インスリン

抵抗性の指標となる HOMA-R からみたインスリン抵抗性は耐糖能正常および IGT 群では持続高 IRI 反応群で持続非高 IRI 反応群に比較して有意に高値であった。これらの事は, 我が国においてもシンドローム X⁶⁾, インスリン抵抗性症候群⁷⁾, Deadly Quartet⁸⁾など提唱されている概念を支持する成績と考える。

耐糖能低下には脂質代謝異常が高率に合併するが, この脂質代謝異常も動脈硬化促進に関与すると考えられている³⁴⁾。インスリン抵抗性による脂質代謝異常の特徴は高 TG 血症と低 HDL 血症である^{6,31,37,40,51)}。アポ蛋白も冠動脈硬化の指標と考えている^{4,41)}。著者らの成績からもアポ蛋白 A-I/B 値は耐糖能正常群の持続高 IRI 反応群で持続非高 IRI 群に比して有意に低値であり, 高インスリン血症の動脈硬化促進に関与している可能性を示唆した。江草ら¹²⁾も在米日系人について血清インスリン値と血清アポ蛋白 A-I/B 値が負の相関を示すことを報告している。

III) 重回帰分析による Δ PWV の関連要因の検討

持続高 IRI 反応群において PWV の促進が認められたが, 動脈硬化と関連する要因は多々あることから, この高インスリン血症が独立して PWV を促進させる要因になるか否かについて重回帰分析を用いて検討した。なお, 糖尿病群では前述の如く既に IRI 反応の低下している症例が多く, 高インスリン血症と PWV との関連を検討する事は困難と考え, 非糖尿病症例, すなわち耐糖能正常群と IGT 群で検討をおこなった。

平均血圧値と Σ IRI 値が Δ PWV 促進を規定するより強い要因であり, TG 値, アポ蛋白 B 値も有意な要因であった。PWV を動脈硬化の指標とすると高インスリン血症は独立して動脈硬化を促進させる要因となる可能性が示唆され, 高血圧, 高 TG 血症, 高アポ蛋白 B 血症も動脈硬化促進に関連していると考えられた。

IGT に関して欧米においては Whitehall study¹³⁾や Paris Prospective Study¹¹⁾では, 脳血管疾患, 虚血性心疾患による死亡率が正常群の約2倍に達し, 糖尿病群と差がないと報告している。欧米人の耐糖能障害症例では多くは肥満しており, インスリン抵抗性に基づく高インスリン血症が生じて動脈硬化性疾患を惹起すると受け入れられている^{7,24,44-46)}。我が国においても Hisayama Study⁴⁰⁾や広島²³⁾の報告では IGT で冠動脈疾患発症や死亡が多いとされているが, 欧米人と比較して肥満者の割合が少なく, 高インスリン血症が動脈硬化促進に関与しているか否かはまだ明らかにされていない。本研究において, IGT のみならず耐糖能正常例においても持続した高インスリン血症と PWV 促進の間に関連性が認められた事は興味深い。しかし観察期

間前後の PWV の変化率と高インスリン血症についての検討がなされてなく、インスリンと動脈硬化促進の関連を直接証明しているわけでもない。今後さらなる課題が残されている。

ライフスタイルの欧米化が進行している現在からみると、今後日本人にもインスリン抵抗性をきたすシンドローム X は増加することが予想され、動脈硬化の促進を予防するためには、血圧や脂質代謝異常の是正とともに、耐糖能正常や IGT 症例においては高インスリン血症の是正が必要と考える。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました広島大学医学部内科学第二講座、山木戸道郎教授に深甚なる謝意を表するとともに、終始懇切なる御指導を賜りました広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センター、伊藤千賀子所長、佐々木英夫副所長また広島大学医学部内科学第二講座、大久保雅通講師に心から深く感謝いたします。

本論文の要旨は第34回、第35回日本糖尿病学会年次学術集会および第25回日本動脈硬化学会などにおいて発表した。

参 考 文 献

1. 荒井親雄, 安部信行, 竹内光吉, 斉藤光代, 長谷川元治 1985. 生前大動脈脈波速度値と死後組織対比。アテローム, 石灰化, 内・中膜エラスチン, コラーゲンとの関連について。動脈硬化 12 : 1419-1426.
2. Ariza, C. R., Frati, A. C., Gomez, G. and Almazan, A. 1997. Hyperinsulinemia in patients with coronary heart disease in absence of overt risk factors. Arch Med. Res. 28 : 115-119.
3. Assmann, G. and Schulte, H. 1988. The Prospective cardiovascular munster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am. Heart J. 116 : 1713-1724.
4. Avogaro, P., Cazzolato, G., Bittolo, B. G. and Quinci, G. B. 1979. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? Lancet 28 : 901-903.
5. Bavenholm, P., Proudler, A., Tornvall, P., Godsland, I., Landou, C., de Faire, U. and Hamsten, A. 1995. Insulin, Intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. Circulation 92 : 1422-1429.
6. Capaldo, B., Rivellese, A., Santoro, D., Farinero, E., Marotta, G. and Riccardi, G. 1985. Relationship between insulin response to intravenous glucose and plasma lipoproteins in healthy men. Artery 13 : 108-126.
7. Cruz, A. b., Amatuzio, D. S. and Grande, F. 1961. Effect of intra-arterial insulin on tissue cholesterol and fatty acids in alloxan-diabetic dogs. Circulation Res. 9 : 39-43.
8. Dawber, T. R. and Kannel, W. B. 1966. The Framingham study: an epidemiological approach to coronary heart disease. Circulation 34 : 553-555.
9. DeFronzo, R. A. and Ferrannini, E. 1991. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetic Care 14 : 173-194.
10. DeFronzo, R. A. 1989. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 38 : 387-395.
11. Ducimetiere, P., Eschwege, E., Papoz, L., Richard, J. L., Claude, J. R. and Rosselin, G. 1980. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. Diabetologia 19 : 205-210.
12. 江草玄士, 小川潤一郎, 片岡伸久朗, 角 誠二郎, 山根公則, 森 浩, 岡村 緑, 石田さくらこ, 小田 清, 原 均, 山木戸道郎 1990. インスリンの動脈硬化促進作用 - 血清脂質, アポ蛋白代謝の面から - . 糖尿病 33 : 929-934.
13. Fuller, J. H. 1983. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall study. Brit. Med. J. 287 : 867-870.
14. Fujishima, M., Kiyohara, Y., Kato, I., Ohmura, T., Iwamoto, H., Nakayama, K., Ohmori, S. and Yoshitake, T. 1996. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan. The Hisayama Study. Diabetes 45 (Supple 3) : 14-16.
15. 原 均, 森田直樹, 小川潤一郎, 江草玄士, 小武家暁子, 久保敬二, 大久保雅通, 田辺泰登, 高山定松, 松本康子, 山木戸道郎, 西本幸男 1986. 糖尿病患者, ハワイ島日系人における大動脈脈波速度 (PWV) - 動脈硬化症の非観血的診断法としての臨床的意義ならびに糖尿病性細小血管障害との関連について - . 糖尿病 29 : 737-748
16. 原 均, 江草玄士, 山木戸道郎 1996. インスリン抵抗性のアプローチ. インスリン抵抗性の疫学. 内科 78 : 625-631.
17. 原納 優, 鈴木正昭, 原 泰志, 篠崎一哉, 良本佳代子, 金澤昭雄, 西大條靖子, 都島基夫 1997. 動脈

- 硬化性血管障害の発症・進展における高インスリン血症およびインスリン抵抗性の意義. 動脈硬化 24 : 513-517.
18. 長谷川元治 1970. ヒト大動脈脈波速度に関する基礎的研究. 慈大誌 85 : 742-760.
 19. 長谷川元春, 荒井親雄, 竹内光吉, 安部信行, 斉藤光代, 鈴木賢二 1983. 生物物理学的動脈硬化診断法—大動脈脈波速度検査法—臨床編. エレクトロニクスの臨床 11 (3) : 87-98.
 20. 曳田信一, 土橋和文, 中田智明, 浦 信行, 島本和明 1998. 冠動脈硬化病変における糖代謝異常およびインスリン抵抗性の意義: 半定量的冠動脈造影による検討. J. Cardiol 32 : 291-300.
 21. **Ito, C., Mito, K. and Hara, H.** 1983. Review of Criteria for Diagnosis of Diabetes Mellitus Based on Results of Follow-up Study. Diabetes 32 : 343-351.
 22. 伊藤千賀子 1991. NIDDM の発症過程. 医学のあゆみ 156 : 968-971.
 23. 伊藤千賀子 1992. 糖尿病発症危険因子としての IGT. Diabetes Frontier 3 : 136-139.
 24. **Jarrett, R. J.** 1988. Is insulin atherogenic? Diabetologia 31 : 71-75.
 25. **Kannel, W. B.** 1989. Risk factors in hypertension. J. Cardiovascular Pharmacol 13 (suppl.1) : 4-10.
 26. **Kannel, W. B., Blaisdel, F. W. and Gifford, R.** 1971. Risk factors in stroke due to cerebral infarction. Stroke 2 : 423-428.
 27. **Kaplan, N. M.** 1989. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch. Intern. Med. 149 : 1514-1520.
 28. 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫, 羽倉稜子, 平田幸正, 川手亮三, 葛谷 健, 三村悟郎, 中本秀隆, 坂本信夫, 繁田幸男 1982. 糖尿病の診断に関する委員会報告. 糖尿病 25 : 859-866.
 29. **Kuusisto, J., Mykkanen, L., Pyorala, K. and Laakso, M.** 1994. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. Stroke 25 : 1157-1164.
 30. 葛谷信貞, 阿部正和, 上田英雄, 葛谷覚元, 葛谷健, 小坂樹徳, 後藤由夫, 繁田幸男, 馬場茂明, 平田幸正, 堀内 光, 山田弘三, 和田正久 1970. 糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告 (糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告). 糖尿病 13 : 1-7.
 31. **Laakso, M., Sarlund, H. and Mykkanen, L.** 1989. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degree of glucose tolerance. Arteriosclerosis 10 : 223-231.
 32. **Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. and Turner, R. C.** 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistane and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in men. Diabetologia 28 : 412-419.
 33. 森下 健, 安部信行, 竹内光吉, 斉藤光代, 荒井親雄, 長谷川元春, 鈴木賢二 1983. 生物物理学的動脈硬化診断法—大動脈脈波速度検査法—疫学編. エレクトロニクスの臨床 11(4) : 109-121.
 34. 大久保雅通, 藤井敦子, 三登和代, 田丸隆二, 児玉久 1992. 人間ドック受診者における耐糖能とアポ蛋白—動脈硬化進展の危険性について—. 広島医学 45 : 1305-1308.
 35. 大内尉義, 寺下謙三, 中村哲郎, 山沖和秀, 矢崎義雄, 遠田栄一, 山口 徹, 折茂 肇 1991. 冠動脈硬化を有する患者における大動脈脈波速度. —冠動脈撮影所見との対比—. 日老医誌 28 : 40-45.
 36. 小野恭裕, 岩重健一, 梅田文夫, 名和田 新 1997. インスリン非依存型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性と動脈硬化症. 動脈硬化 24 : 495-500.
 37. **Orchard, T. J., Becker, D. J., Bates, M., Kuller, L. H. and Drash, A. L.** 1983. Plasma insulin and lipoprotein concentrations: an atherogenic association? Am. J. Epidemiol 118 : 326-337.
 38. **Orchard, T. J., Eichner, J., Kuller, L. H., Becker, D. J., McCallum, L. M. and Granditis, G. A.** 1994. Insulin as a predictor of coronary heart disease: Interaction with apolipoprotein E phenotype: A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Ann. Epidemiol 4 : 40-45.
 39. **Reaven, G. M.** 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37 : 1595-1607.
 40. **Reaven, G. M. and Greenfield, M. S.** 1981. Diabetic hypertriglyceridemia. Diabetes 30 : 66-75.
 41. **Riesen, W., Mordasini, R., Salzman, C. and Gurtner, H. P.** 1982. Apolipoproteins in angiographically documented coronary heart disease, p. 129-134. In G. Nosedo, C. Fragiocomo, R. Fumagalli and R. Paoletti (eds.), Lipoprotein and coronary atherosclerosis. Elsevier Biomedical, Press, Amsterdam-New York-Oxford.
 42. **Shinozaki, K., Naritomi, H., Shimizu, T., Suzuki, M., Ikebuchi, M., Sawada, T. and Harano, Y.** 1996. Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. Stroke 27 : 37-43.
 43. 白川幹郎 1974. 脈波速度による臓器動脈硬化の推定. 慈大誌 89 : 1-16.
 44. **Stout, R. J.** 1990. Insulin and atheroma: 20-yr prospective. Diabetes care 13 : 331-354.
 45. **Stout, R. W.** 1968. Insulin-stimulated lipogenesis in arterial tissue in relation to diabetes and atheroma. Lancet 28 : 702-703.
 46. **Stout, R. W., Bierman, E. L. and Ross, R.** 1975. Effect of insulin on the proliferation of cultured

- primate arterial smooth muscle cells. *Circulation Res.* **36** : 319-327.
47. 上田一雄 1991. 久山町研究からみた動脈硬化とその関連疾患. *動脈硬化* **19** : 705-715.
48. **Welin, L., Eriksson, H., Larsson, B., Ohlson, L. O., Svardsudd, K. and Tibblin, G.** 1992. Hyperinsulinemia is not a major coronary risk factor in elderly men: The study of men born in 1913. *Diabetologia* **35** : 766-770.
49. **WHO Study Group:** 1985. *Diabetes Mellitus*. Technical Report Series 727, WHO, Geneva.
50. 山崎正彦 1993. 主要臓器における動脈硬化度の相対的評価とその進展因子に関する研究. *日老医誌* **30** : 807-815.
51. **Zavaroni, I., Dall'Aglio, E., Alpi, O., Bruschi, F., Bononr, E., Pezzarossa, A. and Butturini, U.** 1985. Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* **55** : 259-266.

Effect of Continued Hyperinsulinemia on Arteriosclerosis

Sadamatsu TAKAYAMA

The second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. Michio YAMAKIDO)

The present study was conducted to determine if continued endogenous hyperinsulinemia is related to arteriosclerosis in 1,085 patients who underwent the oral glucose tolerance test (OGTT) twice or more between 1971 and 1990, and who showed similar glucose tolerance in the initial and final tests. Difference in pulse wave velocity (Δ PWV) between measured value and age- and sex-matched mean value was represented as an arteriosclerotic factor. The total immunoreactive insulin (IRI) determined at fasting, 30, 60 and 120 minutes after the OGTT was represented as Σ IRI. The patients were classified into two groups, hyper and non-hyper-IRI response groups, according to whether their Σ IRI value was higher or lower than the mean Σ IRI+1 S.D. in normal subjects. The effects of hyperinsulinemia on arteriosclerosis were longitudinally evaluated.

1) Hyper-IRI-response group, at initial test, showed significantly higher Δ PWV value obtained at 7.3~9.6 years after than non-hyper-IRI group in normal and IGT groups.

2) Cases with hyper-IRI response at both initial and final tests were classified as continued hyper-IRI response group and cases with non-hyper-IRI response at both tests as continued non-hyper-IRI response group. In normal and IGT groups, Δ PWV value was significantly higher in continued hyper-IRI response group than in continued non-hyper-IRI response group. Comparison of clinical findings obtained during the final test showed significantly higher body mass index (BMI) triglycerid (TG) and apoprotein B levels and significantly lower HDL-cholesterol (HDL-cho) levels in continued hyper-IRI response group than in continued non-hyper-IRI response group in normal and IGT groups.

3) Factors related Δ PWV as a marker of arteriosclerosis were analyzed using multiple regression analysis in non-diabetic patients. The mean blood pressure, Σ IRI, TG and apoprotein B were more related to increase in Δ PWV value than other risk factors. Findings obtained in the present study suggested that continued hyperinsulinemia is a factor, independent of glucose tolerance, that contributes to the progression of arteriosclerosis.