(73)

氏名(生年月日)　勝盛弘三（カツモリ コウゾウ）
本　　籍
学位の種類　博士（医学）
学位授与の番号　乙第1801号
学位授与の日付　平成9年10月17日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**Prevalence of macro- and microvascular diseases in non-insulin-dependent diabetic and borderline glucose-intolerant subjects with insulin resistance syndrome**
（インスリン抵抗性症候群を呈するインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）および境界型における血管障害の発症頻度に関する研究）
論文審査委員　（主査）教授　岩本　安彦
（副査）教授　出村　博，香川　順

論文内容の要旨

〔目的〕

近年欧米においてNIDDMや耐糖能障害における大血管障害の成因として，インスリン抵抗性（IR）が注目されている．IRは代謝的連鎖を介して複数の動脈硬化危険因子を同一個体に集積し，いわゆるIR症候群を形成し大血管障害の発症を高めるとする仮説である．本研究は，IR症候群が日本人の糖代謝異常においても血管障害のhigh risk groupでありうるか否かを検討することを目的とした．

〔対象および方法〕

対象はNIDDM 182名，糖代謝境界型39名，計221名，平均年齢52.0歳，男/女 157/64名で次の6項目のうち，4項目以上あるものをIR群とした．①人工膵を用いた正常血糖クランプ法にて，glucose infusion rateが2.20mg/kg/min未満，②血中IRI値が空腹時15.1 μU/ml以上または食事負荷試験の頂値101μU/ml以上，③triglycerideが空腹時151mg/dl以上または食後201mg/dl以上，④血中HDL-cholesterol 40mg/dl未満，⑤血圧141/91mmHg以上，⑥body mass indexが男性27.1，女性25.1以上である．この項目に従い分類したIR群は221名中57名（25.8%），非IR群は164名（74.2%）であった．両群間の男女比（46/11 vs 111/53），年齢（55.9 vs 50.6歳），空腹時血糖値（148 vs 144mg/dl），HbA_{1c}（7.8 vs 7.9%）に有意差はなかった．NIDDMおよび境界型の臨床的特徴は同傾向であるため，併せて血管障害の発症頻度を検討した．有意差検定はunpaired t，χ^2テストに拠った．

〔結果〕

1．IR群は男性では157名中46名(29.3%)，女性では64名中11名（17.2%）に認め，男性に多い傾向であった．

2．虚血性心疾患の発症率はIR群57名中18名（31.6%）に対し，非IR群164名中23名（14.0%）であり，IR群で有意に高率であった($p<0.002$)．脳血管障害や閉塞性動脈硬化症の発症には両群で差を認めなかった．

3．増殖性網膜症はIR群で有意に高率であり（12.3 vs 2.4%，$p<0.005$），また顕性腎症もIR群で高率であった（12.3 vs 3.6%，$p<0.02$）．

〔考察〕

本邦におけるNIDDMの特徴の一つにインスリン分泌低下が挙げられるが，高インスリン血症を示すものに限定して観察すると，IR群は糖代謝異常症例の約25%に存在し，男性における出現頻度が高かった．IRによる冠動脈硬化の要因は不明であるが，リポ蛋白リパーゼ活性の低下が脂質代謝異常をひき起こし，代償性高インスリン血症が血管平滑筋の増殖を促進したと推定された．またIR群のend pointが虚血性心疾患で

ある可能性が示唆された．

〔結論〕

インスリン抵抗性は本邦において欧米と同様，糖代謝異常における虚血性心疾患の発症に深く関与し，網膜症，腎症の進展にも関与していた．

論 文 審 査 の 要 旨

インスリン抵抗性は欧米において糖尿病とくにインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）の成因のみならず，大血管障害の成因としても注目されている．

本研究は，日本人 NIDDM，糖負荷試験境界型の多数例を対象として，正常血糖クランプ法によるグルコース注入率低値，空腹時また食後血中インスリン高値，トリグリセリド高値，HDL-コレステロール低値，高血圧，肥満の6項目中4項目以上有するものをインスリン抵抗性群とし，血管合併症の頻度をインスリン抵抗性を示さない群と比較した．その結果，インスリン抵抗性群では，虚血性心疾患の頻度が高く，また増殖網膜症や顕性腎症の頻度も高いことを示した．

日本人においてもインスリン抵抗性が糖代謝異常を示すものにおける血管障害とくに虚血性心疾患の重要な危険因子になりうることを示した，臨床的に価値の高い論文である．

主論文公表誌

Prevalence of macro- and microvascular diseases in non-insulin-dependent diabetic and borderline glucose-intolerant subjects with insulin resistance syndrome（インスリン抵抗性症候群を呈するインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）および境界型における血管障害の発症頻度に関する研究）

Diabetes Research and Clinical Practice Vol 29 195-201頁（1995年発行）Kozo Katsumori, Taro Wasada, Hiroyuki Kuroki, Hiroko Arii, Akiko Saeki, Kaori Aoki, Setsu Saito, Yasue Omori

副論文公表誌

1) プロインスリン分泌に対するインスリンの negative feed back. Peptide Hormones in Pancreas 14：175-179 (1994) 勝盛弘三，稙田太郎，黒木宏之，有井浩子，斎藤　節，渡辺康子，大森安恵
2) The relationship between insulin resistance and insulin secretion in Japanese subjects with borderline glucose intolerance（日本人の耐糖能障害症例におけるインスリン抵抗性とインスリン分泌との関連について）. Diabet Res Clin Pract 30：53-57 (1995) Wasada T, Arii H, Kuroki H, Saeki A, Katsumori K, Saito S, Omori Y
3) Insulin resistance is associated with high plasma ouabain-like immunoreactivity concentration in NIDDM（インスリン非依存型糖尿病において，インスリン抵抗性は血漿ウアバイン様免疫活性の濃度と関連がみられる）. Diabetologia 38：792-797 (1995) Wasada T, Kuroki H, Naruse M, Arii H, Katsumori K, Saito S, Watanabe Y, Naruse K, Demura H, Omori Y
4) Lack of acute insulin effect on plasma endothelin-1 levels in humans（ヒトにおいて，血漿エンドセリン-1に及ぼすインスリンの急性効果は欠如している）. Diabet Res Clin Pract 32：187-189 (1996) Katsumori K, Wasada T, Saeki A, Naruse M, Omori Y
5) 糖尿病性腎症に Scleromyxedema（硬化性粘液水腫）を伴い，血液透析に至った症例．糖尿病 39(5)：363-368 (1996) 勝盛弘三，高橋千恵子，佐藤麻子，石黒直子，大森安恵
6) 反応性低血糖ではインスリンによる血中C-ペプチドの抑制がみられない．Peptide Hormones in Pancreas 16：165-169 (1996) 勝盛弘三，稙田太郎，佐伯明子，斎藤　節，大森安恵