

尿酸代謝とインスリン抵抗性との関係

奈良県立医科大学第1内科学教室

辻本伸宏, 金内雅夫, 尾崎博基, 藤田泰三
中嶋民夫, 土肥和紘

RELATIONSHIP BETWEEN URIC ACID METABOLISM AND INSULIN RESISTANCE

NOBUHIRO TSUJIMOTO, MASAO KANAUCHI, HIROKI OZAKI, TAIZO FUJITA,
TAMIO NAKAJIMA and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received August 21, 1998

Abstract: To investigate the relationship between uric acid (UA) metabolism and insulin resistance, serum creatinine concentration (Scr), serum UA concentration (S_{UA}) and the urinary excretion of creatinine and UA were determined in 25 non-diabetic patients. Creatinine clearance (Ccr) and UA clearance/creatinine clearance ratio (C_{UA}/Ccr) were also calculated. Insulin resistance was evaluated by the euglycemic glucose clamp technique and expressed as the mean value of the glucose infusion rate (M-value). Scr and Ccr did not show any correlation with the M-value. S_{UA} showed a significant negative correlation with the M-value, and C_{UA}/Ccr showed a positive correlation with the M-value. Our data suggest that S_{UA} is correlated with insulin resistance, and that insulin resistance may suppress the renal excretion of UA.

(*奈医誌*. J. Nara Med. Ass. **49**, 349~352, 1998)

Key words: glucose clamp technique, insulin resistance, uric acid metabolism

はじめに

高尿酸血症は、本態性高血圧症¹⁾、糖尿病²⁾、肥満³⁾などにしばしば合併し、虚血性心疾患の危険因子の1つであることが知られている⁴⁻⁷⁾。近年、これらの危険因子は、いずれもインスリン抵抗性を基盤として発生する一連の病態であることが明らかになってきた^{8,9)}。しかし、血清尿酸値とインスリン抵抗性との関連を中心に検討した研究は限られており^{3,6,10-12)}、とくに人工臓器装置を用いるグルコースクランプ法でインスリン抵抗性を評価した成績はきわめて少ない¹³⁻¹⁵⁾。さらに、インスリン抵抗性と尿酸の腎排泄動態の関連についても、十分に解明されていない^{16,17)}。そこで今回著者らは、冠動脈疾患を有する非糖尿病患者を対象として、グルコースクランプ法と尿酸の腎クリアランスからインスリン抵抗性と尿酸代謝との

関係について検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は、平成8年4月から平成9年12月の間に奈良県立医科大学第1内科に入院し、グルコースクランプ法でインスリン抵抗性が測定された冠動脈疾患を有する非糖尿病患者27名(男性25例、女性2名)である。なお、患者背景をTable 1に示した。

2. 方法

尿酸代謝：血清と尿中の尿酸濃度(S_{UA} および U_{UA})はユリカーゼベルオキシダーゼ法、血清と尿中のクレアチニン濃度(Scr および Ucr)は酵素法で測定した。尿酸クリアランス(C_{UA})およびクレアチニンクリアランス(Ccr)は24時間尿を用いて測定し、尿酸クリアランス/

Table 1. Patients characteristics

Number	27	cases
Sex(M/F)	25/2	cases
Age	54.5±6.2	yo
BMI	23.6±3.0	kg/m ²
TC	200±37	mg/dl
TG	130±75	mg/dl
FBS	92±10	mg/dl
Hypertension	33	%
Smoking habit	70	%
Habitual alcohol intake	37	%
Etiology of CAD		
AMI	4	cases
OMI	6	
AP	17	

BMI, body mass index ; TC, total cholesterol ; TG, triglycerides ; FBS, fasting blood glucose ; AMI, acute myocardial infarction ; OMI, old myocardial infarction ; AP, angina pectoris.

クレアチニンクリアランス比(C_{UA}/C_{Cr})を算出した。

グルコースクランプ法 : DeFronzo et al.¹⁸⁾の方法に準じ、前日の夕食後から絶食して検査当日の午前中に人工膵臓装置(STG-22, 日機装)を装着した。速効型インスリン(ヒューマリン R, 塩野義製薬)3.56 mU/kg/分を初期量として左肘静脈内に注入を開始し、以後15分かけて漸減のうちに1.12 mU/kg/分の維持量で持続注入した。対側の肘静脈には、10%グルコースを持続注入した。インスリン抵抗性の指標は、血糖値を95 mg/dlの定常状態に維持するのに要するグルコース注入量を、注入開始後90分から120分の間での平均値(M値)として求めた。

3. 推計学的処理

相関性の検討は、Spearmanの相関係数(r)に拠った。有意水準は、危険率が5%以下とした。

成 績

1. 血清尿酸値とM値の関係

S_{UA} は、M値と有意の負相関($r=-0.69$, $p<0.05$)を示した(Fig. 1)。

2. 腎機能とM値の関係

Scrは、M値と有意の相関を示さなかった。同様に、Ccrも、M値と有意の相関を示さなかった。

3. 尿酸の腎クリアランスとM値の関係

C_{UA}/C_{Cr} は、M値と有意の正相関($r=0.53$, $p<0.05$)を示した(Fig. 2)。

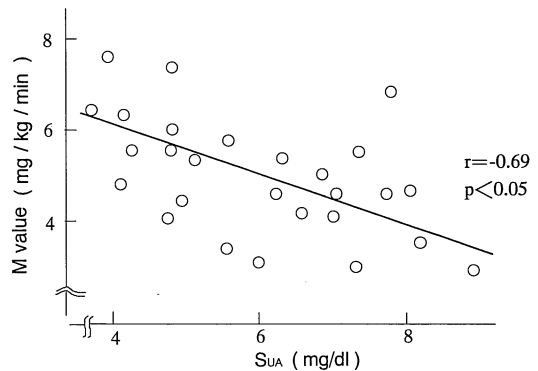


Fig. 1. Relationship between serum uric acid concentration (S_{UA}) and M value.

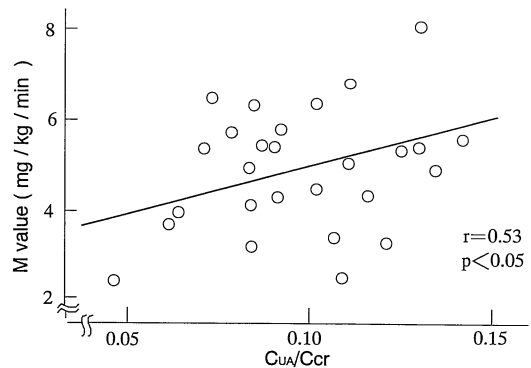


Fig. 2. Relationship between the uric acid clearance/creatinine clearance ratio (C_{UA}/C_{Cr}) and M value.

考 察

1. 高尿酸血症とインスリン抵抗性との関係

Modan et al.¹⁰⁾は、地域住民1,016人を調査して S_{UA} と経口糖負荷試験でのインスリン反応性との間に正相関が認められたと報告している。また、Lee et al.⁹⁾は、Normative Aging Studyに登録された男性志願者886名での S_{UA} が経口糖負荷試験2時間時点の血清インスリン濃度(S_{IRI})と有意の正相関を示したと述べている。さらに、Facchini et al.¹¹⁾は、健常人36名を対象としてsteady state plasma glucose(SSPG)法でインスリン抵抗性を評価し、 S_{UA} の上昇がインスリン抵抗性の増大と

関連していることを明らかにした。しかし植田ら¹⁵⁾は、 S_{UA} が空腹時の S_{IRI} および朝食負荷試験での総インスリン反応と有意の相関を示さなかったと報告している。

一般に、空腹時の S_{IRI} や経口糖負荷試験時の S_{IRI} の反応性からインスリン抵抗性の程度を正確に評価することは困難であるとされており、とくに少数例での検討では S_{IRI} のばらつきが無視できず、検体採取時の状況による S_{IRI} の生理的変動などもしばしば問題にされる。また、内因性インスリン分泌を薬物負荷で抑制するSSPG法も同様である。それに対し、人工膵臓装置を用いるグルコースクランプ法は、煩雑な方法であるが、インスリン抵抗性を正確に評価するにはきわめて有用な手段といえる。これまでに尿酸代謝とインスリン抵抗性との関連をグルコースクランプ法で評価した研究はきわめて少ない。Vuorinen-Markkola et al.¹³⁾は、非糖尿病患者37例の検討で、GIR(glucose infusion rate, M値と同義)が S_{UA} と有意の負相関を示したと述べている。Sinagra et al.¹⁴⁾は、肥満女性16例での検討からM値が S_{UA} と有意の負相関を示すことを明らかにした。植田ら¹⁵⁾も、正常耐糖能者18例とIGT(impaired glucose tolerance)49例での検討から、GIRが S_{UA} と有意の負相関を示したと報告している。今回の成績も、インスリン抵抗性の程度すなわちM値が S_{UA} と有意の負相関を示した。これらの成績から、インスリン抵抗性の増大が高尿酸血症と密接に関連しているものと判断される。

2. インスリン抵抗性による高尿酸血症発現の機序

インスリン抵抗性の増大と S_{UA} の高値が関連するのは、腎での尿酸排泄低下が主因であると推測されている。前述のFacchini et al.¹¹⁾の成績は、 S_{UA} が C_{UA} と有意な負相関を示しており、インスリン抵抗性が尿酸のクリアランスを障害している可能性を支持している。今回の著者らの成績も、 C_{UA}/C_{Cr} の低下がインスリン抵抗性の重症度と関連していた。したがって、尿酸クリアランスがインスリン抵抗性に大きく影響されることが窺われる。その生理学的背景として、インスリンが腎でのナトリウム再吸収を促進すること、ナトリウムと尿酸が尿細管において同時に輸送されることなどが知られている^{17,19)}。したがって、インスリン抵抗性の増大が高インスリン血症を介して腎でのナトリウムと尿酸の再吸収を促進し、高尿酸血症が惹起されるという機序が成立する。さらに、インスリン抵抗性を有する患者では、インスリンの直接的な作用以外に、交感神経緊張による C_{UA} の低下、内臓型肥満による尿酸合成の亢進などの因子を介する高尿酸血症の可能性もあると思われる。この点に関しては、今後のさらに詳細な検討が必要と思われる。

ま と め

冠動脈疾患を有する非糖尿病患者27例を対象として、グルコースクランプ法と尿酸の腎クリアランスからインスリン抵抗性と尿酸代謝との関係について検討した。

1. 血清尿酸値は、インスリン抵抗性の指標であるM値と有意の負相関を示した。
2. 尿酸の腎クリアランスは、M値と有意の正相関を示した。

以上の成績から、インスリン抵抗性の増大は高尿酸血症と密接に関連していると判断される。

本論文の要旨は、第51回日本糖尿病学会年次学術集会(平成10年5月、和歌山市)で発表した。

文 献

- 1) Jossa, F. : Serum uric acid and hypertension. *J Human Hypertens.* 8 : 677-681, 1994.
- 2) Tuomilehto, J., Zimmet, P., Wolf, E., Taylor, R., Ram, P. and King, H. : Plasma uric acid levels and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am. J. Epidemiol.* 127 : 321-336, 1988.
- 3) Lee, J., Spallow, D., Vokonas, P. S., Landsberg, L. and Weiss, S. T. : Uric acid and coronary heart disease risk : evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. *Am. J. Epidemiol.* 142 : 288-294, 1995.
- 4) Brand, F. N., McGee, D. L., Kannel, W. B., Stokes III, J. and Castelli, W. P. : Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease the Framingham study. *Am. J. Epidemiol.* 121 : 11-18, 1985.
- 5) Freedman, D. S., Williamson, D. F., Gunter, E. W. and Byers, T. : Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 141 : 637-644, 1995.
- 6) Solyoss, B. C., Marciel, M., Chaour, M., Gilfix, B. M., Poitras, A. M. and Campeau, L. : Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome and coronary artery disease in men and women. *Am. J. Cardiol.* 76 : 1152-1156, 1995.
- 7) Wannamethee, S. G., Shaper, A. G. and Whincup, P. H. : Serum urate and risk of major coro-

- nary heart disease events. *Heart* **78** : 147-153, 1997.
- 8) **Reaven, G.** : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37** : 1595-1607, 1988.
 - 9) **De Fronzo, R. A.** : Insulin resistance : A multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14** : 173-194, 1991.
 - 10) **Modan, M., Halkin, H., Karasik, A. and Lusky, A.** : Elevated serum uric acid—a facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* **30** : 713-718, 1987.
 - 11) **Facchini, F., Chen, Y. D. I., Hollenbeck, C. B. and Reaven, G. M.** : Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* **266** : 3008-3011, 1991.
 - 12) **Galvan, A. Q., Natali, A., Baldi, S., Frascerra, S., Sanna, G., Ciociaro, D. and Ferrannini, E.** : Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am. J. Physiol.* **268** : E 1-E 5, 1995.
 - 13) **Vuorinen - Markkola, H. and Yki - Jarvinen, H.** : Hyperuricemia and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **78** : 25-29, 1994.
 - 14) **Sinagra, D., Greco, D., Scarpitta, A. M. and Bonaventura, V.** : Serum uric acid, insulin secretion and resistance in nonhyperuricemic and hyperuricemic obese female subjects. *Intern. J. Obesity* **20** : 1041-1043, 1996.
 - 15) **植田太郎, 勝盛弘三, 佐伯明子, 岩谷征子** : 高尿酸血症とインスリン抵抗性の相互関連 *日本臨牀* **54** : 3293-3296, 1996.
 - 16) **Muscelli, E., Matali, A., Bianchi, S., Bigazzi, R., Galvan, A. Q., Sironi, A. M., Frascerra, S., Ciociao, D. and Ferrannini, E.** : Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am. J. Hypertens* **9** : 746-752, 1996.
 - 17) **Termaaten, J. C., Voorburg, A., Heine, R. J., Terwee, P. M., Donker, A. J. M. and Ganz, R. O. B.** : Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinemia in healthy subjects. *Clinical Science* **92** : 51-58, 1997.
 - 18) **DeFronzo, R. A., Tobin, J. D. and Anders, R.** : Glucose clamp technique a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* **237** : E 214-223, 1979.
 - 19) **Cappuccio, F. P., Stazzullo, P., Farinero, E. and Trevisan, M.** : Uric acid metabolism and tubular sodium handling. *JAMA* **270** : 354-359, 1993.