

冠動脈疾患でのインスリン抵抗性の役割： グルコースクランプ法を用いた検討

奈良県立医科大学第1内科学教室

藤田 泰三

ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE: ASSESSMENT WITH EUGLYCEMIC HYPERINSULINEMIC CLAMP METHOD

TAIZO FUJITA

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received October 6, 2000

Abstract: Although diabetes mellitus is one of the established risk factors for coronary artery disease (CAD), the role of insulin resistance in the development of CAD has not been studied adequately. The purpose of this study was to evaluate the relationship between insulin resistance and the individual types of CAD.

One hundred and twenty-seven patients with chest pain and 10 control patients without evidence of CAD were enrolled in this study. All patients with chest pain received cardiac catheterization, and were diagnosed as having cardiological syndrome X (n=17), vasospastic angina pectoris (n=37), or CAD with coronary artery stenosis (n=73). The insulin sensitivity was assessed by the euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) method, as well as oral glucose tolerance test (OGTT). M-value, the mean glucose infusion rate during EHC study, was used as an index of insulin resistance. M-values of patients with either vasospastic angina pectoris or CAD with coronary artery stenosis were significantly lower than those of control patients, while no difference was noted between patients with cardiological syndrome X and control patients. Insulin areas of OGTT of CAD patients with coronary artery stenosis were significantly higher than those of control patients and patients with vasospastic angina. The ratio of insulin area to glucose area in CAD patients with coronary artery stenosis was significantly lower than in control patients and patients with vasospastic angina, while no difference was noted between patients with cardiological syndrome X and control patients.

These findings suggest that insulin resistance plays an important role in the development of both coronary arteriosclerosis and coronary vasospasm, but not of cardiological syndrome X. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 426~435, 2000)

Key words: cardiological syndrome X, vasospastic angina, ischemic heart disease, insulin resistance, euglycemic hyperinsulinemic clamp method

緒 言

対象と方法

近年、冠動脈疾患の新たな危険因子としてインスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症が提唱されており、冠動脈での動脈硬化性病変の成立にインスリン抵抗性が関与しているとの知見が得られている¹⁻⁷⁾。

一方、冠動脈疾患には、冠動脈に有意の狭窄病変を伴わないにもかかわらず心筋虚血症状を呈する病型も存在し、その病態の特徴から cardiological syndrome X (CSX) と冠攣縮性狭心症 (VAP) に分類されている。これらの病態でのインスリン抵抗性に関する検討は、明らかな動脈硬化性冠動脈疾患に比してきわめて少ない⁸⁻¹⁹⁾。最近の少数例での検討では、VAP にはインスリン抵抗性が存在するとの見方がある⁸⁻¹¹⁾。一方、CSX でのインスリン抵抗性の存在については、意見が一致していない^{8,12-19)}。この原因として、従来の報告は対象例が少ないことに加え、インスリン抵抗性を経口糖負荷試験で評価したものが大半を占めており、インスリン抵抗性を正確に判定できるグルコースクランプ法で評価した報告が少ないことも関連していると推測される。とくに、CSX および VAP のインスリン抵抗性をグルコースクランプ法で検討した本邦での報告はみられない。そこで、著者は、糖尿病を合併していない冠動脈疾患患者を CSX, VAP, および冠動脈に有意の狭窄が認められる冠動脈疾患 (CAD-CS) に分類し、各病型とインスリン抵抗性との関係をグルコースクランプ法と 75 g 経口血糖負荷試験 (75 gOGTT 法) で検討したので報告する。

1. 対象

対象は、平成 7 年 4 月から平成 11 年 6 月までの 4 年 3 ヶ月間に奈良県立医科大学第 1 内科に入院し、心臓カテーテル検査が施行された冠動脈疾患患者のうち、75 gOGTT 法で糖尿病型を示さなかった 127 例 (男性 96 例、女性 31 例、平均年齢 58 歳) である。

対象を、臨床症状、心電図所見、冠動脈造影所見などから以下の 3 病型に分類した。CSX は、狭心症状を有し、運動負荷心電図で虚血性変化を示すが、冠動脈造影で有意の狭窄を示さず、アセチルコリン負荷でも冠攣縮が誘発されない症例とした。VAP は、狭心症状を有し、発作時の心電図で虚血性変化を示すが、冠動脈造影で有意の狭窄を示さず、アセチルコリン負荷で心電図変化および胸痛を伴う冠攣縮が誘発される症例とした。CAD-CS は、狭心症状を有し、発作時の心電図あるいは負荷心電図で虚血所見を示し、冠動脈造影で有意の狭窄あるいは閉塞がみられる症例とした。つまり、対象は、CSX 群 17 例、VAP 群 37 例、および CAD-CS 群 73 例に分類された。

対照には、不整脈または弁膜症の心疾患の精査のため入院し、狭心症状を欠き、運動負荷心電図に虚血所見を示さず、冠動脈造影検査で有意の狭窄がない、対象と年齢をほぼ一致させた非冠動脈疾患 10 例 (C 群) を選んだ。Table に各疾患群の背景因子を示す (Table 1)。

インスリン抵抗性は、高血圧症、肥満、高脂血症など

Table 1. Characteristics of patients

Variables	C	CSX	VAP	CAD-CS	statistical significance
n (male/female)	10(7/3)	17(9/8)	37(23/14)	73(64/9)	<0.01 ¹⁾
age (rys)	58±11	57±9	57±11	59±10	NS
SBP (mmHg)	128±11	130±16	122±13	122±14	NS
DBP (mmHg)	75±9	77±11	72±9	71±10	NS
BMI (kg/m ²)	22±3	23±3	23±2	24±3	NS
TC (mg/dl)	187±26	205±30	191±35	204±35	NS
TG (mg/dl)	84±18	128±72	116±58	141±71	NS
HDL-C (mg/dl)	57±13	53±12	50±13	43±13	0.022 ²⁾

C; control, CSX; cardiological syndrome x, VAP; vasospastic angina, CAD-CS; coronary artery disease with coronary artery stenosis, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, BMI; body mass index, TC; total cholesterol, TG; triglyceride, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, NS; no significant.

¹⁾; CAD-CS vs CSX and VAP, ²⁾; CAD-CS vs control

の冠動脈危険因子の存在に影響を受ける^{20,21,22}). そこで、全対象のうち、高血圧症²³(収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上)、肥満症²⁴(BMI 25 以上)、高脂血症²⁵(総コレステロール 220 mg/dl 以上または中性脂肪 150 mg/dl 以上)の合併例を除いた亜群を設定した。これに相当したものは、C群 8例、CSX群 8例、VAP群 15例、およびCAD-CS群 34例である。

2. 方法

1) グルコースクランプ法によるインスリン抵抗性の評価：インスリン抵抗性は、冠動脈疾患の状態が安定した時期に DeFronzo, et al.²⁶の方法に準じ、前日の夕食後から絶食にしてグルコースクランプ法で測定した。測定には人工膵臓(STG-22, 日機装)を使用した。速効型インスリン(ヒューマリン R, 塩野義製薬)を左肘静脈内に持続注入し、10%グルコースを対側の肘静脈に持続注入した。速効型インスリンは、3.56 mU/kg/分の初期量で注入を開始し、以後 15 分かけて漸減し、注入開始後 15 分から 120 分の間では 1.12 mU/kg/分の維持量で注入した。インスリン抵抗性の指標は、上記の維持量で注入している間の血糖値を 95 mg/dl に維持するのに必要な体重あたりの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(mean glucose infusion rate, M 値)として求めた。

2) 75 gOGTT によるインスリン抵抗性の評価：75 gOGTT によるインスリン抵抗性の指標として、血糖面積(ΣBS)とインスリン面積(ΣIRI)から血糖面積をインスリン面積で除した値(ΣBS/ΣIRI)を、以下の式から求めた²⁷。

$$\Sigma BS = 0.25 \times (BS\ 0\ 分値 + 2 \times BS\ 30\ 分値 + 3 \times BS\ 60\ 分値 + 2 \times BS\ 120\ 分値)$$

$$\Sigma IRI = 0.25 \times (IRI\ 0\ 分値 + 2 \times IRI\ 30\ 分値 + 3 \times IRI\ 60\ 分値 + 2 \times IRI\ 120\ 分値)$$

3) 推計学的処理：群間比較は、分散分析多重比較(Scheffe)で推計学的処理をした。有意水準は危険率が5%未満とし、文中の数値は平均値±標準偏差で表した。

成 績

1. 背景因子

年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、BMI、総コレステロール、および中性脂肪は、各群間に差がなかった。一方、CAD-CS 群での男性の割合は、他の 3 群に比して有意に高かった。CAD-CS 群での HDL-コレステロールは、他の 3 群に比して有意に低値であった(Table)。

2. M 値

検討対象全例での M 値は、C 群が 8.5±1.6 mg/kg/

分、CSX 群が 8.1±3.3 mg/kg/分、VAP 群が 6.3±1.7 mg/kg/分、および CAD-CS 群が 4.9±1.8 mg/kg/分であり、C 群に比して VAP 群および CAD-CS 群で有意に低値(それぞれ、P<0.01)、VAP 群および CSX 群に比して CAD-CS 群で有意に低値(それぞれ、P<0.01)、さらに CSX 群に比して VAP 群で低値を示した(P<0.05)。しかし、C 群と CSX 群の両群間には差がなかった(Fig. 1-A)。

冠動脈危険因子を有する症例を除外した例での M 値は、C 群が 8.7±1.8 mg/kg/分、CSX 群が 6.9±1.9 mg/kg/分、VAP 群が 6.1±1.8 mg/kg/分、および CAD-

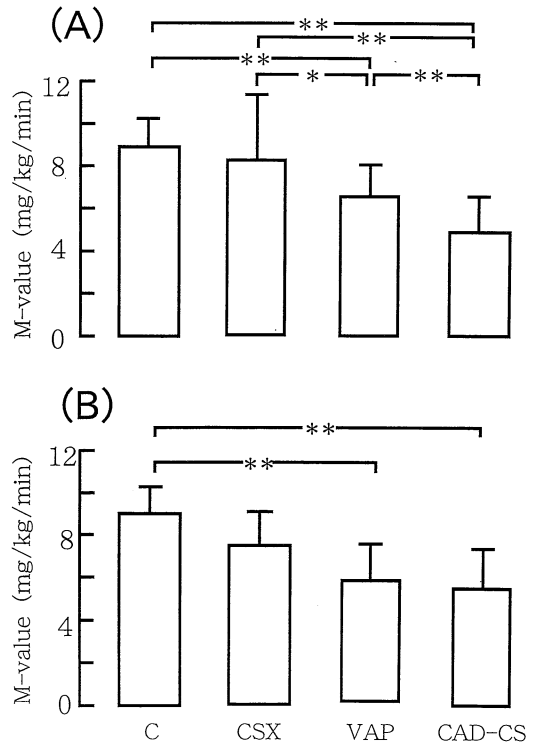


Fig. 1. M-value and type of coronary artery disease. (A) Comparisons among all patient group, (B) Comparisons among subjects without coronary risk factors (hypertension, obesity and hyperlipidemia). C; control, CSX; cardiological syndrome X, VAP; vasospastic angina, CAD-CS; coronary artery disease with coronary artery stenosis. **P<0.01, *P<0.05.

CS群が 5.3 ± 2.1 mg/kg/分であり、C群に比してVAP群およびCAD-CS群で有意に低値を示した(それぞれ、 $P < 0.01$)が、C群とCSX群の両群間には差がなかった。また、CSX群、VAP群、およびCAD-CS群の各群間には差がなかった(Fig. 1-B)。

3. インスリン面積(Σ IRI)

全例での Σ IRIは、C群が 61.4 ± 30.7 μ U/ml/時、CSX群が 93.6 ± 61.9 μ U/ml/時、VAP群が 92.7 ± 58.7 μ U/ml/時、およびCAD-CS群が 141.6 ± 86.3 μ U/ml/時であり、C群およびVAP群に比してCAD-CS群で有意に高値を示した(それぞれ、 $P < 0.05$)。一方、C群、CSX群、およびVAP群の各群間には差がなかった。また、

CSX群とCAD-CS群の両群間にも差がなかった(Fig. 2-A)。

冠動脈危険因子を有する症例を除外した例での Σ IRIは、C群が 65.0 ± 32.8 μ U/ml/時、CSX群が 105.7 ± 53.7 μ U/ml/時、VAP群が 88.7 ± 39.8 μ U/ml/時、およびCAD-CS群が 142.1 ± 93.6 μ U/ml/時であり、各群間に差がなかった(Fig. 2-B)。

4. 血糖面積(Σ BS)

全例での Σ BSは、C群が 263.5 ± 54.7 mg/ml/時、CSX群が 255.2 ± 52.7 μ U/ml/時、VAP群が 287.3 ± 68.7 mg/ml/時、およびCAD-CS群が 285.4 ± 51.9 mg/ml/時であり、各群間に差がなかった(Fig. 3-A)。

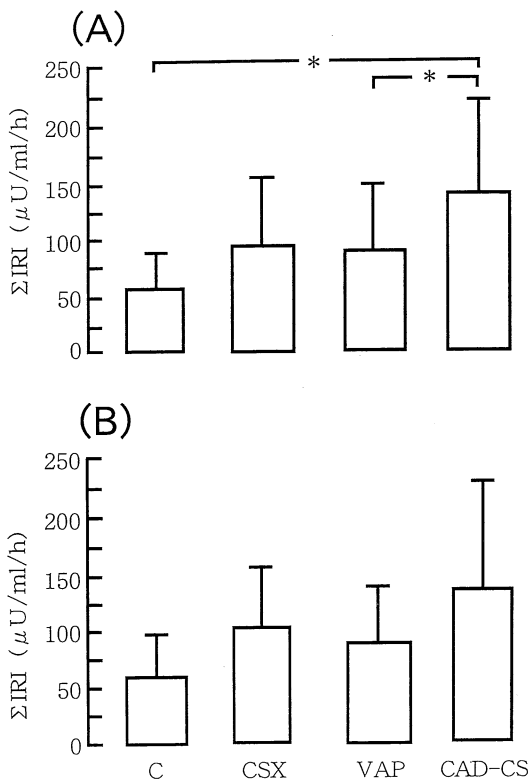


Fig. 2. Insulin area and type of coronary artery disease. (A) Comparisons among all patient group, (B) Comparisons among subjects without coronary risk factors (hypertension, obesity and hyperlipidemia).

Σ IRI ; immunoreactive insulin area.

* $P < 0.05$.

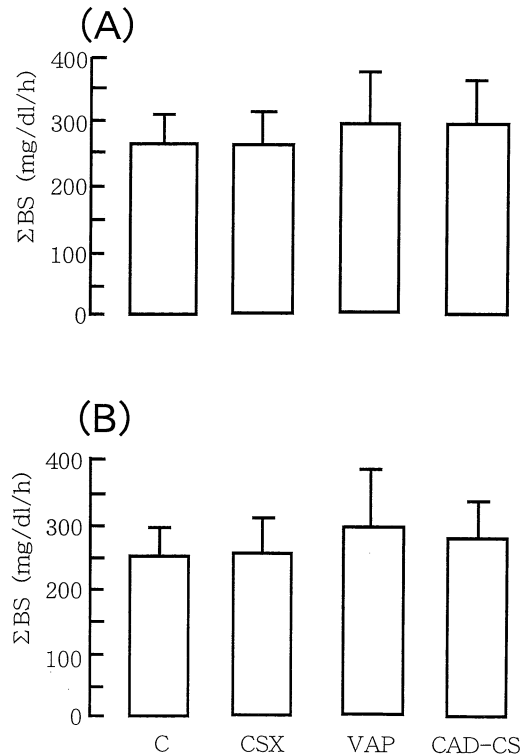


Fig. 3. Blood sugar area and type of coronary artery disease. (A) Comparisons among all patient group, (B) Comparisons among subjects without coronary risk factors (hypertension, obesity and hyperlipidemia).

Σ BS ; blood sugar area.

冠動脈危険因子を有する症例を除外した例での Σ BS も、C群が 270.0 ± 56.1 mg/ml/時、CSX群が 256.9 ± 46.1 μ U/ml/時、VAP群が 298.6 ± 87.1 mg/ml/時、およびCAD-CS群が 277.4 ± 54.0 mg/ml/時であり、各群間に差がなかった(Fig. 3-B).

5. 疾患群と血糖面積/インスリン面積(Σ BS/ Σ IRI)

全例での Σ BS/ Σ IRI 値は、C群が 0.050 ± 0.019 mg/ μ U、CSX群が 0.038 ± 0.022 mg/ μ U、VAP群が 0.042 ± 0.024 mg/ μ U、およびCAD-CS群が 0.027 ± 0.015 mg/ μ Uであり、C群およびVAP群に比してCAD-CS群で有意に低値を示した(それぞれ、 $P < 0.01$)。一方、C群、CSX群、およびVAP群の各群間には差がなかつ

た。さらに、CSX群とCAD-CS群の両群間にも差がなかった(Fig. 4-A)。

冠動脈危険因子を有する症例を除外した例での Σ BS/ Σ IRI は、C群が 0.047 ± 0.016 mg/ μ U、CSX群が 0.030 ± 0.014 mg/ μ U、VAP群が 0.040 ± 0.022 mg/ μ U、およびCAD-CS群が 0.028 ± 0.017 mg/ μ Uであり、各群間に差がなかった(Fig. 4-B)。

6. Σ BS/ Σ IRI および Σ IRI とM値との関係

全例でのM値は、 Σ BS/ Σ IRI と弱い正相関($r = 0.437$, $p < 0.01$)(Fig. 5-A)、 Σ IRI と弱い負相関($r = -0.487$, $p < 0.01$)を示した(Fig. 5-B)。

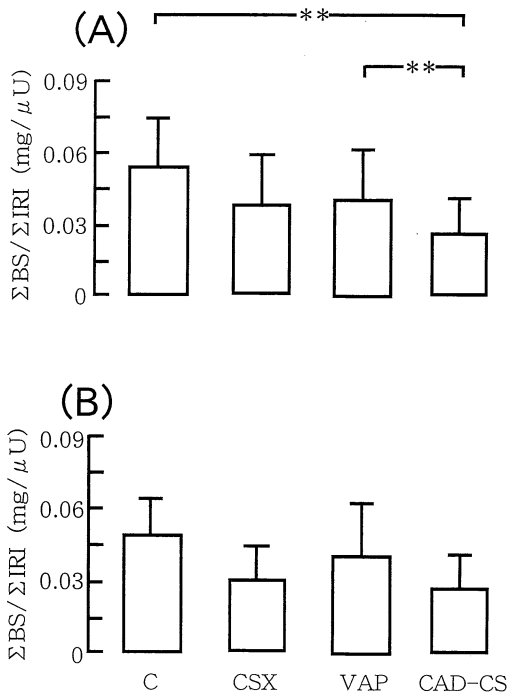


Fig. 4. Σ BS/ Σ IRI and type of coronary artery disease. (A) Comparisons among all patient group, (B) Comparisons among subjects without coronary risk factors (hypertension, obesity and hyperlipidemia).

Σ BS/ Σ IRI ; blood sugar area/immunoreactive insulin area. ** $P < 0.01$.

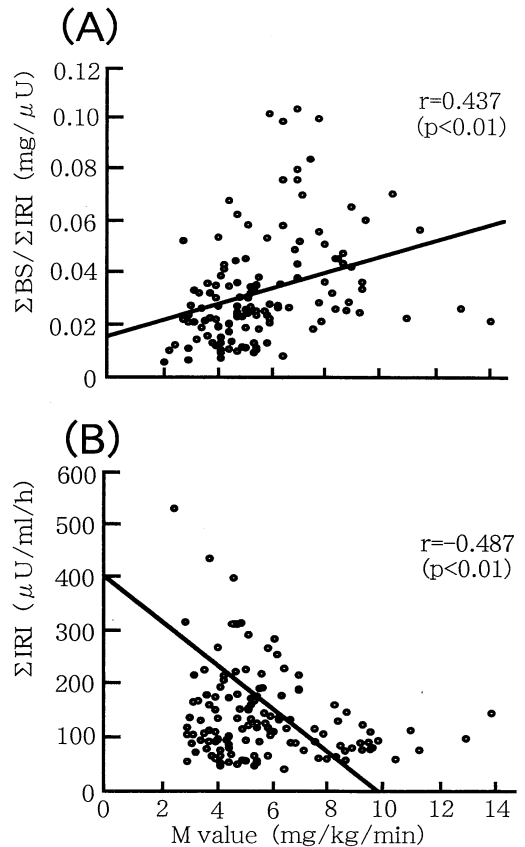


Fig. 5. (A) Relationship between M-value and Σ BS/ Σ IRI, (B) Relationship between M-value and Σ IRI.

考 察

1. インスリン抵抗性の評価法

インスリン抵抗性の定量的測定法として最も信頼性の高いものはグルコースクランプ法であるが、その他に minimal model 法²⁸⁾, steady state plasma glucose (SSPG)法²⁹⁾, 75 gOGTT 法, 経静脈糖負荷試験³⁰⁾, homeostasis model assessment (HOMA)³¹⁾ なども実施されている。SSPG 法および minimal model 法はグルコースクランプ法と有意の相関を示すが^{32,33)}, 75 gOGTT 法, 経静脈糖負荷試験, および HOMA はインスリン分泌不全状態ではインスリン抵抗性の評価が困難とされる。そこで本研究は, 最も信頼性の高いグルコースクランプ法でインスリン抵抗性を評価するとともに, 本邦で頻用されている 75 gOGTT 法での評価についても検討した。

2. インスリン抵抗性と冠動脈硬化

心血管疾患の発症は, 高血圧症, 耐糖能障害, および脂質代謝異常の危険因子の集積によって増加することが報告されている³⁴⁾。近年, 高血圧, 耐糖能障害, 肥満, 高脂血症などの冠危険因子は, インスリン抵抗性に対する代償性のインスリン分泌亢進による高インスリン血症が背景に存在することが指摘されている。このような病態は, metabolic syndrome X³⁵⁾, syndrome of insulin resistance (インスリン抵抗性症候群)³⁶⁾, および deadly quartet (死の四重奏)³⁷⁾ として報告されている。

高インスリン血症は, 冠動脈硬化の危険因子として重要な役割を果たすと考えられており, その機序としては高インスリン血症の冠動脈への直接作用か, あるいは高インスリン血症に伴って出現する耐糖能障害, 肥満, および脂質代謝異常がそれぞれ単独に, または相乗して動脈硬化を促進させると考えられる。動脈硬化病変の形成は, 末梢組織でのインスリン抵抗性に伴うインスリン応答不全と, インスリン抵抗性で発現する高インスリン血症が種々の代謝異常を招来し, これらの病態が集積することで加速されると考えられている。

CAD-CS でのインスリン抵抗性に関する報告では, CAD-CS にはインスリン抵抗性が存在するとの意見で一致している¹⁻⁷⁾。Despres, et al.¹⁾ は, 冠動脈疾患の既往がない 45 歳から 76 歳の男性 2,103 例を対象にして高インスリン血症の有無を前向きに検討した。彼らは, 6 年間に冠動脈疾患を発症した 114 例のうち糖尿病症例を除外した 91 例の空腹時血中インスリン濃度が対照群 105 例に比して高いという¹⁾。本邦でも, 小川⁶⁾ は, 正常耐糖能の陳旧性心筋梗塞症例 14 例を対象としてグルコースクランプ法でインスリン抵抗性の指標である M 値を

測定しており, インスリン抵抗性の存在を示唆している。また, 河原⁵⁾ は, 冠動脈疾患患者 316 例を対象に 75 gOGTT でインスリン面積を検討し, 冠動脈造影に基づく重症度と高インスリン血症の間に正相関がみられたと報告している。本検討でも, 75 gOGTT 法のみならずグルコースクランプ法での成績から, CAD-CS 群にはインスリン抵抗性が存在していることが裏付けられた。しかも, 高血圧症, 肥満, および高脂血症の冠動脈硬化危険因子を除外しても, インスリン抵抗性の存在が明らかであり, 今回の成績はインスリン抵抗性が独立して冠動脈硬化形成に関与していることを示唆しているものと考えられる。

3. インスリン抵抗性と冠攣縮性狭心症 (VAP)

冠動脈疾患には冠動脈造影で冠動脈に有意の狭窄を示すものと示さないものがあり, さらに後者は VAP と冠微少循環障害に分けられる。VAP は, 冠動脈造影で冠動脈に狭窄を示さないが, 冠動脈スパズムに一致した内膜中膜肥厚が血管内エコー法 (IVUS) で散在性に認められ, すでに初期の動脈硬化巣が存在しているとされる³⁸⁾。

内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) は Furchgott & Zawadzki によって発見された化学物質であるが³⁹⁾, この EDRF を介する血管弛緩反応は動脈硬化性病変局所で低下していることが知られている。アセチルコリン負荷で冠攣縮が誘発された部位は内皮細胞障害に伴う血管弛緩反応が低下しており, 同部位は血管造影法では描出することができない程度の, ごく軽微の動脈硬化病変を形成している可能性がある。つまり, VAP では, 病巣形成に動脈硬化性変化が関与しているため, CAD-CS 例と同様に, インスリン抵抗性が冠動脈の危険因子としてなり得ると考えられる。この仮説を支持するように, VAP にはインスリン抵抗性が存在するとの意見で一致している。Shimabukuro, et al.⁹⁾ および Suzuki, et al.¹⁰⁾ は, それぞれ VAP 患者 14 例および 30 例を対象として 75 gOGTT 法でインスリン面積を検討し, VAP 患者にはインスリン抵抗性が存在することを報告している。Shinozaki, et al.¹¹⁾ は, 糖尿病例を除外した, VAP 患者 16 例, CAD-CS 患者 16 例, および対照群 16 例を正常耐糖能群と耐糖能異常群に分けて steady state plasma glucose 法でインスリン抵抗性を検討している。VAP 患者および CAD-CS 患者は対照群に比してインスリン抵抗性を示したが, VAP 患者と CAD-CS 患者の両群間には差がなかったと結論している。Botker, et al.⁸⁾ は, minimal model 法を使用し, VAP 患者 15 例にインスリン抵抗性が存在するという成績を報告している。

38 例を対象とした本検討も, VAP にインスリン抵抗

性が存在することをグルコースクランプ法で確認しており、VAPでも動脈硬化性病変が形成されていることが示唆された。また、高血圧症、肥満、および高脂血症の冠動脈硬化危険因子を除外した検討でも、VAPにインスリン抵抗性の存在が認められた。一方、75 gOGTT法では、インスリン抵抗性の存在が明らかではなかった。つまり、グルコースクランプ法に限ってインスリン抵抗性が判定可能な症例が存在しているものと推測される。また、今回の検討では、インスリン抵抗性の評価法として、グルコースクランプ法での成績と75 gOGTT法での成績との間に多少の乖離が認められた。その理由として、耐糖能異常症例は、75 gOGTT法ではインスリン抵抗性がインスリン分泌能の低下で実際より低く評価された可能性がある。

4. インスリン抵抗性とcardiological syndrome X (CSX)

CSXは、1967年にLikoff, et al.⁴⁰⁾が初めて報告しており、Kemp, et al.⁴¹⁾によってsyndrome Xと命名された。CSXは、狭心症症状を有し、運動負荷試験で虚血性ST低下を示すが、冠動脈造影で有意の狭窄を示さず、冠攣縮も誘発されない冠動脈疾患と定義されており、冠微少循環障害が心筋虚血の原因と考えられている。Cannon, & Epstein.⁴²⁾は、このような症例をmicrovascular angina (MVA)と名づけた。冠微少循環障害は、冠微小血管の攣縮などによる機能的障害⁴²⁾あるいは冠微小血管の中膜を主体とした動脈硬化による器質的異常⁴³⁻⁴⁵⁾が原因と考えられている。現在までに冠動脈硬化のある冠動脈疾患¹⁻⁷⁾およびVAP⁸⁻¹¹⁾では、インスリン抵抗性が存在すると報告されている。CSXにインスリン抵抗性が存在するとしている報告^{8,14-19)}が多いが、存在しないとの報告^{12,13)}もみられ、いまだ結論が得られていない。また、インスリン抵抗性の評価方法として最も信頼性の高いグルコースクランプ法で検討した報告が少ない。Dean, et al.¹⁴⁾およびChauhan, et al.¹⁷⁾は、それぞれCSX症例11例および20例を対象として75 gOGTT法で検討しており、CSXにはインスリン抵抗性が存在すると報告している。Fuh, et al.¹⁶⁾は、CSX患者20例を対象としてSSPG法でインスリン抵抗性を評価している。180分後のSSPG濃度は対照群に比してCSX群で高値を示したことから、CSXにインスリン抵抗性が存在するという¹⁶⁾。しかし、この検討は、対照例に糖尿病患者が混在していることに問題を残している。Botker, et al.¹⁵⁾は、CSX患者11例を対象としてグルコースクランプ法でインスリン抵抗性を評価している。この成績では、M値は、対照群が 6.4 ± 0.7 mg/kg/分、CSX症例が $3.9 \pm$

0.7 mg/kg/分であり、対照群に比してCSX症例で有意に低値を示した。さらに、彼らは、CSX患者20例を対象としてインスリン抵抗性をminimal model法でも評価しており、CSXにはインスリン抵抗性が存在すると報告している⁸⁾。しかし、この検討には、対象例に高脂血症患者が混在していることに問題を残している。また、Swan, et al.¹⁸⁾はminimal model法で、Vestergaard, et al.¹⁹⁾はグルコースクランプ法で検討しており、インスリン抵抗性が存在すると報告している。

一方、Galvan, et al.¹²⁾はグルコースクランプ法で、Perin, et al.¹³⁾は75 gOGTT法とminimal model法で検討しているが、CSXにはインスリン抵抗性が存在しないという。

今回の検討では、CSX患者17例を対象とし、インスリン抵抗性の評価方法として最も信頼性の高いグルコースクランプ法でインスリン抵抗性を評価した。この成績では、CSXとインスリン抵抗性との関連が明らかではなかった。前述したように、従来のインスリン抵抗性が存在するとしている報告は、糖尿病や脂質代謝異常を合併したCSX症例が混在していたものが少なくない。そこで、本研究は、糖尿病、高血圧症、脂質代謝異常、および肥満を除外してインスリン抵抗性を検討したが、CSXはインスリン抵抗性を示さなかった。

以上のことから、インスリン抵抗性は冠動脈造影で判定できる冠動脈での動脈硬化形成に関与していることが再確認されたが、冠動脈造影で判定できない微少冠動脈での動脈硬化形成あるいは冠攣縮誘発への関与は明らかではないことが示唆される。

結 語

冠動脈疾患患者127例(CSX 17例、VAP 37例、およびCAD-CS 73例)を対象とし、グルコースクランプ法と75 gOGTT法でインスリン抵抗性の有無について検討した。

1) グルコースクランプ法でのインスリン抵抗性を示すM値は、C群が 8.8 ± 1.4 mg/kg/分、CSX群が 8.1 ± 3.3 mg/kg/分、VAP群が 6.3 ± 1.7 mg/kg/分、CAD-CS群が 4.8 ± 1.7 mg/kg/分であり、C群に比してVAP群およびCAD-CS群で有意に低値を示した(それぞれ、 $P < 0.01$)¹⁾が、C群とCSX群の間には差がなかった。

2) 75 gOGTT法でのインスリン抵抗性を示す Σ BS/ Σ IRI値は、C群が 0.053 ± 0.022 mg/ μ U、CSX群が 0.030 ± 0.016 mg/ μ U、VAP群が 0.042 ± 0.024 mg/ μ U、CAD-CS群が 0.027 ± 0.015 mg/ μ Uであり、C群に比してCAD-CS群で有意に低値を示した($P < 0.01$)²⁾。

3) インスリン面積は、C群が $57.7 \pm 35.8 \mu\text{U}/\text{ml}/\text{時}$ 、CSX群が $104.9 \pm 62.6 \mu\text{U}/\text{ml}/\text{時}$ 、VAP群が $92.5 \pm 59.5 \mu\text{U}/\text{ml}/\text{時}$ 、およびCAD-CS群が $141.6 \pm 86.3 \mu\text{U}/\text{ml}/\text{時}$ であり、C群に比してCAD-CS群で有意に高値を示した($P < 0.05$)。

以上から、冠動脈狭窄を有する冠動脈疾患と冠縮性狭心症にはインスリン抵抗性が存在し、インスリン抵抗性が冠動脈病変の進展に寄与していることが示唆される。一方、cardiological syndrome Xとインスリン抵抗性との関連は明らかではなかった。つまり、インスリン抵抗性は冠動脈造影で判定できる程度の冠動脈での動脈硬化形成には関与しているが、冠動脈造影で判定できない微小冠動脈での動脈硬化形成あるいは冠攣縮誘発への関与は明らかではないことが示唆される。

なお、本論文の要旨は、第46回日本心臓病学会学術集会(1998年9月、東京)、および第2回心血管内分泌代謝学会学術集会(1998年11月、京都)において発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました奈良県立医科大学第1内科学教室土肥和紘教授に心から感謝します。さらに、ご校閲、ご助言を賜りました第3内科学教室福井博教授ならびに第3外科学教室谷口繁樹教授に深謝いたします。また、終始懇切なるご指導をいただきました第1内科橋本俊雄助教授に感謝の意を捧げます。さらに本研究にご協力いただいた第1内科学教室の諸兄に感謝します。

文 献

- 1) Despres, J. P., Lamarche, B., Mauriege, P., Dagenais, G. R., Moorjani, S. and Lupien, P. J. : Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* **334** : 952-957, 1996.
- 2) Mykkanen, L., Haffner, S. M., Ronnema, T., Bergman, R. N. and Laakso, M. : Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular disease risk factors. *Am. J. Epidemiol.* **146** : 315-21, 1997.
- 3) Juhan, V. I. and Alessi, M. C. : PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb. Haemost.* **78** : 656-60, 1997.
- 4) Psyrogiannis, A. J., Alexopoulos, D. K., Kyriazopoulou, V. E. and Vagenakis, A. G. : Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in patients with coronary artery disease independent of obesity. *Angiology* **49** : 607-12, 1998.
- 5) 河口明人, 佐藤 啓, 宮本邦夫, 都島基夫, 原納優, 山本 章 : インスリン抵抗性の位相と冠動脈疾患. 血糖/インスリン面積相関関係に基づく病態分類の臨床的意義. *糖尿病* **36** : 177-184, 1993.
- 6) 小川明男 : Euglysemic Glucose Clamp 法によるインスリン抵抗性の成因の検討(第2報). 陳旧性心筋梗塞における検討. *糖尿病* **33** : 5-11, 1990.
- 7) 辻本伸宏, 金内雅夫, 中嶋民夫, 尾崎博基, 藤田泰三, 橋本俊雄, 土肥和紘 : 冠動脈疾患患者での冠動脈病変重症度とグルコースクランプ法で判定したインスリン抵抗性との関係. *糖尿病* **41** : 663-668, 1998.
- 8) Botker, H. E., Frobert, O., Moller, N., Christiansen, E., Schmitz, O. and Bagger, J. P. : Insulin resistance in cardiac syndrome X and variant angina. Influence of physical capacity and circulating lipids. *Am. Heart J.* **134** : 229-37, 1997.
- 9) Shimabukuro, M., Shinzato, T., Higa, S., Chibana, T., Yoshida, H., Nagamine, F., Murakami, K. and Takasu, N. : Enhanced insulin response relates to acetylcholine-induced vasoconstriction in vasospastic angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* **25** : 356-361, 1995.
- 10) Suzuki, M., Nishizaki, M., Arita, M., Kakuta, T. and Numano, F. : Impaired glucose tolerance with late hypersecretion of insulin during oral glucose tolerance test in patients with vasospastic angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* **27** : 1458-1463, 1996.
- 11) Shinozaki, K., Suzuki, M., Ikebuchi, M., Takaki, H., Hara, Y., Tsushima, M. and Harano, Y. : Insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia as an independent risk factor for vasospastic angina. *Circulation* **92** : 1749-1757, 1995.
- 12) Quinones Galvan, A., Natali, A., Muscelli, E., Ciociaro, D., Pecori, N., Camici, P. G. and Ferrannini, E. : Insulin sensitivity in cardiological syndrome X. *J. Inter. Med.* **239** : 241-247, 1996.

- 13) Cavallo Perin, P., Pancini, G., Giunti, S., Comune, M., Conte, R., Cassader, M., and Pagano, G. : Microvascular angina (cardiological syndrome X) per se is not associated with hyperinsulinaemia or insulin resistance. *Eur. J. Clin. Invest.* **30** : 481-486, 2000.
- 14) Dean, J. D., Jones, C. J., Hutchison, S. J., Perters, J. R. and Henderson, A. H. : Hyperinsulinemia and microvascular angina ('syndrome X'). *Lancet* **337** : 456-457, 1991.
- 15) Botker, H. E., Moller, N., Ovesen, P., Mengel, A., Schmitz, O. and Orskov, H. : Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* **342** : 136-140, 1993.
- 16) Fuh, M. M. T., Jeng, C. Y., Young, M. M. S., Sheu, W. H. H., Chen, Y. D. I. and Reaven, G. M. : Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia in patients with microvascular angina. *Metabolism* **42** : 1090-1092, 1993.
- 17) Chauhan, A., Foote, J., Petch, M. C. and Shofield, P. M. : Hyperinsulinemia, coronary heart disease and Syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* **23** : 364-368, 1994.
- 18) Swan, J. W., Walton, C., Godsland, I. F., Crook, D., Oliver, M. F. and Stevenson, C. : Insulin resistance syndrome as a feature of cardiological syndrome X in non-obese men. *Br. Med. J.* **71** : 41-44, 1994.
- 19) Vestergaard, H., Skott, P., Steffensen, R., Wroblewski, H., Pedersen, O. and Kastrup, J. : Insulin-resistant glucose metabolism in patients with microvascular angina-syndrome X. *Metabolism* **44** : 876-882, 1995.
- 20) Eto, T., Tsutsu, N., Abe, I., Takishita, S., Kobayashi, K., Noda, Y., Kojima, K., Kumamoto, K., Fukiyama, K. and Omae, T. : Glucose tolerance in middle-aged Japanese males with uncomplicated hypertension. *J. Clin. Epidemiol.* **41** : 835-841, 1988.
- 21) Kolterman, O. G., Insel, J., Saekow, M. and Olefsky, J. M. : Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J. Clin. Invest.* **65** : 1272-1284, 1980.
- 22) Howard, B. V., Mayer-Davis, E. J., Goff, D., Zaccaro, D. J., Laws, A., Robbins, D. C., Saad, M. F., Selby, J., Hamman, R. F., Krauss, R. M. and Haffner, S. M. : Relationships between insulin resistance and lipoproteins in nondiabetic African Americans, Hispanics, and non-Hispanic whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Metabolism* **47** : 1174-1179, 1998.
- 23) Guidelines Subcommittee : 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension - J. *Hypertens.* **17**, 151, 1999.
- 24) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 齋藤康, 佐藤祐造, 白井厚治, 大野 誠, 宮崎 滋, 徳永勝人, 深川光司, 山之内国男, 中村 正 : 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究* **6** : 18-28, 2000.
- 25) 秦 葭哉, 馬淵 宏, 齋藤 康, 板倉弘重, 江草女士, 井藤英喜, 寺本民生, 都島基夫, 多田紀夫, 及川眞一, 山田信博, 山下静也, 佐久間長彦, 佐々木淳 : 高脂血症ガイドライン. *動脈硬化* **25** : 1-34, 1997.
- 26) DeFronzo, R. A., Tobin, J. D. and Andres, R. : Glucose clamp technique. A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* **237** : E 214-E 223, 1979.
- 27) 河口明人, 織田裕之, 都島基夫, 松山辰男, 原納 優 : 高インスリン血症と冠動脈病変. 冠危険因子としての潜在性糖代謝異常. *糖尿病* **33** : 787-792, 1990.
- 28) Bergman, R. N. : Toward physiological understanding of glucose tolerance. minimal model approach. *Diabetes* **38** : 1512-1527, 1989.
- 29) Harano, Y., Ogaku, S., Hidaka, M., Kikkawa, R. and Shigeta, T. : Clinical significance of altered insulin sensitivity in diabetes mellitus assessed by glucose, insulin, and somatostatin infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **45** : 1124-1127, 1977.
- 30) Bruzell, J. D., Robertoson, R. P., Lerner, R. L., Hazzard, W. R., Ensinnck, J. W., Bierman, E. L. and Porte, D. Jr : Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **42** : 222-229, 1976.
- 31) Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. and Turner, R. C. : Homeostasis model assessment. *Insulin*

- resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28** : 412-419, 1985.
- 32) **Greenfield, M. S., Doberne, L., Kraemer, F. Tobey, T. and Reaven, G.** : Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes* **30** : 387-392, 1981.
- 33) **Bergman, R. N., Prager, R., Volund, A. and Olefsky, J. M.** : Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J. Clin. Invest.* **79** : 790-800, 1987.
- 34) **Castelli, W. P.** : Epidemiology of coronary heart disease. *Am. J. Med.* **76** : 4-12, 1984.
- 35) **Reaven, G. M.** : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37** : 1595-1607, 1988.
- 36) **DeFronzo, R. A. and Ferrannini E.** : Insulin resistance. A multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14** : 859-866, 1991.
- 37) **Kaplan, N. M.** : The deadly quartet. Upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.* **149** : 1514-1520, 1989.
- 38) **Yamagishi, M., Miyatake, K., Tamai, J., Nakatani, S., Koyama, J. and Nissen, S. E.** : Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segment. *J. Am. Coll. Cardiol.* **23** : 352-357, 1994.
- 39) **Furchgott, R. F. and Zawadzki, J. V.** : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288** : 373-381, 1980.
- 40) **Likoff, W., Segal, B. L. and Kasparian, H.** : Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* **276** : 1063-1066, 1967.
- 41) **Kemp, H. G., Vokonas, P. S., Cohn, P. F. and Gorlin, R.** : The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am. J. Med.* **54**, 735-42, 1973.
- 42) **Cannon, R. O. and Epstein, S. E.** : Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* **61** : 1339-1343, 1988.
- 43) **Mosseri, M., Yarom, R., Gotsman, M. S. and Hasin, Y.** : Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* **74** : 964-972, 1986.
- 44) **Mosseri, M., Schaper, J., Admon, D., Hasin, Y., Gotsman, M. S., Sapoznikov, D., Pickering, J. G. and Yarom, R.** : Coronary capillaries in patients with congestive cardiomyopathy or angina pectoris with patent main coronary arteries. *Circulation* **84** : 203-210, 1991.
- 45) **Suzuki, H., Takeyama, Y., Koba, S., Suwa, Y. and Katagiri, T.** : Small vessel pathology and coronary hemodynamics in patients with microvascular angina. *Int. J. Cardiol.* **43** : 139-150, 1994.