

老年者耐糖能異常での膵β細胞機能とインスリン感受性

奈良県立医科大学第1内科学教室

金内雅夫, 赤井靖宏, 山野 繁, 橋本俊雄

PANCREATIC BETA-CELL FUNCTION AND INSULIN SENSITIVITY IN ELDERLY SUBJECTS WITH GLUCOSE INTOLERANCE

MASAKO KANAUCHI, YASUHIRO AKAI, SHIGERU YAMANO and TOSHIO HASHIMOTO

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received October 12, 2001

Abstract: Glucose tolerance has been shown to decline with age, but the mechanisms of this phenomenon are not yet completely defined. We assessed the pancreatic beta-cell function and the insulin sensitivity in elderly Japanese subjects using fasting and 75g-oral glucose tolerance test measurements of glucose and insulin. One hundred eighty-two subjects were classified into three categories according to the status of glucose intolerance: normal glucose tolerance (NGT, n=82), impaired glucose tolerance (IGT, n=81), and diabetes mellitus (DM, n=19). Insulinogenic index and 1st-phase insulin secretion index declined with worsening glucose tolerance. The 2nd-phase insulin secretion index was significantly lower in DM than in IGT. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) increased with worsening glucose tolerance, whereas the insulin sensitivity index (ISI) and the metabolic clearance rate of glucose (MCR) decreased with worsening glucose tolerance. We concluded that the pancreatic beta-cell dysfunction as well as impaired insulin sensitivity contribute to glucose intolerance in elderly Japanese subjects.

Key words : beta-cell function, elderly, insulin resistance, insulin sensitivity

はじめに

耐糖能は加齢とともに低下するといわれており、30歳を過ぎると年齢が10歳増加する毎に経口ブドウ糖負荷試験での2時間血糖値は約6mg/dl上昇するとされている¹⁾。加齢に伴う耐糖能異常は、インスリン感受性の減弱とインスリン分泌能の低下に基づくと考えられている²⁻⁵⁾。老年者では一般に骨格筋量が減少し、相対的に体脂肪の増加がみられることから、体組成の変化がインスリン抵抗性に深く関与しているものと思われる。ただし本邦では、欧米に比べて肥満者が少なく、やせ型老人が多いので、一概に欧米での知見と同一視することはできないであろう。また、民族的には膵β細胞の脆弱性が特徴とされていることから⁶⁾、インスリン抵抗性の存在下

では容易に膵分泌能の疲弊が起こると推測される。しかし、日本人での老年者耐糖能異常と膵β細胞機能およびインスリン感受性に焦点をおいた研究は乏しい⁷⁻⁹⁾。本研究では、老年者耐糖能異常における膵β細胞機能とインスリン感受性の動態について検討する。

対象と方法

1. 対象

対象は、75g経口ブドウ糖負荷試験が施行され、かつ下記の除外規定に該当しなかった65歳以上の老年者182例(男性122例, 女性60例, 年齢71.2±4.9歳)である。1型糖尿病および経口糖尿病薬服用中あるいはインスリン療法中の2型糖尿病例, 急性および慢性膵炎(その他の膵疾患を含む), 急性および慢性肝疾患, 腎不全, 重

篤な感染症, 悪性腫瘍, インスリン分泌に影響を及ぼすと考えられる内分泌疾患, 副腎皮質ステロイド治療例, および胃・十二指腸切除例は対象から除外した。なお, 対照群として, 65歳未満の正常耐糖能・非肥満者(BMI 25.0 kg/m²未満)78例(男性59例, 女性19例, 年齢56.3 ± 6.7歳)を選んだ。

2. 75 g 経口ブドウ糖負荷試験

一晩絶食後の早朝安静時にブドウ糖 75 g (トレーラン G, 清水製薬) を経口投与して負荷前および負荷後 30 分, 60 分, 90 分, 120 分に採血した。経口ブドウ糖負荷試験の結果は米国糖尿病協会の基準⁹⁾で判定し, 正常耐糖能(normal glucose tolerance, NGT), 耐糖能障害(impaired glucose tolerance, IGT), および糖尿病(diabetes mellitus, DM)に区分した。

3. 膵β細胞機能の評価

経口ブドウ糖負荷後の初期インスリン分泌: インスリン分泌の初期反応は, 75 g 経口ブドウ糖負荷後 30 分の血漿インスリン値と負荷前値との差を同時期の血漿グルコース値の差で除して求めた(insulinogenic index, $\Delta\text{Ins}_{-30} / \Delta\text{Glu}_{-30}$)¹⁰⁾。

第1相インスリン分泌指数: 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の諸測定値から Stumvoll, et al.¹¹⁾により提唱された計算式により求めた。つまり, 血漿インスリン値の負荷前値を Ins_0 , 負荷後 30 分値を Ins_{-30} , 血漿グルコース値の負荷後 30 分値を Glu_{-30} とすると, $1,283 + 1.829 \times \text{Ins}_{-30} - 138.7 \times \text{Glu}_{-30} + 3.772 \times \text{Ins}_0$ の計算式から求められる。

第2相インスリン分泌指数: 同様に Stumvoll, et al.¹¹⁾により提唱された計算式により求めた。つまり, 血漿インスリン値の負荷前値を Ins_0 , 負荷後 30 分値を Ins_{-30} , 血漿グルコース値の負荷後 30 分値を Glu_{-30} とすると, $287 + 0.4164 \times \text{Ins}_{-30} - 26.07 \times \text{Glu}_{-30} + 0.9226 \times \text{Ins}_0$ の計算式から求められる。

4. インスリン感受性の評価

Homeostasis model assessment (HOMA)法によるインスリン抵抗性: Matthews et al.¹²⁾のインスリン抵抗性指数(homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-IR)は以下の計算式により求めた。つまり, 空腹時の血漿グルコース値を Glu_0 , 空腹時の血漿インスリン値を Ins_0 とすると, $\text{Ins}_0 \times \text{Glu}_0 / 405$ から求められる。

インスリン感受性指数: Matsuda and DeFronzo¹³⁾のインスリン感受性指数(insulin sensitivity index; ISI)は

75 g 経口ブドウ糖負荷試験の諸測定値から以下の計算式により求めた。つまり, つまり, 血漿グルコース値の負荷前値を Glu_0 , 血漿インスリン値の負荷前値を Ins_0 , 負荷試験各時点の血漿グルコース値の平均を $\text{Glu}_{\text{-mean}}$, 負荷試験各時点の血漿インスリン値の平均を $\text{Ins}_{\text{-mean}}$ とすると, $10,000 / \sqrt{(\text{Glu}_0 \times \text{Ins}_0 \times \text{Glu}_{\text{-mean}} \times \text{Ins}_{\text{-mean}})}$ の計算式から求められる。

グルコースの代謝クリアランス率(metabolic clearance rate of glucose; MCR): 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の諸測定値から Stumvoll, et al.¹¹⁾により提唱された計算式により求めた。つまり, 血漿インスリン値の負荷前値を Ins_0 , 負荷後 120 分値を Ins_{-120} , 血漿グルコース値の負荷後 90 分値を Glu_{-90} とすると, $13 - 0.0042 \times \text{Ins}_{-120} - 0.384 \times \text{Glu}_{-90} - 0.0209 \times \text{Ins}_0$ の計算式から求められる。

5. 推計学的処理

測定値の群間比較は一元配置分散分析と Scheffe 法による多重比較, 各測定値と耐糖能異常の重症度との関連は Kendall 法(τ 値)によった。膵β細胞機能の指標とインスリン感受性の測定値との関連は Spearman の相関係数により求めた。有意水準は危険率 5%未満とした。

成 績

1. 臨床背景

老年者群の内訳は, NGT 群が 82 例, IGT 群が 81 例, DM 群が 19 例であった。年齢および収縮期・拡張期血圧値は, 老年者の 3 群間に差がなかった。BMI は, 対照群と老年者での NGT 群に比して DM 群で有意に高かった。血清総コレステロール値は対照群に比して老年者での NGT 群で有意に低く, 血清中性脂肪値は老年者での NGT 群に比して DM 群で有意に高かった。血清 HDL-コレステロール値は, 対照群に比して老年者の全ての群で有意に低かったが, 老年者の 3 群間には差がなかった。空腹時の血漿グルコース値は, 対照群に比して老年者での IGT 群と DM 群で有意に高く, かつ耐糖能の悪化に伴って有意に上昇した。空腹時の血漿インスリン値は, 対照群に比して老年者での IGT 群と DM 群で有意に高かったが, 老年者の 3 群間に差がなかった (Table 1)。

2. 膵β細胞機能

初期インスリン分泌の指標である insulinogenic index は, 対照群に比して老年者での IGT 群と DM 群で, また NGT 群と IGT 群に比して DM 群で有意に低く, かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した ($r = -0.196$, $p < 0.001$)。第1相インスリン分泌指数は, 対照群に比し

Table 1. Clinical characteristics of subjects

	Controls	Elderly			τ	p
		NGT	IGT	DM		
n	78	82	81	19		
Age (yrs)	56.3±6.7	71.2±5.2 [‡]	71.2±4.8 [‡]	71.5±5.0 [‡]	0.015	ns
Body mass index (kg/m ²)	22.1±2.0	22.6±2.7	23.0±2.9 [†]	24.2±3.0 ^{*‡}	0.087	ns
Systolic blood pressure (mmHg)	128±19	129±20	131±19	132±20	0.014	ns
Diastolic blood pressure (mmHg)	74±13	73±12	72±10	77±13	0.024	ns
Total cholesterol (mg/dl)	202±39	191±41	187±37 [†]	194±36	0.003	ns
Triglycerides (mg/dl)	128±68	114±53	112±55	153±118 [#]	0.027	ns
HDL-cholesterol (mg/dl)	58±21	49±14 [†]	49±13 [†]	42±9	-0.048	ns
Fasting plasma glucose (mg/dl)	90.4±7.2	92.6±7.4	96.9±10.1 ^{*‡}	105.4±12.1 ^{*‡§}	0.204	<0.001
Fasting plasma insulin (mU/L)	6.8±4.4	7.3±3.9	8.4±5.9 [†]	9.0±5.1 [†]	0.046	ns

Data are mean±SD.

NGT, normal glucose tolerance; IGT, impaired glucose tolerance; DM, diabetes mellitus.

†, p<0.05 vs controls; ‡, p<0.01 vs controls; *, p<0.05 vs NGT; #, p<0.01 vs NGT; §, p<0.05 vs IGT; ¶, p<0.01 vs IGT.

Table 2. Pancreatic beta-cell function and insulin sensitivity

	Controls	Elderly			τ	p
		NGT	IGT	DM		
<i>Beta-cell function</i>						
Insulinogenic index (10 ⁴ U mg ⁻¹)	0.84±0.69	0.70±0.46	0.58±0.47 [‡]	0.27±0.23 ^{*‡§}	-0.196	<0.001
1st-phase insulin secretion (pmol L ⁻¹)	836±414	803±349	709±400 [†]	427±352 ^{*‡§}	-0.177	<0.001
2nd-phase insulin secretion (pmol L ⁻¹)	234±42	233±38	230±48	207±44 ^{*‡§}	-0.094	ns
<i>Insulin sensitivity</i>						
HOMA-IR (10 ² U mg L ⁻²)	1.53±0.99	1.69±0.95	2.03±1.47 [†]	2.34±1.37 ^{*‡}	0.076	<0.05
ISI (10 ⁴ U ⁻¹ mg ⁻¹)	7.14±3.19	6.59±3.24	5.18±2.54 ^{*‡}	4.69±2.20 ^{*‡}	-0.152	<0.01
MCR (10 ⁴ kg ⁻¹ min ⁻¹)	8.28±1.21	8.27±1.09	6.20±1.76 ^{*‡}	4.97±1.71 ^{*‡§}	-0.417	<0.001

Data are mean±SD.

NGT, normal glucose tolerance; IGT, impaired glucose tolerance; DM, diabetes mellitus.

†, p<0.05 vs controls; ‡, p<0.01 vs controls; *, p<0.05 vs NGT; #, p<0.01 vs NGT; §, p<0.05 vs IGT; ¶, p<0.01 vs IGT.

て高齢者での IGT 群と DM 群で、また NGT 群と IGT 群に比して DM 群で有意に低く、かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した(τ=-0.177, p<0.001)。第 2 相インスリン分泌指数は、対照群、高齢者での NGT 群および IGT 群に比して DM 群で有意に低かったが、耐糖能の悪化に伴う低下は推計学的に証明されなかった (Table 2)。

3. インスリン感受性

HOMA-IR は、対照群に比して高齢者での IGT 群と DM 群で、また NGT 群に比して DM 群で有意に高く、かつ耐糖能の悪化に伴って有意に上昇した(τ=0.076, p<0.05)。ISI は、対照群に比して高齢者での IGT 群と

DM 群で、また NGT 群に比して IGT 群と DM 群で有意に低く、かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した(τ=-0.152, p<0.01)。MCR は、対照群に比して高齢者での IGT 群と DM 群で有意に低く、NGT 群に比して IGT 群と DM 群で、また IGT 群に比しても DM 群で有意に低く、かつ耐糖能の悪化に伴って有意に低下した(τ=-0.417, p<0.001) (Table 2)。

考 察

1. 膵β細胞機能とインスリン感受性の評価法について
膵β細胞からのインスリン分泌はブドウ糖刺激に対して 10 分以内に終了する急速相 (第 1 相) とその後漸増

する持続相(第2相)に分けられる。とくに2型糖尿病では急速相(第1相)の欠如(あるいは低下)することが知られている¹⁰⁾。この二相性のインスリン分泌動態は人工膵臓装置を用いたグルコースクランプ法により分別して測定しなければならないが、本手法は被験者への侵襲が大きいことや費用の高額なことなどから多数例の臨床研究には適さない。そこで、経口ブドウ糖負荷30分後の血中インスリンの初期反応($\Delta\text{IRI}_{30}/\Delta\text{PG}_{30}$)や、空腹時の血漿インスリン値と血漿グルコース値をもとに計算式から求めるHOMA- β ¹²⁾が簡便な指標として日常臨床で用いられている。しかし、 $\Delta\text{IRI}_{30}/\Delta\text{PG}_{30}$ やHOMA- β では第1相と第2相の分別が不可能であるため、それに換わるものとして経口ブドウ糖負荷後の諸測定値から数式により求める第1相および第2相のインスリン分泌指数が提唱されている¹³⁾。本研究では、膵 β 細胞機能として、 $\Delta\text{IRI}_{30}/\Delta\text{PG}_{30}$ に加えて経口ブドウ糖負荷から求める第1相および第2相のインスリン分泌指数を採用することにした。

一方、インスリン感受性を定量するための最も信頼性に富む手法も人工膵臓装置でのグルコースクランプ法にはかならないが、多数例を対象とした臨床研究には適さない。そこで本研究では、空腹時の血漿インスリン値と血漿グルコース値から求めるHOMA-IRと、経口ブドウ糖負荷後の諸測定値から計算式で求めるISIおよびMCRを用いることにした。これらの代替指標の信頼性については、既報¹⁵⁾で詳細に述べたので割愛する。

2. 老年者での膵 β 細胞機能

加齢に伴い膵 β 細胞機能が障害される機序として、ブドウ糖に対する膵 β 細胞の感受性低下⁴⁾、プロインスリンからインスリンへの転換障害¹⁶⁾、インスリン初期分泌の遅延⁵⁾などが想定されている。インスリン分泌の初期反応を表す $\Delta\text{IRI}_{30}/\Delta\text{PG}_{30}$ は、糖尿病患者では0.4未満を示すことが多く、IGTでも0.4未満のものは糖尿病へ移行する危険性が高いといわれている¹⁷⁾。今回の検討でも、 $\Delta\text{IRI}_{30}/\Delta\text{PG}_{30}$ は耐糖能の悪化に伴って低下しており、とくに糖尿病状態では平均値で0.27まで低下したことから、インスリン分泌の初期反応が顕著に障害されていることが窺われる。また、高齢の2型糖尿病を対象とした研究¹⁸⁾では、第1相のインスリン分泌反応は肥満・非肥満者ともに欠如し、第2相のインスリン分泌反応は非肥満者に限って減弱するといわれている。今回の成績では、第1相のインスリン分泌反応は耐糖能の悪化にともない段階的に低下しており、DM群では顕著に低下していた。一方、第2相のインスリン分泌反応はDM

群での低下が認められた。その理由としては、われわれの対象は欧米人に比べて高度の肥満者が少なく総じて痩せ型老人に属するためと考えられる。

3. 老年者でのインスリン感受性

インスリン抵抗性が増加するとともに耐糖能低下の重要な要因であることは欧米では広く支持されている²⁻⁵⁾。老年者でインスリン感受性が低下する背景として、筋重量の減少と体脂肪量の相対的増加²⁻⁴⁾、筋組織における糖輸送担体の減少¹⁹⁾、生活習慣における運動量の減少²⁰⁾などが挙げられる。ただし、末梢組織におけるインスリン受容体数²¹⁾やインスリンによる肝での糖新生の抑制²¹⁾は、若年者と老年者と差がないといわれている。今回の成績では、HOMA-IR、ISIおよびMCRのいずれの指標を用いて検討してもインスリン感受性は耐糖能の悪化に伴って確実に低下していた。つまり、日本人老年者での耐糖能悪化・2型糖尿病発症にはインスリン感受性の低下も重要な要素になっていることが明らかになった。

4. 本研究の限界と課題

本研究では、NGT群とIGT群に比べてDM群の症例数が19例の少数であった。それは、顕性の糖尿病患者に経口ブドウ糖負荷試験を施行すると過剰な高血糖を誘発するので、倫理上の問題から経口糖尿病薬服用あるいはインスリン療法中の糖尿病症例を対象から除外したためである。つまり、DM群の大半は経口ブドウ糖負荷試験で新規に発見された糖尿病症例であり、インスリン分泌予備能が比較的保たれている可能性が高い。インスリン分泌能の枯渇した進行例までを含めた検討は、方法論的に経口ブドウ糖負荷試験を用いることができないので、今後の課題として残される。

ま と め

老年者182例を対象にして耐糖能異常の重症度と膵 β 細胞機能およびインスリン感受性の関係を検討した。日本人老年者での耐糖能悪化および2型糖尿病発症には、膵 β 細胞機能の減弱とともにインスリン感受性の低下が関与していると考えられる。

文 献

- 1) Davidson, M. B. : The effect of aging on carbohydrate metabolism. *Metabolism* **28** : 688-705, 1979.
- 2) Fink, R. I., Kolterman, O. G., Griffin, J. and Olefsky, M. : Mechanisms of insulin resistance

- in aging. *J. Clin. Invest.* **71** : 1523-1535, 1983.
- 3) **Rowe, J. W., Minaker, K. L., Pallotta, J. A. and Flier, J. S.** : Characterization of the insulin resistance of aging. *J. Clin. Invest.* **71** : 1581-1587, 1983.
 - 4) **Chen, M., Bergman, R. N., Pacini, G. and Porte, D.** : Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **60** : 13-20, 1985.
 - 5) **Jackson, R. A., Blix, P. M., Matthews, J. A., Hamling, J. B., Din, B. M., Brown, D. C., Belin, J., Rubenstein, A. H. and Nabarro, J. D. N.** : Influence of aging on hepatic and peripheral glucose metabolism in human. *Diabetes* **36** : 119-129, 1988.
 - 6) **Yoneda, H., Ikegami, H., Yamamoto, Y., Yamamoto, E., Cha, T., Kawaguchi, Y., Tahara, Y. and Ogihara, T.** : Analysis of early-phase insulin responses in nonobese subjects with mild glucose intolerance. *Diabetes Care* **15** : 1517-1521, 1992.
 - 7) 鯨谷佳和 : 膵内分泌動態よりみた老年者糖尿病. *日老医誌.* **30** : 266-271, 1993.
 - 8) 淵上正章, 中野博司, 大庭建三, 妻鳥昌平 : 血糖連続測定による経口ブドウ糖負荷試験の検討. *日老医学会誌.* **31** : 518-524, 1994.
 - 9) **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus** : Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **22** (Suppl 1): S5-S19, 1999.
 - 10) **Kosaka, K., Kuzuya, T., Hagura, R. and Yoshinaga, H.** : Insulin response to oral glucose load in consistently decreased in established non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med.* **13** : S109-S119, 1996.
 - 11) **Stumvoll, M., Mitrakou, A., Pimenta, W., Jensen, T., Yki-Jarvinen, H., Van Haeften, T., Renn, W. and Gerich, J.** : Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* **23** : 295-301, 2000.
 - 12) **Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F. and Turner, R.C.** : Homeostasis model assessment. *Diabetologia* **28** : 412-419, 1985.
 - 13) **Matsuda, M. and DeFronzo, R.** : Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* **22** : 1462-1470, 1999.
 - 14) 菊池方利 : 二相性インスリン分泌と糖代謝. *日本臨牀,* **55** (増刊号) : 94-104, 1997.
 - 15) 金内雅夫, 赤井靖宏, 木村久仁子, 橋本俊雄 : 肥満耐糖能異常での膵 β 細胞機能とインスリン感受性. *奈良医学雑誌,* **52** : 164-170, 2001.
 - 16) **Shimizu, M., Kato, N., Kawazu, S., Ishii, C., Tomono, S., Ito, Y. and Murata, K.** : Age-related alteration of pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care* **19** : 8-11, 1996.
 - 17) 日本糖尿病学会編 : 糖尿病治療ガイド, pp7-8, 文光堂, 東京, 1999.
 - 18) **Meneilly, G. S., Elliott, T., Tessier, D., Hards, L. and Tidesley, H.** : NIDDM in the elderly. *Diabetes Care* **19** : 1320-1325, 1996.
 - 19) **Houmard, J. A., Weidner, M. D., Dolan, P. L., Leggett-Franziseer, N., Gavigan, K. E. and Hickey, M. S.** : Skeletal muscle GLUT 4 protein concentration and aging in humans. *Diabetes* **44** : 555-560, 1995.
 - 20) **Hollenbeck, C. B., Haskell, W., Rosenthal, M. and Reaven, G.** : Effect of habitual physical activity on regulation of insulin-stimulated glucose disposal in older males. *J. Am. Geriatr. Soc.* **33** : 273-277, 1985.
 - 21) **Meneilly, G. S., Minkar, K. L., Elahi, D. and Rowe, J. W.** : Insulin action in aging man. *J. Gerontol.* **42** : 196-201, 1987.