# 血液中インスリン濃度とC-ペプチド濃度

埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科教授
**松　田　昌　文**
（聞き手　山内俊一）

**血液中インスリン濃度、C-ペプチド濃度についてご教示ください。**
**２型糖尿病患者でインスリン抵抗性やインスリン治療必要の目安に、HOMA-R（空腹時血糖値×インスリン値÷405）やCPI（C-ペプチド値×100÷空腹時血糖値）を参考にしております。実地医療での両者の使い分け、注意点等ご教示ください。**

＜大阪府開業医＞

**山内**　松田先生、まず、質問で挙げられている指標の使い方、使い分けということになりますが、このあたりから先生のお考えをお聞かせ願いたいのですが。

**松田**　まず、用語についてですけれども、インスリン抵抗性の指標、HOMA-Rということですが、これは日本糖尿病学会で用語集に採用していますけれども、実は海外の文献にはほとんど出ていなくて、HOMA-IR、homeostatic model assessment insulin resistance、そういった用語がよく使われています。実際、日本糖尿病協会の糖尿病連携手帳というものが今回新しく皆さんのところに配布されていますが、その中にはHOMA-IRと、こっちの用語が使われています。

この指標は本当に歴史が古くて、1979年にイギリスのオックスフォード大学のターナー教授が提唱されています。この指標はインスリン抵抗性なのですが、一緒にこの先生はインスリン分泌能の指標、HOMA-βというものを提唱されまして、この２つの指標が一般的にはインスリン抵抗性、分泌能の評価でよく用いられています。基礎状態といいますか、空腹時で血糖値とインスリンを測って評価するというもので、一定の評価を得、皆さん、これを使えば大丈夫だということで、ソリッド・スタンダードといいますか、世

の中で広く認められた指標です。

今回挙げられていますCPI、C-ペプチドのほうを用いた指標というのは、インスリンを測るのとほとんど同じ意味なのですが、インスリンと違いまして、インスリン自体を使っている方でも、C-ペプチドですと、ある程度測れる。あるいは、インスリンと違って若干安定性があるということで、使いやすいといった面で、最近はC-ペプチドをインスリンの代わりに用いた指標が使われているということだと思います。

**山内**　まず最初に出たHOMA-IRですけれども、どういった形で出てきた指標なのでしょうか。

**松田**　空腹時のインスリン値と血糖値（血中ブドウ糖濃度）の積、掛け算です。そういうことで指標として書いてあって、「なんだ、これは簡単じゃないか」と思われるけれども、初めて出てきたときは、実は体の糖代謝をコンピュータで計算しています。オックスフォード大学ですから、そういったシミュレーション装置があったわけで、それによって非常に難しい計算をして出していました。

ところが、そのうちに弟子のマシュー先生が、プロットしてみると一定の曲線上に乗るので、最初は対数曲線上にプロットした数式を提唱された。しかし、提唱された数式が、実は変形させると、単なる掛け算で表せるのだということをテキサス大学のハフナー先生が言い出して、臨床的にも使いやすい指標として使われています。

**山内**　インスリン抵抗性というものを一番科学的に立証しようとすると、どういった方法があるわけでしょうか。

**松田**　インスリンの効きやすさですね。インスリンが実際効く臓器というのは、実は肝臓と筋肉の２つ、人間にはありますので、それぞれの臓器について、あるいは全体として見る。それによってまたちょっとやり方が変わってきます。

**山内**　HOMA-IRに関しましては、例えば空腹時血糖値を用いておりますね。このあたりのところは独特のものと思われるのですが、これによってインスリン抵抗性、例えば今、肝臓とか筋肉というのがありましたが、どういった臓器の、どういった状態のインスリン抵抗性が一番出てくるとか、こういったものはあるのでしょうか。

**松田**　肝臓がブドウ糖を産生している。産生したものだけ体で使われている。ただ、使われている部分については、実際、インスリン濃度で用量依存性にどんどん動くといった状態ではなく、HOMA-IRが反映しているのは明らかに肝臓のインスリン抵抗性ということになります。

**山内**　肝臓のとなりますと、例えばですが、夜間とか早朝空腹時、このあたりを中心としたものと考えてよろしいのでしょうか。

**松田**　測っている時点のインスリン、ブドウ糖濃度ですから、少し前とかいうよりも、本当にリアルタイムの肝臓の様子を表しているということになりますけれども、ではその測って採血した時点というのは、夜中はだいたいずっと平衡状態になっているわけです。そういった意味ではもっと早い時期とか、あるいは食事を食べたからといって、そんなに急に肝臓の抵抗性がどんどん変わってくるとか、そういったふうには一般的に考えていないということと、もう一つは肝臓のインスリン抵抗性というのは筋肉のインスリン抵抗性とほぼ比例する場合が多い。実際は個々の方でかなりばらつくのですが、大ざっぱに、特に統計的に見るときは、それは間違いない。そういったことで、こういう指標が全身のインスリン抵抗性の指標としても用いられてきたということになります。

**山内**　専門家がよく使われるクランプ試験などとの相関が高いということですね。

**松田**　相関は保証されているといっていいです。ただし、実際に全身のインスリン抵抗性とか筋肉のインスリン感受性を評価していないので、実際に全身的にどうかというのは、ブドウ糖などを負荷したときに、ブドウ糖負荷試験から、手前みそですけれども、松田インデックス、そういったものを計算するということがやられていて、特に海外の学会では非常に多く使っていただいています。

**山内**　食事の後の状態との関係については何か出ているのでしょうか。

**松田**　食事の後といっても、インスリン抵抗性という用語のとらえ方が非常に難しい。インスリンを使って効かない。なんで効かないか。食べた後でブドウ糖がどんどん肝臓からつくられていく。つくられていくから、腸管から回ってきて体に入ってくる。それで、いくらインスリンをやっても血糖が下がらない。そういったインスリンが効きにくい状態を抵抗性ととらえたら、食べるもの自体が、どれだけ食べたかということがインスリンの抵抗性というものに直接関係してくる。基質の増加によるインスリンの効きにくさ、抵抗性、肝臓のインスリンの抵抗性ということでとらえていただけたらと思っています。

**山内**　抵抗性とは別の病態に分泌不全ということがあるわけですが、この分泌の指標というのは、従来はC-ペプチド、1日蓄尿量から算出されたC-ペプチド量とか、あるいはグルカゴンを負荷したあとの値、こういったものをよく参考にしたのですが、最近出てきたCPI、このあたりはどういう使われ方をしているのでしょうか。

**松田**　インスリンの分泌能というか、インスリンは一日中かかってどのぐらい出ているかということで、蓄尿中の

インスリン分泌を反映するC-ペプチド、これはちゃんとしたマーカーになるはずだとやっていたのですが、非常にばらつく。

しかし実際には、HOMA-βなどが、朝の１ポイントだけを取っても、結局は１日の代謝をほぼ反映するのと同じように、１つのポイントを取っただけでインスリンのある程度の分泌の状態を反映します。

でも、それではなくて、ちゃんとブドウ糖を負荷したり、先ほどグルカゴンといわれましたけれども、それを負荷したときの反応を見ないと、実際、物を言えないのではないかという立場はもちろんあるのですが、われわれが本当にインスリンが出ているか、出ないか、指標にしたいのは、外因性インスリン、外からインスリンを使わないで、この方は生命が維持できるかどうか、そういったレベルの話なので、本当にインスリンが出ているか、出ていないかだけ見るのなら、空腹時だけで十分だと、そういったようなとらえ方でいいのではないかと思います。

グルカゴンに対する反応というのはよく使われるのですが、実は保険適用がありません。実際にそういったうまいデータが十分に取れない。グルカゴンによるインスリンの分泌反応というのが、本当に分泌能を反映しているかというのは、ほかの指標とうまく相関が取れないのです。ですから、ブドウ糖負荷によるinsulinogenic index、これが一番いい指標だと思いますけれども、ワンポイントでもし取られるのだったら、HOMA-β、インスリンとブドウ糖の比、それとよく似た、インスリンの代わりにC-ペプチドを用いたCPI、こういったものでも臨床的には十分に使えるということになるのだと思います。

**山内**　最後に、こういった指標を使うときの注意点は何かありますでしょうか。

**松田**　まず、こういった指標の限界というものが幾つかあります。最初にHOMA-IRについて限界をいいますと、血糖値があまり高い方だとよくない。だいたい140を超えると、掛け算したものというのは非常にばらついてきます。でも、逆にいうと、その逆数を取ってしまうと数が小さくなり、ばらつかなくなるので、実際にQUICKIという指標がありまして、そういった計算の仕方をすると、いい評価になる可能性があります。

それと、一番問題なのは、インスリンを治療で使ったときにHOMA-IRを測ってはいけない。例えば、NPHとかの中間型が効いている状態、あるいは最近の持効型インスリンが効いている状態ですと、肝臓へのインスリンの濃度というのは末梢と門脈で全然違いますので、これはまったく話にならない。この２ポイントに気をつけていただき

たいと思います。

それと分泌能はあまり問題ないと思うのですが、どちらの指標にしても、抵抗性がすごく高い、では抵抗性を改善するように注意しよう、これはいいのです。それから、CPIが非常に低い、ではインスリンを使ってやろう。そういったふうに持っていくのはいいのですけれども、逆に、抵抗性はあまりない、普通だ、では抵抗性に対する介入はいいのではないか、これは困るのです。あるいは、C-ペプチドがそこそこ出ている、ではインスリンを使わなくても大丈夫ではないか、これをやられるとたいへん困ります。

現実的に、インクレチン薬、GLP-1受容体作動薬というものが出まして、注射剤なのでインスリンと同じぐらい効くのではないかという形で、ではCPIを測ってみて、２を超えている。ではインスリンではなくて、受容体作動薬のほうを使ってみる。使ってみて、専門医ですが、ケトアシドーシスを起こして危篤に陥る。そういうことが実際ありますので、使われるときは今いったことをよく注意していただかないといけないと思います。

**山内**　ありがとうございました。