

## 高インスリン血症の弊害

東京女子医科大学糖尿病センター長

内 瀉 安 子

(聞き手 山内俊一)

---

内因性および外因性高インスリン血症の弊害についてご教示ください。

<山形県開業医>

---

**山内** 内瀉先生、昔から、血中インスリン値が高いと動脈硬化が進む、いや進まないといった議論はずっと続いてきましたね。

**内瀉** そのとおりです。もともと、インスリンというホルモンは血管内皮細胞に作用しますとNO（一酸化窒素）を産生し、動脈硬化を起こさないほうに作用する、つまり抗動脈硬化に作用するのですが、平滑筋細胞にも働いて炎症性のサイトカインを誘導し、結果的には動脈硬化を促進する方向に働くことが実験レベルでは知られているものですから、高インスリン血症を進ませる、いや、進ませないと昔から言われていました。

内因性の高インスリン血症、外因性の高インスリン血症の弊害を動脈硬化から考えてみます。質問にある弊害というのは多分動脈硬化のことだろうと

解釈して両者一緒に考えてみたいと思います。内因性の血中インスリン高値は、よく我々が臨床の場で出会う患者さんを考えてみますと、肥満でメタボっぽい人となります。20 $\mu$ U/mlどころか、40、80、どうかすると100を超えるような高インスリン血症があります。高インスリン血症として一番問題となるのがこれです。もう一つインスリンノーマも内因性高インスリン血症を起こします。インスリンノーマでも動脈硬化を起こすのか。これも今回考える一つのポイントかと思います。

それから外因性、つまり外からの要因による高インスリン血症の代表として、インスリン注射による高インスリン血症がこれに当たります。

**山内** まず我々がよく論文などで目にするのは、外因性のインスリンですね。インスリン注射をやった場合に動

脈硬化が進むのかどうかといったあたりいろいろな議論がありましたけれどもどうでしょう。

**内潟** 1970年代の有名な研究で、UGDP研究というものがあります。University Group of Diabetes Programです。UGDPは今では「何の研究？」というぐらい、少し古い研究ですが、1970年代の代表的研究といえます。

UGDPはどういう研究かという、2型糖尿病の患者さん、発症してそんなに経過していない方にトルブタマイドというSU薬治療とインスリン注射治療の2通りを行う。そして5年間ほど観察し、死亡率とか心血管イベントがどうかを調査するものです。

その結果、SU薬治療群の心血管死亡率が高値、インスリン注射群でも死亡率や心血管イベントの抑制効果はなかった。SU薬治療もインスリン注射治療もあまり糖尿病の患者さんによくないのではないかと、疑問符を投げかけた研究でした。

**山内** あの当時はいったんSU薬は随分売り上げが落ちましたね。

**内潟** その後、方法に少し問題がある、つまり患者さんの割り付けに不均等性があるのではないかと、ランダム化がうまくなされていないなど、方法論における問題が指摘され、新たな臨床試験が待ち望まれていたわけです。そこで出てきたのが2型の患者さんを対象としたUKPDSであったり、1型

の患者さんを対象としたDCCTでした。

1型の患者さん対象のDCCTは、強化インスリン療法群とインスリン治療従来群の2群にランダムに分けて、その後の糖尿病性細小血管障害の発症頻度を比較調査したものです。結果は前者群が後者群より良好な血糖管理ができて、細小血管障害の発症、進展が有意に抑制されました。DCCT終了後ほとんど全員が、EDICというゆるやかなながらも強化インスリン療法に移行して観察研究がなされています。EDIC時代に入ってHbA1cが1%上昇しているのですが、DCCT時代の強化インスリン療法群で、依然として糖尿病性細小血管障害発症が抑えられ、EDIC10年後には大血管障害発症も抑制されました。DCCT強化インスリン療法群は従来群より多くインスリンを使用しています。そのせいか体重も増えていきます。しかし、良好な血糖管理をした群（つまり強化インスリン療法群）のほうが、細小血管障害も大血管障害も抑制されている。つまり、1型の患者さんにおいては、インスリンをたくさん注射したからといって、心血管イベントが増加したことはなかった。もちろん細小血管障害も。

2型の患者さんを対象とした、イギリスを中心に行われた臨床研究であるUKPDSにおいても同様で、とにかく治療内容にかかわらず血糖管理を良くすれば、細小血管障害は発症しにくく

なるし、進展もしにくくなる。大血管障害の結果はUKPDSが終了した10年後、post UKPDS研究の結果として発表され、やはり抑制されていました。大血管障害は長い時間がかからないと結果が出てこないようですね。とにかく良好な血糖管理を長くし続ければ、SU薬を使おうが、インスリンを使おうが、厳格に血糖コントロールすれば心血管障害は抑制される、死亡率も抑制されるのが明らかになりました。

これを解釈すると、血中のインスリンは少し高めであっても、そんなに悪さはしないことがうかがえます。

**山内** いずれのスタディも、私もよく引用しますが、まず一つにボックスポンサーがついていないというバイアスのないスタディであることは大きいですね。

**内潟** 先生がおっしゃるように、DCCTはアメリカのNIH（米国衛生研究所）が中心だし、UKPDSもバックが公的機関ですから、我々は今もって信頼して「こうですよ」ということが言えますね。

**山内** もう一つの意義ある特徴として、長期スタディでよくありがちな、単に相関係数を出したというだけではないことが挙げられますね。長期間にわたる因果関係が示されています。この2点でいまだにこの2つのスタディを凌駕する研究がなかなかないようですね。

**内潟** ないですね。DCCT/EDICも2014年で30年経過しましたが、今でも新たな結果が報告されています。

**山内** そういった点で、現時点で非常に信頼度が高い臨床研究から見ると、血中インスリン高値は動脈硬化を促進するというエビデンスはそんなにはないとみてよいですね。

**内潟** そのようですね。それから、DCCT、これは1型の患者さんを対象にした研究ですが、強化インスリン療法群の場合はポンプを使ったり、頻回注射しているせいか、体重がけっこう従来群よりも増えています。増えているけれど、その方たちが早く亡くなりやすいとか、心臓が悪くなりやすいなどのデータはないのです。

**山内** 外因性インスリンに関しては、そのあたりは非常に大きなエビデンスだと思います。その次の内因性の問題はいかがでしょう。

**内潟** 内因性の高インスリン血症の、インスリノーマをまず考えてみます。これも血中のIRIは非常に高いです。3桁ぐらいはざらにあります。インスリノーマはもちろん血糖値は上がらず、低血糖が起り、そして遷延することが問題となります。いわゆるインスリン抵抗性のない高インスリン血症となります。インスリン抵抗性については、あとでちょっとお話しします。

1993年にメイヨークリニックから報告されているインスリノーマの論文を

紹介します。インスリノーマの患者さん70人が対象です。その方たちは血中のインスリン値は高いのですが、実際心血管イベントを発症していないので、心血管イベント発症リスク因子との関連を見えています。血中インスリン値は非常に高いのですが、動脈硬化、心血管イベントを起こすような発症リスク因子との関係はないという報告です。

**山内** 少し特殊な病態ですが、非常に参考になるかと思います。次に一般的なものです。

**内潟** 一般的に私たちは肥満で、ちょっと食後血糖が高い、食前血糖もちょっと高めになってきたというメタボの患者さんをよく拝見しますが、たいがい高インスリン血症をきたしています。よくいわれるように、動脈硬化疾患を発症しやすい、心血管イベントを起こしやすいわけです。

では、高インスリン血症自体が悪いのか。高インスリン血症を起こすような、もっと根元の原因が何かあるのかということが問題になります。結論から言いますと、高インスリン血症自体ではなく、もっと以前の原因がある。それは何かというと、肥満した患者さんの肥満した脂肪細胞、ここからいろいろな動脈硬化を起こす悪玉の因子が出るということがわかっています。そこに運動不足や過食があったりすると、さらに動脈硬化を促進させます。悪玉因子

が増加しますと、骨格筋のIRS-1の機能障害や肝臓のIRS-2の機能障害が起こり、インスリンがインスリンレセプターに付着しても、その後のシグナル伝達もうまくいかなることが知られています。つまり、インスリンが血中に多くあっても、インスリンが細胞表面のインスリンレセプターにくっついたあとの細胞内のシグナル伝達もうまくいかない。要は、インスリンのシグナルが細胞の中に伝わっていかない。これを称してインスリン抵抗性といっています。

細胞の中にシグナル伝達障害が起こっているので、インスリン不足と勘違いしてインスリンを増やしていくことになります。つまり、血中のインスリンが高値になる。

**山内** 代償性にどんどん増えるわけですね。

**内潟** そういうことですね。TNF $\alpha$ だの、レジスチンとかfree fatty acid、こういう悪玉因子がインスリン抵抗性を起こしている。この現象が実は動脈硬化も一緒に起こすだろうことが今はわかっています。

**山内** 高インスリン血症というのは、そういう意味ではノンスペシフィック（信頼できない）なマーカーかもしれないですね。

**内潟** そうですね。

**山内** ありがとうございます。