

肥満 (体脂肪率), 体脂肪分布および高インスリン血症と 心血管疾患危険因子の相関に関する疫学的研究

石井 勝久 田中 繁道 斎藤 重幸

札幌医科大学医学部内科学第二講座 (主任 飯村 攻 教授)

An epidemiological study on the relation of adiposity, body fat distribution
and hyperinsulinemia to cardiovascular risk factors.

Katsuhisa ISHII, Shigemichi TANAKA and Shigeyuki SAITOH

Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine.

(Chief: Prof. Osamu IIMURA)

ABSTRACT A cross-sectional epidemiological study was performed in 628 male inhabitants (aged 30-69 years, mean 56.6 ± 9.8 years) in two rural agricultural towns in Hokkaido, Japan, in order to clarify the relations among adiposity, adipose tissue distribution, plasma insulin levels and cardiovascular risk factors. In 184 men (aged 30-69 years, mean 56.4 ± 9.8 years) who had given consent, the 75g oral glucose tolerance test (OGTT) was done. Variables for analysis were body fat weight to whole body weight ratio (FR) measured by the bioimpedance method (Tanita BF 102), waist to hip circumference ratio (WHR), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL cholesterol (HDL), fasting plasma glucose (FPG), insulin level at 120 min after OGTT (120IRI), and sum of insulin levels before and at 60 and 120 min after OGTT (Σ IRI). Hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and hypo-HDL cholesterolemia were defined by $TC \geq 220$ mg/dl, $TG \geq 150$ mg/dl and $HDL < 40$ mg/dl, respectively.

FR correlated positively with SBP, DBP, TC, TG and FPG, and negatively with HDL. SBP, DBP, TC, TG and FPG were significantly higher in the 50% of subjects with $FR >$ median FR than in the group with $FR <$ median FR, while HDL was significantly lower in the high-FR group. The prevalence of HT, impaired glucose tolerance and dyslipidemia were greater in the high-FR group than in the low-FR group. Similar findings were observed in concern with WHR. 120IRI and Σ IRI were correlated positively with FR, WHR, DBP, TC, TG and FPG, and negatively with HDL. Both the high FR group and high WHR group had significantly increased levels of 120IRI and Σ IRI as compared to the lower respective groups.

From these results, we concluded that FR and WHR were closely related to plasma insulin levels and cardiovascular risk factors, and that increased adiposity and intraabdominal adipose tissue distribution may play at least some role in deterioration of cardiovascular risk factors mediated by hyperinsulinemia in men.

(Received November 7, 1995 and accepted December 6, 1995)

Key words: Adiposity, Body fat distribution, Cardiovascular risk factors,
Hyperinsulinemia, Epidemiology

1 緒 言

肥満は高血圧, 耐糖能異常, 脂質代謝異常を高頻度

に合併し¹⁻⁸⁾, 動脈硬化性疾患を促進する重要な危険因子となる⁶⁻¹²⁾. 肥満とは, 正確には脂肪が過剰に蓄積された状態と定義されるが, これまでは肥満の指標とし

て身長、体重から計測される body mass index (BMI) や Broca index, 箕輪指数などの体格指数が繁用されてきた。しかし、必ずしも体格指数が肥満の定義に示される体脂肪過剰蓄積を正確に反映しているとは限らない¹³⁾。

最近では、生体インピーダンス法により、比較的容易に体脂肪率 (FR) や脂肪量が測定できるようになり¹⁴⁾、体脂肪過剰蓄積を評価する上でのより有用な指標と考えられるようになった。そして一方では、肥満そのものよりも体脂肪分布異常、つまり腹部型肥満あるいは腹腔内脂肪過剰蓄積を、動脈硬化性疾患の発症や全死亡の危険因子として重要視すべきであるという議論がある。腹腔内脂肪過剰蓄積の指標として、ウエスト・ヒップ比 (WHR) を測定し、WHR の高い腹部型肥満を呈するものに虚血性心疾患の合併が多く、BMI ではむしろ逆に低値群ほどその発生率が高かったと述べるものもある¹⁰⁾。さらに、高齢女性の5年間の追跡結果から、WHR が心血管疾患の危険因子として重要で、BMI は危険因子になりえないとするもの¹¹⁾ や、全死亡率と体格指標による肥満度は J 字ないしは U 字型の相関を示すが、WHR とは直線的な正相関を認めるというもの^{11,12)} などがある。

他方、ごく最近になり、動脈硬化性疾患の危険因子である高血圧、脂質・糖質代謝異常がインスリン抵抗性/高インスリン血症という共通の病因を背景とするという、syndrome X¹⁵⁾、死の四重奏 (deadly quartet)¹⁶⁾、インスリン抵抗性症候群¹⁷⁾ などの概念が提唱されるようになってきた。

しかし、体脂肪過剰蓄積および体脂肪分布異常と、高血圧、脂質代謝異常、糖質代謝異常、インスリン抵抗性/高インスリン血症を包括的に、かつ疫学的に検討した成績は少ない。

そこで、本研究では FR, WHR と血圧、脂質・糖質代謝、血漿インスリン値の関連を、1994 年度の北海道端野、壮瞥両町の成人病検診男性受診者を対象に、断面疫学調査の成績から検討した。

2 対象と方法

2.1 対象

教室で 1977 年より継続中の北海道端野、壮瞥両町における循環器疫学調査^{2-4,8,9,18,19)} の中で、1994 年度の成人病検診受診者のうち、30~69 歳の男性 628 名 (平均年齢 56.6±9.8 歳) を対象とした。また、30~69 歳の両町男性住民 200 名を無作為抽出し、インフォームド・コンセントの得られた 184 名 (平均年齢 56.4±9.8

歳) に 75 g ブドウ糖経口負荷試験 (OGTT) を施行した。

2.2 調査方法と解析項目

検診は早朝空腹下に施行した。問診を行い、身長、体重を計測、5 分以上の安静坐位で血圧を水銀血圧計で 3 回以上測定の後、肘静脈より採血し、後述の検査に供した。OGTT 施行の 184 名では、負荷前、負荷後 60 分、120 分に血糖および血漿インスリン測定のための採血を行った。そして、体脂肪率 (FR) をタニタ BF102 脂肪計 (タニタ・東京) で測定、また腹囲および腰囲を計測してウエスト・ヒップ比 (WHR) を算出した。解析項目は FR, WHR, 随時坐位収縮期 (SBP) および拡張期血圧 (DBP), 血清総コレステロール (TC), トリグリセリド (TG), HDL コレステロール (HDL), 空腹時血糖 (FPG), OGTT の際の 120 分インスリン値 (120 IRI), および空腹時、60 分、120 分のインスリン値の総和 (Σ IRI) である。なお、教室ではこれまでに、OGTT の際の IRI 値の検討から 120 IRI が血圧との相関係数が最も高く¹⁹⁾、またインスリン感受性の指標である euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp 法による M 値と 120 IRI あるいは Σ IRI が最もよく相関すること²⁰⁾ を報告している。そこで、今回はインスリン感受性の指標として 120 IRI, Σ IRI を使用し、本研究では OGTT 後の 60 分、120 分、総和の血糖値と空腹時、60 分のインスリン値は検討項目から除外した。血液生化学的諸量は以下の方法で測定した。TC; コレステロールオキシダーゼ・dimethoxy-anilinehydroxy-3-sulfopropyl (DAOS) 法, TG; グリセロール-3-リン酸オキシダーゼ・DAOS 法, HDL; デキストラン硫酸塩化マグネシウム沈殿法, 血糖; グルコースオキシダーゼ電極法, IRI; 酵素免疫測定法。

血圧は 3 回以上の測定値の平均値を用い、WHO の基準²¹⁾ により正常血圧 (NT), 境界域高血圧 (BHT), 高血圧 (HT) の 3 群とした。また、耐糖能は OGTT の結果から、日本糖尿病学会の基準²²⁾ に従い正常群 (NGT), 境界型糖尿病群 (BDM), 糖尿病群 (DM) に分類し、薬物治療中の高血圧および糖尿病は、それぞれ HT, DM とした。また、血清総コレステロール値が 220 mg/dl 以上を高コレステロール血症、血清トリグリセリド値が 150 mg/dl 以上を高トリグリセリド血症、血清 HDL コレステロール値が 40 mg/dl 未満を低 HDL コレステロール血症に分類した。

なお、血圧値、血糖値、血清脂質値に関する解析では、それぞれ問診上認められた高血圧、糖尿病、高脂血症の薬物治療者は除外し、また、血漿インスリン値

に関わる解析ではインスリン分泌能への影響も考慮して、すべての糖尿病患者を除いて検討した。

2.3 FR, WHR と心血管疾患危険因子の相関

FR および WHR と心血管疾患危険因子 (SBP, DBP, TC, TG, HDL, FPG) との相関を検討した。この際に、正規分布を示さない TG, FPG は自然対数に変換して解析した。次いで、FR を中央値である 22.1% で 2 分割し、その低値群と高値群で諸量を比較し、同様に WHR でも中央値 0.89 で 2 分し、低値、高値両群で諸量を比較検討した。更に、FR あるいは WHR 低値、高値両群における高血圧、脂質代謝異常の頻度を比較した。耐糖能異常の頻度は、OGTT 施行例 184 例における FR の中央値 21.2%, WHR の中央値 0.896 それぞれで 2 分し、その低値群、高値群間で比較した。

2.4 血漿インスリン値と各危険因子の相関

前述のように、教室ではこれまでに、OGTT の際の 120 IRI が血圧との相関が最も高く¹⁹⁾、またインスリン感受性の指標である glucose clamp 法による M 値と 120 IRI あるいは Σ IRI が最もよく相関すること²⁰⁾を報告している。そこで、今回はインスリン感受性の指標として 120IRI, Σ IRI に注目して以下の検索を試みた。まず、120IRI, Σ IRI と各危険因子との相関関係を検討した。ただし、この際には血漿インスリン値を自然対数に変換したものを用いた。次いで、OGTT 施行者例で糖尿病を除いたものの FR および WHR を中央値 (FR: 20.7%, WHR: 0.895) で分け、その低値、高値群の 2 群間で 120IRI, Σ IRI の値をそれぞれ比較した。最後に、FR, WHR をそれぞれ目的変数、120IRI, 年

齢, SBP, TC を説明変数とした重回帰分析を試みた。また、上記の理由^{19,20)}から、本研究では OGTT 施行後の空腹時、60 分、120 分、総和の血糖値と各危険因子との相関の検討は除外した。

2.5 統計学的解析

測定値は平均値±標準偏差で表した。統計解析は Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 6.0 J 版を用いて行った。2 群間の差は Student's t-test あるいは Welch の検定、2 群間の頻度の差は χ^2 -test、2 変量の相関関係は Pearson 積率相関係数を用いてそれぞれ検定した。p<0.05 を有意水準とした。

3 結 果

3.1 FR, WHR と心血管疾患危険因子

3.1.1 FR と心血管疾患危険因子諸量の相関

FR と心血管疾患危険因子との相関係数を Table 1 上段に示す。FR は、相関係数は低いながらも有意 (共に p<0.001) に、SBP (r=0.191), DBP (r=0.276), TC (r=0.245), ln TG (r=0.285), ln FPG (r=0.179) と正に、HDL とは負に相関 (r=-0.191) した。代表例として FR と DBP の相関を Fig. 1 上段に示す。

3.1.2 WHR と心血管疾患危険因子諸量の相関

WHR と心血管疾患危険因子との相関係数を Table 1 下段に示す。WHR にも、相関係数は低いながらも有意 (共に p<0.001) に、SBP (r=0.217), DBP (r=0.233), TC (r=0.123), ln TG (r=0.234), ln FPG (r=0.210) と正の、HDL とは負の相関 (r=-0.158) を認めた。WHR と DBP の相関を Fig. 1 下段

Table 1 Correlation coefficients between FR or WHR and cardiovascular risk factors

	SBP	DBP	TC	TG	HDL	FPG
FR	0.191 479 p<0.001	0.276 479 p<0.001	0.245 567 p<0.001	0.285 567 p<0.001	-0.191 567 p<0.001	0.179 549 p<0.001
WHR	0.217 521 p<0.001	0.233 521 p<0.001	0.123 613 p<0.001	0.234 613 p<0.001	-0.158 613 p<0.001	0.210 592 p<0.001

For the analyses of blood pressure, serum lipid and plasma glucose, subjects on pharmacological treatment for hypertension, hyperlipidemia or diabetes mellitus, respectively, were excluded.

FR: ratio of body fat weight to whole body weight; WHR: waist to hip ratio;

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TC: serum total cholesterol levels;

TG: serum triglyceride levels (transformed to natural logarithm);

HDL: serum HDL cholesterol levels, FPG: fasting plasma glucose levels (transformed to natural logarithm)

Upper, middle and lower numeral represent correlation coefficient, subject number and p value, respectively.

に示す。

3・1・3 FR 高値群と FR 低値群における心血管疾患危険因子諸量の比較

FR を中央値である 22.1% で 2 分割し、その低値群と高値群で諸量を比較した (Fig. 2)。その結果、SBP (125.7 ± 15.4 vs 131.7 ± 17.1 mmHg), DBP (75.1 ± 8.4 vs 79.4 ± 8.8 mmHg), FPG (93.6 ± 17.9 vs 99.3 ± 15.3 mg/dl), TC (176.2 ± 32.0 vs 192.4 ± 29.4 mg/dl), TG (127.4 ± 81.7 vs 188.6 ± 165.8 mg/dl) はいずれも、低値群に比し高値群で有意 (いずれも $p < 0.001$) に高く、HDL (54.4 ± 13.0 vs 50.9 ± 13.1 mg/dl) は有意 ($p < 0.001$) に低かった。

3・1・4 WHR 高値群と WHR 低値群における心血管疾患危険因子諸量の比較

同様に WHR を中央値 0.89 で 2 分し、低値、高値両群で諸量を比較した成績を Fig. 3 に示す。SBP (125.1 ± 14.8 vs 132.6 ± 18.0 mmHg), DBP (75.3 ± 8.5 vs 79.8 ± 9.0 mmHg), FPG (93.8 ± 16.9 vs 98.8 ± 15.8 mg/dl), TC (179.6 ± 31.6 vs 188.7 ± 31.2 mg/dl), TG (134.7 ± 104.9 vs 178.6 ± 148.0 mg/dl) はいずれも、低値群に比し高値群で有意 (いずれも $p < 0.001$) に高く、HDL (54.5 ± 13.2 vs 50.7 ± 12.9 mg/dl) は有意 ($p < 0.001$) な低値となった。

3・1・5 FR 低値群、高値群における高血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常の頻度

次に、全対象者における FR の分布の中央値 22.1% で 2 分し高血圧、脂質代謝異常の頻度を、低値群と高値群の間で比較検討した。耐糖能型は OGTT 施行例でのみ判別可能であるため、耐糖能異常者の頻度は OGTT 施行 184 例を対象に FR の中央値 21.2% で 2 分して分析した。高血圧 ($p < 0.05$)、耐糖能異常 ($p < 0.01$)、高コレステロール血症 ($p < 0.05$)、高トリグリセリド血症 ($p < 0.001$)、低 HDL 血症 ($p < 0.01$) の頻度は、いずれも FR 高値群で有意に高値であった (Fig. 4)。

3・1・6 WHR 低値群、高値群における高血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常の頻度

WHR についても前項と同様の検討を行った。高血圧、脂質代謝異常の頻度は、全対象者における WHR の分布の中央値 0.89 で 2 分し、そして耐糖能異常者の頻度は OGTT 施行 184 例の WHR の中央値 0.896 で 2 分し、それぞれその低値群、高値群間で比較した。高血圧 ($p < 0.01$)、耐糖能異常 ($p < 0.05$)、高トリグリセリド血症 ($p < 0.001$)、低 HDL 血症 ($p < 0.05$) の頻度は高値群で有意に高率であった。しかし、高コレス

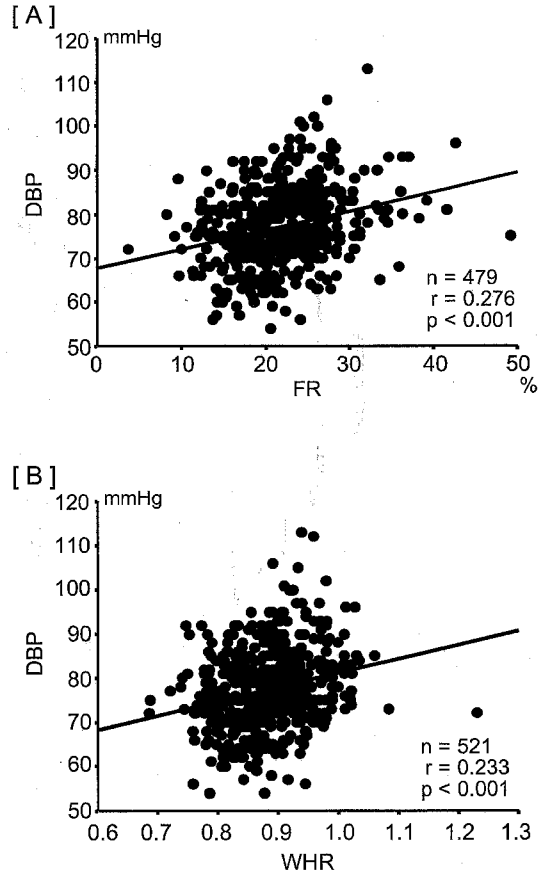


Fig. 1 Correlations between FR (A) or WHR (B) and DBP.

Subjects on pharmacological treatment for hypertension were excluded from the analyses.

FR: ratio of body fat weight to whole body weight; WHR: waist to hip ratio; DBP: diastolic blood pressure.

テロール血症の頻度は低値群に比し、高値群で大ではあったが統計学的な有意差は認められなかった (Fig. 5)。

3・2 血漿インスリン値と心血管疾患危険因子

3・2・1 血漿インスリン値と心血管疾患危険因子諸量の相関

120IRI, Σ IRI と各危険因子との相関係数を Table 2 に示す。なお、ここでは正規分布化するため、120IRI, Σ IRI の両者いずれも自然対数に変換した値を用いた。その結果、 \ln 120IRI は FR ($r = 0.319$, $p < 0.001$), WHR ($r = 0.249$, $p < 0.01$), TC ($r = 0.297$, $p < 0.001$), \ln TG ($r = 0.226$, $p < 0.01$) と正の、HDL ($r = -0.269$, $p < 0.001$) とは負の相関関係を示し、

Table 2 Correlation coefficients between 120IRI or Σ IRI and cardiovascular risk factors

	FR	WHR	SBP	DBP	TC	TG	HDL	FPG
120IRI	0.319	0.249	0.090	0.155	0.297	0.226	-0.269	0.142
	160	171	160	160	171	171	171	172
	p<0.001	p<0.01	NS	p=0.051	p<0.001	p<0.01	p<0.001	NS
Σ IRI	0.276	0.204	0.139	0.269	0.334	0.264	-0.329	0.241
	160	171	160	160	171	171	171	172
	p<0.001	p<0.01	NS	p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.01

The subjects with diabetes mellitus were excluded. For the analyses of blood pressure and serum lipids, subjects on pharmacological treatment for hypertension or hyperlipidemia, respectively were again omitted.

120IRI: plasma insulin levels at 120 min of OGTT (transformed to natural logarithm);

Σ IRI: sum of insulin levels at 0, 60 and 120 min of OGTT (transformed to natural logarithm).

Other abbreviations are referred to table 1.

Upper, middle and lower numeral represent correlation coefficient, subject number and p value, respectively.

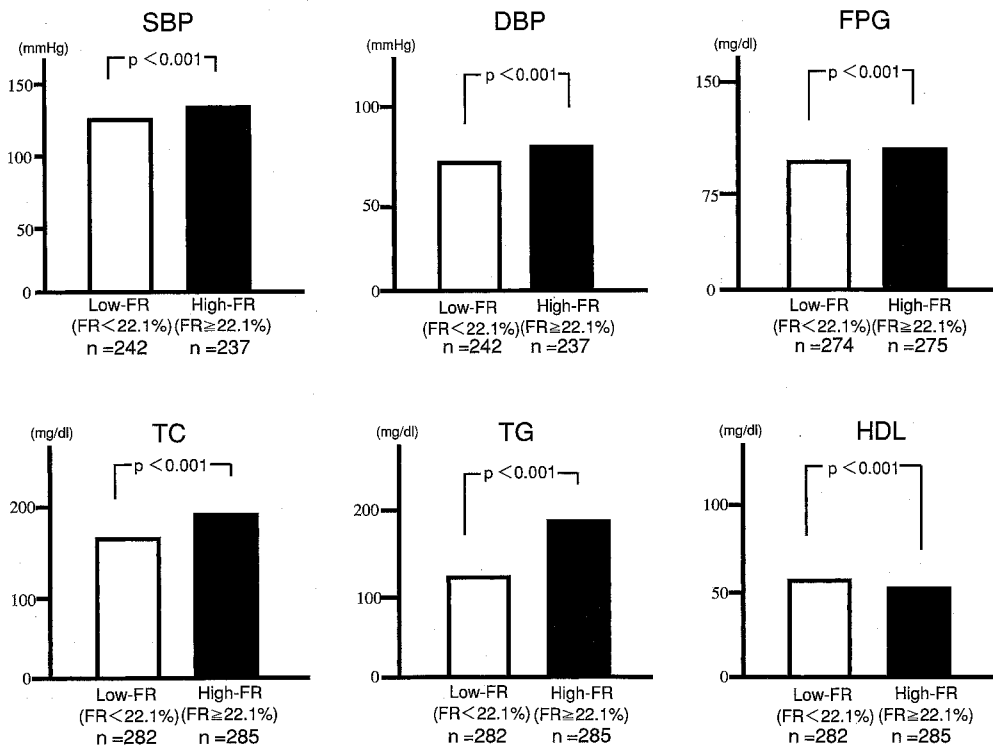


Fig. 2 Comparisons of the levels of cardiovascular risk factors between the low-FR group (FR < median FR, 22.1%) and the high-FR group (FR ≥ 22.1%).

For the analyses of blood pressure, plasma glucose and serum lipids, subjects on pharmacological treatment for hypertension, diabetes mellitus or hyperlipidemia, respectively, were excluded.

FR: ratio of body fat weight to whole body weight; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL: HDL cholesterol.

Table 3 120IRI and Σ IRI in the low and high groups of FR or WHR

	Low-FR group (FR<20.7%) n=80	High-FR group (FR \geq 20.7%) n=80	p
120IRI (μ U/ml)	16.5 \pm 14.9	26.1 \pm 24.3	<0.01
Σ IRI (μ U/ml)	59.1 \pm 52.8	76.9 \pm 58.1	<0.05

	Low-WHR group (WHR<0.895) n=87	High-WHR group (WHR \geq 0.895) n=84	p
120IRI (μ U/ml)	15.4 \pm 13.9	27.3 \pm 23.9	<0.01
Σ IRI (μ U/ml)	55.6 \pm 51.6	79.6 \pm 55.5	<0.01

Analyses were done in subjects who underwent OGTT and did not suffer from diabetes mellitus.

Low-and high-FR groups, and low-and high-WHR groups were divided at the median of FR (20.7%) or WHR (0.895), respectively.

120IRI: plasma insulin levels at 120 min of OGTT;

Σ IRI: sum of plasma insulin levels at 0, 60 and 120 min of OGTT.

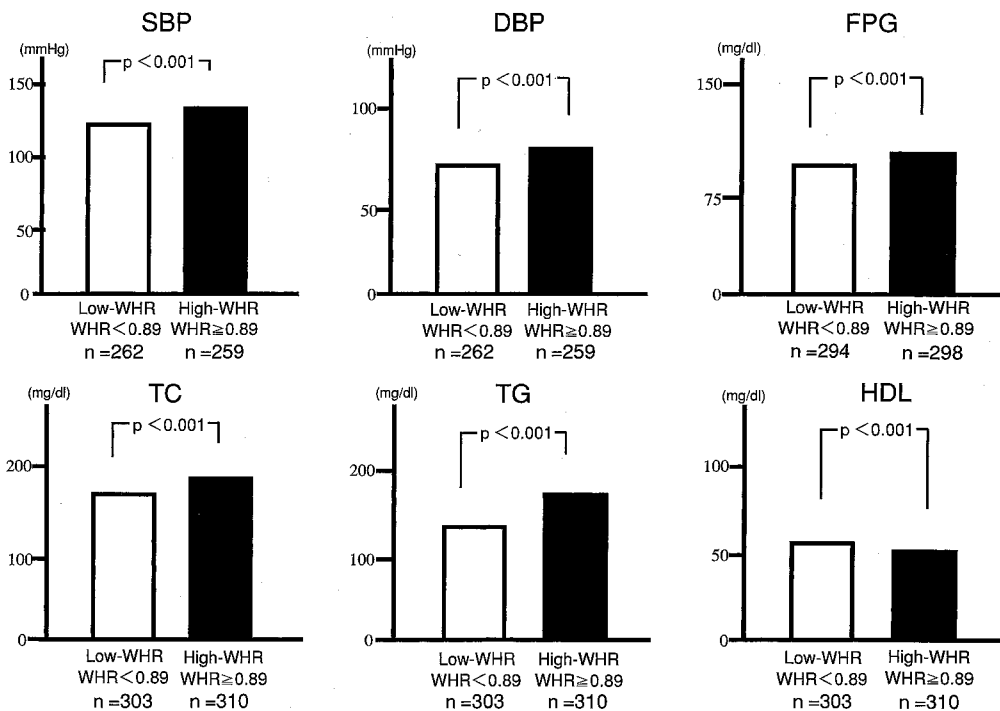


Fig. 3 Comparisons of the levels of cardiovascular risk factors between the low-WHR group (WHR<median WHR, 0.89) and the high-WHR group (WHR \geq 0.89). For the analyses of blood pressure, plasma glucose and serum lipids, subjects on pharmacological treatment for hypertension, diabetes mellitus or hyperlipidemia, respectively, were excluded.

Abbreviations are referred to Fig. 1 and Fig. 2.

DBP とは正の相関傾向 ($r=0.155$, $p=0.051$) を示した。同様に $\ln \Sigma\text{IRI}$ は FR ($r=0.276$, $p<0.001$), WHR ($r=0.204$, $p<0.01$), DBP ($r=0.269$, $p<0.01$), TC ($r=0.334$, $p<0.001$), $\ln \text{TG}$ ($r=0.264$, $p<0.001$), $\ln \text{FPG}$ ($r=0.241$, $p<0.01$) と正の, HDL ($r=-0.329$, $p<0.001$) とは負の相関関係を示した。FR および WHR と $\ln 120\text{IRI}$ の相関を Fig. 6 に, また $\ln 120\text{IRI}$, $\ln \Sigma\text{IRI}$ と TC の相関を Fig. 7 に示す。

3.2.2 FR および WHR 低値群, 高値群における 120IRI, ΣIRI の比較

OGTT 施行例の FR および WHR を中央値で分けた低値, 高値群の 2 群間で 120IRI と ΣIRI の値を比較した成績を Table 3 に示す。FR 高値群は低値群に比し, 120IRI ($16.5 \pm 14.9 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs $26.1 \pm 24.3 \mu\text{U}/\text{ml}$,

$p<0.01$), ΣIRI ($59.1 \pm 52.8 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs $76.9 \pm 58.1 \mu\text{U}/\text{ml}$, $p<0.05$) はいずれも有意に高かった。同様に WHR 高値群は低値群に比し, 120IRI ($15.4 \pm 13.9 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs $27.3 \pm 23.9 \mu\text{U}/\text{ml}$, $p<0.01$), ΣIRI ($55.6 \pm 51.6 \mu\text{U}/\text{ml}$ vs $79.6 \pm 55.5 \mu\text{U}/\text{ml}$, $p<0.01$) はいずれも有意な高値であった。

3.3 FR および WHR を目的変数とした重回帰分析

最後に, FR, WHR をそれぞれ目的変数, 120IRI, 年齢, SBP, TC を説明変数とした重回帰分析の結果を Table 4 に示す。FR, WHR のいずれにおいても, 120IRI は有意な説明変数として採択された。

4 考 案

本研究では, 肥満を体脂肪過剰蓄積, 体脂肪分布異常の視点からとらえ, これらと高血圧, 耐糖能異常, 脂

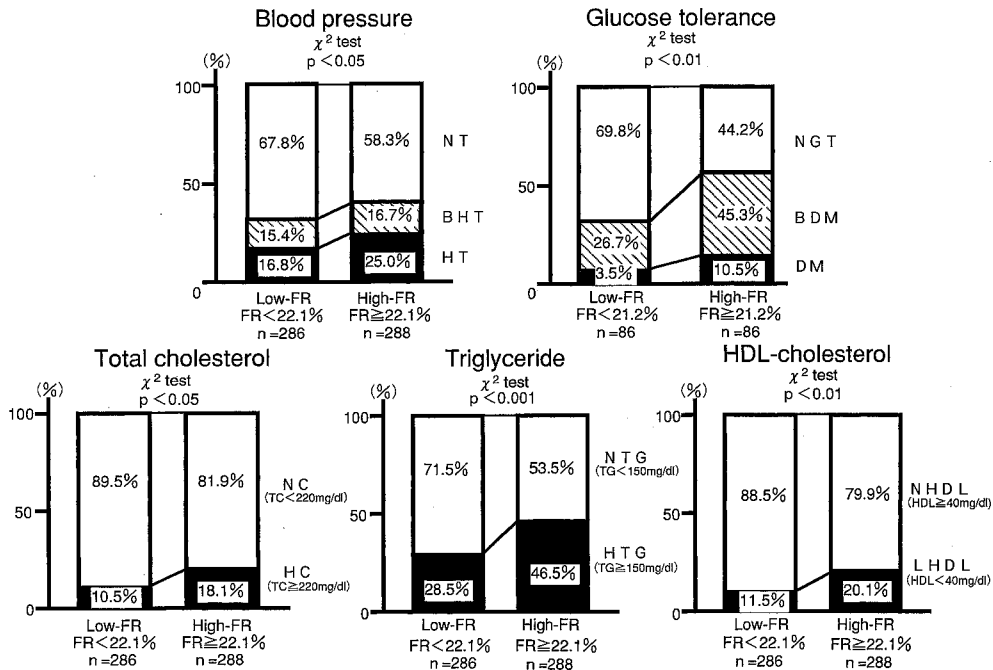


Fig. 4 Comparisons of the prevalence of hypertension, impaired glucose tolerance, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and decreased HDL cholesterol between the low-FR group (FR < median FR, 22.1%) and the high-FR group (FR ≥ 22.1%). For the glucose tolerance, low- and high-FR groups were divided by median of FR (21.2%) among the subjects who underwent OGTT.

NT: normotension, BHT: borderline hypertension; HT: hypertension, NGT: normal glucose tolerance; BDM: borderline diabetes mellitus; DM: diabetes mellitus; HC: hypercholesterolemia (serum total cholesterol ≥ 220 mg/dl); NC: non-hypercholesterolemia (serum total cholesterol < 220 mg/dl); HTG: hypertriglyceridemia (serum triglyceride ≥ 150 mg/dl); NTG: non-hypertriglyceridemia (serum triglyceride < 150 mg/dl); LHDL: decreased HDL cholesterol (HDL cholesterol < 40 mg/dl); NHDL: non-decreased HDL cholesterol (HDL cholesterol ≥ 40 mg/dl).

Table 4 Multiple regression analysis for FR and WHR

Criterion variable: FR

variables	t values	significance	standardized partial regression coefficients
120IRI	3.414	P<0.001	0.202
Age	-2.085	P<0.05	-0.171
SBP	1.959	NS	0.158
TC	1.876	NS	0.153

R²=0.168

Criterion variable: WHR

variables	t values	significance	standardized partial regression coefficients
120IRI	3.076	P<0.01	0.246
Age	3.055	P<0.01	-0.244
SBP	0.441	NS	0.035
TC	-0.014	NS	-0.001

R²=0.121

Analyses were done in subjects who underwent OGTT and did not suffer from diabetes mellitus or receive pharmacological treatment for hypertension. Abbreviations are referred to table 1 and table 3.

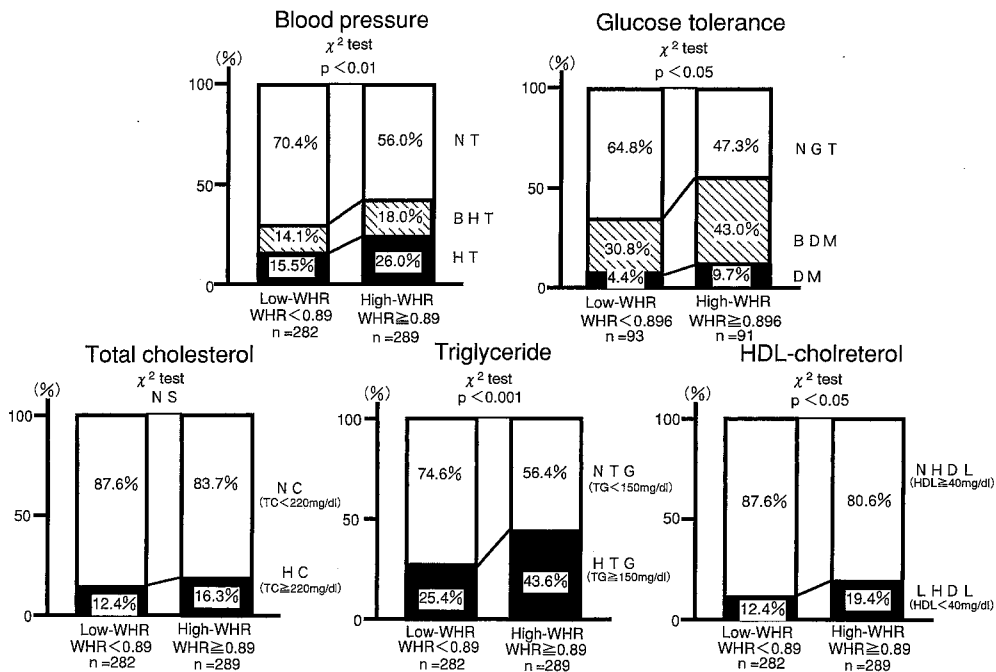


Fig. 5 Comparisons of the prevalence of hypertension, impaired glucose tolerance, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and decreased HDL cholesterol between the low-WHR group (WHR < median WHR, 0.89) and the high-WHR group (WHR ≥ 0.89). For the glucose tolerance, low- and high-WHR groups were divided by median of WHR (0.896) among the subjects who underwent OGTT. Abbreviations are referred to Fig 4.

質代謝異常などの心血管疾患危険因子の相関を検討した。そして、これらの異常に共通する要因として注目される高インスリン血症が上記相関にいかに関わるかを明らかにすべく、当教室で継続中の北海道内の2農村における循環器疾患疫学調査で、男性一般住民を対象としてFR, WHR, 心血管疾患危険因子, 血漿インスリン値相互の関連を検討した。なお, Rebuffé-Scrive *et al.*²³⁾ は, 女性ホルモンが内臓脂肪蓄積を抑制すると報告しており, 閉経後の女性ホルモンの変化による内臓脂肪への影響を考慮して, 本研究では男性のみを対象とした。

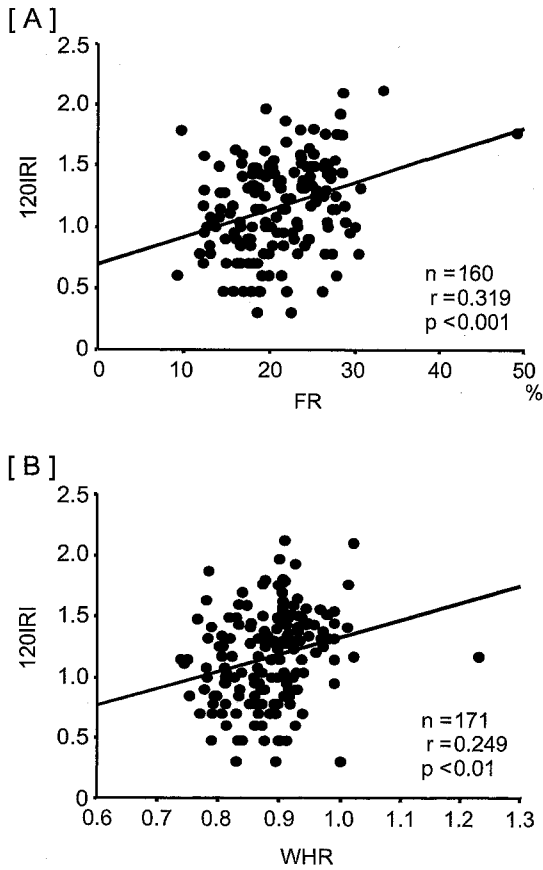


Fig. 6 Correlations between FR (A) or WHR (B) and 120IRI.
These analyses were performed in the subjects who underwent OGTT and did not have diabetes mellitus.
FR: ratio of body fat weight to whole body weight; WHR: waist to hip ratio; 120IRI: plasma insulin levels at 120 min of OGTT (transformed to natural logarithm).

4・1 FR, WHR と心血管疾患危険因子

4・1・1 FR および WHR の測定

まず, 本研究で使用した生体インピーダンス法によるFR¹⁴⁾について考察する。本法は体脂肪量測定のスτανダードとして用いられてきた体密度法(水中体重天秤法)と良好な相関(男; $r=0.885$, 女; $r=0.841$)を示す²⁴⁾。一方, 腹腔内脂肪量の測定には種々の方法が試みられてきたが, 最近ではCTスキャンによる測定法が広く用いられ, 臨床的にも基準的な方法として採用

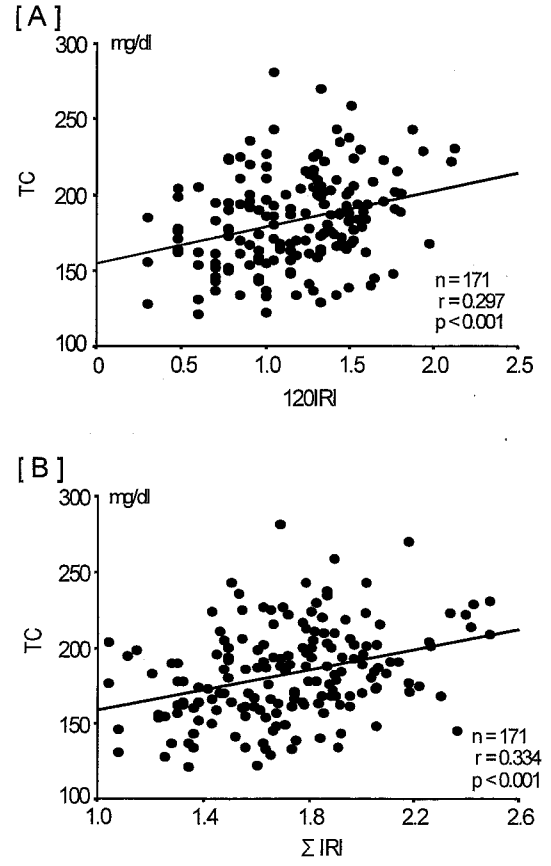


Fig. 7 Correlations between 120IRI (A) or ΣIRI (B) and TC.
These analyses were accomplished in the subjects who underwent OGTT and did not have diabetes mellitus, and subjects on pharmacological treatment for hyperlipidemia were excluded.
120IRI: plasma insulin levels at 120 min of OGTT (transformed to natural logarithm); ΣIRI: sum of plasma insulin levels at 0, 60, 120 min of OGTT (transformed to natural logarithm); TC: serum total cholesterol.

されつつある。ただし、欠点もないわけではない。それは、CT スキャンによって測定される内臓脂肪は必ずしも腹腔内のものばかりでなく、後腹膜腔内の脂肪も約1/3 占める点である²⁵⁾。また、一般住民を対象とするような疫学的検討には、経済的にも時間的にもCT スキャンを適応することは難しい。そして一部の報告では、WHR と腹腔内脂肪面積・腹部皮下脂肪面積比の間には弱い相関しか認めえないという報告もある²⁶⁾。しかし、一方ではCT スキャンによって得られた腹腔内脂肪面積と腹部の皮下脂肪面積の比は血糖値、血清脂質値とも良く相関し²⁷⁾、さらに本法による腹腔内脂肪面積、あるいは腹腔内脂肪の絶対量と WHR には良好な相関が認められるという報告²⁸⁾がある。そして、その簡便さと再現性の良さから、腹腔内脂肪蓄積の指標として WHR は疫学調査に繁用されている^{10,11,29-35)}のが現状である。以上から、今回の検討で測定された生体インピーダンス法によるFR と、単純な計測値ではあるが WHR を、それぞれ体脂肪量、腹腔内脂肪量の指標として用いることは、少なくとも現状での疫学調査上には最善の方策のひとつと考えた。

4・1・2 FR, WHR と心血管疾患危険因子諸量の相関

体格指数による肥満度や皮下脂肪厚と血圧、血清脂質、血糖などの心血管疾患危険因子との関連は各種の疫学研究¹⁻¹²⁾で検討されてきた。ことに Framingham 研究^{1,6)}では、断面調査、前向き調査のいずれにおいても肥満や皮下脂肪厚が血圧値とよく相関することを明らかにした。我々も、1977 年の端野町、1978 年の牡警町の基礎調査を基にした追跡調査の結果から、高血圧への進展に肥満度が重要な予測因子となりうることを報告した^{2-4,7)}。ただし、これまでの肥満度の指標は体格指数や皮下脂肪厚を基準にしたものである。

肥満とは脂肪が過剰に蓄積された状態と定義されるが、体重そのものよりはこの体脂肪の異常蓄積が種々の病態と直接的に関連すると考えられる。実際、Wood *et al.*⁵⁾は体脂肪量を hydrostatic weighing 法によって測定し、運動や食事療法による体脂肪量の減少は明らかに TG を低下、HDL を増加させると報告した。

つぎに、WHR と血圧との関連については、両者の間に有意な正相関があると述べるものが多い²⁹⁻³²⁾。しかし、この相関は必ずしも高度なものではなく、中には相関自体も明らかでないとするものもある³³⁾。我々の検討でも、WHR との相関係数 r 値は、SBP が 0.217、DBP は 0.233 と低く (Table 1, Fig. 1)、WHR の血圧への寄与度は 4~5% 程度にすぎない。

一方、WHR と脂質との相関に関して、Haffner *et al.*³⁴⁾は TG は男女とも正相関するが、TC には相関をみず、HDL は女性のみに限って負の相関が認められると述べる。下方³⁶⁾は Baltimore 研究に携わり、その結果から、WHR と TC は女性のみ、HDL は男性のみ、TG は男女とも相関したという。また Seidell *et al.*³⁵⁾は 1948 年生まれヨーロッパ女性の検討で、WHR と TG には正の、HDL とは負の相関を認めると報告するなど、研究者により、また研究対象とする集団の相違により成績はまちまちである。今回の我々の研究では男性のみを対象としたが、TC、TG、HDL すべてと WHR は有意な相関関係を示していた (Table 1)。

一方、糖尿病と肥満自体との関連を述べるものは多いが、糖尿病と体脂肪分布との関係を論じたものは極く限られる。ただし、後者の関係をはじめて記載したものは意外に古く、1956 年の Vague³⁷⁾に始まるといえる。その後、Hertz *et al.*³⁵⁾は 15,532 人の女性を対象に WHR の値で 4 群に分けて糖尿病の有病率をみたところ、WHR 高値群が低値群の 3 倍高かったと報告した。我々の今回の成績では、FR、WHR 両者ともに FPG と正相関し (Table 1)、FR、WHR 高値群で FPG も高く (Fig. 2, 3)、耐糖能異常者の頻度も有意に大であった (Fig. 4, 5)。ここで検討した耐糖能異常者の頻度は、無作為抽出した 30~69 歳の 200 名の男性中応答のあった 184 名 (92%) を対象としたものであるが、まず無作為抽出したということ、さらにその応答率が 92% であったということ、この 2 点から、例数は限られたが抽出過程でのバイアスは少なく、両町の中壮年男性住民を代表する対象として扱ってよいものと考えられる。実際、教室で 1991 年、1992 年に端野・牡警両町住民検診受診者全例 2047 名 (男性 874 名、女性 1173 名) を対象に、OGTT を施行して検討した各耐糖能型の頻度¹⁹⁾と比較して、今回の成績は大きな差異は認められなかった。また、本研究では全対象群、OGTT 施行群それぞれで FR、WHR の中央値を算出し、これを境に低値群、高値群に 2 分割した。従って、全対象群、OGTT 施行群で中央値が異なる結果となったが、中央値を統一すべきか否かについてはなお異論もあろう。しかし、いずれの群の中央値を採ってもその差はわずかであり、本研究では検討対象群それぞれで中央値を算出し検討した。ただし、詳細は省いたが、いずれの中央値を採用しても結果としては大きな相違は認められなかった。

以上述べてきた今回の成績をまとめると、FR、WHR はともに血圧、脂質、血糖と相関し、体脂肪率高値お

よび腹腔内脂肪過剰蓄積状態では、血圧上昇、脂質代謝異常、耐糖能異常をきたし、心血管疾患危険因子の増悪をみる事が明らかとなった。

4.2 血漿インスリン値とFR, WHR および心血管疾患危険因子

近年、高インスリン血症と心血管疾患危険因子との関連が注目される。このことは、ことさら syndrome X¹⁶⁾、死の四重奏¹⁶⁾、インスリン抵抗性症候群¹⁷⁾などという概念が提唱される大きな背景にもなっている。そして最近では、断面的あるいは前向き疫学調査で、これを支持する多くの所見が報告されるようになってきた^{7,38-43)}。ただし、これにも反論がないわけではない。Baltimore 長期追跡研究⁴⁴⁾では血漿インスリン値と血圧にはなんらの関連性もないといひ、Welin *et al.*⁴⁵⁾は1913年生まれの男性595名を8年間追跡した結果、高インスリン血症は冠動脈疾患の危険因子とはならなかったと報告する。また、San Antonio Heart 研究の前向き調査では、non-Hispanic white では血漿インスリン値が高値なものの程将来高血圧になりやすいが、Mexican American にはこのような関連はない³⁸⁾という。さらに Jiang *et al.*⁴³⁾は5~11歳の子供をコホート集団とした前向き研究の中で、血漿インスリン値と血圧は白人では相関するが、黒人ではかかる関係をみいだしえなかったと述べている。一方、本邦においては、血漿インスリン値と心血管疾患危険因子との関連は正の相関を示すという報告はあるが、この種の報告は未だ限られている^{46,47)}。このように高インスリン血症の心血管疾患危険因子における意義に関しては一部人種差のある可能性もあるが、詳細な内容については今後に残された問題といわざるをえない。

現在、インスリン感受性の最もよい指標は glucose clamp 法による M 値とされるが、本法を広く疫学的研究に導入することはその煩雑さの故不可能に近い。一方、教室では、これまでに OGTT で得られる諸値のうち、120 IRI あるいは Σ IRI が glucose clamp 法による M 値と最も強い相関を示すことを明らかにした²⁰⁾。そこで、今回は 120IRI, Σ IRI に注目して検討を行った。その結果、120IRI と FR, WHR, TC, TG との間には正の、HDL とには負の相関関係が認められた。そして、 Σ IRI は FR, WHR, DBP, TC, TG, FPG と正、HDL とは負の相関を示した (Table 2)。また、FR および WHR を中央値で2分し、その高値、低値両群間で 120IRI, Σ IRI を比較検討した結果、高値群の両値がいずれも低値群に比し有意に大であった (Table 3)。さらに重回帰分析の結果 (Table 4) は年齢を考慮して

も、FR, WHR が血漿インスリン値と有意に相関を示すことを明らかにした。以上から、血漿インスリン値は FR, WHR および幾つかの心血管疾患危険因子と密接な関連を有し、体および腹腔内脂肪過剰蓄積状態では血漿インスリン値が高く、これが心血管疾患危険因子増悪に働く可能性が示された。

以上のように、高インスリン血症と心血管疾患危険因子の相関は次第に明らかにされてきたが、この相関が派生する機序についてはなお詳らかではない。肥満や高血圧、糖尿病初期には糖代謝上のインスリン抵抗性と、その代償として高インスリン血症が存在するが、この機序の詳細もなお明らかではない。ただし、高インスリン血症の病態生理学的意義に関しては以下のような論議がある。つまり、腹腔内脂肪は代謝回転が早いいため遊離脂肪酸 (FFA) を放出しやすく²³⁾、多量に供給された FFA から肝臓で VLDL が合成される一方、高 FFA 血症自体がインスリン代謝を低下させて高インスリン血症を引き起こす⁴⁸⁾という。VLDL の産生増加は必然的にコレステロール合成を促し⁴⁹⁾、高脂血症の促進にも関わってくる。他方、長期にわたる代償的インスリン分泌亢進が続くと、一部の例で膵 β 細胞の疲弊をきたしてインスリン分泌能が低下し、耐糖能異常の発現に至るとされる。

高血圧における高インスリン血症の役割に関しては、1) インスリンが腎における Na 再吸収を亢進する、2) レニン・アンジオテンシン系や交感神経活性を賦活化する、3) インスリンによる insulin-like growth factor I 受容体刺激や血管平滑筋細胞内 Na^+ , Ca^{2+} 蓄積を介して末梢血管抵抗を上昇させる、などの機序が論議されている⁵⁰⁻⁵³⁾。

いずれにしても、今回の我々の疫学的研究からは、インスリン抵抗性/高インスリン血症、体および腹腔内脂肪過剰蓄積、糖・脂質代謝異常、高血圧、以上の緊密な相互関連性が示唆されたが、機序の詳細等については今後のより深い検討が課題として残された。

そして、本研究の問題点としては、まず本研究が断面調査の成績であるという欠点は否めない。我々は1991年度に端野町、1992年度に壮瞥町の住民検診全受診者を対象に OGTT を行い¹⁹⁾、かつ今回は、新たに FR および WHR の測定を一般住民を対象とした成人病検診に導入した。今後は、インスリン抵抗性/高インスリン血症と体および腹腔内脂肪過剰蓄積、糖・脂質代謝異常、高血圧、ひいては循環器疾患発症との相互の関連性をさらに探求すべく、これらの対象者をコホート集団とした追跡調査を継続し、前向き疫学研究を続ける

必要がある。

5 結 語

農村における一般男性住民を対象とし、FR および WHR と血漿インスリン値並びに心血管疾患危険因子との関連を疫学的に検討し、以下の結果を得た。

1. FR, WHR は、いずれも有意に、それぞれ SBP, DBP, TC, TG, FPG と正の、HDL と負の相関を示した。

2. FR および WHR を中央値で 2 分した低値群と高値群で比較すると、低値群に比し、高値群では SBP, DBP, TC, TG, FPG が有意に高値で、HDL は有意に低値であった。

3. FR および WHR 高値群では低値群に比し、高血圧、糖・脂質代謝異常の頻度が大きであった。

4. 120 IRI は FR, WHR, TC, TG と正、HDL と負の相関を、 Σ IRI は FR, WHR, DBP, TC, TG, FPG と正の、HDL と負の相関を示した。

5. FR および WHR 高値群は低値群に比べて 120IRI, Σ IRI は有意に大きであった。

6. 重回帰分析の結果、120 IRI は FR および WHR の有意な説明変数であった。

以上から、体脂肪率、体脂肪分布は血漿インスリン値、心血管疾患危険因子と密接に関連し、体脂肪および腹腔内脂肪の過剰蓄積は少なくとも一部、高インスリン血症を介してこれら危険因子の増悪に作用している可能性が示された。

謝 辞

本研究の一部は協栄生命健康事業団の研究助成によってなされた。また、本研究に関してご指導を戴きました内科学第 2 講座飯村 攻教授に深謝し、併せてご協力戴いた教室員および端野町、壮警町関係各位に感謝申し上げます。

参 考 文 献

1. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1967, 67: 48-59.
2. 飯村 攻, 菊池健次郎, 木島敏明, 老松 寛, 中村保博. 北海道の寒冷地と温暖地における高血圧発症, 進展に関する疫学的研究—特に血圧の季節変動, 肥満との関連より— *日本病院会雑誌*. 1983, 3: 22-30.
3. 田中繁道, 橋本章, 早瀬 章, 高木陽一, 近藤

- 進, 林かおる, 飯村 攻. 北海道の老年病の実態. *北海道医学雑誌*. 1990, 65: 115-121.
4. Saitoh S, Tanaka S, Kondoh S, Takagi Y, Fujisawa J, Yoshida E, Ishii K, Aoyama S, Iimura O. Glucose tolerance, obesity, and hypertension: Epidemiological study in Hokkaido, Japan. *Ann N Y Acad Sci* 1993, 676: 342-344.
5. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, Frey-Hewitt B, Garay SC, Williams PT, Robert Superko H, Fortmann SP, Albers JJ, Vranizan KM, Ellsworth NM, Haskell WL. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 1988, 319: 1173-1179.
6. Higgins M, Kannel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J. Hazards of obesity—The Framingham Experience. *Acta Med Scand* 1988, Suppl 723: 23-36.
7. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988, 37: 338-345.
8. Tanaka S, Hayase A, Hashimoto A, Takagi Y, Kondo S, Hayashi K, Yamamoto M, Iimura O. Hypertension and cardiovascular diseases in an epidemiological study in Hokkaido, Japan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990, 16 (Suppl 7): S83-S86.
9. 田中繁道. 北海道 2 農村における循環器疾患の疫学的研究. *日循協誌*. 1994, 28: 211-215.
10. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björetorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984, 288: 1401-1404.
11. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong C-P, Cerhan JR, Potter JO, Prineas RJ. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993, 269: 483-487.
12. Lee I-M, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger Jr. RS. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA* 1993, 270: 2823-2828.
13. 高橋英孝, 吉田勝美, 近藤健文. 生体インピーダンス法による成人男性における早期肥満の評価. *日本公衆衛生誌*. 1993, 40: 954-957.
14. 愛敬光代, 佐藤富男, 阪本要一他. 生体インピーダンス測定による体脂肪の評価. 第 12 回日本肥満学会抄録集. 1991, p 109.

15. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595-1607.
16. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989, 149: 1514-1520.
17. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991, 14: 173-194.
18. 飯村 攻, 老松 寛, 木島敏明, 尾崎文夫, 太田茂樹, 遠藤利昭, 高田 徹, 中村保博. 寒冷地における循環器疫学調査(第I報)一寒冷地農村T町と温暖地同S町における初年度調査一 日本老年医学会雑誌. 1983, 21: 350-360.
19. 斎藤重幸, 田中繁道, 石井勝久, 藤沢潤一, 吉田英理郎, 青山真也, 高木 覚, 林かおる, 坂本賢一, 高橋弘, 飯村 攻. 高齢者軽症高血圧における高インスリン血症の意義. *Ther Res* 1994, 15: 23-28.
20. 宮崎義則, 島本和明, 村上英之, 平田顕文, 福岡将匡, 増田 敦, 飯村 攻. 本態性高血圧患者および高血圧家族歴を有する若年正常血圧者のインスリン感受性に関する検討. *Ther Res* 1995, 16: 49-57.
21. Report of a WHO Expert Committee: Arterial hypertension. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1978, No 627, Geneva.
22. 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫, 羽倉稜子, 平田幸正, 川手亮三, 葛谷 健, 三村悟郎, 中山秀隆, 坂本信夫, 繁田幸男. 糖尿病の診断に関する委員会報告. *糖尿病*. 1982, 25: 859-866.
23. Rebuffé-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Björntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism*. 1989, 38: 453-458.
24. 阪本要一, 池田義雄. 肥満の定義と判定法. *臨床成人病*. 1992, 22: 335-340.
25. Baumgartner RN, Heymsfield SB, Roche AF, Bernardino M. Abdominal composition quantified by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1988, 48: 936-945.
26. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J* 1985, 290: 1692-1694.
27. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Kawamoto T, Kobatake T, Keno Y, Tarui S. Comparison of a novel classification of obesity (visceral fat obesity and subcutaneous fat obesity) with previous classifications of obesity concerning body features or adipose tissue cellularity. *Obesity in Europe* 88. eds. Björntorp P., Rössner S, John Liberty. London, 1989, 85-89.
28. Sjöström L, Kvist H. Regional body fat measurements with CT-scan and evaluation of anthropometric predictions. *Acta Med Scand* 1988, Suppl 723: 169-177.
29. White FMM, Pereira SP, Garner JB. Associations of body mass index and waist: hip ratio with hypertension. *Can Med Assoc J* 1986, 135: 313-320.
30. Gillum RF. The association of the ratio of waist to hip girth with blood pressure, serum cholesterol and serum uric acid in children and youths aged 6-17 years. *J Chron Dis* 1987, 40: 413-420.
31. Gillum RF. The association of body fat distribution with hypertension, hypertensive heart disease, coronary heart disease, diabetes and cardiovascular risk factors in men and women aged 18-79 years. *J Chron Dis* 1987, 40: 421-428.
32. Folsom AR, Burke GL, Ballew C, Jacobs Jr DR, Haskell WL, Donahue RP, Liu K, Hilner JE. Relation of body fatness and its distribution to cardiovascular risk factors in young blacks and whites. The role of insulin. *Am J Epidemiol* 1989, 130: 911-924.
33. Seidell JC, Cigolini M, Chazewska J, Ellsinger B-M, Biase GD, Björntorp P, Hautvast JGAJ, Contaldo F, Szostak V, Scuro LA. Indicators of fat distribution, serum lipids, and blood pressure in European women born in 1948-The European fat distribution study. *Am J Epidemiol* 1989, 130: 53-65.
34. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh J, Patterson JK. Do upper-body and centralized adiposity measure different aspects of regional body-fat distribution? Relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus, lipids, and lipoproteins. *Diabetes* 1987, 36: 43-51.
35. Hartz AJ, Rupley DC, Kalkhoff RD, Rimm AA. Relationship of obesity to diabetes: Influence of obesity level and body fat distribution. *Prev Med* 1983, 12: 351-357.
36. 下方浩史. 6章体脂肪分布と代謝異常・疾患. 2. 高脂血症. 下方浩史編体脂肪分布: 腹部型肥満の基礎と臨床 東京 杏林書院. 1993, 133-142.
37. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956, 4: 20-34.
38. Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP, Valdez R, Stern MP. The relation between serum insu-

- lin levels and 8-year changes in lipid, lipoprotein, and blood pressure levels. *Am J Epidemiol* 1992, 136: 12-22.
39. Woo J, Cockram CS, Lau E, Chan A, Swaminathan R. Association between insulin and blood pressure in a community population with normal glucose tolerance. *J Hum Hypertens* 1992, 6: 343-347.
40. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens* 1991, 9: 217-223.
41. Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1992, 152: 1649-1651.
42. Zimmet PZ, Collins VR, Dowse GK, Knight LT. Hyperinsulinemia in youth is a predictor of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992, 35: 534-541.
43. Jiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson GS. Association of fasting insulin with longitudinal changes in blood pressure in children and adolescents. The Bogalusa Study. *Am J Hypertens* 1993, 6: 564-569.
44. Muller DC, Elahi D, Pratley RE, Tobin JD, Andres R. An epidemiological test of the hyperinsulinemia-hypertension hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76: 544-548.
45. Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson L-O, Svärdsudd K, Tibblin G. Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men. The study of men born in 1913. *Diabetologia* 1992, 35: 766-770.
46. 大森 将, 清原 裕, 上田一雄, 加藤 功, 大村隆夫, 岩本廣満, 中山敬三, 野見山賢介, 吉武毅人, 藤島正敏: 高齢者高血圧に及ぼす血清インスリン値の意義—久山町研究— *日老医誌*. 1993, 30: 595-601.
47. 鶴田 真, 橋本隆一, 足達 寿, 戸嶋裕徳, 田代寛美: 高血圧進展の予測因子としての高インスリン血症の意義。—11年間の追跡調査の結果— *循協誌*. 1994, 28: 188-195.
48. Svedberg J, Stromblad G, Wirth A, Smith W, Björntorp P. Fatty acids in the portal vein of the rat regulate hepatic insulin clearance. *J Clin Invest* 1991, 88: 2054-2058.
49. Björntorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990, 10: 493-496.
50. Shimamoto K, Hirata A, Fukuoka M, Higashiura K, Miyazaki Y, Shiiki M, Masuda A, Nakagawa M, Iimura O. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994, 23 (Suppl 1): I-29-I-33.
51. 椎木 衛, 島本和明. 本態性高血圧患者のインスリン感受性と腎機能および昇圧系内分泌因子に対する高インスリン血症の影響. *札幌医誌*. 1994, 63: 97-105.
52. 平田顕文, 島本和明. インスリン感受性および腎機能・諸昇圧系へのインスリン作用に対する加齢の影響—正常血圧者, 本態性高血圧患者における検討— *札幌医誌*. 1994, 63: 137-148.
53. Andronico G, Mangano M-T, Nardi E, Mulè G, Piazza G, Cerasola G. Insulin-like growth factor 1 and sodium-lithium countertransport in essential hypertension and in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1993, 11: 1097-1101.

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部第2内科 石井勝久

011-611-2111 (内線 3225)