

〈原著〉

糖質関連検査項目における生理的変動：HOMA-R, HOMA- β

松原 朱實、福谷 俊二、花田 薫、志賀 道子、岩増 良雄、河原 博子、
坂本 一、米田 登志男、小田 十姉美、大隈 泰志、室 暢彰、
田寺 加代子、吉岡 孝行、丹下 富士男

The circadian rhythm of glycosylated compounds: HOMA-R and HOMA- β

Akemi Matsubara, Shunji Fukutani, Kahoru Hanada, Michiko Shiga, Yoshio Iwamasu,
Hiroko Kawahara, Hajime Sakamoto, Toshio Yoneda, Toshimi Oda, Yasushi Ohkuma,
Nobiaki Muro, Kayoko Tadera, Takayuki Yoshioka and Fujio Tange

Summary Although there is some difference among an individuals, it is well known that circadian changes are present in nearly all life throughout our bodies. It is important to understand interindividual variations in order to distinguish them from morbidity. Data were obtained from 10 healthy volunteers (5 males: ages 37.5 ± 6.5 years, 5 females: ages 41.5 ± 14.5 years). Blood specimens were collected every 2 hours, and blood glucose and IRI (immunoreactive insulin) were measured. We evaluated the within-subject biological variations of glycosylated compounds. In this study, we attempted to identify the optimal drawing blood time for the calculation of an insulin resistance index (homeostasis model assessment ratio: HOMA-R and homeostatic model assessment beta cell function: HOMA- β).

Key words: HOMA-R, HOMA- β , Circadian changes, Interindividual variations, Influence of a meal

I. 緒言

糖尿病には1型と2型があるが、最も発症率の高い2型糖尿病は遺伝素因に加え、過食、運動不足、肥満などの環境因子により、インスリン抵抗性やインスリン分泌不全による疾病である。そのため、血糖値だけでなく、インスリン

の抵抗性や分泌量も評価することで、より詳細な診断や治療ができる。

そこで、インスリン抵抗性が存在すると、空腹時においても高インスリン血症が認められることから、早朝空腹時のGlucose (Glu) とInsulin (Immunoreactive insulin: IRI) から求められるHOMA-IR (homeostasis model assessment as an

広島県臨床生化学研究会「もみじ会」
〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3
広島大学病院診療支援部検査部門

受領日 平成24年8月27日
受理日 平成24年9月13日

連絡先：松原 朱實, Akemi matsubara
〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3
広島大学病院診療支援部検査部門
Association of Clinical Chemistry in Hiroshima
Prefecture - or Momiji-kai Society
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan

index of insulin resistance) \div HOMA-R (homeostasis model assessment ratio) により推定され、健常者は1.6未満であり、2.5以上はインスリン抵抗性があると判断する¹⁾。また、空腹時Gluが140mg/dL以下の場合にはクランプ法で求めたインスリン抵抗性とよく相関する¹⁾。同様に、HOMA- β (homeostatic model assessment beta cell function) は経口血糖負荷試験の2時間値のIRI分泌量とよく相関し、40~60%が正常で、30%以下でインスリン分泌低下があると判断する²⁾。これらは、糖尿病が進行した状態では適応がないが、耐糖能異常から軽度の糖尿病までの時期において有用な方法である。しかし、HOMA-R、HOMA- β は完全空腹時により算出されるのが原則であるが、食事の影響によるGlu、IRIの変化とこれらの関係について、同一飲食摂取による2時間ごと24時間採血を行って検討したので報告する。

II. 対象方法

1. 対象・方法

対象者は、広島県臨床生化学研究会「もみじ会」メンバーの内で承諾を得た生活習慣因子(肥満・血圧・飲酒・喫煙)が正常である健常人男女10名(26~56歳)とした。その内訳は男性5名(37.5 \pm 6.5歳)、女性5名(41.5 \pm 14.5歳)であり、血液型はA型4名、B型、AB型、O型各2名とした。採血は正午より翌日正午までの24時間2時間毎の13回行い、精度管理試料とともに測定した。食事の影響のもっとも顕著な項目であるGlu、IRIを対象にHOMA-RおよびHOMA- β を次式により求め、日内変動を認めないHbA1cを比較項目とした。

$HOMA-R = IRI: \mu U/mL \times Glu: mg/dL / 405$

$HOMA-\beta = (IRI: \mu U/mL \times 360) / (Glu: mg/dL - 63)$

なお、食事は昼食12時30分(690kcal: サンドイッチ)、夕食18時30分(1333kcal: 鶏南蛮スペシャル弁当・サラダ・マヨネーズ24g)、朝食6時30分(198kcal: おにぎり2ヶ・味噌汁)の同一食とし、水分は12時にブラックコーヒーと15、20、10時に日本茶を同量摂取した。

また、年間変動を比較するために、先行研究で求めた早朝空腹時採血による毎月採血で1年間のデータを用いた個体内変動(CVI)と個体間変動(CVG)³⁾により比較した。

2. 採血方法

Glu、HbA1cはNaF・EDTA2K含有採血管(テルモ ベノジェクトII VP-FH072)に規定量採血し、HbA1cは全血のまま、Gluは3,000 rpm、5分遠心分離後上清を直ちに測定した。IRIはプレーン管(テルモ ベノジェクトII VP-P100)に採血し室温15分放置後3,000 rpm、10分遠心分離後上清を測定した。

また、年間変動に用いたGlu、HbA1cは、1施設に冷蔵で搬送し翌日までに測定した³⁾。

3. 試薬・機器

各項目の測定は、GluはHK-UV法(シノテスト)、HbA1cはHPLC法(アークレイ)、IRIはECLIA法(ロシュ・ダイアグノスティックス)を用いて行った。IRIは精度管理試料としてプレチコントロール1・2(ロシュ・ダイアグノスティックス)を用いて8時間毎の3回に分けて2重測定した。

III. 結果

1. 精度管理

精度管理は、各項目に適した精度管理試料を用い、2重測定した全データを対象にMean、SD、CVを求めた。正常域(CV 0.48~1.45%)・異常域(CV 0.63~2.12%)とともに許容誤差限界³⁾であるCV 3%以内と極めて良好であった。そのため以下の検討は許容できると判断した。

2. 年間変動^{3,4)}と日内変動^{4,6)}の比較

各個人の年間変動を比較すると、Gluで100.0~82.36 mg/dL、SD: 3.47~6.73 mg/dL、HbA1cで4.93~5.81% (NGSP)、SD: 0.13~0.32%であった。同様に、全員の平均値で比較するとMean: 89.78 mg/dL、SD: 4.50mg/dL、HbA1cで5.32%、SD: 0.18%とともに収束していた。

各食事の前後で比較すると、昼食ではGlu: 78~120% (Mean: 99.3%)、IRI: 109~674% (Mean: 323.1%)、夕食ではGlu: 78~238% (Mean: 162.5%)、IRI: 481~2950% (Mean: 1442.7%)、朝食ではGlu: 86~156% (Mean: 120.0%)、IRI: 222~880% (Mean: 549.7%)で

あった。各食後2時間ではIRI个体差はあるものの全て上昇した。しかし、Gluは下降傾向を示した個体もあった。夕食の1,333 kcalの高脂肪食では全員上昇率は最高で、その後Gluは4～6時間で平坦化した。IRIは平坦化するまでに6～10時間を要した。また、両者共にカロリーの高い昼食(690 kcal)に比べ朝食(198 kcal)の方が上昇率は大きかった。HbA1cではGluの1～2ヶ月前の状態を反映する指摘の如く食事の影響は認められなかった (Fig. 1)。

3. 各食事前値の比較

各食事前で比較したところ、Gluは基準範囲内であったものの、個体によってはIRI、HOMA-R、HOMR-βが一過性に異常値(太数字)を認めた。それ以外は、早朝空腹時採血によるAST、ALT、総コレステロール(TCho)、トリグリセライド(TG)ともに全て基準範囲内であった (Table 1)。また、男女各5名のそれぞれの項目についてMann-Whitney test検定による性差の有意差(p<0.01)は認められなかったが、男女に分けて各食前のMean、SDを比較した。Gluでは女性でMean: 81.75～93.25 mg/dL、SD: 4.27～10.49 mg/dL、男性で87.75～92.75 mg/dL、SD: 2.94～6.90 mg/dLであった。IRIでは女性で

Mean: 2.65～11.23 μU/mL、SD: 0.56～4.70 μU/mL、男性で2.55～6.35 μU/mL、SD: 0.43～1.97 μU/mLであった。HOMA-Rでは女性でMean: 0.55～2.65、SD: 0.17～1.28、男性で0.53～1.23、SD: 0.10～0.45であった。HOMA-βでは女性でMean: 44.88～131.03%、SD: 19.01～37.48%、男性で37.65～95.23%、SD: 4.30～27.49%であった。個体間差はあるものの、加齢や各食前の各項目値には一貫性を認めなかった。

4. 各個人の日内変動の比較

各個人のそれぞれの項目で日内変動を比較すると、昼食、夕食、朝食の各2時間後ではHOMR-R、HOMA-βは上昇したが、それぞれパターンには大きな個人差を認めたものの、加齢や性差に対する一貫性は認めなかった (Fig. 2)。

IV. 考察

日内変動は昼夜周期などの外部環境とそれに適応しようとする体内臓器などの内部環境を基本とし、食事や運動などその他の因子により周期的に変動している。今回の検討では、早朝空腹時採血が必須であるHOMA-RおよびHOMA-βに着眼して、飲食・運動などを統一することで、

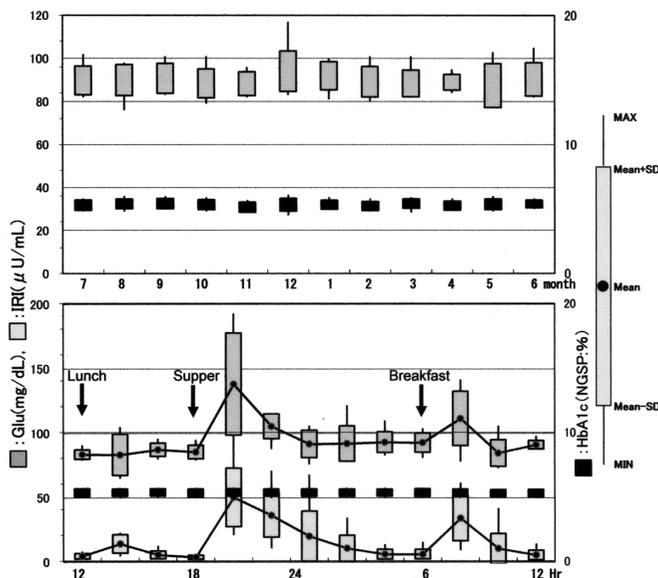


Fig. 1 Within-subject biological variations by time of day and month of year.

概日周期 (Circadian rhythm) および食事の影響を検討した。

まず、筆者の先行研究で求めた生理的変動においても、年間変動はGlu: 5.58 mg/dL、HbA1c: 0.18%と小さく³⁾、GluのCV_i: 6.19%、CV_G: 7.22%も小さかった^{7,8)}。

しかし、日内変動は同一飲食摂取であっても、各食後Gluは4~6時間で回帰するのに対し、IRIは回帰するまでに6~10時間要したうえに個人差も大きかった (Fig. 1)。

また、Glu、IRI両項目ともにカロリーの高い昼食 (690 kcal) に比べ、低カロリーの朝食

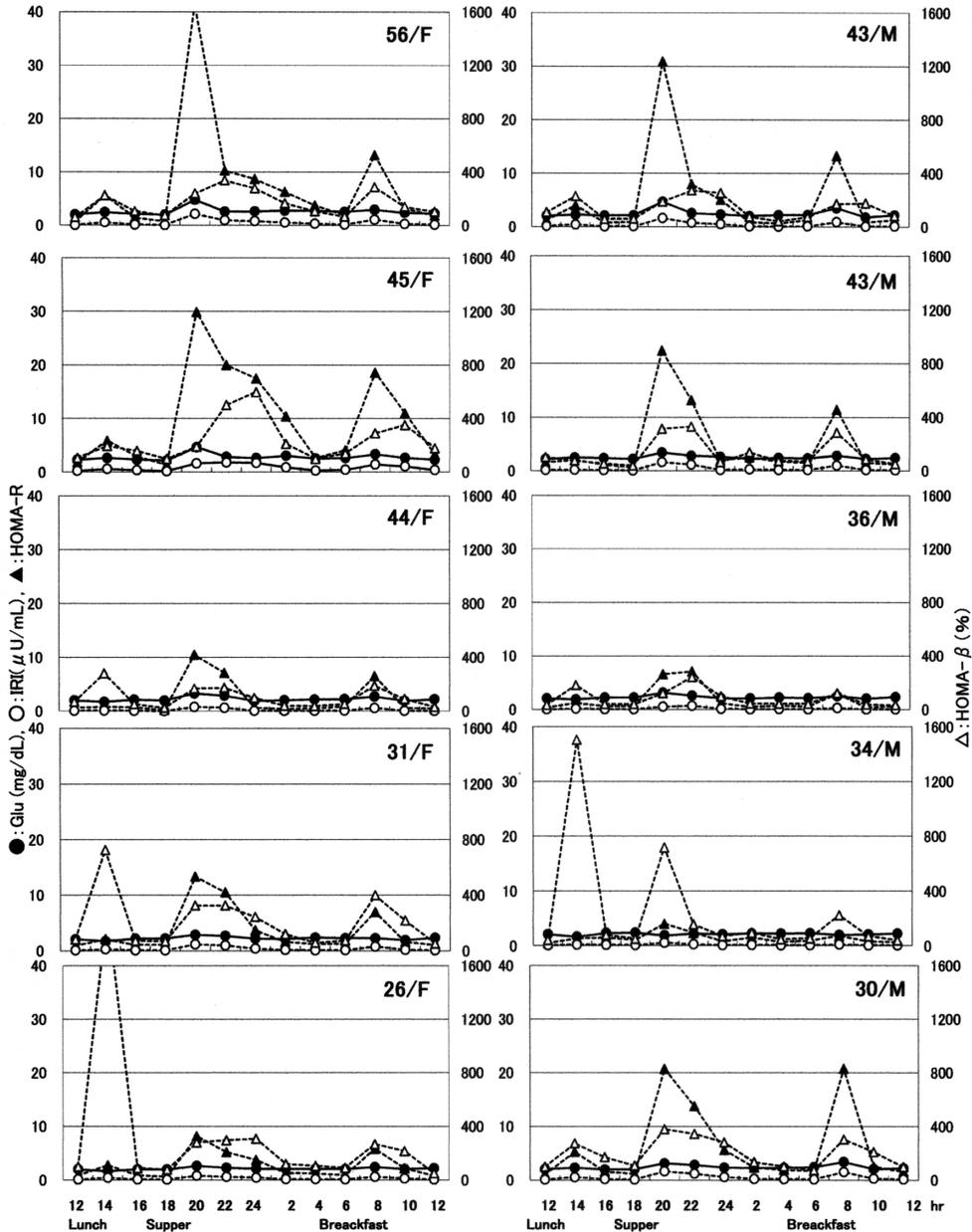


Fig. 2 Within-subject biological variations of the glucose-related items. (Ages/Male or Female)

(198 kcal)の方が上昇率は大きかった。これは、朝食が主に炭水化物であり糖質の割合が多かったことと、Glu、IRIの連動調節とエネルギー消費の関係に依存していると考ええる。すなわち、健常人では糖質は食後速やかにGluとして上昇するのに対し、IRIはその影響で瞬時の追加分泌により門脈内のレベルが上昇するために若干の遅延がある。また、Glu上昇に伴い肝臓ではグリコーゲン分解によるGluの放出が抑制され、全身では吸収とエネルギー消費が促進し速やかに空腹時値に回帰する⁹⁾。さらに、GluはHomeostasisが著しいために、健常者ではこれらのメカニズムが速やかに進行し、2時間以内に完了した個体は下降傾向になるのに対し、遅延した個体は上昇傾向にあった。一方で、IRIはGluに追従して放出されるために、2時間以内に完了することはなく全ての個体で遅延した。

これらの現象は体内活動によるエネルギー消費量の著しい昼食後に顕著であり、朝食後に比べ昼食後はGluの放出上昇よりエネルギー消費が促進され上昇率が小さかったと考える。また一方で、インスリン依存型糖尿病で顕著に見られる暁現象 (dawn phenomenon)、すなわち早朝にGluが上昇する現象 (morning rise)¹⁰⁾も考えられる。これは、早朝の成長ホルモンやカテコールアミンの上昇により肝臓でのGluの新生が促されるため、健常者においてもこれらの影響で肝臓のインスリンに対する感受性が変化し、早朝

にはGluが高くなる“Gluの概日周期”が生理的にも存在する¹¹⁾。

また、HOMA-R、HOMA-βは、朝食前空腹時のAST、ALT、Tcho、TGは全て正常域である食前は比較的安定であるのに対し、加齢、性差の有意差はないものの食後2時間の個人差は大きく、それぞれ上昇のパターンがあるが一貫性は認めなかった。すなわち、各食後2時間の比較では、GluよりIRIの上昇率が大きく、かつ個人差も大きかった (Table 1)。そのために、 $HOMA-R = IRI: \mu U/mL \times Glu: mg/dL / 405$ はGlu値に大きく依存するのに対し、 $HOMA-\beta = (IRI: \mu U/mL \times 360) / (Glu: mg/dL - 63)$ はIRI値に依存する傾向にあった。そのために、高カロリーの夕食後ではHOMA-Rに影響を受ける個体が多いのに対し、それ以外の食後ではIRIに影響を受ける個体が顕著であったが、個体間差も大きかった (Fig. 2)。

一方で、HOMA-Rの基準値は、Ishimoriらは $1.38 \pm 0.11^{12)}$ 、江口らは $2.00 \pm 0.88^{13)}$ 、厚生省健康科学総合研究事業糖尿病研究班報告は正常上限 $1.6^{14)}$ 、繁田らは $1.78 \pm 1.10^{15)}$ 、宮野らは $1.28 \pm 0.77^{16)}$ 、柏木は1.6以下¹⁷⁾、前畑らは $1.64 \pm 1.09^{18)}$ と様々な報告があるが、2.5~3.0以上でインスリン抵抗性を推定し、5.0以上で確実に抵抗性が充進していると判断し、2.0で抵抗性が出現するとの見解が有力である¹⁾。しかし、Matthews¹⁹⁾は空腹時Gluが81 mg/dL、空腹時IRIが $1 \mu U/mL$ のと

Table 1 Comparison of fasting data before each meal time

Age/Sex	56F				45F				44F				31F				26F			
	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β
12hr:ACL	83	3.42	0.7	61.6	91	8.28	1.9	106.5	80	3.29	0.6	69.7	83	4.52	0.9	81.4	79	4.44	0.9	99.9
18hr:ABS	81	3.78	0.8	75.6	86	6.23	1.3	97.5	79	1.09	0.2	24.5	89	4.96	1.1	68.7	79	3.43	0.7	77.2
6hr:ACB	104	7.54	1.9	66.2	104	15.90	4.1	140.0	90	3.99	0.9	53.2	91	5.70	1.3	73.3	81	4.56	0.9	91.2
12hr:ACL	92	8.38	1.9	104.0	92	14.50	3.3	180.1	88	2.23	0.5	32.1	94	4.49	1.0	52.1	88	3.52	0.8	50.7
6hr:ACB	AST	ALT	Tcho	TG	AST	ALT	Tcho	TG	AST	ALT	Tcho	TG	AST	ALT	Tcho	TG	AST	ALT	Tcho	TG
	21	16	176	62	14	9	155	129	14	8	144	51	14	13	163	51	13	10	198	35
Age/Sex	43M				43M				36M				34M				30M			
	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β	Glu	IRI	HOMA-R	HOMA-β
12hr:ACL	89	7.38	1.6	102.2	84	6.35	1.3	108.9	83	1.92	0.4	34.6	83	2.39	0.5	43.0	83	5.57	1.1	100.3
18hr:ABS	89	2.82	0.6	39.0	88	4.28	0.9	61.6	89	2.87	0.6	39.7	95	4.56	1.1	51.3	82	5.72	1.2	108.4
6hr:ACB	95	6.36	1.5	71.6	91	5.77	1.3	74.2	85	2.61	0.5	42.7	91	4.21	0.9	54.1	97	7.02	1.7	74.3
12hr:ACL	98	5.06	1.2	52.0	89	6.01	1.3	83.2	93	2.80	0.6	33.6	89	2.90	0.6	40.2	89	7.07	1.6	97.9
6hr:ACB	AST	ALT	Tcho	TG	AST	ALT	Tcho	TG	AST	ALT	Tcho	TG	AST	ALT	Tcho	TG	AST	ALT	Tcho	TG
	28	28	214	77	20	23	205	90	17	18	220	57	15	11	128	38	25	30	131	64

Glu:mg/dL, IRI: μU/mL, HOMA-R, HOMA-β : %, AST,ALT:U/L, Tcho,TG:mg/dL

ACB = Before Breakfast, ACL = Before Lunch, ABS = Before Supper

きに、健常人で空腹時にHOMA-Rが1.0となる式を報告した。すなわち、 $Glu < 200 \text{ mg/dL}$ の比較的低値では有効な式であるが、厳密な空腹時採血が前提条件である。

本研究では、健常人を用いてGlu、IRIが食事などの外的要因に影響されながらも周期的に変動していることが明確となった。また、HOMA-R、HOMA- β は早朝空腹時での厳密な採血が原則であるが、健常人であってもmorning rise現象など、早朝空腹時のGlu、IRIが日内で最も低値であるとは限らず、また継時的な前回数比較には同一時刻の採血が必須である。

V. 結語

近年、特定健診により、生活習慣病で糖尿病あるいはその予備軍が、動脈硬化症も含めた受診勧奨および保健指導の対象者が増加している。そこで、HOMA-R、HOMA- β のよる指標の評価が再注目されてきた。

しかし、HOMA-R、HOMA- β の算出は完全空腹時採血が絶対条件であるが、今回の検討では早朝空腹時が必ずしもGlu、IRIが最低値であるとは限らなかった。したがって、信頼性のあるHOMA-R、HOMA- β 定量化は、1回の採血では正確な値を得られるとは限らず、かつ継時的な前回数と比較するには厳密な同一時刻の採血が必須である。

文献

- 1) 下村弘治, 前畑英介, 川口健 他: 健診受診者を対象としたインスリン抵抗性指数(Homeostasis model assessment ratio: HOMA-R)の基準値設定の試み. 生物試料分析, 26: 123-128, 2003.
- 2) 鈴木亨宏, 平久江勝之 他: グリコアルブミン酵素法測定試薬の性能評価と耐糖能正常及びインスリン抵抗性正常集団を対象とした基準値設定の試み. 生物試料分析, 26: 453-457, 2003.
- 3) 松原朱實: 広島県における多施設で測定した生化学主要28項目の個人の生理的変動幅の設定と許容誤差限界の有用性の評価. 生物試料分析, 27: 221-227, 2004.
- 4) 松原朱實: 臨床検査カレッジ: 生理的変動 短期および長期の生理的変動とその利用. 医療と検査機器・試薬, 31: 693-700, 2008.
- 5) 米田登志男, 松原朱實 他: 日内リズムが著しい生化学の変動レベル —その変動要因に関する考察. 日本臨床検査自動化学会誌, 29: 52-56, 2004.
- 6) 松原朱實: 臨床生化学検査項目における生理的変動: 食事の影響. 生物試料分析, 28: 320-326, 2005.
- 7) 松原朱實, 市原清志: 個人基準範囲の概念と分布型: 個人分布特性から個人基準範囲の設定意義. 検査と技術増刊号「メタボリックシンドローム健診検査技術マニュアル」: 1235-1244, 2007.
- 8) Akemi Matsubara, Kiyoshi Ichihara, Shunji Fukutani: Determination of reference intervals for 26 commonly measured biochemical analytes with consideration of long-term within-individual variations. Clinical Chemistry and Laboratory of Medicine, 46: 691-698, 2008.
- 9) 河盛隆造: 血糖応答曲線から何を読み取るか. 臨床検査, 10: 1115-1120, 1996.
- 10) Campbell PJ, et. al: Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 312: 1473-1479, 1985.
- 11) Bolli G & Gerich J: The dawn phenomenon, a common occurrence in both non- insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 310: 1706-1711, 1984.
- 12) Masatoshi Ishimori, Noriyuki Takeda, Syouji Okumura, et. al: Increased insulin sensitivity in patients with aldosterone producing adenoma. Clinical Endocrinology, 41: 433-438, 1994.
- 13) 江口秀行, 富永真琴, 加藤丈夫: インスリン抵抗性の疫学とインスリン抵抗性. 糖尿病, 42: 115-117, 1999.
- 14) 繁田浩史, 繁田正子, 中澤敦子 他: 生活習慣病とインスリン抵抗性. 糖尿病, 43(Supple-1): S-239, 2000.
- 15) 小野利夫, 志賀伯弘, 柿田嘉信 他: HOMA-R指数の適用範囲について—インスリン抵抗性と空腹時血糖値の関係からの考察—. 糖尿病, 42: 1005-1011, 1999.
- 16) 宮野由紀子, 平 資久, 矢野正生 他: 健診受診者を対象としたインスリン抵抗性指数 (HOMA-R) の基準値. 日本臨床検査自動化学会33回大会, 26(Supple): 419, 2001.
- 17) 柏木厚典: インスリン抵抗性の評価—日常検査からの判定. 内科, 97: 855-858, 2001.
- 18) 前畑英介, 寿賀敏光, 平 資久 他: 全自動化学発光免疫測定装置ケミルミADVIA Centaurにおけるインスリン測定試薬の検討. 医学と薬学, 44: 1069-1079, 2000.
- 19) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et. al: Homeostasis model assessment ratio insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in men. Diabetologia, 28: 412-419, 1985.