

## 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

椎木 衛 島本 和明

札幌医科大学医学部内科学第2講座 (主任: 飯村 攻 教授)

### Insulin Sensitivity and the Effects of Hyperinsulinemia on Renal Function and Pressor Systems in Essential Hypertensives.

Mamoru SHIKI and Kazuaki SHIMAMOTO

*Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical University, School of Medicine*

*(Chief: Prof. O. IIMURA)*

**ABSTRACT** Insulin resistance and hyperinsulinemia has been reported as linked with essential hypertension. In this study, to clarify the pathophysiological significance of insulin sensitivity and compensative hyperinsulinemia in essential hypertension, 75 g oral glucose tolerance test and euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp were performed in 26 essential hypertensives (EHT) and 16 normotensive subjects (NT). During the clamp, 40 mU/min/m<sup>2</sup> insulin was infused continuously, and 20 % glucose solution was infused simultaneously at the rate to maintain the basal glucose level. The mean glucose infusion rate (M value) was used as an indicator of insulin sensitivity. Blood and urine samples were collected immediately before and at the end of 2-hour hyperinsulinemia.

There was no significant difference between NT and EHT in fasting blood sugar and fasting plasma insulin levels. In the oral glucose tolerance test, the plasma insulin level at 90 and 120 minutes, and the summation of plasma insulin level of 0, 30, 60, 90 and 120 minutes after glucose loading ( $\Sigma$ IRI) were significantly higher in EHT than in NT. M value was significantly lower in EHT than in NT. The mean blood pressures measured immediately before glucose loading were significantly correlated with insulin levels at 90 minutes, 120 minutes and  $\Sigma$ IRI after glucose loading. After hyperinsulinemia for 120 minutes glucose clamp, urinary sodium excretion and fractional excretion of sodium were decreased, and plasma norepinephrine, renin activity and aldosterone level were increased in both EHT and NT. In these changes, no significant difference was observed between EHT and NT.

These results indicate that insulin resistance and compensative hyperinsulinemia exist in Japanese essential hypertensives, and insulin actions for renal sodium retention and augmentation of pressor systems are not disturbed in these patients. (Received July 6, 1994 and accepted September 14, 1994)

**Key words:** Insulin resistance, Hyperinsulinemia, Essential hypertension, Glucose clamp technique

### 1 緒 言

本態性高血圧症の成因は未だ明らかではないが、最近になり、高血圧がインスリン抵抗性を基礎とする代謝異常の症候群の一分症であるとの新説<sup>1)</sup>が述べられ、多くの注目を集めるようになった。そもそも高血圧患

者に耐糖能異常が多いことは古くから指摘されていたが、これが単なる偶然の合併なのか、あるいは何らかの共通する背景因子によるものなのかについては、興味深い問題ではあったが充分な検討はなされてこなかった。そして最近の疫学的研究<sup>2-4)</sup>から、肥満者や耐糖能異常を有するもの、あるいはインスリン非依存性糖尿

病患者で高血圧の発症頻度が高く、血糖値や高インスリン血症と血圧値が相関し、両疾患間には共通した要因が存在しえようと指摘されるようになってきた。この共通する要因となるものがインスリン抵抗性であるが、インスリン抵抗性の正確な計測は意外に困難であった。

1979年、DeFronzo *et al.*<sup>5)</sup>により、euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (以下、glucose clamp) 法が開発され、臨床的にもインスリン感受性が測定可能となり、この分野における研究は画期的な進歩を遂げた。本態性高血圧患者では、インスリン感受性が正常者より有意に低く<sup>6)</sup>、しかも既に発症前からインスリン抵抗性と高インスリン血症が存在する<sup>7)</sup>と指摘される。インスリン抵抗性や高インスリン血症の昇圧機転としては、これまでの若年非肥満正常血圧者や肥満者を対象とした成績から、インスリンの腎 Na 貯留作用<sup>8-11)</sup>や、交感神経系活性亢進作用<sup>10,12-15)</sup>などが報告されている。

一方、本邦においては、インスリン抵抗性や高インスリン血症と血圧上昇との相関を検討した成績は少なく、ことに高インスリン血症が高血圧患者の腎機能や昇圧系にいかに関与するか、さらにはこれらが正常血圧者や肥満者と同様であるか否かなどの報告は皆無である。

そこで、本論文では未治療の本態性高血圧患者を対象に、まず本症患者におけるインスリン抵抗性と高インスリン血症の存否を確認し、次に glucose clamp 法施行時の高インスリン血症が昇圧機転といかに関わるかを解明し、本態性高血圧症におけるインスリン感受性低下ないしは高インスリン血症の病因・病態生理学的意義の一端を明らかにすべく、以下の検討を行なった。

## 2 対象および方法

### 2.1 対 象

対象としては、内分泌、代謝性疾患並びに脳、心、血管系の合併症が無く、明らかな腎機能低下を伴わない当科入院の本態性高血圧患者 26 例(男 15 例, 女 11 例)を選び、本態性高血圧患者群 (EHT) とした。EHT 群の年齢は  $48.2 \pm 2.6$  歳 (mean  $\pm$  S. E.) で、body mass index は  $24.7 \pm 0.4$  kg/m<sup>2</sup>、10 分間の安静仰臥位での平均血圧は  $109.9 \pm 2.3$  mmHg であった。また、心、肝、腎、内分泌、代謝性疾患のない正常血圧者 16 例(男 9 例, 女 7 例, 年齢  $44.9 \pm 4.1$  歳, body mass index  $23.2 \pm 0.9$  kg/m<sup>2</sup>、安静時平均血圧  $92.9 \pm 3.7$  mmHg) を正常対照群 (NT) とした (Table 1)。対象はいずれも未投薬か、あるいは検査前少なくとも 2 週間以上、降圧薬ならびに本研究に影響を与えると思われる薬剤の服用を中止した。入院後は、Na 120 mEq/日、K 75 mEq/日一定食の条件下で少なくとも 1 週間以上経た後に、以下に述べる経口ブドウ糖負荷試験と glucose clamp 法を実施した。

### 2.2 方 法

#### 2.2.1 経口ブドウ糖負荷試験

検査前日午後 9 時より絶飲絶食とし、早朝安静下にブドウ糖 75 g を経口投与した。投与前、30、60、90、120 分後に採血し、血糖値 (BS) および血漿インスリン濃度 (IRI) を測定した。

#### 2.2.2 インスリン感受性測定

早朝安静空腹時に、DeFronzo *et al.* の 2-hour euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp 法<sup>5)</sup>に従って EHT と NT 両群のインスリン感受性を測定した。即ち、検査前日午後 9 時より絶飲絶食とし、当日午前 8 時に完全排尿後、150 ml  $\times$  体表面積 (m<sup>2</sup>) の微温湯を摂取させた。次いでベット上安静臥位とし、両側の正中静脈に 18 gauge double-lumen catheter を留置し、一側からは持続的採血 (2.0 ml/hr.) による血糖測定を継続し、対側からはインスリンとブドウ糖静注を施行した。Cannula 挿入後、少なくとも 30 分以上の安静後、平均血圧 (MBP) と脈拍 (PR) を測定、

Table 1 Basal characteristics of study groups.

	Essential hypertensives (n=26)	Normotensive subjects (n=16)
Male/Female	15/11	9/7
Age (years old)	$48.2 \pm 2.6$	$44.9 \pm 4.1$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$24.7 \pm 0.4$	$23.2 \pm 0.9$
Mean blood pressure (mmHg)	$109.9 \pm 2.3$	$92.9 \pm 3.7^{***}$

BMI: body mass index

(mean  $\pm$  S. E.)

\*\*\*: P < 0.01 vs. essential hypertensives

午前10時に採血並びに完全排尿による採尿を行なった。引き続き人工臓器 Nikkiso Model STG-22 (日機装社, 東京) を使用して, 持続的にインスリン (Actrapid Human, Novo Industries, Copenhagen, Denmark, 体表面積あたり 40 mU/min) を投与し, 血糖値をモニターしながら, 必要量の 20% ブドウ糖液を持続的に投与して 120 分間空腹時と同レベルの血糖値を維持した。そして, 最後の 30 分間のブドウ糖注入速度の平均値をインスリン感受性の指標 (M 値; mg of glucose/kg of body weight/min) とした (Fig. 1)。

### 2・2・3 腎機能, 昇圧系に及ぼす高インスリン血症 (glucose clamp 法) の影響

Glucose clamp 法開始直前の 10 時と 120 分後の 12 時に, MBP, PR を測定し, 次いで採血, 採尿を施行し, 血糖値 (BS), 血漿インスリン濃度 (IRI), 血漿 norepinephrine 濃度 (PNE), 血漿 renin 活性 (PRA), 血漿 aldosterone 濃度 (PAC) と creatinine clearance (Ccr), 尿中 Na 排泄量 (UNaV), 腎 Na 排泄率 (FENa) を測定した。FENa は,  $FENa (\%) = (Na \text{ clearance}/\text{creatinine clearance}) \times 100$  により算出した。

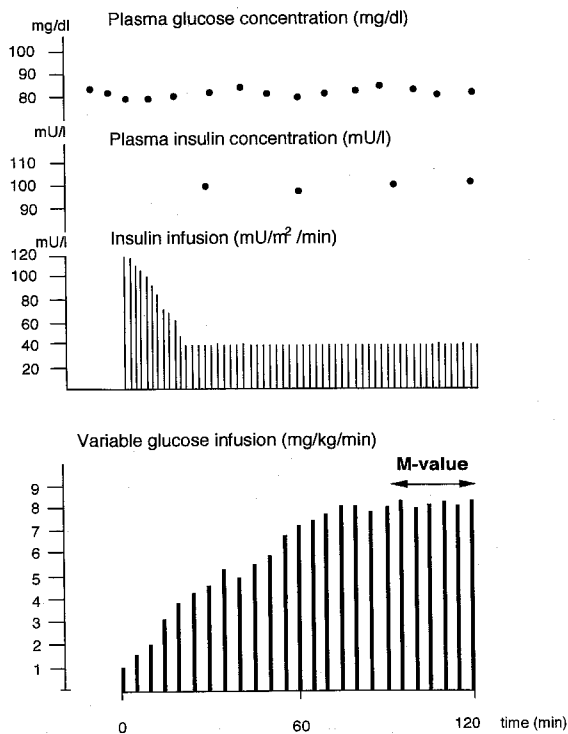


Fig. 1 Schema of the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp technique.

### 2・3 測定方法

血糖値は glucose oxidase 法にて測定し, 血清および尿中の creatinine と Na 濃度の測定にはそれぞれ Jaffe 法, イオン電極法を用いた。血漿インスリン濃度, 血漿 renin 活性, 血漿 aldosterone 濃度は各々, Insulin RIA beads (Dainabot), Gamma Cord (Baxter Healthcare), Aldosterone RIA kit II (Dainabot) を用いた radioimmunoassay で, また血漿 norepinephrine 濃度は HPLC-THI 法にてそれぞれ測定した。

### 2・4 統計処理

測定値は平均±標準誤差 (mean±S.E.) として表わした。統計学的有意差の検討は, paired 又は unpaired の Student's t-test を用い, 有意水準は  $p < 0.05$  とした。相関係数の検定は linear regression analysis を用い  $p < 0.05$  をもって有意とした。

## 3 結果

### 3・1 経口ブドウ糖負荷試験

空腹時血糖値 (FBS) と空腹時インスリン濃度 (F-IRI) には, EHT ( $85.0 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ ,  $6.7 \pm 0.6 \text{ mU/l}$ ) と NT ( $84.4 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ ,  $6.7 \pm 0.8 \text{ mU/l}$ ) の両群間に有意差はなかった。しかし, 120 分後 BS (EHT:  $143.3 \pm 6.1 \text{ mg/dl}$ , NT:  $126.2 \pm 10.9 \text{ mg/dl}$ ) と 60 分後 IRI (EHT:  $77.3 \pm 10.1 \text{ mU/l}$ , NT:  $52.6 \pm 8.9 \text{ mU/l}$ ) は EHT で高値の傾向 ( $p < 0.10$ ) が認められた。さらに, 90 分後 IRI (EHT:  $71.2 \pm 8.0 \text{ mU/l}$ , NT:  $43.5 \pm 6.7 \text{ mU/l}$ ,  $p < 0.05$ ) と 120 分後 IRI (EHT:  $72.5 \pm 10.2 \text{ mU/l}$ , NT:  $36.5 \pm 5.2 \text{ mU/l}$ ) では EHT が有意 ( $p < 0.01$ ) に高値であった (Fig. 2)。Fig. 3 に経口ブドウ糖負荷試験時の BS および IRI の総和である  $\Sigma BS$ ,  $\Sigma IRI$  を示す。 $\Sigma IRI$  は EHT ( $299.3 \pm 33.6 \text{ mU/l}$ ) が NT ( $190.3 \pm 17.1 \text{ mU/l}$ ) に比し有意 ( $p < 0.05$ ) に高値であった。

さらに, EHT, NT 両群を一括すると, 90 分後の IRI ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.35$ ), 120 分後の IRI ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.37$ ),  $\Sigma IRI$  ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.31$ ) はいずれも MBP と有意な正相関を示した (Fig. 4)。

### 3・2 インスリン感受性

Glucose clamp 法により計測されたインスリン感受性 (M 値) は EHT ( $4.1 \pm 0.3 \text{ mg/kg/min}$ ) が NT ( $5.9 \pm 0.4 \text{ mg/kg/min}$ ) に比し有意 ( $p < 0.01$ ) に低値であった (Fig. 5)。一方, M 値と MBP の間には負の相関傾向 ( $r = -0.29$ ,  $p < 0.10$ ) はあったが推計学的に有意な相関とは言い得なかった。

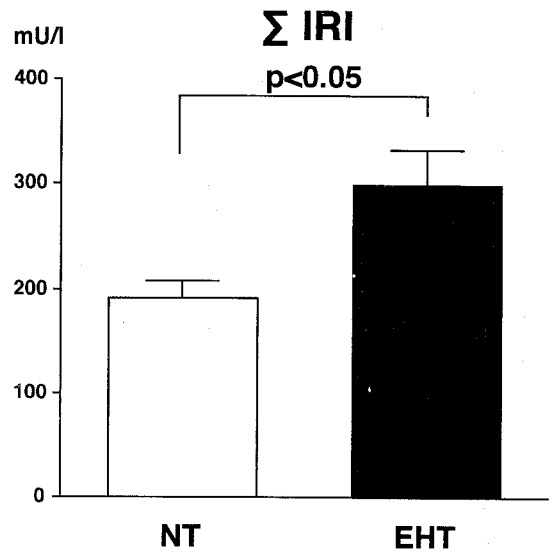
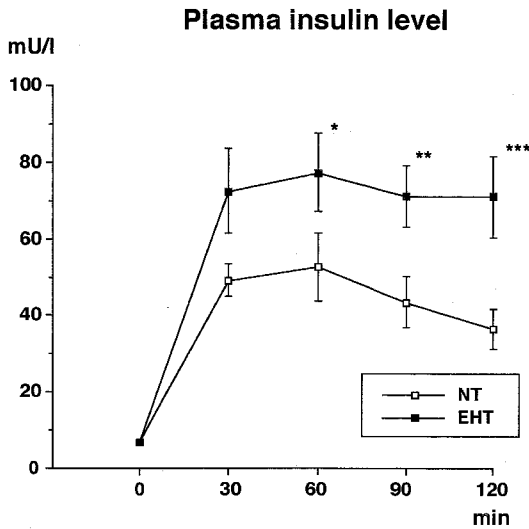
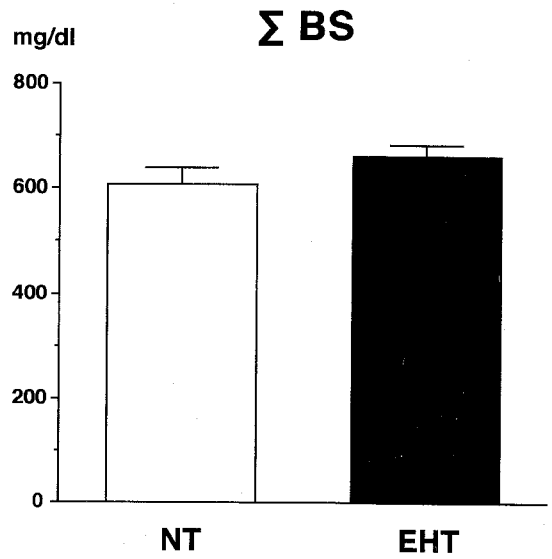
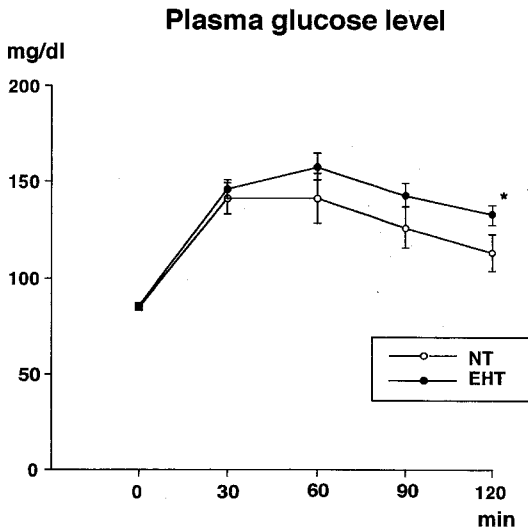


Fig. 2 Plasma glucose (top panel) and serum insulin levels (bottom panel) in response to an oral glucose load in normotensive subjects (NT) and essential hypertensives (EHT). A single asterisk indicates a P value of <0.10 for the comparison with NT, a double asterisk, a P value of <0.05, and a triple asterisk, a P value of <0.01.

Fig. 3 The summation of plasma glucose ( $\Sigma$  BS, top panel) and serum insulin levels ( $\Sigma$  IRI, bottom panel) ( $\pm$ S.E.) during an oral glucose load test in normotensive subjects (NT) and essential hypertensives (EHT).

### 3.3 Glucose clamp 施行時の MBP, PR, Ccr の変動

Glucose clamp 施行直前の MBP は, EHT (109.9 $\pm$ 2.3 mmHg) が NT (92.9 $\pm$ 3.7 mmHg) に比し有意 ( $p < 0.01$ ) に高値であったが, PR (EHT: 62.9 $\pm$ 2.2/min, NT: 68.3 $\pm$ 2.0/min) には有意差をみなかった. Glucose clamp 施行により, 両群共 MBP

(EHT: 111.5 $\pm$ 2.6 mmHg, NT: 93.2 $\pm$ 4.3 mmHg), PR (EHT: 64.0 $\pm$ 1.7/min, NT: 70.6 $\pm$ 2.9/min) に有意な変化はなく (Fig. 6), 変化度 (EHT: 1.6 $\pm$ 1.4 mmHg, 1.1 $\pm$ 1.4/min, NT: 0.3 $\pm$ 1.7 mmHg, 2.3 $\pm$ 1.8/min) にも両群間に差異はなかった. Ccr は glucose clamp 前 EHT が 89.2 $\pm$ 5.8 ml/min, NT は 104.8 $\pm$ 9.8 ml/min, glucose

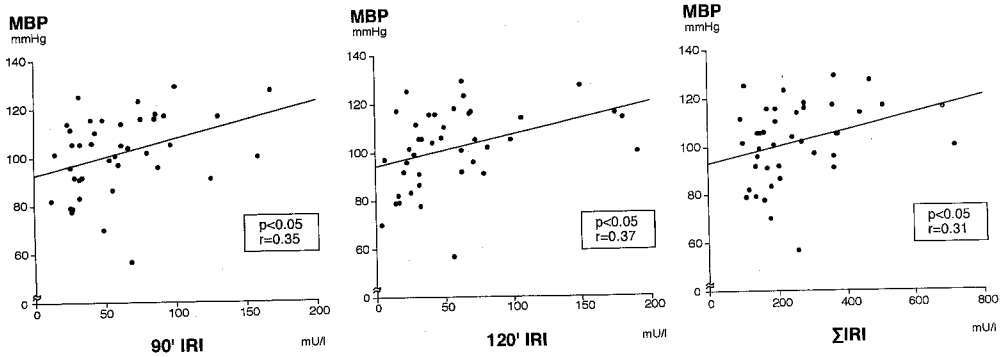


Fig. 4 The correlation between mean blood pressure (MBP) and serum insulin levels at 90 and 120 minutes after glucose loading (90 and 120' IRI), and the summation of serum insulin levels ( $\Sigma$ IRI).

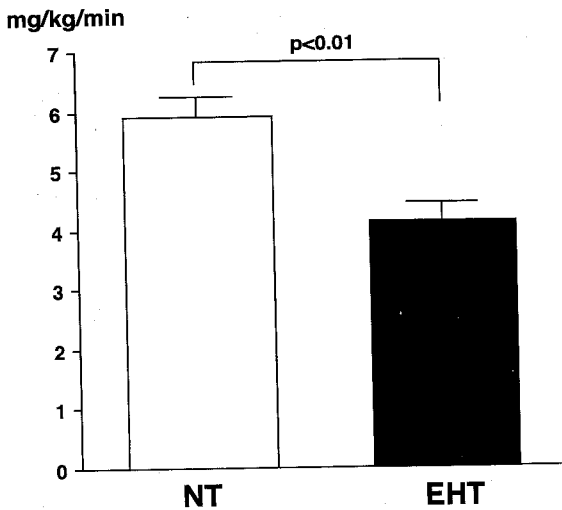


Fig. 5 Comparison of M values ( $\pm$ S.E.) assessed by the glucose clamp technique between normotensive subjects (NT) and essential hypertensives (EHT).

clamp後はEHTが $81.7 \pm 3.9$  ml/min, NTは $84.8 \pm 7.1$  ml/minと、いずれも両群共に有意差はなく、前後の変化にも特定の傾向はなかった (Fig. 6).

### 3・4 Glucose clamp 施行時の腎 Na 代謝の変動

Glucose clamp 前のUNaVとFENaはEHT, NT両群間 (EHT:  $100.9 \pm 10.3$   $\mu$ Eq/min,  $0.73 \pm 0.06\%$ , NT:  $134.4 \pm 17.6$   $\mu$ Eq/min,  $0.86 \pm 0.11\%$ ) に有意差はなかった. Glucose clampによりUNaV, FENaはEHTでそれぞれ,  $69.8 \pm 7.6$   $\mu$ Eq/min ( $p < 0.01$ ),  $0.58 \pm 0.05\%$  ( $p < 0.01$ ), NTでは $85.3 \pm 11.1$   $\mu$ Eq/min ( $p < 0.01$ ),  $0.64 \pm 0.06\%$  ( $p < 0.05$ )へと共に有意に低下した. ただし, UNaVの変化度はEHTが $-31.1 \pm 8.3$   $\mu$ Eq/min, NTは $-$

$49.0 \pm 15.7$   $\mu$ Eq/min, FENaのそれはEHTが $-0.14 \pm 0.04\%$ , NTは $-0.22 \pm 0.08\%$ で、いずれも両群間に有意差はなかった (Table 2).

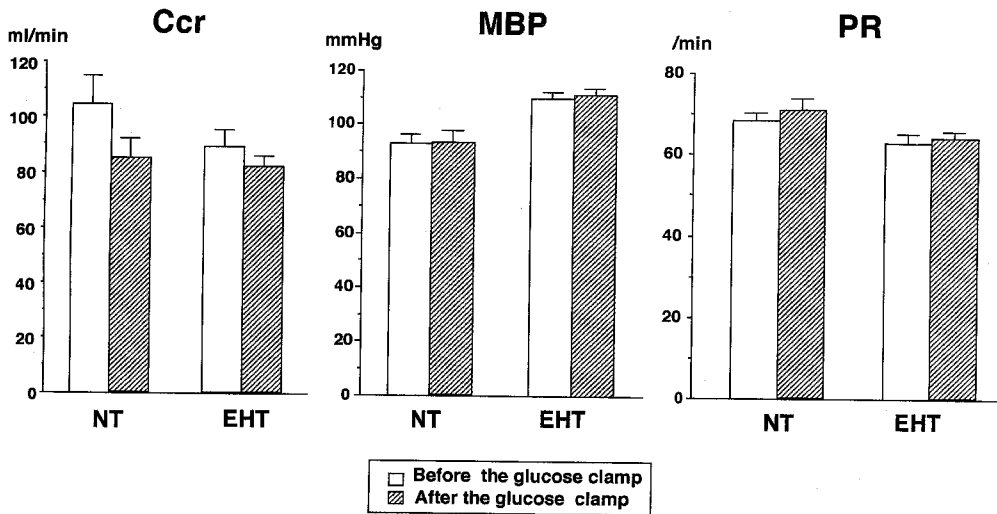
### 3・5 Glucose clamp 施行時のPNE, PRA, PACの変動

Glucose clamp 前のPNE, PRA, PAC値 (EHT:  $148.3 \pm 15.4$  pg/ml,  $1.19 \pm 0.29$  ng/ml/hr,  $67.3 \pm 6.5$  pg/ml, NT:  $173.2 \pm 16.3$  pg/ml,  $1.85 \pm 0.45$  ng/ml/hr,  $56.6 \pm 5.5$  pg/ml) にはいずれもEHT, NT間に有意差は認められなかった. Glucose clampによりPNE, PRA, PACはEHTで $169.8 \pm 13.2$  pg/ml ( $p < 0.01$ ),  $1.61 \pm 0.42$  ng/ml/hr ( $p < 0.05$ ),  $77.5 \pm 7.5$  pg/ml ( $p < 0.05$ ), NTで $194.8 \pm 16.1$  pg/ml ( $p < 0.05$ ),  $2.66 \pm 0.56$  ng/ml/hr ( $p < 0.01$ ),  $67.9 \pm 7.2$  pg/ml ( $p < 0.05$ )へと、両群共に、いずれも有意に増加した. この際のPNE, PRA, PACの変化度は、EHTが $21.5 \pm 6.8$  pg/ml,  $0.42 \pm 0.15$  mg/ml/hr,  $10.2 \pm 4.7$  pg/ml, NTは $21.5 \pm 7.8$  pg/ml,  $0.81 \pm 0.22$  ng/ml/hr,  $11.3 \pm 4.8$  pg/mlで、いずれも両群間に有意差はなかった (Table 3).

## 4 考 察

### 4・1 本態性高血圧患者におけるインスリン感受性

1979年, DeFronzo *et al.*<sup>5)</sup>により euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp法を用いた精度の高いインスリン感受性測定法が確立されて以来、インスリン抵抗性と高血圧や肥満、脂質代謝異常等の関連性についての研究が欧米を中心に急速に進められるようになった. そして、EHTを対象とした検討<sup>6)</sup>からは本症患者群のインスリン感受性は正常者に比して30~40%程度低下しており、しかもこのインスリン抵抗性 (インスリン感受性低下) は高血圧発症前より存在すると



**Fig. 6** Creatinine clearance (Ccr), mean blood pressure (MBP) and pulse rate (PR) ( $\pm$ S.E.) before and after euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp technique in normotensive subjects (NT) and essential hypertensives (EHT).

**Table 2** The urinary sodium excretion (UNaV) and fractional excretion of sodium (FENa) before and after euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp, and changes of UNaV and FENa by the glucose clamp, in normotensive subjects (NT) and essential hypertensives (EHT).

	UNaV ( $\mu$ Eq/min)		FENa (%)	
	NT	EHT	NT	EHT
Before	134.4 $\pm$ 17.6	100.9 $\pm$ 10.3	0.86 $\pm$ 0.11	0.73 $\pm$ 0.06
After	85.3 $\pm$ 11.1***	69.8 $\pm$ 7.6***	0.64 $\pm$ 0.06**	0.58 $\pm$ 0.05***
Changes	-49.0 $\pm$ 15.7	-31.1 $\pm$ 8.3	-0.22 $\pm$ 0.08	-0.14 $\pm$ 0.04

\*\* : P<0.05 vs. before the glucose clamp

\*\*\* : P<0.01 vs. before the glucose clamp

(mean $\pm$ S.E.)

**Table 3** The plasma norepinephrine levels (PNE), plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentrations (PAC) before and after euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp, and changes of PNE, PRA and PAC by the glucose clamp, in normotensive subjects (NT) and essential hypertensives (EHT).

	PNE (pg/ml)		PRA (ng/ml/hr)		PAC (pg/ml)	
	NT	EHT	NT	EHT	NT	EHT
Before	173.2 $\pm$ 16.3	148.3 $\pm$ 15.4	1.85 $\pm$ 0.45	1.19 $\pm$ 0.29	56.6 $\pm$ 5.5	67.3 $\pm$ 6.5
After	194.8 $\pm$ 16.1**	169.8 $\pm$ 13.2***	2.66 $\pm$ 0.56***	1.61 $\pm$ 0.42**	67.9 $\pm$ 7.2**	77.5 $\pm$ 7.5**
Changes	21.5 $\pm$ 7.8	21.5 $\pm$ 6.8	0.81 $\pm$ 0.22	0.42 $\pm$ 0.15	11.3 $\pm$ 4.8	10.2 $\pm$ 4.7

\*\* : P<0.05 vs. before the glucose clamp

\*\*\* : P<0.01 vs. before the glucose clamp

(mean $\pm$ S.E.)

報告されるようになってきた<sup>7)</sup>。ただし、高インスリン血症やインスリン抵抗性と血圧との関係は、人種によって異なるとの見解<sup>10)</sup>も述べられる。そこで本研究では、本邦のEHTおよびNTを対象に経口ブドウ糖負荷試験とglucose clamp法を用い、EHTにおける高インスリン血症とインスリン抵抗性の実態をまず検討した。

その結果、ブドウ糖負荷試験では、EHTの90分、120分後IRIおよびΣIRIがNTのそれぞれに比し有意に高値であり(Fig. 2, Fig. 3)、インスリン感受性(M値)はEHTで有意に低下していた(Fig. 5)。この様に、本邦においても、EHTにはインスリン抵抗性と代償性の高インスリン血症が存在することが明らかにされた。

また、多数例を対象とした疫学的研究からは、血漿インスリン濃度と血圧値の間に弱いながらも有意な正相関があると述べられてきた<sup>2-4)</sup>。そして、本研究でも90分IRI、120分IRI並びにΣIRIとMBPの間には有意な正相関が認められた(Fig. 4)。ただし、インスリン感受性の指標であるM値とMBPとの間には、負の相関傾向はみられたが、推計学的に有意な相関には至らなかった。この事は、EHTの成因上、インスリン感受性低下が恐らくは代償性の高インスリン血症を介して、血圧の上昇、維持に関与している可能性を示唆する成績と言えそうである。インスリン感受性低下の機序としては、インスリン受容体異常、糖輸送担体異常、細胞内情報伝達機構の異常、細胞内電解質異常(Caの増加、Mgの低下)、筋繊維組成変化、骨格筋内毛細血管密度低下、骨格筋内血流低下、その他インスリン拮抗物質(カテコールアミン、遊離脂肪酸、ステロイド)の関与などが考えられている。また、最近では骨格筋のtype II B fiberの増加や、筋血流の低下が糖利用上のインスリン抵抗性をもたらすとの説<sup>17-19)</sup>が述べられる。しかし、いずれにしても、詳細な機転はなお不明と言わざるをえない。

#### 4.2 インスリンの腎Na貯留作用

インスリンの昇圧機序として幾つかの可能性が報告されているが、その一つにインスリンの腎のNa再吸収促進作用がある<sup>8-11)</sup>。つまり、高インスリン血症が続くと体液、体内Na貯留が促進され、細胞外液量が増加して血圧が上昇するというものである。今回の検討においても、2時間の高インスリン血症によりUNaV、FENaはNT、EHT両群共有意に減少し、インスリンのNa貯留作用が確認された。このNa再吸収促進作用は、若年正常者を対象としたglucose clampで証明され<sup>8-11)</sup>、インスリンのNa<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> pumpやNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaseの活性亢進など、尿細管細胞レベルでの作用

が推測されている。他方、EHTで代償性の高インスリン血症がNa貯留を介して血圧上昇に関与しているとするには、糖代謝上のインスリンの感受性低下とは別に、腎Na代謝に関わるインスリン感受性は正常に保持されている必要がある。肥満者では、Rocchini *et al.*<sup>10)</sup>や当教室のShimamoto *et al.*<sup>11)</sup>により、糖代謝に対するインスリン抵抗性と同時に、腎Na貯留作用に対してはインスリンの感受性が正常に保たれていることが報告されている。ただし、EHTにおける同様の検討は全くない。そして、本研究の検討結果からは、glucose clamp施行時の高インスリン血症下で、EHTの腎Na排泄能はNTと同程度に抑制されることを明らかにした(Table 2)。つまり、EHTにおいてはインスリンの腎Na貯留作用に抵抗性は無く、感受性は正常に保たれていることが判明した。この結果、長期間にわたる高インスリン血症が、体液、体内Na貯留を介して、EHTの血圧上昇に与かる可能性が示唆された。

#### 4.3 インスリンの交感神経系、renin-angiotensin-aldosterone系に対する作用

インスリン抵抗性と高血圧を結びつけるもう一つの機序として、インスリンの交感神経活性化刺激作用がある<sup>10,12-15)</sup>。現在まで、正常血圧者を対象としglucose clampでPNEが上昇したとの報告<sup>12,13)</sup>や、muscle sympathetic nerveのburst頻度が増加したとの報告<sup>14)</sup>をみ、視床下部の腹内側部を介する中枢性の機序が推測されている<sup>15)</sup>。本研究の検討結果からは、EHT、NT共に、glucose clamp時に有意なPNEの上昇が認められ(Table 3)、EHTにおいても高インスリン血症が交感神経活性を亢進させることを明らかにした。Glucose clamp法による検討の中には、インスリンの交感神経活性化刺激作用を認め難いとの報告<sup>20-22)</sup>も一部にあるが、これらの報告は、本研究より対象が若年で、年齢による反応性の相違に加えて、glucose clamp施行前の強力なNa負荷(250 mEq/day<sup>20)</sup>などや水負荷(20 ml/kg<sup>22)</sup>などによって交感神経活性が既に抑制されており、ためにインスリンの交感神経活性化刺激作用を減弱させた可能性が推測される。

インスリンとrenin-angiotensin-aldosterone系の関係もインスリン抵抗性が高血圧に関連する機序の一つとして指摘されるものである。ただし、この点については未だ一致した結論は得られていない。本研究では、EHT、NT共に、glucose clamp時にPRAおよびPACの有意な上昇を認め(Table 3)、正常者のglucose clamp時に血漿angiotensin II濃度が増加するとの報告<sup>23)</sup>と軌を一にした。この様に、インスリンはEHT、

NT 両群の renin-angiotensin-aldosterone 系の活性を亢進させると考えられる。ただ、この機序としては交感神経系活性亢進を介する可能性や、インスリンの直接作用などが推測されるが、ここでも又詳細な機転は不明のまま残されている。

だが、腎における Na 貯留作用に加えて、昇圧系に対するインスリンの刺激作用が、少なくとも NT 同様に存在することは、持続する高インスリン血症が EHT の血圧上昇に関わる可能性をいっそう強く示唆する所見といえる。

#### 4.4 インスリンの血圧に及ぼす影響

本研究ではインスリンが Na 貯留、昇圧系活性亢進を介して血圧上昇に関わる可能性を検討してきたが、2 時間の glucose clamp により平均血圧は EHT, NT 両群共に上昇しなかった。急性の高インスリン血症は、むしろ血管拡張作用を有することが知られており<sup>24)</sup>、glucose clamp 法という急性の高インスリン血症状態においては、インスリンの昇圧作用(腎 Na 再吸収促進、交感神経系活性亢進、renin-angiotensin-aldosterone 系活性亢進)と降圧作用(直接的血管拡張作用)の両者が相殺した結果、血圧は変化しなかったもの<sup>13)</sup>と考えられた。しかし、慢性的な高インスリン血症では、前述の二つの機転に加えてインスリンにはインスリン様成長因子-1 (IGF-1) 受容体刺激を介する血管壁肥厚作用、血管平滑筋の細胞内 Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> 増加を介した血管抵抗性増大作用なども報告され、これらがそれぞれに血圧上昇機転の一部を担っている可能性も考えられる<sup>25)</sup>。極めて重要な課題であるが、今回の検討では現象を把握するに留り、機序の詳細を明らかにすることは今後に残された。

### 5 結 語

インスリンと高血圧の関連を明らかにする目的で、本態性高血圧患者 (EHT) の血中インスリン動態、インスリン感受性と、本症患者の腎 Na 排泄能、交感神経系、renin-angiotensin-aldosterone 系に対する高インスリン血症の影響を検討した。すなわち、EHT と正常対照者 (NT) に 75 g 経口ブドウ糖負荷試験、ならびに euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (glucose clamp) 法を施行し、以下の結果を得た。

1. 空腹時血糖、IRI は EHT と NT に差はなかったが、ブドウ糖負荷 90 分、120 分後 IRI と  $\Sigma$ IRI は EHT で有意に高く、EHT におけるインスリン抵抗性と高インスリン血症の存在が観察された。また、ブドウ糖負荷 90 分、120 分後 IRI 及

び  $\Sigma$ IRI と安静時 MBP との間には有意な正相関を認め、高インスリン血症が血圧の上昇に寄与する可能性が示唆された。

2. Glucose clamp 法により計測されたインスリン感受性 (M 値) は EHT が有意に低く、EHT におけるインスリン感受性の低下が証明された。
3. Glucose clamp 時の高インスリン血症により、EHT, NT 両群共に UNaV と FENa は有意に減少したが、その変化度には両群間で有意差はなく、EHT でも高インスリン血症の腎 Na 再吸収促進作用は正常に保たれていることが明らかとなった。つまり、インスリン感受性低下は糖代謝に選択的で、腎におけるインスリンの作用は抑制されていないことが判明した。
4. NT, EHT 両群共に、glucose clamp による高インスリン血症で PNE, PRA, PAC は有意に増加し、その変化度は両群間で差をみなかった。このように、EHT におけるインスリンの昇圧系刺激作用は、腎 Na 貯留作用と同様、正常血圧者のそれらと差がないことが明らかとなった。

以上より、本態性高血圧患者ではインスリン抵抗性と代償性的高インスリン血症が存在し、腎 Na 再吸収促進、交感神経系、renin-angiotensin-aldosterone 系活性亢進などの機序を介し高血圧の発症、維持、進展に関与している可能性が強く示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を頂きました内科学第 2 講座飯村 攻教授に深謝し、併せて本研究に御協力いただいた教職員各位に感謝いたします。

### 文 献

1. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595-1607.
2. Jarrett RJ, Keen H, McCartney M, Fuller JH, Hamikton PJS, Reid DD, Rose G. Glucose tolerance and blood pressure in two population samples: their relation to diabetes mellitus and hypertension. *Int J Epidemiol* 1978, 7: 15-24.
3. Voors AW, Radhakrishnamurthy B, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Plasma glucose level related to blood pressure in 272 children, ages 7-15 years, sampled from a total biracial population. *Am J Epidemiol* 1981, 113: 347-356.
4. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity



- and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985, 75: 809-817.
5. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237: E214-E223.
  6. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987, 317: 350-357.
  7. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, Heynen G. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991, 91: 589-596.
  8. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975, 55: 845-855.
  9. Skott P, Hother-Nielsen O, Bruun NE, Giese J, Nielsen MD, Beck-Nielsen H, Parving HH. Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia* 1989, 32: 694-699.
  10. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, Gregory M. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989, 14: 367-374.
  11. Shimamoto K, Nakagawa M, Higashiura K, Miyazaki Y, Shiiki M, Masuda A, Iimura O. Insulin sensitivity and renal sodium-water metabolism in obese normotensive subjects. *Ann NY Acad Sci* 1993, 676: 345-347.
  12. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981, 30: 219-225.
  13. Anderson EA, Hoffman RP, Babon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. *J Clin Invest* 1991, 87: 2246-2252.
  14. Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjendahl P. The sympathetic response to euglycemic hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1992, 35 (9): 873-879.
  15. Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985, 9: 63-68.
  16. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, Gergorio MD, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Howard BV, Bogardus C. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991, 324: 733-739.
  17. Juhlin-Dannfelt A, Frisk-Holmberg M, Karlsson J, Tesch P. Central and peripheral circulation in relation to muscle-fiber composition in normo- and hypertensive man. *Clin Sci* 1979, 56: 335-340.
  18. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow: A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993, 21: 129-135.
  19. Laakso M, Edelman SV, Brechtel-Hook G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992, 41: 1076-1083.
  20. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989, 321: 580-585.
  21. Gans ROB, Toorn L, Bilo HJG, Nauta JJP, Heine RJ, Donker AJM. Renal and cardiovascular effects of exogenous insulin in healthy volunteers. *Clin Sci* 1991, 80: 219-225.
  22. Falkner B, Hulman S, Tannenbaum J, Kushner H. Insulin resistance and blood pressure in young black men. *Hypertension* 1990, 16: 706-711.
  23. Trovati M, Massucco P, Anfossi G, Cavalot F, Mularoni E, Mattiello L, Rocca G, Emanuelli G. Insulin influences the renin-angiotensin-aldosterone system in humans. *Metabolism* 1989, 38: 501-503.
  24. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin: Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1983, 21: 136-141.
  25. Feldman RD, Bierbrier GS. Insulin-mediated vasodilatation: impairment with increased blood pressure and body mass. *Lancet* 1993, 342: 707-709.

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内科学第2講座 椎木 衛