

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 —

平田 顯文 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)

The Effects of Aging on the Insulin Sensitivity and on the Insulin Actions
on the Renal Function and the Pressor Systems in
Normotensives and Essential Hypertensives

Akifumi HIRATA and Kazuaki SHIMAMOTO

2nd Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

(Chief: Prof. O. IIMURA)

ABSTRACT Insulin resistance and hyperinsulinemia have been reported as linked with essential hypertension. Some epidemiological studies showed that hypertension, glucose intolerance and diabetes mellitus increase with advancing age. To clarify the effect of aging on the insulin sensitivity and on the insulin actions on renal function and pressor systems, the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp technique was applied in 36 normotensives and 32 essential hypertensives. The subjects were divided into four groups, young (<40 years old) and elder (≥ 40 years old) normotensive and hypertensive groups. During the clamp, insulin ($40\text{mU}/\text{m}^2$ of body surface area/min.) was infused continuously, and 20% glucose solution was infused simultaneously at the rate necessary to maintain basal glucose level. The mean glucose infusion rate was used as an indicator of insulin sensitivity (M value). Blood and urine samples were collected before and at the end of 2-hour hyperinsulinemia to measure the parameters described below.

In normotensives, insulin sensitivity was significantly lower in the elder group than in the young group. A significant negative correlation ($r = -0.56$, $p < 0.01$) was found between insulin sensitivity and age. During hyperinsulinemia, urinary sodium excretion (UNaV) and fractional excretion of sodium (FENa) did not change in young normotensives, while those were decreased significantly in elder normotensives. Increased plasma norepinephrine concentration (PNE) and plasma renin activity (PRA) were observed in both young and elder normotensives.

In essential hypertensives, there was no difference in insulin sensitivity between the young and elder groups. No age related decrease of insulin sensitivity as found in normotensives was observed, and the insulin sensitivity in essential hypertensives was already reduced in young essential hypertensives. In both young and elder hypertensives, UNaV and FENa decreased, and PNE and PRA increased significantly during hyperinsulinemia.

These results indicate that 1) the reduction of insulin sensitivity plays some roles in age related accelerations of hypertension and glucose intolerance; 2) in essential hypertensives, selective insulin resistance with respect to glucose metabolism already exists at lower ages; and 3) both Na retention and pressor system activation via insulin action might be a cause of blood pressure elevation in essential hypertensives.

(Received September 7, 1994 and accepted October 4, 1994)

Key words: Insulin sensitivity, Hyperinsulinemia, Essential hypertension, Aging, Glucose clamp

1 緒 言

本態性高血圧症の成因には水・電解質代謝異常や、血管性、腎性、神経性、内分泌性因子など、各種の要因の関わりが推測されるが、詳細は今もなお明らかではない。そして最近、本症の病因・病態上におけるインスリン感受性の低下や代償性高インスリン血症の役割が注目されるようになってきた。つまり、高血圧はインスリン感受性低下（インスリン抵抗性）を背景とし、動脈硬化症や虚血性心疾患を含む代謝性心血管系症候群（インスリン抵抗性症候群）の一分症であるとする考えである¹⁾。

インスリン抵抗性、高インスリン血症と高血圧の関連については、これまで欧米を中心に幾つかの報告²⁻⁵⁾をみる。また本邦でも、当教室の椎木ら⁶⁾は euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (以下 GC) 法⁷⁾ と 75 g oral glucose tolerance test (以下 75 g OGTT)法を用い次のような成績を述べている。すなわち、本態性高血圧患者では、正常血圧者に比し、GC法によって計測されるインスリン感受性 (M値) が低値で、75 g OGTT 法施行時の血漿インスリン濃度が高い。つまり、インスリン感受性低下と代償性高インスリン血症が存在する。そしてそれらが、腎 Na 再吸収、交感神経系活性、renin-angiotensin-aldosterone 系活性などの亢進を介して、高血圧の発症、維持に関与する可能性があるという。

一方、疫学的研究からは、高血圧や糖尿病それぞれの頻度のみならず、両者の合併頻度が、加齢と共に急速に増加することが報告されている。しかし、加齢に伴う高血圧や糖代謝異常の促進の機転については十分な検討がなされていない。ことに上述のごとき、本態性高血圧症の成因や病態に関わるインスリン感受性に対する加齢の影響については全く検討されていない。そこで本研究では、インスリン感受性や、腎 Na 代謝、昇

圧系因子に対するインスリン作用に加齢がいかに影響するかを明らかにすべく、入院下で Na 摂取量を一定にした正常血圧者と本態性高血圧患者に GC を施行し、インスリン感受性自体と年齢との相関に加え、腎 Na 代謝、平均血圧 (MBP)、内因性クレアチニンクリアランス (Ccr)、血漿ノルエピネフリン濃度 (PNE)、血漿レニン活性 (PRA) へのインスリン作用に対する加齢の影響を検討した。

2 実験方法

2.1 対 象

内分泌・代謝性疾患、脳・心血管系疾患、並びに、明らかな腎機能低下のない正常血圧者 36 例を正常血圧者群とし、40 歳未満の 24 例を若年群、40 歳以上の 12 例を中・高年群とした。また、上記合併症を伴わない本態性高血圧患者 32 例を同様に、若年群 8 例と中・高年群 24 例に分けた。各群の年齢、body mass index (BMI)、安静臥床 (10 分間) 下の MBP は Table 1 のごとくである。

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すべて中止し、入院下で Na 120 mEq/日、K 75 mEq/日の一定食を 1 週間以上摂取せしめた後、以下に述べる GC を施行した。

2.2 測定方法

2.2.1 インスリン感受性

検査施行前日の 21 時より絶飲絶食とし、検査当日、早朝安静臥位にて DeFronzo *et al.*⁷⁾ の方法に従い 2 時間の GC を施行し、インスリン感受性の指標である M 値を測定した。

すなわち、起床時体重測定の後 200 ml の飲水を行ない、午前 8 時完全排尿した。排尿後体表面積 (m²) あたり 150 ml の微温湯を飲水し、以後はベッド上に安静臥位とした。まず一側前腕静脈に 18 ゲージのプラスチック

Table 1 Basal characteristics of study groups.

	Normotensives (NT)		Essential Hypertensives (EHT)	
	Young (n=24)	Elder (n=12)	Young (n=8)	Elder (n=24)
Age (years old)	23.0±0.8	56.5±2.5*	29.9±1.8	53.1±1.5§
BMI (kg/m ²)	21.4±0.4	22.7±0.7	24.3±0.9*	25.6±0.6**
MBP (mmHg)	84.9±2.1	94.6±1.9*	111.6±9.4*#	111.3±4.4*#

BMI: body mass index, MBP: mean blood pressure

(mean±SEM)

*: p<0.01 vs Young Normotensives

#: P<0.05 vs Elder Normotensives

** : P<0.01 vs Elder Normotensives

§ : P<0.01 vs Young Essential Hypertensives

クカニューレ（採血ルート）を挿入し、ヘパリンを加えた生食に接続した。その後少なくとも30分以上の安静保持後、下肢にて血圧を測定し、採血と完全排尿による採尿を行ない、血・尿中諸量の測定に供した。引き続き反対側の前腕静脈に20ゲージのプラスチックカニューレを挿入し、2.0 ml/hrの持続的採血を行なって血糖をモニターした。また、採血ルートとした前述の18ゲージのカニューレをインスリンとグルコースの注入ルートとし、人工臓（日機装 MODEL STG-22: 日機装株式会社、東京）に接続して、体表面積 (m²) あたり40 mU/分のインスリン (Actrapid Human; Novo Industries, Copenhagen, Denmark) を持続注入し、GCを開始した。このようにして、高インスリン状態にすると同時に20%グルコース溶液を持続静注し、120分間血糖を空腹時血糖値に維持して、最後の30分間のグルコース注入率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。また、肥満の影響を除外するため、体表面積で補正したM値 (mg of glucose/m² of body surface area/min) もあわせ計測した。GC終了直前にMBPを測定し、終了直後に採血、完全排尿による採尿を行い、Ccr, 尿中Na排泄量 (UNaV), 腎Na排泄率 (FENa), PNE, PRAを測定した。

2・2・2 血・尿中諸量の測定方法

血清および尿中クレアチニン、Naは、それぞれJaffe法、イオン電極法によって測定した。UNaVは1分間当りのNa排泄量 ($\mu\text{Eq}/\text{min}$) として表し、FENaはクリアランス法 ($\text{Na clearance}/\text{Ccr} \times 100$) により算出した。PNEは、採血後直ちにヘパリン加試験管に移し、冷却遠沈して得た血漿検体を、HPLC-THI法により測定した。PRAは、採血後EDTA-2Naを加え冷却遠沈して得た血漿検体を、Gamma Cordキット (Baxter Healthcare, 東京) を用いた radioimmunoassay 法で測定した。

2・3 統計学的方法

測定値は平均±標準誤差 (mean±SEM) として表した。2群間の統計学的有意差の検定は、pairedまたはunpairedのStudent's t-testを用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。相関係数の検定にはlinear regression analysisを用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

3 結果

3・1 正常血圧者群の成績

3・1・1 正常血圧者のインスリン感受性に及ぼす加齢の影響

まず、正常血圧者群の全例を用いて、体重当たりの

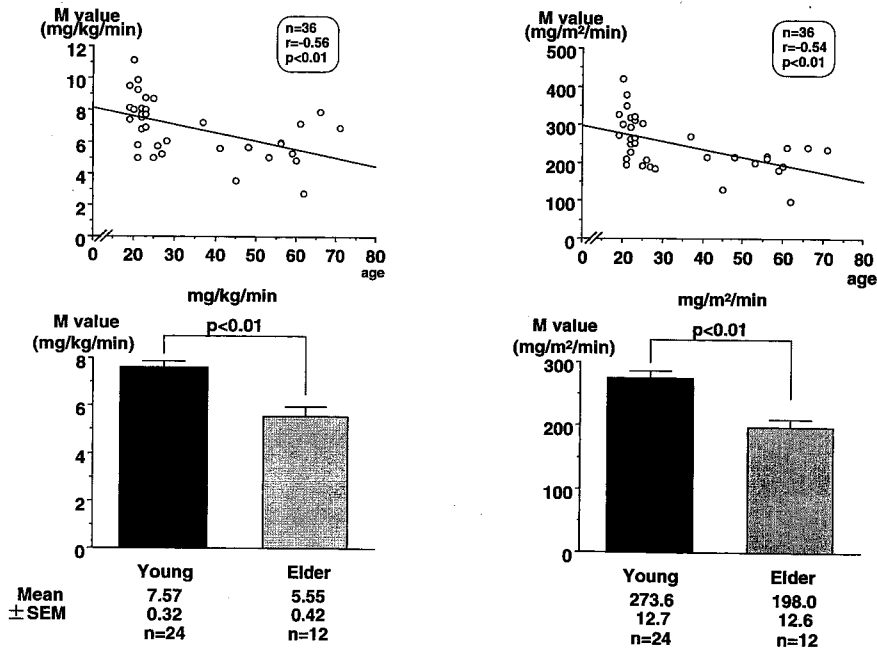


Fig. 1 Correlation between M value and age, and comparison of M value between young and elder normotensive subjects. Upper panels show the relationship between age and insulin sensitivity (M value) in normotensives. Lower panels show the comparison of M value between young and elder normotensives.

M値と年齢の相関を検討すると、Fig. 1 左に示すように、両者の間には有意な負の相関 ($r = -0.56$, $p < 0.01$) が認められた。体表面積で補正したM値を用いても、ほぼこれと同等の相関 (Fig. 1 右, $r = -0.54$, $p < 0.01$) が得られた。

また、M値は、体重当たり、体表面積当たりのいずれを用いても若年群 (7.57 ± 0.32 mg/kg/min, 273.6 ± 12.7 mg/m²/min) に比し、中・高年群 (5.55 ± 0.42 mg/kg/min, 198.0 ± 12.6 mg/m²/min) が有意 ($p < 0.01$) に低値であった (Fig. 1)。

3・1・2 正常血圧者の腎 Na 代謝に及ぼす高インスリン血症の影響

若年群の UNaV は GC 前が 116.1 ± 14.2 μ Eq/min, GC 後が 137.6 ± 14.4 μ Eq/min と、有意な変化は認められなかった (Fig. 2)。一方、中・高年群では GC 前の 117.0 ± 22.7 μ Eq/min に比し、GC 後は 74.6 ± 13.1 μ Eq/min と有意 ($p < 0.05$) に低下した (Fig. 2)。そして UNaV の変化量は、若年群の 21.5 ± 10.8 μ Eq/min に比し、中・高年群 -42.4 ± 13.5 μ Eq/min と有意

($p < 0.01$) な低値となった (Fig. 2)。

FENa は、若年群では GC 前が $0.63 \pm 0.08\%$, GC 後が $0.71 \pm 0.07\%$ と有意な変動はみられなかったが、中・高年群では前者の $0.91 \pm 0.13\%$ に比べ、後者は $0.65 \pm 0.09\%$ と有意 ($p < 0.01$) に低下した。FENa の変化量も、中・高年群 ($-0.26 \pm 0.08\%$) が若年群 ($0.08 \pm 0.05\%$) に比し有意 ($p < 0.01$) に低値であった (Fig. 2)。

3・1・3 正常血圧者の MBP, Ccr に及ぼす高インスリン血症の影響

MBP は GC 前後で、若年群は 84.9 ± 2.1 mmHg から 87.7 ± 2.1 mmHg, 中・高年群では 94.6 ± 1.9 mmHg から 92.7 ± 2.7 mmHg へと推移したが、いずれの群においても有意な変化とはならなかった (Fig. 3)。

Ccr も GC 前後で、若年群 (115.2 ± 5.6 ml/min から 116.8 ± 4.6 ml/min), 中・高年群 (86.8 ± 8.4 ml/min から 70.8 ± 4.9 ml/min) のいずれにおいても有意な変化は認められなかった (Fig. 3)。

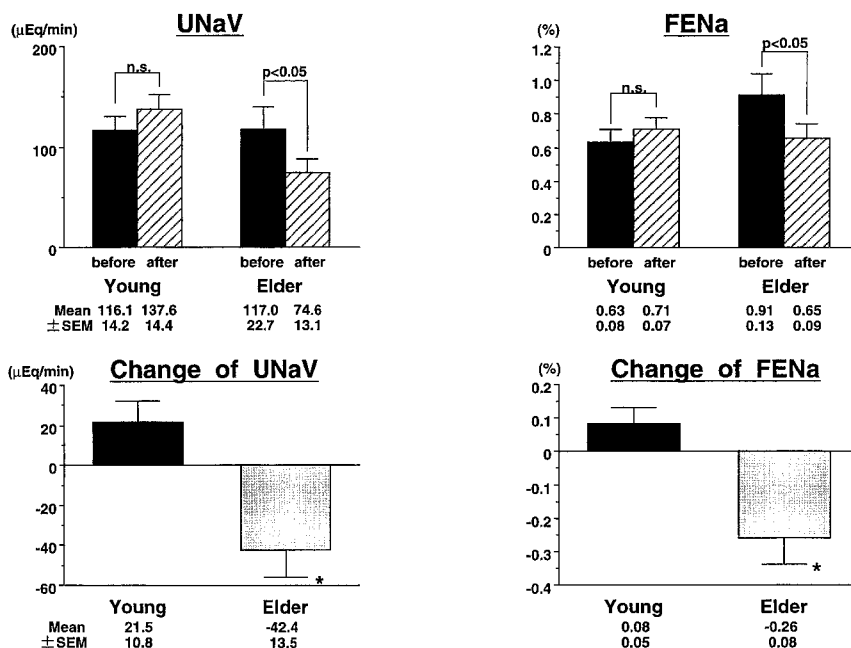


Fig. 2 Comparison of urinary sodium excretion (UNaV), fractional excretion of sodium (FENa) before and after glucose clamp (GC), and of change of UNaV and change of FENa by GC in young and elder normotensives. Upper panels show UNaV (left panel) and FENa (right panel) before and after GC in young and elder normotensives. Lower panels show the changes of UNaV (left panel) and FENa (right panel) in young and elder normotensives. A single asterisk indicates a p value of < 0.01 for the comparison with young normotensives.

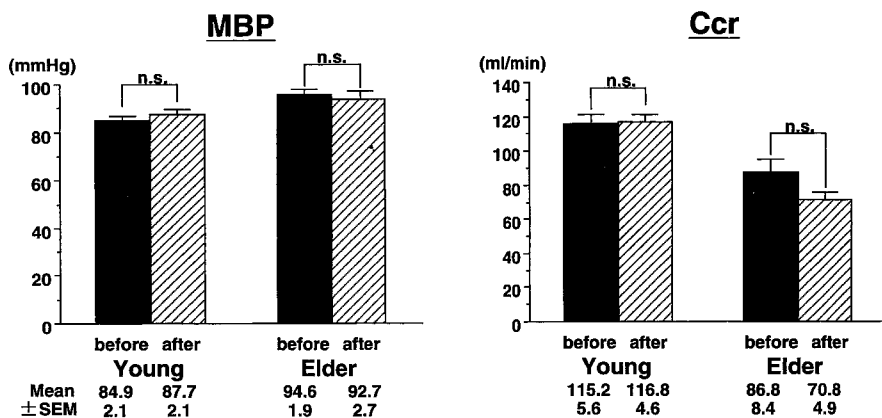


Fig. 3 Comparison of mean blood pressure (MBP) and creatinine clearance (Ccr) before and after glucose clamp (GC) in young and elder normotensives. The bar graphs show MBP (left panel) and Ccr (right panel) before and after GC in young and elder normotensives.

3・1・4 正常血圧者のPNE, PRA に及ぼす高インスリン血症の影響

PNEはGCによる高インスリン血症で、若年群は160.9±14.3 pg/ml から197.2±20.6 pg/ml, 中・高年群では147.2±11.2 pg/ml から179.3±12.9 pg/ml

と、両群ともに有意(いずれも $p < 0.05$)に上昇した。この際のPNEの変化量は、若年群が38.6±17.5 pg/ml, 中・高年群は32.1±10.3 pg/mlと、両群間に有意差はなかった(Fig. 4)。

PRAはGCによる高インスリン血症で、若年群

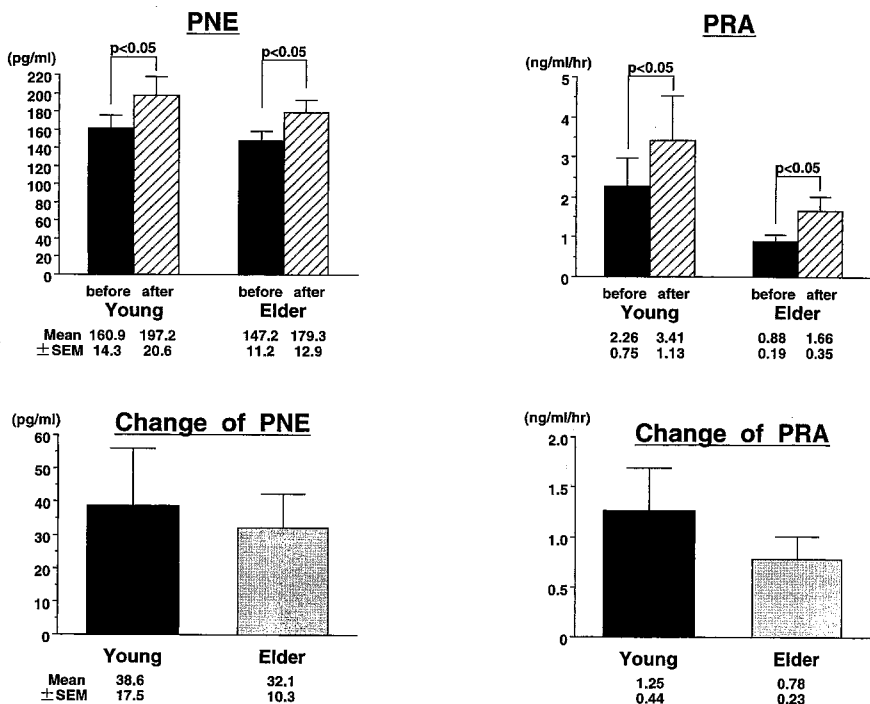


Fig. 4 Comparison of plasma norepinephrine (PNE) and plasma renin activity (PRA) before and after glucose clamp (GC), and that of change of PNE and change of PRA by GC in young and elder normotensives. Upper panels show PNE (left panel) and PRA (right panel) before and after GC in young and elder normotensives. Lower panels show the changes of PNE (left panel) and PRA (right panel) in young and elder normotensives.

(2.26 ± 0.75 ng/ml/hr から 3.41 ± 1.13 ng/ml/hr), 中・高年齢群(0.88 ± 0.19 ng/ml/hr から 1.66 ± 0.35 ng/ml/hr) いずれも有意($p < 0.05$)に上昇した。ただし, PRA の変化量は, 若年齢群が 1.25 ± 0.44 ng/ml/hr, 中・高年齢群は 0.78 ± 0.23 ng/ml/hr と, 両群間に有意差はみられなかった (Fig. 4)。

3・2 本態性高血圧患者群の成績

3・2・1 本態性高血圧患者のインスリン感受性に及ぼす加齢の影響

本態性高血圧患者全例を一括し, そのM値と年齢の関係を Fig. 5 に示す。本症患者群では, 体重当たり, 体表面積当たりのいずれのM値を用いても, 年齢との間に有意な相関は認められなかった。また, 群間の比較でも若年齢群 (4.73 ± 0.73 mg/kg/min, 179.5 ± 25.0 mg/m²/min) と中・高年齢群 (4.24 ± 0.36 mg/kg/min, 169.2 ± 14.3 mg/m²/min) の間に有意差はなかった (Fig. 5)。

3・2・2 本態性高血圧患者の腎 Na 代謝に及ぼす高インスリン血症の影響

UNaV はGC により, 若年齢群で 72.2 ± 18.2 μ Eq/min から 39.6 ± 11.4 μ Eq/min ($p < 0.01$), 中・高年齢群

では 119.5 ± 11.4 μ Eq/min から 85.8 ± 6.2 μ Eq/min ($p < 0.05$) へと, いずれの群においても有意に低下した。ただし, UNaV の変化量には若年齢群 (-32.6 ± 8.0 μ Eq/min), 中・高年齢群 (-32.2 ± 8.5 μ Eq/min) の間に有意差は認められなかった (Fig. 6)。

FENa は, 若年齢群が $0.54 \pm 0.13\%$ から $0.32 \pm 0.09\%$ ($p < 0.01$), 中・高年齢群は 0.78 ± 0.06 から $0.66 \pm 0.05\%$ ($p < 0.05$) と, 両群ともに有意に低下した。FENa の変化量は, 若年齢群が $-0.22 \pm 0.06\%$, 中・高年齢群は $-0.13 \pm 0.04\%$ で, 両群間に有意差はなかった (Fig. 6)。

3・2・3 本態性高血圧患者の MBP, Ccr に及ぼす高インスリン血症の影響

MBP は, 若年齢群 (111.6 ± 9.4 mmHg から 115.7 ± 10.7 mmHg), 中・高年齢群 (111.3 ± 4.4 mmHg から 112.2 ± 2.6 mmHg) のいずれにおいても GC 前後で有意な変化は認められなかった (Fig. 7)。

Ccr は, 若年齢群が 88.4 ± 9.4 ml/min から 79.3 ± 6.9 ml/min, 中・高年齢群は 98.5 ± 5.9 ml/min から 89.3 ± 3.8 ml/min へと, 両群とも有意な変化を示さなかった (Fig. 7)。

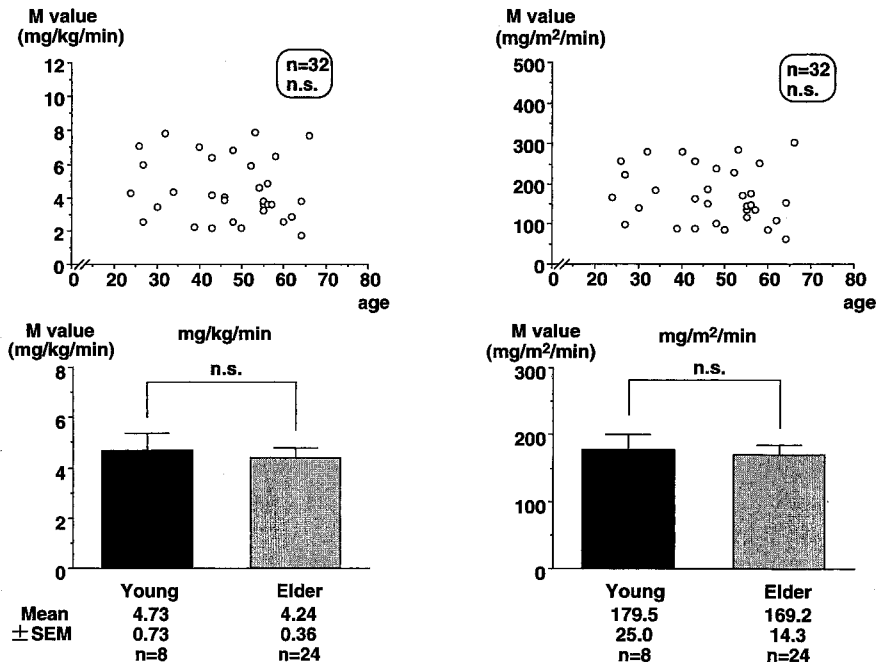


Fig. 5 Correlation between M value and age, and comparison of M value between young and elder essential hypertensive subjects. Upper panels show the relationships between age and insulin sensitivity (M value) in essential hypertensives. Lower panels show the comparison of M value between young and elder essential hypertensives.

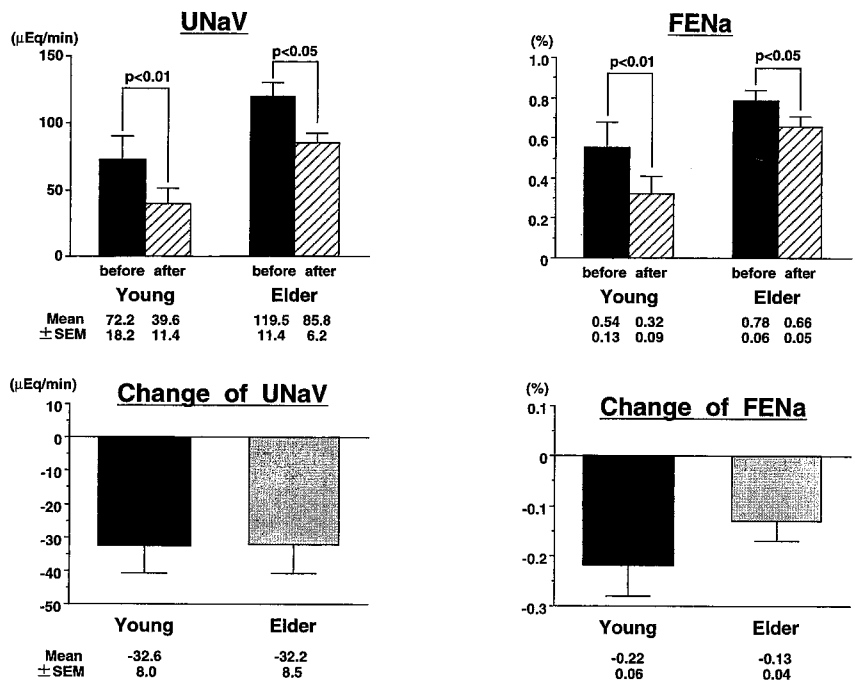


Fig. 6 Comparison of urinary sodium excretion (UNaV), fractional excretion of sodium (FENa) before and after glucose clamp (GC), and that of change of UNaV and change of FENa by GC in young and elder essential hypertensives. Upper panels show UNaV (left panel) and FENa (right panel) before and after GC in young and elder essential hypertensives. Lower panels show the changes of UNaV (left panel) and FENa (right panel) in young and elder essential hypertensives.

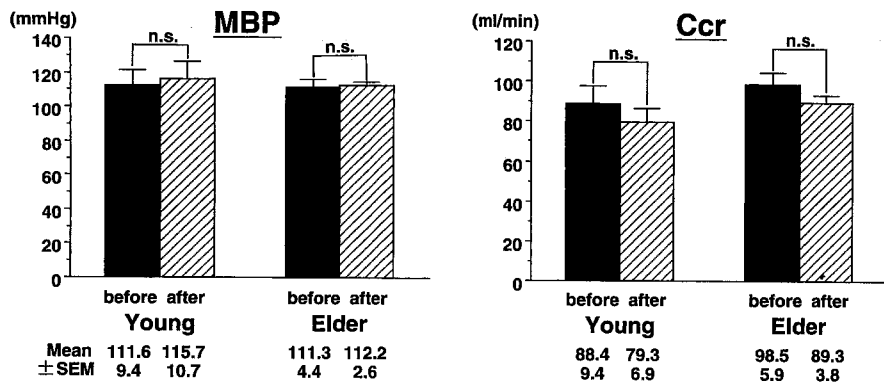


Fig. 7 Comparison of mean blood pressure (MBP) and creatinine clearance (Ccr) before and after glucose clamp (GC) in young and elder essential hypertensives. The bar graphs show MBP (left panel) and Ccr (right panel) before and after GC in young and elder essential hypertensives.

3・2・4 本態性高血圧患者のPNE, PRAに及ぼす高インスリン血症の影響

PNEはGCによる高インスリン血症で、若年群は166.9±30.1 pg/mlから186.0±27.9 pg/ml、中・高

年群は137.5±15.7 pg/mlから168.0±15.9 pg/mlへといずれも有意(共にp<0.05)に上昇した。ただし、PNEの変化量には、若年群(19.1±5.5 pg/ml)と中・高年群(23.3±5.8 pg/ml)で有意差をみなかった

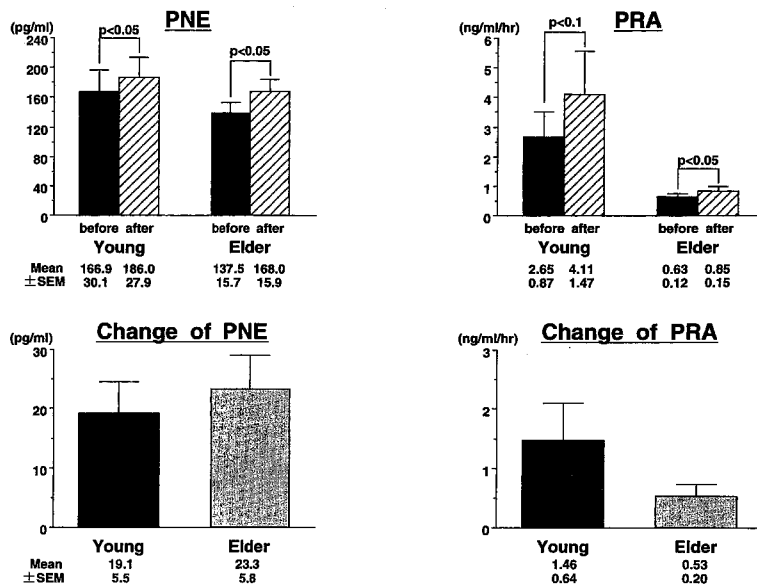


Fig. 8 Comparison of plasma norepinephrine (PNE) and plasma renin activity (PRA) before and after glucose clamp (GC), and that of change of PNE and change of PRA by GC in young and elder essential hypertensives. Upper panels show PNE (left panel) and PRA (right panel) before and after GC in young and elder essential hypertensives. Lower panels show the changes of PNE (left panel) and PRA (right panel) in young and elder essential hypertensives.

(Fig. 8).

PRAはGCによる高インスリン血症で、若年群は 2.65 ± 0.87 ng/ml/hrから 4.11 ± 1.47 ng/ml/hrと上昇の傾向にとどまったが、中・高齢群では 0.63 ± 0.12 ng/ml/hrから 0.85 ± 0.15 ng/ml/hrへと有意 ($p < 0.05$)に上昇した。ただし、PRAの変化量には、若年群 (1.46 ± 0.64 ng/ml/hr)と中・高齢群 (0.53 ± 0.20 ng/ml/hr)の間に有意差は認められなかった(Fig. 8)。

3・3 若年群と中・高齢群、それぞれにおける正常血圧者と本態性高血圧患者のインスリン感受性の比較

若年者のM値は、正常血圧者群の 7.57 ± 0.32 mg/kg/minに比し、本態性高血圧患者群は 4.73 ± 0.73 mg/kg/minと、前者に比し後者は有意 ($p < 0.05$)に低値であった。また体表面積当たりのM値でも前者の 273.6 ± 12.7 mg/m²/minに比し、後者のそれは 179.5 ± 25.0 mg/m²/minと有意 ($p < 0.05$)に低値であった (Fig. 9)。

次に、中・高齢者では、正常血圧者群のM値 5.55 ± 0.42 mg/kg/minに比し、本態性高血圧患者群のそれは 4.24 ± 0.36 mg/kg/minと有意 ($p < 0.05$)に低値であった。体表面積当たりのM値では、前者 ($198.0 \pm$

12.6 mg/m²/min)に比し、後者の平均値(169.2 ± 14.3 mg/m²/min)は低かったが、推計学的な有意とはならなかった (Fig. 9)。

4 考 索

本態性高血圧患者におけるインスリン感受性の低下については、当教室の成績を含め幾つかの報告がある²⁻⁶⁾。インスリン感受性低下の機転としては、骨格筋の糖利用能に対するインスリン作用の抑制⁹⁾が示唆されている。そしてこの機序には、インスリン受容体、糖輸送担体、細胞内情報伝達機構、細胞内電解質それぞれの異常や、筋組成の変化、骨格筋内毛細血管密度の低下、骨格筋血流量の低下、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)の関与等が考えられている。ただし、いずれも詳細は未だ不明といわざるをえない。

一方、高血圧や耐糖能障害・糖尿病が加齢に伴い増加することは周知といえるが、本態性高血圧患者のインスリン感受性に対する加齢の影響についての報告は皆無である。そこで本研究では、正常血圧者および本態性高血圧患者における、インスリン感受性の加齢に

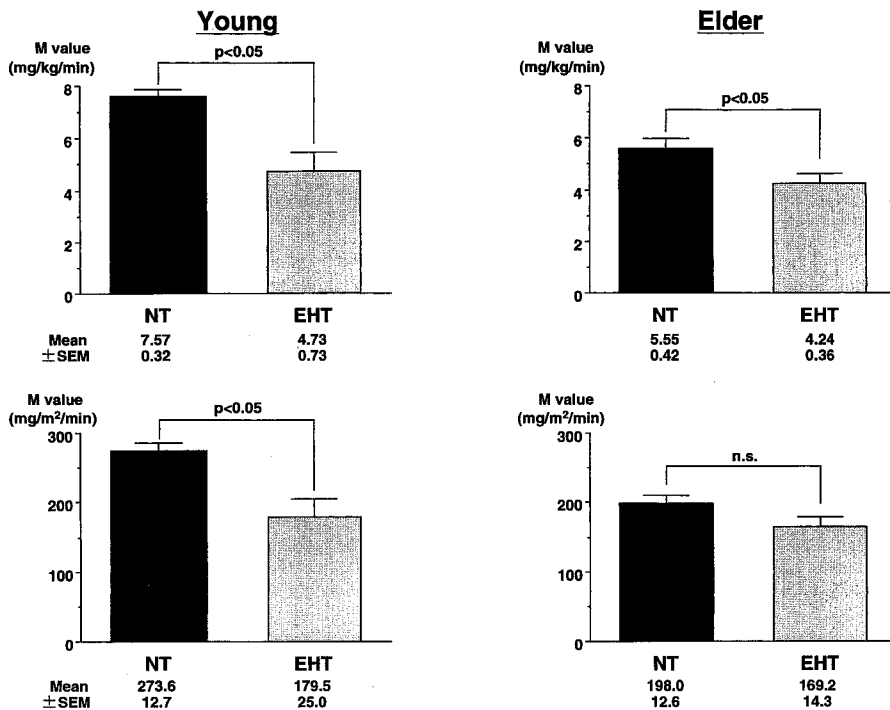


Fig. 9 Comparison of M value between young normotensives (NT) and young essential hypertensives (EHT), elder NT and elder EHT. Left panels show M value (mg/kg/min: upper panel, mg/m²/min: lower panel) in young NT and young EHT. Right panels show M value (mg/kg/min: upper panel, mg/m²/min: lower panel) in elder NT and elder EHT.

伴う推移と、腎 Na 代謝や昇圧系因子へのインスリン作用に対する加齢の影響を検討した。

4・1 正常血圧者のインスリン感受性

4・1・1 正常血圧者のインスリン感受性に対する加齢の影響

正常血圧者のインスリン感受性に対する加齢の影響については、欧米で DeFronzo⁸⁾ をはじめとするいくつかの報告⁹⁻¹²⁾ がある。いずれも、インスリン感受性は加齢に伴い低下すると述べる。本研究では、本邦成人(正常血圧者)のインスリン感受性も加齢に伴い低下することを明らかにした (Fig. 1)。この加齢に伴うインスリン感受性低下の機序としては、インスリンの糖利用能促進効果の主たる作用部位である骨格筋の日常活動度の低下による減少¹³⁾、毛細血管密度の低下による筋血流量の減少¹⁴⁾、加齢によって加速される体重や腹部内臓脂肪量の増加⁹⁾、などの関与が考えられている。これらの他にも、インスリン受容体数の減少¹⁰⁾、受容体結合能の異常¹⁰⁾、受容体以後の情報伝達系の異常¹¹⁻¹²⁾ などの可能性も推測されている。いずれにしても、加齢によるインスリン感受性の低下にどの機転がどの程度関

わるかは明らかでない。本研究でも、この点に関する検討までは行ないえず、今後の課題として残された。

4・1・2 正常血圧者の腎 Na 代謝へのインスリン作用に対する加齢の影響

高インスリン血症の血圧上昇機序のひとつとして、インスリンの Na 再吸収促進による体液・体内 Na 貯留が指摘されている^{2,6,15-19)}。ただし、インスリンの Na 貯留作用への加齢の影響に関する報告はない。そこで本研究では、腎 Na 代謝へのインスリン作用に対する加齢の影響を検討した。国外の報告¹⁵⁻¹⁷⁾では、若年正常血圧者においても Na 貯留が認められているが、少なくとも本研究では、Na 120 mEq/日摂取下の若年正常血圧者群で、高インスリン血症による Na 貯留効果は認められなかった。ただし、同様条件下でも中・高年群では明らかな Na 貯留が認められた (Fig. 2)。このように、正常血圧者においては、腎 Na 代謝へのインスリン作用には年齢による差のあることが明らかとなった。

腎 Na 代謝に対するインスリンの作用は、直接作用と間接作用が推測されている。直接作用としては、近位尿管における Na⁺-K⁺ATPase 活性亢進、Na⁺-H⁺

pump 活性亢進²⁰⁻²²⁾, あるいは遠位尿管¹⁵⁾, ヘンレ係蹄の太い上行脚における $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ 共役輸送系の促進²³⁾, などによる Na 再吸収亢進が考えられている。一方, 間接作用には, インスリンによる交感神経活性や PRA の亢進を介した Na 再吸収亢進と, インスリンの血管拡張作用²⁴⁾ による腎血流量増加を介した Na 利尿作用の両者が推測される。そして, 腎 Na 代謝に対するインスリン作用は, 上述諸機転のバランスによって規定されるものと考えられている。インスリンの血管拡張作用に対しては, 内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) が関与する可能性²⁵⁾ が指摘されているが詳細は未だ不明である。ただ, 今回の検討で若年群に Na 貯留が認められなかった機序として, インスリンの血管拡張作用による Na 利尿効果が, 他の Na 貯留作用を相殺した可能性が推察される。また, EDRF を介する血管拡張作用は, 高齢者や高血圧患者では低下しているとの報告²⁶⁻²⁸⁾ もある。これらの成績は, 中・高年群で Na 貯留が認められた機序として, インスリンの血管拡張作用が加齢に伴い抑制され, インスリンの Na 貯留作用が相対的に前面にでてきた可能性を示唆するものといえよう。インスリンの Na 貯留作用が加齢と共に顕著になるという今回の成績は新知見であり, 加齢による血圧上昇の機転を解析する上で極めて興味深い事実と考えたい。

4・1・3 正常血圧者の PNE, PRA へのインスリン作用に対する加齢の影響

インスリン感受性低下, 代償性高インスリン血症による昇圧機序に, インスリンによる交感神経系^{2,6,29,30)} や, renin-angiotensin 系^{6,31)} の活性亢進が述べられている。しかしながら, これらの活性亢進に対する加齢の影響を検討した成績はない。そこで本研究では, この点の検討を試みたが, 正常血圧者の交感神経系, renin-angiotensin 系に対するインスリンの作用には, 加齢の影響はみいだしえなかった (Fig. 4)。ただし, インスリンの両昇圧系に対する活性亢進作用は中・高年群においても若年群と同程度に認められ, インスリン感受性低下にもとづく高インスリン血症により本系の活性は事実上亢進していると考えねばならず, これが腎の Na 貯留作用と共に加齢による血圧上昇に寄与している可能性は充分に考えられる。

4・2 本態性高血圧患者のインスリン感受性

4・2・1 本態性高血圧患者のインスリン感受性に対する加齢の影響

本態性高血圧患者のインスリン感受性に対する加齢の影響については, これまで全く検討されていない。本

研究により, 正常血圧者でみられる加齢によるインスリン感受性の低下は, 本症患者では認められないことが初めて明らかとなった (Fig. 5)。高血圧の家族歴のある若年正常血圧者で, インスリン感受性は既に低下しているとの報告³²⁾ がある。これと今回の成績をあわせて考えると, 本症患者では, 高血圧が顕性化する以前の若年期から既にインスリン感受性は低下しており, このためインスリン感受性に対する加齢の影響が正常血圧者程明らかにはならなかったものと考えられた。ただし, 年代別の比較では, 本態性高血圧患者のインスリン感受性が正常血圧者のそれより有意に低下していたことは注目に値しよう (Fig. 9)。すなわち, 本態性高血圧患者において高血圧が顕性化する以前より存在するインスリン感受性低下は高血圧の結果ではなく, その発症に関わっている可能性を強く示唆していよう。

4・2・2 本態性高血圧患者の腎 Na 代謝へのインスリン作用に対する影響

本態性高血圧患者では, GC による高インスリン血症によって若年群, 中・高年群ともに Na 貯留が認められた。一方, 高血圧患者では内皮由来の血管拡張物質による血管拡張作用が低下しているといわれる²⁶⁻²⁸⁾。それ故, 本症患者では若年期から, 中・高年正常血圧者群と同様, インスリンの血管拡張作用が低下して, 前述の諸機転による Na 貯留作用が優位になったものと推察された。従って, 本態性高血圧患者では, 高血圧が顕性化する以前の若年期より, インスリン感受性低下と代償性高インスリン血症が存在し, それによる Na 貯留作用がその後の血圧上昇やその維持に関わってくるものと推測された。

4・2・3 本態性高血圧患者の PNE, PRA へのインスリン作用に対する加齢の影響

本態性高血圧患者において高インスリン血症時の PNE, PRA の変動を検討したところ, PNE は若年, 中・高年のいずれの群でも有意に上昇した。一方, PRA は中・高年群では有意に上昇, 若年群では推計学的に有意とはならなかったが, 両群の変化量の間には有意差がなく, インスリンの PNE, PRA 上昇作用には年齢による差違が認められなかった。つまり, 明らかなインスリン抵抗性を有する本態性高血圧患者においても, 交感神経系や renin-angiotensin 系に対するインスリンの活性亢進作用は正常に保持されており, 若年期から存在する代償性高インスリン血症は両系の刺激増大を惹起し, 腎 Na 貯留作用と共に血圧上昇, あるいはその維持に寄与するものと考えられた。

5 結 語

正常血圧者と本態性高血圧患者で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を検討し、以下の結果を得た。

1. 正常血圧者においては、インスリン感受性は加齢に伴い低下した。

2. 本態性高血圧患者では、若年期より既にインスリン感受性の低下が存在し、中・高年群でも同年代の正常血圧者に比すればインスリン感受性は低下していた。しかし、正常血圧者にみられる様な、加齢に伴う感受性の低下は明らかではなかった。

3. 腎 Na 代謝に対するインスリンの作用は、正常血圧者では中・高年群で Na 貯留作用を示し、若年群でこの効果は明らかでなかった。一方、本態性高血圧患者では若年群、中・高年群のいずれにおいても Na 貯留作用が確認された。

4. 昇圧諸系に対するインスリン作用は、いずれの群においても、それらの活性を同程度に亢進させ、加齢による影響は認められなかった。

以上より、加齢に伴う高血圧、耐糖能障害・糖尿病の頻度増加の一部にインスリン感受性低下が関与し、血圧上昇の機序には、高インスリン血症による Na 貯留、昇圧系活性亢進が関与しているものと考えられた。更に、本態性高血圧患者においては、これらの機転が若年期より既に存在し、その後の昇圧に関与してくる可能性が示唆された。

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頂いた教室員各位に感謝致します。

文 献

1. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595-1607.
2. 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.
3. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989, 2: 419-423.
4. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990, 39: 167-174.
5. 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.
6. 椎木 衛, 島本和明, 飯村 攻. 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.
7. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237: E214-E223.
8. DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979, 28: 1095-1101.
9. Coon PJ, Rogus EM, Drinkwater D, Muller DC, Goldberg AP. Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 1125-1132.
10. Pagano G, Cassader M, Cavallo-Perin P, Bruno A, Masciola P, Ozzello A, Dall'Omo AM, Foco A. Insulin resistance in the aged: A quantitative evaluation of in vitro glucose transport. *Metabolism* 1984, 33: 976-981.
11. Fink RI, Kolterman OG, Griffin J, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest* 1983, 71: 1523-1535.
12. Rowe JW, Minaker KL, Pallotta JA, Flier JS, Dana CA. Characterization of the insulin resistance of aging. *J Clin Invest* 1983, 71: 1581-1587.
13. Dehen MM, Bruce RA. Longitudinal variations in maximal oxygen uptake with age and activity. *J Appl Physiol* 1972, 33: 805-807.
14. Lilioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbott WGH, Zawadzki JK, Yki-Jaervinen H, Christin L, Secomb TW, Bogardus C. Skeletal muscle capillary density and fiber type are positive determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987, 80: 415-424.
15. DeFronzo RA, Cooke CR, Anders R, Faloon 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.
16. 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.
17. 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.
 18. Shimamoto K, Nakagawa M, Masuda A, Iimura O. Insulin sensitivity and renal sodium-water metabolism in obese normotensive subjects. *Ann NY Acad Sci* 1993, 676: 345-347.
 19. Gans ROB, Toorn LVD, Bilo HJG, Nauta JJP, Heine RJ, Donker AJM. Renal and cardiovascular effects of exogenous insulin in healthy volunteers. *Clin Sci* 1990, 80: 219-225.
 20. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987, 79(4): 1104-1109.
 21. Gesek FA, Schoolwerth AC. Insulin increases $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchange activity in proximal tubules from normotensives and hypertensive rats. *Am J Physiol* 1991, 260: F695-F703.
 22. Takahashi N, Kondo Y, Ito O, Igarashi Y, Yoshinaga K, Abe K. Insulin stimulates luminal Na-H antiport in rabbit S2 proximal straight tubules. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1993, 3: 73-77.
 23. Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension* 1992, 19 [Supple 1]: I-78-I-82.
 24. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 1992, 19: 621-627.
 25. 久代登志男, 石井利明, 麻上朋子, 高橋敦彦, Furukawa LN, 阿部田ひろみ, 畑山靖典, 富山博史, 岡部龍也, 日野 亨, 斎藤文雄, 大塚雄司, 車谷 仁, 小林史幸, 長田次夫, 上松瀬勝男, 梶原長雄. インスリンの血圧調節作用における血管内皮由来弛緩因子 (EDRF) の役割. 第16 第回日本高血圧学会総会抄録集 1993, 77.
 26. Fujii K, Ohmori S, Tominaga M, Abe I. Age-related changes in endothelium-dependent hyperpolarization in the rat mesenteric artery. *Am J Physiol* 1993, 265 (2 Pt 2): H509-H516.
 27. Moritoki H, Hisayama S, Takeuchi S, Miyano H, Kondoh W. Involvement of nitric oxide pathway in the PAF-induced relaxation of rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 1992, 107(1): 196-201
 28. Lüscher TF, Dohi Y, Tschudi M. Endothelium-dependent regulation of resistance arteries: Alterations with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992, 19 [Supple 5]: S34-S42.
 29. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nerve system activity in normal man. *Diabetes* 1981, 30: 219-225.
 30. Pereda SA, Eckstein JW, Abbound FM. Cardiovascular responses to insulin in the absence of hypoglycemia. *Am J Physiol* 1962, 202: 249-252.
 31. Rocchini AP, Moorehead C, DeRemer S, Goodfriend TL, Ball DL. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. *Hypertension* 1990, 15: 861-866.
 32. 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.

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 平田顯文