

本態性高血圧症にみられるインスリン抵抗性と
インスリンの昇圧機転に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬
およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の影響

宮崎 義則 島本 和明
札幌医科大学内科学第二講座 (主任 飯村 攻 教授)

Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor
and angiotensin II receptor antagonist on the insulin resistance
and pressor mechanism of insulin in essential hypertension

Yoshinori MIYAZAKI and Kazuaki SHIMAMOTO
Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine
(Chief : Prof. O. IIMURA)

ABSTRACT To investigate the mechanism in which angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition increases insulin dependent glucose disposal (insulin sensitivity) in essential hypertension, we examined the effect of ACE inhibitor (delapril) and angiotensin II receptor antagonist (TCV-116) on insulin sensitivity in essential hypertensives (EHT). Effects of these drugs on the sodium retaining action and activation of pressor system by hyperinsulinemia, which might relate to pressor mechanisms in EHT, were also investigated in this study.

Fifteen EHT and 18 age- and body mass index- matched normotensive controls (NT) were all hospitalized and 2-hour euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (GC) was performed in a fasting condition. After 2 weeks' control period, 7 EHT were treated with delapril (120 mg/day) and 8 EHT, with TCV-116 (8 mg/day) for 2 weeks. At the end of the treatment period, GC was repeated in these two groups. Insulin sensitivity was evaluated as M-value calculated from the infusion rate of glucose during hyperinsulinemia by GC. Blood and urine samples were collected before and during the hyperinsulinemia.

In the control period, M value was lower in EHT than in NT. Hyperinsulinemia by GC decreased urinary sodium excretion (UNaV) and fractional excretion of sodium (FENa), and increased plasma norepinephrine (PNE) and plasma renin activity (PRA) in EHT. Plasma aldosterone concentration (PAC) tended to increase during hyperinsulinemia. After delapril or TCV-116 treatment in EHT, mean blood pressure (MBP) significantly decreased and M-value significantly increased to the ranges of those parameters in NT. No significant difference was observed in MBP and M value between the delapril treated group and the TCV-116 treated group either before or after the treatments. In addition, under both treatments, the decreases in UNaV and FENa during the hyperinsulinemia were significantly suppressed. The increases in PNE and PRA during the hyperinsulinemia were observed even under these treatments; the rises of PRA tended to increase, but the rises of PAC tended to decrease comparing to those before the treatments. There was no significant difference in UNaV, FENa, PNE, PRA or PAC between the delapril treated group and the TCV-116 treated group either before or after the treatments. Furthermore, these changes during hyperinsulinemia were not significantly different between the two groups.

In summary, (1) both delapril and TCV-116 improve insulin sensitivity in EHT to the level of that in NT, (2) both the treatments attenuate the sodium retaining action of hyperinsulinemia and (3) there were no statistically significant differences in these effects between delapril treatment and TCV-116 treatment. These findings suggest that inhibition of angiotensin II production by ACE inhibitor can play a major role in improvement of insulin sensitivity and inhibit sodium retaining action by hyperinsulinemia in EHT. (Received September 11, 1995 and accepted October 20, 1995)

Key words: Insulin sensitivity, Hyperinsulinemia, Essential hypertension
Angiotensin converting enzyme inhibitor, Angiotensin II receptor antagonist

1 緒 言

本態性高血圧症では、糖質・脂質代謝異常が高頻度にみられ^{1,2)}、これらは動脈硬化性心血管疾患の重大な危険因子となる³⁾。また最近では、本態性高血圧症におけるインスリン抵抗性とそれに伴う代償性高インスリン血症の存在が明らかにされ、高血圧の発症や維持機転におけるこれらの役割が注目されるようになってきた⁴⁻⁷⁾。このインスリン抵抗性/代償性高インスリン血症は同時に糖質・脂質代謝障害をも引き起こしうる。それゆえ、本態性高血圧症を、インスリン抵抗性を背景とした、糖尿病・耐糖能異常、高脂血症を合併する代謝性心血管症候群の一分症として捉える考え方が提示されるようになった⁸⁾。のみならず、本態性高血圧症の治療についても、このような視点からの降圧薬の選択が望まれるようになってきた。これまでの報告では、インスリン感受性はサイアザイド系利尿薬、 β 遮断薬で低下し^{9,10)}、 α_1 遮断薬やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬で改善するといわれ、なかでも ACE 阻害薬の改善作用が数多く報告される^{9,11-14)}。この機序としては、アンジオテンシン II (AII) の生成抑制と同時に内因性キニンの増加が考えられるが、詳細は未だ明らかでない。またインスリン抵抗性の昇圧機転として、代償性高インスリン血症による腎 Na 貯留や昇圧系の活性亢進が指摘されているが、これらに対する降圧薬の影響について

も十分な検討はなされていない。

そこで本研究では本態性高血圧患者 (EHT) を対象に、第一に、ACE 阻害薬によるインスリン感受性改善の機序を AII と内因性キニン作動の面から解明すべく、ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬のインスリン感受性に対する影響を対比した。そして第二に、高インスリン血症による昇圧機転に対する ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬、それぞれの影響を対比検討した。

2 実験方法

2.1 対 象

対象は脳・心血管系疾患、内分泌・代謝性疾患、並びに明らかな腎機能低下のない当科入院の EHT 15 例 (男 7 例, 女 8 例) で、年齢は 47 ± 4 歳, body mass index (BMI) は $24.4 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ である。また上記疾患を合併せず腎機能低下のない正常血圧者 18 例 (男 10 例, 女 8 例, 年齢 46 ± 4 歳, BMI $23.1 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$) を正常対照 (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すべて中止した。入院後は Na 120 mEq/日, K 75 mEq/日の一定食を摂取し、血圧の安定した 2 週間後以降に、以下に述べる euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (GC) 法を施行した。

さらに EHT 群では、上記未治療期 (対照期) の GC

Table 1 Characteristics of study groups

	Essential Hypertensives (EHT: n=15)	Normotensive Subjects (NT: n=18)
Age	47±4	46±4
BMI (kg/m ²)	24.4±0.7	23.1±0.8
Male/Female	7/8	10/8
MBP (mmHg)	116±5**	90±2

BMI: body mass index ** : p<0.01 vs normotensive subjects

MBP: mean blood pressure

Table 2 Characteristics of study subgroups in EHT

	Delapril Group (n=7)	TCV-116 Group (n=8)
Age	42±6	51±6
BMI (kg/m ²)	24.9±1.1	24.0±1.0
Male/Female	4/3	3/5
MBP (mmHg)	124±8	109±5

EHT: essential hypertensives

BMI: body mass index

MBP: mean blood pressure

検査の翌日から15例中7例(男4例,女3例,年齢42±6歳, BMI 24.9±1.1 kg/m²)にACE阻害薬 delapril (120 mg/日)を, また他の8例(男3例,女5例, 年齢51±6歳, BMI 24.0±1.0 kg/m²)にAII受容体拮抗薬 TCV-116 (8 mg/日)を投与し (Table 2), 2週間の投薬後にGC法を再び施行した。

2・2 方法

2・2・1 インスリン感受性の測定

検査前日の21時より絶飲絶食とし, 検査当日の早朝安静臥床下に, DeFronzo *et al.*の方法¹⁵⁾に従い2時間のGC法を施行しインスリン感受性を測定した。

すなわち, まず一側の正中静脈に18ゲージのプラスチックカニューレを挿入し, 人工膵臓(日機装 MODEL STG-22: 日機装株式会社, 東京)に接続し持続採血(2.0 ml/hr)により血糖をモニターした。さらに反対側の前腕静脈にインスリンとグルコース注入用の20ゲージのプラスチックカニューレを挿入し, 当初はヘパリン加生食を投与した。その後少なくとも30分以上の安静を保持し, 血糖モニターで血糖が空腹時レベルで安定していることを確認した後, 人工膵臓に接続してGC法を開始した。まず, 体表面積(m²)当たり40 mU/分のインスリン (Actrapid Human; Novo Industries, Copenhagen, Denmark)を持続注入し, 約2時間にわたり一定水準の高インスリン血状態(約90 mU/l)を維持した。同時に血糖をモニターしながら, 空腹時血糖を保持するように, 20%グルコース溶液を持続静注した。この際, 20%グルコース溶液の注入量がほぼ安定する, GC開始後1.5時間からの30分間の平均注入率をインスリン感受性の指標M値(mg of glucose/m² of body surface area/min)とした。

2・2・2 高インスリン血症による腎機能, 昇圧系の変化に対する降圧薬の影響

EHT群では, 対照期とdelaprilまたはTCV-116による治療期, それぞれの最終時点にGC法を施行した。

そしてGC直前・直後に採血, 採尿し, クリアランス法にて以下の諸量を計測した。

すなわち, GC当日, 起床後200 mlの飲水を行い, 午前8時に完全排尿した。排尿後, 体表面積(m²)当たり150 mlの微温湯を飲水させた。その後は上記GC法に必要な静脈ルートを確認後安静を保持し, 午前10時に採血と完全排尿による採尿を行った。引き続きGCを開始し, 2時間高インスリン血状態とし, GC終了直後同様の採血, 採尿を行った。これらにより高インスリン血症前後の, creatinine clearance (Ccr), 尿中Na排泄量 (UNaV), 腎Na排泄率 (FENa), 血漿norepinephrine濃度 (PNE), 血漿renin活性 (PRA), 血漿aldosterone濃度 (PAC)を測定した。

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。UNaVは1分間当たりのNa排泄量(μEq/min)として表わし, FENaはクリアランス法(Na clearance/Ccr×100)により算出した。血漿インスリン濃度, 血漿renin活性, 血漿aldosterone濃度は各々, Insulin RIA bead (ダイナボット, 東京), Gamma Cord (Baxter Healthcare, 東京), Aldosterone RIA kit II (ダイナボット, 東京)を用いてradioimmunoassayで, また血漿norepinephrine濃度はHPLC-THI法にて測定した。

2・4 統計学的検討

測定値は平均±標準誤差(mean±SEM)として表わした。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。

本研究は, 札幌医科大学臨床研究審査委員会において承認され, 実施にあたっては事前に内容を説明し, 了承の得られた対象者においてのみ施行された。

3 結 果

3・1 本態性高血圧患者のインスリン抵抗性

空腹時血糖 (FBS) と空腹時インスリン (F-IRI) は EHT 群 (89.2 ± 7.3 mg/dl, 4.3 ± 0.5 mU/l), NT 群 (96.2 ± 1.6 mg/dl, 2.4 ± 1.6 mU/l) で、いずれも両群間に有意差はなかった。一方インスリン感受性 M 値 (EHT: 145.7 ± 15.3 mg/m²/min, NT: 215.5 ± 10.7 mg/m²/min) は EHT 群が有意 ($p < 0.01$) に低値であった (Fig. 1)。

3・2 ACE 阻害薬 (delapril) および AII 受容体拮抗薬 (TCV-116) 投与の効果

3・2・1 血圧の変化 (Fig. 2)

それぞれの降圧薬の 2 週間投与により EHT の平均血圧 (MBP) は有意に低下した。Delapril (120 mg/日) 投与群では MBP が 124 ± 8 から 112 ± 6 mmHg ($p < 0.05$) へ、また TCV-116 (8 mg/日) 投与群では 109 ± 5 から 93 ± 6 mmHg ($p < 0.01$) へといずれも有意に低下し、降圧度 (delapril 群: $-9.6 \pm 1.3\%$, TCV-116 群: $-14.4 \pm 3.2\%$) には両薬剤間で差違を認めなかった。

3・2・2 糖代謝への影響

Delapril あるいは TCV-116 いずれの 2 週間投与によっても EHT 群の FBS, F-IRI (delapril 群: FBS; 82.8 ± 3.2 から 84.3 ± 3.8 mg/dl, F-IRI; 4.3 ± 0.8 から 4.9 ± 1.2 mU/l, TCV-116 群: FBS; 96.3 ± 13.6 から 94.4 ± 9.5 mg/dl, F-IRI; 4.3 ± 0.6 から 3.5 ± 0.3 mU/l) には明らかな変化は認められなかった (Fig. 2)。一方、インスリン感受性 M 値は delapril 群で 137.3 ± 33.3 から 180.1 ± 26.8 mg/m²/min へ、また TCV-116 投与群では 160.7 ± 10.3 から 216.6 ± 22.1 mg/m²/min へと、いずれも有意 ($p < 0.05$) に増加し、その増加度 (delapril 群: $40.5 \pm 16.8\%$, TCV-116 群: $45.5 \pm 17.1\%$) には両薬剤間で差違はなかった (Fig. 3)。

3・2・3 高インスリン血症時の腎 Na 代謝への影響

Delapril 群においては、対照期の GC による高インスリン血症で、UNaV は 70.6 ± 17.3 から 44.3 ± 13.5 μ Eq/min ($p < 0.05$) へ、FENa は 0.53 ± 0.11 から $0.39 \pm 0.13\%$ ($p < 0.01$) へと有意に減少した。TCV-116 群の対照期では、UNaV は 114.7 ± 17.9 から 61.9 ± 10.0 μ Eq/min へ、FENa は 0.76 ± 0.11 から $0.50 \pm 0.06\%$ へといずれも有意 ($p < 0.05$) に減少した。しかし治療期には、両薬剤いずれの投与によっても、この高インスリン血症による Na 貯留作用は観察されなく

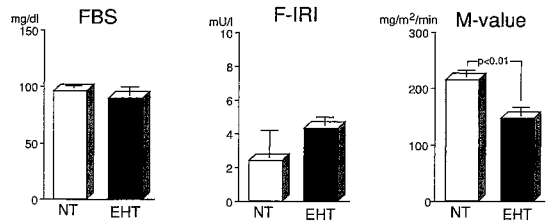


Fig. 1 Comparisons of fasting plasma glucose levels (FBS), fasting serum insulin levels (F-IRI) and M values between normotensive subjects (NT) and essential hypertensives (EHT).

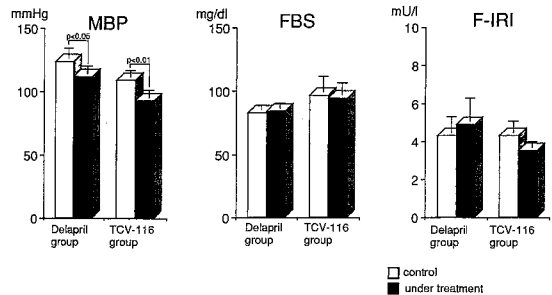


Fig. 2 Effects of delapril or TCV-116 on mean blood pressure (MBP), fasting plasma glucose level (FBS) and fasting serum insulin level (F-IRI) in essential hypertensives.

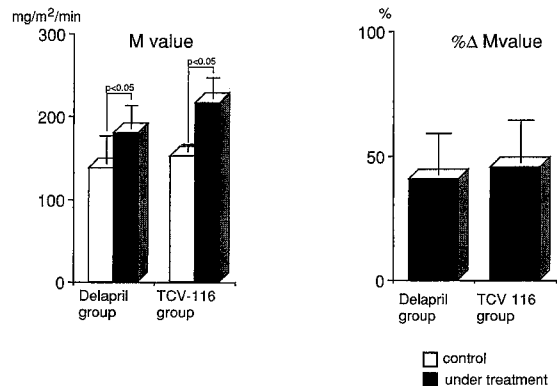


Fig. 3 Effects of delapril or TCV-116 on M-value (left panel) and % change of M-value by delapril or TCV-116 (right panel) in essential hypertensives.

なった。すなわち、delapril 群では UNaV が 50.8 ± 7.0 から 52.7 ± 11.5 μ Eq/min, FENa は 0.40 ± 0.08 から $0.37 \pm 0.08\%$ へ、TCV-116 群では UNaV が 95.8 ± 16.8 から 91.3 ± 12.2 μ Eq/min へ、FENa は $0.67 \pm$

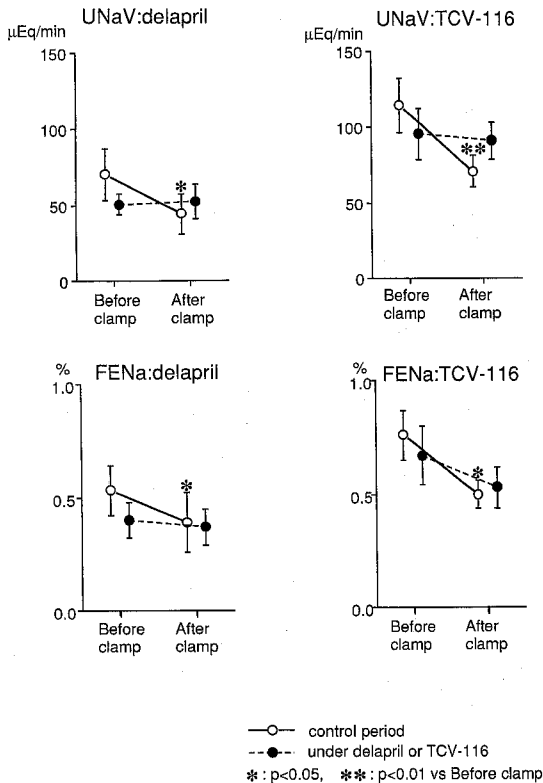


Fig. 4 Comparisons of urinary sodium excretion (UNaV), fractional excretion of sodium (FENa) before and after the glucose clamp (GC) in both the control and the treatment periods with delapril or TCV-116 in essential hypertensives.

0.13 から $0.53 \pm 0.09\%$ へと、いずれの間にも有意差は認められなくなった (Fig. 4)。そして、高インスリン血症による UNaV の変化度は対照期に比し治療期で有意 ($p < 0.05$) に減少し、FENa の変化度も減少の傾向を示していた。しかも、これらの変化度には両薬剤間の差はなかった (Fig. 5)。なお、対照期、治療期のいずれにおいても、GC 前後の MBP (delapril 群: 対照期; 124 ± 8 から 131 ± 9 mmHg, 治療期; 112 ± 6 から 111 ± 5 mmHg, TCV-116 群: 対照期; 109 ± 5 から 108 ± 6 mmHg, 治療期; 93 ± 6 から 91 ± 7 mmHg) および Ccr (delapril: 対照期; 85.7 ± 12.4 から 82.1 ± 8.1 ml/min, 治療期; 91.5 ± 7.4 から 93.9 ± 8.9 ml/min, TCV-116 群: 対照期; 93.1 ± 4.2 から 87.1 ± 7.2 ml/min, 治療期; 85.3 ± 8.6 から 92.6 ± 6.7 ml/min) には、有意な変化は認められなかった。

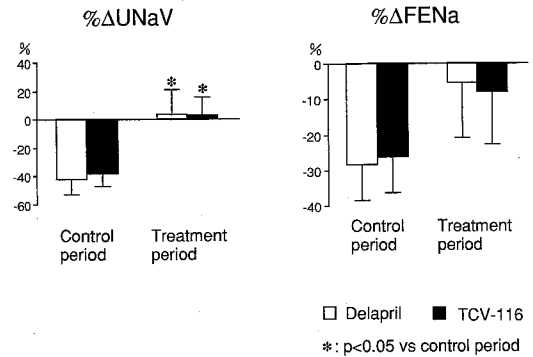


Fig. 5 % changes of urinary sodium excretion (% Δ UNaV) and those of fractional excretion of sodium (% Δ FENa) during the hyperinsulinemia by GC in both the control and the treatment periods with delapril or TCV-116 in essential hypertensives.

3・2・4 高インスリン血症時の PNE, PRA, PAC 変動への影響 (Table 3)

まず、対照期の GC 前の各測定値には delapril 群と TCV-116 群間で有意差はなかった。さらに両群共に、2 週間の治療後 PRA は増加傾向を示したが、PNE, PAC に顕著な変化は認められなかった。また対照期および治療期で、GC 法による高インスリン血症により、両群共に PNE, PRA は有意 (いずれも $p < 0.05$) に増加し、PAC は増加の傾向を示した。ただし、その増加度は、対照期に比し治療期で、推計学的には有意ではないが、PRA で増加傾向、PAC で低下傾向が認められた。

4 考 案

4・1 本態性高血圧患者のインスリン感受性

本研究の対象とした EHT では、NT に比し、FBS, F-IRI の差は明らかでなかったが、インスリン感受性は有意 ($p < 0.01$) に低下していた。この結果は、諸外国ならびに我々の既報⁶⁾の成績と一致するもので、本症におけるインスリン抵抗性の存在がここでも確認された (Fig. 1)。

インスリン抵抗性の原因は主として末梢組織にあるとされており、インスリン依存性の糖の取り込みの約 80% を占める骨格筋での糖摂取の低下が考えられている¹⁷⁾。この機序として、本態性高血圧症においては骨格筋の筋組成の変化 (type IIB fiber の増加) や、それに伴った骨格筋内毛細血管密度の低下¹⁸⁾、骨格筋血流量の低下¹⁹⁾ が報告されている。従って、各種降圧薬のう

Table 3 The plasma norepinephrine level (PNE), plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) before and after glucose clamp (GC), in the control period and treatment period with delapril or TCV-116 in essential hypertensives.

	Delapril Group		TCV-116 Group	
	control period	treatment period	control period	treatment period
PNE (pg/ml)				
before GC	178.5±33.9	179.0±21.9	155.9±27.1	184.2±32.2
after GC	203.2±36.5*	215.9±28.5*	169.2±25.4*	202.7±30.9*
changes	24.7±8.5	36.9±14.5	13.3±6.0	18.4±5.6
PRA (ng/ml/hr)				
before GC	1.13±0.29	7.58±3.04	0.80±0.27	2.97±1.43
after GC	1.42±0.32*	13.78±5.62*	1.17±0.39*	4.77±2.48*
changes	0.29±0.11	4.15±2.08	0.37±0.16	1.80±1.04
PAC (pg/ml)				
before GC	95.6±22.1	77.0±12.2	48.3±6.8	47.8±8.7
after GC	141.9±38.8	92.2±10.1	64.6±9.6	53.3±10.6
changes	46.3±21.8	15.2±7.8	16.3±7.6	5.7±3.4

*: $p < 0.05$ vs before glucose clamp

ち、特に血管拡張作用を有する薬剤のインスリン感受性改善効果が期待され、事実、ACE 阻害薬、 α_1 遮断薬でインスリン感受性が改善するとの報告が相次いでいる。

4.2 インスリン感受性に対する ACE 阻害薬 (delapril), AII 受容体拮抗薬 (TCV-116) の効果

ACE 阻害薬のインスリン感受性改善作用に関しては、Pollare *et al.*⁹⁾ による captopril の報告以来、SH 基の有無や持効性など、ACE 阻害薬の種類に関係なくインスリン抵抗性を改善すると述べられている¹⁴⁾。ACE 阻害薬のインスリン感受性改善作用の機序として、Rett *et al.*²⁰⁾ は、① AII 減少による末梢血管抵抗の低下や筋血流量の増大② AII 減少による交感神経活性の抑制③ 血中あるいは筋組織における局所循環ブラジキニンの増加、以上の3機転の可能性をあげているが、詳細はなお不明である。

Jamerson *et al.* は反射性交感神経緊張がヒトの前腕血流量を低下させ、同部位のインスリン感受性を低下させることを報告しており²¹⁾、レニン・アンジオテンシン系の活性亢進によっても、同様の機転でインスリン感受性が低下すると考えられる。つまり、AII の作用の抑制と、それに伴った交感神経活性の抑制により、末梢血管抵抗が低下して筋血流量は増加する。その結果、インスリンおよび糖の骨格筋への供給増加がもたらされ、インスリン感受性を改善すると考えられる。

本研究では、ACE 阻害薬 (delapril) と AII 受容体

拮抗薬 (TCV-116) が EHT の血圧を同程度低下させると共に、インスリン感受性 M 値をも同程度に増加させた (Fig. 2, 3)。この結果は、EHT で受容体阻害により内因性 AII の作用を抑制すると、高インスリン血症時の末梢組織 (主に骨格筋) における糖取り込みを増加させることを示唆し ACE 阻害の効果というよりは、AII 作用の抑制がインスリン感受性を改善させることを明示している。しかも降圧薬としての臨床使用量で、ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬が同程度にインスリン感受性を改善させた。このことから、少なくとも EHT における ACE 阻害薬のインスリン感受性改善機序には、AII 生成抑制が主体をなし、キニンの分解抑制の関与は少ないと考えられた。キニンのインスリン感受性改善作用としては、インスリン類似作用、血管拡張作用、血管透過性の亢進作用、毛細血管密度低下の予防²²⁻²⁴⁾ などが挙げられる。そして、高血圧自然発症ラット (SHR) で enalapril のインスリン感受性改善作用がキニン B2 受容体拮抗薬 (HOE140) により消失することから、ACE 阻害薬のインスリン感受性改善機序は、主として内因性キニンの増加によると述べるものもある²⁵⁾。しかしながら、ヒトへの HOE140 投与は不可能で、ことさら EHT のインスリン感受性に対する内因性キニン抑制の影響を検討した成績は皆無である。ACE 阻害薬のインスリン感受性改善機序におけるキニンの役割についてのより詳細な検討は、ここでは今後の課題として残さざるをえない。

4・3 インスリンの昇圧機転に及ぼす delapril, TCV-116 の影響

インスリン抵抗性による昇圧機転としては代償性高インスリン血症による腎 Na 貯留, 交感神経系の活性亢進の他にも, インスリンの IGF-1 (insulin-like growth factor) 受容体を介する血管平滑筋の増殖作用²⁶⁾, 等が考えられている. このうちインスリン抵抗性に基づいた高インスリン血症の存在に関しては, 当教室¹⁶⁾を含め幾つかの報告がある^{6,27)}.

しかしながら, 高インスリン血症の腎 Na 代謝, 昇圧系への作用が, 各種降圧薬でいかなる影響をうけるかの検討は皆無である.

4・3・1 高インスリン血症時の腎 Na 代謝への delapril および TCV-116 の影響

腎 Na 代謝に対するインスリンの作用としては, 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 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$ の活性亢進, $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{pump}$ の活性亢進²⁸⁻³⁰⁾, あるいは遠位尿管³¹⁾, ヘンレ係蹄の太い上行脚における $\text{Na}^+\text{-2Cl}^-\text{-K}^+$ 共役輸送系の促進³²⁾, などによる Na 再吸収亢進が考えられている. また, 間接作用としては, インスリンによる交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の活性促進による Na 再吸収亢進と, インスリンの血管拡張作用³³⁾ に基づく腎血流量増加³⁴⁾ を介した Na 利尿作用の両者が報告される. そして最終的な腎 Na 代謝に対するインスリンの作用効果としては, これら各機転の総和によって規定されるものとなろう. そして, EHT では高インスリン血症が最終的に Na 貯留の方向に作用し (Fig. 4), これが本症の昇圧に寄与している可能性が考えられる.

今回の成績では, 両薬剤とも 2 週間の投与で, 安静時の腎 Na 排泄には有意な変化を認めなかったが, GC 法による高インスリン血症時の腎 Na 貯留に対しては, 両薬剤がいずれも抑制的に作用した (Fig. 4, 5). この機転としては, そもそも高インスリン血症時には交感神経系の活性亢進とこれを介したレニン・アンジオテンシン系の賦活化が生じ, 腎血流量の減少, AII 自体による腎尿管 Na 再吸収の促進, アルドステロンの産生亢進を介した Na 再吸収促進が生ずると考えられる. 両薬剤はこの過程で AII の産生を抑制し, あるいは AII の作用を阻止することにより, 上述のごとき腎 Na 代謝に対するインスリンの作用効果に影響を及ぼし, Na 利尿的に働く. その結果, インスリンの直接作用である腎尿管の Na 再吸収促進効果を相殺するものと推測される. ただ, 本研究ではここで推測した最終段階までの

追究はなしえず, 高インスリン血症時の腎血流量に対する両薬剤の効果の検討などが今後の課題として残された. また両薬剤投与前を含め, 高インスリン血症時の Na 排泄の変化度に両薬剤間で差のないこと (Fig. 5) から, delapril の Na 貯留抑制作用においても AII 作用の抑制が主体をなし, 内因性キニンの増強は重要な役割を果たしていないと考えられた.

4・3・2 高インスリン血症の交感神経およびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系刺激作用に対する delapril, TCV-116 の影響

高インスリン血症の昇圧機転として交感神経系の賦活化が想定されている. 交感神経系賦活化には, これまでのところ中枢神経系を介する機序が推測され^{35,36)}, 動物実験では, 視床下部の腹内側部でのインスリン依存性の糖代謝促進が交感神経活動を亢進させると報告される³⁵⁾. 本研究では, 対照期 GC 時の約 90 mU/l の高インスリン血症で PNE は有意 ($p < 0.05$) に上昇し, 既報の成績^{16,36-39)} と一致した.

一方, 高インスリン血症とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系との関連については, 未だ一致した結論が得られていない. 本研究における両薬剤投与前の検討では, 高インスリン血症時に, PRA の有意 ($p < 0.05$) な上昇が認められた. この際の PRA 上昇の機序としては, 交感神経活性亢進によるレニン分泌刺激が推測される. 次に PAC は, 高インスリン血症時に高値とはなるが, 推計学的に有意な程の上昇ではなかった. この点については, PRA 上昇による AII 増加を介した PAC 増加作用が, インスリン依存性の糖処理に伴った血清 K 低下により減弱され, 増加が明らかとならなかった可能性が推測できる.

最後に, 高インスリン血症の昇圧系刺激作用に対する両薬剤の影響をみると, いずれの薬剤投与後にも, 高インスリン血症により PNE, PRA は有意 ($p < 0.05$) な増加を示し, PAC は増加の傾向にとどまった. つまり, インスリンの交感神経刺激作用に対し, ACE 阻害や AII の作用抑制は明らかな影響を及ぼさないと考えられた. ただし, PRA は, 両薬剤の投与のみで既に増加し, 高インスリン血症による増加度も高値の傾向となった. この機序については, 両薬剤投与による AII の作用効果抑制が, 傍糸球体装置への negative feedback 作用を減弱させ, 高インスリン血症時のレニン分泌反応が多少促進されたものと推測されるが, この点の詳細な検討も今後の課題として残される.

5 結 語

本研究では ACE 阻害薬のインスリン感受性改善の機序を検討する目的で、本態性高血圧患者を対象とし、GC 法を用いて、インスリン感受性への ACE 阻害薬 (delapril) と AII 受容体拮抗薬 (TCV-116) の影響を比較検討した。また併せて、高インスリン血症による昇圧機転に対する両薬剤の効果を対比較し、以下の成績を得た。

1. Delapril, TCV-116 はいずれも本態性高血圧患者の血圧を低下させ、同時にインスリン抵抗性を改善した。それらの改善程度には両薬剤間で差はなかった。

2. Delapril, TCV-116 はいずれも、GC 法による高インスリン血症時の Na 貯留作用を有意に抑制した。この作用効果においても両薬剤間で差は認められなかった。

3. Delapril, TCV-116 は、GC 法による高インスリン血症時の昇圧機転の亢進、すなわち交感神経系およびレニン活性亢進には、明らかな影響を及ぼさなかった。

以上より、本態性高血圧症において、ACE 阻害薬のみならず AII 受容体拮抗薬もインスリン抵抗性を改善し、高インスリン血症時の腎 Na 貯留を抑制することが明らかとなった。この結果、ACE 阻害薬のインスリン感受性改善効果には、内因性キニンの増強よりも AII 作用の抑制が主要な機転をなしていると考えられた。さらにこの AII 作用の抑制は高インスリン血症の昇圧機転である Na 貯留をも抑制する可能性が示唆された。またこれら薬剤は、単なる降圧薬のみならず、インスリン抵抗性改善を介し、糖質・脂質代謝障害の合併に対しても良好な効果を発揮する可能性が期待された。

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二講座 飯村 攻教授に深謝し、併せて本研究に御協力頂いた教職員各位に感謝致します。

参 考 文 献

1. 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.
2. Working Group on Management of Patients with

Hypertension and High Blood Cholesterol. National Education Programs Working Group report on the management of patients with hypertension and high blood cholesterol. *Ann Intern Med* 1991, 114: 224-237.

3. Kannel WB, Schatzkin A. Risk factor analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 1983, 26: 309-332.
4. 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.
5. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990, 39: 167-174.
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. Shimamoto K, Hirata A, Fukuoka M, Higashiura K, Miyazaki Y, Shiiki M, Masuda A, Nakagawa M, and Imura O. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994, 23(1 Suppl.): I-29-I-33.
8. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595-1607.
9. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989, 321: 868-873.
10. Pollare T, Lithell H, Mörlin C, Pröntare H, Hvarfner A, Ljunghall S. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989, 7: 551-559.
11. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988, 31: 415-420.
12. Alkharouf J, Nalinikumari K, Corry D, Tuck M. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1993, 6: 337-343.
13. Uehara M, Kishikawa H, Isami S, Kisanuki K,

- Ohkubo Y, Miyamura N, Miyata T, Yano T, Shichiri M. Effect on insulin sensitivity of angiotensin converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia* 1994, 37: 300-307.
14. Paolisso G, Gambardella A, Verza M, D'Amore A, Sgambato S, Varricchio M. ACE inhibition improves insulin sensitivity in aged insulin-resistant hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1992, 6: 175-179.
15. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237: E214-E223.
16. 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.
17. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987: the triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988, 37: 667-687.
18. Juhlin-Dannfelt A, Frisk-Holmberg M, Karlsson J, Tesch P. Central and peripheral circulation in relation to muscle-fiber composition in normo- and hyper- tensive man. *Clin Sci* 1979, 56: 335-340.
19. 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.
20. Rett K, Lotz N, Wicklmayr M, Fink E, Jauch KW, Gunther B, Dietze G. Improved insulin action by ACE inhibition in type II diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 1988, 113: 243-249.
21. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 1993, 21: 618-623.
22. Dietze G, Wicklmayr M. Evidence for a participation of the kallikrein-kinin system in the regulation of muscle metabolism during muscular work. *FEBS Lett* 1977, 74: 205-208.
23. Rett K, Wicklmayr M, Dietze GJ. Metabolic effects of kinins: historical and recent developments. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990, 15 Suppl. 6: S57-S59.
24. Gohlke P, Mattfeldt T, Mall G, Lamberty V, Unger T. Chronic low dose converting enzyme inhibitor treatment induces cardiac capillary proliferation [abstract]. *Hypertension* 1991, 18: 400.
25. Tomiyama H, Kushiro T, Abeta H, Ishii T, Takahashi A, Furukawa L, Asagami T, Hino T, Saito F, Otsuka Y, Kurumatani H, Kobayashi F, Kanmatsuse K, Kajiwara N. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Hypertension* 1994, 23: 450-455.
26. Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King GL. Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells by insulin and IGF-I. *Diabetes* 1989, 38: 123-129.
27. Singer P, Gödicke W, Voigt S, Hajdu I, Weiss M. Postprandial hyperinsulinemia in patients with mild essential hypertension. *Hypertension* 1985, 7: 182-186.
28. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987, 79: 1104-1109.
29. Gesek FA, Schoolwerth AC. Insulin increases $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchange activity in proximal tubules from normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol* 1991, 260: F695-F703.
30. 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.
31. 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.
32. Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension* 1992, 19 (1 Suppl.): I-78-I-82.
33. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991, 87: 2246-2252.
34. Cohen AJ, McCarthy DM, Stoff JS. Direct hemodynamic effect of insulin in the isolated perfused kidney. *Am J Physiol* 1989, 257: F580-F585.
35. Young JB, Landsberg L. Impaired suppression of sympathetic activity during fasting in the gold thioglucose-treated mouse. *J Clin Invest* 1980, 65: 1086-1094.
36. Lembo G, Napoli R, Galpaldo B, Rendina V,

- Iaccarino G, Volpe M, Trimarco B, Sacca L. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992, 90: 24-29.
37. 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.
38. Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycemic hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1992, 35: 873-879.
39. Endre T, Mattiasson I, Berglund G, Hulthén UL. Insulin and renal sodium retention in hypertension-prone men. *Hypertension* 1994, 23: 313-319.

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学第二内科講座 宮崎義則