

## 正常血圧者, 本態性高血圧患者における高インスリン血症の カルシウム代謝に及ぼす加齢の影響

村上英之 島本和明 増田 敦

札幌医科大学医学部内科学第2講座 (主任 島本 和明 教授)

The Effects of Hyperinsulinemia on Calcium Metabolism in Normotensives and  
Essential Hypertensives—Special Reference to the Age-related Change

Hideyuki MURAKAMI, Kazuaki SHIMAMOTO  
and Atsushi MASUDA

*Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine  
(Chief: Prof. K. SHIMAMOTO)*

**ABSTRACT** Insulin resistance and accompanying hyperinsulinemia are often linked with essential hypertension. The proposed hypertensive mechanisms of insulin are as follows: the enhancement of renal tubular sodium reabsorption, the augmentation of renin-angiotensin aldosterone system, sympathetic nerve stimulation and intracellular calcium accumulation. On the other hand, it has also been reported that acute insulin administration has elicited renal calcium retention and might contribute to the development of hypertension. To clarify the effect of hyperinsulinemia on calcium metabolism, the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp technique (GC) was applied in 43 normotensives and 35 essential hypertensives. The subjects were divided into four groups, young (<40 years old) and elder ( $\geq 40$  years old) normotensives and hypertensives. Insulin sensitivity was evaluated as M value ( $\text{mg}/\text{m}^2/\text{min}$ ), blood and urine samples were collected before and at the end of 2-hour hyperinsulinemia to measure the following parameters: plasma free calcium ion ( $\text{pCa}^{2+}$ ), serum inorganic phosphorus (Pi), plasma parathyroid hormone (PTH), urinary calcium, inorganic phosphorus and sodium excretion (UCaV, UPiV and UNaV), fractional excretion of calcium, inorganic phosphorus and sodium (FECa, FEPI and FENa).

Elder normotensives and both young and elder hypertensives showed significantly lower M values than young normotensives. After GC,  $\text{pCa}^{2+}$  was elevated and Pi and PTH had decreased significantly in both normotensives and hypertensives. UCaV, FECa, UNaV and FENa increased significantly during GC only in young normotensives. In the other three groups, UNaV and FENa decreased significantly, and UCaV and FECa showed no change under hyperinsulinemia. On the other hand, diminished UPiV and FEPI were observed in all four groups through GC. Significant negative correlations were found between age and changes of UNaV, UCaV, FENa or FECa in normotensives, but not in hypertensives. There were significant positive correlations between the changes of UNaV and those of UCaV, and between the changes of FENa and those of FECa.

In summary, 1) insulin sensitivity decreased with aging in normotensives, while hypertensives were insulin resistant regardless of age; 2) in young hypertensives, hyperinsulinemia augmented renal sodium excretion and concomitant renal calcium excretion, and 3) hyperinsulinemia caused sodium retention in elder normotensives and both young and elder hypertensives with suppressed calcium excretion. These results suggest that hyperinsulinemia associated with insulin resistance could contribute to blood pressure elevation due to sodium and calcium retention.

(Received May 27, 1996 and accepted July 20, 1996)

**Key words:** Hyperinsulinemia, Essential hypertension, Calcium, Aging, Glucose clamp

## 1 緒 言

本態性高血圧症の成因は未だ解明されていないが、最近その一因としてインスリン感受性低下つまりインスリン抵抗性の存在が注目されている。これまでインスリン抵抗性と高血圧の関わりについては糖代謝に選択的なインスリン作用の低下が代償的高インスリン血症をきたし、腎臓での Na 再吸収促進<sup>1-8)</sup>、交感神経系活性亢進<sup>1,2,5-9)</sup>、血管平滑筋細胞増殖<sup>10)</sup>などの機序を介して血圧上昇・維持に関与している可能性が報告されてきた。

インスリン自体は直接的な血管拡張作用を有することが知られており、その機序にノルアドレナリンやアンジオテンシン II の血管収縮作用に対する反応低下<sup>11,12)</sup>のほか、形質膜 Ca<sup>2+</sup>ATPase 活性亢進による細胞内 Ca 濃度の変動<sup>13)</sup>が関与しているものと考えられている。また、ラットを用いた実験でインスリンの急性投与により細胞内 Ca の流出が促進されることも報告<sup>14)</sup>されている。しかしながら、インスリンが Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> antiport, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase<sup>15-17)</sup>, Na<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-K<sup>+</sup> cotransport の活性化<sup>18)</sup>により細胞内 Na 濃度の上昇をきたし、二次的な細胞内 Ca 増加を介して血管収縮に関与する可能性も報告されており、インスリンの血管壁 Ca 動態への影響の詳細には未だ不明な点が多い。一方、腎臓ではインスリンが Ca, Pi 代謝に関与することが明らかにされている。

そこで今回我々は本態性高血圧患者における高インスリン血症の Ca, Pi 代謝への作用を、インスリン感受性へ影響を及ぼすとされる加齢の効果を併せ正常血圧者と比較検討した。

## 2 対象および方法

### 2.1 対 象

対象は、当科入院中の内分泌、代謝性疾患並びに脳、心、血管系の合併症がなく明らかな腎機能低下が認められない正常血圧者 43 名、本態性高血圧患者 35 名で、Table の如く、40 歳未満の者を若年群、40 歳以上の者を中・老年群とした。

Body mass index (BMI) は本態性高血圧患者が正常血圧者より有意 ( $p < 0.01$ ) に大きいのが、正常血圧群、本態性高血圧群いずれの群でも若年者と中・老年者との間に差はなかった。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、Na 120 mEq/日、K 75 mEq/日、Ca 600 mg/日の一定食下で少なくとも 1 週間以上経た後に以下に述べる検討を行った。

なお、これらの検査は事前に検査内容を説明し、同意の得られた対象において施行された。

### 2.2 方 法

#### 2.2.1 Glucose clamp (GC) 法

検査施行前日の 21 時より絶飲絶食とし、検査当日、

Table Basal characteristics of study groups

	Normotensives		Essential Hypertensives	
	Young (n=24)	Elder (n=19)	Young (n=11)	Elder (n=24)
Age (y. o.)	23.0±0.8	54.0±1.8*	30.3±1.6	53.1±1.5 <sup>§</sup>
Sex (M/F)	23/1	11/8	10/1	11/13
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.4±0.4	22.9±0.6	25.4±0.9* <sup>#</sup>	25.7±0.6* <sup>#</sup>
MBP (mmHg)	83.2±2.0	85.7±2.9	110.7±6.8* <sup>#</sup>	111.2±2.5* <sup>#</sup>
Ccr (ml/min)	116.0±5.7	107.9±17.7	122.6±33.3	94.2±6.5
M-value (mg/m <sup>2</sup> /min)	273.6±12.7	182.4±10.3*	162.9±19.7*	170.0±14.6*

BMI: body mass index, MBP: mean blood pressure, Ccr: creatinine clearance

(mean±SEM)

\*:  $p < 0.01$  vs Young Normotensives

<sup>#</sup>:  $p < 0.01$  vs Elder Normotensives

<sup>§</sup>:  $p < 0.01$  vs Young Essential Hypertensives

早朝安静臥床位にて DeFronzo *et al.*<sup>19)</sup> の方法に従い 2 時間の euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (GC) 法を施行しインスリン感受性の指標である Metabolic clearance rate of glucose (M) 値を測定した。すなわち、起床時体重測定の後 200 ml 飲水、午前 8 時完全排尿させた。排尿後、150 ml $\times$ 体表面積 (m<sup>2</sup>) の微温湯を飲水、以後ベッド上に安静臥位とした。まず一側前腕静脈に 20 ゲージのプラスチックカニューレを挿入し、ヘパリンを加えた生食に接続した。そして少なくとも 30 分以上の安静保持後、下肢にて血圧を測定し GC 前の採血並びに完全排尿による採尿を行った。引き続き対側の前腕静脈に 18 ゲージのプラスチックカニューレを挿入し、持続的血糖測定用の採血 (2.0 ml/hr) にあて血糖をモニターした。また、採血ルートとした前述の 20 ゲージのカニューレをインスリンおよびグルコースの注入ルートとし、人工臓器 NIKKISO Model STG-22 (日機装社、東京) に接続して体表面積あたり 40 mU/分のインスリン (Actrapid Human, Novo Industries, Copenhagen, Denmark) を持続注入し、GC 法を開始した。血糖値をモニターしながら空腹時血糖値を維持するよう 20% グルコースを投与し、120 分間血糖値を空腹時血糖値に維持した。なお、グルコース注入量は 1 分間の血糖変化量の比例・微分動作によって決定した。そして、血糖値の安定した最後の 30 分間のグルコース注入速度の平均値をインスリン感受性の指標 M 値とした。この際、M 値は肥満の影響を除外するため、体表面積で補正した値 (mg of glucose/m<sup>2</sup> of body surface area/min) を用いた。GC 終了直前に平均血圧 (MBP) を測定し、終了直後に採血、完全排尿による 2 回目の採尿を行った。この際、GC 前後で血漿イオン化カルシウム濃度 (pCa<sup>2+</sup>)、血清無機リン濃度 (Pi)、副甲状腺ホルモン濃度 (PTH)、内因性クレアチニンクリアランス (Ccr)、尿中カルシウム、無機リン、ナトリウム排泄量 (UCaV, UPiV, UNaV)、および腎カルシウム、無機リン、ナトリウム排泄率 (FE<sub>Ca</sub>, FE<sub>Pi</sub>, FE<sub>Na</sub>) を計測した。

### 2.2.2 血中・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。pCa<sup>2+</sup> もイオン電極法により測定した。Pi, PTH はそれぞれ Fiske-Subbarow 法、PTH キット YAMASA (Yamasa Corp., Tokyo) による RIA 二抗体法により測定した。UCaV, UPiV, UNaV は 1 分間当りの排泄量として表わし、FE<sub>Ca</sub>, FE<sub>Pi</sub>, FE<sub>Na</sub> はクリアランス法により算出した。

### 2.3 統計学的方法

測定値は平均 $\pm$ 標準誤差 (mean $\pm$ SEM) として表わした。二群間での統計学的有意差の検討は、paired または unpaired の Student's *t*-test を用い、有意水準は  $p < 0.05$  とした。相関係数の検定は linear regression analysis を用いて行い、 $p < 0.05$  を有意水準とした。

## 3 結果

### 3.1 正常血圧者、本態性高血圧患者における背景諸指標とインスリン感受性

Table に示す如く BMI は本態性高血圧患者が正常血圧者より有意 ( $p < 0.01$ ) に大きい。正常血圧群、本態性高血圧群いずれの群でも若年者と中・高年者との間に差はなかった。また、血圧に関しても正常血圧群、本態性高血圧群いずれの群でも若年者、中・高年者間には有意差を認めなかった。さらに、腎機能については Ccr は 4 群間で有意差を認めなかった。

正常血圧群において M 値は若年者群に比し、中・高年群では有意 ( $p < 0.01$ ) に低値であった。また、本態性高血圧患者においては、若年群、中・高年群でいずれも若年正常血圧者と比較して有意 ( $p < 0.01$ ) に低値を示した。ただし、本態性高血圧群におけるインスリン感受性には若年群と中・高年群との間に差を認めなかった。

なお、GC 時の血漿インスリン濃度は 4 群でそれぞれ若年正常血圧者;  $91.8 \pm 13.2$  mU/l, 中・高年正常血圧者;  $111.8 \pm 15.7$  mU/l, 若年本態性高血圧患者;  $116.8 \pm 29.9$  mU/l, 中・高年本態性高血圧患者;  $107.1 \pm 16.1$  mU/l と 4 群間に差がなかった。

### 3.2 Glucose clamp 施行時の pCa<sup>2+</sup>, Pi の変動

GC 前後で、pCa<sup>2+</sup> は正常血圧群、本態性高血圧群いずれにおいても  $1.13 \pm 0.04$  mmol/l から  $1.20 \pm 0.04$  mmol/l,  $1.17 \pm 0.02$  mmol/l から  $1.19 \pm 0.02$  mmol/l と有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇した。さらに 4 群に分け検討すると、Fig. 1 の如く若年正常血圧群では  $1.06 \pm 0.08$  mmol/l から  $1.16 \pm 0.08$  mmol/l と有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇し、中・高年正常血圧群では  $1.20 \pm 0.02$  mmol/l から  $1.23 \pm 0.02$  mmol/l へと上昇傾向を認めた。さらに高血圧群でも若年者 ( $1.19 \pm 0.03$  mmol/l から  $1.22 \pm 0.03$  mmol/l), 中・高年者群 ( $1.16 \pm 0.02$  mmol/l から  $1.18 \pm 0.02$  mmol/l) といずれにおいても上昇傾向を認めた。なお、GC 施行直前の pCa<sup>2+</sup> 値は全ての群間で有意差を認めなかった。

Pi も GC 前値は全ての群間で有意差を認めなかったが、GC により若年正常血圧群で  $3.4 \pm 0.1$  mg/dl から

2.7±0.1 mg/dl, 中・高年正常血圧群で3.6±0.1 mg/dl から2.9±0.1 mg/dl, 若年高血圧群で3.4±0.2 mg/dl から2.7±0.1 mg/dl, 中・高年高血圧群で3.3±0.1 mg/dl から2.7±0.1 mg/dl といずれの群においても有意 ( $p<0.01$ ) な低下がみられた (Fig. 1).

### 3.3 Glucose clamp 施行時の PTH の変動

PTH に関しては, Fig. 2 の如く GC により若年正常血圧群で253.6±16.1 pg/ml から196.5±16.6 pg/ml, 中・高年正常血圧群で241.7±21.2 pg/ml から223.1±19.5 pg/ml と有意 ( $p<0.01$ ) に低下した。また, 高血圧群においても同様に若年群で326.1±44.7 pg/ml から269.6±34.9 pg/ml, 中・高年群で296.9±29.0 pg/ml から251.8±23.9 pg/ml と有意 ( $p<0.01$ ) な低下を示した。GC 施行前の PTH には全ての群間において有意差を認めなかった。

### 3.4 Glucose clamp 施行時の腎 Ca 代謝の変動

Fig. 3 に示すように, 若年正常血圧群にみる UCaV は GC 前で60.0±7.3 μg/min, GC 後で98.5±10.6 μg/min と有意 ( $p<0.05$ ) に上昇した。一方, 中・高年正常血圧群では GC 前74.6±11.1 μg/min, GC 後62.3±7.9 μg/min と有意な変化を認めなかった。また高血圧群では, 若年者で66.0±15.2 μg/min から62.4±18.8 μg/min, 中・高年者で57.7±8.7 μg/min から66.4±8.8 μg/min といずれも有意な変化を認めなかった。FECa も UCaV と同様, 若年正常血圧群では0.49±0.06% から0.77±0.08% と有意 ( $p<0.05$ ) に上昇した。一方, 中・高年正常血圧群では0.74±0.14% から0.73±0.07%, また, 高血圧群においても若年者で0.62±0.15% から0.56±0.09%, 中・高年者で0.61±0.09% から0.74±0.11% と有意な変化がみられなかった。GC 施行前の UCaV, FECa に関してはいずれも全ての群間で有意な差を認めなかった。

### 3.5 Glucose clamp 施行時の腎 Pi 代謝の変動

UPIV は GC により正常血圧群では, 若年者で420.5±33.1 mg/min から176.6±16.2 mg/min, 中・高年者で453.3±83.0 mg/min から216.8±31.5 mg/min と共に有意 (若年者  $p<0.01$ , 中・高年者  $p<0.05$ ) な低下を示した。高血圧群でも若年者において276.0±41.5 mg/min から209.0±42.2 mg/min と有意 ( $p<0.05$ ) に低下し, 中・高年者でも321.9±30.6 mg/min から216.2±18.3 mg/min と有意 ( $p<0.05$ ) に低下した。なお, UPIV において, GC 施行前では全ての群間で有意な差を認めなかった。FEPi についても正常血圧群はUPIV 同様, 若年者で9.28±0.77% から GC 後4.81±0.43%, 中・高年者で11.66±1.51% から

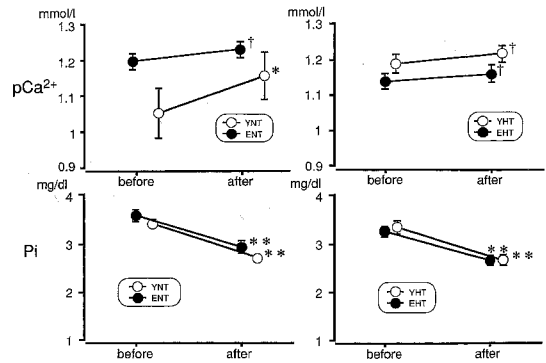


Fig. 1 Changes of the plasma free Ca ion ( $pCa^{2+}$ ) and serum inorganic phosphorus (Pi) levels by the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (GC) in normotensives and essential hypertensives. Upper panels show  $pCa^{2+}$  before and after GC in young and elder normotensives (YNT, ENT) (left) and in young and elder essential hypertensives (YHT, EHT) (right). Lower panels show Pi before and after GC in YNT and ENT (left) and in YHT and EHT (right).

\*\*  $p<0.01$ ; \*  $p<0.05$ ; †  $p<0.1$  versus before

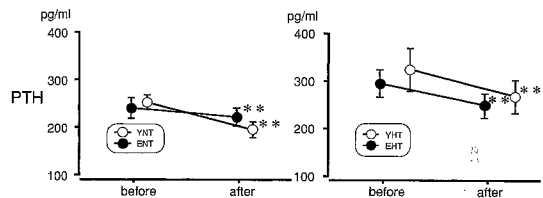


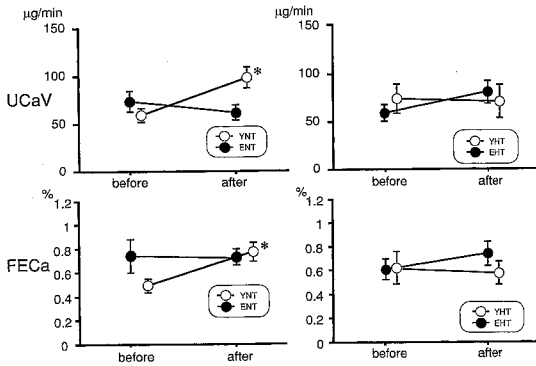
Fig. 2 Changes of the plasma parathyroid hormone concentration (PTH) by the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (GC) in normotensives and essential hypertensives. Left panel shows PTH before and after GC in young and elder normotensives (YNT, ENT) and right panel shows PTH before and after GC in young and elder essential hypertensives (YHT, EHT).

\*\*  $p<0.01$  versus before

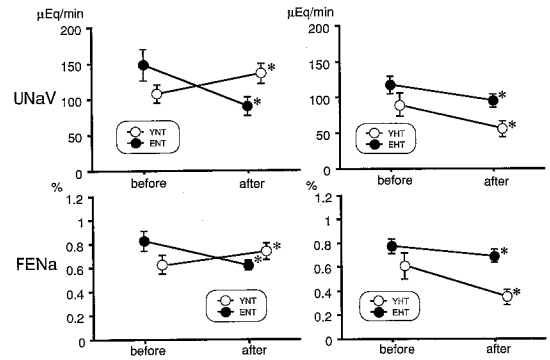
8.16±0.97% といずれも有意 (若年者  $p<0.01$ , 中・高年者  $p<0.05$ ) な低下を示した。高血圧群においても若年者で7.36±0.72% から5.83±0.93%, 中・高年者で9.12±0.61% から7.91±0.52% と有意 ( $p<0.05$ ) に低下した (Fig. 4)。FEPi においても GC 施行前では全ての群間で有意な差を認めなかった。

### 3.6 Glucose clamp 施行時の腎 Na 代謝への変動

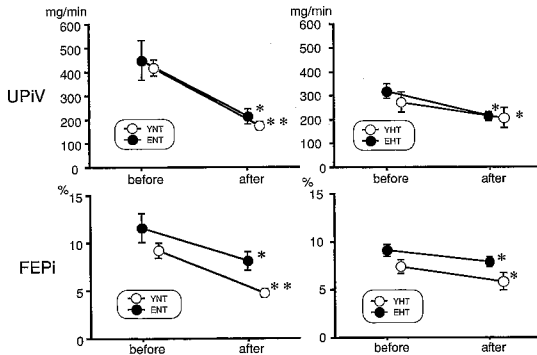
GC 前での UNaV, FENa は全ての群間で有意差を認めなかった。UNaV は腎 Ca 代謝と同様, 若年正常



**Fig. 3** Changes of the urinary Ca excretion (UCAv) and the fractional excretion of Ca (FECa) by the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (GC) in normotensives and essential hypertensives. Upper panels show UCAv before and after GC in young and elder normotensives (YNT, ENT) (left) and those in essential hypertensives (YHT, EHT) (right). Lower panels show FECa before and after GC in YNT and ENT (left), and those in YHT and EHT (right).  
\*  $p < 0.05$  versus before



**Fig. 5** Changes of the urinary Na excretion (UNaV) and the fractional excretion of Na (FENa) by the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (GC) in normotensives and essential hypertensives. Upper panels show UNaV before and after GC in young and elder normotensives (YNT, ENT) (left) and those in essential hypertensives (YHT, EHT) (right). Lower panel shows FENa before and after GC in YNT and ENT (left), and those in YHT and EHT (right).  
\*  $p < 0.05$  versus before



**Fig. 4** Changes of the urinary Pi excretion (UPIV) and the fractional excretion of Pi (FEPI) by the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp (GC) in normotensives and essential hypertensives. Upper panels show UPIV before and after GC in young and elder normotensives (YNT, ENT) (left) and those in essential hypertensives (YHT, EHT) (right). Lower panels show FEPI before and after GC in YNT and ENT (left), and those in YHT and EHT (right).  
\*\*  $p < 0.01$ ; \*  $p < 0.05$  versus before

血圧群で  $108.8 \pm 12.5 \mu\text{Eq}/\text{min}$  から  $136.8 \pm 14.4 \mu\text{Eq}/\text{min}$  と有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇し、一方、中・高年正常血圧群では  $149.5 \pm 21.9 \mu\text{Eq}/\text{min}$  から  $91.6 \pm 12.9 \mu\text{Eq}/\text{min}$  と、GC 後有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した。

高血圧群では若年者 ( $90.2 \pm 15.9 \mu\text{Eq}/\text{min}$  から  $56.7 \pm 11.2 \mu\text{Eq}/\text{min}$ )、中・高年者 ( $122.4 \pm 11.6 \mu\text{Eq}/\text{min}$  から  $92.9 \pm 9.34 \mu\text{Eq}/\text{min}$ ) いずれでも GC による UNaV の有意 ( $p < 0.05$ ) な低下を認めた。FENa においても、若年正常血圧者では GC により  $0.63 \pm 0.09\%$  から  $0.74 \pm 0.06\%$  と有意 ( $p < 0.05$ ) な上昇を呈した。一方、中・高年正常血圧者 ( $0.83 \pm 0.08\%$  から  $0.63 \pm 0.03\%$ )、若年高血圧者 ( $0.61 \pm 0.12\%$  から  $0.35 \pm 0.06\%$ )、中・高年高血圧者 ( $0.78 \pm 0.06\%$  から  $0.70 \pm 0.04\%$ ) は全て有意 ( $p < 0.05$ ) な低下を示した (Fig. 5)。

### 3・7 高インスリン血症による腎 Na・Ca 排泄変化に及ぼす加齢の影響

正常血圧者を一括し、GC 前後の腎 Na・Ca 代謝の変化量と年齢との相関を検討した結果を Fig. 6 に示す。腎 Na 代謝に関しては  $\Delta\text{UNaV}$ 、 $\Delta\text{FENa}$  いずれも年齢との有意な負の相関 ( $\Delta\text{UNaV}$ :  $r = -0.52$ ,  $p < 0.05$ ,  $\Delta\text{FENa}$ :  $r = -0.40$ ,  $p < 0.05$ ) が認められ、腎 Ca 代謝においても  $\Delta\text{UCAv}$ 、 $\Delta\text{FECa}$  には共に年齢と有意な負の相関 ( $\Delta\text{UCAv}$ :  $r = -0.48$ ,  $p < 0.05$ ,  $\Delta\text{FECa}$ :  $r = -0.33$ ,  $p < 0.05$ ) がみられた。これに対し、本態性高血圧患者では  $\Delta\text{UNaV}$ 、 $\Delta\text{FENa}$ 、 $\Delta\text{UCAv}$ 、 $\Delta\text{FECa}$  いずれにおいても年齢との相関関係を認めなかった (Fig. 7)。

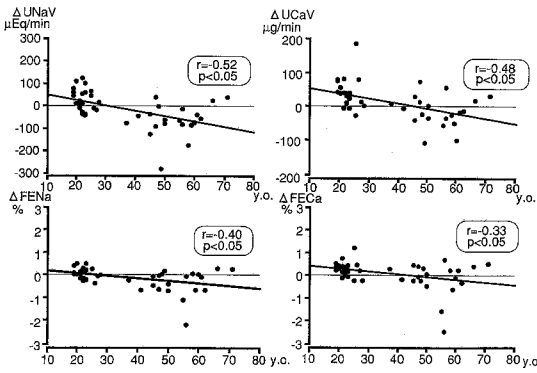


Fig. 6 Upper panels show the correlation between age and the changes of urinary Na excretion ( $\Delta\text{UNaV}$ ) (left) and those between age and urinary Ca excretion ( $\Delta\text{UCaV}$ ) (right). Lower panels show the correlation between age and fractional excretion of Na ( $\Delta\text{FENa}$ ) (left) and those between age and fractional excretion of Ca ( $\Delta\text{FECa}$ ) (right) in normotensives.

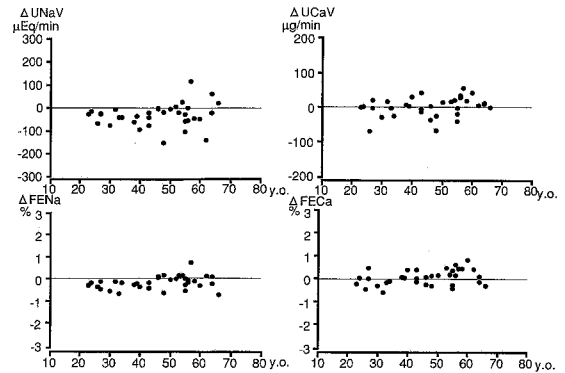


Fig. 7 Upper panels show the correlation between age and the changes of urinary Na excretion ( $\Delta\text{UNaV}$ ) (left) and those between age and urinary Ca excretion ( $\Delta\text{UCaV}$ ) (right). Lower panels show the correlation between age and fractional excretion of Na ( $\Delta\text{FENa}$ ) (left) and those between age and fractional excretion of Ca ( $\Delta\text{FECa}$ ) (right) in essential hypertensives.

### 3.8 高インスリン血症下の腎 Na・Ca 代謝変化量の関係

正常血圧群, 本態性高血圧群を一括し, GC 前後での尿中 Na, Ca 排泄量及び腎 Na, Ca 排泄率の変化量の相関を Fig. 8 に示す。  $\Delta\text{UNaV}$  と  $\Delta\text{UCaV}$  との間には有意な正相関 ( $r=0.53$ ,  $p<0.01$ ) がみられ,  $\Delta\text{FENa}$  と  $\Delta\text{FECa}$  においても同様に有意な正相関が得られた ( $r=0.46$ ,  $p<0.01$ )。

## 4 考 案

本態性高血圧患者において認められるインスリン抵抗性の昇圧機序としては代償的高インスリン血症を介した腎 Na 貯留作用, 交感神経系刺激作用などが指摘されている。一方, インスリンによる血管平滑筋細胞内への Na 取り込み作用は細胞内への Ca 蓄積を引き起こし, 昇圧の機序になりうるものと考えられてきた。しかし, インスリン感受性の障害と Ca 代謝異常の関与について詳細な解明はされていない。そこで, 本研究では正常血圧者, 本態性高血圧患者における高インスリン血症の Ca, Pi 代謝に与える影響を GC 法を用いて検討した。

### 4.1 背景因子の検討

正常血圧者においては, インスリン感受性は加齢により低下するとされる<sup>20)</sup>が, その点は本研究においても確認され, 中・高年正常血圧者でのインスリン抵抗

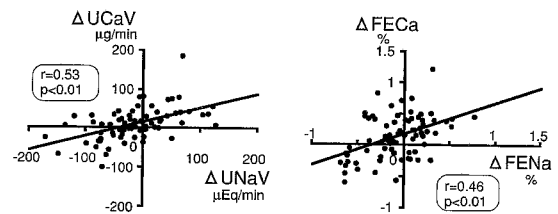


Fig. 8 The correlation between the changes of urinary Na excretion ( $\Delta\text{UNaV}$ ) and the changes of urinary Ca excretion ( $\Delta\text{UCaV}$ ) in all cases is shown in left panel, and the correlation between the changes of fractional excretion of Na ( $\Delta\text{FENa}$ ) and the changes of fractional excretion of Ca ( $\Delta\text{FECa}$ ) in all cases is shown in right panel.

性の存在が確認された。また, 本態性高血圧患者においては若年期よりインスリン抵抗性が存在し, 加齢によるインスリン感受性低下はみられないことも確認された。これらの成績はインスリンによる生体への作用を検討するにあたり, 疾患のみならず年齢による相違をも考慮すべきであることを示している。

本研究の対象各群において群間で男女比に相違が認められた。アフリカ系アメリカ人における検討で, GC 法によるインスリン感受性が女性で有意に低いとの報告<sup>21)</sup>もあるが, 少なくとも今回の検討では各群での女性の M 値はいずれも平均値±標準偏差内に留まり, 男

女比の相違は結果の解析に大きな影響を与えてないと考えられる。また、BMI に関して本態性高血圧群では正常血圧群に比して有意に高値を呈し、インスリン抵抗性の存在に肥満の影響が一部関与していることが考えられた。しかしながら、正常血圧群、本態性高血圧群それぞれでの若年者、中・高齢者間の BMI の差はなく、少なくとも本研究での加齢の面からの検討に肥満の影響の関与は少ないものと考えられた。以上を踏まえ、正常血圧群、本態性高血圧群における高インスリン血症の Ca, Pi 代謝への影響を解析した。

#### 4.2 インスリンの $pCa^{2+}$ ・Pi・PTH に及ぼす影響

本研究では  $pCa^{2+}$  は正常血圧者、本態性高血圧患者両群において GC 後で上昇が認められた。このことから、骨格筋はもとより血管壁でのインスリンによる細胞内から細胞外への  $Ca^{2+}$  の流出があった可能性が窺われる。最近、Han *et al.*<sup>22)</sup> は培養血管平滑筋細胞でインスリンが細胞内 Ca を低下させることを報告しており、我々の *in vivo* における成績と同様の結果を得ている。インスリンの細胞内 Ca 低下作用の機序としては、インスリンが  $Na^+-K^+$  ATPase を刺激し細胞を過分極させ、 $Ca^{2+}$  channel より  $Ca^{2+}$  流入を減らすこと<sup>23)</sup>や、 $Ca^{2+}$  ATPase 活性亢進が  $Ca^{2+}$  の流出に働いているとの報告<sup>24)</sup>が見られる。

Pi に関しては全対象群において GC 後で有意な低下が認められている。すでに、インスリンは細胞内への Pi の取り込みを促進させることが知られている。すなわち、グルコース-リン酸合成のために Pi が細胞内へ取り込まれるものと考えられている<sup>25)</sup>。Massara *et al.*<sup>26)</sup> の報告では、インスリンによる Pi の細胞内への取り込みは一部  $\beta$  アドレナリン受容体が関係すると報告しているが、詳細な機序は不明である。

一方、Ca, Pi 代謝を調節する重要な因子である血漿 PTH は正常血圧者、本態性高血圧患者各群において高インスリン血症下で有意な減少を示した。PTH の分泌調節を最も強く規定しているのは  $pCa^{2+}$  である。今回の検討では GC により正常血圧者、本態性高血圧患者いずれにおいても  $pCa^{2+}$  が増加していることより、Ca 濃度が関与した可能性が考えられる。Rümenapf *et al.*<sup>27)</sup> は高インスリン血症によって PTH は変化しないと報告している。しかし、この研究では被検者が一定の食事を摂取しておらず、Ca 摂取量が PTH 分泌に強く関連することを考慮すると、本研究の如く Ca 一定食下でなければ正確な評価はなし得ないものと考えられる。しかし、PTH の減少に関してはインスリンの直接的 PTH 抑制作用、またはビタミン D を介しての PTH

の抑制が関与している可能性も否定できず今後さらに詳細な検討が必要と思われる。

本研究での血中のパラメーターについて正常血圧群、本態性高血圧群でみるとそれぞれ GC 前後で同様の変化が認められた。さらに加齢の影響を考慮し 4 群に分けてみると、 $pCa^{2+}$  は若年者でのみ有意に GC 後で上昇し、他群においては上昇傾向にとどまる結果となった。この群間にみられる変化の相違は今後さらに症例を増やしての検討が必要と考えられる。今回の結果からはインスリンの  $Ca^{2+}$  遊出作用は正常血圧者では加齢とともに反応が低下し、また本態性高血圧患者では加齢の影響と関係なく低下している可能性を示唆するものと思われる。

#### 4.3 インスリンの腎 Na・Ca・Pi 代謝に及ぼす影響

腎での Ca 代謝について尿中 Ca 排泄量、腎 Ca 排泄率を GC 前後でみると、若年正常血圧者は高インスリン血症下で有意な増加を認めた。つまり、インスリンによる腎での Ca 排泄作用が示唆される。DeFronzo *et al.*<sup>9)</sup> はインスリンが遠位尿細管に作用し、Ca の再吸収を抑制することをヒトのクリアランス測定で示していた。本研究における若年正常血圧者での Ca 排泄の促進には一つにインスリンの直接作用の他、PTH の低下に伴う Ca 再吸収抑制がこれを増強させる可能性も窺える。しかし、PTH が 4 群でともにインスリンにより同程度の低下を示したにも関わらず、中・高齢正常血圧群、本態性高血圧群では高インスリン血症による Ca 排泄亢進を認めなかった。腎尿細管における Ca 再吸収は Na と共役していることが知られている。そこで腎 Na 排泄への影響を検討した結果、腎 Ca 代謝と同様に若年正常血圧者では Na 排泄の方向へ、また中・高齢正常血圧者並びに本態性高血圧患者では Na 貯留の方向へインスリンが作用していくことが確かめられた。さらに両者の変化量に有意な相関が認められることより、中・高齢正常血圧者、本態性高血圧患者においては Na の再吸収に共役した Ca 再吸収がインスリンの直接的な Ca 利尿作用を相殺し、結果として腎での Ca 排泄亢進を抑えたものと考えられる。

一方、腎臓における Pi 代謝に関しては、正常血圧群、本態性高血圧群いずれにおいても GC 後で有意な低下を示し、腎尿細管での Pi 再吸収亢進が示された。Nizet *et al.*<sup>28)</sup> はイヌを用いた研究でインスリンの尿細管への直接作用を指摘している。また、DeFronzo からもインスリンの近位および遠位尿細管での Pi の再吸収促進作用を指摘している<sup>29)</sup>。つまり、インスリンは Pi を細胞内にシフトさせ、また、これによる血清 Pi 濃度の低下と

インスリンの尿細管への直接作用による Pi 再吸収亢進が Pi 排泄低下に関与するものと考えられる。本研究では GC 下で PTH の低下が見られ、Pi の排泄低下にこれが一部関与した可能性も否定できない。

また、インスリンの Pi 代謝におよぼす効果は、正常血圧者、本態性高血圧患者で同様の变化を示し、加齢による影響は見られないものと考えられた。

#### 4.4 正常血圧者、本態性高血圧患者の腎 Na・Ca 代謝へのインスリン作用に対する加齢の影響

インスリン感受性ならびに尿中 Na 排泄への高インスリン血症の効果には正常血圧者では加齢による変化が見られた。そこで、尿中 Na, Ca の排泄を示すパラメーターの GC 前後の変化と年齢との相関を正常血圧者、本態性高血圧患者で対比検討した。正常血圧群では  $\Delta UCaV$ ,  $\Delta UNaV$ ,  $\Delta FECa$ ,  $\Delta FENa$  各々と年齢との間に有意な負の相関がみられたが、高血圧群では相関が認められなかった。平田ら<sup>20)</sup>は正常血圧者での腎 Na 代謝の検討で、若年者でみられたインスリンの血管拡張作用による Na 利尿効果がインスリンの腎 Na 貯留作用を相殺した可能性を指摘、加齢により血管拡張作用が障害され、腎 Na 貯留作用が相対的に前面に出てくると推測した。一方、前述のように腎尿細管で Na 再吸収に伴い Ca が共役して再吸収されることが知られている。このため、腎 Ca 代謝に関しても、Na と共役することにより加齢に伴い Ca 貯留傾向がみられるものと考えられる。本態性高血圧患者ではこのような加齢の影響が認められず、高インスリン血症による Na 再吸収亢進に伴う Ca の貯留傾向が若年期よりおこることが示唆された。

このように、若年本態性高血圧患者では若年期よりインスリン抵抗性が存在し、高インスリン血症による腎 Na, Ca 貯留が昇圧機序に一部関与している可能性が窺われた。また、正常血圧者においても加齢に伴い血圧が上昇することが知られており、その機序にインスリン感受性低下および腎 Na, Ca 貯留が少なからず関与しているものと考えられた。中・高年の高血圧に関しては、中・高年正常血圧者との比較で、インスリン抵抗性・高インスリン血症、そして腎 Na, Ca 代謝には加齢につれて両群間で差が減少する傾向がみられた。高齢者の高血圧は、若・中年期に発症したものが多く、高齢者に発症するものはむしろ動脈硬化を基盤とした収縮期高血圧が主体となる。今回の成績は、このような収縮期高血圧を主体とする高齢者発症の高血圧へのインスリン抵抗性、腎 Na, Ca 貯留の関連が少ない可能性を示唆している。しかし、本研究では高血

圧発症時期について検討は行っておらず、今後このような面からの検討も必要と思われる。

#### 4.5 高インスリン血症による腎 Na・Ca 代謝の相互関係とその昇圧機序

そこで腎 Na, Ca の高インスリン血症下での排泄動態の相互関係を評価するため、全対象群において GC 前後での Na 排泄と Ca 排泄の指標の変化量の相関を検討した。 $\Delta UNaV$  と  $\Delta UCaV$ , また、 $\Delta FENa$  と  $\Delta FECa$  それぞれの間には有意な正相関がみられた。これより、Na 貯留をきたすものほど Ca 排泄は抑制されることが示された。

高インスリン血症時のこれら尿中パラメーターの動態と  $pCa^{2+}$  の変化から、若年正常血圧者ではインスリンによる細胞外への  $Ca^{2+}$  の流出が血管拡張作用に働き腎血流量の増加をきたす。そして、インスリンの腎血管拡張作用に基づく Na, Ca 利尿作用がインスリン自体の Na 貯留作用を凌駕し、Na, Ca 利尿亢進の機序となっている可能性が考えられる。

一方、中・高年正常血圧者、本態性高血圧患者においてもインスリンによる  $pCa^{2+}$  の増加作用がみられた。しかし、高インスリン血症による血管壁からの Ca 流出に関しては若年正常血圧者と比べるとわずかにその程度が低い可能性が示された。そして、これら3群において若年正常血圧者でみられた腎 Ca 排泄促進作用は抑制されていた。すなわち、これらの群では若年正常血圧者に比し、インスリンに対する  $Ca^{2+}$  流出の程度の低下、内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) を介する血管拡張作用の低下<sup>30)</sup> がみられ、結果的に血管拡張作用の減弱から腎血流量の増加抑制が起こるものと考えられる。その結果おこる Na, Ca 排泄の低下と体内での Ca 蓄積は抵抗血管トーンの亢進や細胞の増殖作用に働きかけるなど、高血圧の発症・維持に関与していることが推測され、このような仮説に対する今後のより詳細な解明が待たれる。

## 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 Ca, 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、以下の結果を得た。

1. インスリン感受性の指標 M 値は正常血圧者では加齢とともに低下し、本態性高血圧患者では加齢に関係なく若年期より低下していた。

2. 高インスリン血症により正常血圧群、本態性高血圧群のいずれにおいても  $pCa^{2+}$  の上昇、Pi, PTH の低下を認めた。



3. 若年正常血圧者では高インスリン血症による腎での Na 排泄が起こり、同時に腎での Ca 排泄が亢進した。

4. 中・高年正常血圧者、及び本態性高血圧患者では年齢に関わらず、高インスリン血症は腎 Na 貯留を引き起こし、若年正常血圧者でみられた Ca 排泄亢進を認めなかった。

5. 正常血圧者において高インスリン血症の腎 Na, Ca 動態への影響を見ると加齢とともに排泄増加から貯留側へと変化した。一方、本態性高血圧患者では若年期より高インスリン血症による尿中 Na, Ca 排泄作用は低下していた。

6. 腎での Na 排泄, Ca 排泄の変化量の間には正相関がみられ、腎 Ca 代謝の変化には腎尿細管での Na 再吸収亢進とこれに共役する Ca 再吸収が関与している可能性が示唆された。

以上より正常血圧者では中・高年期より、又、本態性高血圧患者では若年期よりすでにインスリン抵抗性が存在すること、高インスリン血症により腎での Na 貯留と若年正常血圧者によって認められた Ca 排泄の抑制がおこることが示唆された。これらのことより、インスリン感受性低下及び代償的高インスリン血症が、Na, Ca 代謝の異常を介して本態性高血圧症の昇圧・血圧維持の機序あるいは本症に伴う合併症発症の機転に関わるものと考えられる。

稿を終えるにあたり、本研究に御協力頂いた教室員各位に感謝いたします。

#### 参考文献

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. 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.
4. 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.
5. 椎木 篤, 島本和明, 飯村 政. 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.
6. Shimamoto K, Nakagawa M, Masuda A, Iimura O. Insulin sensitivity and renal sodium water metabolism in obese normotensives subjects. *Ann NY Acad Sci* 1993, 676: 345-347.
7. 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.
8. 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.
9. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallota J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981, 30: 219-225.
10. Pfeifle B, Ditschuneit HH, Ditschuneit H. Insulin as a cellular growth regulator of rat arterial smooth muscle cells in vitro. *Horm Metab Res* 1980, 12: 381-385.
11. Liang CS, Doherty JU, Faillace R, Maekawa K, Arnold S, Gavaras H, Hood WB, Jr. Insulin infusion in conscious dogs. Effects on systemic and coronary hemodynamic, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J Clin Invest* 1982, 69: 1321-1336.
12. Saito F, Hori MT, Fittingoff M, Hino T, Tuck ML. Insulin attenuates agonist-mediated calcium mobilization in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1993, 92: 1161-1167.
13. Zemel MB, Johnson BA, Ambrozy SA. Insulin-stimulated vascular relaxation: Role of  $Ca^{2+}$ -ATPase. *Am J Hypertens* 1992, 5: 637-641.
14. Clausen T, Martin BR. The effect of insulin in the washout of [ $^{45}Ca$ ] calcium from adipocytes and soleus muscle of the rat. *Biochem J* 1977, 164: 251-255.
15. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987, 79: 1104-1109.
16. Gesek FA, Schoolwerth AC. Insulin increases  $Na^+$ - $H^+$  exchange activity in proximal tubules from normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol* 1991, 260: F695-F703.
17. 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.
18. Gutpa AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension* 1992, 19 Suppl. 1: I78-I82.
  19. DeFronzo RA, Tobin JD, Anders R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237: E214-E223.
  20. 平田顯文, 島本和明, 飯村 攻. 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. *札幌医誌* 1994, 63: 137-148.
  21. Falkner B, Hulman S, Kushner H. Gender differences in insulin-stimulated glucose utilization among African-Americans. *Am J Hypertens* 1994, 7: 948-952.
  22. Han SZ, Ouchi Y, Orimo H. Vasodilator action of insulin-Endothelium dependent and independent mechanisms. *J Hypertens* 10 Suppl. 4: S46.
  23. Kahn AM, Seidel CL, Allen JC, O'Neil RG. Insulin reduces contraction and intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1993, 22: 735-742.
  24. Levy J, Zemel MB, Sowers JR. Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 1989 87 Suppl. 6A: 7S-16S.
  25. Ritz E, Kreusser W, Bommer J. Effects of hormones other than parathyroid hormones on renal handling of phosphate. In Massy SG, Fleisch H editons'.: *Renal Handling of Phosphate*. New York, Plenum, 1980, 137-195.
  26. Massara F, Camanni F. Propranolol block of adrenaline-induced hypophosphatemia in man. *Clin Sci* 1970, 38: 245-250.
  27. Rumenapf G, Schmidtler J, Schwille PO. Intestinal calcium absorption during hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp in healthy humans. *Calcif Tissue Int* 1990, 46: 73-79.
  28. Nizet A, LeFebvre P, Crabbe J. Control by insulin of sodium, potassium and water excretion by the isolated dog kidney. *Pflügers Arch* 1971, 323: 11-20.
  29. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976, 58: 83-90.
  30. Fujii K, Ohmori S, Tominaga M, Abe I, Takata Y, Uhya Y, Kobayashi K, Fujishima M. Age-related changes in endothelium-dependent hyperpolarization in the rat mesenteric artery. *Am J Physiol* 1993, 265: H509-H516.
- 
- 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 村上英之