

本態性高血圧におけるインスリン感受性の病態的意義

— インスリン抵抗性群と非インスリン抵抗性群の比較 —

縣 潤 島 本 和 明 増 田 敦

札幌医科大学医学部内科学第二講座 (主任 島本和明 教授)

Pathophysiological Role of Insulin Sensitivity in Essential Hypertension

— Comparison of Insulin Resistant and Non-resistant Essential Hypertensives —

Jun AGATA, Kazuaki SHIMAMOTO and Atsushi MASUDA

Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

(Chief: Prof. K. SHIMAMOTO)

ABSTRACT Insulin resistance and hyperinsulinemia have been reported to be linked with essential hypertension and its complications. But a wide ranging variation in insulin sensitivity has been observed in essential hypertensives, indicating that there are insulin resistant and non-resistant essential hypertensives. To clarify the characteristics of insulin resistant essential hypertensives, the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp technique and the 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was applied in 28 normotensives (NT) and 51 essential hypertensives (EHT). Insulin sensitivity was evaluated as M value (metabolic clearance rate of glucose, $\text{mg}/\text{m}^2/\text{min}$). Mean-1SD of M value in NT ($145.0 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{min}$) was chosen as the cut-off limit for insulin resistance. At this cut-off limit, EHT were divided into two groups; insulin resistant essential hypertensives (EHT-R, M value $<145.0 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{min}$) and insulin non-resistant essential hypertensives (EHT-N, M value $\geq 145.0 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{min}$). Blood samples were collected before GC to measure fasting blood sugar (FBS), plasma immunoreactive insulin level (F-IRI), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), free fatty acid (FFA), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), plasma norepinephrine level (PNE) and plasma renin activity (PRA).

There was no significant difference between NT, EHT-R and EHT-N in age and body mass index. EHT-R showed significantly lower M value than NT and EHT-N, but no difference was observed between EHT-N and NT. EHT-R showed significantly higher FBS, summation of blood sugar levels during the OGTT and significantly higher F-IRI, summation of insulin levels and value of insulin level at 120 minutes into the OGTT when compared with NT and EHT-N. EHT-R showed higher FFA and TG, and lower HDL-C than the other two groups, but no significant difference was observed in TC between the three groups. PNE was significantly higher in EHT-R than in NT, while no difference was observed between NT and EHT-N. There was no significant difference between the three groups in PRA.

In summary, 1) EHT-N showed no difference in glucose and lipid metabolisms compared with NT, 2) in EHT-R, hyperinsulinemia and metabolic disturbance in lipid and glucose were observed, and 3) PNE and F-IRI were higher in EHT-R than in EHT-N and NT. These results suggest that EHT-R might have more risk factors for arteriosclerotic complications than EHT-N. Increased PNE observed in EHT-R, possibly due to increased insulin, might be one of the causes of blood pressure elevation in this group.

(Received December 19, 1996 and February 5, 1997)

Key words: Insulin resistance, Hyperinsulinemia, Lipid metabolism, Norepinephrine, Essential hypertension

1 緒 言

本態性高血圧に肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常が合併しやすいこと^{1)~6)}が知られているが、近年これらを関連づける因子としてインスリン抵抗性が注目されてきている。

インスリン抵抗性とは、主に骨格筋でのインスリンに対する反応が選択的に低下している状態で、生体は正常血糖値維持のためインスリン分泌を増加させることにより代償する。その結果、臨床的には耐糖能の軽度異常に高インスリン血症を伴った状態を呈し、この代償性高インスリン血症によって腎 Na 再吸収^{7)~10)}、交感神経系活性^{9)11)~14)}、renin-angiotensin-aldosterone 系活性の亢進などが生じて、高血圧の発症・維持に関与すると考えられている。当教室の椎木ら¹⁵⁾の glucose clamp 法を用いた検討では、正常血圧群に比し本態性高血圧群においてインスリン感受性は有意に低下しており、この群では高インスリン血症が存在すること、また glucose clamp 時の高インスリン血症に対して両群いずれにおいても交感神経活性の亢進および Na 貯留が認められることから、高インスリン血症が存在する本態性高血圧患者 (EHT) では前述の諸要因が昇圧に働かざることを示している。

一方、インスリン抵抗性とされる本態性高血圧患者の中においてもその感受性は大きく分散しており、必ずしも本症患者の全てがインスリン抵抗性を示すわけではない。最近、Lind *et al.*¹⁶⁾ は本態性高血圧患者の 27% にインスリン抵抗性が存在し、この群でのみ脂質代謝異常が存在することを報告したが、本邦を含め他にはこの様な検討をした報告をみず、またインスリン抵抗性の有無による前述の昇圧機序の差異を検討した報告はいまだなされていない。そこで本研究では、本態性高血圧症におけるインスリン抵抗性の病態的意義を明らかにするため、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 glucose clamp 法を施行し、本症患者をインスリン感受性の面から 2 群に分け、両群の糖・脂質代謝、昇圧系を正常血圧対照と比較検討した。

2 対象および方法

2.1 対 象

対象は、内分泌疾患、糖尿病を有さず、明らかな腎

機能低下を伴わない当科入院の EHT 51 例 (男 25 例、女 26 例、WHO I-II 期) である。EHT の年齢は 52.3 ± 1.8 (mean \pm SEM) 歳で、body mass index (BMI) は 24.8 ± 0.4 kg/m²、10 分間の安静仰臥位での平均血圧は 109.4 ± 1.7 mmHg であった。また、心、腎、肝、内分泌、代謝性疾患のない正常血圧者 28 例 (男 20 例、女 8 例、年齢 47.0 ± 2.3 歳、BMI 23.7 ± 0.4 kg/m²、安静時平均血圧 90.3 ± 1.8 mmHg) を正常対照群 (NT) とした。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、後述する経口ブドウ糖負荷試験と glucose clamp 法を実施した。さらに glucose clamp 法にて得られた NT のインスリン感受性の指標 M 値 (metabolic clearance rate of glucose) の平均値 - 標準偏差を cut off 値として、EHT をその cut off 値以上の群とそれ未満の群とに分類し、それぞれ非インスリン抵抗性群 (EHT-N)、抵抗性群 (EHT-R) とした。

なお本研究は、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。

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) 及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¹⁷⁾ に従って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、当日朝 8 時に完全排尿後、 $150 \text{ ml} \times \text{体表面積 (m}^2)$ の微温湯を摂取させた。次いでベッド上安静臥床とし、両側の正中静脈に 18 gauge double-lumen catheter を留置し、後述のごとく一側からは持続的採血 (2.0 ml/hr.) による血糖測定を、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、午前 10 時に採血を行った。引き続き人工膵島 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, 40 mU/m² of body surface area/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, 血糖値の安定した最後の 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/m² of body surface area/min) とした。

2・2・3 糖・脂質代謝, 昇圧系に及ぼすインスリン感受性の影響

Glucose clamp 法開始直前の午前 9 時に, MBP, PR を測定, 次いで採血を施行し, 血糖値 (BS), 血漿インスリン濃度 (IRI), 総コレステロール値 (TC), 中性脂肪 (TG), 遊離脂肪酸 (FFA), HDL コレステロール値 (HDL-C), 血漿ノルエピネフリン濃度 (PNE), 血漿レニン活性 (PRA) を測定した。

2・3 測定方法

血液学的諸量は各々以下の様に測定した。BS; グルコースオキシダーゼ法, IRI; Insulin RIA beads (Dainabot) を用いた radioimmunoassay, TC; コレステロールオキシダーゼ・dimethoxy-anilinehydroxy-3-sulfopropyl (DAOS) 法, TG; グリセロール-3-リン酸オキシダーゼ・DAOS 法, FFA; 酵素法, HDL-C; デキストラン硫酸塩化マグネシウム沈殿法, PNE; HPLC-THI 法, PRA; Gamma Cord (Baxter Healthcare) を用いた radioimmunoassay。

2・4 統計処理

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討は, paired 又は unpaired の Student's *t*-test 及び ANOVA を, 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 Glucose clamp 法によるインスリン感受性の検討

Glucose clamp 法により計測されたインスリン感受性 (M 値) は EHT (159.4±6.7 mg/m²/min) が NT (181.7±7.3 mg/m²/min) に比し有意 (*p*<0.05) に低値であった (Fig. 1)。そこで NT の平均値 (181.7 mg/m²/min) - 標準偏差 (36.7 mg/m²/min) である 145.0 mg/m²/min を cut off 値として EHT をインスリン抵抗性群 (EHT-R) と非抵抗群 (EHT-N) とに分類したところ, EHT-R は 18 例, EHT-N は 33 例で, それぞれ EHT 中の 35.3%, 64.7% を占めた。M 値は

EHT-R で 108.8±5.3 mg/m²/min, EHT-N で 187.1±5.8 mg/m²/min となり, NT と EHT-N には有意差は認めなかったが, 当然のことながら EHT-R は NT 及び EHT-N に比し有意 (*p*<0.01) に低値となった (Fig. 2)。なお年齢, BMI は NT, EHT-N 及び EHT-R の 3 群間には有意な差は認めなかった (Table. 1)。

3・2 経口ブドウ糖負荷試験

空腹時血糖値 (FBS) には NT (87.3±1.3 mg/dl) と EHT-N (86.6±1.6 mg/dl) の間で有意差は認めなかったが, EHT-R (93.7±4.1 mg/dl) では NT と比較し高値である傾向 (*p*<0.1) を示し, さらに EHT-N よりも有意 (*p*<0.05) に高値であった。また経口ブドウ糖負荷試験時の BS の総和である ΣBS に関しても同様に, NT (650.1±36.3 mg/dl), EHT-N (629.1±20.9 mg/dl) の両群間には有意差は認めなかったが, EHT-R (731.0±33.7 mg/dl) では NT に比較し高値である傾向 (*p*<0.1) を示し, さらに EHT-N よりも

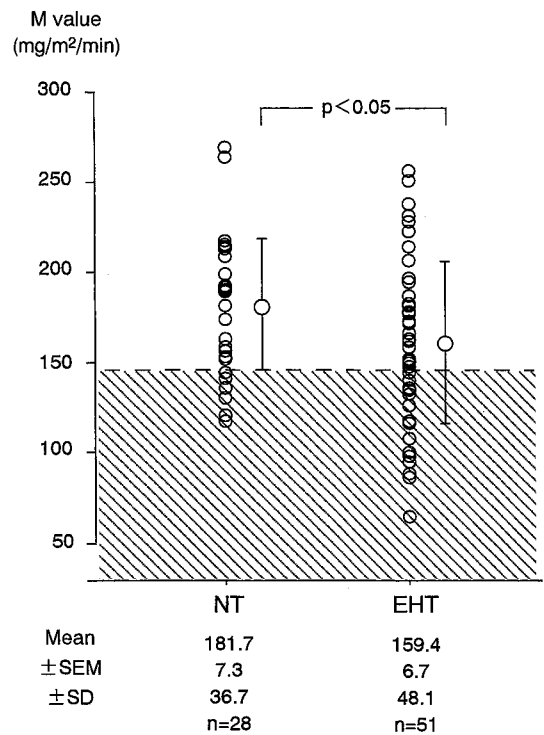


Fig. 1 Comparison of M value (±SD) assessed by the glucose clamp technique between normotensive subjects (NT) and essential hypertensives (EHT). M value lower than mean-1SD of NT is shown as hatched area.

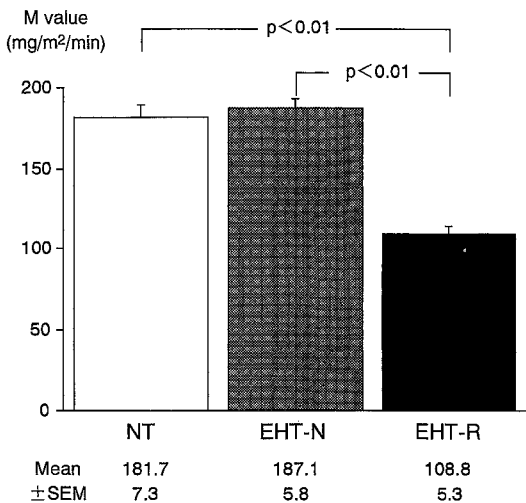


Fig. 2 Comparison of M value (\pm SEM) assessed by the glucose clamp technique between normotensive subjects (NT), insulin non-resistant (EHT-N) and resistant essential hypertensives (EHT-R).

有意 ($p < 0.05$) に高値であった (Fig. 3). 空腹時インスリン濃度 (F-IRI) に関しては, NT (5.3 ± 0.4 mU/l) と EHT-N (4.3 ± 0.4 mU/l) の間には有意差はなかったが, EHT-R (7.3 ± 0.8 mU/l) は NT 及び EHT-N に比し有意 ($p < 0.01$) に高値を示した. 更に経口ブドウ糖負荷試験時の IRI の総和である Σ IRI, 糖負荷 120 分後の IRI (IRI-120) においても, NT (241.2 ± 31.2 mU/l, 57.0 ± 9.6 mU/l) と EHT-N (240.4 ± 30.5 mU/l, 48.4 ± 5.4 mU/l) との間には有意差がなかったが, EHT-R (409.0 ± 57.7 mU/l, 110.9 ± 22.6 mU/l) では NT 及び EHT-N に比し有意 ($p < 0.01$) に高値であった (Fig. 4).

3.3 各群における脂質代謝の検討

TC 及び HDL-C は, NT (189.2 ± 5.9 mg/dl, 37.2 ± 2.0 mg/dl), EHT-N (177.6 ± 5.2 mg/dl, 40.8 ± 2.0 mg/dl) 及び EHT-R (181.0 ± 7.6 mg/dl, 34.6 ± 2.2 mg/dl) と, いずれの群間においても有意差は認めなかったが, EHT-R の HDL-C は EHT-N に比し低値である傾向 ($p < 0.1$) を示した. TG に関しては, NT (102.9 ± 10.8 mg/dl) と EHT-N (90.0 ± 9.2 mg/dl) の群間には有意な差を認めなかったが, EHT-R (154.7 ± 27.0 mg/dl) は NT 及び EHT-N に比し有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) に高値を示し, FFA についても, NT (1067.3 ± 138.7 mg/dl) と EHT-N (970.5 ± 82.6 mg/dl) の群間には有意差はなかったが, EHT-R (1411.4 ± 208.1 mg/dl) は EHT-N に比し有意 ($p < 0.05$) に高値であった (Fig. 5).

3.4 各群における PNE 及び PRA の検討

PNE は EHT-R (222.1 ± 30.4 pg/ml) で NT (156.7 ± 15.0 pg/ml) に比し有意な高値 ($p < 0.05$) を示したが, EHT-N (187.4 ± 15.8 pg/ml) では NT と有意な差を認めなかった (Fig. 6). PRA は, NT (1.62 ± 0.34 ng/ml/hr), EHT-N (1.05 ± 0.25 ng/ml/hr) 及び EHT-R (1.07 ± 0.24 ng/ml/hr) いずれの群間においても有意差は認めなかった.

4 考 案

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多くの報告^{6)15)18)~20)}により確認されており, インスリン感受性低下の機転としては, インスリンの主な作用部位である骨格筋の糖利用能に対するインスリン作用の低下²⁰⁾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

Table 1 Basal characteristics of study groups.

	Normotensive subjects (NT) (n=28)	Insulin non-resistant essential hypertensives (EHT-N) (n=33)	Insulin resistant essential hypertensives (EHT-R) (n=18)
Male/Female	20/8	14/19	11/7
Age (years old)	47.0 \pm 2.3	52.2 \pm 2.3	52.3 \pm 3.1
BMI (kg/m ²)	23.7 \pm 0.4	24.6 \pm 0.5	25.2 \pm 0.5
Mean blood pressure (mmHg)	90.3 \pm 1.8	110.2 \pm 1.7*	107.8 \pm 3.6*
M value (mg/m ² /min)	181.7 \pm 7.3	187.1 \pm 5.8	108.8 \pm 5.3* [#]

BMI: body mass index

(mean \pm SEM)

*: $p < 0.01$ vs normotensive subjects

[#]: $p < 0.01$ vs insulin non-resistant essential hypertensives

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、インスリン抵抗性とされる本態性高血圧患者の中でもその感受性は、低値から正常範囲のものまで広く分散しており、本態性高血圧患者でありながらインスリン感受性が正常血圧対照群とほとんど変わらない例も存在する。それ故、本態性高血圧におけるインスリン抵抗性の役割を解明する上で、EHT全体をNTと比較するのみならず、EHTの中でもインスリン抵抗性を有する群と有さない群の比較が、より有意義と思われる。そのような立場での検討はLind *et al.*¹⁶⁾の報告をみるのみであるが、この成績では、本態性高血圧

患者をインスリン抵抗性群と非抵抗性群に分類し、糖・脂質代謝に対する影響を2群間で比較検討した結果、インスリン抵抗性群にのみ糖・脂質代謝異常が存在したと報告している。しかし、この報告では2群間のBMIに有意差が存在しインスリン抵抗性群において肥満の傾向が強く、糖・脂質代謝異常にこれが関与していた可能性を否定出来ない。また、これら代謝に関する正常血圧対照群との比較検討はなされていない。そこで本研究では、BMIに有意差のない正常血圧者と本態性高血圧患者に glucose clamp 法を施行し、本症患者をインスリン感受性の面から2群に分け、肥満の影響を除外した条件下でインスリン抵抗性群の特徴を解明すべく糖・脂質代謝、さらに昇圧系を正常血圧対照と比

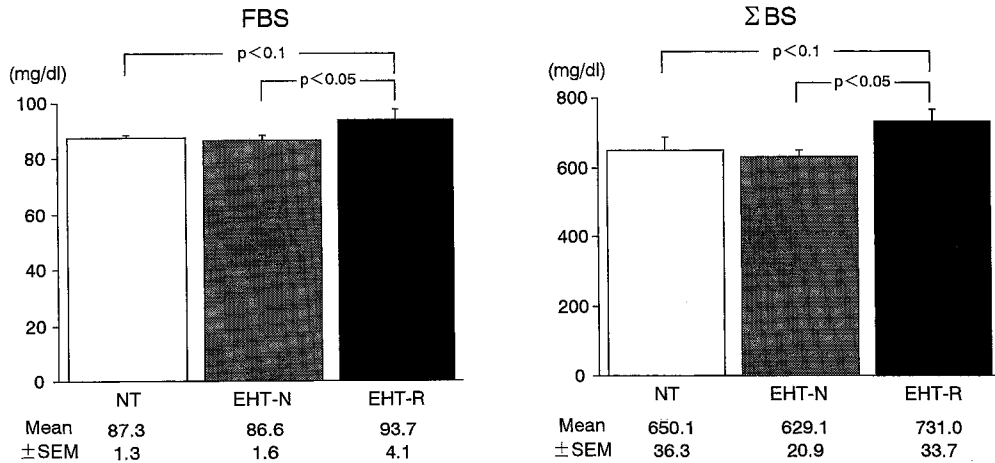


Fig. 3 Fasting blood sugar (FBS) and the summation of blood sugar (Σ BS) (\pm SEM) during an oral glucose tolerance test in normotensive subjects (NT), insulin non-resistant (EHT-N) and resistant essential hypertensives (EHT-R).

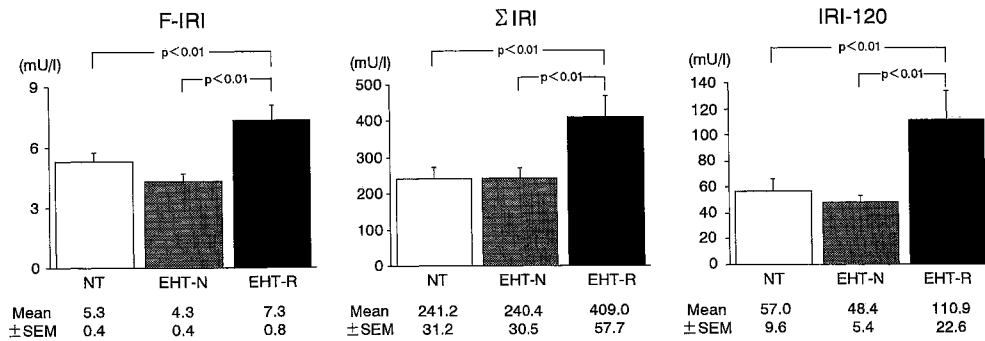


Fig. 4 Serum insulin level before oral glucose tolerance test (F-IRI), the summation of insulin levels (Σ IRI) and 120 minutes after glucose load (IRI-120) during oral glucose tolerance test in normotensive subjects (NT), insulin non-resistant (EHT-N) and resistant essential hypertensives (EHT-R)

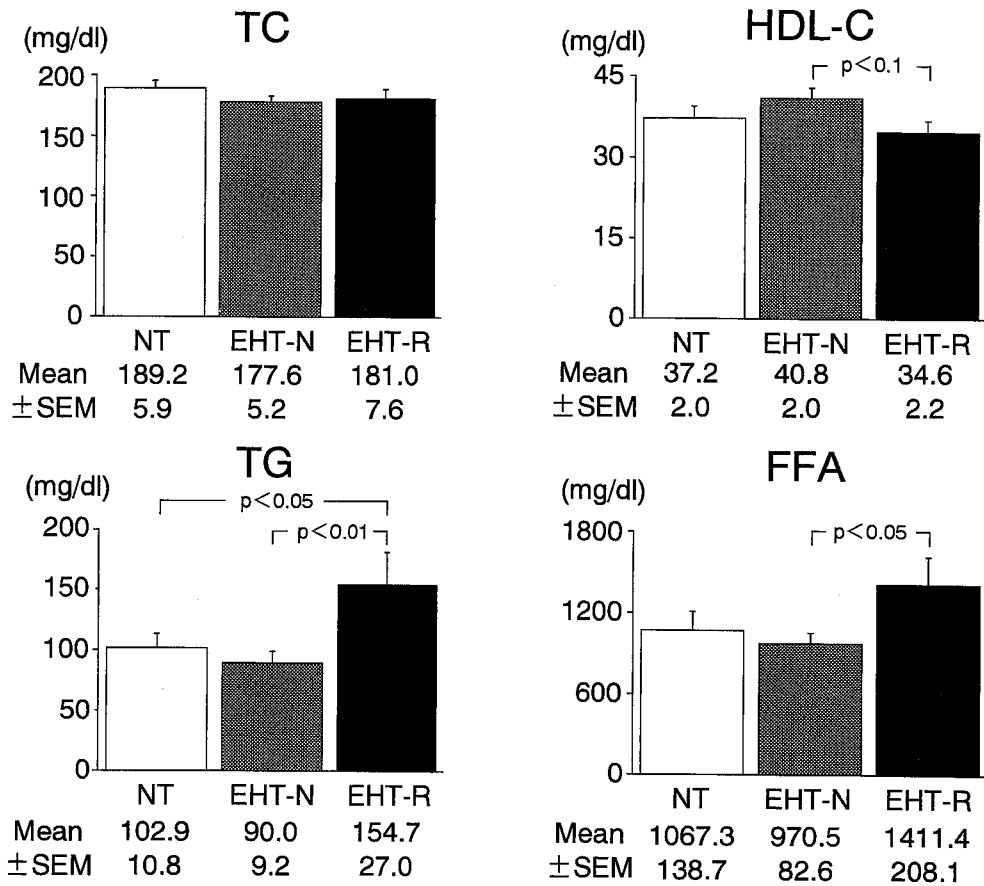


Fig. 5 Comparisons of total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG) and free fatty acid (FFA) levels at fasting between normotensive subjects (NT), insulin non-resistant (EHT-N) and resistant essential hypertensives (EHT-R).

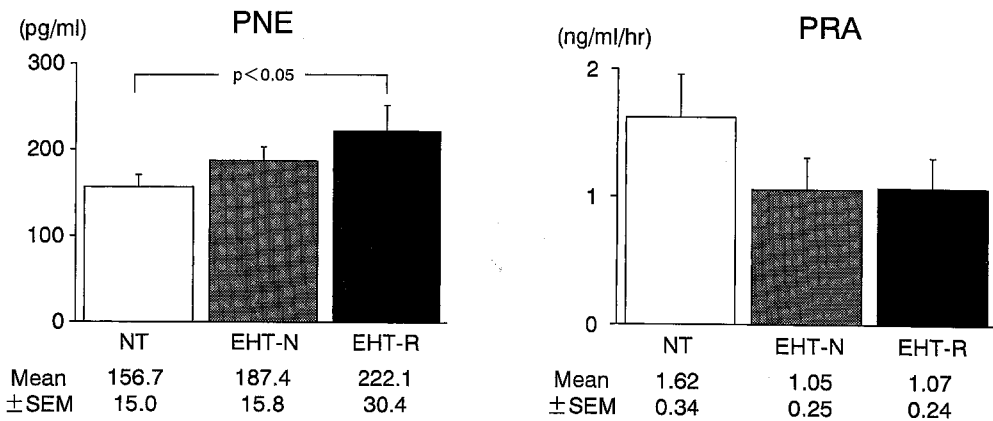


Fig. 6 Comparisons of plasma norepinephrine level (PNE) and plasma renin activity (PRA) at fasting between normotensive subjects (NT), insulin non-resistant (EHT-N) and resistant essential hypertensives (EHT-R).

較検討した。

4・1 インスリン抵抗性と高血圧

本研究では正常血圧群のM値の平均値－標準偏差をcut off値として、本態性高血圧群をM値の低い群と高い群に二分し検討したが、EHTの中でM値低値群(インスリン抵抗性群)は35.3%となった。本研究におけるこの2群間には年齢、BMIに有意差はなく、このことからインスリン感受性に影響を及ぼす肥満や加齢といった因子を除外した条件下で本態性高血圧の35%程度において、高血圧発症・維持に何らかのかたちでインスリン抵抗性が関与している可能性が示された。本態性高血圧患者をインスリン感受性の面から2群に分けて検討した報告はLind *et al.*のものをみるのみで、NTのM値のmean-2 SDをcut off値としてEHTを2群に分類した結果インスリン抵抗性群は27%存在したと述べられているが、EHTはNTより、更にEHTのインスリン抵抗性群は非抵抗性群より有意にBMIが高値であった。このことから彼らの報告では肥満の影響が少なからず存在し、そのためこの結果からはインスリン抵抗性の昇圧メカニズムや代謝に及ぼす影響を正確に論じることはできないと考えられる。今回我々は年齢・BMIをマッチした条件のもとで検討することにより、EHTにおけるインスリン抵抗性の頻度・病態的意義をより正しく評価しえるものとする。

また本態性高血圧におけるインスリン抵抗性が高血圧の原因か結果かについて、これまで多くの議論がなされてきたが、本研究で明らかにされたごとく高血圧患者であるにもかかわらずインスリン感受性の保たれている者が存在することから、インスリン抵抗性が高血圧の単なる結果であるという可能性は少ないものと考えられる。伊勢ら²¹⁾は二次性高血圧である原発性アルドステロン症患者のインスリン感受性を検討しているが、本症患者ではむしろ感受性は上昇しているという結果を報告しており、このこともまた高血圧そのものが必ずしもインスリン感受性を低下させるものではないことを示唆するものである。

4・2 インスリン抵抗性と糖・脂質代謝の関連

4・2・1 インスリン抵抗性と糖代謝の関連

インスリン抵抗性とは、主に骨格筋でのインスリンに対する反応が選択的に低下している状態で、生体は血糖維持のためインスリン分泌を増加させることにより糖代謝を代償する。本研究において、それぞれの群間で年齢、BMIに有意差のないNT、EHT-RとEHT-Nで75g OGTTを用いて検討したところ、インスリン抵抗性群において Σ BS、 Σ IRI、IRI-120いずれ

もNT、EHT-Nより高値を示すのみならず、FBS、F-IRIも高値を示した。このことは、インスリン抵抗性を有する本態性高血圧においては、代償性の高インスリン血症が摂食等の負荷時のみならず、空腹時基礎値においても存在しうることを示すものである。

一方、インスリン抵抗性を有さない本態性高血圧においては、正常血圧群と比し上記のいずれも有意差は認めず、耐糖能異常や高インスリン血症は認めなかった。このことより、本態性高血圧に耐糖能異常が合併する機序として、高血圧そのものが耐糖能異常をもたらすわけではなく、インスリン感受性の低下が糖代謝に悪影響を及ぼすことが明らかにされた。

4・2・2 インスリン抵抗性と脂質代謝の関連

本態性高血圧に脂質代謝異常が合併することはよく知られており、その機序として最近インスリン抵抗性と代償性高インスリン血症の関与があげられている^{22)~24)}。しかし本態性高血圧のなかにも前述のようにインスリン感受性に分散を認め、なかにはインスリン感受性が全く低下していない例も存在する。そこで本研究においては、本態性高血圧患者をそれぞれBMIに有意差のないインスリン抵抗性群と非抵抗性群に分け、それぞれの群における脂質代謝への影響を正常血圧群と比較検討した。結果は総コレステロール値には3群間に有意差はなかったが、中性脂肪と遊離脂肪酸はインスリン抵抗性群で他の群にくらべ有意に高値であった。またHDLコレステロールはインスリン抵抗性群において非抵抗性群に比較し低値の傾向を認めた。このことは高血圧そのものが脂質代謝に影響を及ぼすのではなく、インスリン感受性の低下が脂質代謝異常をもたらすことを示唆するものである。

インスリン抵抗性が脂質代謝異常を呈する機序には末梢でのインスリン感受性の低下とそれに伴う代償性の高インスリン血症による2つの機序が考えられる。高インスリン血症は肝での超低比重リポタンパク(VLDL)の合成・分泌を促進し、その結果VLDLの主要な構成脂質であるTGを血中に増加させる²⁵⁾。またインスリン感受性が低いものほど骨格筋のリポタンパクリパーゼ(LPL)活性が低下していることが報告²⁶⁾されており、インスリン抵抗性ではこのLPL活性の低下が存在するため、VLDLの水解が減少して、高VLDL血症とともに低HDL血症が生じると考えられている。

最近内臓脂肪症候群という概念^{27)~29)}が言及されるようになってきている。内臓脂肪から放出される遊離脂肪酸(FFA)が門脈を介して直接肝臓に流入し、その過剰な流入が肝でのインスリン感受性を低下させ、さ

らにインスリンのクリアランスをも抑制し、その結果高インスリン血症が生じて、このインスリン抵抗性および高インスリン血症が高脂血症や耐糖能異常、高血圧の発症に関与するという考えである。本研究において FFA は EHT-R で EHT-N に比し有意な高値を示したが、両群間の BMI に有意な差はなく、この結果は FFA の上昇がインスリン感受性を低下させたというよりは、むしろインスリン感受性の低下により FFA が上昇したことを推測させる。ただし内臓脂肪量に関しては今回検討しておらず、今後の検討課題として残された。

4・3 インスリン抵抗性と昇圧系の関連

インスリン抵抗性と高血圧を結びつける機序のひとつにインスリンの交感神経刺激作用がある^{9)11)~14)}。現在まで正常血圧者および本態性高血圧患者において glucose clamp 時に PNE が上昇したとの報告¹¹⁾¹²⁾や muscle sympathetic nerve の burst 頻度が増加したとの報告¹³⁾をみ、高インスリン血症の視床下部の腹内側を介する中枢性の交感神経亢進機序が推測されている¹⁴⁾。しかしながら EHT における PNE の基礎値についてインスリン感受性の面からその昇圧に及ぼす影響を検討した報告はなかった。本研究において、EHT-R では NT に比較し PNE は glucose clamp 前より有意に高値を示したのに対し EHT-N では NT と有意差を認めず、前者においては摂食による高インスリンに加えて、基礎レベルにおいても高値であるインスリンが交感神経活性を亢進させ昇圧に働かざる可能性が推測された。一方、PNE 高値がインスリン抵抗性を引き起こすという報告³⁰⁾もあり、インスリン感受性に対して悪循環を形成する可能性も示唆された。

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与する機序の一つとして指摘されるものであり、これまでも EHT や NT の glucose clamp 時に PRA および血漿 aldosterone 濃度の有意な上昇を認めるとの報告¹⁵⁾や、正常者の glucose clamp 時に血漿 angiotensin II 濃度が増加するとの報告³¹⁾がある。しかし本研究において、安静時 PRA は 3 群間で有意差を認めなかった。空腹時において既に PNE に差があるにも関わらず、PRA に差を見なかったことは、EHT-R においてインスリンの Na 貯留作用による体液量の増加が renin 活性亢進作用と相殺した可能性があり、今後の basal の体液量などの面からの検討が必要と考えられた。

5 結 語

本態性高血圧においてインスリン抵抗性を有する群の病態的特徴を明らかにするため本症患者をインスリン感受性の面から 2 群に分け、両群の糖・脂質代謝、昇圧系を正常血圧対照群と比較検討し、以下の結果を得た。

1. インスリン感受性 (M 値) は本態性高血圧患者のなかでも分散が大きく、正常血圧対照の M 値の平均値-標準偏差を cut off 値とした場合、本症患者の 35.3% がインスリン感受性低下群に含まれた。
2. インスリン抵抗性を有さない本態性高血圧患者においては、正常血圧対照と比較し、糖・脂質代謝面での明らかな異常は認められなかった。
3. インスリン抵抗性を有する本態性高血圧患者においては、高インスリン血症が存在し、糖代謝及び脂質代謝に異常を有していることが明らかになり、血糖値、中性脂肪及び遊離脂肪酸が他群よりも有意に高値であった。
4. 本態性高血圧患者のなかでインスリン抵抗性を有する群では、glucose clamp 前の血漿ノルエピネフリン濃度は、他群に比し有意に高値であった。血漿レニン活性に関しては正常血圧対照を含めた 3 群間に有意差は認めなかった。

以上よりインスリン抵抗性は高血圧に伴う糖・脂質代謝異常などの合併症の発症に大きく関与する可能性が示唆された。またインスリン抵抗性を有する本態性高血圧患者においてのみ血漿ノルエピネフリン濃度の高値が認められ、同群で glucose clamp 前から血漿インスリン濃度が高値であったことよりインスリンによる交感神経刺激の可能性が考えられ、インスリン抵抗性を有する本態性高血圧患者における昇圧機転には交感神経活性亢進が深く関与している可能性が推測された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に御協力頂いた教職員各位に感謝いたします。

参考文献

1. Jarrett RJ, Keen H, McCartney M, Fuller JH, Hamilton 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.

2. 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.
3. 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.
4. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595-1607.
5. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989, 149: 1514-1520.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991, 14: 173-192.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1992, 35: 873-879.
14. Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985, 9 (Suppl. 2): 63-68.
15. 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.
16. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995, 13: 1457-1462.
17. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237: E214-E223.
18. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989, 2: 419-423.
19. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990, 39: 167-174.
20. 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.
21. 伊勢 隆, 島本和明, 飯村 攻. 原発性アルドステロン症におけるインスリン感受性と腎機能および昇圧系諸因子に対する高インスリン血症の影響に関する研究. *札幌医誌*, 1995, 64: 149-157.
22. Reaven GM, Hoffman BB. Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1989, 87 (Suppl. 6A): 2S-5S.
23. Reaven GM. Role of abnormalities of carbohydrate and lipoprotein metabolism in the pathogenesis and clinical course of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990, 15 (Suppl. 5): S4-S7.
24. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. *Am J Med* 1991, 90 (Suppl. 2A): 7S-12S.
25. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974, 57: 551-560.
26. Pollare T, Vessby B, Lithell H. Lipoprotein lipase activity in skeletal muscle is related to

- insulin sensitivity. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991, 11: 1192-1203.
27. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987, 36: 54-59.
28. Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 1990, 16: 484-490.
29. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Waliul Islam AHM, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tarui S, Matsuzawa Y. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994, 107: 239-246.
30. 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.
31. 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.
-
- 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 縣 潤