

ET_B 受容体がある。ET_A 受容体は血管平滑筋に存在し、収縮に関与するが、他に、平滑筋細胞の増殖作用、化学的誘因因子の発現促進に関与し、マクロファージの接着や取り込みを促進する。動脈硬化患者において内膜中膜の平滑筋細胞では ET-1 の強い免疫活性が認められる。また ET_A 受容体拮抗薬が動脈硬化のマクロファージや泡沫細胞の数を減少させるとの報告もある。

5. ナトリウム利尿ペプチド

内皮細胞から分泌された CNP は、血管平滑筋に存在する GC-B に作用し、cGMP 産生の亢進を介し、血管弛緩、および血管増殖抑制に作用すると考えられる。動脈硬化病変発症の初期段階では、血管内皮障害などにより、内皮細胞からの CNP 発現は低下し、血管平滑筋細胞は合成型へと形質転換し、増殖する。

6. 心リモデリング

高血圧は心肥大を引き起こす。心肥大の形成には圧負荷という物理的な因子以外に、AII, エンドセリン, カテコラミン, IGF-1, サイトカインなどが、細胞内セカンドメッセンジャーを介して心筋細胞における蛋白合

成を促進する。また心肥大では、コラーゲンの増生により間質の線維化が生じる。AII, TGF-β, エンドセリンなどにより、圧負荷はコラーゲン産生を促進する。

降圧剤はいずれも臨床的に左室心筋重量を低下させるが、ACE 阻害薬の心肥大退縮効果は他よりも顕著である。

文 献

- 1) Hanyu, O., Hanawa, H., Nakagawa, O., Tani, N., Andou, N., Aizawa, Y. and Shibata, A.: Polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in diabetic nephropathy in type II diabetic patients with proliferative retinopathy. *Renal Failure*, **20**: 125~133, 1998.

司会・吉田 ありがとうございます。

高血圧症に合併する病態-インスリン抵抗性について
第一内科の中川先生よろしくお願ひします。

5) 高血圧症に合併する病態-インスリン抵抗性

新潟大学医学部第一内科学教室 (主任 相澤義房教授)

中川 理・丸山誠太郎
金子 晋・長沼 景子
浮須 潤子・相澤 義房

Insulin Resistance and Hypertension

Osamu NAKAGAWA · Seitarou MARUYAMA · Susumu KANEKO
Keiko NAGANUMA · Jyunko UKISU and Yoshihusa AIZAWA

*First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director, Prof. Yoshihusa AIZAWA)*

It has drawn attention for some time that diabetes mellitus, hypertension, hyperlipemia and obesity are found in the same patients, and accumulation of such risk factors is liable to cause arteriosclerotic cardiac diseases. In recent years, involvement of insulin resistance and hyperinsulinemia has been reported in many cases as a common

Reprint requests to: Osamu NAKAGAWA,
The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951-8510, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り
新潟大学医学部第一内科学教室

中川 理

factor in such glucose metabolism disorder, essential hypertension, lipid metabolism disorder and obesity. In the action mechanism of insulin resistance and the resultant hyperinsulinemia to compensate insulin resistance inducing various pathological states, involvement of biological activities of insulin other than glucose metabolism are conceived. Insulin shows vasodilation, acceleration of sodium reabsorption in the kidneys, cell growth and potentiation of sympathetic nerves, and insulin resistance is considered to cause dysfunction leading to hypertension. In this study, we report insulin resistance and hypertension based on the results in our department and discussion of literature.

Key words: insulin resistance, insulin, hypertension, diabetes mellitus
 インスリン抵抗性, インスリン, 高血圧, 2型糖尿病

はじめに

1987年に Ferrannini らが本態性高血圧にインスリン抵抗性が存在することを報告¹⁾して以来、インスリン抵抗性が耐糖能障害のみならず、脂質代謝異常、血圧上昇にも促進的に関与する事が明白となった。また、高血圧に関しては、その逆に高血圧モデル動物、高血圧患者、高血圧の家族歴のある正常血圧など、高血圧の存在がインスリン抵抗性をもたらすことが、明らかとなり、両者の関係に関していくつかの仮説がたてられている。今回はインスリン抵抗性と高血圧に関して、文献的考察と当科での成績を紹介する。

インスリン抵抗性とは

インスリン抵抗性とは、組織におけるインスリンの感受性が低下し、インスリン作用が十分に発現されない状態を意味する。最近、糖尿病だけではなく、耐糖能異常、肥満、脂質代謝異常、高血圧などの多くの common disease にインスリン抵抗性の関与が認められ、概念は大きく広まっている。動脈硬化の risk factor となり得るこれらの common disease が临床上、度々重複して認められ、それぞれの病態にインスリン抵抗性が共通の影響を及ぼしていると考えられる。しかし、このインスリン抵抗性は、概念ばかりが先行していて診断方法や診断基準などは、未だに十分確立していないのが現状である。どの臓器に対するいかなるインスリン作用がインスリン抵抗性となり、その程度はどれくらいかを判定することは、治療法の選択のうえでも必要である。そこで、In vivo におけるインスリン感受性を分泌能、抵抗性の両面から評価、測定する方法をいくつか紹介する。

インスリン抵抗性の指標

インスリン分泌能からみた検査

(1) グルカゴン負荷試験

グルカゴン 1 mg を静注し、前、負荷後 1. 3. 6. 10. 20. 30. 45. 60分後（または 5. 10. 15. 30. 60分後）に採血し血中 CPR 値を測定する。負荷前と負荷 5 分後の血中 CPR 値の差 (Δ CPR (5)) によってインスリン分泌能を評価し、1.0 ng/ml 以下では、臨床的にインスリン治療が必要である場合が多いとされている。

(2) 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT)

日常、糖尿病の診断に用いる検査で、インスリンを同時に測定することによってインスリン分泌能を評価できる。Insulinogenic index (I.I: 30分値 IRI-負荷前 IRI/30分値血糖値-負荷前血糖値) はインスリン初期分泌能の指標として用いられ、75gOGTT では、正常では 0.4 以上で、NIDDM では低下している。また 2 時間値における血糖曲線とインスリン曲線の面積比 (Σ BS/ Σ IRI) がインスリン抵抗性の指標とされているが、インスリン分泌不全となった糖尿病状態での評価としては不適當である。その他、高血糖クランプ (Hyperglycemic clamp)、24時間尿中 CPR 排泄量がある。

インスリン抵抗性からみた検査

(3) HOMA (Homeostasis model assessment)

Matthews らによって 1985 年提唱され²⁾ 临床上で広く用いられ、FBS (mg/dl) \times 空腹時 IRI (m μ U/ml) \div 405 の式で求められる。HOMA が 5 以上の症例では、インスリン抵抗性があり、インスリン抵抗性改善薬の効果が望めるとされているが、5 以上となる症例は、多くなく、正常値の概念がはっきりしていない。FBS が高値である場合は HOMA が 5 以上となっても、イ

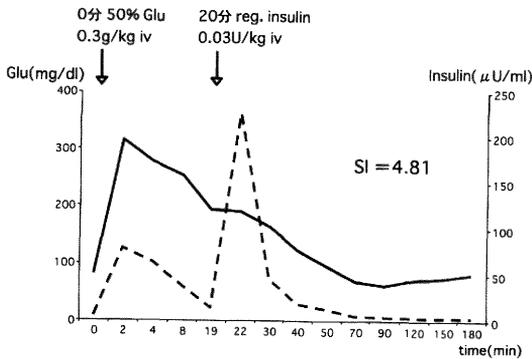


図1 健康人のミニマルモデル

健康人におけるミニマルモデルを施行した際の血糖(実線), インスリン(破線)の推移を示す. この例での SI (insulin sensitivity index) は 4.81 であった.

インスリン抵抗性が強いというよりも, インスリン分泌不全が優位であると考えられ, インスリン抵抗性の指標としては問題があると思われるが, 一般臨床の場で, 目安とする上では最も簡便な検査である.

(4) ミニマルモデル法

Bergman が開発した方法³⁾で, 静脈内グルコース負荷試験の改良型で, ミニマルモデルは, 生体内での糖, インスリン動態を必要かつ最も簡便に表した数学的モデルで, 血糖値の変化率は, インスリンを介する変化とインスリンを介さない血糖値自体による変化の両方で規定されることに基づいて求められる. 実際は, 0.3 g/kg のグルコースを静注し, 20分後に 0.05 U/kg の速効型インスリンを静注して, 180 分間に頻回の採血を行い血糖値とインスリンを測定し, 得られた減衰曲線に最も近似するように, コンピュータープログラム MINIMOD を用いて, SI (insulin sensitivity index: インスリンに依存する糖利用の指標), SG (Glucose effectiveness: インスリンに依存しない糖利用の指標) が算出される. 又, 現在最もインスリン抵抗性を示すのに適しているが, 患者の負担が大きく, 手技的にも煩雑と考えられている正常血糖高インスリンクランプ法による結果と有意な相関を示し, 再現性もあり, 簡便で患者への負担が少なく, 臨床上有用な検査と考えられる. しかし, 本法は, BMI が 30kg/m² 以上の肥満者では, ほとんどが測定感度以下となること, 肝臓からの糖放出の影響を除外できず, 臓器別インスリン感受性の評価には適さない欠点もある. 図1に健康人におけるミニマルモデルの血糖とインスリン

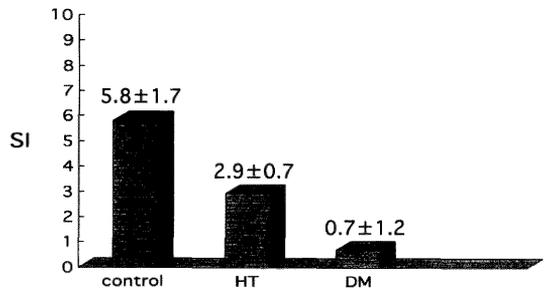


図2 当科での健康人・高血圧群・2型糖尿病群におけるミニマルモデルでのインスリン感受性の比較

健康人(7名), 糖尿病を認めない本態性高血圧群(6名), 2型糖尿病群(12名)において, ミニマルモデルを施行し, 各群における SI を比較検討した. 統計的処理は未施行だが, 各々の SI は, 健康人群(5.8 ± 1.7), 高血圧群(2.9 ± 0.7), 2型糖尿病群(0.7 ± 1.2)となり, 糖尿病を認めない本態性高血圧群においてもインスリン感受性の低下を確認できた.

の変動を示す. SI が 2.0 以下がインスリン抵抗性の存在を示唆すると考えられている. その他, インスリン負荷試験 (insulin tolerance test: ITT), 静脈内グルコース負荷試験 (intravenous glucose tolerance test: IVGTT), SSPG (Steady state plasma glucose) 法, そして非常に手技的に煩雑で, 侵襲もあり, 一般臨床の場では困難であるが, 最も正確にインスリン抵抗性を表すとされている正常血糖高インスリンクランプ (Euglycemic hyperinsulinemic clamp) 法がある.

インスリン抵抗性による高血圧

耐糖能異常~糖尿病と高血圧を結びつける最も重要な因子としてインスリンが考えられる. しかしインスリンを短期投与しても血圧上昇は認めず, むしろ血管拡張が見られたり, インスリンノーマの症例は長期に渡って高インスリン血症にさらされているにもかかわらず, 高血圧は認めなかったり, インスリン注射治療中のすべての症例に高血圧を合併しているわけではない. また, 強いインスリン抵抗性を伴うと考えられている, PCO (polycystic ovary syndrome) でも高血圧は認めない, など数々の問題点も考えられる. すなわちインスリンだけでは高血圧を引き起こすことを導くのは不可能のようである. インスリンによる昇圧機序を高インスリン

血症による昇圧機序とインスリン抵抗性による昇圧機序にわけて考えてみる。

高インスリンの血圧上昇の機序として

1. Na 貯留作用⁴⁾ → インスリンが直接尿管での Na 再吸収を亢進させ Na 貯留を介して血圧上昇に関与しているという考えと、間接的に交感神経活性を亢進させ、腎尿管における Na 再吸収を促進、またレニン分泌を促進し RAA 系を亢進させ Na 貯留を来す。

2. インスリンの成長因子様作用として⁵⁾ → IGF-1 受容体はインスリン受容体とホモロジーが高くインスリンも弱いながら結合する。IGF には細胞の増殖・分化を促す作用があり、血管平滑筋や内皮も IGF-1 により増殖が促進する。そしてインスリンは IGF-1 受容体への結合を介して細胞増殖作用を示し、末梢血管抵抗を増大させ高血圧を来す。

3. 交感神経活性亢進作用⁶⁾ → インスリンが中枢から末梢まですべてのレベルで交感神経活性を刺激しているかは不明だが、インスリン持続注入にて用量依存的にノルアドレナリン濃度は上昇する。インスリンは交感神経活性を増加させるので、血圧上昇が期待させるが、同時に血管拡張を起し、血圧を低下させる。高インスリン血症の状態では、このバランスがとれておらず、血管拡張作用が低下し、血圧が上昇する。

4. Na⁺/H⁺ポンプ活性亢進作用として⁷⁾ → インスリンの血管平滑筋における直接的な Na-K ATPase や Ca ATPase 刺激作用が推測されており、それに伴う細胞膜 Na イオン Ca イオン濃度上昇による昇圧ホルモンに対する血管収縮反応の亢進によって高血圧を来す。

その他、内皮依存性の血管拡張障害の関連性などが考えられている⁸⁾。

インスリン抵抗性による血圧上昇の機序として

本態性高血圧症例のインスリン感受性を検討した報告では、本態性高血圧症例は肥満と関係なく、骨格筋におけるインスリン抵抗性が存在し、インスリン感受性が低下しており、インスリン抵抗性であるほど血圧が高いことを示した⁹⁾。また、正常血圧者だけ、もしくは肥満者だけで検討すると、血圧はインスリン分泌とは関係を認めないが、インスリン感受性とは相関を認める報告¹⁰⁾もある。このことはインスリン抵抗性と高インスリン血症は両者とも血圧と関連するが、インスリン抵抗性のほうが血圧との関連が強いことを示唆していると考えられる。すなわち前述したように、インスリンそのものの作用、特に、末梢の交感神経抑制作用(血管拡張作用)が

あるが、糖尿病、肥満などのインスリン抵抗性が存在した状態では、この抑制作用が不十分となり、血圧上昇へと進展すると考えられる。また最近のトピックスであるインスリン抵抗性改善剤が降圧作用を有していることは、インスリン抵抗性と高血圧との関係がより密接であることの物証であると考ええる。

インスリン抵抗性改善剤と高血圧の関係

インスリン抵抗性や高インスリン血症が高血圧の原因とすれば、インスリン抵抗性改善剤¹¹⁾・ビグアナイド系血糖降下剤¹²⁾に降圧効果が期待され、実際、その機序としてインスリン抵抗性の改善と血管拡張作用や平滑筋細胞の増殖、遊走の抑制作用などの血管への直接作用が考えられているが、異論もあり、一定の結論は得られていない。当科にても現在検討中であるが、一定の降圧効果は認められないが、インスリン抵抗性改善剤・ビグアナイド系血糖降下剤ともに降圧効果を認める症例も散見される。またこの両薬剤における、血糖低下と血圧低下の関連に関しても、検討中である。

おわりに

今後、生活習慣病として、糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満の症例が増加することが確実で、その全てにインスリン抵抗性という増悪因子の関与が考えられる。インスリン抵抗性と血圧上昇の機序に関しては、一定の見解が得られておらず未解決な部分が多く、基礎・臨床の両面からの研究が大いに期待される。

参考文献

- 1) Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M.A., Oleggini, M., Graziadei, L., Pedrine, R., Brandi, L. and Bevilacqua, S.: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 317: 350~357, 1987.
- 2) Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F. and Turner, R.C.: Homeostasis model assessment insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 28: 412~419, 1985.
- 3) Bergman, R.N., Ider, Y.Z., Bowden, CR. and Cobelli, C.: Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol.* 236: 667~677, 1979.
- 4) DeFronzo, R.A., Cooke, C.R., Andres, R., Faloon,

- G.R. and Davis, P.J.: The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest.* 55: 845~855, 1975.
- 5) Bornfeldt, K.E., Aronqvist, H.J. and Capron, L.: In vivo proliferation of rat vascular smooth muscle in relation to diabetes mellitus insulin-like growth factor 1 and insulin. *Diabetologia.* 35: 104~108, 1992.
- 6) Lembo, G., Napoli, R., Capaldo, B., Rendina, V., Iaccarino, G., Volpe, M., Trimarco, B. and Sacca, L.: Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest.* 90: 24~29, 1992.
- 7) Huot, S.J. and Aronson, P.S.: Na(+)-H+ exchanger and its role in essential hypertension and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 14: 521~535, 1991.
- 8) Higashi, Y., Oshima, T., Ozono, R., Matuura, H. and Kajiyama, G.: Aging and severity of hypertension attenuate endothelium-dependent renal vascular relaxation in humans. *Hypertension.* 30 (2 Pt 1): 252~258, 1997.
- 9) Pollare, T., Lithell, H. and Berne, C.: Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism.* 39: 167~174, 1990.
- 10) Istfan, N.W., Plaisted, C.S., Bistran, B.R. and Blackburn, G.L.: Insulin resistance versus insulin secretion in the hypertension of obesity. *Hypertension.* 19: 385~392, 1992.
- 11) Ogihara, T., Rakugi, H., Ikegami, H., Mikami, H. and Masuo, K.: Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *Am J Hypertens.* 8: 316~320, 1995.
- 12) Kosegawa, I., Katayama, S., Kikuchi, C., Kashiwabara, H., Negishi, K., Ishii, J., Inukai, K. and Oka, Y.: Metformin decreases blood pressure and obesity in OLETF rats via improvement of insulin resistance. *Hypertens Res.* 19: 37~41, 1996.

司会・吉田 どうもありがとうございました。大規模試験から見た高血圧症治療について第二内科の成田先生に発表してもらおうと思います。成田先生よろしく願います。

6) 大規模試験からみた高血圧治療

新潟大学第2内科 (主任: 下条文武教授)

成田一衛

Treatment of Hypertension—Lessons from Clinical Trials

Ichiei NARITA

*Department of Medicine II,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Fumitake GEJYO)*

The data from large clinical trials are essential for practicing evidence based medicine (EBM). The main reasons why physicians and patients today are convinced of the

Reprint requests to: Ichiei NARITA,
Department of Medicine II,
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951-8510, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部第2内科 成田一衛