



Title	本態性高血圧症患者におけるインスリン感受性について：他因子との多変量解析による検討
Author(s)	廣瀬, 順弥
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39241
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	ひろ 廣瀬 順弥
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 11630 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 1 月 11 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	本態性高血圧症患者におけるインスリン感受性について -他因子との多変量解析による検討-
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 松沢 佑次 教授 萩原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

近年, syndrome "X", insulin resistance syndrome などインスリン抵抗性の様々な病態への関与が提唱されている。Ferrannini は非肥満本態性高血圧症患者で末梢糖利用に対するインスリン感受性低下を示した。しかし、Ferrannini らの対象では body - mass index (以下 BMI) が高値 (Mean \pm S.E. : $26 \pm 1\text{kg}/\text{m}^2$), 年齢が比較的若年 (38 ± 2 歳) などの問題がある。そこで中年以降, 非肥満, 耐糖能正常, 未治療の条件を満たす本態性高血圧症患者においてインスリン感受性低下の関与を明らかにすることを目的に Steady State Plasma Glucose (以下 SSPG) 法を用いて検討した。さらにインスリンによる昇圧メカニズムを検討すべく, SSPG 法施行中の血中カテコールアミン反応性および尿中ナトリウム排泄率につき検討した。

【対 象】

対象は国立循環器病センターに外来受診中の患者で, 二次性高血圧症を除外した未投薬の本態性高血圧症 (HT) 9 例 (男性 4 例, 女性 5 例), 境界域高血圧症 (BLHT) 10 例 (男性 5 例, 女性 5 例) および性別, 年齢, BMI をマッチさせた健常対象 (Control) 7 例 (男性 3 例, 女性 4 例) である。全例に 75g OGTT を施行し, 日本糖尿病学会の判定基準 (1982) で正常型 (血糖値: 空腹時値 $110\text{mg}/\text{dl}$ 未満, 1 時間値 $160\text{mg}/\text{dl}$ 未満, 2 時間値 $120\text{mg}/\text{dl}$ 未満) を示し, BMI が $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の非肥満例である。高血圧症の判定基準は, 以下の W.H.O. の判定基準 (1978) を用いた。正常血圧: 収縮期血圧 140mmHg 未満かつ拡張期血圧 90mmHg 未満。高血圧: 収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 95mmHg 以上。境界域高血圧: 上記のいずれにも属さないもの。

【方 法】

血圧は SSPG 法検査施行当日と検査前後の外来で安静坐位 5~10 分後に右上腕で計 3 回測定し, その平均を採用した。SSPG 法施行前後 3 週間以内の外来で 75g OGTT を行い 0 分, 30 分, 60 分および 120 分において血糖値と IRI 値を測定した。上記期間中で投薬は行わず, 食塩 $8\sim10\text{g}/\text{日}$ および体重維持カロリーの食事指導のもとに SSPG 法を行った。

SSPG 法では早朝空腹時に short - acting human monocomponent insulin (bolus : 7.5mU/kg, 0.77mU/kg/min), cyclic somatostatin (bolus : 125 μ g, 200 μ g/hr), glucose (6mg/kg/min), および KCl (0.5 μ Eq/kg/min) 投与を 120 分間行い, 120 分後の SSPG 値および Steady State Plasma Insulin (SSPI) 値を得た。血糖は glucose - oxidase 法で測定した。インスリン感受性は下記の式を用いて 10 分当たりの glucose clearance (GC) で示した。

$$\text{glucose clearance} = 6 \times 1000/\text{SSPG} \quad (6\text{mg/kg/min} = \text{glucose infusion rate})$$

IRI は 2 抗体法の RIA 法で測定した。さらに 0 分と 120 分において、血中エピネフリン、血中ノルエピネフリン、血中および尿中ナトリウム、血中および尿中クレアチニンを測定した。エピネフリンおよびノルエピネフリン濃度は蛍光スペクトル分析を用いて高速液体クロマトグラフィ法で測定した。0 分値 Triglyceride (TG) は酵素法で測定した。FENa (fractional excretion of sodium) の算出は以下の式による。

$$\text{FENa} = \text{Na clearance} / \text{creatinine clearance}$$

成績は Mean \pm S.E. で示し、有意差検定は分散分析 (ANOVA) を用い、有意水準を $p < 0.05$ とした。多因子間の検定には重回帰分析を用いた。

【結果】

- ① 75gOGTT による検討 : basal IRI は Control 群 $3.7 \pm 0.7 \mu\text{U/ml}$ に比し、BLHT 群 $5.7 \pm 0.8 \mu\text{U/ml}$ と有意差を認めず、HT 群では $7.8 \pm 1.6 \mu\text{U/ml}$ と有意に高値であった。インスリン面積 (ΣIRI) は Control 群 $44.1 \pm 6.7 \mu\text{U} \cdot \text{hr/ml}$ に比して、BLHT 群 $92.1 \pm 11.2 \mu\text{U} \cdot \text{hr/ml}$ ($p < 0.01$)、HT 群 $88.0 \pm 10.6 \mu\text{U} \cdot \text{hr/ml}$ ($p < 0.01$) といずれも有意に高値を認めた。glucose 面積 ($\Sigma \text{Glucose}$) は各群間に差を認めなかった。
- ② SSPG 法によるインスリン感受性の検討 : GC は Control 群 $75.1 \pm 6.1 \text{ml/kg/10min}$ に対し BLHT 群 $54.6 \pm 4.2 \text{ml/kg/10min}$ 、HT 群 $42.1 \pm 4.1 \text{ml/kg/10min}$ といずれも有意の低値 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) を認めた。SSPI 値は各群間に有意差は認めなかった。
- ③ 2 時間インスリン持続投与時のカテコールアミン、FENa の変動 : Control 群、BLHT 群で血中ノルエピネフリン濃度は 0 分値に比して 120 分値で上昇は見られずむしろ有意な低下 ($p < 0.05$) を認めた。血中エピネフリン濃度、FENa は有意な変化を認めなかった。
- ④ 収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧と GC, IRI の相関 : 収縮期血圧 (SBP) と GC は有意な負の相関 ($r = -0.794$, $p < 0.01$) があり、拡張期血圧 (DBP) と GC も有意な負の相関 ($r = -0.574$, $p < 0.01$) が、また平均血圧 (MAP) と GC でも有意の負の相関 ($r = -0.725$, $p < 0.01$) がみられた。
- SBP と basal IRI は有意な相関がみられず、DBP と basal IRI は有意な正相関 ($r = 0.453$, $p < 0.05$) があり、MAP と basal IRI でも有意な正相関 ($r = 0.428$, $p < 0.05$) がみられた。血圧と ΣIRI との検討では、SBP と ΣIRI では有意な相関がみられず、DBP と ΣIRI で有意な正相関 ($r = 0.423$, $p < 0.05$)、MAP と ΣIRI で有意な正相関 ($r = 0.456$, $p < 0.05$) がみられた。
- ⑤ 多因子間における重回帰分析 : 関連の強さを検定するため、血圧を目的変数として、年齢、BMI、GC、 ΣIRI を独立変数として重回帰分析を行った。SBP、DBP、MAP のいずれでも独立変数のなかで GC が最も有意に関連 ($p = 0.0003$, $p = 0.0105$, $p = 0.002$) がみられた。他は血圧と有意な関連はみられなかった。

【総括】

GC は HT 群、BLHT 群で Control 群に比し有意に低下し、中年以降非肥満の本態性高血圧症患者でインスリン抵抗性を認めた。収縮期、拡張期あるいは平均血圧と GC の間にそれぞれ有意の逆相関を認め、血圧が高い程強いインスリン抵抗性を認めた。インスリン感受性測定中インスリン注入前後で血中カテコールアミン値は上昇を認めず、尿中 Na の再吸収率は変化はなく、インスリンの昇圧説は否定的となった。重回帰分析では GC のみが血圧と有意に関連がみられた。以上より本邦における本態性高血圧症患者では糖尿病となりやすい病態であるとともに、インスリン感受性低下が昇圧に強く関連している可能性を示唆した。

論文審査の結果の要旨

本邦の本態性高血圧症における高インスリン血症とインスリン感受性低下の意義について Steady State Plasma Glucose (SSPG) 法を用い検討した。インスリン感受性は健常群に比し、境界域高血圧群、本態性高血圧症群で有意に段階的に低下していた。また、インスリン感受性は血圧と有意な負の相関を示した。さらに重回帰分析の結果、各因子の中でインスリン抵抗性のみが血圧との有意の関連性を認めた。本態性高血圧症患者の糖負荷試験時の血漿インスリン濃度の頂値と同等のインスリン濃度を再現した SSPG 法施行中、腎のナトリウム排泄率低下並びに血中カテコールアミン上昇はみられなかった。以上より本邦本態性高血圧症にみられる軽度の高インスリン濃度範囲内では高血圧を惹起せず、インスリン抵抗性は高インスリンを介せず高血圧と強い関連があることが明らかとなった。

本態性高血圧症におけるインスリン抵抗性の存在とその意義について明らかにした点で独創的であり、学位に値すると判断する。