

Title	Insulin Resistance in essential hypertensive patients with impaired glucose tolerance
Author(s)	関谷, 正志
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39613
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 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	関 谷 正 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 1 7 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 2 月 6 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	Insulin Resistance in essential hypertensive patients with impaired glucose tolerance (耐糖能異常を伴う高血圧患者のインスリン抵抗性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 武 信 (副査) 教 授 松 沢 佑 次 教 授 荻 原 俊 男

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

近年本態性高血圧症例に耐糖能異常が高頻度に合併すること、逆にインスリン非依存型糖尿病症例にも、高頻度に高血圧が見られることより、その共通の発症因子として、インスリン抵抗性/高インスリン血症の関与が示唆されている。また、これらの病態は虚血性心疾患を高率に引き起こすSyndormeXとして、臨床的にも、その病態の解明が求められている。しかしながら、高血圧患者における高インスリン血症の成因に関する検討はあまりなされていない。

本研究は、高血圧患者に、インスリン分泌特性を詳細に解析可能な Hyperglycemic clamp を施行した後、インスリン感受性を定量評価しうる Euglycemic hyperinsulinemic clamp を連続して行い、高血圧患者における、インスリン分泌特性と作用特性を同時に解析するとともに、インスリン感受性に影響を及ぼす Angiotensin converting enzyme 阻害剤 (以下 ACE - I 剤) の長期投与効果も検索し、その臨床的意義を検討した。

【対象・方法】

- 1) 対象 : 対象は WHO の高血圧分類により非肥満正常血圧症例 16 名 (男性 13 名, 女性 3 名, 平均年齢 45.3 ± 2.0 年, BMI $23.2 \pm 0.5 \text{kg/m}^2$), と age match した高血圧症例 17 名 (男性 15 名, 女性 2 名, 平均年齢 45.6 ± 2.2 年, BMI $24.0 \pm 0.5 \text{kg/m}^2$) である。各症例とも、肝腎機能に重篤な障害はなく、虚血性心疾患を含む、明かな心疾患や、著明な高脂血症は認めなかった。
- 2) OGTT : 全症例に早朝空腹時に 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT) を施行、負荷前、負荷後 30 分毎に血糖値、血漿インスリン値を求めた。この結果、各症例を正常血圧・耐糖能正常群 (N/C 群), 正常血圧・耐糖能異常群 (IGT 群), 高血圧・耐糖能正常群 (HT 群), 高血圧耐糖能異常群 (HT/IGT 群) の 4 群に分類した。
- 3) 血糖クランプ検査 : 早朝空腹時に人工膵島 (日機装社製 STG - 22) を装着し、血糖クランプ検査を行った。まず、Hyperglycemic clamp (clamp 血糖値 200mg/dl) を 90 分、続いて Euglycemic hyperinsulinemic clamp (clamp 血糖値 95mg/dl , 予測インスリン値 $100 \mu \text{U/ml}$) を 120 分間行った。clamp 開始前、開始後 5 分, 10 分, 15 分,

以後15分毎に採血し、血糖値、血漿インスリン値を求めた。開始5分のインスリン濃度を初期インスリン分泌の示標とし、60-90分の平均血漿インスリン濃度を後期相のインスリン分泌の示標とした。Euglycemic hyperinsulinemic clamp 90-120分まで平均ブドウ糖注入率を求め、インスリン感受性の示標とした。また、インスリン注入率をこの30分毎の平均血漿インスリン濃度で除し、インスリンクリアランスを求めた。

- 4) 投与効果の検討：HT-IGT群の7名にACE-I剤（塩酸デラプリル）を約3ヶ月投与し、再度、血糖クランプ検査、75gOGTTを施行した。

【結果】

- 1) OGTT：血糖応答はN/C群とHT群の両者に明かな差は認めなかった。血漿インスリン応答は、負荷前N/C群とHT群には差を認めなかったが、N/C群で負荷後30分に頂値をHT群では、負荷後60分に頂値を認め、インスリン応答の時間遅れを認めた。HT-IGT群では、他の群に比し頂値が低い傾向を示した。
- 2a) Hyperglycemic clamp：血漿インスリン値は、N/C群で開始5分（初期相） $9.5 \pm 0.24\text{pM}$ と頂値を示し、clamp終了前30分間（後期相）の平均インスリン濃度は $144 \pm 7.1\text{pM}$ であった。HT群もインスリン応答はN/C群と同様の変化を示したが、後期相はN/C群に比べ $262 \pm 3.5\text{pM}$ と有意（ $p < 0.01$ ）に高値を示した。IGT群では、前値はN/C群、HT群に比し低値を示したが、後期相は $213 \pm 7.3\text{pM}$ とN/C群に比べ高値を示した。HT-IGT群は、N/C群と同等の後期相のインスリン分泌を示した。Hyperglycemic clamp時の平均ブドウ糖注入率は、N/C群とHT群では同等であり、IGT群、Ht-IGT群で低下する傾向を認めた。
- 2b) Euglycemic hyperinsulinemic clamp：clamp終了前30分間の平均ブドウ糖注入率（M値： $\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ）は、HT群 6.7 ± 0.34 、IGT群 6.3 ± 1.09 、HT-IGT群 6.0 ± 0.81 と、N/C群 8.6 ± 0.5 に比し、有意に（ $p < 0.05$ ）低値を示し、インスリン抵抗性を認めた。M値と血圧値、BMI値に相関を認めなかったが、M値と後期相のインスリン分泌との間に有意の逆相関を認めた（ $r = -0.662$, $p < 0.01$ ）。インスリンクリアランスには、各群間に有意差を認めなかった。
- 3) ACE-I剤長期投与の効果：ACE-I剤投与後、血圧値は有意に低下した。Hyperglycemic clamp時の後期相のインスリン分泌応答は低下傾向を認めた。Euglycemic hyperinsulinemic clamp時のM値は、 6.01 ± 0.81 から 8.00 ± 0.71 と投与後有意に改善した。インスリンクリアランスも、 15.4 ± 0.85 から $19.1 \pm 1.42\text{ml}/\text{min}$ へと増加した。投与後のOGTTでも、血糖応答、血漿インスリン応答とも低下し、N/C群と同等のレベルまで低下した。

【総括】

高血圧患者のインスリン抵抗性/高インスリン血漿発現メカニズムを検索せんとし、Hyperglycemic clampおよびEuglycemic hyperinsulinemic clampにて、インスリン分泌およびインスリン感受性を同時に解析した。

- 1) 高血圧耐糖能正常群では、正常血圧群に比し、インスリン感受性の低下ならびに後期相のインスリン分泌応答の亢進が見られ、高インスリン血症が発現すると考えられた。
- 2) 高血圧耐糖能異常群では、インスリン感受性の低下が見られ、高血糖が発現するとともに、後期相のインスリン分泌応答が保たれているため、高インスリン血症が惹起されると考えられた。
- 3) ACE-I剤は、インスリン感受性を改善させるとともに、インスリンクリアランスも増加させることにより、高血糖応答および高インスリン応答をも改善させることを認めた。

以上、本態性高血圧患者では、インスリン感受性の低下により高インスリン血症が発現、インスリン感受性の改善により、高インスリン血症を是正しうることを認めた。

論文審査の結果の要旨

本態性高血圧における高インスリン血症の発現メカニズムの詳細な検討はなされていない。今回、クランプ検査によりインスリン分泌の初期相、後期相を分別的に、また、インスリン・クリアランスも同時に評価した。この結果、インスリン・クリアランスには明らかな差を認めず、後期相のインスリン分泌は正常血圧者の約2倍と亢進していたことにより、高インスリン血症が惹起されることを明らかにした点、学位に値するものとする。