



Title	Improvement of Insulin Sensitivity By a Long-Acting Nifedipine Preparation (Nifedipine-CR) in Patients With Essential Hypertension.
Author(s)	小山, 祐子
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45972
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 小 山 祐 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 8 9 7 6 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 16 年 7 月 14 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 Improvement of Insulin Sensitivity By a Long-Acting Nifedipine Preparation (Nifedipine-CR) in Patients With Essential Hypertension.
(本態性高血圧患者における長時間作用型ニフェジピン製剤(ニフェジピンCR)のインスリン抵抗性に対する改善作用)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 堀 正二

(副査)
教 授 荻原 俊男 教 授 川瀬 一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕高血圧患者にみられるインスリン感受性の低下が、降圧により改善するかどうかは薬剤によって異なると思われる。ACE 阻害薬はインスリン感受性を改善、 β 遮断薬の大部分はインスリン感受性を低下させるが、一部血管拡張能の伴う β 遮断薬は感受性を改善する。血管拡張作用を有する Ca^{2+} 拮抗薬の中で、ジルチアゼムやベラパミルは感受性に影響を与えず、速効性のニフェジピンは、インスリン感受性を悪化させると報告されている。一方、ニフェジピンと同じジヒドロピリジン誘導体であるアムロジピンおよびベニジピンはインスリン感受性を改善すると報告された。その改善機作として、アムロジピンは、カルシウムチャネルと結合解離する速度が遅く、また、ベニジピンは細胞膜の結合部位に結合する速度が遅く、両薬剤ともに長時間作用することが指摘されている。そこで、2 層性にコートし持続性を付加した長時間作用型ニフェジピン(ニフェジピン CR)が、インスリン感受性を改善するかどうか検討した。

〔方法〕本態性高血圧患者 19 名を無作為に 2 群に分け、ニフェジピン CR (アダラート CR・40-80 mg、1 日 1 回投与) [n=10] またはメトプロロール (ロプレソール・、60-120 mg、1 日 3 回投与) [n=9] を 12 週間投与した。投与前後で、血圧測定、血液検査(血糖、インスリン、HbA1c、血清脂質)、75 g-経口糖負荷試験(OGTT)およびインスリン感受性試験(half-dose Steady State Plasma Glucose [SSPG] 法)を施行した。また、両薬剤投与前のインスリン感受性(SSPG 値)は、正常血圧者[n=7]と比較した。SSPG 法は、ソマトスタチン誘導体を投与し内因性インスリンとインスリン拮抗ホルモンの分泌を抑制した状態で、ブドウ糖とインスリンを 2 時間注入し、恒常血糖値(SSPG 値)をインスリン感受性の指標とする方法である。SSPG 値が高いほどインスリン感受性の低下を意味する。〔成績〕両群間で、投与前の年齢、BMI、血圧、血糖、インスリン、HOMA-R 値、HbA1c、血清脂質、SSPG 値、75 g-OGTT における血糖およびインスリン曲線下面積に有意な差は認めなかった。両薬剤投与後に血圧は有意に低下し、両群で投与前後の血圧差に有意な差を認めなかった。ニフェジピン CR 投与後に HOMA-R 値は低下傾向を示したが(前 1.87 ± 0.82 、後 0.99 ± 0.15 mg/dl)、有意差は認めなかった。メトプロロール投与後には HOMA-R 値は変化しなかった(前 1.23 ± 0.19 、後 1.38 ± 0.19 mg/dl)。両薬剤投与後ともに、血清脂質に変化を認めなかった。また、OGTT における血糖およびインスリン曲線下面積は、両薬剤とも投与後に変化しなかった。インスリン感受性

試験では、両群とも投与前 SSPG 値は正常血圧者と比較して有意に高く、インスリン感受性の低下を認めた。ニフェジピン CR 投与後に SSPG 値は有意に低下し、インスリン感受性の改善を認めたが（前 133 ± 14 mg/dl、後 95 ± 8 mg/dl、 $p < 0.05$ ）、メトプロロール投与後 SSPG 値は変化しなかった（前 103 ± 15 mg/dl、後 119 ± 12 mg/dl）。また、両薬剤の投与前後ともに、インスリン感受性試験中において、血清遊離脂肪酸値は有意に減少した。ニフェジピン CR 投与後は投与前と比較して、遊離脂肪酸値の 0-30 分の減少度は有意に大きく（ $p < 0.05$ ）、インスリンの anti-lipolytic 作用が改善したと考えられた。一方、メトプロロール投与前後で血清遊離脂肪酸値の減少度に変化はなかった。〔考察〕本研究により長時間作用型ニフェジピン（ニフェジピン CR）は、インスリン感受性を改善させることが明らかとなった。また、HOMA-R 値及び OGTT における血糖およびインスリン曲線下面積はニフェジピン CR 投与後に変化がなかったことから、ニフェジピン CR のインスリン感受性改善作用は空腹時の値や OGTT に影響するほど大きいものではないと考えられた。高血圧患者におけるインスリン感受性の低下は細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加と関連し、また、インスリン感受性の改善は細胞内 Ca^{2+} 濃度を正常化すると報告されている。 Ca^{2+} 拮抗薬がインスリン抵抗性を改善する機序の 1 つに、細胞内カルシウム濃度の異常の是正が考えられる。また、血管拡張作用が末梢循環改善作用を介してインスリン感受性を改善した可能性も考えられる。〔総括〕本研究により長時間作用型ニフェジピン（ニフェジピン CR）は、インスリン感受性を改善させることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

高血圧患者にみられるインスリン感受性の低下が、降圧により改善するかどうかは薬剤によって異なる。 Ca^{2+} 拮抗薬では、短時間で強力な血管拡張作用を有するニフェジピンはインスリン感受性を悪化させ、長時間持続型であるベニジピンとアムロジピンは高血圧患者のインスリン抵抗性を改善することより、作用時間とインスリン感受性改善効果に関連性が示唆されている。持続性を付加した長時間作用型ニフェジピン（ニフェジピン CR）が、インスリン感受性を改善するかどうか検討した。

本態性高血圧患者 19 名を無作為に 2 群に分け、ニフェジピン CR（40-80 mg）またはメトプロロール（60-120 mg）を 12 週間投与した前後で、血圧測定、血液検査（血糖、インスリン、HbA1c、血清脂質）、75 g-経口糖負荷試験（OGTT）およびインスリン感受性試験（Steady State Plasma Glucose [SSPG] 法）を施行した。両薬剤投与後に血圧は有意に低下した。両群で投与前後に空腹時血糖、インスリン、HbA1c、血清脂質、HOMA-R、血清脂質、OGTT における血糖およびインスリン曲線下面積に変化を認めなかった。インスリン感受性試験では、ニフェジピン CR 投与後に SSPG 値は有意に低下しインスリン感受性の改善を認めたが、メトプロロール投与前後で SSPG 値は変化しなかった。

本研究は Ca^{2+} 拮抗薬のインスリン抵抗性改善効果は、薬剤よりも作用時間に関連することを明らかとした点、臨床的に有用であり、博士論文に値すると考える。