インスリンによる血圧調節機構 —— ナトリウムと交感神経系の関与について ——

Insulin and Blood Pressure Regulation —— Role of Sodium Retention and Sympathetic Nervous System ——

駿河台日本大学病院 循環器科
久代登志男・富山 博史・上松瀬勝男・梶原 長雄

Department of Cardiology, Surugadai Nihon University Hospital, Toshio
Kushiro, Hirofumi Tomiyama, Katsuo Kanmatsuse, Nagao Kajiwar

【緒 言】

インスリンの生体内作用は多様であり、糖代謝以外にナトリウム代謝、脂質代謝、細胞増殖、交感神経機能などに関連することが知られている¹⁾。疫学的には、インスリン抵抗性、あるいはその代償機転である高インスリン血症が高血圧、冠動脈疾患の危険因子であることが示されており、インスリン抵抗性症候群²⁾、またはシンドローム X³⁾と呼ばれている。しかし、インスリン投与実験ではインスリン投与による血圧反応は降圧～昇圧と一定していない⁴⁾。また、末梢血中の糖の7割以上は骨格筋により取り込まれているとされ、高血圧に伴う末梢血管抵抗の増大がインスリン抵抗性を増悪させている可能性がある⁵⁾。故に、インスリンと高血圧、心臓血管系疾患の関連を画一的に論じることはできない。インスリンに対する心臓血管系の反応を規定する因子が明らかになれば、インスリン異常に伴う病態の解明と予防に有用と考えられるが、現時点では判然としていない。インスリンはナトリウム貯溜作用を有することから、ナトリウム負荷に対する血圧反応がインスリンによる血圧反応と関連する可能性がある。ナトリウム負荷と血圧反応の関連は食塩感受性として知られているが、本研究は食塩感受性とインスリンに対する血圧反応の関連、およびその機序における交感神経系の関与について検討する目的で行われた。

【対象・方法】

食塩感受性モデルとして5週令の雄性 Dahl 食塩感受性ラット (Dahl-S)、および食塩負荷により高血圧が増悪することが認められている5週令の雄性高血圧自然発症ラット (SHR-S: 米国 Taconic Farm 社より入手) を用いた。食塩非感受性モデルとしては、Dahl 食塩非感受性ラット (Dahl-R)、および食塩負荷が高血圧の進展に影響しない高血圧自然発症ラット (SHR-R: Charles River 社より入手) を用いた。実験は持続的インスリン投与による慢性の外因性高インスリン血症に伴う変化を観察した実験 I と

フルクトース負荷食による内因性インスリン分泌亢進による高インスリン血症に伴う変化を観察した実験 II に分けて行った。

実験 I : Dahl-S, Dahl-R, SHR-S、および SHR-R について 0.3% 食塩含有食飼育下に、皮下に浸透圧ミニポンプ (Alzet) を移植し、インスリン (Actrapid Insulin) を持続皮下投与した。インスリン投与量は Dahl ラットについては、最初の1週間は 0.4 単位/日、その後2週間は 0.8 単位/日とし計3週間投与した。SHR については 0.5 単位/日を4週間投与した。対照群は浸透圧ポンプにより vehicle (生理食塩水 12 μ l/日) を投与した。代謝ケージにより一日ナトリウム排泄量 (UNaV) を測定し、摂取量との差をナトリウム貯溜量とした。また、各群のラットともにインスリン投与最終日にエーテル麻酔下に頸動静脈にカテーテルを挿入し翌日に平均動脈圧 (MAP)、血漿ノルアドレナリン (PNE)、血漿インスリン濃度 (IRI)、血糖を測定した。尚、Dahl ラットについては同量のインスリンと α_1 遮断薬 (bunazosin 0.05 mg/kg/日) の併用投与、および 0.03% 食塩含有食飼育による影響も観察した。

実験 II : Dahl ラットを用い 57% fructose, 0.3% 食塩含有食で3週間飼育し3週間目に MAP と PNA を測定した。対照群は食塩含有量は同等な 40% corn starch 含有食にて飼育した。

【成 績】

実験 I : 0.3% 食塩食飼育下の Dahl-S ではインスリン群の MAP (137 ± 4 mmHg) は vehicle 投与群 (122 ± 3 mmHg) より有意に高値であった ($p < 0.01$)。また UNaV はインスリン群において3日後 (インスリン群: 0.53 ± 0.05 , Vehicle 群: 0.74 ± 0.06 mEq/日)、から6日後 (インスリン群: 0.51 ± 0.03 , Vehicle 群: 0.67 ± 0.04 mEq/日) にかけて Vehicle 群より有意に低値となり、7日目のナトリウム貯溜量はインスリン群が有意に大であった (インスリン群: 1.32 ± 0.08 , Vehicle 群: 0.96 ± 0.04 mEq/日)。PNE はインスリン群 (0.37 ± 0.03 ng/ml)

が Vehicle 群 (0.29 ± 0.02 ng/ml) より高値傾向 ($p = 0.07$) を示した。IRI はインスリン群: 25 ± 1.5 , Vehicle 群: 11 ± 0.7 μ U/ml でインスリン群が有意に高かった。Dahl-S においてインスリンと共に Bunazosin を投与した群の MAP は 115 ± 7 mmHg でありインスリン群より有意に低値であった。また、Dahl-S における 0.03% ナトリウム食飼育下の MAP は insulin を投与した群で 120 ± 2 , 生食投与群では 112 ± 7 mmHg であり両群間に有意差はなかった。Dahl-R では MAP はインスリン群: 111 ± 4 mmHg, Vehicle 群: 112 ± 3 mmHg で有意差はなく (図 1), UNaV にも有意差はなかった。IRI は Dahl-S と同様インスリン群が高かった。血糖は全ての群において有意差は認められなかった。また、SHR-S の MAP はインスリン群は 173 ± 3 mmHg, Vehicle 群は 163 ± 3 mmHg でありインスリン群が有意に高かったが、SHR-R ではインスリン 161 ± 4 mmHg, Vehicle 群 162 ± 3 mmHg であり両群間に有意差はなく (図 2), SHR-R の両群とも SHR-S の Ins 群より有意に低値であった。また SHR-S において UNaV はインスリン群が Vehicle 群よりインスリン投与 3 日目 (インスリン群: 2.3 ± 0.1 , Vehicle 群: 2.9 ± 0.1 mEq/日), および 7 日後 (インスリン群: 2.6 ± 0.1 , Vehicle 群: 3.3 ± 0.1 mEq/日) に有意に低値であり、ナトリウム貯留量は投与 7 日後においてインスリン群が有意に大であった (インスリン群: 0.87 ± 0.07 mEq/日, Vehicle 群: 0.07 ± 0.10 mEq/日)。PNE は SHR-S の両群間 (インスリン群 0.21 ± 0.03 ng/ml, Vehicle 群 0.20 ± 0.03 ng/ml) に有意差はなく、SHR-R でも差はなかった。IRI は SHR-S

図1 0.3%食塩含有食飼育下の Dahl-S と Dahl-R ラットにおける持続インスリン投与群 (ins), Vehicle 投与群 (sal) の平均動脈圧は, Dahl-S ラットにおいてインスリン投与群が高値を示した。Dahl-S ラットにおいてインスリンと共に bunazosin を投与した群 (α -blocker) と 0.03% 食塩含有食により飼育された群 (Low Salt Diet) では昇圧は抑制されていた。

のインスリン群 33.0 ± 2.4 uU/ml, Vehicle 群 12.6 ± 1.0 uU/ml, SHR-R ではインスリン群 35.4 ± 2.7 uU/ml, Vehicle 群 15.3 ± 1.3 uU/ml であり SHR-S, SHR-R ともにインスリン群が有意に高く、血糖は 4 群間に差はなかった。

実験 II : Dahl-S では IRI (Fructose 負荷群 11.7 ± 2.5 , 対照群 7.8 ± 2.5 μ g/ml), MAP (Fructose 群 126 ± 4 , 対照群 117 ± 4 mmHg), PNE (Fructose 群 0.70 ± 0.10 , 対照群 0.30 ± 0.15 pg/ml) であり, いずれも Fructose 群が対照群より有意に高値であった。Dahl-R では Fructose 群と対照群にいずれの指標に有意な差を認めなかった。

【考 察】

インスリンとナトリウム代謝に関しては, 生理的濃度のインスリンであっても腎からのナトリウム排泄を抑制することが示されており, 高インスリン血症はナトリウム貯溜性に作用すると考えられる。インスリンの細胞膜を介するナトリウム輸送については $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交換系と $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase を促進されることが *in vitro* で明らかにされている^{6), 7)}。 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交換系が亢進すれば細胞内ナトリウムが増加し, それに伴い細胞内カルシウムは増加し, PH は低下し細胞内アルカローシスは細胞増殖性に作用することから, 血管収縮, 動脈硬化に関連する可能性がある。一方, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase が亢進すれば細胞内ナトリウムは減少する。インスリンが血管拡張性に作用しインスリン抵抗性が高血圧に関与する立場からは $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 亢進作用から説明し易いが, 高

図2 食塩感受性高血圧自然発症ラット (SHR-S) と非感受性ラット (SHR-R) におけるインスリン持続投与時の平均動脈圧。SHR-S においてインスリン投与群は高値を示した。

インスリン血症が高血圧に関連するとするのであれば $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交換系亢進の方が都合よいことになる。インスリンのナトリウムに対する相反する作用をどのように解釈すべきかは、今後の課題となっている¹⁾。また、インスリンがナトリウム貯溜性に作用するとしても、イヌにおける実験的高インスリン血症ではナトリウム貯溜が昇圧を伴う場合⁸⁾とそうでない場合⁹⁾が報告されており、高血圧との関連は判然としていない。このようにインスリンの血圧に対する作用は複雑であるが、個体の特性がインスリンの作用に影響している可能性が高い。

今回、食塩感受性モデルにおいては、高インスリン血症がナトリウム貯溜と昇圧をもたらしたことから、食塩感受性がインスリンのナトリウムに対する作用を規定する因子となっていることが考えられる。インスリンと食塩感受性との関連については、ヒトの若年肥満者は食塩感受性を有しており、減量により感受性が失われ、減量前の血中インスリン濃度が高い程、減塩に伴う降圧が大きいことが示されている¹⁰⁾。

交感神経系に関しては、インスリン抵抗性を伴うことが多い上半身型肥満で尿中ノルアドレナリン排泄量が多く、我々は肥満を伴う高血圧において減食による降圧の程度と尿中ノルアドレナリン排泄量の減少が相関することを認めている¹¹⁾。インスリンが交感神経に作用する機序は明らかではなく、中枢神経系を介する可能性が挙げられているが¹²⁾証明はされていない。今回、Dahl-S ラットにおいて昇圧と共に血漿ノルアドレナリンが増加し、Dahl-R ではインスリン投与が血漿ノルアドレナリンに影響しなかったことは、高インスリン血症に対する交感神経系の反応が食塩感受性の有無により異なっていることを示している。さらに Dahl-S における昇圧が α_1 遮断薬により阻止されたことは、交感神経 α_1 受容体が食塩感受性モデルにおける高血圧に関与していることを示唆している。

今回の成績はインスリン投与による外因性高インスリン血症、および内因性インスリン分泌亢進による高インスリン血症ともに食塩感受性モデルにおいて昇圧と一過性のナトリウム貯溜、および末梢交感神経系の機能亢進をもたらすことを示しており、インスリンの血圧反応を規定する因子として食塩感受性が重要であることが考えられた。

【結 論】

外因性、あるいは内因性の持続高インスリン血症

は食塩感受性を有する個体に対しては昇圧性に作用し、昇圧機序にナトリウム貯溜と末梢交感神経緊張が関与していると考えられた。

【文 献】

- 1) 久代登志男, 麻上朋子, 上松瀬勝男, 梶原長雄: インスリンと血管. 血管と内皮, 1993; **3**: No 4, 323-330.
- 2) DeFronzo RA: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease; a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992; **20** (suppl 11): s1-s15.
- 3) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; **37**: 1495-1607.
- 4) Anderson EA, Mark A: The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension*, 1993; **21**: 136-141.
- 5) Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A et al: Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; **21**: 129-135.
- 6) Epstein M and Sowers JR: Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; **19**: 403-418.
- 7) Resnick LM: Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "Syndrome X". *Am J Hyertens*, 1993; **6**: 123s-134s.
- 8) Rocchini AP, Moorehead CP, Wentz E et al: Obesity induced hypertension in the dog. *Hypertension* 1987; **9**(suppl III): III-64-III-68.
- 9) Hall JE, Brands MW, Dixon WN et al: Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; **22**: 292-299.
- 10) Rocchini AP, Key J, Bondie D et al: The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*, 1989; **321**: 580-585.
- 11) Kushiro T, Tomiyama H, Kajiwar N et al: Role of sympathetic activity in blood pressure reduction with low calorie regimen. *Hypertension* 1991; **17**: 965-968.
- 12) Landsberg L: Obesity and hypertension: Experimental data. *J. Hypertens*, 1992; **10**: S195-S201.