本態性高血圧症のインスリン抵抗性の 成因における β_2 受容体の役割

福島医科大学第三内科

金 真 治, 重 富 秀 一, 田 中 清 宜,
山 田 善 夫, 橋 本 重 厚, 福 地 総 逸

The Role of β_2 -Adrenoceptor on the Pathogenesis of Insulin Resistance in Essential Hypertension

Jinchi KIM, Shuichi SHIGETOMI, Kiyonobu TANAKA,
Zen-O YAMADA, Shigeatsu HASHIMOTO and Soitsu FUKUCHI

The Third Department of Internal Medicine, Fukushima Medical College

The role of β_2 -adrenoceptor on the pathogenesis of insulin resistance in essential hypertension (EH) was explored. After the measurement of blood pressure in 15 EH patients and 8 control subjects, EH patients were divided into two groups by the elevation of plasma NE (Δ NE) 5 min after standing: 7 normoadrenergic EH (Δ NE < 140 pg/ml) and 8 hyperadrenergic EH (Δ NE $\geq$ 140 pg/ml). On the morning after a 12-h overnight fast, regular insulin (0.1U/kg) was injected intravenously, and glucose disappearance rate (GDR) was measured and used as an index of insulin sensitivity. On the following day, the test was reinvestigated following the administration of mabuterol, a β_2 agonist. Plasma growth hormone (GH), cortisol, norepinephrine (NE) and epinephrine (Epi) were measured before and after the mabuterol administration. Although there were no significant differences of basal GDR among these three groups, mabuterol induced a considerable decrease in GDR in EH patients but not in control subjects. There was no significant difference in the decrease of GDR between normo- and hyperadrenergic EH. The decrease in GDR tended to correlate with the mean blood pressure at rest in EH but not in normal subjects. Plasma glucose and serum insulin in EH patients were increased more than in normal subjects. Plasma GH, cortisol and Epi were not elevated by mabuterol, but plasma NE increased in each group, significantly in hyperadrenergic EH. There was no correlation between the increase in plasma NE and the decrease in GDR after mabuterol. We conclude that β_2 -adrenoceptor hypersensitivity on the inhibition of glucose utilization in EH may be one of the causes of the insulin resistance, leading to hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance.

Keywords: Insulin resistance, β_2 -adrenoceptor, Essential hypertension, Sympathetic nerve system, Hyperinsulinemia

緒 言

近年、本態性高血圧症にみられるインスリン抵抗性に由来する高インスリン血症、耐糖能異常が、肥満、Na貯留ならびに動脈硬化症の成因となることが指摘されている^{1,2)}。Nataliら³⁾は、本態性高血圧症のインスリン抵抗性が骨格筋におけるブドウ糖利用の低下によって生ずることを示し、その原因がインスリンの受容体以後の異常である可能性を指摘した。

インスリンは骨格筋におけるブドウ糖利用を促進するが、カテコールアミンは、骨格筋の β_2 受容体を介して、このインスリンの骨格筋の糖利用を阻害するので⁴⁾、本態性高血圧症のインスリン抵抗性の成因に、骨格筋の β_2 受容体機能が関与する可能性がある。そこで、本態性高血圧病における β_2 受容体機能とインスリン感受性との関連を検討することにより、本態性高血圧症のインスリン抵抗性における β_2 受容体の意義を明らかにするために本研究を行った。

方 法

対象は臓器障害のない本態性高血圧症（EH）15例であって、対照として年齢を一致させた正常者8例を選んだ。

これらの症例に対し、早期安静臥床時の血漿ブドウ糖、血清インスリン、血漿ノルエピネフリン、エピネフリンおよびドパミンを測定後、5分間立位とし、血漿ノルエピネフリンを測定して、その上昇度（ Δ PNE）を計測した。EH患者を交感神経の活動状態によって、 Δ PNEが140pg/ml（正常者の Δ PNEの平均値）未満の交感神経正常者型7例と、140pg/ml以上の交感神経緊張型8例に分類した。

これらの症例に対して、早朝空腹時、速効型インスリン（Humulin R）0.1U/kgを肘静脈に投与し、インスリン投与前、投与後3分、6分、9分、12分および15分に血糖を測定した。インスリン投与後の血糖低下直線より、単位時間あたりのブドウ糖消失率を測定し、インスリン感受性の指標⁵⁾とした。翌日の早朝、 β_2 受容体刺激薬のマブテロール⁶⁾50 μ gを経口投与し、血中濃度が最高に達する1.5時間⁷⁾後にブドウ糖消失率を再度測定した。また、インスリン投与前および投与15分後の血漿成長ホルモンおよびコルチゾール、エピネフリンおよびノルエピネフリンを測定した。

血糖はグルコースオキシターゼ法により、血清インスリン、血漿成長ホルモンおよびコルチゾールはラジオイムノアッセイ法により、また、血漿ノルエピネフリン、エピネフリンおよびドパミンはWesterink BHGらの方法⁸⁾を一部改良したHPLC-ECD法⁹⁾により測定した。本法によるノルエピネフリン、エピネフリンおよびドパミンの最小検出濃度は10pg/ml、10pg/ml、および20pg/mlであった。

成績はすべて平均値 $\pm$ 標準誤差で表し、有意差のStudent's t test（pairedまたはunpaired）を用い、危険率5%以下を有意と判定した。

結 果

Table 1に正常者、交感神経正常型および緊張型EH患者の安静時における検査成績を示す。各群間の年齢、body mass index、空腹時血糖および血清クレアチニンには差がなかった。交感神経緊張型EHの平均血圧は、交感神経正常型EHよりも、やや高値を示したが有意な差はなかった。血清インスリンは交感神経正常型EHではやや低値、交感神経緊張型EHではやや高値であった。交感神経正常型EHでは、血漿エピネ

Table 1. Clinical profile in normal subjects (normal) and patients with essential hypertension (EH)

	normal	normoadrenergic EH	hyperadrenergic EH
number	8	7	8
age (yrs)	48±5	44±6	54±11
BMI (kg/m ²)	24.3±1.1	23.6±1.2	24.9±1.1
MBP (mmHg)	83±3	98±5	110±13**
PG (mg/dl)	82±2	82±5	83±2
IRI (μU/ml)	7.0±1.3	5.9±0.9	8.2±1.8
s-creat (mg/dl)	0.7±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1
PNE (pg/ml)	117.2±23.4	112.2±17.1	155.8±22.7
PE (pg/ml)	30.8±7.0	69.3±2.3	43.4±15.7
PDA (pg/ml)	35.0±17.4	30.5±13.0	166.6±43.5

Data are shown as mean±SEM.

** : p<0.01, compared with normal subjects

BMI : body mass index, MBP : mean blood pressure, PG : plasma glucose

IRI : serum immunoreactive insulin, s-creat : serum creatinine, PNE : plasma norepinephrine

PE : plasma epinephrine, PDA : plasma dopamine

Fig. 1 Glucose disappearance rate before and after mabuterol administration in normal subjects and patients with essential hypertension (EH).

(○: normal subjects (N), ●: normoadrenergic EH (normo-EH), ▲: hyperadrenergic EH (hyper-EH),

** : p<0.01, compared with baseline values)

Fig. 2 Mabuterol-induced changes in glucose disappearance rate (Δ GDR) tended to correlate with basal mean blood pressure (MBP_0) in patients with essential hypertension (EH), but not in normal subjects. (○: normal subjects (N), ●: normoadrenergic EH (normo-EH), ▲: hyperadrenergic EH (hyper-EH))

フリンのみが高値を示し、交感神経緊張型EHでは、血漿ノルエピネフリン、エピネフリンおよびドパミンのいずれも高値を示した (Table 1)。

ブドウ糖消失率は正常者、交感神経正常型および緊張型EHの間には差はなかったが、マブテロール投与により、正常者では変化せず、EHでは著明に低下した。交感神経緊張型EHのマブテロールによるブドウ糖消失率の低下度は、交感神経正常型EHとは差がなかった (Fig.1)。

EHのマブテロール投与によるブドウ糖消失率の低下度は、投与前安静時平均血圧と正相関を示す傾向にあったが、正常者では相関がみられず、ほぼ一定であった (Fig.2)。

空腹時血糖および血清インスリンは、いずれの群でもマブテロールにより上昇し、EHのマブテロールによる血糖および血清インスリンの上昇は正常者よりも大であった。交感神経緊張型EHのマブテロールによる空腹時血糖および血清インスリンの上昇度は、交感神経正常型EHと差がなかった (Fig.3)。

血漿成長ホルモンは、交感神経正常型EHではやや高値、交感神経緊張型EHではやや低値を示し、マブテロールによりいずれの群でも低下した。EHのマブテロールによる血漿成長ホルモンの低下度は、正常者に比べ小であった。また、マブテロール投与前の血漿成長ホルモンは、いずれの群でもインスリンによって低下したが、マブテロール投与後には、インスリンによって変化しなかった。

Fig. 3 Fasting plasma glucose (FPG) and serum immunoreactive insulin (IRI) before and after mabuterol administration in normal subjects and patients with essential hypertension (EH) (○: normal subjects (N), ●: normoadrenergic EH (normo-EH), ▲: hyperadrenergic EH (hyper-EH), *: $p < 0.05$, compared with baseline values, **: $p < 0.01$, compared with baseline values)

血漿コーチゾルは、交感神経正常型EHではやや高値、交感神経緊張型EHでは高値を示し、マブテロールによって、正常者および交感神経正常型EHでは変化せず、交感神経緊張型EHでは低下した。また、マブテロール投与前の血漿コーチゾルは、いずれの群でもインスリンによって低下し、交感神経緊張型EHにおける血漿コーチゾルのインスリンによる低下度は、正常者、交感神経正常型EHよりも大であった。血漿コーチゾルは、マブテロール投与後もインスリンによって低下する傾向を示したが、その低下度はマブテロール投与前よりも小であった。

血漿エピネフリンは、EHではやや低値を示し、マブテロールによって正常者では変化せず、交感神経正常型EHでは低下、交感神経緊張型ではやや上昇したが統計学的に有意ではなかった。マブテロール投与前の血漿エピネフリンは、交感神経正常型EHではインスリンによって変化せず、正常者、交感神経緊張型EHではやや上昇したが、マブテロール投与後に、インスリンによる上昇はいずれの群でも認められなかった。

血漿ノルエピネフリンは交感神経正常型EHではやや低値、交感神経緊張型EHでは高値を示し、マブテロールによっていずれの群でも上昇したが、特に交感神経緊張型EHにおける上昇が著明であった ($p < 0.05$)。また、いずれの群の血漿ノルエピネフリンも、マブテロール投与前後も、インスリンによって上昇した (Table 2)。

マブテロールによる安静時血漿ノルエピネフリンの上昇は、いずれの群でも、ブドウ糖消失率の低下と相關しなかった。

Table 2. Changes of plasma counter regulatory hormones with insulin injection on mabuterol administration in normal subjects and patients with essential hypertension (EH)

TIME AFTER INSULIN (min)		0				15			
		GH (ng/mL)	F (μ g/mL)	Epi (pg/mL)	NE (pg/mL)	GH (ng/mL)	C (μ g/mL)	Epi (pg/mL)	NE (pg/mL)
normal subjects	M(−)	2.4±0.7	8.7±0.7	45.2±12.1	122.3±22.4	1.8±0.4	7.8±1.1	52.5±10.6	135.6±32.5
	M(+)	1.0±0.1	8.2±0.8	45.1±14.4	143.4±27.5	0.9±0.4	7.8±0.9	36.1±9.7	187.1±23.6
normo-EH	M(−)	3.0±1.1	9.9±1.3	32.4±6.7	92.8±12.1	2.8±0.7	8.3±0.7	25.6±3.1	120.5±17.4
	M(+)	2.6±1.4	10.0±1.3	21.7±5.3	179.3±40.7	2.6±1.3	8.5±1.2	25.0±7.7	219.4±35.5
hyper-EH	M(−)	1.8±0.4	13.5±2.4	29.3±10.3	173.8±30.4	1.3±0.3	10.3±1.6	39.2±4.8	213.1±33.9
	M(+)	1.4±0.2	7.9±0.6	34.2±11.6	242.0±26.5*	1.2±0.1	7.6±0.5	35.2±11.8	263.0±29.7

Data are shown as mean±SEM.

*: $p < 0.05$, compared with normal subjectsGH: growth hormone, F: cortisol, Epi: Epinephrine, NE: norepinephrine, M: mabuterol
normo-EH: normoadrenergic EH, hyper-EH: hyperadrenergic EH

考 察

交感神経の緊張は、交感神経および副腎髄質におけるカテコールアミンの合成、分泌を促す。一方、交感神経終末におけるカテコールアミン合成はtyrosine hydroxylase 活性に依存することから、交感神経緊張時にはノルエピネフリンとともにドパミンの産生と放出が増加することが知られている¹⁰⁾。本研究において、血漿ノルエピネフリンが高値を示した交感神経緊張型本態性高血圧症では、安静時ドパミンが高値を示しており、この成績は交感神経系におけるカテコールアミン産生亢進を示唆する所見である。また、交感神経緊張型本態性高血圧症における β_2 受容体刺激薬による血漿ノルエピネフリンの上昇度が、正常者、交感神経正常型本態性高血圧症よりも大であったことより、これらの症例ではシナプス前 β_2 受容体を介するノルエピネフリン放出¹¹⁾¹²⁾が亢進している可能性が考えられる。

交感神経系の緊張度はインスリン抵抗性の程度と密接に関連すると考えられるが、本研究の結果では交感神経緊張型本態性高血圧症のインスリン感受性の低下度は、交感神経正常型本態性高血圧症と差がなく、血漿ノルエピネフリンの上昇度と相関しなかったことから、本態性高血圧症の一部の症例で認められる交感神経緊張亢進はインスリン抵抗性をひきおこすほど著明ではないと思われる。

成長ホルモン、コチゾルおよびエピネフリンはインスリン感受性を低下させることが知られている¹³⁾¹⁴⁾が、インスリン投与15分以内はこれらのホルモンは変化しないと言われている¹⁵⁾。事実、本研究においても、成長ホルモン、コチゾルおよびエピネフリンはインスリン投与15分後に上昇しなかったことから、ブドウ糖消失率はこれらのホルモンの影響によるものでなく、インスリン作用を直接反映すると言える。

また、 β_2 受容体刺激薬またはインスリン投与により、成長ホルモン、コチゾルおよびエピネフリンは上昇しなかったため、 β_2 受容体刺激薬によるインスリン感受性の低下にも、これらのホルモンが関与しないと思われる。

本態性高血圧症における β_2 受容体刺激薬による血糖ならびに血清インスリンの上昇は、交感神経緊張状

態の有無にかかわらず正常者よりも大であったことから、 β_2 受容体刺激に伴うインスリン感受性の低下は本態性高血圧症に特有の異常かも知れない。

今回の検討により本態性高血圧症では安静時血圧が高い症例ほど β_2 受容体刺激によるインスリン感受性の低下が大であることが明らかとなった。最近、本態性高血圧症の平均血圧の上昇とともに末梢リンパ球 β_2 受容体数が増加する^{16)~19)}ことが報告されており、血圧上昇はリンパ球のみならず、骨格筋など末梢臓器の β_2 受容体数も増加させ、ブドウ糖利用を低下させる可能性が考えられるが詳細は不明であり、今後の検討を要する。

結 語

本態性高血圧症におけるインスリン抵抗性は、血圧上昇に由来する末梢臓器の β_2 受容体の感受性の亢進による糖利用が低下するためであって、耐糖能低下、高インスリン血症を発現すると考えられる。

文 献

- 1) Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP. Essential Hypertension: An Insulin-Resistance State. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(suppl 5): S18—S25
- 2) Ferrari P, Weidmann P. Editorial Review: Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: 491—500
- 3) Natali A, Santoro D, Palombo C, Cerri M, Ghione S, Ferrannini E. Impaired Insulin Action on Skeletal Muscle Metabolism in Essential Hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 170—178
- 4) Lager I, Attvall S, Ellikson BM, Smith VSU. Studies on the insulin-antagonistic effect of catechol-amines in normal man. Evidence for the importance of β_2 -receptors. *Diabetologia* 1986; 29: 409—416
- 5) Borona E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corngati A, Muggeo M. Estimates of In Vivo Insulin Action in Man: Comparison of Insulin Tolerance Tests with Euglycemic and Hyperglycemic Glucose Clamp Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 68: 374—378
- 6) Horiba M, Murai T, Nomura K, Yuge T, Sanai K, Osada E. Pharmacokinetic studies of mabuterol, a new selective β_2 -stimulant II: urinary metabolites of mabuterol in rats and their pharmacological effects. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1984; 34(II): 1668—1679
- 7) Guentert TW, Buskin JN, Galeazzi RL. Single dose pharmacokinetics of mabuterol in man. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1984; 34(II): 1691—1696
- 8) Westerink BHC. Determination of normetanephrine, 3,4-dihydroxyphenyl-ethyleneglycol (free and total) in rat brain by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection and effects of drugs on regional concentration. *J Neurochem* 1984; 42: 934—942
- 9) Shigetomi S, Kuchel O. Defective 3,4-dihydroxyphenylalanine decarboxylation to dopamine in hydralazine-treated hypertensive patients may be pyridoxine remediable. *Am J Hypertens* 1993; 6: 33—40
- 10) Kuchel O, Buu NT, Larochelle P, Hmamet P, Genst J. Episodic dopamine discharge in paroxysmal hypertension. Page's syndrome revisited. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1315—1320
- 11) Shigetomi S, Buu NT, Kuchel O. Dopaminergic abnormality in borderline essential hypertensive patients. *Hypertension* 1991; 17: 997—1002
- 12) Floras JS. Epinephrine and the Geness of Hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 1—18
- 13) Garber AJ, Cryer PE, Santiago JV, Haymond MW, Pagliara AS, Kipnis DM. The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin induced hypoglycemia in man. *J Clin Invest* 1976; 58: 7—15
- 14) Gerich J, Cryer P, Rizza R. Hormonal mechanisms in acute glucose counter-regulation: the roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone and cortisol. *Metabolism* 1980; 29: 1164—1178

- 15) Gerich J, Cryer P, Rizza R. Hormonal mechanisms in acute glucose counter-regulation: the relative roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone, and cortisol. *Metabolism* 1980; 29: 1164—1178
- 16) Middeke M, Remien J, Block LH, Landrock A, Horzgreve H. Beta-2-adrenoceptor density on the membranes and on intact mononuclear cells in essential hypertension. *Res Exp Med (Berl)* 1983; 183: 227—232
- 17) Brodde O-E, Dual A, O'Hara N, Bock KD. Increased density and responsiveness of α -2 and β -2 adrenoceptors in circulating blood cells of essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1984; 2(suppl 3): 111—113
- 18) Brodde O-E, Prywarra A, Daul A, Anlauf M, Bock KD. Correlation between lymphocyte β -2-adrenoceptor density and mean atrial blood pressure: Elevated β -adrenoceptors in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 678—682
- 19) Michel MC, Brodde O-E, Insel PA. Peripheral adrenergic receptors in hypertension. *Hypertension* 1990; 16:2: 107—120

(受付日：'93. 8.20)

(採択日：'93.12.20)