成人型循環器疾患の背景因子 —糖代謝異常と高血圧を中心に—

飯村 攻

Key Words: 糖代謝異常, 高血圧, インスリン抵抗性, 肥満, 加齢

(Jpn J Geriat 1994; 31: 1—9.)

はじめに

老年者における循環器疾患の発症要因としては年齢, 性, 食事性因子, 喫煙, アルコール, 身体活動などのいわゆる生活習慣と, 血清脂質, 耐糖能, 血圧, 肥満などの身体的条件の重要性が指摘される。この中では, 最近新たな問題として高血圧, 糖尿病, 脂質代謝異常に共通する背景因子としてのインスリン感受性低下と, それに基づく高インスリン血症が大きな関心を呼ぶようになってきた¹⁾。

一方, 高血圧と糖尿病の合併が生命予後を著しく劣悪化することは, 国外の Framingham の研究²⁾のみならず, 国内でも久山町研究の成果(尾前, 1985³⁾)等で既に力説されてきたところである。

そこで本日の機会には, 本邦における成人型循環器疾患の背景を, 上記のごとく, ことさらに最近重視される糖代謝異常と高血圧の合併, さらにそれらに共通する要因としてのインスリン抵抗性の視点から, これまでに得られてきた教室の成績を要約し, ここに報告することとする。

I. 糖代謝異常と高血圧の合併

まず冒頭に, われわれが北海道の2農村で継続してきた, 臨床疫学的, ともしうべき研究成果^{4)~6)}の一端を紹介する。

この研究は1977年を初年度とし, 当初40歳から65歳未満の住人, 両町合わせて1996名を無作為的に抽出し, 以後今日に至るまで継続追跡してきたものである。

Background of Cardiovascular Diseases in Adult
—With Special Reference to Metabolic Disorder
of Glucose and Hypertension

O. Iimura: 札幌医科大学医学部第二内科

この研究でまず注目されたことは, 初年度の成績で既に, 正常血圧者に比べ境界域高血圧者, さらに高血圧者へと, 年齢, 血圧のみならず血清の総蛋白, 総コレステロール, 中性脂肪, β リポ蛋白, 空腹時血糖, 肥満度, 皮下脂肪厚がいずれも高くなり, 高血圧者における栄養の過剰状態が極めて明瞭に示されていたことである。そして, 追跡開始後の10年間に正常血圧, 境界域高血圧から高血圧へと進展した高血圧進展群は, しかるざる非進展群に比し, 空腹時血糖を含め, 先にあげた初年度調査の諸量がいずれも有意な高値となっていた。つまり, 過栄養ともいふべき状態が高血圧を明らかに促進していたという所見である。また, 同じ10年間で, 非糖尿病から糖尿病へと進展した群は非進展群に比べ, 血清総蛋白, 血清脂質, 肥満度のみならず, 収縮期血圧, 拡張期血圧がいずれも高値を示していた。

表 1 糖尿病と高血圧の相関

1) 高血圧進展に関する多重ロジスティック解析

	F 値
年齢	28.927
肥満度	16.765
早朝空腹時血糖値	2.995

変数: 性, 年齢, 肥満度, 血漿総蛋白濃度, 尿酸値, 早朝空腹時血糖値, 血清総コレステロール値

2) 糖尿病進展に関する多重ロジスティック解析

	F 値
肥満度	27.439
年齢	14.036
血圧値	5.398

変数: 性, 年齢, 肥満度, 血圧値, 血漿総蛋白濃度, 血清総コレステロール値

初年度諸変数の解析結果

さらに、以上の成績を用いた多重ロジスティック解析の結果は、表1のごとくで、上段の高血圧進展には年齢、肥満度、早朝空腹時血糖が有意な促進因子となり、下段の糖尿病の進展には肥満度、年齢と血圧値が有意な因子となっていた。すなわち、高血圧の進展には糖代謝が、また、糖尿病のそれには高血圧が関与するというのである。

一方、この対象例中における糖代謝異常と高血圧の合併頻度を検討した結果は以下のごとくであった。すなわち、糖代謝各群中における高血圧の頻度は、正常糖代謝群、境界型糖尿病群、糖尿病群と進むにつれ、高血圧の頻度(各、18.4%、25.4%、39.7%)、境界域高血圧の頻度(各、14.0%、21.6%、22.3%)がいずれも高くなる。また、血圧値からみて、正常血圧群、境界域高血圧群、高血圧群となるにつれ糖尿病の頻度(各、3.9%、7.6%、10.7%)、境界型糖尿病の頻度(各、39.8%、53.8%、49.5%)は高くなっていく。つまり、いずれの疾患を基軸にとっても、高血圧と糖尿病の合併頻度は著明に促進されるということが結論づけられる。

さらに、糖代謝異常と肥満を合わせた視点からみた高血圧の頻度は図1のごとくであり、これらの相関はいっそう明瞭なものとなる。

そして、ここでは降圧薬服用の影響を除くため、正常血圧者と境界域高血圧者に限り、早朝75g 経口糖負

荷試験時の血糖値(図2、上段)と血漿インスリン値(図2、下段)を両群で対比すると、空腹時インスリン値には差がなく、糖負荷後60分のインスリン値にも有意差はないが、空腹時血糖値、60分血糖値、120分と糖負荷後120分の総和(Σ 値)の血糖値、血漿インスリン値ではいずれも境界域高血圧者(BHT)が正常血圧者(NT)より、有意な高値を呈していた。

さらに、総計990例の検討(表2)では、相関係数自体は必ずしも高いものではないが、上段、血糖値、下段血漿インスリン値は、両者とも、同日測定の上段収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)と空腹時、60分、120分、 Σ 値それぞれが推計学的に有意な正相関を示していた。

以上述べてきた所見は農村における住民を対象とした疫学的、あるいは臨床疫学的ともいふべき調査の結果で、精度そのものについてはなお多少の問題も残していよう。しかし、これらを要約すれば、高血圧の背景因子として過剰栄養状態ともいふべき状況が存在する、高血圧、糖尿病いずれもの促進に栄養過多が関与している、高血圧、糖尿病の合併頻度は高く、相互に促進因子となる、高血圧症ではインスリン抵抗性の存在が示唆され、血圧値と血糖値、血漿インスリン値は正相関する、以上のように述べることでできよう。

II. 高血圧とインスリン感受性

さてそれでは、はたして高血圧と糖代謝異常に共通する背景因子として、インスリン抵抗性あるいは高インスリン血症が存在するか否か。Reaven⁷⁾はこれらと脂質代謝異常、さらに最近では高尿酸血症、動脈硬化症、血液凝固能亢進を含め、Syndrome X なる症候群を提唱し、Kaplan⁸⁾は耐糖能異常、高トリグリセリド血症、高血圧、腹部肥満を死の四重奏と述べ、多くの興味をよんでいることは周知のごとくである。そこで以下には、本邦においてもこのような相関が成立しているかどうかを検討した。

まず、先に述べた疫学的知見とは異なり、より厳密な条件下で検討すべく、入院中の正常血圧者(NT)、本態性高血圧患者(EHT)について、性、年齢、体重を極力マッチさせ、75g 経口糖負荷試験時の血糖値、血漿インスリン値を慎重に対比した。その結果は図3のごとく、両群間で空腹時の血糖値や血漿インスリン値に有意差はみないが、負荷後120分間総計の Σ 血糖値、 Σ インスリン値では、本態性高血圧患者群(EHT)が正常血圧群(NT)より有意な高値を示していた。この

図1 肥満の有無および血糖各群における高血圧の頻度(初年度成績)

1) 血糖

2) 血漿インスリン

図2 正常血圧者と境界域高血圧者の血糖値, 血漿インスリン値(75g OGTT 施行時)

検討結果からすると, 本態性高血圧患者は血漿インスリン値が高にかかわらず血糖値も高く, そこにはインスリン感受性低下の存在が十分に示唆される。

ただ, このインスリン感受性を正確に測定することは技術的にかなりの困難さを要し, 実際には人工膵臓を用い, インスリン負荷時に一定の血糖を維持するに要する糖の補給量から, 糖の利用速度を推測するグルコース・クランプ法⁹⁾が最善とされる。この値はM値として表示され, 図4の左は体重当り, 右は体表面積当りとして算出されたものであるが, いずれも, 本態

性高血圧患者(EHT)の値は正常血圧者(NT)のそれより有意に低く, 本態性高血圧患者におけるインスリン感受性低下は明らかといえる。さらにこのM値は, 高血圧が顕性化した本態性高血圧患者に限らず, 若年の正常血圧者でも, 高血圧の家族歴が明確な高血圧家族歴陽性群が, 家族歴の全くない同年齢正常血圧者群より明らかな低値を示していた。つまり, 高血圧の素因を有するものでは, 高血圧の発症以前から既にインスリン感受性の低下は存在しうるといことである。

表 2 収縮期 (SBP), 拡張期 (DBP) と血糖値, 血漿インスリン値 (75 gOGTT 時) の相関

1) 血糖

	FG	60 G	120 G	ΣG
SBP	0.249 p<0.001	0.242 p<0.001	0.279 p<0.001	0.284 p<0.001
DBP	0.209 p<0.001	0.193 p<0.001	0.218 p<0.001	0.224 p<0.001

2) 血漿インスリン

	F-IRI	60 IRI	120 IRI	ΣIRI
SBP	0.104 p<0.01	0.144 p<0.001	0.211 p<0.001	0.191 p<0.001
DBP	0.175 p<0.001	0.192 p<0.001	0.212 p<0.001	0.235 p<0.001

相関係数 (n=990)
有意確率

次に, それではインスリン感受性の低下, あるいはそれに基づく高インスリン血症が, いかにして高血圧の発症ないしはその促進機転に関わりうるか, である. 詳細は省くが, グルコース・クランプ法により, 血漿インスリン (IRI) 値が100mu/l 程度になるインスリン負荷時の諸量の変動を検討すると, 正常血圧者, 本態性高血圧患者とも, 血漿ノルエピネフリン, 血漿レニン活性, 血漿アルドステロン濃度はいずれも上昇する. 一方, 尿中 Na 排泄量, 腎の Na 排泄率 (FENa) はいずれも低下する. つまり, 高インスリン血漿に伴い,

交感神経活性は亢進し, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系も活性が亢まり, 一方では腎の Na 再吸収が促進されて尿中への Na 排泄低下と, 恐らくは体内 Na 量・体液量の増大が生ずるものと考えられる. ただし, これらの変化については, 正常血圧者と本態性高血圧患者の間で有意な差異は認められなかった. また, インスリンには直接的な血管拡張作用があり, この急性負荷試験では血圧の変化も明らかではなかった.

この様に, 要約としては, 本態性高血圧患者ではインスリン感受性の低下と, それに伴う代償性の高インスリン血漿が認められる, 本症におけるインスリン感受性の低下は, 高血圧の発症ないしは顕性化の以前から存在する, 高インスリン血症は腎における Na 再吸収を促進し, 他方では交感神経系, レニン・アンジオテンシン系を刺激し, これらの亢進は高血圧の発症・促進に寄与しうる, 以上のように述べる事が可能かと考える.

III. 肥満とインスリン感受性

次に肥満とインスリン感受性について述べる. 表 3 は body mass index (BMI) 25.0以上の肥満者と25.0未満の非肥満者の比較である. 上段の空腹時血糖値, 空腹時血漿インスリン値には有意差をみないが, グルコース・クランプ法により計測されたインスリン感受性 (M 値) は, 非肥満者に較べ肥満者が有意な低値を示していた. 一方, 下段の, グルコース・クランプ法

図 3 本態性高血圧患者の75g OGTT 施行時の血糖値と血漿インスリン値

図4 本態性高血圧患者のインスリン感受性

表3 肥満とインスリン感受性および肥満者における高インスリン血症の影響

肥満とインスリン感受性

	非肥満者 (n=15)	肥満者 (n=12)	P
空腹時血糖 (mg/dl)	88.5±2.0	90.8±0.8	n.s.
空腹時 IRI (μU/ml)	5.41±0.57	6.19±0.86	n.s.
M値 (mg/kg/min)	7.87±0.41	4.45±0.42	p<0.001
M値 (mg/m²/min)	286.6±15.7	191.8±16.4	p<0.001
高インスリン血症 (GC) による変化			
ΔpNE	51.5±21.9*	37.5±10.1**	n.s.
ΔPRA	0.77±0.19**	0.86±0.25**	n.s.
ΔPAC	22.3±7.4**	24.4±9.3*	n.s.
ΔUNaV	27.3±14.9	-42.3±15.2*	p<0.01
ΔFENa	0.07±0.06	-0.16±0.06*	p<0.05

*: p<0.05 **: p<0.01

による高インスリン血症時の変化で、血漿ノルエピネフィリン (pNE)、血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン濃度 (PRC) の上昇は両群で差をみない。しかし、尿中 Na 排泄量 (UNaV)、腎の Na 排泄率 (FENa) は、非肥満者で不変もしくは軽度上昇であるのに反し、肥満者では明らかな抑制が生じており、両群間で有意な相違が認められた。

他方、インスリン感受性低下には、BMI に示されるような全身的な肥満より腹部肥満、ことに腹部内臓脂肪の蓄積がより大きく関与するといわれ、腹部内臓脂肪量の評価には X 線 CT による計測法がしばしば用いられる。そして、この方法を用いた検討からは、肥満、非肥満を合わせた正常血圧者では、インスリン感受

性 (M 値) と肥満度 (BMI)、腹部内臓脂肪量 (VF%) のいずれもが有意に負に相関した (図 5)。しかし、対象を非肥満者のみに限ると、M 値と BMI の間にはもはや有意な相関は認め難くなる。これに反し、M 値と腹部内臓脂肪量 (VF%) の間にはなお有意な負の相関が存在し、腹部内臓脂肪量の増加がインスリン感受性低下とより緊密に相関しえることが示唆される。

以上、肥満とインスリン感受性の関連性を要約すると、肥満者ではインスリン感受性が著明に低下しており、高インスリン血症時の Na 貯留効果も正常対照例より著しい、ただし、高インスリンによる交感神経系、レニン・アンジオテンシン系の促進効果は正常対照例と差をみない、インスリン感受性の低下には、BMI に示されるごとき全身性の肥満より、腹部内臓脂肪量の増大がより緊密に関与しうる、以上のように述べることで出来よう。

IV. 加齢とインスリン感受性

ここではインスリン感受性に及ぼす加齢の影響を検討する。

図 6 は 40 歳未満の若年群と、これ以上の中・高年群の比較であるが、図の左半分は正常血圧者、右半分は本態性高血圧患者で、上段は体重当りの M 値、下段は体表面積当りの M 値を示す。ここで極めて興味深いことは、左図の正常血圧者では中・高年群のインスリン感受性 (M 値) が若年群に比し有意な低値となっているが、右図の高血圧患者では、このような加齢によるインスリン感受性の低下は認められず、若年時既に M 値が低く、中・高年になってもこの低下は変わらないと

図5 正常血圧者におけるインスリン感受性 (M 値) と体重 (BMI) および腹部内臓脂肪量 (VF%) の相関

いう所見を呈していたことである。事実、同じような図の割り振り (図7) で、左半分が正常血圧者、右半分が高血圧患者で、上段に体重当りの M 値と年齢の相関、下段に体表面積当りの M 値と年齢の相関をみると、左図の正常血圧者では M 値と年齢の間に有意な負の相関が認められる。しかし、右図の高血圧患者では、インスリン感受性 (M 値) と年齢の間に特定の関係は認められなくなる。

さらに、グルコース・クランプ法による高インスリン血症時には、正常血圧者では血漿ノルエピネフリン、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度が上昇し、若年群と中・高年群でこの上昇程度に差は認められなかった。ただ、正常血圧の若年群では尿中 Na 排泄量、腎の Na 排泄率がほぼ不変であったのに対し、中・高年正常血圧者ではこれらの減少が著しかった。一方、高血圧群では、中・高年者の血漿ノルエピネフリンの上昇が強く、レニン・アルドステロンの変化量は低レニン患者の故もあってむしろ弱く、変化率としての検討

は若年群と差をみない。また、尿中 Na 排泄量、腎 Na 排泄率は若年群、中・高年群ともに有意な減少を示し、両群間には差をみない。そして、ここでは対照とされた若年・非肥満・正常血圧者こそが、本来の正常対照群とみなすべきもので、この群では上に述べてきた諸指標に対する高インスリン血症の影響は必ずしも著しいものではなく、加齢、肥満、高血圧の存在と共に高インスリン血症に対する反応も大きく変化するものと考えざるをえなかった。

以上を勘案すると、まず第1に正常血圧者では加齢と共にインスリン感受性が低下し、中・高年群は、若年群に比し、高インスリン血症時の腎 Na 貯留作用は顕著であるが、交感神経系、レニン・アンジオテンシン系に対する刺激作用には差がない。他方、本態性高血圧患者では、インスリン感受性が若年時より既に低下しており、加齢の影響は明らかではなくなる。高インスリン血症時の腎 Na 貯留作用、交感神経系、レニン・アンジオテンシン系の促進効果は認められるもの

図6 加齢とインスリン感受性 (M 値)

の、これに対する加齢の影響は明らかではない。
以上のように申し述べる事が出来よう。

V. インスリン感受性からみた昇圧機転

以上、主に疫学と臨床上の所見から、高血圧と糖尿病の合併、両者に関わるインスリン感受性の問題、インスリン感受性自体に対する肥満、加齢の影響等を述べてきた。インスリン抵抗性が何故高血圧の発症・進展に関与するかの機転は、今なお不明といわざるをえないが、現時点でのおおよその推測を述べれば図8のごとくになる。

すなわち、主に遺伝的素因に基づき、一部は肥満や環境因子の影響を受けるインスリン感受性の低下は、代償的に高インスリン血症を生じ、持続的な高インスリン血症は Na-K ATPase 活性の亢進、Na⁺プロトン

ポンプの促進、交感神経活性の亢進などを介して血圧の上昇を招来する。同時に、インスリンの持つ成長因子様の作用は血管平滑筋の増殖等を介して血圧上昇と心・血管肥厚に連なる。また、リボ蛋白リパーゼ活性の抑制等により高脂血症の原因機転ともなりうる。インスリン分泌の亢進が持続して、膵β細胞の疲弊が起れば糖尿病を発症し、最終的には高血圧、さらには虚血性心疾患など、動脈硬化性病変の進展にも総合的に関与する。

以上のような推測も可能となつてこよう。勿論、これらについてはなお多くの部分が推測の域を出ず、今後更に詳細な追究を必要とするものであることに異論はない。

なお、最近ではインスリン感受性に対する降圧剤の影響が注目され、β遮断剤、利尿降圧剤の感受性低下と、

図 7 加齢とインスリン感受性 (M 値) の相関

図 8 高インスリン血症による血圧上昇機転

1993年9月

α_1 遮断剤, アンジオテンシン変換酵素阻害剤の感受性改善効果などが報告される¹⁰⁾. ただ, これらの薬剤のインスリン感受性に対する影響には, なお賛否両論が残されていることも事実である. 教室における成績では, Ca拮抗剤はインスリン感受性自体には明らかな影響を及ぼさず, 高インスリン血症時の血漿ノルエピネフリン, レニン・アルドステロンの上昇を抑制し, 腎Na再吸収促進を改善する効果を示していた. また, アンジオテンシン変換酵素阻害剤, アンジオテンシン受容体阻害剤のいずれもがインスリン感受性の改善効果を示し, インスリン感受性の抑制に対するアンジオテンシンIIのより直接的な効果が示唆された.

おわりに

以上申し述べてきた所見を要約すれば以下の如き結論がえられよう.

すなわち, 現在の本邦における高血圧の背景には過栄養状態ともいふべき状況が存在し, 高血圧と糖尿病の合併頻度は高く, 相互に病勢を促進する. この高血圧と糖代謝障害の共通した背景として, インスリン感受性の低下, つまりはインスリン抵抗性が存在する.

インスリン感受性の低下は肥満, 加齢で促進される. ただし, 本態性高血圧患者では若年時からインスリン感受性が低下しており, 加齢との相関は乱れる.

高インスリン血症は交感神経系, レニン・アンジオテンシン系の活性を亢進させ, 一方では腎のNa再吸収を促進して尿中へのNa排泄を抑制し, 高血圧の発症・進展の機転に関わりうる.

アンジオテンシン変換酵素阻害剤, Ca拮抗剤など, 一部の降圧剤はインスリン感受性を改善, または高インスリン血症の作用に拮抗する効果を示しうる.

以上のように申し述べる事が出来ようかと考える. しかし, この領域の問題は, なお多分に印象論に傾いている部分が少なくなく, 今後より具体的な事象の解析へと歩を進めるべきと考え, ここに教室の成績を要約して報告した.

本報告は一部「厚生省循環器病研究費, 3公-5, 高血圧と耐糖能異常合併の病態解明と治療に関する研究」による研究成果によった.

文 献

- 1) WHO 専門委員会報告 (1987): 老年者における循環器疾患の予防 (木原正博, 家森幸男 訳), 診療新書, 大阪, 1988.
- 2) Castelli WP: Epidemiology of CHD: The Framingham Study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
- 3) 尾前照雄: 高血圧症と病態の予後, 日内会誌 1985; 74: 401-415.
- 4) 飯村 攻, 老松 寛, 木島敏明, 尾崎文夫, 太田茂樹, 遠藤利昭, 高田 徹, 中村保博: 寒冷地における循環器疫学調査 (第1報) - 寒冷地農村 T 町と温暖地同 S 町における初年度調査結果 -, 日老医誌 1984; 21: 350-360.
- 5) Tanaka S, Hayase A, Hashimoto A, Takagi Y, Kondo S, Hayashi K, Yamamoto M, Iimura O: Hypertension and cardiovascular diseases in an epidemiological study in Hokkaido, Japan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 7): S83-S86.
- 6) Saitoh S, Tanaka S, Kondoh S, Takagi Y, Fujisawa J, Yoshida E, Ishii K, Aoyama S, and Iimura O: Glucose tolerance, obesity, and hypertension: Epidemiological study in Hokkaido, Japan. *Ann New York Acad Sci* 1993; 676: 342-344.
- 7) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- 8) Kaplan NM: The deadly quartet—Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
- 9) DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: The glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 6: E214-E223.
- 10) Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of anti-hypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14(Suppl 4): 39-47.