

若年非肥満高血圧におけるインスリン抵抗性

—経口糖負荷試験による検討—

河邊 博史* 齊藤 郁夫* 和井内英樹*
西野 素子* 竹下 栄子**

従来より、肥満者に高血圧が多いことは、特に中年においては明らかであり¹⁾²⁾、また肥満者がインスリン抵抗性の状態にあることも、良く知られている事実である³⁾⁴⁾。最近になり、肥満者と同様に高血圧者でも、正常血圧者に比べてインスリン抵抗性の状態にあることが報告され⁵⁾、高インスリン血症あるいはインスリン抵抗性が、肥満と高血圧を結びつける1つの因子として注目されてきている⁶⁾⁷⁾。しかしながら、高血圧を有する若年の非肥満者が、同年齢の非肥満正常血圧者あるいは肥満でも正常血圧の者と比べて、インスリン抵抗性の状態にあるかどうかについてはいまだ明らかではない。

そこで今回、若年の肥満および非肥満の正常血圧者と高血圧者に対して、75g-経口糖負荷試験を行い、上記の点について検討した。従来、このインスリン抵抗性の評価には、グルコース・クランプ法⁸⁾が最も精度が高いといわれているが、日常の一般臨床では、その煩雑さが問題となっている。最近、空腹時の血糖/インスリン比がその代用として有用で

あるとの報告がなされたことより⁹⁾、今回私どもは空腹時におけるこの比を求めるとともに、75g-経口糖負荷試験も行って検討した。

対象ならびに方法

健康診断(健診)時に、血圧高値、体重オーバー、尿糖陽性などを指摘され、再検査あるいは面接を行った、平均年齢 20 ± 1 歳(16~24歳)の男子学生88名を対象とした。

血圧は、あらかじめ精度を確認したBP-103N(日本コーリン)を用いて測定した。健診時および2週間以上の間隔をあけて、その後2回測定した座位血圧により、すべて収縮期血圧140mmHg以上かつ/もしくは拡張期血圧90mmHg以上を呈した高血圧群と、すべて140/90mmHg未満であった正常血圧群の2群に分けた。なお、高血圧群には、血液、尿検査などを行い、二次性高血圧の可能性を否定するとともに、降圧薬の投与を受けていないことも確認した。また、健診時に測定した身長、体重よりbody mass index〔以下BMI; 体重(kg)/身長(m)²〕を計算し、26以上を肥満群、26未満を非肥満群とした。

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学病院中検内分泌

表 1 4 群の臨床的特徴

	NONT群 (n=29)	NOHT群 (n=12)	ONT群 (n=28)	OHT群 (n=19)
年齢 (歳)	20.3±0.2 *	19.6±0.6	18.6±0.5	19.9±0.5
身長 (cm)	171.4±1.2	170.5±2.1	170.6±1.0	173.3±1.6
体重 (kg)	64.1 ±1.3 ††	65.4±2.2 ††	86.6±1.5	92.9±2.7
BMI (kg/m ²)	21.8±0.4 ††	22.5±0.6 ††	29.7±0.4	31.0±0.6
収縮期血圧 (mm Hg)	125 ± 2	149 ± 2 ‡‡	123 ± 2	146 ± 1 ‡‡
拡張期血圧 (mm Hg)	67 ± 1	85 ± 2 ‡‡	71 ± 2	81 ± 3 ‡‡

* p<0.05 vs. 肥満正常血圧 (ONT) 群。†† p<0.01 vs. ONT および肥満高血圧 (OHT) 群。‡‡ p<0.01 vs. 非肥満正常血圧 (NONT) 群および ONT 群。NOHT=非肥満高血圧。BMI=body mass index。

以上の基準により, 88 名の対象者を以下の 4 群に分けた。すなわち, 非肥満正常血圧群 (以下 NONT 群, 29 名), 非肥満高血圧群 (以下 NOHT 群, 12 名), 肥満正常血圧群 (以下 ONT 群, 28 名), 肥満高血圧群 (以下 OHT 群, 19 名) である。これら 4 群の年齢, 体格, 血圧に関しては表 1 に示したが, NONT 群の年齢は ONT 群に比べてやや高かったが, 高血圧の 2 群間および肥満の 2 群間には, それぞれの血圧値および BMI に差を認めなかった。同様に, 正常血圧群, 非肥満群の血圧値, BMI にも差を認めなかった。

すべての対象者には, 事前に検査内容について説明し, 同意を得てから日を改めて, 75 g-経口糖負荷試験を施行した。今回の検討は在学中の学生を対象としたため, 時間的制約があり, 60 分間のみの糖負荷試験を行った。検査はすべて午前中, 12 時間以上の絶食

後に行い, 前, 30 分, 60 分後に肘静脈より採血し, 血糖, インスリンを測定した。血糖は glucose-oxidase 法, インスリンは radio-immunoassay にて測定した。

本文中の数値は, すべて平均±標準誤差で表した。4 群間の差の検定には ANOVA および Scheffe's multiple comparison tests を用いた。また, 対応のあるデータに関しては, Student's t-test あるいは Wilcoxon matched-pairs signed rank test を用いた。各因子間の相関は, 最小自乗法により相関係数を求め, 回帰方程式を構成した。空腹時血糖/インスリン比 (以下 G/I 比), 平均血圧, BMI の関係については, 重回帰分析を行った。なお, p<0.05 を統計学的に有意差ありとした。

若年非肥満高血圧におけるインスリン抵抗性

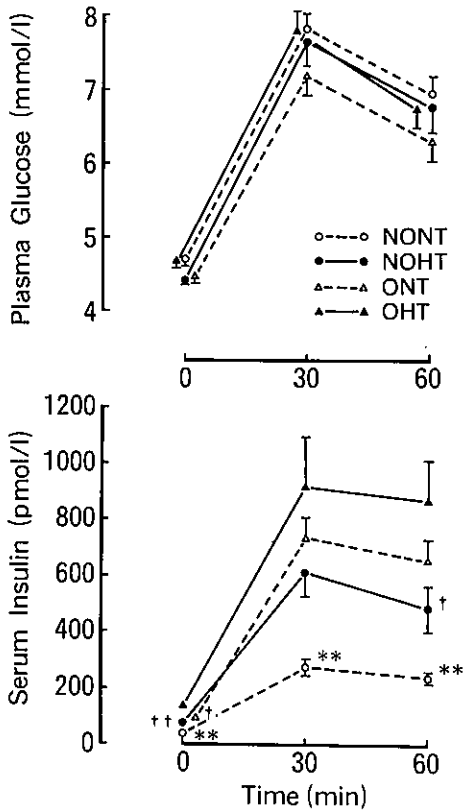


図 1 4群における75g-経口糖負荷試験結果。NONT=非肥満正常血圧(n=29), NOHT=非肥満高血圧(n=12), ONT=肥満正常血圧(n=28), OHT=肥満高血圧(n=19)。**p<0.01 vs. 他の3群。†p<0.05, ††p<0.01 vs. OHT群。

成 績

1) 75g-経口糖負荷試験成績(図1)

今回の検討では、空腹時血糖6.1mmol/l(110mg/dl)以上、60分値8.9mmol/l(160mg/dl)以上の者は、あらかじめ対象者から除外した。したがって、血糖値は、空腹時および糖負荷後30分、60分とも正常で、4群間に差を認めなかった。一方、空腹時のインスリ

ン濃度は、NOHT群(77.8±10.3pmol/l)がNONT群(39.8±2.7pmol/l)に比べて有意に高値であり、OHT群(146.5±16.5pmol/l)の値は、他の3群に比べて有意に高値であった。しかし、NOHT群とONT群(98.4±8.4pmol/l)のインスリン値には差を認めなかった。糖負荷後も、NOHT群のインスリン値はNONT群に比べて有意な高値を示したが、NOHT群とONT群の間には差を認めなかった。糖負荷後30分、60分のインスリン値は、ONT群とOHT群の間に差を認めなかったが、OHT群の60分値はNOHT群のそれに比べて有意に高値を示した。

2) インスリン抵抗性に関する指標

空腹時のG/I比は、NOHT群(0.067±0.008)がNONT群(0.133±0.008)に比べて有意に(p<0.01)低値であった。NOHT群とONT群(0.057±0.006)の間には差を認めなかったが、OHT群(0.041±0.005)のG/I比は他の3群に比べて有意に低値であった。また、4群の糖負荷後30分、60分のG/I比にも同様の傾向を認めた。血糖曲線下面積/インスリン曲線下面積比もまた、NOHT群(0.019±0.003)がNONT群(0.038±0.003)に比べて有意に低値であったが、NOHT群とONT群(0.014±0.001)、OHT群(0.013±0.002)の間には有意差を認めなかった。

血糖曲線下面積/インスリン曲線下面積比と体重、BMI、平均血圧との間には、それぞれ有意な負相関を認めたが、今回の検討より、血糖曲線下面積/インスリン曲線下面積比と空腹時G/I比との間に、r=0.823の良好な正相関(p<0.001)を認めたので、次に空

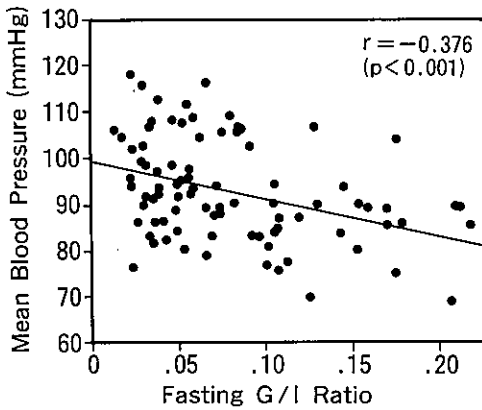


図2 全症例 (n=88) における空腹時血糖 (G) / インスリン (I) 比と平均血圧の関係。

空腹時 G/I 比と上記諸因子との関係についても検討した。空腹時 G/I 比と体重 ($r = -0.571$, $p < 0.001$), BMI ($r = -0.615$, $p < 0.001$), 平均血圧 ($r = -0.376$, $p < 0.001$, 図2) との間には, 血糖曲線下面積/インスリン曲線下面積比と同様に, それぞれ有意な負相関を認めた。さらに, 重回帰分析でも, 平均血圧と BMI は, 空腹時 G/I 比に対してそれぞれ独立した, 統計学的に有意な相関関係を有していた。

考 察

今回の検討より, 平均年齢 20 歳の若年者において, 非肥満高血圧者は年齢, BMI を一致させた正常血圧者に比べて, 空腹時および糖負荷後のインスリン値が高く, 空腹時 G/I 比が低く, 負荷後の血糖曲線下面積/インスリン曲線下面積比が低かった。しかし, 以上のパラメーターは, 肥満正常血圧者とは差を認めなかった。また, 全症例において, 空腹時 G/I 比と血圧との間には, 対象者の BMI

とは独立した有意な負相関を認めた。

空腹時の血糖値は, 一次的には肝臓からの糖の遊離の程度によって決まるが, その後は血清インスリン濃度により調節されている。したがって, 空腹時 G/I 比は, インスリン抵抗性の 1 つの指標となることから⁹⁾, 私どもも今回, インスリン感受性の 1 指標として用いた。

以前から, 肥満高血圧者は肥満正常血圧者に比べて, インスリン抵抗性の状態にあり, また肥満者は非肥満者よりインスリン抵抗性の状態にあることも報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。今回の私どもの成績は, 以上の報告を平均年齢 20 歳の若年者で再確認したとともに, この年齢の非肥満高血圧者は非肥満正常血圧者に比べて, インスリン抵抗性の状態にあることも認めた。事実, 今回の成績より, 非肥満高血圧者のインスリン抵抗性状態の程度は, 肥満正常血圧者の程度とほとんど同様であった。最近 Sechi ら¹²⁾ は, 平均年齢 49 歳の白人中年者を対象とした研究で, 非肥満正常血圧者と比べて, 肥満正常血圧者, 肥満高血圧者, 非肥満高血圧者においては, 有意な空腹時インスリン高値および G/I 比低値を認めたと報告している。しかしながら一方で, インスリン抵抗性と血圧の関係には, 人種による違いが存在するとの報告もある¹³⁾。今回の私どもの成績からは, 若年日本人男子の非肥満高血圧者では, すでにインスリン抵抗性の状態にあることが示唆された。

さらに最近私どもは, 肥満学生において, 日常生活での運動レベルと空腹時 G/I 比の間に有意な相関があることを報告した¹⁴⁾。また, 組織のインスリン感受性は, たとえ体重

変化が小さくても、肥満者が運動量を増やすことにより改善することがすでに報告されている¹⁵⁾。私どもは本研究において、空腹時G/I比が血圧と相関し、それはBMIあるいは体重とは独立したものであることを示した。このことは、運動療法がインスリン感受性を改善することにより、血圧を低下させることを示唆しているが、この関係を明らかにするためには、さらに詳細な研究が必要と思われる。

以上、今回の成績より、若年日本人男子において、非肥満高血圧者は年齢、BMIを一致させた正常血圧者と比べて、すでにインスリン抵抗性の状態にあり、それは同年齢の肥満正常血圧者とはほぼ同等であることが示唆された。すなわち、インスリン抵抗性は高血圧と関連していたが、それは肥満とは独立して認められることが明らかとなった。

総 括

平均年齢20歳の男子学生において、高インスリン血症およびインスリン抵抗性が、肥満とは独立して、高血圧と関連しているかどうかについて検討した。

1. 88名の対象者を、非肥満正常血圧群(29名)、非肥満高血圧群(12名)、肥満正常血圧群(28名)、肥満高血圧群(19名)の4群にわけ、75g-経口糖負荷試験を行った。
2. すべての群において、空腹時および糖負荷後の血糖値には差を認めなかった。
3. 非肥満正常血圧群と比べて、非肥満高血圧群の空腹時および糖負荷後のインスリン値は有意に高値であったが、肥満正常血圧

群とは差を認めなかった。

4. 非肥満高血圧群の血糖/インスリン比および血糖曲線下面積/インスリン曲線下面積比は、非肥満正常血圧群より有意に低値であったが、肥満正常血圧群とは差を認めなかった。
5. 肥満高血圧群は、他の3群に比べて、空腹時インスリン値が高く、空腹時血糖/インスリン比が低値であった。
6. 全症例において、空腹時血糖/インスリン比と平均血圧との間には有意な負相関が認められ、この関係はbody mass indexを含む重回帰分析においても認められた。

以上より、若年日本人男子において、インスリン抵抗性は肥満とは独立して、高血圧と関連していることが示唆された。

文 献

- 1) Modan, M., et al.: Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.*, 75: 809-817, 1985
- 2) Havlik, R. J., et al.: Weight and hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 98: 855-859, 1983
- 3) Kolterman, O. G., et al.: Mechanism of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J. Clin. Invest.*, 65: 1273-1284, 1980
- 4) Bonadonna, R., et al.: Obesity and insulin resistance in man: a dose response study. *Metabolism*, 39: 452-459, 1990
- 5) Ferrannini, E., et al.: Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 317: 350-357, 1987
- 6) Singer, P., et al.: Postprandial hyperinsulinemia in patients with mild essential hypertension. *Hypertension*, 7: 182-186, 1985

- 7) Reaven, G. M. & Hoffman, B. B.: A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? *Lancet*, ii: 435-437, 1987
- 8) DeFronzo, R. A., et al.: The glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.*, 6: E 214-E223, 1979
- 9) Caro, J. F.: Insulin resistance in obese and nonobese man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73: 691-695, 1991
- 10) Manicardi, V., et al.: Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62: 1302-1304, 1986
- 11) Rocchini, A. P.: Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and non-obese subjects. *Hypertension*, 17: 837-842, 1991
- 12) Sechi, L. A., et al.: Serum insulin, insulin sensitivity, and erythrocyte sodium metabolism in normotensive and essential hypertensive subjects with and without overweight. *Clin. Exp. Hypertens.*, A13: 261-276, 1991
- 13) Saad, M. F., et al.: Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N. Engl. J. Med.*, 324: 733-739, 1991
- 14) Saito, I., et al.: Leisure time physical activity and insulin resistance in young obese students with hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 5: 915-918, 1992
- 15) Bjorntorp, P., et al.: The effect of physical training on insulin production in obesity. *Metabolism*, 19: 631-638. 1970