

肥満者におけるインスリン抵抗性と高血圧に関する研究 ——身体トレーニング前後の比較——

Relationship between insulin resistance and hypertension —Effect of physical training—

押田 芳治* 佐藤 祐造* 近藤 孝晴*
戸田 安士* 伊藤 章* 佐藤 寿一**
大沢 功** 坂本 信夫** 木村 正剛***

Yoshiharu OSHIDA *, Yuzo SATO *, Takaharu KONDO *
Yasushi TODA *, Akira ITO *, Juichi SATO **
Isao OHSAWA **, Nobuo SAKAMOTO **, Seigo KIMURA ***

To clarify relationship between insulin resistance and hypertension in obesity using the euglycemic clamp technique, eight nondiabetic obese subjects were studied before and after weight reduction following dietary restriction and physical exercise therapy. The following results were obtained.

1) Insulin sensitivity significantly improved from 2.93 ± 0.34 ml/kg/min to 6.03 ± 1.23 ml/kg/min ($P < 0.05$). At the same time, systolic, diastolic and mean blood pressure were significantly decreased from 141 ± 6 , 98 ± 4 and 114 ± 4 mmHg to 121 ± 4 ($P < 0.005$), 79 ± 3 ($P < 0.005$) and 93 ± 3 mmHg ($P < 0.001$), respectively.

2) Before reduction, insulin sensitivity was inversely related to systolic ($r = -0.744$, $P < 0.05$), diastolic ($r = -0.861$, $P < 0.01$) or mean blood pressure ($r = -0.857$, $P < 0.01$).

These results suggest that the severity of insulin resistance in obesity is directly correlated with that of hypertension and that not only dietary restriction but also physical exercise training is very effective on the improvement of insulin insensitivity and blood pressure.

緒 言

近年、我国において、肥満者は増加の一途をたどっており、肥満者における高血圧症の合併頻度は正常体重者の約2倍とされている¹⁾。すでに、我々は²⁾ euglycemic clamp法を用いて、単純肥満者の末梢におけるインスリン抵抗性の増大を認めているが、Ferranniniら³⁾は肥満を有しない

本態性高血圧患者においても insulin 感受性の減弱を報告している。また、DeFronzoら⁴⁾は insulin の遠位尿管でのナトリウム再吸収促進作用を確認していることから、肥満者に認められる高血圧症の合併にはインスリンの関与が推察される。

そこで、肥満者を対象に euglycemic clamp法より得られる、定量化されたインスリン感受性と血圧との関係、さらに減量に伴うインスリン感受

* 名古屋大学総合保健体育科学センター

** 同 医学部第三内科

*** 同 医学部

* Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

** The Third Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

*** Nagoya University School of Medicine

性と血圧の推移について検討を行った。

対象および方法

対象は、年齢が16才から45才まで (33±4才)、body mass index (BMI) が28.0から38.7までの (33.0±1.2)、女性2例を含む計8例の肥満者である (Table 1)。全例に経口75gブドウ糖負荷試験を行った結果、耐糖能は正常もしくは糖尿病域に達しない軽度の異常であった。また、身体的所見、血液生化学検査所見では、脂肪肝の合併以外異常を認めなかった。血圧は、安静臥床時に少なくとも3回測定し、収縮期および拡張期血圧の最も低値を採用した。対象者全例を名古屋大学医学部附属病院第三内科 (主任 坂本信夫教授) に入院させ、1日摂取エネルギー1,000~1,600kcalの食事療法と1日10,000歩以上の運動療法を4~8週間実施させた。治療前後に各々、既報⁵⁾⁶⁾⁷⁾の euglycemic clamp 法も行い、末梢におけるインスリン感受性の指標となる glucose metabolism (GM) と血糖値補正後の glucose metabolic clearance rate (MCR) を算出した。

なお、数値は平均値±標準誤差で示し、成績の統計学的処理は Student-t 検定を用いた。危険率5%未満を有意水準とした。

成 績

1. 体重およびBMI

食事療法と運動療法の併用により、体重は90.7±3.9kgから79.0±3.2kg (P<0.05)、BMIは33.0±1.2から28.8±1.0 (P<0.01) と有意に減少した (Table 1, Fig. 1)。

2. 血 圧

治療の結果、収縮期血圧は144±6 mmHg から121±4 mmHg (P<0.005)、拡張期血圧は98±4 から79±3 (P<0.005)、平均血圧は114±4 から93±3 (P<0.001) と各々有意の改善が認められた (Table 1.)。

Table 1. Physical characteristics of subjects before and after therapy

	Before	After
Age (yr.)	33±4	
Weight (kg)	90.7±3.9	79.0±3.2*
Height (cm)	165.4±2.3	
BMI	33.0±1.2	28.8±1.0**
Systolic BP (mmHg)	144±6	121±4***
Diastolic BP (mmHg)	98±4	79±3***
Mean BP (mmHg)	114±4	93±3****

・ Values are shown in mean ± SEM
 ・ Significantly different
 (* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.005, **** P < 0.001)
 ・ BP : Blood pressure

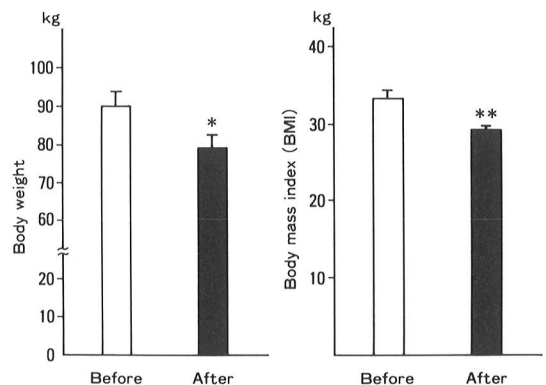


Fig. 1 Changes in body weight and body mass index (BMI) before and after therapy
 * P < 0.05, ** P < 0.01

3. 血漿インスリン濃度 (IRI), 血糖値

空腹時 IRI は、治療前13.8±2.0 μU/ml であり、治療後11.0±1.7 μU/ml と微減にとどまった。euglycemic clamp 中の IRI も同様な傾向を示した (Table 2)。

一方、空腹時および clamp 中の血糖値は、治療により各々、97.9±10.7 mg/dl から82.9±3.2 mg/dl, 101.5±11.5 mg/dl から83.9±4.1 mg/dl と、有意ではないが、減少傾向が認められた (Table 2)。

Table 2. Plasma insulin and glucose concentrations in the basal and during euglycemic clamp before and after therapy

	Insulin (μ U/ml)		Glucose (mg/dl)	
	Basal	Steady state	Basal	Steady state
Before	13.8 \pm 2.0	115.4 \pm 18.4	97.9 \pm 10.7	101.5 \pm 11.5
After	11.0 \pm 1.7	105.6 \pm 16.2	82.9 \pm 3.2	83.9 \pm 4.1

Values are shown in mean \pm SEM
There is no significant difference.

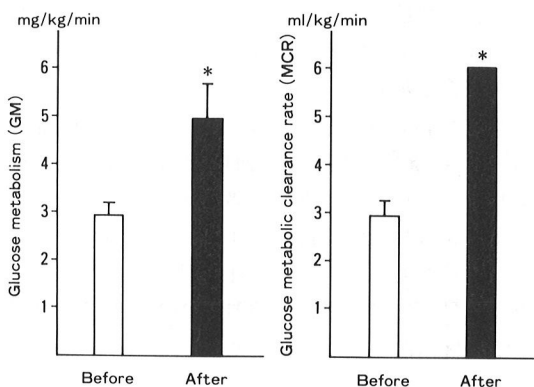


Fig. 2 Changes in glucose metabolism (GM) and glucose metabolic clearance rate (MCR) before and after therapy
* P < 0.05

4. インスリン感受性 (GM, MCR)

GM は、治療により 2.87 \pm 0.33 mg/kg/min から 4.89 \pm 0.77 mg/kg/min (P < 0.05), MCR は、2.93 \pm 0.34 ml/kg/min から 6.03 \pm 1.23 ml/kg/min (P < 0.05) と、有意に改善した (Fig. 2)。

5. 治療前における血圧とインスリン感受性 (MCR) との相関

収縮期血圧と MCR は $y = -0.320x + 7.322$, $r = -0.7436$ (P < 0.05) (Fig. 3) と、また、拡張期血圧と MCR は $y = -0.570x + 8.260$, $r = -0.861$ (P < 0.01) (Fig. 4), 同様に平均血圧と MCR は $y = -0.510x + 8.403$, $r = -0.857$ (P < 0.01) (Fig. 5) と、各々有意の負の相関関係が認められた。

考 察

これまで、我々²⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾は euglycemic clamp 法を用いて、トレーニング効果や単純肥満者、肥満糖尿病患者の治療効果を生化学的に評価してきた。本研究において、肥満者 8 例のインスリン感受性 (GM, MCR とともに) は、すでに繰り返し報告している健常者の成績に比して著明な低値を呈していた。また、Stampler ら¹⁾は、肥満者の高血圧合併頻度が正常体重者に比し極めて高率であるという疫学的成績を報告している。そこで、肥満者の内分泌、代謝学的特徴であるインスリン抵抗性と血圧との関係について検討を加えた。その結果、インスリン感受性 (MCR) は、収縮期、拡張期平均の各血圧に対して、Fig. 3, 4, 5 にみられるように有意の負の相関関係が認められた。また、Ferrannini ら³⁾は、肥満を有しない本態性高血圧患者においてもインスリン感受性の減弱を報告しており、高血圧の発症にはインスリンが何らかの役割を果しているものと考えられる。

このメカニズムについて、これまでの報告から推察してみると、肥満者および本態性高血圧患者に共通して存在するインスリン抵抗性は高インスリン血症を招来させ、インスリンは腎尿細管に作用して体内にナトリウムを貯留させ⁴⁾、一方で、カテコールアミンの放出を惹起させる作用を有しており、その結果⁸⁾、血圧が上昇するものと考えられる。また、我々は高インスリン血症の長期間の持続により、動脈硬化性病変が発症、進展する成績を疫学的にも⁹⁾、動物実験から¹⁰⁾も認めている。したがって、高インスリン血症、高血圧

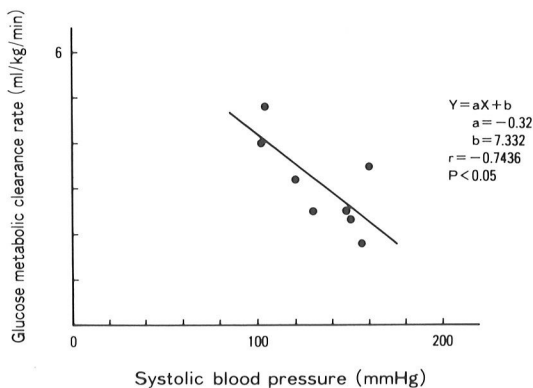


Fig. 3 Correlation between systolic blood pressure and glucose metabolic clearance rate in obesity

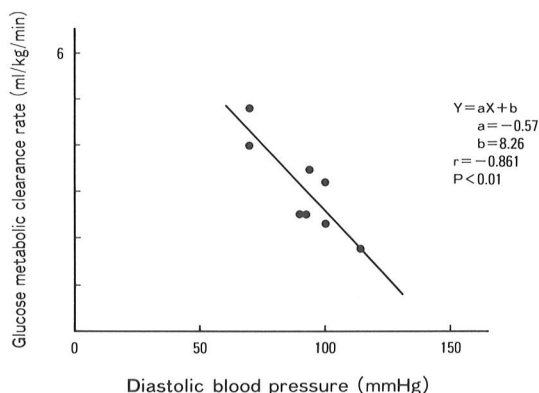


Fig. 4 Correlation between diastolic blood pressure and glucose metabolic clearance rate in obesity

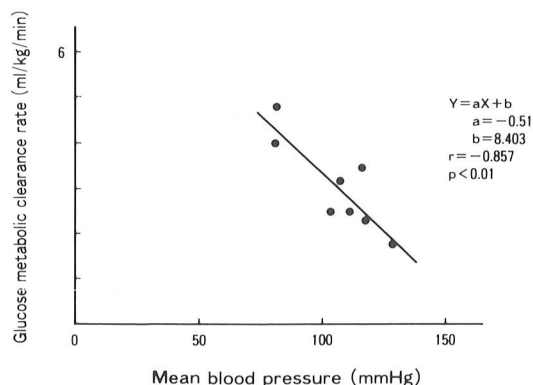


Fig. 5 Correlation between mean blood pressure and glucose metabolic clearance rate in obesity

症、動脈硬化症の3者は、相互にその発症、進展に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

しかしながら、食事療法と運動療法の併用により約10%の減量が得られ、インスリン感受性(MCR)は倍増した。しかも、収縮期、拡張期、平均の各血圧は、それぞれ16%、19%、18%と有意の低下が認められた。Jimenezら¹¹⁾は、肥満者が20%減量すると、肝におけるインスリンクリアランスが改善し、さらに減量すると膵でのインスリン産生も減少する成績を報告している。換言すれば、肥満者の減量は高インスリン血症を改善する。最近、我々⁷⁾は非肥満健常者を対象に、軽度のジョギングを1年間実施させ、著明なインスリンクリアランスの亢進を認めている。さらに、Romanら¹²⁾は、軽度の本態性高血圧患者の治療に運動トレーニングの有効性を強調している。したがって、インスリン感受性の低下、それに付随する高インスリン血症および高血圧を伴った肥満者の治療(減量)には、単に食事制限のみでなく、運動療法の併用が重要であると思われる。

結 語

8名の肥満者を対象に、食事療法(1日1,000~1,600kcal)と運動療法(1日1万歩以上の歩行)を用いた治療前後に euglycemic clamp 法を各々に実施し、その際同時に血圧の測定を行い、肥満者のインスリン感受性と血圧との関係について検討を加えた。

1. 上記の治療後、約10kgの減量が認められ、同時にインスリン感受性の改善と血圧の低下がみられる。

2. 肥満者のインスリン感受性(MCR)は、収縮期、拡張期、平均の各血圧とも有意の負の相関関係が認められた。

以上の事実は、肥満者のインスリン抵抗性が血圧の上昇に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。

References

- 1) Stampler R, Stampler J, Riedlinger W F, Algera G, Roberts R H : Weight and pressure : Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 240 : 1607-1610, 1978.
- 2) Ishiguro T, Sato Y, Oshida Y, Yamanouchi K, Okuyama M, Sakamoto N : The relationship between insulin sensitivity and weight reduction in simple obese and obese diabetic patients. *Nagoya. J. Med. Sci.* 49 : 61-69, 1987.
- 3) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico M A, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S : Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 317 : 350-357, 1987.
- 4) DeFronzo R A, Cooke C R, Andres R, Faloona G R, Davis P J : The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J. Clin. Invest.* 55 : 845-855, 1975.
- 5) Sato Y, Iguchi A, Sakamoto N : Biochemical determination of training effects using insulin clamp technique. *Horm. Metab. Res.* 16 : 483-486, 1984.
- 6) Sato Y, Hayamizu S, Yamamoto C, Ohkuwa Y, Yamanouchi K, Sakamoto N : Improved insulin sensitivity in carbohydrate and lipid metabolism after physical training. *Int. J. Sports Med.* 7 : 307-310, 1986.
- 7) Oshida Y, Yamanouchi K, Hayamizu S, Sato Y : Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or $\dot{V}O_2$ max. *J. Appl. Physiol.* 66 : 2206-2210, 1989.
- 8) Liang C-S, Doherty J U, Faillace R, Maekawa K, Arnold S, Gavras H, Hood W B Jr : Insulin infusion in conscious dogs : Effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J. Clin. Invest.* 69 : 1321-1336, 1982.
- 9) Sato Y, Yamanouchi K, Sakamoto N : Possible role of insulin on the pathogenesis of macrovascular disease in human diabetics : Clinical survey among 526 Japanese diabetic patients. *Tokoku J. exp. Med.* 141 (suppl 1) : 529-53, 1983.
- 10) Sato Y, Shiraishi S, Oshida Y, Ishiguro T, Sakamoto N : Experimental atherosclerosis-like lesions induced by hyperinsulinism in Wistar rats. *Diabetes.* 38 : 91-96, 1989.
- 11) Jimenez J, Zuniga-Guajardo S, Zinman B, Angel A : Effects of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics : Sequential changes in insulin production, clearance and Sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64 : 661-668, 1987.
- 12) Roman O, Camuzzi A L, Villaton E, Klenner C : Physical training program in arterial hypertension. *Cardiology* 67 : 230-243, 1981.

(1989年12月1日受付)

