

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて**メタボリック症候群における高血圧の管理**

中屋 豊, 原田 永勝, 馬渡 一諭, 高橋 章, 保坂 利男

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座代謝栄養学分野

(平成19年4月27日受付)

(平成19年5月9日受理)

はじめに

生活習慣の欧米化に伴い、わが国ではメタボリック症候群の罹患率が増えてきている。メタボリック症候群の診断の構成要素として、内臓脂肪肥満、高脂血症、耐糖能異常、高血圧があるが、高血圧以外は明らかな代謝疾患である。血圧はこれらの代謝疾患とは異なるものと考えられていたが、脂肪細胞の機能が明らかになり、最近両者の関連が注目されてきた。すなわち、高血圧の内の何割かは、あるいはかなりの部分が、内臓脂肪肥満に代表される代謝異常に由来していることが明らかになってきた。

内臓脂肪増加、インスリン抵抗性はメタボリック症候群に関わる大きな因子である。メタボリック症候群が血圧を上昇させるメカニズムとしては、インスリン抵抗性、交感神経活性、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 亢進、アディポネクチン低下などの多彩の機構が考えられている。メタボリック症候群における高血圧の基準は130/85mmHg以上(あるいは薬物治療中)が用いられている。これは日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン (JSH) 2004¹⁾における正常高値に相当する。これは、軽症であっても他の代謝性の疾患がある場合には厳格にコントロールする必要があることを強調している。

メタボリック症候群における高血圧の治療の基本は生活習慣の修正である^{2,3)}。また、メタボリック症候群では、薬剤を長期にわたり使用することより、薬剤の選択の際には、インスリン抵抗性に対する影響を考慮して選択する必要がある。薬剤がインスリン抵抗性に及ぼす影響については、多くの研究があり、特に高血圧の治療薬については多くの報告がある。

厳密な意味でメタボリック症候群を対象とした降圧療

法介入の試験は無いが、最近 Case-J study⁴⁾が ARB のカンデサルタンの有効性を報告している。しかしながら、高血圧治療においては、Ca拮抗薬などによる確実な降圧が最も重要であることも報告されている。また、 α グルコシダーゼ阻害薬による糖尿病発症の予防効果を検討した研究において、興味ある所見が得られている。 α グルコシダーゼ阻害薬は糖尿病の新規発症を抑制するのみならず、高血圧症の発症を抑制することが明らかにされている (STO-NIDDM)⁵⁾。また、この研究では同時に心筋梗塞などの発症も著明に抑制していることは注目に値する。ピオグリタゾンはインスリン抵抗性改善作用を持つが、同時に大血管障害を有意に抑制している⁶⁾。このように、メタボリック症候群における高血圧管理の面からはインスリン抵抗性や糖尿病の発症を抑制することが重要な課題であると考えられる。以下に各抗圧薬のインスリン抵抗性に対する作用について解説する。

1. アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)

一般に血流を増すと、糖の骨格筋への取り込みが増し、血流を減らす薬剤は取り込みが低下することが考えられる。ACEIは、骨格筋の血流を増加させ、糖の取り込みを促進する。この他にも、インスリン抵抗性改善にはブラジキニンの作用が考えられている⁷⁾。また、最近ではアンジオテンシンIIがインスリンの細胞内情報伝達機構に作用し、阻害することが報告されている。

臨床の大規模試験でも、ACEIにより、糖尿病の新規発症を抑制することが報告されている。さらに、腎糸球体の輸出細動脈を拡張させることにより、糸球体内圧を下げ、腎症の進行を抑制する効果がある。

2. アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)

降圧薬のうち、 α 遮断薬、ACEIは実験的にも、人における臨床試験でもインスリン抵抗性を改善することが認められている。しかしながら、同じRAS系の薬剤であるARBについては、動物実験の結果は必ずしも改善するという報告ばかりではない。ACEIと同等の改善作用を持つというものから、ほとんど改善しないという報告まである。改善しないという報告では、ACEIのインスリン抵抗性改善作用としては、ブラジキニンの効果が大きいと考えられている。

しかしながら、ARBについても、大規模臨床試験では新たな糖尿病の発症を抑制するという結果が多く見られる。また、最近では、メタボリック症候群における本剤の効果を示すエビデンス (Case-J) が報告されている。ARBであるカンデサルタンを投与した群ではアムロジピン群よりも、新規糖尿病発症が36%有意に減少している。特に、メタボリック症候群に最も関連の深いBMI高値例においては、カンデサルタンによる新規糖尿病発症は抑制作用が強く出ていることより、本薬剤がメタボリック症候群においてより有効であることが示唆される。また、BMI高値 (27.5kg/m²以上) の肥満合併高血圧例において、カンデサルタン群ではアムロジピン群よりも全死亡が有意に抑制されたことも注目される。また、テルミサルタンはPPAR γ を活性化して、糖、脂質代謝の改善作用があることが報告されている。

3. カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬については、初期の短時間作用型のニフェジピンなどを用いた試験ではむしろインスリン抵抗性を悪化するとの報告があったが、最近の長時間作用型のCa拮抗薬での検討では、インスリン抵抗性を改善するという意見が多い。脂質代謝に関しては、影響がないとの報告が多い。確実な降圧効果を得るために、最も使用されている薬剤である。

カルシウム拮抗薬が糖尿病患者の心血管系疾患の発症率を減少させることは、いくつかの大規模試験で示されている (Syst-Eur, INSIGHT など)。ALLHAT study⁸⁾では、カルシウム拮抗薬のアムロジピンがACEのリシノプリルバルサルタンと同程度の心血管合併症の発症を抑制することが報告されている。VALUE study⁹⁾ではアムロジピンとバルサルタンが比較されているが、こちらも

両者に有意な差を認めていない。これらは、アンギオテンシン変換酵素阻害薬やARBの優位性を証明するために行われた研究であったが、両薬剤に差が出なかった原因の一つとしては、アムロジピンの方が降圧効果が強かったことがあげられ、合併症の発症予防には確実に降圧することが重要であることが再確認された結果となった。

シルニジピンはL型だけでなく、N型チャネルも抑制することより、交感神経系の抑制によりインスリン抵抗性を改善することが報告されている¹⁰⁾。臨床例においても、多くのカルシウム拮抗薬がインスリン抵抗性を改善することが報告されている。

4. 利尿薬

利尿薬は、インスリン抵抗性を悪化するという報告が多い。この原因のひとつとして、低カリウム血症が考えられている。低カリウムにより、インスリンの分泌が低下することが知られている。高用量では、インスリン抵抗性、脂質代謝異常もみられるが、低カリウム血症を含めたこれらの副作用は用量依存性であり、低用量のサイアザイドを使用することにより、軽減される。大規模臨床試験においても (SHEP¹¹⁾, Syst-Eur¹²⁾) 糖尿病患者においても、他剤と比較して心血管イベントの抑制効果には遜色は無い。厳格に血圧をコントロールする際には、糖尿病患者においても少量を適切に使用することにより、心血管イベントの抑制が期待できる。また、ARBとの併用により、低カリウム血症が軽減される。

サイアザイド系利尿薬に比べてループ利尿薬の方がインスリン抵抗性に対する作用が弱い。また、血清カリウムの低下を来さない、アルドステロン拮抗薬はインスリン抵抗性を悪化させない。

5. β 遮断薬

β 遮断薬は、インスリン抵抗性、脂質代謝を悪化させ、また低血糖による症状もマスクすることが報告されている。大規模試験でも、ARBやCa拮抗薬に比し、新たな糖尿病の発症頻度が増加しているという報告が多い。しかしながら、UKPDSなどの大規模試験での β 遮断薬は、糖尿病による合併症を減少させており、必ずしも禁忌ではない。インスリン抵抗性悪化作用の一つに血流の減少が考えられている。

しかしながら、 α 遮断作用を持つ薬剤では、インスリ

ン抵抗性を改善すると報告されている。特に、カルベジオールは β 遮断作用以外にも多くの作用を持つが、インスリン抵抗性の改善が報告されている¹³⁾。また、ニブラジオール、セリプロールなどの血管拡張性の β 遮断薬もインスリン抵抗性を改善することが報告されている。

6. α_1 遮断薬

α_1 遮断薬には血流増加作用があり、また脂質代謝改善作用も報告されており、強いインスリン抵抗性の改善作用を持つ。起立性低血圧などの副作用も、ドキサゾシンやブナゾシンでは、軽減されており、安全に使用できるようになった。糖尿病などでは夜間に血圧が低下しない non-dipper 型が多いことより、就寝前の投与が有効である。また、早朝高血圧に対しても、本剤の就寝前投与が行われている。

おわりに

本稿では、各薬剤あるいは化合物がインスリン抵抗性に及ぼす作用について紹介すると共に、そのメカニズムなどについても解説した。また、メタボリック症候群を合併した高血圧では、血圧管理のみでなく食事・運動を含めた生活習慣の改善も必要である。

文 献

1. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2004，日本高血圧学会，東京，2004
2. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Intern. Med., 157 : 2413-2445, 1997
3. Guideline Subcommittee : 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J. Hypertens., 17 : 151-183, 1999
4. Fukui, T., Rahman, M., Hayashi, K., Takeda, K., Higaki, J., Sato, T., Fukushima, M., Sakamoto, J., Morita, S., Ogiyama, T., Fukiyama, K., Fujishima, M., Saruta, T. : CASE-J Study Group. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods. Hypertens. Res., 26 : 979-990, 2003
5. Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M. : STOP-NIDDM Trial Research Group : Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance : the STOP-NIDDM trial. JAMA, 290 : 486-94, 2003
6. Wilcox, R., Bousser, M. G., Betteridge, D. J., Schernthaner, G., Pirags, V., Kupfer, S., Dormandy, J. : PROactive Investigators : Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke : results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke, 38 : 865-873, 2007
7. Kishi, K., Muromoto, N., Nakaya, Y., Miyata, I., Hagi, A., Hayashi, H., Ebina, Y. : Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin-independent pathway. Diabetes, 47 : 550-558, 1998
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA, 288 : 2981-2997, 2002
9. Julius, S., Kjeldsen, S. E., Weber, M., Brunner, H. R., Ekman, S., Hansson, L., Hua, T., Laragh, J., McInnes, G. T., Mitchell, L., Plat, F., Schork, A., Smith, B., Zanchetti, A. : VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet, 363 : 2022-31, 2004
10. Harada, N., Ohnaka, M., Sakamoto, S., Niwa, Y., Nakaya, Y. : Cilnidipine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat, a model of spontaneous NIDDM. Cardiovasc. Drug Ther., 13 : 519-523, 1999
11. Curb, J. D., Pressel, S. L., Cutler, J. A., Savage, P. J., Applegate, W. B., Black, H., Camel, G., Davis, B. R., Frost, P. H., Gonzalez, N., Guthrie, G., Oberman, A., Rutan, G. H., Stamler, J. : Effect of diuretic-based an-

- tihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*, 276: 1886-1892, 1996
12. Tuomilehto, J., Rastenyte, D., Birkenhager, W. H., Thijs, L., Antikainen, R., Bulpitt, C. J., Fletcher, A. E., Forette, F., Goldhaber, A., Palatini, P., Sarti, C., Fagard, R.: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N. Engl. J. Med.*, 340 : 677-684, 1999
13. Bakris, G. L., Fonseca, V., Katholi, R. E., McGill, J. B., Messerli, F. H., Phillips, R. A., E, Raskin, P., Wright, J. T. Jr., Oakes, R., Lukas, M. A., Anderson, K. M., Bell, D. S., GEMINI Investigators :. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension : a randomized controlled trial. *JAMA*, 292 : 2227-2236, 2004

Control of hypertension in metabolic syndrome

Yutaka Nakaya, Nagakatsu Harada, Kazuaki Mawatari, Akira Takahashi, and Toshio Hosaka

Department of Nutrition and Metabolism, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Metabolic syndrome includes abdominal obesity, hyperlipidemia, diabetes, and hypertension. All, but hypertension, are obviously related to metabolism. However, hypertension might result from, at least in part, abdominal obesity, because adipose tissue produces bioactive mediators (adipocytokines) which increase blood pressure. In treatment of hypertension, we should concern insulin resistance, which is a major risk factor of cardiovascular events. Angiotensin converting enzyme inhibitor is known to improve insulin resistance, but results of angiotensin receptor blocker in animal studies are controversial. In clinical trial, there are many established data that ARBs prevent new onset of diabetes mellitus, suggesting that this agent also has a beneficial effect on glucose metabolism. Short acting Ca-antagonists, such as nifedipine, decrease insulin sensitivity, but long-acting Ca-antagonists increase it. β blockers decrease insulin sensitivity but those with α -blocking action improve insulin resistance. Recent study, ARB is more potent to reduce cardiovascular risk in those with obesity than in those with normal body weight, suggesting some drugs are more effective in metabolic syndrome. Thus, when we chose antihypertensive drugs in treating patients with metabolic syndrome, we have to choose proper drugs in addition to modify life-style.

Key words : hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, angiotensin, insulin resistance