

3 糖尿病

食事性低血圧 postprandial hypotension (PPH) は、その多くはブドウ糖の経口負荷により検討されている。その主な理由は、食事性低血圧を引き起こす食事内容が、ブドウ糖、脂質、蛋白質の順で血圧低下に差があり、ブドウ糖が最も強いとされていること (Mathias ら) (3-2. 液性因子からみた発現機序, 図 3-19, p.102 参照), 常に一定の同一条件の負荷を与えることができることによる。Seyer-Hansen の報告以来, 食事性低血圧が注目を集め, 自律神経障害をもつ神経疾患などにおいて研究が始められた。Seyer-Hansen の報告例では高インスリン血症を認めたため, 食事性低血圧の原因としてインスリンの関与が示唆された。その後は神経疾患に限らず, インスリンの関与という点からも, 糖尿病における食事性低血圧の検討が相次いで行われ, 糖尿病における食事性低血圧は重要な血圧異常の病態の 1 つであると認識されている。

糖尿病における食事性低血圧は, Hoeldtke らに始まり, 日本においても多数例での検討がある。糖尿病における食事性低血圧の頻度は, 42 % (大塚ら), 37 % (佐々木ら), 48 % (瀧川ら) であり, おおむね糖尿病患者の 40 % 前後に食事性低血圧が認められている。各々食事性低血圧発現には, 75 g ブドウ糖経口負荷, 食事, 食事 (400 kcal 前後) を用いた結果であ

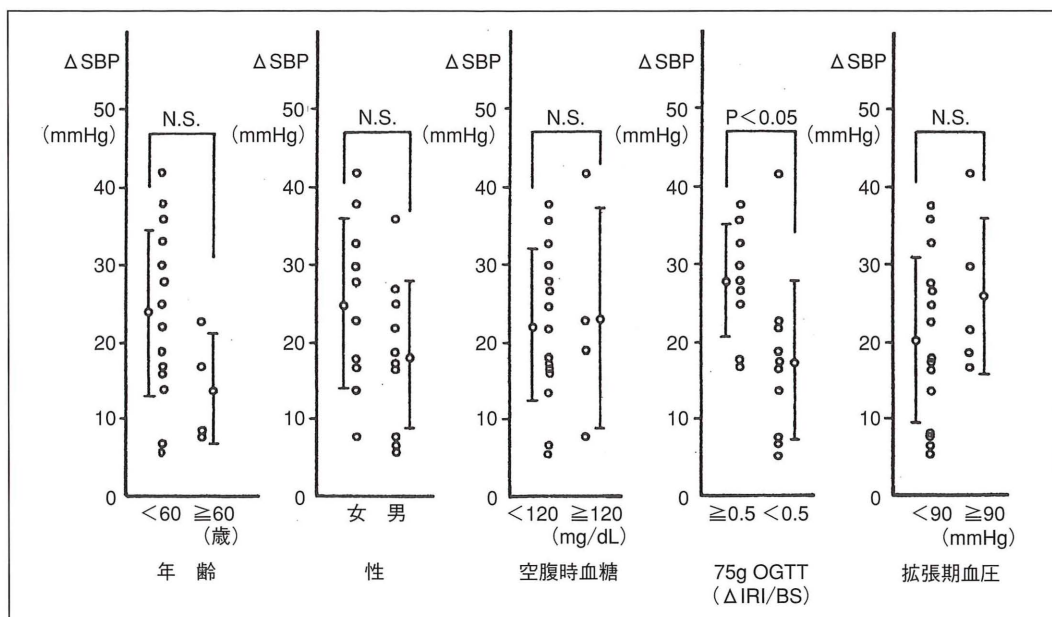


図 5-33. 食事性低血圧 (PPH) に影響する因子の検討 (大塚ら; 1990 から引用)

75 g ブドウ糖経口負荷試験 (75 g OGTT) で, Δ インスリン (IRI) / Δ 血糖 (BS) が 0.5 以上の症例で血圧低下 (PPH) が有意に大きい。SBP = 収縮期血圧

る。しかし、食事性低血圧の要因については、若干の結果の相違がみられている。

大塚らによれば食事性低血圧合併糖尿病例で、 Δ インスリン (IRI) / Δ 血糖 (BS) が 0.5 以上の症例で血圧低下が有意に大きいとして食事性低血圧とインスリン分泌との関連性を示唆している (図 5-33)。一方、佐々木らは 75 g ブドウ糖負荷試験下での食事性低血圧合併糖尿病患者のインスリン分泌は、健常者や食事性低血圧を合併しない糖尿病患者よりも低値であり、少なくとも糖尿病患者における食事性低血圧の病態として、インスリンが重要な役割を果たして

表 5-27. 糖尿病患者 (40 名) の食事性低血圧 (PPH)

陽性群と陰性群における各種背景因子および検査データの比較

	食事性低血圧	
	陽性群 (n = 19)	陰性群 (n = 21)
Δ 血圧 (mmHg)	30.1 \pm 12.3	10.2 \pm 5.7
年齢 (歳)	59.3 \pm 10.3	51.7 \pm 12.8
罹病期間 (年)	13.6 \pm 10.0	9.5 \pm 8.7
分類: IDDM	2	1
NIDDM	17	20
治療: 食事療法	1	4
血糖降下薬 (経口)	5	7
インスリン	13	10
合併症: 網膜症	13	11
腎症	13 (68 %)	7 (33 %)
大血管障害	8 (42 %)	3 (14 %)
高血圧	11 (59 %)	3 (14 %)
空腹時血糖 (mg/dL)	165.0 \pm 55.1	146.1 \pm 44.3
ヘモグロビン A _{1c} (%)	11.2 \pm 2.5	11.9 \pm 2.4
Δ インスリン (μ U/mL)	18.3 \pm 10.6	22.3 \pm 29.2
Δ CPR (120' - 0') (ng/mL)	1.9 \pm 2.3	2.5 \pm 2.2
起立時血圧低下 (mmHg)	26.8 \pm 18.7	103. \pm 11.8
安静時 CV _{R-R} (%)	2.05 \pm 1.31	3.73 \pm 4.01
膀胱収縮速度 (mm/sec)	7.14 \pm 4.73	15.5 \pm 12.7
神経伝導速度 (m/sec)		
正中神経 (運動)	49.0 \pm 7.4	50.3 \pm 5.6
(感覚)	40.2 \pm 8.3	45.6 \pm 9.4
腓骨神経 (運動)	38.9 \pm 8.3	40.5 \pm 4.1
腓腹神経 (感覚)	41.3 \pm 5.5	41.6 \pm 10.2
QTc (msec)	438 \pm 39	413 \pm 13

Δ 血圧: 食前血圧と食後血圧最大降下時との差

IDDM: インスリン依存型糖尿病, NIDDM: インスリン非依存型糖尿病

Δ インスリン: 食後インスリンの最大変化値

Δ CPR (120' - 0'): 食後 120 分における C-ペプチドの変化値

CV_{R-R}: 心電図 R-R 間隔変動係数

膀胱収縮速度: 膀胱容量残り 40mL 時の収縮能

QTc = QT 間隔 / $\sqrt{R-R}$ 間隔

食事性低血圧陽性群では腎症、大血管障害、高血圧を合併する頻度が有意に高い。

(瀧川ら; 1994 から引用改変)

いるとは考えにくいと結論している。同様に瀧川らも、血糖コントロール、インスリン分泌能、外因性のインスリンを含む血中インスリン濃度において、食事性低血圧を認めた群と認めない群の間に差はなく（表 5-27）、食事性低血圧とインスリン分泌能との関連はないと結論している。

このことは糖尿病患者に限らず、自律神経障害を呈する神経疾患においても同様である。長谷川らは、25 g ブドウ糖の静脈内投与と 50 g ブドウ糖の経口摂取による食事性低血圧の検討で、高インスリン反応の傾向を示した症例でも、ブドウ糖の静注では血清インスリンレベルが経口時と比べて著しく高いにもかかわらず、血圧低下は認められなかったことを報告した。

これらの結果から、現時点においてインスリンは食事性低血圧の主要因ではないという意見が優勢である。ただしインスリンには血圧低下作用があり、その機序として血管に対するノルアドレナリンの反応性の抑制（Alexander ら）、圧反射 baroreflex の抑制作用（Appenzeller ら）が示されている。したがって、食事性低血圧におけるインスリンの関与は否定されているわけではなく、インスリン分泌が食事性低血圧の主因ではないであろうという考えが一般的である。糖尿病患者に限らず、他項で述べられているように様々な要因が食事性低血圧には関わり合っているのである。

糖尿病の病型などによる比較検討の報告は少ない。糖尿病型（Ⅰ型、Ⅱ型）、治療法（食事療法のみ、スルホニル尿素剤治療、インスリン治療）による食事性低血圧の発現頻度に明らかに差は認めていない（瀧川ら）。しかし、食事性低血圧を有する糖尿病では、一般に高齢で罹病期間が長い傾向にあり、腎症・大血管障害・高血圧などを合併している頻度が高い。佐々木らによると、増殖型網膜症と蛋白尿の頻度は食事性低血圧合併糖尿病患者で有意に高いとされている。さらに、神経機能検査では心電図 R-R 間隔 CV_{R-R} 値や末梢神経伝導速度は低下傾向を示し、起立性低血圧 orthostatic hypotension (OH) との合併も多く、食事性低血圧と起立性低血圧には相関関係も認められる（図 5-34）。

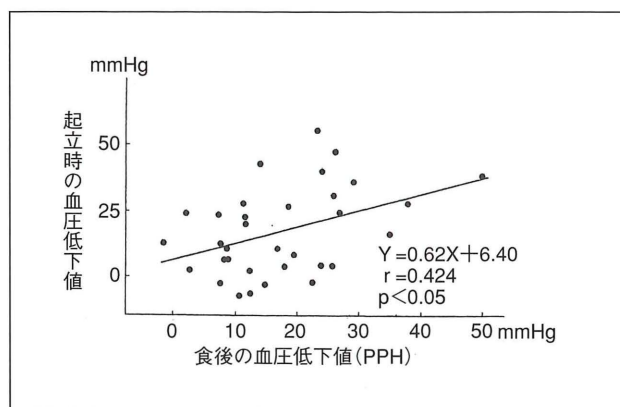


図 5-34. 糖尿病患者 33 名における食事性低血圧 (PPH) と起立性低血圧 (OH) の相関関係

(瀧川ら；1994 から引用改変)

食事性低血圧陽性群では起立時の有意な血圧低下を認め、食事性低血圧は起立性低血圧と正の相関を示す。

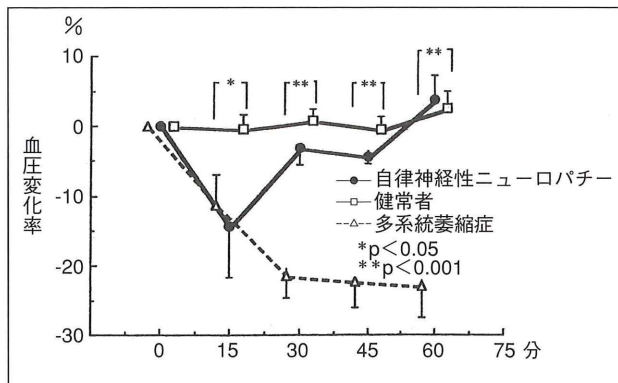


図 5-35. 75 g ブドウ糖経口負荷による血圧低下（食事性低血圧）：疾患による相違

（Hirayama ら； 1993 から引用改変）

自律神経性ニューロパチー autonomic neuropathy における食事性低血圧は、多系統萎縮症と比べて血圧低下はその程度は軽く、また回復も早い。

糖尿病患者において最も高頻度に見られる血圧異常は高血圧であり、蛋白尿を呈する腎症患者のほぼ 90 % で高血圧を認める（吉川ら）。瀧川らは、食事前の収縮期血圧と食事性低血圧に強い正の相関（ $r = 0.592$, $p < 0.01$ ）がみられ、血圧が高い例ほど食事性低血圧の程度が強いことを報告した。さらに、食事性低血圧を認める糖尿病患者の約 6 割に高血圧を合併していること、また高血圧を有する糖尿病患者の約 8 割に食事性低血圧を認めている。

一般に糖尿病の三大合併症の 1 つとして、末梢神経障害（糖尿病性自律神経感覚性ニューロパチー diabetic autonomic and sensory neuropathy）があげられており、おもに下肢末梢のしびれや深部覚障害、腱反射低下～消失のほか各種の自律神経障害などをきたす。糖尿病性ニューロパチー diabetic neuropathy などの末梢神経障害における食事性低血圧の特徴としては、多系統萎縮症 multiple system atrophy (MSA) などの神経変性疾患で見られる食事性低血圧と比較して血圧低下の度合いが少なく、またその回復が早い傾向にある（Hirayama ら、図 5-35）。このような末梢神経障害に見られる食事性低血圧パターンの特徴は、心拍数と心拍出量の増加により食事性低血圧時の血圧低下を代償しているものと考えられている。また心機能障害を合併した家族性アミロイドポリニューロパチー familial amyloid polyneuropathy (FAP) では、末梢性ニューロパチーであるにもかかわらず、比較的遷延する食事性低血圧を認めている（長坂ら）。このことは心拍数や心拍出量の増加による代償機転が心機能障害により低下していたためと考えられる。

食事性低血圧関連腸管ペプチドとしてニューロテンシン neurotensin (NT) とソマトスタチン somatostatin (SMS) が重要である（長谷川ら； 1994）。ニューロテンシンは血圧低下や血管拡張に関与し、ソマトスタチンは腸管ペプチドの抑制、上腸管膜動脈血流の減少作用を介して、昇圧効果をもたらす。糖尿病において、これらの腸管ペプチドを詳細に検討した報告は少ない。

Hoeldtke らは、糖尿病患者における食事性低血圧に対してソマトスタチン同族体で長時間作用型のオクトレオチド octreotide が有効であることを報告している。すなわちオクトレオ

チドにより食事性低血圧が阻止され、またブドウ糖負荷後のニューロテンシンの増加も抑制されている。その一方で糖尿病患者における食事性低血圧群で、食事性低血圧を認めない群と比べてニューロテンシン値に有意差はなく、P物質（サブスタンス P） substance P の有意な増加がみられたことや、食事性低血圧陽性群でのカルシトニン遺伝子関連ペプチド calcitonin gene-related peptide (CGRP) の高値や、逆にアミリン islet amyloid polypeptide (IAPP) の健常群でみられた増加の欠如などの報告がみられている（佐々木ら）。アミリンは、膵B細胞からインスリンとともに分泌されるホルモン様物質で、Ⅱ型糖尿病患者の膵ラ氏島にアミロイド様物質として沈着するため、Ⅱ型糖尿病との関連性が注目されているが、まだ研究段階であり結論には達していない。

高血圧患者に食事性低血圧が発現しやすいことや、健常高齢者においても食事性低血圧が認められることなどと同様に、common diseaseである糖尿病における食事性低血圧は決してまれではなく、確立された合併症の一つとして診断・治療にあたる必要がある。

（白水重尚）