

肥満高血圧の病態

齊藤 郁夫*

竹下 栄子**

肥満と高血圧の関係は50年以上前から知られている。32の論文をまとめた Chiang らによる総説では、高血圧患者では肥満者が多く、肥満者には高血圧が多いという関係が一部の未開部族を除いた世界のほとんどの地域で認められ、またカテーテルによる直接測定でも、通常の間接的測定でも血圧は高値であるとしている¹⁾。Stamler らの100万人の米国人を対象とした疫学的検討では、肥満者で高血圧を示す頻度は20—39歳の年齢群で15%、40—64歳の年齢群で37%であったとし、正常体重者と比べ前者では2.42倍、後者では1.54倍、高血圧の頻度が高いとしている²⁾。しかし、これまでの肥満高血圧の病態の研究では対象の年齢が成人から老年までを含むものが多く、加齢による変化や高血圧の持続による二次性の変化をみていることも考えられる。

そこで本研究では若年者高血圧を対象にして内分泌因子を中心に肥満高血圧の病態生理の検討を行った。

対象ならびに方法

年齢18—24歳の高血圧男性80名を対象とし

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應病院中検内分泌

た。24時間の蓄尿を行い、尿中クレアチニン(Cr)、尿酸(UA)、電解質(Na, K)、ノルエピネフリン、エピネフリン、ドーパミンを測定し、さらに翌日、安静30分後に血圧測定、採血を行い、血液化学、血漿レニン活性、アルドステロン、プロラクチン、コルチゾール、ノルエピネフリン、エピネフリン、総ドーパミンを測定した。

血清、尿中電解質は炎光光度計で、クレアチニン、尿酸は自動分析で測定した。尿中および血漿ノルエピネフリン、エピネフリン、ドーパミンはHPLC、THI蛍光法にて測定し、血漿レニン活性、アルドステロン、プロラクチン、コルチゾールは放射免疫測定法により測定した^{3,4)}。数値はM±SEMで表した。有意差検定は Student's t-test により行った。

結 果

Body Mass Index(BMI)が27以上 (obesity群)17名、BMI 23以上27未満 (overweight群) 27名、BMI 23未満(normal群)36名であり、平均血圧はそれぞれ104±3、107±2、110±2mmHgで3群間に差はなかった(表1)。FeUA (尿中UA×血清Cr/血清UA/尿中Cr)は

表 1 3群の高血圧の年齢, 身長, 体重, 肥満度, 血圧

	Normal weight (N=36)	Overweight (N=27)	Obesity (N=17)
Age (yr)	21±1	21±1	21±1
Height (cm)	172±1	171±1	171±2
Weight (kg)	62±1	73±1***	89±3***
Body Mass Index	20.8±0.3	25.6±0.2***	30.3±0.7***
Systolic BP (mmHg)	149±2	146±2	142±3
Diastolic BP (mmHg)	90±2	88±2	85±3

***p<0.001 vs normal weight (M±SEM)

表 2 3群の高血圧のクレアチニン, 尿酸, 電解質など

	Normal weight	Overweight	Obesity
Serum			
Creatinine (mg/dl)	1.15±0.02	1.14±0.02	1.05±0.03
Uric Acid (mg/dl)	6.0±0.1	7.0±0.2**	7.3±0.2**
Na (meq/l)	141.6±0.2	141.4±0.4	141.4±0.5
K (meq/l)	4.0±0.05	4.3±0.06	4.3±0.06
FENa (%)	0.82±0.05	0.90±0.06	0.89±0.07
FEUA (%)	6.8±0.2	6.3±0.4	5.5±0.2**

**p<0.01 vs normal weight

表 3 3群の高血圧の内分泌因子

	Normal weight	Overweight	Obesity
Plasma			
Norepinephrine (pg/ml)	311±19	322±19	314±41
Epinephrine (pg/ml)	58±9	51±7	48±8
Total dopamine (ng/ml)	3.11±0.31	2.46±0.30	2.80±0.41
Renin activity (ng/ml/hr)	3.03±0.31	2.73±0.34	2.08±0.25*
Aldosterone (pg/ml)	177±11	168±17	153±12
Cortisol (μg/dl)	22.0±0.8	19.6±0.8	20.0±1.0
Prolactin (ng/ml)	19.4±1.7	15.7±1.1*	15.6±0.9*

*p<0.05 vs normal weight

obesity 群で5.5±0.2%で normal 群 (6.8±0.2%)より低値であり(p<0.001)(表2), 全例で FeUA と BMI の間にr=-0.27 (p<0.05) の相関を認めた。しかし, FeNa については3群間に明らかな差がなかった。腎か

らの Na 排泄に関係している尿中ドーパミンは obesity 群で336±21 μg/day であり, normal 群(269±14)より高値であり (p<0.01) (図1), さらに全例で BMI と尿中ドーパミンの間にはr=0.326 (p<0.05) の相関を認め

肥満高血圧の病態

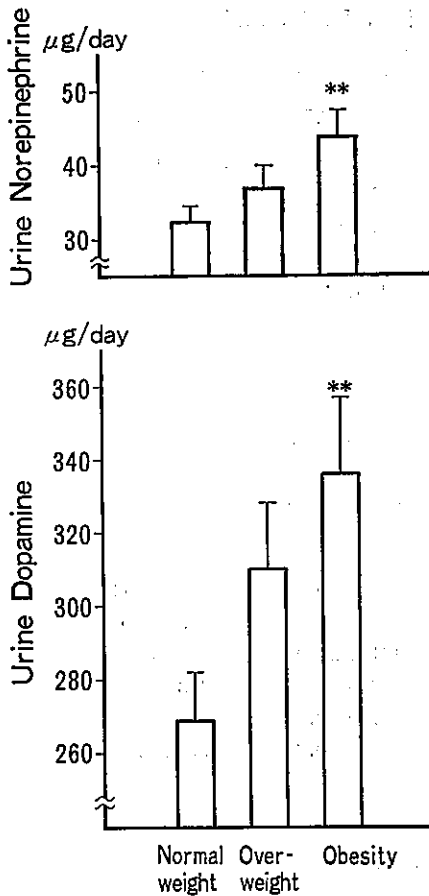


図1 肥満高血圧の尿中カテコールアミン
**p<0.01 vs. normal weight

た。一方、尿中ノルエピネフリンは obesity 群で normal 群より高値であった。エピネ

フリンには3群間に差はなかった。

血漿レニン活性は obesity 群で 2.0 ± 0.2 ng/ml/hr, normal 群で 3.0 ± 0.3 で、プロラクチンも obesity 群で 15.6 ± 0.9 ng/ml, normal 群で 19.4 ± 1.7 であり、いずれも obesity 群で低値 ($p < 0.05$) であったが、血漿ノルエピネフリン、エピネフリン、アルドステロン、コルチゾールには3群間に差を認めなかった(表3)。

考 察

これまでの肥満高血圧の内分泌因子の検討では一致した成績は得られていない。今回の検討では肥満高血圧を正常体重高血圧と比較すると、血漿レニン活性の相対的低値、尿中ドーパミンの増加、血漿プロラクチンの低値、尿中ノルエピネフリンの増加などがみられた。

1) レニン、アルドステロン

高血圧のある肥満者と正常体重者を比較した研究の多くでは両群間に差がないとするものが多い(表4)⁵⁻⁹⁾。しかし、菊池ら⁹⁾の成績では肥満高血圧では体液量の増加により、血

表4 これまでの肥満高血圧の内分泌因子に関する研究

	対 照	PRA	ALD	PNE	PE	UNE	UE	UDA
Sowers (1982)	肥満, 血圧正常 正常体重, 血圧正常	正常		正常 増加	正常 増加			
Mujais (1982)	正常体重, 高血圧	正常						
Boehringer 1982)	肥満, 血圧正常 正常体重, 高血圧	正常	正常	正常 増加	正常	正常	正常	
Messerli (1983)	正常体重, 高血圧	正常		正常	正常			
菊池 (1987)	正常体重, 高血圧	低下		低下				低下
自験例 (1987)	正常体重, 高血圧	低下	正常	正常	正常	増加	正常	増加

PRA=血漿レニン活性, ALD=血漿アルドステロン, PNE=血漿ノルエピネフリン, PE=血漿エピネフリン, UNE=尿中ノルエピネフリン, UE=尿中エピネフリン, UDA=尿中ドーパミン

漿レニン活性が抑制されるとしている。我々の成績では、肥満高血圧では正常体重高血圧者に比べ相対的に低値であった。アルドステロンについては Boehringer の成績でも⁷⁾、我々の成績でも肥満高血圧者で有意な変化を認めていない。

2) 交感神経系

Sowers ら⁵⁾ は肥満高血圧者と正常血圧の肥満者で血漿ノルエピネフリンを比較しているが、両群で差を認めていない。しかし、対照を正常体重、正常血圧者とした場合は肥満高血圧でより高値であったとしている。Boehringer らの検討では血漿ノルエピネフリンが増加する傾向にあるとしており、我々の検討でも尿中ノルエピネフリンが肥満高血圧では上昇しており(図1)、交感神経活性の亢進を示唆している。しかし、肥満高血圧と対照と差がないとする成績もある。

3) ドーパミン

降圧系についてはドーパミンに関して検討されている。血漿遊離ドーパミンについての Messerli らの成績では変化を認めていない⁸⁾。尿中ドーパミンについての菊池らの成績では肥満高血圧では低値となるとしている。我々の成績では血漿総ドーパミンには変化はないが、尿中遊離ドーパミンは肥満高血圧者で高値であること(図1)、また、尿中遊離ドーパミンは肥満度と相関することを認めている。この尿中ドーパミンの増加は交感神経活性の亢進に対する反応性の変化である可能性がある。さらに視床下部のドーパミン活性を反映する血漿プロラクチンが肥満高血圧では

低下しており、同部のドーパミン活性の増加を示唆している。

4) インスリン

本研究では検討しなかったが、インスリンと肥満高血圧の関係も示唆されている。肥満のある高血圧者と肥満で正常血圧であるものにおいて、75g のGTTを施行した成績では、高血圧のある肥満者でインスリン分泌がより亢進していることが報告されている¹⁰⁾。インスリンは腎からのナトリウム排泄を低下させ、また、交感神経活性を亢進させる作用があることが知られており、これが肥満高血圧の一次的成因である可能性がある¹¹⁾。

5) 肥満高血圧の食事療法

肥満高血圧では食事療法による体重減少により、降圧薬の服薬なしに有意な降圧がみられることが報告されている。低カロリー食に加えて、減塩食の併用の効果も検討されているが、多くの研究では減塩を併用しても降圧効果に差がないとされている¹²⁾。

降圧薬治療中に体重を減少させると、降圧薬の投与量を減少したり、さらに中止できることも報告されている¹³⁾。また、MacMahon らの研究では肥満高血圧で体重の減少により血圧が低下し、さらに心肥大の改善がみられるとしている¹⁴⁾。

減食療法による血圧低下の機序は明らかではないが、インスリン分泌の正常化、血漿レニン活性の低下、交感神経活性の低下、心拍出量、体液量の低下などが関係するとされている¹⁵⁾。

肥満と高血圧に密接な関係があることは明

肥満高血圧の病態

らかである。その成因については高インスリンに伴う交感神経活性の亢進が上げられているが、必ずしも一致しておらず、今後の検討が待たれる。

文 献

- 1) Chiang, B. N., Perlman, L. V., Epstein, F. : Overweight and hypertension. A review. *Circulation*, 39, 403-421, 1969
- 2) Stamler, R., Stamler, J., Riedlinger, W. F., et al. : Weight and blood pressure; findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*, 240, 1607-1612, 1978
- 3) Saito, I., Takeshita, E., Saruta, T., et al. : Plasma prolactin, renin, and catecholamines in young normotensive and borderline hypertensive subjects. *J Hypertens*, 2, 61-64, 1984
- 4) Saito, I., Takeshita, E., Saruta, T., et al. : Blood pressure response to a calcium entry blocker in normotensive subjects with or without a family history of hypertension. *Angiology*, 38: 883-888, 1987
- 5) Sowers, J., Whitfield, L. A., Catania, R. A., et al. : Role of the sympathetic nervous system in blood pressure maintenance in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 54, 1181-1186, 1982
- 6) Mujais, S. K., Tarazi, R. C., Dustan, H. P., et al. : Hypertension in obese patients: Hemodynamic and volume studies. *Hypertension*, 4, 84-92, 1982
- 7) Boehringer, K., Beretta-Piccoli, C., Weidmann, P., et al. : Pressor factors and cardiovascular pressor responsiveness in lean and overweight normal or hypertensive subjects. *Hypertension*, 4, 697-702, 1982
- 8) Messerli, F. H., Sundgaard-riise, K., Reisein, E., et al. : Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *Am J Med*, 74, 808-812, 1983
- 9) 菊池, 鈴木, 山根, 山路 : 肥満に伴う高血圧。内科, 59, 324-329, 1987
- 10) Manicardi, V., Camellini, L., Bellodi, G., et al. : Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab*, 62, 1302-1304, 1986
- 11) Sims, T. A. H., Berchtold, P. : Obesity and hypertension. Mechanism and implications for management. *JAMA*, 247, 49-52, 1982
- 12) Kaplan, N. M. : Non-drug treatment of hypertension. *Ann Intern Med*, 102, 359-373, 1985
- 13) Langford, H. G., Blaufox, D., Oberman, A., et al. : Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA*, 253, 657-664, 1985
- 14) MacMahon, S. W., Wilcken, D. E. L., Macdonald, G. J. : The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *New Engl J Med*, 314, 334-339, 1986
- 15) Reisin, E., Frohlich, E. D., Messerli, F., et al. : Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *Ann Intern Med*, 98, 315-319, 1983