

若年・中高年男性の血圧・体重と 血清レプチン濃度の関係

—— 2年間の追跡調査 ——

広瀬 寛* 辻岡三南子* 河邊 博史* 齊藤 郁夫*
小口 修司** 野路しのぶ** 増本 真美** 竹下 栄子**

我が国においても肥満は増加傾向にあり、その病態は高血圧・糖尿病・高脂血症や動脈硬化症と密接に関連し、成人病の予防・治療との関係で大変重要である¹⁻⁵⁾。多くの疫学的研究により、肥満と高血圧には密接な関係があることが知られているが、その機序に関しては未だ完全に解明されているわけではない⁶⁾。

肥満遺伝子蛋白レプチンは、脂肪細胞から分泌される血中の飽食因子であり⁷⁻⁹⁾、動物実験において中枢性の食欲抑制に加えて、交感神経系の刺激作用も有することが明らかとなった^{10, 11)}。我々は、断面的臨床研究でレプチンと body mass index (BMI) や血圧などとの関連を報告してきた^{12, 13)}。しかし、異なった年齢層を用いてレプチンの血圧や血糖などへの影響を縦断的に検討した報告は未だない。

本研究では、本邦の若年～中高年男性における血清レプチン濃度と、BMI、血圧、血糖 (FPG)、血清脂質、インスリンなどとの関連を2年間の追跡調査により検討した。

対象と方法

1996年および1998年に定期健康診断を受診した16～17歳の男子学生314名 (1996年時16.1

±0.3歳, BMI 20.8±2.4 kg/m²) および30～63歳の男性教職員230名 (1996年時47.4±9.5歳, BMI 23.1±2.6 (16.3～31.1) kg/m², 糖尿病, 高血圧, 高脂血症治療者を除外) を対象とした。身長, 体重, 血圧 (SBP, DBP), 心拍数 (HR) を測定した。採血は午前中空腹時に施行し, インスリン (IRI) およびレプチン濃度 (Lep) は, 既報のごとく RIAにて測定した^{12, 13)}。

統計解析には, StatView 4.5-J (Abacus社, 米国カリフォルニア州) を用いた。Lep, IRI, TG は多数例での検討から, 対数変換により正規分布に近づくことがわかっているの、相関を見る際に各々の対数を用いた。結果はすべて平均±標準偏差 (SD) を示し, P<0.05 を統計学的に有意とした。

成 績

16～17歳の男子学生においては, 表1に示すように1996年の血清 Lep (2.7±1.6 ng/ml) と1998年の血圧, 心拍数との関係では, log [Lep 96] は SBP 98 や平均血圧 (MBP 98) と有意の正相関が認められ (各々 r=0.13, 0.11, P<0.05), HR 98 とも正の相関が認められた (r=0.14, P=0.015)。また, log [Lep 96] と

* 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 16~17歳の男子学生314名における1996年の血清レプチン値(log)との相関係数

vs.	'96データ	'98データ	変化量('98-'96)
BMI	0.55†	0.40†	-0.29†
収縮期血圧	0.21†	0.13*	-0.07
拡張期血圧	0.14**	0.09	-0.05
平均血圧	0.18**	0.11*	-0.07
心拍数	0.18**	0.14*	-0.06
血糖	0.11	—	—
インスリン(log)	0.31†	—	—
総コレステロール	0.14*	—	—
中性脂肪(log)	0.21†	—	—
HDL-コレステロール	-0.14*	—	—
LDL-コレステロール	0.20†	—	—
尿酸	0.26†	—	—

**P<0.05, **P<0.01, †P<0.001.

表2 16~17歳の男子学生314名における1996年の血清インスリン値(log)との相関係数

vs.	'96データ	'98データ	変化量('98-'96)
BMI	0.17**	0.11	-0.13*
収縮期血圧	0.17**	0.14*	-0.02
拡張期血圧	0.14*	0.12*	-0.03
平均血圧	0.16**	0.14*	-0.03
心拍数	0.28†	0.14*	-0.16**
血糖	0.24†	—	—
レプチン(log)	0.31†	—	—
総コレステロール	-0.01	—	—
中性脂肪(log)	0.28†	—	—
HDL-コレステロール	-0.19	—	—
LDL-コレステロール	0.03	—	—
尿酸	0.08	—	—

**P<0.05, **P<0.01, †P<0.001.

2年間のBMI変化量(ΔBMI)とは負の相関が認められたが($r=-0.29$, $P<0.001$), ΔSBP, ΔDBP, ΔHRとの関連は認められなかった。表2に示すように, log [IRI 96]と1998年の諸指標との関係でも, SBP 98, DBP 98, MBP 98, HR 98と有意の正相関が認められたが(各々 $r=0.14$, 0.12 , 0.14 , 0.14 , $P<0.05$), log [IRI 96]とΔBMIとの負相関($r=-0.13$, $P<0.05$)はlog [Lep 96]とΔBMIとの相

関よりも弱かった。

30~63歳の健常男性においても, 表3に示すように1996年の血清Lepと1998年の諸指標との関係で, log [Lep 96]はBMI 98, SBP 98, DBP 98, MBP 98, FPG 98, log [TG 98], LDL-C 98, UA 98と有意の正相関を, HDL-C 98と有意の負相関を認めた(各々 $P<0.05$)。SBP, DBP, MBP, HDL-Cに関しては, 1996年よりも1998年の値との方が強い相関が認

表 3 30~63 歳の男性 230 名における 1996 年の血清レプチン値 (log) との相関係数

vs.	'96データ	'98データ	変化量('98-'96)
年齢	-0.02	-0.02	—
BMI	0.63†	0.59†	-0.17*
体脂肪率	0.68†	—	—
収縮期血圧	0.12	0.14*	0.06
拡張期血圧	0.18**	0.19**	0.06
平均血圧	0.16*	0.18**	0.07
心拍数	0.05	0.04	-0.01
血糖	0.33†	0.20**	-0.19**
インスリン (log)	0.28†	—	—
総コレステロール	0.20**	0.12	-0.15*
中性脂肪 (log)	0.30†	0.27†	0.01
HDL-コレステロール	-0.26†	-0.28†	-0.02
LDL-コレステロール	0.22**	0.15*	-0.13
尿酸	0.22**	0.19**	-0.08

**P<0.05, **P<0.01, †P<0.001.

表 4 30~63 歳の男性 230 名における 1996 年の血清インスリン値 (log) との相関係数

vs.	'96データ	'98データ	変化量('98-'96)
年齢	0.07	0.07	—
BMI	0.21**	0.21**	-0.01
体脂肪率	0.18**	—	—
収縮期血圧	0.06	0.09	0.09
拡張期血圧	0.10	0.09	0.04
平均血圧	0.09	0.09	0.07
心拍数	0.05	0.10	0.05
血糖	0.20**	0.14*	-0.07
レプチン (log)	0.28†	—	—
総コレステロール	0.12	0.13	0.02
中性脂肪 (log)	0.11	0.14*	0.06
HDL-コレステロール	-0.08	-0.09	-0.02
LDL-コレステロール	0.12	0.15*	0.02
尿酸	0.16*	0.16*	-0.02

**P<0.05, **P<0.01, †P<0.001.

められた。また、これらの関係は、log [IRI 96] との相関よりも強かった (表 4)。log [Lep 96] と 2 年間の Δ BMI, Δ FPG や Δ TC とは負の相関が認められた (各々 $r = -0.17$, -0.19 , -0.15 , $P < 0.05$) が, Δ SBP, Δ DBP,

Δ HR との関連は認められなかった。

考 察

今回の我々の検討では、若年・中高年男性ともに 1996 年の血清レプチン濃度は、2 年後にお

いても血圧と有意の正相関が認められ、中高齢者では1998年のFPG, TG, LDL-C, UAとも正の相関が認められた。レプチンの心血管系に及ぼす作用としては、これまでに動物実験で、交感神経活性亢進^{10, 11)}やインスリン抵抗性の改善作用^{14, 15)}が報告されている。以前の我々の断面研究¹³⁾でも、特に若年者でレプチンは血圧とだけでなく、HRとも正相関が認められた。肥満と高血圧に関して、若年者ではレプチンによる交感神経活性亢進の関与の重要性が推測されるが、中高齢者ではそれ以外の機序、例えば高インスリン血症によるナトリウム貯留や動脈硬化などの関与も考えられる。

若年・中年男性ともに、1996年の血清レプチン濃度と2年間のBMI変化量(ΔBMI)との間に負の相関が認められたことは、Pima Indianでの成績の報告¹⁶⁾と一致している。レプチンは中枢性の食欲抑制に加えて、特に若年者では交感神経活性亢進を介して、基礎代謝率の上昇や脂肪の燃焼に関与していることも示唆された。また、中高齢者では、食欲抑制が主になっていることが推測された。

以上まとめると、若年男性において、血清レプチン濃度は2年後の血圧や心拍数と有意の正相関が、2年間のBMI変化量(ΔBMI)とは負の相関が認められた。また、中高齢男性でもレプチンは2年後の血圧・血糖・脂質などと正の相関を示し、2年間のBMI, 血糖やTCの変化量とは負の相関が認められた。このΔFPG, ΔTCに関しては、レプチンによる交感神経活性亢進よりも体重減少の影響の方が大きかったためと推測される。

肥満者の血中で増加するレプチンの、血圧上昇および体重増加抑制作用が縦断的検討によっても示され、肥満やインスリン抵抗性の成因や予防を考える上で興味深い成績と考えられる。

総 括

1. 16~17歳の男子学生314名および30~63歳の男性教職員230名を対象とし、血清レプチン濃度(Lep)とBMI, 血圧, 血糖(FPG), 脂質, インスリン(IRI)などとの関連を2年間の追跡調査により検討した。
2. 男子学生において、1996年の血清LepはSBP 98やMBP 98, HR 98と有意の正相関($P < 0.05$)を認め、2年間のBMI変化量(ΔBMI)とは有意の負相関を認めた。
3. 30~63歳の健常男性においても、log [Lep 96]はBMI 98, SBP 98, DBP 98, FPG 98, log [TG 98], UA 98と有意の正相関を、HDL-C 98やΔBMI, ΔFPGやΔTCと有意の負相関を認めたが、ΔSBP, ΔDBP, ΔHRとの関連は認めなかった。
4. レプチンの血圧上昇および体重増加抑制作用が縦断的検討によっても示され、肥満やインスリン抵抗性の成因や予防を考える上で大変興味深いと考えられた。

謝 辞

本論文の要旨は、第22回日本高血圧学会(1999年10月22日, 高松)において発表した。また、本研究の一部は平成10年度慶應義塾大学学事振興資金の援助を受けた。

文 献

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988
2. Kaplan NM: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 149: 1514-1520, 1989
3. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease.

- Diabetes Care 14: 173-194, 1991
4. Nakamura T, et al: Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 107: 239-246, 1994
 5. 猿田享男, 他: Multiple Risk Factor Syndrome 1: 病態解明へのアプローチ. *Mebio*, 15 (別冊): 4-19, 1998
 6. Staessen J, et al: The relationship between body weight and blood pressure. *J Hum Hypertens* 2:207-217, 1988
 7. Zhang Y, et al: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432, 1994
 8. Considine RV, et al: Serum leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 292-295, 1996
 9. Halaas JL, et al: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269: 543-546, 1995
 10. Haynes WG, et al: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 100: 270-278, 1997
 11. Shek EW, et al: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 31: 409-414, 1998
 12. Hirose H, et al: Serum leptin level, possible association with haematopoiesis in adolescents, independent of body mass index and serum insulin. *Clin Sci* 94: 633-636, 1998
 13. Hirose H, Saito I, et al: The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens* 16 (Part 2): 2007-2012, 1998
 14. Koyama K, et al: β -Cell function in normal rats made chronically hyperleptinemic by adenovirus-leptin gene therapy. *Diabetes* 46: 1276-1280, 1997
 15. Sivitz WI, et al: Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology* 138: 3395-3401, 1997
 16. Ruvussin E, et al: Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med* 3: 238-240, 1997