

インスリン抵抗性と高血圧

— 30 歳から 65 歳の日本人男性における 7 年間の追跡調査 —

広瀬 寛* 横山 裕一* 辻岡三南子*
河邊 博史* 齊藤 郁夫*

現代は飽食の時代であり、機械化や自動車に代表されるように生活様式も次々と欧米化し、豊かになった。その反面、脂肪やカロリーの過剰摂取や運動不足により肥満・糖尿病・高血圧・高脂血症といった生活習慣病が増加し、社会問題化している。定期健康診断においても、軽度異常者を含めると相当な人数に上る。これらの病態は内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗性を伴い、複数の因子が合併しやすく各々が動脈硬化の危険因子であるため、Syndrome X¹⁾、死の四重奏²⁾、インスリン抵抗性症候群³⁾、内臓脂肪症候群⁴⁾、Multiple Risk Factor Syndrome⁵⁾などと称され注目されている。

多くの疫学的研究により、肥満と高血圧には密接な関連があることが知られており、Lindら⁶⁾によると未治療本態性高血圧患者の 27% はインスリン抵抗性 (M 値で正常血圧者の平均 -2SD 以下) を有し、他の代謝異常も高頻度に合併するという。また、減量や運動によりインスリン抵抗性を減弱させると、血圧も低下することが示されている⁷⁾。しかし、それらの機序に関しては、未だ完全には解明されていないのが現状である⁸⁾。本研究では、壮年から中高年の日本人男性を対象とし、インスリン抵抗

性指数 (HOMA-IR) と体格指数 (BMI)、血圧、血糖、脂質などとの関連を 7 年間の追跡調査により検討した。

対象と方法

1993 年、2000 年とも定期健康診断を受診した男性のうち、1993 年当時 30~58 歳だった 379 名 (45.1 ± 7.7 歳, BMI 22.8 ± 2.5 kg/m²) を対象とした。身長、体重、血圧 (SBP, DBP)、心拍数 (HR) を測定し、採血は午前中空腹時に施行した。米国合同委員会第 6 次報告 (JNC VI) の基準により正常血圧、正常高値血圧、高血圧の 3 群に、また降圧薬服用者は高血圧群に分類した。HOMA-IR は、空腹時血糖 (FPG, mg/dl) × 血清インスリン (μU/ml) / 405 で計算し、1993 年時の HOMA-IR の低い方から A (<1.07)、B (1.07~1.59)、C (>1.59) の 3 群に分けた。

統計解析には、Stat View 4.5-J (Abacus 社、米国カリフォルニア州) を用いた。結果はすべて平均 ± 標準偏差で示し、P < 0.05 を統計学的に有意とした。

* 慶應義塾大学保健管理センター

インスリン抵抗性と高血圧

成 績

1993年のHOMA-IRで3等分した際の各群のプロフィールを表1に示した。

図1に示すように、2000年の高血圧者はA群21.4%、B群29.9%、C群43.7%で、7年間に新たに高血圧を発症した者はA群で9.5%、B群15.7%、C群20.6%であった。また、1993年に高血圧でなかった310名を対象とした場合でも、2000年の高血圧者はA群11.7%、

B群15.4%、C群29.1%であった(図2)。

1993年のHOMA-IRは、2000年のBMI、SBP、DBP、HR、FPG、中性脂肪(TG)、GPTと $r=0.2$ 以上の有意な正相関を、HDL-コレステロール(HDL-C)と負の相関を認めた(表2)。さらに、ステップワイズ多重回帰分析で、2000年の平均血圧は1993年の年齢、BMI、HOMA-IRと有意な関連が認められた($R^2=0.133$, $P<0.005$)。

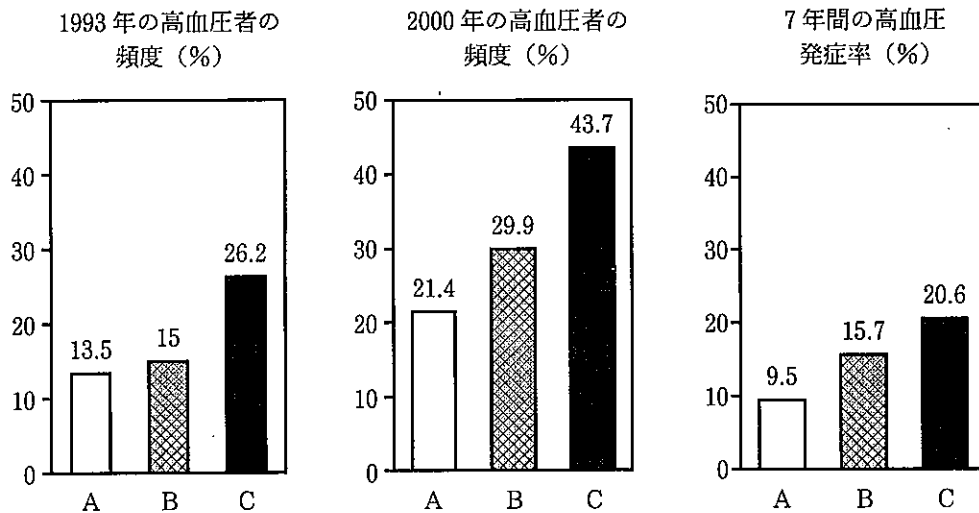


図1 1993年のHOMA-IRで3群(A群:<1.07, B群:1.07~1.59, C群:>1.59)に分類した場合の、1993年および2000年の高血圧者の頻度と7年間の高血圧発症率(n=379)

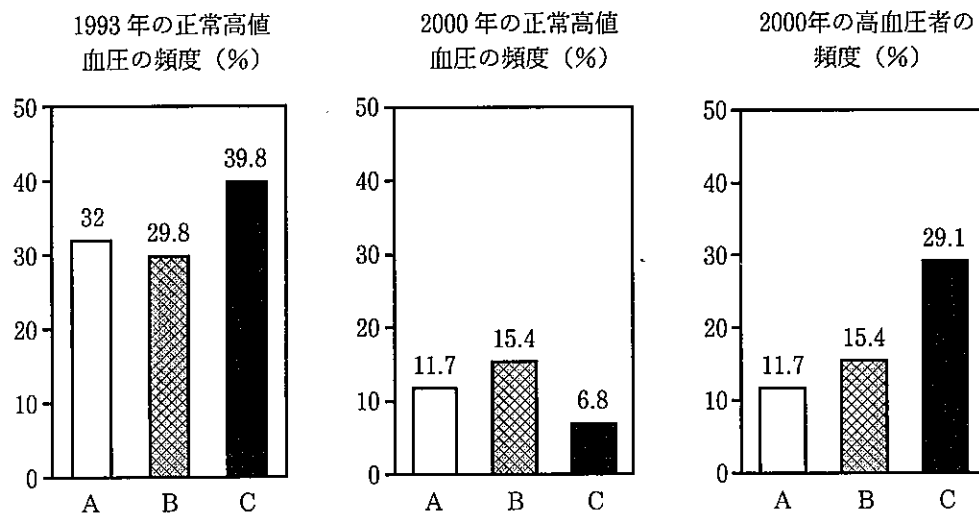


図2 1993年に高血圧ではなかった310名を対象とし、1993年のHOMA-IRで3群(A群:<1.06, B群:1.06~1.54, C群:>1.54)に分類した場合の、1993年および2000年の正常高値血圧者の頻度と2000年の高血圧者の頻度(n=310)

表 1 壮年～中高年男性 379 名において, 1993 年の HOMA-IR で 3 等分した際の 3 群のプロフィール

		HOMA-IR		
		A 群 (< 1.07)	B 群 (1.07 ~ 1.59)	C 群 (> 1.59)
年 齢	(歳)	52.6 ± 7.6	52.7 ± 7.2	51.5 ± 8.1
体格指数 (BMI)	(kg/m ²)	21.7 ± 2.1	22.6 ± 1.8 *	23.9 ± 2.5 #
収縮期血圧	(mmHg)	120 ± 17	121 ± 18	131 ± 19 #
拡張期血圧	(mmHg)	77 ± 11	78 ± 12	84 ± 13 **
心拍数	(/分)	73 ± 11	73 ± 12	78 ± 12 **
血 糖	(mg/dl)	91 ± 8	94 ± 7	105 ± 32 #
HOMA-IR	(—)	0.77 ± 0.2	1.34 ± 0.2	2.16 ± 0.7 #
総コレステロール	(mg/dl)	204 ± 30	204 ± 29	205 ± 26
中性脂肪	(mg/dl)	103 ± 84	103 ± 59	145 ± 95 **
HDL-コレステロール	(mg/dl)	62 ± 15	58 ± 12 *	52 ± 12 #
LDL-コレステロール	(mg/dl)	124 ± 26	129 ± 26	129 ± 24
尿 酸	(mg/dl)	5.8 ± 1.2	6.1 ± 1.2	6.6 ± 1.2 #
GOT	(IU/l)	24 ± 8	22 ± 6	29 ± 15 **
GPT	(IU/l)	24 ± 17	21 ± 9	35 ± 27 #

数値は平均±標準偏差. * P < 0.05, ** P < 0.01, # P < 0.001 対 A 群.

表 2 壮年～中高年男性 379 名における 1993 年の HOMA-IR と, 1993 年 (左) および 2000 年 (右) の BMI, 血圧, 代謝指標などとの相関係数

対 [1993 年の HOMA-IR]	断 面	縦 断
	1993 年のデータ	2000 年のデータ
年 齢	-0.105 *	-0.105 *
体格指数 (BMI)	0.365 #	0.333 #
収縮期血圧	0.216 #	0.224 #
拡張期血圧	0.250 #	0.208 #
心拍数	0.170 #	0.205 #
血 糖	0.403 #	0.388 #
HOMA-IR	—	0.201 #
総コレステロール	0.194 #	0.097
中性脂肪	0.398 #	0.262 #
HDL-コレステロール	-0.215 #	-0.241 #
LDL-コレステロール	0.109 *	0.107
尿 酸	0.180 #	0.167 **
GOT	0.267 #	0.172 #
GPT	0.320 #	0.244 #

* P < 0.05, ** P < 0.01, # P < 0.001.

考 察

今回我々の壮年から中高年男性における7年間の縦断的検討において、インスリン抵抗性指数である HOMA-IR が、年齢、BMI とは独立して高血圧発症の予知に役立つことが示唆された。インスリン抵抗性と高血圧との関連の機序は未だ完全には解明されていない。しかし、動物実験の結果などから推察すると、1) 高インスリン血症による交感神経活性の亢進やナトリウム貯留、2) インスリン抵抗性は食塩感受性と関連するという報告、3) インスリン抵抗性自体により NO 等の降圧物質に対する血管の反応性が下がることなどが考えられる。しかし本研究からその機序にせまることは難しい。

近年の分子生物学の進歩により、脂肪細胞は単なるエネルギーの貯蔵だけではなく、種々の生理活性物質（遊離脂肪酸、TNF- α 、PAI-1、レプチン、アンジオテンシノーゲン、アディポネクチン、レジスチンなど）を合成・分泌する場であることが明らかとなった⁹⁾。インスリン抵抗性状態にある個人の脂肪組織、特に内臓脂肪からアンジオテンシノーゲンがより多く分泌され、後の高血圧発症に関与する可能性は十分考えられる。同様に肥満者の血液中で増加しているレプチンは、脂肪細胞から分泌され中枢性の食欲抑制やエネルギー代謝増大をもたらすことが示されているが^{10,11)}、レプチンは動物実験で交感神経活性を亢進することが報告されており^{12,13)}、我々もレプチンと高血圧の臨床的関連を報告している¹⁴⁾。しかし、レプチンはインスリン抵抗性自体は改善することが報告されている。

Stamler ら¹⁵⁾の断面調査研究によると、肥満者で高血圧を示す頻度は20～39歳の年齢群では15%であり、正常体重者に比べ高血圧の頻度が2.4倍高くなっている。わが国の調査成

績によると、肥満者における高血圧の頻度は非肥満者の2～3倍となっている。我々は、男子大学生をBMIで4群に分け、血圧変化に及ぼす減量や運動の効果を3年間の縦断調査により検討した¹⁶⁾。やせ～肥満いずれの群においても、3年間の体重変化は血圧の変化と関連し、BMIの高い群ほど相関係数も大であった。心拍数の変化とは、肥満群と軽度肥満群でのみ正相関を認めた。また、BMI 28.6 kg/m²以上の者に行った生活指導は体重や血圧に対し、定期的運動は血圧に対して好影響を与えた。以上より、肥満者において運動や減量効果との関連が強かったが、軽度肥満者においても体重変化と血圧変化の関連が認められ、体重コントロールを中心とする生活指導の重要性が示唆された。

企業の日本人男性労働者6,300人を対象としたコホート研究では、“正常高値血圧”、“BMI 25以上”、“飲酒（週に5回以上）”、“運動習慣なし”が高血圧発症の危険因子であった¹⁷⁾。我々も1993年や2000年の生活習慣との関連を検討したが、明らかな関連は認められなかった。高血圧や肥満の家族歴のある人とない人で分けて検討することも興味深く、今後の検討課題と考えられた。

以上より、壮年から中高年男性における7年間の縦断的検討において、インスリン抵抗性指数である HOMA-IR が、年齢、BMI とは独立して高血圧発症の予知に役立つことが示唆された。体重コントロールを中心とする生活指導によりインスリン抵抗性を低下させることが、その後の生活習慣病の予防に重要であることが示唆された。

総 括

1. 1993年と2000年の両年とも定期健康診断を受診した日本人男性を対象とし、インスリン抵抗性指数（HOMA-IR）とBMI、血圧、

血糖, 脂質などとの関連を 7 年間の追跡調査により検討した。

2. 2000 年の高血圧者は, 1993 年の HOMA-IR が一番低い A 群で 21.4%, B 群で 29.9%, 一番高い C 群で 43.7%, 新たな高血圧発症者は A 群で 9.5%, B 群で 15.7%, C 群で 20.6% であった。1993 年の HOMA-IR は, 2000 年の BMI, SBP, DBP, HR, FPG, TG, GPT と $r = 0.2$ 以上の有意な正相関を, HDL-C と有意な負の相関を認めた。さらに重回帰分析で, 2000 年の平均血圧は 1993 年の年齢, BMI, HOMA-IR と有意な関連が認められた。
3. 以上より, 壮年から中高年男性における 7 年間の縦断的検討により, HOMA-IR が年齢, BMI とは独立して高血圧発症の予知に役立つことが示唆された。

謝 辞

本論文の要旨は, 第 99 回日本内科学会 (2002 年 3 月 30 日, 名古屋) および第 19 回国際高血圧学会 (2002 年 6 月, プラハ) において発表した。また, 本研究の一部は平成 12 年度慶應義塾大学医学研究助成 (坂口基金) 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) 広瀬寛, 齊藤郁夫: 肥満に伴う高血圧の発症機序. *Mebio*, 17 (4 月別冊), 100-108, 2000
- 6) Lind L, et al: Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 13: 1457-1462, 1995
- 7) Staessen J, et al: The relationship between body weight and blood pressure. *J Hum Hypertens* 2: 207-217, 1988
- 8) Anderson EA, Mark AL: The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 21: 136-141, 1993
- 9) 広瀬寛, 他: インスリン抵抗性とサイトカイン. *Diabetes Frontier* 12: 590-596, 2001
- 10) Halaas JL, et al: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the *obese* gene. *Science* 269: 543-546, 1995
- 11) Considine RV, et al: Serum leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 292-295, 1996
- 12) Haynes WG, et al: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 100: 270-278, 1997
- 13) Shek EW, et al: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 31: 409-414, 1998
- 14) Hirose H, et al: The *obese* gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens* 16: 2007-2012, 1998
- 15) Stamler R, et al: Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 240: 1607-1612, 1978
- 16) Hirose H, et al: Effects of body weight control on changes in blood pressure: three-year follow-up study in young Japanese individuals. *Hypertens Res* 23: 421-426, 2000
- 17) 須賀万智, 他: 職域の定期健診データによる中高年男性の高血圧発症にかかわる要因の解析. *日本公衆衛生雑誌*, 48: 543-550, 2001