

体脂肪分布, インスリン抵抗性や アルコール摂取は血圧状態と関連する

Body fat distribution, insulin resistance,
and alcohol intake are related to blood pressure status

広瀬 寛* 畔上 達彦* 森 正明*

慶應保健研究, 38(1), 075-081, 2020

要旨: 人間ドック健診受診者を対象に, 臍高部の低線量CTで計測した内臓脂肪面積 (VFA), 皮下脂肪面積 (SFA), インスリン抵抗性指数 (HOMA-R) や生活習慣などと血圧状態との関係を検討した。

32ヵ月間に当大学病院の人間ドック健診を受診した者のうち, 除外基準を満たさない初回受診者は男性3,479名, 女性2,463名であった (年齢20~93歳)。正常血圧, 正常高値, 高血圧 (HT), HTにて薬剤治療中に分類した4群間では年齢の影響が大きかったので, 中央値±10歳である50~70歳を対象に各種指標の差を男女別に検討した。

男性2,042名においてVFAの平均値は97, 108, 119, 131 (cm²) と強い有意差を認めた。女性1,333名においてもVFAの平均値は63, 78, 77, 97 (cm²) と強い有意差を認め, F値61.8はBMIや腹囲, SFAのF値よりも大きかった。喫煙・飲酒・運動習慣には差を認めなかった。全年齢層を対象とした相関では, 収縮期血圧 (SBP) とは年齢や耐糖能異常が強く関連し, 拡張期血圧 (DBP) とは肥満やアルコール摂取が関連していた。HTの有無を目的変数としたロジスティック多重回帰分析では, 年齢, HTの家族歴, VFAとは強く, HOMA-R, アルコール摂取とも関連が認められた。

人間ドック健診受診者を対象とした本検討において, 年齢・性別や家族歴に加え体脂肪分布, インスリン抵抗性やアルコール摂取は血圧状態と密接に関連しており, 病態把握や予防の観点からも大変重要な指標であることが示唆された。

keywords: 内臓脂肪, インスリン抵抗性, アルコール摂取, 高血圧

Visceral fat, Insulin resistance, Alcohol intake, Hypertension

はじめに

高血圧は我が国で最も多くみられる慢性疾患であり, 2010年の国民健康・栄養調査¹⁾によると30歳以上の日本人男性の60%, 女性の45%が高血圧 (収縮期血圧 (SBP) 140mmHg以上ま

たは拡張期血圧 (DBP) 90mmHg以上, または降圧薬服用中²⁾と推定された。また, NIPPON DATA 2010における高血圧の有病率から, 我が国における2010年の高血圧有病者数は約4,300万人 (男性2,300万人, 女性2,000万人) と試算

*慶應義塾大学保健管理センター

(著者連絡先) 広瀬 寛 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

された²⁾。さらに、人口の高齢化や食生活の欧米化などにより、生活習慣病の代表格である高血圧の患者数は増加する一途である。また、高血圧は慢性疾患のため一旦発症すると完治はなかなか難しいのが現状であるが、途中で治療を中断してしまう人も少なくない。そして、治療中の高血圧患者であっても約3人に2人が治療目標値に達していないという調査結果が報告された²⁾。

このような状況のなか、内臓脂肪型肥満が高血圧と関連することは欧米でも³⁾日本でも^{4),5)}報告されているが、SBPやDBPに分けて詳しく検討した報告は少ない。今回我々は、人間ドック健診受診者を対象に臍高部の低線量CTで計測した内臓脂肪面積 (VFA)、皮下脂肪面積 (SFA) やインスリン抵抗性指数 (HOMA-R)、生活習慣などと血圧状態との関係を断面研究で検討した。

対象と方法

対象は、32ヵ月間に当大学病院の人間ドック健診を受診した人のうち、以下の除外基準を

満たさない初回受診者は、男性3,479名、女性2,463名であった (年齢20~93歳、中央値60歳)。

除外基準は、悪性疾患、内分泌疾患、または炎症性疾患を持つ人、膠原病などで副腎皮質ステロイド内服中、重度の肝障害・腎障害・血液疾患の人。検査データでは、血清ALT ≥ 150 IU/L、クレアチニン (Cr) ≥ 1.7 mg/dL、白血球数 $\geq 14,000$ 、ヘモグロビン ≤ 10 g/dL、血小板数 $\leq 5.0 \times 10^4$ 、C-反応蛋白 (CRP) ≥ 3.5 mg/dL。また、空腹時血糖 (FPG) ≥ 180 mg/dL、ヘモグロビンA1c $\geq 9.0\%$ や、糖尿病 (DM) にて薬剤治療中の方は研究対象から除外した (HOMA-R やHOMA- β が信用できなくなるため)。

日本高血圧学会 (JSH) ガイドライン2014²⁾ の基準を用いて、正常血圧 (NT)、正常高値 (HN)、高血圧 (HT)、HTにて薬剤治療中 (HT+Tx) の4群に分類した。NTからHT+Txの4群間では年齢の影響が大きかったため、男女とも中央値 ± 10 歳である50~70歳を対象に4群間で各種指標の差を検討した (表1、表2)。

生活習慣では、喫煙なし:0、過去にあり:1、現在あり:2。

表1 50~70歳の男性2,042名における血圧4群:正常血圧 (NT)、正常高値 (HN)、高血圧 (HT)、HTの薬剤治療 (HT+Tx) 群間の差の検討

	NT	HN	HT	HT+Tx	F値	P値
N (%)	923 (45.2)	265 (13.0)	269 (13.2)	585 (28.6)	—	—
年齢 (歳)	59.6 \pm 5.9	60.1 \pm 6.0	60.4 \pm 5.9	61.5 \pm 5.5**	12.7	<0.0001
体格指数 (BMI) (kg/m ²)	23.5 \pm 2.6	24.1 \pm 2.8*	24.5 \pm 3.3**	25.4 \pm 3.2**	56.7	<0.0001
腹囲 (cm)	82.3 \pm 7.4	83.8 \pm 8.2	85.4 \pm 9.1**	87.4 \pm 8.8**	44.2	<0.0001
内臓脂肪面積 (cm ²)	97.1 \pm 41.9	108.0 \pm 42.9*	118.7 \pm 46.1**	130.6 \pm 50.3**	68.7	<0.0001
皮下脂肪面積 (cm ²)	128.6 \pm 49.7	140.3 \pm 57.3*	144.4 \pm 62.8*	155.9 \pm 61.3**	29.1	<0.0001
内臓/皮下脂肪比 (—)	0.75 (0.36)	0.79 (0.45)	0.84 (0.47)*	0.85 (0.43)**	12.0	<0.0001
HOMA-R (—)	1.25 (0.97)	1.42 (0.94)	1.44 (1.04)*	1.71 (1.54)**	46.6	<0.0001
DMスコア (0, 1, 2)	0.59 \pm 0.90	0.59 \pm 0.84	0.71 \pm 0.86	1.04 \pm 1.12**	28.6	<0.0001
HTの家族歴 (0~3)	0.41 \pm 0.65	0.46 \pm 0.67	0.47 \pm 0.69	0.90 \pm 0.87**	59.7	<0.0001
喫煙 (0, 1, 2)	0.87 \pm 0.69	0.85 \pm 0.65	0.85 \pm 0.69	0.86 \pm 0.62	0.1	NS
アルコール (0, 1, 2)	1.25 \pm 0.72	1.34 \pm 0.71	1.40 \pm 0.69	1.35 \pm 0.70	4.3	NS
運動 (0, 1)	0.40 \pm 0.49	0.40 \pm 0.49	0.40 \pm 0.49	0.40 \pm 0.49	0.0	NS

平均 \pm 標準偏差 または 中央値 (四分位範囲)。F値とP値は分散分析を用い、一部は対数変換後のデータを用いた。

*P<0.05, **P<0.0001 vs. NT (Scheffe多重検定), NS:P>0.00417 (Bonferonni補正)。

表2 50~70歳の女性1,333名における血圧4群：正常血圧 (NT), 正常高値 (HN), 高血圧 (HT), HTの薬剤治療 (HT+Tx) 群間の差の検討

	NT	HN	HT	HT+Tx	F値	P値
N (%)	855 (64.1)	112 (8.4)	134 (10.1)	232 (17.4)	—	—
年齢 (歳)	59.6±5.9	61.6±5.2*	62.4±5.7**	63.2±5.3**	29.9	<0.0001
体格指数 (BMI) (kg/m ²)	21.1±2.9	22.1±3.4*	22.1±2.9*	23.7±4.3**	39.5	<0.0001
腹囲 (cm)	77.7±8.9	80.0±9.7	80.9±9.2*	84.9±11.1**	34.9	<0.0001
内臓脂肪面積 (cm ²)	62.3±30.5	78.2±38.6*	76.8±36.2*	96.7±46.4**	61.8	<0.0001
皮下脂肪面積 (cm ²)	157.3±70.6	175.7±77.9	183.1±75.1*	204.2±93.2**	25.1	<0.0001
内臓/皮下脂肪比 (—)	0.39 (0.20)	0.45 (0.23)	0.41 (0.23)	0.46 (0.25)**	12.3	<0.0001
HOMA-R (—)	0.96 (0.64)	1.20 (0.93)*	1.22 (0.97)*	1.50 (1.39)**	37.3	<0.0001
DMスコア (0, 1, 2)	0.23±0.53	0.42±0.72*	0.44±0.71*	0.67±0.94**	29.2	<0.0001
HTの家族歴 (0~3)	0.41±0.65	0.46±0.67	0.47±0.69	0.95±0.84**	15.0	<0.0001
喫煙 (0, 1, 2)	0.28±0.56	0.27±0.59	0.27±0.54	0.28±0.55	0.0	NS
アルコール (0, 1, 2)	0.76±0.74	0.67±0.75	0.72±0.72	0.68±0.73	1.2	NS
運動 (0, 1)	0.35±0.48	0.38±0.49	0.33±0.47	0.35±0.48	0.3	NS

平均±標準偏差 または 中央値 (四分位範囲). F値とP値は分散分析を用い, 一部は対数変換後のデータを用いた.

*P<0.05, **P<0.0001 vs. NT (Scheffe 多重検定), NS:P>0.00417 (Bonferonni 補正).

アルコールは, 週1回未満:0, 週1~4回:1, 週5回以上:2.

運動は, 一日平均30分未満:0, 30分以上:1.

HTの家族歴(0~3)は父・母・同胞の人数, DMスコアは正常血糖:0, 耐糖能異常:1, DM:2とした.

VFAおよびSFAは, 低線量CT装置 Aquilion CXL (東芝メディカルシステムズ社, 東京)を用いて, 臍の高さ1スライスで測定した. 臍周囲径(腹囲)はトレースにて計測した. また, 血清インスリン濃度(IRI)は酵素免疫法(EIA)で測定した. インスリン抵抗性(HOMA-R)およびインスリン分泌能(HOMA-β)はMatthewsらの恒常性モデルの式を用いて計算した⁶⁾.

統計解析にはIBM SPSS Statistics ver.22 (IBM Japan社, 東京)およびStatView ver. 5.0J (SAS社, 米国)を使用した. 対数変換後正規分布に近いVFA/SFA比, FPG, HOMA-R, HOMA-β, 中性脂肪, ALT, γ-GTP, CRPは, その対数(log)を分散分析やScheffe 多重検定, 単相関・偏相関分析, ステップワイズ多重回帰分析, ロジスティック回帰分析などに用いた.

なお, 本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会の承認を受けている(承認番号20130039).

結果

(1) 50~70歳の男性2,042名において, VFAは97±42, 108±43, 119±46, 131±50 (cm²)で強い有意差を認めた. F値68.7はBMI(56.7)や腹囲(44.2), SFA(29.1)のF値よりも強く, log[HOMA-R]やHTの家族歴のF値も46.6, 59.7と強かった(各々P<0.0001, 表1).

(2) 50~70歳の女性1,333名においても, VFAは62±31, 78±39, 77±36, 97±46 (cm²)で強い有意差を認めた. F値61.8はBMI(39.5)や腹囲(34.9), SFA(25.1)のF値よりも強く, log[HOMA-R]や家族歴のF値は37.3と15.0であった(各々P<0.0001, 表2). 男女とも, 喫煙・アルコール・運動習慣に差は認められなかった.

(3) HTの治療者を除く全年齢層の男性2,599名, 女性2,053名を対象に, 男女別に収縮期血圧(SBP), 拡張期血圧(DBP)との単相関や年齢で補正した偏相関を検討した(表3, 表4).

表3 男性2,599名, 女性2,053名における収縮期血圧 (SBP) と各因子との単相関および年齢補正後の偏相関 {高血圧 (HT) や糖尿病 (DM) の治療者を除く}

因子	男性				女性			
	vs. SBP		年齢補正後		vs. SBP		年齢補正後	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r'</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r'</i>	<i>P</i>
年齢*	0.239	<0.0001	—	—	0.430	<0.0001	—	—
体格指数 (BMI)	0.181	<0.0001	0.225	<0.0001	0.188	<0.0001	0.183	<0.0001
腹囲	0.173	<0.0001	0.206	<0.0001	0.223	<0.0001	0.158	<0.0001
内臓脂肪面積 (VFA)	0.229	<0.0001	0.200	<0.0001	0.321	<0.0001	0.183	<0.0001
皮下脂肪面積 (SFA)	0.122	<0.0001	0.185	<0.0001	0.187	<0.0001	0.167	<0.0001
VFA/SFA (log)	0.137	<0.0001	0.049	NS	0.247	<0.0001	0.050	NS
空腹時血糖 (log)*	0.207	<0.0001	0.172	<0.0001	0.313	<0.0001	0.206	<0.0001
ヘモグロビンA1c (log)	0.128	<0.0001	0.059	NS	0.237	<0.0001	0.063	NS
HOMA-R (log)*	0.146	<0.0001	0.170	<0.0001	0.176	<0.0001	0.183	<0.0001
HOMA-β (log)	0.034	NS	0.086	<0.0001	0.003	NS	0.093	<0.0001
中性脂肪 (log)	0.090	<0.0001	0.123	<0.0001	0.200	<0.0001	0.140	<0.0001
HDL-コレステロール	0.062	0.0015	0.037	NS	-0.038	NS	-0.055	NS
LDL-コレステロール	0.029	NS	0.036	NS	0.180	<0.0001	0.082	0.0002
ALT (log)	0.052	NS	0.102	<0.0001	0.165	<0.0001	0.074	0.0009
γ-GTP (log)	0.121	<0.0001	0.154	<0.0001	0.154	<0.0001	0.096	<0.0001
クレアチニン (Cr)	0.027	NS	-0.011	NS	0.036	NS	-0.018	NS
尿酸	0.076	0.0001	0.110	<0.0001	0.145	<0.0001	0.087	0.0001
ヘモグロビン	0.037	NS	0.123	<0.0001	0.133	<0.0001	0.124	<0.0001
C-反応蛋白 (log)	0.065	0.0010	0.065	0.0010	0.124	<0.0001	0.088	0.0001
DMスコア (0, 1, 2)*	0.177	<0.0001	0.131	<0.0001	0.214	<0.0001	0.140	<0.0001
HTの家族歴 (0~3)	0.083	<0.0001	0.085	<0.0001	0.071	0.0013	0.092	<0.0001
喫煙 (0, 1, 2)	-0.026	NS	-0.010	NS	-0.094	<0.0001	-0.042	NS
アルコール (0, 1, 2)	0.073	0.0002	0.081	<0.0001	-0.077	0.0005	-0.003	NS
運動習慣 (0, 1)	0.062	0.0017	0.010	NS	0.076	0.0006	-0.004	NS

r: 相関係数, *r'*: 偏相関係数, NS: *P* > 0.00217 (Bonferonni 補正)。

*は, 拡張期血圧よりも収縮期血圧とより強い相関を示す項目。

表4 男性2,599名, 女性2,053名における拡張期血圧 (DBP) と各因子との単相関および年齢補正後の偏相関 {高血圧 (HT) や糖尿病 (DM) の治療者を除く}

因子	男性				女性			
	vs. DBP		年齢補正後		vs. DBP		年齢補正後	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r'</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r'</i>	<i>P</i>
年齢	0.029	NS	-	-	0.226	<0.0001	-	-
体格指数 (BMI)	0.259	<0.0001	0.266	<0.0001	0.192	<0.0001	0.185	<0.0001
腹囲*	0.249	<0.0001	0.254	<0.0001	0.214	<0.0001	0.178	<0.0001
内臓脂肪面積 (VFA)*	0.249	<0.0001	0.248	<0.0001	0.247	<0.0001	0.177	<0.0001
皮下脂肪面積 (SFA)*	0.217	<0.0001	0.230	<0.0001	0.205	<0.0001	0.191	<0.0001
VFA/SFA (log)	0.077	0.0001	0.071	0.0003	0.131	<0.0001	0.025	NS
空腹時血糖 (log)	0.155	<0.0001	0.152	<0.0001	0.249	<0.0001	0.192	<0.0001
ヘモグロビンA1c (log)	0.061	0.0019	0.055	NS	0.140	<0.0001	0.048	NS
HOMA-R (log)	0.184	<0.0001	0.187	<0.0001	0.158	<0.0001	0.157	<0.0001
HOMA-β (log)	0.107	<0.0001	0.115	<0.0001	0.021	NS	0.066	NS
中性脂肪 (log)	0.167	<0.0001	0.172	<0.0001	0.190	<0.0001	0.157	<0.0001
HDL-コレステロール	0.019	NS	0.016	NS	-0.026	NS	-0.033	NS
LDL-コレステロール	0.088	<0.0001	0.089	<0.0001	0.184	<0.0001	0.135	<0.0001
ALT (log)*	0.126	<0.0001	0.134	<0.0001	0.169	<0.0001	0.123	<0.0001
γ-GTP (log)*	0.205	<0.0001	0.210	<0.0001	0.155	<0.0001	0.124	<0.0001
クレアチニン (Cr)	0.010	NS	0.006	NS	0.049	NS	0.023	NS
尿酸	0.136	<0.0001	0.141	<0.0001	0.126	<0.0001	0.094	<0.0001
ヘモグロビン	0.199	<0.0001	0.220	<0.0001	0.228	<0.0001	0.223	<0.0001
C-反応蛋白 (log)	0.043	NS	0.043	NS	0.082	0.0002	0.061	NS
DMスコア (0, 1, 2)	0.110	<0.0001	0.106	<0.0001	0.119	<0.0001	0.075	0.0007
HTの家族歴 (0~3)	0.089	<0.0001	0.089	<0.0001	0.088	0.0001	0.097	<0.0001
喫煙 (0, 1, 2)	-0.003	NS	-0.001	NS	-0.059	NS	-0.030	NS
アルコール (0, 1, 2)*	0.107	<0.0001	0.108	<0.0001	-0.008	NS	0.032	NS
運動習慣 (0, 1)	0.009	NS	0.003	NS	0.034	NS	-0.008	NS

r: 相関係数, *r'*: 偏相関係数, NS: *P* > 0.00217 (Bonferonni補正)。

*は, 収縮期血圧よりも拡張期血圧とより強い相関を示す項目。

(4) HTの治療者を除く全年齢層の男女計4,652名を対象に, SBPを目的変数としたステップワイズ多重回帰分析 (SMR) では, 年齢, VFA, 男性, log [HOMA-R], HTの家族歴の順に採択された。また, DBPを目的変数としたSMRでは, VFA, 男性, HTの家族歴, 年齢, log [HOMA-R], アルコール摂取の順に採択された (各々 $P < 0.0001$, 表5)。

(5) HTの治療者も含めた全年齢層の男女計5,942名を対象に, HTの有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析では, 年齢, HTの家族歴 (2人以上) とは強く, VFA, log [HOMA-R], アルコール摂取 (週5回以上) とも関連が認められた ($P < 0.0001$, 表6)。

表5 男女計4,652名における収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) を目的変数としたステップワイズ多重回帰分析

vs. SBP	標準回帰係数	F値	P値	R ² の変化
年齢	0.293	542.1	<0.0001	10.5%
内臓脂肪面積	0.152	335.3	<0.0001	6.0%
男性	0.108	41.2	<0.0001	0.7%
HOMA-R (log)	0.099	40.8	<0.0001	0.7%
高血圧の家族歴	0.078	33.9	<0.0001	0.6%

F ≥ 10。不採用: ALT, クレアチニン, アルコール摂取。

R² = (0.431)² = 0.185

vs. DBP	標準回帰係数	F値	P値	R ² の変化
内臓脂肪面積	0.196	497.1	<0.0001	9.7%
男性	0.107	50.4	<0.0001	1.0%
高血圧の家族歴	0.086	38.9	<0.0001	0.7%
年齢	0.080	17.7	<0.0001	0.3%
HOMA-R (log)	0.089	23.9	<0.0001	0.5%
アルコール摂取	0.069	22.4	<0.0001	0.4%

F ≥ 10。不採用: クレアチニン。

R² = (0.355)² = 0.126

表6 高血圧 (HT) 治療者も含む男女5,942名における高血圧の有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析

	因子	β	SE (β)	Wald	P値	オッズ比
0	定数	-7.029	0.305			
1	年齢	0.068	0.003	502.3	<0.0001	1.070
2	HTの家族歴 (2)	1.209	0.104	134.9	<0.0001	3.350
3	内臓脂肪面積	0.009	0.001	86.5	<0.0001	1.009
4	HOMA-R (log)	0.775	0.146	28.2	<0.0001	2.171
5	アルコール (2)	0.341	0.089	14.5	0.0001	1.406

不採用: 性別, クレアチニン。

Nagelkerke R² = 0.323

考察

Matthewsらの恒常性モデル⁶⁾によるHOMA-Rは、主に肝臓のインスリン抵抗性を反映し、 $FPG (mg/dL) \times IRI (\mu U/mL) \div 405$ で計算される。日本人でもHOMA-R 1.6以下は正常、2.5以上はインスリン抵抗性ありと考えられている。HOMA- β は膵 β 細胞機能を反映し、 $360 \times IRI \div (FPG - 63) (\%)$ で計算され、欧米人の正常範囲は40~60%だが、日本人の正常範囲は20~50%程度と考えられている。

内臓脂肪型肥満が高血圧と関連することは、欧米でも³⁾日本でも^{4), 5)}すでに報告されている。しかし、SBPやDBPに分けて詳しく検討した報告は少ない。今回の検討から、SBPには年齢や耐糖能が強く関与し、DBPには肥満やアルコール摂取が関与していることが示唆された。

本研究は断面研究であり、当大学病院の人間ドック健診受診者を対象とし、中等度以上のDMの人は除外しているため、健康意識が比較的高い集団と推測される。また、高齢の人たちは重篤な代謝疾患や心血管病などを発症せずに生き延びた人たちとも考えられる。今後、他の集団での検討や、縦断研究による解析などが望まれる。

結語

人間ドック健診受診者を対象とした本検討において、年齢・性別や家族歴に加え体脂肪分布、インスリン抵抗性やアルコール摂取は血圧状態と密接に関連しており、病態把握や予防の観点からも大変重要な指標であることが示唆された。

本論文の執筆に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業等はない。また、本論文の一部は第27回国際高血圧学会(2018年9月23日、北京)および第42回日本高血圧学会(2019年10月25日、東京)で発表した。

文献

- 1) 生活習慣病と健康増進対策. In: 国民衛生の動向・厚生指針 増刊. 厚生労働統計協会; 東京: 2010.
- 2) 高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧の疫学. In: 高血圧治療ガイドライン2014. ライフサイエンス社; 東京: 2014.
- 3) Walker GE, Marzullo P, Ricotti R, Bona G, Prodam F. The pathophysiology of abdominal adipose tissue depots in health and disease. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 19: 57-74.
- 4) Ryo M, Kishida K, Nakamura T, et al. Clinical significance of visceral adiposity assessed by computed tomography: A Japanese perspective. *World J Radiol* 2014; 6: 409-416.
- 5) Takahara M, Shimomura I. Metabolic syndrome and lifestyle modification. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 317-327.
- 6) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.