

肥満・インスリン抵抗性と高血圧

広瀬 寛* 齊藤 郁夫*

わが国においても肥満は増加傾向にあり、インスリン抵抗性を基盤として高血圧、糖・脂質代謝異常、内臓脂肪蓄積や動脈硬化症などはしばしば合併し、Syndrome X¹⁾、死の四重奏²⁾、インスリン抵抗性症候群³⁾、内臓脂肪蓄積症候群⁴⁾、Multiple risk factor syndrome⁵⁾などと称されている。多くの疫学的研究により、肥満と高血圧は密接に関連し、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。また、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〔糖取り込み能で正常血圧者の平均-2標準偏差(SD)以下〕を有し、他の糖・脂質代謝異常も高頻度に合併するという。しかし、その詳細な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。

断面的調査

Stamlerら⁷⁾の研究によると、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。わが国の平成2年度の国民栄養調査成績⁸⁾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。特に、若年期からの体重増加が高血圧発症の重要な危険因子となるので、我々は18.7±1.1(SD)歳の大学1年生6,544名(男性

4,695名、女性1,849名)を対象とし、肥満と高血圧の関連を検討した⁹⁾。体格指数〔body mass index (BMI)〕の平均+2SDを用いて、男性で26.7kg/m²、女性で25.6kg/m²以上を肥満群としたところ、男女ともに肥満群で血圧・心拍数ともに有意に高値であった⁹⁾。男性では、肥満群における高血圧(140/90mmHg以上)の頻度は、非肥満群の高血圧の頻度の6倍であり、女性では肥満群における高血圧の頻度は、非肥満群の15倍であった⁹⁾。

縦断的研究

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年間の追跡調査により検討した¹⁰⁾。図1に示すように、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、図2に示すように、BMI 28.6kg/m²以上の者に行った生活指導は体重や血圧に、定期的運動は血圧に対して好影響を与えた。以上より、男子大学生において、3年間の体重変化と血圧変化との間に密接な関連が認められた。特に、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

* 慶應義塾大学保健管理センター

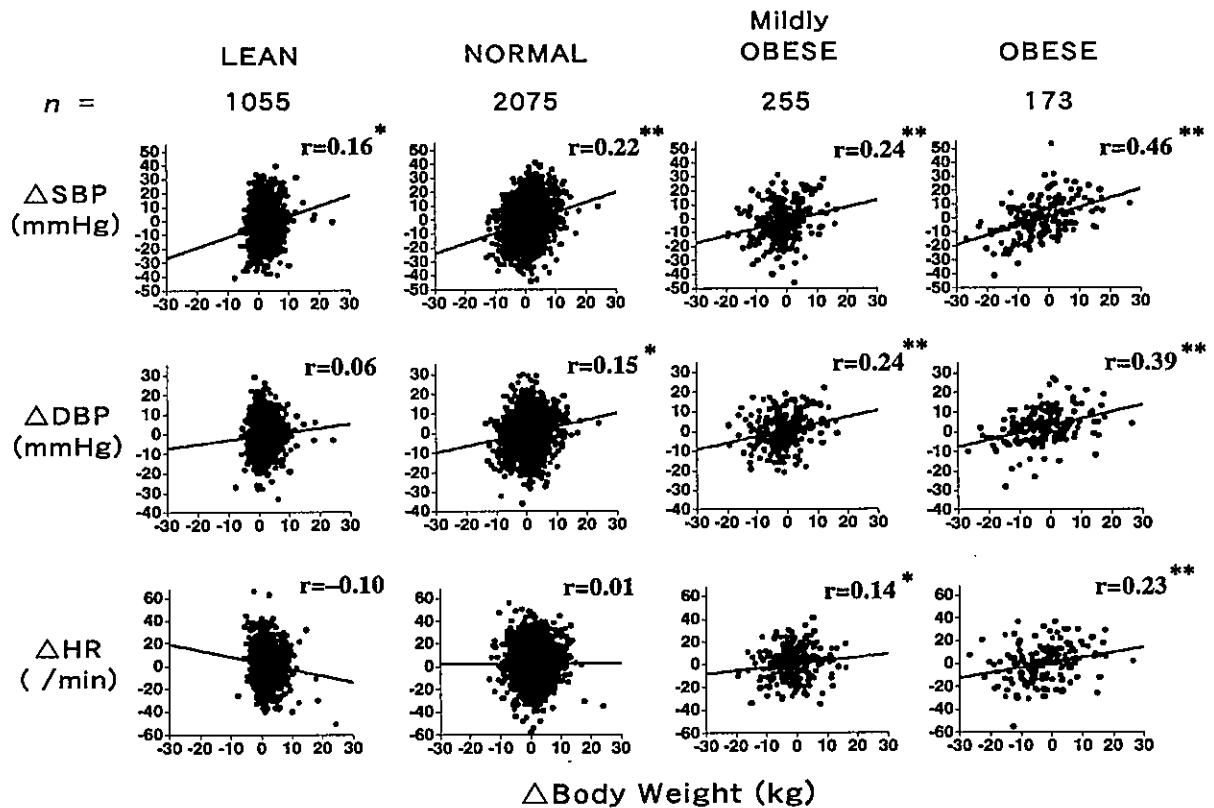


図1 LEAN (BMI < 19.8 kg/m²), NORMAL (19.8 ≤ BMI < 24.2 kg/m²), Mildly OBESE (24.2 ≤ BMI < 26.4 kg/m²), OBESE (BMI ≥ 26.4 kg/m²) だった男子大学生 3,558 名における, 3 年間の体重変化 (ΔBody weight) と血圧変化 (ΔSBP, ΔDBP), 心拍数変化 (ΔHR) との関係. *P < 0.05, **P < 0.01 [文献 10] より一部改編]

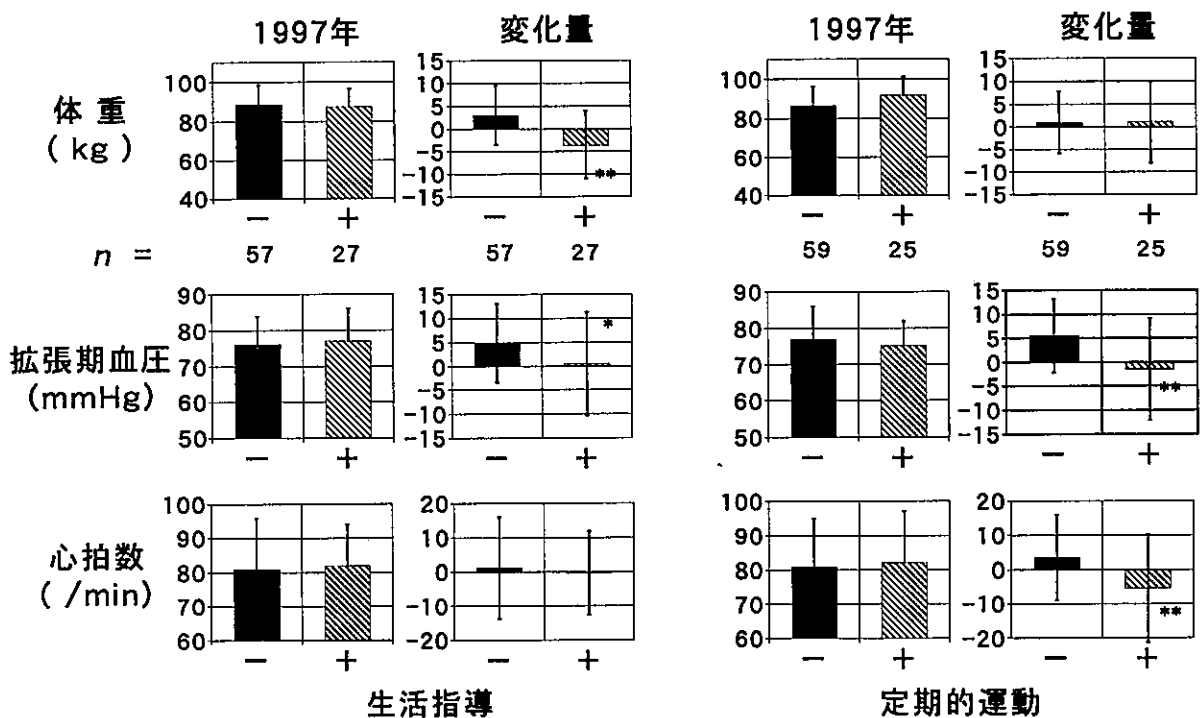


図2 1994 年当時 BMI 28.6 kg/m² 以上だった男子大学生 84 名における, 生活指導や定期的運動の有無による 3 年後 (1997 年) の体重, 拡張期血圧, 心拍数とその変化量の比較. *P < 0.05, **P < 0.01 対 コントロール群

表 1 男子中学生 332 名の 12 歳時の血圧別 (90 パーセンタイル以下と以上) の測定値および 4 年後 (16 歳時) の比較

	収縮期血圧	Baseline (12 歳)		Follow up (16 歳)	
		正常血圧 <125	高血圧 ≥125	正常血圧	高血圧
Body mass index	(kg/m ²)	18.5 ± 2.5	19.8 ± 3.6 #	20.7 ± 2.3	22.5 ± 3.9 #
収縮期血圧	(mmHg)	107 ± 9	130 ± 5 #	124 ± 12	134 ± 12 #
拡張期血圧	(mmHg)	58 ± 6	67 ± 5 #	67 ± 6	72 ± 6 #
総コレステロール	(mg/dl)	171 ± 26	172 ± 26	162 ± 26	169 ± 29
HDL-コレステロール	(mg/dl)	61 ± 13	63 ± 13	66 ± 13	65 ± 10

平均±SD. # P < 0.001 vs. 正常血圧 [文献 11) より一部改編]

表 2 男子学生 364 名の 16 歳時の血圧別 (90 パーセンタイル以下と以上) の測定値および 5 年後 (21 歳時) の比較

	収縮期血圧	Baseline (16 歳)		Follow up (21 歳)	
		正常血圧 <138	高血圧 ≥138	正常血圧	高血圧
Body mass index	(kg/m ²)	21.1 ± 2.1	22.3 ± 3.1	21.4 ± 2.2	22.2 ± 2.7
収縮期血圧	(mmHg)	122 ± 10	141 ± 4 #	122 ± 11	132 ± 11 #
拡張期血圧	(mmHg)	66 ± 6	73 ± 5 #	67 ± 6	73 ± 6 #
総コレステロール	(mg/dl)	167 ± 27	180 ± 33 * *	171 ± 27	178 ± 25
HDL-コレステロール	(mg/dl)	55 ± 12	50 ± 13 *	65 ± 14	60 ± 11 * *
中性脂肪	(mg/dl)	—	—	76 ± 33	88 ± 54 *
インスリン	(μU/ml)	—	—	7 ± 3	9 ± 7 * *

平均±SD. * P < 0.05, ** P < 0.01 and # P < 0.001 vs. 正常血圧 [文献 11) より一部改編]

ルを中心とする生活指導の重要性が示唆された。

また、我々は男子中学生から高校生 (12 → 16 歳) 332 名, 高校生から大学生 (16 → 21 歳) 480 名 (男子 364 名, 女子 116 名) の追跡調査による, BMI と血圧, 血清脂質やインスリン濃度などのリスクファクター集積についても検討した¹¹⁾。中学, 高校生とも 4 または 5 年の観察期間前後に, 身体計測値, 血圧, 血清脂質にトラッキング現象を認めた。表 1 に示すように, 中学生では血圧別 (90 パーセンタイル以上, 以下の群) で身長, 体重, BMI に有意差が認められたが, 血清脂質には baseline, 4 年後とも差がなかった。高校生では, 男子において血圧別で体重, BMI, TC, HDL-C に有意差を認め, 5 年後にも血圧, BMI, TG, HDL-C,

LDL-C, IRI に有意差を認めた (表 2)。女子においてはこれらの関係は認められなかった。以上より, 若年者の追跡調査によって, BMI・血圧・血清脂質のトラッキングはすでに中学生～高校生間でみられたが, 高校以後は特に男子で肥満・高血圧・高脂血症・高インスリン血症などの心血管系リスクファクターの集積がみられ, この傾向は持続した。したがって, 学生の頃から肥満度・血圧・血清脂質などをスクリーニングすることは, 成人病予備群の把握に大変重要と考えられた。

インスリン抵抗性を伴う高血圧の発症機序

前述のように, インスリン抵抗性やそれに伴

う高インスリン血症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交感神経活性の亢進、ナトリウム貯留や食塩感受性、インスリン抵抗性自体の関与などが指摘されている。

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、アディポネクチンなど）を合成・分泌する場であることが明らかとなった¹²⁾。肥満者の血液中で増加しているレプチンは主に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^{13, 14)}。また、レプチンの心血管系に及ぼす作用としては、動物実験で交感神経活性亢進^{15, 16)}やインスリン抵抗性の改善などが報告されている。Agataら¹⁷⁾は、BMIをマッチさせた正常血圧群 22名 (46.5 ± 2.6 歳) と本態性高血圧群 45名 (51.9 ± 2.0 歳) とで血清レプチン濃度を比較し、高血圧群で有意に高値 (7.6 ± 0.8 vs. 5.0 ± 0.8 ng/ml, $P < 0.05$) であり、男女合わせた全対象で平均血圧とレプチン濃度は正相関する ($r = 0.31$, $P < 0.05$) ことを報告した。後に Suter ら¹⁸⁾ も、本態性高血圧患者においてレプチンとレニン・アンジオテンシン系の関連を示唆している。

若年男性 348名 (15-17歳) および 40-59歳の中老年男性 165名を対象とした我々の研究¹⁹⁾でも、若年および中老年男性とも、正常血圧・正常高値・高血圧群の順に血清レプチン濃度が高値であり (各々 $P < 0.01$, $P < 0.05$)、BMI や HOMA モデルによるインスリン抵抗性指数もその順に高値であった。レプチンと平均血圧とは正相関を示し、特に若年肥満者 (BMI で 95 パーセントイル以上) の群では、年齢、BMI にて補正後も血清レプチン濃度と平均血圧の関連が認められた ($r^2 = 0.39$, $P = 0.02$)。

また、若年者では血清レプチン濃度と心拍数との正相関も認められ¹⁹⁾、その後に発表された Narkiewicz らの本態性高血圧での報告²⁰⁾とも合致しており、レプチンによる交感神経活性亢進を介した高血圧への関与が、臨床研究においても示唆された。

降圧治療の際の注意点

前述のインスリン抵抗性の観点からも推察できるように、肥満・高血圧・糖尿病や高脂血症の非薬物療法には共通点が多い。特に、標準体重を超えている場合には、糖質や脂質・塩分の過剰摂取を避け、かつ適度の運動をして体重を減らすことが有効かつ重要な治療となる。節酒や禁煙も大切である。血圧や血糖・脂質が極端に高い場合には、非薬物療法と薬物療法を並行してすすめるが、そうでなければ食事療法・運動療法を優先する。6ヵ月 (中等以上のリスク群では3ヵ月) しても降圧不十分な場合には、生体への悪影響の除去を考え薬物療法を開始する。高血圧に対して投薬が必要な場合でも、できるだけ糖・脂質代謝やインスリン抵抗性を改善させ得るアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬・ $\alpha 1$ 遮断薬・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬や、悪化させないカルシウム拮抗薬や一部の β 遮断薬を使うようにしたい。

ま と め

肥満やインスリン抵抗性と高血圧、糖・脂質代謝異常などはしばしば合併し、動脈硬化症の発症や進展に相加・相乗的に作用する。これらの病態の共通基盤となるインスリン抵抗性を除去することを念頭に、糖質や脂質を中心としたカロリー制限および適度の運動指導が大変重要である。薬物治療に際しても、インスリン抵抗性や糖・脂質代謝を悪化させないような降圧治療を選択することが必要である。

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) 松澤佑次, 他 : Multiple Risk Factor Syndrome の今日的意義. *Mebio*, 15 (7 号別冊): 4-19, 1998
- 6) Lind L, Berne C, Lithell H: Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 13: 1457-1462, 1995
- 7) Stamler R, et al: Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 240: 1607-1612, 1978
- 8) 厚生省保健医療局健康増進栄養課: 国民栄養の現状. 平成2 年度国民栄養調査成績. P 121, 第一出版, 1992
- 9) 齊藤郁夫: 肥満と高血圧. *慶應保健研究*, 16: 39-43, 1998
- 10) 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
- 11) Hirose H, et al: Obesity, hypertension, insulin resistance and lipid disorders: Cross-sectional and longitudinal studies in Japanese adolescents and middle-aged men. *Internal Med* 38:198-200, 1999
- 12) 船橋 徹, 松澤佑次 : Adipocytokine. *最新医学*, 51: 1531-1545, 1997
- 13) Halaas JL, et al: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269: 543-546, 1995
- 14) Considine RV, et al: Serum leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 292-295, 1996
- 15) Haynes WG, et al: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 100: 270-278, 1997
- 16) Shek EW, et al: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 31: 409-414, 1998
- 17) Agata J, et al: High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 10: 1171-1174, 1997
- 18) Suter PM, et al: Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens* 11: 1305-1311, 1998
- 19) Hirose H, et al: The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens* 16 (part2): 2007-2012, 1998
- 20) Narkiewicz K, et al: An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertens* 17: 245-249, 1999