

(研究協力者)

北村伊都子

下方浩史

(国立長寿医療センター疫学研究部)

表1 初回調査時の対象者特性

	男性		女性		p*
	内臓肥満(-)	内臓肥満(+)	内臓肥満(-)	内臓肥満(+)	
人数 (%)	1046 (64.1)	585 (35.9)	1337 (82.4)	285 (17.6)	
年齢	56.4 ± 13.2	60.5 ± 11.8	56.6 ± 12.8	66.2 ± 10.6	<.0001
身長 cm	165.5 ± 7.1	165.8 ± 6.4	152.6 ± 6.2	150.6 ± 5.8	n.s.
体重 kg	60.3 ± 8.4	69.2 ± 9.1	50.9 ± 7.2	59.7 ± 8.8	<.0001
BMI kg/m <sup>2</sup>	22.0 ± 2.4	25.1 ± 2.4	21.9 ± 2.7	26.3 ± 3.1	<.0001
腹腔内脂肪面積 cm <sup>2</sup>	61.0 ± 23.8	141.5 ± 35.6	46.0 ± 24.6	131.2 ± 31.4	<.0001
総頸動脈プラーク(有) (%)	21.7	30.1	18.1	37.9	0.0002
頸動脈分岐部プラーク(有) (%)	66.4	73.0	57.7	70.2	0.0055
Keith-Wagener分類(Ⅱ以上) (%)	14.1	20.5	14.7	28.2	0.0010
脳梗塞(有) (%)	13.4	18.7	9.7	20.5	0.0049
ラクナ(有) (%)	11.7	16.4	8.0	16.2	0.0086
心電図虚血性所見(有) (%)	19.7	27.7	17.2	30.3	0.0002

(mean ± s.d.)

p\*; Studentのt検定による

図1 総頸動脈プラークと内臓肥満（男性）

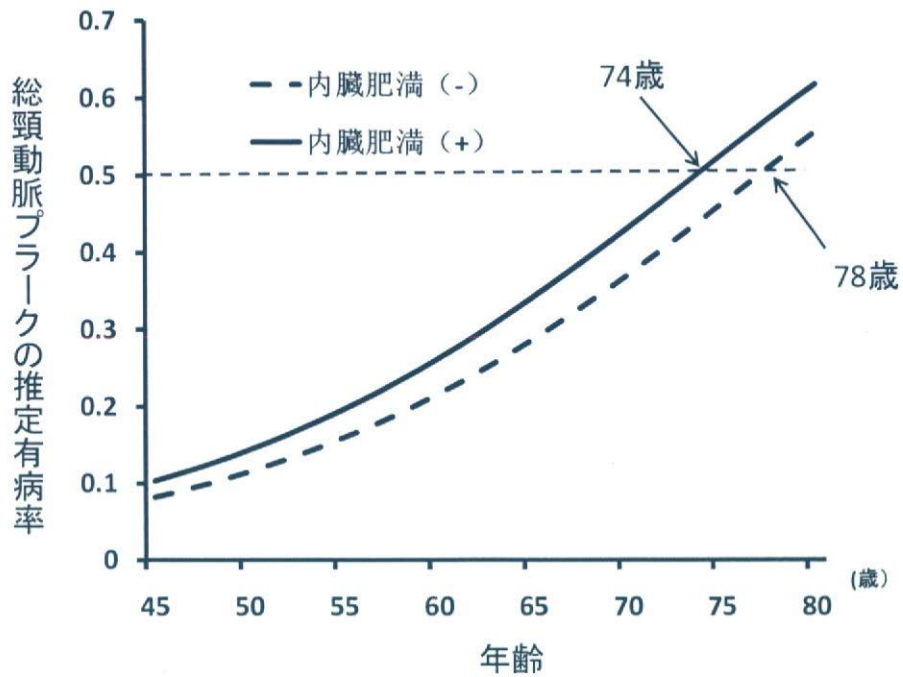


図2 総頸動脈プラークと内臓肥満（女性）

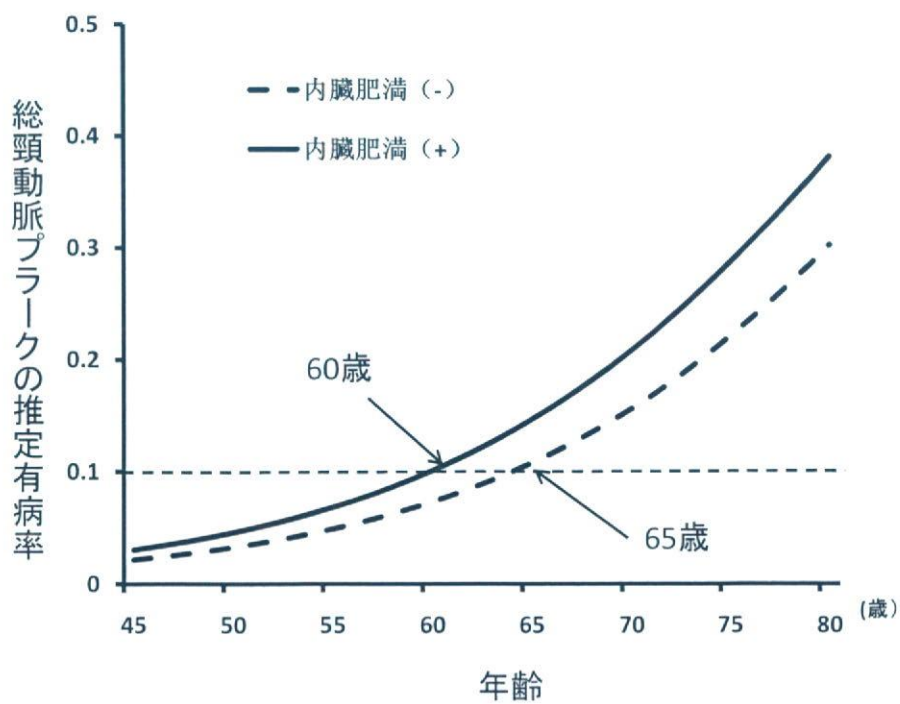


図3 眼底動脈硬化所見と内臓肥満（女性）

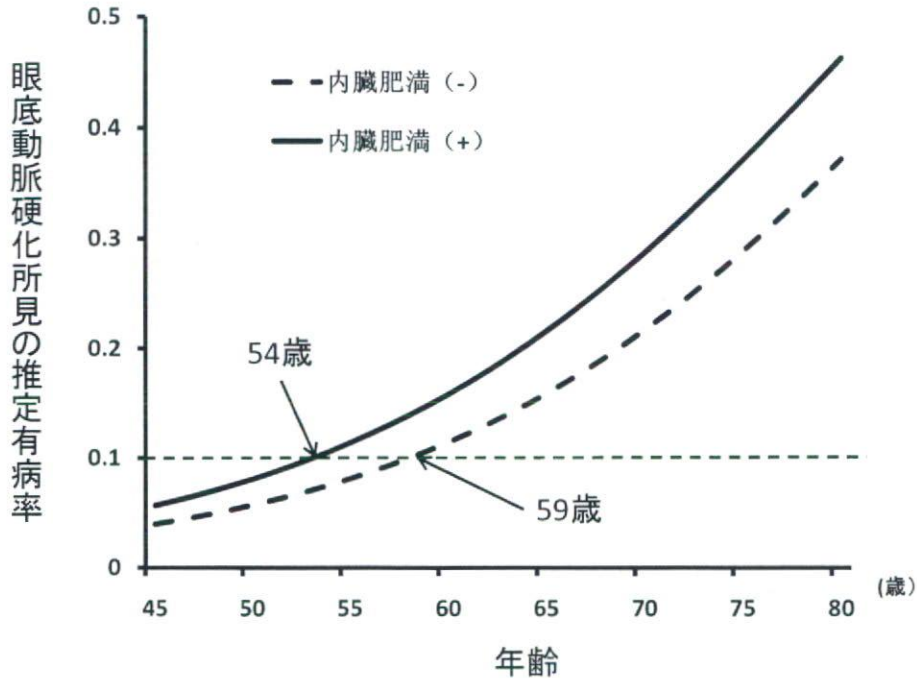


図4 頭部MRIでのラクーナ所見と内臓肥満（男性）

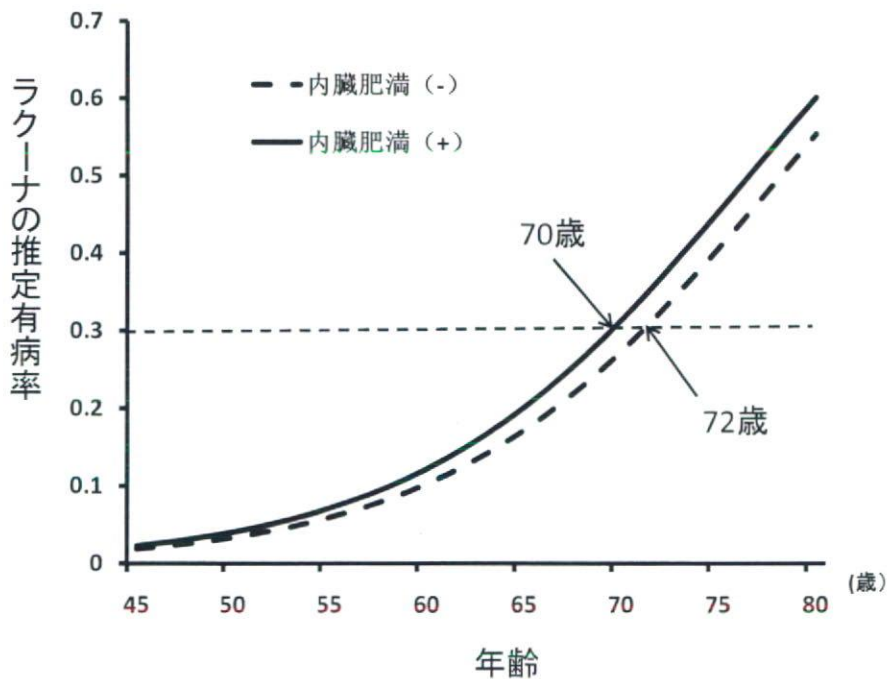


図5 心電図虚血性変化と内臓肥満（女性）

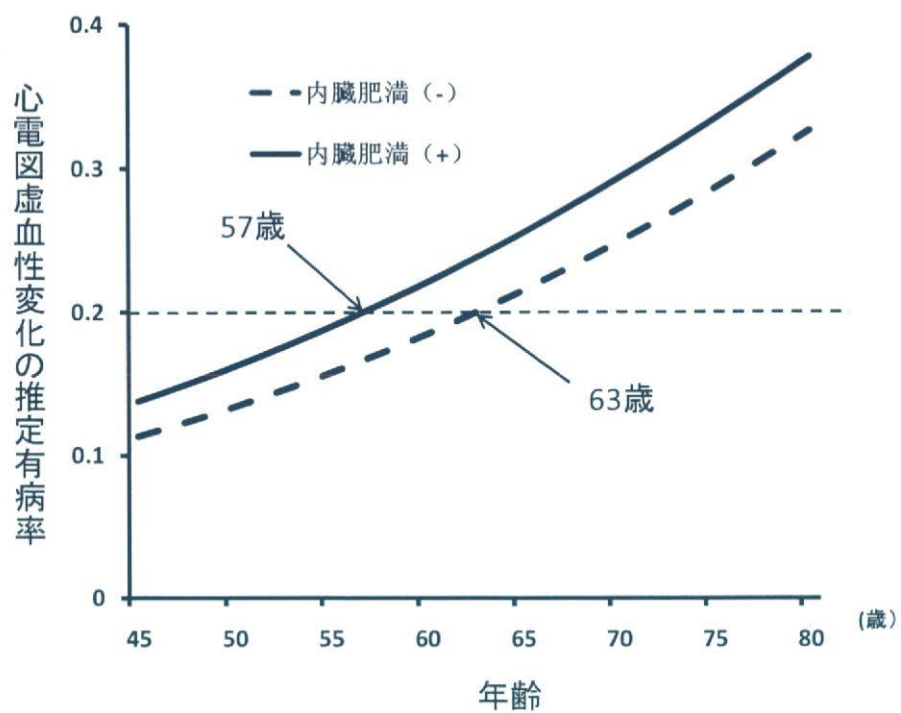
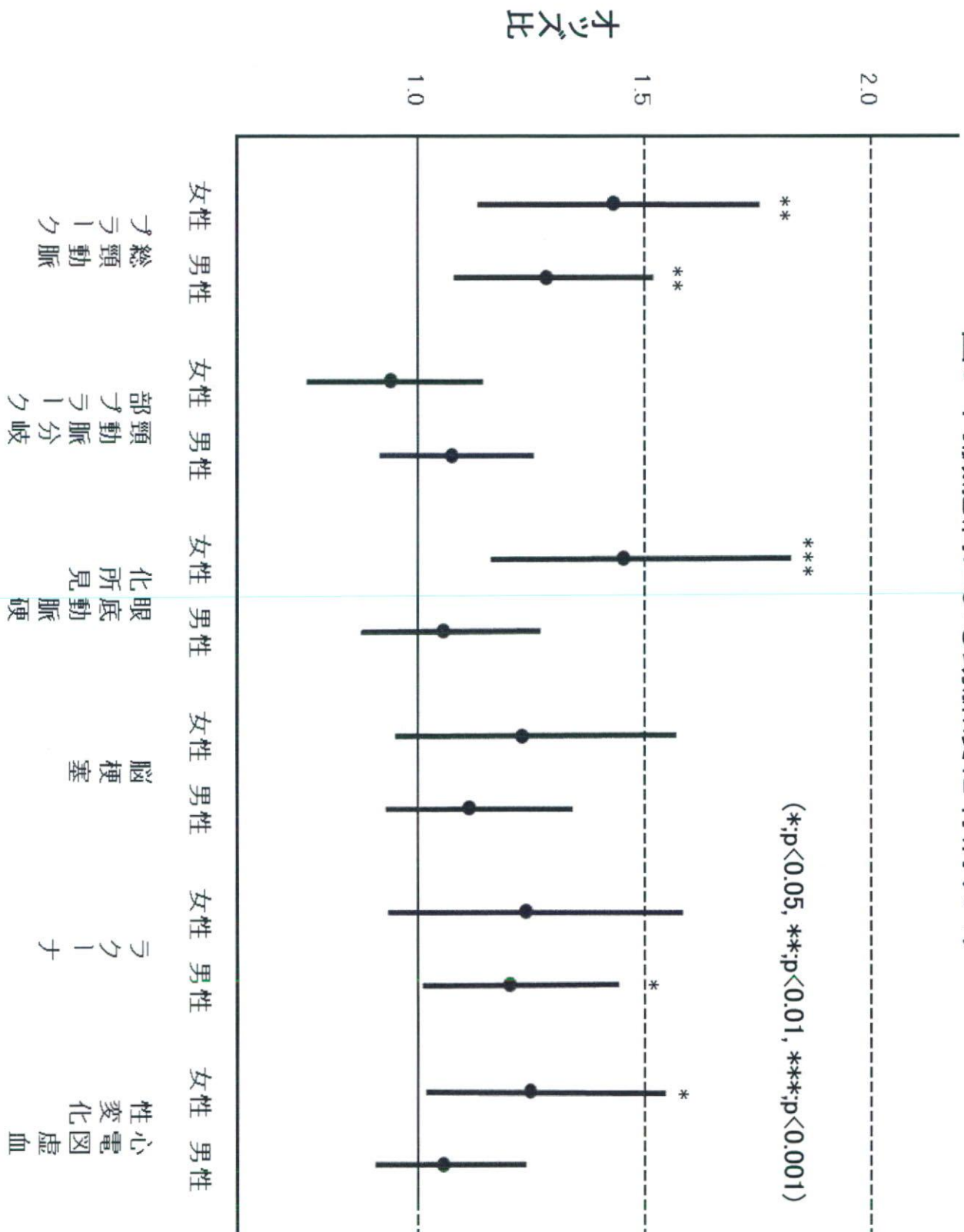


図6 内臓肥満による動脈硬化有病リスク



新しい動物モデルを用いる内臓肥満および動脈硬化発症メカニズムの解明

研究分担者 山下 均  
中部大学生命健康科学部 生命医科学科 教授

研究要旨 内臓肥満から動脈硬化に至る病態の分子機構を検討することを目的として、食餌誘導性の内臓肥満を呈するミトコンドリア脱共役タンパク質欠損（UCP1-KO）マウスと動脈硬化を発症するアポリポプロテインE欠損（ApoE-KO）マウスを交配して作出したダブルノックアウト（ApoE/UCP1-DKO）マウスに高脂肪食を投与し表現型を解析した。その結果、当初の予想とは逆に、DKOマウスでは内臓脂肪が減少し、ApoE-KOマウスでみられる中性脂肪、遊離脂肪酸、総コレステロールの血中レベルの上昇が有意に抑制されることが明らかとなった。また、病理解析からDKOマウスの大動脈では硬化巣の縮小が認められ、血中脂質レベルの低下が動脈硬化進展の抑制に寄与していることが予想された。さらに、各組織におけるエネルギー代謝関連遺伝子の発現を検討した結果、褐色脂肪組織において脂肪酸の細胞内輸送と利用に係わる脂肪酸結合蛋白質、および脂肪酸β酸化に働くUCP2やカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1などの遺伝子発現レベルの有意な上昇を見出した。これらのデータは、過剰の脂質が褐色脂肪組織に取込まれて消費されていることを強く示唆するものと考えられた。以上のことから、DKOマウスではUCP1が欠損するにもかかわらず、褐色脂肪組織に新しい脂質代謝機構が誘導されることにより、高脂肪食とApoE欠損により進行する動脈硬化に対して耐性を示すものと考えられた。このUCP1に依存しない脂質代謝機構の解明は、新しい動脈硬化の予防法や治療法につながるものと期待される。

A. 研究目的

内臓肥満に伴う脂質代謝の異常は、肝臓や骨格筋への脂肪蓄積を助長しインスリン抵抗性などの病態を介して糖尿病や動脈硬化の発症に深く係ると考えられることから、脂質代謝とこれらの病態発症の分子機構の理解が極めて重要である。我々は昨年度までの研究において、ヒト内臓肥満のモデルマウスであるミトコンドリア脱共役タンパク質-1（UCP1）欠損マウスや遺伝性肥満 ob/ob マウスと糖尿病 db/db マウスを用い

た検討を行ない、細胞内における脂肪酸輸送にはたらく脂肪酸結合蛋白質3（FABP3）の遺伝子発現が各肥満マウスの骨格筋において大きく上昇していることを見出した。また、ob/ob マウスや db/db マウスにおける血清 FABP3 レベルの著しい上昇を認めたことから、FABP3 が内臓肥満から動脈硬化へ移行するリスクをより早期に評価するバイオマーカーとなり得ることを報告した。さらに、培養細胞系を用いた解析により FABP3 がインスリン抵抗性の改善に寄与する可能

性を報告した。

本年度は、アポリポプロテイン E (ApoE) の欠損により動脈硬化を発症する ApoE-KO マウスと UCP1-KO マウスとの繁殖により作製したダブルノックアウト (ApoE/UCP1-DKO) マウスの表現型の解析を行い、UCP1 欠損が動脈硬化の進展にどのように影響するかを明らかにすること目的として検討を行なった。

## B. 研究方法

### (1) 動物実験

ApoE-KO マウスと UCP1-KO マウスとの交配により ApoE ヘテロ/UCP1 ヘテロマウスを作製した後、ApoE ヘテロ/UCP1 ヘテロマウスの雌雄を交配することにより ApoE/UCP1-DKO マウスを作製した。DKO マウス、ApoE-KO マウス、野生型マウスを標準食 (CE-2, 日本クレア) で 2 ヶ月齢まで飼育した後、高脂肪食 (CE-2+粉末牛脂 20%) でさらに 2 ヶ月間飼育を行ない体重と摂食量を経時的に測定した。また、高脂肪食投与前、1 ヶ月後、および 2 ヶ月後に血液を採取した。4 ヶ月齢においてマウスを屠殺し、白色脂肪組織、褐色脂肪組織、肝臓、心臓、大動脈、骨格筋などの組織の採取を行った。

### (2) 血液生化学的解析

採取した血液から調製した血清を用いて、中性脂肪、遊離脂肪酸、総コレステロール量を市販の測定試薬 (トリグリセライド E テスト, NEFA C テスト, コレステロール E テスト, 和光純薬) を用いて測定した。また、レプチンとインスリンレベルについても市販の ELISA キット (Ultrasensitive Insulin ELISA, Mercodia 社 ; Leptin Enzyme Immunoassay kit, Cayman 社) を用いて測定

した。

### (3) 組織病理解析

ホルマリン固定した大動脈について組織切片を作製し、Oil Red-O 染色により動脈硬化の進展を調べた。

### (4) 遺伝子発現解析

各組織を Trizol 試薬でホモジナイズし、総 RNA 分画を調製した。次に、逆転写酵素を用いて RNA 分画から cDNA を作製し、脂質代謝や糖代謝に係わる遺伝子群 (UCPs, FABPs, PPARs など) の発現を定量 PCR 法により測定した。

### (倫理面への配慮)

動物実験に関しては、中部大学実験動物教育研究センターに設置される実験動物委員会の承認を得、動物使用の倫理規定に従って実験を行った。

## C. 研究結果

(1) 野生型マウス、ApoE-KO マウス、DKO マウスに高脂肪食を 2 ヶ月間投与した結果、摂食量に差はなかったが DKO マウスで有意に高い体重増加が観察された。しかし、この体重増加は主に褐色脂肪を含む皮下脂肪量の増加に起因し、内臓脂肪量は DKO マウスでは減少する傾向であることが判明した。加えて、ApoE-KO マウスで上昇した血中脂質量については、驚くべきことに DKO マウスでは中性脂肪と遊離脂肪酸レベルは野生型マウスのレベルに改善され、総コレステロールの上昇も強く抑制されていることが明らかとなった。また、血清レプチン濃度には 3 群で差は認められなかったが、インスリン濃度は DKO マウスでは ApoE-KO マウスに比べて低い傾向が観察された。



(2) 大動脈の病理解析から DKO マウスでは動脈硬化巣が ApoE-KO マウスに比べて有意に縮小しており、血中脂質パラメーターの改善を裏付けるものと思われた。これらの結果から、DKO マウスでは摂取した脂質を皮下脂肪や骨格筋などに取込み利用する未知のメカニズムが強く誘導されて動脈硬化の進展を抑制したものと予想された。

(3) 肝臓、骨格筋、白色脂肪組織、褐色脂肪組織におけるエネルギー代謝に関連する遺伝子の発現について解析した結果、肝臓、骨格筋、白色脂肪組織における遺伝子の発現には、3群においてほとんど差が認められなかった。しかしながら、DKO マウスの褐色脂肪組織において UCP2, FABP3, FABP5, CPT1 などの発現が2~4倍に上昇していることが明らかとなった。

#### D. 考察

ApoE/UCP1-DKO マウスの検討から、非常に興味ある事実が明らかとなってきた。すなわち、当初この DKO マウスは内臓肥満と動脈硬化を発症するモデルマウスになることを期待して作製された。これは、ApoE-KO マウスが動脈硬化を発症するが肥満になり難い (Diabetes, 56:24-33, 2007) のに対して、UCP1-KO マウスは加齢と共に食事誘導性肥満となること (Aging Cell, 4:147-155, 2005) や、UCP1 発現を骨格筋で誘導した ApoE-KO マウスにおいて高脂肪食による体重増加と動脈硬化の進展が強く抑制される (Cell Metab. 6:497-505, 2007) という報告などから予想されたものであった。しかし実際は、予想に反して DKO マウスは動脈硬化に対して耐性を示すことが明らかとなった。その理由は今のところ不明であるが、

UCP1-KO マウスで誘導される UCP1 非依存性の未知のエネルギー代謝機構が ApoE 欠損下ではさらに強化されて脂質の代謝回転が亢進した結果、通常の ApoE-KO マウスで見られる動脈硬化の進展を阻害した可能性が考えられる。

この未知のエネルギー代謝機構の中心として褐色脂肪組織が働いていることが遺伝子発現の解析から示唆された。すなわち、DKO マウスの褐色脂肪組織では FABP3 や FABP5 の作用により脂肪酸の取込みが上昇すると同時に、UCP2 や CPT1 などが脂肪酸のβ酸化を強く促進し、過剰の脂質を燃焼して消費していることが予想される。強力な熱産生/エネルギー消費作用をもつ UCP1 が欠損した褐色脂肪組織に新たなエネルギー消費メカニズムが誘導されることは、全く予想外であると同時に、褐色脂肪組織のエネルギー代謝における重要性を強く示唆するものと考えられる。

昨年度までの検討から、FABP3 がインスリン抵抗性の改善に働く可能性を報告した。今回明らかとなった DKO マウスの褐色脂肪組織における FABP3 の発現上昇は、動脈硬化の進展に係わるインスリン抵抗性の改善にも寄与していることも期待される。いずれにしろ、動脈硬化に耐性を示す動物モデルは少なく、そのメカニズムの解明は動脈硬化の新しい予防法につながることを期待される。DKO マウスの動脈硬化耐性についてさらに詳細に検討し、その分子基盤を明らかにしていきたい。

#### E. 結論

UCP1-KO マウスと ApoE-KO マウスの交配により動脈硬化に耐性を示す ApoE/UCP1-DKO マウスを作出した。DKO マウスでは UCP1 が

欠損するにもかかわらず、褐色脂肪組織に新しい脂質代謝機構が誘導されることが明らかとなった。このメカニズムの解明は、新しい動脈硬化の予防法や治療法につながるものと期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yamashita, H., Wang, Z., Wang, Y., Furuyama, T., Kontani, Y., Sato, Y., and Mori, N. Impaired basal thermal homeostasis in rats lacking capsaicin-sensitive peripheral small sensory neurons. *J. Biochem.* 143: 385-393, 2008.

2) Yamashita, H., Wang, Z., Wang, Y., Segawa, M., Kusudo, T., and Kontani, Y. Induction of fatty acid-binding protein 3 in brown adipose tissue correlates with increased demand for adaptive thermogenesis in rodents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377: 632-635, 2008.

3) 山下 均: エネルギー代謝モデル動物実験ガイド. In: 老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック, pp. 52-57, アドスリー, 東京, 2008.

4) 山下 均. 脂肪細胞の役割からみる肥満—新しい肥満予防法開発の試み—. 中部大学生命健康科学研究所紀要 4:47-53, 2008.

### 2. 学会発表

1) 楠堂達也、水野敦子、鈴木 誠、山下 均: 受容体型イオンチャネル (TRPV4) のエネルギー代謝における役割の検討. 第 13 回アディポサイエンス研究会, 2008 年 8 月 22 日、大阪.

2) 楠堂達也、水野敦子、鈴木 誠、山下 均: TRPV4 欠損とエネルギー代謝. 平成 20 年度体温調節・温度受容研究会, 2008 年 9 月 18 日、岡崎.

3) 山下 均、楠堂達也、紺谷靖英、安藤富士子、下方浩史: 脂肪酸結合蛋白質 3 (FABP3) の発現誘導と内臓肥満. 第 29 回日本肥満学会, 2008 年 10 月 17 日、大分.

4) 紺谷靖英、寺原典彦、山下 實、松永勝政、山下 均: 食事誘導性肥満マウスにおける黒ショウガ成分の影響. 第 81 回日本生化学会第 31 回日本分子生物学会合同大会, 2008 年 12 月 11 日、神戸.

5) 楠堂 達也、安藤富士子、下方浩史、山下 均: 脂肪酸結合タンパク質 (FABP3) における SNPs 由来変異体の機能解析. 第 81 回日本生化学会第 31 回日本分子生物学会合同大会, 2008 年 12 月 12 日、神戸.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

### 研究協力者

楠堂達也、竹内 環 (中部大学生命健康科学部生命医科学科助手)、小林邦彦 (中部大学生命健康科学部生命医科学科教授)、曾根清明 (中部大学生命健康科学研究所客員研究員)

### Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
下方浩史、安藤富士子	高齢者の肥満と高血圧症・動脈硬化	Geriatric Medicine	46(5)	445-448	2008
下方浩史、安藤富士子	長期縦断疫学で分かったこと	日本老年医学会雑誌	45(6)	563-572	2008
Yamada Y, Ando F, Shimokata H	Association of genetic variants of APOA5 and PRKCH with hypertension in community-dwelling Japanese individuals.	Mol Med Rep	1	407-414	2008
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort	Am J Clin Nutr	87(6)	1939-1944	2008
Otsuka R, Tamakoshi K, Wada K, Matsushita K, Ouyang P, Hotta Y, Takefuji S, Mitsunashi H, Toyoshima H, Shimokata H, Yatsuya H	Having More Healthy Practice was Associated with Low White Blood Cell Counts in Middle-aged Japanese Male and Female Workers.	Ind Health	46	341-347	2008
Yamashita, H., Wang, Z., Wang, Y., Furuyama, T., Kontani, Y., Sato, Y., and Mori, N.	Impaired basal thermal homeostasis in rats lacking capsaicin-sensitive peripheral small sensory neurons.	J. Biochem.	143	385-393	2008
Yamashita, H., Wang, Z., Wang, Y., Segawa, M., Kusudo, T., and Yasuhide Kontani.	Induction of fatty acid-binding protein 3 in brown adipose tissue correlates with increased demand for adaptive thermogenesis in rodents.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	377	632-635	2008
山下 均	脂肪細胞の役割からみる肥満—新しい肥満予防法開発の試み—	中部大学生命健康科学研究所紀要	4	47-53	2008
服部恵美、安藤富士子、下方浩史	肥満と高感度C反応性蛋白(hs-CRP)—地域住民における性・年代別の解析	日本未病システム学会雑誌			印刷中
Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Matsumoto H, Ando F, Shimokata H, Yano M	Associations of serum carotenoid concentrations with metabolic syndrome: Interaction with smoking	Br J Clin Nutr			印刷中

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山下 均	エネルギー代謝モデル動物実験ガイド.	日本基礎老化学会	老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック	アドスリー	東京	2008	52-57
安藤富士子、今井具子、下方浩史	食事・栄養と中高年男性の健康 —栄養疫学の立場から—.	熊本悦明、堀江重郎	更年期から熟年期までの男性医学—中高年のMen's Healthを支えるために—	ライフサイエンス社	東京		印刷中

## IV. 研究成果の 刊行物・別刷

特集：高齢者の肥満と痩せ・栄養

各論

高齢者の肥満・痩せと老年疾患との関係  
1. 高齢者の肥満と高血圧症・動脈硬化

下方 浩史

株式会社 ライフ・サイエンス

## 高齡者の肥満・痩せと老年疾患との関係

## 1. 高齡者の肥満と高血圧症・動脈硬化

## SUMMARY

- 高齡者でも肥満は、高血圧症、冠動脈疾患、脳卒中などの動脈硬化性疾患の危険因子である。
- 高齡者では肥満と動脈硬化との関連には、肥満以外の要因や個人差の影響が大きい。
- 今後、高齡者における肥満と動脈硬化との関連について、欧米とは生活習慣が大きく異なるわが国での疫学的な検討によるエビデンスの集積が必要である。

下方 浩史

## はじめに

メタボリックシンドロームの概念にみるように肥満は、高血圧症、高脂血症、糖尿病・糖代謝異常と密接に関連しており、これらの危険因子が重積することにより、全身の動脈硬化が進行していくことになる。さらに冠動脈の硬化が狭心症や心筋梗塞に、脳血管や頸動脈の硬化が脳血管障害に進展し、それぞれに特有の臨床症状を呈していく。しかし高齡者での肥満と動脈硬化との関連には、肥満以外の要因や個人差の影響が大きく、はっきりしないことが多い。ここでは、主に高齡者を対象に、肥満と高血圧症、冠動脈疾患、脳血管障害との関連について述べていく。

## 肥満と高血圧症

肥満者に高血圧症が多く、また心臓病患者が多いことはよく知られている。肥満は過剰な脂肪組織をもつ状態であり、例えば総脂肪量が10 kg 増加すれば、10 kg の荷物を持って1日中生活をしているのと同じことであり、循環動態や心機能に大きな負担を与える。

図1は、筆者らによる肥満度(BMI)と血圧との検討の結果である<sup>1)</sup>。対象は14~94歳まで

の男女64,152人で、性別にみたBMIと収縮期血圧、拡張期血圧との関係を示している。対象のうち、降圧薬服用者を除き、年齢、喫煙量、飲酒量で調整した上で各BMIでの平均値を求めている。男女で、BMIの上昇に対して、収縮期血圧、拡張期血圧がともに直線的に上昇することがわかる。Framingham Studyの検討では、標準体重を20%超えると、高血圧症の罹患率は8倍増えるという<sup>2)</sup>。また同じくFramingham Studyでは、BMIが25未満に対して25以上30未満では高血圧症のリスクは男性1.46倍、女性1.75倍、BMIが30以上では男性で2.21倍、女性2.75倍であり、これは喫煙や糖尿病、高コレステロール血症の有無で調整してもあまり変化がなかった<sup>3)</sup>。

減量の血圧に対する影響については、8万人の16年間の追跡調査では、体重の変化がほとんどなかった人に比べて5 kg以上10 kg未満の体重減少で高血圧症の発症は15%少なくなり、10 kg以上の体重減少で26%少なくなっていたという報告がある。逆に5 kg以上10 kg未満の体重増加で高血圧症の発症は1.74倍に、25 kg以上の体重増加で5.21倍になっていた<sup>4)</sup>。

高齡者では若年者と同じように減量によって血圧は下がるかどうかは、まだはっきりと結論づけられていない。筆者らは大規模集団の縦断

■しもかた ひろし(国立長寿医療センター研究所疫学研究部長)



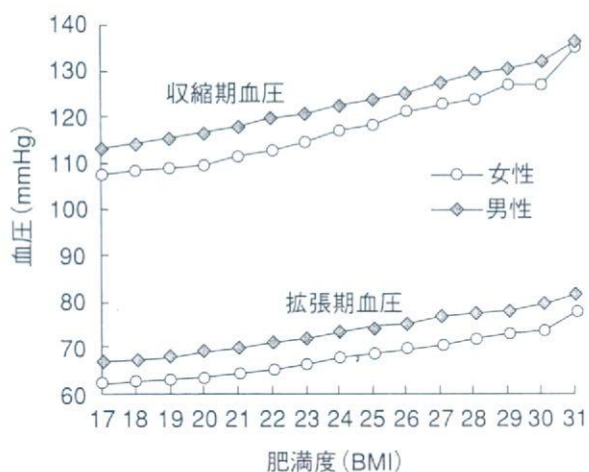


図1 性別にみた肥満度と血圧

14~94歳までの男女64,152人での検討。降圧薬服用者を除き、年齢、喫煙量、飲酒量で調整を行っている(文献1より引用)。

データを用いて、年齢階級別に体重変動と血圧の変化の関係について検討してみた<sup>1)</sup>。対象は、人間ドックを連続2年間受診した19~88歳の男女6,425名の集団である。1年間の体重1kg減少による血圧の変化量を、性別、BMI、喫煙、飲酒、血圧の観察開始時の値別で調整後、一般線型モデル分析より年齢階級別(45歳未満、45歳以上65歳未満、65歳以上)に推定した。その結果、高齢者でも図2に示したように体重減少によって血圧は有意に低下した。10kgの体重減少により収縮期血圧は約10mmHg、拡張期血圧は約5mmHg低下すると期待できる。反対に体重が増加すれば、血圧は高齢者でも若年者、中年者同様に高くなることもわかった。米国での介入研究では、60~80歳の肥満高齢男女に対して平均2年半で3.5~4.5kgの減量を行ったところ、高血圧症の発症リスクは30%下がった<sup>5)</sup>。

このように肥満と高血圧症の間には密接な関係がある。しかし、高血圧症患者のすべてが肥満を呈しているわけではないし、また肥満だからといっても必ずしも高血圧症にはならない。血圧には、肥満以外の多くの因子が関与していることも忘れてはならない。特に高齢者では、加齢に伴う様々な変化が影響を与えており、個

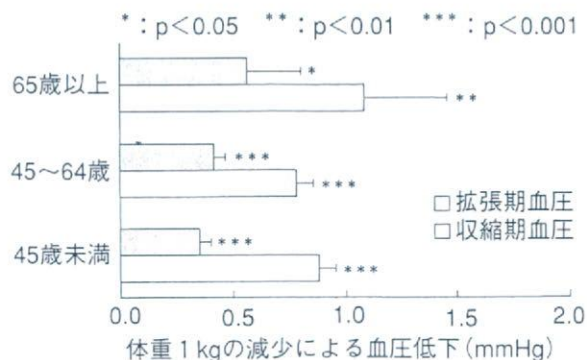


図2 年齢階級別にみた体重1kg減少による血圧の変化

18~88歳までの男女6,425人での検討。降圧薬服用者を除き、性別、血圧初期値、喫煙量、飲酒量、BMIで調整を行っている(文献1より引用)。

人差も大きい。高齢者の高血圧症で、減量を治療法として積極的に勧めることには注意が必要である。急激な過度の減量は高齢者では、予備力の急激な低下をもたらし、生命予後を悪くする場合も多い。また減量は骨量を減少させ、骨粗鬆症や骨折のリスクを高めることにも留意しなければならない<sup>6)</sup>。高度な肥満があつて、これが原因と思われる高血圧症であり、感染症やほかの重篤な消耗性疾患の合併がない場合に限って、数年間かけて3~4kgのゆっくりとした減量を行うべきである。

### 肥満と冠動脈疾患

肥満が冠動脈疾患の重要な危険因子であることは広く知られている。例えば、31万人を対象として7年間の追跡が行われたAsia-Pacific Cohort Collaboration Studyでは、BMIが2低下すると虚血性心疾患のリスクは11%低下した<sup>7)</sup>。Framingham StudyではBMIが25未満に対して25以上30未満では、虚血性心疾患のリスクは男性1.40倍、女性1.32倍、BMIが30以上では男性で1.65倍、女性1.83倍であり、これは喫煙や糖尿病、高コレステロール血症の有無で調整してもあまり変化がなかった<sup>3)</sup>。

高齢者での検討はそれほど多くはない。ちょうど70歳を迎えた高齢者を、その後15年間追

跡したスウェーデンでの調査結果では、高齢者でも BMI の上昇が冠動脈疾患の発症に男女ともに有意に関連しており、これは喫煙や糖尿病の有無、血圧、コレステロール値を調整しても同じであった。またウエスト周囲長も同様に冠動脈疾患の発症に関連しており、これは BMI と独立して冠動脈疾患の発症に関連していた<sup>8)</sup>。55~69 歳までの女性 3 万人の 12 年間の追跡調査では、BMI は 30 以上で初めて冠動脈疾患のリスクが高くなっていたが、内臓肥満の指標であるウエスト・ヒップ比(WHR)は大きくなるほど冠動脈疾患のリスクが高くなっていた<sup>9)</sup>。

心疾患を既に有する者での肥満と心臓病死との関連は強くはない。5,000 人の心筋梗塞あるいは脳卒中の既往を有する者での 5 年間の追跡では、肥満によって心臓病による死亡の増加はみられず、むしろ BMI が 22 未満の痩せた者で、総死亡と心臓病死のリスクが高くなっていた<sup>10)</sup>。American Academy of Family Physicians による高齢者の冠動脈疾患二次予防法でも、高脂血症の治療、運動、禁煙が勧められており、減量については推奨されていない<sup>11)</sup>。

### 肥満と脳血管障害

Asia-Pacific Cohort Collaboration Study では、BMI が 2 低下すると脳梗塞リスクは 12%、脳出血のリスクは 8% 低下していた<sup>7)</sup>。Framingham Study では BMI が 25 未満に対して 25 以上 30 未満では、脳血管障害のリスクは男性 1.21 倍、女性 1.20 倍、BMI が 30 以上では男性で 1.46 倍、女性 1.64 倍であり、これは喫煙や糖尿病、高コレステロール血症の有無で調整してもあまり変化がなかった<sup>3)</sup>。

高齢者での調査はやはりそれほど多くはない。スウェーデンの 70 歳高齢者の 15 年間の追跡調査でウエスト周囲長が 99 cm 以上、BMI が 28 以上で男性の脳卒中のリスクが高くなっていたが、女性では肥満は脳卒中のリスクにはなっていなかった<sup>12)</sup>。ハワイ在住日系人の男性高齢者

での 22 年間の追跡による解析でも、対象者を BMI で 3 群に分けて比較したところ、平均 20.3 の群に比べて 26.6 の群では脳梗塞のリスクは 2.1 倍になっていた<sup>13)</sup>。男性の高齢者では肥満は脳卒中のリスクになっている可能性は高いが、女性でははっきりしていない。今後の疫学的な検討が必要である。

### おわりに

高齢者でも肥満は高血圧症や動脈硬化の重要な危険因子となっている可能性があるが、研究はそれほど多くはない。低栄養状態にある高齢者も多く、減量は高齢者には時として生命予後を悪化させる場合も多い。また、特に高齢女性では骨粗鬆症のリスク増加も考慮せねばならない。高齢者の減量は、どうしても必要と考えられる場合に慎重に行っていく必要がある。日本では、BMI が 30 を超えるような肥満者は欧米ほどに多くなく、欧米でのエビデンスをそのまま適用できないことも考えられる。高齢者では脊椎の変化で身長の見かけ上の低下があり、このため BMI が高くなることにも注意しなければならない<sup>14)</sup>。例えば、150 cm の身長の人が 50 kg であれば BMI は 22.2 とほぼ理想的な値であるが、見かけ上の身長が 9 cm 低くなれば BMI は 25 を超えてしまう。超高齢社会を迎え、高齢者や超高齢者への減量効果のエビデンスを、欧米とは生活習慣が大きく異なるわが国でも、今後、多数集積していく必要がある。

### 文 献

- 1) 下方浩史：肥満と高血圧。治療 81：143-146, 1999.
- 2) Kannel WB et al：The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. Ann Intern Med 67：48-59, 1967.
- 3) Wilson PW et al：Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk：the Framingham experience. Arch Intern Med 162：1867-1872, 2002.

- 4) Huang Z et al : Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 128 : 81-88, 1998.
- 5) Whelton PK et al : Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons : a randomized controlled trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 279 : 839-846, 1998.
- 6) Chao D et al : Effect of voluntary weight loss on bone mineral density in older overweight women. *J Am Geriatr Soc* 48 : 753-759, 2000.
- 7) Ni Mhurchu C et al : Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region : an overview of 33 cohorts involving 310,000 participants. *Int J Epidemiol* 33 : 751-758, 2004.
- 8) Dey DK et al : Obesity in 70-year-old subjects as a risk factor for 15-year coronary heart disease incidence. *Obes Res* 11 : 817-827, 2003.
- 9) Folsom AR et al : Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women : the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 160 : 2117-2128, 2000.
- 10) Widlansky ME et al : Body mass index and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 164 : 2326-2332, 2004.
- 11) Hanna IR et al : Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients. *Am Fam Physician* 71 : 2289-2296, 2005.
- 12) Dey DK et al : Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people : a 15 year longitudinal population study of 70-year-olds. *J Am Geriatr Soc* 50 : 1510-1508, 2002.
- 13) Abbott RD et al : Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 25 : 2370-2376, 1994.
- 14) 下方浩史 : 長寿のための老年者の痩せの基準. *治療* 80 : 2247-2250, 1998.

---

(執筆者連絡先) 下方浩史 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 36-3 国立長寿医療センター研究所疫学研究部

長期縦断疫学で分かったこと

下方 浩史 安藤富士子

日本老年医学会雑誌 第45巻 第6号 別刷