

り、高齢者において MetS には、高血圧、空腹時高血糖以上の予後予測能はないことを示している。

また Sattar らは、70 歳以上高齢者を対象とした Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) と British Regional Heart Study (BRHS) から MetS の CVD 死亡リスクを検討した⁵⁾。MetS の CVD 死亡の相対危険は 1.07 (0.86~1.32) であり有意なリスク上昇をもたらしておらず、高齢になるほど MetS のリスクは低下することを示した。以上、内外の成績より、高齢者で診断された MetS の予後予測能は既存の危険因子よりは劣るものと考えられる。

高齢者の MetS の CVD リスクは明確ではないが、MetS に高血圧、糖尿病が合併すると明らかに高齢者の生命予後を劣化し、CVD リスクを上昇させることも事実である。また、高齢者における MetS は、認知症⁶⁾や尿中微量アルブミン増加⁷⁾、慢性腎臓病 (CKD)⁸⁾にも関係し、生命予後や CVD 発症に関連していると考えられ、こうした合併症の管理にも降圧療法が極めて重要である。

高齢者の合併症管理における降圧療法

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009⁹⁾では、MetS 合併時の高血圧治療指針は高齢者と非高齢者は同様である。高血圧に糖尿病が合併するとそれだけで高リスクであり、ただちに降圧薬療法の開始となり、降圧目標も 130/80 mmHg 未満となる。糖尿病のない場合は、140/90 mmHg 以上で降圧薬療法を開始する。130~139/85~89 mmHg では生活習慣改善を行うが、MetS では特に食事・運動療法による内臓脂肪蓄積型肥満の是正が重要である。

食事療法は降圧薬の種類と用量を減らすことにつながり、治療のコンプラヤンスを改善もする。

生活習慣改善で注意しなければならないのは、高齢者における極端かつ性急な生活習慣の変更は高齢者の QOL を著しく損なう可能性があり、

身体的な影響にも及ぶ場合もあることである。高齢者での生活習慣改善には、暦年齢よりも実年齢に則した無理のない実施を心掛けるべきであり、認知症の進行、経過中の身体状況、心理状況変化などの把握には、家族などからの情報も含めて留意すべきである。また高齢者では、起立性低血圧や食後血圧低下の頻度が高いことに加え、摂食量減少などによって血圧が低下することも多いので、生活習慣改善も緩徐に行い、経過中の血圧の動揺に十分注意を払い、家庭血圧も参考にして慎重に管理する必要がある。

一般に減量の降圧効果は確立されており、4.5 kg の減量で有意の降圧を来すことが TONE¹⁰⁾ で報告されている。減量により降圧薬の投与量を減じることができ、代謝指標も併せて改善されるが、高齢者では背景に隠れている心疾患や筋力低下などに注意して、無理のない長期的な減量を指導すべきである。運動療法開始前に心血管病の有無を確認すべきであり、虚血性心疾患、心不全、腎不全、骨関節疾患などの合併がある場合は積極的な運動は不可能であり、適切な運動処方が必要である。

高齢者の合併症管理における降圧療法

内臓脂肪蓄積型肥満を伴う MetS には、インスリン抵抗性が存在する。高齢者における MetS 合併高血圧の降圧薬療法にもインスリン抵抗性を改善する薬剤の使用が好ましいと考えられ、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン受容体ブロッカー (ARB) の使用が推奨される。

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ：人口動態統計月報年計 (概数) の概況。 (<http://www-bm.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai06/index.html>)
- 2) 島本和明ほか：メタボリックシンドロームと関連して。日老医誌 43：710-713, 2006。
- 3) Takeuchi H et al：Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men：applicability of

concept of metabolic syndrome by the National Cholesterol Educational Program-Adult treatment panel III—the Tanno and Sobetsu study—. *Hypertens Res* 208 : 203-208, 2005.

- 4) Mozaffarian D et al : Metabolic syndrome and mortality in older adults : the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 168 : 969-978, 2008.
- 5) Sattar N et al : Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 371 : 1927-1935, 2008.
- 6) Muller M et al : Metabolic syndrome and dementia risk in a multiethnic elderly cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24 : 185-192, 2007.
- 7) 田辺谷徹也ほか : 地域一般住民高齢者におけ

るメタボリックシンドローム, インスリン抵抗性と尿中微量アルブミンとの関連—端野・杜警町研究. *日老医誌* 45 : 302-307, 2008.

- 8) Kurella M et al : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among non-diabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2134-2140, 2005.
- 9) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編 : 高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH 2009). 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版, 東京, 2009.
- 10) Whelton PK et al : Sodium reduction and weight loss in treatment of hypertension in older persons : a randomized controlled trial of Nonpharmacologic intervention in the Elderly (TONE). *JAMA* 279 : 839-846, 1998.

(執筆者連絡先) 斎藤重幸 〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学医学部第二内科

III. 末梢血管

4. 端野・壮瞥町研究

—日本人地域住民における無症候性閉塞性動脈硬化症 (ASO) の頻度と脂質異常症との関連

高橋 寛幸 札幌医科大学第二内科病棟 (Saitoh, Shigeo)

橋本 和明 函館二が科教授 (Shimamoto, Kazuki)

出典

Fujiwara T, et al :
Prevalence of asymptomatic arteriosclerosis obliterans and its relationship with risk factors in inhabitants of rural communities in Japan : Tanno-Sobetsu study.
Atherosclerosis 177 : 83-88, 2004

Ankle brachial index (ABI) の評価から、地域一般住民の無症候性の慢性閉塞性動脈硬化症 (ASO) の頻度と関連因子を検討すると、ABI 0.9 未満の ASO は 2.7 % 存在し、総コレステロール、non-HDL コレステロールとの関連が見いだされた。

方法

背景

日本人は生活様式の変化、特に食生活の欧米化、日常活動度の低下によりコレステロールレベルの上昇や糖尿病の増加など動脈硬化危険因子の構造が大きく変化し、虚血性心疾患や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の増加が予想される^{1)~4)}。これは同時に末梢動脈硬化、特に慢性閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans : ASO) の頻度にも影響していると考えられるが、本邦における ASO の疫学に関する報告は少なく、特に地域住民におけるものは極めて少ない。これは ASO 初期病変が無症候性で

あり診断が困難であること、症状からの診断では脊椎疾患などの鑑別が困難であることなどによる。ASO は高齢者において ADL, QOL を低下させるのみばかりでなく、生命予後にも影響を与えることから、早期発見、治療が重要である。

四肢血圧の同時測定が容易である機器 (Form PWV/ABI) が開発され、比較的簡便に大人数における上肢/下肢血圧比の評価が可能となり、無症候性 ASO の診断が可能となった⁵⁾。そこで、本研究では北海道二地域で地域住民検診を受診した集団に対し、Form PWV/ABI を用いて ankle brachial index (ABI) の測定を行い無症候性 ASO の頻度を調査するとともに動脈硬化危険因子との関係を検討し、早期 ASO の管理方法

を探った。

対象と方法

対象は 2001 年、2002 年北海道端野町、壮瞥町の地域住民検診を受診し ABI を測定した 40 歳から 92 歳の男性 544 人 (平均年齢 65.7 ± 9.8 歳)、女性 854 人 (平均年齢 63.2 ± 10.0 歳) の計 1,398 人。対象地域農村で農業従事者が多く、65 歳以上の年齢は 54.2 % である。すべての対象は早朝空腹時に採血を行い、安静座位にて随時血圧を測定した。採血検体は空腹時血糖 (FPG)、ヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c})、総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDL-C) を測定した。計算法により LDL コレステロール (LDL-C)、non-HDL コレステロ

ル(non-HDL-C)を評価した。また地域保健師の間診から既往、現在の喫煙の有無について調査し、医師の診察により脊柱管狭窄症を評価した。ABIは日本コーリン社のForm PWV/ABIを用いて測定標準法により測定した。左右いずれかのABIが0.9未満をASOと定義した。

ABIと対象者の収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、FRG、TC、TG、HDL-Cについての関連を、また、ASOと高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、肥満などの危険因子との関連について検討した。

結果

対象となった男性544人、女性854人の平均年齢は男性65.7 ± 9.8歳、女性63.2 ± 10.0歳、全体で64.2 ± 10.0歳、左右平均のABIは男性1.093 ± 0.081歳、女性1.090 ± 0.071歳と男女差を認めず、正規分布を示した。ASOの頻度は対象者全体では2.7%、男性3.1%、女性2.5%であった。60歳未満で男性は1.6%、女性は0.7%、全体では1.0%、60歳以上の高齢者では男性3.6%、女性3.3%、全体で3.4%であり、全体(p = 0.011)、女性(p = 0.019)では有意に60歳以上の群でASOの頻度が多かったが、男性では有意差を認めなかった。男女による危険因子の比較ではTG(男性124.1 ± 87.0 mg/dL、女性96.3 ± 46.9 mg/dL : p < 0.005)、FPG(男性102.9 ± 24.7 mg/dL、女性95.4 ± 18.6 mg/dL : p < 0.005)、喫煙率(男性75.0%、女性10.5% : p < 0.005)は男性が高く、TC(男性188.8 ± 28.4 mg/dL、女性208.8 ±

表1 平均ABI値と関連因子との重回帰分析の結果

Risk factor	β	t value	p value
Age	-0.042	-1.440	0.150
SBP	-0.014	-0.460	0.646
TC	-0.104	-3.688	0.000
TG	0.053	1.833	0.067
FPG	-0.002	-0.090	0.928
BMI	-0.002	-0.075	0.940
Smoking	-0.088	-3.105	0.002

SBP : systolic blood pressure ; 収縮期血圧, TC : total cholesterol ; 総コレステロール, TG : triglyceride ; 中性脂肪, FPG : fasting plasma glucose ; 空腹時血糖, BMI : body mass index

31.2 mg/dL : p = 0.028), HDL-C(男性49.4 ± 15.2 mg/dL、女性52.5 ± 11.9 mg/dL : p < 0.005)、SBP(男性134.9 ± 18.4 mmHg、女性137.7 ± 23.3 mmHg : p < 0.005)は女性で高かった。BMI(男性23.9 ± 3.0 kg/m²、女性23.8 ± 3.3 kg/m² : p = 0.168)、DBP(男性78.4 ± 18.4 mmHg、女性76.1 ± 11.8 mmHg : p = 0.083)に男女差は認められなかった。男性、女性ともにTCとABIの単相関は有意な負の相関を示したが、他の危険因子では有意な相関は認められなかった。ABIを従属変数とした重回帰分析を行うと、TC値と喫煙が有意な説明因子として採択された(表1)。

次に、ASO群と非ASO群で年齢、TC、FPG、SBP、BMIの平均値を比較したところ、年齢はASO群で68.6 ± 10.1歳、非ASO群で64.1 ± 9.9歳(p = 0.006)、FPGはASO群104 ± 26.9 mg/dL、非ASO群98.1 ± 21.3 mg/dLとASO群で高値であった。TCはASO群で208.7 ± 30.9 mg/dL、非ASO群で200.8 ± 31.6 mg/dL(p = 0.129)、SBPはASO群で(142.2 ± 211 mmHg)非ASO群で136.5 ± 21.6 mmHg(p = 0.104)、BMIはASO群24.3 ± 4.0、非ASO群23.8 ± 3.2(p = 0.340)と

差違を認めなかった。また、ASO群と非ASO群それぞれの、喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満を有する頻度を比較すると、喫煙者はASO群36.8%、非ASO群で19.8%(p = 0.010)、糖尿病はASO群18.4%、非ASO群9.0%(p = 0.048)とASO群で有意に高率であった。また、脂質異常症を有する群はASO群、非ASO群各々、65.8%、51.7%とASO群で高い傾向(p = 0.087)を認めた。高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、肥満の動脈硬化危険因子の集積数とその頻度を、男女別に検討したところ、男性では危険因子が集積するにつれASOの頻度が増加していく傾向がみられ、女性ではリスクが3個以上でASOの頻度が増加した。

考察

今回われわれはASOの定義としてABI 0.9未満を採用した。通常上肢の血圧より下肢の血圧が高いことから、ABIは1.0~1.5が正常とされている⁶⁾。ABI 0.9未満を血管造影にて実際に動脈硬化が陽性となるsensitivityは90%、specificityは95%であったと報告されており⁷⁾また、多くの欧米の報告ではABI 0.9

未満を ASO と定義している⁷⁾⁻¹⁰⁾。
 今回 ABI の測定に Form PWV/ABI を用いた。Form ABI/PWV は短時間で ABI を測定することができ、測定者間の誤差も生じにくいので検診など大人数の測定に有用である。過去の報告において下肢痛、間歇性跛行などの症状を有する ASO の頻度は ASO 全体の 22 % と報告されておりその多くは無症候性である¹¹⁾。潜在的な ASO のスクリーニングとして Form ABI/PWV は簡便であり今回のような地域住民検診に有用であると思われる。

これまでの ASO の頻度に関する報告の中で、ABI が 0.9 未満を ASO と定義している報告では、55 歳以上の男女 7,715 人を対象とした Rotterdam Study では男性 16.9 %、女性 20.5 %、45 歳～64 歳の男女 15,792 人を対象とした ARIC study では男性 3 %、女性 3 % であり⁷⁾¹⁰⁾⁻¹²⁾、国内報告では、男性 894 人を対象とした、NI-HON-SAN study では、ASO の頻度は 7.9 %、青森の糖尿病患者 190 人を対象とした研究では頻度が 8.4 % であった¹³⁾⁻¹⁶⁾などの報告があり、年齢、基礎疾患等の違いでばらつきが認められる。

本調査では ASO の頻度は男女全体では 2.7 %、男性 3.1 %、女性 2.5 % であった。欧米の報告よりも頻度は少ない結果となった。また 60 歳で分けると、60 歳未満で男性は 1.6 %、女性は 0.7 %、全体では 1.0 %。60 歳以上の高齢者では男性 3.6 %、女性 3.3 %、全体で 3.4 % であり、男女とも有意に 60 歳以上の群で ASO の頻度が多く、高年齢層ほど ASO の頻度が高くなるものと

思われる。

ABI の異常の危険因子についてはいくつかの報告があり、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール、喫煙との正の相関、HDL-C とは負の相関があるといわれている。今回われわれの調査においても、ASO 群における喫煙者の割合は 36.8 %、非 ASO 群で 19.8 % と有意に ASO 群の方が、喫煙者が多く、同様に糖尿病を有する頻度は ASO 群 18.4 %、非 ASO 群 9.0 % と有意に ASO 群で糖尿病の頻度が高値であった。脂質異常症を有する群は ASO 群、非 ASO 群各々、65.8 %、51.7 % と ASO 群で高い傾向を認め、従来の動脈硬化危険因子との関連が、日本人一般集団でも確認された。

本研究の結果より喫煙、糖尿病と ASO との関連が示唆され、また ABI は喫煙、コレステロール値と負の相関があることが示された。本研究は断面研究であり因果関係について言及することはできないが、喫煙者において ASO の頻度が高く ABI とも相関しており、重要な危険因子と考えられる。ASO の予防には脳血管疾患、冠動脈疾患等、全身の動脈硬化性疾患と同様生活習慣病の改善が必要であり、特にそのなかでも禁煙は重要であると思われる。

References

- 1) 児玉和紀, 加藤寛夫: 広島・長崎に固定集団における, 循環器疾患の予防に関する疫学的研究. 日循協誌 27 : 203-208, 1993
- 2) Kagan A, Yano K : NI-HON-SAN Study. The Honolulu Heart Program, Ed by Kagan A, Harwood Academic Publishers, The Nether-

lands : p 21-32, 1996

- 3) 児玉和紀 : NI-HON-SAN Study からみた我が国における虚血性心疾患の将来像. 医学のあゆみ 149 : 55, 1989
- 4) Curb DJ, Kodama K : The NI-HON-SAN Study. J Epidemiol 6 : s 107-s 201, 1966
- 5) Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, et al : Pulse wave velocity as an Indicator of Atherosclerosis in Impaired Fasting Glucose : the Tanno and Sobetsu study. Diabetes Care 26 : 437-440, 2003
- 6) Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, et al : The epidemiology of peripheral artery disease : importance of identifying the population at risk. Vasc Med 2 : 221-226, 1997
- 7) Newnam AB, Siscovick DS, Manorio, et al : Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation 88 : 837-845, 1993
- 8) Fowkes FG : The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. Int J Epidemiol 17 : 248-254, 1988
- 9) Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al : Peripheral arterial disease in the elderly : The Rotterdam Study. Atheroscler Thromb Vasc Biol 18 : 185-192, 1998
- 10) Zheng ZJ, Sharrett AR, Chanbless LE : Associations of ankle brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical atherosclerosis: Risk in Communities (ARIC) study. Atherosclerosis 131 : 115-125, 1997
- 11) Fowkes FG, Houseley E, Cawood EH, et al : Edinburgh Artery study : prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral ar-

- tery disease in the general population. *Int J Epidemiol* 20 : 384-392, 1991
- 12) 児玉和紀, 上田浩徳, 笠置文善, 他: 広島県固定集団における下肢閉塞性動脈硬化症有病率についての疫学調査. 協栄生命健康事業団研究助成論文集 13 : 61-65, 1997
- 13) Stoffers HE, Rinkes PE, Kester AD, et al : The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 25 : 282-290, 1996
- 14) 工藤幹彦, 木村健一, 山田尚子, 他: NIDDM 患者の下肢閉塞動脈硬化症の頻度と促進因子. 糖尿病 39 : 91-96, 1996
- 15) 千葉 覚, 吉田弘之, 伊藤伊一郎: Ankle pressure index からみた下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) の疫学的調査. 日本血管外科学会雑誌 5 : 549-555, 1996
- 16) 小代正隆, 山角健介: 慢性閉塞性動脈硬化症の頻度と予後 奄美大島の老人施設における検討 鹿児島大学医学雑誌 52 (1) : 1-6, 2000

【トピックス】

高齢者高血圧管理の問題点 日本における疫学研究を中心に

齋藤 重幸* 古堅 真* 古川 哲章* 島本 和明*

さいとう

しげゆき

ふるかた

まこと

ふるかわ

てつあき

しまもと

かずあき

- わが国の高齢者高血圧は 60～69 歳男性・女性で 55.5%と 51.4%，70 歳以上男性・女性で 64.7%と 60.9%と人口の半数以上を占める。
- 収縮期血圧では 120 mmHg から血圧レベルが上昇するに従い脳・心血管疾患の発症，死亡が増加し，高齢者でも同様の関連がある。
- 『高血圧診療ガイドライン』の降圧目標は 140/90 mmHg 未満であるが，病態を踏まえた緩徐な降圧を図る。
- 80 歳以上の高齢者でも薬物療法により心血管イベントが有意に減少することが HYVET により示された。

Key Words

端野・壮瞥町研究，久山町研究，JSH2004，高齢者高血圧，HYVET

わが国の死因の約 1/3 は脳・心血管疾患によるものであり，これらの疾患は高齢者の寝たきりを含めた介護発生の原因にもなる。つまり脳・心血管疾患は日本人の生命予後，ADL，QOL，社会負担に多大な影響を与えている。後述するようにわが国の疫学研究から日本人の脳・心血管疾患の最大（最悪？）の危険因子が高血圧であることが明らかにされている。第 5 次循環器疾患基礎調査¹⁾によると 140/90 mmHg 以上の高血圧は 60～69 歳男性で 55.5%，女性で 51.4%，70 歳以上では男性で 64.7%，女性で 60.9%である。また，降圧薬服用者は 60～69 歳全男性の 32.9%，女性の 35.0%，70 歳以上全男性の 45.4%，女性の 52.4%であり，高齢化を迎えたわが国では高齢者高血圧は重要な課題となる。本稿では地域疫学研究の結果をふまえ，高齢者高血圧管理の問題点を整理する。

日本人の高齢者高血圧の地域疫学研究

欧米の成績では²⁾，60 歳以上では冠動脈疾患の発生のリスクとしては，1 mmHg の上昇により拡張期血圧でハザード比 1.12 倍，収縮期血圧 1.17 倍，脈圧 1.24 倍となることが示されている。

われわれは北海道端野町・壮瞥町で高血圧，循

環器疾患の病態解明を目的としてコホート研究を継続している。心血管疾患死亡をエンドポイントとした 60 歳以上の一般住民について 18 年間の追跡からみると^{3,4)}，血圧レベルの上昇により心血管危険リスクの上昇が観察されるが，有意なリスクの上昇は中等度高血圧以上で検出される（図 1，2）。40 歳以上の壮年を含めた全体の検討だと，血圧レベルと心血管事故発生には有意な相関が観察されるが，高齢者のみでの検討ではこの関連は弱まる。高齢者では高血圧以外の心血管危険因子の寄与が大きくなり相対的に血圧の関与が小さくなるためと考えられる。

また，九州福岡県の久山町研究は脳卒中や循環器疾患について 40 年以上にわたり継続されている追跡研究であるが，高齢者高血圧の予後についての報告も行われている⁵⁾。心血管疾患既往のない降圧の薬物療法が施されていない 60 歳以上 588 人を 32 年間追跡すると，179 例の心血管疾患発症が観察された。年齢・性を調整して，至適血圧を基準にとると重症高血圧の心血管疾患発症リスクは 5.34 (95% 信頼区間：2.66～10.71) であった。60 歳から 79 歳では血圧レベルが上昇するにつれ心血管疾患の発症率は上昇したが，80 歳以上では重症高血圧のみで心血管疾患発症率の

*札幌医科大学医学部 第二内科

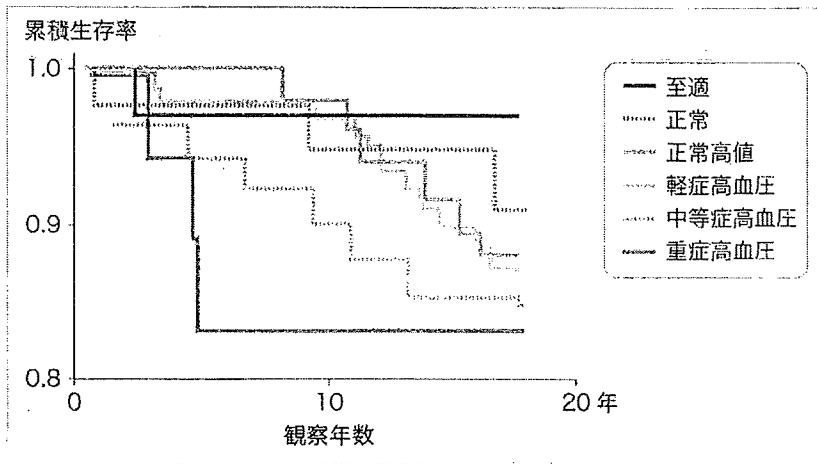


図1 血圧階層別の累積生存率 (端野・
 壮瞥町研究)
 初年度年齢 60~64 歳: エンドポイント心
 血管死亡

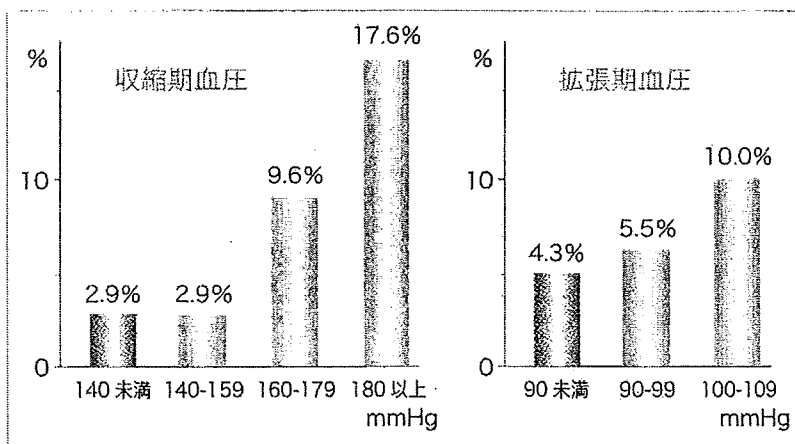


図2 血圧階層別の心血管疾患粗死亡率
 (端野・壮瞥町研究)
 60~64 歳の 10 年間の追跡調査: エンドポ
 イント心血管死亡

上昇が認められた。

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC) はオセアニアと日本を含む東アジア諸国の 40 のコホート研究のメタアナリシスである^{6,7)}。収縮期血圧では 120 mmHg から血圧レベルが上昇するに従い脳卒中 (図 3) や虚血性心疾患の発症, それらによる死亡が増加することが示され, 相関係数の傾きは低下するものの高齢者でも同様の関連があることが認められる。また, 本研究ではオセアニアの白色人種とアジア人の血圧と心血管疾患の関連を比較しているが, 脳血管疾患がアジア人で多く, アジア人で血圧と疾患発症, 死亡の関連が, 白人より強いことが示されている。

□ 高血圧診療ガイドライン

日本高血圧学会の『高血圧診療ガイドライン』(JSH2004)⁸⁾では, 高齢者高血圧の治療を独立した項立てとし, 高齢者高血圧における降圧の重要

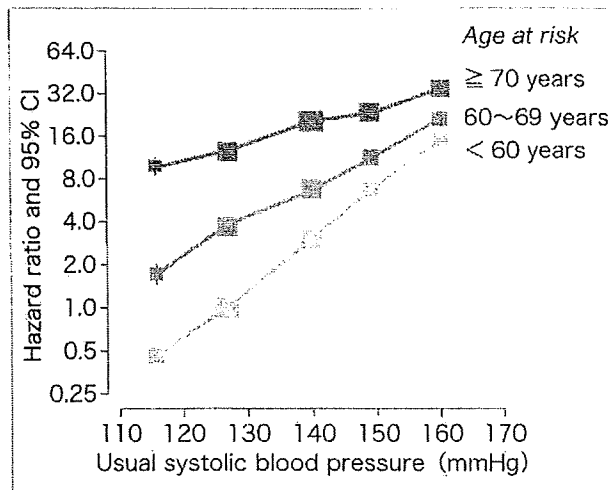
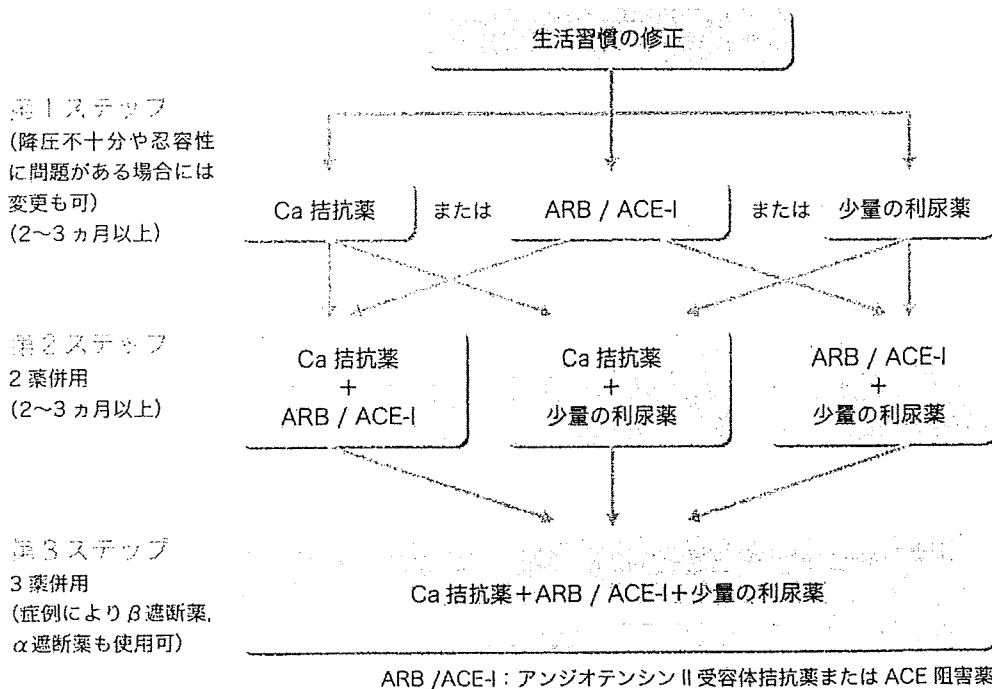


図3 収縮期血圧値と年齢別脳卒中疾患発症リスク (APCSC) (J Hypertens 21: 707-716, 2003 より)

性が強調された。それまでのガイドライン (JSH2000) では高齢者の年齢区分の 60 歳代, 70 歳代, 80 歳代ごとに降圧目標が設定されていた

図4 高齢者高血圧の治療計画
(日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2004年版⁹⁾より)



が、JSH2004では年齢区分は前期高齢（65歳以上）と後期高齢（75歳以上）とし、降圧目標はともに140/90 mmHg未満とすることを明確にした。これは2009年1月に改訂される新ガイドライン（JSH2009）にも引き継がれる予定である。高齢者高血圧の治療計画を図4に示した。

また、80歳以上の高齢者でも薬物療法により心血管イベントが有意に減少することを示したHYVET⁹⁾の成績を踏まえ、降圧薬治療は年齢にかかわらず有用であること、降圧度が大きい場合に懸念されるイベントの増加、すなわちJカーブ現象については確たるエビデンスのないことが記載される予定である。

HYVET⁹⁾は、収縮期血圧160~199 mmHgかつ拡張期血圧110 mmHg未満の80歳以上3845例の対象を積極治療群とプラセボ群に無作為に分類し、積極治療群は降圧目標を150/80 mmHgに設定。利尿薬indapamide SR 1.5 mgを投与し、ACE阻害薬（ACEI）perindopril、2~4 mgを目標血圧値に達するまで追加した研究である。両群の平均年齢は83.5歳、女性は60%、試験開始時の血圧は約173/91 mmHgであり、積極治療群の血圧は、試験開始後1年で150/80 mmHgレベルに達し、プラセボ群は160/85 mmHgであり、追跡中

中央1.8年での両群での差違は収縮期血圧で15 mmHg、拡張期血圧で6 mmHgであった。

この時、Intention to treat 解析による、主要評価項目である全脳卒中は、積極治療群のプラセボ群に対するハザード比で、0.70（95%信頼区間：0.49~10.1）、総死亡は0.79（同：0.65~0.95）、致死性脳卒中は0.61（同0.38~0.99）、心血管死は0.77（同0.60~1.01）、心不全は0.36（同0.22~0.58）、心血管イベントは0.66（同0.53~0.82）であった。また、重篤有害事象は、プラセボ群で448例、積極治療群では358例と積極治療群で有意に少なかった。HYVETではこれまで議論があった超高齢者の降圧療法による生命予後の改善も明確に示すことになった。対象にはアジア人が相当数含まれている。収縮期血圧160~199 mmHgの日常活動度が保たれた後期高齢者に対する利尿薬とACEIによる降圧治療が良好な予後を示したことは、日本人後期高齢者高血圧に対する指針に大きな影響を与えることになる。

ただしガイドラインでは、高齢者では起立性低血圧や食後血圧低下の頻度が高いことに加え、摂食量減少などによって血圧が低下することも多いので、降圧療法は緩徐に行い、降圧目標達成後も

血圧の動揺性に十分注意を払い、家庭血圧も参考にして慎重に管理することへの注意を払う必要があることが示されている。

□ 高齢者高血圧の薬物療法の問題点

高齢者高血圧の特徴として、①収縮期高血圧が多い、②血圧変動が大きい（夜間の過度の降圧など）、③起立性低血圧、④仮面高血圧がみられる、⑤食後の血圧低下、⑥栄養状態、水分補給、日常活動度などの個人差が大きい、⑦すでに脳・心・腎など臓器障害が潜在している場合がある、などがあげられる。これらの背景として、交感神経活性低下、末梢血管抵抗増大、圧受容体機能低下、 β 受容体機能低下、体液量増大とレニン-アンジオテンシン系低下などの病態が関与し、結果として難治性高血圧も多く、降圧薬による副作用や過剰降下も起こりやすい。

以上より、『高血圧診療ガイドライン』では高齢者高血圧では病態、合併症に応じた薬剤の選択が重要であり、臓器血流の低下と自動調節能の障害、起立性低血圧の存在など高齢者高血圧の特徴に対応した薬剤を考慮すべきであると記載されている。第一次薬としてCa拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、あるいは少量のサイアザイド系利尿薬が適当とされる。降圧効果の不十分な場合や忍容性に問題がある場合には、第一次薬の他薬物への変更も可能である。単薬で降圧効果が不十分な場合は併用療法を行う。好ましい組み合わせはCa拮抗薬とARBまたはACE阻害薬、ARBまたはACE阻害薬と低用量の利尿薬である。さらに降圧効果不十分であれば、場合によりこれら3薬の併用を行う。 β 遮断薬、 α 遮断薬は高齢者におい

ても病態に応じた使用を考慮するが、第一次薬としては除外している（図4）。

以上、高齢者高血圧の疫学と薬物治療についてまとめた。後期高齢者でも高血圧は心疾患発症や死亡の危険因子となり、血圧の十分な管理が予後の改善に必要である。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局、編：第5次循環器疾患基礎調査報告（平成12年）2002年3月
- 2) Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al: Dose the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 103: 1254-1259, 2001
- 3) 高木 覚, 斎藤重幸, 林 義人, 他: 高齢者高血圧における降圧療法に関する検討—一端野, 壮瞥町研究より—, *日老医誌* 36: 747-748, 1999
- 4) Takagi S, Saitoh S, Nakano M, et al: Relationship between blood pressure level and mortality rate: an 18-year study conducted in two rural communities in Japan. *J Hypertens* 18: 143-148, 2000
- 5) Arima H, Tanigami Y, Kiyohara Y, et al: Validity of the JNC VI recommendations for the management of hypertension in general population of Japanese elderly—The Hisayama Study. *Arch Intern Med* 163: 361-366, 2003
- 6) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region. *J Hypertens* 21: 707-716, 2003
- 7) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood Pressure Indices and Cardiovascular Disease in the Asia-Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension* 42: 69-75, 2003
- 8) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2004年版. 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版, 東京, 2004
- 9) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al: Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *NEJM*. 2008 (10.1056/oa0801369)

2. 内臓脂肪測定 —超音波検査による測定の意義

札幌医科大学講師 第二内科
齋藤重幸

はじめに

欧米での成績から、動脈硬化性疾患の最大の危険因子は LDL コレステロールであることが知られているが、それ以外の危険因子集積が心血管疾患の発症や予後を相乗的に増悪させることが明らかにされた。

この集積因子（メタボリックシンドローム）の基盤病態の一つが内臓脂肪蓄積型肥満である。メタボリックシンドロームは、胃体網・腸間膜などの脂肪組織を中心とした腹腔内臓器周囲への脂肪蓄積をもとにして、インスリン抵抗性とこれに伴う耐糖能異常、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧高値などの危険因子が個人に集積する心血管病易発症状態と定義される¹⁾。内臓脂肪蓄積の客観的評価は肥満の病態解明のみならず、動脈硬化性疾患予防策構築のためにも重要である。

本稿では、超音波検査による内臓脂肪測定方法の実際と、その意義を概説する。

なぜ内臓肥満を評価しなければならないか

上述したように、インスリン抵抗性、血圧上昇、高血糖、高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症などの代謝障害が内臓脂肪蓄積と密接に関連することは、疫学的観察から明らかにされている。血圧、血糖、脂質の評価は、再現性のある方法が確立されている。肥満についても、身長と体重をもとにした体格指数が評価法として用いられており、これらの測定値と指標により、相互の関連が記載される。しかしながら、同一体重

でも、個人により筋肉、脂肪、水分、骨の割合は異なり、体格指数のみでは完全にこれらの相違を記述しきれない。

肥満は、体脂肪の過剰な蓄積、あるいは体脂肪蓄積部位の異常と定義される。体脂肪蓄積の程度を知るためには体格指数は良い指標であり、body mass index (BMI=カウプ指数) は比較的体脂肪率と相関するとされるが、BMI では体脂肪分布の差違を表現できない。とくに、内臓脂肪組織と皮下脂肪組織ではその生物学的意義は異なり、各部位の脂肪蓄積の評価には身長と体重を用いた体格指数以外の指標を考えなければならない。

内臓脂肪蓄積の評価方法として、ウエスト/ヒップ比など腹囲径を含めた身体計測法、皮脂厚、腹部 CT 法、MRI 法、腹部超音波法などが用いられている。

危険因子と内臓脂肪蓄積量の関連は腹部 CT 法による検討が先行しており、現在、もっとも普及し一般的である。2000 年に提唱された日本肥満学会肥満症診断基準では、腹部 CT 法で男女とも 100 cm²以上を内臓脂肪型肥満と診断²⁾し、現在では腹部 CT 法による内臓脂肪蓄積評価がゴールドスタンダードとなっている。

しかし、腹部 CT 法は、簡便性に欠ける、放射線の被曝、コストが高いなどの問題点がある。とくに、集団検診などの多人数での応用には困難が伴い、繰り返し施行することもむずかしい。また、内臓脂肪量測定の簡易法としては腹囲径測定が行われているが、腹囲径 (waist circumference, WC) による評価は、皮下脂肪の要素も含まれ直接内臓脂肪量を判定しておらず、高身長者と低身長者を

一律に評価する点や、著しい肥満者は測定が困難になるなどの点に加えて、再現性に問題が残る。ここに、より簡便で、再現性、定量性のある方法として腹部超音波法が検討される余地がある。

超音波検査法による内臓脂肪蓄積の評価

上述したように、超音波法はより簡便に脂肪蓄積を定量的に計測することができる。現在、超音波法による内臓脂肪量測定には種々の報告^{3)~6)}があるが、本稿では Suzuki らの方法³⁾と Stolk らの方法⁴⁾を用いた検討を紹介する。

1) Suzuki らの方法による評価³⁾

Suzuki らは、肝臓の前面にあたる腹膜上の脂肪の厚さ (preperitoneal fat thickness, PFT) の最大値および皮下脂肪の厚さ (subcutaneous fat thick-

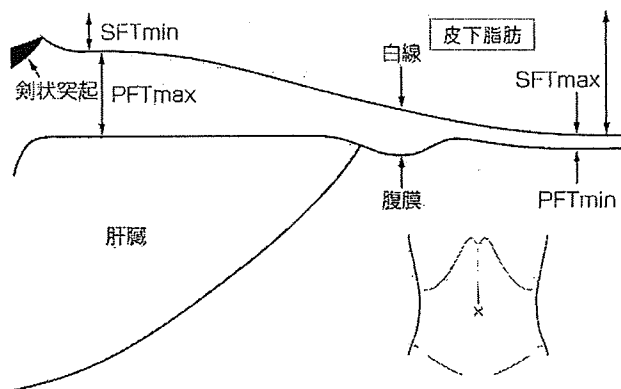


図 1 Suzuki らの方法による内臓脂肪評価方法³⁾

ness, SFT) の最小値を測定し、その比である PFT/SFT を腹壁脂肪指数 (abdominal wall fat index, AFI) とした。

(1) 方法

原理上、腹部診断用の超音波装置であれば、いずれの機種でも可能である。被検者は仰臥位とし、プローブを心高部に置いて、剣状突起から臍を結ぶ腹部正中線上を白線に沿って臍の方向に縦走査する (図 1)。吸気位で肝表面と皮膚面とを平行にさせ、この状態で呼吸を止めて、画像を固定する。そして、肝臓の前面にあたる腹膜上の脂肪の厚さ (PFT) の最大値を測定する。また、皮膚表面から白線までの腹壁皮下脂肪の厚さ (SFT) の最小値を測定する。この両者の比 (PFTmax/SFTmin) が腹壁脂肪指数 (AFI) となる。測定誤差を少なくするためには、同一医師または同一臨床検査技師による測定が望ましいとされる。

(2) 意義

腹部 CT 法では、内臓脂肪面積 (visceral fat area, VFA) の絶対値で 100 cm² 以上を内臓脂肪型肥満としている。Suzuki らの方法では、男性では AFI ≥ 1.0、女性では AFI ≥ 0.7 が内臓脂肪型肥満となる。PFT は内臓脂肪面積と正の相関、SFT は皮下脂肪面積と正の相関を示す。そして、この AFI が腹部 CT 法による V/S (内臓脂肪面積/皮下脂肪面積) 比と高い相関を示すことを見出している (図 2)。

肥満者 60 例 (平均年齢 39.1 歳, BMI 34) の

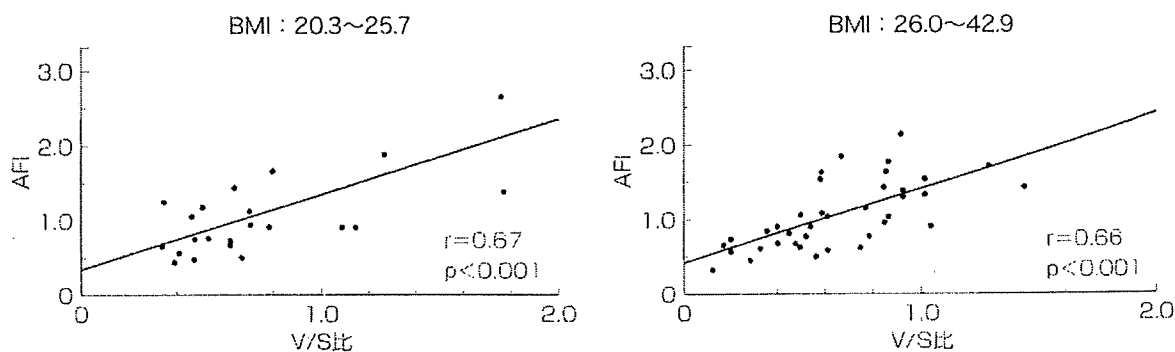


図 2 Suzuki らの方法による AFI と腹部 CT 法による V/S 比の相関³⁾

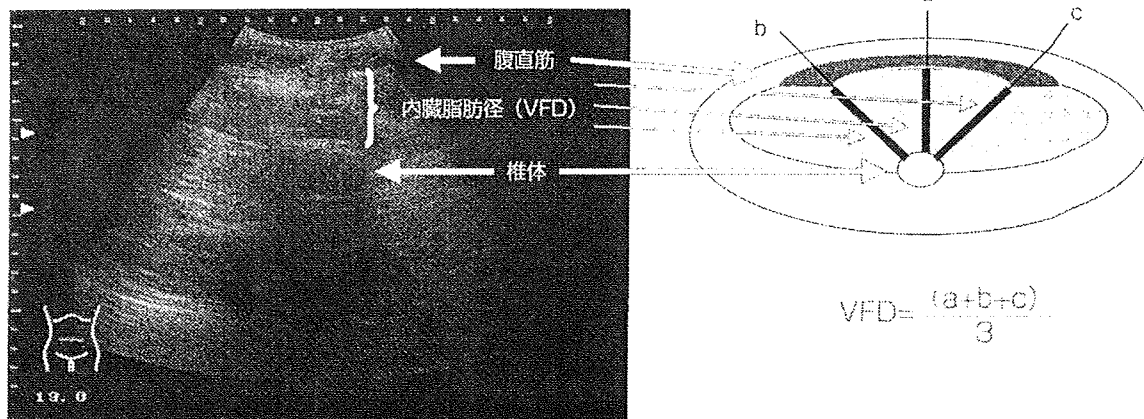


図 3 Stolk らの腹部超音波による内臓脂肪径測定法⁴⁾

75 g OGTT (75 g 経口ブドウ糖負荷試験) の結果では、PFT は空腹時 IRI (インスリン)、 Σ IRI 値、トリグリセリド値と正の相関を認め、HDL と負の相関を示した。さらに減量過程で PFT がより減少し、血中パラメータも平行して減少することが示されている⁷⁾。また、二渡らは成人 1,020 例 (平均年齢 50 歳、BMI 23) での検討で、PFT が空腹時 IRI、年齢、BMI と相関し、高血圧・糖尿病・高脂血症を有する場合に PFT が有意に大きいことを示している⁸⁾。

2) Stolk らの方法による評価⁴⁾

Stolk らは、内臓脂肪量評価における腹部 CT 法と腹囲、腹部超音波法を比較し、腹部超音波法は腹囲より腹部 CT 法と強い相関があることを報告している。Stolk らの方法は、より直接的に内臓脂肪量を腹壁から椎体前面までの距離としてとらえる方法である。

(1) 方法

我々は、Stolk らによる超音波法による内臓脂肪量評価には、携帯型腹部超音波測定装置のフクダ電子社製、UF-750XT を使用した。これは、疫学研究で、健診会場を移動して多数の対象に検査を実施するために有用であるためである。超音波診断装置は、椎体までの深さがとれるものであればいずれの機種でも可能である。

方法は、被検者を仰臥位とし、腹膜から椎体前面までの距離 3 点を 3.5 Hz のリニア型プローブで垂直にできるだけ軽く計測し、その平均を内臓脂肪径 (visceral fat distance, VFD) とするものである (図 3)。測定は同一検者で行い、浅呼吸時の測定で 1 人の測定時間は 5 分以内である。

(2) 意義^{9)・11)}

既往歴のない男性 45 名、女性 64 名 (男性 55.4 ± 19.4 歳、女性 67.8 ± 10.7 歳) を対象とし、腹部 CT 法による VFA、subcutaneous fat area (SFA) と Stolk らの超音波法による VFD を計測した。

また、身長、体重、腹囲径の計測を同一日の早朝空腹下に行い、BMI などを算出した。VFA、SFA、VFD、BMI、腹囲径の互いの相関を検討した。この男性 45 名、女性 64 名の基礎統計量を表 1 に示す。BMI、腹囲径、VFD、VFA は男女間で有意差を認めないが、女性の SFA は男性より有意に大であった。この時の腹部 CT における SFA、VFA と BMI、VFD、腹囲径との関連をみると (表 2)、VFA と VFD は男性 r (相関係数) = 0.660 ($p < 0.001$)、女性 $r = 0.699$ ($p < 0.001$) の相関があり、VFA は BMI、腹囲径よりも VFD とより相関が強かった。さらに BMI と腹囲径は VFA より SFA との相関が強い。以上より、腹部 CT 法による脂肪面積を

表 1 基礎統計量¹¹⁾

	男性 (n=45)	女性 (n=64)	p 値
年齢 (歳)	55.4±19.4	67.8±10.7	<0.001
体重 (kg)	67.1±11.8	56.5±8.8	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.2±3.2	24.4±4.7	N. S.
腹囲径 (cm)	84.9±8.8	85.8±10.0	N. S.
VFD (cm)	5.2±1.2	5.0±1.4	N. S.
SFA (cm ²)	147.0±63.8	220.9±131.4	<0.001
VFA (cm ²)	137.0±62.6	131.5±55.4	N. S.

平均値±標準偏差。

表 2 腹部 CT 法における SFA, VFA と BMI, 腹囲径, VFD との相関関係¹¹⁾

	腹部 CT 法による脂肪測定	
	SFA	VFA
男性 (n=45, 年齢: 55.4±19.4)		
BMI	0.763**	0.565**
腹囲径	0.861**	0.646**
VFD	0.237	0.660**
女性 (n=64, 年齢: 67.8±10.7)		
BMI	0.492**	0.214
腹囲径	0.589**	0.500**
VFD	0.256*	0.699**

**p<0.001, *p<0.05.

表 3 BMI, 腹囲径, VFD と動脈硬化危険因子との相関⁹⁾

	BMI (n=363)		腹囲径 (n=363)		VFD (n=363)	
	r	p 値	r	p 値	r	p 値
SBP (mmHg)	0.132	0.012	0.188	<0.001	0.136	0.009
DBP (mmHg)	0.204	<0.001	0.217	<0.001	0.209	<0.001
TC (mg/dl)	0.160	0.002	0.194	<0.001	0.229	<0.001
TG (mg/dl)	0.163	0.002	0.195	<0.001	0.235	<0.001
HDL-C (mg/dl)	-0.263	<0.001	-0.287	<0.001	-0.252	<0.001
IRI (μU/ml)	0.441	<0.001	0.437	<0.001	0.486	<0.001
LN-hsCRP (mg/dl)	0.152	0.004	0.182	0.001	0.163	0.002
HOMA-IR	0.382	<0.001	0.386	<0.001	0.437	<0.001

SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, hsCRP: high-sensitivity CRP, HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance.

表 4 動脈硬化危険因子の集積を目的変数とした重回帰分析⁹⁾

	β	S. E.	t 値	p 値
年齢	0.119	0.003	2.227	0.027
腹囲径	0.311	0.009	2.853	0.005
BMI	-0.093	0.026	-0.834	N. S.

	β	S. E.	t 値	p 値
年齢	0.166	0.003	3.181	0.002
VFD	0.203	0.033	2.721	0.007
BMI	0.043	0.018	0.578	N. S.

目的変数: 危険因子集積。

β: 標準偏重回帰係数, S. E.: 標準偏差。

基準においた場合, BMI や腹囲径よりも, VFD が内臓脂肪をより表現することが示された。

つぎに, 一般住民健診を受診し, 腹囲および腹

部超音波法による VFD を計測し, かつ, 降圧薬, 糖尿病治療薬, 高脂血症治療薬の内服者を除外した男性 363 名を解析対象として危険因子との関連を検討した。

平均年齢は 63.0±12.2 歳, BMI 23.7±3.2 kg/m², 腹囲径 84.8±9.1 cm, VFD 5.5±1.7 cm であった。BMI, 腹囲径, VFD と動脈硬化危険因子とのそれぞれの相関を表 3 に示した。腹囲径と VFD はすべての動脈硬化危険因子と有意な相関を認め, BMI と比較して HDL コレステロールを除きすべての因子で, 腹囲径と VFD は有意な相関を認めた。

動脈硬化危険因子の集積と腹囲径, VFD との相関を表 4 に示した。動脈硬化危険因子の集積を目的変数とした重回帰分析では, 年齢, BMI で補正

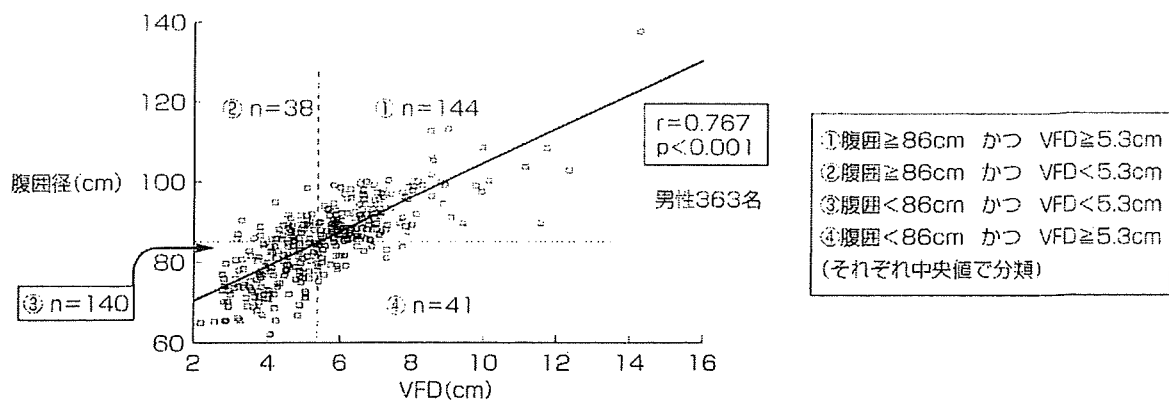


図 4 腹囲径と VFD の相関⁹⁾

しても、腹囲径、VFD は有意な説明変数として採択された。

腹囲径と VFD の関係を図 4 に示した。腹囲径と VFD は、 $r=0.767$ と良好な相関を認め、腹囲径、VFD の中央値で 4 群に分類し、それぞれの群と動脈硬化危険因子の集積を検討すると、腹囲径と VFD が乖離した例が 21% 認められ、そのなかで腹囲径<86 cm でかつ VFD \geq 5.3 cm の群は、腹囲径 \geq 86 cm で VFD<5.3 cm の群と比較して動脈硬化危険因子の集積数は高い傾向にあり、腹囲径<86 cm であっても VFD \geq 5.3 cm を示す群がより動脈硬化危険因子と強い関係が得られる結果となった。

以上、超音波法による内臓脂肪蓄積の評価法と意義を概説したが、腹部超音波は簡便に内臓脂肪蓄積を評価することができ、今後の検討が期待される。

文献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日本内科学会雑誌。94：794～809、2005。
- 2) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会：新しい肥満の判定と肥満症の診断基準。肥満研究。6：18～28、2000。
- 3) Suzuki, R., Watanabe, S., Hirai, Y., et al. : Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am. J. Med.*, 95 : 309～314,

1993.

- 4) Stolk, R. P., Wink, O., Zelissen, P.M., et al. : Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 25 : 1346～1351, 2001.
- 5) Kim, S. K., Kim, H. J., Hur, K. Y., et al. : Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79 : 593～599, 2004.
- 6) Stolk, R. P., Meijer, R., Mali, W., et al. : Ultrasonography measurements of intra-abdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference. *Am. J. Clin. Nutr.*, 77 : 857～860, 2003.
- 7) 田所直子, 他 : 肥満症の治療評価における腹膜前脂肪厚測定の意義について。第 15 回日本肥満学会記録, 66～67, 1994。
- 8) 二渡玉江, 林 隆郎, 岩瀬知子, 他 : 超音波測定法による腹膜前脂肪厚および腹壁脂肪厚測定の臨床的意義。肥満研究, 4 : 131～135, 1998。
- 9) 千葉 雄, 斎藤重幸, 高木 寛, 他 : 心血管疾患危険因子からみた腹部超音波法による内臓脂肪量評価の試み。肥満研究, 12 : 142～146, 2006。
- 10) 千葉 雄, 斎藤重幸, 高木 寛, 他 : 腹部超音波法と腹囲による男性内臓脂肪蓄積評価と動脈硬化危険因子の関連—端野・杜野町研究—。日本循環器病予防学会誌, 40 : 9～14, 2005。
- 11) Chiba, Y., Saitoh, S., Takagi, S., et al. : Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors : The Tanno and Sobetsu study. *Hypertens. Res.*, 30 : 229～236, 2007.

主要病態のリスクファクターとしての肥満—病因論, 病態, 治療—

高 血 圧

齋藤重幸 古堅 真 島本和明

Obesity and hypertension

Shigeyuki Saitoh, Makoto Furugen, Kazuaki Shimamoto

Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

Abstract

Obesity is one of the cardiovascular disease s risk factors, at the same time to affect the development of hypertension and other risk factors. Recently, physiology or pathophysiology functions of adipocyte have been elucidated. And the mechanism of development hypertension has been investigated from adipocyte standpoints. In particular, knowledge of cytokine by adipocyte and insulin resistance has been clear. On the other hand, as the population of obesity is on the increases by the change of our living habits, hypertensive prevalence increases in particularly middle-aged men.

Hypertension with obesity is often refractory, and it is poor prognosis. We have to develop an effective therapy in hypertension with obese subjects and have to spread it.

Key words: hypertension, insulin resistance, TNF- α , adiponectin, leptin

はじめに

我が国では有効な降圧薬の普及, 減塩キャンペーンの普及などにより国民の血圧の平均値は経年的には低下傾向にあり, 重症高血圧患者は減少していると考えられる。しかしながら, 日本人の高血圧者は推定3,900万人とされ, いまだに高血圧は脳, 心, 腎, 血管疾患の発症と予後に重大な影響を与えている。

また, 平成16年実施の国民栄養調査成績ではbody mass index(BMI) 25を超える肥満者は40-69歳男性で30.9%, 同女性で24.6%である¹⁾。肥満の程度をみると欧米では肥満基準BMI 30以上の頻度が20-30%以上であるのに対して, 日本人ではBMI 30以上は2-3%にす

ぎず, 日本人における重要度は小さいと考えられるが, BMI 25以上の日本人の肥満者を対象とした疫学研究でも, 肥満は高血圧発症要因として上位を占める。

本稿では, 高血圧の発症と予後についての肥満の影響を日本人の成績を中心に述べる。

1. 肥満の評価と危険因子

肥満は体脂肪の過剰蓄積, あるいは体脂肪の分布異常と定義される。身長(m)を体重(kg)の2乗で除すBMIは, この体脂肪蓄積(体脂肪率)と最も良い相関を示すことから肥満の指標として一般的に用いられるようになった²⁾。コーカシアン人種とアジア人種ではこの体脂肪率とBMIの関連は同一であり, アジア人では体脂肪

札幌医科大学医学部 第2内科

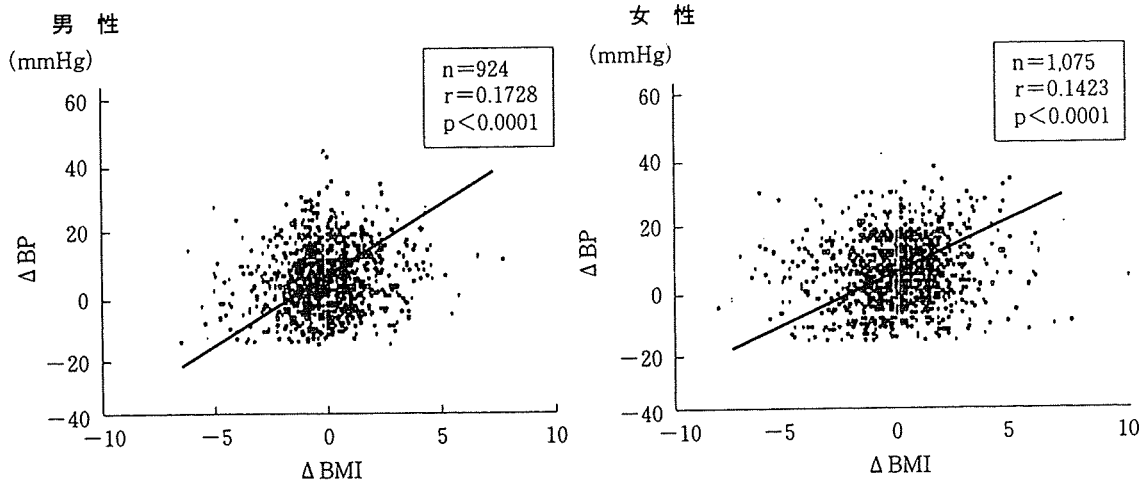


図1 10年間のBMIの変化と拡張期血圧値の変化の相関

が少ないことが推測される³⁾。この体脂肪率の程度の差と、アジアと欧米での冠動脈疾患や脳血管疾患の頻度の相違の関連は興味深い。

一方、体脂肪分布異常に由来する肥満の危険性はアジア人にも欧米人と同様のリスクをもたらすことが明らかにされつつある。INTERHEART study⁴⁾はウエスト-ヒップ比がBMIよりも有意な心筋梗塞発症関連因子であることを報告し、ウエスト径増大は心筋梗塞リスクを量依存的に上昇させ、その効果は人種の差を問わないことが示唆されている。いずれの人種でも肥満は高血圧などの危険因子の頻度や程度の上昇を量依存的にもたらし、それらの総和として心血管疾患の発症を惹起する。しかしながら、多くの前向き疫学調査では、心血管疾患の危険因子を各種の多変量解析で行うと、肥満の有無や、BMIなどの肥満指標は血圧、脂質、血糖などの因子に隠れて有意な心血管疾患の危険因子として同定されない場合も多い。

2. 高血圧の成因としての肥満

肥満と高血圧の関連については古くから多くの検討がある。我が国の国民栄養調査成績では肥満者では非肥満者に比較して高血圧の頻度が2-3倍多く、特に若年からの肥満傾向が高血圧進展に関与することが観察されている。図1は著者らが継続している疫学調査より、調査開始年と10年後のBMIの変化と血圧値の変化の単

相関を示したが、BMIの増加が大きいものほど、血圧の上昇が認められる。肥満ではインスリン抵抗性、高インスリン血症、交感神経系活性化、体液量増大などが互いに関与して昇圧に向かうと考えられる。

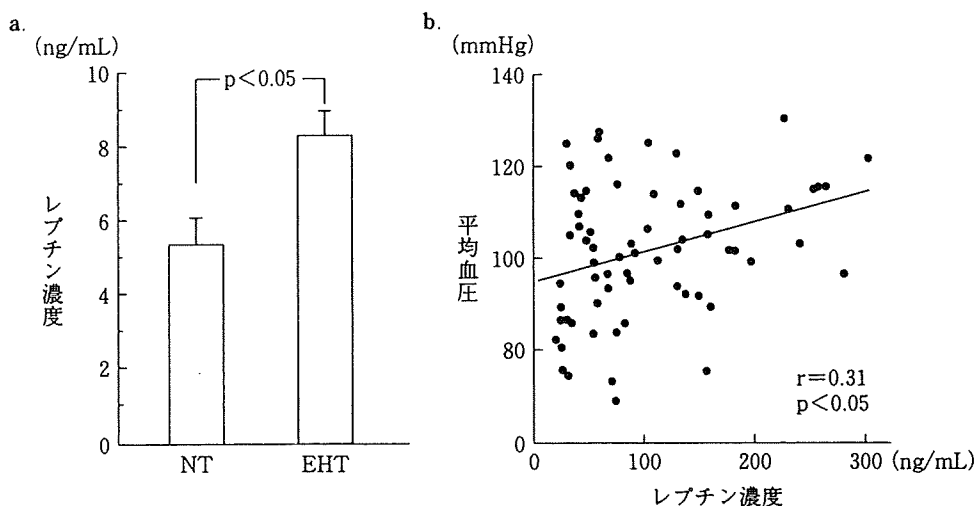
また、肥満では循環血液量の増加に伴う心拍出量の増大が認められる。ドパミンなどの水・ナトリウム利尿系の抑制などにより食塩感受性を呈することが関与すると考えられるが、この機序の一部にはインスリン抵抗性が関与すると考えられる。肥満者では血漿ノルエピネフリン濃度、一日尿中ノルエピネフリン排泄量が非肥満に比較して多く、交感神経系活性化が観察される。

更に最近、肥満の指標として脂肪細胞から分泌される血中アディポネクチンやtumor necrosis factor α (TNF- α)などのアディポサイトカインを用いることにより、肥満や脂肪細胞代謝と高血圧進展の関連をより直接的に論じることが可能となっている。

インスリン抵抗性はインスリンの糖代謝作用における組織感受性の低下と定義される。肥満では脂肪組織から分泌されるTNF- α が骨格筋や脂肪細胞におけるセラミドを増加させ、これがinsulin receptor substrate-1(IRS-1)のセリンリン酸化を引き起こすことにより、インスリン受容体チロシンキナーゼが抑制され、PI3キナーゼ活性が低下し、糖輸送担体の作用を抑制

表1 インスリン抵抗性/高インスリン血症の高血圧発症機転

<ul style="list-style-type: none"> ・インスリンによる交感神経系活性の亢進 ・レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAA系)の亢進 ・血管壁Na-Hポンプ亢進による血管平滑筋細胞内のNa濃度上昇と、Ca濃度上昇による血管抵抗の増加 ・交感神経系活性亢進、RA系亢進、腎ドパミン抑制、腎NO抑制などによる腎尿管でのNa再吸収亢進からの水・Na貯留 ・インスリン様成長因子受容体刺激による血管壁増殖・肥厚からの末梢血管抵抗増大

図2 正常対照(NT)と本態性高血圧(EHT)の血中レプチン濃度の比較(a)と平均血圧と血中レプチン濃度の相関(b)(文献⁵⁾より改変)

することが判明しており、インスリン抵抗性が生じる機序の一部と考えられる。また、肥満ではインスリン感受性増加作用を有するアディポネクチンの分泌が減少することが知られており、肥満者では脂肪細胞代謝の直接作用としてインスリン抵抗性が惹起されている。

肥満者でのインスリン抵抗性を介した高血圧発症の機序は、インスリン抵抗性による代償性高インスリン血症の結果、表1に示すような機序が想定されている。

また、脂肪細胞より分泌されるレプチンは、生理的には摂取抑制やエネルギー消費増大に働くが、肥満では増加したレプチンが交感神経系を活性化させることで血圧上昇をもたらす可能性も示唆されている。図2にはBMIを一致させた本態性高血圧(EHT)と正常血圧(NT)での血中レプチン濃度の比較と、レプチン値と平均血圧値の散布図を示したが、両者には正の相関

が認められ、レプチン上昇と血圧上昇の関連が示唆される⁵⁾。

3. 腹部肥満と高血圧発症の疫学的検討

著者らは地域住民を対象とした前向き疫学調査から、これまでにBMIで代表させた肥満が血圧上昇、高血圧進展の危険因子であることを示してきた。多くの疫学研究からBMIなどの体格指数で表現した肥満の高血圧進展への寄与は最大で20%程度であると考えられている。肥満を体脂肪分布異常としてとらえた場合はどうであろうか？著者らは体脂肪分布異常として、腹囲径で表現した内臓脂肪蓄積型の肥満の高血圧発症への寄与を一般住民の10年間の追跡調査から解析した⁶⁾。断面成績で腹囲階層別に高血圧の頻度は有意に上昇する(図3)。また、縦断成績から、年齢、性、初年度血圧値などを調整しても腹囲径は有意な高血圧進展の関連因

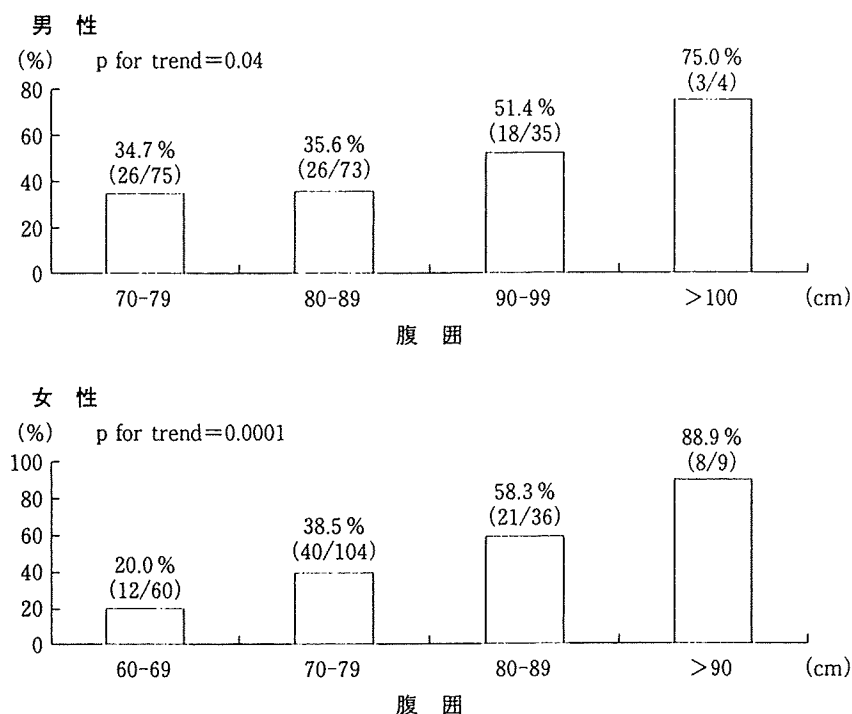


図3 男女別の腹囲階層別の高血圧の頻度(文献⁶⁾より改変)

子であることが確認できる。このとき高血圧進展への寄与は腹囲径がBMIより大きく、更に、モデルに初年度からの腹囲径増大の有無を因子として加えると初年度腹囲径と同時に、経年的な腹囲径増大があることが、有意な高血圧発症リスクであることが示された。こうした疫学研究から高血圧進展のメカニズムの詳細を明らかにすることは困難であるが、内臓脂肪蓄積の増加がインスリン分泌や脂肪細胞からのサイトカイン分泌を介してインスリン抵抗性を惹起し、上述した複合的な機序により血圧上昇に関与していることが推定される。

4. 肥満と高血圧の予後

Menottiらは、40-59歳の男性1,645人の25年間の追跡調査における解析から、BMI 24.9以上の肥満高血圧と非肥満高血圧の生命予後を比較している⁷⁾。その結果、非肥満高血圧群が肥満群に比較して生命予後が悪いことが示されるが、これは非肥満群で喫煙者が多いことのためと結論している。そしてBMI 27.9以上を肥満基準として検討し直すと、非肥満高血圧は肥

満高血圧よりも予後が良くなることが述べられている。

また、The Nurses' Health Study⁸⁾は米国で30-55歳の115,195人の看護師を登録し16年間にわたり追跡した検討であるが、BMIを7カテゴリーに層分し循環器疾患死亡をendpointに解析している。追跡期間中の全死亡数は4,726人で、このうち循環器疾患死亡が881人であった。BMI 19未満をreferenceとした年齢補正後の全死亡リスクはBMI 19.0-28.9では増加せず、BMIが32以上で全死亡リスクは1.3である。しかしながら、非喫煙者集団で検討すると死亡率はBMI 22未満から直線的に増加し、BMI 32以上で全死亡の相対危険は1.9(95%CI: 1.4 to 3.2)であり非喫煙女性では肥満の影響が強いことが示されている。循環器疾患死亡ではこの傾向は更に強くなり、非喫煙女性BMI 32以上対象の循環器疾患死亡相対危険は4.1(95%CI: 2.1 to 7.7)であった。また18年間に10kg以上の体重増加が認められた非喫煙者では循環器疾患による死亡が多く、このような対象での肥満の影響が高血圧者で強く指摘される。

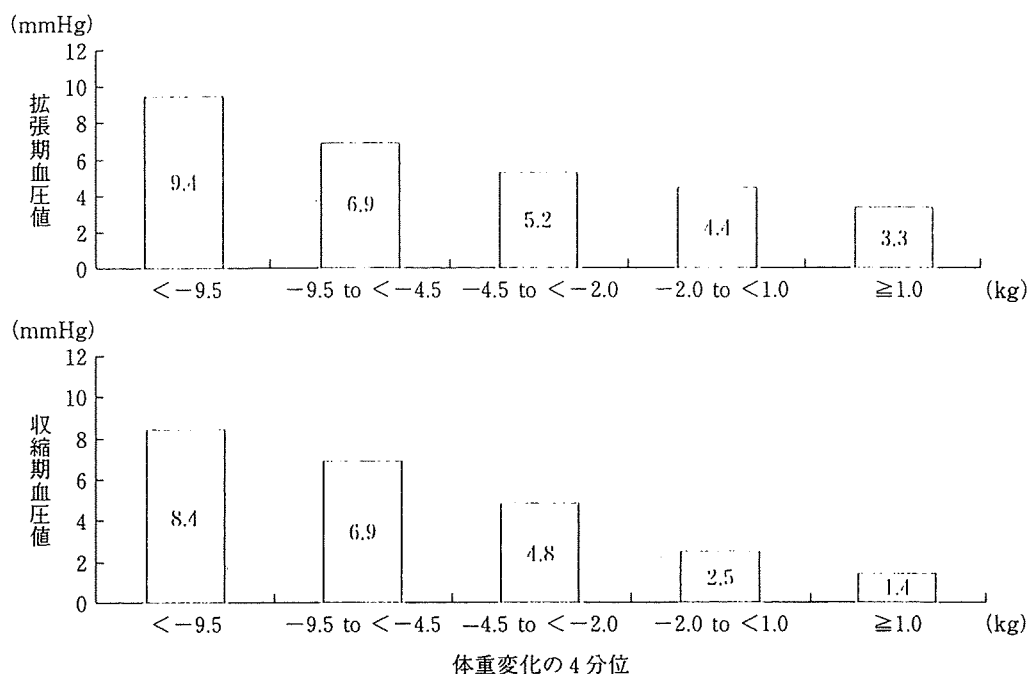


図4 18カ月間における体重変化と血圧の低下度(文献¹²⁾より改変)

以上のように肥満と循環器疾患死亡の関連、特に高血圧の交絡因子としての肥満と循環器疾患死亡との関連には、肯定的な成績とは別に多くの否定的な報告もある。こうした discrepancy は、年齢、性、人種、サンプルサイズ、追跡期間などが結果に影響を与えるうえに、高血圧、糖尿病、脂質異常症など他の危険因子に加え喫煙状況や活動度、食事因子や習慣、social group の相違などの因子も肥満と循環器疾患発症率、死亡率の関連に影響するためであると考えられる。

5. 肥満合併高血圧の治療

減量による降圧効果は確認されており、多くの高血圧診療ガイドラインに示されるごとく⁹⁻¹¹⁾、高血圧管理、高血圧合併症の予防のためには確実な降圧を得ることが必須である。この際はまず、生活習慣の修正が先行するが、肥満高血圧の場合には特に食事管理と運動による減量が求められる。減量の程度と血圧の低下度は量依存的に相関することが示されているが^{12,13)}、現状体重の5-10%程度の減量でも降圧効果が現れるとする報告も多く、方法を問わず、最小限で

もよいから減量を試みるべきである(図4)。また、非薬物療法による減量が降圧薬の作用を増強させる効果も知られており、降圧薬服用中も減量は維持されるべきである。

JSH2004⁹⁾では高血圧に糖代謝異常やインスリン抵抗性、メタボリックシンドロームを合併していればACE阻害薬やアンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)の使用が推奨され、降圧不十分の場合には長期作用型Ca拮抗薬や少量からの利尿薬の併用が必要になる。特に、Ca拮抗薬の中ではベニジピンやニフェジピンで脱共役タンパクであるUCP3の増加を介した抗肥満効果が報告されている¹⁴⁾。

おわりに

日本人の血圧の平均値は経年的に低下してきたが、最近その低下の程度は小さくなっている。この傾向は中高年男性で顕著で、これはこの層での肥満の増加が関与している可能性が指摘されている。肥満は質的異常による高血圧、耐糖能異常、脂質異常症などのリスクの集積を介して重大な健康障害を惹起する。今後の対象を見据えた肥満管理の徹底が必要となる。