

特集

糖尿病と高血圧

糖尿病の病態と高血圧*

—なぜ糖尿病では 高血圧合併例が多いのか—

齋藤重幸**
三俣兼人**
千葉瑞恵**
島本和明**

Key Words : diabetes, hypertension, insulin resistance, renin-angiotensin system, obesity

はじめに

平成18年国民健康・栄養調査「速報」によると、収縮期血圧140mmHg以上、または拡張期血圧90mmHg以上、あるいは降圧薬服用者中の高血圧者の総数は約4,000万人で、国民の3人に1人に及ぶ。同様に、平成19年国民健康・栄養調査「速報」では、「HbA_{1c}の値が6.1%以上」、あるいは「現在糖尿病の治療を受けている」、「糖尿病が強く疑われる人」、およびHbA_{1c}の値が5.6%以上、6.1%未満の「糖尿病の可能性を否定できない人」はそれぞれ890万人と1,320万人で、両者をあわせて2,210万人、国民の5人に1人が糖尿病か耐糖能異常となる。偶然の合併を考えると国民15人に1人は糖尿病(あるいは耐糖能異常)と高血圧をともに発症していることになり、偶然の確率でもわが国には約90万の糖尿病合併高血圧患者が存在することになる。後述するように、実際には糖尿病者の半数以上は高血圧であり、高血圧者は正常血圧者に比して糖尿病者の頻度は2~3倍である。合併症予防と予後の確保のためには糖尿病診療では高血圧管理が、高血圧診療では耐糖能異常に対する配慮が肝要となる。本稿では糖尿病合併高血圧の疫学と成

因について概説し、なぜ糖尿病では高血圧が多いのかを考察する。

糖尿病と高血圧の 臨床上の共通点と相違点

高血圧症の大部分はいまだ原因を特定できない本態性高血圧症であり、これが高血圧症の90%以上を占める。一方、わが国における糖尿病の90%以上は2型糖尿病であり、遺伝、環境の両因がその発症に関連すると明らかにされている。通常、合併症が顕性化しないうちは、高血圧症は血圧値の高値により、糖尿病は高血糖の持続により診断される。糖尿病と高血圧はともに病初期には定型的な症状を示すことはなく、進行し合併症を伴ってはじめて診断されるか、検診や偶然の機会が発見の端緒となる。また、本態性高血圧症、2型糖尿病ともに成人期以降に発症し家族集積性があり遺伝の関与が知られ、またその発症には過食、塩分摂取過多、脂肪摂取過多などの日常の食生活や、日常活動度低下など運動に関する生活習慣が関連することも共通する事項である。

現在では、健康知識の周知や健診の普及により、悪性高血圧や重症高血圧での急性の血圧高値が臓器障害を惹起し直接生命を脅かす状況は減少している。これは、塩分摂取量の低下や有効な降圧薬の普及により、国民の血圧値の平均

* Diabetes and hypertension—it's epidemiology and mechanism—.

** Shigeyuki SAITOH, M.D., Kaneto MITSUMATA, M.D., Mizue CHIBA, M.D. & Kazuaki SHIMAMOTO, M.D.: 札幌医科大学医学部第二内科(〒060-8543 札幌市中央区南1条西16); Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo 060-8543, JAPAN

値が男女すべての年齢層で低下傾向になり、重症高血圧患者が減少したことによると思われる。一方、わが国では人口の高齢化に伴い、老年者人口は増加しており軽症高血圧者の患者数は増加している。軽症高血圧の範疇の血圧の持続でも臓器合併症をひき起こし、生命予後、機能予後(ADL)を劣悪化させることはわが国の成績でも明らかにされており、軽症高血圧からの管理が高血圧診療における現在の重要な課題である。

糖尿病においても、その病態や治療法が周知されたことにより、急性高血糖による糖尿病性昏睡など致死性急性合併症の予後は改善していると思われる。しかしながら、肥満者の増加による糖尿病罹病率の上昇は、慢性合併症の顕性化により個人のADLや生活の質(QOL)を著しく損なう要因としてみます重要である。そして、なにより耐糖能異常の段階から、糖尿病は閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患や虚血性脳卒中など動脈硬化性大血管障害発症の危険因子であることからその管理の重要性は増している。

いずれにしても、高血圧、糖尿病は動脈硬化性疾患の独立した主要な危険因子である。そして、糖尿病・高血圧の合併は臓器障害、動脈硬化性疾患発症のリスクを相乗的に増加させる。とくに、高齢化社会を迎えたわが国において、動脈硬化性疾患発症は高齢者の生命予後、ADL、QOLを著しく損ない、社会的負担の増加にもつながり糖尿病、高血圧の対策は予防医学上ますます重要な意義をもつ。

糖尿病・高血圧の合併の疫学

上述したように日常臨床で、糖尿病・高血圧の疫学を知ることが重要で、一見容易なことと思われるが、現在の一般人口中における糖尿病・高血圧の罹病率を知ることが簡単ではない。

なぜなら、糖尿病、高血圧は特有な症状がなく、診断にはある外的基準値により行われるためである。その診断基準は変遷しており、高血圧の場合、最近では1999年の世界保健機構と国際高血圧学会のガイドライン(WHO/ISH1999)¹⁾、2003年「高血圧の予防、発見、診断、治療に関する米国合同委員会第7次報告(JNC 7)²⁾」、2009年の日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2009

(JSH2009)³⁾」などの血圧分類が用いられるが、これらはそれ以前のものより、より低い血圧値から高血圧を定義している。

糖尿病についても事情は同じであり、1997年の米国糖尿病協会基準(ADA1997)⁴⁾を経て1999年の日本糖尿病学会基準⁵⁾に至るわが国の糖尿病の診断は従前の基準からの変更がある。どの診断基準を用いるかによって糖尿病・高血圧疾患の頻度に差異が生ずる可能性があり、集団の比較、時代間の比較の際には注意を要する。

そして、一般人の罹病率を求めるためには母集団を代表する集団を確保しなければならないが、一般人口を代表する集団をバイアスがなく得ることは非常に困難である。

さらに糖尿病の診断は特有な症状、随時血糖値、空腹時血糖値、ブドウ糖負荷試験などによって行われるが、随時血糖のみの判定では糖尿病のfalse negativeが多くなり、真の糖尿病患者を見逃している可能性が高くなる。また、グリコヘモグロビンやグリコアルブミンによる高血糖の診断も開発されつつあるが、集団におけるそれらの適応とその妥当性については今後の課題である。

以上のことから糖尿病・高血圧の疫学データをみる場合、検討集団の特性、適応された診断基準、診断方法などを吟味する必要が生ずる。

糖尿病・高血圧の合併の疫学の実例—海外

高血圧出現時期は1型糖尿病と2型糖尿病では異なり、1型糖尿病では糖尿病腎症出現後数年してからおよそ30%に高血圧が発症する。一方、2型糖尿病では高血糖が出現する以前に高血圧が20~60%に認められる。年齢をマッチした検討では糖尿病は非糖尿病患者に比較して高血圧の頻度は1.5~3倍高いとされている⁶⁾。

英国で1985年に報告されたUnited Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPADS)における糖尿病と高血圧の合併頻度の報告では、1,226例の新規に診断された25~65歳の成人発症糖尿病患者において収縮期血圧値160mmHg、拡張期血圧値95mmHgまたは降圧薬服用の高血圧者の頻度は男性40%、女性53%であった⁷⁾。同様に、英国で1993年に報告されたHypertension in Diabetes

Study (HDS)では、新たに診断された2型糖尿病3,648人のうち高血圧例は男性35%, 女性46%であったと報告している⁹⁾。また、同じヨーロッパであるドイツのProspective Cardiovascular Münster (PROCAM) studyは40歳~65歳の男性4,043人, 女性1,333人を対象とした冠動脈疾患発症についての前向き調査であるが、追跡対象者の30%が糖尿病であり、高血圧はその50%以上を占めると報告している⁹⁾。

米国のFramingham研究の1991年の報告では、糖尿病でないものの高血圧の頻度は男性26.4%, 女性27.8%であるのに対して、糖尿病での高血圧の頻度は男性47.6%, 女性51.8%であると報告している¹⁰⁾。イスラエルからの報告では、45~75歳の虚血性心疾患の既往をもたない11,515人の対象者のうち、2,483例の糖尿病例があったが、このうち収縮期血圧160mmHgまたは拡張期血圧値95mmHgを基準とする古いWHO基準の高血圧例は49%であった。これを140mmHg, 90mmHgの新しい血圧基準を用いて再分類すると糖尿病患者で高血圧合併例69%と上昇した¹¹⁾。

アジアでは2000年現在8,450万人の糖尿病患者がおり、2010年までに1億3,230万人、57%と最大の増加が予想されている¹²⁾。その中で糖尿病と高血圧の頻度を同時にみた検討はきわめて少ないが、マレーシアからの報告では¹³⁾、職域調査で6.6%が糖尿病患者であり、糖尿病では高血圧の頻度が多いと記述している。また、北インドからは人種が同一の都市住民と農村住民の糖尿病、高血圧の頻度を検討し、都市住民と農村住民では糖尿病が6.0%と2.8%, 高血圧が24.0%と17.0%といずれも都市住民で頻度が高いことを報告している¹⁴⁾。さらにバングラデシュからの報告では、農村住民1,005人のブドウ糖負荷試験を用いた検討で従来のWHO基準による糖尿病の頻度は男性3.1%, 女性1.3%, IGTの頻度は男性14.4%, 女性12.4%であり、収縮期血圧値140mmHgを超えるものは全体の10.5%, 拡張期血圧値90mmHgを超えるものは全体の9.0%としている¹⁵⁾。

糖尿病・高血圧の 合併の疫学の実例—国内

わが国での成績では、Babaら¹⁶⁾は2型糖尿病

のケースコントロール研究において374人の糖尿病例と1,197人の非糖尿病対照例の比較により、収縮期血圧151mmHg以上、拡張期血圧91mmHg以上を高血圧と定義した場合、糖尿病患者では高血圧の頻度は42.8%, 対照者での頻度は17.8%であり、31歳以上で糖尿病患者での高血圧の頻度は非糖尿病患者に比較して有意に高率であることを報告した。

われわれは、北海道の2農村において無作為抽出した1,996人を対象に高血圧と循環器疾患の病態解明を目的とした疫学調査を継続しているが、当初より基本検診にブドウ糖負荷試験や早朝空腹時採血を取り入れ耐糖能の変遷を検討している¹⁷⁾。調査初年度に行ったブドウ糖負荷試験と血圧測定の結果により1978年WHO基準の血圧分類と耐糖能分類からの高血圧と糖尿病合併頻度を図1に示す¹⁸⁾。図1中のHTは収縮期血圧値160mmHg以上または/かつ拡張期血圧値95mmHg以上あるいは降圧薬服用者、NTは収縮期血圧値140mmHg未満かつ拡張期血圧値90mmHg未満であり、BHTはその両者に分類されないものを示す。DMはブドウ糖負荷試験による糖尿病型と糖尿病治療例、IGTは境界型、NGTは正常耐糖能である。耐糖能が増悪するに従い血圧高値例が増加するが、糖尿病患者では高血圧の頻度が39.7%であり、現在用いられている140/90mmHgの基準で高血圧定義すると糖尿病の63%に高血圧が合併することになる。

循環器疾患基礎調査は国民栄養調査、国民生活基礎調査と同時期に行われる無作為抽出した対象について成人の循環器疾患とその危険因子の現状を把握する調査である。1990年に実施された第4次循環器疾患基礎調査のデータベースから糖尿病と高血圧の合併頻度を示す。第4次循環器疾患基礎調査では随時血圧測定と随時血糖、グリコヘモグロビンの測定が約8,000人について行われた。厚労省による糖尿病実態調査と同様に随時血糖値200mg/dl以上または糖尿病治療既往またはHbA_{1c} 6.1%以上を糖尿病と定義し、以前のWHO基準である収縮期血圧160mmHg以上または拡張期血圧95mmHg以上または降圧薬服用中のものを高血圧と定義したときの、糖尿病、高血圧、その合併者の頻度を図2に示した¹⁹⁾。高血圧では非高血圧に比較して糖尿病の頻度は3倍、糖尿病では非

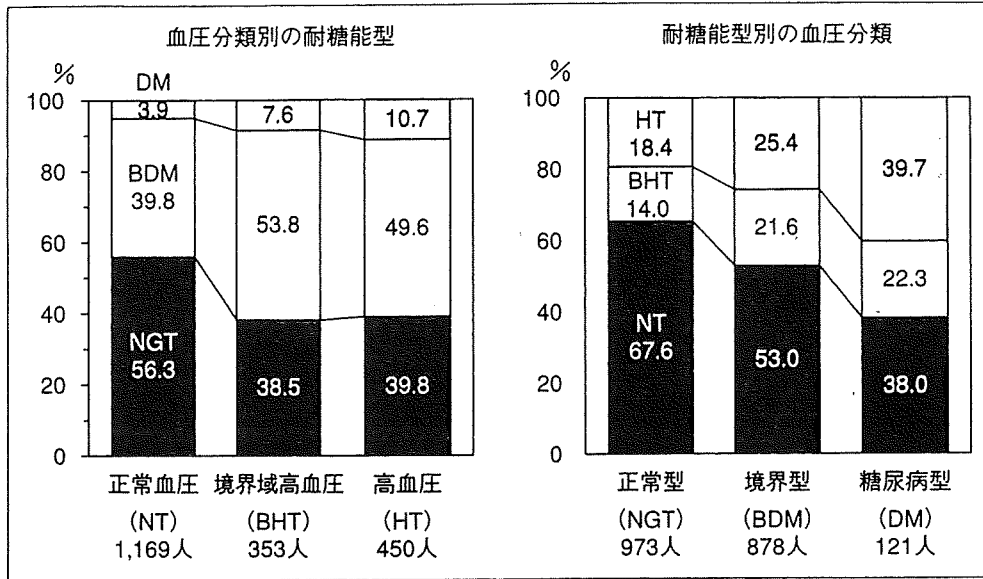


図1 高血圧と糖尿病の合併頻度(端野・辻警町研究)

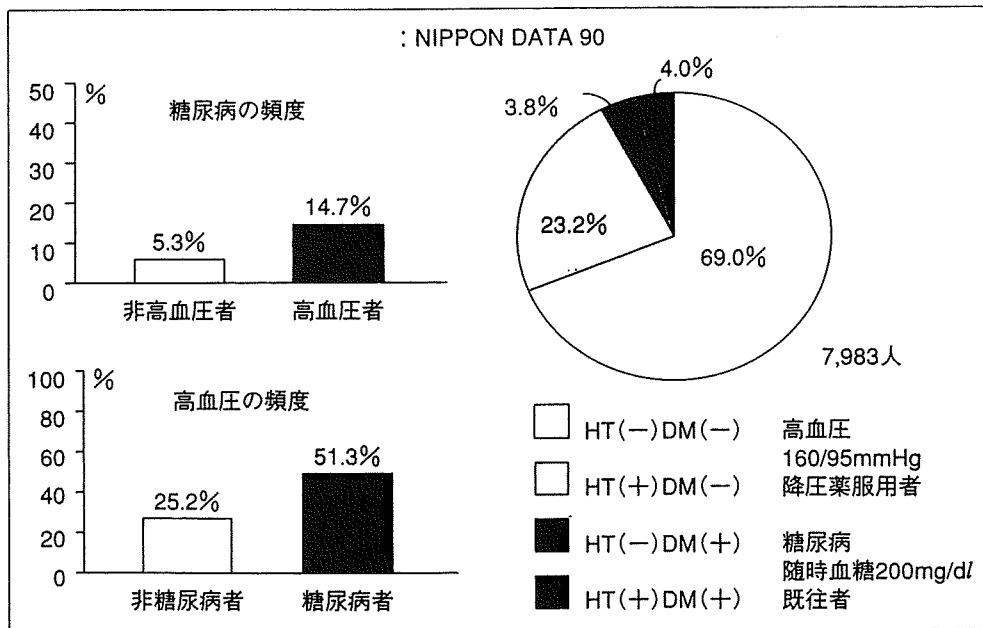


図2 糖尿病と高血圧の合併頻度

糖尿病に比較して高血圧の頻度は2倍であり、両者の合併は対象の4%であり、理論的な合併頻度の約2倍となった。対象は全国から無作為抽出された国民を代表する集団であり、1990年における糖尿病の頻度は30歳以上の男女で7.8%と同時期の他の報告とに差異はなかった。

また、糖尿病の定義を最近の日本糖尿病学会基準⁵⁾に従って随時血糖値200mg/dl以上または糖尿病治療既往またはHbA_{1c} 6.5%以上を糖尿病と

定義し、JSH2009基準の収縮期血圧140mmHg以上かつ/または拡張期血圧90mmHg以上または降圧薬服用中のものを高血圧と定義して検討すると、糖尿病例は対象全体の6.3%、高血圧例は44.6%であり、高血圧と糖尿病合併例は4.6%となる。このとき高血圧者3,717人、糖尿病患者491人中358人が両者の合併者で高血圧の10.7%に糖尿病があり、糖尿病の72.9%に高血圧が認められることになる。

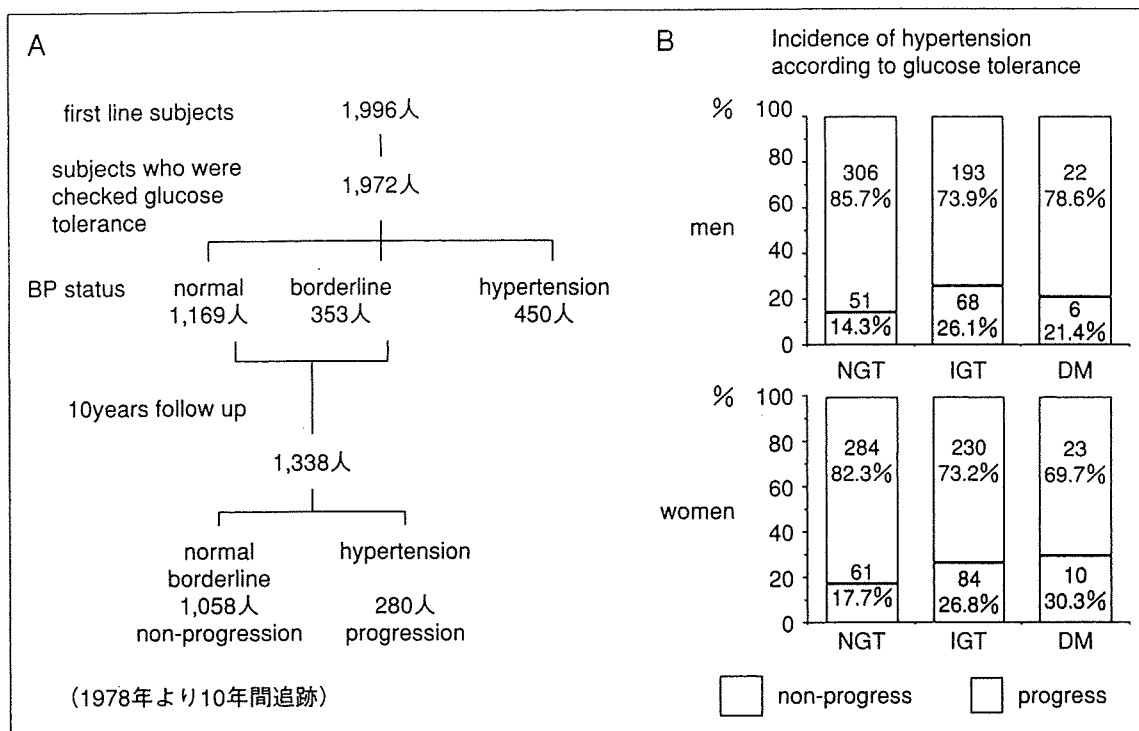


図3 耐糖能別の高血圧進展頻度(端野・壮瞥町研究)

表1 高血圧進展の予測因子(多重ロジスティック解析)(端野・壮瞥町研究追跡10年)

因子	β	F 値	P
年齢	0.0352	10.0665	<0.01
BMI	0.0146	7.6642	<0.01
収縮期血圧値	0.0484	72.6266	<0.001
耐糖能型	0.3542	5.7400	<0.05
血清総蛋白	0.1419	0.7312	ns
総コレステロール値	0.0023	1.1286	ns
性別	0.0395	0.0708	ns

追跡対象：1,338人。耐糖能型：正常耐糖能=0,境界型,糖尿病=1。高血圧進展：NT→BHT・HT。

高血圧発症と糖尿病・耐糖能異常の因果の疫学

後述するように高血圧と糖尿病間には成因論的な多彩なメカニズムが想定されている。端野・壮瞥町研究は地域一般住民を対象とした前向き疫学研究であり、北海道の2町での健診と疾患登録を30年間わたり継続している²⁰⁾。この追跡研究より高血圧進展要因を検討した(図3)²¹⁾。対象は地域一般住民から無作為抽出された約2,000人で、高血圧や降圧薬服薬のない1,338人を

追跡対象とした(図3-A)。全例にブドウ糖負荷試験を実施し、糖尿病型、IGT、正常型を分類した。10年間の追跡により、1,338人中280人の高血圧発症を登録した。この結果より高血圧発症の関連因子を検討すると、年齢、性、初年度血圧値、肥満度が高血圧進展の有意な予知因子となったが、耐糖能異常の高血糖群で高血圧進展の割合が高かった。男女別でも正常型に比べてIGT、糖尿病型で高血圧への進展が多かった(図3-B)。さらに、多変量解析を行うと観察初年度の耐糖能異常が年齢、性、血圧値、肥満とは独立した高血圧進展関連因子となり、耐糖能異常・糖尿病が有意な高血圧の発症予測因子であることが示された(表1)。また、別の追跡集団からの結果であるが、肥満と耐糖能の層別解析を行うと、非肥満、耐糖能異常に比して肥満・耐糖能異常での高血圧進展は有意に高く、耐糖能異常・肥満の高血圧進展に関する交互作用が示唆された(図4)。

同様の解析で、糖尿病発症関連因子として血圧値が採択されており²²⁾、高血圧と耐糖能異常は互いにその発症の予測因子であることが確認される。

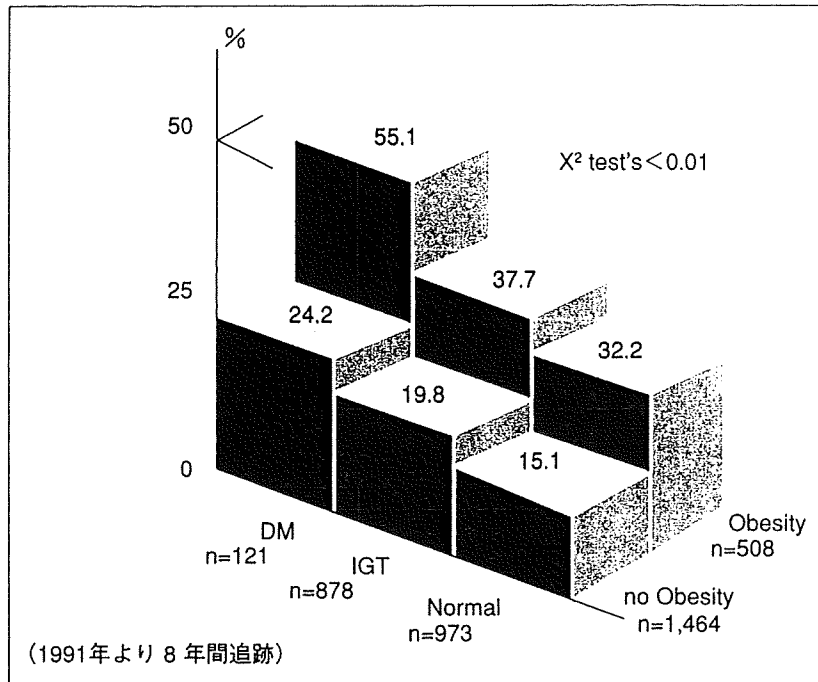


図4 肥満の有無と耐糖能別の高血圧の有病率(端野・壮瞥町研究)

表2 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 ・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抑制などの抑制による腎尿細管でのNa再吸収亢進からの水・Na貯留 ・IGF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

糖尿病・高血圧の 要因—インスリン抵抗性

2型糖尿病の病態の特徴の一つがインスリン抵抗性である。インスリン抵抗性は、インスリン分泌不全とともに、糖尿病や前糖尿病状態の基本病態をなし、生体組織末梢でのインスリン作用の低下、とくに糖代謝へのインスリン活性の低下と理解される。膵でのインスリン分泌が保全されている場合には代償性高インスリン血症が発生する。インスリン抵抗性は約50%程度の本態性高血圧症患者で観察される。インスリン抵抗性を介して2型糖尿病と本態性高血圧症の一部が病因論的に関連することが想定される。インスリンにはさまざまな生理活性が知られているが、高インスリン血症状態で、腎尿細管で

のNa再吸収亢進による体液貯留，細胞増殖による血管壁肥厚からの末梢血管抵抗増大，カテコラミンやレニン-アンジテンシン(RA)系を介した血管反応性の亢進，などの機序を介して血圧上昇が起こると考えられている(表2)。この状態に腎症の進展による腎機能の低下から体液の増加，あるいは動脈硬化の進行のための腎血管性狭窄が加わることにより，昇圧反応が促進されると考えられる。剖検例では糖尿病患者の10%以上に動脈硬化性腎動脈狭窄病変が観察されている。

一方，高インスリン血症はRA系の活性を亢進させることも知られている。われわれの教室では，ヒトにおけるグルコース・クランプ施行時の約2時間の高インスリン血症の解析で，血漿レニン活性，血漿アルドステロン濃度が有意に

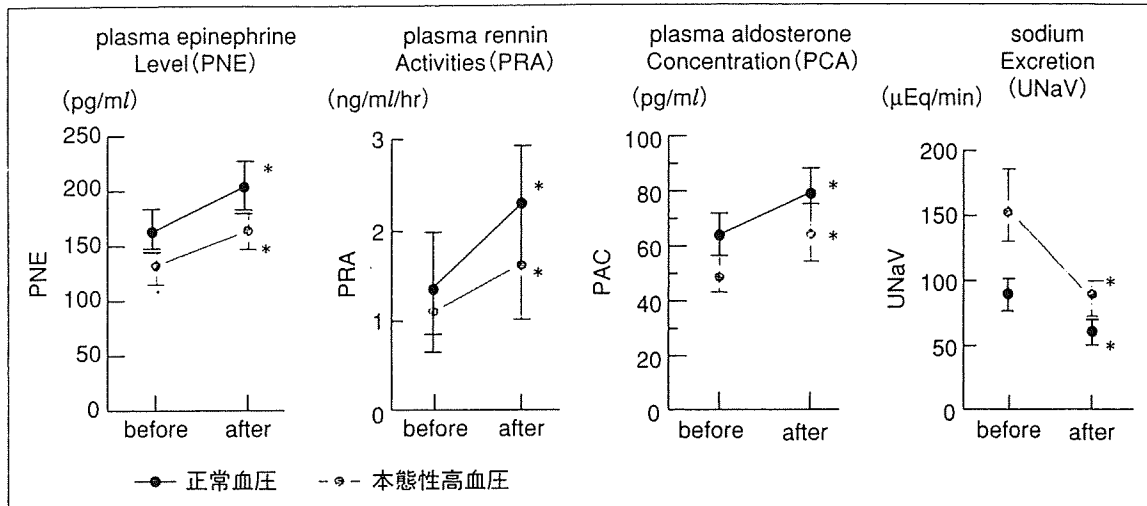


図5 高インスリン血症における血中エピネフリン濃度(PNE), レニン活性(PRA), アルドステロン濃度(PCA) およびNa排泄率(UNaV)の変化

* P<0.05 vs. 高インスリン前(before)

増大することを確認した(図5)²³⁾。また、培養血管平滑筋細胞におけるインスリンによるアンジオテンシノーゲンとアンジオテンシンII(Ang II)の産生増加の報告もあり、このAng IIの産生増加はインスリン様成長因子(IGF)-1受容体を介し、インスリン刺激による血管平滑筋細胞増殖にAng IIが関与していることも明らかにされている²⁴⁾。さらにインスリンが血管壁のAT1Rの遺伝子発現を亢進することも報告されている²⁵⁾。糖尿病の基本病態であるインスリン抵抗性による代償性高インスリン血症が、組織レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系を活性化させ、血管平滑筋細胞増殖に関与し高血圧に進展する可能性が示唆される。

われわれは、実際にインスリン抵抗性が高血圧発症の予測因子となるか否かを上述の端野・辻警町研究より検討している。全例に経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を実施し、高血圧・糖尿病・高脂血症の治療を受けている者とOGTTで糖尿病型を呈した対象者を除外した、1,399人を追跡・解析対象とした検討である。インスリン抵抗性はHOMA-IR²⁶⁾とMatsuda-DeFronzo index²⁷⁾を用いて評価し、対象者を10年間前向きに追跡し新たな高血圧の発症を登録した。血圧発症の定義は、収縮期血圧140mmHgまたは拡張期血圧90mmHg以上に至ったこと、または降圧薬内服開始とした。

インスリン抵抗性の指標は、OGTTの空腹時、60分後、120分採血から、血糖値・血漿インスリン値を測定し、さらにHOMA-IRとMatsuda DeFronzo indexを算出した。断面研究では、初年度の血圧値を基に高血圧者・非高血圧者に分類し、HOMA-IR, Matsuda-DeFronzo indexを比較したが、両指標とも高血圧者で有意にインスリン抵抗性を認めた。10年間の追跡研究では、高血圧発症者は非発症者に比較して初年度の収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値・インスリン値が有意に高値であった。HOMA-IRとMatsuda-DeFronzo indexの4分位における高血圧発症率では、Matsuda indexではindexが低値ほど(インスリン抵抗性が大きくなるほど)高血圧発症率が有意に高くなった。多変量解析でもMatsuda indexはBMIとともに高血圧発症の予測因子として採択された。

正常高血圧者の追跡研究において、全身性インスリン抵抗性の指標であるMatsuda-DeFronzo Index低値(インスリン抵抗性増大)と高血圧発症に関連を認めた。以上より、地域一般住民からの観察からインスリン抵抗性が将来の高血圧発症に寄与することが示唆され、全身性インスリン抵抗性の指標であるMatsuda-DeFronzo indexは高血圧発症の良好な予測因子となりうると考えられた。

一方, Ang IIはインスリン分泌にも関連するとの報告もある²⁸⁾. 2型糖尿病モデルラットの Zucker diabetic fatty (ZDF)ラットの膵臓・ランゲルハンス島細胞でACEとAT1RがmRNA および蛋白レベルで発現していることが明らかにされ, このとき, ランゲルハンス島でのTGF- β , I型およびIV型コラーゲンが増加, 加えてアポトーシスの増加とインスリンの初期分泌の低下が認められた. これらの変化はACEIやARBの投与で解消した. 2型糖尿病では膵組織RRA系が亢進し, これを介してTGF- β の増加, コラーゲンの増加, アポトーシスを引き起こし, β 細胞のインスリンの初期分泌低下や, 糖毒性の一因となっている可能性が示唆される. この成績はRAA系抑制薬による糖尿病の新規発症の抑制効果の一部を説明すると考えられる.

糖尿病・高血圧の要因—腎機能

高血圧では末梢循環不全による血流低下ために骨格筋などのインスリン作動臓器でのインスリン感受性が低下する. したがって, 血圧上昇とインスリン抵抗性は一部悪循環を形成しているものと考えられるが, いずれにしろ血糖値上昇, 血圧値上昇が起こると各臓器障害を介して高血圧, 糖尿病は顕性化する. 糖尿病患者で高血糖による動脈硬化が進むとそれ自体が末梢血管抵抗の増大, 血管反応性の低下から収縮期血圧の上昇をもたらす. また, 糖尿病高血圧合併例では高率に尿蛋白が出現するが, 2型糖尿病では顕性尿蛋白の出現前, すなわち糖尿病性腎症出現前から高血圧が認められることが多い. 高血糖による血管内皮障害から微量アルブミン排泄が惹起される. さらに, このことにより腎糸球体障害が進行し糸球体内高血圧となり, この持続から過剰濾過による糸球体硬化が進む. この過剰濾過維持のためRRA系は亢進し, それとともに全身の血圧値も上昇する. そして, 糸球体内高血圧の進行は糸球体硬化を進展させさらに濾過圧上昇, 腎機能低下進行という悪循環を形成することになる. この糖尿病性腎症の進行の過程で高血圧は顕性化していくと考えられる. Parvingら²⁹⁾は, 糖尿病性腎症で高血圧が未治療の場合, 糸球体濾過率は1か月で1 ml/minの割

合で低下するのに対し, 降圧治療を開始することにより糸球体濾過率の低下は降圧治療前の1/4に低下することを報告しており, 糖尿病での高血圧進展には腎機能症の関与が大きいと考えられる.

以上, 糖尿病合併高血圧の疫学と成因についてまとめ, 糖尿病患者で高血圧が多い理由について言及した.

文 献

- 1) Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 151.
- 2) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. *JAMA* 2003 ; 289 : 2560.
- 3) 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. 東京 : ライフサイエンス出版 ; 2009.
- 4) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 ; 26 Suppl 1 : S5.
- 5) 糖尿病診断基準検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 1999 ; 42 ; 385.
- 6) Arauz-Pachec C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes-technical review. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 134.
- 7) Anonymous. United Kingdom Prospective Diabetes Study. III. Prevalence of hypertension and hypotensive therapy in patients with newly diagnosed diabetes. A multicenter study. *Hypertension* 1985 ; 7 (6 Pt 2) : II8.
- 8) The Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Increased risk of cardiovascular complication in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993 ; 113 : 19.
- 9) Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study : prevalence of

- hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988 ; 116 : 1713.
- 10) Kannel WB, Wilson PF, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1994 ; 121 : 1268.
- 11) Tenenbaum A, Fisman EZ, Boyko V, et al. Prevalence and prognostic significance of unrecognized systemic hypertension in patients with diabetes mellitus and healed myocardial infarction and/or stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999 ; 84 : 294.
- 12) Zimmet P, Alberti KM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001 ; 414 : 782.
- 13) Khalid BA, Usha R, Ng ML, et al. Prevalence of diabetes, hypertension and renal disease amongst railway workers in Malaysia. *Med J Malaysia* 1990 ; 45 : 8.
- 14) Singh RB, Bajaj S, Niaz MA, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and risk of hypertension and coronary artery disease in rural and urban population with low rates of obesity. *Int J Cardiol* 1998 ; 66 : 65.
- 15) Abu Sayeed M, Banu A, Khan AR, et al. Prevalence of diabetes and hypertension in a rural population of Bangladesh. *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 555.
- 16) Baba T, Murabayashi S, Aoyagi K, et al. Prevalence of hypertension in diabetes mellitus—its relation to diabetic nephropathy. *Tohoku J Exp Med* 1985 ; 145 : 167.
- 17) 高木 覚, 斎藤重幸, 島本和明. 北海道農村部における耐糖能異常の生命予後に及ぼす影響—端野・壮瞥町研究(18年間の前向き疫学調査成績から)—. *糖尿病* 1998 ; 41 : 257.
- 18) Iimura O. Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertens Res* 1996 ; 19 : S1.
- 19) 斎藤重幸, 島本和明, 田中繁道. 糖尿病の頻度と生命予後—端野・壮瞥研究および循環器疾患基礎調査成績(NIPPON DATA 90)解析成績より—. *日循協誌* 1998 ; 33 : 140.
- 20) 大西浩文, 斎藤重幸, 島本和明. 端野・壮瞥町研究レビュー—2007—. *Ther Res* 2007 ; 28 : 513.
- 21) 近藤 進, 斎藤重幸, 高木 覚, ほか. インスリン非依存型糖尿病の発症要因に関する検討—北海道2農村における前向き疫学調査成績より(端野町, 壮瞥町研究). *糖尿病* 1999 ; 42 : 35.
- 22) 高木陽一, 斎藤重幸, 高木 覚, ほか. 一端野町・壮瞥町研究より—高血圧の進展に関わる耐糖能異常の役割—. *日老医誌* 1998 ; 35 : 830.
- 23) Shimamoto K, Hirata A, Fukuoka M, et al. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994 ; 23(1 Suppl) : I29.
- 24) Kamide K, Hori MT, Zhu JH, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 promotes angiotensinogen production and growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 2000 ; 18 : 1051.
- 25) Nickenig G, Røling J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998 ; 98 : 2453.
- 26) 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.
- 27) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing : comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1462.
- 28) Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, et al. Improved islet morphology after blockade of the rennin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes* 2004 ; 53 : 989.
- 29) Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, et al. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987 ; 294 : 1443.

* * *

VIII. 臓器障害発症機序・病態生理

インスリン抵抗性

Insulin resistance

斎藤重幸

Key words : インスリン抵抗性, 高インスリン血症, 耐糖能異常, 冠動脈造影

1. インスリン抵抗性とは

インスリン抵抗性とは、膵臓ランゲルハンス島β細胞からのインスリン分泌は保たれているが、組織・細胞での正常なインスリン作用が阻害され、作用発現のためにより多くのインスリンを必要とする状態である。インスリンの主作用はブドウ糖代謝であり、主にインスリン抵抗性は耐糖能の不全を意味し、2型糖尿病の基本病態となる。一方、臨床観察から高血圧には耐糖能異常、脂質異常症の合併が多く、高血圧にこれらが合併すると心血管疾患や腎疾患などが相乗的に増加する。また、初期の降圧療法の臨床試験では脳血管疾患と虚血性心疾患の予防効果には相違がみられ、coronary artery diseases (CAD) パラドクスと称される。更に糖尿病患者の大血管障害予防には高血糖の是正のみでは困難で、より厳格な血圧のコントロールが必須であることが明らかにされた¹⁾。これらの事実は、高血圧が耐糖能異常、脂質代謝異常など代謝障害の成因と合併症進展に密接に関連することを示し、その中心病態の一つがインスリン抵抗性であるとの仮説に至っている。

本稿では高血圧の成因と予後におけるインスリン抵抗性の意義を概説する。

2. インスリン抵抗性と高血圧の関連

高血圧とインスリン抵抗性の関連は、①インスリン抵抗性が高血圧の成因となる、②インスリン抵抗性に伴う代償性高インスリン血症により高血圧が生ずる、③共通の原因により高血圧とインスリン抵抗性の双方が派生する、④高血圧がインスリン抵抗性を惹起する、以上の可能性が考えられる。

ラット平滑筋培養細胞での検討から、アンジオテンシンIIによるインスリン受容体機能の脱感作が報告され、レニン・アンジオテンシン系などの昇圧機転が高血圧と同時にインスリン抵抗性を惹起する可能性が示唆される²⁾。しかしながら、高血圧発症前からインスリン抵抗性/高インスリン血症が観察されることから、高血圧の成因をインスリン抵抗性に求める説が有力である。糖代謝機構にインスリン抵抗性がある場合は、血糖の恒常性を維持するために、代償性高インスリン血症が出現する。この高インスリン血症により糖代謝機構以外のインスリン作用の過剰発現が高血圧の発症、維持に関与するというのがインスリン抵抗性における高血圧発症の仮説である(図1)。最近の細胞内情報伝達系の解析から、インスリン受容体以降の情報伝達はインスリン受容体基質(IRS-1)からPI3キナーゼを介する系とRasからMAPキナーゼを

Shigeyuki Saitoh: Internal Medicine (II), Sapporo Medical University School of Medicine 札幌医科大学医学部 第2内科

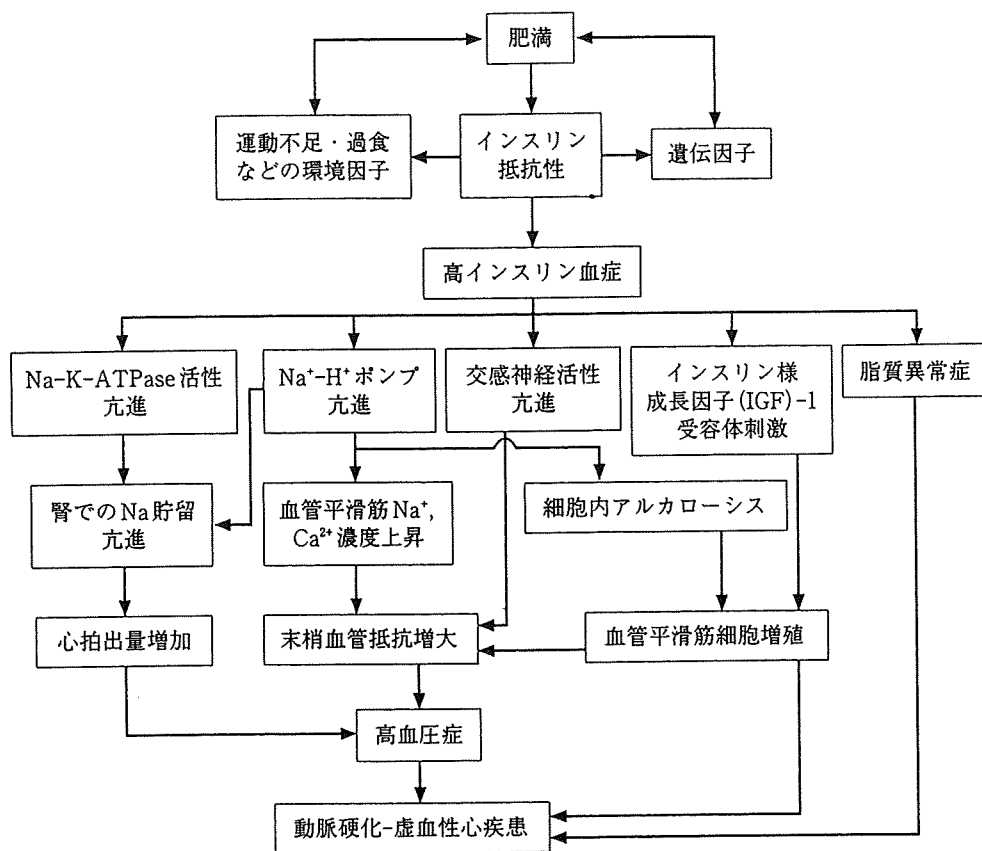


図1 インスリン抵抗性/代償性高インスリン血症における高血圧発症機転と臓器障害発症機転(仮説)

介する少なくとも2つ以上があり、それぞれ脱感作の感受性に相違があり、この相違が種々の臓器でのインスリン作用発現の強弱を惹起し、上述の仮説を説明する根拠となる³⁾。

3. インスリン抵抗性による昇圧機転の可能性

インスリン抵抗性が直接、血管反応性を介して血圧に影響を与える可能性としては以下の説がある。本来、インスリンは血管内皮細胞からの一酸化窒素(NO)産生による内皮依存性血管拡張作用を示す⁴⁾。この系にインスリン抵抗性があると血管拡張作用が減弱することが推測される。事実、インスリンの上腕動脈への注入はアンジオテンシンIIなどによる血管収縮を低下させるが、本態性高血圧者では昇圧反応に対するインスリンによるこの血管反応性が消失していることが観察され、血管内皮のインスリン抵

抗性が先行する昇圧機序の可能性も残される。糖代謝機構でのインスリン抵抗性によって代償性高インスリン血症となっても血管内皮細胞が応答せず、血管平滑筋の弛緩反応は減弱して末梢血流量低下による骨格筋での糖取り込みが更に低下し、糖代謝機構でのインスリン抵抗性が助長されるという悪循環が想定される。

また、インスリンは単離交感神経終末においてノルエピネフリンの再吸収を増加させる作用が知られている⁵⁾。インスリン作用により末梢交感神経末端では交感神経活性が抑制的にコントロールされていることになり、この部分にインスリン抵抗性が存在すると交感神経活性抑制が不十分となり、これが昇圧機転となりうる。

4. インスリン抵抗性の代償性高インスリン血症による昇圧機転の可能性(図1)

a. 交感神経系活性

インスリンが中枢神経に働き交感神経系の緊張を高める結果、血管収縮が起こり昇圧に働くとする説である。Lansberg⁶⁾は肥満者における食事、特に脂肪と炭水化物の摂取による交感神経活性亢進の観察から、高インスリン血症による交感神経亢進を介した仮説を示した。インスリン抵抗性があると、肥満者のインスリン抵抗性による代償性高インスリン血症は視床下部ニューロンにおける糖代謝を制御する。このとき、脳幹の交感神経中枢抑制を減弱させ交感神経緊張が持続することが末梢血管抵抗増大や尿管でのナトリウム(Na)再吸収亢進などの昇圧機転となる。一方、肥満者では脂肪細胞から分泌されるレプチンの中樞作用による交感神経緊張も存在するとされる。以上の両者の関与が考えられる。

b. 腎Na再吸収亢進

インスリンは遠位尿管におけるNa再吸収を増加させる直接作用が知られているが、高インスリン血症により過剰なNa再吸収から有効循環血漿量を増加させ血圧上昇が起こるとする説がある。これは遠位尿管におけるインスリン量依存性のNa再吸収増加の観察⁷⁾やグルコースクランプ法施行時の高インスリン血症時にみられるNa排泄低下などから支持される⁸⁾。

c. 陽イオン輸送活性

インスリンにより血管壁 $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 交換系が亢進、細胞内のNaイオン濃度が上昇することにより $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ ポンプ活性が抑制され血管平滑筋内のカルシウム(Ca)濃度が増し、これにより血管反応性が高まり末梢血管抵抗亢進から昇圧に及ぶ。また同交換系の亢進は細胞内のpHを上昇させ、細胞増殖を惹起する。更に $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 交換系は腎近位尿管においてNa再吸収に働くことが知られている。

d. 血管平滑筋増殖

高インスリン血症によりインスリン様成長因子(IGF)受容体を介して血管平滑筋増殖が生じ

血管抵抗が増すとする昇圧機転である。

以上、主なインスリン抵抗性での代償性高インスリン血症による昇圧機転を示したが、生体、特にヒトでこれらの機転の証明は難しく、その証明が今後の課題となっているものが多い。高血圧発症のどの時期にどの程度高インスリン血症が高血圧発症に寄与するかはいまだに不明である。

5. インスリン抵抗性と高血圧臓器障害

インスリン抵抗性に関連する高血圧、肥満、脂質代謝異常、耐糖能異常が心血管疾患の発症と予後に関連することが内外の疫学・臨床研究から示されてきたが、これらの結果がインスリン抵抗性によるものなのか、インスリン抵抗性から派生した、危険因子によるものなのか判然としなかった。Helsinki Policemen Study⁹⁾では、960人の観察から高インスリン血症と虚血性心疾患の有意な関連を証明し、ブドウ糖負荷試験の各時相インスリン値AUCカーブ5分位の最高位で5年間の冠動脈疾患発症リスクが2.36倍になることを示した。古くはBusselton Study¹⁰⁾、Paris Prospective Study¹¹⁾などの縦断研究でも同様の結果が報告されており、最近、Ruigeら¹²⁾のメタアナリシスでは、17件中12の疫学研究でインスリン抵抗性と心血管疾患のpositiveな関連が示されているとし、インスリン抵抗性・高インスリン血症は弱いながら独立した心血管疾患の危険因子である可能性を述べている。

日本人でも、著者らは、地域住民1,928人で行った8年間のコホート研究¹³⁾からインスリン抵抗性による代償性高インスリン血症の存在は、血圧、血糖、脂質値など多変量調節によっても虚血性心疾患の発症相対リスクを3.2倍にしていることを明らかにしている。

また、メタボリックシンドロームの縦断研究の解析から、血圧基準陽性の高血圧を含むメタボリックシンドローム者は血圧基準陽性者を含まないメタボリックシンドローム者よりも心血管疾患の多変量調節発症リスクは上昇した。肥満/インスリン抵抗性を基本病態とするメタボ

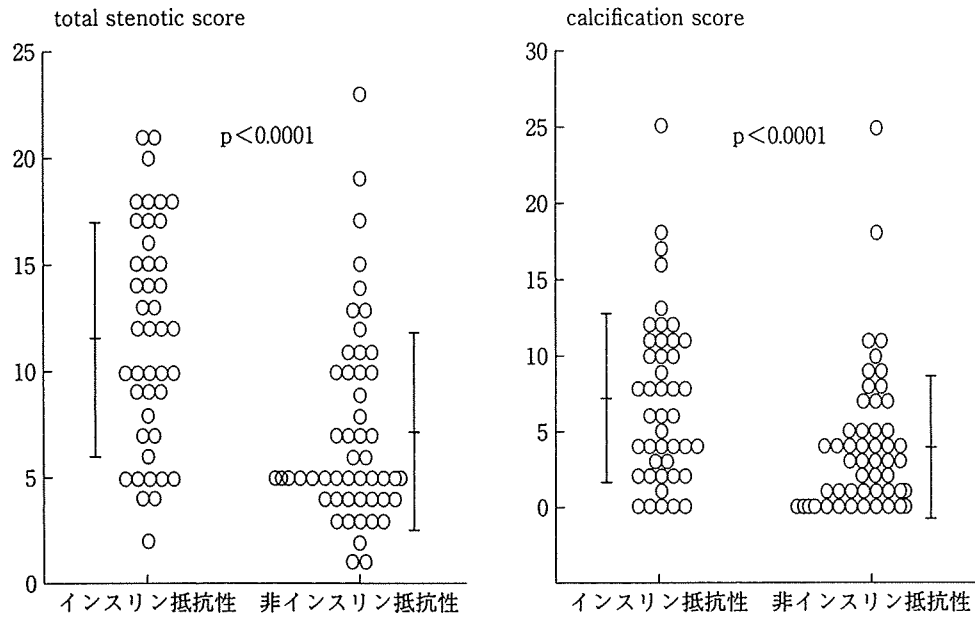


図2 インスリン抵抗性の有無での冠動脈造影による stenotic score および calcification score の比較(文献¹⁵⁾より改変)

リックシンドロームに高血圧が合併していることは、予後を更に悪化させると考えられる¹⁴⁾。

Tsuchihashiらの臨床研究¹⁵⁾では連続234例の冠動脈造影施行者で、ブドウ糖負荷試験における血中インスリン値測定によりインスリン抵抗性の有無を評価し、冠動脈造影上の狭窄病変の形態および重症度との関連を検討した。その結果、インスリン抵抗性群では、非抵抗性群に比して有意な冠動脈病変の進行が認められた(図2)。また、正常耐糖能群、境界型群、糖尿病群の3群に分けて冠動脈疾患をみると、耐糖能が悪くなるにつれて冠動脈疾患は増加しているが、正常耐糖能群をインスリン抵抗性の有無

で分けると、インスリン抵抗性群では、糖尿病群に匹敵する冠動脈疾患の進展を認めた。このことはインスリン抵抗性および高インスリン血症は、糖尿病とも独立して冠動脈硬化の発症・進展にかかわる可能性が示されている。更に、高インスリン血症は、軽微な冠動脈硬化病変に伴う冠攣縮ともかかわることも明らかにされている。

以上、インスリン抵抗性における高血圧の成因と高血圧臓器障害の進展の病態について既説した。

■ 文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
- 2) Folli F, et al: Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest* 100: 2158-2169, 1997.
- 3) Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 106: 473-481, 2000.
- 4) Baron AD: Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 84: 25J-27J, 1999.
- 5) Shimosawa T, et al: Insulin inhibits norepinephrine overflow from peripheral sympathetic nerve ending. *Biochem Biophys Res Commun* 188: 330-335, 1992.

- 6) Lansberg L: Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 892: 84-90, 1999.
- 7) Feraille E, et al: Sites of antinatriuretic action of insulin along rat nephron. *Am J Physiol* 263: F175-F179, 1992.
- 8) DeFronzo R, et al: The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55: 845-855, 1975.
- 9) Pyorala M, et al: Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 23: 1097-1102, 2000.
- 10) Welborn TA, Wearne KL: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. *Diabetes Care* 2: 154-160, 1979.
- 11) Fontbonne A, et al: Coronary heart disease mortality risk: plasma insulin level is a more sensitive marker than hypertension or abnormal glucose tolerance in overweight males. The Paris Prospective Study. *Int J Obes* 12: 557-565, 1988.
- 12) Ruige JB, et al: Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 97: 996-1001, 1998.
- 13) Fujiwara T, et al: Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia. *Hypertens Res* 28: 665-670, 2005.
- 14) 大西浩文ほか: 地域男性住民における日本の診断基準によるメタボリックシンドロームと心イベントとの関連—端野・壮瞥町研究—. *医学のあゆみ* 219: 807-809, 2006.
- 15) Tsuchihashi K, et al: Role of hyperinsulinemia in atherosclerotic coronary arterial disease: studies of semi-quantitative coronary angiography. *Intern Med* 38: 691-697, 1999.

X. 日本人の疫学研究の最新知見

端野・壮瞥町研究

Tanno-Sobetsu study

斎藤重幸

Key words : 端野・壮瞥町研究, インスリン抵抗性, メタボリックシンドローム, 腹部肥満, 家族歴

はじめに

札幌医科大学第2内科では1977年(昭和52年)に北海道の2地域で循環器疾患の病態解明を目的とした疫学調査(端野・壮瞥町研究)を開始した。今日まで30年間以上にわたりコホート研究を継続している¹⁾。この間、一般住民の追跡からの知見を集積し、高血圧に関する検討として、脳卒中および心事故の危険因子としての高血圧、高血圧の長期生命予後、寒冷と高血圧進展の関連、耐糖能異常と高血圧発症の関連、糖尿病進展における高血圧の関与、高血圧発症とインスリン抵抗性・高インスリン血症の関連などについて報告してきた。

本稿では最近の端野・壮瞥町研究の成果からその一部を概説する。

1. 対象地区, 対象と方法, コホートの特徴

対象地域は人口規模、経済背景が類似した2つの農村、北海道北東部に位置する端野町(現在の北見市端野地区)と北海道中南部の壮瞥町である。調査開始時点での人口は端野町5,568人、壮瞥町4,447人、両町とも酪農、畑作、果樹栽培など第一次産業が基盤産業である。コホート集団は調査初年度に40-64歳の住民から、端野町996人(男性475人、女性521人、平均年

齢 51.1 ± 6.3 歳)、壮瞥町1,000人(男性469人、女性531人、平均年齢 51.1 ± 6.3 歳)の計1,996人を住民票から無作為抽出した。検診を毎年夏季と冬季に行い、基本的調査項目は既往歴、家族歴、栄養調査、血圧、肥満度、空腹時血清脂質値、ブドウ糖負荷試験などである¹⁾。

当初、血圧値は被験者の15分の座位安静後に、計測に慣れた医師が水銀血圧計によりマニュアルで測定していたが、最近は精度管理した自動血圧計を用いている。またABPMや家庭血圧計を用いた評価も適宜実施している²⁾。

疾患の発症および死亡は、家族、地域保健婦により情報を得、各主治医に発症状況、病歴、検査成績など確認し診断を確定した。自治体、住民および調査対象者には本調査開始時および各プロトコール開始前に研究の意義、個人情報保守などについて説明し調査への協力を求めている。

端野・壮瞥町研究はコホート研究であるが、住民検診を基盤としてデータの集積を行っており、住民に検診結果を説明し個人の健康増進が図られるように考慮されている。この意味では介入効果もあり、調査初年度の検査から採択された高血圧発症、循環器疾患発症、死亡の危険因子はunderestimateされている可能性がある。

Shigeyuki Saitoh: Internal Medicine (II), Sapporo Medical University School of Medicine 札幌医科大学医学部第2内科

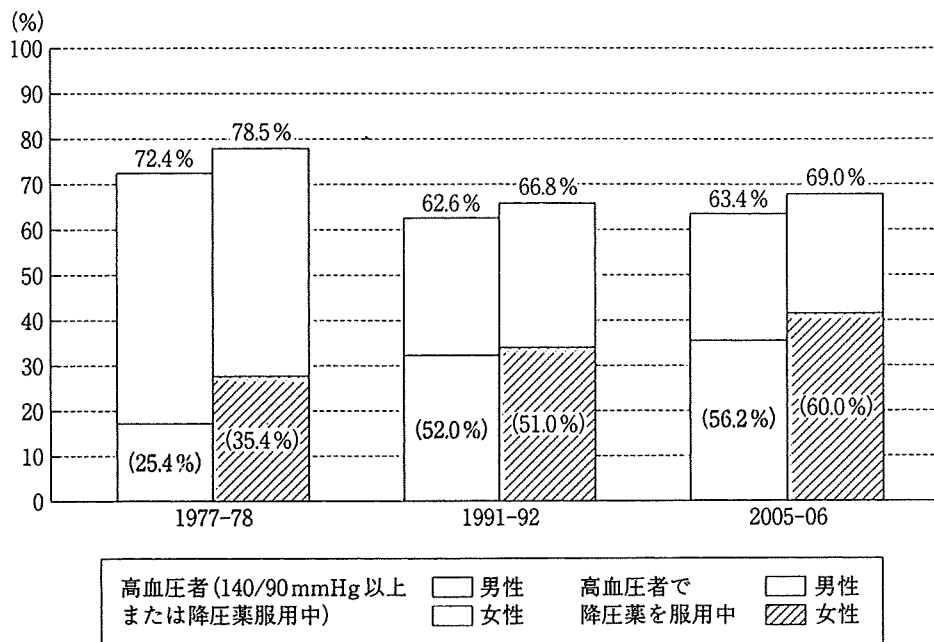


図1 地域住民での高血圧者と治療者の頻度(60歳以上)

2. 地域住民の血圧値と高血圧罹病率の変遷

30年間にわたる、毎年の断面成績を比較し血圧の平均値の変遷の特徴をみると、男性、女性ともすべての年齢層において経時的な収縮期、拡張期血圧値の低下が観察された³⁾。この傾向は国民栄養調査成績での血圧値の経年変化と同様であり、対象地区と国民全体の推移とよく一致している。

60歳以上の地域一般住民の検診対象でみると、140/90 mmHg 以上と降圧薬服用者を合わせた高血圧者の頻度も初年度に比較して減少傾向にあるが、降圧薬服用者の頻度は増加しており、60歳以上での降圧薬服用者は高血圧者の60%に及ぶ(図1)。

3. 高血圧の予後

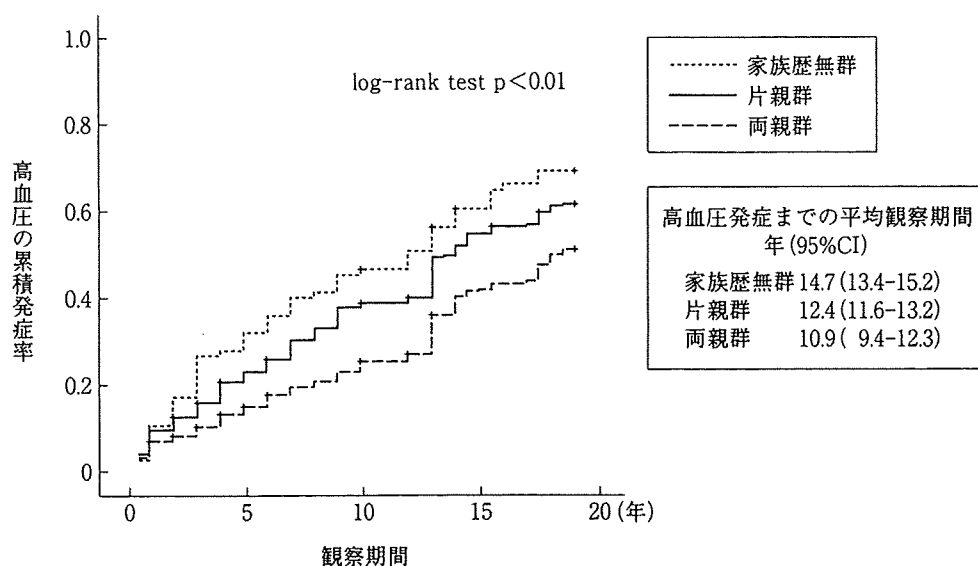
18年間の予後調査で生死を確認した1,891人(追跡率94.7%)を解析対象に血圧階級別に生命予後を検討した^{4,5)}。この間の総死亡者は256人である。血圧階級はJNV-VI以降の分類による。結果を以下に示す。①血圧階級の上昇と

ともに累積生存率は低下した。②Cox比例ハザードモデルにより年齢、性、血圧以外の危険因子を補正すると収縮期血圧140 mmHg以上、拡張期血圧90 mmHg以上の血圧階級で総死亡リスクが有意であった。③心血管死亡におけるJ-shape curve現象は拡張期、収縮期血圧ともに見いだされなかった。以上から、日本人の血圧管理も収縮期血圧140 mmHg以上、拡張期血圧90 mmHg以上を基準に考慮されるべきであると考えられた。

4. 高血圧発症因子

高血圧には家族歴があることが知られているが、これを端野・壮瞥町研究から検討した。調査時点で両親が高血圧の群、片方の親が高血圧の群、両親ともに高血圧ではない群の3群の比較では、この順にそれぞれの子の高血圧累積発症率は高くなり、両親が高血圧の群での高血圧発症年齢は低年齢であった(図2)。

日本人における高血圧促進因子として、低栄養、高食塩摂取、寒冷刺激、過重労働などが指摘されていた時代があった。この点を研究開始より10年間の追跡調査から検証した⁶⁾。10年間



50歳以下一般住民の高血圧発症までの期間
(対象：高血圧140/90mmHgまたは降圧薬服用)

図2 高血圧家族歴と高血圧発症

で正常血圧あるいは境界域高血圧から高血圧に移行した群を高血圧進展群、然らざる者を非進展群として解析し、以下のような結果を得た。

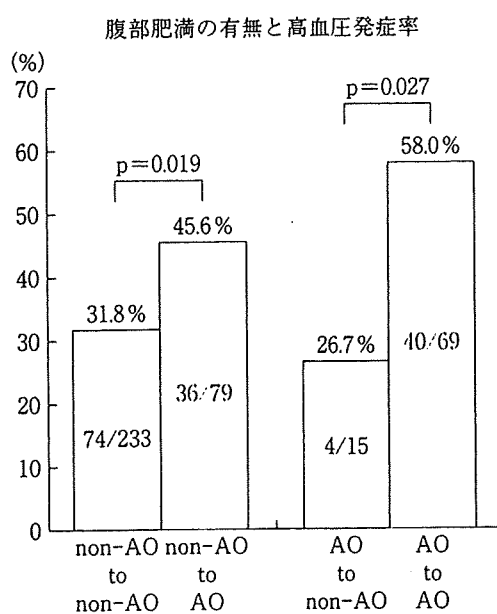
- ①年齢と初年度血圧値が非進展群に比較して進展群で大であり、血圧上昇における加齢の影響、高血圧発症におけるトラッキング現象が確認された。
- ②10年間における肥満度、皮脂厚、尿酸値、総タンパク、総コレステロール値、トリグリセリド値などの加算平均は進展群で非進展群に比較して有意に高いか高い傾向にある。
- ③多変量解析で年齢と初年度血圧値を補正しても肥満度、空腹時血糖値が高血圧発症予知因子であった。以上より、今日の高血圧発症には肥満、過栄養といった従来の低栄養とは異なる状態が強く影響していることが示された。これは食生活の欧米化、身体活動度の低下などを基盤としており、端野・杜警町研究でも栄養調査から脂肪摂取の増加が確認されており、また地域での自家用車、作業車両の増加などの事実からも支持される。

5. メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性と高血圧

上述したように過栄養を基盤とする代表的な

病態に糖尿病、耐糖能異常があり、高血圧発症因子でもあるが、縦断研究から高血圧者では糖尿病や耐糖能異常の発生が多いことも証明された⁷⁾。これらの背景にある、メタボリックシンドロームやインスリン抵抗性/高インスリン血症と高血圧、循環器疾患発症との関連も端野・杜警町研究から調査した⁸⁻¹¹⁾。腹部肥満との関連では、我が国のメタボリックシンドロームは腹囲が男性85cm、女性90cm以上を腹部肥満の基準としているが、一般住民においてこの基準で診断した腹部肥満の有無が将来の高血圧発症の予測因子となるか否を検討した。その結果BMIを調整しても、腹部肥満は新規高血圧発症の予測因子であり、観察期間中の腹囲の増加が高血圧発症の予測因子となった¹²⁾(図3)。

グルコースクランプ法のM値を指標に簡便インスリン抵抗性の指標を検討すると、75gブドウ糖負荷試験後2時間インスリン値、空腹時インスリン値と空腹時血糖値の積であるHOMA指数、およびMatsuda-DeFronzo指数¹³⁾が利用可能な指標として見いだされた。これを指標とした地域住民でのインスリン抵抗性の頻度は約20%であり、インスリン抵抗性のある高血圧は約50%であった。以上を背景に、縦断研究か



高血圧発症の関連因子
(多重ロジスティック回帰分析)

	wald	p	relative risk	95.0%CI
age	11.96	0.001	1.05	1.02-1.08
sex	0.72	0.395	1.26	0.74-2.15
high normal category of blood pressure in 1994 (Yes/No) *	54.21	<0.0001	6.57	3.98-10.85
abdominal obesity in 1994 (Yes/No)	4.47	0.035	2.02	1.05-3.87
Δ waist circumference ≥ 1 cm (Yes/No)	7.23	0.007	2.49	1.28-4.85

* high normal category of blood pressure
: SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg

図3 腹部肥満と高血圧発症率

AO: 腹部肥満: 腹囲が男性 85 cm 以上, 女性 90 cm 以上.

らインスリン抵抗性が心疾患発症に関与することを報告している¹⁴⁾.

おわりに

端野・壮瞥町研究は2,000人あまりの追跡研究であり, 発生率の低い病態の因果を検証するためには多年の追跡期間が必要となる. 今日ま

で追跡期間は30年間に及び, 漸く60,000人・年に達した. 一方でコホートの高齢化の問題もあり, 疾病構造の変化も考慮しなければならない. 最近国内外の循環器疫学共同研究が組織され, 端野・壮瞥町研究も積極的にこれらに参加し, より大規模な疫学研究の成果の一部をなしている¹⁵⁾.

文献

- 1) 大西浩文ほか: 端野・壮瞥町研究レビュー 2007. Ther Res 28: 513-525, 2007.
- 2) 中川基哉ほか: 24時間血圧と心肥大について—農業従事男性での検討—. Ther Res 16: 525-528, 1995.
- 3) 斎藤重幸ほか: 北海道における循環器疾患の変遷を通して. 北海道公衛誌 114: 33-36, 2001.
- 4) Takagi S, 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) Obara F, et al: Influence of hypertension on the incidence of cardiovascular disease in two rural communities in Japan: the Tanno-Sobetsu Study. Hypertens Res 30: 677-682, 2007.
- 6) 高木陽一ほか: 端野町・壮瞥町研究より—高血圧の進展に関わる耐糖能異常の役割. 日老医誌 35: 830-837, 1998.
- 7) 近藤進ほか: インスリン非依存型糖尿病の発症要因に関する検討—北海道2農村における前向き疫学調査成績より(端野町, 壮瞥町研究). 糖尿病 42: 35-42, 1999.
- 8) Saitoh S, et al: Epidemiology of obesity: An epidemiological study in rural communities Hokkaido, Japan. Intern Med 38: 195-197, 1999.
- 9) 青山真也ほか: 高インスリン血症と心血管疾患危険因子との関連. 糖尿病 42: 495-502, 1999.
- 10) Ohnishi H, et al: Relationship between insulin resistance and accumulation of coronary risk factors. Diabetes Obes Metab 4: 388-393, 2002.
- 11) Chiba Y, et al: Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The

- Tanno-Sobetsu study. *Hypertens Res* 30: 229-236, 2007.
- 12) Ohnishi H. et al: Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res* 31: 1385-1390, 2008.
 - 13) Miyazaki Y. et al: Differences in insulin action and secretion, plasma lipids and blood pressure levels between impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in Japanese subjects. *Hypertens Res* 31: 1357-1363, 2008.
 - 14) Fujiwara T. et al: Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia. *Hypertens Res* 28: 665-670, 2005.
 - 15) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Blood Pressure Indices and Cardiovascular Disease in the Asia-Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension* 42: 69-75, 2003.

Impact of weight change on specific-cause mortality among middle-aged Japanese individuals

I Saito,¹ M Konishi,² H Iso,³ M Inoue,⁴ S Tsugane⁴

¹ Department of Public Health, Social Medicine and Medical Informatics, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan; ² Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Osaka, Japan; ³ Department of Social and Environmental Medicine, Division of Preventive and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Japan; ⁴ Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Chuo-ku, Japan

Correspondence to:
Dr I Saito, Department of Public Health, Social Medicine and Medical Informatics, Ehime University Graduate School of Medicine, 454 Shitsukawa, Toon, Ehime 791-0295, Japan; saitoi@m.ehime-u.ac.jp

Accepted 14 January 2009

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to investigate the associations between long-term weight change after age 20 and overall mortality and cause-specific mortality in the general Asian population.

Methods: From 1990 to 2005, the Japan Public Health Center (JPHC)-based prospective study conducted a follow-up of 42 242 men and 46 177 women aged 40–69 years with no history of cardiovascular disease (CVD) or cancer. Sex-specific multivariable-adjusted hazard ratios for cause-specific mortality were computed in accordance with weight change categories from age 20, as assessed by a self-administered questionnaire, and clustered by the JPHC communities and age groups, using Cox's proportional hazard model.

Results: During the 12.9-year follow-up, there were 6494 deaths, including 2888 from cancer, 1011 from CVD and 2595 from other causes. In all, weight loss ≥ 5 kg since age 20 increased hazard ratios for all-cause mortality in men (1.44, 95% CI 1.32 to 1.56) and women (1.33, 95% CI 1.17 to 1.52) compared with maintenance of a stable weight, and elevated risk was also found within each age group. The risk of weight loss was higher for individuals in the younger age group. Weight loss predicted cancer and CVD mortality only for men ≥ 50 years of age. The increased risk was observed regardless of whether the individual was ill, a smoker or overweight at baseline or at age 20. There was an inverse association between weight gain and mortality risk.

Conclusion: Weight loss strongly predicted all-cause, cancer and CVD mortality, primarily for men. An unfavourable effect of weight gain was small at the population level.

Weight change and weight fluctuation are strongly associated with all-cause and cause-specific mortality. The Nurses' Health Study cohort found that obesity and weight gain since early adulthood were closely related to mortality from all causes.¹ Several US and European prospective studies documented an increased risk of mortality associated with weight loss^{2–5} and weight fluctuation^{6,7} in elderly or middle-aged people. However, it is controversial whether or not weight gain is more hazardous for life expectancy considering covariates related to body weight such as smoking and illness.^{4,5} Recently, health policy has given much attention to obesity and weight gain linked to the metabolic syndrome.^{8–10} However, relatively little is known about possible associations between long-term weight changes, especially weight loss, and mortality in the general Asian population.

A national survey in Japan documented that mean body mass index (BMI) was 23.2 kg/m² in men and 22.5 kg/m² in women aged 15 years or

over, and the percentages of obesity (≥ 30.0 kg/m²) in men and women were very low: 2.6% and 3.6%, respectively.¹¹ Observational studies have shown a U-shaped, L-shaped or J-shaped association between BMI and mortality in Japan and other Asian countries.^{12–14} Nevertheless, there is little evidence regarding the influence of either high or low BMI and weight change.

To better understand weight change for Japanese individuals with low BMI and its association with specific-cause mortality, we conducted a large prospective study that included 88 419 men and women across Japan with a median 12.9 years of follow-up.

METHODS

Study population

Our subjects were 42 242 men and 46 177 women aged 40–69 years who had no history of ischaemic heart disease, stroke or cancer and who were available for reports on weight change in the Japan Public Health Center (JPHC)-based prospective study. The JPHC study consisted of cohorts I and II, which began in 1990 and in 1993, respectively, as described elsewhere.^{12–15} In brief, the cohort I and II populations were residents aged 40–59 years in five public health centre (PHC) areas (Ninohe PHC of Iwate Prefecture, Yokote PHC of Akita Prefecture, Saku PHC of Nagano Prefecture, Chubu PHC of Okinawa Prefecture and Katsushika PHC of Tokyo) and residents aged 40–69 years in six PHC areas (Mito PHC of Ibaraki Prefecture, Nagaoka PHC of Niigata Prefecture, Suita PHC of Osaka Prefecture, Chuo-higashi PHC of Kochi Prefecture, Kamigoto PHC of Nagasaki Prefecture and Miyako PHC of Okinawa Prefecture), respectively. The entire population included 140 420 men and women. Of them, 113 461 individuals answered the self-report questionnaire. From that group, 88 419 were available for our analysis based on the inclusion criteria mentioned above (response rate 78%). The present study was approved by the Ethics Committee of the National Cancer Center.

Measurements

We assessed demographic characteristics, including height, weight, medical history, smoking habits and regular alcohol drinking, using a self-administered questionnaire at baseline. The amount of ethanol consumed per week was evaluated by measuring the weekly frequency and the type of alcoholic beverage (beer, sake, whiskey, shochu and wine). Histories of hypertension and diabetes were ascertained by the question, "Have the following conditions been diagnosed by physicians?", with a