

表3. 非継続群と継続群の肥満、持久的体力、糖・脂質代謝、血圧の変化

| | 非継続群 (n=22) | | 継続群 (n=22) | | 群 | 時間 | 交互作用 |
|--|----------------|----------------|----------------|---------------|------|------|--------|
| | ベースライン | 追跡時 | ベースライン | 追跡時 | | | |
| BMI (kg m ⁻²) | 24.3 (4.6) | 24.5 (6.1) | 25.2 (5.3) | 24.3 (2.4) | 0.05 | 0.68 | 1.43 |
| 臍部周囲径 (cm) | 86.4 (10.2) | 88.4 (11.3) | 88.5 (12.4) | 86.9 (7.5) | 0.01 | 0.04 | 3.31 |
| VFA (cm ³) | 152.0 (54.2) | 162.8 (48.5) | 166.9 (41.8) | 151.4 (39.6) | a | 0.02 | 4.70* |
| SFA (cm ³) | 150.5 (98.9) | 158.2 (117.9) | 176.7 (121.2) | 159.9 (66.7) | 0.20 | 0.25 | 1.77 |
| VO ₂ max (ml kg ⁻¹ min ⁻¹) | 35.2 (5.2) | 32.9 (4.3) | a 32.7 (5.9) | 35.5 (4.8) | a | 0.00 | 18.2** |
| HbA1c (%) | 6.3 (1.2) | 6.5 (1.2) | 6.1 (1.3) | 6.0 (0.8) | 0.54 | 0.13 | 0.86 |
| FPG (mg dL ⁻¹) | 124.0 (26.0) | 134.5 (34.5) | 128.5 (34.3) | 124.9 (20.5) | 0.08 | 0.67 | 2.80 |
| FIRI (μU mL ⁻¹) | 5.4 (3.3) | 6.5 (3.4) | 6.3 (2.8) | 5.4 (1.9) | 0.02 | 0.06 | 4.65* |
| HOMA-IR | 1.69 (1.25) | 2.11 (1.04) | 2.12 (1.57) | 1.70 (0.75) | 0.00 | 0.00 | 3.85 |
| TC (mg dL ⁻¹) | 223.5 (44.3) | 222.8 (37.0) | 212.4 (31.1) | 203.0 (31.8) | 1.97 | 1.27 | 0.93 |
| TG (mg dL ⁻¹) | 148.5 (106.7) | 141.1 (69.7) | 137.6 (72.8) | 116.8 (65.7) | 0.68 | 0.85 | 0.19 |
| HDL-C (mg dL ⁻¹) | 54.6 (7.1) | 55.5 (10.2) | 51.0 (15.7) | 58.4 (16.9) | a | 0.01 | 9.51** |
| SBP (mmHg) | 134.9 (14.9) | 127.4 (18.7) | 129.8 (13.1) | 132.3 (22.0) | 0.00 | 0.65 | 2.56 |
| DBP (mmHg) | 83.1 (12.3) | 79.9 (10.5) | 82.5 (6.9) | 80.5 (10.8) | 0.00 | 2.13 | 0.12 |

** P<.01 *P<.05 *P<.05 (vs Baseline)

非継続群の持久的体力、糖・脂質代謝指標および血圧の変化(点線下部)は非継続群の服薬開始者6名を除いて分析

介入終了時に34.5±5.8ml/kg/minに増加し、それが追跡時にも35.5±4.8ml/kg/minと維持され、HDL-cも51.0±15.7mg/dlが56.9±16.4mg/dlに増加し、58.4±16.9mg/dlと維持されていた。

IV. 考 察

本研究では、新規耐糖能異常者に対する健康行動支援プログラムの非継続者に追跡調査を実施し、その後の肥満度、体力や糖・脂質代謝指標等を観察し、また継続者と比較することで本プログラムの長期継続の有効性を検討した。その結果、非継続群ではVO₂maxが有意に悪化していたのとは対照的に、継続群のVFA、VO₂max、およびHDL-cは有意に改善していた。また、継続群のVFA、VO₂max、FIRI、およびHDL-cの改善の程度は非継続群より大きかった。さらに、継続群のVO₂maxおよびHDL-cでは介入終了時の改善が追跡時まで維持されていた。以上の結果から、本プログラムを1年以内に離脱した非継続者では病態が悪化した。逆に継続者では内臓脂肪型肥満、持久的体力および糖・脂質代謝は改善しそれを維持させうると考えられた。以上の結果は、性、年齢、病型、追跡期間をマッチングさせた後の成績であるため、プログラムの中で強調された生活習慣の変容と医療機関での治療を長期継続した結果である可能性が大きいと推察された。

本研究で用いた健康行動支援プログラムは、2型糖尿病患者に対するセルフマネジメント教育であるが、その有効性については最近のメタ分析からも明らかにされている。すなわち、2型糖尿病の成人に対するセルフマネジメント教育は、1) 約6ヵ月(中央値)の介入終了直後にはHbA_{1c}を平均0.76%改善するが、2) 介入が終了して1ヵ月後以降にはHbA_{1c}に対する効果は消失してしまうこと、また3) 指導者の接触

回数が増すほど効果が高まることが示されている⁷。先行研究からは介入終了後の効果の維持は困難とされているが、本研究の継続群においてHbA_{1c}の長期効果が認められたのは、専門家の助言を受けながら自宅中心のセルフケアを半年毎に繰り返すというシステムがうまく機能したからだと考えられた。

本研究における健康行動支援プログラムの1年以上の継続率は45.6%であった。この継続率の評価は、厳密に比較可能なデータがないため不明である。日本における先行研究では、1年以上の通院経験者686名の成人2型糖尿病患者に対する調査から、回答した352名のうち1年以上の中断者は7.1%にすぎないとの報告⁸や、10~19歳の若年新規2型糖尿病患者の治療継続率は43.1%と報告⁹され、成人及び若年糖尿病患者における治療継続に関連する重要な要因は服薬治療であると考えられている。一方、食事療法のみでは6ヵ月以内に半数が脱落するといわれている¹¹。先行研究と本研究で認められた治療継続率の違いは、服薬の有無や年代の違いから単純に比較することはできないが、本研究の対象が治療継続に重要と思われる服薬治療を伴わない非薬物療法下の新規発症患者であったことを考慮すると比較的良好と考えられた。

しかし、本研究には選択バイアスが影響した可能性もあり、結果の解釈は慎重に行う必要がある。すなわち、今回追跡できたのは非継続者の19.6%と少数であったため、今回の結果を非継続者全体に一般化させることはできない。また、継続群と非継続群のベースライン特性に統計的有意差は認められなかったが、プログラム継続に対するモチベーションの影響が本結果に影響した可能性もある。

以上の結果から、耐糖能異常者に対する健康行動支援プログラムからの1年以内の離脱（非継続）は病態の悪化につながり、逆に1年以上続けることは内臓脂肪蓄積、持久的体力、および糖・脂質代謝の改善と長期維持に貢献しうる可能性があると考えられた。今後、健康行動支援プログラムの長期継続の有効性の裏付けを得るには、継続期間と介入効果の量反応関係を検証する必要がある。また、本プログラムの長期継続の促進要因を同定することも重要である。

V. 結 論

本研究の目的は、新規発症耐糖能異常者に対する健康行動支援プログラムの非継続者に追跡調査を実施し、その後の病態等を把握すること、また継続者との比較から本プログラムの長期継続の有効性を検証することであった。1994年9月~2002年6月までのプログラム参加者206名の内、1年以上の継続者は94名(45.6%)、非継続者は112名(54.4%)であった。この非継続者121名に追跡調査を実施し、参加した22名(18.2%)を非継続群とした。また、非継続群22名と性、年齢、病型、追跡期間をマッチングさせ非継続者の中から選出された継続群22名との比較から、継続群のVFA、持久的体力、FIRIおよびHDL-cは非継続群より有意に改善していた。以上より、本プログラムの長期継続は持久的体力、内臓脂肪面積、糖・脂質代謝の改善とその維持に貢献しうる可能性が示唆された。

【引用文献】

- 1) EBMに基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会(2002) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン。糖尿病 45 (Suppl): 1-76
- 2) 阿部隆三、藤沼宏彰、星野武彦、吉田忍、菊池宏明、北川昌之、武藤元、山崎俊朗、清野弘明(2001) 糖尿病運動療法実施状況調査: 糖尿病学会教育認定施設に対するアンケート調査より。糖尿病 44: 355-360
- 3) 甲斐裕子、熊谷秋三、高柳茂美、畑山知子、井雅代、花田輝代、福留三保、二宮寛、加来良夫、佐々木悠(2003) 医療機関と医療外施設の連携モデルと軽症糖尿病患者への健康行動支援プログラムの適用と効果。糖尿病 46: 533-539
- 4) Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S (1983) A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. Int J Obes 7: 437-445

- 5) Åstrand PO, Rhyming I (1954) A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *J Appl Physiol* 7 : 218-221
- 6) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28 : 412-419
- 7) Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y (2001) Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24 : 362-365
- 8) Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM (2002) Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25 : 1159-1171
- 9) 李廷秀, 川久保清, 川村勇人, 平尾絃一 (2003) 2型糖尿病患者における通院中断に関連する心理社会的要因. *糖尿病* 46 : 341-346
- 10) Kawahara R, Amemiya T, Yoshino M, Miyamae M, Sasamoto K, Omori Y (1994) Dropout of young non-insulin-dependent diabetics from diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract* 24 : 181-185
- 11) 菊池徹, 筒井理裕, 小沼富男, 武部和夫 (1990) 当科糖尿病外来における通院中断例の動向について. *糖尿病* 33 (Suppl.) : 216

【謝 辞】

本研究の遂行に際しご協力いただきました明治安田生命厚生事業団体力医学研究所の甲斐裕子さん, 九州大学大学院人間環境学府の岸本裕代さんに深く感謝いたします.

XII. 危険因子に関する最新知見

性差・閉経

Gender difference, menopause

上園慶子

Key words : 性差, 閉経, 更年期, 女性ホルモン, BMI (body mass index)

はじめに

平成17年度国民健康・栄養調査によれば(図1)¹⁾, 我が国の高血圧症者は約3,970万人, 実に日本人の約3人に1人は血圧が高いと推定されているが, 女性の高血圧に関しては疫学研究や臨床研究の結果が報告されるようになったものの, 科学的根拠が比較的少なく, まだ十分に解明されていないのが現状である。

本稿では現在までに得られた報告に基づいて, 血圧値や高血圧に対する性差や閉経の影響を概説する。

1. 血圧値の性差

a. 小児から初経前後まで

著者らが約500人の小中学生を対象に5年間にわたって行った学童検診では, 血圧は身長・体重・年齢と有意の正相関を認め, 血圧の経過は成長度の経過と一致した。このように成長期における性差は主として体格の差による²⁾。

しかしながら初経が起こる12歳頃以降では, 女子のBMI (body mass index) が男子を上回るものの女子の血圧が低いことより, 女性ホルモンなどの影響が加わると考えられる。

b. 成人期

血圧は18歳以上の成人においても体格や体組成と相関しており, 血圧の性差は一部, 女性の体格が男性に比べて小さいことで説明される

が, この年代の女性の血圧には女性ホルモンの作用が大きく影響する。

Kawanoら³⁾は, 月経周期のある女性において, エストロゲンの血中濃度に一致した血管拡張や虚血性心発作の減少を認めている。エストロゲンによる血管拡張作用は, 血管内皮細胞における一酸化窒素(NO)の産生亢進, プロスタサイクリンの産生亢進, アンジオテンシン1型受容体の発現抑制などを介した血管内皮由来の機序, あるいは血管平滑筋細胞における細胞内カルシウム流入抑制を介する末梢血管抵抗の低下によると報告されている。またエストロゲンには, 脂質代謝を介する動脈硬化抑制作用や心臓に対する肥大抑制効果, 食塩感受性を低下させて腎臓からのナトリウム排泄を促進する働きがあり, これら女性ホルモンの作用により, 女性の血圧は男性に比べて低いと考えられる。

更に女性では喫煙など血圧を上昇させる生活習慣が少ないことも関与する⁴⁾。

c. 閉経前後から高齢者まで

閉経前後の更年期には女性ホルモン濃度や, 女性ホルモン/男性ホルモン濃度比が低下し, これに伴って前述した女性ホルモンの血圧低下作用は減弱し, 血圧が上昇する(図2)⁴⁾。また神経内分泌系の不均衡があり, 顔面紅潮・心悸亢進・動悸などのいわゆる更年期症状が出る。その原因である血漿カテコールアミン濃度の急上昇は⁵⁾, 冠状動脈の予備能を低下させ, 末梢血

Keiko Uezono: Institute of Health Science, Kyushu University 九州大学健康科学センター

0047-1852/09/¥40/頁/JCOPY

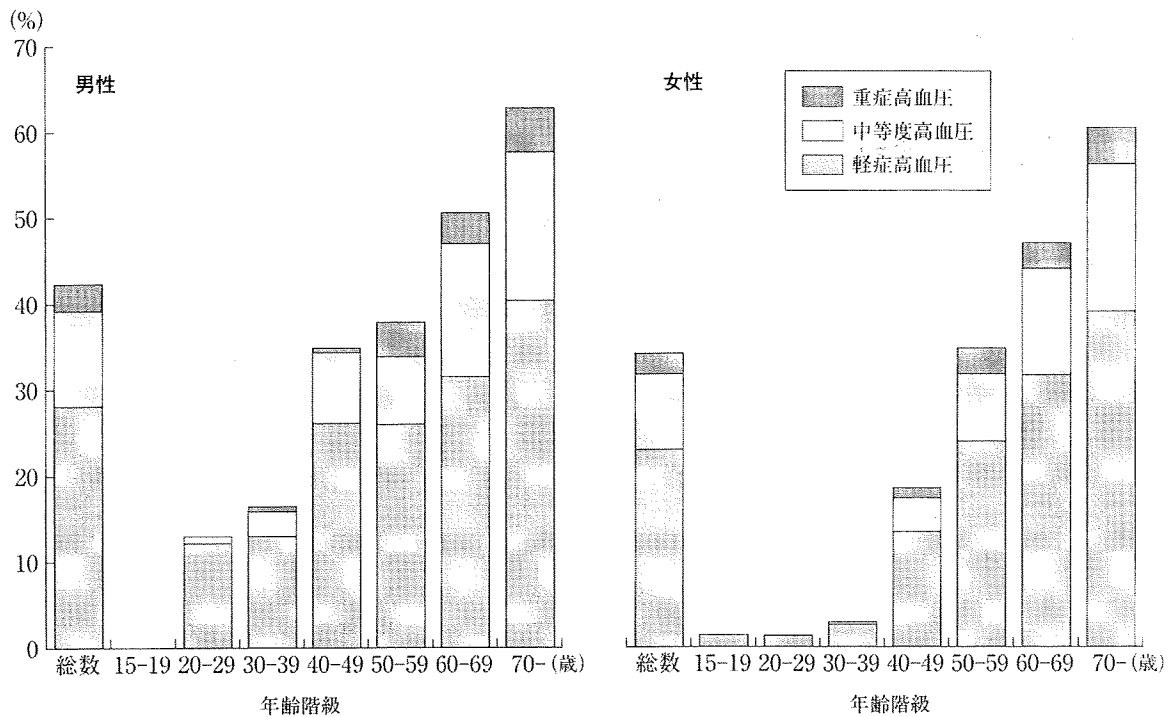


図1 高血圧の頻度

平成17年度の国民健康・栄養調査¹⁾による。女性の高血圧の頻度は40歳代より急速に増加し始め50歳以上では同年代男性の頻度近くまで達している。

管抵抗を増加させて血圧を上げる。閉経後は、急速に血中コレステロール値¹⁾が上昇するなど内部環境が大きく変わる。更に、この年代の女性は一般的に体重が増加し、BMIは男性と差がなくなる²⁾。藤井³⁾は、降圧薬非服用者で肥満・ないそうがなく、心電図異常がない65歳以上の健康高齢者の血圧は男女同様であったと報告している。

2. 高血圧における性差

a. 高血圧の頻度

図1¹⁾のとおり、高血圧者の頻度は30歳代までの成人女性では、男性より著しく少ない。しかし閉経前後頃からの血圧上昇を反映して、頻度は40歳代より急速に増加しはじめ50歳以上では男性に数パーセント少ない程度にまで上昇している。また1995年から5年ごとに測定した全国の大学生約20万人の健康診断時の血圧は男女ともわずかずつながら着実に増加していた⁷⁾。近年、日本人の血圧値は減少傾向を認め

ている⁸⁾が、女性を含む若年者には必ずしも当てはまらない可能性がある。

b. 高血圧の原因

女性についても本態性高血圧がほとんどである。猿田⁹⁾は35歳未満の女性高血圧患者について原因疾患をまとめ、妊娠関連の高血圧や腎炎・腎盂腎炎による高血圧がそれぞれ12-13%程度あったと報告している。閉経後の血圧値は閉経前の血圧レベルを反映するが、閉経後高血圧者には妊娠関連の高血圧既往者が含まれると報告されている。

欧米ではエストロゲン含有経口避妊薬の服用が血圧を上昇させると報告されているが¹⁰⁾、最近解禁となった低用量ピルの血圧に対する影響については結論が出ていない。

c. 高血圧の合併症

久山町研究¹¹⁾やFramingham研究¹²⁾で、女性は男性より循環器疾患の危険性が低いと報告されている。時代とともに合併症の性差も変化している。脳出血・脳梗塞などの脳血管障害は男

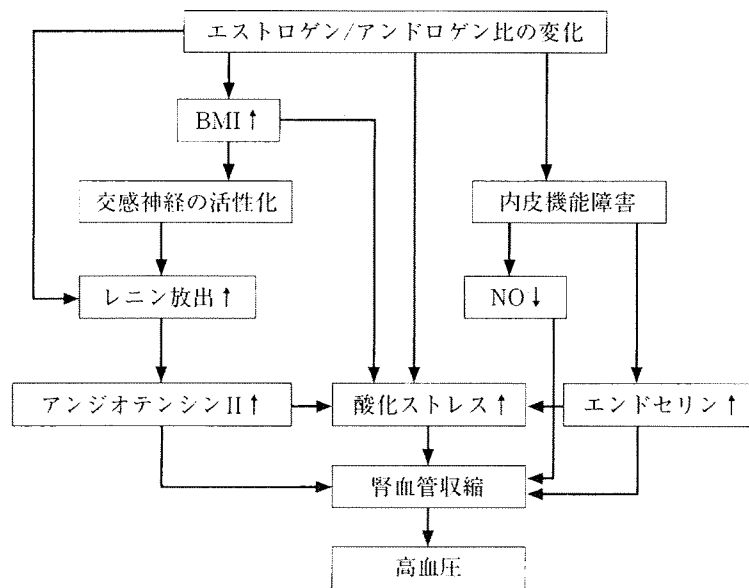


図2 閉経後高血圧の発症メカニズム(文献¹⁾より引用(著者, 和訳)

閉経はエストロゲンの減少, エストロゲン/アンドロゲン比の減少と関連している。この結果, 内皮の機能不全, 体重・BMIの増加, 2型糖尿病の発生がみられる。閉経婦人でよくみられる交感神経の活性化によりレニンの放出やアンジオテンシンIIの増加が起こる。内皮の機能不全はNOの減少, エンドセリンの低下を起し, 両者は血圧の食塩感受性に寄与する。

性では死亡数減少が著しく, 高血圧治療が奏効していると考えられる。女性では近年かえって発症率が増加したり, あるいは減少を認めず男女差が消失している。

高血圧性左心肥大はエストロゲンの血管や心筋細胞に対する保護的な作用によって, 閉経前の女性では軽度であるが, 閉経後エストロゲンが低下すると, 急速に左心肥大が進行し, 男性より心臓死の原因になりやすいと報告されている。

NIPPON DATA80¹²⁾は1980年に30歳以上の約1万人の住民を登録し追跡調査を行っている。14年間の集計結果では, 男女とも血圧は脳心血管疾患の死亡率と有意に正の関係が認められた。19年間の集計の結果, 男性では血圧は脳心血管疾患の死亡率に対して有意に正の関係が認められたのに比べ, 女性では全く関連がなかった。脳心血管疾患の発生率ではなく死亡率を指標にしており, 元々死亡率が極めて低い女性では影響が出にくかったものと考えられる。また, 危険因子として年齢・性別・喫煙習慣の有無・

糖尿病の有無・収縮期血圧・総コレステロール値があげられているが, 降圧療法の有無, 肥満の有無, 他の脂質値などは考慮されておらず, 評価を困難にしている。また追跡期間が長期間になり, 対象者の意識や生活の背景が変容したと考えられる。

久山町研究でも近年は, 糖尿病・脂質異常症・肥満・高インスリン血症などの代謝異常を合併する人が多くなっており, 高血圧対策が効果を上げるに伴って血圧以外の危険因子が重みを増している¹³⁾。

3. 高血圧治療における性差

a. 薬物代謝

薬物代謝酵素CYP3A4のタンパク量は男性より女性で有意に高いなど, 薬物の吸収・分解・排泄に関与する段階の多くには性差があると報告されている¹⁴⁾。しかし, 薬物の効果判定には代謝過程に関与する要因を総合的に考慮する必要があり, 現在, 具体的な処方決定の根拠はない。

b. 薬物治療の留意点

治療薬物は個々の病因・病態に基づき、服用回数・副作用などを考慮することは男女とも基本的に同様であるが、妊娠可能な時期は胎児に対する催奇形性を考慮し選択する。一般に女性は浮腫を合併しやすいので少量の降圧利尿薬が有効であることも多い。

更年期の血圧上昇は女性ホルモンの低下が関与しており、女性ホルモンの服用や貼付が有効と考えられるが、まだ研究報告は乏しい。ほかに白衣高血圧の比率が高いこと、女性では使用薬剤が1剤の人が多く、男性に比べて治療が不

十分であることも指摘されている¹⁵⁾。

おわりに

血圧に対する性差・閉経の影響について概述した。従来女性は男性に比べて血圧が低く、心血管系疾患に対して男性より危険性が少ないとされてきたが、時代経過とともに血圧を巡る背景も変化して、この性差が薄れる傾向も認められている。

今後女性の高血圧に関する根拠が集められ、性差も考慮した高血圧の体系的医療が可能になることを期待する。

参考文献

- 1) 国民栄養の現状(平成17年厚生労働省国民栄養調査結果)(健康・栄養情報研究会編), p1-236. 第一出版, 2008.
- 2) 上園慶子, 平田恭信: 女性における虚血性心疾患の危険因子と予防. 女性における虚血性心疾患—成り立ちからホルモン補充療法まで(天野恵子, 大川真一郎編), p86-94, 医学書院, 2000.
- 3) Kawano H, et al: Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Am Intern Med* 135: 977-981, 2001.
- 4) Coylewright M, et al: Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension* 51: 952-959, 2008.
- 5) Staessen JA, et al: The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J Hum Hypertens* 12: 587-592, 1998.
- 6) 藤井 潤: 老人の臨床検査の正常値. *日老医誌* 31: 262-269, 1994.
- 7) 上園慶子: 血圧検査. 学生の健康白書2005(学生の健康白書作成に関する特別委員会編), p41-62, 国立大学等保健管理施設協議会, 2008.
- 8) 猿田享男: 妊娠と高血圧. からだの科学増刊 高血圧(藤井 潤編), p50-53, 1993.
- 9) Lloyd G, Jackson G: Postmenopausal hormone replacement therapy in hypertensive women: is it time for a change in attitude? *J Hum Hypertens* 12: 319-321, 1998.
- 10) 谷崎弓裕ほか: 久山町の地域住民におけるJNCの血圧分類とタイプ別脳梗塞発症率の関係. 第21回日本高血圧学会総会—プログラム・抄録集—, p22, 1998.
- 11) Castelli WP, et al: Epidemiology of coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Med* 76: 4-13, 1984.
- 12) NIPPON DATA 80 Research Group: Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population—NIPPON DATA80—. *Circ J* 70: 1249-1255, 2006.
- 13) 上田一雄: 久山町研究30年間の流れと循環器病の変遷. 循環器病予防の戦略 久山町研究30周年記念講演集(尾前照雄ほか編), p81-98, 大道学館, 1993.
- 14) Anderson GL: Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Woman's Health* 14(1): 19-29, 2005.
- 15) Oparil S: Women and hypertension. What did we learn from the Women's Health Initiative. *Cardiol Rev* 14: 267-275, 2006.

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

「大規模コホートをを用いた生活習慣病の一次予防のための運動量策定に関する運動疫学研究」

平成21年度総括・分担研究報告書

発行 平成22年（2010年） 3月
発行者 「大規模コホートをを用いた生活習慣病の一次予防のための
運動量策定に関する運動疫学研究」班

班 長 熊谷 秋三
〒816-8580 春日市春日公園6-1
九州大学健康科学センター
TEL: 092-587853 FAX: 092-583-7853

印 刷 大和印刷 有限会社
〒812-0044 福岡市博多区千代2-4-31
TEL: 092-651-8578 FAX: 092-641-1514

