

研究ノート

肥満の有無が将来の血圧値に与える影響

高橋 敦彦*¹

Impact of Obesity on Future Blood Pressure

Atsuhiko TAKAHASHI *¹

ABSTRACT

BACKGROUND: Obesity is one of the major risk factors for hypertension. Obese people are more likely to have cardiovascular risk factors such as dyslipidemia and glucose intolerance, and these background factors directly or indirectly affect blood pressure. When the background cardiovascular risk factors are similar, the effect of obesity on future changes in blood pressure is unclear. This study examines secular changes in blood pressure between obese and non-obese individuals with similar background factors.

METHODS: The subjects were 2694 men who underwent a medical examination in 2008 and did not have any disease under treatment. Divided into 2 groups (non-obese group: L group, obese group: O group) according to the presence or absence of obesity (BMI 25 kg/m² or more), and cardiovascular risk factors (blood pressure, pulse rate, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, HbA1c, smoking status) were evaluated for propensity score matching, and changes in blood pressure were observed for 4 years.

RESULTS: As a result of propensity score matching, both groups L and O were divided into 683 cases. At baseline, mean ages of groups L and O were 48.2 and 47.8 years, mean pulse rate was 70.8 and 71.4 bpm, mean LDL cholesterol was 135.0 and 136.5 mg/dL, and mean HDL cholesterol was 55.3 and 55.2 mg/dL, mean triglyceride was 141.8 and 148.7 mg/dL, mean fasting blood glucose was 97.0 and 96.4 mg/dL, and mean HbA1c was 5.6 and 5.6%, respectively. There was no significant difference between the L group and the O group. BMI was 22.7 kg/m² in L group and 27.1 kg/m² in O group (p <0.0001). After 4 years, the BMI was 22.8 kg/m² in the L group, 26.8 kg/m² in the O group (p <0.0001), and the blood pressure values were 125.0/76.5 mmHg in the L group and 129.4/79.3 mmHg (p <0.001) in the O group. Stepwise regression analysis with systolic blood pressure as the dependent variable after 4 years showed that age, obesity and fasting blood glucose were significant independent variables (p <0.0001).

CONCLUSION: Even if the background factors are similar, obese people have higher blood pressure over time than non-obese people.

* 1 日本大学短期大学部 (三島校舎) 食物栄養学科 教授 Professor, Department of Food and Nutrition, Junior College (Mishima Campus), Nihon University

【背景と目的】

世界中の肥満人口は1980年以来ほぼ2倍に達し、現在の推定では14億人以上の成人が過体重または肥満であるとされる¹⁾。過体重または肥満により、高血圧の有病率の上昇と、関連する心腎および代謝障害が生じうる。世界中のいくつかの集団での疫学研究によると、BMI (body mass index) と収縮期血圧 (SBP: systolic blood pressure) および拡張期血圧 (DBP: diastolic blood pressure) とは、ほぼ線形関係にある^{2,3)}ことが示されている。フラミンガム心臓研究のリスク推定値から、男性の本態性高血圧症の78%と女性の65%が過剰な体重増加に起因する可能性が示唆⁴⁾される。BMI < 25kg/m²の維持が高血圧の一次予防に効果的であり、体重減少がほとんどの高血圧患者の血圧を低下させる^{5,6)}。肥満者は脂質異常症、糖代謝異常などの心血管危険因子を合併しやすく、こうした背景因子は直接的あるいは間接的に血圧に影響⁷⁾する。肥満と高血圧との関連は数多くの論文により示され、肥満は高血圧の主要な危険因子の1つとされているものの、この両者の正確な因果関係は不明な部分も多い。背景の心血管危険因子が類似している場合、肥満の有無が将来の血圧変化に及ぼす影響は判然としていない。本研究は、背景因子すなわち古典的心血管危険因子 (血圧、脈拍数、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、HbA1c、喫煙状況) が類似している治療中疾患のない肥満者と非肥満者との経年的な血圧変化を検討することを目的としている。

【方法】

2008年1月～12月に日本大学医学部総合健診センター (現日本大学病院健診センター) (東京) を受診し、総合健診 (人間ドック健診) を受け治療中疾患を持たない男性2694例を対象とした。除外する治療中疾患は高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症・痛風、脳卒中 (脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血など)、心疾患 (虚血性心疾患、弁膜症、心不全など)、慢性腎臓病、腎不全、悪性新生物、あるいはその他の慢性疾患とした。治療中疾患の有無は問診票をもとに健診時に医療面接

を行った医師と看護師により確認した。対象を肥満の有無により肥満のない者 (BMI 25kg/m²未満) と肥満のある者 (BMI 25kg/m²以上) の2群に分けた。健診で得られた年齢、身長、体重、BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、LDL (low density lipoprotein) コレステロール、HDL (high density lipoprotein) コレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、HbA1c、血清クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム値を用いた。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数はデジタル自動血圧計HEM-907 (オムロンヘルスケア、京都府) を使用し坐位、上腕で測定を行った。LDL コレステロールは、直接法により測定し、Friedewaldの式⁸⁾を用いた計算による算出は用いなかった。

主たる心血管危険因子として年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、HbA1c、および喫煙状況について傾向スコア (Propensity Score, PS) を用いて肥満のない者と肥満のある者の2群に対して propensity score matching (L群、O群はいずれも683例)⁹⁾を行い、肥満のない者 (L群; n=683)、肥満のある者 (O群; n=683) が matching した。初年度の背景因子を表1に示す。

表1: 全体と propensity score matching 後の背景因子

		Lean	Obesity	p	
n		2694	683	683	
Age	y/o	45.1±11.2	48.2±10.0	47.8±9.8	0.45
BMI	kg/m ²	23.3±2.9	22.7±1.5	27.1±2.3	<0.0001
WC	cm	83.0±8.0	82.3±5.1	92.0±6.3	<0.0001
SBP	mmHg	115.8±11.0	125.3±18.0	125.4±15.4	0.94
DBP	mmHg	71.6±8.6	78.8±12.3	79.2±11.2	0.49
PR	bpm	70.3±10.7	70.8±12.0	71.4±10.5	0.32
LDL-C	mg/dl	128.1±30.9	135.0±31.1	136.5±28.8	0.35
HDL-C	mg/dl	60.0±14.4	55.3±11.0	55.2±11.7	0.83
TG	mg/dl	124.2±95.1	141.8±90.2	148.7±82.5	0.14
FBS	mg/dl	93.4±15.0	97.0±17.8	96.4±11.9	0.52
HbA1c	%	5.5±0.5	5.6±0.6	5.6±0.4	0.35
Cr	mg/dl	0.87±0.12	0.88±0.11	0.89±0.11	0.58
UA	mg/dl	6.2±1.2	6.3±1.2	6.5±1.1	<0.0001
Na	mEq/L	142.3±1.8	142.3±1.8	142.4±1.8	0.43
K	mEq/L	4.2±0.3	4.2±0.3	4.2±0.3	0.81

Values are mean (±SD). BMI=body mass index. WC=waist circumference. SBP=systolic blood pressure. DBP=diastolic blood pressure. PR=pulse rate. LDL-C=LDL cholesterol. HDL-C=HDL cholesterol. TG=triglyceride. FBS=fasting blood sugar. HbA1c=glycohemoglobin A1c. Cr=creatinine. UA=uric acid. Na=sodium. K=potassium.

毎年健診受診時に得られた健診データをもとにフォローアップのデータベースを作成した。4年間の収縮期血圧、拡張期血圧の変化について反復測定分散分析を行い、さらに①収縮期血圧≥140mmHgかつ/または拡張期血圧≥90mmHg、②血圧治療開始を“イベントあり”とし、L群、

O群の event free rate を Kaplan-Meier curves, Log Rank test により検討した。

4年後の収縮期血圧を従属変数、初年度の年齢、身長、体重、BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、HbA1c、血清クレアチニン、尿酸値を独立変数として単回帰分析を行い、さらに収縮期血圧を従属変数、単回帰分析で有意であった独立変数を用いてステップワイズ回帰分析を行った。全ての統計値は、平均±標準偏差で表し、有意水準はP = 0.05とした。統計解析は統計ソフトウェア Dr. SPSS II for Windows – based on SPSS 11.0J for Windows – (SPSS 社 / 南江堂, 東京都) および EZR (自治医科大学, 栃木県)¹⁰⁾を使用した。

【成績】

初年度の背景因子 (表 1) について年齢はL群 48.2 ± 10.0 歳、O群 47.8 ± 9.8 歳、血圧値はL群 125.3 ± 18.0/78.8 ± 12.3mmHg、O群 125.4 ± 15.4/79.2 ± 11.2mmHg、脈拍数はL群 70.8 ± 12.3bpm、O群 71.4 ± 10.5bpm、LDL コレステロール値はL群 135.0 ± 31.1 mg/dL、O群 136.5 ± 28.8mg/dL、HDL コレステロール値はL群 55.3 ± 11.0mg/dL、O群 55.2 ± 11.7mg/dL、トリグリセリド値はL群 141.8 ± 90.2mg/dL、O群 148.7 ± 82.5mg/dL、空腹時血糖値はL群 97.0 ± 17.8mg/dL、O群 96.4 ± 11.9mg/dL、HbA1c はL群 5.6 ± 0.6%、O群 5.6 ± 0.4% であり、いずれもL群、O群間に有意差を認めなかった。BMI はL群 22.7 ± 1.5kg/m²、O群 27.1 ± 2.3kg/m² (p < 0.0001)、ウエスト周囲径はL群 82.3 ± 5.1cm、O群 92.0 ± 6.3cm (p < 0.0001) であった。4年間の収縮期血圧、拡張期血圧およびBMIの推移に関する反復測定分散分析の結果を図1に示す。

4年後のBMIはL群 22.8 kg/m²、O群 26.8kg/m² (p < 0.0001)、血圧値はL群 125.0 ± 76.5 ± mmHg、O群 129.4 ± 79.3 ± mmHg (p < 0.001) であり、O群が高かった。①収縮期血圧 ≥ 140 mmHg かつ/または 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg、②血圧治療開始をイベントありとした Kaplan-Meier curves, Log Rank test を図2に示す。イベント数

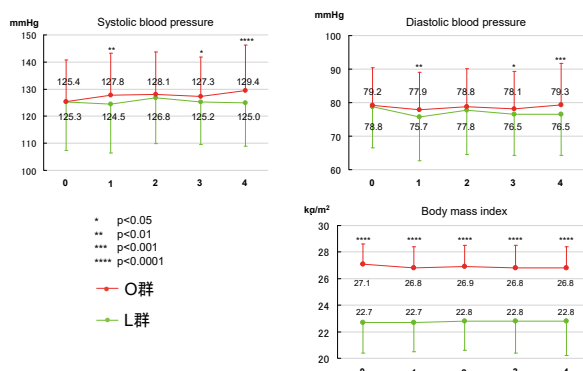


図1：血圧とBMI (body mass index) の4年間の推移

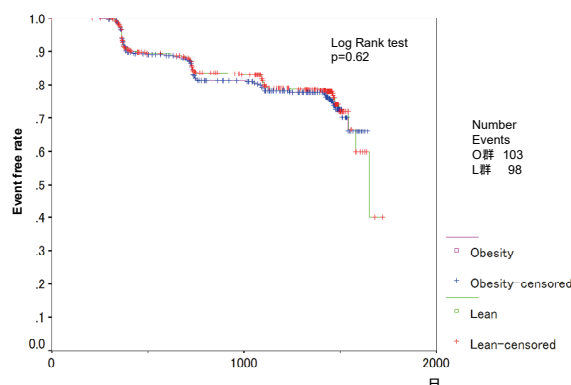


図2：L群、O群の event free rate (Kaplan-Meier curves)

はL群が98例、O群が103例であり両群間に有意差 (p=0.62) を認めなかった。

4年後の収縮期血圧を従属変数とし、単回帰分析で有意であったパラメーターである初年度の年齢、BMI、ウエスト周囲径、脈拍数、HDL コレステロール、HbA1c、クレアチニンを独立変数としたステップワイズ回帰分析 (表2) では年齢、BMI、脈拍数が有意な独立変数 (p < 0.0001) であった。

表2：最終年の収縮期血圧を従属変数とした単回帰分析と stepwise 回帰分析

	univariate		stepwise	
	r	p	β	p
Age	0.194	<0.0001	0.18	<0.0001
BMI	0.185	<0.0001	0.187	<0.0001
WC	0.187	<0.0001		
SBP	0.555	<0.0001		
DBP	0.59	<0.0001		
PR	0.23	<0.0001	0.193	<0.0001
LDL-C	-0.001	0.98		
HDL-C	0.1	0.003		
TG	0.048	0.15		
FBS	0.13	0.0001		
HbA1c	0.067	0.048		
Cr	-0.071	0.034		
UA	0.04	0.24		

BMI=body mass index. WC=waist circumference. SBP=systolic blood pressure. DBP=diastolic blood pressure. PR=pulse rate. LDL-C=LDL cholesterol. HDL-C=HDL cholesterol. TG=triglyceride. FBS=fasting blood sugar. HbA1c=glycohemoglobin A1c. Cr=creatinine. UA=uric acid. Na=sodium. K=potassium.

【考察】

本研究では総合健診を受診した治療中疾患のない成人男性では背景因子すなわち古典的心血管危険因子（血圧、脈拍数、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、HbA1c、喫煙状況）が類似していても、肥満者は非肥満者と比較し、経年的な血圧上昇が大きいことが示された。また、4年後の収縮期血圧の上昇とは、初年度の年齢、BMI、ウエスト周囲径、脈拍数、HDL コレステロール、HbA1c、クレアチニンとの有意な単相関がみられ、これらを独立変数として4年後の収縮期血圧を従属変数としたステップワイズ回帰分析（表2）を用いた多変量解析では年齢、BMI、脈拍数が有意な独立変数（ $p < 0.0001$ ）であった。

先行研究では高血圧を発症するリスクの増加は、体重が5%増加するごとに20～30%と推算されている。さらに、性別、年齢層にかかわらず、BMIが安定している場合と比較して、BMIの増加とBMIの減少が見られる場合は、各々収縮期血圧と拡張期血圧の上昇と低下とに有意に関連¹¹⁾し、さらにこの相関関係は50歳以上の人に最も強く示され¹¹⁾、このことは今回の研究結果を支持するものである。

肥満と高血圧の組み合わせは、以下の2点で臨床的に重要である。第一に肥満と高血圧の集団は冠状動脈疾患、うっ血性心不全、心臓突然死、慢性腎臓病（CKD）、末期腎不全、脳卒中などの心血管疾患の高い罹患率と死亡率を有する¹²⁾こと。

第二に、肥満は治療抵抗性高血圧のリスクを高めることである。その結果、複数の投薬と腎交感神経除去などのデバイス療法が必要になる可能性^{13,14)}がある。

肥満で増加がみられる内臓脂肪組織は、腫瘍壊死因子- α 、インターロイキン-6、プラスミノゲン活性化因子阻害剤-1、アンジオテンシノーゲン、C反応性タンパク質、レプチンなどの多数のアディポカインを産生¹⁵⁾し、動脈硬化を進展せしめる。日本の16コホート研究を統合したJALSの成績から高血圧に関連する脳卒中および心筋梗塞の長期的なインシデントリスクは、主に収縮期血圧に基づいて評価する必要¹⁶⁾が示されている。

本研究では、動脈硬化性変化を何らかの検査方法により直接観察しているわけではないが、4年間の経過で観察されたO群の血圧上昇（図1）、特に収縮期血圧の上昇は動脈硬化の進展を間接的に反映している可能性がある。

今回の検討では、①収縮期血圧 ≥ 140 mmHgかつ/または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg、②血圧治療開始をイベントありとしてL群、O群を比較したが、イベント数は両群間に有意差がなかった（図2）。これは、症例数が少なかったことや観察期間が短かったことが結果に影響を与えたと考えられる。

無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial, RCT）では、介入群と対照群への割付を無作為に行うことが可能である。そのため、測定した既知の要因だけでなく測定していない未知の交絡因子（共変量）についても無作為化されていると考えることができ、独立変数の効果の比較が可能である。観察研究では肥満群と非肥満（対照）群に分けたとしても、2群間の背景因子に関して無作為割付けをしていないため、独立変数と従属変数の両方に相関を持つ様々な交絡要因が介在し、肥満の有無のみが結果に影響を与えているのか、肥満の有無を含めた背景因子（血圧、脈拍数、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、HbA1c、喫煙状況）の違いが結果に影響を与えているのかは判然としない。疾患、病態の自然経過を観察するためにRCTを行うことは非現実的である。Propensity score matching（傾向スコアマッチング）⁹⁾は、無作為割付が困難であり複数の交絡因子が存在しうる観察研究において、共変量の調整を行うことにより因果効果の推定に使用可能な統計手法である。本研究では、無作為割付けを行うことが困難な健診受診者という集団に対して背景因子、共変量をmatchingする必要があったため、propensity score matchingを用いた。今回の成績でもmatchingさせた因子についてはL群、O群間に有意差はみられなかった（表1）。

多くの臨床試験^{17,18)}が、エネルギー制限および/または身体活動の増加による約10%の体重減少が、心血管疾患による血圧および死亡率の臨

床的に意味のある減少をもたらす効果的な手段であることを示している。本研究では、肥満と非肥満例の体重、血圧推移について食事指導や運動療法についての介入効果を検討したわけではないが、肥満例では体重減少がみられず4年間という短期間にもかかわらず有意な血圧上昇が観察された。動脈硬化予防の観点からも肥満例では、より積極的、厳格な生活習慣の修正が必要と考えられた。

【結語】

背景因子すなわち古典的心血管危険因子(血圧、脈拍数、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、HbA1c、喫煙状況)が類似していても、肥満者は非肥満者と比較し、経年的な血圧上昇が大きいことが示唆された。

【文献】

- 1) Obesity and Overweight Fact Sheet N° 311. 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- 2) Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003 (3 Pt 2) ; 41: 625–633.
- 3) Jones DW, Kim JS, Andrew ME, et al. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens*. 1994; 12 (12) : 1433–1437.
- 4) Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J III, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987; 16 (2) : 235–251.
- 5) Jones DW, Miller ME, Wofford MR, et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am J Hypertens*. 1999; 12: 1175–1180.
- 6) Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001; 134 (1) : 1–11.
- 7) Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18 (8): 629–639.
- 8) Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013; 310 (19) : 2061–2068.
- 9) John M Brooks, Robert L Ohsfeldt. Squeezing the balloon: propensity scores and unmeasured covariate balance. *Health Serv Res*. 2013; 48 (4) : 1487–1507.
- 10) Y Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48 (3) : 452–458.
- 11) Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, et al. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes (Lond)* . 2005; 29: 650–655.
- 12) Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. *Obesity (Silver Spring)* . 2013; 21 (1) : 8–24.
- 13) Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013; 61 (5) : 943–947.
- 14) Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012; 30 (6) : 1047–1055.
- 15) Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol* 2015; 31 (2) : 177–183.

- 16) Miura K, Nakagawa H, Takahashi A, et al; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation*. 2009; 119 (14) : 1892-1898.
- 17) Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42 (5) : 878–884.
- 18) Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006; 47 (2) : 296–308.