

氏 名 (本籍)	さい とう ゆ き 齋 藤 由 紀
学 位 の 種 類	博 士 (障 害 科 学)
学 位 記 番 号	医 博 (障) 第 4 8 号
学位授与年月日	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 障害科学専攻
学 位 論 文 題 目	治療中の肥満高血圧患者の心血管危険因子とストレス性昇圧に関する研究

(主 査)

論文審査委員	教授 福 土 審 教授 伊 藤 貞 嘉
	教授 上 月 正 博

# 論文内容要旨

## 研究目的

肥満は、高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化危険因子と密接に関連し、心血管系リスクを増す。その基礎的病態としてインスリン抵抗性ならびに高レプチン血症がある。本研究の目的は、1) 治療中であっても肥満高血圧患者に残存する高インスリン、高レプチン血症が動脈硬化に対し促進性に作用する、2) 治療中であっても肥満高血圧患者はストレスに対する心血管系反応が亢進しているという仮説を検証することである。

## 対象と方法

薬物ないし非薬物療法にて高血圧治療中の肥満 (BMI $\geq$ 25.0) 高血圧症患者 24 名と標準体重 (BMI $<$ 25.0) の高血圧症患者 20 名、正常血圧の健常者 40 名を対象に、上腕動脈-下腿動脈脈波の 2 点計測に基づく、脈波伝播速度装置を用い動脈硬化を定量的に評価した。また、肥満ならびに非肥満高血圧患者を対象に、ストレス性昇圧反応と自律神経機能の評価を行った。指先連続血圧計 Finapres、前胸部に心電図電極 (CM5) を装着し、10 分の安静後、ベースライン 6 分間、精神ストレス (数列逆唱課題) 6 分間、回復期 6 分間の収縮期血圧、拡張期血圧、RR 間隔を連続測定した。血圧、心拍変動スペクトル解析に基づき、血管支配性交感神経機能 (血圧変動の Mayer 波パワー)、副交感神経機能 (RR 間隔の呼吸周波数パワー)、圧受容体反射感受性 (収縮期血圧と RR 間隔変動の伝達関数 gain) を求めた。また、早朝安静空腹状態で、レプチン、インスリン、ホモシステイン、糖代謝 (空腹時血糖, HbA1c)、脂質 (総コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪)、肝機能 (GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP)、尿酸、各種昇圧ホルモン (アドレナリン, ノルアドレナリン, レニン, アルドステロン) を測定し、生活習慣 (食行動, 運動, 喫煙, 飲酒) についての質問紙調査を行い、肥満群と非肥満群の比較をした。

## 結 果

脈波伝播速度、収縮期・拡張期血圧は、正常血圧健常群に比し、肥満群・非肥満群が有意に高かったが、肥満群と非肥満群では差を認めなかった。肥満群は非肥満群に比し、インスリン ( $10.4 \pm 6.0$  vs  $4.8 \pm 2.9$ ,  $p < 0.001$ ), レプチン濃度 ( $10.6 \pm 5.7$  vs  $4.2 \pm 2.3$ ,  $p < 0.0001$ ) は 2 倍以上の有意な高値を示した。肥満群では非肥満群に比し、HbA1c, 総コレステロールが有意に高く ( $p < 0.05$ ), HDL コレステロールが有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。安静、精神的ストレス中、ストレス直後の血圧, RR 間隔, 交感, 副交感神経および圧受容体反射感受性いずれの指標にお

いても、肥満群、非肥満群間で差はみられなかった。脈波伝播速度は年齢 ( $r=0.64$ ,  $p<0.001$ ), 収縮期血圧 ( $r=0.37$ ,  $p<0.001$ ), 血中ホモシステイン濃度 ( $r=0.42$ ,  $p<0.05$ ) と有意な正相関を示したが、インスリン、レプチン濃度とは相関を認めなかった。脈波伝播速度を目的変数とする重回帰分析を行った結果、年齢 ( $\beta=0.47$ ,  $p<0.05$ ) と血中ホモシステイン濃度 ( $\beta=0.38$ ,  $p<0.01$ ) が脈波伝播速度の有意な説明変数として検出された。肥満患者と非肥満患者のアルコール摂取量, 喫煙量, 週間運動には両群で差はなく, 肥満患者は非肥満患者に比し食行動得点が有意に高く ( $p<0.05$ ), 食行動に歪みが認められた。

## 考 察

脈波伝播速度は、肥満を伴う高血圧患者と肥満を伴わない高血圧患者に差を認めなかった。脈波伝播速度は動脈硬化の指標であり、特に年齢と血圧の影響をうけることが知られている。本研究では肥満群、非肥満群で年齢と血圧に差を認めなかったが、血中インスリン濃度は肥満群で非肥満群の約2倍であった。この結果は、高血圧治療中の肥満高血圧患者においては、インスリンが独立して動脈硬化に影響を及ぼしていないことを示すものである。レプチンは中枢性の交感神経活動に及ぼす影響の他、血管内皮細胞にてNO産生を促進するとの報告と、一方で、臍帯静脈内皮細胞を用いた *in vitro* の実験では酸化ストレスの亢進を介して動脈硬化促進性に働くとの相反する報告がなされ、結果として動脈硬化に対していかなる影響を及ぼしうるのが注目されていた。本研究の結果から、レプチンが治療中の高血圧患者の動脈硬化に対し促進的に影響を及ぼしていないことを示唆する。また、治療中の肥満患者における、コレステロールの増加、HDLの低下は必ずしも動脈硬化の危険因子ではないと考えられた。

## 結 論

本研究では、治療中の肥満高血圧患者を対象に、心血管系危険因子と動脈硬化の関連について検討した。肥満患者は、非肥満患者に比しインスリンとレプチンが2倍以上の高値を示したが、動脈硬化の指標である脈波伝播速度に差を認めず、ストレスに対する心血管系反応にも差は認められなかった。すなわち、治療中の高血圧症患者では血圧がコントロールされていれば、肥満、非肥満に関わらず、(1) 高インスリン、高レプチン血症が動脈硬化に影響を及ぼしていないこと、(2) ストレスに対する心血管系反応が亢進しないことが示唆された。長期にわたる高インスリン血症あるいは高レプチン血症が、動脈硬化にいかなる影響を及ぼすか更なる検討が待たれる。

## 審査結果の要旨

齋藤由紀の提出論文「治療中の肥満高血圧患者の心血管危険因子とストレス性昇圧に関する研究」の第1次審査において、本人の返答書を必要とする訂正を求めた。方法の妥当性の記述を加え、図表を訂正し、考察部分に第1次審査員の意見を取り入れるなどの適切な改訂がなされた。その結果、論文内容が改善した。

肥満は、高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化危険因子と密接に関連し、心血管系リスクを増す。その基礎的病態としてインスリン抵抗性ならびに高レプチン血症がある。本研究の目的は、(1) 治療中であっても肥満高血圧患者に残存する高インスリン、高レプチン血症が動脈硬化に対し促進性に作用する、(2) 治療中であっても肥満高血圧患者はストレスに対する心血管系反応が亢進しているという仮説を検証することである。薬物ないし非薬物療法にて高血圧治療中の肥満 (BMI  $\geq 25.0$ ) 高血圧症患者 24 名と標準体重 (BMI  $< 25.0$ ) の高血圧症患者 20 名、正常血圧の健常者 40 名を対象に、上腕動脈-下腿動脈脈波の 2 点計測に基づく、脈波伝播速度装置を用い動脈硬化を定量的に評価した。また、肥満ならびに非肥満高血圧患者を対象に、ストレス性昇圧反応と自律神経機能の評価を行った。また、早朝安静空腹状態で、レプチン、インスリン、ホモシステインを測定し、肥満群と非肥満群の比較を行った。脈波伝播速度、収縮期・拡張期血圧は、正常血圧健常群に比し、肥満群・非肥満群が有意に高かったが、肥満群と非肥満群では差を認めなかった。肥満群は非肥満群に比し、インスリン、レプチン濃度は 2 倍以上の有意な高値を示した。安静、精神的ストレス中、ストレス直後の血圧、RR 間隔、交感、副交感神経および圧受容体反射感受性いずれの指標においても、肥満群、非肥満群間で差はみられなかった。脈波伝播速度は年齢、収縮期血圧、血中ホモシステイン濃度と有意な正相関を示したが、インスリン、レプチン濃度とは相関を認めなかった。脈波伝播速度を目的変数とする重回帰分析を行った結果、年齢と血中ホモシステイン濃度が脈波伝播速度の有意な説明変数として検出された。以上の結果から、治療中の肥満高血圧患者では、(1) 肥満に伴う高インスリン、高レプチン血症が動脈硬化の指標である脈波伝播速度に影響を及ぼしていないこと、(2) ストレスに対する心血管系反応が亢進していないこと、の 2 点が示唆された。

提出論文は、治療中の高血圧におけるストレス反応の病態を明らかにした点で、また、治療中の高血圧における肥満に伴うインスリンならびにレプチンと動脈硬化の関連の有無を実証的に示した点で、新しい知見を提供するものである。よって、学位に値するものとして、審査を終了した。