

<原著>

愛媛県今治保健所管内の「協会けんぽ」生活習慣病予防健康診査受診者における降圧薬服薬状況とメタボリック症候群との関連について

富田直明¹⁾, 入野了士²⁾

¹⁾ 愛媛県東予地方局健康福祉環境部今治保健所

²⁾ 愛媛県立医療技術大学保健科学部看護学科

The relationship between taking antihypertensive medication and metabolic syndrome in people undergoing a *Kyoukai Kenpo* health examination to help prevent lifestyle-related diseases undertaken at the Ehime Prefecture Imabari Public Health Center

Naoaki Tomita¹⁾, Satoshi Irino²⁾

¹⁾ Ehime Prefectural Toyo Regional Office, Department of Health, Welfare and Environment, Imabari Public Health Center

²⁾ Ehime Prefectural University of Health Sciences, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing

抄録

目的：本研究は、高血圧治療の進歩と普及により軽症化・予後の改善はしているが長期臥床などの原因となる脳卒中の発症予防を目的に、正常血圧群と高血圧群の検査データを比較し、動脈硬化対策を念頭にした高血圧管理について検討した。

方法：対象は平成24年度今治保健所管内で全国健康保険協会（協会けんぽ）愛媛県支部が実施した生活習慣病予防健康診査の9,709名の検査データである。対象を正常血圧と未治療高血圧、降圧薬服薬中正常血圧、服薬中高血圧（高血圧3群）の4群に区分し検討した。①対数変換した検査データの平均値を正常血圧群と高血圧3群とで二元配置分散分析（年齢層×血圧4群）により比較した。②健康診査の質問票の項目の回答率に対する正常血圧群と高血圧3群の年齢調整オッズ比を比較した。③50-75歳男性の脳卒中、心疾患および慢性腎臓病と各危険因子との関連を検討した。

結果：治療中高血圧において140/90mmHg未満でないコントロール不良高血圧の割合は52.4%を占めた。検査データの平均値では男女とも正常血圧群に比べて高血圧3群全てで腹囲、中性脂肪、肝機能値、空腹時血糖値が有意に高く、男性の服薬中正常血圧と女性の高血圧3群ではHDLコレステロールが有意に低かった。さらに非飲酒者において1.0未満では非アルコール性脂肪性肝疾患を疑うAST/ALTの平均値が、正常血圧に比べて男性では未治療高血圧と服薬中高血圧、女性では高血圧3群が有意に低かった。健康診査質問票の項目の「はい」の回答率に対する正常血圧を基準（=1）とした年齢調整オッズ比は、「20歳時体重から10kg以上増加」は男女とも高血圧3群全てで高かった。さらに男性では「慢性腎臓病発症」「他人より食べる速度が速い」「毎日飲酒」「多量飲酒」が高血圧3群全てで高かった。単変量（年齢調整）および多重ロジスティック回帰分析で50-75歳男性の脳卒中、心疾患、慢性腎臓病全てに関連があるのは治療中高血圧であった。50-75歳の降圧薬服薬者における拡張期血圧レベルと心疾患既往の出現率の関係には過度の降圧が冠動脈疾患の発症を増加させる「J型カーブ」現象が認められた。

結論：本研究から正常血圧に比べて高血圧3群にはメタボリック症候群を構成する因子の集積が明ら

連絡先：富田直明

〒794-8502 愛媛県今治市旭町1丁目4-9

1-4-9, Asahichou, Imabari, Ehime 794-8502, Japan.

Tel: 0898-23-2500（内線203）

E-mail: tomita-naoaki@ehime.pref.jp

[平成30年4月27日受理]

かになった。また脳卒中、心疾患および慢性腎臓病の発症や増悪の予防には、疾患別の服薬治療だけでなく内臓脂肪減少などの根本的なメタボリック症候群対策の必要性が示唆された。

キーワード：協会けんぽ、生活習慣病予防健康診査、降圧薬服薬者、メタボリック症候群、保健所

Abstract

Objective: To investigate the management of hypertension including measures against arteriosclerosis by analyzing data from residents undertaking a Japan Health Insurance Association (JHIA; called Kyoukai Kenpo) health examination for lifestyle-related disease prevention at the Ehime Prefecture Imabari Public Health Center.

Method: This study of 9,709 people was conducted in 2012 at the Ehime Prefecture Imabari Public Health Center as part of JHIA's health examinations to help prevent lifestyle-related diseases. The subjects were classified into four groups: normotensive, untreated hypertensive, normotensive taking antihypertensive medication, and hypertensive taking antihypertensive medication. (The latter three groups were defined as the "three hypertension groups".) The normotensive group was compared with the three hypertension groups with the results expressed as mean values of the examination data using two-way analysis of variance. The responses in the health examination questionnaire between the normotensive group and three hypertension groups were compared using an age-adjusted odds ratio. The history of stroke, heart disease, and chronic kidney disease, and risk factors in men aged 50–75 years were inferred.

Results: The proportion of people with inadequately controlled hypertension greater than 139/89 mmHg represented half the hypertensive taking antihypertensive medication group. The mean values for abdomen circumference, triglyceride level, liver function, and blood glucose level were significantly higher in all three of the hypertension groups in both men and women than in the normotensive group. The mean value for HDL cholesterol was significantly lower in the women in all three of the hypertension groups and the men in the normotensive taking antihypertensive medication group than the normotensive group. The age-adjusted odds ratio of the "yes" response for the following three items in the health examination questionnaire was significantly higher in the three hypertension groups than the normotensive group: "weight increased more than 10 kg from age 20", "eating speed is faster than others", and "drink alcohol every day or drink a lot". The results of multiple logistic regression analysis show the men aged 50–75 years in the hypertensive taking antihypertensive medication group have a history of stroke, heart disease, and chronic kidney disease. Further, the J-curve effect was observed in those aged 50–75 years taking antihypertensive medications in which coronary artery disease increases due to excessive lowering of diastolic blood pressure.

Conclusion: This research clarified that the factors constituting metabolic syndrome accumulated more in the three hypertension groups compared with the normotensive group. Consequently, we suggest that preventing the onset or exacerbation of arteriosclerotic diseases is achieved not only by medication for each disease but also by the need for a radical improvement in the treatment of metabolic syndrome such as reducing visceral fat.

keywords: Japan Health Insurance Association, health examination for the prevention of lifestyle-related diseases, patients taking antihypertensive medication, metabolic syndrome, public health center
(accepted for publication, 27th April 2018)

I. 緒 言

わが国の脳血管疾患の死亡率は、かつては主要死因の第1位を占めていたが、昭和45年の10万人対死亡率178.5をピークに減少し急速な高齢化にもかかわらず、平成26年の死亡率は91.1と半減した[1]。この要因として、高齢者の増加の影響以上に、生活習慣の変化と高血圧管理の進歩と普及が役割を果たしていると考えられる。死

亡数は減少したが、高齢者の増加や降圧薬治療による脳血管疾患の予後の改善等により、総患者数は昭和62年の114万4千人に対して平成8年は172万9千人になった。その後減少し平成23年には123万5千人となったが、平成26年は117万7千人と横ばい状態である[2]。脳卒中は、後遺症として、長期臥床などの原因となり、実際、平成25年には要介護4および5の原因の3割を占めている[3]。これらを鑑みると、降圧のみを目的にした治療だ

けでなく、高血圧者の背景にある複数の心血管疾患の危険因子の存在を明らかにすることが重要と考えられる。

そこで今回、全国健康保険協会（「協会けんぽ」）愛媛支部から愛媛県に提供のあった平成24年度の今治保健所管内の生活習慣病予防健康診査の受診者の検査データを利用して、高血圧者と正常血圧者と比較分析し、動脈硬化対策を念頭にした高血圧管理について検討した。

II. 研究方法

1. 愛媛県と全国健康保険協会愛媛支部との健康診査に関わるデータの覚書について

本研究では、全国健康保険協会（「協会けんぽ」）愛媛支部から愛媛県に健康診査に関わるデータを提供される際に覚書を交わし、関連する法律の遵守等データの適切な取り扱いを確約した上で分析に使用した。そしてデータ分析の成果は、学会発表等を通じて積極的に公開し、公益に還元するように努めることとし、その際には、個人が特定されないよう十分配慮するとしている。

2. 生活習慣病予防健康診査データ分析対象者と検査データ

「協会けんぽ」愛媛支部から提供のあった平成24年度の今治保健所管内の生活習慣病予防健康診査の匿名化された9,709名のデータを用いた。生活習慣病予防健康診査の対象年齢範囲は35歳から74歳であるが、実施年度中に75歳になる者も含むので、今回の年齢範囲は35歳から75歳であった。性別の対象者数は、男性6,803名（平均年齢±標準偏差：50.2±9.7歳）、女性2,906名（49.4±9.3歳）であった。

日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2014」に基づき、収縮期血圧が140mmHg以上または拡張期血圧が90mmHg以上のいずれかの者を高血圧と定義し、対象者を正常血圧、未治療高血圧、降圧薬服薬中正常血圧（以下、服薬中正常血圧）、降圧薬服薬中高血圧（以下、服薬中高血圧）の4群に区分した（以下、血圧型4群）。また未治療高血圧、服薬中正常血圧と服薬中高血圧の3群を高血圧3群、服薬中正常血圧と服薬中高血圧の合計を治療中高血圧とした。

検査データの項目は血圧、腹囲、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、LH比（LDLコレステロール/HDLコレステロール）、AST、ALT、 γ -GTP、空腹時血糖値、尿酸値、推定糸球体濾過量であった。

検査データによる生活習慣病のリスク要因の判定基準は以下の通りである。腹囲長大は、男性85cmまたは女性90cm以上とした。脂質異常のうち、高中性脂肪血症は150mg/dl以上、高LDLコレステロール血症は140mg/dl以上、低HDLコレステロール血症は40mg/dl未満であり、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012版」に従った。一方、2007年の改定により、最近

動脈硬化指数（LH比）となったため、2.5以上を可能性例とした。高尿酸血症の判定基準は7.1mg/dl以上で、協会けんぽ生活習慣病予防健康診査の基準値に従った。糖尿病の判定基準は空腹時血糖126mg/dl以上またはHbA1c 6.5以上の日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド2014-2015」に従った。そして慢性腎臓病（CKD）の判定は、推定糸球体濾過量が、60ml/min/1.73m²未満の腎機能低下が3カ月以上持続する場合とする「エビデンスに基づくCKD診察ガイドライン2013」に従った。

脳卒中既往（以下、脳卒中）、心疾患既往（以下、心疾患）の有無については、健康診査質問票の「医師から〇〇〇に罹っていると指摘された、あるいは治療受けたことがありますか」の回答から確認した。

また喫煙習慣ありは「喫煙指数（1日の喫煙本数×喫煙年数）が100以上、または6カ月以上吸っている者」でかつ、最近1カ月間も吸っている者である。一方、「健康日本21（第二次）」では生活習慣病のリスクが高まる飲酒量は1日の純アルコール摂取量で男性40g以上、女性20g以上とされている[4]ので、今回は男性2合以上、女性1合以上を多量飲酒者とした。非飲酒歴の者は、「飲まない」、「飲めない」である。

3. 分析目的と方法

1) 血圧型4群間の検査データの平均値の比較

正常血圧に対する高血圧のメタボリック症候群を構成する検査データの状態の確認を目的に、血圧型4群間の検査データの平均値の比較を行った。

血圧型4群間の検査データの平均値を年齢調整して比較するために、まず年齢層（35-49歳と50-75歳の2階級）×血圧4群の二元配置分散分析を行い、4群の主効果の有意性を調べた。そして35-44歳、45-54歳、55-64歳、65-75歳の4年齢層を共変量とした共分散分析により年齢調整平均値を推定した。さらに年齢階級と血圧群との交互作用の有意差を調べた。本研究の各検査データは、Levene検定で各母集団が非正規分布とみなされたために、二元配置分散分析を行う前段階で、各検査データを常用対数変換し、正規分布に近づけてから分析を行った。正常血圧に対する高血圧3群の有意差を検定する多重比較検定にはDunnett法を用いた。

アルコール肝障害の場合は肝障害が強度でミトコンドリアに影響するためにAST/ALTは1.0より高くなるが、脂肪肝の場合は障害が軽度で半減期の長いALTが優位になるためにAST/ALTは1.0未満になることで、両者の鑑別に有効であるとの報告がある[5,6]。今回、非飲酒歴の男女に対して、AST/ALTおよび、ALT値の血圧型4群間の平均値を比較するために同様の分析を行い血圧型4群間での脂肪肝の可能性について検討した。

2) 血圧型4群間の健康診査質問票の項目の回答率の比較

正常血圧に対する高血圧者における脳卒中、心疾患および慢性腎臓病の合併や体重増加、生活習慣の状況の確認を目的に血圧型4群間の健診質問票の項目の回答率を

比較した。

健康診査質問票の項目の「はい」「いいえ」を基準変数、年齢層（35-49歳と50-75歳の2階級）と血圧4群を説明変数（いずれもカテゴリー型）とした多重ロジスティック回帰分析を行い、正常血圧に対する高血圧3群の年齢調整オッズ比と95%信頼区間を求めた。さらに年齢階級と血圧群との交互作用の有意差を調べた。

3) 50-75歳の男性における脳卒中、心疾患および慢性腎臓病と各危険因子との関連

本研究の全対象者における脳卒中の70.2%（104名）、心疾患の66.1%（199名）および慢性腎臓病の66.3%（362名）を50-75歳の年齢層の男性が占めていたため、50-75歳の男性の脳卒中、心疾患および慢性腎臓病の発症防止のために各危険因子の関連性について検討した。

脳卒中、心疾患および慢性腎臓病の「なし」「ある」を基準変数、年齢層（50-58歳と59-75歳の2階級）と各危険因子を説明変数（いずれもカテゴリー型）とした多重ロジスティック回帰分析を行い、年齢調整オッズ比とその95%信頼区間を求めた。

さらに脳卒中、心疾患、慢性腎臓病の「なし」「ある」

を基準変数とし、全ての危険因子を説明変数にして多重ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比とその95%信頼区間を求めた。

全て両側検定により、 $p<0.05$ を有意とした。

データの集計、統計学的検定にはSPSS for Windows 12.0Jを用いた。

III. 結果

1. 血圧型4群間の性・年齢構成の比較

正常血圧、未治療高血圧、服薬中正常血圧および服薬中高血圧の4群の性・年齢層（35-44歳、45-54歳、55-64歳、65-75歳の4年齢層）構成を表1に示した。高齢では（35-44歳に比べて65-75歳では）正常血圧の割合が半減したのに対して、服薬中正常血圧と服薬中高血圧の合計（治療中高血圧）の割合は男性で約13倍、女性で約20倍に急増した。治療中高血圧の内、収縮期血圧が140mmHg以上または拡張期血圧が90mmHg以上の何れかであるコントロール不良の服薬中高血圧の割合が、男性では54.0%、女性では46.0%、全体では52.4%を占め

表1 正常血圧、未治療高血圧、服薬中正常血圧および服薬中高血圧の4群の性年齢構成の比較

性別	年代別	正常血圧 A (%)	未治療 高血圧 B (%)	服薬中 正常血圧 C (%)	服薬中 高血圧 D (%)	小計	D/(C+D) ×100 (%)
男性	35-44歳	1,919 (81.2)	373 (15.8)	33 (1.4)	38 (1.6)	2,363	53.5
	45-54歳	1,215 (62.9)	461 (23.8)	110 (5.7)	147 (7.6)	1,933	57.2
	55-64歳	966 (47.4)	479 (23.5)	278 (13.6)	317 (15.5)	2,040	53.3
	65-75歳	187 (40.0)	95 (20.3)	89 (19.1)	96 (20.6)	467	51.9
	小計	4,287 (63.0)	1,408 (20.7)	510 (7.5)	598 (8.8)	6,803	54.0
女性	35-44歳	966 (91.6)	70 (6.6)	9 (0.9)	10 (0.9)	1,055	52.6
	45-54歳	726 (78.4)	130 (14.0)	44 (4.8)	26 (2.8)	926	37.1
	55-64歳	496 (62.5)	158 (20.0)	70 (8.8)	69 (8.7)	793	49.6
	65-75歳	58 (43.9)	26 (19.7)	26 (19.7)	22 (16.7)	132	45.8
	小計	2,246 (77.3)	384 (13.2)	149 (5.1)	127 (4.4)	2,906	46.0
総計		6,533 (67.2)	1,792 (18.5)	659 (6.8)	725 (7.5)	9,709	52.4

血圧型4群の(%)は横列の小計に対する各血圧群の値によるものである。

表2 各検査データ(常用対数変換値)の平均値の正常血圧群と高血圧3群との比較

検査項目	男性					女性				
	35-49歳 N = 3,342 / 50-75歳 N = 3,461				交互作用 P値	35-49歳 N = 1,498 / 50-75歳 N = 1,408				交互作用 P値
	正常血圧 N = 4,287	未治療高血圧 N = 1,408	服薬中正常血圧 N = 510	服薬中高血圧 N = 598		正常血圧 N = 2,246	未治療高血圧 N = 384	服薬中正常血圧 N = 149	服薬中高血圧 N = 127	
腹囲	1.914±0.001	1.937±0.001 ***	1.944±0.002 ***	1.949±0.002 ***	<0.0001	1.877±0.001	1.906±0.003 ***	1.919±0.004 ***	1.927±0.005 ***	<0.001
中性脂肪	2.025±0.004	2.110±0.007 ***	2.099±0.016 ***	2.109±0.011 ***	<0.0001	1.865±0.004	1.929±0.010 ***	1.958±0.017 ***	1.961±0.018 ***	ns
LDLコレステロール	2.083±0.002	2.090±0.003	2.044±0.005 ***	2.061±0.005 ***	<0.05	2.067±0.002	2.094±0.006 ***	2.052±0.009 *	2.041±0.010	<0.05
HDLコレステロール	1.750±0.002	1.745±0.003	1.720±0.005 **	1.738±0.005	ns	1.841±0.002	1.817±0.005 ***	1.795±0.009 ***	1.810±0.009 *	ns
LH比	0.333±0.003	0.345±0.005	0.323±0.008 *	0.323±0.007 *	<0.05	0.226±0.003	0.277±0.008 ***	0.257±0.013 ***	0.231±0.014 *	ns
AST	1.347±0.002	1.399±0.004 ***	1.392±0.007 ***	1.414±0.006 ***	ns	1.282±0.003	1.310±0.006 ***	1.312±0.010 ***	1.312±0.011 ***	ns
ALT	1.353±0.004	1.433±0.006 ***	1.436±0.010 **	1.468±0.010 ***	<0.05	1.178±0.004	1.246±0.010 ***	1.257±0.016 ***	1.270±0.017 ***	ns
γ-GTP	1.544±0.005	1.683±0.008 ***	1.674±0.014 ***	1.724±0.013 ***	ns	1.251±0.005	1.334±0.013 ***	1.340±0.021 ***	1.370±0.022 ***	<0.01
尿酸値	0.773±0.002	0.802±0.003 ***	0.791±0.004	0.812±0.004 ***	<0.001	0.628±0.002	0.655±0.005 ***	0.683±0.009 ***	0.691±0.009 ***	<0.05
推定糸球体濾過量	1.907±0.001	1.904±0.002 ***	1.882±0.004 ***	1.876±0.004 ***	ns	1.926±0.002	1.931±0.004	1.913±0.007 ***	1.921±0.008 *	ns
35-49歳 N = 2,950 / 50-75歳 N = 3,054										
N = 3,817 N = 1,201 N = 452 N = 534										
空腹時血糖	1.997±0.001	2.028±0.002 ***	2.023±0.004 ***	2.036±0.005 ***	ns	1.966±0.001	1.998±0.003 ***	2.012±0.005 ***	2.009±0.006 ***	ns

年齢調整平均とSE(標準誤差)は表1の年齢階級4群を共変量とした共分散分析による。

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$: 正常血圧群に対する他の3群の平均値の多重比較検定(Dunnett法)。

交互作用p値: 年齢階級と血圧型との交互作用。交互作用が有意な場合、血圧型と検査項目との関連の強さが年齢階級によって異なることを意味する。

ていた。

2. 各検査データの平均値の正常血圧群と高血圧3群との比較

対数変換した各検査データの平均値を、正常血圧群と高血圧3群とで二元配置分散分析により比較した結果を男女別に表2に、さらに男女別・年齢階級別に表2付表 (<https://www.niph.go.jp/journal/data/67-2/2-suppl.pdf>) に示した。

男性では、正常血圧群に比べて高血圧3群全てで、腹囲、中性脂肪、AST、ALT、 γ -GTP、空腹時血糖値が高く、推定糸球体濾過量が低かった。このうち、年齢階級と血圧型との交互作用（以下、交互作用）が有意だったのは、腹囲、中性脂肪、ALTであり、低年齢階級ほど血圧型との関係が強かった。また、LDLコレステロールとLH比は服薬中正常血圧と服薬中高血圧で低く、HDLコレステロールは服薬中正常血圧で低く、尿酸値は未治療高血圧と服薬中高血圧で高かった。このうち、交互作用が有意だったのは、LDLコレステロール、LH比（高年齢階級で血圧群との関係が強い）、尿酸値（低年齢階級で血圧群との関係が強い）であった。

女性では、正常血圧群に比べて高血圧3群全てで、腹囲、中性脂肪、LH比、AST、ALT、 γ -GTP、尿酸値、空腹時血糖値が高く、HDLコレステロールが低かった。このうち交互作用が有意だったのは、腹囲、 γ -GTP、尿酸値であり、低年齢ほど血圧群との関係が強かった。また、LDLコレステロールは未治療高血圧で高く、服薬中正常血圧で低く、交互作用が有意であり、高年齢階級で血圧群との関係が強かった。推定糸球体濾過量は治療中高血圧で低かった。

3. 非飲酒歴者におけるAST/ALTとALTの平均値の正常血圧群と高血圧3群との比較

非飲酒歴者におけるAST/ALTとALT（対数変換値）の平均値を正常血圧群と高血圧3群とで二元配置分散分析により比較した結果を男女別に表3に、さらに男女別・年齢階級別に表3付表 (<https://www.niph.go.jp/journal/data/67-2/3-suppl.pdf>) に示した。

男性では、正常血圧に比べて未治療高血圧と服薬中高血圧では、AST/ALTが有意に低く、ALTが有意に高かった。女性では正常血圧に比べて高血圧3群でAST/ALTは有意に低く、ALTは有意に高かった。男女とも交互作用は有意でなかった。

4. 健康診査質問票の項目の回答率に対する正常血圧群を基準とした高血圧3群の年齢調整オッズ比

健診質問票の項目の「はい」の回答率に対する、正常血圧を基準（＝1）としたときの高血圧3群の年齢調整オッズ比（以下オッズ比）を、男女別に表4に、さらに男女別・年齢階級別に表4付表 (<https://www.niph.go.jp/journal/data/67-2/4-suppl.pdf>) に示した。

男性では、正常血圧群に比べて高血圧3群全てで、「慢性腎臓病既往」「20歳時体重から10kg以上増加」「他人より食べる速度が速い」「毎日飲酒」「多量飲酒」が高率で、「喫煙習慣」が低率であった。このうち、年齢階級と血圧型との交互作用（以下、交互作用）が有意だったのは、「20歳時体重から10kg以上増加」「他人より食べる速度が速い」「毎日飲酒」「慢性腎臓病既往」「喫煙習慣」であった。「20歳時体重から10kg以上増加」「他人より食べる速度が速い」「毎日飲酒」は低年齢階級ほど血圧型との関係が強く、「慢性腎臓病既往」「喫煙習慣」は高年齢階級ほど血圧型との関係が強かった。

また正常血圧群に比べて治療中高血圧で「高脂血症治療薬服用」「心疾患既往」「脳卒中既往」が高率であった。

表3 非飲酒歴者におけるAST/ALTとALT（常用対数変換値）の平均値の正常血圧群と高血圧3群との比較

男性					
35-49歳 N = 1,053 / 50-75歳 N = 976					
血圧型	正 常 血 圧 N = 1,408	未治療高血圧 N = 347	服薬中正常血圧 N = 121	服薬中高血圧 N = 153	
検査項目	年齢調整 平均±SE	年齢調整 平均±SE	年齢調整 平均±SE	年齢調整 平均±SE	交互作用 P値
AST/ALT	-0.029±0.004	-0.087±0.007***	-0.071±0.013	-0.110±0.011**	ns
ALT	1.355±0.006	1.467±0.013***	1.427±0.022	1.521±0.019***	ns
女性					
35-49歳 N = 795 / 50-75歳 N = 805					
血圧型	正 常 血 圧 N = 1,226	未治療高血圧 N = 214	服薬中正常血圧 N = 89	服薬中高血圧 N = 71	
検査項目	年齢調整 平均±SE	年齢調整 平均±SE	年齢調整 平均±SE	年齢調整 平均±SE	交互作用 P値
AST/ALT	0.105±0.004	0.059±0.008***	0.047±0.013***	0.039±0.015***	ns
ALT	1.176±0.006	1.247±0.013***	1.253±0.020***	1.273±0.023***	ns

年齢調整平均とSE(標準誤差)は表1の年齢階級4群を共変量とした共分散分析による。

p<0.05, *p<0.01, ****p<0.001: 正常血圧群に対する他の3群の平均値の多重比較検定(Dunnnett法)。

交互作用p値: 年齢階級と血圧群との交互作用。交互作用が有意な場合、血圧型と検査項目との関連の強さが年齢階級によって異なることを意味する。

表4 健診質問票の主な項目の「はい」の回答率に対する正常血圧群を基準とした高血圧3群の年齢調整オッズ比

		男性			
		35-49歳 N = 3,342 / 50-75歳 N = 3,461			
血圧型		正常血圧 N=4,287	未治療高血圧 N=1,408	服薬中正常血圧 N=510	服薬中高血圧 N=598
健診質問票の主な項目	基準群	年齢調整 オッズ比(95%CI)	年齢調整 オッズ比(95%CI)	年齢調整 オッズ比(95%CI)	交互作用 P値
高脂血症治療薬服薬率	1	0.92 (0.68-1.25)	8.67 (6.74-11.14)***	6.48 (5.06-8.30)***	<0.0001
心疾患既往	1	0.79 (0.53-1.20)	3.49 (2.45-4.98)***	3.10 (2.18-4.39)***	<0.0001
慢性腎臓病既往	1	1.43 (1.08-1.88)*	3.33 (2.48-4.47)***	3.81 (2.90-5.00)***	<0.0001
喫煙習慣	1	0.82 (0.72-0.92)**	0.69 (0.56-0.84)***	0.49 (0.40-0.59)***	<0.0001
		35-49歳 N = 3,038 / 50-75歳 N = 3,211			
		N=3,923	N=1,288	N=468	N=570
脳卒中既往	1	1.64 (0.94-2.87)	6.08 (3.64-10.15)***	5.21 (3.14-8.63)***	<0.0001
		35-49歳 N = 3,040 / 50-75歳 N = 3,208			
		N=3921	N=1292	N=467	N=568
20歳時体重から10kg以上増加	1	1.57 (1.38-1.78)***	2.15 (1.75-2.62)***	2.37 (1.97-2.85)***	<0.0001
他人より食べる速度が速い	1	1.16 (1.02-1.33)*	1.43 (1.16-1.76)***	1.51 (1.25-1.82)***	<0.0001
毎日飲酒	1	1.67 (1.47-1.90)***	1.54 (1.27-1.88)***	1.63 (1.36-1.96)***	<0.0001
多量飲酒	1	1.99 (1.71-2.31)***	1.81 (1.43-2.29)***	1.66 (1.34-2.08)***	ns
		女性			
		35-49歳 N = 1,498 / 50-75歳 N = 1,408			
血圧型		正常血圧 N=2,246	未治療高血圧 N=384	服薬中正常血圧 N=149	服薬中高血圧 N=127
健診質問票の主な項目	基準群	年齢調整 オッズ比(95%CI)	年齢調整 オッズ比(95%CI)	年齢調整 オッズ比(95%CI)	交互作用 P値
高脂血症治療薬服薬率	1	0.98 (0.65-1.48)	5.94 (4.03-8.77)***	5.11 (3.36-7.77)***	<0.0001
心疾患既往	1	0.29 (0.07-1.22)	6.22 (3.26-11.85)***	1.16 (0.35-3.92)	<0.01
慢性腎臓病既往	1	0.95 (0.52-1.73)	2.90 (1.65-5.12)***	2.83 (1.54-5.20)***	<0.0001
喫煙習慣	1	1.05 (0.75-1.48)	0.84 (0.45-1.56)	0.31 (0.11-0.85)*	<0.0001
		35-49歳 N = 1,359 / 50-75歳 N = 1,249			
		N=2,010	N=341	N=138	N=119
脳卒中既往	1	1.74 (0.45-6.71)	16.06 (6.10-42.30)***	2.88 (0.58-14.20)	ns
		35-49歳 N = 1,358 / 50-75歳 N = 1,249			
		N=2,009	N=341	N=138	N=119
20歳時体重から10kg以上増加	1	2.99 (2.33-3.82)***	3.90 (2.72-5.60)***	5.03 (3.42-7.42)***	<0.05
他人より食べる速度が速い	1	1.29 (1.01-1.65)*	1.21 (0.83-1.76)	0.94 (0.62-1.43)	<0.01
毎日飲酒	1	1.53 (1.12-2.11)**	0.98 (0.57-1.70)	1.79 (1.10-2.92)*	ns
多量飲酒	1	1.65 (1.23-2.21)***	1.14 (0.69-1.88)	2.17 (1.38-3.40)***	<0.0001

年齢調整オッズ比と95%CI(信頼区間)は多重ロジスティックモデルにより推定。

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001: 正常血圧群に対する高血圧3群の年齢調整オッズ比をWald統計量(カイ二乗値)にて検定。

交互作用p値: 年齢階級と血圧型との交互作用。交互作用が有意な場合、血圧型と検査項目との関連の強さが年齢階級によって異なることを意味する。

喫煙習慣: 「喫煙指数(1日の喫煙本数×喫煙年数)が100以上、または6カ月以上吸っている者」であり、最近1カ月間も吸っている者。

多量飲酒: 男性≥2合/日、女性≥1合/日。

全項目で交互作用が有意であり、「高脂血症治療薬服用」は低年齢階級ほど血圧型との関係が強く、「心疾患既往」「脳卒中既往」は高齢階級ほど血圧型との関係が強かった。

女性では、正常血圧群に比べて高血圧3群全てで、「20歳時体重から10kg以上増加」が高率であり、交互作用は有意で低年齢階級ほど血圧型との関係が強かった。また正常血圧群に比べて治療中高血圧で「高脂血症治療薬服用」「慢性腎臓病既往」が高率であり、両方とも交互作用は有意で「高脂血症治療薬服用」が低年齢階級ほど、「慢性腎臓病既往」は高齢階級ほど血圧型との関係が強かった。正常血圧群に比べて服薬中正常血圧で「心疾患既往」「脳卒中既往」が高率であり、「心疾患既往」の交互作用は有意で高齢階級ほど血圧型との関係が強かった。

た。正常血圧群に比べて服薬中高血圧で「喫煙習慣」が低率であり、交互作用は有意で高齢階級ほど血圧型との関係が強かった。正常血圧群に比べて未治療高血圧で「他人より食べる速度が速い」が高率であり、交互作用は有意で低年齢階級ほど血圧型との関係が強かった。正常血圧群に比べて未治療高血圧と服薬中高血圧で、「毎日飲酒」と「多量飲酒」が高率で、「多量飲酒」の交互作用は有意で低年齢階級ほど血圧型との関係が強かった。

5. 50-75歳男性における脳卒中、心疾患および腎機能障害と各危険因子との関連性

1) 単変量(単変量)ロジスティック回帰分析による脳卒中、心疾患および慢性腎臓病と各危険因子の関連性。
脳卒中、心疾患および慢性腎臓病の「なし」「あり」

と各危険因子との関連を年齢調整オッズ比（以下、オッズ比）で表5に示す。

年齢は50-58歳と59-75歳に区分した。高血圧は、正常血圧に対する未治療高血圧と治療中高血圧に区分した。糖尿病は、正常血糖値・境界域糖尿病に対する未治療糖尿病と治療中糖尿病に区分した。

脳卒中では、年齢、治療中高血圧および心疾患既往のオッズ比は有意に高かったが、高LDLコレステロール血症のオッズ比は有意に低かった。

心疾患では、年齢、腹囲長大、治療中高血圧、治療中糖尿病、脳卒中既往および慢性腎臓病発症のオッズ比が有意に高かったが、高LDLコレステロール血症と喫煙習慣のオッズ比が有意に低かった。

慢性腎臓病では、年齢、腹囲長大、治療中高血圧、高中性脂肪血症、動脈硬化、治療中糖尿病、高尿酸血症お

よび心疾患既往のオッズ比が有意に高かったが、喫煙習慣と毎日飲酒のオッズ比は有意に低かった。

未治療高血圧と治療中高血圧の血圧値（常用対数変換値）の平均値を比較するために、年齢層（50-58歳：N=790と59-75歳：N=962の2階級）×血圧2群（未治療高血圧：N=805と治療中高血圧：N=947）の二元配置分散分析を行った。年齢調整平均値を推定し、さらに年齢階級と血圧群との交互作用の有意差を求めた。未治療高血圧の収縮期血圧の年齢調整平均値±標準誤差（常用対数変換値）：2.197±0.002と拡張期血圧：1.963±0.002は、治療中高血圧の収縮期血圧：2.141±0.002と拡張期血圧：1.923±0.002に比較して両血圧値とも有意に高かった（両方ともP<0.0001）が、交互作用は有意でなかった。同様に未治療糖尿病と治療中糖尿病の空腹時血糖（対数変換値）の平均値を比較するために、年齢層（50-58歳：

表5 50-75歳男性における脳卒中、心疾患および慢性腎臓病と各危険因子との関連性（単変量・年齢調整）

危険因子(説明変数) カテゴリー	目的変数								
	脳卒中			心疾患			慢性腎臓病		
	n/N (%)	年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)	P値	n/N (%)	年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)	P値	n/N (%)	年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)	P値
年齢層									
50-58歳	24/1,632 (1.5)	1		77/1,768 (4.4)	1		127/1,768 (7.2)	1	
59-75歳	80/1,579 (5.1)	3.58(2.25-5.67)	p<0.0001	122/1,693 (7.2)	1.71(1.27-2.29)	p<0.001	235/1,693 (13.9)	2.08(1.66-2.61)	p<0.0001
腹囲長大									
なし	50/1,715 (2.9)	1		84/1,843 (4.6)	1		154/1,843 (8.4)	1	
あり	54/1,496 (3.6)	1.30(0.87-1.92)	ns	115/1,618 (7.1)	1.64(1.22-2.19)	p<0.001	208/1,618 (12.9)	1.673(1.34-2.09)	p<0.0001
高血圧									
正常血圧	23/1,579 (1.5)	1		70/1,709 (4.1)	1		122/1,709 (7.1)	1	
未治療高血圧	17/ 742 (2.3)	1.52(0.80-2.86)	ns	25/ 805 (3.1)	0.74(0.46-1.18)	ns	66/ 805 (8.2)	1.14(0.83-1.56)	ns
治療中高血圧	64/ 890 (7.2)	4.40(2.70-7.18)	p<0.0001	104/ 947 (11.0)	2.70(1.96-3.72)	p<0.0001	174/ 947 (18.4)	2.64(2.06-3.39)	p<0.0001
高中性脂肪血症									
なし	80/2,302 (3.5)	1		149/2,479 (6.0)	1		244/2,479 (9.8)	1	
あり	24/ 909 (2.6)	0.81(0.51-1.29)	ns	50/ 982 (5.1)	0.87(0.63-1.21)	ns	118/ 982 (12.0)	1.32(1.05-1.67)	p<0.05
高LDLコレステロール血症									
なし	89/2,311 (3.9)	1		160/2,482 (6.4)	1		253/2,482 (10.2)	1	
あり	15/ 900 (1.7)	0.46(0.26-0.80)	p<0.01	39/ 979 (4.0)	0.63(0.44-0.90)	p<0.05	109/ 979 (11.1)	1.17(0.92-1.49)	ns
低HDLコレステロール血症									
なし	92/2,914 (3.2)	1		183/3,143 (5.8)	1		319/3,149 (10.1)	1	
あり	12/ 297 (4.0)	1.28(0.69-2.38)	ns	16 / 318 (5.0)	0.85(0.50-1.44)	ns	'43/ 318 (13.5)	1.38(0.98-1.95)	ns
動脈硬化(LH≥2.5)									
なし	72/2,054 (3.5)	1		141/2,222 (6.3)	1		196/2,222 (8.8)	1	
あり	32/1,157 (2.8)	0.84(0.55-1.28)	ns	58 /1,239 (4.7)	0.75(0.54-1.02)	ns	166/1,239 (13.4)	1.68(1.35-2.01)	p<0.0001
糖尿病									
正常・境界域	84/2,782 (3.0)	1		153/2,985 (5.1)	1		293/2,985(9.8)	1	
未治療糖尿病	9/ 193 (4.7)	1.48(0.73-3.00)	ns	13/ 218 (6.0)	1.14(0.64-2.05)	ns	'22/ 218 (10.1)	0.99(0.63-1.57)	ns
治療中糖尿病	11/ 236 (4.7)	1.32(0.69-2.52)	ns	33/ 258 (12.8)	2.53(1.69-3.79)	p<0.0001	'47/ 258 (18.2)	1.86(1.32-2.61)	p<0.001
高尿酸血症									
なし	84/2,460 (3.4)	1		148/2,650 (5.6)	1		199/2,650 (7.5)	1	
あり	20/ 751 (2.7)	0.85(0.51-1.39)	ns	51/ 811 (6.3)	1.19(0.85-1.65)	ns	'163/ 811 (20.1)	2.34(1.85-2.95)	p<0.0001
喫煙習慣									
なし	78/2,075 (3.8)	1		148/2,243 (6.6)	1		275/2,243(12.3)	1	
あり	26/1,136 (2.3)	0.67(0.42-1.06)	ns	51/1,218 (4.2)	0.65(0.47-0.90)	p<0.01	'87/1,218 (7.1)	0.59(0.45-0.75)	p<0.0001
毎日飲酒									
なし	59/1,688 (3.5)	1		100/1,691 (5.9)	1		220/1,691(13.0)	1	
あり	43/1,516 (2.8)	0.78(0.52-1.17)	ns	89/1,517 (5.9)	0.98(0.73-1.32)	ns	115/1,517 (7.6)	0.54(0.42-0.68)	p<0.0001
脳卒中既往									
なし				175/3,107 (5.6)	1		316/3,107(10.2)	1	
あり				16/ 104 (15.4)	2.69(1.54-4.71)	p<0.001	'19/ 104 (18.3)	1.65(0.99-2.77)	ns
心疾患治療中									
なし	88/3,020 (2.9)	1					326/3,262(10.0)	1	
あり	16/ 191 (8.4)	2.69(1.54-4.71)	p<0.001				'36/ 199 (18.1)	1.83(1.25-2.69)	p<0.01
慢性腎臓病発症									
なし	85/2,876 (3.0)	1		163/3,099 (6.3)	1				
あり	19/ 335 (5.7)	1.65(0.99-2.77)	ns	36/ 362 (9.9)	1.83(1.25-2.69)	p<0.01			

年齢調整オッズ比と95%信頼区間はロジスティック回帰分析により推定。年齢オッズ比は粗オッズ比である。

n/N:該当人数/総人数

P値:Wald統計量(カイ二乗値)に基づいて検定

喫煙習慣:「喫煙指数(1日の喫煙本数×喫煙年数)が100以上、または6カ月以上吸っている者」であり、最近1カ月間も吸っている者

N=190と59-75歳：N=267の2階級）×糖尿病2群（未治療糖尿病：N=218と治療中糖尿病：N=239）の二元配置分散分析を行い、年齢調整平均値を推定し交互作用の有意差を求めた。未治療糖尿病：年齢調整平均値±標準誤差 2.189 ± 0.007 は、治療中糖尿病： 2.162 ± 0.007 に比較して有意に高かった（ $P < 0.01$ ）。交互作用は有意でなかった。

2) 多重ロジスティック回帰分析による脳卒中、心疾患および慢性腎臓病と各危険因子の関連性。

脳卒中、心疾患および慢性腎臓病の危険因子を推測するため多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した（表6）。

脳卒中では、年齢、治療中高血圧および心疾患のオッズ比は有意に高かった。心疾患では、腹囲長大、治療中高血圧、治療中糖尿病および脳卒中のオッズ比は有意に高かったが、動脈硬化のオッズ比は有意に低かった。慢性腎臓病では、年齢、治療中高血圧、動脈硬化、治療

中糖尿病および高尿酸血症のオッズ比は有意に高かったが、喫煙習慣と毎日飲酒のオッズ比は有意に低かった。

6. 喫煙習慣と毎日飲酒の各検査データの平均値の「なし」群と「あり」群との比較（高脂血症治療者を除く男性）

表6の多重ロジスティック回帰分析の結果から、慢性腎臓病既往に対して喫煙習慣と毎日飲酒のオッズ比が有意な負の相関を示したので、両者の検査データへの影響を確認する目的に、高脂血症治療を除外した男性において各検査データ（常用対数変換値）の平均値を二元配置分散分析により、喫煙習慣と毎日飲酒の「なし」「あり」で比較した（表7）。さらに年齢階級別に表7付表（<https://www.niph.go.jp/journal/data/67-2/7-suppl.pdf>）に示した。

喫煙習慣では「なし」群に比べて「あり」群では中性脂肪とLH比が高く、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロールが低かった。

表6 50-75歳男性における脳卒中、心疾患および慢性腎臓病と各危険因子の関連性（多変量調整）

危険因子 (説明変数)	カテゴリー	目的変数							
		脳卒中 (なし:N=3,102 ある:N=102)		心疾患 (なし:N=3,015 ある:N=189)		慢性腎臓病(なし:N=2,864 ある:N=330)			
		オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
年齢層	(50-58歳/59-75歳)	2.95 (1.81-4.82)	$p < 0.0001$	1.35 (0.98-1.85)	ns	2.00 (1.55-2.57)	$p < 0.0001$		
腹囲長大	(あり/なし)	1.06 (0.70-1.61)	ns	1.42 (1.03-1.94)	$p < 0.05$	1.18 (0.92-1.52)	ns		
高血圧	(正常血圧/未治療高血圧)	1.70 (0.89-3.25)	ns	0.70 (0.43-1.14)	ns	1.08 (0.77-1.51)	ns		
	(正常血圧/治療中高血圧)	4.35 (2.58-7.33)	$p < 0.0001$	2.12 (1.49-3.01)	$p < 0.0001$	2.33 (1.76-3.09)	$p < 0.0001$		
動脈硬化(LH ≥ 2.5)	(あり/なし)	0.87 (0.55-1.36)	ns	0.68 (0.48-0.96)	$p < 0.05$	1.42 (1.10-1.82)	$p < 0.01$		
糖尿病	(正常・境界域/未治療糖尿病)	1.26 (0.61-2.61)	ns	1.04 (0.56-1.92)	ns	0.95 (0.57-1.58)	ns		
	(正常・境界域/治療中糖尿病)	0.88 (0.45-1.73)	ns	2.10 (1.37-3.22)	$p < 0.001$	1.62 (1.11-2.38)	$p < 0.05$		
高尿酸血症	(あり/なし)	0.68 (0.40-1.16)	ns	1.02 (0.71-1.47)	ns	3.48 (2.70-4.48)	$p < 0.0001$		
喫煙習慣	(あり/なし)	0.86 (0.54-1.38)	ns	0.76 (0.54-1.07)	ns	0.63 (0.48-0.83)	$p < 0.01$		
毎日飲酒	(あり/なし)	0.70 (0.46-1.07)	ns	0.94 (0.69-1.29)	ns	0.49 (0.38-0.63)	$p < 0.0001$		
慢性腎臓病	(あり/なし)	1.28 (0.74-2.23)	ns	1.42 (0.94-2.17)	ns	—	—		
心疾患	(あり/なし)	1.84 (1.01-3.36)	$p < 0.05$	—	—	1.38 (0.90-2.11)	ns		
脳卒中	(あり/なし)	—	—	1.95 (1.08-3.51)	$p < 0.05$	1.36 (0.79-2.35)	ns		

P値:Wald統計量(カイ二乗値)に基づいて検定

喫煙習慣:「喫煙指数(1日の喫煙本数×喫煙年数)が100以上、または6カ月以上吸っている者」であり、最近1カ月間も吸っている者
オッズ比と95%信頼区間は、多重ロジスティック回帰分析(全ての要因を同時に投入)により推定

表7 喫煙習慣と毎日飲酒の「なし」と「あり」での各検査データ（常用対数変換値）の平均値の比較（高脂血症治療者を除く男性）

検査項目	喫煙習慣			毎日飲酒		
	35-49歳 N = 3,229 / 50-75歳 N = 3,008			35-49歳 N = 2,931 / 50-75歳 N = 2,784		
	なし N = 3,621	あり N = 2,616	交互作用 P値	なし N = 3,335	あり N = 2,380	交互作用 P値
腹囲	1.924 $\pm$ 0.001	1.920 $\pm$ 0.001***	ns	1.925 $\pm$ 0.001	1.918 $\pm$ 0.001***	< 0.05
収縮期血圧	2.110 $\pm$ 0.001	2.101 $\pm$ 0.001***	ns	2.102 $\pm$ 0.001	2.114 $\pm$ 0.001***	ns
拡張期血圧	1.900 $\pm$ 0.001	1.888 $\pm$ 0.001***	ns	1.890 $\pm$ 0.001	1.905 $\pm$ 0.001***	ns
中性脂肪	2.027 $\pm$ 0.004	2.080 $\pm$ 0.005***	ns	2.048 $\pm$ 0.004	2.054 $\pm$ 0.005	ns
LDL	2.088 $\pm$ 0.002	2.077 $\pm$ 0.002***	< 0.05	2.100 $\pm$ 0.002	2.057 $\pm$ 0.002***	ns
HDL	1.760 $\pm$ 0.002	1.729 $\pm$ 0.002***	ns	1.722 $\pm$ 0.002	1.779 $\pm$ 0.002***	ns
LH比	0.327 $\pm$ 0.003	0.348 $\pm$ 0.003***	ns	0.378 $\pm$ 0.003	0.278 $\pm$ 0.004**	ns

年齢調整平均とSE(標準誤差)は表1の年齢階級4群を共変量とした共分散分析による。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$:「なし」群に対する「あり」群の平均値の独立した標本のt検定。

交互作用p値:年齢階級と「なし」「あり」との交互作用。交互作用が有意な場合、「あり」群と検査項目との関連の強さが年齢階級によって異なることを意味する。

喫煙習慣:「喫煙指数(1日の喫煙本数×喫煙年数)が100以上、または6カ月以上吸っている者」であり、最近1カ月間も吸っている者。

このうち年齢階級と「なし」と「あり」の交互作用が有意だったのは、LDLコレステロールであり高年齢階級ほど「なし」と「あり」の関係が強かった。

毎日飲酒では「なし」群に比べて「あり」群では収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪、HDLコレステロールが高く、腹囲、LDLコレステロール、LH比が低かった。このうち年齢階級と「なし」と「あり」の交互作用が有意だったのは、腹囲であり低年齢階級ほど「なし」と「あり」の関係が強かった。

7. 拡張期血圧レベルと心疾患出現の推移における降圧薬服薬群と非服薬群との比較

降圧薬服用による冠動脈疾患の発症を増加させる「J型カーブ」現象を確認するために、50-75歳の男女における拡張期血圧レベルと心疾患既往の出現との関係を降圧薬服薬群と非服薬群で比較をした。拡張期血圧レベルごとの心疾患既往の出現率を図1に示す。

男女ともに、非服薬群の心疾患既往の出現率は、拡張期血圧レベルの低値による変化はないが、服薬群は70mmHg未満から著しく上昇した。年齢調整オッズ比の推移は、男性では「非服薬群70-79mmHg」に比べて、服薬群の5区分全てで有意に高かった（全て： $p<0.01$ ）。

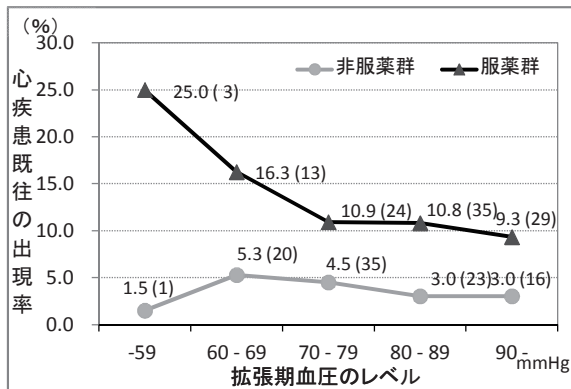
女性では「非服薬群70-79mmHg」に比べて、「服薬群60-69mmHg」と、「服薬群70-79mmHg」で有意に高かった（いずれも： $p<0.01$ ）。

IV. 考察

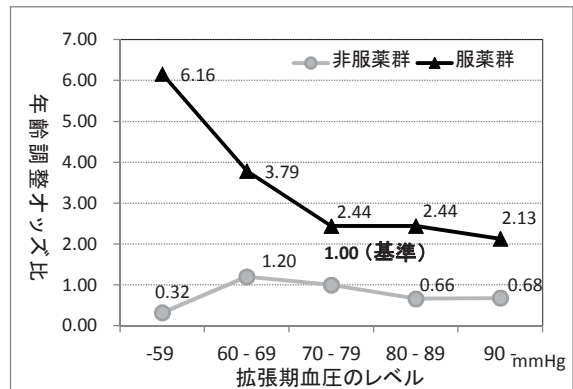
1. コントロール不良高血圧の状況について

本研究対象である中小企業の労働者において、目標血圧値140/90mmHg未満に達しない服薬中高血圧者の割合は、降圧薬服薬者の中の52.4%であった。降圧薬の投与を受けても血圧のコントロールが目標値に到達していない治療抵抗性高血圧は、クラスの異なる3剤の降圧薬を用いても血圧が目標まで下がらないものと定義される[7]。今回は、降圧薬の服薬内容が不明なコントロール不良高血圧であるが、治療抵抗性高血圧と同様な対策が必要と考えられる。

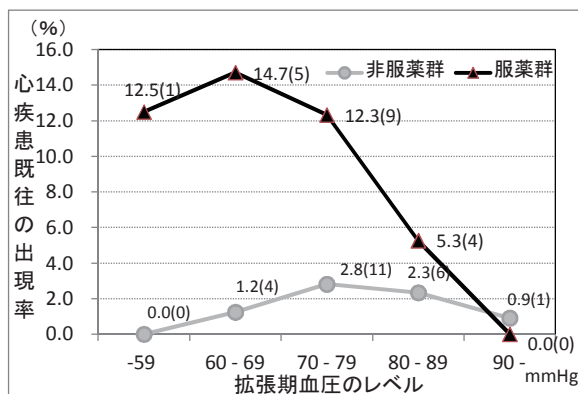
治療抵抗性高血圧の頻度は、本邦の報告では実地医家を主としたJ-HOME研究では3剤以上服薬して血圧コントロールが不十分の人は13%であった[8]。一方、高リスク高血圧患者を多く含む大規模臨床試験CASE-Jでは、使用薬剤数が約1.5剤で、目標血圧（140/90mmHg未満）の達成率は約60%であり[9]、また実地医家を対



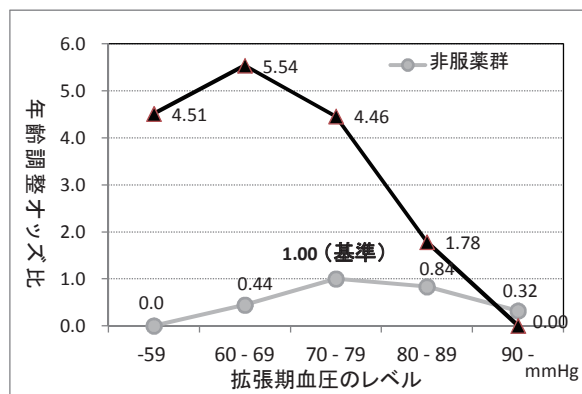
50-75歳男性 N=3461 心疾患既往出現数 n=199



年齢調整オッズ比の推移 (50-75歳男性)



50-75歳女性 N=1408 心疾患既往出現数 n=41



年齢調整オッズ比の推移 (50-75歳女性)

図1 拡張期血圧レベルと心疾患既往の出現率

象としたJ-HOME研究では使用薬剤数が平均1.7剤で、コントロールの不良の割合は、診察室の血圧値が58%であり、家庭の血圧値の目標血圧値135/85mmHg未満への未達成率は66%であり、共にコントロールされていた人の割合は19%であった[10]。以上のことから、今回の対象者の治療中高血圧におけるコントロール不良高血圧が約50%を占めることは、他の報告に比べて特に高率でないと考えられた。

コントロール不良高血圧の要因として肥満や過度の飲酒などがあるが、今回の治療中高血圧者では正常血圧者と高血圧者と間で平均値や割合に差はなかった。その他の要因で高頻度なのはアドヒアランス（患者が病気や治療の必要性について理解し自発的、積極的に治療を続けるより望ましい姿勢）の不良[11]であり、今回の要因として考えられた。主治医は患者と十分なコミュニケーションをとり、高血圧がどのような疾患で、治療法と治療による効果や副作用などを十分に説明し、患者参加型の治療を行うことが重要と考えられる。

2. メタボリック症候群の構成因子としての高血圧について

本研究の対象者では、正常血圧に比べて未治療および治療中高血圧は、腹囲、中性脂肪、血糖値の平均値が有意に高く、HDLコレステロールの平均値は有意に低かった。これらの結果は、高血圧は正常血圧に比較してメタボリック症候群（以下、Mets）の構成因子である内臓肥満、脂質代謝異常および耐糖能異常を保有する可能性が高いと推測された。その誘因として、高血圧は正常血圧に比較して、若い時に比べて顕著な体重増加とそれを惹起する早食いなどの食習慣、多量飲酒の習慣などの割合の高率が考えられた。一方、男性のLDLコレステロールの平均値は正常血圧に比べて、治療中高血圧では有意に低かったが、高脂血症治療薬の服用率が有意に高いことが関連したと考えられた。

3. 未治療高血圧と治療中高血圧の脳卒中、心疾患、慢性腎臓病との関連について

検査データの平均値から、未治療高血圧は治療中高血圧と同程度にMetsの構成リスクを保有し、さらに50-75歳の男性では、未治療高血圧の収縮期および拡張期血圧値の年齢調整平均値は、治療中高血圧に比較し、収縮期、拡張期の血圧値で有意に高値であり、年齢階級と血圧群との交互作用に有意差はなかった（未治療高血圧と治療中高血圧の間で年齢差の影響はないと考えられる）。血圧値の観点からは、未治療高血圧による脳心血管疾患発症の危険性は、治療中高血圧より高いと考えられたが、実際には単変量（年齢調整）および多重ロジスティック回帰分析を用い検討した結果では脳卒中、心疾患、慢性腎臓病と関連性が認められたのは治療中高血圧であった。

日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2014」によると、初診時の血圧値が140-159/90-99mmHgのI度高

血圧で、他に危険因子、臓器障害や心血管病を認めない低リスク患者の場合は、生活習慣修正の指導を行い、生活習慣修正の指導のみで140/90mmHg未満に血圧が下がらない場合には、一定期間（3か月以内）後に降圧薬治療を開始するとしている。しかし降圧薬治療により、高血圧は正常化されるが、Mets状態は改善されず継続すると考えられる。そのため治療中高血圧は正常血圧であっても、未治療高血圧に比較して、Metsの状態が長期間になり、動脈硬化が進行していたと推測される。この関係は未治療糖尿病と治療中糖尿病にも推測された。

Mets対策は、構成する各疾患の服薬治療だけでなく、Mets状態の長期間の継続を防止するために、栄養管理や運動等による内蔵脂肪の減少と言った根本的な対策が必要である。

4. 脳卒中発症の要因について

本研究の脳卒中は、医師から指摘された者であるため、発症時の症状は軽症あるいは無症候性脳血管障害の可能性がある。ところで無症候性脳梗塞の多くは深脳部のラクナ梗塞[12]であり、ラクナ型無症候性脳梗塞の危険因子は境界域高血圧も含め高血圧が長期間持続することが示されている[13]。そしてMetsは症候性脳梗塞だけでなく、無症候性脳梗塞などの病変の危険因子[14,15]とする報告がある。本研究の脳卒中の危険因子として加齢、治療中高血圧および心疾患との関連性が認められた。無症候性脳梗塞の危険因子としては高血圧が重要であり、中高年者に高血圧があれば、早めに血圧を適正にコントロールすることで、無症候性脳梗塞をある程度予防できる可能性が考えられている[16]。しかし高血圧にMetsが合併している病態が長期間に及ぶ場合は、症状がなくても定期的に脳CTやMRI検査を受けることが大切である。

5. 心疾患発症の要因について

Metsにおける心血管疾患発症および心血管死亡リスクは非Metsより1.5～2倍高い[17]。一方、本研究では、男女の50-75歳以上の降圧薬服用者には70mmHg未満から心疾患の出現率が著しく増加する「J型カーブ」現象が、心疾患発症の一要因として関与する可能性が考えられた。以前から降圧薬服用者では、拡張期血圧の過度の降圧により拡張期の冠灌流が減少することが冠動脈疾患の発症を増加させる「J型カーブ」現象の可能性が指摘されている[18,19]。最近でも心筋虚血の存在が疑われる場合には、拡張期血圧が60mmHg未満への降圧は注意を要することがAmerican Heart Associationの治療ガイドラインに指摘されている[20]。脳卒中や虚血性心疾患を合併し治療を受けている者や高齢者では、降圧薬により拡張期血圧の過度の降圧が容易に惹起され、冠動脈疾患等の病態が悪化する可能性があるため、医療機関以外でも頻回で定期的な血圧管理が必要である。

6. 慢性腎臓病発症の要因について

本邦の疫学研究では、Metsは慢性腎臓病の危険因子であり、Metsの構成因子数が多くなるにつれ、慢性腎臓病のリスクが高くなる[21,22]。本研究の慢性腎臓病発症の要因として、加齢や高血圧、動脈硬化および糖尿病といったMetsの構成因子との関連が認められたが、高尿酸血症には最も高い関連性を認めた。最近の疫学研究からは、高尿酸血症は独立して慢性腎臓病の発症と密接な関連を示している[23-25]。今後、高尿酸血症は痛風関節炎の明確なリスクにだけでなく、高血圧、脂質異常症や糖代謝異常と並ぶ慢性腎臓病のリスクになることが示唆された。

7. 高血圧と非アルコール性脂肪性肝疾患の関連について

本研究の飲酒歴のない高血圧は、正常血圧に比べてAST/ALTの平均値が有意に低く、ALTの平均値が有意に高いことから、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）発生の可能性が推測された。そしてNAFLDは、内臓脂肪型肥満を基盤にインスリン抵抗性をきたして発症するMetsの肝病変と位置づけられている[26]。さらにNAFLDは、その中から線維化の進行する非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を発症し、特にNASHが増悪した場合には、肝硬変、肝細胞癌まで進展する[27,28]。NASHの病態を明らかにし、的確な治療により線維化進行例を減少させることが可能である。ウエスト周囲長過大の場合は、腹部超音波検査によりNAFLDの有無を確認し、それを放置しないことが大切である。

8. 喫煙習慣と毎日飲酒の影響

本研究では、喫煙習慣の「なし」に比べて「あり」の収縮期、拡張期血圧の平均値は有意に低かったが、一方では中性脂肪の平均値は有意に高く、HDLコレステロールの平均値は有意に低く、動脈硬化指数の平均値は有意に高率になった。低HDL血症は、Metsの一つの診断基準となっており、喫煙者がMetsを発症すると、男性では心血管系疾患の発症が特に増加するとされており[29]、禁煙は必須と考えられる。

一方、本研究では、毎日飲酒の「なし」に比べて「あり」の収縮期、拡張期血圧の平均値は有意に高かった。しかし中性脂肪の平均値は「なし」に比較して高かったが、LDLコレステロールの平均値は有意に低く、HDLコレステロールの平均値は有意に高く、動脈硬化指数の平均値は有意に低かった。飲酒習慣は、血圧上昇の原因となる[30]が、高血圧患者では少量の飲酒はむしろ心血管病のリスクを改善し、飲酒量と心血管疾患発生にはU型の関係を示すという疫学研究がある[31]。そして日本人の疫学研究でもエタノール20 g/日以下のアルコール摂取は慢性腎臓病の発症リスクが低いとした報告もある[32]。一方、大量飲酒（エタノール60 g/日以上）は高血圧や電解質異常、慢性腎臓病や末期腎不全のリスクとなる[33]との報告もある。毎日飲酒の男性は、1日2合未満の飲

酒量が勧められる。

9. 中小企業におけるメタボリック症候群の現況

本研究の中小企業の従業員を対象に実施された生活習慣病予防健康診査の結果分析より、著者が約20年前に40～84歳の住民への健康診査で把握した病態[34]が、現在ではMetsとして拡大化していることが推測された。さらに労働者に関する厚生労働省の健康診断結果調べ（労働者数50人以上の事業場のデータ）[35]では、全体の有所見率は平成3年の27.4%から年々漸増し、平成28年は53.8%になっている。そして高血圧が7.7%から15.4%、肝機能異常が10.1%から15.0%、脂質代謝異常が13.6%から32.2%、さらに耐糖能異常は平成11年の7.9%から11.0%とMetsの構成因子である項目の有所見率が増加している。今回の中小企業の従業員の健康診査データを分析することで、今後、Metsがさらに増加する可能性があり、早急な対策が必要と考えられる。

10. メタボリック症候群の対策について

Metsの治療の基本は生活習慣の改善にあり、食事療法や運動療法により本症候群に伴う各種病態の改善が認められている。厳格な生活習慣の改善により、Metsの全ての構成要素に改善が認められる[36-38]。5～10%の体重減少でもMetsの有効な改善[38]や新規の糖尿病発症の抑制[40]が認められ、内臓脂肪の減量が心血管疾患発症の抑制に繋がるなどの報告がある[41]。このようなMets対策の情報を従業員が具体的に習得し実践することは重要であると考えられる。

V. 結論

本研究から正常血圧に比べて高血圧3群にはメタボリック症候群を構成する因子の集積が明らかになった。また脳卒中、心疾患および慢性腎臓病の発症や増悪の予防には、疾患別の服薬治療だけでなく内臓脂肪減少などの根本的なメタボリック症候群対策の必要性が示唆された。

参考文献

- [1] 厚生労働省人口動態・保健社会統計課. 平成26年人口動態統計 死亡数、性・年齢（5歳階級・死因（死因簡単分類）・死因の場所別. e-Stat政府統計窓口総務省統計局. 2015年9月3日公表.
- [2] 厚生労働大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課保健統計室, 編. 平成26年患者調査 統計表9 総患者数 性年次主な傷害別. 2014.
- [3] 厚生労働大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課世帯統計室, 編. 要介護度別にみた介護が必要となった主な原因の構成割合. 平成25年国民生活基礎調査. 2014.

- [4] 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会 次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会. ④飲酒 ii. 基本的な考え方生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合の減少. 健康日本21(第2次)の推進に関する参考資料. 2012. p.116-117.
- [5] Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):1018-1022.
- [6] Zamin JI, de Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. The importance of AST / ALT rate in nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 2002;39(1):22-26.
- [7] Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51:1403-1419.
- [8] Oikawa T, Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al. J HOME Study Group. Characteristics of resistant hypertension determined by self measured blood pressure at home and office blood pressure measurements: the J HOME study. *J Hypertens.* 2006;24:1737-1743.
- [9] Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Fujimoto A, Ueshima K, et al. CASE J Trial Group. The optimal target blood pressure for antihypertensive treatment in Japanese elderly patients with high risk hypertension: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE J) trial. *Hypertens Res.* 2008;31:1595-1601.
- [10] Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J HOME study. *J Hypertens.* 2005;23:1653-1660.
- [11] Bunker J, Callister W, Chang CL, Sever PS. How common is true resistant hypertension? *J Hum Hypertens.* 2011;25:137-140.
- [12] Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol.* 1998;55:1217-1225.
- [13] 小林祥泰. 無症候性脳梗塞－教育講演. 日内会誌. 1997;86:106-107.
- [14] Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke.* 2006;37:466-470.
- [15] Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology.* 2007;69:974-978.
- [16] Vermeer SE, Heijer DT, Koudstaal PJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam scan study. *Stroke.* 2003;34:392-396.
- [17] Mottillo S, Filiton KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am CollCardiol.* 2010;56:1113-1132.
- [18] Farnett L, Mulrow C, Linn W, Lucey C, Tuley M. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. *JAMA.* 1991;265:489-495.
- [19] Messerli FH, Panjath GS. The J-Curve Between Blood Pressure and Coronary Artery Disease or Essential Hypertension : Exactly How Essential? *J Am CollCardiol.* 2009;54:1827-1834.
- [20] Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease; a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2007;115:2761-2788.
- [21] Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:383-391.
- [22] Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2364-2373.
- [23] Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res.* 2001;24:691-697.
- [24] Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:264-272.
- [25] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braunet R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2407-2413.
- [26] 橋本悦子. NAFLDとNASHの疫学. 最新医学. 2008;63:

- 1672-1677.
- [27] Younossi ZM. Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steato hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:2-12.
- [28] 野崎雄一, 藤田浩司, 米田正人, 前山史郎, 中島淳. NAFLD/NASHの診断. *最新医学*. 2008;63:1678-1682.
- [29] Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A. Risk of smoking metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease: comparison of relative contribution in urban Japanese population. *Circ J*. 2009;73:2258-2263.
- [30] Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, et al. NIPPON DATA90 Research Group. The proportion of individuals with alcohol induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res*. 2007;30:663-668.
- [31] Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Wakabayashi I, Okayama A, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res*. 2013;36:58-64.
- [32] Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int*. 2007;71:159-166.
- [33] Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol*. 2006;164:263-271.
- [34] 富田直明. 基本健康診査における降圧薬服用者の循環器疾患の危険因子について. *日本公衆衛生雑誌*. 1998;45:112-120.
- [35] 厚生労働省労働基準局安全衛生部労働衛生課. 集計結果—統計表一覧. 定期健康診断報告. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/127-1.html> (accessed 2018-04-11)
- [36] Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, et al. Effect of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity*. 2007;15:2478-2484.
- [37] Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, et al. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care*. 2007;30:2392-2394.
- [38] Ryo M, Nakamura T, Funahashi T, Noguchi M, Kishida K, Okauchi Y, et al. Health education "Hokenshido" program reduced metabolic syndrome in the Amagasaki visceral fat study. Three-year follow-up study of 3,174 Japanese employees. *Intern Med*. 2011;50:1643-1648.
- [39] Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hämäläinen H, et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2008;31:805-807.
- [40] Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al (Diabetes Prevention Program Research Group). 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-1686.
- [41] Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M, Morita S, Ogawa T, et al. 4-year Follow-up of cardiovascular events and changes in visceral fat accumulation after health promotion program in the Amagasaki Visceral Fat Study. *Atherosclerosis*. 2010;212:698-700.