

博士論文

肥満男性における定期的な有酸素性運動および
食習慣改善が糖負荷前後の中心血圧に与える影響

平成 29 年度

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 スポーツ医学専攻

吉川 徹

目次

研究業績

第1章 序論

1-1 研究の背景	1
1-2 研究の目的	3
1-3 研究の意義	3

第2章 文献研究

2-1 肥満と心血管疾患	4
2-2 動脈の構造と機能	6
2-3 中心血圧	11
2-3-1 測定・評価	11
2-3-2 加齢との関連	13
2-3-3 肥満との関連	15
2-3-4 運動習慣との関連	16
2-3-5 食習慣との関連	17
2-3-6 食後・糖負荷後の応答	18

第3章 課題設定	20
----------	----

第4章 研究課題1: 肥満男性における12週間の有酸素性運動および食習慣改善の
併用介入が空腹時の中心血圧に与える影響

4-1 緒言	23
4-2 方法	23
4-3 結果	29
4-4 考察	34

第5章 研究課題2: 肥満男性における12週間の食習慣改善介入が糖負荷前後の
中心血圧に与える影響

5-1 緒言	37
5-2 方法	37
5-3 結果	43
5-4 考察	48

第6章 研究課題3: 肥満男性における12週間の有酸素性運動介入が糖負荷前後の
中心血圧に与える影響

6-1 緒言	51
6-2 方法	51
6-3 結果	57
6-4 考察	62

第7章 総合討論	66
第8章 結論	71
謝辞	72
引用文献	73

研究業績

本博士論文は、下記の原著論文に未公表データを追加して執筆された。

- 1) **Toru Yoshikawa**, Asako Zempo-Miyaki, Hiroshi Kumagai, Kanae Myoenzono, Rina So, Takehiko Tsujimoto, Kiyoji Tanaka, Seiji Maeda (2018) Relationships between serum free fatty acid and pulse pressure amplification in overweight/obese men: insights from exercise training and dietary modification. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 62(2):1-5
- 2) **Toru Yoshikawa**, Hiroshi Kumagai, Kanae Myoenzono, Asako Zempo-Miyaki, Takehiko Tsujimoto, Kiyoji Tanaka, Seiji Maeda (2017) Effects of dietary modification with weight loss on central blood pressure during oral glucose tolerance test in overweight/obese men. *Artery Research* 20:27-34
- 3) **Toru Yoshikawa**, Hiroshi Kumagai, Kanae Myoenzono, Takehiko Tsujimoto, Kiyoji Tanaka, Seiji Maeda (2018) Aerobic exercise training normalizes central blood pressure regulation after oral glucose loading in overweight/obese men. *Clinical and Experimental Hypertension* (in press)

第1章 序論

1-1 研究の背景

心疾患や脳血管疾患などの心血管疾患（循環器系疾患）は、我が国における死因全体の約4分の1を占めている（厚生労働省, 2017c）。さらに、国民医療費のうち心血管疾患にかかる医科診療費は最も高額であることが報告されている（厚生労働省, 2017a）。このような現状から、心血管疾患を予防することは、我が国における重要な課題の1つであると考えられる。心血管疾患の予防には、血圧の管理が重要である（World Heart Federation, 2017）。血圧は、上腕動脈をはじめとする末梢動脈における末梢血圧と、心臓近位の大動脈における中心血圧の2種類に大別される。これまでに、末梢血圧の上昇は、心血管疾患の独立した危険因子であることが明らかにされている（Stokes et al., 1989; Grundy et al., 1999）。さらに、大動脈起始部の血圧である中心血圧は、心臓に対する直接的な負荷を表すため、末梢血圧よりも心血管疾患の発症や罹患・重症度と強く関連することが報告されている（Wang et al., 2009; Kollias et al., 2016）。このことから、中心血圧を低下させることは、心血管疾患の予防および軽減に重要であると考えられる。

一方、生活習慣の変化により世界中で肥満者が増加しており（World Health Organization, 2017a）、我が国においては、特に肥満男性の増加が問題となっている（厚生労働省, 2008; 2017b）。肥満は本態性高血圧の65–75%を説明し得ることが報告されていることから（Garrison et al., 1987）、肥満の原因となる生活習慣（過食、運動不足）を是正することは血圧コントロールのために重要であると考えられる。実際に、先行研究にて、肥満男性における定期的な有酸素性運動および食習慣改善の併用介入により、中心血圧および上腕血圧は著明に低下することが報告されている（Higashino et al., 2013; Kumagai et al., 2015）。ただし、肥満者の中心血圧に対する定期的な有酸素性運動と食習慣改善それぞれの効果は十分に明らかにされていない。各単独介入の効果を知ることは、肥満者における生活習慣改善プログラムの処方に必要なである。

中心血圧には日内変動があり (Williams et al., 2013)、近年、24 時間の中心血圧モニタリングの重要性が注目されている (Theilade et al., 2013; Bednarek et al., 2014; Omboni et al., 2015)。一般的に、中心血圧は食後において低下するが (Ahuja et al., 2009)、糖尿病やメタボリックシンドロームなどの肥満に関連する代謝障害により、食後・糖負荷後の中心血圧応答は、減弱・短縮・消失することが報告されている (Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonmidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。食後・糖負荷後に膵臓から分泌されるインスリンには、一酸化窒素 (NO) を介した血管拡張作用がある (Steinberg et al., 1994; Scherrer et al., 1994)。これには、グルコースなどの栄養素やインスリン自体を骨格筋組織や脂肪組織に到達させやすくする目的がある (Barrett et al., 2011)。インスリンによる中心血圧の低下は副次的な作用ではあるものの、その応答の消失は肥満に関連する代謝障害と心血管疾患の関係を一部説明することが示唆されている (Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonmidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。比較的健康的な集団において、1 回の食事 (約 500–650 kcal) が中心血行動態に与える影響は少なくとも 3–4 時間持続することが報告されている (Funada et al., 2010; Taylor et al., 2014)。すなわち、典型的な 1 日 3 食の生活では、覚醒時間の大半が食後であると言えるであろう。このことは、覚醒時においては空腹時よりも食後の中心血圧の方が、心肥大などの原因となるメカニカルストレスの蓄積に関与していることを示唆する。これまでに、食後・糖負荷後の中心血圧を低下させる方法は確立されておらず、定期的な有酸素性運動や食習慣改善が食後・糖負荷後の中心血圧に与える影響を明らかにすることは重要な課題である。

1-2 研究の目的

本研究では、肥満男性における定期的な有酸素性運動および食習慣改善の併用介入、またはそれぞれの単独介入が空腹時および糖負荷後の中心血圧に与える影響を明らかにすることを目的とした。

1-3 研究の意義

定期的な有酸素性運動および食習慣改善の併用介入および各単独介入が肥満者における空腹時および食後・糖負荷後の中心血圧に与える影響を明らかにすることは、肥満者を対象とした科学的根拠に基づく運動療法や食事療法の確立に貢献すると考えられる。さらに、食後・糖負荷後の中心血圧に着目して介入効果を検証することは、これまでに例がなく、生活習慣改善の効果に新たな側面を提示することが期待される。

第2章 文献研究

2-1 肥満と心血管疾患

現代生活における身体活動量の減少と飽食・過食により、世界中で肥満人口が急増している（World Health Organization, 2017a）。医学誌 Lancet に近年掲載された報告によると、「現在、世界人口の約3分の1である21億人が、過体重または肥満であり、過去30年間で減量に成功した国はない」ことが述べられている（Ng et al., 2014）。さらに、先進国では、およそ2人に1人が過体重または肥満に該当するという。我が国においては、特に肥満男性の割合が増加しており（Figure 2-1）、深刻な社会問題となっている。

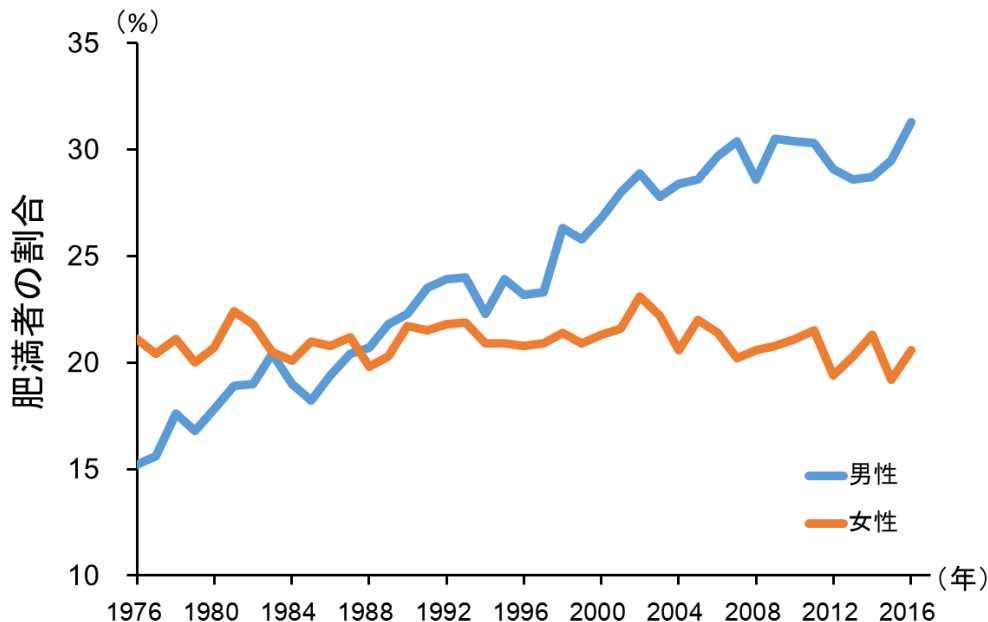


Figure 2-1. 我が国における成人肥満者（BMI \geq 25 kg/m²）の割合推移（厚生労働省, 2008; 2017b 改変）.

肥満は心血管疾患の危険因子であることが数多く報告されている（Hubert et al., 1983; Manson et al., 1990; Hu et al., 2004; Bogers et al., 2007; Baena-Díez et al., 2010）。心血管疾患は、世界の死亡原因として最も多く（World Health Organization, 2017b）、我が国においても死因の約25%を占めている（厚生労働省, 2017c）。肥満が心血管疾患の危険因子とな

る理由には、肥満は動脈硬化を促進する糖尿病、脂質異常、高血圧などの病態を合併しやすいたことが挙げられる (Abbasi et al., 2002; Dalton et al., 2003)。1988年に、Reavenにより、耐糖能異常、脂質異常、高血圧などを合併すると冠動脈疾患を発症する危険性が高くなることが示され、このような合併症はシンドローム X と名付けられた (Reaven, 1988)。その後、Kaplanにより、耐糖能異常、脂質異常、高血圧に加えて、上半身肥満 (腹部肥満) を合併すると心血管障害を生じやすいたことが示され、これら4つの病態を合併することは「死の四重奏 (Deadly quartet)」と表現されるようになった (Kaplan, 1989)。その後、このような病態はメタボリックシンドロームと呼ばれ、現在までにいくつかの診断基準が提案されている。近年では、国際糖尿病連合、国立心肺血液研究所、米国心臓協会、世界心臓連合、国際動脈硬化学会、国際肥満研究連合の共同声明により、国際的な統一基準が提唱された。

これまで、脂肪組織は単なる脂質の貯蔵庫として考えられていたが、近年、脂肪組織は心血管疾患の発症に関与する因子、あるいは心血管系の保護に寄与する因子を産生する重要な内分泌器官であることが明らかになってきた (Ouchi et al., 2011)。特に、内臓脂肪組織が過剰に蓄積した状態では、動脈硬化を促進する多様な炎症性因子が内臓脂肪組織から放出され、心血管疾患の発症に関与することが示唆されている (Van Gaal et al., 2006; Fontana et al., 2007; Nakamura et al., 2014)。内臓脂肪型肥満は、男性によく見られる肥満のタイプであり、肥満男性の心血管疾患リスクを高める要因の1つであると考えられている (Enzi et al., 1986; Lemieux et al., 1993)。

これらのことから、我が国が抱える肥満男性の増加という問題は、心血管疾患の罹患率をさらに増加させる可能性があり、健康寿命や医療費の観点から深刻な社会問題であると考えられる。したがって、肥満男性を対象とし、生活習慣の是正による心血管疾患リスクの改善効果を検証することは、非常に重要な課題であると考えられる。

2-2 動脈の構造と機能

動脈は、大きく分けて弾性動脈、筋性動脈、細動脈に分類され、それぞれの動脈壁は、内膜・中膜・外膜の3層の膜から成っている (Figure 2-2)。内膜は内皮細胞と結合組織によって、中膜は血管平滑筋や弾性線維および膠原線維によって、外膜は主に結合組織によって構成されている。左心室からつながる大動脈は、弾性動脈に分類され、中膜の弾性線維が発達しているのが特徴である。一方で、上腕動脈や大腿動脈は、筋性動脈に分類され、中膜の平滑筋が発達しているのが特徴である。筋性動脈のさらに末梢に位置する細動脈は、直径が 30-200 μm であり、交感神経や内皮細胞の働きによる血管平滑筋の緊張度調節能に優れている。

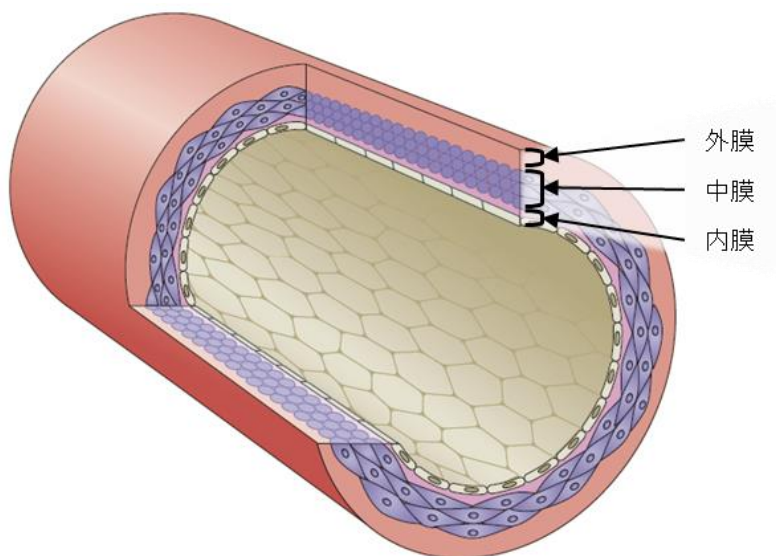


Figure 2-2. 健康なヒトにおける動脈壁の構造 (Hahn & Schwartz, 2009 改変).

動脈には、大きく分けて3つの機能がある。1つ目は、心臓から拍出された血液を末梢組織に運搬し、酸素や栄養素などを供給する「血液の運搬」機能である。2つ目は、「拍動の緩衝」機能であり、大動脈などの弾性動脈は心拍出によって発生した拍動流を定常流に近づける役割を有する。この機能は、消火ポンプの空気槽に例えられ、ウィンドケッセル機能と呼ばれる (Figure 2-3)。3つ目は、「血流量の調節」機能であり、筋性

動脈や細動脈は、血管抵抗を局所的に変化させることで安静時や運動時の血流配分を制御している。

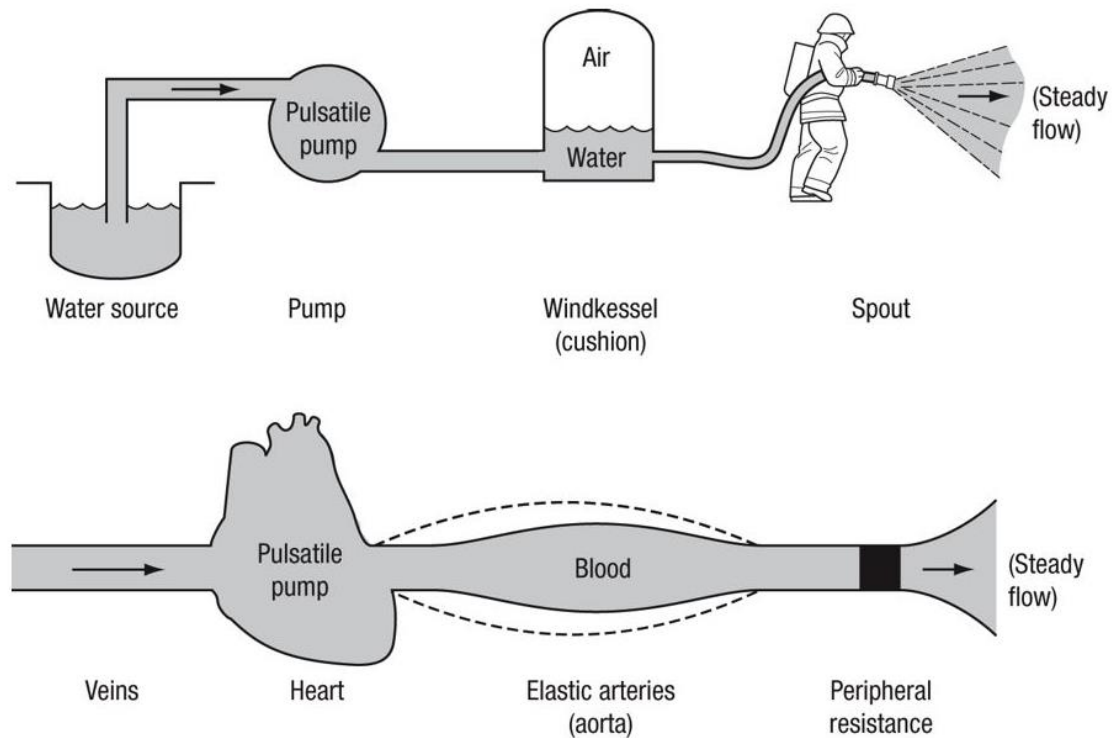


Figure 2-3. 動脈のウィンドケッセル機能 (Nichols et al., 2011).

動脈は、中心から末梢に向かって、硬さ（スティフネス）が漸増していく（Figure 2-4A）。すなわち、血管抵抗の漸増にともない、中心から末梢に向かって収縮期血圧は増幅していくが（Figure 2-4B）、最高血流速度は低下していく（Figure 2-4C）。このような現象には、末梢動脈における圧脈波の反射が大きく関与している。心臓の駆出にともなって発生した順行性の圧脈波（駆出波）の一部は、末梢動脈で反射して逆行性の圧脈波（反射波）となる。仮に、圧脈波の反射が起これないとすると、収縮期血圧および最高血流速度はともに低下していく。実際に、細動脈よりも末梢に位置する毛細血管においては圧脈波の反射が起これないため、収縮期血圧と最高血流速度は著明に低下していく（Figure 2-4B, C）。

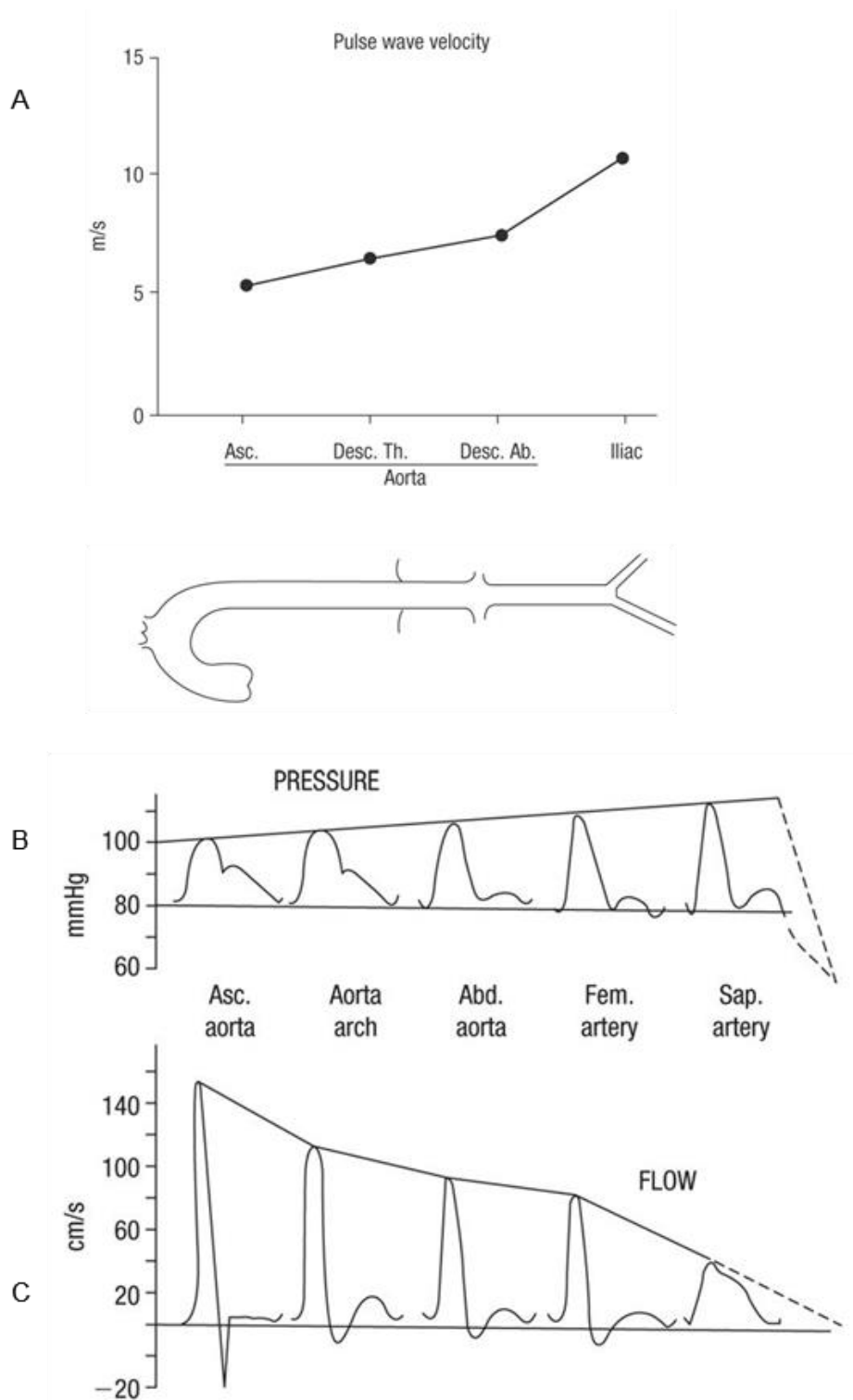


Figure 2-4. 健康な若年者における大動脈起始部から末梢動脈への動脈スティフネスの変化 (A), 血圧波形の変化 (B), 血流速度波形の変化 (C) (Nichols et al., 2011 改変).

末梢動脈で生じた反射波は、中心動脈スティフネス(脈波伝播速度)が低い状態では、緩徐に伝播するため、拡張期に心臓へと帰来する (Figure 2-5)。拡張期に心臓へと到達した反射波は、中心動脈における拡張期血圧を上昇させることで、冠動脈血流(心筋酸素供給)を増加させる。心臓をとりまく冠動脈には、心筋が弛緩している拡張期にしか十分な血流が供給されない。すなわち、拡張期に心臓へと帰来した反射波は、心筋に酸素を供給し、心筋の虚血を防いでいると考えられる。このように、反射波が心臓に対して良性の働きをするとき、理想的な動脈-心臓連関 (Vascular/Ventricular Interaction) が形成される (O'Rourke & Hashimoto, 2007)。

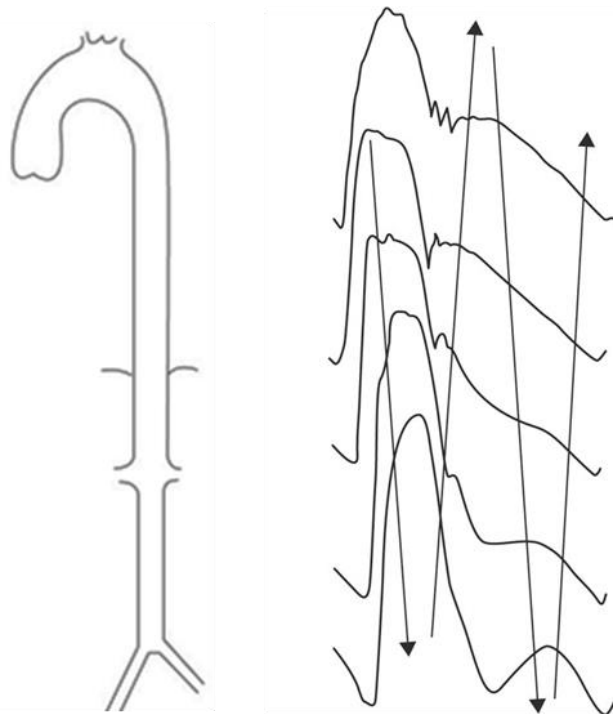


Figure 2-5. 大動脈弓(上)と腸骨動脈(下)の間における圧脈波の伝播. 矢印は、左心室の駆出によって生成された圧脈波が、末梢で reflection (反射) して中心へと帰来し、re-reflection して末梢へと伝播を繰り返す様子を表している (Nichols et al., 2011 改変).

一方で、動脈スティフネスが増大した状態では、高い脈波伝播速度によって、反射波は収縮期に心臓へと帰来する。収縮期に心臓へと到達した反射波は、中心動脈における収縮期血圧を上昇させることによって、左心室への後負荷（心筋酸素需要）を増大させる。さらに、このような状態では、中心動脈における拡張期血圧は低下し、冠動脈血流は減少する。すなわち、反射波が収縮期に到達すると、心筋の酸素需要が増加する一方で、心筋への酸素供給は減少し、心筋虚血を引き起こしやすくなると考えられる（O'Rourke & Hashimoto, 2007）。

2-3 中心血圧

2-3-1 測定・評価

中心血圧は、狭義では「大動脈起始部（心臓近位）における血圧」を指し、広義では「頸動脈や大動脈などの弾性動脈における血圧」を意味する。中心血圧に対して、末梢血圧とは、上腕動脈を始めとする「末梢の筋性動脈における血圧」のことである。血圧波形は、中心の弾性動脈から末梢の筋性動脈に向かって徐々に変化していく（Figure 2-4B）。弾性動脈と筋性動脈では、平均血圧および拡張期血圧にはほとんど差がないにもかかわらず、収縮期血圧には著明な差が認められる（Rowell et al., 1968; Pauca et al., 1992）。

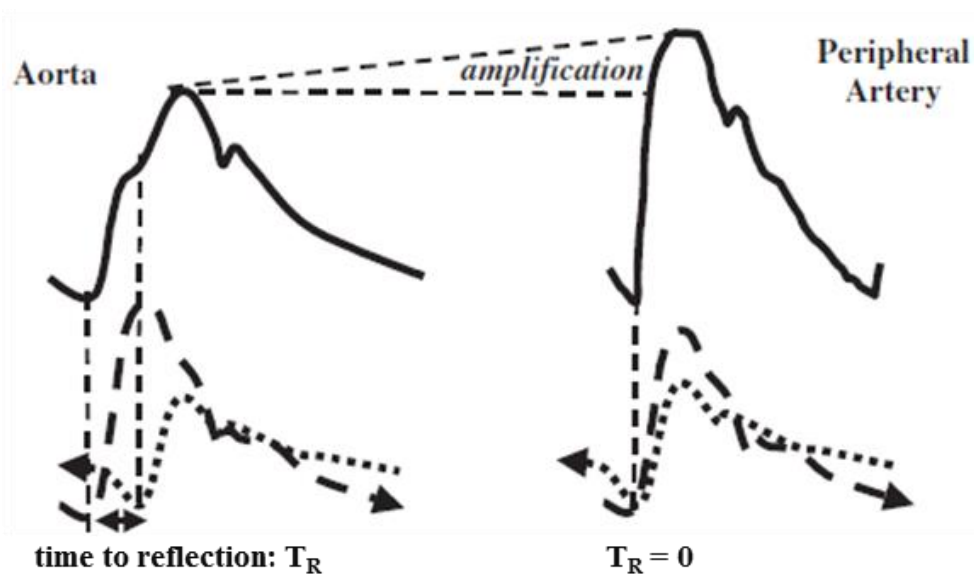


Figure 2-6. 中心と末梢の血圧に差が生まれる生理学的機序. 上図は、大動脈（左）と末梢動脈（右）において観察される血圧波形である. 下図は、それらの成分である駆出波（ \rightarrow ）と反射波（ \leftarrow ）を表している. 大動脈（左）では駆出波と反射波の立ち上がりにタイミングの差（ \leftrightarrow ）が認められるが、末梢動脈（右）においては、そのタイミングに差が認められない（London & Pannier, 2010 改変）.

血圧波形は、心臓の駆出によって生じた駆出波と、末梢動脈における反射によって生じた反射波の（少なくとも）2つの成分によって合成されている（Figure 2-6）。これらの成分によって形成される圧波形のピークが、観察される収縮期血圧である。大動脈においては、まず駆出波が生成され、次に末梢で生じた反射波が中心へと到達するため、駆出波と反射波の立ち上がりにはタイミングの差が認められる（Figure 2-6 左）。そのため、大動脈の収縮期血圧は低く保たれる。一方で、末梢動脈においては、駆出波と反射波が同時に生じるため、収縮期血圧は上昇する（Figure 2-6 右）。しかしながら、加齢などの影響によって動脈スティフネス（脈波伝播速度）が上昇すると、中心動脈においても駆出波と反射波のタイミングが近づき、中心血圧は上昇する（Figure 2-8 上段）。

従来、中心血圧を測定するためには、カテーテルを用いた侵襲的な測定が必要であった（ここでは、狭義の中心血圧、すなわち大動脈起始部における血圧の測定方法について述べる）。しかし、近年では、中心血圧の非侵襲的な推定方法がいくつか確立されている（Miyashita, 2012; McEniery et al., 2014）。代表的な2つの方法として、橈骨動脈血圧波形から一般伝達関数を用いて大動脈血圧波形を推定する方法と、橈骨動脈血圧波形の第二収縮期血圧から大動脈収縮期血圧を推定する方法（Figure 2-7）がある。いずれの方法においても、アプラネーショントノメトリーによる橈骨動脈の非侵襲的な血圧波形記録が必要となる。ここで、問題となるのがトノメトリー法によって得られた圧波形の較正法である。Agnoletti et al. (2012) は、先行研究で用いられている4種類の較正法（①脈圧/3+拡張期血圧、②脈圧/2.5+拡張期血圧、③橈骨動脈血圧波形曲線化面積、④上腕動脈血圧波形曲線化面積）を比較し、較正法の違いによって中心脈圧は14 mmHg（40-54 mmHg）もの差を生じると報告している。また、O'Rourke & Seward (2006) は、較正のために必要とされるカフを用いた上腕動脈血圧測定値の再現性の低さを指摘している。すなわち、中心血圧を非侵襲的に測定する場合は、その推定方法（一般伝達関数、橈骨動脈の第二収縮期血圧など）だけでなく、圧波形の較正法および上腕動脈カフ圧の

変動にも留意しなければならない。

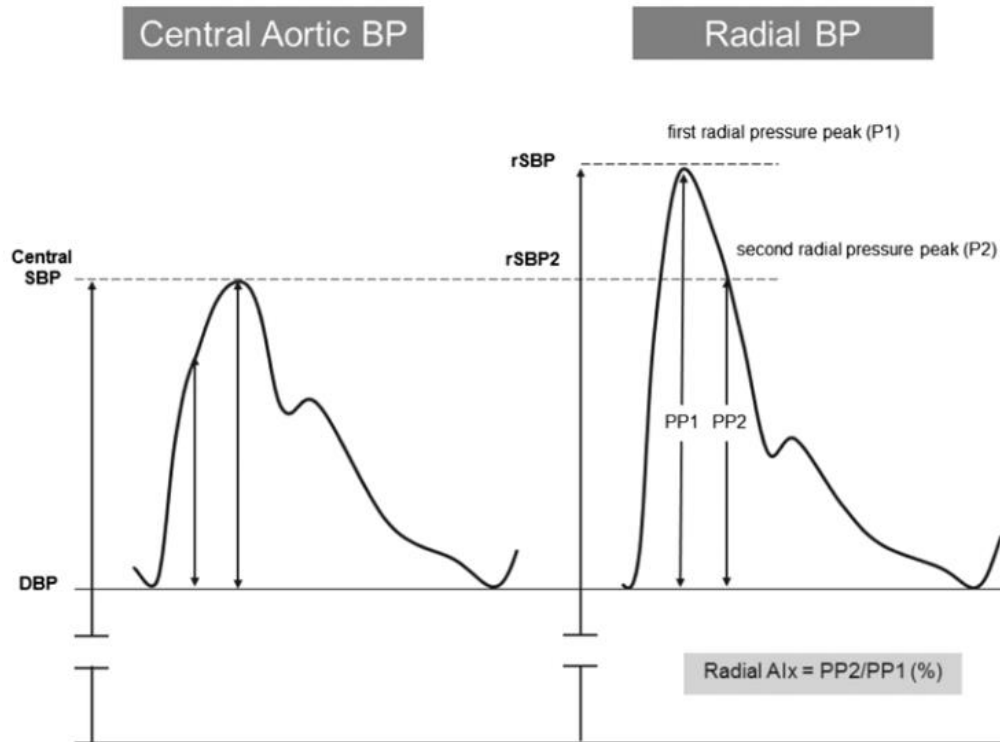


Figure 2-7. 中心大動脈波形（左）と橈骨動脈波形（右）。橈骨動脈の第二収縮期血圧は、中心大動脈の収縮期血圧と一致する。拡張期血圧は、中心大動脈と橈骨動脈で等しい（Higaki et al., 2016）。

現時点では、中心血圧を用いた高血圧の診断基準が存在しない。これは、中心血圧の測定方法が統一されておらず、前述した較正法などに関する問題点が存在するからである。一方で、年代や上腕血圧値の分類・ステージに応じた参考値は、我が国およびヨーロッパの研究グループからそれぞれ提唱されており（Takase et al., 2013; Herbert et al., 2014）、診断基準の策定が待たれるところである。

2-3-2 加齢との関連

中心血圧は、加齢にともない顕著に上昇する（Figure 2-8）（O'Rourke et al., 1968）。若

年者の血圧波形は、中心動脈と末梢動脈で大きく異なる (Figure 2-8 下段)。これは、動脈スティフネス (脈波伝播速度) が低いため、末梢で生じた反射波が拡張期に中心動脈へと帰来し、中心血圧が低く保たれるからである。一方で、高齢者の血圧波形は中心と末梢で非常に近似している (Figure 2-8 上段)。高齢者は、動脈スティフネス (脈波伝播速度) が増大しているため、反射波が収縮期に中心動脈へと到達する。

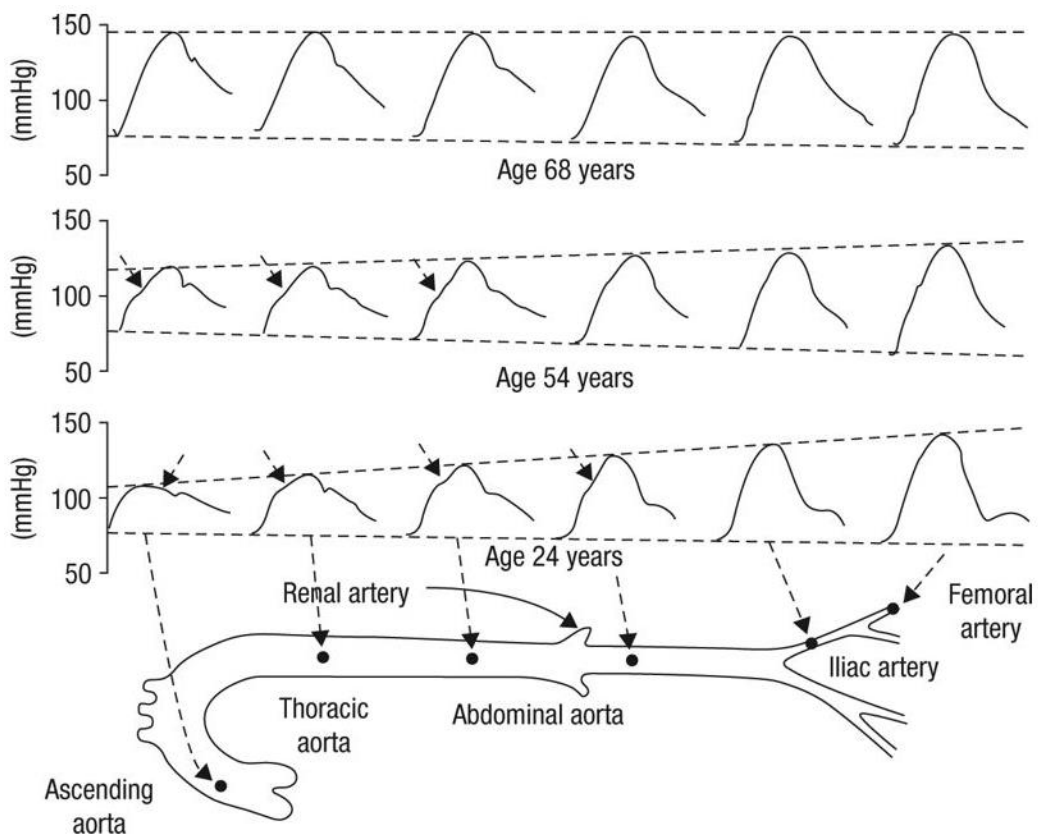


Figure 2-8. 68 歳の高齢者 (上段), 54 歳の中年者 (中段), 24 歳の若年者 (下段) における上行大動脈-大腿動脈間の血圧波形。矢印は、末梢で生じた反射波が到達したタイミングを示している。高齢者では反射波の到達が早期化しており、そのタイミングを特定するのが困難である (Nichols et al., 2011)。

これまで臨床における血圧は、一般的に末梢動脈である上腕動脈で評価されてきた。

しかしながら、上腕動脈血圧は、必ずしも中心血圧を反映しているとは限らない。若年性高血圧では、上腕動脈血圧が高くても中心血圧は低いことが多く、心血管疾患リスクに必ずしもつながらないことがそのよい例である (Wilkinson et al., 2001; Mahmud & Feely, 2003a)。すなわち、健康な若年者では、上腕血圧に基づいて高血圧と診断された場合でも、中心血圧が低いことにより心臓は保護されているのである。

2-3-3 肥満との関連

過体重・肥満は、上腕血圧で評価される高血圧の発症リスクを増大させることが明らかとなっている (Wilson et al., 2002)。同様に、中心収縮期血圧は BMI と正に相関することや、過体重・肥満者の中心収縮期血圧は標準体重者に比べて上昇していることが多数報告されている (Skilton et al., 2008; Kolade et al., 2012; Lydakis et al., 2012; Pierce et al., 2013; Tarnoki et al., 2013)。ただし、このような関連は、健康な対象者に限定されることが示唆されている (Kolade et al., 2012)。また、脂肪の蓄積部位により体脂肪量と中心収縮期血圧の関連は異なること、すなわち、中心収縮期血圧は、四肢ではなく体幹の脂肪量と正に関連することも報告されている (van Dijk et al., 2012)。

一方で、Pichler et al. (2015) は、肥満者の中心収縮期血圧が標準体重者よりも上昇していること、および単変量解析で中心収縮期血圧と BMI の間に正の相関関係が認められることを確認した上で、多変量解析により交絡因子 (上腕血圧を含む) の影響を補正し、BMI が中心収縮期血圧に対する負の規定因子であることを示している。ただし、このように「BMI が高い者ほど中心収縮期血圧は低い」という逆説的な関連は、上腕血圧が等しい場合に限定される。しかし、そもそも肥満は上腕血圧で評価された高血圧の主要な説明因子であることから (Garrison et al., 1987)、「上腕血圧が等しい場合」という仮定自体が現実的ではない可能性がある。

中心収縮期血圧は心拍数の増加にともなって、低下することが明らかにされている

(Wilkinson et al., 2002a; Williams et al., 2009)。安静時心拍数の増加は、肥満者の特徴であることから (Elser et al., 2006; Vergnaud et al., 2008)、高心拍数は肥満者における中心収縮期血圧の上昇を相殺している可能性がある。

2-3-4 運動習慣との関連

中年過体重・肥満者 (平均年齢: 44 歳; 平均 BMI: 30.9 kg/m²) における 6 週間の有酸素性運動プログラム後に、中心収縮期血圧は有意に低下した (平均値: 129 mmHg vs. 123 mmHg; 介入前 vs. 介入後) ことが報告されている (Millen et al., 2013)。同様に、中年メタボリックシンドローム患者 (平均年齢: 46 歳; 平均 BMI: 37.6 kg/m²) における 8 週間の有酸素性運動プログラム後に、中心収縮期血圧は有意に低下した (平均値: 116 mmHg vs. 110 mmHg; 介入前 vs. 介入後) ことも示されている (Donley et al., 2014)。さらに、中高齢者 (平均年齢: 68 歳; 平均 BMI: 24.4 kg/m²) における 12 週間の有酸素性運動プログラム後に、中心収縮期血圧は有意に低下し (平均値: 134 mmHg vs. 128 mmHg; 介入前 vs. 介入後)、その低下の程度は体重減少量と正に関連したことが報告されている (Kawamoto et al., 2014)。

一方、閉経後女性 (平均年齢の範囲: 59–61 歳; 平均 BMI の範囲: 21.9–27.1 kg/m²) における 8–18 週間の有酸素性運動プログラム後には、中心収縮期血圧が有意に変化しなかった (平均値の範囲: 108–119 mmHg vs. 106–120 mmHg; 介入前 vs. 介入後) ことも報告されている (Casey et al., 2007; Sugawara et al., 2012; Akazawa et al., 2015)。

これらのことから、対象者のベースライン特性によって有酸素性運動介入が中心収縮期血圧に与える影響は異なることが示唆される。すなわち、肥満や血圧上昇などの改善可能なリスクを保有している者では、有酸素性運動により中心収縮期血圧が低下しやすく、閉経などの改善不可能なリスクを保有している者では、有酸素性運動が中心収縮期血圧に与える影響は小さい可能性が考えられる。ただし、上記すべての先行研究では、

いずれも空腹時の中心収縮期血圧を測定しており、有酸素性運動介入が食後・糖負荷後の中心収縮期血圧に及ぼす影響は全く明らかにされていない。

2-3-5 食習慣との関連

日常の食事に含まれる栄養素の中で、その習慣的な摂取が中心血圧に最も大きな影響を及ぼすと考えられるのはナトリウムである。最近のランダム化クロスオーバー試験にて、若年者または中年者におけるナトリウム摂取が中心収縮期血圧に与える影響が明らかにされている (Muth et al., 2017)。すなわち、7日間のナトリウム制限 (食塩相当量: 1.2 g/日) と7日間のナトリウム負荷 (食塩相当量: 17.5 g/日) の2条件における中心収縮期血圧の差は、若年者で平均 4 mmHg、中年者で平均 9 mmHg であり、若年者に比べて中年者では食塩過多の食生活によって中心収縮期血圧はより大きく上昇することが示された。このことから、加齢に伴い減塩の重要性は高まると考えられる。

横断研究にて、フラボノイド (植物色素の総称) の一種であるアントシアニンを多く摂取している者は、その摂取が少ない者と比べて中心収縮期血圧は低いことが報告されている (Jennings et al., 2012)。また、Sugawara et al. (2012) は、閉経後女性における8週間の有酸素性運動トレーニングとクルクミン (ターメリックに含まれるポリフェノールの一種であり、日本名はウコン) 摂取のそれぞれの単独介入では中心収縮期血圧が有意に変化しなかったが、それらの併用介入では中心収縮期血圧が有意に低下したことを示している。

Figuroa et al. (2013) は、閉経後肥満女性における減量を目的とした12週間の食習慣改善により、中心収縮期血圧は有意に低下したことを示している。一方、肥満者における食習慣改善と定期的な運動の併用介入 (4-9ヶ月) 後に、中心収縮期血圧は変化しなかったという報告もある (Skilton et al., 2008; Phillips et al., 2009)。これらの先行研究で中心収縮期血圧が低下しなかった理由は不明であり、今後さらなる検討が必要である。

2-3-6 食後・糖負荷後の応答

健康な者では、食後において上腕動脈における収縮期血圧は変化しないが、中心大動脈における収縮期血圧と拡張期血圧は低下する (Figure 2-9) (Ahuja et al., 2009)。上腕収縮期血圧は保たれているという点が、食後における中心血圧の低下が「食後低血圧」とは異なり、正常な生理学的応答であることを意味している。中心血圧の低下は、食後だけでなく糖負荷 (グルコース摂取) 後においても観察される (Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。しかし、糖尿病やメタボリックシンドロームなどの肥満に関連する代謝障害により、食後・糖負荷後の中心血圧応答は、減弱・短縮・消失することが報告されている (Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。

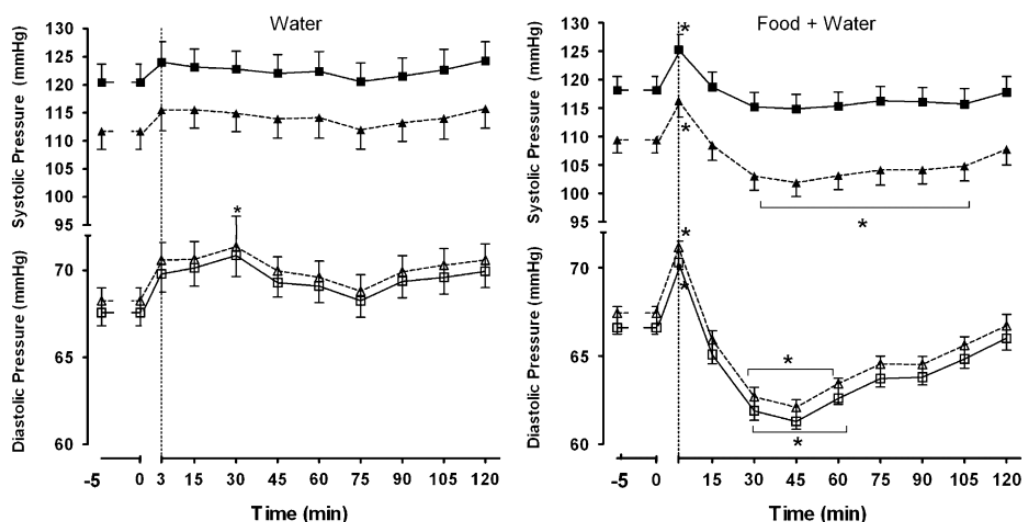


Figure 2-9. 飲水条件 (左) および飲食条件 (右) における上腕収縮期血圧 (■), 上腕拡張期血圧 (□), 中心収縮期血圧 (▲), 中心拡張期血圧 (△) の応答. 飲食条件において, 食後に中心収縮期血圧と上腕および中心の拡張期血圧が有意に低下している (Ahuja et al., 2009).

食後・糖負荷後に膵臓から分泌されるインスリンには、一酸化窒素（NO）を介した急性的な血管拡張作用がある（Steinberg et al., 1994; Scherrer et al., 1994）。これには、グルコースなどの栄養素やインスリン自体を骨格筋組織や脂肪組織に到達させやすくする目的がある（Barrett et al., 2011）。インスリンによる中心血圧の低下は、副次的な作用ではあるものの（Barrett et al., 2011）、その応答の消失は肥満に関連する代謝障害と心血管疾患の関係を一部説明することが示唆されている（Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016）。比較的健康的な集団において、1回の食事（約 500–650 kcal）が中心血行動態に与える影響は少なくとも 3–4 時間持続することが報告されている（Funada et al., 2010; Taylor et al., 2014）。すなわち、典型的な 1 日 3 食の生活では、覚醒時間の大半が食後であると言えるであろう。このことは、覚醒時には空腹時よりも食後の中心血圧の方が、心肥大などの原因となるメカニカルストレスの蓄積に関与していることを示唆する。これまでに、食後・糖負荷後の中心血圧を低下させる方法は報告されておらず、その確立は重要な課題である。

第3章 課題設定

本研究では、肥満男性における定期的な有酸素性運動および食習慣改善の併用介入、またはそれぞれの単独介入が空腹時および糖負荷後の中心血圧に与える影響を明らかにすることを目的とした。そこで、本研究の目的を達成するために、以下の研究課題を設定した (Figure 3-1)。

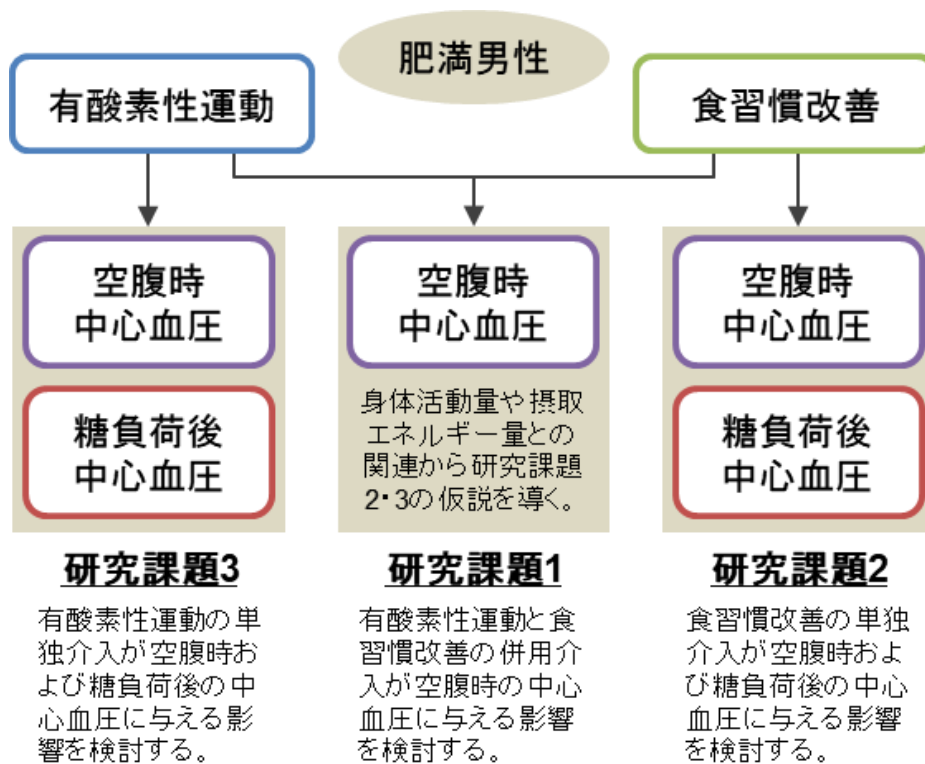


Figure 3-1. 本博士論文における研究課題とその全体像.

研究課題 1: 肥満男性における 12 週間の有酸素性運動および食習慣改善の併用介入が空腹時の中心血圧に与える影響

先行研究にて、肥満男性における 12 週間の定期的な有酸素性運動および食習慣改善の併用介入により、空腹時の中心血圧は有意に低下することが報告されている (Higashino et al., 2013; Kumagai et al., 2015)。しかしながら、中心血圧の低下に対する有酸素性運動と食習慣改善それぞれの貢献度は不明である。そこで、それらの併用介入に

よる中心血圧の変化と、身体活動量および摂取エネルギー量の変化の関連を検討する。中心血圧の変化量が身体活動量よりも摂取エネルギー量の変化量と強く関連すれば、「定期的な有酸素性運動よりも食習慣改善の方が肥満男性の中心血圧を低下させる効果大きい」という仮説が立てられる。一方で、中心血圧の変化量が、摂取エネルギー量よりも身体活動量の変化量と強く関連すれば、「食習慣改善よりも定期的な有酸素性運動の方が肥満男性の中心血圧を低下させる効果大きい」可能性が考えられる。

研究課題 2: 肥満男性における 12 週間の食習慣改善介入が糖負荷前後の中心血圧に与える影響

研究課題 1 の結果から立てられた仮説を検証するために、食習慣改善の単独介入が空腹時の中心血圧に与える影響を明らかにする。さらに、肥満者において障害されていることが想定される糖負荷後の中心血圧応答に食習慣改善が及ぼす影響を検討する。食後・糖負荷後の中心血圧応答は、肥満に関連する代謝異常（メタボリックシンドロームなど）により障害されることが報告されている（Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016）。本研究で用いる食習慣改善の方法は、肥満やそれに関連する代謝異常を一部改善することが確認されているため（Tsujiimoto et al., 2012; Maeda et al., 2015）、糖負荷後の中心血圧応答も改善することが予想される。

研究課題 3: 肥満男性における 12 週間の有酸素性運動介入が糖負荷前後の中心血圧に与える影響

研究課題 1 の結果から立てられた仮説を検証するために、定期的な有酸素性運動の単独介入が空腹時の中心血圧に与える影響を明らかにする。さらに、肥満者において障害されていることが想定される糖負荷後の中心血圧応答に定期的な有酸素性運動が及ぼす影響を検討する。食後・糖負荷後の中心血圧応答は、肥満に関連する代謝異常（メタ

ポリックシンドロームなど)により障害されることが報告されている (Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonmidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。本研究で用いる定期的な有酸素性運動の方法は、肥満やそれに関連する代謝異常を一部改善することが確認されているため (膳法ら, 2014; Maeda et al., 2015)、糖負荷後の中心血圧応答も改善することが予想される。

第4章 研究課題1: 肥満男性における12週間の有酸素性運動および食習慣改善の併用介入が空腹時の中心血圧に与える影響

4-1 緒言

先行研究にて、12週間の定期的な有酸素性運動および食習慣改善の併用介入（本研究課題で用いる方法と同様の介入）により、肥満男性における空腹時の中心収縮期血圧は有意に低下することが報告されている（Higashino et al., 2013; Kumagai et al., 2015）。しかしながら、中心収縮期血圧の低下に対する有酸素性運動と食習慣改善のそれぞれの貢献度は不明である。そこで、研究課題1では、肥満男性における12週間の有酸素性運動および食習慣改善の併用介入による中心収縮期血圧の変化と身体活動量および摂取エネルギー量の変化の関連を検討することを目的とした。

4-2 方法

4-2-1 対象者

対象者の募集には、地域の新聞広告を用いた。選択基準は、(a) 男性、(b) 年齢30–64歳、(c) $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ とし、除外基準は、(a) 心疾患または脳血管疾患に現在罹患しているか既往歴があることとした。これらの条件を満たす者として43名を登録したが、4名は統計解析から除外した ($n=2$, ドロップアウト; $n=1$, 中心血圧のデータ欠損; $n=1$, 食事調査のデータ欠損)。すなわち、最終的に39名を統計解析の対象とした。本研究では、我が国における基準に則り、「 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 」を肥満と定義した（日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会, 2011）。全ての対象者に対して研究の目的と内容を事前に説明し、研究に参加する同意を得た。なお、本研究は筑波大学体育系研究倫理委員会の承認を得て実施した。

4-2-2 生活習慣介入

本研究課題では、12 週間の有酸素性運動および食習慣改善の併用介入を行った。

定期的な有酸素性運動

対象者は、2013 年 5 月–8 月の期間に筑波大学で開催された運動教室（学生を中心としたスタッフによる運動支援）に参加した。教室は、1 回 90 分間、週 3 回の頻度で実施した（合計回数：36 回）。運動内容は、最初にウォーミングアップとしてストレッチングを 10–20 分間、次に主運動としてジョギングやウォーキングといった有酸素性運動を 40–60 分間、最後に自体重負荷による筋力トレーニングおよびストレッチングを 20–30 分間実施した。教室における運動強度は、対象者の年齢推定最大心拍数の 60–85% に設定し、携帯型心拍計（Polar RS400™; Polar Electro Oy, Kempele, Finland）を用いて管理した。また、対象者には教室以外（自宅における）の運動を促した。本研究における有酸素性運動の介入プログラムは、肥満男性を対象とした先行研究にて報告された方法（笹井ら, 2008; Miyaki et al., 2009a）を一部改変して採用した。

食習慣改善

対象者は、2013 年 5 月–8 月の期間に筑波大学で開催された食事教室（学生を中心としたスタッフによる食事支援）に参加した。教室では、1 回 90 分間、週 1 回の集団食事指導を行った（合計回数：12 回）。指導内容としては、4 群点数法（Kagawa, 1983; 香川, 2011）を用いて、1 食あたり 560 kcal、1 日当たり 1680 kcal を目標とする栄養バランスの良い食事を摂取するように指導した。4 群点数法を用いた食事は、第 1 群（牛乳・乳製品 / 卵）から 1 点（80 kcal）、第 2 群（魚介類 / 肉類 / 豆・豆製品）から 2 点（160 kcal）、第 3 群（野菜 / 芋類 / きのこと海藻類 / 果物）から 1 点（80 kcal）、第 4 群（穀物 / 砂糖 / 油脂 / その他の嗜好品）から 3 点（240 kcal）の範囲内で、対象者自身が食

品を選んで摂取するように指導した。教室中は毎食の食事内容を記録させ、必要に応じて個別の食事指導を行った。本研究における食事指導は、肥満男性における減量を目的とした食事指導として、先行研究で報告されたものである（笹井ら, 2008; Miyaki et al., 2009b）。

4-2-3 測定項目

全ての測定（身体活動量・歩数および摂取エネルギー量を除く）は、室温を 24–26°C に調節した静かな部屋で行った。対象者には、測定の 12 時間以内の水以外の飲食、および 24 時間以内の激しい運動を控えさせた。

形態・身体組成指標

身長は 0.1 cm 単位（YG-200; ヤガミ, 愛知, 日本）、体重は 0.1 kg 単位（TBF-551; タニタ, 東京, 日本）で計測した。BMI は、体重/身長² (kg/m²) として算出した。体脂肪率は、体組成計（HBF-306, オムロンヘルスケア社）を用いて、立位時に 0.1% 単位で測定した。腹囲（臍位）は、非伸縮性メジャーを用いて、立位・軽呼吸時に 0.1 cm 単位で 2 回測定し、その平均値を採用した。

上腕血圧・中心血圧・心拍数

20 分間以上の安静後、ハンズフリーのアプラネーショントノメトリーセンサー（HEM-9000AI; オムロンヘルスケア, 京都, 日本）を用いて、座位における左橈骨動脈の血圧波形を 500 Hz のサンプリングレートで 30 秒間連続的かつ非侵襲的に記録した。腕時計型のセンサーユニットには 40 チャンネルのマイクロトランスデューサーが内蔵されており、そのうちの 1 つが最適な脈波を最適な押圧で自動的に記録する仕組みとなっている。脈波の記録と同時に、デジタル自動血圧計（HEM-9000AI; オムロンヘルスケア）を用いて、座位における左上腕動脈の血圧を測定した。

ルスケア, 京都, 日本) を用いて、右上腕動脈における収縮期血圧と拡張期血圧をオシロメトリック法にて測定し、橈骨動脈波形を較正した。得られた血圧波形から心拍数を算出した。これら一連の試技を2回以上繰り返し、その平均値を採用した。中心収縮期血圧の推定には、橈骨動脈波形における収縮期第二ピーク圧(四次微分法により自動的に決定)を採用した。この方法は、侵襲的な方法と比較して妥当性が確認されている(Takazawa et al., 2007)。中心収縮期血圧を7日以上の間隔を空けて同一対象者で2回測定した場合の日間変動係数は、 $2.8 \pm 2.1\%$ (平均値 \pm 標準偏差) であった。

血液生化学指標

熟練した看護師が、肘正中皮静脈から採血を行った。採血後、血液を4°C、3000 rpm、15分間で遠心分離した。空腹時血漿サンプルを用いてグルコースを測定し、空腹時血清サンプルを用いて、総コレステロール、高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein: HDL) コレステロール、低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein: LDL) コレステロール、中性脂肪、インスリンを測定した。総コレステロールから HDL コレステロールを減じた値として、non-HDL コレステロールを算出した。インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) は、以下の式により求めた。

$$HOMA-IR = \text{空腹時グルコース (mg/dL)} \times \text{空腹時インスリン (\mu\text{U/mL})} / 405$$

身体活動量・歩数

身体活動量および歩数は、1軸加速度計 (Lifecoder EX; スズケン, 愛知, 日本) を用いて評価した。各対象者には、加速度計を教室開始期間前から教室終了時まで装着するように指示した。先行研究に基づき、教室開始前の1-2週間におけるデータの平均値を介入前の値とし、教室期間中の平均値を介入後の値とした(辻本ら, 2014)。ただし、加速度計の装着時間が10時間未満/日のデータは除外した (Troiano et al., 2008)。1日の

平均値は、次の式により平日（月曜–金曜）と休日（土曜–日曜）を適切に重み付けして算出した。

$$1 \text{ 日の平均値} = [\text{平日の平均値} \times 5 (\text{日}) + \text{休日の平均値} \times 2 (\text{日})] / 7 (\text{日})$$

総摂取エネルギー量

介入開始前と介入 10 週目において、対象者に 3 日間（平日 2 日 + 休日 1 日）の食事内容を記録させた（秤量法）。秤量が困難な製品や、調味料などについては製造会社名と分量を記入するように指示した。記載の不十分な点は、管理栄養士が個別に聞き取り調査を行った。摂取エネルギー量の計算は、日本食品標準成分表 2010（文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会, 2010）を用いて、熟練した管理栄養士が担当した。

メタボリックシンドローム

国際的な統一診断基準（日本人版）に基づき（Alberti et al., 2009）、次の 5 つの項目のうち 3 つ以上に該当する者をメタボリックシンドロームと定義した。(i) 腹囲 ≥ 90 cm; (ii) 中性脂肪 ≥ 150 mg/dL かつ/または中性脂肪の上昇に対する薬物療法; (iii) HDL コレステロール < 40 mg/dL かつ/または HDL コレステロールの低下に対する薬物療法; (iv) 上腕収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg かつ/または血圧の上昇に対する薬物療法; (v) 空腹時血糖 ≥ 100 mg/dL かつ/または血糖の上昇に対する薬物療法。メタボリックシンドロームスコアは、これら 5 つの基準のうち該当した項目数とした。

4-2-4 統計処理

全ての統計解析には、SPSS Statistics 24.0 for Windows（IBM, 東京, 日本）を用いた。Shapiro-Wilk 検定によって、介入前および介入後の各変数が正規分布しているかを確認

した。正規性を確認できた連続変数は、対応のある t 検定によって介入前後の差を検討した。正規性を確認できなかった連続変数は、Wilcoxon の符号付順位検定によって介入前後の差を検討した。カテゴリ変数は、McNemar 検定によって介入前後の差を検討した。変数間の関連は、Spearman の順位相関係数 (r_s) を用いて検討した。全ての検定における統計学的有意水準は 5% (両側) とした。データは、「平均値 \pm 標準偏差」、「頻度 (%)」のいずれかで示した。

4-3 結果

Table 4-1 に、12 週間の介入前後における対象者特性を示す。介入前において、平均年齢は 49 歳、平均 BMI は 29.4 kg/m²であった。介入後に、体重、BMI、体脂肪率、腹囲、総コレステロール、LDL コレステロール、non-HDL コレステロール、中性脂肪、血糖、インスリン、HOMA-IR は有意に低下し、HDL コレステロールは有意に増加した。これらの改善により、メタボリックシンドロームスコアは有意に低下し、メタボリックシンドロームに該当する者は著明に減少した。

なお、介入期間中に喫煙習慣および服薬習慣を変更した者は解析の対象者に含まれていない。

Table 4-1. Participants' characteristics before and after the 12-week exercise and diet program.

	Before	After
Age, years	49 ± 10	
Height, cm	170.3 ± 5.0	
Body mass, kg	85.2 ± 7.5	72.7 ± 6.9*
Body mass index, kg/m ²	29.4 ± 1.9	25.1 ± 2.0*
Total body fat, %	29.0 ± 3.2	23.3 ± 4.5*
Waist circumference, cm	99.7 ± 5.2	86.7 ± 6.3*
Serum total cholesterol, mg/dL	209 ± 43	185 ± 34*
Serum LDL cholesterol, mg/dL	127 ± 28	112 ± 28*
Serum HDL cholesterol, mg/dL	49 ± 8	52 ± 11*
Serum non-HDL cholesterol, mg/dL	160 ± 44	133 ± 33*
Serum triglycerides, mg/dL	175 ± 144	76 ± 34*
Fasting plasma glucose, mg/dL	96 ± 14	87 ± 7*
Fasting serum insulin, µU/mL	8.4 ± 4.1	4.1 ± 2.0*
HOMA-IR, U	2.0 ± 1.0	0.9 ± 0.5*
Step counts, steps/day	7861 ± 2174	11624 ± 2711*
Metabolic syndrome score	2.5 ± 1.2	0.9 ± 0.9*
Metabolic syndrome, n	18 (46)	1 (3)*
Currently smoking, n	8 (21)	8 (21)
Medications for Hypertension, n	11 (28)	11 (28)
Medications for Hyperglycemia, n	1 (3)	1 (3)
Medications for Dyslipidemia, n	7 (18)	7 (18)

Data are expressed as mean ± SD or frequency counts (%) as appropriate. Abbreviations: LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance. **p* < 0.05 vs. before the exercise and diet program.

Figure 4-1 に、12 週間の介入前後における摂取エネルギー量および身体活動量を示す。介入後に、摂取エネルギー量は有意に減少し（ 2066 ± 488 vs. 1375 ± 193 kcal/日；介入前 vs. 介入後；平均値 \pm 標準偏差）、身体活動量は有意に増加した（ 301 ± 121 vs. 460 ± 134 kcal/日）。また、歩数も有意に増加した（Table 4-1）。これらのことから、本研究課題における生活習慣介入は適切に行われたと考えられる。

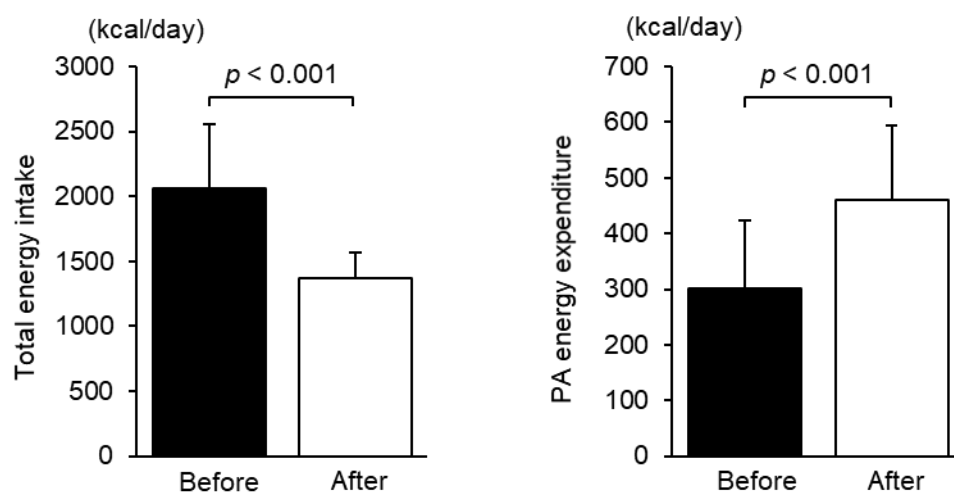


Figure 4-1. Total energy intake and exercise energy expenditure before and after the 12-week exercise and diet program. Data are expressed as mean \pm SD. Abbreviation: PA, physical activity.

Figure 4-2 に、12 週間の介入前後における中心収縮期血圧、上腕収縮期血圧、上腕拡張期血圧、心拍数を示す。介入後に、中心収縮期血圧 (117 ± 16 vs. 101 ± 15 mmHg; 介入前 vs. 介入後; 平均値 \pm 標準偏差)、上腕収縮期血圧 (129 ± 14 vs. 113 ± 14 mmHg)、上腕拡張期血圧 (85 ± 11 vs. 72 ± 10 mmHg)、心拍数 (67 ± 9 vs. 59 ± 7 bpm) はいずれも有意に低下した。

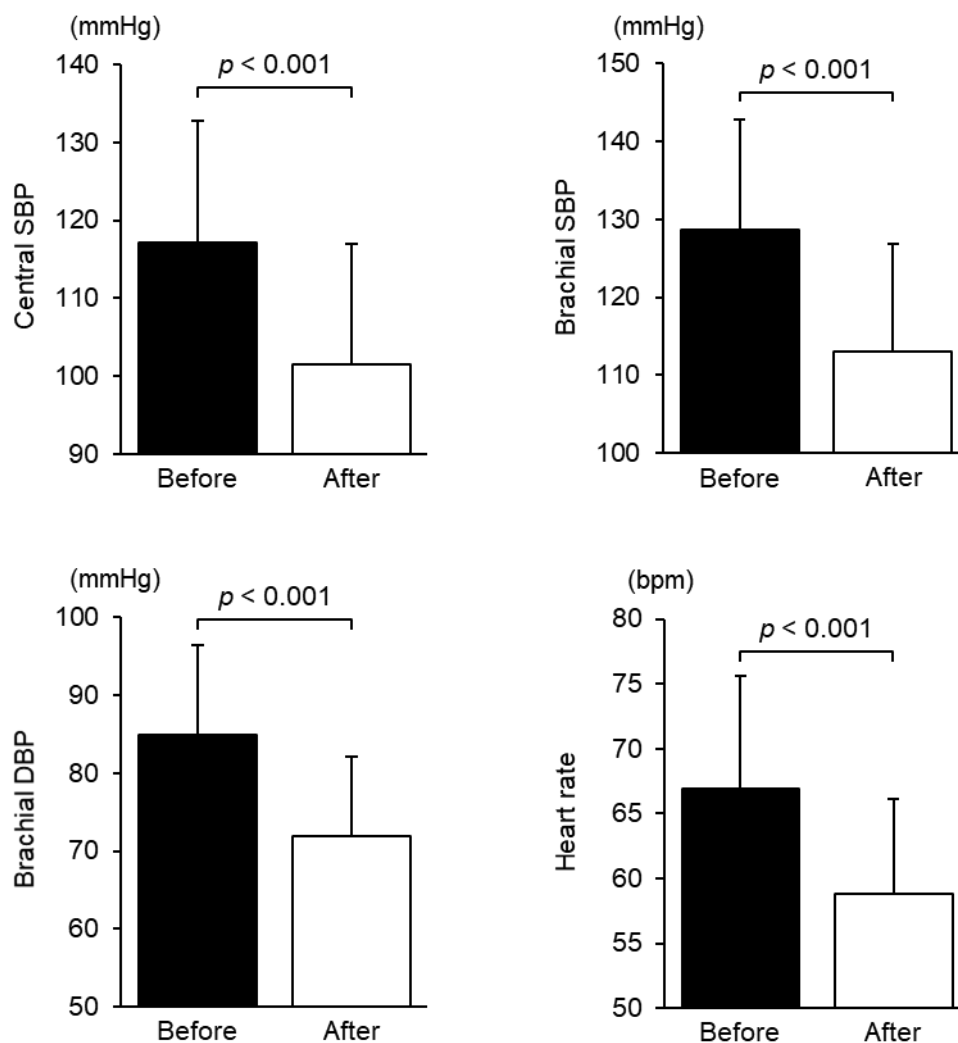


Figure 4-2. Blood pressure and heart before and after the 12-week exercise and diet program. Data are expressed as mean \pm SD. Abbreviation: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Figure 4-3 に、介入前後における身体活動量および摂取エネルギー量の変化量と中心収縮期血圧の変化量の関連を示す。身体活動量の変化量は、中心収縮期血圧の変化量と有意な関連を示さなかった（摂取エネルギー量の変化量で補正後も同様: $r_s = -0.089, p = 0.596$ ）。一方で、摂取エネルギー量の変化量は、中心収縮期血圧の変化量と有意な正の関連を示した（身体活動量の変化量で補正後も同様: $r_s = 0.365, p = 0.024$ ）。なお、摂取エネルギー量の変化量の外れ値（ -2735 kcal/日; $n = 1$ ）を除外した場合も有意な関連が認められた（ $r_s = 0.387, p = 0.016$ ）。

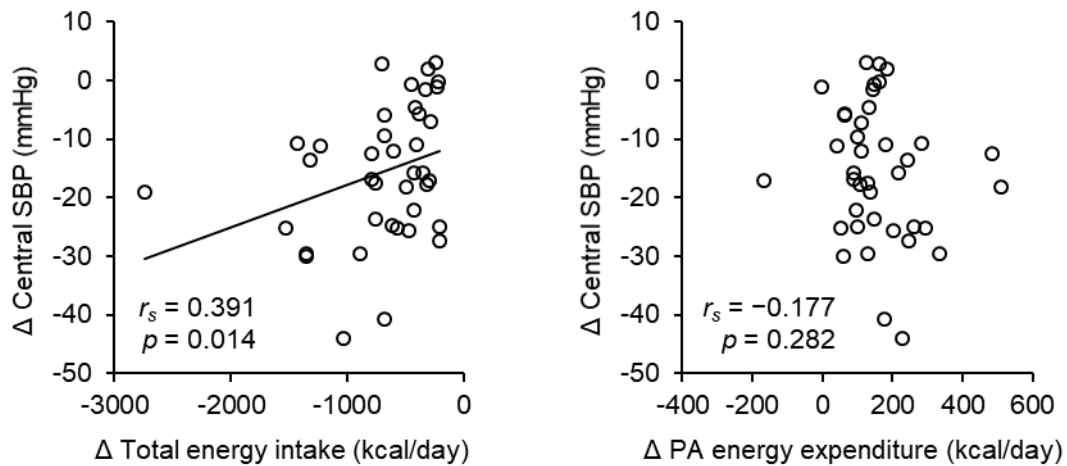


Figure 4-3. The relationships between changes from baseline in total energy intake or physical activity energy expenditure and those in central SBP. Data are expressed as individual values. Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; PA, physical activity.

4-4 考察

研究課題 1 では、肥満男性における 12 週間の有酸素性運動および食習慣改善の併用介入後に、空腹時の中心収縮期血圧は有意に低下することを示した。さらに、介入による中心収縮期血圧の変化量は、身体活動量の変化量とは有意に関連しなかったが、摂取エネルギー量の変化量と有意な正の相関関係を示した。すなわち、中心収縮期血圧の低下には、定期的な有酸素性運動よりも食習慣改善の貢献度が高いことが示唆された。

先行研究にて、本研究課題で用いた方法と同様の生活習慣介入により、肥満男性の中心収縮期血圧は有意に低下することが示されている (114 ± 3 vs. 101 ± 3 mmHg; 介入前 vs. 介入後; 平均値 \pm 標準誤差) (Kumagai et al., 2015)。本研究課題においても、中心収縮期血圧は、介入により同程度の低下が認められた (117 ± 3 vs. 101 ± 2 mmHg)。また、介入後に身体活動量が有意に増加し、摂取エネルギー量が有意に減少したことも考慮すると、本研究課題における生活習慣介入は適切に実施できたと考えられる。一方で、肥満者を対象とした定期的な有酸素性運動および食習慣改善による生活習慣介入後に、中心収縮期血圧は有意な変化を示さなかったとの報告もある (Skilton et al., 2008; Phillips et al., 2009)。これらの先行研究では、4-9 ヶ月間の介入を実施しているが、体重減少率は平均で 6.5-7.5%程度であった。本研究課題では、約 3 ヶ月間の介入で平均 12%の減量に成功した。このことから、肥満者の中心収縮期血圧を低下させるためには、減量の期間よりも減量の程度が重要であることが示唆される。ただし、具体的にどの程度の減量が中心収縮期血圧の低下に有効であるのかは不明である。

本研究課題では、定期的な有酸素性運動と食習慣改善のどちらが空腹時の中心収縮期血圧の低下に対する貢献度が高いのかを探索するために、介入による中心収縮期血圧の変化量と、身体活動量および摂取エネルギー量の変化量の関連を検討した。その結果、中心収縮期血圧の低下は、身体活動量の増加ではなく、摂取エネルギー量の減少と有意に相関した。さらに、中心収縮期血圧の変化量と摂取エネルギー量の変化量の関連を、

身体活動量の変化量で補正した場合にも有意な関係性が保たれた。これらのことから、定期的な有酸素性運動よりも食習慣改善の方が空腹時の中心収縮期血圧を低下させる効果が大きい可能性が示された。一方で、Figuroa et al. (2013) は、閉経後肥満女性を (a) 低強度レジスタンス運動介入群、(b) 摂取エネルギー制限介入群、(c) a と b の併用介入群の 3 群にランダム割り付けし、12 週間の介入前後で中心収縮期血圧の変化を比較検討した結果、いずれの群においても中心収縮期血圧は介入後に有意な低下を示し、その変化に群間差は認められなかったことを報告している。本研究課題との方法的な相違点として、この先行研究では対象者が閉経後の肥満女性であったこと、運動介入の方法として低強度レジスタンス運動を用いたことなどが挙げられる。これらの違いが、本研究課題の結果（すなわち、身体活動量の増加よりも摂取エネルギー量の減少が中心収縮期血圧の低下と関連したこと）と、この先行研究から示唆されることとの間に相違を生んだのかもしれない。

本研究課題では、身体活動量および摂取エネルギー量の変化量と中心収縮期血圧の変化量の関連を検討し、「定期的な有酸素性運動よりも食習慣改善の方が、肥満男性における空腹時の中心収縮期血圧を低下させる効果が大きい」という仮説を導いた。当然ながら、この仮説を検証するためには、定期的な有酸素性運動または食習慣改善の単独介入を実施し、それぞれが中心収縮期血圧に与える影響を検討する必要がある。本研究課題では、定期的な有酸素性運動と食習慣改善の併用介入を実施したため、介入による中心収縮期血圧の変化量と摂取エネルギー量の変化量の関連が身体活動量の変化量に独立して関連することが統計学的に示されたとしても、食習慣改善の単独介入により中心収縮期血圧が低下するとは言い切れない。また、摂取エネルギー量の測定に用いた自記式の食事記録法では、特に BMI の高い対象者において摂取エネルギー量の過小申告が問題となる（厚生労働省, 2014）。さらに、身体活動量の測定に用いた一軸加速度計は、低強度の身体活動量（日常の家事や階段上りなどの生活活動）を過小評価してしまうこ

とが指摘されている (Hikihara et al., 2012)。したがって、本研究課題の結果については、これらの方法論的な限界点を考慮した上で解釈する必要がある。

研究課題 1 では、肥満男性における定期的な有酸素性運動および食習慣改善の併用介入による身体活動量および摂取エネルギー量の変化と空腹時の中心収縮期血圧の変化の関連を検討した。その結果、摂取エネルギー量の減少は、身体活動量の増加に独立して、中心収縮期血圧の低下に関連することを示した。この結果から、食習慣改善は、定期的な有酸素性運動よりも、空腹時の中心収縮期血圧を低下させる影響が大きいことが示唆された。

第5章 研究課題2: 肥満男性における12週間の食習慣改善介入が糖負荷前後の中心血圧に与える影響

5-1 緒言

研究課題1では、肥満男性における食習慣改善によって空腹時の中心収縮期血圧は大きく低下する可能性が示されたが、併用介入であったため結論付けることはできない。したがって、食習慣改善の単独介入により、この仮説を検証する必要がある。また、いくつかの先行研究にて、肥満関連の代謝障害(糖尿病やメタボリックシンドロームなど)を有する者における食後・糖負荷後の中心血圧は、健康な者に比べて高いことが示唆されている(Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。しかしながら、これまでに食後・糖負荷後の中心血圧を低下させる方法は確立されていない。そのため、肥満者において障害されているであろう糖負荷後の中心血圧応答に食習慣改善が及ぼす影響を検討することは重要な課題だと考えられる。食後・糖負荷後の中心血圧応答は、肥満に関連する糖代謝や脂質代謝の異常によって障害されることが報告されている(Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。本研究で用いる食習慣改善の方法は、肥満やそれに関連する代謝異常を一部改善することが確認されているため(Tsujimoto et al., 2012; 膳法ら, 2014; Maeda et al., 2015)、糖負荷後の中心血圧応答も改善することが予想される。そこで、研究課題2では、肥満男性における12週間の食習慣改善介入が空腹時および糖負荷後の中心収縮期血圧に与える影響を検討することを目的とした。

5-2 方法

5-2-1 対象者

対象者の募集には、地域の新聞広告を用いた。選択基準は、(a) 男性、(b) 年齢30–64歳、(c) BMI ≥ 25 kg/m²とし、除外基準は、(a) 心疾患または脳血管疾患に現在罹患

しているか既往歴があることとした。これらの条件を満たす者として 19 名を登録したが、4 名は統計解析から除外した (n=2, ドロップアウト; n=1, 測定日程の調整不可; n=1, 採血困難)。すなわち、最終的に 15 名を統計解析の対象とした。本研究では、我が国における基準に則り、「BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 」を肥満と定義した (日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会, 2011)。全ての対象者に対して研究の目的と内容を事前に説明し、研究に参加する同意を得た。なお、本研究は筑波大学体育系研究倫理委員会の承認を得て実施した。

5-2-2 生活習慣介入

本研究課題では、12 週間の食習慣改善介入を行った。

食習慣改善

対象者は、2015 年 4 月-6 月の期間に筑波大学で開催された食事教室 (学生を中心としたスタッフによる食事支援) に参加した。教室では、1 回 90 分間、週 1 回の集団食事指導を行った (合計回数: 8 回)。指導内容としては、4 群点数法 (Kagawa, 1983; 香川, 2011) を用いて、1 食あたり 560 kcal、1 日当たり 1680 kcal を目標とする栄養バランスの良い食事を摂取するように指導した。4 群点数法を用いた食事は、第 1 群 (牛乳・乳製品 / 卵) から 1 点 (80 kcal)、第 2 群 (魚介類 / 肉類 / 豆・豆製品) から 2 点 (160 kcal)、第 3 群 (野菜 / 芋類 / きのこと海藻類 / 果物) から 1 点 (80 kcal)、第 4 群 (穀物 / 砂糖 / 油脂 / その他の嗜好品) から 3 点 (240 kcal) の範囲内で、対象者自身が食品を選んで摂取するように指導した。教室中は毎食の食事内容を記録させ、必要に応じて個別の食事指導を行った。本研究における食事指導は、肥満男性における減量を目的とした食事指導として、先行研究で報告されたものである (笹井ら, 2008; Miyaki et al., 2009b)。

5-2-3 測定項目

全ての測定（摂取エネルギー量・主要栄養素を除く）は、室温を 24–26°C に調節した静かな部屋で行った。対象者には、測定の 12 時間以内の水以外の飲食、および 72 時間以内の激しい運動を控えさせた。介入前後において、75 g グルコース溶液を用いた経口糖負荷試験を実施した。血圧・心拍数は、空腹時（0 分）、糖負荷 50–60 分後および 110–120 分後に測定した。採血は、空腹時（0 分）、糖負荷 60 分後および 120 分後に実施した（いずれも血行動態測定の終了直後）。

形態・身体組成指標

身長は 0.1 cm 単位（YG-200; ヤガミ, 愛知, 日本）、体重は 0.1 kg 単位（InBody 770; インボディ・ジャパン, 東京, 日本）で計測した。BMI は、体重/身長² (kg/m²) として算出した。体脂肪率は、体組成計（InBody 770; インボディ・ジャパン, 東京, 日本）を用いて、立位時に 0.1% 単位で測定した。腹囲（臍位）は、非伸縮性メジャーを用いて、立位・軽呼吸時に 0.1 cm 単位で 2 回測定し、その平均値を採用した。

上腕血圧・中心血圧・心拍数

20 分間以上の安静後、ハンズフリーのアプラネーショントノメトリーセンサー（HEM-9000AI; オムロン ヘルスケア, 京都, 日本）を用いて、座位における左橈骨動脈の血圧波形を 500 Hz のサンプリングレートで 30 秒間連続的かつ非侵襲的に記録した。腕時計型のセンサーユニットには 40 チャンネルのマイクロトランスデューサーが内蔵されており、そのうちの 1 つが最適な脈波を最適な押圧で自動的に記録する仕組みとなっている。脈波の記録直後に、デジタル自動血圧計（HEM-9000AI; オムロン ヘルスケア, 京都, 日本）を用いて、左上腕動脈における収縮期血圧と拡張期血圧をオシロ

メトリック法にて測定し、橈骨動脈波形を較正した。得られた血圧波形から心拍数を算出した。これら一連の試技を3回繰り返して、その平均値を採用した。中心収縮期血圧の推定には、橈骨動脈波形における収縮期第二ピーク圧(四次微分法により自動的に決定)を採用した。この方法は、侵襲的な方法と比較して妥当性が確認されている(Takazawa et al., 2007)。中心収縮期血圧を7日以上の間隔を空けて同一対象者で2回測定した場合の日間変動係数は、 $2.8 \pm 2.1\%$ (平均値 \pm 標準偏差)であった。

血液生化学指標

熟練した看護師が、肘正中皮静脈から採血を行った。採血後、血液を4°C、3000 rpm、15分間で遠心分離した。空腹時血漿サンプルを用いてグルコースを測定し、空腹時血清サンプルを用いて、総コレステロール、高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein: HDL) コレステロール、低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein: LDL) コレステロール、中性脂肪、インスリンを測定した。総コレステロールから HDL コレステロールを減じた値として、non-HDL コレステロールを算出した。血漿グルコースと血清インスリンは、糖負荷60分後および120分後においても測定した。HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance; インスリン抵抗性の指標) は、以下の式により求めた。

$$HOMA-IR = \text{空腹時グルコース (mg/dL)} \times \text{空腹時インスリン (\mu\text{U/mL})} / 405$$

総摂取エネルギー量・栄養素摂取量・栄養素密度

介入開始前と介入10週目において、対象者に3日間(平日2日 + 休日1日)の食事内容を記録させた(秤量法)。秤量が困難な製品や、調味料などについては製造会社名と分量を記入するように指示した。記載の不十分な点は、管理栄養士が個別に聞き取り調査を行った。総摂取エネルギー量および主要栄養素摂取量の計算は、日本食品標準成分表2010(文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会, 2010)を用いて、熟練し

た管理栄養士が担当した。さらに、総摂取エネルギー量に占める各栄養素由来の摂取エネルギー量 (%E)、または 1000 kcal あたりの各栄養素摂取量 (g/1000 kcal) を栄養素密度として算出した。

メタボリックシンドローム

国際的な統一診断基準（日本人版）に基づき（Alberti et al., 2009）、次の 5 つの項目のうち 3 つ以上に該当する者をメタボリックシンドロームと定義した。(i) 腹囲 ≥ 90 cm; (ii) 中性脂肪 ≥ 150 mg/dL かつ/または中性脂肪の上昇に対する薬物療法; (iii) HDL コレステロール < 40 mg/dL かつ/または HDL コレステロールの低下に対する薬物療法; (iv) 上腕収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg かつ/または血圧の上昇に対する薬物療法; (v) 空腹時血糖 ≥ 100 mg/dL かつ/または血糖の上昇に対する薬物療法。メタボリックシンドロームスコアは、これら 5 つの基準のうち該当した項目数とした。

5-2-4 統計処理

全ての統計解析には、SPSS Statistics 24.0 for Windows（IBM, 東京, 日本）を用いた。Shapiro-Wilk 検定によって、介入前および介入後の各変数が正規分布しているかを確認した。正規性を確認できた連続変数は、対応のある t 検定によって介入前後の差を検討した。正規性を確認できなかった連続変数は、Wilcoxon の符号付順位検定によって介入前後の差を検討した。カテゴリ変数は、McNemar 検定によって介入前後の差を検討した。糖負荷前後における連続変数の変化は、0 分を基準として、線形混合モデル（共分散分析構造: 複合シンメトリ）によって検討し、多重比較法には Bonferroni の調整を用いた。溶血による欠損値 (<5%) を含む血清インスリン濃度の平均値と標準誤差は、期待値最大化アルゴリズム (expectation-maximization algorithm) を用いて推定した。変

数間の関連は、Spearman の順位相関係数 (r_s) を用いて検討した。全ての検定における統計学的有意水準は 5% (両側) とした。データは、「平均値 ± 標準偏差」、「平均値 ± 標準誤差」、「頻度 (%)」のいずれかで示した。

5-3 結果

Table 5-1 に、12 週間の食習慣改善介入前後における対象者特性を示す。介入前にあって、平均年齢は 52 歳、平均 BMI は 29.1 kg/m^2 であった。介入後に、体重、BMI、体脂肪率、腹囲、総コレステロール、LDL コレステロール、non-HDL コレステロール、中性脂肪、HOMA-IR は有意に低下した。これらの改善により、メタボリックシンドロームスコアは有意に低下し、メタボリックシンドロームに該当する者は著明に減少した。一方、HDL コレステロールには有意な変化が認められなかった。

介入後に、総摂取エネルギー量、タンパク質摂取量、脂質摂取量、炭水化物摂取量、食塩摂取量は全て有意に減少した。介入前後における栄養素密度は、タンパク質 ($15 \pm 3\% \text{E}$ から $18 \pm 3\% \text{E}$; $p = 0.002$) および食塩 ($5 \pm 1 \text{ g/1000 kcal}$ から $6 \pm 1 \text{ g/1000 kcal}$; $p = 0.021$) は有意に上昇したが、脂質 ($29 \pm 5\% \text{E}$ から $28 \pm 3\% \text{E}$; $p = 0.812$) および炭水化物 ($52 \pm 8\% \text{E}$ から $51 \pm 6\% \text{E}$; $p = 0.746$) は有意な変化を示さなかった。これらのことから、本研究課題における生活習慣介入は適切に行われたと考えられるが、より厳格な減塩が必要かもしれない。

なお、介入期間中に喫煙習慣および服薬習慣を変更した者は解析の対象者に含まれていない。

Table 5-1. Participants' characteristics before and after the 12-week diet program (n = 15).

	Before	After
Age, years	52 ± 10	
Height, cm	169.0 ± 7.0	
Body mass, kg	83.3 ± 10.2	73.2 ± 9.4*
Body mass index, kg/m ²	29.1 ± 2.3	25.6 ± 2.1*
Total body fat, %	29.6 ± 4.9	22.0 ± 5.9*
Waist circumference, cm	100.1 ± 7.9	89.8 ± 7.5*
Serum total cholesterol, mg/dL	213 ± 44	185 ± 46*
Serum LDL cholesterol, mg/dL	135 ± 42	112 ± 39*
Serum HDL cholesterol, mg/dL	53 ± 13	53 ± 12
Serum non-HDL cholesterol, mg/dL	161 ± 39	132 ± 41*
Serum triglycerides, mg/dL	167 ± 77	99 ± 67*
HOMA-IR, U	2.1 ± 1.3	0.8 ± 0.3*
Total energy intake, kcal/day	2240 ± 570	1584 ± 157*
Protein intake, g/day	82 ± 17	72 ± 13*
Fat intake, g/day	71 ± 20	50 ± 7*
Carbohydrate intake, g/day	294 ± 107	200 ± 24*
Salt intake, g/day	12 ± 2	10 ± 2*
Metabolic syndrome score	2.9 ± 1.1	1.3 ± 1.0*
Metabolic syndrome, n	9 (60)	2 (13)*
Currently smoking, n	4 (27)	4 (27)
Medications for Hypertension, n	5 (33)	5 (33)
RAAS inhibitors, n	4 (27)	4 (27)
Calcium channel blockers, n	4 (27)	4 (27)
Alpha-blockers, n	1 (7)	1 (7)
Medications for Hyperglycemia, n	0 (0)	0 (0)
Medications for Dyslipidemia, n	4 (27)	4 (27)
Statins, n	3 (20)	3 (20)
Fibrates, n	1 (7)	1 (7)
Ethyl icosapentate, n	1 (7)	1 (7)

Data are expressed as mean ± SD or frequency counts (%) as appropriate. Abbreviations: LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance; PA, physical activity; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system. **p* < 0.05 vs. before the diet program.

Figure 5-1 に、12 週間の食習慣改善介入前後における 75 g 経口糖負荷試験中の血漿グルコース濃度と血清インスリン濃度を示す。介入前および介入後において、糖負荷により、糖負荷 60 分後および 120 分後の血漿グルコース濃度と血清インスリン濃度は、0 分（空腹時）に比べて有意に上昇した。介入後、0 分と 120 分の血漿グルコース濃度は有意に低下し、0 分・60 分・120 分の血清インスリン濃度も有意に低下した。

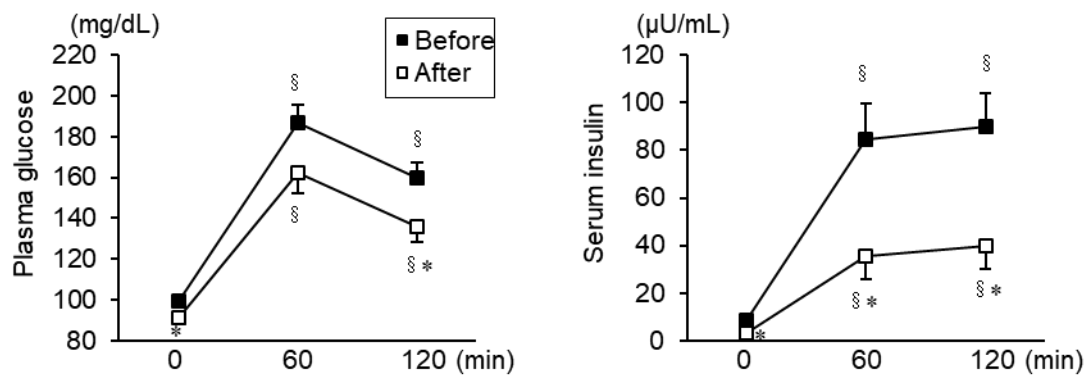


Figure 5-1. Plasma glucose and serum insulin levels during 75-g OGTT before and after the 12-week diet program. Data are expressed as mean \pm SE.

§ $p < 0.05$ vs. 0 min (same time point for intervention);

* $p < 0.05$ vs. before the diet program (same time point for OGTT).

Figure 5-2 に、12 週間の食習慣改善介入前後における 75 g 経口糖負荷試験中の血圧・心拍数を示す。中心収縮期血圧は、介入前において、0 分と比べて 60 分で有意に低下したが、120 分ではその統計学的な有意性が消失し、介入後においては、糖負荷試験中の有意な変化が認められなかった。介入後、0 分と 60 分の中心収縮期血圧は有意に低下したが、120 分の中心収縮期血圧は有意に変化しなかった。上腕収縮期血圧、上腕拡張期血圧、心拍数は、全ての測定ポイントで介入前後における有意差が認められた。

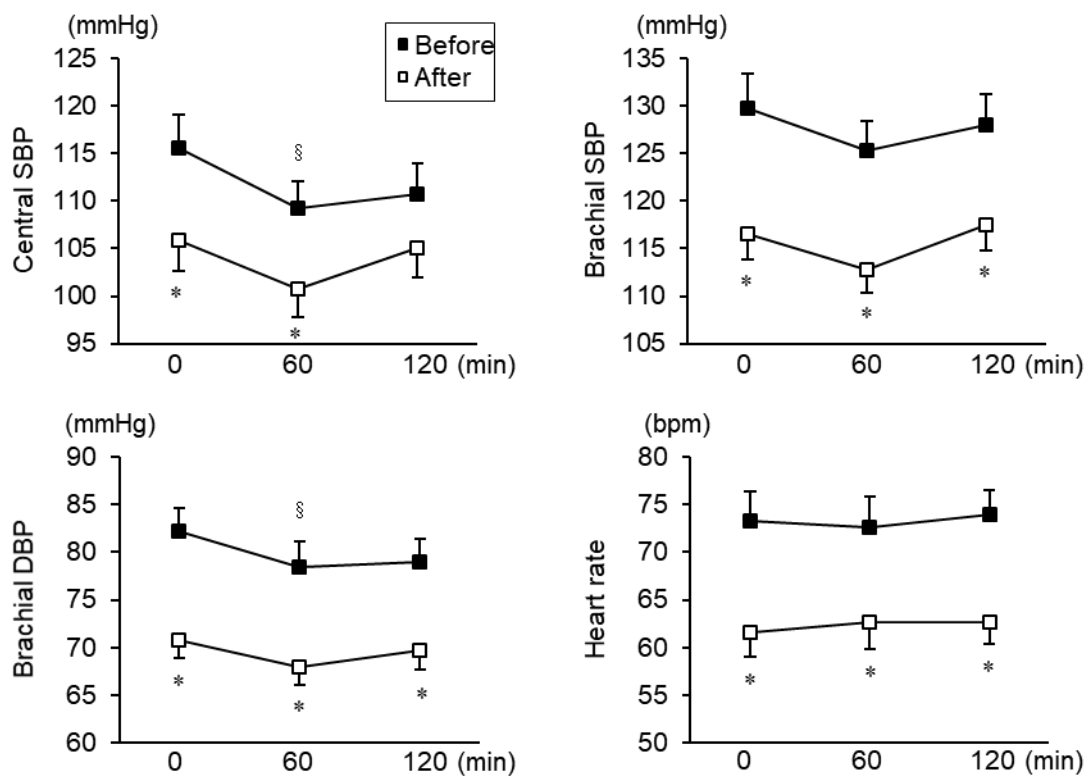


Figure 5-2. Blood pressure and heart rate during 75-g OGTT before and after the 12-week diet program. Data are expressed as mean \pm SE. Abbreviation: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

§ $p < 0.05$ vs. 0 min (same time point for intervention);

* $p < 0.05$ vs. before the diet program (same time point for OGTT).

Figure 5-3 に、食習慣改善の介入前後における HOMA-IR の変化量および 0 分（空腹時）の中心収縮期血圧の変化量の関連を示す。両者の間には、有意な正の関連が認められた。その他の指標（形態指標、血中脂質、栄養摂取特性、メタボリックシンドロームスコア等）の変化量は、空腹時における中心収縮期血圧の変化量と有意な関連を示さなかった。

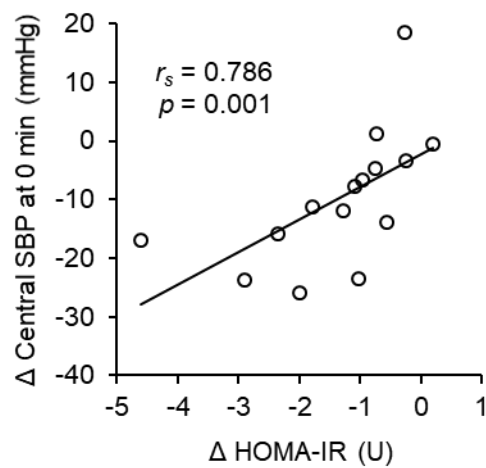


Figure 5-3. The relationship between changes from before to after the diet program in both HOMA-IR and central SBP at 0 min. Data are expressed as individual values. Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; HOMA-IR, homeostasis assessment for insulin resistance.

5-4 考察

研究課題 2 では、肥満男性における 12 週間の食習慣改善プログラムが空腹時および糖負荷後の中心収縮期血圧に与える影響を検討した。介入後、空腹時の中心収縮期血圧は有意に低下したが、糖負荷 120 分後の中心収縮期血圧には有意な変化が認められなかった。さらに、介入前後におけるインスリン抵抗性の改善が、空腹時の中心収縮期血圧の低下に関連することが示された。

研究課題 1 では、定期的な有酸素性運動と食習慣改善の併用介入後に空腹時の中心収縮期血圧は平均 16 mmHg 低下した。さらに、先行研究では、研究課題 1 と同様の併用介入後に中心収縮期血圧は平均 13 mmHg 低下したことが報告されている (Kumagai et al. 2015)。すなわち、12 週間の併用介入により、中心収縮期血圧に平均 13–16 mmHg 程度の低下が認められると考えられる。本研究課題において、12 週間の食習慣改善介入後に空腹時の中心収縮期血圧は平均 10 mmHg 低下した。これらのことから、食習慣改善介入による中心収縮期血圧の低下は、併用介入による中心収縮期血圧の低下の約 7 割を説明し得ることが示唆された。

先行研究にて、Figuroa et al. (2013) は、閉経後肥満女性における 12 週間の食習慣改善による減量後に (-5.7 kg, -6.2%)、中心収縮期血圧は有意に低下したことを示している (121 ± 3 vs. 114 ± 3 mmHg; 平均値 \pm 標準誤差)。本研究課題においては、肥満男性における 12 週間の食習慣改善による減量後に (-10.1 kg, -12.1%)、中心収縮期血圧が有意に低下することを示した (116 ± 3 vs. 106 ± 3 mmHg)。これらの結果から、食習慣改善は肥満者における非薬物的な中心収縮期血圧の管理に必須である可能性や中心収縮期血圧の低下は減量の程度に依存する可能性が提起された。

食習慣改善の介入前後における空腹時の中心収縮期血圧の変化量は、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR の変化量と有意に関連した。すなわち、インスリン抵抗性が大きく改善した者ほど空腹時の中心収縮期血圧も大きな改善を示した。インスリンは、

血管拡張作用と血管収縮作用の両作用を有し、それぞれ主に一酸化窒素（NO）とエンドセリン-1（ET-1）を介している。興味深いことに、インスリン抵抗性は NO 産生を抑制する一方で、代償的な高インスリン血漿は ET-1 分泌を促進することが分かっている（Kim et al. 2006）。このような「選択的インスリン抵抗性」は血管内皮機能を障害し、結果的に高血圧を引き起こす。本研究課題にて、介入後に HOMA-IR は劇的に改善したことから、インスリン抵抗性の改善によって NO と ET-1 のバランスが NO 優位になり、血管拡張作用が強調されて中心収縮期血圧が低下した可能性が想起される。この仮説を支持するデータとして、Miyaki et al. (2009b) は、本研究課題と同様の食習慣改善プログラム後に、肥満男性の血漿 nitrite/nitrate (NOx) 濃度は有意に上昇し、血漿 ET-1 濃度は有意に低下したことを報告している。しかしながら、本研究課題では、NOx や ET-1 の血漿濃度を測定していないため、詳細なメカニズムの検討は今後の課題である。

介入前の糖負荷試験中において、中心収縮期血圧は空腹時と比べて糖負荷 60 分後に有意に低下し、糖負荷 120 分後には空腹時のレベルに復した。食後において、中心収縮期血圧が低下することは正常な生理学的応答であるが、肥満に関連する代謝障害の保有によって、食後の中心収縮期血圧応答は障害されることが報告されている（Funada et al., 2010）。Funada et al. (2010) は、食後における中心収縮期血圧の低下が、対照群では少なくとも 4 時間持続したが、メタボリックシンドローム群では、1 時間しか持続しなかったことを示している。本研究課題の介入前において、メタボリックシンドロームに該当した者は 60%いたことから、先行研究と同様の結果が得られたと考えられる。一方、介入後においては、メタボリックシンドロームの該当者が 13%まで減少したにもかかわらず、糖負荷後の中心収縮期血圧に有意な変化が認められなかった。食後において中心収縮期血圧が低下するのは、インスリンが血管内皮の受容体に結合することで血管拡張物質の NO が合成されるからである。したがって、食後における中心収縮期血圧の低下は、インスリン分泌量と血管内皮におけるインスリン感受性によって主に規定されると

考えられる。介入前後において、糖負荷試験中の血清インスリン濃度は著明に低下したことから、インスリン分泌量は低下したことが示唆される。それによって、介入後における糖負荷後の中心収縮期血圧応答が消失したと考えると、血管内皮のインスリン感受性は変化しなかった可能性がある。なぜなら、仮に血管内皮におけるインスリン感受性が向上していれば、少量のインスリンであってもその血管拡張作用によって中心収縮期血圧は糖負荷後に低下したと考えるのが妥当だからである。

本研究課題には、いくつかの限界点がある。まず、対象者数が少なかったために、差や関連の効果量が「小」～「中」であった場合には（例: Cohen's $d < 0.8$, Spearman's $r_s < 0.5$ ）、第二種の過誤（偽陰性）を犯す確率が高かったと考えられる。しかし、このことは本研究課題における統計学的に有意な結果の効果量が「大」であったことを示唆する。また、生活習慣病リスクが潜在的に高いであろう肥満者への倫理的配慮として、本研究課題では対照群を設けなかった。なぜなら、対照群に割り付けられた参加者には、不健康な食生活の継続を期待することになるからである。それゆえ、介入前後における差が、食習慣改善介入そのものによってもたらされたとは言い切れない。しかしながら、本研究課題において空腹時の中心収縮期血圧に認められた介入前後の差は 10 mmHg であり、これを 12 週間の環境要因変化（外気温や湿度など）によって説明するのは困難である（Adamopoulos et al., 2010）。肥満指標における改善と同様に、血行動態や血液生化学特性における改善の大部分は、食習慣改善介入による効果であると思われる。

研究課題 2 では、肥満男性における 12 週間の食習慣改善介入後に、空腹時の中心収縮期血圧は有意に低下したが、糖負荷 120 分後の中心収縮期血圧は有意に変化しないことを示した。このことから、肥満者における食習慣改善は、食後よりも空腹時の中心収縮期血圧を低下させる効果が大きいことが示唆された。さらに、空腹時の中心収縮期血圧の低下には、インスリン抵抗性の改善が影響している可能性が示された。

第6章 研究課題3: 肥満男性における12週間の有酸素性運動介入が糖負荷前後の中心血圧に与える影響

6-1 緒言

研究課題1では、肥満男性における定期的な有酸素性運動によって空腹時の中心収縮期血圧は変化しない、またはわずかに低下する可能性が示されたが、併用介入であったため結論付けることはできない。したがって、定期的な有酸素性運動の単独介入により、この仮説を検証する必要がある。また、いくつかの先行研究にて、肥満関連の代謝障害（糖尿病やメタボリックシンドロームなど）を有する者における食後・糖負荷後の中心血圧は、健康な者に比べて高いことが示唆されている（Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016）。しかしながら、これまでに食後・糖負荷後の中心血圧を低下させる方法は確立されていない。そのため、肥満者において障害されているであろう糖負荷後の中心血圧応答に、定期的な有酸素性運動が及ぼす影響を検討することは重要な課題だと考えられる。食後・糖負荷後の中心血圧応答は、肥満に関連する糖代謝や脂質代謝の異常によって障害されることが報告されている（Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016）。本研究で用いる定期的な有酸素性運動の方法は、肥満やそれに関連する代謝異常を一部改善することが確認されているため（膳法ら, 2014; Maeda et al., 2015）、糖負荷後の中心血圧応答も改善することが予想される。そこで、研究課題3では、肥満男性における12週間の有酸素性運動介入が空腹時および糖負荷後の中心収縮期血圧に与える影響を検討することを目的とした。

6-2 方法

6-2-1 対象者

対象者の募集には、地域の新聞広告を用いた。選択基準は、(a) 男性、(b) 年齢30-

64 歳、(c) BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ とし、除外基準は、(a) 心疾患または脳血管疾患に現在罹患しているか既往歴があることとした。これらの条件を満たす者として 15 名を登録したが、2 名は統計解析から除外した (n=1, ドロップアウト; n=1, 介入期間中に服薬習慣を変更)。すなわち、最終的に 13 名を統計解析の対象とした。本研究では、我が国における基準に則り、「BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 」を肥満と定義した (日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会, 2011)。全ての対象者に対して研究の目的と内容を事前に説明し、研究に参加する同意を得た。なお、本研究は筑波大学体育系研究倫理委員会の承認を得て実施した。

6-2-2 生活習慣介入

本研究課題では、12 週間の有酸素性運動介入を行った。

定期的な有酸素性運動

対象者は、2015 年 7 月–10 月の期間に筑波大学で開催された運動教室 (学生を中心としたスタッフによる運動支援) に参加した。教室は、1 回 90 分間、週 1–3 回の頻度で実施した (合計回数: 36 回)。運動内容は、最初にウォーミングアップとしてストレッチングを 10–20 分間、次に主運動としてジョギングやウォーキングといった有酸素性運動を 40–60 分間、最後に自体重負荷による筋力トレーニングおよびストレッチングを 20–30 分間実施した。教室における運動強度は、対象者の年齢推定最大心拍数の 60–85% に設定し、携帯型心拍計 (Polar RS400™; Polar Electro Oy, Kempele, Finland) を用いて管理した。また、対象者には教室以外 (自宅における) の運動を促した。本研究における有酸素性運動の介入プログラムは、肥満男性を対象とした先行研究にて報告された方法 (笹井ら, 2008; Miyaki et al., 2009a) を一部改変して採用した。

6-2-3 測定項目

全ての測定（身体活動時間・歩数を除く）は、室温を 24–26°C に調節した静かな部屋で行った。対象者には、測定の 12 時間以内の水以外の飲食、および 72 時間以内の激しい運動を控えさせた。介入前後において、75 g グルコース溶液を用いた経口糖負荷試験を実施した。血圧・心拍数は、空腹時（0 分）、糖負荷 50–60 分後および 110–120 分後に測定した。採血は、空腹時（0 分）、糖負荷 60 分後および 120 分後に実施した（いずれも血行動態測定の終了直後）。

形態・身体組成指標

身長は 0.1 cm 単位（YG-200; ヤガミ, 愛知, 日本）、体重は 0.1 kg 単位（InBody 770; インボディ・ジャパン, 東京, 日本）で計測した。BMI は、体重/身長² (kg/m²) として算出した。体脂肪率は、体組成計（InBody 770; インボディ・ジャパン, 東京, 日本）を用いて、立位時に 0.1% 単位で測定した。腹囲（臍位）は、非伸縮性メジャーを用いて、立位・軽呼気時に 0.1 cm 単位で 2 回測定し、その平均値を採用した。

上腕血圧・中心血圧・心拍数

20 分間以上の安静後、ハンズフリーのアブラネーショントノメトリーセンサー（HEM-9000AI; オムロン ヘルスケア, 京都, 日本）を用いて、座位における左橈骨動脈の血圧波形を 500 Hz のサンプリングレートで 30 秒間連続的かつ非侵襲的に記録した。腕時計型のセンサーユニットには 40 チャンネルのマイクロトランスデューサーが内蔵されており、そのうちの 1 つが最適な脈波を最適な押圧で自動的に記録する仕組みとなっている。脈波の記録直後に、デジタル自動血圧計（HEM-9000AI; オムロン ヘルスケア, 京都, 日本）を用いて、左上腕動脈における収縮期血圧と拡張期血圧をオシロメトリック法にて測定し、橈骨動脈波形を較正した。得られた血圧波形から心拍数を算

出した。これら一連の試技を3回繰り返して、その平均値を採用した。中心収縮期血圧の推定には、橈骨動脈波形における収縮期第二ピーク圧(四次微分法により自動的に決定)を採用した。この方法は、侵襲的な方法と比較して妥当性が確認されている(Takazawa et al., 2007)。中心収縮期血圧を7日以上の間隔を空けて同一対象者で2回測定した場合の日間変動係数は、 $2.8 \pm 2.1\%$ (平均値 \pm 標準偏差)であった。

血液生化学指標

熟練した看護師が、肘正中皮静脈から採血を行った。採血後、血液を4°C、3000 rpm、15分間で遠心分離した。空腹時血漿サンプルを用いてグルコースを測定し、空腹時血清サンプルを用いて、総コレステロール、高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)コレステロール、低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein: LDL)コレステロール、中性脂肪、インスリンを測定した。総コレステロールからHDLコレステロールを減じた値として、non-HDLコレステロールを算出した。血漿グルコースと血清インスリンは、糖負荷60分後および120分後においても測定した。HOMA-IR(homeostasis model assessment for insulin resistance; インスリン抵抗性の指標)は、以下の式により求めた。

$$HOMA-IR = \frac{\text{空腹時グルコース (mg/dL)} \times \text{空腹時インスリン (\mu U/mL)}}{405}$$

身体活動時間・歩数

身体活動時間および歩数は、3軸加速度計(Active style Pro HJA-750C; オムロンヘルスケア, 京都, 日本)を用いて評価した。各対象者には、加速度計を教室開始期間前から教室終了時まで装着するように指示した。先行研究に基づき、教室開始前の1-2週間におけるデータの平均値を介入前の値とし、教室期間中の平均値を介入後の値とした(辻本ら, 2014)。ただし、加速度計の装着時間が10時間未満/日のデータは除外した(Troiano et al., 2008)。身体活動時間は、1.6-2.9 metabolic equivalents (METs)を低強

度、3.0–5.9 METs を中等強度、6.0 METs 以上を高強度と定義して分類した。1 日の平均値は、次の式により平日（月曜–金曜）と休日（土曜–日曜）を適切に重み付けして算出した。

$$1 \text{ 日の平均値} = [\text{平日の平均値} \times 5 (\text{日}) + \text{休日の平均値} \times 2 (\text{日})] / 7 (\text{日})$$

メタボリックシンドローム

国際的な統一診断基準（日本人版）に基づき（Alberti et al., 2009）、次の 5 つの項目のうち 3 つ以上に該当する者をメタボリックシンドロームと定義した。(i) 腹囲 ≥ 90 cm; (ii) 中性脂肪 ≥ 150 mg/dL かつ/または中性脂肪の上昇に対する薬物療法; (iii) HDL コレステロール < 40 mg/dL かつ/または HDL コレステロールの低下に対する薬物療法; (iv) 上腕収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg かつ/または血圧の上昇に対する薬物療法; (v) 空腹時血糖 ≥ 100 mg/dL かつ/または血糖の上昇に対する薬物療法。メタボリックシンドロームスコアは、これら 5 つの基準のうち該当した項目数とした。

6-2-4 統計処理

全ての統計解析には、SPSS Statistics 24.0 for Windows（IBM, 東京, 日本）を用いた。Shapiro-Wilk 検定によって、介入前および介入後の各変数が正規分布しているかを確認した。正規性を確認できた連続変数は、対応のある t 検定によって介入前後の差を検討した。正規性を確認できなかった連続変数は、Wilcoxon の符号付順位検定によって介入前後の差を検討した。カテゴリ変数は、McNemar 検定によって介入前後の差を検討した。糖負荷前後における連続変数の変化は、0 分を基準として、線形混合モデル（分散分析構造: 複合シンメトリ）によって検討し、多重比較法には Bonferroni の調整を用いた。溶血による欠損値 ($< 15\%$) を含む血清インスリン濃度の平均値と標準誤差は、

期待値最大化アルゴリズム (expectation-maximization algorithm) を用いて推定した。変数間の関連は、Spearman の順位相関係数 (r_s) を用いて検討した。全ての検定における統計学的有意水準は 5% (両側) とした。データは、「平均値 \pm 標準偏差」、「平均値 \pm 標準誤差」、「頻度 (%)」のいずれかで示した。

6-3 結果

Table 6-1 に、12 週間の有酸素性運動介入前後における対象者特性を示す。介入前において、平均年齢は 50 歳、平均 BMI は 27.1 kg/m^2 であった。介入後に、体重、BMI、体脂肪率、腹囲、中性脂肪、HOMA-IR は有意に低下した。一方、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、non-HDL コレステロール、メタボリックシンドロームスコア、メタボリックシンドロームの該当者数には有意な変化が認められなかった。ただし、non-HDL コレステロールは低下傾向が認められた ($p = 0.06$)。

介入後に、低強度身体活動時間は変化しなかったが、中等強度身体活動時間、高強度身体活動時間、歩数は有意に増加した。これらのことから、本研究課題における生活習慣介入は適切に行われたと考えられる。

なお、介入期間中に喫煙習慣および服薬習慣を変更した者は解析の対象者に含まれていない。

Table 6-1. Participants' characteristics before and after the 12-week exercise program (n = 13).

	Before	After
Age, years	50 ± 8	
Height, cm	173.3 ± 5.9	
Body mass, kg	81.5 ± 9.0	78.8 ± 9.0*
Body mass index, kg/m ²	27.1 ± 2.5	26.2 ± 2.6*
Total body fat, %	27.7 ± 4.2	25.2 ± 3.5*
Waist circumference, cm	96.2 ± 5.8	93.1 ± 6.1*
Serum total cholesterol, mg/dL	193 ± 34	188 ± 24
Serum LDL cholesterol, mg/dL	118 ± 30	115 ± 25
Serum HDL cholesterol, mg/dL	50 ± 8	52 ± 7
Serum non-HDL cholesterol, mg/dL	144 ± 32	136 ± 25
Serum triglycerides, mg/dL	144 ± 73	115 ± 66*
HOMA-IR, U	2.4 ± 1.4	1.8 ± 1.3*
Step counts, steps/day	7383 ± 2316	11394 ± 2467*
Light PA time, min/day	244 ± 55	254 ± 63
Moderate PA time, min/day	48 ± 16	70 ± 19*
Vigorous PA time, min/day	0 ± 1	12 ± 10*
Metabolic syndrome score	2.2 ± 1.3	1.8 ± 1.1
Metabolic syndrome, n	4 (31)	2 (15)
Currently smoking, n	5 (38)	5 (38)
Medications for hypertension, n	4 (31)	4 (31)
Angiotensin II receptor blockers, n	3 (23)	3 (23)
Calcium channel blockers, n	3 (23)	3 (23)
Alpha-blockers, n	1 (8)	1 (8)
Beta-blockers, n	1 (8)	1 (8)
Medications for hyperglycemia	2 (15)	2 (15)
DPP-4 inhibitors, n	2 (15)	2 (15)
Alpha-glucosidase inhibitors, n	2 (15)	2 (15)
Rapid insulin secretagogues, n	1 (8)	1 (8)
Medications for dyslipidemia	0 (0)	0 (0)

Data are expressed as mean ± SD or frequency counts (%) as appropriate. Abbreviations: LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance; PA, physical activity; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4. **p* < 0.05 vs. before the exercise program.

Figure 6-1 に、12 週間の有酸素性運動介入前後における 75 g 経口糖負荷試験中の血漿グルコース濃度と血清インスリン濃度を示す。介入前および介入後において、糖負荷により、糖負荷 60 分後および 120 分後の血漿グルコース濃度と血清インスリン濃度は、0 分（空腹時）に比べて有意に上昇した。介入後、0 分の血漿グルコース濃度は有意に低下し、0 分の血清インスリン濃度も有意に低下した。

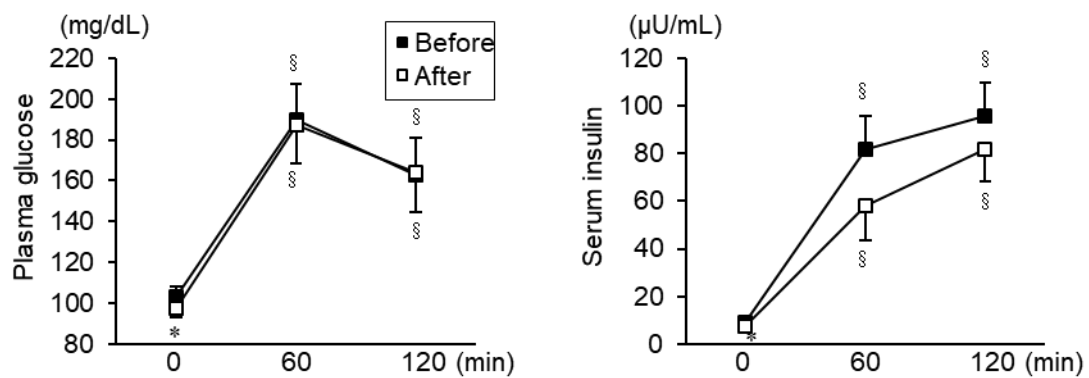


Figure 6-1. Plasma glucose and serum insulin levels during 75-g OGTT before and after the 12-week exercise program. Data are expressed as mean \pm SE.
 § $p < 0.05$ vs. 0 min (same time point for intervention);
 * $p < 0.05$ vs. before the exercise program (same time point for OGTT).

Figure 6-2 に、12 週間の有酸素性運動介入前後における 75 g 経口糖負荷試験中の血圧・心拍数を示す。中心収縮期血圧は、介入前において、糖負荷試験中の有意な変化が認められなかったが、介入後においては、0 分と比べて 60 分と 120 分で有意に低下した。介入後、0 分と 60 分の中心収縮期血圧は有意に変化しなかったが、120 分の中心収縮期血圧は有意に低下した。120 分の上腕収縮期血圧、0 分・60 分・120 分の上腕拡張期血圧は、介入前後における有意差が認められたが、心拍数は有意に変化しなかった。

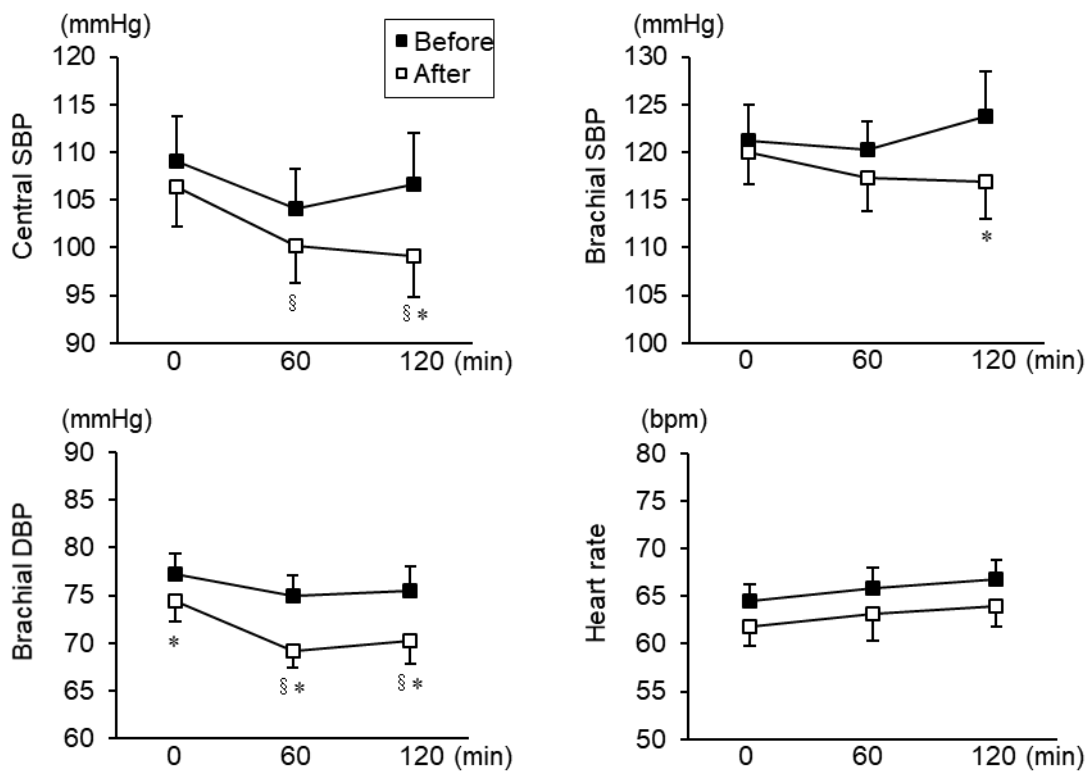


Figure 6-2. Blood pressure and heart rate during 75-g OGTT before and after the 12-week exercise program. Data are expressed as mean \pm SE.

Abbreviation: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

§ $p < 0.05$ vs. 0 min (same time point for intervention);

* $p < 0.05$ vs. before the exercise program (same time point for OGTT).

Figure 6-3 に、有酸素性運動の介入前後における高強度身体活動時間の変化量および中心収縮期血圧応答 (= 120 分の中心収縮期血圧 - 0 分の中心収縮期血圧) の変化量との関連を示す。両者の間には、有意な負の関連が認められた。一方、中心収縮期血圧応答の変化量は、低強度身体活動時間の変化量 ($r_s = 0.052, p = 0.865$) または中等強度身体活動時間の変化量 ($r_s = -0.117, p = 0.703$) とは有意な関連を示さなかった。

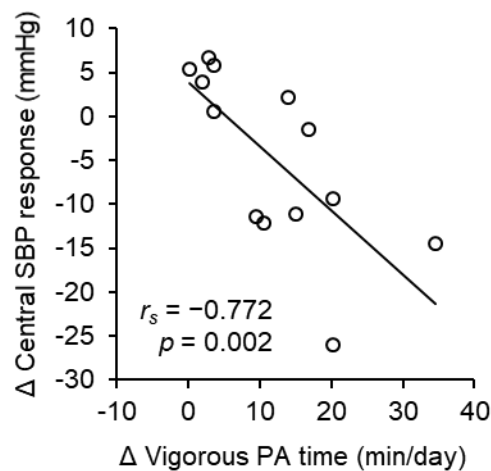


Figure 6-3. The relationship between changes from before to after the exercise program in both vigorous physical activity time and central SBP response (defined as central SBP at 120 min subtracted by central SBP at 0 min). Data are expressed as individual values. Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; PA, physical activity.

6-4 考察

研究課題 3 では、12 週間の定期的な有酸素性運動プログラム後に、糖負荷によって中心収縮期血圧が低下すること、そして、介入前と比べて糖負荷 120 分後の中心収縮期血圧が低下することを示した。さらに、糖負荷による中心収縮期血圧の応答改善には、高強度の身体活動が重要であることを示唆した。

糖尿病やメタボリックシンドロームなどの肥満に関連する代謝障害により、食後・糖負荷後の中心収縮期血圧応答は、減弱・短縮・消失することが報告されている (Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。本研究課題の介入前において、メタボリックシンドロームに該当する者は 31%であったが、糖負荷後の中心収縮期血圧応答は消失していた。一方、12 週間の有酸素性運動介入後には、糖負荷による正常な生理学的応答、すなわち中心収縮期血圧の低下が認められた。食後・糖負荷後に膵臓から分泌されるインスリンには、NO を介した血管拡張作用がある (Steinberg et al., 1994; Scherrer et al., 1994)。これには、グルコースなどの栄養素やインスリン自体を骨格筋組織や脂肪組織に到達させやすくする目的がある (Barrett et al., 2011)。インスリンによる中心収縮期血圧の低下は、副次的な作用ではあるものの (Barrett et al., 2011)、その応答の消失は肥満に関連する代謝障害と心血管疾患の関係を一部説明する可能性がある (Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonomidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。比較的健康的な集団において、1 回の食事 (約 500–650 kcal) が中心血行動態に与える影響は少なくとも 3–4 時間持続することが報告されている (Funada et al., 2010; Taylor et al., 2014)。すなわち、典型的な 1 日 3 食の生活では、覚醒時間の大半が食後であると言えるであろう。このことは、覚醒時においては空腹時よりも食後の中心収縮期血圧の方が、心肥大などの原因となるメカニカルストレスの蓄積に関与していることを示唆する。

本研究課題にて、糖負荷 120 分後の中心収縮期血圧は、介入前に比べて介入後に低下することを示した。一方で、空腹時の中心収縮期血圧には、介入前後における有意な変

化が認められなかった。これらのことから、肥満男性における定期的な有酸素性運動は、空腹時よりも食後・糖負荷後の中心収縮期血圧を低下させる効果が大きいことが示唆された。アメリカ糖尿病協会のガイドラインでは、2日間以上連続の不活動を避け、運動を1週間あたり少なくとも3日間行うことが推奨されている（American Diabetes Association, 2015）。なぜなら、血糖コントロールに対する運動の急性効果は（あるいは慢性効果でさえ）、そのほとんどが運動後3日間以内に消失してしまうからである（Schneider et al., 1984; King et al., 1995）。本研究課題では、測定前3日間の運動を控えるように参加者へ指示したため、予想通り、糖負荷後の血漿グルコース濃度には有酸素性運動介入による改善が認められなかった。しかしながら、有酸素性運動介入により、糖負荷後の中心収縮期血圧には有意な低下が認められた。これらの結果から、食後における糖代謝と中心血行動態は、いずれもインスリンによって主に調節されているにもかかわらず、定期的な有酸素性運動が両者に与える影響は異なる可能性が示された。

食後・糖負荷後において中心収縮期血圧が低下するのは、インスリンが血管内皮細胞からのNO産生を誘導するからである（Steinberg et al., 1994; Scherrer et al., 1994）。NOドナーの投与により、中心収縮期血圧は直ちに低下するが、その一方で上腕収縮期血圧は変化しないか僅かに低下するのみである（Nichols et al., 2011）。これは、NOの血管拡張作用によって下肢動脈からの圧脈波の反射（反射波）が減弱し、反射波に収縮期血圧を規定される中心動脈では血圧が低下し、反射波の影響が小さい上腕動脈では収縮期血圧が大きく変化しないからである（Nichols et al., 2011）。本研究課題においても、12週間の有酸素性運動介入後に、糖負荷により中心収縮期血圧は低下したが、上腕収縮期血圧は有意な変化を示さなかった。先行研究にて、高インスリン正常血糖クランプ試験中に中心収縮期血圧の構成成分（増大圧, Augmentation pressure）は減弱することが明らかにされており（Westerbacka et al., 1999a）、食事摂取や糖負荷試験と同様に、その応答は肥満や1型・2型糖尿病などによって減弱・消失することが報告されている（Westerbacka

et al., 1999b; Westerbacka et al., 2000; Westerbacka et al., 2001; Tamminen et al., 2002)。本研究課題では、糖負荷試験中におけるインスリン分泌が有酸素性運動介入後に低下傾向を示したにもかかわらず、糖負荷による中心収縮期血圧の応答は改善したことから、血管内皮のインスリン感受性は向上したことが示唆される。

糖負荷に対する中心収縮期血圧応答の改善には、介入期間中における高強度身体活動時間の増加が関連していた。考えられる機序として、まず1つ目に、高強度身体活動が血管壁に対する強い血流せん断応力（ずり応力）を生み、それによって PI3K/Akt シグナリング（血流せん断応力およびインスリンによる内皮型 NO 合成酵素活性化の共通経路）が増強された可能性がある。2つ目に、高強度身体活動によって炎症や酸化ストレスが抑制されたことで血管内皮のインスリン抵抗性が改善した可能性がある。これらの仮説と関連して、近年、従来の中強度持続的運動に対する高強度間欠的運動の優位性が注目されている。最近のメタアナリシスでは、血流依存性の血管拡張反応（血流せん断応力による血管内皮由来の NO 産生）が、中強度の持続的運動トレーニングに比べて高強度の間欠的運動トレーニングで大きく改善することが示されている (Ramos et al., 2015)。さらに、いくつかの先行研究では、高強度の間欠的運動トレーニング後に、炎症や酸化ストレスは抑制されたことが報告されている (Wisløff et al., 2007; Munk et al., 2009; Munk et al., 2011; Fu et al., 2013)。今後、高強度運動が糖負荷後の中心収縮期血圧応答に与える直接的な影響を検討することは、効果的かつ効率的な運動処方のエビデンスを構築するために重要な課題である。

本研究課題には、いくつかの限界点がある。まず、対象者数が少なかったことによって第二種の過誤（偽陰性）を犯している可能性がある。しかし、主要アウトカムである中心収縮期血圧に関しては仮説通りの結果が得られており、また当然ながら第一種の過誤（偽陽性）は統計学的有意水準 ($p=0.05$) によって制御されている。したがって、仮に何らかの指標で第二種の過誤が生じていたとしても、得られた結果の解釈に重大な誤

謬をもたらしているとは考えにくい。ただし、生活習慣病のリスクが高いであろう肥満者に対する倫理的配慮から、運動を行わない対照群を設定しなかったため、今後はエビデンスレベルの高い、かつ倫理的に許容される方法（例えば、同時待機コントロール群を伴うランダム化比較試験）を用いて同様の検討を行うことが望まれる。また、本研究課題の結果は、肥満者への高強度身体活動の推奨を支持するものであるが、特に肥満者を対象とした運動処方では変形性関節症のリスクを考慮しなければならない。介入前において、対象者の BMI は 25.0–33.4 kg/m² の範囲に収まっており、重度の肥満ではなかったことで、高強度の身体活動を実践できたのであろう。今後は、BMI が 35 kg/m² を超過する肥満者において、食後の中心血圧応答を改善する方法を探索する必要があると考えられる。

研究課題 3 では、肥満男性における 12 週間の有酸素性運動介入後に、空腹時の中心収縮期血圧は有意に変化しなかったが、糖負荷 120 分後の中心収縮期血圧は有意に低下することを示した。このことから、肥満者における定期的な有酸素性運動は、空腹時よりも食後の中心収縮期血圧を低下させる効果が大きいことが示唆された。さらに、糖負荷後における中心収縮期血圧応答の改善には、高強度身体活動の増加が影響している可能性が示された。

第7章 総合討論

血圧の上昇は心血管疾患の主要な危険因子であり (Stokes et al., 1989; Grundy et al., 1999)、肥満は本態性高血圧の 65–75%を説明し得ることが報告されている (Garrison et al., 1987)。したがって、肥満の原因となる生活習慣 (過食、運動不足) を是正することは血圧コントロールのために重要であると考えられる。現在、臨床では、測定が簡便であることから上腕動脈血圧が最も汎用されている。しかし、血圧は測定する部位によって異なり、末梢の血圧である上腕動脈血圧よりも、心臓に近い大動脈の血圧である中心血圧の方が心血管疾患リスクをより強く反映することが明らかにされている (Wang et al., 2009; Kollias et al., 2016)。先行研究にて、肥満男性における定期的な有酸素性運動および食習慣改善の併用介入により、中心収縮期血圧は著明に低下することが報告されている (Higashino et al., 2013; Kumagai et al., 2015)。ただし、肥満者の中心血圧に対する定期的な有酸素性運動と食習慣改善のそれぞれの貢献度は十分に明らかにされていなかった。各単独介入の効果を知ることは、肥満者における生活習慣改善プログラムの処方に必要である。また、中心血圧には日内変動があり (Williams et al., 2013)、一般的に食後において中心収縮期血圧は低下するが (Ahuja et al., 2009)、肥満関連の代謝障害 (糖尿病など) を有する者の食後・糖負荷後における中心収縮期血圧は高いことが示唆されている (Greenfield et al., 2007; Funada et al., 2010; Ikonmidis et al., 2015; Higaki et al., 2016)。これまでに、食後・糖負荷後の中心血圧を低下させる方法は確立されておらず、定期的な有酸素性運動や食習慣改善が食後・糖負荷後の中心血圧に与える影響を明らかにすることは重要な課題であった。そこで、本研究では、肥満男性における定期的な有酸素性運動および食習慣改善の併用介入、またはそれぞれの単独介入が空腹時および糖負荷後の中心血圧に与える影響を明らかにすることを目的とした。

研究課題 1 では、肥満男性における定期的な有酸素性運動や食習慣改善の併用介入による身体活動量および摂取エネルギー量の変化と空腹時の中心収縮期血圧の変化の関

連を検討した。介入後、身体活動量の有意な増加と摂取エネルギー量の有意な減少が認められ、空腹時の中心収縮期血圧は有意に低下した。摂取エネルギー量の減少は、身体活動量の増加に独立して、中心収縮期血圧の低下と有意に関連した。一方、身体活動量の増加は、中心収縮期血圧の低下と有意な関連を示さなかった（摂取エネルギー量の変化量で補正しても同様）。この結果から、「定期的な有酸素性運動よりも食習慣改善の方が、肥満男性における空腹時の中心収縮期血圧を低下させる効果が大きい」という仮説が導かれた。この仮説を検証するために、研究課題 2 および研究課題 3 にて、それぞれの単独介入が中心収縮期血圧に与える影響を検討した。

研究課題 2 では、肥満男性における 12 週間の食習慣改善プログラムが空腹時および糖負荷後の中心収縮期血圧に与える影響を検討した。介入後、空腹時の中心収縮期血圧は有意に低下したが、糖負荷 120 分後の中心収縮期血圧には有意な変化が認められなかった。このことから、肥満者における食習慣改善は、食後よりも空腹時の中心収縮期血圧を低下させる効果が大きいことが示唆された。さらに、空腹時の中心収縮期血圧の低下には、インスリン抵抗性の改善が影響している可能性が示された。

研究課題 3 では、肥満男性における 12 週間の定期的な有酸素性運動プログラムが空腹時および糖負荷後の中心収縮期血圧に与える影響を検討した。介入後、空腹時の中心収縮期血圧は有意に変化しなかったが、糖負荷 120 分後の中心収縮期血圧には有意な低下が認められた。このことから、肥満者における定期的な有酸素性運動は、空腹時よりも食後の中心収縮期血圧を低下させる効果が大きいことが示唆された。さらに、糖負荷後における中心収縮期血圧応答の改善には、高強度身体活動の増加が影響している可能性が示された。

先行研究にて、研究課題 1 で用いた方法と同様の生活習慣介入により、肥満男性の中心収縮期血圧は有意に低下することが報告されている (114 ± 3 vs. 101 ± 3 mmHg; 介入前 vs. 介入後; 平均値 \pm 標準誤差) (Kumagai et al., 2015)。研究課題 1 から 3 まで、各

介入前後における空腹時の中心収縮期血圧の平均値を比較してみると、併用介入では 117 mmHg から 101 mmHg へ、食習慣改善介入では 116 mmHg から 106 mmHg へ、いずれも有意に低下し、有酸素性運動介入では 109 mmHg から 106 mmHg へと有意ではないが平均値は低下した。すなわち、空腹時の中心収縮期血圧は、併用介入により 13–16 mmHg、食習慣改善介入により 10 mmHg、有酸素性運動介入により 3 mmHg ほど低下することが期待できるであろう。このことは、研究課題 1 で導かれた「定期的な有酸素性運動よりも食習慣改善の方が、肥満男性における空腹時の中心収縮期血圧を低下させる効果が大きい」という仮説を全面的に支持する。ただし、定期的な有酸素性運動が空腹時の中心収縮期血圧を低下させない訳ではない。これらの結果は、定期的な有酸素性運動と食習慣改善の併用介入により、相加的な効果が得られることを示唆している。

空腹時における中心収縮期血圧を低下させるためには、HOMA-IR で評価したインスリン抵抗性を改善することが重要である可能性が研究課題 2 の結果から示された。各介入前後における HOMA-IR の平均値を比較してみると、併用介入では 2.0 から 0.9 へ、食習慣改善介入では 2.1 から 0.8 へ、有酸素性運動介入では 2.4 から 1.8 へ低下した。併用介入および食習慣改善介入で空腹時の中心収縮期血圧低下が認められた機序には、インスリン抵抗性の著明な改善が関与している可能性がある。一方で、有酸素性運動介入では空腹時の中心収縮期血圧に有意な変化が認められなかったが、その背景にはインスリン抵抗性の改善度が小さかったことが関係しているのかもしれない。インスリンは、血管拡張作用と血管収縮作用の両作用を有し、それぞれ主に一酸化窒素 (NO) とエンドセリン-1 (ET-1) を介している。インスリン抵抗性は NO 産生を抑制する一方で、代償的な高インスリン血漿は ET-1 分泌を促進することが分かっている (Kim et al. 2006)。すなわち、インスリン抵抗性および高インスリン血漿の改善により、NO と ET-1 のバランスが NO 優位になったことで、空腹時の中心収縮期血圧が低下した可能性がある。しかしながら、本研究では、NO_x や ET-1 の血漿濃度を測定していないため、詳細なメカ

ニズムの検討は今後の課題である。

糖負荷後における中心収縮期血圧を低下させるためには、高強度身体活動時間を増加させることが重要である可能性が研究課題3の結果から示された。この機序として、高強度身体活動が、血管壁に対する強い血流せん断応力を生み、血管内皮におけるPI3K/Akt シグナリングを増強した可能性がある。このPI3K/Akt シグナリングは、血流せん断応力による内皮型NO合成酵素活性化と、インスリンによる内皮型NO合成酵素活性化の共通経路である。近年のメタアナリシスにて、血流依存性の血管拡張反応（血流せん断応力によるNO産生）は、中等強度の持続的運動トレーニングに比べて高強度の間欠的運動トレーニングで大きく改善することが明らかにされていることから（Ramos et al., 2015）、高強度身体活動によって血管内皮におけるPI3K/Akt シグナリングが活性化した可能性は高い。したがって、運動を伴わない食習慣改善のみでは糖負荷後の中心収縮期血圧応答を改善するのは困難であると思われる。非薬物療法によって糖負荷後の中心収縮期血圧応答を改善するには、高強度の有酸素性運動が必須であるかもしれない。

本博士論文における限界点は次の通りである。第一に、全ての研究課題では対照群を設けておらず、単一群における前後比較試験を採用した。したがって、各介入前後で認められた差が、介入そのものによってもたらされたと言い切ることはできない。また、研究課題間でベースライン特性に偏りがあるため、各介入が中心収縮期血圧に与える影響を厳密に比較することは困難である。第二に、本研究では30-64歳の肥満男性を対象を限定したため、それ以外の対象者においても同様の結果が得られるかは不明である。また、地域の新聞広告で研究参加者を募集したため、対象者の選択バイアスが存在するかもしれない。第三に、食後の状況を再現する方法としてグルコースの経口摂取を用いたが、実際の食事では多様な栄養素が含まれるため、中心収縮期血圧の応答が異なる可能性を否定できない。さらに、糖負荷後2時間までしか中心収縮期血圧を測定していな

いため、2時間後以降における中心血行動態は不明である。第四に、研究課題2および研究課題3で、空腹時または糖負荷後の中心収縮期血圧における介入前後の変化の機序をインスリン抵抗性や高強度身体活動時間に焦点を当てて考察したが、これは変化量どうしの相関関係に基づいている。したがって、それらの機序を直接的に証明した訳ではなく、解釈には注意が必要である。第五に、全ての研究課題における解析対象者は、介入期間中に服薬習慣を変更していないが、介入前後において服薬に対する感受性は変化していた可能性がある。すなわち、大幅な減量によって体格が小さくなることで、体重あたりの相対的な服用量が増加し、薬剤の効きやすさが増強されたかもしれない。ただし、全ての研究課題において、降圧剤の服用率は約30%であり、この限界点が本研究の結果に大きな交絡をもたらしているとは考えにくい。

今後、本研究の結果を一般化するためには、ランダム化比較試験などエビデンスレベルの高い研究デザインを用いた検討や、様々な対象者における検討（例えば、若年肥満者、高齢肥満者、肥満女性、2型糖尿病患者など）、そして一般的な食事摂取後の中心収縮期血圧応答に生活習慣介入が与える影響の検討を追加する必要がある。

第 8 章 結論

本研究では、肥満男性を対象とした 3 つの研究課題の結果から、以下の結論を得た。

定期的な有酸素性運動と食習慣改善を併用した 12 週間の介入により、空腹時の中心収縮期血圧は低下し、その低下には身体活動量の増加ではなく、摂取エネルギー量の減少が関連することを明らかにした。すなわち、併用介入による空腹時の中心収縮期血圧低下には、定期的な有酸素性運動よりも食習慣改善の貢献度が高いことを示唆した。さらに、12 週間の食習慣改善介入により、空腹時の中心収縮期血圧は低下したが、糖負荷 2 時間後の中心収縮期血圧は変化しないことを示した。一方で、12 週間の有酸素性運動介入により、空腹時の中心収縮期血圧は変化しないが、糖負荷 2 時間後の中心収縮期血圧は低下することを示した。これらのことから、定期的な有酸素性運動は食後における中心収縮期血圧を低下させるのに有効であり、食習慣改善は空腹時における中心収縮期血圧を低下させるのに有効であることを示唆した。本研究にて得られた知見は、非薬物療法による 24 時間の中心血圧コントロールを達成するための重要な知見となるであろう。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、親切丁寧なご指導・ご助言を賜りました指導教員である筑波大学体育系教授の前田清司先生に厚く御礼申し上げます。前田先生は、私が大学3年生の時に大学院進学の道を提案してくださり、博士号取得まで合計7年間ご指導くださいました。これからは自立した研究者としてのキャリアを歩んでいきますが、前田先生への恩は決して忘れません。また、主査であり、共同研究を快諾してくださった筑波大学体育系教授の田中喜代次先生に心より感謝申し上げます。田中先生は、健康支援の本質を考えるきっかけを常に提供してくださいました。田中先生に出会えたことで、研究に対する私の哲学を一層深めることができたと自負しています。さらに、筑波大学医学医療系教授の竹越一博先生は医学的・臨床的な観点から、筑波大学体育系准教授の麻見直美先生は栄養学的な観点から、博士論文の質を向上させる的確なご指摘・ご助言をくださいました。ここに厚く御礼申し上げます。

実験の基礎から結果の解釈まで幅広いご指導・ご助言をいただきました産業技術総合研究所主任研究員の菅原順博士、流通経済大学教授の大槻毅先生に深く感謝いたします。また、実験の準備から論文作成に至るまで、多大なるご指導・ご協力を親切丁寧に賜りました流通経済大学准教授の膳法亜沙子先生、順天堂大学スポーツ健康科学研究科特別研究員の熊谷仁博士に厚く御礼申し上げます。さらに、測定へのご協力や多くのご助言をいただきました前田研究室の皆様にも深く感謝申し上げます。本研究のデータ収集にあたり、介入研究の運営を主導してくださいました独立行政法人労働安全衛生研究所の蘇リナ博士、島根大学人間科学部人間科学科講師の辻本健彦先生をはじめ、田中研究室の皆様にも心より感謝申し上げます。そして、3ヶ月間の介入研究に参加し、早朝からの測定に快くご協力いただきました参加者の皆様にも深く感謝いたします。

最後に、相談もせず研究の道に進んだ私を絶えず暖かく見守ってくれた両親・祖母と、当時10代の私に博士号の価値を教えてくれた亡き祖父に心より感謝の意を表します。

引用文献

- Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM (2002) Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 40 (5):937-943
- Adamopoulos D, Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, Argacha JF, Cokkinos D, Stefanadis C, van de Borne P (2010) Environmental determinants of blood pressure, arterial stiffness, and central hemodynamics. *J Hypertens* 28 (5):903-909
- Agnoletti D, Zhang Y, Salvi P, Borghi C, Topouchian J, Safar ME, Blacher J (2012) Pulse pressure amplification, pressure waveform calibration and clinical applications. *Atherosclerosis* 224 (1):108-112. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.055
- Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ (2009) Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 90 (2):298-303. doi:10.3945/ajcn.2009.27771
- Akazawa N, Ra SG, Sugawara J, Maeda S (2015) Influence of aerobic exercise training on post-exercise responses of aortic pulse pressure and augmentation pressure in postmenopausal women. *Front Physiol* 6:268. doi:10.3389/fphys.2015.00268
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Prevention IDFTFoEa, National Heart Ln, and Blood Institute, Association AH, Federation WH, Society IA, Obesity IAftSo (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120 (16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

- American Diabetes Association (2015) Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 33 (2):97-111. doi:10.2337/diaclin.33.2.97
- Baena-Díez JM, Byram AO, Grau M, Gómez-Fernández C, Vidal-Solsona M, Ledesma-Ulloa G, González-Casafont I, Vasquez-Lazo J, Subirana I, Schroder H (2010) Obesity is an independent risk factor for heart failure: Zona Franca Cohort study. *Clin Cardiol* 33 (12):760-764. doi:10.1002/clc.20837
- Barrett EJ, Wang H, Upchurch CT, Liu Z (2011) Insulin regulates its own delivery to skeletal muscle by feed-forward actions on the vasculature. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301 (2):E252-263. doi:10.1152/ajpendo.00186.2011
- Bednarek A, Jankowski P, Olszanecka A, Windak A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D (2014) 24-hour central blood pressure and intermediate cardiovascular phenotypes in untreated subjects. *Am J Cardiovasc Dis* 4 (4):177-187
- Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, van Dam RM, Hu FB, Visscher TL, Menotti A, Thorpe RJ, Jamrozik K, Calling S, Strand BH, Shipley MJ, Investigators B-CC (2007) Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 167 (16):1720-1728. doi:10.1001/archinte.167.16.1720
- Bogren HG, Buonocore MH (1994) Blood flow measurements in the aorta and major arteries with MR velocity mapping. *J Magn Reson Imaging* 4 (2):119-130
- Casey DP, Pierce GL, Howe KS, Mering MC, Braith RW (2007) Effect of resistance training on arterial wave reflection and brachial artery reactivity in normotensive postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol* 100 (4):403-408. doi:10.1007/s00421-007-0447-2
- Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, Welborn TA, Committee

- AS (2003) Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 254 (6):555-563
- Donley DA, Fournier SB, Reger BL, DeVallance E, Bonner DE, Olfert IM, Frisbee JC, Chantler PD (2014) Aerobic exercise training reduces arterial stiffness in metabolic syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 116 (11):1396-1404. doi:10.1152/jappphysiol.00151.2014
- Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F (1986) Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 44 (6):739-746
- Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E (2006) Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension* 48 (5):787-796. doi:10.1161/01.HYP.0000242642.42177.49
- Figuroa A, Arjmandi BH, Wong A, Sanchez-Gonzalez MA, Simonavice E, Daggy B (2013) Effects of hypocaloric diet, low-intensity resistance exercise with slow movement, or both on aortic hemodynamics and muscle mass in obese postmenopausal women. *Menopause* 20 (9):967-972. doi:10.1097/GME.0b013e3182831ee4
- Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S (2007) Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 56 (4):1010-1013. doi:10.2337/db06-1656
- Fu TC, Wang CH, Lin PS, Hsu CC, Cherng WJ, Huang SC, Liu MH, Chiang CL, Wang JS (2013) Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 167 (1):41-50. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.086
- Funada J, Takata Y, Hashida H, Matsumoto Y, Sato S, Hiasa G, Inoue K, Higaki J, Okayama H (2010) Dysfunctional central hemodynamic regulation after daily meal intake in metabolic

- syndrome. *Atherosclerosis* 210 (1):268-273. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.003
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP (1987) Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 16 (2):235-251
- Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ, Campbell LV (2007) Effect of postprandial insulinemia and insulin resistance on measurement of arterial stiffness (augmentation index). *Int J Cardiol* 114 (1):50-56. doi:10.1016/j.ijcard.2005.12.007
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V (1999) AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 34 (4):1348-1359
- Hahn C, Schwartz MA (2009) Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10 (1):53-62. doi:10.1038/nrm2596
- Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P, Collaboration RVfAM (2014) Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 35 (44):3122-3133. doi:10.1093/eurheartj/ehu293
- Higaki T, Kurisu S, Watanabe N, Ikenaga H, Shimonaga T, Iwasaki T, Ishibashi K, Dohi Y, Fukuda Y, Kihara Y (2016) Reduction of Central Blood Pressure in Response to Oral Glucose Loading Is Blunted in Patients With Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens* 29 (3):357-364. doi:10.1093/ajh/hpv120
- Higashino R, Miyaki A, Kumagai H, Choi Y, Akazawa N, Ra SG, Tanabe Y, Eto M, So R, Tanaka K, Ajisaka R, Maeda S (2013) Effects of lifestyle modification on central blood pressure in overweight and obese men. *Blood Press Monit* 18 (6):311-315. doi:10.1097/MBP.0000000000000006

- Hikihara Y, Tanaka S, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Tabata I (2012) Validation and comparison of 3 accelerometers for measuring physical activity intensity during nonlocomotive activities and locomotive movements. *J Phys Act Health* 9 (7):935-943
- Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo N, Jousilahti P (2004) Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. *Eur Heart J* 25 (24):2212-2219. doi:10.1016/j.ehj.2004.10.020
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP (1983) Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67 (5):968-977
- Ikonomidis I, Lambadiari V, Pavlidis G, Koukoulis C, Kousathana F, Varoudi M, Spanoudi F, Maratou E, Parissis J, Triantafyllidi H, Paraskevaïdis I, Dimitriadis G, Lekakis J (2015) Insulin resistance and acute glucose changes determine arterial elastic properties and coronary flow reserve in dysglycaemic and first-degree relatives of diabetic patients. *Atherosclerosis* 241 (2):455-462. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.006
- Jennings A, Welch AA, Fairweather-Tait SJ, Kay C, Minihane AM, Chowienczyk P, Jiang B, Cecelja M, Spector T, Macgregor A, Cassidy A (2012) Higher anthocyanin intake is associated with lower arterial stiffness and central blood pressure in women. *Am J Clin Nutr* 96 (4):781-788. doi:10.3945/ajcn.112.042036
- Kagawa A (1983) The four-food-group point method. *J Kagawa Nutrition University* 14:5-12
- Kaplan NM (1989) The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149 (7):1514-1520
- Kawamoto R, Kohara K, Katoh T, Kusunoki T, Ohtsuka N, Abe M, Kumagi T, Miki T (2014) Effect of weight loss on central systolic blood pressure in elderly community-dwelling

- persons. *Hypertens Res* 37 (10):933-938. doi:10.1038/hr.2014.108
- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ (2006) Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 113 (15):1888-1904. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213
- King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS (1995) Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol* (1985) 78 (1):17-22. doi:10.1152/jappl.1995.78.1.17
- Kolade OO, O'Moore-Sullivan TM, Stowasser M, Coombes JS, Fassett RG, Marwick TH, Sharman JE (2012) Arterial stiffness, central blood pressure and body size in health and disease. *Int J Obes (Lond)* 36 (1):93-99. doi:10.1038/ijo.2011.79
- Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS (2016) Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 67 (1):183-190. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06066
- Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T, Tsujimoto T, Tanaka K, Maeda S (2015) Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocr J* 62 (5):423-430. doi:10.1507/endocrj.EJ14-0555
- Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP (1993) Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr* 58 (4):463-467
- London GM, Pannier B (2010) Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 25 (12):3815-3823. doi:10.1093/ndt/gfq614
- Lydakis C, Stefanaki E, Stefanaki S, Thalassinou E, Kavousanaki M, Lydaki D (2012) Correlation of blood pressure, obesity, and adherence to the Mediterranean diet with

- indices of arterial stiffness in children. *Eur J Pediatr* 171 (9):1373-1382.
doi:10.1007/s00431-012-1735-3
- Maeda S, Zempo-Miyaki A, Sasai H, Tsujimoto T, So R, Tanaka K (2015) Lifestyle modification decreases arterial stiffness in overweight and obese men: dietary modification vs. exercise training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 25 (1):69-77. doi:10.1123/ijsnem.2013-0107
- Mahmud A, Feely J (2003) Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. *Am J Hypertens* 16 (3):229-232
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH (1990) A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 322 (13):882-889. doi:10.1056/NEJM199003293221303
- McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB (2014) Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 35 (26):1719-1725.
doi:10.1093/eurheartj/eh565
- Millen AM, Norton GR, Avidon I, Woodiwiss AJ (2013) Effects of short-term exercise-training on aortic systolic pressure augmentation in overweight and obese individuals. *Eur J Appl Physiol* 113 (7):1793-1803. doi:10.1007/s00421-013-2610-2
- Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M, Misono M, Saito Y, Sasai H, Kim MK, Nakata Y, Tanaka K, Ajisaka R (2009a) Effect of habitual aerobic exercise on body weight and arterial function in overweight and obese men. *Am J Cardiol* 104 (6):823-828.
doi:10.1016/j.amjcard.2009.04.057
- Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M, Misono M, Saito Y, Sasai H, Endo T, Nakata Y, Tanaka K, Ajisaka R (2009b) Effect of weight reduction with dietary intervention on arterial distensibility and endothelial function in obese men. *Angiology* 60 (3):351-357.

doi:10.1177/0003319708325449

Miyashita H (2012) Clinical Assessment of Central Blood Pressure. *Curr Hypertens Rev* 8

(2):80-90. doi:10.2174/157340212800840708

Munk PS, Breland UM, Aukrust P, Ueland T, Kvaløy JT, Larsen AI (2011) High intensity

interval training reduces systemic inflammation in post-PCI patients. *Eur J Cardiovasc*

Prev Rehabil 18 (6):850-857. doi:10.1177/1741826710397600

Munk PS, Staal EM, Butt N, Isaksen K, Larsen AI (2009) High-intensity interval training may

reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent

implantation A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial

function and inflammation. *Am Heart J* 158 (5):734-741. doi:10.1016/j.ahj.2009.08.021

Muth BJ, Brian MS, Chirinos JA, Lennon SL, Farquhar WB, Edwards DG (2017) Central

systolic blood pressure and aortic stiffness response to dietary sodium in young and

middle-aged adults. *J Am Soc Hypertens* 11 (10):627-634. doi:10.1016/j.jash.2017.07.010

Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K (2014) Adipokines: a link between obesity and cardiovascular

disease. *J Cardiol* 63 (4):250-259. doi:10.1016/j.jjcc.2013.11.006

Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S,

Abbfati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu

ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S,

Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R,

Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A,

Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL,

Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ,

Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N,

Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE,

Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E (2014) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384 (9945):766-781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8

Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C (2011) *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical Experimental and Clinical Principles*. 6th Edition. Boca Raton: CRC press

Theoretical Experimental and Clinical Principles. 6th Edition. Boca Raton: CRC press

O'Rourke MF, Hashimoto J (2007) Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 50 (1):1-13. doi:10.1016/j.jacc.2006.12.050

Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN (2015) Evaluation of 24-Hour Arterial Stiffness Indices and Central Hemodynamics in Healthy Normotensive Subjects versus Treated or Untreated Hypertensive Patients: A Feasibility Study. *Int J Hypertens* 2015:601812. doi:10.1155/2015/601812

Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K (2011) Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11 (2):85-97. doi:10.1038/nri2921

Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY (1992) Does radial artery pressure accurately

reflect aortic pressure? *Chest* 102 (4):1193-1198

Phillips CL, Yee BJ, Trenell MI, Magnussen JS, Wang D, Banerjee D, Berend N, Grunstein RR (2009) Changes in regional adiposity and cardio-metabolic function following a weight loss program with sibutramine in obese men with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 5 (5):416-421

Pichler G, Martinez F, Vicente A, Solaz E, Calaforra O, Lurbe E, Redon J (2015) Influence of obesity in central blood pressure. *J Hypertens* 33 (2):308-313.
doi:10.1097/HJH.0000000000000393

Pierce GL, Zhu H, Darracott K, Edet I, Bhagatwala J, Huang Y, Dong Y (2013) Arterial stiffness and pulse-pressure amplification in overweight/obese African-American adolescents: relation with higher systolic and pulse pressure. *Am J Hypertens* 26 (1):20-26.
doi:10.1093/ajh/hps014

Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS (2015) The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 45 (5):679-692.
doi:10.1007/s40279-015-0321-z

Reaven GM (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 (12):1595-1607

Rowell LB, Brengelmann GL, Blackmon JR, Bruce RA, Murray JA (1968) Disparities between aortic and peripheral pulse pressures induced by upright exercise and vasomotor changes in man. *Circulation* 37 (6):954-964

Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P (1994) Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 94 (6):2511-2515.
doi:10.1172/JCI117621

- Schneider SH, Amorosa LF, Khachadurian AK, Ruderman NB (1984) Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 26 (5):355-360
- Skilton MR, Sieveking DP, Harmer JA, Franklin J, Loughnan G, Nakhla S, Sullivan DR, Caterson ID, Celermajer DS (2008) The effects of obesity and non-pharmacological weight loss on vascular and ventricular function and structure. *Diabetes Obes Metab* 10 (10):874-884. doi:10.1111/j.1463-1326.2007.00817.x
- Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD (1994) Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 94 (3):1172-1179. doi:10.1172/JCI117433
- Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA (1989) Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study--30 years of follow-up. *Hypertension* 13 (5 Suppl):I13-18
- Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Tanabe Y, Imai T, Maeda S (2012) Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *Am J Hypertens* 25 (6):651-656. doi:10.1038/ajh.2012.24
- Takase H, Dohi Y, Kimura G (2013) Distribution of central blood pressure values estimated by Omron HEM-9000AI in the Japanese general population. *Hypertens Res* 36 (1):50-57. doi:10.1038/hr.2012.122
- Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, Tanaka N, Yamashina A (2007) Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens Res* 30 (3):219-228. doi:10.1291/hypres.30.219
- Tamminen M, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H (2002) Insulin-induced decreases

in aortic wave reflection and central systolic pressure are impaired in type 2 diabetes.

Diabetes Care 25 (12):2314-2319

Tarnoki AD, Tarnoki DL, Bogl LH, Medda E, Fagnani C, Nisticò L, Stazi MA, Brescianini S, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Osztoivits J, Jermendy G, Kiss RG, Preda I, Karlinger K, Lannert A, Molnar AA, Littvay L, Garami Z, Berczi V, Pucci G, Baffy G, Schillaci G, Pietiläinen KH (2013) Association of body mass index with arterial stiffness and blood pressure components: a twin study. *Atherosclerosis* 229 (2):388-395. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.001

Taylor JL, Curry TB, Matzek LJ, Joyner MJ, Casey DP (2014) Acute effects of a mixed meal on arterial stiffness and central hemodynamics in healthy adults. *Am J Hypertens* 27 (3):331-337. doi:10.1093/ajh/hpt211

Theilade S, Lajer M, Hansen TW, Joergensen C, Persson F, Andréddottir G, Reinhard H, Nielsen SE, Lacy P, Williams B, Rossing P (2013) 24-hour central aortic systolic pressure and 24-hour central pulse pressure are related to diabetic complications in type 1 diabetes - a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 12:122. doi:10.1186/1475-2840-12-122

Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW, Mâsse LC, Tilert T, McDowell M (2008) Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 40 (1):181-188. doi:10.1249/mss.0b013e31815a51b3

Tsujimoto T, Sasai H, Miyashita M, Eto M, So R, Ohkubo H, Tanaka K (2012) Effect of weight loss on maximal fat oxidation rate in obese men. *Obes Res Clin Pract* 6 (2):e91-e174. doi:10.1016/j.orcp.2011.06.003

van Dijk S, van den Meiracker A, van der Cammen T, Mattace Raso F, van der Velde N (2012) Central but not peripheral fat mass percentage is associated with blood pressure components in the elderly. *Age Ageing* 41 (4):534-540. doi:10.1093/ageing/afs056

- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE (2006) Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 444 (7121):875-880. doi:10.1038/nature05487
- Vergnaud AC, Protogerou AD, Li Y, Czernichow S, Vesin C, Blacher J, Safar ME (2008) Pulse pressure amplification, adiposity and metabolic syndrome in subjects under chronic antihypertensive therapy: the role of heart rate. *Atherosclerosis* 199 (1):222-229. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.033
- Westerbacka J, Seppälä-Lindroos A, Yki-Järvinen H (2001) Resistance to acute insulin induced decreases in large artery stiffness accompanies the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (11):5262-5268. doi:10.1210/jcem.86.11.8047
- Westerbacka J, Uosukainen A, Mäkimattila S, Schlenzka A, Yki-Järvinen H (2000) Insulin-induced decrease in large artery stiffness is impaired in uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Hypertension* 35 (5):1043-1048
- Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J, Utriainen T, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H (1999a) Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension* 33 (5):1118-1122
- Westerbacka J, Vehkavaara S, Bergholm R, Wilkinson I, Cockcroft J, Yki-Järvinen H (1999b) Marked resistance of the ability of insulin to decrease arterial stiffness characterizes human obesity. *Diabetes* 48 (4):821-827
- Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR (2001) Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 38 (6):1461-1466
- Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR (2002) Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 15 (1 Pt 1):24-30

Williams B, Lacy PS, Baschiera F, Brunel P, Düsing R (2013) Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial: The Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. *Hypertension* 61 (6):1168-1176.

doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00763

Williams B, Lacy PS, Investigators CatAA-SCOT (2009) Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 54 (8):705-713.

doi:10.1016/j.jacc.2009.02.088

Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB (2002) Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 162 (16):1867-1872

Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø, Skjaerpe T (2007) Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115 (24):3086-3094. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041

World Health Organization (2017a) Obesity and overweight

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

World Health Organization. The top 10 causes of death

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

World Heart Federation. Cardiovascular risk factors

<https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/>

香川 芳子 [編集] (2011) 食品 80 キロカロリーガイドブック. 東京: 女子栄養大学出版

部

厚生労働省 (2008) 平成 19 年 国民健康・栄養調査結果の概要

厚生労働省 (2014) 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書

厚生労働省 (2017a) 平成 27 年度 国民医療費の概況

厚生労働省 (2017b) 平成 28 年 国民健康・栄養調査結果の概要

厚生労働省 (2017c) 平成 28 年 (2016) 人口動態統計 (確定数) の概況

笹井浩行, 片山靖富, 沼尾成晴, 中田由夫, 田中喜代次 (2008) 中年肥満男性における
運動実践が内臓脂肪に及ぼす影響: 食事改善との比較. 体力科学 57(1), 89-100

膳法亜沙子, 蘇リナ, 熊谷仁, 田中喜代次, 下條信威, 前田清司 (2014) 肥満男性におけ
る食事改善, 有酸素性運動, 食事改善と有酸素性運動の併用が中心および末梢動脈
スティフネスに与える影響. 体力科学 63(3), 333-341

辻本 健彦, 蘇 リナ, 金 甫建, 加藤 千晶, 小林 奈美, 鈴木 駿, 田中 喜代次 (2014)
肥満男性における生活習慣改善に伴う低強度身体活動時間の増加はインスリン抵
抗性を改善させる. 体力科学 63(4):415-23

日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会 (2011) 肥満症診断基準 2011. 肥満研 17: 9-10

文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会 [編集] (2010) 日本食品標準成分表.
東京: 医歯薬出版