

特 集

予防医学の現況

—循環器疾患—

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

小林さゆき

1. はじめに

予防医学は一次、二次、三次予防の3つに分類される。一次予防は、健康増進と特異的予防に分かれる。健康増進は生活習慣を改善し、疾病の発生を未然に防ぐことである。特異的予防は予防接種、事故防止、職業病対策、公害防止対策などがある。二次予防は重症化すると治療が困難または大きなコストがかかる疾患を早期に発見・処置するものである。早期発見には健康診断、人間ドック、早期治療には臨床的治療がある。三次予防は重症化した疾患から社会復帰するためのもので、機能低下防止、治療、リハビリテーションが挙げられる。現在、人口の高齢化に伴い、生活習慣病の罹患率、死亡者数の割合が増加しており、疾病の治療、介護に係わる社会的負担の軽減を図るため、一次予防に一層の重点を置いた対策が早急に望まれている。

2. 我が国の死亡順位

日本における死亡順位は戦前までは結核が第一位、次いで肺炎、気管支炎であった。昭和30年より脳血管疾患が第一位、悪性新生物が第二位となり、昭和56年以降現在まで悪性新生物が第一位である。昭和60年に心疾患が第二位、脳血管疾患が第三位となり、現在もこの順位は変わらず、平成19年の統計¹⁾では第二位の心疾患(15.8%)と第三位の脳血管疾患(11.5%)の両者を併せると第1位の悪性新生物(30.4%)とほぼ同じ割合

表1 平成19年日本における死亡順位

死因	死亡総数に占める割合(%)
悪性新生物	30.4
心疾患	15.8
脳血管疾患	11.5
肺炎	9.9
その他	32.4

となった(表1)。また両者は共に循環器疾患に含まれ、循環器疾患の多くが予防できるという意味で予防医学上からも大変重要である。

3. 循環器疾患の動向と対策

循環器疾患には心疾患(狭心症、心筋梗塞)、脳血管疾患(脳梗塞、脳出血)、高血圧性疾患、動静脈疾患などが含まれる。これら心臓血管系の病気を起こす基礎疾患には高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満が挙げられる。高血圧は約4000万人、脂質異常症は約3000万人、糖尿病は予備軍を含めると約1870万人、肥満は3000万人いるとされており、さらに年々増加している。厚生労働省は2000年に「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」²⁾という政策で、“成人病”を“生活習慣病”に名称を変えて、健康づくりを推進してきた。しかし、期待どおりに成果が上がらないために、個人の健康実現に個人の力に加え、社会全体として支援していくことを打ち出し、現在メタボ健診すなわち特定健診、保健指導を導入している。心血管系疾患の予防は、これら基礎疾患の予防であり、この対策にはまず国民自身が健康に関心を持ち、健診を積極的に受け、現在の自分の健康状態を把握することが大切である。そして我々医療従事者もその啓蒙に大きく貢献し、予防医学に力を注ぐことが重要である。

4. 高血圧

1) 高血圧の基準・臓器合併症

心臓血管系の代表的基礎疾患としてまず高血圧が挙げられる。高血圧は無症状で経過し、ある日突然、心筋梗塞、脳梗塞などで命を落とすことがあるため、静かなる殺人者(サイレントキラー)とも呼ばれる。高血圧の基準値は測定環境で異なり、診察室血圧値は140/90 mmHg以上、家庭血圧値は135/85 mmHg以上、24時間自由行動下血圧値は130/80 mmHg以上とされている³⁾。また血圧は外来診療時の値のみならず、日内変動パターン⁴⁾、

早朝高血圧⁵⁾ 夜間高血圧⁶⁾ も考慮することが必要である。高血圧が持続することにより、心臓、腎臓、血管に変化をもたらす。心臓では冠動脈疾患の発症率を増加させ、圧負荷による心肥大・心筋繊維化により早期から左室拡張障害をもたらす。特に高齢者心不全患者の約半数において、収縮機能が保たれた拡張不全が存在することがわかってきた。また、左室圧負荷は左房負荷を来し、心房細動が発症しやすくなり⁷⁾、頸脈による心不全だけでなく、脳梗塞や動脈塞栓症のリスクも増大する。腎臓では高血圧により早期から機能的、器質的変化をもたらす。腎機能障害を悪化させ、腎機能障害が起こると高血圧がさらに増悪するという悪循環を形成する。慢性腎臓病（CKD）では心血管事故のリスクが高い⁸⁾。血管に対しては脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作、くも膜下出血、高血圧脳症などの脳血管障害を合併しやすく、大動脈解離、大動脈瘤の大動脈疾患および末梢動脈閉塞症の発症に関連する。

2) 予防（食事）

高血圧の発症には遺伝的素因と環境要因が関与している。前者の遺伝的素因であるが、高血圧は遺伝が強い病気であり、両親が高血圧である場合、子供の60%に、片親であれば、30%に遺伝すると言われている^{9,10)}。家族歴で両親あるいは片親が高血圧を有する場合には、日頃より食生活に注意するとともに、血圧を家庭、職場等で測定する習慣をつけ、高値を示す場合には早期に家庭医に相談することが大切である。後者の環境要因は生活習慣の是正により改善が期待できる。生活習慣においては食事とくに食塩制限（食塩6g/日未満）が重要であることは周知のとおりである。INTERSALT研究¹¹⁾などにより食塩過剰摂取と血圧上昇は関連があることが報告されており、多くの欧米の大規模介入試験^{12,13)}で、減塩の降圧効果が証明されている。減塩による降圧について減塩1g/日ごとに収縮期血圧が約1mmHg減少するというメタ解析の結果¹³⁾が報告されている。また食塩以外では野菜、果物、魚（魚油）を積極的に摂取し、コレステロール、飽和脂肪酸の摂取を控えることが推奨されている。AHA（America Heart Association：アメリカ心臓協会）の高血圧の食事療法の報告でK補給による降圧治療の有用性が示され¹⁴⁾、INTERMAP研究の報告¹⁵⁾では、魚油に多く含まれる ω 3多価不飽和脂肪酸の摂取量が多い人に血圧が低い傾向があるとされている。

3) 予防（減量）

肥満は高血圧の重要な危険因子となる。肥満の判定は

一般には体格指数（Body Mass Index：体重[kg]÷身長[m]²）で判定し、BMIが25以上になると高血圧のみならず糖・脂質代謝異常を惹起し、メタボリックシンドロームと密接に関係する。4~5kgの減量により有意な降圧効果をもたらす。さらに代謝異常も改善される¹⁶⁾。このため、長期的な管理で減量を指導することが大切である。

4) 予防（運動）

現代社会では、成人の多くは運動不足になりがちである。従って意識的に運動を取り入れることが大切である。運動の降圧効果は確立しており¹⁷⁾、重要な位置づけとなっている。運動はウォーキングなどの有酸素運動が推奨される。これに軽度のレジスタンス運動、ストレッチ運動を組み合わせる。レジスタンス運動とは、重りや抵抗負荷に対して動作を行う運動で無酸素運動に分類される。運動時間は定期的に毎日30分以上を目標にするが、続けて30分行うのではなく、少なくとも10分以上の運動であれば、合計して1日30分以上になればよいとされている。また、ストレス下高血圧も存在し、運動はストレス解消にも効果が期待でき、週3日以上運動を心がけるよう指導することも大切である。

5) 予防（節酒）

長期にわたるアルコール摂取は血圧上昇の原因となる。Puddey¹⁸⁾らの報告では飲酒量を80%節制すると1~2週間で降圧が認められるとされている。飲酒量はエタノール換算で男性20~30ml（日本酒1合、ビール中1本、焼酎半合弱、ウイスキー・ブランデーダブル1杯、ワイン2杯弱に相当）/日以下、女性10~20ml/日以下に制限するべきであるとされている。

6) 禁煙

喫煙は一過性の血圧上昇をきたす。また、喫煙は肺癌、喉頭癌などの悪性新生物のみならず、虚血性心疾患、脳血管障害などの危険因子である。さらに喫煙者のみならず、受動喫煙においても肺癌、心血管系への健康の影響がある。喫煙の本質はニコチン依存症であり、一度禁煙してもその後喫煙を繰り返すケースが多く、本人の意志だけでは禁煙を続けることは難しい。欧米ではニコチン依存症を「再発しやすいが、繰り返し治療することにより完治しうる慢性疾患」と捉え、禁煙治療に対する保険給付などの制度を導入し、多くの喫煙者が禁煙治療を受けられるよう社会環境の整備を進めている。スコットランドでは受動喫煙防止法により急性冠症候群（急性心筋梗塞および不安定狭心症）の入院患者数が17%減少し



図 1

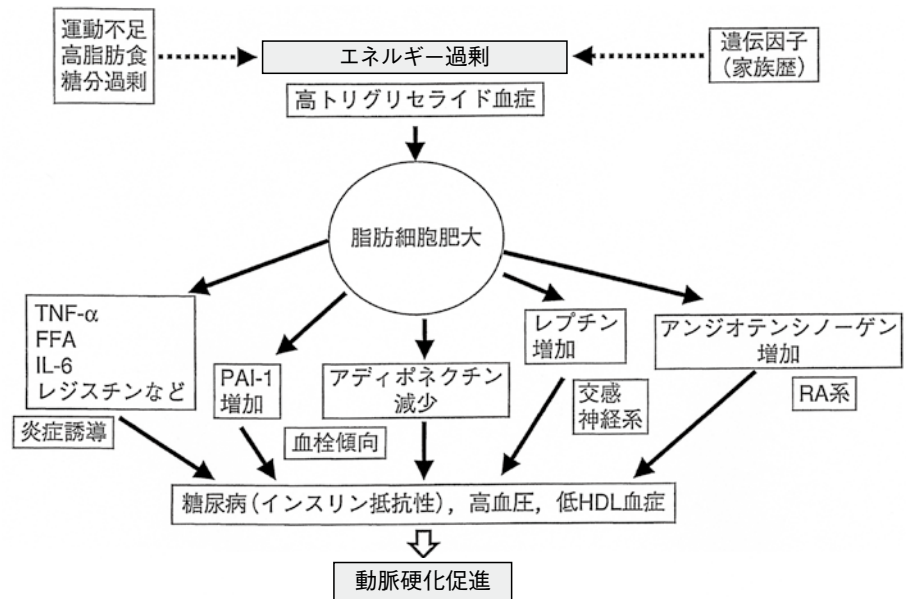


図 2

たとの報告がある。従って非喫煙者に対しても喫煙の健康に及ぼす影響を指導し、禁煙を推進することが大切である。日本では参加学会（日本癌学会、日本呼吸器学会、日本循環器学会等 13 学会）が個別の禁煙推進の活動を行いながら、学会間で喫煙・禁煙に関する情報提供・情報共有を行い、喫煙によって生ずる疾患と禁煙方法や禁煙治療薬などに関する研究や一般の方での喫煙の害・禁煙に関する知識の普及啓発に取り組んでいる。また、毎月 22 日は数字の 2 をスワンに見立て「禁煙の日」として日本記念日協会に登録されている（図 1）。白鳥は 1 羽でなく、2 羽が寄り添っており、喫煙は単なる嗜好だけでなく、喫煙病「ニコチン依存症+喫煙関連疾患」という病気であることから 22 日としている。禁煙は喫煙者とその家族、地域の仲間、職場の同僚、医療者、国全体で協力して取り組む大きな問題である。

5. 肥 満

1) 肥満の診断と合併症・関連疾患

肥満症の診断の一つに先に述べた BMI で判定する方法と内臓脂肪の過剰蓄積で判定する方法の 2 つがある。後者の判定には現在、腹部 CT を用い、臍高部断面を撮影し内臓脂肪の面積を計測する。この面積で 100 cm^2 が糖尿病、高血圧、脂質異常発生の境界値として選定されている。スクリーニングで内臓脂肪 100 cm^2 に相当するものに腹囲計測があり、肋骨下部と腸骨線の間点で腹囲を測り、男性 85 cm、女性 90 cm が内臓脂肪面積 100 cm^2 に相当し、これ以上を内臓脂肪蓄積としている。従ってこれらの基準を満たせば、現在合併症がなくても肥

満症と診断している。日本人は欧米人に比べ、高度の肥満は少ないが、軽度肥満でも肥満関連疾患を発症しやすい。また内臓脂肪蓄積が要因となる代表的疾患は糖尿病、脂質異常症、高血圧がある。これらは、メタボリックシンドロームの構成要因であり、その他の合併疾患として高尿酸血症、痛風、脂肪肝、冠動脈疾患、脳梗塞、骨・関節疾患（変形性膝関節症、変形性股関節症、変形性脊椎症、腰痛症）、睡眠時無呼吸症候群、月経異常の 10 疾患が挙げられる。さらに腎疾患、胆石症、癌とくに胆道癌、大腸癌、乳癌との関連があるとされている。従って多くの合併症、関連疾患をきたす肥満の予防は非常に重要である。まず予防を考える上で、この病態を理解することが大切である。

2) 肥満の病態

肥満による動脈硬化のメカニズムを図 2 に示す。運動不足、高脂肪食、糖分過剰がエネルギー過剰をひき起こす。余分なエネルギーはトリグリセライドとして脂肪細胞に蓄積され、脂肪細胞の肥大が起こる。肥大化した脂肪細胞はホルモン、アディポサイトカインを分泌し、さまざまな悪影響を及ぼす。生理活性物質の 1 つであるレプチン濃度が上昇する。これにより交感神経系が活性化し、血管収縮をきたし、血圧上昇が起こる。また血管、腎臓におけるレニンアンギオテンシン系の亢進も起こり、血管収縮だけでなく、酸化ストレスの増加をきたし血管障害に働く。また、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは本来インスリン抵抗性、糖・脂質代謝の改善をもたらす。さらに血管内皮細胞から一酸化窒素、プ

表2 肥満症治療食適応基準

1. 脂肪細胞の質的異常による肥満症 25≤BMI<30 で内臓脂肪面積≥100 cm ² または 健康障害のある肥満症	↓	肥満症治療食 (1200, 1400, 1600, 1800 kcal/日)
2. 脂肪組織の量的異常による肥満症 BMI≥30 かつ睡眠時無呼吸症候群, 骨, 関節疾患, 月経異常のある肥満症	↓	肥満症治療食 (1000, 1200, 1400kcal/日)

ロスタグランジンの放出を促し、血管拡張に働き、血圧を低下させる。しかし、肥大した脂肪細胞ではアディポネクチンが低下する。これまで脂肪細胞と無関係と考えられていた生理活性物質である PAI-1 (type-1 plasminogen activator inhibitor) は肥満により増加し、血栓傾向をもたらす。また TNF (tumor necrosis factor) - α 、インターロイキン-6 などのサイトカインは炎症を誘導し、動脈硬化を促進させる。このように脂肪細胞の肥大により多彩な生理活性物質の分泌異常とアディポサイトカイン異常の是正が、肥満に関連する様々な疾病を予防・治療しうることになる。

3) 肥満の食事・運動

肥満の治療は減量であり、食事と運動が基本である。食事療法は脂肪細胞の質的異常か量的異常かで肥満症を2つに分類し実施することが肥満症治療ガイドラインで解説¹⁹⁾されている。まず、脂肪細胞の質的異常による肥満では穏やかな肥満症治療食 1800~1200 kcal/日 (200 kcal 毎に細分し、それぞれ肥満症治療食 18, 16, 14, 12, 10 とする) とし、脂肪細胞の量的異常による肥満では厳しい肥満治療食 14~10 としている (表2)。エネルギー摂取の必要量は年齢、性、身長、体重、仕事量、体動、運動量などを考慮し、各個人に適したエネルギー量を設定する。同じ強度の肥満症治療食を継続する場合には、その期間が3ヶ月を超えないことが望ましく、1~2 kg/月の割合で減量することを目指し、タンパク質を多めに脂肪を少なめにし、脂肪 20~25%、タンパク質 15~20%、炭水化物 60% が適当な配分と考えられている。肥満症治療食の効果判定には脂肪細胞の質的異常による肥満では検査値などの軽減、内臓脂肪面積の減少、

体重・ウエスト周囲径の5%減少があり、一方脂肪細胞の量的異常による肥満では自覚症状などの改善、体重の5~10%減少がある。また、運動療法も食事と同程度大切である。肥満症では心血管系疾患を発症するリスクが高い為、できる限り運動処方を決める前にメディカルチェックを受けてもらうことが望ましい。日本肥満学会では40歳以上、糖尿病、高血圧、脂質異常症のうち1つ以上を持つ肥満症患者に、トレッドミルないしはエルゴメーターを用いた運動負荷試験を行うよう推奨している。具体的な運動は散歩、速歩、自転車こぎ、水泳など全身の筋肉を用いる有酸素運動を、中等度の運動強度 (一般に脈拍 120/分程度) で1回に10~30分、1日に合計30分以上、週に3~5回で合計150/分以上を目標に実施させる。また、レジスタンス運動は減量時の筋・骨などの除脂肪組織の維持、加齢による筋力低下、筋量減少の軽減、骨密度減少の軽減などの効果を得るため、欠かすことができない。四肢や体幹の主要筋を中心に、10~15回程度の反復運動によって穏やかな筋疲労をもたらす程度のトレーニングを週3回以上行うことが推奨されている。

6. 糖尿病

1) 糖尿病と動脈硬化

日本における糖尿病患者は890万人とされ、予備軍を合わせると約1870万人と推計されている。さらに現在も増加しており、国民病とも言える疾患である。糖尿病ではなぜ動脈硬化が進展するのかに関して、病態生理、分子生物学的手法を用いた研究報告がなされている。図3にブドウ糖過剰投与による動脈硬化進展の機序を示す。まず、高血糖が持続すると、ポリオール経路が活性化され、protein kinase C 活性が高まり、その結果サイトカインの産生、間質マトリックスの増加により基底膜の肥厚をきたし、様々な接着分子、マクロファージの遊走を引き起こすとされている。また高血糖の持続は酸化ストレスの増大をきたし、さまざまな蛋白が糖化され、非酵素的糖化後期生成物が生成され、これらにより血管内皮細胞が障害を受け、一酸化窒素による内皮依存性の血管拡張反応が低下する。また、血管平滑筋細胞が高血糖に曝されると、MAP (Mitogen-Activated Protein) キナーゼに属する酵素が活性化され、この酵素により動脈硬化が進展するとされている。

2) 糖尿病と虚血性疾患・心筋障害

糖尿病の進行により心臓では冠動脈疾患および心筋障害が出現する。冠動脈病変はびまん性狭窄および多枝病例が多く、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄率が高い。ま

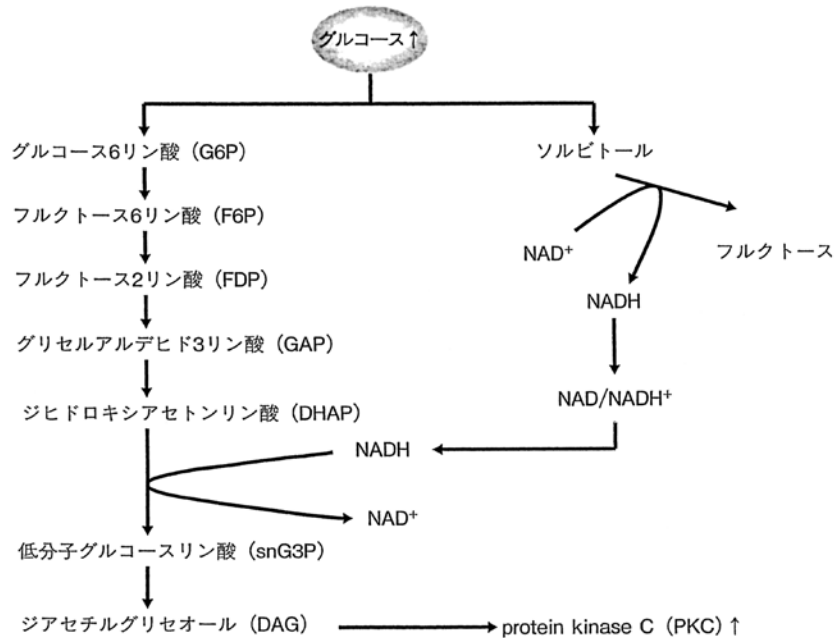


図 3

た、糖尿病例では細小血管障害と冠予備能の低下から非糖尿病例に比べ、中等度の冠動脈狭窄でも心筋虚血を生じやすいと考えられている²⁰⁾。

さらに糖尿病性心筋障害例では筋原線維のCa-AT-Pase活性の低下による収縮蛋白、収縮調節蛋白の障害などの異常から、早期より左室拡張能異常を生じると報告されている。

3) 糖尿病予防・治療

日本糖尿病学会から糖尿病患者の治療指針が示されているが、AHAから冠動脈疾患および血管疾患を有する糖尿病例への包括的リスク軽減方針が示されている(表3)。この指針では糖尿病の血糖値を厳しく低下するだけでなく、血圧・脂質の管理をはじめとして完全な禁煙、体重管理を十分管理するよう推奨している。糖尿病の食事療法は肥満症での食事療法と類似しており、詳細は省略するが食物繊維はブドウ糖の吸収を抑え、血糖値の急激な上昇を抑え、またコレステロールを排出するため、1日20g~30g摂取することが望ましいとされている。

7. 脂質異常症

1) 疫学

米国のFraminghamで49歳から82歳の男女約2800人を対象として行われた追跡調査²¹⁾において、虚血性心疾患による死亡と総コレステロール(Total Cholesterol, 以下TCと略す)あるいは悪玉コレステロール(LDL-C)との間に正の相関関係が、善玉コレステロー

表 3 冠動脈疾患及び血管疾患を合併した糖尿病例での包括的リスク軽減指針

1. 喫煙：完全な喫煙
2. 血圧コントロール：135/85 mmHg 以下
3. 脂質管理：LDL-C ≤ 100 mg/dl
HDL-C > 35 mg/d
TG < 200 mg/dl
4. 血糖コントロール：空腹時は正常、HbA_{1c}が正常の1%高い範囲内
5. 運動：30分の運動を週3~4回
6. 体重管理
7. 抗血小板薬/抗凝固薬
8. ACE阻害薬
9. β遮断薬
10. エストロゲン

ル(HDL-C)との間に負の相関関係が認められることが確認された(Framingham Study)。また、TCが200mg/dlを越えると、虚血性心疾患による死亡が増加し、220mg/dlで約1.5倍、240mg/dlで2倍に達することが、別個に行われた調査から明らかとなった。

2) 脂質異常症の診断基準と予防

日本動脈硬化学会は2007年「高脂血症の診断基準」を「脂質異常の診断基準」と改訂した。この理由は重要な脂質異常である低HDLコレステロール血症を含む表現として適切でないこと、諸外国の記載(Dyslipidemia)

20	
19	非常にきつい
18	
17	かなりきつい
16	
15	きつい
14	
13	ややきつい
12	
11	楽である
10	
9	かなり楽である
8	
7	非常に楽である
6	

図 4

と統一するためとされている。高コレステロール血症の診断基準はNIPPON DATA 80の疫学調査をもとに、LDL-C値が140mg/dl以上、TC値が220mg/dl以上である。また低HDL-C値は40mg/dl未満、高TG血症はTG値が150mg/dl以上としている。将来の冠動脈疾患の発症を予防することが管理目的となる一次予防では、LDL-C値以外の危険因子をいくつ有するかにより患者カテゴリーを低リスク、中リスク、高リスクの三群に分類している。原則として食事・運動療法の改善を図り、3ヶ月を経てなお目標に達しない場合、薬物療法が投与されることが多い。基本的な食事療法は摂取エネルギーを標準体重あたり25~30kcal/kgに制限、脂肪量を全摂取エネルギーの20~25%にし、不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の比を1~1.5に、コレステロール摂取を1日300mg以下、食物繊維摂取を1日25~30g、高TG血症では糖質を50%に制限、アルコールを1日25g以下としている。運動は軽度~中等度の有酸素運動を毎日30分以上続けることが望ましく、治療効果を得るためには、50%最大酸素摂取量が適している。50%強度は心拍数 $[138 - \text{年齢}/2]$ とボルグ・スケール（主観的運動強度）を目安にするとよい（図4）。

8. おわりに

今回、循環器系疾患における予防医学として食事・運動療法を中心に記述した。循環器疾患に対する基礎的、臨床的研究が進み、薬物療法による予防・治療に関するエビデンス、報告が数多く認められ、日常臨床において薬物治療を行うことが多い。これに対し食事・運動療法は、自己管理となるため介入が難しく、外来診療等で十分な時間を割いての指導ができず、軽視しがちである。食事・運動療法は循環器疾患のみならず、あらゆる疾患の予防・治療にもつながり、大変重要である。今後我々はコ・メディカル等の協力のもとに栄養学、運動生理などを含めた多くの専門的知識を取り入れた効率的な指

導、治療ができる環境作りが大切であると思われる。

文 献

- 1) 厚生労働省 平成19年度人口動態計月数年計（概数）の概況ホームページ
- 2) 健康日本21企画検討会, 健康日本21計画策定検討会. 健康日本21: 21世紀における国民健康づくり運動について: 健康日本21ホームページ
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2009. 東京, 日本高血圧学会, 2009
- 4) Fegard RH, Staessen JA, Thijs L: Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* **29**: 22-29, 1997.
- 5) Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al: Prognostic significance for stroke of a morning pressure surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* **47**: 149-154, 2006.
- 6) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al: Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* **10**: 1201-1271, 1997.
- 7) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* **82**: 2N-9N, 1998.
- 8) Brown MJ: The cause of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* **42**: 21-27, 1996.
- 9) Kupper N, Willemsen G, Riese H, posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJ: Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension* **45**: 80-82, 2005.
- 10) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, et al: The NIPPON DATA 90 research group. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. *Circ J* **70**: 954-959, 2006.
- 11) Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* **297**: 310-328, 1988.
- 12) Kawano Y, Ando K, Matsuura H, et al: Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension. Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (1) Rational for salt restriction and salt-re-

- striction target level for the management of hypertension. *Hypertens Res* **30** : 879-886, 2007.
- 13) He FJ, MacGregor GA : Effect of modest salt reduction on blood pressure : a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* **16** : 761-770, 2002.
 - 14) Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM : American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension : a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* **47** : 296-308, 2006.
 - 15) Geleijse JM, Giltary EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ : Blood pressure response to fish oil supplementation : metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* **20** : 1493-1499, 2002.
 - 16) Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM : Influence of weight reduction on blood pressure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* **42** : 878-884, 2003.
 - 17) Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al : Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure : a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* **24** : 215-233, 2006.
 - 18) Puddey IB, Beilin LJ, Vandongren R : Regular alcohol use raise blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomized controlled trial. *Lancet* **329** : 647-651, 1987.
 - 19) 日本肥満学会 : 肥満症治療ガイドライン 2006. *日本肥満学会誌* **12** : 18-24, 2006.
 - 20) Henry P, Makowski S, Richard P, et al : Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes : substrate for myocardial infarction. *Am Heart J* **134** : 1037-48, 1997.
 - 21) Castell WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al : Incidence of coronary heart disease and lipoprptein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* **256** : 2835-2858, 1986