

年齢、性別、BMI、拡張期高血圧の有無、ウエスト・ヒップ比、中性脂肪、HDL コレステロールを従属変数とした多重ロジスティック回帰分析により、インスリン抵抗性の存在のオッズ比を求めた。ウエスト・ヒップ比ではなく BMI 25kg/m<sup>2</sup> 以上が、また中性脂肪ではなく HDL コレステロールの低値が、それぞれインスリン抵抗性の存在の有意な危険因子であった。単変量解析で認められていた家庭拡張期血圧(データ欠損 4 例に関してはダミー変数を作成して解析した)の有意性は消失し、これは家庭拡張期血圧を連続変数として多変量解析を改めて行った場合も同様であった。

#### D. 考察

OGTT 検診受診者を対象に、検診時に測定された危険因子と、糖尿病ならびにインスリン抵抗性の存在との関連性を今回横断的に検討した。昨年の調査と比較して、解析対象をウエスト・ヒップ測定が行われた例に限定したため、症例数自体は減少したが、調査票の項目の厳密な運用によって糖尿病の判定を一層正確に行うことができ、結果の妥当性が向上した。また今回、インスリン抵抗性の存在について新たな知見を得ることができた。一方、高齢・肥満・高血圧など、糖尿病との明らかな関連性が指摘されている項目の一部で、今回の解析で有意な差がつかなかったものについては、例数が不十分で 95%信頼区間の幅が広がっているためと考えられた。

米国の National Cholesterol Education Program の Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III: 2001 年)では、腹部肥満(ウエスト周囲径、男性 102cm 以上、女性 88cm 以上)、トリグリセリド(150mg/dL 以上)、HDL コレステロール(男性 40mg/dL 未満、女性 50mg/dL 未満)、血圧(130/85mmHg 以上)、空腹時血糖(110mg/dL 以上)の 5 つの危険因子を定義し、そのうち 3 つ以上を満たす場合をメタボリック・シンドロームと呼称して治療の適応としている。

腹部肥満に関しては、2003 年の欧州高血圧学会・欧州心臓病学会合同の高血圧管理ガイドライン (2003 ESH-ESC)も同一のウエスト周囲径基準値を踏襲している。現在、本邦でのメタボリック・シンドロームの具体的な定義は関連学会で検討中の段階だが、本集団において NCEP ATP-III や 2003 ESH-ESC の基準で腹部肥満と認められる症例はごく少数にとどまっている(日本肥満学会ではウエスト周囲径 85cm 以上を腹部肥満としている)。また、欧米では BMI 値 30kg/m<sup>2</sup>を肥満の基準と設定しているが、日本肥満学会は 25 kg/m<sup>2</sup> 以上を 1 度の肥満としている。確かに日本人のリスク因子の評価法として欧米の定義をそのまま当てはめるのは現実的ではなく、実際にも欧米とは明確に異なる基準値によって日本人におけるリスク因子の状態が評価されている。しかし、その独自の基準値に関するエビデンスは乏しく、現状では国際的な比較にも耐え得ないものとなっている。今回の検討においても、NCEP ATP-III ならびに 2003 ESH-ESC での腹部肥満の定義に該当する対象は全体の 5% (男性 2 名、女性 15 名)に過ぎず、腹部肥満の定義の妥当性に疑問を残す結果となった。

本研究では OGTT 検診に際して、併せて血中インスリン濃度の精密測定も行っている。これによって HOMA 指数の算出が可能となった。血糖値とインスリン濃度の比で表される HOMA 指数は、インスリン抵抗性の優れた指標とされており、血糖値だけでは不十分な対象者個々の体質的な問題点にまで斬り込める有用なツールである。しかし今回の検討では、血糖値から定義付けられる糖尿病型の予測因子として、空腹時のインスリン濃度と血糖値の組み合わせである HOMA 指数よりも、OGTT 2 時間後のインスリン濃度(明確な基準値は存在していないが、64mU/L を基準として分類することでインスリン抵抗性を良好に識別できると報告されている)の方が高い予測能を示すことが多変量解析の結果(表 3)から判明した。このことは、糖

尿病の診断過程における OGTT の重要性を改めて裏付けるものであり、検診段階における血糖ダイナミクスを考慮した適切な糖尿病同定の重要性を支持する結果である。

一方、メタボリック・シンドロームの背景にはインスリン抵抗性が非常に重要な役割を果たしており、メタボリック・シンドロームとして捉えられる糖尿病や高血圧などの疾病治療に際してはインスリン抵抗性の改善を念頭に置く必要がある。しかし、インスリン抵抗性の診断基準はいまだ確立されていない。現在最も良い指標とされているグルコースクランプ法は、測定が煩雑であり、検診など大人数を対象とした運用は困難である。今回、インスリン抵抗性の存在の基準として採用した HOMA 指数は、空腹時の一回の採血検査のみで求めることのできる簡便な指標であるが、糖尿病に関連した診断ツールとしては IRI 2 時間値に優るものとはいえなかった。こうしたことから今回、OGTT の重要性とともに、インスリン抵抗性に関しては、その適切な評価指標さえもまだエビデンス構築の途上にあることが今回の調査で改めて裏付けられた。インスリン抵抗性の厳密な定義と、それに基づく対象者の適切な鑑別が今後の課題である。

本研究で分析対象とした危険因子として、高感度 CRP は動脈硬化との関連性が、血漿レニン活性は肥満との関連性が、それぞれ多くの報告で示唆されている。しかし両者の、メタボリック・シンドロームの危険因子としての有用性はいまだ確立されていない。今回は測定を行った対象例が不足していたため、単変量の結果のみを示したが、いずれもインスリン抵抗性との関連を強く示唆する結果となった。高感度 CRP の場合、欧米のガイドラインなどでは 1mg/dl 以上で心血管疾患の危険が上昇するとされている。日本人の高感度 CRP の測定値は欧米人よりも低いことが知られているが、今回の解析でも高感度 CRP 1mg/dl 以上に該当するのは、255 例中 4 例 (1.6%) のみであった。

日本人の糖尿病の要因は欧米と異なってお

り、またインスリン抵抗性についても日本独自の遺伝環境要因の調査が求められている。糖尿病をはじめとする生活習慣病の疾患感受性・薬剤応答性遺伝子の同定が今後の重要な研究課題となる中で、今回のような基礎的データの収集とその分析から得られる結果は、個々の患者の違いを認識して行う個別(テーラード)医療への道標として欠くべからざる情報といえよう。

## E. 結論

大迫町の一般集団の中から OGTT 検診受診者を対象に、検診時に測定された危険因子と糖尿病ならびにインスリン抵抗性の存在との関連性を横断的に検討した。糖尿病型との関連性は HOMA 指数よりも IRI 2 時間値が強く、ブドウ糖負荷試験の有用性が改めて明らかとなった。一方、インスリン抵抗性との関連性では、肥満ならびに血清脂質が強い関連性を示したが、腹部肥満に関しては欧米の基準とは異なる本邦独自の基準値の設定が必要と考えられた。また、両者の検討から、高感度 CRP 値ならびに血漿レニン活性値がメタボリック・シンドロームの評価因子として有用であることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし  
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)  
分担研究報告書

血圧値および他の循環器疾患危険因子の相互作用に関する研究

分担研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学(併)医学系研究科臨床薬学分野・教授

### 研究要旨

本態性高血圧は脳心血管疾患の主要な危険因子であり、高血圧の発症予防・合併症進展の予防は厚生労働行政上の極めて重要な課題である。一方、各国の高血圧管理ガイドラインが近年相次いで改定され、血圧値および他の危険因子の組み合わせによる重症度分類が提唱されているが、本邦における最適な高血圧診療の基礎情報となる本邦独自のエビデンス集積は質・量ともに不十分である。本邦における危険因子の寄与の程度は、欧米と異なっており、日本人における高血圧の遺伝・環境要因を明らかにするための基盤として、血圧値および他の危険因子の相互作用を明らかにすることが重要である。

本研究の目的は、JNC-7ならびに 2003 ESH-ESC で提唱された血圧および他の危険因子に基づいた高血圧重症度の分類法の、本邦一般住民における妥当性を検討し、高血圧診療の指標としての家庭血圧の有用性を検証することである。40 才以上の大迫町民 1702 例の高血圧重症度を、JNC-7 および 2003 ESH-ESC のそれぞれに準拠して分類した。平均 10.6 年の追跡の結果、153 例の初発脳卒中が観察され、両分類のいずれも本邦の一般集団に適切であることが判明したが、簡略化されたリスク分類を採用する JNC-7 分類よりも、包括的な 2003 ESH-ESC リスク分類の方が一層有効であった。本研究から、血圧値のみならず他のリスク因子を考慮した、総合的な高血圧の遺伝・環境要因を明らかにするための研究を、殊に血圧値の基準を家庭血圧に置いて行うことの重要性が改めて裏付けられたと考察される。

### 研究協力者

浅山 敬

東北大学大学院医学系研究科  
臨床薬学分野・大学院生

#### A. 研究目的

本邦の、特に高齢者における要介護発生の最大の原因は脳血管疾患であり、その最大の危険因子が高血圧である。したがって高血圧の発生と進展に関わる要因を明らかにすることには重要な意義がある。その要因を解明するために多くの調査が行われてきたが、これらの研究は外来・住民検診時の随時血圧を評価指標としていた。随時血圧測定値は、その日の体調や精神緊張などの影響を受けるため、

再現性に乏しく、偏りの大きいことが指摘されている。

他方、家庭血圧は起床直後の一定の状況下で測定されることに加えて、1 か月のような長期間での平均値を指標とすれば、非常に高い再現性が期待される。実際、家庭血圧と随時血圧を比較したところ、家庭血圧で臓器障害や予後予測能に優れていることが報告されている。したがって、地域における高血圧者の頻度や高血圧患者の推移を評価する際には、家庭血圧を用いることでより精度の高い情報が得られるものと考えられる。

近年、各国の高血圧の診療ガイドラインが相次いで改定されたが、その中で米国 (the Seventh Report of the Joint National

Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC-7)とヨーロッパ (the 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension; 2003 ESH-ESC)で提唱された血圧を基準としたリスク因子の層別化方法に、両者で明確な差異が認められた。JNC-7 ガイドラインは米国の一般臨床医を主な対象に、わかりやすく簡略化した治療指針を EBM に基づいて提供している。他方、欧州の臨床医に向けて作成された 2003 ESH-ESC ガイドラインは、大規模試験やメタアナリシスによって確立された結果だけでなく、他の幅広い情報を積極的に取り入れ、血圧以外の危険因子も包括的に評価したガイドラインとなっている。こうしたガイドラインの差異は地域性の差を反映しているが、実際に本邦でどのような高血圧診療がふさわしいのか、その判断のためのエビデンス集積はまだ不十分である。

本研究は、JNC-7 ならびに 2003 ESH-ESC で提唱された血圧および他の危険因子に基づいた高血圧の分類法について、本邦の一般住民における妥当性を検討することと、基礎情報として随時血圧値を用いた場合と家庭血圧測定値を用いた場合の差異を検討し、家庭血圧の有用性を検証することを目的とした。

## B. 研究方法

### ①研究デザイン

本研究の対象地域は岩手県稗貫郡大迫町である。大迫町は盛岡市の南東 20km、仙台市の北 100km に位置し、北上山地に囲まれた農村であり、内川目・外川目・亀が森・大迫の 4 地区から構成されている。平成 12 年国勢調査報告によれば、大迫町の人口は、男性 3318 名、女性 3619 名の計 6937 名であり、65 歳以上の高齢者人口割合は 29.8% である。

われわれは、1988 年以来、この大迫町の住

民を対象に家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。家庭血圧は、各地区の公民館で医師・保健婦による家庭血圧測定の意義と実際の測定のための講習会を開催したのちに、各世帯に 1 台ずつ家庭用自動血圧計を配布して、導入を行った。各世帯から必ず 1 人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健婦の個別訪問による説明と指導を行った。以上の過程を通じ、1988 年より現在にいたるまで同町民に家庭血圧測定を普及させてきた。

家庭血圧は朝、起床後、1 日 1 回、排尿後、朝食前に、座位で 2 分間の安静後に測定し、この一定の測定条件を遵守するよう指導を行い、毎年 1 ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。1 ヶ月間の血圧値の平均が 135/80mmHg 以上の者に対しては保健婦が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。

### ②本研究における解析対象者

1988 年から 1995 年にかけて、家庭血圧測定に参加した者 1989 人のうち、家庭血圧測定を 3 日以上行い、随時血圧測定も実施した 1789 名を選定した。更に、今回は初発の脳卒中を研究対象としたため、脳卒中の既往のある 87 名を除き、最終的に 1702 名を本研究の対象者とした。対象者の平均年齢 (±標準偏差) は 60.6 (±10.7) 才で、男女比は 39:61 であった。

### ③分析項目 (表 1, 2)

1702 名の対象者を、JNC-7 および 2003 ESH-ESC のそれぞれに準拠して分類した。JNC-7 分類 (表 1) では、血圧値で Group 1 (正常血圧)、Group 2 (高血圧前症)、Group 3 (高血圧ステージ 1)、Group 4 (高血圧ステージ 2) の 4 グループに、更に加療積極適応の有無で Group 2 から 4 を a, b 各 2 群に、計 7 群に分類した。一方、2003 ESH-ESC 分類 (表 2) では、対象を血圧値で 6 段階にまず分類し、更に 2003 ESH-ESC ガイドラインで提唱されている他の合併症の有無・個数に応じた計 5 群

#### ④分析方法

本研究では性・年齢で補正した Cox 比例ハザードモデルを用い、HBP と CBP と各々個別に、JNC-7 分類では Group 1 を、2003 ESH-ESC 分類では正常群を、それぞれ基準群としてハザード比を算出した。P<0.05 を統計学的に有意とした。解析に際しては、統計パッケージ SAS, Version 8.2 (SAS Inc, Cary NC) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学倫理委員会の承認を受けて実施しており、情報提供者のプライバシーの保護には厳重な注意を払っている。

### C. 研究結果

対象者の平均観察期間は 10.6 (±3.0) 年で、最高 13.9 年であった。初発脳卒中は 153 例で、その内訳は脳梗塞 106 例、脳出血 28 例、クモ膜下出血 12 例、一過性脳虚血発作 4 例、その他 3 例であった。JNC-7 分類に基づいた場合の対象特性を表 3 に、2003 ESH-ESC 分類に基づいた場合の対象特性を表 4 に、それぞれ示す。1702 例全体では、370 名 (22%) が喫煙習慣を有し、507 例が血圧測定時に降圧治療を受けており、16 例が心血管疾患の既往歴を持ち、218 例が糖尿病の、207 例が高脂血症の、それぞれ罹患者であった。なお、家庭血圧の測定回数は平均 23.0 (±7.1) 回であった。

JNC-7 での血圧域の分類に従い、まず性・年齢に加えて心血管危険因子を Cox 比例ハザードモデルでの補正項目にした場合の、4 段階の血圧群の脳卒中発症リスクを調べた。図 1 に示すように、随時血圧、家庭血圧のいずれに基づいた場合でも、Group 1 から Group 4 の間、血圧の上昇に伴って直線的な脳卒中発症リスクの増加を認めた。基準群である Group 1 (正常血圧) に比べて Group 3 (高血圧ステージ 1) においては、随時血圧に基づく場合の相対危険度は 1.54 倍 (p=0.1) と統計的に有意な

上昇を認めなかったが、家庭血圧に基づく場合は 3.09 倍 (p=0.003) と明らかな相対危険度の上昇を認め、家庭血圧の脳卒中発症予測能が高い傾向を示した。

続いて、JNC-7 ガイドラインに従い心血管危険因子の有無で計 7 グループに細分類した場合の脳卒中発症リスクを図 2 に示す。Group 1 から Group 4 の間、血圧の上昇に伴い、心血管危険因子を有する "b" サブグループ群では、相対危険度は随時血圧、家庭血圧いずれに基づいた場合でも直線的に上昇した。Group 4b では、家庭血圧の予測能 (相対危険度 4.89、p<0.001) は随時血圧の予測能 (相対危険度 2.86、p=0.007) より高い傾向にあった。一方、"a" サブグループ群においては、随時血圧に基づいた時には 4a 群であっても基準群と比べた有意なリスクの増加を認めず (相対危険度 1.84、p=0.08)、リスク上昇の直線性も認められなかった。しかし、家庭血圧に基づいた場合には脳卒中リスクは直線的に増加し、4a 群では有意に高い相対危険度 (2.60、p=0.03) を示した。なお、いずれの分類に基づいた場合でも、血圧群と降圧治療の有無との間に有意な相互作用は認められなかった (随時血圧; p=0.2、家庭血圧; p=0.8)。

2003 ESH-ESC 分類に基づいた場合の、各リスク群の脳卒中リスクを図 3 に示す。随時血圧、家庭血圧の双方とも、リスクの増加に直線性が認められ、低リスク群であっても正常リスク群に比べて有意に高い脳卒中発症リスクを示した (家庭血圧; 相対危険度 2.20、p=0.003、随時血圧; 相対危険度 2.67、p=0.0002)。極めて高リスク群における脳卒中リスクは、家庭血圧に基づいた場合は非常に高かった (相対危険度 15.0、p<0.0001) が、随時血圧に基づいた場合のリスクは比較的低かった (相対危険度 5.03、p=0.0002)。また、相対危険度の数値でみた場合に、JNC-7 分類に比較して 2003 ESH-ESC 分類がより明瞭な直線性を示し、且つ予測能の高いことが明らかとなった。

(正常リスク群、低リスク群、中等度リスク群、高リスク群、極めて高リスク群)のリスク分類に当てはめた。なお、HBP 値の分類基準は、いずれも対象例の CBP 値による分類における各割合とほぼ一致するよう設定した。

表 1: JNC-7 に準拠した分類。血圧値と心血管危険因子の有無で 7 群に層別化。

Groups	定義	収縮期血圧 (mmHg)		拡張期血圧 (mmHg)		心血管危険因子*
<b>随時血圧</b>						
Group 1	Normotension	<120	and	<80		Yes or No
Group 2a	Prehypertension	120-139	or	80-89		No
Group 2b						Yes
Group 3a	Stage 1 hypertension	140-159	or	90-99		No
Group 3b						Yes
Group 4a	Stage 2 hypertension	≥160	or	≥100		No
Group 4b						Yes
<b>家庭血圧</b>						
Group 1	Normotension	<115	and	<75		Yes or No
Group 2a	Prehypertension	115-134	or	75-84		No
Group 2b						Yes
Group 3a	Stage 1 hypertension	135-149	or	85-94		No
Group 3b						Yes
Group 4a	Stage 2 hypertension	≥150	or	≥95		No
Group 4b						Yes

\*心血管危険因子: 糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、心血管疾患の既往

表 2: 2003 ESH-ESC に準拠した分類。血圧値と心血管危険因子の組み合わせによって 5 群に層別化。

分類基準	至適血圧	正常血圧	正常高値血圧	軽症高血圧	中等症高血圧	重症高血圧
随時血圧	=120/80 (n=370)	120/80-129/84 (n=387)	130/85-139/89 (n=396)	140/90-159/99 (n=375)	160/100-179/109 (n=136)	=180/110 (n=38)
家庭血圧	=115/75 (n=432)	115/75-124/79 (n=390)	125/80-134/84 (n=378)	135/85-149/94 (n=362)	150/95-164/104 (n=111)	=165/105 (n=29)
危険因子*なし	正常リスク群	正常リスク群	正常リスク群	低リスク群	中等度リスク群	高リスク群
1-2個の危険因子あり	正常リスク群	低リスク群	低リスク群	中等度リスク群	中等度リスク群	極めて高リスク群
3個以上の危険因子または糖尿病あり	低リスク群	中等度リスク群	高リスク群	高リスク群	高リスク群	極めて高リスク群
心血管疾患の既往歴あり	中等度リスク群	高リスク群	極めて高リスク群	極めて高リスク群	極めて高リスク群	極めて高リスク群

\*危険因子: 年齢(男性は 55才より上、女性は 65才より上)、BMI (25 kg/m<sup>2</sup>より上)、喫煙習慣、高脂血症

表3: JNC-7分類に基づいた場合の対象者背景。

項目	正常血圧群		前高血圧症群		高血圧ステージ1群		高血圧ステージ2群	
	Group 1	Group 2a	Group 2b	Group 3a	Group 3b	Group 4a	Group 4b	
<b>家庭血圧に基づく分類</b>								
対象数	432	452	316	210	152	62	78	
年齢(年)	55.8 ± 10.0	59.8 ± 9.9	60.9 ± 9.8	66.4 ± 10.4	61.9 ± 10.0	68.6 ± 10.6	65.4 ± 10.7	
性別(男性の割合、%)	25.2	24.6	60.1	31.4	64.5	58.1	76.9	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 2.8	23.5 ± 3.0	23.5 ± 3.2	23.6 ± 3.2	24.4 ± 3.2	23.0 ± 2.9	24.8 ± 3.8	
心血管疾患の既往歴(%)	0	N/A	2.8	N/A	3.9	N/A	1.3	
糖尿病(%)	10.4	N/A	30.4	N/A	35.5	N/A	29.5	
喫煙習慣(%)	13.9	N/A	55.7	N/A	54.6	N/A	65.4	
高脂血症(%)	6.9	N/A	31.3	N/A	34.2	N/A	33.3	
降圧薬服用(%)	10.4	22.3	28.2	50.0	55.3	58.1	60.3	
収縮期の家庭血圧 (mmHg)	107.7 ± 5.4	123.0 ± 5.8	123.9 ± 5.8	138.9 ± 5.6	138.1 ± 6.8	155.0 ± 10.1	154.0 ± 9.9	
拡張期の家庭血圧 (mmHg)	65.0 ± 5.8	73.8 ± 5.8	74.3 ± 5.6	80.6 ± 7.4	84.5 ± 6.1	90.5 ± 8.4	92.5 ± 11.0	
収縮期の随時血圧 (mmHg)	120.9 ± 15.3	132.5 ± 16.8	132.1 ± 14.3	143.9 ± 18.2	141.4 ± 19.6	148.9 ± 22.1	148.4 ± 18.9	
拡張期の随時血圧 (mmHg)	69.6 ± 9.4	75.6 ± 10.6	74.8 ± 10.2	80.3 ± 12.1	80.7 ± 12.0	85.3 ± 11.9	83.1 ± 14.2	
<b>随時血圧に基づく分類</b>								
対象数	370	458	325	220	155	106	68	
年齢(年)	57.2 ± 8.9	59.3 ± 11.1	60.8 ± 9.8	63.0 ± 11.2	63.1 ± 10.3	65.9 ± 11.7	63.7 ± 11.1	
性別(男性の割合、%)	28.9	25.8	58.8	32.3	61.9	34.9	73.5	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.6 ± 2.8	23.4 ± 2.9	23.7 ± 3.2	23.7 ± 3.4	24.0 ± 3.7	23.5 ± 3.2	24.6 ± 2.8	
心血管疾患の既往歴(%)	1.1	N/A	2.2	N/A	2.6	N/A	1.5	
糖尿病(%)	9.2	N/A	32.9	N/A	31.6	N/A	41.2	
喫煙習慣(%)	19.5	N/A	55.1	N/A	54.2	N/A	51.5	
高脂血症(%)	7.6	N/A	31.4	N/A	31.6	N/A	41.2	
降圧薬服用(%)	15.9	24.0	28.6	35.9	56.1	42.5	50.0	
収縮期の家庭血圧 (mmHg)	114.7 ± 12.1	122.4 ± 12.9	125.7 ± 12.4	130.6 ± 13.0	134.1 ± 14.1	138.1 ± 14.9	141.4 ± 14.4	
拡張期の家庭血圧 (mmHg)	69.7 ± 9.0	73.0 ± 8.7	76.4 ± 9.5	77.1 ± 8.9	79.6 ± 10.4	79.9 ± 10.3	84.0 ± 11.4	
収縮期の随時血圧 (mmHg)	109.9 ± 7.0	129.2 ± 6.0	129.3 ± 6.0	146.3 ± 6.8	146.8 ± 5.8	169.7 ± 14.6	171.0 ± 11.1	
拡張期の随時血圧 (mmHg)	64.9 ± 7.0	73.6 ± 7.5	74.2 ± 8.1	83.1 ± 9.8	81.7 ± 9.6	90.6 ± 11.8	94.0 ± 11.4	

\*分類基準は表1を参照  
値は平均値±標準偏差

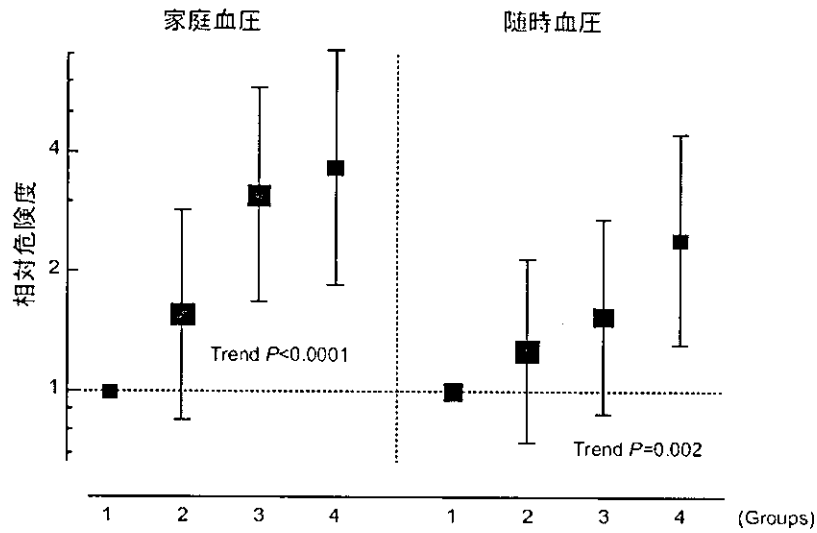


表4: 2003 ESH-ESC分類に基づいた場合の対象者背景。

項目	正常リスク群	低リスク群	中等度リスク群	高リスク群	極めて高リスク群
<b>家庭血圧に基づく分類</b>					
対象数	584	543	377	160	38
年齢(年)	54.9 ± 9.1	61.5 ± 9.8	65.5 ± 10.6	64.5 ± 9.1	68.2 ± 11.0
性別(男性の割合、%)	23.8	42.2	52.5	50.0	63.2
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 ± 2.4	23.7 ± 3.1	23.6 ± 3.2	25.0 ± 3.3	24.1 ± 4.7
心血管疾患の既往歴(%)	0	0.0	0.0	3.8	26.3
糖尿病(%)	0.0	8.3	11.9	75.6	18.4
喫煙習慣(%)	8.9	27.8	26.8	33.1	34.2
高脂血症(%)	3.1	12.7	11.9	43.1	15.8
降圧薬服用(%)	11.8	26.2	46.9	60.0	60.5
収縮期の家庭血圧 (mmHg)	112.6 ± 8.8	123.5 ± 8.2	138.8 ± 11.5	137.2 ± 10.1	157.1 ± 16.8
拡張期の家庭血圧 (mmHg)	68.0 ± 7.2	74.1 ± 6.9	82.0 ± 9.1	81.9 ± 9.1	92.3 ± 13.6
収縮期の随時血圧 (mmHg)	124.3 ± 16.2	132.4 ± 17.1	142.2 ± 18.2	140.9 ± 18.5	151.1 ± 23.8
拡張期の随時血圧 (mmHg)	72.0 ± 10.5	74.9 ± 10.8	80.0 ± 11.9	79.8 ± 12.7	83.4 ± 13.3
<b>随時血圧に基づく分類</b>					
対象数	529	564	408	158	43
年齢(年)	55.1 ± 8.5	61.3 ± 10.7	64.9 ± 10.7	63.6 ± 9.3	65.2 ± 12.3
性別(男性の割合、%)	24.0	45.2	46.1	51.3	44.2
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.3 ± 2.2	23.5 ± 3.1	24.0 ± 3.4	24.8 ± 3.5	24.0 ± 3.1
心血管疾患の既往歴(%)	0.0	0.0	1.0	1.3	23.3
糖尿病(%)	0.0	5.9	11.8	82.3	16.3
喫煙習慣(%)	11.3	27.3	24.5	29.7	20.9
高脂血症(%)	2.6	11.2	15.4	36.1	23.3
降圧薬服用(%)	14.2	26.1	45.8	47.5	53.5
収縮期の家庭血圧 (mmHg)	115.5 ± 11.2	124.8 ± 13.0	133.9 ± 14.3	132.3 ± 14.5	140.6 ± 15.1
拡張期の家庭血圧 (mmHg)	70.1 ± 8.6	75.0 ± 8.9	78.9 ± 10.4	78.6 ± 10.2	82.0 ± 11.7
収縮期の随時血圧 (mmHg)	117.0 ± 11.2	130.2 ± 10.0	148.0 ± 14.9	146.1 ± 15.1	176.9 ± 22.1
拡張期の随時血圧 (mmHg)	68.5 ± 8.4	74.4 ± 9.4	82.5 ± 11.6	81.3 ± 10.2	94.3 ± 14.5

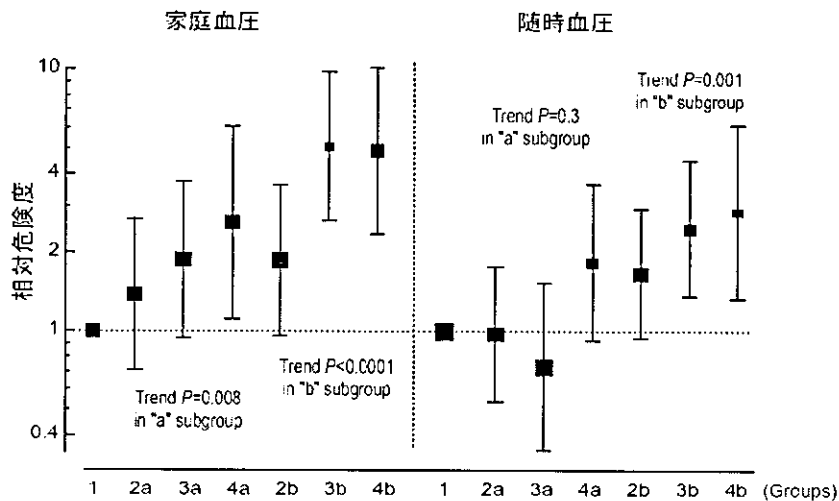
\*分類基準は表2を参照  
値は平均値±標準偏差

図1.



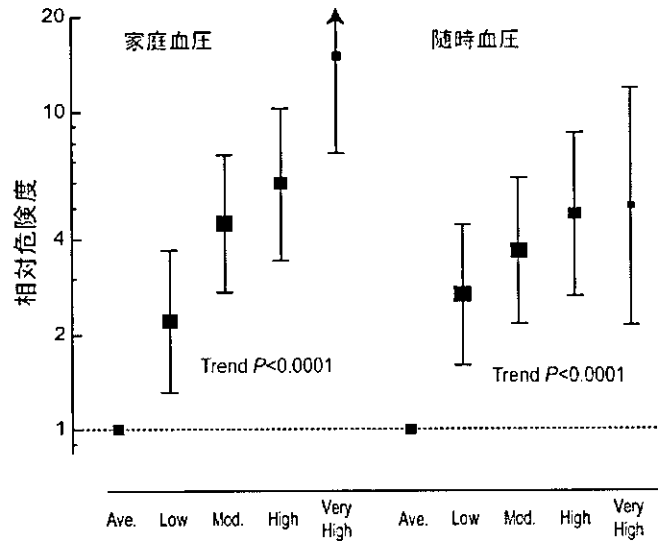
JNC-7で提唱された、血圧4段階分類に基づいた場合の初発脳卒中発症予測能。左側が家庭血圧に基づいて分類した場合で、右側が随時血圧に基づいて分類した場合。性、年齢、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣、心血管疾患の既往歴で補正したCox比例ハザードモデルで、Group 2-4群のGroup 1(正常血圧)群に対する相対危険度(縦軸・対数)を示した。相対危険度を表す正方形の面積は、その群の脳卒中発症数に比例する。正方形から上下に伸びたバーは95%信頼区間を示す。

図2.



JNC-7で提唱された、心血管危険因子を持つ群とそうでない群を細分化した場合の初発脳卒中発症予測能。左側が家庭血圧に基づいて分類した場合で、右側が随時血圧に基づいて分類した場合。性、年齢で補正したCox比例ハザードモデルで、Group 2a-4aならびに2b-4b群の、Group 1(正常血圧)群に対する相対危険度(縦軸・対数)を示した。相対危険度を表す正方形の面積は、その群の脳卒中発症数に比例する。正方形から上下に伸びたバーは95%信頼区間を示す。

図3.



2003 ESH-ESC で提唱された包括化リスク分類に基づく初発脳卒中発症予測能。左側が家庭血圧に基づいて分類した場合で、右側が随時血圧に基づいて分類した場合。Cox 比例ハザードモデルで、低リスク群から極めて高リスク群の、正常リスク群に対する相対危険度 (縦軸・対数)を示した。相対危険度を表す正方形の面積は、その群の脳卒中発症数に比例する。正方形から上下に伸びたバーは 95%信頼区間を示す。

Ave.: 正常リスク群、Low: 低リスク群、Mod.: 中等度リスク群、High: 高リスク群、Very High: 極めて高リスク群。

#### D. 考察

本研究は、本邦の地域一般住民を対象に長期間の追跡調査を実施している大迫研究の一環として行われた。今回、初発脳卒中の発症予測能の観点からは、JNC-7 分類ならびに ESH-ESC 分類のいずれも本邦の一般集団に有用であることが明らかとなった。更に、両分類における脳卒中の発症予測能は、いずれも随時血圧よりも家庭血圧に基づいた場合に一層良好であった。

脳卒中の発症頻度は世界各地で大きく異なっている。東ヨーロッパや中国、"Stroke Belt"と呼ばれる米国南東部、そして日本での脳卒中の頻度は、他の西ヨーロッパや Stroke Belt を除く米国、カナダといった地域に比べて 2-6 倍高い。日本の脳卒中死亡率は米国と比較して 3 倍高く、一方で冠動脈疾患による死

亡率は米国の 1/3 である。こうした地域差は環境要因や遺伝的素因の差異に起因すると考えられ、高血圧など脳心血管危険因子の管理に際しては地域差を考慮することが不可欠である。JNC-7 は本質的には米国向けのガイドラインであるが、本研究によって本邦の一般集団にも適応しうる事が明らかとなった。しかし、JNC-7 の高血圧管理指針は随時血圧に基づいた単純化されたリスク分類を採用している。血圧の階層化は 4 段階に抑えられ、さまざまな脳心血管危険因子を同一のものと捉えるなど、簡便ではあるが危険因子の把握の正確性には欠ける。一方、ヨーロッパ向けのガイドラインである 2003 ESH-ESC では、血圧を 6 段階に階層化し、心血管疾患の既往歴や糖尿病を独立に取り扱うなど、より包括的に危険因子を評価している。2003 ESH-ESC ガイドラインの

包括的分類法に基づいた方が、JNC-7 の分類法よりも脳卒中発症リスクが一層明確となる  
ことが、本研究から明らかとなった。

家庭血圧による高血圧の基準値は、JNC-VI や 1999 WHO/ISH で 135/85mmHg 以上と定義され、JNC-7 ならびに 2003 ESH-ESC でも変更されていない。日本の高血圧治療ガイドライン 2004 (JSH 2004)でも、同様に 135/85mmHg 以上を家庭血圧における高血圧と定義している。一方、随時血圧においては前高血圧または正常高値血圧に対する介入の必要性が指摘されている。本研究では、正常血圧群または正常リスク群に対する、前高血圧群または低リスク群における脳卒中リスクの上昇は、家庭血圧において一層明らかであった。従って、家庭血圧においても、135/85mmHg 未満の群に対しては薬物・非薬物療法を問わず血圧管理を行うべきであることが強く示唆された。

家庭血圧測定は臨床現場で広く用いられるようになりつつあるが、その臨床的意義や有用性についての情報、特に測定された家庭血圧値をどう判断し実地臨床に活用するかについての適切な指標はこれまで存在しなかった。本研究によって、JNC-7 と 2003 ESH-ESC と、いずれのリスク分類に基づいた場合でも、血圧値のみならず他のリスク因子を考慮した総合的な高血圧診療が、特に家庭血圧に基づいて行われることの重要性が証明された。家庭血圧には患者自身の治療コンプライアンスを高める効果があり、家庭血圧に基づいた確実な高血圧診療は、高血圧の二次予防、脳卒中などの重篤合併症の一次予防を促進し、最終的に多額の合併症治療費の削減、ひいては国民医療費の低減につながりうるものと期待される。

## E. 結論

本邦の一般地域住民の脳卒中発症予測には、JNC-7 分類、2003 ESH-ESC 分類のい

れも良好に適合するが、JNC-7 のような単純化された分類法よりも、2003 ESH-ESC に代表される包括的なリスク分類法が、本邦には一層適切であると考えられた。一方、いずれの分類法でも随時血圧より家庭血圧に基づいた場合に予後予測能が一段と高まり、高血圧診療における家庭血圧の有用性が改めて示された。

本研究から、血圧値のみならず他のリスク因子を考慮した、総合的な高血圧の遺伝・環境要因を明らかにするための研究を、殊に血圧値の基準を家庭血圧に置いて行うことの重要性が改めて裏付けられたと考察される。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

[1] Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of stroke by self-measurement of blood pressure at home versus casual screening blood pressure measurement in relation to the JNC-7 classification: the Ohasama study. *Stroke*. 35 : 2356-2361,2004.

[2] Imai Y, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Kikuya M, Hashimoto J, Ugajin T, Totsune K, Satoh H. Epidemiology of hypertension based on ambulatory blood pressure monitoring and self-measurement of blood pressure at home. *Journal of Health Science*. 50: 113-119 ,2004.

[3] Imai Y, Ohkubo T, Kikuya M, Hashimoto J. Practical aspect of monitoring hypertension based on self-measured blood presser at home. *Internal Medicine*. 43: 771-778 ,2004.

[4] Hozawa A, Ohkubo T , Kikuya M, Ugajin T, Yamaguchi J, Asayama K, Metoki H, Ohmori K, Hoshi H, Hashimoto J, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. Prognostic Value of Home Heart Rate for Cardiovascular

Mortality in the General Population: The Ohasama Study. American Journal of Hypertension. 17: 1005-1010, 2004

[5] Kimura A, Hashimoto J, Watabe D, Takahashi H, Ohkubo T, Kikuya M, Imai Y. Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan. Journal of Hypertension 22: 2277-2283, 2004.

3. その他  
なし

## 2. 学会発表

[1] Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Hozawa A, Ohmori K, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Satoh H, Tsuji I, Imai Y: Prediction of stroke by home versus screening blood pressure measurements in relation to JNC-7 classification: the Ohasama study. 1st World Congress of Chronobiology, Sapporo, September 2003

[2] Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y: Prediction of stroke by home versus screening blood pressure measurements in relation to 2003 ESH-ESC classification: the Ohasama study. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2004, Munich, August 2004

[3] 浅山 敬、大久保孝義、菊谷昌浩、目時弘仁、星 晴久、橋本潤一郎、戸恒和人、佐藤 洋、今井 潤: 2003 ESH-ESC 分類に基づいた家庭血圧と随時血圧の脳卒中発症予測能: 大迫研究。第 27 回日本高血圧学会、宇都宮市

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)  
分担研究報告書

血圧変動に着目した新規高血圧表現型の提唱

分担研究者 大久保孝義 東北大学大学院薬学研究科 COE・客員助教授

**研究要旨**

24 時間自由行動下血圧や家庭血圧により、外来随時血圧では見出し得ない様々な血圧変動パターンを捉えることが可能となった。これより同じ高血圧といっても変動パターンにより様々なサブタイプが存在することが明らかとなってきた。よって、血圧に対する遺伝因子と環境因子の相互作用を詳細に検討するためには、高血圧者か否か、といった2者択一的な表現型ではなく、血圧変動パターンをも考慮に入れた、血圧値・変動パターンの両者の様々な組み合わせに特異的な遺伝因子・環境因子を見いだすことが重要である。しかしながら、血圧変動パターンのリスク因子としての意義の多くはいまだ不明である。そこで本報告では、血圧変動パターン(血圧日内変動および血圧短期変動)が脳心血管疾患の各病型別の発症・死亡リスクに及ぼす影響について詳細な分析を行いその意義を検討した。

**研究協力者**

目時 弘仁

東北大学大学院医学系研究科

臨床薬学分野・大学院生

菊谷 昌浩

東北大学大学院薬学研究科

医薬開発構想寄附講座・助手

血圧変動パターンのリスク因子としての意義の多くはいまだ不明である。そこで本報告では、血圧変動パターン(血圧日内変動および血圧短期変動)が脳心血管疾患の各病型別の発症・死亡リスクに及ぼす影響について詳細な分析を行いその意義を検討した。

**B. 研究方法**

①血圧日内変動に関する検討

**A. 研究目的**

24 時間自由行動下血圧や家庭血圧により、外来随時血圧では見出し得ない様々な血圧変動パターンを捉えることが可能となった。これより同じ高血圧といっても変動パターンにより様々なサブタイプが存在することが明らかとなってきた。よって、血圧に対する遺伝因子と環境因子の相互作用を詳細に検討するためには、高血圧者か否か、といった2者択一的な表現型ではなく、血圧変動パターンをも考慮に入れた、血圧値・変動パターンの両者の様々な組み合わせに特異的な遺伝因子・環境因子を見いだすことが重要である。しかしながら、

大迫町地域住民で 24 時間自由行動下血圧測定に参加した 40 歳以上の町民性を代表する男女 1507 人を対象とした。対象者の自記式アンケートに基づき起床時刻、就寝時刻を決定した。個々人において起床時刻を起点とし、起床前後 2 時間の平均血圧、また起床時刻を起点とした各時間帯における血圧値を移動平均を用いて算出した。起床前後の血圧差をモーニングサージと定義し、モーニングサージと脳卒中発症との関係进行分析した。次に昼間の血圧と夜間の血圧の差を求め、昼間の血圧からの下降度(夜間血圧下降度)を算出し、

夜間血圧下降度と脳卒中発症との関連を病型別に検討した。また、各時間帯における血圧レベルと脳心血管死亡との関係を病型別に検討した。いずれの解析においても年齢、性、喫煙の既往、降圧薬内服の有無、糖尿病、高脂血症、脳心血管疾患の既往の有無で補正したコックス比例ハザードモデルにて解析を行った。

## ②血圧長期変動に関する検討

大迫町地域住民で家庭血圧測定に参加した35歳以上の町民性を代表する男女2819人を対象とした。家庭血圧測定による血圧日間変動を血圧長期変動と定義し予後との関連について検討した。家庭血圧日間変動と脳心血管死亡、初発脳卒中発症および初発脳梗塞発症との関連は、まず粗死亡率を算出し、次に各種危険因子、即ち喫煙、降圧剤服用、糖尿病・高コレステロール血症・過体重・脳心血管疾患の既往歴を補正したCox比例ハザードモデルにて分析を行った。群間比較には分散分析または $\chi^2$ 検定を用いた。統計学的有意水準は5%未満とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学倫理委員会の承認を受けて実施しており、情報提供者のプライバシーの保護には厳重な注意を払っている。

## C. 研究結果

### ①血圧日内変動に関する検討

モーニングサージの大きさと脳梗塞発症との間には図1に示すように一定の関連は認められなかった。一方で、モーニングサージは脳出血発症と関連し、モーニングサージが25mmHg以上の群では3-11mmHgの群に比較し3.97倍(95%信頼区間は1.08-14.63)と有意に脳出血発症リスクが高く、25mmHg以下の群と比較しても2.49倍(95%信頼区間は1.12-5.55)という結果であった(図2)。

血圧日内変動の指標の一つである夜間降圧度の大きさについては夜間降圧度が10%以

下に減少した群において1.59倍(95%信頼区間は1.03-2.46)と有意に脳梗塞発症リスクが高い結果であった(図3)。

一方で、夜間降圧度が20%以上と病的に日中の血圧と夜間の血圧が乖離している群では20%未満の群に比較して2.69倍(95%信頼区間は1.14-6.36)と有意に脳出血発症リスクが高かった(図4)。

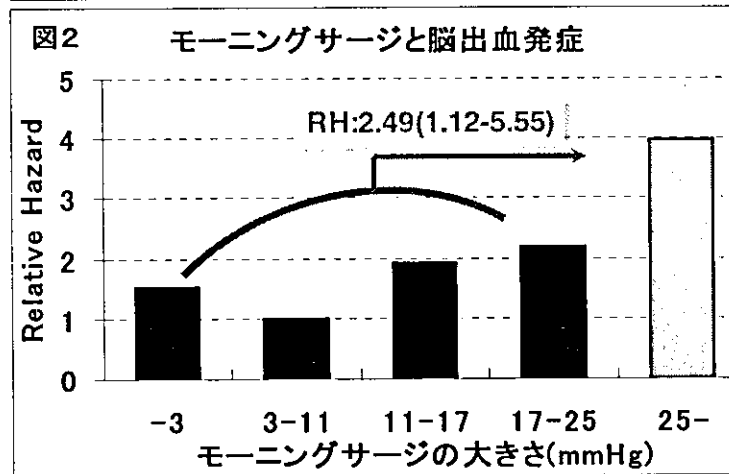
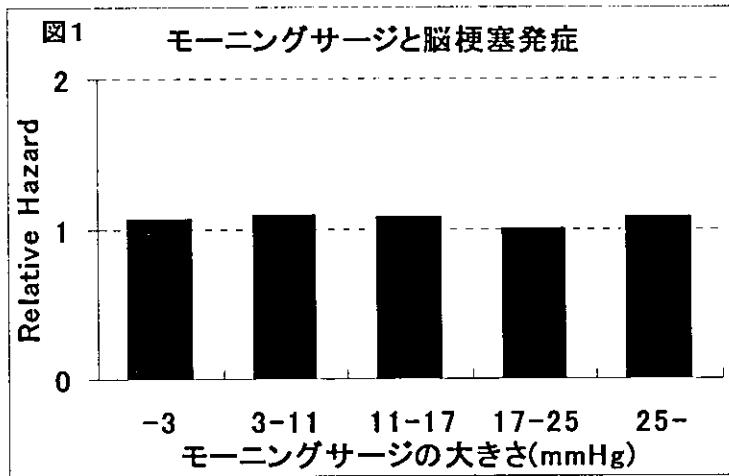
各時間帯の血圧値10mmHg上昇ごとの各脳心血管死亡のハザード比(relative hazard: RH)を図5~8に示す。

各時間帯の血圧と脳心血管死亡全体との関連は、夜間及び早朝でその関連が強く、夜間睡眠時では収縮期血圧が10mmHg上昇する毎に1.3~1.4倍、早朝では収縮期血圧が10mmHg上昇する毎に1.3倍リスクが上昇した。一方で日中にはこの傾向は強くなかった(図5)。

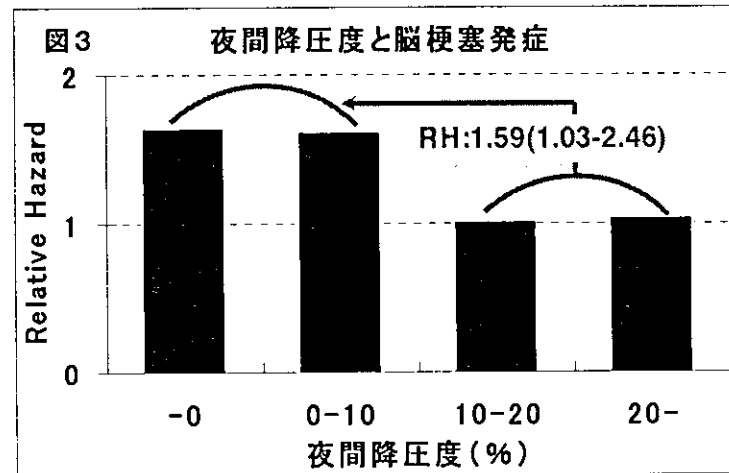
脳梗塞死亡リスクに関しては夜間の血圧でその関連が強く夜間睡眠時では収縮期血圧が10mmHg上昇する毎に1.3~1.5倍脳梗塞発症リスクが増加したが日中に関してはほとんど関連は認められなかった(図6)。

心疾患死亡リスクも夜間の血圧でその関連が強く、夜間睡眠時では収縮期血圧が10mmHg上昇する毎に1.3~1.5倍心疾患死亡リスクが増加したが日中に関してはほとんど関連を認めなかった(図7)。

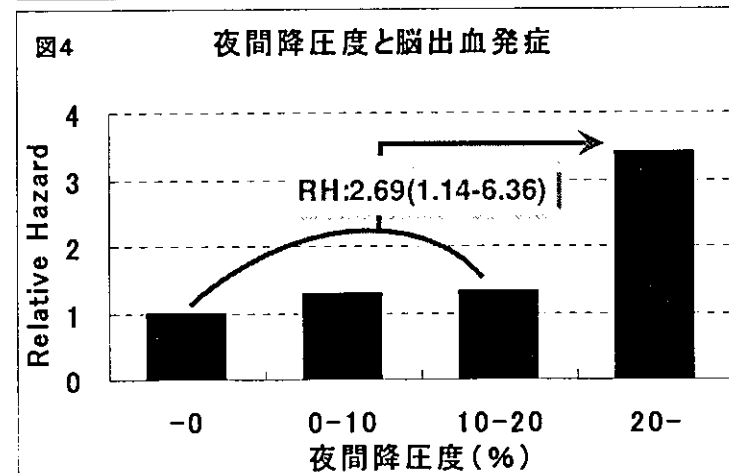
出血性脳卒中死亡リスクについては夜間血圧はほとんど関連せず、昼間血圧のみに強い関連が認められた。昼間の血圧においては血圧が10mmHg上昇する毎に出血性脳卒中死亡リスクが1.5~1.8倍増加した(図8)。



RH : relative hazard

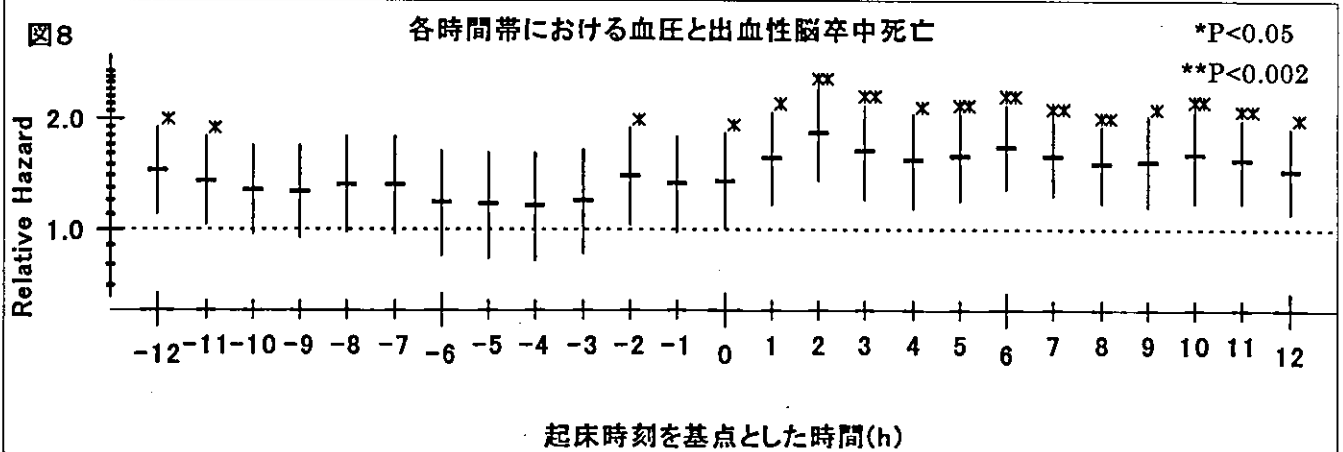
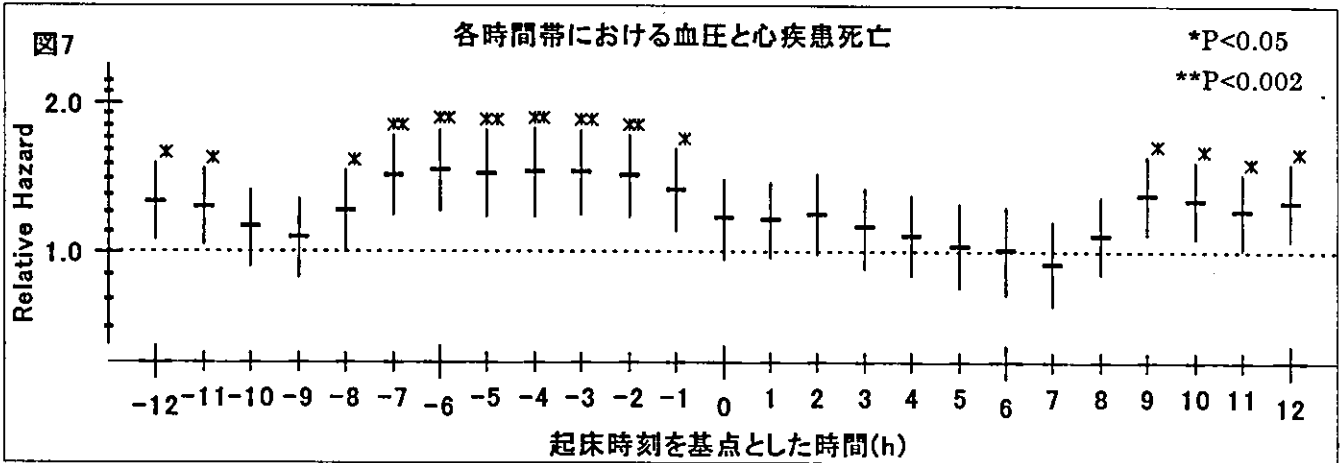
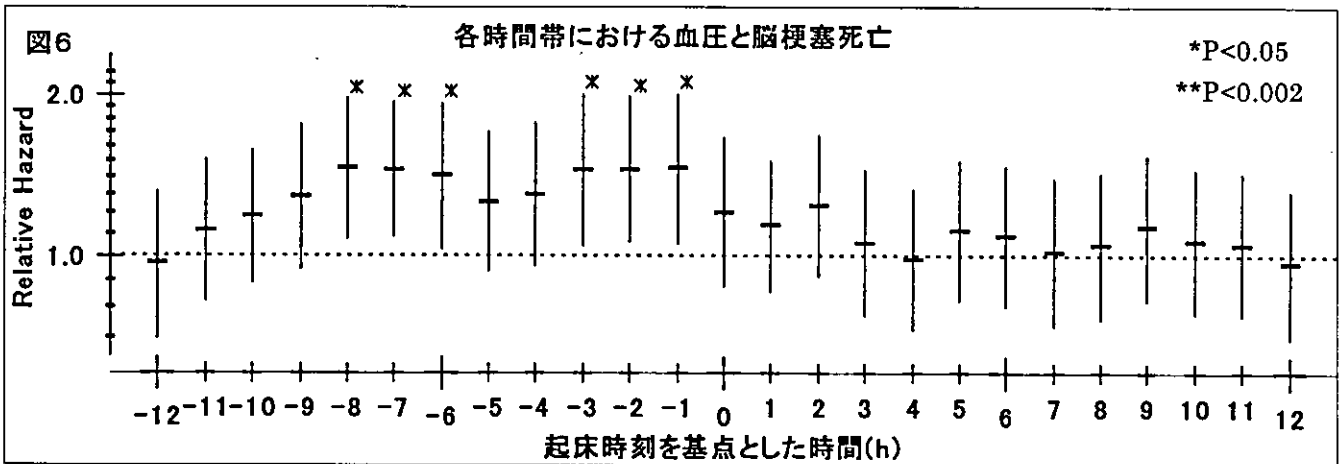
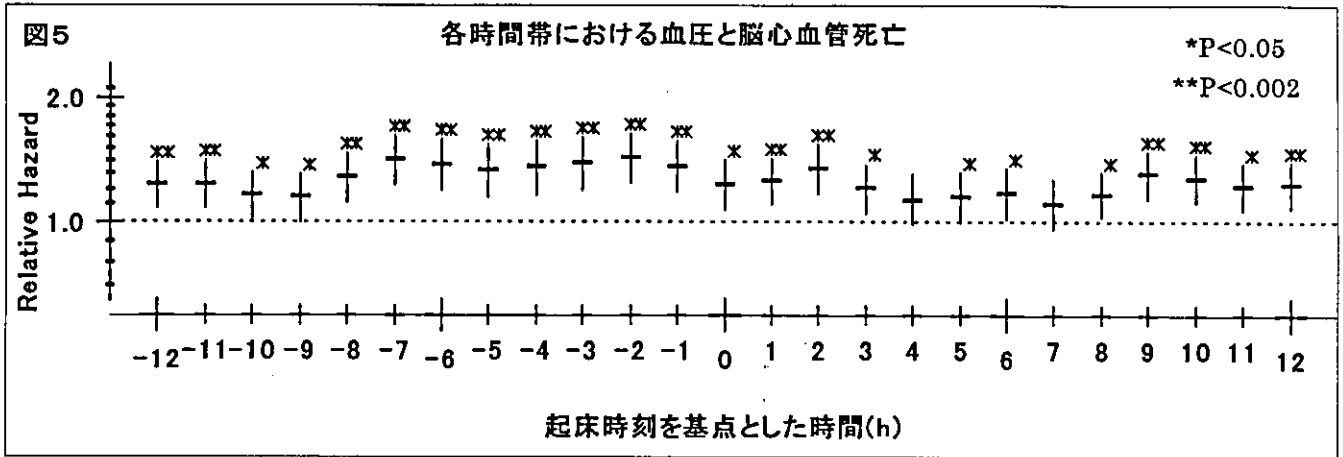


RH : relative hazard



RH : relative hazard





## ②血圧長期変動に関する検討

平均観察期間は10年(最大15年)であった。観察期間中に脳心血管死亡156例(6%)および初発脳卒中発症175例(8%)が発生した。初発脳卒中発症の内訳は脳梗塞121例(5%)、脳出血35例(1%)、くも膜下出血10例(0.4%)、一過性脳虚血発作(TIA)7例(0.3%)および病型不明の脳卒中2例(0.1%)であった(表1)。

表2にベースラインにおける対象者の臨床的特徴を示す。収縮期血圧日間変動の増大とともに、年齢、家庭血圧収縮期、家庭血圧拡張期、脳心血管病の既往、脳卒中の既往が有意に増大し、男性の割合も増大傾向が見られた。なお拡張期でも同様の結果であった。

脳心血管死亡の粗死亡率、初発脳卒中発症および初発脳梗塞発症の発症率を図9に示す。収縮期及び拡張期の家庭血圧日間変動の増大とともに脳心血管死亡、初発脳卒中発症および初発脳梗塞発症の粗死亡率は直線的に増大した(図9)。

家庭血圧日間変動と脳心血管死亡との関連について、各種危険因子で補正したCox比例ハザードモデルの結果を示す(表3)。収縮期家庭血圧変動は初発脳卒中発症および初発脳梗塞発症と有意に関連した。収縮期家庭血圧変動10mmHg上昇は初発脳卒中発症および初発脳梗塞発症のリスクを、それぞれ1.2倍(95%信頼区間1.0-1.5,  $p=0.049$ )および1.4倍(95%CI 1.1-1.8,  $p=0.1$ )増大させた。家庭血圧を20回以上測定した対象に限定すると、初発脳卒中発症および初発脳梗塞発症のリスクはより顕著となり、それぞれ1.4倍(95%信頼区間1.1-1.8,  $p=0.02$ )および1.7倍(95%CI 1.3-2.2,  $p=0.0004$ )であった。しかし、収縮期家庭血圧変動と脳心血管死亡との関連は認めなかった。

一方、拡張期家庭血圧変動は脳心血管死亡と有意な関連を呈し(家庭血圧変動10mmHg毎の相対ハザード1.4, 95%信頼区間1.1-1.9,  $p=0.02$ )、初発脳卒中発症および

初発脳梗塞発症もリスクの増大傾向をみた。家庭血圧を20回以上測定した対象に限定すると、拡張期家庭血圧変動と脳心血管死亡、初発脳卒中発症および初発脳梗塞発症との関連は増強し、拡張期家庭血圧変動10mmHg毎の相対ハザードは、それぞれ1.5(95%信頼区間1.0-2.3,  $p=0.03$ )、1.5(95%信頼区間1.1-2.1,  $p=0.008$ )および1.7(95%信頼区間1.2-2.4,  $p=0.003$ )に相当した。

図9. 脳心血管死亡の粗死亡率、初発脳卒中発症および初発脳梗塞発症の発症率

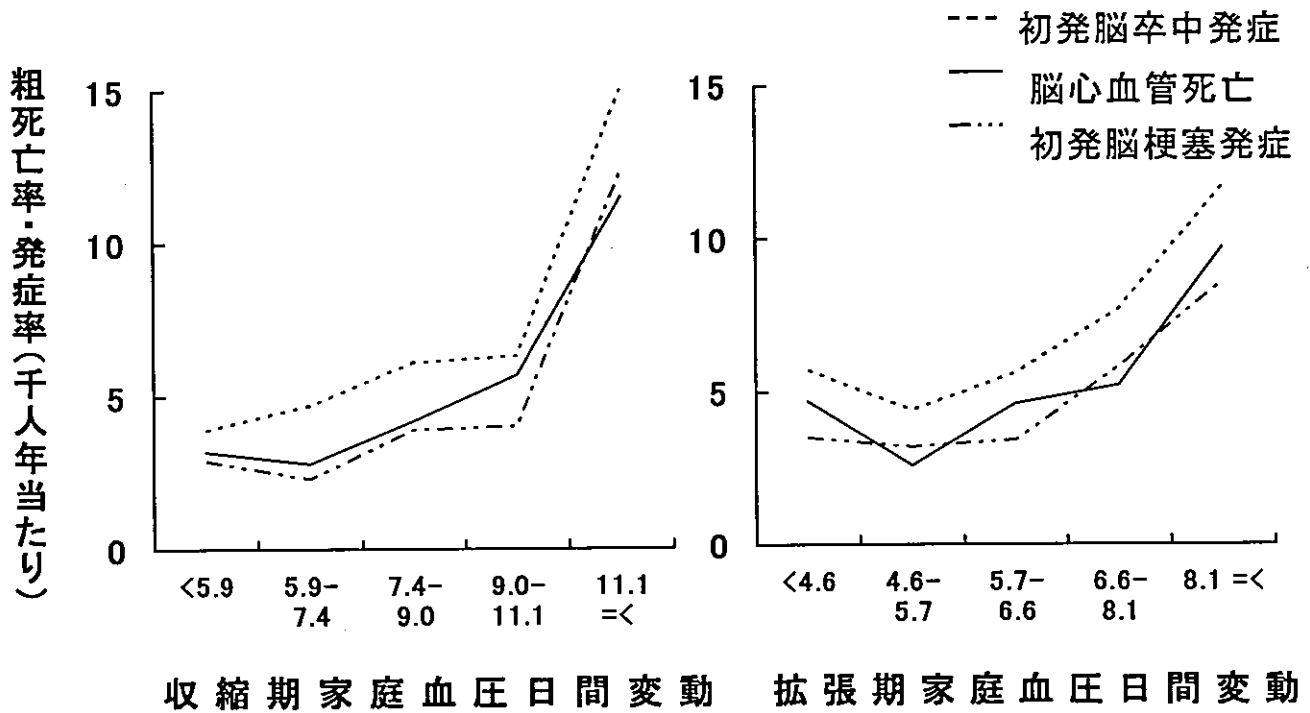


表1. 各種エンドポイントの例数および内訳

脳心血管死亡	156例(6%)
初発脳卒中発症	175例(8%)
脳梗塞	121例(5%)
脳出血	35例(1%)
くも膜下出血	10例(0.4%)
TIA	7例(0.3%)
病型不明	2例(0.1%)

表2. 対象者の臨床的特徴 収縮期血圧日間変動による均等5分割

収縮期家庭血圧日間変動(mmHg)	<5.9	5.9-7.4	7.4-9.0	9.0-11.1	11.1=<	p
N	563	565	563	565	563	
年齢(歳)	53	55	58	62	67	0.0001
家庭血圧収縮期(mmHg)	118	120	123	127	135	0.0001
家庭血圧拡張期(mmHg)	73	74	75	75	78	0.0001
男性(%)	58	56	56	62	60	0.06
降圧療法(%)	14	19	29	38	50	0.0001
喫煙(%)	27	26	28	23	25	0.3
高コレステロール血症(%)	14	16	20	17	17	0.1
糖尿病(%)	13	13	16	17	14	0.2
過体重(%)	24	27	29	22	23	0.1
脳心血管病の既往(%)	3	6	9	9	13	0.001
脳卒中の既往(%)	3	4	5	6	8	0.001

表3. 収縮期および拡張期家庭血圧変動10mmHg上昇に相当する脳心血管死亡、初発脳卒中発症および初発脳梗塞リスク

	対象者(人)	イベント(例)	収縮期家庭血圧変動			拡張期家庭血圧変動		
			相対危険度	95%信頼区間	p	相対危険度	95%信頼区間	p
家庭血圧3回以上測定した対象								
脳心血管死亡	2819	156	1.1	0.9-1.4	0.4	1.4	1.1-1.9	0.02
初発脳卒中発症	2670	175	1.2	1.0-1.5	0.049	1.3	0.9-1.6	0.1
初発脳梗塞発症	2670	121	1.4	1.1-1.8	0.008	1.3	1.0-1.8	0.07
家庭血圧20回以上測定した対象								
脳心血管死亡	2138	99	1.3	1.0-1.8	0.8	1.5	1.0-2.3	0.03
初発脳卒中発症	2020	136	1.4	1.1-1.8	0.02	1.5	1.1-2.1	0.008
初発脳梗塞発症	2020	97	1.7	1.3-2.2	0.0004	1.7	1.2-2.4	0.003