

2.学会発表

[1]Urocortin III (Ucn III)の遺伝子多型と高血圧症と関連の検討. 前嶋 隆弘, 戸恒和人, 広瀬 卓男, 今井潤 他. 第 28 回日本高血圧学会総会(2005年9月16日:旭川)

[2]Urocortin III polymorphism is associated with blood pressure. K Totsune, T Maejima, T Hirose, Y Imai, et al. ASN 38th Annual Renal Week Meeting (Nov. 8-13, 2005 in Philadelphia)

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

朝晩の家庭血圧測定値の臨床的有用性

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

高血圧は、本邦における脳卒中の大きな危険因子である。脳卒中予防のためには、高血圧の正確な診断と加療が不可欠であり、その際に臓器障害や予後との高い関連性を有する家庭血圧の有用性が高い。一方、朝・起床時の家庭血圧測定値と、晩・就寝前の血圧値は異なる場合が多いが、朝・晩それぞれの家庭血圧値の臨床的意義については未だ明らかでなかった。

本研究の目的は、家庭血圧に基づき正確な高血圧発症評価が可能である大迫コホートにおいて、高血圧発症に関する生活習慣を解明し、さらに遺伝子型との相互作用を解明することである。本年度は、朝の家庭血圧、晩の家庭血圧それぞれの脳卒中予後予測能を比較分析した。大迫研究の第1期からの参加者のうち、朝・晩の家庭血圧をそれぞれ3日間以上測定した1766名中、156名に新規脳卒中発症を認めた。朝の家庭血圧のみで高血圧の症例は、朝・晩ともに家庭血圧で高血圧と判定された症例と同程度に高い脳卒中リスクを有していた。一方、晩の家庭血圧のみの高血圧症例は、朝・晩ともに正常血圧域の症例と脳卒中リスクに有意差がなかった。この傾向は服薬群で一層顕著であった。今後さらに遺伝要因との相互作用に関する検討を行うことにより、各個人のライフスタイル・遺伝的要因に応じたよりきめ細かく、かつ無駄のない高血圧の予防対策が可能となることが期待される。

研究協力者

浅山 敬

東北大学大学院薬学研究科
日本学術振興会特別研究員

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実現される優れた指標である。近年の研究で、家庭血圧の臓器障害や予後予測能が随時血圧より優れていることが明らかとなっており、地域における高血圧者の頻度や高血圧患者の推移、予後を評価するために、随時血圧の代わりに家庭血圧を用いることで一層精度の高い情報が得られるものと考えられる。

A. 研究目的

わが国の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。

従来の高血圧関連の研究の多くは、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、再現性に乏しい。一方、家庭血圧は、測定条件・環境を容易に整えて測定され得ることに加えて、1か月のよう

本研究の目的は、地域住民における家庭血圧測定値の推移を長期追跡し、高血圧の発生と進展に係る生活習慣および遺伝子型との相互作用を解明することである。本年度は特に家庭血圧の有用性に着目し、朝・起床後に測定した家庭血圧値と、晩・就寝前に測定した値のどちらが脳卒中発症を良好に予測するかに関しての分析を実施した。

B. 研究方法

①研究デザイン

本研究の対象地域は岩手県花巻市の旧大迫町地域(稗貫郡大迫町が平成18年1月1日付で市町村合併により地名が変更された)である。旧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行政地区から構成されている。

平成12年国勢調査報告により、旧大迫町の人口は、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、この旧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地域の住民に家庭血圧測定を普及させてきた。

家庭血圧は朝晩の1日2回測定とした。朝は起床後、1日1回、排尿後、朝食前に、座位で2分間の安静後に1回測定した。晩は就寝直前、入浴や飲酒などの条件は定めず、座位で2分間の安静後に1回測定した。この測定条件を遵守するよう指導し、1ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。

②本研究における解析対象者

大迫町の4行政地区のうち、内川目・亀が森・外川目の3行政地区に居住している40歳以上の住民は、本研究での家庭血圧測定実施当時2716名であった。このうち、入院中の者121名、寝たきり・痴呆の者31名、および遠隔地勤務者575名を除外し、残りの1989名を対象に家庭血圧測定を施行した。この1989名のうち、朝と晩の家庭血圧測定を3日以上行

い、脳卒中の既往者を除外した1766名を最終的に本研究の対象者とした。対象者の平均年齢(±標準偏差)は60.1(±11.0)才で、男女比は40:60であった。

③対象者の追跡調査

本研究では、研究対象者を2001年末まで追跡した。脳卒中の発症状況は、岩手県の脳卒中登録システム、死亡診断書、レセプト、家庭血圧測定時点で各家庭から返送された質問票の回答を参考に、最終的に岩手県立大迫病院のカルテ調査を実施することで正確に把握した。脳卒中の診断基準は、the National Institute of Neurological Disorders and Strokeが提唱するthe Classification of Cerebrovascular Disease IIIに従い、ほとんどの脳卒中発症例を臨床的な局所巣症状ならびにCTスキャンとMRI検査によって確定した。死亡診断書を唯一の診断根拠とする症例は全体の3%のみであった。死亡診断書の使用に際しては、死亡診断書の目的外使用認可を得た。また、高脂血症の定義は高脂血症治療薬の服用者あるいは血清コレステロール値が220mg/dl以上の者、糖尿病の定義は空腹時血糖値140mg/dl以上、随時血糖値200mg/dl以上あるいは経口糖尿病治療薬・インスリン使用中の者であり、これらは家庭血圧測定事業に前後して実施された住民健診データにおける血清生化学検査値を用いて決定された。他の心血管疾患の発症状況、喫煙習慣、降圧薬服用状況などに関する情報は、家庭血圧測定時に実施したアンケート調査ならびに住民健診結果より判定し、大迫病院のカルテに基づいて確認した。なお、心血管疾患の既往歴には心筋梗塞を含む急性冠症候群、心房細動、心不全を含めた。

④分析方法

各対象者で、朝に測定された家庭血圧すべての平均値を朝の家庭血圧値として、また晩に測定された家庭血圧すべての平均値を晩の家庭血圧値として、それぞれ解析に供した。ま

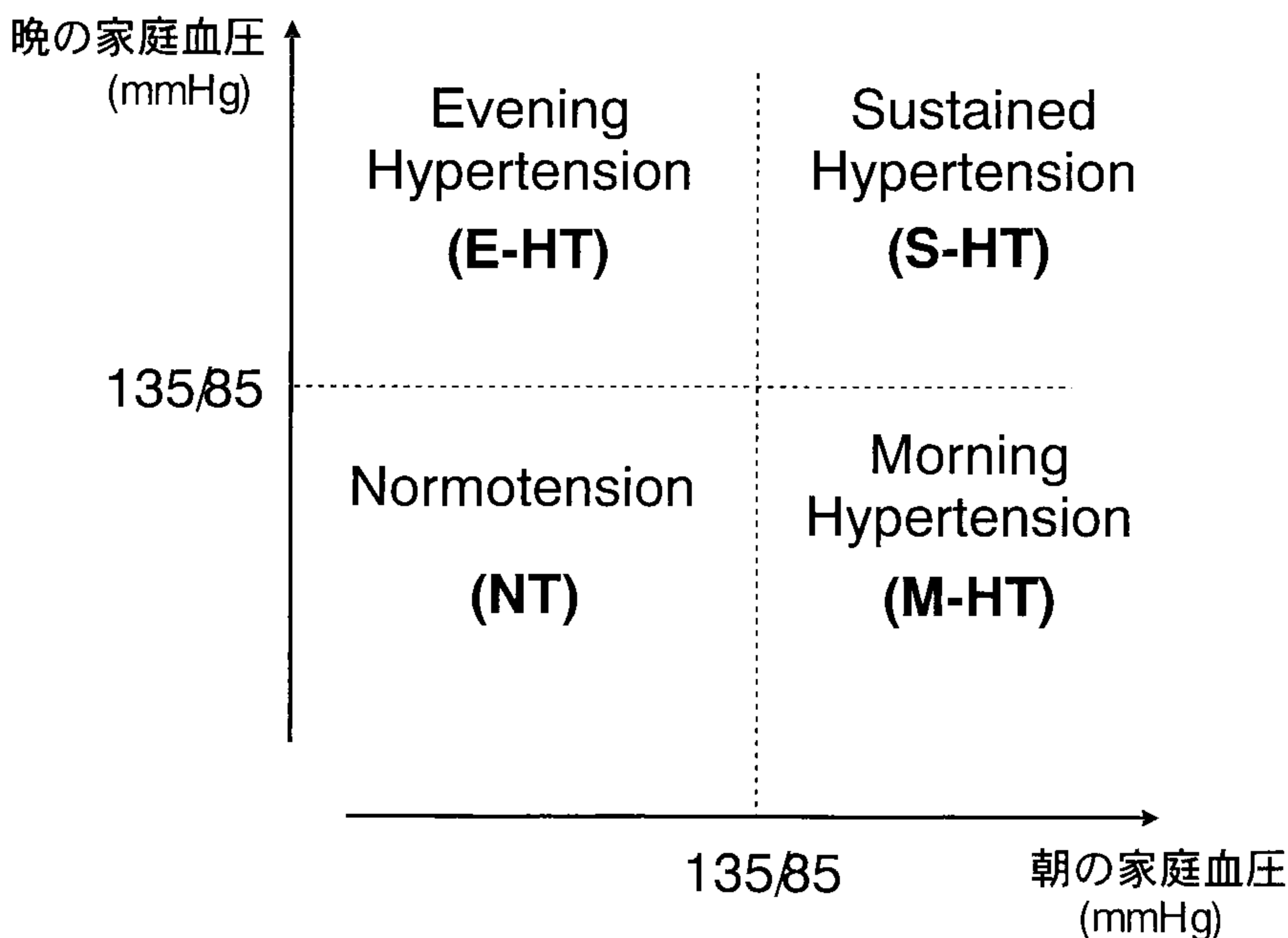
ず、朝の家庭血圧値と晩の家庭血圧値の予後予測能を連続変数で比較した。続いて、対象者の朝の家庭血圧値ならびに晩の家庭血圧値に従って、それぞれの高血圧の有無で次の4群に分類した(図1)。但し、家庭血圧の高血圧基準は日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2004に従い135/85 mmHgとした。NT群(朝の家庭血圧、晩の家庭血圧ともに135/85 mmHg未満); M-HT群(朝の家庭血圧135/85 mmHg以上かつ晩の家庭血圧135/85 mmHg未満); E-HT群(朝の家庭血圧135/85 mmHg未満かつ晩の家庭血圧135/85 mmHg以上); S-HT群(朝の家庭血圧、晩の家庭血圧ともに135/85 mmHg以上)。これら

計4群の脳卒中発症リスクについて、Cox比例ハザードモデルを用い、NT群を基準としたハザード比を算出した。交絡因子としては性、年齢、心疾患の既往、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣を調整項目に用いた。解析ソフトウェアには統計パッケージSAS(Version 9.1)のPHREGプロシージャを用い、統計学的有意水準を5%未満と設定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学部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。

図1. 朝と晩の家庭血圧に基づいた分類基準



C. 研究結果

対象者の平均観察期間は 10.6 (± 3.0)年で、最高追跡期間は 13.9 年であった。初発脳卒中は 156 例で、その内訳は脳梗塞 106 例、脳出血 31 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。

①基本特性(表 1)

1766 例全体の朝の家庭血圧は平均 125.0 / 75.0 ($\pm 15.0/10.0$) mmHg、晩の家庭血圧は平均 123.0 / 73.2 (14.5/9.5) mmHg であった。394 名 (22%)が喫煙習慣を有し、504 例が血圧測定時に降圧治療を受けており、15 例に心血管疾患の既往歴があり、212 例が糖尿病の、204 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朝が平均

23.0 (± 7.0)回、晩が平均 23.6 (± 7.1)回であった。

S-HT 群は NT 群と比べ、平均約 11 歳高齢であり、降圧薬の服用者が多く、body mass index (BMI) が高値であった。また、M-HT 群は他の 3 群に比べ、男性の割合が高く、喫煙者が多かった。

一方、対象者を降圧薬の服用の有無別に分けた場合 (表 2)、非服薬者に比べて服薬者は有意に高齢で BMI が高く、糖尿病・高脂血症の罹患者が多かった。また、家庭血圧値も非服薬者に比べ服薬者で不良であった。

表 1. 各群の基礎特性

	NT 群	M-HT 群	E-HT 群	S-HT 群	p 値
対象者数	1184	156	63	363	
年齢 (才)	57.9 \pm 10.3	61.2 \pm 11.4	62.9 \pm 10.0	66.3 \pm 10.6	<.0001
男性の割合 (%)	35.1	63.5	30.2	48.2	<.0001
Body mass index (kg/m ²)	23.1 \pm 3.0	23.4 \pm 3.2	24.3 \pm 2.9	24.2 \pm 3.3	<.0001
心血管疾患の既往 (%)	0.8	2.6	0.0	0.6	0.2
糖尿病 (%)	11.0	14.7	11.1	14.3	0.2
喫煙 (%)	20.2	38.5	22.2	22.3	<.0001
高脂血症 (%)	10.3	11.5	9.5	16.0	0.03
降圧薬の服用 (%)	17.5	46.8	42.9	54.3	<.0001
朝の家庭血圧収縮期 (mmHg)	117.0 \pm 9.2	136.8 \pm 8.3	129.2 \pm 3.9	145.2 \pm 10.3	<.0001
朝の家庭血圧拡張期 (mmHg)	70.6 \pm 7.1	84.0 \pm 7.0	76.0 \pm 6.0	85.3 \pm 9.5	<.0001
晩の家庭血圧収縮期 (mmHg)	115.7 \pm 9.2	125.8 \pm 6.8	137.3 \pm 4.9	143.4 \pm 9.5	<.0001
晩の家庭血圧拡張期 (mmHg)	69.2 \pm 7.0	76.1 \pm 6.4	80.4 \pm 6.7	84.0 \pm 8.5	<.0001

表 2. 降圧薬の服用の有無で分けた基礎特性

	非服薬群	服薬群	p 値
対象者数	1262	504	
年齢 (才)	57.9±10.6	65.8±10	<.0001
男性の割合 (%)	41.1	37.5	0.2
Body mass index (kg/m ²)	23.2±2.9	23.9±3.4	<.0001
心血管疾患の既往 (%)	0.6	1.4	0.1
糖尿病 (%)	10.4	16.1	0.001
喫煙 (%)	23.4	19.6	0.1
高脂血症 (%)	7.5	21.8	<.0001
朝の家庭血圧収縮期 (mmHg)	121.3±13.5	134.4±14.4	<.0001
朝の家庭血圧拡張期 (mmHg)	73.3±9.4	79±10.2	<.0001
晩の家庭血圧収縮期 (mmHg)	119.7±13.5	131.3±13.7	<.0001
晩の家庭血圧拡張期 (mmHg)	71.8±9.1	76.9±9.5	<.0001

②家庭血圧に基づいた脳卒中発症リスク(表 3)

ハザード比は、収縮期血圧で 10mmHg 上昇毎の、拡張期血圧で 5mmHg 上昇毎の、それぞれ脳卒中発症リスクの上昇を示す。全対象者において、朝の家庭血圧、晩の家庭血圧、さらに朝晩の家庭血圧の平均値のいずれも脳卒中発症を良好に予測した (all $p < 0.0001$)。ハザード比の値の観点からは、朝晩の家庭血圧の平均値が最も予後予測能が高かったが、尤度比検定では朝の家庭血圧・晩の家庭血圧それぞれ単独の場合と有意な差は認められなかった (all $p > 0.1$)。服薬者においては、晩の家庭血圧収縮期に基づいた場合の梗塞性脳卒中 (脳梗塞ならびに一過性脳虚血発作) を除き、他の脳卒中タイプすべての発症を有意に予測した。しかし非服薬者において、朝の家庭血圧と晩の家庭血圧は出血性脳卒中

(脳出血ならびにクモ膜下出血)を有意に予測しなかった。また、服薬の有無と血圧値の間に、有意な交互作用は認められなかった (all $p > 0.05$)。

③各群の脳卒中発症リスク(図 2)

全対象者において、M-HT 群のリスク {ハザード比 (RH) 2.66, 95%信頼区間 (95% CI) 1.64-4.33}と S-HT 群のリスク (RH 2.38, 95% CI 1.65-3.45)は NT 群と比べ有意に高値であった。M-HT 群のリスクは、服薬者 504 名における解析で一層強く示された (RH 3.55, 95% CI 1.70-7.38)。しかし、NT 群と M-HT 群に限定した場合、服薬の有無と、両群への分類との間に有意な交互作用は認められなかった ($p = 0.2$)。一方、E-HT 群は NT 群よりリスクの高い傾向が認められたが、いずれも有意ではなかった ($p > 0.05$)。

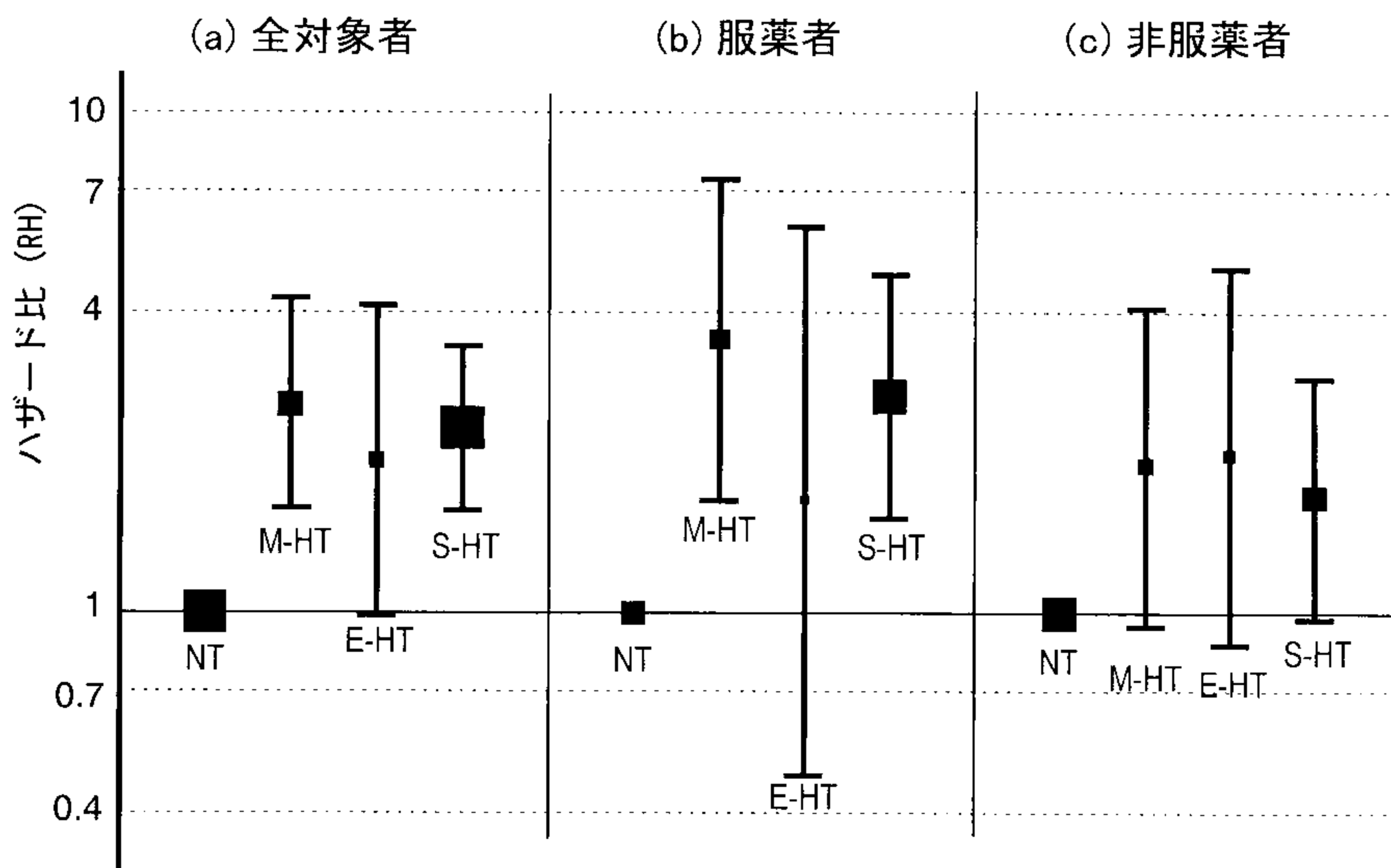
表3. 朝の家庭血圧と晩の家庭血圧の予後予測能

収縮期	脳卒中				脳塞性脳卒中				出血性脳卒中			
	RH	95% CI	X ²	RH	95% CI	X ²	RH	95% CI	X ²	RH	95% CI	X ²
朝の家庭血圧												
全対象	1.31	1.18 - 1.46	24.4	1.32	1.16 - 1.5	17.4	1.34	1.09 - 1.64	7.7			
服薬者	1.29	1.1 - 1.51	9.8	1.25	1.04 - 1.5	5.5	1.5	1.11 - 2.04	6.8			
非服薬者	1.23	1.05 - 1.45	6.4	1.24	1.02 - 1.52	4.6	1.16	0.86 - 1.57	1			
晩の家庭血圧												
全対象	1.34	1.2 - 1.5	25.9	1.33	1.16 - 1.52	16.9	1.39	1.12 - 1.71	9.3			
服薬者	1.3	1.09 - 1.54	8.7	1.2	0.98 - 1.46	3.1	1.72	1.23 - 2.41	10.1			
非服薬者	1.28	1.09 - 1.5	9.2	1.32	1.08 - 1.61	7.4	1.17	0.87 - 1.56	1.1			
朝晩の平均値												
全対象	1.36	1.21 - 1.52	27	1.35	1.18 - 1.55	18.4	1.4	1.13 - 1.73	9.1			
服薬者	1.33	1.12 - 1.58	10.1	1.25	1.02 - 1.53	4.6	1.7	1.21 - 2.39	9.2			
非服薬者	1.28	1.08 - 1.51	8.3	1.3	1.06 - 1.6	6.4	1.18	0.87 - 1.6	1.1			
拡張期												
朝の家庭血圧												
全対象	1.21	1.12 - 1.32	20.6	1.21	1.1 - 1.34	15	1.25	1.07 - 1.47	7.7			
服薬者	1.19	1.05 - 1.35	7.7	1.18	1.02 - 1.36	4.8	1.31	1.02 - 1.7	4.3			
非服薬者	1.16	1.03 - 1.31	5.6	1.16	1 - 1.34	3.8	1.19	0.95 - 1.48	2.2			
晩の家庭血圧												
全対象	1.24	1.14 - 1.36	24.1	1.25	1.13 - 1.38	17.8	1.27	1.07 - 1.49	7.8			
服薬者	1.23	1.08 - 1.41	9.5	1.17	1 - 1.37	4	1.52	1.14 - 2.02	8.2			
非服薬者	1.18	1.04 - 1.33	6.8	1.21	1.05 - 1.41	6.5	1.12	0.89 - 1.41	1			
朝晩の平均値												
全対象	1.25	1.14 - 1.36	23.9	1.25	1.13 - 1.39	17.5	1.28	1.08 - 1.52	8.3			
服薬者	1.23	1.08 - 1.41	9.2	1.19	1.02 - 1.39	4.7	1.45	1.09 - 1.92	6.6			
非服薬者	1.18	1.04 - 1.34	6.7	1.2	1.03 - 1.4	5.4	1.17	0.92 - 1.47	1.7			

註: 梗塞性脳卒中は、脳梗塞ならびに一過性脳虚血発作の合計であり、出血性脳卒中は、脳出血ならびにクモ膜下出血の合計である。

図2. 各群の脳卒中発症リスク

■ RH ± 95%信頼区間



註: 性、年齢、心疾患の既往、糖尿病、高脂血症、喫煙習慣で補正した。

D. 考察

本研究は、朝と晩の家庭血圧の予後予測能をそれぞれ別個に明らかにした世界初の結果である。日本高血圧学会のガイドラインでは、家庭血圧は朝と晩と、1日2機会の測定が推奨されている。これまで大迫研究からは朝の家庭血圧値の高い予後予測能が報告されており、朝の家庭血圧の有用性は証明されていたが、晩の家庭血圧の有用性に関する明らかなエビデンスは存在していなかった。2005年に報告された *Self-Measurement of Blood Pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-up (SHEAF)* 研究では、朝と晩の家庭血圧の平均値が用いられていたが、対象が60才以上の服薬者に限定されていた。今回、脳卒中発症予測能の観点からは、大迫地域の

一般住民集団において朝の家庭血圧と晩の家庭血圧がほぼ同等の有用性を持っており、いずれも朝と晩の家庭血圧の平均値に匹敵する予測能を有することが明らかとなった。

本研究ではまた、朝のみの高血圧者 (M-HT) と、朝・晩の高血圧者 (S-HT) が、同じ程度の脳卒中発症リスクを有していることを明らかにした。これは朝の高血圧の高い危険性を示しており、さらに — 夜間血圧や日中の血圧の情報と組み合わせていないため推論に留まるが — 早朝の血圧上昇の危険性を家庭血圧でも示しうるものである。一方で、この結果は服薬者で一層強いものであった。1992年の大迫住民を対象とした調査では、服薬者の70%がニフェジピン・ニカルジピン・ジルチアゼムの徐放錠を内服していた。また当時、β遮断

薬、利尿薬、ACE阻害薬はそれぞれ治療者の30%、25%、10%に用いられていた。これらの治療薬の殆どにおいて、薬効持続時間は1日2回服用の薬剤で12時間未満、1日1回服用の薬剤で24時間未満であり、朝の高血圧は少なくとも部分的には、こうした降圧薬の不十分な薬効持続によってもたらされているものと考えられる。すなわち、降圧薬の薬効持続時間が不十分で、朝の昇圧を抑え切れていない対象における高い脳卒中発症リスクが本研究から示唆された。この推論は、今回の結果が全対象者より服薬者において朝の高血圧の高いリスクが認められたことから裏付けられよう。調査当時と比較して、長時間作用型のCa拮抗薬やARBが上市されてきたが、朝の家庭血圧の管理状況は理想にまだ程遠いことが、本邦のJ-HOME研究などからも報告されている。

また、晩の家庭血圧測定には前述のように入浴や飲酒についての規定を設けておらず、朝の家庭血圧測定に比べ緩やかなものとなっている。こうした測定条件の違いが、特に厳密な条件で測定した朝の家庭血圧値の高い予後予測能に貢献した可能性が考えられる。しかし連続変量で分析した場合の結果に差異が認められなかったことから、白衣効果がなく再現性の高い家庭血圧は、測定条件の如何によらず高い有用性を持つといえるかも知れない。朝の家庭血圧と晩の家庭血圧の差異については更なる検討が必要と考えられる。

E. 結論

家庭血圧は、朝の測定値、晩の測定値、朝晩の測定平均値のいずれも、高い脳卒中発症予測能を有していた。一方、M-HTは、S-HTと同程度に高い脳卒中予測能を有しており、その傾向は服薬者で一段と強いものであった。このことから、家庭血圧に基づいた場合の朝の高血圧、更には朝の不十分な降圧が脳心血管疾患の危険因子であることが示唆された。家庭血圧の測定値と他の危険因子、さらに遺伝

要因との相互作用を今後検討していくことにより、各個人のライフスタイル・遺伝的要因に応じたよりきめ細かく、かつ無駄のない高血圧の予防対策が可能となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

[1] Ohkubo T, Asayama K, Imai Y. The value of self-measured home blood pressure in predicting stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*,2006; 6:163-173.

[2] Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama Study. *Hypertension*,2006; 47:149-154.

[3] Hashimoto J, Watabe D, Hatanaka R, Hanasawa T, Metoki H, Asayama K, Ohkubo T, Totsune K, Imai Y. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *American Journal of Hypertension*,2006;19: 27-32.

[4] Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of “masked hypertension” and “white-coat hypertension” detected by 24-Hour ambulatory blood pressure monitoring: 10-year follow-up from the Ohasama study. *Journal of the American College of Cardiology*,2005;46:508-515.

[5] Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y.

Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*,2005;45:240-245.

[6] Verdecchia P, Reboldi G P, Angeli F, Schillaci G, Schwartz J E, Pickering T G, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long- term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension*. 2005;45:203-208.

[7] Hashimoto J, Watabe D, Kimura A, Takahashi H, Ohkubo T, Totsune K, Imai Y. Determinants of the second derivative of the finger photoplethysmogram and brachial-ankle pulse wave velocity: the Ohasama study. *American Journal of Hypertension*,2005;18:477-485.

[8] Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. White-Coat hypertension as a risk factor for development of home hypertension: the Ohasama study. *Archives of Internal Medicine*,2005;165:1541-1546.

[9] Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Obara T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Use of 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for predicting stroke using self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *European Heart Journal*,2005;26:2026-2031.

[10] Yamaguchi J, Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Ohmori K, Hashimoto J, Hoshi H, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. Factors affecting home-measured resting heart rate in the general population: The Ohasama Study. *American Journal of Hypertension*,2005;18:1218-1225.

2. 学会発表

第 28 回日本高血圧学会総会 2005 年 9 月 15 日-17 日, 旭川市

[1] 朝晩の家庭血圧測定値の臨床的有用性～脳卒中発症予測能の観点から～:大迫研究

浅山 敬、大久保 孝義、小原 拓、菊谷 昌浩、目時 弘仁、井上 隆輔、星 晴久、橋本 潤一郎、戸恒 和人、佐藤 洋、今井 潤

[2] 24 時間自由行動下血圧測定から得られる 4 つの血圧因子(収縮血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈圧)の脳卒中発症予測能

井上 隆輔、大久保 孝義、菊谷 昌浩、浅山 敬、目時 弘仁、小原 拓、橋本 潤一郎、戸恒 和人、星 晴久、今井 潤

[3] 白衣高血圧・仮面高血圧の頸動脈病変:大迫研究

原 梓、大久保 孝義、菊谷 昌浩、小原 拓、目時 弘仁、井上 隆輔、浅山 敬、橋本 潤一郎、戸恒 和人、星 晴久、佐藤 洋、今井 潤

[4] 異なる病型の脳卒中発症に対する一日の各時間帯における血圧のリスクの比較検討-大迫研究

目時 弘仁、大久保 孝義、菊谷 昌浩、浅山 敬、小原 拓、橋本 潤一郎、戸恒 和人、星 晴久、佐藤 洋、今井 潤

[5] 自由行動下血圧測定による血圧短期変動および心拍短期変動の脳卒中予後予測能-大迫研究

菊谷 昌浩、大久保 孝義、浅山 敬、目時 弘仁、井上 隆輔、小原 拓、橋本 潤一郎、戸恒 和人、星 晴久、佐藤 洋、今井 潤

[6] 家庭血圧による夜間血圧、夜間血圧降下度の評価 -大迫研究-

細畑 圭子、菊谷 昌浩、大久保 孝義、浅山 敬、目時 弘仁、小原 拓、井上 隆輔、星 晴久、橋本 潤一郎、戸恒 和人、佐藤

洋、今井 潤

European Society of Cardiology (ESC) Congress. Sep, 2005, Stockholm, Sweden.

[1] Prognostic significance of night-time and daytime blood pressures for stroke incidence: The Ohasama Study.

H Metoki, T Ohkubo, M Kikuya, K Asayama, T Obara, J Hashimoto, K Totsune, Y Imai.

4th Asian-Pacific Congress of Hypertension. 6.1-4, 2005, Seoul, Korea.

[1] Predictive value of circadian blood pressure variation for cerebro and cardiovascular mortality and morbidity : The Ohasama Study

H Metoki, T Ohkubo, M Kikuya, K Asayama, T Obara, J Hashimoto, K Totsune, H Hoshi, H Satoh, Y Imai.

Fifteenth European Meeting on Hypertension. Jun, 2005, Milan, Italy.

[1] Prediction of stroke by self-measured blood pressure at home in the morning versus in the evening: the Ohasama study

K Asayama, T Ohkubo, M Kikuya, H Metoki, T Obara, H Hoshi, J Hashimoto, K Totsune, H Satoh, Y Imai.

[2] Prediction of stroke by four blood pressure indexes determined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in a general population: The Ohasama Study.

R Inoue, T Ohkubo, M Kikuya, H Metoki, K Asayama, T Obara, H Hoshi, J Hashimoto, K Totsune, H Satoh, Y Kondo, Y Imai.

[3] Prognostic significance of night-time, early morning and daytime blood pressures on the risks of cerebro and cardiovascular mortality.

H Metoki, T Ohkubo, M Kikuya, K Asayama, T Obara, J Hashimoto, K Totsune, H Hoshi, H Satoh, Y Imai.

Twentieth Annual Scientific Meeting American Society of Hypertension. May, 2005, San Francisco, America.

[1] Prognostic significance of day-by-day variability of self-measured blood pressure at home : The Ohasama Study.

M Kikuya, T Ohkubo, K Asayama, H Metoki, T Obara, J Hashimoto, K Totsune, H Satoh, Y Imai.

[2] Prognostic significance of nocturnal dipping for stroke and heart disease mortality risk : The Ohasama Study.

H Metoki, T Ohkubo, M Kikuya, K Asayama, T Obara, J Hashimoto, K Totsune, H Hoshi, H Satoh, Y Imai.

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

親の長寿と子の成人期における血圧

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

生活習慣病は家族内に集積することは以前から良く知られている。生活習慣病が家族内に集積する原因として遺伝要因・環境要因が考えられているが、その多くは未だよく知られていない。また一般に、長寿の家系が存在することもよく知られている。欧米を始めとして、長寿の家系には高血圧症の頻度が少なく、血圧も低いとの報告があるが、本邦において親の長寿と血圧との関連について記した文献は未だない。

本研究では、長期にわたり正確に高血圧症の罹患・発症をとらえている大迫研究を基に、両親年齢・死亡時の年齢と、子の血圧との関連を検討した。母親の長寿と、子の降圧薬服用の有無・高血圧有病率・随時収縮期血圧、家庭血圧が関連した。父親の長寿と子の随時血圧・家庭血圧が関連した。両親それぞれにおいて、長寿である親の子の血圧レベルは低く、高血圧有病率も低く、欧米における先行研究の結果と一致していた。これらの結果は家庭血圧を利用することで、より明瞭になった。

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

橋本 潤一郎

東北大学大学院薬学研究科
医薬開発構想寄附講座・助教授

定因子としてよく知られ、寿命に関連するとされている。

欧米を中心として、親の長寿と血圧との関連が研究されている。高血圧症は長寿の両親の子孫に頻度が少なく、長寿の両親の子孫において血圧が低いとの報告がなされているが、本邦においては、親の長寿と血圧との関連について記した文献はまだない。また、家庭血圧を利用した詳細な検討も、欧米においてさえ行われていない。

そこで、本研究では、大迫町一般地域住民を対象に両親の長寿と子の血圧の関係を、随時血圧家庭血圧双方を用いて分析した。

A. 研究目的

生活習慣病は家族内に集積することは以前から良く知られており、その原因として遺伝要因・環境要因が考えられている。しかしながら、遺伝要因・環境要因共にその決定的な要因ははっきりしていない。

また、長寿は家系内に集積されることもよく知られているが、この現象もまた、要因はよく知られていない。

一方、収縮期血圧の上昇や高血圧症は脳心血管疾患発症・死亡や総死亡の重要な決

B. 研究方法

大迫地区の 40 才以上の一般地域住民で、例年施行される健康診断に少なくとも1回以上参加し、受診時に随時血圧測定を受け、1998 年 2 月に施行されたアンケート調査に協力し、

両親の年齢・死亡時期についての回答が得られた 2284 人を対象とした。

収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、降圧薬による治療を受けている事のいずれかを満たしているものを随時血圧測定による高血圧症者と定義した。

家庭血圧について、収縮期血圧 135mmHg 以上、拡張期血圧 85mmHg 以上、降圧薬による治療を受けている事のいずれかを満たしているものを家庭血圧測定による高血圧症者と定義した。

両親の長寿に関して、父親・母親の年齢・死亡時の年齢に基づき、父親・母親それぞれについて、長寿群・中間群・早世群の3群に均等に分類した。親が存命で、年齢が中間群や早世群に位置する場合には、その後の死亡時期により、どの群に属するか決定できない。したがって今回の解析ではその他に分類し、実際の分析からは除外した(表1)。

表1.

	母親	人数	父親	人数
長寿	84≤	613	80≤	756
中間	69≤ <84	648	66≤ <80	694
早世	<69	606	<66	666
その他		417		168
計		2284		2284

親の長寿と子の背景因子については分散分析・ χ^2 検定を行った。親の長寿と子の血圧に関しては分散分析を行い、性・年齢・BMI・喫煙・高脂血症・糖尿病・脳心血管疾患の有無を共変量として解析した共分散分析も行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学部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

長寿と背景因子との関連を検討したところ、母親の長寿と子の年齢・高血圧治療の有無・高血圧治療の有無が有意に関連した。父親の長

寿と子の身長・体重が関連した(表2、3)。

対象者全体において親の長寿と子の血圧との関連を検討したところ、随時血圧では母親の長寿と子の収縮期血圧に関連が認められるのみであった(表4)。

家庭血圧で同様の解析を行ったところ、両親の長寿と子の血圧との間に有意な関連が認められた。この関連は交絡要因で補正しても同様であった(表5)。

以上の解析は降圧薬の使用の有無で大きく結果が左右されるために対象者を未治療者に限定して再解析したところ、母親の長寿と子の収縮期血圧・父親の長寿と子の収縮期・拡張期血圧とに関連が認められた。交絡因子で補正したところ母親の長寿と子の収縮期血圧との関連は有意であったが他の有意性は減弱した(表6)。

未治療者における解析を家庭血圧について行ったところ、母親の長寿と収縮期血圧・脈圧が、父親の長寿と収縮期血圧・拡張期血圧・脈圧が関連した。交絡因子における補正を行ってもなお、母親の長寿と収縮期血圧、父親の長寿と子の収縮期血圧・拡張期血圧・脈圧に有意な関連が認められた(表7)。

表2.

分類	早世				中間				長寿				分散分析 p	
	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD		
母親	年齢	613	61.0	9.5	648	61.5	9.0	606	60.1	8.4	606	60.1	8.4	0.0253
	身長	609	152.7	8.2	634	152.5	8.5	606	153.0	8.6	606	153.0	8.6	0.5981
	体重	609	55.0	8.9	635	55.4	8.9	606	55.4	9.1	606	55.4	9.1	0.615
	BMI	609	23.6	3.2	634	23.8	3.0	606	23.7	3.2	606	23.7	3.2	0.4018
父親	年齢	756	59.1	10.0	694	59.6	9.8	666	58.9	9.4	666	58.9	9.4	0.4691
	身長	750	154.1	8.7	690	153.0	8.4	658	152.9	8.7	658	152.9	8.7	0.0195
	体重	751	56.6	9.3	690	55.7	9.1	658	55.0	8.9	658	55.0	8.9	0.0047
	BMI	750	23.8	3.2	690	23.7	3.1	658	23.5	3.0	658	23.5	3.0	0.1263

表3.

分類	早世	中間	長寿	χ^2 検定p値	
母親	性 (男性) (%)	37.9	36.7	35.3	0.6551
	喫煙 (あり) (%)	18.4	20.0	17.7	0.8316
	飲酒 (あり) (%)	26.4	24.9	26.7	0.7132
	降圧治療 (あり) (%)	31.8	25.9	21.0	<0.0001
	高脂血症既往 (あり) (%)	30.3	30.9	31.2	0.9492
	高脂血症不明 (あり) (%)	18.1	19.0	16.5	0.5116
	糖尿病既往 (あり) (%)	9.3	8.5	9.1	0.8723
	脳心血管疾患既往 (あり) (%)	6.0	5.4	3.8	0.1856
	高血圧症 (随時血圧) (あり) (%)	50.2	44.0	36.8	<0.0001
	高血圧症 (家庭血圧) (あり) (%)	53.0	45.5	37.4	<0.0001
	父親	性 (男性) (%)	39.8	16.9	35.9
喫煙 (あり) (%)		20.5	18.0	18.6	0.4505
飲酒 (あり) (%)		29.8	26.1	25.5	0.1433
降圧治療 (あり) (%)		22.5	26.2	23.4	0.2284
高脂血症既往 (あり) (%)		30.7	29.1	29.1	0.7505
高脂血症不明 (あり) (%)		19.3	19.3	17.3	0.5300
糖尿病既往 (あり) (%)		8.9	8.7	8.4	0.9549
脳心血管疾患既往 (あり) (%)		5.7	3.9	4.8	0.2797
高血圧症 (随時血圧) (あり) (%)		42.1	42.2	37.7	0.1535
高血圧症 (家庭血圧) (あり) (%)		45.7	42.8	39.6	0.1352

表4.

分類	早世			中間			長寿			单变量		多变量	
	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	p	SD	p	
母親	收縮期 (mmHg)	613	133.1	16.5	648	132.2	17	606	129.9	16.2	0.0024	0.0616	
	拡張期 (mmHg)	613	74.4	11.1	648	74.5	11.1	606	73.5	10.9	0.2392	0.3398	
父親	收縮期 (mmHg)	756	131.6	16.5	694	130.9	16.4	666	129.6	16.6	0.0643	0.1020	
	拡張期 (mmHg)	756	74.5	11.2	694	74.1	10.8	666	73.1	11	0.0517	0.1805	

表5.

分類	早世			中間			長寿			单变量		多变量	
	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	p	SD	p	
母親	收縮期 (mmHg)	447	127.5	13.2	474	124.8	15	452	123.4	15	<0.0001	0.0319	
	拡張期 (mmHg)	447	76.3	9.1	474	74.4	9.9	452	74.5	10.3	0.0063	0.0748	
	脈圧 (mmHg)	447	51.3	9.2	474	50.3	9.7	452	48.9	9.1	0.0008	0.2617	
脈拍数 (/min)	441	66.5	8.2	466	67.6	7.8	442	66.9	7.3	0.1061	0.0657		
父親	收縮期 (mmHg)	526	125.8	15.2	503	124.6	14	497	122.4	14.5	0.0010	0.0016	
	拡張期 (mmHg)	526	75.6	10.5	503	75.1	9.3	497	73.7	9.4	0.0045	0.0288	
	脈圧 (mmHg)	526	50.2	9.5	503	49.5	9.1	497	48.8	9.6	0.0592	0.0165	
脈拍数 (/min)	516	67.3	8.4	496	66.9	7.6	486	67.4	7.4	0.5544	0.7730		

表6.

分類	早世			中間			長寿			単変量		多変量	
	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	p	p	p	
母親	収縮期 (mmHg)	418	131.1	16	480	130.8	17.1	479	127.8	15.8	0.0033	0.0084	
	拡張期 (mmHg)	418	73.6	9.9	480	73.9	11.1	479	72.7	10.7	0.2166	0.3979	
父親	収縮期 (mmHg)	586	130	16.3	512	128.7	15.9	510	127.2	16.2	0.0193	0.0535	
	拡張期 (mmHg)	586	73.8	11	512	73.4	10.3	510	72.1	10.7	0.0212	0.0653	

表7.

分類	早世			中間			長寿			単変量		多変量	
	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	n	MEAN	SD	P	P	p	
母親	収縮期 (mmHg)	256	123	11.7	309	120.5	13.9	327	119.2	13.1	0.0021	0.0431	
	拡張期 (mmHg)	256	73.9	7.9	309	72.4	9.1	327	72.2	9.4	0.0547	0.1949	
	脈圧 (mmHg)	256	49.1	8.3	309	48.2	8.8	327	46.9	7.7	0.0062	0.1124	
	脈拍数 (/min)	252	66.9	7.8	304	68.2	7.1	322	67.4	7.1	0.1181	0.2281	
父親	収縮期 (mmHg)	357	121.7	13.8	325	119.5	12.1	347	118.4	12.6	0.0034	0.0009	
	拡張期 (mmHg)	357	73.5	9.9	325	72.7	8.3	347	71.8	8.7	0.0480	0.0477	
	脈圧 (mmHg)	357	48.2	8.5	325	46.9	7.5	347	46.6	8.3	0.0258	0.0029	
	脈拍数 (/min)	353	68	7.7	319	67.4	7.2	339	67.8	7.2	0.6247	0.6131	

D. 考察

両親それぞれにおいて、長寿である親の子の血圧レベルは低く、高血圧有病率も低かったが、これは欧米における先行研究の結果と一致していた。

随時血圧を利用した場合、血圧の有意差は検出できなかったが、家庭血圧を利用することで、より鋭敏に関連を捉えることができた。遺伝要因・環境要因と血圧との関連を検討する上で、家庭血圧を利用することにより、少数集団においても明瞭に捉えることができることが再確認された。

本研究では、アンケート調査に基づく両親の年齢・死亡年齢の調査を行ったが、対象者本人の記憶に基づくために、データの信頼性に問題があるかもしれない。しかしながら、アンケート調査にもかかわらず高い水準での有意差を検出できており、古典的な方法ではあるが、問診法における家族歴の調査が高血圧症の診断において有効であると考えられた。

フランスにおける前向き研究では父親の寿命と血圧との関連に、7年間の血圧変化に差が認められたとの報告があり、本研究においても縦断研究の検討を行うことが今後の課題である。また、既に解明されている遺伝子型との相互作用の有無についても今後検討していく必要がある。

E. 結論

本研究では、長期にわたり正確に高血圧症の罹患・発症をとらえている大迫研究を基に、両親の死亡した年齢と子の血圧との関連を検討した。大迫地区一般地域住民において、母親の長寿と子の降圧薬服用の有無・高血圧有病率・随時収縮期血圧、家庭血圧が関連した。父親の長寿と子の随時血圧・家庭血圧が関連した。両親それぞれにおいて、長寿である親の子の血圧レベルは低く、高血圧有病率も低かったが、これは欧米における先行研究の結果と一致していた。これらの結果は家庭血圧を利

用することで、より鋭敏に関連が捉えられた。

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

一般地域住民におけるメタボリック症候群の頻度- 大迫研究

分担研究者 大久保孝義 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座 助教授

研究要旨

内臓脂肪蓄積およびインスリン抵抗性を背景とするメタボリック症候群は脳心血管病の強力な危険因子であり、その把握、および厳格な管理は予防医学における緊急の課題である。2005年に発表された新しいメタボリック症候群診断基準を用いてメタボリック症候群の頻度を一般地域住民(大迫コホート)と都市部の外来患者(市中病院)とで比較検討した。対象は35歳以上の大迫町の329人(平均64歳)、および仙台市内の市中病院(1施設)における降圧治療中の外来患者224人(平均64歳)である。メタボリック症候群の頻度は大迫男性20.2%であるが、女性では1.3%しか存在しなかった(高血圧患者172人に限定しても大迫男性では23.6%、女性では2.5%)。一方、市中病院では男性では54.5%、女性では33.0%であった。

このように大迫女性において著しく頻度が低かった主要な原因として、メタボリック症候群診断の必須条件である腹部肥満(女性ではウエスト90cm以上)が大迫女性では2.1%と低頻度であったことが考えられた。

次に、大迫におけるインスリン抵抗性をHOMA-R 1.73以上を指標として検討したところ、男性31.9%、女性22.1%であった。

結論として、新しいメタボリック症候群診断基準は大迫の一般地域住民女性においては、インスリン抵抗性の対象を充分には捉えられない可能性が考えられた。

研究協力者

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

浅山 敬

東北大学大学院薬学研究科
日本学術振興会特別研究員

習慣病の増加が背景にあると思われるが、1999年のWHO、および2001年のNCEP-ATPIIIによるメタボリック症候群診断基準、さらに食生活、体格の異なる日本人に適した、メタボリック症候群診断基準検討委員会による日本人の新しい診断基準(表1)が2005年4月に公表されて以来、メタボリック症候群はますます多くの注目を浴びている。

A. 研究目的

メタボリック症候群は高血圧の分野のみならず、予防医学における重要なテーマである。本邦の生活習慣の欧米化、過食にもとづく生活

表1 メタボリックシンドロームの診断基準 メタボリック症候群診断基準検討委員会編

内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積 ウエスト周囲径	男性85cm以上 女性90cm以上
上記に加え以下のうち2項目以上	
高TG血症	150 mg/dL以上
かつ/または 低HDL血症	40 mg/dL未満
収縮期血圧	130 mmHg以上
かつ/または 拡張期血圧	85 mmHg以上
空腹時高血糖	110 mg / dL以上

高TG血症、低HDL血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める

メタボリック症候群の概念は比較的古く、1980年代から既に耐糖能異常、高TG血症、高血圧の集積に対して Reaven によってシンドローム X、それに上半身肥満を加えて Kaplan によって死の 4 重奏が提唱された。DeFrinzo は危険因子集積のなかでインスリン抵抗性を重視し、インスリン抵抗性症候群と呼んだ。本邦の松澤らは CT によって腹部の脂肪の面積を直接計算する方法で内臓脂肪がメタボリック症候群における主要な因子であることを示し、内臓脂肪症候群を提唱した。このような研究成果を背景に、メタボリック症候群において内臓脂肪が上流の因子であるとした考え方を基軸にして、NCEP-ATPⅢによるメタボリック症候群の診断基準が 2001 年に公表された。一方、その 2 年前に WHO ではインスリン抵抗性を基軸としたメタボリック症候群の診断基準が 1999 年に公表されている。したがって、現時点ではメタボリック症候群を引き起こす最も上流の要素は内臓脂肪蓄積なのか、インスリン抵抗性なのかは議論の最中である。いずれにせよ、内臓脂肪蓄積に関連したインスリン抵抗性がメタボリック症候群の本質であるとする概念については衆目の一致するところである。この概念に沿って、NCEP-ATPⅢによるメタボリック症候群の

診断基準を参考に、松澤らを中心としたメタボリック症候群診断基準検討委員会による日本人に適した新しい診断基準が 2005 年 4 月に策定、公表された(表 1)。しかし、本診断基準によるメタボリック症候群の頻度についての検討は、まだ限られた報告しかない。また、メタボリック症候群の頻度は一般地域住民と市中病院の外来患者では当然異なると考えられる。本研究の目的は、メタボリック症候群の頻度を一般地域住民において検討し、更に市中病院の外来患者におけるメタボリック症候群の頻度も調査し、一般地域住民における頻度と比較検討し、更に本診断基準によるメタボリック症候群とインスリン抵抗性との関連を検証することである。

B. 研究方法

メタボリック症候群の頻度を検討する対象地域として、一般地域住民コホートである大迫コホート、市中病院の外来患者として、仙台市内の高血圧外来(1 施設)を対象として、それぞれ頻度を検討した。

1. 対象者

大迫一般住民

大迫研究は 1986 年に開始された岩手県稗