

#### (4) ナトリウム・カリウム摂取と循環器死亡—JACC Study からの検討—

Relations between dietary sodium and potassium intakes and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risks.

Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A.

Am J Clin Nutr. 2008;88:195-202

**背景と目的：**ナトリウムはみそやしょうゆ、漬物等に多く含まれ、日本人の食生活に深く関わっている栄養素の一つである。欧米ではナトリウムを多くとることによって、脳卒中や虚血性心疾患のリスクが高くなることが報告されている。また、同様に欧米ではカリウムは多くとるほど、脳卒中のリスクが低くなると報告されている。一般に日本人は欧米人にくらべてナトリウムの摂取量が多いことがわかっている。そこで、今回、大規模コホート研究において、日本人におけるナトリウム・カリウムと循環器疾患の関連を分析した。

**方法：**アンケートで日々の食生活について尋ね、その結果から1日あたりのナトリウムとカリウム摂取量を求めた。その量に応じて5グループに分け、13年間に循環器疾患（脳卒中、心筋梗塞）で死亡した人の割合を比べた。

**結果：**ナトリウム摂取量が多いほど脳卒中及び総循環器疾患死亡リスクが統計学的に有意に高くなる傾向が認められた。また、カリウム摂取が多いほど特に女性において虚血性心疾患・総循環器疾患死亡リスクが統計学的に有意に低くなった。

**意義：**ナトリウムはその多くが食塩として摂取されている。ナトリウムの過剰摂取は高血圧をもたらし、高血圧は脳卒中の主要な危険因子である。したがってナトリウムの過剰摂取もまた脳卒中の主要な危険因子となる。カリウムは日常摂取する多くの食品に含まれているが、特に野菜・果物に多い。カリウムは血圧上昇抑制や抗血液凝固作用を有している。したがって、カリウムを多くとることにより、循環器疾患の予防につながるかと幹がられる。

今回の研究により、日本人において、ナトリウムの摂取量を控えることが、脳卒中の予防に、カリウム摂取量を多くすることが、虚血性心疾患の予防につながることを示唆された。

## (5) 血清高感度C反応性蛋白と循環器疾患死亡との関連

C-reactive protein levels and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese: the JACC Study.

Iso H, Cui R, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A; JACC Study Group.

Atherosclerosis. 2009;207(1):291-7.

**目的：**日本人における血清高感度C反応性蛋白（CRP）と脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患死亡との関連を明らかにする。

**方法：**血清保存を承諾した40～79歳39,242人を2003末年までの約13年間の追跡したところ、939人が全循環器疾患（脳卒中525人、虚血性心疾患209人）で死亡した。調査開始時に採取した凍結保存血清を用いて、血清高感度CRPを測定した。各群に含まれる人数がほぼ均等になるように、対照群の血清高感度CRP値に基づいて、男性では0.18 mg/L未満、0.19-0.37、0.38-0.84、0.85 mg/L以上、女性では0.18 mg/L未満、0.19-0.40、0.41-0.92、0.93 mg/L以上の4つ群に分け、血清高感度CRP値0.18 mg/L未満の群の死亡率に対する他の血清高感度CRP値群の循環器疾患による死亡率のハザード比を算出した。

**結果：**血清高感度CRP高値群では脳卒中、虚血性心疾患、全循環器疾患の死亡が高く、血清高感度CRP値0.18 mg/L未満群に比べ、男性ではそれぞれ1.6倍、3.7倍、2.3倍であった。女性では全循環器疾患の死亡のみが1.7倍と有意な関連を示した。また、血清高感度CRP高値と循環器疾患のリスク増加との関連は、年齢別、性別、喫煙有無や肥満有無別に見ても変わらなかった。

**結論：**日本人において、血清高感度CRPの高値が循環器疾患死亡のリスク増加と関連した。

**研究の意義：**脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患は動脈血管内皮機能の障害を起こす動脈硬化性疾患であり、高感度CRPは組織障害や炎症により1,000倍以上に急に増加する蛋白質である。血管内の炎症が、血管内皮機能障害や血液凝固系を刺激し、これらの相互作用により血管の肥厚、硬化をもたらして動脈硬化の進展に至る。本研究は、血管内の炎症が動脈硬化の進展につながる疫学的なエビデンスを提供した。

## (6) 睡眠時間と循環器疾患死亡との関連

Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study.

Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group.

Sleep. 2009;32(3):295-301.

**目的：**生活習慣とがんや循環器疾患による死亡との関係を検討し、日本人の生活習慣病を予防するための方法を明らかにする。

**方法：**2003年まで約14年間追跡をしたところ、4,287人が全循環器疾患（脳卒中1964人、虚血性心疾患881人）で死亡した。ベースライン時の睡眠時間を4時間未満、5、6、7、8、9、10時間以上の7群に分け、睡眠時間が7時間の群の死亡率を1として、他の睡眠時間群の循環器疾患による死亡率と比べた。

**結果：**睡眠時間が10時間以上の群では、7時間の睡眠に比べて、男性の全脳卒中死亡で1.7倍、脳梗塞死亡で1.6倍、全循環器疾患死亡で1.6倍と増加した。女性でも全脳卒中死亡で1.7倍、脳梗塞死亡で2.4倍、全循環器疾患死亡で1.5倍と、男性同様に死亡リスクの増加が認められた。一方、4時間以下の群では、7時間睡眠に比べて、女性で虚血性心疾患の死亡リスクが2.3倍、循環器疾患の死亡リスクは男女ともに1.5倍と、死亡リスクが増加した。

**結論：**短時間の睡眠は女性の虚血性心疾患の死亡リスクの増加、長時間の睡眠は男女とも脳卒中や全循環器疾患の死亡リスクの増加と関連した。

**研究の意義：**欧米では、長時間睡眠や短時間睡眠と循環器疾患死亡との関連がいくつか報告されている。しかし、日本人を対象に短時間及び長時間の睡眠と脳卒中及び虚血性心疾患死亡との関連を報告した研究はほとんどなかった。

短時間の睡眠が循環器疾患の死亡リスクを増加させるメカニズムとしては、交感神経の亢進、血圧値の上昇、コルチゾール分泌や炎症反応の亢進、耐糖能異常の亢進などが考えられる。一方、長時間の睡眠については、疾患を引き起こす原因ではなく疾患の症状の一つである可能性も考え、メカニズムの解明のためにはさらなる研究が望まれる。

## (7) 葉酸・ビタミンBと循環器疾患死亡との関連

Dietary folate and vitamin b6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study.

Cui R, Iso H, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A

Stroke. 2010;41:1285-1289

**目的:** 日本人における葉酸・ビタミンBの摂取量と脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患死亡との関連を明らかにする。

**方法:** 食生活について有効な回答が得られた約58000人について、1日あたりの葉酸・ビタミンB摂取量を計算した。その量に応じて、対象者を5グループに分け、2003年まで14年間追跡したところ、986人が脳卒中、424人が虚血性心疾患、318人が心不全で死亡した。

葉酸・ビタミンB摂取量は食物摂取頻度調査(FFQ)を用い、五訂日本食品標準成分表を用いて算出し、それぞれの摂取量を五分位(葉酸は272未満、272~351、352~430、431~535と $\geq 536\mu\text{g}/\text{日}$ 、ビタミンB<sub>6</sub>は0.79未満、0.79~0.96、0.97~1.11、1.12~1.32と $\geq 1.33\text{mg}/\text{日}$ と、ビタミンB<sub>12</sub>は4.5未満、4.5~5.9、6.0~7.6、7.7~9.8と $\geq 9.9\mu\text{g}/\text{日}$ )に分け、葉酸・ビタミンB摂取量の低値群の死亡率に対する他酸・ビタミンB摂取量の高値群の循環器疾患による死亡率のハザード比を算出した。

**結果:** 摂取量が最も高いグループ(最上位群)では、最低位群に比べ、女性では虚血性心疾患死亡リスクが葉酸では43%低く、ビタミンB<sub>6</sub>では53%低く、男性では心不全のリスクがそれぞれ50%と61%低かった。また、ビタミンB<sub>6</sub>摂取量の最上位群は最低位群に比べ、女性の脳梗塞死亡リスクが54%低かった。しかし、ビタミンB<sub>12</sub>の摂取量と虚血性心疾患死亡との間に関連は認められなかった。

**結論:** 日本人において、葉酸・ビタミンB<sub>6</sub>の摂取が脳梗塞、虚血性心疾患、心不全死亡のリスク低下と関連した。

**研究の意義:** 葉酸、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>が不足すると、血液中のホモシステイン値が上昇する。血清ホモシステイン値が高くなると、血管内皮細胞機能の低下や血小板凝集能の亢進等を引き起こして動脈硬化につながると考えられる。本研究により、葉酸、ビタミンB<sub>6</sub>の十分な摂取による動脈硬化の予防につながる可能性が示された。

## (8) 飽和脂肪酸の摂取量と循環器疾患死亡リスクとの関連

Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study.

Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, Tanabe N, Date C, Kikuchi S, Yamamoto A, Inaba Y, Tamakoshi A.

Am J Clin Nutr. 2010;92:759-765

**目的：**飽和脂肪酸摂取と虚血性心疾患の関連についての検討は多いものの、脳卒中との関連明らかになってない。本研究は、日本人における飽和脂肪酸摂取量と循環器疾患との関連を明らかにすることを目的とした。

**方法：**2003年まで約14年間追跡をしたところ、976人が脳卒中（その中で脳出血は377人、脳梗塞は321人）、330人が虚血性心疾患、309人が心不全で死亡した。飽和脂肪酸の摂取量を5分位（<6.9, 6.9-8.4, 8.5-9.7, 9.8-11.2,  $\geq$ 11.3 g/日）に分け、その最低位群を基準として、高値群の循環器疾患による死亡率を算出した。解析において、Cox比例ハザードモデルを用い、年齢、性、BMI、総エネルギー摂取量、コレステロール摂取量、飽和脂肪酸とn-3・n-6系不飽和脂肪酸摂取量、散歩・運動時間、教育レベル、喫煙と飲酒状況、糖尿病と高血圧の既往の有無を調整した。

**結果：**飽和脂肪酸の高摂取群では、低摂取群に比べて、脳出血死亡のリスクが52%低く、脳梗塞死亡のリスクが42%低くかった。一方、飽和脂肪酸の摂取と心疾患、心筋梗塞の死亡リスクとの間には有意な関連は認めなかった。

**結論：**飽和脂肪酸の摂取は脳出血と脳梗塞の死亡リスクの低下と関連した。

**研究の意義：**本研究により、飽和脂肪酸の摂取量が欧米諸国に比べ低くかつ脳卒中の死亡率が高い日本人集団において、脳卒中予防のために食事からの飽和脂肪酸の摂取量を低下させることの意義は少ないと判断された。

### 3. 大迫研究

#### 公表論文要約 1.

Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Azusa Hara, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai.

Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study.

Hypertension. 2008;52:1045-1050.

#### 【目的】

家庭血圧は長期間の一定の条件下で連日測定を行うことにより、血圧および同時に測定される心拍数に関して日間変動性の評価が可能である。これまで24時間自由行動下血圧測定による血圧日内変動 (dipper, non-dipper) や15~30分毎の血圧短期変動は脳心血管病の独立した予後予測能をもつことが報告されている。しかし、日間変動性の予後予測能については、これまで報告は皆無であった。

#### 【方法】

岩手県花巻市大迫町の35歳以上の一般地域住民2455人(平均年齢59.4歳、女性60.4%)を対象とした。変動性の指標として、毎朝の家庭血圧・家庭心拍の個人内の標準偏差 (SD) を日間変動と定義した。

#### 【結果】

家庭血圧の測定回数(平均値±SD)は24.5±5.3回、血圧レベルは124.6±15.2/74.7±9.9 mmHg、血圧変動は8.6±3.2/6.4±2.3 mmHgであった。対象者を平均11.9年間(29,224人年)追跡したところ、462人の死亡を確認し、その内168人が脳心血管病死亡であった(脳卒中83人、心疾患死亡85人)。非脳心血管病死亡は294人であった。性別、年齢、肥満、喫煙、飲酒、脳心血管病既往、糖尿病、高脂血症、降圧療法の有無、血圧レベル、および心拍レベルを補正したCox比例ハザードモデルでは、血圧変動および心拍変動は脳心血管病死亡と有意に関連しており、そのリスクは変動が1SD増すごとに収縮期血圧変動(3.2 mmHg)で1.27倍、心拍変動(2.3回/分)で1.24倍に上昇した。脳心血管病死亡の個別の死因に関しては、血圧変動は脳卒中死、心拍変動は心臓死の独立した予測因子であった。

#### 【結論】

家庭血圧・心拍の日間変動は、各種危険因子とは独立して予後と関連していることが明らかとなった。家庭血圧・心拍の日間変動は、予後に関する報告がほとんど無く、未知の分野である。その規定因子の探索が予後改善につながる可能性があり、今後、この分野に関して更に研究が発展することが期待される。

## 公表論文要約 2.

Atsushi Hozawa, Ryusuke Inoue, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Azusa Hara, Takuo Hirose, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito, Totsune, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai.

Predictive value of ambulatory heart rate in the Japanese general population: the Ohasama Study.

Journal of Hypertension, 2008;26:1571-1576.

### 【背景】

健診等で測定される安静時心拍数は総死亡、循環器疾患死亡と強く関連している。また健診等で測定される血圧や心拍数には警戒反応（いわゆる白衣現象）が認められ、血圧においては、これらの警戒反応を除外可能な診察室外血圧（24時間血圧や家庭血圧）が健診等で測定される随時血圧よりも予後予測能に優れていることが知られている。それゆえ 24 時間測定された心拍数が健診時心拍よりも予後をより良く予測することが期待されていたが、このような検討は少なかった。

### 【方法及び対象】

岩手県大迫町の一般住民のうち、不整脈を含めた循環器疾患の既往のない 1444 名を分析した。コックス比例ハザードモデルを用いて 24 時間血圧測定機器により測定された心拍数及びそのコンポーネントと総死亡、循環器疾患死亡、非循環器疾患死亡との関連を分析した。心拍のコンポーネントとしては日中心拍、夜間心拍、日中夜間心拍較差  $\{(日中心拍 - 夜間心拍) \div 日中心拍\}$  を用いた。調整項目としては性、年齢、降圧薬内服、喫煙歴、糖尿病、高脂血症、収縮期血圧を使用した。また心拍数が降圧薬によって影響を受けるため降圧薬内服者を除外した分析（1049 名）も実施した。

### 【結果】

12 年間の追跡の結果、101 例の循環器疾患死亡、195 例の非循環器疾患死亡、そして 296 例の総死亡を観察した。日中心拍、夜間心拍ともに循環器疾患死亡を予測しなかった（10bpm 上昇あたりの調整ハザード比、日中心拍：0.90、夜間心拍：1.07）。一方、どちらの心拍も非循環器疾患死亡を有意に予測していた（10bpm 上昇あたりの調整ハザード比、日中心拍：1.28、夜間心拍：1.48）。これらの関連は降圧薬を除外しても同様であった。日中夜間心拍較差は総死亡と有意に関連しており、較差 10% 上昇あたりの総死亡に対する調整ハザード比は 0.85 であった（夜間心拍数に対し日中心拍数が高い人ほど死亡率が低い）。また、日中と夜間の較差と夜間の心拍数そのものどちらが重要なのかを検討するために、夜間心拍と日中夜間心拍較差を同時にモデルに投入した場合、夜間心拍数のみが総死亡と有意に関連していた。

### 【結論】

大迫研究の検討により、24 時間血圧測定機器において測定される心拍コンポーネントのうち、夜間心拍が総死亡を予測する上で最も重要であることが示唆された。

### 公表論文要約 3.

福永英史、大久保 孝義、小林慎、田巻佑一朗、菊谷昌浩、中川美和、小原拓、目時弘仁、浅山敬、戸恒和人、橋本潤一郎、鈴木一夫、今井潤.

日本の高血圧診療に家庭血圧測定を導入した場合の費用対効果分析.

医療経済研究. 2008;19:211-232.

#### 【目的】

家庭血圧 (HBP) は、白衣高血圧を発見できるなど医療環境下で測定される随時高血圧に比べ予後予測能に優れている。本研究は日本人における高血圧診断・治療が HBP に基づいて行われると仮定した場合の、医療費削減を試算することを目的とした。

#### 【方法】

本研究では日本の 40 歳以上の男女 6759 万人を対象とし、費用対効果分析を行った。分析にはマルコフモデルを用い、モデルに用いる仮定としては、HBP を導入した高血圧・循環器疾患に関するコホート研究である大迫研究のデータおよび厚生労働省発表の統計資料等を使用した。分析期間は一生涯・10 年間の 2 通りについて検討した。

#### 【結果】

費用対効果分析の結果、一生涯・10 年間のどちらの分析においても、HBP 測定の導入により一人当たり平均医療費の削減が示された。さらに HBP 導入により、10 年間で約 10 兆 2400 億円 (男性:3 兆 8500 億円、女性:6 兆 3900 億円) の医療費削減につながることを示唆された。感度分析を行った結果、医療費削減額は 4 兆 6400 億円から 13 兆 200 億円であることが推定された。この医療費の削減は、降圧治療を受けておらず随時血圧高血圧域かつ家庭血圧正常血圧域である者が、HBP の導入により新規受診が不必要であると判断されることで、本来費やされるはずであった医療費が回避されること、また HBP 導入による的確な血圧コントロールによるその後の脳卒中発症数の低下に起因するものであった。一方、一生涯・10 年間とどちらの分析においても、生存年数はわずかに延長していたが大きなものではなかった。しかし、公衆衛生学的な観点から HBP 導入の効果を検討した結果、総死亡者数・総脳卒中発症者数が HBP 導入により、それぞれ 10 年間で約 12000 人・約 41000 人減少することが推計された。

#### 【結論】

日本の 40 歳以上の男女に対する家庭血圧を用いた高血圧の診断・治療の導入は、医療費削減および合併症減少に有用であることが示唆された。



#### 公表論文要約 4.

Hidefumi Fukunaga, Takayoshi Ohkubo, Makoto Kobayashi, Yuichiro Tamaki, Masahiro Kikuya, Taku Obara, Miwa Nakagawa, Azusa Hara, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, and Yutaka Imai.

Cost-effectiveness of the introduction of home blood pressure measurement in patients with office hypertension.

Journal of Hypertension. 2008;26:685-690.

#### 【目的】

高血圧治療の費用対効果は、欧米先進諸国と同様、日本においても重要な問題である。家庭血圧(HBP)測定は随時血圧(CBP)測定より、心血管系イベントに対する高い予後予測能を持つ。それゆえに、高血圧診断や治療への HBP 測定の導入は、医療費の削減につながることを期待される。本研究は、未治療随時高血圧者に高血圧治療が行われると仮定した場合において、高血圧診断に HBP 測定を導入することによる費用削減効果の試算を行った。

#### 【方法】

費用はマルコフモデルによるシミュレーションにより推定された。これらの計算は、一次スクリーニング後の治療費用、大迫研究より得られた白衣高血圧・高血圧の発症率、等のデータに基づいて実施された。本研究では分析期間を5年間とし、一次スクリーニングでCBPにより高血圧と判断された1000人に対するシミュレーションを行った。

#### 【結果】

高血圧診断においてHBPの導入を行わなかった場合、5年間で対象者1000人あたりの総医療費は1089万ドルであった。HBPを導入した場合、当該医療費は933万ドルであった。高血圧治療における医療費の削減額について感度分析を行ったところ、67万ドルから251万ドルと、十分な医療費の削減額が推定された。これらの医療費削減は、主として白衣高血圧者への不必要な治療の回避に基づくものだった。

#### 【結論】

未治療随時高血圧者に対する家庭血圧測定の導入により、医療費が削減され得ることが示唆された。家庭血圧の更なる普及が望まれる。

## 公表論文要約 5.

Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Atsushi Sato, Azusa Hara, Taku Obara, Daisaku Yasui, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Junichiro Hashimoto, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai.

Proposal of a risk-stratification system for the Japanese population based on blood pressure levels:the Ohasama study.

Hypertension Research. 2008;31:1315-1322.

### 【背景】

家庭血圧(HBP)は外来随時血圧(CBP)に比べ、臓器障害や予後と高い関連を持つことが知られている。しかし、本邦を含む各国の高血圧管理ガイドラインにおける高血圧のステージ分類やリスク層別化の基準値にはCBPが用いられており、HBPは補助的役割に留まっている。また、本邦における非高血圧者の、他の危険因子を考慮したリスク評価の根拠は不十分である。そこで今回、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2004(JSH 2004)のリスク分類を非高血圧の集団にまで拡大した場合の脳卒中発症リスクを包括的に評価し、血圧情報としてCBPとHBPのいずれが優れているかを比較検討した。

### 【方法】

岩手県花巻市大迫町の在住者のうち、35歳以上でHBP・CBPを測定した2368例(脳卒中の既往者を除く)を分析した。まずJSH 2004に準拠してCBPを、また大迫研究の先行報告ならびにCBPによる各血圧群の例数にほぼ一致するようHBPを、それぞれ個別に6段階に分類した。更に、JSH 2004のリスク分類を拡大し、各群の絶対リスクならびに他の危険因子の有無・個数に応じて、対象者を正常・低リスク・中リスク・高リスクの計4群に最終的に分類した。解析に際しては交絡因子で補正したCox比例ハザードモデルを用い、至適血圧または正常群を基準としたハザード比を算出した。

### 【結果】

平均9.4年(最大13.9年)の観察期間中、174例の初発脳卒中が認められた。至適血圧を基準とした場合、脳卒中の発症リスクはHBP・CBPいずれに基づいた場合でも血圧段階の上昇に伴って直線的に増大した。特にHBPに基づいた場合は、正常高値血圧者であっても至適血圧者に比べて有意に脳卒中リスクが高値を示した。一方、JSH 2004リスク分類を拡大して対象を4群に分類した場合、脳卒中の発症リスクは低リスク群であっても正常群に比べて有意に高く、分類群の上昇に伴って発症リスクは直線的に増加した。

### 【考察】

JSH 2004のリスク分類を非高血圧の集団に拡大した場合、HBP・CBPいずれに基づいた場合でも低リスク群から脳卒中発症の有意な増加を捉えたことから、正常高値血圧以下の集団においても血圧値に基づいた精緻なリスク分類・管理が必要と考えられた。また、HBPに基づいたリスク分類は、CBPよりも脳卒中リスクの上昇を鋭敏に捉えたことからHBPの有用性が示唆された。

## 公表論文要約 6.

Atsushi Sato, Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Azusa Hara, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yoshitomo Oka, Yutaka Imai.

Optimal cutoff point of waist circumference and use of home blood pressure as a definition of metabolic syndrome: the Ohasama study.

American Journal of Hypertension. 2008;21:514-520.

### 【背景】

軽症リスクの蓄積に対する警鐘としてメタボリックシンドローム (MS) の臨床的重要性が確立されつつある。MS の診断には外来随時血圧 (CBP) が用いられているが、CBP より脳心血管疾患の予後予測能に優れた家庭血圧 (HBP) を用いることで、MS 有病者を一層的確に捉えることが可能と予想される。一方、MS 診断基準に用いられるウエスト周囲径の基準値には異論が多く、BMI と比較した有用性も明らかでない。そこで今回、MS 診断基準における HBP の有用性ならびに適切な肥満指標とその基準値について検討した。

### 【方法】

岩手県花巻市大迫町の一般地域住民で、2000 年から 2006 年の間に HBP を測定し、住民検診時にウエスト周囲径測定・空腹時血液検査を実施した 395 名 (男性 118 名、女性 277 名) を解析対象とした。まず、日本の MS 診断基準からウエスト周囲径を除き、血圧基準として CBP あるいは HBP を使用した。この MS 診断基準の 3 項目 (CBP または HBP 高値、脂質代謝異常あり、空腹時血糖高値) のうち 2 項目以上を有するか否かをゴールドスタンダードとし、ウエスト周囲径ならびに BMI に関する受信者動作特性 (ROC) 分析を実施した。続いて、本検討で得られたウエスト周囲径の適切なカットオフ値を必須項目とした上で、血圧基準を除く 2 項目 (脂質代謝異常あり、空腹時血糖高値) のうち 1 項目以上を有するか否かをゴールドスタンダードとし、CBP および HBP に関する多重ロジスティック回帰分析を実施した。

### 【結果】

ROC 分析の結果、ウエスト周囲径と BMI の ROC 曲線下面積に有意差はみられなかった。ウエスト周囲径の MS 診断に最適なカットオフ値は、男性 87cm、女性 80cm、BMI の最適なカットオフ値は男女ともに  $24\sim 25\text{kg}/\text{m}^2$  であった。血圧値 1 標準偏差上昇毎の、血圧基準を除いたリスクの集積のオッズ比は、CBP・HBP を同時にモデルに投入した場合、収縮期・拡張期ともに HBP のみ有意 (収縮期 1.86; 95%信頼区間 1.29-2.66, 拡張期 1.97; 95%信頼区間 1.37-2.85) であった。

### 【考察】

日本人女性におけるウエスト周囲径基準値は、2005 年に提唱された日本版 MS 診断基準の値 (90cm) に比べ、より小さい値が適当であることが示唆された。また、MS リスクの集積に対する HBP のオッズ比が有意であったことから、MS 有病者を一層的確に捉えるためには、CBP の代わりに HBP を MS 診断基準に用いるべきことが示唆された。

## 公表論文要約 7.

Hiroyuki Terawaki, Hirohito Metoki, Masaaki Nakayama, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Haruhisa Hoshi, Sadayoshi Ito and Yutaka Imai.

Masked hypertension determined by self-measured blood pressure at home and chronic kidney disease in the Japanese general population: the Ohasama study.

Hypertension Research. 2008;31:2129-35.

### 【背景】

慢性腎臓病（以下、CKD）と仮面高血圧（以下、MHT）はともに心血管系疾患の危険因子であることが先行研究において示されているが、一般住民における両者の関連は不明である。そこで、大迫コホートにおける随時血圧(CBP)・家庭血圧(HBP)を含む健診データを用いて、CKDとMHTとの関連について検討した。

### 【方法】

対象は、CBP・HBPに加え、腎機能（推定クレアチニンクリアランス：CCr）および尿蛋白(UP)の有無が明らかな大迫町一般住民 1365 名（平均年齢 63.0 歳，男性 32.5%）とした。対象を CBP および HBP の値により，正常血圧(SNBP: CBP<140/90 mmHg かつ HBP<135/85 mmHg)・白衣高血圧(WCHT: CBP≥140/90 mmHg かつ HBP<135/85 mmHg)・MHT(CBP<140/90 mmHg かつ HBP≥135/85 mmHg)・持続高血圧(SHT: CBP≥140/90 mmHg かつ HBP≥135/85 mmHg)の 4 群に分類し、各群の CCr および UP 陽性率を比較検討した。また先行研究にて腎機能低値と UP 陽性との併存例では心血管系疾患がより高値となることが示されていることから、各群における腎機能低値(CCr<60 mL/min)と UP 陽性との併存頻度についての比較も行った。

### 【結果】

集団全体の平均 CCr は 60.9 mL/min、尿蛋白陽性者の比率は 6.7%であった。集団全体における各血圧群の比率は、SNBP 群 60.3%、WCHT 群 14.9%、MHT 群 12.8%、SHT 群 12.0%であった。SNBP・WCHT・MHT・SHT の各群において、平均 CCr (mL/min)はそれぞれ 61.7 mL/min、61.8 mL/min、59.6 mL/min、57.3 mL/min、UP 陽性率はそれぞれ 4.2%、8.9%、10.3%、12.8%、腎機能低値 (CCr < 60 mL/min) と UP 陽性との併存頻度はそれぞれ 2.3%、3.0%、6.3%、9.8%であり、MHT および SHT で有意に高い値を示した。腎機能低値 (CCr < 60 mL/min) と UP 陽性を併存するオッズ比 (交絡因子補正済み) は、SNBP 群(ref.)と比較して MHT 群(2.56)と SHT 群(3.60)で有意に高値であった。さらにその状況は、降圧薬内服の有無に関わらず同様であった(*P*value for interaction<0.14)。

### 【結論】

本検討の結果より、一般住民において MHT は CKD と密接に関連していることが示された。MHT は随時血圧の測定のみでは同定し得ないリスクグループであることから、CKD 管理（早期発見および治療）の観点からは随時血圧の測定だけでは不十分であり、家庭血圧の測定が必須であることが示された。

## 公表論文要約 8.

Megumi T Utsugi, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Ayumi Kurimoto, Rie Sato, Kazuhiro Suzuki, Hirohito Metoki, Azusa Hara, Yoshitaka Tsubono, Yutaka Imai.

Fruit and vegetable consumption and the risk of hypertension determined by self measurement of blood pressure at home: the Ohasama study.

Hypertension Research. 2008;31:1435-1443.

### 【目的】

欧米諸国の研究から、野菜・果物の摂取が多い群で、血圧が低値であることが報告されている。しかし、それらの大部分は病院等における随時血圧計を用いた報告であり、またアジア地域の一般住民を対象として検討した報告はほとんど存在しない。本研究では、日本における地域住民の野菜・果物摂取と、家庭血圧測定によって診断された高血圧との関連について、横断的検討を行った。

### 【方法】

研究対象は、35歳以上の岩手県花巻市(旧 大迫町)住民のうち、家庭血圧測定事業および生活習慣調査に参加した1931名とした。除外基準(家庭血圧測定が3回未満、調査票回答が不完全、および調査票におけるエネルギー摂取量が極端な値を示している)より362名が除外され、1569名(男性642名、女性927名)が本研究の解析対象となった。野菜・果物摂取評価には信頼性・妥当性の検討されたFood Frequency Questionnaireを用いた。高血圧は、降圧薬使用者、かつ・または家庭血圧計における収縮期血圧/拡張期血圧が135/85mmHg以上の者、と定義した。

### 【結果】

家庭血圧測定による高血圧有病率は、男性 39.4%、女性 29.3%であった。野菜・果物それぞれを摂取量により3分位に分けた場合、低果物摂取群と比較し、高果物群における高血圧有病リスクは交絡因子調整後も45%低値であった(オッズ比 0.55,  $P=0.002$ )。同様な関連はカリウム、ビタミンC摂取量に関しても認められ、高摂取群において高血圧発症リスクが低値であった(それぞれ低摂取群と比較した場合の高摂取群のオッズ比 0.054,  $P=0.015$ ; 0.057,  $P=0.010$ )。一方、野菜摂取と高血圧有病との間に有意な関連は認められなかった。

### 【考察】

諸外国における、野菜・果物摂取と循環器疾患や高血圧との関連についての研究では、高野菜摂取が高血圧発症の予防因子となることが報告されている。一方、日本においては、高果物摂取が循環器疾患発症の予防因子として働くとの報告がある。本研究とはアウトカムは異なるが、疾患と食事摂取の関連には、食事習慣や食文化等地理的特性が強く影響していることが考えられた。メカニズムは明らかではないものの、野菜や果物を多く摂るといった、健康的な食品・栄養素の選択・摂取が、高血圧予防につながる可能性が示唆された。

## 公表論文要約 9.

Ryusuke Inoue, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Takuo Hirose, Azusa Hara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yoshiaki Kondo, Yutaka Imai.

Stroke risk of blood pressure indices determined by home blood pressure measurement: The Ohasama Study.

*Stroke*. 2009;40:2859-61.

### 【目的】

家庭血圧測定による各血圧因子(収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、および脈圧)の持つ脳卒中発症予測能を比較する。

### 【方法】

35歳以上の朝の家庭血圧を3日以上測定し、かつ随時血圧を測定した、脳卒中既往歴のない2369人(40%男性、平均59.2歳)の大迫住民を11.7年追跡し、血圧因子1SD上昇ごとの脳卒中発症予測能を、Cox比例ハザードモデルによって解析した。各血圧因子の脳卒中発症予測能の比較には、likelihood ratio (LR) testを用いた。

### 【結果】

追跡期間中に238例の脳卒中(うち脳梗塞169例、出血性脳卒中69例)が観察された。いずれの血圧因子も有意に脳卒中発症と関連した。全脳卒中発症に対する相対ハザード(95%信頼区間)は収縮期血圧1.48(1.28-1.70)、拡張期血圧1.34(1.17-1.54)、平均血圧1.44(1.25-1.66)、脈圧1.29(1.13-1.46)であり、収縮期血圧、平均血圧で高く、脈圧は低めであった。LR testにより血圧因子の全脳卒中発症予測能を比較したところ、収縮期血圧・平均血圧(LR  $\chi^2 \geq 9.3$ ,  $p < 0.01$ )は拡張期血圧・脈圧より有意に優れていた(LR  $\chi^2 \leq 3.8$ ,  $p \geq 0.05$ )。脳梗塞、出血性脳卒中についても、収縮期血圧・平均血圧の発症予測能は拡張期血圧・脈圧よりも有意に優れていた。拡張期血圧は脈圧よりも出血性発症予測能が有意に優れていたが、脳梗塞については、有意ではないものの、脈圧の予測能がわずかに拡張期血圧の予測能を上回った。また、収縮期血圧の全脳卒中・脳梗塞発症予測能は、有意ではないが、平均血圧を上回った。

### 【結論】

家庭血圧測定による脈圧の脳卒中予測能は高くなく、収縮期血圧の脳卒中予測能が最も優れていた。これにより、脳卒中予防には、収縮期血圧を中心とした降圧治療が必要であると考えられた。また、拡張期血圧の出血性脳卒中予測能は脈圧よりも有意に高い一方、脈圧の脳梗塞予測能は拡張期血圧よりも高かったことから、異なる血圧因子は異なる病型の脳卒中を予測することが示唆された。

## 公表論文要約 10.

Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Azusa Hara, Takuo Hirose, Daisaku Yasui, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai.

Repeated evening home blood pressure measurement improves prognostic significance for stroke: a 12-year follow-up of the Ohasama study.

*Blood Pressure Monitoring*, 2009;14:93-8.

### 【目的】

家庭血圧は外来随時血圧に比べ、臓器障害や予後と高い関連性を持つことが知られている。また、朝の家庭血圧は、1回のみでの測定値でも随時血圧値より脳卒中発症予測能が高く、測定日数が増加するにつれて予測能が高くなることが明らかとなっている。しかし、晩・就寝前に測定した家庭血圧の測定日数と予後予測能との関連性は未だ明らかでない。今回我々は、地域コホート研究である大迫研究に基づいて、晩の家庭血圧の測定日数と脳卒中発症予測能との関連を検討した。

### 【方法】

大迫研究において、ベースライン調査時 35 才以上で随時血圧ならびに晩の家庭血圧を 3 回以上測定した 2248 例（脳卒中の既往者を除く）を対象とした。随時血圧値は、健診時に 2 分間の安静の後に連続 2 回測定した平均値を用いた。晩の家庭血圧値は、日本高血圧学会のガイドラインに準じて、就床直前に 2 分間以上の安静後に座位で 1 回の測定を行った。解析には交絡因子で補正した Cox 比例ハザードモデルを用いて、収縮期血圧、拡張期血圧をそれぞれ別個に、血圧値の直線的な増加と脳卒中リスクとの関連を算出した。

### 【結果】

平均 10 年間の観察期間中に、155 例の初発脳卒中発症が認められた。晩の家庭血圧は、初回のみであっても、脳卒中の発症を強く予測し ( $P < 0.001$ )、測定日数の増加とともに予測能の向上が認められた。随時血圧と晩の家庭血圧を同時に投入したモデルでは、随時血圧の脳卒中発症予測能は拡張期血圧においてのみ有意であったが、その場合も晩の家庭血圧の初回の方が強かった (随時血圧  $P = 0.04$ 、晩の家庭血圧の初回  $P = 0.006$ )。また、晩の家庭血圧を 2 回以上測定した値と随時血圧とを同時にモデルに投入した時、随時血圧は、収縮期血圧・拡張期血圧ともに晩の家庭血圧から独立した予測能を持ち得なかった (随時血圧  $P > 0.2$ )。

### 【結論】

晩の家庭血圧は、1回のみでの測定でも随時血圧を凌駕する予後予測能を持ち、測定日数の増加によってその予測能は確固たるものとなった。晩の家庭血圧は朝の家庭血圧に比べて測定条件が緩やかであるが、それでも随時血圧より予後予測能の観点からは有用性が高く、家庭血圧に基づいた高血圧診療の意義が明らかとなった。

## 公表論文要約 11.

Kei Asayama, Atsushi Sato, Takayoshi Ohkubo, Akira Mimura, Katsuhisa Hayashi, Masahiro Kikuya, Daisaku Yasui, Atsuhiko Kanno, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai.

The association of masked hypertension and waist circumference as an obesity-related anthropometric index for metabolic syndrome: the Ohasama study.

*Hypertension Research* 2009; 32:438-43.

### 【目的】

家庭血圧は、仮面高血圧 (MHT : 随時血圧正常、家庭血圧高値) や白衣高血圧 (WCHT : 随時血圧高値、家庭血圧正常) の同定に有用な優れた測定方法である。一方、メタボリックシンドロームの診断基準に用いられているウエスト周囲径は、BMI とともに脳心血管疾患との関連が注目されている。そこで本研究では、これらの肥満指標と MHT との関連について検討した。

### 【方法】

対象は岩手県花巻市大迫町の一般地域住民で、2000年から2006年の間に家庭血圧を測定し、住民検診時に身体測定・空腹時生化学検査を実施した395名(男性118名、女性277名)である。随時血圧値と家庭血圧値に基づいて、対象を正常血圧(SNBP)群、WCHT群、MHT群、持続性高血圧(SHT)群の4群に分類し、肥満指標との関連について分析した。

### 【結果】

MHT群のウエスト周囲径はSNBP群、WCHT群より有意に高値であった(SNBP群76.3cm、WCHT群78.0cm、MHT群82.7cm、SHT群81.7cm)。男女で層別解析を実施したところ、男性では、MHT群でウエスト周囲径(MHT群87.3cm)ならびにBMI(MHT群25.5kg/m<sup>2</sup>)が有意にSNBP群、WCHT群より高値であった。女性では、WCHT群ならびにSHT群でBMIが有意にSNBP群より高値であった。

### 【結論】

本研究より、特に男性において、随時血圧が正常であってもウエスト周囲径やBMIが高値の場合はMHTの可能性が考えられた。ウエスト周囲径に加えて脂質または血糖値の一方のみがメタボリックシンドローム診断基準を満たす男性(随時血圧正常)は、どれほど家庭血圧が高値でもメタボリックシンドロームと診断されない(隠れメタボリックシンドローム)。家庭血圧をメタボリックシンドローム診断基準へ導入する必要性が示唆された。



## 公表論文要約 12.

Azusa Hara, Takayoshi Ohkubo, Takeo Kondo, Masahiro Kikuya, Yoko Aono, Sugiko Hanawa, Kyoko Shioda, Sayaka Miyamoto, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takuo Hirose, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Shin-Ichi Izumi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai.

Detection of silent cerebrovascular lesions in individuals with "masked" and "white-coat" hypertension by home blood pressure measurement: The Ohasama Study.

*Journal of Hypertension*. 2009 ;27:1049-55.

### 【目的】

近年、家庭血圧 (HBP) 測定の有用性が明らかにされ、普段は正常血圧でありながら受診時のみ高血圧を示す白衣高血圧 (WCHT) や、逆に受診時には正常血圧でありながら HBP が高値である仮面高血圧 (MHT) の存在が注目されている。ラクナ梗塞や大脳白質病変のような無症候性脳血管障害は、高齢者の脳 MRI (Magnetic Resonance Imaging) で最も頻度の高い所見の一つである。そこで本研究では、日本の一般地域住民における MHT・WCHT 群の無症候性脳血管障害を、正常血圧 (SNBP)・持続性高血圧 (SHT) 群と比較検討した。

### 【方法】

岩手県大迫町 (現花巻市) の一般地域住民 1,060 名 (平均年齢 66 歳、男性 33%) を対象とした。検診時血圧 (CBP)・HBP の値に基づき、対象者を以下の 4 群に分類した。

1) SNBP 群 (HBP < 135/85mmHg, CBP < 140/90mmHg)、2) WCHT 群 (HBP < 135/85mmHg, CBP ≥ 140/90mmHg)、3) MHT 群 (HBP ≥ 135/85mmHg, CBP < 140/90mmHg)、4) SHT 群 (HBP ≥ 135/85mmHg, CBP ≥ 140/90mmHg)

無症候性脳血管障害は、MRI 検査により、ラクナ梗塞 (T1 強調画像で低信号域、かつ T2 強調画像で高信号域を示す直径 3 mm 以上 15 mm 以下の病変) および白質病変 (T2 強調画像でのみ認められる高信号域) を評価し、無症候性脳血管障害の定義を、ラクナ梗塞ありかつまたは白質病変ありとした。

### 【結果】

無症候性脳血管障害の有病率は、SNBP 群・WCHT 群と比べ、MHT 群・SHT 群において有意に高く、多変量解析においても同様の結果であった。また、白質病変、ラクナ梗塞に分類した場合も同様の傾向が認められた。さらに降圧薬服用の有無による層別解析においても、降圧薬非服用者・服用者で同様の傾向が認められた (P for interaction > 0.2)。

### 【結論】

本研究により、MHT の無症候性脳血管障害のリスクが SNBP と比較して高度であり、SHT と同等であることが明らかとなった。一方、WCHT と SNBP との無症候性脳血管障害のリスクには差が認められなかった。CBP 単独では、MHT、および WCHT を検出することはできず、これらは HBP 測定により検出が可能となる。本研究によって HBP の優れた合併症予測能が無症候性脳血管障害においても初めて裏付けられた。

## 公表論文要約 13.

Manami Nakashita, Takayoshi Ohkubo, Azusa Hara, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Takuo Hirose, Megumi Tsubota-Utsugi, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh and Yutaka Imai.

Influence of alcohol intake on circadian blood pressure variation in Japanese men: the Ohasama study.

*American Journal of Hypertension* 2009; 22: 1171-1176

### 【目的】

飲酒は高血圧の危険因子である。また、多量飲酒は脳卒中、特に脳出血を引き起こすことが知られている。一方で、我々の研究グループにより、24時間自由行動下血圧（ABP）で測定された早朝の血圧高値が、脳出血リスクと関連することが示されている。これより、飲酒が早朝血圧値上昇と関連している可能性が考えられる。そこで、本研究では、日本の一般地域住民を対象に、飲酒習慣が血圧日内変動に及ぼす影響について検討を行った。

### 【方法】

岩手県花巻市大迫町において施行された「生活習慣と健康に関するアンケート調査」に回答し、ABPを測定した男性195名（平均年齢66.9±5.8歳）を対象者とした。対象者を、非飲酒者、少量飲酒者（1日1合未満）、多量飲酒者（1日1合以上）の3群に分類した。血圧日内変動の指標には血圧移動平均などを用いた。飲酒習慣と血圧日内変動との関連を、交絡要因（年齢、body mass index、喫煙、脳卒中既往、心疾患既往、高脂血症既往、糖尿病既往、降圧治療の有無、食塩摂取量）で補正した多変量解析（共分散分析）にて検討した。血圧移動平均に関する検討では、Bonferroniの補正を行い、 $P < 0.002$ を有意水準として用いた。また、血圧推移の分析には、対象者をランダム要因、各種危険因子を固定要因として、線形混合モデルも使用した。

### 【結果】

多量飲酒者（66名，34%）・少量飲酒者（86名，44%）は、非飲酒者（43名，22%）に比較して、夜間の血圧下降が急速であり、昼間血圧は持続的に高値であった。24時間の血圧推移に3群間で有意な差が認められた（ $P < 0.0001$ ）。特に、起床2時間後において、多量飲酒者の血圧値は非飲酒者に比較して、Bonferroni補正後も有意に高値であった。

### 【結論】

多量飲酒者は、非飲酒者に比較し、起床2時間後の血圧値が有意に高値であり、その後の昼間血圧も持続的に高値であった。本研究により、飲酒習慣は早朝血圧値の上昇に影響している可能性が示唆された。

## 公表論文要約 14.

Hiroshi Koyama, R Abdulah, Takayoshi Ohkubo, Yutaka Imai, Hiroshi Satoh, Kenichi Nagai.  
Depressed serum selenoprotein P: possible new predictor of increased risk for cerebrovascular events.  
*Nutrition Research*. 2009 ;29:94-9.

### 【目的】

酸化ストレスが脳卒中リスクに影響することが知られている。そこで数種の抗酸化酵素の必須成分であるセレンと脳卒中の発生の関連が注目されている。しかしながら、血清セレン濃度と脳卒中発症に関する疫学研究の結果は一致していない。本研究では、脳卒中発症群とコントロール群で、血清セレンタンパク質のレベルを比較検討した。

### 【方法】

対象は健康診断を受診した岩手県大迫町の40歳以上の住民のうち、除外基準(高血圧薬服用者、脳卒中既往歴のある者、心房細動患者、血圧とHDL-Cが参照範囲より外れた者)にあてはまらない1256名とした。このうち1992年から1994年末までに初回脳卒中を発症した39名中30名(脳梗塞17名、脳出血8名、クモ膜下出血6名、不明1名)の血液サンプルを蛍光分光分析により解析した。コントロール群は年齢、性別、総コレステロール値、血液サンプル採取年を脳卒中発症群とほぼ同一であるようにマッチさせ選出した。

### 【結果】

脳卒中発症群の総血清セレン濃度はコントロール群より低値であった(105.2 vs 20.4  $\mu\text{g/L}$ ,  $P=0.054$ )。また、脳卒中発症群の血清セレノプロテインPはコントロール群と比較して有意に低値であった(54.5 vs 63.0  $\mu\text{g/L}$ ,  $P=0.006$ )。単変量ロジスティック回帰分析において、総血清セレン濃度( $P=0.031$ )とセレノプロテインP( $P=0.008$ )が脳卒中発症の有意な危険因子であった。多重ロジスティック回帰分析においても、セレノプロテインP(オッズ比=0.28; 95%信頼区間, 0.10-0.85)とHDL-C(オッズ比=0.22; 95%信頼区間, 0.05-0.85)が脳卒中発症と有意に関連していた。

### 【結論】

血清セレン濃度はHDL-Cと正に関連し、セレンの持つ血管疾患保護作用はHDL-Cによるものであるという報告がなされているが、この現象はその後の研究では確認されていない。一方、本研究で血清セレノプロテインP低値はHDL-C低値と独立して脳卒中の高リスクと関連していた。さらに、セレノプロテインPノックアウトマウスは脳においてセレンの急激な減少を示し、GPxやチオレドキシン還元酵素の脳での活性が低下するという報告がある。本研究より、血清セレン濃度だけでなく、セレノプロテインPの減少も脳卒中発生の有意な危険因子である可能性がある。更なる研究が必要ではあるが、本研究よりセレン濃度だけでなくセレノプロテインPの定量が脳卒中予防につながる可能性が示唆された。

## 公表論文要約 15.

Takuo Hirose, Masahiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ken Sugimoto, Tomohiro Katsuya, Takayoshi Ohkubo, Junichiro Hashimoto, Hiromi Rakugi, Kazuhiro Takahashi, Yutaka Imai.

Association of (pro) renin receptor gene polymorphism with blood pressure in Japanese men: the Ohasama study.

*American Journal of Hypertension*. 2009;22:294-9.

### 【目的】

最近、レニン-アンジオテンシン系(RAS)の新しい構成因子として(プロ)レニン受容体(P)RRが同定され、血圧や臓器障害との関連が注目されている。しかし、ヒトにおいて(P)RR 遺伝子多型と疾患との関連に関する報告は未だない。今回我々は、(P)RR 遺伝子多型と血圧値との関連について検討を行った。

### 【方法】

岩手県花巻市大迫町における一般住民より血圧測定及び遺伝子解析に対し同意が得られ、24 時間自由行動下血圧(24h ABP)測定を行った住民 1112 人を対象とした。直接シーケンス法により(P)RR 遺伝子のプロモーター領域(約 2 kbp)、全エクソン上の遺伝子多型を同定した。次に、対立遺伝子の頻度が 10%以上である 3 種の SNP: -782A>G (rs2968915)、intervening sequence (IVS)5+169C>T (rs5918007)、+1513A>G (rs6609080)について、遺伝子型を決定した。また、(P)RR 遺伝子は X 染色体上に存在するため、男性(n=357)と女性(n=755)で別々に(P)RR 遺伝子の遺伝子型と血圧値との関連を検討した。

### 【結果】

(P)RR 遺伝子上には合計 11 種の SNP が確認され、このうち 2 種は GenBank に未登録のものであった。男性において、イントロン 5 に存在する IVS+169C>T が 24h ABP と有意に関連し、T 型遺伝子群で高値を示した(24h SBP  $P<0.001$ 、24h DBP  $P<0.001$ )。また、昼間及び夜間 ABP についても有意な関連が認められた(昼間 SBP  $P=0.004$ 、昼間 DBP  $P=0.006$ 、夜間 SBP  $P<0.001$ 、夜間 DBP  $P<0.001$ )。これらの関連は、年齢、BMI、降圧薬服用率、糖尿病既往、心血管疾患既往、喫煙、飲酒で補正を行った後も有意であった。また、男性において、-782A>G は 24h ABP と弱い関連が認められた。一方、+1513A>G について男女で同様の解析を行ったが血圧値と有意な関連は認められなかった。

### 【結論】

日本人男性において、(P)RR 遺伝子多型 IVS+169C>T と 24h ABP との関連が示された。この関連は、(P)RR 遺伝子が血圧調節に関与している可能性を示唆している。