

結論：概ね 100g/日程度までの獣鳥肉類摂取は虚血性心疾患、脳卒中および総循環器疾患の死亡リスクを増加させなかった。ただし肥満女性においては虚血性心疾患の死亡リスクの増加傾向が認められ、更なる検証が必要である。

研究 4. 健康的な生活習慣の組み合わせと循環器死亡

背景と目的：欧米においてはこれらの生活習慣の組み合わせの影響について検討されているが、日本においては検討されていなかった。そこで、本研究では、日本人における健康的な生活習慣の組み合わせが脳卒中、虚血性心疾患、全循環器疾患での死亡に与える影響を分析することを目的とした。

方法と結果：本研究は JACC 研究において、40 歳～79 歳の男性 18,747 人と女性 24,263 人を約 16 年間追跡したところ、それぞれ 1012 人、895 人が循環器疾患により死亡した。男女とも全ての良い健康習慣（スコア基準：果物、魚、乳製品の摂取頻度をそれぞれに 1 日 1 回以上、身体活動を 1 日 0.5 時間以上、BMI 値を 21～25kg/m² 未満、飲酒を飲まない・やめた・一日 2 合未満、喫煙を吸わない、睡眠時間を一日に 5.5～7.4 時間と、それぞれに 1 点とした）を実行している群（健康生活習慣スコア 7～8 点）では最も低い群（0～2 点）に比べ全循環器疾患死亡リスクの低下が、男性では約 3 分の 1、女性で約 4 分の 1 でした。この関連は、脳卒中、虚血性心疾患による死亡についても同様に見られた。

結論：果物、魚、乳製品からのカルシウムの摂取、身体活動、適度な BMI を維持すること、過度の飲酒を控えること、喫煙しないこと、適度な睡眠時間を取るもののそれぞれの生活習慣が脳卒中や心筋梗塞等の循環器疾患を予防することが JACC Study の報告より明らかになっている。

研究 5. 日本人における禁煙と慢性閉塞性肺疾患の死亡率との関連

背景と目的：慢性閉塞性肺疾患（COPD）の主な原因は加齢と喫煙であり、肺胞の破壊や気道炎症が起き、緩徐進行性および不可逆的に息切れが生ずる疾患である。最新の国際ガイドラインには COPD を禁煙によって予防、治療できる疾患と定義されている。世界の喫煙率の増加と高齢化社会の到来によって、2030 年には COPD が世界で第三位の死因となると予想される。しかしながら、日本人における禁煙と COPD 死亡リスクとの関連については明らかになっていない。

方法と結果：JACC Study において、1988～90 年のベースライン時のアンケートを回答した人々の中で、COPD、喘息、その他の慢性肺疾患、虚血性心臓病、がんの既往歴者を除く、男性 41,465 人と女性 52,662 人を分析対象に、2009 年末までに追跡した。分析においては、禁煙区分を「現在喫煙、禁煙年数 0-1、5-9、10 年以上、非喫煙者」の

5 つに分類した。男女別に「現在喫煙」を基準にして、それぞれ区分の COPD の死亡ハザード比を計算した。その結果、男性において禁煙 5 年後から COPD 死亡リスクの低下が認められた。「現在喫煙」の群に比べて、「禁煙年数 0-1、5-9、10 年以上、非喫煙者」群の COPD の多変量調整ハザード比はそれぞれに 1.23(0.83-1.81)、0.44(0.22-0.87)、0.36(0.22-2.58)と 0.30(0.16-0.57)であった。女性においては、禁煙者の人数(119 人)が少なく、COPD のケース(2 人)も少ないため禁煙年数の区分別のハザード比を計算することができなかった。

結論: 男性において禁煙により COPD 死亡リスクの低下との関連が認められた。また、長期の禁煙により(ベースラインから 11 年以上)、COPD の死亡リスクは非喫煙者と同レベルになることが示された。

研究 6. 食事による鉄の摂取と循環器死亡との関連

背景と目的: 鉄は身体に不可欠な栄養素であるが、食事による鉄の摂取と循環器死亡との関連を病型別に検討した研究は少ない。

方法と結果: 本研究は、JACC Study において、1988 年から 1990 年のベースライン時に脳卒中、虚血性心疾患の既往歴がなく、FFQ を記入した 40-79 歳の男性 23,083、女性 35,532 名を研究対象とし、2003 年末までに追跡した。食事により鉄摂取量について、男女別に残差法によりエネルギーを調整し、男女別に五分位に分け、低値群(第 1 五分位)を基準値として、それぞれ群の循環器疾患死亡のハザード比を算出した。解析において、年齢、BMI、喫煙・飲酒状況、高血圧歴、糖尿病歴、運動時間、散歩時間、教育歴、自覚的なストレス、女性の閉経有無とホルモン補充治療の有無を調整した。

追跡期間中に循環器疾患による死亡数 2,690 人(そのうち、脳卒中 1227 人、脳梗塞 651 人、虚血性心疾患 557 人)であった。男性において、食事により鉄の摂取の増加に伴い、脳卒中、脳梗塞と循環器疾患の死亡リスクの増加を認められたが、女性では認めなかった。低値群(第 1 五分位)に対して高値群(第 5 五分位)の多変量調整の脳卒中、脳梗塞と循環器疾患死亡のハザード比(95%信頼区間)はそれぞれに 1.43(1.02-2.00, p for trend=0.009)、1.62(0.92-2.85, p for trend=0.08)と 1.27(1.01-1.58, p for trend=0.02)であった。女性ではそれぞれに、0.77(0.57-1.04, p for trend=0.02)、0.78(0.50-1.20, p for trend=0.11)と 0.94(0.77-1.05, p for trend=0.30)であった。男女とも虚血性心疾患死亡との関連は認めなかった。

結論: 食事による鉄の高摂取が男性の脳卒中と全循環器死亡リスクの増加との関連が認められた。

研究7. 血清 α -、 γ -トコフェロールと循環器疾患死亡との関連

背景と目的：血清の α -、 γ -トコフェロール濃度と循環器疾患との関連のエビデンスがほとんどない。

方法と結果：文部科学省助成大規模コホート（JACC Study）において、血清保存を承諾した40～79歳39,242人を1999年末までに追跡した。追跡の期間中に、脳卒中530人（そのうち、脳梗塞302人と脳出血210人）、虚血性心疾患210人が死亡した。この研究は、凍結保存血清を用いて、血清 α -、 γ -トコフェロール濃度を測定した。血清 α -、 γ -トコフェロール濃度を5分位に分け、それぞれの低値群（第1五分位）を基準にし、循環器疾患死亡のハザード比を計算した。男性において、血清 α -トコフェロール濃度がいずれの循環器疾患との関連が認めなかったが、女性においては、血清 α -トコフェロール濃度の増加と脳卒中と脳出血死亡のリスク低下との関連を認められた。血清 α -トコフェロール低値群（第1五分位）に比べ、高値群（第5五分位）での脳卒中と脳出血死亡多変量調整ハザード比は、それぞれに0.35（0.16-0.77, p for trend=0.009）、0.26（0.07-0.97, p for trend=0.048）であった。

男性において、血清 γ -トコフェロール濃度の増加と脳梗塞死亡のリスク低下と関連を認めたが、女性においては、血清 γ -トコフェロール濃度の増加と脳出血死亡のリスク増加との関連を認めた。血清 γ -トコフェロール低値群（第1五分位）に比べ、高値群（第5五分位）において、多変量調整ハザード比は、男性の脳梗塞では0.48（0.22-1.06, p for trend=0.07）、女性の脳出血では3.10（0.95-10.2, p for trend=0.052）であった。

結論：女性の脳出血死との関連において、血清 α -トコフェロール濃度とは負の相関を示したが、血清 γ -トコフェロール濃度とは正の相関を示した。これらはトコフェロールの抗酸化作用と抗血栓作用がそれぞれ関与していることが考えられる。

研究8. 食事パターンと循環器疾患死亡との関係

背景と目的：人が食事を摂るとき、基本的には個々の食品を単品で食べるより、いろいろな食品を組み合わせで摂っている。日常実際に摂取している食品の組み合わせ（食事パターン）と循環器疾患との関係を明らかにすることを目的とした。

方法と結果：本研究はJACC研究において、40歳～79歳の男性26,598人と女性37,439人を約13年間追跡したところ、それぞれ1240人、1071人が循環器疾患により死亡した。JACC Studyでは、調査している40項目の食品・嗜好飲料の摂取状況から、因子分析という統計学的手法を用いて、食品摂取の組み合わせ（食事パターン）を推定し、スコアを算出した。その結果、「野菜」、「動物性食品」、「乳製品」の3つのパターンが推定され、それぞれのパターンスコア値を5分位にし、スコアが最も低い群（野菜、動物

性食品、乳製品摂取のスコアの第1五分位)を基準値とし、それぞれ区分の循環器疾患死亡のハザード比を計算した。

結論：1)、野菜摂取において、野菜摂取パターンのスコアが高いと、女性において循環器疾患死亡リスクが低い傾向が認められたが、男性では認めなかった。スコアが最も低いグループに比べ、最も高いグループではそのハザード比は男性で0.93(0.78-1.13)、女性で0.82(0.67-1.00)であった。2)動物性食品摂取において、動物性食品摂取パターンのスコアと循環器疾患死亡リスクとの関連は認められなかった。スコアが最も低いグループに比べ、最も高いグループではそのハザード比は男性で0.88(0.73-1.05)、女性で1.08(0.87-1.34)であった。3)、乳製品において、乳製品摂取パターンのスコアが高いと、女性において循環器疾患死亡リスクが低い傾向が認められた。スコアが最も低いグループに比べ、最も高いグループではそのハザード比は男性で0.89(0.74-1.08)、女性で0.76(0.61-0.94)であった。

結論：本研究では、男女ともに、野菜や乳製品等を中心に摂っている食事パターンが、循環器疾患の死亡リスクの低下と関連することが示された。しかし、動物性食品パターンについては、欧米研究では循環器疾患のリスクを上昇させる可能性が示唆されているが、本研究では、動物性食品のパターンと循環器疾患死亡リスクとの関連はみられなかった。その理由として、日本人がよく摂取する動物性食品には、虚血性心疾患に予防的に働く魚貝類の摂取が多いためと考えられる。

研究9. 体重変化と心筋梗塞・心不全死亡との関連

背景と目的：体重増加は虚血性心疾患死亡のリスクであることが知られているが、体重変化と心不全死亡との関連についての研究は限られている。

方法と結果：文部科学省大規模コホート研究において、20歳時の体重を自己報告した40~79歳の61,571人(男性:25,790人、女性:35,781人、循環器疾患、肺疾患、腎臓疾患、肝臓疾患とがんの既往者除く)を対象として、1988-90年から2009年末までに追跡した。肥満度はbody mass index(BMI、kg/m²)を用い、BMIを19.0未満、19.0以上21.0未満、21.0以上23.0未満、23.0以上25.0未満、25.0以上27.0未満、27.0以上の6群に分け、また、20歳からの体重変化を体重減少10kg以上、5-10kg未満、体重変化5kg未満、体重増加5-10kg未満と体重増加10kg以上の5群に分け、BMIと体重変化区分別の心筋梗塞と心不全死亡のハザード比(95%CI)を男女別に算出した。解析において、BMIが23.0以上25.0未満の群を基準とし、体重変化5kg未満を基準として、年齢、飲酒・喫煙、スポーツ・ウォーキング時間、ストレス、教育歴、魚摂取頻度と20歳時のBMIを調整した。死因はICD10に従って分類した。

平均19.3年間の追跡期間中、心筋梗塞と心不全の死亡数は男性でそれぞれ400と240

人、女性でそれぞれ 301 と 304 人であった。男女ともに BMI 高値群 (≥ 27.0) においては心筋梗塞死亡リスクが高く、BMI 低値群 (< 19.0) においては心不全死亡リスクが高かった。また、20 歳頃の体重と比べて体重増加群において男女ともに心筋梗塞死亡リスクが高く、体重減少群においては心不全死亡リスクが高かった。20 歳頃と比べて体重増加 10kg 以上群において心筋梗塞のハザード比は男で 1.51 (1.11-2.06)、女で 1.43 (1.01-2.02) であった。一方、体重減少 10kg 以上群において心不全のハザード比は男で 1.33 (0.93-1.89)、女で 1.48 (1.04-2.12) であった。

結論：日本人において BMI の高値と体重増加が心筋梗塞死亡リスクの上昇に、BMI の低値並びに体重減少が心不全死亡リスクの上昇に関連することが示された。

研究 10. 日本における市町村レベルと個人レベルの社会経済条件と死亡との関連

背景と目的：地域の社会経済的状況と健康との関連を検討したアジア地域における研究は限られている。わが国においては、市町村の社会経済的状況が個人の社会経済的状況の影響を考慮してもなお死亡リスクに影響を与えるかについて検討したマルチレベル研究はない。本研究は、日本における市町村レベルの社会経済的状況が個人レベルの社会経済的状況の影響を超えて、居住者個人の総死亡リスクならびに疾病別死亡リスクに影響するかを検証した。

方法と結果：文部科学省助成大規模コホート (JACC Study) に参加した市町村で教育歴の情報を取得していない 10 市町村を除いた 35 市町村の参加住民のうち、1988 から 1990 年のベースライン時に 40-64 歳でがん、循環器疾患の既往がない男性 24,460 人、女性 32,649 人を対象とし、総死亡 疾病別死亡 (循環器疾患、がん、呼吸器疾患、外傷その他) について検討した。説明変数は、市町村レベルの社会経済的状況 (大学卒業者割合、一人当たりの課税所得、失業率、生活保護需給世帯割合) と個人レベルの社会経済状況 (教育歴、職業) にした。交絡要因は個人レベル：年齢、婚姻形態、市町村レベル：人口規模、65 歳以上の人口割合、サンプリング手法にした。解析手法はマルチレベルロジスティック分析 (MLwin v2.10) を用いて性別による層化解析を実施した。

その結果、多変調調整の総死亡は男女とも市町村の社会経済指標との有意な関連は見られなかった。男性において、大学卒業者割合、失業率が高いに居住する人ほど、循環器疾患死亡リスクが低く、生活保護受給世帯割合が高い地域に居住する人ほど、がん死亡リスクが高かった。女性において、大学卒業者割合、一人当たりの課税所得が高い地域居住する人ほど、外傷その他による死亡リスクが低かった。

結論：本研究により、居住する市町村の社会経済状況は個人の社会経済状況の影響とは独立して個人の死亡リスクに影響することが示された。健康の社会格差縮小においては、

個人レベルの社会格差に加えて居住地の社会経済状況を視野に入れる必要があることが示された。

D. 論文発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
Ikehara S, <u>Iso H</u> , Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Inaba Y, <u>Tamakoshi A</u>	Salt preference and mortality from stroke and coronary heart disease for Japanese men and women: the JACC study.	Prev Med	54	32-37	2012
Zhang W, <u>Iso H</u> , Ohira T, Date C, <u>Tamakoshi A</u>	Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: The JACC study.	Atherosclerosis	221	587-595	2012
Nagao M, <u>Iso H</u> , Yamagishi K, Date C, <u>Tamakoshi A</u>	Meat consumption in relation to mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women.	Eur J Clin Nutr	66	687-693	2012
Eguchi E, <u>Iso H</u> , Tanabe N, Wada Y, Yatsuya H, Kikuchi S, Inaba Y, <u>Tamakoshi A</u>	Healthy lifestyle behaviours and cardiovascular mortality among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study.	Eur Heart J	33	467-477	2012
Li Y, Yamagishi K, Yatsuya H, <u>Tamakoshi A</u> , <u>Iso H</u>	Smoking cessation and COPD mortality among Japanese men and women: the JACC study.	Prev Med	55	639-43	2012
Zhang W, <u>Iso H</u> , Ohira T, Date C, <u>Tamakoshi A</u>	Associations of dietary iron intake with mortality from cardiovascular disease: The JACC study.	J Epidemiol	22	484-93	2012
Nagao M, Moriyama Y, Yamagishi K, <u>Iso H</u> , <u>Tamakoshi A</u>	Relation of serum α - and γ -tocopherol levels to cardiovascular disease-related mortality among Japanese men and women.	J Epidemiol	22	402-10	2012
Maruyama K, <u>Iso H</u> , Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, <u>Tamakoshi A</u>	Dietary patterns and risk of cardiovascular deaths among middle-aged Japanese: JACC Study.	Nutr Metab Cardiovasc Dis	23	519-527	2013
Cui R, <u>Iso H</u> , Tanabe N, Watanabe Y, <u>Tamakoshi A</u>	Association between weight change since 20 years of age with mortality from myocardial infarction and chronic heart failure in the Japan collaborative cohort (JACC) study.	Circ J	78	649-655	2014

Honjo K, Iso H , Fukuda Y, Nishi N, Nakaya T, Fujino Y, Tanabe N, Suzuki S, Subramanian SV, Tamakoshi A	Influence of municipal- and individual-level socioeconomic conditions on mortality in Japan.	Int J Behav Med		inpress	2013
---	--	-----------------	--	---------	------

E. 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

F. 研究の協力者

崔 仁哲 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学

2.大迫コホート

分担研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・教授

研究要旨:

大迫（おおはさま）コホート研究は、24 時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの追跡を通じ、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

平成23-25年度の本研究期間において、血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比と家庭高血圧・夜間降圧減少との関連に及ぼす食塩の影響、野菜・果物摂取と家庭高血圧発症、Ambulatory Arterial Stiffness Index の脳心血管死亡予測能、家庭・自由行動下心拍短期変動の規定要因、アドレノメデュリン 2/インターメジン・(プロ)レニン受容体遺伝子多型と高血圧性臓器障害、脈波伝搬速度のノモグラム、地域高齢者における高次生活機能低下の関連要因、日本語版 Lubben Social Network Scale 短縮版の信頼性と妥当性、自由行動下血圧値・家庭血圧値と潜在性脳血管病変との関連、Home Arterial Stiffness Index と脳梗塞発症、家庭血圧測定による double product と予後との関連、前高血圧と慢性腎臓病発症リスク、降圧薬服用の有無による随時血圧と家庭血圧との関連の差異、血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値と Na 摂取との脳卒中発症に対する交互作用、血漿レニン活性低値および血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値と慢性腎臓病発症、家庭血圧日間変動と喫煙の脳梗塞発症に対する交互作用、家庭血圧日間変動と血圧平均値との予後予測有用性比較、夜間自由行動下血圧値の慢性腎臓病発症予測能、等の様々な要因に関する分析を行った。

我が国の脳心血管疾患の最大のリスクである高血圧を高精度で捉えとともに、様々な要因・疾病との関連を分析している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

研究協力者

大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授

菊谷 昌浩 東北大学東北メディカルメカバンク機構・准教授

佐藤 倫広 東北大学病院薬剤部・日本学術振興会特別研究員

されるいわゆる随時血圧値に比べすぐれた脳心血管疾患発症予測能をもつのみならず、その変動成分が独自に脳心血管疾患リスクと関連している点においてユニークである。

我々は、「大迫研究(The Ohasama Study)」のデータを分析し、これらの基盤となる多種の血圧変動の特性、およびそれらの臨床的意義に関する知見を世界に発信してきた。日本高血圧学会(JSH)ガイドラインのみならず、1997年米国合同委員会(JNC)勧告・1999年WHO/国際高血圧学会(ISH)ガイドラインから2008年欧州高血圧/心臓病学会(ESH/ESC)高血圧ガイドラインに至る国際的ガイドライン、またいくつかの諸外

A. 研究目的

非医療環境下において測定される血圧として、家庭における自己測定血圧(家庭血圧)および自由行動下血圧の二種がある。家庭血圧・自由行動下血圧はその値が外来・健(検)診時に測定

国のガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研究の成果を基として提示されたことは、本邦の疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

以下に、本コホートの概要、及び本研究期間に得られた主要結果について概説する。

B. 研究方法

大迫町（現・花巻市大迫町）は盛岡の南 30km に位置し、果樹栽培を主体とした兼業農家で成り立つ、東北地方の典型的な一農村であり、行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の 4 地区に分かれている。

大迫町の医療機関としては岩手県立大迫病院（現・大迫地域診療センター）が多くの一及び二次医療を担当し、三次医療は盛岡市・花巻市の医療機関が担当している。

本研究の開始時（1986 年）、大迫町の人口は約 9300 人であったが、若年者の流出、出生の減少、高齢者の死亡により、人口は約 7000 人に減少している。

大迫町では、1988-1995 年（第 1 期）、1997-2000 年（第 2 期）、2001-2004 年（第 3 期）、2005 年-2008 年（第 4 期）、2009 年-2012 年（第 5 期）、2013 年-（第 6 期）の 6 期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。

大迫町は平成 18 年 1 月 1 日に花巻市と合併したが、本事業については、合併後の新花巻市においても「健康づくりフロンティア事業」として継続されている。

(1) 血圧測定

家庭血圧測定は 8 歳以上の全ての人口構成員を対象に、24 時間自由行動下血圧は 20 歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第 1 期 4236 名、第 2 期 2595 名、第 3 期 2381 名、第 4 期 1493 名、第 5 期 1170 名、第 6 期（進行中）219 名が家庭血圧測定事業に、20 歳以上の対象者中第 1 期 2035 名が、24 時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行っ

た。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による 24 時間自由行動下血圧、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。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行った。その後各世帯に一台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。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。家庭血圧値または 24 時間自由行動下血圧の平均が 135/80mmHg の者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。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。

(2) 高齢者頭部 MRI 検診事業

家庭血圧測定事業に参加した 55 歳以上の住民に対し、頭部 MRI 撮影を施行した。第 1 期 446 名、第 2 期 638 名、第 3 期 552 名、第 4 期 524 名、第 5 期 471 名、第 6 期（進行中）110 名が、頭部 MRI 測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頚動脈超音波検査、脈波伝播速度、Augmentation Index、指尖容積脈波、24 時間ホルター心電図、腹囲、認知機能検査（ミニメンタルテスト・反応時間）、および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター（クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポプロテイン(a)、血漿レニン活性、高感度 CRP）・遺伝要因、等の測定も実施している。

(3) 糖尿病検診

近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第 2 期より家庭血圧測定事業に参加した 35 歳以上の住民に対し、75g 経口糖負荷試験（OGTT）による糖尿病検診を開始している。第 2 期 592 名、第 3 期 307 名、第 4 期 277 名、第 5 期 288 名、第 6 期（進行中）54 名が、これまで本事業に参加し測定を行っている。

大迫コホート

分担研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・教授

研究要旨:

大迫（おおはさま）コホート研究は、24 時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの追跡を通じ、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

平成23-25年度の本研究期間において、血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比と家庭高血圧・夜間降圧減少との関連に及ぼす食塩の影響、野菜・果物摂取と家庭高血圧発症、Ambulatory Arterial Stiffness Index の脳心血管死亡予測能、家庭・自由行動下心拍短期変動の規定要因、アドレノメデュリン2/インターメジン・(プロ)レニン受容体遺伝子多型と高血圧性臓器障害、脈波伝搬速度のノモグラム、地域高齢者における高次生活機能低下の関連要因、日本語版 Lubben Social Network Scale 短縮版の信頼性と妥当性、自由行動下血圧値・家庭血圧値と潜在性脳血管病変との関連、Home Arterial Stiffness Index と脳梗塞発症、家庭血圧測定による double product と予後との関連、前高血圧と慢性腎臓病発症リスク、降圧薬服用の有無による随時血圧と家庭血圧との関連の差異、血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値と Na 摂取との脳卒中発症に対する交互作用、血漿レニン活性低値および血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値と慢性腎臓病発症、家庭血圧日間変動と喫煙の脳梗塞発症に対する交互作用、家庭血圧日間変動と血圧平均値との予後予測有用性比較、夜間自由行動下血圧値の慢性腎臓病発症予測能、等の様々な要因に関する分析を行った。

我が国の脳心血管疾患の最大のリスクである高血圧を高精度で捉えとともに、様々な要因・疾病との関連を分析している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

研究協力者

大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授

菊谷 昌浩 東北大学東北メディカルメガバンク機構・准教授

佐藤 倫広 東北大学病院薬剤部・日本学術振興会特別研究員

されるいわゆる随時血圧値に比べすぐれた脳心血管疾患発症予測能をもつのみならず、その変動成分が独自に脳心血管疾患リスクと関連している点においてユニークである。

我々は、「大迫研究(The Ohasama Study)」のデータを分析し、これらの基盤となる多種の血圧変動の特性、およびそれらの臨床的意義に関する知見を世界に発信してきた。日本高血圧学会(JSH)ガイドラインのみならず、1997年米国合同委員会(JNC)勧告・1999年WHO/国際高血圧学会(ISH)ガイドラインから2008年欧州高血圧/心臓病学会(ESH/ESC)高血圧ガイドラインに至る国際的ガイドライン、またいくつかの諸外

A. 研究目的

非医療環境下において測定される血圧として、家庭における自己測定血圧(家庭血圧)および自由行動下血圧の二種がある。家庭血圧・自由行動下血圧はその値が外来・健(検)診時に測定

国のガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研究の成果を基として提示されたことは、本邦の疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

以下に、本コホートの概要、及び本研究期間に得られた主要結果について概説する。

B. 研究方法

大迫町（現・花巻市大迫町）は盛岡の南 30km に位置し、果樹栽培を主体とした兼業農家で成り立つ、東北地方の典型的な一農村であり、行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の 4 地区に分かれている。

大迫町の医療機関としては岩手県立大迫病院（現・大迫地域診療センター）が多くの一歩及び二次医療を担当し、三次医療は盛岡市・花巻市の医療機関が担当している。

本研究の開始時（1986 年）、大迫町の人口は約 9300 人であったが、若年者の流出、出生の減少、高齢者の死亡により、人口は約 7000 人に減少している。

大迫町では、1988-1995 年（第 1 期）、1997-2000 年（第 2 期）、2001-2004 年（第 3 期）、2005 年-2008 年（第 4 期）、2009 年-2012 年（第 5 期）、2013 年-（第 6 期）の 6 期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。

大迫町は平成 18 年 1 月 1 日に花巻市と合併したが、本事業については、合併後の新花巻市においても「健康づくりフロンティア事業」として継続されている。

(1) 血圧測定

家庭血圧測定は 8 歳以上の全ての人口構成員を対象に、24 時間自由行動下血圧は 20 歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第 1 期 4236 名、第 2 期 2595 名、第 3 期 2381 名、第 4 期 1493 名、第 5 期 1170 名、第 6 期（進行中）219 名が家庭血圧測定事業に、20 歳以上の対象者中第 1 期 2035 名が、24 時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行っ

た。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による 24 時間自由行動下血圧、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。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行った。その後各世帯に一台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。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。家庭血圧値または 24 時間自由行動下血圧の平均が 135/80mmHg の者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。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。

(2) 高齢者頭部 MRI 検診事業

家庭血圧測定事業に参加した 55 歳以上の住民に対し、頭部 MRI 撮影を施行した。第 1 期 446 名、第 2 期 638 名、第 3 期 552 名、第 4 期 524 名、第 5 期 471 名、第 6 期（進行中）110 名が、頭部 MRI 測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頸動脈超音波検査、脈波伝播速度、Augmentation Index、指尖容積脈波、24 時間ホルター心電図、腹囲、認知機能検査（ミニメンタルテスト・反応時間）、および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター（クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポプロテイン(a)、血漿レニン活性、高感度 CRP）・遺伝要因、等の測定も実施している。

(3) 糖尿病検診

近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第 2 期より家庭血圧測定事業に参加した 35 歳以上の住民に対し、75g 経口糖負荷試験(OGTT)による糖尿病検診を開始している。第 2 期 592 名、第 3 期 307 名、第 4 期 277 名、第 5 期 288 名、第 6 期（進行中）54 名が、これまで本事業に参加し測定を行っている。

(4) 生活習慣調査

第2期に35歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を実施し、4268名より有効回答を得ている。

(5) 追跡調査

生命予後および脳卒中発症状況等に関する長期的な追跡調査を継続している。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学系研究科・薬学研究科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

以下に、本コホートにおいて平成23-25年度に得られた主要結果を箇条書きにて記す。

1. 現在喫煙・長時間睡眠・主観的健康感不良が、地域高齢者における高次生活機能低下のリスクと関連していた。
2. 高Na排泄群において、血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR) 高値は夜間降圧減少と関連していた。
3. ARR高値と家庭高血圧の有意な関連が認められた。この関連は高Na摂取群において明瞭であった。
4. 果物の高摂取は、4年後の家庭高血圧発症の独立した予防的因子であった。
5. 24時間血圧データ数が35以上であれば、Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI) の脳心血管死亡予測能に影響は認められなかった。
6. アドレノメデュリン2/インターメジン (AM2/IMD) 遺伝子I/D多型のDD型は、血圧高値、腎機能低下、無症候性脳血管障害のリスクと有意に関連していた。
7. (プロ)レニン受容体 [(P)RR] 遺伝子多型は女性において左室肥大、無症候性ラクナ梗塞と関連していた。
8. 上腕-足首間脈波伝搬速度 (baPWV) の規定因子の影響を考慮したノモグラムは動脈壁硬化

度の評価に有用であった。

9. 家庭心拍日間変動と昼間自由行動下心拍短期変動に有意な相関はなく、また規定要因も異なっていた。
10. 日本語版 Lubben Social Network Scale 短縮版 (LSNS-6) の信頼性と妥当性は良好であった。
11. 自由行動下血圧値・家庭血圧値は、それぞれ異なる潜在性脳血管病変 (無症候性脳血管障害・頸動脈肥厚) と関連していた。
12. 家庭血圧によって導出された新しい動脈硬化指標である Home Arterial Stiffness Index (HASI) は脳梗塞発症を予測した。
13. 家庭収縮期血圧と脈拍数の積である家庭心筋二重積 (double product) は有意に予後と関連した。
14. 前高血圧は慢性腎臓病発症の有意なリスクであり、その Population attributable fraction はステージ2高血圧と同程度であった。
15. 降圧薬服用群では非服用群に比べ、随時血圧と家庭血圧の関連が弱く、血圧分布も両群で異なっていた。
16. 高Na摂取下における血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値は、脳卒中発症を予測した。
17. 血漿レニン活性低値および血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値は慢性腎臓病発症の独立した予測因子であった。
18. 家庭血圧日間変動は特に喫煙男性において脳梗塞発症リスク上昇と関連していた。
19. 家庭血圧に基づいた血圧変動性指標は脳卒中・循環器疾患死亡のリスクではあるが血圧平均値を超える有用性を持たなかった。
20. 夜間自由行動下血圧値は昼間自由行動下血圧値に比較して慢性腎臓病発症のよりよい予測因子であった。

D. E. 考察および結論

大迫研究では、24時間自由行動下血圧・家庭血

圧を中心に数多くのエビデンスを報告してきたが、高齢者の諸問題に対応するための疫学研究としてその幅を拡大しつつある。高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Megumi Tsubota-Utsugi, Rie Ito-Sato, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Naomi Fukushima, Ayumi Kurimoto, Yoshitaka Tsubono, Yutaka Imai. Health behaviors as predictors for declines in higher-level functional capacity among older adults: the Ohasama study. *J Am Geriatr Soc.* 59,1993-2000, 2011.

2) Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Takefumi Mori, Hirohito Metoki, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Megumi T. Utsugi, Takuo Hirose, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai. Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama Study. *J Hypertens.* 29,1940-1947, 2011.

3) Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Azusa Hara, Takayoshi Ohkubo, Takefumi Mori, Hirohito Metoki, Megumi T. Utsugi, Takuo Hirose, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Aldosterone-to-renin ratio and home blood pressure in subjects with higher and lower sodium intake: the

Ohasama study. *Hypertens Res.* 34,361-366, 2011.

4) Megumi Tsubota-Utsugi, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Ayumi Kurimoto, Kazuhiro Suzuki, Naomi Fukushima, Azusa Hara, Kei Asayama, Hiroshi Satoh, Yoshitaka Tsubono, Yutaka Imai. High fruit intake is associated with lower risk of future hypertension determined by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *J Hum Hypertens.* 25,164-171, 2011.

5) Masahiro Kikuya, Jan A. Staessen, Takayoshi Ohkubo, Lutgarde Thijs, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Yan Li, Eamon Dolan, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Ji-Guang Wang, Eoin O' Brien, Yutaka Imai. How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index? the Ohasama study. *Hypertens Res.* 34,314-318, 2011.

6) Takuo Hirose, Kazuhito Totsune, Yukiko Nakashige, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Azusa Hara, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takeo Kondo, Kei Kamide, Tomohiro Katsuya, Toshio Ogihara, Shin-Ichi Izumi, Hiromi Rakugi, Kazuhiro Takahashi and Yutaka Imai. Influence of adrenomedullin 2/intermedin gene polymorphism on blood pressure, renal function and silent cerebrovascular lesions in Japanese: the Ohasama study. *Hypertens Res.* 34,1327-1332, 2011.

7) Takuo Hirose, Masahiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hirohito Metoki, Azusa Hara, Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Kei Asayama, Takeo Kondo, Kei Kamide, Tomohiro Katsuya, Toshio Ogihara,

Shin-Ichi Izumi, Hiromi Rakugi, Kazuhiro Takahashi, Yutaka Imai. Association of (Pro)renin receptor gene polymorphisms with lacunar infarction and left ventricular hypertrophy in Japanese women: the Ohasama study. *Hypertens Res.* 34, 530-535, 2011.

8) Rieko Hatanaka, Taku Obara, Daisuke Watabe, Atsushi Kimura, Tomohiro Hanazawa, Hiromi Ohba, Tomofu. mi Ishikawa, Tomoyuki Aikawa, Azusa Hara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai. Individual assessment of inherent arterial stiffness using nomogram and pulse wave velocity index: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens.* 33, 147-152, 2011.

9) Kenta Gonokami, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Michihiro Satoh, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Associated factors of home versus ambulatory heart rate variability in the general population: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens.* 33, 404-410, 2011.

10) 栗本 鮎美、栗田 主一、大久保 孝義、坪田 (宇津木) 恵、浅山 敬、高橋 香子、末永カツ子、佐藤 洋、今井 潤. 日本語版 Lubben Social Network Scale 短縮版 (LSNS - 6)の作成と信頼性および妥当性の検討. *日本老年医学会雑誌.* 48, 149-157, 2011.

11) Azusa Hara, Kazushi Tanaka, Takayoshi Ohkubo, Takeo Kondo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Takanao Hashimoto, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Taku Obara, Takuo Hirose, Shin-Ichi Izumi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai. Ambulatory versus home versus clinic blood pressure - the association with subclinical

cerebrovascular diseases: the Ohasama study. *Hypertension.* 59, 22-28, 2012.

12) Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Michihiro Satoh, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Jan A. Staessen, Yutaka Imai. Prognostic significance of home arterial stiffness index derived from self-measurement of blood pressure: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 25, 67-73, 2012.

13) 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. Predictive value for mortality of the double product at rest obtained by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 25, 568-575, 2012.

14) Atsuhiko Kanno, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Takanao Hashimoto, Michihiro Satoh, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Yoh Shishido, Haruhisa Hoshi, Masaaki Nakayama, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Hiroshi Sato and Yutaka Imai. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant.* 27, 3218-3223, 2012.

15) Daisaku Yasui, Kei Asayama, Noriko Takada, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Jan A. Staessen, Yutaka Imai. Evaluating home blood pressure in treated hypertensives by comparison with referential value of casual

screening blood pressure: the Ohasama study. Blood Press Monit. 17, 89-95, 2012.

16) Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Takefumi Mori, Hirohito Metoki, Azusa Hara, Megumi T. Utsugi, Takanao Hashimoto, Takuo Hirose, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Aldosterone-to-renin ratio as a predictor of stroke under conditions of high sodium intake: the Ohasama Study. Am J Hypertens. 25, 777-783, 2012.

17) Shiho Terata, Masahiro Kikuya, Michihiro Satoh, Takayoshi Ohkubo, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Hiroshi Sato, Yutaka Imai. Plasma renin activity and the aldosterone-to-renin ratio are associated with the development of chronic kidney disease: the Ohasama Study. J Hypertens. 30, 1632-1638, 2012.

18) Takanao Hashimoto, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Taku Obara, Takuo Hirose, Azusa Hara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Hiroshi Sato, Yutaka Imai. Home blood pressure level, blood pressure variability, smoking and stroke risk in Japanese men: the

Ohasama study. Am J Hypertens. 25, 883-891, 2012.

19) Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Rudolph Schutte, Lutgarde Thijs, Miki Hosaka, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Takuo Hirose, Takayoshi Ohkubo, Jan A. Staessen, Yutaka Imai. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. Hypertension. 61, 61-69, 2013.

20) Atsuhiko Kanno, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Miki Hosaka, Hirohito Metoki, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Kazuhito Totsune, Toshinobu Sato, Yoshio Taguma, Hiroshi Sato, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo. Night-time blood pressure is associated with the development of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. Journal of Hypertension. 31, 2410-2417, 2013.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

代表論文要訳 1.

一般住民における血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比と夜間降圧との関連：大迫研究

Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Takefumi Mori, Hirohito Metoki, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Megumi T. Utsugi, Takuo Hirose, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Atsuhiko Kanno, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai.

Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama Study.

Journal of Hypertension. 29, 1940-1947, 2011.

【目的】

我々は以前に血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR) 高値が高血圧と関連することを家庭血圧に基づいて明らかにした。この関連は高 Na 摂取群で明瞭であったため、ARR 高値と食塩感受性増大との関連が示唆された。近年、食塩感受性は夜間降圧減少 (non-dipping) の一因であるとされている。よって ARR 高値は、食塩感受性増大を介して non-dipping と関連することが予想される。そこで本研究では、岩手県大迫町における地域住民を対象に、ARR、non-dipping および Na 排泄量の関連を横断的に検討した。

【方法】

対象者は、降圧薬を服用していない 55 歳以上の岩手県大迫町 (現花巻市大迫) 地域住民 184 名 (平均年齢 68 歳、女性 72%) である。Non-dipping は、収縮期血圧夜間降圧度 < 10% と定義した。推定 24 時間 Na 排泄量を随時スポット尿から INTERSALT 式を用いて算出した。ARR と non-dipping の関連は、性別、年齢、Body mass index、喫煙、飲酒、糖尿病、高脂血症、脳心血管疾患既往、血清 Na、および 24 時間収縮期血圧を補正した多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

【結果】

対象者 184 名であり、non-dipping は 65 名 (34.2%) に認められた。logARR の 1 標準偏差上昇毎の non-dipping を有する調整オッズ比 (OR) は 1.95, $P=0.03$ と有意に高値であった。対象者を推定 24 時間 Na 排泄量により 3 均等分割したところ、高 Na 排泄群のみで OR は 3.27, $P=0.01$ と有意に高値であり、同様の傾向が中等度 Na 排泄群でも認められた (OR 2.18, $P=0.05$)。しかし、低 Na 排泄群において関連は認められなかった (OR 1.00, $P=1.0$)。高 Na 排泄群において、non-dipping を呈する 22 名は、dipping を呈する 40 名に比べ、血漿レニン活性が有意に低値であったが ($P=0.002$)、血漿アルドステロン濃度に差はなかった ($P=0.5$)。

【結論】

高 Na 排泄群において、ARR 高値は non-dipping と関連していた。高食塩摂取を食文化とする日本において、ARR 高値は non-dipping に関与していることが示唆された。この関連に、比較的アルドステロン高値または低レニン性高血圧による食塩感受性増大が介在している可能性がある。

代表論文要訳 2.

自由行動下血圧、家庭血圧、随時外来血圧と潜在性脳血管病変との関連：大迫研究

Azusa Hara, Kazushi Tanaka, Takayoshi Ohkubo, Takeo Kondo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Takanao Hashimoto, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Taku Obara, Takuo Hirose, Shin-Ichi Izumi, Hiroshi Satoh, and Yutaka Imai.

Ambulatory versus home versus clinic blood pressure – the association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama study.

Hypertension. 59, 22-28, 2012.

【目的】

自由行動下血圧 (ambulatory blood pressure : ABP)、家庭血圧 (home blood pressure : HBP) および随時外来血圧 (casual/clinic blood pressure : CBP) の潜在性脳血管病変 (無症候性脳血管障害、頸動脈病変) との関連を比較検討した。

【方法】

岩手県花巻市大迫町の 55 歳以上の一般地域住民のうち、ABP 測定、HBP 測定、CBP 測定および頭部 MRI 検査を受けた 1007 名 (平均年齢 66.3 歳、男女比 1:2) を対象とした。さらに、頸動脈病変に関する解析には、このうち頸動脈超音波検査を受診した 583 名を対象とした。無症候性脳血管障害の定義は、ラクナ梗塞ありかつまたは白質病変ありとした。また、頸動脈病変は、日本高血圧学会の指針に従い、頸動脈内膜中膜複合体肥厚 (intima-media thickness; IMT) 0.9 mm より大かつまたはプラークありと定義した。

ABP、HBP および CBP と潜在性脳血管病変との関連を検討するため、各種危険因子で調整を行った多重ロジスティック回帰分析を行った。さらに、これらの中で、どの血圧がより強く潜在性脳血管病変と関連しているかを比較するために、比較する 2 種の血圧値および各種危険因子を同じモデルに入れ、同様の解析を行った。

【結果】

対象者 1,007 名中、506 名 (50.2%) が無症候性脳血管障害を有していた。また、頸動脈超音波検査を受診した 583 名中、210 名 (36.0%) が頸動脈病変を有していた。24 時間 ABP、昼間 ABP、夜間 ABP および HBP に関して、すべての血圧値と無症候性脳血管障害との間に、各種危険因子と独立した有意な正の関連が認められた。さらに、ABP の各時間帯における血圧 (24 時間 ABP、昼間 ABP および夜間 ABP) および HBP のうち 2 つの血圧値を同じモデルに入れた多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、夜間 ABP が最も強く無症候性脳血管障害と関連しており、一方、HBP が頸動脈病変とより密接に関連していた。CBP と潜在性脳血管病変との関連は、ABP や HBP よりも弱い結果となった。

【結論】

本研究により、ABP 測定および HBP 測定により得られた血圧がそれぞれ異なる潜在性脳血管病変の重要な予測因子となる可能性が示唆された。ABP、HBP、両者とも長所を生かして併用していくことが重要であると考えられる。

代表論文要訳 3.

家庭血圧に基づいた血圧変動は循環器疾患の危険因子か?: 大迫研究

Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Rudolph Schutte, Lutgarde Thijs, Miki Hosaka, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Takuo Hirose, Takayoshi Ohkubo, Jan A. Staessen, Yutaka Imai.

Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension*. 61, 61-69, 2013.

【目的】

家庭血圧に基づいた血圧変動性が循環器リスクを予測することが報告されている。しかし、有意であることと臨床的に有用であることは必ずしも一致しない。そこで我々は大迫コホートで、家庭血圧に基づいた血圧変動の有用性を定量的に評価した。

【方法】

対象は岩手県花巻市大迫町の一般地域住民で、家庭血圧を朝・晩ともに 5 回以上測定し、脳卒中既往者を除外した 2421 名である。本研究では変動性指標として Variability independent of the mean index (VIM; 血圧値自体の影響をモデル上除外した指標)を用いた。また、Average real variability (ARV; 測定回ごとの差異をモデルに織り込んだ指標)ならびに Maximum minus minimum difference (MMD; 測定された値の、最大値と最小値の差)の有用性も併せて検討し、降圧薬服用の有無による変動性指標の有用性の違いを分析した。生存分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、収縮期血圧について、朝・晩それぞれ別個に解析した。

【結果】

対象者のうち 656 名 (27%) がベースライン時に降圧薬を服用していた。家庭血圧は朝・晩それぞれ平均 26 回測定された。平均 12 年の追跡期間中、412 名が死亡 (うち 139 名が循環器死亡) し、223 名の新規脳卒中発症が観察された。生存分析の結果、朝の家庭血圧レベルは一貫した強い予測因子であった ($P < 0.0008$)。しかし、朝の家庭血圧に基づく VIM は循環器死亡を有意に予測したものの ($P = 0.0048$)、脳卒中は予測しなかった ($P = 0.055$)。続いて変動性指標の有用性をモデルの R 二乗値に基づいて検討したところ、朝の血圧値に基づいた従来モデルに比べて、VIM を導入することでモデルは 0.08% から 0.88% 改善した。しかし、ARV・MMD を含めたすべての変動性指標で、モデルの改善度は 1% に満たず、非服薬者においては ARV・MMD いずれも有意な予後予測因子ではなかった。また、晩の家庭血圧に基づいた変動性指標は、すべての指標を通じて R 二乗値が最大でも 0.27% 改善したに過ぎなかった。本結果は、解析に用いる家庭血圧を朝・晩それぞれ最初の 5 回測定に絞った場合も同様であった。

【結論】

地域一般住民において、家庭血圧に基づいた血圧変動性指標は、リスクではあるが血圧平均値を超える有用性を持たなかった。実地臨床ではまず家庭血圧レベルをしっかりと把握し、その上で血圧変動性のリスクを定量的に評価すべきであろうと考えられた。

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsubota-Utsugi M, et al.	Health behaviors as predictors for declines in higher-level functional capacity among older adults: the Ohasama study.	Journal of the American Geriatrics Society	59	1993-2000	2011
Satoh M, et al.	Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama Study.	Journal of Hypertension	29	1940-1947	2011
Satoh M, et al.	Aldosterone-to-renin ratio and home blood pressure in subjects with higher and lower sodium intake: the Ohasama study.	Hypertension Research	34	361-366	2011
Tsubota-Utsugi M, et al.	High fruit intake is associated with lower risk of future hypertension determined by home blood pressure measurement: the Ohasama study.	Journal of Human Hypertension	25	164-171	2011
Kikuya M, et al.	How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index? the Ohasama study.	Hypertension Research	34	314-318	2011
Hirose T, et al.	Influence of adrenomedullin 2/intermedin gene polymorphism on blood pressure, renal function and silent cerebrovascular lesions in Japanese: the Ohasama study.	Hypertension Research	34	1327-1332	2011
Hirose T, et al.	Association of (Pro)renin receptor gene polymorphisms with lacunar infarction and left ventricular hypertrophy in Japanese women: the Ohasama study.	Hypertension Research	34	530-535	2011
Hatanaka R, et al.	Individual assessment of inherent arterial stiffness using nomogram and pulse wave velocity index: the Ohasama study.	Clinical and experimental hypertension	33	147-152	2011
Gonokami K, et al.	Associated factors of home versus ambulatory heart rate variability in the general population: the Ohasama study.	Clinical and experimental hypertension	33	404-410	2011

栗本鮎美 他。	日本語版Lubben Social Network Scale短縮版 (LSNS-6)の作成と信頼性および妥当性の検討	日本老年医学会雑誌	48	149-157	2011
Hara A, et al.	Ambulatory versus home versus clinic blood pressure - the association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama study.	Hypertension	59	22-28	2012
Kikuya M, et al.	Prognostic significance of home arterial stiffness index derived from self-measurement of blood pressure: the Ohasama study.	American Journal of Hypertension	25	67-73	2012
Inoue R, et al.	Predictive value for mortality of the double product at rest obtained by home blood pressure measurement: the Ohasama study.	American Journal of Hypertension	25	568-575	2012
Kanno A, et al.	Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study.	Nephrology Dialysis Transplantation	27	3218-3223	2012
Yasui D, et al.	Evaluating home blood pressure in treated hypertensives by comparison with referential value of casual screening blood pressure: the Ohasama study.	Blood Pressure Monitoring	17	89-95	2012
Satoh M, et al.	Aldosterone-to-renin ratio as a predictor of stroke under conditions of high sodium intake: the Ohasama Study.	American Journal of Hypertension	25	777-783	2012
Terata S, et al.	Plasma renin activity and the aldosterone-to-renin ratio are associated with the development of chronic kidney disease: the Ohasama Study.	Journal of Hypertension	30	1632-1638	2012
Hashimoto T, et al.	Home blood pressure level, blood pressure variability, smoking and stroke risk in Japanese men: the Ohasama study.	American Journal of Hypertension	25	883-891	2012