

9. 大迫コホート

研究分担者 大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授
研究協力者 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
浅山 敬 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・講師
坪田 恵 国立健康・栄養研究所国際産学連携センター・研究員
佐藤 倫弘 東北大学病院薬剤部・日本学術振興会特別研究員

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。

本年度は、家庭血圧値および家庭血圧日間変動が認知機能低下を予測すること、動物由来たんぱく質の高摂取が将来の高次生活機能維持に関連すること、家庭血圧計により測定された夜間降圧度減弱が血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比高値と関連すること、高い神経症傾向ならびに低い外向性傾向は将来の高次生活機能低下に関連すること、降圧薬服用者において、OTC・サプリメント使用経験が家庭血圧管理良好と関連すること、等を明らかにした。

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。

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2014年米国予防医

療サービス対策委員会(USPSTF)勧告に至る国際的ガイドライン、またいくつかの諸外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、及び本年度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）が多くの一次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6000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)504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1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)243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)138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、本コホートから本年度に得られた主要結果を箇条書きにて記す(詳細は、添付の公表論文要約を参照のこと)。

1. 家庭血圧値および家庭血圧日間変動は認知機能低下を予測した(公表論文 1)。
2. 動物由来たんぱく質の高摂取は、将来の高次生活機能維持に関連していた(公表論文 2)。
3. 家庭血圧計により測定された夜間降圧度減弱は血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR: Aldosterone-to-renin ratio) 高値と関連していた(公表論文 3)。
4. 高い神経症傾向、ならびに低い外向性傾向は将来の高次生活機能低下に関連していた(公表論文 4)。
5. 降圧薬服用者において、OTC・サプリメント使用経験が、家庭血圧管理良好と関連していた(公表論文 5)。

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) Akihiro Matsumoto, Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Mikio Hirano, Ryusuke Inoue, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Aya Hosokawa,

Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Toru Hosokawa, Hiroshi Sato, Yutaka Imai.

Day-to-Day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study.

Hypertension. 63:1333-1338, 2014.

2) Eri Imai, Megumi Tsubota-Utsugi, Masahiro Kikuya, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Miki Hosaka, Hirohito Metoki, Naomi Fukushima, Ayumi Kurimoto, Takuo Hirose, Kei Asayama, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Animal protein intake is associated with higher-level functional capacity in elderly adults: the Ohasama study.

J Am Geriatr Soc. 62:426-434, 2014.

3) Michihiro Satoh, Miki Hosaka, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Megumi T. Utsugi, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Takefumi Mori, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama Study.

Clin Exp Hypertens. 36:108-114, 2014.

4) Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Miki Hosaka, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo. Personality traits as predictors of decline in higher-level functional capacity over a 7-year follow-up in older adults: the Ohasama Study.

Tohoku J Exp Med. 234:197-207, 2014.

5) Michihiro Satoh, Akihiro Matsumoto, Saki Iwamori, Taku Obara, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Miki Hosaka, Kei Asayama, Nobuyuki Takahashi, Hiroshi Sato, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

A survey of self-medication practices and related factors in the general population: the Ohasama study.

Yakugaku Zasshi.134:1347-1355, 2014.

H . 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要訳 1.

家庭血圧に基づいた血圧変動は認知機能低下を予測する：大迫研究

Akihiro Matsumoto, Michihiro Satoh, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Mikio Hirano, Ryusuke Inoue, Takanao Hashimoto, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Aya Hosokawa, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Toru Hosokawa, Hiroshi Sato, Yutaka Imai.

Day-to-Day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study.

Hypertension. 63:1333-1338, 2014.

【目的】

随時血圧と認知機能低下の関連は多数報告されているが、その結果は一貫しておらず、さらに脳心血管疾患との関連が示唆される血圧日間変動の影響は明らかにされていない。そこで、随時血圧よりも、再現性・信頼性・予後予測能が優れる家庭血圧を用い、血圧値および血圧日間変動と認知機能低下との関連を縦断的に検討した。

【方法】

岩手県花巻市大迫町の一般地域住民のうち、認知機能が正常範囲（MMSE: Mini Mental State Examination 24点）の485名が対象である。認知機能低下を追跡後MMSE < 24点とし、家庭血圧値および血圧日間変動を個人内の平均および標準偏差(SD: standard deviation)と定義した。家庭血圧値と認知機能低下の関連を、性、年齢、脳心血管疾患既往、修業年数 < 10年、ベースラインMMSE < 27、追跡期間を調整したロジスティック回帰分析で検討した。血圧日間変動の解析では、加えて家庭収縮期血圧値を調整した。

【結果】

平均年齢 ± SD は 63.3 ± 4.7 歳、女性は 348 名 (71.8%) であった。平均 7.8 年の追跡後、認知機能低下は 45 例に認められた。認知機能低下群は、非低下群に比べ、ベースライン時の家庭血圧値（収縮期/拡張期: 130.2 ± 13.0/ 79.4 ± 9.4 vs. 123.9 ± 14.6/ 75.7 ± 9.3 mmHg、P 0.01）および血圧日間変動が有意に高値であったが（9.8 ± 2.5/ 3.0 ± 1.8 vs. 8.6 ± 2.5/ 5.6 ± 1.8 mmHg、P 0.02）随時血圧には差が認められなかった（P 0.1）。家庭収縮期血圧値 1SD (= 14.6 mmHg) 上昇毎の認知機能低下の調整オッズ比は 1.48 (95%信頼区間: 1.05-2.07) であり、これは降圧薬非服用者で 2.80 (95%信頼区間: 1.55-5.07) とより明瞭に高値を示した (交互作用 P = 0.01)。収縮期血圧日間変動 1SD (= 2.6 mmHg) 上昇毎の調整オッズ比は 1.51 (95%信頼区間: 1.07-2.12) であったが (P = 0.02)、降圧薬服用の影響は認められなかった (交互作用 P = 0.6)。一部で有意差は認められなかったものの、拡張期血圧についても同様の傾向が認められた。

【結論】

家庭血圧測定は、家庭血圧値および血圧日間変動を捉えられるため、認知機能低下を予測するうえで有用なツールとなる可能性が考えられる。

公表論文要訳 2.

動物由来たんぱく質の高摂取は高次生活機能維持に関連する：大迫研究

Eri Imai, Megumi Tsubota-Utsugi, Masahiro Kikuya, Michihiro Satoh, Ryusuke Inoue, Miki Hosaka, Hirohito Metoki, Naomi Fukushima, Ayumi Kurimoto, Takuo Hirose, Kei Asayama, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Animal protein intake is associated with higher-level functional capacity in elderly adults: the Ohasama study.

J Am Geriatr Soc. 62:426-434, 2014.

【目的】

高齢者の機能低下にはこれまで様々な因子が関連していることが言われているが、食事に焦点を当てた報告は少ない。高齢者が地域で自立して生活を行うのに必要な初期機能を高次生活機能という。本研究は、地域在住高齢者におけるたんぱく質摂取と将来の高次生活機能低下との関連を検討した。

【方法】

1998年調査時、60歳以上で岩手県大迫町(現花巻市大迫)在住の地域在宅高齢者2614名のうち、自記式調査票に有効な回答が得られ、高次生活機能・身体運動機能が良好であり、エネルギー摂取量が上位下位いずれか2.5%に属さなかった1266名(平均年齢68歳)を対象とした。追跡期間中の死亡、転出を除き、7年後の追跡調査に有効回答が得られた1007名(79.5%)を本研究における最終解析対象者とした。高次生活機能の測定には、Lawtonの活動能力体系に依拠し日本人の様式に合わせて開発された老研式活動能力指標を用いた。たんぱく質摂取量は、信頼性・妥当性の検討された食事摂取頻度調査票より総・動物由来・植物由来タンパク質摂取量を算出、残差法にてエネルギー調整後、均等四分割し、低摂取群(第一四分位)をリファレンスとした。それぞれのたんぱく質摂取量と7年後の高次生活機能低下との関連を種々の交絡因子で補正したロジスティックモデルより検討した。

【結果】

交絡因子補正後、男性の動物由来たんぱく質高摂取群では、低摂取群と比べ59%の高次生活機能維持が認められたが[オッズ比(95%信頼区間) 0.41(0.20-0.83)]が、女性では関連は認められなかった[0.76(0.41-1.39)]。植物由来たんぱく質摂取量と高次生活機能低下との関連は認められなかった。

【結論】

本研究から、地域在住男性高齢者において、動物由来たんぱく質の高摂取は、7年後の高次生活機能維持に関連していた。高齢者における適切なたんぱく質摂取の推奨は、高齢者の健康維持に重要な役割を持つと考えられる。

公表論文要訳 3.

家庭血圧に基づく夜間降圧度と血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比との関連: 大迫研究

Michihiro Satoh, Miki Hosaka, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Megumi T. Utsugi, Azusa Hara, Takuo Hirose, Taku Obara, Takefumi Mori, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study.

Clin Exp Hypertens. 36:108-114, 2014.

【目的】

血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比 (ARR: Aldosterone-to-renin ratio) 高値と夜間非降圧型 (Non-dipping) の関連が報告されている。これは、24 時間自由行動下血圧に基づく報告であるが、近年では家庭血圧計でも夜間血圧の測定が可能である。本研究では、家庭血圧に基づいて、ARR と Non-dipping の関連を検証した。

【方法】

対象者は、家庭血圧計を用いて早朝および午前 2 時夜間就寝中の血圧を測定した降圧薬非服用の一般地域住民 177 名である。夜間降圧度 (%) を、(早朝収縮期血圧 - 夜間収縮期血圧) / 早朝収縮期血圧 × 100 とし、Non-dipping を夜間降圧度 < 10% と定義した。ARR と Non-dipping の関連を、性、年齢、body mass index、喫煙、飲酒、糖尿病、高脂血症、脳心血管疾患既往、および早朝収縮期血圧を調整したロジスティック回帰分析で検討した。ARR を、自然対数変換後 (ln) の値として解析に用いた。

【結果】

年齢の平均値 ± 標準偏差 (SD: standard deviation) は 67.2 ± 6.3 歳、女性は 132 名 (74.6%) であった。平均の早朝および夜間の収縮期/拡張期血圧は、それぞれ 127.9 ± 13.5 / 74.7 ± 7.8 mmHg および 115.3 ± 15.6 / 66.9 ± 8.3 mmHg であった。ARR の中央値は、9.7 ng/dL per ng/mL/hr であった。lnARR 1SD 上昇毎の Non-dipping を有する調整オッズ比は、1.49 と有意に高値であった (P = 0.03)。ln 血漿レニン活性および ln 血漿アルドステロン濃度と Non-dipping の有意な関連は認められなかった (調整オッズ比 [95% 信頼区間]: 0.77 (0.54-1.11) および 1.15 (0.83-1.59), P = 0.1)。早朝収縮期血圧の中央値 (128.4 mmHg) および夜間収縮期血圧の中央値 (114.4 mmHg) で対象者を 4 分割した時、両者が中央値以上の群は、いずれも中央値未満の群に比べ有意に ARR 高値を示した (調整後 ARR 平均値: 11.9 vs 8.1, ANCOVA P = 0.01)。

【結論】

ARR 高値と Non-dipping の有意な関連が、家庭血圧によっても検出された。ARR と Non-dipping の関連の再現性、および家庭血圧に基づく夜間血圧測定の有用性の両者が示唆された。

公表論文要訳 4.

高齢者における性格傾向と将来の高次生活機能低下との関連: 大迫研究

Megumi Tsubota-Utsugi, Michihiro Satoh, Miki Hosaka, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takuo Hirose, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.
Personality traits as predictors of decline in higher-level functional capacity over a 7-year follow-up in older adults: the Ohasama study.
Tohoku J Exp Med. 234:197-207, 2014.

【目的】

高齢者の機能低下にはこれまで様々な因子が関連していることが言われているが、性格傾向もその一つと考えられる。高齢者が地域で自立して生活を行うのに必要な初期機能を高次生活機能という。本研究は、地域在住高齢者における性格傾向と将来の高次生活機能低下との関連を検討した。

【方法】

1998年調査時、60歳以上で身体運動機能、高次生活機能が良好であった岩手県大迫町（現花巻市大迫）在住地域在宅高齢者676名（平均年齢67歳；女性63.4%）を対象とした。性格傾向は、妥当性・信頼性の検討されたEysenck Personality Questionnaire-Revised日本語版(EPQ-R)を用いた。高次生活機能の測定には、Lawtonの活動能力体系に依拠し日本人の様式に合わせて開発された老研式活動能力指標(TMIG: Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence)を用い、それぞれの性格傾向と2005年の高次生活機能低下との関連を種々の交絡因子で補正したロジスティックモデルより検討した。

【結果】

7年間の追跡後、21.7%が高次生活機能の低下を示した。交絡因子補正後、高い神経症傾向[オッズ比(95%信頼区間) 2.12 (1.23-3.66)]と、低い外向性傾向（内向的であること）[1.89 (1.01-3.56)]が将来の高次生活機能に強く関連することが明らかとなった。この結果は、ベースライン時、TMIGが満点であった対象に絞った場合、ならびにすべての性格傾向を同じモデルの投入した場合においてもほぼ同様であった。

【結論】

本研究から高い神経症傾向、ならびに低い外向性傾向が将来の高次生活機能低下に影響することが明らかとなった。このような性格傾向への理解が、高齢者の機能低下予防におけるハイリスクストラテジーを展開する上で、有用であると考えられた。

公表論文要訳 5.

地域住民におけるセルフメディケーションの実態とその関連要因: 大迫研究

Michihiro Satoh, Akihiro Matsumoto, Saki Iwamori, Taku Obara, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Miki Hosaka, Kei Asayama, Nobuyuki Takahashi, Hiroshi Sato, Nariyasu Mano, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo,

A Survey of self-medication practices and related factors in the general population: the Ohasama study.

Yakugaku Zasshi.134:1347-1355, 2014.

【目的】

セルフメディケーションの普及が期待されている一方、近年の農村部におけるセルフメディケーションの実態は不明である。本研究の目的は、セルフメディケーションに関する調査として、典型的な農村地域である岩手県花巻市大迫町における一般用医薬品 (OTC: over the counter) とサプリメントの使用状況とその要因を明らかにすることである。

【方法】

大迫研究の対象者で、家庭血圧測定事業に参加した一般地域住民 1213 名に自記式質問票を配布した。質問票は 1075 名より回収され(回収率 88.6%)、そのうち解析対象者は研究参加へ同意し、OTC・サプリメントの使用経験に関する回答および家庭血圧データが得られた 1008 名である。統計解析には、二乗検定、t 検定、およびロジスティック回帰分析を適宜用いた。

【結果】

平均年齢は 64.2 ± 13.2 歳、女性は 638 名 (63.3%) であった。全対象者のうち、OTC・サプリメントの使用経験があると回答した者は 519 名 (51.5%) であり、具体名として、OTC では風邪薬 (188 名)、サプリメントではサメ軟骨エキスなどの健康食品 (145 名) が高率で回答に挙げられた。ステップワイズロジスティック回帰分析を行ったところ、OTC・サプリメントの使用経験と有意な関連が二変量解析にて認められた因子のうち、女性 (オッズ比/ 二乗値 = 1.78/ 25.3)、脂質異常症有り (1.67/ 12.6)、置き薬業者の訪問回数 年 2 回 (1.48/ 7.0) および家庭収縮期血圧低値 (0.92/ 4.6) が OTC・サプリメントの使用経験の規定因子として選択された (P 0.03)。OTC・サプリメントの使用経験と家庭血圧収縮期の負の関連は、降圧薬服用者で明瞭である傾向が認められた。

【結論】

大迫町地域住民における OTC・サプリメントの使用経験の実態、およびその関連要因が明らかとなった。都市部では約 7 割がサプリメントの使用経験があると報告されており、それに比べ農村部におけるセルフメディケーションの普及は低率である可能性が考えられる。また、降圧薬服用者においては、OTC・サプリメントの使用経験が、家庭血圧管理良好に寄与している可能性が示唆された。