

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29－循環器等－一般－003）」2019年度分担研究報告書

## 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 菊谷昌浩 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授  
浅山 敬 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・准教授  
佐藤 倫広 東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学講座・助教

### 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、家庭収縮期血圧と収縮期血圧日間変動は加齢とともに一貫して上昇するが、家庭拡張期血圧および拡張期血圧日間変動は、それぞれ加齢と逆 U 字型および U 字型の関連を示すこと、自由行動下血圧で捉えられた血圧サージパワーが女性において脳心血管疾患および脳卒中の発症割合と U 字の関連を示すこと、24 時間ならびに夜間血圧が脳心血管疾患発症リスクと最も強く関連し、両者の組み合わせで作成したヒートマップが 10 年間の脳心血管発症リスクを明瞭に予測すること、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

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5200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-2016年(第6期)、2017年-(第7期)の7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1003名、第7期611名(進行中)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495名、第7期303名(進行中)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、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、リポ蛋白質(a)、血漿レニン活性、高感度CRP)、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322名、第7期192名(進行中)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、帝京大学、東北大学、東北医科薬科大学の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.住民 1,665 名の追跡データより 5,438 ポイントの家庭血圧測定値を抽出し反復測定解析で家庭血圧・脈拍の加齢に伴う推移を算出した。家庭収縮期血圧と収縮期血圧日間変動は加齢とともに一貫して上昇した。一方、家庭拡張期血圧および拡張期血圧日間変動は、それぞれ加齢と逆 U 字型および U 字型の関連を示した(公表論文 1)。

2.住民 1,535 名を平均 16.6 年追跡し、自由行動下血圧で捉えられた血圧サージパワー(血圧上昇速度と就寝中・覚醒中血圧の差を乗じた指標)の予後予測能を検討した。血圧サージパワーは、男性では脳心血管疾患発症割合と明確な関連を示さなかったが、女性において、脳心血管疾患および脳卒中の発症割合と U 字の関連を示した(公表論文 2)。

3. 大迫コホートを含む国際メタ解析において、11,135 名を対象に診察室血圧、および自由行動下血圧で捉えられる昼間血圧、夜間血圧、ならびに 24 時間血圧と脳心血管病発症との関連を解析した。24 時間ならびに夜間血圧が脳心血管疾患発症リスクと最も強く関連した。24 時間と夜間血圧の組み合わせで作成したヒートマップは、10 年間の脳心血管発症リスクを明瞭に予測していた(公表論文 3)。

#### 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、高齢者の諸問題や広範囲の脳心血管疾患危険因子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) Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Takahisa Murakami, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Ayako Matsuda, Takuo Hirose, Azusa Hara, Taku Obara, Masahiro Kikuya, Kyoko Nomura, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Age-Related Trends in Home Blood Pressure, Home Pulse Rate, and Day-to-Day Blood Pressure and Pulse Rate Variability Based on Longitudinal Cohort Data: The Ohasama Study. J Am Heart Assoc. 2019;8:e012121.

2) Geoffrey Head, Yusuke Sata, Yukata Imai, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Christopher Reid, Barry McGrath, Elena Lukoshkova.

Moderate morning rise in blood pressure has lowest risk of stroke but only in women. J Hypertens. 2019;37:1437–1447.

3) M Wen-Yi Yang, Jesus D Melgarejo, Lutgarde Thijs, Zhen-Yu Zhang, José Boggia, Fang-Fei Wei, Tine W Hansen, Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Jørgen Jeppesen, Eamon Dolan, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Sofia Malyutina, Edoardo Casiglia, Lars Lind, Jan Filipovský, Gladys E Maestre, Yan Li, Ji-Guang Wang, Yutaka Imai, Kalina Kawecka-Jaszcz, Edgardo Sandoya, Krzysztof Narkiewicz, Eoin O'Brien, Peter Verhamme, Jan A Staessen, and the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators.

Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes.

JAMA. 2019;6:322:409-420.

H. 知的所有権の取得状況

なし

## 公表論文要訳 1.

Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Takahisa Murakami, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Ayako Matsuda, Takuo Hirose, Azusa Hara, Taku Obara, Masahiro Kikuya, Kyoko Nomura, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo. Age-Related Trends in Home Blood Pressure, Home Pulse Rate, and Day-to-Day Blood Pressure and Pulse Rate Variability Based on Longitudinal Cohort Data: The Ohasama Study *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012121

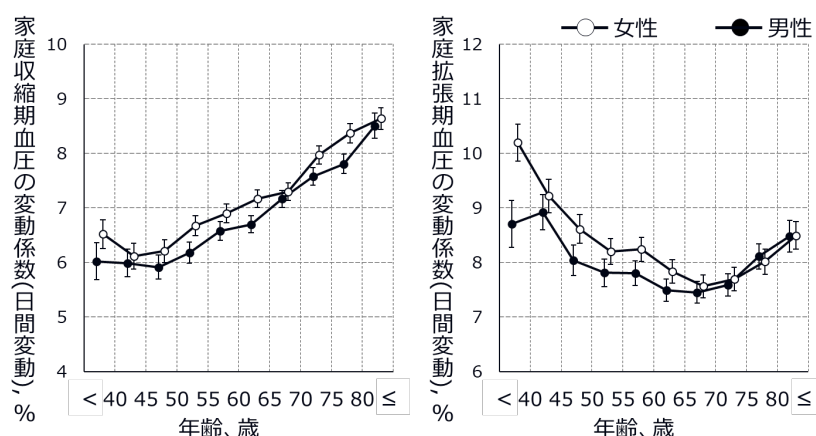
【背景】加齢に伴う血圧の変化に関するデータは、将来の血圧を予測する上で有用な情報である。しかし、加齢に伴う診察室外血圧および血圧日間変動の推移に関する情報は限られている。そこで本研究では、大迫コホート研究の縦断調査で捉えられた家庭血圧データを基に、家庭血圧・脈拍値および家庭血圧・脈拍日間変動の加齢に伴う推移を明らかにすることを目的とした。

【方法】対象者は、岩手県花巻市大迫町在住で、1988～1995年の調査とその後の調査に参加し、計2回以上の朝の家庭血圧データが得られた35歳以上の1,665名（平均56.2歳、男性36.0%）である。家庭血圧・脈拍値および日間変動は、それぞれ、1観測点あたり約4週間測定の平均値および変動係数（個人内測定値標準偏差/平均値×100, %）と定義した。は、説明変数として性、5歳毎の年齢カテゴリ、body mass index、喫煙、飲酒、糖尿病、脂質異常症、脳心血管疾患既往、降圧薬治療、および性×年齢カテゴリ、反復効果として年齢カテゴリを設定した線形混合モデルによる反復測定解析を行った。

【結果】平均追跡期間15.9年間で、5,438観測点の家庭血圧値が得られた。家庭収縮期血圧は40歳未満の男性123.2 mmHg：女性115.4 mmHgから85歳の男性143.2 mmHg：女性145.9 mmHgまで一貫して上昇していた。家庭拡張期血圧は、男性では55–59歳の83.2 mmHg、女性では65–69歳の78.4 mmHgをピークとした逆U字型の推移を示した。収縮期血圧日間変動は40歳から80歳以上まで一貫して上昇していたが、拡張期血圧日間変動は65–69歳を底とするU字型の推移を示した（図）。家庭脈拍は、35–39歳の男性72.0 bpm：女性72.9 bpmから75–79歳の男性63.9 bpm：女性66.5 bpmまで概ね一貫して低下していた。脈拍日間変動は、男性では40歳未満の10.3%から80歳以上の7.8%まで一貫して低下、女性では40歳以下の8.8%から65–69歳の7.7%まで緩やかに低下した後80歳にかけて約0.3%上昇していた。

【結論】本研究で認められた加齢と血圧の関連は、これまでの診察室血圧に基づく報告とほぼ一致していた。拡張期血圧のピークが男性に比べ女性で10歳ほど遅く、これは女性で動脈硬化が進展しにくいことを反映して

いる可能性がある。また、血圧日間変動の加齢に伴う推移が収縮期血圧と拡張期血圧と異なることから、収縮期と拡張期血圧の日間変動には異なるメカニズムが関わっている可能性が考えられる。



## 公表論文要訳 2.

Geoffrey Head, Yusuke Sata, Yukata Imai, Masahiro Kikuya, Takayoshi Ohkubo, Christopher Reid, Barry McGrath, Elena Lukoshkova. Moderate morning rise in blood pressure has lowest risk of stroke but only in women. *J Hypertens.* 2019;37:1437-1447.

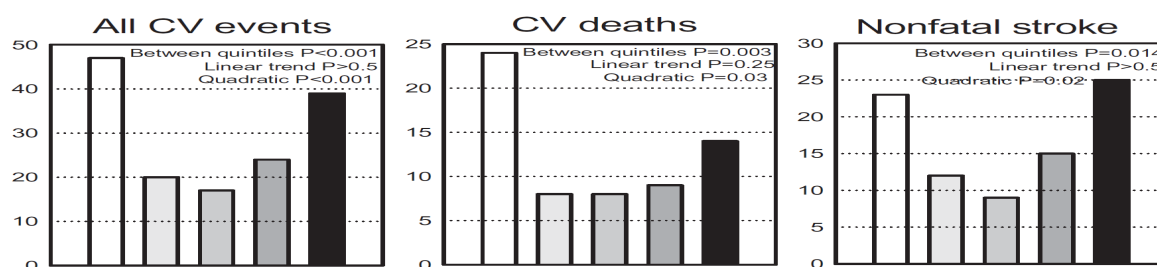
【目的】起床前後の時間帯は脳卒中、心筋梗塞、突然死の好発時間帯として知られ、朝の血圧の急上昇との関連が注目されてきた。荻尾らは朝の血圧の急上昇の指標として、起床後 2 時間の血圧と夜間の最低血圧との差をモーニングサージと定義し、その高値が脳卒中リスクと関連することを示した。大迫研究においても起床前後の 2 時間の血圧の差をモーニングサージとして、出血性脳卒中との関連を明らかにした。以上のような夜間から起床後にかけての血圧の差に注目する研究の他に、夜間から起床後にかけての血圧のスロープの傾きを朝の血圧の急上昇の指標として予後を検討する研究もある。今回我々は朝の血圧の急上昇を総合的に捉える指標として、両者つまり差と傾きを乗じた指標を血圧サージパワーとして予後予測能を検討した。

【方法】岩手県花巻市大迫町の住民 1,535 名を平均 16.6 年追跡し、自由行動下血圧で捉えられた血圧サージパワーの予後予測能を検討した。血圧サージパワーを求めるため 24 時間にわたる個人ごとの血圧推移を以下のモデルにフィッティングさせた。本モデルは血圧の生データとの適合度が、一般的に汎用されるコサイナー法よりも高いという利点がある。なお、 $x$ :時刻、 $y$ :血圧、 $e$ :自然対数、 $P1 \sim P6$ :定数である。就寝中血圧 - 覚醒中血圧の差は  $P2$ 。起床時の血圧上昇速度である傾きは本モデルの時間微分で与えられ  $P2 \times P5 \div 4$  である。そのため、血圧サージパワーは両者を乗じた  $P2 \times P2 \times P5 \div 4$  として算出した。

$$\hat{y} = P1 + \frac{P2}{1 + e^{P3(P4-x)}} + \frac{P2}{1 + e^{P5(P6-x)}}$$

【結果】血圧サージパワーは、男性では脳心血管疾患発症割合と明確な関連を示さなかったが、女性において全脳心血管疾患イベント、脳心血管死亡および非致死性脳卒中発症リスクと U 字型の関連を示し、年齢、夜間の平均血圧、および喫煙状況で調整後も U 字型の関連は有意であった。降圧薬内服していない女性に限定しても同様の傾向であった。

【結論】血圧サージパワーと脳心血管病の予後との関連の機序として、モーニングサージと血管壁のずり応力 (shear stress) との関連や、筆者らが過去に報告した血圧サージパワーと交感神経系の亢進との関連の関与が想定されるが、血圧サージパワーの予後予測能が、男性ではなく女性のみ明瞭である理由は不明であり今後の研究が待たれる。結論として、女性では血圧サージパワーが独立した脳心血管疾患発症の予測因子になる可能性が示唆された。



図：女性 (N=971) における血圧サージパワーの 5 均等分割と全脳心血管イベント数、脳心血管死亡数、および非致死性脳卒中の発症数。年齢、夜間の平均血圧、および喫煙状況で調整後の Quadratic P が有意であり U 字型の関連を示している。

### 公表論文要訳 3.

Wen-Yi Yang, Jesus D Melgarejo, Lutgarde Thijs, Zhen-Yu Zhang, José Boggia, Fang-Fei Wei, Tine W Hansen, Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Jørgen Jeppesen, Eamon Dolan, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Sofia Maljutina, Edoardo Casiglia, Lars Lind, Jan Filipovský, Gladys E Maestre, Yan Li, Ji-Guang Wang, Yutaka Imai, Kalina Kawecka-Jaszcz, Edgardo Sandoya, Krzysztof Narkiewicz, Eoin O'Brien, Peter Verhamme, Jan A Staessen, and the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019;6:322:409-420.

【目的】 24 時間にわたる自由行動下血圧測定値は強い脳心血管病予後予測因子であることが知られているが、そのうち昼間、夜間、24 時間平均値のいずれが優れているかは不明確であった。本研究では、大迫研究コホートデータを含む世界 13 地域の一般地域住民 11135 名の国際共同研究データベース IDACO において、24 時間自由行動下血圧ならびに関連医療情報と脳心血管イベント（発症・死亡）との関連を解析した。

【方法】 IDACO では、関連コホート研究の individual participant data (IPD)を、Leuven 大学臨床研究センターで集約・統合している。今回、メタ解析の手法でベースラインの各種血圧レベルと脳心血管イベントとの関係を、各種危険因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを適用して解析・比較した。

【結果】 平均 14 年間の追跡期間中、2836 例の脳心血管イベントを認めた。追跡開始時に測定された自由行動下血圧ならびに診察室血圧と追跡中の脳心血管イベントとの関連を比較した結果、24 時間ならびに夜間の自由行動下血圧値が高値である対象者が脳心血管イベントを最も高率に起こしていることが明らかとなった。

本結果を図示したヒートマップでは、24 時間と夜間の自由行動下血圧値の組み合わせによって、10年間の脳心血管病発症リスクの高低が明瞭に示された。

【結論】 本結果から、自由行動下血圧測定は夜間を含めた 24 時間に渡って実施すべきであり、その測定値によって将来の脳心血管病の発症可能性を正確に把握し、早期からの血圧管理にしっかり取り組むことが重要であると考えられた。本研究は一般地域住民コホートのデータを基盤に実施されたが、自由行動下血圧測定は我が国でも条件を満たせば保険適用になるため、24 時間自由行動下血圧情報の実地臨床での一層の活用が期待される。

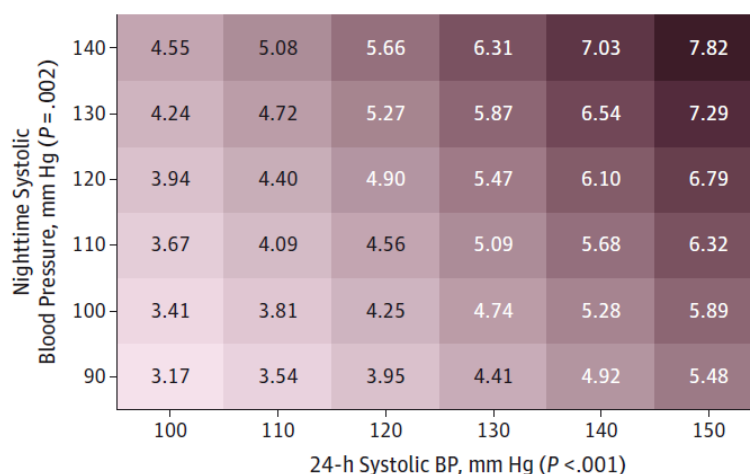


図: 24 時間自由行動下血圧値 (横軸)と夜間血圧値 (縦軸)の、脳心血管病の 10 年リスク。数値は対象 11135 例の分布と各種危険因子で調整した。