

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2021年度分担研究報告書

8. 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	佐藤倫広	東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学・助教
	村上任尚	東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学・助教
	大井 孝	石巻赤十字病院歯科・部長
	中山晋吾	東北医科薬科大学腎臓内分泌内科・助教
	西川智文	京都光華女子大学健康科学部・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。

本年度は、特発性正常圧水頭症の特徴である「くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症」の一般集団における有病率および認知機能低下との関連、口腔関連 QOL 低下と抑うつとの関連、慢性腎臓病にわたる脳卒中発症の生涯リスク、等を明らかにした。

本年度は新型コロナウイルス感染症のため新規データ収集は限定的であったものの、我が国の脳心血管疾患の最大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。

学会(ISH)ガイドラインから2014年米国予防医

**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

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、二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、1986-1987年のパイロット調査を経て、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-2021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。

なお、2020年度は新型コロナウイルス感染症のため家庭血圧測定事業を中止したが、2021年度は研究者がWEBシステムを用いて遠隔で説明を行う等の対策を行い、家庭血圧測定および頭部MRI撮影を再開した。2022年度は、他の事業も含めた再開に向けて、感染予防と事業を両立するための対策について検討中である。

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816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495名、第7期440名(2020年度は中止、2021年度は頭部MRI・脈波伝播速度・心電図のみ実施)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、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(2020年度・2021年度は中止)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、東北医科薬科大学等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. 特発性正常圧水頭症の特徴である Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症; DESH)の一般集団における有病率は0.65%であった。DESHの存在は認知機能低下と正に関連していた。DESHの新規出現は観察開始時の脳室拡大の有無とは関連していなかった(公表論文1)。
2. ベースライン調査時の口腔関連 QOL 低下と抑うつとの関連(横断的検討)、および4年後の抑うつ発生との関連(縦断的検討)について検討した。口腔関連 QOL の低下がベースライン調査時の抑うつ状態と関連するのみでなく、4年後の抑うつ発生とも有意な関連を認めたことから、口腔関連 QOL の低下が抑うつの危険因子あるいは予測因子である可能性が示された(公表論文2)。
3. 慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)がもたらす脳卒中発症の生涯リスク(lifetime risk: LTR)を算出した。基準年齢を45歳とした男・女の脳卒中発症 LTR は CKD 非有病の高血圧者で 37.9%・27.3%、CKD 有病の非高血圧者で 34.1%・29.8%であり、CKD は高血圧と同等に脳卒中発症 LTR に寄与していた(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。なお、2020年度は、新型コロナウイルス感染症のため家庭血圧測定事業を中止し、2021年度も完全再開には至らなかった。今後の完全再開に向けて、感染予防と事業を両立するための対策について検討し、経過も次年度以降に報告したいと考えている。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Tomofumi Nishikawa, Ichiro Akiguchi, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Mikio Hirano, Aya Hosokawa, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Kyoko Nomura, Atsushi Hozawa, Naomi Miyamatsu, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

The association of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus with cognitive deficit in a general population: the Ohasama study. Scientific Reports. 2021 Aug 23;11(1):17061. doi: 10.1038/s41598-021-95961-0.

2) Takashi Ohi, Takahisa Murakami, Takamasa Komiyama, Yoshitada Miyoshi, Kosei Endo, Takako Hiratsuka, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai, Makoto Watanabe, Takayoshi Ohkubo, Yoshinori Hattori.

Oral health-related quality of life is associated with

the prevalence and development of depressive symptoms in older Japanese individuals: The Ohasama Study.

Gerodontology. 2021 May 19. doi: 10.1111/ger.12557.

3) Shingo Nakayama, Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Takahisa Murakami, Kei Asayama, Azusa Hara, Takuo Hirose, Atsuhiko Kanno, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Masahiro Kikuya, Takefumi Mori, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai,

Takayoshi Ohkubo.

Lifetime risk of stroke stratified by chronic kidney disease and hypertension in the general Asian population: the Ohasama study.

Hypertension Research. 2021 Jul;44(7):866-873. doi: 10.1038/s41440-021-00635-z.

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

## 公表論文要訳 1.

Nishikawa T, Akiguchi I, Satoh M, Hara A, Hirano M, Hosokawa A, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Nomura K, Hozawa A, Miyamatsu N, Imai Y, Ohkubo T.

The association of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus with cognitive deficit in a general population: the Ohasama study.

Sci Rep. 2021 Aug 23;11(1):17061. doi: 10.1038/s41598-021-95961-0.

**【背景】** Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 ; DESH)は特発性正常圧水頭症の特徴である。本研究では、一般集団における有病率を調べ、DESH の存在や伸展と認知機能低下との関係を調べた。

**【方法】** 大迫研究にて磁気共鳴画像診断 (MRI) を受けられた 1,590 名の参加者の内、本研究の対象となった 1,384 名のデータを利用した。Mini-Mental State Examination (ミニメンタルステート検査; MMSE)が 25 以下の方を軽度認知障害(MCI)と仮定し、DESH の有無は MRI から評価した。DESH の有無、Evans Index(EI)と認知機能低下の関連性について多変量解析を行った。更に、DESH の出現と認知機能低下及び DESH の進展と認知機能低下についても評価した。

**【結果】** 9 名(0.65%)の方に DESH が見られ、その内 7 人に認知機能低下が見られた。関係する要因を調整してロジスティック回帰分析を行ったところ、DESH の存在は認知機能低下と関係していた(odds ratio; 8.50 [95% confidence interval: 1.61- 44.88])。更に、追跡の MRI を受けられた 669 名を調べたところ、4 名において新たに DESH が認められたが EI>0.3 であったかどうかと DESH の出現の関係は認めなかった。また、既存の DESH が認められた方 9 名の内 2 名の追跡が出来たが MMSE や EI の悪化は認められなかった。

**【結論】** 本研究では、DESH の存在と認知機能低下に正の関連が認められた。DESH は EI>0.3 とは独立して出現しており、脳室拡大と DESH の組み合わせさせた伸展が認知機能低下に影響すると推測された。

## 公表論文要訳 2.

Ohi T, Murakami T, Komiyama T, Miyoshi Y, Endo K, Hiratsuka T, Satoh M, Asayama K, Inoue R, Kikuya M, Metoki H, Hozawa A, Imai Y, Watanabe M, Ohkubo T, Hattori Y.

Oral health-related quality of life is associated with the prevalence and development of depressive symptoms in older Japanese individuals: The Ohasama Study.

Gerodontology. 2021 May 19. doi: 10.1111/ger.12557.

【目的】本研究では、地域在住中高齢者を対象とした4年間の前向きコホートを用い、ベースライン調査時の口腔関連QOL低下と抑うつとの関連（横断的検討）、および4年後の抑うつ発生の関連（縦断的検討）について検討した。

【方法】岩手県花巻市大迫町在住の55歳以上の住民に対し、ベースライン調査として口腔関連QOL (Oral impacts on daily performances: OIDP)と抑うつ傾向 (Zung Self-rating depression scale: SDS)を調査し、さらにその4年後に同様の追跡調査を実施した。口腔関連QOLは10項目の質問からなるOIDPにおいて、1項目でも日常生活に支障がある場合をQOLの低下ありとした。抑うつはSDSが40点以上(80点満点)を抑うつありとした。解析には多重ロジスティック回帰分析を用い、口腔関連QOLを独立変数とし、年齢、性、BMI、既往歴(脳血管疾患、心疾患、糖尿病)、喫煙、飲酒、学歴、認知機能、ベースライン時のSDS得点、現在歯数、過去1年の歯科受診歴を交絡因子とした。

【結果】横断的検討の対象者669人中、74人に抑うつが認められた。多重ロジスティック回帰分析の結果、口腔関連QOLの低下は抑うつ状態と有意に関連しており、オッズ比(95%信頼区間)は5.17(2.99-8.95)であった。縦断的検討はベースライン調査時に抑うつが無く、4年後の追跡調査を受診した296人を対象とした。追跡調査の結果、対象者のうち12人に抑うつの発生を認めた。抑うつ発生を認めた者は認めなかった者に比べ有意にベースライン時のSDSが高値で、口腔関連QOL低下の割合が高かった。口腔関連QOLの低下はSpeaking、Relaxing、Smiling、Emotional stabilityの項目に強く見られた。ベースライン時の口腔関連QOLの低下と4年後の抑うつ発生は、交絡因子での補正後も有意な関連を示し、オッズ比(95%信頼区間)は6.00(1.38-26.09)であった。

【結論】口腔関連QOLの低下がベースライン調査時の抑うつ状態と関連するのみでなく、4年後の抑うつ発生とも有意な関連を認めたことから、口腔関連QOLの低下が抑うつの危険因子あるいは予測因子である可能性が示された。また、これまで既に、主観的健康感の不良が抑うつの発生に関わることがメタ解析により示されているが、口腔の不健康感もまた、充実した食生活を損ねるだけでなくコミュニケーションや審美の問題を介して高齢者の精神的な不活発に影響する可能性が示唆された。

公表論文要訳 3.

Nakayama S, Satoh M, Metoki H, Murakami T, Asayama K, Hara A, Hirose T, Kanno A, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Kikuya M, Mori T, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T.

Lifetime risk of stroke stratified by chronic kidney disease and hypertension in the general Asian population: the Ohasama study.

Hypertens Res. 2021 Jul;44(7):866-873. doi: 10.1038/s41440-021-00635-z.

【目的】生涯リスク(lifetime risk: LTR)は、ある時点の年齢から死亡するまでに疾患を発症する確率を示した指標であり、一般市民が理解しやすい指標として注目されている。しかし、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)がもたらす脳卒中発症 LTR を算出した報告はない。本研究では、CKD の脳卒中発症 LTR を高血圧の有無別に算出した。

【方法】岩手県花巻市大迫町住民 1,525 名 (平均 63.1 歳、女性 66.0%) を対象に LTR を算出した。その際、死亡による脱落を競合リスクとして調整した。CKD は推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満、かつ/または尿蛋白陽性と定義し、高血圧は収縮期/拡張期血圧≥140/≥90 mmHg、かつ/または降圧薬内服と定義した。

【結果】平均 16.5 年の追跡中、238 例の脳卒中発症を認めた。基準年齢を 45 歳とした 10 年リスクは 0.0%であったが、男・女の LTR は CKD 非有病かつ非高血圧者で 20.9%・14.5%、CKD 非有病の高血圧者で 37.9%・27.3%、CKD 有病の非高血圧者で 34.1%・29.8%、CKD と高血圧ともに有病者で 38.4%・36.4%であった(図)。これらの LTR は基準年齢が高齢ほど低値を示した(図)。

【結論】CKD は高血圧と同等に脳卒中発症 LTR に寄与し、より若年からの CKD と高血圧の予防が脳卒中抑制に重要と考えられた。

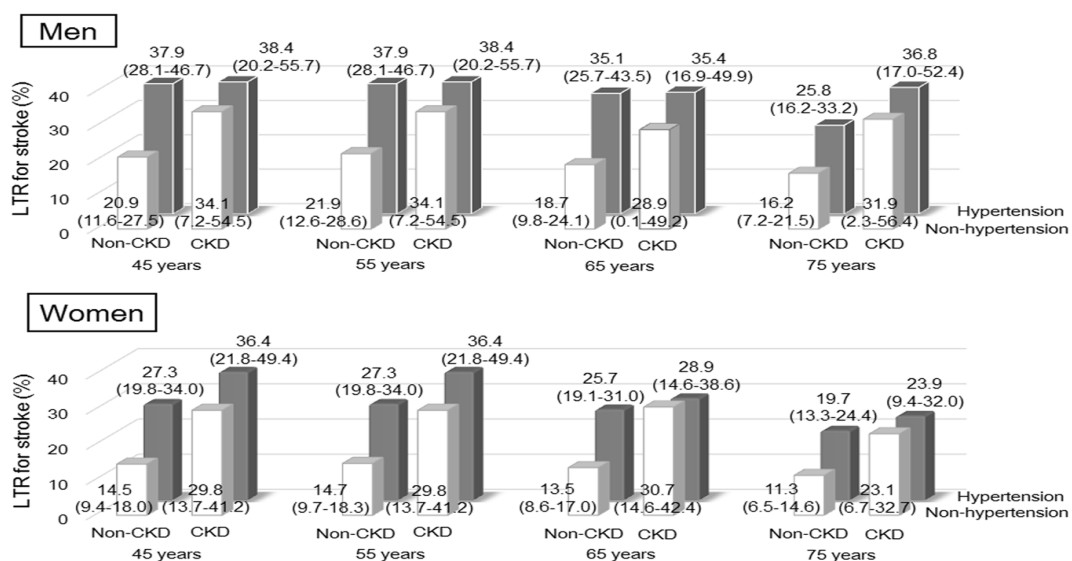


図 基準年齢を 45、55、65、および 75 歳とした男女での各グループの脳卒中発症 LTR