

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「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)」 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
小宮山貴将 東北大学大学院歯学研究科加齢歯科学分野・助教
辰巳友佳子 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・講師

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、家庭血圧値に基づいて構築した家庭高血圧発症予測モデルは妥当性があること、24 時間蓄尿中 Na/K 比 Na/K 比が 24 時間血圧や昼間血圧よりも朝晩の家庭血圧と強く関連すること、歯科定期受診をしていない者・歯周炎保有者において頸動脈アテローム性動脈硬化病変が進行していること、就寝前の孤立性収縮期高血圧および診察室収縮期拡張期高血圧は耐糖能低下と関連すること、等を明らかにした。

過去 2 年間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、本年度は収集を再開できた。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、今後の最新データ収集および追跡継続を通じ、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、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)、2022年(第8期)の8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、参加人数制限等の感染予防を行い、従前とほぼ同様に事業を再開した。

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、第8期142名(継続中)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)、第8期63名(以前と同様に継続中)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、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。なお、第8期からは、感染対策・対象者の負担等を考慮してOGTTを中止し、持続自己血糖測定器(リブレ)による10日間の持続血糖測定を、空腹時採血による血糖・糖代謝関連因子測定とともに開始した。第8期は52名(継続中)が参加した。

(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. 家庭高血圧(家庭血圧 $\geq 135/\geq 85$ mmHgまたは降圧薬内服)を有さない978名の追跡データを用いて、家庭血圧に基づく高血圧発症をエンドポイントとした家庭高血圧発症5年/10年予測モデルを作成した。性別、年齢、肥満度、喫煙、診察室収縮期血圧、ベースライン時の家庭血圧を用いて構築し、良好な識別能を確認した(公表論文1)。

2. 35歳以上の住民を対象に、Na(mmol per L)/K(mmol per L)で計算された24時間蓄尿中Na/K比と早朝と晩の家庭血圧、24時間血圧、昼間血圧、および夜間血圧との関連を、調整した共分散分析および重回帰分析で解析した。尿中Na/K比は、24時間血圧や昼間血圧よりも朝晩の家庭血圧と強く関連していた。一方、尿中Na/K比は夜間血圧とは関連しなかった。尿中Na/K比は、覚醒時血圧、特に家庭血圧のような

安定した条件下で測定された血圧値と関連する可能性がある(公表論文2)。

3. 歯科定期受診の有無、歯周炎および現在歯数とアテローム性動脈硬化との関連を、55歳以上の住民を対象に横断的に検討した。歯科定期受診をしていないこと、および歯周炎を有することは、多変量調整においても独立して頸動脈アテローム性動脈硬化を有するリスクと関連していた(公表論文3)。

4. 高血圧、糖尿病ともに未治療である者において、家庭血圧および診察室血圧の収縮期・拡張期血圧値とOGTTによる血糖値及びインスリン作用指標との関連を検討した。就寝前の孤立性収縮期高血圧および診察室収縮期拡張期高血圧と、耐糖能低下と関連する可能性が示唆された(公表論文4)。

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、2022年度は、新型コロナ感染症のため中止または縮小していた事業を再開したが、感染対策のため参加人数制限を行っている関係で十分な人数に対しての実施は未だ困難であった。今後に向けて、よりよい方策を検討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) Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Takahisa Murakami, Yukako

Tatsumi, Azusa Hara, Megumi Tsubota-Utsugi, Takuo Hirose, Ryusuke Inoue, Kyoko Nomura, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo. Prediction Models for the 5- and 10-Year Incidence of Home Morning Hypertension: The Ohasama Study.

Am J Hypertens. 2022 Apr 2;35(4):328-336. doi: 10.1093/ajh/hpab177.

2) Tomoko Muroya, Michihiro Satoh, Takahisa Murakami, Shingo Nakayama, Kei Asayama, Takuo Hirose, Yukako Tatsumi, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Azusa Hara, Mana Kogure, Naoki Nakaya, Kyoko Nomura, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Atsushi Hozawa, Takayoshi Ohkubo.

Association between urinary sodium-to-potassium ratio and home blood pressure and ambulatory blood pressure: the Ohasama study.

J Hypertens. 2022 May 1;40(5):862-869. doi: 10.1097/HJH.0000000000003087. Epub 2022 Feb 14.

3) Sho Yamada, Takamasa Komiyama, Takashi Ohi, Takahisa Murakami, Yoshitada Miyoshi, Kosei Endo, Takako Hiratsuka, Azusa Hara, Michihiro

Satoh, Yukako Tatsumi, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Atsushi Hozawa, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo, Yoshinori Hattori.

Regular dental visits, periodontitis, tooth loss, and atherosclerosis: The Ohasama study. J Periodontal Res. 2022 Jun;57(3):615-622. doi: 10.1111/jre.12990. Epub 2022 Apr 6.

4) Yukako Tatsumi, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Takahisa Murakami, Takuo Hirose, Azusa Hara, Megumi Tsubota-Utsugi, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Kyoko Nomura, Hirohito Metoki, Atsushi Hozawa, Hideki Katagiri, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Association of home and office systolic and diastolic hypertension with glucose metabolism in a general population: the Ohasama study.

J Hypertens. 2022 Jul 1;40(7):1336-1343. doi: 10.1097/HJH.0000000000003145.

H. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要訳 1.

○ Satoh M, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Murakami T, Tatsumi Y, Hara A, Tsubota-Utsugi M, Hirose T, Inoue R, Nomura K, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T.

Prediction Models for the 5- and 10-Year Incidence of Home Morning Hypertension: The Ohasama Study. Am J Hypertens. 2022 Apr 2;35(4):328-336. doi: 10.1093/ajh/hpab177.

【目的】高血圧発症予測モデルがこれまで報告されているが、いずれも診察室や健診時に測定される随時血圧に基づく結果である。本研究では、家庭血圧に基づく高血圧発症をエンドポイントとした家庭高血圧発症5年/10年予測モデルを構築した。

【方法】岩手県花巻市大迫町の住民で家庭高血圧（家庭血圧 $\geq 135/\geq 85$ mmHg または降圧薬内服）を有さない978名の追跡データを解析に用いた（女性: 69.9%、年齢: 53.3歳）。対象者を居住地区によって2群に分割し、Derivation コホートで予測モデルの構築、Validation コホートで予測モデルの妥当性を確認した。妥当性の確認として、Harrell の C 統計量に基づく識別能、および予測値と実測値の比較（Calibration プロット）による較正能の2点を検証した。

【結果】Derivation コホートでは、Cox モデルを用いて、性別、年齢、肥満度、喫煙、診察室収縮期血圧（SBP）、ベースライン時の家庭血圧が、新規発症の家庭高血圧発症の有意なリスク因子として選択された。Derivation コホートで有意な危険因子を含むモデルを用いた場合、5年/10年家庭高血圧発症リスクを目的変数とした Harrell の C 統計量は、Validation コホートでそれぞれ0.7637 (0.7195-0.8100) / 0.7308 (0.6932-0.7677) であった。また、5年/10年家庭高血圧の観測発症率と予測発症率の回帰直線の傾きは

1.10/1.02、切片は-0.04/0.06であり、良好な較正能も認められた（図に10年発症確率を使った結果を示す）。ベースライン時家庭血圧レベルを含まないモデルも作成したが、Harrell の C 統計量は0.6689 (0.6266-0.7067) と低い識別能が認められた。

【結論】本研究の家庭高血圧発症予測モデルの利用により、具体的な値をもって家庭高血圧発症リスクを対象者へ提示でき、ひいてはより効果的な生活習慣は正と血圧管理につながると考えられる。

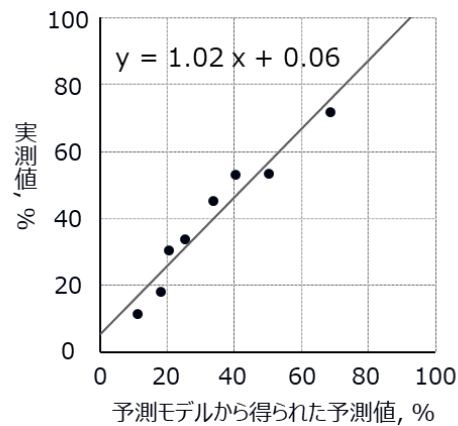


図. 10年間の家庭高血圧発症確率 (Validationコホート) 予測値で対象者を10分割し各群の発症確率平均値をプロットした。1~3群は発症数少ないため1群に統合した。

公表論文要訳 2.

○ Muroya T, Satoh M, Murakami T, Nakayama S, Asayama K, Hirose T, Tatsumi Y, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Hara A, Kogure M, Nakaya N, Nomura K, Kikuya M, Metoki H, Imai Y, Hozawa A, Ohkubo T.

Association between urinary sodium-to-potassium ratio and home blood pressure and ambulatory blood pressure: the Ohasama study.

J Hypertens. 2022 May 1;40(5):862-869. doi: 10.1097/HJH.0000000000003087. Epub 2022 Feb 14.

【目的】 高血圧は、脳心血管疾患の最大のリスク要因である。ナトリウム(Na)またはカリウム(K)摂取量の比の指標である尿中ナトリウム/カリウム比 (尿中 Na/K 比) が血圧と強く関連することが知られている。しかし、血圧指標として、安定条件下で連日測定される家庭血圧や1日における時間帯別の血圧レベルを反映する 24 時間血圧が存在し、それぞれが血圧の異なる側面を反映している。本研究では、一般地域住民において尿中 Na/K 比と家庭血圧および 24 時間血圧との関連を同一コホート内で明らかにし、尿中 Na/K が強く関連する血圧指標を解明することを目的とした。

【方法】 35 歳以上の岩手県花巻市大迫町在住者を対象に、Na(mmol per L)/K(mmol per L)で計算された 24 時間蓄尿中 Na/K 比と早朝と晩の家庭血圧、24 時間血圧、昼間血圧、および夜間血圧との関連を、年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、降圧薬内服、高脂血症、糖尿病、および脳血管疾患既往で調整した共分散分析 (ANCOVA) および重回帰分析で解析した。

【結果】 対象者 875 人 (平均年齢 60.1±10.9 歳、男性 25.5%) を尿中 Na/K 比で 4 等分した Q1(< 3.36)/ Q2(3.36-4.18)/ Q3(4.19-5.25)/ Q4(≥ 5.26)各群の調整後収縮期血圧平均値は、早朝家庭血圧で 121.0/ 122.5/ 122.9/ 125.5 mmHg、晩家庭血圧で 120.1/ 120.6/ 121.3/ 123.8 mmHg、24 時間血圧で 121.6/ 121.0/ 122.8/ 123.4 mmHg、昼間血圧で 127.5/ 126.6/ 128.7/ 129.5 mmHg であり有意な群間差が認められたが (ANCOVA $P < 0.05$)、夜間血圧では認められなかった (ANCOVA $P \geq 0.25$)。収縮期血圧で、早朝家庭血圧と 24 時間血圧または昼間血圧を同時にモデルに入れた重回帰分析では、いずれも早朝家庭血圧のみが尿中 Na/K 比と有意に関連した ($P < 0.005$)。同様に、早朝家庭収縮期血圧を晩家庭収縮期血圧に置き換えた解析を行ったが、晩家庭血圧が 24 時間または昼間収縮期血圧よりも強く尿中 Na/K 比と関連していた。

【結論】 尿中 Na/K 比は、24 時間血圧や昼間血圧よりも朝晩の家庭血圧と強く関連していた。一方、尿中 Na/K 比は夜間血圧とは関連しなかった。尿中 Na/K 比は、覚醒時血圧、特に家庭血圧のような安定した条件下で測定された血圧値と関連する可能性がある。家庭高血圧の患者においては尿中 Na/K 比を評価する必要があること、そして、家庭血圧に影響する要因は 24 時間血圧に影響する要因と異なることが示唆された。

公表論文要訳 3.

○ Yamada S, Komiyama T, Ohi T, Murakami T, Miyoshi Y, Endo K, Hiratsuka T, Hara A, Satoh M, Tatsumi Y, Inoue R, Asayama K, Kikuya M, Hozawa A, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T, Hattori Y. Regular dental visits, periodontitis, tooth loss, and atherosclerosis: The Ohasama study. J Periodontol Res. 2022 Jun;57(3):615-622. doi: 10.1111/jre.12990. Epub 2022 Apr 6.

【目的】 これまでに歯科定期受診、歯周炎および現在歯数とアテローム性動脈硬化との関連を検討した研究はほとんどない。本研究の目的は、歯科定期受診の有無、歯周炎および現在歯数とアテローム性動脈硬化との関連を、地域在住の一般住民を対象に横断的に検討することである。

【方法】 本研究の参加者は、岩手県花巻市大迫町に在住する 55 歳以上の地域一般住民である。曝露因子は、歯科定期受診、パノラマ X 線撮影より算出した歯槽骨吸収率および the Centers for Disease Control/American Academy of Periodontology (CDC/AAP) によって定義された歯周炎および現在歯数とした。アウトカムはアテローム性動脈硬化とし、内膜中膜複合体厚の最大値が 1.1mm 以上もしくはアテローム性プラークを検出した場合と定義した。共変量は、年齢、性別、Body Mass Index、疾患既往歴、服薬状況、収縮期および拡張期血圧、喫煙、飲酒、教育歴とした。

【結果】 602 名の参加者のうち、アテローム性動脈硬化を有する者は 117 名であった。全ての共変量で調整した多変量解析の結果、歯科定期受診をしていないものは、歯科受診をしているものと比較して、アテローム性動脈硬化を有するオッズ比 (95%信頼区間) は 2.16 (1.03-4.49) であった。歯槽骨吸収率について、その最大値の第 1 四分位群と比較して、第 2、第 3、第 4 四分位群のオッズ比 (95%信頼区間) は、それぞれ 1.15 (0.65-2.30)、0.65 (0.32-1.35)、1.57 (0.81-3.01) であった。CDC/AAP 分類について、歯周炎を認めないまたは軽度歯周炎と比較して、中等度および重度歯周炎のオッズ比 (95%信頼区間) はそれぞれ 2.48 (0.61-10.1)、4.26 (1.01-17.5) であった。現在歯数について、20 歯以上群と比較して、10-19 歯群および 1-9 歯群のオッズ比 (95%信頼区間) はそれぞれ 1.77 (1.004-3.12)、0.96 (0.52-1.80) であった。

【結論】 日本の地域在住一般住民において、歯科定期受診をしていないこと、および歯周炎を有することは、アテローム性動脈硬化と関連していた。

公表論文要訳 4.

○ Tatsumi Y, Satoh M, Asayama K, Murakami T, Hirose T, Hara A, Tsubota-Utsugi M, Inoue R, Kikuya M, Nomura K, Metoki H, Hozawa A, Katagiri H, Imai Y, Ohkubo T.

Association of home and office systolic and diastolic hypertension with glucose metabolism in a general population: the Ohasama study.

J Hypertens. 2022 Jul 1;40(7):1336-1343. doi: 10.1097/HJH.0000000000003145.

【目的】

高血圧と糖尿病は合併頻度が高いが、治療開始前の血圧と耐糖能との関連の詳細は明らかにされていない。そこで本研究は、高血圧、糖尿病ともに未治療である者において、家庭血圧および診察室血圧の収縮期・拡張期血圧値と経口ブドウ糖負荷試験による血糖値及びインスリン作用指標との関連を検討することを目的とした。

【方法】

対象は、大迫研究にて 1997-2019 年の間に家庭血圧を 5 日以上測定し、家庭血圧測定から半年以内に 75g 経口ブドウ糖負荷試験も受けた、高血圧および糖尿病の治療を受けていない 35 歳以上の大迫住民 646 名であった。朝の家庭血圧、就寝前の家庭血圧、診察室血圧のそれぞれより、正常血圧、孤立性収縮期高血圧、孤立性拡張期高血圧、収縮期拡張期高血圧を定義した。各高血圧群における空腹時、糖負荷 30、60、120 分後血糖値、インスリン抵抗性指標（homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)、Matsuda-DeFronzo index）、インスリン分泌指標（HOMA- β 、インスリン分泌指数）の推定平均値を共分散分析より算出し、正常血圧群と比較した。

【結果】

対象者の平均年齢は 62.4 歳、男性 187 名、女性 459 名であった。朝の家庭血圧では、正常血圧～収縮期拡張期高血圧の人数はそれぞれ 459 名、25 名、81 名、71 名で、正常血圧と各高血圧群とに耐糖能の有意な差は見られなかった。就寝前の家庭血圧では、各高血圧群の人数は同様に、547 名、18 名、54 名、27 名で、正常血圧と比較し、孤立性拡張期血圧で糖負荷 120 分後血糖値、HOMA-IR（高いほど肝臓におけるインスリン抵抗性が高い）が有意に高く、Matsuda-DeFronzo index（低いほど全身におけるインスリン抵抗性が高い）が有意に低かった。診察室血圧では、各高血圧群の人数は同様に、415 名、13 名、145 名、73 名で、正常血圧と比較し、収縮期拡張期高血圧で全血糖値、HOMA-IR が有意に高く、Matsuda-DeFronzo index が有意に低かった。

【結論】本研究より、高血圧、糖尿病未治療者において、就寝前の孤立性収縮期高血圧および診察室収縮期拡張期高血圧と、耐糖能の低下に関連がある可能性が示唆された。高血圧の中でも特に孤立性拡張期高血圧については該当人数が少なく、今後他の研究における検討が必要である。