

令和5年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの
評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006)」
分担研究報告書

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	山口 哲史	東北大学大学院歯学研究科加齢歯科学分野・准教授
	佐藤 倫広	東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学・講師
	野村 恭子	秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座・教授
	中山 晋吾	東北医科薬科大学腎臓内分泌内科・助教

研究要旨:

大迫（おおはさま）コホート研究は、家庭における自己測定血圧（家庭血圧）および24時間自由行動下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、軽度の歯周炎患者では歯の数が少ないほど左海馬の萎縮速度が速いが、重度の歯周炎患者では歯の数が多いほど萎縮速度が速いこと、妊娠・出産回数が多い女性で脳および頸動脈の潜在的な動脈硬化が進展していること、白衣効果の低い長期再現性には診察室血圧のばらつきが大きく寄与していること、家庭高血圧発症10年予測モデルに24時間収縮期血圧を加えることで予測モデルが改善すること、等を明らかにした。

わ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

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4500人(2023年)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、従前に近い形で事業を再開した。2023年度は、制限もほぼ撤廃し、従前どおりの形態で実施している。

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816名、第8期290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163名(以前と同様に実施)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、眼底、腹囲、認知機能検査(ミニメンタルテスト)、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

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128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. 認知機能低下のない55歳以上の一般住民172名を対象として、歯周炎の重症度と現在歯数が4年後の海馬萎縮に及ぼす影響を縦断的に検討した。軽度の歯周炎患者では歯の数が少ないほど左海馬の萎縮速度が速かったが、重度の歯周炎患者では歯の数が多ほど萎縮速度が速かった。これより、単に多くの歯を残すだけでなく、歯周炎のない健康な歯を多く残すことの認知症予防における重要性が示唆された(公表論文1)。

2. 1998年時点で55歳以上の女性を対象に女性特有の生殖ライフイベントと脳および頸動脈における潜在的動脈硬化との関連を横断的に検討した。妊娠・出産回数が多い女性で潜在的動脈硬化が進展していることが示された(公表論文2)。

3. 高血圧未治療の一般住民153名を対象に、家庭血圧によって捉えられる白衣効果の、4年後の再現性について検討した。白衣効果の集団における平均値はベースラインと4年後でほぼ一致していた。しかし、級内相関係数の値からは白衣効果の4年後の再現性は良好とは言えなかった。家庭血圧に比べ、診察室血圧の4年後の再現性が低いことから、白衣効果の低い長期再現性には診察室血圧のばらつきが大きく寄与していることが示唆された(公表論文3)。

4. 高血圧のない住民410名を対象に、24時間収縮期血圧と家庭高血圧発症(家庭血圧 $\geq 135/\geq 85$ mmHg または降圧治療開始)との関連を検討した。24時間収縮期血圧が家庭高血圧発症に関連し、家庭高血圧発症10年予測モデルに24時間収縮期血圧を加えることで、予測モデルが改善した。家庭血圧と24時間血圧が相互に関連することが示された(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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Satoshi Yamaguchi, Takahisa Murakami, Michihiro Satoh, Takamasa Komiyama, Takashi Ohi, Yoshitada Miyoshi, Kosei Endo, Takako Hiratsuka, Azusa Hara, Yukako Tatsumi, Tomoko Totsune, Kei Asayama, Masahiro Kikuya,

Kyoko Nomura, Atsushi Hozawa, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Makoto Watanabe, Takayoshi Ohkubo, Yoshinori Hattori. Associations of Dental Health With the Progression of Hippocampal Atrophy in Community-Dwelling Individuals: The Ohasama Study.

Neurology. 2023 Sep 5;101(10):e1056-e1068. doi: 10.1212/WNL.0000000000207579.

2) Wakana Sato, Kyoko Nomura, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Megumi Tsubota-Utsugi, Takahisa Murakami, Kei Asayama, Yukako Tatsumi, Yuki Kobayashi, Takuo Hirose, Ryusuke Inoue, Tomoko Totsune, Masahiro Kikuya, Atsushi Hozawa, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Hiroyuki Watanabe, Takayoshi Ohkubo.

Female Reproductive Events and Subclinical Atherosclerosis of the Brain and Carotid Arteriopathy: the Ohasama Study.

J Atheroscler Thromb. 2023 Aug 1;30(8):956-978. doi: 10.5551/jat.63592.

3) Michihiro Satoh, Tomoya Yoshida, Hirohito Metoki, Takahisa Murakami, Yukako Tatsumi,

Takuo Hirose, Kyosuke Takabatake, Megumi Tsubota-Utsugi, Azusa Hara, Kyoko Nomura, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

The long-term reproducibility of the white-coat effect on blood pressure as a continuous variable from the Ohasama Study. Sci Rep. 2023 Mar 27;13(1):4985. doi: 10.1038/s41598-023-31861-9.

4) Shingo Nakayama, Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Takahisa Murakami, Yukako Tatsumi, Kei Asayama, Azusa Hara, Takuo Hirose, Megumi Tsubota-Utsugi, Masahiro Kikuya, Takefumi Mori, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Association Between Ambulatory Blood Pressure and Risk of Home Hypertension in a Normotensive Population: The Ohasama Study. Am J Hypertens. 2023 Feb 24;36(3):151-158. doi: 10.1093/ajh/hpac121.

H. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要訳 1.

○ Yamaguchi S, Murakami T, Satoh M, Komiyama T, Ohi T, Miyoshi Y, Endo K, Hiratsuka T, Hara A, Tatsumi Y, Totsune T, Asayama K, Kikuya M, Nomura K, Hozawa A, Metoki H, Imai Y, Watanabe M, Ohkubo T, Hattori Y.

Associations of Dental Health With the Progression of Hippocampal Atrophy in Community-Dwelling Individuals: The Ohasama Study.

Neurology. 2023 Sep 5;101(10):e1056-e1068. doi: 10.1212/WNL.0000000000207579.

【目的】 歯の喪失や歯周炎はアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の危険因子である可能性が示唆されているが、近年の縦断研究では AD の画像バイオマーカーである海馬萎縮との関連について否定的な結果が報告されている。この矛盾の背景として、重度歯周炎の患者では歯数が多いほど口腔内全体の炎症が増大することで逆に海馬萎縮を惹起している可能性が考えられる。そこで本研究では、地域在住の一般住民を対象として、歯周炎の重症度に依存した現在歯数 (Number of teeth present : NTP) と海馬萎縮との縦断的関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】 本研究では、岩手県花巻市大迫町に在住する認知機能低下のない 55 歳以上の地域一般住民を対象とし、4 年間隔で 2 回、脳 MRI 検査と口腔および全身のデータ収集を行った。海馬体積は MRI から自動関心領域解析によって算出した。歯周炎の指標として平均歯周ポケット深さ (Periodontal probing depth: PD) を用いた。海馬体積の年間対称変化率 (Symmetric percentage change: SPC) を従属変数とし、独立変数に NTP と平均 PD の交互作用項を含む重回帰分析を行った。交互作用の詳細は、Johnson-Neyman 法と単純傾斜分析を用いて検討した。感度分析として、海馬容積に対する NTP、平均 PD、時間の 3 元交互作用を線形混合効果モデルにて解析し、NTP と時間の交互作用は平均 PD の中央値で分割したサブグループで検討した。すべてのモデルにおいて、脱落バイアスを逆確率重み付けにより調整した。

【結果】 172 名のデータを解析した。NTP と平均 PD との質的相互作用が、左海馬の年間 SPC において有意であった。左海馬の年間 SPC に対する NTP の回帰係数は、低レベルの平均 PD (平均-1SD) では正 ($B = 0.038$, $p = 0.026$)、高レベルの平均 PD (平均+1SD) では負 ($B = -0.054$, $p = 0.001$) であった。線形混合効果モデルでも同様の結果が得られ、NTP と時間の交互作用は平均 PD が高いサブグループで有意であった。

【結論】 軽度の歯周炎患者では歯の数が少ないほど左海馬の萎縮速度が速く、重度の歯周炎患者では歯の数が多いほど萎縮速度が速かった。単に多くの歯を残すだけでなく、歯周炎のない健康な歯を多く残すことの重要性が示唆された。

公表論文要訳 2.

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

Female Reproductive Events and Subclinical Atherosclerosis of the Brain and Carotid Arteriopathy: the Ohasama Study.

J Atheroscler Thromb. 2023 Aug 1;30(8):956-978. doi: 10.5551/jat.63592.

【目的】妊娠、出産、初潮・閉経年齢などの女性特有の生殖ライフイベントが脳心血管疾患のリスク因子であることが報告されている。しかし、これらの生殖ライフイベントと脳病変および頸動脈アテローム性動脈硬化との関連に関する報告は乏しい。本研究では、日本人の一般地域住民を対象に、妊娠、出産、初潮・閉経年齢、エストロゲン曝露期間と脳および頸動脈における潜在的動脈硬化との関連を検討した。

【方法】本研究は、1986年に岩手県花巻市大迫町住民を対象として開始された大迫コホート研究の一環である。無症候性脳血管障害として、頭部MRI画像に基づき、白質病変(WMH)およびラクナ梗塞を評価した。頸動脈病変として、超音波検査に基づき、総頸動脈の頸動脈内膜中膜厚(IMT)およびプラークを評価した。質問紙調査によって得られた生殖イベント情報と無症候性脳血管障害および頸動脈肥厚との関連の解析には、共変量で調整したロジスティック回帰分析を用いた。

【結果】1998年時点で55歳以上の女性966名のうち、1992～2008年の頭部MRI撮影を受けた女性は622名(平均年齢: 69.2歳)、1993～2018年に実施された頸動脈超音波検査を受けた女性は711名(平均年齢: 69.7歳)であった。妊娠回数はラクナ梗塞と有意に関連しなかったものの、WMH有病オッズ比(95%信頼区間)は、妊娠回数3回の群に比べ、それぞれ妊娠0～2回の群で1.36(0.80-2.34)、妊娠3回の群で1.30(0.75-2.26)、および妊娠4回以上の群で1.74(1.02-2.98)であった。頸動脈プラーク有病オッズ比(95%信頼区間)は、妊娠回数3回の群に比べ、それぞれ妊娠0～2回の群で1.05(0.64-1.72)、妊娠3回の群で1.06(0.63-1.80)、および妊娠4回以上の群で2.06(1.26-3.37)であり、IMT値も妊娠4回以上の群で有意に高値を示した。妊娠回数と同様に、出産回数も各動脈硬化性疾患と関連していた。初潮年齢、閉経年齢、および閉経年齢から初潮年齢を差し引いて推定したエストロゲン曝露期間と、各動脈硬化指標との有意な関連は認められなかった。

【結論】本研究の結果、一般住民において、妊娠・出産回数が脳および頸動脈の潜在的な動脈硬化と関連することが示唆された。

公表論文要訳 3.

○ Satoh M, Yoshida T, Metoki H, Murakami T, Tatsumi Y, Hirose T, Takabatake K, Tsubota-Utsugi M, Hara A, Nomura K, Asayama K, Kikuya M, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T. The long-term reproducibility of the white-coat effect on blood pressure as a continuous variable from the Ohasama Study. Sci Rep. 2023 Mar 27;13(1):4985. doi: 10.1038/s41598-023-31861-9.

【目的】家庭血圧によって捉えられる白衣効果について、短期間の再現性に関する報告は存在するが、年単位の長期再現性に関する情報は乏しい。そこで本研究では、4年後の白衣効果の再現性について検討した。

【方法】岩手県花巻市大迫町に在住で高血圧未治療の153名（男性：22.9%、平均年齢：64.4歳）を対象とした。白衣効果を診察室血圧と家庭血圧の差として評価した。ベースラインと4年後の各指標の再現性を、Bland-Altmanプロットおよび級内相関係数（ICC： ≥ 0.7 で再現性良好）で評価した。

【成績】収縮期/拡張期血圧に基づく白衣効果の4年後の変化は、それぞれ $-0.17 \pm 14.53 / -1.56 \pm 8.47$ mmHgであった。Bland-Altmanプロットでは、ベースラインと4年後との白衣効果の差と平均値との間に有意な関連は認められず、系統誤差は無いと判断された（図）。ベースラインと4年後の収縮期血圧指標のICC（95%信頼区間）は、白衣効果で0.41（0.27-0.53）、診察室血圧で0.64（0.52-0.74）、家庭血圧で0.74（0.47-0.86）であった。拡張期血圧指標でも結果はほぼ同様であった。

【結論】白衣効果の集団における平均値はベースラインと4年後ではほぼ一致していた。しかし、ICCの値から白衣効果の4年後の再現性は良好とは言えなかった。家庭血圧に比べ、診察室血圧の4年後の再現性が低いことから、白衣効果の低い長期再現性には診察室血圧のばらつきが大きく寄与していることが示唆される。

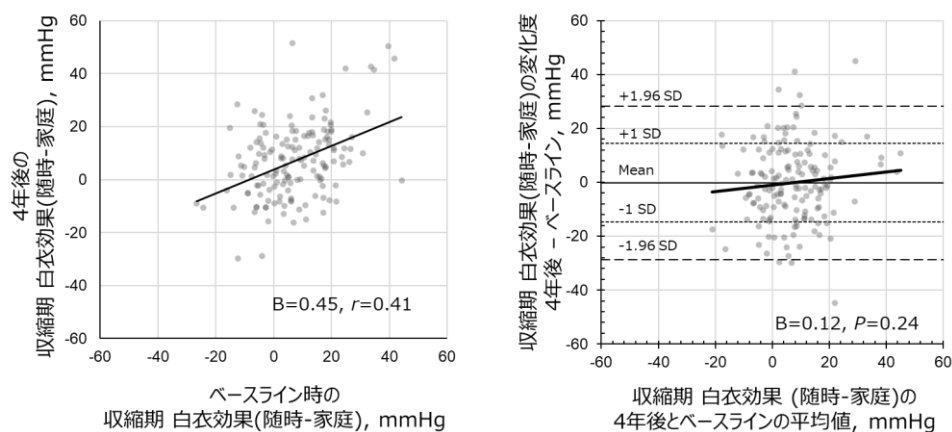


図. 収縮期血圧の白衣効果における相関とBland-Altman plot

公表論文要訳 4.

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

Association Between Ambulatory Blood Pressure and Risk of Home Hypertension in a Normotensive Population: The Ohasama Study.

Am J Hypertens. 2023 Feb 24;36(3):151-158. doi: 10.1093/ajh/hpac121.

【目的】高血圧は脳心血管疾患のリスク因子であり、24 時間自由行動下血圧 (ABPM) と家庭血圧はいずれも脳心血管疾患リスクと関連する。ABPM が非高血圧であっても家庭高血圧は脳卒中発症リスクと関連しており、家庭高血圧発症を予測することは重要である。近年、大迫研究において、性別、年齢、BMI、喫煙、随時収縮期血圧、家庭収縮期血圧を使用した家庭高血圧発症 10 年予測モデルが開発されている。ABPM が家庭高血圧発症リスクの独立したリスク因子である場合、ABPM を考慮することで、家庭高血圧発症 10 年予測モデルを改善できる可能性がある。本研究の目的は、非高血圧者において、ABPM と家庭高血圧発症リスクとの関連を解明し、ABPM が家庭高血圧発症 10 年予測モデルを改善するのかを検討することである。

【方法】高血圧のない岩手県花巻市大迫町住民 410 名 (女性 83.2%、平均年齢 53.6 歳) を対象に、24 時間収縮期血圧と家庭高血圧発症 (家庭血圧 $\geq 135/\geq 85$ mmHg または降圧治療開始) との関連を Cox モデルで検討した。過去に開発した家庭高血圧発症 10 年予測モデルに 24 時間収縮期血圧を加えた時の家庭高血圧発症予測能の改善度を Harrell の C 統計量、NRI (Net reclassification improvement)、IDI (Integrated discrimination improvement) で評価した。

【結果】平均 14.2 年の追跡期間で、家庭高血圧発症は 225 例であった。ベースライン時の家庭収縮期血圧を含む各種交絡因子で補正後、24 時間収縮期血圧 (1-SD [=6.76 mmHg] 上昇毎) の家庭高血圧発症ハザード比 (95%信頼区間) は、1.59 (1.33-1.90) であった。また、過去に開発した家庭高血圧発症 10 年予測モデルに 24 時間収縮期血圧を加えたところ、Harrell の C 統計量が 0.72 から 0.73 ($P=0.11$) となり、わずかな増加にとどまったが、NRI は 0.53 ($P<0.0001$)、IDI は 0.028 ($P=0.0014$) と有意な改善が認められた。

【結論】非高血圧者において、24 時間収縮期血圧が家庭高血圧発症に関連した。家庭高血圧発症 10 年予測モデルに 24 時間収縮期血圧を加えることで、家庭高血圧発症 10 年予測モデルが改善した。家庭血圧と 24 時間血圧が相互に関連することが示唆された。