

令和 6 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 佐藤 倫広 東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学・講師
坪田 恵 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、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、家庭収縮期血圧基準値である 135mmHg と同程度の認知機能低下および脳心血管疾患死亡リスクに対応する家庭収縮期血圧変動係数(CV) 8.5%が家庭血圧日間変動の基準値として有用であること、親油性抗酸化力(L-AOC)の高い食事をとっている女性は慢性腎臓病発症リスクが低いこと、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）が多く的一次

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417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234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、リポプロテイン(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167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. 血圧日間変動（HSBP-CV）の基準値提案のため、認知機能障害と脳血管障害のない住民1212名を対象に脳心血管死亡リスクを評価した。加えて、検診を2回以上受診し、追跡後の認知機能データが得られた678名を対象として、認知機能低下リスクを評価した。HSBP 135 mmHgにおける認知機能低下および脳心血管疾患死亡リスクに対応するHSBP-CV 8.5%が、血圧日間変動の基準値として有用であることが示された（公表論文1）。
2. 1998年に食品摂取頻度調査票（FFQ）を含む調査に参加した一般住民のうち、922名を対象として、FFQを用いて得られた食品摂取量から、各対象者の食事におけるH-/L-AOC値を“日本食AOCデータベース”を用いて推定、算出した。L-AOC高値群の女性は、低値群と比べCKDリスクが有意に低く、親油性の高い抗酸化食品の摂取で、慢性腎臓病の発症を予防できる可能性が示唆された（公表論文2）。

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

Proposal of reference value for day-to-day blood pressure variability based on two outcomes: the Ohasama study.

J Hypertens. 2024 Oct 1;42(10):1769-1776. doi: 10.1097/HJH.0000000000003800.

2) Tsubota-Utsugi M, Satoh M, Watanabe J, Takebayashi J, Oki T, Tatsumi Y, Asayama K, Kikuya M, Murakami T, Hirose T, Metoki H, Hara A, Nomura K, Hozawa A, Tsubono Y, Imai Y, Ohkubo T.

Association between an Antioxidant-Rich Japanese Diet and Chronic Kidney Disease: The Ohasama Study.

J Atheroscler Thromb. 2024 Apr 1;31(4):461-477. doi: 10.5551/jat.64423.

H. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要訳 1.

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

Proposal of reference value for day-to-day blood pressure variability based on two outcomes: the Ohasama study.

J Hypertens. 2024 Oct 1;42(10):1769-1776. doi: 10.1097/HJH.0000000000003800. Epub 2024 Jun 20.

PMID: 38973595

【目的】

家庭血圧測定によって捉えられる血圧日間変動 (HSBP-CV) は、脳心血管疾患および認知機能低下と関連があることが報告されている。本研究では、これまで明確なエビデンスがなかった血圧日間変動の基準値を提案するため、家庭収縮期血圧 (HSBP) 135 mmHg と同等の疾患リスクを示す日間変動値を明らかにすることを目的とした。

【方法】

ベースライン時に認知機能障害と脳血管障害のない岩手県花巻市大迫町の住民 1212 名 (平均年齢 64.7 歳、男性 33.6%) を対象に脳心血管死亡リスクを評価した。加えて、検診を 2 回以上受診し、追跡後の認知機能データが得られた 678 名 (平均年齢 62.7 歳、男性 31.1%) を対象として、認知機能低下リスク (ミニメンタル検査 [MMSE] スコア < 24 点) を評価した。血圧日間変動の指標には、朝 1 回目に測定された 4 週間の家庭収縮期血圧 (HSBP) を基にした個人内変動係数 (HSBP-CV: 個人内標準偏差 / 個人内平均値 × 100, %) を使用し、Cox 回帰モデルにより解析を行った。

【結果】

平均追跡期間 9.6 年で 85 例の認知機能低下と、13.9 年の間に 114 例の脳心血管疾患死亡が確認された。HSBP-CV の中央値 (四分位範囲) は 6.9% (5.7-8.1%) であった。各種因子で調整後、HSBP および HSBP-CV は、認知機能低下および脳心血管疾患死亡リスクのいずれとも有意に関連していた。HSBP 135 mmHg が示す 10 年リスクは、脳心血管疾患死亡で 1.67% および認知機能低下で 8.83% と推定され、これらの絶対リスク値に相当する HSBP-CV はそれぞれ 8.53% および 8.44% であった。

【結論】

HSBP 135 mmHg における認知機能低下および脳心血管疾患死亡リスクに対応する HSBP-CV 8.5% が、血圧日間変動の基準値として有用であることが示された。本研究の結果は、臨床におけるリスク層別化において重要な指標となる可能性がある。

公表論文要訳 2.

○ Tsubota-Utsugi M, Satoh M, Watanabe J, Takebayashi J, Oki T, Tatsumi Y, Asayama K, Kikuya M, Murakami T, Hirose T, Metoki H, Hara A, Nomura K, Hozawa A, Tsubono Y, Imai Y, Ohkubo T.

Association between an Antioxidant-Rich Japanese Diet and Chronic Kidney Disease: The Ohasama Study.

J Atheroscler Thromb. 2024 Apr 1;31(4):461-477. doi: 10.5551/jat.64423. Epub 2023 Oct 17.

PMID: 37853637

【目的】

酸化ストレスが慢性腎臓病（CKD）の病因に大きな役割を果たすことが示唆されているものの、食事からの抗酸化力（AOC）の程度と CKD 発症との関連を前向きに検討した研究はほとんどない。以前報告した我々の研究から、親水性（H-）と比して親油性（L-）AOC 摂取は日本食の主食、副菜の特徴をより反映することが示されている(J Epidemiol.2021)。本研究の目的は、食事に含まれる H-または L-AOC 摂取量と CKD 発症リスクとの関連を日本人において検討した。

【方法】

1998 年に食品摂取頻度調査票 (FFQ) を含む調査に参加した岩手県花巻市大迫町一般住民のうち、CKD[推定糸球体濾過量 (eGFR) 60ml/min/1.73m²未満または蛋白尿有]を有する者を除いた 922 名（女性 69.2%、平均年齢 59.5 歳）を対象とした。FFQ を用いて得られた食品摂取量から、各対象者の食事における H-/L-AOC 値を“日本食 AOC データベース”を用いて推定、算出した。主要アウトカムを 2002 年から 2010 年にかけての年次健診で診断された新規発症 CKD とした。H-および L-AOC 値と CKD 発症の関連を、主要交絡因子で調整した Cox 回帰モデルを用いて検討した。

【結果】

平均 9.7 年の追跡期間中、137 名が CKD を発症した（女性 92 名）。L-AOC 高値群（第 4 四分位）の女性は、低値群（第 1 四分位）と比べ CKD リスクが有意に低かった（ハザード比、95%信頼区間：0.49、0.27-0.90）。男性ではこの関連は認められなかった。H-AOC 値については男女ともに一定の関連は観察されなかった

【結論】

本研究は、これまで諸外国では十分に測定されていなかった日本人の食生活の主要構成要素である茶、米、大豆製品、魚介類を含んだ日本食 AOC データベースを用いて AOC 値と CKD 発症の関連を検討した初めての研究である。L-AOC 値は H-AOC 値の約 1/10 と少ないものの、親油性の体内での機能及び代謝経路が親水性とは異なることが、L-AOC 高値のみで CKD 発症予防効果が認められた要因かもしれない。

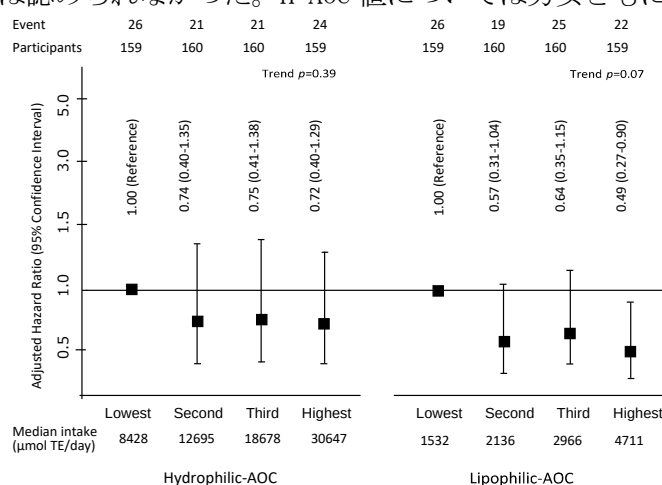


FIGURE Adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals assessing the association between incident chronic kidney disease and the hydrophilic- and lipophilic-antioxidant capacity (AOC) intake among women in the Ohasama Study, 1997-2010.

TE, Trolox Equivalent. Adjusted for age, body mass index, ever smoking, ever drinking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, history of cardiovascular disease, basal activity of daily living, energy intake, number of follow-up visits, and baseline eGFR. † AOC was adjusted for total energy using the residual method.