

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15853

研究課題名(和文) 血圧、脈拍、これらの日間変動の加齢に伴う推移パターンの解明と予後との関連

研究課題名(英文) The prognostic values of age related changes in blood pressure, pulse rate, and these day-to-day variability with

研究代表者

佐藤 倫広 (Sato, Michihiro)

東北医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：70717892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、まず、株式会社JMDCが保有する健康保険組合の健診データを利用し、加齢に伴う血圧推移パターンを明らかにした。男性の収縮期血圧は、36歳から66歳まで上昇したが、その後はほぼ横ばいの推移を示した。一方で、女性の収縮期血圧は、33歳一貫して上昇し、およそ70歳で男性の収縮期血圧レベルを超えた。拡張期血圧は、男性では56歳、女性では64歳でピークをとる逆U字型の推移を示した。大迫コホート研究の家庭血圧データでも同様の加齢に伴う血圧推移パターンが認められた。収縮期血圧日間変動は加齢とともに直線的に上昇し、拡張期血圧日間変動と年齢の関連は65～69歳を底としたU字型であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血圧や血圧日間変動は、脳心血管疾患や認知症の危険因子である。本研究で得られたエビデンスにより、国民全体や個人の将来の血圧・血圧日間変動の推移を予測できる。また、高血圧予防策を検討するうえでの基礎情報ともなり、未だに循環器疾患が主要な要介護要因および死因となっている日本人の健康寿命の延伸に貢献できると考えられる。さらに、JMDCデータを用いた検討と一般住民を対象としたコホート研究の結果の比較により、既存情報として活用が望まれている健康保険組合データの特徴と有用性が明らかとなり、今後の学術研究の発展にも寄与した。

研究成果の概要(英文)：The present study demonstrated the age-related trends in blood pressure levels using the JMDC data. The systolic blood pressure linearly increased from 36 years old to 66 years old in men while the trend was almost flat after that. The systolic blood pressure in women also increased with age and was higher than that in men after 70 years old. There was an inverse-U-shaped age-related trend in diastolic blood pressure. The peak of diastolic blood pressure was at 56 years in men but 64 years in women. Based on the Ohasama study data, we confirm the similar age-related trend in home blood pressure. The day-to-day home systolic blood pressure linearly increased with age while a U-shaped age-related trend in day-to-day diastolic blood pressure variability with the nadir point at 65 to 69 years of age was observed.

研究分野：疫学、医療薬学

キーワード：疫学 観察研究 血圧 循環器疾患 コホート研究 加齢 家庭血圧

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高血圧は、我が国では現在 4,300 万名が有している疾患であり、死因第 2 位の心疾患、死因第 4 位の脳血管疾患、疾患別医療費第 1 位の循環器系疾患の最大の原因である。したがって、血圧の上昇を予測し、予防に生かすことは重要である。

端野壮警コホート研究から一般住民 2,607 名の健康診査（健診）時に測定される受診時血圧の長期推移が示された。一方、欧米では、血圧が加齢に伴い、急峻に上昇、または低下するなどの推移とそのパターン（推移パターン）の存在が報告されている。

2014 年に改定された高血圧学会が定める高血圧治療ガイドラインでは、受診時血圧に代わり、自宅で自己測定される血圧（家庭血圧）が診断や治療の指標のスタンダードとして推奨されている。これは、家庭血圧の予後予測能が受診時血圧よりも優れていることを報告した大迫コホート研究の成果が発端となっている。また、受診時血圧は家庭血圧よりも平均で 5 mmHg 高く、白衣効果とよばれるその乖離が、年齢層によって異なることが横断研究によって示されている。従って、受診時血圧の推移パターンが、家庭血圧には当てはまらない可能性がある。

連日の測定により捉えられる家庭血圧の日々の変動性（血圧日間変動）が、血圧とは独立した脳心血管疾患および認知機能低下の予測因子であることが大迫コホート研究より報告されている。しかし、血圧日間変動の加齢に伴う推移パターンとその要因、および予後予測能は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、次の 3 点を目的とした。

- (1) 健康保険組合の大規模レセプト・健診データを用い、性別、年齢や、既往・現病歴などの特性別の受診時血圧の加齢に伴う推移パターンを解明する。また、受診時血圧の推移パターンと総死亡、脳心血管疾患、認知機能との関連を解明する。
- (2) 一般住民を対象とした大迫コホート研究で、「」の結果の再現性を検証する。
- (3) 大迫コホート研究の蓄積された 20 年間の家庭血圧追跡データを用い、家庭血圧・脈拍、血圧・脈拍日間変動の加齢に伴う推移パターンの解明、さらに各種血圧指標の推移パターンと総死亡、脳卒中発症、または認知機能との関連を検討する。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

本研究では、JMDC データと大迫コホート研究データの 2 つを用いた。

株式会社 JMDC が有する健診データを利用し、既存情報ベースの後ろ向きコホート研究を実施した。JMDC は、保険者を健康保険組合とする被雇用者ならびに扶養家族の健診データを保有している。

大迫コホート研究は、岩手県花巻市大迫町の一般地域住民を対象とした循環器疾患に関する前向きコホート研究であり、1986 年より継続して住民の家庭血圧情報を収集している。本研究の解析対象者は、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 1,679 名(平均 56.6 歳、男性 35.9%)である。

(2) 調査項目

JMDC 健診データの問診情報から、年齢、body mass index、現在喫煙、現在飲酒、脳血管疾患既往、心臓病既往、および降圧薬服用情報を抽出した。問診情報と血液検査データを用い、脂質代謝異常症を LDL コレステロール 140 mg/dL、HDL コレステロール < 40 mg/dL、中性脂肪 150 mg/dL、または問診での脂質代謝異常症治療薬服用有りと回答のいずれかが該当した場合と定義した。同様に、糖尿病を空腹時血糖 126 mg/dL、随時血糖 200 mg/dL、または問診での糖尿病治療薬有りと回答のいずれかが該当した場合と定義した。死亡は、観察終了理由の“死亡”の場合と定義した。認知症は、医科レセプトにて認知症（国際疾病分類 [ICD10]: F00-F03）の傷病名が付与された対象者を抽出し、発症日を診療開始日として、それ以前の健診データを抽出した。なお、“疑い”とされていた傷病名は対象としなかった。

大迫コホート研究では、これまで収集された家庭血圧データと共に、本研究期間内に追加収集されたデータを統合し、家庭血圧の時系列データを構築した。家庭血圧値は、朝 1 機会 1 回目の測定値を採用した。各研究期間で 4 週間の測定を住民へ依頼し、その期間に測定された測定値を基に、家庭血圧値を個人内平均値、日間変動を個人内測定値の標準偏差を平均値で除した変動係数 (coefficient of variation [CV], %) として算出した。

(3) 解析方法

時系列解析として、線形混合モデルに基づく反復測定解析を用いた。死亡者や認知症患者を抽出して、死亡・認知症発症前の血圧推移を算出した。また、対照群として、性別、年齢、body mass index、喫煙、飲酒、糖尿病、脂質異常症、降圧治療、脳卒中既往、冠動脈疾患既往、お

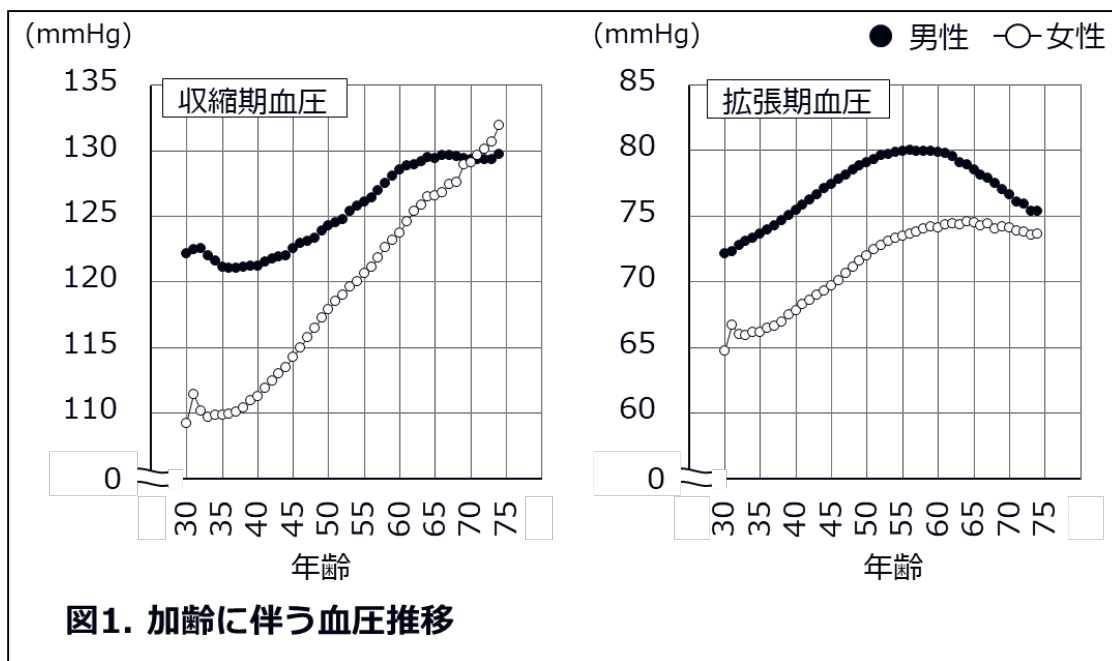
よび腎臓病既往をモデルに入れた傾向スコアマッチングで抽出した対照群において同様に血圧推移を算出し、イベント群の値と比較した。その際、症例 1 名あたり 10 名の対照群を抽出した。

4. 研究成果

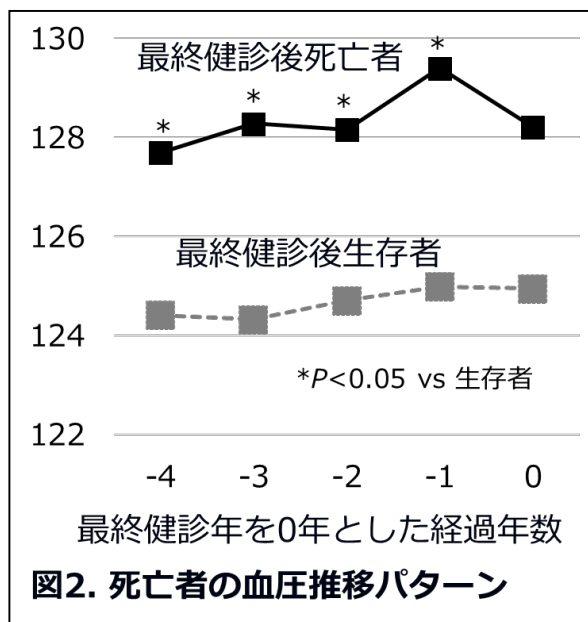
(1) 『目的(1)』の成果

本研究の実施に当たり、株式会社 JMDC より、2008 年 4 月～2017 年 3 月までに健診を最低 5 回受診した 388,973 名のデータを受領した。そのうち、血圧データと問診に基づく降圧薬服用情報が無い 521 名、複数年齢にわたる血圧および降圧薬服用に関する情報が無い 1,692 名を除外し、最終的に 386,760 名を解析対象者とした。

加齢に伴う血圧推移を算出する際、いくつか基礎特性別での解析を行ったが、最も明瞭に血圧推移に差が認められた要因は性別であった。性別での加齢に伴う血圧推移を図 1 に示す。男性の収縮期血圧は、36 歳の 121.1 mmHg から 66 歳の 129.7 mmHg まで上昇したが、その後はほぼ横ばいの推移を示した。一方で、女性の収縮期血圧は、33 歳の 109.7 mmHg から一貫して上昇しており、およそ 70 歳で男性の収縮期血圧レベルを超えた。拡張期血圧は、男性で 56 歳の 80.0 mmHg、女性で 64 歳の 74.6 mmHg でピークをとる逆 U 字型の推移を示した。



トラジェクトリーモデルを利用して、JMDC データにおける血圧推移パターンの同定を試みた。全対象者でほぼ均一に血圧が上昇していることから、血圧推移パターンの分類ができなかった。そこで、死亡や認知機能発症と血圧推移パターンとの検討には、症例対照研究を実施した。JMDC データ内で、観察終了事由が死亡の 327 名 (平均 53.9 歳、男性 89.9%) が観測された。データ欠損のないその他 384,702 名から、交絡要因を用いた傾向スコアマッチングで抽出された 3,270 名 (平均 53.8 歳、男性 91.7%) を対照群として設定した。これら死亡・対照群の最終健診を 0 年健診としたときの推移を図 2 に示す。死亡による観察終了日は最終健診後平均 0.85 年 (中央値 0.73 年) であった。収縮期血圧はほぼ一貫して死亡者で高い推移を示したが、最終健診時に血圧は低下し、生存者の血圧レベルとの有意差は消失した。同様に、認知症発症者 174 名 (平均 56.7 歳、男性 78.7%) とその対照群 1,740 名 (平均 56.9 歳、男性 81.2%) の収縮期血圧を比較したが、両群に有意差は認められなかった (図 3)。脳卒中発症についても同様の検討を試みたが、レセプトから脳卒中発症と発症日を推測することが現状で困難であり、検討できなかった。



(2) 『目的(2)』、『目的(3)』の成果

研究期間内に岩手県花巻市大迫町住民の家庭血圧測定ならびに各種検診を実施し、研究データを追加収集し、まず血圧と予後および臓器障害との関連の検討や血圧・血圧変動の要因を明らかにし、家庭血圧測定の有用性を再確認した。

その次に、家庭血圧の加齢に伴う推移を検討した。解析対象者数は1,665名(観測データ数 5,438 ポイント)であった。血圧の加齢に伴う推移は、概ね JMDC データと同様の推移を示していた。血圧日間変動について、収縮期血圧 CV は年齢と共にほぼ直線的に上昇していた一方、拡張期血圧 CV は年齢とはU字型の変化を示した。60歳前後で拡張期血圧レベルの意義が異なるように、拡張期血圧 CV もおよそ 65歳前後でその指標の意味が変化することが考えられた(図4)。

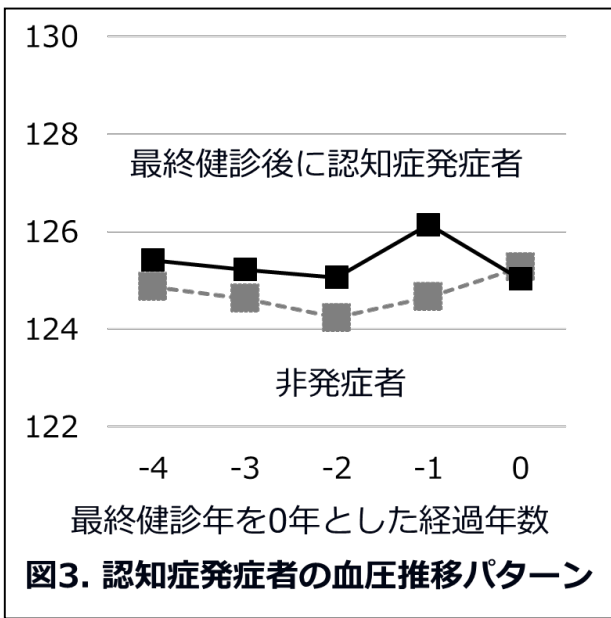
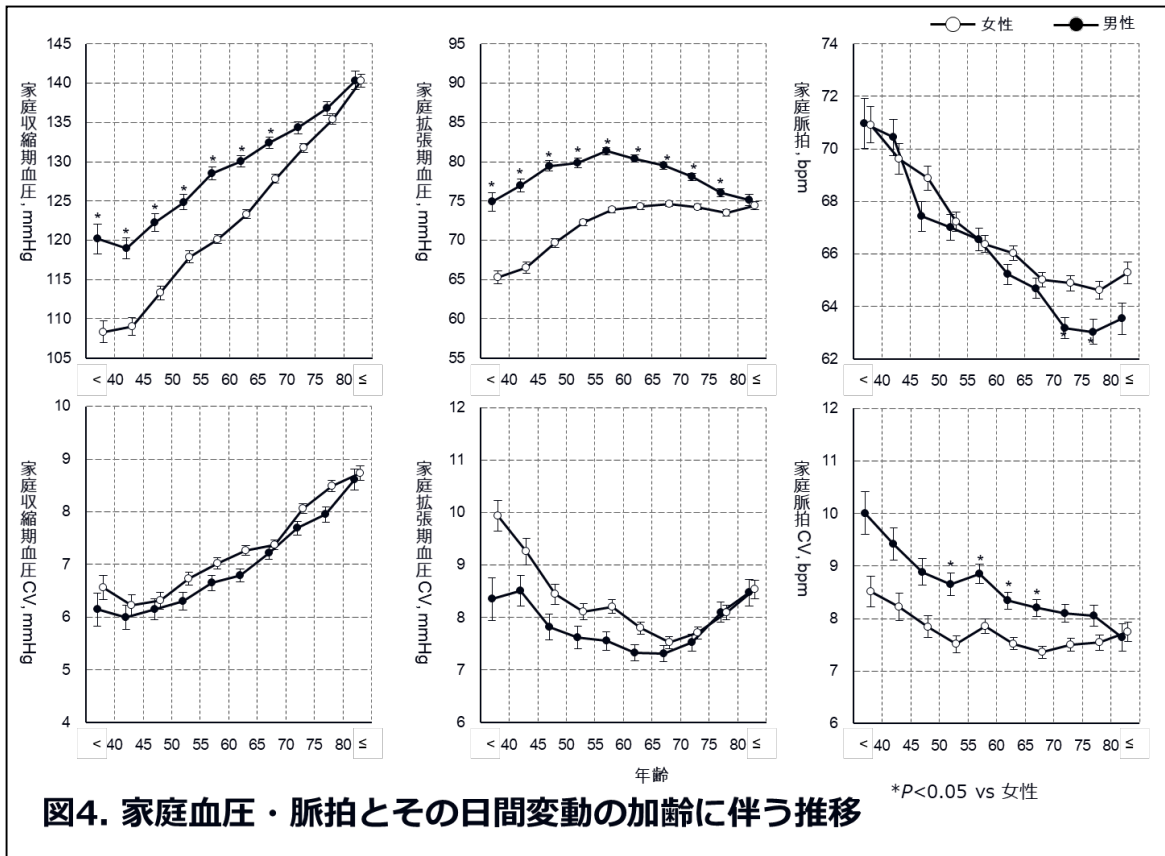


図3. 認知症発症者の血圧推移パターン

ベースラインを基準とした家庭血圧の経年変化の算出により、血圧推移パターンの同定とそのパターンと予後との関連も検討したが、血圧推移パターンには降圧治療の変遷による時代効果の影響、認知機能低下をアウトカムとした場合には追跡脱落例の考慮などが必要であることなど問題点があり、正確なエビデンスの創出には今後のさらなる詳細な検討が必要と考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 佐藤倫広、村上任尚、小原拓、辰巳友佳子、高島恭介、原梓、浅山敬、今井潤、菊谷昌浩、大久保孝義、目時弘仁	4. 巻 54
2. 論文標題 大規模健診時血圧データに基づく加齢に伴う血圧推移に関する縦断解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本循環器病予防学会誌	6. 最初と最後の頁 163-169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato Michihiro, Metoki Hirohito, Asayama Kei, Murakami Takahisa, Inoue Ryusuke, Tsubota Utsugi Megumi, Matsuda Ayako, Hirose Takuo, Hara Azusa, Obara Taku, Kikuya Masahiro, Nomura Kyoko, Hozawa Atsushi, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e012121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.119.012121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sato Michihiro, Murakami Takahisa, Asayama Kei, Hirose Takuo, Kikuya Masahiro, Inoue Ryusuke, Tsubota-Utsugi Megumi, Murakami Keiko, Matsuda Ayako, Hara Azusa, Obara Taku, Kawasaki Ryo, Nomura Kyoko, Metoki Hirohito, Node Koichi, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi	4. 巻 82
2. 論文標題 N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is Not a Significant Predictor of Stroke Incidence After 5 Years The Ohasama Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2055 ~ 2062
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-17-1227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato Michihiro, Asayama Kei, Murakami Takahisa, Kikuya Masahiro, Metoki Hirohito, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Stroke risk due to partial white-coat or masked hypertension based on the ACC/AHA guideline's blood pressure threshold: the Ohasama study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 120 ~ 122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-018-0133-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Michihiro, Asayama Kei, Kikuya Masahiro, Inoue Ryusuke, Tsubota-Utsugi Megumi, Obara Taku, Murakami Keiko, Matsuda Ayako, Murakami Takahisa, Nomura Kyoko, Metoki Hirohito, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Nocturnal blood pressure decline based on different time intervals and long-term cardiovascular risk: the Ohasama Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Hypertension	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1080/10641963.2016.1259324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Keiko, Asayama Kei, Sato Michihiro, Hosaka Miki, Matsuda Ayako, Inoue Ryusuke, Tsubota-Utsugi Megumi, Murakami Takahisa, Nomura Kyoko, Kikuya Masahiro, Metoki Hirohito, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi	4. 巻 35
2. 論文標題 Home blood pressure predicts stroke incidence among older adults with impaired physical function	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 2395 ~ 2401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1097/HJH.0000000000001473	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 村上 任尚, 佐藤 倫広, 小宮 山貴将, 大井 孝, 遠藤 耕生, 平塚 貴子, 浅山 敬, 菊谷 昌浩, 井上 隆輔, 坪田 恵, 目時 弘仁, 寶澤 篤, 今井 潤, 服部 佳功, 大久保 孝義
2. 発表標題 重度歯周病罹患歯の保有数と血圧との関連 - 大迫研究 -
3. 学会等名 第31回血圧管理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 倫広, 廣瀬 卓男, 中山 晋吾, 村上 任尚, 高島 恭介, 大久保 孝義, 森 建文, 目時 弘仁
2. 発表標題 降圧薬服用有無別の血圧レベルと慢性腎臓病発症リスクとの関連: 大規模健診データに基づく検討
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato Michihiro, Murakami Takahisa, Obara Taku, Tatsumi Yukako, Takabatake Kyosuke, Hara Azusa, Asayama Kei, Imai Yutaka, Kikuya Masahiro, Ohkubo Takayoshi, Metoki Hirohito
2. 発表標題 AGE-RELATED TRENDS IN BLOOD PRESSURE BASED ON LARGE-SCALE HEALTH CHECKUP DATA USING LONGITUDINAL ANALYSIS
3. 学会等名 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奈良井大輝, 佐藤倫広, 村上任尚, 菊地ひかり, 中山晋吾, 高島恭介, 廣瀬卓男, 佐藤和奏, 浅山敬, 菊谷昌浩, 野村恭子, 竇澤篤, 目時弘仁, 今井潤, 大久保孝義
2. 発表標題 白衣高血圧と左室肥大の関連における家庭血圧レベルの影響：大迫研究
3. 学会等名 第8回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須賀明子, 布恵子, 佐藤倫広, 浅山敬, 小林信一郎, 世古俊明, 山中珠美, 松本知沙, 菊谷昌浩, 野村恭子, 井上茂, 今井潤, 大久保孝義
2. 発表標題 眼底所見と認知機能の関連：大迫研究
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎良, 浅山敬, 佐藤倫広, 菊谷昌浩, 井上隆輔, 坪田恵, 松田彩子, 村上任尚, 原梓, 野村恭子, 目時弘仁, 竇澤篤, 今井潤, 大久保孝義
2. 発表標題 血圧と網膜血管径の関連および高血圧治療薬の影響 大迫研究
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤倫広, 村上任尚, 小原拓, 辰巳友佳子, 高畠恭介, 原梓, 浅山敬, 今井潤, 大久保孝義, 目時弘仁
2. 発表標題 Defined Daily Dose (DDD)と比較した我が国における降圧薬の処方用量：健康保険組合レセプトデータに基づく検討
3. 学会等名 第21回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤倫広, 村上任尚, 小原拓, 辰巳友佳子, 高畠恭介, 原梓, 浅山敬, 今井潤, 大久保孝義, 目時弘仁
2. 発表標題 大規模健診時血圧データに基づく加齢に伴う健診時血圧の推移に関する検討
3. 学会等名 第54回日本循環器病予防学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤倫広, 村上任尚, 浅山敬, 菊谷昌浩, 坪田恵, 原梓, 松田彩子, 井上隆輔, 野村恭子, 目時弘仁, 今井潤, 大久保孝義
2. 発表標題 米国高血圧新基準と一般地域住民における白衣・仮面高血圧の分布：大迫研究
3. 学会等名 第67回東北公衆衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michihiro Satoh, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Taku Obara, Keiko Murakami, Ayako Matsuda, Takahisa Murakami, Kyoko Nomura, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, and Takayoshi Ohkubo
2. 発表標題 Nocturnal blood pressure decline based on different time intervals and long-term cardiovascular risk: the Ohasama Study
3. 学会等名 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤倫広、村上任尚、浅山敬、菊谷昌浩、井上隆輔、坪田恵、小原拓、村上慶子、松田彩子、原梓、野村恭子、目時弘仁、今井潤、大久保孝義
2. 発表標題 一般地域住民における家庭血圧に基づく高血圧の分布 - 大迫研究 -
3. 学会等名 第66回東北公衆衛生学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤倫広、浅山敬、菊谷昌浩、井上隆輔、小原拓、村上慶子、村上任尚、原梓、川崎良、野村恭子、目時弘仁、今井潤、大久保孝義
2. 発表標題 家庭血圧および家庭脈拍とそれらの日間変動の加齢に伴う推移 大迫研究
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野田紗也香、佐藤倫広、鈴木裕之、八木朋美、村上任尚、目時弘仁、村井ユリ子、中村仁
2. 発表標題 大規模な市販後調査データに基づくCa拮抗薬の降圧速度stabilization timeの算出
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大久保 孝義 (Ohkubo Takayoshi) (60344652)	帝京大学・医学部・主任教授	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	目時 弘仁 (Metoki Hirohito) (20580377)	東北医科薬科大学・医学部・教授	
研究協力者	村上 任尚 (Murakami Takahisa) (70451606)	東北医科薬科大学・医学部・助教	
研究協力者	村上 義孝 (Murakami Yoshitaka) (90305855)	東邦大学・医学部・教授	