

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10529

研究課題名(和文) 家庭血圧の長期縦断研究からみた血圧変動の共振現象及び無症候性脳血管障害との関連

研究課題名(英文) Dynamic blood pressure surge and subclinical cerebrovascular disease from the longitudinal study of home blood pressure

研究代表者

久松 隆史 (Hisamatsu, Takashi)

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：60710449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：益田研究の縦断的な家庭血圧データから、血圧変動の共振現象と頭部MRIに基づく無症候性脳血管障害との関連を検討した。通年、春、夏、秋、冬における血圧変動の共振現象の微小脳血管障害有所見に対する多変量調整相対リスク(95%信頼区間)は、それぞれ1.37(1.08-1.72)、1.34(1.07-1.68)、1.31(1.05-1.63)、1.41(1.13-1.75)、1.33(1.05-1.69)であった。この関連は、春・夏・秋・冬とも同程度であった(異質性P値=0.939)。結論として、健康な住民において、いずれの季節においても血圧変動の共振現象は無症候性微小脳血管障害と関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中はわが国の主要な死因および要介護要因である。一般住民を対象としたコホートの年間・季節・日間・日内の4つの血圧変動指標を同時に測定・評価し、血圧変動の共振現象と形態学的に詳細に評価した無症候性脳血管障害との関連を検討した初めての報告である。本研究からの各血圧変動指標やその共振現象に関する実態・関連要因、無症候性脳血管障害との関連の解明を通じて、血圧変動やその共振現象という新たな視点から血圧の管理・治療および脳卒中の一次予防に対する一層の理解が深まり、健康寿命延伸や社会福祉政策への提言のための貴重な科学的エビデンスが得られたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Using the longitudinal data of home blood pressure (BP) from the Masuda study, we examined the association of dynamic BP surge with subclinical cerebrovascular disease (lacunar infarcts, white matter hyperintensities, and cerebral microbleeds). The relative risks (95% confidence intervals) for the prevalent subclinical cerebrovascular disease in all seasons, spring, summer, autumn, and winter were 1.37 (1.08-1.72), 1.34 (1.07-1.68), 1.31 (1.05-1.63), 1.41 (1.13-1.75), 1.33 (1.05-1.69), respectively. These associations were similar across the seasons (P for heterogeneity=0.939). In conclusion, in apparently healthy individuals from the community, dynamic BP surge was independently associated with subclinical cerebrovascular disease.

研究分野：循環器病疫学

キーワード：家庭血圧 脳血管障害 縦断 血圧変動の共振現象 一般住民

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

わが国の脳卒中死亡率は近年下げ止まり傾向にあることが示唆されている<sup>1)</sup>。地域脳卒中発症登録からの推計では、現在、日本全体の発症数は年 29 万人、その約半数は死亡もしくは要介護者であった<sup>2)</sup>。脳卒中は治療介護に要する社会・経済的負担も大きく、高齢化の更なる進展の中で、健康寿命・社会保障費の観点からも、脳卒中の更なる予防戦略の確立が喫緊の課題である。

家庭血圧測定は簡便で、同一条件下において複数回の測定が可能であり、白衣効果、観察者バイアス、回帰希釈バイアスを排除し得るため、家庭血圧は診察室血圧よりも脳卒中に対する予後予測能が高い<sup>3)</sup>。高血圧治療ガイドライン 2019 でも家庭血圧の重要性が強調されている。近年、血圧値とは独立して、血圧の変動性が脳心血管病発症と関連することが報告されている<sup>4)</sup>。血圧変動性が第二の血圧指標になり得る可能性があり、脳心血管病予防のための管理・治療標的として注目されている。

血圧は、年間・季節・日間・日内など、異なる時相によって変動する。これらが共振することで生じる脳心血管への増幅的な影響(血圧変動の共振現象)が懸念されている<sup>5)</sup>。しかし、年間・季節・日間・日内の血圧変動 4 指標を併せて評価するためには同一人物での数年にわたる継続的な家庭血圧測定を有する縦断研究が必要であるが、そのような研究は国内外とも乏しい。年間・季節・日間・日内、血圧変動 4 指標の同時評価にもとづく血圧変動の共振現象の実態、関連要因、脳心血管病リスクに関する詳細な検討は国内外とも皆無である。

## 2. 研究の目的

一般住民において、最長 5 年にわたる縦断的な家庭血圧測定データ解析から、年間・季節・日間・日内の 4 つの血圧変動指標を同時に評価することにより、血圧変動の共振現象の実態・関連要因、および頭部 MRI 画像にもとづく無症候性脳血管障害との関連を検討した。

## 3. 研究の方法

研究代表者らは、平成 29 年から島根県益田市の地域住民約 1500 名(20 - 74 歳)を対象に IoT 技術を活用した最長 5 年間にわたる家庭血圧測定・管理に関するコホート研究(益田研究)を実施中である。本申請研究では、3 年超継続して血圧を測定している者を対象として、蓄積された血圧データをもとに血圧変動に関する解析を実施し、また頭部 MRI 検査を追加実施した。血圧変動データ、頭部 MRI 検査所見、および益田研究データベースを統合したデータベースをもとに、年間・季節・日間・日内の血圧変動の実態・関連要因、血圧変動の共振現象の実態・関連要因、年間・季節・日間・日内の血圧変動、血圧変動の共振現象と無症候性脳血管障害との関連について横断的な解析を行った。

## 4. 研究成果

島根県益田市の健常一般住民から、2020 年 4 月 - 2022 年 3 月の 3 年間、毎月少なくとも 5 回以上継続して家庭血圧を測定した者を対象とした。本研究は岡山大学医学部倫理委員会の審査・承認を得たうえで実施し、また調査参加者には人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って面談と文書による説明を行い文書で協力同意を得た。

家庭血圧は、自動血圧計(オムロンヘルスケア社)を用いて起床後・就寝前に座位で 1 機会に 2 回測定し、1 日の平均値を求めた。そして、通年、および、季節は、3~5 月を春、6~8 月を夏、9~11 月を秋、12~2 月を冬と定義し、季節毎の血圧平均値を算出した。さらに、3 年間の縦断的な家庭血圧データから、通年、各季節の血圧変動の共振現象を推定した。

頭部 MRI 検査は、3DT1・T2 強調画像、T2-STAR、FLAIR、3D-MRA の多彩な撮影方法を用いて実施する。撮影画像をもとに、放射線科医 1 名が無症候性脳血管障害(ラクナ梗塞・白質病変・微小出血・脳動脈狭窄)の読影を行った。これら病変のうち少なくとも 1 つ以上の病変を認めた場合、微小脳血管障害有と定義した。ロバスト誤差分散を伴うポアソン回帰を用いて、通年および季節毎に微小脳血管障害有所見に対する血圧変動の共振現象の 10 mm Hg 高値あたりの相対リス

クを算出した。調整因子は、年齢、性別、喫煙、飲酒、運動習慣、body mass index、糖尿病、降圧剤内服とした。

表1に対象者特性を提示する。血圧変動の共振現象に関連した要因は、加齢、男性、現在飲酒、BMI高値、糖尿病有病であった。また、微小脳血管障害を全体の29%に認めた。通年、春、夏、秋、冬における血圧変動の共振現象の微小脳血管障害有所見に対する多変量調整相対リスク(95%信頼区間)は、それぞれ1.37(1.08-1.72)、1.34(1.07-1.68)、1.31(1.05-1.63)、1.41(1.13-1.75)、1.33(1.05-1.69)であった。

血圧変動の共振現象と微小脳血管障害との関連は、春、夏、秋、冬いずれも同程度であった(異質性P値=0.939)(表)。測定時別の分析では、起床後、就寝前とも、いずれの季節においても血圧変動の共振現象と微小脳血管障害との間に有意な正の関連を認め、その関連の強さは季節間で同等であった(異質性P値はそれぞれ0.941および0.702)。なお、男女別および降圧薬使用の有無別の分析においても結果は同じであった(異質性P値>0.2)。

本研究成果は、同一対象者において年間の家庭血圧測定値に基づいて季節毎に血圧変動の共振現象と無症候性脳血管障害との関連を検討した初めての報告である。血圧変動の共振現象の高値は微小脳血管障害有所見と関連し、関連の程度は、春、夏、秋、冬いずれも同程度であった。測定時別(起床後、就寝前)の分析でも関連の強さは季節間で同等であった。季節毎に異なる対象者(脳心血管病ハイリスク患者)において、冬の起床後家庭血圧高値が、他季節と比較して、標的臓器障害(尿中アルブミン・BNP)と強く関連したことを報告した先行研究とは異なる結果であった<sup>6)</sup>。

本研究の限界は、横断研究であること、および、特定地域(1か所)の一般住民を対象としていることから、一般化可能性が制限されていることである。

結語として、健常な住民において、春、夏、秋、冬いずれの季節においても血圧変動の共振現象高値は無症候性微小脳血管障害と関連したが、その程度は同等であった。血圧変動の共振現象を軽減するために、高齢者、男性、飲酒者、肥満者、糖尿病有病者への厳格な血圧管理が重要であることが示唆された。また、季節に関係なく家庭血圧を測定することの重要性が改めて示された。

#### 文献

- 1) 小久保.日循予防誌.2017.
- 2) Takashimaら.Circ J. 2017.
- 3) Ohkuboら.J Hypertens.1998.
- 4) Stevensら.BMJ.2016.
- 5) Kario.Prog Cardiovasc Dis.2016.
- 6) Narita et al. Am J Hypertens 2020.

表1. 対象者特性

	微小脳血管障害		P
	無	有	
年齢(歳)	53.9 (10.5)	63.5 (9.3)	<0.001
女性(%)	47.3	54.6	0.415
現在喫煙(%)	4.6	4.6	0.999
現在飲酒(%)	45.5	43.2	0.798
運動習慣(%)	50.0	56.8	0.444
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.9 (3.8)	23.3 (3.8)	0.609
糖尿病(%)	4.6	11.4	0.121
収縮期血圧(mmHg)			
通年	117.1 (11.6)	123.8 (8.7)	<0.001
春	117.4 (11.7)	123.9 (8.7)	0.001
夏	114.8 (12.0)	121.1 (8.9)	0.002
秋	117.0 (11.5)	124.2 (8.8)	<0.001
冬	118.9 (11.4)	125.3 (9.3)	0.001
降圧剤(%)	26.4	47.7	0.011

値は平均値(標準偏差)または%  
Unpaired Student's t-testまたはχ<sup>2</sup>検定により比較

表2. 季節毎の血圧変動の共振現象と微小脳血管障害との関連

	相対リスク (95%信頼区間)*	P値	季節の 異質性P値
血圧変動の共振現象(1日)			
全期間	1.37 (1.08-1.72)	0.009	
春(3月~5月)	1.34 (1.07-1.68)	0.010	0.939
夏(6月~8月)	1.31 (1.05-1.63)	0.017	
秋(9月~11月)	1.41 (1.13-1.75)	0.002	
冬(12月~2月)	1.33 (1.05-1.69)	0.020	
起床後			
全期間	1.38 (1.10-1.73)	0.005	
春(3月~5月)	1.36 (1.10-1.69)	0.004	0.941
夏(6月~8月)	1.29 (1.07-1.56)	0.007	
秋(9月~11月)	1.39 (1.13-1.72)	0.002	
冬(12月~2月)	1.34 (1.05-1.72)	0.018	
就寝前			
全期間	1.32 (1.08-1.62)	0.006	
春(3月~5月)	1.24 (1.02-1.52)	0.032	0.702
夏(6月~8月)	1.25 (1.07-1.45)	0.005	
秋(9月~11月)	1.40 (1.14-1.71)	0.001	
冬(12月~2月)	1.28 (1.03-1.59)	0.024	

微小脳血管障害はラクナ梗塞、白質病変、微小出血を含む  
\*血圧変動の共振現象10mmHg高値あたりの相対リスク(95%信頼区間)  
調整因子:年齢、性別、喫煙状況、飲酒習慣、運動習慣、BMI、糖尿病有無、降圧剤内服有無

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hisamatsu Takashi、Taniguchi Kaori、Fukuda Mari、Kinuta Minako、Nakahata Noriko、Kanda Hideyuki	4. 巻 31
2. 論文標題 Effect of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Physical Activity in a Rural Area of Japan: The Masuda Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2188/jea.JE20200598	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 Kinuta Minako、Hisamatsu Takashi、Fukuda Mari、Taniguchi Kaori、Komukai Sho、Nakahata Noriko、Kanda Hideyuki	4. 巻 46
2. 論文標題 Associations of indoor and outdoor temperatures and their difference with home blood pressure: The Masuda Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 200 ~ 207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-022-01059-z	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 久松隆史、福田茉莉、絹田皆子、谷口かおり、中畑典子、神田秀幸
2. 発表標題 地域におけるIoT高血圧管理研究が 高血圧有病率・認知率・治療率・管理率へ与える影響：益田研究
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 絹田皆子、久松隆史、福田茉莉、谷口かおり、中畑典子、神田秀幸
2. 発表標題 2年間の前向き地域研究からみた室温・外気温が家庭血圧に与える影響：益田研究
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神田秀幸、久松隆史、福田茉莉、絹田皆子、中畑典子、谷口かおり、杉山大典、岡村智教
2. 発表標題 地域一般住民 における自己採血型簡易血液検査（指先採血）の導入と実施状況
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福田茉莉、久松隆史、絹田皆子、中畑典子、谷口かおり、神田秀幸
2. 発表標題 高血圧症と社会要因との関連：益田研究 から
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久松隆史、福田茉莉、谷口かおり、宮川健、中畑典子、神田秀幸
2. 発表標題 地域住民におけるJSH2019にもとづく高血圧の有病率・認知率・治療率・管理率：益田研究
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020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 分担者	神田 秀幸  (Kanda Hideyuki)  (80294370)	岡山大学・医歯薬学域・教授    (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	三浦 克之  (Miura Katsuyuki)  (90257452)	滋賀医科大学・医学部・教授    (14202)	
研究分担者	児島 克英  (Kojima Katsuhide)  (60509446)	岡山大学・大学病院・助教    (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関