

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390171

研究課題名(和文) 家庭血圧に基づいた、生活習慣病の胎児・小児期起因説の検証と早期予防戦略

研究課題名(英文) Early prevention strategy on lifestyle-related diseases regarding DOHaD based on self-measured home blood pressure

研究代表者

浅山 敬 (Asayama, Kei)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：80431518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、周産期コホート「Tohoku Study of Child Development」(TSCD) 2地域で、84ヶ月(7歳)の小児ならびにその両親を対象に、小児の家庭血圧などを調査し、母乳栄養期間が長いほど7歳児の家庭血圧が低値に抑えられること、妊娠高血圧症候群(PIH)既往が児の家庭血圧とは無関係であるが母自身の7年後に家庭血圧に強い影響を与えること等を、また地域住民コホート「大迫研究」より得られた診察室外血圧情報から、脳卒中リスクを評価するためには家庭血圧と24時間血圧の両者が重要であること等を、それぞれ解明・報告した。

研究成果の概要(英文)：The Tohoku Study of Child Development (TSCD) is a prospective birth cohort consisted of two areas in Japan. We measured home blood pressure of the mothers and of their 7-year-old children who participated in the TSCD for 2 weeks. We found that (1) breastfeeding has a protective effect against elevated blood pressure even in young children, and subtle, but important, differences were precisely detected by self-measurements performed at home, and (2) maternal pregnancy-induced hypertension (PIH) did not affect home blood pressure in offspring, but strongly affected maternal home blood pressure even 7 years after giving birth. From the longitudinal Ohasama cohort study, impacts of partial white-coat hypertension as well as partial masked hypertension for stroke risk were comparable to those of complete masked hypertension or sustained hypertension. Based on these 2 studies, we have unveiled further usefulness of self-measured home blood pressure.

研究分野：高血圧の疫学

キーワード：家庭血圧 DOHaD 母乳栄養 母子保健 妊娠高血圧症候群 自由行動下血圧 メタ解析

1. 研究開始当初の背景

家庭血圧は、白衣現象や仮面高血圧の影響を排除した被験者本来の血圧を正確に把握でき、被験者自身の受療意識の向上にも寄与する優れた測定方法である。我々は家庭血圧の高い脳心血管疾患予後予測能を証明し、妊娠後期の血圧上昇を家庭血圧が鋭敏に捉えることや、季節間変動を考慮した血圧管理の有用性も明らかとして来た。しかし、家庭血圧と自由行動下血圧という異なる「診察室外血圧」情報の比較については検討不十分であった。また近年、小児肥満の長期的な危険性が指摘されており、小中学生を対象としたメタボリックシンドロームの診断基準も発表された。我々は、化学物質曝露と出生児の発達、特に認知行動面の発達を1,000組以上の対象親子について周産期から追跡調査している前向きコホート研究「Tohoku Study of Child Development」(TSCD)の予備データを用いて、図1のように出生時体重が低いほど、また7歳時点のBMIが高いほど、それぞれ7歳時点の家庭血圧が交絡因子補正後も独立して高値となることを明らかにした。

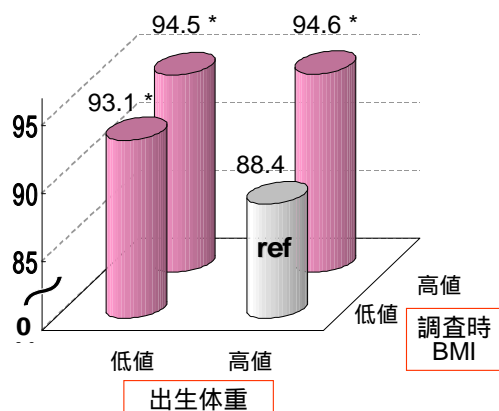


図1: 出生体重と7歳時点BMIで4群に分類した時の収縮期家庭血圧値。* $p < 0.05$

しかし、小児における家庭血圧・メタボリックシンドロームのエビデンスは乏しく、血圧情報も外来・健診時の測定値が中心であった。

2. 研究の目的

本研究では、TSCDコホート2地域で、84ヶ月(7歳)の小児ならびにその両親を対象に、小児の家庭血圧をはじめトラッキング現象が指摘されている危険因子を調査し、家庭環境因子情報との関連性を総合的に分析した。また並行して、過去30年近く続けられてきた高血圧の観察疫学「大迫研究」より得た診察室外血圧情報と、この間に集積し、かつ研究期間内に新たに収集した疾患発症予後、臓器障害、危険因子、降圧薬情報などに基づいて、白衣高血圧・仮面高血圧のリスクや、国内外における家庭血圧のインパクトの共通性、差異の解明を試みた。

3. 研究の方法

(1)TSCD

本研究では、対象となる宮城県内の2地区において、84ヶ月(7歳)時点の小児を対象として母児の調査時血圧に加えて家庭血圧を測定し、周産期から児の出生後に渡るメチル水銀、PCB類などの環境由来化学物質の胎児期における曝露や成育過程の環境因子との関連性を多角的に検討した。

(2)大迫研究

本研究は、家庭血圧測定を中心とした循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である。大迫研究では、内服薬や食事の影響を最小限に留めることと尿意の影響を除外する観点から、朝・起床後の家庭血圧測定は服薬前・朝食前・排尿後とし、安静時間は実務的に2分とした。晩の家庭血圧については、まず測定することを優先し、就寝直前の測定という緩やかな条件を設定した。追跡調査は、厚生労働省より提供を受けた人口動態調査に係る調査票情報(厚生労働省発統0521第1号)に基づき実施した。また、岩手県脳卒中登録事業(岩手県医師会)より提供を受けた情報をもとに脳卒中発症に関する分析を行った。本研究の中で、家庭血圧および24時間血圧測定の情報と随時血圧を組み合わせ、真性および部分に分類した白衣および仮面高血圧と脳卒中発症との関連を検討し、さらに国内外のコホート研究のデータと統合した上で家庭血圧に基づく循環器リスクを定量化した。

4. 研究成果

(1)TSCD

基礎情報の揃った1地区・377組の母児を対象として、母親の自記式アンケートにより「母乳を主栄養源とした期間」の情報を得て、各種交絡因子で補正した7歳時点の家庭血圧への影響を分析した。その結果、母乳を主栄養源とした期間が長いほど、7歳児の家庭血圧が有意に低値であり(8ヵ月以上 vs 8ヵ月未満、収縮期 92.9 vs 94.7/拡張期 55.1 vs 56.4 mmHg, $p=0.006/0.04$)、交絡因子で調整したモデルでも母乳栄養期間の長さは家庭血圧と有意に関連していた($p=0.008/0.05$)。本結果から、児の将来の健康に重大な影響を与える生育環境に、医療従事者は一層深い関心を向けるべきであると考えられた。

また、2地域・計813組の対象母児について妊娠高血圧症候群(pregnancy induced hypertension; PIH)と母児の家庭血圧との関連を分析したところ、母のPIH既往は、児の7歳時点の家庭血圧値に影響を及ぼさず、母の出産時年齢やBMI等でマッチングした対象との比較でも有意差を認めなかった($p=0.4$; 図2)。しかし、PIH既往は出産7年後の母自身については家庭血圧高値の強いリスク因子となっており($p=0.008$; 図2)、母が家庭血圧135/85mmHg以上を有するオッズ比は4.7倍(95%信頼区間1.6-13.6)であった。以上から、PIH既往女性における若年からの家

庭血圧測定や健康管理の重要性が示された。

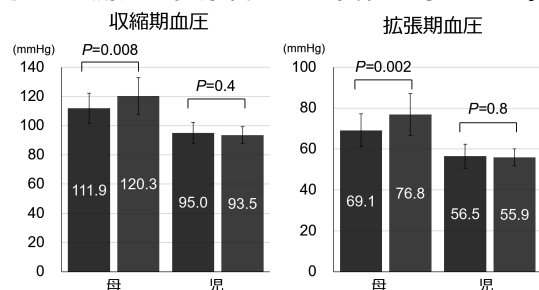


図2: PIH 既往の有無による母児の家庭血圧レベル。対象は母親の出産時年齢、妊娠前 BMI、経産歴、出産場所による 1:2 マッチングで抽出した。

(2)大迫研究

脳卒中既往のない 35 歳以上の住民 1,464 名 (男性 31.8%、平均年齢 60.6 歳) の初発脳卒中発症状況を平均 17.1 年、最長 22.5 年追跡した。高血圧の基準を家庭血圧 (収縮期/拡張期) 135/85 mmHg、24 時間自由行動下血圧 130/80 mmHg、および随時血圧 140/90 mmHg と定義した。正常域血圧は 776 名、真性白衣高血圧 (随時血圧のみ高血圧) は 137 名、部分白衣高血圧は 117 名、真性仮面高血圧 (随時血圧のみ正常) は 100 名、部分仮面高血圧 (随時血圧が正常だが家庭または 24 時間血圧の一方が高血圧) は 180 名、および持続性高血圧 (いずれも高血圧) は 154 名であった。観察期間中に 212 名に初発脳卒中発症を認め、正常域血圧者を基準とした調整後の脳卒中発症ハザード比は真性白衣高血圧で 1.38 ($p=0.2$) であった。一方、ハザードは部分白衣高血圧で 2.16、真性仮面高血圧で 2.05、部分仮面高血圧で 2.08、および持続性高血圧で 2.46 と有意に高値であった ($p < 0.0006$)。部分白衣高血圧および部分仮面高血圧を、家庭高血圧および 24 時間高血圧で細分化したが、いずれの群も正常域血圧を基準とした脳卒中発症ハザード比は有意に高値であった ($p < 0.04$)。以上から、脳卒中発症リスクを正確に評価する際には、家庭血圧と 24 時間血圧の両者を測定し、部分白衣高血圧または部分仮面高血圧を検出することが重要と考えられた。

また、大迫研究の家庭血圧関連の情報を国内外 5 コホートの情報と統合した個人レベルのメタ解析では、未治療者 5008 名における家庭血圧の 10mmHg 上昇ごとの循環器疾患リスクが、たとえ随時血圧が至適域 (<120/80mmHg) にあっても 1.28 倍 (95% 信頼区間 1.01-1.62) と有意に高くなっていることを明らかにした。さらに、仮面高血圧者は正常血圧者に比べ 2.29 倍 (95% 信頼区間 1.52-3.45) 高い循環器リスクを有していた。このことより、家庭血圧の重要性は国内外を問わず共通であり、随時血圧が問題ない値であっても家庭血圧測定を推奨すべきであることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 10 件)

1. Satoh M, Asayama K, Kikuya M, Imai Y, Ohkubo T, et al (他 12 名 2,3,15,16 番目). Long-term stroke risk due to partial white-coat or masked hypertension based on home and ambulatory blood pressure measurements: the Ohasama study. *Hypertension* 67,48-55, 2016. 査読有. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06461
2. Tatsuta N, Nakai K, Satoh H, Murata K. Impact of the Great East Japan Earthquake on Child's IQ. *The Journal of Pediatrics* 167,745-751,2015. 査読有. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.06.033
3. Hosaka M, Asayama K, Staessen JA, Tatsuta N, Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Satoh H, Imai Y, Nakai K. Relationship between maternal gestational hypertension and home blood pressure in 7-year-old children and their mothers: Tohoku Study of Child Development. *Hypertension Research* 38,776-782,2015. 査読有. DOI: 10.1038/hr.2015.63
4. Asayama K, Thijs L, Ohkubo T, Imai Y, Staessen JA, et al. (他 12 名 1,10,16 番目). Risk stratification by self-measured home blood pressure across categories of conventional blood pressure: a participant-level meta-analysis. *PLOS Medicine* 11,e1001591, 2014. 査読有. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001591
5. Matsumoto A, Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Imai Y, et al (他 12 名 3,4,12,18 番目). Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama

- study. *Hypertension* 63,1333-1338, 2014. 査読有. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01819
6. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa N, Hosokawa T, Satoh H. Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environmental Research* 133,321-326,2014. 査読有. DOI: 10.1016/j.envres.2014.05.024
 7. Hosaka M, Asayama K, Staessen JA, Ohkubo T, Hayashi K, Tatsuta N, Kurokawa N, Satoh M, Hashimoto T, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Kikuya M, Nakai K, Imai Y, Satoh H. Breastfeeding leads to lower blood pressure in 7-year-old Japanese children: Tohoku Study of Child Development. *Hypertension Research* 36,117-122,2013. 査読有. DOI: 10.1038/hr.2012.128
 8. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, Imai Y. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension* 61,61-69,2013. 査読有. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00138
 9. Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Hashimoto T, Hirose T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Asayama K, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Staessen JA, Imai Y. Prognostic significance of home arterial stiffness index derived from self-measurement of blood pressure: the Ohasama Study. *American Journal of Hypertension* 25, 67-73,2012. 査読有. DOI: 10.1038/ajh.2011.167
 10. Asayama K, Staessen JA, Hayashi K, Hosaka M, Tatsuta N, Kurokawa N, Satoh M, Hashimoto T, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Kikuya M, Ohkubo T, Nakai K, Imai Y, Satoh H. Mother-offspring aggregation in home versus conventional blood pressure in the Tohoku Study of Child Development (TSCD). *Acta Cardiologica* 67,449-456, 2012. 査読有. DOI: 10.2143/AC.67.4.2170687
- [学会発表](計 9件)
1. 村上慶子, 佐藤倫広, 浅山敬, 保坂実樹, 松田彩子, 井上隆輔, 目時弘仁, 宇津木(坪田) 恵, 菊谷昌浩, 村上任尚, 今井潤, 大久保孝義. 閉経後女性における生殖関連要因と脳卒中発症との関連: 大迫研究. 第26回日本疫学会学術総会, 2016年1月22日, 米子コンベンションセンター(鳥取県米子市).
 2. 保坂実樹, 浅山敬, 佐藤倫広, 菊谷昌浩, 大久保孝義, 今井潤. 出生後18ヵ月の体重増加と7歳児の家庭血圧の関連: Tohoku Study of Child Development. 第38回日本高血圧学会総会, 2015年10月9日, ひめぎんホール(愛媛県松山市).
 3. Asayama K. Prognosis of home blood pressure level and variability: the Ohasama study. 2015 Chinese Hypertension Meeting, 2015年9月19日, Beijing (China).
 4. 浅山敬. 実地臨床における、診断、評価を超えた家庭血圧の有用性. 第37回日本高血圧学会総会, 2014年10月18日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
 5. Asayama K. Diagnosis of white-coat and masked hypertension: results from the IDACO study. 2014 Chinese Hypertension Meeting, 2014年9月13日, Shanghai (China).

6. Satoh M, Kikuya M, Hosaka M, Asayama K, Inoue R, Metoki H, Utsugi M, Obara T, Hirose T, Hara A, Totsune K, Hoshi H, Mano N, Imai Y, Ohkubo T. Long-term stroke risk in the general population due to true and partial white-coat hypertension based on home and ambulatory blood pressure measurements. 25th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2014年6月15日, Athens (Greece).
7. 浅山敬, 原梓. 降圧療法と血圧変動. 第36回日本高血圧学会総会, 2013年10月25日, 大阪国際会議場(大阪府大阪市).
8. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, Imai Y. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. 第36回日本高血圧学会総会, 2013年10月24日, 大阪国際会議場(大阪府大阪市).
9. Hosaka M, Asayama K, Staessen JA, Ohkubo T, Tatsuta N, Metoki H, Kikuya M, Nakai K, Imai Y, Satoh H. Breastfeeding leads to lower blood pressure in 7-year-old Japanese Children: Tohoku Study of Child Development. 24th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. 2012年9月30日, Sydney (Australia).

〔図書〕(計 2件)

1. Asayama K, Wei FF, Hara A, Hansen TW, Li Y, Staessen JA. Springer International Publishing. Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. 2015年, 129-148.
2. Gu Y, Aparicio LS, Liu Y, Asayama K, Hansen TW, Niiranen TJ, Boggia J, Thijs L, Staessen JA. Springer London. Blood

Pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases. 2014年, 447-457.

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)
取得状況(計 0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅山 敬 (ASAYAMA, Kei)
帝京大学・医学部・講師
研究者番号: 80431518

(2) 研究分担者

菊谷 昌浩 (KIKUYA, Masahiro)
東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授
研究者番号: 80361111

龍田 希 (TATSUTA, Nozomi)
東北大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 40547709

(3) 連携研究者

今井 潤 (IMAI, Yutaka)
東北大学・薬学研究科・教授
研究者番号: 40133946

大久保 孝義 (OHKUBO, Takayoshi)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号: 60344652

佐藤 洋 (SATO, Hiroshi)
東北大学・医学系研究科・名誉教授
研究者番号: 40125571

仲井 邦彦 (NAKAI, Kunihiko)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 00291336

(4) 研究協力者

Jan A. Staessen
Lutgarde Thijs
保坂 実樹
佐藤 倫広