

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460758

研究課題名(和文)頸動脈の動脈硬化病変の進行と心血管病発症の予測因子としての家庭血圧の意義

研究課題名(英文)The association between home blood pressure and carotid atherosclerosis

研究代表者

福原 正代(MASAYO, FUKUHARA)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：90360057

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：2007-2008年に福岡県久山町で実施した家庭血圧測定を含む断面調査の結果から、白衣高血圧(WCHT)、仮面高血圧(MHT)、持続高血圧(SHT)が頸動脈病変に与える影響を検討した。その結果、総頸動脈平均内膜中膜厚(平均IMT)の平均値は、NT群に比べWHT群、MHT群、SHT群のいずれでも有意に厚かった。この関係は多変量調整後も変わらなかった。また、最大IMT>1mmと頸動脈狭窄を有するオッズ比もWHT群、MHT群、SHT群で有意に高かった。以上より、WCHTは無害とは言い切れず、高血圧治療ガイドラインが推奨するように生活習慣の改善と注意深い経過観察が必要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：On the basis of combined measurements of clinic blood pressure (CBP) and home BP (HBP), BP status can be divided into normotension (NT), white-coat hypertension (WCHT), masked HT (MHT), and sustained HT (SHT). The objective of this study was to investigate the associations of WCHT, MHT, and SHT with carotid atherosclerosis. This is a cross-sectional survey of 2915 community-dwelling Japanese aged 40 years. Mean intima-media thickness (IMT) of carotid arteries was measured using a computer-automated system, and carotid stenosis was defined as diameter stenosis $\geq 30\%$. The geometric average of mean IMT was significantly higher among subjects with WCHT, MHT, and SHT than those with NT. Compared with NT, all types of HT were associated with increased likelihood of carotid stenosis. These associations remained significant even after adjustment for other cardiovascular risk factors. WCHT, as well as MHT, and SHT were associated with carotid atherosclerosis in a general Japanese population.

研究分野：疫学

キーワード：家庭血圧 動脈硬化 頸動脈エコー コホート研究 内膜中膜複合体厚

1. 研究開始当初の背景

家庭血圧が頸動脈硬化と関連することが報告されている。しかし、多くの研究は医療機関受診者を対象としており、一般住民を対象とした報告は少ない。

2. 研究の目的

久山町研究の目的は、日本人の心血管病危険因子を明らかにし、その予防に有用なエビデンスを提供することである。本研究では、久山町の疫学調査の成績を用いて、白衣高血圧(WCHT)、仮面高血圧(MHT)および持続高血圧(SHT)と頸動脈病変との関連を検討した。

3. 研究の方法

(1) 追跡調査

2007-2008年に40歳以上の久山町住民を対象として家庭血圧測定を含む循環器健診を実施した(受診率78%)。2012-2013年に頸動脈エコーを再度実施した。受診者の追跡調査のひとつとして、2013年、2014年、2015年に40歳以上の久山町住民を対象に循環器健診を行った。健診項目としては、病歴・生活習慣の聴取、身体活動度・食事調査、身体計測、随時血圧測定、医師による診察、検尿、血計、血液生化学検査、心電図検査、胸写を実施した。

予後調査を以下の方法で実施した。

- ① 毎年の健診受診者から循環器疾患の罹患が疑われる者を抽出した。
- ② 健診未受診者全員にアンケートを送り、循環器疾患の罹患が疑われる者を抽出した。
- ③ 久山町研究の追跡ネットワークを通じて、循環器疾患の罹患が疑われる者を抽出した。
- ④ 循環器疾患の罹患が疑われる者については、往診し、病歴・診察所見・検査所見など臨床情報を収集した。
- ⑤ 死亡例については、臨床情報を収集し、病理解剖の承諾を得るように努めた。
- ⑥ 解剖承諾例については、九州大学大学院病理学教室で解剖し、死因および臓器病変を調査した。
- ⑦ 定期的に研究スタッフの会議を開き、循環器疾患罹患および死因の最終診断を決定した。

(2) 白衣高血圧および仮面高血圧と頸動脈病変との関連

2007-2008年に40歳以上の久山町住民を対象として家庭血圧測定を含む循環器健診を実施し、朝の家庭血圧を3日以上測定し、頸動脈エコー検査を受けた2,915名を本研究の対象とした。健診時血圧は、自動血圧計(BP203RVIII、オムロンコーリン社)を用いて座位で3回測定し、その平均値を解析に用いた。家庭血圧は、朝(起床後1時間以内の排尿後かつ朝食前かつ服薬前)、上腕型家庭

血圧計(HEM-7080IC、オムロン社)を用いて座位で3回測定し、その平均値を解析に用いた。高血圧は、健診血圧では140/90mmHg以上、家庭血圧では135/85mmHg以上とした。健診血圧と家庭血圧の血圧レベルを用いて対象者を正常血圧(NT)群、WCHT群、仮MHT群、SHT群の4群に分類した。

頸動脈病変は、SSA-550A(東芝メディカル社)を用いて評価した。総頸動脈長軸像において、内頸動脈分岐部から心臓側2cmにわたる後壁内膜中膜複合体肥厚(IMT)の平均値を自動計測し、左右の平均値(平均IMT)を解析に用いた。また短軸像において頸動脈における最大IMTを計測した。狭窄を有する例ではEuropean Carotid Surgery Trail(ECST)法を用いて径狭窄率を計測し、径狭窄率30%以上を狭窄性病変ありと定義した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認を得て行われた。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

4. 研究成果

(1) 2012-2013年に実施した頸動脈エコーの画像を用いて総頸動脈長軸像における内膜中膜複合体厚(IMT)を自動計測した。データセットを作成した。また、追跡調査を続行した。

(2) 白衣高血圧および仮面高血圧と頸動脈病変との関連

2007-2008年に40歳以上の久山町住民を対象として家庭血圧測定を含む循環器健診を実施し、朝の家庭血圧を3日以上測定し、頸動脈エコー検査を受けた2,915名を本研究の対象とした。

対象者のうち1,374名(47%)がNT群、200名(7%)がWHT群、639名(22%)がMHT群、702名(24%)がSHT群に分類された。

総頸動脈平均IMTの平均値は、NT群0.67mm、WHT群0.73mm、MHT群0.77mm、SHT群0.77mmで、NT群に比べてWHT群、MHT群およびSHT群で有意に厚かった($p < 0.01$)。最大IMTの平均値はWHT群1.31mm、MHT群1.36mm、SHT群1.38mmで、いずれもNT群の1.07mmに比べて有意に厚かった($p < 0.01$)。これらの関係は、性、年齢、糖尿病、血清総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、body mass index、喫煙、飲酒、運動習慣、降圧薬服用、高脂血症治療薬服用を調整しても変わらなかった(図1、図2)。

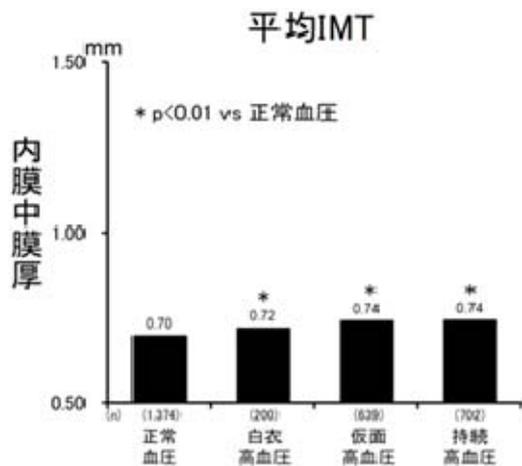


図1. 血圧分類別にみた頸動脈の内膜中膜厚(IMT)
久山町 2,915名, 40歳以上, 2007-2008年, 多変量調整
調整因子: 性, 年齢, 糖尿病, BMI, 総コレステロール, HDLコレステロール, 喫煙, 飲酒, 余暇の運動, 降圧薬服用, 高脂血症治療薬服用

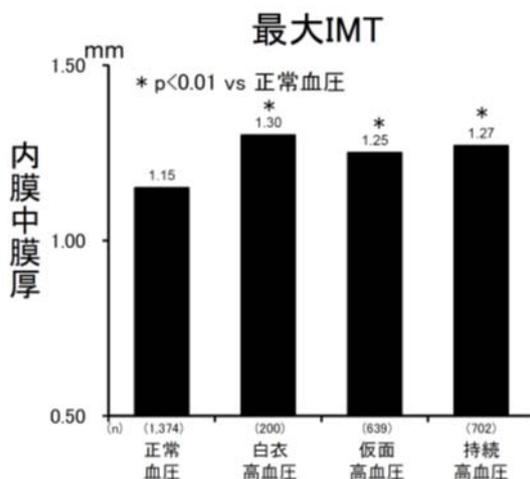


図2. 血圧分類別にみた頸動脈の内膜中膜厚(IMT)
久山町 2,915名, 40歳以上, 2007-2008年, 多変量調整
調整因子: 性, 年齢, 糖尿病, BMI, 総コレステロール, HDLコレステロール, 喫煙, 飲酒, 余暇の運動, 降圧薬服用, 高脂血症治療薬服用

最大IMT>1mmとなるオッズ比(性・年齢調整)は、NT群を基準にするとWHT群で2.0、MHT群で1.6、SHT群で1.6といずれも有意に高かった(p<0.01)。性・年齢調整後の頸動脈狭窄を有するリスクは、NT群に比べてWHT群で2.4倍、MHT群で2.0倍、SHT群で3.0倍と有意に上昇していた(p<0.01)。これらの関係は、多変量調整後も変わらなかった(図3)。また、降圧薬服用の有無で層別しても同様の結果が得られた。さらに血圧分類別にみた頸動脈狭窄のオッズ比で検討してもNT群を基準にするとWHT群、MHT群、SHT群でいずれも有意に高かった(図4: p<0.01)。

久山町の地域住民を対象とした横断研究では、WCHT群は、MHT群およびSHT群と同様に、NT群と比較して頸動脈肥厚あるいは狭窄のリスクが大きかった。これまでいくつかの観察研究が、WCHTと頸動脈動脈硬化病変との関連があると報告している。しかし、その多くが医療機関での検討や少数例での検討であり、地域住民を対象とした大規模な調査結

果はほとんどない。日本の地域住民を対象とした数少ない研究のひとつとして大迫研究があるが、55歳以上の地域住民812名を対象とした検討で、NT群に比べWCHT群で有意な頸動脈IMTの肥厚は認められなかった。一方、今回の我々の検討は、40歳以上の地域住民約3,000人を対象とした検討であり、WCHT群において有意な頸動脈のIMT肥厚および狭窄を認めた。これまでの多くの追跡研究でWCHTと心血管病の関連を示すことができなかった理由として、WCHT群の人数が少なかったことが可能性として挙げられる。

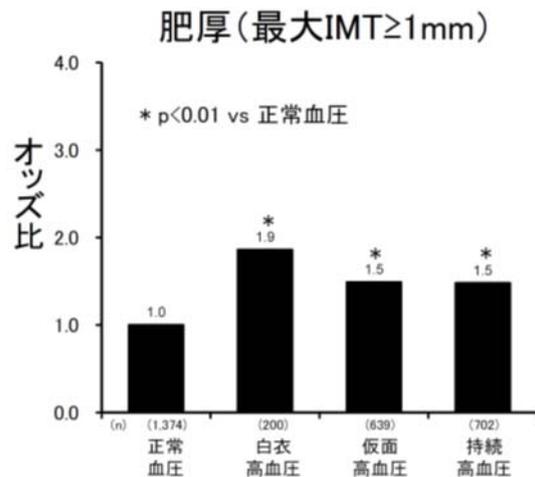


図3. 血圧分類別にみた頸動脈肥厚のオッズ比
久山町 2,915名, 40歳以上, 2007-2008年, 多変量調整
調整因子: 性, 年齢, 糖尿病, BMI, 総コレステロール, HDLコレステロール, 喫煙, 飲酒, 余暇の運動, 降圧薬服用, 高脂血症治療薬服用

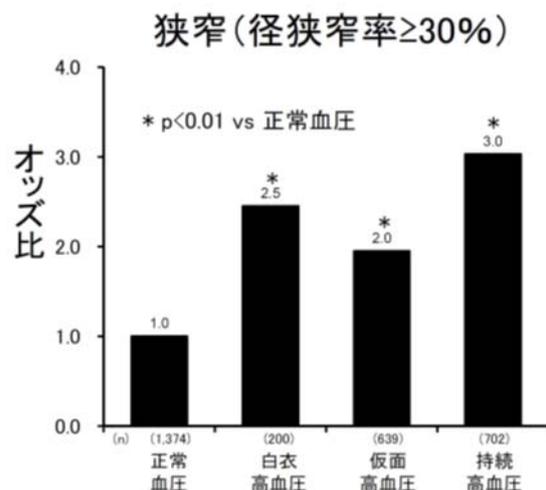


図4. 血圧分類別にみた狭窄のオッズ比
久山町 2,915名, 40歳以上, 2007-2008年, 多変量調整
調整因子: 性, 年齢, 糖尿病, BMI, 総コレステロール, HDLコレステロール, 喫煙, 飲酒, 余暇の運動, 降圧薬服用, 高脂血症治療薬服用

また、本研究のMHT群およびSHT群では、NT群に比べ頸動脈動脈硬化病変のリスクが高かった。これらは過去の報告と一致している。

WCHT群では、MHT群およびSHT群と同様に頸動脈肥厚あるいは狭窄のリスクが高かつ

た。WCHTは無害とは言い切れず、現在の高血圧治療ガイドラインが推奨するように、生活習慣の改善と注意深い経過観察が必要であることが示唆される。

<引用文献>

- ① Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, Yonemoto K, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y. White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study. *Stroke*. 44 (6): 1512-1517, 2013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計18件)

- ① Ninomiya T, Kojima I, Doi Y, Fukuhara M, Hirakawa Y, Hata J, Kitazono T, Kiyohara Y. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 31 (3): 477-483, 2013. (査読あり)
- ② Matsuo R, Ago T, Kamouchi M, Kuroda J, Kuwashiro T, Hata J, Sugimori H, Fukuda K, Gotoh S, Makihara N, Fukuhara M, Awano H, Isomura T, Suzuki K, Yasaka M, Okada Y, Kiyohara Y, Kitazono T. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke - REsearch for BIOmarkers in ischemic Stroke (REBIOS) Study. *BMC Neurol* 13 (1): 32, 2013. (査読あり)
- ③ Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation* 128 (11): 1198-1205, 2013. (査読あり)
- ④ Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, Yonemoto K, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y. White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study. *Stroke* 44 (6): 1512-1517, 2013. (査読あり)
- ⑤ Ninomiya T, Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Ozawa M, Yoshida D, Ohara T, Kishimoto H, Mukai N, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 231 (2): 261-267, 2013. (査読あり)
- ⑥ Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Takahashi O, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y. Angiotensin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in a general Japanese population. *Circ J* 77 (9): 2311-2317, 2013. (査読あり)
- ⑦ Sekita A, Arima H, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Hirakawa Y, Fukuhara M, Hata J, Yonemoto K, Ga Y, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y. Elevated depressive symptoms in metabolic syndrome in a general population of Japanese men: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 213 (13): 862-2458-13-862, 2013. (査読あり)
- ⑧ Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K, Fukuhara M, Uezono K, Morinaga Y, Ohta Y, Otonari T, Kawasaki J, Kato I, Tsuchihashi T for the COMFORT Investigators. Impact of antihypertensive medication adherence on blood pressure control in hypertension: the COMFORT Study. *QJM* 106 (10), 909-914, 2013. (査読あり)
- ⑨ Izumaru K, Ninomiya T, Nagata M, Usui T, Yoshida D, Yonemoto K, Fukuhara M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community. *Circ J* 78 (3), 732-737, 2014. (査読あり)
- ⑩ Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in the Incidence and Survival of Intracerebral Hemorrhage by its Location in a Japanese Community. *Circ J* 78 (2): 403-409, 2014. (査読あり)
- ⑪ Mukai N, Yasuda M, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y. Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 13 (1): 45-2840-13-45, 2014. (査読あり)
- ⑫ Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the

- development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233 (2): 343-348. 2014. (査読あり)
- ⑬ Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Fukuda K, Sugimori H, Fukuhara M, Awano H, Isomura T, Suzuki K, Yasaka M, Okada Y, Kiyohara Y, Kitazono T. Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke - Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metabolism* 63(9): 1093-1103, 2014. (査読あり)
- ⑭ Kojima I, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Mukai N, Yoshida D, Kitazono T, Kiyohara Y. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 21(9), 966-973, 2014. (査読あり)
- ⑮ Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama Study. *Atherosclerosis* 242(1): 199-204, 2015. (査読あり)
- ⑯ Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K, Fukuhara M, Uezono K, Morinaga Y, Ohta Y, Otonari T, Kawasaki J, Kato I, Tsuchihashi T; COMFORT Investigators. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT Study. *Clin Exp Hypertens* 37(3): 192-196, 2015. (査読あり)
- ⑰ Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y. Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 14: 84-015-0247-7, 2015. (査読あり)
- ⑱ Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Fukuhara M, Kumagai S, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y. The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Eur J Epidemiol* 31(3): 267-274, 2016. (査読あり)
- [学会] (計14件)
- ① 福原正代, 有馬久富, 二宮利治, 秦 淳, 平川洋一郎, 米本孝二, 松村 潔, 北園孝成, 清原 裕. 一般住民における随時血圧、家庭血圧および中心血圧と頸動脈病変との関連: 久山町研究. 第36回日本高血圧学会総会、大阪市、2013.10
- ② 坂田智子, 二宮利治, 福原正代, 秦 淳, 松村 潔, 北園孝成, 清原 裕. 一般住民における起床時および就床前家庭血圧と内膜中膜複合体厚との関連: 久山町研究. 第36回日本高血圧学会総会、大阪市、2013.10
- ③ 向井直子, 平川洋一郎, 二宮利治, 池田文恵, 秦 淳, 福原正代, 堀田多恵子, 古賀正史, 中村宇大, 康 東天, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民における血糖関連指標と頸動脈壁肥厚との関連: 久山町研究. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪市、2014.5
- ④ 後藤聖司, 秦 淳, 永田雅治, 福原正代, 吾郷哲朗, 北園孝成, 清原 裕. 部位別にみた脳出血発症率の時代的推移: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会、福岡市、2014.6
- ⑤ 小原知之, 秦 淳, 吉田大悟, 福原正代, 永田雅治, 岸本裕歩, 北園孝成, 神庭重信, 清原 裕. 地域住民における中年期および老年期の喫煙と認知症発症との関連: 久山町研究. 第56回日本老年医学会学術集会・総会、福岡市、2014.6
- ⑥ 後藤聖司, 秦 淳, 二宮利治, 福原正代, 永田雅治, 向井直子, 池田文恵, 小原知之, 吉田大悟, 岸本裕歩, 吾郷哲朗, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民におけるヘマトクリットレベルが心血管病発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第50回日本循環器病予防学会学術集会、京都市、2014.7
- ⑦ 池田文恵, 秦 淳, 二宮利治, 福原正代, 向井直子, 永田雅治, 小原知之, 吉田大悟, 岸本裕歩, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民におけるヘモグロビン A1c レベルと心血管病発症の関係: 久山町研究. 第50回日本循環器病予防学会学術集会、京都市、2014.7
- ⑧ 福原正代, 有馬久富, 二宮利治, 秦 淳, 平川洋一郎, 米本孝二, 松村 潔, 北園孝成, 清原 裕. 一般住民における家庭血圧の日間変動性と頸動脈病変との関連: 久山町研究. 第37回日本高血圧学会総会、横浜市、2014.10
- ⑨ 古田芳彦, 秦 淳, 二宮利治, 永田雅治, 向井直子, 池田文恵, 福原正代, 吾郷哲朗, 北園孝成, 清原 裕. 地域住民における一過性脳虚血発作 (TIA) の発症率: 久山町研究. 第40回日本脳卒中学会総会、広島市、2015.3
- ⑩ Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Nagata M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y.

Angiopoietin-like Protein 2 (ANGPTL2) and the risk of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. 第79回日本循環器学会学術集会、大阪市、2015.4

- ⑪ 吉田大悟、二宮利治、小原知之、岸本裕歩、秦 淳、福原正代、永田雅治、北園孝成、清原 裕. 地域高齢者における乳・乳製品摂取が生活機能障害と日常生活動作障害の発生に及ぼす影響: 久山町研究. 第29回日本老年学会総会、第57回日本老年医学会学術集会、横浜市、2015.6
- ⑫ 大石絵美、小原知之、福原正代、坂田智子、秦 淳、大坪俊夫、松村 潔、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 家庭血圧の日間変動と認知症発症との関連: 久山町研究〈シンポジウム〉これからの認知症治療を考える(基礎・臨床). 第38回日本高血圧学会総会、松山市、2015.10
- ⑬ 坂田智子、福原正代、大坪俊夫、松村 潔、北園孝成、清原 裕、二宮利治. 一般住民における臥位高血圧と心血管病発症の関連: 久山町研究. 第38回日本高血圧学会総会、松山市、2015.10
- ⑭ Sakata S, Fukuhara M, Oishi E, Otsubo T, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Supine hypertension and the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. 第38回日本高血圧学会総会、松山市、2015.10

[図書] (計2件)

- ① 坂田智子、福原正代、清原 裕. 日本人の高血圧の治療実態について教えてください. 高血圧診療 Q&A155 エキスパートからの回答. 北風政文(編)、(株)中外医学社、東京都、pp36-37、2014
- ② 福原正代、清原 裕. 高血圧症に緯度や人種差で頻度の違いはありますか(黒人、ヒスパニック、アジアなど)? 高血圧診療 Q&A155 エキスパートからの回答. 北風政文(編)、(株)中外医学社、東京都、pp38-40、2014

[産業財産権]

- 出願状況 (なし)
- 取得状況 (なし)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福原 正代 (FUKUHARA, Masayo)

九州大学・大学院医学研究院環境医学・研究員

研究者番号: 90360057

(2) 研究分担者

清原 裕 (KIYOHARA, Yutaka)

九州大学・大学院医学研究院環境医学・教授

研究者番号: 80161602