

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15837

研究課題名（和文）家族情報を用いた若年期の血圧に影響を及ぼす要因と血圧測定の有用性の評価

研究課題名（英文）Investigating factors including familial information influencing blood pressure in childhood and assessing utility of blood pressure measurement

研究代表者

石黒 真美（ISHIKURO, Mami）

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師

研究者番号：10632242

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：小児の最新の循環機能の実態を把握し、小児の随時血圧に与える要因について遺伝・環境要因双方から検討した結果、体格の指標や心拍数と血圧高値との関連が認められた。過体重と過体重でない小児にわけて解析した結果、過体重でない小児においては、母親の高血圧既往と小児の血圧高値との関連が認められた。また心機能の指標である心電図波形でも、父母の波形といくつかの小児の波形で関連が認められたが、特に母親の心電図波形では関連する項目が多かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児の血圧や心電図波形には、特に母親の高血圧、心電図波形とそれぞれ関連があった。学校健診の項目に血圧測定は含まれていないが、30代では国民の2人に1人が高血圧を発症することから、過体重の児や母親に高血圧既往のある児は、定期的な血圧測定で高血圧の徴候を捉えることが必要である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Distribution of blood pressure (BP) for children was described by a cohort study. BMI z score and beats per minute were associated with child high BP. When the children were divided by overweight and normal weight, maternal history of hypertension was associated with child high BP among normal weight group. In addition, in the electrocardiogram, which is an indicator of cardiac function, there was a correlation between the waveforms of the mother and the father and some of children, but more maternal waveforms were associated with child ones than paternal ones.

研究分野：母子保健

キーワード：血圧 小児

## 1. 研究開始当初の背景

日本では他の先進国と比較して高血圧有病率が高く、30歳以上の男性では60%、女性では45%が高血圧であることが明らかとなっている。高血圧は心血管疾患や認知症発症の代表的な危険因子であり、日本における高血圧の予防・管理は特に重要な健康課題である。高血圧の原因として、家族集積性や出生時の低体重、肥満、過剰な塩分摂取などが報告されている。また、小児の高血圧は成人期にも移行することが明らかとされており、小児期からの高血圧発症予防が重要である。特に出生時の低体重は小児の高血圧に影響があると報告されているが、加えて研究者は日本人における出生体重と成人期の血圧との関連を検討し、出生時に低体重であった人は成人期でも血圧値が高いという結果を得ている。また、成人期の高血圧には出生体重のみならず body mass index (BMI) も関連しているという結果も得ている。しかしながら、小児の高血圧について遺伝・環境要因双方を考慮した背景の全体像は未だ明らかになっていない。特に小児の高血圧については家族集積性の影響も大きいことが予想される。

小児の血圧に関連する要因を検討した先行研究では随時血圧を用いた報告が大多数であるが、一般的には血圧の再現性や予後予測能は家庭血圧測定の方が優れていることが明らかとなっており、日本のガイドラインや海外でも小児の血圧測定には家庭血圧が推奨されている。また、随時血圧と家庭血圧両方を測定に用いることで、随時血圧が家庭血圧を上回る現象や、逆に家庭血圧が随時血圧を上回る現象との鑑別も可能である。実際に研究者も妊婦を対象として随時血圧と家庭血圧を比較した際に、初産であることが、随時血圧が家庭血圧を上回る要因であることをつきとめ、妊婦健診時に高血圧の基準値付近の値が測定された際には家庭血圧による精査が重要であると報告した (Ishikuro M, et al. Hypertens Res. 2015)。しかしながら、小児における家庭血圧値の分布や随時血圧との差についての報告は乏しい。さらに、実際に小児で家庭血圧が容易に測定できるかという視点で有用性を検討した先行事例はない。

## 2. 研究の目的

本研究では、小児の最新の循環機能の実態を把握し、小児の随時血圧及び家庭血圧等に与える要因について遺伝・環境要因双方から検討する。特に小児においては乳幼児健診や学校健診における血圧測定の項目は皆無であるが、30歳代では既に国民の2人に1人が高血圧を発症することから、小児からの早期予防・管理に関する検討をする。

## 3. 研究の方法

東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査では、2013年から2017年にかけて三世代家族を対象にリクルートを実施しており、児23,143人、児のきょうだい9,459人がリクルートされている。参加者は、2017年6月から2021年6月まで東北メディカル・メガバンク機構の研究施設である地域支援センターにて4歳以上で心電図測定、8歳以上で血圧測定等を実施している。本研究では、三世代コホート調査の児または児のきょうだいを対象とした。

### (1) 小児の循環機能の実態

#### 小児の血圧値の分布

本研究では、8歳以上で血圧測定値が得られた児のきょうだいのうち、同意撤回、血圧値、身長が得られなかったきょうだいを除外した。血圧はゲノムメディカル・リサーチコーディネーター (GMRC) が測定し、座位で2分間安静にした後、HEM-7080IC (Omron) を使用して、右上腕の血圧を2回測定した。また、家庭血圧は、一地域支援センターにてHEM-7080ICを配布し、起床後と就寝前の血圧を7日間測定した値を使用した。性別・年齢別に、各群20人以上の血圧値が得られた1,848人の血圧値について平均値±標準偏差(SD)を算出した。

#### 小児の心電図波形の分布

本研究では、日本の小児の死因として心疾患が上位を占める9歳までの児及び児のきょうだいのうち、同意撤回、先天性心疾患の既往のある者、心電図測定値が得られなかった者を除外した6,061人を対象とした。心電図はGMRCがECG-2550 (Nihon Kohden) で測定した。性別・年齢別に、心電図波形 (心拍数、PR間隔、QRS間隔、QTc、P軸、QRS軸、T軸) の分布を算出し、男女別の心電図波形をt検定で比較した。

### (2) 血圧を中心とした小児の循環機能の遺伝・環境要因

#### 血圧の遺伝・環境要因の検討

(1) の対象のうち、両親の高血圧既往有無、BMI z score、出生体重、在胎週数、心拍数、血糖値が得られなかった者を除外した。また、出生体重が500g未満または5,000gを超えると報告されている者、在胎週数が20週未満または42週を超えていると報告されている者は外れ値として除外し、各年齢群で100人以上の測定値がある8歳から11歳の543人を対

象とした。

血圧高値の定義は、年齢、性別、身長ごとに地域支援センターでの収縮期血圧または拡張期血圧が95パーセントイル以上を血圧高値と定義した。家庭血圧は人数が不足しているため解析できなかった。両親の高血圧の定義は、調査票調査での高血圧既往歴・降圧薬使用・地域支援センターでの収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上と定義した。1分あたりの心拍数は、血圧測定と同じ機器で測定され、分析には2回測定された心拍数の平均値を使用した。BMIは、GMRCによって測定された身長を組み合わせ、InBody720(Biospace Co Ltd.)によって計算された値を使用した。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、血圧高値の関連要因を探索した。説明変数は、性別、年齢、BMI z score、血糖値、心拍数、在胎週数、出生時体重、父親の高血圧既往、母親の高血圧既往とした。

#### 心電図波形の遺伝・体格の影響についての検討

(1) - の対象のうち、両親の心電図測定値が得られた2,285組を対象として、心電図波形の種類ごとに重回帰分析を実施した。説明変数は、両親の各心電図波形、児の性別、年齢、BMIとした。

#### (3) 小児における家庭血圧の有用性

(1) - の対象者のうち、地域支援センターと家庭での血圧測定値両方が得られた297人を対象とした。地域支援センターでの血圧値と家庭血圧値を、対応のあるt検定で検定した。また、性別、年齢、BMIで調整したピアソンの相関係数を算出した。地域支援センターでの血圧値と家庭血圧値との一致を評価するために、Bland and Altman plotsを描画した。さらに級内相関係数も算出した。

### 4. 研究成果

#### (1) 小児の循環機能の実態

##### 小児の血圧値の分布

血圧分布を表1に示す。地域支援センターでの血圧測定値は、男児の15歳、17歳から19歳で20人に満たなかった。また、女児でも17歳から19歳で20人に満たなかった。家庭血圧は男児では12歳以上、女児では11歳以上は20人に満たなかった。収縮期血圧は男女とも年齢が上がるにつれて血圧値も高くなっていった。拡張期血圧は年齢によらず一定に推移していた。

表1. 性別・年齢別の地域支援センター及び家庭での血圧値

(男児)									
	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳	14歳	15歳	16歳
地域支援センターでの血圧測定人数	315	201	158	104	61	47	32	-	20
平均収縮期血圧 (mmHg)	106.0 ±10.0	107.5 ±10.4	107.6 ±9.4	111.2 ±10.8	112.9 ±10.6	114.9 ±10.5	118.6 ±9.4	-	122.2 ±10.3
平均拡張期血圧 (mmHg)	64.1 ±7.7	65.3 ±8.8	65.6 ±7.8	65.6 ±8.3	64.9 ±7.4	64.7 ±7.7	66.0 ±7.2	-	71.7 ±8.3
家庭での血圧測定人数	32	29	38	26	-	-	-	-	-
朝の測定回数	6.8 ±3.2	7.3 ±2.9	6.8 ±2.7	7.3 ±2.8	-	-	-	-	-
平均収縮期血圧 (mmHg)	108.9 ±9.5	109.3 ±11.1	108.9 ±9.1	111.8 ±10.5	-	-	-	-	-
平均拡張期血圧 (mmHg)	67.3 ±9.6	66.0 ±9.0	65.7 ±9.8	67.6 ±9.7	-	-	-	-	-
晩の測定回数	7.0 ±3.6	7.2 ±3.1	7.9 ±2.4	8.0 ±3.0	-	-	-	-	-
平均収縮期血圧 (mmHg)	110.3 ±11.9	105.9 ±9.6	109.4 ±8.1	111.7 ±12.4	-	-	-	-	-
平均拡張期血圧 (mmHg)	67.3 ±11.3	64.9 ±9.1	64.8 ±8.3	64.7 ±11.6	-	-	-	-	-
(女児)									
	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳	14歳	15歳	16歳
地域支援センターでの血圧	265	192	164	109	60	45	34	21	20

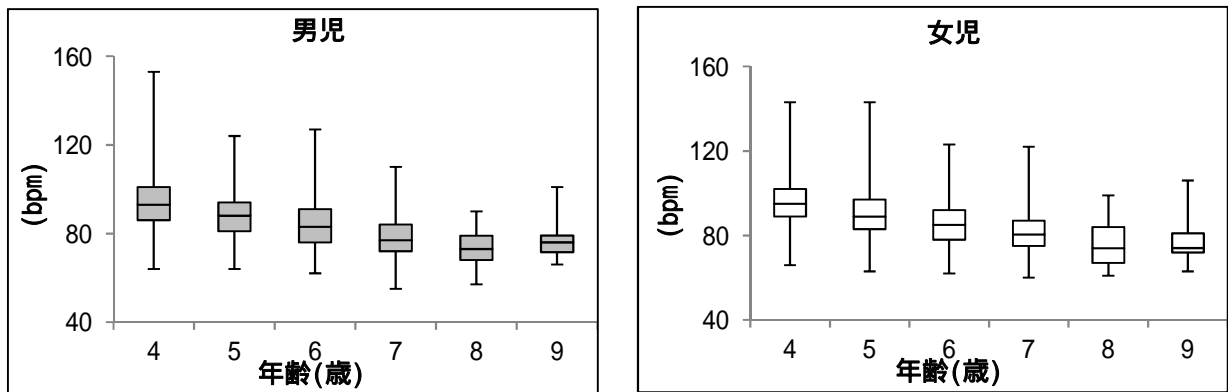
測定人数									
平均収縮期血圧 (mmHg)	105.5 ±11.0	107.3 ±10.3	108.4 ±10.5	110.7 ±10.5	109.4 ±10.2	111.0 ±10.4	108.5 ±9.0	109.5 ±10.9	109.2 ±8.3
平均拡張期血圧 (mmHg)	64.9 ±8.0	65.4 ±8.0	65.4 ±8.5	66.2 ±8.0	65.7 ±8.1	66.3 ±7.4	66.1 ±7.0	68.1 ±9.5	65.4 ±8.0
家庭での血圧測定人数	38	26	36	-	-	-	-	-	-
朝の測定回数	7.2 ±2.7	6.9 ±2.7	7.1 ±3.1	-	-	-	-	-	-
平均収縮期血圧 (mmHg)	105.0 ±10.9	105.2 ±6.8	108.9 ±10.3	-	-	-	-	-	-
平均拡張期血圧 (mmHg)	66.3 ±11.5	63.2 ±4.5	67.1 ±10.8	-	-	-	-	-	-
晩の測定回数	7.8 ±2.8	7.7 ±2.8	8.0 ±2.6	-	-	-	-	-	-
平均収縮期血圧 (mmHg)	103.1 ±10.2	104.8 ±8.5	110.2 ±12.1	-	-	-	-	-	-
平均拡張期血圧 (mmHg)	62.6 ±7.1	64.0 ±6.8	64.9 ±8.8	-	-	-	-	-	-

### 小児の心電図波形の分布

男児(3,131人)、女児(2,930人)の平均年齢±SDは4.7±1.0歳、BMIはそれぞれ15.4±1.7 kg/m<sup>2</sup>、15.4±2.9 kg/m<sup>2</sup>であった。心電図波形はそれぞれ、心拍数(90.3±11.7bpm、92.7±12.1bpm)、QRS間隔(77.5±6.8秒、73.3±6.1ミリ秒)、P軸(31.3±23.1度、34.3±19.9度)、QRS軸(66.4±23.3度、68.7±20.9度)、T軸(40.8±13.2度、37.8±13.5度)であり、各指標で差が認められた(P<0.0001)。一方、PR間隔、QTcは男女で差はなかった。

心拍数は男女とも年齢とともに減少していた(図1)。PR間隔、QTc、P軸、T軸は各年齢間で同様の値であった。

図1. 性別・年齢別心拍数



## (2) 血圧を中心とした小児の循環機能の遺伝・環境要因

### 血圧の遺伝・環境要因の検討

解析対象者のうち、血圧高値に該当した者は11.4%であった。BMI z score、心拍数はそれぞれ血圧高値と関連が認められた(オッズ比[95%信頼区間]1.29[1.03-1.61]、1.04[1.01-1.07])。母親の高血圧既往、父親の高血圧既往は関連が認められなかった(2.28[0.82-6.31]、1.17[0.60-2.26])。一方、対象者を過体重の有無で層別して解析した結果、過体重無し群では、母親の高血圧既往と血圧高値との関連が認められた(3.33[1.01-11.05])。本研究の結果から、小児の血圧高値には、遺伝的要因や胎内環境等が関係している可能性が考えられる。

### 心電図波形の遺伝・体格の影響についての検討

年齢は男児において心拍数、PR間隔、QRS間隔に関連が認められ、女児において心拍数とQRS間隔に関連が認められた。BMIは各心電図波形との関連は認められなかった。母親の心電図波形は、心拍数([95%信頼区間]0.17[0.090, 0.25])、PR間隔(0.12[0.074, 0.16])、QRS間隔(0.16[0.12, 0.20])、QTc(0.16[0.10, 0.22])、P軸(0.13[0.015, 0.11])、QRS軸(0.12[0.062, 0.17])において関連が認められ、父親の心電図波形は、心拍数(0.16[0.088, 0.24])、PR間隔(0.090[0.050, 0.13])、QRS間隔(0.089[0.056, 0.12])、P軸(0.061[0.015, 0.11])、QRS軸(0.10[0.053, 0.14])において関連が認められた。血圧と同様、特

に母親の心電図波形は小児の心電図波形と関連する項目が多く、値は父親の心電図波形よりも高値であった。

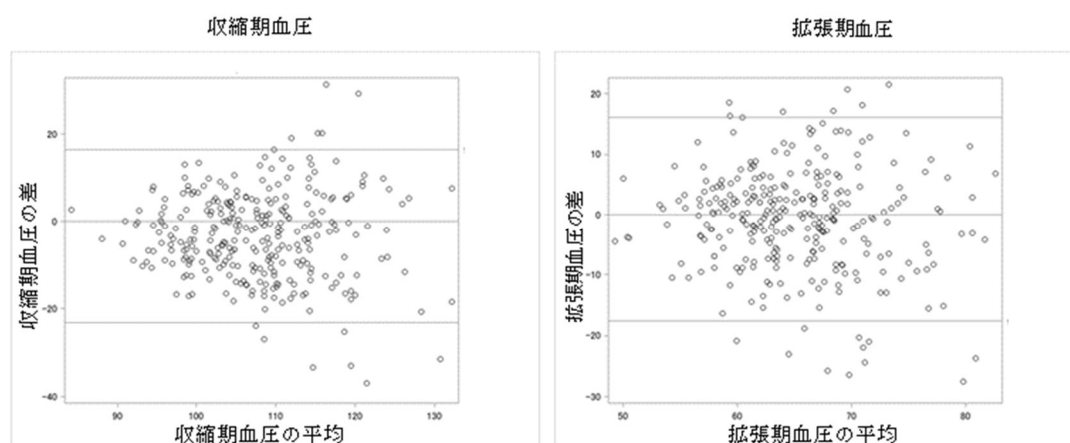
### (3) 小児における家庭血圧の有用性

解析対象となった者の平均年齢 $\pm$ SDは $10.2 \pm 2.1$ 歳であった。地域支援センターでの平均収縮期血圧 $\pm$ SD/拡張期血圧 $\pm$ SDは $105.9 \pm 9.4/64.7 \pm 7.1$ mmHgであったのに対し、家庭での朝晩の血圧の平均収縮期血圧 $\pm$ SD/拡張期血圧 $\pm$ SDは $109.2 \pm 9.8/65.5 \pm 7.8$ mmHgであった。

地域支援センターで測定された収縮期血圧は、家庭収縮期血圧よりも低かった( $-3.4 \pm 9.9$  mmHg、 $P < 0.0001$ )。地域支援センターで測定された拡張期血圧は、家庭拡張期血圧と差はなかった( $-0.80 \pm 8.4$  mmHg、 $P = 0.1$ )。収縮期血圧と拡張期血圧の相関係数は、それぞれ0.40と0.36であった( $P < 0.0001$ )。Bland and Altman plotsを図2に示す。収縮期血圧と拡張期血圧について、地域支援センターと家庭で測定された血圧の平均値と差の相関係数は、それぞれ $-0.049$ ( $P = 0.4$ )と $-0.095$ ( $P = 0.1$ )であった。地域支援センターで測定した血圧と朝晩家庭で測定した血圧平均値の級内相関係数は、収縮期血圧で0.43、拡張期血圧で0.36であり、弱い相関が見られた。

家庭血圧測定依頼時に追加の調査票を依頼することを検討したが、本体調査への負荷が大きく、調査票調査は実施できなかった。

図2 . 収縮期血圧及び拡張期血圧のBland and Altman plots



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Iwama Noriyuki, Ishikuro Mami, Tanaka Kosuke, Satoh Michihiro, Murakami Takahisa, Metoki Hirohito	4. 巻 46
2. 論文標題 Epidemiological studies regarding hypertensive disorders of pregnancy: A review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1672 ~ 1677
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.14383	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石黒真美、小原拓、村上慶子、上野史彦、野田あおい、大沼ともみ、目時弘仁、菊谷昌浩、栗山進一
2. 発表標題 両親と児の血圧値の関連についての横断的検討：三世代コホート調査
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋伸吾、石黒真美、村上慶子、上野史彦、野田あおい、大沼ともみ、松崎英実子、小原拓、栗山進一
2. 発表標題 親子間の心電図波形の関連：東北メディカル・バンク計画三世代コホート調査
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石黒真美、小原拓、村上慶子、上野史彦、野田あおい、大柳元、目時弘仁、菊谷昌浩、栗山進一
2. 発表標題 未成年の血圧値と血圧に関連する要因：三世代コホート調査
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------