

令和 2 年 4 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17382

研究課題名（和文）日本人地域住民における血圧変動と心血管病・認知症に関する研究：久山町研究

研究課題名（英文）Postural hypertension and cardiovascular disease/dementia: Hisayama Study

研究代表者

坂田 智子（Sakata, Satoko）

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：50815016

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）：(1)体位による血圧変動と認知症発症との関連：1988年の久山町健診を受診した認知症の既往のない60歳以上の住民1193名を17年間追跡した成績を用いて、体位性高血圧と認知症発症との関連を検討した。臥位高血圧、両体位高血圧（臥位、座位いずれにおいても高血圧）は認知症発症の独立した有意な危険因子であった。

(2) 体位による血圧変動と心血管病発症との関連：1988年の久山町健診を受診した認知症の既往のない140歳以上の住民2634名を24年間追跡した成績を用いて、体位性高血圧と心血管病発症との関連を検討した。臥位高血圧、両体位高血圧は心血管病発症の独立した有意な危険因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精度の高い久山町の前向きコホート研究の成績をもとに、体位による血圧変動と認知症、心血管病との関連について明らかにし、臥位での血圧測定の有用性が示唆された。これは、認知症、心血管病の病態解明やその予防対策の一助になると考えられ、ひいては国民の保険・医療・福祉の向上につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：(1) Association of postural hypertension with the development of dementia: Using 17-year follow-up data of this cohort, we investigated the association of postural hypertension with the risk of dementia. Supine hypertension and both postural hypertension were significant and independent risk factors for dementia.

(2) Association of postural hypertension with the development of cardiovascular disease: Using 24-year follow-up data of this cohort, we investigated the association of postural hypertension with the risk of cardiovascular disease. Supine hypertension and both postural hypertension were significant and independent risk factors for cardiovascular disease.

研究分野：高血圧

キーワード：血圧変動

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、わが国は平均寿命が 80 歳を超える世界屈指の長寿国であるが、厚生労働省の 2013 年の推計によると日常的に介護を必要とせず自立した生活が行うことが出来る生存期間、すなわち「健康寿命」は、平均寿命と比べ約 10 年短い (男性 71.2 歳、女性 74.2 歳)。健康寿命の延伸に影響を与え、要介護状態の要因となる代表的な疾病として、脳卒中、虚血性心疾患などの心血管病や認知症が知られている。これらの疾病の発症には、複数の要因が関与すると考えられているが、そのなかでも高血圧は心血管病と認知症 (とくに血管性認知症) の発症の共通の危険因子であり (Lawes CM, et al. *J Hypertens*, 2003;21:707; Ninomiya T, et al. *Hypertens*, 2011;58:22)、その予防のために高血圧の早期診断・治療が推奨されている。

近年、高血圧のみならず血圧変動の増大も平均的な血圧レベルと独立して心血管病と関連するという報告が散見されるようになった (Kikuya M, et al. *Hypertens*, 2008;52:1045; Rothwell PM, et al. *Lancet*, 2010;375:895)。血圧変動には、短期の変動として体位による変動、診察室・家庭など測定環境による変動、日内変動、中長期の変動として日間変動、医療機関受診ごとの血圧変動 (受診間変動)、季節ごとの変動など、様々な周期や要素が存在する。短期の血圧変動は、主に圧受容体反射、体液因子、身体活動、情動ストレス、環境因子の影響を受けやすい。一方、中長期変動のメカニズムは十分に解明されていないが、日間変動や受診間変動においては動脈コンプライアンスの低下、降圧薬、身体活動の影響が挙げられる。血圧変動はその周期・要素によってメカニズムや規定因子が異なると推察されるため、各々の血圧変動と心血管病との関連を検討し、その意義を明らかにすることは重要である。しかし、各々の血圧変動が心血管病発症に与える意義については十分明らかではない。

さらに、血圧変動と認知機能低下の関係を検討した疫学研究も散見される。これらの研究の成績によると、血圧変動の増大に伴い有意に認知機能が低下した (Sabayan B, et al. *BMJ*, 2013;347:f4600; Yano Y, et al. *Hypertens*, 2014;64:983)。一方、血圧変動性と認知症発症の関係を病因の異なる血管性認知症とアルツハイマー型認知症の病型を考慮して検討した研究は極めて少ない。我々は、これまでに福岡県久山町の疫学研究 (久山町研究) の成績を用いて、家庭血圧測定を用いた血圧の日間変動が認知症病型別発症に及ぼす影響を報告した実績を有する (Oishi E, et al. *Circulation*, 2017;136:516)。この研究では、60 歳以上の地域住民において、家庭血圧の日間変動の上昇に伴い、血管性認知症のみならずアルツハイマー型認知症の発症リスクが上昇することを報告した。しかしながら、体位・測定環境による血圧変動と認知症発症との関連についての検討はまだ行われていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人の地域住民を対象としたコホート研究を用いて、体位・測定環境による血圧変動が心血管病、認知症の発症に及ぼす影響を検討し、その意義を明らかにすることである。

3. 研究の方法

【研究 1 : 体位による血圧変動と認知症発症との関連】

1988 年に久山町健康診断を受診した 60 歳以上の住民のうち認知症既発症者を除いた 1193 人を 17 年間追跡した。対象者を座位、臥位のそれぞれの体位で測定した血圧値を用いて、正常群 (座位血圧・臥位血圧とも 140/90 mmHg 未満)、座位高血圧群 (座位血圧 140/90 mmHg 以上、臥位血圧 140/90 mmHg 未満)、臥位高血圧群 (座位血圧 140/90 mmHg 未満、臥位血圧 140/90 mmHg 以上)、両体位高血圧群 (座位血圧・臥位血圧とも 140/90 mmHg 以上) の 4 群に分類した。

【研究 2 : 体位による血圧変動と心血管病発症との関連】

1988 年に久山町の循環器健診を受診した 40 歳以上の住民のうち、心血管病既往者を除いた 2634 人を 24 年間前向きに追跡した。対象者を座位、臥位のそれぞれの体位で測定した血圧値を用いて研究 1 と同様に 4 群に分類した。

4. 研究成果

【研究 1 : 体位による血圧変動と認知症発症との関連】

対象者における各血圧群の頻度は、正常群 43.5%、座位高血圧群 6.7%、臥位高血圧群 7.2%、両体位高血圧群 42.6%であった。追跡期間中に 350 例の認知症発症 (血管性認知症 117 例、アルツハイマー病 191 例) を認めた。認知症の粗発症率 (対千人年) は、正常群 18.4 人、座位高血圧群 23.3 人、臥位高血圧群 30.4 人、両体位高血圧群 33.5 人で、臥位高血圧群と両体位高血圧群の発症率は正常群に比べ有意に高かった (いずれも $p < 0.01$)。この関係は、年齢、性別、低学歴、降圧薬服用、心電図異常、糖尿病、血清総コレステロール、BMI、脳卒中既往歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣で多変量調整後も変わらなかった。正常群に対する認知症発症のハザード比 (多変量調整後) は、座位高血圧群 1.3 (95%信頼区間 0.8-2.1)、臥位高血圧群 1.9 (1.2-2.8)、両体位高血圧群 1.4 (1.1-1.8) であった (図 1)。認知症の病型別の検討では、血管性認知症の発症リスクは臥位高血圧群と両体位高血圧群で、アルツハイマー病の発症リスクは臥位高血圧群のみで有意に高かった (図 2)。

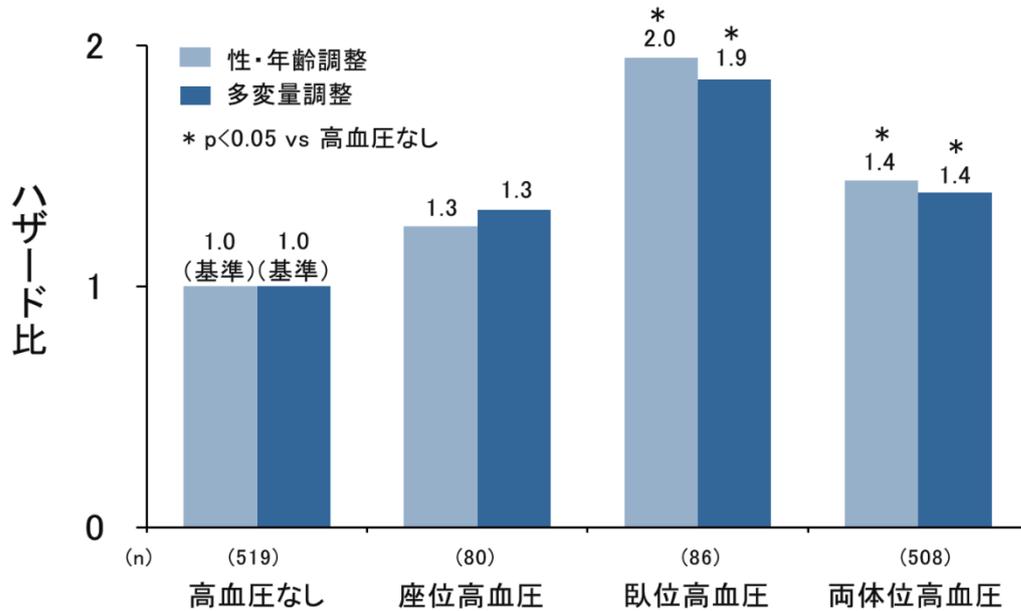


図1. 血圧分類別にみた全認知症発症のハザード比

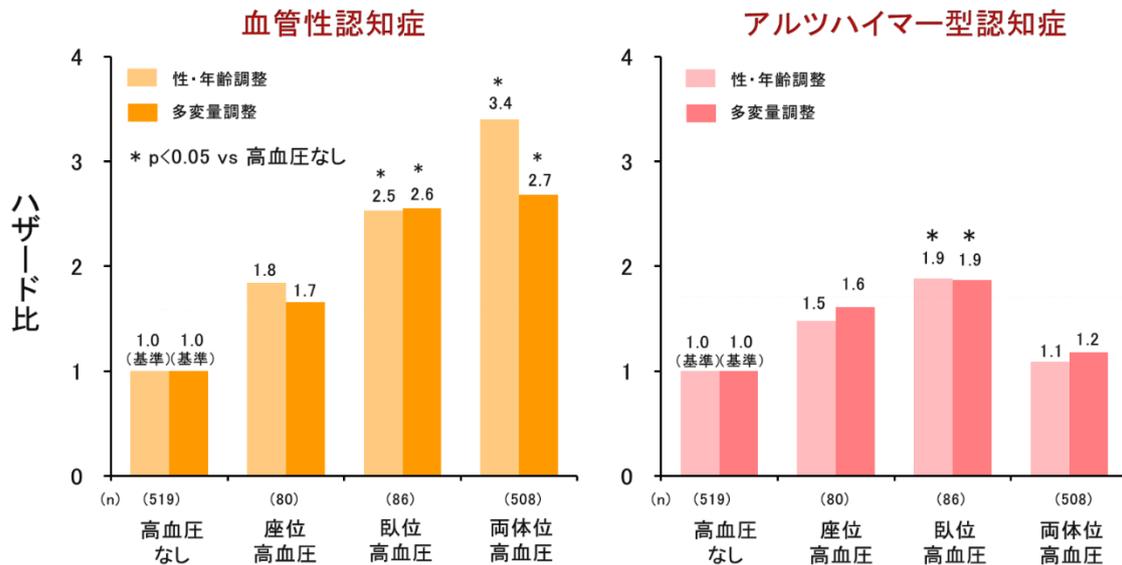


図2. 血圧分類別にみた病型別認知症発症のハザード比

我が国の地域高齢住民において、臥位高血圧は全認知症、血管性認知症およびアルツハイマー病発症の有意な危険因子であった。座位のみならず臥位の血圧の測定は、認知症の発症リスクを評価する上で重要であると考えられる。

【研究2：体位による血圧変動と心血管病発症との関連】

対象者における各血圧群の頻度は、正常群 57.1%、座位高血圧群 7.4%、臥位高血圧群 5.3%、両体位高血圧群 30.2%であった。追跡期間中に 526 例の心血管病発症（脳卒中 358 例、虚血性心疾患 224 例）を認めた。性・年齢調整後の心血管病発症率（対千人年）は、正常群 10.4 人、座位高血圧群 12.0 人、臥位高血圧群 15.8 人、両体位高血圧群 17.2 人で、臥位高血圧群と両体位高血圧群の発症率は正常群に比べ有意に高かった（両群 $p < 0.001$ ）。この関係は多変量解析で他の心血管病危険因子を調整しても変わらなかった。正常群に対する心血管病発症のハザード比（多変量調整後）は、座位高血圧群 1.1（95%信頼区間 0.7-1.5）、臥位高血圧群 1.7（1.2-2.4）、両体位高血圧群 1.6（1.3-2.0）であった（図 3）。心血管病の病型別に検討した結果、脳卒中の発症リスクは臥位高血圧群と両体位高血圧群で有意に高かったが、虚血性心疾患の発症リスクは両体位高血圧群のみで有意に上昇した（図 4）。

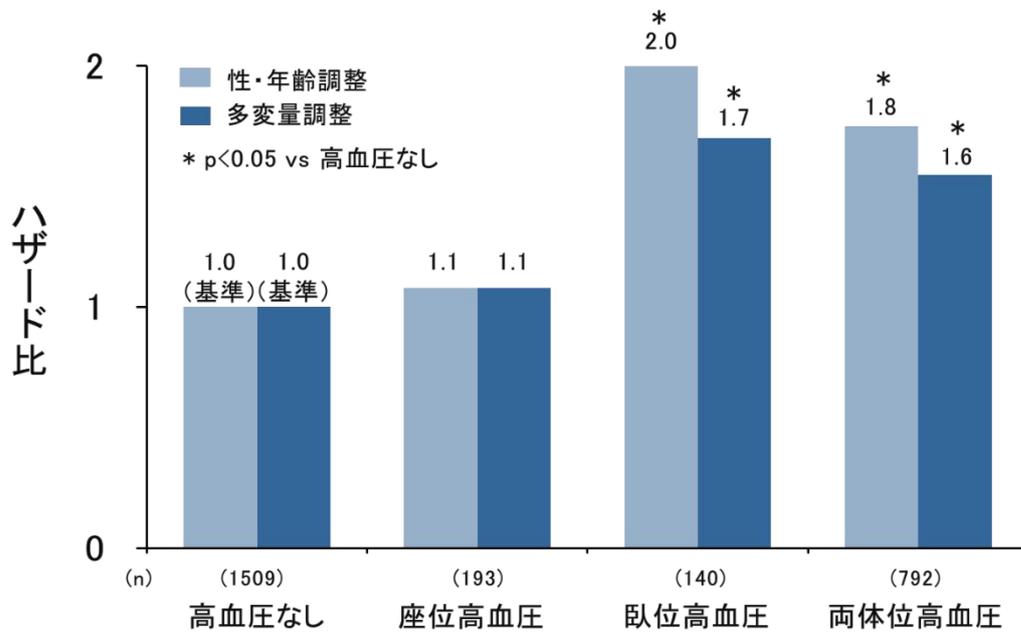


図3. 血圧分類別に応じた心血管病発症のハザード比

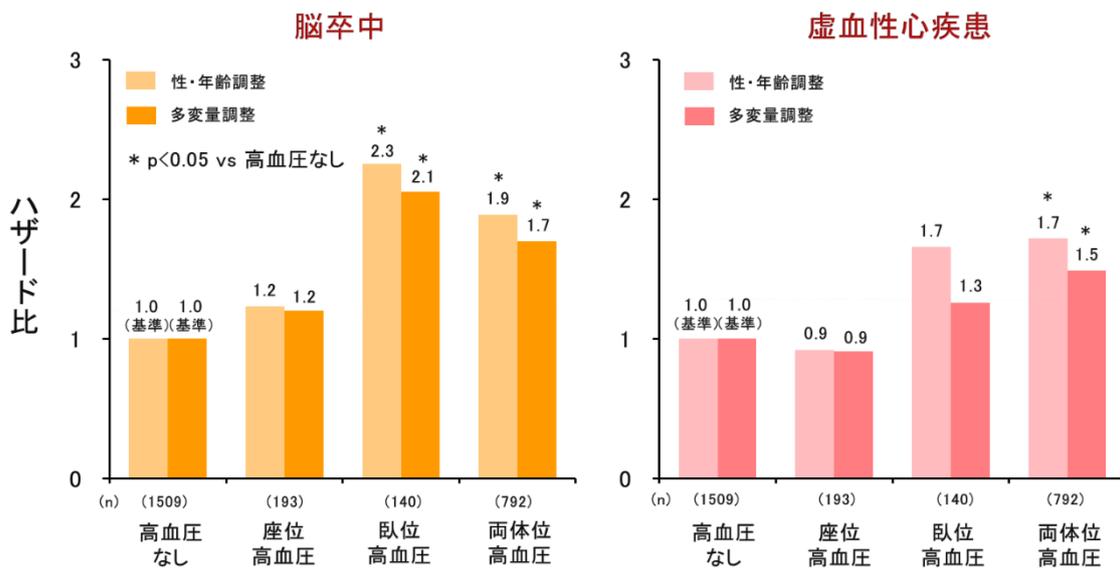


図4. 血圧分類別に応じた病型別のハザード比

我が国の地域高齢住民において、臥位高血圧は心血管病、特に脳卒中発症の有意な危険因子であった。座位のみならず臥位の血圧の測定は、心血管病の発症リスクを評価する上で重要であると考えられる。

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 Honda Takanori, Yoshida Daigo, Hata Jun, Hirakawa Yoichiro, Ishida Yuki, Shibata Mao, Sakata Satoko, Kitazono Takanari, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 279
2. 論文標題 Development and validation of modified risk prediction models for cardiovascular disease and its subtypes: The Hisayama Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 38 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.014	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 Kansui Yasuo, Matsumura Kiyoshi, Morinaga Yuki, Inoue Minako, Sakata Satoko, Oishi Emi, Goto Kenichi, Ohtsubo Toshio, Ooboshi Hiroaki, Kitazono Takanari	4. 巻 41
2. 論文標題 Impact of obstructive sleep apnea on long-term blood pressure variability in Japanese men: a cross-sectional study of a work-site population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 957 ~ 964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0096-3	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂田智子、大石絵美、小原知之、秦淳、大坪俊夫、北園孝成、二宮利治
2. 発表標題 地域高齢住民における臥位高血圧と認知症発症の関連：久山町研究
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----