

30 高齢者高血圧コホート研究 (J-CHEARS Study)

研究代表者名：大内尉義¹

共同研究者名：大橋靖雄²、小島太郎¹、桑島 巖³、島田和幸⁴、宗像正徳⁵、山科 章⁶

および J-CHEARS study グループ

施設名：東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座¹

東京大学大学院医学系研究科疫学予防保健学講座²

東京都老人医療センター内科³

自治医科大学循環器内科⁴

東北労災病院勤労者予防医療センター⁵

東京医科大学第2内科⁶

目的…本研究は研究者主導の多施設コホート研究で、心脳血管疾患などの合併症を有さない50歳以上の高血圧患者を年齢階層によって4つの群（I群（50～64歳）、II群（65～74歳）、III群（75～84歳）、IV群（85歳以上））に分類し、年齢階層によって比較を行う5年間のコホート研究である。フルネームはJapan Cohort of Hypertensive Elderly : Arterial Stiffness (J-CHEARS) Studyである。対象患者は、2004年1月から2006年4月まで78の公募に応じた施設から登録され、最終登録患者数は3212例となった。追跡終了は全対象者5年以上観察となる2011年3月末と予定されている。

その第一の目的は、血圧値とともに動脈壁の硬化 arterial stiffness を考慮してその意義を明らかにする点にある。また心血管疾患発症に関する他の危険因子と降圧薬治療も検討して、その関与を明らかにすることも目的である。血圧測定と動脈壁硬化の測定に関しては機種の一統と標準化を行っていることが本研

付録 J-CHEARS研究組織

《研究推進委員》

大内 尉義(委員長)	東京大学大学院医学系研究科
大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科
桑島 巖	東京都健康長寿医療センター
小島 太郎	東京大学大学院医学系研究科
島田 和幸	自治医科大学循環器内科
宗像 正徳	東北労災病院 予防医療センター
山科 章	東京医科大学 第2内科

《顧問》

阿部 圭志	東北大学名誉教授、仙台社会保険病院名誉院長
小澤 利男	東京都健康長寿医療センター 名誉院長
矢崎 義雄	独立行政法人国立病院機構理事長

付録(つづき)

J-CHEARS研究参加施設(2009年3月段階)

<p>《北海道》 齋藤 重幸 平沢 邦彦</p> <p>《東北》 伊藤 真嘉 山田祐一郎 太田 昌弘 小野 幸彦 長内 智宏 佐藤 一俊 菅原 耕 角田 一男 橋本潤一郎 宗像 正徳 山岸 俊夫 渡辺 毅 芦田 映直 石本総一郎 岩本 俊彦 大島 茂 大塚 邦明 大庭 建三 朝原 七臣 川村 正博 桑島 太郎 北島 朗麻 下門顕太郎 高沢 謙 民生 内科 馬羽 研一 富山 博安 中村 夏郎 橋本 佳明 渡田 芳郎 日高 寿美 藤井 仁美 松島 照彦 丸山 康幸 安井 和彦 野村 和子</p> <p>《関東》</p>	<p>札幌医科大学医学部 第二内科 市立旭川病院 東北大学大学院 内科病態制御学講座 秋田大学医学部 太田西ノ内病院 秋田県立脳血管研究センター 内科 弘前大学 総合花巻病院 八戸城北病院 仙台社会保険病院 東北大学大学院薬学研究所 医薬開発構想講座 東北労災病院 勤労者予防医療センター 東北公済病院 福島県立医科大学 朝日生命成人病研究所 循環器科 いしもと脳神経外科・内科 東京医科大学 老年病科 群馬県立心臓血管センター 東京女子医科大学東医療センター 内科 日本医科大学附属病院 老人科 自治医科大学 循環器内科 東京通信病院 東京都健康長寿医療センター 循環器科 東京大学大学院医学系研究科 老年病科 中央病院 東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科 東京医大八王子医療センター 帝京大学 内科 杏林大学医学部 高齢医学教室 東京医科大学 第二内科 秀行会 阿部クリニック 上尾中央総合病院 海老名あおばクリニック 帯津三敬病院 中野共立診療所 筑波記念病院内科 岩槻南病院 つくば市立病院 野村医院</p>	<p>《中部》 安野 尚史 伊藤 信彦 内場 康 林 洋 都島 基夫 土肥 靖明 戸部 道雄 堀田 鏡 山田 雅人 高橋壮一郎 濱 齊 森本 茂人</p> <p>《北陸》</p> <p>《関西》 大塚 篤弘 桑本 宏実 金政 健 河野 雄平 川本 龍一 小原 克彦 土居 義典 榎垣 實男 福田 信夫 立石 博信 久留 一郎 松浦 秀夫 梅田 文夫 杉 東明 鄭 忠和 哲翁 正博 牧野 直樹 吉山 秀樹 佐々木 淳 山本 匡介 枇榔 貞利</p> <p>《中国》</p> <p>《九州・沖縄》</p>	<p>安野内科医院・常滑市民病院 稲荷山医療福祉センター 長野市大同診療所 国際医療福祉大学附属熱海病院 伊勢慶友病院 名古屋市立大 循環器内科 八坂診療所 中部労災病院 桔梗ヶ原病院 見附市立病院 木戸病院 金沢医科大学高齢医学科</p> <p>茨木医誠会病院 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 近畿大学医学部 高血圧老年内科 国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 西予市立野村病院 愛媛大学老年医学 高知大学老年病科 愛媛大学第二内科 国立病院機構善通寺病院 高陽ニュータウン病院 鳥取大学大学院医学系研究科 再生医療学 済生会 呉病院 福岡市医師会成人病センター 医療法人文杏堂 杉病院 鹿児島大学大学院 歯医学総合研究科 博愛会哲翁病院 九州大学病院別府先進医療センター 公立八女総合病院 高邦会福岡中央病院 高邦会高木病院 松松会つかさ病院</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

究の大きな特徴である。標的イベントは脳血管障害、虚血性心疾患、その他の末梢血管疾患の発症と死亡である。そのほかに総死亡、悪性新生物の発症および死亡、要介護（認知機能障害、ADL低下）なども標的とする。本研究は、わが国では初めての高齢者大規模臨床コホート研究であり、その成果はわが国高齢者高血圧診療の適正化に資するところが大きいものと思われる。

研究方法…全国78施設の病院・診療所にて平成18年4月30日までの期間に高血圧患者の登録を行い、血圧値(診察室および家庭血圧)、病歴、胸部レントゲン写真、心電図、血液検査、脈波伝播速度(PWV)、ADLおよび認知機能につき調査を行った。また、一部施設では栄養調査、身体活動量調査を行った。

外来血圧値や家庭血圧値、各臨床検査データとともに動脈壁の硬化度を考慮し、高血圧診療における危険因子・動脈壁硬化度の意義を調査する。また、本研究ではADLの評価として、MMSEなどの認知機能評価をも考慮して施行している。

エンドポイントは心・脳血管障害や心事故、総死亡などのみならず、ADLおよび認知機能評価の変化、あるいは大腿骨頸部骨折といった高齢者の予後に大きな影響を与えうる項目についても調査することとした。

本研究により高齢者高血圧患者の疾病発症における加齢のインパクトを評価することが可能と考えられる。さらに治療管理下にある高血圧患者のコホート研究であるため、その治療状況の実態を調査することが可能であり、さらに降圧療法の実態の把握することが期待される。また、高齢者高血圧患者における動脈壁コンプライアンスの意義・有用性が検討できると考えられる。ADLおよび認知機能の状況を調査す

表1 調査項目と時期

観察時期	登録時 (STEP 0)	12ヵ月後 (STEP 1)	24ヵ月後 (STEP 2)	36ヵ月後 (STEP 3)	48ヵ月後 (STEP 4)	60ヵ月後 (STEP 5)
同意取得	○					
身長	○					
体重	○	○	○	○	○	○
栄養調査	○					
身体活動調査	○					
血圧・脈拍測定	○	○	○	○	○	○
家庭血圧測定	○	○	○	○	○	○
胸部レントゲン写真	○	○	○	○	○	○
心電図	○	○	○	○	○	○
PWV・ABI	○	○	○	○	○	○
服薬調査	○	○	○	○	○	○
生科学・血糖・尿検査	○	○	○	○	○	○
脳心血管イベント 悪性新生物の発症と死亡 総死亡 大腿骨頭部骨折 腎機能障害	○	イベント確認後、2週間以内に適宜報告				
ADL、認知機能評価 ^{注)}	○	○	○	○	○	○

注) 登録時65歳以上の対象者においては、以下のADL、認知機能障害に関する調査を行う。
以後の追跡調査は、担当医師の判断で痴呆の発症が疑われたときと、75歳以上になったときに対して実施する。

ることで高齢者高血圧の管理状況と要介護状態発生の検討もできると考えられる。

対象者の適格・除外条件、調査・検査項目、エンドポイント（標的イベント）は、以下の通りである。

・適格条件

50歳以上の自立した日本人男女で、通院可能であり、服薬などの管理能力があり、認知機能に障害がないものとする。全体をI群（初老期50～64歳）、II群（高齢前期65～74歳）、III群（高齢後期75～84歳）、IV群（超高齢期85歳以上）と4群に分ける。

- 1) 登録時50歳以上の日本人男女で、長期観察が可能であり、認知機能に障害がない者。
- 2) 高血圧治療中の患者。脳血管障害、心筋梗塞などの合併症のない通院による長期観察可能な本態性高血圧患者を対象とする。この場合、治療とは薬物治療を主体とするが、非薬物治療にあるものも対象に含める。治療中の場合には血圧値は問わない。
- 3) 未治療の高血圧患者については、座位における収縮期血圧140mmHg以上 and/or 拡張期血圧90mmHg以上のものを対象とする。なお、この場合、機会を別にして少なくとも2回の診療でこの基準を満たすものとする。

・除外基準

- 1) 何らかの降圧薬に関するランダム化試験の管理下にあるもの。ただし、服用降圧薬が明らかなもの

ならびに盲検治験終了後は対象としてよい。

- 2) 登録時に悪性腫瘍、閉塞性肺疾患、関節リウマチのいずれかがあり、長期服薬治療中のもの。
- 3) 腎不全（登録時血清クレアチニン 2.5mg/dl 以上）のもの。
- 4) 登録時、心房細動または粗動の既往が確認されているもの。心房細動のある患者については、慢性、発作性にかかわらず全て除外する。
- 5) 登録時に弁膜症があり、薬物治療の管理下にある患者。弁膜症については、登録時に臨床的に有意なもの（何らかの治療を必要とするもの）を除外する。
- 6) 登録時にインスリン治療中の糖尿病患者
- 7) 脳血管障害、狭心症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、(解離性)大動脈瘤の既往があるまたは治療中の患者
- 8) 二次性高血圧患者
- 9) その他、主治医が不相当と考える患者

・調査・検査項目

登録時における調査

- 1) 性別、生年月日
- 2) 既往歴、家族歴
- 3) 現病歴（高血圧歴）
- 4) 服用中薬剤（降圧薬、抗高脂血症薬、抗血小板薬、糖尿病薬）
- 5) 喫煙歴（1 日本数、喫煙年数）
- 6) 飲酒歴

登録時の対象者アンケートによる調査（希望施設のみで実施）

これらの調査は同じく日本動脈硬化予防研究基金によって支援されている地域コホート研究 JALS で用いられているものと同様であり、各対象者にその調査に基づいた結果票が作成され、外来にて手渡される。

- 1) 栄養調査
- 2) 身体活動調査

ADL、認知機能障害の調査

登録時 65 歳以上の対象者においては、以下の ADL、認知機能障害に関する調査を行う。

以後の追跡調査は、担当医師の判断で痴呆の発症が疑われたときと、75 歳以上になったときに対して実施する。

- 1) MMSE (Mini Mental State Examination)
- 2) Barthel index
- 3) Vitality index

身体所見

- 1) 身長、体重

身長の計測を登録開始時 (=STEP 0) において、体重の計測を登録開始時 (=STEP 0) および 1 年毎の各観察時期 (=STEP 1~5) において行う。

2) 外来における収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、平均血圧、心拍数

各観察時期において、外来受診時に日本コーリン社 (研究開始当時) 製オシロメトリック自動血圧 103i II[®] により計測するものとする。座位安静保持の後に、カフ位置は心臓の高さとし、複数回における安定した 2 回の計測を外来での収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、および平均血圧とする。心拍数はこの際に自動血圧計に表示された 2 回の心拍数を記録する。脈圧、平均血圧は各々につき、症例報告書に記載されたデータを基に事務局にて解析する。

なお、自動血圧計 103i II[®] は、定めて方法により年 1 回精度の検定を行うものとする。

3) 家庭血圧

家庭血圧は、外来受診前もしくは後の連続した 5 日間にわたり上腕カフオシロメトリック法により測定する。測定時間は、起床後 1 時間以内 (朝食前、朝の内服前、排尿後) および就寝前とし、本研究では、起床後測定 of 1 回目の血圧値を必須項目とする。(朝晩 2 回目の測定値については任意で提出する。) 測定値および測定に使用した血圧計については、血圧チェックシートに対象者が記入し、症例報告書とともに提出する。使用する機種については、研究期間中可能な限り一定にする。

検査

以下の項目について登録時 (STEP 0) および各観察時期 (STEP 1~5) において検査を行い、所定の調査票に記入する。(検査値については、登録前 3 ヶ月、後 3 ヶ月くらいまでのものを適用可能とする。)

1) 血液検査

(1) 血液生化学検査：総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪 (空腹時採血か随時採血かを記載)、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、Na、K、Cl、総蛋白、アルブミン

(2) 血糖検査：血糖値 (空腹時採血か随時採血かを記載)、HbA1c、インスリン値 (空腹時採血の場合のみ検査を行う) については、糖尿病の場合のみ計測・記載する。

(3) 尿一般検査：尿糖、尿蛋白、尿潜血

2) 胸部レントゲン写真

全例に対して登録時および各観察時期に胸部レントゲン写真 (立位正面像 P→A) を実施する。大動脈石灰化の有無の評価、心胸郭比の計測を行う。

3) 心電図

全例に対して登録時および各観察時期において安静時 12 誘導心電図を実施する。高電位差、ST 変位、T 変化、異常 Q 波、脚ブロックの有無につき評価を行う。

動脈壁硬化マーカーの測定

全対象者に対して登録時および各観察時期において動脈壁硬化マーカーの測定を実施する。測定は日本コーリン社 (研究開始当時) 製フォルム PWV/ABI[®] を用いて行われる。室温 (理想は 22~23℃) の部屋で、安静を 5 分間保持した後に計測する。計測項目は以下の通りとする。

1) 心拍数

2) 肢血圧 (収縮期/拡張期)

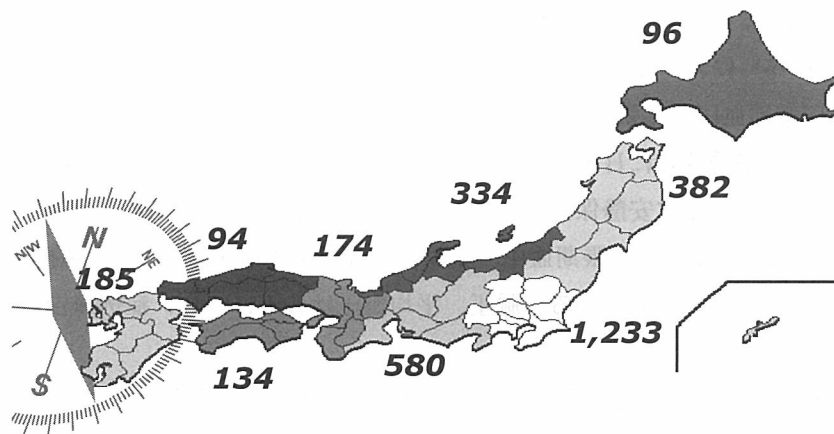


図1 登録患者分布 (3212名)

- 3) Ankle Brachial Index (ABI) (右上下肢、左上下肢)
- 4) baPWV (上肢一下肢間)(右足、左足)

エンドポイント (標的イベント)

一次エンドポイントは以下の通りとする。

- 1) 脳血管障害：発症・死亡
- 2) 急性心筋梗塞、PCI・CABG 施行、心臓急性死
- 3) うっ血性心不全：発症・死亡
- 4) (解離性) 大動脈瘤：発症・死亡
- 5) 閉塞性動脈硬化症：発症

二次エンドポイントは以下の通りとする。

- 1) 総死亡
- 2) 悪性新生物の発症および死亡
- 3) 狭心症
- 4) ADL、認知機能低下
- 5) 大腿骨頸部骨折
- 6) 腎機能障害

登録はNPO 日本臨床研究支援ユニットを登録センターとして行い、データ管理も同NPOにて行なう。報告されたイベントについては独立した委員会(脳血管、心筋梗塞・狭心症・心不全、大動脈瘤・閉塞性動脈硬化の3委員会)が最終判定を行なう。

平成18年4月30日に登録の締切りを行い、登録患者は3212例あり、登録時のデータが集計できた3120例につき中間調査を行った。

調査結果…外来血圧値を調査したところ、年齢群ごとの収縮期血圧値では差が認められなかったが、拡

張期血圧は高年齢群であるほど低下する傾向が認められ、脈圧も増大した。

また血清生化学検査においては、総コレステロール値および中性脂肪値は高年齢群であるほど、低い傾向が認められた。HDL コレステロール値や血糖値には差が認められなかった。PWV 値については高年齢群であるほど高値をとる傾向が認められた。

さらに降圧治療薬の選択の傾向につき調査した。その結果、どの年齢群においても 60% 以上の患者がカルシウム拮抗薬を、50% 以上の患者がアンジオテンシン受容体拮抗薬を内服していることがわかった。降圧利尿剤の使用はどの年齢群においても 10~20% であった。

本研究においては高脂血症患者（総コレステロール値 220mg/dl 以上または内服加療中）のものは 58%、糖尿病患者（空腹時血糖 126mg/dl 以上、随時血糖 200mg/dl 以上、あるいは加療中）は 23% を占めた。これら高脂血症や糖尿病合併患者における降圧薬の薬剤使用の傾向を調査したが、これら患者において、特別多く使用されている薬剤は認められなかった。

また、家庭血圧 5 日間の平均値と外来血圧をもとに全登録患者を血圧管理良好群、白衣高血圧型、仮面高血圧型、持続高血圧型の 4 つに分類した。この 4 グループ間で平均年齢はいずれも 67~68 歳と差は認められなかったが、中性脂肪の平均値が血圧管理良好群では低い傾向が認められた。4 グループ間で高脂血症、糖尿病の合併率を調査したところ、何れのグループにおいても高脂血症および糖尿病の合併は約 60% と差は認められなかった。降圧薬の使用状況の傾向を調査したところ、単剤で治療されている患者、多剤併用で治療されている患者に差は認められなかった。

今回はベースラインのデータの間中解析にて 3120 名の傾向について調査を行った。今後データの収集を継続し、更なる解析を行う予定である。また、コホート研究として今後 5 年間の追跡を行う予定である。