

冠動脈疾患におけるプラーク進展マーカーとしての 中心血圧日内変動の有用性の検討

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

医員 岡田 将

(共同研究者)

千葉大学医学部附属病院 循環器内科 教授 小林 欣夫

千葉大学医学部附属病院 循環器内科 医員 中込 敦士

千葉大学医学部附属病院 循環器内科 医員 正司 俊博

千葉大学医学部附属病院 循環器内科 医員 大野 祐司

はじめに

【背景および目的】

高血圧症は、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患のリスクとして重要であるが、その評価には歴史的に末梢動脈である上腕動脈が利用されてきた。一方、大動脈起始部の血圧を中心血圧と呼ぶ。中心血圧は左室高負荷の直接指標となるのみならず、冠動脈や脳・頸部血管にかかる負荷をより正確に反映し、心血管リスク指標として末梢血圧より優れるとされる。中心血圧は観血的測定が必須であるため汎用性に乏しいと考えられていたが、近年になり非観血的測定法が確立し、臓器障害や心血管死亡における中心血圧の末梢血圧に対する優位性が数多く報告されるようになった^(1, 2)。しかしながら、非観血的中心血圧は測定が煩雑なためその精度は検査者の習熟度に依存し、また携行困難であるため、日内変動の評価が困難であった。これに対し、上腕動脈の脈波解析を元に中心血圧値を算出することで、自由行動下の中心血圧測定を可能とする機器が開発された。その一つであるMobil-0-Graphは、妥当性が欧州・米国で証明されており⁽³⁾、本邦においても我々がその妥当性を検討した⁽⁴⁾。

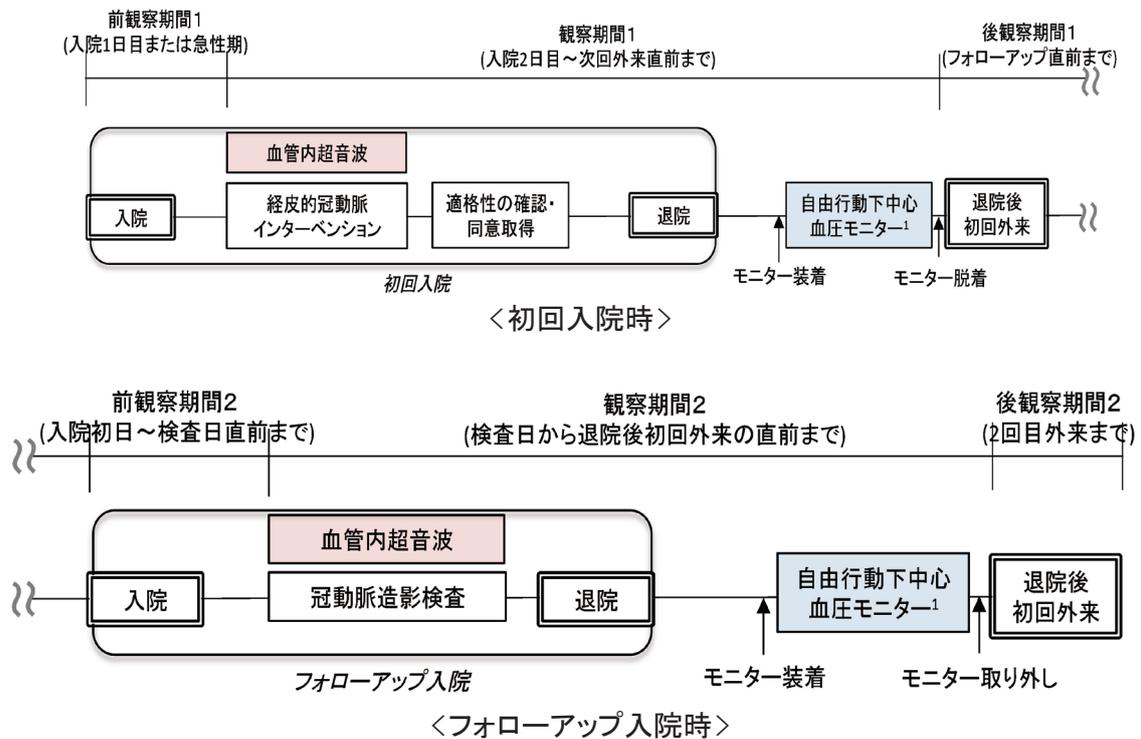
一方、冠動脈にかかる圧力の短期変動性は冠動脈硬化の進展と相関し⁽⁵⁾、我々の検討においても中心血圧の動的指標は冠動脈病変の重症度と強い相関を示した⁽⁶⁾。従って、中心血圧変動性と冠動脈硬化の関連が示唆されるものの、中心血圧の日内変動性が冠動脈の動脈硬化へ及ぼす影響を検討した報告は未だない。そこで今回我々は、中心血圧の日内変動性と冠動脈の動脈硬化進展の関連を検討することとした。

【方法】

本研究は前向き観察研究として計画した。初回発症の冠動脈疾患に対し、当院循環器内科で経皮的冠動脈形成術（PCI）を行った患者を対象に、初回PCI時およびその6～9ヶ月後の冠動脈造影（CAG）時の中心血圧指標と冠動脈硬化指標の関連を評価した。

中心血圧指標は、退院後4週間以内にMobil-O-Graphを用いて24時間計測し、覚醒時・就寝時に分けて評価した。静的成分として中心収縮期血圧 (aortic SBP)、中心拡張期血圧 (aortic DBP)、動的成分として中心脈圧 (aortic PP)、中心拍動性 (aortic FPP = aortic PP/aortic MAP) を計測した。また就寝前、起床前、起床後それぞれ2時間を平均し、sleep BP、prewaking BP、morning BPと定義した。就寝中の最低血圧を含む3連続測定値をtrough BPと定義した。Morning BPに対する変化をsurgeとした。

冠動脈硬化指標はPCI/CAG時に血管内超音波 (IVUS) を用いて、プラーク量および性状を評価した。左主幹部を除く冠動脈本幹を観察対象とし、5-10mm以上の範囲距離を標準観察範囲とした。また、血管部位によるプラーク組成の差異を考慮し、ステント近位部を観察範囲とするとともに、留置ステントの影響を考慮しステント前後5mmは観察対象外とした。観察項目は以下の通りである: Plaque Volume Index (PV index; 総プラーク量/観察距離)、Blue Plaque Volume Index (BPV index; 脂質プラーク量/観察距離)、Blue Plaque Ratio (BP ratio; 脂質プラークの割合)。



高血圧症は、診察室収縮期血圧>140mmHgまたは診察室拡張期血圧>90mmHg、あるいは降圧薬内服中と定義した。脂質異常症は、動脈硬化ガイドライン2012診断基準に該当あるいは脂質降下薬内服中とした。糖尿病はHbA1c \geq 6.5%あるいは血糖降下薬内服中とした。慢性腎臓病は推定糸球体濾過量<60ml/min/1.73m²とした。要約値に関しては、連続変数は平均値±標準偏差、カテゴリー変数は数(%)で表示した。血圧指標と動脈硬化指標の関連はPearson相関係数により評価し、P値<0.05を有意な相関と判断した。統計学的処理はStata ver.14 (College Station, TX, USA)を使用した。

結 果

2014年10月～2016年9月の期間において、新規発症冠動脈疾患でPCIを施行した患者のうち、106名から研究同意を得た。これらの患者のうちIVUS使用時の観察条件を満たす症例は24名であった。またフォローアップCAGまで終了した患者は6名であった。

【患者背景】 患者背景を図1に示す。

図1. 患者背景 (n=24)

項目	値	項目	値
年齢	66.6 ± 9.3	内服薬	
男性	19 (79.2)	ACEi/ ARB	14 (60.9)
身長 (cm)	164.1 ± 7.4	β 遮断薬	10 (43.5)
体重 (kg)	64.6 ± 9.9	Ca拮抗薬	10 (43.5)
体格指数 (kg/m ²)	23.9 ± 3.1	亜硝酸薬	5 (21.7)
現在喫煙	3 (12.5)	スタチン	20 (87.0)
臨床診断		経口血糖降下薬	4 (17.4)
高血圧	20 (83.3)	検査値	
脂質異常症	18 (75.0)	LDL-Cho (mg/dl)	94.0 ± 27.7
糖尿病	10 (41.7)	HbA1c (%)	6.1 ± 0.7
慢性腎臓病	7 (30.4)	Cre (mg/dl)	0.88 ± 0.23

ACEi, アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARB, アンジオテンシン受容体拮抗薬

男性が約8割を占め、平均年齢は66歳と高齢であった。また、患者の約8割が高血圧・脂質異常症に、約4割が糖尿病に罹患していた。全体として血管リスクの高い患者集団であり、全症例が冠動脈疾患患者であることと矛盾しない。

【中心血圧と冠動脈硬化指標の関連】

24時間、覚醒時、就寝時における血圧指標と冠動脈硬化指標の関連を図2に示す。

図2. 24時間血圧指標と冠動脈硬化指標の関連 (n=24)

	PV index		PVB index		BP ratio	
	r	p value	r	p value	r	p value
24hr						
brachial SBP	0.04	0.85	0.12	0.58	0.13	0.54
brachial PP	0.03	0.88	-0.02	0.92	-0.08	0.70
brachial FPP	0.01	0.95	-0.13	0.54	-0.24	0.25
aortic SBP	0.06	0.79	0.06	0.80	0.01	0.98
aortic PP	0.07	0.73	-0.05	0.82	-0.18	0.41
aortic FPP	0.08	0.70	-0.12	0.56	-0.31	0.14
Awake						
brachial SBP	0.09	0.69	0.14	0.50	0.12	0.56
brachial PP	0.01	0.95	-0.01	0.95	-0.05	0.83
brachial FPP	-0.04	0.85	-0.12	0.58	-0.15	0.48
aortic SBP	0.08	0.70	0.09	0.68	0.03	0.87
aortic PP	0.03	0.88	-0.04	0.85	-0.12	0.59
aortic FPP	-0.01	0.96	-0.14	0.51	-0.23	0.28
Sleep						
brachial SBP	-0.01	0.95	0.00	0.99	0.00	1.00
brachial PP	0.08	0.71	-0.05	0.82	-0.18	0.39
brachial FPP	0.12	0.57	-0.12	0.58	-0.33	0.11
aortic SBP	0.03	0.91	-0.04	0.87	-0.11	0.60
aortic PP	0.15	0.48	-0.05	0.82	-0.26	0.21
aortic FPP	0.22	0.31	-0.06	0.78	-0.35	0.09

いずれの時間帯においても中心血圧指標は静的成分 (SBP)・動的成分 (PP, FPP) とも冠動脈硬化指標と関連を認めなかったが、末梢血圧指標も同様の結果であった。

次に血圧日内変動指標と冠動脈硬化指標との関連を図3に示す。

図3. 血圧日内変動指標と冠動脈硬化指標の関連 (n=24)

	PV index		PVB index		BP ratio	
	r	p value	r	p value	r	p value
Sleep-Trough surge						
brachial	0.05	0.803	0.30	0.152	0.43	0.037
aortic	-0.04	0.851	0.26	0.212	0.49	0.014
Prewaking surge						
brachial	-0.03	0.906	0.24	0.254	0.40	0.053
aortic	-0.04	0.847	0.27	0.196	0.48	0.018
Morning-Evening difference						
brachial	0.06	0.795	0.13	0.544	0.17	0.417
aortic	-0.03	0.891	-0.01	0.968	0.08	0.717

Sleep-trough surge (ST surge) は中心血圧・末梢血圧ともにBP ratioと有意な相関を認めた。Prewaking surge (PW surge) も同様の傾向を認めたが、末梢血圧指標との関連は、僅かに有意ではなかった。

考 察

本研究は、非観血的中心血圧指標と冠動脈硬化指標との関連を評価した新規性の高い研究である。覚醒時および就寝時における血圧指標は冠動脈硬化指標と関連を認めなかったが、Surgeの程度は有意な相関を認めた。特にPW surgeは、中心血圧においてより鋭敏に反映されることが示唆された。本法を用いて中心血圧指標、特に変動成分の有用性を検討した報告はこれまでなく、本研究の新規性は非常に高いと考えられる。

血圧日内変動の指標は臓器障害と関連することが複数報告されている。その一つであるSurgeにはST surge, PW surgeなどが知られるが、後者の指標がより一般的とされる⁽⁷⁾。本研究では、いずれの指標においても中心血圧Surgeは脂質プラークの割合と有意な相関を示しており、末梢血圧Surgeよりも鋭敏に不安定プラーク形成を予期する可能性がある。

オシロメトリックカフを用いた血圧測定は測定値に不確実性を伴う。カフの材質が機器により異なるのみならず、計測アルゴリズムの統一がなされていないためである。Mobil-O-Graphのカフ測定値は水銀柱との妥当性検討はされているものの、その検討法自体に疑義が呈されており、加えて世界的に普及しているカフとの妥当性が検討されていないこともあり、オシロメトリック法を用いた血圧測定器としてのMobil-O-Graphの妥当性は今後検討の余地がある。

また、本機器は二種類の測定値校正法があり、いずれが優れるかについては結論が出ていない。世界標準である SphygmoCor (オーストラリア AtCor 社) は、上腕収縮期/拡張期血圧により校正を行うが、Mobil-0-Graph に関しては上腕平均血圧/拡張期血圧を用いた校正法の方が心肥大や死亡率と良好な相関を示すことが報告されている⁽⁸⁾。本研究では両者の校正法を利用したが、既報と同様に上腕平均血圧/拡張期血圧による方法でのみ血圧変動成分と冠動脈効果成分の関連を認めた。このような機器特有の問題は、臨床使用前にその特性を同定することが必須であり、その点においても本研究の意義は高いと考えられる。

本研究の限界として対象患者数の少なさが挙げられる。このため多変量解析を行うことが困難であり、また対象数の増加と共に平均への回帰を認める可能性も残る。しかしながら、得られた相関係数は明らかに有意であること、また複数の指標において同様の結果が得られたことを考慮すれば、中心血圧指標の有用性はむしろ症例数増加により強固となり得る。

IVUS は冠動脈硬化病変の描出に優れる一方で、これを利用した研究を行うのは必ずしも容易ではない。プラークを含む領域はステントカバーにより再狭窄を予防するが、IVUS によってプラークの検出が容易になったため、結果として、病変より近位部の多くがステント留置の対象となるためである。既報の多くは解析長 10mm を確保しているが⁽⁹⁾、本研究では十分な血管長が得られず解析対象外となる症例を多く認めた。その結果、症例数を確保するために途中から解析長 5-10mm となる症例を対象とした。また、縦断で解析可能な症例が 6 例しか得られず、横断的解析へと解析方法を変更せざるを得なかった。

要 約

新規非観血的携行型中心血圧測定器である Mobil-0-Graph を用いて計測した中心血圧変動性指標と IVUS による冠動脈硬化指標との関連を評価した結果、早朝の血圧上昇指標が脂質プラーク割合と有意な相関を認めた。本指標は冠動脈指標の質を識別する有用な指標となることが示唆された。機器校正法などの特性に留意のうえ今後の臨床応用が期待される。

文 献

1. M. J. Roman *et al.*, Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension*. **50**, 197-203 (2007) .
2. The CAFE Investigators, Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. **113**, 1213-1225 (2006) .
3. T. Weber *et al.*, Validation of a Brachial Cuff-Based Method for Estimating Central Systolic Blood Pressure. *Hypertension*. **58**, 825-832 (2011) .
4. T. Shoji, O. Sho, A. Nakagomi, Y. Kobayashi, Abstract 265: Validation of a novel Brachial

- Pulse Wave Analysis-Based Method for Estimating Central Blood Pressure among Japanese Cardiovascular Patients. *Hypertension*. **64**, A265 (2014) .
5. C. M. Gibson *et al.*, Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Arterioscler Thromb*. **13**, 310–315 (1993) .
 6. A. Nakagomi, O. Sho, T. Shoji, Y. Kobayashi, Aortic pulsatility assessed by an oscillometric method is associated with coronary atherosclerosis in elderly people. *Blood Press*, 1–8 (2016) .
 7. J. P. Sheppard *et al.*, Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systematic review. *Am. J. Hypertens*. **28**, 30–41 (2015) .
 8. K. Negishi *et al.*, Importance of Calibration Method in Central Blood Pressure for Cardiac Structural Abnormalities. *Am. J. Hypertens.*, hpw039–7 (2016) .
 9. T. N. MD *et al.*, Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J*. **163**, 191–199.e1 (2012) .