

「私の考える中心血圧」

—疫学研究者の考察—

上島 弘嗣

Hirotsugu UESHIMA, MD, PhD
滋賀医科大学生活習慣病予防センター

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 60 – 63

はじめに

中心血圧が従来の上腕血圧よりも循環器疾患予測能が高い可能性を示す論文は、一つは降圧薬の効果を比較した臨床試験 (Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study, 2005年¹⁾から、他はAmerican Indianを追跡したコホート研究、Strong Heat Study²⁾が2007年に公表され、その有用性についての議論がなされた。そして、2010年にFramingham Studyの結果³⁾が公表され、中心血圧が上腕血圧よりも優れているとの考えをむしろ否定した。

ここでは、この主な三つの疫学調査 (一つは臨床試験、二つは観察研究) の成績を比較し、その結果と筆者の解釈、批判点、等をまとめ、中心血圧のもつ可能性について、将来、中心血圧測定は従来の上腕血圧測定に取って代わる可能性はあるのか、との問いに答えたい。

CAFE Study

CAFE Study¹⁾ はAnglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)⁴⁾、すなわち、カルシウム拮抗薬とベータ遮断剤の2群に無作為割り付けして降圧薬治療の冠動脈疾患発症予防効果を検証する臨床試験のサブサンプルを用いた研究である。ASCOT-BPLAは、エンドポイント判定委員会のみがアウトカムに対して遮蔽されているオープンスタディ (PROBE: open treatment and blinded endpoint evaluation) として実施された。したがって、PROBE法の特徴として、第一線

の治療現場でのバイアスは、CAFE Studyにおいても避けられない欠点を持つ。それは、ここでの本質論でないので詳述はしないが、このASCOT-TBPLAの対象者の中から、1年後にCAFEの対象者が募集され、中心血圧がトノメトリ法で測定され、上腕血圧との比較が2群間でなされた。2,199人を募集し、最長4年間追跡した。

その結果、2群の上腕血圧値に差はなかったが、中心血圧値には2群間で4.3 mmHg程度の差がみられ、中心血圧の脈圧も3.0 mmHg差があり、カルシウム拮抗薬群で中心血圧がより低下していた。そして、この中心血圧の低下が、後付けの2次複合エンドポイント (致死性、非致死性のすべての循環器疾患発症、腎障害も含む) に対して有意に関連しているとした。

しかし、本当にそのように言えるのであろうか。この論文のTable 4に公表されている、Coxの比例ハザードモデルによる分析の結果から、抜粋してそれらのハザード比 (HR) とその95%信頼幅を表1に示した。2次複合エンドポイントに対するHRは、10 mmHgの血圧値に対する大きさとして、上腕血圧測定における脈圧と中心血圧測定における脈圧とでは、差がないといってよい。原著におけるこの結果の記述の仕方には興味を覚える。Model 1で上腕血圧測定における脈圧が $p = 0.050$, HR 1.10で中心血圧における脈圧が $p = 0.046$, HR = 1.11で前者は有意でなく、後者は有意であったので、中心血圧は都合三つのモデルで有意であったが、上腕血圧測定による脈圧は三つの内、二つが有意であったというのである (表1)。数値上はその通りであるが、通常、そのような差に意味を見出し得ないことは、歴然としている。因みに、HRの信頼幅はそれぞれ、1.00-1.22, 1.00-1.23であり¹⁾、差がないとするのが常識的である (表1)。

表 1 Updated Cox Proportional-Hazards Modeling for the Composite Clinical End Point in the CAFE Cohort. (文献 1 : CAFE Study の Table 4 より改変引用)

	χ^2	p	HR	95% CI
Updated Cox proportional-hazards model adjusted for age and baseline risk factors				
Model 1 (305 events)				
Peripheral PP (pulse pressure)	3.83	0.050	1.10	1.00-1.22
Central PP	3.91	0.048	1.11	1.00-1.23
Augmentation	2.26	0.133	1.14	0.96-1.36
P ₁ height	3.04	0.081	1.17	0.98-1.40
Model 2 (245 events)				
Peripheral PP	4.5	0.034	1.12	1.01-1.24
Central PP	5.0	0.026	1.13	1.02-1.26
Augmentation	4.2	0.040	1.21	1.01-1.45
P ₁ height	2.5	0.114	1.16	0.96-1.40
Model 3 (225 events)				
Peripheral PP	4.1	0.044	1.12	1.00-1.25
Central PP	4.1	0.043	1.13	1.00-1.26
Augmentation	3.1	0.080	1.18	0.98-1.43
P ₁ height	2.4	0.118	1.17	0.96-1.42

原著より, unadjustedの部分を省略して示した。ハザード比 (HR) は血圧10 mmHgに対する値。Model 1はASCOTに参加したすべての患者の総合アウトカムである。Model 2はCAFEの対象者となった時の患者における複合臨床アウトカムである。Model 3はCAFEの対象者から中心血圧を測定した時の患者で、循環器疾患既往イベントのあるものを除いて分析したもの。

Composite clinical outcome (複合臨床アウトカム) とは、ここではすべての循環器疾患発症と冠動脈処置、および腎機能障害の総体である。

以上のことより、私は、PROBEや後付け解析の問題に加え、いやそれにより懸念されるバイアスが仮になかったとしても、表1からは、さして重要な差を見出し得ない。

Strong Heart Study

Strong Heart Study²⁾は、循環器疾患の前向きコホート研究であり、1989-1991年にベースライン調査が実施され、以後、3回の追跡調査が実施されている。対象者は、米国南部のインディアンである。彼らは、糖尿病の罹患率、有病率の高いことでも有名である。事実このコホートでも40%以上が糖尿病を患っている²⁾。ベースラインで循環器疾患の既往のない2,403人を約4.8年追跡し、上腕血圧と中心血圧との循環器疾患予測能について比較した論文である。

CAFE Studyは異なる薬物治療の効果を比較するPROBE法による研究であったので、アウトカムに対しては、バイアスの入っている可能性の問題もあったが、これは、前

向き観察研究であり、そのような問題は元から存在しない。したがって、解析方法とその結果、また結果の解釈が妥当かどうかの問題となる。

循環器疾患発症リスクを検討したCoxの多変量比例ハザードモデルの分析結果を示した、原著論文のTable 4²⁾より、ここでは、一部数値を省略してその結果を表2に示した。血圧値10 mmHgに対する循環器疾患の多変量HRは、上腕血圧も脈圧も中心血圧も中心血圧の脈圧も有意であった(表2)。そして、そのHRは収縮期血圧に関しては上腕の方が中心血圧よりも高かったが、脈圧に関しては、中心血圧の脈圧が上腕血圧の脈圧よりも高かった(1.15対1.10)(表2)。この結果より、中心血圧は上腕血圧より強く循環器疾患予測能があると結論づけた。

この結果に対する筆者の解釈は、著者らの強調した点に疑問を感じる。果たして、血圧10 mmHgに対してのHRの相違、1.10(95%信頼幅:1.03-1.18)と1.15(1.07-1.24)の

表 2 Multivariable Cox Models of Relation of Traditional Risk Factors and Central and Brachial Blood Pressure to Cardiovascular Outcome. (文献 2 : Strong Heat Study の Table 4 より一部省略, 改変)

Variable	HR (95% CIs)	HR (95% CIs)	HR (95% CIs)	HR (95% CIs)	HR (95% CIs)
Age, year	数値省略				
Male gender	中略				
Brachial SBP	1.08 (1.02-1.14) [‡]				
Brachial PP		1.10 (1.03-1.18) [†]			
Central SBP			1.07 (1.01-1.14) [‡]		
Central PP				1.15 (1.07-1.24) [*]	
Arterial stiffness					1.06 (1.01-1.11) [‡]

HRは血圧10 mmHgに対する値。[‡] $p < 0.001$, [†] $p < 0.01$, ^{*} $p < 0.05$.

調整変量は、年齢、性の他に、記載を省略したBMI、喫煙、HDL-コレステロール、喫煙、クレアチニン、フィブリノーゲン、糖尿病、心拍数、である。

表 3 Cox Proportional Hazards Models for Individual Pulsatile Hemodynamic Measure as Predictors of a Major Cardiovascular Event During the Follow-up Period. (文献 3 : Framingham Study の Table 2 より一部改変引用)

Hemodynamic Measure	HR (LCI, UCI)	p
Carotid-femoral (aortic) PWV	1.48 (1.16, 1.91)	0.002
Carotid-radial (muscular artery) PWV	1.07 (0.92, 1.25)	0.77
Augmentation index	0.91 (0.77, 1.07)	0.24
Central pulse pressure	1.00 (0.99, 1.01)	0.98
Pulse pressure amplification	0.86 (0.19, 3.82)	0.84

LCI, UCIはハザード比 (HR) の95%信頼幅の下限と上限。HRは1標準偏差上昇の値として示されている。また、調整変量は、年齢、性、総コレステロール、HDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙、糖尿病、高血圧治療である。PWVは脈波速度。

差にどれだけの意味があるのだろうか。このようなわずかな差は、あったとしても、臨床上、ほとんど意味がない。対象が異なる研究では、結果がひっくり返るであろうことは容易に想像がつく。事実、2010年に公表されたFramingham Studyの結果³⁾は、正にそのことを示した。

Framingham Study

Framingham Studyは、2010年に脈波速度で表わされ

る動脈硬化度や中心血圧、脈圧、等と循環器疾患発症のリスクを、従来の確立した危険因子を調整して、その発症予測能について検討した³⁾。Framingham Studyの元のコホートから310人とその子供達のコホート3,539人の中から、ベースライン時の循環器疾患発症者や不完全な情報対象者を除き、2,232人を平均7.8年追跡したものである。脈波速度 (PWV) は、頸動脈・径大腿動脈間PWVと頸動脈・橈骨動脈間PWVの二つ、それにトノメトリー法で中心血圧を測

定した。上腕血圧値は2回の測定値の平均である。アウトカムは致死性、非致死性の冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）と脳卒中である。

Cox 比例ハザードモデルによる多変量 HR は、原著論文の Table 2 に示されているが、ここでは、それを表 3 として示した。ここで、調整されている因子は、年齢、性、総コレステロール、高比重リポタンパク (HDL) コレステロール、収縮期血圧、喫煙、糖尿病、高血圧治療の有無である。その結果、頸動脈・大腿動脈間 PWV は有意に循環器疾患発症を予測できたが、頸動脈・大腿動脈間 PWV、オーギュメンテーションインデックス (AI)、中心血圧、脈圧増強指数等には関連が見られなかった。すなわち、この結果は、上腕血圧と中心血圧には、それぞれの脈圧を指標としても、循環器疾患の予測能に差がなかったことを示した。そして、本研究では、頸動脈・大腿動脈間 PWV が、上腕血圧やその他の確立した危険因子とは独立して、循環器疾患発症の予測に寄与することを示した。

おわりに

ここに示した一つの臨床試験、および二つの前向きコホート調査の結果を総合すると、現時点では少なくとも、間接法による中心血圧が、従来の上腕血圧よりも循環器疾患に対する予測能がよいという結論を引き出し得ない。むしろ公平に見れば、同等と考えてよい結果であり、中心血圧が優れているとするには、今後、多くのコホート研究でそのことを示

す必要がある。したがって、医学的な知見からのみならず、利便性や経済的な観点からも、中心血圧が上腕血圧に取って代わられることは当分ないであろうというのが、私の結論である。

文献

- 1) CAFA Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
- 2) Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. The Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197-203.
- 3) Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505-511.
- 4) Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.