

# 「私の考える中心血圧」

## —降圧治療にどう活かすか？—

松井 芳夫<sup>1</sup> 菊尾 七臣<sup>2,\*</sup>

Yoshio MATSUI, MD, PhD<sup>1</sup>, Kazuomi KARIO, MD, PhD, FJCC<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>岩国市医療センター医師会病院総合診療科, <sup>2</sup>自治医科大学循環器内科

**症 例**：71歳，男性。

**主 訴**：頭痛。

**既往歴**：特記すべき疾患なし。

**現病歴**：4年前より，糖尿病と高血圧の治療（グリメピリド2 mgとバルサルタン80 mgの内服）を近医で受けていたが，1カ月前より頭痛が出現するようになったため，精査加療目的で当科へ紹介となった。診察では神経学的所見に異常を認めなかったが，頭部MRIを行ったところ，陈旧性のラクナ梗塞を多数認めた。更なる高血圧性臓器障害の検索のため精査を行った。

**現 症**：身長165 cm，体重66 kg，ウエスト径85 cm，外来座位血圧154/74 mmHg，脈拍60 bpm，貧血・黄疸なく，頸静脈怒張なし，異常心音・心雑音聴取せず，呼吸音も正常，末梢浮腫なし。

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 39 – 43

### 検査所見

- 血液生化学検査**：FBS 165 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 6.9%, LDL-C 91 mg/dl, TG 136 mg/dl, 尿酸4.6 mg/dl, BUN 15 mg/dl, Cre 0.86 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 103 mEq/l, 血漿レニン活性 2.1 ng/ml/hr, 血漿アルドステロン濃度64 pg/ml, BNP 54.8 pg/ml, 尿中アルブミン（クレアチニン補正）80.6 mg/gCr.
- 胸部X線写真(図1)**：心胸郭比 52%。肺うっ血なし。
- 心電図(図2)**：心拍数 72 bpmの正常洞調律，左軸偏位を認める。
- 心エコー図**：左房径42 mm，左室中隔壁厚15.6 mm，左室後壁厚14.2 mm，左室拡張末期径43.4 mm，左室駆出率（modified Simpson）60%，左室心筋重量係数150 g/m<sup>2</sup>，左室相対壁肥厚0.65（求心性左室肥大），MR I°を認める。  
左室流入血流波 - E波59 cm/sec, A波88 cm/sec, DcT 270 msec。  
組織ドップラー（中隔）- Sm 7.3 cm/sec, Em 4.7 cm/

sec, Am 10.3 cm/sec, E/Em 12.6.

- 頸動脈エコー**：右mean IMT 1.6 mm，左mean IMT 1.5 mm，右頸動脈分岐部に2.3 mmのハードプラーク，左頸動脈分岐部に2.9 mmのハードプラークを認める。
- 脈波検査(図3)**：①座位で上腕血圧を測定した後，脈波解析装置（SphygmoCor<sup>®</sup>）に上腕血圧値を入力した。②橈骨動脈圧波形をapplanation tonometryで記録し，伝達関数により中心大動脈圧波形に変換した（図3左）。③次に，Westerhofらの方法<sup>1)</sup>により，大動脈血流波形を三角形とみなし，その始まり，ピーク，終了点を大動脈圧波の立ち上がり，第1変曲点，重複切痕にそれぞれ一致させた（図3右）。このようにして，大動脈インピーダンスを算出し，続いて圧脈波を投射波（Pf）と反射波（Pb）の成分に分離し，それぞれの波高（|Pf|, |Pb|）からReflection magnitude (RM) (%) = 100 × |Pb| / |Pf| として求めた。また波反射のタイミングは，圧波の立ち上がりから第2変曲点までの時間を圧波の心臓 - 反射点間の往復時間（Tr）とみなすことで評価した。

中心血圧 145/71 mmHg（上腕血圧 150/70 mmHg），中心脈圧（PP）74 mmHg，心拍数 59 bpm，大動脈 augmentation index (AIx) 38%，forward pressure

\* 自治医科大学循環器内科  
329-0498 下野市薬師寺 3311-1  
E-mail: kkario@jichi.ac.jp

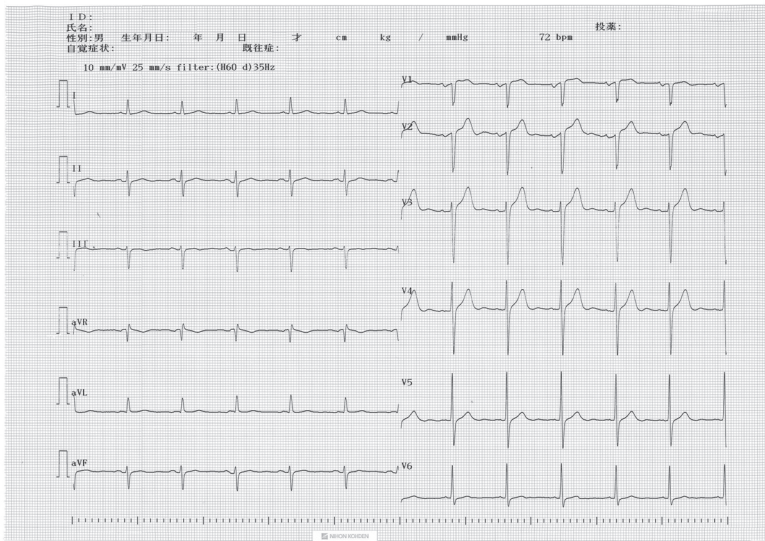


図1 心電図.

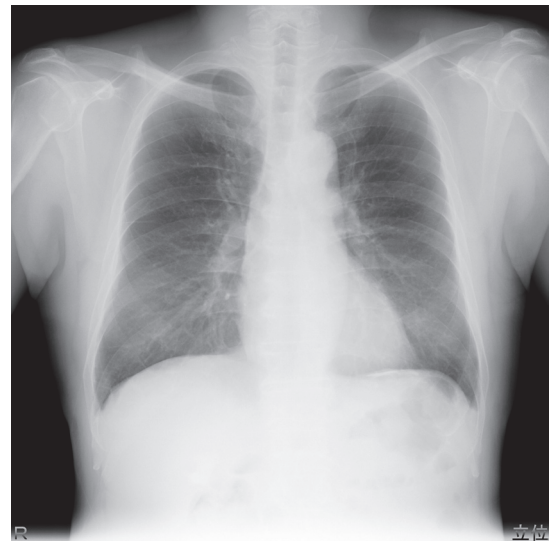


図2 胸部X線.

amplitude 43 mmHg, reflected pressure amplitude 40 mmHg, reflection magnitude 93%, Tr 135 msec, 頸動脈-大腿動脈間PWV (cfPWV) 12.2 m/sec.

7. 24時間血圧測定 (ABPM) : 昼間血圧 158/80 mmHg, 夜間血圧 146/74 mmHg (non-dipperパターン).

## その後の経過と治療

初診時においてバルサルタン内服下でも外来・24時間血圧が高値であり、高血圧性臓器障害の進展も認めため、血圧コントロールのためにCa拮抗薬ニフェジピンCR 20 mg 朝1回を追加処方した。その後は、外来血圧が140/90 mmHg未満を推移していたが、家庭早朝収縮期血圧 (SBP) が140台前半であったため、3カ月目よりニフェジピンCR 20 mgを夜に追加した。その後は、外来血圧・家庭血圧ともに正常範囲となった。6カ月後の中心血圧測定は図4に示すように、上腕血圧の低下とともに、中心SBP/PPの著明な低下を認めた。大動脈AIxは27%へ、波反射の大きさであるRMは55%へ低下した。一方で、Trは131 msecと短縮し、cfPWVは12.4 m/secと若干上昇していた。6カ月後の心エコー検査では、左室中隔壁厚 14.2 mm, 左室後壁厚 13.2 mm, 左室拡張末期径 43.2 mm, 左室駆出率 69%, 左室心筋重量係数 131 g/m<sup>2</sup>となり、左室肥大の退縮を認めた。同時に、左室拡張能の指標であるE/Emも9.4へ低下しており、左室拡張能の改善を認めた。本症例は、

アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) にCa拮抗薬を朝夕に追加することにより、上腕血圧値だけでなく、波反射の大きさ・中心血圧を顕著に低下させて左室後負荷を減じることができ、それが左室肥大の有効な退縮につながった症例と考えられた。

## 考 察

### 1. 中心血圧と臓器障害・予後

地域一般住民や高血圧患者において、Tonometry法による橈骨動脈脈波から算出された中心SBP/PPは、上腕SBP/PPと比較して、頸動脈IMT<sup>2,3)</sup>、腎障害<sup>3)</sup>、左室肥大<sup>3)</sup>などの標的臓器障害と密接に関連していることが報告されている。本症例においても、上腕血圧と比して、中心血圧が相対的に高値を示しており、中心大動脈に近接する標的臓器障害の存在を疑わせる所見であった。また、中心SBP/PPは、地域一般住民<sup>4)</sup>、腎不全患者、冠動脈疾患患者、高血圧患者<sup>5)</sup>などの多様な集団において、上腕血圧と比較して心血管予後を正確に予測することが報告されている。アメリカン・インディアンを対象とした追跡観察研究であるStrong Heart Study<sup>2,4)</sup>は、共変量で補正後も中心血圧が心血管イベント予知の点で上腕血圧に優っているということを証明した。さらに、この研究は、中心PPが50 mmHg以上を超えると心血管リスクが有意に上昇することを示した。本症例でも、ベースライン時の中心PPは74 mmHgと高値であ

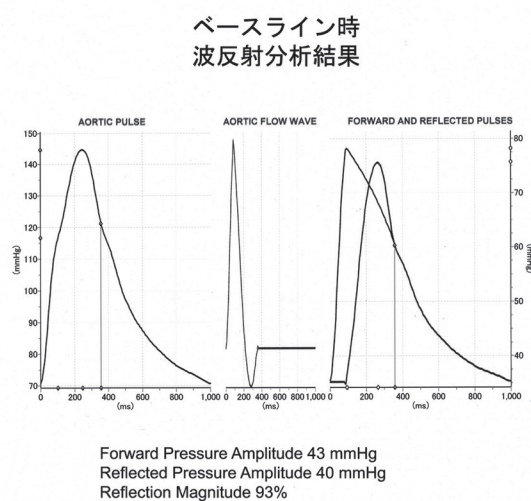
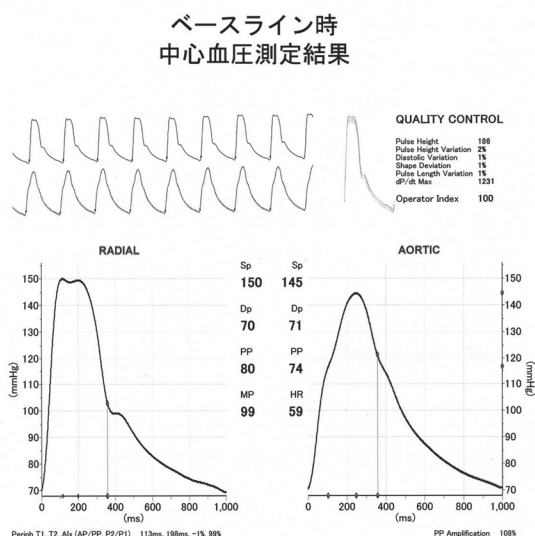


図3 ベースライン時の中心血圧・波反射測定結果。

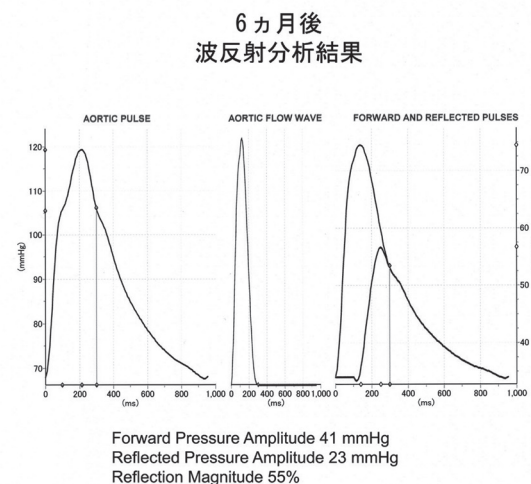
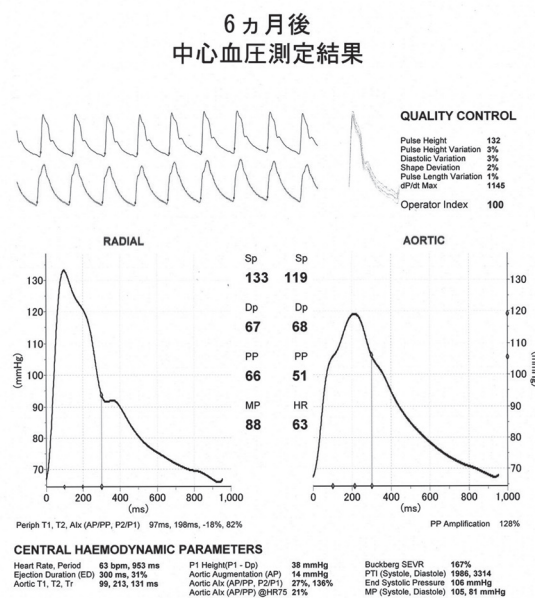


図4 6ヵ月後の中心血圧・波反射測定結果。

り、ハイリスク群と考えられた。他の集団においてもこのカットオフ値がリスク判別に有用であるか今後検討が必要であろう。

## 2. 中心血圧（反射波）を改善する意義

高血圧患者の降圧薬治療の目標は、単に血圧を下げるのみでなく、心血管予後の surrogate marker である左室心筋

重量の減少も含まれる。中心血圧低下に及ぼすACE阻害薬+利尿薬とβ遮断薬の比較を行ったREASON研究<sup>6)</sup>において、降圧薬による左室心筋重量の減少は、中心PPの低下と有意に関連していたが、上腕SBP/PPの低下とは有意に相関していなかった。早期高血圧に対する交感神経遮断薬の臓器障害に対する影響を検討したJMS-1研究<sup>7)</sup>でも、交

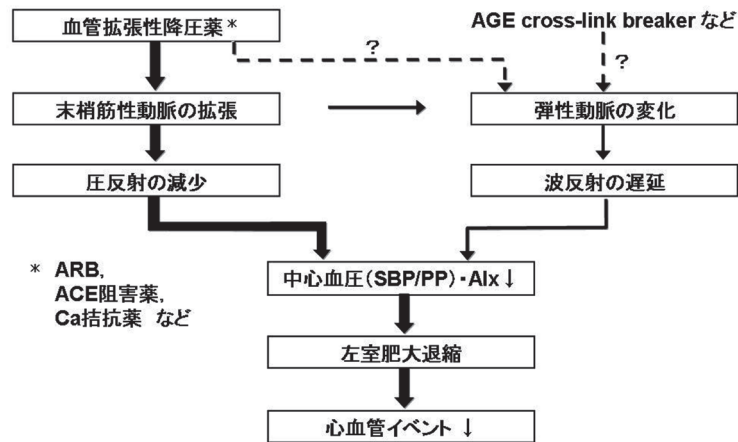


図5 降圧治療による動脈-心臓相互作用改善の機序 (文献9より引用)。

表1 中心血行動態に及ぼす各降圧薬間の比較。

薬 剤	PWV	Aix	中心血圧
ARB・ACE阻害薬	↓↓	↓↓	↓↓
Ca拮抗薬 (ジヒドロピリジン系)	↓	↓↓	↓↓
β遮断薬 (アテノロール)	↓↓	↑	↔
サイアザイド系利尿薬	↔	↓	↓

↓ 減少 ↓↓ 著明に減少 ↔ ほぼ変化なし ↑ 上昇

感神経遮断薬による中心PPの変化が、上腕SBP/PPと比較して左室負荷の指標であるBNPと有意に強く相関していた。したがって、高血圧患者における中心SBP/PPをターゲットとした降圧治療は、有効な左室後負荷の軽減につながる可能性が示唆された。

これらの研究結果<sup>6,7)</sup>の背景には、降圧治療による動脈波反射の指標であるAixの変化が、左室心筋重量・BNPの変化と密接に関連していたことが明らかとなっている。しかし、Aixは波反射の複合的な指標であり、実際には波反射の大きさと反射波の心臓に戻ってくるタイミングの2つの要素に依存する。一般に、波反射の大きさは投射波の大きさに対する反射波の大きさの割合でRMとして表わされるが、本症例のベースライン値は93%と高値であった。Hashimotoら<sup>8)</sup>は、圧脈波形から波反射の大きさとタイミングの指標をそれぞれRM、Trとして算出し、血管拡張薬をベースとする標準的降圧治療を高血圧患者に施した際に、これらの指標の変化が左室心筋重量の変化とどのように関連するのか検討している。1年間の治療によってRMは有意に減少し、Trは有意

に増加したが、左室心筋重量の減少と密接に関連したのはRMの減少のみであり、Trの変化とは関連していなかった。この結果は、中心大動脈圧波形の構成成分である波反射の大きさを減少することが、左室肥大の退縮、さらには心血管イベント発症予防のために重要であることを意味している(図5)<sup>9)</sup>。

### 3. 中心血圧に対する効果的な降圧治療

これまでの研究を踏まえて、降圧薬のPWV・Aix・中心血圧に対する改善度の違いについてまとめたものを表1に示す。PWV・Aixをよく低下させる薬剤が、中心血圧低下作用に優れていることがわかる。ARB、ACE阻害薬、Ca拮抗薬は、末梢の小・細動脈の平滑筋を弛緩・拡張させることにより、直接的に波反射の大きさを減じ、Aix・中心血圧を効果的に減少させる(図5)<sup>9)</sup>。さらに、レニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬は、長期的にみると、血管壁細胞外基質・血管内皮機能の改善を介してPWV低下作用に優れているため、さらに中心血圧を下げる方向に働く可能性がある。一方

で、 $\beta$ 遮断薬・利尿薬は末梢筋性動脈・中心弾性動脈の両者に及ぼす影響は小さく、その結果、中心血圧低下作用も弱いと考えられる。

臓器保護効果に優れているRA系抑制薬は、ほとんどの高血圧の病態で第一選択薬に推奨されているが、降圧目標を達成するためには併用薬が必要になることが多い。われわれは、ARBにCa拮抗薬もしくはサイアザイド系利尿薬のどちらの併用が中心血圧低下作用に優れているのか検討するためにJ-CORE研究<sup>10)</sup>を実施した。この研究は、本態性高血圧患者に対してARB(オルメサルタン20 mg/日)単剤で12週間治療後、外来血圧が140/90 mmHg以上の被験者を対象とし、Ca拮抗薬(アゼルニジピン16 mg, n=103)追加投与群または利尿薬(ヒドロクロロチアジド12.5 mg, n=104)追加投与群に無作為に割り付け、24週間の併用治療を行った。上腕収縮期血圧の降圧度は、両群間に有意差を認めなかったが、中心SBPはアゼルニジピン併用群では、利尿薬併用群より5.2 mmHgほど有意に低下した。さらにAIx・cfPWVも利尿薬併用群よりアゼルニジピン併用群の方が有意に低下した。アゼルニジピン併用群でより中心SBPの低下が見られた機序としては、①Ca拮抗薬の追加は、末梢の筋性動脈をさらに拡張させることで、圧反射波の大きさを減少させたこと、②交感神経・心拍数は機能的な動脈ステイフネス亢進に影響することがわかっているが、アゼルニジピンの交感神経抑制作用によりcfPWVを低下させて、圧反射波の心臓に戻るタイミングを遅らせたこと、以上2つのメカニズムが考えられる。中心血圧を効果的に低下させる降圧治療は心血管予後の改善にも優れていたというASCOT-CAFÉ研究<sup>5)</sup>の結果より、中心血圧の改善に優れたARBとCa拮抗薬の併用療法は、高血圧患者の予後改善にも優れた組み合わせであると考えられる。

#### 4. まとめ

以上より、反射波の減少と動脈ステイフネスの改善を意図した降圧治療が、通常行われている上腕血圧値のみを指標とした治療よりも、中心血圧をより低下することができ、有効な左室肥大の退縮に結びつく可能性がある。降圧の“量”だけでなく、“質”にも考慮すべき時代が到来したといえよう。

#### 文 献

1) Westerhof BE, Guelen I, Westerhof N, Karmaker JM,

- Avolio A. Quantification of wave reflection in the human aorta from pressure alone: a proof of principle. *Hypertension* 2006; 48: 595-601.
- 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) Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, Yin FC, Chou P, Chen CH. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27: 461-467.
- 4) Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, Umans JG, Calhoun D, Howard BV. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1730-1734.
- 5) Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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* 2006; 113: 1213-1225.
- 6) de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME; REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623-1630.
- 7) Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, Ishikawa J, Hoshida S, Pickering TG, Shimada K, Kario K; JMS-1 Study Group. Monitoring of the central pulse pressure is useful for detecting cardiac overload during antiadrenergic treatment: the Japan Morning Surge 1 study. *J Hypertens* 2008; 26: 1928-1934.
- 8) Hashimoto J, Westerhof BE, Westerhof N, Imai Y, O'Rourke MF. Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2008; 26: 1017-1024.
- 9) 橋本潤一郎. 動脈の硬さと圧脈波反射～その基礎と臨床～. *Arterial stiffness* 2010; 16: 22-25.
- 10) Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 54: 716-723.