

氏 名 よしみね ゆか
吉峯 有香

学位の種類 博士（医学）

報告番号 甲第 1611 号

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 22 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）

学位論文題目

**Impact of the Absolute Difference in Diastolic Blood Pressure between
Arms in Patients with Coronary Artery Disease
（冠動脈疾患における上肢拡張期血圧絶対左右差の意義）**

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	朔 啓二郎
（副査）	福岡大学	教授	浦田 秀則
	福岡大学	教授	野田 慶太
	福岡大学	准教授	瀬川 波子

【背景と目的】

日本高血圧学会発刊の「高血圧治療ガイドライン 2014」では、両上肢の血圧が測定されるべきとされている。一般的に上肢の収縮期血圧は右側でより高値であるが、高血圧患者における 10mmHg 以上の血圧左右差は心血管疾患(CVD)のリスクとなり、10 年後の全死亡率を上昇させると報告されている。しかし、拡張期血圧の左右差の意義に関しては未だ明らかでない。上肢の血圧左右差は、心血管疾患リスクや心疾患死亡率の有用な因子となるため、冠動脈病変の有無やその重症度とも関連する可能性がある。そこで、今回、上下肢の収縮期血圧および拡張期血圧の左右差と心血管疾患の有無やその重症度との関連性について検討した。

【対象と方法】

心血管疾患に対するハイリスク患者または心電図上 ST 低下、陰性 T 波、左脚ブロックなどの心電図変化、または、何らかの胸部症状を有し心血管疾患が疑われる 277 症例を対象とした。すべての症例に対して冠動脈 CT またはカテーテルによる冠動脈造影を施行し、上腕一足首間脈波伝播速度 (baPWV) を測定した。4 週間内に発症した不安定狭心症、心筋梗塞、慢性腎不全、閉塞性動脈硬化症は除外した。冠動脈疾患 (CAD) 群 191 例、non-CAD 群 86 例の 2 群に分類し、冠動脈疾患の重症度には Gensini score を使用した。CAD 群は安定狭心症患者で、冠動脈造影または冠動脈 CT において 50% 以下の狭窄を 1 枝以上有するものとした。血圧は baPWV 施行時に測定した上下肢血圧を用い、左右の相対差、絶対差を算出した。身長、体重、生化学所見 (TG、HDL-C、LDL-C、eGFR、UA、HbA1c) のデータを収集し、患者背景として、高血圧症歴、高コレステロール血症歴、糖尿病の既往、喫煙歴、心筋梗塞、狭心症、突然死などの家族歴、内服歴、既往歴を患者背景として聴取した。血圧 140/90mmHg 以上、または降圧薬内服中の患者を高血圧歴ありとし、LDL-C \geq 140mg/dl かつ/もしくは TG \geq 150mg/dl または HDL \leq 40mg/dl、脂質異常症治療薬を内服中の患者を脂質異常症ありとした。糖尿病は日本糖尿病学会の基準に則った。

【結果】

患者背景では、平均年齢 66.5 歳、男性 70%、BMI 23.7 kg/m² であった。性別、喫煙歴、高コレステロール血症、高血圧症、糖尿病、ARB/ACE-I、Ca 拮抗薬、 β ブロッカー、スタチン内服歴において両群間に有意差があった。しかし、動脈硬化の指標とされている baPWV では両群間に差はなかった。全症例の血圧平均は右上肢 130.4/76.1mmHg、左上肢 129.9/75.8mmHg であった。CAD 群において non-CAD 群と比較して上肢拡張期血圧絶対差は明らかに縮小していたが、下肢拡張期血圧絶対差は拡大していた。収縮期血圧に関しては上下肢いずれも絶対差、相対差ともに有意差はなかった。baPWV、上下肢の拡張期血圧左右絶対差と様々な指標項目をみると、baPWV は年齢、BMI、上下肢の収縮期血圧・拡張期血圧、HbA1c、eGFR と関連していた。下肢の拡張期血圧絶対差では、HDL-C と eGFR と弱い相関を認めるのみであった。さらに、上下肢の拡張期血圧左右絶対差は互いに関連がなかった。次に、CAD の重症度評価のため全症例に対し Gensini score を用いて 4 分位とし、上下肢の拡張期血圧左右絶対差を比較検討した。上肢の拡張期血圧絶対差は重症度と逆相関し縮小傾向であったが、下肢血圧左右差には相関がなかった。また、心

血管疾患の関連因子を検討するため、既知のリスク因子(年齢 ≥ 65 歳以上、男性、BMI ≥ 25 kg/m²、高コレステロール血症、糖尿病、高血圧症、家族歴、喫煙歴)に加えて、上肢拡張期血圧絶対差(<3.1mmHg：中央値)、下肢拡張期血圧絶対差(<4.0mmHg：中央値)を含めて多変量解析を行った。結果、上肢の拡張期血圧絶対差、男性、家族歴、高コレステロール血症、糖尿病、高血圧症が独立した心血管疾患の関連因子であった。

【結論】

今回の研究において、上肢の拡張期血圧絶対差の縮小は、心血管疾患の存在および重症度と関連する因子となることが示唆された。本研究では、今までいわれていた収縮期血圧絶対差の拡大はみられなかった。その原因としては、上肢間収縮期血圧絶対差が平均3.2mmHgと低値であり、10mmHg以上の差を示した患者は、全体のわずか4%と他の研究と比較して絶対差が小さい傾向であったことが影響したと考えられた。

また、現在までの拡張期血圧絶対差に関する2つの報告と異なり、今回、拡張期絶対差の縮小がリスク因子となった。以前の報告では、いずれも高血圧症患者を対象としており血圧平均159/85mmHgと高値、さらに心血管リスクとは弱い相関しかみられていないなど、今回の報告と異なっている。また、拡張期血圧低下につれて心血管疾患のリスクが上昇するといった拡張期血圧と心血管疾患のJ curve現象はよく知られており、冠動脈灌流は拡張期であるため、拡張期血圧が与える影響は重要であり、拡張期血圧はCAD患者で有意に低値であった。今回の結果から拡張期血圧の絶対差の縮小をきたす機序は解明できなかったが、多変量解析にて既存のリスク因子とともに心血管疾患の指標となることが証明され、拡張期血圧絶対差の縮小は動脈硬化性冠動脈疾患の存在において意義があるものと考えられた。

審査の結果と要旨

本論文は、収縮期血圧絶対差が CAD のリスクや死亡率に関与するとの以前の研究、また、これまでの研究で拡張期血圧の左右差についての報告がほとんどなかったことに注目し、上下肢の収縮期血圧および拡張期血圧の左右差と心血管疾患の存在やその重症度との関連について研究したものである。CAD が疑われ、冠動脈 CT または心カテーテルによる冠動脈造影を施行した 277 例を対象とし、上下肢収縮期及び拡張期血圧の絶対差と相対差を測定し、様々なリスクの関与や CAD 重症度等で検討を行った。non-CAD 群と比較し、CAD 群では上肢拡張期血圧絶対差は縮小、下肢拡張期血圧絶対差は拡大傾向にあった。さらに心血管疾患の関連因子について検討するため上肢拡張期血圧絶対差(<3.1mmHg: 中央値)、下肢拡張期血圧絶対差 (<4mmHg: 中央値) に既知の冠危険因子を加えて多変量解析を行ったところ、性別、家族歴、高コレステロール血症、糖尿病、高血圧症、上肢拡張期血圧絶対差の縮小が独立した心血管疾患に関連した危険因子であった。また、CAD 重症度評価のため Gensini score を 4 分位とし、上肢拡張期血圧絶対差と比較したところ、絶対差は重症度と有意に逆相関を示した。申請者は、上肢拡張期血圧絶対差の縮小が動脈硬化性冠動脈疾患の存在において重要な関連因子となりうることを報告した。

1. 斬新さ

動脈硬化の進行に伴い、収縮期血圧は上昇傾向、拡張期血圧は低下傾向となる。これは、動脈壁の硬化が進行し、血管の進展性が低下するため、収縮期に大部分の血流が末梢へ流れるため拡張期血流が低下することに起因する。近年の研究より、収縮期血圧は、絶対差の拡大が死亡率の上昇や心血管疾患危険因子となることが報告されているが、拡張期血圧についての報告はわずか 2 報のみであった。いずれの報告も収縮期血圧同様、拡張期血圧左右絶対差の拡大が高リスクであるものであったが、高血圧症患者のみを対象とした研究であり、相関も弱く、詳細な検討はされていない。そこで、CAD が疑われた患者を対象とし、上下肢収縮期血圧および拡張期血圧の絶対差、相対差を測定し、CAD の存在や重症度との関連について検討した。その結果、これまでの報告とは異なり、上肢拡張期血圧絶対差の縮小が CAD の関連因子となる可能性を初めて示した点に斬新さがある。

2. 重要性

生活習慣の変化に伴い、近年、高血圧症性疾患は増加の一途をたどっている。高血圧症は CAD の危険因子のひとつであり、血圧上昇に伴い CAD は増加する。高血圧治療ガイドライン 2014 では 140/90mmHg 以上を高血圧症と設定し、自宅での血圧測定や両上肢の血圧測定を行うべきと指導している。近年、収縮期血圧左右差の拡大が心血管疾患のリスクとなることが注目されてきた。しかし、拡張期血圧に関しては平均血圧 159/85mmHg とコ

ントロール不良な高血圧症患者を対象とし、左右差の拡大がリスクとなるという相関性の弱い報告のみがあるだけで、未だ不明確な点が多い。血圧測定は、非侵襲的で簡便にできる検査であり、血圧差が冠動脈疾患の危険因子となれば、有効な指標となりうるのではないかと考えられた。本研究により、拡張期血圧絶対差の縮小は、冠動脈疾患存在や重症度の有用な指標となる可能性がある。これにより、従来のリスク因子に加えて、心血管イベント発症の新たな指標を示した重要な研究である。

3. 研究方法の正確性

本研究で用いた **baPWV** において測定した血圧が動脈硬化性疾患と関連を持つことはすでに報告があり、測定手段や測定方法は標準的なもので十分な正確性がある。統計は、一般的に認められた分析・解析法を用いた。研究方法、デザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会（#14-12-05）で承認されている。また、本論文はすでに **J Clin Med Res** にすでに掲載されている。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、正確かつ詳細に表現されている。結果に基づいた考察については、過去の論文を十分検討し、本研究での対象患者における上肢拡張期血圧絶対差と心血管疾患の関連を示し、心血管疾患の存在や重症度の予測因子となりうる可能性を明確に示している。

5. 主な質疑応答

Q1: Ca拮抗薬など内服の有無で拡張期血圧絶対差に有意差があったか？

A1: 全症例を ACE-I/ARB、Ca拮抗薬やβ遮断薬について、それぞれの内服の有無別に拡張期血圧絶対差の違いを検討したが有意差はなかった。内服 2 剤以上の併用群を群別化して評価はできていない。降圧薬の多剤併用が血管拡張へ与える影響は重要であり、今後検討すべき課題である。

Q2: 「relative difference」の定義について

A2: relative risk とは相対差異を意味するが、本論文では **J Hypertens** で報告された Kimura らによる「**Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan**」に基づき、右上肢血圧より左上肢血圧を差し引いた値を相対差異とした。

Q3: 血圧の測定法は？再現性についてはどう評価しているのか？

A3: 5 分間の安静臥位後の **baPWV** 測定時に得られた血圧値を用いた。これによって、四肢での血圧測定が同時に実施できる利点がある。数回測定することが望ましいが、現実的には複数回の測定は困難であることが追加された。今後、診察室血圧値と併せて検討する必要がある。

Q4: 上肢拡張期血圧絶対差<3.1mmHg とは中央値であり、カットオフ値とはいえないのではないか？

A4: 今回、ROC 解析を行ったが、感度と特異度ともに低値であり、カットオフ値は検出できなかった。拡張期血圧絶対差中央値 3.1mmHg 以下で多変量解析を行うと既知の冠危険因子と同様に有意差がみられたことや Gensini score との重症度評価と併せて、3.1 が基準になるのではなく、絶対差の縮小が冠動脈疾患と関連していることなどが追加された。

Q5: CAD 群では上肢拡張期血圧は左右ともに non-CAD 群より低値であったことが、差が縮小した原因と考えてよいのか？

A5: 左右上肢拡張期血圧と拡張期血圧絶対差には、明らかな相関がなく、血圧低値であったことのみが差の縮小へ影響しているとは言い難い。詳細な機序についてはまだ明らかでなく、今後検討していく必要がある。

Q6: 今までの報告とは逆に拡張期血圧の絶対差の縮小となったのはなぜか？拡張期血圧と収縮期血圧の差をとってみるのはどうか？

A6: 拡張期血圧左右差拡大が心血管疾患リスクとなるという以前の報告が説明された。いずれも高血圧症患者を対象としており、平均血圧 159/85mmHg と高値であり、また相関も弱く、明らかでない。本研究では虚血性心疾患が疑われる症例を対象としており、高血圧を有する者は 77%であり、平均血圧 130/76mmHg とコントロールは良好であった。このような患者背景の差により異なる結果となった可能性が考えられる。拡張期血圧と収縮期血圧の差に関しては今回評価できておらず、今後検討が必要である。

Q7: 鎖骨下動脈狭窄なども含めて末梢動脈疾患(PAD)など動脈疾患を有していたものはいなかったか？

A7: 今回、閉塞性動脈硬化症症例は除外している。全症例に対して造影など評価を行ったわけではないが、上肢の血圧左右差が大きな症例はなく、PAD 症例は含まれていないと考えている。

Q8: 高血圧患者の罹患歴は？

A8: BP 140/90mmHg 以上であったもの、または降圧薬を内服中の症例を高血圧症ありと判断した。罹患歴についての情報を得ることは難しいことが多く、今回は評価していない。

Q9: Gensini score での 4 分位は全患者で分類したのか？連続変量で相関はみたか？

A9: 冠動脈疾患の有無にかかわらず全症例を 4 分位にした。連続変量にて相関はみていないが、今回、Gensini score は最小 0 から最大 140 とバリエーションが大きかった。有意狭窄病変を有さない群も含めることにより、冠動脈疾患の有無に関わらず病変の

重症度を適切に評価できたと考える。

Q10: 拡張期血圧を規定する因子は？

A10: 血圧は心拍出量×末梢血管抵抗であり、前者が収縮期血圧、後者が拡張期血圧としての役割が大きい。収縮期血圧と拡張期血圧だけに全く独立して影響を及ぼす因子はほとんどない。動脈硬化に伴う血管コンプライアンスの低下があれば拡張期血圧の低下がみられるようになる。また、薬剤に関しては、Ca拮抗薬、 α_1 遮断薬は拡張期血圧を下げやすいことが追加された。今回、Ca拮抗薬単剤で内服している群と内服していない群では拡張期血圧差は明らかでなかった。

その他の質問に関しても申請者は適切に答えた。本論文は上肢拡張期血圧絶対差の縮小がCADの関連因子として有用である新しい可能性を示した研究であり、学位論文に値すると評価された。