

(表紙)

表 題 動脈スティフネスが家庭血圧日間変動と心負荷
及び心血管イベントの関係に与える影響

論文の区分 論文博士

著 者 名 石山 裕介

所 属 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

2022年2月15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 循環器・呼吸器疾患学心血
管病学 専攻科
職名・氏名 教授 苅尾七臣

目次

1. 背景.....	3
2. 方法.....	5
3. 結果.....	10
(1) 研究 1.	12
(2) 研究 2.	24
4. 考察.....	36
5. 本研究の限界.....	38
6. 今後の展望.....	39
7. 結語.....	39
8. 引用文献.....	40

1. 背景

高血圧は脳血管疾患、心疾患の危険因子であり、血圧レベルと脳心血管病リスクには関連がある(1-9)。降圧治療はこれらの発症リスクを減少させる(10-12)。家庭血圧は診察室血圧と比較して心血管イベントと強く関連している(13-18)。そのため、各国の高血圧診療におけるガイドラインでは家庭血圧測定を推奨している(19-21)。さらに家庭血圧でみた血圧変動性は平均家庭血圧と比較して臓器障害や心血管イベントの増加と関連している(22-26)。血圧変動と臓器障害や心血管イベントの関連を説明する上で、我々は全身血行動態アテローム血栓症候群 (systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome: SHATS) という概念を提唱している(27-29)。心血管疾患のリスク因子は内皮障害を引き起こし、アテローム性動脈硬化症を進行させる。血圧の変動はアテローム硬化性プラークの破裂のトリガーとなり、冠動脈疾患やアテローム血栓性脳梗塞を引き起こす。SHATS 仮説は血圧変動性が動脈スティフネスを増大させ(30,31)、動脈スティフネスが血圧変動性を増大させる(32)といった悪循環を形成し、異なる部位の多血管疾患を惹起、臓器障害を相乗的に加速するというものである。実臨床においても排便によるいきみで血圧が上昇し、心不全加療中に急性肺水腫を呈したり、重症大動脈弁狭窄症患者が失神したりするを経験し、血圧変動が心血管イベントのトリガーとなることに着目した(33)。

血圧変動性の増大は左室の 1 回拍出量と収縮性の変動を介した血行力学的ストレスを生じ、心臓過負荷を生じている可能性がある。ナトリウム利尿ペプチドは心臓過負荷の指標として既知のものであり(34,35)、心室壁の伸展と壁張力に影響され産生される(34,36)。心室壁の伸展は容量負荷で生じる。壁張力は左室内圧によって生じ、おおよそ血圧と同等と考えられる。N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide: NT-proBNP) は、心不全の重症度を反映するだけでなく予後予測能を有し(37-41)、また心不全のない患者においても左室負荷と予後を反映するバイオマーカーとして知られている(42,43)。

血圧変動性の増大と動脈スティフネスの増大という悪循環は、心臓過負荷と心血管イベントのリスクにつながる可能性があるが、これを検証するための研究は行われていない。

今回、我々はまず家庭血圧の日間変動と心臓過負荷の指標である NT-proBNP の関連が、動脈スティフネスの程度によって異なるか検討した。

家庭血圧日間変動の指標として標準偏差 (standard deviation: SD)、変動係数 (coefficient of variation: CV)、平均変動幅 (average real variability: ARV) を使用した。SD はデータの平均値からの散らばり具合を表す。CV は SD を平均値で割ったもので相対的なばらつきを表す。ARV は連続した複数回の測定における

前回測定値との差の絶対値を平均したものである。これらの指標はすでに様々な研究に使用されている(23,24,44)。SD は血圧変動性の指標として最も一般的なもののひとつだが、平均血圧レベルで調整したあとでさえ平均血圧レベルに影響を受ける。CVはしばしば血圧変動性の指標としてSDの代わりに用いられる。ARV は SD や CV とは対照的に血圧測定の順序を考慮する必要がある(26,45)。ARV で評価した血圧変動が SD と比べて予後予測能が強かったとする報告がある(44,46)。

動脈スティフネスの指標として、上腕-足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) は臨床現場で非侵襲的に簡便に測定でき、心血管イベントとの関連も報告されている(47-54)。ガイドラインでは動脈スティフネスの指標として頸動脈-大腿動脈脈波伝播速度 (carotid-femoral pulse wave velocity: cfPWV) が推奨されている(47)。cfPWV は 1000cm/s 以上で臓器障害と関連する(48)。baPWV は大動脈から分岐した上腕動脈と下肢動脈の間の脈波伝播を評価するため、cfPWV とは異なることが問題とされるが、cfPWV と baPWV の相関は良好であり、動脈スティフネスの指標として確立されている。cfPWV 1000cm/s 以上と同等と考えられる baPWV レベルは 1800cm/s 以上と報告されている(55-59)。

次に、心血管イベントの有無の予後調査を行い、家庭血圧の日間変動と心血管イベントの関連が動脈スティフネスの程度によって異なるか検討した。

2. 方法

(1) 対象

本研究は Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) 研究のサブ解析である。J-HOP 研究は 2005 年 1 月から 2012 年 5 月の間に日本全国 71 施設で登録された心血管疾患の既往もしくはリスクを有する 4310 人の日本人外来患者を対象とした家庭血圧の心血管イベント予測能を検討する前向き観察研究である (図 1) (25)。心血管疾患の既往としては、冠動脈疾患、脳血管疾患、大動脈解離、心不全、末梢動脈疾患を対象とした。心血管疾患のリスクとしては、高血圧症 (診察室血圧で収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上、または登録時点で高血圧治療あり)、耐糖能異常もしくは糖尿病 (空腹時血糖 126mg/dL 以上または随時血糖 200mg/dL 以上、または登録時点で糖尿病治療あり)、脂質異常症 (血清総コレステロール 240mg/dL、または登録時点で高コレステロール血症治療あり)、喫煙者、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病 (尿蛋白陽性または推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) 60mL/min/1.73m²未満)、心房細動、メタボリックシンドローム (腹囲男性 85cm 以上、女性 90cm 以上、かつ以下のうち 2 項目以上 ①血清中性脂肪 150mg/dL 以上または HDL コレステロール 40mg/dL 未満、②診察室血圧で収縮期血圧 130mmHg 以上または拡張期血圧 80mmHg 以上、③空腹時血糖 110mg/dL 以上)、睡眠時無呼吸症候群 (終夜睡眠ポリソムノグラフィで無呼吸低呼吸指数 15 以上) とした。平均追跡期間は 4.0±2.1 年であった。本研究は自治医科大学倫理委員会にて承認を受けた (疫 04-17 号)。登録された全ての患者からインフォームドコンセントを得た。

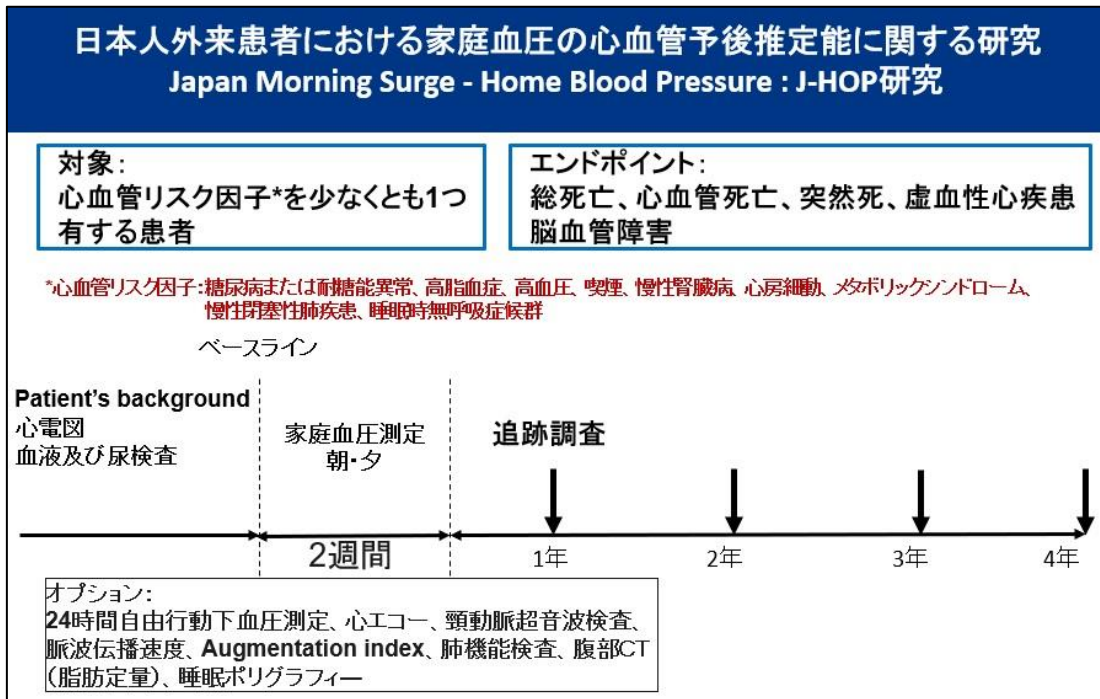


図 1. 研究デザイン

図 2 に本研究の対象となった症例数をフローチャートで示す。登録患者 4310 人のうち、予後データが欠損した 32 人、血圧変動のデータが欠損した 47 人、baPWV のデータが欠損した 1583 人、NT-proBNP のデータが欠損した 499 人、心不全の既往がある 34 人を除外した 2115 人のデータを用いて血圧変動と NT-proBNP の解析を行った (研究 1)。その後、予後データ、血圧変動データ、baPWV データが欠損した対象だけを除外した 2648 人のデータを用いて血圧変動と心血管イベントの解析を行った (研究 2)。

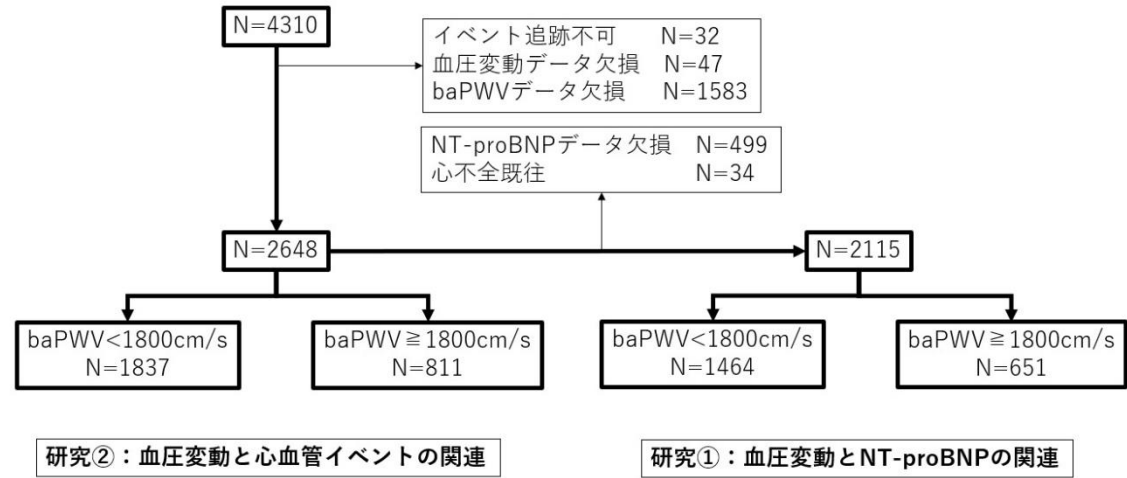


図 2. 本研究の解析フローチャート

(2) 血圧測定

血圧測定は診察室血圧も家庭血圧も自動血圧測定器（オムロン社製 HEM-5001）を使用してオシロメトリック法で上腕にて行った。

診察室血圧は本邦の高血圧治療ガイドラインに基づき(60)、安静座位で利き手でない方の上腕を用いて、15秒間隔で3回の測定を異なる2回の受診時に行い、そのすべての測定値の平均を診察室血圧、脈拍とした。1回の受診時のみの測定である場合も血圧値を使用可とした。

家庭血圧測定も本邦の高血圧治療ガイドラインに基づき、安静座位で利き手ではない方の上腕で測定した。測定は朝（起床後1時間以内の降圧薬内服前）と夕（就寝前）にそれぞれ15秒間隔で3回測定した(60)。14日間連続で測定し、初日を除外した13日間の平均値をそれぞれ朝の平均家庭血圧、夕の平均家庭血圧、朝と夕を併せた平均家庭血圧とした。すべての家庭血圧データは、血圧測定器のメモリに自動的に保存され、患者の受診時に医師または看護師によってコンピュータにダウンロードされた。家庭血圧日間変動の指標として標準偏差（standard deviation: SD）、変動係数（coefficient of variation: CV）、平均変動幅（average real variability: ARV）を使用した。

(3) 血液検体

研究登録時の早朝空腹時に各被験者から採血を行った。同日のうちに外部検査機関（SRL）に送付し測定した。血清 NT-proBNP は電気化学発光イムノアッセイ（Roche Diagnostics 製）を用いて迅速検査システム Cobas で測定した。

(4) baPWV

baPWV は、ボリュームプレチスモグラフィ法（オムロン社製）を使用して測定した(51)。baPWV は、被験者が仰臥位で5分間安静にした後、静かで温度管理された検査室で測定した(61)。左右の baPWV 値の平均を使用した。

(5) 予後調査

被検者の状態は2018年5月まで確認された。平均追跡期間は4.4年（11690人年）であった。予後調査の方法は、当院に通院中の場合は診療録を参照し、他院通院中の場合は手紙もしくは電話での調査とした。他施設の登録者は各々からの継続的な報告によって確認された。フォロー期間中にイベントが2回以上発生した場合、1回目をイベントとして扱った。フォローアップ期間は、イベントの確認日に打ち切られ、心血管イベントを生じなかった患者は、最後の受診・確認日で打ち切られた。フォローアップ中に発生した心血管イベントは致命的または非致命的な脳卒中と冠動脈疾患を扱い、発症日とともに登録した。

脳卒中は症状の原因となる可能性のある他の疾患がない状態で24時間以上持続する神経脱落症状が突然発症し、コンピュータ断層撮影法または磁気共鳴画像法で脳梗塞、脳出血およびくも膜下出血と診断されたものを扱った。一過性脳虚血発作（発症から24時間以内に神経脱落症状が完全に消失）は、脳卒中イベントとして含まなかった。冠動脈疾患は急性心筋梗塞、経皮的冠動脈形成術を必要とする狭心症、および24時間以内の突然死と定義した。心筋梗塞の基準には、ST上昇を伴う明確な心電図所見、心電図所見および心筋逸脱酵素の上昇を伴う典型的または非典型的な症状、または心電図所見の有無にかかわらず典型的な症状および心筋逸脱酵素の上昇が含まれた。

（6）統計解析

データは平均値±標準偏差、中央値および四分位範囲、百分率で表した。連続変数は Student t 検定、グループ間にはカイ二乗検定で比較検討した。単変量の関連性は、ピアソンの相関を使用して評価した。すべての解析において P 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。解析ソフトは SPSS version 24.0 (IBM 社製) を用いた。

解析前に、過去の研究に従って baPWV のカットオフレベルを 1800cm/s として被検者を低 baPWV 群と高 baPWV 群に分けた(55-57)。また、NT-proBNP は正規分布しないため、常用対数に変換した (log NT-proBNP)。

（6）—1 研究 1

年齢、性別、body mass index (BMI)、喫煙、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患の既往、降圧薬服用、eGFR、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧、で調整したモデル 1 と、これらに診察室拡張期血圧、平均家庭拡張期血圧を加えて調整したモデル 2 として、家庭収縮期血圧日間変動と log NT-proBNP の関係を多重線形回帰分析で評価した。また baPWV を四分位に分けて、家庭収縮期血圧日間変動と log NT-proBNP の関係を多重線形回帰分析で評価した。NT-proBNP は連続変数と心不全の存在が疑われる $\geq 125\text{pg/mL}$ のカテゴリ変数を用いた(62,63)。

家庭血圧日間変動を含む臨床的特徴と NT-proBNP $\geq 125\text{pg/mL}$ の有病率との関連は、未調整のロジスティックモデルを使用して評価した。家庭血圧日間変動と NT-proBNP $\geq 125\text{pg/mL}$ の有病率との関連は、年齢、性別、BMI、喫煙、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患の既往、降圧薬服用、eGFR、診察室収縮期血圧または診察室拡張期血圧、平均家庭収縮期血圧または平均家庭拡張期血圧で調整された多重ロジスティック回帰分析で評価した。また、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) および性別 (男性、女性) による家庭血圧日間変動と NT-proBNP の間の効果の不均一性を評価する感度分析を行った。

(6) — 2 研究 2

低 baPWV 群と高 baPWV 群の各々で SD、CV、ARV の四分位での心血管疾患の無イベント生存率のカプランマイヤー曲線を計算した。年齢、性別、BMI、糖尿病、総コレステロール、高比重リポタンパクコレステロール (high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C)、喫煙、アルコール、心血管疾患の既往、降圧薬の使用、スタチンの使用、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧で補正した Cox 比例ハザードモデルを使用して、心血管イベントに対する各家庭血圧変動指標の第 1 四分位を基準とした第 2~4 四分位のハザード比および 95%信頼区間を計算した。二次分析として、各家庭血圧変動の指標で四分位に分けた後、低 baPWV 群と高 baPWV 群に分けて、心血管イベントに対する各家庭血圧変動指標の第 1 四分位を基準とした Cox 比例ハザードモデル分析を行った。年齢、性別、BMI、糖尿病、総コレステロール、HDL-C、喫煙、アルコール、心血管疾患の既往、降圧薬の使用、スタチンの使用、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧で補正したモデル 1 と、これに log NT-proBNP を加えたモデル 2 を用いて、心血管イベントに対する各血圧変動指標の四分位最上位もしくは連続変数として Cox 比例ハザードモデル分析を行った。

家庭血圧日間変動と心血管イベントとの関連を判断するために、媒介変数としてより高い baPWV を介して作用する間接的な関連と、家庭血圧日間変動によって媒介されない直接的な関連を定量化した。Cox 比例ハザードモデルを使用して、心血管イベントに対する家庭血圧変動の直接効果 (direct effect; DE) と間接効果 (indirect effect; IE) を推定した。2 つのモデルは、家庭血圧変動 (曝露因子) とすべての研究交絡因子に対するより高い baPWV (媒介因子) の多変量ロジスティック回帰モデル、および家庭血圧変動、より高い baPWV、すべての研究交絡因子に対する心血管イベント (結果) の多変量 Cox モデルで推定された。DE は、より高い baPWV とは独立して心血管イベントに対する家庭血圧変動の影響を表す。IE は、より高い baPWV の変化との関連によって説明できる家庭血圧変動の割合を表す。媒介の大きさを定量化するために、より高い baPWV によって媒介された関連の割合を推定した ($DE * [IE - 1] / [DE * IE - 1]$)。

3. 結果

心血管リスクを少なくとも1つ以上有する外来患者 4310 人のうち、baPWV、血圧変動、心血管イベントのデータが欠如した除外集団と解析対象となった集団の患者背景を表1に示す。家庭血圧、BMI、NTproBNP は解析対象となった集団で除外された集団より高かったが、他の項目は両方の集団で類似していた。

表 1. 本研究の患者背景と除外された集団の患者背景

	除外集団	解析された集団	p 値
人数 (人)	1583	2648	
年齢 (歳)	64.9±10.2	64.9±11.4	0.942
男性 (%)	50.1	44.7	0.001
Body mass index (kg/m ²)	24.0±3.4	24.4±3.5	<0.001
喫煙 (%)	13.6	11.4	0.033
飲酒習慣 (%)	35.1	22.7	<0.001
降圧薬内服 (%)	84.7	75.8	<0.001
糖尿病 (%)	24.8	24.2	0.704
スタチン内服 (%)	22.3	24.4	0.127
心血管疾患既往 (%)	10.6	13.9	0.002
総コレステロール (mg/dL)	206.8±32.9	199.7±32.5	<0.001
HDL コレステロール (mg/dL)	59.0±16.1	56.7±14.7	<0.001
eGFR<60mL/min/1.73m ² (%)	23.6	22.1	0.272
NT-proBNP (pg/mL)	46.7(23.1-88.1)	53.8 (27.4-108.9)	<0.001
血圧・脈拍指標			
診察室収縮期血圧 (mmHg)	141.0±16.3	141.5±16.5	0.353
診察室拡張期血圧 (mmHg)	81.1±10.1	81.3±10.9	0.580
診察室脈拍数 (bpm)	71.2±10.6	71.2±11.0	0.981
朝家庭収縮期血圧 (mmHg)	136.0±15.4	139.8±15.9	<0.001
朝家庭拡張期血圧 (mmHg)	78.1±9.3	79.7±10.4	<0.001
朝家庭脈拍数 (bpm)	66.1±9.2	65.3±8.9	0.004
夕家庭収縮期血圧 (mmHg)	129.2±14.4	130.6±15.2	0.003
夕家庭拡張期血圧 (mmHg)	72.3±9.3	72.8±9.9	0.099
夕家庭脈拍数 (bpm)	70.2±9.8	69.7±9.5	0.125
平均家庭収縮期血圧 (mmHg)	132.6±13.8	135.2±14.5	<0.001
平均家庭拡張期血圧 (mmHg)	75.2±8.7	76.2±9.6	<0.001
平均家庭脈拍数 (bpm)	68.2±9.0	67.5±8.7	0.019
血圧変動指標			
朝家庭収縮期血圧 SD (mmHg)	8.4±3.4	8.3±3.3	0.357
夕家庭収縮期血圧 SD (mmHg)	9.6±3.7	9.7±3.8	0.304
平均家庭収縮期血圧 SD (mmHg)	6.8±2.7	6.8±2.6	0.965

値は平均±標準偏差、中央値 (25%値-75%値)、パーセンテージ で示す。HDL: High-density lipoprotein 高比重リポプロテイン、eGFR: estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

①研究1. 家庭血圧日間変動と NT-proBNP の関連性

まず、4310 人のうち、予後データが欠損した 32 人、血圧変動のデータが欠損した 47 人、baPWV のデータが欠損した 1583 人、NT-proBNP のデータが欠損した 499 人、心不全の既往がある 34 人を除外した 2115 人のデータを用いて家庭血圧日間変動と NT-proBNP の関連性を検討した。表 2 に baPWV 1800cm/s をカットオフとして分けられた 2 群の患者背景を示す。高 baPWV 群は全体の 30.8%であった。低 baPWV 群と比較して、高 baPWV 群では年齢、高血圧と糖尿病の有病率、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧が高く、BMI と eGFR は低かった。高 baPWV 群では家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV と家庭拡張期血圧の CV、NT-proBNP が有意に高かった。

表 2. 研究 1 における baPWV 群間の患者背景

	baPWV < 1800 cm/s	baPWV ≥ 1800 cm/s	p 値
人数 (人)	1464	651	
年齢 (歳)	62.1±10.5	72.1±8.5	<0.001
男性 (%)	43.3	42.9	0.847
Body mass index (kg/m ²)	24.7±3.7	23.6±3.1	<0.001
喫煙 (%)	12.0	9.5	0.093
高血圧 (%)	88.5	95.9	<0.001
糖尿病 (%)	23.3	27.3	0.046
脂質異常症 (%)	40.5	37.2	0.153
心血管疾患既往 (%)	13.0	16.1	0.059
eGFR<60mL/min/1.73m ² (%)	15.1	30.4	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	44.2 (22.2-86.1)	79.2 (42.5-159.9)	<0.001
降圧薬内服 (%)	75.3	75.0	0.878
カルシウム拮抗薬 (%)	46.4	48.8	0.307
アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (%)	5.9	5.4	0.649
アンギオテンシン受容体拮抗薬 (%)	51.0	52.8	0.440
利尿薬 (%)	20.0	23.2	0.097
β 遮断薬 (%)	12.3	11.4	0.545
α 遮断薬 (%)	5.8	6.1	0.398
血圧指標			
診察室収縮期血圧 (mmHg)	138.5±14.9	149.6±17.0	<0.001
診察室拡張期血圧 (mmHg)	81.8±10.6	80.9±10.8	0.080
平均家庭収縮期血圧 (mmHg)	132.2±13.1	142.1±15.4	<0.001
平均家庭拡張期血圧 (mmHg)	76.5±9.1	75.6±10.2	0.049
平均家庭収縮期血圧 SD (mmHg)	6.5±2.4	7.5±2.9	<0.001
平均家庭拡張期血圧 SD (mmHg)	3.8±1.4	3.9±1.5	0.112
平均家庭収縮期血圧 CV (%)	4.9±1.7	5.3±1.9	<0.001
平均家庭拡張期血圧 CV (%)	5.0±1.8	5.2±1.9	0.018
平均家庭収縮期血圧 ARV (mmHg)	6.7±2.7	7.7±3.2	<0.001
平均家庭拡張期血圧 ARV (mmHg)	3.9±1.7	4.0±1.8	0.427

値は平均±標準偏差、中央値 (25%値-75%値)、パーセンテージで示す。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、eGFR: estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

高 baPWV 群では、家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV と log NT-proBNP で有意な関連がみられた($r=0.18$ 、 $r=0.15$ 、 $r=0.19$ 、all $p<0.001$)。低 baPWV 群でも、家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV と log NT-proBNP で有意な関連がみられた($r=0.11$ 、 $r=0.10$ 、 $r=0.09$ 、all $p<0.001$)。図 3 に家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV と log NT-proBNP の回帰直線から NT-proBNP を真数に戻して作成した関連を図示する。

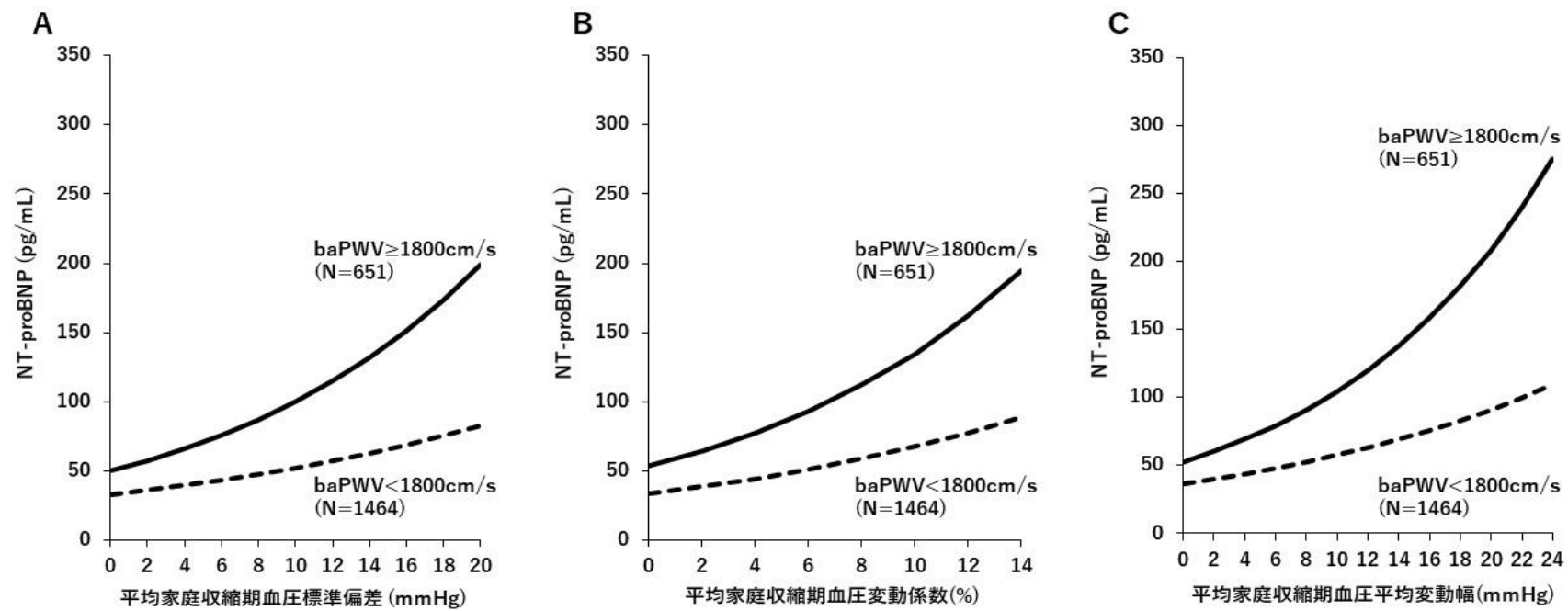


図3. 平均家庭収縮期血圧変動の各指標と NT-proBNP レベルの関係性。A)SD、B)CV、C)ARV、実線は baPWV \geq 1800cm/s 群、点線は baPWV<1800cm/s 群を表す。

低 baPWV 群と高 baPWV 群の間で baPWV と log NT-proBNP の線形回帰の傾きを比較するため Lowess 曲線を求めたが、差は有意ではなかった ($p=0.113$) (図 4)。

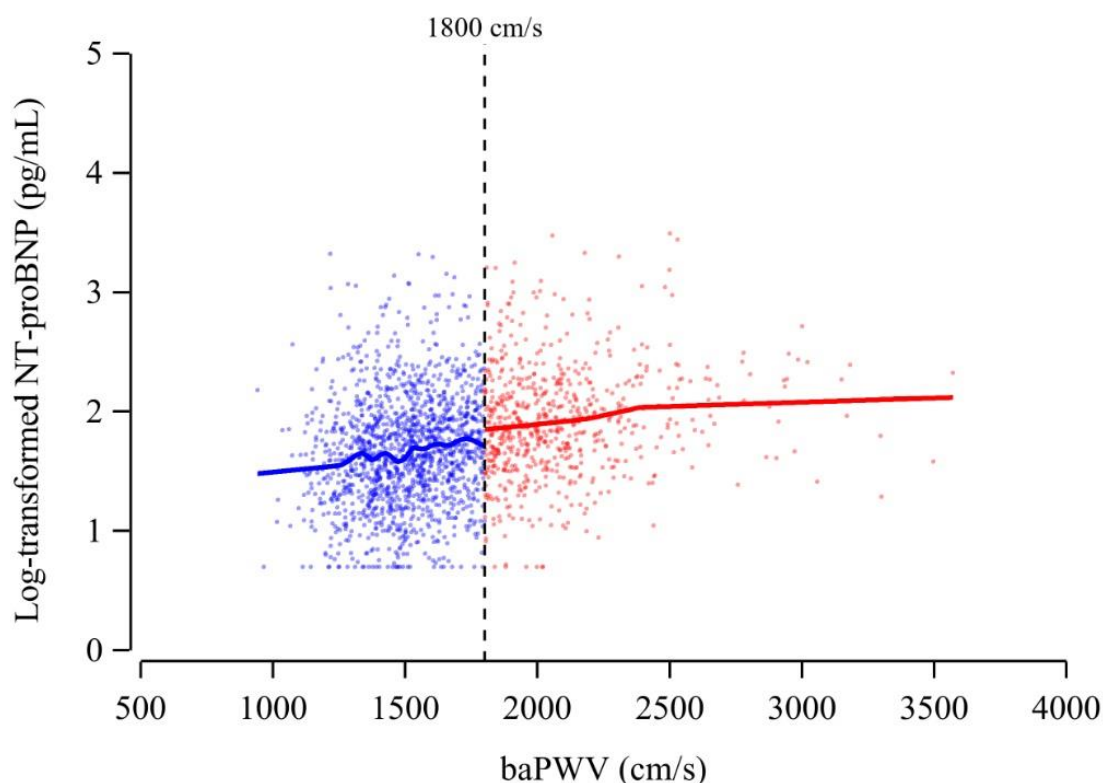


図 4. baPWV と log NT-proBNP の関連性をみた Lowess 曲線

多重線形回帰分析では高 baPWV 群で家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV と log NT-proBNP と有意な関連がみられたが、低 baPWV 群では有意な関連はみられなかった (表 3)。別のモデルとして、診察室収縮期血圧と拡張期血圧、平均家庭収縮期血圧と拡張期血圧を含む共変量で調整した多重線形回帰分析を行った。それでも高 baPWV 群で家庭収縮期血圧日間変動と log NT-proBNP に有意な関連が認められたが、低 baPWV 群では有意な関連は見られなかった (表 4)。さらに、低 baPWV 群と高 baPWV 群によって各収縮期血圧変動指標と log NT-proBNP の間には交互作用を認めた (all $p < 0.05$ 、表 3、表 4)。表 4 の結果については、血圧の項目について多重共線性 (VIF) を検討したところ、ほとんどの項目で VIF が 3 を超え、特に拡張期血圧では VIF が 5 を超えており、モデルとして不適切な可能性がある。

表 3. 1SD 毎の家庭収縮期血圧日間変動と log NT-proBNP の多重線形回帰 (モデル 1)

収縮期血圧変動	baPWV レベル	Coefficient (95%信頼区間)	p 値	p for interaction
SD (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	0.001 (-0.024, 0.025)	0.947	0.015
	≥ 1800 cm/s (n=651)	0.049 (0.018, 0.081)	0.002	
CV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	0.003 (-0.020, 0.025)	0.829	0.017
	≥ 1800 cm/s (n=651)	0.048 (0.017, 0.080)	0.003	
ARV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	-0.003 (-0.026, 0.021)	0.828	0.016
	≥ 1800 cm/s (n=651)	0.046 (0.014, 0.078)	0.004	

年齢、性別、喫煙、body mass index、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患既往、降圧薬服用、推算糸球体濾過量、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧で調整した。各々の 1SD は SD 2.6 mmHg、CV 1.8 %、ARV 2.9 mmHg。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

表 4. 1SD 毎の家庭収縮期血圧日間変動と log NT-proBNP の多重線形回帰 (モデル 2)

収縮期血圧変動	baPWV レベル	Coefficient (95%信頼区間)	p 値	p for interaction
SD (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	-0.0003(-0.025, 0.024)	0.979	0.018
	≥ 1800 cm/s (n=651)	0.048 (0.017, 0.080)	0.003	
CV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	0.002 (-0.021, 0.024)	0.885	0.019
	≥ 1800 cm/s (n=651)	0.048 (0.016, 0.079)	0.003	
ARV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	-0.004 (-0.027, 0.020)	0.761	0.020
	≥ 1800 cm/s (n=651)	0.045 (0.013, 0.076)	0.006	

年齢、性別、喫煙、body mass index、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患既往、降圧薬服用、推算糸球体濾過量、診察室収縮期血圧、診察室拡張期血圧、平均家庭収縮期血圧、平均家庭拡張期血圧で調整した。各々の 1SD は SD 2.6 mmHg、CV 1.8 %、ARV 2.9 mmHg。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

拡張期血圧日間変動と log NT-proBNP の関連を検討すると、高 baPWV 群では家庭拡張期血圧の SD、CV、ARV と log NT-proBNP で有意な関連がみられた($r=0.12$ 、 $r=0.14$ 、 $r=0.13$ 、all $p<0.005$)。しかし、低 baPWV 群では家庭拡張期血圧の SD、CV、ARV と log NT-proBNP で有意な関連がみられなかった($r=-0.04$ 、 $p=0.10$; $r=0.14$ 、 $p=0.31$; $r=-0.14$ 、 $p=0.09$)。多重線形回帰分析では高 baPWV 群で家庭拡張期血圧の SD、CV、ARV と log NT-proBNP の関連は家庭収縮期血圧日間変動と log NT-proBNP の結果と似た傾向を示した。低 baPWV 群と高 baPWV 群によって家庭拡張期血圧の SD、ARV と log NT-proBNP の間には交互作用を認めた (表 5)。

表 5. 1SD 毎の家庭拡張期血圧日間変動と log NT-proBNP の多重線形回帰

拡張期血圧変動	baPWV レベル	Coefficient (95%信頼区間)	p 値	p for interaction
SD (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	0.012 (-0.011, 0.035)	0.322	0.027
	≥ 1800 cm/s (n=651)	0.047 (0.013, 0.081)	0.006	
CV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	0.011 (-0.010, 0.033)	0.299	0.078
	≥ 1800 cm/s (n=651)	0.040 (0.009, 0.070)	0.012	
ARV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	0.003 (-0.019, 0.026)	0.765	0.009
	≥ 1800 cm/s (n=651)	0.046 (0.013, 0.079)	0.007	

年齢、性別、喫煙、body mass index、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患既往、降圧薬服用、推算糸球体濾過量、診察室拡張期血圧、平均家庭拡張期血圧で調整した。各々の 1SD は SD 1.5 mmHg、CV 1.8 %、ARV 1.7 mmHg。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

低 baPWV 群と高 baPWV 群の間で家庭収縮期血圧日間変動と NT-proBNP $\geq 125\text{pg/mL}$ の有病率のオッズ比を分析したところ、未調整のオッズ比はどちらの群も家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV と NT-proBNP $\geq 125\text{pg/mL}$ の有病率は関連していた (表 6)。

表 6. baPWV による NT-proBNP $\geq 125\text{pg/ml}$ に対する臨床的背景と血圧パラメータの未調整オッズ比

	baPWV <1800cm/s (n=1464)		baPWV $\geq 1800\text{cm/s}$ (n=651)	
	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
年齢(1SD 毎)	2.77 (2.30-3.34)	<0.001	1.92 (1.51-2.43)	<0.001
性別 (男性=1, 女性=0)	1.17 (0.88-1.55)	0.291	1.06 (0.76-1.49)	0.715
body mass index (1SD 毎)	0.80 (0.69-0.93)	0.003	0.81 (0.67-0.98)	0.027
喫煙 (あり=1, なし=0)	0.88 (0.56-1.39)	0.593	1.54 (0.90-2.63)	0.118
高血圧 (あり=1, なし=0)	0.72 (0.48-1.09)	0.123	2.08 (0.77-5.56)	0.146
糖尿病 (あり=1, なし=0)	1.21 (0.88-1.68)	0.240	0.83 (0.57-1.21)	0.339
脂質異常症 (あり=1, なし=0)	1.01 (0.76-1.35)	0.950	0.61 (0.42-0.86)	0.006
心血管疾患の既往 (あり=1, なし=0)	3.21 (2.27-4.52)	<0.001	1.42 (0.92-2.19)	0.113
降圧薬 (あり=1, なし=0)	2.42 (1.62-3.63)	<0.001	1.14 (0.77-1.67)	0.517
eGFR (1SD 毎)	0.47 (0.40-0.56)	<0.001	0.64 (0.54-0.76)	<0.001
診察室収縮期血圧 (1SD 毎)	0.95 (0.81-1.11)	0.530	1.09 (0.93-1.28)	0.266
診察室拡張期血圧 (1SD 毎)	0.55 (0.48-0.65)	<0.001	0.77 (0.66-0.91)	0.003
家庭血圧				
平均収縮期血圧 (1SD 毎)	1.25 (1.07-1.45)	0.005	1.27 (1.09-1.49)	0.003
平均拡張期血圧 (1SD 毎)	0.60 (0.52-0.71)	<0.001	0.90 (0.77-1.05)	0.186
平均収縮期血圧 SD (1SD 毎)	1.21 (1.05-1.40)	0.010	1.34 (1.15-1.56)	<0.001
平均拡張期血圧 SD (1SD 毎)	0.98 (0.84-1.14)	0.787	1.26 (1.07-1.47)	0.004
平均収縮期血圧 CV (1SD 毎)	1.16 (1.00-1.34)	0.046	1.29 (1.10-1.51)	0.002
平均拡張期血圧 CV (1SD 毎)	1.13 (0.98-1.29)	0.088	1.29 (1.11-1.50)	0.001
平均収縮期血圧 ARV (1SD 毎)	1.16 (1.01-1.34)	0.038	1.37 (1.18-1.59)	<0.001
平均拡張期血圧 ARV (1SD 毎)	1.03 (0.89-1.19)	0.667	1.30 (1.11-1.52)	0.001

各々の 1SD は年齢 10.9 歳、BMI 3.5kg/m²、eGFR 17.6ml/min/1.73m²、診察室収縮期血圧 16.2mmHg、診察室拡張期血圧 10.6mmHg、平均家庭収縮期血圧 14.6mmHg、平均家庭拡張期血圧 9.5mmHg、平均家庭収縮期血圧 SD 2.6mmHg、平均家庭拡張期血圧 SD 1.5mmHg、平均家庭収縮期血圧 CV 1.8%、平均家庭拡張期血圧 CV 1.8%、平均家庭収縮期血圧 ARV 2.9mmHg、平均家庭拡張期血圧 ARV 1.7mmHg。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、eGFR: estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

交絡因子を調整後のオッズ比は、高 baPWV 群で家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV と NT-proBNP \geq 125pg/mL の有病率と関連しているが、低 baPWV 群では関連していなかった (表 7)。低 baPWV 群と高 baPWV 群によって、家庭収縮期血圧の ARV と NT-proBNP \geq 125pg/mL の有病率との間に交互作用を認められた (p=0.016、表 7)。

表 7. 1SD 毎の家庭収縮期血圧日間変動と NT-proBNP \geq 125pg/mL の多重ロジスティック回帰

収縮期血圧変動	baPWV レベル	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値	p for interaction
SD (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	0.98 (0.82-1.17)	0.830	0.074
	\geq 1800 cm/s (n=651)	1.22 (1.03-1.45)	0.020	
CV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	0.99 (0.84-1.16)	0.890	0.070
	\geq 1800 cm/s (n=651)	1.23 (1.04-1.46)	0.015	
ARV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	0.96 (0.81-1.13)	0.604	0.016
	\geq 1800 cm/s (n=651)	1.23 (1.04-1.46)	0.017	

年齢、性別、喫煙、body mass index、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患既往、降圧薬服用、推算糸球体濾過量、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧で調整した。各々の 1SD は SD 2.6 mmHg、CV 1.8 %、ARV 2.9 mmHg。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

家庭拡張期血圧日間変動と NT-proBNP \geq 125pg/mL の有病率のオッズ比を分析したところ、未調整のオッズ比は高 baPWV 群で家庭拡張期血圧の SD、CV、ARV と NT-proBNP \geq 125pg/mL の有病率と関連していたが、低 baPWV 群では関連していなかった (表 6)。NT-proBNP \geq 125pg/mL の有病率に対する家庭拡張期血圧日間変動の多重ロジスティック回帰分析では、家庭収縮期血圧日間変動と NT-proBNP \geq 125pg/mL の有病率との関連と同様の傾向を示した (表 8)。しかし、低 baPWV 群と高 baPWV 群によって、各家庭拡張期血圧日間変動と NT-proBNP \geq 125pg/mL の有病率との間に交互作用は認めなかった。

表 8. 1SD 毎の家庭拡張期血圧日間変動と NT-proBNP ≥ 125 pg/mL の多重ロジスティック回帰

拡張期血圧変動	baPWV レベル	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値	p for interaction
SD (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	1.14 (0.96-1.35)	0.143	0.197
	≥ 1800 cm/s (n=651)	1.27 (1.06-1.53)	0.011	
CV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	1.10 (0.94-1.29)	0.218	0.423
	≥ 1800 cm/s (n=651)	1.22 (1.03-1.44)	0.020	
ARV (1SD 毎)	< 1800 cm/s (n=1464)	1.16 (0.99-1.37)	0.065	0.238
	≥ 1800 cm/s (n=651)	1.28 (1.07-1.54)	0.006	

年齢、性別、喫煙、body mass index、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患既往、降圧薬服用、推算糸球体濾過量、診察室拡張期血圧、平均家庭拡張期血圧で調整した。各々の1SDはSD 1.5 mmHg、CV 1.8 %、ARV 1.7 mmHg。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

平均家庭収縮期血圧と NT-proBNP の関連性に関しては、平均家庭収縮期血圧と log NT-proBNP の間に、低 baPWV 群 ($r=0.09$ 、 $p<0.001$) と高 baPWV 群 ($r=0.13$ 、 $p<0.001$) の両方で有意な関連があった。共変量の調整後、この関連性は低 baPWV 群 (coefficient=0.004、 $p<0.001$) と高 baPWV 群 (coefficient=0.004、 $p=0.005$) の両方で残ったが、低 baPWV 群と高 baPWV 群によって平均家庭収縮期血圧と log NT-proBNP の間に交互作用は認めなかった ($p=0.695$)。

平均家庭拡張期血圧と log NT-proBNP の間に、低 baPWV 群では負の関連があったが ($r=-0.21$ 、 $p<0.001$)、高 baPWV 群では関連がなかった ($r=-0.06$ 、 $p=0.11$)。共変量の調整後、この関連は低 baPWV 群 (coefficient=0.001、 $p=0.381$) でも高 baPWV 群 (coefficient=0.004、 $p=0.114$) でも観察されなかった。

感度分析では、高 baPWV 群において 65 歳以上と男性で家庭収縮期血圧日間変動の増大は log NT-proBNP と関連していた (all $p<0.05$)。性別によって家庭収縮期血圧の ARV と log NT-proBNP の間に交互作用を認めた (表 9)。

baPWV を四分位に分割した後、最上位四分位数 (baPWV 1867-3571cm/s) で、家庭収縮期血圧日間変動と log NT-proBNP との関連が観察された (表 10)。

表 9. サブグループにおける 1SD 毎の家庭収縮期血圧日間変動と連続変数としての log NT-proBNP の多重線形回帰

年齢・性別	SD (1SD 毎)			CV (1SD 毎)			ARV (1SD 毎)		
	Coefficient (95% 信頼区間)	p 値	p for interaction	Coefficient (95% 信頼区間)	p 値	p for interaction	Coefficient (95% 信頼区間)	p 値	p for interaction
baPWV < 1800 cm/s (n=1464)									
年齢									
< 65 歳 (n=856)	0.023 (-0.011, 0.057)	0.178	0.060	0.023 (-0.008, 0.054)	0.144	0.147	0.011 (-0.022, 0.045)	0.499	0.229
≥ 65 歳 (n=608)	-0.020 (-0.047, 0.027)	0.591		-0.009 (-0.043, 0.025)	0.618		-0.005 (-0.040, 0.030)	0.773	
性別									
男性 (n=634)	0.015 (-0.028, 0.057)	0.501	0.320	0.015 (-0.024, 0.055)	0.447	0.342	-0.004 (-0.030, 0.027)	0.933	0.962
女性 (n=830)	-0.010 (-0.039, 0.020)	0.521		-0.007 (-0.034, 0.020)	0.608		-0.001 (-0.045, 0.037)	0.838	
baPWV ≥ 1800 cm/s (n=651)									
年齢									
< 65 歳 (n=124)	0.030 (-0.054, 0.114)	0.482	0.437	0.027 (-0.055, 0.109)	0.512	0.388	0.033 (-0.060, 0.126)	0.488	0.536
≥ 65 歳 (n=527)	0.059 (0.023, 0.094)	0.001		0.058 (0.023, 0.093)	0.001		0.055 (0.020, 0.089)	0.002	
性別									
男性 (n=279)	0.073 (0.016, 0.130)	0.012	0.255	0.067 (0.011, 0.123)	0.019	0.213	0.090 (0.033, 0.170)	0.002	0.039
女性 (n=372)	0.032 (-0.005, 0.069)	0.091		0.033 (-0.004, 0.071)	0.077		0.017 (-0.020, 0.053)	0.378	

年齢、性別、喫煙、body mass index、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患既往、降圧薬服用、推算糸球体濾過量、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧で調整した。各々の 1SD は SD 2.6 mmHg、CV 1.8 %、ARV 2.9 mmHg。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

表 10. baPWV 四分位における 1SD 毎の家庭収縮期血圧日間変動と連続変数としての log NT-proBNP の多重線形回帰

収縮期血圧変動	baPWV 四分位							
	Quartile 1 (941-1433 cm/s, n=527)		Quartile 2 (1434-1613 cm/s, n=529)		Quartile 3 (1614-1865 cm/s, n=530)		Quartile 4 (1867-3571 cm/s, n=529)	
	Coefficient (95%信頼区間)	p 値	Coefficient (95%信頼区間)	p 値	Coefficient (95%信頼区間)	p 値	Coefficient (95%信頼区間)	p 値
SD (1SD 毎)	0.011 (-0.032, 0.054)	0.618	0.002 (-0.039, 0.043)	0.922	0.011 (-0.027, 0.049)	0.561	0.054 (0.019, 0.089)	0.003
CV (1SD 毎)	0.010 (-0.029, 0.049)	0.602	0.004 (-0.034, 0.043)	0.828	0.015 (-0.021, 0.050)	0.421	0.052 (0.017, 0.087)	0.004
ARV (1SD 毎)	0.005 (-0.038, 0.047)	0.828	-0.006 (-0.047, 0.035)	0.759	0.009 (-0.026, 0.045)	0.606	0.050 (0.015, 0.085)	0.006

年齢、性別、喫煙、body mass index、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患既往、降圧薬服用、推算糸球体濾過量、診察室収縮期血圧、診察室拡張期血圧、平均家庭収縮期血圧、平均家庭拡張期血圧で調整した。各々の 1SD は SD 2.6 mmHg、CV 1.8 %、ARV 2.9 mmHg。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

②研究 2. 家庭血圧変動と心血管イベントの関連性

次に、4310 人のうち、予後データが欠損した 32 人、血圧変動のデータが欠損した 47 人、baPWV のデータが欠損した 1583 人を除外した 2648 人のデータを用いて家庭血圧日間変動と心血管イベントの関連性を検討した。表 11 に baPWV 1800cm/s で分けられた 2 群の患者背景を示す。高 baPWV 群は全体の 30.6%であった。低 baPWV 群と比較して、高 baPWV 群では年齢、糖尿病、心血管疾患の既往、NT-proBNP、診察室収縮期血圧と脈拍、家庭収縮期血圧と脈拍が高く、BMI と総コレステロール値が低かった。また高 baPWV 群では家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV は有意に高かった。

表 11. 研究 2 における baPWV 群間の患者背景

	baPWV <1800cm/s	baPWV ≥1800cm/s	p 値
人数 (人)	1837	811	
年齢 (歳)	61.7±10.9	72.3±8.6	<0.001
男性 (%)	45.6	42.8	0.185
Body mass index (kg/m ²)	24.8±3.7	23.6±3.1	<0.001
喫煙 (%)	12.3	9.3	0.022
飲酒習慣 (%)	23.4	21.1	0.188
降圧薬内服 (%)	75.5	76.7	0.490
糖尿病 (%)	22.7	27.7	0.005
スタチン内服 (%)	24.8	23.3	0.401
心血管疾患既往 (%)	13.0	16.0	0.035
総コレステロール (mg/dL)	201.2±32.2	196.3±33.1	<0.001
HDL コレステロール (mg/dL)	56.9±14.6	56.2±14.7	0.263
eGFR<60mL/min/1.73m ² (%)	17.0	33.5	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	44.8 (22.5-87.6)	79.7 (42.9-165.9)	<0.001
baPWV (cm/s)	1492±172	2095±286	<0.001
血圧・脈拍指標			
診察室収縮期血圧 (mmHg)	138.1±14.8	149.3±17.4	<0.001
診察室拡張期血圧 (mmHg)	81.7±10.7	80.5±11.3	0.013
診察室脈拍数 (bpm)	70.5±10.8	73.0±11.1	<0.001
朝家庭収縮期血圧 (mmHg)	136.6±14.3	147.1±16.8	<0.001
朝家庭拡張期血圧 (mmHg)	80.1±10.1	78.8±10.8	0.002
朝家庭脈拍数 (bpm)	64.9±8.8	66.3±9.2	<0.001
夕家庭収縮期血圧 (mmHg)	128.0±13.9	136.6±16.2	<0.001
夕家庭拡張期血圧 (mmHg)	73.2±9.7	72.0±10.4	0.005
夕家庭脈拍数 (bpm)	69.4±9.3	70.6±9.7	0.002
平均家庭収縮期血圧 (mmHg)	132.2±13.1	141.8±15.3	<0.001
平均家庭拡張期血圧 (mmHg)	76.6±9.4	75.4±10.2	0.002
平均家庭脈拍数 (bpm)	67.1±8.5	68.4±8.9	<0.001
血圧変動指標			
朝家庭収縮期血圧 SD (mmHg)	7.9±3.2	9.2±3.6	<0.001
夕家庭収縮期血圧 SD (mmHg)	9.3±3.7	10.6±4.1	<0.001
平均家庭収縮期血圧 SD (mmHg)	6.5±2.5	7.4±2.8	<0.001
朝家庭収縮期血圧 CV (%)	5.8±2.1	6.3±2.3	<0.001
夕家庭収縮期血圧 CV (%)	7.3±2.7	7.8±2.8	<0.001
平均家庭収縮期血圧 CV (%)	4.9±1.8	5.2±1.9	<0.001
朝家庭収縮期血圧 ARV (mmHg)	8.2±3.6	9.6±4.0	<0.001
夕家庭収縮期血圧 ARV (mmHg)	10.3±4.4	11.5±4.8	<0.001
平均家庭収縮期血圧 ARV (mmHg)	6.7±2.9	7.6±3.2	<0.001

値は平均±標準偏差、中央値 (25%値-75%値)、パーセンテージ で示す。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、eGFR: estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量、HDL: High-density lipoprotein 高比重リポ蛋白質、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、SD: standard deviation 標準偏差

心血管イベントは低 baPWV 群で 48 人 (5.7/千人年)、高 baPWV 群で 47 人 (14.6/千人年) に生じた。図 5 に SD、CV、ARV の四分位に分けた心血管イベントの発生率を示す。低 baPWV 群と高 baPWV 群の両方で家庭血圧変動の各々の指標で四分位が高くなるほど心血管イベントが階段状に増加した。高 baPWV 群のその傾向は有意であった (all p for trend <0.01) が、低 baPWV 群では有意ではなかった (p for trend, SD; 0.038、CV; 0.149、ARV; 0.111)。

図 6 に低 baPWV 群と高 baPWV 群における家庭収縮期血圧日間変動の各指標の四分位の Kaplan-Meier 生存分析を示す。Log-rank 検定を行うと、高 baPWV 群では家庭収縮期血圧日間変動の各指標が心血管疾患の発生と有意に関連していた。

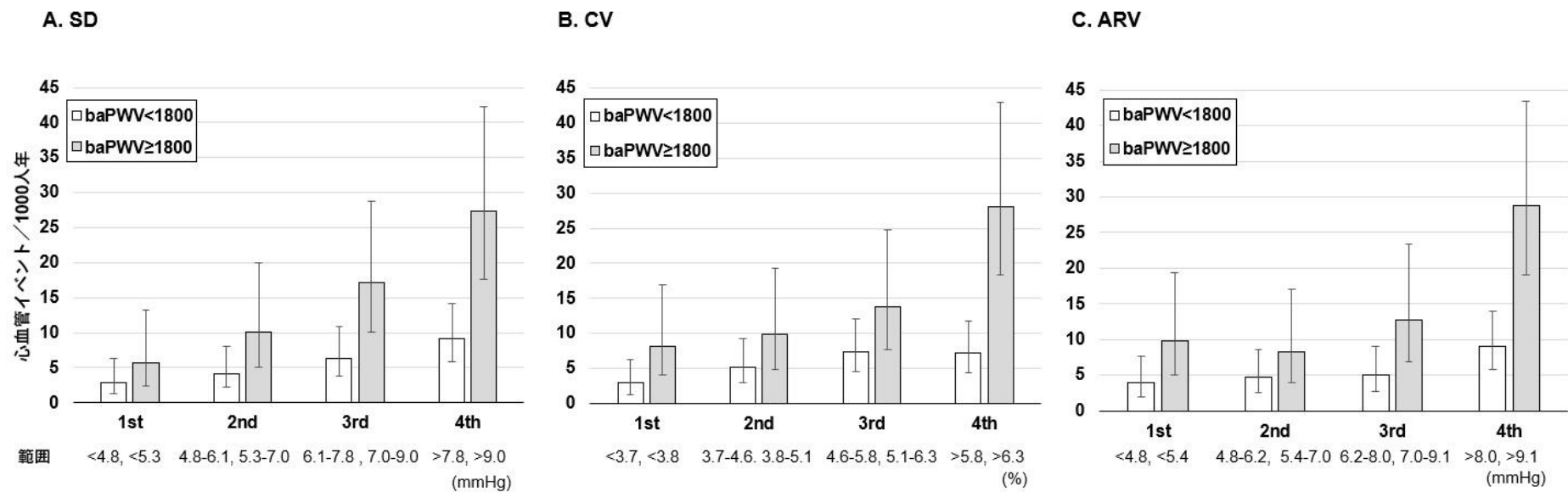
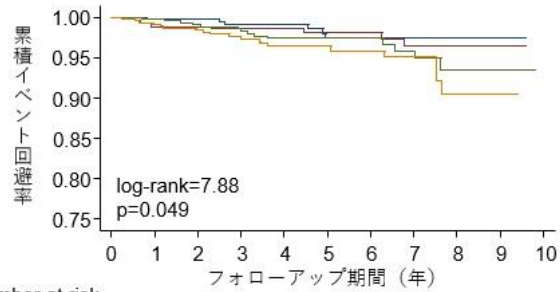


図 5. 1000 人年あたりの心血管イベント：家庭収縮期血圧における(A) SD、(B) CV、(C) ARV

baPWV<1800cm/s

A. SD

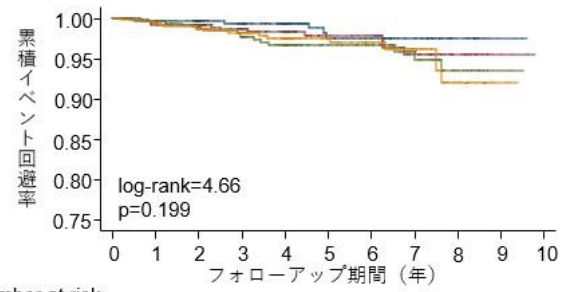


Number at risk

Quartile 1	459	442	385	328	254	160	139	93	36	3	0
Quartile 2	459	433	390	340	267	179	151	101	50	2	0
Quartile 3	459	445	403	359	275	183	156	98	47	5	0
Quartile 4	460	440	402	349	273	171	139	87	40	7	0

— Quartile 1 — Quartile 2
— Quartile 3 — Quartile 4

B. CV

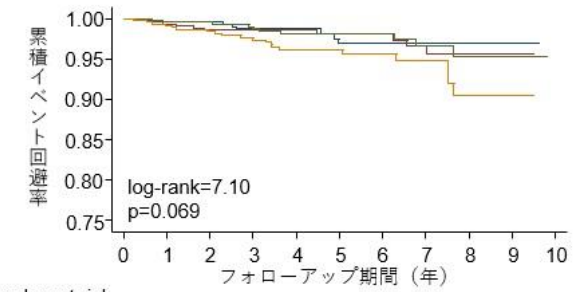


Number at risk

Quartile 1	459	443	385	331	254	162	136	91	38	3	0
Quartile 2	459	432	393	340	269	179	160	101	45	4	0
Quartile 3	459	444	407	362	275	179	147	98	46	5	0
Quartile 4	460	441	395	343	271	173	142	89	44	5	0

— Quartile 1 — Quartile 2
— Quartile 3 — Quartile 4

C. ARV



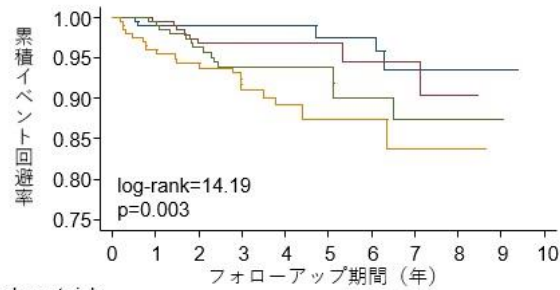
Number at risk

Quartile 1	459	440	386	331	250	158	132	85	34	3	0
Quartile 2	457	441	391	337	277	175	149	97	47	2	0
Quartile 3	460	442	408	362	271	182	157	102	51	4	0
Quartile 4	461	437	395	346	271	178	147	95	41	8	0

— Quartile 1 — Quartile 2
— Quartile 3 — Quartile 4

baPWV≥1800cm/s

D. SD

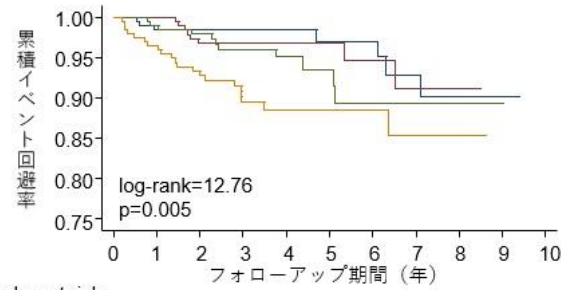


Number at risk

Quartile 1	202	192	173	140	104	66	55	35	19	4	0
Quartile 2	203	195	167	128	88	43	37	24	9	0	0
Quartile 3	203	196	168	130	105	53	39	24	13	1	0
Quartile 4	203	185	162	120	83	38	31	13	5	0	0

— Quartile 1 — Quartile 2
— Quartile 3 — Quartile 4

E. CV

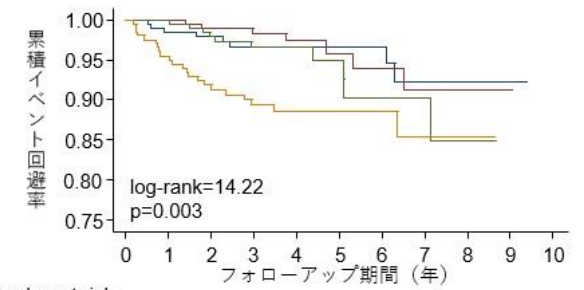


Number at risk

Quartile 1	202	189	170	133	97	63	53	35	17	4	0
Quartile 2	203	196	170	136	101	48	39	23	13	0	0
Quartile 3	203	195	167	129	96	48	38	23	11	1	0
Quartile 4	203	188	163	120	86	41	32	15	5	0	0

— Quartile 1 — Quartile 2
— Quartile 3 — Quartile 4

F. ARV



Number at risk

Quartile 1	201	186	163	126	95	60	52	33	15	4	0
Quartile 2	204	199	174	135	97	54	44	27	15	1	0
Quartile 3	203	196	171	131	100	43	29	17	8	0	0
Quartile 4	203	187	162	126	88	43	37	19	8	0	0

— Quartile 1 — Quartile 2
— Quartile 3 — Quartile 4

図 6. 低 baPWV 群と高 baPWV 群における家庭収縮期血圧日間変動の四分位における Kaplan-Meier 生存分析

平均家庭収縮期血圧を含む共変量で調整した Cox 比例ハザードモデルでは、高 baPWV 群において家庭収縮期血圧日間変動の各指標は四分位最下位から最上位に段階的に増加していたが、低 baPWV 群ではこのような関連はみられなかった (表 12)。

表 12. 低 baPWV 群と高 baPWV 群に分けた後に各々血圧変動で四分位に分けたときの心血管イベントのハザード比

baPWV < 1800 cm/s					baPWV ≥ 1800 cm/s			
	範囲	イベント/人数	ハザード比(95%信頼区間)	p 値	範囲	イベント/人数	ハザード比(95%信頼区間)	p 値
家庭収縮期血圧 SD (mmHg)								
Quartile 1	< 4.8	6/460	1 [Reference]		< 5.3	5/202	1 [Reference]	
Quartile 2	4.8-6.1	9/459	1.17 (0.41–3.32)	0.772	5.3–7.0	8/203	1.93 (0.62–5.96)	0.254
Quartile 3	6.1-7.8	14/459	1.40 (0.52–3.75)	0.501	7.0–9.0	14/203	3.61 (1.28–10.18)	0.015
Quartile 4	≥ 7.8	19/459	1.50 (0.56–4.04)	0.423	≥ 9.0	20/203	4.84 (1.74–13.47)	0.003
家庭収縮期血圧 CV (%)								
Quartile 1	< 3.7	6/460	1 [Reference]		< 3.8	7/202	1 [Reference]	
Quartile 2	3.7-4.6	11/459	1.30 (0.47–3.56)	0.613	3.8-5.1	8/203	1.37 (0.49–3.84)	0.548
Quartile 3	4.6-5.8	16/459	1.61 (0.61–4.20)	0.335	5.1-6.3	11/203	1.96 (0.74–5.14)	0.173
Quartile 4	≥ 5.8	15/459	1.41 (0.53–3.73)	0.487	≥ 6.3	21/203	4.05 (1.68–9.76)	0.002
家庭収縮期血圧 ARV (mmHg)								
Quartile 1	< 4.8	8/460	1 [Reference]		< 5.4	8/201	1 [Reference]	
Quartile 2	4.8-6.2	10/460	0.77 (0.30–1.98)	0.581	5.4-7.0	7/204	0.82 (0.29–2.28)	0.698
Quartile 3	6.2-8.0	11/458	0.82 (0.32–2.09)	0.684	7.0-9.1	10/203	1.37 (0.53–3.57)	0.515
Quartile 4	≥ 8.0	19/459	1.06 (0.43–2.58)	0.906	≥ 9.1	22/203	2.71 (1.14–6.43)	0.023

baPWV で 2 群に分けた後、家庭収縮期血圧変動を四分位に分けた。年齢、性別、body mass index、糖尿病、総コレステロール、高比重リポ蛋白質コレステロール、喫煙、飲酒、心血管疾患既往、降圧薬服用、スタチン服用、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧で調整した。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速、CV: coefficient of variation 変動係数、SD: standard deviation 標準偏差

二次分析では、被験者全体を家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV で四分位に分割した後に、それらを低 baPWV 群と高 baPWV 群に分けて、同様の解析を行った。心血管イベント発生率 (図 7) と心血管イベントにおける Cox 比例ハザードモデル (表 13) の家庭収縮期血圧日間変動のリスクは、baPWV で群分けしたのちに家庭収縮期血圧日間変動を四分位にしたときと類似していた。

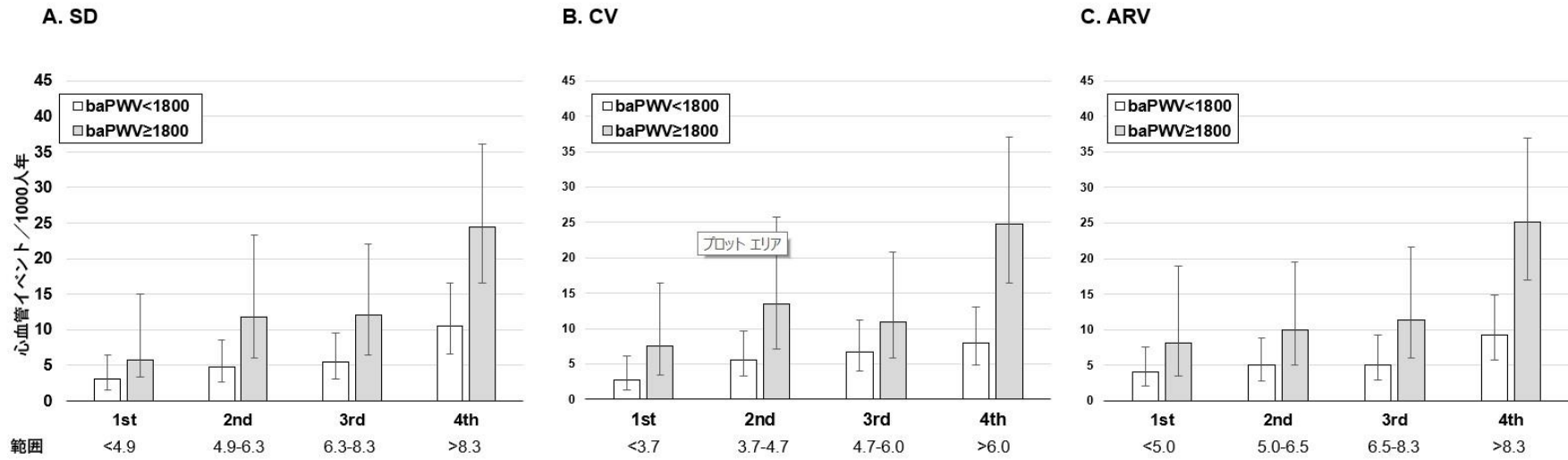


図 7. 1000 人年あたりの心血管イベント：家庭収縮期血圧における(A) SD、(B) CV、(C) ARV で四分位に分けた後、baPWV 1800cm/s で 2 群に分割。

表 13. 全集団を血圧変動で四分位に分けた後の低 baPWV 群、高 baPWV 群における心血管イベントのハザード比

baPWV < 1800 cm/s					baPWV ≥ 1800 cm/s			
	範囲	イベント/人数	ハザード比(95%信頼区間)	p 値	範囲	イベント/人数	ハザード比(95%信頼区間)	p 値
家庭収縮期血圧 SD (mmHg)								
Quartile 1	< 4.9	7/504	1 [Reference]		< 4.9	4/154	1 [Reference]	
Quartile 2	4.9-6.3	11/488	1.20 (0.46–3.14)	0.712	4.9–6.3	8/166	2.06 (0.62–6.88)	0.241
Quartile 3	6.4-8.3	12/463	1.12 (0.43–2.93)	0.815	6.3–8.3	10/189	2.41 (0.74–7.80)	0.144
Quartile 4	≥ 8.3	18/382	1.51 (0.58–3.96)	0.399	≥ 8.3	25/280	4.52 (1.53–13.40)	0.006
家庭収縮期血圧 CV (%)								
Quartile 1	< 3.7	6/474	1 [Reference]		< 3.7	6/188	1 [Reference]	
Quartile 2	3.7-4.7	13/499	1.53 (0.57–4.07)	0.397	3.7-4.7	9/163	2.04 (0.72–5.81)	0.183
Quartile 3	4.7-6.0	14/453	1.56 (0.58–4.12)	0.376	4.7-6.0	9/209	1.96 (0.69–5.57)	0.210
Quartile 4	≥ 6.0	15/411	1.59 (0.60–4.20)	0.347	≥ 6.0	23/251	3.89 (1.56–9.73)	0.004
家庭収縮期血圧 ARV (mmHg)								
Quartile 1	< 5.0	9/509	1 [Reference]		< 5.0	5/153	1 [Reference]	
Quartile 2	5.0-6.5	11/479	0.78 (0.32–1.93)	0.595	5.0-6.5	8/185	1.07 (0.34–3.35)	0.904
Quartile 3	6.5-8.3	11/454	0.81 (0.33–2.00)	0.642	6.5-8.3	9/209	1.45 (0.48–4.38)	0.516
Quartile 4	≥ 8.3	17/395	1.08 (0.45–2.60)	0.866	≥ 8.3	25/264	2.78 (1.01–7.67)	0.048

全体で家庭収縮期血圧変動の四分位を求めた後に baPWV で 2 群に分けて解析した。年齢、性別、body mass index、糖尿病、総コレステロール、高比重リポ蛋白質コレステロール、喫煙、飲酒、心血管疾患既往、降圧薬服用、スタチン服用、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧で調整した。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速、CV: coefficient of variation 変動係数、SD: standard deviation 標準偏差

高 baPWV 群において家庭収縮期血圧日間変動の各指標の四分位最上位は有意に心血管疾患と関連していた (all $p < 0.05$) が、低 baPWV 群では関連しなかった (表 14)。交互作用は CV でしか認められなかった ($p = 0.047$)。家庭収縮期血圧日間変動の各指標の 1SD 毎の連続変数として平均収縮期血圧を含んだ共変量で調整した Cox 比例ハザードモデル (モデル 1) と、さらに log NT-proBNP を含めた共変量で調整した Cox 比例ハザードモデル (モデル 2) では、高 baPWV 群の家庭収縮期血圧日間変動の各指標は心血管疾患の発生と有意に関連していた (all $p < 0.05$) が、低 baPWV 群では関連がなかった (表 14)。

媒介分析では、より高い baPWV によって媒介される血圧変動の各指標と心血管イベントとの関連の割合は、SD で -1.0% 、CV で -0.8% 、ARV で -2.4% であった。

表 14. 家庭収縮期血圧日間変動の四分位最上位と 1SD 毎の心血管イベントのハザード比

	baPWV <1800cm/s		baPWV ≥1800cm/s		p for interaction
心血管イベント数/対象人数	48/1837		47/811		
	ハザード比 (95% 信頼区間)	p 値	ハザード比 (95% 信頼区間)	p 値	
血圧変動四分位					
モデル 1					
SD 最上位	1.20 (0.64-2.27)	0.569	2.30 (1.23-4.32)	0.009	0.256
CV 最上位	1.04 (0.56-1.94)	0.904	2.89 (1.59-5.26)	0.001	0.047
ARV 最上位	1.26 (0.68-2.36)	0.465	2.55 (1.37-4.75)	0.003	0.263
モデル 2					
SD 最上位	1.09 (0.54-2.21)	0.819	2.05 (1.03-4.07)	0.040	0.310
CV 最上位	0.94 (0.47-1.88)	0.852	2.30 (1.19-4.42)	0.013	0.149
ARV 最上位	1.14 (0.57-2.27)	0.712	2.31 (1.17-4.57)	0.016	0.353
血圧変動 1SD 毎					
モデル 1					
SD	1.20 (0.90-1.60)	0.222	1.44 (1.13-1.82)	0.003	0.759
CV	1.17 (0.89-1.55)	0.259	1.49 (1.16-1.90)	0.002	0.487
ARV	1.11 (0.88-1.41)	0.382	1.37 (1.09-1.73)	0.007	0.580
モデル 2					
SD	1.08 (0.77-1.51)	0.655	1.37 (1.05-1.80)	0.020	0.728
CV	1.07 (0.78-1.48)	0.665	1.42 (1.07-1.87)	0.015	0.554
ARV	1.02 (0.76-1.35)	0.921	1.32 (1.01-1.72)	0.041	0.734

baPWV で 2 群に分けたあと、日間家庭収縮期血圧変動で四分位に分けた。四分位の最上位とその他に分類した。モデル 1 は年齢、性別、BMI、糖尿病、総コレステロール、高比重リポタンパク質コレステロール、喫煙、飲酒、心血管疾患の既往、降圧薬内服、スタチン内服、診察室収縮期血圧、平均家庭収縮期血圧で調整した。モデル 2 はモデル 1 に加えて対数変換した NT-proBNP で調整した。ARV: average real variability 平均変動幅、baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity 上腕-足首間脈波伝播速度、CV: coefficient of variation 変動係数、SD: standard deviation 標準偏差

4. 考察

本研究では、1 つ以上の心血管リスクを有する外来患者で、診察室血圧や平均家庭血圧を含んだ従来の心血管リスク因子と独立して、高 baPWV 群で家庭収縮期血圧日間変動は NT-proBNP レベルや心血管イベントと関連があった。一方で低 baPWV 群ではともに関連がなかった。家庭血圧変動と NT-proBNP との間には高 baPWV 群と低 baPWV 群で有意な交互作用があった。動脈スティフネスが家庭血圧変動と NT-proBNP および心血管イベントとの関係を修飾する因子である可能性を示した初めての研究である。

①動脈スティフネスが血圧変動性と NT-proBNP の関係に与える影響

家庭血圧変動と心臓過負荷の関連に関しては過去にも報告がある。Ohasama study では心血管リスクのない一般日本人 664 人で NT-proBNP $\geq 125\text{pg/mL}$ が家庭収縮期血圧の SD と関連した(64)。しかし、動脈スティフネスがこの関係に影響を及ぼすかは検討されていない。血管の Windkessel 機能(65)で説明されるように、柔らかい血管は圧負荷が加わると血管が拡張することができるが、硬い血管では圧負荷に対して血管を十分拡張できず、左室後負荷が増大して NT-proBNP を上昇させると考えられる。本研究では、高 baPWV 群と低 baPWV 群の両方で平均家庭血圧レベルと NT-proBNP に正の関連が認められたが、交互作用は認められなかった。一方で、家庭血圧日間変動と NT-proBNP との間に高 baPWV 群と低 baPWV 群で有意な交互作用があった。平均家庭血圧レベルと血圧変動性の動脈スティフネスによる交互作用の結果の不一致は、Windkessel 機能への影響が静的な昇圧効果か動的な昇圧効果かで異なるためと考えられる。

②動脈スティフネスが血圧変動性と心血管イベントの関係に与える影響

過去の研究で家庭血圧日間変動と心血管イベント、baPWV と心血管イベントの各々の関連は報告されている。我々は以前、本研究と同じ母集団で家庭血圧日間変動の増大と心血管イベントが関連したことを報告した(24)。心血管リスクを有さない日本人 2455 人を対象とした報告でも、家庭収縮期血圧変動(SD)が心血管イベントと関連した(23)。また、心血管リスクを有さない日本人集団で baPWV $\geq 1800\text{cm/s}$ は心血管リスクの増加と有意に関連した(56)。本研究の結果は、心血管疾患の発症に対する家庭血圧日間変動と動脈スティフネスとの間の今までわかっていなかった関係を明らかにした。自由行動下血圧測定によって評価した血圧変動性と心血管死の関連をみた過去の研究では、未治療高血圧患者で拡張期血圧の ARV が高いと心血管死を予測したが、正常血圧患者では予測しなかった(66)。未治療高血圧患者は正常血圧患者と比較して動脈ス

ティフネスがより進行していることが関与している可能性がある。

本研究では、NT-proBNP を含んで調整した後も家庭血圧日間変動と心血管疾患の発症に関連性が残った。血圧変動の増大と動脈スティフネスの亢進によって心臓過負荷を呈するが、心血管イベントは NT-proBNP の上昇だけでは説明できない。また、ナトリウム利尿ペプチドは心臓以外の要因でも高値になる。心臓過負荷は血圧変動性と動脈スティフネスの関係においてあくまで一つの臓器障害の指標と考えられる。

③本研究の結果と SHATS 仮説

今回の結果は我々が提唱している全身血行動態アテローム血栓症候群 (systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome: SHATS) という概念を支持する可能性がある(27-29)。動脈スティフネスの増大した患者では血圧変動が大きくなると、心臓臓器障害の指標である NT-proBNP を相乗的に上昇させた。また心血管イベントも増加した (図 8)。

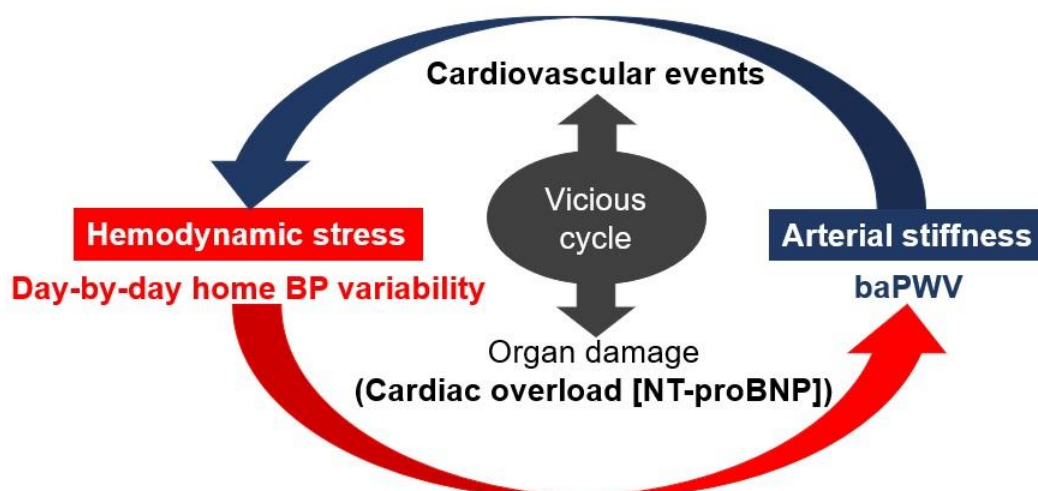


図 8. 本研究における SHATS 仮説の証明 文献 29 から作成

SHATS の心臓への影響は、血圧変動によって左室 1 回拍出量と収縮性の変動が心臓過負荷を引き起こしていて、動脈スティフネスの増大によって増幅されている可能性がある。軟らかい動脈は引き伸ばされることで 1 回拍出量の力を吸収する Windkessel 機能を有する(65)。対照的に硬い動脈はこの機能が障害されて、血圧変動を緩衝できずに左室後負荷が増大しやすい。

また、血管に作用する血圧による血管壁に垂直に作用する力 (stretch) と、血流による血管壁の接線方向に作用する力 (wall shear stress) を考えると、硬い血管ではこれらの力の減衰が小さく、末梢血管に到達し、プラークがあれ

ばそれを破綻させ、アテローム硬化性心血管イベントのトリガーとなる。また細動脈硬化の進行にも影響し、腎障害を含む臓器障害を進行させることも心血管イベントのリスクとなると考えられる。

また、別のメカニズムとして大動脈-心室カップリングという概念がある。動脈硬化症によって生じた大動脈中膜の一次性変化が、特に近位胸部大動脈において動脈硬化を進行させ、末梢から中枢への血圧反射波が大きくなることで中心収縮期血圧は上昇する。これに加えて、収縮期の圧パルス波の増大が左室の負荷となり、左室肥大を進行させる。左室肥大による酸素需要が高まる一方で拡張期の灌流圧は低下し、冠動脈血流供給は低下する。大動脈-心室カップリングは NT-proBNP レベルに反映される血行動態と心筋機能の両方に影響を与え、この一連の心血管イベントに結び付く動脈スティフネスの主要な役割を示唆している(67)。cfPWV と baPWV は良好な相関があることは前述の通り知られているが、大動脈-心室カップリングの概念は中心血圧に注目しており、cfPWV で評価した動脈スティフネスの方が反映される可能性がある。一方で SHATS の概念では心臓負荷に加えて、末梢血管に及ぼす影響も含まれており baPWV で動脈スティフネスを評価した。

5. 本研究の限界

本研究ではいくつかの限界がある。1 つ目は観察研究のため結果の因果関係を特定できない。2 つ目には、母集団が少なくとも 1 つ以上の心血管リスク因子を有する日本人の外来患者であり、より心血管リスクの低い集団や他の人種・民族に適用できない可能性がある。そのため、他の集団でも検討する必要がある。3 つ目には、この集団の NT-proBNP レベルが心不全を示唆するレベルより低かった。しかし、その心不全より低い NT-proBNP でも予後予測能を有することは報告されている(42,43)。家庭血圧変動と NT-proBNP との間に統計学的有意差はあったが、係数値は小さかった。家庭血圧変動は、NT-proBNP の決定因子としてわずかな寄与しかない可能性があるが、この関連性は心不全で NT-proBNP レベルが高い集団などの別の集団で検証する必要がある。4 つ目には、低 baPWV 群では家庭血圧変動が大きくても心血管イベントは有意に増加しなかった。これは事後解析のため、サンプルサイズが不十分であった可能性が考えられる。5 つ目には、家庭血圧日間変動、baPWV、NT-proBNP はベースラインでしか測定しなかった。今後の研究では、家庭血圧日間変動の増大と動脈スティフネスの増大の共存の結果として NT-proBNP の上昇が直接的に心血管疾患発症と関連するか検討する必要がある。

6. 今後の展望

現行の高血圧診療ガイドラインでは、血圧レベルと心血管リスクが治療の対象であり、血圧変動が心血管疾患の予後を予測することを示しているが、血管因子に関する臨床的意義は明確にされていない(19-21)。我々の研究の結果は、心臓に対する負荷や心血管予後が動脈スティフネスによって異なる可能性があることを示した。しかし、この考えを支持するランダム化比較試験はない。血圧変動の抑制が動脈スティフネスを抑制するのか、さらには動脈スティフネスと血圧変動の両方の抑制が、動脈スティフネスまたは血圧変動どちらか一方のみの抑制を上回る心血管イベント抑制効果を有するか、また相乗効果をもたらすかどうか判断するために追加の研究が必要である。

現在当教室で進行中の手首血圧計で測定した夜間血圧と心血管予後に関する研究においても 7 日間の血圧測定に加えて、血液検査、血管機能検査、心臓超音波検査などを行っている。さらなるデータの蓄積とともに、自らが診療の主として取り組んでいる心臓超音波検査で臓器障害としての左室肥大の進行や左房圧・左室拡張末期圧の上昇といった心負荷を捉え、動脈スティフネスや血圧変動と関連を検討したい。

7. 結語

少なくとも 1 つ以上の心血管リスク因子を有する患者群において高 baPWV 群で家庭血圧日間変動は NT-proBNP と心血管イベントと関連した。血行動態ストレスと動脈スティフネスの増大という悪循環が心臓への負荷、心血管イベントを増大させる。高血圧治療において血圧変動を抑制する重要性はわかっているが、動脈スティフネスの程度によって、その重要性は変わってくる可能性がある。

8. 引用文献

1. Imano H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Ohira T, Yamagishi K, Noda H, Tanigawa T, Iso H, Shimamoto T. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 40:1571-1577, 2009.
2. Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, Murakami Y, Nagasawa SY, Okamura T, Ueshima H; Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 35:947-953, 2012.
3. Takashima N, Ohkubo T, Miura K, Okamura T, Murakami Y, Fujiyoshi A, Nagasawa SY, Kadota A, Kita Y, Miyagawa N, Hisamatsu T, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J Hypertens* 30:2299-2306, 2012.
4. Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 22:273-280, 2009.
5. Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama study. *J Hypertens* 27:2437-2443, 2009.
6. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, MacMahon S; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 21:707-716, 2003.
7. Lida M, Ueda K, Okayama A, Kodama K, Sawai K, Shibata S, Tanaka S, Keijnkai T, Horibe H, Minowa M, Yanagawa H, Hashimoto T; Nippon Data 80 Research Group. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow-up of randomly selected population from Japanese -- Nippon data 80. *J Hum Hypertens* 17:851-857, 2003.
8. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayashi S, Fujishima M. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 31:2616-2622, 2000.

9. Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Sin-Ya Nagasawa, Tsuji I, Nakayama T, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T, Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis. *Hypertension* 63:1189-1197, 2014.
10. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338:b1665, 2009.
11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 32:2285-2295, 2014.
12. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 387:957-967, 2016.
13. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 30:449-456, 2012.
14. Noguchi Y, Asayama K, Staessen JA, Inaba M, Ohkubo T, Hosaka M, Satoh M, Kamide K, Awata T, Katayama S, Imai Y; HOMED-BP study group. Predictive power of home blood pressure and clinic blood pressure in hypertensive patients with impaired glucose metabolism and diabetes. *J Hypertens* 31:1593-1602, 2013.
15. Ohkubo T, Imai Y, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 16:971-975, 1998.
16. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 111:1777-1783, 2005.
17. Shimada K, Kario K, Kushiro T, Teramukai S, Zenimura N, Ishikawa Y,

Okuda Y, Saito I. Prognostic significance of on-treatment home and clinic blood pressure for predicting cardiovascular events in hypertensive patients in the HONEST study. *J Hypertens* 34:1520-1527, 2016.

18. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Tomono Y, Okuda Y, Shimada K. Morning Home Blood Pressure Is a Strong Predictor of Coronary Artery Disease: The HONEST Study. *J Am Coll Cardiol* 67:1519-1527, 2016.

19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 71:e127-e248, 2018.

20. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 36:1953-2041, 2018.

21. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshida S, Ikeda S, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamide K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M, Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takahashi S, Tamura K, Tomiyama H, Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 42:1235-1481, 2019.

22. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-Home

Study. *Hypertension* 59:212-218, 2012.

23. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study. *Hypertension* 52:1045-1050, 2008.

24. Hoshide S, Yano Y, Mizuno H, Kanegae H, Kario K. Day-by-day variability of home blood pressure and incident cardiovascular disease in clinical practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure). *Hypertension* 71:177-184, 2018.

25. Hoshide S, Yano Y, Haimoto H, Yamagiwa K, Uchiba K, Nagasaka S, Matsui Y, Nakamura A, Fukutomi M, Eguchi K, Ishikawa J, Kario K; J-HOP Study Group. Morning and evening home blood pressure and risks of incident stroke and coronary artery disease in the Japanese general practice population: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Hypertension* 68:54-61, 2016.

26. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, Imai Y. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension* 61:61-69, 2013.

27. Kario K. Systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome: A blind spot in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 17:328-331, 2015.

28. Kario K. Systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome (SHATS): Diagnosis and severity assessment score. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 21:1011-1015, 2019.

29. Kario K, Chirinos JA, Townsend RR, Weber MA, Scuteri A, Avolio A, Hoshide S, Kabutoya T, Tomiyama H, Node K, Ohishi M, Ito S, Kishi T, Rakugi H, Li Y, Chen CH, Park JB, Wang JG. Systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome (SHATS) - coupling vascular disease and blood pressure variability: proposed concept from pulse of Asia. *Prog Cardiovasc Dis* 63:22-32, 2020.

30. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Papakatsika S, Rizos Z, Miyakis S, Goulopoulou S, Parati G, Nilsson P. Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: The early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA-ARIS Study). *Atherosclerosis* 219:194-199, 2011.

31. Schillaci G, Bilò G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, Battista F, Settimi L, Desamericq G, Dolbeau G, Faini A, Salvi P, Mannarino E, Parati G. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: Findings from 2 large databases. *Hypertension* 60:369-377, 2012.
32. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S, Reneman RS, Hoeks AP, Hofman A, Witteman JC. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: The Rotterdam Study. *J Hypertens* 25:1421-1426, 2007.
33. Ishiyama Y, Hoshida S, Mizuno H, Kario K. Constipation - induced pressor effects as triggers for cardiovascular events. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 21:421-425, 2019.
34. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339:321-328, 1998.
35. Gu J, D'Andrea M, Seethapathy M. Atrial natriuretic peptide and its messenger ribonucleic acid in overloaded and overload-released ventricles of rat. *Endocrinology* 125:2066-2074, 1989.
36. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 50:2357-2368, 2007.
37. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 87:464-469, 1993.
38. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 90:195-203, 1994.
39. Maisel AS, Nakao K, Ponikowski P, Peacock WF, Yoshimura M, Suzuki T, Tsutamoto T, Filippatos GS, Saito Y, Seino Y, Minamino N, Hirata Y, Mukoyama M, Nishikimi T, Nagai R. Japanese-Western consensus meeting on biomarkers. *Int Heart J* 52:253-265, 2011.
40. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of

plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96:509-516, 1997.

41. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (ValHeFT). *Circulation* 107:1278-1283, 2003.

42. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasani RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 350:655-663, 2004.

43. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* 47:874-880, 2006.

44. Asayama K, Ohkubo T, Hanazawa T, Watabe D, Hosaka M, Satoh M, Yasui D, Staessen JA, Imai Y; Hypertensive Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED - BP) Study Investigators. Does antihypertensive drug class affect day-to-day variability of self-measured home blood pressure? The HOMED-BP Study. *J Am Heart Assoc* 5:e002995, 2016.

45. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 375:895-905, 2010.

46. Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Kuznetsova T, Kikuya M, Kawecka-Jaszcz K, Staessen JA. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertens Res* 33:757-766, 2010.

47. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27:2588-2605, 2006.

48. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK,

- De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 30:445-448, 2012.
49. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:1318-1327, 2010.
50. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 60:556-562, 2012.
51. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshide S, Kita Y, Inoguchi T, Maeda Y, Kohara K, Tabara Y, Nakamura M, Ohkubo T, Watada H, Munakata M, Ohishi M, Ito N, Nakamura M, Shoji T, Vlachopoulos C, Yamashina A; Collaborative Group for J-BAVEL (Japan Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies). Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: An individual participant data meta-analysis. *Hypertension* 69:1045-1052, 2017.
52. Aisu H, Saito M, Inaba S, Morofuji T, Takahashi K, Sumimoto T, Okura T, Higaki J. Association of worsening arterial stiffness with incident heart failure in asymptomatic patients with cardiovascular risk factors. *Hypertens Res* 40:173-180, 2017.
53. Tokitsu T, Yamamoto E, Oike F, Hirata Y, Tsujita K, Yamamuro M, Kaikita K, Hokimoto S. Clinical significance of brachial-ankle pulse-wave velocity in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Hypertens* 36:560-568, 2018.
54. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37:1236-1241, 2001.
55. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T, Kario K, Sugiyama S, Munakata M, Ito H, Ueda S, Vlachopoulos C, Higashi Y, Inoue T, Node K; Physiological Diagnosis Criteria for Vascular Failure

Committee. Physiological diagnostic criteria for vascular failure. *Hypertension* 72:1060-1071, 2018.

56. Takashima N, Turin TC, Matsui K, Rumana N, Nakamura Y, Kadota A, Saito Y, Sugihara H, Morita Y, Ichikawa M, Hirose K, Kawakani K, Hamajima N, Miura K, Ueshima H, Kita Y. The relationship of brachial-ankle pulse wave velocity to future cardiovascular disease events in the general Japanese population: The Takashima Study. *J Hum Hypertens* 28:323-327, 2014.

57. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Shiina K, Motobe K, Yamada J, Shido N, Tanaka N, Chikamori T, Yamashina A. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 69:815-822, 2005.

58. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, Tomiyama H, Yamashina A, Yasuda H, Sawayama T, Ozawa T. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 27:2022-2027, 2009.

59. Munakata M, Ito N, Nunokawa T, Yoshinaga K. Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 16:653-657, 2003.

60. Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K; Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res* 26:771-782, 2003.

61. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 25:359-364, 2002.

62. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129-2200, 2016.

63. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C,

Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): A prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 62:1365-1372, 2013.

64. Satoh M, Hosaka M, Asayama K, Kikuya M, Inoue R, Metoki H, Tsubota-Utsugi M, Hara A, Hirose T, Obara T, Totsune K, Hoshi H, Mano N, Node K, Imai Y, Ohkubo T. Association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and day-to-day blood pressure and heart rate variability in a general population: The Ohasama study. *J Hypertens* 33:1536-1541, 2015.

65. Belz GG. Elastic properties and windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 9:73-83, 1995.

66. Hsu PF, Cheng HM, Wu CH, Sung SH, Chuang SY, Lakatta EG, Yin FC, Chou P, Chen CH. High short-term blood pressure variability predicts long-term cardiovascular mortality in untreated hypertensives but not in normotensives. *Am J Hypertens* 29:806-813, 2016.

67. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis* 5:109-113, 2014.

倫理面の配慮

本研究は自治医科大学倫理委員会の認定のもとに行った。

謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導いただきました自治医科大学内科学講座循環器内科部門 苅尾七臣教授に厚くお礼を申し上げます。また、本研究の推進に尽力いただきました星出聡先生に厚くお礼を申し上げます。