

表 題 プライマリ・ケア領域におけるデータ自動転送型  
血圧計を使用した家庭最大収縮期血圧の有用性に  
関する研究

論 文 の 区 分 博士課程

著 者 名 貝原 俊樹

担当指導教員  
氏 名 苅尾 七臣 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
地域医療学系  
循環器・呼吸器疾患学  
心血管病学

2018年1月10日申請の学位論文

## 目次

要約.....	2
1. 緒論.....	5
2. 方法.....	8
2-1. 患者選択, 研究デザイン.....	8
2-2. 計測機器.....	11
2-2-1. 家庭血圧.....	11
2-2-2. 尿検査.....	12
2-2-3. 超音波検査.....	12
2-2-4. baPWV.....	13
2-3. 評価項目.....	13
2-4. 統計解析.....	16
3. 結果.....	17
3-1. Medlink 研究.....	17
3-2. Real-BP 研究.....	21
4. 考察.....	27
4-1. 家庭血圧遠隔モニタリングの家庭血圧への影響.....	27
4-2. 家庭血圧 (日間) 変動性, 特に maximum SBP の意義について.....	28
4-2-1. Maximum SBP と高血圧性臓器障害との関連.....	28
4-2-2. Maximum SBP と左房拡大との関連.....	30
5. 本研究の限界.....	31
6. 結論.....	32
謝辞.....	33
引用文献.....	33

プライマリ・ケア領域における

データ自動転送型血圧計を使用した家庭最大収縮期血圧の有用性に関する研究

Original Article

貝原 俊樹

東京都立広尾病院

循環器科

2018 年 1 月 10 日 申請の学位論文

紹介教員

自治医科大学大学院医学研究科 地域医療学系 内科学講座 循環器内科学

荻尾 七臣 教授

## 要約

近年、プライマリ・ケア領域の一般的な日常診療において家庭血圧は血圧管理目的に使用されているが、しばしば非常に高い家庭血圧値を経験する。過去の報告においても家庭血圧測定期間中における最大家庭血圧値が臓器障害と関連があることが報告されている。これらの研究は患者の家庭血圧記録用紙に基づいた血圧値で評価しているものが多く、このような高い家庭血圧値を患者が医師に正確に報告しているかは不明であり、最大家庭血圧値が正確に評価されていない可能性がある。

家庭血圧遠隔モニタリングシステムは測定された全家庭血圧値を記録し、医師の PC へと自動送信するシステムである。同システムでは従来の患者記録に基づく家庭血圧管理と比べて測定された家庭血圧値が正確に記録され評価可能であると考えられるが、それ以外に本システムを用いる有用性はこれまで示されていない。本研究においては、初めに同システムを使用して家庭血圧測定を継続することで、実際の臨床現場で同システムが有用かどうかを血圧値や血圧変動性に及ぼす影響について検討した (Medlink 研究)。次に、本システムを使用して評価された家庭血圧の指標の中で測定期間中の最大血圧値に着目し、正確に評価された最大家庭収縮期血圧値が高血圧性臓器障害の指標になるという仮説を立て、検討した (Real-BP 研究)。

Medlink 研究は前向きランダム化比較試験であり、2013 年 8 月から 11 月にかけて東京都新島村新島の住民 60 名を対象として施行した。同システム搭載型の血圧計を使用する群（介入群）と従来型の血圧計を使用する群（患者による家庭血圧記録用紙で血圧を管理：対照群）とに無作為割り付けし 4 週間のフォローアップを行ったところ、介入群で対照群と比較して有意に家庭収縮期血圧が低下し、血圧測定に対するモチベーションの指標が有意に上昇した。同研究のサブ解析では、対照群でのみ計測期間の後半で前半と比較して有意に家庭血圧変動性が上昇した。

Real-BP 研究は 2015 年 10 月から 2017 年 1 月にかけて施行した東京都新島村式根島（N=70）と福岡県小竹町（N=150）の多施設共同横断研究で、計 220 名を対象とした。その結果、最大家庭収縮期血圧値、平均家庭収縮期血圧値ともに各種臓器障害指標のいずれとも重回帰分析で有意な関連を示した。特に左房径に関しては最大収縮期血圧の方が平均収縮期血圧と比較して有意に強い関連があることが示された。上記重回帰分析の共変量に左室重量を追加して同様の解析を施行しても最大収縮期血圧と各種臓器障害指標との間に有意な関連が認められたが、平均収縮期血圧に関しては左房径のみ有意な関連を認めなかった。

プライマリ・ケア領域において、家庭血圧遠隔モニタリングシステムは従来

の家庭血圧管理と比べて平均家庭血圧レベルの低下，家庭血圧測定モチベーション向上などの優れた点があった．さらに，同システムで解析した家庭血圧日間変動性の中でも家庭最大収縮期血圧値に注目し，それが家庭平均収縮期血圧値と高血圧性臓器障害指標に対して同等の関連があり，特に左房拡大に関しては最大収縮期血圧の方が平均収縮期血圧と比較してより有用な指標になりうることを示した．左房予備能の低下や壁厚の薄い左房壁への機械的ストレスなどの機序が推測されるが，血圧日間変動性と左房径との関連についての報告は希少であり，今後家庭最大収縮期血圧値も家庭平均収縮期血圧値と同等かそれ以上に，本システムを用いて血圧値を正確に評価することで価値のある指標として期待出来る．本研究結果は，将来広がる可能性がある ICT (Information and Communication Technology) に基づいた医療の有用性の可能性を示すと考えられる．

## 1. 緒論

高血圧の有病率は全人口のおよそ 30～45%とされており、日本だけでも 4300 万人が罹患しているとされる<sup>1</sup>。高血圧は心血管系イベントの最大の原因であることも分かっている。高血圧管理には血圧測定が重要だが、血圧測定にも外来血圧、家庭血圧、24 時間自由行動下血圧など複数の形態がある。その中でも家庭血圧は高血圧管理における心血管系イベントの最も強力な予後規定因子となることが示されている<sup>2-5</sup>。2017 年に改訂された AHA ガイドラインでも標準化された血圧計による家庭血圧測定の重要性が強く推奨されており、家庭血圧の正常値も 135/85 mmHg から 130/80 mmHg へと引き下げられ<sup>6</sup>、より厳格な家庭血圧のマネージメントが必要となってきた。また、臓器障害指標としての左室重量 (LVM, left ventricular mass) や頸動脈内膜中膜複合体厚 (CIMT, carotid intima-media thickness)<sup>7</sup>、尿中アルブミン排泄量<sup>8</sup>と家庭血圧変動性の関連についてもエビデンスが蓄積されてきている。

遠隔離島は台風時に本土との交通が寸断されてしまったり、緊急疾患発症時のヘリコプター搬送でも数時間を要したりと厳しい環境に置かれている。このような環境での血圧コントロールをはじめとした心血管系疾患の 1 次予防は極めて重要であり、この度、高血圧に関して研究テーマを 2 つ設定した。1 つ目は家庭血圧遠隔モニタリングシステムについて考察した Medlink 研究である<sup>9,10</sup>。

通常、家庭血圧測定は患者が測定した血圧データを医師の元に持参するシステムであるが、血圧データの報告忘れや、時として架空の血圧データを医師に提示する例があるとされている<sup>11</sup>。また、高齢患者が日常臨床で十分に家庭血圧を測定するのは時として困難である。この家庭血圧の弱点を克服するため家庭血圧遠隔モニタリングシステムが開発され、血圧コントロールや降圧薬の内服アドヒアランスを改善したというデータが示されてきた<sup>12,13</sup>。Medlink 研究では、遠隔医療である離島医療でも家庭血圧遠隔モニタリングシステムを使用することで血圧値や血圧測定に対するモチベーションが変化するかを検討した。また、Medlink 研究のサブ解析として同システムが家庭血圧日間変動性にどのような影響を与えるかについても考察した。

2 つ目のテーマは家庭血圧の日間変動性、特に著しい血圧高値と高血圧性臓器障害指標（左室重量係数[LVMI, left ventricular mass index], CIMT, 上腕足首間脈波速度[baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity]<sup>14, 15</sup>, 左房径係数[LADI, left atrial diameter index])<sup>16</sup>との関連について考察した Real-BP 研究である。昨今血圧変動性についてのエビデンスが蓄積されている。血圧変動性には季節間変動、日間変動、日内変動などがあるが、日間変動性の臨床的な重要性が示されてきている<sup>17,18</sup>。日間変動性の指標には標準偏差や変動係数など古典的なものもあるが、家庭血圧測定中の最大収縮期血圧値(maximum systolic



BP, maximum SBP) も日間変動の 1 つとして考えられている<sup>7)</sup>。しかし、最大収縮期血圧値が「外れ値」のため無視していいのか、それとも臨床的に有意な指標なのかはまだ確立されていない。上記の通り、家庭血圧遠隔モニタリングシステムでは普段ならば患者が医師に報告しないような著しく高い血圧を含む患者が測定した全血圧値が転送されるため、maximum SBP の把握も可能である。Real-BP 研究では、同システムで測定した maximum SBP を含む家庭血圧日間変動性と高血圧性臓器障害との関連について解析した。

## 2. 方法

### 2-1. 患者選択, 研究デザイン

Medlink 研究は前向きランダム化比較試験であり, 2013 年 8 月から 11 月にかけて東京都新島村新島の住民の中で 60 名を対象として施行した (図 1).

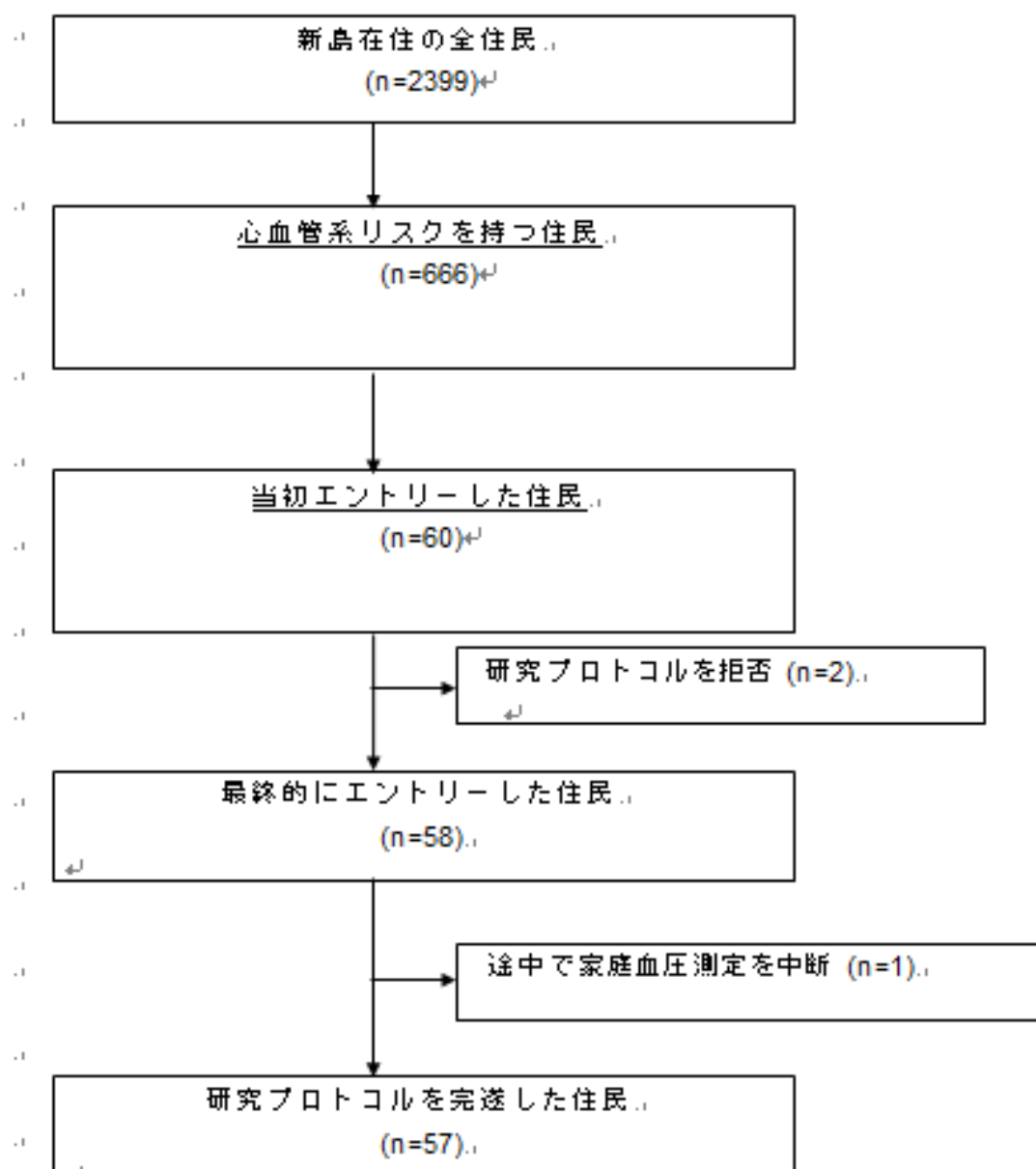


図 1. Medlink 研究の研究フロー

本研究は University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) に登録されている (登録番号 UMIN0000014203)。被検者の対象基準は高血圧または高血圧が疑われる 20 歳以上の住民とした。

Medlink 研究は前向きランダム化比較試験であり、除外基準は以下の通りである：1) 新島在住でない，2) 2 次性高血圧，3) 虚血性心疾患，脳卒中，大動脈解離，末梢動脈疾患，6 ヶ月以内に入院歴のある心不全，4) 維持透析中，5) 歩行，血圧測定，アンケート用紙記入をすることが出来ない，6) その他重篤な疾患。

本研究は図 1 で示したように，エントリー後に 2 名が研究プロトコルを拒否して血圧測定を開始する前に脱落し，1 名が研究期間の後半で血圧測定を中止してしまったため，計 57 名がプロトコルを完遂した。研究デザインを図 2 に示す。

血圧データ自動転送システムが搭載された血圧計を使用する群（介入群）と同システムを搭載していない従来型血圧計を使用する群（対照群）とで前向きランダム化比較試験を施行した。被検者は第三者である自治医科大学循環器内科学事務局によって介入群と対照群の 2 群にランダムに割り付けられた。

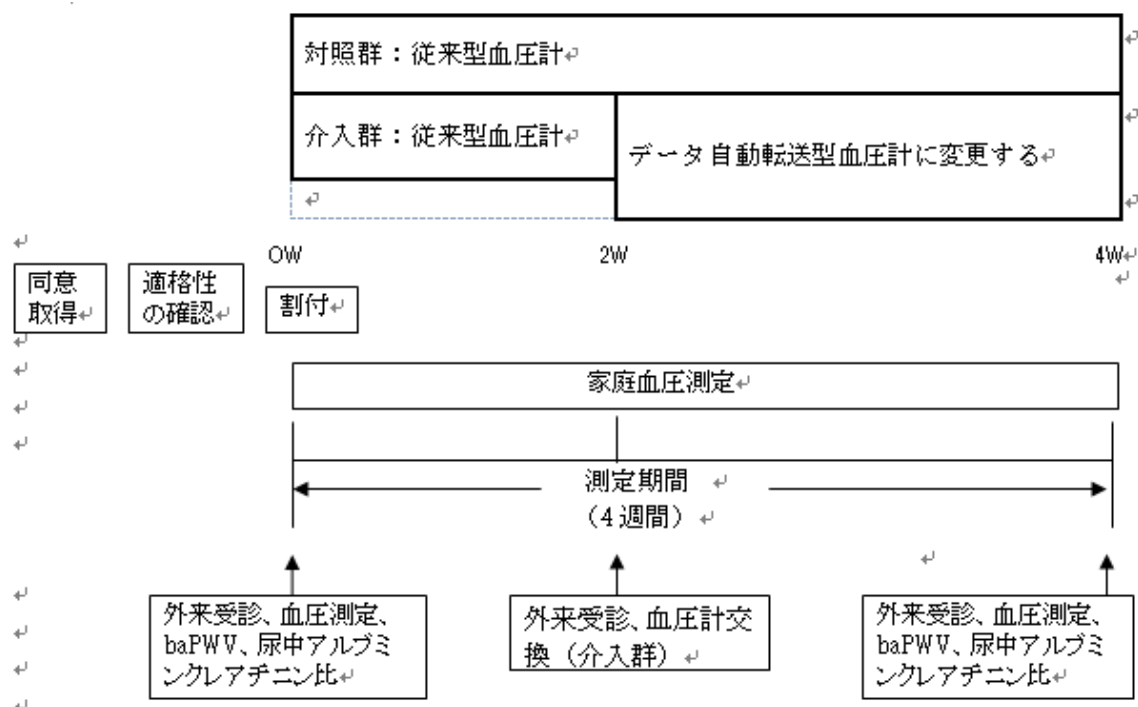


図 2. Medlink 研究の研究デザイン

Real-BP 研究は多施設共同横断研究であり, 2015 年 10 月から 2017 年 1 月にかけて東京都新島村式根島, 福岡県小竹町の住民 220 名を対象として施行した. 試験の対象基準は Medlink 研究と同様であり, 本研究も UMIN-CTR に登録されている (登録番号 UMIN0000019582). 除外基準は上記 Medlink 研究の基準に加え, 心房細動や多発性の心室性期外収縮などの不整脈も含めている. Real-BP 研究では 1 名の対象者が研究参加後に発作性心房細動の既往歴があることが判明し, 計 219 名で解析を行った. 研究デザインを図 3 に示す.

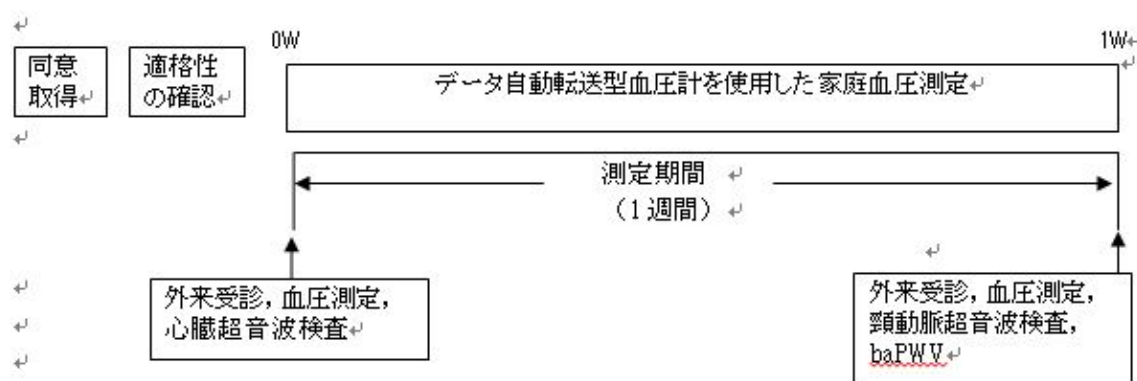


図 3. Real-BP 研究の研究デザイン

なお、いずれの研究も研究を行うにあたり自治医科大学が定める倫理審査委員会より認証を受けており (Medlink 研究…Clinical category #13-02) (Real-BP 研究…Clinical category #15-008), 研究に参加する全ての対象者からインフォームドコンセントを得られている。

## 2-2. 計測機器

### 2-2-1. 家庭血圧

Medlink 研究, Real-BP 研究ともに血圧遠隔モニタリング機能内蔵型の標準化された上腕型家庭血圧計 (Medlink 研究では HEM-7251G, Real-BP 研究では HEM-7252G-HP. いずれもオムロンヘルスケア社) を使用した<sup>19)</sup>. 同機種によって被検者の血圧や脈拍などの身体情報が 3G ネットワークを介してウェブサーバーへと蓄積されるため、医師はリアルタイムで被検者情報を知ることが

出来る．被検者は朝と眠前に 15 秒ごと 3 回連続で坐位での血圧を測定し，計測期間は Medlink 研究が 2 週間，Real-BP 研究は 1 週間とした．朝は起床後 1 時間以内で，排尿後，朝食後かつ薬の内服前とし，日本高血圧学会のガイドラインに沿って血圧測定前に 1～2 分の安静時間を置いた<sup>20</sup>．

### 2－2－2．尿検査

Medlink 研究では第 1 日目と第 28 日目の朝にスポット尿を採取し，尿中アルブミンクレアチニン比を計測した．

### 2－2－3．超音波検査

Real-BP 研究では各施設で心臓超音波検査と頸部血管超音波検査を施行した．新島村国民健康保険式根島診療所では Nemio XG SSA-580A®(東芝)を使用し，小竹町立病院では Hi VISION preirus®(日立)を使用した．米国心臓超音波学会のガイドラインに沿い<sup>21</sup>，LVM (g)は  $0.8 \times (1.04 \times ([\text{拡張末期左室径} + \text{拡張期後壁径} + \text{拡張期心室中隔径}]^3 - [\text{拡張末期左室径}]^3) + 0.6$  で，左室重量係数 (LVMI, LVM index) (g/m<sup>2</sup>)は左室重量/体表面積で算出した．CIMT (cm)は頸部血管超音波検査を使用し，頸動脈球部，球部から 1cm 近位，球部から 2cm 近位の 3 つの値を平均して算出した．超音波検査は家庭血圧測定終了後 (1 週間以内) に施行した．

#### 2-2-4. baPWV

Medlink 研究, Real-BP 研究いずれでも測定し, 血圧脈波検査装置 (Form BP-203RPE II®, オムロンコーリン社) を使用した. Medlink 研究では第 1 日と第 28 日目に測定し, Real-BP 研究では家庭血圧測定終了後 (1 週間以内) に測定した.

#### 2-3. 評価項目

Medlink 研究の主要評価項目は血圧遠隔モニタリングシステム搭載型と従来型血圧計とに振り分ける前後の早朝血圧, 就寝前血圧の変化とした. 副次評価項目は振り分け前後の Visual Analogue Scale (VAS, 血圧測定に対するモチベーションを 0~100 までの数字で表したもの. 図 4), baPWV, 尿中アルブミンクレアチニン比の変化とした. なお Medlink 研究サブ解析ではこの振り分け前後の血圧変動性の変化を主要評価項目としており, 標準偏差 (SD, standard deviation), 変動係数 (CV, coefficient of variation) の他, RMSSD (root mean square differences, 連続 2 変数の差の分散)<sup>22</sup> や ARV (average real variability, 平均変動幅)<sup>23</sup> を使用した. これらの指標の概念図を図 5 に示した.

「血圧を測るわずわらしさ、面倒くささがどれだけか」を人々が述べるのを手助けするために、(温度計にいくぶん似た)目盛りを書きました。あなたが想像出来る最もわずわらしい、面倒くさい状態に 100、あなたが想像出来る最もわずわらしくない、面倒くさくない状態に 0 が付けられています。..

あなた自身のこの前半 2 週間、後半 2 週間の血圧を測るわずわらしさ、面倒くささがどれくらいか、あなたの考えでこの目盛りの中に線を引くことで示して下さい。..

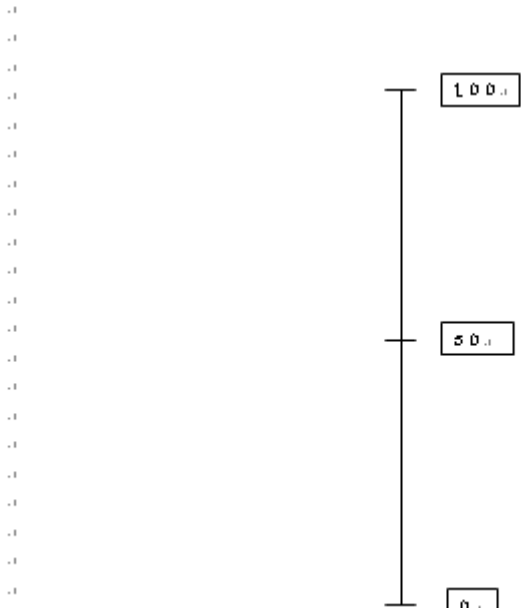


図 4. Medlink 研究で実際に使用した VAS アンケート用紙



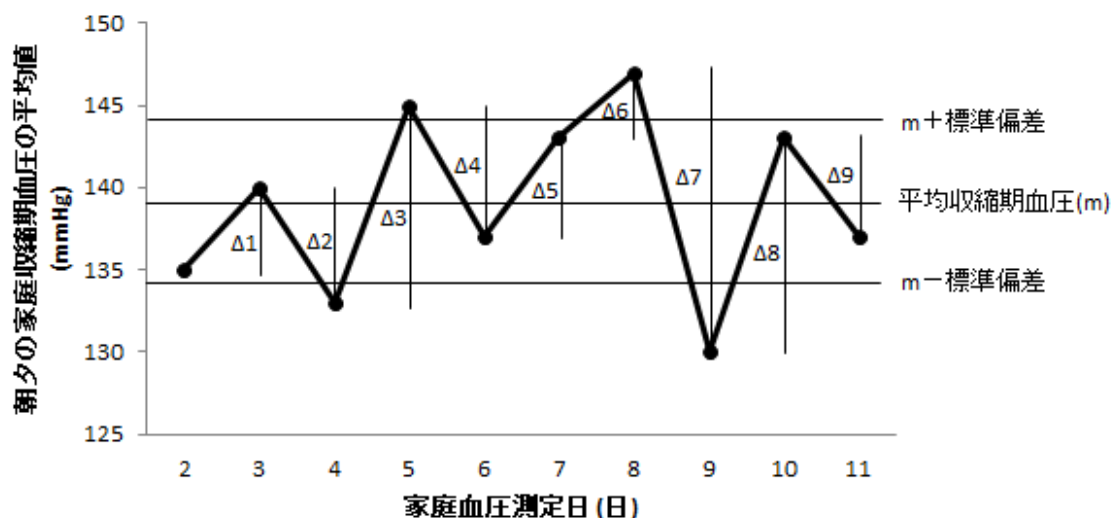


図 5. 血圧変動性指標の概念図

一例として，ある患者の群間振り分け前の 14 日間の血圧測定期間のうち初日の値を除外した最初の 10 日間のみ掲載した． $\Delta n$  ( $n=1, 2, \dots$ ) は連続する日の家庭平均収縮期血圧の差の絶対値である．家庭収縮期血圧の CV は SD (標準偏差) を平均収縮期血圧で除した値となる．この例の場合，14 日間の血圧測定期間の RMSSD は  $\Delta n - \Delta_{n-1}$  ( $n=2 \sim 12$ ) の分散で，ARV は  $\frac{\sum_{n=1}^{12} \Delta n}{12}$  で示される．

Real-BP 研究の主要評価項目は日間変動性の 1 つである maximum SBP (1 週間測定した朝夕計 42 機会の家庭血圧値のうちの最大収縮期血圧値) が平均家庭血圧値 (mean SBP) と比較して臨床的に意義があるか，特に高血圧性臓器障害指標と関連するか，とした．副次評価項目は maximum SBP 以外の血圧変動性指標と臓器障害指標の関連性とした．

## 2－4．統計解析

全ての統計解析に関して Medlink 研究では SPSS ver. 11.0, Real-BP 研究では SPSS ver. 19.0 (いずれも SPSS 社) を使用し, 値は平均値 (±標準偏差) かパーセンテージで示した. 割合についての群間比較にはカイ二乗検定を用い, 両側 P 値 0.05 未満を統計学的有意と定義した. Medlink 研究では遠隔モニタリングシステム搭載型血圧計を使用した群と従来型血圧計を使用した群の比較を対応のない t 検定で行った (表 1, 図 6, 図 7). Real-BP 研究では maximum SBP, mean SBP, 血圧の SD, CV と臓器障害指標との関連性を解析する際に線形回帰分析を施行した. なお, 一部の臓器障害指標で正規性が認められないものもあり, 単変量分析には Spearman の相関係数を使用した. また, 相関係数同士を比較する際には Z 検定を使用した. 予測因子の性能を評価する際は ROC (receiver operating characteristic curve) 曲線下面積を使用した.

### 3. 結果

#### 3-1. Medlink 研究

図 1 で示した通り最終的に 57 名が研究プロトコルを完遂し、そのうち 30 名が介入群（研究開始 2 週間後にデータ自動転送型血圧計に変更する群）、27 名が対照群（研究期間の 4 週間全て従来型血圧計を使用する群）に振り分けられた。

表 1 に患者背景を提示する。外来血圧や降圧薬の使用内容を含め、高血圧家族歴以外で両群間に有意差は無かった。結果として、収縮期血圧値において介入群が対照群と比較して早朝血圧 ( $-5.5 \pm 0.9$  mmHg vs.  $0.7 \pm 0.7$  mmHg,  $p < 0.001$ )、就寝前血圧 ( $-4.6 \pm 1.0$  mmHg vs.  $1.0 \pm 1.1$  mmHg,  $p < 0.001$ ) とともに有意に減少した（図 6）。また、VAS についても介入群で対照群と比較して有意に値が上昇した ( $12.8 \pm 3.3$  vs.  $-1.6 \pm 2.2$ ,  $p < 0.001$ )（図 7）。なお、baPWV ( $17 \pm 37$  cm/s vs.  $32 \pm 42$  cm/s,  $p = 0.79$ ) と尿中アルブミンクレアチニン比 ( $-0.4$  [ $-3.1$  to  $-4.3$ ] vs.  $-0.1$  [ $-3.5$  to  $-1.8$ ] mg/gCr. それぞれ中央値[25%パーセンタイル値 to 75%パーセンタイル値]) で有意差は無かった。

表 1. Medlink 研究の患者背景

	介入群(n=30)	対照群(n=27)	P 値
年齢 (歳)	65.5±5.8	63.2±8.3	0.23
性別：男性 (%)	12 (40.0)	8 (30.0)	0.58
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.5±3.3	24.8±3.4	0.77
上腕径 (cm)	26.4±2.8	26.7±2.9	0.69
ウエストヒップ比	0.88±0.07	0.88±0.06	0.90
高血圧 (%)	22 (73.0)	23 (85.0)	0.28
高血圧罹患歴 (年)	7.5±7.4	7.2±6.1	0.88
高血圧治療歴 (年)	7.2±7.5	7.0±6.1	0.94
高血圧家族歴 (%)	16 (53.3)	22 (81.5)	0.02
白衣高血圧 (%)	4 (13.3)	1 (3.7)	0.20
現在喫煙 (%)	5 (16.7)	4 (14.8)	1.00
習慣的飲酒 (%)	12 (40.0)	6 (22.2)	0.17
就業 (%)	11 (36.7)	12 (44.4)	0.60
脂質異常症 (%)	23 (76.7)	16 (59.3)	0.25
慢性腎臓病 (%)	1 (3.3)	4 (14.8)	0.18
糖尿病 (%)	12 (40.0)	5 (18.5)	0.09
カルシウム拮抗薬 (%)	20 (66.7)	19 (70.4)	0.78
RAAS 阻害薬 (%)	14 (46.7)	13 (48.1)	1.00
β 受容体遮断薬 (%)	2 (6.7)	3 (11.1)	0.66
利尿薬 (%)	2 (6.7)	3 (11.1)	0.66
外来収縮期血圧 (mmHg)	144±16	143±15	0.91
外来拡張期血圧 (mmHg)	82±8	83±10	0.69
外来心拍数 (/min)	74±11	71±9	0.23

BMI : Body Mass Index

RAAS : Renin-Angiotensin-Aldosterone System

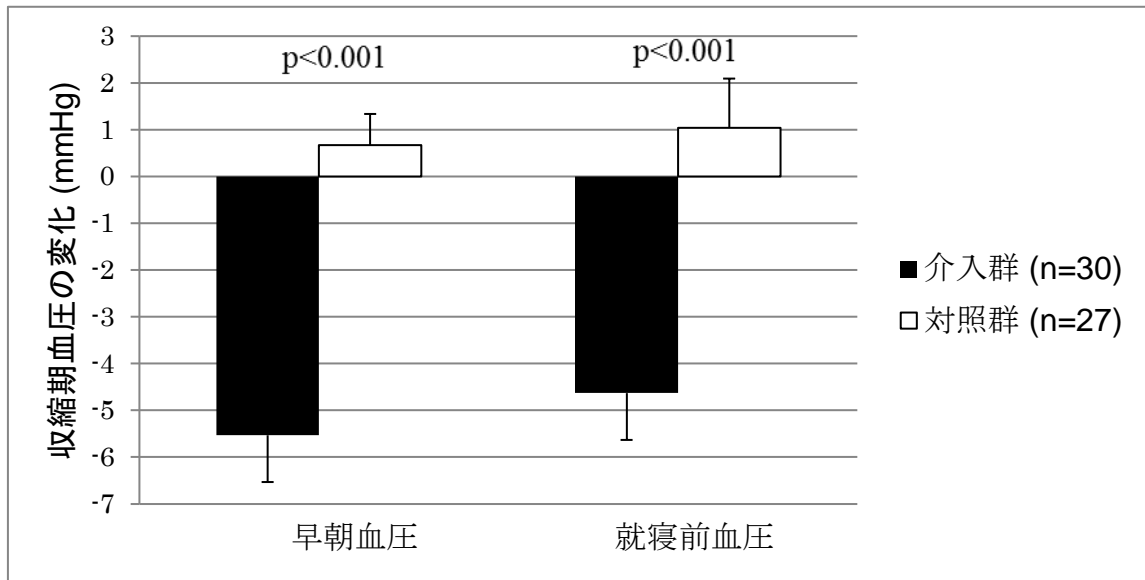


図 6. 介入前後の早朝血圧，就寝時血圧の変化

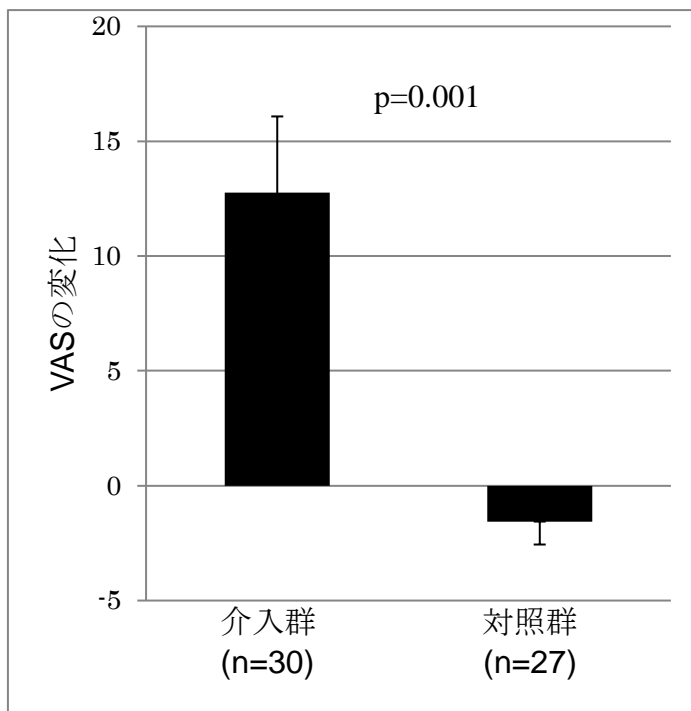


図 7. 介入前後の血圧測定に対するモチベーションの VAS の変化

なお、Medlink 研究のサブ解析では本解析に加えて血圧変動性についても着目した。早朝血圧と就寝前血圧に分けて両群で血圧変動性がどのように変化するか解析したが、結果としてはいずれの血圧変動性も両群で有意差は出なかった (SD : 早朝血圧は  $0.56 \pm 0.42$  vs.  $0.85 \pm 0.31$ ,  $p = 0.59$ , 就寝時血圧は  $-0.10 \pm 0.51$  vs.  $0.88 \pm 0.59$ ,  $p = 0.21$ . CV : 早朝血圧は  $0.0068 \pm 0.0032$  vs.  $0.0060 \pm 0.0023$ ,  $p = 0.86$ , 就寝時血圧は  $0.0017 \pm 0.0036$  vs.  $0.0059 \pm 0.0045$ ,  $p = 0.47$ . RMSSD : 早朝血圧は  $0.69 \pm 0.51$  mmHg vs.  $1.32 \pm 0.35$  mmHg,  $p = 0.33$ , 就寝時血圧は  $-0.12 \pm 0.45$  mmHg vs.  $0.44 \pm 0.43$  mmHg,  $p = 0.38$ . ARV : 早朝血圧は  $0.71 \pm 0.41$  mmHg vs.  $0.94 \pm 0.25$  mmHg,  $p = 0.63$ , 就寝時血圧は  $-0.20 \pm 0.33$  mmHg vs.  $0.30 \pm 0.32$  mmHg,  $p = 0.28$ ).

### 3-2. Real-BP 研究

図 3 で示した研究デザインに 220 名がエントリーした。そのうち 1 名はエントリー後に心房細動の既往があることが判明し、最終的に 219 名で解析を行った。表 2 に患者背景を提示する。高血圧患者は全体の 85%で、59%がカルシウム拮抗薬、63%が RAAS 阻害薬、4%が  $\beta$  受容体遮断薬、13%が利尿薬を内服していた。

表 2. Real-BP 研究の患者背景

	被検者(n=219)
年齢 (歳)	69.8±10.0
性別：男性 (%)	123 (56.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5±3.3
高血圧 (%)	185 (84.5)
高血圧罹患歴 (年)	10.6±12.1
現在喫煙 (%)	34 (15.5)
習慣的飲酒 (%)	95 (43.4)
脂質異常症 (%)	158 (72.1)
慢性腎臓病 (%)	76 (34.7)
糖尿病 (%)	88 (40.2)
カルシウム拮抗薬 (%)	130 (59.4)
RAAS 阻害薬 (%)	138 (63.0)
$\beta$ 受容体遮断薬 (%)	8 (3.7)
利尿薬 (%)	28 (12.8)

BMI : Body Mass Index

RAAS : Renin-Angiotensin-Aldosterone System

最大家庭収縮期血圧値と臓器障害指標 (baPWV, LVMI [left ventricular mass index], CIMT [carotid intima media thickness], LADI [left atrial diameter index]) との関連性 (単変量解析) を図 8 に示した. なお, LVM と LAD は体表面積で除することで係数化した (LVMI, LADI). 図 8 の通り, maximum SBP は baPWV ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.001$ ), LVMI ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.001$ ), CIMT ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.001$ ), LADI ( $r = 0.27$ ,  $p < 0.001$ ) のいずれとも有意な正の相関を示した. 続いて mean SBP と上記臓器障害指標との関連性 (単変量解析) を図 9 に示した. Mean SBP は baPWV ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.001$ ), LVMI ( $r = 0.30$ ,  $p < 0.001$ ), CIMT ( $r = 0.27$ ,  $p < 0.001$ ), LADI ( $r = 0.17$ ,  $p < 0.001$ ) のいずれとも有意な正の相関を示した.



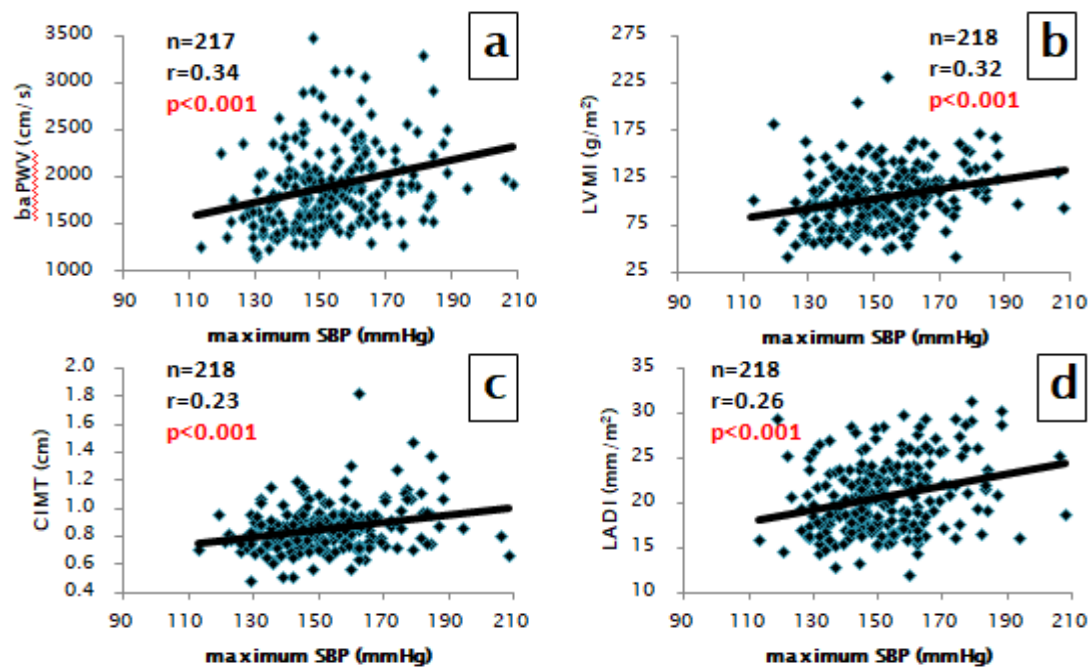


図 8. Maximum SBP と臓器障害指標との関連

a: maximum SBP と baPWV との関係

b: maximum SBP と LVMI との関係

c: maximum SBP と CIMT との関係

d: maximum SBP と LADI との関係

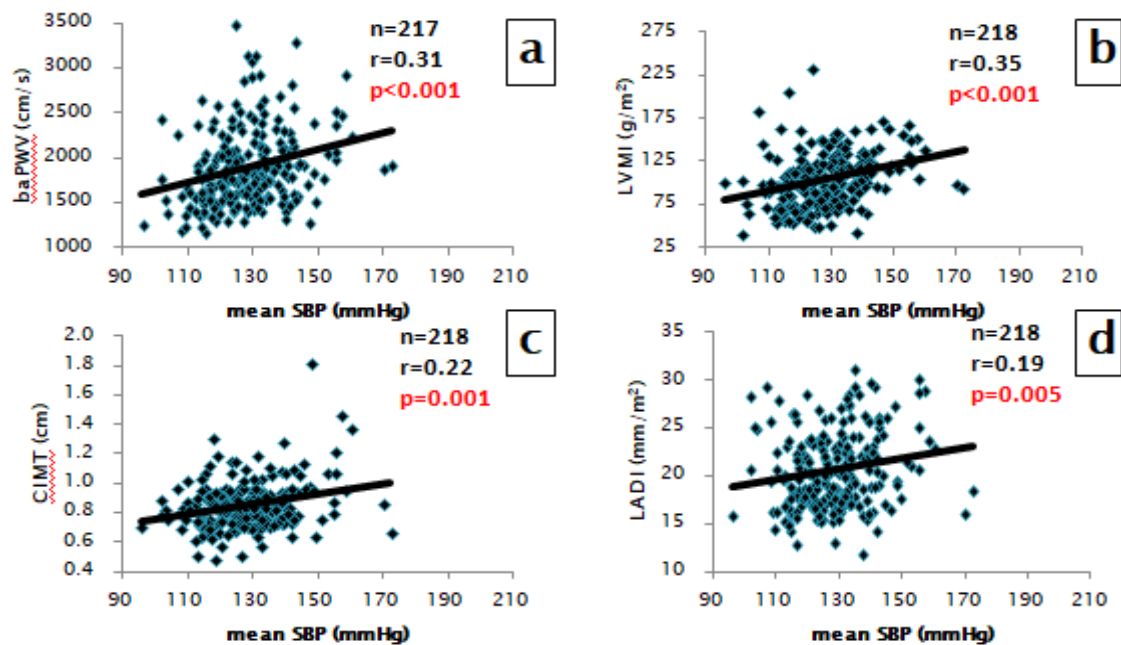


図 9. Mean SBP と臓器障害指標との関連

a: mean SBP と baPWV の関係

b: mean SBP と LVMI の関係

c: mean SBP と CIMT の関係

d: mean SBP と LADI の関係

続いて maximum, mean SBP と上記臓器障害指標との関連性をそれぞれ重回帰分析で検討した。重回帰分析は年齢、性別、現在喫煙、脂質異常症、糖尿病、BMI を共変量とした。その結果を表 3 に示す。

表 3. Maximum, mean SBP, 家庭収縮期血圧 (home SBP) の SD, CV と臓器障害指標の関連

臓器障害 指標	Maximum SBP		Mean SBP		Home SBP の SD		Home SBP の CV	
	$\beta$ 値	P 値	$\beta$ 値	P 値	$\beta$ 値	P 値	$\beta$ 値	P 値
baPWV	0.21	<0.001	0.23	<0.001	0.12	0.040	0.05	0.414
LVMI	0.23	<0.001	0.24	<0.001	0.18	0.007	0.11	0.094
CIMT	0.19	0.003	0.23	<0.001	0.03	0.693	-0.04	0.555
LADI	0.23	<0.001	0.16	0.012	0.21	0.002	0.16	0.013

共変量：年齢、性別、現在喫煙、脂質異常症、糖尿病、BMI

baPWV：brachial-ankle pulse wave velocity

LVMI：left ventricular mass index

CIMT：carotid intima-media thickness

LADI：left atrial diameter index

このように、maximum, mean SBP のいずれも全ての臓器障害指標と重回帰分析で有意な関連が示された。さらに maximum SBP と臓器障害指標、mean SBP と臓器障害指標それぞれの相関係数に対して Z 検定を施行すると、baPWV, CIMT, LVMI に関しては maximum SBP と mean SBP で比較して相関係数同士に有意差は無かったが (baPWV で  $p = 0.31$ , CIMT で  $p = 0.67$ , LVMI で  $p = 0.31$ )、LADI に関しては maximum SBP の方が mean SBP と比較して有意に

強い正の相関があることが分かった ( $p = 0.024$ ).

さらに我々は上記重回帰分析の共変量に LVMI を追加して同様の解析を施行した (表 4). やはり maximum SBP と各種臓器障害指標との間に有意な関連が認められたが, mean SBP に関しては, LADI のみ有意な関連を認めなかった.

表 4. Maximum, mean SBP, home SBP の SD, CV と臓器障害指標の関連

臓器障害 指標	Maximum SBP		Mean SBP		Home SBP の SD		Home SBP の CV	
	$\beta$ 値	P 値	$\beta$ 値	P 値	$\beta$ 値	P 値	$\beta$ 値	P 値
baPWV	0.21	<0.001	0.23	<0.001	0.11	0.066	0.04	0.532
CIMT	0.13	0.040	0.17	0.008	-0.03	0.656	-0.07	0.247
LADI	0.14	0.024	0.06	0.302	0.13	0.029	0.12	0.053

共変量：年齢, 性別, 現在喫煙, 脂質異常症, 糖尿病, BMI, LVMI

baPWV : brachial-ankle pulse wave velocity

LVMI : left ventricular mass index

CIMT : carotid intima-media thickness

LADI : left atrial diameter index

なお, 東京都新島村と福岡県小竹町はそれぞれ離島と内陸地区であり環境面で大きく異なることから, 両地区の maximum SBP, mean SBP と臓器障害指標との関連に回帰モデルで地域に関する交互作用項を入れて解析したところ, いずれにおいても交互作用は認められなかった.

最後に, 我々は左房拡大に対して maximum SBP のどの値がカットオフ値となるかを考察した. 過去の文献<sup>21</sup>を参考に左房拡大を  $LADI > 24\text{mm/m}^2$  と定義

すると、図 10 に示すように AUC (area under the curve) は 0.62 ( $p = 0.008$ ) となり、Youden Index を用いると、maximum SBP の至適カットオフ値は 155.5 mmHg と設定出来た。なお、mean SBP では AUC 0.62 ( $p = 0.016$ )、至適カットオフ値は 131.5 mmHg となった。

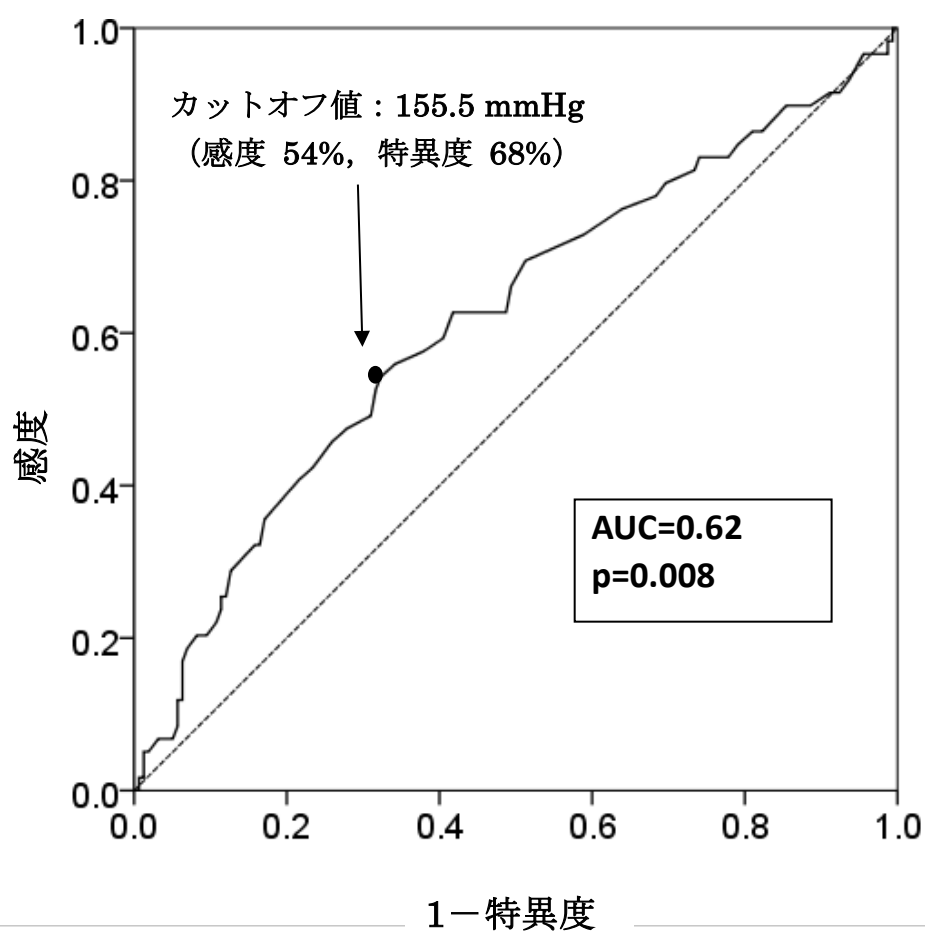


図 10. 左房拡大に対する maximum SBP の ROC 解析

## 4. 考察

### 4-1. 家庭血圧遠隔モニタリングの家庭血圧への影響

Medlink 研究では血圧遠隔モニタリング機能を使用した群で有意に家庭収縮期血圧が低下したが、同時に血圧測定に関するモチベーションも有意に上昇することが示された。近年血圧遠隔モニタリングによって患者の血圧コントロールが良好となることが報告されており<sup>24,25</sup>、その理由として家庭血圧測定に関する認識が上がること<sup>26</sup>、患者の自己効用感やライフスタイルが改良されることなどが挙げられており、具体的に降圧薬の内服アドヒアランスが高まり、塩分摂取量も減少しうるということが報告されている<sup>12</sup>。他にもディスプレイに家庭血圧測定値の平均がグラフで表示される血圧計で同様の検討がある。日本人の高血圧患者65名でこの血圧計を使用する群と使用しない群を前向きに追跡した研究<sup>27</sup>では、同血圧計を使用する群で有意に降圧薬の調整スピードが上昇したという結論となった。グラフ化される「見やすさ」によって患者に降圧の必要性が促される効果が考察されており、患者が主体的に自身の血圧管理について認識することの重要性を示唆している。本研究でも、家庭血圧遠隔モニタリングシステムを利用することで家庭血圧値の降下につながっていると考えられた。

家庭血圧遠隔モニタリングシステムの血圧変動性に対する効果としては、過去の横断研究で動脈スティフネスが受診間血圧変動性と関連していることが示

されている<sup>28)</sup>。家庭血圧遠隔モニタリングを利用することで内服アドヒアランスの改善や塩分摂取量の減量がもたらされることは先に述べたが、それらが動脈ステイフネスを改善させ、その結果として血圧変動性を減少させる可能性がある。

Medlink 研究は離島医療の中で行った研究である。若年者が流出して高齢者が残される構造となりがちな離島を含めたへき地では、家庭血圧遠隔モニタリングシステムは高齢者とその家族のテレコミュニケーションの道具ともなりうる。システム自体が家庭血圧値や家庭血圧変動性に対して有効なことは示されたが、家庭血圧遠隔モニタリングシステムは総合的な意味で地域医療に応用可能なツールであると考えられた。

#### 4-2. 家庭血圧（日間）変動性，特に **maximum SBP** の意義について

Medlink 研究で上記のように家庭血圧遠隔モニタリングシステムの有用性が確認出来たため，続いて同システムを利用してさらに家庭血圧について深く掘り下げる Real-BP 研究を開始した。本研究でも家庭血圧遠隔モニタリングシステムを利用し，家庭血圧の日間変動性，特に **maximum SBP** の意義を追究した。

##### 4-2-1. **Maximum SBP** と高血圧性臓器障害との関連

Real-BP 研究では，血圧日間変動性の 1 つである **maximum SBP** が，mean

SBPと同様に臓器障害指標（baPWV, LVMI, CIMT, LADI）と有意に関連することが示された（表 3）。近年，血压日間変動性の臨床的有用性が日本人 2,455 名<sup>29</sup>，フィンランド人 1,866 名<sup>30</sup>を対象とした大規模研究で示された。家庭血压変動性と高血圧性臓器障害との関連について示した論文としては，日本人 2 型糖尿病患者 332 名で家庭血压の SD と baPWV の関連性を示した横断研究<sup>31</sup>や日本人の慢性腎臓病ステージ 3 から 5 の患者 135 名を対象に家庭血压の SD や CV と慢性腎臓病の増悪との関連について解析した研究<sup>32</sup>，日本人の 2 型糖尿病患者 858 名を対象に家庭血压の CV とタンパク尿の関連について記した研究<sup>33</sup>などがある。しかし本研究のように家庭血压変動性の指標として maximum SBP に着目している論文は多くない。我々のグループは，日本人の未治療高血圧 356 名を対象として，血压変動性指標の 1 つである maximum SBP が CIMT や尿中アルブミンクレアチニン比と独立して関連すること<sup>7</sup>，日本人の高血圧患者 310 名を対象に家庭血压の日間変動性（SD, maximum SBP）が尿中アルブミンクレアチニン比と有意に関連していることを示した<sup>8</sup>。これらのデータは Real-BP 研究の結果を支持するものだが，本研究では家庭血压遠隔モニタリングシステムを用いて評価された maximum SBP においても臓器障害との関連があることを示した。加えて本研究の対象は「高血圧または高血圧疑い」であり，上記研究と比較して高血圧ではない患者も含めて広範な患者群を対象としてい

るため、プライマリ・ケアの日常臨床により即していると考えられる。

#### 4-2-2. Maximum SBP と左房拡大との関連

Real-BP 研究では maximum SBP の増大が有意に LADI と関連していることが示されたが、さらに、maximum SBP が mean SBP よりも有意に強く LADI と関連していることも分かった。しかもこれらの関係性は LVMI を共変量として重回帰分析しても同様の結果となった（表 4）。家庭血圧日間変動性が増大すると左房が拡大するメカニズムについては下記のような 2 種類の説明が成される。1 つは血圧変動性と左房予備能との関係性である。過去に、164 名の未治療高血圧患者において ABPM で評価した血圧変動性指標が LVMI と独立して左房容積と有意に正相関することが示されている<sup>34</sup>。同対象集団で左房収縮能（LAEF, left atrial ejection fraction）や左房の長軸方向ストレイン（LA longitudinal strain）が左房容積と有意な負の相関をもつことが示されている。左房収縮能や左房の長軸方向ストレインが減少すると左房予備能が低下することが分かっており、血圧日間変動性が左房予備能の低下を惹起し、その結果として左房拡大が引き起こされる可能性が示唆された。もう 1 つは、血圧日間変動性による機械的ストレスが早期からの左房拡大と関連している可能性である。167 名の新規未治療高血圧患者における血圧変動性と左房径についての報告がある<sup>35</sup>が、血圧変動性が増大することで壁厚が厚い左室壁と比較して壁厚が薄



い左房壁の方が早期に拡大する可能性が述べられている。Real-BP 研究の結果はこれらのデータと矛盾しないが、maximum SBP と左房拡大について言及した論文はこれまでに無く、左房拡大の評価については mean SBP よりも maximum SBP の方が臨床的に有用である可能性が示唆された。なお、左房拡大による機械的ストレスで左房に線維化が惹起されるという報告<sup>36</sup>があり、左房線維化は心房細動が持続する重要なメカニズムの 1 つである<sup>37</sup>。近年、非弁膜症心房細動の患者で左房径拡大が脳塞栓の独立した予測因子になることが日本人のデータで示されており<sup>38</sup>、maximum SBP は左房径拡大のみならず、心房細動、心原性脳塞栓症のリスクを評価する上でも有用な可能性がある。

## 5. 本研究の限界

Medlink 研究は 8 月から 11 月にかけて行われ、暑い季節から涼しい季節にまたがっていたが、血圧の季節変動性については全く検討していない。今後は季節変動性も考慮に入れたデータ収集を考えたい。

また、Real-BP 研究では心臓超音波検査と頸部超音波検査が別の施設で行われ、検者も異なっていた。上記 2 つの超音波検査は米国超音波医学会のガイドラインに基づき、各施設で厳密に手技を標準化出来るようにしているが、施設間の差や検者の差が研究結果に少なからず影響を与えた可能性は否定出来ない。

## 6. 結論

本研究で我々は、家庭血圧遠隔モニタリングがプライマリ・ケア領域で家庭血圧管理において有用であることを明らかにした。血圧変動性を含めた家庭血圧の厳密な管理を日常的に行っている一般医家にとって、血圧管理の強力なツールとなることが予想される。

さらに、同システムで解析した家庭血圧日間変動性の中でも家庭最大収縮期血圧に注目し、それが家庭平均収縮期血圧と比較しても高血圧性臓器障害指標と同等の関連があり、特に左房拡大に関しては最大収縮期血圧の方が平均収縮期血圧と比較してより有用な指標になりうることを明らかにした。血圧日間変動性が動脈スティフネスや左室重量などの臓器障害指標に影響を与えるという報告はこれまでもあるが、左房径との関連についての報告は希少である。今後は家庭最大収縮期血圧も平均収縮期血圧と同等かそれ以上に計測する価値のある指標として期待出来る。

近年、スマートフォンを始めとするタブレット端末の発達は著しく、スマートフォンにいわゆる「モバイルヘルス」のアプリ（例えば体重管理、血圧管理アプリなど）を搭載する人が増加していくと考えられる。血圧についても遠隔モニタリングシステムは血圧コントロールを良好にする効果があったが、離島を始めとした遠隔地に住む患者家族が患者情報を共有、確認するモニターと

しても重要である。心血管系疾患の発症リスクを減少させるためにも、ICT、家庭血圧遠隔モニタリングシステムは将来ますます重要な役割を果たすだろう。

## 謝辞

Medlink 研究，Real-BP 研究の両研究において，研究計画の発案と実行に御協力頂いた自治医科大学内科学講座循環器内科学の今泉悠希先生，江口和男先生，星出聡先生，苅尾七臣先生，研究補助員の大倉綾子様，斎藤君代様，濱寄春菜様，松本祐里様，八幡真由美様，研究の遂行に御協力頂いた新島村国民健康保険本村診療所，新島村国民健康保険式根島診療所のスタッフの皆様に感謝致します。

## 引用文献

1. Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J*. 2013;77:2226-2231
2. Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of stroke by self-measurement of blood pressure at home versus casual screening blood pressure measurement in relation to the Joint National Committee 7 classification: the Ohasama

study. *Stroke*. 2004;35:2356-2361

3. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension*. 2010;55:1346-1351

4. 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*. 2016;34:1520-1527

5. Hoshida 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*. 2016;68:54-61

6. 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*. 2017 [Epub ahead of print]

7. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension*. 2011;57:1087-1093

8. Hoshida S, Yano Y, Shimizu M, Eguchi K, Ishikawa J, Kario K. Is home blood pressure variability itself an interventional target beyond lowering mean home blood pressure during anti-hypertensive treatment? *Hypertens Res*. 2012;35:862-866

9. Kaihara T, Eguchi K, Kario K. Home BP monitoring using a telemonitoring system is effective for controlling BP in a remote island in Japan. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:814-819

10. Kaihara T, Eguchi K, Hoshida S, Kario K. Evaluation of day-by-day variability of home blood pressure using a home blood pressure

telemonitoring system. *Blood Press Monit.* 2016;21:184-188

11. Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1998;11:1413-1417

12. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadrmas HM, Kerby TJ, Klotzle KJ, Maciosek MV, Michels RD, O'Connor PJ, Pritchard RA, Sekenski JL, Sperl-Hillen JM, Trower NK. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:46-56.

13. Parati G, Omboni S, Compare A, Grossi E, Callus E, Venco A, Destro M, Villa G, Palatini P, Rosei EA, Scalvini S, Taddei S, Manfredotto D, Favale S, De Matteis C, Guglielmi M; TELEBPMET Study Group, Lonati L, Della Rosa F, Tosazzi E, Grandi AM, Maresca AM, Mongiardi C, Mare M, Ricci AR, Cagnoni F, Georgatos J, Besostri V, Ferrari V, Omodeo O, Dorigatti F, Bonso E, Guarnieri C, Muiesan L, Pains A, Stassaldi D, Cinelli A, Bernocchi P, Rocchi S, Magagna A, Ghiadoni L, Del Frate I, Borelli F, Guidi A, Re MA, Pellicciotti L, Florio A, Morani G, Di Lillo S, Ambrosio A, Casciello A, Quaglia M, Forleo C, Ardito MA, Gerunda S, Panunzio M. Blood pressure

control and treatment adherence in hypertensive patients with metabolic syndrome: protocol of a randomized controlled study based on home blood pressure telemonitoring vs. conventional management and assessment of psychological determinants of adherence (TELEBPMET Study). *Trials*. 2013;14:22

14. Tomiyama H, Matsumoto C, Shiina K, Yamashina A. Brachial-Ankle PWV: Current Status and Future Directions as a Useful Marker in the Management of Cardiovascular Disease and/or Cardiovascular Risk Factors. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23:128-146

15. 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*. 2017;69:1045-1052

16. Su G, Cao H, Xu S, Lu Y, Shuai X, Sun Y, Liao Y, Li J. Left atrial

enlargement in the early stage of hypertensive heart disease: a common but ignored condition. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:192-197

17. 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*. 2008;52:1045-1050

18. Hoshida 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*. 2017 [Epub ahead of print]

19. dabl® Educational Trust: Devices for blood pressure measurement. <http://www.dablededucational.com> [accessed October 2017]

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

21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P,



Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.

*J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39

22. Eguchi K, Schwartz JE, Pickering TG, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Increased heart rate variability during sleep is a predictor for future cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res.* 2010;33:737-742

23. Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Reproducibility of ambulatory blood pressure in treated and untreated hypertensive patients. *J Hypertens.* 2010;28:918-924

24. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:163-172

25. Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revera M, Illyes M, Mancia G; TeleBPCare Study Group. Home blood pressure telemonitoring

improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens*. 2009;27:198-203

26. Kim MT, Han HR, Hedlin H, Kim J, Song HJ, Kim KB, Hill MN. Teletransmitted monitoring of blood pressure and bilingual nurse counseling-sustained improvements in blood pressure control during 12 months in hypertensive Korean Americans. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:605-612

27. Kabutoya T, Ishikawa J, Hoshide S, Eguchi K, Shimada K, Kario K. A home blood pressure monitor equipped with a graphic function facilitates faster blood pressure control than the conventional home blood pressure monitor. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11:422-425

28. Kawai T, Ohishi M, Ito N, Onishi M, Takeya Y, Yamamoto K, Kamide K, Rakugi H. Alteration of vascular function is an important factor in the correlation between visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular disease. *J Hypertens*. 2013;31:1387-1395

29. 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*. 2008;52:1045-1050

30. 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*. 2012;59:212-218

31. Fukui M, Ushigome E, Tanaka M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H, Ohnishi M, Oda Y, Hasegawa G, Nakamura N. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res*. 2013;36:219-225

32. Okada T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Nakao T. Association of home blood pressure variability with progression of chronic kidney disease. *Blood Press Monit*. 2012;17:1-7

33. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Tanaka M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res*. 2011;34:1271-1275

34. Tadic M, Cuspidi C, Ilic I, Suzic-Lazić J, Zivanovic V, Jozika L, Celic V. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial

phasic function in hypertensive population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32:603-12

35. Cipollini F, Arcangeli E, Seghieri G. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2016;39:583-587

36. Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol*. 2006;20:953-970

37. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:802-809

38. Hamatani Y, Ogawa H, Takabayashi K, Yamashita Y, Takagi D, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GY, Akao M. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2016;6:31042