

6 家庭自己測定血圧の日間変動性の定量評価—大迫 (Ohasama) 研究

研究代表者名：今井 潤¹

共同研究者名：大久保孝義²、菊谷昌浩³、浅山 敬^{1,4}、井上隆輔⁵、日時弘仁³、星 晴久⁶

施設名：東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座（略称：東北大院・薬・医薬開発構想）¹、帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座（略称：帝京大・医・衛生学公衆衛生学）²、東北大学東北メディカル・メガバンク機構（略称：東北大・メディカルメガバンク）³、Department of Cardiovascular Sciences, Katholieke Universiteit Leuven（略称：University of Leuven）⁴、東北大学メディカルITセンター（略称：東北大・メディカルITセンター）⁵、岩手県立大迫地域診療センター（略称：大迫地域診療センター）⁶

大迫研究は、高い追跡率を保ち、岩手県脳卒中登録事業と連携した悉皆的な脳卒中登録システムを備えた地域コホートである。JALS 統合研究には、2002年5月をベースラインとして、岩手県大迫町（現・花巻市大迫町）の35歳以上の一般住民男女1739名のデータを提出している。ベースラインデータは、努力目標項目以外の基本項目の提出を完了し、特に心電図についてはミネソタコードにより分類した情報を提出している。努力目標項目としては、家族歴・閉経・HbA1cのデータを提出している。生存調査は2009年8月末まで、実施・提出済みである。

旧大迫町は2006年1月1日に、花巻市・石鳥谷町・東和町と合併した。しかし大迫研究は、「健康づくりフロンティア事業」として、新花巻市において継続されている。また、岩手県立大迫病院は、2007年4月1日に、岩手県立中央病院附属大迫地域診療センターに転換したが、共同研究者（星晴久）が、引き続き院長として在職している。

本コホートは、統合研究のオプション項目となっている家庭血圧測定の意義を世界に先駆けて報告し、他の統合研究参加コホートに対して家庭血圧測定に関する助言・指導を行っている。さらに、本コホートでは、24時間自由行動下血圧についてもその意義をたびたび報告している。また、本コホートでは高感度CRP・フィブリノーゲン等の生化学パラメータ測定や、糖尿病検診、高齢者を対象とした頭部MRI撮影・頸動脈エコー検査・認知機能検査・脈波伝播速度検査（PWV）などを行っている。これらのデータにより統合研究におけるサブ解析にも貢献できればと考えている。特にPWVについては統合研究におけるサブ解析のためのデータを提出済みである。

本年度は、本コホートの成果として、家庭自己測定血圧によって得られた血圧値の日間変動性を持つ、重篤イベント予後予測能の有用性を定量的に評価した研究を紹介する（文献1）。

本研究では、大迫の一般地域住民のうち、35歳以上で1988年から1995年に掛けて家庭血圧を朝・晩ともに5回以上測定し、脳卒中既往者を除外した2421名を解析対象とした。評価する変動性指標として Variability independent of the mean index（VIM：血圧値自体の影響をモデル上除外した指標）を採り上げ、付随的に Average real variability（ARV：測定回ごとの差異をモデルに織り込んだ指標）ならびに Maximum minus minimum difference（MMD：測定された値の、最大値と最小値の差）の有用性を検討した。また、降圧薬服用の有無による変動性指標の有用性の差異を評価した。生存分析には交絡因子で補正した

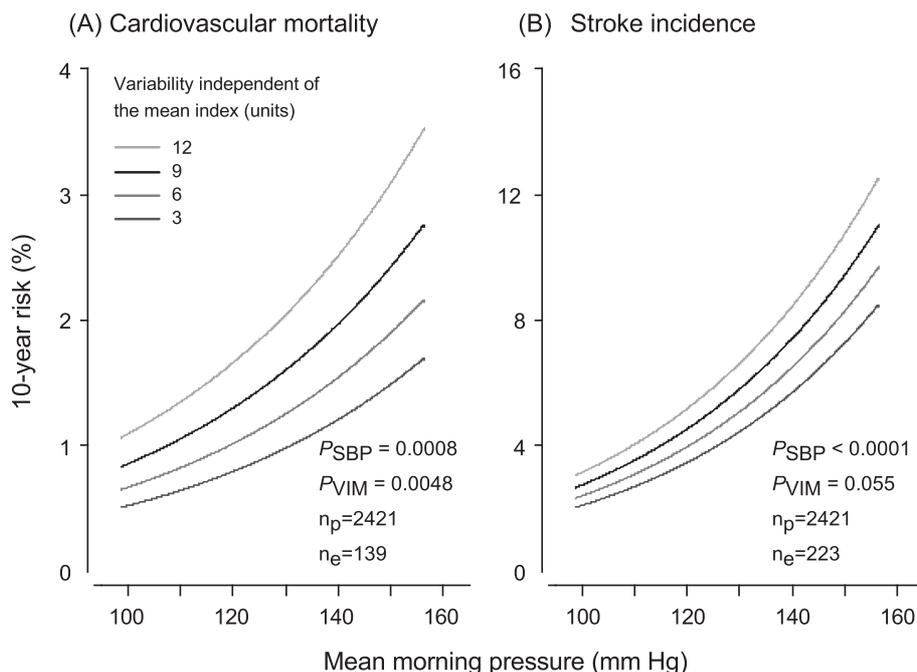


図1 VIMの値による、10年間の循環器死亡リスク（左）と脳卒中発症リスク（右）と朝の家庭血圧値との関係。モデルは性、年齢、BMI、心拍数、喫煙、飲酒、総コレステロール値、糖尿病、心疾患既往、降圧薬服用の有無で補正した。

Cox 比例ハザードモデルを用い、収縮期血圧について、朝・晩それぞれ別個に解析した。

対象者のうち 656 名（27%）が家庭血圧の測定時に降圧薬を服用していた。家庭血圧は朝・晩それぞれ平均 26 回測定され、解析に供された。平均 12 年の追跡期間中、412 名が死亡（うち 139 名が循環器死亡）し、223 名の新規脳卒中発症が観察された。生存分析の結果、朝の家庭血圧平均値、朝の家庭血圧 VIM とともに循環器死亡を有意に予測したが、脳卒中は血圧平均値のみが有意に発症に関連していた（図 1）。続いて Cox モデルの予後予測への寄与度を表す R 二乗値を用いて、変動性指標の有用性を検討したところ、朝の血圧値を織り込んだ従来モデルに比べて、VIM を導入することでモデルは 0.08% から 0.88% 改善した（表 1）。しかし、ARV・MMD を含めて、いずれの変動性指標もモデルの改善度は 1% に満たず、非服薬者においては VIM が総死亡を有意に予測したのみで、他の変動性指標のイベント予測能はいずれも有意ではなかった。

一方、晩の家庭血圧平均値は、服薬の有無にかかわらず総死亡、循環器死亡、脳卒中発症のすべての予後を有意に予測した。しかし、晩の家庭血圧に基づいた変動性指標は、全例ならびに非服薬者において循環器死亡を弱く予測したに過ぎず、表 1 のように R 二乗値はすべての項目を通じて最大でも 0.27% 上昇したに過ぎなかった。この結果は、解析に用いる家庭血圧を朝・晩それぞれ最初の 5 回測定に絞った場合も同様であった。

本研究より、地域一般住民において、家庭血圧に基づいて計算された血圧変動性指標は、リスクではあるが血圧平均値を超える有用性を持たないことが判明した。本研究と同様の結果は、欧州の住民コホート FLEMENGHO から、自己測定ではなく訪問者が各家庭で測定した、広義の家庭血圧に基づいて報告されている（Schutte R, et al. Hypertension 2012）。服薬者集団においては、一部の変動性指標が有用であったことから、先行研究と併せて降圧薬が変動性の影響度を大きく左右することが示唆された。しかし、少なく

表1 生存分析で、家庭血圧を含んだ基本モデルに、変動性指標を追加した場合の各々のモデル改善度をR二乗値（R2値）で表す。統計学的有意：* $P<0.05$ ；† $P<0.01$ ；‡ $P<0.001$ ；§ $P<0.0001$ 。

疾患（発症人数）	基本モデル		追加モデル		
	R2 値 (%)	VIM	ARV	MMD	
		R2 値 (%)	R2 値 (%)	R2 値 (%)	R2 値 (%)
朝の収縮期家庭血圧					
全対象者					
総死亡（412）	22.9*	0.30†	0.06	0.16*	
循環器死亡（139）	10.7†	0.31†	0.10	0.25*	
脳卒中発症（223）	8.3§	0.15	0.12	0.14	
非服薬者					
総死亡（412）	20.1*	0.30*	0.15	0.17	
循環器死亡（139）	7.9†	0.08	0.04	0.14	
脳卒中発症（223）	6.8†	0.06	0.04	0.09	
服薬者					
総死亡（412）	23.9	0.33	<0.01	0.20	
循環器死亡（139）	13.5	0.88*	0.21	0.50	
脳卒中発症（223）	5.7‡	0.39	0.31	0.32	
晩の収縮期家庭血圧					
全対象者					
総死亡（412）	23.0†	0.09	<0.01	0.04	
循環器死亡（139）	10.9‡	0.24*	0.12	0.12	
脳卒中発症（223）	8.9§	0.03	0.01	0.02	
非服薬者					
総死亡（412）	20.0*	0.10	<0.01	0.11	
循環器死亡（139）	7.9†	0.22*	0.06	0.19	
脳卒中発症（223）	7.2§	0.01	<0.01	<0.01	
服薬者					
総死亡（412）	24.3*	0.07	<0.01	<0.01	
循環器死亡（139）	13.9*	0.25	0.27	0.01	
脳卒中発症（223）	6.2‡	0.13	0.10	0.09	

とも非服薬者においては、家庭血圧に基づいた日間変動性は予後予測の観点から有用とはいえない。一方で服薬の有無にかかわらず、家庭血圧レベルは予後と強く関連する。家庭血圧値は日々の血圧測定によって直接得られ、複雑な数式を必要としない。従って臨床的には、まず家庭血圧レベルをしっかりと把握することが肝要であり、その上で血圧変動性のリスクを定量的に捉えて、実地に用いるべきであろう。

文献

- 1) 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.