

博士論文

本態性高血圧患者における  
治療前および降圧治療中の家庭血圧指標の  
予後予測能：HOMED-BP 研究

平成 29 年度

東北大学大学院 薬学研究科  
生命薬科学専攻 医薬開発構想講座

渡部 大介

## 目次

要旨 .....	3
第1章 緒言 .....	3
1-1. 研究背景.....	7
1-2. 研究目的.....	15
第2章 方法 .....	16
2-1. HOMED-BP 研究.....	16
2-2. 対象患者.....	17
2-3. 家庭血圧の測定と評価.....	17
2-4. 心血管イベントおよび併存疾患の定義.....	18
2-5. 統計解析.....	19
第3章 結果 .....	21
3-1. 対象者の基礎特性.....	21
3-2. 心血管イベントの発症数.....	23
3-3. 観察期および追跡期における家庭血圧の予後予測能.....	23
3-4. 各家庭血圧指標の観察期と追跡期における心血管イベント予測能の比較.....	25
3-5. 追跡期における家庭血圧指標の心血管イベント予測能の比較.....	27
第4章 考察 .....	30
第5章 総括 .....	35
謝辞 .....	36
引用文献.....	37
発表論文リスト .....	44

## 要旨

【目的】高齢化に伴い、わが国の脳心血管疾患発症数は増加の一途を辿っている。わが国の脳心血管疾患の最大の危険因子は高血圧である。今後の高齢化社会に向けて、血圧管理の重要性がますます高まっている。高血圧診療において、血圧の適切な評価は基本的事項であり、かつ最も重要である。臨床における血圧評価は、収縮期血圧と拡張期血圧だけでなく、平均血圧と脈圧も同時に評価することで、その意義をさらに高める可能性があると考えられる。これらの4血圧指標と脳心血管イベント発症リスクとの関連を比較した観察研究がこれまでに実施されている。先行研究では、収縮期血圧をはじめとして、拡張期血圧および平均血圧は有意な予後予測能を有するが、一方、脈圧は、他の3指標に比して予後予測能が劣ることを報告している。しかし、これらの報告は、主に随時血圧に基づく血圧情報を用いた解析結果であり、随時血圧以外の血圧情報に基づくエビデンスは限定的である。また、これらの観察研究では、ベースラインの一時点の血圧情報のみに基づいた結果である。

家庭血圧は、随時血圧に比べて、高い心血管疾患予後予測能を有していることが、これまで多くの観察研究から明らかになってきた。我々は、家庭血圧を指標とした長期降圧療法の有効性を検証するための介入試験である HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) 研究において、治療前のみならず降圧治療下の収縮期血圧が心血管イベントの発症を有意に予測することを明らかにした。しかし、その他の血圧指標である拡張期血圧、平均血圧、および脈圧の心血管イベント予測能は、明らかになっていない。そこで、本研究では、HOMED-BP 研究に参加した本態性高血圧患者を対象に、治療前（観察期）と降圧治療中（追跡期）の家庭血圧測定で得られた4つの各血圧指標と心血管イベントとの関連を分析し、それ

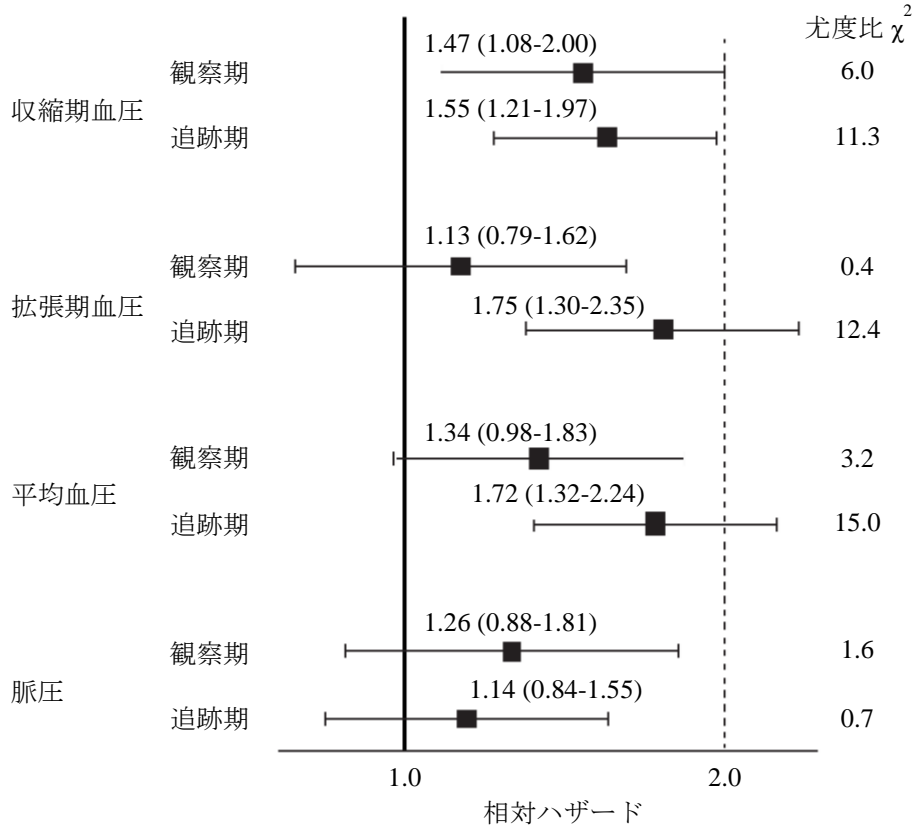
らのイベント予測能を比較することを目的とした。

【方法】本研究の解析対象者は、HOMED-BP 研究で無作為化割り付けされた軽～中等症本態性高血圧患者 3518 名のうち、追跡期血圧情報が得られた 3147 名（女性 50.1%、平均年齢 59.5 歳）であった。心血管イベントの定義は、試験の一次エンドポイント（総循環器死亡および一過性脳虚血発作を除く脳卒中・心筋梗塞発症）と同一とした。各血圧因子と心血管イベントとの関連は、性、年齢、喫煙、飲酒、body mass index、糖尿病、高脂血症、心血管疾患既往を補正した Cox 比例ハザード回帰分析を用いて評価した。また、各血圧指標の心血管イベント予測能を比較するために、尤度比検定を用いて、ある血圧指標を含む Cox 比例ハザードモデルに他の血圧指標を加えたことに伴うモデル適合度の改善の程度、すなわち、尤度比  $\chi^2$  値の上昇度を評価した。

【結果】追跡期間中央値 5.4 年において、心血管イベント発症数は 46 例（1.5%）であった。4 つの家庭血圧指標において、観察期と追跡期の指標が各々単独で含まれたモデルでは、観察期における収縮期、拡張期、および平均血圧は各々、心血管イベント発症リスクとの間に有意な関連を認めた ( $P \leq 0.020$ )。一方、脈圧は有意な関連を認めなかった ( $P=0.060$ )。追跡期における各血圧指標と心血管イベント発症リスクとの関連は、観察期と同様であった。とりわけ、拡張期および平均血圧では、尤度比  $\chi^2$  値がその他の指標と比較すると、より大きい値を示した（各々の尤度比  $\chi^2$ : 拡張期血圧 17.4,  $P < 0.001$ ; 平均血圧 22.5,  $P < 0.001$ )。続いて、観察期と追跡期の 2 つの同指標が同時に含まれたモデル間の尤度比を比較したところ、追跡期の収縮期、拡張期、および平均血圧は、観察期の同指標に比して心血管イベントリスクとより密接に関連していた（観察期に対する尤度比  $\chi^2$  vs 追跡期に対する尤度比  $\chi^2$ : 収縮期血圧 1.47,  $P=0.014$  vs 1.55,  $P < 0.001$ ; 拡張期血圧 1.13,  $P=0.504$  vs 1.75,  $P < 0.001$ ; 平均血圧 1.34,  $P=0.071$  vs 1.72,  $P <$

0.001). 脈圧は観察期・追跡期ともに有意な関連を認めなかった (図).

図 4つの家庭血圧指標の主要心血管イベント発症リスク



図において、各家庭血圧指標における心血管イベント予測能は、観察期血圧に比して、追跡期血圧においてより優れている傾向が認められた。そこで、尤度比を比較したところ、追跡期の平均血圧が他の血圧指標よりも高い予後予測能を有することが明らかとなった (追跡期の収縮期または拡張期血圧含有モデルに平均血圧を加えた場合  $P < 0.05$ ; 平均血圧含有モデルに収縮期または拡張期血圧を加えた場合、各々  $P > 0.05$ )。

【結論】 今回の研究により、以下の3点が主な結果として示された：(1) 家庭収縮期、拡張期および平均血圧は、観察期と同様に追跡期においても心血管イベント発症リスクを有意に予測していたが、一方で、脈圧は観察期および追跡期ともに有意な関連を認め

なかった、(2) 家庭収縮期・拡張期・平均血圧では各々、追跡期の血圧レベルが観察期に比して、心血管イベント発症リスクとの間により密接な関連を有していた、(3) 追跡期の家庭平均血圧が、今回の研究において評価した全ての血圧指標の中で最も高い心血管イベント予測能を有していた。これらの知見は、軽症および中等度本態性高血圧患者において、厳格に血圧コントロールすることが予後の改善につながることを示唆しており、改めて“the lower, the better”の概念が重要であることを裏付ける根拠となり得ると考えられる。また、降圧治療を行う上で収縮期および拡張期血圧だけでなく、平均血圧の指標を活用することは、心血管疾患リスク軽減に有益かもしれない。しかし、平均血圧は、高血圧臨床において診断および治療に関する基準値が存在せず、実用的ではないと言わざるを得ない。今後は、実地臨床における家庭平均血圧の実用性かつ有益性を証明するために、平均血圧レベルを指標とする介入試験を実施する必要があると考える。

# 第1章 緒言

## 1-1. 研究背景

高齢化に伴い、わが国の脳心血管疾患発症数は増加の一途を辿っている。わが国の脳心血管疾患の最大の危険因子は高血圧である。30歳以上の日本国民のランダムサンプル1万人を対象に実施された循環器疾患基礎調査データ（NIPON DATA）において、わが国の脳心血管疾患死亡の実に40%が高血圧に起因すると報告されている<sup>1)</sup>。わが国における2010年の高血圧有病者数は約4300万人と推定され<sup>2)</sup>、人口の高齢化に伴い、今後、高血圧の有病者数がさらに増加することが懸念されている。したがって、今後の高齢化社会に向けて、高血圧の適切な治療管理すなわち血圧管理の重要性がますます高まっている。

高血圧の発生機序としては、一般には、細小動脈の内径の縮小、数の減少、それに伴う全末梢血管抵抗の増加と平均血圧の寄与が考えられている。平均血圧は、心拍出量と全末梢血管抵抗の積であり、継時的に血圧や血流量が一定であると仮定した上で成立する概念である<sup>3,4)</sup>。しかし、定常的な圧-流量関係を基礎としたこの概念は、心周期に伴う血圧と血流の変動を考慮していない<sup>4)</sup>。血圧とは、心臓と血管との機能により生じる波動すなわち脈波と考えられる。臨床検査では、血圧は収縮期血圧と拡張期血圧、すなわち平均血圧由来の血圧振幅の最大値および最小値として測定される。両者は、数式で表現されるようなパラメーターではない。一方、病態生理学的な観点では、血圧脈波は定常成分である平均血圧と拍動成分である脈圧によって構成されると考えられる。平均血圧とは、脈波が占める面積を平均化したものであり、脈圧は脈波の振幅である。（図1-1）。平均血圧は本質的に全末梢血管抵抗に関与する。すなわち小動脈・細動脈などの

抵抗血管の壁厚：内腔比に関連する。脈圧は、左心室からの間欠的な駆出と大動脈およびこれに続く太い動脈の弾性による拍動抑制機能（ウインドケッセル効果）によって決定される<sup>5)</sup>。したがって、ある一定の左室駆出量と心拍出量に対する大動脈の脈圧は、動脈壁硬化すなわち大きな動脈の構造と機能を反映すると考えられている<sup>6)</sup>。

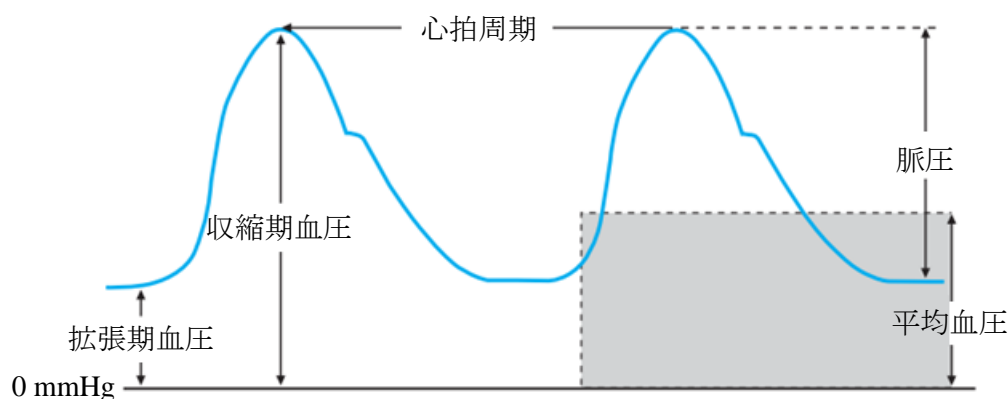


図 1-1 血圧脈波からみた収縮期血圧・拡張期血圧および平均血圧・脈圧との関係

血圧波形の病態生理学的な観点において、もうひとつ重要なポイントがある。血圧脈波は、左心室駆出後に一定の速度で動脈系を伝播するという点である。動脈の機能変化すなわち動脈壁硬化によって、波形が変化する点は重要な概念といえる。血圧脈波は、心臓から末梢へ伝播する“前方波”と動脈分岐部ならびに細小動脈部位で起こる“後方反射波”との合成波として観測される。したがって、動脈壁硬化度が増加している場合、後方反射波の戻りが早まることで、収縮期血圧および脈圧の上昇が引き起こると考えられている<sup>5)・8)</sup>。(図 1-2)。以上より、血圧測定の臨床的意義は、血圧を単なる測定値として捉えるのではなく、病態生理学的な観点から脈波として捉えることで、さらに高まると考えられる。



A: 正常の動脈壁硬化の場合

B: 動脈壁硬化が増加している場合

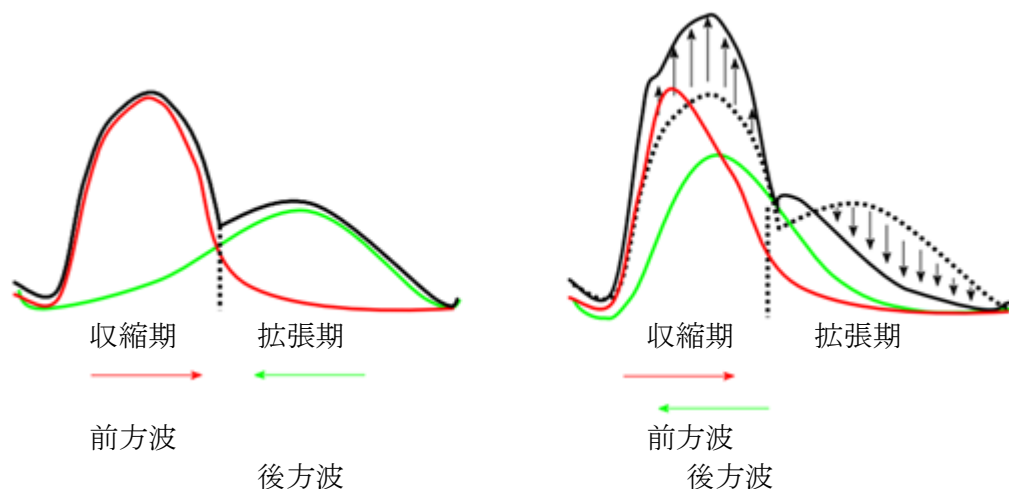


図 1-2 後方波の反射速度の違いによる血圧脈波の違い

心血管疾患の危険因子として、高血圧をはじめ、喫煙、糖尿病、脂質異常症、肥満（特に内蔵脂肪型肥満）、慢性腎臓病、高齢（65歳以上）、若年発症の心血管疾患の家族歴などが重要である<sup>9),10)</sup>。Dzauらは、心血管疾患の連鎖という概念を提唱しており、心血管疾患は、高血圧をはじめとする糖尿病などの危険因子を有することにより生じる血管の機能および形態の変化、すなわち動脈硬化を基盤として発症すると考えられている<sup>11)</sup>。近年では、心血管疾患発症メカニズムに関係する新たなバイオマーカーを同定する研究が急速に進んでいる<sup>12),13)</sup>。近年の研究成果から、CRP, NT-proBNP および高感度 Troponin I は、各々単独で、有意に心血管イベントの予測因子であるが、これらを別個に確立した高血圧、糖尿病あるいは脂質異常症など古典的リスクファクターに追加しても、リスクの識別能力を有意に向上させないことが明らかとなった<sup>12)</sup>。したがって、古典的なリスクファクターに優るバイオマーカーが開発されていないのが現状であり、高血圧は心血管疾患の主要な危険因子であることは疑いの余地もないだろう。

Dzau らの概念によれば<sup>11)</sup>、心血管疾患の発症メカニズムの解明には、動脈の形態変化の評価が重要と考えられる。我々は、岩手県大迫町（現 花巻市大迫町）における一般地域住民を対象に、動脈の機能変化と心臓の形態変化との関連を検討し、心臓における臓器障害の発症メカニズムの解明を試みた。この研究では、動脈の機能変化を評価する方法として、非侵襲的な血圧脈波の記録に基づく脈波伝播速度（PWV）を用いている。PWV は、心駆出に伴って発生した圧波が、血管壁を伝わって末梢へ伝播する速度であり、動脈樹の異なる 2 点で脈波を測定し、その立ち上がりの時間差（ $\Delta t$ ）と 2 点間の距離（D）から、 $PWV=D \div \Delta t$  として求められる指標である。PWV は、動脈壁が硬化しているほど速くなるという特性を有している。この研究において、脈波伝播速度が大きい、すなわち動脈壁硬化の増大が、他のリスク因子とは独立して、心電図上左室肥大発症との間に有意な関連を有することが明らかになった<sup>14)</sup>。（表 1-1）

**表 1-1 ステップワイズ法ロジスティック重回帰分析に基づいた左室肥大の規定因子**  
補正オッズ比 (95%信頼区間) *P*

	補正オッズ比 (95%信頼区間)	<i>P</i>
平均血圧(mmHg) per 12.5 mmHg*	1.36 (1.11-1.67)	0.003
上腕 - 足首間脈波伝播速度(m/s) per 4.3 m/s*	1.26 (1.03-1.53)	0.022
高血圧治療	1.77 (1.19-2.64)	0.005
糖尿病治療	2.64 (1.28-5.44)	0.008

モデルから除外された因子: 年齢, 性別, 心拍数, Body mass index, 総コレステロール, HDL コレステロール, トリグリセリド, 血清クレアチニン, ヘモグロビン A<sub>1c</sub>, 高脂血症治療, 喫煙および飲酒。

\*1-SD 変化を表記。

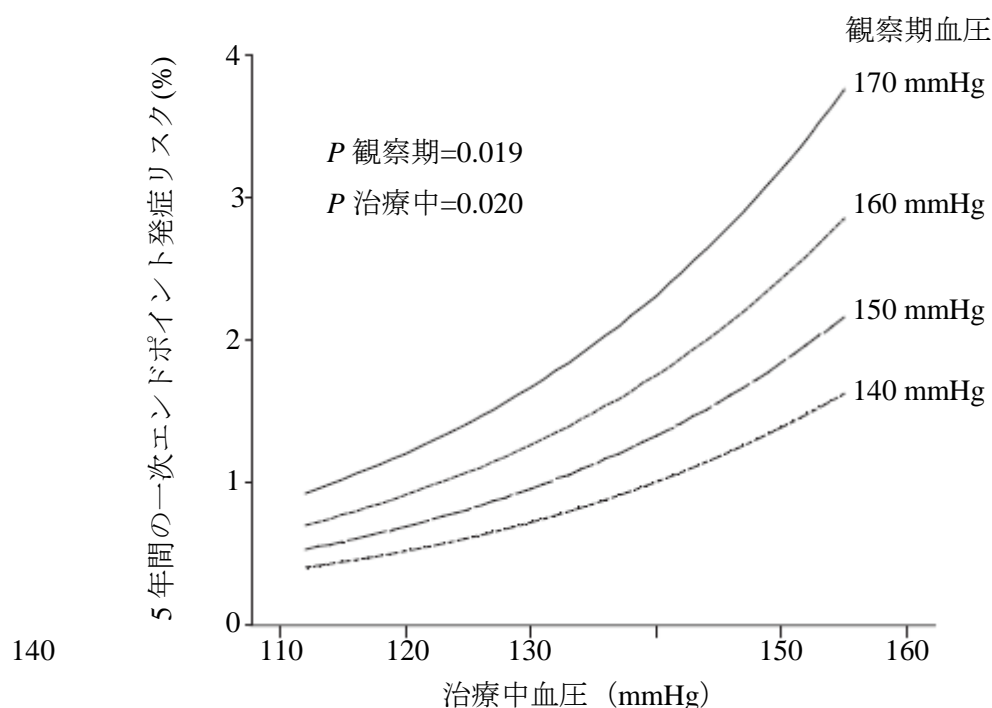
この結果は、動脈壁の機能変化に伴う血圧脈波の変化が、心臓の形態変化の発症メカニズムに関与していることを反映していると考えられる。病態生理学的に解釈すると、動脈壁硬化の増加により、後方反射波の戻りが早まり、中心部動脈において拍動性のストレスが増大することで、左室肥大発症が引き起こされると考えることができるだろう。

このことは、心臓における臓器障害の発症・進展のメカニズムを考慮する上で、病態生理学的アプローチにて血圧評価することの潜在的な有益性を示唆しているものと考えられる。しかし、この研究では、横断的研究手法を用いており、動脈壁の機能変化に伴う血圧変動と心臓の形態変化の因果関係を明確にできない点で、結果の解釈に注意が必要である。また、この結果のみでは、病態生理学的な概念を考慮した血圧指標の臨床的意義を明確にすることはできない。そこで、本研究では、病態生理学的な概念を考慮した血圧指標と心血管イベント発症との関連を縦断的研究手法にて評価することとした。高血圧診療における最大の治療目標は、心血管イベントの抑制である。したがって、本研究により、心血管イベント発症リスクに対する血圧指標の臨床的意義を明らかにすることができれば、心血管イベントの危険因子の管理や発症予防に寄与する重要な情報を提示できるものと考えられる。

本研究では、家庭血圧計により測定された血圧指標を用いている。家庭における自己測定血圧、いわゆる家庭血圧は、外来あるいは検診（循環器検診・高血圧検診など）・健診（一般健康診断・人間ドッグなど）の際に測定される、いわゆる随時血圧に比べて、再現性が良好であり、個人の代表血圧として信頼性が高いという特徴がある。また、わが国では、高血圧患者の4人に3人が血圧計を所有しているなど、家庭血圧の測定が普及していることが明らかになっている<sup>15),16)</sup>。また、岩手県大迫町（現 花巻市大迫町）の一般住民を対象とした世界初の家庭血圧を用いた住民ベースの疫学研究である大迫研究<sup>17),18),19)</sup>やベルギーの高血圧研究センターが指揮する、家庭血圧に基づいた世界の住民コホートデータの統合解析プロジェクトである IDHOCO<sup>20)</sup> (The International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes) など国内外の観察研究において、家庭血圧は随時血圧に比べて、高い心血管疾患予後予測能を有していることが明

らかになってきた<sup>17)-22)</sup>。我々の研究グループを中心に実施された、電子血圧計を用いた客観的な高血圧治療に関する研究である HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) 研究においても<sup>23)</sup>、家庭収縮期血圧は、診察室収縮期血圧よりも心血管イベント発症に対する優れた予測因子であることを報告している<sup>24)</sup>。

家庭血圧に基づいた介入研究である HOMED-BP 研究は、本邦初のエビデンス構築を目的として、日本人の軽症～中等症の高血圧患者における最適な降圧薬群ならびに家庭血圧に基づいた至適降圧レベルを探索する長期大規模介入試験である。HOMED-BP 研究の主結果は、日本高血圧学会誌上に 2012 年に発表されており、実地臨床における家庭血圧に基づいた長期間の降圧療法の有用性を証明するとともに、厳格な降圧が対象者の予後を改善することが証明された<sup>25)</sup>。HOMED-BP 研究における重要な知見として、家庭血圧レベルが低いほど直線的に重篤な循環器イベントのリスクが低下しており、軽症～中等症の本態性高血圧患者において、家庭血圧には過降圧の危険が乏しく、Jカーブ効果が得られないことが示されている<sup>25)</sup> (図 1-3)。さらに、血圧指標の 1 つである収縮期血圧に関しては、観察期末治療血圧だけでなく、降圧治療中の収縮期血圧もまた、心血管イベントを有意に予測することが示されている<sup>25)</sup>。しかし、その一方で、その他の血圧指標である拡張期血圧、平均血圧、および脈圧においては、収縮期血圧と同様の解析が実施されておらず、観察期治療前と降圧治療中の各々の血圧指標の心血管イベント予測能は、明らかになっていない。



曲線は、治療観察期の家庭血圧（収縮期）10 mmHg ごとの疾患リスクをモデル化し、治療中追跡期の血圧（横軸）に応じてプロットしている。縦軸は発症リスクを表す。循環器疾患は、脳卒中発症、心筋梗塞発症、全循環器死亡の合計である。

図 1-3 HOMED-BP 研究対象者の循環器疾患発症リスク

収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈圧の4血圧指標と心血管イベント発症リスクとの関連を比較した疫学研究が、これまでに実施されている。先行研究において、収縮期血圧および平均血圧は、拡張期血圧よりも予後予測に優れており、一方、脈圧は、他の3指標に比して予後予測能が劣ることが示されている<sup>26),27)</sup>。しかし、これらの報告は、主に随時血圧に基づく血圧情報を用いた解析結果であり<sup>26),27)</sup>、随時血圧以外の血圧情報に基づくエビデンスは限定的である<sup>28),29)</sup>。また、これらの観察研究では、ベースラインの一時点の血圧情報のみに基づき、各血圧指標と心血管イベント発症リスクの関連が評価されている。したがって、収縮期血圧を含む拡張期血圧、平均血圧、および脈圧の4つの血圧指標における予後予測能を評価する上で、観察期治療前に測定された血圧

指標と追跡期降圧治療中に測定された血圧指標全ての予後予測能を比較検討した研究は、これまでに報告されていない。

## 1-2. 研究目的

本研究の目的は、HOMED-BP 研究に参加した本態性高血圧患者を対象に、治療前（観察期）と降圧治療中（追跡期）の各家庭血圧指標と心血管イベントとの関連を分析し、それらのイベント予測能を比較することである。

## 第2章 方法

### 2-1. HOMED-BP 研究

HOMED-BP 研究の試験方式は、前向き無作為化・オープンラベル・エンドポイント遮蔽 (POBE) 方式<sup>30)</sup>が採用された。HOMED-BP 研究の試験実施計画は、ヘルシンキ宣言<sup>30)</sup>に従っており、UMIN Clinical Trials Registry に登録されている (登録番号: C000000137, <http://www.umin.ac.jp/ctr>)。また、東北大学医学系研究科の倫理委員会により試験の実施が承認されている。試験に参加するすべての患者から、試験実施計画書に規定された治療を開始する前に、文書による同意を取得した。

HOMED-BP 研究登録患者の一部を対象に、いくつかの派生解析・サブ解析が本体とは独立して実施されている<sup>32)-35)</sup>。本研究も同様に HOMED-BP 研究の一環として行った。

HOMED-BP 研究<sup>23)-25)</sup>の対象者は、40~79 歳の軽症~中等症の未治療本態性高血圧患者である。2001 年 5 月、東北地方を中心に患者登録を開始し、翌 2002 年 5 月から対象地域を全国に拡大、最終的に 457 ヶ所の医療機関から患者登録された。本研究への参加基準は、無投薬状態で、家庭血圧における高血圧、すなわち収縮期家庭血圧 135 mmHg 以上 179 mmHg 以下あるいは拡張期家庭血圧 85 mmHg 以上 119 mmHg 以下である。降圧治療中であっても、ランダム割付前に 2 週間以上降圧薬を中止し上記の基準を満たす場合、かつ本試験の第一選択薬となるカルシウム拮抗薬(CCB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)に対する禁忌がない場合、研究への参加を可能とした。ランダム化割付は、年齢、性別、家庭用電子血圧計のデータを割付調整因子として、東北大学に設置されたセントラルサーバーの判断アルゴリズムに則り、行われた。本研究の対象患者は、家庭血圧に基づく高値管理目標 (125/80 mmHg 以上, 135/85 mmHg 未満)・低値管理目標 (125/80 mmHg 未満)の 2 群に無作為に



割り付けられると同時に、並行して第一選択薬として、常用量の CCB, ACE-I, ARB の 3 群に無作為化割付された。2001 年 6 月より、患者割付が開始されたが、中間解析の結果、当初設定していた降圧値の群間差 7 mmHg, 主要アウトカム発症 1000 人年あたり 13 名 に達しない見込みとなり、2009 年 4 月末に新規患者登録中止、2010 年 4 月末に本試験追跡終了となった。

## 2-2. 対象患者

HOMED-BP 研究における主結果では、降圧目標 2 群, 第一選択薬 3 群の間において、家庭血圧レベルの群間差はわずかであり、主要アウトカムの累積発症率に有意な群間差を認めなかったことを考慮し、本研究では、全対象者 3,518 名を一つの高血圧治療集団として取り扱った<sup>25)</sup>。ただし、371 名において、追跡期の家庭血圧データが欠損していたことから、本研究から除外した。したがって、追跡期血圧情報が得られた本態性高血圧患者 3,147 名が解析対象患者であった。

## 2-3. 家庭血圧の測定と評価

HOMED-BP 研究に登録された全ての患者は、HOMED-BP 研究の試験期間を通じて、毎朝、血圧と脈拍を測定するよう指示された。家庭血圧測定は、日本の家庭血圧測定ガイドラインに準じ<sup>36)</sup>、起床後 1 時間以内、排尿後、朝食前、服薬前に座位にて 2 分以上の安静後に実施された。HOMED-BP 研究では、家庭血圧計として、HEM-747C-N (Omron Healthcare, Kyoto, Japan) が各患者に貸与された。本機は、カフ・オシロメトリック法に基づき血圧を測定する電子血圧計であり、測定結果の妥当性は検証済みである<sup>37)</sup>。また、本機は、350 回分の測定を記録することができ、家庭血圧計内部に記録された家庭血圧測定値は、外来受診のたびに、主治医の外来端末を介してホストコンピュータに web 経由で送信され、HOMED-BP データサーバーにアップロードされた。ホストコンピュ

一タが、患者登録の決定あるいは降圧目標の達成度に基づく増量、他剤追加追等の処方指示を主治医の外来端末に出すにあたり、家庭血圧情報は、診察日直近の5日間を超える早朝血圧値の平均値が用いられた。したがって、本研究では、観察期における家庭血圧は、割付直近、すなわち降圧治療開始前の5日分の早朝血圧の平均値と定義した。追跡期における家庭血圧は、イベント発生がなかった患者では、最終診察日直近の5日分の早朝血圧の平均値とし、イベント発生を認めた患者では、イベント発生の前兆を反映する血圧変動によるバイアスを最小にする期間として<sup>38)</sup>、イベント発生6ヶ月前に記録された5日分の早朝血圧の平均値と定義した。

平均血圧および脈圧は、以下の式に従い、算出された。

$$\text{平均血圧} = (\text{収縮期血圧} + 2 \times \text{拡張期血圧}) / 3$$

$$\text{脈圧} = \text{収縮期血圧} - \text{拡張期血圧}$$

#### 2-4. 心血管イベントおよび併存疾患の定義

HOMED-BP 研究において、発現した心血管イベントは、国際疾病 - 傷害および死因統計分類（第10版）に基づきコード化された。HOMED-BP 研究における一次エンドポイントは、総循環器死亡（ICD-10におけるI00～I99により死亡に至ったもの）、非致死性の急性心筋梗塞（I21）および非致死性の脳卒中（I60, I61 および I63）の合計である<sup>25)</sup>。本研究では、主要心血管イベントを HOMED-BP 研究における一次エンドポイントと同様の定義とした。エンドポイント委員会は、患者がどの群にランダム化されたか知らされていない状況下で、すべてのイベントの判定を行った。本研究では、患者各々において、最初に発生したイベントのみを発生イベントとして解析に用いた。

Body mass index (BMI) は、次式にて算出された：体重(kg) / [身長(m)]<sup>2</sup>。糖尿病は、空腹時血糖が 7.0 mmol/l (126 mg/dl) 以上、ヘモグロビン A<sub>1c</sub> が 6.5%以上<sup>39)</sup>、かつ/ま

たは糖尿病治療薬服用ありと定義した。高コレステロール血症は、総コレステロールが 5.69 mmol/l (220 mg/dl) 以上、高コレステロール血症の既往歴あり、かつ/または脂質低下治療薬服用ありと定義した。

## 2-5. 統計解析

データベースマネジメントおよび統計分析において、我々は、SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) を用いた。統計学的有意性に関しては、危険率 5%未満 ( $P < 0.05$ ) を以って有意とみなすこととした。特に明記しない限り、全てのデータを平均値±標準偏差 (SD) にて表記した。

まず、各家庭血圧指標と主要心血管イベントとの関連を評価するために、性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、高コレステロール血症、および心血管疾患既往を補正因子とする Cox 比例ハザードモデルを適応し、各血圧指標の 1-SD 上昇毎の主要心血管イベント発症リスクに対する相対ハザードと 95%信頼区間を算出した。また、主要心血管イベント発症を従属変数とする Cox 比例ハザードモデルの適合度の改善の程度を評価する手段として<sup>28),29),40)</sup>、尤度比検定を行った。血圧指標を含まないモデル (基礎モデル) と基礎モデルに各血圧指標を加えたモデルを比較し、尤度比  $\chi^2$  値の上昇度を評価した。

続いて、各血圧指標の主要心血管イベント予測能を比較するために、尤度比検定を用いて、ある血圧指標を含む Cox 比例ハザードモデルに他の血圧指標を加えたことに伴うモデル適合度の改善の程度、すなわち、尤度比  $\chi^2$  値の上昇度を評価した。尤度比  $\chi^2$  値が有意な上昇を認めた場合、新たに加えた血圧指標は、もとのモデルに含まれる血圧指標が有する心血管イベント予測能に相加的な増加をもたらすと評価した。なお、有意な尤度比  $\chi^2$  値とは、新たに加えた血圧指標の回帰係数が 0 と比較して有意な値であることを示しており<sup>40)</sup>、すなわち、新たに加えた血圧指標は有意な情報をもたらすことを

意味している。尤度比  $\chi^2$  値は、自由度 1 の  $\chi^2$  分布に従う条件では、尤度比  $\chi^2$  値が 3.8 の場合  $P$  値は 0.05 に相当し、6.6 の場合では 0.01、および 10.8 の場合では 0.001 に相当する。

## 第3章 結果

### 3-1. 対象者の基礎特性

解析対象者 3,147 例の患者の基礎特性を表 3-1 に示す。全対象者のうち、女性は 1,605 名 (50.1%) であり男女比はほぼ同等であった。喫煙者は 658 名 (20.9%), 飲酒者は 1,514 名 (48.1%) であった。また、485 名 (15.4%) が糖尿病を有しており、1,051 名 (33.4%) が高コレステロール血症を有していた。98 名 (3.1%) が心血管疾患既往歴を有していた。年齢の平均は  $59.5 \pm 10.0$  歳、BMI は  $24.4 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$  であった。

表 3-1 対象者の基礎特性

	Total (n=3,147)
年齢, 歳	59.5 (10.0)
女性, %	50.1
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.4 (3.4)
喫煙習慣, %	20.9
飲酒習慣, %	48.1
糖尿病, %	15.4
高コレステロール血症, %	33.4
心血管疾患既往歴, %	3.1
観察期における家庭血圧	
収縮期血圧, mmHg	151.7 (12.6)
拡張期血圧, mmHg	89.9 (10.1)
平均血圧, mmHg	110.5 (9.3)
脈圧, mmHg	61.8 (12.5)
心拍数, beat per min	68.8 (9.5)
追跡期における家庭血圧	
収縮期血圧, mmHg	129.8 (13.2)
拡張期血圧, mmHg	76.5 (9.6)
平均血圧, mmHg	94.2 (9.5)
脈圧, mmHg	53.3 (11.5)
心拍数, beat per min	67.1 (9.9)

値は, 平均値 (標準偏差) あるいは割合にて表記.

### 3-2. 心血管イベントの発症数

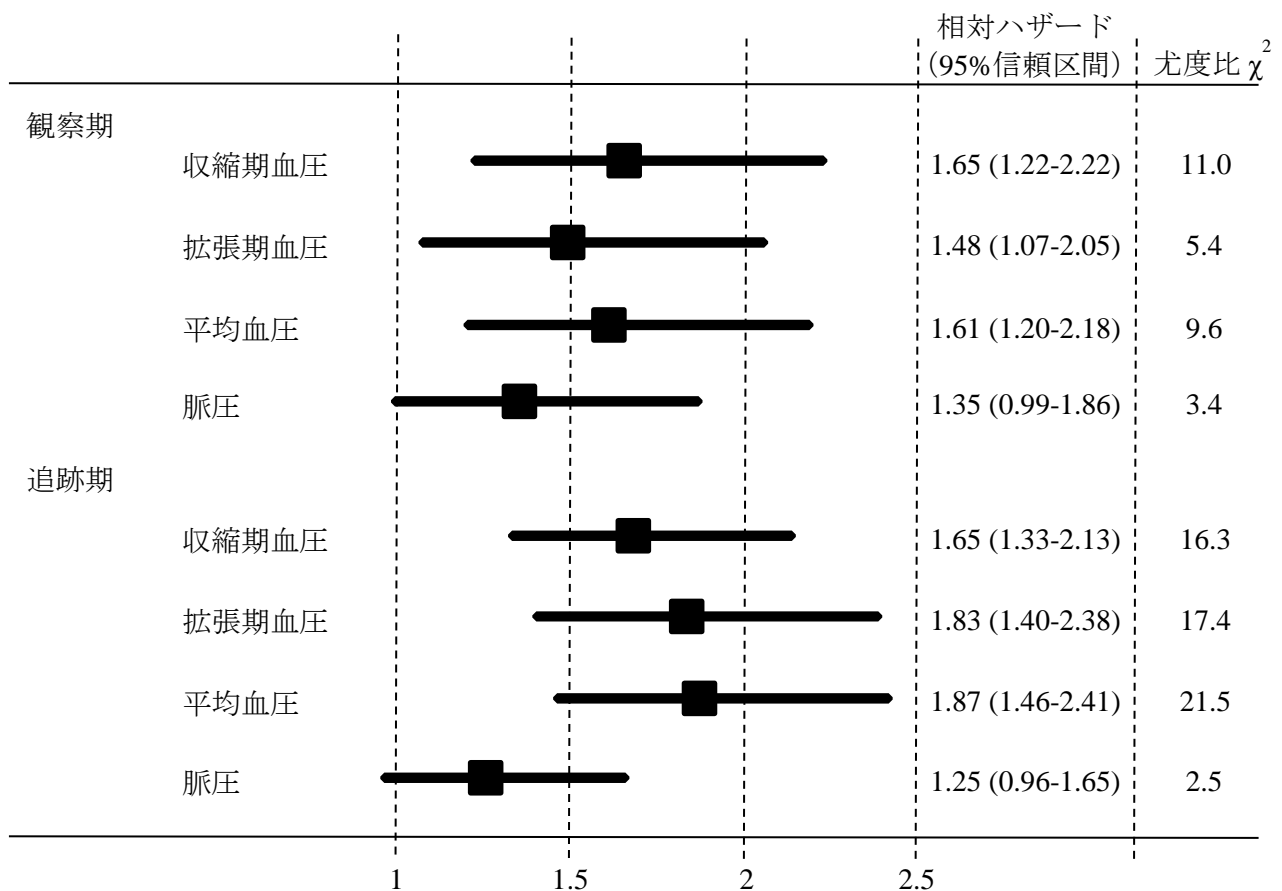
追跡期間の中央値 5.4 年（四分位範囲，3.2–7.0；最大 8.9 年）において，初発の主要心血管イベントが 46 名で発生した．その内訳は，総循環器死亡は 6 名，非致死性の脳卒中は 32 名，および非致死性の急性心筋梗塞は 8 名であった．

### 3-3. 観察期および追跡期における家庭血圧の予後予測能

各血圧指標の心血管イベント発症リスクに対する調整後相対ハザードおよび基礎モデルに各血圧指標を加えた際の尤度比  $\chi^2$  値を図 3-1 に示す．

治療開始前である観察期において，収縮期，拡張期，および平均血圧は各々，心血管イベント発症リスクとの間に有意な関連を有しており，心血管イベント発症リスクを予測する上で，各血圧指標は基礎モデルと比較して，有意に情報を与えることが明らかとなった ( $P \leq 0.020$ )．尤度比  $\chi^2$  値を比較すると，心血管イベント発症リスクとの関連の強さは，収縮期および平均血圧において強く，次いで，拡張期血圧であった．一方，脈圧は有意な関連を認めなかった ( $P=0.060$ )．

追跡期における各血圧指標において，心血管イベント発症リスクとの関連は，観察期と同様であった．とりわけ，拡張期および平均血圧では，尤度比  $\chi^2$  値がその他の指標と比較すると，より大きい値を示した．



黒色の■は、家庭血圧の各々の指標の1-SD上昇における主要心血管イベント発症リスクの相対ハザードを表している。相対ハザードは、性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、高コレステロール血症、および心血管疾患既往を補正因子とするCox比例ハザードモデルを用いて算出している。黒色の線(—)は、95%信頼区間を表している。尤度比 $\chi^2$ 値は、血圧指標を含まない交絡因子のみを含むモデル(基礎モデル)と基礎モデルに各血圧指標を加えたモデルを比較することで算出している。

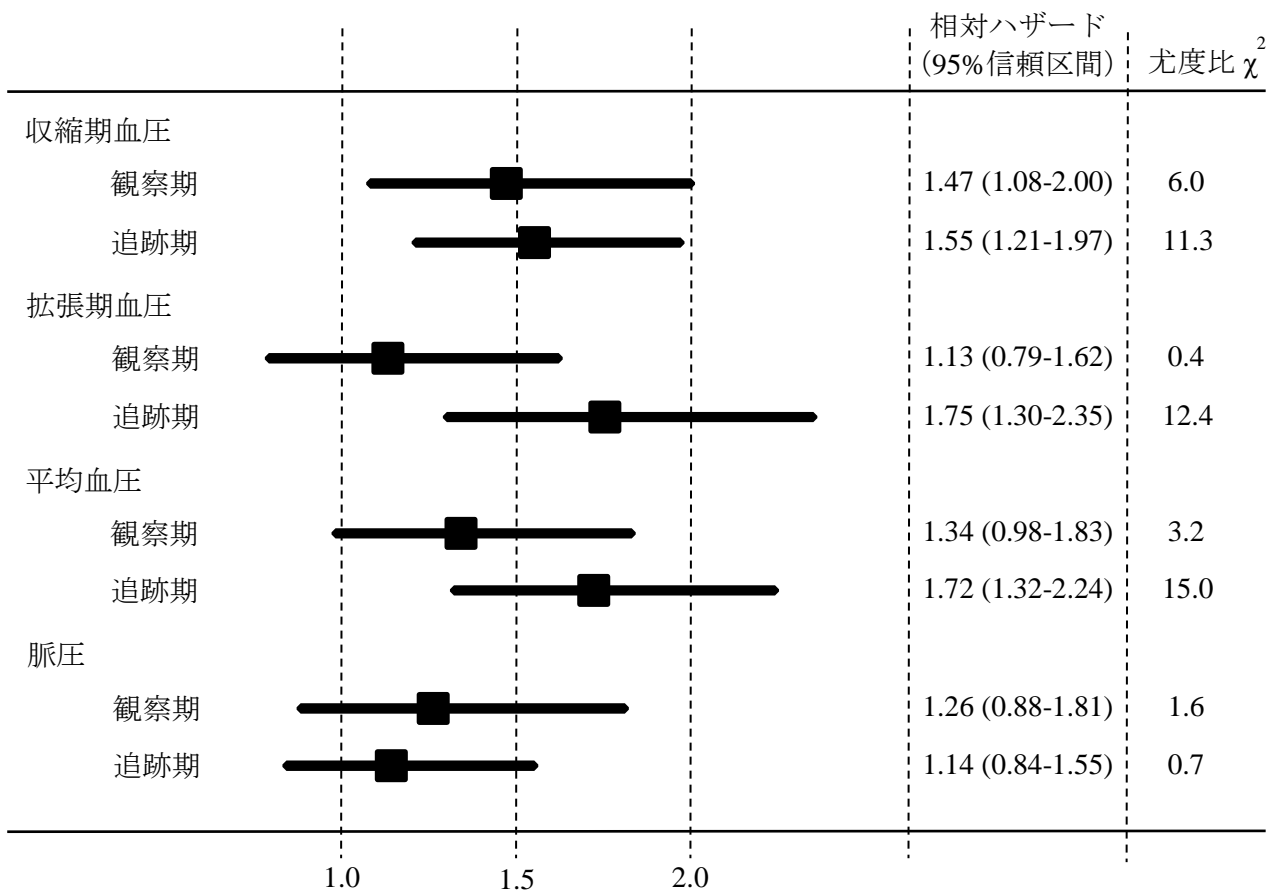
図 3-1 各家庭血圧指標の心血管イベント予測能



### 3-4. 各家庭血圧指標の観察期と追跡期における心血管イベント予測能の比較

図 3-2 は、観察期および追跡期における同血圧指標を同一の Cox 比例ハザードモデルに投入した際の、各血圧指標における主要心血管イベント発症リスクの調整後相対ハザードを示している。

まず、収縮期血圧では、観察期および追跡期における両血圧値が共に、独立かつ有意に心血管イベント発症リスクと関連していた ( $P \leq 0.014$ )。観察期血圧値を含むモデルに追跡期血圧値を加えた際の尤度比  $\chi^2$  値は 11.3 であり、追跡期血圧値を含むモデルに観察期血圧値を加えた際の値よりも大きかった。続いて、観察期の拡張期血圧および平均血圧は各々、追跡期の同指標にて補正すると、心血管イベント予測能として有意ではなかった ( $P \geq 0.071$ )。一方、追跡期の拡張期血圧および平均血圧は各々、観察期の同指標とは独立して、強力な心血管イベント予測能を有していた ( $P \leq 0.0002$ )。脈圧では、観察期および追跡期の血圧値ともに有意な心血管イベント予測能を有していなかった ( $P \geq 0.060$ )。



黒色の■は、家庭血圧の各々の指標の 1-SD 上昇における主要心血管イベント発症リスクの相対ハザードを表している。相対ハザードは、性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、高コレステロール血症、心血管疾患既往および観測期あるいは追跡期のいずれかに対応する同一血圧指標を補正因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いて算出している。黒色の線（—）は、95%信頼区間を表している。尤度比  $\chi^2$  値は、追跡期の血圧指標を含むモデルに観測期の同じ血圧指標を加えた際、あるいはその逆で、観測期の血圧指標を含むモデルに追跡期の同じ血圧指標を加えた場合のモデル適合度の相対的上昇度を反映した統計量である。

図 3-2 各家庭血圧指標の心血管イベント予測能（観測期と追跡期の比較）

### 3-5. 追跡期における家庭血圧指標の心血管イベント予測能の比較

3-4.において、各家庭血圧指標における心血管イベント予測能は、観察期血圧に比して、追跡期血圧においてより優れている傾向が認められた。そこで、追跡期における家庭血圧指標の心血管イベント予測能の比較を行った。表 3-2 では、追跡期における家庭血圧指標を加えることによるモデル適合度の上昇度を示している。

収縮期血圧と脈圧の心血管イベント予測能を比較するために、血圧指標として脈圧のみを含むモデルに収縮期血圧を加えたところ、収縮期血圧は尤度比  $\chi^2$  値の有意な上昇をもたらすことが示された ( $P<0.0001$ )。収縮期血圧を含むモデルに脈圧を加えた場合、脈圧もまた尤度比  $\chi^2$  値の有意な上昇をもたらしたが ( $P=0.022$ )、収縮期血圧を加えた場合の尤度比  $\chi^2$  値の上昇度 (19.0) が、脈圧を加えた場合の値よりも大きかった。拡張期血圧と脈圧の心血管イベント予測能を比較においても、同様の関連が認められた (脈圧のみを含むモデルに拡張期血圧を加えた場合  $P<0.0001$ 、拡張期血圧のみを含むモデルに脈圧を加えた場合  $P=0.042$ )。平均血圧と脈圧を同一モデルに含めた場合、脈圧では尤度比  $\chi^2$  値の有意な上昇を認めなかったが (平均血圧のみを含むモデルに脈圧を加えた場合  $P=0.80$ )、その一方、平均血圧では尤度比  $\chi^2$  値の有意な上昇を認めた (脈圧のみを含むモデルに平均血圧を加えた場合  $P<0.0001$ )。収縮期血圧のみのモデルに拡張期血圧を加えた場合、および拡張期血圧のみのモデルに収縮期血圧を加えた場合、両者ともに尤度比  $\chi^2$  値の有意な上昇をもたらしており (各々、 $P=0.022$ ,  $P=0.042$ )、収縮期血圧と拡張期血圧はほぼ同等の心血管イベント予測能を有していた。最後に、平均血圧と収縮期血圧あるいは平均血圧と拡張期血圧を含むモデルにおいて、平均血圧を加えた場合の尤度比  $\chi^2$  値が、いずれにおいても有意に大きいことが示された (各々、 $P\leq 0.042$ )。したがって、追跡期において、平均血圧が最も優れた心血管イベント予測能を有している

ことが明らかとなった。

表 3-2 追跡期における家庭血圧指標を加えることによるモデル適合度の上昇度

各家庭血圧指標の比較	尤度比 $\chi^2$	<i>P</i>
収縮期血圧 対 脈圧		
脈圧を含むモデルに収縮期血圧を加える場合	19.0	<0.0001
収縮期血圧を含むモデルに脈圧を加える場合	5.21	0.022
拡張期血圧 対 脈圧		
脈圧を含むモデルに拡張期血圧を加える場合	19.0	<0.0001
拡張期血圧を含むモデルに脈圧を加える場合	4.14	0.042
平均血圧 対 脈圧		
脈圧を含むモデルに平均血圧を加える場合	19.0	<0.0001
平均血圧を含むモデルに脈圧を加える場合	0.06	0.80
収縮期血圧 対 拡張期血圧		
拡張期血圧を含むモデルに収縮期血圧を加える場合	4.14	0.042
収縮期血圧を含むモデルに拡張期血圧を加える場合	5.21	0.022
平均血圧 対 収縮期血圧		
収縮期血圧を含むモデルに平均血圧を加える場合	5.21	0.022
平均血圧を含むモデルに収縮期血圧を加える場合	0.06	0.80
平均血圧 対 拡張期血圧		
拡張期血圧を含むモデルに平均血圧を加える場合	4.14	0.042
平均血圧を含むモデルに拡張期血圧を加える場合	0.06	0.80

尤度比  $\chi^2$  値は、交絡因子と 1 つの血圧指標を含むモデルに別の血圧指標を加えた際、あるいはその逆の手順におけるモデル適合度の相対的上昇度を反映した統計量である。尤度比  $\chi^2$  の大きさは、モデル適合度の上昇度の大きさあるいは、モデルに追加された血圧指標が有する心血管イベント予測能の強さを意味している。尤度比  $\chi^2$  値は、自由度 1 の  $\chi^2$  分布に従うことから、尤度比  $\chi^2$  値が 3.8 の場合、*P* 値は 0.05、6.6 の場合では 0.01、および 10.8 の場合では 0.001 に相当する。なお、平均血圧および脈圧は、収縮期および拡張期血圧を用いて算出され、一部情報が共通することから、いくつかの統計量は同一の値を示す。

## 第4章 考察

今回、我々は、HOMED-BP研究のデータを用いて、家庭血圧測定より得られた観察期および追跡期の収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈圧の4指標の心血管イベント発症リスクに対する予測能を比較した。今回の研究により、以下の3点が主な結果として示された：(1) 家庭収縮期、拡張期および平均血圧は、観察期と同様に追跡期においても心血管イベント発症リスクを有意に予測していたが、一方で、脈圧は観察期および追跡期ともに有意な関連を認めなかった、(2) 家庭収縮期・拡張期・平均血圧では各々、追跡期の血圧レベルが観察期に比して、心血管イベント発症リスクとの間により密接な関連を有していた、(3) 追跡期の家庭平均血圧が、今回の研究において評価した全ての血圧指標の中で最も高い心血管イベント予測能を有していた。

今回の結果は、収縮期、拡張期、および平均血圧が心血管イベント発症リスクに対する有意な予測因子であり、脈圧は有意ではないという点で、随時血圧<sup>26),27)</sup>、24時間自由行動下血圧<sup>28)</sup>、あるいは家庭血圧<sup>29)</sup>を用いた先行研究と同様の見解であった。しかし、先行研究では<sup>26)-29)</sup>、特定の1時点のみで得られた血圧情報を用いて解析されている。その一方で、我々は、観察期、すなわち治療開始前に測定された血圧値と追跡期、すなわち降圧治療中に測定された血圧値の両者の血圧情報における予後予測能を評価している点で先行研究と大きく異なっている。したがって、我々は、今回の研究によって、追跡期の家庭収縮期、拡張期、および平均血圧は各々、観察期の同血圧指標とは独立して心血管イベント発症リスクとの間に有意な関連を有していることを、最初に明らかにした。また、観察期の拡張期および平均血圧は各々、追跡期の同血圧指標を調整因子としてモデルに投入した場合、有意な予後予測能を認めなかった。これらの知見は、降圧治療により心血管疾患を予防するには、家庭収縮期、拡張期血圧だけでなく平均血

圧レベルをより低値へ到達させること、すなわち“the lower, the better”の概念が重要であることを裏付ける根拠となり得ると考えられる。また、図 3-2 において示されているとおり、家庭収縮期血圧においては、観察期および追跡期の血圧レベルがいずれも、有意かつ独立して主要心血管イベント発症を予測していた。これらの結果は、長期的な心血管イベント発症のリスク評価を行う上で、降圧治療中の血圧レベルだけでなく、観察期治療前の収縮期血圧レベルもまた考慮すべき重要な指標であることを示唆している。

追跡期の家庭平均血圧は、今回の研究において評価した全ての血圧指標よりも優れた心血管イベント予測能を有していた。このことは、平均血圧を指標として降圧治療を行うことが、心血管イベント発症リスクを減少させる上で有益である可能性を示唆している。病態生理学的視点から考察すると、平均血圧は、収縮期および拡張期血圧より算出される値であるが、平均動脈圧の概算的測定値と捉えることができる。平均動脈圧は心拍出量と全末梢血管抵抗により規定されており、心臓にかかる定常性ストレスを反映していると考えられている<sup>8)</sup>。したがって、本研究より得られた知見は、降圧治療中において、心臓にかかる定常性ストレスが、将来の心血管イベント発症に大きく寄与していることを示唆していると考えられる。言い換えれば、降圧治療において、持続的な圧負荷を軽減させることが重要と考えられるだろう。しかし、今回の研究では、平均血圧は、直接的には測定せず、収縮期および拡張期血圧を用いた式にて算出している。また、高血圧診療におけるガイドラインでは、診断および治療に関して平均血圧値の基準値には言及されていない。したがって、実地臨床において、平均血圧を活用することは、現在のところ実用的ではないかもしれない。平均血圧は、収縮期および拡張期血圧とは異なる特性をもつ病態生理学的に有益な血圧指標であるかもしれないが、収縮期および拡張期血圧を活用することが、より実用的かつ現実的であると考えられる。

脈圧が心血管イベント発症リスクの予測因子であるかどうかは、文献によって一貫性がなく<sup>41)~46)</sup>、依然としてはっきりしないままである。最近、我々の研究グループは、ベルギーの高血圧研究センターが中心となって進められている家庭血圧に関するメタ解析プロジェクト (IDHOCO)<sup>47)</sup>に参加した5コホートの6470名を対象に、家庭脈圧の予後予測能を評価した。その結果、家庭脈圧は心血管イベント発症を予測する上で有意ではあるが、わずかな情報しか追加しないことを示した。高齢者において、家庭脈圧が68 mmHgを下回る場合、心血管イベントの発生しにくいことを提唱しているが、実のところ、家庭脈圧は、定常成分である平均血圧や他の心血管疾患リスク因子と比較して、リスク層別化の実質的な精度向上に大きく寄与することはない。したがって、この基準値は、実地臨床において、あまり価値がないといえるかもしれない<sup>47)</sup>。随時脈圧と他の随時血圧指標の予後予測能を直接比較した先行研究では、本研究と同様の結果が得られており<sup>27),28)</sup>、また、我々の研究グループが実施しているコホート研究である大迫研究において、24時間自由行動下血圧測定<sup>28)</sup>から得られた早朝脈圧および家庭血圧測定<sup>29)</sup>から得られた脈圧もまた、予後予測因子として有用ではないことが示された。一方、病態生理学的視点から考察すると、脈圧は動脈壁硬化を反映する指標として認知されているが<sup>5)~8),42)</sup>、あくまで“間接的”な指標と考えられている。それは、血管特性以外の因子の影響を受けることが起因しているかもしれない。一般的に、加齢に伴って、動脈硬化の進展や弾性線維の減少が起こり、動脈壁硬化が進行する。これに伴い、収縮期血圧の上昇とともに、拡張期血圧の低下が生じ、その結果として脈圧は上昇することが知られている<sup>5)</sup>。したがって、脈圧の上昇は加齢現象の一つとも捉えることができる。大迫研究において、脈圧と脳心血管イベント発症リスクとの関係性を評価する上で、補正因子として年齢を含まないモデルにおける解析結果では、脈圧は脳心血管イベント発症リスクを有意に予測していたが、年齢を追加したモデルでは、脈圧は有意なイベント予測



能を示さなかった<sup>28)</sup>。この結果は、脈圧の上昇は加齢現象そのものであることを示唆していると考えられる。また、今回の結果を解釈する上で、血圧の測定部位を考慮する必要がある。心血管系イベントや臓器障害に直接影響するのは、中心血圧である<sup>5)-8)</sup>。しかし、上腕にて測定された脈圧は、中心部の脈圧を反映していないことが報告されている<sup>48)</sup>。このことは、動脈の硬さや波反射が血圧に与える影響は、心臓の直接的後負荷となる中心大動脈において最も顕著であり、カフ法による上腕血圧測定で代用評価しようとする、その重要性を見過ごしてしまう可能性を示唆している<sup>49)</sup>。したがって、今回の検討からは、上腕脈圧が予後予測能として、上腕で測定された他の血圧指標に劣るということであり、脈圧、特に中心脈圧の上昇に関与する動脈壁硬化の心血管イベント予測能を否定し得るものではないと解釈できるだろう。

本研究には、いくつかの研究限界ならびに解釈に注意が必要となる結果がある。最初に、今回の結果は、中高年の日本人における高血圧患者集団を対象としたものであるが、生活習慣の違いなどリスク要因が異なる民族集団や異なる背景因子を有する集団には適応できないかもしれない。2番目に、今回の検討では、家庭血圧と随時血圧の心血管疾患リスクに対する予後予測能を直接は比較していない。しかし、家庭血圧と随時血圧の予後予測能を比較している文献が複数あり、家庭血圧が随時血圧よりも優れていることが証明されている<sup>17)-19),24)</sup>。随時血圧に基づく先行研究では、収縮期血圧と同様に平均血圧が、心血管イベント発症リスクを予測する上で他の血圧指標より優れていることを示している<sup>26),27)</sup>。一方で、我々の研究グループは、家庭において自己測定することにより得られる収縮期血圧は、診察室血圧よりも優れた予後予測能を有することを報告している<sup>24)</sup>。したがって、家庭血圧に基づき得られた今回の知見は、心血管イベント発症リスクの予測に対する平均血圧の有益性をより明確にしたと考えられるだろう。3番目

に、HOMED-BP 研究において発症した心血管イベントをサブタイプ（脳卒中など）に分けた場合、発症数が非常に少なくなることから、我々は、心血管イベントのサブタイプごとに同様の解析を実施できなかった。一般的に、Cox 回帰モデルは、変数ごとに少なくとも 10 例のイベント数発生があることが求められ、変数ごとに 5~9 のイベント発生であればモデルへの投入は可能であるとされている<sup>50</sup>。4 番目に、本研究では、カフ・オシロメトリック法に基づき血圧を測定する家庭用の上腕式自動電子血圧計を用いたが、カフ・オシロメトリック法により測定される血圧指標、特に計算式にて得られる平均血圧および脈圧は、聴診法により得られる値と異なっている可能性が考えられる。しかし、家庭血圧は、家庭血圧測定の指針に準じて<sup>36</sup>、自宅で自己測定することにより、血圧の変動をもたらすような身体的・精神的状況の影響がほぼない安定した、かつ再現性の良い測定値であると考えられる。また、HOMED-BP 研究で用いた家庭血圧計により得られたデータは、電子血圧計に内蔵された IC メモリーに自動的に記録され、インターネットを通じてホストコンピュータに送信されることから、非常に高い信頼性が担保された測定値といえるだろう。最後に、今回の検討により、将来の心血管疾患発症を抑制する上で、リスク評価の指標として、収縮期および拡張期血圧だけでなく、平均血圧を実地臨床に導入する潜在的な価値が明らかになった。しかし、平均血圧は、高血圧臨床において診断および治療に関する基準値が存在せず、実用的ではないと言わざるを得ない。今後は、実地臨床における家庭平均血圧の実用性かつ有益性を証明するために、平均血圧レベルを指標とする介入試験を実施する必要があると考える。

## 第5章 総括

高血圧診療において、降圧治療中の家庭血圧測定から得られる情報は臨床的意義が大きく、軽症および中等度本態性高血圧患者において、厳格に血圧コントロールすることが予後の改善につながることを明らかにした。

また、降圧治療の質のさらなる向上をめざす上で、これまでの実地臨床において実用性が確立している家庭収縮期および拡張期血圧だけでなく、家庭平均血圧もまた活用すべき指標の1つと考えられた。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり，親身にご指導，ご鞭撻を賜りました，一般社団法人東北  
血圧管理協会 代表理事（元 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座 教授）  
今井潤先生および帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 主任教授 大久保孝義先生に  
謹んで感謝申し上げます。

また，本研究に際し有益なご助言，ご協力またご指導を賜りました，帝京大学医学部  
衛生学公衆衛生学講座 准教授（兼 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座  
客員准教授）浅山敬先生に心より感謝申し上げます。

さらに，本研究の遂行にあたり，ご助言を頂きました，東北大学大学院薬学研究科臨  
床薬学分野 教授 佐藤博先生，東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野 准教授 高橋信  
行先生に深く感謝致します。

本論文のご高閲を賜りました，東北大学大学院薬学研究科がん化学療法薬学分野 教  
授 富岡佳久先生，東北大学大学院薬学研究科薬理学分野 教授 福永浩司先生には，厚  
く御礼申し上げます。

最後になりましたが，公私に渡り多大なるご支援を頂きました，東北大学大学院薬学  
研究科医薬開発構想寄附講座ならびに臨床薬学分野の皆様，帝京大学医学部衛生学公衆  
衛生学講座の皆様，そして御支援いただきましたすべての方々に心より感謝致します。

## 引用文献

- 1) Ueshima H. Cardiovascular Evidence from NIPPON DATA. *Japan Medical Journal*, Tokyo, 2008.
- 2) Miura K, Nagai M, Okubo T. Epidemiology of hypertension in Japan. *Circ J* 2013; **77**: 2226-2231.
- 3) Sagie AI, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1912-1917.
- 4) Black HR. The paradigm has shifted, to systolic blood pressure. *Hypertension* 1999; **34**: 386-387.
- 5) London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999; **138**: 220-224.
- 6) Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000; **18**: 1527-1535.
- 7) London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999; **138**: 220-224.
- 8) Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London: *Edward Arnold*; 1998:54-97, 243-283, 347-395.
- 9) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; **90**: 85-91.
- 10) Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997; **126**:

761-767.

- 11) Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; **114**: 2850-2870.
- 12) Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2631-2639.
- 13) Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Yarnell J, Schnabel RB, Wild PS, Münzel TF, Lackner KJ, Tiret L, Evans A, Salomaa V; MORGAM Project. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* 2010; **121**: 2388-2397.
- 14) **Watabe D**, Hashimoto J, Hatanaka R, Hanazawa T, Ohba H, Ohkubo T, Kikuya M, Totsune K, Imai Y. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and arterial stiffness: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2006; **19**: 1199-1205.
- 15) 福永英史, 大久保孝義, 小原拓, 菊谷昌浩, 浅山敬, 目時弘仁, 橋本潤一郎, 戸恒和人, 今井潤. わが国における家庭血圧測定の現状: 医師 1928 人の実践と意義: 家庭血圧測定の現状に関する調査研究. *血圧* 2006; **13**: 122-128.
- 16) 小原拓, 大久保孝義, 菊谷昌浩, 福永英史, 村井華代, 浅山敬, 目時弘仁, 橋本潤一郎, 戸恒和人, 今井潤. わが国における家庭血圧測定の現状: 外来患者 8506 人の実践と意義: 家庭血圧測定の現状に関する調査研究. *血圧* 2006; **13**: 447-454.
- 17) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, 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* 1998; **16**: 971-975.
- 18) Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004; **22**: 1099-1104.
  - 19) Yasui D, Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Kanno A, Hara A, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Stroke risk in treated hypertension based on home blood pressure: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2010; **23**: 508-514.
  - 20) Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Ohkubo T, Kikuya M, Boggia J, Hozawa A, Sandoya E, Stergiou GS, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen JA, International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension* 2013; **61**: 27-34.
  - 21) Niiranen TJ, Hanninen 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.
  - 22) Asayama K. Observational study and participant-level meta-analysis on antihypertensive drug treatment-related cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2017; **40**: 856-860.
  - 23) Fujiwara T, Nishimura T, Ohkubo T, Imai Y. Rationale and design of HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study. *Blood Press Monit* 2002; **7**: 77-82.
  - 24) Noguchi Y, Asayama K, Staessen JA, Inaba M, Ohkubo T, Hosaka M, Satoh M, Kamide K, Awata T, Katayama S, Imai Y, the 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* 2013; **31**: 1593-1602.
- 25) Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, Thijs L, Staessen JA, Imai Y. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens Res* 2012; **35**: 1102-1110.
- 26) Lawes CM, Bennett DA, Parag V, Woodward M, Whitlock G, Lam TH, Suh I, Rodgers A, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension* 2003; **42**: 69-75.
- 27) Miura K, Nakagawa H, Ohashi Y, Harada A, Taguri M, Kushiro T, Takahashi A, Nishinaga M, Soejima H, Ueshima H. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* 2009; **119**: 1892-1898.
- 28) Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Kondo Y, Imai Y. Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring-derived blood pressure indices: the Ohasama Study. *Hypertension* 2006; **48**: 877-882.
- 29) Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Kanno A, Obara T, Hirose T, Hara A, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Kondo Y, Imai Y. Stroke risk of blood pressure indices determined by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *Stroke* 2009; **40**: 2859-2861.
- 30) Hansson L, Hedner T, Dahlof B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. Prospective Randomized Open Blinded End-Point. *Blood Press* 1992; **1**: 113-119.
- 31) World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; **310**: 2191-2194.
- 32) Kamide K, Asayama K, Katsuya T, Ohkubo T, Hirose T, Inoue R, Metoki H, Kikuya M, Obara T, Hanada H, Thijs L, Kuznetsova T, Noguchi Y, Sugimoto K, Ohishi M, Morimoto



- S, Nakahashi T, Takiuchi S, Ishimitsu T, Tsuchihashi T, Soma M, Higaki J, Matsuura H, Shinagawa T, Sasaguri T, Miki T, Takeda K, Shimamoto K, Ueno M, Hosomi N, Kato J, Komai N, Kojima S, Sase K, Miyata T, Tomoike H, Kawano Y, Ogihara T, Rakugi H, Staessen JA, Imai Y; GEANE study group; HOMED-BP study group. Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study. *Pharmacogenomics* 2013; **14**: 1709-1721.
- 33) Asayama K, Ohkubo T, Hanazawa T, **Watabe D**, Hosaka M, Satoh M, Yasui D, Staessen JA, Imai Y; 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* 2016; **5**: e002995.
- 34) Hanazawa T, Asayama K, **Watabe D**, Hosaka M, Satoh M, Yasui D, Obara T, Inoue R, Metoki H, Kikuya M, Imai Y, Ohkubo T. Seasonal variation in self-measured home blood pressure among patients on antihypertensive medications: HOMED-BP study. *Hypertens Res* 2017; **40**: 284-290.
- 35) Tanabe A, Asayama K, Hanazawa T, **Watabe D**, Nomura K, Okamura T, Ohkubo T, Imai Y. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram as a predictor of success in home blood pressure control: HOMED-BP study. *Hypertens Res* 2017; **40**: 504-510.
- 36) Imai Y, Kario K, Shimada K, Kawano Y, Hasebe N, Matsuura H, Tsuchihashi T, Ohkubo T, Kuwajima I, Miyakawa M. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). *Hypertens Res* 2012; **35**: 777-795.
- 37) Chonan K, Kikuya M, Araki T, Fujiwara T, Suzuki M, Michimata M, Hashimoto J, Ohkubo T, Hozawa A, Yamamoto N, Miyawaki Y, Matsubara M, Imai Y. Device for the self-measurement of blood pressure that can monitor blood pressure during sleep. *Blood Press Monit* 2001; **6**: 203-205.
- 38) Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G,

- Nissinen A, O'Malley K, Tuomilehto J, Webster J, Williams BO. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *BMJ* 1989; **298**: 1552-1556.
- 39) Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M, Ueki K. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2010; **1**: 212-228.
- 40) Woodward M. Epidemiology: study design and data analysis (texts in statistical science). 2nd ed. London: *Chapman and Hall/CRC*; 2005.
- 41) Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; **10**: 354-360.
- 42) Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 1085-1089.
- 43) Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, Kikuya M, Matsubara M, Tsuji I, Ito S, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 3301-3306.
- 44) Staessen JA, Thijs L, O'Brien ET, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Fagard RH, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J, Safar ME; Syst-Eur Trial Investigators. Ambulatory pulse pressure as predictor of outcome in older patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2002; **15**: 835-843.
- 45) Bangalore S, Messerli FH, Franklin SS, Mancia G, Champion A, Pepine CJ. Pulse pressure

- and risk of cardiovascular outcomes in patients with hypertension and coronary artery disease: an INternational VERapamil SR-trandolapril STudy (INVEST) analysis. *Eur Heart J* 2009; **30**: 1395-1401.
- 46) Gu YM, Aparicio LS, Liu YP, Asayama K, Hansen TW, Niiranen TJ, Boggia J, Thijs L, Staessen JA. Risk associated with pulse pressure on out-of-office blood pressure measurement. *Pulse* 2014; **2**: 42-51.
- 47) Aparicio LS, Thijs L, Asayama K, Barochiner J, Boggia J, Gu YM, Cuffaro PE, Liu YP, Niiranen TJ, Ohkubo T, Johansson JK, Kikuya M, Hozawa A, Tsuji I, Imai Y, Sandoya E, Stergiou GS, Waisman GD, Staessen JA, International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Reference frame for home pulse pressure based on cardiovascular risk in 6470 subjects from 5 populations. *Hypertens Res* 2014; **37**: 672-678.
- 48) Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 554-566.
- 49) Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: the role of arterial wave reflections. *Hypertension* 2001; **38**: 1456-1460.
- 50) Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007; **165**: 710-718.

## 発表論文リスト

1. **Watabe D**, Asayama K, Hanazawa T, Hosaka M, Satoh M, Yasui D, Obara T, Inoue R, Metoki H, Kikuya M, Imai Y, Ohkubo T, on behalf of Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) investigators. Predictive Power of Home Blood Pressure Indices at Baseline and during Follow-up in Hypertensive Patients: HOMED-BP Study. *Hypertens Res* 2018 (*in press*).