

論説

中心動脈圧の評価と高齢者高血圧

小澤利男 (高知大学名誉教授、東京都老人医療センター名誉院長)

はじめに

わが国では毎年5月下旬または6月初旬に、「臨床血圧脈波研究会」が開催されている。これは平成13年に始まったもので、今年が第7回にあたる。最初は「臨床動脈波研究会」という名称であった。この研究会は年々発展し、一般口演のほか特別講演、症例検討会、ランチオンセミナー、ポスターセッションと、現在では盛り沢山となった。討論も活発で学会のような感がある。高血圧に関連するところが大きいので、平成19年からは日本高血圧学会が共催となった。主題は初期にはABIとPWVが主体であったが、最近PWVに加えてAIと中心動脈血圧が注目を浴びている。

同じような研究会が欧米でも開催されている。それは「血管系の構造と機能に関する国際ワークショップ」の名称で、2007年に第6回を迎えた。その記録は毎年、「Hypertension」誌上に掲載されている。この研究会は、はじめは大血管の動脈スティフネスを主題としていたが、最近では末梢動脈から細動脈まで、広く動脈系の構築を対象とするようになった¹⁾。基礎から臨床まで多くの論文があるが、主体はヨーロッパの学者グループである。フランスのSafarあるいはオーストラリアのO'Rourkeが指導的役割を演じている。

ヨーロッパでは現在、中心動脈の血行動態の研究が盛んである。なかでも高齢者高血圧の管理は、重要な課題となっている。この点から本年の研究会にみられた興味ある総説と原著論文のいくつかを、以下に紹介する。

中心動脈血圧測定と降圧治療。合意文書²⁾

動脈スティフネスに関する合意事項は本誌12号ですでに紹介したが、この論文では中心動脈に限定したコンセンサスを課題としている。要点は、従来高血圧診療で基準となってきた上腕動脈血圧よりも、心臓に近接した中心動脈血圧のほうが、心血管疾患イベントの予測に優れているということにある。

心臓駆出と受容動脈系で構成される血圧脈波には、前向きの進行波と逆行性の反射波の2成分がある。反射波は多くの動脈分岐部から派生するが、主体は抵抗血管(細小動脈)の部位である。その結果、**図1**に示すように血圧脈波は末梢になると振幅が増大して脈圧が高くなる。だが平均血圧は同じである。これとは対称的に血流波は末梢で平坦化する。

上腕動脈と中心動脈との血圧の違いは、この脈圧差にある。われわれは日常診療において長い間、上腕動脈血圧値を基準としてきたが、より重要なのは中心動脈すなわち上行大動脈の血圧値である。この中心動脈血圧が最近では、さまざまな機器の開発から測定可能となった。その多くはトノメトリ法で橈骨動脈波を記録し、それを伝達関数などで解析する方法がとられている。だがその場合、血圧値は橈骨動脈ではなく、上腕動脈の値を使用している点に問題がある。平均血圧は動脈系を通して変わらないのであるから、むしろ頸動脈波を記録して平均血圧値をそこに挿入して求める方法が妥当ではないかという。

いずれにしても上腕動脈と中心動脈の収縮期血圧、脈圧の違いは、若年者で大きい。また高齢者では頻脈、運動、薬剤使用時、心不全などで問題になる。中心動脈の脈圧、反射係数AI、PWVの3者は、動脈系の機能を知ろううえで重要な構成要素である

脈圧は高齢者ではそれ自体が心血管系リスク因子となるが、中心動脈の脈圧はさらに強力な予知因子となるとの報告がある。**図2**は、横軸に血圧下降度、縦軸に脳卒中イベント抑制のオッズ比を示した。両者間には明らかな相関がある。だが上腕血圧からみた**図2A**では、ある程度血圧が低下するとオッズ比は一定になるが、**図2B**に示した中心動脈血圧では直線的な低下を示している。

降圧薬の種類は多数に上るが、どの降圧薬が中心動脈に選択的に作用するかが、最近問題とされている。降圧度が同じであっても、心血管イベント抑制効果は降圧薬

図1 上行大動脈から伏在動脈との間の動脈圧(上段)と血流曲線(下段)の形状の変化(文献2より引用)

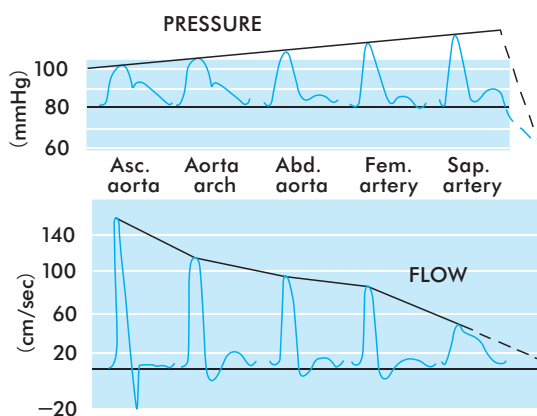
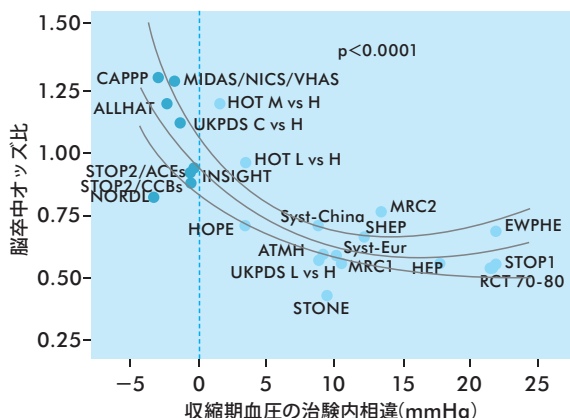


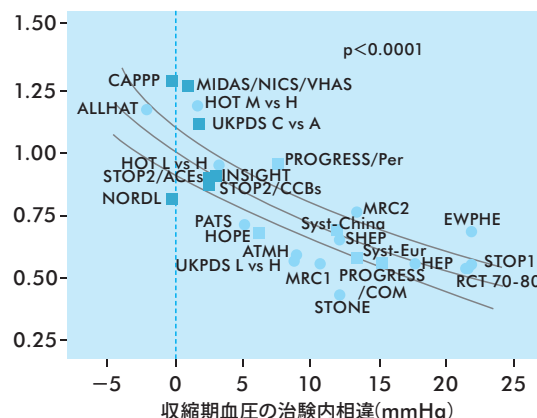
図2 収縮期血圧の治験内相違と脳卒中オッズ比とのメタ回帰線(文献2より引用)

オッズ比は基準治療に対する実験治療として算定。Aが上腕動脈、Bが中心動脈で、Bのほうが直線的となる

A 上腕動脈



B 中心動脈



によって必ずしも同じではない。それが血圧コントロールを超えるもの 'beyond BP control' として問題視されている。現在のところアンジオテンシン系阻害薬(ACEI、ARB)とCa拮抗薬は、β遮断薬、利尿薬よりも、中心動脈血圧低下の点で優っていることが知られている。いずれにしても上腕動脈の降圧よりも、大動脈の脈圧抑制が課題である。

以上のように中心動脈の動態が重要であることに關しては、異論はない。だが中心動脈血圧の正常値、機器の確度、利用度などに関しては、今後なお検討の余地が大きい。さらにこれを一般の臨床に用いるには、上腕動脈を超える付加価値の程度、使いやすさ、経費などの面に問題がある。追跡研究のデータや一般住民を対象とした平均値とそのリスク機能も問題であろう。中心動脈血圧、動脈ステイフネス、収縮期血圧と脈圧の増大などの用語が一般臨床医に知られ、ガイドラインに入るのにはまだ

時間が必要である。

降圧薬による収縮期血圧低下のメカニズム³⁾

降圧薬は現在多数の製剤が市販されている。そのどれもが同じような降圧降下を示すが、心血管イベント抑制効果では違いがみられる。Safarは、降圧薬によるこの違いの機序を考察した。血圧脈波には進行波と反射波の2成分がある。反射波は動脈系が不連続となる部位で発生する。それが最も顕著となるのは、細動脈分岐部である。心、腎、脳などの臓器直前における細動脈・毛細血管部位では、血圧脈波が急に消失する。この細動脈・毛細血管部位は末梢血管抵抗を構成し、酸素の交換があり、炎症や酸化ストレスの場でもある。そこでは臓器循環の自己調節が営まれる。

降圧薬療法による収縮期血圧低下の機序として、動脈ステイフネスと反射波の役割が2つの治験で立証された。

1つは末期腎不全の治療経過で、生死を分けるものは平均血圧ではなく、収縮期血圧、脈圧、動脈ステイフネスであることが認められた。第2に高血圧においては、中心動脈の脈圧が有意に独立して心血管イベントを予測した。またアンジオテンシン系抑制薬（ACEI、ARB）ならびにCa拮抗薬は、 β 遮断薬、利尿薬よりも中心動脈圧、AIの抑制効果の点で優れていた。ACEIでは、AI抑制効果があり、さらにその1年投与後には、細動脈の器質的な変化の改善がみられている。

‘Reason’研究では降圧によるCRP高値と脈圧高値とが有意に相関し、それぞれの低下も相互に有意な関連があった。収縮期血圧、拡張期血圧との関連はなかった。最近の降圧治療の目標は、血圧降下とともに標的臓器障害の改善に向けられている。例えば心肥大の退縮は、同じ降圧度でもACEI、ARBは β 遮断薬、利尿薬よりも優れている。メタボリックシンドロームでは、PWVの進行が速く、糖尿病や加齢による腎不全は脈圧との関連が高い。すなわちこうした臓器の炎症や代謝は脈圧と関連しているのである。

動脈ステイフネスと脈波反射という枠組みで規定される中心動脈の動態は、効果的な降圧を得るために重視される。それにはまず細動脈の構築上の可逆性が必須の要件となる。それはCa拮抗薬とレニン-アンジオテンシン系抑制薬により達成されるが、 β 遮断薬あるいは利尿薬単独では困難である。この見地から長期降圧療法では、適切に降圧薬を選択し、中心動脈血圧を頻回に測定する必要があるという。

要約すれば高血圧の降圧薬療法では、中心動脈動態と反射波起源の末梢細動脈・毛細血管までを考慮する必要がある。前者は直接、心肥大、冠不全に関係し、後者は代謝、炎症、酸化ストレスなどの場である。これらの構築上の変化は可逆的である。降圧薬を適正に選択し、従来の収縮期血圧、拡張期血圧という単一の指標ではなく、動脈構築全体を考慮し、臓器障害の抑制を図るという観

点から治療を行うことを重視すべきであるという。

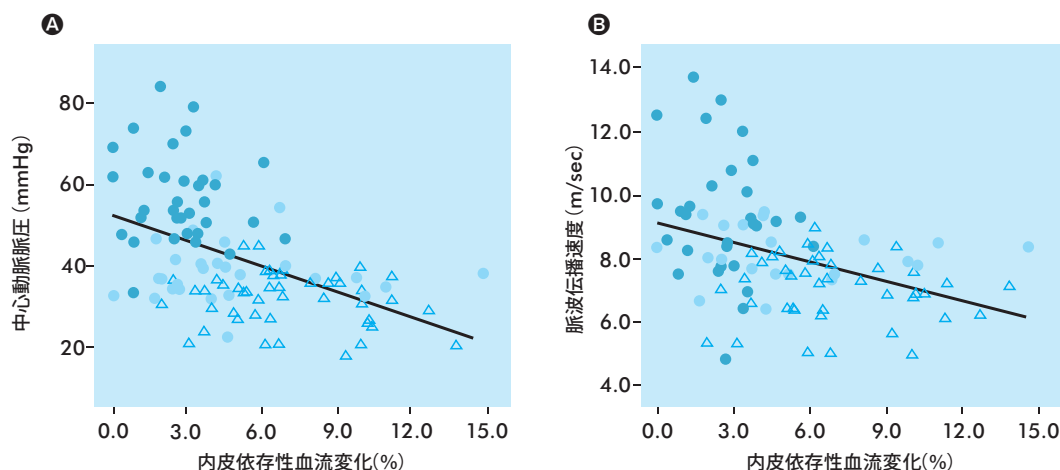
収縮期性高血圧の特徴は大動脈ステイフネスの増大と内皮機能の低下である⁴⁾

高齢者高血圧の大部分が収縮期性高血圧（ISH）である。ISHでは収縮期血圧のみが高く、拡張期血圧は低く、脈圧が高い。それは以前は器質的動脈壁硬化によるものとして、降圧治療の対象とはならなかった。だが米国のSHEP研究が出て、ISHに可逆性があることが明らかにされた。動脈壁の硬化には器質的要因と機能的要因があり、高齢者高血圧はより器質的で、若中年者の高血圧ではより機能的である。機能的とは平滑筋緊張の亢進であり、内皮由来のNOとエンドセリンIの関与があると推定される。

Sharonらは、ISHには内皮機能不全があり、大動脈ステイフネスと内皮機能とは相関があると考えた。そこでISHの35例（68 \pm 6歳）と年齢マッチの高齢正常血圧群30例（65 \pm 5歳）ならびに若年対照群48例（37 \pm 9歳）についてこの関係を検討した。検査は、頸動脈-大腿動脈間PWVと血流依存性上腕動脈拡張（超音波エコーによる反応性充血）FMDである。ISHは対照高齢群に比してPWVが有意に高く（9.65 \pm 2.56 m/sec : 8.26 \pm 0.85 m/sec ; p=0.009）、FMDは有意に低かった（2.67 \pm 1.64% : 4.79 \pm 3.1% ; p=0.03）。同様に高齢対照群は若年対照群に比してPWVは有意に高く、FMDは有意に低かった（8.26 \pm 0.85 m/sec : 7.09 \pm 1.01 m/secおよび4.79 \pm 3.1% : 6.94 \pm 2.7% ; ともにp=0.004）。全体として大動脈PWVはFMDに対して逆相関を示した（r=-0.3、p=0.001）（**図3**）。交絡因子の補正後でもこの関係は有意であった。この結果は、内皮機能不全がISHならびに高齢者の大動脈ステイフネスの増大に関与していることを示唆する。ISHの基盤にあるものを、今後も検討する必要がある。それが医療を適正なものとする。

図3 中心動脈脈圧と内皮依存性血流変化との関係(A)、脈波伝播速度と内皮依存性血流変化との関係(B) (文献4より引用)

全患者対象で●: ISH、●: 対照高齢者、△対照若年者。A: $r = -0.50$, $p < 0.001$, B: $r = -0.3$, $p < 0.001$ 。



中心動脈血圧は標的臓器障害に対して 上腕血圧よりも強い関係を有する⁵⁾

Romanらによるこの研究は、The Strong Heart Studyと称される。アメリカン・インディアンを対象とした追跡観察研究で、目的は血管障害やイベント予知の点で中心動脈血圧が上腕動脈血圧に優っていることの検証である。頸動脈壁の内中膜厚IMTとアテローム硬化の度合い(プラークスコア)を血管壁障害とし、心血管イベント発症の予測度を加えて3標的とした。対象は3,520例、平均年齢 58 ± 14 歳(18~88歳)で女性は61%であった。中心動脈血圧は、トノメトリ法による橈骨動脈脈波から算出した。その結果、中心動脈と上腕動脈の脈圧は、IMTとアテローム硬化に対して収縮期血圧よりも強い関係を示した。また中心動脈の脈圧は、3つの標的臓器障害のすべてについて、上腕動脈脈圧よりも強い相関を示した(プラークスコア: $r = 0.364$; 0.309 ; $p < 0.001$, IMT: $r = 0.293$; 0.249 ; $p < 0.002$ 動脈壁質量: $r = 0.320$; 0.289 ; $p < 0.05$ (スベアマン相関係数比較による))。はじめに心血管障害がなかった2,403例を 4.8 ± 1.3 年間追跡したところ、319例が致死的不いし非致死的心血管イベントを起こした。年齢、性、喫煙歴、BMI、脂質、クレアチニン、フィブリノゲン、糖尿病、心拍数などで補正後の検討において、中心動脈の脈圧は上腕動脈脈圧よりもイベント予測値が高かった

(ハザード比 = 1.15/10 mmHg, $\chi^2 = 13.4$, $p < 0.001$; 1.10, $\chi^2 = 6.9$, $p = 0.008$)。すなわち非観血的に求めた中心動脈の脈圧は、上腕動脈脈圧よりも血管壁肥厚、アテローム硬化度、心血管イベントなどについて、強い関係を示した。この結果は、今後の治験研究の標的に中心動脈血圧を採用することを支持するものという。

だが従来の研究結果のすべてが中心動脈血圧の優位性について一致しているわけではない。たとえばオーストラリアのDartら⁶⁾は、高齢者高血圧女性484例(65~84歳)を対象に、上腕動脈血圧と中心動脈血圧の比較を行った。4.1年の追跡で53例に心血管イベントが起こった。上腕動脈の脈圧を80 mmHgを境界として2分すると、81 mmHg以上の群は有意にハザード比が高かった。だが頸動脈AIや非観血的に求めた中心動脈血圧にはこのような有意の関係はみられず、イベント予測では上腕の血圧のほうが優るといえる。この成績に対してRomanらは上腕動脈と中心動脈の脈圧に差がないこと(85 ± 17 ; 84 ± 26 mmHg)を指摘し、脈波伝播速度やステイフネス指数の検査が施行されていないことを問題視した。

加齢とともに中心動脈の脈圧は上昇するから、上腕動脈脈圧との差がなくなることは十分考えられる。またAIの加齢変化は、高齢とともに平坦となるので、Dartらの成績もあり得ることである。したがってPWVによ

る動脈ステイフネスを検査することが、高齢者では重視されるべきである。いずれにしても脈圧が収縮期血圧や拡張期血圧よりも優位にあることは確かである。高齢になるほど、血圧値には器質的要因が増加するから、個々の血圧値にとらわれず、包括的にみることが大切である。次の研究結果はこの点で示唆に富むものと思われる。

心血管疾患を有する高齢患者の拡張期血圧と死亡率⁷⁾

収縮期性高血圧 (ISH) は圧倒的に高齢者に多い。これに強力な降圧療法を行うと、拡張期血圧が下がりすぎることがある。それは死亡率の増加につながる。両者間にはJ型の関係があるといわれる。拡張期血圧が低いと冠血流は阻害される。さまざまな条件下において、適正な拡張期血圧の値があるのだろうか。

フランスのProtogerouらは、高齢入院患者 (平均85 ± 7歳) 331例について、大動脈PWV、反射脈波の解析、心機能検査などを施行した。2年間の追跡でこのうちの110例が死亡した。その予後と収縮期血圧、脈圧あるいはPWVとの間には関係がなかった。一方、拡張期血圧と全死亡ならびに心血管死亡の間には、J型の関係がみられた。未補正でコックス回帰解析をすると、拡張期血圧60 mmHg以下の群で、死亡率が最も高かった。それは心血管動態、リスク因子、投与薬などとは無関係であった。多変量解析でみると、年齢の高さと全末梢血管抵抗の低値が、拡張期血圧の値の主要な決定因子であり、左室機能には関連がなかった。ISHの患者では、拡張期血圧70 mmHgが1つの最適値の目安であることが判明した。こうした虚弱老人 (the frail elderly) では、拡張期血圧60 mmHg以下が予後不良に関連する。それは中心動脈ステイフネスや左室機能とは関連がない。ISHでは従来の収縮期血圧のみに基準をおく降圧療法ではなく、より合理的な医療が必要である。

以上が研究結果の要約である。図4は、全死亡 (図4A)

と心血管死亡 (図4B) に対する拡張期血圧値の関係を示す。J型の関係があり、拡張期血圧71~80 mmHgで死亡率が最低値を示している。収縮期血圧、脈圧ではこうした関係はない。拡張期血圧を>60、60~<70、>70の3群に分けて生存率曲線を見ると、60 mmHg未満の群に生存率が低く、後者の2群間には差がみられなかった。

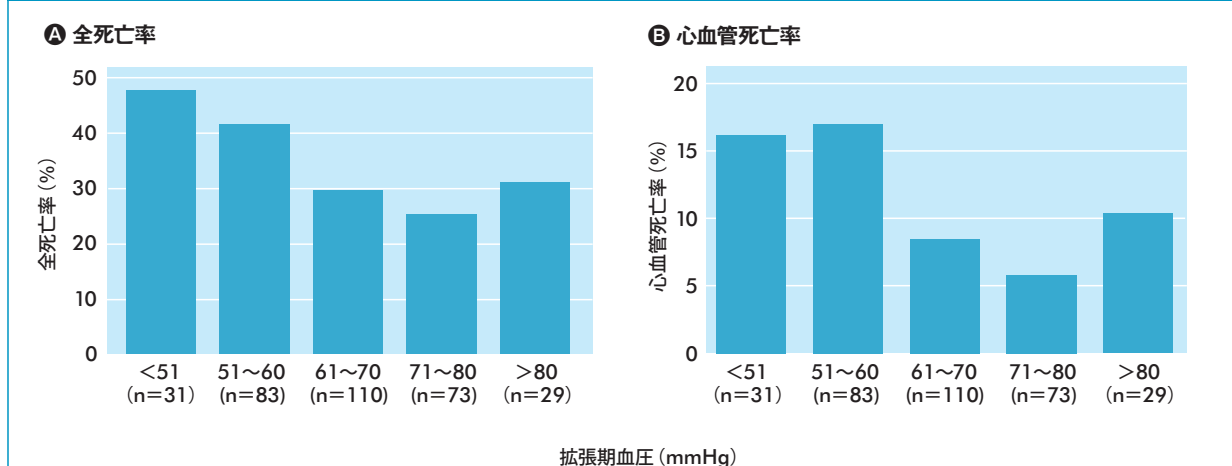
この対象は平均年齢85歳というから、超高齢者である。心血管系に何らかの障害を有するが、癌や末期腎不全などの消耗性疾患は除外されている。高齢社会では、85歳前後の超高齢患者を診療することが、日常診療の一部となってきた。その場合の高血圧にどのように対処するか、まだ国際的に信頼しうるデータはない。治療は経験に依存するようになる。本研究でも2年間に3分の1が死亡しているが、それには拡張期血圧が低いという特徴があった。血清アルブミン値、体重、ヘマトクリット値などの影響はなかった。低拡張期血圧は通常は高いPWVと反射波、脈圧増加と関連するが、本研究では有意な関係はなかった。ただ拡張期血圧が極度に低いと、冠循環を阻害することは考えられる。

心血管系に何らかの障害を有する超高齢者は、今後ますます増大するであろう。その場合の診療の1つの指針として、死亡率にJ型の関係を示す拡張期血圧の重要性が指摘された。だが拡張期血圧60 mmHg未満とはいかにも低い値である。低拡張期血圧は、単なる付随現象ではなく、それ自体臨床的に意味があるという。高齢者の適正な拡張期血圧という新たな臨床的課題が提起されたわけである。

おわりに

PWV、中心動脈脈圧、AIさらにはABIなど、血管壁に関わるさまざまなパラメータが最近重視されている。それは高血圧、メタボリックシンドローム、糖尿病、腎不全そのほかの多くの疾患において、心血管イベントの

図4 脈圧差10 mmHgごとの全死亡率(A)と心血管死亡率(B) (文献7より引用)



強力なリスク因子となり、また潜在的臓器障害のマーカーとなる。個別化された上腕動脈の収縮期血圧、拡張期血圧という指標を超えて、こうした病態生理的に統合された指標を、日常臨床に適用することが要請されるのである。それが適正な薬剤の選択につながる。だがこれらの指標はまだ基準化されておらず、機器の特性や測定法に改善の余地が大きい。今後大きく発展する分野として期待したい。

文献

- 1) Struijker-Boudier HA, Levy BI, Safar ME. Introduction to the Sixth international workshop on structure and function of the vascular system. *Hypertension*. 2007; 50: 152-3.
- 2) Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007; 50: 154-60.
- 3) Safar ME. Mechanism(s) of systolic blood pressure reduction and drug therapy in hypertension. *Hypertension*. 2007; 50: 167-71.
- 4) Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Cockcroft JR, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2007; 50: 228-33.
- 5) Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007; 50: 197-203.
- 6) Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang YL, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension*. 2006; 47: 785-90.
- 7) Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J, et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension*. 2007; 50: 172-80.