

【要約】

**Impact of in-hospital blood pressure variability on clinical outcomes
in patients with symptomatic peripheral arterial disease**

(症候性末梢動脈疾患患者の院内血圧変動が予後に与える影響)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：小林 欣夫教授)

鈴木 雅博

【背景】

下肢末梢動脈疾患は全世界的に増加傾向である。下肢末梢動脈疾患に対する血管内治療は下肢の臨床経過を改善させるが、他の動脈硬化性疾患と同様に予後が悪いと報告されている。一方、末梢動脈疾患患者の予後予測因子は確立していない。近年、動脈硬化性疾患の予後に影響するリスク因子として血圧変動性という概念が注目されて来ている。血圧変動性は短期的な指標から中期的な指標、長期的な指標まで予後に影響すると報告されている。また中期的な指標の一つである院内における血圧変動が脳卒中患者、急性冠症候群患者、安定冠動脈疾患の患者において予後に影響すると報告されている。しかしながら血圧変動が末梢動脈疾患患者の予後に与える影響はまだ調査されていない。本研究の目的は血管内治療を受けた症候性下肢末梢動脈疾患患者の心血管および下肢関連の転帰に対する院内血圧変動の影響を調査することである。

【方法】

千葉大学医学部附属病院と君津中央病院の2施設後ろ向き研究である。2013年4月から2019年7月までに下肢末梢動脈疾患に対して血管内治療が施行された入院患者が登録された。除外患者は急性下肢虚血、重複症例、観察期間が1ヶ月未満、手技による合併症症例とした。

血圧は入院中の3日間から4日間にテルモ社の血圧計が使用され看護師によって仰臥位で測定された。入院中の2日目に血管内治療が実施されている。血圧の測定回数は6時、14時、17時の1日3回で退院日は6時の1回のみ測定となっている。長期間の入院を要する重症下肢虚血患者では血管内治療の前日から血管内治療の2日後まで測定された。今回の研究で用いた血圧変動指標は、平均血圧の影響を少なくする目的で変動係数を用いた。変動係数は収縮期血圧の標準偏差を収縮期血圧の平均で割り、100を掛けることで算出された。

主要評価項目は主要有害心血管イベントと主要有害下肢イベントの複合とした。主要有害心血管イベントは心血管死、急性冠症候群、脳卒中、入院を要する心不全、主要有害下肢イベントは下肢大切断、急性下肢虚血、バイパスによる再血行再建とした。

【解析方法】

データの整理と解析はJMP Pro version 14.2 (SAS, Institute Cary, USA)を用いて実施された。データは平均±標準偏差もしくは頻度(%)で表示された。連続変数はstudentのt検定、カテゴリカルデータはFisherの正確検定で比較された。ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線解析は主要評価項目の発生に基づいて実施された。ROC 曲線からベストカットオフ値が算出され、その値に基づいて血圧変動が大きい群と小さい群に分けられた。イベントの無い生存曲線はKaplan-Meier法を用いて算出し、log-rank検定により比較を行った。COX比例ハザードモデルを用いて単変量解析と多変量解析を行った。多変量モデルは単変量解析

において P 値<0.10 となる因子を用いた。P 値<0.05 を統計学的に有意とした。

【結果】

全体で 386 人の患者が登録され、血圧は入院中 8.3 ± 1.9 回測定された。平均の収縮期血圧は 130.8 ± 15.7 mmHg、収縮期血圧の変動係数は $11.2 \pm 4.1\%$ であった。観察期間の中央値は 22 ヶ月で、80 人(21%)において主要評価項目が発生し、血圧変動が大きい群において有意に多く発生した(26% vs 12% $P < 0.005$)。心不全による入院(8% vs 1% $P = 0.001$)と下肢大切断(10% vs 3% $P = 0.005$)において血圧変動が大きい群において有意に多く発生した。ROC 曲線分析は収縮期血圧の変動係数が主要評価項目を有意に予測したことを示した(曲線下面積 0.60、ベストカットオフ値 9.8%、 $P = 0.01$)。ROC 曲線から算出されたベストカットオフ値から血圧変動の小さい群 144 人、血圧変動が大きい群 242 人に分けられた。患者背景では糖尿病(60% vs 40% $P = 0.03$)、冠動脈疾患の既往(61% vs 49% $P = 0.03$)、人工透析(17% vs 7% $P = 0.005$)、 β ブロッカーの使用(37% vs 23% $P = 0.005$)が血圧変動が大きい群で有意に多く観察された。末梢動脈疾患の症状の重症度を分類する Rutherford 分類では 1-3 群(間欠性跛行)は血圧変動が低い群に多く(55% vs 74% $P < 0.001$)、4-6 群(重症下肢虚血)では血圧変動が大きい群で多く観察された(45% vs 26% $P < 0.001$)。血管内治療前の ABI(Ankle Brachial Pressure Index : 足関節上腕血圧比)は両群で同等であったが(0.61 ± 0.23 vs 0.61 ± 0.24 , $P=0.85$)、血管内治療後の ABI (0.85 ± 0.23 vs. 0.90 ± 0.23 , $P=0.03$)と手技成功率(97% vs 100%, $P=0.03$)では血圧変動が小さい群より血圧が大きい群で有意に低値であった。Kaplan-Meier 解析は血圧変動が小さい群と比べ血圧変動が大きい群において主要評価項目の発生が有意に高率であったことを示した(log-rank 検定 $P=0.001$)。多変量解析は大きい血圧変動性(ハザード比 1.79, 95%信頼区間 1.03-3.09, $P=0.04$)、年齢(ハザード比 1.04 (95%信頼区間 1.01-1.06, $P=0.01$)、人工透析(ハザード比 4.92, 95%信頼区間 2.83-8.54, $P<0.001$)、心房細動(ハザード比 2.37, 95%信頼区間 1.34-4.19, $P=0.003$)が主要評価項目の発生に関与した独立した因子であることを示した。Rutherford 分類における 5 群と 6 群(潰瘍を有する患者)を除外した患者集団においても同様の手法で解析を行った。ROC 曲線から算出された変動係数のベストカットオフ値 10.7%を基に患者を血圧変動が大きい群と小さい群に分けたが、Kaplan-Meier 解析では同様の結果が得られた。

【考察】

本研究は血管内治療を行った末梢動脈疾患患者における院内の血圧変動が主要有害心血管イベントと主要有害下肢イベントの発生に寄与していることを示した。本研究は末梢動脈疾患患者の臨床転帰に与える院内血圧変動の影響を初めて示した研究である。

高い血圧は末梢動脈疾患の発生と末梢動脈疾患患者の将来の心血管イベントリスクの上昇に強く寄与していると報告されている。加えて、大きい血圧変動性は血圧の水準に独立して末梢動脈疾患の発生に関連していると報告されている。しかしながら、末梢動脈疾患患者

における血圧変動の臨床的意義に焦点を当てた研究は無い。本研究における末梢動脈疾患の患者群の院内で測定した血圧の変動係数は $11.2 \pm 4.1\%$ 、標準偏差は $14.7 \pm 5.5 \text{ mmHg}$ であったが、過去報告されている安定冠動脈疾患の患者群における変動係数は $10.1 \pm 3.2\%$ 、標準偏差は $12.3 \pm 4.3 \text{ mmHg}$ であった。別の既報は一般集団では診察時に測定した血圧の変動係数は 6.1% 、標準偏差は 7.7 mmHg 、高血圧の治療をしている集団では変動係数は $7.7\text{--}9.4\%$ 、標準偏差は $11.0\text{--}14.4 \text{ mmHg}$ であった。この結果は末梢動脈疾患患者が血圧変動が大きい患者群であることを示唆し、この原因は進行した動脈硬化の影響かもしれない。

国際臨床試験は末梢動脈疾患患者が冠動脈疾患と脳血管疾患を含むアテローム性動脈硬化性疾患における最もリスクの高い患者群の一つであると報告している。末梢動脈疾患患者の同定やリスクの層別化は治療対象病変への介入やリスク因子の管理にとって臨床的に重要である。本研究では末梢動脈疾患患者の 21% が観察期間(中央値 22 ヶ月)内に主要有害心血管イベントもしくは主要有害下肢イベントを経験した。我々は収縮期血圧の変動係数 9.8% をカットオフ値とし、大きい血圧変動性(変動係数 $\geq 9.8\%$) がイベント発生に寄与する独立した因子として示した。脳血管疾患領域において、脳卒中急性期の患者が登録された多施設前向き観察研究($n=2566$)では収縮期血圧の変動係数で評価された院内の血圧変動が 3 ヶ月時点での神経学的な予後不良と関連したことを示した、冠動脈疾患領域において、急性冠症候群が登録された単施設の研究は院内の血圧変動が入院中の主要有害心血管イベント発生の予測因子になったと報告した。臨床的根拠は非常に限られているが、院内の血圧変動性は末梢動脈疾患の含むアテローム性動脈硬化性疾患患者の心血管関連の予後を予測する能力を持つと考えられた。電子記録における院内血圧データの幅広い利用可能性を考えると、院内の血圧変動は臨床研究にとって潜在的に有望な領域である。

本研究は心不全による入院と下肢大切断においてリスクの上昇が認められた。最近の大規模臨床試験の事後解析($n=33357$)では高い収縮期血圧($\geq 160 \text{ mm Hg}$)と低い収縮期血圧($< 120 \text{ mm Hg}$)が末梢動脈疾患関連のイベント発生率の上昇に寄与していると報告されている。韓国の前向き臨床試験($n=4487$)は心不全患者において高い収縮期血圧と低い収縮期血圧は全死亡と心不全による再入院に関連していると報告した。この現象は J カーブもしくは U カーブと呼ばれ、本研究における心不全入院と大切断のリスクの上昇を説明出来るかもしれない。血圧変動が大きい患者は血圧がより高くより低くなる傾向がある。この事象が結果的にイベントの発生に寄与している可能性が検討される。根本的なメカニズムは不明だが、院内の血圧は入院中に日常的に測定される単純な指標で日常の臨床診療で利用が簡便である。そのため我々は院内の血圧変動性はさらに調査する価値があると考えている。

本研究はいくつかの限界がある。第一にサンプルサイズと血圧の測定回数が相対的に少ないことである。しかし、過去の診察間の血圧変動性を調査した研究では血圧測定は 3 回のみであり、血圧変動の計算に必要な血圧測定回数は最低 6 回と報告している研究もある。第二に後ろ向き研究であり、追跡データが電子記録から得ていることである。第三に我々は無症候の末梢動脈疾患患者を登録できていないことである。最後に、入院中に測定された血

圧と脈拍は下肢の疼痛で変動する可能性があり、外来や自宅で測定された血圧や脈拍とは異なる可能性があることである。院内の血圧変動性と他の血圧変動性との関係を調査した報告は無かった。

【結論】

大きい血圧変動性は血管内治療を受けた症候性下肢末梢動脈疾患患者の主要有害心血管イベントおよび主要有害四肢イベントの発生と関連していた。