厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
「健康診査・保健指導における健診項目等の必要性、妥当性の検証、及び地域における健診実施体制の検討のための研究（19FA1008）」
令和元年～3年度　分担総合研究報告書

5. 高血圧、脈波伝播速度（PWV）、貧血指標の検討

研究分担者　三浦　克之　　滋賀医科大学　NCD疫学研究センター
研究協力者　高嶋　直敬　　近畿大学医学部公衆衛生学
研究協力者　久松　隆史　　岡山大学大学院公衆衛生学分野
研究協力者　岡見　雪子　　滋賀医科大学　NCD疫学研究センター
研究協力者　原田　亜紀子　滋賀医科大学　NCD疫学研究センター

研究要旨
健診項目における血圧、脈波伝播速度（PWV）、貧血指標の測定の意義を中心に、文献レビュー、実際のコホート研究を用いた試算などの検討を行った。本研究班での３年間の研究の結果から、以下の提言を作成した。①高血圧と将来の循環器疾患リスクとの間には強い関連があり、かつ、高血圧者に対する降圧治療が将来の循環器疾患リスクを低下させることについても強いエビデンスがある。家庭血圧についても同様である。健診および家庭において血圧測定を行い、高血圧者のスクリーニングを行うことが強く推奨する。②メタボリックシンドローム診断基準の血圧値130/85以上を、新しい血圧分類による130/80以上に変更することにより該当者は7-9ポイント増加する。130/80以上における循環器疾患リスクの上昇は同程度であり、基準値の変更を推奨する。③貧血検査（ヘモグロビン値）と循環器疾患死亡リスクとの関連はU字型であり、ヘモグロビン低値によるリスク上昇は因果の逆転の影響が考えられる。循環器疾患リスク予測および総死亡リスク予測のための貧血検査は推奨しない。④上腕足首間脈波伝播速度(baPWV)は動脈硬化を非侵襲的に測定できる検査であり、ほかの循環器疾患危険因子と独立して将来の循環器疾患発症を予測する検査として活用することを提言する。非肥満者でも喫煙者あるいは高血圧者において追加検査することでハイリスク者を抽出することを提言する。

A. 研究目的

健診項目における血圧、脈波伝播速度（PWV）、貧血指標の測定の意義を中心に、以下の目的の研究を行った。
①　基幹健診項目である高血圧について、リスクファクター階層別の脳・心血管疾患の発症率についての検討、および、リスクファクターに介入した場合の相対リスク低下の検討
②　上下肢血圧比(ABI, Ankle Brachial Index)、脈波伝播速度（PWV, Pulse Wave Velocity）、CAVI（Cardio Ankle Vascular Index）の新しい検査項目としての意義について文献レビュー
③　上下肢血圧比(ABI) および脈波伝播速度（PWV）が冠動脈石灰化 [CAC, coronary artery calcification]の有病や進展の予測に有意な指標として残るかどうかの検討
④　地域一般住民のコホート研究において、baPWVが将来の循環器疾患発症を予測するか、baPWV高値群における循環器疾患の絶対リスクについての検討
⑤　危険因子群で層別化しての上腕ー足首間脈波伝播速度(baPWV)と将来の循環器疾患の

発症リスクについての検討
⑥　貧血指標について、NIPPON DATAを用いて全死亡・循環器病死亡・がん死亡に対する影響を検討
⑦　高血圧治療ガイドライン2019における新たな血圧分類において設定された130/80以上を、従来の130/85以上に変えて用いた場合の該当者の変化とはいリスク者抽出への影響の検討
⑧　以上、３年間の研究からの提言

Ｂ．研究方法

①　JALSスコアは、各種危険因子から5年後、10年後のアウトカム発現率を予測するもので、脳卒中発症、急性心筋梗塞発症、脳卒中または急性心筋梗塞の複合イベント発症、全循環器疾患死亡の4種のアウトカムについて作成されている。脳卒中または急性心筋梗塞の複合イベント発症（以下、脳心血管疾患発症とする）の予測について検討した。また、高血圧患者における降圧薬による循環器疾患イベント抑制効果を、降圧薬を投与しない群（プラセボ群）と比較する臨床試験のメタアナリシスにおいて検討した。
②　上下肢血圧比(ABI)、脈波伝播速度（PWV）、CAVIの検査項目としての意義について、日本国内で行われたコホート研究で、エンドポイントが脳・心血管疾患、糖尿病、腎機能の低下（透析含む）、初発予防のセッティング（脳・心血管疾患の既往者や糖尿病患者ではない地域住民または職域集団）を選択基準とし論文を選定し、検討した。
③　SESSAはCACを含む多彩な潜在性動脈硬化指標ならびに関連要因を詳細に調査している前向きコホート研究である。そのベースライン調査（2006-08年）に参加した男性1024名（平均年齢63.8歳）について、CAC有病との横断的な検討を行った。また、追跡調査（2010—14年、平均追跡期間4.9年）に参加した807名について、CAC進展との縦断的な検討を行った。ABI・baPWVとCAC有病とのベースライン調査時の横断的関連、ならびにベースライン調査時のABI・baPWVとベースライン-追跡調査間のCAC進展との縦断的関連を、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。
④　高島コホート研究において一般住民を対象に測定された上腕－足首間脈波伝播速度(baPWV)とその後の循環器疾患発症との関連について解析を行った。本研究ではベースライン調査が2002年から2009年までに完了したものを対象に2010年12月31日まで追跡を行った。男性1546名、女性2613名の合わせて4159名を解析対象とし、平均追跡期間は5.6年、追跡期間内の循環器疾患発症は57名(急性心筋梗塞15名、脳卒中42名)であった。
⑤　④と同様に、高島コホート研究において、40歳から75歳未満の男女3341名、平均追跡期間は5.4年のデータを分析した。特定健診において結果が受診時点でわかる喫煙の有無、高血圧の有無及び肥満の有無に着目して層別化し、危険因子の個数と将来の発症リスクについてCox比例ハザードモデルを用いて検討した。
⑥　NIPPON DATA90は、1990年に実施された国民栄養調査の参加者を対象としたコホート研究である。その参加者男性3098名、女性4401名を分析対象とした。貧血指標としてヘモグロビンを用いた。対象者を2015年まで25年間追跡した。スプライン曲線を用いて、男女別にヘモグロビン値の全死亡・循環器病死亡・がん死亡に対する年齢調整ハザード比を推定した。次に、年齢調整および多変量調整Cox比例ハザードモデルに基づいて、男女別にヘモグロビン値の全死亡・循環器病死亡・がん死亡に対するハザード比を算出した
⑦　2016年国民健康・栄養調査（拡大調査年）データにより、性・年齢階級別に高血圧治療ガイドライン2014の血圧分類（旧分類）と高血圧治療ガイドライン2019の血圧分類（新分類）を用いて試算を行った。また、著者らが実施している日本動脈硬化縦断研究（JALS）における約7万人の統合データによる解析結果（Harada A, et al. Hypertens Res 2019）を用いて、旧「正常高値」と新「高値血圧」の循環器疾患発症リスクの比較を実施した。

（倫理面への配慮）

毎年の報告書の該当部分を参照されたい。

C. 研究結果

① JALSスコアの脳心血管疾患発症を予測する各種危険因子の調整発症率比とスコアが示されている。約68,000人（平均年齢61.5歳、男性40%）を平均6.9年追跡して得た結果から算出したものである。有意な関連を示して選択された危険因子は、年齢、性別、血圧値、降圧薬服薬の有無、HDLコレステロール値、糖尿病の有無、喫煙の有無、心房細動の有無であった。

また、2003年に発表されたBPLTTCによるメタアナリシスによれば、Ca拮抗薬による収縮期血圧の平均8 mmHgの降圧で、プラセボ群に比べて、脳卒中が38%、冠動脈疾患が22%、主要循環器イベントが18%の相対リスク低下を示した。2004年に報告された別のメタアナリシスでは、プラセボ群に比べて収縮期血圧で 10 mmHg大きな降圧は、脳卒中発症リスクを30%低下させ、降圧の大きさが大きいほど相対リスク低下は大きかった。一方、日本高血圧学会は、国内外の14の臨床試験のメタアナリシスの結果、到達血圧平均が131.4/76.5mmHg の厳格治療群は、140.3/80.7mmHg の通常治療群と比較して複合心血管イベントのリスクが14%大きく低下したことを示した。

② ABIの低下は循環器疾患発症や全死亡のリスクを高めていた。メタ分析結果にもとづくと、相対危険度（ハザード比）はABI正常群（1.10-1.19）と比較した場合、ABI0.91-0.99群で約1.4倍、ABI≤0.90群で約1.6倍であった。baPWVの増加は循環器疾患発症のリスクを高めた。メタ分析結果にもとづくと、baPWVの1標準偏差（約4m/s）上昇あたりの相対危険度（ハザード比）は約1.2倍であった。CAVIについては、国内からの該当する報告は認めなかった。

③ 基幹項目を調整後、ABI値とCAC有病・進展との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。基幹項目を調整後も、baPWVとCAC有病・進展との間に統計学的に有意な正の関連を認めた。また、baPWV正常・異常間の絶対リスク（年齢調整有病率）の差は、一般的なcut-off値である14m/sを基準とした場合、CAC有病において17.7%、CAC進展において13.3％であった。

④ baPWV高値は基幹健診項目を調整したモデルでも有意にハザードが高く、18m/sec未満を比較レベルとすると高値群の多変量調整ハザード比は2.13であった。また絶対リスクも18m/sec未満の群が年齢調整発症率1000人年あたり男性2.6、女性1.0に対してそれぞれ4.9、3.4でありそれぞれ男女ともに2.3-2.4の差が見られた。

⑤ 非肥満者では危険因子が１つ以上ありbaPWV高値群で将来の循環器疾患発症のハザード比が有意に高く、危険因子個数が1個で4.2、二個で4.4であった。また非肥満かつ危険因子が1個以上でbaPWVが高値群の年齢調整発症率は男性が7.2、女性が4.6で肥満者の男性3.8、女性1.4や非肥満で危険因子個数が0個またはbaPWVが18m/sec未満の男性3.2、女性1.4と比較しても高い発症率を示した。

⑥ 貧血指標として用いたヘモグロビン値が低下するに従い全死亡リスクは高くなった。ヘモグロビン値と循環器病死亡との関連はU字の傾向を認め、一方、がん死亡とは一定の関連を認めなかった。追跡3年未満の死亡を除いた場合、ヘモグロビン値、特にヘモグロビン低値、と各死亡との関連が減弱したことから、貧血が循環器病やがんにおけるpreclinicalな状態を反映し因果の逆転が生じている可能性が示唆された。

⑦ 40-64歳男性では、旧分類「正常高値」該当者16.9%が、新分類「高値血圧」該当者26.0%に増加した（9.1ポイント増加）。40-69歳女性では旧分類「正常高値」該当者13.5%が、新分類「高値血圧」該当者20.9%に増加した（7.4ポイント増加）。

また、脳卒中または心筋梗塞の発症について、120/80未満（旧「至適血圧」、新「正常血圧」）と比べた多変量調整相対リスクを算出したところ、旧「正常高値」では1.68（95%信頼区間 1.345-2.10）、新「高値血圧」では1.60（95%信頼区間 1.28-2.00）で、ほぼ同様であった。

D. 考察

以上、本研究班での３年間の研究の結果

から、以下の提言を作成した。
●高血圧と将来の循環器疾患リスクとの間には強い関連があり、かつ、高血圧者に対する降圧治療が将来の循環器疾患リスクを低下させることについても強いエビデンスがある。家庭血圧についても同様である。健診および家庭において血圧測定を行い、高血圧者のスクリーニングを行うことが強く推奨する。
●メタボリックシンドローム診断基準の血圧値130/85以上を、新しい血圧分類による130/80以上に変更することにより該当者は7-9ポイント増加する。130/80以上における循環器疾患リスクの上昇は同程度であり、基準値の変更を推奨する。
●貧血検査（ヘモグロビン値）と循環器疾患死亡リスクとの関連はU字型であり、ヘモグロビン低値によるリスク上昇は因果の逆転の影響が考えられる。循環器疾患リスク予測および総死亡リスク予測のための貧血検査は推奨しない。
●上腕足首間脈波伝播速度(baPWV)は動脈硬化を非侵襲的に測定できる検査であり、ほかの循環器疾患危険因子と独立して将来の循環器疾患発症を予測する検査として活用することを提言する。非肥満者でも喫煙者あるいは高血圧者において追加検査することでハイリスク者を抽出することを提言する。

Ｅ．結論

健診項目における血圧、脈波伝播速度（PWV）、貧血指標の測定の意義を中心に、文献レビュー、実際のコホート研究を用いた試算などの検討を行った。3年間の研究から、今後の健診・保健指導に対する提言を行った。

Ｆ．健康危機情報

該当なし

Ｇ．研究発表
１．論文発表
なし

２．学会発表
なし

Ｈ．知的所有権の取得状況
なし